

博士論文

*N*-ヒドロキシルラジカル触媒の開発と  
空気酸化反応への応用

加堂 陽一

# 目次

略語表 .....	3
序論 .....	5
序論  引用文献 .....	25
本論 .....	29
第一章 $\alpha$ -フルオロアルキルアルコール類のフルオロケトンへの有機触媒による酸素酸化反応 .....	29
第一節  背景 .....	29
第二節  酸素酸化の反応条件検討 .....	32
第三節  基質一般性の検討 .....	35
第四節  推定反応機構 .....	38
第五節  小括 .....	39
第一章  引用文献 .....	40
第二章  非平面型 <i>N</i> -オキシラジカル触媒の開発 .....	41
第一節  背景 .....	41
第二節  触媒設計の概念及び指針 .....	44
第三節 <i>N</i> -ヒドロキシラジカル触媒前駆体の合成 .....	45
第四節  触媒前駆体の構造と触媒活性の相関 .....	51
第五節  触媒前駆体を用いたベンジル位官能基化反応 .....	57
第六節  小括 .....	60
第二章  引用文献 .....	61
総括 .....	63
総括  引用文献 .....	63
実験項 .....	65
実験項  引用文献 .....	110
謝辞 .....	111

## 略語表

本文中では便宜上以下の略語を用いた。

ABNO	9-azabicyclo[3.3.1]nonane <i>N</i> -oxyl
Ac	acetyl
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
aq.	aqueous
AZADO	2-azaadamantane <i>N</i> -oxyl
AZADOL	2-hydroxy-2-azaadamantane
BDE	bond dissociation energy
Bn	benzyl
Bu	butyl or <i>normal</i> -butyl
Bz	benzoyl
CAN	ceric ammonium nitrate
Cbz	benzyloxycarbonyl
CoV	coronavirus
DART	direct analysis in real time
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMDO	dimethyldioxirane
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dtbpy	di- <i>tert</i> -butyl bipyridine
eq	equivalent
ESI	electrospray ionization
ESR	electron spin resonance
FDA	food and drug administration
GC	gas chromatography
h	hour
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HRMS	high resolution mass spectrometry
HTS	high throughput screening
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IR	infrared

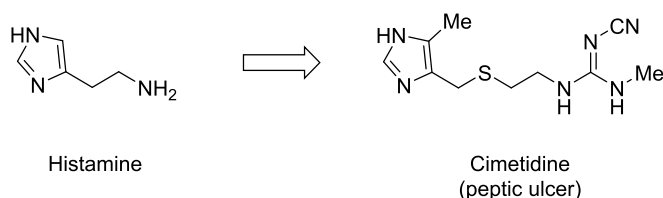
keto-ABNO	9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-one-9-oxyl
logP	logarithm of octanol-water partition coefficient
LRMS	low resolution mass spectrometry
<i>m/z</i>	mass-to-charge ratio
<i>m</i> CPBA	3-chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
Ms	methanesulfonyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
NMI	<i>N</i> -methylimidazole
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
nor-AZADO	9-azanoradamantane <i>N</i> -oxyl
Oxone	potassium peroxymonosulfate
PDP	[ <i>N,N'</i> -bis(2-pyridylmethyl)]-2,2'-bipyrrolidine
Pin	pinacolato
PINO	phthalimide <i>N</i> -oxyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
Pr	propyl or <i>normal</i> -propyl
rt	room temperature
SARS	severe acute respiratory syndrome
Selectfluor	1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)
TBAF	tetra( <i>n</i> -butyl)ammonium fluoride
TEDA	tetraethylenediamine
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFDO	methyl(trifluoromethyl)dioxirane
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl or tetramethylsilane



## 序論

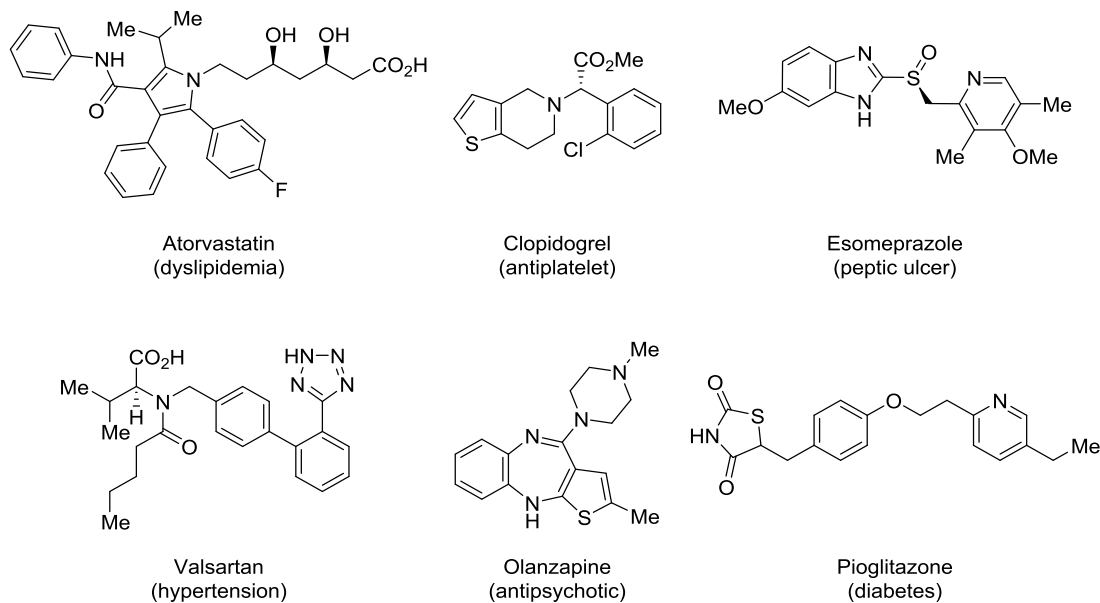
有史以来、人類は健康を希求し、科学技術の発達と共に優れた医薬品を生み出してきた<sup>1</sup>. Black は受容体を選択的に阻害する化合物を投与すれば疾患を治療できる「受容体拮抗薬」という概念を生み出し、生体内リガンドであるヒスタミンの構造を元に構造変換を行うことでヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体選択的拮抗薬シメチジンを創製した (Scheme 1). この概念は低分子量医薬品の創薬方法論の先駆けとなった<sup>2</sup>. 生体内標的分子を選択的に阻害もしくは活性化する低分子化合物を構造活性相関に基づきデザインし合成することは、現代においても主流の創薬法である.

Scheme 1. Generation of Cimetidine from Histamine



有機化学は医薬となる化合物を決定することから、創薬における中心的役割を果たしてきた。新規反応の開拓はそれ以前に合成困難であった化合物の合成を可能とし、医薬候補化合物の質の改善と量の増加をもたらした。これによって多くの医薬品が生み出され、患者に届けられた。特に遷移金属触媒によるクロスカップリング反応が化合物合成に与えた影響は大きい。かつて困難であった  $sp^2$  炭素の変換を容易とし、基質一般性および官能基許容性が高く大量合成が可能である利点を併せ持つことから、医薬及び農薬の研究開発及び実生産に使用されている<sup>3</sup>. この方法論の樹立によってアクセス可能な医薬構造は飛躍的に増加し、感染症、高血圧、糖尿病などの幅広い疾患分野において薬物治療貢献度及び満足度は向上した (Figure 1). しかしながら、未だ悪性腫瘍や中枢神経系などアンメット・メデイカルニーズの高い疾患領域も多く存在し、新薬による疾患克服が望まれている<sup>4</sup>.

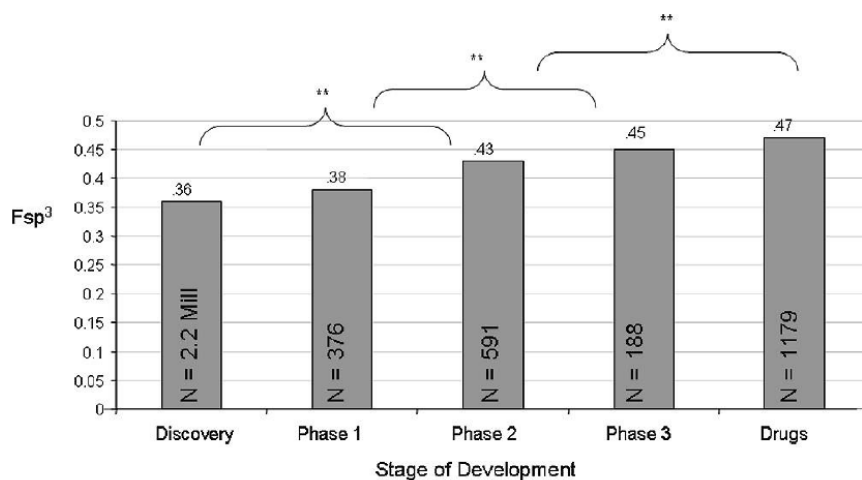
Figure 1. Blockbuster Drugs Launched in 20th Century.



2000 年前後までの医薬品候補化合物のデザイン手法はランダムスクリーニングやコンビナトリアル合成など経験則に基づく方法論が主流を占めた。たとえば Lipinski のルール・オブ・5<sup>5</sup> に代表される物理化学的性質 (水素結合ドナー数, 水素結合アクセプター数, 分子量, logP, 回転可能結合数) と, *in vitro* ハイthroughputスクリーニング (HTS) による選抜に, 大量に合成された化合物を伏すことで一定の成果を上げてきた。しかし, 未だヒト臨床試験中止の主たる原因は薬効不足もしくは安全域不足であり, より強い薬効を持つと共にオフターゲットとの選択性の高い化合物が必要とされている<sup>6</sup>。

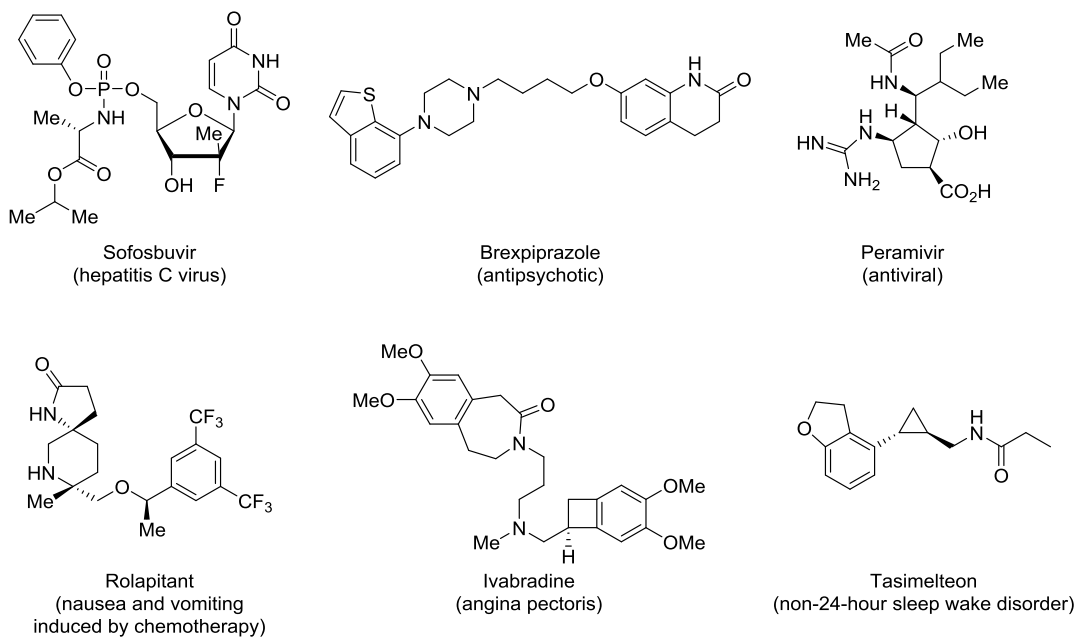
近年, 可溶性タンパク質のみならず, 多くの医薬品のターゲットである G タンパク結合型受容体を含む膜タンパク質においても化合物との共結晶 X 線構造解析及びホモロジーモデリングが可能となった<sup>7</sup>。標的の X 線構造に基づくドラッグデザインは, 化合物と標的タンパク質との相互作用 (水素結合, 共有結合, 疎水性相互作用,  $\pi$ - $\pi$  相互作用) を実際に観測した上での化合物デザインを可能とし, 医薬品候補化合物の質を大きく向上させている。標的分子の立体構造から導かれる構造は必然, 従来の二次元での化合物デザインではなく三次元構造を重要視したドラッグデザインによるものとなる。とりわけ  $sp^3$  炭素を効果的に配置した医薬品候補化合物は立体的な多様性が高いためタンパク質との相互作用において有利である。更に薬物動態や安全性にも優れることが多いため, ヒト臨床試験の成功確率が優位に高く (Figure 2)<sup>8</sup>, 実際にアメリカ食品医薬局 (FDA) に 2013-2015 年の間に承認された医薬品においても  $F_{sp^3}$  ( $sp^3$  炭素数/全炭素数) 値が高い傾向は顕著である (Figure 3)<sup>9</sup>。しかしながら,  $sp^3$  炭素を数多く含む複雑分子を短工程・低廃棄物・自在性高く合成する方法は  $sp^2$  炭素含有化合物に比して乏しく, より優れた医薬品を創製するには新たな方法論の研究が必要不可欠である。

Figure 2. Mean  $F_{sp^3}$  for Compounds in Different Stages of Development.



\*\*P value < 0.001.

Figure 3. New Small Molecule Drugs Approved by FDA in 2013-2015.

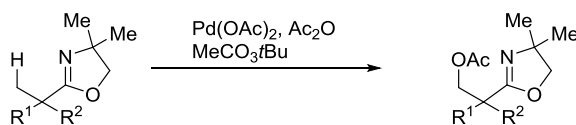
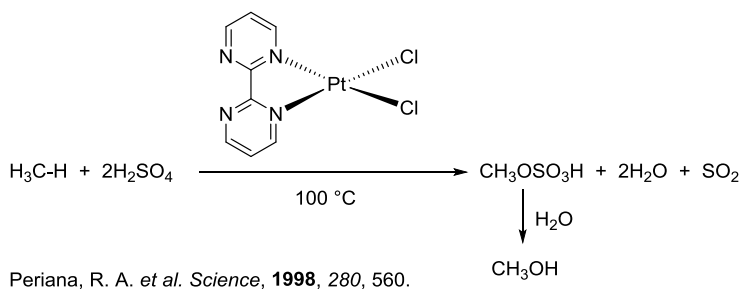


## 触媒的 C-H 酸化反応

酸素官能基は有機化合物において最も多く存在する官能基である。酸素官能基は水素結合により標的分子と相互作用することで活性発現の直接原因となっていることが多く、酸素官能基を自在に操り、選択的に合成する方法は天然物及び医薬品を含む生物活性化合物を合成するための最重要研究課題の一つとされる<sup>10</sup>。特に有機化合物に遍在する炭素-水素 (C-H) 結合を触媒的に活性化し炭素-酸素 (C-O) 結合に変換する「触媒的 C-H 酸化反応」は、基質の事前活性化を必要としないこと、副生成物が少ないことからステップエコノミーとアトムエコノミー共に優れた理想的な反応形式である<sup>11</sup>。

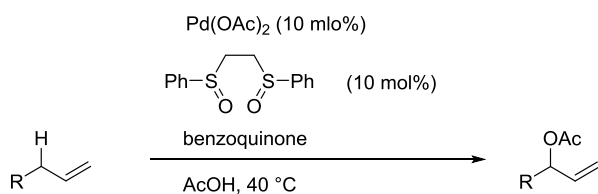
生体内の酸素酸化酵素であるシトクロム P450 を模した鉄ポルフィリン触媒によるアルカンの C-H 酸化反応<sup>12</sup> は 1970 年代から知られているが、基質変換率および位置選択性の低さから実用的な反応とは見られていなかった。1998 年に報告された Periana らによる Pt 触媒によるメタンのメタノールへの酸化反応<sup>11d,13</sup> が大きな契機となり Mn, Fe, Co, Cu, Ru, Re などの金属触媒と酸化剤として分子状酸素もしくは過酸を用いた C-H 酸化反応が開発された<sup>14</sup>。加えて配向基もしくは配向活性化基により位置選択性の向上を果たした優れた反応も誕生している (Scheme 2)<sup>15</sup>。

Scheme 2. Catalytic C-H Oxidation with Transitionmetal Catalyst.



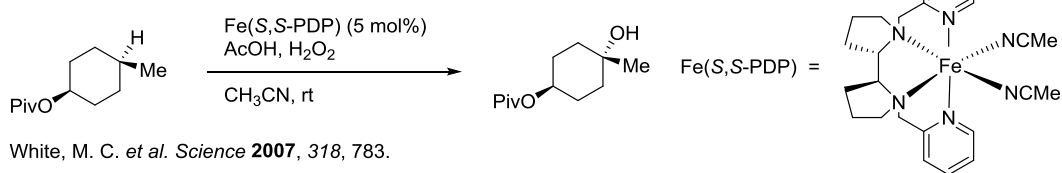
誘起効果, 共役, 超共役, 立体障害, 歪み解消などの要因において個々の C-H 結合を区別し選択的に反応させる方法論が考案され, 配向基を必要としない C-H 酸化反応の研究が精力的に行われている<sup>11b</sup>。C-H 酸化に特化し反応性や選択性においても優れた触媒も見出されつつある。特に White らによるビススルホキシド Pd (II) 錯体によるアリル位 C-H 酸化反応 (Scheme 3)<sup>16</sup>, Fe(S,S-PDP) 錯体触媒による C-H 酸化反応<sup>17</sup> 及び Du Bois らによる電子求引性オキサジリジン触媒による C-H 酸化反応<sup>18</sup> は複雑な基質においても選択的な C-H 酸化を達成した先駆的な触媒開発研究である (Scheme 4)。

Scheme 3. Allylic C-H Oxidation with Sulfone/Pd(II) Catalyst.

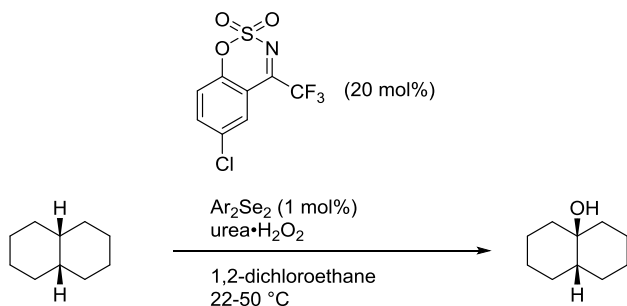


White, M. C. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1346.

Scheme 4. Catalytic C-H Oxidation without Directing Groups.



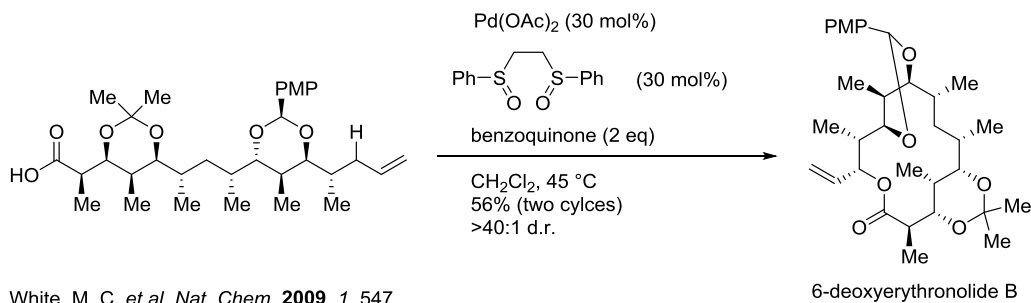
White, M. C. *et al. Science* **2007**, 318, 783.



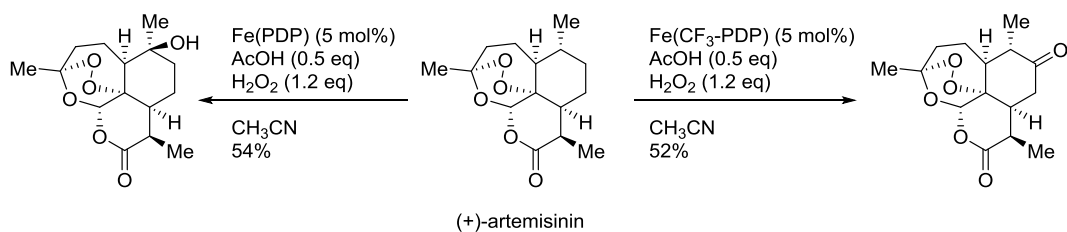
Du Bois, J. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15391.

開発された触媒的 C-H 酸化反応は天然物や機能性分子の後期段階修飾を可能とし、逆合成解析にも大きな影響を与えている<sup>11c,d,19</sup>. 6-deoxyerythronolide B のアリル位 C-H 酸化反応によるマクロラクトン化反応<sup>15a</sup>, (+)-artemisinin の最終工程での酸素官能基化反応<sup>20a</sup>, Ru 触媒によるアダマンタン部位の C-H 酸化反応による saxagliptin 合成中間体の合成<sup>20b</sup>などは、既存法に頼る限り実現困難な合成経路を達成した代表例である (Scheme 5).

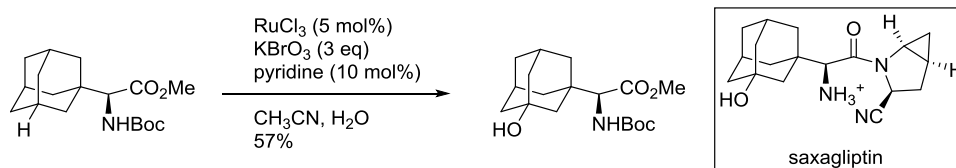
Scheme 5. Application of Catalytic C-H Activation for Bioactive Compounds.



White, M. C. *et al. Nat. Chem.* **2009**, *1*, 547.



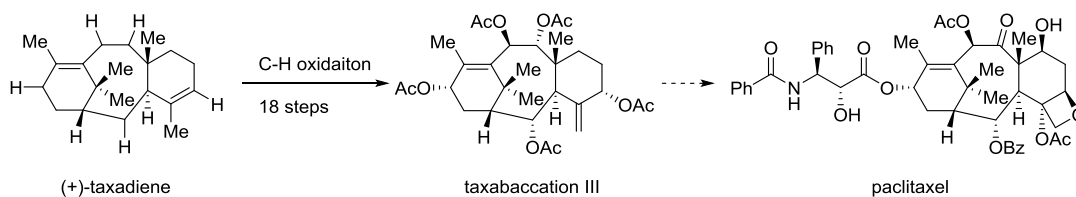
White, M. C. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14052.



McNeil, E. and Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10202.

Baran らは炭素骨格の C-H 結合を位置選択的に酸化することでテルペン類, ステロイド類を全合成できることを報告している<sup>21</sup>. この方法論を応用することで paclitaxel の炭素骨格である (+)-taxadiene の各 C-H 結合を選択的に酸化することで高次に酸化されたタキサンである taxabaccation III の合成<sup>22</sup> を達成し, paclitaxel の全合成を指向した研究が行われている (Figure 4).

Figure 4. Total Synthesis of Highly Oxidized Taxanes from Carbon Skelton.

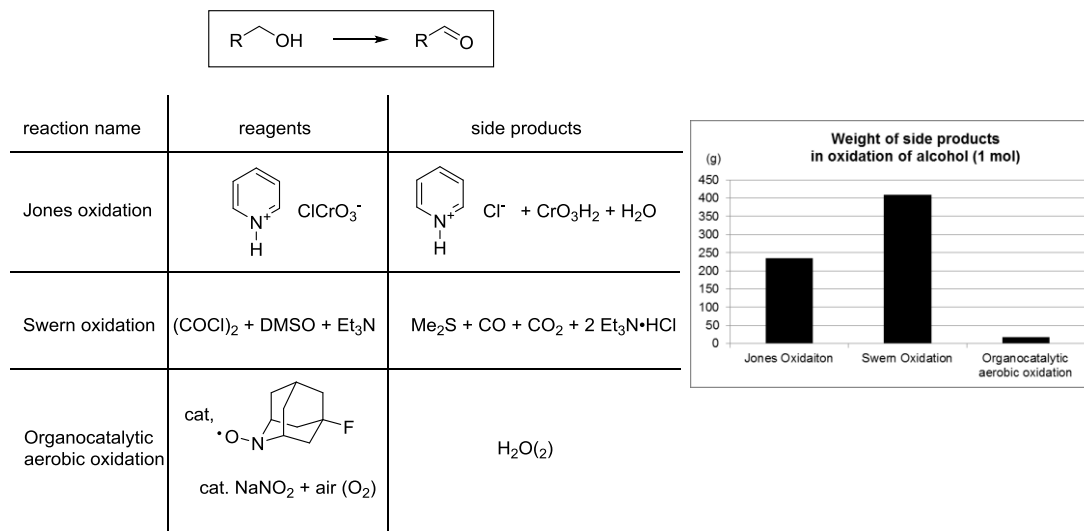


Baran, P. S. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8280.

## 分子状酸素による酸化反応

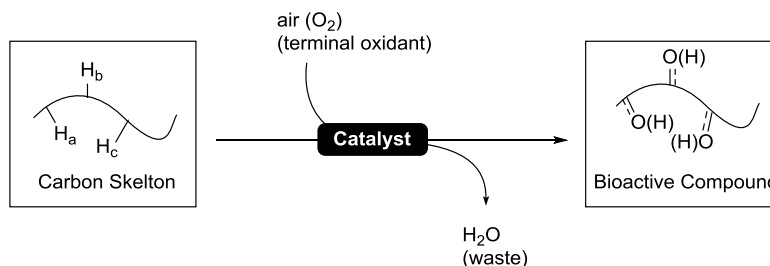
C-H 酸化反応における末端酸化剤は分子状酸素、過酸化水素、ペルオキシド (DMDO, TFDO, ROOR), Oxone<sup>®</sup>, 超原子価ヨウ素 などが多く用いられる. 中でも酸素は地球上の大気中に約 20% に含まれるため入手容易であり, 植物の光合成により再生産されるため枯渇の懸念が無く, 理論上の副生成物は水のみであり環境負荷も小さいことから理想的な酸化剤といえる (Figure 5)<sup>23</sup>.

Figure 5. Progress of Alcohol Oxidation.



しかしながら, 分子状の酸素の大部分は三重項状態で存在するため速度論的に安定であり, 有機化学反応に用いるためには 1) 酸素の反応性を上げるため触媒によって酸素分子を活性化する 2) 適した試薬・触媒により基質を活性化する, 以上二つのいずれかを経ることが必要である. 前者にあたる光増感剤により発生させた一重項酸素による酸化反応や  $\text{PdCl}_2\text{-CuCl}_2$  触媒による Wacker 酸化条件は古くから知られているが, 反応点の制御が難しく, 過剰酸化や副反応を起こすことも多い<sup>24</sup>. 一方で後者に当たる触媒により基質を活性化する手法は, 活性化剤の電子的及び立体的要因を調整することで望む位置で基質を酸化できる有望な手法であるといえる. 著者は有機触媒を用いた基質の活性化による酸素酸化反応が位置選択性, 並びに官能基選択性に優れた酸素官能基構築法になると考案して以下の研究に着手した (Figure 6).

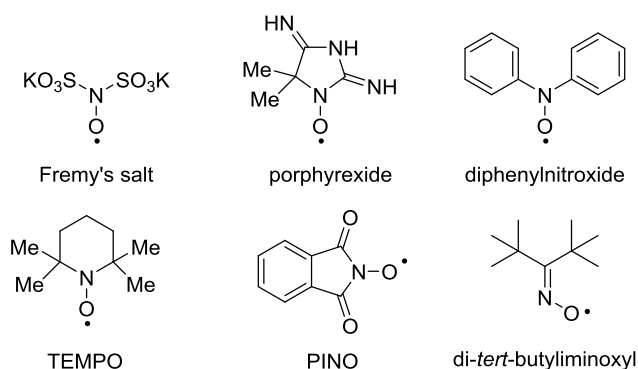
Figure 6. C-H Oxidation with Feasible Catalyst.



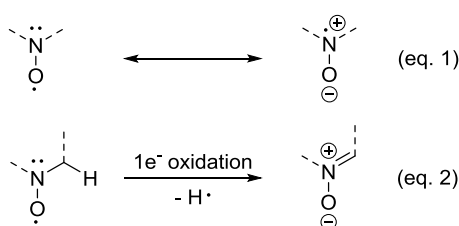
## N-オキシラジカルの化学的性質

N-オキシラジカルは 19 世紀から知られる化学種である<sup>25</sup>。無機塩である Fremy's salt, 有機化合物である porphyraxide, diphenylnitroxide は 20 世紀前半までに単離された。TEMPO は安定性と反応性を両立した化合物であり, NaOCl や PhI(OAc)<sub>2</sub> などの再酸化剤共存下において 1 級アルコールの選択的酸化反応に使用される酸化触媒である<sup>26</sup>。PINO ラジカルは NHPI から系中にて発生させるラジカル種であり, C-H 結合を比較的穏和な条件で酸化できる。di-*tert*-butyliminoxyl は安定に存在する N-オキシラジカルである<sup>27</sup> (Figure 7)。

Figure 7. Stable N-Oxyl Radicals.



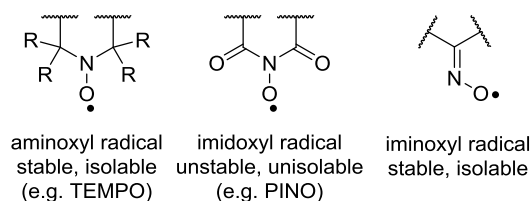
N-オキシラジカルは不対電子が N-O 結合上に非局在化し, 二つの極限構造で表される共鳴効果により安定化されている (eq. 1)<sup>28</sup>。α 位の水素原子を持つ N-オキシラジカルは一電子酸化によりニトロンへとなり易い (eq. 2) ため, N-オキシラジカルを安定化・長寿命化し有機触媒として用いるには立体効果による速度論的安定化もしくは, 共鳴効果による熱力学的安定化が必要である。



α 位をアルキル基で置換したアミノキシラジカル (e.g. TEMPO) と, カルボニル基で置換したイミドキシラジカル (e.g. PINO), オキシム構造を持つイミノキシラジカルの三つに N-オキシラジカルは大別される (Figure 8)。



Figure 8. Structure of Aminoxy Radical, Imidoxyl Radical and Iminoxy Radical.



各ラジカルが C-H 結合を切断できるかどうかは NO-H 結合の解離エネルギー (BDE) を比較することで予測できる。代表的な化合物の BDE を Figure 9 に示した<sup>29</sup>。アミノキシルラジカルは安定で単離可能であり、BDE は小さいため高い官能基許容性をもってアルコール酸化を行える。イミドキシルラジカルは不安定でありラジカル種は単離できず、ラジカル前駆体から活性化剤を用いて系中発生させる必要がある。BDE は大きいいため C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の切断も可能であり生成した炭素ラジカルは C-O 結合だけでなく C-C, C-N, C-F 結合へと変換できる。イミノキシルラジカルは嵩高い置換基をもつものは安定長寿命であり、単離可能なものも知られている。アミノキシルラジカルよりも大きな BDE をもつものの、等量以上のラジカルを用いたアミンのイミンへの酸化反応などが少数報告されているのみである<sup>30</sup>。

Figure 9. BDE of C-H and NO-H Bonds.

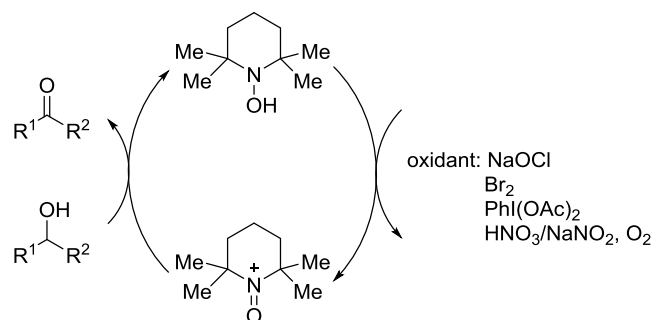
structure	<chem>H3C-H</chem>	<chem>Me-CH2-H</chem>	<chem>Me-C(H)(Me)2</chem>	<chem>c1ccccc1-CH2-H</chem>	<chem>c1ccccc1-CH(H)-CH3</chem>
BDE (C-H) kcal/mol	104.99	101.1	96.5	89.8	85.4
structure	<chem>O=C1C(=O)N(O)C1=O</chem>	<chem>CC(C)(C)C(=N)O</chem>	<chem>CC1(C)CC(C)N(O)C1</chem>		
BDE (O-H) kcal/mol	88.0	80.0	69.8		

### TEMPO 誘導体による酸素酸化反応

代表的なアミノキシルラジカルである TEMPO 誘導体は 1 級アルコールのアルデヒドへの選択的な酸化反応に用いられる (Figure 10)<sup>26</sup>。Anelli らは TEMPO/hypochlorite/NaBr 系により TEMPOH を再酸化することで活性本体である オキソアンモニウムカチオンを系中で再生させることで、触媒量の TEMPO でのアルコールの酸化反応に成功した<sup>31</sup>。再酸化剤として超原子価ヨウ素や Br<sub>2</sub> を用いた反応条件も種々の 1 級アルコールのアルデヒドへの酸化反応へ応用されている<sup>26</sup>。近年では、前項で述べた理想的な酸化剤である酸素を

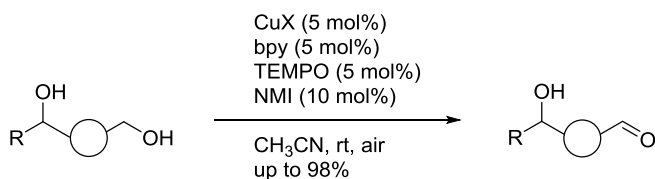
末端酸化剤とし、硝酸もしくは亜硝酸塩を共触媒とした、アトムエコノミー及び環境面において優れたアルコール酸化反応が開発されている<sup>32</sup>。更に、Cu/TEMPO 系による銅アルコキシドを活性種とする反応条件は官能基選択性に優れた反応として知られている<sup>25</sup>。

Figure 10. Oxidation of Alcohol with TEMPO.

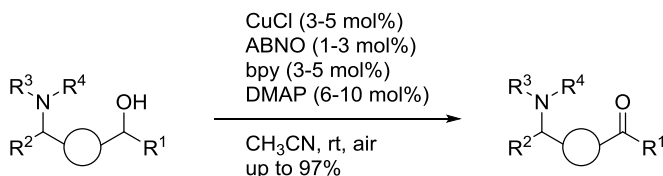


アミノキシルラジカルによる酸素酸化反応は以下の 3 点において優れている。1) 1 級アルコールの酸化による生成物はアルデヒドのみであり、過剰酸化によりカルボン酸が副生しない 2) アルケン、アルキン、複素環、アミン、スルフィドなどに対し高い官能基許容性を示す、もしくは触媒を失活させることがない 3) アミノキシルラジカルの選択により 1 級アルコールと 2 級アルコールを選択的に酸化できる。アミノキシルラジカルを用いたアルコールの酸化反応の中でも、以下の 2 例は特に意義深い。Stahl らが開発した Cu/TEMPO 系は優れた官能基許容性と 1 級アルコール/2 級アルコール間の選択性を両立させており<sup>33</sup>、Iwabuchi らによる Cu/ABNO 系はアミノ基が共存する基質においてもアルコールを選択的に酸化できる (Scheme 6)<sup>34</sup>。

Scheme 6. Chemoselective Oxidation of Alcohols.



Stahl, S. S. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901.

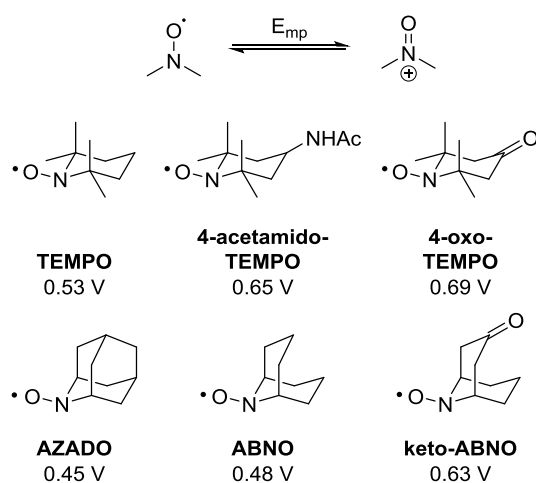


Iwabuchi, Y. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236.

## アミノキシルラジカルの構造と反応性の相関

TEMPO は優れた酸化触媒であるものの、酸化電位の大きいアルコールの酸化もしくは立体障害の大きなアルコール (e.g. 2 級アルコール) の酸化には適用できない課題を有している。この課題を克服すべくアミノキシルラジカル活性中心の電子密度を下げ酸化電位を大きくする、もしくは立体障害を低減させるという構造展開により触媒活性を向上させる研究が行われてきた (Figure 11)<sup>35</sup>。アミノキシルラジカルがアルコールを酸化できるかは、電子的要因に加えて立体的要因や反応液の pH 等の複数の要因が存在する。ニトロキシルラジカル/オキソアンモニウム塩間の酸化還元電位は一つの指標として用いられる。4-acetamido-TEMPO (酸化電位: 0.65 V vs Ag/AgCl) 及び 4-oxo-TEMPO (酸化電位: 0.69 V vs Ag/AgCl) は TEMPO (酸化電位: 0.53 V vs Ag/AgCl) の 4 位に置換した電子求引基の効果により酸化電位が大きい。架橋構造を持つ AZADO (酸化電位: 0.45 V vs Ag/AgCl), ABNO (酸化電位: 0.48 V vs Ag/AgCl) は TEMPO と同程度の酸化電位である。これらは触媒活性部位の立体障害を低減すると共に Bredt 則<sup>36</sup> を利用して  $\alpha$  位水素引き抜きからニトロンとなる反応を抑制した触媒であり、1 級のみならず 2 級のアルコール酸化にも用いられている<sup>37</sup>。Oisaki, Kanai らにより報告された keto-ABNO<sup>38</sup> (酸化電位: 0.63 V vs Ag/AgCl) は酸化電位の増大と立体障害の低減を同時に達成し高い反応性を有している。

Figure 11. Mid-point Potential (vs Ag/AgCl) of the One-electron Nitroxyl/Oxoanmonium Couple.

