

# 博士論文

論文題目            C(sp<sup>3</sup>)-H 官能基化反応の開発：  
                                 既存触媒 NHPI の発展と新規銀触媒の開発

氏    名            小澤   淳

**C(sp<sup>3</sup>)-H 官能基化反応の開発：  
既存触媒 NHPI の発展と新規銀触媒の開発**

**The development of C(sp<sup>3</sup>)-H functionalization reactions:  
to improve a known catalyst NHPI, and to discover a  
new silver catalyst**

東京大学大学院 薬学系研究科 薬科学専攻 博士後期課程

平成 26 年度進学 小澤 淳

**目次**

---

<b>0. 略語表</b> .....	<b>2</b>
<b>1. 序章</b> .....	<b>3</b>
<b>2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応</b> .....	<b>12</b>
2.1. 修士課程までの概要 .....	12
2.2. 基質一般性（官能基許容性）の拡大 .....	15
2.3. 基質の合成法 .....	23
2.4. <b>2b</b> 、 <b>2b'</b> の分離 .....	28
2.5. メントール付加体 <b>1m</b> 、 <b>1m'</b> の絶対配置の決定 .....	29
2.6. 配向活性化基の除去 .....	30
2.7. 実験項 .....	32
<b>3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応</b> .....	<b>68</b>
3.1. 背景 .....	68
3.2. 反応条件検討 .....	76
3.3. 基質一般性の検討 .....	82
3.4. 反応機構についての考察 .....	86
3.5. 塩素以外の C(sp <sup>3</sup> )-H 官能基化 .....	92
3.6. 実験項 .....	94
<b>4. 総括・今後の展望</b> .....	<b>110</b>
<b>5. 謝辞</b> .....	<b>113</b>

---

## 0. 略語表

### 0. 略語表

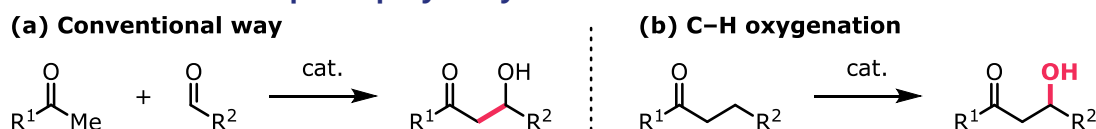
Ac	acetyl	Ms	methanesulfonyl
Ar	aryl	MS	mass spectrometry
BDE	bond dissociation energy	MS3A	molecular sieve 3A
BHT	3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxytoluene	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Bn	benzyl	NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	NFSI	<i>N</i> -Fluorobenzenesulfonimide
bpy	2,2'-bipyridyl <i>or</i> bipyridyl	NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
BQ	(1,4)-benzoquinone	NMR	nuclear magnetic resonance
brsm	based on recovered starting material	N.R.	no reaction
Bu	butyl	Ns	<i>o</i> -nitrobenzenesulfonyl
Bz	benzoyl	PG	protective group
CAN	ceric ammonium nitrate	Ph	phenyl
cat.	catalyst <i>or</i> catalytic	phen	1,10-phenanthroline
CFL	compact fluorescent lamp	pin	pinacolato
cod	1,5-cyclooctadiene	PINO	phthalimido- <i>N</i> -oxyl
Cp*	1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadienyl	Piv	pivaloyl
Cy	cyclohexyl	PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
DA	directing activator	Pr	propyl
dba	dibenzylideneacetone	PTLC	preparative TLC
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	Phth	phthaloyl
DCE	(1,2)-dichloroethane	rsm	recovered starting material
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone	r.t.	room temperature
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate	<i>t</i>	tertiary
dist.	distilled	TBAB	tetrabutylammonium bromide
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	TBAC	tetrabutylammonium chloride
DMSO	dimethyl sulfoxide	TBAF	tetrabutylammonium fluoride
dppf	1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene	TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
dr	diastereomeric ratio	temp.	temperature
dtbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridyl	TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	Tf	trifluoromethanesulfonyl
ee	enantiomeric excess	TFA	trifluoroacetic acid <i>or</i> trifluoroacetate
ESI	electrospray ionization	TFE	2,2,2-trifluoroethanol
Et	ethyl	THF	tetrahydrofuran
eq	equivalent	TIPS	triisopropylsilyl
h	hour(s)	TLC	thin layer chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry	TM	target molecule
<i>i</i>	iso	TMS	trimethylsilyl
Im	imidazole	Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
Ile	isoleucine	w/	with
IR	infrared	w/o	without
iso.	isolated (yield)		
L	ligand		
LRMS	low resolution mass spectrometry		
M	molar concentration (mol/L)		
Me	methyl		
min	minute(s)		
MOM	methoxymethyl		

## 1. 序章

### 1. 序章

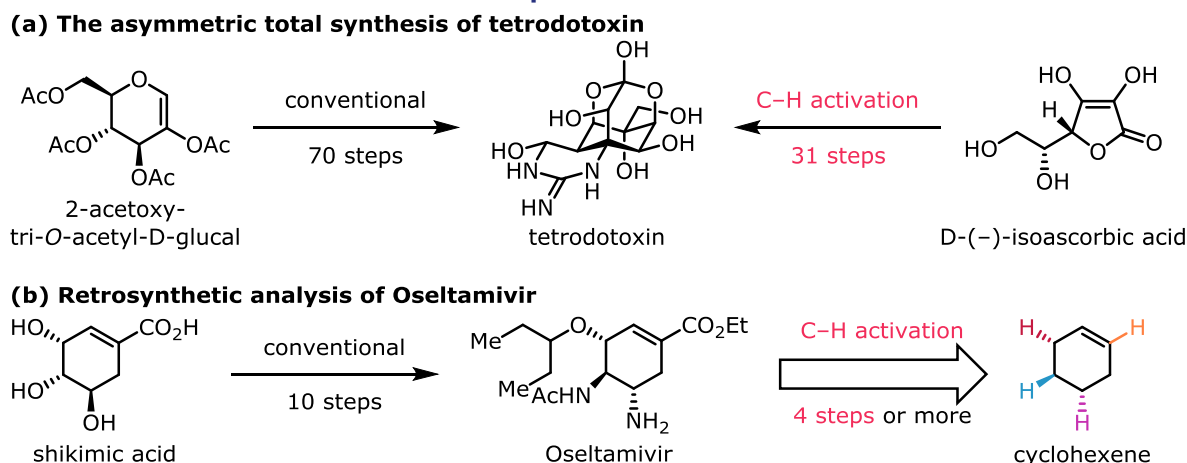
有機化合物中の不活性な C-H 結合を官能基化する反応は「C-H 変換反応」と呼ばれ、現在世界中で研究が行われている。それは現在の合成戦略を大きく変化させる可能性を秘めているからである。例えば古典的なアルドール反応では、炭素骨格を構築しつつ目的物を得ることになる (Scheme 1.1a)。それに対して C-H 変換反応では、炭素骨格を形成した後に C-H 結合を望みの官能基へと直接変換することで、直截的な分子構築を可能にする (Scheme 1.1b)。従って触媒的 C-H 変換反応を用いることで、合成の短工程化やそれに伴う廃棄物の低減、また従来法では合成困難であった化合物の構築法の開拓などが期待されている。

#### Scheme 1.1 An example of $\beta$ -hydroxy ketone formation.



例えばフグ毒として有名なテトロドトキシンの不斉全合成について、同じ 2003 年に発表された 2 つの全合成を比べると、Diels-Alder 反応を鍵反応とする磯部らの報告では 70 工程<sup>1</sup>、Rh カルベノイド・ナイトレノイドによる C(sp<sup>3</sup>)-H 挿入反応を鍵反応とする Du Bois らの報告では 31 工程<sup>2</sup>の工程数がそれぞれ必要となっており、工程数には 2 倍の開きができています (Scheme 1.2a)。更に磯部らの原料は非売品である 2-acetoxy-tri-O-acetyl-D-glucal であるのに対し、Du Bois らの原料は安価な D-イソアスコルビン酸である。以上の 2 点から、C-H 変換反応の優位性がうかがえる。これを発展させると、究極的には非常に単純な化合物への逆合成が可能となる。例えば抗インフルエンザ薬タミフルの主成分であるオセルタミビルは高価なシキミ酸を原料として 10 工程で製造されているが<sup>3</sup>、C-H 変換反応を活用すると安価なシクロヘキセンから最短 4 回の C-H 変換反応で合成し、時間・経費を大幅に削減できる可能性が期待できる (Scheme 1.2b)。

#### Scheme 1.2 C-H activation enables unprecedented conversions.



このように、C-H 変換反応には先に述べた利点（合成の短工程化、廃棄物の低減、新規合成経

<sup>1</sup> Ohyabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798–8805.

<sup>2</sup> Hinman, A.; J. Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510–11511.

<sup>3</sup> Rohloff, J. C.; Kent, K. M.; Postich, M. J.; Becker, M. W.; Chapman, H. H.; Kelly, D. E.; Lew, W.; Louie, M. S.; McGee, L. R.; Prisbe, E. J.; Schultze, L. M.; Yu, R. H.; Zhang, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4545–4550.



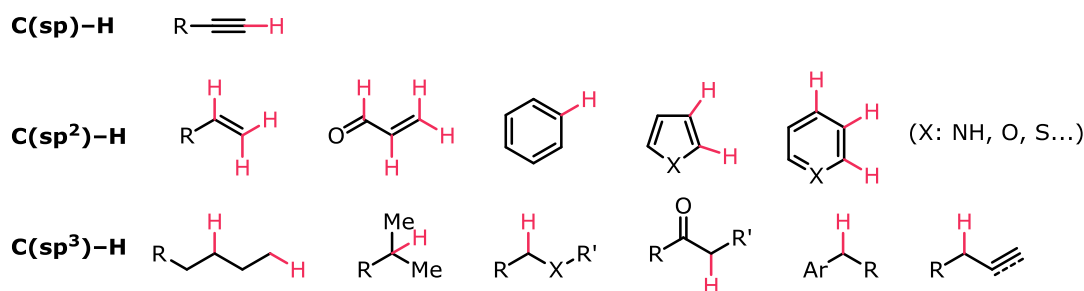
## 1. 序章

路の開拓) が実現できる可能性が秘められている。しかし生物活性物質や機能性物質などの複雑化合物の合成に応用されている例はまだそれほど多くはなく、「有機合成のツールとして C-H 変換反応を自由に活用する」というよりは、「C-H 変換反応を使った合成をするために、それに向けた合成経路を考える」という段階である<sup>4</sup>。従って C-H 変換反応を使い勝手の良い合成ツールに昇華させるためにも、更なる研究が必要不可欠である。

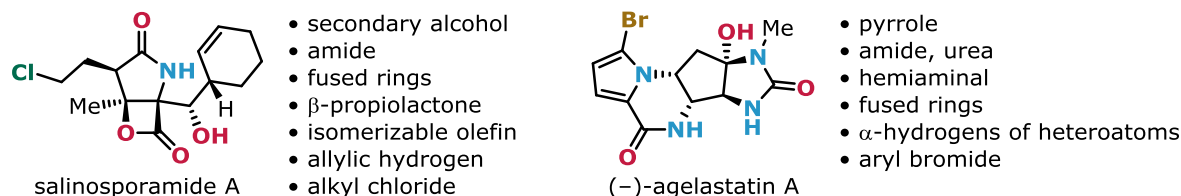
C-H 結合には大きく 3 種類存在し(Figure 1.1a)、それらを区別して望みの C-H 結合を選択的に変換しなければならない。また有機化合物には C-H 結合だけでなく様々な官能基が含まれていることが常であり(Figure 1.1b)、それらは化学反応の反応性に影響を及ぼす。特に複雑化合物の合成終盤ともなると C-H 結合の数も官能基の数も増え、反応の制御が格段に難しくなってくる。そのような状況でも望みの C-H 結合だけを選択的に変換することが要求されるのである。

Figure 1.1

(a) a variety of C-H bonds



(b) bioactive compounds containing various functional groups



選択性には化学選択性、位置選択性、ジアステレオ選択性、そしてエナンチオ選択性の主に 4 つがあるが、ここで位置選択的 C-H 変換反応とエナンチオ選択的 C-H 変換反応の例をいくつか紹介する。まずは最も盛んに報告がある位置選択的 C-H 変換反応についてである。位置選択的反応が多く報告されているのは「配向基」の発見が大きく関与している。配向基 (Directing group) とは、カルボキシラート基、カルボニル基、ピリジン、ニトリル等に代表される配位性のある官能基・原子団であり、金属触媒に配位して触媒中心と特定の C-H 結合を近づけ、主に五員環または六員環中間体を形成するように C-H 結合を切断させる役割を果たす(Scheme 1.3)。村井<sup>5</sup>らによってカルボニル基が配向基として見い出されて以降、多くの配向基、及びそれを用いた位置選択的 C-H 変換反応が報告されてきたが、この種の反応では C-H 結合の潜在的な反応性よりも配

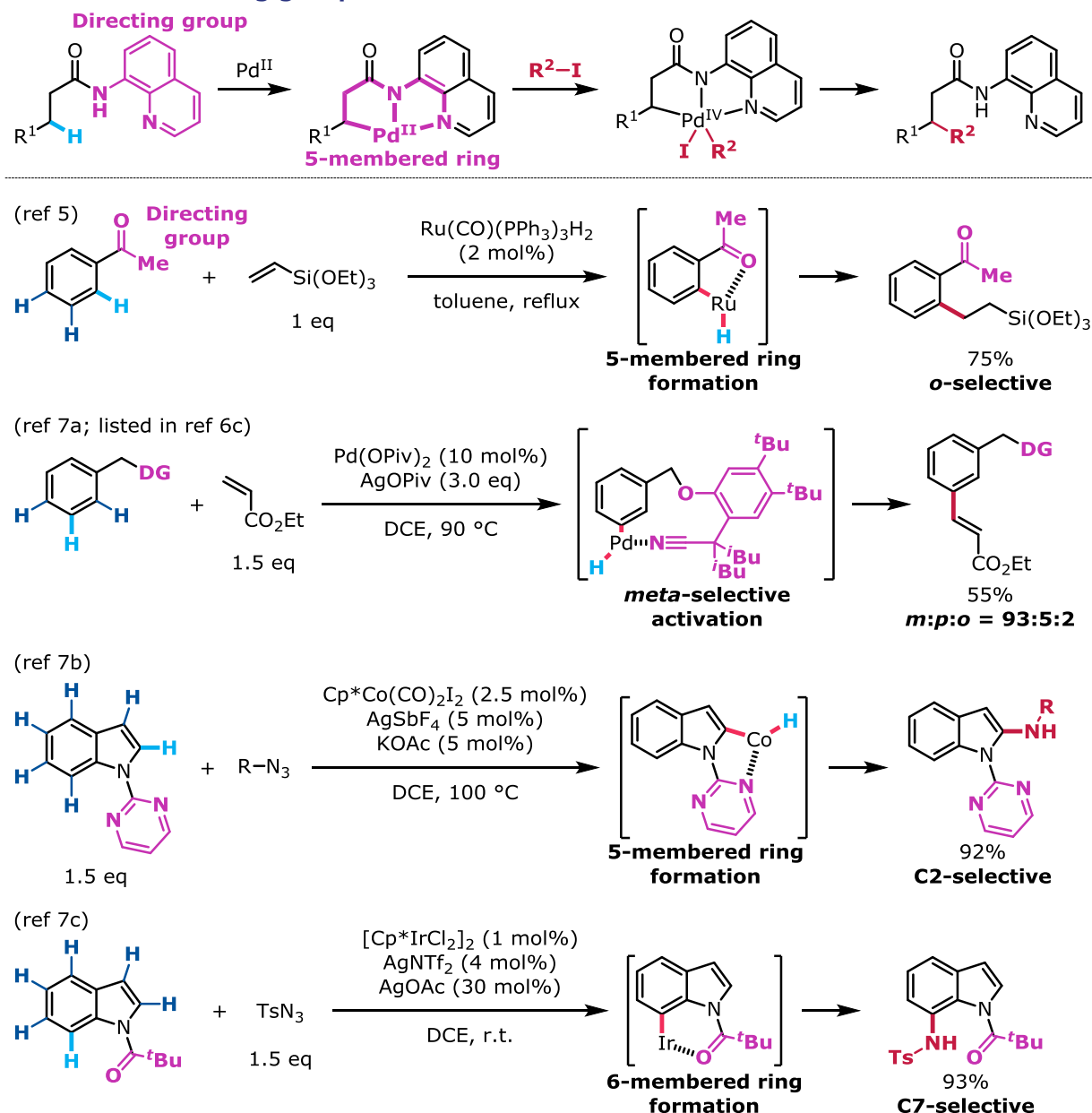
<sup>4</sup> Reviews for C-H activation in complex molecule syntheses: (a) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976–1991. (b) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885–1898. (c) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009. (d) Chen, D. Y.-K.; Youn, S. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9452–9474. (e) Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546–576.

<sup>5</sup> Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529–531.

## 1. 序章

向基による制御が優先するので、位置選択性が発現する<sup>6</sup>。以下に例を4つ挙げる<sup>5,7</sup>。

**Scheme 1.3 Directing-group-assisted C–H functionalization reactions.**



不斉反応については、不斉配位子を用いた制御が主流である。アリル位のカルボキシ化反応<sup>8</sup>や

<sup>6</sup> reviews for directing-group-assisted C–H functionalization: (a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169. (b) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726–11743. (c) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107–1295. (d) Zhu, R.-Y.; Farmer, M. E.; Chen, Y.-Q.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10578–10599.

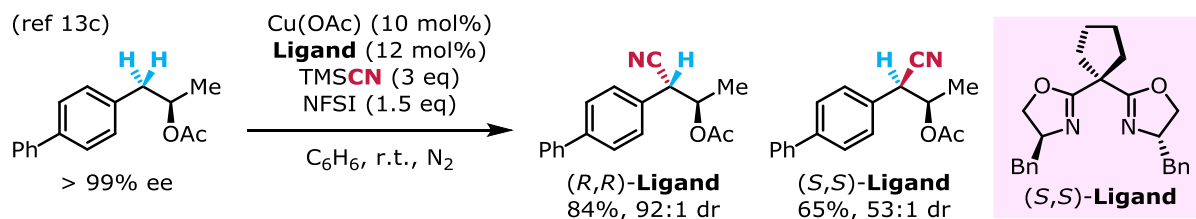
<sup>7</sup> (a) Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Nature* **2012**, *486*, 518–522. (b) Sun, B.; Tatsuhiko Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1491–1495. (c) Xu, L.; Tan, L.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2016**, 10476–10483.

<sup>8</sup> (a) Gokhale, A. S.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831–1834. (b) Andrus, M. B.; Argade, A. B.; Chen, X.; Pamment, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2945–2948. (c) Kawasaki, K.; Tsumura, S.; Katsuki, T. *Synlett* **1995**, 1245–1246. (d) Malkov, A. V.; Bella, M.; Langer, V.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3047–3049. (e) Malkov, A. V.; Pernazza, D.; Bell, M.; Bella, M.; Massa, A.; Teplý, F.; Meghani, P.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4727–4742. (f) Tan, Q.; Hayashi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2639–2644. (g) Tan, Q.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3314–3317.

## 1. 序章

分子内環化反応<sup>9</sup>、CDC (cross-dehydrogenative coupling) 反応<sup>10</sup>、アトロプ選択的反応<sup>10d,e,11</sup>、金属カルベノイド・ナイトレノイドの不斉 C-H 挿入反応<sup>12</sup>、ラジカル反応<sup>13</sup>、不斉光触媒による反応<sup>14</sup>などが報告されている。Scheme 1.4 の例ではシアノ源である CuCN に不斉配位子が配位することで難しい C-C 結合形成の不斉制御が行われている。

### Scheme 1.4 Enantioselective C-H functionalization.



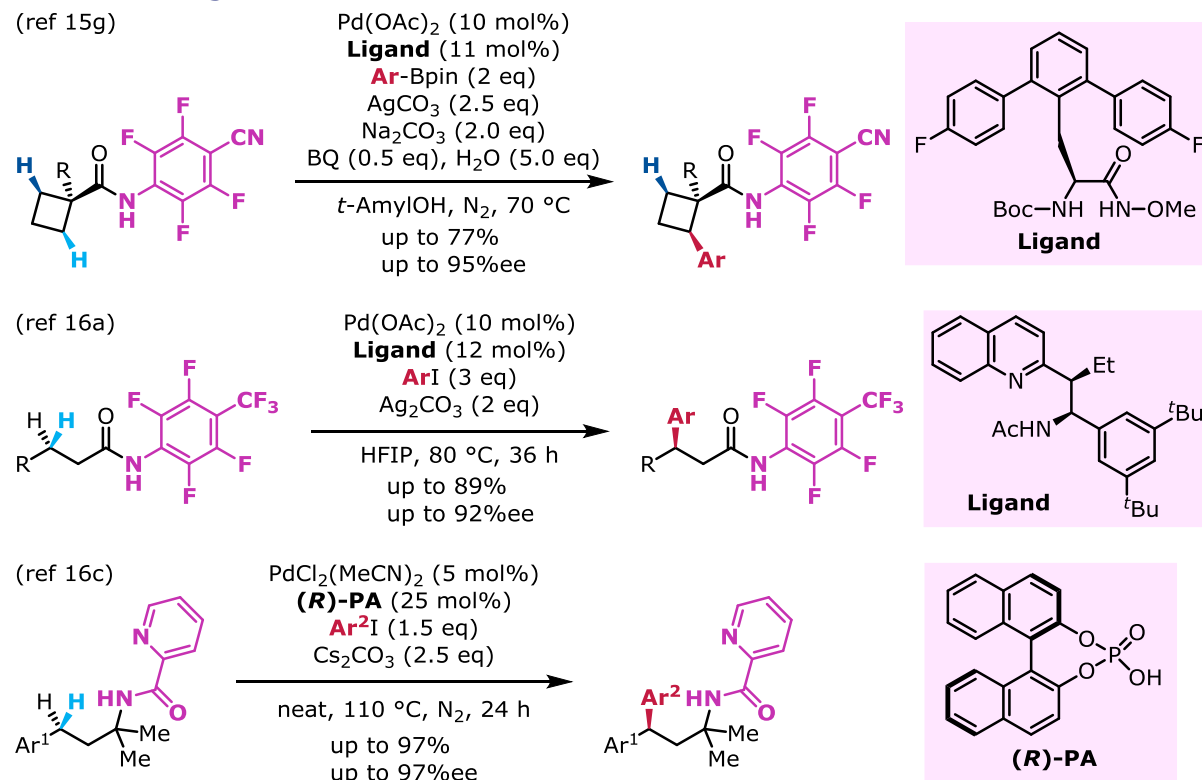
配向基と不斉配位子による位置選択的不斉 C-H 変換反応も報告されている (Scheme 1.5) が<sup>15</sup>、

- <sup>9</sup> (a) Nakanishi, M.; Katayev, D.; Besnard, C.; Kündig, E. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7438–7441. (b) Anas, S.; Cordi, A.; Kagan, H. B. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11483–11485. (c) Saget, T.; Lemouzy, S. J.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2238–2242. (d) Martin, N.; Pierre, C.; Davi, M.; Jazzar, R.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4480–4484. (e) Saget, T.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12842–12845. (f) Pedroni, J.; Boghi, M.; Saget, T.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9064–9067. (g) Holstein, P. M.; Vogler, M.; Larini, P.; Pilet, G.; Clot, E.; Baudoin, O. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4300–4308. (h) Pedroni, J.; Saget, T.; Donets, P. A.; Cramer, N. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5164–5171. (i) Pedroni, J.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 11826–11829. (j) Su, B.; Zhou, T.-G.; Li, X.-W.; Shao, X.-R.; Xu, P.-L.; Wu, W.-L.; Hartwig, J. F.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1092–1096.
- <sup>10</sup> (a) Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4997–4999. (b) Li, Z.; MacLeod, P. D.; Li, C.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 590–597. (c) Dubs, C.; Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Seidel, T. M.; Suzuki, S.; Hashizume, D.; Sodeoka, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5859–5871. (d) Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6082–6083. (e) Egami, H.; Matsumoto, K.; Oguma, T.; Kunisu, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13633–13635. (f) Guo, C.; Song, J.; Luo, S.-W.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5558–5562. (g) Zhang, G.; Zhang, Y.; Wang, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10429–10432. (h) Nakanishi, M.; Katayev, D.; Besnard, C.; Kündig, E. P. *Chimia* **2012**, *66*, 241–243. (i) Zhang, J.; Tiwari, B.; Xing, C.; Chen, X.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3649–3652. (j) Yu, J.; Li, Z.; Jia, K.; Jiang, Z.; Liu, M.; Su, W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2006–2009.
- <sup>11</sup> Yamaguchi, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2165–2169.
- <sup>12</sup> (a) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911–935. (b) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2904. (c) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905–2919. (d) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417–424. (e) Thu, H.-Y.; Tong, G. S.-M.; Huang, J.-S.; Chan, S. L.-F.; Deng, Q.-H.; Che, C.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9747–9751. (f) Hansen, J.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6555–6563. (g) Weldy, N. M.; Schafer, A. G.; Owens, C. P.; Herting, C. J.; Varela-Alvarez, A.; Chen, S.; Niemeyer, Z.; Musaev, D. G.; Sigman, M. S.; Davies, H. M. L.; Blakey, S. B. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3142–3146. (h) Liao, K.; Negretti, S.; Musaev, D. G.; Bacsá, J.; Davies, H. M. L. *Nature* **2016**, *533*, 230–234.
- <sup>13</sup> (a) Groves, J. T.; Viski, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8538–8540. (b) Hamada, T.; Irie, R.; Mihara, J.; Hamachi, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10017–10028. (c) Zhang, W.; Wang, F.; McCann, S. D.; Wang, D.; Chen, P.; Stahl, S. S.; Liu, G. *Science* **2016**, *353*, 1014–1018.
- <sup>14</sup> Wang, C.; Qin, J.; Shen, X.; Riedel, R.; Harms, K.; Meggers, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 685–688.
- <sup>15</sup> (a) Shi, B.-F.; Mangel, N.; Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882–4886. (b) Shi, B.-F.; Zhang, Y.-H.; Lam, J. K.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 460–461. (c) Wasa, M.; Engle, K. M.; Lin, D. W.; Yoo, E. J.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19598–19601. (d) Cheng, X.-F.; Li, Y.; Su, Y.-M.; Yin, F.; Wang, J.-Y.; Sheng, J.; Vora, H. U.; Wang, X.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1236–1239. (e) Pi, C.; Li, Y.; Cui, X.; Zhang, H.; Han, Y.; Wu, Y. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2675–2679. (f) Gao, D.-W.; Shi, Y.-C.; Gu, Q.; Zhao, Z.-L.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 86–89. (g) Xiao, K.-J.; Lin, D. W.; Miura, M.; Zhu, R.-Y.; Gong, W.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8138–8142. (h) Chan, K. S. L.; Fu, H.-Y.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2042–2046.

## 1. 序章

シクロプロパンのような線対称化合物を基質とし、化学的に同等ではあるが別の炭素上の水素を見分けて不斉を出す反応する反応が主流であった。2016 年になり、同じ炭素上の水素を見分けて不斉を出すという不斉制御の困難である反応が報告された<sup>16</sup>。

### Scheme 1.5 Regio- and enantioselective C–H functionalization.



さて配向基となる官能基は多くの場合において最終的に不要となるため、配向基の脱着という余分な工程が必要になり、C–H 変換反応の利点を損ねてしまうという欠点がある。それを受けて配向基として働く原子団をイミン形成等の一時的な共有結合により導入する手法<sup>17</sup>、また水素結合等の非共有結合により導入する手法<sup>18</sup>が報告されている (Scheme 1.6)。前者は transient directing group と呼ばれている。Scheme 1.6a では一時的に生成するイミノ酸が配向基として働き、位置選択性を制御している。Scheme 1.6b では分子認識部位 (尿素) を触媒活性部位 (ピリジン) と連結させた配位子を用いることで、メタ位選択的な C–H 変換反応を実現している。

<sup>16</sup> (a) Chen, G.; Gong, W.; Zhuang, Z.; Andrä, M. S.; Chen, Y.-Q.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Liu, T.; Houk, K. N.; Yu, J.-Q. *Science* **2016**, *353*, 1023–1027. (b) Jain, P.; Verma, P.; Xia, G.; Yu, J.-Q. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 140–144. (c) Wang, H.; Tong, H.-R.; He, G.; Chen, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15387–15391.

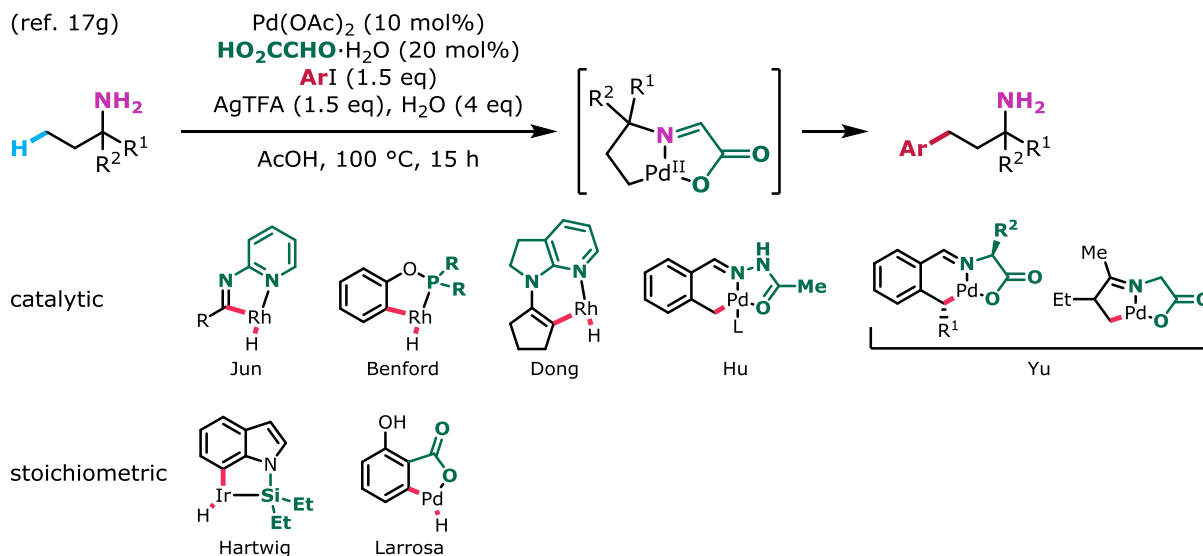
<sup>17</sup> (a) Jun, C.-H.; Lee, H.; Hong, J.-B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1200–1201. (b) Bedford, R. B.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Limmert, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 112–114. (c) Robbins, D. W.; Boebel, T. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4068–4069. (d) Mo, F.; Dong, G. *Science* **2014**, *345*, 68–72. (e) Luo, J.; Preciado, S.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4109–4112. (f) Ma, F.; Lei, M.; Hu, L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2708–2711. (g) Liu, Y.; Ge, H. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 26–32. (h) Yang, K.; Li, Q.; Liu, Y.; Li, G.; Ge, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12775–12778. (i) Zhang, F.-L.; Hong, K.; Li, T.-J.; Park, H.; Yu, J.-Q. *Science* **2016**, *351*, 252–256. (j) Wu, Y.; Chen, Y.-Q.; Liu, T.; Eastgate, M. D.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14554–14557.

<sup>18</sup> (a) Yang, J.; Gabriele, B.; Belvedere, S.; Huang, Y.; Breslow, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5057–5067. (b) Breslow, R.; Yang, J.; Yan, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 653–659. (c) Das, S.; Incarvito, C. D.; Crabtree, R. H.; Brudvig, G. W. *Science* **2006**, *312*, 1941–1943. (d) Kuninobu, Y.; Ida, H.; Nishi, M.; Kanai, M. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 712–717.

