



Title	高活性超原子価ヨウ素化合物を用いた反応開発研究
Author(s)	松岡, 慶太郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14842号
Issue Date	2022-03-24
DOI	<a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k14842">https://doi.org/10.14943/doctoral.k14842</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/85640">https://hdl.handle.net/2115/85640</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Keitaro_Matsuoka.pdf



博士論文

高活性超原子価ヨウ素化合物を用いた反応開発研究

北海道大学大学院生命科学院  
生命科学専攻 生命医薬科学コース  
薬品製造化学研究室

松岡 慶太郎

2022年3月

## 謝辞

本研究の遂行に際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 松永茂樹教授に甚謝致します。

筆者の研究を直接御指導くださいました、北海道大学大学院薬学研究院 吉野達彦准教授に深謝致します。

本研究に対し、有益な御助言、御討論をして頂きました北海道大学大学院薬学研究院 小島正寛助教に厚謝致します。

本論文の審査をして頂き、有益なる御教示、御助言を頂きました北海道大学大学院薬学研究院 市川聡教授、小川美香子教授、浦口大輔教授に厚く感謝致します。

本研究に着手するにあたり、実験科学における基礎について御指導、御鞭撻を賜りました、駒見成実修士に心から感謝致します。

本研究に着手するにあたり、放射化学における基礎及び実験技術について御指導、御鞭撻を賜りました、北海道大学大学院薬学研究院 小川美香子教授、高倉栄男講師、中島孝平助教、尾幡穂乃香修士、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所先進核医学基盤研究部 永津弘太郎博士、スタッフの皆様に深く感謝致します。

本研究に着手するにあたり、計算化学において有益なるご教授、御助言を賜りました、北海道大学化学反応創成開発拠点(ICReDD) 前田理教授、鈴木机倫特任准教授、美多剛特任准教授に深く感謝致します。

実験に際し、日々御協力、御討論頂きました中野絢子学士、岡部友希乃氏、渡辺啓仁学士、勝田里菜氏に厚く感謝致します。

日々活発な御討論、御助言を頂きました薬品製造化学研究室の皆様に厚く感謝致します。

各種スペクトルデータを測定して頂きました北海道大学創成研究機構グローバルファシリティーセンター機器分析受託部門のオペレーターの皆様に感謝致します。

最後に、あらゆる面で私を支えてくれた家族、友人に心から感謝致します。

2022 年春

## 略語表

本論文において下記の略語を使用した。

Ac	acetyl
Ad	1-adamantyl
APCI	Atmospheric pressure chemical ionization
Ar	aryl
aq.	aqueous solution
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
Bz	benzoyl
calcd	calculated
CM	ChemMatrix <sup>®</sup>
COD	cyclooctadiene
conc.	concentration
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Cy	cyclohexyl
CuAAC	Cu-catalyzed azide alkyne cycloaddition
DCM	dichloromethane
dec.	decomposition
DFT	density functional theory
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMDO	dimethyldioxirane
DMSO	dimethyl sulfoxide
DNA	deoxyribonucleic acid
DOPA	3,4-dihydroxyphenylalanine
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
dtbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridyl
DTC	1,4,7,13-tetraoxa-10,16-dithiacyclooctadecane
EDG	electron donating group
EI	electron impact ionization
Et	ethyl
EtCN	propionitrile

ESI	Electrospray ionization
equiv.	equivalent
FG	functional group
fum.	fuming
GC	gas chromatography
h	hour(s)
Het	hetero
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol
HITB	[Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrum
IBX	2-iodoxybenzoic acid
ITT	iodine tris(trifluoroacetate)
IR	infrared
L	ligand
LC	liquid chromatography
LET	linear energy transfer
M	molar concentration
mAb	monoclonal antibody
Me	methyl
MeCN	acetonitrile
Mp	melting point
Ms	methanesulfonyl
MS	mass spectrometry
	molecular sieves
MW	molecular weight
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	nucleophile
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
[O]	oxidant
PEG	polyethylene glycol
PEGA	polyethylene glycol polyacrylamide copolymer
PET	positron emission tomography
PG	protecting group
Ph	phenyl
phen	1,10-phenanthroline
PIDA	phenyliodine diacetate
PIFA	phenyliodine bis(trifluoroacetate)
pin	pinacolate

PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
Pr	propyl
<i>i</i> Pr	isopropyl
PS	polystyrene
PSMA	prostate specific membrane antigen
quant	quantitative
RCY	radio chemical yield
recov.	recovery
<i>R<sub>f</sub></i>	retention factor
RI	radio isotope
rt	room temperature
SM	starting material
SPECT	single photon emission computed tomography
SPIAd	(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>r</i> ,7 <i>r</i> )-spiro[adamantane-2,2'-[1,3]dioxane]-4',6'-dione
TAT	targeted alpha therapy
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
temp.	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
TG	Tentagel <sup>®</sup>
THF	tetrahydrofuran
TIC	Total Ion Chromatogram
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TM	target material
	transion-metal
TMS	trimethylsilyl
TRIS	tris(hydroxymethyl)aminomethane
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
TS	transition state
TSPP	4,4',4'',4'''-(porphyrin-5,10,15,20-tetrayl)tetrabenzenesulfonate
UV	ultraviolet
wt	weight
w/	with
w/o	without
y	year

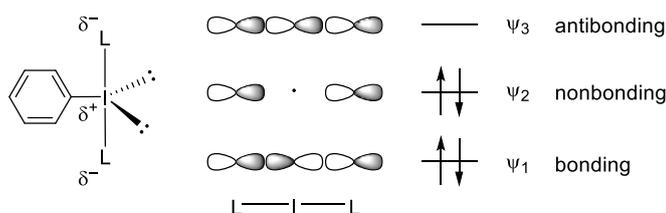
## 目次

序論	1
本論	5
第1章 Iodine triacetate を用いたモノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードン合成法の開発	5
第1節 背景	5
第2節 I(OAc) <sub>3</sub> を用いたモノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードン合成反応の条件検討	12
第3節 モノ(ヘテロ)アリール- $\lambda^3$ -ヨードン合成反応の基質適用範囲	14
第4節 ITT との対照実験	15
第5節 モノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードンを用いたワンポット変換反応の検討	16
小括	18
第2章 アリールヨードニウムイリドを用いたアスタチン-211 標識反応の開発	19
第1節 背景	19
第2節 反応生成物の帰属および反応条件最適化検討	28
第3節 <sup>211</sup> At 標識反応の基質適用範囲	31
第4節 副反応や副生成物に関する考察	32
小括	37
第3章 セラノスティクスを志向した固相担持ヨードニウムイリドの合成と標識反応の開発	38
第1節 背景	38
第2節 固相樹脂担持アリールヨードニウムイリドの合成	40
第3節 固相担持ヨードニウムイリドを用いた <sup>211</sup> At 標識反応	45
第4節 デンドリマー型固相担持ヨードニウムイリドの合成と <sup>211</sup> At 標識反応	47
第5節 固相担持ヨードニウムイリドの安定性評価	50
小括	52
第4章 Iodine tris(trifluoroacetate)を用いた不活性テトラアルキルシランの酸化反応の開発	53
第1節 背景	53
第2節 テトラメチルシランと ITT の反応の NMR 解析	60
第3節 DFT 計算による反応機構解析	62
第4節 不活性テトラアルキルシランをアルコールへ変換する条件検討	64
第5節 不活性テトラアルキルシランの酸化反応の基質一般性の探索	68
第6節 不活性テトラアルキルシランの高い安定性を生かした多段階合成への応用	74
第7節 他の有機ケイ素化合物と ITT の反応	77
小括	78
結語	79
実験の部	80
参考文献	143

## 序論

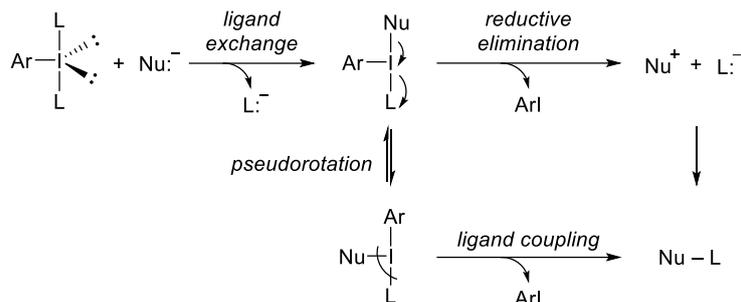
超原子価ヨウ素化合物はその特異な反応性と低い毒性の観点から注目を集め、現代有機合成化学において広く研究がなされている<sup>1)</sup>。世界有数のヨウ素生産量を誇る我が国日本においても、多くの研究者によって古くより盛んに研究されてきた。

超原子価ヨウ素化合物の特異な反応性は、三中心四電子結合(3c-4e)を形成していること由来する(**Figure 1**)。ヨウ素の 5p 軌道と両端に結合した配位子 L の軌道が直線的に相互作用して、3つの原子上に広がる結合性軌道( $\psi_1$ )と反結合性軌道( $\psi_3$ )、両端に局在する非結合性軌道( $\psi_2$ )が形成される。ここに4電子が収容されるため、結合性軌道と非結合性軌道が2電子ずつ満たされ、ヨウ素原子と配位子 L との間に結合次数 0.5 の結合が生じる。そのため通常の単結合と比較して、三中心四電子結合は長くて弱い結合であり、開裂しやすいことが知られている。また、非結合性軌道に電子が収容されることから、負電荷が両端の配位子上に局在化する。したがって、ヨウ素原子中心は部分的な正電荷を帯びており、強い求電子性を有する。

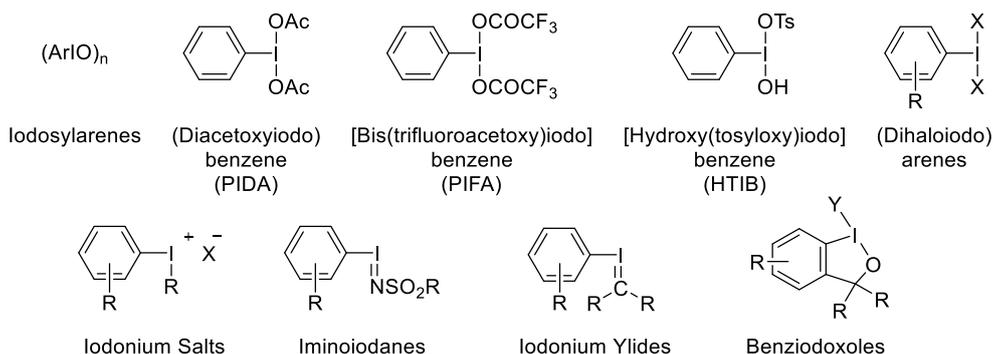


**Figure 1.** Three-center four-electron bond of hypervalent iodine compound.

様々な超原子価ヨウ素化合物のなかでも、3 価の原子価を有する $\lambda^3$ -ヨードンに関する研究が盛んに行われてきた。 $\lambda^3$ -ヨードンは、アリール基と2つの孤立電子対がエクアトリアル位に位置し、三中心四電子結合を形成する2つの配位子がアピカル位に位置した、三方両錘型の構造をとる。この構造は遷移金属錯体によく見られるが、反応性についても遷移金属錯体と類似した点が挙げられる(**Scheme 1**)。求核剤との反応を例にして示すと、まず超原子価ヨウ素化合物との間で配位子交換が起こり、還元的脱離が進行することで、求核剤は求電子剤へと極性転換される。別の反応形式として、配位子交換後の中間体が擬回転したのち、リガンドカップリングが進行し生成物が得られる。いずれの反応においても、ヨウ化アレーンが優れた脱離基として機能しており、超原子価ヨウ素の高い求電子性も相まって、様々な求核剤との反応が可能である。

Scheme 1. Reaction mechanism of  $\lambda^3$ -iodanes with nucleophile

現在の有機合成化学では、モノアリール- $\lambda^3$ -ヨードン( $\text{ArIL}_2$ )やジアリール- $\lambda^3$ -ヨードン( $\text{Ar}_2\text{IL}$ )のように、アリール基を1つ以上有している超原子価ヨウ素化合物が汎用されている。この要因として、先述したヨウ化アレーンの高い脱離能に加え、化合物自身が比較的安定で扱いが容易である点が挙げられる。現在までに、多様な超原子価ヨウ素化合物が開発され、酸化反応やラジカル反応、カルベン・ナイトレン挿入反応、アリール化反応などその利用例は枚挙にいとまがない(**Figure 1**)。

Figure 2. Main classes of organic  $\lambda^3$ -iodane reagents.

一方で、超原子価ヨウ素中心にヘテロ原子を有する配位子が3つ結合した無機超原子価ヨウ素化合物( $\text{IL}_3$ )は、報告例は少ないながらも、いくつかのグループによって合成が行われている(**Figure 3**)<sup>2)</sup>。

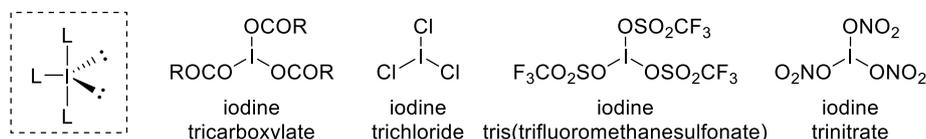
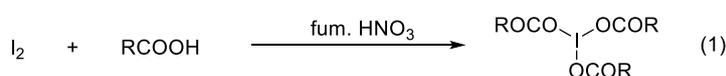


Figure 3. Examples of inorganic hypervalent iodine reagents.

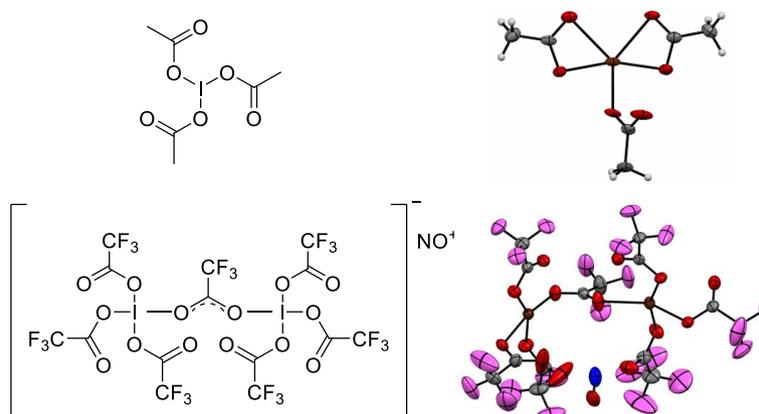
これらの化合物のうち比較的研究が進んでいるものとして、iodine triacetate  $\text{I}(\text{OAc})_3$  や iodine tris(trifluoroacetate) (ITT)などに代表される iodine tricarboxylateが挙げられる<sup>3)</sup>。1928年に Fichter, Stern らは、ヨウ素分子と種々のカルボン酸を用い、発煙硝酸によって酸化することで iodine tricarboxylate の合成を報告している(式 1)<sup>2a)</sup>。しかしながら、彼らの報告では滴定によって iodine tricarboxylate の合成を確認しており、機器分析を用いた構造決定などは行われていなかった。これに対し、1989年に Birchall らは、<sup>127</sup>I メスバウアースペクトル測定を行い、iodine

tricarboxylate のヨウ素中心の電子状態を明らかにした<sup>3b)</sup>。また、 $I(OAc)_3$  の X 線結晶構造解析を行い、その立体構造を明らかにした。2018 年に Wirth らは ITT の構造に関する種々の解析を行った。初めに、ITT の X 線結晶構造解析を行ったところ、ニトロソニウムイオンを対カチオンとし、トリフルオロアセテートイオンで架橋された二量体構造  $[I(OCOCF_3)_3]_2(OCOCF_3)NO$  をとることが明らかになった(**Figure 4**)<sup>4)</sup>。ITT の IR 測定を行い、 $2305\text{ cm}^{-1}$  に赤外吸収が確認できたことから、ニトロソニウムカチオンが対カチオンとして存在していることを示唆している。また、元素分析を行っており、分析結果が理論値からややずれているものの、窒素原子の存在を明らかにしている(理論値: C=15.64%, N=1.30%, 分析値: C=12.36%, N=0.83%)。さらに、室温および $-60\text{ }^\circ\text{C}$  で ITT の  $^{19}\text{F}$  NMR 測定を行ったところ、単一のシングレットピークが観測されたことを報告した。溶液中でのトリフルオロアセトキシ基の相互変換が非常に早いために、NMR で区別がつかないためであると Wirth らは結論付けている。

**Fichter, Stern (1928): Synthesis of iodine tricarboxylate**

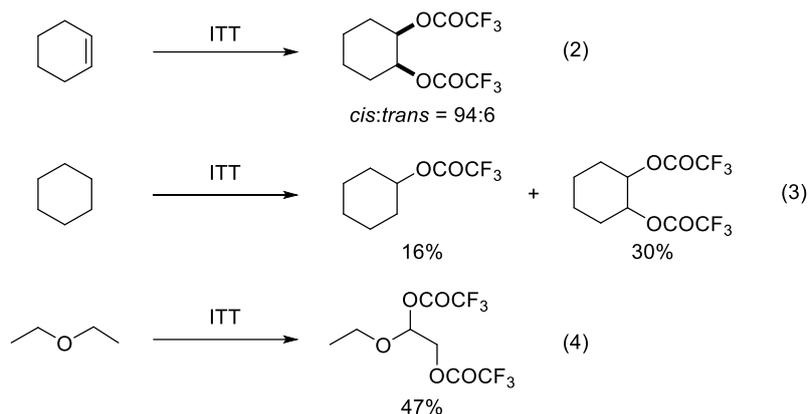


**Birchall (1989)/Wirth (2018): Solid-state X-ray structure analysis**

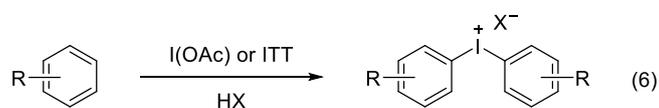
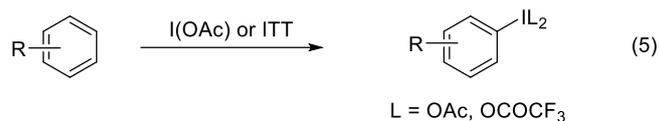


**Figure 4. Structures of  $I(OAc)_3$  and ITT**

Iodine tricarboxylate を有機合成反応へ利用した例として、単純アルケンの酸化反応が挙げられる。1973 年に Buddrus は、シクロヘキセンなどの単純アルケンに対し ITT を作用させることで、アルケンのビストリフルオロアセトキシ化が進行することを報告した(式 2)<sup>5a)</sup>。また 1976 年に Plettenberg らは、ITT の強い求電子性を利用して単純アルカンやエーテルの C-H 結合の酸化が可能であることを明らかにしている(式 3, 4)<sup>5b)</sup>。



また、芳香環に対して iodine tricarboxylate を作用させると、芳香族求電子置換反応を起こすことが知られている<sup>4,6,7)</sup>。その一例として1974年にMaletinaらは、ベンゼンとITTが反応することで、ビストリフルオロアセトキシオーダレンが得られることを報告している(式5)<sup>6a)</sup>。さらにBerlingerらは、強酸性条件下、一置換アレンとI(OAc)<sub>3</sub>やITTを反応させることで、生じたモノアリアルヨーダゲンがさらに芳香族求電子置換反応を起こすことで、ジアリアルヨーダニウム塩が得られることを報告した(式6)<sup>7a)</sup>。



こうした背景のもと、超原子価ヨウ素化合物の高い求電子性と特異な反応性を生かして、有機合成化学および放射化学に関する反応開発研究に取り組んだ。その経緯並びに成果について、

第一章 Iodine triacetate を用いたモノヘテロアリアル- $\lambda^3$ -ヨーダゲン合成法の開発

第二章 アリアルヨーダニウムイリドを用いたアスタチン-211 標識反応の開発

第三章 セラノスティクスを志向した固相担持ヨーダニウムイリドの合成と標識反応の開発

第四章 Iodine tris(trifluoroacetate)を用いた不活性テトラアルキルシランの酸化反応の開発

という順序で以下に詳述する。

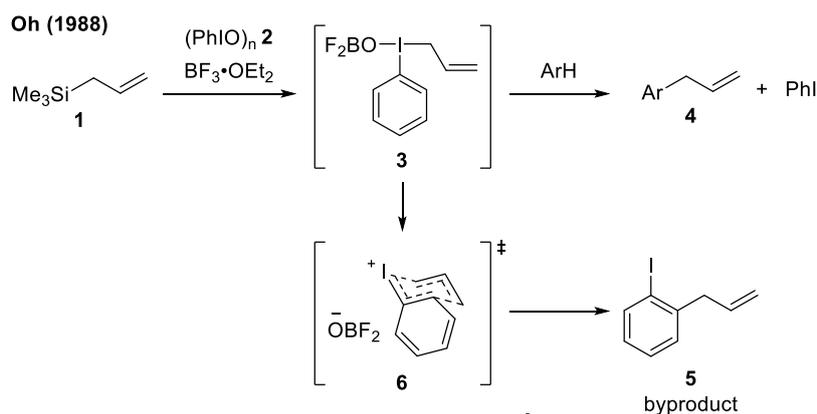
## 本論

第1章 Iodine triacetate を用いたモノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードン合成法の開発

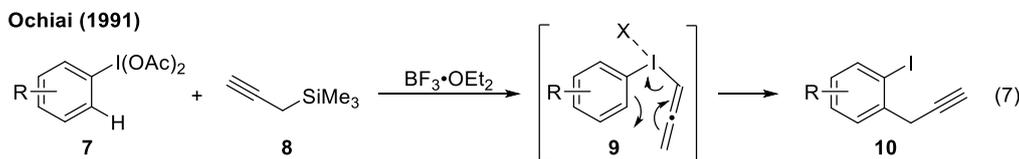
## 第1節 背景

(Diacetoxyiodo)benzene (PIDA)や[bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (PIFA)をはじめとするモノアリール- $\lambda^3$ -ヨードンは、酸化反応など様々な有機合成反応への適用が可能であり、最も広く利用される超原子価ヨウ素化合物群の一つである。本化合物群は、ヨウ化アレーン部位の高い脱離能に由来する酸化剤としての利用が多くを占めるが、モノアリール- $\lambda^3$ -ヨードンをアリール化剤として用いる反応も近年では盛んに報告されている<sup>8-10</sup>)。また、モノアリール- $\lambda^3$ -ヨードンから簡便に調製可能なアリールヨドニウムイリドは、生体内の生物活性物質の挙動を画像で観察する陽電子放射断層撮影(positron emission tomography, PET)に用いる、<sup>18</sup>F 標識分子プローブの合成に有用であることが明らかになっている<sup>11-13</sup>)。

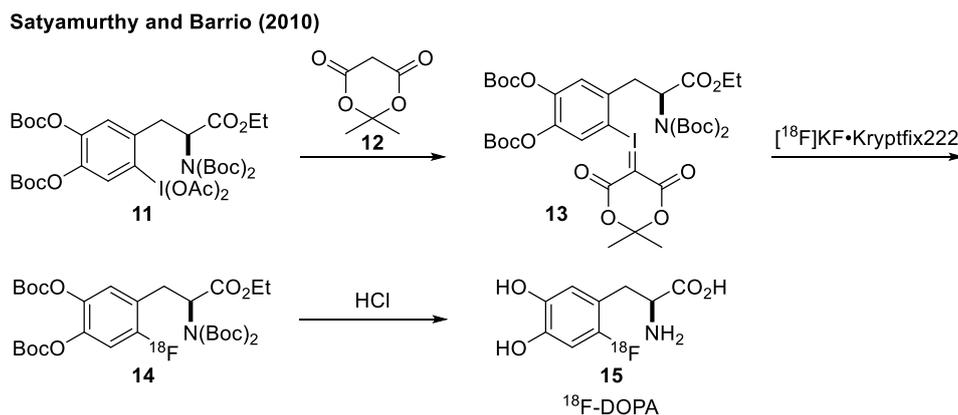
モノアリール- $\lambda^3$ -ヨードンを用いるアリール化反応は、シグマトロピー転位を介した2-ヨードアリール基の導入が進行するのが一般的である<sup>8-10</sup>)。1988年に Oh らは、アリルシラン **1**、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  及びヨードシルベンゼン **2** を反応させて系中で発生させたアリルカチオン等価体 **3** に対し、アレーンを作用させると芳香族求電子置換反応が進行し、アリルアレーン **4** が得られることを報告している。このとき副生成物として、オルトアリルヨドベンゼン **5** が得られることを合わせて報告している(Scheme 2)<sup>9a</sup>)。副生成物 **5** は中間体であるアリルフェニルヨドニウム塩 **3** から、安定な椅子型 6 員環遷移状態 **6** を経由して分子内転位することで生成したと考えられ、この結果はモノアリール- $\lambda^3$ -ヨードンのアリール化剤としての利用価値を実験的観測により示した初の例である。



また、1991年に落合らは、ジアセトキシヨードアレン7とプロパルギルシラン8を反応させることで得られる中間体アレニル- $\lambda^3$ -ヨードン9から、還元的ヨウ素(III)クライゼン転位を経てオルトプロパルギルヨードアレン10が得られることを報告した(式7)<sup>9b)</sup>。これは、超原子価ヨウ素が関与する[3,3]シグマトロピー転位を提唱した初の例である。本報告以降、求核剤を変更した同様の形式の反応がShafirらなどにより報告されている<sup>8,10)</sup>。

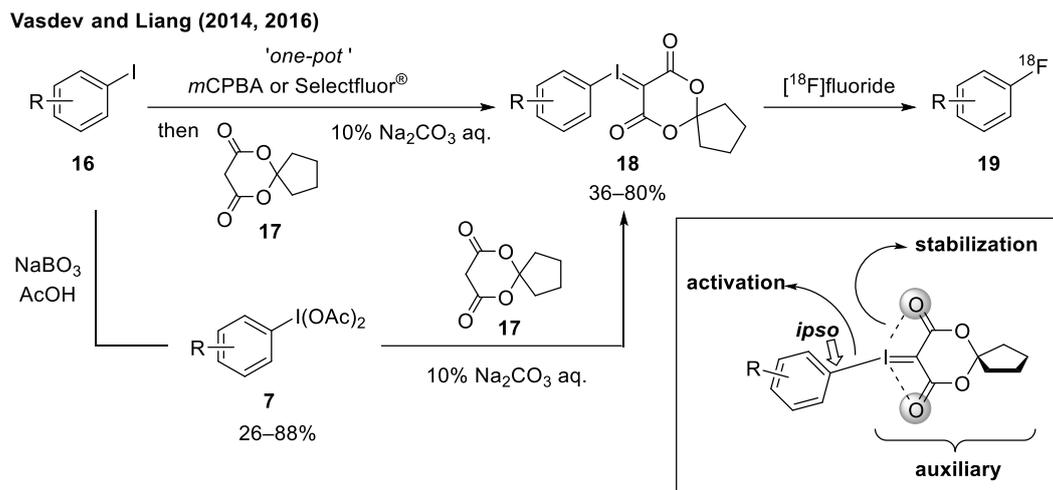


さらに、モノアリール- $\lambda^3$ -ヨードンとメルドラム酸塩基性水溶液を反応させることで容易に合成可能なアリールヨードニウムイリドは、フッ素-18(<sup>18</sup>F)標識PETプローブの有用な合成前駆体である<sup>11-13)</sup>。2010年にSatyamurthy, Barrioらは、ジアセトキシヨードアレン11に対してメルドラム酸12を作用させることで調製したヨードニウムイリド13が、<sup>18</sup>F-DOPA15の合成に有用であることを報告した(Scheme 3)<sup>11a)</sup>。これは求核的<sup>18</sup>Fフッ素化剤を用いて電子豊富な芳香環を化学選択的に標識化した特筆すべき報告である。

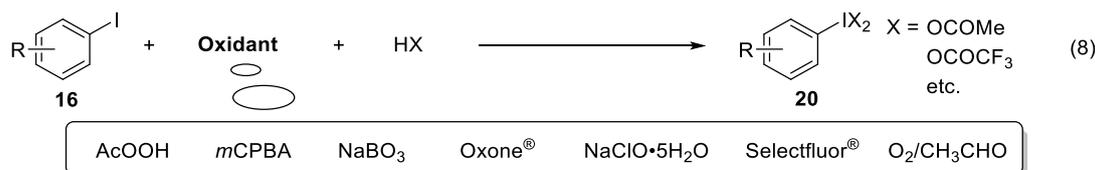


Scheme 3. Synthesis of <sup>18</sup>F-DOPA via nucleophilic <sup>18</sup>F-fluorination of arylidonium ylide 13.

また2014年、Vasdev, Liangらは、ヨウ化アレン16の酸化とメルドラム酸誘導体17による処理によってワンポットで合成したスピロ骨格を有するヨードニウムイリド18を用いた、<sup>18</sup>F標識PETプローブの合成を報告した(Scheme 4)<sup>12a)</sup>。また2016年には、スピロ骨格部位をシクロペンチル基からアダマンチル基に変更することで<sup>18</sup>Fフッ素化の効率が向上することも報告している<sup>12c)</sup>。反応の化学選択性・放射化学収率(radio chemical yield, RCY)の観点から、PETプローブ合成における汎用的な手法の一例を確立したと言える<sup>14)</sup>。

Scheme 4. Spirocyclic iodonium(III) ylides as precursors for  $^{18}\text{F}$ -labelled PET probe synthesis

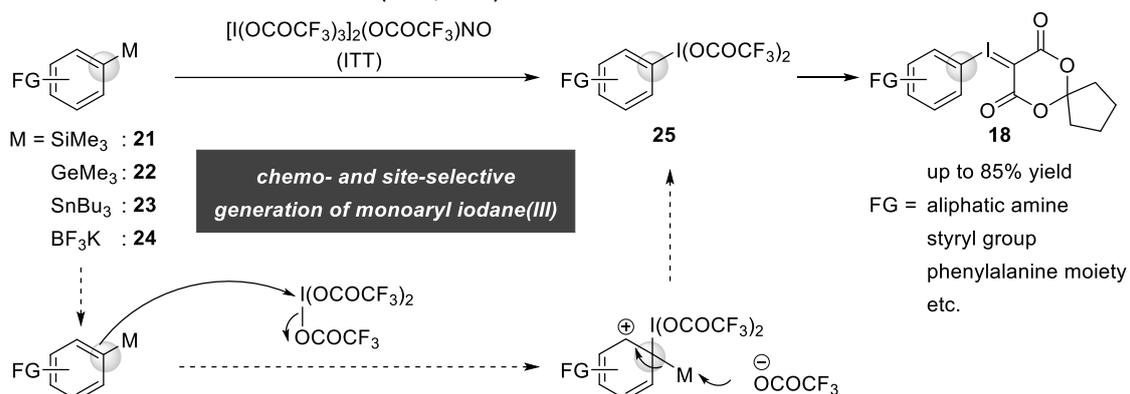
このようなアリール化反応では、モノアリール- $\lambda^3$ -ヨウダンのなかでも PIDA や PIFA をはじめとするジカルボキシヨードアレン **20** が多く用いられるが、その一般的な合成法は芳香環へのヨウ素(I)の導入および I(III)への酸化反応を経るものである(式8)<sup>15-22</sup>。多くの場合、酢酸やトリフルオロ酢酸存在下で過酢酸<sup>15)</sup>や *mCPBA*<sup>16)</sup>、過ホウ酸ナトリウム<sup>17)</sup>、Oxone<sup>®18)</sup>など強力な酸化剤を用いて、中程度から良好な収率で目的のジカルボキシヨードアレン **20** を得る。近年では酸化剤として、次亜塩素酸ナトリウム<sup>19)</sup>や Selectfluor<sup>®20)</sup>を用いる手法や、空気酸化によって合成する手法<sup>21)</sup>のように温和な条件でジカルボキシヨードアレン **20** を合成する手法が開発されている。以上のように古くから多くの研究者によって、ジカルボキシヨードアレンの合成法が開発されてきたが、酸化反応を経る手法では酸化に弱い官能基を有する基質には適用できないという課題を残しており、芳香環に導入可能な官能基には制限があるのが現状である。



酸化反応を経ず、芳香環に直接超原子価ヨウ素 I(III)を導入する手法として、序論で示した iodine tricarboxylate を用いる芳香族求電子置換反応が報告されている<sup>4,6,7)</sup>。しかしこれらの報告は構造が単純な芳香環に限定されており、官能基許容性は明らかにされていない。また、超原子価ヨウ素 I(III)の導入位置が芳香環の電子密度に依存しており、電子密度の小さな位置への導入は困難な課題であった。

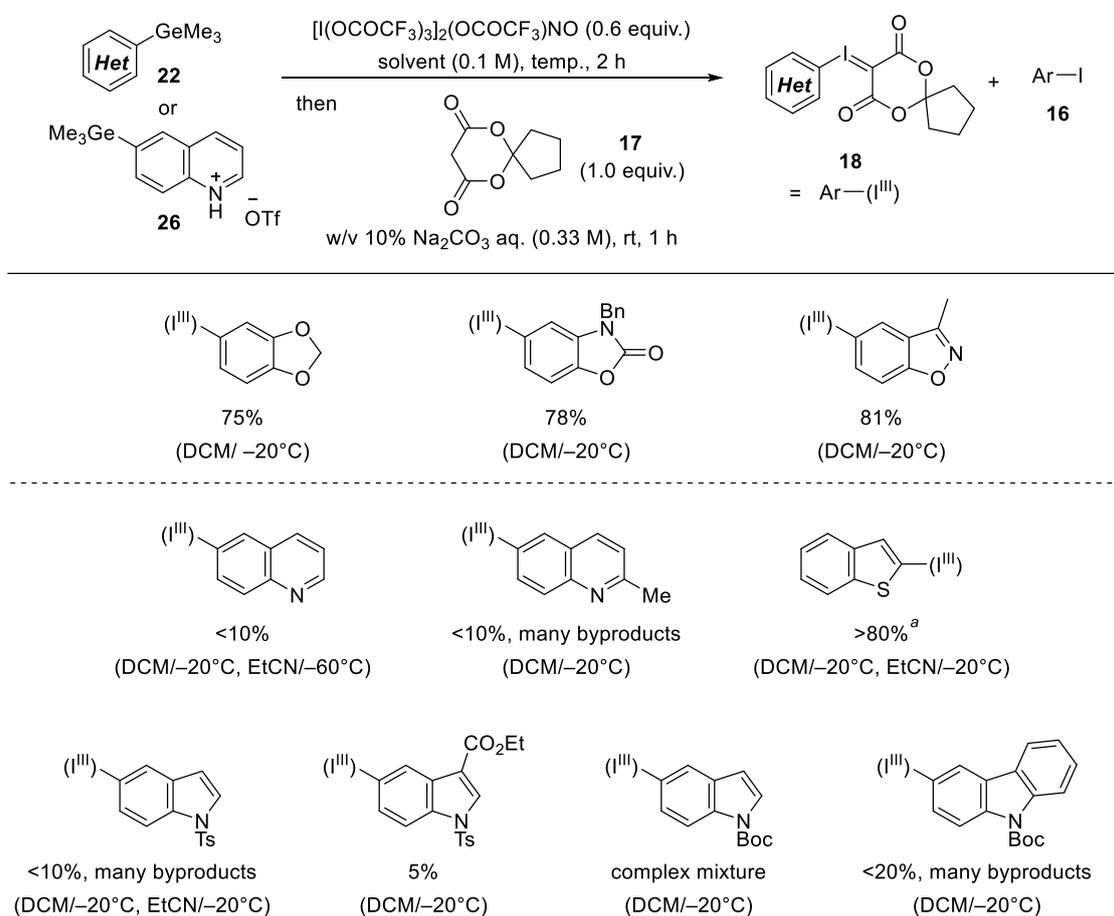
以上の課題に対して、2018年に当研究室の駒見修士はアリールシラン・ゲルマン・スタナン **21-23** と ITT を用いた *ipso* 位置換反応によるビストリフルオロアセトキシヨードアレーン **25** の合成法を報告している(Scheme 5)<sup>23)</sup>。得られた化合物 **25** は、比較的安定なヨードニウムイリド **18** へワンポットで変換することで単離を行っている。本反応は、シリル基などのβ効果に由来する *ipso* 位選択性<sup>24)</sup>によって位置選択的に超原子価ヨウ素 I(III)の導入が可能である。また、ITT の高い求電子性のために低温でも反応が進行することから様々な官能基を有する幅広い芳香環に対しても適用可能である。さらに、当研究室の中野学士は、アリールトリフルオロボレート塩 **24** を原料に用いても *ipso* 位置換反応が進行することを見出し、適用可能な基質の拡張に成功している<sup>25)</sup>。

Ms Komami and Ms Nakano's works (2018, 2021)



Scheme 5. Synthesis of monoaryl- $\lambda^3$ -iodanes via *ipso*-substitution reactions using ITT

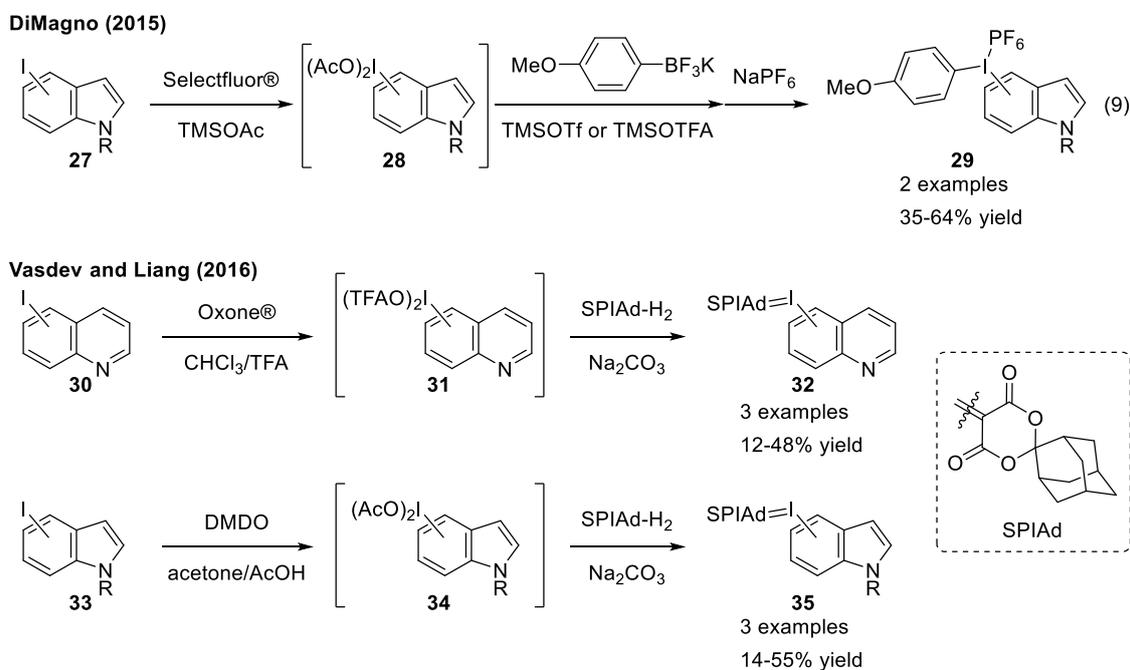
一方で、アリールゲルマン **22** と ITT を用いた *ipso* 位置換反応は、複素環式化合物への適用は限りがあった<sup>26)</sup>。ジオキソール、オキサゾロン、イソオキサゾール骨格を有するアリールゲルマンに対しては、良好な収率でヨードニウムイリドを与えた。しかし、キノリン誘導体を基質とした場合は、反応温度や溶媒を種々検討したが目的物はほとんど得られなかった。キノリンの窒素原子が ITT に配位することで反応を阻害したと考え、対応するトリフルオロメタンスルホン酸塩 **26** を基質に用いて反応を行ったが、原料とヨウ素体 **16** が観測されるのみだった。ベンゾチオフェン誘導体を用いた際、TLC 上で目的物らしきスポットが主生成物として確認できたが、単離を試みた結果ヨウ素体<sup>a</sup>が得られ、実際にヨードニウムイリドが生成したかどうかは定かではない。インドール誘導体やカルバゾール誘導体では、反応溶媒のほか窒素原子の保護基を検討したが、多くの場合複雑な混合物を与えるのみであった。このように、インドールやキノリンなど酸化に弱い複素芳香環への適用は困難であることから、汎用的なモノアリール- $\lambda^3$ -ヨードン合成法の確立とは言えず、その官能基許容性に改善の余地を残していた。



<sup>a</sup> Determined by TLC analysis since isolation was difficult. It may be unstable product.

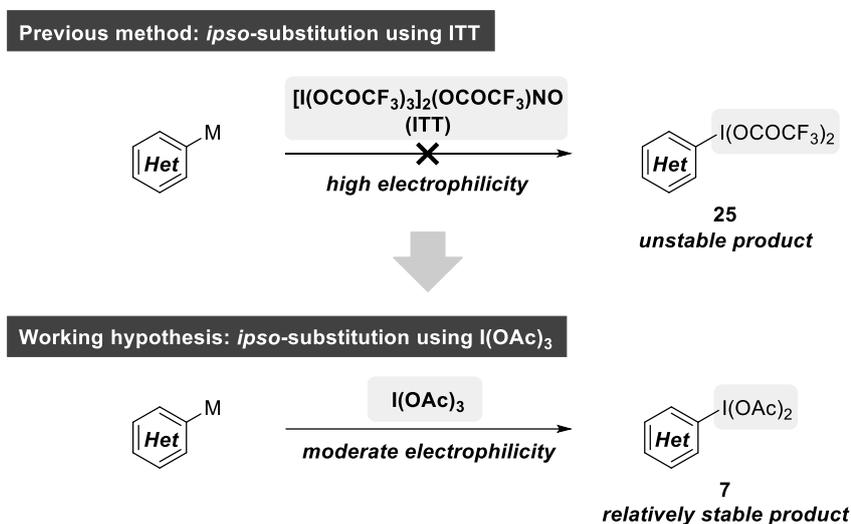
**Scheme 6. Substrate scope and limitations of the *ipso*-substitution reactions of heteroarylgermanes using ITT**

ヨウ化アレーンの酸化反応によるモノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードンの合成においても、複素芳香環の低い酸化耐性のためか、多くの場合低収率から中程度の収率にとどまる。2015年 DiMagno らは、ヨードインドール誘導体 **27** に対し TMSOAc 存在下、酸化剤として Selectfluor<sup>®</sup> を作用させることで、ジアセトキシヨードアレーン **28** を合成し、その後の変換によってインドール骨格を有するジアリールヨードニウム塩 **29** として単離している(式9)<sup>20b)</sup>。また、2016年 Vasdev, Liang らは、基質ごとに酸化剤を変更することでキノリンやインドール骨格を有するジカルボキシヨードアレーン **31**, **34** を合成し、メルドラム酸誘導体で処理することでヘテロアリールヨードニウムイリド **32**, **35** を得ている(Scheme 7)<sup>12c)</sup>。しかし、いずれの反応においても詳細な検討がなされたにもかかわらずその収率は中程度にとどまっている。モノアリール- $\lambda^3$ -ヨードンのアリール化剤としての適用をより広範なものへ展開するためには、酸化に弱い複素芳香環を有するモノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードンの効率的な合成法の開発が重要な課題である。



Scheme 7. Synthesis of heteroaryl iodolium ylides via oxidation of aryl iodide

以上述べてきた背景を踏まえ、今回筆者はアリールメタル種と ITT を用いた *ipso* 位置換反応<sup>23)</sup>に再度着目し、用いる超原子価ヨウ素種を ITT から  $I(OAc)_3$  に変更することで、酸化に弱い複素芳香環に適用可能であると考えた。ITT を用いる手法がモノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードンの合成に適用できなかった原因として以下の二つを考えた。一つ目は ITT が非常に高い求電子性を有しているため、酸化に弱い複素芳香環と望まない位置で副反応が起きた点である。二つ目は生成物であるビストリフルオロアセトキシヨードアレーン **25** が不安定であるために分解してしまった点である。以上の問題は、自身が温和な求電子性を有しており、生成物がより安定なジアセトキシヨードアレーン **7** となる  $I(OAc)_3$  を用いれば解決可能であると考えた。すなわち、アリールメタル種と  $I(OAc)_3$  を用いた *ipso* 位置換反応によって、酸化反応を経ない化学・位置選択的なモノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードンの効率的な合成が可能になると考えた(Scheme 8)。



Scheme 8. Present issues and working hypothesis: synthesis of monoheteroaryl- $\lambda^3$ -iodanes

第2節 I(OAc)<sub>3</sub>を用いたモノヘテロアリール-λ<sup>3</sup>-ヨードン合成反応の条件検討

モノヘテロアリール-λ<sup>3</sup>-ヨードン合成の条件検討に先立ち、I(OAc)<sub>3</sub>を用いる *ipso* 位置換反応の条件検討に着手した。なお、ITTと比較してI(OAc)<sub>3</sub>の求電子性が低いことから、アリールメタル種として *ipso* 位置換反応の反応性が高いと予想されるアリールスタナン **23** を用いている<sup>24c)</sup>。また、先行研究であるアリールゲルマン **22** とITTを用いた *ipso* 位置換反応<sup>23)</sup>と同様に、単離や解析を容易にすべく生成したジアセトキシヨードアレーン **7** は、ワンポットでPETプローブ前駆体として有用な安定なヨードニウムイリド **18** へ導くこととした。

先行研究の条件を参考に、モデル基質として4-クロロフェニルスタナン **23a** を用いジクロロメタン中-20 °Cで反応を行ったところ、多くの原料が残存し目的物 **18a** はほとんど得られなかった(**Table 1**, entry 1)。反応温度を-20 °Cから0 °C、室温まで昇温したところ、室温で反応を行った際に中程度の収率で目的物が得られた(entries 2,3)。次に反応温度を-20 °Cに固定し反応時間を2時間から12時間まで延長したが、大きな収率の向上は見られなかった(entries 4,5)。

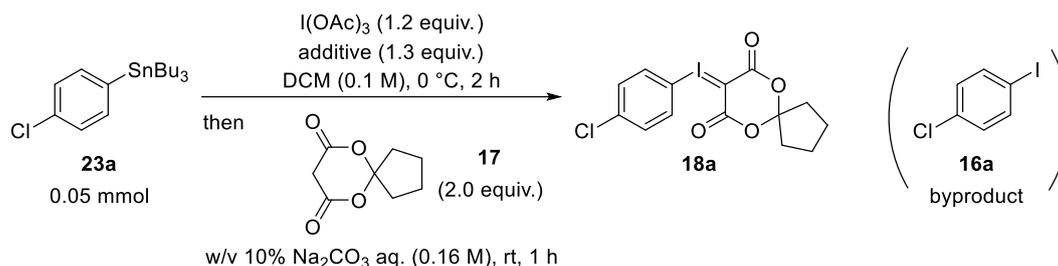
**Table 1. Initial screening of *ipso*-substitution using I(OAc)<sub>3</sub>**

entry	temp (°C)	time (h)	TM <b>18a</b> (%) <sup>a</sup>	SM recov. (%) <sup>a</sup>	<b>16a</b> (%) <sup>a</sup>
1	-20	2	8	74	6
2	0	2	19	48	1
3	rt	2	48	13	5
4	-20	6	13	64	4
5	-20	12	23	59	3

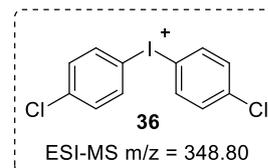
<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

反応が中程度の収率にとどまっている原因が I(OAc)<sub>3</sub> の低い求電子性によるものであると考え、I(OAc)<sub>3</sub> の求電子性の向上を目的として酸の添加効果を検討した(**Table 2**)<sup>27)</sup>。反応温度を0 °Cとして Tf<sub>2</sub>O, TMSOTf, BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> のような強い酸を添加した場合、原料が完全に消失するものの目的物は得られなかった(entries 1-4)。このとき、主生成物としてジアリールヨードニウム塩 **36** が得られたことが、ESI-MS を用いた解析により明らかとなった。中間体であるジアセトキシヨードアレーンが強い酸により活性化され、更なる *ipso* 位置換反応が進行したためだと考察している<sup>7,28,29)</sup>。一方で温和な酸を添加した場合、反応を効果的に促進し中程度から良好な収率で目的のヨードニウムイリド **18a** が得られた(entries 5-7)。モノヘテロアリール-λ<sup>3</sup>-ヨードンは不安定であることが示唆されたため、反応はより低温条件下で温和な酸を添加剤として用いることが望ましい。そこで、最も温和な酸である含フッ素アルコール HFIP を最適な添加剤とした(entry 5)<sup>30)</sup>。

Table 2. Screening of acid additives



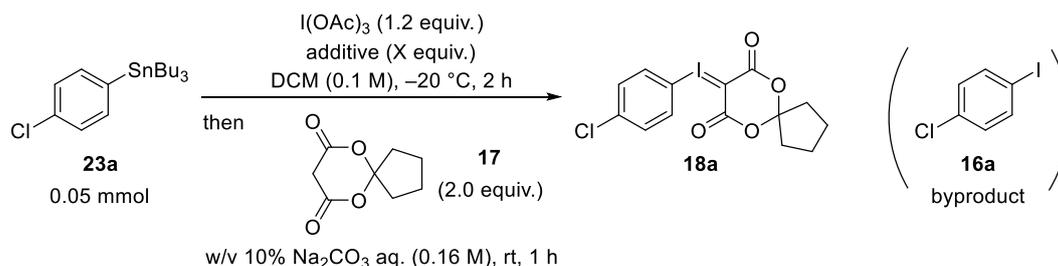
entry	additive	TM <b>18a</b> (%) <sup>a</sup>	SM recov. (%) <sup>a</sup>	<b>16a</b> (%) <sup>a</sup>
0	none	19	48	1
1	Tf <sub>2</sub> O	0	1	2
2	TMSOTf	0	2	26
3	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	0	0	39
4	B(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	0	0	15
5	HFIP	73	16	8
6	TFA	39	42	9
7	TFAA	78	0	8



<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

より低温で反応を行うことで反応性が低下すると予想されたため、反応性の向上を目的として添加剤の当量を検討した(Table 3)。反応温度を−20 °Cとし HFIP を 1.3 当量用いて反応を行ったところ、収率は中程度にとどまった(entry 1)。反応性は HFIP の当量を増加するにつれて向上し、10 当量用いた際に原料は消失して目的のヨードニウムイリド **18a** がほぼ定量的に得られた(entries 2,3)。含フッ素アルコールとして HFIP と同様に汎用される TFE についても検討を行ったが、HFIP を上回る十分な反応性は見られなかった(entries 4–6)。以上の結果から、反応温度を−20 °C として HFIP を 10 当量用いる条件(entry 3)を最適条件とした。

Table 3. Screening of amounts of additive

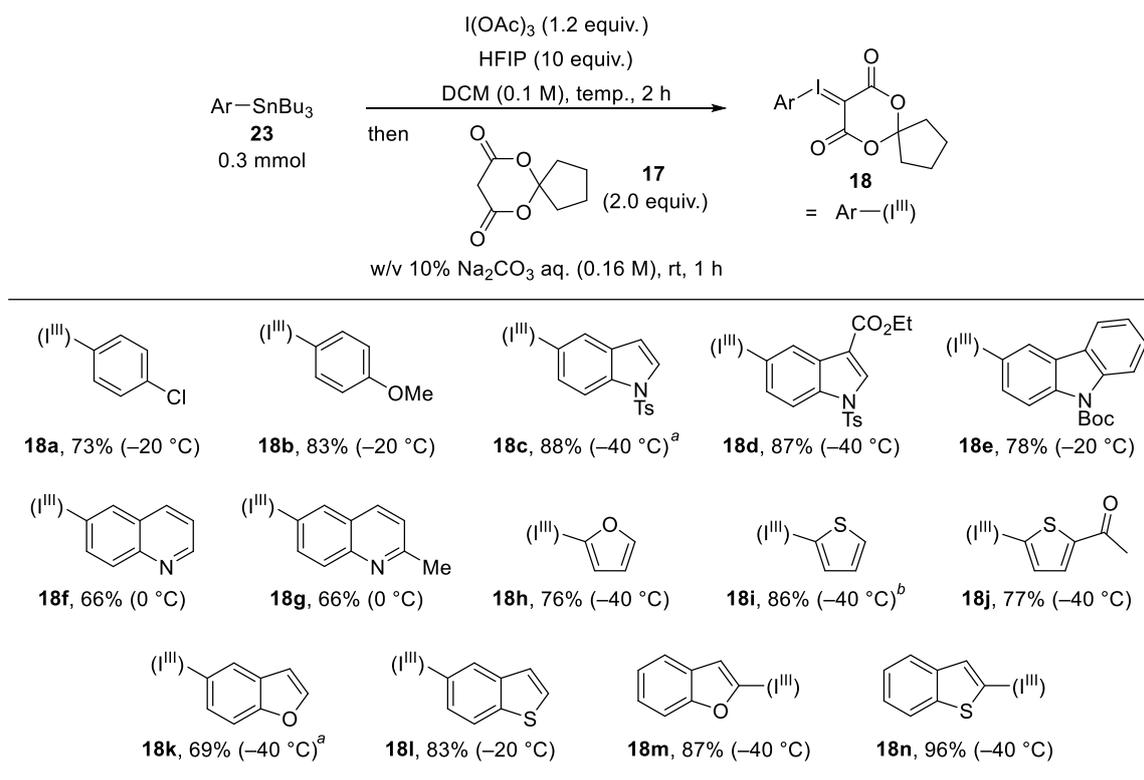


entry	additive	X equiv.	TM <b>18a</b> (%) <sup>a</sup>	SM recov. (%) <sup>a</sup>	<b>16a</b> (%) <sup>a</sup>
1	HFIP	1.3	62	17	2
2	HFIP	3.0	77	7	2
3	HFIP	10	97	0	3
4	TFE	1.3	9	68	0
5	TFE	3.0	22	80	2
6	TFE	10	53	33	2

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

第3節 モノ(ヘテロ)アリール- $\lambda^3$ -ヨードン合成反応の基質適用範囲

最適化した反応条件下、基質適用範囲の探索を行った(Scheme 9)。なお、*ipso* 位置換反応の反応性や中間体のジアセトキシヨードアレーンの安定性に応じて、基質ごとに反応温度の最適化を行った。またスピロ骨格を有するヘテロアリールヨードニウムイリド **18** は結晶性が非常に高かったため、多くの基質においてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行わずに、直接粗生成物に対して再結晶操作を行うことで容易に単離が可能だった。モデル基質として用いた芳香環のパラ位に塩素原子を有する **23a** のほか、メトキシ基を有する **23b** を用いて反応を行った場合でも、良好な収率でヨードニウムイリド **18a**, **18b** が得られた。インドール **23c**, **23d** やカルバゾール **23e** などの電子豊富な含窒素複素環や、キノリン **23f**, **23g** のような電子不足な含窒素複素環を有するアリールスタナンに対して、基質の電子的性質に依らず選択的に *ipso* 位置換反応が進行し、66-88%の収率で目的のヨードニウムイリド **18c**-**18g** を得た。また、フラン環 **23h** やチオフェン環 **23i**, **23j**、ベンゾフラン環 **23k**, **23m** やベンゾチオフェン環 **23l**, **23n** を有するアリールスタナンについても問題なく反応が進行しており、幅広い複素環化合物へ適用することが可能であった。

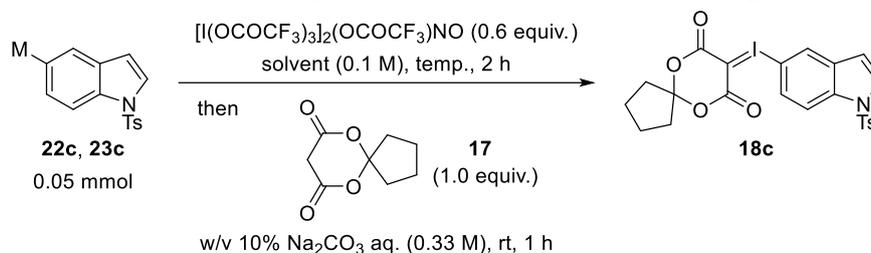


<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography on silica gel. <sup>b</sup>  $\text{I(OAc)}_3$  (0.3 mmol) was used.