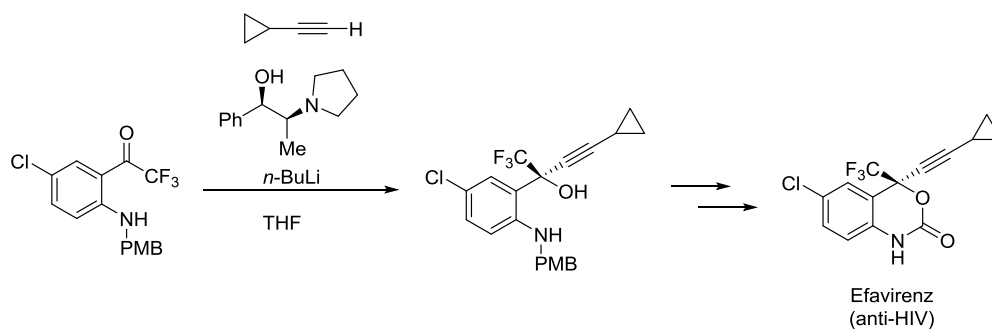


## フルオロアルキルケトンの有用性

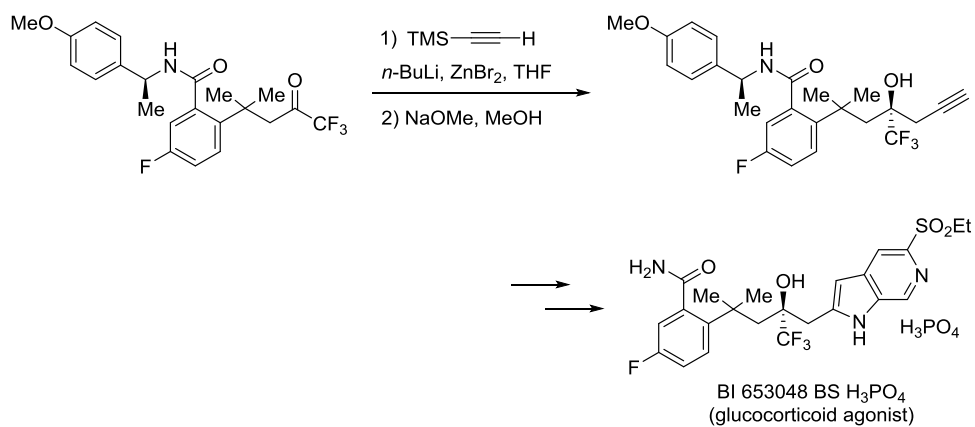
トリフルオロメチル ( $\text{CF}_3$ ) 基に代表されるフルオロアルキル ( $\text{R}_f$ ) 基を含有する化合物は、フッ素原子の強い電子求引性による脂溶性の高さ、熱及び酸化への安定性の高さという独特の性質を有する。特に、材料物質 (液晶, 有機染料など) や医薬品において、 $\text{R}_f$  基の性質が応用されている<sup>39</sup>。 $\text{R}_f$  基を持つ医薬品は代謝安定性、膜透過性に優れ、なおかつ標的タンパク質との強い相互作用を有する傾向がある。トリフルオロメチル基は医薬品において高い頻度で用いられる構造であり、その効率的合成法は医薬品開発における重要な課

題である。トリフルオロメチルケトンを経た反応中間体として複素環を構築する手法は  $\text{CF}_3$  基を望みの位置に導入する方法の一つであり、 $\text{CF}_3$  基を有する医薬品化合物 (Efavirenz<sup>40</sup>, BI653048<sup>41</sup>, Mefloquine<sup>42</sup>) の製造法はトリフルオロメチルケトンを経た重要な中間体として用いている (Scheme 7).

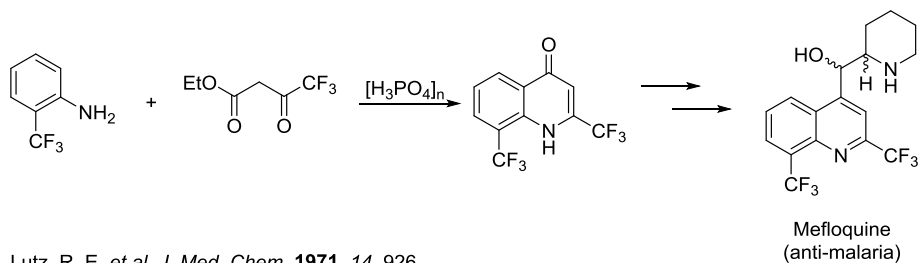
Scheme 7. Synthesis of Drugs via Trifluoromethyl Ketones.



Pierece, M. E. *et al. J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8536.



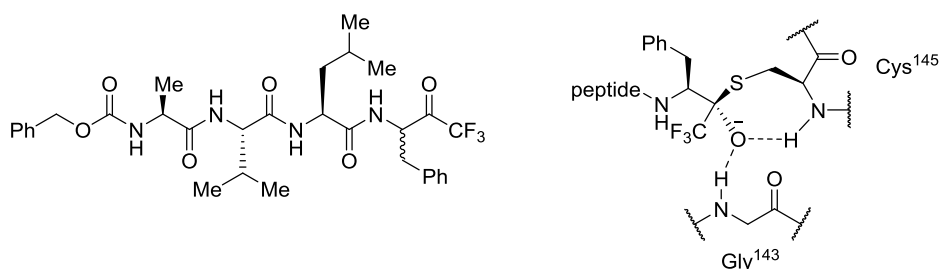
Reeves, J. T. *et al. J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3616.



Lutz, R. E. *et al. J. Med. Chem.* **1971**, 14, 926.

フルオロアルキルケトンとヘミアセタールの間には平衡反応が存在することが知られている<sup>43</sup>。この性質を利用してトリフルオロメチルケトンとタンパク質が相互作用する際に Ser や Cys と可逆的な共有結合を形成させてアンカー部位として機能させることができる<sup>44</sup>。SARS-CoV 3CL プロテアーゼの阻害剤は標的タンパクの Cys145 とトリフルオロメチルケトンとが共有結合する様子が計算化学により考察されている (Figure 12)<sup>45</sup>。

Figure 12. Reversible Covalent Bond between Trifluoromethyl Ketone and Cysteine.

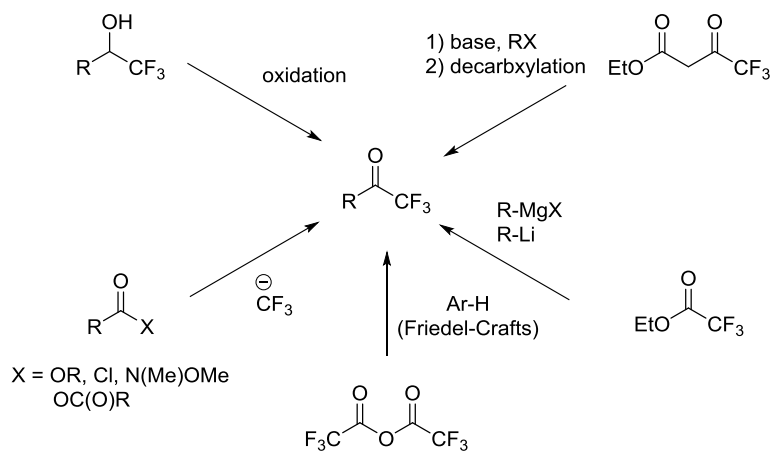


Wong, C.-H. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4652.

### フルオロアルキルケトンの既存合成法

フルオロアルキルケトンは優れた性質を持つにもかかわらず、効率的で基質一般性の高い合成手法は知られていない (Figure 13)。トリフルオロ酢酸無水物を用いたフリーデル-クラフツ反応、フルオロアルキルアニオンのカルボン酸への付加反応、フルオロアシル源への有機金属試薬の付加反応が古くから知られているが一般的な合成法とは言い難い。カルボン酸誘導体 (エステル, 酸クロリド, 酸無水物, ワインレブアミド) へのパーフルオロアルキルアニオン (Ruppert-Prakash reagent)<sup>46</sup> の付加反応は、カルボン酸の活性化が必要であるものの有用な合成法の一つである<sup>47</sup>。もう一つの有力な合成法は 2 級  $\alpha$ -パーフルオロアルキルアルコールを酸化しパーフルオロアルキルケトンを得る方法である。 $\alpha$ -パーフルオロアルキルアルコールは対応するアルデヒドへのパーフルオロアルキルアニオン求核付加反応により簡便に合成できるため魅力的な前駆体である。しかしながら、フルオロアルキル基の強い電子求引性のため、通常の酸化条件では  $\alpha$ -フルオロアルキルアルコールのフルオロアルキルケトンへの酸化は困難である。

Figure 13. Conventional Synthesis Methods of Trifluoromethyl Ketone.

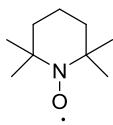
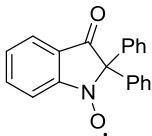
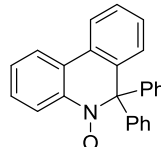
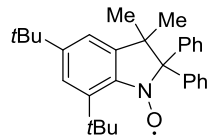
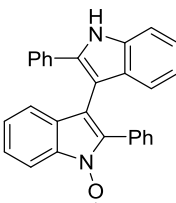
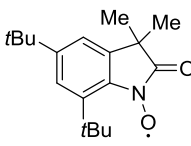
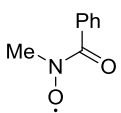
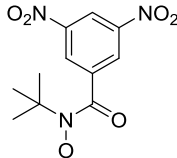
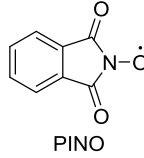


著者はアミノキシルラジカルの中でも高い酸化電位と小さい立体障害を兼ね備える keto-ABNO の反応性に着目した.  $\alpha$ -フルオロアルキルアルコール類の  $\alpha$ -フルオロアルキルケトンへの穏和な変換は, 特に酸素酸化条件によっては実現困難である. keto-ABNO を触媒とした酸素酸化反応の研究を行うことで, 高収率かつ官能基許容性に優れた条件を見出した (第一章).

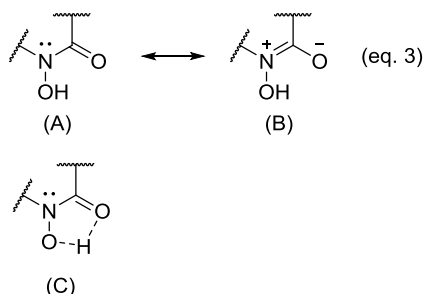
### イミドキシルラジカルの特徴

*N*-オキシル化合物 O-H 結合の BDE 値は  $\alpha$  位の置換基に大きな影響を受ける (Figure 14)<sup>48</sup>. アルキル基で置換された TEMPO の BDE が 69.8 kcal/mol (entry 1) であるのに対し, アリル基で置換した場合の BDE 値に与える影響は小さかった (entries 2-5). 一方で,  $\alpha$  位をアシル基で置換した場合は BDE 値が増大し (entries 6-8), 二つのアシル基を持つ NHPI においては 88.1 kcal/mol とより大きな BDE 値を示した (entry 9).

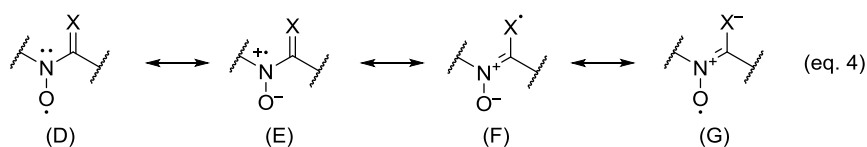
Figure 14. BDE Values of the O-H Bond in the Parent Hydroxylamines.

entry	1	2	3	4	
structure					
BDE (O-H) kcal/mol	69.8	70.6	71.4	69.7	
entry	5	6	7	8	9
structure					
BDE (O-H) kcal/mol	72.8	78.5	79.2	80.2	88.1

アシル基の効果により O-H 結合の BDE が増大する理由は二つ考えられる. 一つはアシル基の電子求引性により O-H 結合が電子不足となっていること, もう一つは *N*-オキシル化合物が eq. 3 に示した共鳴効果及び (C) に示した分子内水素結合により安定化され水素が引き抜かれ難くなっているためである<sup>48</sup>.



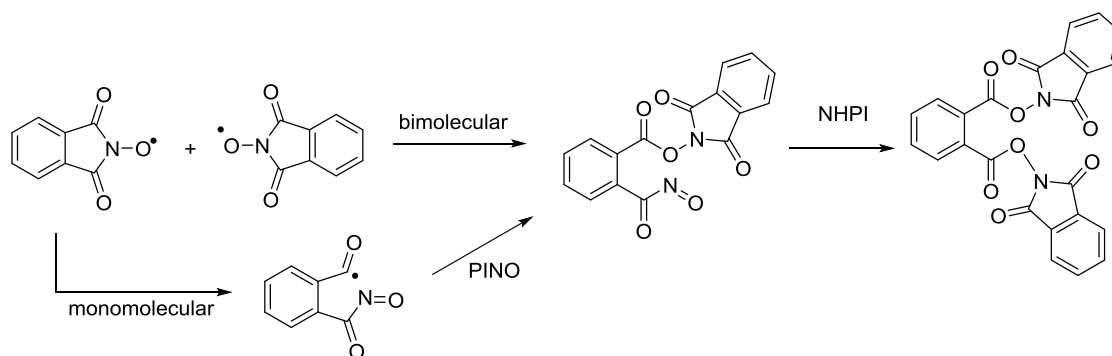
PINO ラジカルは EPR スペクトルにより窒素上のスピン密度が大きく低下し、酸素原子上のスピン密度が少し増大することで (D) の寄与が大きくなることが示唆されている。この理由は eq. 4 の共鳴式により考察することができる。X = C の場合は電子が非局在化し (F) の寄与が大きくなる。一方で電気陰性度の高い X = O の場合は (G) の寄与が大きくなり酸素上のスピン密度は維持される。加えて、電子求引性であるカルボニル基が二つ存在する効果により窒素上にカチオンを生じる (E), (F) 及び (G) の寄与は小さい。これらの理由から (D) の寄与が最も大きいと考えられる<sup>48</sup>。



### PINO ラジカルの自己分解反応

PINO ラジカルは反応系中において自己反応を起こして失活することが知られており、特に加熱条件 ( $T > 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) において顕著である (Figure 15). Masui らは塩基性条件下において電極反応により生成した PINO ラジカルが自己反応を起こし三量体が 71% 収率で得られることを報告しており<sup>49</sup>、この安定性の低さが用いられる反応の制限及び触媒量増加の原因となっている。

Figure 15. Self Decomposition of PINO Radical.

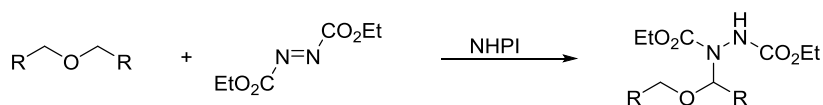


### NHPI 触媒による酸化反応

NHPI は無水フタル酸とヒドロキシルアミンから合成できる安価な市販の化合物であり、炭化水素から水素原子を引き抜くことで炭素ラジカルを発生させることができるため、種々の C-H 官能基化反応に用いられている<sup>50</sup>。NHPI が触媒的に用いられた最初の報告例は、Grochowski らにより報告された DEAD と酸素原子隣接 C-H とのアミノ化反応である (Scheme 8)<sup>51</sup>。Masui らは電極を用いた 1 電子酸化反応により NHPI から PINO ラジカルを発生させ、2 級アルコールの酸化反応に使用している<sup>52</sup>。



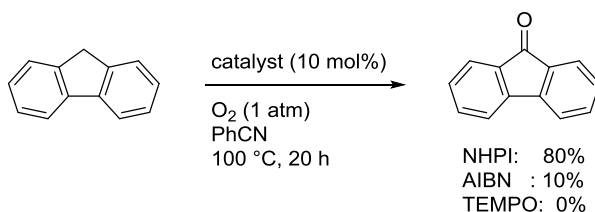
Scheme 8. First Example of C-H Activation with NHPI.



Grochowski, E. *et al. Synthesis* **1977**, 718.

Ishii らは酸素雰囲気下における NHPI による酸化反応の研究を精力的に行うことで種々のアルコール酸化反応, 及び C-H 酸化反応を見出した<sup>50</sup>. ベンジル位の酸化反応は NHPI 存在下 PhCN 中酸素雰囲気下で 100 °C に加熱することで進行し, fluorene は 80% 収率で fluorenone に酸化された. この酸化反応はラジカル開始剤である AIBN や, アミノキシラジカルである TEMPO では低収率でしかケトンを与えなかったことから PINO ラジカルの反応性の高さを生かした好例といえる. 他の環状もしくは非環状化合物のベンジル位も NHPI 触媒を用いた同様の条件において酸化されケトン体が得られた (Scheme 9)<sup>53</sup>.

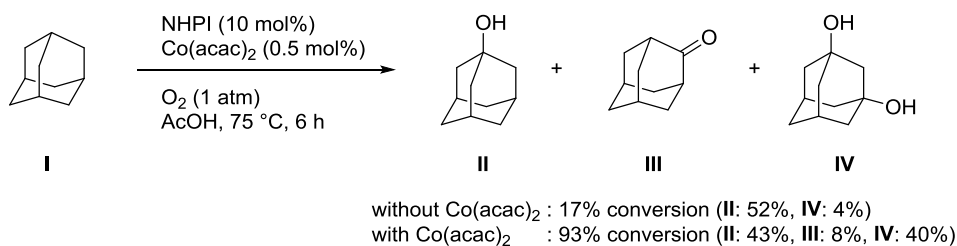
Scheme 9. Aerobic Benzylic  $sp^3$  C-H Oxidation with NHPI.



Ishii, Y. *et al. J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3934.

アルカンの C-H 結合は BDE が大きく切断することが困難であるが, PINO ラジカルによるアルカン C-H の引き抜きはアルキルラジカルを発生させアルカンを官能基化する方法の一つである. NHPI 触媒によるアルカンの酸素酸化反応は金属塩を共触媒として添加することで加速化され, 特に Co 塩の効果が顕著である<sup>54</sup>. アダマンタンの NHPI による酸素酸化反応は Co 塩非添加の条件においては基質変換率 17% であるが, 0.5 mol% の Co(acac)<sub>2</sub> を添加すると基質変換率が 93% に達し, 1-adamantanol (**II**) (43%), 1,3-adamantanediol (**IV**) (40%), 及び 2-adamantanone (**III**) (8%) の収率で酸化体を与えた (Scheme 10).

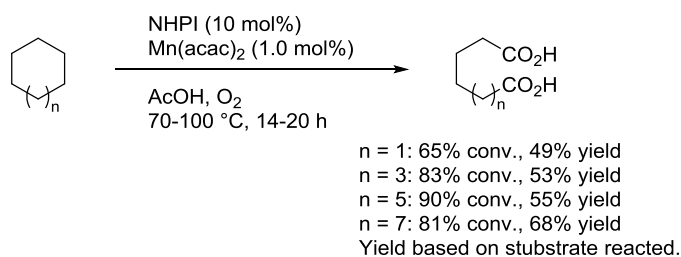
Scheme 10. Aerobic Oxidation of Adamantane  $sp^3$  C-H with NHPI.



Ishii, Y. *et al. Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4993.

金属塩を共触媒とする手法は単純アルカンの酸化反応にも応用でき、Mn 塩を同時に用いた NHPI/O<sub>2</sub>/Mn 系において、シクロヘキサンから 6,6-ナイロンの原料であるアジピン酸への一段階酸化が可能となった。この条件はシクロヘキサンのみならず 8, 10, 12 員環のシクロアルカンに適応でき、対応するシクロアルカンからジカルボン酸を一挙に合成可能となった (Scheme 11)<sup>55</sup>。

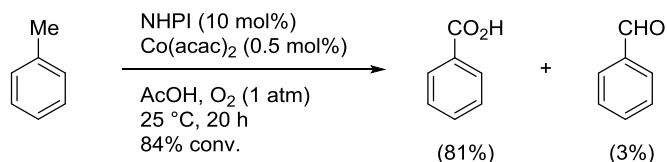
Scheme 11. Aerobic Oxidation of Cycloalkanes to Dicarboxylic Acids with NHPI.



Ishii, Y. *et al. Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, 2, 255.

トルエンの酸化反応は一般に高温条件 ( $T > 150$  °C) が必要とされる一方で、NHPI/O<sub>2</sub>/Co 系におけるトルエンの酸化反応は室温で進行し、安息香酸 (81%) 及びベンズアルデヒド (3%) が得られた (Scheme 12)<sup>56</sup>。この結果は PINO ラジカルはトルエン Me 基 C-H の BDE (88.0 kcal/mol) を室温において切断できることを示している。

Scheme 12. Aerobic Oxidation of PhCH<sub>3</sub> with NHPI at rt.

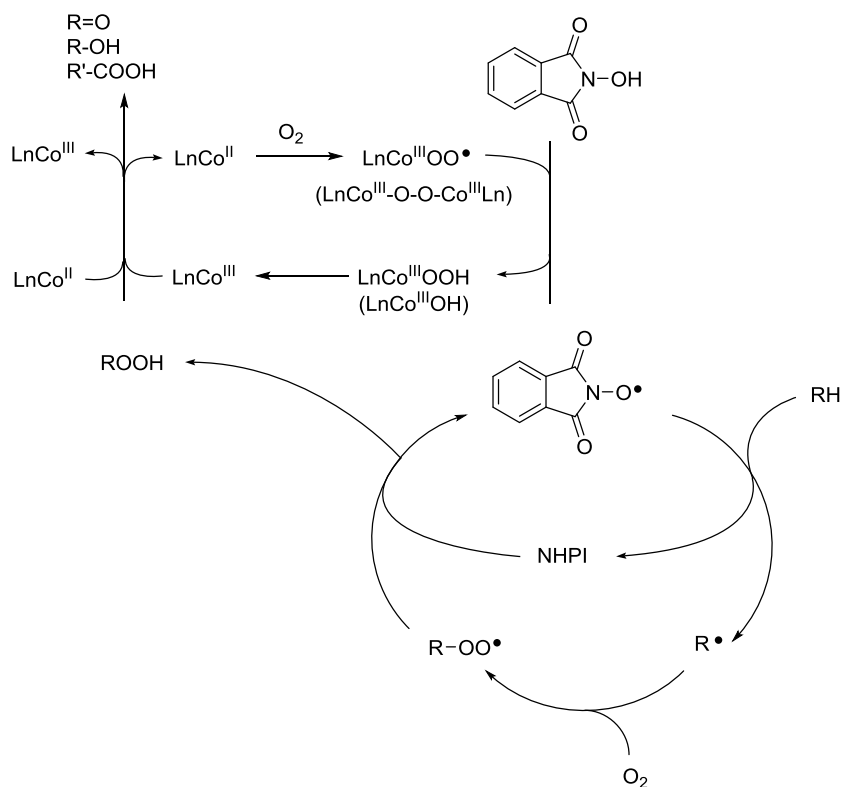


Ishii, Y. *et al. J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6810.

### NHPI/Co/O<sub>2</sub> 系の推定反応機構

NHPI/Co/O<sub>2</sub> 系による酸素酸化反応の機構は Figure 16 に示したように考えられている<sup>57</sup>. 酸素気流下において NHPI 由来の PINO ラジカルが ESR スペクトルで確認されていること、一方で Ar 雰囲気下では PINO ラジカルが生成しないこと、以上の理由によりこの反応は、三重項状態の分子状酸素が NHPI のヒドロキシル基から水素原子を引き抜いて生じた PINO ラジカルが反応活性種であると考えられる<sup>54b</sup>. まず初めに、Co (II) による酸素の一電子還元が起こり superoxocobalt (III) もしくは  $\mu$ -peroxocobalt (III) が生成する<sup>58</sup>. 生じた酸素コバルト種が NHPI から水素を引き抜き PINO ラジカルが生成する. このことは NHPI の CH<sub>3</sub>CN 溶液を酸素雰囲気下に置いても ESR シグナルが全く観測されなかったのに対し、ごく少量の Co(OAc)<sub>2</sub> を添加することで三重線の ESR シグナルが観測されたことから示唆されている. PINO ラジカルが水素原子引き抜く過程は ethylbenzene-*d*<sub>10</sub> を用いた同位体実験により  $k_H/k_D = 3.74$  の反応速度比を示したことから、PINO ラジカルが C-H 結合を切断しアルキルラジカルを生じること、及びこの過程が律速段階であると考えられる<sup>50a</sup>. 生成したアルキルラジカルは酸素により捕捉されてペルオキシドラジカルとなり、ペルオキシドラジカルが NHPI の水素原子を引き抜くことでペルオキシドとなると同時に PINO ラジカルが再生し、ペルオキシドは最終的にアルコール、ケトンもしくはカルボン酸となる.

Figure 16. Plausible Mechanism of Aerobic Oxidation of *sp*<sup>3</sup> C-H with NHPI.



著者は NHPI のカルボニル基の一つを  $\text{CF}_3$  基で置換することで脂溶性の向上と電子求引効果による NO-H 結合の BDE の増大を期待し、更に芳香環部位に電子求引性を配した *N*-オキシラジカル前駆体を開発し、ベンジル位 C-H 結合の活性化反応に適応可能であることを見出した (第二章).

## 序論 引用文献

- <sup>1</sup> 長野哲雄; 原博; 夏刈英昭; 創薬化学. 東京化学同人: **2004**.
- <sup>2</sup> Janos, F. *Analogue-based Drug Discovery II*; John Wiley & Sons: **2010**.
- <sup>3</sup> a) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250. b) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451-3479. c) Cooper, T. W. J.; Campbell, I. B.; Macdonald, S. J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8082-8091.
- <sup>4</sup> 医薬産業政策研究所, 産業レポート, **2014**, 5.
- <sup>5</sup> Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3-25.
- <sup>6</sup> a) Barker, A.; Kettle, J. G.; Nowak, T.; Pease, J. E. *Drug Discov. Today* **2013**, *18*, 298-304. b) Bunnage, M. E. *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7*, 335-339. c) Kola, I.; Landis, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 711-716.
- <sup>7</sup> a) Roth, B. L.; Kroeze, W. K. *J. Biol. Chem.* **2015**, *290*, 19471-19477. b) Zhao, H.; Caflisch, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *91*, 4-14. c) Strachan, R. T.; Sun, J.-P.; Rominger, D. H.; Violin, J. D.; Ahn, S.; Thomsen, A. R. B.; Zhu, X.; Kleist, A.; Costa, T.; Lefkowitz, R. J. *J. Biol. Chem.* **2014**, *289*, 14211-14224. d) Venkatakrishnan, A. J.; Deupi, X.; Lebon, G.; Tate, C. G.; Schertler, G. F.; Babu, M. M. *Nature* **2013**, *494*, 185-194.
- <sup>8</sup> a) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752-6756. b) Lovering, F. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 515-519.
- <sup>9</sup> a) Mullard, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2016**, *15*, 73-76. b) Mullard, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, *14*, 77-81. c) Mullard, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2014**, *13*, 85-89.
- <sup>10</sup> a) Nicolau, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122. b) Nicolau, K. C.; Snyder, S. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11929-11936. c) Clardy, J.; Walsh, C. *Nature* **2004**, *432*, 829-837.
- <sup>11</sup> a) Roduner, E.; Kaim, W.; Sarkar, B.; Urlacher, V. B.; Pleiss, J.; Gläser, R.; Einicke, W.-D.; Sprenger, G. A.; Beifuß, U.; Klemm, E.; Liebner, C.; Hieronymus, H.; Hsu, S.-F.; Plietker, B.; Laschat, S. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 82-112. b) White, M. C. *Science* **2012**, *335*, 807-809. c) Newhouse, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362-3374. d) Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Synlett* **2010**, 1733-1745. e) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879-2932.
- <sup>12</sup> Groves, J. T.; Nemo, T. E.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032-1033.
- <sup>13</sup> a) Periana, R. A.; Taube, D. J.; Gamble, S.; Taube, H.; Satoh, T.; Fujii, H. *Science* **1998**, *280*, 560-564. b) Periana, R. A.; Mironov, O.; Taube, D.; Bhalla, G.; Jones, C. J. *Science* **2003**, *301*, 814-818.
- <sup>14</sup> a) Shi, Z.; Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381-3430. b) Piera, J.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3506-3523. c) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329-2364.
- <sup>15</sup> a) Giri, R.; Liang, J.; Lei, J.-G.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Chen, X.; Naggar, I. C.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420-7424. b) Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300-2301.
- <sup>16</sup> a) Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346-1347. b) Stang, E. M.; White, M. C. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 547-551.
- <sup>17</sup> Chen, M. S.; White, M. C. *Science* **2007**, *318*, 783-787.
- <sup>18</sup> Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15391-15393.
- <sup>19</sup> a) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369-375. b) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960-9009. c) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885-1898.
- <sup>20</sup> a) Gormisky, P. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14052-14055. b) McNeil, E.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10202-10204.
- <sup>21</sup> a) Chen, K.; Baran, P. S. *Nature* **2009**, *459*, 824-828. b) Renata, H.; Zhou, Q.; Baran, P. S. *Science* **2013**, *339*, 59-63. c) Jørgensen, L.; McKerrall, S. J.; Kuttruff, C. A.; Ungeheuer, F.; Felding, J.; Baran, P. S. *Science* **2013**, *341*, 878-882.
- <sup>22</sup> Yuan, C.; Jin, Y.; Wilde, N. C.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8280-8284.

- <sup>23</sup> Wakaki, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Green. Chem.* **2016**, *18*, 3681-3683.
- <sup>24</sup> a) Clennan, E. L.; Pace, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665-6691. b) Margaros, I.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Pavlakos, E.; Vassilikogiannakis, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5308-5317.
- <sup>25</sup> a) Ryland, B. L.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8824-8838. b) Seki, Y.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3738-3746.
- <sup>26</sup> a) Bobbit, J. M.; Flores, C. L. *Heterocycles* **1988**, *27*, 509-533. b) de Nooy, A. E. J.; Basemer, A. C.; van Bekkum, H. *Synthesis* **1996**, 1153-1176.
- <sup>27</sup> Brokenshire, J. L.; Mendenhall, G. D.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5278-5279.
- <sup>28</sup> Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1051-1071.
- <sup>29</sup> Luo, Y.-R. *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*; CRC Press LLC: Boca Taton: **2003**.
- <sup>30</sup> a) Cornejo, J. J.; Larson, K. D.; Mendenhall, G. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5382-5383. b) Ngo, M.; Larson, K. R.; Mendenhall, G. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5390-5393.
- <sup>31</sup> Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559-2562.
- <sup>32</sup> Liu, R.; Liang, X.; Dong, C.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4112-4113.
- <sup>33</sup> Hoover, J. M. H.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901-16910.
- <sup>34</sup> Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Yamazaki, M.; Shibuya, M.; Park, J.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236-3240.
- <sup>35</sup> Rafiee, M.; Miles, K. C.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14751-14757.
- <sup>36</sup> Fawcett, F. S. *Chem. Rev.* **1950**, *47*, 219-274.
- <sup>37</sup> Iwabuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 1197-1213.
- <sup>38</sup> Sonobe, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3249-3255.
- <sup>39</sup> a) Kelly, C. B.; Mercadante, M. A.; Leadbeater, N. E. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11133-11148.
- <sup>40</sup> a) Pierce, M. E.; Parsons, R. L. Jr.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. N.; Chen, C.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Grabowski, E. J. J.; Reamer, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536-8543. b) Nicolau, K. C.; Krasovskiy, A.; Majumder, U.; Trépanier, V. É.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3690-3699.
- <sup>41</sup> Reeves, J. T.; Fandrick, D. R.; Tan, Z.; Song, J. J.; Rodriguez, S.; Qu, B.; Kim, S.; Niemeier, O.; Li, Z.; Bryne, D.; Campbell, S.; Chitroda, A.; DeCroos, P.; Fachinger, T.; Fuchs, V.; Gonnella, N. C.; Grinberg, N.; Haddad, N.; Jäger, B.; Lee, H.; Lorenz, J. C.; Ma, S.; Narayanan, B. A.; Nummy, L. J.; Premasiri, A.; Roschangar, F.; Sarvestani, M.; Shen, S.; Spinelli, E.; Sun, X.; Varsolona, R. J.; Yee, N.; Brenner, M.; Senayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3616-3635.
- <sup>42</sup> Ohnmacht, C. J.; Patel, A. R.; Lutz, R. E. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 926-928.
- <sup>43</sup> Guthrie, J. P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 898-906.
- <sup>44</sup> Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3207-3258.
- <sup>45</sup> Shao, Y.-M.; Yang, W.-B.; Kuo, T.-H.; Tsai, K.-C.; Lin, C.-H.; Yang, A.-S.; Liang, P.-H.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4652-4660.
- <sup>46</sup> a) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613-7632. b) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786.
- <sup>47</sup> Rudzinski, D. M.; Kelly, C. B.; Leadbeater, N. E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9610-9612.
- <sup>48</sup> Amorati, R.; Lucarini, M.; Mugnaini, V.; Pedulli, G. F.; Minisci, F.; Recupero, F.; Fontana, F.; Astolfi, P.; Greci, L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1747-1754.
- <sup>49</sup> Ueda, C.; Noyama, M.; Ohmori, H.; Masui, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1372-1377.
- <sup>50</sup> a) Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 393-427. b) Recupero, F.; Punta, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3800-3842. c) Melone, L.; Punta, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1296-1310.
- <sup>51</sup> Grochowski, E.; Boleslawska, T.; Jurzak, J. *Synthesis* **1977**, 718-720.
- <sup>52</sup> Masui, M.; Ueshima, T.; Ozaki, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 479-480.
- <sup>53</sup> Ishii, Y.; Nakayama, K.; Takeno, M.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T.; Nshiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934-3935.
- <sup>54</sup> a) Ishii, Y.; Kato, S.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4993-4996. b) Ishii,

- Y.; Iwahama, S.; Sakaguchi, S.; Nakayama, K.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4520-4526.
- <sup>55</sup> Iwahama, T.; Syojyo, K.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, *2*, 255-260.
- <sup>56</sup> Yoshino, Y.; Hayashi, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6810-6813.
- <sup>57</sup> Ishii, Y.; Sakaguchi, S. *Catal. Surv. Japan* **1999**, *3*, 27-35.
- <sup>58</sup> a) Drago, R. S.; Cannady, J. P.; Leslie, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6014-6019.  
b) Niederhoffer, E. C.; Timmons, J. H.; Martell, A. E. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 137-203. c) Bozell, J. J.; Hames, B. R.; Dimmel, D. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2398-2404.





# 本論

## 第一章 $\alpha$ -フルオロアルキルアルコール類の

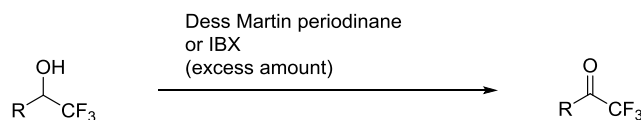
### フルオロアルキルケトンへの有機触媒による酸素酸化反応

#### 第一節 背景

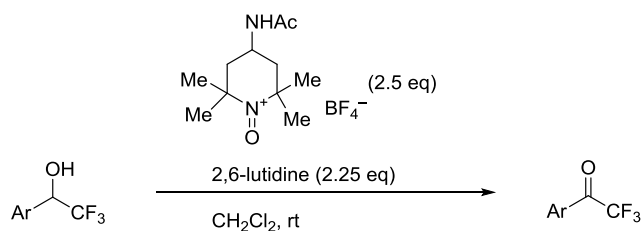
##### $\alpha$ -フルオロアルキルアルコールの $\alpha$ -フルオロアルキルケトンへの酸化反応

金属酸化物 ( $\text{MnO}_2$ ,  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{CrO}_3$ ) もしくは有機酸化物 (Dess-Martin 試薬<sup>59</sup>, 2-ヨードキシ安息香酸 (IBX)<sup>60</sup>, オキソアンモニウム類<sup>61</sup>) を用いた酸化反応は, 多くの場合において加熱が必要であり, 更に等量以上の試薬を必要とすることから大量の廃棄物が副生することが問題点である (Scheme 1-1).

Scheme 1-1. Stoichiometric Oxidation of  $\alpha$ -Trifluoromethyl Alcohol.



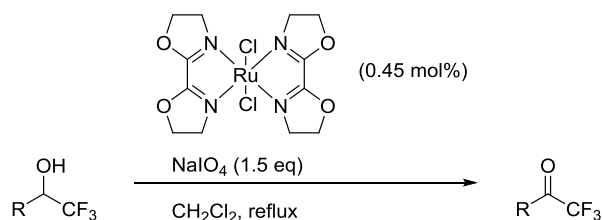
Dess-Martin periodinane; Linderman, R. J. *et al. J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 661.  
IBX; Wu, Y. *et al. Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4483.



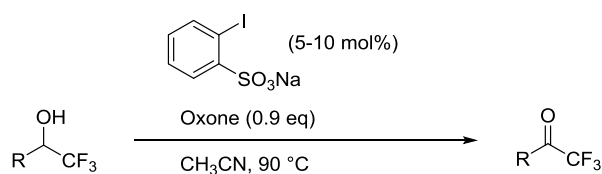
Leadbeater, N. E. *et al. J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8131.

触媒的な酸化方法 (Ru(II)/NaIO<sub>4</sub> 系<sup>62</sup>, 2-iodobenzenesulfonate/Oxone® 系<sup>63</sup>) も報告されているが加熱条件であり等量酸化剤が必要である。TEMPO/KBr/NaOCl 系<sup>64</sup>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>-TEMPO/Py·HBr<sub>3</sub> 系<sup>65</sup> も知られているが過剰の酸化剤が必要であり、かつ適用範囲に課題を残している (Scheme 1-2).

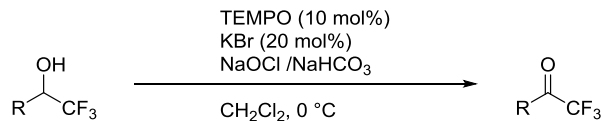
Scheme 1-2. Catalytic Oxidation of  $\alpha$ -Trifluoromethyl Alcohol.



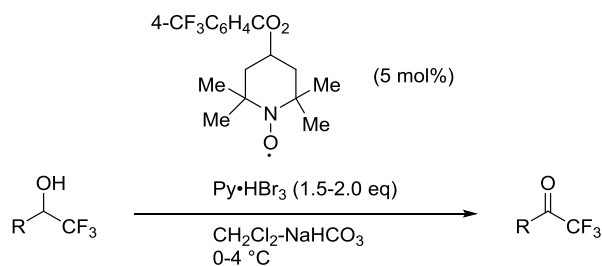
Bégué, J.-P. *et al. Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3327.



Konno, T. *et al. J. Fluorine Chem.* **2012**, 137, 99.