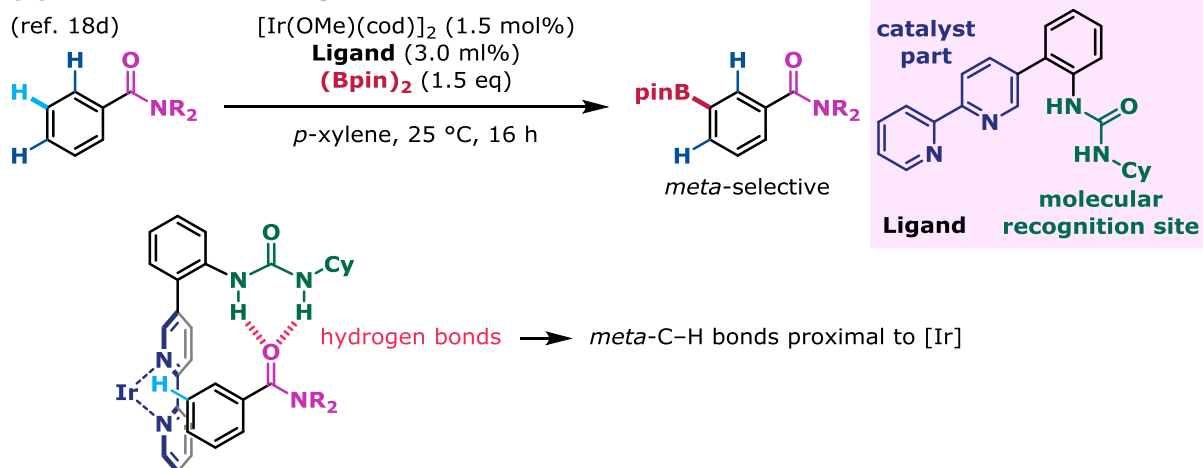
# 1. 序章

## Scheme 1.6 Examples of transient directing groups.

### (a) transient covalent bonding



### (b) non-covalent bonding



配向基は位置選択性の発現という点において信頼できる手法であるが、配向基を利用した C-H 変換反応では基本的に配向基が無いと C-H 変換過程が進行せず、そこで確立された反応条件等の知見が他の一般的な C-H 変換反応に直接応用できるわけではない。従って反応開発をする上では配向基ありきの反応に目を向けるのではなく、配向基を含まない純粋な分子間反応として新反応を見出し、それを配向基や分子認識を利用した反応などに応用していく、という順序で研究を進めるのがよいと私は考える。Scheme 1.7 では、メチルトリフルオロメチルジオキシラン(TFDO)等価体による C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応<sup>19</sup>と Pd による C-H 挿入反応<sup>20</sup>の例を示す。それぞれの例で紫の部位が配向基となり位置選択的な C-H 変換反応が実現されているが、いずれも四角で囲った基礎的な反応が元になっている。このように基礎的な反応を追究することは裾野の広い研究につながるため、重要な研究対象である。

<sup>19</sup> (a) Curci, R.; D'Accolti, L.; Fusco, C. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 1–9. (b) Kasuya, S.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3630–3632.

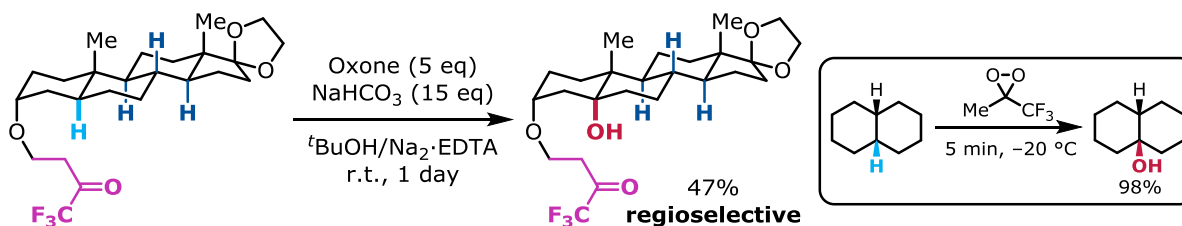
<sup>20</sup> (a) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166–7169. (b) Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5767–5769.



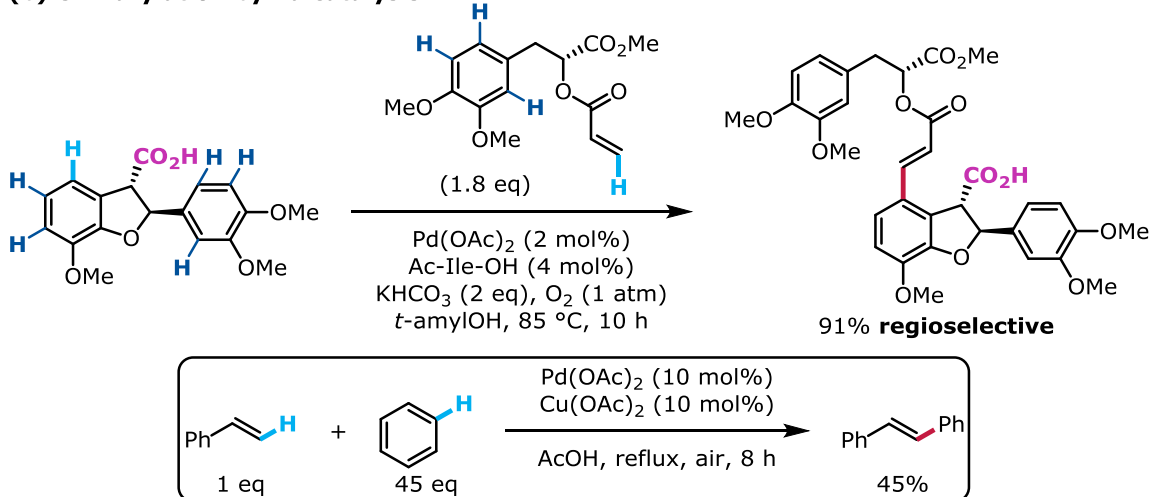
## 1. 序章

### Scheme 1.7 Basic reactions serve as a basis for pioneering reactions.

#### (a) C–H insertion of dioxirane

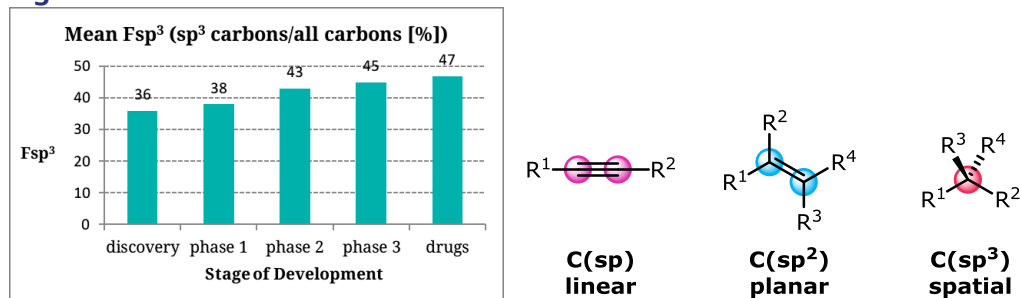


#### (b) C–H arylation by Pd catalysis



さて現在までに報告されている C–H 変換反応は C(sp<sup>2</sup>)–H 結合の変換反応が大部分を占めている。また C–H 変換反応ではないが、C(sp)<sup>–</sup>H 結合に関してはその小さい pK<sub>a</sub> を利用した求核付加反応や S<sub>N</sub>2 反応、園頭カップリングなどが信頼できる変換反応として知られている。それに対して C(sp<sup>3</sup>)–H 結合の変換反応は困難なため報告例が比較的少なく、未開拓分野という観点から学術的に重要な研究対象となる。それだけでなく、例えば医薬品はその開発段階が進むにつれて Fsp<sup>3</sup> (全炭素中の sp<sup>3</sup> 炭素の割合) が上昇する傾向があることが知られている (Figure 1.2)<sup>21</sup>。C(sp)<sup>–</sup>H、C(sp<sup>2</sup>)–H と異なり C(sp<sup>3</sup>)–H は立体的な広がりを持っているため結晶性が低く溶解性に優れること、及び配座自由度が高く生体分子との相互作用が起こりやすいためと考えられる。以上より、C(sp<sup>3</sup>)–H 変換反応は学術的・実践的の両面から重要な研究領域なのである。

Figure 1.2



C(sp<sup>3</sup>)–H 結合を反応させるに当たり、ラジカル反応が適役ではないかと私は考えた。水素ラジカルを引き抜いて生じた炭素ラジカルは様々なラジカル捕捉剤と反応させることができること、

<sup>21</sup> Lovering, F.; Bikker, J. Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.

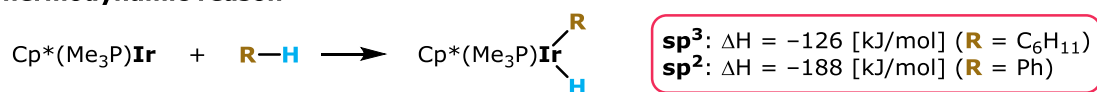
## 1. 序章

またラジカル反応は C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を優先的に反応させることができることが主な理由である。Scheme 1.7 に示したようにジオキシランやその等価体による C(sp<sup>3</sup>)-H 挿入反応も知られているが<sup>19,22</sup>、この反応では酸素化することしかできないため反応の多様性に欠く。金属オキソ錯体による [3 + 2] 型付加反応<sup>23</sup>や金属カルベノイド・ナイトレノイドの C(sp<sup>3</sup>)-H 挿入反応<sup>12,24</sup>も同様である。

また上記で取り上げてきた C-H 変換反応は主に遷移金属による C-H 挿入反応であったが、この挿入反応は熱力学的にも速度論的にも C(sp<sup>3</sup>)-H 結合より C(sp<sup>2</sup>)-H 結合の方が反応しやすいことが知られている (Figure 1.3)<sup>25</sup>。例えば Hartwig らが報告している遷移金属触媒による C-H ボリル化反応では、C(sp<sup>2</sup>)-H と C(sp<sup>3</sup>)-H で反応温度に大きな差がでる (Scheme 1.8)<sup>26,27</sup>。そのため配向基による制御のような補正が働かない限り、C(sp<sup>3</sup>)-H 結合のみ含む化合物にしか適用できないのである。

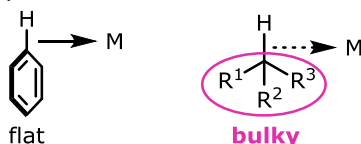
**Figure 1.3 Reactivity in C-H insertion of transition metals.**

### Thermodynamic reason

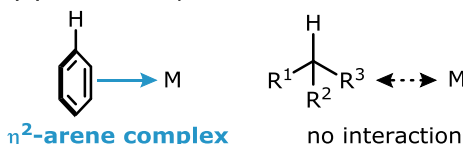


### Kinetic reason

#### (a) steric effects



#### (b) chelatability



<sup>22</sup> (a) DesMarteau, D. D.; Donadelli, A.; Montanari, V.; Petrov, V. A.; Resnati, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4897–4898. (b) Murray, R. W.; Iyanar, K.; Chen, J.; Wearing, J. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6415–6418. (c) Lee, S.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13978–13979. (d) Lee, S.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1437–1440. (e) Bianchini, G.; Crucianelli, M.; De Angelis, F.; Neri, V.; Saladino, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2427–2432. (f) Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15391–15393. (g) Litvinas, N. D.; Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4513–4516. (h) Adams, A. M.; Du Bois, J. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 656–659.

<sup>23</sup> (a) McNeill, E.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10202–10204. (b) McNeill, E.; Du Bois, J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1810–1813.

<sup>24</sup> (a) Ye, T.; Mckerverve, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091–1160. (b) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704–724.

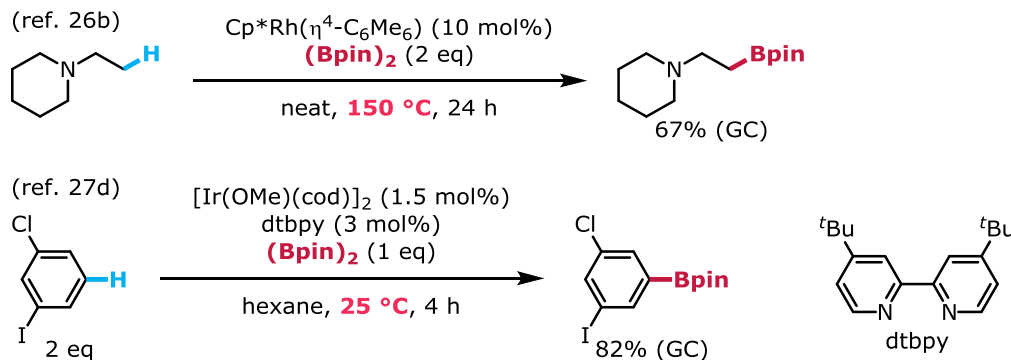
<sup>25</sup> (a) Jones, W. D.; Feher, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1650–1663. (b) Buchanan, J. M.; Stryker, J. M.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1537–1550. (c) Nolan, S. P.; Hoff, C. D.; Stoutland, P. O.; Newman, L. J.; Buchanan, J. M.; Bergman, R. G.; Yang, G. K.; Peters, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3143–3145. (d) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932. (e) Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*; University Science Books: Sausalito, CA; 2009.

<sup>26</sup> alkane borylation, see: (a) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, *287*, 1995–1997. (b) Lawrence, J. D.; Takahashi, M.; Bae, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15334–15335. (c) Murphy, J. M.; Lawrence, J. D.; Kawamura, K.; Incarvito, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13684–13685.

<sup>27</sup> arene borylation, see: (a) Tse, M. K.; Cho, J. Y.; Smith, M. R., III. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2831–2833. (b) Cho, J.-Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka Jr., R. E.; Smith, M. R. *Science* **2002**, *295*, 305–308. (c) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390–391. (d) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Hartwig, J. F.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056–3058. (e) Ishiyama, T.; Nobuta, Y.; Hartwig, J. F.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **2003**, 2924–2925.

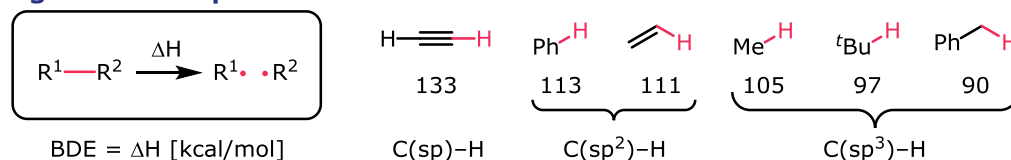
## 1. 序章

### Scheme 1.8 C(sp<sup>3</sup>)-H borylation vs C(sp<sup>2</sup>)-H borylation.

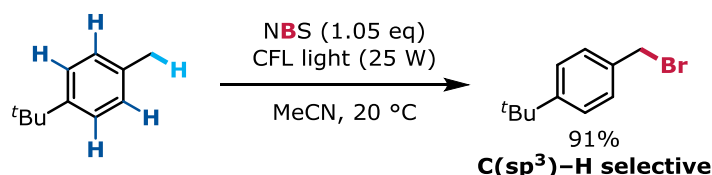


それに対してラジカル反応では C(sp<sup>2</sup>)-H 結合より C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の方が反応しやすいことが知られている。ラジカル反応では結合の強さ(BDE, Bond Dissociation Energy)が反応性に大きく関わっており、C-H 結合の BDE が小さい方が反応しやすいからである。Figure 1.4 を見てわかる通り、C-H 結合の中で C(sp<sup>3</sup>)-H 結合は BDE が最も小さい部類になる<sup>28</sup>。そのため配向基による補正がなくとも、C(sp<sup>3</sup>)-H 結合と C(sp<sup>2</sup>)-H 結合が混在する基質に対して C(sp<sup>3</sup>)-H のみを反応させることができる(Scheme 1.9)<sup>29</sup>。

Figure 1.4 Comparison of BDE of C-H bonds.



### Scheme 1.9 Radical oxidation of toluene.



以上を踏まえ私は本学博士後期課程においてラジカル的な C(sp<sup>3</sup>)-H 結合変換反応の開発に焦点を当てた研究に取り組み、本論文ではそれに関連した2つの研究について述べる。1つ目は *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) という既存の触媒を進展させ新たな C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応の開発を目指したものである。2つ目は C(sp<sup>3</sup>)-H 変換反応を実現する新規触媒の探索により発見した、銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応についてである。この際用いた銀錯体自体は既に報告がある化合物であったが、それを用いた C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応は報告が無かったため、詳細な研究に取り組んだ。

以下に記した実験結果が反応化学の更なる前進に寄与することを願っている。

<sup>28</sup> For the BDE values: Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263.

<sup>29</sup> Cantillo, D.; Frutos, O.; Rincon, J. A.; Mateos, C.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 223–229.



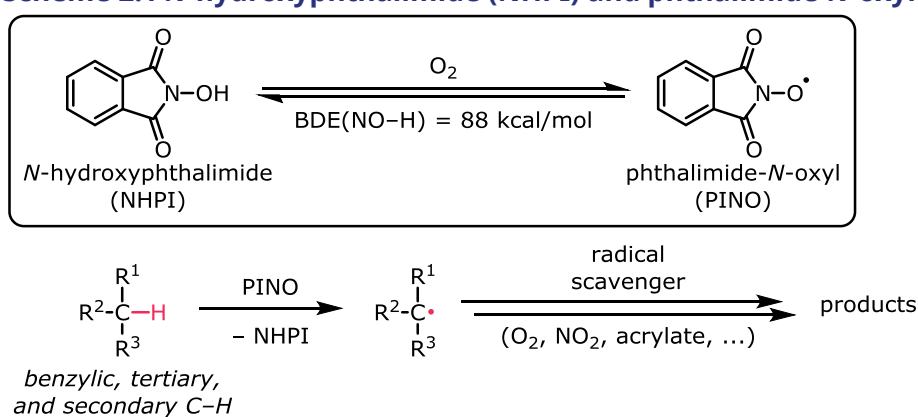
## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

### 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

#### 2.1. 修士課程までの概要

この研究は修士課程から継続して取り組んだ研究である。私は修士課程において、分子酸素を用いたアルコールの位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 変換反応の開発に取り組んだ<sup>30</sup>。C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を変換するに当たり、私は石井らにより精力的に研究された *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) に着目した。NHPI は、不活性な C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を均等開裂させ、炭素ラジカルを発生させられる有機触媒である<sup>31</sup>(Scheme 2.1)。NHPI はベンジル位やヘテロ原子 α 位などの比較的活性化され易い C(sp<sup>3</sup>)-H 結合だけでなく、3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H や 2 級 C(sp<sup>3</sup>)-H といった通常は活性化が困難なものまで活性化することができる。しかし NHPI 系の酸化では、位置選択性や官能基許容性に制限があった。

Scheme 2.1 *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) and phthalimide-*N*-oxyl (PINO).



私は修士課程で、NHPI から 5 工程を経て合成される *N*-ヒドロキシイソインドリノン骨格（配向活性化基、Directing activator）をアルコールに結合させた化合物 **1** を用いることで、様々なアルキルアルコールの酸素原子 γ 位または δ 位選択的に酸素官能基を導入することに成功した (Scheme 2.2、Table 2.1)。NHPI による反応は分子間反応であり、PINO と反応しうる C-H 結合は全て反応してしまう。それに対して本反応系では基質となるアルコールを NHPI 骨格に直接結合させることで分子内反応とした。活性部位である *N*-オキシラジカルが最も近づきやすい C(sp<sup>3</sup>)-H 結合が優先的に変換される、という状況を作り出すことで位置選択的な C(sp<sup>3</sup>)-H 変換に成功した。また一般的な遷移金属触媒を用いる C-H 変換反応では PhI(OAc)<sub>2</sub> や (t-BuO)<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> といった強力な酸化剤および 100 °C 程度の反応温度が必要である場合が多いが、それと比べて酸化剤が分子酸素、反応温度が 40 °C から 50 °C という遥かに温和な反応条件が達成されている。

Table 2.1 を見ると、修士論文で報告した基質は単純な化合物であり、実質的な反応点が限られているというものが大半あった。また、1-ヘキサノールの酸化成績体 **2b**、**2b'** の分離、メントール付加体 **1m**、**1m'** の絶対配置の決定、酸化後の配向活性化基の除去検討の 3 つが途中の段階であった。以下では、(1) 基質一般性（官能基許容性）の拡大、(2) **2b**、**2b'** の分離、(3) **1m**、**1m'** の絶対配置の決定、(4) 配向活性化基の除去条件の検討、の 4 点について述べる。

<sup>30</sup> Ozawa, J. "The development of a regioselective remote aerobic C(sp<sup>3</sup>)-H oxygenation reaction of alkyl alcohols" MSc Dissertation; The University of Tokyo, 2012.

<sup>31</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.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

### Scheme 2.2 Synthesis of **1**, directing-activator-anchored alcohols.

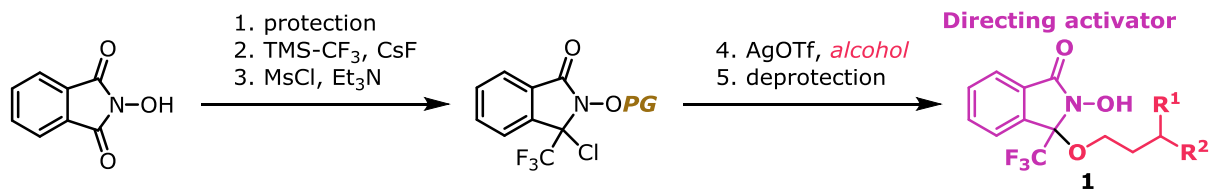
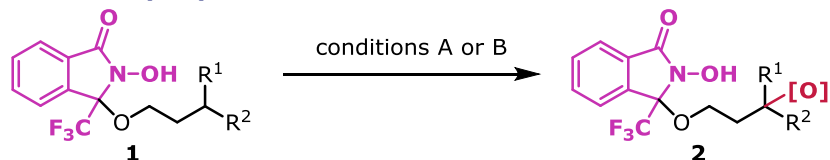


Table 2.1 Substrate scope (previous data).

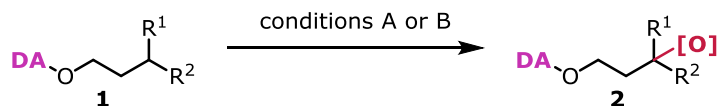


( condition A: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq), Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.05 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M), 40 °C  
condition B: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.01 eq), Me<sub>2</sub>S (1.2 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M), 40 °C

entry (conditions)	substrate	product <sup>a</sup>
1 (A)		 <b>2a</b> : 67% (62%)
2 (A)		 <b>2b</b> : 23%
		 <b>2b'</b> : 23%
		 < 3%
3 (B)		 <b>2c</b> : 100% (93%)
4 (B)		 <b>2d</b> : 82%
5 (B)		 <b>2e</b> : (40 °C: N.R., 50 °C: 14%, 40% rsm)
6 (A)		 <b>2f</b> : messy
7 (A)		 <b>2g</b> : messy

<sup>a</sup> NMR yields are described and isolated yields in parentheses.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応



( condition A: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq), Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.05 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M), 40 °C  
 condition B: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.01 eq), Me<sub>2</sub>S (1.2 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M), 40 °C

entry (conditions)	substrate	product <sup>a</sup>
8 (B)		 <b>2h</b> : 87% (diastereomixture)
9 (A <sup>b</sup> )		 <b>2i</b> : 43%
10 (B <sup>b,c</sup> )		 <b>2j</b> : 44% (diastereomixture)
11 (B <sup>d</sup> )		 <b>2k</b> : 100% (89%)
12 (A <sup>e</sup> )		 <b>2l</b> : N.R.
13 (B)		 <b>2m</b> : 100% (93%)
14 (B)		 <b>2m'</b> : ( 40 °C: N.R. 50 °C: 14%
15 (B)		 <b>2n</b> : messy
16 (B)		 <b>2o</b> : messy

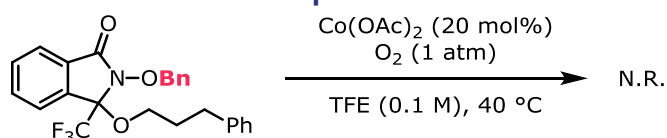
<sup>a</sup> NMR yields are described and isolated yields in parentheses. <sup>b</sup> The reaction temperature was 50 °C.  
<sup>c</sup> Me<sub>2</sub>S was added after a peroxide formation. <sup>d</sup> 2.2 eq of Me<sub>2</sub>S was used. <sup>e</sup> The reaction temperature was 60 °C.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

### 2.2. 基質一般性（官能基許容性）の拡大

2.1 で述べたように、本反応では酸化剤が分子酸素、反応温度が 40 °C 程度という温和な反応条件が達成されている。分子酸素は空気中でピラジカル（三重項状態）となっているラジカル分子であるが、速度論的に活性が低く、炭素-炭素多重結合やヒドロキシ基、Bn 等の保護基といった酸化され易いとされる官能基に対して通常は反応しない。またヒドロキサム酸部位を活性化する想定活性種 Co<sup>III</sup>OO ラジカルは、活性化され易いベンジル位 C-H 結合に対してすら不活性であることが実験的に分かっていたので(Scheme 2.3)、Co<sup>III</sup>OO ラジカル自体は強力な酸化剤ではないことが予想された。私はこれを生かして、官能基許容性を示す形で基質一般性の拡大に着手した。

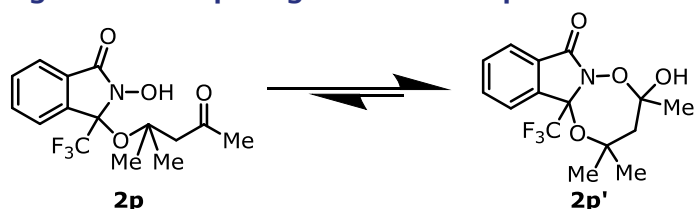
#### Scheme 2.3 Control experiment.



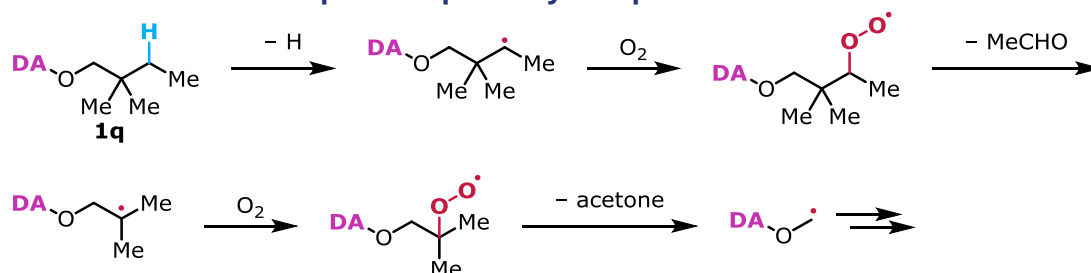
最も反応しやすいと考えられる  $\gamma$  位、 $\delta$  位から充分離れた位置に官能基があれば、たとえそれがラジカル的に反応しやすい官能基であっても共存できると私は考え、そのような化合物を中心に合成して酸化の検討を行った。検討結果は Table 2.2（期待する収率が得られた基質）および Table 2.3（期待する収率が得られなかった基質）に載せた。

まずは Table 2.2 について述べる。1p から 1s、1ae は官能基許容性とは関係が無いが、立体的または電子的に反応しにくい基質として取り上げた。一級アルコールだけでなく立体的に嵩高い酸級アルコールに対しても配向活性化基を導入することができ、その後の酸化も 1-ブタノールの場合(67%)と同等の収率で進行した(2p, 72%)。2p は Thorpe-Ingold effect により環状アセタールとして存在していることが NMR よりわかっている(Figure 2.1)。また反応点の隣が四級炭素であっても反応は進行した(2q 59%)。やや収率は低下したが、この原因は Scheme 2.4 に示すような分解が起きているためと考えられる。

#### Figure 2.1 Thorpe-Ingold effect on 2p.



#### Scheme 2.4 The decomposition pathway of 1q.



5-アセトキシ-1-ペンタノールの場合(1i)と同様に、電子求引基が置換している基質(1r, 1s)では 40 °C では反応は進行するもののその速度は遅く、50 °C まで昇温することで現実的な反応速度が

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

Table 2.2 Additional substrates 1.

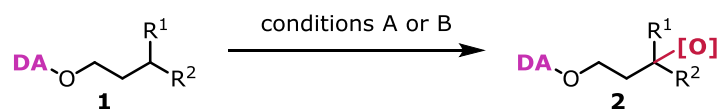
conditions A or B

( condition A: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq), Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.05 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M)  
 condition B: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.01 eq), Me<sub>2</sub>S (1.2 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M)

entry	substrate	product <sup>a</sup>
1		 <b>2p</b> : 72% <sup>b</sup> (62%) [A, 40 °C, 24 h]
2		 <b>2q</b> : 59% (53%) [A, 40 °C, 22 h]
3		 <b>2r</b> : 52% (33%) [A, 50 °C, 18 h]
4		 <b>2s</b> : 50% (30%) [A, 50 °C, 18 h]
5		 <b>2t</b> : 59% <sup>c</sup> (49%) [B, 40 °C, 6 h]
6		 <b>2u</b> : 71% <sup>c</sup> (64%) [B <sup>d,e</sup> , 40 °C, 24 h]
7		 <b>2v</b> : 46% <sup>c</sup> (41%) [B <sup>d</sup> , 40 °C, 22 h]
8		 <b>2w</b> : 33% <sup>c</sup> (19%) [B <sup>f</sup> , 40 °C, 7.5 h]
9		 <b>2x</b> : 72% <sup>c</sup> (45%) [B <sup>g</sup> , 40 °C, 27 h]

<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR yields are calculated using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. Isolated yields are in parentheses. <sup>b</sup> The product was obtained as a cyclic hemiacetal. <sup>c</sup> SM **1** and TM **2** were obtained as diastereoisomer mixtures. <sup>d</sup> 2 equiv of Me<sub>2</sub>S were used. <sup>e</sup> 0.05 M. <sup>f</sup> 0.3 mol% Co(OAc)<sub>2</sub> were used. <sup>g</sup> 3 equiv of Me<sub>2</sub>S were used.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

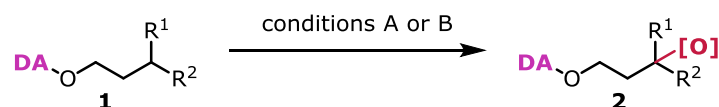


( condition A: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq), Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.05 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M)  
 condition B: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.01 eq), Me<sub>2</sub>S (1.2 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M)

entry	substrate	product <sup>a</sup>
10		 <b>2y:</b> 81% (54%) [A, r.t., 1 h]
11		 <b>2z:</b> 72% [A, r.t., 20 min] 98% (70%) [B <sup>b</sup> , 40 °C, 4 h]
12		 <b>2aa:</b> 68% [A, r.t., 1.5 h] 90% (47%) [B <sup>b</sup> , 40 °C, 20 h]
13		 <b>2ab:</b> 55% (25%) [A, r.t., 1.5 h] N.R. [B <sup>b</sup> , 40 °C]
14		 <b>2ac:</b> 64% [A, r.t., 3 h] 74% (53%) [B <sup>b</sup> , 50 °C, 7 h]
15		 <b>2ad:</b> 23% [A, r.t., 1 h] 87% (62%) [B <sup>b</sup> , 40 °C, 22 h]
16		 <b>2ae:</b> 72% (55%) [B <sup>b</sup> , 40 °C, 31 h]
17		 <b>2af:</b> 63% (43%) [A, r.t., 1 h]

<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR yields are calculated using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. Isolated yields are in parentheses. <sup>b</sup> 2.2 equiv of Me<sub>2</sub>S were used.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応



( condition A: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq), Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.05 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M)  
 condition B: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.01 eq), Me<sub>2</sub>S (1.2 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M)

entry	substrate	product <sup>a</sup>
18		 <b>2ag</b> : 69% (47%) [A, r.t., 1 h]
19		 <b>2ah</b> : 53% (34%) [A, r.t., 1.5 h]
20		 <b>2ai</b> : 80% (52%) [A, r.t., 1 h]
21		 <b>2aj</b> : 75% (53%) [A, r.t., 1 h]

<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR yields are calculated using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. Isolated yields are in parentheses.