Scheme 9. Substrate scope of the *ipso*-substitution reactions of (hetero)arylstannanes using  $\text{I(OAc)}_3$

## 第4節 ITT との対照実験

従来の ITT を用いる *ipso* 位置換反応において、ITT の高すぎる求電子性のためにモノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードンの合成が困難であるという仮説を検証すべく対照実験を行った (Table 4)。先行例の反応条件に従い、インドール誘導体 **22c**, **23c** に対し ITT を作用させたところ、反応温度や溶媒を種々検討したが複雑な混合物を与えるのみであった (entries 1-5)。粗生成物の  $^1\text{H NMR}$  で、インドール環の 2 位や 3 位が酸化されたと思しき化合物が観測されたが詳細な解析には至っていない。アリールスタナン **23c** に対し、プロピオニトリル中  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  で ITT を作用させたところ中程度の収率でヨードニウムイリド **18c** が得られた (entry 6)。しかしながら、未同定の副生成物が多数確認されたことから、酸化に弱い複素芳香環に対しては ITT の高い求電子性に由来する副反応が進行してしまい、反応性を制御することは困難であることが明らかになった。したがって温和な求電子性を有する  $\text{I}(\text{OAc})_3$  を用いることが、モノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードンの効率的な合成に重要であることが示された。

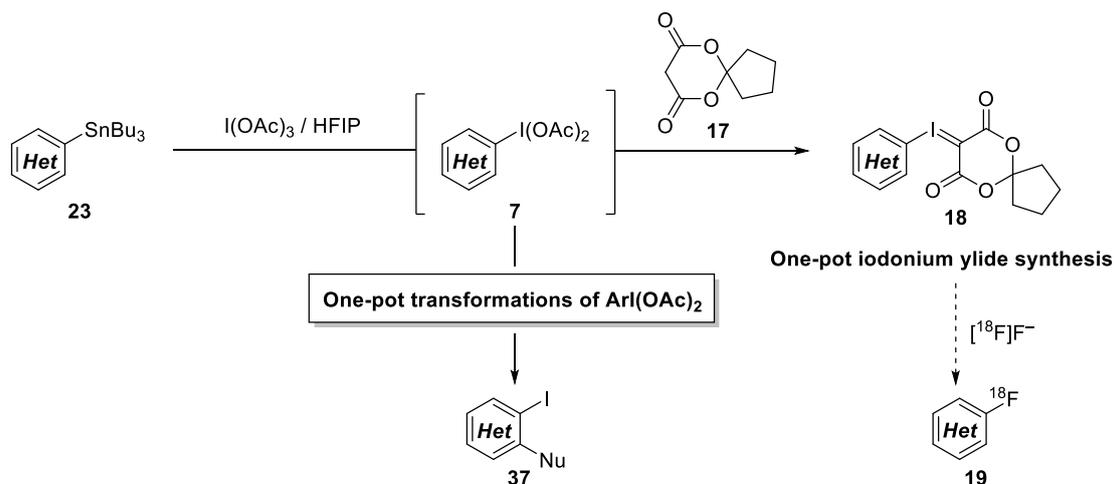
Table 4. Control experiments: *ipso*-substitution of indole derivatives using ITT

entry	substrate (M)	solvent	temp ( $^\circ\text{C}$ )	result
1	<b>22c</b> ( $\text{GeMe}_3$ )	DCM	$-20$	complex mixture
2	<b>22c</b> ( $\text{GeMe}_3$ )	EtCN	$-20$	complex mixture
3	<b>22c</b> ( $\text{GeMe}_3$ )	DCM	$-40$	complex mixture
4	<b>22c</b> ( $\text{GeMe}_3$ )	EtCN	$-40$	complex mixture
5	<b>23c</b> ( $\text{SnBu}_3$ )	DCM	$-40$	complex mixture
6	<b>23c</b> ( $\text{SnBu}_3$ )	EtCN	$-40$	44% <sup>a</sup> + byproducts

<sup>a</sup> Determined by  $^1\text{H NMR}$  analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

第5節 モノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードンを用いたワンポット変換反応の検討

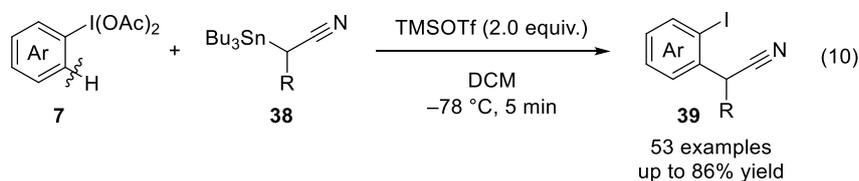
第3節では、系中で発生させたジアセトキシヨードアレーン7をワンポットでヨードニウムイリド18へ変換することで、複素芳香環を有する $^{18}\text{F}$  PETプローブ前駆体が合成可能となった。第5節では、本手法のさらなる有用性を示すべく、中間体であるジアセトキシヨードアレーン7からのワンポット変換反応の検討を行うこととした(Scheme 10)。第1節でも示したように、ジカルボキシヨードアレーンをアリール化剤として用いるアリール化反応の多くは、試薬の炭素-ヨウ素結合が保持された2-ヨードアリール基がシグマトロピー転位を介して導入される特徴をもつ<sup>8-10</sup>。そのため、生成物の芳香環に結合したヨウ素は、クロスカップリングをはじめとするその後の変換の足掛かりになるといった利点を有している。



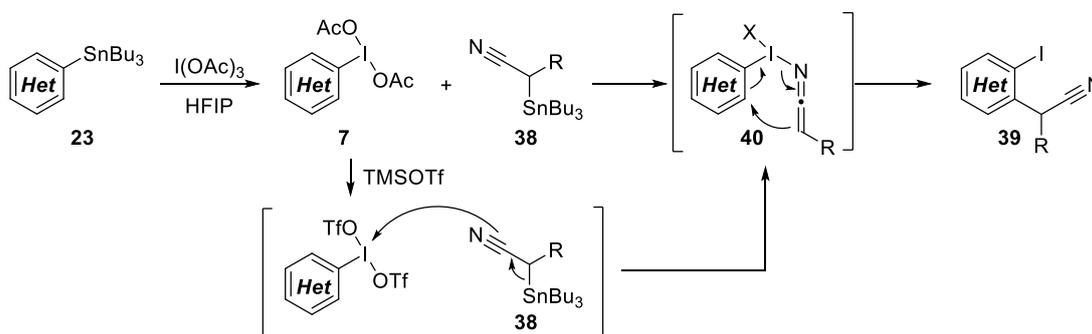
Scheme 10. Application of (diacetoxyiodo)arene generated by ipso-substitution of arylstannanes using I(OAc)<sub>3</sub>

ジアセトキシヨードアレーン7のワンポット変換に適用する反応として、2018年にHuang、Wang、Pengらによって報告されたシアノアルキル化反応<sup>31</sup>)に着目した(式10)。彼らは、TMSOTfを用いてジアセトキシヨードアレーン7を活性化したのちに、求核剤として $\alpha$ -スタニルニトリル38を作用させることでオルト位C-Hシアノアルキル化を達成している。

Huang, Wang, Peng (2018)



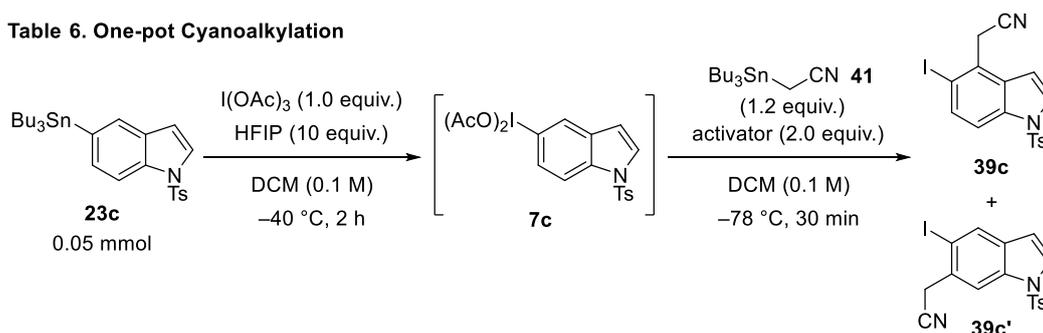
この報告を参考に、アリールスタナン **23** と  $I(OAc)_3$  を用いた *ipso* 位置換反応により生じるジアセトキシインドアレーン **7** に対して、TMSOTf 存在下  $\alpha$ -スタニルニトリル **38** を作用させることで、シアノアルキル化体 **39** が得られると考えた (Scheme 11)。



Scheme 11. Working hypothesis for one-pot cyanoalkylation

アリールスタナン **23c** に対して  $I(OAc)_3$  を作用させたのち、Huang、Wang、Peng らの条件に従って  $-78^\circ\text{C}$  にて TMSOTf および  $\alpha$ -スタニルニトリル **41** を加えると、予想に反して目的物は得られず複雑な混合物を与えるのみであった (Table 6, entry 1)。粗生成物の  $^1\text{H}$  NMR と ESI-MS を解析したところ、インドール環の 2 位や 3 位がアセトキシ化された化合物 **42** や **43** の生成が確認できた。TMSOTf によって活性化されたインドール誘導体の求電子性が非常に高く不安定であったために、酸化反応が進行したと推察している<sup>32)</sup>。文献報告の条件ではシアノアルキル化が進行しなかったため、活性化剤の検討を行った。TMSOTf よりも温和な求電子性を持つ活性化剤を検討したところ、TFAA を用いた際、中程度の収率でシアノアルキル化体 **39c** が得られた (entry 3)。このとき、インドール環の 4 位と 6 位でシアノアルキル化された位置異性体 **39c**, **39c'** が得られたが、これらはシリカゲルクロマトグラフィーによる分離が可能であった。

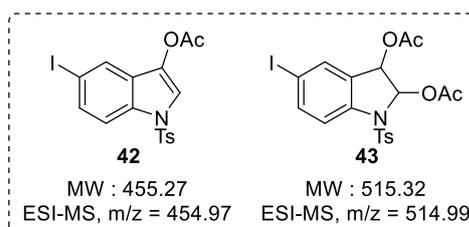
Table 6. One-pot Cyanoalkylation



entry	activator	yield (%)
1	TMSOTf	complex mixture <sup>a</sup>
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	complex mixture <sup>a</sup>
3	TFAA	62 ( <b>39c</b> :45, <b>39c'</b> :17) <sup>b</sup>

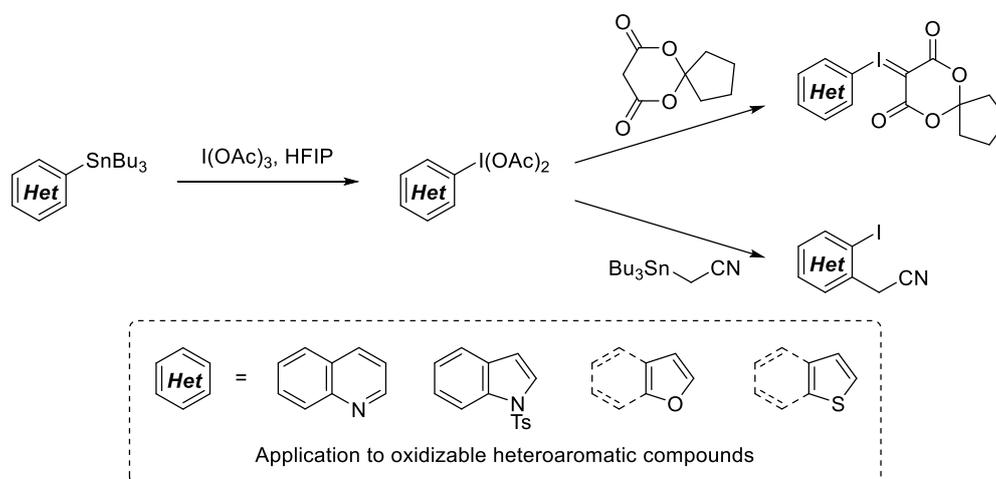
<sup>a</sup> Determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

<sup>b</sup> Isolated yield on a 0.10 mmol scale.



## 小括

ここまですを小括する。今回筆者は、ヘテロアリールスタナンと  $I(OAc)_3$  を用いた *ipso* 位置換反応による、モノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードンの効率的な発生法を開発した。 $I(OAc)_3$  と HFIP を用いる温和な反応条件により、従来の酸化反応では困難だった酸化耐性の低い複素芳香環への適用拡張に成功した。系中で生じたモノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードンは、塩基性条件下メルドラム酸誘導体と反応させることで、ワンポットでヘテロアリールヨードニウムイリドへ変換可能だった。また、ワンポットでのシアノアルキル化反応を行うことで、シアノアルキル基が導入されたヨウ化アレーンを合成可能だった。



第 1 章で述べたように、アリールヨードニウムイリドは  $^{18}F$  標識反応の有望な標識前駆体である。ヘテロアリールヨードニウムイリドを効率的に合成する本手法によって、今後複素芳香環を  $^{18}F$  標識した PET プローブの開発研究が進展することを願う。

## 第2章 アリールヨードニウムイリドを用いたアスタチン-211 標識反応の開発

### 第1節 背景

がんは日本人の死亡原因のトップであるが、医療技術の発展により、甲状腺がんなど多くのがんで5年相対生存率は50%を超えるようになってきた。がんの三大療法である外科療法、放射線療法、薬物療法に加え、近年では免疫療法も進歩してきており、「がん＝死」の時代ではなくなりつつある。しかしながら、年間死者数の約3割ががんによって死亡していること<sup>33)</sup>や、膵臓がんや肝臓がん、胆のう・胆管がんなどの難治性がんについて、未だ5年相対生存率が低いことが問題といえる。難治性がんを含めたがん患者の長期生存を実現するためには、がんの種類だけでなく遺伝子変異などのがんの特徴に合わせた、個別化医療が望まれている。

近年、次世代の高精度医療としてセラノスティクス(theranostics)が注目を集めている<sup>34)</sup>。セラノスティクスは、診断(diagnosics)と治療(therapy)を組み合わせた造語であり、同一のがん細胞を標的する診断薬と治療薬を用いることで、診断と治療を並行して行う概念である。患者個々の病巣を正確に発見・観察し、その状況に合わせて適切な治療を進めることで、患者の副作用を最小限にとどめつつ、高い治療効果を付与する個別化医療が実現できる。

核医学分野ではセラノスティクスの概念に基づいた医療が古くより行われてきた<sup>35)</sup>。核医学検査は、微量の放射線を放出する核種が標識された放射性医薬品を体内に投与し、生じる $\gamma$ 線や特性X線を体外から検出することで、薬剤の動態や分布を撮像する検査である。薬剤を投与後、ある臓器に集積するまでの時間や集積量を観察することで、血流や代謝などの機能情報を定量化することが可能である。生体内の特定の分子を画像化することができるため分子イメージング法とも呼ばれ、このために使用する薬剤が分子イメージング剤である。治療については、標的アイソトープ治療が注目されている。分子イメージング剤で用いられる画像化のための放射性同位元素(RI)の代わりに、治療のためのRIを利用することで、標的分子特異的な治療が達成される。がん細胞を標的する薬剤を治療用RIで標識し、体内に投与することで、がん細胞特異的に $\alpha$ 線や $\beta$ 線を照射し治療を行う<sup>36)</sup>。投与した放射性薬剤ががん細胞特異的に集積することから、体内に散在する転移がんや、外科的手術において視覚的に検出が困難な微小がんに対しても治療効果が期待できる。分子イメージングと標的アイソトープ治療を融合した医療概念はラジオセラノスティクスと呼ばれ、以下に示す診療フローで行われる(Figure 5)。まず、特定のタンパクや抗原を特異的に標的する分子骨格を診断用RIで標識し、それを体内に投与することで画像診断結果を得る。診断薬ががん細胞に特異的に集積した場合、同一の分子骨格を治療用RIで標識した薬剤を体内に投与し、がん細胞特異的に $\alpha$

<sup>i</sup> がんと診断された人のうち5年後に生存している人の割合が、日本人全体で5年後に生存している人の割合に比べてどのくらい低いかで表す。がんと診断された際に、どのくらい治療で生命を救えるかどうかを表す指標。

線やβ線を照射することで障害する。一方診断薬が集積しない場合は、RI 治療薬の投与を取りやめ、別法での治療を速やかに検討する。このようにラジオセラノスティクスは、事前に診断を行うことで治療効果の有無を判断できることから、安全かつ効果的に治療を進めることができ、個別化医療の提供が可能である。これからの核医学では、難治性がんを含めた多くのがんの治療を可能にするラジオセラノスティクスの確立が重要な課題である。

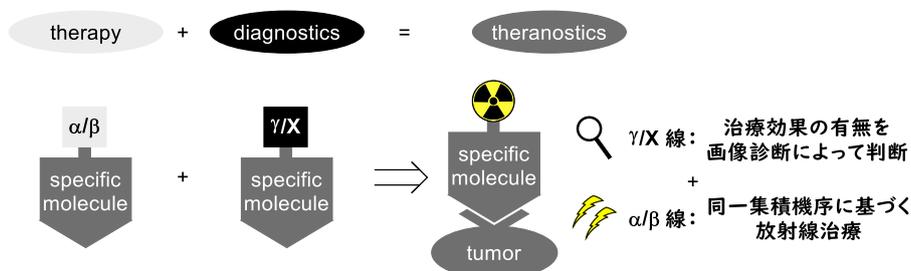


Figure 5. Theranostics in nuclear medicine

核医学検査では、単一光子放射断層撮影(single photon emission computed tomography, SPECT)や陽電子放射断層撮影(positron emission tomography, PET)が利用される。なかでも、 $^{18}\text{F}$ フルオロデオキシグルコース(FDG)を始めとする、 $^{18}\text{F}$ を用いた PET イメージングが注目されている(Figure 6)<sup>14)</sup>。 $^{18}\text{F}$ が崩壊する際に放出される陽電子は、物質中で停止するときに電子と対消滅することで、エネルギー511 keV の 2 本の特性 X 線を 180 度方向に放出する。これを同時に検出することで、生体内での薬物動態を画像情報として得ることが可能である。検出感度が高く、定量性も高いことから、がんの診断技術として普及しており、これまでに様々な  $^{18}\text{F}$  標識薬剤が開発されている。

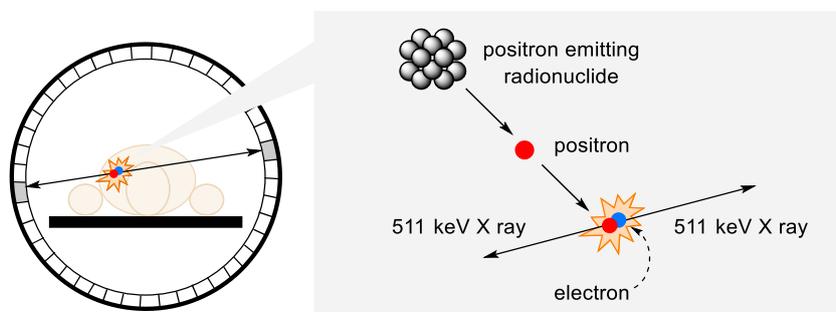


Figure 6. Positron emission tomography

標的アイソトープ治療は、古くよりβ線を利用した治療が行われてきた<sup>37)</sup>。β線は組織内飛程が数 mm と比較的長いことから、標識薬剤が集積した周辺に存在するがん細胞に対しても、クロスファイヤー効果によってβ線を照射することが可能である。しかし、周囲の正常細胞も同時に被ばくすることが懸念される。現在、日本で行われているβ線治療として、 $^{131}\text{I}$ ヨウ化ナトリウムを用いた甲状腺疾患に対する治療や、イットリウムイブリツモマブチウキセタン( $^{90}\text{Y}$ )(ゼヴァリン®)を用いた、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫やマントル細胞リンパ腫に対する治療が挙げられる。またごく最近、ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍に対する治療薬として、ルテチウムオキシドトレオチド( $^{177}\text{Lu}$ )(ルタテラ®)が承認されるなど、β

線治療の有効性が認められている。

ラジオセラノスティクスを実現している治療例として、ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍の治療がある(Figure 7)。本治療では、ソマトスタチン模倣ペプチドに結合したキレート部位にインジウム-111( $^{111}\text{In}$ )が標識されたインジウムペンテトレオチド( $^{111}\text{In}$ )と、ルテチウム-177( $^{177}\text{Lu}$ )が標識されたルテチウムオキソドトレオチド( $^{177}\text{Lu}$ )が用いられる。 $^{111}\text{In}$  は $\gamma$ 線を放出する核種であり、SPECTによる画像診断が可能である。 $^{177}\text{Lu}$  は先に述べたように、 $\beta$ 線を放出することでがん細胞を強力に障害する。いずれの放射性医薬品も、オクトレオスキャン®およびルタテラ®として国内で承認されており、これらを組み合わせることで効率的にがんを治療することが可能である。

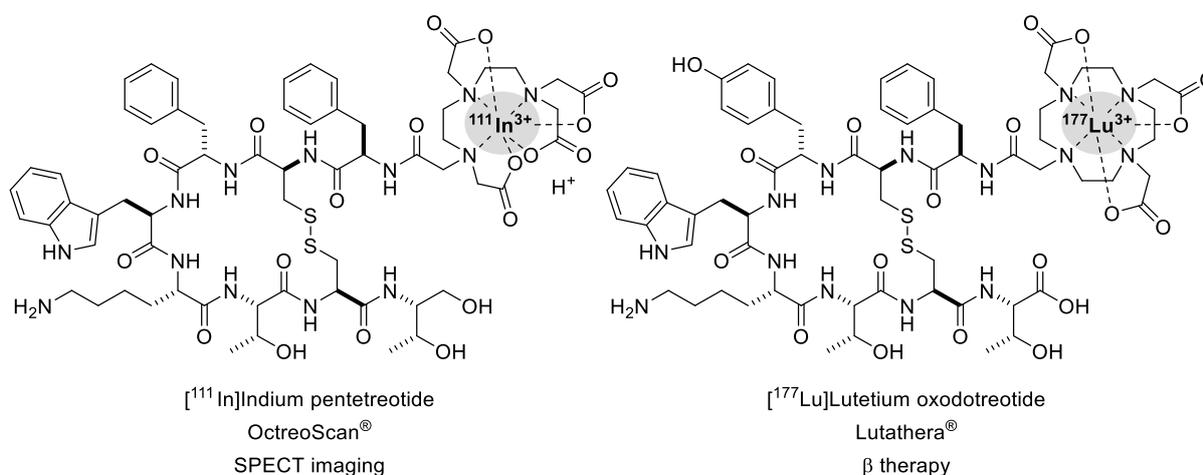


Figure 7. Theranostics for neuroendocrine tumor

$\beta$ 線治療によるセラノスティクスはこれまでに行われてきたが、 $\beta$ 線の線エネルギー付与 (linear energy transfer, LET)<sup>ii</sup>が中程度であるためにその治療効果が限定的であることがしばしば問題とされる。このような背景から、近年では難治性がんに対しても強力な治療効果が期待できる、 $\alpha$ 線治療によるセラノスティクスが注目されている(Figure 8)<sup>38)</sup>。 $\alpha$ 線のLETは、 $\beta$ 線と比較して約400倍も高いことから、DNA二重鎖切断を高頻度に引き起こす。また、 $\alpha$ 線の飛程は100  $\mu\text{m}$ 以下と非常に短いため、標識薬剤をがん細胞選択的に集積させることができれば、高選択的にがん細胞を強力に障害することが可能である。現在、 $^{223}\text{Ra}$ 塩化ラジウム(ゾーフィゴ®)が骨転移のある去勢抵抗性前立腺がんの治療薬として、臨床現場で使用されている。骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験である ALSYMPCA Clinical Trialsにおいて、プラセボ群と比較して生存期間の延長が認められており<sup>39)</sup>、 $\alpha$ 線の利用によって従来の $\beta$ 線治療ではなしえない高いがん治療効果を実現している。

<sup>ii</sup> 電離放射線が物質中を通過する際、飛程の単位長さ当りに平均して失うエネルギー。

	α線	β線
LET	50–100 keV/μm	0.2 keV/μm
飛程	50–100 μm	200–10000 μm

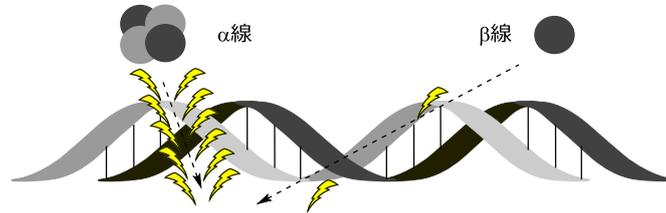


Figure 8. Variety of radiation for targeted radionuclide therapy

α線放出核種を用いた標的アイソトープ治療は、標的α線治療(targeted alpha therapy, TAT)と呼ばれ、 $[^{223}\text{Ra}]$ 塩化ラジウムの登場以降、TATの臨床応用に向けた研究が活発に行われている<sup>40)</sup>。しかしながら、臨床現場で利用可能なα線放出放射性医薬品はゾーフィゴ®のみであり、他のα線放出核種を含めた、さらなるTATの研究進展が望まれる。TATに利用されるα線放出核種は、次の3つの要件を満たすものが望ましいとされる<sup>41)</sup>。I) 長すぎず短すぎない、適当な長さの半減期。II) 崩壊の際に長寿命や毒性の高い娘核種を生じない。III) α線放出核種の安定供給の実現。これまで、天然および人工を含め、様々なα線放出核種が知られているが、TATへの応用が期待されるものはごくわずかに限られる(Figure 9)。

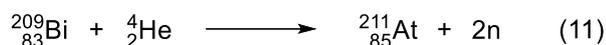
Nuclide	Half-life	Decay mode
$^{212}\text{Bi}$	61 min	$1\alpha, 1\beta^-$
$^{213}\text{Bi}$	46 min	$1\alpha, 2\beta^-$
$^{211}\text{At}$	7.2 h	$1\alpha, 1\text{EC}$
$^{223}\text{Ra}$	11.4 d	$4\alpha, 2\beta^-$
$^{225}\text{Ac}$	9.9 d	$4\alpha, 2\beta^-$
$^{227}\text{Th}$	18.7 d	$5\alpha, 2\beta^-$

Figure 9. Potential radionuclides for targeted alpha therapy

上記のα線放出核種のなかでも、アクチニウム-225( $^{225}\text{Ac}$ )がTATの臨床研究において一定の成果を挙げている。その一例として転移性前立腺がんの患者に対し、前立腺がん特異的膜抗原タンパク(PSMA)を標的とした放射性リガンドである $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617を投与することで、前立腺特異抗原の減少と、治療後12ヶ月後においても寛解状態を維持することが実証されている<sup>42)</sup>。一方で、 $^{225}\text{Ac}$ は安定供給の面で課題を残す。 $^{225}\text{Ac}$ はトリウム-229( $^{229}\text{Th}$ ,  $t_{1/2}=7340\text{ y}$ )の壊変によって主に製造されるが、その親核種であるウラン-233( $t_{1/2}=1.6\times 10^5\text{ y}$ )は核兵器開発が行われていた1960年代に製造されたものを使用しているため、全世界の $^{225}\text{Ac}$ の供給量は年間63 GBqにとどまる<sup>43)</sup>。これは年間わずか千人分の治療に用いられる量であり、治療用途はおろか研究用途としてもままならない量である。サイクロトロンを利用した $^{225}\text{Ac}$ 製造法のように<sup>44)</sup>、 $^{225}\text{Ac}$ 製造法の開発研究が近年行われているものの、安定供給が依然として困難であることは臨床研究の進展における大きな障壁である。

TAT への応用が期待されるもう一つの $\alpha$ 線放出核種として、ハロゲン元素であるアスタチン-211( $^{211}\text{At}$ )が挙げられる<sup>45)</sup>。再発性神経膠芽腫の患者に対し、 $^{211}\text{At}$  標識された Anti-Tenascin C 抗体を投与することで、生存期間の延長が報告されている<sup>46)</sup>。また近年では、モデルマウスでの検討において、ノルエピネフリントランスポーターを標的とした褐色細胞腫の治療薬<sup>47)</sup>や、がん細胞特異的のアミノ酸トランスポーターを標的としたすい臓がんの治療薬<sup>48)</sup>が開発されており、 $^{211}\text{At}$  を用いた TAT の有効性が明らかになった。

$^{211}\text{At}$  は安価で入手容易な非放射性の金属ビスマスに対し、サイクロトロンを用いて $\alpha$ 粒子を照射する  $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$  反応によって製造される(式 11)<sup>49)</sup>。したがって  $^{211}\text{At}$  は  $^{225}\text{Ac}$  とは異なり、核種の安定供給が可能である。



$^{211}\text{At}$  の半減期は 7.2 時間であるため、腫瘍への集積が早い小分子から集積が遅いタンパクまで多様な標的薬剤を利用することが可能である。 $^{211}\text{At}$  は二通りの壊変が存在する(**Figure 10**)。1つ目は、 $\alpha$ 粒子の放出を伴って半減期が 33 年の  $^{207}\text{Bi}$  に壊変し、その後  $^{207}\text{Bi}$  が軌道電子捕獲によって安定な  $^{207}\text{Pb}$  へ壊変する。2つ目は、軌道電子捕獲によって半減期 0.52 秒の  $^{211}\text{Po}$  に壊変し、その後 $\alpha$ 粒子を放出することで  $^{207}\text{Pb}$  に壊変する。したがって  $^{211}\text{At}$  は 100%  $\alpha$ 粒子を放出しながら壊変する(5.9 MeV(42%), 7.5 MeV(58%))。また、 $^{211}\text{At}$  が  $^{211}\text{Po}$  に軌道電子捕獲によって壊変する際に特性 X 線を放出することから、これを検出することで薬物動態などのイメージングを可能にする。

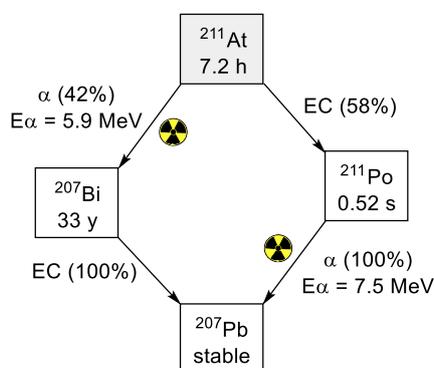
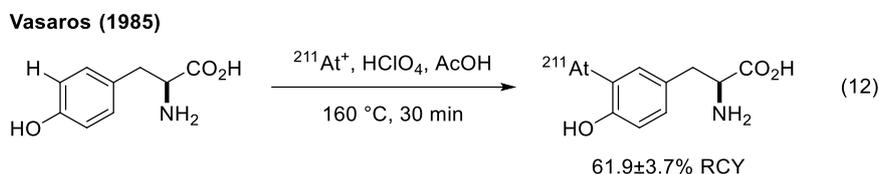


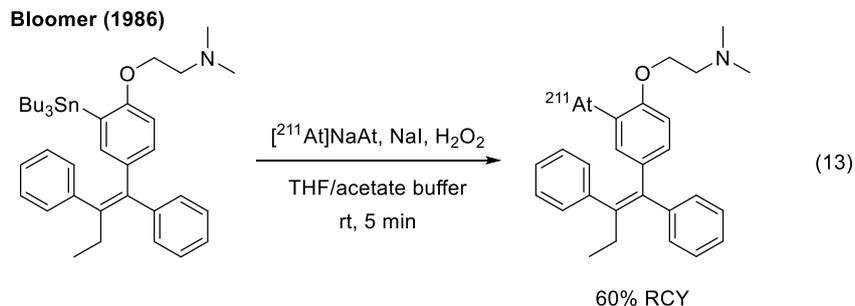
Figure 10. Decay scheme of astatine-211

このように、 $^{211}\text{At}$  は優れた物理学的性質を示すことから、TAT における有望な核種といえる。しかし、アスタチンは安定同位体が存在せず、最長半減期の放射性同位体である  $^{210}\text{At}$  でもその半減期は 8.1 時間であるため、物理的、化学的性質について未だ不明なことも多く、また臨床研究の進展を遅滞させる要因となっている。TAT の発展と臨床応用を見据えた場合、基礎研究分野では、 $^{211}\text{At}$  標識化合物の効率的合成法の開発が重要な課題である。

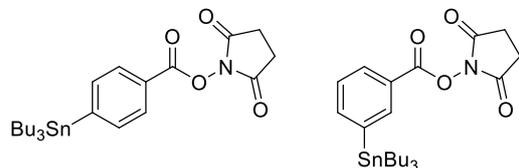
TAT に用いる  $^{211}\text{At}$  標識化合物は、 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-At}$  結合が比較的安定であることから<sup>50)</sup>、芳香環を標識したものが一般的である<sup>51)</sup>。芳香環を標識する典型的な手法として  $^{211}\text{At}$  カチオン ( $^{211}\text{At}^+$ ) を用いた求電子置換反応が挙げられる。1985 年 Vasaros らは、チロシンに対して過塩素酸存在下  $^{211}\text{At}^+$  を作用させることで、芳香族求電子置換反応が進行し  $^{211}\text{At}$  標識チロシンが得られることを見出した(式 12)<sup>52)</sup>。



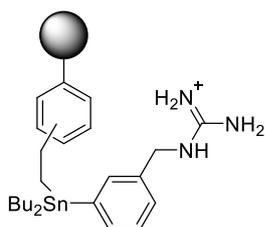
また現在ではアスタチンの導入位置を制御するために、アリールスタナンを標識前駆体としたイプソ位置換反応が一般に利用される。先駆的な例として 1986 年に Bloomer らは、タモキシフェン誘導体のアリールスタナンに対し、過酸化水素を用いた系中酸化によって発生させた  $^{211}\text{At}^+$  を作用させることで、 $^{211}\text{At}$  標識体を 60%放射化学収率(RCY)で得られることを報告した(式 13)<sup>53)</sup>。この報告を皮切りに、アリールスタナンを標識前駆体とした  $^{211}\text{At}$  標識反応に関する研究が盛んに行われ、抗体やタンパク質の標識に有用な *N*-ヒドロキシコハク酸エステルの標識前駆体が開発された(**Figure 11a**)<sup>54)</sup>。また、有機スズ化合物の毒性の問題を鑑みて、ポリスチレン樹脂やイオン液体に固定化されたアリールスタナンが開発され、標識化合物から有機スズを除去する工夫がなされている(**Figure 11b, c**)<sup>55)</sup>。



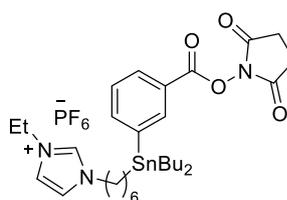
**a) NHS ester precursors for  $^{211}\text{At}$ -labeling of proteins and antibodies**



**b) polystyrene-supported precursor**



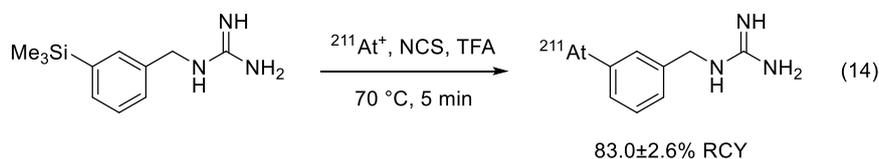
**c) ionic liquid-supported precursor**



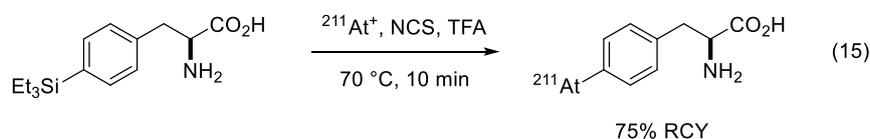
**Figure 11. Application of arylstannane precursor for  $^{211}\text{At}$ -astatination**

先の有機スズの毒性の問題に関連して、低毒性なアリールシランを標識前駆体として用いた求電子的  $^{211}\text{At}$  標識反応が知られる。Vaidyanathan らはベンジルグアニジン由来のアリールシランに対し、NCS 及び TFA 存在下  $^{211}\text{At}^+$  を作用させることで、*meta*- $^{211}\text{At}$ astatobenzylguanidine の合成を報告した(式 14)<sup>56</sup>。また渡辺らは、同様の反応条件によって無保護フェニルアラニン誘導体の  $^{211}\text{At}$  標識化を報告している(式 15)<sup>57</sup>。

Vaidyanathan (1992)

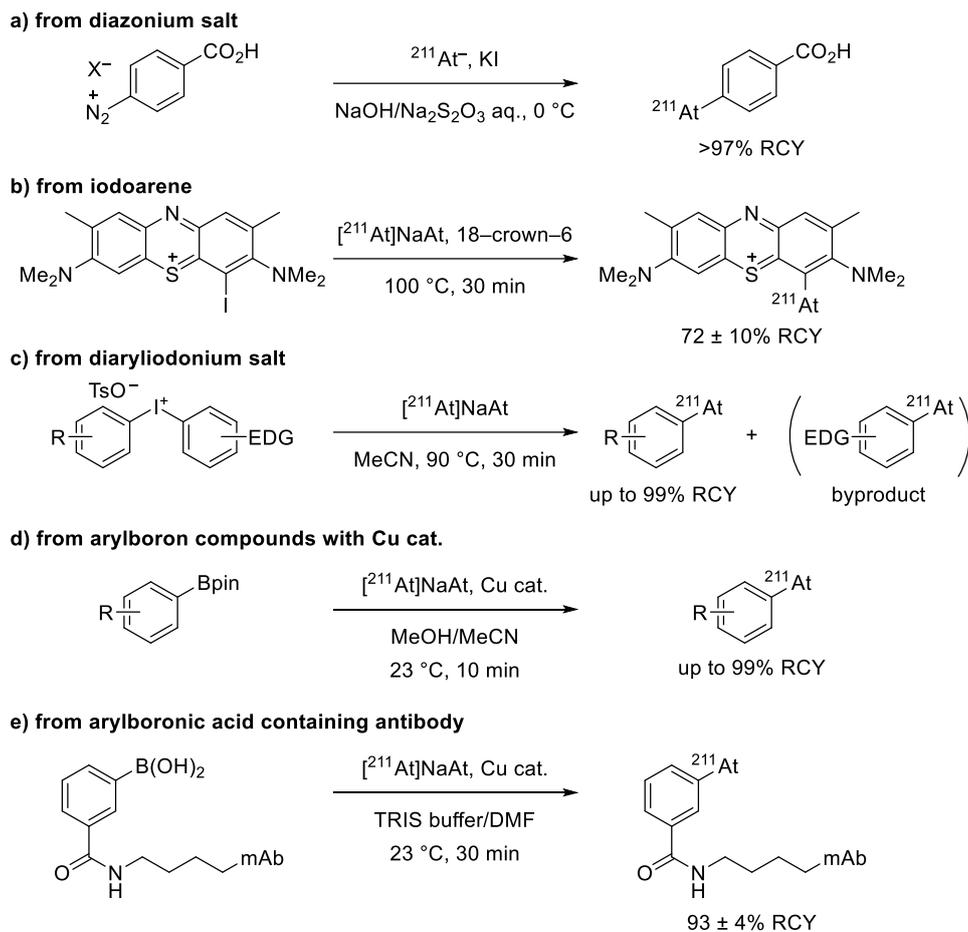


Watanabe (2019)



求電子的  $^{211}\text{At}$  標識反応は、 $^{211}\text{At}$  標識化合物の合成に広く用いられるが、いくつかの課題がある。1 つ目は、 $^{211}\text{At}^+$  を系中発生させるために酸化剤を用いる必要があるため、官能基許容性が問題となる場合がある。2 つ目として、RCY が多くの場合中程度にとどまることが挙げられる。これは、アスタチンが 1 価から 7 価まで多様な酸化状態を取ることから、酸化剤存在下、不安定な  $^{211}\text{At}^+$  の反応性を制御することが困難であるためだと考えられる<sup>58</sup>。

$^{211}\text{At}$  アニオン( $^{211}\text{At}^-$ )は還元的条件下、幅広い pH の範囲で安定に存在する化学種である<sup>59</sup>。 $^{211}\text{At}^+$  と比較して  $^{211}\text{At}^-$  は取り扱いが容易であることから、 $^{211}\text{At}^-$  を用いた求核的  $^{211}\text{At}$  標識反応が注目を集めている(Scheme 12)。古典的な例として、Simonian らは、系中発生させたアリールジアゾニウム塩に対して、 $^{211}\text{At}^-$  を 0 °C で作用させることで、 $^{211}\text{At}$  標識体を高収率で合成している(Scheme 12a)<sup>60</sup>。また Mitchell らは、芳香族求核置換反応によって悪性黒色腫の治療薬候補である  $^{211}\text{At}$  標識メチレンブルーの合成を報告している(Scheme 12b)<sup>61</sup>。近年では、より実用的な求核的  $^{211}\text{At}$  標識反応が開発されている。2016 年に Guérard らは、ジアリールヨードニウム塩を標識前駆体とした求核的  $^{211}\text{At}$  標識反応を報告した(Scheme 12c)<sup>62a</sup>。本反応では、非対称な基質を用いる際、反応性の乏しい電子供与基が置換した芳香環を脱離基として用いることで、化学選択的な標識化が可能である。応用例として、本反応によって合成した  $^{211}\text{At}$  標識体を用いた、抗体やタンパク質の標識化が達成されている<sup>62b,c</sup>。異なる求核的  $^{211}\text{At}$  標識反応として、2018 年に Makvandi, Mach らはアリールボロン酸ピナコールエステルを標識前駆体とした  $^{211}\text{At}$  標識反応を報告した(Scheme 12d)<sup>63a</sup>。銅触媒を用いることで、室温で短時間に  $^{211}\text{At}$  標識体を高収率で合成することが可能である。さらに 2021 年に Gestin, Guérard らは、本反応を一部改良することで、水系溶媒中、抗体に結合したアリールボロン酸の直接的  $^{211}\text{At}$  標識化を達成した(Scheme 12e)<sup>63b</sup>。

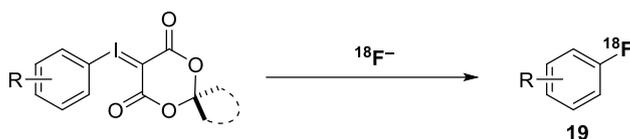


Scheme 12. Nucleophilic  $^{211}\text{At}$ -astatination using  $^{211}\text{At}^-$

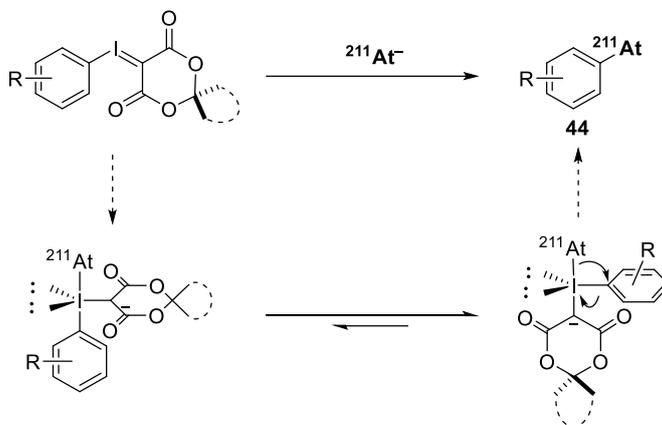
以上述べてきたように、求核的  $^{211}\text{At}$  標識反応は官能基許容性に優れ、高収率で  $^{211}\text{At}$  標識化合物を合成可能な反応といえる。このことから筆者は、異なる標識前駆体を用いた求核的  $^{211}\text{At}$  標識反応を開発することで、より多様な標識化合物を効率的に合成することが可能であり、 $^{211}\text{At}$  を用いた TAT の臨床研究の更なる発展に寄与できると考えた。

筆者は、ラジオセラノスティクスへの応用を見据え、 $^{18}\text{F}$  標識反応の標識前駆体を用いて求核的  $^{211}\text{At}$  標識反応を開発することが重要であると考えた。そのような反応を開発することで、同一の標識前駆体から  $^{18}\text{F}$  標識診断薬と、 $^{211}\text{At}$  標識治療薬を作り分けることが可能になる。このような背景から、アリールヨードニウムイリドを用いた求核的  $^{211}\text{At}$  標識反応を計画した (Scheme 13)。アリールヨードニウムイリドは第1章第1節で述べたように、求核的  $^{18}\text{F}$  標識反応の有用な前駆体として知られる<sup>11,12)</sup>。本反応は、有毒な金属試薬を用いることなく高収率で  $^{18}\text{F}$  標識体 **19** を合成可能である。また、立体障害の大きな位置に置換した芳香環や、反応性の乏しい電子供与基が置換した芳香環に対しても適用できることから、多様な分子骨格を標識可能である<sup>12d)</sup>。 $^{18}\text{F}$  と同族のハロゲン元素である  $^{211}\text{At}$  においても、同様の反応形式で求核的  $^{211}\text{At}$  標識化が進行すると考えた。すなわち、 $^{211}\text{At}$  がヨードニウムイリドの求電子的なヨウ素中心へ求核攻撃することで三方両錘形の間体を形成し、より安定なメルドラム酸誘導体がアピカル位、アリール基がエカトリアル位に位置する中間体へ擬回転後、還元的脱離が進行することで  $^{211}\text{At}$  標識体 **44** が得られると考えた。有毒な金属試薬を用いることなく多様な分子骨格を標識可能な手法の確立を目指し、研究に着手した。

Vasdev and Liang: Nucleophilic  $^{18}\text{F}$ -fluorination



Working hypothesis: Nucleophilic  $^{211}\text{At}$ -astatination

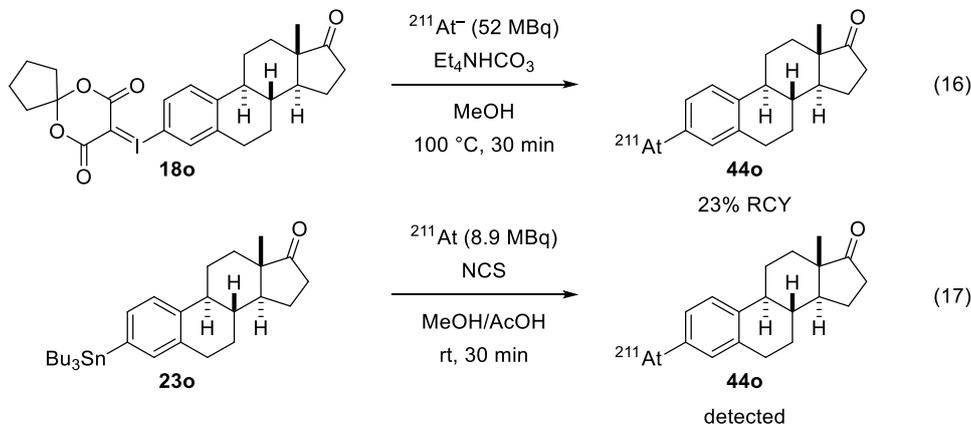


Scheme 13. Working hypothesis for  $^{211}\text{At}$ -astatination of aryl iodide ylide

## 第2節 反応生成物の帰属および反応条件最適化検討

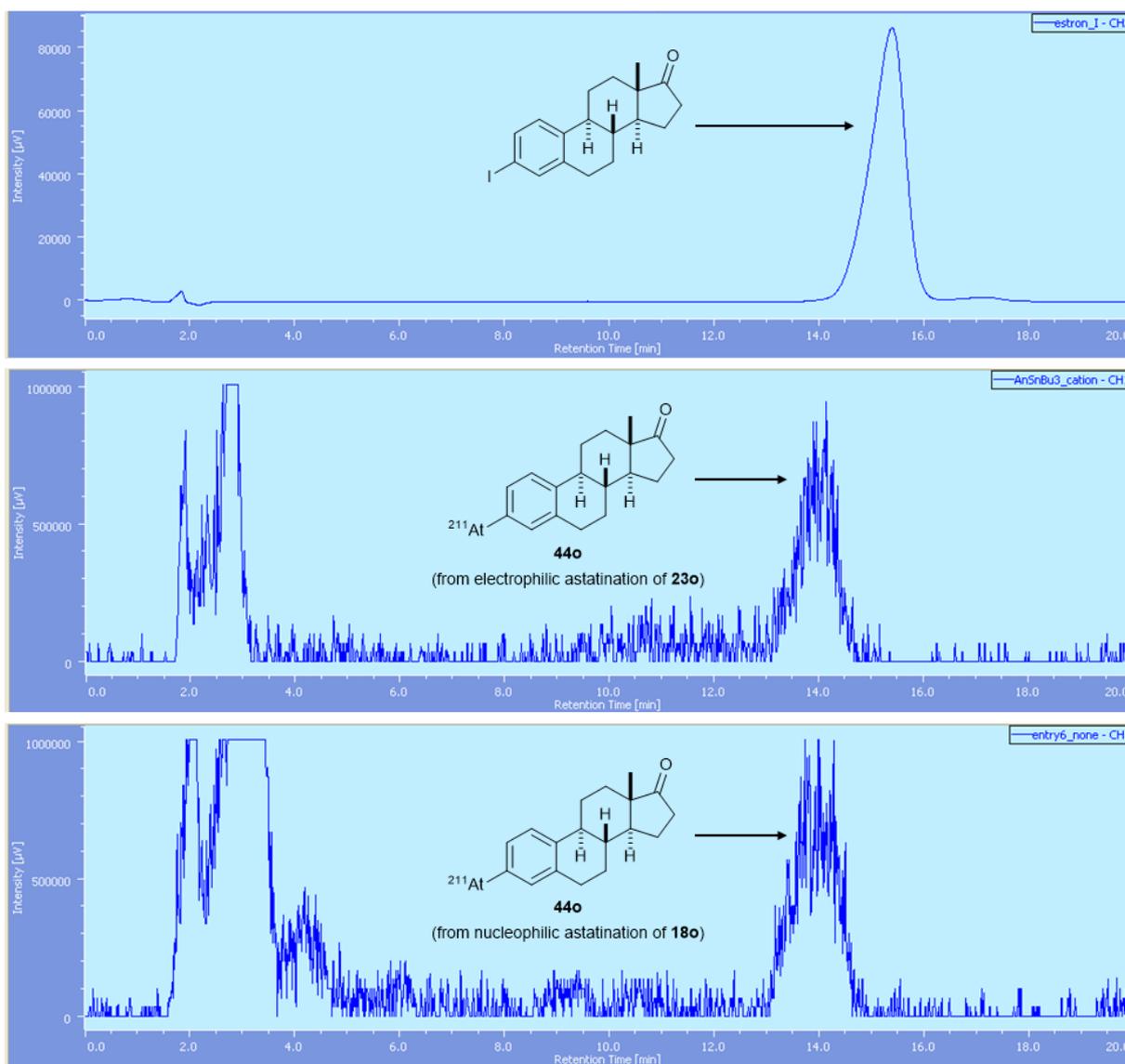
$^{211}\text{At}$ に関する研究は未だ発展途上であり、物理的・化学的性質に関して不明な点も多く存在している。その一例として、 $^{211}\text{At}$ の製造法や精製条件およびロットの違いによって、標識反応の反応性が大きく変化することが挙げられる。これは、 $^{211}\text{At}$ が多様な酸化状態をとるために、化学的環境の軽微な差異によって、 $^{211}\text{At}$ の化学形が容易に変化するためだと筆者は推察している。このことから $^{211}\text{At}$ を用いる本研究では、反応条件検討において、同一の $^{211}\text{At}$ ロットを用いた場合に限り条件の定量的な比較および議論を行い、異なる $^{211}\text{At}$ ロットを用いた場合は定性的な議論にとどめる。

求核的 $^{211}\text{At}$ 標識反応を開発するにあたり、求核置換反応の反応性が乏しい電子供与基が置換した芳香環を有する、エストロン誘導体 **18o** をモデル基質として選択した。反応溶液の解析について、化合物の帰属は HPLC 分析によって行い、化合物の RCY の算出はラジオ TLC 分析にて行った。初期検討として、 $^{18}\text{F}$  標識化の条件を参考に、塩基に  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  を用いて  $100\text{ }^\circ\text{C}$  で 30 分間  $^{211}\text{At}^{\text{iii}}$  と反応させたところ、低い RCY ながら目的の  $^{211}\text{At}$  標識体 **44o** が得られた(式 16)。本化合物が目的の  $^{211}\text{At}$  標識体 **44o** であることを帰属するため、既存反応であるアリールスタナンを標識前駆体とした求電子的  $^{211}\text{At}$  標識反応を行い、 $^{211}\text{At}$  標識体 **44o** を合成した(式 17)。エストロン誘導体のアリールスタナン **18o** に対し、酸化剤として NCS を用いメタノール/酢酸混合溶媒中  $^{211}\text{At}$  を作用させることで、目的の  $^{211}\text{At}$  標識体 **44o** が得られた。



<sup>iii</sup> 本研究で使用した  $^{211}\text{At}$  は対カチオンが同定されていないため、反応条件では対カチオンを明記せず、単に  $^{211}\text{At}$  と表記する。

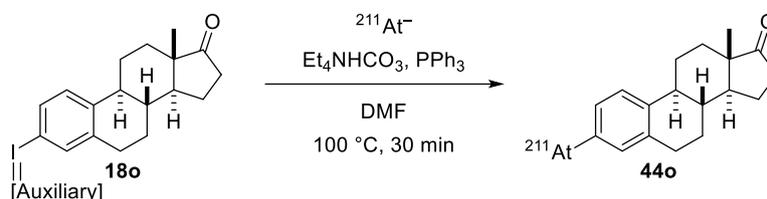
それぞれの反応の radio-HPLC クロマトグラムを以下に示す(**Figure 12**)。アスタチンは安定同位体が存在しないことから、同族のヨウ素がアスタチンと類似した化学的性質を示すことを利用し、非放射性ヨウ素標識体の UV-HPLC の保持時間をもとに  $^{211}\text{At}$  標識体 **44o** を帰属することが一般的である。それぞれの反応の radio-HPLC クロマトグラムにおいて、13.0–15.0 分に同一の放射能ピークが観測された。また、ヨウ素標識体の UV ピークが 14.0–16.0 分に観測されたことから、近接した放射能ピークは目的の  $^{211}\text{At}$  標識体 **44o** であると考えられる。このことから、アリールヨードニウムイリド **18o** と  $^{211}\text{At}$  を用いた反応によって、 $^{211}\text{At}$  標識体 **44o** が得られることが明らかになった。



**Figure 12.** UV-HPLC chromatogram of I-labeled standard (top), radio-HPLC chromatogram of the electrophilic astatination of aryl stannane **23o** (middle), radio-HPLC chromatogram of the nucleophilic astatination of aryl iodonium ylide **18o** (bottom)

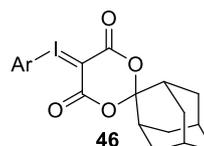
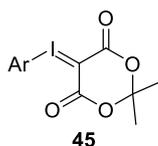
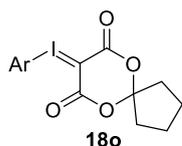
その後種々検討を行った結果、スピロシクロペンチル構造を有するヨードニウムイリド **18o** に対し、塩基として  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$ 、還元剤として  $\text{PPh}_3$  存在下、DMF 溶媒中  $100\text{ }^\circ\text{C}$  で 30 分間  $^{211}\text{At}^-$  と反応させることで、目的の  $^{211}\text{At}$  標識体 **44o** が 58% RCY で得られた (Table 7, entry 1)。ヨードニウムイリドの補助基の構造をスピロシクロペンチル型から、ジメチル型 **45** やアダマンチル型 **46** に変更したところ RCY は低下した (entries 2, 3)<sup>12c)</sup>。ジメチル型 **45** については、反応条件下における安定性が低下したために RCY が低下したと考えられる。アダマンチル型 **46** では、立体障害が大きいことが RCY 低下の要因と考察している。次に、 $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  を除いて反応を行ったところ、RCY が大きく低下した (entry 4)。このことから、反応系中で  $^{211}\text{At}$   $\text{Et}_4\text{NAt}$  を形成することで  $^{211}\text{At}^-$  の求核性が向上し、RCY を向上させていることが示唆された。 $\text{PPh}_3$  を除いて反応を行った場合、若干の RCY 低下がみられた (entry 5)。反応温度を  $100\text{ }^\circ\text{C}$  から  $60\text{ }^\circ\text{C}$  に下げたところ、目的の  $^{211}\text{At}$  標識体 **44o** はわずか 12% RCY しか得られなかった (entry 6)。

Table 7. Optimization of reaction conditions.<sup>a</sup>



entry	variation from standard conditions	RCY (%) <sup>b</sup>
1	none	58
2	substrate <b>45</b> instead of <b>18o</b>	32
3	substrate <b>46</b> instead of <b>18o</b>	12
4	without $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$	23
5	without $\text{PPh}_3$	53
6	performed at $60\text{ }^\circ\text{C}$	12

Ar-I=[Auxiliary]

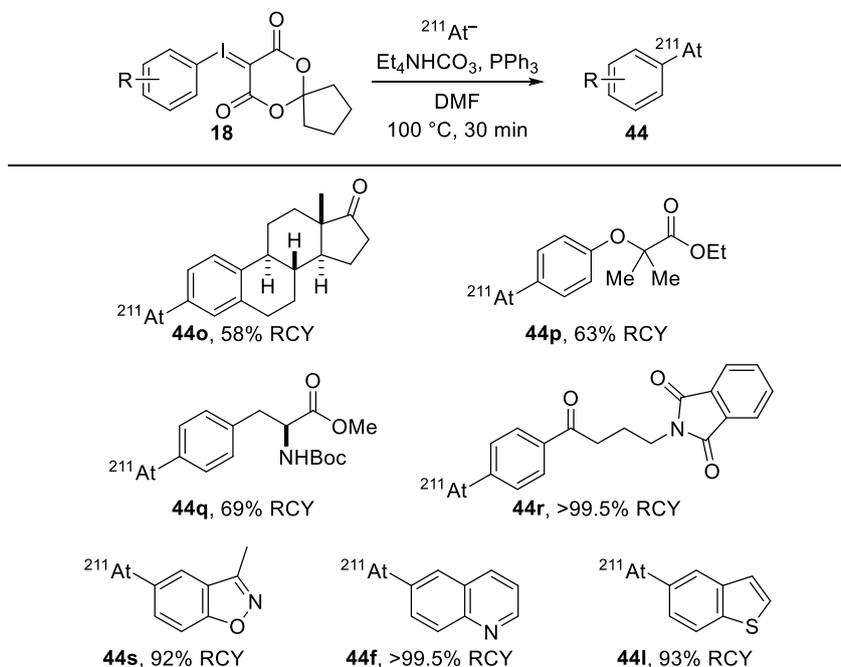


<sup>a</sup>Reaction conditions: **18o** (10 mg),  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  (7 mg),  $\text{PPh}_3$  (5 mg), and  $^{211}\text{At}^-$  (25–52 MBq) in DMF (500  $\mu\text{L}$ ) at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 min, unless otherwise noted.

<sup>b</sup>RCYs were determined by radio-TLC analysis.

第3節  $^{211}\text{At}$  標識反応の基質適用範囲

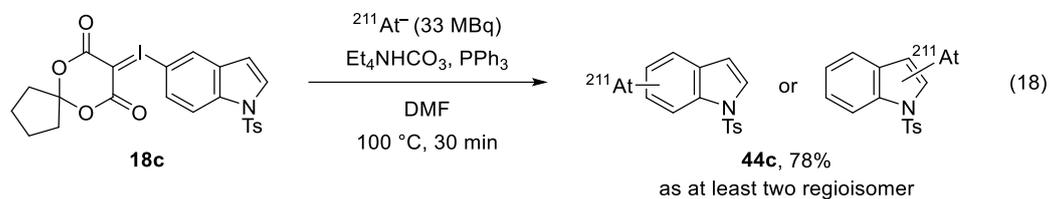
最適化した反応条件下、基質適用範囲の探索を行った(Scheme 14)。 $^{211}\text{At}$  標識体 **44** の帰属は、化学的性質が類似している非放射性的のヨウ素体の HPLC 保持時間との比較により決定した。また  $^{211}\text{At}$  標識体 **44** の RCY は、ラジオ TLC 解析によって算出した。モデル基質であるエストロン誘導体 **44o** に加え、電子供与基が置換した  $^{211}\text{At}$  標識体 **44p** が良好な RCY で得られた。**44p** に含まれるフィブラート骨格は、 $\alpha$ 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR $\alpha$ )のアゴニストとして作用することが知られる。フェニルアラニン誘導体 **18q** を標識前駆体とした際、69% RCY で目的の  $^{211}\text{At}$  標識体 **44q** を得た。電子不足芳香環を有するブチロフェノン誘導体 **18r** を用いたところ、ほぼ定量的に  $^{211}\text{At}$  標識体 **44r** が得られた。本反応は複素環化合物についても  $^{211}\text{At}$  標識化が進行し、イソオキサゾール環 **44s** やキノリン環 **44f**、ベンゾチオフェン環 **44l** を有する標識体をいずれも高 RCY で得ることができた。



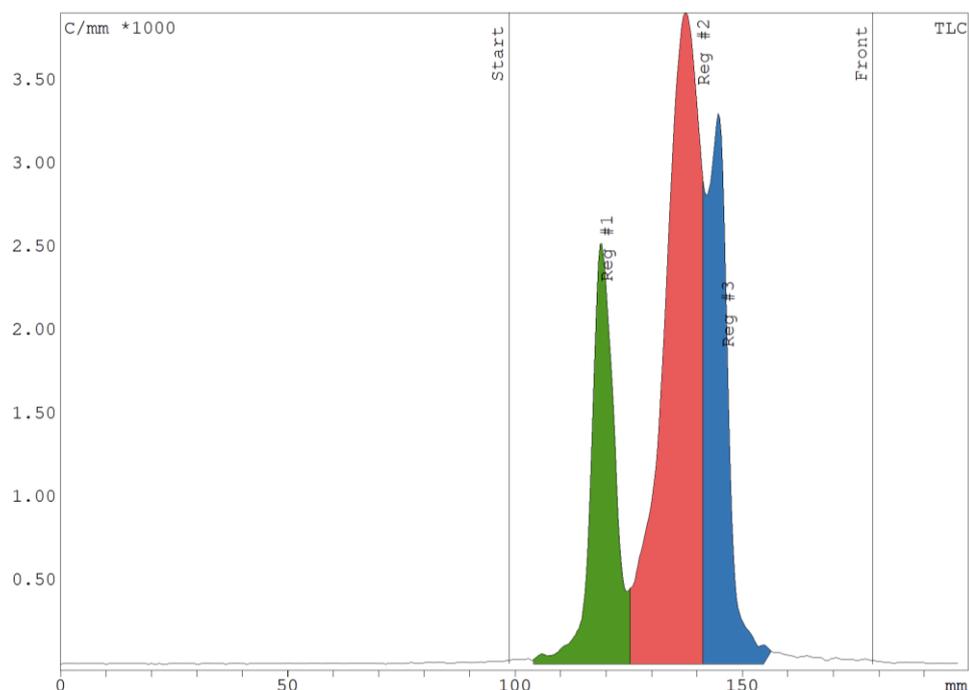
**Scheme 14. Substrate scope of the  $^{211}\text{At}$ -astatination of aryl iodonium ylides.** Reaction conditions: **18** (10 mg),  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  (7 mg),  $\text{PPh}_3$  (5 mg), and  $^{211}\text{At}^-$  (16–43 MBq) in DMF (500  $\mu\text{L}$ ) at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 min, unless otherwise noted. Product identities were confirmed by HPLC analysis of nonradioactive I-labeled analogues. RCYs were determined by radioTLC analysis.