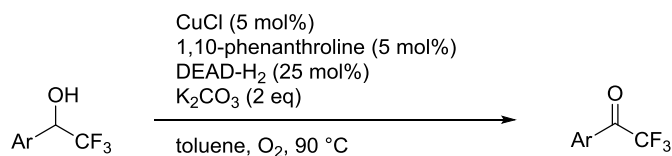
Abell, A. D. *et al. Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7358.



Inokuchi, T. *et al. Tetrahedron* **2008**, 64, 10761.

環境面を考慮すると触媒的な酸素酸化反応が理想的であるが、 $\alpha$ -トリフルオロメチルアルコールの触媒的酸素酸化は、著者が研究着手した当時では CuCl/DEAD-H<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> 系 (Scheme 1-3)<sup>66</sup> が唯一の反応例であった。しかし、爆発性のある DEAD を経由する点と、加熱条件 ( $T=90\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) が必要になる点で改善の余地を残していた。

Scheme 1-3. Catalytic Aerobic Oxidation of  $\alpha$ -Trifluoromethyl Alcohol.



Markó, I. E. *et al. J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2433.

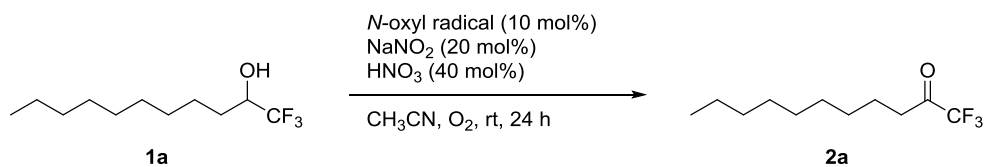
序論で述べたアミノキシルラジカル触媒を用いて  $\alpha$ -フルオロアルキルアルコールを酸化した例は報告されていない。しかしながら、著者は酸化電位の大きい *N*-オキシラジカルを触媒として  $\alpha$ -フルオロアルキルアルコールの酸素酸化が実現できれば、温和でアトムエコノミーに優れた理想的な合成法になり得ると考え、本研究に着手した。

## 第二節 酸素酸化の反応条件検討

$\alpha$ -パーフルオロアルキルアルコールの酸化反応に適した *N*-オキシラジカルを決定するために、 $\alpha$ -トリフルオロメチルデカナール (**1a**) を基質とし、*N*-オキシラジカル/ $\text{NO}_x/\text{O}_2$  触媒系<sup>37</sup> による酸化反応の検討を行った (Table 1-1). 10 mol% の TEMPO もしくは 4-oxo-TEMPO を用いた場合は、*N*-オキシル部位の  $\alpha$  位に置換した 4 つのメチル基の高さに由来する立体障害のためか酸化反応は進行しなかった (entries 1 and 2). 立体障害の小さい AZADO, AZADOL, nor-AZADO もしくは ABNO を用いた場合は酸化反応が全く進行しない、もしくは低収率であった (entries 3-6). 一方で *N*-オキシラジカルとして触媒量の keto-ABNO を用いた場合は酸化反応が進行し目的とする  $\alpha$ -トリフルオロメチルケトン **2a** を 67% 収率で与えた (entry 7).

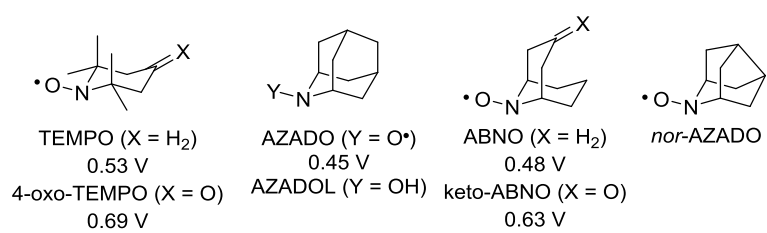
Iwabuchi ら及び Stahl らは、構造変換した AZADO もしくは ABNO 誘導体を用いたオキソアンモニウムイオンを活性種とするアルコール空気酸化反応の研究において、酸化電位の高く立体障害の小さいアミノキシラジカルほど、酸化を受けにくいアルコールを酸化できることを報告している<sup>67,68</sup>. AZADO 誘導体及び ABNO の酸化電位はそれぞれ 0.45, 0.48 V (vs Ag/AgCl) であるのに対して、keto-ABNO の酸化電位は 0.63 V (vs Ag/AgCl) と高い値である. また、架橋構造を持つ keto-ABNO は同等の電位を持つ 4-oxo-TEMPO (0.69 V vs Ag/AgCl) と比較して立体障害が大きく低減している.  $\alpha$ -トリフルオロメチルアルコールは  $\text{CF}_3$  基の電子求引性により電子不足となっているためアルキルアルコールよりも酸化電位が大きくかつ、 $\text{CF}_3$  基の高さによる立体障害のため試薬が接近し難い. そのため keto-ABNO の高い酸化電位と立体障害が小さい構造の両方の特性が酸化反応の進行に不可欠であったと考えられる.

Table 1-1. Optimization of the *N*-oxyl Radicals for the Catalytic Aerobic Oxidation of  $\alpha$ -Trifluoromethyl Alcohol at rt.



entry	<i>N</i> -oxyl radical	yield (%) <sup>a)</sup>
1	TEMPO	0
2	4-oxo-TEMPO	0
3	AZADO	2
4	AZADOL	7
5	nor-AZADO	40
6	ABNO	0
7	keto-ABNO	67

a) Yields based on  $^1\text{H}$  NMR spectra of the crude reaction mixtures using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.



続けて, keto-ABNO/NO<sub>x</sub>/O<sub>2</sub> 触媒系を用いた  $\alpha$ -トリフルオロメチルアルコール **1a** の酸化反応条件の最適化を行った (Table 1-2). 触媒量の硝酸に代えて酢酸を用いた場合において目的のケトン **2a** は全く得られなかった (entry 2). しかし, 溶媒量の酢酸中で反応を行うと, 基質変換率が向上しケトン **2a** の収率が 87% まで向上した (entry 3). 更に keto-ABNO (5 mol%) 及び NaNO<sub>2</sub> (10 mol%) まで触媒を減量しても, **2a** の収率に影響はなかった (entry 4). 対照的にヨウ化銅を用いた銅アルコキッドを経由する活性化方法<sup>34</sup> では, 目的物は全く得られなかった (entry 5).

Table 1-2. Optimization of the Reaction Conditions for the Catalytic Aerobic Oxidation of  $\alpha$ -Trifluoromethyl Alcohol at rt.

Reaction scheme: **1a** (10-(trifluoromethyl)undecan-10-ol)  $\xrightarrow[\text{solvent, O}_2, \text{rt, 24 h}]{\text{keto-ABNO, additives}}$  **2a** (10-(trifluoromethyl)undecan-10-one)

entry	keto-ABNO	additives	solvent	yield (%) <sup>a)</sup>
1	10 mol%	NaNO <sub>2</sub> (20 mol%), HNO <sub>3</sub> (40 mol%)	CH <sub>3</sub> CN	67
2	10 mol%	NaNO <sub>2</sub> (20 mol%), AcOH (40 mol%)	CH <sub>3</sub> CN	0
3	10 mol%	NaNO <sub>2</sub> (20 mol%)	AcOH	87
4	5 mol%	NaNO <sub>2</sub> (10 mol%)	AcOH	89
5	10 mol%	CuI (10 mol%), 4,4'-dtbpy (10 mol%) DMAP (30 mol%)	CH <sub>3</sub> CN	0

a) Yields based on <sup>1</sup>H NMR spectra of the crude reaction mixtures using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

### 第三節 基質一般性の検討

最適化した酸素酸化条件を用いて基質一般性の検討を行った (Table 1-3). 数例の生成物はトリフルオロメチルとケトン水和物との混合物として得られ (entries 2, 3, 7, 10 and 12), 強い電子求引性基を持つ生成物 (entries 1, 9 and 15) においては水和物のみが得られた. 4-CN, 4-CHO, 4-CO<sub>2</sub>H, 4-Br, 4-NO<sub>2</sub>, もしくは 3,5-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> の電子求引性基を持つアリールトリフルオロメチルメタノールは置換基が反応条件で冒されること無く, 良好な収率で生成物を与えた (entries 1-3 and 5-7). 特に極めて電子不足である 1-(3,5-ジニトロフェニル)-2,2,2-トリフルオロメチルメタノール (**1h**) も酸化されることは特筆すべきであり, 酸化成績体は **2h** と **3h** を合わせて 89% 収率で得られた. 電子供与性基である 4-OMe で置換された基質も置換基に影響されること無く酸化反応が進行した (entry 4). 立体的に混み合った 1-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロメタノールは酸化されたが, 生成物の揮発性の高さから単離収率は 70% に留まった (entry 8). ピリジン環の 2 位もしくは 4 位に置換したトリフルオロメチルメタノールは配位性置換基の影響を受けずに酸化反応が進行した (entries 9 and 10). ホウ素部位の酸化が懸念される (ピナコレート) ボリル (PinB) 基を有する基質においても, ホウ素は反応せずにトリフルオロメタノール部位が選択的に酸化され高い官能基許容性が示された (entry 11). **1m** が有する 2 つのトリフルオロメタノール部位は両方とも酸化され, モノアルコールは残存しなかった (entry 12). アリルアルコール **1n** も良好な収率で酸化された (entry 13).

$\alpha$ -アルキル- $\alpha$ -(トリフルオロメチル)メタノール誘導體も良好な収率及び, 高い官能基許容性で酸素酸化反応が進行し  $\alpha$ -トリフルオロメチルケトンを与えた (entries 14-18). シクロプロパン (**1o**) や エポキシド (**1p**) を有する基質は, 優れた官能基許容性を示した (entries 14 and 15). 1-(ノナニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール (**1a**) 及び, 1-( $\beta$ -フェネチル)-2,2,2-トリフルオロエタノール (**1q**) も同様に酸化反応が進行した (entries 16 and 17). オキソアンモニウム塩を用いた **1q** の酸化反応ではエノン **2n** が副生する報告とは対照的に<sup>69</sup>, keto-ABNO/NO<sub>x</sub>/O<sub>2</sub> 触媒系においてはトリフルオロメチルケトン **2q** のみが得られた. より嵩高いアダマンチルトリフルオロメチルメタノール (**1r**) は置換基の影響を受けること無く酸化反応が進行した (entry 18). 更により電子求引性を増したノナフルオロブチル基やエトキシカルボニルジフルオロメチル基を持つアルコールにおいても同様の酸化反応が進行し, 対応するパーフルオロアルキルケトンを与えた (entries 19 and 20).

keto-ABNO/NO<sub>x</sub>/O<sub>2</sub> 触媒による  $\alpha$ -パーフルオロアルキルアルコールの酸化反応はほぼ定量的に進行していることを精製前のサンプルの TLC, <sup>1</sup>H NMR, GC-MS 分析において確認している. 極性の低さに起因して  $\alpha$ -パーフルオロアルキルケトンは低沸点化合物であり後処理中もしくは精製中に一部を消失したため, 単離収率と <sup>1</sup>H NMR/GC-MS 収率の間に差が生じたと考えている.

Table 1-3. Catalytic Aerobic Oxidation of  $\alpha$ -Fluoroalkyl Alcohols.

entry	substrate	NMR/GC yield (%) <sup>a)</sup>	after purification <sup>b)</sup> yield (%) [2 / 3 ratio]	
1	<b>1b</b> (Ar = 4-NC-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	99	97	[0 / 100]
2	<b>1c</b> (Ar = 4-CHO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	87	80	[24 / 76]
3	<b>1d</b> (Ar = 4-HO <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	99	72	[94 / 6]
4	<b>1e</b> (Ar = 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	85	83	[100 / 0]
5	<b>1f</b> (Ar = 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	86	65	[100 / 0]
6	<b>1g</b> (Ar = 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	99	93	[100 / 0]
7	<b>1h</b> (Ar = 3,5-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	88	89	[69 / 31]
8 <sup>d)</sup>	<b>1i</b> (Ar = 2,4,6-Me <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> )	81	70	[100 / 0]
9	<b>1j</b> (Ar = 4-pyridyl)	99	99	[0 / 100]
10	<b>1k</b> (Ar = 2-pyridyl)	93	58	[10 / 90]
11	<b>1l</b> (Ar = 4-B(pin))	75	71	[100 / 0]
12	<b>1m<sup>e)</sup></b>	99	93	[0/33 / 67] <sup>c)</sup>
13 <sup>d)</sup>	<b>1n</b>	99	99	[100 / 0]
14	<b>1o</b>	98	81	[100 / 0]
15	<b>1p<sup>e)</sup></b>	83	84	[0 / 100]
16	<b>1a</b>	89	66	[100 / 0]
17	<b>1q</b>	91	31	[100 / 0]
18	<b>1r</b>	85	85	[100 / 0]
19	<b>1s</b>	91	82	[100/ 0]
20	<b>1t</b>	96	89	[100 / 0]

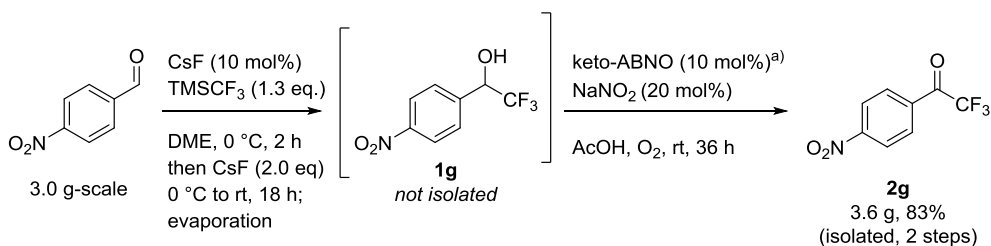


- a) Determined by  $^1\text{H}$  NMR or gas chromatography (GC) analysis of the crude reaction mixture with internal standards ( $^1\text{H}$  NMR: 1,1,2,2-tetrachloroethane or 1,3,5-trioxane; GC: decane or dodecane).
- b) Combined yield (**2+3**). Significantly lower isolated yields relative to initial  $^1\text{H}$  NMR/GC yields indicate high volatility of the reaction product. The ratio between **2** and **3** was determined on the basis of  $^1\text{H}$  NMR spectra.
- c) Ratio between diketone (**2m**), monohydrate (**3m**) and dihydrate (**3m'**).
- d) Reaction time: 48 h.
- e) A diastereomeric mixture of **1** was used.

### アルデヒドからフルオロアルキルケトンへの2工程ワンポット一挙合成

本酸化反応の有用性を増大させるため、アルデヒドから  $\alpha$ -トリフルオロメチルケトンへのワンポットでの一挙合成を検討した (Figure 1-1). モデル基質として選択した 3.0 g の 4-nitrobenzaldehyde を  $\text{TMSCF}_3$  と  $\text{CsF}$  を用いた Ruppert-Prakash 法により  $\alpha$ -トリフルオロメチルアルコール **1g** へと変換した後、未精製のまま keto-ABNO/ $\text{NO}_x/\text{O}_2$  触媒系にて反応を行うと酸化反応が進行し、2工程で収量 3.6 g, 83% 収率でケトン **2g** が得られた. 2工程ワンポット反応にてアルデヒドからトリフルオロメチルケトンへと良好な収率にて変換できることから、本反応は簡便で実用性の高い反応であることが示された.

Figure 1-1. One-pot, Two-step, Gram-scale Conversion of 4-Nitrobenzaldehyde into the  $\alpha$ -Trifluoromethyl Ketone.



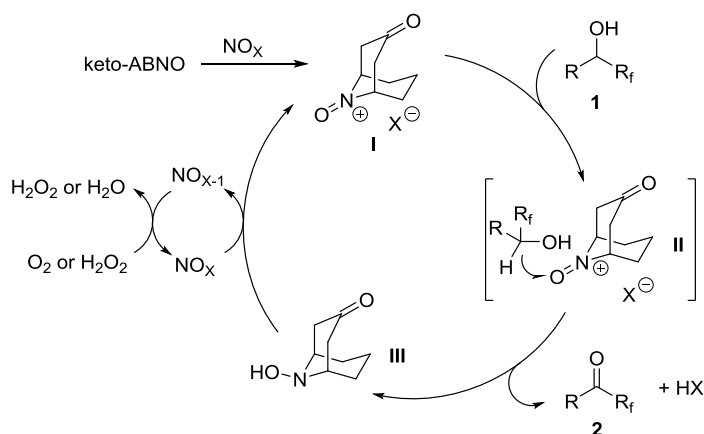
a) Half amount of reagent was added twice (at 0 h and 6 h).

## 第四節 推定反応機構

keto-ABNO/ $\text{NO}_x/\text{O}_2$  触媒系における反応機構は以下のように推定している (Figure 1-2).  $\alpha$ -フルオロアルキルアルコール **1** をフルオロアルキルケトン **2** へと酸化する活性種は, keto-ABNO が  $\text{NO}_x$  ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$  もしくは  $\text{N}_2\text{O}_4$ )<sup>70</sup> により酸化され生じたオキソアンモニウムカチオン **I** である<sup>71</sup>.

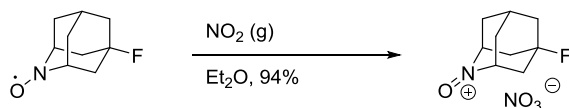
活性種 **I** とアルコール **1** との分子間で水素原子移動が起こり<sup>35,72</sup>, ケトン **2** と還元型触媒 **III** が生成する. **1b** の酸化反応においてシクロプロパン環の開環が起こらなかった (entry 14, Table 1-3) ことから,  $\alpha$  炭素にラジカルを生じさせる機構を経由していないと推察される<sup>73</sup>.  $\text{NO}_x$  が **III** を酸化して **I** が再生することで触媒サイクルは完結する. 生じた  $\text{NO}_{x-1}$  は  $\text{NO}_x$  へと末端酸化剤である  $\text{O}_2$  もしくは  $\text{H}_2\text{O}_2$  により再酸化されると同時に,  $\text{H}_2\text{O}$  もしくは  $\text{H}_2\text{O}_2$  が生成する機構であると考えられる<sup>74</sup>.

Figure 1-2. Plausible Catalytic Cycle.

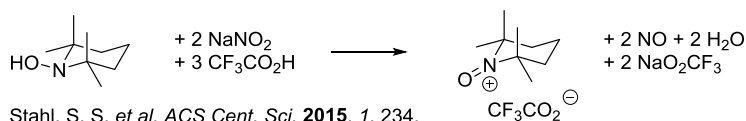


$N$ -オキシルラジカルと  $\text{NO}_2$  (g) とを反応させるとオキソアンモニウム塩が生成すること<sup>75</sup>, 及び  $N$ -オキシルラジカル,  $\text{NaNO}_2$ , TFA を反応させるとオキソアンモニウム塩が生成すること<sup>76</sup> も活性種 **I** を支持している (Scheme 1-4).

Scheme 1-4. Oxidation of  $N$ -oxyl Radical to Oxoanmonium Cation.



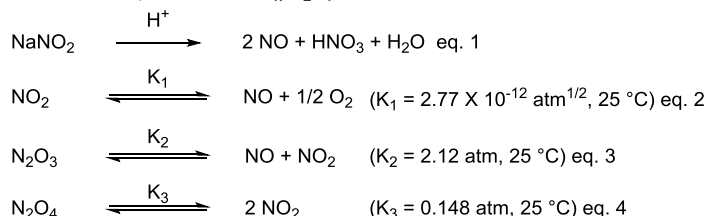
Iwabuchi, Y. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497.



Stahl, S. S. *et al.* *ACS Cent. Sci.* **2015**, *1*, 234.

NaNO<sub>2</sub> と酸とが反応することで NO もしくは NO<sub>2</sub> が生成する (eq. 1). NO<sub>x</sub>/O<sub>2</sub> 系で eq. 1 に示した平衡により NO は速やかに NO<sub>2</sub> に変換され, eq. 2, 3 の平衡から NO, NO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の中で NO<sub>2</sub> が最も多く存在する. Eq. 4 の N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> と NO<sub>2</sub> との平衡は O<sub>2</sub> 濃度と関係がなく存在する (Scheme 1-5)<sup>70</sup>.

Scheme 1-5. Equilibrium of NO<sub>x</sub>/O<sub>2</sub> system.



## 第五節 小括

フルオロアルキルケトン種々のフルオロアルキル基を有する生物活性物質の重要な中間体であるが触媒的な効率の良い合成法は知られていなかった. この難度の高い変換反応を keto-ABNO/NO<sub>x</sub> 触媒系を用いて酸素気流下, 酢酸中で反応を行うことで, α-パーフルオロアルキルアルコールのパーフルオロアルキルケトンへの酸素酸化を室温下, 高い官能基許容性と高い収率で行なう触媒的手法を見出した. 加えてワンポットでのアルデヒドからトリフルオロメチルアルコールを経由したトリフルオロメチルケトンへの一挙合成をグラムスケールにて成功した.

## 第一章 引用文献

- <sup>59</sup> Linderman, R. J.; Graves, D. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 661-668.
- <sup>60</sup> Chegn, H.; Pei, Y.; Leng, F.; Li, J.; Liang, A.; Zou, D.; Wu, Y.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4483-4486.
- <sup>61</sup> Kelly, C. B.; Mercadante, M. A.; Hamlin, T. A.; Fletcher, M. H.; Leadbeater, N. E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8131-8141.
- <sup>62</sup> Kesavan V.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P.; Srikanth, A.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3327-3330.
- <sup>63</sup> Tanaka, Y.; Ishihara, T.; Konno, T. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *137*, 99-104.
- <sup>64</sup> Pearson, D.; Alexander, N.; Abell, A. D. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7358-7365.
- <sup>65</sup> Mei, Z.-W.; Omote, T.; Mansour, M.; Kawafuchi, H.; Takaguchi, Y.; Jutand, A.; Tsuboi, S.; Inokuchi, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10761-10766.
- <sup>66</sup> a) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chellé-Regnaut, I.; Gautier, A.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2433-2439. b) Kim, D.-S.; Chung, Y.-M.; Jun, M.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4849-4854.
- <sup>67</sup> Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412-8413.
- <sup>68</sup> Lauber, M. B.; Stahl, S. S. *ACS catal.* **2013**, *3*, 2612-2616.
- <sup>69</sup> Hamlin, T. A.; Kelly, C. B.; Leadbeater, N. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3658-3661.
- <sup>70</sup> a) Lagrille, O.; Taillades, J.; Boiteau, L.; Commeyras, A. *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, *20*, 271-284. b) Stamler, J. S.; Singel, D. J.; Loscalzo, J. *Science* **1992**, *258*, 1898-1902. c) Wang, P. G.; Xian, M.; Tang, X.; Wu, X.; Wen, Z.; Cai, T.; Janczuk, A. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1091-1134. d) Noyes, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 2170-2170.
- <sup>71</sup> He, X.; Shen, Z.; Mo, W.; Sun, N.; Hu, B.; Hu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 89-92.
- <sup>72</sup> Bailey, W. F.; Bobbitt, J. M.; Wiberg, K. B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4504-4509.
- <sup>73</sup> a) Maillrad, B.; Forrest, D.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7024-7026. b) Bowry, V. W.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5687-5698.
- <sup>74</sup> a) Tsukahara, H.; Ishida, Y.; Mayumi, M. *Nitric Oxide* **1999**, *3*, 191-198. b) Gray, D.; Lissi, E.; Hecklen, J. *J. Phys. Chem.* **1972**, *76*, 1919-1924.
- <sup>75</sup> a) Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497-6500. b) Chou, S.; Nelson, J. A.; Spencer, T. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2356-2361.
- <sup>76</sup> Gerken, J. B.; Sthal, S. S. *ACS Cent. Sci.* **2015**, *1*, 234-243.

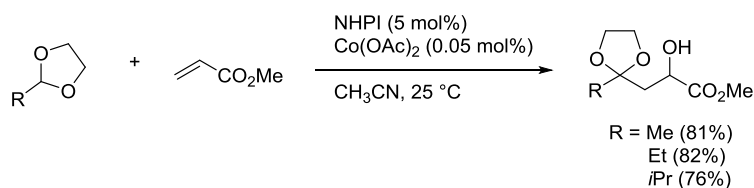
## 第二章 非平面型 *N*-オキシラジカル触媒の開発

### 第一節 背景

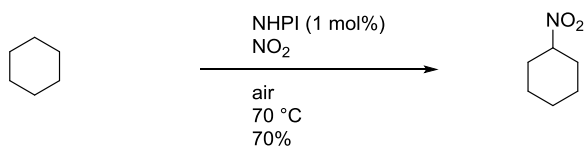
#### NHPI 触媒によるアルカンの官能基化反応

NHPI は  $sp^3$  C-H 結合を活性化し、C-O 結合へと変換することに加え、C-C, C-N, C-F 結合へと変換する反応を触媒する (Scheme 2-1). C-C 結合形成を伴う 1,3-ジオキソランをアシル源とした酸素雰囲気下ヒドロアシル化反応は、 $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物の合成法として有用である<sup>77</sup>. NHPI により発生させたアルキルラジカルを  $\text{NO}_x$ , ニトリル, アゾ化合物で捕捉することにより C-N 結合であるオキシム<sup>78</sup>, アミド, アミンへとそれぞれ変換可能である. 二つの *N*-オキシル部位を持つ NDHPI により発生させたアルキルラジカルを Selectfluor で捕捉することにより  $sp^3$  C-H 結合の  $sp^3$  C-F 結合への変換反応も達成されている<sup>79</sup>.

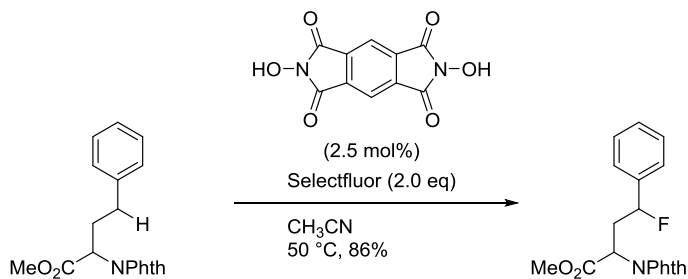
Scheme 2-1. C-H Activation for C-C, C-N and C-F Bonds with NHPI Derivatives.



Ishii, Y. *et al. Chem. Commun.* **2000**, 2457.



Ishii, Y. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 222.

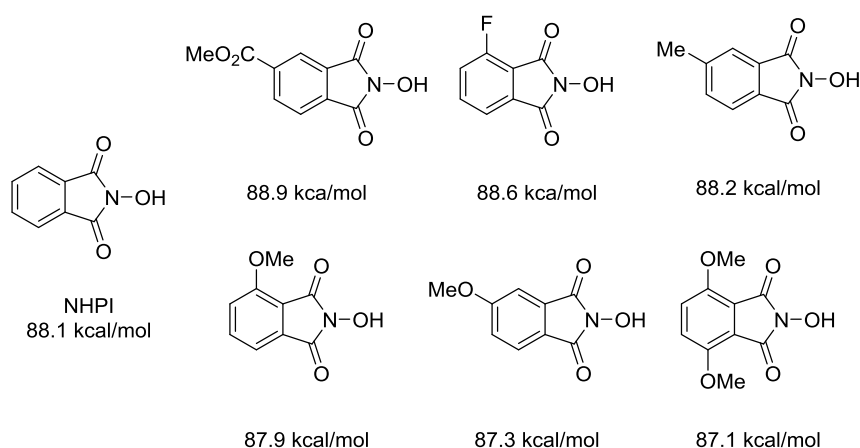


Inoue, M. *et al. Org. Lett.* **2013**, 15, 2160.

## NHPI の構造変換

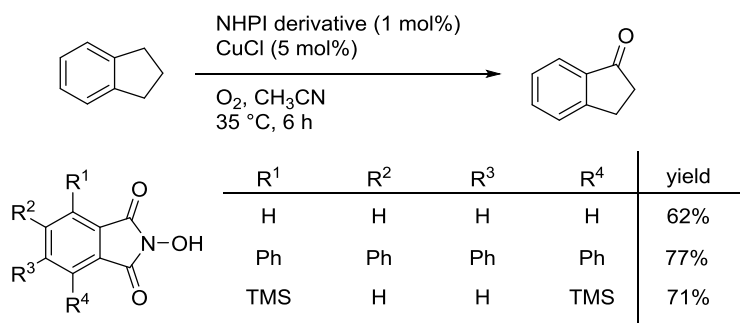
NHPI 誘導体は優れた C-H 活性化触媒となり得るにも関わらず、構造変換を行うことにより触媒活性を向上させた例は限られている。この研究例は 1) 電子求引性基を導入して NO-H 結合の BDE を増大させる方法 2) カルボニル基を立体的に保護し分解反応を抑制する方法の二つに大別される。前者の電子的要因により制御した例として Lanzalunga らは芳香環部位を置換した NHPI 誘導体を合成して NO-H 結合の BDE を測定し、フッ素原子もしくはエステル基などの電子求引性基で置換した誘導体は NHPI よりも大きな BDE を示し、一方で電子供与性基により置換した場合は NHPI より小さい BDE を示したことを報告している (Figure 2-1)<sup>80</sup>。

Figure 2-1. BDEs of NHPI Derivatives Substituted on Aromatic Ring.



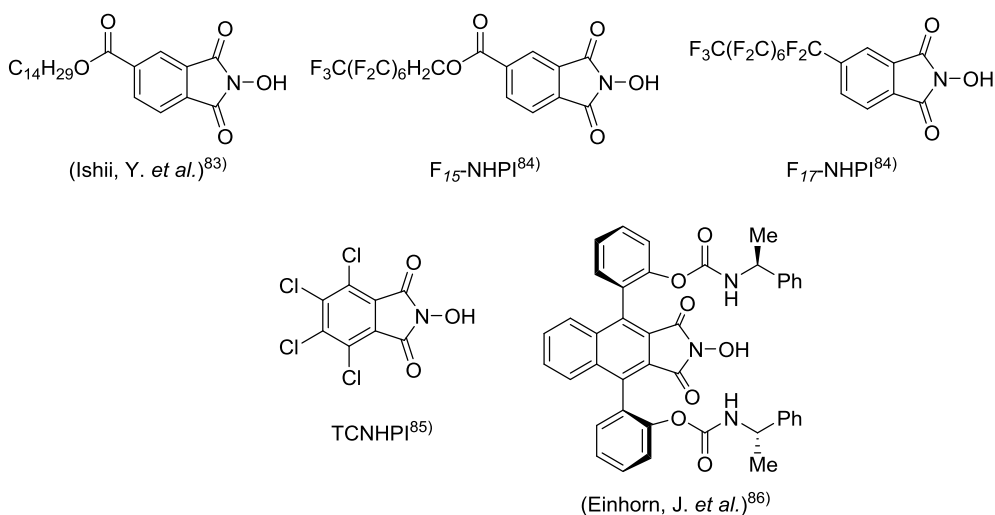
後者の立体的要因により安定性を増す手法として Einhorn らは NHPI の 3,4,5,6 位を Ph 基で置換した NHPI 誘導体<sup>81</sup> 及び 3,6 位を TMS 基で置換した NHPI 誘導体<sup>82</sup> を合成している。これらをインダンの C-H 酸素酸化反応に用いて、NHPI 触媒を上回る収率でインダノンが得られたことを報告している。この理由としては 3, 6 位の立体障害により NHPI の自己分解反応が抑制されて安定性が向上したこと及び、脂溶性置換基により溶解度が増したことが考えられる (Figure 2-2)。

Figure 2-2. NHPI Derivatives Substituted with Phenyl or Silyl Groups.



NHPI に側鎖を導入することで溶解度向上、活性向上、光学分割などの機能を持たせた *N*-オキシル化合物が知られている (Figure 2-3). Ishii らは長鎖アルキル基を持つ誘導体を用いてシクロヘキサンへの溶解度を向上させ無溶媒系での酸化反応<sup>83</sup> を行っており、加えて F<sub>15</sub> もしくは F<sub>17</sub> の長鎖フルオロアルキル基で置換することでフルオラス溶媒を用いた二相系反応系<sup>84</sup> を行っている. Xu らはテトラフルオロ NHPI, テトラクロロ NHPI 及び、テトラブromo NHPI を合成し、三つのハロゲン置換 NHPI の中でテトラクロロ NHPI (TCNHPI) が最も酸化の触媒として優れていたことを報告している<sup>85</sup>. Baran らはテトラクロロ NHPI を電極反応で一電子酸化することで発生させたイミドキシルラジカルによりアリル位 C-H 酸化反応を達成している<sup>86</sup>. Einhorn らは不斉点を有する側鎖で置換した触媒を用いて酸素酸化反応による速度論的光学分割を高い選択性で行っている<sup>87</sup>.

Figure 2-3. Functionalized NHPI Derivatives.

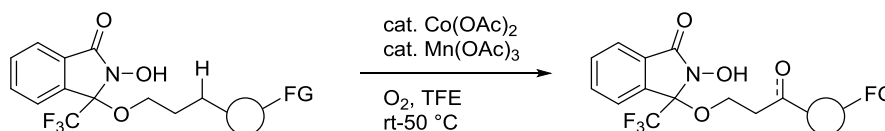


## 第二節 触媒設計の概念及び指針

NHPI は簡素な構造であるため構造変換が難しく、既知の NHPI 誘導体は第一節で紹介した芳香環部位の置換基変換に限定されている。NHPI のカルボニル基の一つを  $sp^3$  炭素に変換する構造修飾指針はこれまで例がない。溶解性などの面で利がある非平面構造となるだけでなく、活性に影響が大きい *N*-ヒドロキシル部位に近い位置での変換となる。構造修飾可能な位置も増加し、従来型の構造展開よりも優れた *N*-ヒドロキシル触媒を生み出せるのではないかと考えた。

所属研究室からの先行研究として、 $CF_3$  置換型 *N*-オキシル化合物を配向活性化基として用い、アルコール遠隔位 ( $\gamma/\delta$  位) の分子内位置選択的 C-H 酸素酸化反応への応用が報告されている (Scheme 2-2)<sup>88</sup>。アルコールと結合する場所を確保すべく NHPI の電子求引性カルボニル基を一つ取り除いているが、これにより NO-H 結合の BDE が減少してしまう。しかしこの  $sp^3$  炭素に電子求引性基であるトリフルオロメチル ( $CF_3$ ) 基を置換させることで反応性が維持され、活性化の非常に難しいメチレン C-H 結合なども変換可能となっている。

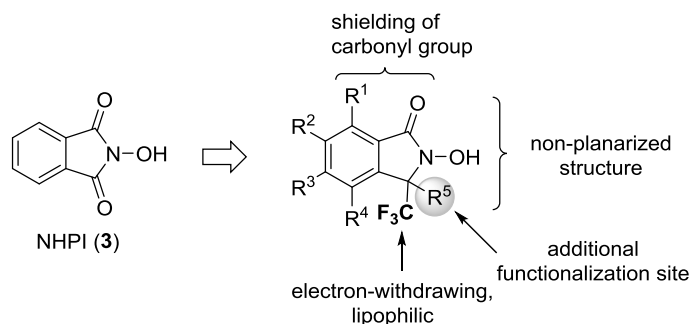
Scheme 2-2. Chemo and Regioselective Oxidation with *N*-oxyl Directing Activator.



Oisaki, K.; Kanai, M. *et al. Chem. Sci.* **2016**, 7, 1904.

この  $CF_3$  置換基導入の考え方は、非平面型 *N*-ヒドロキシル触媒の設計にも援用できると考えた。また  $CF_3$  基は脂溶性も高いことから、NHPI (3) の懸念点の一つである有機溶媒への溶解度向上も予測される。同時に NO-H 部位に隣接する炭素原子の置換基である  $R^5$  を構造変換することで NO-H 結合の BDE を調節可能である。芳香環部位の 4 位  $R^1$  を嵩高い官能基で置換することでカルボニル基の反応性を下げ、*N*-オキシルラジカルの自己分解反応<sup>49</sup> を抑制し触媒の安定性を増すことも期待できる。加えて芳香環 4,5,6,7 位 ( $R^1$ - $R^4$ ) の変換は BDE の増大と溶解度向上に寄与すると考えられる (Figure 2-4)。

Figure 2-4. Structural Design of Novel *N*-Oxyl Radical Precursor.