得られた。**1i**と同様に1-ヘキサノールの酸化の場合(**1b**)と異なり、単一の位置異性体で酸化物が得られた。これは電子求引基の影響でδ位の電子密度がγ位のそれと比べて相対的に低くなっており、その結果γ位選択的に酸化が起こったものと考えられる。**1ae**はベンゼン環をはさんで2つのベンジル位C-H結合を持つが、配向活性化基に近いC-H結合のみが選択的に酸化されている。ひとたびオキシ基が導入されると電子密度が下がりもう片方のベンジル位C-Hの活性が大きく下がるので、本反応条件下ではオキシ基が2か所に入った化合物は得られてこなかった。

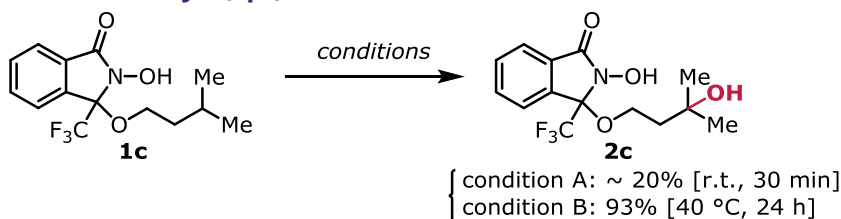
**1t**より本題の官能基許容性に入る。Table 2.2にある通り、ヒドロキシ基(**2t**)、MOM基(**2u**)、エーテル結合(**2u**、**2v**)、末端アルキン(**2v**)、末端アルケン(**2w**)、アルキル及びアリールボロン酸エステル(**2x**、**2ab**)、電子豊富な芳香環・ヘテロ芳香環(**2y**、**2z**、**2ai**、**2aj**)、ハロゲン化アリール(**2aa**、**2ac**)、シリルアレーン(**2ad**)、内部アルキン(**2af**、**2ag**、**2ah**)といった様々な官能基が許容される結果となった。また同時に、遠隔アセタール中心(**2u**)、遠隔プロパルギル位(**2v**、**2af**、**2ah**)、遠隔アリル位(**2w**)、遠隔3級炭素(**2ah**)といったように、実際に酸化されているC-H結合と同等またはそれ以上に活性化され易いC-H結合を同一分子内に保有していても、それらが配向活性化基から充分離れていれば酸化されにくいことが判明した。ただしアセタール中心のような高活性なC(sp<sup>3</sup>)-Hがある場合は濃度を薄めることで収率がやや改善された(**2u**)。これはアセタールほどの高活性なC-H結合を持つ場合は分子間でも反応している可能性があることを示唆している。また condition A で3級C(sp<sup>3</sup>)-H結合の酸化をすると30分と経たずに反応系が複雑化してし



## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

まうが(Scheme 2.5)、**1ah** の酸化では反応系が複雑化するようなことなく **2ah** が得られてきた。この実験から **1ah** の 3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合はほとんど反応していないと言え、従ってここからも配向活性化基から充分離れていれば酸素化を受けにくいことが分かる。

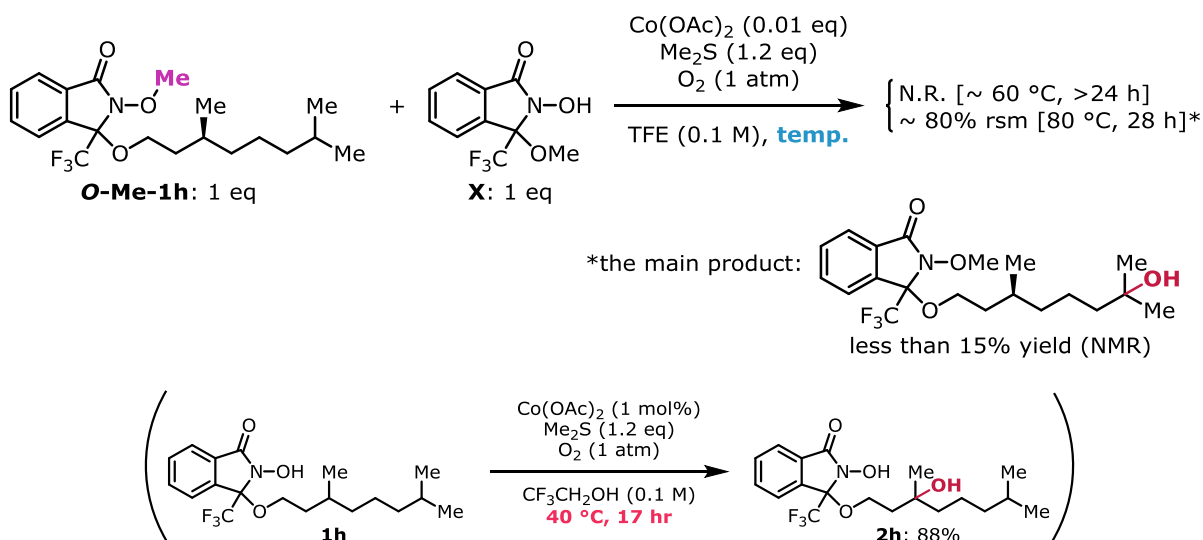
### Scheme 2.5 Tertiary C(sp<sup>3</sup>)-H activation under condition A or B.



( condition A: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq), Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.05 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M)  
 condition B: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.01 eq), Me<sub>2</sub>S (1.2 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M)

加えて本反応が分子内反応であることを確認するため以下の実験を行った(Scheme 2.6)。すなわち、活性部位をメチル保護した化合物 **O-Me-1h** を当量のヒドロキサム酸触媒 **X** 存在下酸化条件に付した。40 °C では全く反応は進行せず、更に 60 °C でも反応は全く進行しなかった。これは Table 2.2 にある結果 (**2h**: 87% @ 40 °C) と対照的である。さらに昇温して 80 °C にしたところ反応が進行し始めた。しかし反応速度は非常に遅く、また得られた主生成物は  $\gamma$  位ではなく末端に近い 3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合が酸素化されたものだった。この実験事実と、先ほど示した遠隔 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合が酸素化されないことを鑑みると、本反応は分子内反応であると結論付けられる。

### Scheme 2.6 Intermolecular vs intramolecular.



これより Table 2.3 について述べる。こちらでも種々の官能基を含む基質を検討したが、期待した収率は得られなかった。**1ak**、**1al** は反応自体は円滑に進行して **2ak**、**2al** を与えたが、この二つは **2af**、**2ag**、**2ah** と比べて化合物が不安定であり徐々に分解していくことが TLC 上で確認された。分子内にヒドロキサム酸という求核的な官能基が存在するため共役付加による分子内環化が起こったと推測しているが、実際に何が起きたかは確認できていない。**1am** はシアノ基を有する基質であるが低収率にとどまった。窒素系官能基は金属に配位して不活化してしまい(cf. **1k** & **1l** in Table 2.2)、またシアノ基は電子求引性があるのでアルキル鎖の反応性も落ちていると考えられる。この 2 つの理由により低収率にとどまったと考えられる。**1an** の酸化も **1k** の酸化よ



## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

り収率が低い、これは **1q** の酸化と同様の分解が起こっているのではないかと考えられる。**1ao** はアリル位の酸化であるがプロパルギル位の酸化と異なり、試料が TLC の全領域にわたってテーリングするほど反応が複雑化した。アリルラジカルはプロパルギルラジカルと異なり共鳴非局在化すること、また共役ケトンにヒドロキサム酸が巻き込みさらなる分解が引き起こされているためと考えられた(Scheme 2.7)。**1ap** は遠隔アルケンを持つ基質であるが、**1w** と比べ 1 炭素だけアルケンに近い位置にある。その影響で Scheme 2.8 に示したようなペルオキシドの環化とそれに続く分解が主に起こったものと考えられる。

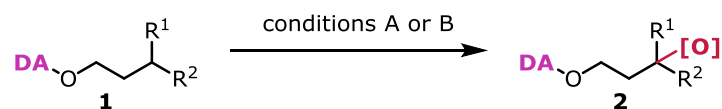
**Table 2.3 Additional substrates 2.**

( condition A: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq), Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.05 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M)  
 condition B: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.01 eq), Me<sub>2</sub>S (1.2 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M)

entry	substrate	target product <sup>a</sup>
1		 <b>2ak</b> : 66% <sup>b</sup> [A, r.t., 1 h]
2		 <b>2al</b> : 80% <sup>b</sup> [A, r.t., 1 h]
3		 <b>2am</b> : 19% [A <sup>c</sup> , 50 °C, 19 h]
4		 <b>2an</b> : 18% + 17% <sup>d</sup> [A, r.t., 4 h]
5		 <b>2ao</b> : long tailing on TLC [A, r.t., 3 h]
6		 <b>2ap</b> : long tailing on TLC [B, r.t., 3 h] long tailing on TLC [B, 40 °C, 1 h]

<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR yields are described using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. <sup>b</sup> TM decomposed with time. <sup>c</sup> Co and Mn were 0.1 eq each. <sup>d</sup> SM **1** and TM **2** were obtained as diastereoisomer mixtures.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応



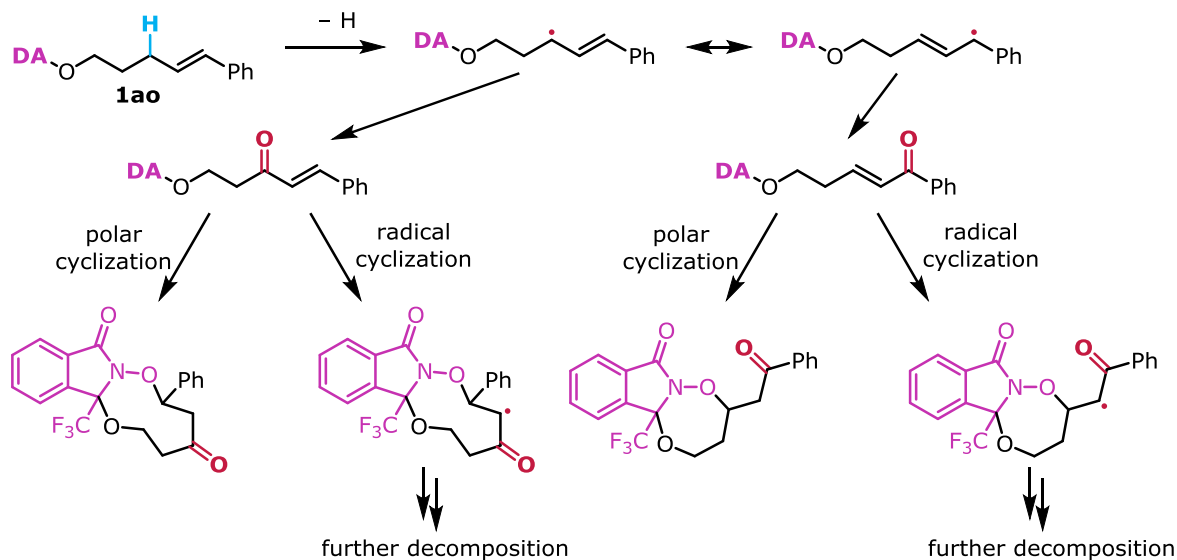
( condition A: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq), Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.05 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M)  
 condition B: Co(OAc)<sub>2</sub> (0.01 eq), Me<sub>2</sub>S (1.2 eq), O<sub>2</sub> (1 atm), TFE (0.1 M)

entry	substrate	target product <sup>a</sup>
7		 <b>2aq:</b> long tailing on TLC [A, 40 °C, 19 h]
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		

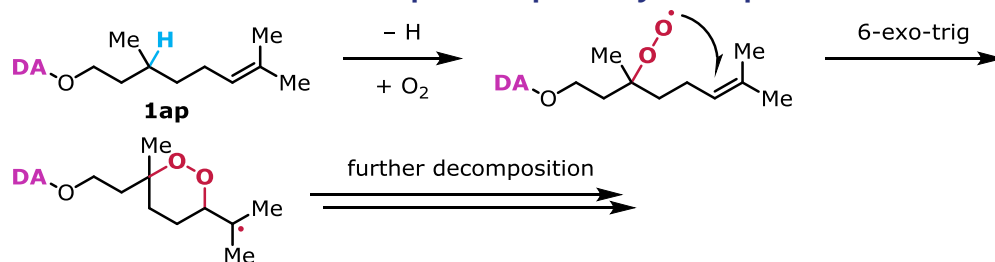
<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR yields are described using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. <sup>b</sup> Co was 0.5 mol%, 0.05 M and 2 equiv of Me<sub>2</sub>S were used. <sup>c</sup> 2.2 equiv of Me<sub>2</sub>S were used.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

Scheme 2.7 Estimated decomposition pathways of **1ao**.

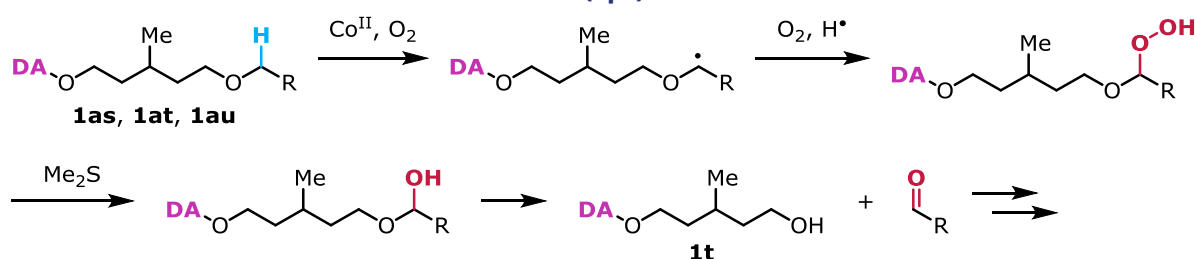


Scheme 2.8 Estimated decomposition pathways of **1ap**.



**1aq** は **1t** と同じ位置に 1 級ヒドロキシ基があるが、**1aq** では 2 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合がヒドロキシ基  $\alpha$  位の C(sp<sup>3</sup>)-H 結合と比べ遥かに活性化されにくいことにより、 $\epsilon$  位ではあるがヒドロキシ基  $\alpha$  位も活性化されたと考えられる。さらに反応条件が condition A (B より激しい条件) であることにより副反応が優先して起きてたと考えられる。**1ar** はヒドロキシ基や多重結合等の官能基を含む複雑化合物の酸化を志向して挑戦した基質であるが、想定反応点近傍にカルボニル基があることにより反応性が低下したと考えられる。加えて、分子模型を組んだ際は *N*-オキシラジカルがちょうどよくシクロペンタン環上の C-H 結合に近づくと思定されたが、実際には近づくことができなかった可能性もある。**1as**、**1at**、**1au** は非常に活性の高いプロパルギルエーテル及びベンジルエーテルを持つ基質である。このエーテル C-H 結合は配向活性化基から遠く離れているが、その高い反応性から反応してしまい、目的物とともにエーテル結合が酸化的に切断された化合物(=**1t** と **2t**)が得られてきた(Scheme 2.9)。この反応では MOM を持つ **1u** の場合のように濃度を薄めることで収率が改善される、ということはない。

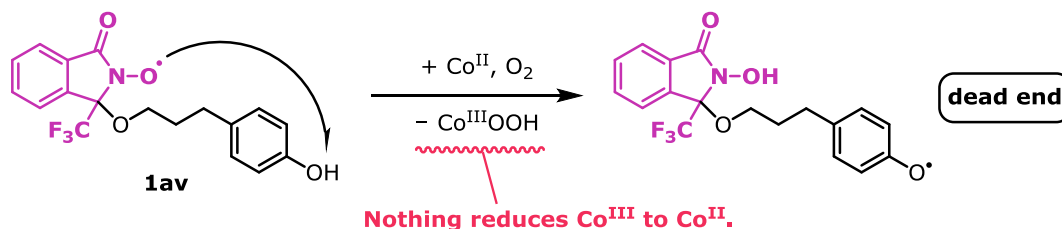
Scheme 2.9 Oxidative cleavage of etheric C(sp<sup>3</sup>)-H bonds.



## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

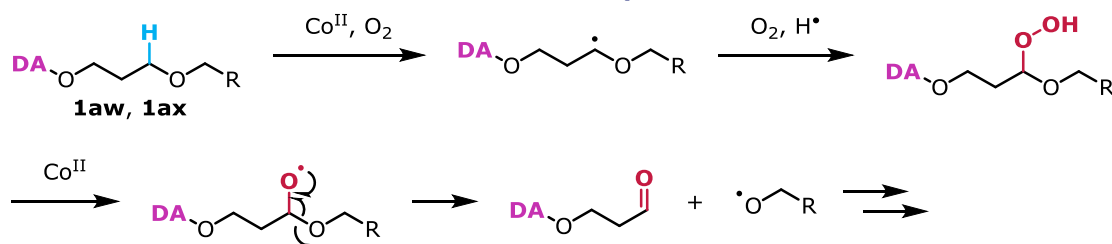
**1av** はフェノールを持つ基質であるが、メトキシベンゼン(**1z**)の時とは対照的に全く反応が進行せず、原料の **1av** が回収されるだけであった。フェノキシラジカルは安定なラジカルであり、フェノール部位が酸化防止剤として働くことで反応を停止させてしまったと考えている。すなわち、*N*-オキシラジカルが分子間反応によりフェノールから水素を引き抜きヒドロキサム酸とフェノキシラジカルとなるが(おそらく分子内では反応点同士が届かない)、この場合触媒金属が還元されないヒドロキサム酸部位を再酸化できない。しかし金属を還元するような物質は系中には存在せず、また金属は触媒量しか系中に無いためヒドロキサム酸の再活性化が起こらず、反応が停止したとみている (Scheme 2.10、金属を触媒量ではなく過剰量使用した反応条件は今回試していない)。

### Scheme 2.10 Phenol inhibits the radical reaction.



最後に **1aw**、**1ax** であるが、最適条件で酸化した結果それぞれから同じような TLC 及び NMR が得られ、また <sup>1</sup>H NMR からはフェニル側鎖、イソプロピル側鎖由来のピークがそれぞれ無くなっていることが確認された。従ってこれらは **2as**、**2at**、**2au** のときのようにエーテル結合が開裂して分解していったものと考えられる (Scheme 2.11)。

### Scheme 2.11 Oxidative cleavage of etheric C(sp<sup>3</sup>)-H bonds.



## 2.3. 基質の合成法

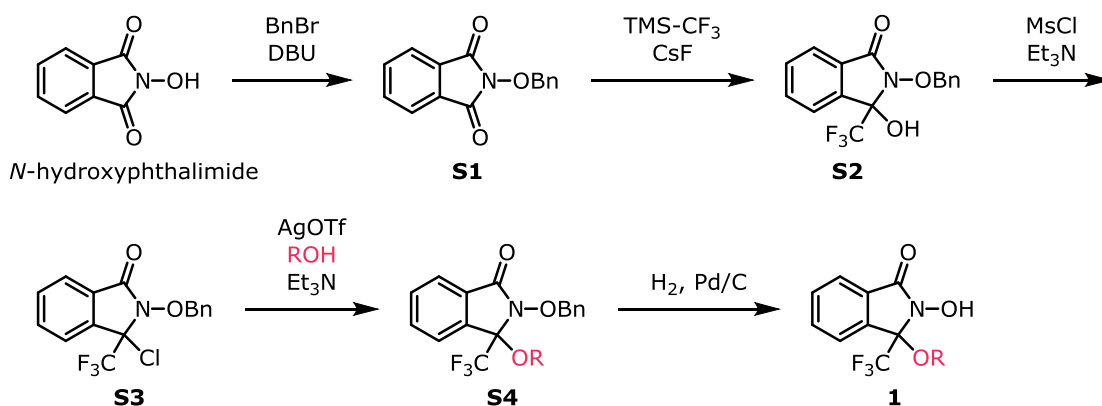
### 2.3.1. 保護基の拡張

修士論文では Scheme 2.12a に示した合成法のみを使用していたが、炭素-炭素多重結合を持つ基質に対しては、最終段階のベンジル保護基を除去する際の接触水素化により多重結合が還元されてしまうことが予測された。そこでパラメトキシベンジル基 (Scheme 2.12b)、さらに強酸性に弱い化合物も考慮して 2-トリメチルシリルエチル基 (Scheme 2.12c) を新たな保護基として採用した。この 3 つの中ではベンジル保護が最も簡便で、次いでパラメトキシベンジル保護、最後に 2-トリメチルシリルエチル保護という順である。2-トリメチルシリルエチル基の導入では副生成物と試薬由来の不純物が多く、目的物の単離が他の 2 つより難しい上に収率が低いという欠点があるが、還元条件、強酸性条件と相補的なフッ素アニオン条件により除去できるという利点がある。保護・脱保護以外は 3 つの経路で大差が無いので、PMB 及び TMS-エチルの保護・脱保護についてのみ補足する。

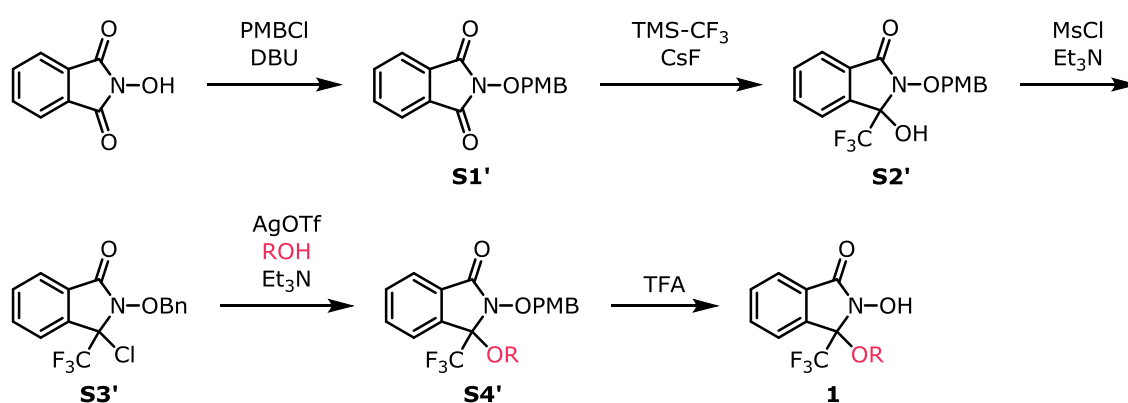
## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

Scheme 2.12 Three synthetic routes of substrates.

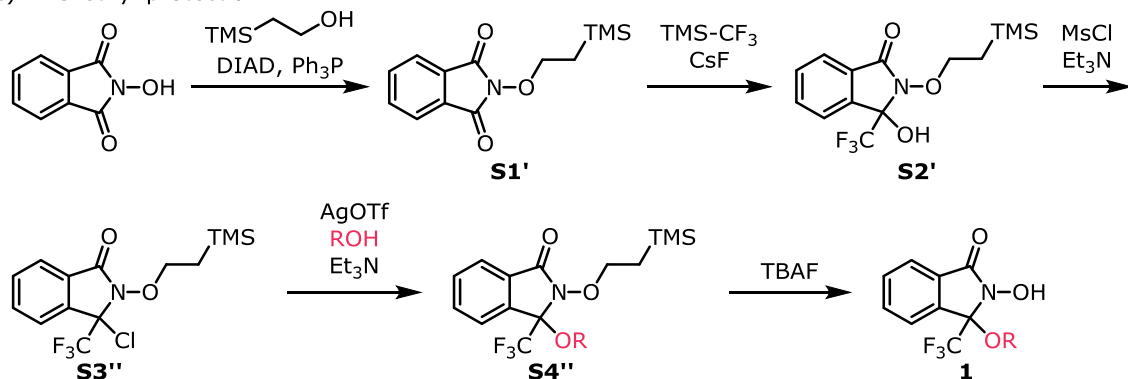
(a) Bn protection



(b) PMB protection



(c) TMS-ethyl protection



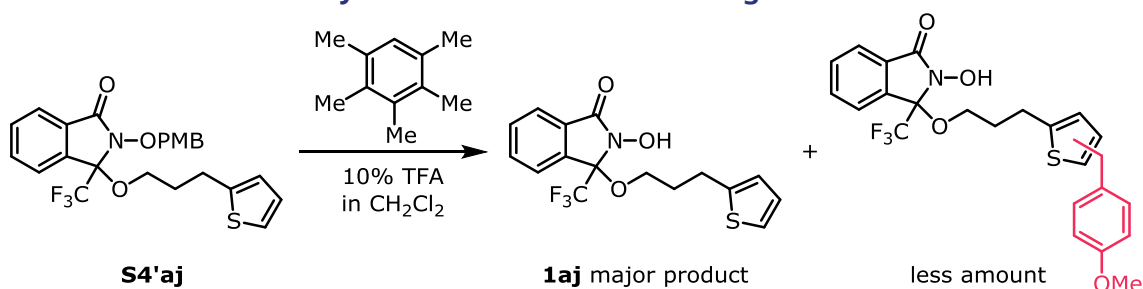
### 1. PMB での保護・脱保護

PMB 保護では、Bn 保護条件において BnBr を PMBCl に変更するだけで望みの反応が進行した。PMB を除去する条件はいくつか存在するが、CAN、DDQ などの酸化条件では反応系が複雑化したため、TFA による酸分解により除去することとした。添加剤を加えない場合は PMB カチオンによる副反応 (PMB カチオン同士で反応して多種多様な副生成物が生じる反応、フリーデルクラフツ反応など) が起きて反応系が複雑化した。そこでカチオン補足剤としてペンタメチルベンゼンを 2~3 当量加えたところ副反応を低減させることができた<sup>32</sup>(Scheme 2.13)。

<sup>32</sup> Okano, K.; Okuyama, K.-i.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Synlett* **2008**, 1977–1980.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

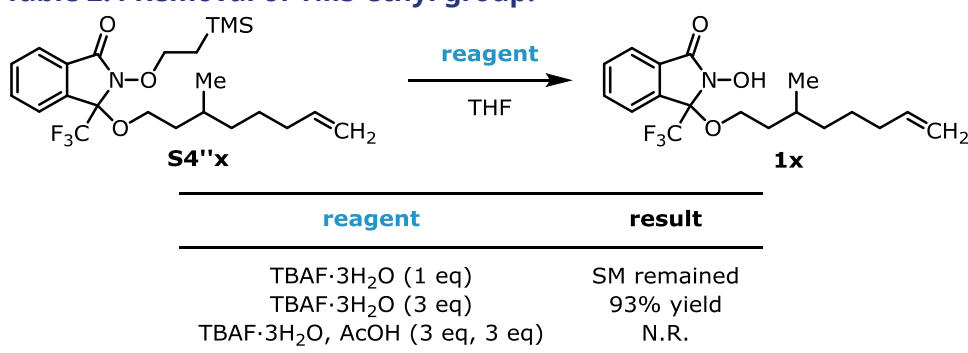
### Scheme 2.13 Pentamethylbenzene as a cation scavenger.



### 2. TMS-ethyl での保護・脱保護

保護は文献既知の方法に則り、光延反応により行った<sup>33</sup>。脱保護では C-Si 結合があまり分極していないこともあり 1 当量の TBAF では反応が進みきらず、3 当量以上必要であった。また TBAF-酢酸といった緩衝条件では反応は進行しなかった (Table 2.4)。

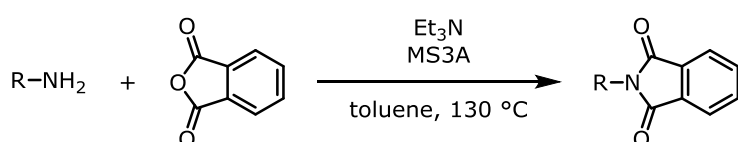
Table 2.4 Removal of TMS-ethyl group.



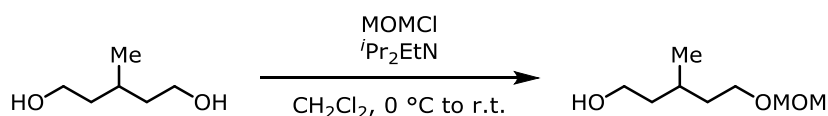
### 2.3.2. アルコールの合成法

Table 2.2.1 および Table 2.2.2 で使用されている基質で市販品でないものの合成法を以下に示す。

#### 1r, 1an<sup>34</sup>:



#### 1u:

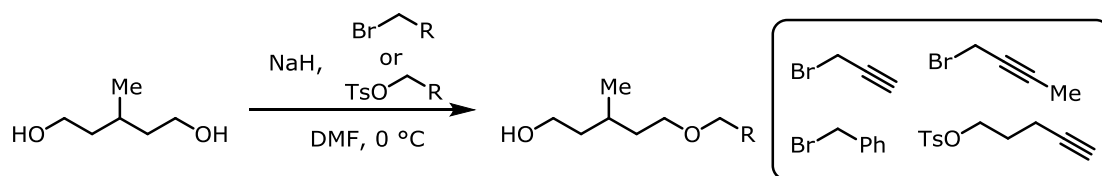


<sup>33</sup> Canham, S. M.; France, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9–34.

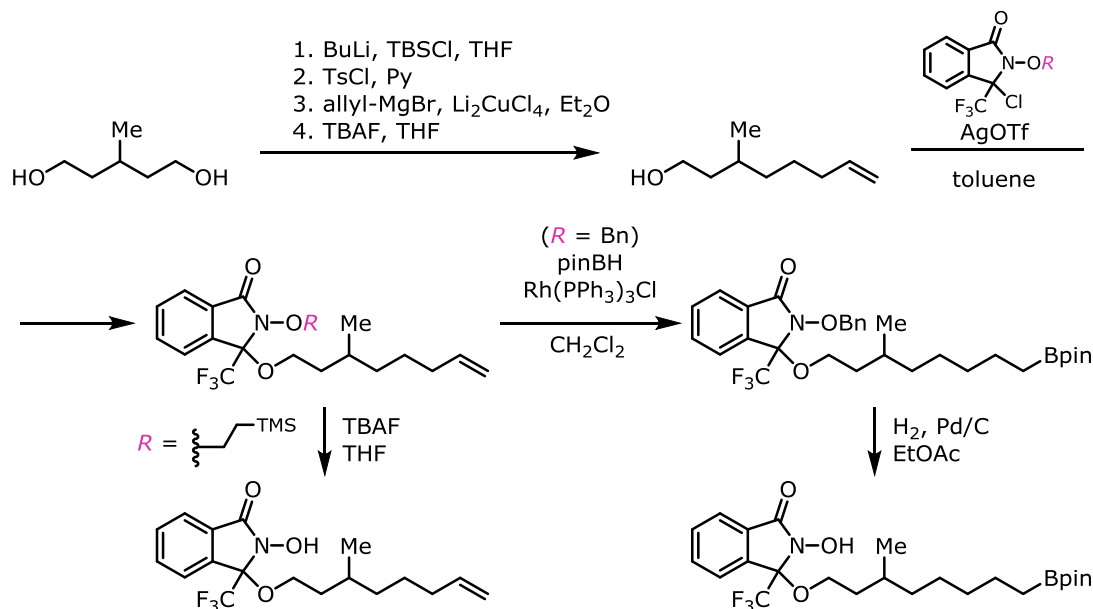
<sup>34</sup> Carocci, A.; Catalano, A.; Corbo, F.; Duranti, A.; Amoroso, R.; Franchini, C.; Lentini, G.; Tortorella, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3619–3634.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

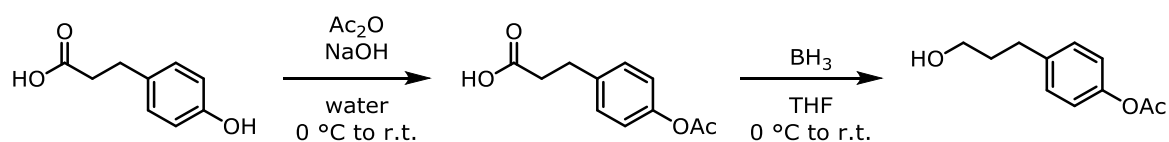
**1v, 1as, 1at, 1au:**



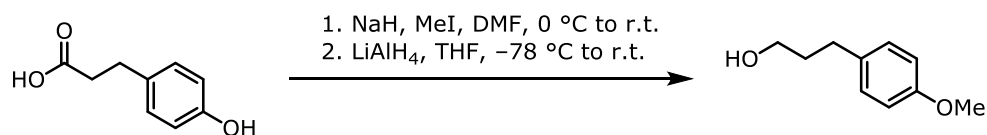
**1w, 1x<sup>35</sup>:**



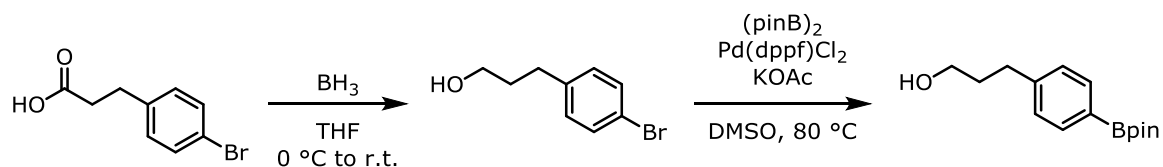
**1y:**



**1z:**



**1aa, 1ab<sup>36</sup>:**

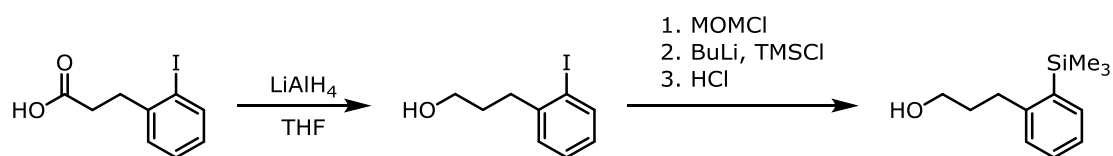


<sup>35</sup> (a) Taguri, T.; Yamakawa, R.; Adachi, Y.; Mori, K.; Ando, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2010**, *74*, 119–124.  
(b) Pereira, S.; Srebnik, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 909–910.