第4節 副反応や副生成物に関する考察

インドール誘導体 **18c** を標識前駆体として、最適条件下  $^{211}\text{At}$  標識反応を行った(式 18)。反応後の溶液をラジオ TLC によって分析した結果を以下に示す (Figure 13)。



Measurement 20200128-02-Ts-indole-2nd.rta raytest GmbH Page 1/1  
 C:\GINA\_NT\HOKUDAI\RE20200128-02-TS-INDOLE-2ND.RTA Print date: 2020/11/26



Measurement: 20200128-02-Ts-indole-2nd.rta, started: 2020/01/28 16:  
 Method: Hokudai from: 2000/01/01  
 Origin: 100 mm Front 180 mm  
 Meas. time: 1.0 min Resolution: 0.3 mm  
 Radio detector: raytest Ramona-92 Serial Nr.: 0

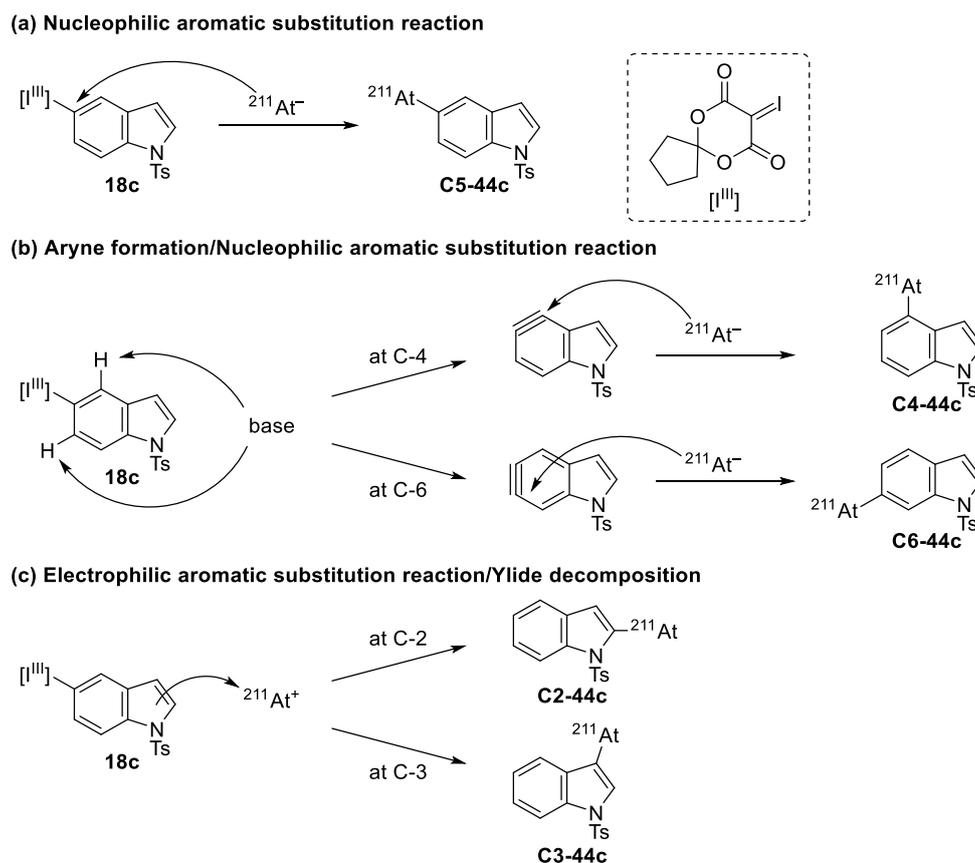
TLC					
Substance	R/F	%Total	Type	Area	%Area
		%		Counts	%
Reg #1	0.238	21.88	DD	15541.00	22.37
Reg #2	0.471	58.22	DD	41358.00	59.54
Reg #3	0.558	17.68	DD	12560.00	18.08
Sum in ROI				69459.00	
Total area				71041.00	
Area RF				70485.00	

**Figure 13.** The result of radio-TLC analysis in the reaction of **18c** with  $^{211}\text{At}^-$

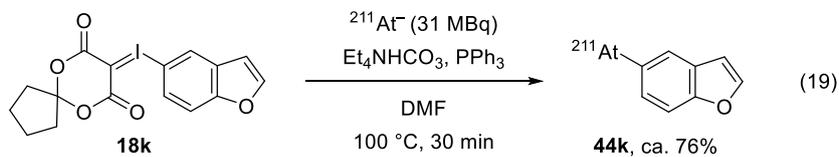
Development solvent: hexane/ethyl acetate = 8:1 (developed twice)

Retention factor of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 0.42

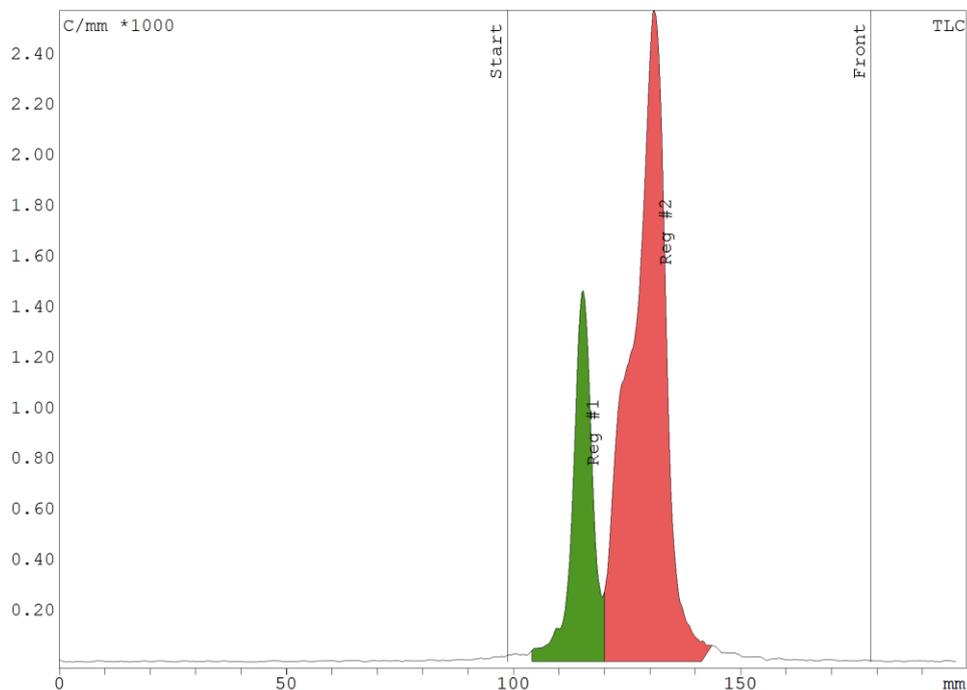
TLC プレート上に異なる 3 つのピークが主生成物として観測されたが、最も高極性のピーク ( $R_f = 0.24$  緑色) は未反応の  $^{211}\text{At}$  であると想定される。極性が類似した残り 2 つのピーク ( $R_f = 0.47$  赤色,  $R_f = 0.56$  青色) は、非放射性的のヨウ素体 ( $R_f = 0.42$ ) と近接した位置に確認された。このことから、極性が類似した 2 つの放射性物質は  $^{211}\text{At}$  標識インドール **44c** の位置異性体であることが示唆された。位置異性体混合物 **44c** が生じる機構として、以下の 3 種類が考えられる (Scheme 15)。1 つ目の機構として、ヨードニウムイリド **18c** に対し、芳香族求核置換反応が進行することで 5 位に  $^{211}\text{At}$  が導入された標識体 **C5-44c** が得られる (Scheme 15a)。2 つ目の機構は、初めにヨードニウムイリドの脱離を伴ってアラインが生じたのち、 $^{211}\text{At}$  が付加することで、インドールの 4 位または 6 位が標識された化合物 (**C4-44c** or **C6-44c**) が得られる (Scheme 15b)。ヨードニウムイリドからアラインが生じることは  $^{18}\text{F}$  標識反応でも報告されている<sup>11b)</sup>。この反応では、電子豊富芳香環を基質とした際に、アラインを経由して  $^{18}\text{F}$  標識体が位置異性体混合物として得られることが明らかになっている。3 つ目に、インドール環と  $^{211}\text{At}^{++}$  との芳香族求電子置換反応が進行して、2 位または 3 位に  $^{211}\text{At}$  が導入されたのち、ヨードニウムイリドが分解することで  $^{211}\text{At}$  標識体 (**C2-44c** or **C3-44c**) が得られる経路が挙げられる (Scheme 15c)。反応は還元的条件下で行っているが、 $^{211}\text{At}$  が酸化されて  $^{211}\text{At}^+$  が生じる可能性は完全には排除できないと考察している。

Scheme 15. Plausible pathways to afford regioisomers **44c**

次にベンゾフラン誘導体 **18k** を標識前駆体として、最適条件下  $^{211}\text{At}^-$  標識反応を行った(式19)。反応後の溶液を HPLC およびラジオ TLC によって分析した結果を以下に示す(Figure 14, 15)。



Measurement 20200128-04-benzofuran.rta raytest GmbH Page 1/1  
 C:\GINA\_NT\HOKUDAI\20200128-04-BENZOFURAN.RTA Print date: 2020/01/28



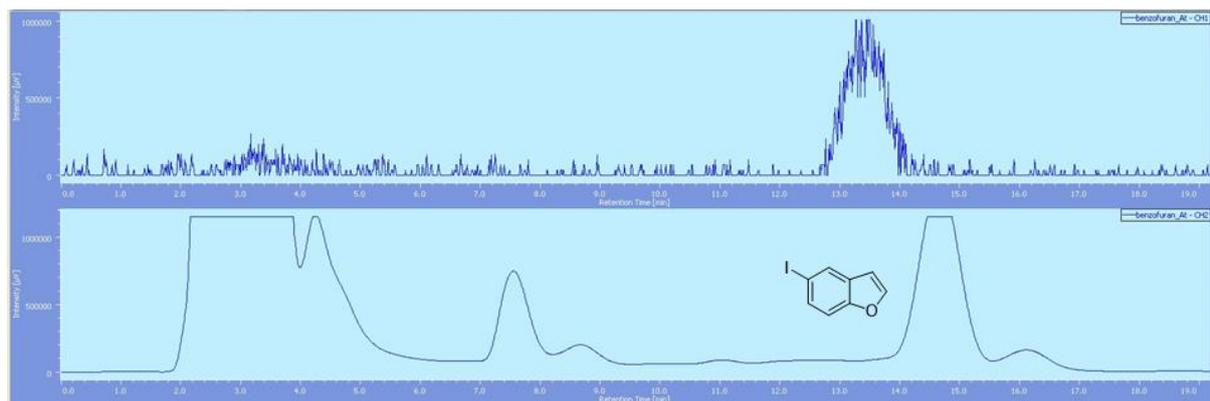
Measurement: 20200128-04-benzofuran.rta, started: 2020/01/28 18:15  
 Method: Hokudai  
 Origin: 100 mm Front 180 mm  
 Meas. time: 1.0 min Resolution: 0.3 mm  
 High voltage: 1626.0 V  
 Radio detector: Serial Nr.: 0

TLC					
Substance	R/F	%Total	Type	Area	%Area
		%		Counts	%
Reg #1	0.192	23.45	DD	7280.00	24.39
Reg #2	0.388	72.69	DD	22570.00	75.61
Sum in ROI				29850.00	
Total area				31049.00	
Area RF				30610.00	

**Figure 14.** The result of radio-TLC analysis in the reaction of **18k** with  $^{211}\text{At}^-$

Development solvent: hexane

Retention factor of corresponding non-radioactive I-labeled compound: 0.46



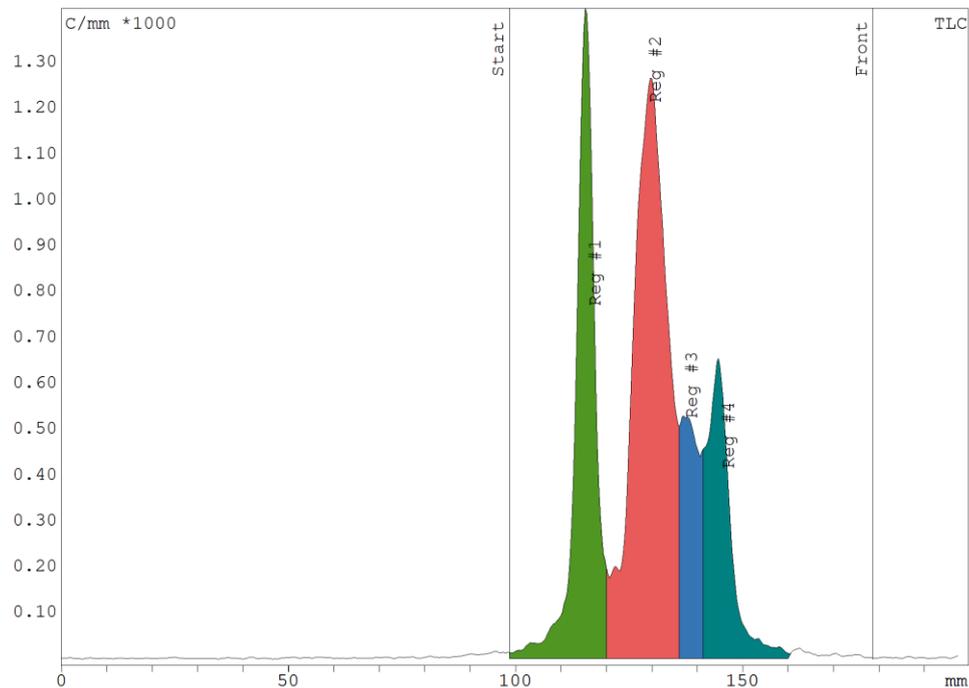
**Figure 15.** Radio-HPLC (top) and UV-HPLC (bottom) chromatogram of the reaction mixture of **18k** with  $^{211}\text{At}^-$

Eluent: 45%  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1%  $\text{HCOOH}$ )/55%  $\text{MeCN}$

Retention time of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 13.8-15.6 min

TLC 上で観測された 2 つのピークのうち、高極性側のピーク ( $R_f = 0.19$  緑色) は未反応の  $^{211}\text{At}^-$  であると推察した。低極性側のピーク ( $R_f = 0.39$  赤色) はショルダーピークが観測されたものの、対応する非放射性的ヨウ素体 ( $R_f = 0.46$ ) のピークに近接した位置に観測された。HPLC クロマトグラムにおいて、ヨウ素体の UV ピークの近傍に 12.8-14.2 分の放射性ピークが観測された。これらの測定結果から、フラン誘導体のヨードニウムイリド **18k** を用いた標識反応が進行し、目的の  $^{211}\text{At}$  標識ベンゾフラン **44k** がおよそ 76% RCY で得られたことが明らかになった。

ラジオ TLC 分析においてショルダーピークが生じた理由を探るべく、同一の TLC プレート再度展開した。そのラジオ TLC 分析の結果を以下に示す (**Figure 16**)。一度上げの TLC ピーク ( $R_f = 0.39$  赤色) において、より低極性のピークが主生成物であり、高極性のピークが副生成物である (**Figure 14**)。しかしながら、二度上げの TLC では複数の放射性ピークが観測され、より低極性のピークが副生成物であり ( $R_f = 0.47$  青色,  $R_f = 0.56$  深緑色)、より高極性のピークが主生成物となった ( $R_f = 0.37$  赤色) (**Figure 16**)。このことから、一度上げの TLC で観測されたショルダーピークは単なる化合物どうしの重なりではなく、TLC プレート上での化合物の挙動が一度上げと二度上げのときで変化していることを示している。現在のところ、 $^{211}\text{At}$  標識ベンゾフラン **44k** がシリカゲルに対して不安定であり、TLC プレート上で高極性化合物へ分解したと考察している。



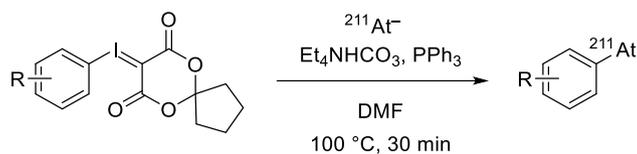
Measurement: 20200128-04-benzofuran-2nd.rt, started: 2020/01/28 18:  
 Method: Hokudai from: 2000/01/01  
 Origin: 100 mm Front 180 mm  
 Meas. time: 1.0 min Resolution: 0.3 mm  
 Radio detector: raytest Ramona-92 Serial Nr.: 0

TLC					
Substance	R/F	%Total	Type	Area	%Area
		%		Counts	%
Reg #1	0.192	27.62	DD	6908.00	28.21
Reg #2	0.371	45.22	DD	11310.00	46.19
Reg #3	0.467	9.23	DD	2309.00	9.43
Reg #4	0.558	15.82	DD	3957.00	16.16
Sum in ROI				24484.00	
Total area				25010.00	
Area RF				24674.00	

**Figure 16.** The result of radio-TLC analysis in the reaction of **18k** with  $^{211}\text{At}^-$  (developed twice)  
 Development solvent: hexane (developed twice)

## 小括

以上第2章を小括する。筆者は、 $^{18}\text{F}$  および  $^{211}\text{At}$  を用いたセラノスティクスの実現を目的として、アリールヨードニウムイリドを標識前駆体とした求核的  $^{211}\text{At}$  標識反応を開発した。本反応は有毒な遷移金属を用いることなく、医薬品中に見られる分子骨格や、種々の複素環を効率的に  $^{211}\text{At}$  標識することが可能である。アリールヨードニウムイリドが  $^{18}\text{F}$  標識前駆体のみならず、 $^{211}\text{At}$  標識前駆体としても有用であることを明らかにした。



*transition-metal-free nucleophilic  $^{211}\text{At}$ -astatination*

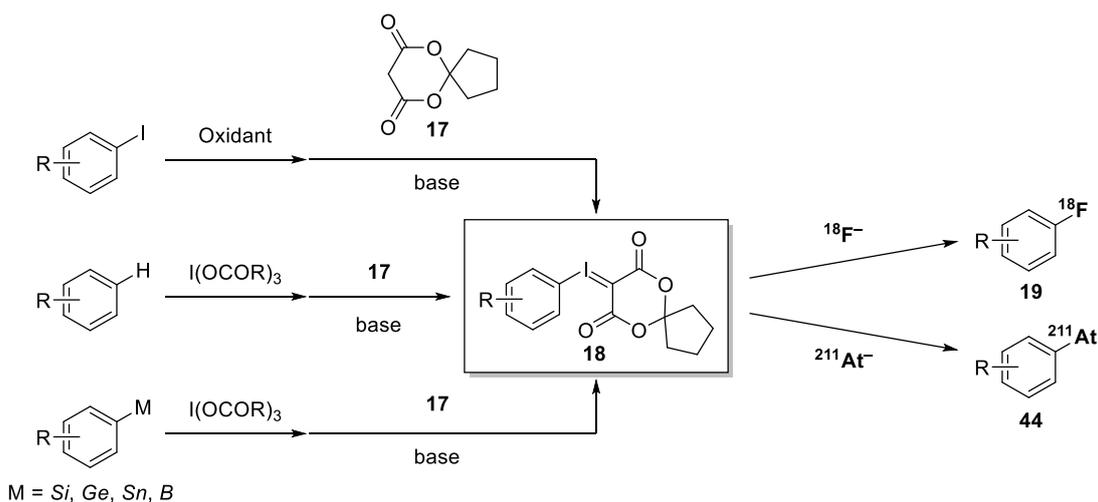
本反応の開発で得られた知見が、 $^{211}\text{At}$  標識化合物の合成と  $^{211}\text{At}$  を用いた TAT の臨床研究の進展の一助になれば幸いである。

第3章 セラノスティクスを志向した固相担持ヨードニウムイリドの合成と標識反応の開発

第1節 背景

第2章第1節で述べたように、がんの個別化医療に向けた医療概念として、ラジオセラノスティクスが注目を集めている。診断用 RI である  $^{18}\text{F}$  や  $^{123}\text{I}$  と、治療用 RI である  $^{211}\text{At}$  はいずれもハロゲン元素であるため、それぞれが標識された放射性薬剤は類似の薬物動態を示す。したがって、 $^{18}\text{F}$  を用いた PET 画像診断および  $^{123}\text{I}$  を用いた SPECT 画像診断と、 $^{211}\text{At}$  を用いた  $\alpha$ 線治療によるセラノスティクスは、難治性がんにも適用可能な治療効果が高く副作用の少ない個別化医療として期待されている。

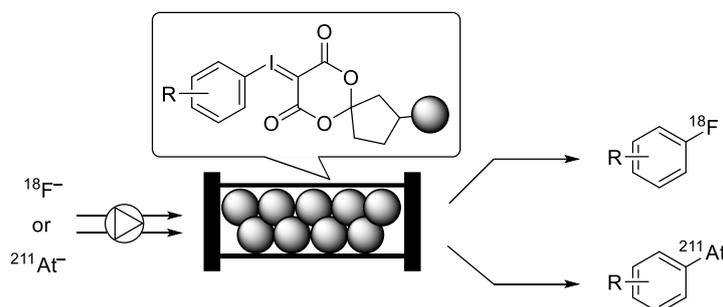
セラノスティクスにおいて有望視されている  $^{18}\text{F}$  および  $^{211}\text{At}$  標識化合物は、核種の半減期 ( $^{18}\text{F}$ : 110 分,  $^{211}\text{At}$ : 7.2 時間)の観点から、実際に薬剤を投与する臨床現場で合成することが一般的である。芳香環を  $^{18}\text{F}$  および  $^{211}\text{At}$  標識する手法は、これまでに多く報告されているが、セラノスティクスを志向した場合、同一の標識前駆体から  $^{18}\text{F}$  標識体と  $^{211}\text{At}$  標識体を作り分ける手法が、標識前駆体の製造コストや簡便性から望ましい。これを満たす標識前駆体の一例として、アリールヨードニウムイリド **18** が挙げられる(Scheme 16)。Vasdev, Liang らが開発した求核的  $^{18}\text{F}$  標識反応<sup>12)</sup>と、筆者が開発した求核的  $^{211}\text{At}$  標識反応によって、アリールヨードニウムイリドから  $^{18}\text{F}$  標識体 **19** および  $^{211}\text{At}$  標識体 **44** をそれぞれ合成可能である。また標識前駆体の合成について、ヨウ化アレーンの酸化反応<sup>15-21)</sup>や iodine tricarboxylate を用いた芳香族求電子置換反応<sup>4,6,7)</sup>のほか、筆者らが開発したアリールメタル種と iodine tricarboxylate との *ipso* 位置換反応<sup>23,25)</sup>を利用することで、多様な官能基を有するアリールヨードニウムイリドを合成可能である。



Scheme 16. Aryliodonium ylide: precursor for  $^{18}\text{F}/^{211}\text{At}$ -based theranostics

アリールヨードニウムイリドを前駆体とした標識反応によりセラノスティクスの実現が期待されるが、臨床現場での利用を考えた場合いくつかの課題がある。まず、アリールヨードニウムイリドは室温下での安定性が低いことが挙げられる。そのため、臨床現場における室温下での長期保存が困難であり、冷凍保存が必須になる。また、 $\alpha$ 線の高い LET のために内部被ばくした際の影響が非常に大きいことから、 $^{211}\text{At}$  の取り扱いには卓越した技術を要する。したがって、 $^{211}\text{At}$  を取り扱うことが可能な人材は限定的であり、現状では  $^{18}\text{F}$  および  $^{211}\text{At}$  を用いたセラノスティクスが広く普及することは難しいと想定される。

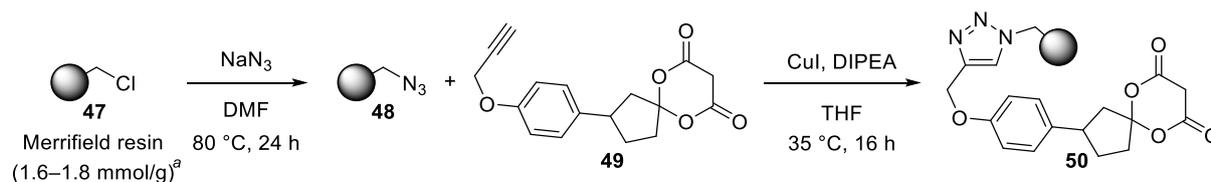
以上述べてきた背景を踏まえ、筆者は本研究における最終目標として、固相担持アリールヨードニウムイリドを用いたフロー標識システムの確立を設定した(Scheme 17)。本システムは、固相樹脂に担持されたアリールヨードニウムイリドをカラムに充填し、そこに  $^{18}\text{F}$  または  $^{211}\text{At}$  溶液を添加することで、望みの  $^{18}\text{F}$  および  $^{211}\text{At}$  標識体を合成する。安定性について、ヨードニウムイリドを固相樹脂に担持することで、分子運動が抑制され安定性が向上すると期待した。また、フロー自動合成を行うことで、隔離環境下安全に放射性核種を取り扱うことが可能である。本標識システムを開発することで、簡便かつ安全に  $^{18}\text{F}$  および  $^{211}\text{At}$  標識化合物を合成可能であり、セラノスティクスを広く普及できると考えた。今回筆者は、本標識システムの確立に向けた初期段階として、固相担持ヨードニウムイリド合成法の確立とそれを用いた  $^{211}\text{At}$  標識反応の開発を目的に研究に着手した。



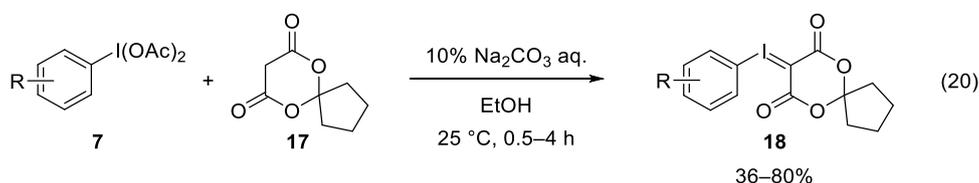
Scheme 17. Polymer-supported arylidonium ylide mediated radiolabeling reaction under continuous-flow systems

## 第2節 固相樹脂担持アリールヨードニウムイリドの合成

初めに、ポリスチレン樹脂に担持されたメルドラム酸誘導体 **50** の合成を行った(Scheme 18)。各反応後樹脂の IR 測定を行い、得られた吸収スペクトルから官能基の有無を判断し、反応の進行を定性的に判断した。市販のクロロメチルポリスチレン樹脂である Merrifield resin **47** (1.6–1.8 mmol/g, 1.8 mmol として計算)を出発原料とし、アジ化ナトリウムを用いたアジド化によって樹脂 **48** を得た。次に、樹脂 **48** と末端アルキンをもつメルドラム酸誘導体 **49** を、銅触媒を用いるアジド・アルキン環化付加反応(CuAAC)に付すことで、樹脂 **50** を得た。

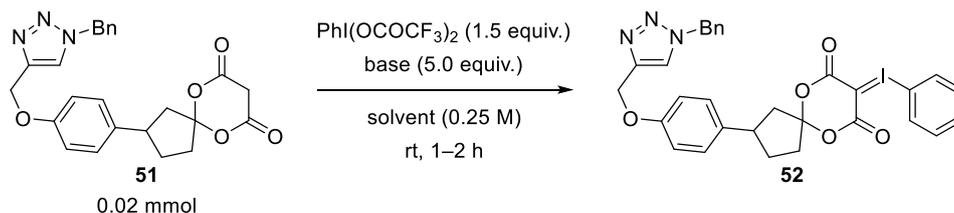
Scheme 18. Synthesis of polystyrene-supported meldrum's acid derivative **50**

Vasdev, Liang らは、液相条件にて、塩基として 10%炭酸ナトリウム水溶液を用い、エタノール溶媒中ジアセトキシヨードアレーン **7** とメルドラム酸誘導体 **17** を反応させることで、アリールヨードニウムイリド **18** を合成している(式 20)<sup>12a</sup>)。一般的に固相反応では、樹脂が溶媒によって膨潤していることが反応の進行に重要である。そのため、プロトン性溶媒を必要とする既存法では疎水性の高いポリスチレン樹脂の膨潤が起こらず、十分に反応が進行しないことが懸念された。



ポリスチレン樹脂が膨潤する DCM や DMF を溶媒に用いて、ヨードニウムイリドの合成条件を検討した(Table 8)。まず液相合成条件にて、樹脂のリンカー部分を模倣したメルドラム酸誘導体 **51** および PIFA を基質とし、DCM 溶媒中有機塩基を検討したところ、ピリジンを用いた際 60%収率で目的のヨードニウムイリド **52** が得られた(entries 1–3)。次に DMF を溶媒として無機塩基の検討を行った(entries 4–7)。炭酸カリウムを用いた場合、収率は 31%にとどまったが、より溶解性の高い炭酸セシウムを用いたところ 66%まで収率は向上した(entries 4,5)。酢酸カリウムを塩基としたところ、中程度の収率で目的物が得られた(entry 6)。また、用いる超原子価ヨウ素試薬を PIFA から PIDA に変更しても、同程度の収率で目的物が得られた(entry 7)。

Table 8. Screening of base and solvent under liquid-phase conditions

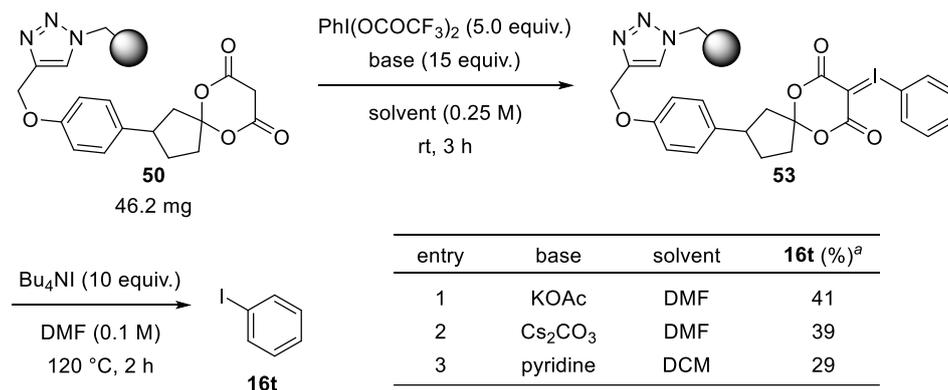


entry	base	solvent	yield (%) <sup>a</sup>
1	$\text{Et}_3\text{N}$	DCM	trace
2	DIPEA	DCM	trace <sup>b</sup>
3	pyridine	DCM	60
4	$\text{K}_2\text{CO}_3$	DMF	31
5	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	DMF	66
6	KOAc	DMF	59
7	KOAc	DMF	61 <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. <sup>b</sup> 0.01 mmol scale. <sup>c</sup>  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  was used.

液相条件で良好な収率を与えた条件(Table 8, entries 3,5,6)を用いて、固相条件での検討を行った(Table 9)。収率の評価は、合成した固相担持ヨードニウムイリド **53** に対し、 $\text{Bu}_4\text{NI}$  存在下 DMF 溶媒中  $120\text{ }^\circ\text{C}$  で 2 時間加熱することで、樹脂からヨードベンゼン **16t** を切り出し GC/MS で定量することで行った。検討の結果、DMF 溶媒中酢酸カリウムを用いた際に、ヨードベンゼン **16t** が 4 工程 41%収率で得られた(entry 1)。DMF 溶媒中炭酸セシウムを用いたところ、酢酸カリウムを用いた際と遜色ない結果となった(entry 2)。DCM 溶媒中ピリジンを用いた場合、収率はやや低下した(entry 3)。以上の結果から、DMF 溶媒中酢酸カリウムを用いる条件(entry 1)を最適とした。

Table 9. Screening of base and solvent under solid-phase conditions

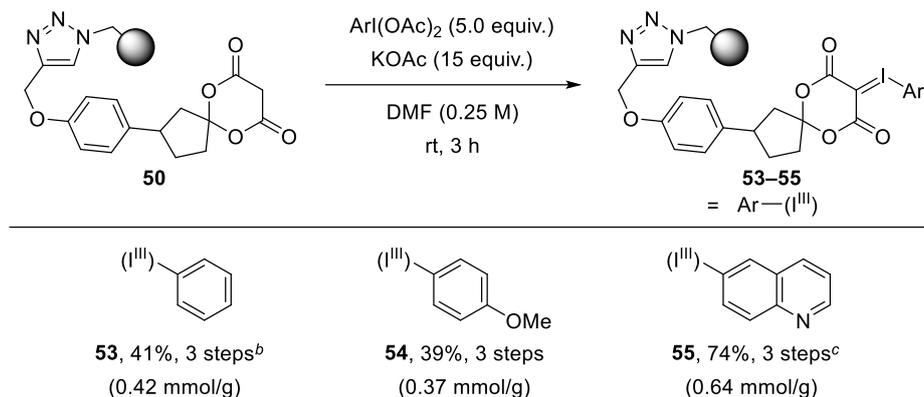


entry	base	solvent	<b>16t</b> (%) <sup>a</sup>
1	KOAc	DMF	41
2	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	DMF	39
3	pyridine	DCM	29

<sup>a</sup> 4 steps yield which was determined by GC/MS analysis using *n*-octane as an internal standard.

最適化した条件下、基質一般性を調査した(Scheme 19)。固相担持ヨードニウムイリドの収率および担持量は、 $\text{Bu}_4\text{NI}$  と反応させることでヨードアレーン **16** を樹脂から切り出し、定量することで算出した。フェニル基が置換したヨードニウムイリド **53** のほか、メトキシフェニ

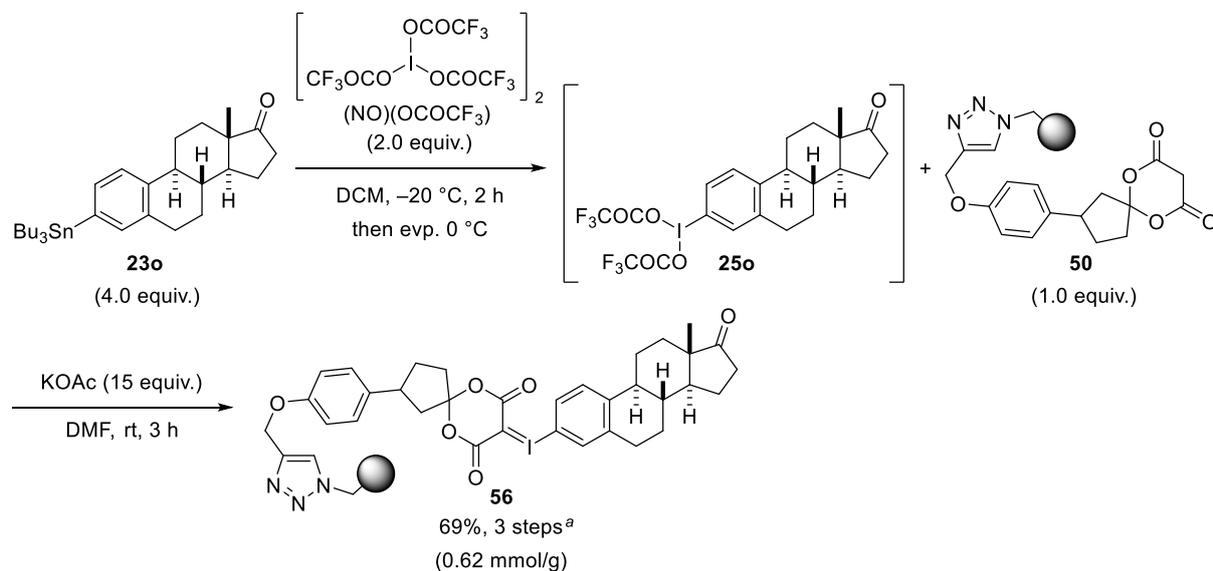
ル基が置換した **54** について問題なく得ることができた。キノリン環 **55** については、モノアリアル- $\lambda^3$ -ヨードンの当量を 2 当量まで減らしても、高収率で合成可能だった。



<sup>a</sup> The yield and loading amount of resin **53–55** were calculated from the amount of iodoarene **16** obtained by cleavage of resin **53–55** with Bu<sub>4</sub>NI. <sup>b</sup> PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> was used. <sup>c</sup> 2.0 equiv. of ArI(OAc)<sub>2</sub> in DMF (0.1 M) was used and stirred for 2 h.

**Scheme 19. Substrate scope of polystyrene-supported arylodonium ylide<sup>a</sup>**

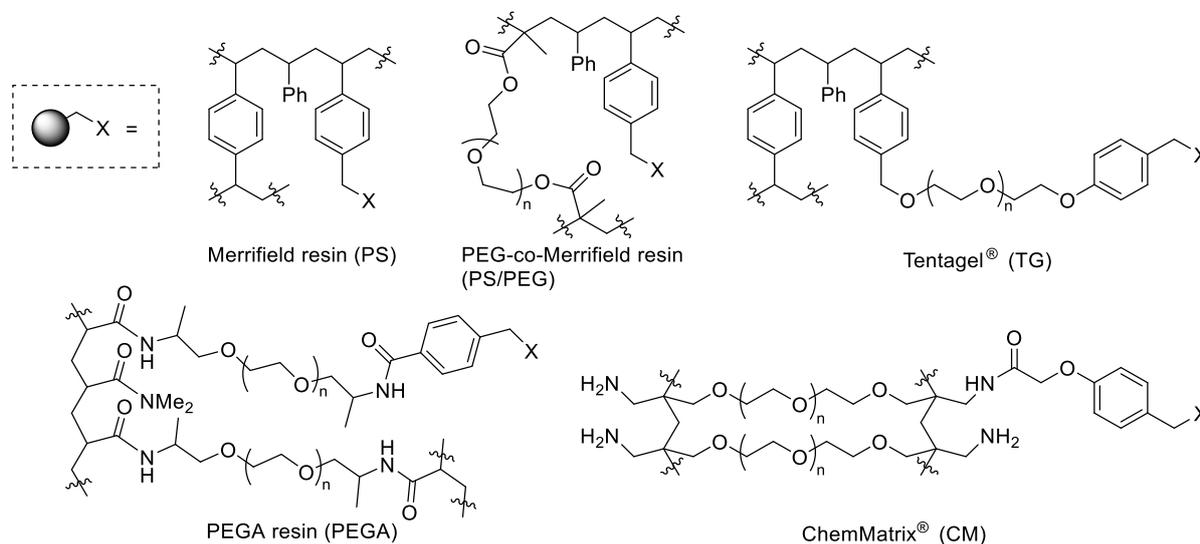
次に第 1 章で述べた、筆者らが開発したアリアルメタル種と iodine tricarboxylate とのイプソ位置置換反応によるモノアリアル- $\lambda^3$ -ヨードン発生法を用いた、固相担持ヨードニウムイリド合成を行った(**Scheme 20**)。エストロン誘導体のアリアルスタナンと ITT を、DCM 溶媒中-20 °C で反応させることでモノアリアル- $\lambda^3$ -ヨードン **25o** を発生させ、減圧下 0 °C で溶媒を留去した後、メルドラム酸誘導体 **50** と酢酸カリウムおよび DMF を加えることで、固相担持ヨードニウムイリド **56** が良好な収率で得られた。



<sup>a</sup> The yield and loading amount of resin **56** were calculated from the amount of iodoarene **16o** obtained by cleavage of resin **56** with Bu<sub>4</sub>NI.

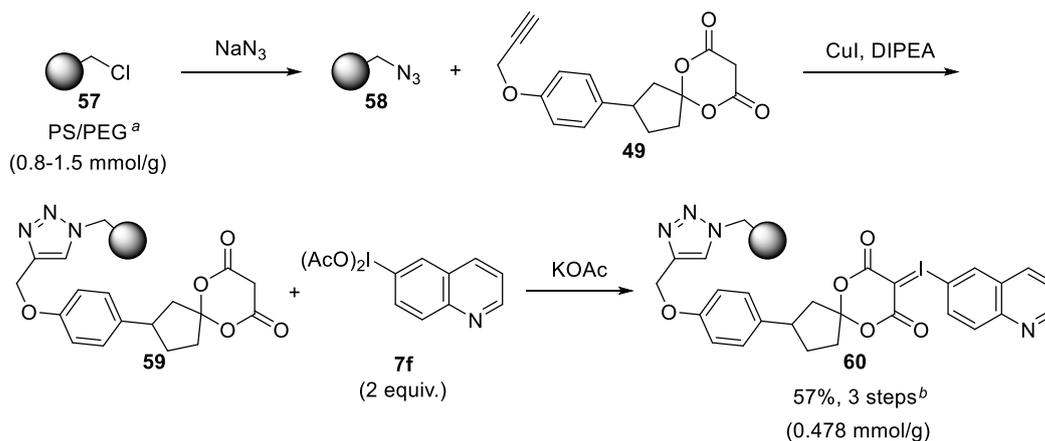
**Scheme 20. One-pot synthesis of arylodonium ylide **56** via ipso-substitution of arylstannane **23o** with ITT**

固相反応におけるポリマー担体は、液相反応における溶媒の役割を担っており、その性質を変化させることは反応性に大きく影響する<sup>64)</sup>。そこで、ポリスチレンベースの Merrifield resin とは異なる樹脂に担持されたヨードニウムイリドの合成を行った。合成に用いるポリマー担体は、親水性の向上を目的に PEG が含まれる樹脂を選択した(**Figure 17**)。



**Figure 17. Structure of resins**

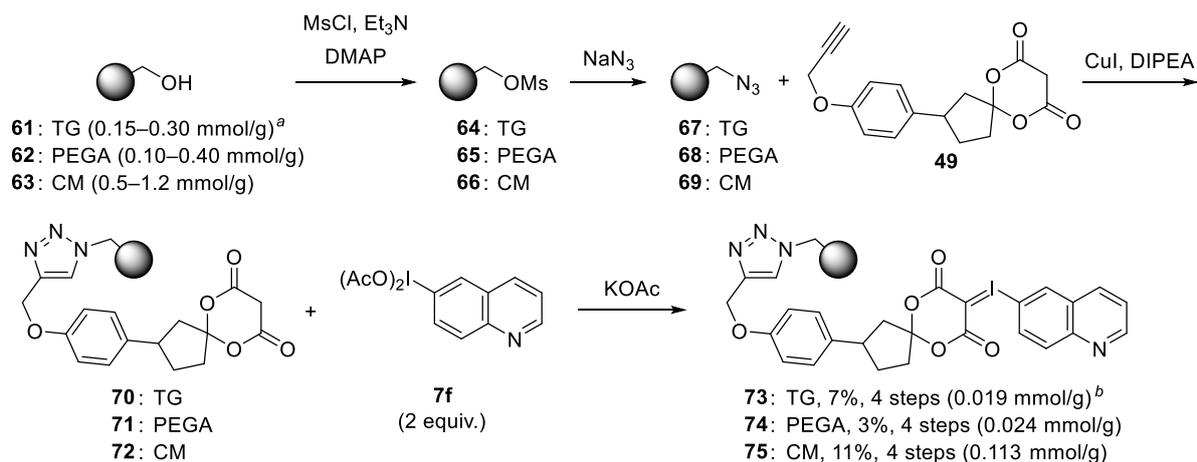
初めに、ポリスチレン間を PEG が架橋している PEG-co-Merrifield resin **57** (PS/PEG) (0.8–1.5 mmol/g, 1.5 mmol として計算)を用いて合成を行った(**Scheme 21**)。Merrifield resin **47** のときと同様に、末端のクロロ基をアジド基に変換後、CuAAC によるメルドラム酸誘導体 **49** の導入とイリド形成を経て、キノリン環を有する固相担持ヨードニウムイリド **60** を良好な収率、担持量で合成した。



<sup>a</sup> Loading amount was calculated as 1.5 mmol/g. <sup>b</sup> The yield and loading amount of resin **60** were calculated from the amount of iodoarene **16f** obtained by cleavage of resin **60** with Bu<sub>4</sub>NI.

**Scheme 21. Synthesis of PS/PEG-supported iodonium ylide 60**

次に、ポリスチレンから PEG が接ぎ木した Tentagel® **61** (TG) (0.15–0.30 mmol/g, 0.27 mmol として計算)、アクリルアミドと PEG の共重合体である PEGA resin **62** (PEGA) (0.10–0.40 mmol/g, 0.39 mmol として計算)、100%PEG ベースの ChemMatrix® **63** (CM) (0.5–1.2 mmol/g, 1.2 mmol として計算)を用いて合成を行った(Scheme 22)。これらの樹脂は、末端が水酸基の樹脂を出発原料とし、メシル化により脱離基へ変換後、アジドの導入を行った。その後、CuAAC によるメルドラム酸誘導体 **49** の導入とイリド形成反応を行ったが、いずれのヨードニウムイリド(**73–75**)においても低収率、低担持量となった。現在のところ、水酸基のメシル化が十分に進行していないことが、低収率の原因と考えている。

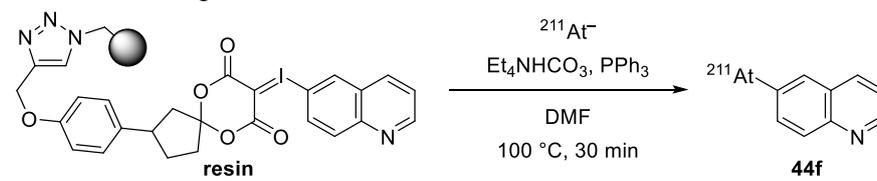


<sup>a</sup> Loading amounts were calculated as 0.27 mmol/g for TG **61** and 0.39 mmol/g for PEGA **62** and 1.2 mmol/g for CM **63**, respectively. <sup>b</sup> The yield and loading amount of resin **73–75** were calculated from the amount of iodoarene **16f** obtained by cleavage of resin **73–75** with Bu<sub>4</sub>Ni.

**Scheme 22. Syntheses of polymer-supported iodonium ylide 73–75**

第3節 固相担持ヨードニウムイリドを用いた  $^{211}\text{At}$  標識反応

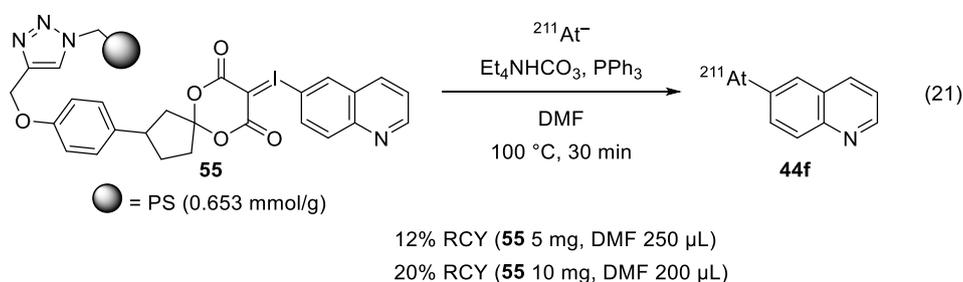
合成した固相担持ヨードニウムイリドを用いて  $^{211}\text{At}$  標識反応を検討した(**Table 10**)。標識化する芳香環として、電子不足なキノリン環を選択した。液相  $^{211}\text{At}$  標識反応の条件を参考に、ポリスチレン樹脂に担持されたヨードニウムイリド **55** を用いて標識反応を行ったところ、12% RCY ながら標識体 **44f** が得られた(entry 1)。PS/PEG resin に担持された **60** を用いた場合、ほぼ同程度の RCY となった(entry 2)。一方で、親水性の高く膨潤度の大きな TG resin **73** や PEGA resin **74**、CM resin **75** を用いたところ、いずれも 3–5% RCY にとどまった(entries 3–5)。これらの樹脂は担持量が少ないために、十分な反応性を示さなかったと考えている。

Table 10. Screening of resins<sup>a</sup>


entry		loading (mmol/g)	RCY (%) <sup>b</sup>
1	PS <b>55</b>	0.653	12
2	PS/PEG <b>60</b>	0.478	14
3	TG <b>73</b>	0.019	3
4	PEGA <b>74</b>	0.024	5
5	CM <b>75</b>	0.113	5

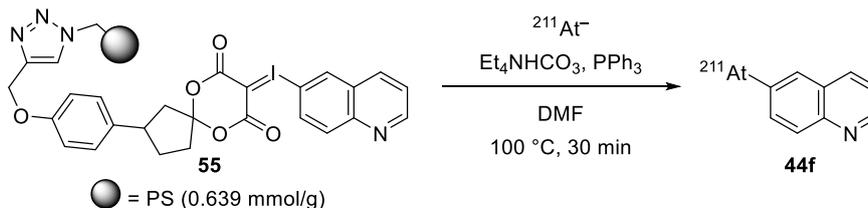
<sup>a</sup> Reaction conditions: resin (5 mg), Et<sub>4</sub>NHCO<sub>3</sub> (7 mg), PPh<sub>3</sub> (5 mg), and  $^{211}\text{At}^-$  (27–52 MBq) in DMF (250  $\mu\text{L}$ ) at 100 °C for 30 min, unless otherwise noted. <sup>b</sup> RCYs were determined by radio-TLC analysis, and radioactive decay was corrected.

**Table 10** の結果から、安価で高担持量の樹脂を入手可能なポリスチレンベースの Merrifield resin に担持されたヨードニウムイリド **55** を用いて、以降の検討を行った。標識前駆体 **55** を 5 mg 用い、250  $\mu\text{L}$  の DMF 溶媒中で反応を行った際、12% RCY で標識体 **44f** が得られていた(式 21)。標識前駆体の量が反応に影響していることが示唆されたことから、標識前駆体 **55** を 10 mg に増加させ、溶媒量を 200  $\mu\text{L}$  に減らしたところ、RCY は 20% にまで向上した。



次に、固相条件にて反応温度や添加剤の検討を行った(**Table 11**)。固相担持ヨードニウムイリド **55** を標識前駆体とし、塩基に  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$ 、還元剤として  $\text{PPh}_3$  存在下、DMF 溶媒中  $100\text{ }^\circ\text{C}$  で30分間  $^{211}\text{At}^-$  と反応させたところ、39% RCY で標識体 **44f** が得られた(entry 1)<sup>iv</sup>。反応温度を  $60\text{ }^\circ\text{C}$ 、 $80\text{ }^\circ\text{C}$  まで低下させたところ、RCY は低下した(entries 2,3)。また、反応温度を  $120\text{ }^\circ\text{C}$  まで昇温した場合でも、RCY は低下した(entry 4)。低温条件の結果は、活性化エネルギーの障壁を超えることができていない、または反応剤が樹脂内部へ十分に拡散できていないことが考えられる。高温条件の結果は、ヨードニウムイリド **55** の分解が優先したために RCY が低下したと考察している。次に、添加剤である  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  または  $\text{PPh}_3$  のいずれかを除いて反応を行うと、若干の RCY 低下がみられた(entries 5,6)。一方、 $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  と  $\text{PPh}_3$  の両方を除いて反応を行った場合、標識体 **44f** はほとんど得られなかった(entry 7)。このことから、 $^{211}\text{At}^-$  の化学形を保持し求核置換反応が進行するためには、 $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  または  $\text{PPh}_3$  のいずれかが必要であることが明らかになった。 $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  は DMF への溶解性が低いため反応に十分に関与できていないと考え、有機溶媒への溶解性が高い  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  を用いて反応を行ったが、15% RCY まで低下した(entry 8)。対アニオンである  $\text{HSO}_4^-$  アニオンによって、系中が酸性に偏ったことが問題であると考察している。

**Table 11. Optimization of reaction conditions<sup>a</sup>**



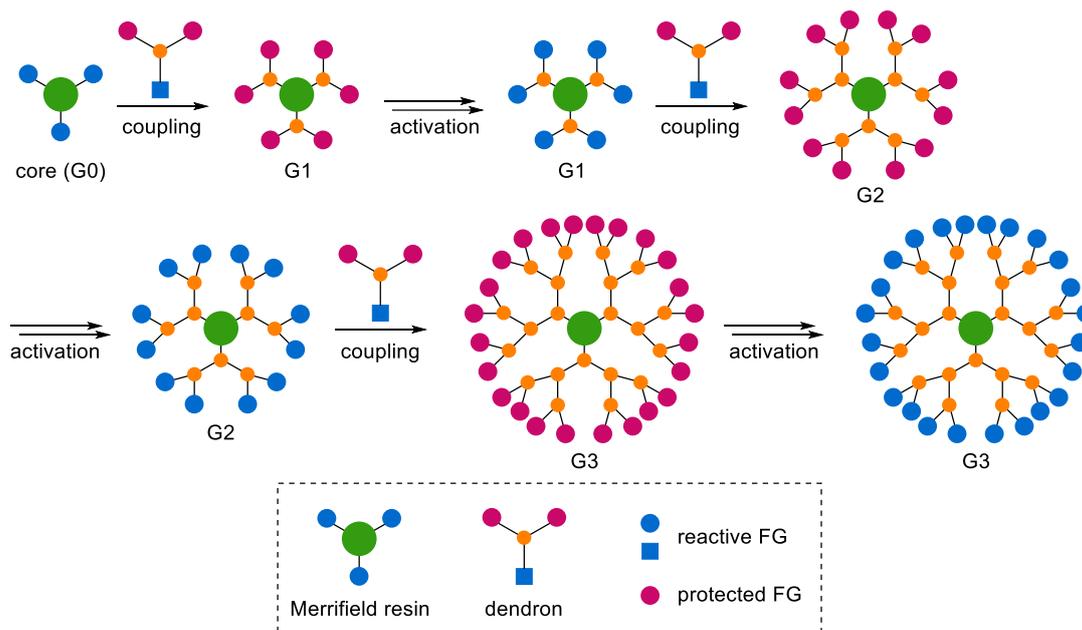
entry	variation from standard conditions	RCY (%) <sup>b</sup>
1	none	39
2	performed at $60\text{ }^\circ\text{C}$	5
3	performed at $80\text{ }^\circ\text{C}$	22
4	performed at $120\text{ }^\circ\text{C}$	31
5	without $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$	33
6	without $\text{PPh}_3$	31
7	without $\text{PPh}_3$ and $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$	trace
8	$\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ instead of $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$	15

<sup>a</sup> Reaction conditions: **55** (10 mg),  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  (7 mg),  $\text{PPh}_3$  (5 mg), and  $^{211}\text{At}^-$  (21–97 MBq) in DMF (200  $\mu\text{L}$ ) at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 min, unless otherwise noted. <sup>b</sup> RCYs were determined by radio-TLC analysis, and radioactive decay was corrected.

<sup>iv</sup> 本条件は式 21 下段の条件と同条件であるが、 $^{211}\text{At}$  のロットが異なるために、RCY が 20% から 39% まで向上している。

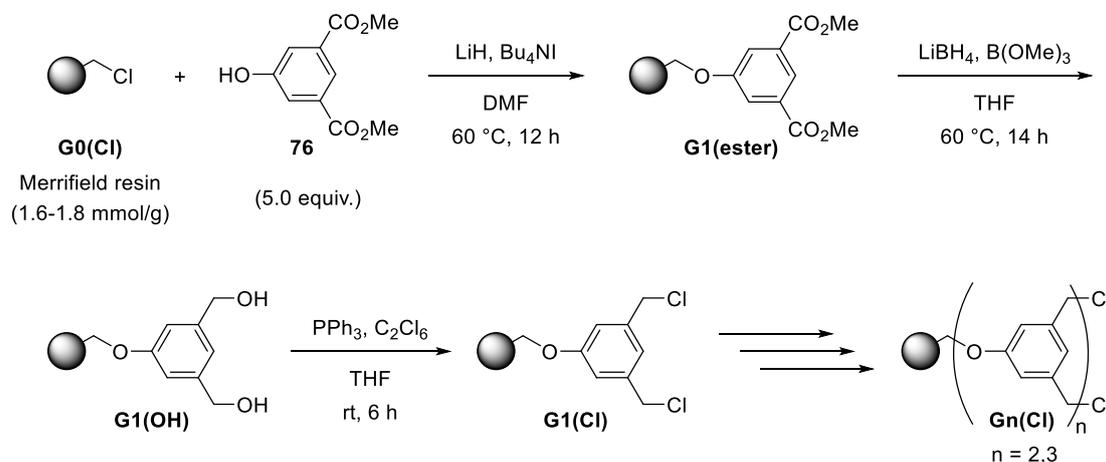
第4節 デンドリマー型固相担持ヨードニウムイリドの合成と  $^{211}\text{At}$  標識反応

第3節の検討から、樹脂の担持量を増加させて反応点を増やすことが、反応性の向上に効果的であると期待された。そこでポリスチレンコアに分枝したスペーサーを導入したデンドリマー型固相担体の合成を計画した(Scheme 23)。通常の高分子合成より簡便であり、段階的に反応を繰り返すことで分岐(世代, generation)を規則正しく増やすことが可能である。また、中心のポリスチレンコアから反応点までの距離が伸びることで外殻へ突き出され、より  $^{211}\text{At}$  アニオンが反応点に接近しやすくなると考えた。

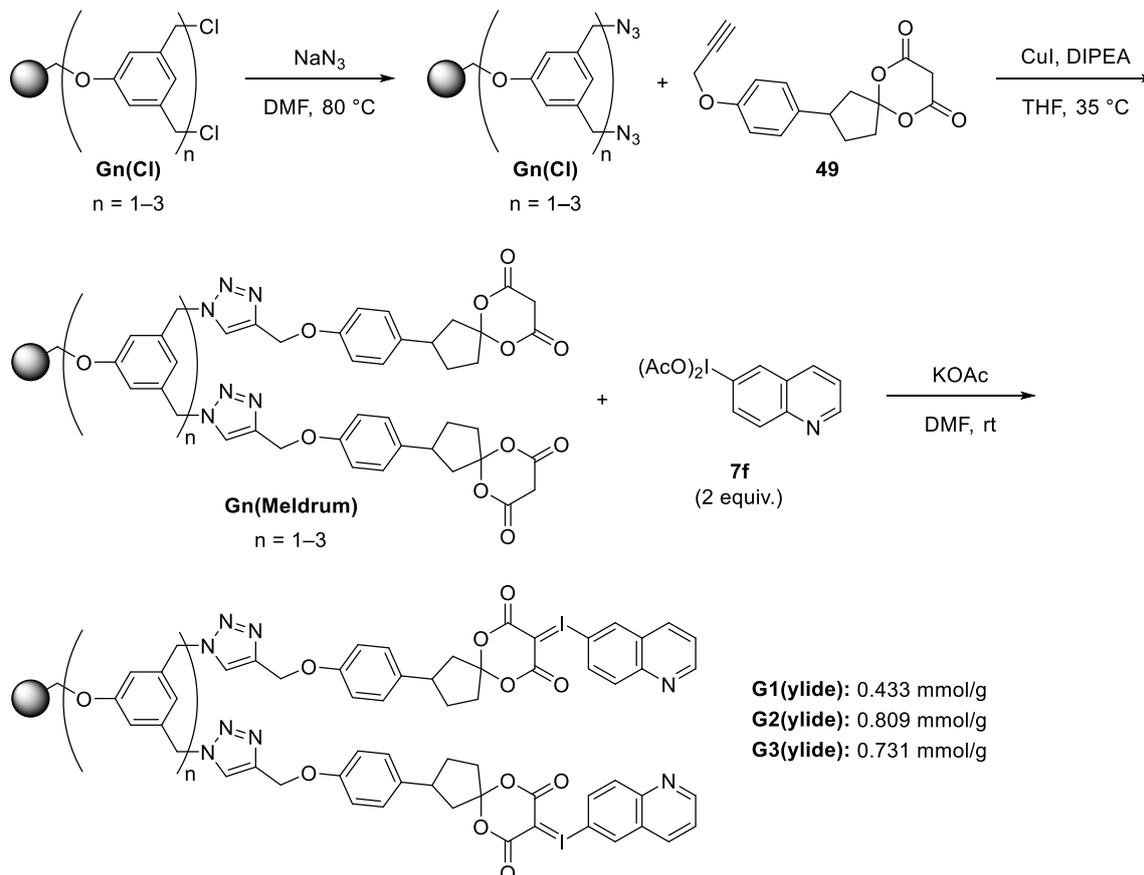


Scheme 23. Construction of the dendronized resin through divergent method

ベンジルハライドを側鎖とするポリスチレンベースのデンドリマー合成<sup>65)</sup>を参考に、コアとして Merrifield resin (1.6–1.8 mmol/g, 1.8 mmol として計算)、デンドロンとして 5-ヒドロキシイソフタル酸ジメチル **76** を用い、第1世代から第3世代までのベンジルクロリド樹脂( $\text{G}_n(\text{Cl})$ ,  $n = 1-3$ )を合成した(Scheme 24)。

Scheme 24. Syntheses of the  $\text{G}_n(\text{Cl})$  dendronized resin

合成したベンジクロリド樹脂(**Gn(Cl)**,  $n=1-3$ )を用いて、デンドリマー型固相担持ヨードニウムイリド(**Gn(ylide)**,  $n=1-3$ )を合成した(Scheme 25)。アジ化ナトリウムを用いたアジド化、末端アルキン **49** との CuAAC、モノアリーール- $\lambda^3$ -ヨードン **7f** と酢酸カリウムを用いたイリド化によって、問題なくデンドリマー型固相担持ヨードニウムイリド(**Gn(ylide)**,  $n=1-3$ )を合成できた。担持量について、第1世代では大きな変化はなかったものの、第2,3世代では 0.7–0.8 mmol/g まで増加した。

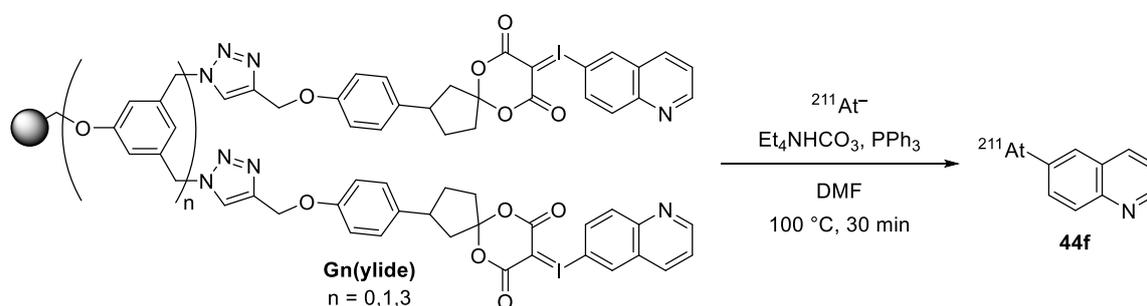


<sup>a</sup> Loading amount of **Gn(ylide)** were calculated from the amount of iodoarene **16f** obtained by cleavage of resin **Gn(ylide)** with  $\text{Bu}_4\text{NI}$ .