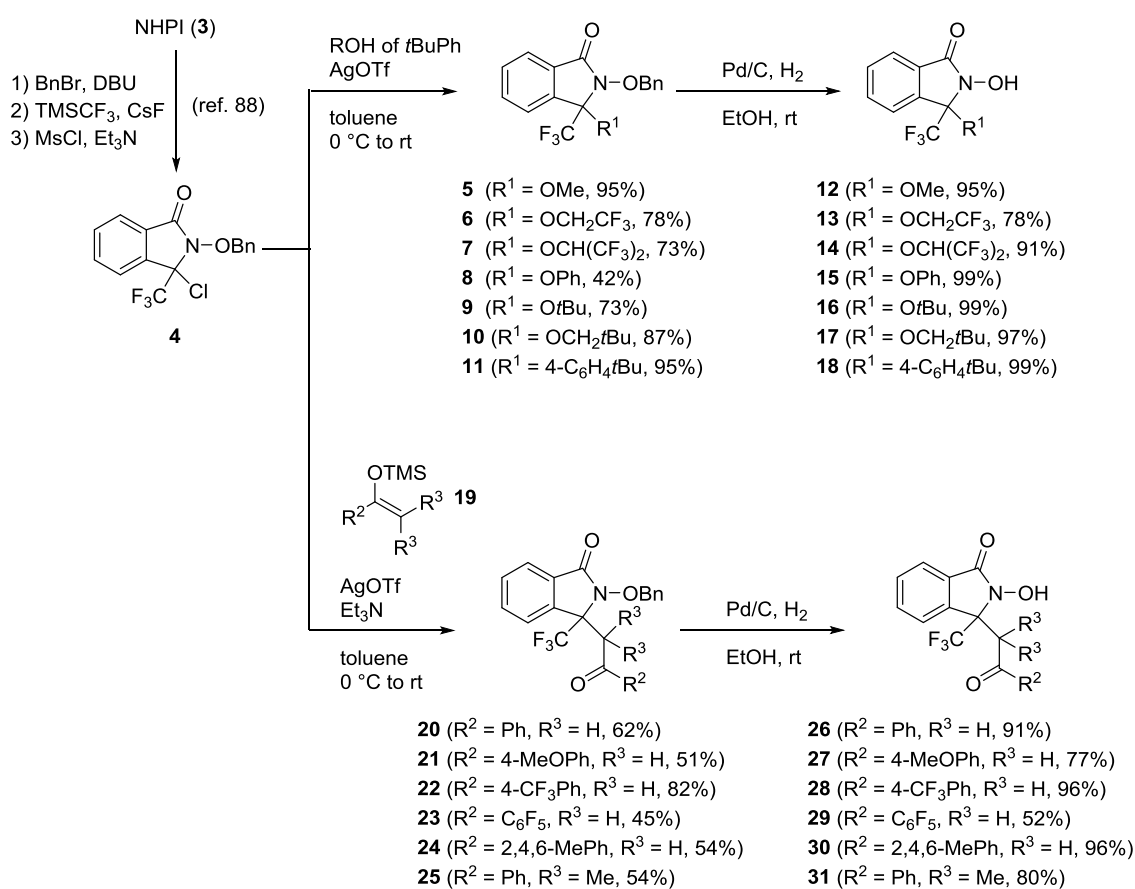




### 第三節 *N*-ヒドロキシラジカル触媒前駆体の合成

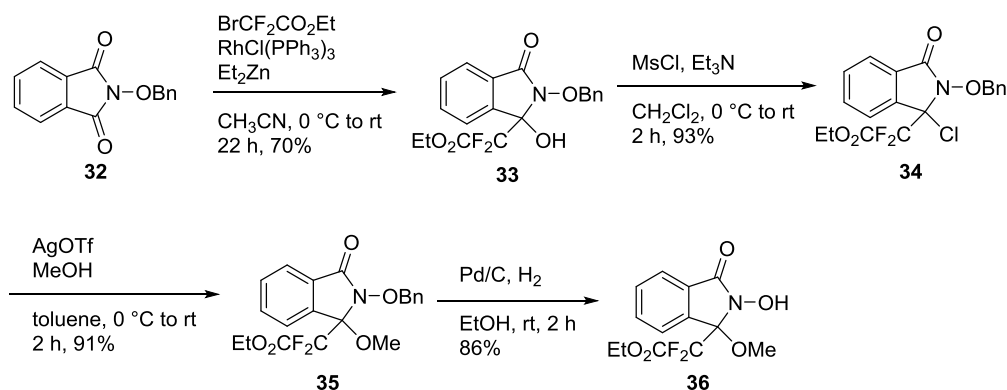
*N*-ヒドロキシラジカル前駆体 **12-18** 及び **26-31** は NHPI (**3**) から 5 工程において合成した (Scheme 2-3). 文献既知の方法<sup>88</sup> により NHPI (**3**) を 3 工程で共通中間体 **4** に変換した. **4** を Ag (**I**) を用いた S<sub>N</sub>1 反応によりアルコール (**12-17**), シリルエノールエーテル (**24-28**) Friedel-Crafts 反応により *t*BuPh (**18**) を置換させ, 続けて Pd/C 触媒を用いた水素添加反応によりベンジル基を除去し *N*-ヒドロキシラジカル触媒前駆体 **12-18** 及び **26-31** を合成した.

Scheme 2-3. Preparation of *N*-Hydroxy Precatalysts **12-18** and **26-31**.



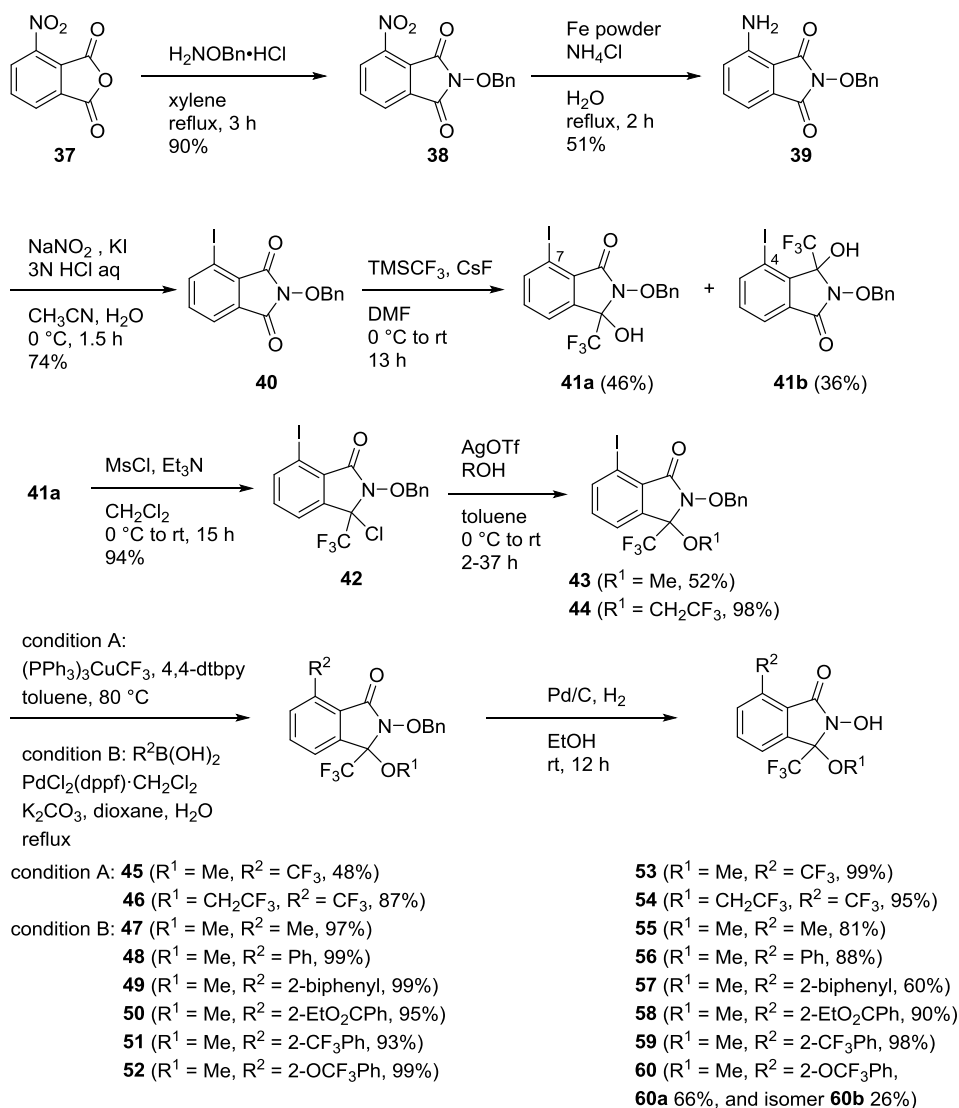
ベンジル NHPI (**32**) に Rh 触媒を用いた求核付加反応<sup>89</sup> により ジフルオロ酢酸エチル基を導入しアルコール **33** とした. アルコール **34** を Scheme 2-3 と同様の方法により, クロロ化, エーテル化, 脱保護を行うことでジフルオロ酢酸エチル基を持つ *N*-ヒドロキシラジカル触媒前駆体 **36** を合成した (Scheme 2-4).

Scheme 2-4. Preparation of Difluoroethoxycarbonyl *N*-oxyl Radical Precatalysts **36**.



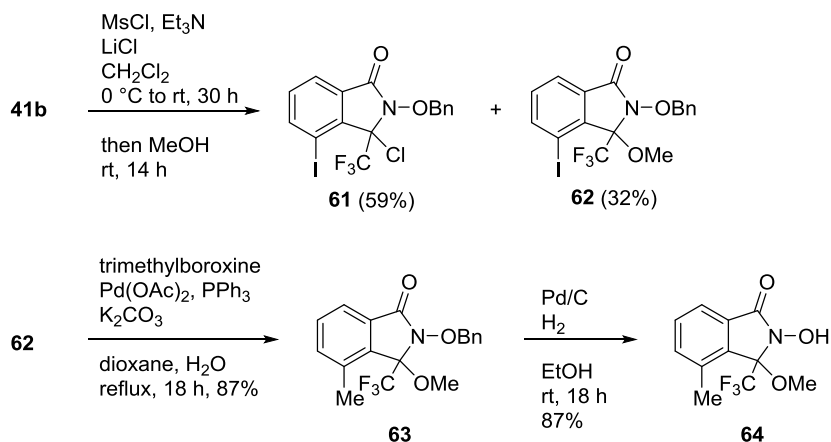
芳香環上の 7 位もしくは 4 位に置換基を持つ *N*-ヒドロキシル触媒前駆体は以下のスキームより合成した (Scheme 2-5). 市販の 3-ニトロフタル酸無水物 (**37**) と  $\text{H}_2\text{NOBn}\cdot\text{HCl}$  とを反応させることでフタルイミド **38** とし, **38** のニトロ基を Fe 粉末で還元することでアミン **39** とした. **39** を Sandmeyer 反応によりヨウ素体 **40** とし, 続けて Ruppert-Prakash トリフルオロメチル化反応<sup>46</sup> により 7-ヨード異性体 **41a** (46%) と 4-ヨード異性体 **41b** (36%) がそれぞれ生成しカラムクロマトグラフィーで分離した<sup>90</sup>. **41a** を  $\text{MsCl}$  を用いた条件により塩素体 **42** とした後, **42** の塩素原子を  $\text{MeOH}$  もしくは  $\text{TFE}$  で置換することで **43** もしくは **44** を得た. ヨウ素原子を  $(\text{PPh}_3)_3\text{CuCF}_3$ <sup>91</sup> を用いたトリフルオロメチル化反応 (condition A) によりトリフルオロメチル基に変換し, ベンジル基を除去することで **53** 及び **54** を合成した. **43** を Suzuki-Miyaura 反応 (condition B) により  $\text{Me}$  基もしくはアリール基を導入し, 続けてベンジル基を除去することで **55-60** を合成した. **60** は回転異性体がカラムクロマトグラフィー分離可能であり **60a** (66%) 及び **60b** (26%) をそれぞれ得た.

Scheme 2-5. Preparation of 7-Substituted *N*-Hydroxy Precatalysts **53-60**.



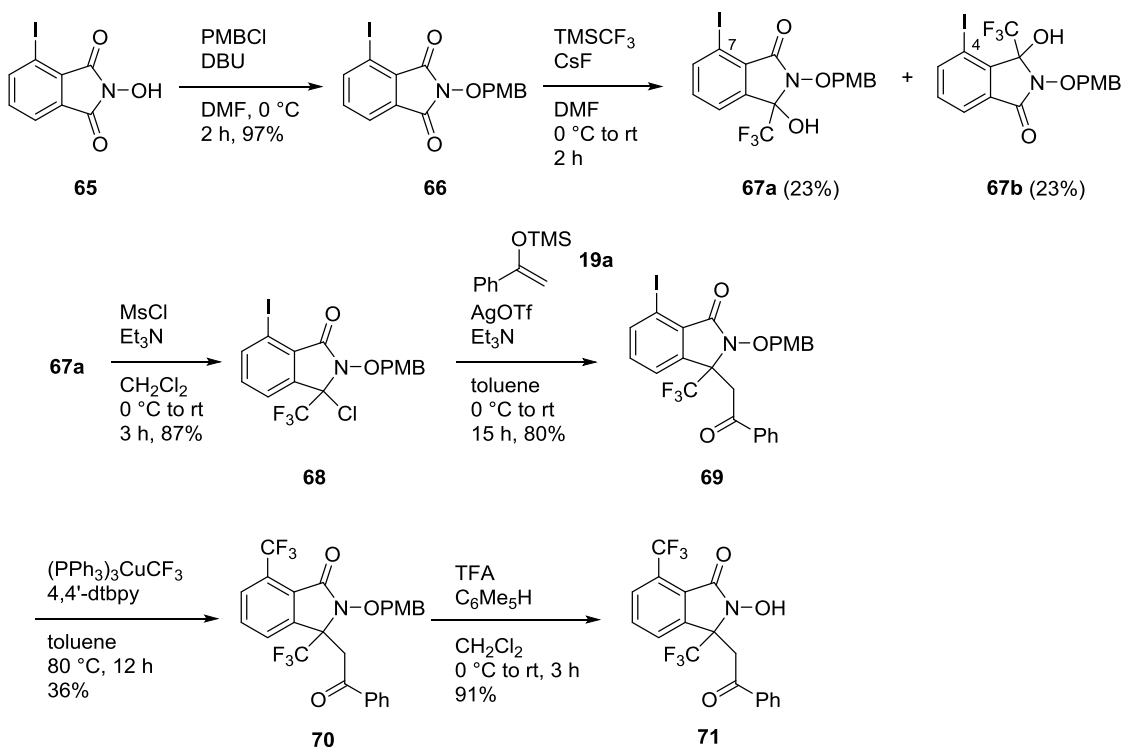
4-ヨード体 **41b** を MsCl を用いた条件においてクロロ化を試みたところ立体障害のためかメシラートから塩素体への変換反応が遅く低収率でしかクロロ体 **61** は得られなかった。そこで、**41b** のメシル化反応の進行を確認した後に MeOH を添加することで塩素体 **61** (59%) 及びメチルエーテル **62** (32%) をそれぞれ得た。**62** を Suzuki-Miyaura 反応によりメチル化した後、ベンジル基を除去することで 4-メチル体 **64** を合成した (Figure 2-6)。

Figure 2-6. Preparation of 4-Methyl *N*-Oxyl Radical Precatalyst **64**.



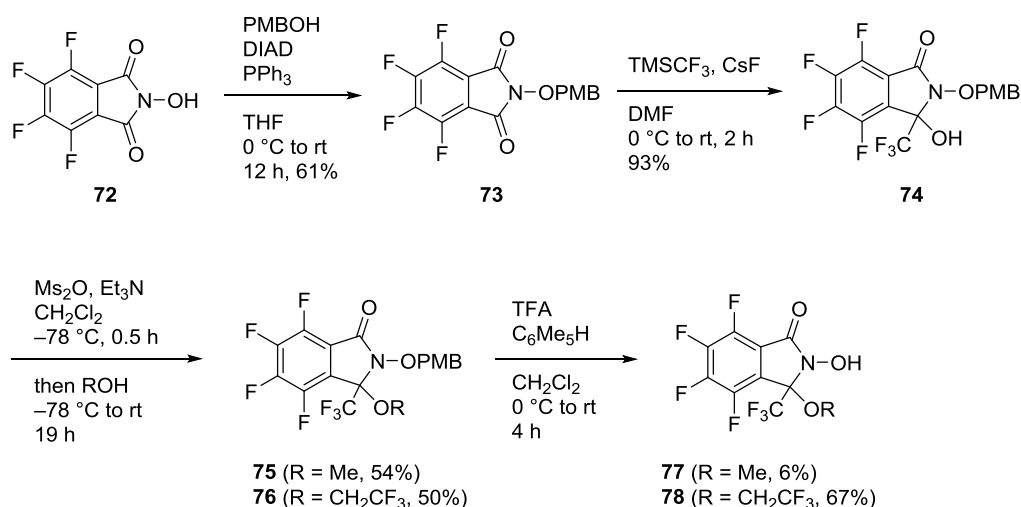
アセトフェノン置換 7-CF<sub>3</sub> 誘導体 **71** は 7-ヨード NHPI (**65**)<sup>92</sup> を出発原料として Scheme 2-3 と同様の手法により合成した (Scheme 2-7). ベンジル基の脱保護が困難であったため PMB 基を保護基として選択し, 最終工程で TFA/C<sub>6</sub>Me<sub>5</sub>H を用いた条件<sup>93</sup> により **70** の PMB 基を脱保護することで **71** を得た.

Scheme 2-7. Preparation of 7-Trifluoromethyl *N*-Hydroxy Precatalyst **71**.



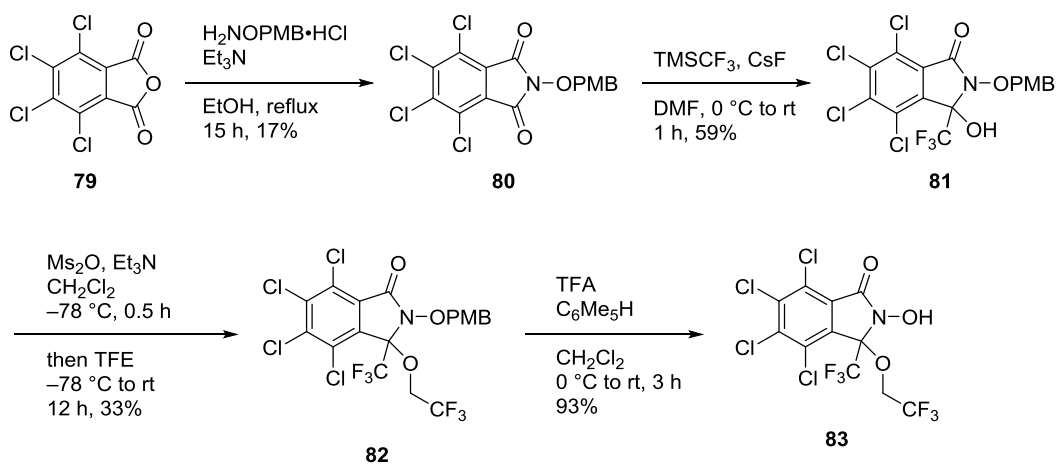
テトラフルオロ誘導体は 4,5,6,7-テトラフルオロ NHPI (**72**)<sup>94</sup> を出発原料として合成した (Scheme 2-8). **72** を光延条件下において PMB 化し, トリフルオロメチルアニオンを付加させることでアルコール **73** とした. **73** から合成したクロリドは Ag (I) との反応性が低くエーテル **75** は得られなかった. そこで, 低温下 (-78 °C) において Ms<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N 条件でメシル化し, 続けて MeOH もしくは TFE を加えた後に室温まで昇温することでエーテル **75** もしくは **76** を得た. **75** もしくは **76** の PMB 基を TFA/C<sub>6</sub>Me<sub>5</sub>H 条件において除去し 4,5,6,7-テトラフルオロ誘導体 **77** 及び **78** を合成した.

Scheme 2-8. Preparation of 4,5,6,7-Tetrafluoro *N*-Hydroxy Precatalysts **77** and **78**.

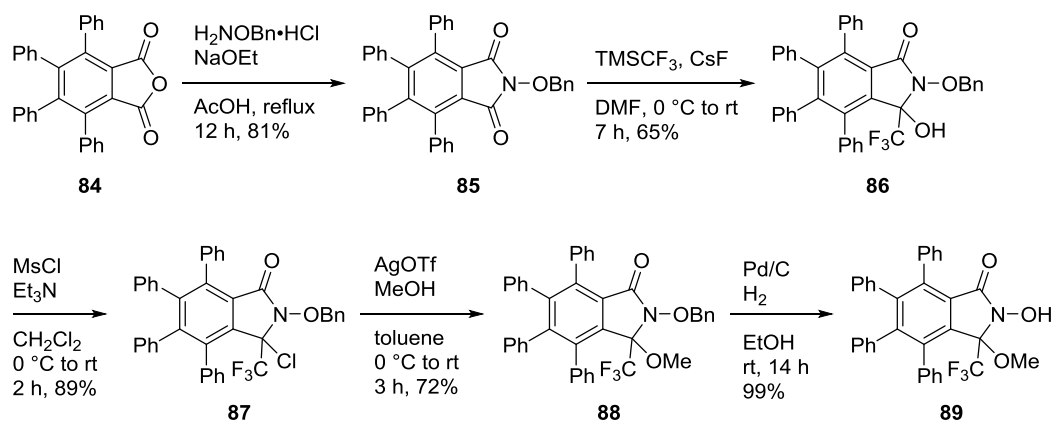


テトラクロロ誘導体 **83** (Scheme 2-9) 及びテトラフェニル誘導体 **89** (Scheme 2-10) は市販の 4,5,6,7-テトラクロロフタル酸無水物 (**79**) もしくは 4,5,6,7-テトラフェニルフタル酸無水物 (**84**) を出発原料として Scheme 2-8 とほぼ同様の手法において合成した.

Scheme 2-9. Preparation of 4,5,6,7-Tetrachloro *N*-Hydroxy Precatalyst **83**.



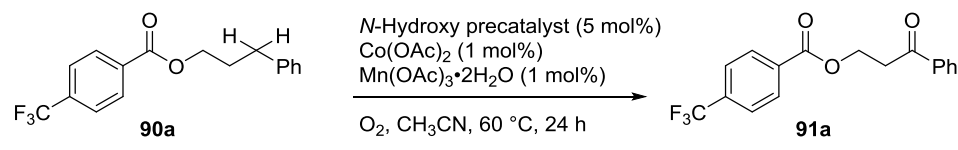
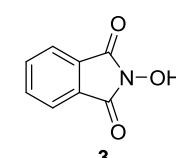
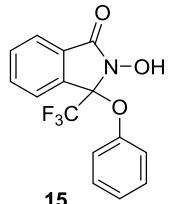
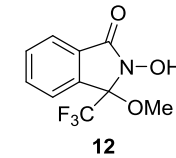
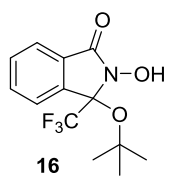
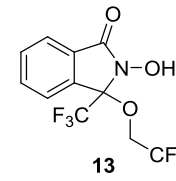
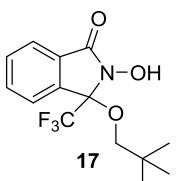
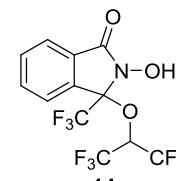
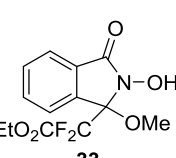
Scheme 2-10. Preparation of 4,5,6,7-Tetraphenyl *N*-Hydroxy Precatalyst **89**.



#### 第四節 触媒前駆体の構造と触媒活性の相関

合成した *N*-オキシラジカル触媒前駆体の評価方法としてベンジル位 C-H 酸素酸化反応を選択し活性の比較を行った. **90a** を原料とするケトン **91a** へのベンジル位 C-H 酸素酸化反応を, *N*-オキシラジカル触媒前駆体 (5 mol%), Co(OAc)<sub>2</sub> (1 mol%), Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (1 mol%) 存在下 CH<sub>3</sub>CN 中で酸素雰囲気下 60 °C において実施した (Table 2-1). 触媒として Co 塩及び Mn 塩を組み合わせて用いる手法は, 酸素雰囲気下で *N*-ヒドロキシルアミンから *N*-オキシラジカルを効率よく生成する手法として知られている<sup>54,88,95</sup>. 対照実験として NHPI (**3**) を触媒として用いた際は 12 h で原料が消失し **91a** を 92% 収率で与えた (entry 1). 次に NHPI (**3**) のカルボニル基をトリフルオロメチル基とアルコキシ基に変換した *N*-ヒドロキシル化合物群について検討を行った. トリフルオロメチル基とメトキシ基で置換した **12** もラジカル触媒としての活性を示し, 23% 収率と低収率ではあるものの **91a** が生成し, 71% 収率で基質 **90a** が回収された (entry 2). メトキシ基をより電子求引性の強い 2,2,2-トリフルオロエトキシ基 (**13**) もしくは 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロポキシ基 (**14**) に変換すると活性の向上が見られ **91a** の収率は 39% もしくは 36% であった (entries 3 and 4). 一方でフェノキシ基 (**15**), *t*-ブトキシ基 (**16**), ネオペンチロキシ基 (**17**) で置換した *N*-ヒドロキシル化合物を用いた場合はメトキシ基で置換した **12** とほぼ同程度の収率で **91a** が生成した (entries 5-7). CF<sub>3</sub> 基をジフルオロ酢酸エチル基に変換した *N*-オキシル **33** を用いた場合も **12** を用いた場合と同程度の収率で **91a** を与えた (entry 8).

Table 2-1. Aerobic Benzylic Oxidation with *N*-Hydroxy precatalysts (1).

					
entry	catalyst	yield (%) <sup>a)</sup>	entry	catalyst	yield (%) <sup>a)</sup>
1 <sup>b)</sup>		92	5		0
2		23	6		21
3		39	7		29
4		36	8		29

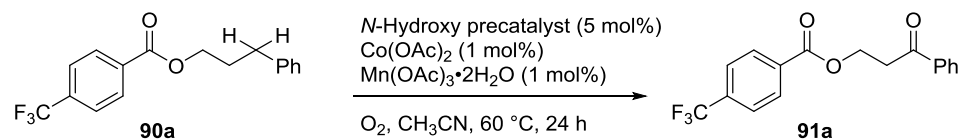
a) <sup>1</sup>H NMR yield. b) Reaction time was 12 h.

次に, NHPI (**3**) のカルボニル基をトリフルオロメチル基とアセトフェノン誘導体で置換した *N*-ヒドロキシ化合物を用いて Table 2-1 と同様の条件下において **90a** の酸素酸化反応の検討を行った (Table 2-2). 無置換アセトフェノンで置換した **26** は活性の向上が見られ **91a** の収率は 45% まで向上した (entry 1). **26** のアセトフェノン部位のベンゼン環に電子供与性置換基を持つ 4-メトキシフェニル基 (**27**), 電子求引性基を持つ 4-トリフルオロメチルフェニル基 (**28**) もしくは 2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル基 (**29**) に変換した場合は **26** を用いた場合と比較して収率が低下した (entries 2-4). **27-29** は NMR 測定から *N*-ヒドロキシル化合物と分子内環化した化合物とが平衡状態にあると推察された<sup>96</sup>. このため系中での *N*-ヒドロキシル状態で存在している割合が低下し, **91a** の収率低下の原因となったと考えられる. 分子内環化を抑制するためベンゼン環を 2,4,6-トリメチルフェニル基に変換した **30** 及びメチレン部位を *gem*-ジメチル基に変換した **31** は 5 員環形成は抑制さ



れるものの、NO-H 近傍の立体障害が増大したためか触媒活性はアセトフェノン **26** を用いた場合よりも **91a** の収率が低下した (entries 5 and 6). 4-*tert*-butylphenyl 基で置換した *N*-オキシル化合物 **18** を用いた場合も **26** を用いた場合の収率には及ばなかった (entry 7).

Table 2-2. Aerobic Benzylic Oxidation with *N*-Hydroxy precatalysts (2).

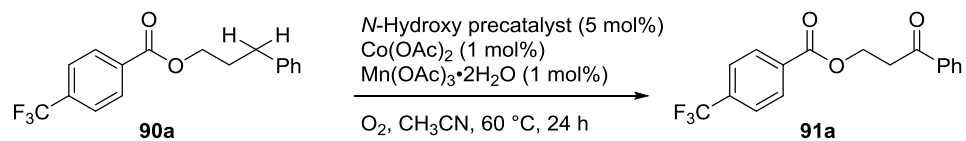


entry	catalyst	yield (%) <sup>a)</sup>	entry	catalyst	yield (%) <sup>a)</sup>
1		45	4		5
2		10	5		2
3		22	6		10
			7		30

a) <sup>1</sup>H NMR yield.

芳香環上の置換基について検討を行った (Table 2-3). 7 位をメチル基で置換した **55** は無置換の **12** (Table 2-1, entry 2) と **91a** の収率はほぼ同程度であった (entry 1). 電子求引性であるトリフルオロメチル基で置換した **53** は活性の向上が見られ **91a** の収率は 46% まで向上した (entry 2). 次により嵩高い芳香族置換基を導入した. フェニル基 (**56**), 2,2'-ビフェニル基 (**57**), 2-トリフルオロメトキシフェニル基 (**60a**) は **12** (Table 2-1, entry 2) と収率に差がないか大きく低下した (entries 3-5). 芳香環上の 2 位を電子求引性基であるエトキシカルボニル基 (**58**) もしくは トリフルオロメチル基 (**59**) で置換した場合も収率の向上には寄与しなかった (entries 6 and 7). メチル基の置換位置を 4 位とした *N*-オキシル化合物 **64** を用いた場合は 7-メチル体 **55** (entry 1) とほぼ同様の結果であった (entry 8). 芳香環上の置換可能な位置をすべてフェニル基とした 4,5,6,7-テトラフェニル *N*-ヒドロキシル化合物 **89** は 29% 収率にとどまったものの (entry 9), 電子求引性の強い 4 つのフッ素原子で置換した 4,5,6,7-テトラフルオロ *N*-ヒドロキシル化合物 **77** を用いた場合は **91a** の収率は 46% に向上した (entry 10).

Table 2-3. Aerobic Benzylic Oxidation with *N*-Hydroxy Precatalysts (3).

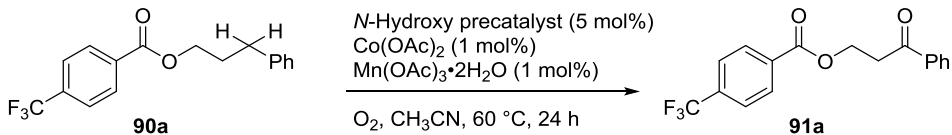
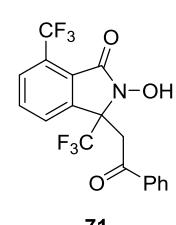
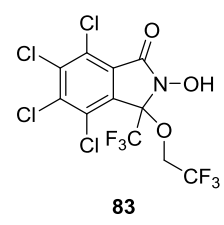
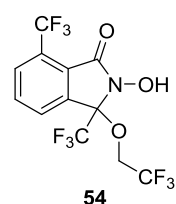
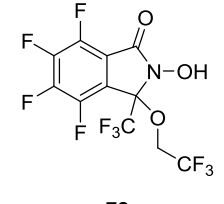


entry	catalyst	yield (%) <sup>a)</sup>	entry	catalyst	yield (%) <sup>a)</sup>
1		19	6		28
2		46	7		19
3		26	8		30
4		19	9		29
5		<1	10		46

a) <sup>1</sup>H NMR yield

Table 2-1 及び Table 2-2 の知見から  $R^5 = \text{OCH}_2\text{CF}_3$  及び  $R^5 = \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ph}$  で置換した場合において収率向上効果があり, Table 2-3 の知見から  $R^1 = \text{CF}_3$ ,  $R^1\text{-}R^4 = \text{F}$  及び  $R^1\text{-}R^4 = \text{Cl}$  で置換した場合において収率が向上することが見いだされた. 触媒活性が向上した置換基を選抜し, 各置換基を組み合わせた *N*-ヒドロキシル化合物を合成してベンジル位 C-H 空気酸化反応の検討を行った (Table 2-4).  $R^1$ =トリフルオロメチル基と  $R^5$  = アセトフェノンとを組み合わせた **71** は収率向上の効果はなかった (entry 1) 一方で  $R^1$  = トリフルオロメチル基と  $R^5$  = 2,2,2-トリフルオロエトキシ基を組み合わせた *N*-ヒドロキシル化合物 **54** は相加効果が見られ **91a** の収率は 66% まで向上した (entry 2).  $R^1\text{-}R^4 = \text{Cl}$ ,  $R^5 = 2,2,2$ -トリフルオロエトキシ基を組み合わせた **83** も組み合わせによる活性向上の効果があり **91a** を 61% 収率で与えた (entry 3).  $R^1\text{-}R^4 = \text{F}$  と  $R^5 = 2,2,2$ -トリフルオロエトキシ基を組み合わせた *N*-ヒドロキシル化合物 **78** も相加効果を示し 71% 収率と最も良い収率で **91a** を与えた (entry 4).

Table 2-4. Aerobic Benzylic Oxidation with *N*-Hydroxy Precatalysts (4).

					
entry	catalyst	yield (%) <sup>a)</sup>	entry	catalyst	yield (%) <sup>a)</sup>
1	 <b>71</b>	28	3	 <b>83</b>	61
2	 <b>54</b>	66	4	 <b>78</b>	71

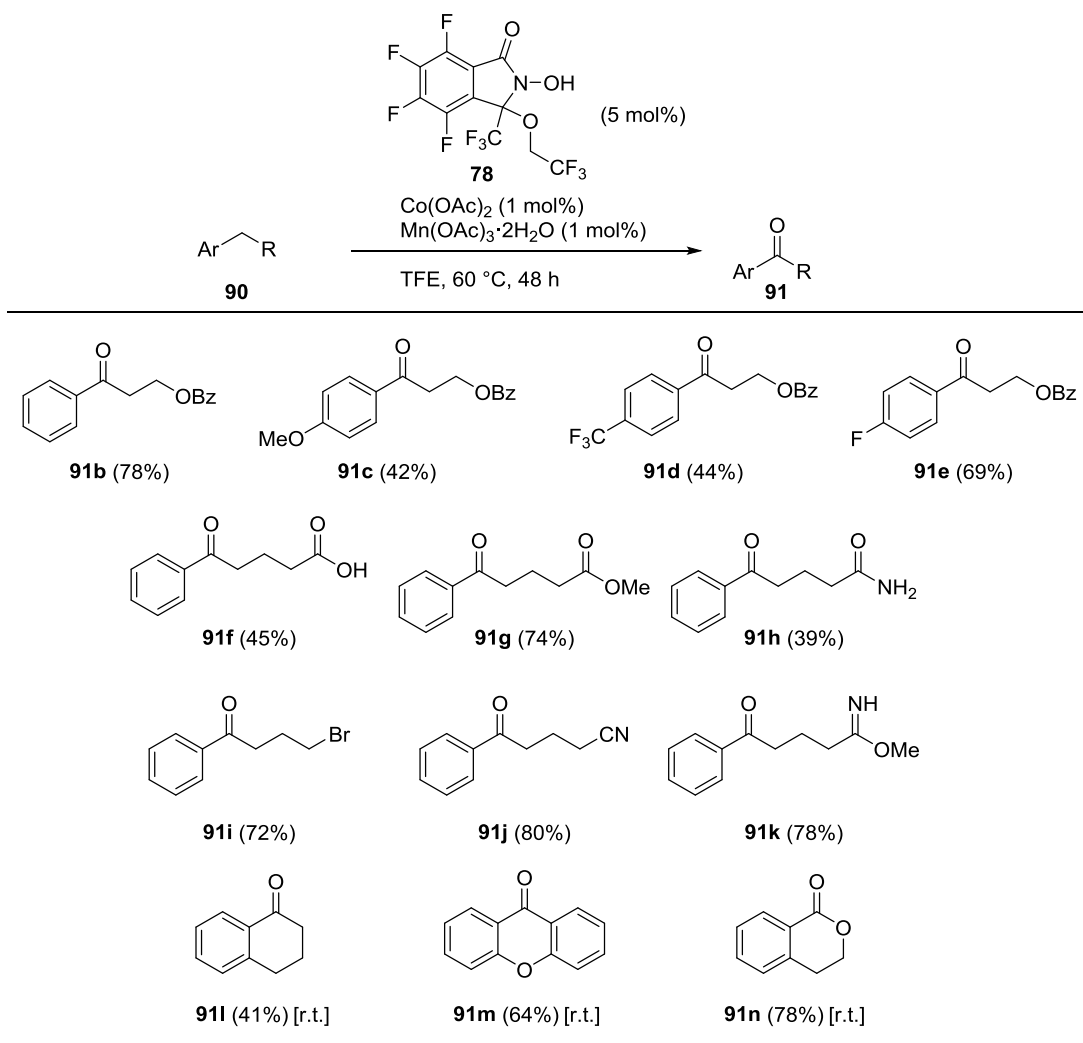
a) <sup>1</sup>H NMR yield.

## 第五節 触媒前駆体を用いたベンジル位官能基化反応

### *N*-オキシラジカル触媒によるベンジル $sp^3$ C-H 酸化反応

最も良い触媒活性を示した **78** を用いて C-H 酸素酸化反応の基質適応範囲の検討を行った (Table 2-5). 3-Phenylpropyl benzoate (**90b**) を基質として用いて *N*-オキシ化合物 (5 mol%), Co(OAc)<sub>2</sub> (1 mol%), Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (1 mol%) 存在下における酸素酸化条件に付したところ対応するケトン **91b** が 78% 収率で得られた. 芳香環上置換基として電子供与性基であるメトキシ基 (**90c**) 及び電子求引性基であるトリフルオロメチル基 (**90d**) 及びフッ素原子 (**90e**) で置換した基質はいずれもケトン **91c-e** への酸化反応が進行した. カルボン酸 (**90f**), メチルエステル (**90g**), カルボキシアミド (**90h**), アルキルブロミド (**90i**), ニトリル (**90j**), メチルイミデート (**90k**) はそれぞれの官能基は反応せずにベンジル C-H のみが選択的に酸化され対応するケトン **91f-k** が 42-69% 収率で得られた. この結果は *N*-オキシラジカル触媒前駆体 **78** による酸素酸化反応は高い官能基許容性を持つことを示している. テトラリン (**90l**), キサンテン (**90m**), イソクマリン (**90n**) のより酸化されやすい環状アルキルアレーンは室温においても同様の条件下で反応が進行し対応するケトン **91l-n** を 41-78% 収率で与えた.

Table 2-5. Scope of Benzylic C-H Oxidation with *N*-Hydroxy Precatalyst **78**.<sup>a)</sup>

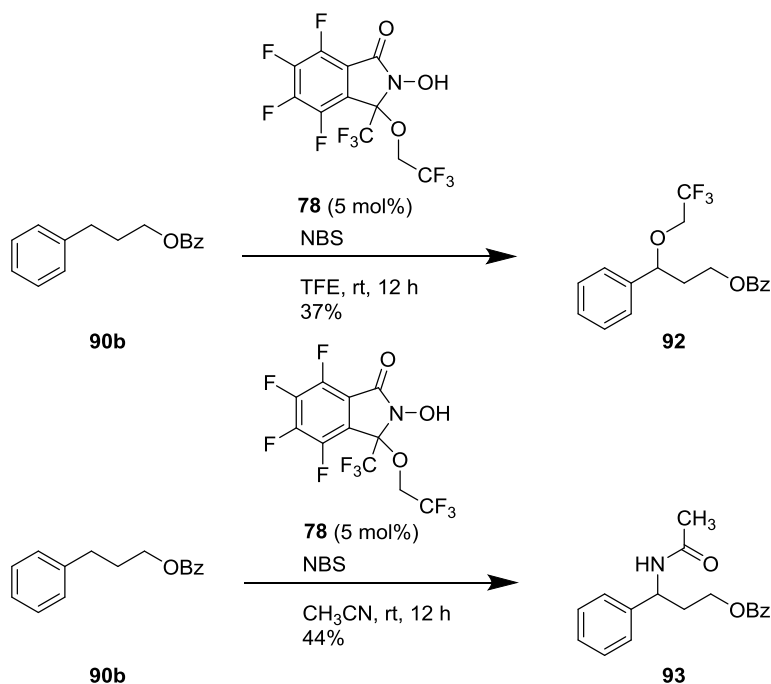


## N-オキシラジカル触媒と NBS によるベンジル位 C-H 結合のトリフルオロエチルエーテル化反応及びアセトアミド化反応

N-オキシラジカル触媒前駆体 **78** の応用反応を探索する中で、NBS を酸化剤とする分子間ベンジル位エーテル化反応と Ritter 型ベンジル位アミド化反応を見出した (Scheme 2-11). 古典的な Williamson エーテル化反応による 2,2,2-トリフルオロエチルエーテルの形成は TFE の求核性の低さから基質が限定されている. 官能基化されたベンジル化合物から生成させたベンジルカチオンへの TFE の付加反応<sup>97</sup> はより実用的な反応であるが、現在までにベンジル  $sp^3$  C-H 結合を活性化し C-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 結合に変化する反応は報告されていない. この変換反応を実施するために **90b** を触媒量の **78** と NBS 存在下において TFE 中で反応させることにより C-H 活性化によるベンジル位トリフルオロメチル化反応が進行し **92** が 54% 収率で得られた<sup>98</sup>.