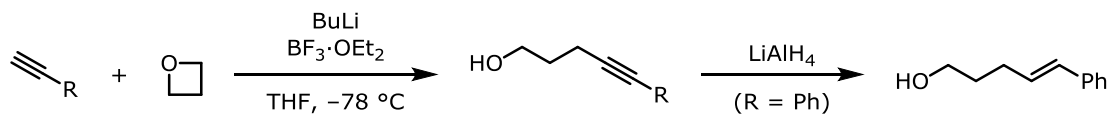
<sup>36</sup> Dobbelaar, P. H.; Franklin, C. L.; Goodman, A.; Guo, C.; Guzzo, P. R.; Hadden, M.; He, S.; Henderson, A. J.; Jian, T.; Lin, L. S.; Liu, J.; Nargund, R. P.; Ruenz, M.; Sargent, B. J.; Sebhat, I. K.; Yet, L. WO2008051405 (A1) — 2008-05-02.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

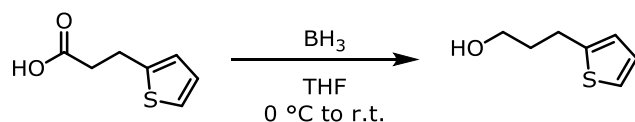
### 1ac, 1ad:



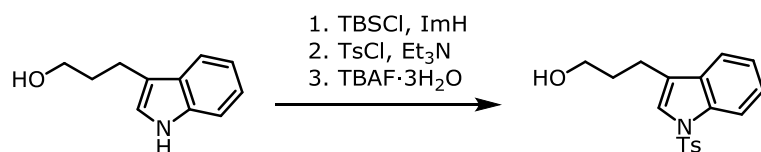
### 1af, 1ag, 1ah, 1ak, 1al, 1ao<sup>37</sup>:



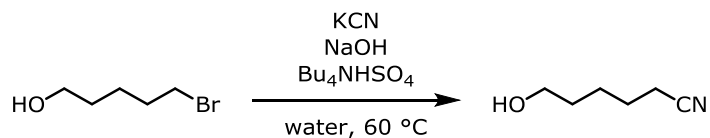
### 1ai:



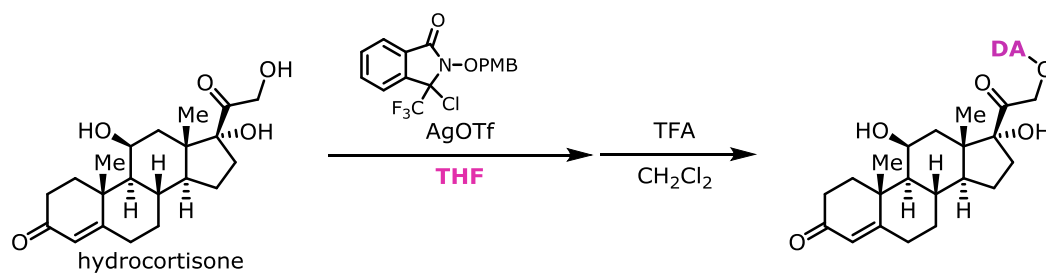
### 1aj:



### 1am<sup>38</sup>:



### 1ar:



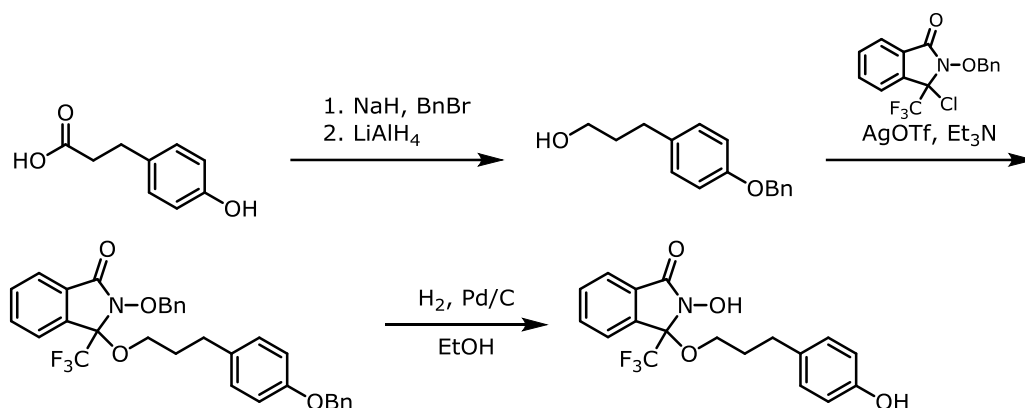
<sup>37</sup> Yamaguchi, M.; Nobayashi, Y.; Hirao, I. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4261–4266.

<sup>38</sup> Neokosmidi, A.; Ragoussis, V.; Zikos, C.; Paravatou-Petsotas, M.; Livaniou, E.; Ragoussis, N.; Evangelatos, G. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 4368–4374.

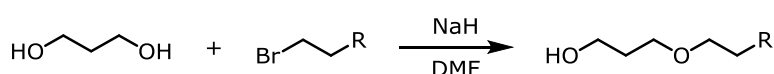


## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

1av:



1aw, 1ax:



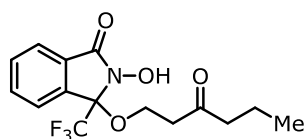
### 2.4. 2b、2b'の分離

ヘキサノールを酸化した際の位置異性体 **2b**、**2b'**はカラムによる分離は困難であり、HPLC による分離を行った。溶媒とカラムの種類を検討した結果、下記の条件で分離することができた。

#### HPLC conditions

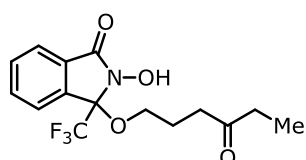
column:	Inertsil® Diol $\phi$ 20 mm $\times$ 250 mm
eluent:	hexane/CHCl <sub>3</sub> = 2/1
flow rate:	9.5 mL/min
RT:	46 min (2b), 83 min (2b')

#### *N*-hydroxy-3-((3-oxohexyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (**2b**)



light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.99 (brs, 1H), 7.85 (d, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 7.56-7.67 (m, 3H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.44 (t, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.54-1.65 (m, 2H), 0.89 (t, 3H,  $J$  = 7.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 210.7, 163.9, 133.9, 133.0, 131.6, 130.4, 124.1, 121.7 (q,  $J$  = 286.3 Hz), 90.5 (q,  $J$  = 34.1 Hz), 57.9, 45.1, 41.1, 17.0, 13.4; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.2; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3219, 2964, 1717, 1469, 1302, 1198; LRMS (ESI):  $m/z$  354 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 354.0924, Found 354.0929.

#### *N*-hydroxy-3-((4-oxohexyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (**2b'**)



## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

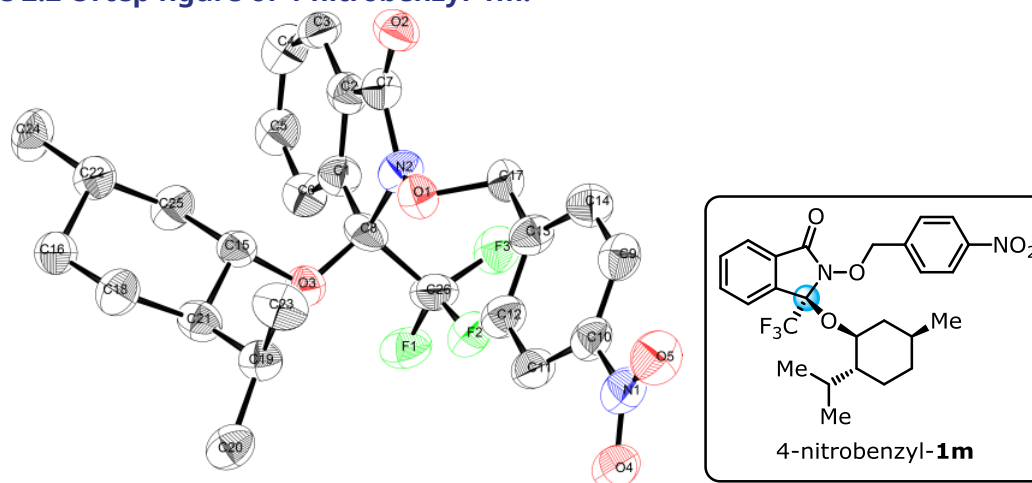
light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.50 (brs, 1H), 7.83 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.55-7.68 (m, 3H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.48 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.80-2.00 (m, 2H), 1.04 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 212.5, 165.2, 134.8, 133.2, 131.6, 130.1, 124.1, 124.0, 121.9 (q, *J* = 286.7 Hz), 90.8 (q, *J* = 33.2 Hz), 62.8, 38.3, 35.9, 23.4, 7.7; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.3; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3218, 2925, 1716, 1469, 1190; LRMS (ESI): *m/z* 354 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 354.0924, Found 354.0929.

### 2.5. メントール付加体 **1m**、**1m'**の絶対配置の決定

メントールを配向活性化基へ結合させた **S4m** と **S4m'** は二つのジアステレオマーが通常のシリカゲルカラムで分離可能であり、対応する **1m** と **1m'** がそれぞれ異なる酸化活性を示した(cf. Table 2.1)。そこで私はそれぞれのジアステレオマーがどのような立体配座なのかを調べ、そこから反応性の違いを考察することにした。ヘミアминаールエーテル中心の絶対配置は NMR では判別不能だったので、X 線構造解析を行った。その際ヒドロキサム酸部位が保護されていない場合、空气中(酸素雰囲気下)で分解してしまう恐れがあったので、OH を保護した **1m** または **1m'** を用いて単結晶育成を行うこととした。また **1m** と **1m'** および **S4m** と **S4m'** を比べた際、**1m** および **S4m** の方がそれぞれ **1m'** および **S4m'** と比べて結晶性が高かったので、**1m** 保護体を結晶化に用いることとした。

結晶化条件の検討の結果、4-ニトロベンジル基で保護した **1m** をアセトニトリルに溶かし、空气中室温にて溶媒を自然蒸発させることで針状の単結晶が得られた。その解析結果は次の通りである(Figure 2.2)。今回の解析では cif データからは相対配置しか判明しなかったが、用いているメントールの絶対配置がわかっていたので、図の通りに配置を決定した。

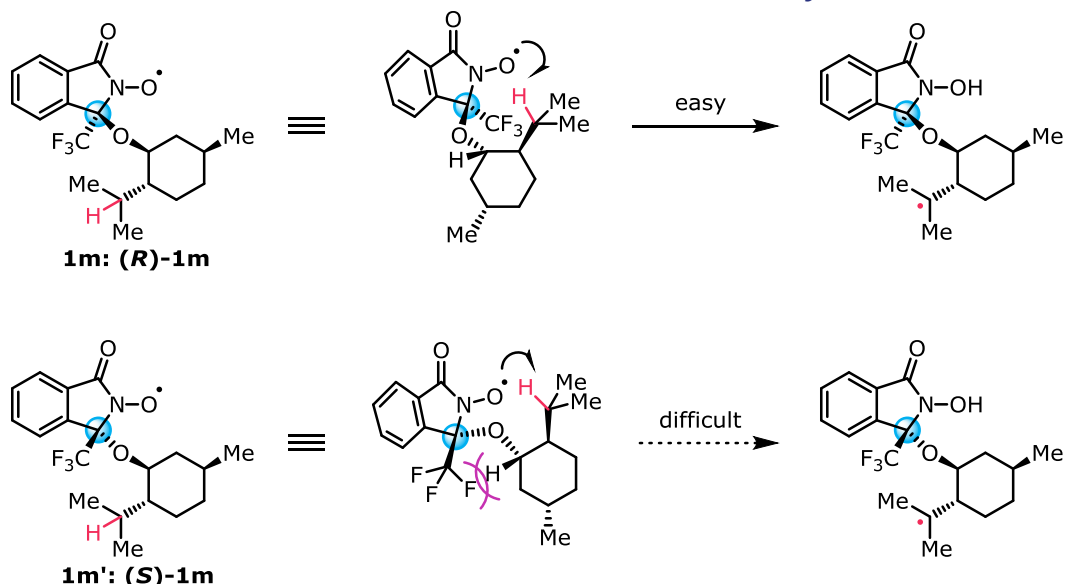
Figure 2.2 Ortep figure of 4-nitrobenzyl-**1m**.



この結果を受けて、2つの異性体で反応性が異なる理由を分子位模型により推測した(Scheme 2.14)。R 体の方は N-オキシラジカルと赤い水素が近づく際に特に立体障害はなく、水素の引き抜きが円滑に進行すると考えられた。S 体の方は N-オキシラジカルと赤い水素が近づく際、シクロヘキサン環上でアキシアルに立っている H とイソインドリノン骨格上の CF<sub>3</sub> とで立体反発があるとみられ、その結果水素の引き抜きが起こりにくくなっていると考えられた。これが 2つの異性体で反応性に違いが生じた理由であると考えられる。

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

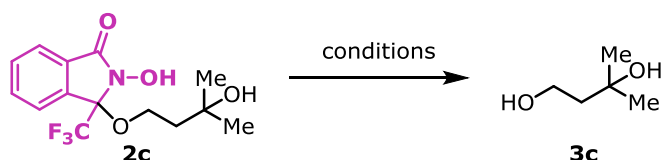
Scheme 2.14 The reason for the difference in the reactivity.



### 2.6. 配向活性化基の除去

修士論文の段階では求核攻撃によるヒドロキサム酸の分解、ボラン還元、ボランによる活性化と他の還元剤の組み合わせを検討したが、いずれも失敗に終わった(Table 2.5)。

Table 2.5 Reagent screening 1 (再掲).



reagent(s)	solvent	result	note
NaOH (4eq)	MeOH	trace	
LiOH (4 eq) H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (4.4 eq)	MeOH	trace	
BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub> (3 eq)	THF	N.R.	
BH <sub>3</sub> ·THF (3 eq)	THF	N.R.	
BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub> (1.05 eq) NaBH <sub>4</sub> (1.1 eq)	THF	??	} some reactions occurred but they were not desired ones.
BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub> (1.05 eq) LiAlH <sub>4</sub> (1.1 eq)	THF	??	

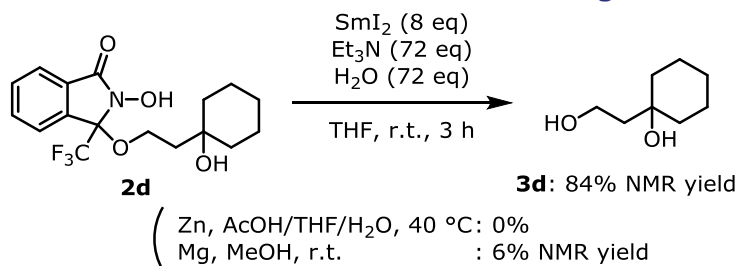
その後修士論文の提出と同時期に SmI<sub>2</sub> によるアミドの還元的 C-N 結合切断反応が報告され<sup>39</sup>、その反応条件を用いたところ 84% NMR 収率にて配向活性化基が除去されたアルコールが得られてきた(Scheme 2.15)。この結果を受けて Zn および Mg による一電子還元を試みたが、それらは

<sup>39</sup> Szostak, M.; Spain, M.; Eberhart, A. J.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2268–2271.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

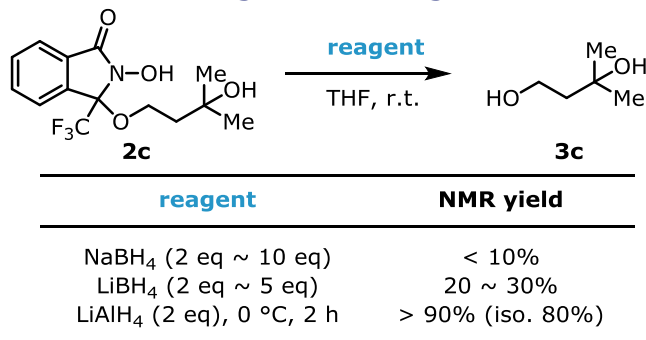
うまくいかなかった。

### Scheme 2.15 Reductive removal of directing activator by SmI<sub>2</sub>.

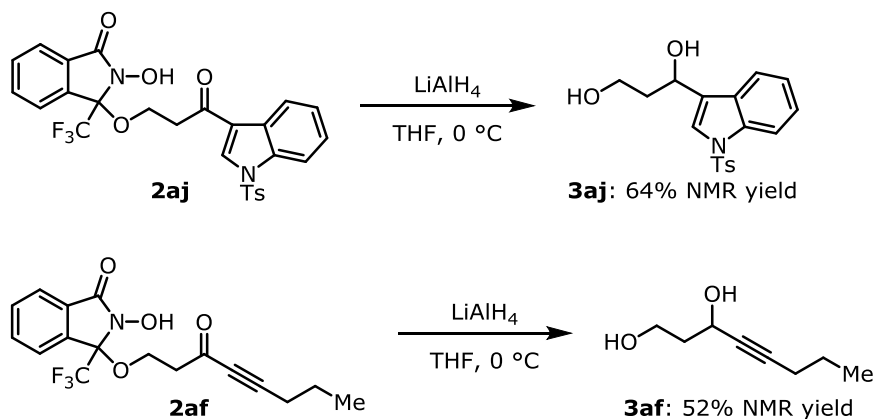


このように SmI<sub>2</sub> を用いることで配向活性化基の除去には成功したが、高価な SmI<sub>2</sub> が 8 当量必要である点を改善すべく、条件検討を継続した。その結果、ボランを組み合わせずに単独でヒドリド還元剤を作用させると配向活性化基を還元的に分解できることが判明した(Scheme 2.16)。Table 2.5 にある通りボランと NaBH<sub>4</sub> または LiAlH<sub>4</sub> を組み合わせて用いた場合は望みの反応は進行しなかったが、LiAlH<sub>4</sub> のみの場合は 0 °C 2 時間で反応が完結した。NaBH<sub>4</sub>、LiBH<sub>4</sub> の場合は、加熱しても原料が完全に消費されることはなかった。**3c** は蒸留により単離ができ、LiAlH<sub>4</sub> 条件での単離収率は 80% であった。ベンジル位やプロパルギル位の酸化体であるケトンは配向活性化基を除去する際に同時に還元され、その結果ジオールとして得られてきた(Scheme 2.17)。その際共役アルキンは 1,2-還元が選択的に進行し、三重結合が保持されたまま反応が進行した。

### Scheme 2.16 Reagent screening 2.



### Scheme 2.17 The removal of DA in the case of ketone-containing substrates.



以上の結果は Chemical Science 誌に掲載された<sup>40</sup>。

<sup>40</sup> Ozawa, J.; Tashiro, M.; Ni, J.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2016**, 1904–1909.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化化反応

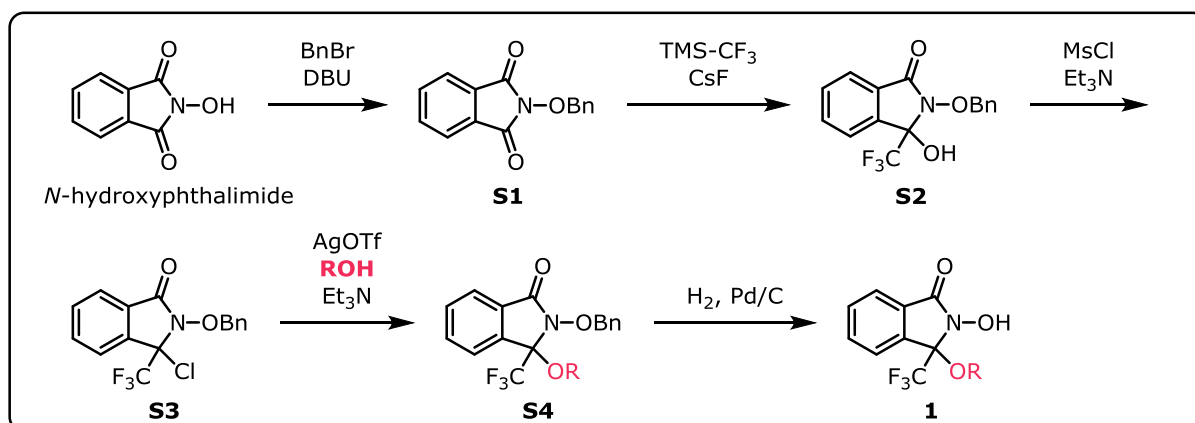
### 2.7. 実験項

#### 2.7.1. General method

NMR spectra were recorded on JEOL ECX-500 (500.16 MHz for <sup>1</sup>H NMR and 125.77 MHz for <sup>13</sup>C NMR) and JEOL ECS-400 (391.78 MHz for <sup>1</sup>H NMR, 98.52 MHz for <sup>13</sup>C NMR, 125.70 MHz for <sup>11</sup>B NMR, and 368.64 MHz for <sup>19</sup>F NMR) spectrometers. Chemical shifts were reported downfield from tetramethylsilane ( $\delta = 0$  ppm) for <sup>1</sup>H NMR. For <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to the solvent used as an internal reference ( $\delta = 7.26$  and 77.00 ppm (CDCl<sub>3</sub>), 2.04 and 29.80 ppm (acetone-*d*<sub>6</sub>); <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR respectively). Chemical shifts for <sup>11</sup>B NMR and <sup>19</sup>F NMR were reported in the scale relative to PhB(OH)<sub>2</sub> ( $\delta = 31.00$  ppm) and C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> ( $\delta = -164.90$  ppm) respectively as an external standard. 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). HPLC was conducted by JASCO HPLC systems (pump: PU-2080; detector: UV-2075, measured at 254 nm). Column chromatography was performed with silica gel Merck 60 (230–400 mesh ASTM). All reactions other than substrates synthesis were carried out in normal solvents without any purification (purchased from Aldrich or Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) unless otherwise noted. Reagents whose preparations are 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 except for triethylamine, which was distilled from CaH<sub>2</sub>. NMR yields were calculated by <sup>1</sup>H NMR of crude products using CHCl<sub>2</sub>CHCl<sub>2</sub> as an internal standard.

#### 2.7.2. Typical synthetic procedure for directing-activator-anchored alcohols

Procedure A — benzyl protection (This procedure is also described in my MSc Dissertation.)



#### O-benzyl-N-hydroxyphthalimide (S1)

To a stirred mixture of *N*-hydroxyphthalimide (97.8 g, 600 mmol, 1 eq) and benzyl bromide (79 mL, 660 mmol, 1.1 eq) in DMF (1.2 L, 0.5 M) was added DBU (108 mL, 720 mmol, 1.2 eq) over 30 minutes at ambient temperature. After completion of the addition, 2.4 L of HCl (1 N in water) was added, and the white precipitate was filtered off and washed with water to afford wet **S1**. Azeotropic removal of remained water with toluene (twice) afforded **S1** as white solid (147.6 g, 97% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.80 (dd, 2H,  $J = 2.9$  Hz, 5.2 Hz), 7.72 (dd, 2H,  $J = 2.9$  Hz, 5.2 Hz), 7.53 (dd, 2H,  $J = 4.0$  Hz, 7.5 Hz), 7.36-7.40 (m, 3H), 5.21 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

163.4, 134.4, 133.6, 129.8, 129.3, 128.8, 128.5, 123.4, 79.8; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3076, 3034, 2954, 2887, 1789, 1731, 1464; LRMS (ESI):  $m/z$  276 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 276.0631, Found 276.0630.

### ***N*-benzyloxy-3-hydroxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S2)**

To a stirred mixture of **S1** (139 g, 550 mmol, 1 eq) and TMSF<sub>3</sub> (98 mL, 660 mmol, 1.2 eq) in dry DMF (550 mL, 1 M) was added CsF (100 g, 660 mmol, 1.2 eq) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for one hour. 1 N HCl aq. (500 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate/hexane (1/1). The organic layer was washed with water and saturated NaCl aq. solution, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solution was passed through short silica gel pad and evaporation of the solvent afforded **S2** as light yellow solid (169.3 g, 95% yield). **S2** was used in the next step without further purification.

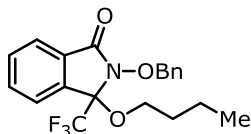
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.78-7.85 (m, 3H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.59 (d, 2H,  $J$  = 7.5 Hz), 7.37-7.45 (m, 3H), 5.34 (d, 1H,  $J$  = 9.8 Hz), 5.22 (d, 1H,  $J$  = 9.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 164.9, 139.1, 136.0, 134.5, 132.5, 130.2, 130.0, 129.5, 129.1, 125.0, 124.2, 123.9 (q,  $J$  = 286.7 Hz), 88.0 (q,  $J$  = 32.4 Hz), 80.5; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : -79.5; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3223, 3031, 1719, 1618, 1470, 1378, 1261, 1195; LRMS (ESI):  $m/z$  346 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 346.0662, Found 346.0674.

### ***N*-benzyloxy-3-chloro-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S3)**

To a stirred mixture of **S2** (169 g, 523 mmol, 1 eq) and triethylamine (117 mL, 836 mmol, 1.6 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL, 1 M) was added methanesulfonyl chloride (61 mL, 784 mmol, 1.5 eq) at 0 °C. The mixture was stirred for three hours before water was added. The separated organic layer was washed with water and saturated NaCl aq. solution, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solution was passed through short silica gel pad, and evaporation of the solvent afforded **S3** as light yellow liquid (179 g, 100% yield). For practical use, **S3** is stored as 1 M solution in heptane, or **S3** is solidified by seeding.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.90 (d, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 5.41 (d, 1H,  $J$  = 9.4 Hz), 5.25 (d, 1H,  $J$  = 9.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 164.5, 137.9, 134.2, 133.9, 131.8, 129.6, 129.1, 128.5, 127.3, 124.4, 124.1, 121.7 (q,  $J$  = 284.3 Hz), 79.7, 79.5 (q,  $J$  = 36.4 Hz); <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -75.8; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 1755, 1469, 1258, 1197; LRMS (ESI):  $m/z$  364 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 364.0323, Found 364.0325.

### ***N*-benzyloxy-3-butoxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4a)**



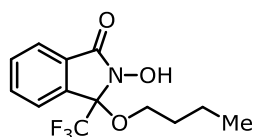
To a light-protected mixture of AgOTf (6.9 g, 26.7 mmol, 1.5 eq), 1-butanol (2.0 mL, 21.4 mmol, 1.2 eq), and triethylamine (3.2 mL, 23.1 mmol, 1.3 eq) in toluene (17.8 mL) was added **S3** (1 M solution in toluene, 17.8 mL, 17.8 mmol, 1 eq) at ambient temperature. The reaction mixture was stirred overnight and saturated NaCl aq. solution was added. After filtration over Celite pad to remove the silver salts, the organic layer was separated, washed with

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

water and saturated NaCl aq. solution, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporating the solvent afforded the crude oily liquid. Purification by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) afforded **S4a** (R = Bu) as slightly yellow liquid (5.7 g, 84%).

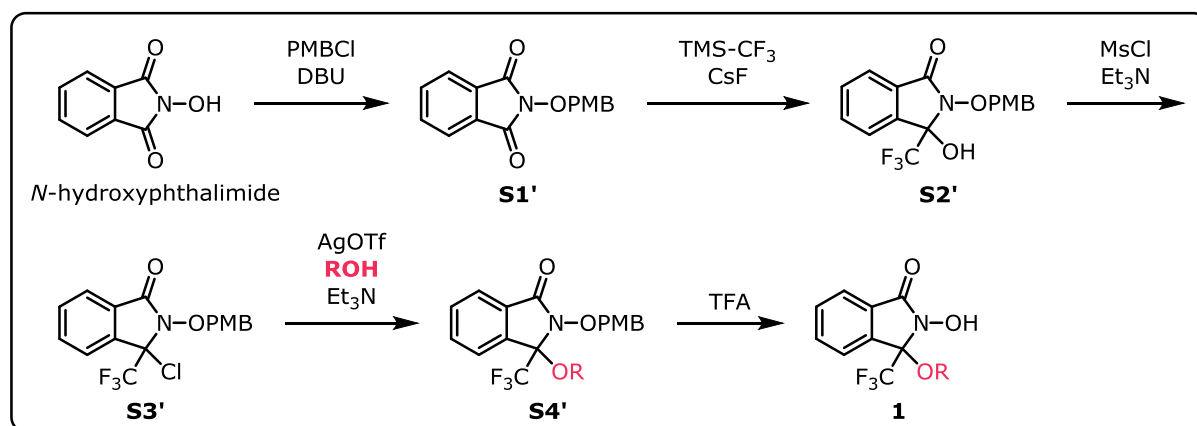
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.90 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.69 (dd, 1H, *J* = 6.9 Hz, 7.8 Hz), 7.60-7.66 (m, 2 H), 7.57 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 7.35-7.43 (m, 3H), 5.32 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz), 5.16 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz), 3.28 (dt, 1H, *J* = 8.6 Hz, 6.3 Hz), 2.95 (dt, 1H, *J* = 8.6 Hz, 6.3 Hz), 1.44-1.59 (m, 2H), 1.23-1.39 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.6, 135.3, 134.6, 133.4, 131.6, 130.0, 129.3, 128.8, 128.4, 124.2, 124.1, 122.2 (q, *J* = 286.7 Hz), 91.0 (q, *J* = 32.4 Hz), 79.1, 63.8, 31.0, 18.9, 13.6; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.1; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 2960, 1746, 1468, 1294, 1195; LRMS (ESI): *m/z* 402 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 402.1288, Found 402.1284.

### 3-butoxy-*N*-hydroxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (**1a**)



A stirred mixture of **S4a** (2.6 g, 6.8 mmol, 1 eq) and Pd/C (10 wt%, 362 mg, 0.34 mmol, 0.05 eq) in ethanol (14 mL, 0.5 M) was exposed to H<sub>2</sub> (balloon pressure) at ambient temperature. The reaction mixture was stirred for two hours and then H<sub>2</sub> was removed. Filtration over Celite pad and evaporation of the filtrate afforded a crude oily liquid. Purification by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4/1) afforded **1a** as slightly orange liquid. The liquid was gradually solidified into white solid (1.8 g, 92%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.88 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.66 (dd, 1H, *J* = 7.4 Hz, 6.9 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.60 (dd, 1H, *J* = 6.9 Hz, 7.8 Hz), 3.43 (dt, 1H, *J* = 8.6 Hz, 6.6 Hz), 2.98 (dt, 1H, *J* = 8.6 Hz, 6.6 Hz), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.29-1.46 (m, 2H), 0.88 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.9, 135.3, 133.2, 131.5, 130.0, 124.0, 123.8, 121.9 (q, *J* = 286.7 Hz), 91.0 (q, *J* = 32.4 Hz), 64.1, 31.1, 19.0, 13.7; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.5; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3435, 3136, 2964, 1878, 1719, 1472, 1305, 1201; LRMS (ESI): *m/z* 312 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 312.0818, Found 312.0831.