**Scheme 25. Syntheses of the dendronized iodonium ylide<sup>a</sup>**

デンドリマー型固相担持ヨードニウムイリド(**Gn(ylide)**,  $n=1,3$ )を用いて  $^{211}\text{At}$  標識反応を検討した(**Table 12**)。なお本検討においては、 $^{211}\text{At}$  の供給の都合上、これまで用いていた国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所で製造されたものではなく、公立大学法人福島県立医科大学 先端臨床研究センターで製造されたものを使用した。まずコントロールとして分枝のない固相担持ヨードニウムイリド **G0** を用いて反応を行ったところ、72% RCYで標識体 **44f** が得られた(entry 1)。次に **G0** と担持量が同等の第1世代固相担持ヨードニウムイリド **G1** を用いたところ、RCYが若干向上した(entry 2)。一方で、より担持量が高い第3世代固相担持ヨードニウムイリド **G3** を用いた場合、RCYは31%まで低下した(entry 3)。分枝の増加によって担持量自体は増加したものの、反応点近傍でヨードニウムイリド同士が密接したためにかえって立体障害となり、反応性が低下したと考察している。

**Table 12.** Effects of the dendronized iodonium ylides on the  $^{211}\text{At}$ -astatination

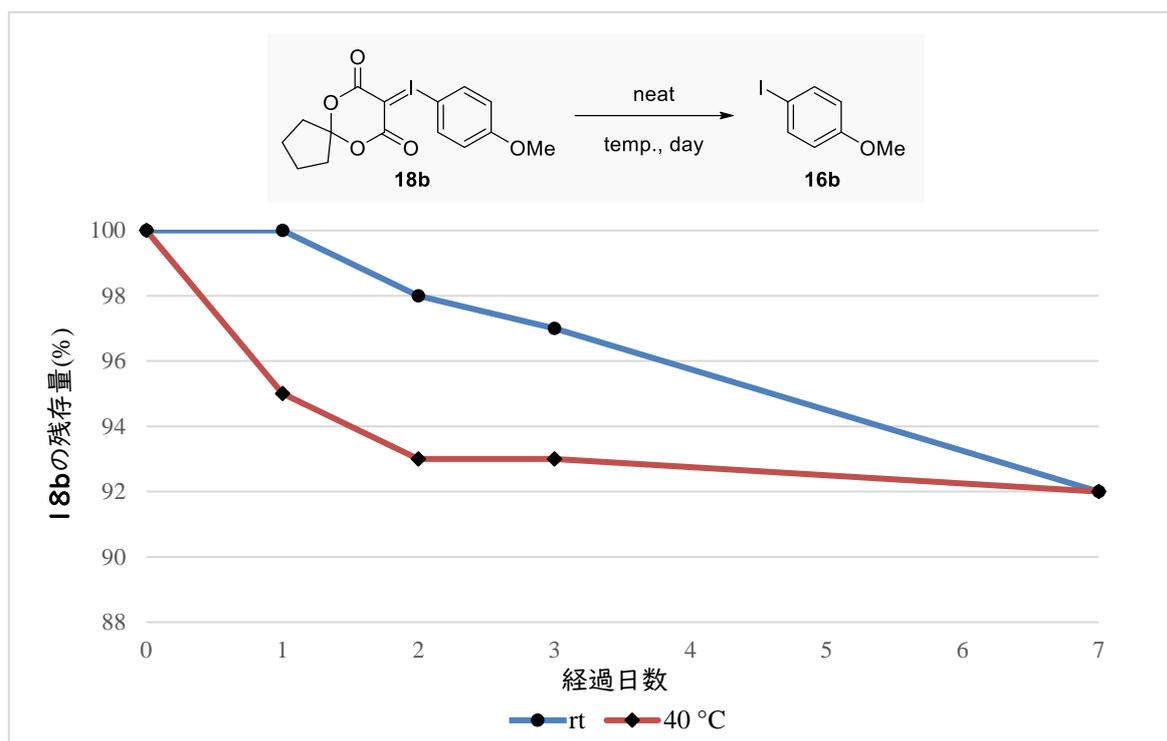


entry	<b>Gn(ylide)</b>	loading (mmol/g)	RCY (%) <sup>b</sup>
1	<b>G0</b>	0.567	72
2	<b>G1</b>	0.433	77
3	<b>G3</b>	0.731	31

<sup>a</sup> Reaction conditions: **Gn(ylide)** (10 mg),  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  (7 mg),  $\text{PPh}_3$  (5 mg) and  $^{211}\text{At}^-$  (5–8 MBq) in DMF (200  $\mu\text{L}$ ) at 100 °C for 30 min, unless otherwise noted. <sup>b</sup> RCYs were determined by radio-TLC analysis, and radioactive decay was not corrected. <sup>c</sup> Stirred for 60 min.

第5節 固相担持ヨードニウムイリドの安定性評価

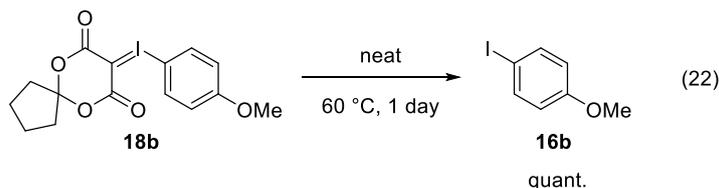
第1節にて、ヨードニウムイリドは安定性が低いため、臨床現場において長期保存が不向きであることを述べた。実際に、パラメトキシフェニル基を有するアリールヨードニウムイリド **18b** を用いて、各温度における安定性を評価した(Figure 18)。固体状態で室温または 40 °C で数日間保管し、その時点でのヨードニウムイリド **18b** の残存量を <sup>1</sup>H NMR 測定で定量した。その結果、いずれの温度においても7日経過後では8%分解した。室温においても分解が進行したことから、ヨードニウムイリドの保存には医療用の冷蔵庫・冷凍庫が必須となり、臨床現場での保存が制限される。



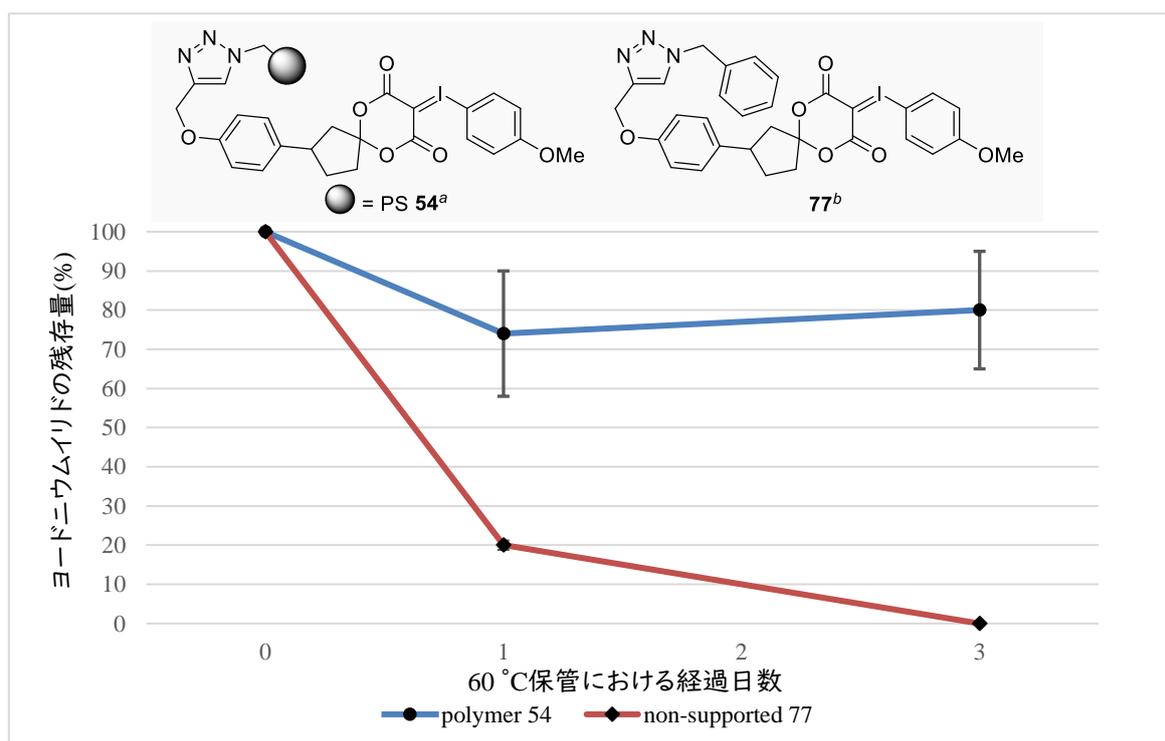
<sup>a</sup> The amount of **18b** after storage was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. n = 1.

Figure 18. Decomposition rate of iodonium ylide **18b**<sup>a</sup>

固相担持ヨードニウムイリドの安定性を評価するにあたり、安定性の向上を明確にするべく、単純なヨードニウムイリド **18b** が速やかに分解する条件を探索した。その結果、60 °C で1日保管した場合、ヨードニウムイリド **18b** の分解がほぼ定量的に進行し、ヨードアニソール **16b** がほぼ定量的に得られた(式 22)。



次に、60 °C 保管における固相担持ヨードニウムイリド **54** の安定性を評価した(Figure 19)。比較対象として、樹脂のリンカー部分を模倣した非担持型ヨードニウムイリド **77** の安定性も同時に評価した。固相担持ヨードニウムイリド **54** の残存量は、樹脂を有機溶媒で洗浄して分解物を除去したのち、Bu<sub>4</sub>NI 存在下 DMF 溶媒中 120 °C で 2 時間加熱することで、樹脂からヨードアニソール **16b** を切り出し GC/MS で定量することで算出した。非担持型ヨードニウムイリド **77** については、先と同様に <sup>1</sup>H NMR を測定することで残存量を算出した。まず、非担持型 **77** では 1 日経過後 20%程度しか残存しておらず、3 日経過後では定量的に分解された。一方、固相担持型 **54** では 3 日経過後においても 80%程度残存しており、安定性の向上を達成することができた。

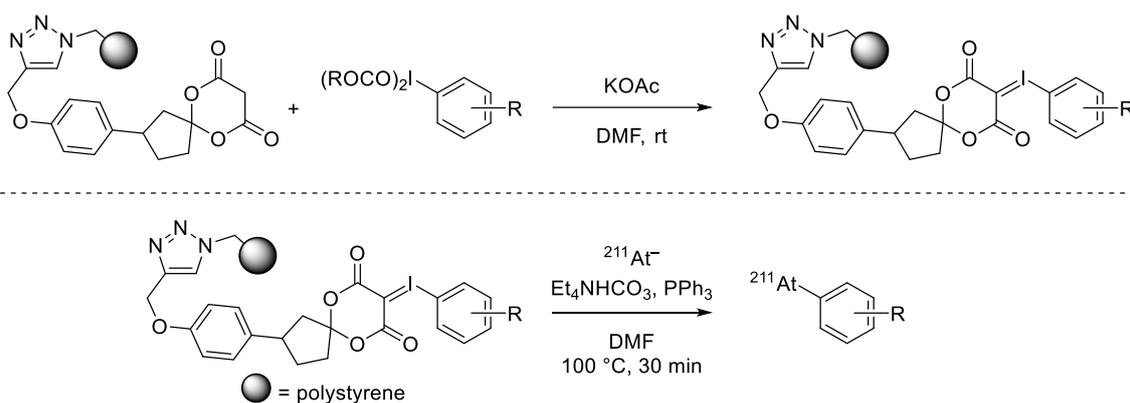


<sup>a</sup> The amount of **54** after storage was calculated from the amount of iodoarene **16b** obtained by cleavage of resin **54** with Bu<sub>4</sub>NI. The detailed method, see the experimental section. <sup>b</sup> The amount of **77** after storage was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. <sup>c</sup> n = 5.

Figure 19. Decomposition rate of iodonium ylide **54** and **77** at 60 °C<sup>c</sup>

## 小括

以上第3章を小括する。固相担持アリールヨードニウムイリドを用いた  $^{18}\text{F}$  および  $^{211}\text{At}$  フロー標識システムの確立を最終目標として、今回筆者は固相担持ヨードニウムイリド合成法を確立し、それを用いたバッチ条件での  $^{211}\text{At}$  標識反応を開発した。また、アリールヨードニウムイリドの問題点であった安定性について、固相樹脂に担持することで安定性の向上を実現した。今後は、フロー標識化の確立を目指す。

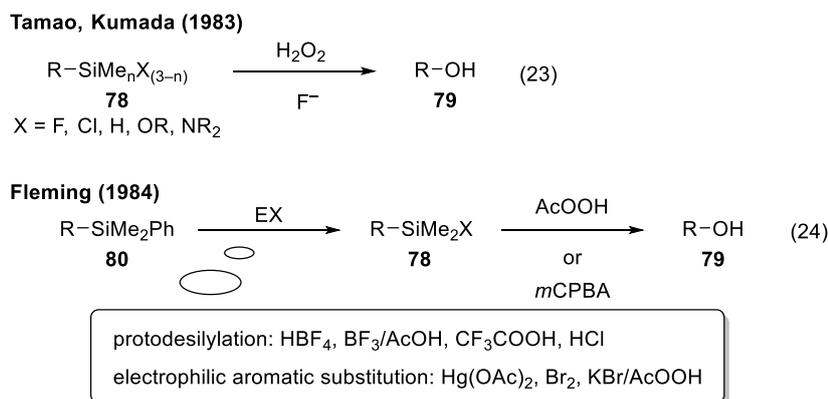


## 第4章 Iodine tris(trifluoroacetate)を用いた不活性テトラアルキルシランの酸化反応の開発

## 第1節 背景

有機ケイ素化合物は、ケイ素が有する立体効果や電子的効果に基づいた特異な反応性を示すことから、様々な有機合成反応が開発されてきた。また、ケイ素が地球上に豊富に存在する元素であり入手容易であることから、シリコンなどの機能性材料としても広く利用されている。このように有機ケイ素化合物が広く用いられる一因として、ケイ素と炭素が共有結合を形成し、酸化や酸・塩基に対して安定である点が挙げられる。高い安定性のため、単離や精製を簡便に行えることも、有機ケイ素化合物を利用するうえでの利点である。

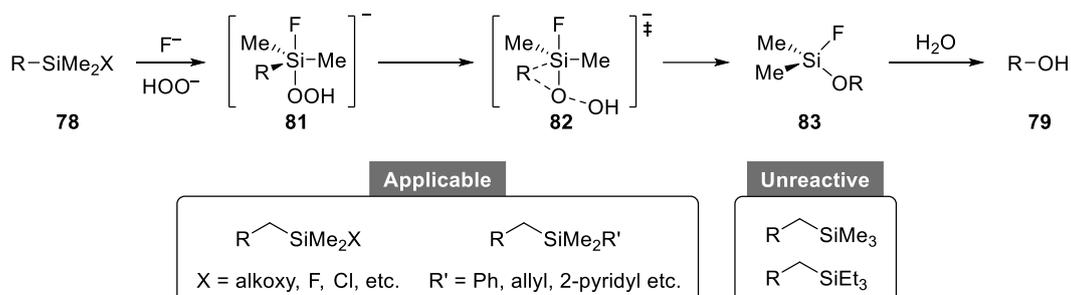
一方で、一般に安定とされるケイ素-炭素結合を酸化的に切断する手法は、有機ケイ素化合物の有機合成的な利用価値を飛躍的に高めた例である(Scheme 26)。その最たる例として、1983年に玉尾・熊田らによって報告された、フッ化物イオン存在下過酸化水素を用いる Si-C 結合酸化反応が挙げられる(式 23)<sup>66a)</sup>。ハロゲン原子や酸素または窒素原子などのヘテロ原子官能基が置換したアルキルシラン **78** はアルコール **79** へ変換される。したがってシリル基が水酸基等価体として利用可能であることが明らかになった。また、1984年に Fleming らによって、ジメチルフェニルシリル基も水酸基等価体として利用可能であることが見出された(式 24)<sup>66b)</sup>。アルキルジメチルフェニルシラン **80** はプロトン化脱シリル化反応や芳香族求電子置換反応によって、フェニル基が脱離してヘテロ原子が置換したアルキルシラン **78** に変換される。その後、過酸で処理することでアルコール **79** が得られる。塩基や酸化に強く安定なジメチルフェニルシリル基が適用可能になった結果、シランの酸化反応はより一般性の高い合成手法となった。



Scheme 26. Tamao-Fleming oxidation: silyl groups serve as masked hydroxyl groups

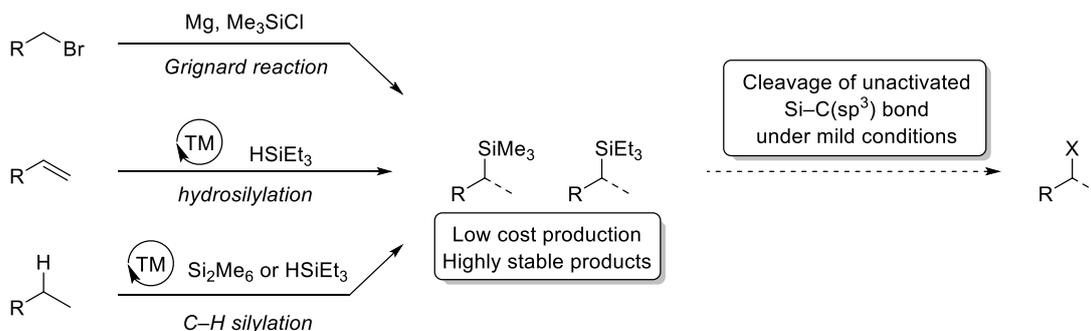
以上のように、ケイ素-炭素結合を温和な条件でケイ素-酸素結合へと酸化してアルコールを得る手法は、玉尾-Fleming 酸化反応として称される<sup>67)</sup>。有機ケイ素化合物が安定で扱いが容易である点や、反応が温和な条件で進行することから、天然物の全合成にも用いられるなど有機合成化学において非常に重要な反応である。しかしながら、非常に安定なトリメチルシリル基(SiMe<sub>3</sub>)が置換したような不活性テトラアルキルシランは、本反応に用いることができず、水酸基等価体としての利用は困難であった。

玉尾-Fleming 酸化反応は、過酸化水素とフッ化物イオンを用いる例を挙げて説明すると、以下のような反応機構で進行する(Scheme 27)<sup>68)</sup>。まず、4配位のアルキルシラン **78** に対しフッ化物イオンとヒドロペルオキシアニオンが配位して 5配位シリカート中間体 **81** を形成する。その後アルキル基 R が立体特異的に[1, 2]転位する遷移状態 **82** を経由してアルコキシシラン **83** が生成し、加水分解によってアルコール **79** が得られる。玉尾-Fleming 酸化反応の進行には、求電子的なケイ素原子中心を有するアルキルシラン **78** に対して、フッ化物イオンが求核攻撃することで生じるシリカート **81** の形成が重要である。したがって、玉尾-Fleming 酸化反応では、アルコキシ基やハロゲン原子などの電子求引性置換基が 1 つ以上結合した、求電子的に活性化されたシリル基を用いる必要がある<sup>69)</sup>。また Fleming らによって用いられたように、求電子置換反応によってそれらへと容易に変換可能な、フェニル基やアリル基・ベンジル基などの有機基を有するシリル基も用いられる<sup>66b,69,70)</sup>。一方で、トリメチルシリル基やトリエチルシリル基(SiEt<sub>3</sub>)を有するような、不活性テトラアルキルシランを基質とした場合、ケイ素原子中心の求電子性が乏しいために鍵中間体である 5配位シリカート **81** の形成が困難であることから、玉尾-Fleming 酸化反応への適用は困難である<sup>71)</sup>。



Scheme 27. Plausible mechanism and limitation of Tamao-Fleming oxidation

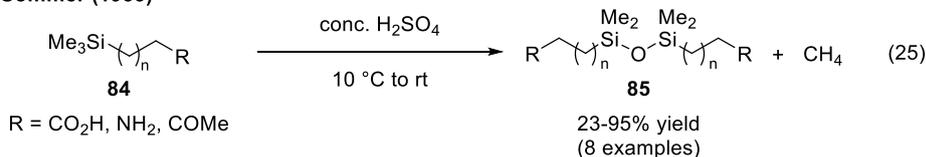
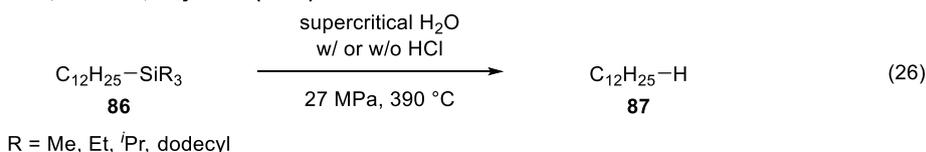
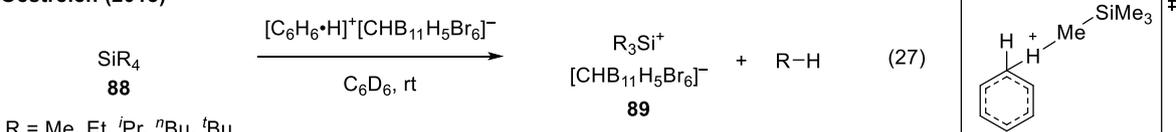
トリメチルシリル基やトリエチルシリル基は、クロロシランへの有機金属試薬の求核置換反応や、遷移金属触媒を用いたヒドロシリル化反応<sup>72)</sup>、C(sp<sup>3</sup>)-Hシリル化反応<sup>73, 74)</sup>によって安価かつ簡便に導入することができ、様々な反応条件下高い安定性を示すことから、それらを置換基として有する不活性テトラアルキルシランは、有機合成化学において有用な合成前駆体としての可能性を秘める(Scheme 28)。玉尾-Fleming 酸化反応を含めた有機ケイ素化合物の変換反応へ、不活性テトラアルキルシランを適用するためには、温和な条件下不活性 Si-C(sp<sup>3</sup>)結合を切断する手法が望まれている。



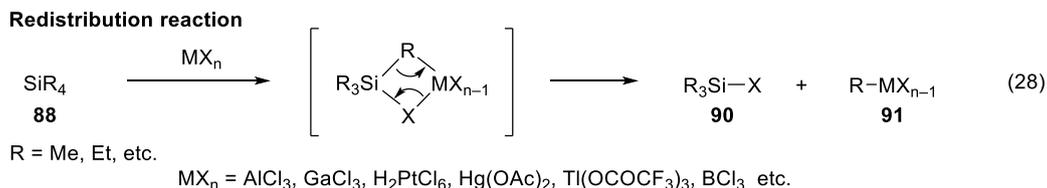
Scheme 28. Synthetic utility of unactivated tetraalkylsilane

不活性 Si-C(sp<sup>3</sup>)結合を切断する手法として、Brønsted 酸を用いたプロトン化脱シリル化反応が、古くより研究されてきた(Scheme 29)<sup>75)</sup>。1953年に Sommer らは、アルキルトリメチルシラン **84** を濃硫酸と反応させることで、メチル基を選択的にプロトン化しメタンの発生を伴いながら、シロキサン **85** が得られることを見出した(式 25)<sup>75a)</sup>。本反応はカルボキシ基やアミノ基などヘテロ原子を有する官能基に対して適用可能である。また、不安定なクロロシランではなく安定なテトラアルキルシランを用いて、機能性材料として有用なシロキサンを合成することが可能となった。2003年に伊丹・吉田・梶本らは、超臨界水中でトリアルキルドデシルシラン **86** がドデカン **87** へ変換されることを明らかにした(式 26)<sup>75d)</sup>。なお、シリル基を有する部位がどのような化合物へ変換されたかは同定されていない。2018年に Oestreich らは、種々のテトラアルキルシラン **88** に対してカルボラン酸を用いたプロトン化を行うことで、ガスの発生を伴うトリアルキルシリリウムカチオン **89** の発生に成功している(式 27)<sup>75f)</sup>。また彼らは、DFT 計算を用いた反応機構解析を行っている。ベンゼニウムイオンのプロトンがケイ素原子の反対側から接近し、立体反転を伴って結合が切断される反応経路が、速度論的に有利であることを明らかにしている。

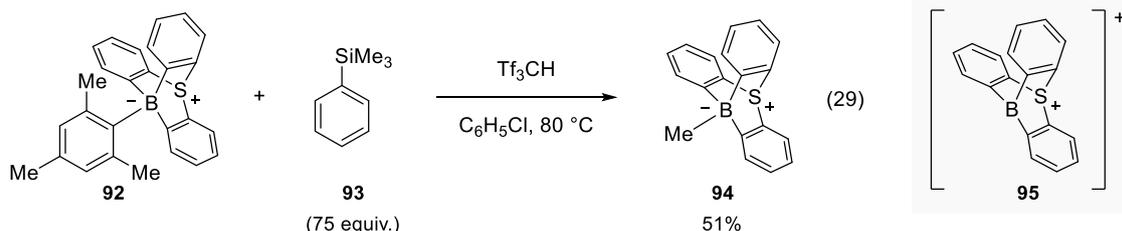
様々なブレンステッド酸を用いることで不活性トリアルキルシリル基のプロトン化脱シリル化が可能であるが、これらの反応は非常に過酷な条件または極めて強い酸性条件が必要であるために、構造が単純な基質に限定的である。また所望のアルキル置換基は、Sommer らの反応(式 25)という例外はあるものの、多くの場合単純なアルカンになってしまうため、合成的利用価値に乏しい。

**Sommer (1953)****Itami, Yoshida, Kajimoto (2003)****Oestreich (2018)****Scheme 29. Cleavage of unactivated Si-C(sp<sup>3</sup>) bond via protodesilylation**

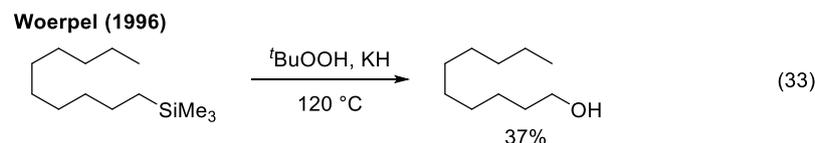
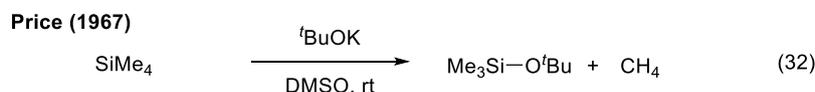
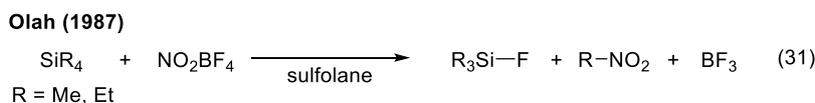
Lewis酸を用いた再分配反応によっても、不活性Si-C(sp<sup>3</sup>)結合の切断が可能である(式28)<sup>76)</sup>。テトラアルキルシラン **88** とルイス酸との間で置換基の交換が起こり、ヘテロ原子が導入されたシラン **90** とアルキル基が転位した錯体 **91** が得られる。これまでに、アルミニウムやガリウム、白金や水銀のほか、タリウムやホウ素由来のルイス酸を用いて不活性 Si-C(sp<sup>3</sup>)結合の切断が達成されているが、適用可能な基質はテトラメチルシランや極性置換基が置換していない単純なテトラアルキルシランに限定的である。



ごく最近、Chardon、Berionni らはホウ素アート錯体 **92** と Tf<sub>3</sub>CH から生じるホウ素スーパールイス酸 **95** が、トリメチルフェニルシラン **93** の Si-Me 結合を化学選択的に切断し、メチルホウ素アート錯体 **94** を与えることを報告した(式29)<sup>76i)</sup>。フェニル基上での C(sp<sup>2</sup>)-H 結合の活性化やイプソ位置換反応が起こることなく、Si-C(sp<sup>3</sup>)結合の化学選択的な切断を達成した特筆すべき報告である。

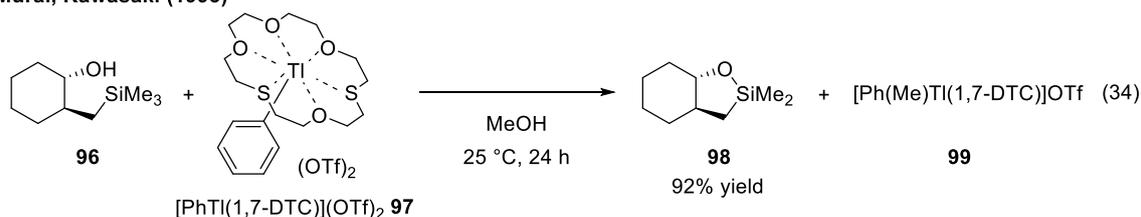


不活性 Si-C(sp<sup>3</sup>)結合は強力な求電子剤や求核剤を用いることでも切断可能である<sup>77-79)</sup>。1949年に Eaborn は、ヨウ化アルミニウム存在下ヨウ素を作用させることで、また1987年に Olah らは NO<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> を用いることで、不活性 Si-C(sp<sup>3</sup>)結合の切断が可能であることを報告している(式30,31)<sup>77a,b)</sup>。1967年に Price らは、DMSO 溶媒中で <sup>t</sup>BuOK を作用させると求核攻撃が進行し、テトラメチルシランがシリルエーテルとメタンに変換されることを報告している(式32)<sup>78)</sup>。しかしながら、これらの報告は構造が単純なテトラメチルシランやテトラエチルシランの酸化に限定されており、官能基許容性については明らかとされていない。1996年に Woerpel らは、デシルトリメチルシランに対して KH 存在下、<sup>t</sup>BuOOH を酸化剤として用いることでデカノールが得られることを報告している(式33)<sup>79a)</sup>。本反応は、不活性テトラアルキルシランを直接アルコールへ変換可能であることから、玉尾-Fleming 酸化反応の適用範囲を拡張した例といえる。しかしながら、反応には過酷な条件を必要とし、収率は低収率にとどまる。また、基質はデシルトリメチルシランを用いた1例しか適用されておらず、基質一般性については明らかにされていない。

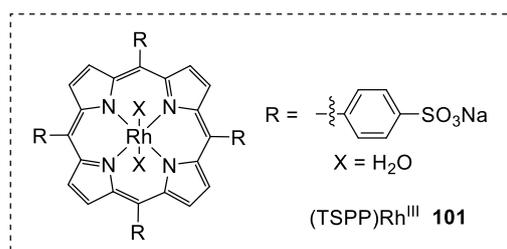
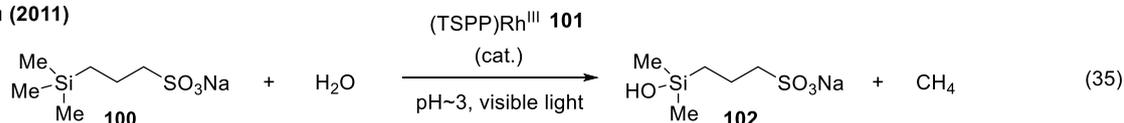


不活性 Si-C(sp<sup>3</sup>)結合を切断する手法として、金属錯体を用いた例も知られている(Scheme 30)<sup>80)</sup>。1993年に村井・川崎らは、分子内に水酸基を有する不活性テトラアルキルシラン **96** に対し、フェニルタリウムクラウンエーテル錯体 **97** を作用させることで、環状シリルエーテル **98** が得られることを報告した(式 34)<sup>80a)</sup>。また 2011 年に Fu らは、可視光照射下、酸性水溶液中、求電子的なロジウムポルフィリン錯体 **101** を用いた触媒的不活性 Si-C(sp<sup>3</sup>)結合切断反応により、テトラアルキルシラン **100** をシラノール **102** へ変換できることを報告している(式 35)<sup>80b)</sup>。シリルエーテル **98** 及びシラノール **102** は通常の玉尾-Fleming 酸化反応に適用可能な基質である。したがって不活性トリメチルシリル基が、水酸基等価体として合成的な利用価値があることが示唆された。しかし、前者の反応では、有毒なタリウム化合物を化学量論量必要とする。また後者の反応は、水系反応であるためかスルホン酸ナトリウム塩 **100** の 1 例のみ適用されており、疎水性の高い化合物などの基質一般性は示されていない。したがって、有機合成においてこれらの反応を汎用することは困難である。

**Murai, Kawasaki (1993)**

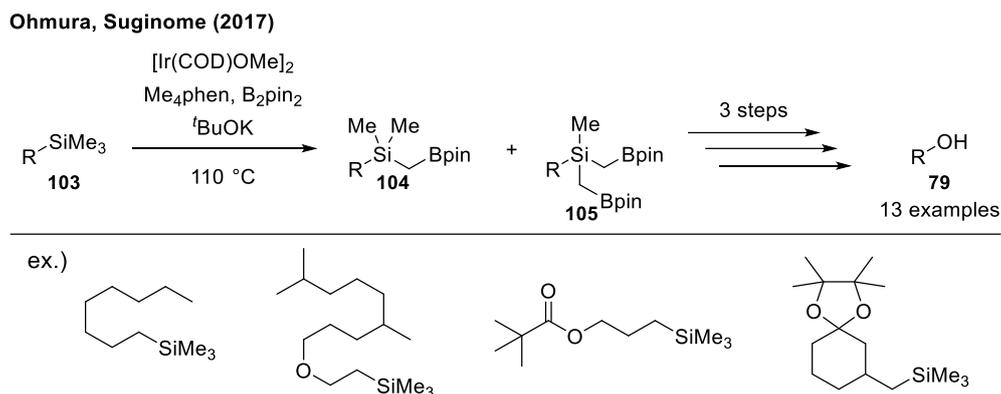


**Fu (2011)**



Scheme 30. Transition-metal-mediated unactivated Si-C(sp<sup>3</sup>) bond cleavage

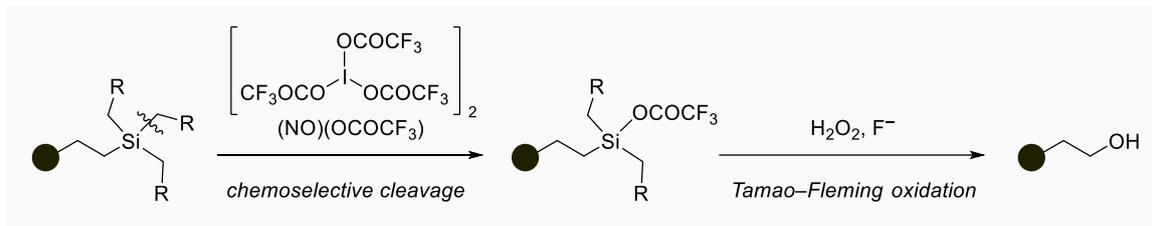
直接的な不活性 Si-C(sp<sup>3</sup>)結合の切断を経ず、多段階変換によってトリメチルシリル基を水酸基等価体として利用した例も報告されている(Scheme 31)<sup>81a</sup>。2017年に大村・杉野目らは、イリジウム触媒を用いた化学選択的な C(sp<sup>3</sup>)-H ボリル化反応によって、アルキルトリメチルシラン **103** のメチル基をボリルメチル基に変換し、続く3段階の酸化的官能基変換によってアルコール **79** を得ている。単純なアルキルエテルのほか、かさ高いエステルやアセタールを有する基質に適用可能である。しかしながら、種々のカルボニル化合物や含窒素化合物、芳香環を有する基質などには適用されておらず、汎用的な合成手法とは言えなかった<sup>81b</sup>。



Scheme 31. Conversion of trimethylsilyl group into hydroxyl group via C(sp<sup>3</sup>)-H borylation

このように、不活性 Si-C(sp<sup>3</sup>)結合を切断する手法や、不活性トリメチルシリル基を水酸基に変換する手法は長きにわたり研究されてきたが、いずれも反応条件が過酷であることや、基質一般性に乏しいことなどから、有機合成に汎用される手法の確立には至っていない。様々な官能基を有する不活性テトラアルキルシランの Si-C(sp<sup>3</sup>)結合を、化学選択的に切断する手法の開発は有機合成化学において重要な課題である。

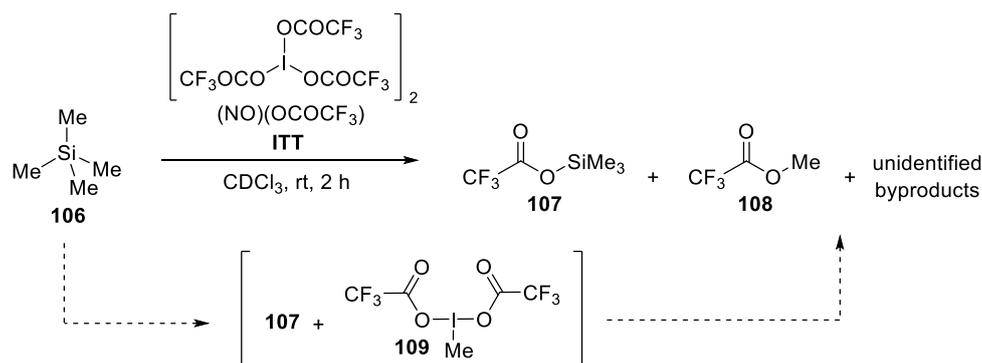
以上述べてきた背景を踏まえ、今回筆者は、高い求電子性を有する ITT を用いれば、不活性テトラアルキルシランの Si-C(sp<sup>3</sup>)結合を切断可能であると考えた(Scheme 32)。ITT の高い求電子性を生かして、Si-C(sp<sup>3</sup>)結合の切断が低温で進行するならば、既存法で問題となっている官能基許容性の問題を克服できると期待した。本手法ではまず、ITT を用いて様々な官能基を有する不活性テトラアルキルシランの Si-C(sp<sup>3</sup>)結合を化学選択的に切断し、ヘテロ原子を有するアルキルシランに変換する。その後、玉尾-Fleming 酸化反応に付すことで、アルコールが得られる。このようにして、不活性トリアルキルシリル基が、非常に安定な水酸基等価体として利用可能であると考えた。



Scheme 32. Working hypothesis: chemoselective cleavage of unactivated Si-C(sp<sup>3</sup>) bond using ITT

第2節 テトラメチルシランと ITT の反応の NMR 解析

不活性テトラアルキルシランの Si-C(sp<sup>3</sup>)結合が ITT によって切断可能かどうか検討を行った (Scheme 33)。基質にはテトラメチルシラン **106** を用い、反応を NMR チューブで行い、反応溶液を直接 NMR 測定することで反応の解析を行った。重クロロホルム中室温で 2 時間、テトラメチルシラン **106** と ITT を反応させたのち、<sup>1</sup>H および <sup>19</sup>F NMR を測定したところ、想定した通り Si-Me 結合の切断が進行し、標品サンプルとの比較からトリメチルシリルトリフルオロアセテート **107** とメチルトリフルオロアセテート **108** が主生成物として得られた (Figure 20, 21)。<sup>1</sup>H NMR において、メチルトリフルオロアセテート **108** の積分値がトリメチルシリルトリフルオロアセテート **107** に比べて小さいことや、未同定のいくつかの副生成物 (δ=3.51, 3.57, 4.23, 5.48, 10.14 ppm) が確認された。このことから、まずテトラメチルシラン **106** の Si-Me 結合が切断されることで、メチル基が求電子的な超原子価ヨウ素中心へ転位してトリメチルシリルトリフルオロアセテート **107** とメチル-λ<sup>3</sup>-ヨードン **109** が生じ、その後メチル-λ<sup>3</sup>-ヨードン **109** が速やかに分解し、主生成物としてトリフルオロ酢酸メチル **108** を与えつつ、複数の未同定副生成物に変換されたと推察している。一般的にアルキル-λ<sup>3</sup>-ヨードンは室温で不安定な化学種であり、様々な反応を引き起こすことが知られている<sup>5,82,83</sup>。



Scheme 33. Reaction of Me<sub>4</sub>Si **106** with ITT as determined using NMR analysis

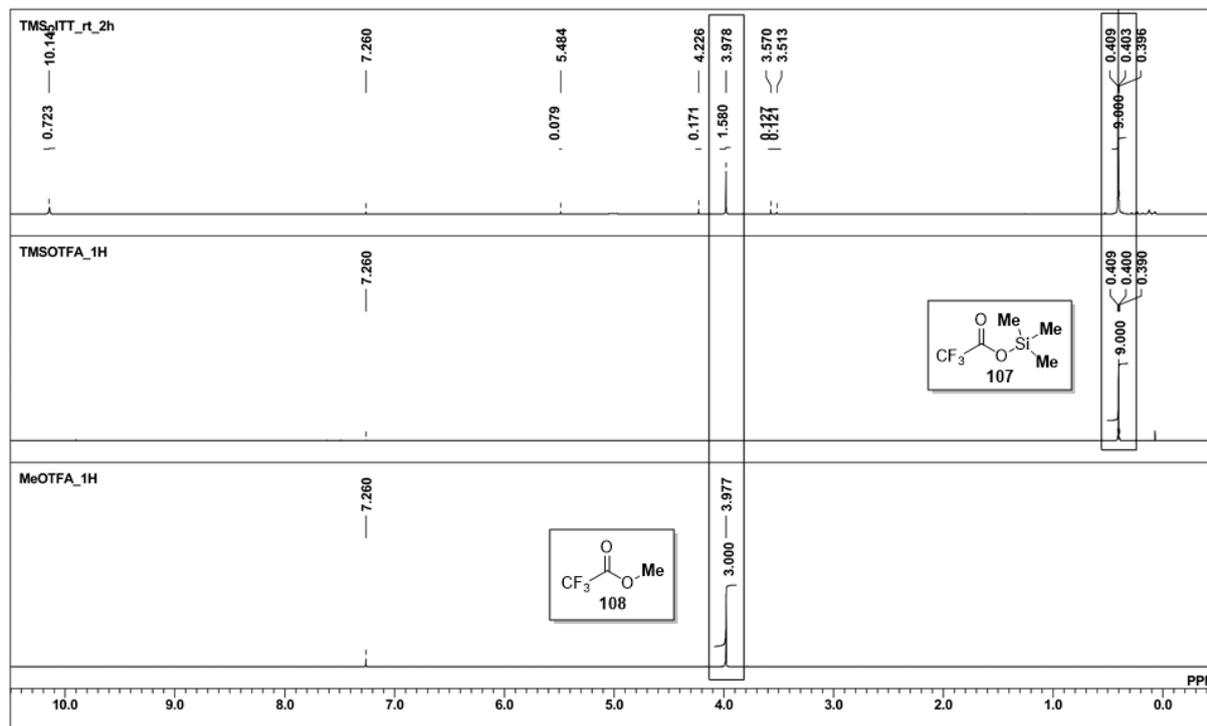


Figure 20.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the reaction mixture (top),  $\text{Me}_3\text{SiOTFA}$  **107** (middle), and  $\text{MeOTFA}$  **109** (bottom)

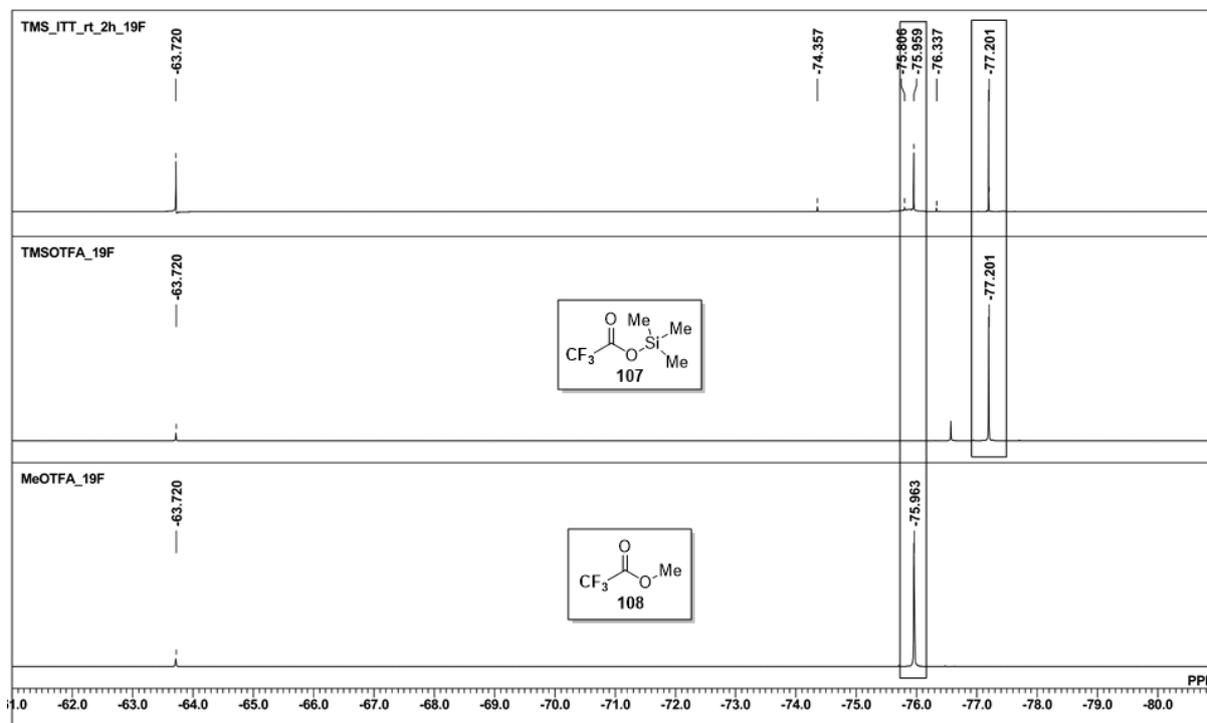
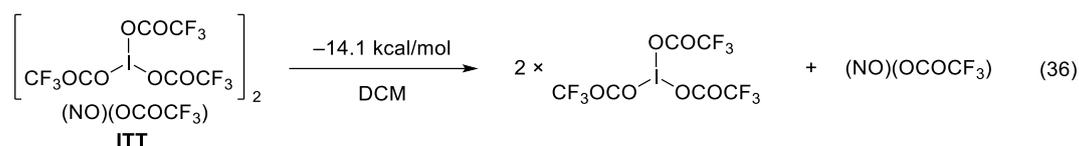


Figure 21.  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of the reaction mixture (top),  $\text{Me}_3\text{SiOTFA}$  **107** (middle), and  $\text{MeOTFA}$  **108** (bottom). Benzotrifluoride ( $\delta -63.72$  ppm) was used as an internal reference.

## 第3節 DFT 計算による反応機構解析

テトラメチルシラン **106** と ITT の反応について反応機構の詳細な解析を目的に、DFT 計算 (M06-2X/def2-TZVPPD+SMD(dichloromethane)//M06-2X/def2-SVP level of theory) を行った。まず初めに、ITT の溶液中での化学構造を DFT 計算によって推定した(式 36)。ITT は固体状態において、トリフルオロアセトキシ基で架橋されたダイマー構造をとっている<sup>4)</sup>。DFT 計算の結果、DCM 溶媒中において、ITT が2分子の  $\text{I}(\text{OCOCF}_3)_3$  と  $(\text{NO})(\text{OCOCF}_3)$  に解離する反応が発エルゴンの ( $-14.1 \text{ kcal/mol}$ ) であることが示唆された。このことから、ITT は DCM 溶媒中においてモノマーとして存在していると考えられる。



DFT 計算の結果得られた、ITT によるテトラメチルシラン **106** の Si-Me 結合切断反応のエネルギーダイアグラムを示す(Figure 22)。反応はエネルギー的にやや不安定( $+2.6 \text{ kcal/mol}$ )な配座異性体の ITT' を経由して進行し、超原子価ヨウ素中心に対するテトラメチルシラン **106** のメチル基の求電子的な転位と、Si-O 結合の形成が協奏的に進行することが示唆された。遷移状態構造は、超原子価ヨウ素中心がテトラメチルシラン **106** のメチル基を介してケイ素原子の反対側に位置し、メチル基が立体反転を伴って転位する機構が支持された。Qu、Oestreich らが報告したプロトン化脱シリル化反応においても、メチル基が立体反転を伴って求電的に転位する類似の反応機構が提唱されている<sup>75)</sup>。反応の活性化ギブズエネルギー  $\Delta G^\ddagger$  は  $22.1 \text{ kcal/mol}$  と算出され、定性的に妥当な結果といえる。また、トリメチルシリルトリフルオロアセテート **107** とメチル- $\lambda^3$ -ヨウダン **109** が生じる過程は、非常に発エルゴンの ( $-61.4 \text{ kcal/mol}$ ) であることが示唆された。

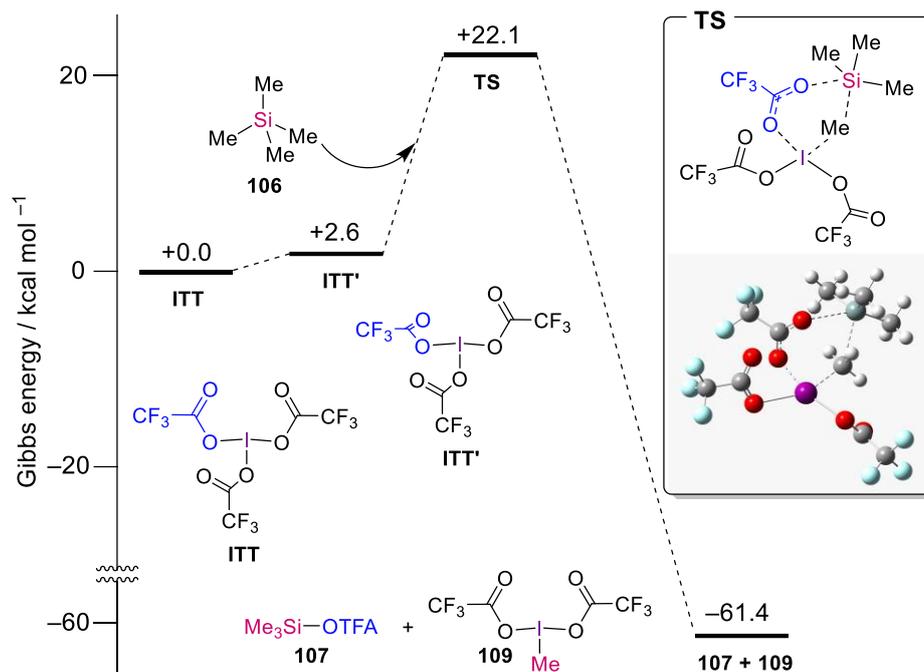
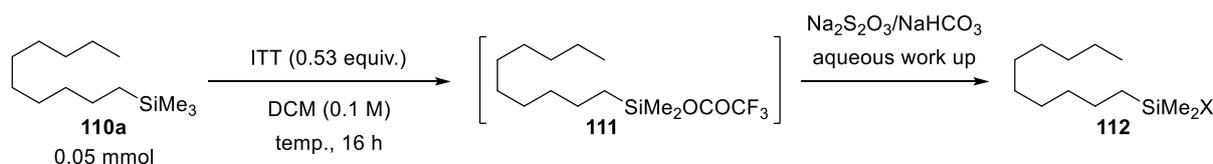


Figure 22. Gibbs free energy diagram for the reaction of  $\text{Me}_4\text{Si}$  106 with ITT, calculated at the M06-2X/def2-TZVPPD+SMD( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )/M06-2X/def2-SVP level of theory.

## 第4節 不活性テトラアルキルシランをアルコールへ変換する条件検討

テトラアルキルシランをアルコールへ変換する手法を確立すべく、デシルトリメチルシラン **110a** を用いて検討を行った(**Table 13**)。なお反応の後処理はチオ硫酸ナトリウムと重曹の混合水溶液を用いた分液操作によって行った。初めに ITT<sup>v</sup>を用いて室温で16時間反応させたところ、原料 **110a** はほぼ定量的に消失した(entry 1)。反応温度を−20 °C や−40 °C まで下げた場合でも、原料 **110a** はほぼ定量的に消失した(entries 2,3)。さらに、−60 °C で反応を行ったところ、約70%程度反応が進行した(entry 4)。

Table 13. Reaction of decyltrimethylsilane **110a** with ITT

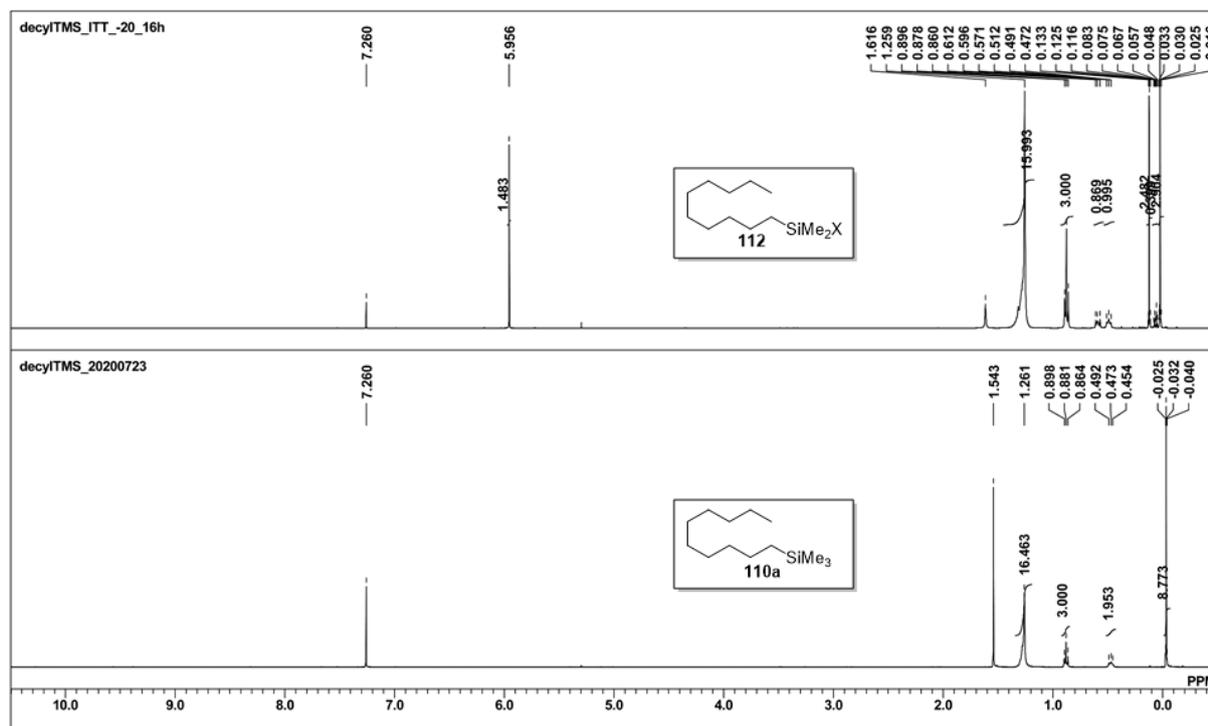
entry	temp. (°C)	conversion <sup>a</sup>
1	rt	quant.
2	−20	quant.
3	−40	quant.
4	−60	71

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

デシルトリメチルシラン **110a** と ITT との反応で得られた粗生成物、および原料のデシルトリメチルシラン **110a** の <sup>1</sup>H NMR を以下に示す(**Figure 23**)。反応後の粗生成物の <sup>1</sup>H NMR においてシリル基由来の複数のピークが観測されているが、これは、ITT との反応で生じたトリアルキルシリルトリフルオロアセテート **111** と、**111** が分液操作によって加水分解された化合物 **112** の混合物であると推察している。デシルトリメチルシラン **110a** のケイ素原子α位のメチレンとメチル基のプロトンはそれぞれ、0.47 ppm に2 H、−0.03 ppm に9 H分のピークが観測されたが、ITT との反応後、それぞれのピークは低磁場シフトしている。このときメチレンのプロトンの積分値はおおよそ2であるのに対し、メチル基のプロトンの積分値はおおよそ6に減少している。したがって、4つの Si–C(sp<sup>3</sup>)結合のうち Si–Me 結合が選択的に切断され、デシル基はほとんど保持されることが明らかになった。GC/MS 解析においても、デシル基が酸化されたような化合物は観測されなかった。また、Si–C(sp<sup>3</sup>)結合の酸化に由来する O–CH<sub>2</sub> や O–Me などのピークは3–4 ppm に全く観測されていないが、これは揮発性のメチルトリフルオロアセテート **108** のほか、MeOH や他の C1 化合物が生じ、分液操作後の濃縮操作によって除去されたためだと考えている。

<sup>v</sup> 第3節で述べたように、ITT は固体状態では二量体  $[\text{I}(\text{OCOCF}_3)_3]_2(\text{OCOCF}_3)\text{NO}$  として存在していることが知られているが、溶液中では単量体  $\text{I}(\text{OCOCF}_3)_3$  に解離して、それぞれが反応剤として働くと想定される。したがって、ITT は2モル当量の  $\text{I}(\text{OCOCF}_3)_3$  であると考えて、当量の計算・表記および固体の秤量を行っている。

Full-range view



Enlarged view

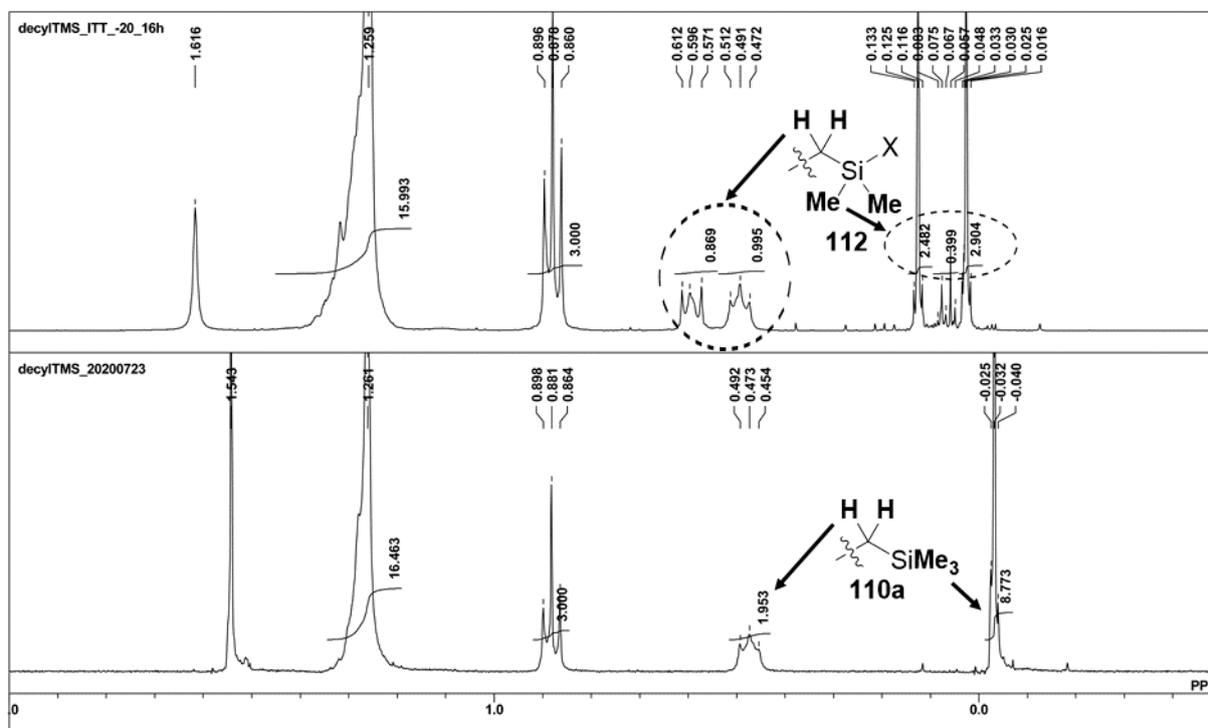
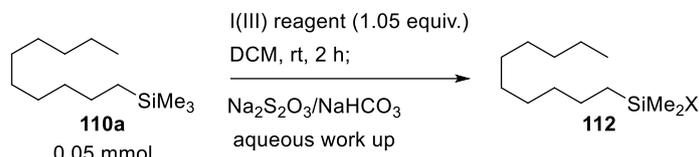


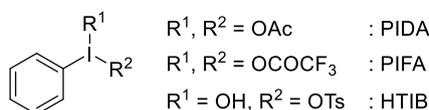
Figure 23. <sup>1</sup>H NMR spectrum of the crude mixture (top) and decyltrimethylsilane 110a (bottom) 1,1,2,2-tetrachloroethane ( $\delta$  5.956 ppm) was used as an internal reference.