Ritter 型のベンジル位  $sp^3$  C-H アミド化反応は高温条件 ( $T = 100$  °C) もしくは F-TEDA-PF<sub>6</sub> や CAN などの強い酸化剤が必要とされていた<sup>99</sup>. **90b** を触媒量の **78** と NBS 存在下において CH<sub>3</sub>CN 中で反応させることでアセトアミド **93** が 49% 収率で得られた. 両反応共にベンジル位の 2 電子酸化反応により生じたカルボカチオンを TFE もしくはアセトニトリルが捕捉することにより進行していると考えている<sup>99d</sup>.

Scheme 2-11. Benzylic Etherification and Acetamidation with N-Hydroxy Precatalyst **78**.



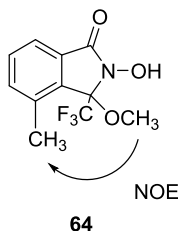
## 第六節 小括

非平面性で、構造最適化可能であり、電子不足な *N*-ヒドロキシルラジカル触媒前駆体を開発し、触媒的 C-H 酸素酸化反応に適応した。CF<sub>3</sub> 基で置換した *N*-ヒドロキシ化合物は C-H 酸化反応において触媒活性を示し、CF<sub>3</sub> の  $\alpha$  位と芳香環上の置換基を最適化することで、構造活性相関を取得した。最適化した触媒前駆体 **78** は NHPI (**3**) と比較して活性は劣るものの、*N*-オキシルラジカル触媒の研究における重要な知見を得ることができた。また、NBS を酸化剤としたベンジル C-H の 2,2,2-トリフルオロエチルエーテル化反応及びアセトアミド化反応を見出し、**78** の適応範囲を拡大した。



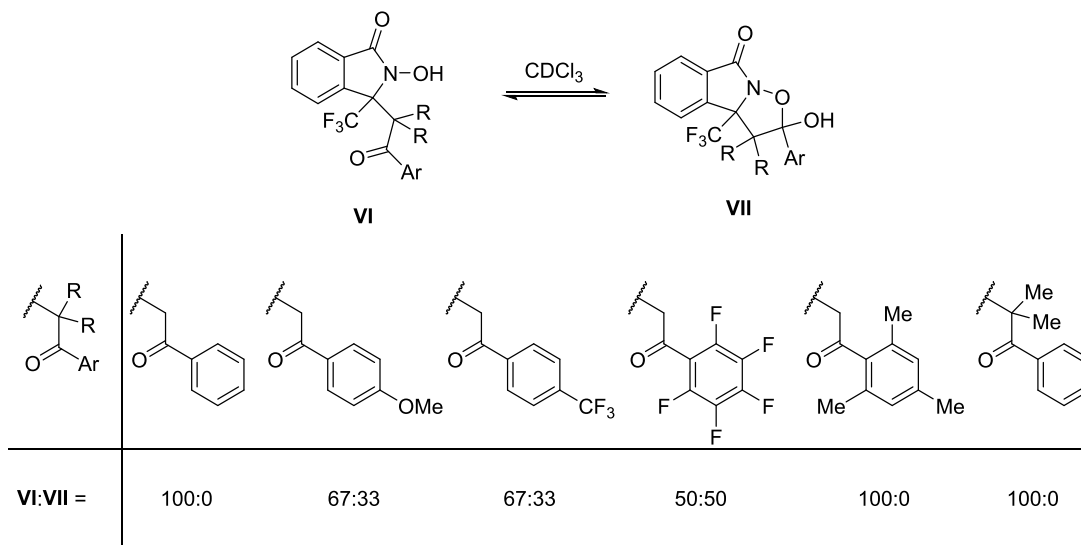
## 第二章 引用文献

- <sup>77</sup> Hirano, K.; Iwahama, S.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 2457-2458.
- <sup>78</sup> a) Sakaguchi, S.; Nishiwaki, Y.; Kitamura, T.; Ishii, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 222-224.  
b) Sakaguchi, S.; Eikawa, M.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7075-7078. c) Amaoka, Y.; Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9959-9969.
- <sup>79</sup> Amaoka, Y.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2160-2163.
- <sup>80</sup> Annunziatini, C.; Gerini, M. F.; Lanzalunga, O.; Lucarini, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3431-3438.
- <sup>81</sup> Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1500-1501.
- <sup>82</sup> Michaux, J.; Bessières, B.; Einhorn, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 48-50.
- <sup>83</sup> Sawatari, N.; Yokota, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7889-7891.
- <sup>84</sup> Guha, S. K.; Obora, Y.; Ishihara, D.; Matsubara, H.; Ryu, I.; Ishii, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1323-1330.
- <sup>85</sup> Zhang, Q.; Chen, C.; Ma, H.; Miao, H.; Zhang, W.; Sun, Z.; Xu, J. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2008**, *83*, 1364-1369.
- <sup>86</sup> Horn, E. J.; Rosen, B. R.; Chen, Y.; Tang, J.; Chen, K.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Nature* **2016**, *533*, 77-81.
- <sup>87</sup> Nechab, M.; Kumar, D. N.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3080-3083.
- <sup>88</sup> Ozawa, J.; Tashiro, M.; Ni, J.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1904-1909.
- <sup>89</sup> Sato, K.; Tarui, A.; Kita, T.; Ishida, Y.; Tamura, H.; Omote, M.; Ando, A.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5735-5737.
- <sup>90</sup> **41b** の構造は誘導体 **64** の NOE を測定することで決定し、**41b** の構造から異性体 **41a** の構造を決定した。



- <sup>91</sup> Tomashenko, O. A.; Escudero-Adán, E. C.; Belmonte, M. M.; Grushin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7655-7659.
- <sup>92</sup> Jacq, J.; Berthiol, F.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Synlett* **2010**, 2263-2266.
- <sup>93</sup> Yoshino, H.; Tsuchiya, Y.; Saito, I.; Tsujii, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3438-3441.
- <sup>94</sup> Coe, P. L.; Croll, B. T.; Patrick, C. R. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 505-508.
- <sup>95</sup> a) Shimizu, A.; Tanaka, K.; Ogawa, H.; Matsuoka, Y.; Fujimori, M.; Nagamori, Y.; Hamachi, H.; Kimura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1993-2001. b) Minisci, F.; Punta, C.; Recupero, F. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *251*, 129-149.

<sup>96</sup> アセトフェノン型化合物は <sup>1</sup>H NMR において *N*-オキシル体 **VI** と環化体 **VII** の平衡が観測された。



<sup>97</sup> a) Li, J.; Zhang, X.; Shen, H.; Liu, Q.; Pan, J.; Hu, W.; Xiong, Y.; Chen, C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3115-3120. b) Roberts, J. C.; Pincock, J. A. *Can. J. Chem.* **2003**, *81*, 709-722.

c) Rothenberg, M. E.; Richard, J. P.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1340-1346.

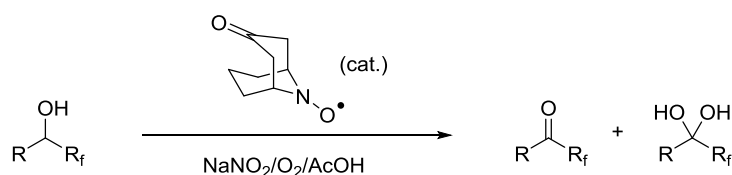
<sup>98</sup> *N*-ヒドロキシ化合物 **78** の代わりに NHPI (**3**) を用いた場合はエーテル **92** が 82% (<sup>1</sup>H NMR yield) 及びアセトアミド **93** が 54% (<sup>1</sup>H NMR yield) でそれぞれ得られた。

<sup>99</sup> a) Michaudel, Q.; Thevenet, D.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2547-2550. b) Nair, V.; Suja, T. D.; Mohanan, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3217-3219. c) Sakaguchi, S.; Hirabayashi, T.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 516-517. d) Kotani, E.; Kobayashi, S.; Ishii, Y.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 4281-4291.

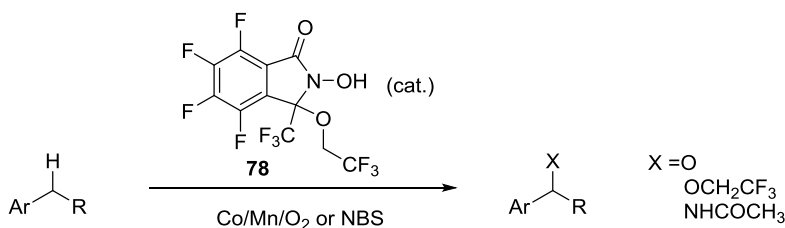
## 総括

筆者は博士論文研究において、*N*-ヒドロキシル化合物の特性に着目し keto-ABNO を触媒とした  $\alpha$ -パーフルオロアルキルアルコールの酸化反応の開発<sup>100</sup> と NHPI を構造変換することにより *N*-ヒドロキシルラジカル触媒前駆体の開発に成功した<sup>101</sup>.

第一章では、立体障害が小さく酸化電位の大きい *N*-ヒドロキシルラジカルである keto-ABNO の特性に着目し、これまでに酸化困難であった  $\alpha$ -パーフルオロアルキルアルコールをパーフルオロアルキルケトンへと高い官能基許容性にて酸素酸化し得る反応の開発に成功した。



第二章では NHPI の C-H 結合を切断する性質に着目し、カルボニル基を  $sp^3$  炭素として置換基をトリフルオロメチル基及び、アルコキシ、アリール、アセトフェノンに変換することで C-H 酸素酸化反応を触媒する非平面型の *N*-ヒドロキシルラジカル前駆体を見出した。更なる最適化として芳香環部位を電子求引性基で置換することで、もっとも高活性な *N*-ヒドロキシルラジカル触媒前駆体 **78** を創製した。触媒前駆体 **78** を用いて官能基許容性の高いベンジル位 C-H 酸素酸化反応に応用し、加えて NBS を酸化剤として用いたベンジル位トリフルオロエチルエーテル化反応及びアセトアミド化反応を開発した。



## 総括 引用文献

<sup>100</sup> Kadoh, Y.; Tashiro, M.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2193-2198.

<sup>101</sup> Kadoh, Y.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, 64, 737-753.



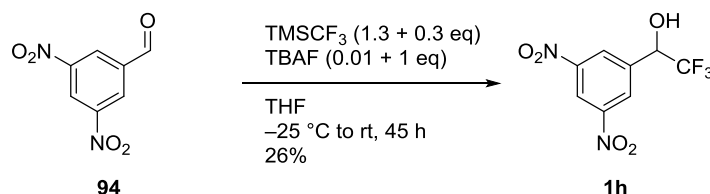
# 実験項

## 1. General Method

$^1\text{H}$  NMR spectra were recorded on JEOL JNM-LA 500, JEOL ECX500 (500 MHz for  $^1\text{H}$  NMR and 125.65 MHz for  $^{13}\text{C}$  NMR) and JEOL ECS400 (400 MHz for  $^1\text{H}$  NMR, 100 MHz for  $^{13}\text{C}$  NMR and 368 MHz for  $^{19}\text{F}$  NMR) spectrometer. Chemical shifts were reported downfield from TMS ( $\delta = 0$  ppm) for  $^1\text{H}$  NMR. For  $^{13}\text{C}$  NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to the solvent used as an internal reference. For  $^{19}\text{F}$  NMR, chemical shifts were reported downfield from hexafluorobenzene ( $\delta = -164.9$  ppm). Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR 410 Fourier transform infrared spectrophotometer. ESI-MS spectra were measured on a Waters ZQ4000 spectrometer (for LRMS), and a JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer (for HRMS). Column chromatographies were performed with silica gel Merck 60 (230-400 mesh ASTM). All reactions other than substrates synthesis were carried out in dry solvents (purchased from Aldrich, Kanto Chemical Co., Inc. or Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) under argon atmosphere unless otherwise noted. Other reagents of which preparation is not described in this manuscript were purchased from Aldrich, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. (TCI), Kanto Chemical Co., Inc., and Wako Pure Chemical Industries, Ltd., and used without further purification. NMR yield was calculated by  $^1\text{H}$  NMR of crude product using an internal standard (1,1,2,2-tetrachloroethane or 1,3,5-trioxane). GC yield was determined using an internal standard (decane or dodecane).

## 2. Preparation of Tdifluoromethylalcohol

Full spectroscopic data were described for new compounds. The known compounds **1a**<sup>61</sup>, **1b**<sup>102</sup>, **1c**<sup>61</sup>, **1d**<sup>102</sup>, **1e**<sup>61</sup>, **1f**<sup>103</sup>, **1g**<sup>61</sup>, **1i**<sup>104</sup>, **1j**<sup>105</sup>, **1k**<sup>61</sup>, **1l**<sup>106</sup>, **1m**<sup>107</sup>, **1n**<sup>102</sup>, **1o**<sup>108</sup>, **1q**<sup>109</sup>, **1s**<sup>110</sup> and **1t**<sup>111</sup> were synthesized according to reported procedure.

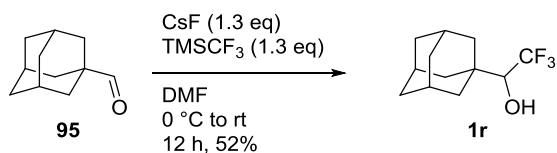


### 1-(3,5-Dinitrophenyl)-2,2,2-trifluoroethan-1-ol (**1h**)

To a solution of 3,5-dinitrobenzaldehyde **94** (960 mg, 4.89 mmol) and TMSCF<sub>3</sub> (942  $\mu\text{L}$ , 6.36 mmol) in THF (10 mL), TBAF in THF (49  $\mu\text{L}$ , 0.0489 mmol) was added dropwise at  $-25$  °C. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature, and stirred for 20 h after warming to rt. The

mixture was cooled to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , followed by TBAF in THF (4.9 mL, 4.9 mmol) and  $\text{TMSCF}_3$  (233  $\mu\text{L}$ , 1.47 mmol) were added, and stirred for 24 h after warming to rt. The mixture was cooled at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 3N HCl aq. was added. The whole was extracted with EtOAc twice. The organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -hexane:EtOAc = 9:1  $\rightarrow$  2:1) to afford trifluoromethyl alcohol **1h** (343.3 mg, 26%).

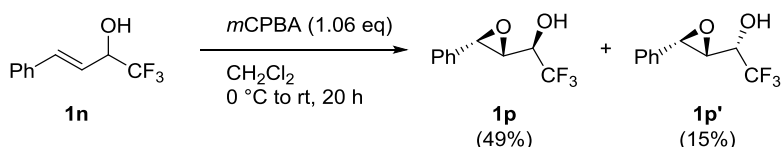
yellow oil;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.11 (dd, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 8.73 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 5.29-5.36 (m, 1H,  $J = 5.9, 5.9$  Hz), 3.24 (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 148.50 (2C), 138.39, 127.84 (2C), 123.35 (q,  $J = 283.1$  Hz), 119.63, 70.84 (q,  $J = 32.4$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-78.57$  (s, 3F); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3504, 3105, 1544, 1346, 1262, 1178, 1131, 1077; LRMS (ESI):  $m/z$  265  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; HRMS (APCI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  289.0043 found 289.0037.



#### 1-(Adamantan-1-yl)-2,2,2-trifluoroethan-1-ol (**1r**)

To a suspension of CsF (482 mg, 3.17 mmol) and adamantane-1-carbaldehyde **95** (400 mg, 2.44 mmol) in DMF (5 mL),  $\text{TMSCF}_3$  (470  $\mu\text{L}$ , 3.17 mmol) was added dropwise at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , and the mixture was stirred for 12 h after warming to rt. The mixture was cooled to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , followed by 3N HCl aq. was added, and extracted with EtOAc. The organic layer was treated with TBAF in THF (2.44 mL, 2.44 mmol), washed with 1N HCl aq.,  $\text{H}_2\text{O}$ , and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -hexane:EtOAc = 19:1  $\rightarrow$  9:1) to afford trifluoromethanol **1r** (294.4 mg, 52%).

colorless solid;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.45 (tq, 1H,  $J = 6.3, 6.3$  Hz), 2.36 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 2.03 (s, 3H), 1.63-1.82 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 125.64 (q,  $J = 285.5$  Hz), 77.51 (q,  $J = 28.79$  Hz), 37.65 (3C), 36.76 (3C), 35.74, 28.04 (3C);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-71.28$  (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3854, 3421, 2907, 2682, 1455, 1358, 1263, 1167, 1119; LRMS (ESI):  $m/z$  270  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  257.1124 found 257.1130.



(*E*)-*syn*-3,4-Epoxy-1,1,1-trifluoro-4-phenyl-2-butanol (**1p**) and  
(*E*)-*anti*-3,4-epoxy-1,1,1-trifluoro-4-phenyl-2-butanol (**1p'**)

To a solution of allyl alcohol **1n** (202 mg, 1.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.3 mL), 3-chloroperoxybenzoic acid (238 mg, 1.06 mmol) was added at 0 °C, and stirred for 20 h after warming to rt. To the mixture, 3-chloroperoxybenzoic acid (134 mg, 0.6 mmol) was added and stirred for 23 h at room temperature. The mixture was cooled to 0 °C, followed by 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. were added, and the phases were separated. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography to afford *syn*-epoxide **1p** (107 mg, 49%) as a colorless powder and *anti*-epoxide **1p'** (33 mg, 15%) as a colorless oil.

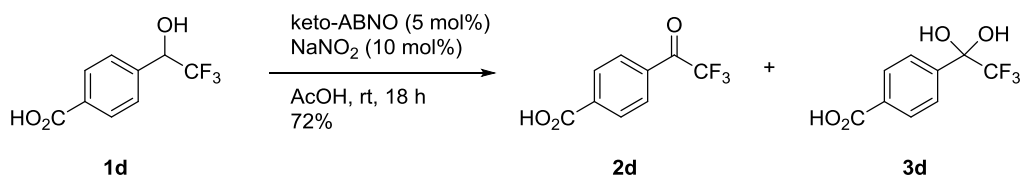
Relative configurations of **1p** and **1p'** were determined according to the reported spectra parameter (**1p'** was known compound)<sup>112</sup>.

*syn*-epoxide **1p**: colorless powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.26-7.40 (m, 5H), 4.15-4.26 (m, 1H), 3.92 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 3.36 (dd, 1H, *J* = 2.2 Hz), 2.61 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 134.85, 128.91, 126.69 (2C), 125.77 (2C), 124.05 (q, *J* = 283.1 Hz), 68.15 (q, *J* = 31.2 Hz), 57.96, 54.32; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.46 (s, 3F); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3433, 3002, 2949, 1374, 1278, 1140; LRMS (APCI): *m/z* 253 [M+Cl]<sup>-</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 241.0447 found 241.0437.

### 3. Preparation and Characterization of Trifluoromethylketone

Full spectroscopic data were described for new compounds. References were shown for reported compounds. Trifluoromethyl ketones **2a**<sup>61</sup>, **2b**<sup>113</sup>, **2c**<sup>61</sup>, **2e**<sup>61</sup>, **2f**<sup>114</sup>, **2g**<sup>61</sup>, **2h**<sup>115</sup>, **2i**<sup>116</sup>, **2k**<sup>61</sup>, **2n**<sup>110</sup>, **2q**<sup>117</sup>, **2r**<sup>118</sup>, **2s**<sup>109</sup> and **2t**<sup>65</sup> are known compounds.

#### General Procedure for the Oxidation of Perfluoroalkyl Alcohol (Procedure A)

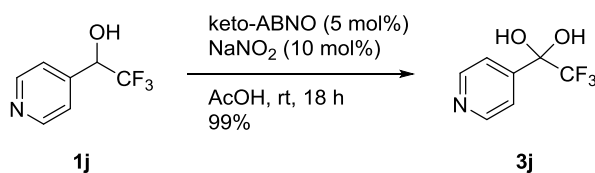


4-(2,2,2-Trifluoroacetyl)benzoic acid (**2d**)

4-(2,2,2-Trifluoro-1-hydroxyethyl)benzoic acid (**1d**, 20.4 mg, 0.100 mmol), keto-ABNO (0.77 mg,

0.005 mmol), NaNO<sub>2</sub> (0.69 mg, 0.010 mmol) and AcOH (0.2 mL) were mixed in a test tube. The mixture was stirred for 18 h at room temperature under 1 atm of O<sub>2</sub> (balloon). The mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O, neutralized with 3N NaOH aq., and the phases were separated. The organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexane: EtOAc = 2 : 1) to afford **2d** and **3d** (20.3 mg, 72%).

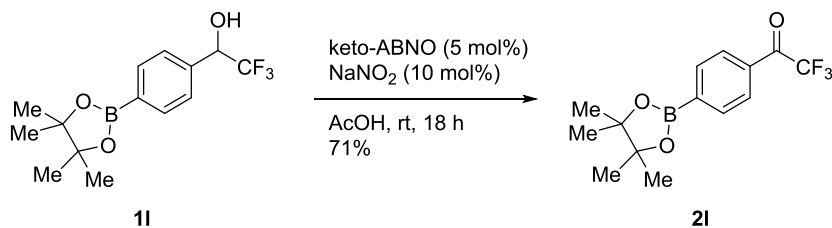
colorless oil; NMR was recorded as a mixture of **2d**:**3d** = 94:6.; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.28 (d, 1.88H, *J* = 8.5 Hz), 8.22 (d, 1.88H, *J* = 8.5 Hz), 8.07 (d, 0.12H, *J* = 8.5 Hz), 7.85 (d, 0.12H, *J* = 8.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 180.79 (q, 0.94C, *J* = 34.8 Hz), 137.28 (0.06H), 166.36 (0.94C), 143.70 (0.06C), 137.44 (0.94C), 133.82 (0.94C), 132.25 (0.06C), 131.14 (1.88C), 130.84 (1.88C), 129.94 (0.06C), 128.53 (0.06C), 126.57 (q, 0.06C, *J* = 287.9 Hz), 117.5 (q, 0.94C, *J* = 290.3 Hz), 94.4 (q, 0.06C, *J* = 32.4 Hz); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: -72.82 (s, 2.82F), -84.85 (s, 0.18F); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3434, 3063, 2925, 2683, 2563, 1724, 1691, 1433, 1290, 1210, 1187, 1152; LRMS (APCI): *m/z* 217 [M-H]<sup>-</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 219.0264 found 219.0262.



#### 2,2,2-Trifluoro-1-(pyridin-4-yl)ethane-1,1-diol (**2j**)

According to the procedure A, **1j** (17.7 mg) was converted into diol **3j** (18.0 mg, 99%).

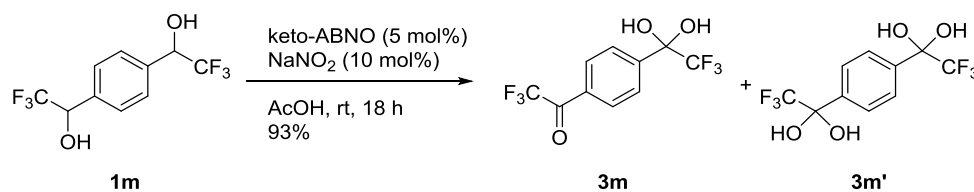
colorless powder; NMR was recorded as hydrate **3j**.; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.61 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 6.89 (brs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 152.35, 150.56 (2C), 147.39, 124.07 (q, *J* = 287.9 Hz), 122.92 (2C); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: -85.05 (s, 3F); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3399, 3083, 3059, 2925, 2855, 2465, 2345, 1719, 1610, 1420, 1262, 1173, 1066; LRMS (APCI): *m/z* 176 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 194.0423 found 194.0418.





71%).

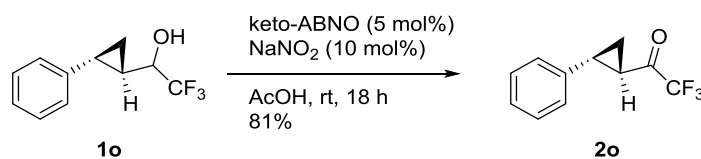
colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.02 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.94 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 1.34 (s, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 180.82 (q, 1H,  $J = 34.8$  Hz), 135.18 (2C), 131.68, 128.94, 128.92, 126.66, 116.62 (q, 1H,  $J = 291.5$  Hz), 84.52 (2C), 24.86 (4C);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -71.83 (s, 3F); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3582, 2981, 2929, 1721, 1509, 1361, 1207, 1180, 1145, 1091; LRMS (APCI):  $m/z$  333  $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$  355.1299 found 355.1283.



2,2,2-Trifluoro-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihydroxyethyl)phenyl)ethan-1-one (**3m**) and 1,1'-(1,4-phenylene)bis(2,2,2-trifluoroethane-1,1-diol) (**3m'**)

According to the procedure A, **1m** (1.37 g) was converted into **3m** and **3m'** (1.25 g, 93%).

colorless powder; NMR was recorded as the mixture of **3m:3m'** = 1:2;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.10 (d, 4/3H,  $J = 8.0$  Hz), 7.91 (s, 8/3H), 7.57-7.71 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 179.84 (q, 1/3C,  $J = 34.5$  Hz), 146.42 (1/3C), 139.60 (2/3C), 130.53 (1/3C), 130.02 (1/3C), 129.53 (2/3C), 128.79 (2/3C), 127.07 (8/3C), 123.68 (q, 4/3C,  $J = 287.9$  Hz), 123.39 (q, 1/3C,  $J = 289.1$  Hz), 116.53 (q, 1/3C,  $J = 291.5$  Hz), 92.68 (q, 4/3C,  $J = 31.2$  Hz), 92.56 (q, 1/3C,  $J = 31.2$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) -71.31 (s, 1F), -83.11 (s, 1F), -83.26 (s, 4F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3398, 2924, 2523, 2374, 1712, 1614, 1417, 1189, 1061; LRMS (APCI):  $m/z$  287  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; HRMS (DART):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_6\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$  303.0450 found 303.0449.

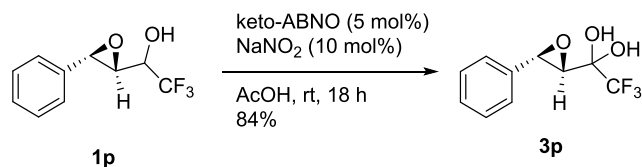


(E)-3,4-Cyclopropyl-1,1,1-trifluoro-4-phenyl-2-butanone (**2o**)

According to the procedure A, **1o** (216 mg) was converted into trifluoromethylketone **2o** (174 mg, 81%).

colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.23-7.33 (m, 3H), 7.13 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.47-2.52 (m, 1H), 1.88-1.94 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 190.07 (q,  $J = 36.0$  Hz), 138.16, 128.75, 127.42 (2C), 126.45 (2C), 115.76 (q,  $J = 290.3$  Hz), 32.74, 27.24, 20.79;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -79.03 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3034, 2926, 1739, 1606,

1498, 1410, 1208, 1148, 1042; LRMS (APCI):  $m/z$  233  $[M+H_2O+H]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{12}H_{13}F_3O_2Na$   $[M+MeOH+Na]^+$  269.0760 found 269.0773.



#### (*E*)-3,4-Epoxy-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutane-2,2-diol (**3p**)

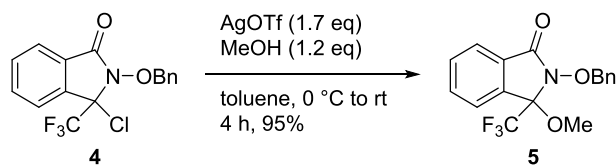
According to the procedure A, **1p** (218 mg) was converted into trifluoromethylketone **3p** (182 mg, 84%).

colorless powder; NMR was recorded as hydrate **3p**;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.25-7.44 (m, 5H), 3.97 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 3.71 (s, 1H), 3.44 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 3.36 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 134.14, 129.09, 128.73 (2C), 125.86 (2C), 122.29 (q,  $J = 285.6$  Hz), 90.72 (q,  $J = 33.8$  Hz), 59.73, 55.62;  $^{19}F$  NMR (368 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : -84.54 (s, 3F); IR (KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu$ : 3389, 3032, 2961, 2932, 2876, 2876, 1957, 1889, 1653, 1498, 1443, 1259, 1187, 1153, 1104, 1065; LRMS (ESI):  $m/z$  257  $[M+Na]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{11}H_{11}F_3ONa$   $[M+MeOH-H_2O+Na]^+$  271.0552 found 271.0563.

#### 4. Preparation of *N*-Hydroxy Precatalysts

Full spectroscopic data were described for new compounds. Compound **5**<sup>88</sup>, **65**<sup>92</sup>, and **72**<sup>94</sup> were prepared following the reported procedures.

##### General Procedure for Etherification (Procedure B)



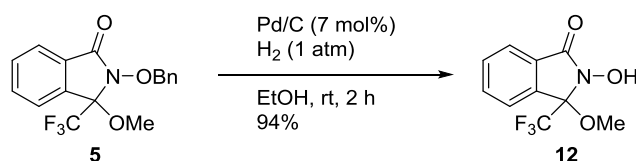
##### 2-Benzyloxy-3-methoxy-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**5**)

To a suspension of AgOTf (2.18 g, 8.50 mmol) in toluene (5 mL), chloride **4** (1.71 g, 5.00 mmol) in toluene (5 mL) and MeOH (243  $\mu$ L, 6.00 mmol) were added at 0  $^{\circ}C$ . The reaction mixture was stirred for 1 h at 0  $^{\circ}C$ , and for 3 h at rt. Brine was added to the mixture, and the suspension was filtered over Celite. The filtered organic layer was separated, washed with  $H_2O$  and brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $SiO_2$ ,  $n$ -hexane:EtOAc = 9:1  $\rightarrow$  4:1) to afford methylether **5** (1.60 g, 95%).

white powder;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.51-7.72 (m 5H), 7.32-7.42

(m, 3H), 5.30 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 2.99 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.56, 134.55, 134.47, 133.52, 131.75, 130.10, 129.45 (2C), 128.86, 128.41 (2C), 124.28, 124.19, 122.07 (q,  $J = 285.6$  Hz), 91.37 (q,  $J = 32.9$  Hz), 79.09, 51.28;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -77.92 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3586, 3443, 2939, 1742, 1654, 1559, 1541, 1185, 671; LRMS (ESI):  $m/z$  360  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  360.0818 found 360.0831.

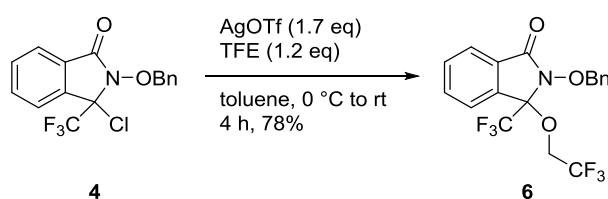
### General Procedure for Hydrogenolysis of Benzyl Ether (Procedure C)



### 2-Hydroxy-3-methoxy-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**12**)

A suspension of benzylether **5** (1.48 g, 4.39 mmol) and 10 wt% Pd/C (319 mg, 0.300 mmol) in EtOH (12.0 mL) was stirred for 2 h under 1 atm of  $\text{H}_2$  (balloon). The mixture was purged with Ar and filtered over Celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -hexane:EtOAc = 2:1  $\rightarrow$  1:1) to afford **5** (1.02 g, 94%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.82 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.57-7.70 (m, 3H), 3.13 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.92, 134.58, 131.69, 130.06, 124.16, 124.05, 121.88 (q,  $J = 286.2$  Hz), 91.40 (q,  $J = 33.1$  Hz), 51.58;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -78.41 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3136, 2952, 2887, 1711, 1471, 1315, 1195, 1124, 1086, 1007, 878, 731; LRMS (ESI):  $m/z$  270  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  270.0348 found 270.0341.

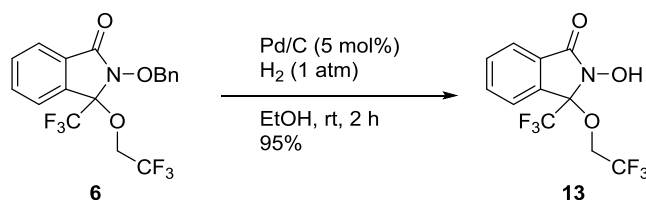


### 2-Benzyloxy-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**6**)

According to the procedure B in which 2,2,2-trifluoroethanol was used as the alcohol instead, chloride **4** (1.71 g, 5.00 mmol) was converted into ether **6** (1.57 g, 78%).

colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.92 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 5.30 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.16 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.63, 134.37, 134.23 (2C), 133.53, 132.54 (2C), 129.78, 129.42, 129.07, 128.56, 124.62, 124.58, 122.72 (q,  $J = 277.1$  Hz), 121.57 (q,  $J = 286.7$  Hz), 91.0 (q,  $J = 33.6$  Hz),

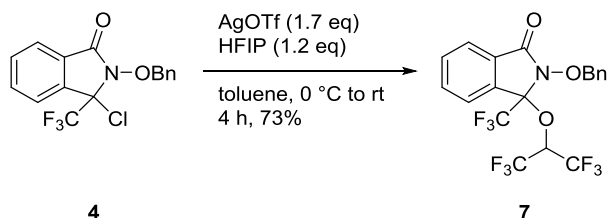
79.31, 61.3 (q,  $J = 36.0$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-74.02$  (s, 3F),  $-77.52$  (s, 3F); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3433, 2917, 2848, 1750, 1470, 1293, 1190, 984, 766, 635; LRMS (ESI):  $m/z$  428  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  428.0692 found 428.0690.



### 2-Hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**13**)

According to the procedure C, benzyl ether **6** (1.45 g, 3.58 mmol) was converted into **13** (1.07 g, 95%).

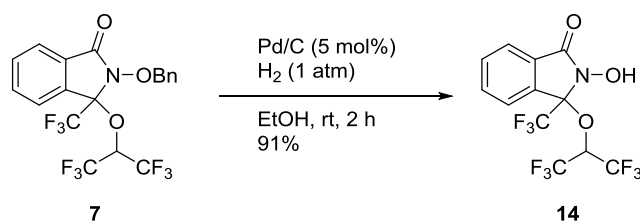
colorless powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 7.71-7.90 (m, 4H), 3.97-4.10 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 164.68, 134.69, 134.11, 133.45, 131.47, 125.54, 124.73, 124.43 (q,  $J = 277.1$  Hz), 122.59 (q,  $J = 285.5$  Hz), 91.49 (q,  $J = 33.6$  Hz), 61.95 (q,  $J = 36.0$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ :  $-74.80$  (s, 3F),  $-78.38$  (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3426, 3137, 2942, 1719, 1616, 1508, 1473, 1427, 1378, 1305, 1172, 1125, 1087, 1038, 993, 968, 882, 766; LRMS (ESI):  $m/z$  338  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_6\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  338.0222 found 338.0223.



### 2-Benzyloxy-3-[(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy]-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**7**)

According to the procedure B in which 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol was used as the alcohol instead, chloride **4** (680 mg, 0.200 mmol) was converted into ether **7** (688 mg, 73%).

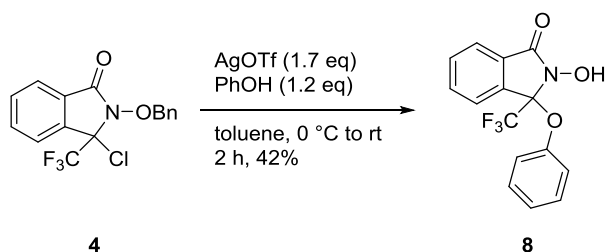
colorless powder;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.93 (dd,  $J = 6.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.69 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.1, 2.3$  Hz, 2H), 7.36-7.42 (m, 3H), 5.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.17-4.26 (m, 1H); LRMS (ESI):  $m/z$  496  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



### 3-[(1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-yl)oxy]-2-hydroxy-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**14**)

According to the procedure C, benzyl ether **7** (652 mg, 1.38 mmol) was converted into **14** (530 mg, 91%).

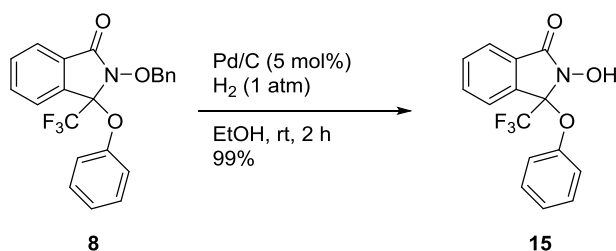
colorless powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.77-7.92 (m, 4H), 5.27-5.37 (m, 1H); LRMS (ESI): *m/z* 406 [M+Na]<sup>+</sup>.



### 2-Benzyloxy-3-phenoxy-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**8**)

According to the procedure B in which phenol was used as the alcohol instead, chloride **4** (1.71 g, 5.00 mmol) was converted into ether **8** (0.844 g, 42%).

colorless powder; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H) 4.94 (s, 2H); LRMS (ESI): *m/z* 422 [M+Na]<sup>+</sup>.

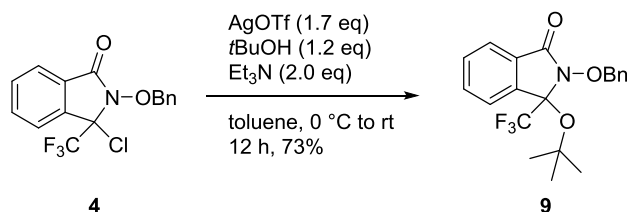


### 2-Hydroxy-3-phenoxy-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**15**)

According to the procedure C, benzyl ether **8** (788 mg, 1.97 mmol) was converted into **15** (603 mg, 99%).

colorless powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.72 (dd, *J* = 3.6, 3.6 Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 4H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* =

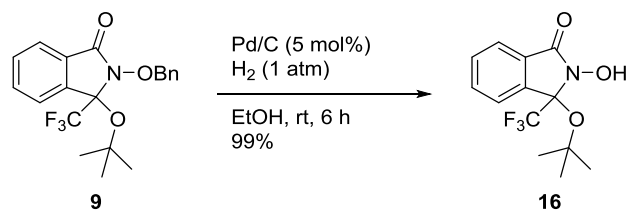
8.1 Hz, 1H); LRMS (ESI):  $m/z$  332  $[M+H]^+$ .