Procedure B — PMB protection for **1v**, **1aa**, **1ac**, **1af**, **1ag**, **1ah**, **1ai**, **1ak**, **1al**, **1ao**, **1ar**, **1as** and **1at**



## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

### O-(4-methoxybenzyl)-N-hydroxyphthalimide (S1')

To a stirred mixture of *N*-hydroxyphthalimide (8.16 g, 50 mmol, 1 eq) and DBU (9.7 mL, 65 mmol, 1.3 eq) in DMF (50 mL, 1 M) was added 4-methoxybenzyl chloride (6.6 mL, 55 mmol, 1.1 eq) at 0 °C. After two hours, 100 mL of HCl (1 N in water) was added. White precipitate was filtered off, washed with cold water, and then dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Drying the solution over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporating the solvent afforded **S1'** as white solid (11.0 g, 78% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.79 (dd, 2H, *J* = 5.4 Hz, 3.2 Hz), 7.72 (dd, 2H, *J* = 5.4 Hz, 3.2 Hz), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 5.14 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 163.5, 160.4, 134.3, 131.6, 128.9, 125.8, 123.4, 113.9, 79.4, 55.2; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 2945, 1725, 1611, 1516, 1386, 1259; LRMS (ESI): *m/z* 306 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 306.0737, Found 306.0745.

### 3-hydroxy-N-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-(trifluoromethyl)isoindolinone (S2')

The same procedure as the conversion of **S1** to **S2** afforded **S2'** as light yellow solid (13 g, 97%) from 11 g of **S1'**. **S2'** was also used in the next step without further purification.

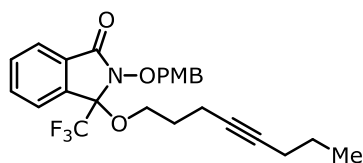
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.76-7.84 (m, 3H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 5.26 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 5.14 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 3.82 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 164.8, 161.1, 139.2, 134.4, 132.4, 132.0, 130.2, 128.1, 124.9, 124.2, 123.9 (q, *J* = 286.7 Hz), 114.5, 88.0 (q, *J* = 32.8 Hz), 80.2, 55.5; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: -79.5; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3233, 1703, 1616, 1517, 1254, 1200; LRMS (ESI): *m/z* 376 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 376.0767, Found 376.0773.

### 3-chloro-N-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-(trifluoromethyl)isoindolinone (S3')

The same procedure as the conversion of **S2** to **S3** afforded **S3'** as yellow solid (11 g, 79%) from 13 g of **S2'**.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.62-7.77 (m, 3H), 7.50 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 5.33 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.17 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 3.82 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 164.5, 160.3, 137.9, 134.1, 131.8, 131.5, 127.4, 126.2, 124.4, 124.1, 121.7 (q, *J* = 284.4 Hz), 113.9, 79.6 (q, *J* = 36.3 Hz), 79.4, 55.2; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -75.7; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 1755, 1612, 1517, 1199; LRMS (ESI): *m/z* 394 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 394.0428, Found 394.0425.

### N-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-(oct-4-yn-1-yloxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4'af)



The same procedure as the conversion of **S3** to **S4a** afforded **S4'af** as light yellow liquid (256.6 mg, 60%) from 116.1 mg of **S3'**.

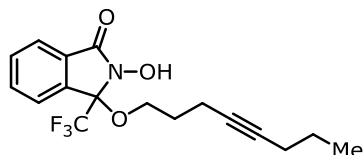
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.87-7.92 (m, 1H), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 2H), 6.90-6.95



## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

(m, 2H), 5.25 (d, 1H,  $J = 9.4$  Hz), 5.08 (d, 1H,  $J = 9.4$  Hz), 3.82 (s, 3H), 3.38 (dt, 1H,  $J = 8.5$  Hz, 5.7 Hz), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.17-2.29 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 2H), 1.32-1.42 (m, 2H), 0.86 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.3, 160.0, 134.9, 133.2, 131.5, 131.0, 130.0, 126.7, 124.2, 123.9, 122.0 (q,  $J = 286.4$  Hz), 113.6, 90.9 (q,  $J = 32.9$  Hz), 80.7, 78.7, 78.5, 62.3, 55.0, 28.3, 22.1, 20.4, 15.0, 13.2; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.0; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 2960, 1744, 1613, 1516, 1468, 1252, 1186; LRMS (ESI):  $m/z$  484 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 484.1706, Found 484.1707.

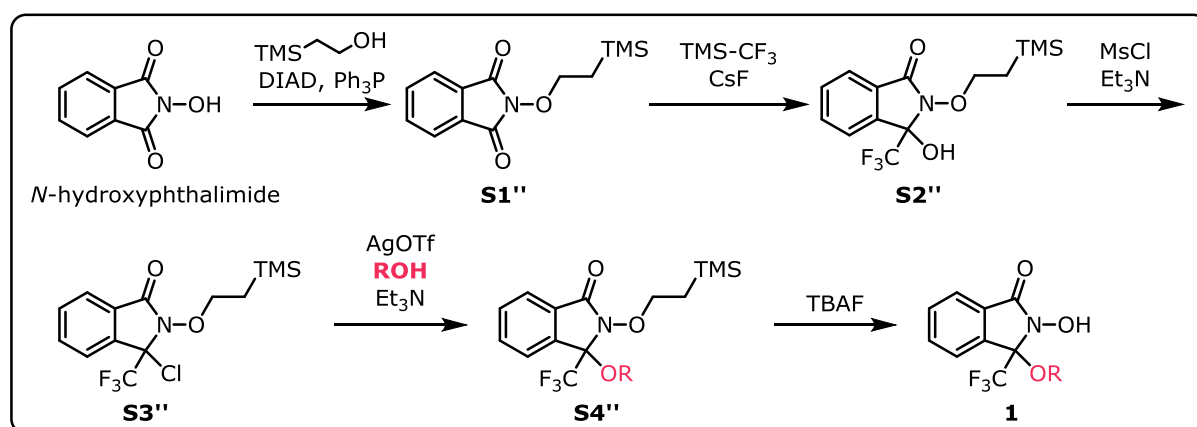
### *N*-hydroxy-3-(oct-4-yn-1-yloxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (**1af**)



To a stirred mixture of **S4'af** (250 mg, 0.54 mmol, 1 eq), pentamethylbenzene (326 mg, 2.2 mmol, 4 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL, 0.2 M) was added trifluoroacetic acid (267  $\mu$ L, 10 wt% to the solvent). After half a day, saturated NaHCO<sub>3</sub> aq. solution was added. The organic layer was washed with water and saturated NaCl aq. solution, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporating the solvent afforded a crude liquid. Purification by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) afforded **1af** (R = oct-4-yn-1-yl) as yellow liquid (151 mg, 82%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.28 (brs, 1H), 7.82 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 7.57-7.68 (m, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.13-3.18 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.37-1.45 (m, 2H), 0.88 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.4, 135.0, 133.1, 131.5, 130.1, 124.2, 123.9, 121.9 (q,  $J = 286.7$  Hz), 90.9 (q,  $J = 33.2$  Hz), 81.3, 79.0, 62.5, 28.2, 22.3, 20.6, 15.1, 13.4; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.4; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3419, 2962, 1718, 1469, 1192; LRMS (ESI):  $m/z$  364 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 364.1131, Found 364.1138.

### Procedure C — 2-TMS-ethyl protection for **1w**, **1ap** and **1au**



### 2-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)isoindoline-1,3-dione (**S1''**)

To a stirred mixture of *N*-hydroxyphthalimide (24.5 g, 150 mmol, 1 eq), 2-trimethylsilyl ethanol (21.4 mL, 150 mmol, 1 eq), and Ph<sub>3</sub>P (43.3 g, 165 mmol, 1.1 eq) in anhydrous CHCl<sub>3</sub> (300 mL, 0.5 M) was added dropwise diethyl azodicarboxylate (2.2 M in toluene, 72 mL, 157 mmol, 1.05 eq) at 0 °C. After completion of the addition, the cold bath was removed and the

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

mixture was allowed to stir at room temperature for about 12 hours. The reaction mixture was diluted with hexane/Et<sub>2</sub>O (5/1) and was passed through SiO<sub>2</sub>. Evaporation of the solvent afforded a crude mixture. Purification by silica gel column chromatography (hexane/Et<sub>2</sub>O = 5/1) afforded **S1''** as gray solid (24.6 g, 62% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.81 (dd, 2H, *J* = 5.4 Hz, 3.2 Hz), 7.72 (dd, 2H, *J* = 5.4 Hz, 3.2 Hz), 4.23-4.28 (m, 2H), 1.16-1.22 (m, 2H), 0.04 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 163.8, 134.3, 129.0, 123.4, 76.4, 17.0, -1.51; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 2953, 1790, 1723, 1467, 1383; LRMS (ESI): *m/z* 286 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 286.0870, Found 286.0869.

### 3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)-2-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)isoindolin-1-one (**S2''**)

The same procedure as the conversion of **S1** to **S2** afforded **S2''** as yellow solid (22.2 g, 71%) from 24.6 g of **S1''**.

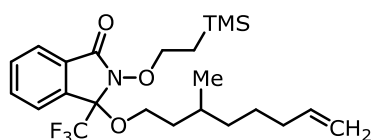
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.75 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.63 (td, 1H, *J* = 7.4 Hz, 1.1 Hz), 7.57 (td, 1H, *J* = 7.4 Hz, 1.1 Hz), 4.88 (brs, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 1.04-1.17 (m, 2H), 0.03 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.5, 137.8, 133.6, 131.5, 128.9, 124.2, 123.9, 122.6 (q, *J* = 286.7 Hz), 86.3 (q, *J* = 33.6 Hz), 76.1, 17.1, -1.56; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -79.6; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3125, 2957, 1698, 1473, 1380, 1254, 1203, 1174; LRMS (ESI): *m/z* 356 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 356.0900, Found 356.0903.

### 3-chloro-3-(trifluoromethyl)-2-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)isoindolin-1-one (**S3''**)

The same procedure as the conversion of **S2** to **S3** afforded **S3''** as yellow liquid (23.4 g, 100%) from 22.2 g of **S2''**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.85 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 1.13-1.23 (m, 2H), 0.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 164.5, 138.0, 134.0, 131.8, 127.6, 124.3, 124.1, 121.7 (q, *J* = 284.3 Hz), 79.6 (q, *J* = 36.4 Hz), 76.0, 17.1, -1.54; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -75.9; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 1757, 1469, 1252, 1196; LRMS (ESI): *m/z* 374 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 374.0561, Found 374.0567.

### 3-((3-methyloct-7-en-1-yl)oxy)-3-trifluoromethyl-N-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)-isoindolinone (**S4''w**, diastereomixture)



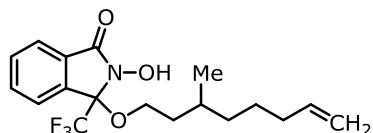
The same procedure as the conversion of **S3** to **S4a** afforded **S4''w** as colorless liquid (670.6 mg, 83%) from 619.1 mg of **S3''**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.87 (d, 1H + 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.60-7.69 (m, 2H + 2H), 7.58 (d, 1H + 1H, *J* = 7.4 Hz), 5.72-5.82 (m, 1H + 1H), 4.90-5.00 (m, 2H + 2H), 4.33-4.40 (m, 1H + 1H), 4.15-4.22 (m, 1H + 1H), 3.30-3.38 (m, 1H + 1H), 2.93-3.01 (m, 1H + 1H), 1.95-2.05 (m, 2H + 2H), 1.49-

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

1.68 (m, 2H + 2H), 1.00-1.44 (m, 7H + 7H), 0.81 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 0.77 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz), 0.06 (s, 9H + 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.52, 165.56, 138.93, 138.91, 135.3, 135.2, 133.2, 131.5, 130.3, 124.12, 124.07, 122.1 (q,  $J = 286.1$  Hz), 114.31, 114.28, 90.8 (q,  $J = 32.7$  Hz), 75.2, 62.4, 36.4, 36.1, 36.0, 35.9, 33.9, 29.5, 29.4, 26.1, 19.6, 19.3, 17.08, 17.05, -1.5; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.3; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3078, 2953, 1747, 1641, 1615, 1468, 1187; LRMS (ESI):  $m/z$  480 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 480.2152, Found 480.2153.

### N-hydroxy-3-((3-methyloct-7-en-1-yl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1w, diastereomixture)

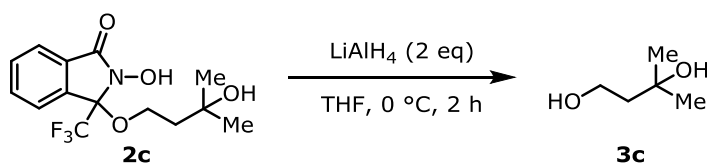


To a stirred mixture of **S4'w** (642 mg, 1.4 mmol, 1 eq) in THF (3 mL, 0.5 M) was added tetrabutylammonium fluoride trihydrate (1.3 g, 4.2 mmol, 3 eq). After three hours, saturated NH<sub>4</sub>Cl aq. solution was added. The organic layer was washed with water and saturated NaCl aq. solution, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporating the solvent afforded the crude liquid. Purification by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) afforded **1w** (R = 3-methyloct-7-en-1-yl) as colorless liquid (470 mg, 93%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.69 (brs, 1H), 9.68 (brs, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H + 1H), 7.57-7.69 (m, 3H + 3H), 5.72-5.85 (m, 1H + 1H), 4.90-5.02 (m, 2H + 2H), 3.42-3.51 (m, 1H + 1H), 2.95-3.05 (m, 1H + 1H), 1.95-2.05 (m, 2H + 2H), 1.51-1.75 (m, 2H + 2H), 1.18-1.49 (m, 4H + 4H), 1.02-1.18 (m, 1H + 1H), 0.85 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz), 0.80 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.8, 139.02, 138.99, 135.31, 135.30, 133.2, 131.5, 130.0, 124.0, 123.9, 121.9 (q,  $J = 286.1$  Hz), 91.0 (q,  $J = 32.9$  Hz), 62.68, 62.66, 36.4, 36.2, 36.0, 35.9, 33.95, 33.91, 29.5, 29.4, 26.14, 26.13, 19.5, 19.3; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.6; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3148, 2930, 1718, 1470, 1306, 1200; LRMS (ESI):  $m/z$  380 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 380.1444, Found 380.1457.

### 2.7.3. Typical procedure for the removal of the directing activator

LiAlH<sub>4</sub> conditions

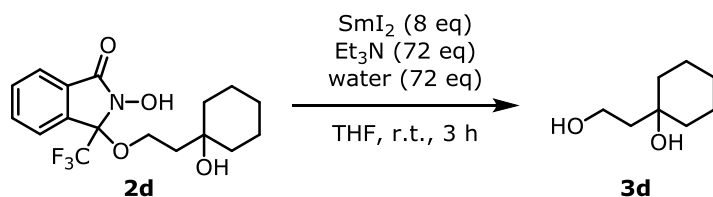


To a round-bottom flask (dried by heat gun under reduced pressure) were added **2c** (840 mg, 2.3 mmol, 1 eq) and dry THF (13 mL, 0.2 M), and the mixture was cooled at -78 °C. LiAlH<sub>4</sub> (200 mg, 2 eq) was added to the reaction mixture in three portions (65 mg; 70 mg; 65 mg), and 15 minutes later the reaction temperature was raised to 0 °C. Two hours later water (200  $\mu$ L), 4 M NaOH aq. (200  $\mu$ L), and water (600  $\mu$ L) were added successively to the reaction mixture, with vigorous stirring. Insoluble materials were removed by filtration over Celite pad and the filtrate was dried under reduced pressure to obtain the crude mixture. Purification by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 1/2) and Kugelrohr distillation afforded **3c** (3-methyl-1,3-butanediol) as colorless liquid (221 mg, 81%).

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.90 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 2.22 (bs, 2H), 1.75 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 1.30 (s, 6H); LRMS (ESI): *m/z* 127 [M+Na]<sup>+</sup>: identical to a commercial material.

SmI<sub>2</sub> conditions<sup>41</sup>



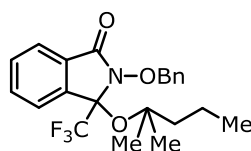
To a flask containing **2d** (18.0 mg, 0.05 mmol, 1 eq) were added SmI<sub>2</sub> in THF (freshly prepared just before use as reported,<sup>42</sup> 4 mL, ca. 0.4 mmol, 8 eq), Et<sub>3</sub>N (500 μL, 3.6 mmol, 72 eq), and water (65 μL, 36 mmol, 72 eq) at room temperature under argon atmosphere. After three hours, excess SmI<sub>2</sub> was oxidized by bubbling air through the reaction mixture. Filtration over Celite pad and evaporation of the filtrate afforded the crude mixture (69.4 mg, 84% NMR yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.82 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.71 (s, 12H), 3.23 (s, 1H), 1.68 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 1.52-1.62 (m, 4H), 1.35-1.50 (m, 5H), 1.23-1.32 (m, 1H); LRMS (ESI): *m/z* 167 [M+Na]<sup>+</sup>: identical to a reported data<sup>43</sup>.

### 2.7.4. Analytical data

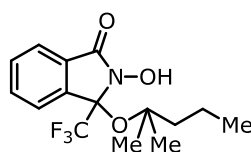
Spectroscopic data were described for **S4**, **1**, and **2** related to Table 2.2.1.

#### *N*-benzyloxy-3-((2-methylpentan-2-yl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (**S4p**)



colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.88 (dd, 1H, *J* = 6.0 Hz, 2.0 Hz), 7.61-7.73 (m, 3H), 7.56 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 5.45 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 5.06 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 1.32-1.50 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.79-0.84 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.1, 137.3, 134.8, 132.6, 131.4, 130.3, 129.2, 128.6, 128.4, 125.4, 123.9, 122.7 (q, *J* = 286.0 Hz), 89.1 (q, *J* = 32.3 Hz), 82.3, 78.5, 46.1, 27.3, 26.0, 16.9, 14.3; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -79.7; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 2961, 1739, 1646, 1190; LRMS (ESI): *m/z* 430 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 430.1601, Found 430.1620.

#### *N*-hydroxy-3-((2-methylpentan-2-yl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (**1p**)



reddish solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.95 (brs, 1H), 7.78 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.66 (d, 1H,

<sup>41</sup> Szostak, M.; Spain, M.; Eberhart, A. J.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2268–2271.

<sup>42</sup> Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049–3059.

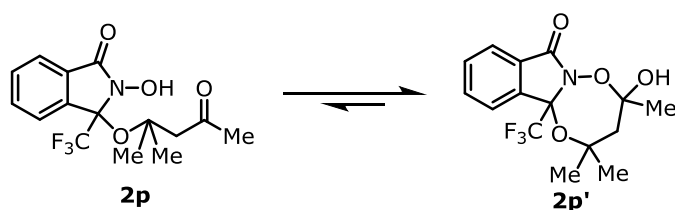
<sup>43</sup> He, T.; Gao, W.-C.; Wang, W.-K.; Zhang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1113–1118.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

$J = 7.3$  Hz), 7.61 (dd, 1H,  $J = 7.3$  Hz, 7.3 Hz), 7.57 (dd, 1H,  $J = 7.3$  Hz, 7.3 Hz), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.4, 137.6, 132.5, 131.2, 129.8, 125.2, 123.7, 122.1 (q,  $J = 288.2$  Hz), 89.9 (q,  $J = 32.3$  Hz), 82.6, 46.2, 27.2, 26.2, 17.1, 14.4; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -79.5, -79.7 (rotamers); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3159, 2962, 1718, 1473, 1391, 1373, 1192; LRMS (ESI):  $m/z$  340 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 340.1131, Found 340.1117.

the mixture of “*N*-hydroxy-3-((2-methyl-4-oxopentan-2-yl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (**2p**)” and “4-hydroxy-2,2,4-trimethyl-11b-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro-2H-[1,4,2]dioxazepino[3,2-*a*]isoindol-7(11b*H*)-one (**2p'**; diastereomixture)”

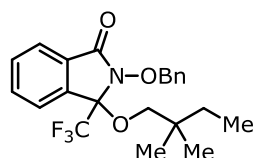
**2p** easily cyclizes to form **2p'** and the equilibrium position lies far to the right.



No peaks of **2p** were detected in NMR spectra when the solvent was CDCl<sub>3</sub>; the peaks of **2p** could be slightly detected when the solvent was acetone-*d*<sub>6</sub> as shown below (CDCl<sub>3</sub> should be avoided to take a <sup>13</sup>C NMR spectrum because **2p'** doesn't dissolve in CDCl<sub>3</sub> very much).

white solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>; underlined chemical shifts for **2p**)  $\delta$ : 9.47 (s, 1H), 7.68-7.86 (m, 4H + 4H), 5.68-5.71 (m, 1H), 2.81 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz), 2.72 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz), 2.23 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz), 2.21 (s, 3H), 2.10 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz), 1.60 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.11 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>; underlined chemical shifts for **2p**; wavylined shifts for **2p** or **2p'**; dashed-lined shifts for both **2p** and **2p'**; two shifts in brackets derived from "the same" carbon of the diastereomers)  $\delta$ : 207.4, 164.0, 163.5, 139.8, 137.8, 134.1, 133.6, 132.6, 132.0, 131.5, 130.4, 126.6, 124.7, 124.2, 124.1, 123.6 (q,  $J = 288.5$  Hz), [107.8, 107.7], 90.3 (q,  $J = 31.7$  Hz), 56.1, 52.8, 33.9, 32.1, 28.2, [27.6, 27.5], 26.1, 25.6; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>; underlined chemical shifts for **2p**)  $\delta$ : -79.1, -79.7; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3460, 2985, 1730, 1469, 1250, 1191; LRMS (ESI):  $m/z$  354 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 354.0924, Found 354.0924.

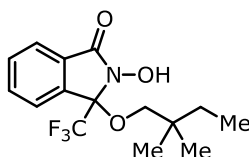
### *N*-benzyloxy-3-(2,2-dimethylbutoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (**S4q**)



colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.91 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.70 (dd, 1H,  $J = 7.4$  Hz, 7.4 Hz), 7.65 (dd, 1H,  $J = 7.4$  Hz, 7.4 Hz), 7.60 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.55 (d, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 7.35-7.43 (m, 3H), 5.34 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 5.14 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 3.05 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 2.58 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 1.29 (q, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 0.84 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.73 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.7, 135.4, 134.6, 133.4, 131.6, 130.1, 129.2, 128.7, 128.4, 124.15, 124.13, 122.3 (q,  $J = 286.3$  Hz), 90.8 (q,  $J = 32.3$  Hz), 79.0, 71.7, 34.1, 31.1, 23.8, 23.7, 8.0; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.3; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 2965, 1747, 1468, 1294, 1190; LRMS (ESI):  $m/z$  430 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 430.1601, Found 430.1614.

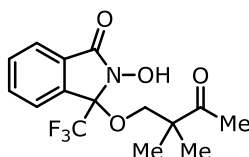
## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

### 3-(2,2-dimethylbutoxy)-*N*-hydroxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1q)



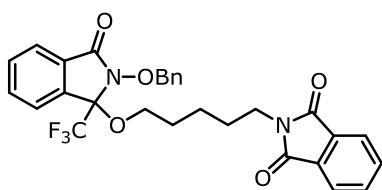
white solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.89 (brs, 1H), 7.79 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.66 (dd, 1H, *J* = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.56-7.62 (m, 2H), 3.16 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 2.61 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 1.29-1.40 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.81 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.8, 135.3, 133.2, 131.4, 130.0, 124.0, 123.8, 122.0 (q, *J* = 287.1 Hz), 90.9 (q, *J* = 32.8 Hz), 71.8, 34.1, 31.2, 23.8, 23.7, 8.1; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.6; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3168, 2964, 2883, 1721, 1525, 1473, 1382, 1311, 1203; LRMS (ESI): *m/z* 340 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 340.1131, Found 340.1117.

### 3-(2,2-dimethyl-3-oxobutoxy)-*N*-hydroxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2q)



white solid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.17 (brs, 1H), 7.84 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.54-7.70 (m, 3H), 3.49 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 2.87 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.11 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 213.4, 164.6, 134.2, 133.2, 131.7, 130.2, 124.1, 121.7 (q, *J* = 286.1 Hz), 90.5 (q, *J* = 34.1 Hz), 69.0, 47.9, 25.8, 22.0, 21.7; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.4; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3138, 2941, 1709, 1471, 1304, 1199; LRMS (ESI): *m/z* 354 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 354.0924, Found 354.0924.

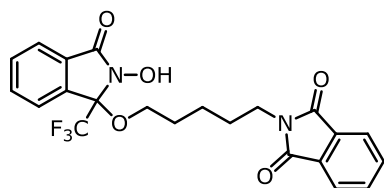
### 2-(5-((2-(benzyloxy)-3-oxo-1-(trifluoromethyl)isoindolin-1-yl)oxy)pentyl)isoindoline-1,3-dione (S4r)



light yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.88 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 3H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.54 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 7.31-7.40 (m, 3H), 5.29 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz), 5.12 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz), 3.60 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.20-3.26 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 1.48-1.64 (m, 4H), 1.23-1.39 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.3, 165.6, 135.2, 134.6, 133.8, 133.5, 132.0, 131.6, 129.9, 129.3, 128.8, 128.4, 124.2, 124.1, 123.1, 122.1 (q, *J* = 286.0 Hz), 90.9 (q, *J* = 32.9 Hz), 79.1, 63.7, 37.6, 28.4, 28.1, 23.1; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.0; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3463, 3038, 2948, 2893, 1742, 1707, 1607, 1194; LRMS (ESI): *m/z* 561 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 561.1608, Found 561.1587.

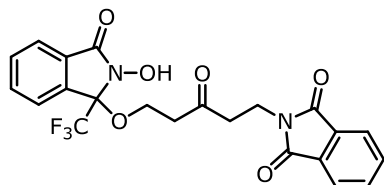
## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

### 2-(5-((2-hydroxy-3-oxo-1-(trifluoromethyl)isoindolin-1-yl)oxy)pentyl)isoindoline-1,3-dione (1r)



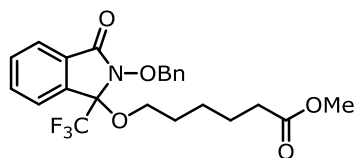
white solid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.55 (brs, 1H), 7.66-7.84 (m, 8H), 3.61 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.36-3.44 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 1.55-1.71 (m, 4H), 1.28-1.48 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 168.7, 164.6, 135.7, 134.9, 134.1, 132.9, 132.6, 131.5, 125.1, 124.2, 123.6, 123.3 (q, *J* = 286.6 Hz), 91.4 (q, *J* = 31.9 Hz), 64.2, 38.1, 29.2, 28.7, 23.8; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: -78.7; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3524, 3368, 2940, 2889, 2712, 1731, 1699, 1200; LRMS (ESI): *m/z* 471 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 471.1138, Found 471.1119.

### 2-(5-((2-hydroxy-3-oxo-1-(trifluoromethyl)isoindolin-1-yl)oxy)-3-oxopentyl)isoindoline-1,3-dione (2r)



light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.32 (brs, 1H), 7.89 (dd, 1H, *J* = 6.3 Hz, 1.1 Hz), 7.84 (dd, 2H, *J* = 3.1 Hz, 5.6 Hz), 7.72 (dd, 2H, *J* = 3.1 Hz, 5.6 Hz), 7.58-7.69 (m, 3H), 3.98 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.57 (dt, 1H, *J* = 2.9 Hz, 9.7 Hz), 3.23-3.28 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 3H), 2.67-2.75 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 207.7, 168.1, 163.8, 134.1, 133.9, 133.0, 131.8, 131.7, 130.4, 124.2, 124.1, 123.4, 121.7 (q, *J* = 286.6 Hz), 90.5 (q, *J* = 33.6 Hz), 57.7, 41.3, 41.2, 32.7; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.1; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3222, 2950, 1714, 1469, 1397, 1374, 1191; LRMS (ESI): *m/z* 485 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 485.0931, Found 485.0941.

### methyl 6-((2-(benzyloxy)-3-oxo-1-(trifluoromethyl)isoindolin-1-yl)oxy)hexanoate (S4s)

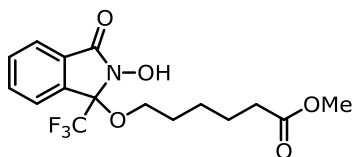


colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.58-7.71 (m, 3H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 3H), 5.31 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 5.13 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.22 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.47-1.58 (m, 4H), 1.24-1.36 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.9, 165.6, 135.2, 134.6, 133.5, 131.6, 130.0, 129.3, 128.8, 128.4, 124.2, 124.1, 122.1 (q, *J* = 286.0 Hz), 90.1 (q, *J* = 32.9 Hz), 79.1, 63.8, 51.4, 33.7, 28.6, 25.3, 24.4; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.1; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 2950, 1741, 1468, 1194; LRMS (ESI): *m/z* 474 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 474.1499, Found 474.1515.



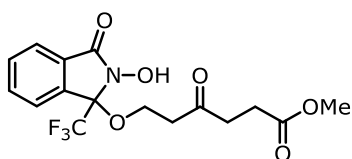
## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

### methyl 6-((2-hydroxy-3-oxo-1-(trifluoromethyl)isoindolin-1-yl)oxy)hexanoate (1s)



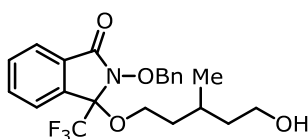
red liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.71 (brs, 1H), 7.81 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.29 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.55-1.66 (m, 4H), 1.30-1.46 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174.4, 165.6, 135.0, 133.2, 131.5, 130.0, 124.0, 123.9, 121.9 (q, *J* = 286.7 Hz), 90.9 (q, *J* = 32.8 Hz), 63.8, 51.6, 33.8, 28.5, 25.2, 24.3; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.4; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3177, 2951, 1719, 1469, 1303, 1199; LRMS (ESI): *m/z* 384 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 384.1029, Found 384.1029.

### methyl 6-((2-hydroxy-3-oxo-1-(trifluoromethyl)isoindolin-1-yl)oxy)-4-oxohexanoate (2s)



light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.60 (brs, 1H), 7.88 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.57-7.68 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (dt, 1H, *J* = 2.5 Hz, 9.6 Hz), 3.24-3.29 (m, 1H), 2.97 (ddd, 1H, *J* = 18.3 Hz, 10.0 Hz, 3.7 Hz), 2.62-2.87 (m, 4H), 2.55-2.62 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 208.8, 173.1, 163.7, 133.8, 132.9, 131.7, 130.5, 124.2, 124.1, 121.2 (q, *J* = 286.6 Hz), 90.5 (q, *J* = 33.6 Hz), 57.8, 52.0, 41.4, 37.5, 27.6; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.1; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3222, 2954, 1718, 1197; LRMS (ESI): *m/z* 398 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 398.0822, Found 398.0804.

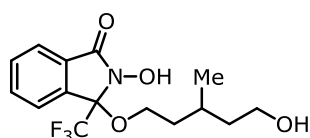
### *N*-benzyloxy-3-((5-hydroxy-3-methylpentyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4t)



colorless liquid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.90 (d, 1H + 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.59-7.72 (m, 3H + 3H), 7.53-7.58 (m, 2H + 2H), 7.35-7.43 (m, 3H + 3H), 5.30-5.35 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 3.49-3.65 (m, 2H), 3.25-3.33 (m, 1H + 1H), 2.94-3.03 (m, 1H + 1H), 1.63-1.73 (m, 1H + 1H), 1.45-1.60 (m, 2H + 2H), 1.24-1.43 (m, 2H + 2H), 0.76-0.80 (m, 3H + 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.7, 165.6, 135.25, 135.21, 134.535, 134.525, 133.52, 133.50, 131.7, 130.0, 129.5, 129.45, 129.37, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 124.2, 124.1, 122.2 (q, *J* = 286.1 Hz), 90.80 (q, *J* = 32.9 Hz), 90.78 (q, *J* = 32.9 Hz), 79.1, 62.3, 62.1, 60.714, 60.705, 39.41, 39.40, 26.5, 26.2, 19.42, 19.35; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.2; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3417, 2929, 1742, 1468, 1295, 1189; LRMS (ESI): *m/z* 446 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 446.1550, Found 446.1536.