コントロール実験として、I(OAc)<sub>3</sub> や、有機合成に汎用される PIDA や PIFA、[Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene (HTIB)を用いて反応を行ったが、反応は全く進行しなかった (Table 14)。

Table 14. Reaction of decyltrimethylsilane 110a with other I(III) reagents.

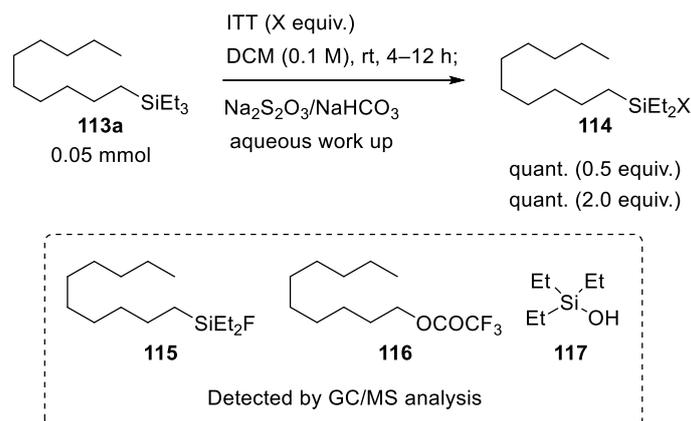


entry	I(III) reagent	conversion <sup>a</sup>
1	I(OAc) <sub>3</sub>	N.R.
2	PIDA	N.R.
3	PIFA	N.R.
4	HTIB	N.R.



<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

次に、トリエチルシリル基が置換した基質 113a を用いて ITT との反応を行った (Scheme 34)。ITT を 0.5 当量用いて室温で反応を行ったところ、Si-Et 結合が選択的に切断された加水分解混合物のトリアルキシルシラン 114 が主生成物としてほぼ定量的に得られた。反応後の粗生成物を GC/MS を用いて解析したところ、シリル基上にフッ素原子が置換したと思われる化合物 115 が観測された。また、Si-decyl 結合の切断に由来するトリフルオロ酢酸エステル 116 やシラノール 117 が痕跡量ながら観測された。このことから ITT は、その選択性は完全ではないものの、立体的に小さなアルキル基と選択的に反応することが明らかになった。ケイ素原子上の 4 つのアルキル基を全て酸化することを目的として、ITT を 2 当量用いて反応を行ったが、トリアルキシルシラン 114 が主生成物として得られ、2 つ以上のアルキル基が酸化された化合物は観測されなかった。1 回目の酸化によってシリル基上に電子求引性のトリフルオロアセトキシ基が導入されることで、他の α 位炭素原子の電子密度が低下し、続く酸化反応が進行しなかったと推察している。



Scheme 34. Reaction of decyltriethylsilane **113a** with ITT

テトラアルキルシラン **110a**, **113a** と ITT の反応で得られる粗生成物 **112**, **114** からアルコール **79a** を得るべく、玉尾–Fleming 酸化反応の条件検討を行った (Table 15)。反応条件を種々検討したところ、トリメチルシリル基を有する基質 **110a** を用いた場合、30%過酸化水素水を用いる酸化条件<sup>84a)</sup>によって2工程収率90%でアルコール **79a** を得た (entry 1)。トリエチルシリル基を有する基質 **113a** については、過酸化水素尿素を用いる酸化条件<sup>84b)</sup>に付すことで74%の単離収率でアルコール **79a** が得られた (entry 2)。

Table 15. Optimization of Tamao–Fleming oxidation

entry	substrate	Tamao–Fleming oxidation	yield (%) <sup>a</sup>
1	SiMe <sub>3</sub> <b>110a</b>	30% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> aq. (20 equiv.), KHCO <sub>3</sub> (3 equiv.), KF (12 equiv.), TBAF (9 equiv.) THF (0.11 M), 40 °C, 2 h	90
2	SiEt <sub>3</sub> <b>113a</b>	urea•H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (30 equiv.), KHCO <sub>3</sub> (10 equiv.), KF (10 equiv.), H <sub>2</sub> O (10 equiv.) Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> (10 mol%), MeOH/THF=1:1 (0.04 M), 40 °C, 16 h	74

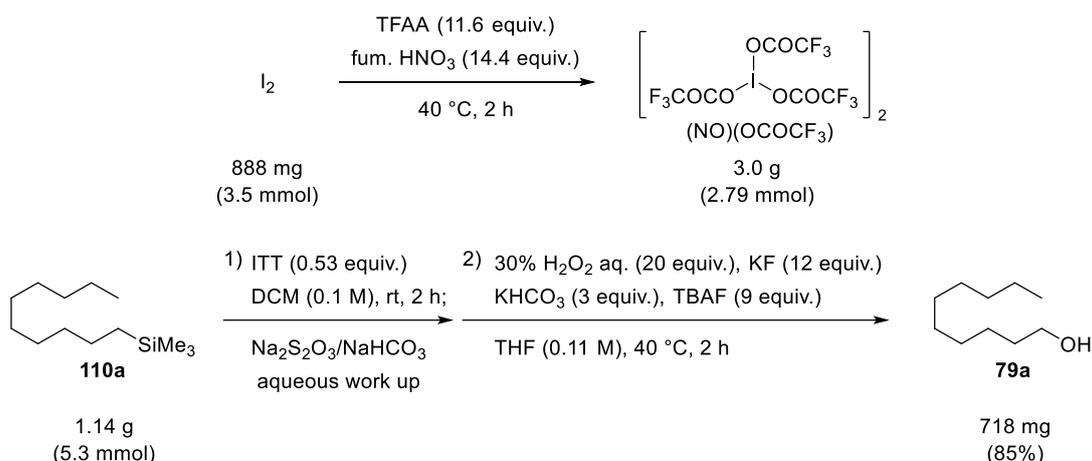
<sup>a</sup> Isolated yield on a 0.3 mmol scale.

## 第5節 不活性テトラアルキルシランの酸化反応の基質一般性の探索

最適化した条件下、基質一般性の探索を行った(Scheme 35)。アルコール 79 の収率は、テトラアルキルシランから 2 工程収率として算出した。また、ITT の反応性や化学選択性に応じて、基質ごとに反応温度や反応時間の最適化を行った。玉尾-Fleming 酸化反応について、Table 15 で示した 2 種類の反応条件を基本として、基質ごとに添加剤の種類や当量を検討した。標準基質として用いた SiMe<sub>3</sub> 基や SiEt<sub>3</sub> 基を有する基質 110a, 113a のほか、SiMe<sub>2</sub>tBu 基が置換した基質 118a について、中程度から良好な収率でアルコール 79a へ変換可能だった。いずれの基質においても、ITT による不活性 Si-C(sp<sup>3</sup>)結合の切断はほぼ定量的に進行したが、シリル基の立体障害によって玉尾-Fleming 酸化反応の反応性が低下したために、SiEt<sub>3</sub> 基や SiMe<sub>2</sub>tBu 基を有する基質 113a, 118a は SiMe<sub>3</sub> 基を有する基質 110a と比べて低収率にとどまったと推察している<sup>79a)</sup>。第 2 級アルキルシラン 113b, 113c を用いたところ、問題なく対応するアルコール 79b, 79c を得ることができた。本手法は、エステルやケトン、アミドや Weinreb アミドのほか、超原子価ヨウ素化合物と反応する<sup>1e,13)</sup>ことが知られる 1,3-ジエステルなど様々なカルボニル化合物に適用可能だった(110d, 110e, 113f-113i)。また、シアノ基や種々の保護アミン、保護アルコールを有する基質においても、問題なくアルコールへ変換することが可能だった(113j-113p)。さらに、酸性条件に弱い Boc 基や TIPS 基を有する基質 113l, 113m や、酸化されやすい無保護水酸基を有する基質 113p にも適用できるなど、極性官能基に対する高い官能基許容性を示すことが明らかになった。有機合成上有用なホスホン酸エステル 113q や種々のハロゲン置換基を有する基質(113r, 113s, 110t, 110u)について、中程度から良好な収率で目的のアルコールが得られた。さらに、含窒素複素環を有する基質(110v, 110w)や、ナリジクス酸誘導体 113x、プロベネシド誘導体 113y などの多官能基化された基質についても本手法は適用可能だった。



次に本手法のスケールアップを検討した(Scheme 36)。これまでの実験では、ITT が湿気に鋭敏で不安定であることから、あらかじめ合成・単離を行った固体の ITT をグローブボックス中で秤量していた。今回のスケールアップ実験では、ITT の秤量操作を簡便にすべく、ITT を反応フラスコ内で合成したのち、そこへ直接基質と溶媒を加える手順を試みた。文献既知の合成条件<sup>7b)</sup>に従い、ヨウ素分子と TFAA および発煙硝酸を用いて 40 °C で 2 時間反応させたのち溶媒を減圧下留去することで、ITT を 3.0 g 得た。ITT を合成したフラスコに、直接 DCM と 1.14 g のデシルトリメチルシラン **110a** を加えることで、不活性テトラアルキルシランの酸化反応を行った。その後、得られた粗生成物を玉尾-Fleming 酸化反応に付すことで、小スケールのときと遜色なく 85%収率で目的のアルコール **79a** が得られた。

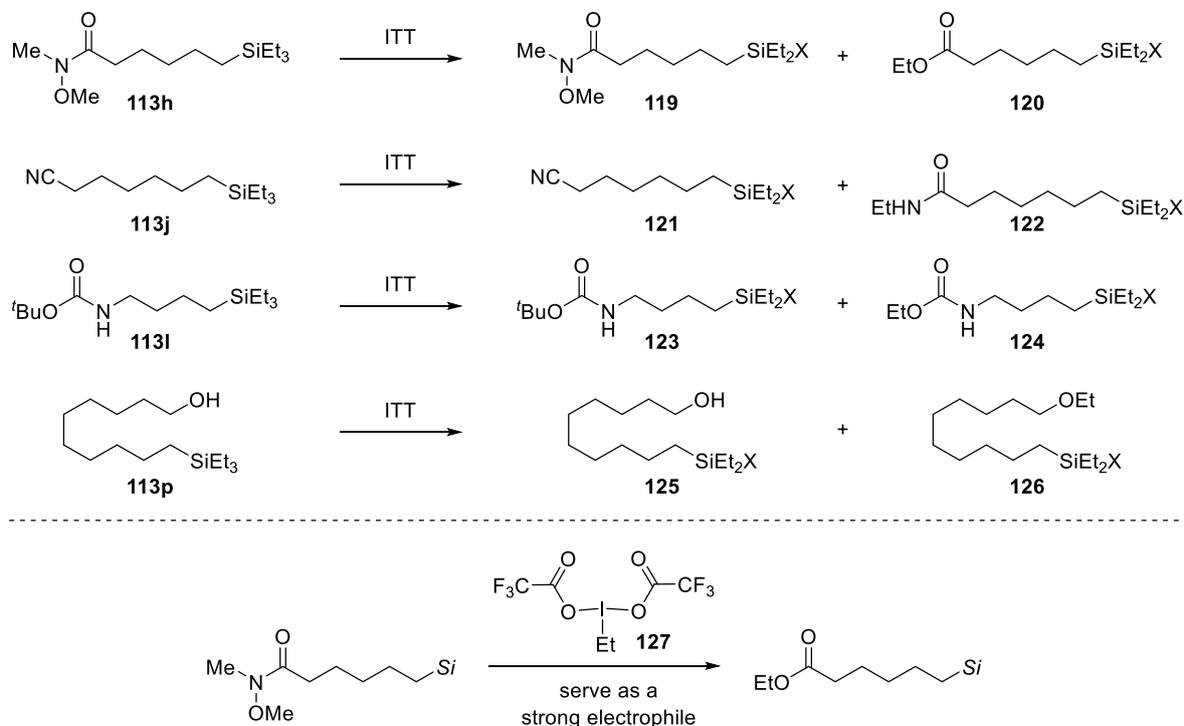


Scheme 36. Gram scale reaction of decyltrimethylsilane **110a**

基質一般性を調査する中で、Weinreb アミドを有するテトラアルキルシラン **113h** を ITT と反応させた際、副生成物としてエチルエステルを有するアルキルシラン **120** が得られた(Scheme 37)。また、シアノ基を有する基質 **113j** を用いた際にエチルアミドを有する **122** が、Boc 保護アミンを有する基質 **113l** を用いた際にエチルカーバメートを有する **124** が、水酸基を有する基質 **113p** を用いた際にエチルエーテルを有する **126** がそれぞれ得られた。これは、ITT による Si-Et 結合の切断に伴い生じたエチル- $\lambda^3$ -ヨードン **127** が、強力な求電子的エチル化剤として作用したためだと考えている。

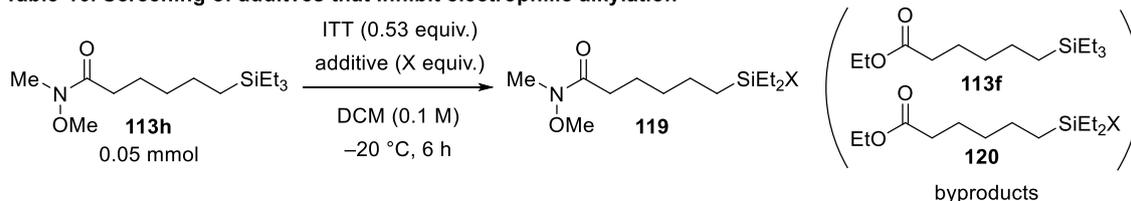
競合したエチル化を抑制すべく、Weinreb アミドを有する基質 **113h** を用いて添加剤の検討を行った(Table 16)。初めに添加剤を加えずに反応を行ったところ、原料のテトラアルキルシラン **113h** はほとんど消失したものの、Weinreb アミドとエチルエステルの生成比は 1.9:1 となった(entry 1)。添加剤として、系中で生じるエチル- $\lambda^3$ -ヨードン **127** を捕捉する、Lewis 塩基性の犠牲試薬を検討した(entries 2-5)。DMF を 2 当量加えて反応を行ったところ、ITT に強く配位したためか、Si-Et 結合の切断は全く進行しなかった(entry 2)。一方、MeCN を添加剤として用いた際に、依然として Si-Et 結合切断の反応性は低いものの、Weinreb アミドとエチルエステルの生成比は 3.5:1 まで向上した(entry 3)。酢酸や酢酸エチルを用いた場合、反応性および選択性の大きな改善は見られなかった(entries 4,5)。そこで、基質の Lewis 塩基性官能基を系中で保護する添加剤を検討した<sup>85)</sup>。HBF<sub>4</sub>•OEt<sub>2</sub> や BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> を加えて反応を行ったところ、

Si-Et 結合切断の反応性を大きく損なうことなく、Weinreb アミドのエチル化を抑制することができた(entries 6,7)。以上の結果から、エチル化が競合した基質では、最も選択性の高い  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を最適な添加剤として用いて反応を行った(Scheme 35)。



Scheme 37. Competitive electrophilic ethylation by ethyl- $\lambda^3$ -iodane 127

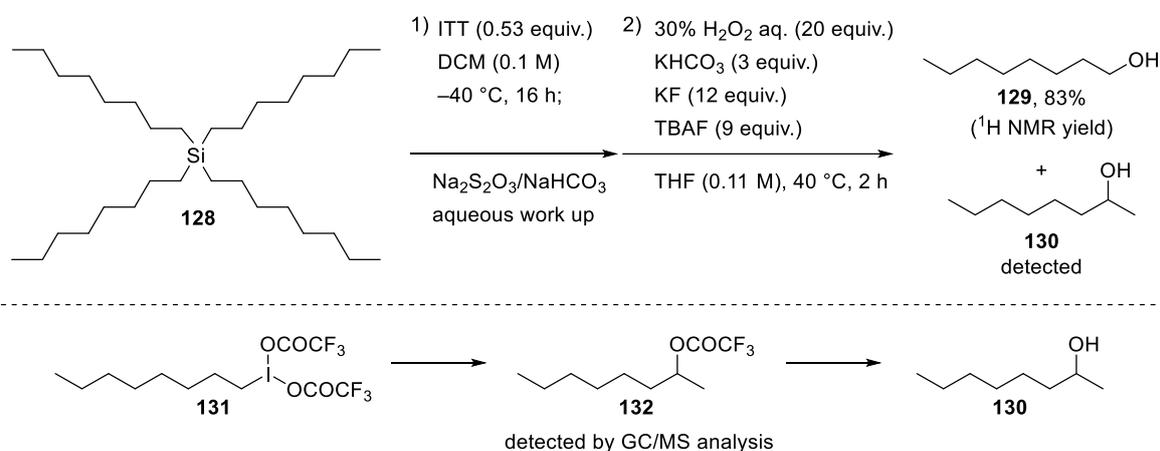
Table 16. Screening of additives that inhibit electrophilic alkylation<sup>a</sup>



entry	additive (X equiv.)	SiEt <sub>3</sub> group conversion (%)	Weinreb : Et ester 113h+119 : 113f+120
1	none	97	1.9 : 1
2	DMF (2.0)	0	1 : 0
3	MeCN (2.0)	53	3.5 : 1
4	AcOH (2.0)	79	2.8 : 1
5	AcOEt (2.0)	44	3.6 : 1
6	$\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (1.1)	90	5.1 : 1
7	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.1)	80	6.8 : 1

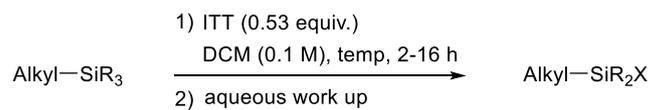
<sup>a</sup> Conversion and the ratio of Weinreb amide-containing substrates **113h** and **119** to ethyl ester-containing substrates **113f** and **120** were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

続いて、メチル基やエチル基よりも大きなアルキル基の切断が可能かどうかを検証するべく、テトラオクチルシラン **128** を基質として反応を行った(Scheme 38)。DCM 溶媒中 $-40^{\circ}\text{C}$ で ITT と反応させたところ、ほぼ定量的に不活性 Si-C(sp<sup>3</sup>)結合の切断が進行した。得られた粗生成物のアルキルシランを、過酸化水素水を用いた玉尾-Fleming 酸化反応に付したところ、83%収率で 1-オクタノール **129** が得られた。なお、すべてのオクチル基が反応した場合の収率を 400%として計算している。シリル基がかさ高いために、玉尾-Fleming 酸化反応が十分に進行しなかったと考えている。興味深いことに、副生成物として 2-オクタノール **130** が得られた。また、一段階目の ITT とテトラオクチルシラン **128** の反応の粗生成物において、対応する 2-トリフルオロ酢酸エステル **132** が得られたことが、GC/MS 解析によって明らかになった。これらの結果から、ITT とテトラオクチルシラン **128** の反応により生じたオクチル- $\lambda^3$ -ヨードン **131** が、転位を伴って分解することで 2-トリフルオロ酢酸エステル **132** が得られたと推察している。

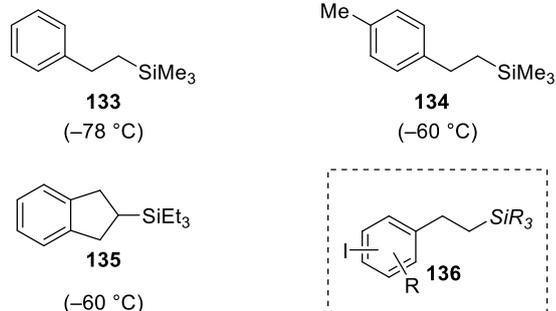


Scheme 38. Conversion of tetraoctylsilane **128** to octanol

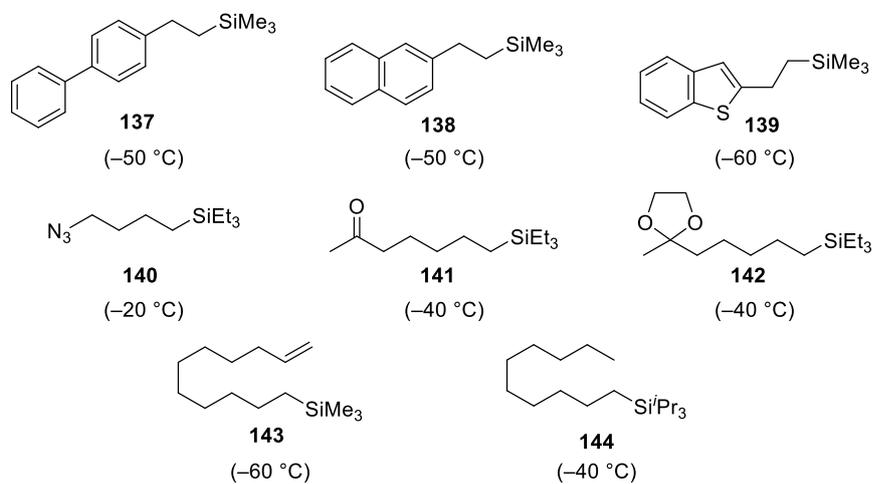
以下に示す基質は、テトラアルキルシランの化学選択的な酸化反応が困難であった基質である(Scheme 39)。フェニル基が置換した **133** を用いて反応を行ったところ、Si-Me 結合の切断は全く進行しなかった。一方で原料は完全に消失し、フェニル基が ITT と芳香族求電子置換反応を起こし、還元剤による後処理によって芳香環にヨウ素(I)が導入された化合物 **136** が得られた<sup>4,6,7</sup>。より電子豊富なトルイル基やインダニル基を有するシラン(**134**, **135**)についても、芳香族求電子置換反応のみ進行した。ナフチル環 **137** やビフェニル **138**、ベンゾチオフェン環 **139** を有する基質については、芳香環が反応した複雑な混合物を与えた。また、アジド **140**、脂肪族ケトン **141**、アセタール環 **142**、末端アルケン **143** を有する基質についても、複雑な混合物を与えた。デシルイソプロピルシラン **144** を反応に付したところ、デシル基の様々な位置で ITT による酸化が進行したと思われる複雑な混合物を与えた。イソプロピルシリル基の嵩高さのために、化学選択性が損なわれたと考えられる。



Electrophilic aromatic substitution predominantly proceeded.



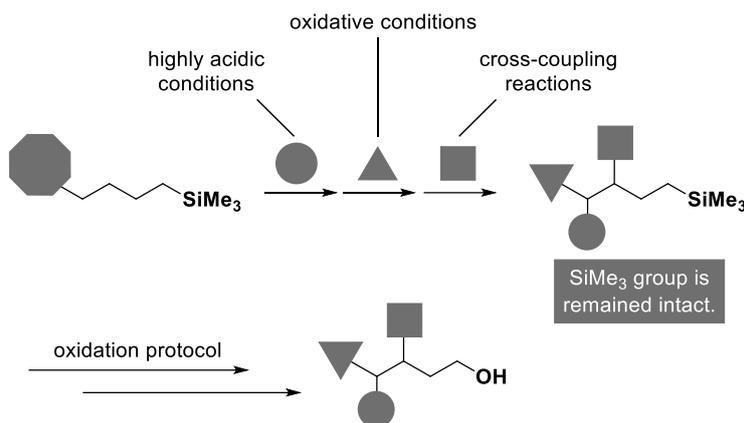
Complex mixture was obtained.



Scheme 39. Unsuccessful substrates

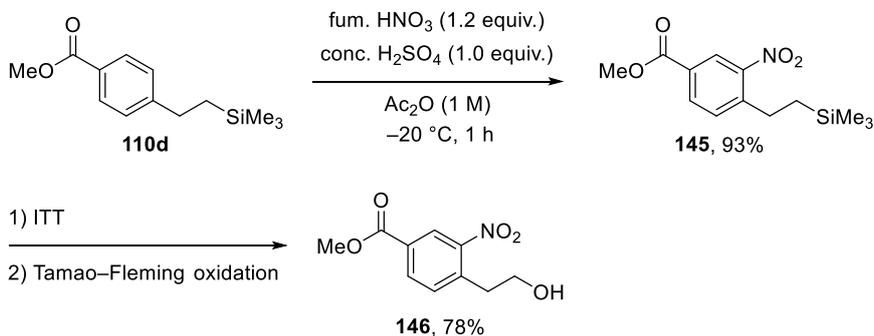
第6節 不活性テトラアルキルシランの高い安定性を生かした多段階合成への応用

不活性テトラアルキルシランは、様々な反応条件において非常に安定な合成前駆体としての利用が期待される。そこで、不活性テトラアルキルシランの高い安定性を生かした、多段階合成への応用を試みた(Scheme 40)。単純アルキル基に結合する SiMe<sub>3</sub> 基は様々な反応条件下安定であることから、それを有する化合物を強酸性条件や酸化的反応条件、クロスカップリング条件など比較的過酷な反応条件に付した場合でも、SiMe<sub>3</sub> 基を損なうことなく官能基化が可能であると考えた。また、官能基化されたテトラアルキルシランは、筆者が開発した ITT 酸化および玉尾-Fleming 酸化反応によりアルコールへ変換可能であると考えた。



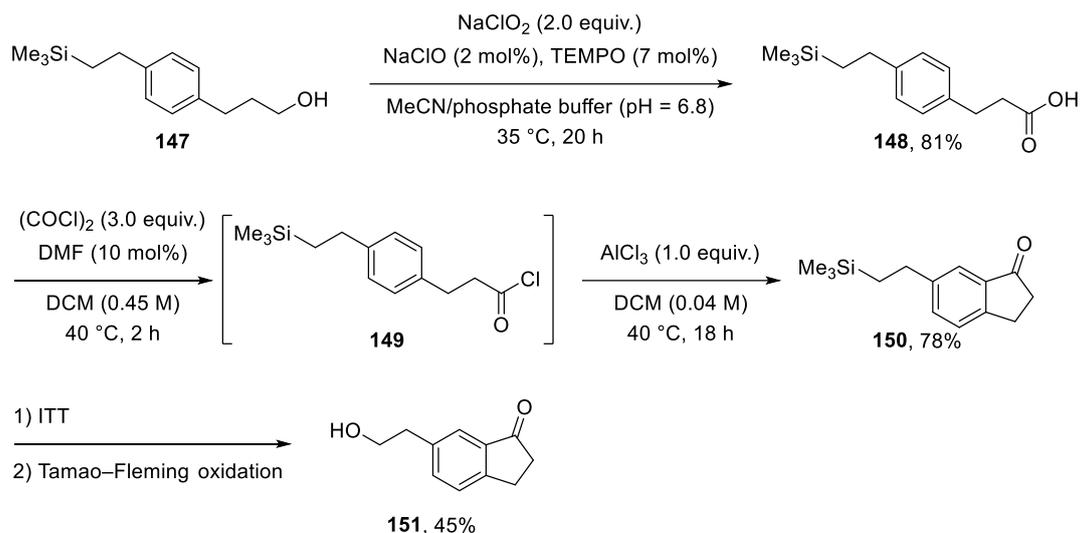
Scheme 40. Application in the multistep synthesis of tetraalkylsilane

初めに、発煙硝酸と濃硫酸を用いた芳香族ニトロ化反応を行った(Scheme 41)<sup>86)</sup>。テトラアルキルシラン **110d** に対して、無水酢酸溶媒中-40 °C で発煙硝酸および濃硫酸を作用させたところ、ニトロ化体 **145** を 93% 収率で得ることができた。このとき、SiMe<sub>3</sub> 基のプロトン化脱シリル化反応や酸化反応が進行したような可能物は観測されなかった。合成したテトラアルキルシラン **145** は、ITT 酸化と玉尾-Fleming 酸化反応によって良好な収率でアルコール **146** へ変換可能だった。



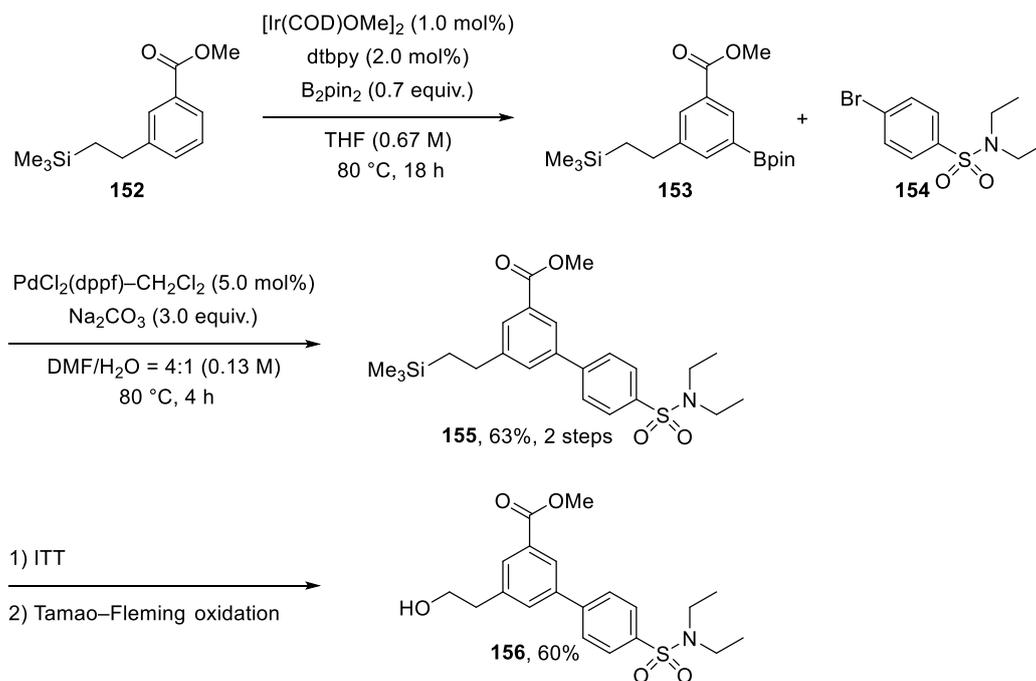
Scheme 41. Aromatic nitration of **110d**

次に、末端アルコールの酸化反応と Friedel–Crafts アシル化反応を試みた(Scheme 42)。末端アルコールを有するテトラアルキルシラン **147** に対し、亜塩素酸ナトリウムと触媒量の次亜塩素酸ナトリウムおよび TEMPO を作用させることで、カルボン酸 **148** を 81% 収率で得た<sup>87)</sup>。続いて、塩化オキサリルと触媒量の DMF を用いて酸クロリド **149** へ変換後、塩化アルミニウムを用いた分子内 Friedel–Crafts アシル化反応により、インダノン誘導体 **150** を良好な収率で得た。一連の反応で、SiMe<sub>3</sub> 基が反応した化合物は確認されなかった。インダノン誘導体 **151** の SiMe<sub>3</sub> 基は、筆者が開発した ITT 酸化と玉尾–Fleming 酸化反応により水酸基等価体として利用可能だった。



Scheme 42. Alcohol oxidation/Friedel–Crafts acylation

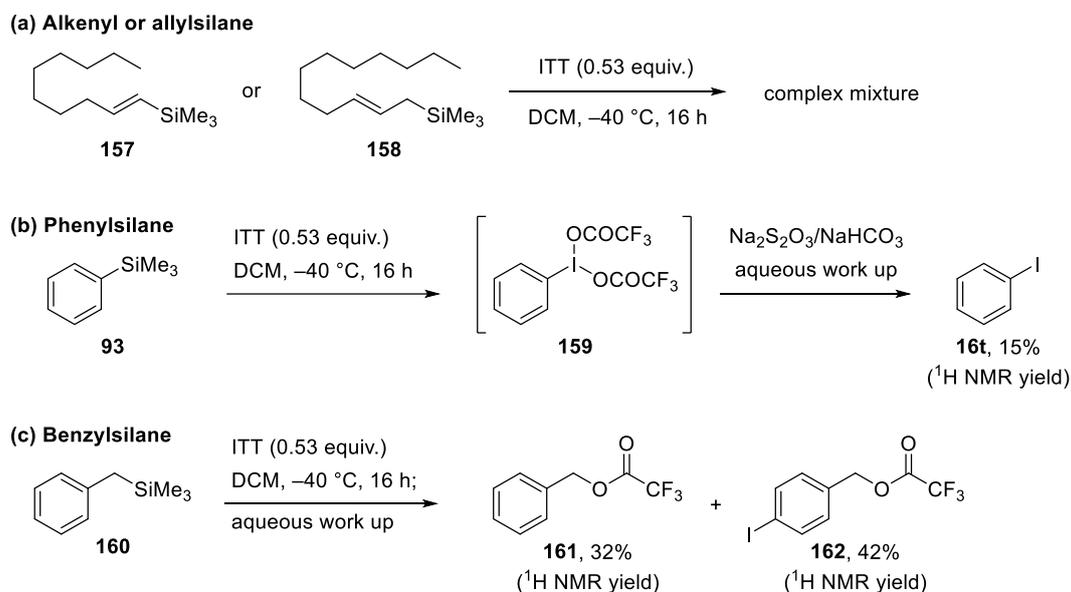
最後に、C–H ボリル化と鈴木–宮浦クロスカップリングによるビアリール合成を行った (Scheme 43)<sup>88</sup>。芳香環を有するテトラアルキルシラン **152** に対して、イリジウム触媒を用いた C(sp<sup>2</sup>)–H ボリル化反応を行うことで、アリールボロン酸誘導体 **153** を得た。合成した粗生成物のアリールボロン酸誘導体 **153** を、パラジウム触媒を用いた臭化アリール **154** との鈴木–宮浦クロスカップリングにそのまま適用することで、SiMe<sub>3</sub> 基を損なうことなく、ビアリール **155** を 2 工程 63% 収率で得ることに成功した。合成したテトラアルキルシラン **155** は問題なくアルコール **156** へ変換することができた。



Scheme 43. Biaryl synthesis via sequential C–H borylation/Suzuki–Miyaura cross-coupling

## 第7節 他の有機ケイ素化合物と ITT の反応

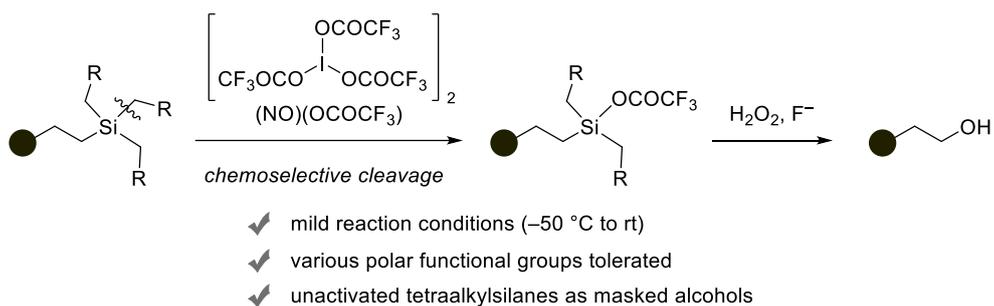
これまで、不活性テトラアルキルシランと ITT の反応に焦点を当てた研究を行ってきたが、他の有機ケイ素化合物と ITT がどのような反応を引き起こすか調査した(Scheme 44)。アルケニルシラン **157** やアリルシラン **158** を基質として、DCM 中  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  で ITT と反応させたところ、いずれの基質においても複雑な混合物を与えた(Scheme 44a)。アルケンの酸化と Si-C 結合の切断が競合したためだと考えている。フェニルトリメチルシラン **93** を基質とした場合、ヨードベンゼン **16t** が 15% 得られた(Scheme 44b)。これは、Si-C(sp<sup>2</sup>) 結合の切断によるイプソ位置換反応が進行して PIFA **159** が生成したのち、チオ硫酸ナトリウムと重曹の混合水溶液を用いた分液操作によって還元されてヨードベンゼン **16t** が得られたと考えている<sup>23)</sup>。最後に、ベンジルトリメチルシラン **160** を基質に用いて ITT と反応させたところ、ベンジルトリフルオロアセテート **161** が 32%、4-ヨードベンジルトリフルオロアセテート **162** が 42% 得られた(Scheme 44c)。このことから、フェニル基上での芳香族求電子置換反応が競合するものの、Si-Bn 結合が選択的に切断されることが明らかになった。



Scheme 44. Reactions of other organosilanes with ITT

## 小括

第4章を小括する。筆者は、Iodine tris(trifluoroacetate)を用いた不活性テトラアルキルシランの酸化反応を開発した。ITTを用いることで、温和な条件下化学選択的に不活性な Si-C(sp<sup>3</sup>)結合を切断可能であることを見出した。ITT酸化と玉尾-Fleming酸化反応を組み合わせることで、SiMe<sub>3</sub>基が非常に安定な水酸基等価体として利用可能であることを明らかにした。本反応の開発を契機に、今後さらに不活性 Si-C(sp<sup>3</sup>)結合の化学選択的切断手法が開発され、不活性テトラアルキルシランが有機合成化学における非常に安定な合成前駆体として利用されることを願う。



## 結語

以上筆者は、超原子価ヨウ素化合物の高い求電子性と特異な反応性を生かした、有機合成化学および放射化学に関する反応開発研究に従事した。本研究の総括を以下に示す。

1. HFIP 存在下、アリールスタナンと  $I(OAc)_3$  を用いた位置・化学選択的なモノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードンの発生法を開発した。得られたモノヘテロアリール- $\lambda^3$ -ヨードンはワンポットでヨードニウムイリドへ変換可能であることを示すと同時に、その他のアリール化反応に対しても適用可能であることを見出した<sup>89)</sup>。
2. アリールヨードニウムイリドを標識前駆体とした求核的  $^{211}At$  標識反応を開発した。本反応は有毒な遷移金属を用いることなく、多様な分子骨格を  $^{211}At$  標識することが可能であり、アリールヨードニウムイリドが  $^{211}At$  標識前駆体として有用であることを明らかにした<sup>90)</sup>。
3. セラノスティックスの実現を目的として、固相担持ヨードニウムイリド合成法を確立し、それを用いたバッチ条件での  $^{211}At$  標識反応を開発した。また、ヨードニウムイリドを固相樹脂に担持したことで、セラノスティックスに適用可能なヨードニウムイリドの高い安定性を実現した。
4. Iodine tris(trifluoroacetate)を用いた不活性テトラアルキルシランの酸化反応を開発した。ITT を用いた不活性  $Si-C(sp^3)$ 結合切断と玉尾-Fleming 酸化反応により、 $SiMe_3$  基が非常に安定な水酸基等価体として利用可能であることを明らかにした<sup>91)</sup>。

以上の成果は、超原子価ヨウ素化合物の高い求電子性と特異な反応性に基づいて、効率的な  $^{211}At$  標識化合物合成法および、不活性テトラアルキルシランの新たな利用価値を提供するものである。これらの反応が、 $^{211}At$  を用いるがん治療に関する研究や、複雑化合物の合成研究を行う上での一助となることを願う。

## 実験の部

**General information**

**General:** NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECS400 spectrometers operating at 391.78 MHz for  $^1\text{H}$  NMR and 98.52 MHz for  $^{13}\text{C}$  NMR, JEOL JNM-ECX400 spectrometers, operating at 395.88 MHz for  $^1\text{H}$  NMR and 99.55 MHz for  $^{13}\text{C}$  NMR, and JNM-ECA500 spectrometers, operating at 500.16 MHz for  $^1\text{H}$  NMR and 125.77 MHz for  $^{13}\text{C}$  NMR. Chemical shifts were reported in the scale relative to TMS (0.00 ppm for  $^1\text{H}$  NMR),  $\text{CHCl}_3$  (7.26 ppm for  $^1\text{H}$  NMR),  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (2.05 ppm for  $^1\text{H}$  NMR),  $\text{CDCl}_3$  (77.0 ppm for  $^{13}\text{C}$  NMR),  $\text{PhCF}_3$  (-63.72 ppm for  $^{19}\text{F}$  NMR in  $\text{CDCl}_3$ ),  $\text{PhF}$  (-113.2 ppm for  $^{19}\text{F}$  NMR in  $\text{CDCl}_3$ ),  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (0.00 ppm for  $^{31}\text{P}$  NMR in  $\text{CDCl}_3$ ) as an internal reference, respectively. ESI mass spectra and APCI mass spectra were measured on Thermo Scientific Exactive. ESI mass spectrum of 10-(triethylsilyl)decan-1-ol was measured on JEOL JMS-T100LP. EI mass spectra were measured on JEOL JMS-T100GCv. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-5300 spectrophotometer, and absorbance bands are reported in wavenumbers (inverse centimeters). Silica gel column chromatography was performed with Kanto Silica gel 60 N (40-50 mesh) or Yamazen YFLC AI-580 using Universal Column SiOH. Radioactivity was quantified using a dose curiemeter IGC-7R, Aloka. Reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a JASCO LC-2000Plus series PU-2089i gradient pump equipped with a JASCO UV-2075 UV detector and a Universal Giken US-3000 radiation detector. Radio- TLC analysis was carried out on Merck KGaA  $\text{F}_{254}$  plates and analyzed on a M&S Instruments Marita Star detector with GINA Star TLC Software. TLC analysis was carried out on Merck Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$  plates with visualization by UV light, anisaldehyde stain solution or phosphomolybdic acid stain solution.

**Materials:** 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol (HFIP) was distilled from activated molecular sieves 3A, and stored over the same dessicant under argon atmosphere before use. Propionitrile was distilled from  $\text{P}_2\text{O}_5$  and then  $\text{CaH}_2$ , and stored over activated molecular sieves 4A under argon atmosphere before use.  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  was distilled from  $\text{CaH}_2$ . Dichloromethane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), tetrahydrofuran (THF), toluene, and  $\text{Et}_2\text{O}$  were purified by Glass Contour solvent purification system. Commercially available MeOH (Wako Ltd., deoxidized grade), acetone (KANTO Chemical Co., Inc., dehydrated grade), 1,4-dioxane (Wako Ltd., super dehydrated grade), 2-Propanol (Wako Ltd., Super Dehydrated grade), *N,N*-dimethylformamide (KANTO CHEMICAL CO., INC, Super Dehydrated grade) and Hexane (TCI Co., Ltd., anhydrous grade) were used without further manipulation unless otherwise stated. Astatine-211 was produced from an elemental Bi target via the  $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$  nuclear reaction with a 34 MeV alpha beam for 3–4 h at a beam current of 12–13  $\mu\text{A}$  using the NIRS-QST isochronous cyclotron AVF-930 in National Institutes for Quantum & Radiological Science & Technology (QST), Chiba, Japan.  $^{211}\text{At}$  was recovered from the irradiated target in chloroform by using a previously described dry distillation procedure<sup>92</sup>.  $\text{I}(\text{OAc})_3$  and  $[\text{I}(\text{OCOCF}_3)_3]_2(\text{OCOCF}_3)\text{NO}$  were synthesized according to the literature<sup>4,7b</sup>. Meldrum's acid **17** was synthesized according to the literature<sup>12a</sup>. Arylgermane derivative **22c** was

synthesized according to the literature<sup>93</sup>). All other reagents were commercially available and used as received.

**Caution:** Although I have not observed exothermic thermal decomposition of ITT as long as stored and handled under inert atmosphere at room temperature, ITT could potentially be explosive and should be carefully handled with appropriate personal protective equipment.

## Chapter 1

**General procedure for synthesis of arylstannane derivatives 23 (GP1):**

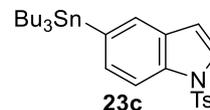
*Conditions A:* To a solution of aryl bromide (1.0 equiv.) in 1,4-dioxane (0.2 M) were added Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol %), hexa-*n*-butylditin (1.5 equiv.), and LiCl (2.0 equiv.) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at 100 °C. After cooling to rt, the reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography to give the corresponding aryl stannane **23**.

*Conditions B:* A screw-cap vial was charged with aryl bromide (1.0 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol %), PCy<sub>3</sub> (2 mol %), and hexa-*n*-butylditin (1.1 equiv.) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 110 °C for 24 h. After cooling to rt, the reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography to give the corresponding aryl stannane **23**.

In NMR analysis of these arylstannanes, satellite peaks from J coupling with <sup>117</sup>Sn and <sup>119</sup>Sn are partially observed, but not assigned.

**1-tosyl-5-(tributylstannyl)-1H-indole (23c)**

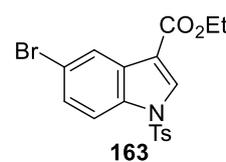
Prepared according to **GP1** (*Conditions A*) from 5-bromo-1-tosyl-1H-indole<sup>94</sup>) (525 mg, 1.5 mmol). Purification of the crude product by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 15:1) afforded **23c** as a colorless solid (488 mg, 58% yield).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.00-7.93 (m, 1 H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.69-7.56 (m, 1 H), 7.55-7.51 (m, 1 H), 7.45-7.31 (m, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.64 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.65-1.43 (m, 6 H), 1.39-1.27 (m, 6 H), 1.15-0.97 (m, 6 H), 0.92-0.83 (m, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.8, 135.6, 135.4, 134.9, 132.1, 130.7, 129.8, 129.3, 126.9, 125.7, 113.0, 108.7, 29.1, 27.4, 21.5, 13.7, 9.7. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub>SSnNa: 584.1625; found: 584.1609. IR (KBr): 2963, 2923, 1587, 1439, 1375, 1272, 1169, 985, 814, 711 cm<sup>-1</sup>. Mp: 50.0-51.0 °C.

**ethyl 5-bromo-1-tosyl-1H-indole-3-carboxylate (163)**

To a solution of ethyl 5-bromo-1H-indole-3-carboxylate<sup>95</sup>) (429 mg, 1.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.6 mL) was added TsCl (558 mg, 2.9 mmol), <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (27.2 mg, 0.08 mmol), and NaOH (89.6 mg, 2.2 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at r.t. for 1.5 h. The reaction mixture was quenched by H<sub>2</sub>O and extracted with



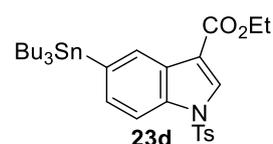
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 15:1 to 5:1) to give a desired product **163** as a pale red solid (522 mg,

77% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.28 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 7.87-7.77 (m, 3 H), 7.46 (dd,  $J$  = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 4.39 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.42 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.2, 146.1, 134.3, 133.5, 132.7, 130.3, 129.4, 128.3, 127.1, 124.9, 118.2, 114.7, 113.1, 60.7, 21.6, 14.4. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4\text{SNa}$ : 443.9876; found: 443.9883. IR (KBr): 3128, 2975, 1719, 1593, 1444, 1381, 1289, 1169, 957, 728  $\text{cm}^{-1}$ . Mp: 113.0-115.0  $^\circ\text{C}$ .

#### ethyl 1-tosyl-5-(tributylstannyl)-1*H*-indole-3-carboxylate (**23d**)

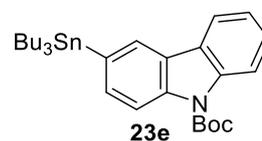
Prepared according to **GP1** (Conditions A) from ethyl 5-bromo-1-tosyl-1*H*-indole-3-carboxylate **163** (360 mg, 0.85 mmol). Purification of the crude product by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 10:1) afforded **23d** as a pale red solid (303 mg, 56% yield).



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.38-8.24 (m, 2 H), 8.07-7.96 (m, 3 H), 7.59-7.39 (m, 3 H), 4.37 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.67-1.48 (m, 6 H), 1.43-1.29 (m, 9 H), 1.23-1.03 (m, 6 H), 0.91-0.83 (m, 9 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.8, 145.6, 137.3, 135.0, 134.7, 132.8, 131.4, 130.1, 129.9, 127.6, 127.1, 113.4, 112.7, 60.4, 29.0, 27.3, 21.5, 14.3, 13.6, 9.7. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{S}^{119}\text{SnNa}$ : 656.1837; found: 656.1848. IR (KBr): 3404, 3112, 2923, 1708, 1553, 1444, 1375, 1295, 1174, 968  $\text{cm}^{-1}$ . Mp: 55.5-57.5  $^\circ\text{C}$ .

#### *tert*-butyl 3-(tributylstannyl)-9*H*-carbazole-9-carboxylate (**23e**)

Prepared according to **GP1** (Conditions A) from *tert*-butyl 3-bromo-9*H*-carbazole-9-carboxylate<sup>96)</sup> (346 mg, 1.0 mmol). Purification of the crude product by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 20:1) afforded **23e** as a colorless oil (205 mg, 37% yield).



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.40-8.23 (m, 2 H), 8.17-7.99 (m, 2 H), 7.63-7.42 (m, 2 H), 7.37 (dd,  $J$  = 7.5, 7.5 Hz, 1 H), 1.78 (s, 9 H), 1.70-1.50 (m, 6 H), 1.44-1.32 (m, 6 H), 1.24-1.05 (m, 6 H), 0.97-0.87 (m, 9 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 151.1, 138.6, 138.3, 135.2, 134.9, 127.4, 126.9, 125.7, 125.6, 122.9, 119.4, 116.2, 115.9, 83.7, 29.1, 28.4, 27.4, 13.7, 9.7. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_2^{112}\text{SnNa}$ : 572.2234; found: 572.2238. IR (neat): 2957, 2917, 2356, 1725, 1576, 1461, 1358, 1209, 1151, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-methyl-6-(tributylstannyl)quinoline (23g)**

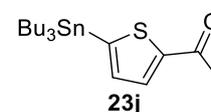
Prepared according to **GP1** (*Conditions A*) from 6-bromo-2-methylquinoline (222 mg, 1.0 mmol). Purification of the crude product by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 8:1) afforded **23g** as a colorless oil (239 mg, 55% yield).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-d<sub>6</sub>): δ = 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.08-7.93 (m, 1 H), 7.93-7.73 (m, 2 H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 1.73-1.49 (m, 6 H), 1.42-1.28 (m, 6 H), 1.28-1.08 (m, 6 H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.7, 147.8, 139.7, 136.8, 135.9, 135.8, 127.5, 126.3, 121.8, 29.1, 27.3, 25.4, 13.6, 9.7. HRMS (ESI): *m/z* (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sup>112</sup>Sn: 426.1891; found: 426.1894. IR (neat): 2963, 2917, 2361, 1599, 1455, 1375, 1301, 1054, 831, 687 cm<sup>-1</sup>

**1-(5-(tributylstannyl)thiophen-2-yl)ethan-1-one (23j)**

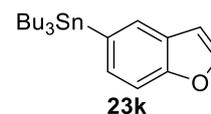
Prepared according to **GP1** (*Conditions B*) from 1-(5-bromothiophen-2-yl)ethan-1-one (205 mg, 1.0 mmol). Purification of the crude product by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 8:1) afforded **23j** as a yellow oil (279 mg, 67% yield).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.78-7.76 (m, 1 H), 7.22-7.14 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 1.67-1.45 (m, 6 H), 1.38-1.25 (m, 6 H), 1.22-1.05 (m, 6 H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 190.1, 149.5, 149.3, 136.1, 133.0, 28.8, 27.3, 27.2, 13.6, 10.9. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>OSSnNa: 439.1095; found: 439.1086. IR (neat): 2963, 2967, 2361, 1657, 1501, 1410, 1260, 1060, 923, 820 cm<sup>-1</sup>

**benzofuran-5-yltributylstannane (23k)**

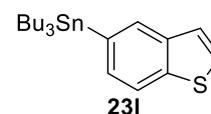
Prepared according to **GP1** (*Conditions A*) from 5-bromobenzofuran (124 μL, 1.0 mmol) using Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 0.10 mmol). Purification of the crude product by silica gel column chromatography (hexane) afforded **23k** as a colorless oil (163 mg, 40% yield).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.76-7.64 (m, 1 H), 7.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.54-7.47 (m, 1 H), 7.45-7.29 (m, 1 H), 6.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 1.67-1.45 (m, 6 H), 1.41-1.29 (m, 6 H), 1.19-0.98 (m, 6 H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.2, 144.3, 134.6, 131.8, 129.1, 127.6, 111.2, 106.2, 29.1, 27.4, 13.7, 9.7. IR (neat): 2963, 2917, 2361, 1737, 1530, 1461, 1238, 1129, 1026, 762 cm<sup>-1</sup>

**benzo[b]thiophen-5-yltributylstannane (23l)**

Prepared according to **GP1** (*Conditions A*) from 5-bromobenzo[b]thiophene (213 mg, 1.0 mmol) using Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 0.10 mmol). Purification of the crude product by silica gel column chromatography (hexane) afforded **23l** as a colorless oil (158 mg, 37% yield).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.99-7.76 (m, 2 H), 7.49-7.27 (m, 3 H), 1.75-1.44 (m, 6 H), 1.44-1.21

(m, 6 H), 1.21-0.97 (m, 6 H), 0.97-0.83 (m, 9 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, benzene- $d_6$ ):  $\delta$  = 140.4, 140.2, 136.4, 132.0, 132.0, 125.9, 123.8, 122.5, 29.5, 27.8, 13.9, 9.9. IR (neat): 2969, 2911, 2854, 2350, 1455, 1278, 1186, 1038, 802, 693  $\text{cm}^{-1}$

#### General procedure for the synthesis of iodonium ylide (GP2):

To a solution of  $\text{I}(\text{OAc})_3$  (109.45 mg, 0.36 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) were successively added HFIP (315  $\mu\text{L}$ , 3.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) and arylstannane **30** (0.30 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  ( $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for reaction of **23a**, **23b**, **23e**, **23i**;  $0\text{ }^\circ\text{C}$  for reaction of **23f**, **23g**). After the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h, a solution of 6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione **17** (102 mg, 0.60 mmol) in aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10% w/v, 1.8 mL) was added. The pH of the reaction mixture was tested and, if necessary, aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  was added to adjust the pH  $> 10$ . [We confirmed that the use of excess aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution did not show any deleterious effects.] The reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was recrystallized from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexane to afford the corresponding iodonium ylide **18**. If necessary, further purification by silica gel column chromatography furnished the essentially pure product.

Some iodonium ylides were slightly unstable at room temperature in a solid state and/or in a solution. Due to such instability, small amounts of decomposed products and/or residual solvents that were difficult to remove completely were observed in their NMR spectra.

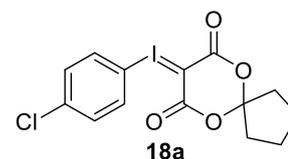
#### 8-((4-chlorophenyl)- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (**18a**)

Prepared according to **GP2** from tributyl(4-chlorophenyl)stannane **23a**<sup>97a</sup>.

Purification of the crude product by recrystallization afforded **18a** as a colorless solid (88.5 mg, 73% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.85-7.80 (m, 2 H), 7.44-7.37 (m, 2 H),

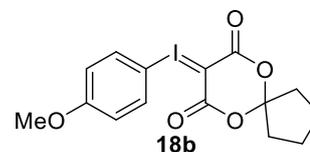
2.20-2.09 (m, 4 H), 1.86-1.74 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.4, 138.9, 134.5, 131.9, 114.2, 111.0, 57.4, 37.3, 23.3. The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were in agreement with those reported in the literature<sup>[23]</sup>. Mp:  $82.5\text{ }^\circ\text{C}$  (dec).



**8-((4-methoxyphenyl)- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (18b)**

Prepared according to **GP2** from tributyl(4-methoxyphenyl)stannane **23b**<sup>97a</sup>. Purification of the crude product by recrystallization afforded **18b** as a colorless solid (99.9 mg, 83%)

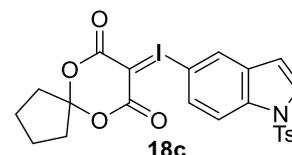
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.88-7.82 (m, 2 H), 6.94-6.87 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.16-2.09 (m, 4 H), 1.83-1.72 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.3, 162.6, 135.9, 117.4, 113.9, 102.7, 57.8, 55.6, 37.2, 23.3. The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were in agreement with those reported in the literature<sup>[23]</sup>. Mp: 69.0 °C (dec).



**8-((1-tosyl-1H-indol-5-yl)- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (18c)**

Prepared according to **GP2** from 1-tosyl-5-(tributylstannyl)-1H-indole **23c**.