### 2-Benzyloxy-3-*tert*-butoxy-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (9)

According to the procedure B in which *t*BuOH was used as the alcohol instead and Et<sub>3</sub>N (2.0 eq) was added, chloride **4** (1.03 g, 3.00 mmol) was converted into ether **9** (0.827 g, 73%).

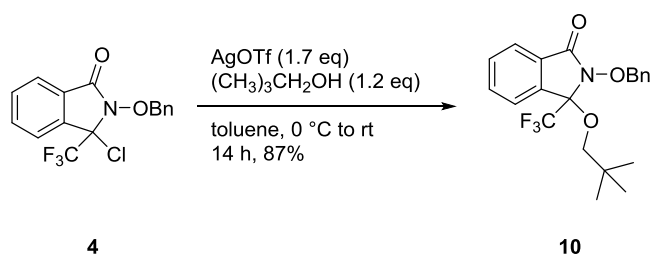
colorless powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.86 (dd, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.33-7.42 (m, 3H), 5.43 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H); LRMS (ESI):  $m/z$  402  $[M+Na]^+$ .



### 3-(*tert*-Butoxy)-2-hydroxy-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (16)

According to the procedure C, benzyl ether **9** (770 mg, 2.03 mmol) was converted into **16** (581 mg, 99%).

colorless powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.70-7.83 (m, 4H), 1.14 (s, 9H); LRMS (ESI):  $m/z$  312  $[M+Na]^+$ .

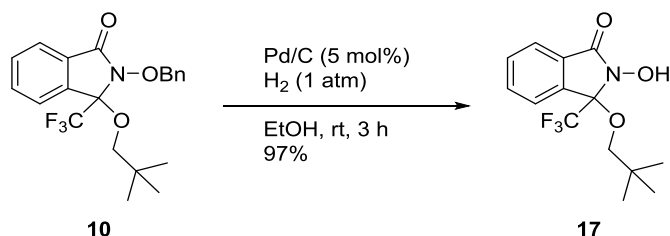


### 2-Benzyloxy-3-(2,2-dimethylpropoxyl)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (10)

According to the procedure B in which 2,2-dimethyl-1-propanol was used as the alcohol instead, chloride **4** (1.71 g, 5.00 mmol) was converted into ether **10** (1.72 g, 87%).

colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 3H), 5.29 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 7.6 Hz,

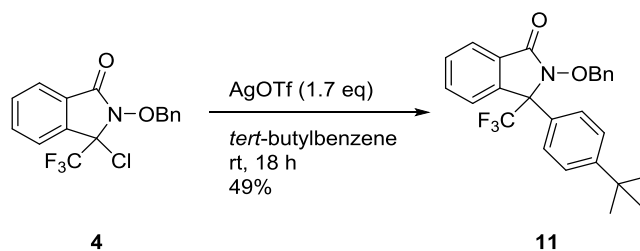
1H), 2.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 0.86 (s, 9H); LRMS (ESI):  $m/z$  416  $[M+Na]^+$ .



#### 2-Hydroxy-3-(2,2-dimethylpropyl)-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**17**)

According to the procedure C, benzyl ether **10** (1.65 g, 4.19 mmol) was converted into **17** (1.23 g, 97%).

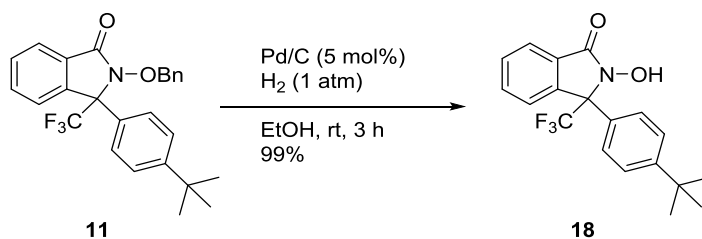
colorless powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.66-7.86 (m, 4H), 3.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 0.91 (s, 9H); LRMS (ESI):  $m/z$  326  $[M+Na]^+$ .



#### 2-Benzyloxy-3-[4-(*tert*-butyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**11**)

To a suspension of AgOTf (1.31 g, 5.10 mmol) in *tert*-butylbenzene (3.00 mL), chloride **4** (1.03 g, 3.00 mmol) in *tert*-butylbenzene (3.00 mL) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and for 17 h at rt. Brine was added to the mixture, and the suspension was filtered over Celite. The filtrate was separated. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexane:EtOAc = 19:1  $\rightarrow$  3:1) to afford methyl ether **11** (0.651 mg, 49%).

colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.93 (dd,  $J = 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.51-7.62 (m, 2H), 7.29-7.72 (m, 10H), 5.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 1.27 (s, 9H); LRMS (ESI):  $m/z$  462  $[M+Na]^+$ .

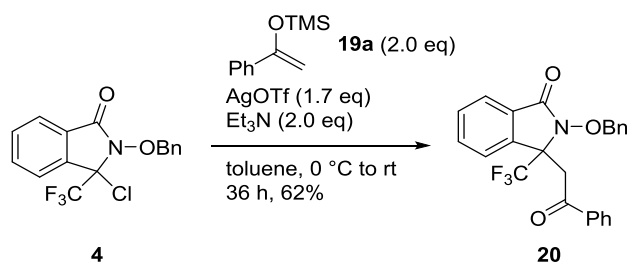


### 3-[4-(*tert*-Butyl)phenyl]-2-hydroxy-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**18**)

According to the procedure C, benzyl ether **11** (600 mg, 1.37 mmol) was converted into **18** (474 mg, 99%).

colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.84 (dd,  $J = 7.2, 0.9$  Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.35-7.47 (m, 5H), 1.28 (s, 9H); LRMS (ESI):  $m/z$  372  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

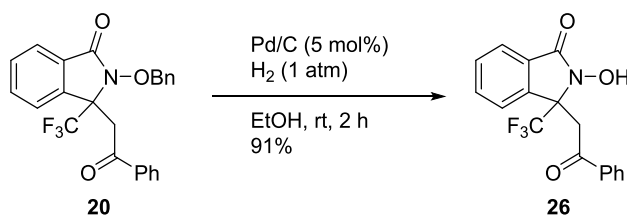
### General Procedure for Addition of Acetophenone (Procedure D)



### 2-Benzyloxy-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**20**)

To a suspension of  $\text{AgOTf}$  (437 mg, 1.70 mmol) in toluene (1.0 mL), chloride **4** (342 mg, 1.00 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (279  $\mu\text{L}$ , 2.00 mmol) and [(1-phenyl-1-ethenyl)oxy]trimethylsilane (**19a**) (385 mg, 2.00 mmol) in toluene (1.0 mL) were added at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C, and for 35 h at rt. Brine was added to the mixture and the suspension was filtered over Celite. The organic layer was separated, washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , *n*-hexane:EtOAc = 9:1  $\rightarrow$  4:1) to afford **20** (264 mg, 62%).

white powder;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.90-7.96 (m, 1H), 7.72 (dd,  $J = 7.2, 1.3$  Hz, 2H), 7.71-7.59 (m 6H), 7.27-7.37 (m, 5H), 5.43 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.00 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 3.74 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.56, 168.49, 137.90, 136.05, 134.61, 133.46, 132.91, 130.56, 130.12, 129.43 (2C), 128.65, 128.45 (2C), 128.30 (2C), 127.80, 124.58 (q,  $J = 284.7$  Hz), 124.15 (2C), 122.31, 79.20, 67.20 (q,  $J = 29.1$  Hz), 34.31;  $^{19}\text{F NMR}$  (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -76.46 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3450, 3061, 3035, 2968, 2926, 1733, 1698, 1594, 1469, 1374, 1275, 1185, 991, 751; LRMS (ESI):  $m/z$  448  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  448.1131 found 448.1140.

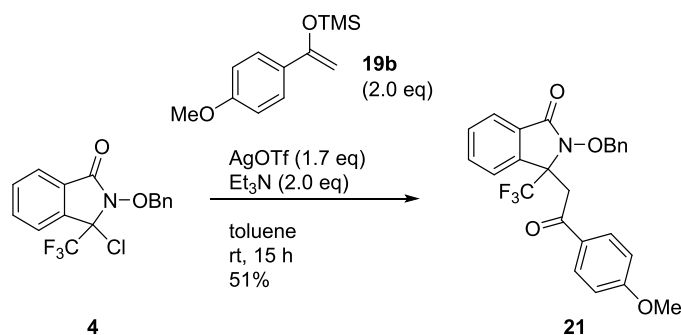


### 2-Hydroxy-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**26**)



According to the procedure C, benzyl ether **20** (740 mg, 1.74 mmol) was converted into **26** (530 mg, 91%).

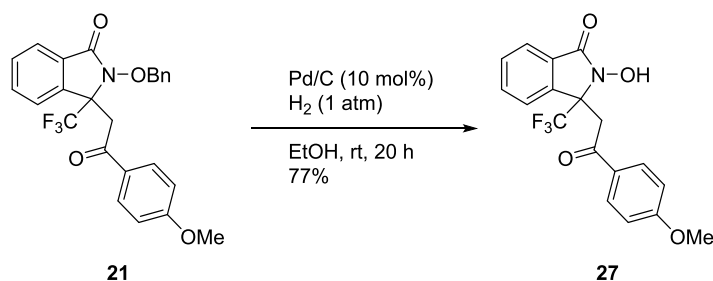
colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.77 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 4H), 7.38 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 4.02-4.21 (m, 1H), 3.75-3.93 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193.39, 168.14, 137.61, 136.23, 133.71, 132.66, 130.41, 130.07 (2C), 128.62 (2C), 128.01, 124.14, 124.13 (q,  $J = 285.5$  Hz), 122.41, 67.98 (q,  $J = 34.8$  Hz), 34.21;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -76.68 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3422, 2926, 1696, 1643, 1278, 1185, 754; LRMS (ESI):  $m/z$  358  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  358.0661 found 358.0677.



#### 2-Benzyloxy-3-{2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl}-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**21**)

According to the procedure D in which **19b** was used as the enolate instead, chloride **4** (581 mg, 1.70 mmol) was converted into ether **21** (394 mg, 51%).

colorless powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.89-7.94 (m, 1H), 7.70 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.50-7.73 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 3H), 6.79 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 5.43 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H); LRMS (ESI):  $m/z$  478  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

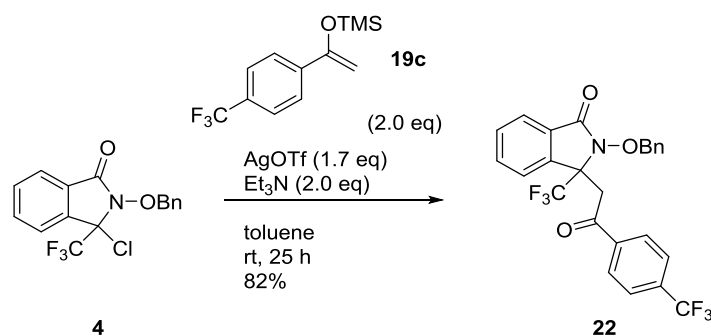


#### 2-Hydroxy-3-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**27**)

According to the procedure C, benzyl ether **21** (365 mg, 0.801 mmol) was converted into **27** (225 mg, 77%).

colorless powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.76 (d,  $J = 7.2$  Hz, 0.25H), 7.66 (d,  $J = 7.2$  Hz,

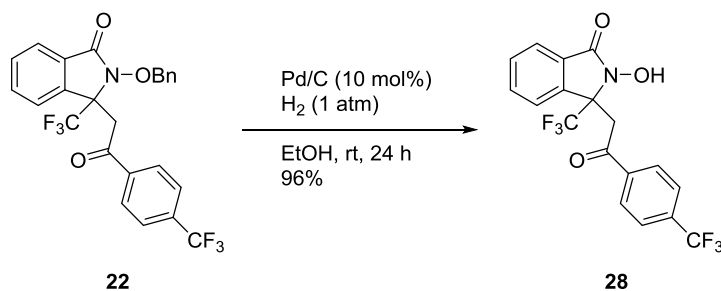
0.75H), 7.41-7.58 (m, 3H), 7.16 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1.5 H), 7.06 (d,  $J = 7.6$  Hz, 0.5H), 4.68-4.72 (m, 1H), 3.73 (s, 0.75H), 3.71 (s, 2.25H), 3.00 (dd,  $J = 15.2, 10.3$  Hz, 0.25H), 2.86 (dd,  $J = 14.8, 1.8$  Hz, 0.75H), 2.61 (dd,  $J = 14.8, 8.5$  Hz, 0.75H), 2.43 (d,  $J = 14.8$  Hz, 0.25H); LRMS (ESI):  $m/z$  388  $[M+Na]^+$ .



#### 2-Benzyloxy-3-[2-oxo-2-(4-trifluoromethylphenyl)ethyl]-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**22**)

According to the procedure D in which **19c** was used as the enolate instead, chloride **4** (1.03 g, 3.00 mmol) was converted into ether **22** (1.21 g, 82%).

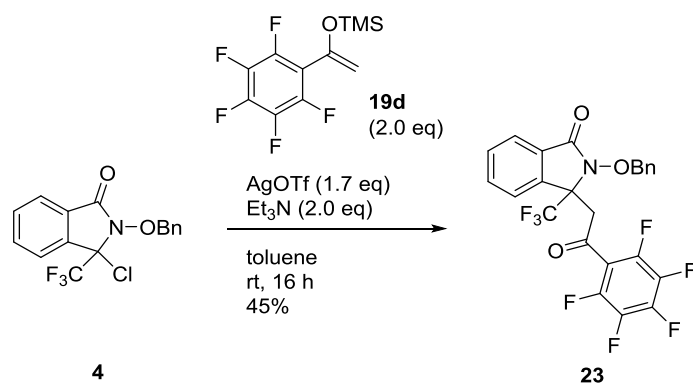
colorless powder;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.92-7.96 (m, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.54-7.63 (m, 4H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 3H), 5.44 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H); LRMS (ESI):  $m/z$  516  $[M+Na]^+$ .



#### 2-Hydroxy-3-{2-oxo-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**28**)

According to the procedure C, benzyl ether **22** (1.00 g, 2.03 mmol) was converted into **28** (0.789 g, 96%).

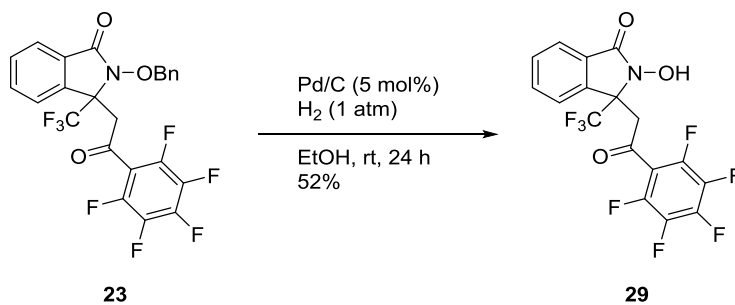
colorless powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.81 (d,  $J = 7.6$  Hz, 0.2H), 7.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.8H), 7.45-7.66 (m, 5H), 7.38 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1.6H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.4H), 4.89 (d,  $J = 7.6$  Hz, 0.8H), 4.26 (d,  $J = 9.9$  Hz, 0.2H), 3.03 (d,  $J = 10.3$  Hz, 0.2H), 2.95 (d,  $J = 14.8$  Hz, 0.8H), 2.64 (dd,  $J = 14.8, 8.5$  Hz, 0.8H), 2.46 (d,  $J = 15.3$  Hz, 0.2H); LRMS (ESI):  $m/z$  426  $[M+Na]^+$ .



### 2-Benzyloxy-3-[2-oxo-2-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)ethyl]-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**23**)

According to the procedure D in which **19d** was used as the enolate instead, chloride **4** (1.03 g, 3.00 mmol) was converted into ether **23** (0.762 g, 45%).

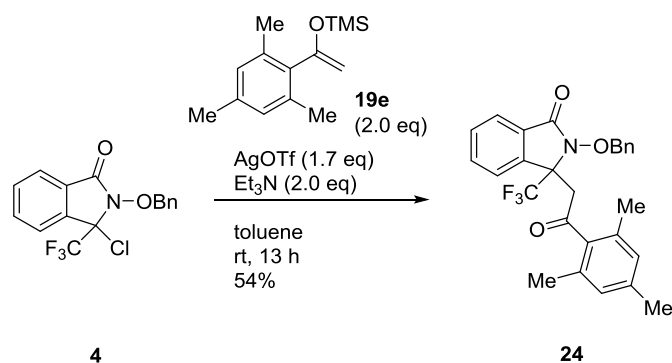
colorless powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.92 (dd, *J* = 10.4, 0.9 Hz, 1H), 7.57-7.69 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.31-7.45 (m, 5H), 5.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H); LRMS (ESI): *m/z* 538 [M+Na]<sup>+</sup>.



### 2-Hydroxy-3-(2-oxo-2-(perfluorophenyl)ethyl)-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**29**)

According to the procedure C, benzyl ether **23** (173 mg, 0.336 mmol) was converted into **29** (74.6 mg, 52%).

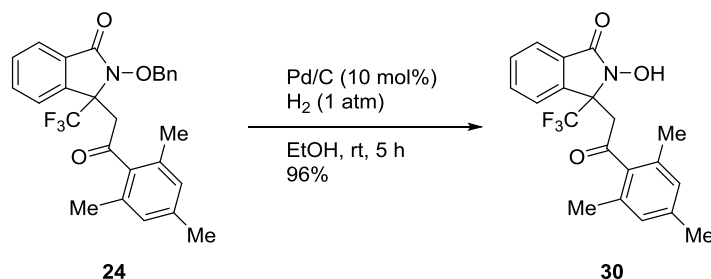
colorless powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.75-7.86 (m, 1H), 7.48-7.72 (m, 3H), 4.16 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H), 4.03 (d, *J* = 16.6 Hz, 0.5H), 3.70 (d, *J* = 16.6 Hz, 0.5H), 3.50 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H); LRMS (ESI): *m/z* 448 [M+Na]<sup>+</sup>.



2-Benzyloxy-3-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-oxoethyl]-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**24**)

According to the procedure D in which **19e** was used as the enolate instead, chloride **4** (1.03 g, 3.00 mmol) was converted into ether **24** (0.760 g, 54%).

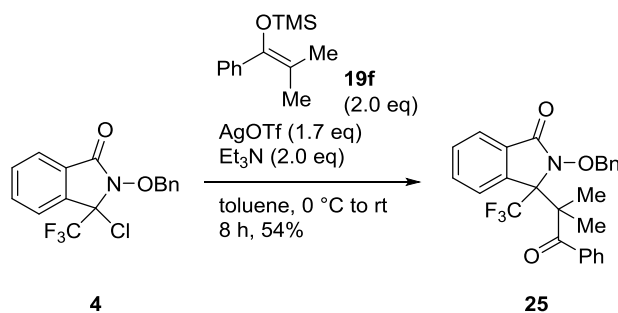
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.98 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 5.54 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 18.8$  Hz, 1H), 3.44 (d,  $J = 18.8$  Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.82 (s, 6H); LRMS (ESI):  $m/z$  490  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



2-Hydroxy-3-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-oxoethyl]-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**30**)

According to the procedure C, benzyl ether **24** (542 mg, 1.16 mmol) was converted into **30** (419 mg, 96%).

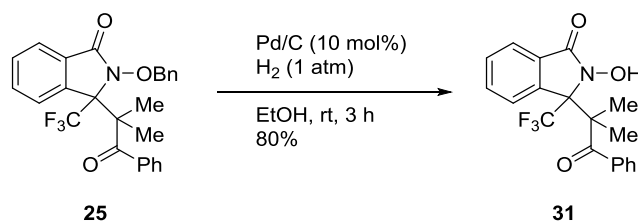
pale pink powder;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.46 (brs, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.94 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 3.37 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (s, 6H); LRMS (ESI):  $m/z$  400  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



### 2-Benzyloxy-3-(2-methyl-1-oxo-1-phenylpropan-2-yl)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**25**)

According to the procedure D in which **19f** was used as the enolate instead, chloride **4** (1.03 g, 3.00 mmol) was converted into ether **25** (0.791 g, 54%).

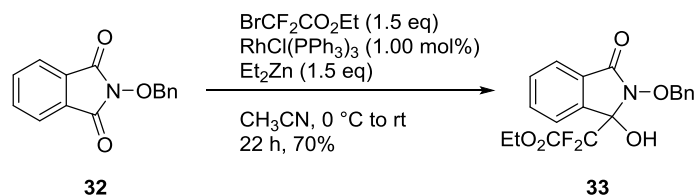
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.91 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.51-7.62 (m, 5H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.21 (ddd,  $J = 7.6, 1.4, 1.4$  Hz, 1H), 6.93-7.04 (m, 4H), 5.54 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  476  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



### 2-Hydroxy-3-(2-methyl-1-oxo-1-phenylpropan-2-yl)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**31**)

According to the procedure C, benzyl ether **25** (704 mg, 1.55 mmol) was converted into **31** (448 mg, 80%).

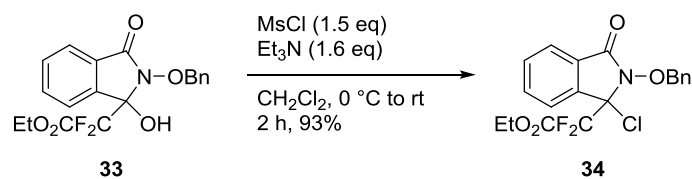
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 7.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.68-7.79 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 6.31 (brs, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); LRMS (APCI):  $m/z$  386  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



### Ethyl 2-(2-(benzyloxy)-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-1-yl)-2,2-difluoroacetate (**33**)

To a solution of phthalimide **32** (2.53 g, 10.0 mmol),  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  (92.5 mg, 0.100 mmol),  $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$  (1.92 mL, 15.0 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 mL),  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1.0 M in *n*-hexane, 15.0 mL, 15.0 mmol) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 22 h (0 °C to rt). 1N HCl aq. was added to the mixture, and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , *n*-hexane:acetone = 4:1  $\rightarrow$  3:1) to afford alcohol **33** (2.66 g, 70%).

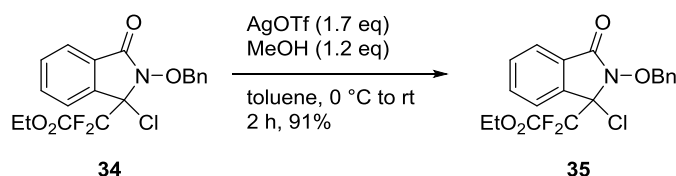
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.83 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 3H), 7.49 (dd,  $J = 6.3, 1.8$  Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 3H), 5.62 (brs, 1H), 5.26 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 1.05 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  400  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



Ethyl 2-[2-(benzyloxy)-1-chloro-3-oxoisindolin-1-yl]-2,2-difluoroacetate (**34**)

According to the procedure described for the preparation of the chloride **42** from alcohol **41a**, the alcohol **33** (1.51 g, 4.00 mmol) was converted into chloride **34** (1.47 g, 93%).

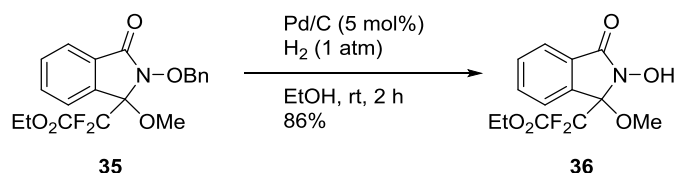
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.83 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 6.3, 6.3$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.33-7.42 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.02 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  418  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



Ethyl 2-(2-(benzyloxy)-1-methoxy-3-oxoisindolin-1-yl)-2,2-difluoroacetate (**35**)

According to the procedure B, chloride **34** (790 mg, 2.00 mmol) was converted into ether **35** (713 mg, 91%).

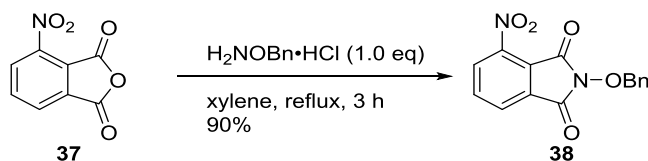
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.86 (dd,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.57-7.69 (m, 3H), 7.54 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.31-7.41 (m, 3H), 3.98-4.15 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.05 (td,  $J = 6.9, 1.2$  Hz, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



2-Hydroxy-3-methoxy-3-(1-ethoxycarbonyl-1,1-difluoromethyl)isoindolin-1-one (**36**)

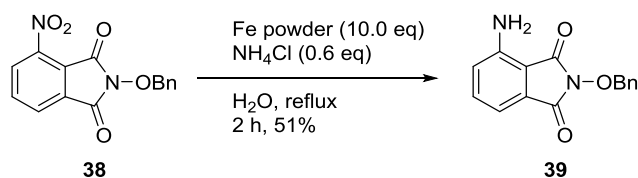
According to the procedure C, benzyl ether **35** (300 mg, 0.767 mmol) was converted into **36** (200 mg, 86%).

colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{acetone-}d_6$ )  $\delta$ : 9.11 (brs, 1H), 7.65-7.83 (m, 4H), 4.23 (q,  $J = 7.2$  Hz), 3.01 (s, 3H), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  324  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



#### 2-Benzyloxy-4-nitroisindoline-1,3-dione (**38**)

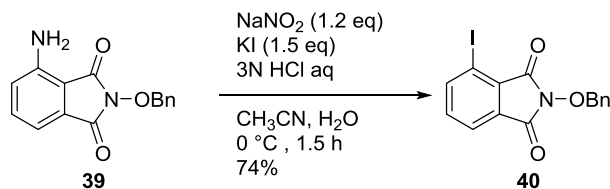
A suspension of 3-nitrophthalic anhydride (**37**) (1.00 g, 5.18 mmol) and  $\text{H}_2\text{NOBn}\cdot\text{HCl}$  (827 mg, 5.18 mmol) in xylene (19 mL) was heated to reflux for 3 h with Dean-Stark apparatus. The mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with EtOH to afford **38** (1.39 g, 90%). pale yellow powder;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 3H), 5.17 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 161.17, 158.81, 144.11, 136.42, 134.02, 130.53, 129.66 (2C), 129.18, 128.69, 128.52 (2C), 127.03, 120.62, 79.48; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3449, 3109, 3048, 2952, 2896, 1793, 1732, 1545, 1350, 1144, 1005, 865, 699; LRMS (ESI):  $m/z$  321  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  321.0482 found 321.0497.



#### 4-Amino-2-benzyloxyisindoline-1,3-dione (**39**)

A suspension of nitro **38** (34.0 g, 0.114 mol), Fe powder (63.7 g, 1.14 mol), and  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3.66 g, 0.0684 mol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (380 mL) was heated to reflux for 2 h. The mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and filtered over Celite. The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with  $\text{Et}_2\text{O}$  to afford amine **39** (15.4 g, 51%).

yellow powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.32-7.57 (m, 6H), 6.89-7.04 (m, 2H), 6.50 (brs, 2H), 5.11 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 164.58, 163.36, 146.56, 135.43, 134.32, 129.56 (2C), 128.98 (2C), 128.41 (2C), 122.14, 111.05, 105.05, 79.07; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3479, 3336, 3032, 1759, 1715, 1630, 1481, 1385, 1181, 1026, 903, 730; LRMS (ESI):  $m/z$  291  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  291.0740 found 291.0732.

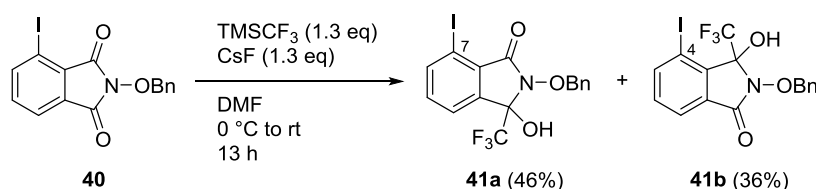


#### 2-Benzyloxy-4-iodoisindoline-1,3-dione (**40**)

To a suspension of amine **39** (15.4 g, 57.4 mmol) and 3 N HCl aq. (165 mL) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (674 mL),  $\text{NaNO}_2$  (4.75 g, 68.9 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (57.4 mmol) was added dropwise at 0 °C, and the mixture was

stirred for 0.5 h at the same temperature. To the mixture, KI (14.3 g, 86.1 mmol) in H<sub>2</sub>O (57.4 mL) was added at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. To the mixture, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added, and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layer was washed with 20% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq., H<sub>2</sub>O and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with *n*-hexane:EtOAc = 2:1 to afford iodide **40** (16.1 g, 74%).

white powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 5.19 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.34, 161.39, 145.55, 134.94, 133.44, 130.82, 129.80 (2C), 129.53, 129.33, 128.52 (2C), 123.21, 88.76, 79.94; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3501, 3079, 3033, 1790, 1742, 1455, 1391, 1146, 984, 876, 718; LRMS (ESI): *m/z* 402 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 401.9598 found 401.9590.



2-Benzyloxy-3-hydroxy-7-iodo-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**41a**) and 4-iodo isomer (**41b**)

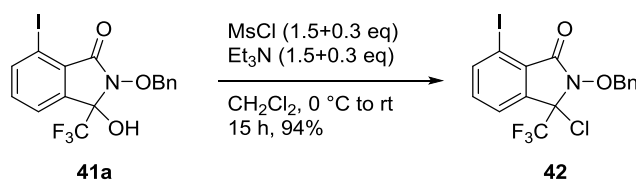
To a solution of phthalimide **40** (16.0 g, 42.2 mmol) and CsF (8.34 g, 54.9 mmol) in DMF (422 mL), TMSCF<sub>3</sub> (8.13 mL, 54.9 mmol) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred for 0.5 h at 0 °C, then for 12 h at rt. To the mixture, H<sub>2</sub>O was added at 0 °C, and the whole was extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic layer was washed with 1 N HCl aq., H<sub>2</sub>O for 3 times and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with Et<sub>2</sub>O to afford alcohol **41a** (6.54 g, 35%). The mother liquor was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified with flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexane:EtOAc = 9:1 → 1:1) to afford alcohol **41a** (2.11 g, 11%) and **41b** (6.86 g, 36%).

compound **41a**: white powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.16 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.35-7.46 (m, 3H), 5.31 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 5.19 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 163.88, 143.81, 141.61, 135.89, 135.52, 130.22 (2C), 129.57 (2C), 129.19 (2C), 124.96 (q, *J* = 1.9 Hz), 123.57 (q, *J* = 286.6 Hz), 89.65, 86.33 (q, *J* = 33.8 Hz), 80.52; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: -79.43 (s, 3F); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3254, 3031, 1717, 1460, 1376, 1198, 989, 946, 794, 714; LRMS (ESI): *m/z* 472 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 471.9628 found 471.9618.

compound **41b**: white powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.34-7.49 (m 4H), 5.29 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 9.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 162.90, 146.79, 139.73, 136.00, 133.77, 132.91, 130.10 (2C), 129.49, 129.12 (2C), 124.14, 123.93 (q, *J* = 290.3 Hz), 90.14 (q, *J* = 32.9 Hz), 90.10, 80.84;



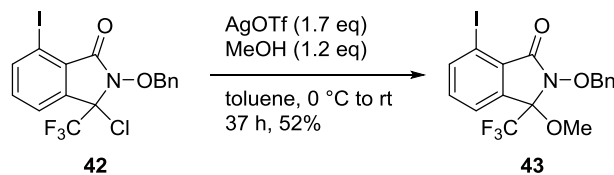
$^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : -75.41 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3169, 2956, 2885, 1702, 1574, 1461, 1372, 1251, 1191, 1092, 870, 760, 700; LRMS (ESI):  $m/z$  472  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{INO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  471.9628 found 471.9624.



#### 2-Benzyloxy-3-chloro-7-iodo-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**42**)

To a suspension of alcohol **41a** (8.64 g, 19.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (192 mL),  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.26 mL, 28.8 mmol) and  $\text{MsCl}$  (2.23 mL, 30.7 mmol) were added at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 0.5 h at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , then for 13 h at rt. To the mixture,  $\text{Et}_3\text{N}$  (798  $\mu\text{L}$ , 5.76 mmol) and  $\text{MsCl}$  (446  $\mu\text{L}$ , 5.76 mmol) were added at rt, and the mixture was stirred for 1 h at rt. To the mixture,  $\text{H}_2\text{O}$  was added and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -hexane: $\text{EtOAc}$  = 19:1  $\rightarrow$  9:1) to afford chloride **42** (8.46 g, 94%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 8.28 (dd,  $J$  = 9.3, 0.9 Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 5.42 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 5.27 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 163.85, 144.63, 140.68, 136.46, 135.07, 130.46 (2C), 129.93, 129.33 (2C), 128.34, 125.13 (q,  $J$  = 1.9 Hz), 122.46 (q,  $J$  = 283.8 Hz), 90.85, 80.48, 79.00 (q,  $J$  = 36.6 Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : -76.34 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3484, 3069, 3033, 2960, 2897, 1752, 1456, 1264, 1171, 977, 903, 713; LRMS (ESI):  $m/z$  490  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{INO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  489.9289 found 489.9300.

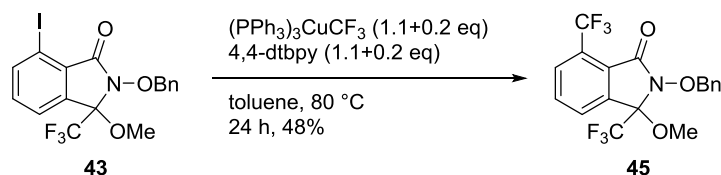


#### 2-Benzyloxy-7-iodo-3-methoxy-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**43**)

According to the procedure B, chloride **42** (4.09 g, 8.75 mmol) was converted into ether **43** (2.09 g, 52%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 8.23 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.35-7.46 (m, 3H), 5.29 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 5.20 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 164.68, 144.40, 137.53, 135.84, 135.68, 131.27, 130.16

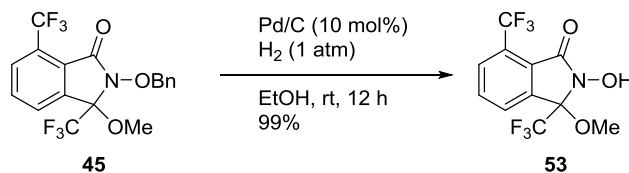
(2C), 129.65, 129.24 (2C), 125.44, 122.93 (q,  $J = 285.6$  Hz), 90.82 (q,  $J = 32.9$  Hz), 90.32, 79.88, 51.83;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ :  $-78.29$  (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3466, 3077, 3029, 2965, 2898, 1742, 1456, 1276, 1187, 986, 869, 724, 697; LRMS (ESI):  $m/z$  486  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{INO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  485.9784 found 485.9781.



### 2-Benzyloxy-3-methoxy-3,7-bistrifluoromethylisoindolin-1-one (**45**)

The mixture of iodide **43** (100 mg, 0.216 mmol),  $(\text{PPh}_3)_3\text{CuCF}_3$  (218 mg, 0.237 mmol) and 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridyl (63.6 mg, 0.237 mmol) in toluene (2.2 mL) was stirred for 20 h at 80 °C. To the mixture,  $(\text{PPh}_3)_3\text{CuCF}_3$  (39.7 mg, 0.0432 mmol) and 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridyl (11.6 mg, 0.0432 mmol) were added and the mixture was stirred for 4 h at 80 °C. The mixture was diluted with EtOAc, washed with  $\text{H}_2\text{O}$ , 28%  $\text{NH}_3$  aq.,  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , *n*-hexane:EtOAc = 19:1  $\rightarrow$  9:1) to afford trifluoromethylated compound **45** (41.7 mg, 48%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.94 (dd,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 5.32 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.44, 137.00, 134.30, 133.52, 129.63 (2C), 129.23 (q,  $J = 4.8$  Hz), 129.04 (2C), 128.53, 127.74, 127.83, (q,  $J = 28.8$  Hz), 127.81, 122.00 (q,  $J = 274.8$  Hz), 121.86 (q,  $J = 286.7$  Hz), 97.78 (q,  $J = 36.0$  Hz), 79.20, 51.49;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-60.96$  (s, 3F),  $-77.67$  (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3584, 3388, 2918, 2847, 1755, 1604, 1325, 1173, 989, 760, 641; LRMS (ESI):  $m/z$  428  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  428.0692 found 428.0701.

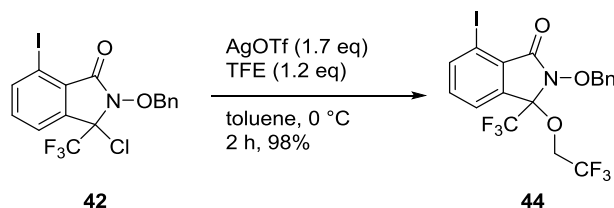


### 2-Hydroxy-3-methoxy-3,7-bistrifluoromethylisoindolin-1-one (**53**)

According to the procedure C, the benzyl ether **45** (38.0 mg, 0.0938 mmol) was converted into **53** (29.4 mg, 99%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.76-7.92 (m, 3H), 3.17 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.91, 137.07, 133.36, 129.11, 127.78 (q,  $J = 36.0$  Hz), 127.61, 127.56, 121.89 (q,  $J = 273.5$  Hz), 121.55 (q,  $J = 286.7$  Hz), 90.60 (q,  $J = 33.6$  Hz), 51.65;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

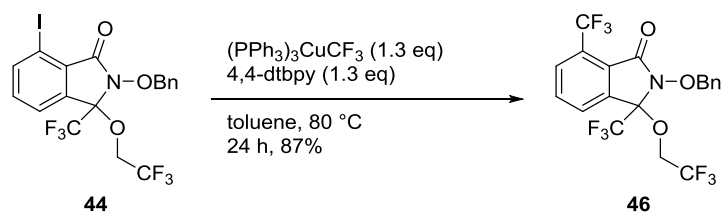
−60.86 (s, 3F), −78.04 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3426, 3178, 2954, 1734, 1610, 1509, 1329, 1195, 1135, 1016, 983, 878, 812, 704; LRMS (ESI):  $m/z$  338  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_6\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  338.0222 found 338.0226.