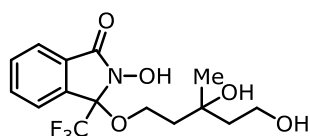
## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

### *N*-hydroxy-3-((5-hydroxy-3-methylpentyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1t)



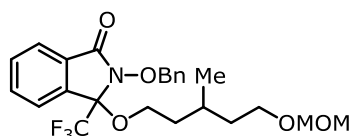
white solid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.70-7.88 (m, 4H + 4H), 3.51-3.66 (m, 2H + 2H), 3.37-3.47 (m, 1H + 1H), 3.05-3.19 (m, 1H + 1H), 1.80-1.91 (m, 1H), 1.69-1.80 (m, 1H), 1.40-1.68 (m, 3H + 3H), 1.18-1.31 (m, 1H + 1H), 0.82-0.87 (m, 3H + 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: 164.7, 135.8, 135.7, 134.1, 134.0, 132.6, 131.7, 131.6, 125.21, 125.19, 125.16, 125.14, 124.30, 124.25, 123.4 (q, *J* = 286.1 Hz), 123.3 (q, *J* = 286.1 Hz), 91.6 (q, *J* = 31.9 Hz), 91.5 (q, *J* = 32.4 Hz), 63.0, 62.6, 60.25, 60.19, 40.3, 39.9, 37.0, 36.9, 27.4, 26.5, 19.99, 19.98; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ: -78.6, -78.8; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3374, 2955, 2775, 1724, 1470, 1304, 1200; LRMS (ESI): *m/z* 356 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 356.1080, Found 356.1075.

### 3-((3,5-dihydroxy-3-methylpentyl)oxy)-*N*-hydroxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2t)



colorless liquid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.73 (brs, 1H), 9.67 (brs, 1H), 7.88 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.58-7.69 (m, 3H + 3H), 3.84-4.03 (m, 2H + 2H), 3.50-3.60 (m, 1H + 1H), 3.25-3.33 (m, 1H + 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 1H + 1H), 1.76-1.83 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 2H + 2H), 1.44 (s, 3H), 1.61 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 164.9, 164.7, 134.4, 134.3, 133.1, 133.0, 131.67, 131.65, 130.4, 130.3, 124.1, 124.0, 121.9 (q, *J* = 286.7 Hz), 90.9 (q, *J* = 32.4 Hz), 90.8 (q, *J* = 32.4 Hz), 73.09, 73.06, 59.34, 59.28, 42.3, 40.3, 39.7, 29.1, 27.3, 26.4; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.2; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3391, 2930, 1720, 1469, 1191; LRMS (ESI): *m/z* 372 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 372.1029, Found 372.1021.

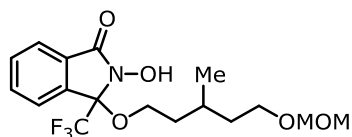
### *N*-benzyloxy-3-((5-(methoxymethoxy)-3-methylpentyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4u)



colorless liquid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89 (d, 1H + 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.59-7.71 (m, 3H + 3H), 7.53-7.57 (m, 2H + 2H), 7.33-7.43 (m, 3H + 3H), 5.29-5.33 (m, 1H + 1H), 5.11-5.15 (m, 1H + 1H), 4.56 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.42-3.53 (m, 2H + 2H), 3.32 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.35 (m, 1H + 1H), 2.94-3.02 (m, 1H + 1H), 1.47-1.76 (m, 3H + 3H), 1.28-1.42 (m, 2H + 2H), 0.77-0.80 (m, 3H + 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.6, 165.5, 135.3, 135.2, 134.58, 134.56, 133.44, 133.42, 131.6, 130.03, 130.01, 129.33, 129.30, 128.79, 128.77, 128.40, 128.38, 124.2, 124.1, 122.2 (q, *J* = 285.1 Hz), 122.1 (q, *J* = 286.7 Hz), 96.3, 90.9 (q, *J* = 32.8 Hz), 90.8 (q, *J* = 33.2 Hz), 79.1, 65.6, 65.5, 62.2, 55.0, 36.6, 36.4, 35.9, 35.8, 26.71, 26.68, 19.3, 19.2; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.08, -78.14; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 2931, 1745, 1468, 1294, 1189; LRMS (ESI): *m/z* 490 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 490.1812, Found 490.1799.

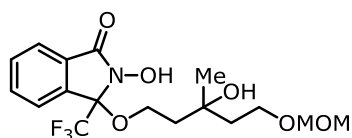
## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

### ***N*-hydroxy-3-((5-(methoxymethoxy)-3-methylpentyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1u)**



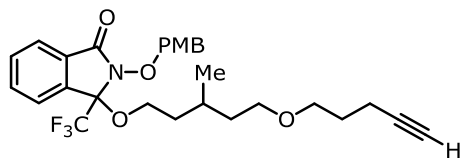
colorless liquid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.61 (brs, 1H), 9.36 (brs, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H + 1H), 7.56-7.68 (m 3H + 3H), 4.63 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H + 2H), 3.35-3.47 (m, 1H + 1H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.01-3.15 (m, 1H + 1H), 1.22-1.92 (m, 5H + 5H), 0.84-0.88 (m, 3H + 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.5, 165.4, 135.1, 135.0, 133.13, 133.06, 131.5, 130.2, 130.1, 124.1, 124.0, 123.9, 121.92 (q, *J* = 286.7 Hz), 121.89 (q, *J* = 286.7 Hz), 96.3, 96.2, 91.0 (q, *J* = 32.8 Hz), 90.9 (q, *J* = 33.2 Hz), 65.8, 65.5, 62.6, 61.9, 55.3, 55.1, 36.3, 36.0, 35.9, 35.8, 27.0, 25.9, 19.6, 19.5; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.2, -78.5; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3172, 2934, 1720, 1469, 1305, 1198; LRMS (ESI): *m/z* 400 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 400.1342, Found 400.1331.

### ***N*-hydroxy-3-((3-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-3-methylpentyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2u)**



colorless liquid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.43 (brs, 1H + 1H), 7.85-7.90 (m, 1H + 1H), 7.56-7.67 (m, 3H + 3H), 4.61 (s, 2H), 4.58-4.60 (m, 2H), 4.44 (brs, 1H), 4.06 (brs, 1H), 3.66-3.87 (m, 2H + 2H), 3.43-3.60 (m, 1H + 1H), 3.38 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.24-3.40 (m, 1H + 1H), 1.56-2.13 (m, 4H + 4H), 1.46 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 164.0, 163.8, 134.4, 134.2, 132.8, 132.7, 131.6, 131.5, 130.8, 130.7, 124.12, 124.08, 124.0, 122.0 (q, *J* = 286.6 Hz), 121.9 (q, *J* = 286.6 Hz), 96.49, 96.47, 90.8 (q, *J* = 32.9 Hz), 90.6 (q, *J* = 32.9 Hz), 72.5, 72.4, 64.4, 60.2, 60.1, 55.7, 55.6, 41.1, 40.5, 39.8, 39.4, 27.4, 26.5; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.1, -78.2; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3423, 2937, 1721, 1469, 1191; LRMS (ESI): *m/z* 416 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 416.1291, Found 416.1301.

### ***N*-(4-methoxybenzyl)oxy-3-((3-methyl-5-(pent-4-yn-1-yloxy)pentyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4'v)**

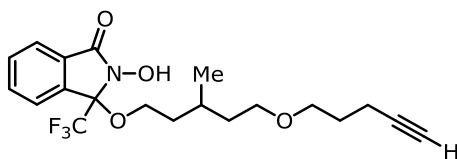


colorless liquid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.88 (d, 1H + 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.58-7.70 (m, 3H + 3H), 7.45-7.50 (m, 2H + 2H), 6.91 (d, 2H + 2H, *J* = 8.6 Hz), 5.24 (d, 1H + 1H, *J* = 9.7 Hz), 5.03-5.08 (m, 1H + 1H), 3.81 (s, 3H + 3H), 3.26-3.46 (m, 5H + 5H), 2.93-3.01 (m, 1H + 1H), 2.21-2.26 (m, 2H + 2H), 1.93 (t, 1H + 1H, *J* = 2.6 Hz), 1.69-1.77 (m, 2H + 2H), 1.44-1.69 (m, 3H + 3H), 1.26-1.42 (m, 2H + 2H), 0.78 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.76 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.5, 165.4, 160.1, 135.30, 135.25, 133.37, 133.35, 131.6, 131.12, 131.10, 130.1, 126.8, 124.2, 124.11, 124.07, 122.2 (q, *J* = 286.3 Hz), 113.8, 90.9 (q, *J* = 32.8 Hz), 90.8 (q, *J* = 32.8 Hz), 83.92, 83.91, 78.8, 69.0, 68.9, 68.8, 68.7, 68.35, 68.33, 62.29, 62.27, 55.2, 36.5, 36.3, 36.0, 35.9, 28.5, 26.83, 26.80, 19.4, 19.3, 15.1; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.07, -78.13; IR (neat,

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化化反応

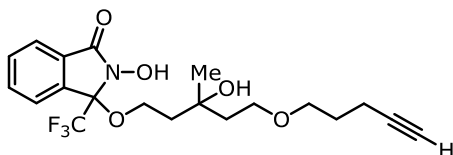
cm<sup>-1</sup>) v: 3301, 2953, 2870, 1743, 1613, 1516, 1468, 1253, 1188, 1113; LRMS (ESI): *m/z* 542 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 542.2125, Found 542.2121.

### ***N*-hydroxy-3-((3-methyl-5-(pent-4-yn-1-yloxy)pentyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1v)**



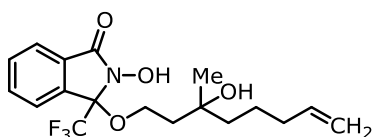
yellow liquid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.46 (brs, 1H + 1H), 7.80-7.86 (m, 1H + 1H), 7.63-7.67 (m, 1H + 1H), 7.57-7.63 (m, 2H + 2H), 3.31-3.63 (m, 5H + 5H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 2H + 2H), 1.91-1.95 (m, 1H + 1H), 1.56-1.95 (m, 5H + 5H), 1.37-1.49 (m, 1H + 1H), 1.27-1.36 (m, 1H), 1.14-1.24 (m, 1H), 0.87 (d, 3H + 3H, *J* = 6.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.6, 165.4, 135.0, 134.9, 133.1, 133.0, 131.47, 131.45, 130.3, 130.1, 124.2, 124.1, 124.0, 123.9, 121.88 (q, *J* = 286.7 Hz), 121.85 (q, *J* = 286.7 Hz), 91.1 (q, *J* = 32.8 Hz), 91.0 (q, *J* = 33.6 Hz), 83.82, 83.75, 69.5, 69.2, 68.9, 68.6, 68.52, 68.46, 63.0, 61.7, 36.2, 36.1, 36.0, 35.4, 28.3, 28.0, 27.4, 25.4, 19.8, 19.7, 15.1, 15.0; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -77.6, -78.0; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) v: 3302, 2932, 2874, 1718, 1469, 1303, 1198; LRMS (ESI): *m/z* 422 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 422.1550, Found 422.1564.

### ***N*-hydroxy-3-((3-hydroxy-3-methyl-5-(pent-4-yn-1-yloxy)pentyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2v)**



colorless liquid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.46 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H + 1H), 7.57-7.67 (m, 3H + 3H), 4.65 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.25-3.76 (m, 6H + 6H), 2.22-2.29 (m, 2H + 2H), 2.02-2.13 (m, 1H), 1.96 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz), 1.86-1.96 (m, 1H + 1H), 1.67-1.82 (m, 3H + 4H), 1.55-1.65 (m, 1H + 1H), 1.47 (s, 3H), 1.17 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 163.7, 163.6, 134.3, 134.2, 132.7, 132.6, 131.54, 131.47, 130.9, 130.8, 124.11, 124.07, 124.0, 123.9, 122.0 (q, *J* = 286.6 Hz), 121.9 (q, *J* = 286.6 Hz), 90.5 (q, *J* = 32.9 Hz), 83.4, 83.2, 72.8, 72.5, 70.0, 69.9, 69.0, 68.8, 67.9, 67.8, 60.1, 60.0, 41.2, 40.4, 39.8, 39.2, 28.1, 28.0, 27.6, 26.2, 15.21, 15.18; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.1; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) v: 3404, 3304, 2936, 2118, 1723, 1469, 1377, 1303, 1198; LRMS (ESI): *m/z* 438 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 438.1499, Found 438.1499.

### ***N*-hydroxy-3-((3-hydroxy-3-methyloct-7-en-1-yl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2w)**

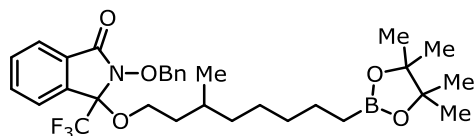


colorless liquid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.49 (brs, 1H), 9.43 (brs, 1H), 7.83-7.92 (m, 1H + 1H), 7.58-7.70 (m, 3H + 3H), 5.70-5.87 (m, 1H + 1H), 4.90-5.04 (m, 2H + 2H), 3.50-3.58 (m, 1H + 1H), 3.25-3.33 (m, 1H + 1H), 3.17 (brs, 1H + 1H), 1.86-2.10 (m, 3H + 3H), 1.58-1.72 (m, 2H + 2H), 1.35-1.55 (m, 3H + 3H), 1.36 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

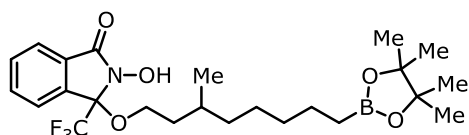
$\delta$ : 164.6, 138.6, 138.4, 134.4, 134.3, 133.0, 131.64, 131.63, 130.4, 124.20, 124.18, 124.1, 121.9 (q,  $J = 286.1$  Hz), 121.8 (q,  $J = 286.1$  Hz), 114.8, 114.7, 90.89 (q,  $J = 33.4$  Hz), 90.86 (q,  $J = 33.4$  Hz), 72.8, 72.7, 60.6, 60.5, 42.6, 42.3, 39.3, 39.1, 34.0, 33.9, 27.3, 26.8, 23.4, 23.2; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.2; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3377, 2937, 1719, 1469, 1303, 1190; LRMS (ESI):  $m/z$  396 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 396.1393, Found 396.1388.

### ***N*-benzyloxy-3-((3-methyl-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)octyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4x)**



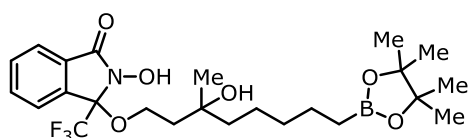
colorless liquid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.89 (d, 1H + 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.57-7.72 (m, 2H + 2H), 7.55 (d, 1H + 1H,  $J = 6.7$  Hz), 5.25-5.33 (m, 1H + 1H), 5.13 (d, 1H,  $J = 9.4$  Hz), 3.23-3.35 (m, 1H + 1H), 2.91-3.01 (m, 1H + 1H), 1.42-1.65 (m, 2H + 2H), 1.22-1.41 (m, 4H + 4H), 1.23 (s, 12H + 12H), 1.10-1.22 (m, 4H + 4H), 0.91-1.08 (m, 1H + 1H), 0.69-0.78 (m, 5H + 5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.6, 165.5, 135.32, 135.27, 134.6, 133.4, 131.6, 130.05, 130.03, 129.30, 129.27, 128.77, 128.76, 128.40, 128.38, 124.2, 124.1, 122.2 (q,  $J = 285.6$  Hz), 91.0 (q,  $J = 32.9$  Hz), 90.9 (q,  $J = 32.9$  Hz), 82.8, 79.10, 79.07, 62.48, 62.46, 53.4, 36.8, 36.5, 36.0, 35.9, 32.56, 32.55, 29.47, 29.46, 26.53, 26.51, 24.7, 23.9, 19.4, 19.2; <sup>11</sup>B NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 36.1; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.0, -78.1; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 2927, 1747, 1468, 1378, 1195; LRMS (ESI):  $m/z$  598 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 598.2922, Found 598.2937.

### ***N*-hydroxy-3-((3-methyl-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)octyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1x)**



colorless liquid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.70 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H + 1H), 7.55-7.68 (m, 3H + 3H), 3.39-3.50 (m, 1H + 1H), 2.91-3.03 (m, 1H + 1H), 1.47-1.69 (m, 2H + 2H), 1.33-1.47 (m, 3H + 3H), 1.17-1.30 (m, 5H + 5H), 1.23 (s, 12H + 12H), 1.05-1.10 (m, 1H + 1H), 0.70-0.83 (m, 5H + 5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.8, 135.33, 135.32, 133.2, 131.4, 130.04, 130.01, 123.94, 123.85, 121.9 (q,  $J = 285.6$  Hz), 90.92 (q,  $J = 32.6$  Hz), 90.91 (q,  $J = 32.6$  Hz), 82.93, 82.90, 62.7, 62.6, 36.51, 36.47, 36.1, 36.0, 32.5, 32.3, 29.6, 29.3, 26.5, 26.4, 24.72, 24.69, 23.9, 23.7, 19.5, 19.3; <sup>11</sup>B NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 36.3; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.5; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3423, 2927, 1720, 1469, 1378, 1315, 1200; LRMS (ESI):  $m/z$  508 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 508.2453, Found 508.2443.

### ***N*-hydroxy-3-((3-hydroxy-3-methyl-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)octyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2x)**

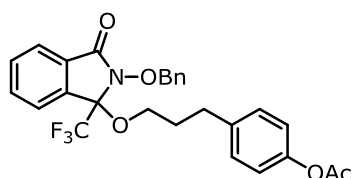


colorless liquid (diastereomixture); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.45 (brs, 1H), 9.40 (brs, 1H),

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

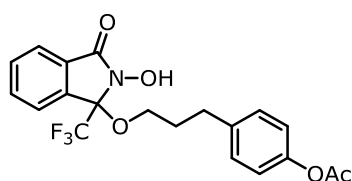
7.84-7.90 (m, 1H + 1H), 7.58-7.69 (m, 3H + 3H), 3.46-3.57 (m, 1H + 1H), 3.23-3.33 (m, 1H + 1H), 3.03 (brs, 1H), 2.94 (brs, 1H), 1.84-2.02 (m, 2H + 2H), 1.56-1.70 (m, 2H + 2H), 1.22-1.52 (m, 6H + 6H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (s, 12H), 1.23 (s, 12H), 1.16 (s, 3H), 0.71-0.80 (m, 2H + 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 164.53, 164.48, 134.43, 134.41, 132.9, 131.6, 130.5, 124.2, 124.1, 124.0, 121.90 (q, *J* = 286.7 Hz), 121.86 (q, *J* = 286.7 Hz), 90.9 (q, *J* = 32.4 Hz), 90.8 (q, *J* = 33.6 Hz), 82.92, 82.90, 72.9, 72.7, 60.62, 60.59, 43.0, 42.8, 39.3, 39.2, 32.64, 32.59, 29.2, 27.3, 26.7, 24.8, 24.7, 23.8, 23.72, 23.70, 23.5; <sup>11</sup>B NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 35.8; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.1; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3423, 2933, 1723, 1469, 1374, 1315, 1199; LRMS (ESI): *m/z* 524 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 524.2402, Found 524.2407.

### 4-(3-((2-benzyloxy-3-oxo-1-(trifluoromethyl)isoindolin-1-yl)oxy)propyl)phenyl acetate (S4y)



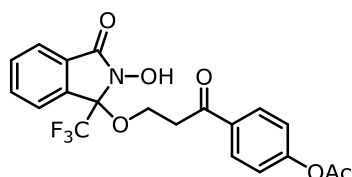
light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.88 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 5.32 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz), 5.14 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz), 3.27 (dt, 1H, *J* = 8.6 Hz, 6.3 Hz), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.64 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.28 (s, 3H), 1.76-1.89 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.5, 165.6, 148.8, 138.6, 135.1, 134.6, 133.5, 131.7, 129.9, 129.4, 129.3, 128.8, 128.4, 124.2, 124.1, 122.2 (q, *J* = 285.5 Hz), 121.3, 90.9 (q, *J* = 33.2 Hz), 79.1, 63.0, 31.1, 30.3, 21.0; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.0; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 2949, 1747, 1194; LRMS (ESI): *m/z* 522 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 522.1499, Found 522.1492.

### 4-(3-((2-hydroxy-3-oxo-1-(trifluoromethyl)isoindolin-1-yl)oxy)propyl)phenyl acetate (1y)



reddish sticky liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.78 (brs, 1H), 7.77 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 3.40-3.46 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.85-2.01 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.7, 165.8, 148.8, 138.9, 135.0, 133.3, 131.5, 129.9, 129.3, 124.0, 123.9, 121.9 (q, *J* = 286.7 Hz), 121.3, 91.0 (q, *J* = 32.8 Hz), 63.2, 31.2, 30.4, 21.0; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.4; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3425, 1719, 1645, 1196; LRMS (ESI): *m/z* 432 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 432.1029, Found 432.1011.

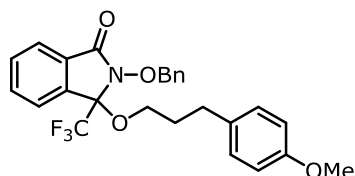
### 4-(3-((2-hydroxy-3-oxo-1-(trifluoromethyl)isoindolin-1-yl)oxy)propanoyl)phenyl acetate (2y)



## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

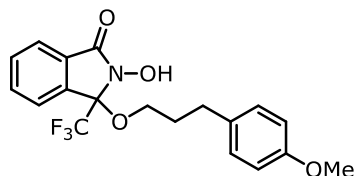
white solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.97 (brs, 1H), 8.00 (dd, 2H, *J* = 8.6 Hz, 1.1 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.60-7.69 (m, 3H), 7.21 (dd, 2H, *J* = 8.6 Hz, 1.1 Hz), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.13-3.22 (m, 1H), 2.32 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 197.5, 168.7, 163.8, 155.0, 134.0, 133.6, 133.0, 131.7, 130.5, 130.0, 124.2, 124.1, 122.0, 121.7 (q, *J* = 286.6 Hz), 90.5 (q, *J* = 33.2 Hz), 58.0, 37.3, 21.1; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.1; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3243, 1719, 1195; LRMS (ESI): *m/z* 446 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 446.0822, Found 446.0825.

### ***N*-benzyloxy-3-(3-(4-methoxyphenyl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4z)**



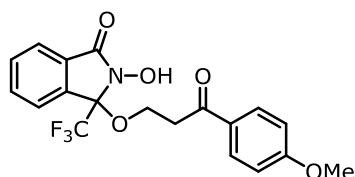
colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89 (dd, 1H, *J* = 6.3 Hz, 1.1 Hz), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.00-7.04 (m, 2H), 6.72-6.67 (m, 2H), 5.31 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz), 5.13 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.25-3.32 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.5, 157.8, 135.2, 134.6, 133.4, 133.1, 131.6, 130.0, 129.4, 129.2, 128.8, 128.4, 124.2, 124.1, 122.2 (q, *J* = 285.9 Hz), 113.7, 90.9 (q, *J* = 32.8 Hz), 79.1, 63.0, 55.1, 30.8, 30.7; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.0; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 2952, 1745, 1613, 1513, 1468, 1188; LRMS (ESI): *m/z* 494 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 494.1550, Found 494.1547.

### ***N*-hydroxy-3-(3-(4-methoxyphenyl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1z)**



colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.70 (brs, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.55-7.67 (m, 3H), 7.05-7.12 (m, 2H), 6.78-6.85 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.60-2.74 (m, 2H), 1.83-2.01 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.8, 157.8, 135.1, 133.4, 133.2, 131.5, 129.9, 129.3, 124.1, 123.9, 121.9 (q, *J* = 286.7 Hz), 113.8, 91.0 (q, *J* = 32.8 Hz), 63.4, 55.2, 30.9, 30.8; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.4; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3422, 3173, 2951, 1717, 1613, 1513, 1301, 1191; LRMS (ESI): *m/z* 404 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 404.1080, Found 404.1074.

### ***N*-hydroxy-3-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2z)**



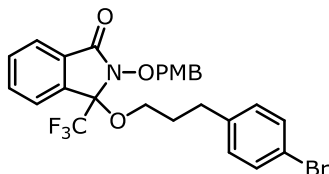
light yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.03 (brs, 1H), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.90 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.61-7.69 (m, 3H), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.74 (td, 1H, *J* = 9.7 Hz, 2.3 Hz), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:



## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

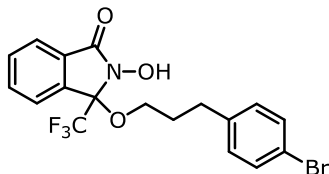
197.3, 164.4, 163.8, 134.0, 132.8, 131.7, 130.8, 129.0, 128.4, 124.2, 124.0, 121.8 (q,  $J = 287.1$  Hz), 114.0, 90.5 (q,  $J = 33.2$  Hz), 57.8, 55.5, 36.7; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.1; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3152, 2967, 1739, 1659, 1600, 1184; LRMS (ESI):  $m/z$  418 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 418.0873, Found 418.0874.

### 3-(3-(4-bromophenyl)propoxy)-*N*-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4'aa)



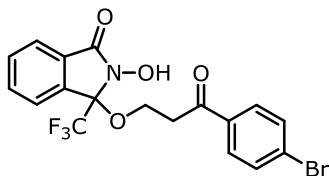
colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.85-7.90 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.56 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 4H), 5.26 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 5.04 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 3.82 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.87-2.95 (m, 1H), 2.52-2.66 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.5, 160.1, 140.0, 135.1, 133.4, 131.7, 131.28, 131.25, 130.2, 130.0, 126.7, 124.11, 124.05, 122.2 (q,  $J = 285.6$  Hz), 119.6, 113.8, 90.7 (q,  $J = 32.9$  Hz), 78.8, 62.7, 55.2, 31.1, 30.2; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.1; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 2953, 1742, 1613, 1545, 1253, 1189; LRMS (ESI):  $m/z$  572 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 572.0655, Found 572.0671.

### 3-(3-(4-bromophenyl)propoxy)-*N*-hydroxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1aa)



light orange gum; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.80 (s, 1H), 7.75 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.53-7.68 (m, 3H), 7.37 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.05 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 3.37-3.46 (m, 1H), 2.94-3.04 (m, 1H), 2.63-2.76 (m, 2H), 1.83-2.00 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.8, 140.3, 135.0, 133.3, 131.6, 131.4, 130.2, 129.8, 124.0, 123.9, 121.9 (q,  $J = 286.6$  Hz), 119.6, 90.9 (q,  $J = 33.2$  Hz), 63.2, 31.3, 30.4; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.4; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3144, 2950, 1717, 1488, 1305, 1200; LRMS (ESI):  $m/z$  452 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 452.0080, Found 452.0098.

### 3-(3-(4-bromophenyl)-3-oxopropoxy)-*N*-hydroxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2aa)

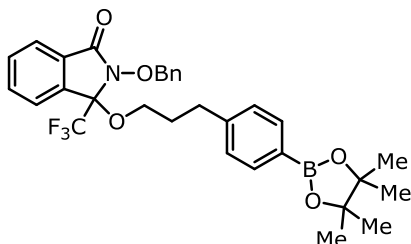


light yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.48 (brs, 1H), 7.93 (dd, 1H,  $J = 1.1$  Hz, 6.3 Hz), 7.85 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.61-7.70 (m, 5H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 197.7, 164.0, 134.8, 134.0, 133.0, 132.1, 131.7, 130.4, 129.8, 129.4, 124.2, 124.1, 121.7 (q,  $J = 285.9$  Hz), 90.6 (q,  $J = 32.8$  Hz), 58.1, 37.3; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.1; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3220, 2950, 1720, 1678, 1586, 1469, 1398,

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化化反応

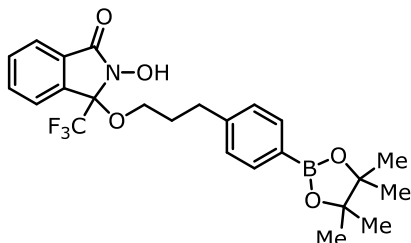
1278, 1120; LRMS (ESI):  $m/z$  466 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 465.9872, Found 465.9855.

### ***N*-benzyloxy-3-(3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4ab)**



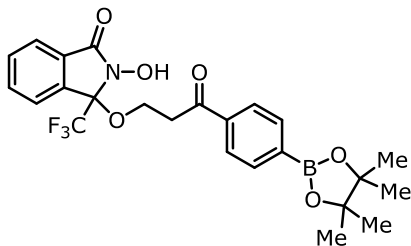
colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89 (dd, 1H,  $J$  = 6.5 Hz, 1.6 Hz), 7.60-7.71 (m, 4H), 7.54-7.60 (m, 3H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.12 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz), 5.31 (d, 1H,  $J$  = 9.9 Hz), 5.14 (d, 1H,  $J$  = 9.9 Hz), 3.24-3.33 (m, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 2H), 1.74-1.95 (m, 2H), 1.35 (s, 12H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.6, 144.5, 135.1, 134.9, 134.6, 133.4, 131.6, 130.0, 129.3, 128.8, 128.4, 127.8, 124.2, 124.1, 122.2 (q,  $J$  = 286.1 Hz), 90.9 (q,  $J$  = 33.0 Hz), 83.6, 79.1, 63.1, 32.0, 30.3, 24.8; <sup>11</sup>B NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 32.8; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.0; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 2978, 1746, 1612, 1469, 1362, 1195; LRMS (ESI):  $m/z$  590 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 590.2296, Found 590.2293.

### ***N*-hydroxy-3-(3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1ab)**



white solid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.79 (s, 1H), 7.76 (d, 1H,  $J$  = 6.7 Hz), 7.73 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz), 7.54-7.67 (m, 3H), 7.18 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz), 3.40-3.49 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.67-2.82 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 2H), 1.35 (s, 12H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.8, 144.8, 135.0, 134.9, 133.2, 131.5, 129.9, 127.9, 124.0, 123.9, 121.9 (q,  $J$  = 286.6 Hz), 91.0 (q,  $J$  = 33.2 Hz), 83.7, 63.4, 32.1, 30.4, 24.8; <sup>11</sup>B NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 33.3; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.4; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3177, 2979, 1719, 1613, 1470, 1362, 1200; LRMS (ESI):  $m/z$  500 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 500.1827, Found 500.1802.

### ***N*-hydroxy-3-(3-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2ab)**

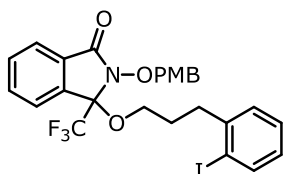


light yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.60 (s, 1H), 7.89-7.97 (m, 5H), 7.61-7.70 (m,

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

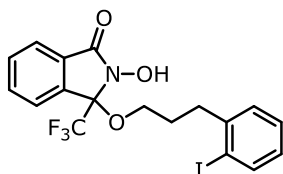
3H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.53-3.61 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 1.36 (s, 12H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199.1, 163.6, 137.8, 135.0, 133.9, 132.9, 131.7, 130.7, 127.3, 124.3, 124.1, 121.8 (q, *J* = 285.6 Hz), 90.5 (q, *J* = 33.5 Hz), 84.3, 57.8, 37.4, 24.8; <sup>11</sup>B NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 32.9; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.1; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3426, 2979, 1722, 1508, 1469, 1360, 1199; LRMS (ESI): *m/z* 514 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 514.1619, Found 514.1621.

### 3-(3-(2-iodophenyl)propoxy)-N-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4'ac)



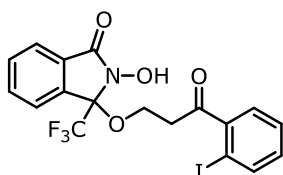
yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89-7.76 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 2H), 6.82-6.87 (m, 1H), 5.26 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 5.06 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.29-3.36 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.5, 160.1, 143.7, 139.5, 135.2, 133.4, 131.7, 131.2, 130.1, 129.4, 128.2, 127.8, 126.8, 124.24, 124.16, 122.2 (q, *J* = 286.7 Hz), 113.9, 100.4, 90.9 (q, *J* = 32.8 Hz), 78.9, 63.1, 55.3, 36.9, 29.3; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.0; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 1742, 1613, 1515, 1467, 1252, 1187; LRMS (ESI): *m/z* 620 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 620.0516, Found 620.0514.

### N-hydroxy-3-(3-(2-iodophenyl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1ac)



light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.81 (brs, 1H), 7.79 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.56-7.69 (m, 3H), 7.23-7.29 (m, 2H), 6.83-6.91 (m, 1H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 1H), 2.76-2.90 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.7, 143.8, 139.5, 135.1, 133.3, 131.6, 129.9, 129.6, 128.4, 127.9, 124.1, 124.0, 121.9 (q, *J* = 286.6 Hz), 100.4, 91.0 (q, *J* = 33.2 Hz), 63.4, 37.0, 29.3; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.4; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3143, 2943, 1716, 1468, 1304, 1192; LRMS (ESI): *m/z* 500 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 499.9941, Found 499.9943.