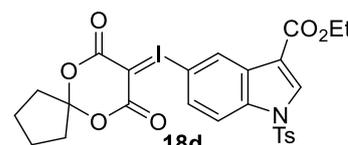
Purification of the crude product by silica gel column chromatography (AcOEt) afforded **18c** as a colorless solid (149 mg, 88% yield).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.71 (dd, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.01-1.87 (m, 4 H), 1.71-1.59 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 163.5, 146.0, 134.6, 133.7, 132.2, 130.4, 128.7, 128.3, 126.8, 126.5, 115.5, 112.2, 110.3, 109.0, 59.1, 36.7, 22.7, 21.1. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>6</sub>SNa: 587.9948; found: 587.9950. IR (KBr): 3444, 2952, 1696, 1616, 1439, 1283, 1180, 1129, 808, 705 cm<sup>-1</sup>. Mp: 55.0 °C (dec).

**ethyl 5-((7,9-dioxo-6,10-dioxaspiro[4.5]decan-8-ylidene)- $\lambda^3$ -iodanyl)-1-tosyl-1H-indole-3-carboxylate (18d)**

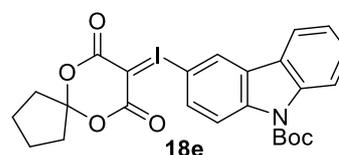
Prepared according to **GP2** from ethyl 1-tosyl-5-(tributylstannyl)-1H-indole-3-carboxylate **23d**. Purification of the crude product by recrystallization afforded **18d** as a colorless solid (167 mg, 87%).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.52 (s, 1 H), 8.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.15-7.99 (m, 3 H), 7.80 (dd, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 4.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.04-1.90 (m, 4 H), 1.72-1.60 (m, 4 H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 163.5, 162.2, 146.8, 134.5, 133.6, 133.0, 130.6, 128.9, 128.6, 127.5, 125.9, 115.6, 112.3, 112.2, 111.5, 60.7, 59.1, 36.8, 22.7, 21.1, 14.1. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>INO<sub>8</sub>SNa: 660.0160; found: 660.0160. IR (KBr): 3152, 2975, 1696, 1639, 1433, 1375, 1295, 1180, 1094, 946 cm<sup>-1</sup>. Mp: 57.0 °C (dec).

**tert-butyl 3-((7,9-dioxo-6,10-dioxaspiro[4.5]decan-8-ylidene)- $\lambda^3$ -iodanyl)-9H-carbazole-9-carboxylate (18e)**

Prepared according to **GP2** from tert-butyl 3-(tributylstannyl)-9H-carbazole-9-carboxylate **23e**. Purification of the crude product by recrystallization afforded **18e** as a colorless solid (132 mg, 78%).

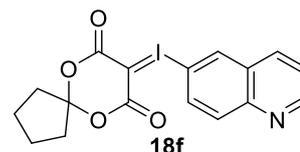


$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.46-8.42 (m, 1 H), 8.30-8.16 (m, 2 H), 7.92 (dd,  $J$  = 8.9, 2.0 Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 7.54-7.44 (m, 1 H), 7.35-7.27 (m, 1 H), 2.18-2.06 (m, 4 H), 1.79-1.70 (m, 13 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 163.6, 149.9, 138.6, 138.0, 131.5, 128.5, 126.7, 125.3, 123.8, 123.6, 120.5, 118.3, 115.9, 112.1, 109.9, 85.0, 59.6, 36.8, 27.7, 22.7. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{INO}_6\text{Na}$ : 584.0541; found: 584.0547. IR (KBr): 3456, 2975, 1731, 1639, 1461, 1347, 1278, 1157, 940, 756  $\text{cm}^{-1}$ . Mp: 96.5  $^\circ\text{C}$  (dec).

### 8-(quinolin-6-yl- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (**18f**)

Prepared according to **GP2** from 6-(tributylstannyl)quinoline **23f**<sup>97b</sup>.

Purification of the crude product by recrystallization afforded **18f** as a yellow solid (84.1 mg, 66%).

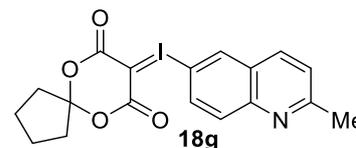


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 9.07-8.95 (m, 1 H), 8.58-8.41 (m, 2 H), 8.17-7.97 (m, 2 H), 7.72-7.57 (m, 1 H), 2.06-1.87 (m, 4 H), 1.75-1.56 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 163.6, 152.6, 147.6, 136.3, 133.3, 132.2, 131.8, 128.8, 122.7, 113.8, 112.2, 59.2, 36.8, 22.8. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}_4\text{Na}$ : 445.9860; found: 445.9865. IR (KBr): 3438, 2969, 1685, 1628, 1484, 1341, 1295, 1094, 940, 837  $\text{cm}^{-1}$ . Mp: 90.0  $^\circ\text{C}$  (dec).

### 8-((2-methylquinolin-6-yl)- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (**18g**)

Prepared according to **GP2** from 2-methyl-6-(tributylstannyl)quinoline

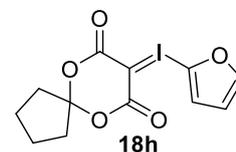
**23g** Purification of the crude product by recrystallization afforded **18g** as a pale yellow solid (86.4 mg, 66%).



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8.43 (s, 1 H), 8.35 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 8.07-7.91 (m, 2 H), 7.58-7.46 (m, 1H), 2.67 (s, 3 H), 2.07-1.87 (m, 4 H), 1.73-1.58 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 163.6, 161.2, 147.3, 136.2, 132.9, 132.2, 131.0, 127.2, 123.4, 112.6, 112.2, 59.1, 36.8, 25.0, 22.7. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{INO}_4\text{Na}$ : 460.0016; found: 460.0017. IR (KBr): 2946, 1685, 1622, 1484, 1341, 1295, 1186, 1100, 946, 831  $\text{cm}^{-1}$ . Mp: 94.0  $^\circ\text{C}$  (dec).

### 8-(furan-2-yl- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (**18h**)

Prepared according to **GP2** from tributyl(furan-2-yl)stannane **23h**<sup>97c</sup>. Purification of the crude product by recrystallization afforded **18h** as a colorless solid (82.3 mg, 76%).

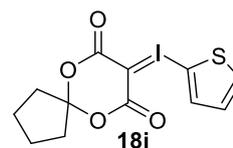


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.93 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H), 7.02 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1 H), 6.58 (dd,  $J$  = 3.3, 1.9 Hz, 1 H), 1.95-1.84 (m, 4 H), 1.69-1.59 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 163.2, 149.2, 121.4, 114.2, 112.9, 112.0, 61.9, 36.6, 22.7. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{IO}_5\text{Na}$ : 384.9543; found: 384.9546. IR (KBr): 3438, 3135, 2963, 2366, 1696, 1610, 1347, 1301, 1094, 756  $\text{cm}^{-1}$ . Mp: 43.0  $^\circ\text{C}$  (dec).

### 8-(thiophen-2-yl- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (**18i**)

## 実験の部

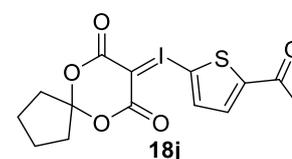
Prepared according to **GP2** from tributyl(thiophen-2-yl)stannane **23i**<sup>97c</sup>, however, the reaction was run using I(OAc)<sub>3</sub> (91.2 mg, 0.30 mmol). Purification of the crude product by recrystallization afforded **18i** as a colorless solid (98.0 mg, 86%).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.83 (dd, *J* = 5.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.07 (dd, *J* = 5.2, 3.8 Hz, 1 H), 2.01-1.87 (m, 4 H), 1.71-1.59 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 163.2, 136.7, 134.3, 128.6, 112.1, 101.7, 62.2, 36.8, 22.7. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>4</sub>SNa: 400.9315; found: 400.9320. IR (KBr): 3100, 2952, 1644, 1433, 1330, 1266, 1089, 951, 837, 722 cm<sup>-1</sup>. Mp: 81.5 °C (dec).

### 8-((5-acetylthiophen-2-yl)-λ<sup>3</sup>-iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (**18j**)

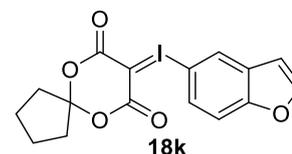
Prepared according to **GP2** from 1-(5-(tributylstannyl)thiophen-2-yl)ethan-1-one **23j**. Purification of the crude product by recrystallization afforded **18j** as a colorless solid (97.0 mg, 77%).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.77 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.02-1.86 (m, 4 H), 1.66-1.62 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 190.4, 163.2, 149.8, 136.5, 134.1, 112.3, 112.1, 61.9, 36.8, 26.5, 22.8. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>5</sub>SNa: 442.9421; found: 442.9421. IR (KBr): 3083, 2957, 2366, 1696, 1639, 1519, 1404, 1272, 1094, 957 cm<sup>-1</sup>. Mp: 83.5 °C (dec).

### 8-(benzofuran-5-yl-λ<sup>3</sup>-iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (**18k**)

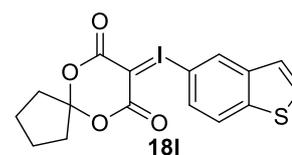
Prepared according to **GP2** from benzofuran-5-yltributylstannane **23k**. Purification of the crude product by silica gel column chromatography (AcOEt to AcOEt/MeOH = 50:1) afforded **18k** as a colorless solid (85.7 mg, 69% yield).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.25-8.21 (m, 1 H), 7.82 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.59-7.52 (m, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1 H), 2.18-2.08 (m, 4 H), 1.83-1.73 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 163.6, 154.8, 147.9, 129.6, 128.5, 126.5, 114.0, 112.1, 109.6, 106.8, 59.4, 36.7, 22.7. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>5</sub>Na: 434.9700; found: 434.9699. IR (KBr): 3129, 2969, 2361, 1633, 1444, 1341, 1295, 1106, 1020, 744 cm<sup>-1</sup>. Mp: 77.0 °C (dec).

### 8-(benzo[b]thiophen-5-yl-λ<sup>3</sup>-iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (**18l**)

Prepared according to **GP2** from benzo[b]thiophen-5-yltributylstannane **23l**. Purification of the crude product by recrystallization afforded **18l** as a colorless solid (106 mg, 83% yield). This compound was somewhat unstable.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.73 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 2.03-1.92 (m, 4 H), 1.73-1.61 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 163.6, 141.2, 140.9, 130.2, 128.3, 127.4, 125.1, 123.8, 112.2,

112.0, 59.2, 36.8, 22.7. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $M+Na^+$ ) calcd for  $C_{16}H_{13}IO_4SNa$ : 450.9471; found: 450.9470. IR (KBr): 3082, 2957, 2356, 1633, 1439, 1330, 1289, 1106, 957, 796, 750  $cm^{-1}$ . Mp: 95.0 °C (dec).

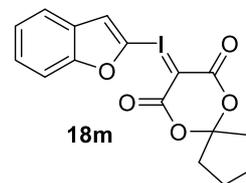
### 8-(benzofuran-2-yl- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (**18m**)

Prepared according to **GP2** from benzofuran-2-yltributylstannane **23m**<sup>97d</sup>.

Purification of the crude product by recrystallization afforded **18m** as a colorless solid (107 mg, 87% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.77-7.66 (m, 2 H), 7.54-7.48 (m, 1 H), 7.45-7.37 (m, 1 H), 7.36-7.27 (m, 1 H), 1.98-1.85 (m, 4 H), 1.69-1.58 (m, 4 H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 163.3, 156.5, 127.1, 126.5, 124.0, 121.9, 120.2, 117.3, 112.2, 111.4, 61.3, 36.7, 22.7. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $M+Na^+$ ) calcd for  $C_{16}H_{13}IO_5Na$ : 434.9700; found: 434.9702. IR (KBr): 2969, 2361, 1696, 1633, 1439, 1335, 1283, 1163, 1101, 756  $cm^{-1}$ . Mp: 69.5 °C (dec).



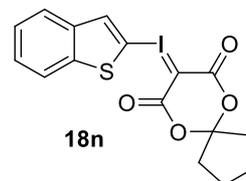
### 8-(benzo[b]thiophen-2-yl- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (**18n**)

Prepared according to **GP2** from benzo[b]thiophen-2-yltributylstannane **23n**<sup>97d</sup>.

Purification of the crude product by recrystallization afforded **18n** as a colorless solid (123 mg, 96% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.09-8.02 (m, 1 H), 8.02-7.91 (m, 2 H), 7.50-7.35 (m, 2 H), 2.04-1.88 (m, 4 H), 1.73-1.58 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 163.3, 142.5, 138.8, 132.9, 126.0, 125.1, 124.2, 122.4, 112.2, 106.0, 61.2, 36.8, 22.8. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $M+Na^+$ ) calcd for  $C_{16}H_{13}IO_4SNa$ : 450.9471; found: 450.9471. IR (KBr): 3083, 2963, 2361, 1702, 1604, 1341, 1283, 1192, 1094, 750  $cm^{-1}$ . Mp: 89.5 °C (dec).



***ipso*-Substitution of indolylstannane **23c** and subsequent one-pot cyanomethylation:**

To a solution of I(OAc)<sub>3</sub> (30.4 mg, 0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) were added HFIP (105 μL, 1.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 mL) and 1-tosyl-5-(tributylstannyl)-1*H*-indole **23c** (0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) at –40 °C. After the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h, α-stannyl nitrile **41**<sup>31)</sup> (39.6 mg, 0.12 mmol) was added to the reaction mixture at –78 °C. After stirring for 15 min, TFAA (28.2 μL, 0.20 mmol) was added to the mixture. After stirring for another 30 min, the mixture was passed through a short silica gel column (eluent: AcOEt) and concentrated under vacuum. The obtained residue was further purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 7:1 to 5:1) to afford **39c** as a colorless solid (19.8 mg, 45%) and **39c'** as a colorless solid (7.4 mg, 17%).

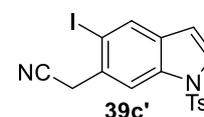
**2-(5-iodo-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)acetonitrile (**39c**)**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-d<sub>6</sub>): δ = 7.96-7.89 (m, 2 H), 7.89-7.82 (m, 3 H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.15-7.09 (m, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.7, 135.1, 134.7, 134.6, 130.8, 130.2, 127.8, 126.8, 125.8, 116.3, 115.4, 106.4, 93.8, 26.8, 21.6. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SNa: 458.9635; found: 458.9644. IR (KBr): 3146, 2923, 2247, 1725, 1587, 1410, 1358, 1289, 1157, 808 cm<sup>-1</sup>. Mp: 172.0-174.0 °C.



**2-(5-iodo-1-tosyl-1*H*-indol-6-yl)acetonitrile (**39c'**)**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-d<sub>6</sub>): δ = 8.30 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.95-7.88 (m, 2 H), 7.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 7.46-7.35 (m, 2 H), 6.79 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.6, 134.7, 134.7, 132.5, 132.3, 130.2, 128.5, 128.1, 127.0, 117.3, 114.0, 107.3, 91.9, 30.4, 21.6. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S Na: 458.9635; found: 458.9639. IR (KBr): 3438, 3123, 2917, 2241, 1737, 1593, 1404, 1266, 1180, 1123 cm<sup>-1</sup>. Mp: 144.0-146.0 °C.



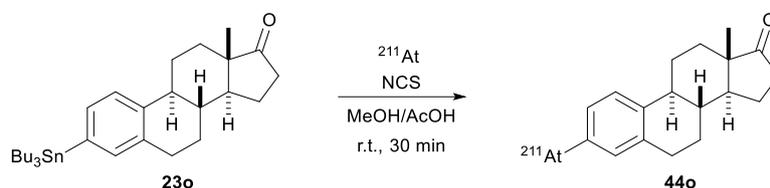
**Control experiments with [I(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>(OCOCF<sub>3</sub>)NO**

To a solution of [I(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>(OCOCF<sub>3</sub>)NO (32.24 mg, 0.03 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or propionitrile (0.3 mL) was added arylgermane **22c** or arylstannane **23c** (0.05 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or propionitrile (0.2 mL) at –20 °C or –40 °C. After the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h, a solution of 6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione **17** (8.51 mg, 0.05 mmol) in aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10% w/v, 0.15 mL) was added. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was analyzed by <sup>1</sup>H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as the internal standard.

## Chapter 2

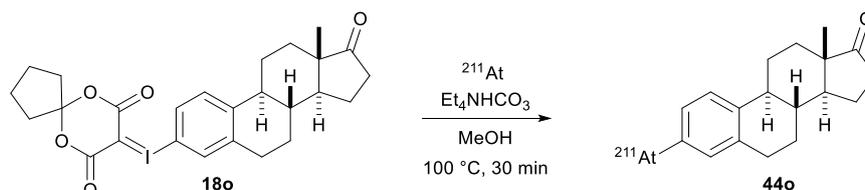
### Confirmation of the identity of $^{211}\text{At}$ -labeled compounds

#### Synthesis of an authentic sample **44o** via electrophilic astatodestannylation of arylstannane **23o**



To a V-shaped glass vial was added a solution of  $^{211}\text{At}$  (8.9 MBq) in  $\text{CHCl}_3$ , and then the solvent was evaporated with the gentle flow of  $\text{N}_2$  gas at  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . Subsequently, a solution of arylstannane **23o**<sup>97e)</sup> (2 mg) in  $\text{MeOH}/\text{AcOH} = 1000:1$  ( $50\text{ }\mu\text{L}$ ) and a solution of NCS (4 mg) in  $\text{MeOH}$  ( $10\text{ }\mu\text{L}$ ) were added to the residue. After the reaction at room temperature for 15 min, the reaction mixture was analyzed by radio-HPLC.

#### The reaction of arylodonium ylide **18o** with $^{211}\text{At}^-$

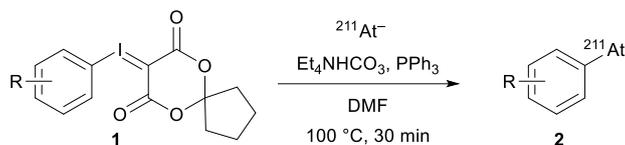


To a V-shaped glass vial was added a solution of  $^{211}\text{At}$  (52 MBq) in  $\text{CHCl}_3$ , and then the solvent was evaporated with the gentle flow of  $\text{N}_2$  gas at  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . The residue was dissolved in  $\text{MeOH}$  ( $30\text{ }\mu\text{L}$ ), followed by the addition of a mixture of arylodonium ylide **18o**<sup>23)</sup> (2 mg) and  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  (7 mg) in  $\text{MeOH}$  ( $70\text{ }\mu\text{L}$ ), which is not fully optimized reaction conditions. After the reaction at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 min, the reaction mixture was analyzed by radio-HPLC.

#### HPLC conditions and chromatograms

HPLC analysis was performed on InertSustain C18 ( $150\times 4.6\text{ mm}$ ,  $5\text{ }\mu\text{m}$ ) column with flow rate at  $1.0\text{ mL}/\text{min}$  using  $30\%\text{ H}_2\text{O}$  ( $0.1\%\text{ HCOOH}$ )/ $70\%\text{ MeCN}$  eluent. The injected sample initially passed through the UV detector, followed by the radiation detector, which cause a slight delay between the corresponding UV and radiation peaks. For each analysis, a corresponding non-radioactive I-labeled compound was used as a UV reference. Due to the chemical similarities of iodine and astatine, the difference of retention time between the I-labeled compound and the  $^{211}\text{At}$ -labeled compound would be small.

### General procedure for $^{211}\text{At}$ -astatination of arylidonium ylide **18** (GP3)



To a V-shaped glass vial was added a solution of  $^{211}\text{At}$  (16-43 MBq) in  $\text{CHCl}_3$ , followed by removal of the solvent at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  with the gentle flow of  $\text{N}_2$  gas. Then, a solution of arylidonium ylide **18** (10 mg) in DMF (300  $\mu\text{L}$ ), a solution of  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  (7 mg) in DMF (100  $\mu\text{L}$ ), and a solution of  $\text{PPh}_3$  (5 mg) in DMF (100  $\mu\text{L}$ ) were successively added to the residue. After the reaction at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 min under nitrogen atmosphere, the reaction mixture was directly analyzed by radio-HPLC and radio-thin-layer chromatography.

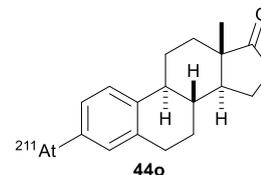
### General methods for analysis of $^{211}\text{At}$ -astatination reactions

The identity of  $^{211}\text{At}$ -labeled compound **44** was confirmed by radio-HPLC. Reversed-phase HPLC analysis was performed on InertSustain C18 (150 $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) column with flow rate at 1.0 mL/min using  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1%  $\text{HCOOH}$ )/ $\text{MeCN}$  eluent. The eluent was changed in response to the product polarity. The injected sample initially passed through the UV detector, followed by the radiation detector, which cause a slight delay between the corresponding UV and radiation peaks.

In the HPLC analysis, the adsorption of unlabeled  $^{211}\text{At}^-$  on the column has often become a problem for the calculation of radiochemical yields (RCYs).<sup>63b)</sup> Furthermore, insufficient sensitivity of our radiation detector led to an insufficient signal-noise ratio of the analysis. For these reasons, RCYs were calculated as peak area of compound **44**/total $\times$ 100% on radio-TLC analysis. The decay of radioactivity during the reaction has not been considered for the calculation of RCYs since the reaction time was only 30 minutes, which was enough short compared with the half-life of  $^{211}\text{At}$  (7.2 h). Appropriate solvent conditions were determined to separate the free  $^{211}\text{At}^-$  ( $R_f = 0.00$ -0.25) from the target radiolabeled compounds **44**. For each analysis, corresponding non-radioactive I-labeled compound was used as references due to the chemical similarities of iodine and astatine.

**(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-3-[<sup>211</sup>At]astato-13-methyl-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-one (44o)**

According to **GP3**, the reaction of 8-(((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl)-λ<sup>3</sup>-iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione **18o**<sup>23)</sup> with <sup>211</sup>At<sup>-</sup> (43 MBq) afforded **44o** in 58% RCY.



Radio-TLC chromatography

Development solvent: hexane/ethyl acetate = 5:1

Retention factor of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 0.35

Retention factor of <sup>211</sup>At-labeled **44o**: 0.31

Radio-HPLC chromatography

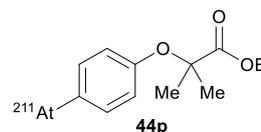
Eluent: 30% H<sub>2</sub>O (0.1% HCOOH)/70% MeCN

Retention time of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 14.0-16.0 min

Retention time of radioactive <sup>211</sup>At-labeled **44o**: 13.0-15.0 min

**ethyl 2-[<sup>211</sup>At](4-astatophenoxy)-2-methylpropanoate (44p)**

According to **GP3**, the reaction of ethyl 2-(4-((7,9-dioxo-6,10-dioxaspiro[4.5]decan-8-ylidene)-λ<sup>3</sup>-iodanyl)phenoxy)-2-methylpropanoate **18p**<sup>23)</sup> with <sup>211</sup>At<sup>-</sup> (34 MBq) afforded **44p** in 63% RCY.



Radio-TLC chromatography

Development solvent: hexane/ethyl acetate = 8:1

Retention factor of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 0.45

Retention factor of <sup>211</sup>At-labeled **44p**: 0.50

Radio-HPLC chromatography

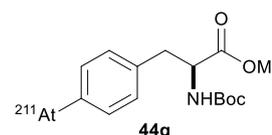
Eluent: 40% H<sub>2</sub>O (0.1% HCOOH)/60% MeCN

Retention time of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 13.8-15.2 min

Retention time of radioactive <sup>211</sup>At-labeled **44p**: 12.2-13.6 min

**methyl (*S*)-3-[<sup>211</sup>At](4-astatophenyl)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoate (44q)**

According to **GP3**, the reaction of methyl (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-((7,9-dioxo-6,10-dioxaspiro[4.5]decan-8-ylidene)-λ<sup>3</sup>-iodanyl)phenyl)propanoate **18q**<sup>23)</sup> with <sup>211</sup>At<sup>-</sup> (16 MBq) afforded **44q** in 69% RCY.



Radio-TLC chromatography

Development solvent: hexane/ethyl acetate = 3:1

Retention factor of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 0.33

## 実験の部

Retention factor of  $^{211}\text{At}$ -labeled **44q**: 0.45

Radio-HPLC chromatography

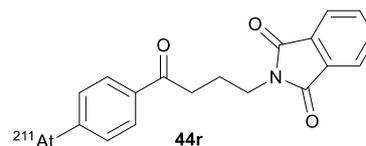
Eluent: 45%  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1%  $\text{HCOOH}$ )/55%  $\text{MeCN}$

Retention time of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 14.8-16.2 min

Retention time of radioactive  $^{211}\text{At}$ -labeled **44q**: 11.6-12.8 min

### 2- $^{211}\text{At}$ [(4-(4-astatophenyl)-4-oxobutyl)isoindoline-1,3-dione (**44r**)]

According to the general procedure, the reaction of 2-(4-(4-((7,9-dioxo-6,10-dioxaspiro[4.5]decan-8-ylidene)- $\lambda^3$ -iodanyl)phenyl)-4-oxobutyl)isoindoline-1,3-dione **18r**<sup>23)</sup> with  $^{211}\text{At}^-$  (16 MBq) afforded **44r** in over 99.5% RCY.



Radio-TLC chromatography

Development solvent: hexane/ethyl acetate = 3:1

Retention factor of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 0.25

Retention factor of  $^{211}\text{At}$ -labeled **44r**: 0.32

Radio-HPLC chromatography

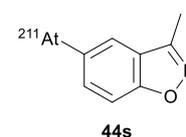
Eluent: 45%  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1%  $\text{HCOOH}$ )/55%  $\text{MeCN}$

Retention time of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 13.5-14.7 min

Retention time of radioactive  $^{211}\text{At}$ -labeled **44r**: 7.6-13.0 min

### 5- $^{211}\text{At}$ astato-3-methylbenzo[d]isoxazole (**44s**)

According to the general procedure, the reaction of 8-((3-methylbenzo[d]isoxazol-5-yl)- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione **18s**<sup>23)</sup> with  $^{211}\text{At}^-$  (28 MBq) afforded **44s** in 92% RCY.



Radio-TLC chromatography

Development solvent: hexane/ethyl acetate = 8:1

Retention factor of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 0.42

Retention factor of  $^{211}\text{At}$ -labeled **44s**: 0.45

Radio-HPLC chromatography

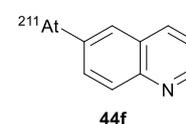
Eluent: 55%  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1%  $\text{HCOOH}$ )/45%  $\text{MeCN}$

Retention time of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 16.4-17.8 min

Retention time of radioactive  $^{211}\text{At}$ -labeled **44s**: 14.8-16.6 min

### 6- $^{211}\text{At}$ astatoquinoline (**44f**)

According to the general procedure, the reaction of 8-(quinolin-6-yl)- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione **18f** with  $^{211}\text{At}^-$  (24 MBq)



afforded **44f** in over 99.5% RCY.

Radio-TLC chromatography

Development solvent: hexane/ethyl acetate = 1:1

Retention factor of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 0.38

Retention factor of  $^{211}\text{At}$ -labeled **44f**: 0.50

Radio-HPLC chromatography

Eluent: 70%  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1%  $\text{HCOOH}$ )/30%  $\text{MeCN}$

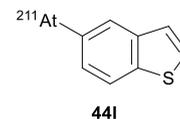
Retention time of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 11.0-13.0 min

Retention time of radioactive  $^{211}\text{At}$ -labeled **44f**: 6.8-7.8 min

Different basicity of nitrogen atom on iodinated or astatinated quinolines might affect their retention time in the acidic eluent.

### 5- $^{211}\text{At}$ astatobenzo[b]thiophene (**44l**)

According to the general procedure, the reaction of 8-(benzo[b]thiophen-5-yl)- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione **18l** with  $^{211}\text{At}^-$  (31 MBq) afforded **44l** in 93% RCY.



Radio-TLC chromatography

Development solvent: hexane

Retention factor of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 0.51

Retention factor of  $^{211}\text{At}$ -labeled **44l**: 0.43

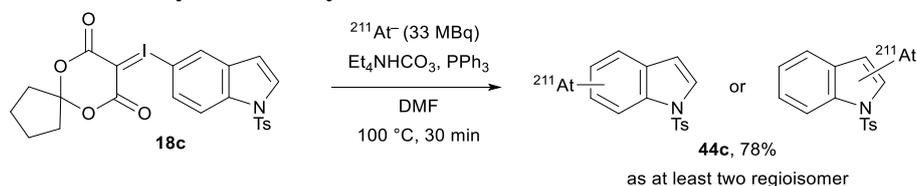
Radio-HPLC chromatography

Eluent: 40%  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1%  $\text{HCOOH}$ )/60%  $\text{MeCN}$

Retention time of the corresponding non-radioactive I-labeled compound: 13.4-14.6 min

Retention time of radioactive  $^{211}\text{At}$ -labeled **44l**: 14.2-16.0 min

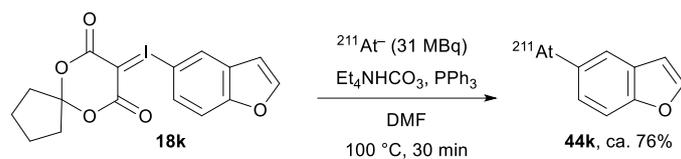
### $^{211}\text{At}$ -astatination of indolyliodonium ylide



According to the general procedure, 8-((1-tosyl-1*H*-indol-5-yl)- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione **5** was reacted with  $^{211}\text{At}^-$  (33 MBq),  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$ , and  $\text{PPh}_3$  in  $\text{DMF}$  at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 min. The reaction mixture was analysed by radio-TLC, and the result is shown in **Figure 13**.

## 実験の部

### $^{211}\text{At}$ -astatination of benzofuryliodonium ylide

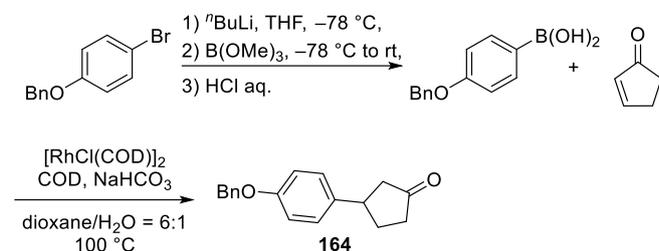


According to the general procedure, 8-(benzofuran-5-yl- $\lambda^3$ -iodanylidene)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione **18k** was reacted with  $^{211}\text{At}^-$  (31 MBq),  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$ , and  $\text{PPh}_3$  in DMF at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 min. The reaction mixture was analyzed by radio-TLC and radio-HPLC. These results are shown in **Figure 14** and **15**.

## Chapter 3

## Preparation of substrates

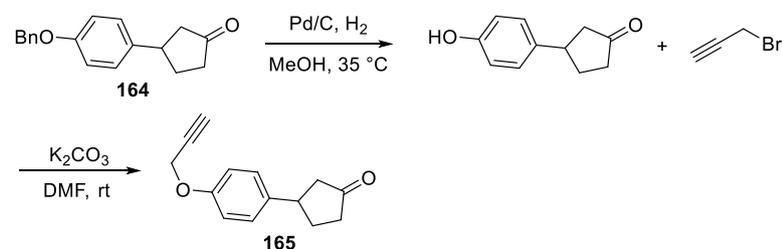
## 3-(4-(benzyloxy)phenyl)cyclopentan-1-one (164)



To a solution of 1-(benzyloxy)-4-bromobenzene<sup>98)</sup> (25.1 g, 95.4 mmol, 1.0 equiv.) in THF (191 mL) was added dropwise  $n\text{BuLi}$  (39.3 mL, 2.6 M solution in Hexane, 105 mmol) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . After stirring at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h,  $\text{B}(\text{OMe})_3$  (16 mL, 143 mmol) was added slowly to the reaction mixture. After stirring at room temperature for overnight, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was diluted AcOEt and washed with 10% HCl aq., water and brine, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation, the obtained product was diluted diethyl ether (140 mL), and then the mixture was stirred at rt for 15 min. To the reaction mixture was added Hexane (240 mL), and then the mixture was stirred at rt for 15 min. After filtration, the obtained crude product was used directly for the next transformation.

The crude material was dissolved in dioxane/ $\text{H}_2\text{O}$  = 6:1 (180 mL), followed by the addition of  $\text{NaHCO}_3$  (303 mg, 3.6 mmol),  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (28.1 mg, 0.057 mmol), COD (797  $\mu\text{L}$ , 6.5 mmol) under argon atmosphere. After stirring at rt for 5 min., cyclopentenone (6 mL, 72.2 mmol) was added to the reaction mixture, and then the mixture was stirred at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  for 19 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with water/brine = 1:2 and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product. Purification by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 3:1 to 2:1) afforded **164** as a colorless solid (16 g, 63% yield, 2 steps).

## 3-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)cyclopentan-1-one (165)



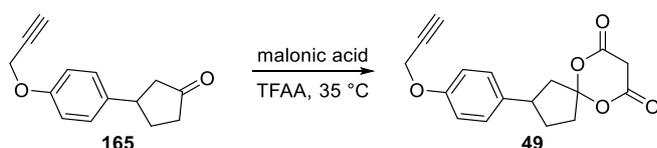
To a solution of 3-(4-(benzyloxy)phenyl)cyclopentan-1-one **164** (16.3 g, 62.2 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (249 mL) was added Pd/C (10% Pd and 50%  $\text{H}_2\text{O}$ , 3.26 g, 1.53 mmol). The mixture was stirred at  $35\text{ }^\circ\text{C}$  under hydrogen atmosphere (1 atm) for 20 h. The reaction mixture was filtered through a celite

## 実験の部

pad and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

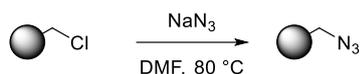
The crude material was dissolved in DMF (60 mL), followed by the addition of  $K_2CO_3$  (12.4 g, 90 mmol) and propargyl bromide (6.7 mL, 90 mmol). After stirring at 35 °C for 14 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $Na_2SO_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product. Purification by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 4:1 to 2:1) afforded **165** as a colorless solid (10 g, 77% yield, 2 steps).

### 2-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione (**49**)



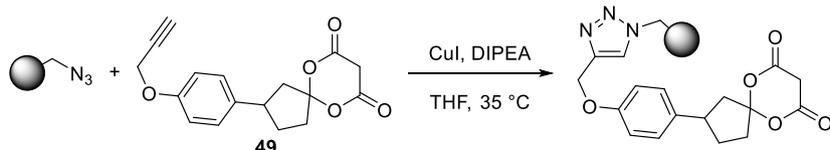
A solution of malonic acid (2.1 g, 20 mmol) in TFAA (2.8 mL) was stirred at 35 °C for 5 min, and then 3-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)cyclopentan-1-one **165** (2.1 g, 10 mmol, 1.0 equiv.) was added to the reaction mixture. After stirring at 35 °C for 6 h, the mixture was diluted with DCM and washed with water and brine and dried over anhydrous  $Na_2SO_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product. Purification by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 3:1 to 2:1 to 1:1) afforded **49** as a colorless solid (1.85 g, 62% yield). If necessary, further purification by recrystallization furnished the essentially pure product.

### General procedures for azidodechlorination



A suspension of chloromethyl-terminated resin and  $NaN_3$  (5.0 equiv. per chloromethyl unit) in DMF (0.1 M per chloromethyl unit) was heated at 80 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the resin was washed with  $H_2O$ , DMF/ $H_2O$ , DMF, MeOH,  $Et_2O$  and then dried at 40 °C under vacuum.

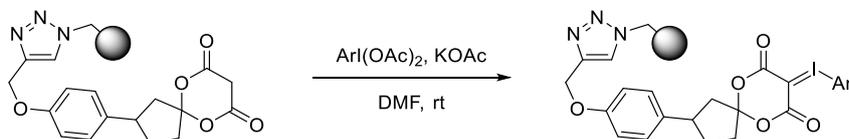
### General procedures for 1,3-dipolar cycloaddition



A suspension of azidomethyl-terminated resin, 2-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)-6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione **49** (2.0 equiv. per azidomethyl unit), CuI (5 mol% per azidomethyl unit) and DIPEA (5.0 equiv. per azidomethyl unit) in THF (0.2 M per azidomethyl unit) was heated at

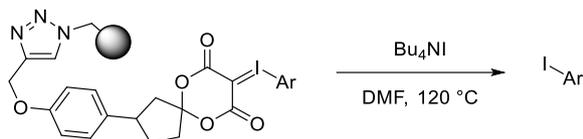
35 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the resin was washed with THF, DCM, MeCN, MeOH, Et<sub>2</sub>O and then dried at 40 °C under vacuum.

### General procedure for synthesis of polymer-supported aryliodonium ylides



A suspension of meldrum's acid-terminated resin, monoaryl- $\lambda^3$ -iodane (2.0 equiv. per meldrum's acid unit), and KOAc (15 equiv. per meldrum's acid unit) in DMF (0.1 M per meldrum's acid unit) was stirred at rt for 3 h. The resin was washed with H<sub>2</sub>O, DMF/H<sub>2</sub>O, DMF, DCM, Et<sub>2</sub>O and then dried at room temperature under vacuum.

### Quantitation of loading amount of polymer-supported aryliodonium ylides



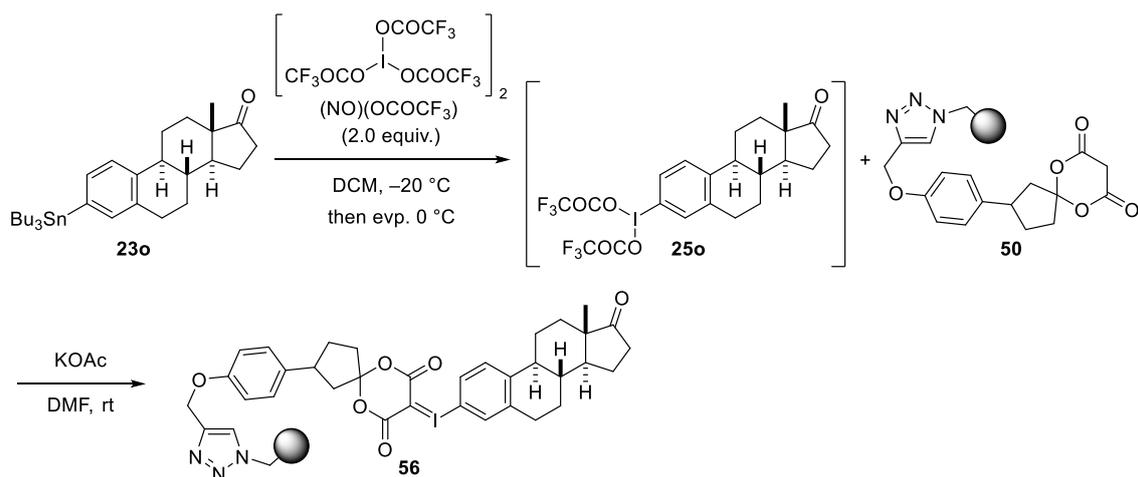
A suspension of polymer-supported aryliodonium ylide and Bu<sub>4</sub>NI (10 equiv. per aryliodonium ylide unit) in DMF (0.025 M per aryliodonium ylide unit) was stirred at 120 °C for 2 h. After cooling to room temperature, *n*-octane for iodobenzene or pentadecane for iodoanisole and iodoquinoline was added as an internal standard, and the mixture was analyzed by GC/MS. The loading amounts of polymer-supported aryliodonium ylides were calculated as mole of the obtained iodoarene/amount of polymer-supported aryliodonium ylide used in the reaction.

### One-pot synthesis of aryliodonium ylide **56** via *ipso*-substitution of arylstannane **23o** with ITT

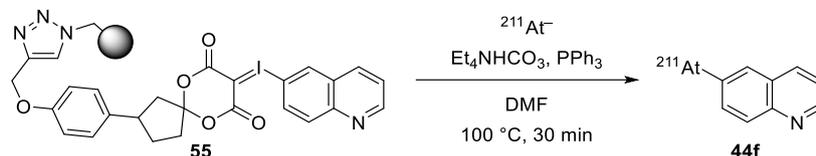
To a solution of ITT (172 mg, 0.16 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.4 mL) was added arylstannane **23o** (174 mg, 0.32 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL) at -20 °C. After the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h, DMF (3.2 mL) was added to the reaction mixture, and then DCM was removed *in vacuo* at 0 °C. Subsequently, meldrum's acid supported resin **50** (79.0 mg, ca. 0.08 mmol, 1 equiv.) and KOAc (118 mg, 1.2 mmol) were added to the residue. After stirring at rt for 3 h, the resin was washed with H<sub>2</sub>O, DMF/H<sub>2</sub>O, DMF, DCM, Et<sub>2</sub>O and then dried at room temperature under vacuum.

The loading amount of polymer-supported aryliodonium ylide **56** was calculated according to the above procedure with some modifications. The crude reaction mixture of polymer-supported aryliodonium ylide **56** and Bu<sub>4</sub>NI was analyzed by <sup>1</sup>H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

## 実験の部



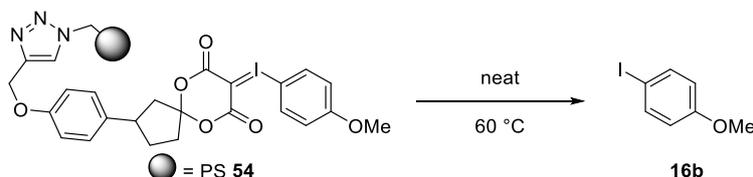
### The procedure for $^{211}\text{At}$ -astatination of polymer-supported arylidonium ylide (Table 11, entry 1)



To a V-shaped glass vial was added a solution of  $^{211}\text{At}$  (43 MBq) in  $\text{CHCl}_3$ , followed by removal of the solvent at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  with the gentle flow of  $\text{N}_2$  gas. Then, a solution of polymer-supported arylidonium ylide **55** (10 mg) in DMF (100  $\mu\text{L}$ ) and a solution of  $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$  (7 mg) and  $\text{PPh}_3$  (5 mg) in DMF (100  $\mu\text{L}$ ) were successively added to the residue. After the reaction at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 min under nitrogen atmosphere, the supernatant liquid of the reaction mixture was passed through a membrane filter. The remained resin was washed with DMF (100  $\mu\text{L}$ ), and the supernatant liquid was passed through a membrane filter. This washing procedure was repeated three times. The combined organic layer was directly analyzed by radio-HPLC and radio-thin-layer chromatography.

### Stability evaluation of aryl idonium ylides

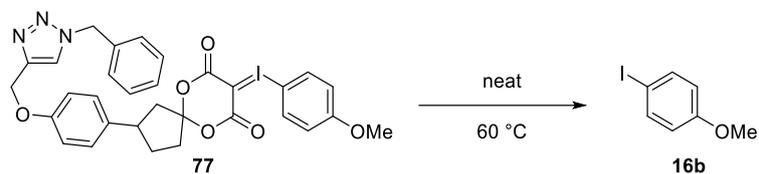
#### Polymer-supported arylidonium ylide **56**



To a screw-cap vial was added polymer-supported arylidonium ylide **56** (13.5 mg, 0.005 mmol,  $n = 5$ ), and then stored at  $60\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 day or 3 days. After cooling to room temperature, the resin was washed with DCM, MeOH,  $\text{Et}_2\text{O}$  and then dried at rt for 30 min. under vacuum. The obtained resin was suspended in the solution of  $\text{Bu}_4\text{NI}$  (18.5 mg) in DMF (50  $\mu\text{L}$ ), and the suspension was stirred at  $120\text{ }^\circ\text{C}$

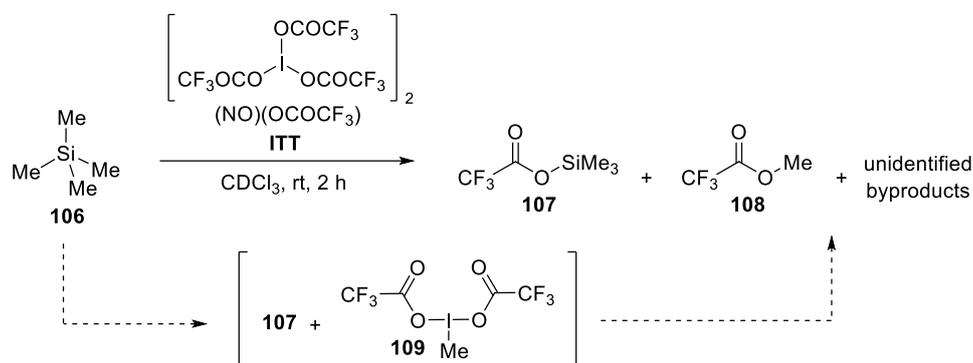
for 2 h. After cooling to room temperature, pentadecane was added as an internal standard, and the mixture was analyzed by GC/MS. The amount of **54** after storage was calculated from the amount of iodoarene **16b** obtained by cleavage of resin **54** with  $\text{Bu}_4\text{NI}$ .

### Non-supported aryliodonium ylide **77**



To a screw-cap vial was added non-supported aryliodonium ylide **77** (6.7 mg, 0.01 mmol,  $n = 5$ ), and then stored at 60 °C for 1 day or 3 days. After cooling to room temperature, the amount of **77** after storage was determined by  $^1\text{H}$  NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

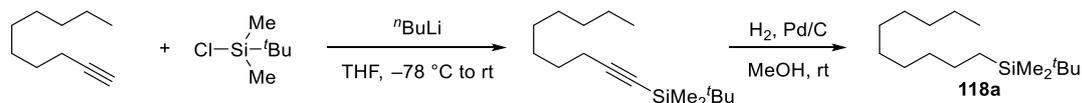
## Chapter 4

NMR experiments of the reaction of Me<sub>4</sub>Si with iodine tris(trifluoroacetate) in CDCl<sub>3</sub>

To a suspension of [I(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>(OCOCF<sub>3</sub>)NO (28.2 mg, 0.026 mmol) in CDCl<sub>3</sub> (freshly distilled from CaH<sub>2</sub>, 0.33 mL) was added a solution of tetramethylsilane **106** (6.8 μL, 0.05 mmol) in CDCl<sub>3</sub> (0.17 mL) at room temperature in a NMR tube with a rubber septum under argon atmosphere. After standing for 2h at room temperature, the reaction mixture was analyzed by <sup>1</sup>H NMR. Then, benzotrifluoride was added as an internal reference to the NMR tube, and the mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR at room temperature. NMR spectrums are shown in **Figure 20, 21**.

## Preparation of substrates

Tetraalkylsilane **110a**<sup>79a</sup>), **113a**<sup>99</sup>), **113b**<sup>100</sup>), **110e**<sup>101</sup>), **113s**<sup>102</sup>), **110v**<sup>103</sup>), and **110w**<sup>104</sup>) were synthesized according to the literature procedure.

*tert*-butyl(decyl)dimethylsilane (**118a**)

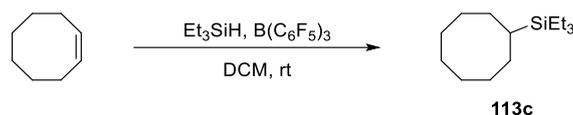
To a solution of 1-decyne (718 μL, 4.0 mmol, 1.0 equiv.) in THF (5.3 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.65 mL, 2.6 M solution in Hexane, 4.4 mmol) at -78 °C. After stirring at -78 °C for 1 h, *tert*-Butyldimethylchlorosilane (663 mg, 4.4 mmol) was added to the reaction mixture, and then the mixture was stirred at room temperature for overnight. The mixture was diluted ether and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub>, water and brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the obtained crude product was used directly for the next transformation.

The crude material was dissolved in MeOH (13.4 mL), followed by the addition of Pd/C (10% Pd and 50% H<sub>2</sub>O, 212 mg, 0.1 mmol). The mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere (1 atm) for 22 h. The reaction mixture was filtered through a celite pad and concentrated under vacuum. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane) to give **118a**

as a colorless oil (795 mg, 77% yield, 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 1.33-1.20 (m, 16 H), 0.91-0.83 (m, 12 H), 0.53-0.44 (m, 2 H), -0.09 (s, 6 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 34.0, 32.0, 29.7, 29.7, 29.4, 29.4, 26.6, 24.4, 22.7, 16.6, 14.2, 12.5, -6.3. HRMS (EI):  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $^{12}\text{C}_{16}\text{H}_{36}^{28}\text{Si}$ : 256.2586; found: 256.2589. IR (NaCl): 2956, 2930, 2850, 1466, 1360, 1248, 997, 838, 811, 763  $\text{cm}^{-1}$ .

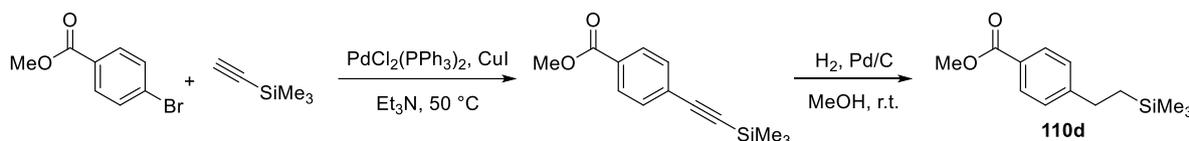
### Cyclooctyltriethylsilane (**113c**)



The reaction mixture of cyclooctene (1.6 mL, 12 mmol),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (639  $\mu\text{L}$ , 4.0 mmol, 1.0 equiv.), and  $\text{B(C}_6\text{F}_5)_3$  (102 mg, 0.2 mmol) in DCM (4 mL) was stirred at 30  $^\circ\text{C}$ . After 7 days, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane) and distillation under reduced pressure (1.3 kPa, 95  $^\circ\text{C}$ ) to remove low boiling point byproducts afforded **113c** as a colorless oil (149 mg, 16%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 1.74-1.24 (m, 14 H), 0.94 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9 H), 0.89-0.81 (m, 1 H), 0.53 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 28.2, 27.9, 27.4, 26.2, 20.2, 7.8, 2.3. HRMS (EI):  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $^{12}\text{C}_{13}\text{H}_{20}^{16}\text{O}_2^{28}\text{Si}$ : 226.2117; found: 226.2111. IR (NaCl): 2935, 2913, 2876, 1466, 1444, 1413, 1231, 1008, 726  $\text{cm}^{-1}$ .

### methyl 4-(2-(trimethylsilyl)ethyl)benzoate (**110d**)



To a solution of methyl 4-bromobenzoate (860 mg, 4.0 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (36.5 mg, 0.052 mmol), and  $\text{CuI}$  (13.0 mg, 0.068 mmol) in triethylamine (10.8 mL) was added trimethylsilylacetylene (664  $\mu\text{L}$ , 4.8 mmol) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 50  $^\circ\text{C}$  for 18 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

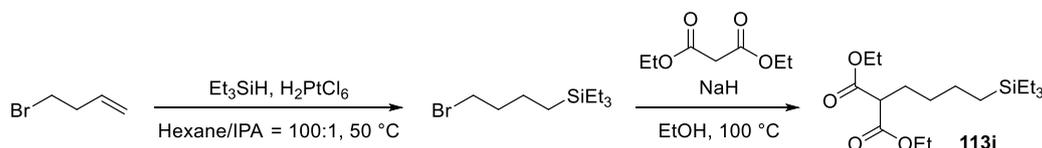
The crude material was dissolved in MeOH (13.4 mL), followed by the addition of  $\text{Pd/C}$  (10% Pd and 50%  $\text{H}_2\text{O}$ , 212 mg, 0.1 mmol). The mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere (1 atm) for 24 h. The reaction mixture was filtered through a celite pad and concentrated under vacuum. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/ $\text{AcOEt}$  = 6:1) to give **110d** as a colorless oil (877 mg, 93% yield, 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR (Acetone- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7.91 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.37 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H),

## 実験の部

2.75-2.68 (m, 2 H), 0.95-0.87 (m, 2 H), 0.03 (s, 9 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 167.1, 150.8, 129.6, 127.8, 127.4, 51.9, 30.2, 18.4, -1.8. HRMS (EI):  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $^{12}\text{C}_{13}^{1}\text{H}_{20}^{16}\text{O}_2^{28}\text{Si}$ : 236.1233; found: 236.1227. IR (NaCl): 2952, 1732, 1604, 1434, 1284, 1183, 1109, 838, 763, 688  $\text{cm}^{-1}$ .

### diethyl 2-(4-(triethylsilyl)butyl)malonate (**113i**)

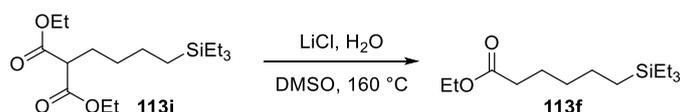


The reaction mixture of 4-bromobutene (1.0 mL, 10 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1.72 mL, 10.8 mmol), and  $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5.18 mg, 0.01 mmol) in Hexane/IPA = 100:1 (10 mL) was stirred at  $50\text{ }^\circ\text{C}$  for 36 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

To an ice-cold EtOH (33 mL) was added NaH (480 mg, 60 w/w % oil dispersion, 12 mmol) in several portions, followed by diethyl malonate (1.83 mL, 12 mmol). After stirring for 15 min at room temperature, the crude material obtained above was added to this mixture and the reaction mixture was stirred at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  for overnight. After cooling to room temperature, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was diluted with ether and washed with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueous solution, water, and brine. The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation, the obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 15:1) to give **113i** as a colorless oil (1.3 g, 38% yield, 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  = 4.25-4.14 (m, 4 H), 3.30 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 1.95-1.83 (m, 2 H), 1.38-1.29 (m, 4 H), 1.27 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6 H), 0.95-0.85 (m, 9 H), 0.53-0.44 (m, 8 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  = 169.6, 61.2, 52.0, 31.4, 28.4, 23.5, 14.0, 11.1, 7.4, 3.2. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NaSi}$ : 353.2119; found: 353.2120. IR (NaCl): 2956, 2871, 1742, 1455, 1375, 1242, 1157, 1018, 768, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

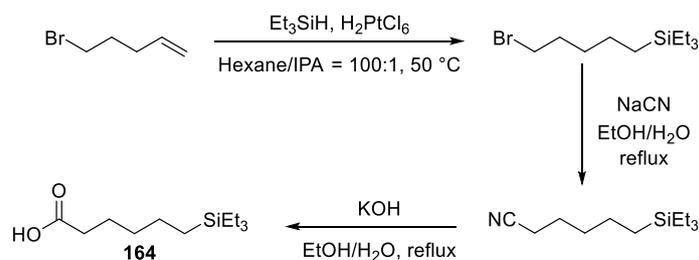
### ethyl 6-(triethylsilyl)hexanoate (**113f**)



A mixture of diethyl 2-(4-(triethylsilyl)butyl)malonate **113i** (838 mg, 2.54 mmol, 1.0 equiv.), LiCl (428 mg, 10.1 mmol) and  $\text{H}_2\text{O}$  (91  $\mu\text{L}$ , 5.07 mmol) in DMSO (9.0 mL) was stirred at  $160\text{ }^\circ\text{C}$  for 18 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product. Purification by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 25:1) afforded **113f** as a colorless oil (549 mg, 84% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 4.12 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 2.28 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 1.66-1.58 (m, 2 H), 1.38-1.28 (m, 4 H), 0.91 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9 H), 0.54-0.44 (m, 8 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 173.7, 60.0, 34.2, 33.3, 24.6, 23.4, 14.1, 11.1, 7.3, 3.2. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{NaSi}$ : 281.1907; found: 281.1912. IR (NaCl): 2952, 2908, 2871, 1738, 1461, 1248, 1183, 1013, 752, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

### 6-(triethylsilyl)hexanoic acid (**164**)

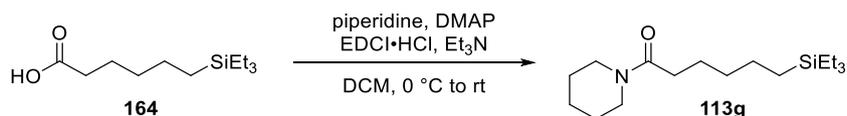


The reaction mixture of 5-bromopentene (4.7 mL, 40 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (6.9 mL, 43.2 mmol), and  $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{ H}_2\text{O}$  (20.7 mg, 0.04 mmol) in Hexane/IPA = 100:1 (40.4 mL) was stirred at  $50\text{ }^\circ\text{C}$  for 36 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

The reaction mixture of the crude material and NaCN (2.94 g, 60 mmol) in EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  = 9:1 (100 mL) was stirred under reflux for 22 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed *in vacuo*. To the residue was added  $\text{H}_2\text{O}$ , and the mixture was extracted with AcOEt three times. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation, the obtained crude product was used directly for the next transformation.

The reaction mixture of the crude product and KOH (4.7 g, 84 mmol) in EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  = 1:1 (84 mL) was stirred under reflux for 23 h. After cooling to room temperature, the mixture was washed with ether twice. The aqueous layer was acidified with 10% HCl aq to a pH of 1 and extracted with ether twice. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation, the obtained crude product **164** (3.6 g, 39% yield, 3 steps) was used directly for further transformations.

### 1-(piperidin-1-yl)-6-(triethylsilyl)hexan-1-one (**113g**)



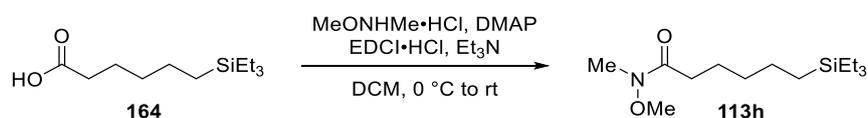
To an ice-cold solution of crude **164** (115 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (6.1 mg, 0.05 mmol), piperidine (64  $\mu\text{L}$ , 0.65 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) were added  $\text{Et}_3\text{N}$  (93  $\mu\text{L}$ , 0.67 mmol) and EDCI·HCl (125 mg, 0.65 mmol). The reaction mixture was stirred at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h and warmed to room temperature. After stirring for overnight, the mixture was diluted with DCM and washed with 1 M HCl aqueous solution twice and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution twice. The combined aqueous layers were

## 実験の部

extracted with DCM twice. The combined all organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation, the obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 2:1) to give **113g** as a colorless oil (122 mg, 82%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.61-3.47 (m, 2 H), 3.47-3.31 (m, 2 H), 2.30 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H), 1.68-1.49 (m, 8 H), 1.41-1.25 (m, 4 H), 0.92 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9 H), 0.54-0.44 (m, 8 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 171.5, 46.7, 42.6, 33.7, 33.4, 26.5, 25.6, 25.2, 24.6, 23.7, 11.2, 7.4, 3.3. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NONaSi}$ : 320.2380; found: 320.2378. IR (NaCl): 2941, 2866, 2365, 2344, 1641, 1434, 1216, 1013, 773, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

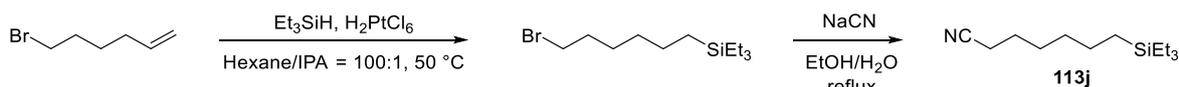
### *N*-methoxy-*N*-methyl-6-(triethylsilyl)hexanamide (**113h**)



To an ice-cold solution of crude product **164** (920 mg, 4.0 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (50 mg, 0.4 mmol), MeONHMe·HCl (508 mg, 5.2 mmol) in DCM (20 mL) were added Et<sub>3</sub>N (750  $\mu\text{L}$ , 5.3 mmol) and EDCI·HCl (996 mg, 5.2 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then warmed to room temperature. After stirring for 20 h, the mixture was diluted with DCM and washed with 1 M HCl aqueous solution twice and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution twice. The combined aqueous layers were extracted with DCM twice. The combined all organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation, the obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 3:1) to give **113h** as a colorless oil (1.09 g, quantitative yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.68 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 2.40 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 1.68-1.55 (m, 2 H), 1.41-1.24 (m, 4 H), 0.91 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9 H), 0.55-0.43 (m, 8 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 174.8, 61.1, 33.6, 32.1, 31.8, 24.3, 23.6, 11.1, 7.4, 3.2. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{NaSi}$ : 296.2016; found: 296.2018. IR (NaCl): 2956, 2876, 1673, 1461, 1417, 1386, 1173, 1008, 763, 726  $\text{cm}^{-1}$ .