#### 2-Benzyloxy-7-iodo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**44**)

According to the procedure B in which 2,2,2-trifluoroethanol was used as the alcohol instead, the chloride **42** (0.935 g, 2.00 mmol) was converted into ether **44** (1.04 g, 98%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 8.27 (dd,  $J = 7.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 2H), 7.37-7.48 (m, 3H), 5.26-5.33 (m, 2H), 4.00-4.11 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 164.82, 145.00, 136.40, 136.08, 135.67, 131.28, 130.14, 129.77, 129.34, 125.76 (q,  $J = 1.9$  Hz), 124.36 (q,  $J = 276.3$  Hz), 122.50 (q,  $J = 286.6$  Hz), 90.86, 90.59 (q,  $J = 32.9$  Hz), 80.23, 62.20 (q,  $J = 35.7$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : −74.61 (s, 3F), −77.85 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3482, 3034, 2941, 2873, 1754, 1584, 1463, 1283, 1190, 1002, 953, 874, 798, 727; LRMS (ESI):  $m/z$  554  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{INO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  553.9658 found 553.9634.

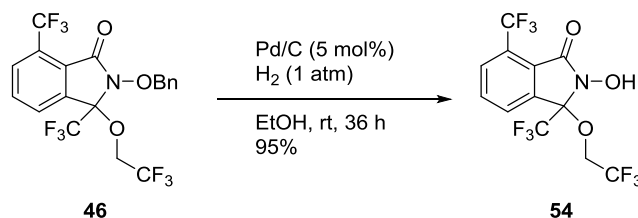


#### 2-Benzyloxy-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,7-bistrifluoromethylisoindolin-1-one (**46**)

According to the procedure described for the preparation of the trifluoromethyl compound **45** from iodide **43**, the iodide **44** (444 mg, 0.837 mmol) was converted into trifluoromethyl compound **46** (346 mg, 87%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.98 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.37-7.41 (m, 3H), 5.32 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.16 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.14-5.52 (m, 1H), 3.13-3.24 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.45, 136.03, 134.25, 134.15, 129.98 (q,  $J = 6.0$  Hz), 129.56 (2C), 129.23 (2C), 128.65 (2C), 128.3 (q,  $J = 34.8$  Hz), 128.04, 122.59 (q,  $J = 277.1$  Hz), 121.85 (q,  $J = 274.7$  Hz), 121.38 (q,  $J = 286.7$  Hz), 90.18 (q,  $J = 34.8$  Hz), 79.40, 61.51 (q,  $J = 36.0$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : −61.05 (s, 3F), −74.06 (s,

3F),  $-77.24$  (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3512, 3439, 3043, 2967, 2898, 1770, 1611, 1330, 1182, 980, 873, 820, 693; LRMS (ESI):  $m/z$  496  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_9\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  496.0566 found 496.0546.

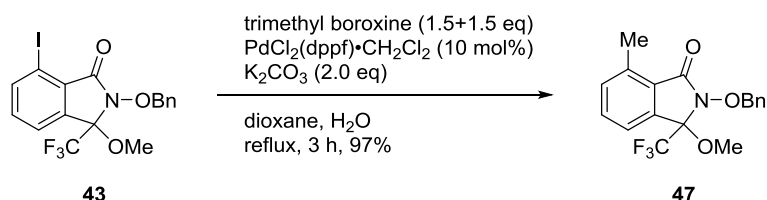


#### 2-Hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,7-bistrifluoromethylisoindolin-1-one (**54**)

According to the procedure C, the benzyl ether **46** (300 mg, 0.634 mmol) was converted into **54** (233 mg, 95%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 4.01-4.12 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 163.18, 136.15, 134.12, 129.82 (q,  $J = 6.0$  Hz), 128.07 (q,  $J = 36.0$  Hz), 127.96, 127.15, 122.71 (q,  $J = 277.1$  Hz), 121.73 (q,  $J = 273.5$  Hz), 121.10 (q,  $J = 286.7$  Hz), 90.13 (q,  $J = 33.6$  Hz), 61.86 (q,  $J = 37.2$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-61.14$  (s, 3F),  $-74.33$  (s, 3F),  $-77.55$  (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3419, 3207, 2968, 1724, 1332, 1296, 1178, 984, 885, 811, 689; LRMS (ESI):  $m/z$  406  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{F}_9\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  406.0096 found 406.0103.

#### General Procedure for Suzuki-Miyaura Reaction (Procedure E)

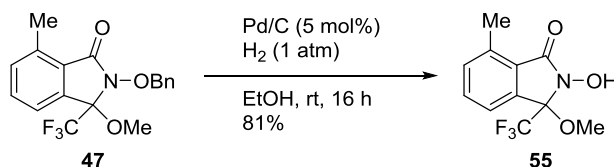


#### 2-Benzyloxy-3-methoxy-7-methyl-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**47**)

The mixture of iodide **43** (100 mg, 0.216 mmol), trimethyl boroxine (45  $\mu\text{L}$ , 0.324 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17.6 mg, 0.0216 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (59.7 mg, 0.432 mmol) in 1,4-dioxane (2.2 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.22 mL) was heated to reflux for 3 h. To the mixture was added trimethyl boroxine (45  $\mu\text{L}$ , 0.324 mmol), and the mixture was heated to reflux for 14 h. The mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and EtOAc, and filtered over the Celite. The filtrate was separated. The organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -hexane:EtOAc = 9:1) to afford **47** (73.3 mg, 97%) as a colorless oil.

colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.50-7.58 (m, 3H), 7.32-7.44 (m, 5H), 5.28 (d,  $J = 9.9$

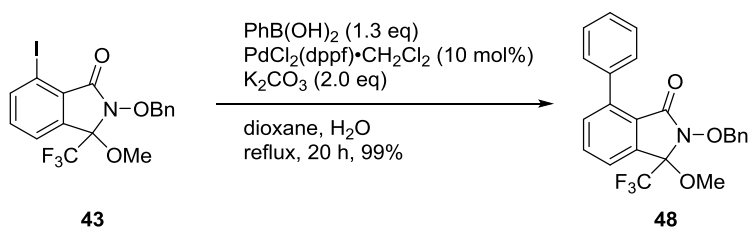
Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.70 (s, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  374  $[M+Na]^+$ .



#### 2-Hydroxy-3-methoxy-7-methyl-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**55**)

According to the procedure C, the benzyl ether **47** (70.0 mg, 0.199 mmol) was converted into **55** (42.2 mg, 81%).

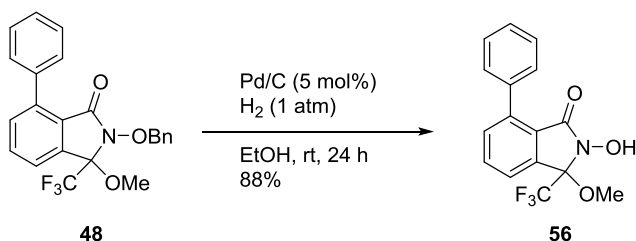
colorless powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.63 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.83 (s, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  284  $[M+Na]^+$ .



#### 2-Benzyloxy-3-methoxy-7-phenyl-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**48**)

According to the procedure E in which PhB(OH)<sub>2</sub> was used as the boronic acid instead, iodide **43** (200 mg, 0.432 mmol) was converted into ether **48** (177 mg, 99%).

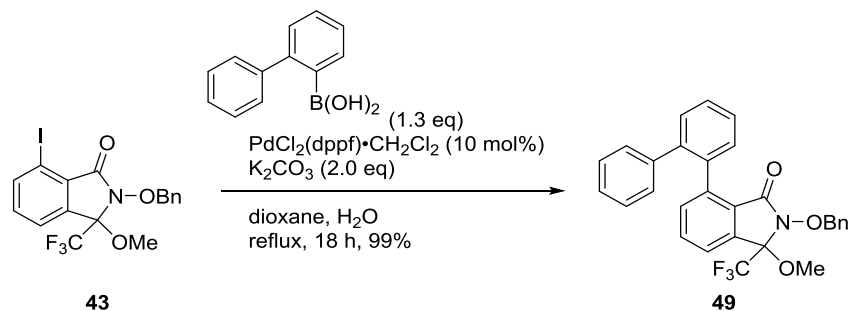
colorless powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.66 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.35-7.56 (m, 9H), 7.24-7.34 (m, 3H), 5.21 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 2.97 (s, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  436  $[M+Na]^+$ .



#### 2-Hydroxy-3-methoxy-7-phenyl-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**56**)

According to the procedure C, the benzyl ether **48** (136 mg, 0.421 mmol) was converted into **56** (120 mg, 88%).

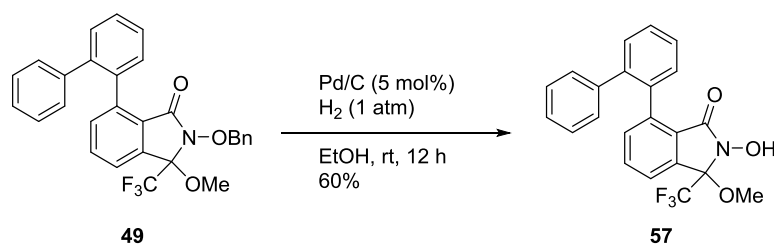
colorless powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.86 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.67 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 0.9$  Hz, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.38-7.47 (m, 3H), 3.13 (s, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  346  $[M+Na]^+$ .



7-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]-2-benzyloxy-3-methoxy-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**49**)

According to the procedure E in which 2-biphenylboronic acid was used as the boronic acid instead, iodide **43** (200 mg, 0.432 mmol) was converted into ether **49** (209 mg, 99%).

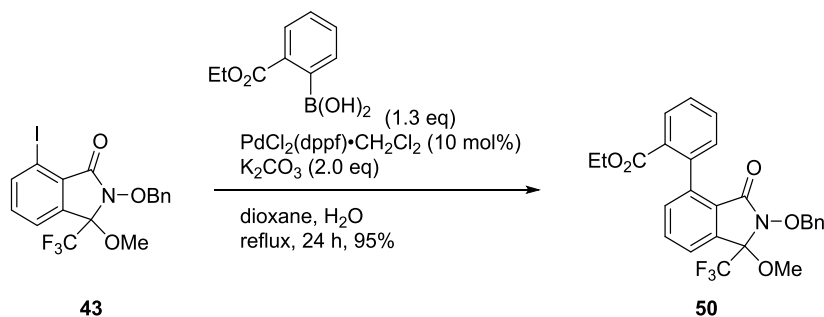
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 7.18-7.86 (m, 1H), 7.31-7.66 (m, 10H), 6.98-7.18 (m, 6H), 4.89-4.98 (m, 2H), 3.04 (s, 0.75H), 2.64 (s, 2.25H); LRMS (ESI):  $m/z$  512  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



7-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]-2-hydroxy-3-methoxy-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**57**)

According to the procedure C, the benzyl ether **49** (155 mg, 0.389 mmol) was converted into **57** (93.9 mg, 60%).

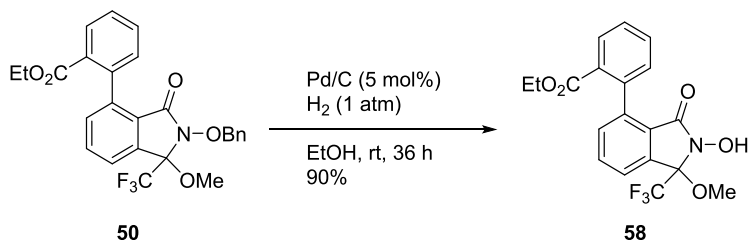
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 7.58-7.76 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 6H), 6.96-7.11 (m, 5H), 3.08 (s, 1H), 2.67 (s, 2H); LRMS (ESI):  $m/z$  422  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



Ethyl 2-(2-benzyloxy-1-methoxy-3-oxo-1-(trifluoromethyl)isoindolin-4-yl)benzoate (**50**)

According to the procedure E in which [2-(ethoxycarbonyl)phenyl]boronic acid was used as the

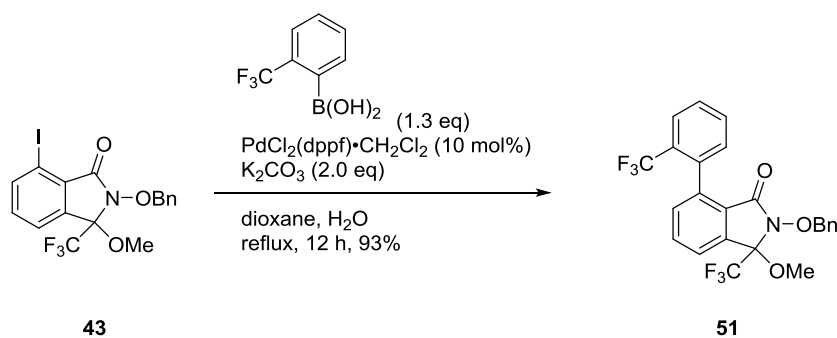
boronic acid instead, iodide **43** (200 mg, 0.432 mmol) was converted into ether **50** (199 mg, 95%).  
 colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.09 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24-7.73 (m, 12H), 5.23 (d,  $J = 9.4$  Hz, 0.5H), 5.21 (d,  $J = 9.4$  Hz), 5.05 (d,  $J = 9.4$  Hz, 0.5H), 5.00 (d,  $J = 9.4$  Hz, 0.5C), 3.89-4.18 (m, 2H), 3.07 (s, 1.5H), 3.00 (s, 0.5H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1.5H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1.5H); LRMS (ESI):  $m/z$  520  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



Ethyl 2-[2-hydroxy-1-methoxy-3-oxo-1-(trifluoromethyl)isoindolin-4-yl]benzoate (**58**)

According to the procedure C, the benzyl ether **50** (164 mg, 0.338 mmol) was converted into **58** (121 mg, 90%).

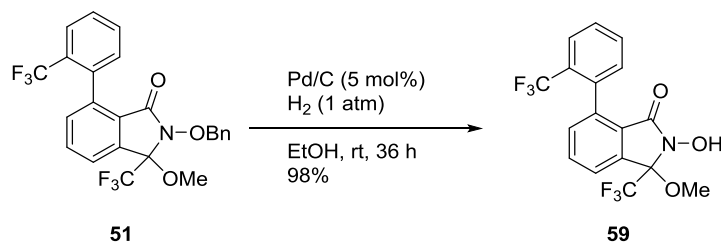
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.89 (brs, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 7.31-7.69 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 1H), 3.79-4.05 (m, 2H), 3.00 (s, 1.5H), 2.88 (s, 1.5 H), 1.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1.5 H), 0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1.5 H); LRMS (APCI):  $m/z$  418  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



2-Benzyloxy-3-methoxy-3-trifluoromethyl-7-(2-trifluoromethylphenyl)isoindolin-1-one (**51**)

According to the procedure E in which (2-trifluoromethylphenyl)boronic acid was used as the boronic acid instead, iodide **43** (200 mg, 0.432 mmol) was converted into ether **51** (193 mg, 93%).

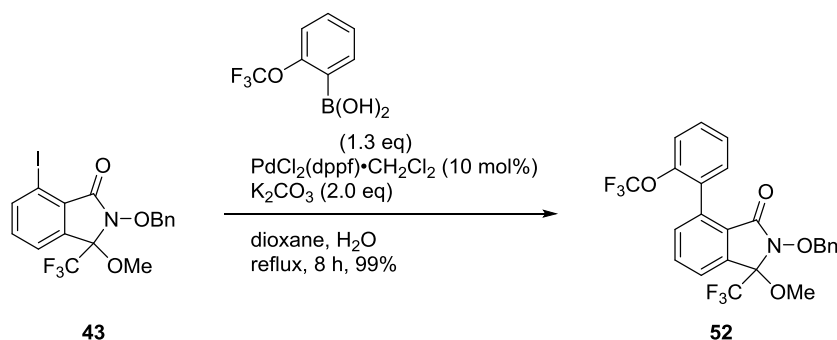
colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.52-7.82 (m, 5H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.29-7.39 (m, 4H), 5.22 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.97 (s, 2H); LRMS (ESI):  $m/z$  504  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



2-Hydroxy-3-methoxy-3-trifluoromethyl-7-[2-(trifluoromethyl)phenyl]isoindolin-1-one (**59**)

According to the procedure C, the benzyl ether **51** (167 mg, 0.347 mmol) was converted into **59** (134 mg, 98%).

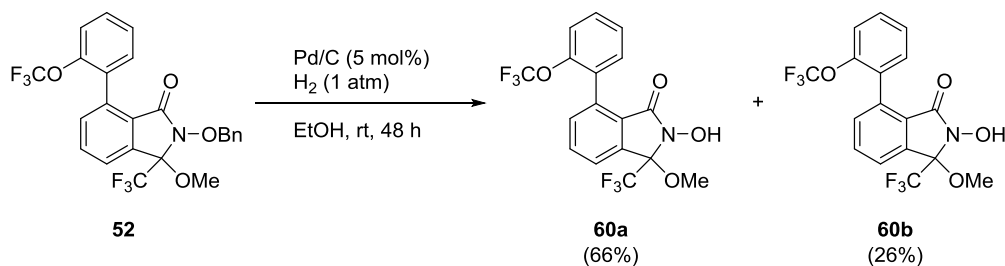
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.59-7.70 (m, 3H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.41 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.5$  Hz, 0.67H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.33H), 2.99 (s, 1H), 2.84 (s, 2H); LRMS (ESI):  $m/z$  414  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



2-Benzyloxy-3-methoxy-7-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**52**)

According to the procedure E in which (2-trifluoromethylphenyl)boronic acid was used as the boronic acid instead, iodide **43** (200 mg, 0.432 mmol) was converted into ether **52** (213 mg, 99%).

colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.73 (dd,  $J = 7.7, 7.7$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.30-7.54 (m, 10H), 5.26 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.99 (s, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  520  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



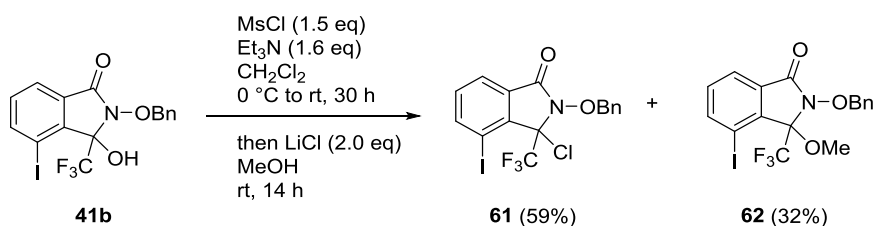
2-Hydroxy-3-methoxy-7-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**60a**) and its rotamer (**60b**)



According to the procedure C, the benzyl ether **52** (188 mg, 0.378 mmol) was converted into **60a** (101 mg, 66%) and **60b** (40.4 mg, 26%).

**60a**: less polar: colorless powder;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.72 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.32-7.51 (m, 5H), 6.20 (brs, 1H), 3.11 (s, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  430  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**60b**: more polar: colorless powder;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.70 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 2.89 (s, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  430  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



2-Benzyloxy-3-chloro-4-iodo-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**61**) and

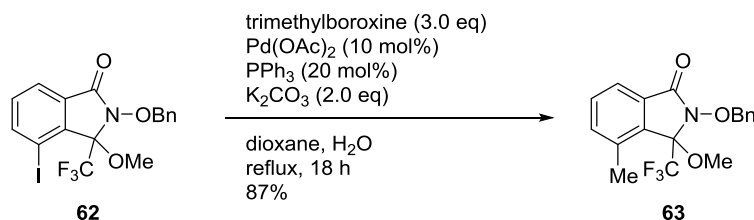
2-Benzyloxy-4-iodo-3-methoxy-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**62**)

To a solution of alcohol **41b** (1.00 g, 2.23 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (22 mL), MsCl (259  $\mu\text{L}$ , 3.35 mmol) and Et<sub>3</sub>N (495  $\mu\text{L}$ , 3.57 mmol) were added dropwise at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then for 24 h at rt. To the mixture, MsCl (173  $\mu\text{L}$ , 2.23 mmol) and Et<sub>3</sub>N (340  $\mu\text{L}$ , 2.45 mmol) were added at rt and stirred for 3 h at the same temperature. To the mixture, LiCl (189 mg, 4.46 mmol) was added, and stirred for 12 h at rt. To the mixture, MeOH (5.0 mL) was added, stirred for 12 h at rt, then H<sub>2</sub>O was added. The phases were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layer was washed with H<sub>2</sub>O, and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -hexane:EtOAc = 19:1  $\rightarrow$  9:1) to afford chloride **61** (630 mg, 59%) and ether **62** (335 mg, 32%).

chloride **61**: white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 8.44 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 8.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.40-7.48 (m, 3H), 5.42 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 162.90, 146.79, 139.73, 136.00, 133.77, 132.92, 130.10 (2C), 129.49, 129.12 (2C), 124.14, 123.93 (q,  $J = 290.1$  Hz), 90.14 (q,  $J = 32.9$  Hz), 90.10, 80.84;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -72.02 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3462, 3065, 2930, 2878, 1752, 1454, 1173, 1000, 915, 720; LRMS (ESI):  $m/z$  490  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>INO<sub>2</sub>Na  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  489.9289 found 489.9283.

ether **62**: colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.12 (dd,  $J = 7.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 7.2, 1.3$  Hz, 2H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.15 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

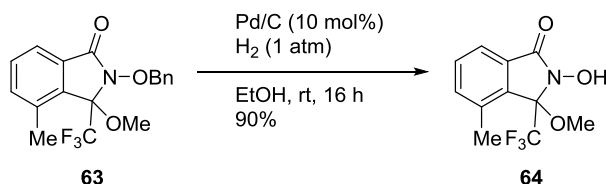
164.17, 145.94, 136.28, 134.73, 133.15, 132.84, 129.19 (2C), 128.87, 128.46 (2C), 124.12, 122.12 (q,  $J = 289.4$  Hz), 93.80 (q,  $J = 32.9$  Hz), 89.95, 78.97, 51.54;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -73.41 (s, 3F); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3433, 1748, 1640, 1457, 1186, 1122, 1000, 733; LRMS (ESI):  $m/z$  486  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{INO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  485.9784 found 485.9791.



### 2-Benzyloxy-3-methoxy-4-methyl-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**63**)

The mixture of iodide **62** (330 mg, 0.712 mmol), trimethylboroxine (0.299 mL, 2.14 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (16.0 mg, 0.0712 mmol),  $\text{PPh}_3$  (37.3 mg, 0.142 mmol), and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (197 mg, 1.42 mmol) in dioxane (7.1 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.71 mL) was heated to reflux for 18 h. The mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -hexane:EtOAc = 19:1  $\rightarrow$  9:1) to afford compound **63** (217 mg, 87%).

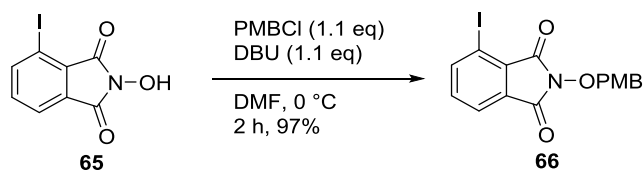
colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.72 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.30-7.56 (m, 7H), 5.26 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.46 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.83, 136.41, 136.30, 134.95, 131.56, 131.52, 130.86, 129.26, 128.79, 128.44, 122.55 (q,  $J = 287.9$  Hz), 121.97, 93.59 (q,  $J = 32.4$  Hz), 78.92, 51.05, 17.80 (q,  $J = 3.6$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -75.41 (s, 3F); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3426, 2916, 1746, 1637, 1282, 1193, 1114, 1020, 735; LRMS (ESI):  $m/z$  374  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  374.0974 found 374.0978.



### 2-Hydroxy-3-methoxy-4-methyl-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**64**)

According to the procedure C, the benzyl ether **63** (216 mg, 0.615 mmol) was converted into **64** (144 mg, 90%).

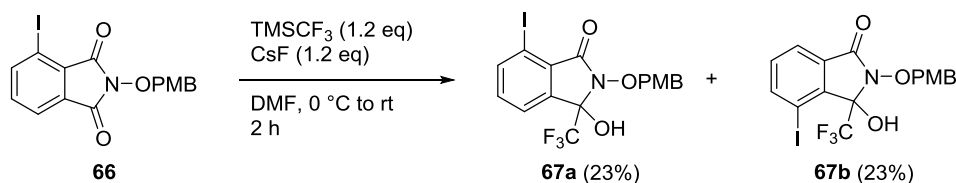
colorless powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 7.63 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.83 (s, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  284  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



#### 4-Iodo-2-(4-methoxybenzyloxy)isoindoline-1,3-dione (**66**)

To a solution of 4-iodo-NHPI (**65**) (5.03 g, 17.4 mmol) in DMF (35 mL), DBU (2.60 mL, 19.1 mmol) and PMBCl (2.80 mL, 19.1 mmol) were added at 0 °C and the mixture was stirred for 2 h at the same temperature. H<sub>2</sub>O was added to the mixture and the resulted suspension was filtered. The collected precipitate was triturated with *i*Pr<sub>2</sub>O to afford ether **66** (6.88 g, 97%).

brown powder; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 163.02, 162.14, 161.40, 146.40, 136.18, 132.37 (2C), 132.15, 130.83, 127.23, 123.76, 114.62 (2C), 88.94, 80.05, 55.54; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3444, 3078, 2961, 2933, 2837, 1789, 1739, 1611, 1515, 1390, 1252, 1144, 982, 876, 814, 717; LRMS (ESI): *m/z* 432 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 431.9703 found 431.9722.



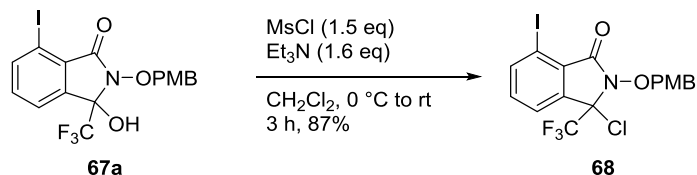
#### 3-Hydroxy-7-iodo-2-(4-methoxybenzyloxy)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**67a**) and 4-iodo isomer (**67b**)

According to the procedure described for the preparation of the alcohol **41a** and **41b** from phthalimide **40**, the phthalimide **66** (6.60 g, 16.1 mmol) was converted into alcohol **67a** (1.77 g, 23%) and **67b** (1.74 g, 23%).

alcohol **67a**: white powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.15 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 163.87, 161.15, 143.81, 141.61, 135.49, 132.03 (2C), 130.30, 127.88, 124.94, 123.57 (q, *J* = 286.6 Hz), 114.53 (2C), 89.64, 86.25 (q, *J* = 32.9 Hz), 80.22, 55.53; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -79.34 (s, 3F); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3420, 3186, 2956, 2836, 1717, 1697, 1613, 1517, 1254, 1194, 1092, 976, 827, 708; LRMS (ESI): *m/z* 502 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 501.9734 found 501.9740.

alcohol **67b**: white powder; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.24 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.41-7.88 (m 3H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.21 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 162.87, 161.05, 146.72, 139.74,

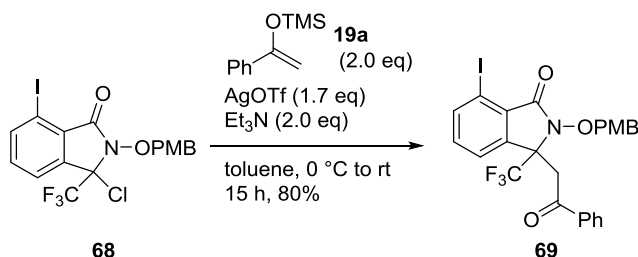
133.74, 133.00, 131.93 (2C), 127.96, 124.11, 123.92 (q,  $J = 290.4$  Hz), 114.46 (2C), 90.09, 90.07 (q,  $J = 32.9$  Hz), 80.56, 55.48;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : -75.38 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3181, 2960, 2836, 1702, 1612, 1516, 1254, 1196, 1131, 983, 833, 756; LRMS (ESI):  $m/z$  502  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{INO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  501.9734 found 501.9732.



### 3-Chloro-7-iodo-2-(4-methoxybenzyloxy)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**68**)

According to the procedure described for the preparation of the chloride **34** from alcohol **33**, the alcohol **67a** (1.72 g, 3.59 mmol) was converted into chloride **68** (1.55 g, 87%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 8.27 (dd,  $J = 8.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.6$  Hz), 7.66 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.34 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 163.78, 161.36, 144.58, 140.68, 136.38, 132.28, 128.40, 127.03, 125.11 (q,  $J = 1.9$  Hz), 122.45 (q,  $J = 283.8$  Hz), 114.65, 90.79, 80.18, 78.85 (q,  $J = 35.7$  Hz), 55.54;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : -76.31 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3422, 2959, 2834, 1742, 1515, 1459, 1249, 974, 706; LRMS (ESI):  $m/z$  520  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{INO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  519.9395 found 519.9382.

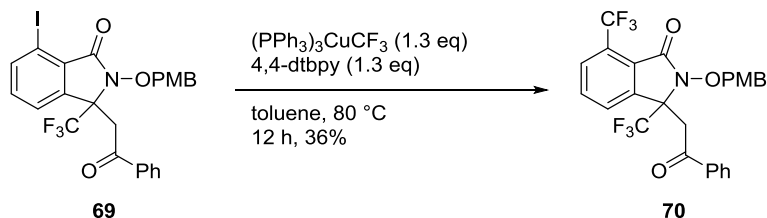


### 7-Iodo-2-(4-methoxybenzyloxy)-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**69**)

According to the procedure D, chloride **68** (498 mg, 1.00 mmol) was converted into ether **69** (464 mg, 80%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 8.09 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 5H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.27 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.73 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 193.71, 167.72, 161.04, 142.37, 142.15, 137.05, 134.86, 134.33, 134.95, 131.95 (2C), 129.39 (2C), 128.73 (2C), 127.99 (q,  $J = 217.1$  Hz), 127.80, 123.77, 114.51 (2C), 90.18, 79.49, 66.83 (q,  $J = 29.1$  Hz), 55.44, 35.03;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : -76.93 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3436, 3066, 2998, 2955, 2836, 1730, 1695, 1611, 1517, 1259, 1195, 1156, 1002, 822,

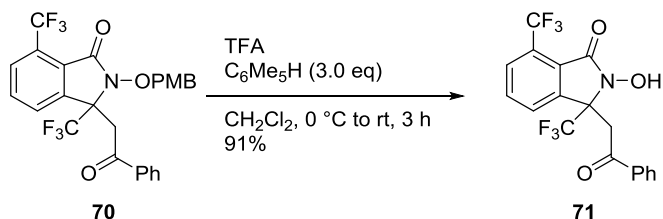
688; LRMS (ESI):  $m/z$  604  $[M+Na]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{25}H_{19}F_3INO_4Na$   $[M+Na]^+$  604.0203 found 604.0228.



2-(4-Methoxybenzyloxy)-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-3,7-bistrifluoromethylisoindolin-1-one (**70**)

According to the procedure described for the preparation of the trifluoromethylated compound **45** from iodide **43**, iodide **69** (440 mg, 0.757 mmol) was converted into trifluoromethylated compound **70** (141 mg, 36%).

white powder;  $^1H$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 8.05 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.86-7.95 (m, 3H), 7.57 (dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz, 1H), 7.38-7.61 (m, 4H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.27 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 193.78, 165.85, 161.08, 141.87, 136.95, 134.40, 134.20, 131.98 (2C), 129.40 (2C), 129.25, 128.74 (2C), 128.32 (q,  $J = 5.6$  Hz), 127.88, 127.66, 127.27, 125.51 (q,  $J = 284.7$  Hz), 123.11 (q,  $J = 272.5$  Hz), 114.53 (2C), 79.52, 67.85 (q,  $J = 29.1$  Hz), 55.43, 34.97;  $^{19}F$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : -60.90 (s, 3F), -76.96 (s, 3F); IR (KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu$ : 3442, 2957, 1742, 1693, 1612, 1518, 1323, 1255, 1193, 1140, 1006, 812, 867; LRMS (ESI):  $m/z$  546  $[M+Na]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{26}H_{19}F_6NO_4Na$   $[M+Na]^+$  546.1110 found 546.1097.

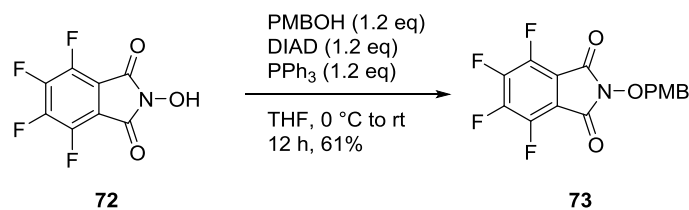


2-Hydroxy-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-3,7-bistrifluoromethylisoindolin-1-one (**71**)

To a solution of PMBether **70** (52.3 mg, 0.100 mmol) and pentamethyl benzene (44.4 mg, 0.300 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (2.0 mL), TFA (1.0 mL) was added at 0 °C, and the mixture was stirred for 0.5 h at 0 °C, then for 2 h at rt. The mixture was neutralized with sat.  $NaHCO_3$  aq. at 0 °C, then the phases were separated. The organic layer was washed with  $H_2O$  and brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $SiO_2$ ,  $n$ -hexane:EtOAc = 4:1  $\rightarrow$  2:1) to afford **71** (36.8 mg, 91%).

pale yellow powder;  $^1H$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 7.81-8.09 (m, 5H), 7.39-7.66 (m, 3H), 4.20-4.39 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 193.90, 164.41, 141.69, 137.19, 134.40,

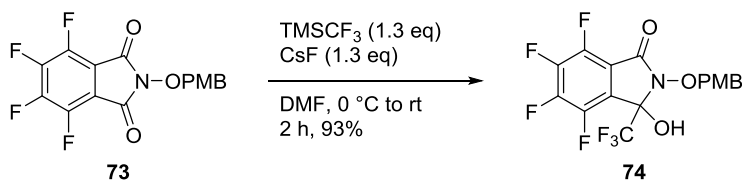
133.50, 129.94, 129.48 (2C), 128.79 (2C), 128.06 (q,  $J = 5.6$  Hz), 127.73, 127.43, 125.44 (q,  $J = 284.7$  Hz), 123.74 (q,  $J = 273.4$  Hz), 67.93 (q,  $J = 28.2$  Hz), 34.68;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : -60.74 (3F), -77.48 (3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3422, 3187, 2926, 1720, 1691, 1598, 1327, 1279, 1172, 814, 688; LRMS (ESI):  $m/z$  426  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  426.0535 found 426.0531.



#### 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(4-methoxybenzyloxy)isoindoline-1,3-dione (**73**)

To a solution of phthalimide **72** (1.51 g, 6.42 mmol), 4-methoxybenzylalcohol (1.06 g, 7.70 mmol) and  $\text{PPh}_3$  (2.02 g, 7.70 mmol) in THF (13 mL), diisopropyl azodicarboxylate in toluene (4.05 mL, 7.70 mmol) was added at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and for 12 h at rt. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with EtOAc to afford benzylether **73** (1.40 g, 61%).

pale yellow powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 7.47 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 160.04, 158.19 (2C), 143.09-145.45 (m, 2C), 141.49-143.79 (m, 2C), 131.63 (2C), 125.80, 113.92 (2C), 111.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2C), 79.33, 55.19;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : -139.54 (s, 2F), -146.37 (s, 2F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3513, 3039, 2984, 2850, 1736, 1610, 1499, 1406, 1254, 1154, 942, 860, 733; LRMS (ESI):  $m/z$  378  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  378.0360 found 378.0345.

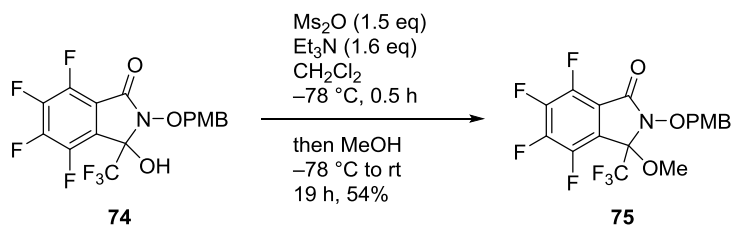


#### 4,5,6,7-Tetrafluoro-3-hydroxy-2-(4-methoxybenzyloxy)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**74**)

According to the procedure described for the preparation of alcohol **41a** and **41b** from phthalimide **40**, the phthalimide **73** (1.29 g, 3.63 mmol) was converted into alcohol **74** (1.43 g, 93%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 7.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.22 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 161.32, 159.48, 145.46 (ddd,  $J = 259.1, 15.6, 15.6$  Hz), 144.65 (dd,  $J = 260.3, 12.0$  Hz), 144.62 (dd,  $J = 260.3, 12.0$  Hz), 143.97 (ddd,  $J = 257.9, 13.2, 13.2$  Hz), 132.17 (2C), 127.47, 123.13 (q,  $J = 286.7$  Hz), 120.29 (d,  $J = 13.2$  Hz), 114.60 (2C), 113.67 (d,  $J = 12.0$  Hz), 87.65 (q,  $J = 34.8$  Hz),

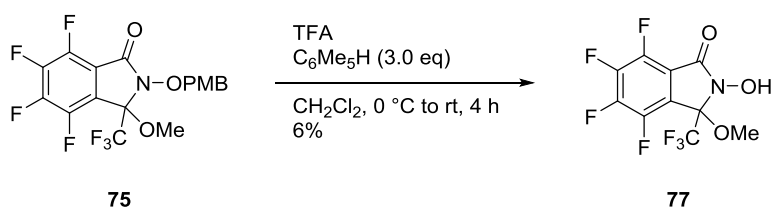
80.75, 55.54;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : -79.03 (s, 3F), -139.73 (s, 1F), -142.66 (s, 1F), -148.13 (s, 1F), -150.75 (s, 1F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3255, 3010, 2970, 2943, 2843, 1560, 1613, 1519, 1254, 1181, 978, 904, 823, 730; LRMS (ESI):  $m/z$  448  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_7\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  448.0390 found 448.0368.