### N-hydroxy-3-(3-(2-iodophenyl)-3-oxopropoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2ac)

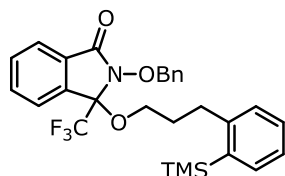


light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.77 (brs, 1H), 7.96 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.88 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.60-7.70 (m, 3H), 7.50 (dd, 1H, *J* = 7.7 Hz, 1.5 Hz), 7.44 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.16 (td, 1H, *J* = 7.7 Hz, 1.5 Hz), 3.79 (td, 1H, *J* = 8.9 Hz, 4.0 Hz), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.13-3.24 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 202.7, 164.3, 142.8, 141.1, 134.1, 133.1, 132.4,

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

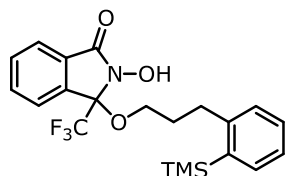
131.8, 130.4, 128.4, 128.2, 124.2, 121.8 (q,  $J = 286.7$  Hz), 91.1, 90.7 (q,  $J = 33.6$  Hz), 58.4, 40.6; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.0; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3166, 2926, 1715, 1468, 1192; LRMS (ESI):  $m/z$  514 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 513.9734, Found 513.9727.

### ***N*-benzyloxy-3-trifluoromethyl-3-(3-(2-(trimethylsilyl)phenyl)propoxy)-isoindolinone (S4ad)**



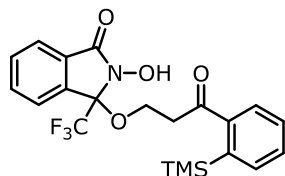
colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.93 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.63-7.74 (m, 3H), 7.57 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 7.47 (dd, 1H,  $J = 7.4$  Hz, 1.4 Hz), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.26 (td, 1H,  $J = 7.4$  Hz, 1.4 Hz), 7.17 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.13 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 5.35 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 5.17 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.72-2.85 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 2H), 0.31 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.6, 147.1, 138.1, 135.2, 134.57, 134.56, 133.5, 131.7, 130.1, 129.4, 129.2, 128.8, 128.4, 125.2, 124.2, 122.2 (q,  $J = 285.9$  Hz), 90.9 (q,  $J = 33.2$  Hz), 79.2, 63.8, 32.5, 31.7, 0.24; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.0; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 1746, 1465, 1188; LRMS (ESI):  $m/z$  536 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 536.1839, Found 536.1816.

### ***N*-hydroxy-3-trifluoromethyl-3-(3-(2-(trimethylsilyl)phenyl)propoxy)-isoindolinone (1ad)**



colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.00 (brs, 1H), 7.84 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.60-7.74 (m, 3H), 7.53 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.34 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.19-7.25 (m, 2H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 2H), 1.90-2.07 (m, 2H), 0.39 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 165.9, 147.3, 138.3, 135.2, 134.6, 133.3, 131.5, 130.0, 129.2, 128.5, 125.2, 124.0, 123.9, 121.9 (q,  $J = 286.7$  Hz), 91.1 (q,  $J = 32.8$  Hz), 64.0, 32.6, 31.6, 0.27; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.4; IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3152, 2953, 1718, 1469, 1200; LRMS (ESI):  $m/z$  446 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 446.1370, Found 446.1351.

### ***N*-hydroxy-3-(3-oxo-3-(2-(trimethylsilyl)phenyl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2ad)**

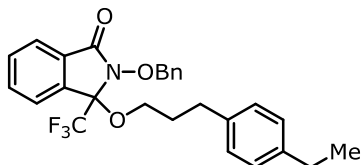


light yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.83 (brs, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H,  $J = 7.4$  Hz, 1.1 Hz), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.56 (td, 1H,  $J = 7.5$  Hz, 1.3 Hz), 7.48 (td, 1H,  $J = 7.5$  Hz, 1.3 Hz), 3.79 (td, 1H,  $J = 9.4$  Hz, 2.7 Hz), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 1H),

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

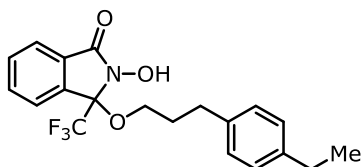
0.29 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 201.3, 163.4, 142.9, 141.5, 136.3, 133.9, 132.9, 132.5, 131.7, 130.7, 129.5, 128.9, 124.3, 124.1, 121.8 (q, *J* = 286.6 Hz), 90.5 (q, *J* = 33.5 Hz), 57.7, 37.9, 0.23; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.0; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3228, 2953, 1719, 1469, 1200; LRMS (ESI): *m/z* 460 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 460.1162, Found 460.1180.

### 3-(3-(4-ethylphenyl)propoxy)-*N*-benzyloxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4ae)



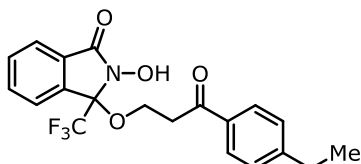
light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.00-7.06 (m, 4H), 5.30 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 5.13 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 3.26-3.32 (m, 1H), 2.94-2.99 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 4H), 1.77-1.92 (m, 2H), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.7 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.6, 141.8, 138.3, 135.2, 134.6, 133.4, 131.6, 130.1, 129.4, 128.8, 128.5, 128.3, 127.8, 124.3, 124.1, 122.2 (q, *J* = 285.5 Hz), 91.0 (q, *J* = 32.8 Hz), 79.1, 63.2, 31.3, 30.5, 28.4, 15.6; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.0; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 2960, 1745, 1468, 1188; LRMS (ESI): *m/z* 492 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 492.1757, Found 492.1767.

### 3-(3-(4-ethylphenyl)propoxy)-*N*-hydroxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1ae)



light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.80 (brs, 1H), 7.75 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.05-7.12 (m, 4H), 3.41-3.47 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.60 (q, 2H, *J* = 7.7 Hz), 1.85-2.01 (m, 2H), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.7 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.8, 141.7, 138.5, 135.1, 133.2, 131.5, 129.9, 128.3, 127.8, 124.1, 123.9, 121.9 (q, *J* = 286.7 Hz), 91.0 (q, *J* = 32.8 Hz), 63.5, 31.4, 30.6, 28.4, 15.6; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.4; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3421, 2962, 1716, 1643, 1200; LRMS (ESI): *m/z* 402 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 402.1288, Found 402.1273.

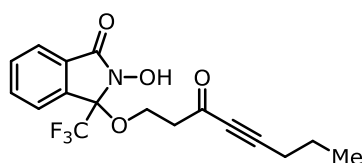
### 3-(3-(4-ethylphenyl)-3-oxopropoxy)-*N*-hydroxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2ae)



light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.82 (brs, 1H), 7.89-7.94 (m, 3H), 7.61-7.70 (m, 3H), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.72 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 198.6, 163.2, 151.5, 133.9, 133.7, 132.8, 131.7, 130.9, 128.7, 128.3, 124.3, 124.0, 121.8 (q, *J* = 286.7 Hz), 90.4 (q, *J* = 33.4 Hz), 57.6, 37.0, 29.0, 15.1; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.1; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3433, 1644, 1190; LRMS (ESI): *m/z* 416 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 416.1080, Found 416.1088.

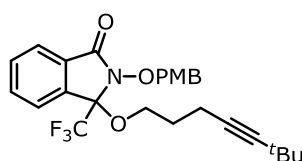
## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

### ***N*-hydroxy-3-((3-oxooct-4-yn-1-yl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2af)**



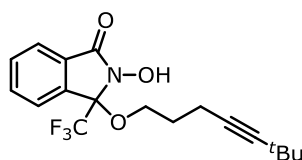
light yellow liquid (unstable); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.87 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 7.56-7.71 (m, 3H), 3.62 (dt, 1H, *J* = 3.6 Hz, 9.2 Hz), 3.26-3.34 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.36 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.01 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 185.7, 164.1, 134.0, 133.1, 131.7, 130.4, 124.2, 121.7 (q, *J* = 286.7 Hz), 97.2, 90.6 (q, *J* = 33.2 Hz), 80.8, 57.7, 44.2, 21.1, 20.9, 13.4; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.2; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3215, 2967, 2213, 1720, 1674, 1470, 1191; LRMS (ESI): *m/z* 378 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 378.0924, Found 378.0929.

### **3-((6,6-dimethylhept-4-yn-1-yl)oxy)-*N*-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4'ag)**



light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.59-7.71 (m, 3H), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 5.25 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 5.08 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.07 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.4, 160.1, 135.2, 133.4, 131.6, 131.1, 130.2, 126.8, 124.3, 124.1, 122.1 (q, *J* = 286.3 Hz), 113.8, 91.0 (q, *J* = 33.2 Hz), 89.6, 78.9, 76.9, 62.6, 55.2, 31.2, 28.6, 27.1, 15.1; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.0; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 2966, 1746, 1613, 1516, 1468, 1253, 1187; LRMS (ESI): *m/z* 498 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 498.1863, Found 498.1855.

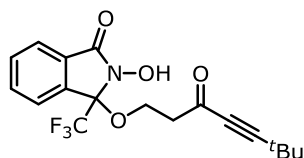
### **3-((6,6-dimethylhept-4-yn-1-yl)oxy)-*N*-hydroxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1ag)**



yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.41 (brs, 1H), 7.82 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.57-7.68 (m, 3H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.12-3.17 (m, 1H), 2.29 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.71-1.84 (m, 2H), 1.10 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.4, 135.0, 133.2, 131.5, 130.0, 124.1, 123.9, 121.9 (q, *J* = 285.5 Hz), 90.9 (q, *J* = 33.2 Hz), 90.0, 77.1, 62.5, 31.2, 28.4, 27.2, 15.1; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.4; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3423, 2968, 1719, 1470, 1200; LRMS (ESI): *m/z* 378 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 378.1288, Found 378.1280.

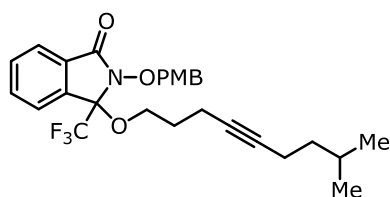
## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

### 3-((6,6-dimethyl-3-oxohept-4-yn-1-yl)oxy)-*N*-hydroxy-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2ag)



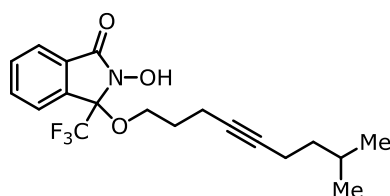
light yellow liquid (unstable); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.69 (brs, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.59-7.69 (m, 3H), 3.62 (dt, 1H, *J* = 4.0 Hz, 9.2 Hz), 3.27-3.32 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 1.27 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 185.9, 164.2, 134.1, 133.1, 131.7, 130.4, 124.2, 123.9, 121.7 (q, *J* = 286.3 Hz), 104.3, 90.6 (q, *J* = 33.6 Hz), 79.2, 57.7, 44.2, 29.9, 27.8; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.2; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3196, 2974, 2211, 1719, 1675, 1470, 1199; LRMS (ESI): *m/z* 392 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 392.1080, Found 392.1070.

### *N*-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-((8-methylnon-4-yn-1-yl)oxy)-3-(trifluoromethyl)-isoindolinone (S4'ah)



colorless liquid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89 (dd, 1H, *J* = 6.5 Hz, 1.1 Hz), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 2H), 5.25 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 5.08 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.24 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 0.80-0.84 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.4, 160.1, 135.1, 133.3, 131.6, 131.1, 130.2, 126.8, 124.3, 124.1, 122.1 (q, *J* = 285.9 Hz), 113.8, 91.0 (q, *J* = 32.9 Hz), 81.0, 78.9, 78.4, 62.5, 55.2, 37.9, 28.5, 27.1, 22.10, 22.08, 16.6, 15.2; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.0; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 2956, 1744, 1613, 1515, 1468, 1253, 1187; LRMS (ESI): *m/z* 512 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 512.2019, Found 512.2003.

### *N*-hydroxy-3-((8-methylnon-4-yn-1-yl)oxy)-3-(trifluoromethyl)-isoindolinone (1ah)

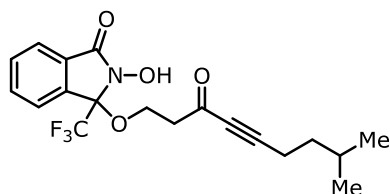


light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.30 (brs, 1H), 7.82 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.58-7.68 (m, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 2H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.29 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz), 0.82-0.86 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.4, 135.0, 133.1, 131.5, 130.1, 124.2, 123.9, 121.9 (q, *J* = 286.7 Hz), 90.9 (q, *J* = 33.2 Hz), 81.5, 78.7, 62.5, 37.9, 28.2, 27.2, 22.1, 16.6, 15.2; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.2; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3159, 2956, 1718, 1469, 1305, 1191; LRMS (ESI): *m/z* 392 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 392.1444, Found 392.1442.



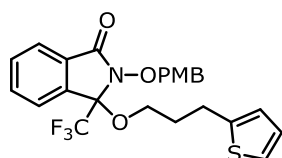
## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

### ***N*-hydroxy-3-((8-methyl-3-oxonon-4-yn-1-yl)oxy)-3-(trifluoromethyl)-isoindolinone (2ah)**



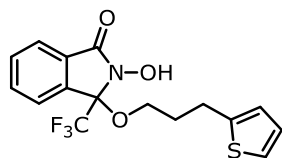
yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.77 (brs, 1H), 7.86 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 7.58-7.69 (m, 3H), 3.62 (td, 1H, *J* = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 3.27-3.34 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.84 (td, 1H, *J* = 4.7 Hz, 18.5 Hz), 2.37 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.60-1.73 (m, 1H), 1.47 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 0.90 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 185.6, 164.3, 134.1, 133.1, 131.7, 130.3, 124.19, 124.16, 121.7 (q, *J* = 286.6 Hz), 97.3, 90.6 (q, *J* = 33.5 Hz), 80.6, 57.8, 44.2, 36.3, 27.3, 21.9, 17.0; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.2; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3182, 2958, 2212, 1721, 1675, 1469, 1190; LRMS (ESI): *m/z* 406 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 406.1237, Found 406.1234.

### ***N*-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-(3-(thiophen-2-yl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4'ai)**



light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.61-7.69 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.50 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.07 (dd, 1H, *J* = 5.2 Hz, 1.1 Hz), 6.92-6.96 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H, *J* = 5.2 Hz, 3.4 Hz), 6.69-6.71 (m, 1H), 5.25 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 5.06 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.28-3.35 (m, 1H), 2.96-3.03 (m, 1H), 2.87 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.83-1.97 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.5, 160.1, 143.8, 135.1, 133.4, 131.6, 131.2, 130.1, 126.8, 126.7, 124.4, 124.2, 124.1, 123.1, 122.2 (q, *J* = 285.5 Hz), 113.8, 90.8 (q, *J* = 32.8 Hz), 78.8, 62.8, 55.2, 30.8, 26.0; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.0; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3437, 2953, 1742, 1613, 1515, 1253, 1188; LRMS (ESI): *m/z* 500 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 500.1114, Found 500.1136.

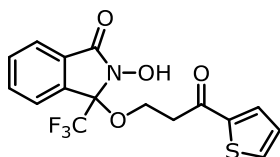
### ***N*-hydroxy-3-(3-(thiophen-2-yl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1ai)**



light yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.66 (brs, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 1H), 6.90 (dd, 1H, *J* = 5.2 Hz, 3.4 Hz), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 2.97 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.93-2.09 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.8, 144.1, 135.0, 133.3, 131.5, 129.9, 126.7, 124.5, 124.1, 123.9, 123.1, 121.9 (q, *J* = 286.3 Hz), 91.0 (q, *J* = 33.2 Hz), 63.1, 30.9, 26.1; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.4; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν: 3158, 2950, 1718, 1469, 1200; LRMS (ESI): *m/z* 380 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 380.0539, Found 380.0547.

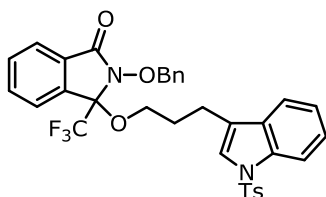
## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

### N-hydroxy-3-(3-oxo-3-(thiophen-2-yl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (2ai)



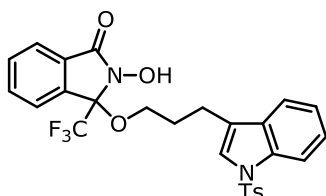
light yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.79 (brs, 1H), 7.88 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.79 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 7.60-7.69 (m, 3H), 7.14-7.17 (m, 1H), 3.75 (dt, 1H, *J* = 3.1 Hz, 9.9 Hz), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.10-3.37 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 191.3, 163.9, 143.1, 135.0, 134.0, 133.2, 133.0, 131.7, 130.5, 128.4, 124.2, 124.1, 121.8 (q, *J* = 286.7 Hz), 90.6 (q, *J* = 33.6 Hz), 58.0, 38.0; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.1; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3178, 2959, 1741, 1637, 1418, 1197; LRMS (ESI): *m/z* 394 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 394.0331, Found 394.0337.

### N-benzyloxy-3-(3-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (S4aj)



white solid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.97 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.88-7.93 (m, 1H), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.53-7.70 (m, 5H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 3H), 5.35 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz), 5.14 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz), 3.26-3.35 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.63-2.79 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.81-2.00 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.6, 144.7, 135.2, 135.0, 134.5, 133.6, 131.7, 130.7, 129.8, 129.7, 129.3, 128.8, 128.4, 126.6, 124.6, 124.2, 124.1, 122.9, 122.6, 122.2 (q, *J* = 285.2 Hz), 121.9, 119.3, 113.6, 90.8 (q, *J* = 32.9 Hz), 79.1, 63.0, 28.1, 21.4, 20.9; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.0; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3064, 2950, 1744, 1448, 1370, 1174; LRMS (ESI): *m/z* 657 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 657.1642, Found 657.1631.

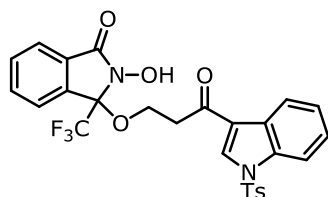
### N-hydroxy-3-(3-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoindolinone (1aj)



white solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.84 (brs, 1H), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.73 (d, 3H, *J* = 8.0 Hz), 7.50-7.65 (m, 3H), 7.47 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 2.80 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.93-2.10 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.8, 144.7, 135.3, 135.2, 135.0, 133.4, 131.6, 130.8, 129.8, 126.7, 124.6, 124.0, 123.9, 122.9, 122.8, 122.0, 121.9 (q, *J* = 286.7 Hz), 119.4, 113.6, 91.0 (q, *J* = 33.6 Hz), 63.2, 28.2, 21.4, 21.0; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.3; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3117, 2943, 1718, 1448, 1372, 1174; LRMS (ESI): *m/z* 567 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 567.1172, Found 567.1165.

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

### *N*-hydroxy-3-(3-oxo-3-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)propoxy)-3-trifluoromethyl-isoinidolinone (2aj)



light yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.04 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.86-7.92 (m, 2H), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.58-7.69 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 3.76-3.83 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 1H), 2.35 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 194.5, 163.7, 146.2, 134.7, 134.2, 133.9, 132.91, 132.89, 131.7, 130.6, 130.3, 127.2, 127.1, 126.0, 125.1, 124.2, 124.1, 123.0, 121.8 (q, *J* = 286.7 Hz), 120.6, 113.0, 90.5 (q, *J* = 32.4 Hz), 57.8, 38.3, 21.6; <sup>19</sup>F NMR (369 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -78.0; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3135, 2952, 1736, 1656, 1536, 1382, 1178; LRMS (ESI): *m/z* 581 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 581.0965, Found 581.0978.

#### 2.7.5. Cif file for 4-nitrobenzyl-1m

data\_ozw02

```
_audit_creation_method      SHELXL-97
_chemical_name_systematic
;
?
;
_chemical_name_common       ?
_chemical_melting_point     ?
_chemical_formula_moiety    ?
_chemical_formula_sum       'C26 H29 F3 N2 O5'
_chemical_formula_weight    506.51
_chemical_absolute_configuration syn

loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scatter_dispersion_real
  _atom_type_scatter_dispersion_imag
  _atom_type_scatter_source
  'C'  'C'  0.0181  0.0091
  'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
  'H'  'H'  0.0000  0.0000
  'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
  'F'  'F'  0.0727  0.0534
  'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
  'O'  'O'  0.0492  0.0322
  'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
  'N'  'N'  0.0311  0.0180
  'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_symmetry_cell_setting      orthorhombic
_symmetry_space_group_name_H-M  'P 21 21 21'

loop_
  _symmetry_equiv_pos_as_xyz
  'x, y, z'
```

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

```

'-x+1/2, -y, z+1/2'
'x+1/2, -y+1/2, -z'
'-x, y+1/2, -z+1/2'

_cell_length_a          7.9683(2)
_cell_length_b          12.0495(3)
_cell_length_c          25.4584(5)
_cell_angle_alpha       90.00
_cell_angle_beta        90.00
_cell_angle_gamma       90.00
_cell_volume            2444.36(10)
_cell_formula_units_Z   4
_cell_measurement_temperature 118(2)
_cell_measurement_reflns_used 14625
_cell_measurement_theta_min 3.5
_cell_measurement_theta_max 68.2

_exptl_crystal_description 'needle'
_exptl_crystal_colour      'colorless'
_exptl_crystal_size_max    0.16
_exptl_crystal_size_mid    0.16
_exptl_crystal_size_min    0.12
_exptl_crystal_density_meas ?
_exptl_crystal_density_diffn 1.376
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000      1064
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.935
_exptl_absorpt_correction_type multi-scan
_exptl_absorpt_correction_T_min 0.8567
_exptl_absorpt_correction_T_max 1.0000
_exptl_absorpt_process_details
;
    Higashi, T. (1995). Program for Absorption Correction.
    Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.
;

_exptl_special_details
;
?
;

_diffn_ambient_temperature 118(2)
_diffn_radiation_wavelength 1.54187
_diffn_radiation_type      CuK\alpha
_diffn_radiation_source    'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator graphite
_diffn_measurement_device_type 'Rigaku RAXIS-RAPID'
_diffn_measurement_method  \w
_diffn_detector_area_resol_mean 10.00
_diffn_standards_number    ?
_diffn_standards_interval_count ?
_diffn_standards_interval_time ?
_diffn_standards_decay_%   ?
_diffn_reflns_number       27367
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.0687
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI 0.0824
_diffn_reflns_limit_h_min  -9
_diffn_reflns_limit_h_max   9
_diffn_reflns_limit_k_min  -14
_diffn_reflns_limit_k_max   14

```

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応

```
_diffn_reflms_limit_l_min      -30
_diffn_reflms_limit_l_max      30
_diffn_reflms_theta_min        3.47
_diffn_reflms_theta_max        68.24
_reflms_number_total            4475
_reflms_number_gt               2507
_reflms_threshold_expression    >2sigma(I)

_computing_data_collection      'PROCESS-AUTO'
_computing_cell_refinement      'PROCESS-AUTO'
_computing_data_reduction       ?
_computing_structure_solution   'SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_molecular_graphics  'Yadokari-XG 2009 (Wakita, Nemoto et al., 2009)'
_computing_publication_material 'Yadokari-XG 2009 (Wakita, Nemoto et al., 2009)'
_publ_section_references
;
Wakita, K. (2001). Yadokari-XG. Software for Crystal Structure Analyses.
Release of Software (Yadokari-XG 2009) for Crystal Structure Analyses,
Kabuto, C., Akine, S., Nemoto, T. & Kwon, E. (2009). J. Cryst. Soc. Jpn.,51,
218-224.
;

_refine_special_details
;
Refinement of F2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and
goodness of fit S are based on F2, conventional R-factors R are based
on F, with F set to zero for negative F2. The threshold expression of
F2 > 2sigma(F2) is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is
not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based
on F2 are statistically about twice as large as those based on F, and R-
factors based on ALL data will be even larger.
;

_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type          full
_refine_ls_weighting_scheme     calc
_refine_ls_weighting_details
'calc w=1/[s2(Fo2)+(0.1619P)2+2.3782P] where P=(Fo2+2Fc2)/3'
_atom_sites_solution_primary    direct
_atom_sites_solution_secondary  difmap
_atom_sites_solution_hydrogens  geom
_refine_ls_hydrogen_treatment   constr
_refine_ls_extinction_method     SHELXL
_refine_ls_extinction_coef       0.0065(11)
_refine_ls_extinction_expression
'Fc*=kFc[1+0.001xFc2/sin(2q)]-1/4'
_refine_ls_abs_structure_details
'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack   0.1(5)
_refine_ls_number_reflms         4475
_refine_ls_number_parameters     305
_refine_ls_number_restraints     0
_refine_ls_R_factor_all          0.1456
_refine_ls_R_factor_gt           0.0905
_refine_ls_wR_factor_ref         0.3199
_refine_ls_wR_factor_gt         0.2223
_refine_ls_goodness_of_fit_ref   1.111
_refine_ls_restrained_S_all      1.111
_refine_ls_shift/su_max          0.000
```

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

```
_refine_ls_shift/su_mean          0.000

loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_type_symbol
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_adp_type
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_symmetry_multiplicity
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
C1 C 0.4191(5) 0.0112(4) 0.36420(17) 0.0465(18) Uani 1 1 d G..
C2 C 0.2718(6) 0.0471(4) 0.34041(15) 0.0463(18) Uani 1 1 d G..
C3 C 0.1185(5) 0.0311(4) 0.36531(19) 0.0465(18) Uani 1 1 d G..
H3 H 0.0178 0.0556 0.3490 0.056 Uiso 1 1 calc R..
C4 C 0.1124(5) -0.0209(4) 0.41401(19) 0.055(2) Uani 1 1 d G..
C5 C 0.2597(7) -0.0569(4) 0.43781(15) 0.055(2) Uani 1 1 d G..
H5 H 0.2556 -0.0924 0.4711 0.066 Uiso 1 1 calc R..
H5A H 0.0086 -0.0293 0.4310 0.066 Uiso 1 1 d R..
C6 C 0.4130(5) -0.0408(4) 0.41290(17) 0.0486(18) Uani 1 1 d G..
H6 H 0.5137 -0.0654 0.4292 0.058 Uiso 1 1 calc R..
C7 C 0.3120(10) 0.1045(7) 0.2905(3) 0.0500(19) Uani 1 1 d...
C8 C 0.5670(10) 0.0459(6) 0.3325(3) 0.0456(18) Uani 1 1 d...
C9 C 0.8256(7) 0.1762(4) 0.07958(14) 0.052(2) Uani 1 1 d G..
H9 H 0.8107 0.1859 0.0428 0.062 Uiso 1 1 calc R..
C10 C 0.9839(5) 0.1885(4) 0.10176(18) 0.051(2) Uani 1 1 d G..
C11 C 1.0056(5) 0.1743(4) 0.15552(18) 0.0510(19) Uani 1 1 d G..
H11 H 1.1138 0.1827 0.1707 0.061 Uiso 1 1 calc R..
C12 C 0.8690(6) 0.1478(5) 0.18709(14) 0.0524(19) Uani 1 1 d G..
H12 H 0.8839 0.1382 0.2238 0.063 Uiso 1 1 calc R..
C13 C 0.7107(5) 0.1355(5) 0.16491(18) 0.0485(19) Uani 1 1 d G..
C14 C 0.6890(5) 0.1497(5) 0.11115(19) 0.055(2) Uani 1 1 d G..
H14 H 0.5808 0.1413 0.0960 0.065 Uiso 1 1 calc R..
C15 C 0.6267(9) 0.2356(6) 0.3656(3) 0.0452(18) Uani 1 1 d...
H15 H 0.5667 0.2652 0.3340 0.054 Uiso 1 1 calc R..
C16 C 0.6300(10) 0.4210(7) 0.4415(3) 0.0511(19) Uani 1 1 d...
H16 H 0.6051 0.4984 0.4519 0.061 Uiso 1 1 calc R..
H16A H 0.6876 0.3842 0.4713 0.061 Uiso 1 1 calc R..
C17 C 0.5657(10) 0.0993(7) 0.1971(3) 0.051(2) Uani 1 1 d...
H17 H 0.4597 0.1215 0.1798 0.061 Uiso 1 1 calc R..
H17A H 0.5663 0.0174 0.2006 0.061 Uiso 1 1 calc R..
C18 C 0.7446(11) 0.4208(7) 0.3936(3) 0.054(2) Uani 1 1 d...
H18 H 0.8500 0.4602 0.4023 0.065 Uiso 1 1 calc R..
H18A H 0.6891 0.4618 0.3647 0.065 Uiso 1 1 calc R..
C19 C 0.9039(10) 0.3031(6) 0.3264(3) 0.0468(18) Uani 1 1 d...
H19 H 0.9110 0.2252 0.3130 0.056 Uiso 1 1 calc R..
C20 C 1.0822(11) 0.3372(6) 0.3421(3) 0.058(2) Uani 1 1 d...
H20 H 1.1241 0.2866 0.3692 0.087 Uiso 1 1 calc R..
H20A H 1.0807 0.4131 0.3559 0.087 Uiso 1 1 calc R..
H20B H 1.1556 0.3338 0.3113 0.087 Uiso 1 1 calc R..
C21 C 0.7877(10) 0.3009(7) 0.3744(3) 0.0495(19) Uani 1 1 d...
H21 H 0.8503 0.2634 0.4034 0.059 Uiso 1 1 calc R..
C22 C 0.4658(10) 0.3600(6) 0.4295(3) 0.050(2) Uani 1 1 d...
H22 H 0.4096 0.3973 0.3992 0.060 Uiso 1 1 calc R..
C23 C 0.8407(11) 0.3746(7) 0.2806(3) 0.061(2) Uani 1 1 d...
```

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

H23 H 0.8451 0.4531 0.2905 0.092 Uiso 1 1 calc R . .  
H23A H 0.7248 0.3541 0.2721 0.092 Uiso 1 1 calc R . .  
H23B H 0.9120 0.3623 0.2497 0.092 Uiso 1 1 calc R . .  
C24 C 0.3444(11) 0.3612(8) 0.4772(3) 0.065(2) Uani 1 1 d . . .  
H24 H 0.3952 0.3204 0.5065 0.097 Uiso 1 1 calc R . .  
H24A H 0.2382 0.3259 0.4674 0.097 Uiso 1 1 calc R . .  
H24B H 0.3233 0.4381 0.4879 0.097 Uiso 1 1 calc R . .  
C25 C 0.5091(11) 0.2400(6) 0.4138(3) 0.0511(19) Uani 1 1 d . . .  
H25 H 0.4043 0.1994 0.4057 0.061 Uiso 1 1 calc R . .  
H25A H 0.5641 0.2024 0.4438 0.061 Uiso 1 1 calc R . .  
C26 C 0.6787(10) -0.0519(7) 0.3175(3) 0.056(2) Uani 1 1 d . . .  
F1 F 0.7553(6) -0.0949(4) 0.35953(19) 0.0596(12) Uani 1 1 d . . .  
F2 F 0.7968(6) -0.0279(4) 0.28178(17) 0.0577(12) Uani 1 1 d . . .  
F3 F 0.5842(6) -0.1348(4) 0.29625(18) 0.0625(13) Uani 1 1 d . . .  
N1 N 1.1221(10) 0.2159(6) 0.0680(3) 0.0578(18) Uani 1 1 d . . .  
N2 N 0.4840(8) 0.0879(5) 0.2854(2) 0.0478(16) Uani 1 1 d . . .  
O1 O 0.5765(6) 0.1502(4) 0.24895(18) 0.0467(13) Uani 1 1 d . . .  
O2 O 0.2218(7) 0.1488(5) 0.2589(2) 0.0546(14) Uani 1 1 d . . .  
O3 O 0.6829(6) 0.1218(4) 0.35526(19) 0.0463(12) Uani 1 1 d . . .  
O4 O 1.2658(8) 0.1995(5) 0.0840(2) 0.0605(15) Uani 1 1 d . . .  
O5 O 1.0942(9) 0.2579(5) 0.0241(2) 0.0704(17) Uani 1 1 d . . .

loop\_

\_atom\_site\_aniso\_label  
\_atom\_site\_aniso\_U\_11  
\_atom\_site\_aniso\_U\_22  
\_atom\_site\_aniso\_U\_33  
\_atom\_site\_aniso\_U\_23  
\_atom\_site\_aniso\_U\_13  
\_atom\_site\_aniso\_U\_12  
C1 0.042(4) 0.049(4) 0.048(4) 0.003(3) 0.003(4) -0.004(4)  
C2 0.049(5) 0.039(4) 0.051(4) -0.003(3) -0.004(4) -0.004(4)  
C3 0.037(4) 0.044(4) 0.058(4) -0.001(4) -0.001(4) 0.006(4)  
C4 0.061(5) 0.040(4) 0.064(5) 0.007(4) 0.017(5) -0.006(4)  
C5 0.058(5) 0.044(4) 0.062(5) 0.001(4) 0.005(4) -0.003(4)  
C6 0.053(5) 0.042(4) 0.051(4) 0.007(3) -0.002(4) -0.001(4)  
C7 0.047(5) 0.051(5) 0.052(4) -0.008(4) -0.001(4) 0.001(4)  
C8 0.048(5) 0.048(4) 0.041(4) 0.008(3) -0.017(3) 0.003(4)  
C9 0.064(5) 0.037(4) 0.054(4) 0.003(3) 0.001(4) 0.007(4)  
C10 0.052(5) 0.040(4) 0.060(5) -0.004(4) 0.005(4) 0.005(4)  
C11 0.045(4) 0.055(5) 0.052(4) 0.001(4) 0.002(4) 0.008(4)  
C12 0.045(5) 0.047(4) 0.065(5) -0.002(4) 0.008(4) -0.001(4)  
C13 0.043(4) 0.057(5) 0.045(4) 0.007(4) 0.009(4) 0.003(4)  
C14 0.054(5) 0.055(5) 0.055(4) 0.005(4) -0.003(4) 0.003(4)  
C15 0.042(4) 0.037(4) 0.057(4) -0.005(3) -0.012(4) 0.006(3)  
C16 0.050(5) 0.045(4) 0.058(4) -0.003(4) -0.002(4) 0.000(4)  
C17 0.048(5) 0.050(4) 0.054(4) -0.016(4) -0.002(4) -0.002(4)  
C18 0.060(5) 0.044(4) 0.058(4) 0.002(4) 0.004(4) 0.003(4)  
C19 0.044(4) 0.043(4) 0.053(4) 0.004(3) 0.000(4) -0.003(4)  
C20 0.056(5) 0.046(4) 0.071(5) 0.005(4) 0.006(5) 0.005(4)  
C21 0.047(5) 0.044(4) 0.057(5) 0.003(3) -0.006(4) -0.007(4)  
C22 0.049(5) 0.033(4) 0.070(5) -0.005(4) 0.000(4) -0.005(4)  
C23 0.064(5) 0.055(5) 0.064(5) 0.024(4) -0.008(5) -0.007(4)  
C24 0.066(6) 0.072(6) 0.057(5) -0.013(4) 0.022(4) -0.003(5)  
C25 0.050(5) 0.041(4) 0.062(5) 0.000(4) 0.010(4) -0.001(4)  
C26 0.036(4) 0.058(5) 0.074(5) -0.003(4) -0.004(4) 0.002(4)  
F1 0.050(3) 0.050(3) 0.079(3) 0.007(2) -0.004(3) 0.011(2)  
F2 0.053(3) 0.059(3) 0.061(3) -0.005(2) 0.011(2) 0.007(2)  
F3 0.060(3) 0.044(3) 0.084(3) -0.009(2) 0.003(3) 0.000(2)  
N1 0.055(5) 0.048(4) 0.070(5) -0.003(3) 0.011(4) 0.002(4)



## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

N2 0.044(4) 0.047(4) 0.053(4) 0.006(3) 0.011(3) -0.005(3)  
O1 0.050(3) 0.047(3) 0.043(3) 0.000(2) 0.002(2) -0.008(3)  
O2 0.053(3) 0.054(3) 0.056(3) 0.001(3) -0.013(3) 0.001(3)  
O3 0.044(3) 0.038(3) 0.057(3) -0.005(2) -0.005(3) -0.002(2)  
O4 0.050(4) 0.054(3) 0.078(4) -0.004(3) 0.006(3) 0.003(3)  
O5 0.077(4) 0.074(4) 0.060(3) 0.009(3) 0.011(3) 0.000(4)

\_geom\_special\_details

;

All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

;

loop\_

\_geom\_bond\_atom\_site\_label\_1

\_geom\_bond\_atom\_site\_label\_2

\_geom\_bond\_distance

\_geom\_bond\_site\_symmetry\_2

\_geom\_bond\_publ\_flag

C1 C2 1.3900 . ?