### 7-(triethylsilyl)heptanenitrile (**113j**)



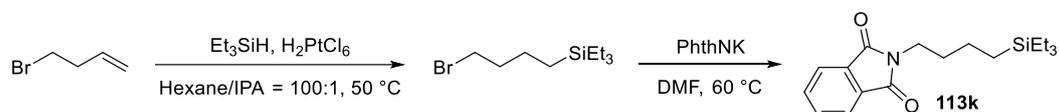
The reaction mixture of 6-bromohexene (674  $\mu\text{L}$ , 5.0 mmol, 1.0 equiv.), Et<sub>3</sub>SiH (860  $\mu\text{L}$ , 5.4 mmol), and H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>·6 H<sub>2</sub>O (2.59 mg, 0.005 mmol) in Hexane/IPA = 100:1 (5 mL) was stirred at 50 °C for 36 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

A mixture of the crude material and NaCN (735 mg, 15 mmol) in EtOH/H<sub>2</sub>O = 9:1 (16 mL) was

stirred under reflux for 20 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed *in vacuo*. To the residue was added H<sub>2</sub>O, and the mixture was extracted with AcOEt three times. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 40:1 to 30:1) to give **113j** as a colorless oil (303 mg, 27% yield, 2 steps).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 2.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.71-1.60 (m, 2 H), 1.50-1.39 (m, 2 H), 1.39-1.24 (m, 4 H), 0.97-0.87 (m, 9 H), 0.55-0.44 (m, 8 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 119.9, 32.9, 28.3, 25.3, 23.6, 17.1, 11.2, 7.4, 3.2. HRMS (APCI): *m/z* (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>NSi: 226.1986; found: 226.1987. IR (NaCl): 2946, 2871, 2249, 1461, 1417, 1231, 1018, 965, 752, 720 cm<sup>-1</sup>.

### 2-(4-(triethylsilyl)butyl)isoindoline-1,3-dione (**113k**)

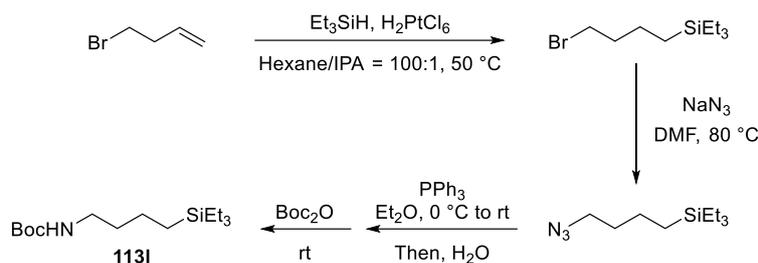


The reaction mixture of 4-bromobutene (504 μL, 5.0 mmol, 1.0 equiv.), Et<sub>3</sub>SiH (860 μL, 5.4 mmol), and H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>•6 H<sub>2</sub>O (2.59 mg, 0.005 mmol) in Hexane/IPA = 100:1 (5 mL) was stirred at 50 °C for 36 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

A mixture of the crude material and potassium phthalimide (1.37 g, 7.4 mmol) in DMF (3.7 mL) was stirred at 60 °C for 19 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ether and washed with water and brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 5:1) to give **113k** as a colorless oil (534 mg, 34% yield, 2 steps).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7.85-7.79 (m, 2 H), 7.72-7.66 (m, 2 H), 3.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.74-1.61 (m, 2 H), 1.40-1.26 (m, 2 H), 0.94-0.84 (m, 9 H), 0.58-0.51 (m, 2 H), 0.51-0.43 (m, 6 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 168.3, 133.7, 132.1, 123.0, 37.6, 32.5, 21.2, 10.9, 7.4, 3.1. HRMS (APCI): *m/z* (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>Si: 318.1884; found: 318.1882. IR (NaCl): 2946, 2876, 1769, 1711, 1461, 1402, 1360, 1333, 1013, 710 cm<sup>-1</sup>.

***tert*-butyl (4-(triethylsilyl)butyl)carbamate (113l)**



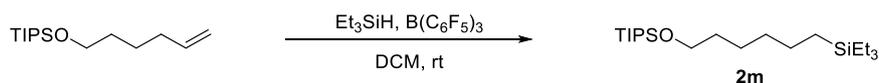
The reaction mixture of 4-bromobutene (604  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1.04 mL, 6.5 mmol), and  $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  (3.1 mg, 0.006 mmol) in Hexane/IPA = 100:1 (6 mL) was stirred at 50  $^\circ\text{C}$  for 36 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

A mixture of the crude material and  $\text{NaN}_3$  (780 mg, 12 mmol) in DMF (12 mL) was stirred at 80  $^\circ\text{C}$  for overnight in the dark. After cooling to room temperature,  $\text{H}_2\text{O}$  was added and the mixture was extracted with ether three times. The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation, the obtained crude product was used directly for the next transformation.

To an ice-cold solution of the crude material in ether (28mL) was added  $\text{PPh}_3$  (1.5 g, 6.0 mmol). After stirring for 1 h at room temperature,  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 19 h, and then  $\text{Boc}_2\text{O}$  (5.5 mL, 24 mmol) was added. After stirring for 3 h at room temperature, the mixture was extracted with ether three times. The combined organic extracts were washed with water and brine, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation, the obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/ $\text{AcOEt}$  = 20:1) and distillation under reduced pressure (0.2 kPa, 100  $^\circ\text{C}$ ) to remove low boiling point byproducts afforded **113l** as a colorless oil (504 mg, 29%, 3 steps).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 4.46 (brs, 1 H), 3.19-2.95 (m, 2 H), 1.54-1.46 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.36-1.24 (m, 2 H), 0.91 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9 H), 0.57-0.43 (m, 8 H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 156.0, 78.9, 40.2, 34.1, 28.4, 21.1, 11.0, 7.4, 3.2. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{NaSi}$ : 310.2173; found: 310.2176. IR (NaCl): 3356, 2952, 2871, 2360, 1695, 1524, 1364, 1248, 1173, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

**triethyl(6-((triisopropylsilyloxy)hexyl)silane (113m)**

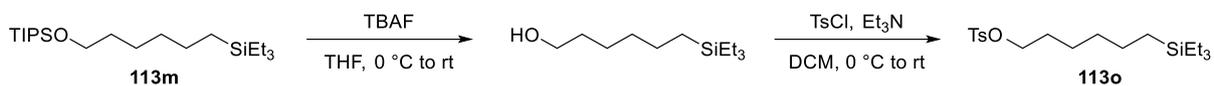


A mixture of (hex-5-en-1-yloxy)triisopropylsilane<sup>105</sup> (2.1 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1.6 mL, 10 mmol), and  $\text{B(C}_6\text{F}_5)_3$  (86.0 mg, 0.17 mmol) in DCM (8.4 mL) was stirred at room temperature. After 24 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane) to give **113m** as a colorless oil (2.6 g, 82%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.67 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H), 1.58-1.48 (m, 2 H), 1.38-1.23 (m, 6 H), 1.13-

1.03 (m, 21 H), 0.95-0.87 (m, 9 H), 0.55-0.44 (m, 8 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 63.5, 33.7, 33.0, 25.5, 23.8, 18.0, 12.0, 11.2, 7.5, 3.3. HRMS (APCI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{49}\text{OSi}_2$ : 373.3317; found: 373.3318. IR (NaCl): 2946, 2866, 1466, 1231, 1098, 1003, 875, 773, 720, 678  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 6-(triethylsilyl)hexyl 4-methylbenzenesulfonate (**113o**)

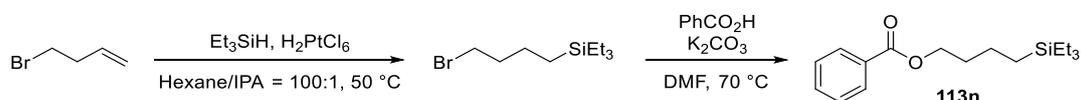


To an ice-cold solution of triethyl(6-((triisopropylsilyl)oxy)hexyl)silane **113m** (1.1 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv.) in THF (15 mL) was added TBAF (4.8 mL, 1.0 M in THF, 4.8 mmol). After stirring at room temperature for 2 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was diluted with AcOEt and washed with water three times and brine. The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the next transformation.

To an ice-cold solution of the crude product and  $\text{Et}_3\text{N}$  (500  $\mu\text{L}$ , 3.6 mmol) in DCM (10 mL) was slowly added tosyl chloride (686 mg, 3.6 mmol). After 13 h of stirring at room temperature, the reaction was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueous solution. The mixture was extracted with DCM three times. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product. Purification by silica gel column chromatography (Hexane/Toluene = 3:1) afforded **113o** as a colorless oil (714 mg, 64% yield, 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7.83-7.76 (m, 2 H), 7.38-7.30 (m, 2 H), 4.02 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 2.45 (s, 1 H), 1.68-1.58 (m, 2 H), 1.35-1.17 (m, 6 H), 0.95-0.85 (m, 9 H), 0.54-0.39 (m, 8 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 144.6, 133.2, 129.7, 127.9, 70.7, 33.1, 28.7, 25.0, 23.6, 21.6, 11.2, 7.4, 3.2. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{NaSSi}$ : 393.1890; found: 393.1891. IR (NaCl): 2956, 2882, 1594, 1455, 1360, 1183, 1098, 1013, 950, 773  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4-(triethylsilyl)butyl benzoate (**113n**)



The reaction mixture of 4-bromobutene (504  $\mu\text{L}$ , 5.0 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (860  $\mu\text{L}$ , 5.4 mmol), and  $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  (2.59 mg, 0.005 mmol) in Hexane/IPA = 100:1 (5 mL) was stirred at 50  $^\circ\text{C}$  for 36 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

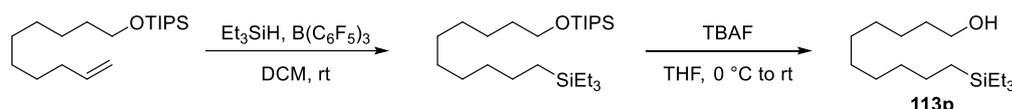
The reaction mixture of crude product, benzoic acid (610 mg, 5.0 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.38 g, 10 mmol) in DMF (10 mL) was stirred at 70  $^\circ\text{C}$  for overnight. After cooling to room temperature,  $\text{H}_2\text{O}$  was added, and the mixture was extracted with AcOEt three times. The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation, the obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 30:1) to give **113n**.

## 実験の部

as a colorless oil (714 mg, 49% yield, 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8.08-8.01 (m, 2 H), 7.59-7.52 (m, 1 H), 7.48-7.41 (m, 2 H), 4.33 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 1.84-1.75 (m, 2 H), 1.53-1.40 (m, 2 H), 0.99-0.87 (m, 9 H), 0.63-0.56 (m, 2 H), 0.56-0.47 (m, 6 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 166.7, 132.8, 130.5, 129.5, 128.3, 64.7, 32.6, 20.3, 11.0, 7.4, 3.3. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NaSi}$ : 315.1751; found: 315.1756. IR (NaCl): 2946, 2914, 2882, 1716, 1455, 1280, 1115, 1072, 1018, 715  $\text{cm}^{-1}$ .

### 10-(triethylsilyl)decan-1-ol (113p)

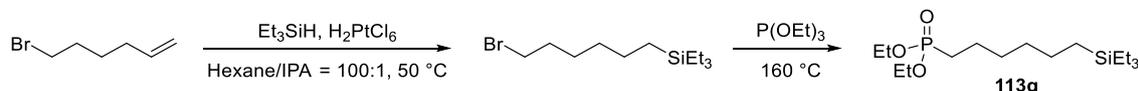


A mixture of (dec-9-en-1-yloxy)triisopropylsilane<sup>105</sup> (1.5 g, 4.7 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (894  $\mu\text{L}$ , 5.6 mmol), and  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (48 mg, 0.09 mmol) in  $\text{DCM}$  (4.7 mL) was stirred at room temperature. After 24 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was directly used for the next transformations.

To an ice-cold solution of the crude material in THF (20 mL) was added TBAF (5.6 mL, 1.0 M in THF, 5.6 mmol). After stirring at room temperature for 13 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was diluted with  $\text{AcOEt}$  and washed with water three times and brine. The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation, the obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/ $\text{AcOEt}$  = 6:1 to 3:1) to give **113p** as a colorless oil (1.1 g, 82%, 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.64 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H), 1.62-1.52 (m, 2 H), 1.42-1.21 (m, 14 H), 0.95-0.88 (m, 9 H), 0.54-0.44 (m, 8 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 63.0, 33.9, 32.8, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 25.7, 23.8, 11.3, 7.5, 3.3. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{ONaSi}$ : 295.2433; found: 295.2421. IR (NaCl): 3340, 2925, 2866, 1466, 1407, 1237, 1050, 1008, 763, 715  $\text{cm}^{-1}$ .

### diethyl (6-(triethylsilyl)hexyl)phosphonate (113q)

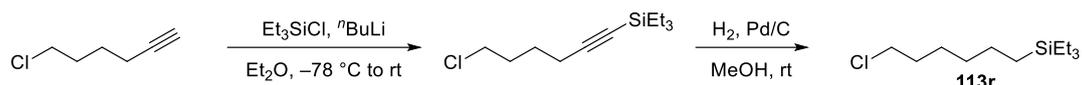


The reaction mixture of 6-bromohexene (674  $\mu\text{L}$ , 5.0 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (860  $\mu\text{L}$ , 5.4 mmol), and  $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.59 mg, 0.005 mmol) in Hexane/IPA = 100:1 (5 mL) was stirred at  $50\text{ }^\circ\text{C}$  for 36 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

A mixture of the crude product and triethylphosphite (3.5 mL, 20 mmol) was stirred at  $160\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure (0.2 kPa,  $90\text{ }^\circ\text{C}$ ). The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/ $\text{AcOEt}$  = 1:1) to give **113q** as a colorless oil (431 mg, 26% yield, 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  = 4.14-4.00 (m, 4 H), 1.76-1.65 (m, 2 H), 1.65-1.51 (m, 2 H), 1.40-1.20 (m, 12 H), 0.90 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 9 H), 0.52-0.41 (m, 8 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  = 62.3 (d,  $^2J_{\text{CP}}$  = 6.0 Hz), 33.3, 30.2 (d,  $^3J_{\text{CP}}$  = 16.8 Hz), 25.6 (d,  $^1J_{\text{CP}}$  = 140.4 Hz), 23.6, 22.3 (d,  $^2J_{\text{CP}}$  = 4.8 Hz), 16.4 (d,  $^3J_{\text{CP}}$  = 6.0 Hz), 11.2, 7.4, 3.2.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 202 MHz)  $\delta$  = 32.9. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{NaPSi}$ : 359.2142; found: 359.2147. IR (NaCl): 2962, 2914, 2871, 1455, 1237, 1061, 1024, 950, 773, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

**(6-chlorohexyl)triethylsilane (113r)**

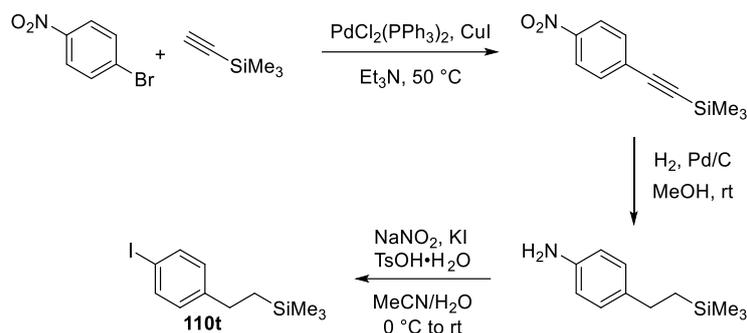


To a solution of 6-chloro-1-hexyne (486  $\mu\text{L}$ , 4.0 mmol, 1.0 equiv.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) was added dropwise  $n\text{BuLi}$  (1.7 mL, 2.6 M solution in Hexane, 4.4 mmol) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . After stirring at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h, triethylchlorosilane (738  $\mu\text{L}$ , 4.4 mmol) was added to the reaction mixture, and then the mixture was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueous solution and extracted with ether three times. The combined organic layers were washed with water and brine, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation, the obtained crude product was used directly for the next transformation.

The crude material was dissolved in MeOH (13.4 mL), followed by the addition of Pd/C (10% Pd and 50%  $\text{H}_2\text{O}$ , 212 mg, 0.1 mmol). The mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere (1 atm) for 30 minutes. The reaction mixture was filtered through a celite pad and concentrated under vacuum. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane) to give **113r** as a colorless oil (300 mg, 32% yield, 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.53 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 1.82-1.71 (m, 2 H), 1.49-1.38 (m, 2 H), 1.38-1.22 (m, 4 H), 0.98-0.86 (m, 9 H), 0.56-0.43 (m, 8 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 45.2, 33.1, 32.6, 26.6, 23.7, 11.2, 7.5, 3.3. HRMS (ED):  $m/z$  ( $\text{M}-\text{Et}^+$ ) calcd for  $^{12}\text{C}_{10}^1\text{H}_{22}^{35}\text{Cl}^{28}\text{Si}$ : 205.1179; found: 205.1176. IR (NaCl): 2952, 2871, 1461, 1413, 1237, 1018, 773, 720, 672, 651  $\text{cm}^{-1}$ .

**(4-iodophenethyl)trimethylsilane (110t)**



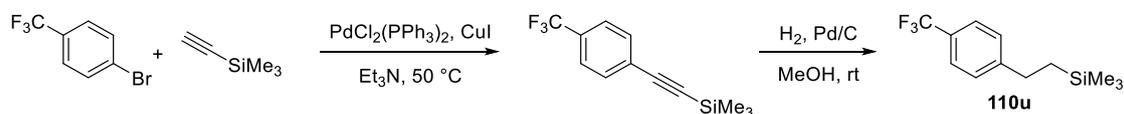
To a solution of 1-bromo-4-nitrobenzene (808 mg, 4.0 mmol, 1.0 equiv.), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (36.5 mg, 0.052 mmol), and CuI (13.0 mg, 0.068 mmol) in triethylamine (10.8 mL) was added trimethylsilylacetylene (664 μL, 4.8 mmol) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 7 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

The crude material was dissolved in MeOH (13.3 mL), followed by the addition of Pd/C (10% Pd and 50% H<sub>2</sub>O, 213 mg, 0.1 mmol). The mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere (1 atm) for 12 h. The reaction mixture was filtered through a celite pad and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

To an ice-cold solution of a half amount of the crude product (395 mg, 2.0 mmol) and TsOH·H<sub>2</sub>O (1.14 g, 6.0 mmol) in MeCN (8 mL) was gradually added a solution of NaNO<sub>2</sub> (276 mg, 4.0 mmol) and KI (830 mg, 5.0 mmol) in H<sub>2</sub>O (1.25 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min., then stirred at room temperature for 1 h. To the reaction mixture was added saturated NaHCO<sub>3</sub>/5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution, and the mixture was extracted with ether with three times. The combined organic extracts were washed with water and brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane) and distillation under reduced pressure (0.4 kPa, 110 °C) to remove low boiling point byproducts afforded **110t** as a colorless oil (398 mg, 65%, 3 steps).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7.62-7.54 (m, 2 H), 6.99-6.92 (m, 2 H), 2.59-2.52 (m, 2 H), 0.93-0.79 (m, 2 H), 0.03-0.01 (m, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 144.9, 137.2, 129.9, 90.3, 29.6, 18.5, -1.8. HRMS (EI): *m/z* (M<sup>+</sup>) calcd for <sup>12</sup>C<sub>11</sub><sup>1</sup>H<sub>17</sub><sup>127</sup>I<sup>28</sup>Si: 304.0144; found: 304.0151. IR (NaCl): 2952, 2898, 1488, 1399, 1248, 1057, 1003, 912, 861, 834 cm<sup>-1</sup>.

**trimethyl(4-(trifluoromethyl)phenethyl)silane (110u)**



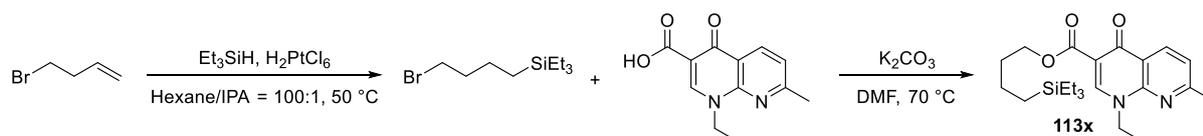
To a solution of methyl 4-bromobenzotrifluoride (552 μL, 4.0 mmol, 1.0 equiv.), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (36.5

mg, 0.052 mmol), and CuI (13.0 mg, 0.068 mmol) in triethylamine (10.8 mL) was added trimethylsilylacetylene (664  $\mu$ L, 4.8 mmol) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 18 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

The crude material was dissolved in MeOH (13.4 mL), followed by the addition of Pd/C (10% Pd and 50% H<sub>2</sub>O, 212 mg, 0.1 mmol). The mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere (1 atm) for 23 h. The reaction mixture was filtered through a celite pad and concentrated under vacuum. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane) to give **110u** as a colorless oil (758 mg, 77% yield, 2 steps).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7.52 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.30 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 2.72-2.62 (m, 2 H), 0.93-0.79 (m, 2 H), 0.03 (s, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  = 149.5, 128.1, 127.9, 125.2, 124.4, 30.0, 18.5, -1.8. <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  = -62.3. HRMS (EI):  $m/z$  (M<sup>+</sup>) calcd for <sup>12</sup>C<sub>12</sub><sup>1</sup>H<sub>17</sub><sup>19</sup>F<sub>3</sub><sup>28</sup>Si: 246.1052; found: 246.1048. IR (NaCl): 2962, 1615, 1417, 1322, 1253, 1168, 1125, 1066, 870, 832 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-(triethylsilyl)butyl 1-ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylate (**113x**)

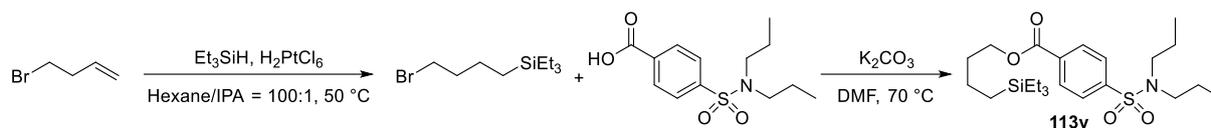


A mixture of 4-bromobutene (504  $\mu$ L, 5.0 mmol, 1.0 equiv.), Et<sub>3</sub>SiH (860  $\mu$ L, 5.4 mmol), and H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>•6 H<sub>2</sub>O (2.59 mg, 0.005 mmol) in Hexane/IPA = 100:1 (5 mL) was stirred at 50 °C for 36 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

A mixture of the crude material, Nalidixic Acid (1.1 g, 5.0 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.38 g, 10 mmol) in DMF (10 mL) was stirred at 70 °C for overnight. After cooling to room temperature, H<sub>2</sub>O was added, and the mixture was extracted with AcOEt three times. The combined organic extracts were washed with water and brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1:1) to give **113x** as a white solid (988 mg, 49% yield, 2 steps).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 8.64 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 7.23 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H), 4.47 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 4.33 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 1.87-1.77 (m, 2 H), 1.49 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H), 1.47-1.40 (m, 2 H), 0.92 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9 H), 0.61-0.55 (m, 2 H), 0.51 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 174.6, 165.4, 162.5, 148.5, 148.4, 136.8, 121.4, 121.0, 112.0, 64.6, 46.5, 32.6, 25.0, 20.2, 15.1, 10.9, 7.4, 3.2. HRMS (ESI):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NaSi: 425.2231; found: 425.2230. IR (KBr): 3074, 2946, 2882, 1732, 1626, 1440, 1333, 1205, 1088, 800 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-(triethylsilyl)butyl 4-(*N,N*-dipropylsulfamoyl)benzoate (**113y**)

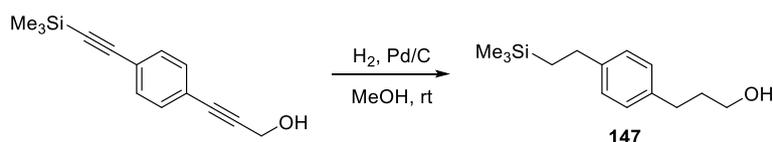


A mixture of 4-bromobutene (1.2 mL, 12 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2.1 mL, 13 mmol), and  $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (6.2 mg, 0.012 mmol) in Hexane/IPA = 100:1 (12.1 mL) was stirred at 50 °C for 36 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

A mixture of the crude material, Probenecid (3.4 g, 12 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.3 g, 24 mmol) in DMF (40 mL) was stirred at 70 °C for overnight. After cooling to room temperature,  $\text{H}_2\text{O}$  was added, and the mixture was extracted with AcOEt three times. The combined organic extracts were washed with water and brine, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation, the obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 10:1) to give **113y** as a colorless oil (3.16 g, 58% yield, 2 steps).

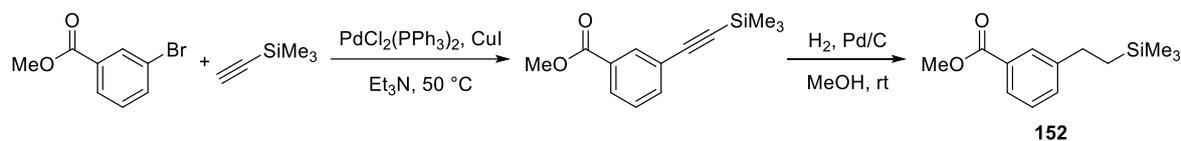
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8.18-8.12 (m, 2 H), 7.90-7.84 (m, 2 H), 4.36 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H), 3.15-3.05 (m, 4 H), 1.86-1.75 (m, 2 H), 1.61-1.50 (m, 4 H), 1.50-1.40 (m, 2 H), 0.92 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9 H), 0.87 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6 H), 0.62-0.55 (m, 2 H), 0.51 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 165.3, 144.1, 133.8, 130.1, 126.9, 65.3, 49.9, 32.4, 21.9, 20.3, 11.1, 10.9, 7.4, 3.2. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{NaSSi}$ : 478.2419; found: 478.2416. IR (NaCl): 2956, 2887, 1721, 1455, 1338, 1274, 1173, 1109, 997, 737  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 3-(4-(2-(trimethylsilyl)ethyl)phenyl)propan-1-ol (**147**)



A mixture of 3-(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)prop-2-yn-1-ol<sup>106)</sup> (2.27 g, 10 mmol, 1 equiv.) and Pd/C (10% Pd and 50%  $\text{H}_2\text{O}$ , 532 mg, 0.25 mmol) in MeOH (33 mL) was vigorously stirred at room temperature under 1 atm of hydrogen for 24 h. The reaction mixture was filtered through a celite pad and concentrated under vacuum. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 3:1) to give **147** as a colorless oil (1.25 g, 53% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7.15-7.08 (m, 4 H), 3.68 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H), 2.68 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2 H), 2.63-2.55 (m, 2 H), 1.94-1.84 (m, 2 H), 0.90-0.81 (m, 2 H), 0.05-0.03 (m, 9 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 142.9, 138.8, 128.3, 127.8, 62.3, 34.3, 31.6, 29.5, 18.7, -1.8. HRMS (EI):  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $^{12}\text{C}_{14}^{1}\text{H}_{24}^{16}\text{O}^{28}\text{Si}$ : 236.1596; found: 236.1585. IR (NaCl): 3334, 2952, 1514, 1417, 1258, 1045, 859, 827, 768, 688  $\text{cm}^{-1}$ .

**methyl 3-(2-(trimethylsilyl)ethyl)benzoate (152)**

To a solution of methyl 3-bromobenzoate (1.08 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv.), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (45.6 mg, 0.065 mmol), and CuI (16.2 mg, 0.085 mmol) in triethylamine (13.5 mL) was added trimethylsilylacetylene (850  $\mu$ L, 6.0 mmol) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 14 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The obtained crude product was used directly for the next transformation.

The crude material was dissolved in MeOH (16.7 mL), followed by the addition of Pd/C (10% Pd and 50% H<sub>2</sub>O, 266 mg, 0.125 mmol). The mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere (1 atm) for 18 h. The reaction mixture was filtered through a celite pad and concentrated under vacuum. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 6:1) and removal of low b.p. byproducts by distillation (0.2 kPa, 120 °C) to give **152** as a colorless oil (670 mg, 57% yield, 2 steps).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7.92-7.87 (m, 1 H), 7.87-7.82 (m, 1 H), 7.43-7.37 (m, 1 H), 7.37-7.29 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.70-2.61 (m, 2 H), 0.93-0.84 (m, 2 H), 0.04-0.00 (m, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 167.3, 145.6, 132.5, 130.1, 128.9, 128.3, 126.8, 52.0, 29.9, 18.6, -1.8. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>NaSi: 259.1125; found: 259.1129. IR (NaCl): 2952, 1721, 1440, 1284, 1258, 1195, 1104, 864, 843, 758 cm<sup>-1</sup>.

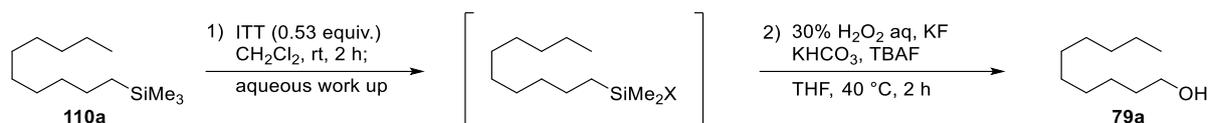
**Transformation of tetraalkylsilanes to alcohols via the cleavage of Si–C(sp<sup>3</sup>) bonds in tetraalkylsilanes with iodine tris(trifluoroacetate) and Tamao-Fleming oxidation**

For the reaction of [I(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>(OCOCF<sub>3</sub>)NO (ITT) and tetraalkylsilanes, the reaction temperature was optimized for each substrate to promote the chemoselective cleavage of Si–C(sp<sup>3</sup>) bonds. In some cases, BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> was used as an additive to suppress electrophilic ethylation of the polar functional groups.

For Tamao–Fleming oxidation, the reaction conditions were optimized for each substrate to improve the reactivity and suppress the decomposition of the functional groups.

**decan-1-ol (79a)**

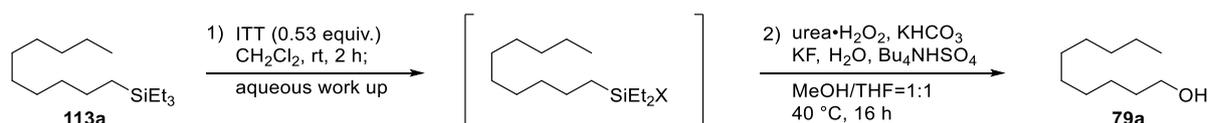
From decyltrimethylsilane **110a**



To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) was added a solution of decyltrimethylsilane **110a** (64.2 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, a mixture of aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5% w/v, 5 mL) and saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol), KF (209 mg, 3.6 mmol), KHCO<sub>3</sub> (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613 μL, 6.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 3:1) afforded **79a** as a colorless oil (42.7 mg, 90% yield).

From decyltriethylsilane **113a**

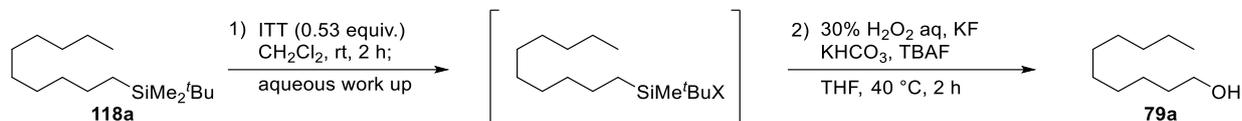


To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) was added a solution of decyltriethylsilane **113a** (77.0 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, a mixture of aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5% w/v, 5 mL) and saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution (5 mL) were added. The reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in MeOH/THF=1:1 (7.8 mL), followed by the addition of KF (174 mg, 3.0 mmol), KHCO<sub>3</sub> (300 mg, 3.0 mmol), H<sub>2</sub>O (50 μL, 3 mmol), Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (10.2 mg, 0.03 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished

the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 5:1) afforded **79a** as a colorless oil (35.0 mg, 74% yield).

From *tert*-butyl(decyl)dimethylsilane **118a**

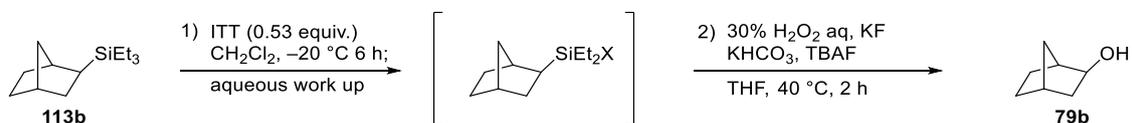


To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of *tert*-butyl(decyl)dimethylsilane **118a** (77.0 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol), KF (209 mg, 3.6 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 5:1) afforded **79a** as a colorless oil (25.9 mg, 55% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.64 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H), 1.64–1.50 (m, 2 H), 1.40–1.20 (m, 14 H), 0.88 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 63.1, 32.8, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 25.7, 22.7, 14.1. NMR spectra are consistent with the literature<sup>107</sup>.

(1*S*,2*S*,4*R*)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (**79b**)



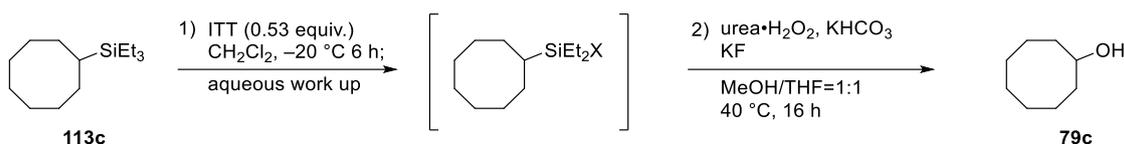
To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of ((1*S*,2*S*,4*R*)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)triethylsilane **113b** (63.1 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at –20 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at –20 °C for 6 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

## 実験の部

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol), KF (209 mg, 3.6 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 $\times$ 10 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 6:1) afforded **79b** as a colorless solid (16.1 mg, 48% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.74 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H), 2.24 (s, 1 H), 2.13 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1 H), 1.64 (ddd,  $J$  = 13.1, 6.8, 2.3 Hz, 2 H), 1.59-1.52 (m, 1 H), 1.52-1.33 (m, 2 H), 1.30-1.24 (m, 1 H), 1.14-1.07 (m, 1 H), 1.05-0.94 (m, 2 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 74.9, 44.3, 42.3, 35.4, 34.3, 28.0, 24.4. NMR spectra are consistent with the literature<sup>81a</sup>.

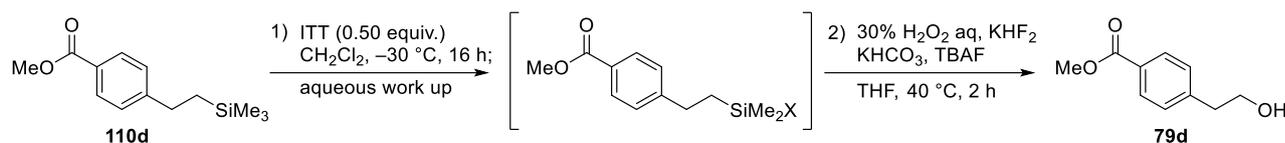
### Cyclooctanol (79c)



To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of cyclooctyltriethylsilane **113c** (67.9 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-20$  °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-20$  °C for 6 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in  $\text{MeOH/THF}=1:1$  (7.8 mL), followed by the addition of KF (174 mg, 3.0 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (300 mg, 3.0 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 $\times$ 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 6:1) afforded **79c** as a colorless oil (26.8 mg, 70% yield).

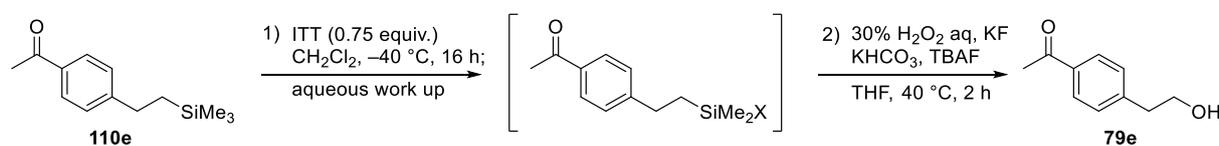
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.90-3.78 (m, 1 H), 1.89-1.38 (m, 15 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  = 72.2, 34.7, 27.4, 25.2, 22.6. NMR spectra are consistent with the literature<sup>108</sup>.

**methyl 4-(2-hydroxyethyl)benzoate (79d)**

To a solution of ITT (161 mg, 0.150 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of (2-(trimethylsilyl)ethyl)benzoate **110d** (70.9 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times 5$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol),  $\text{KHF}_2$  (281 mg, 3.6 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at  $40\text{ }^\circ\text{C}$  for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc ( $3\times 10$  mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 5:1 to 1:1) afforded **79d** as a colorless oil (31.5 mg, 58% yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7.98 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H), 7.31 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H), 3.93–3.86 (m, 5 H), 2.93 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 167.0, 144.2, 129.7, 129.0, 128.2, 63.1, 52.0, 39.1. NMR spectra are consistent with the literature<sup>109</sup>.

**1-(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)ethan-1-one (79e)**

To a solution of ITT (242 mg, 0.225 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of 1-(4-(2-(trimethylsilyl)ethyl)phenyl)ethan-1-one **110e** (66.1 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times 5$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

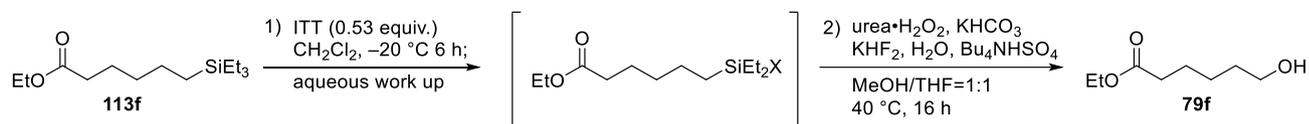
To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol), KF (209 mg,

## 実験の部

3.6 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 $\times$ 10 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1:1) afforded **79e** as a yellow oil (38.5 mg, 78% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7.95 (m, 2 H), 7.35-7.27 (m, 2 H), 3.88 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 2.91 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 198.0, 144.6, 135.3, 129.2, 128.5, 63.0, 39.0, 26.5. NMR spectra are consistent with the literature <sup>110</sup>.

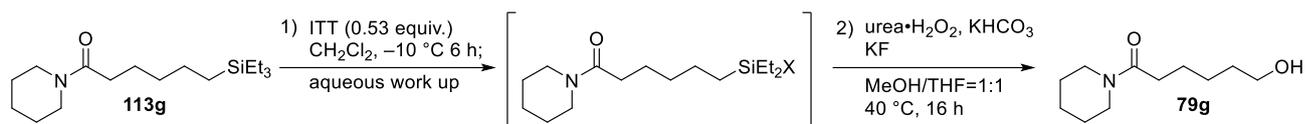
### ethyl 6-hydroxyhexanoate (**79f**)



To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of ethyl 6-(triethylsilyl)hexanoate **113f** (77.5 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-20$  °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-20$  °C for 6 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in MeOH/THF=1:1 (7.8 mL), followed by the addition of  $\text{KHF}_2$  (234 mg, 3.0 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (300 mg, 3.0 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (50  $\mu\text{L}$ , 3 mmol),  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (10.2 mg, 0.03 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 $\times$ 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1:1) afforded **79f** as a colorless oil (31.7 mg, 66% yield).

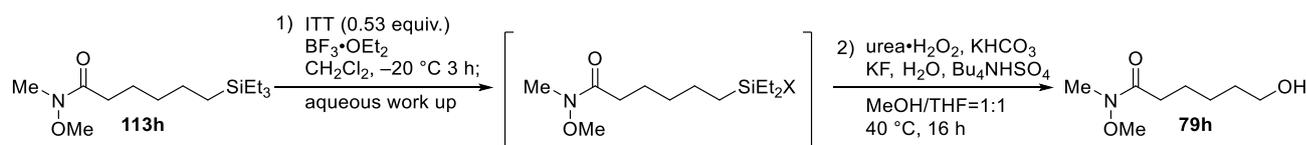
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.12 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 3.65 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H), 2.31 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 1.69-1.62 (m, 2 H), 1.62-1.54 (m, 2 H), 1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.8, 62.4, 60.2, 34.1, 32.2, 25.2, 24.5, 14.1. NMR spectra are consistent with the literature <sup>111</sup>.

**6-hydroxy-1-(piperidin-1-yl)hexan-1-one (79g)**

To a solution of ITT (242 mg, 0.225 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) was added a solution of 1-(piperidin-1-yl)-6-(triethylsilyl)hexan-1-one **113g** (89.3 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) at -10 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at -10 °C for 6 h, a mixture of aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5% w/v, 5 mL) and saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in MeOH/THF=1:1 (7.8 mL), followed by the addition of KF (174 mg, 3.0 mmol), KHCO<sub>3</sub> (300 mg, 3.0 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (AcOEt) afforded **79g** as a colorless oil (33.3 mg, 56% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ = 3.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.63-3.27 (br m, 4 H), 2.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.70-1.58 (m, 6 H), 1.58-1.50 (m, 4 H), 1.47-1.38 (m, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ = 171.3, 62.3, 46.6, 42.6, 33.1, 32.3, 26.4, 25.5, 24.8, 24.5. NMR spectra are consistent with the literature<sup>112</sup>.

**6-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methylhexanamide (79h)**

To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) was added BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (41.4 μL, 0.33 mmol), followed by a solution of *N*-methoxy-*N*-methyl-6-(triethylsilyl)hexanamide **113h** (82.0 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) at -20 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at -20 °C for 3 h, a mixture of aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5% w/v, 5 mL) and saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

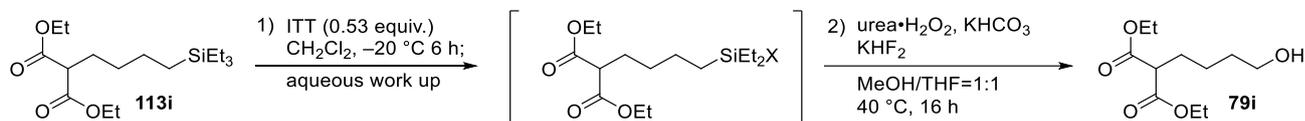
The crude material was dissolved in MeOH/THF=1:1 (7.8 mL), followed by the addition of KF (174 mg, 3.0 mmol), KHCO<sub>3</sub> (300 mg, 3.0 mmol), H<sub>2</sub>O (50 μL, 3 mmol), Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (10.2 mg, 0.03 mmol),

## 実験の部

and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (AcOEt) afforded **79h** as a colorless oil (29.2 mg, 56% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 3.68 (s, 3 H), 3.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 2.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.74-1.63 (m, 2 H), 1.63-1.56 (m, 2 H), 1.46-1.37 (m, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 174.6, 62.3, 61.1, 32.3, 32.0, 31.6, 25.4, 24.1. NMR spectra are consistent with the literature<sup>113</sup>.

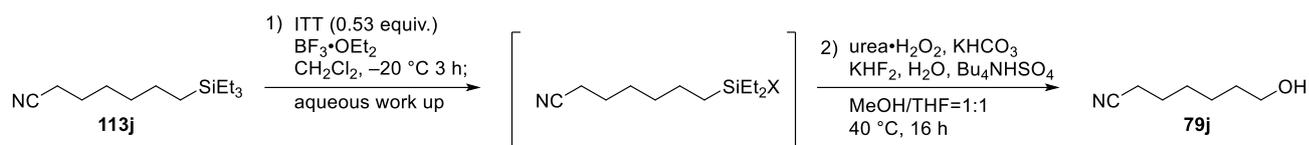
### diethyl 2-(4-hydroxybutyl)malonate (**79i**)



To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) was added a solution of diethyl 2-(4-(triethylsilyloxy)butyl)malonate **113i** (99.2 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) at -20 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at -20 °C for 6 h, a mixture of aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5% w/v, 5 mL) and saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in MeOH/THF=1:1 (7.8 mL), followed by the addition of KHF<sub>2</sub> (234 mg, 3.0 mmol), KHCO<sub>3</sub> (300 mg, 3.0 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1:1) afforded **79i** as a colorless oil (47.3 mg, 69% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 4.28-4.09 (m, 4 H), 3.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 1.98-1.83 (m, 2 H), 1.65-1.54 (m, 2 H), 1.46-1.35 (m, 2 H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 169.4, 62.1, 61.3, 51.9, 32.0, 28.3, 23.4, 13.9. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Na: 255.1203; found: 255.1206. IR (NaCl): 3457, 2988, 2935, 2866, 1738, 1455, 1375, 1216, 1035, 768 cm<sup>-1</sup>.

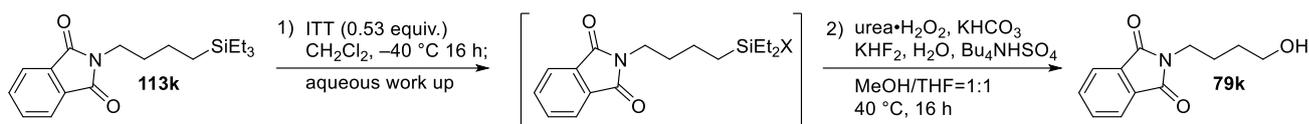
7-hydroxyheptanenitrile (**79j**)

To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (41.4  $\mu\text{L}$ , 0.33 mmol), and followed by a solution of 7-(triethylsilyl)heptanenitrile **113j** (67.6 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 3 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in  $\text{MeOH/THF}=1:1$  (7.8 mL), followed by the addition of  $\text{KHF}_2$  (234 mg, 3.0 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (300 mg, 3.0 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (50  $\mu\text{L}$ , 3 mmol),  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (10.2 mg, 0.03 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at  $40\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 15$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography ( $\text{Hexane/AcOEt} = 1:1$ ) afforded **79j** as a yellow oil (22.9 mg, 60% yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 3.70\text{--}3.60$  (m, 2 H), 2.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 1.76–1.63 (m, 2 H), 1.63–1.54 (m, 2 H), 1.54–1.36 (m, 4 H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 119.7, 62.6, 32.3, 28.4, 25.3, 25.0, 17.1$ . NMR spectra are consistent with the literature<sup>114</sup>.

**2-(4-hydroxybutyl)isoindoline-1,3-dione (79k)**

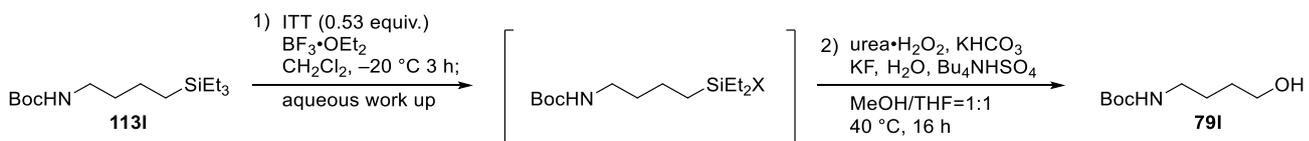


To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of 2-(4-(triethylsilyl)butyl)isoindoline-1,3-dione **113k** (95.3 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in  $\text{MeOH}/\text{THF}=1:1$  (7.8 mL), followed by the addition of  $\text{KHF}_2$  (234 mg, 3.0 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (300 mg, 3.0 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (50  $\mu\text{L}$ , 3 mmol),  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (10.2 mg, 0.03 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at  $40\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with  $\text{EtOAc}$  (3×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography ( $\text{Hexane}/\text{AcOEt} = 1:1$ ) afforded **79k** as a white solid (44.4 mg, 68% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta = 7.88\text{--}7.82$  (m, 2 H),  $7.75\text{--}7.69$  (m, 2 H),  $3.74$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H),  $3.69$  (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H),  $1.83\text{--}1.73$  (m, 2 H),  $1.66\text{--}1.58$  (m, 2 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 168.4$ ,  $133.9$ ,  $131.9$ ,  $123.1$ ,  $62.1$ ,  $29.7$ ,  $25.0$ . NMR spectra are consistent with the literature <sup>115</sup>.

***tert*-butyl (4-hydroxybutyl)carbamate (79l)**



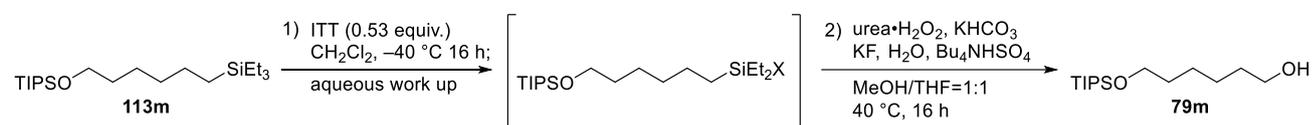
To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (41.4  $\mu\text{L}$ , 0.33 mmol), and followed by a solution of *tert*-butyl (4-(triethylsilyl)butyl)carbamate **113l** (86.3 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 3 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in  $\text{MeOH}/\text{THF}=1:1$  (7.8 mL), followed by the addition of  $\text{KF}$  (174 mg, 3.0 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (300 mg, 3.0 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (50  $\mu\text{L}$ , 3 mmol),  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (10.2 mg, 0.03 mmol),

and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1:1) afforded **79l** as a white solid (33.2 mg, 58% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 3.67 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.15 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 1.64-1.51 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 156.1, 79.2, 62.2, 40.4, 29.6, 28.4, 26.5. NMR spectra are consistent with the literature <sup>116</sup>.

### 6-((triisopropylsilyl)oxy)hexan-1-ol (**79m**)

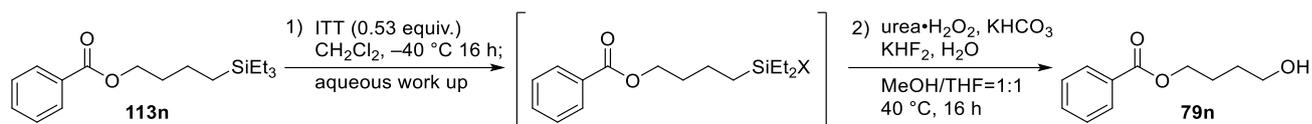


To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) was added a solution of triethyl(6-((triisopropylsilyl)oxy)hexyl)silane **113m** (112 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) at -40 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at -40 °C for 16 h, a mixture of aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5% w/v, 5 mL) and saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in MeOH/THF=1:1 (7.8 mL), followed by the addition of KF (174 mg, 3.0 mmol), KHCO<sub>3</sub> (300 mg, 3.0 mmol), H<sub>2</sub>O (50 μL, 3 mmol), Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (10.2 mg, 0.03 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1:1) afforded **79m** as a colorless oil (34.8 mg, 42% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 3.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.64 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 1.65-1.49 (m, 4 H), 1.44-1.33 (m, 4 H), 1.15-0.98 (m, 21 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 63.3, 63.0, 33.0, 32.8, 25.6, 25.6, 18.0, 12.0. NMR spectra are consistent with the literature <sup>117</sup>.

#### 4-hydroxybutyl benzoate (**79n**)

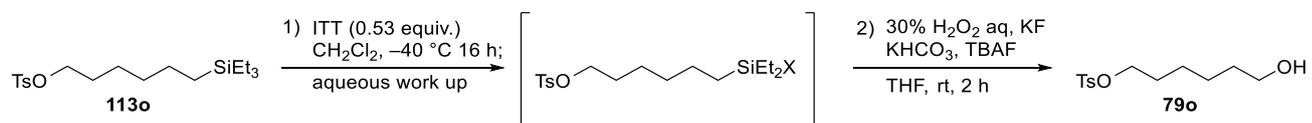


To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of 4-(triethylsilyl)butyl benzoate **113n** (87.7 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times 5$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in  $\text{MeOH}/\text{THF}=1:1$  (7.8 mL), followed by the addition of  $\text{KHF}_2$  (234 mg, 3.0 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (300 mg, 3.0 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (50  $\mu\text{L}$ , 3 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at  $40\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with  $\text{EtOAc}$  ( $3\times 15$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/ $\text{AcOEt}$  = 1:1) afforded **79n** as a colorless oil (40.5 mg, 70% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8.10-7.99 (m, 2 H), 7.60-7.52 (m, 1 H), 7.49-7.39 (m, 2 H), 4.37 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H), 3.73 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 1.93-1.80 (m, 2 H), 1.80-1.67 (m, 2 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 166.7, 132.9, 130.2, 129.5, 128.3, 64.7, 62.3, 29.2, 25.2. NMR spectra are consistent with the literature<sup>118</sup>).

#### 6-hydroxyhexyl 4-methylbenzenesulfonate (**79o**)



To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of 6-(triethylsilyl)hexyl 4-methylbenzenesulfonate **113o** (111 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times 5$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol), KF (209 mg,

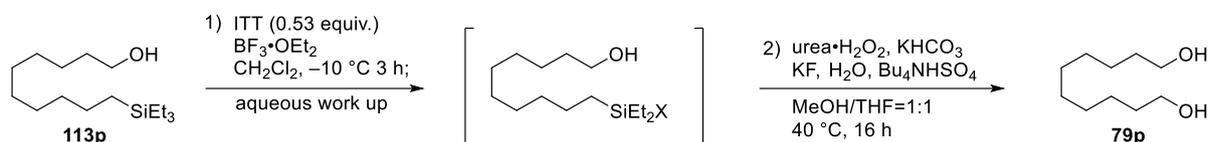
3.6 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol) under air. After stirring at room temperature for 2 h, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 $\times$ 10 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1:1 to 1:2) afforded **79o** as a colorless oil (38.0 mg, 47% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  = 7.79 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H), 7.39 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 4.03 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 3.61 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H), 2.45 (s, 1 H), 1.70-1.62 (m, 2 H), 1.56-1.49 (m, 2 H), 1.38-1.28 (m, 4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 144.7, 133.0, 129.8, 127.8, 70.5, 62.5, 32.3, 28.7, 25.0, 25.0, 21.6.

NMR spectra are consistent with the literature<sup>119)</sup>.

### decane-1,10-diol (**79p**)

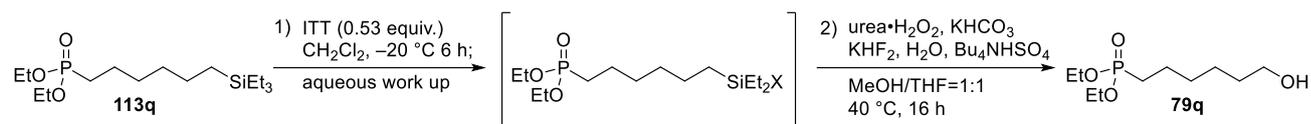


To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (41.4  $\mu\text{L}$ , 0.33 mmol), and followed by a solution of 10-(triethylsilyloxy)decan-1-ol **113p** (81.8 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-10$  °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-10$  °C for 3 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in MeOH/THF=1:1 (7.8 mL), followed by the addition of KF (174 mg, 3.0 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (300 mg, 3.0 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (50  $\mu\text{L}$ , 3 mmol),  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (10.2 mg, 0.03 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 $\times$ 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 2:1 to 1:1) afforded **79p** as a white solid (28.2 mg, 54% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.64 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 4 H), 1.65-1.51 (m, 4 H), 1.38-1.22 (m, 12 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 63.0, 32.7, 29.5, 29.3, 25.7. NMR spectra are consistent with the literature<sup>120)</sup>.

**diethyl (6-hydroxyhexyl)phosphonate (79q)**

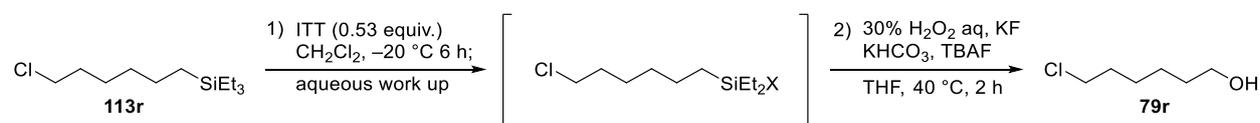


To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of diethyl (6-(triethylsilyl)hexyl)phosphonate **113q** (101 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 6 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times 5$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in  $\text{MeOH}/\text{THF}=1:1$  (7.8 mL), followed by the addition of  $\text{KHF}_2$  (234 mg, 3.0 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (300 mg, 3.0 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (50  $\mu\text{L}$ , 3 mmol),  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (10.2 mg, 0.03 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at  $40\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with  $\text{EtOAc}$  ( $3\times 15$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography ( $\text{DCM}/\text{MeOH} = 25:1$ ) afforded **79q** as a colorless oil (62.2 mg, 87% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta = 4.15\text{--}4.01$  (m, 4 H), 3.63 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 1.78–1.67 (m, 2 H), 1.66–1.52 (m, 4 H), 1.46–1.34 (m, 4 H), 1.31 (t,  $J = 6.9$  Hz, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta = 62.4$ , 61.4 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7.2$  Hz), 32.3, 30.1 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 15.6$  Hz), 25.4 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 141.6$  Hz), 25.1, 22.2 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 4.8$  Hz), 16.4 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.0$  Hz). NMR spectra are consistent with the literature <sup>121</sup>.

**6-chlorohexan-1-ol (79r)**



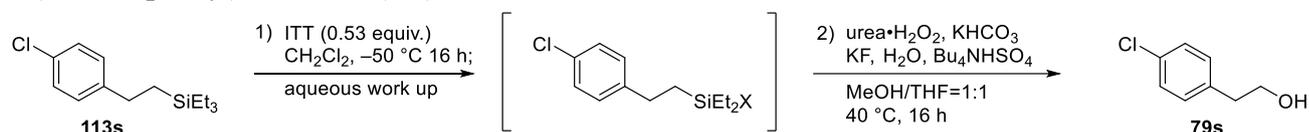
To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of (6-chlorohexyl)triethylsilane **113r** (70.5 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 6 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times 5$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol), KF (209 mg, 3.6 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613  $\mu\text{L}$ , 6.0

mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 2:1) afforded **79r** as a colorless oil (29.7 mg, 72% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 3.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 3.54 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 1.85-1.72 (m, 2 H), 1.65-1.53 (m, 2 H), 1.53-1.28 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 62.6, 45.0, 32.5, 32.4, 26.6, 25.0. NMR spectra are consistent with the literature<sup>122</sup>.

### 2-(4-chlorophenyl)ethan-1-ol (**79s**)

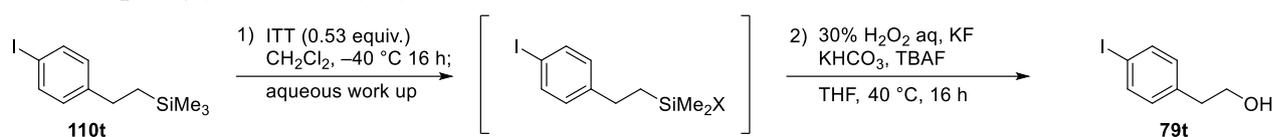


To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) was added a solution of (4-chlorophenyl)triethylsilane **113s** (76.5 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) at -50 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at -50 °C for 16 h, a mixture of aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5% w/v, 5 mL) and saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in MeOH/THF=1:1 (7.8 mL), followed by the addition of KF (174 mg, 3.0 mmol), KHCO<sub>3</sub> (300 mg, 3.0 mmol), H<sub>2</sub>O (50 μL, 3 mmol), Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (10.2 mg, 0.03 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1:1) afforded **79s** as a colorless oil (22.9 mg, 49% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.20-7.14 (m, 2 H), 3.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 2.84 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 137.0, 132.2, 130.3, 128.6, 63.4, 38.4. NMR spectra are consistent with the literature<sup>123</sup>.