4,5,6,7-Tetrafluoro-3-methoxy-2-(4-methoxybenzyloxy)-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**75**)

To a solution of  $\text{Ms}_2\text{O}$  (110 mg, 0.635 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL), a solution of alcohol **74** (180 mg, 0.423 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (94  $\mu\text{L}$ , 0.677 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) was added at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 0.5 h at the same temperature. To the mixture,  $\text{MeOH}$  (2.0 mL) was added, and the mixture was stirred for 0.5 h at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , then for 18 h at rt.  $\text{H}_2\text{O}$  was added to the mixture and the whole was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -hexane: $\text{EtOAc}$  = 9:1) to afford ether **75** (100 mg, 54%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.43 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 5.18 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 5.05 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.12 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 160.35, 159.91, 144.58 (dddd,  $J$  = 264.0, 14.1, 14.1, 1.9 Hz), 144.13 (ddd,  $J$  = 266.9, 12.2, 1.9 Hz), 141.82-144.94 (m, 2C), 131.28 (2C), 126.18, 121.29 (q,  $J$  = 286.6 Hz), 115.81 (dd,  $J$  = 13.2, 2.8 Hz), 113.89 (2C), 113.48 (q,  $J$  = 12.2, 2.8 Hz), 91.40 (q,  $J$  = 35.7 Hz), 79.21, 55.26, 52.16;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -77.21 (3F), -136.30 (1F), -137.66 (1F), -143.80 (1F), 146.03 (1F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3503, 2959, 2846, 1766, 1613, 1505, 1391, 1206, 1029, 914, 733; LRMS (ESI):  $m/z$  462  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_7\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  462.0547 found 462.0558.

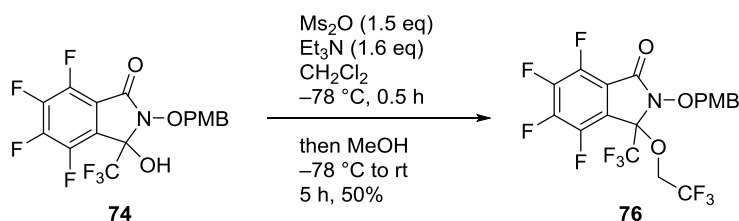


4,5,6,7-Tetrafluoro-2-hydroxy-3-methoxy-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**77**)

According to the procedure described for the preparation of *N*-hydroxyl compound **71** from *N*-PMB ether **70**, *N*-PMB ether **75** (30.0 mg, 0.0591 mmol) was converted into **77** (1.3 mg, 6%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 3.31 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ :

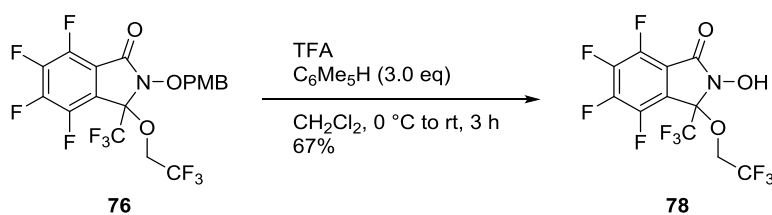
159.39, 142.83-146.66 (m, 4C), 122.64 (q,  $J = 287.5$  Hz), 116.57 (d,  $J = 11.3$  Hz), 114.91 (d,  $J = 10.3$  Hz), 91.71 (q,  $J = 32.0$  Hz), 52.52;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : -78.04 (s, 3F), -139.84 (s, 1F), -142.44 (s, 1F), -148.50 (s, 1F), -150.57 (s, 1F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3434, 2935, 1735, 1508, 1198, 1109, 918, 803, 731; LRMS (ESI):  $m/z$  318  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{F}_7\text{NO}_3$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  318.0007 found 318.0021.



4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(4-methoxybenzyloxy)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**76**)

According to the procedure described for the preparation of ether **75** from alcohol **74** in which 2,2,2-trifluoroethanol was used as the alcohol instead, alcohol **74** (1.00 g, 2.35 mmol) was converted into ether **76** (0.593 g, 50%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 7.47 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.17-4.30 (m, 1H), 4.05-4.17 (m, 1H), 3.82 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 160.04, 159.39, 141.90-146.29 (m, 4C), 131.16 (2C), 128.59 (d,  $J = 195.4$  Hz), 125.93, 123.38 (q,  $J = 279.2$  Hz), 120.93 (q,  $J = 286.6$  Hz), 114.04 (2C), 113.20 (ddd,  $J = 78.0, 12.2, 2.8$  Hz), 90.24 (q,  $J = 34.8$  Hz), 79.36, 61.87 (q,  $J = 35.7$  Hz), 55.18;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : -74.48 (s, 3F), -77.29 (s, 3F), -137.71 (s, 1F), -140.71 (s, 1F), -145.83 (s, 1F), -149.04 (s, 1F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3435, 2967, 2851, 1750, 1615, 1516, 1290, 1175, 1032, 997, 917, 731; LRMS (ESI):  $m/z$  530  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_{10}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  530.0421 found 530.0434.



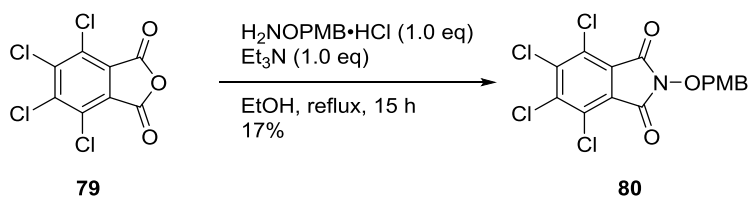
4,5,6,7-Tetrafluoro-2-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**78**)

According to the procedure with that described for the preparation of **71** from PMBether **70**, PMBether **76** (53.0 mg, 0.104 mmol) was converted into **78** (26.8 mg, 67%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 4.17-4.29 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 159.46, 145.78 (ddd,  $J = 259.3, 13.9, 13.9$  Hz), 143.23-146.48 (m, 3C), 124.29 (q,  $J = 275.3$  Hz), 122.29 (q,  $J = 284.8$  Hz), 115.64 (d,  $J = 11.2$  Hz), 114.82 (q,  $J = 12.2$  Hz),



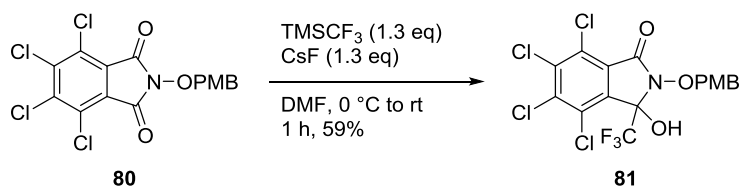
91.09 (q,  $J = 34.8$  Hz), 62.76 (q,  $J = 36.6$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : -74.77 (s, 3F), -77.64 (s, 3F), -138.55 (s, 1F), -141.89 (s, 1F), -147.54 (s, 1F), -149.86 (s, 1F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3425, 3126, 2926, 1722, 1519, 1502, 1410, 1297, 1173, 927, 807, 733; LRMS (ESI):  $m/z$  386  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_2\text{F}_{10}\text{NO}_3$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  385.9880 found 385.9882.



#### 4,5,6,7-Tetrachloro-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]isoindoline-1,3-dione (**80**)

To a suspension of tetrachlorophthalic anhydride (**79**) (1.43 g, 5.00 mmol), and  $\text{H}_2\text{NOPMB}\cdot\text{HCl}$  (0.948 g, 5.00 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (697  $\mu\text{L}$ , 5.00 mmol) was added at rt. The reaction mixture was refluxed for 15 h, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9:1$ ) to afford ether **80** (364 mg, 17%).

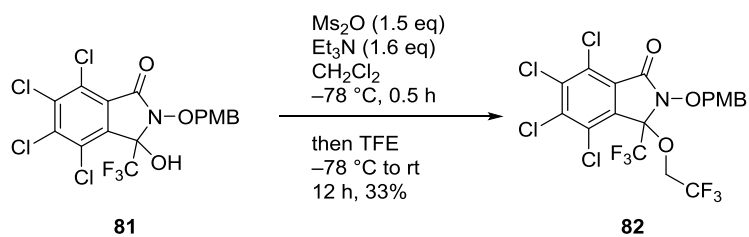
colorless powder;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.42 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  442/444/446  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



#### 4,5,6,7-Tetrachloro-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**81**)

According to the procedure described for the preparation of alcohol **41a** and **41b** from phthalimide **40**, the phthalimide **80** (360 mg, 0.855 mmol) was converted into alcohol **81** (249 mg, 59%).

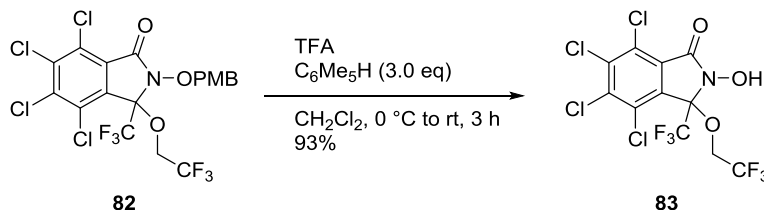
colorless powder;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.15 (brs, 1H); LRMS (ESI):  $m/z$  512/514/516  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



#### 4,5,6,7-Tetrachloro-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**82**)

According to the procedure described for the preparation of the ether **75** from alcohol **74**, the alcohol **81** (240 mg, 0.489 mmol) was converted into ether **82** (91.0 mg, 33%).

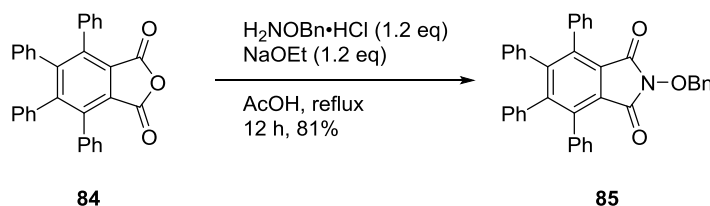
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.44 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.18 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.34-3.74 (m, 1H), 3.46-3.55 (m, 1H); LRMS (ESI):  $m/z$  594/596/598  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



4,5,6,7-Tetrachloro-2-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**83**)

According to the procedure with that described for the preparation of *N*-hydroxy compound **71** from PMBether **70**, the PMBether **82** (85.0 mg, 0.148 mmol) was converted into **83** (62.4 mg, 93%).

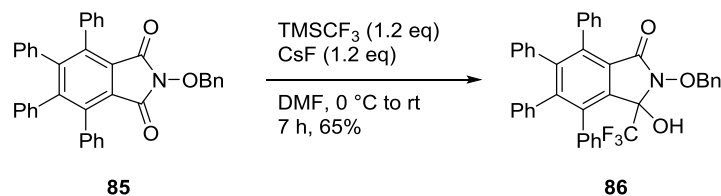
pale yellow powder;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 4.21-4.34 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 1H); LRMS (ESI):  $m/z$  450/452/454  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .



2-Benzyloxy-4,5,6,7-tetraphenylisoindoline-1,3-dione (**85**)

A solution of tetraphenyl phthalic anhydride **84** (9.00 g, 20 mmol),  $\text{H}_2\text{NOBn}\cdot\text{HCl}$  (3.83 g, 24.0 mmol), and  $\text{NaOEt}$  (1.63 g, 24 mmol) in  $\text{AcOH}$  (40.0 mL) was refluxed for 12 h. The mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$ , and extracted with  $\text{EtOAc}$  twice, and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  twice. The combined organic layer was washed with 1N  $\text{HCl}$  aq. twice, sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. twice, and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -hexane: $\text{EtOAc} = 1:1$ ), and afforded precipitate was recrystallized from  $n$ -hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to afford phthalimide **85** (9.04 g, 81%).

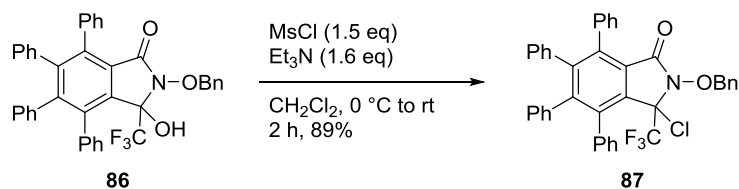
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.44-7.48 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 3H), 71.6-7.24 (m, 6H), 7.06-7.11 (m, 4H), 6.86-6.89 (m, 6H), 6.70-6.74 (m, 4H), 5.09 (s, 2H); LRMS (ESI):  $m/z$  580  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



2-Benzyloxy-3-hydroxy-4,5,6,7-tetraphenyl-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**86**)

According to the procedure described for the preparation of alcohol **41a** and **41b** from phthalimide **40**, the phthalimide **85** (2.70 g, 5.00 mmol) was converted into alcohol **86** (2.10 g, 65%).

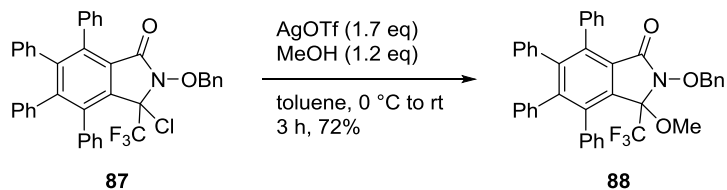
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.22-7.46 (m, 9H), 7.19 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.04-7.18 (m, 2H), 6.97 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.73-6.92 (m, 10H), 6.44 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.28 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 3.68 (brs, 1H); LRMS (ESI):  $m/z$  650  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



2-Benzyloxy-3-chloro-4,5,6,7-tetraphenyl-3-trifluoromethylisoindolin-1-one (**87**)

According to the procedure described for the preparation of the chloride **34** from alcohol **33**, the alcohol **86** (1.88 g, 3.00 mmol) was converted into alcohol **87** (1.73 g, 89%).

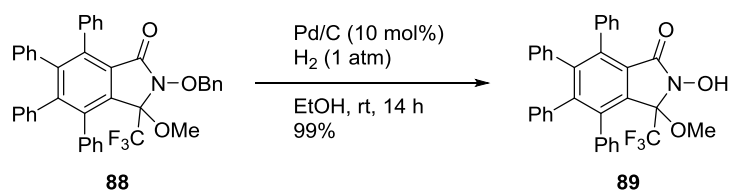
colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.43-7.49 (m, 3H), 7.16-7.35 (m, 6H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.01 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.77-6.90 (m, 8H), 6.73 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.66-6.70 (m, 2H), 5.38 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H); LRMS (ESI):  $m/z$  668/670  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



2-Benzyloxy-3-methoxy-4,5,6,7-tetraphenyl-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**88**)

According to the procedure B, chloride **87** (500 mg, 0.774 mmol) was converted into ether **88** (357 mg, 72%).

colorless powder;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.41-7.47 (m, 2H), 7.15-7.39 (m, 8H), 7.05-7.13 (m, 2H), 6.97 (dd,  $J = 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 6.77-6.92 (m, 9H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 2H), 5.38 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  664  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



2-Hydroxy-3-methoxy-4,5,6,7-tetraphenyl-3-(trifluoromethyl)isoindolin-1-one (**89**)

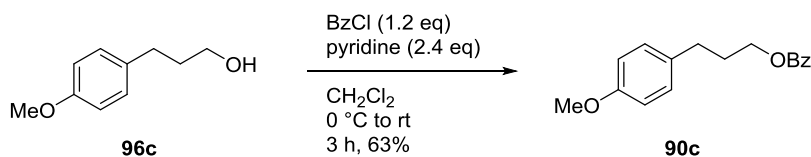
According to the procedure C, the benzyl ether **88** (333 mg, 0.519 mmol) was converted into **89** (283 mg, 99%).

colorless powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 10.31 (brs, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.66-7.26 (m, 19H), 3.32 (s, 3H); LRMS (ESI):  $m/z$  574  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 5. Preparation of Substrates for Aerobic Benzylic C-H Oxidation

Full spectroscopic data were described for new compounds. Compound **90a**<sup>119</sup>, **90b**<sup>120</sup>, **90g**<sup>121</sup>, **90h**<sup>122</sup>, **90j**<sup>123</sup> and **90k**<sup>124</sup> were prepared following the reported procedures.

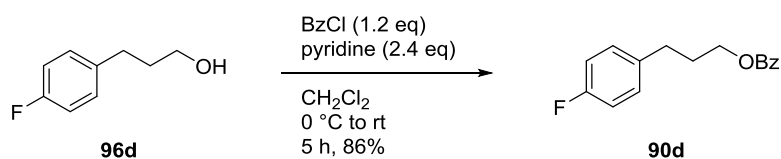
### General Procedure for Benzoate from Alcohol (Procedure F)



3-(4-Methoxyphenyl)propyl benzoate (**90c**)

To a solution of 3-(4-methoxyphenyl)-1-propanol **96c** (1.66 g, 10.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL),  $\text{BzCl}$  (1.39 mL, 12.0 mol) and pyridine (1.93 mL, 24.0 mmol) were added at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature, and for 2 h at rt. The mixture was cooled to 0 °C, and sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. was added. The phases were separated. The organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 N  $\text{HCl}$  aq.,  $\text{H}_2\text{O}$ , and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -hexane: $\text{EtOAc} = 19:1 \rightarrow 9:1$ ) to afford benzoate **90c** (1.69 g, 63%).

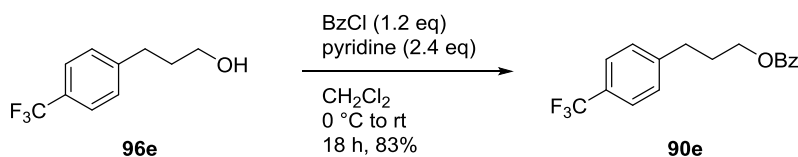
colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.02 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.55 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.72 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.05 (tt,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.36, 157.74, 132.99, 132.69, 130.21, 129.36 (2C), 129.15 (2C), 128.16 (2C), 113.69 (2C), 64.06, 54.99, 31.18, 30.32; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3434, 1716, 1637, 1513, 1274, 1116, 711; LRMS (ESI):  $m/z$  293  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  293.1148 found 293.1147.



### 3-(4-Fluorophenyl)propyl benzoate (**90d**)

According to the procedure F, 3-(4-fluorophenyl)-1-propanol **96d** (1.34 g, 8.89 mmol) was converted into benzoate **90d** (1.97 g, 86%).

colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.01 (dd,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 2H), 7.55 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 7.15 (dd,  $J = 8.6, 5.3$  Hz, 2H), 6.96 (dd,  $J = 10.9, 10.9$  Hz, 2H), 4.32 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.06 (tt,  $J = 7.5, 6.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.33, 161.19 (d,  $J = 243.4$  Hz), 136.63 (d,  $J = 14.3$  Hz), 132.76, 129.86 (d,  $J = 55.4$  Hz), 129.51 (d,  $J = 28.2$  Hz), 128.20, 115.12, 114.91, 63.90, 31.31, 30.21;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -117.79 (s, 1F); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3421, 1717, 1644, 1509, 1274, 1221, 1116, 711; LRMS (ESI):  $m/z$  281  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  281.0948 found 281.0960.



### 3-(4-Trifluoromethylphenyl)propyl benzoate (**90e**)

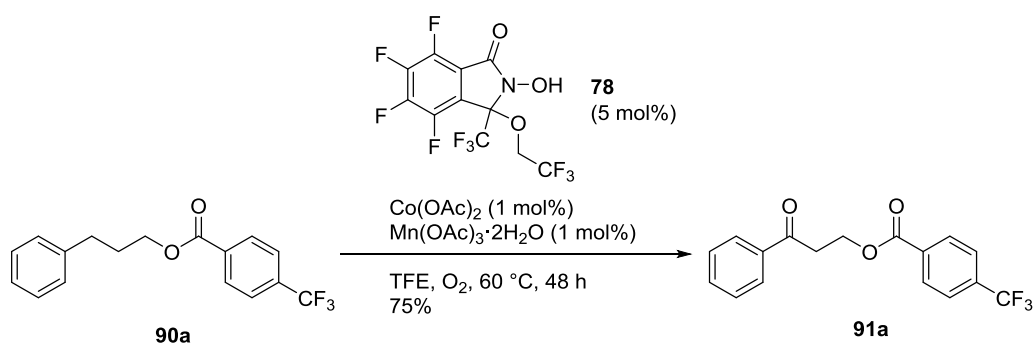
According to the procedure F, 3-(4-trifluoromethylphenyl)-1-propanol **96e** (1.59 g, 7.79 mmol) was converted into benzoate **90e** (1.99 g, 83%).

colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.98 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.43 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.33 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.84 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.11 (tt,  $J = 6.9, 6.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.28, 145.26, 132.78, 130.04, 129.32 (2C), 128.58 (2C), 128.18, 128.17 (q,  $J = 32.0$  Hz, 2C), 125.17 (q,  $J = 3.8$  Hz, 2C), 124.21 (q,  $J = 271.6$  Hz), 63.83, 32.05, 29.75;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -62.69 (s, 3F); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3431, 1643, 1327, 1274, 1118, 1067, 708; LRMS (ESI):  $m/z$  331  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  331.0916 found 331.0908.

## 6. Aerobic Benzylic C-H Oxidation, Etherification and Acetamidation

Full spectroscopic data were described for new compounds. Compound **91b**<sup>125</sup>, **91f**<sup>126</sup>, **91g**<sup>127</sup>, **91h**<sup>128</sup>, **91i**<sup>129</sup>, **91j**<sup>130</sup>, **91l**<sup>131</sup>, **91m**<sup>132</sup> and **91n**<sup>133</sup> are known compounds.

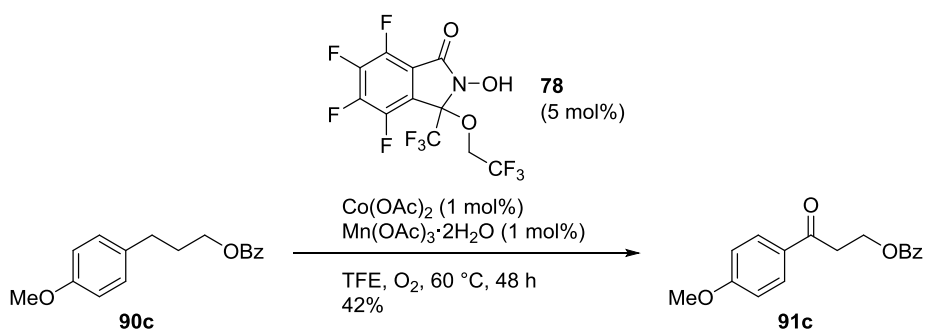
### General Procedure for the Oxidation of Benzylic C-H (Procedure G)



#### 3-Oxo-3-phenylpropyl 4-trifluoromethylbenzoate (**91a**)

To a solution of benzoate **90a** (72.1 mg, 0.300 mmol) in TFE (0.15 mL), *N*-hydroxyl precatalyst **78** (5.8 mg, 0.00150 mmol),  $\text{Co(OAc)}_2$  (0.53 mg, 0.00300 mmol) and  $\text{Mn(OAc)}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.80 mg, 0.00300 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 48 h at 60 °C under 1 atm of  $\text{O}_2$  (balloon). The mixture was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified with flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , *n*-hexane:EtOAc = 9:1) to afford ketone **91a** (59.8 mg, 75%).

white powder;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.08 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.98 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.58 (dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.80 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.46 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 196.80, 165.31, 136.49, 134.47 (q,  $J = 32.4$  Hz, 2C), 133.55, 133.20, 130.01 (2C), 128.76, 128.10 (2C), 125.37 (q,  $J = 4.8$  Hz, 2C), 123.58 (q,  $J = 273.5$  Hz), 60.77, 37.33;  $^{19}\text{F NMR}$  (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -63.46 (s, 3F); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3431, 3072, 2979, 1719, 1683, 1324, 1269, 1169, 1100, 1064, 958, 866, 741; LRMS (ESI):  $m/z$  345  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  345.0709 found 345.0707.

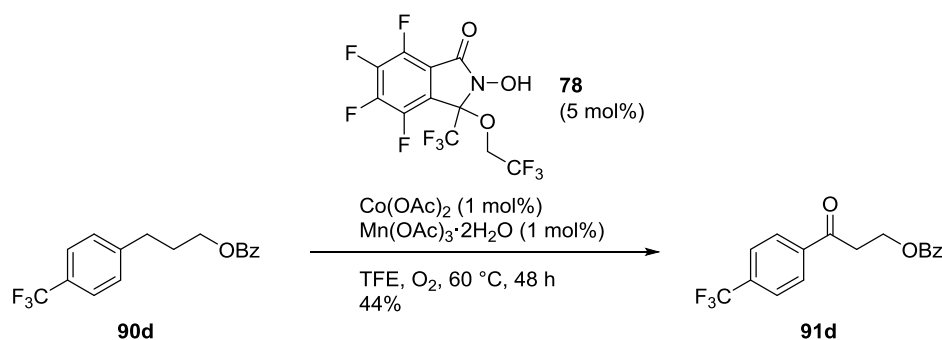


#### 3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxopropyl benzoate (**91c**)

According to the procedure G, benzoate **90c** (81.1 mg, 0.300 mmol) was converted into ketone **91c** (36.0 mg, 42%).

colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.93-7.99 (m, 4H), 7.52 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 4.74 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.38 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.60, 166.55, 163.71, 132.94 (2C), 130.41, 130.02,

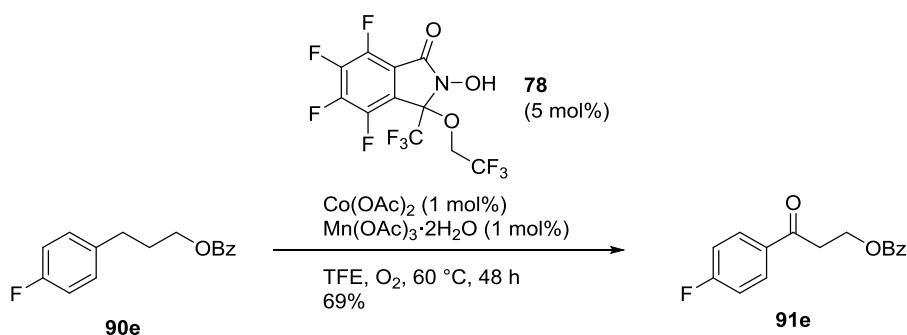
129.74, 129.58 (2C), 128.29 (2C), 113.81 (2C), 60.51, 55.47, 37.16; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3433, 1637, 1508, 1458, 1275, 1174, 1110, 669; LRMS (ESI):  $m/z$  307  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  307.0941 found 307.0929.



### 3-Oxo-3-(4-trifluoromethylphenyl)propyl benzoate (**91d**)

According to the procedure G, benzoate **90d** (92.5 mg, 0.300 mmol) was converted into ketone **91d** (42.6 mg, 44%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.53 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 4.77 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.47 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 196.16, 166.49, 139.16, 134.71 (q,  $J = 32.4$  Hz, 2C), 133.11, 129.82, 129.58, 128.46 (2C), 128.36 (2C), 125.81 (q,  $J = 3.6$  Hz, 2C), 123.49 (q,  $J = 272.3$  Hz), 59.96, 37.85;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -63.49 (s, 3F); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3412, 3078, 2957, 1716, 1685, 1414, 1322, 1273, 1123, 1065, 857, 710; LRMS (ESI):  $m/z$  345  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  345.0709 found 345.0705.

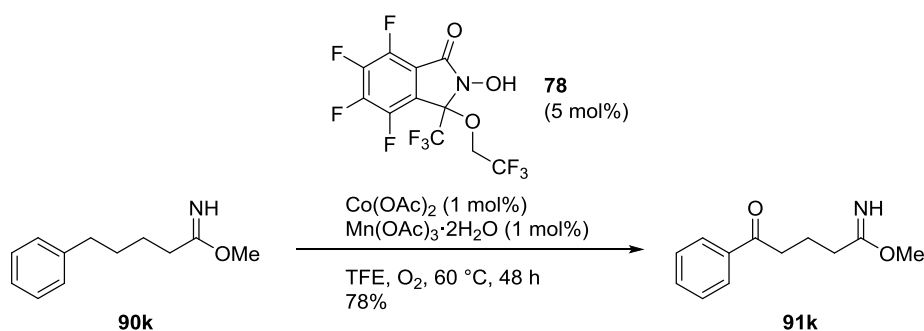


### 3-(4-Fluorophenyl)-3-oxopropyl benzoate (**91e**)

According to the procedure G, benzoate **90e** (77.5 mg, 0.300 mmol) was converted into ketone **91e** (56.7 mg, 69%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.95-8.04 (m, 4H), 7.53 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 2H), 7.13 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.75 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J = 6.7$  Hz,

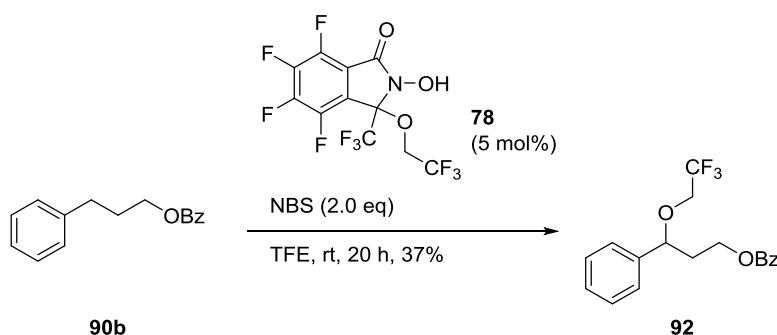
2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.43, 166.45, 165.87 (d,  $J = 254.7$  Hz), 132.99, 130.73 (d,  $J = 9.4$  Hz, 2C), 129.89, 129.53 (2C), 128.29 (2C), 115.78 (d,  $J = 21.6$  Hz, 2C), 60.17, 37.39;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -104.88 (s, 1F); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3415, 3072, 2955, 1717, 1677, 1598, 1507, 1332, 1274, 1215, 1120, 976, 850, 713; LRMS (ESI):  $m/z$  295  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  295.0741 found 295.0731.



### Methyl 5-oxo-5-phenylpentanimidate (**91k**)

According to the procedure G, imidate **90k** (17.1 mg, 0.0894 mmol) was converted into ketone **91k** (14.3 mg, 78%).

white powder;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.94 (dd,  $J = 9.9, 1.8$  Hz, 2H), 7.53 (dd,  $J = 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.43 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.05 (tt,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.39, 173.72, 136.76, 133.07, 128.58 (2C), 128.00 (2C), 51.57, 37.41, 33.09, 19.29; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3433, 1636, 1563, 1507, 1265, 1101, 664; LRMS (ESI):  $m/z$  228  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  228.0995 found 228.1002.

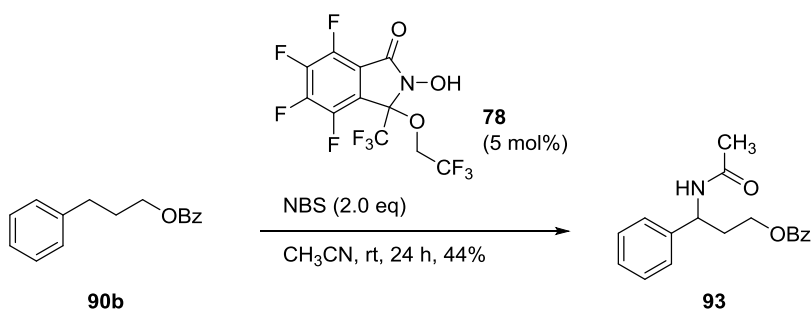


### 3-Phenyl-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)propyl benzoate (**92**)

To a solution of benzoate **90b** (72.1 mg, 0.300 mmol) in TFE (3.0 mL), NBS (106.8 mg, 2.0 eq) and *N*-hydroxyl precatalyst **78** (5.8 mg, 0.00150 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 20 h at rt. To the mixture, 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aq. was added, and the whole was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated



under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexane:EtOAc = 97:3 → 4:1) to afford ether **92** (37.3 mg, 37%). colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 7H), 4.55 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.36-4.45 (m, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 3.50-3.71 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.41, 139.74, 132.95, 130.17, 129.52 (2C), 128.88 (2C), 128.51, 128.35 (2C), 126.61 (2C), 123.99 (q, *J* = 278.1 Hz), 80.49, 65.88 (q, *J* = 33.8 Hz), 61.45, 37.19; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -74.33 (s, 3F); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3427, 1723, 1634, 1446, 1274, 1117, 1071, 798; LRMS (ESI): *m/z* 361 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 361.1022 found 361.1019.



### 3-Acetamido-3-phenylpropyl benzoate (**93**)

To a solution of benzoate **90b** (72.1 mg, 0.300 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (3.0 mL), NBS (106.8 mg, 2.0 eq) and *N*-hydroxyl precatalyst **78** (5.8 mg, 0.00150 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 24 h at rt. To the mixture, 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. was added, and the whole was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified with preparative TLC (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexane:EtOAc = 4:1) to afford ether **93** (38.9 mg, 44%).

white powder; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 5.97 (brs, 1H), 5.19 (td, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.18-2.36 (m, 2H), 1.96 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.29, 166.45, 141.13, 133.02, 129.53 (2C), 128.88 (2C), 128.37 (2C), 128.25, 127.70, 126.51 (2C), 61.99, 51.05, 34.86, 23.41; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3277, 3075, 1718, 1653, 1558, 1271, 1115, 714; LRMS (ESI): *m/z* 320 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 320.1257 found 320.1254.

## 実験項 引用文献

- <sup>102</sup> Song, J. J.; Tan, Z.; Reeves, J. T.; Gallou, F.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2193-2196.
- <sup>103</sup> Lopes, R. O.; Ribeiro, J. B.; Miranda, A. S.; Silva, G. V. V.; Miranda, L. S. M.; Leal, I. C. R.; Souza, R. O. M. A. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3239-3242.
- <sup>104</sup> Nutaitis, C. F.; Gribble, G. W. *Synthesis* **1985**, 756-758.
- <sup>105</sup> Aït-Mohand, S.; Takechi, N.; Médebielle, M.; Dolbier, W. R. Jr. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4271-4273.
- <sup>106</sup> Niculescu-Duvaz, D.; Niculescu-Duvaz, I.; Suijkerbuijk, B. M. J. M.; Ménard, D.; Zambon, A.; Davies, L.; Pons, J.-F.; Whittaker, S.; Marais, R.; Springer, C. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1284-1304.
- <sup>107</sup> Roche, A. J.; Loyle, A. D.; Pinto, J.-P. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1473-1480.
- <sup>108</sup> Yamazaki, T.; Lin, J. T.; Takeda, M.; Kitazume, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 351-354.
- <sup>109</sup> Burkard, N.; Bender, T.; Westmeier, J.; Nardmann, C.; Huss, M.; Wiczorek, H.; Grond, S.; Zeszschwitz, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2176-2181.
- <sup>110</sup> Yeh, P.-P.; Daniels, D. S. B.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 964-967.
- <sup>111</sup> Poisson, T.; Belhomme, M.-C.; Pannecoucke, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9277-9285.
- <sup>112</sup> Yamazaki, T.; Ichige, T.; Kitazume, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4073-4076.
- <sup>113</sup> Klabunde, K. J.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1711-1712.
- <sup>114</sup> Kremlev, M. M.; Mushta, A. I.; Tyrta, W.; Naumann, D.; Fischer, H. T. M.; Yagupolskii, Y. L. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1385-1389.
- <sup>115</sup> Ohno, A.; Yamamoto, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2041-2045.
- <sup>116</sup> Chong, J. M.; Mar, E. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 893-896.
- <sup>117</sup> Yang, D.; Zhou, Y.; Xue, N.; Qu, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4171-4176.
- <sup>118</sup> Yurchenko, A. G.; Fedorenko, T. V.; Tikchonov, V. P.; Soloshonok, V. A.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *56*, 315-319.
- <sup>119</sup> Shiina, I.; Kubota, M.; Oshiumi, H.; Hashizume, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822-1830.
- <sup>120</sup> Sano, T.; Ohashi, K.; Oriyama, T. *Synthesis* **1999**, 1141-1144.
- <sup>121</sup> Kainmüller, E. K.; Bannwarth, W. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 3056-3070.
- <sup>122</sup> Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Luedtke, M. W.; Zhu, C.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11399-11404.
- <sup>123</sup> Iida, S.; Ohmura, R.; Togo, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6257-6262.
- <sup>124</sup> Detert, H.; Hagelüken, A.; Seifert, R.; Schunack, W. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 271-276.
- <sup>125</sup> Beets, M. G. J.; Heeringa, L. G. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1955**, *74*, 1085-1099.
- <sup>126</sup> Tyagi, V.; Gupta, A. K. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 843-848.
- <sup>127</sup> Kamijo, S.; Amaoka, Y.; Inoue, M. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 486-489.
- <sup>128</sup> Cotarca, L.; Delogu, P.; Nardelli, A.; Maggioni, P.; Bianchini, R.; Sguassero, S.; Alini, S.; Dario, R.; Clauti, G.; Pitta, G.; Duse, G.; Goffredi, F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2001**, *5*, 69-76.
- <sup>129</sup> Casey, B. M.; Eakin, C. A.; Flowers, R. A. II *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1264-1266.
- <sup>130</sup> Moriyama, K.; Takemura, M.; Togo, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2414-2417.
- <sup>131</sup> Meng, L.; Su, J.; Zha, Z.; Zhang, L.; Zhang, Z.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5542-5545.
- <sup>132</sup> Hu, J.; Adogla, E. A.; Ju, Y.; Fan, D.; Wang, Q. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11256-11258.
- <sup>133</sup> Kumar, R. A.; Maheswari, C. U.; Ghantasala, S.; Jyothi, C.; Reddy, K. R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 401-410.

## 謝辞

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

本研究を直接ご指導いただき有益なご助言をいただきました，東京大学大学院薬学系研究科 生長幸之助講師に深く感謝いたします。

本研究を行う機会を与えていただきました，田辺三菱製薬株式会社執行役員 CMC 本部長 上野裕明博士，三菱ケミカルホールディングス RD 戦略室 安田公助博士に深く感謝いたします。また派遣期間中にご支援いただきました田辺三菱製薬株式会社経営企画部ミッションマネジャー 榎敏朗博士，田辺三菱製薬株式会社創薬本部創薬基盤研究所マネジャー 河南三郎氏をはじめ，田辺三菱製薬株式会社の皆様に深く感謝いたします。

折に触れ有益なご助言をいただきました東京大学大学院薬学系研究科 松永茂樹准教授 (現 北海道大学大学院薬学研究院教授)，川島茂裕特任講師，清水洋平助教，山次健三助教，國信洋一郎 ERATO プロジェクトリーダー (准教授相当)，相馬洋平 ERATO プロジェクトリーダー (講師相当) に深く感謝いたします。

$\alpha$ -フルオロアルキルアルコール類のフルオロケトンへの有機触媒による酸素酸化反応の共同研究者である田代真之氏 (現 住友化学株式会社) に深く感謝いたします。

研究関連の庶務を一手に引き受け滞りなく研究を遂行できる環境を作って頂いた，東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室秘書 師尾佐由利氏に感謝いたします。

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

最後に，私の研究生生活を励まし，支えてくださいました，父 博司，母 敦子に深く感謝いたします。