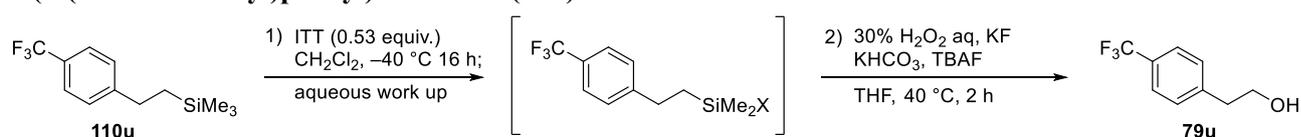
### 2-(4-iodophenyl)ethan-1-ol (**79t**)



To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of (4-iodophenethyl)trimethylsilane **110t** (91.3 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times 5$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol), KF (209 mg, 3.6 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at  $40\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc ( $3\times 10$  mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (DCM) afforded **79t** as a white solid (40.5 mg, 54% yield).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta = 7.67\text{--}7.60$  (m, 2 H),  $7.03\text{--}6.95$  (m, 2 H),  $3.87\text{--}3.79$  (m, 2 H),  $2.84\text{--}2.77$  (m, 2 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta = 138.2$ ,  $137.6$ ,  $131.1$ ,  $91.7$ ,  $63.3$ ,  $38.6$ . NMR spectra are consistent with the literature<sup>124</sup>.

### 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-ol (**79u**)



To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of trimethyl(4-(trifluoromethyl)phenethyl)silane **110u** (73.9 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times 5$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol), KF (209 mg, 3.6 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at  $40\text{ }^\circ\text{C}$  for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was

extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 2:1) afforded **79u** as a colorless oil (43.5 mg, 76% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 3.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 2.93 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 142.8, 129.3, 129.1, 125.3, 124.2, 63.1, 38.8. NMR spectra are consistent with the literature <sup>125</sup>).

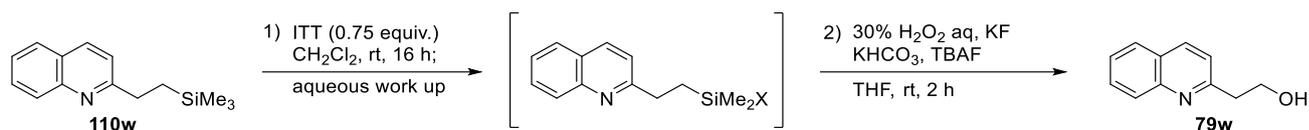
### 2-(pyridin-2-yl)ethan-1-ol (**79v**)



To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) was added a solution of 2-(2-(trimethylsilyl)ethyl)pyridine **110v** (53.8 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h, a mixture of aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5% w/v, 5 mL) and saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol), KF (209 mg, 3.6 mmol), KHCO<sub>3</sub> (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613 μL, 6.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (AcOEt) afforded **79v** as a brown oil (19.5 mg, 53% yield). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 8.49 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 7.68-7.57 (m, 1 H), 7.22-7.08 (m, 2 H), 4.12 (br, 1 H), 4.02 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H), 3.02 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ = 160.5, 148.6, 136.7, 123.4, 121.5, 61.7, 38.8. NMR spectra are consistent with the literature <sup>126</sup>).

### 2-(quinolin-2-yl)ethan-1-ol (**79w**)

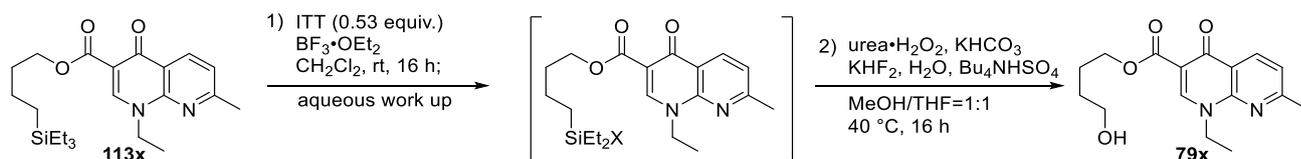


To a solution of ITT (242 mg, 0.225 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of 2-(2-(trimethylsilyl)ethyl)quinoline **110w** (68.8 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol), KF (209 mg, 3.6 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol) under air. After stirring at room temperature for 2 h, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (AcOEt) afforded **79w** as a colorless solid (34.6 mg, 67% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8.11 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 8.03 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H), 7.75–7.66 (m, 1 H), 7.56–7.48 (m, 1 H), 7.28 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 4.15 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2 H), 3.21 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 161.3, 147.1, 136.5, 129.6, 128.6, 127.5, 126.7, 126.0, 121.8, 61.3, 39.3. NMR spectra are consistent with the literature<sup>127</sup>.

### 4-hydroxybutyl 1-ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylate (**79x**)



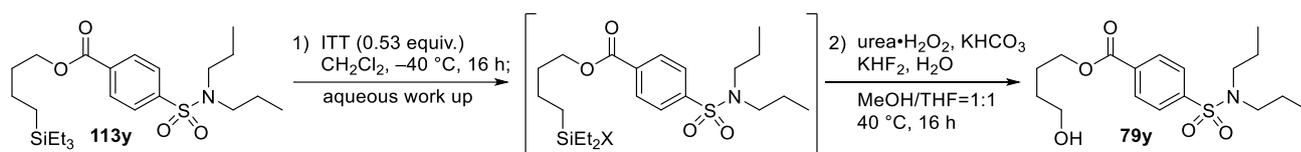
To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (41.4  $\mu\text{L}$ , 0.33 mmol), and followed by a solution of 4-(triethylsilyl)butyl 1-ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylate **113x** (121 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

The crude material was dissolved in MeOH/THF=1:1 (7.8 mL), followed by the addition of  $\text{KHF}_2$

(234 mg, 3.0 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (300 mg, 3.0 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (50  $\mu\text{L}$ , 3 mmol),  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (10.2 mg, 0.03 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH = 30:1) afforded **79x** as a white solid (57.2 mg, 63% yield).

$^1\text{H}$  NMR (Acetone- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8.74 (s, 1 H), 8.51 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 7.38 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 4.58 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 4.26 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H), 3.77 (br s, 1 H), 3.61 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 1.87-1.77 (m, 2 H), 1.72-1.63 (m, 2 H), 1.48 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 174.7, 165.8, 162.7, 149.0, 148.4, 136.7, 121.3, 121.1, 111.5, 65.4, 61.2, 46.5, 30.0, 24.9, 24.5, 15.1. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ : 327.1315; found: 327.1316. IR (KBr): 3457, 2962, 2935, 1679, 1626, 1535, 1450, 1258, 1216, 805  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4-hydroxybutyl 4-(*N,N*-dipropylsulfamoyl)benzoate (**79y**)



To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of 4-(triethylsilyl)butyl 4-(*N,N*-dipropylsulfamoyl)benzoate **113y** (137 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-40$  °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-40$  °C for 16 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

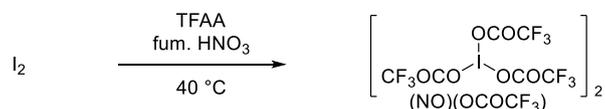
The crude material was dissolved in MeOH/THF=1:1 (7.8 mL), followed by the addition of  $\text{KHF}_2$  (234 mg, 3.0 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (300 mg, 3.0 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (50  $\mu\text{L}$ , 3 mmol), and urea hydrogen peroxide (846 mg, 9.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 25 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1:1) afforded **79y** as a colorless oil (40.5 mg, 70% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8.19-8.12 (m, 2 H), 7.90-7.84 (m, 2 H), 4.40 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 3.74 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H), 3.15-3.04 (m, 4 H), 1.95-1.84 (m, 2 H), 1.79-1.68 (m, 2 H), 1.61-1.49 (m, 4 H), 0.87 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 6 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  = 165.2, 144.1, 133.6, 130.1, 126.9, 65.4, 62.2, 49.9,

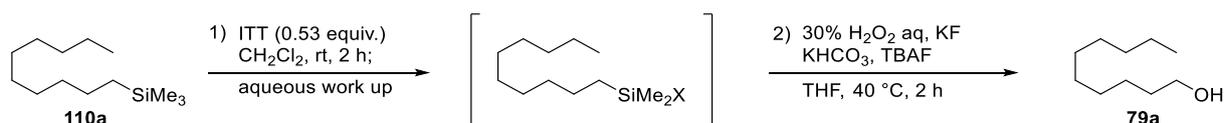
## 実験の部

29.0, 25.1, 21.8, 11.1. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $M+Na^+$ ) calcd for  $C_{17}H_{27}NO_5NaS$ : 380.1502; found: 380.1501. IR (NaCl): 3558, 2973, 2871, 1716, 1466, 1338, 1274, 1168, 982, 758  $cm^{-1}$ .

### Gram scale reaction using 5.3 mmol of decyltrimethylsilane **110a**



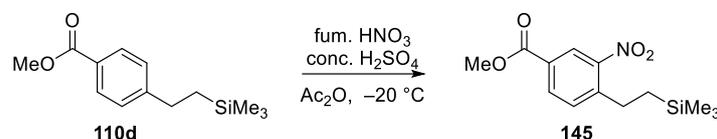
At first, ITT was prepared. A flame-dried 100 mL two-necked flask was charged with  $I_2$  (888 mg, 3.5 mmol) and TFAA (5.7 mL, 40 mmol) under argon atmosphere. The solution was heated at 36 °C and fuming nitric acid was added dropwise over 15 min. Because the reaction was highly exothermic, the heating was stopped when needed during the addition. After the completion of the addition, the reaction was heated to 40 °C and stirred for additional 2 h. The solvent was then removed under reduced pressure at 40 °C. To the resultant yellow solid, TFAA (2.9 mL) was added and all the volatiles were removed under reduced pressure. This procedure was repeated twice. The obtained colorless solid was dried in vacuo at 40 °C for 1 h to afford ITT (3.0 g, 2.79 mmol), which was directly used for the next reaction.



The prepared ITT was suspended in  $CH_2Cl_2$  (43 mL) and cooled to 0 °C for 30 min. To the reaction mixture was added a solution of decyltrimethylsilane **110a** (1.14 g, 5.3 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (10 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, a mixture of aqueous  $Na_2S_2O_3$  (5% w/v, 75 mL) and saturated  $NaHCO_3$  aqueous solution (75 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3×100 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $Na_2SO_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 48 mL, 48 mmol), KF (3.7 g, 64 mmol),  $KHCO_3$  (1.6 g, 16 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 10.9 mL, 106 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $Na_2S_2O_3$  aqueous solution (5% w/v, 150 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $Na_2SO_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 5:1) afforded **79a** as a colorless oil (718 mg, 85% yield).

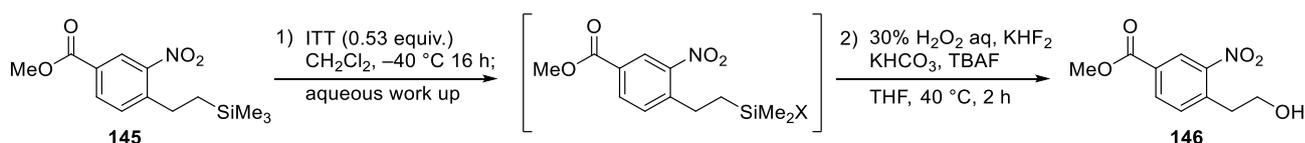
## Application for the multistep synthesis of functionalized molecules

1) Electrophilic aromatic nitration<sup>86)</sup>

(2-(Trimethylsilyl)ethyl)benzoate **110d** (118 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in Ac<sub>2</sub>O (350 μL) and cooled to –20 °C for 15 min. To the reaction mixture, a solution of concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (27 μL, 0.50 mmol) in Ac<sub>2</sub>O (150 μL) was added dropwise, followed by fuming HNO<sub>3</sub> (25 μL, 0.60 mmol) at –20 °C. After stirring for 1 h at –20 °C, the mixture was quenched with saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution and neutralized to pH 7. The product was extracted with AcOEt three times. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 6:1) afforded **145** as a yellow oil (130 mg, 93% yield).

**methyl 3-nitro-4-(2-(trimethylsilyl)ethyl)benzoate (145)**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 8.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.95–2.87 (m, 2 H), 0.91–0.83 (m, 2 H), 0.07 (s, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 165.1, 148.8, 145.4, 133.4, 131.2, 129.0, 125.9, 52.6, 27.8, 18.2, –2.0. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>NaSi: 304.0976; found: 304.0975. IR (KBr): 3085, 2952, 1727, 1620, 1535, 1360, 1290, 1248, 1136, 853 cm<sup>–1</sup>.

**Transformation of tetraalkylsilane 145 to alcohol 146**

To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) was added a solution of methyl 3-nitro-4-(2-(trimethylsilyl)ethyl)benzoate **145** (84.4 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) at –40 °C under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at –40 °C for 16 h, a mixture of aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5% w/v, 5 mL) and saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol), KHF<sub>2</sub> (281 mg, 3.6 mmol), KHCO<sub>3</sub> (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613 μL, 6.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 2 h. After cooling to room temperature,

## 実験の部

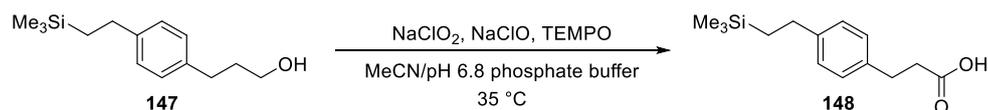
the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1:1) afforded **146** as a yellow oil (52.6 mg, 78% yield).

### methyl 4-(2-hydroxyethyl)-3-nitrobenzoate (**146**)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 8.56 (s, 1 H), 8.18 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 4.01-3.93 (m, 5 H), 3.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 164.9, 149.6, 138.6, 133.2, 133.1, 129.8, 125.8, 62.2, 52.6, 36.0. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>Na: 248.0529; found: 248.0531. IR (NaCl): 3340, 3249, 3074, 2952, 1732, 1524, 1364, 1284, 1141, 1013 cm<sup>-1</sup>.

## 2) Alcohol oxidation/Friedel-Crafts acylation

### Alcohol oxidation<sup>87)</sup>

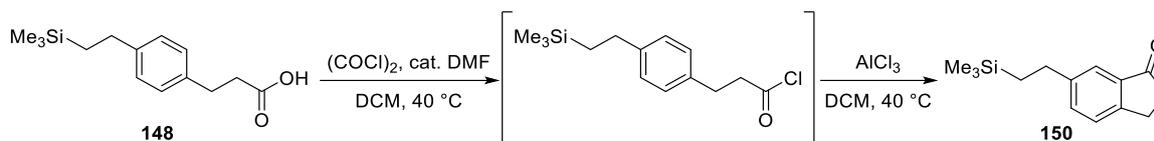


To a solution of 3-(4-(2-(trimethylsilyl)ethyl)phenyl)propan-1-ol **147** (709 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv.) and TEMPO (32.8 mg, 0.21 mmol) in pH 6.8 sodium phosphate buffer (11.4 mL) was added 80% NaClO<sub>2</sub> (678 mg, 6.0 mmol) in H<sub>2</sub>O (3 mL), followed by NaOCl solution (min. 5%, 80 μL, ca. 0.06 mmol) in H<sub>2</sub>O (1.5 mL). After stirring for 20 h at 35 °C, H<sub>2</sub>O (22.5 mL) was added and pH was adjusted to 8 by addition of 2 M NaOH aqueous solution (3.6 mL). The mixture was quenched with 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with Et<sub>2</sub>O (15 mL), then organic extracts were discarded. The aqueous layer was acidified with 10% HCl aqueous solution to pH 3 and extracted Et<sub>2</sub>O three times. The combined organic extracts were washed with H<sub>2</sub>O and brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (AcOEt) afforded **148** as a white solid (611 mg, 81% yield).

### 3-(4-(2-(trimethylsilyl)ethyl)phenyl)propanoic acid (**148**)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7.17-7.07 (m, 4 H), 2.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 2.71-2.63 (m, 2 H), 2.63-2.54 (m, 2 H), 0.89-0.81 (m, 2 H), 0.02—0.02 (m, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 178.7, 143.4, 137.1, 128.1, 127.9, 35.6, 30.2, 29.6, 18.7, -1.8. HRMS (ESI): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>NaSi: 273.1281; found: 273.1282. IR Spectrum (KBr): 2956, 2908, 2685, 1711, 1519, 1417, 1317, 1253, 864, 832 cm<sup>-1</sup>.

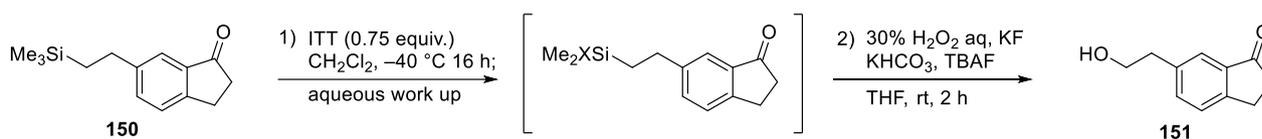
## Friedel-Crafts acylation



To an ice-cold solution of 3-(4-(2-(trimethylsilyl)ethyl)phenyl)propanoic acid **148** (250 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) and DMF (7.5  $\mu$ L, 0.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) was added oxalyl chloride (258  $\mu$ L, 3.0 mmol). After stirring for 2 h at 40  $^\circ\text{C}$ , the mixture was evaporated and dried *in vacuo* for 1 h. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) and  $\text{AlCl}_3$  (133 mg, 1.0 mmol) was added at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 14 h at 40  $^\circ\text{C}$ , ice-cold water was added and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  three times. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 6:1) afforded **150** as a colorless oil (182 mg, 78% yield).

**6-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (150)**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7.62-7.59 (m, 1 H), 7.44 (dd,  $J$  = 7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.38 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 3.10 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2 H), 2.73-2.63 (m, 4 H), 0.92-0.83 (m, 2 H), 0.03-0.00 (m, 9 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 207.3, 152.7, 144.8, 137.2, 134.9, 126.4, 122.3, 36.6, 29.7, 25.4, 18.8. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ONaSi}$ : 255.1176; found: 255.1179. IR (NaCl): 2956, 1716, 1615, 1497, 1284, 1248, 859, 827, 773, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

**Transformation of tetraalkylsilane 150 to alcohol 151**

To a solution of ITT (242 mg, 0.225 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) was added a solution of 6-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one **150** (69.7 mg, 0.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at  $-40$   $^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-40$   $^\circ\text{C}$  for 16 h, a mixture of aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol), KF (209 mg, 3.6 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613  $\mu$ L, 6.0 mmol) under air. After stirring at room temperature for 2 h, the reaction was quenched with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 $\times$ 10 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column

## 実験の部

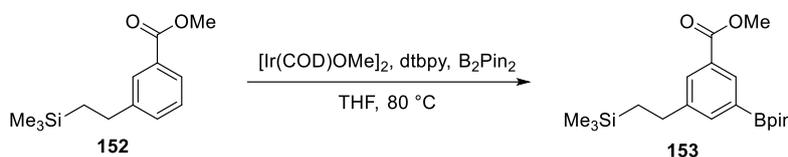
chromatography (Hexane/AcOEt = 1:1) afforded **151** as a white solid (23.8 mg, 45% yield).

### 6-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one (**151**)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7.65-7.59 (m, 1 H), 7.48 (dd,  $J$  = 7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.43 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 3.89 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 3.12 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2 H), 2.93 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H), 2.74-2.65 (m, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 207.2, 153.5, 138.2, 137.7, 135.9, 126.7, 123.6, 63.3, 38.6, 36.5, 25.4. HRMS (ESI):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Na: 199.0730; found: 199.0732. IR (KBr): 3452, 2935, 2855, 1689, 1455, 1413, 1290, 1151, 1045, 838 cm<sup>-1</sup>.

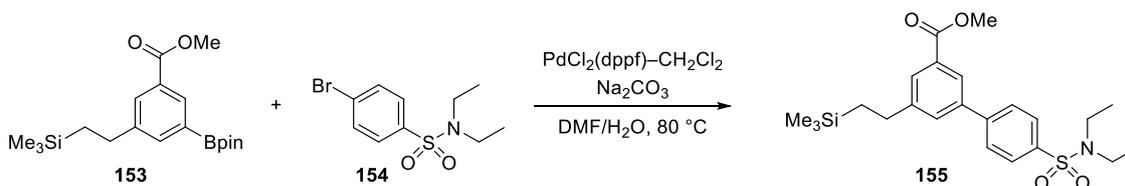
## 3) C–H borylation/Suzuki-Miyaura cross-coupling

### C–H borylation<sup>88)</sup>



A mixture of methyl 3-(2-(trimethylsilyl)ethyl)benzoate **152** (118 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), [Ir(COD)OMe]<sub>2</sub> (3.3 mg, 0.005 mmol), dtbpy (2.7 mg, 0.01 mmol), and B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (91.0 mg, 0.35 mmol) in THF (750  $\mu$ L) was stirred at 80 °C for 18 h under argon atmosphere. After cooling to room temperature, the solvent was removed *in vacuo* to furnish the crude mixture of borylated product **153** (89% yield; determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.). The obtained crude mixture was directly used for the next transformation.

### Suzuki-Miyaura cross-coupling



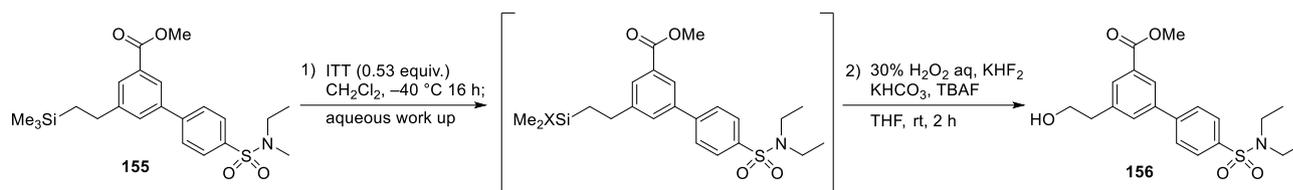
A solution of the crude borylated product **153**, 4-bromo-*N,N*-diethylbenzenesulfonamide **154** (146 mg, 0.50 mmol), and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (159 mg, 1.5 mmol) in DMF/H<sub>2</sub>O = 4:1 (3.8 mL) was purged with argon for 15 min, and then PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20.4 mg, 0.025 mmol) was added. After stirring for 4 h at 80 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with AcOEt. The solvent was removed *in vacuo* to furnish the crude product. Purification by silica gel column chromatography (DCM/toluene = 1:2 to 1:1) afforded **155** as a colorless oil (142 mg, 63% yield, 2 step).

### Methyl 4'-(*N,N*-diethylsulfamoyl)-5-(2-(trimethylsilyl)ethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylate (**155**)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  = 8.08 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.88 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 7.73 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.28 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 4 H), 2.78-2.70 (m, 2 H), 1.16 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6 H), 0.97-0.88 (m, 2 H), 0.07-0.02 (m, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  = 166.8, 146.5, 144.2,

139.6, 139.3, 131.1, 130.8, 128.7, 127.6, 127.4, 125.7, 52.1, 42.0, 29.9, 18.7, 14.1, -1.8. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $M+Na^+$ ) calcd for  $C_{23}H_{33}NO_4NaSSi$ : 470.1792; found: 470.1790. IR (NaCl): 2952, 1716, 1604, 1444, 1333, 1248, 1157, 838, 779, 715  $cm^{-1}$ .

### Transformation of tetraalkylsilane **155** to alcohol **156**



To a solution of ITT (169 mg, 0.158 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (1.8 mL) was added a solution of methyl 4'-(*N,N*-diethylsulfamoyl)-5-(2-(trimethylsilyl)ethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylate **155** (134 mg, 0.3 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (1.2 mL) at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h, a mixture of aqueous  $Na_2S_2O_3$  (5% w/v, 5 mL) and saturated  $NaHCO_3$  aqueous solution (5 mL) was added. The reaction mixture was extracted with  $CH_2Cl_2$  ( $3\times 5$  mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $Na_2SO_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was directly used for the following Tamao–Fleming oxidation.

To the crude material was successively added TBAF (1.0 M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol),  $KHF_2$  (281 mg, 3.6 mmol),  $KHCO_3$  (90.0 mg, 0.9 mmol), and hydrogen peroxide aqueous solution (30%, 613  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol) under air. The reaction mixture was stirred at  $40\text{ }^\circ\text{C}$  for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with  $Na_2S_2O_3$  aqueous solution (5% w/v, 10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc ( $3\times 10$  mL). The combined organic extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous  $Na_2SO_4$ . Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1:1) afforded **156** as a colorless oil (70.0 mg, 60% yield).

### Methyl 4'-(*N,N*-diethylsulfamoyl)-5-(2-hydroxyethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylate (**156**)

$^1\text{H}$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8.18–8.13 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.89 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 7.72 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 4.00–3.91 (m, 5 H), 3.28 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 4 H), 3.00 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H), 1.16 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 166.7, 143.9, 140.2, 139.7, 139.3, 132.4, 131.0, 129.8, 127.7, 127.5, 126.5, 63.1, 52.3, 42.0, 38.8, 14.1. HRMS (ESI):  $m/z$  ( $M+Na^+$ ) calcd for  $C_{20}H_{25}NO_5NaS$ : 414.1346; found: 414.1344. IR (NaCl): 3537, 2941, 1716, 1599, 1450, 1328, 1248, 1146, 1013, 715  $cm^{-1}$ .

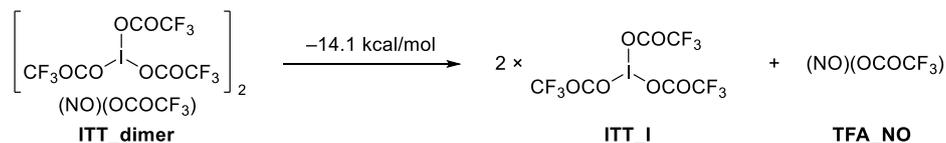
## DFT calculations for cleavage of Si–C(sp<sup>3</sup>) bond of Me<sub>4</sub>Si with iodine tris(trifluoroacetate)

### Methods

All the equilibrium and transition structures were optimized at the M06-2X/def2-SVP level of theory<sup>128</sup> using GRRM17<sup>129</sup> with Gaussian 16 Rev. B.0.1.<sup>123</sup> Vibrational calculations were performed to confirm that no imaginary frequencies (equilibrium structures) or one imaginary frequency (transition structure) exist. We also performed IRC calculation to confirm the desired connection from the transition state. For more accurate electronic energies, single point calculations were performed at the M06-2X/def2-TZVPPD level of theory with SMD solvation model (solvent = dichloromethane)<sup>131</sup> using Gaussian 16 Rev. B.0.1 program. Gibbs free energies were calculated as the sum of the electronic energies (M06-2X/def2-TZVPPD+SMD) and the thermal correction terms from the vibrational calculation (M06-2X/def2-SVP, 298.15 K).

### Calculation of the structure for ITT in solution

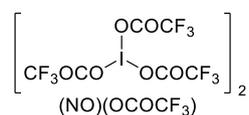
While a dimeric crystal structure has been reported for ITT, our DFT calculation suggested that the dissociation of **ITT\_dimer** into two molecules of **ITT\_I** and **TFA\_NO** was exergonic (–14.1 kcal mol<sup>-1</sup>) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution. Thus, ITT would exist as the monomeric structure **ITT\_I** in the solution state.



### Optimized structures and energies

The cartesian coordinates of all the optimized structures are available as a separated xyz file. The electronic energies and Gibbs energies are shown below.

#### ITT\_dimer



Free energy correction (M06-2X/def2SVP): 0.118324997045 au

E (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -4408.75737 au

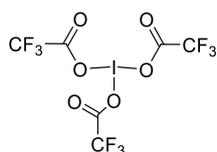
G (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -4408.639045 au

**TFA\_NO**(NO)(OCOCF<sub>3</sub>)

Free energy correction (M06-2X/def2SVP): 0.000547806761 au

E (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -656.118083 au

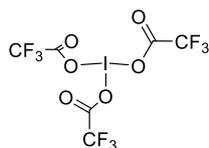
G (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -656.117535 au

**ITT**

Free energy correction (M06-2X/def2SVP): 0.028956894898 au

E (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -1876.300956 au

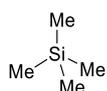
G (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -1876.271999 au

**ITT'**

Free energy correction (M06-2X/def2SVP): 0.032200578981 au

E (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -1876.300133 au

G (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -1876.267932 au

**106**

Free energy correction (M06-2X/def2SVP): 0.117213722056 au

E (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -449.154424 au

G (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -449.037210 au

**107**Me<sub>3</sub>Si-OTFA

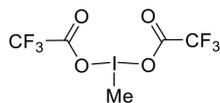
Free energy correction (M06-2X/def2SVP): 0.100523106981 au

E (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -935.557623 au

G (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -935.457100 au

**109**

## 実験の部

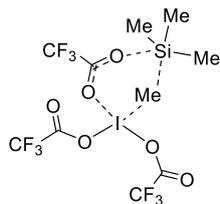


Free energy correction (M06-2X/def2SVP): 0.045445822352 au

E (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -1389.995334 au

G (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -1389.949888 au

## TS



Free energy correction (M06-2X/def2SVP): 0.171389271119 au

E (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -2325.445415 au

G (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -2325.274026 au

## IRC backward (optimized)

Free energy correction (M06-2X/def2SVP): 0.166284631508 au

E (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -2325.461523 au

G (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -2325.295238 au

## IRC forward (optimized)

Free energy correction (M06-2X/def2SVP): 0.174071497488 au

E (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -2325.554072 au

G (M06-2X/def2-TZVPPD (SMD=dichloromethane)): -2325.380001 au

## 参考文献

- 1) For general reviews on hypervalent iodine compounds, see: (a) Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, Wiley, New York, United States 2014. (b) Wirth, T. *Hypervalent Iodine Chemistry Top. Curr. Chem., Vol. 373*, Springer, Berlin, Germany 2016. (c) Ochiai, M. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 12–23. (d) Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2073–2085. (e) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435. (f) Wang, X.; Studer, A. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1712–1724.
- 2) (a) Fichter, F.; Stern, S. *Helv. Chim. Acta* **1928**, *11*, 1256–1264. (b) Schmeisser, M.; Brändle, K. *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 388–393. (c) Dalziel, J. R.; Aubke, F. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 2707–2711.
- 3) (a) Schmeisser, M.; Dahmen, K.; Sartori, P. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1633–1637. (b) Birchall, T.; Frampton, C. S.; Kapoor, P. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 636–639.
- 4) Hokamp, T.; Mollari, L.; Wilkins, L. C.; Melen, R. L.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8306–8309.
- 5) (a) Buddrus, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 163–164. (b) Buddrus, J.; Plettenberg, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 436–436.
- 6) (a) Maletina, I. I.; Orda, V. V.; Yagupolskii, L. M. *Zh. Org. Khim.* **1974**, *10*, 294–296. (b) Fukuyama, N.; Nishino, H.; Kurosawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4363–4368. (c) Hokamp, T.; Wirth, T. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8674–8682.
- 7) (a) Beringer, F. M.; Falk, R. A.; Karniol, M.; Lillien, I.; Masullo, G.; Mausner, M.; Sommer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 342–351. (b) Hickey, D. M. B.; Leeson, P. D.; Novelli, R.; Shah, V. P.; Burpitt, B. E.; Crawford, L. P.; Davies, B. J.; Mitchell, M. B.; Pancholi, K. D.; Tuddenham, D.; Lewis, N. J.; O’Farrell, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3103–3111.
- 8) Chen, W. W.; Cuenca, A. B.; Shafir, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 16294–16309.
- 9) For early studies on reductive iodonio-Claisen rearrangements, see: a) Lee, K.; Kim, D. Y.; Oh, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 667–668. (b) Ochiai, M.; Ito, T.; Takaoka, Y.; Masaki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1319–1323. (c) Gately, D. A.; Luther, T. A.; Norton, J. R.; Miller, M. M.; Anderson, O. P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6496–6502. (d) Ochiai, M.; Ito, T.; Masaki, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 15–16. (e) Ochiai, M.; Ito, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2274–2275. (f) Ochiai, M.; Kida, M.; Okuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6207–6210.
- 10) For recent work on reductive iodonio-Claisen rearrangements, see: (a) Noorollah, J.; Im, H.; Siddiqi, F.; Singh, N.; Spatola, N. R.; Chaudhry, A.; Jones, T. J.; Hyatt, I. F. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *15*, 2302–2305. (b) Chen, W. W.; Cunillera, A.; Chen, D.; Lethu, S.; Moragas, A. L. de; Zhu, J.; Solà, M.; Cuenca, A. B.; Shafir, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 20201–20207. (c) Zhang, L.; Bao, W.; Liang, Y.; Pan, W.; Li, D.; Kong, L.; Wang, Z.; Peng, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 11414–11422. (d) Chen, W. W.; Fernández, N. P.; Baranda, M. D.; Cunillera, A.; Rodríguez, L. G.; Shafir, A.; Cuenca, A. B. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 10514–10521. For other examples, see ref. 8.

## 参考文献

- 11) (a) Satyamurthy, N.; Barrio, J. R. WO 2010117435, 2010. (b) Cardinale, J.; Ermert, J.; Humpert, S.; Coenen, H. H. *RSC. Adv.* **2014**, *4*, 17293–17299. (c) Jakobsson, J. E.; Grønnevik, G.; Riss, P. J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12906–12909.
- 12) (a) Rotstein, B. H.; Stephenson, N. A.; Vasdev, N.; Liang, S. H. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4365. (b) Wang, L.; Jacobson, O.; Avdic, D.; Rotstein, B. H.; Weiss, I. D.; Collier, L.; Chen, X.; Vasdev, N.; Liang, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12777–12781. (c) Rotstein, B. H.; Wang, L.; Liu, R. Y.; Patteson, J.; Kwan, E. E.; Vasdev, N.; Liang, S. H. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4407–4417. (d) Liang, S. H.; Wang, L.; Stephenson, N. A.; Rotstein, B. H.; Vasdev, N. *Nat. Protoc.* **2019**, *14*, 1530–1545.
- 13) Review on monoaryl iodonium ylides in organic synthesis: M. S. Yusubov, A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Arkivoc* **2017**, *2016*, 342–374.
- 14) (a) Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719–766. (b) Deng, X.; Rong, J.; Wang, L.; Vasdev, N.; Zhang, L.; Josephson, L.; Liang, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2580–2605.
- 15) For oxidation reactions with peracetic acid, see: Sharefkin, J. G. Saltzman, H. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 62.
- 16) For oxidation reactions with *m*CPBA, see: (a) Merritt, E. A.; Carneiro, V. M. T.; Silva, L. F.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7416–7419. (b) Iinuma, M.; Moriyama, K.; Togo, H. *Synlett* **2012**, *23*, 2663–2666, and references therein.
- 17) For oxidation reactions with NaBO<sub>3</sub>, see: (a) McKillop, A.; Kemp, D. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3299–3306. (b) Togo, H.; Nabana, T.; Yamaguchi, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8391–8394. (c) Hossain, M. D.; Kitamura, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6984–6986.
- 18) For oxidation reactions with Oxone, see: Zagulyaeva, A. A.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2119–2122.
- 19) For oxidation reactions with NaClO·5H<sub>2</sub>O, see: Watanabe, A.; Miyamoto, K.; Okada, T.; Asawa, T.; Uchiyama, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14262–14268.
- 20) For oxidation reactions with Selectfluor, see: (a) Ye, C.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. Shreeve, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3961–3964. (b) Qin, L.; Hu, B.; Neumann, K. D.; Linstad, E. J.; McCauley, K.; Veness, J.; Kempinger, J. J.; DiMugno, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5919–5924.
- 21) For aerobic oxidation reactions with aldehydes, see: Maity, A.; Hyun, S.-M.; Powers, D. C. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 200–204.
- 22) For formal oxidation reactions via transylidation, see: (a) Ochiai, M.; Tada, N.; Okada, T.; Sota, A.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2118–2119. (b) Ochiai, M.; Okada, T.; Tada, N.; Yoshimura, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1425–1428.
- 23) Komami, N.; Matsuoka, K.; Nakano, A.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 1217–1220.

- 24) (a) Chan, T. H.; Fleming, I. *Synthesis* **1979**, 761–786. (b) Moerlein, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1687–1692. (c) Moerlein, S. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 664–667. (d) Ingham, R. K.; Rosenberg, S. D.; Gilman, H. *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 459–539.
- 25) Nakano, A.; Okabe, Y.; Matsuoka, K.; Komami, N.; Watanabe, K.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Heterocycles* **2021**, *103*, 670–677.
- 26) 駒見 成実, 北海道大学, 2018 年, 修士論文.
- 27) Izquierdo, S.; Essafi, S.; Rosal, I. del; Vidossich, P.; Pleixats, R.; Vallribera, A.; Ujaque, G.; Lledós, A.; Shafir, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12747–12750.
- 28) For *ipso*-substitution reactions of organosilicon and organoboron compounds for the synthesis of diaryliodonium salts, see: (a) Koser, G. F.; Wettach, R. H.; Smith, C. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1543–1544. (b) Carman, C. S.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2534–2539. (c) Ochiai, M.; Toyonari, M.; Sueda, T.; Kitagawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8421–8424. (d) Carroll, M. A.; Pike, V. W.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5393–5396. (e) Yoshida, M.; Osafune, K.; Hara, S. *Synthesis* **2007**, 1542–1546.
- 29) For reviews on diaryl iodonium salts, see: (a) Merritt, E.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070. (b) Aradi, K.; Tóth, B.; Tolnai, G.; Novák, Z. *Synlett* **2016**, *27*, 1456–1485. (c) Stuart, D. R. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15852–15863.
- 30) HFIP and TFE (2,2,2-trifluoroethanol) are often used in combination with hypervalent iodine reagents; see: (a) Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775–5785. (b) Colomer, I.; Batchelor-McAuley, C.; Odell, B.; Donohoe, T. J.; Compton, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8855–8861, and references therein.
- 31) Tian, J.; Luo, F.; Zhang, C.; Huang, X.; Zhang, Y.; Zhang, L.; Kong, L.; Hu, X.; Wang, Z.; Peng, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9078–9082.
- 32) Liu, Q.; Zhao, Q. Y.; Liu, J.; Wu, P.; Yi, H.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3239–3241.
- 33) 厚生労働省, 令和 2 年(2020), 人口動態統計 (確定数) の概況 第 5 表 性別にみた死因順位 (第 10 位まで) 別死亡数・構成割合.
- 34) Hapuarachchige, S.; Artemov, D. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 1131.
- 35) (a) Ogawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *67*, 897–903. (b) Herrmann, K.; Schwaiger, M.; Lewis, J. S.; Solomon, S. B.; McNeil, B. J.; Baumann, M.; Gambhir, S. S.; Hricak, H.; Weissleder, R. *Lancet Oncol.* **2020**, *21*, e146–e156.
- 36) Adam, M. J.; Wilbur, D. S. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 153–163.
- 37) Sgouros, G.; Bodei, L.; McDevitt, M. R.; Nedrow, J. R. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2020**, *19*, 589–608.
- 38) Baidoo, K. E.; Yong, K.; Brechbiel, M. W. *Clin. Cancer Res.* **2013**, *19*, 530–537.
- 39) Parker, C.; Nilsson, S.; Heinrich, D.; Helle, S. I.; O’Sullivan, J. M.; Fosså, S. D.; Chodacki, A.; Wiechno, P.; Logue, J.; Seke, M.; Widmark, A.; Johannessen, D. C.; Hoskin, P.; Bottomley, D.; James, N. D.; Solberg, A.; Syndikus, I.; Kliment, J.; Wedel, S.; Boehmer, S.; Dall’Oglio, M.;

## 参考文献

- Franzén, L.; Coleman, R.; Vogelzang, N. J.; O'Bryan-Tear, C. G.; Staudacher, K.; Garcia-Vargas, J.; Shan, M.; Bruland, Ø. S.; Sartor, O.; Investigators, A. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 213–223.
- 40) (a) Makvandi, M.; Dupis, E.; Engle, J. W.; Nortier, F. M.; Fassbender, M. E.; Simon, S.; Birnbaum, E. R.; Atcher, R. W.; John, K. D.; Rixe, O.; Norenberg, J. P. *Target. Oncol.* **2018**, *13*, 189–203. (b) Group, T. A. T. W.; Parker, C.; Lewington, V.; Shore, N.; Kratochwil, C.; Levy, M.; Lindén, O.; Noordzij, W.; Park, J.; Saad, F. *JAMA Oncol.* **2018**, *4*, 1765–1772.
- 41) Lindegren, S.; Albertsson, P.; Bäck, T.; Jensen, H.; Palm, S.; Aneheim, E. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2020**, *35*, 425–436.
- 42) Sathekge, M.; Bruchertseifer, F.; Knoesen, O.; Reyneke, F.; Lawal, I.; Lengana, T.; Davis, C.; Mahapane, J.; Corbett, C.; Vorster, M.; Morgenstern, A. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **2019**, *46*, 129–138.
- 43) Robertson, A. K.; Ramogida, C. F.; Schaffer, P.; Radchenko, V. *Curr. Radiopharm.* **2018**, *11*, 156–172.
- 44) Nagatsu, K.; Suzuki, H.; Fukada, M.; Ito, T.; Ichinose, J.; Honda, Y.; Minegishi, K.; Higashi, T.; Zhang, M.-R. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **2021**, *49*, 279–289.
- 45) Wilbur, D. S. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 246–246.
- 46) Zalutsky, M. R.; Reardon, D. A.; Akabani, G.; Coleman, R. E.; Friedman, A. H.; Friedman, H. S.; McLendon, R. E.; Wong, T. Z.; Bigner, D. D. *J. Nucl. Med.* **2007**, *49*, 30–38.
- 47) Ohshima, Y.; Sudo, H.; Watanabe, S.; Nagatsu, K.; Tsuji, A. B.; Sakashita, T.; Ito, Y. M.; Yoshinaga, K.; Higashi, T.; Ishioka, N. S. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **2018**, *45*, 999–1010.
- 48) Kaneda-Nakashima, K.; Zhang, Z.; Manabe, Y.; Shimoyama, A.; Kabayama, K.; Watabe, T.; Kanai, Y.; Ooe, K.; Toyoshima, A.; Shirakami, Y.; Yoshimura, T.; Fukuda, M.; Hatazawa, J.; Nakano, T.; Fukase, K.; Shinohara, A. *Cancer Sci.* **2020**, *112*, 1132–1140.
- 49) (a) Guérard, F.; Gestin, J.-F.; Brechbiel, M. W. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2013**, *28*, 1–20. (b) Feng, Y.; Zalutsky, M. R. *Nucl. Med. Biol.* **2021**, *100–101*, 12–23.
- 50) K. Berei, S. H. Eberle, H. W. Kirby, H. Munzel, K. Rossler, A. Seidel and L. Vasaros, *Astatine; Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry, 8th Edition*, Springer-Verlag, New York, 1985.
- 51) As exceptions for  $^{211}\text{At}$ -labeled aromatic ring,  $^{211}\text{At}$ -labeled boron-caged compound was reported, see: (a) Wilbur, D. S.; Chyan, M.-K.; Hamlin, D. K.; Kegley, B. B.; Risler, R.; Pathare, P. M.; Quinn, J.; Vessella, R. L.; Foulon, C.; Zalutsky, M.; Wedge, T. J.; Hawthorne, M. F. *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 203–223. (b) Fujiki, K.; Kanayama, Y.; Yano, S.; Sato, N.; Yokokita, T.; Ahmadi, P.; Watanabe, Y.; Haba, H.; Tanaka, K. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 1936–1944. As a  $^{211}\text{At}$ -labeled aliphatic moiety,  $^{211}\text{At}$ -labeled neopentyl glycol was reported, see: (c) Suzuki, H.; Kaizuka, Y.; Tatsuta, M.; Tanaka, H.; Washiya, N.; Shirakami, Y.; Ooe, K.; Toyoshima, A.; Watabe, T.; Teramoto, T.; Sasaki, I.; Watanabe, S.; Ishioka, N. S.; Hatazawa, J.; Uehara, T.; Arano, Y. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 15846–15857.

- 52) Norseyevev, Yu. V.; Nhan, D. D.; Khalkin, V. A.; Huan, N. Q.; Vasaros, L. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1985**, *94*, 185–190.
- 53) Milius, R. A.; McLaughlin, W. H.; Lambrecht, R. M.; Wolf, A. P.; Carroll, J. J.; Adelstein, S. J.; Bloomer, W. D. *Appl. Radiat. Isot.* **1986**, *37*, 799–802.
- 54) (a) Zalutsky, M. R.; Narula, A. S. *Appl. Radiat. Isot.* **1988**, *39*, 227–232. (b) Wilbur, D. S.; Hadley, S. W.; Hylarides, M. D.; Abrams, P. G.; Beaumier, P. A.; Morgan, A. C.; Reno, J. M.; Fritzberg, A. *R. J. Nucl. Med.* **1989**, *30*, 216–226.
- 55) (a) Vaidyanathan, G.; Affleck, D. J.; Alston, K. L.; Zhao, X.-G.; Hens, M.; Hunter, D. H.; Babich, J.; Zalutsky, M. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3430–3436. (b) Rajerison, H.; Faye, D.; Roumesy, A.; Louaisil, N.; Boeda, F.; Faivre-Chauvet, A.; Gestin, J.-F.; Legoupy, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2121–2126.
- 56) Vaidyanathan, G.; Zalutsky, M. R. *Bioconjugate Chem.* **1992**, *3*, 499–503.
- 57) Watanabe, S.; Azim, M. A.-U.; Nishinaka, I.; Sasaki, I.; Ohshima, Y.; Yamada, K.; Ishioka, N. S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 165–171.
- 58) Pozzi, O. R.; Zalutsky, M. R. *J. Nucl. Med.* **2007**, *48*, 1190–1196.
- 59) Sergentu, D.-C.; Teze, D.; Sabatié-Gogova, A.; Alliot, C.; Guo, N.; Bassal, F.; Silva, I. D.; Deniaud, D.; Maurice, R.; Champion, J.; Galland, N.; Montavon, G. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2964–2971.
- 60) Friedman, A. M.; Zalutsky, M. R.; Wung, W.; Buckingham, F.; Harper, P. V.; Scherr, G. H.; Warner, B.; Hunter, R. L.; Appelman, E. H.; Rothberg, R. M.; Fitch, F. W.; Stuart, F. P.; Simonian, S. J. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* **1977**, *4*, 219–224.
- 61) Brown, I.; Carpenter, R. N.; Link, E.; Mitchell, J. S. *J. Radioanalytical Nucl. Chem. Lett.* **1986**, *107*, 337–351.
- 62) (a) Guérard, F.; Lee, Y.; Baidoo, K.; Gestin, J.; Brechbiel, M. W. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12332–12339. (b) Guérard, F.; Navarro, L.; Lee, Y.-S.; Roumesy, A.; Alliot, C.; Chérel, M.; Brechbiel, M. W.; Gestin, J.-F. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5975–5980. (c) Navarro, L.; Berdal, M.; Chérel, M.; Pecorari, F.; Gestin, J.-F.; Guérard, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 167–174.
- 63) (a) Reilly, S. W.; Makvandi, M.; Xu, K.; Mach, R. H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1752–1755. (b) Berdal, M.; Gouard, S.; Eychenne, R.; Marionneau-Lambot, S.; Croyal, M.; Faivre-Chauvet, A.; Chérel, M.; Gaschet, J.; Gestin, J.-F.; Guérard, F. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1458–1468.
- 64) Vaino, A. R.; Janda, K. D. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 579–596.
- 65) Goren, K.; Kehat, T.; Portnoy, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 59–65.
- 66) (a) Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, *2*, 1694–1696. (b) Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29–31.
- 67) For reviews on Tamao-Fleming oxidation, see: (a) Tamao, K. In *Advances in Silicon Chemistry*; JAI Press: Greenwich, CT, 1996; Vol. 3, pp 1–62. (b) Jones, G. R.; Landais, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599–7662.
- 68) Mader, M. M.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1970–1976.

## 参考文献

- 69) For conversion of n-octyl-SiMe<sub>2</sub>X (X = F, Cl, NEt<sub>2</sub>, OEt, and H) into 1-octanol, see: Tamao, K.; Ishida, N. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *269*, C37–C39.
- 70) For conversion of 2-pyridylsilyl groups into hydroxyl groups, see: Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8709–8714.
- 71) Oxidation of trimethylsilyl groups in aliphatic backbones, see: (a) Yoshida, J.; Murata, T.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3373–3376. (b) Yoshida, J.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6621–6624. (c) Mizuno, K.; Yasueda, M.; Otsuji, Y. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 229–232. (d) Baciocchi, E.; Giacco, T. D.; Rol, C.; Sebastiani, G. V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3573–3576.
- 72) (a) Oestreich, M.; Hermeke, J.; Mohr, J. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2202–2220. (b) Nakajima, Y.; Shimada, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 20603–20616. (c) Obligacion, J. V.; Chirik, P. J. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 15–34.
- 73) (a) Kanyiva, K. S.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1968–1971. (b) Chen, C.; Guan, M.; Zhang, J.; Wen, Z.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3646–3649. (c) Li, W.; Huang, X.; You, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 666–668. (d) Liu, Y.-J.; Liu, Y.-H.; Zhang, Z.-Z.; Yan, S.-Y.; Chen, K.; Shi, B.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13859–13862. (e) Pan, J.-L.; Li, Q.-Z.; Zhang, T.-Y.; Hou, S.-H.; Kang, J.-C.; Zhang, S.-Y. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 13151–13154. (f) Deb, A.; Singh, S.; Seth, K.; Pimparkar, S.; Bhaskararao, B.; Guin, S.; Sunoj, R. B.; Maiti, D. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8171–8175. (g) Zhan, B.-B.; Fan, J.; Jin, L.; Shi, B.-F. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3298–3303.
- 74) Hartwig, J. F.; Romero, E. A. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4059–4070.
- 75) (a) Sommer, L. H.; Pioch, R. P.; Marans, N. S.; Goldberg, G. M.; Rockett, J.; Kerlin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2932–2934. (b) Harbordt, C. M.; O'Brien, D. H. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *111*, 153–160. (c) Olah, G. A.; Husain, A.; Gupta, B. G. B.; Salem, G. F.; Narang, S. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5212–5214. (d) Itami, K.; Terakawa, K.; Yoshida, J.; Kajimoto, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6058–6059. (e) Itami, K.; Terakawa, K.; Yoshida, J.; Kajimoto, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 2071–2080. (f) Wu, Q.; Qu, Z.; Omann, L.; Irran, E.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9176–9179.
- 76) (a) Russell, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4815–4825. (b) Schmidbaur, H.; Findeiss, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 696. (c) Sakurai, H.; Tominaga, K.; Watanabe, T.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5493–5497. (d) Beck, K. R.; Benkeser, R. A. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *21*, P35–P37. (e) DeSimone, R. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 780–781. (f) Mansuy, D.; Bartoli, J. F.; Chottard, J. C. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *71*, C32–C34. (g) Bell, H. C.; Kalman, J. R.; Pinhey, J. T.; Sternhell, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 3391–3394. (h) Haubold, W.; Gemmler, A.; Kraatz, U. *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **1978**, *33b*, 140–141. (i) Osi, A.; Mahaut, D.; Tumanov, N.; Fusaro, L.; Wouters, J.; Champagne, B.; Chardon, A.; Berionni, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, accepted. DOI: 10.1002/anie.202112342.
- 77) (a) Eaborn, C. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2755–2764. (b) Olah, G. A.; Rochin, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 701–702.

- 78) Price, C. C.; Sowa, J. R. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 4126–4127.
- 79) (a) Smitrovich, J. H.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6044–6046. Anodic oxidation of some alkylsilanes, see: (b) Alyev, I. Y.; Rozhkov, I. N.; Knunyants, I. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2469–2470.
- 80) (a) Kakiuchi, F.; Furuta, K.; Murai, S.; Kawasaki, Y. *Organometallics* **1993**, *12*, 15–16. (b) Yu, M.; Fu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15926–15929.
- 81) (a) Torigoe, T.; Ohmura, T.; Suginome, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2943–2956. Metal-free photoinduced C(sp<sup>3</sup>)-H borylation of methyl groups in tetraalkylsilanes was reported. see: (b) Shu, C.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Nature* **2020**, *586*, 714–719.
- 82) For the isolation of MeICl<sub>2</sub>, see: (a) Thiele, J.; Peter, W. *Chem. Ber.* 1905, *38*, 2842–2846. For examples suggesting the generation of alkyl-λ<sup>3</sup>-iodane and subsequent decomposition to alkyl trifluoroacetate, see: (b) Linskeseder, M.; Zbiral, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, *1977*, 1039–1049.
- 83) For a review on alkyl-λ<sup>3</sup>-iodane, see: Bosnidou, A. E.; Muñiz, K. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 13654–13664.
- 84) (a) Kobayashi, S.; Ueno, M. JP 2008222566, September 25, 2008. (b) Bootwicha, T.; Feilner, J. M.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 896–902.
- 85) (a) Asensio, G.; Gonzalez-Nunez, M. E.; Bernardini, C. B.; Mello, R.; Adam, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7250–7253. (b) Lee, M.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12796–12799. (c) Howell, J. M.; Feng, K.; Clark, J. R.; Trzepakowski, L. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14590–14593.
- 86) Robles, J.; Pedroso, E.; Grandas, A. *Synthesis* **1993**, 1993, 1261–1266.
- 87) Zhao, M. M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z. J.; Tschäen, D. M. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 195–203.
- 88) Tzschucke, C. C.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 761–764.
- 89) Matsuoka, K.; Komami, N.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1107–1110.
- 90) Matsuoka, K.; Obata, H.; Nagatsu, K.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Ogawa, M.; Matsunaga, S. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5525–5528.
- 91) Matsuoka, K.; Komami, N.; Kojima, M.; Mita, T.; Suzuki, K.; Maeda, S.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *143*, 103–108.
- 92) Nagatsu, K.; Minegishi, K.; Fukada, M.; Suzuki, H.; Hasegawa, S.; Zhang, M.-R. *Appl. Radiat. Isot.* **2014**, *94*, 363–371.
- 93) Komami, N.; Matsuoka, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Synthesis* **2018**, *50*, 2067–2075.
- 94) Cresswell, A. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12641–12645.
- 95) Cao, T.; Deitch, J.; Linton, E. C.; Kozłowski, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2448–2451.
- 96) Elmabruk, A.; Das, B.; Yedlapudi, D.; Xu, L.; Antonio, T.; Reith, M. E. A.; Dutta, A. K. *ACS Chem. Neurosci.* **2019**, *10*, 396–411.

## 参考文献

- 97) (a) Dughera, S. *Synthesis* **2006**, *7*, 1117. (b) Czakó, B.; Kürti, L.; Mammoto, A.; Ingber, D. E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9014–9019. (c) Aboutayab, K.; Caddick, S.; Jenkins, K.; Joshi, S.; Khan, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11329–11340. (d) Torun, L.; Madras, B. K.; Meltzer, P. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2762–2772. (e) Furuya, T.; Strom, A. E.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1662–1663.
- 98) Yao, M.-L.; Reddy, M. S.; Yong, L.; Walfish, I.; Blevins, D. W.; Kabalka, G. W. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 700–703.
- 99) Sawano, T.; Lin, Z.; Boures, D.; An, B.; Wang, C.; Lin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9783–9786.
- 100) Holthausen, M. H.; Mehta, M.; Stephan, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6538–6541.
- 101) Eaborn, C.; Ghose, B. N.; Walton, D. R. M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *65*, 169–179.
- 102) Rubin, M.; Schwier, T.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1936–1940.
- 103) Lundevall, F. J.; Elumalai, V.; Drageset, A.; Totland, C.; Bjørsvik, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 3416–3425.
- 104) Lukevics, E.; Leipiņš, E.; Segal, I.; Fleisher, M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *406*, 283–298.
- 105) Yamasaki, Y.; Kumagai, T.; Kanno, S.; Kakiuchi, F.; Kochi, T. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9322–9333.
- 106) Wagner, A.; Koniev, O. WO2015001117A1, January 8, 2015.
- 107) Cano, R.; Yus, M.; Ramón, D. J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8079–8085.
- 108) Chen, F.; Topf, C.; Radnik, J.; Kreyenschulte, C.; Lund, H.; Schneider, M.; Surkus, A.-E.; He, L.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8781–8788.
- 109) Chen, C.; Nagy, G.; Walker, A. V.; Maurer, K.; McShea, A.; Moeller, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16020–16021.
- 110) Wang, Z.; Tang, J.; Salomon, C. E.; Dreis, C. D.; Vince, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4202–4211.
- 111) Vulovic, B.; Trmcic, M.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9618–9621.
- 112) Lichosyt, D.; Zhang, Y.; Hurej, K.; Dydio, P. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 114–122.
- 113) Inui, M.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 469–472.
- 114) Li, Z.; Xiao, Y.; Liu, Z.-Q. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9969–9971.
- 115) Stateman, L. M.; Wappes, E. A.; Nakafuku, K. M.; Edwards, K. M.; Nagib, D. A. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2693–2699.
- 116) Boddy, A. J.; Affron, D. P.; Cordier, C. J.; Rivers, E. L.; Spivey, A. C.; Bull, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1458–1462.
- 117) Li, J.; Qu, S.; Zhao, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2360–2364.
- 118) Yasukawa, T.; Miyamura, H.; Kobayashi, S. *Chem. Asian. J.* **2011**, *6*, 621–627.
- 119) Disadee, W.; Ruchirawat, S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 707–711.
- 120) Krall, E. M.; Klein, T. W.; Andersen, R. J.; Nett, A. J.; Glasgow, R. W.; Reader, D. S.; Dauphinais, B. C.; Ilrath, S. P. M.; Fischer, A. A.; Carney, M. J.; Hudson, D. J.; Robertson, N. J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4884–4887.

- 121) Besse, V.; Pluart, L. L.; Cook, W. D.; Pham, T. -N.; Madec, P. -J. *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 149–157.
- 122) Khusnutdinov, R. I.; Shchadneva, N. A.; Burangulova, R. Yu.; Muslimov, Z. S.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1615–1621.
- 123) Chen, Y.; Leonardi, M.; Dingwall, P.; Labes, R.; Pasau, P.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15558–15568.
- 124) Zdobinsky, T.; Maiti, P. S.; Klajn, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2711–2714.
- 125) Li, Z.; Gupta, M. K.; Snowden, T. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 7009–7019.
- 126) Deguest, G.; Bischoff, L.; Fruit, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1165–1167.
- 127) Melzig, L.; Dennenwaldt, T.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8891–8906.
- 128) (a) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241. (b) Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H To Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305. (c) Rappoport, D.; Furche, F. Property-optimized Gaussian basis sets for molecular response calculations. *J. Chem. Phys.* **2010**, *133*, 134105–134105-11.
- 129) (a) Maeda, S.; Harabuchi, Y.; Takagi, M.; Saita, K.; Suzuki, K.; Ichino, T.; Sumiya, Y.; Sugiyama, K.; Ono, Y. Implementation and performance of the artificial force induced reaction method in the GRRM17 program. *J. Comput. Chem.* **2018**, *39*, 233–251. (b) Maeda, S.; Ohno, K.; Morokuma, K. Systematic exploration of the mechanism of chemical reactions: the global reaction route mapping (GRRM) strategy using the ADDF and AFIR methods. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 3683–3701.
- 130) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian 16, Revision B Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

## 参考文献

- 131) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.