C1 C6 1.3900 . ?

C1 C8 1.489(9) . ?

C2 C3 1.3900 . ?

C2 C7 1.481(9) . ?

C3 C4 1.3900 . ?

C3 H3 0.9500 . ?

C4 C5 1.3900 . ?

C4 H5A 0.9390 . ?

C5 C6 1.3900 . ?

C5 H5 0.9500 . ?

C6 H6 0.9500 . ?

C7 O2 1.204(9) . ?

C7 N2 1.392(10) . ?

C8 O3 1.423(9) . ?

C8 N2 1.460(9) . ?

C8 C26 1.526(11) . ?

C9 C10 1.3900 . ?

C9 C14 1.3900 . ?

C9 H9 0.9500 . ?

C10 C11 1.3900 . ?

C10 N1 1.435(8) . ?

C11 C12 1.3900 . ?

C11 H11 0.9500 . ?

C12 C13 1.3900 . ?

C12 H12 0.9500 . ?

C13 C14 1.3900 . ?

C13 C17 1.483(8) . ?

C14 H14 0.9500 . ?

C15 O3 1.466(8) . ?

C15 C21 1.522(11) . ?

C15 C25 1.545(10) . ?

C15 H15 1.0000 . ?

C16 C18 1.525(11) . ?

C16 C22 1.531(11) . ?

C16 H16 0.9900 . ?

C16 H16A 0.9900 . ?

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

C17 O1 1.458(8) . ?  
C17 H17 0.9900 . ?  
C17 H17A 0.9900 . ?  
C18 C21 1.563(11) . ?  
C18 H18 0.9900 . ?  
C18 H18A 0.9900 . ?  
C19 C20 1.532(11) . ?  
C19 C21 1.533(11) . ?  
C19 C23 1.535(10) . ?  
C19 H19 1.0000 . ?  
C20 H20 0.9800 . ?  
C20 H20A 0.9800 . ?  
C20 H20B 0.9800 . ?  
C21 H21 1.0000 . ?  
C22 C25 1.539(10) . ?  
C22 C24 1.553(10) . ?  
C22 H22 1.0000 . ?  
C23 H23 0.9800 . ?  
C23 H23A 0.9800 . ?  
C23 H23B 0.9800 . ?  
C24 H24 0.9800 . ?  
C24 H24A 0.9800 . ?  
C24 H24B 0.9800 . ?  
C25 H25 0.9900 . ?  
C25 H25A 0.9900 . ?  
C26 F1 1.336(9) . ?  
C26 F2 1.340(9) . ?  
C26 F3 1.362(9) . ?  
N1 O4 1.231(9) . ?  
N1 O5 1.247(8) . ?  
N2 O1 1.402(7) . ?

loop\_

\_geom\_angle\_atom\_site\_label\_1  
\_geom\_angle\_atom\_site\_label\_2  
\_geom\_angle\_atom\_site\_label\_3  
\_geom\_angle  
\_geom\_angle\_site\_symmetry\_1  
\_geom\_angle\_site\_symmetry\_3  
\_geom\_angle\_publ\_flag  
C2 C1 C6 120.0 . . ?  
C2 C1 C8 110.2(4) . . ?  
C6 C1 C8 129.6(4) . . ?  
C3 C2 C1 120.0 . . ?  
C3 C2 C7 130.3(4) . . ?  
C1 C2 C7 109.7(4) . . ?  
C4 C3 C2 120.0 . . ?  
C4 C3 H3 120.0 . . ?  
C2 C3 H3 120.0 . . ?  
C3 C4 C5 120.0 . . ?  
C3 C4 H5A 119.4 . . ?  
C5 C4 H5A 120.6 . . ?  
C6 C5 C4 120.0 . . ?  
C6 C5 H5 120.0 . . ?  
C4 C5 H5 120.0 . . ?  
C5 C6 C1 120.0 . . ?  
C5 C6 H6 120.0 . . ?  
C1 C6 H6 120.0 . . ?  
O2 C7 N2 126.1(8) . . ?  
O2 C7 C2 130.7(7) . . ?

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

N2 C7 C2 103.1(6) . . ?  
O3 C8 N2 113.9(6) . . ?  
O3 C8 C1 118.2(6) . . ?  
N2 C8 C1 100.6(5) . . ?  
O3 C8 C26 102.7(6) . . ?  
N2 C8 C26 109.1(6) . . ?  
C1 C8 C26 112.4(6) . . ?  
C10 C9 C14 120.0 . . ?  
C10 C9 H9 120.0 . . ?  
C14 C9 H9 120.0 . . ?  
C9 C10 C11 120.0 . . ?  
C9 C10 N1 118.6(5) . . ?  
C11 C10 N1 121.4(5) . . ?  
C12 C11 C10 120.0 . . ?  
C12 C11 H11 120.0 . . ?  
C10 C11 H11 120.0 . . ?  
C11 C12 C13 120.0 . . ?  
C11 C12 H12 120.0 . . ?  
C13 C12 H12 120.0 . . ?  
C12 C13 C14 120.0 . . ?  
C12 C13 C17 120.9(4) . . ?  
C14 C13 C17 118.9(4) . . ?  
C13 C14 C9 120.0 . . ?  
C13 C14 H14 120.0 . . ?  
C9 C14 H14 120.0 . . ?  
O3 C15 C21 104.6(6) . . ?  
O3 C15 C25 111.1(6) . . ?  
C21 C15 C25 112.1(6) . . ?  
O3 C15 H15 109.6 . . ?  
C21 C15 H15 109.6 . . ?  
C25 C15 H15 109.6 . . ?  
C18 C16 C22 110.5(6) . . ?  
C18 C16 H16 109.5 . . ?  
C22 C16 H16 109.5 . . ?  
C18 C16 H16A 109.5 . . ?  
C22 C16 H16A 109.5 . . ?  
H16 C16 H16A 108.1 . . ?  
O1 C17 C13 109.3(6) . . ?  
O1 C17 H17 109.8 . . ?  
C13 C17 H17 109.8 . . ?  
O1 C17 H17A 109.8 . . ?  
C13 C17 H17A 109.8 . . ?  
H17 C17 H17A 108.3 . . ?  
C16 C18 C21 112.5(6) . . ?  
C16 C18 H18 109.1 . . ?  
C21 C18 H18 109.1 . . ?  
C16 C18 H18A 109.1 . . ?  
C21 C18 H18A 109.1 . . ?  
H18 C18 H18A 107.8 . . ?  
C20 C19 C21 110.9(6) . . ?  
C20 C19 C23 110.6(7) . . ?  
C21 C19 C23 114.7(7) . . ?  
C20 C19 H19 106.8 . . ?  
C21 C19 H19 106.8 . . ?  
C23 C19 H19 106.8 . . ?  
C19 C20 H20 109.5 . . ?  
C19 C20 H20A 109.5 . . ?  
H20 C20 H20A 109.5 . . ?  
C19 C20 H20B 109.5 . . ?  
H20 C20 H20B 109.5 . . ?

## 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応

H20A C20 H20B 109.5 . . ?  
C15 C21 C19 113.6(6) . . ?  
C15 C21 C18 109.8(7) . . ?  
C19 C21 C18 111.5(6) . . ?  
C15 C21 H21 107.2 . . ?  
C19 C21 H21 107.2 . . ?  
C18 C21 H21 107.2 . . ?  
C16 C22 C25 108.1(6) . . ?  
C16 C22 C24 111.8(6) . . ?  
C25 C22 C24 110.6(6) . . ?  
C16 C22 H22 108.8 . . ?  
C25 C22 H22 108.8 . . ?  
C24 C22 H22 108.8 . . ?  
C19 C23 H23 109.5 . . ?  
C19 C23 H23A 109.5 . . ?  
H23 C23 H23A 109.5 . . ?  
C19 C23 H23B 109.5 . . ?  
H23 C23 H23B 109.5 . . ?  
H23A C23 H23B 109.5 . . ?  
C22 C24 H24 109.5 . . ?  
C22 C24 H24A 109.5 . . ?  
H24 C24 H24A 109.5 . . ?  
C22 C24 H24B 109.5 . . ?  
H24 C24 H24B 109.5 . . ?  
H24A C24 H24B 109.5 . . ?  
C22 C25 C15 112.0(6) . . ?  
C22 C25 H25 109.2 . . ?  
C15 C25 H25 109.2 . . ?  
C22 C25 H25A 109.2 . . ?  
C15 C25 H25A 109.2 . . ?  
H25 C25 H25A 107.9 . . ?  
F1 C26 F2 107.9(6) . . ?  
F1 C26 F3 106.6(7) . . ?  
F2 C26 F3 106.1(6) . . ?  
F1 C26 C8 111.5(7) . . ?  
F2 C26 C8 114.4(7) . . ?  
F3 C26 C8 110.0(6) . . ?  
O4 N1 O5 121.8(7) . . ?  
O4 N1 C10 118.7(7) . . ?  
O5 N1 C10 119.5(7) . . ?  
C7 N2 O1 120.2(6) . . ?  
C7 N2 C8 114.8(6) . . ?  
O1 N2 C8 119.4(6) . . ?  
N2 O1 C17 110.0(5) . . ?  
C8 O3 C15 118.4(5) . . ?

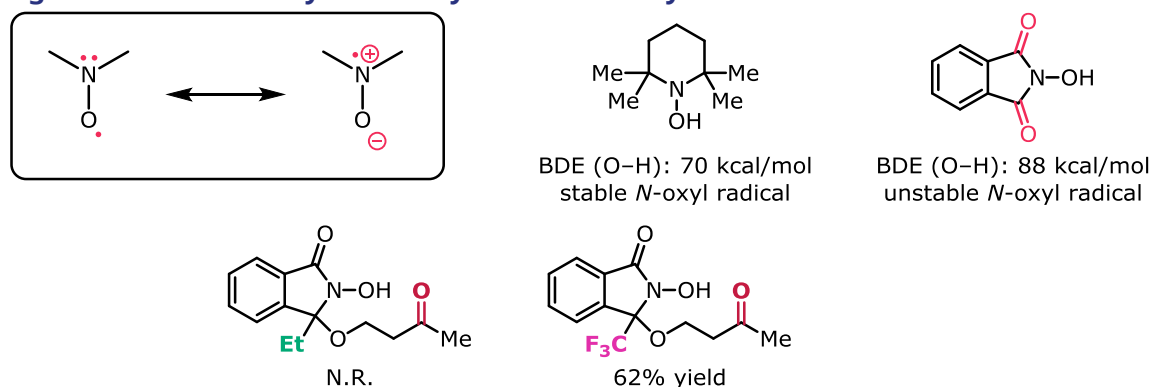
\_diffn\_measured\_fraction\_theta\_max 1.000  
\_diffn\_reflns\_theta\_full 68.24  
\_diffn\_measured\_fraction\_theta\_full 1.000  
\_refine\_diff\_density\_max 0.494  
\_refine\_diff\_density\_min -0.473  
\_refine\_diff\_density\_rms 0.133

3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

## 3.1. 背景

私が博士後期課程 1 年まで取り組んだ NHPI 誘導体による位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸化反応では、反応の肝に NHPI 誘導体を用いていた。しかし NHPI は芳香環上の誘導体化が困難であり、またイミド構造を修飾する場合は N-オキシラジカルの反応性を維持するためにカルボニル基の代替となる電子求引基が必須となる。N-オキシラジカルは窒素原子の非共有電子対による共鳴安定化を受けており、これにより通常のアルコキシラジカルよりも格段に安定に存在する(Figure 3.1)。よって N-オキシラジカルの安定性(反応性)は窒素原子に隣接する置換基によって大きく変化し、例えば TEMPO と NHPI を比べてみると、窒素原子に電子供与基(3 級アルキル基)が隣接している TEMPO ではラジカル状態で安定に存在し、電子求引基(カルボニル基)が隣接している NHPI では通常 N-OH の形をとっている。置換基の違いが窒素原子の非共有電子対による N-オキシラジカルの共鳴安定化能に影響して O-H 結合の BDE (Bond Dissociation Energy)が変化するのである。従ってカルボニル基を変換する場合はそれを補う電子求引基を導入しなければならず、例えばカルボニル基部位にエチル基またはトリフルオロメチル基を導入したものでは、両者の反応性に大きな開きがあった。従って NHPI は構造に多様性を持たせることが困難であり、反応性や溶解性、安定性の調節、分子認識部位の導入などの構造修飾には向かない化合物なのである。そのため修士課程で研究した反応を触媒反応へ展開するという予定は暗礁に乗り上げることとなってしまった。これを受けて私は構造修飾が容易で、かつ不活性な C(sp<sup>3</sup>)-H 結合をラジカル的に変換可能な新規ラジカル触媒を見出すことを目標とした研究を計画することとした。

Figure 3.1 The stability/reactivity between N-oxyl radicals.



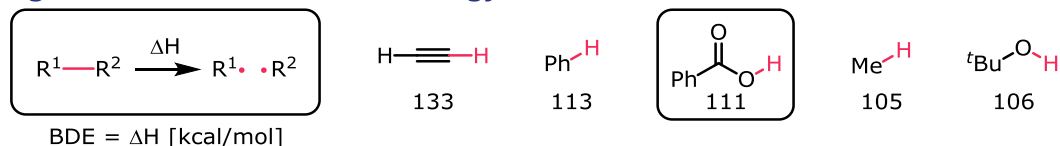
私は上述の条件を満たす触媒化合物として、カルボン酸に着目した。カルボン酸を C(sp<sup>3</sup>)-H 切断反応の触媒として用いている例はほとんど報告が無い<sup>44</sup>。カルボキシ基の O-H 結合は 110 kcal/mol 程度の非常に高い BDE を有しており、対応するカルボキシラジカル R-COO<sup>•</sup>は熱力学的にはメタン CH<sub>4</sub> から水素ラジカルを引き抜きメチルラジカル CH<sub>3</sub><sup>•</sup>を発生させることができるほどの活性を持つ化学種である(Figure 3.2)<sup>28</sup>。また BDE の観点からは、C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を切断することで知られる tBuO ラジカルよりも高い活性を持つ。この反応性はカルボキシ基単独で発揮できるものであり、「イミド構造のヒドロキシルアミン」という原子団が必要な NHPI とは一線を画

<sup>44</sup> (a) Sakamoto, R.; Inada, T.; Selvakumar, S.; Moteki, S. A.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3758–3761. (b) Mukherjee, S.; Maji, B.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 16200–16203.

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

す手軽さである。またカルボキシラジカルは NHPI を含む他の一般的な酸素ラジカルと同様に求電子のラジカルであり、ヒドロキシラジカルやアルコキシラジカルのように C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を切断できることが期待された。さらにカルボン酸は構造修飾も容易である。安息香酸を例にとると、市販品だけでも多くの安息香酸誘導体が入手でき、さらに安息香酸のベンゼン環上に置換基を導入する方法も数多く知られている。従ってカルボキシラジカルの反応性を損なうことなく多種多様な誘導体化が可能である。以上より、カルボン酸から触媒的にカルボキシラジカルを発生させ、それによって C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を切断するという反応形式が、私の目指す反応に適すると考えた。

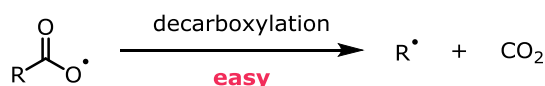
Figure 3.2 Bond dissociation energy (BDE) values of various C-H and O-H bonds.



しかしカルボキシラジカルは脱炭酸を起こし、CO<sub>2</sub> と炭素ラジカルへと分解してしまう懸念がある(Scheme 3.1)。前述の通りカルボキシラジカルはメチルラジカルよりも不安定であり、一般的な脂肪族カルボン酸では容易に脱炭酸する(Scheme 3.1a)。一方 BDE の観点からアリールラジカルはカルボキシラジカルよりも不安定なため、芳香族カルボン酸はラジカル脱炭酸を起こしにくい(Scheme 3.1b)。以上を踏まえ私は安息香酸誘導体を触媒の第一候補とすることとした。

#### Scheme 3.1 Decarboxylation of carboxyl radicals.

##### (a) Alkyl carboxylic acids



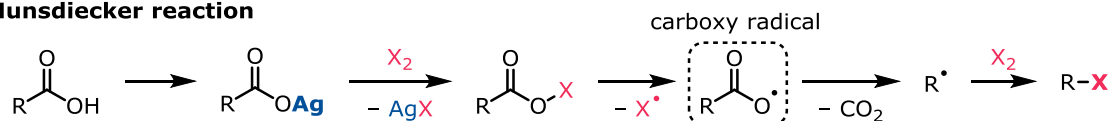
##### (b) Aryl carboxylic acids



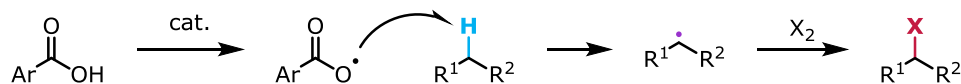
カルボキシ基の活性化法には脱炭酸的ハロゲン化反応である Hunsdiecker 反応の反応条件を用いることとした。ラジカル脱炭酸の代わりに C(sp<sup>3</sup>)-H から水素を引き抜き、そこへハロゲンが導入される想定である(Scheme 3.2)。有機ハロゲン化物は様々な変換ができる重要な化合物群である。例えば遷移金属を用いたクロスカップリング反応、求核付加・置換反応、Bu<sub>3</sub>SnH 等を用いたラジカル反応、ハロゲンリチウム交換、Grignard 反応といった風に、様々な変換ができる。従って C(sp<sup>3</sup>)-H ハロゲン化反応は充分研究に値する反応であると言える。

#### Scheme 3.2 The reaction design.

##### Hunsdiecker reaction



##### My desired reaction

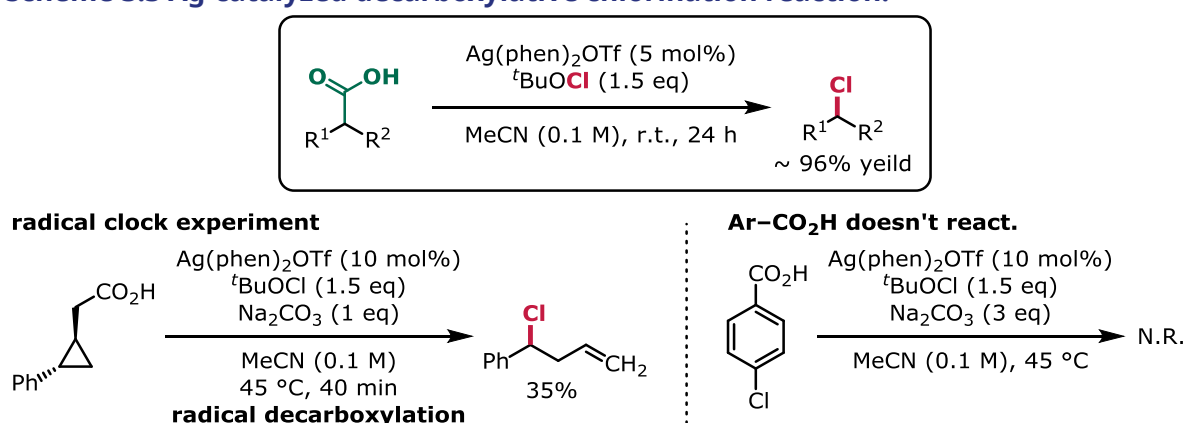


Hunsdiecker 反応の本来の反応条件は乾燥させたカルボン酸の銀塩を臭素・ヨウ素といったハ

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

ロゲン分子と反応させる、というものである。この反応条件は、取り扱いが困難な乾燥カルボン酸銀塩がハロゲン化したい物質に対して等量以上必要であるため、「カルボン酸から触媒的にカルボキシラジカルを発生させる」という私の目指す反応には不相当であった。よって本来の反応条件ではなく他の改良法を用いることとした。カルボン酸を触媒的に活性化して脱炭酸を進行させるという改良 Hunsdiecker 反応は多く知られているが<sup>45</sup>、その中で私は 2012 年に報告された触媒量の銀錯体と次亜塩素酸 *tert*-ブチル (*t*BuOCl) による脱炭酸的塩素化反応<sup>45g</sup>の反応条件を採用することとした(Scheme 3.3)。Hunsdiecker 様反応には極性反応で進行することが想定されているものもあるが<sup>46</sup>、この 2012 年の反応はラジカル機構で進むことがラジカルクロック実験により示唆されている。また反応が進行するのは脂肪酸カルボン酸のみで安息香酸誘導体では反応が進行しないため、私の目的とするカルボン酸の活性化に適していると考えられた。

**Scheme 3.3 Ag-catalyzed decarboxylative chlorination reaction.**



この反応条件では塩素が導入されることになる。一般に塩素化合物は臭化物・ヨウ化物と比べ反応性が乏しく、クロスカップリング反応や S<sub>N</sub>1・S<sub>N</sub>2 反応などの変換反応を効率よく行うには臭化物・ヨウ化物を用いるのが主流である。しかし言い換えれば塩素化合物はそれだけ安定であり、湿気や光をあまり気にせず反応に使うことができ、また長期保存にも有利である(Figure 3.3)。さ

<sup>45</sup> For radical decarboxylative halogenations, see: (a) Hunsdiecker, H.; Hunsdiecker, C. *Chem. Ber.* **1942**, 75B, 291–297. (b) Cristol, S. J.; Firth, W. C. *J. Org. Chem.* **1961**, 46, 280. (c) McKillop, A.; Bromley, D.; Taylor, E. C. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1172–1173. (d) Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2500–2502. (e) Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Freire, R.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 402–404. (f) Camps, P.; Lukach, A. E.; Pujol, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2703–2707. (g) Wang, Z.; Zhu, L.; Yin, F.; Su, Z.; Li, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 4258–4263. (h) Yin, F.; Wang, Z.; Li, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10401–10404. (i) Candish, L.; Standley, E. A.; Gómez-Suárez, A.; Mukherjee, S.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9971–9974.

<sup>46</sup> For ionic decarboxylative halogenation, see: (a) Graven, A.; Jørgensen, K. A.; Dahl, S.; Stanczak, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3543–3546. (b) Chowdhury, S.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 199–200. (c) Naskar, D.; Chowdhury, S.; Roy, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 699–702. (d) Naskar, D.; Roy, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1369–1377. (e) Kuang, C.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Synlett* **2000**, 1439–1442. (f) Sinha, J.; Layek, S.; Mandal, G. C.; Bhattacharjee, M. *Chem. Commun.* **2001**, 1916–1917. (g) You, H.-W.; Lee, K.-J. *Synlett* **2001**, 105–107. (h) Roy, S. C.; Guin, C.; Maiti, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9253–9255. (i) Das, J. P.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7861–7864. (j) Telvekar, V. N.; Arote, N. D.; Herlekar, O. P. *Synlett* **2005**, 2495–2496. (k) Telvekar, V. N.; Chettiar, S. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4529–4532. (l) Janz, K.; Kaila, N. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8874–8877. (m) Fursule, R. A.; Patil, P. O.; Shewale, B. D.; Kosalge, S. B.; Deshmukh, P. K.; Patil, D. A. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 1243–1245. (n) Hamamoto, H.; Umemoto, H.; Umemoto, M.; Ohta, C.; Dohshita, M.; Miki, Y. *Synlett* **2010**, 2593–2596. (o) Hamamoto, H.; Hattori, S.; Takemaru, K.; Miki, Y. *Synlett* **2011**, 1563–1566.



### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

らに近年は塩化アルキル化合物の変換反応も精力的に研究されており<sup>47</sup>、従って臭素化・ヨウ素化反応と比べると若干見劣りはするものの、C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応は充分研究する価値のある反応であると考えられる。

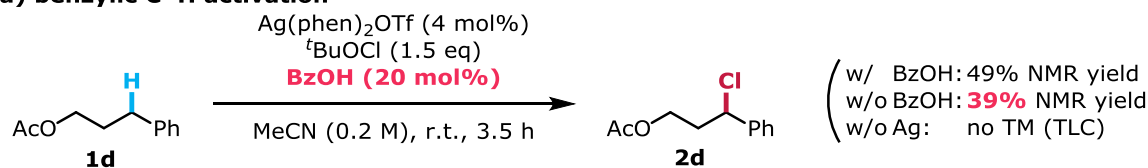
Figure 3.3 The property of <sup>t</sup>Bu-X.<sup>48</sup>

	Cl	Br	I
stabilizer (cf. Aldrich webpage)	no stabilizer	0.5% K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	copper chip
BDE (C-X) [kJ/mol]	351.9	292.9	227.2
E <sup>0</sup> <sub>RX/R<sup>•</sup>+ X<sup>•</sup></sub> [V vs SCE]	-1.31	-1.06	-1.01
storage temperature	r.t. (Ald, TCI)	r.t. (Ald, TCI)	r.t. (Ald); -10 °C (TCI)

3-phenylpropyl acetate (**1d**)を出発物質、安息香酸と Ag(phen)<sub>2</sub>OTf を触媒とし、蒸留・脱気した MeCN 中、アルゴン雰囲気下、C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応を行った。幸運なことに反応は進行し、ベンジル位に塩素が導入された化合物(**2d**)が得られてきた(Scheme 3.4a)。この際塩素ではなく <sup>t</sup>BuO が導入された化合物は、<sup>1</sup>H NMR では全く観測されなかった。しかし銀触媒または安息香酸を除いた対照実験を行った結果、この反応に安息香酸は必須ではなく、銀触媒のみでも反応が進行することが判明した。また出発物質を安息香酸イソペンチル(**1a**)、シクロドデカンへ変更したところ、ベンジル位だけでなく 3 級、2 級の C(sp<sup>3</sup>)-H 結合も塩素化できることが判明した(Scheme 3.4b)。銀触媒を用いた C(sp<sup>3</sup>)-H 変換反応はいくつか報告されているが<sup>49,50</sup>、C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応は未だ報告が無かった。従って安息香酸を触媒としない場合でも、この反応には新規性があると考えられた。

Scheme 3.4 An initial trial of C(sp<sup>3</sup>)-H chlorination reaction.

(a) benzylic C-H activation



<sup>47</sup> (a) Kirchoff, J. H.; Dai, C.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945–1947. (b) Nishimoto, Y.; Saito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5462–5471. (c) Chen, Q.; Ilies, L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 428–429. (d) Cherney, A. H.; Kadunce, N. T.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7442–7445. (e) Gong, T.-J.; Jiang, Y.-Y.; Fu, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 397–400. (f) Li, Z.; Sun, H.-M.; Shen, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3314–3321. (g) Atack, T. C.; Cook, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6139–6142. (h) Börjesson, M.; Moragas, T.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7504–7507.

<sup>48</sup> For BDE values and E<sup>0</sup>: Isse, A. A.; Lin, C. Y.; Coote, M. L.; Gennaro, A. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 678–684.

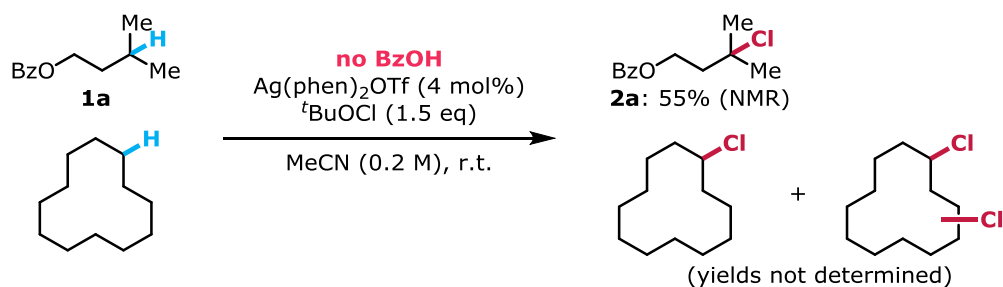
<sup>49</sup> (a) Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4210–4212. (b) Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184–5186. (c) Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Alderson, J. M.; Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238–17241. (d) Beltrána, Á.; Lescotb, C.; Díaz-Requejoa, M. M.; Péreza, P. J.; Dauban, P. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4488–4492. (e) Alderson, J. M.; Phelps, A. M.; Scamp, R. J.; Dolan, N. S.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16720–16723. (f) Yang, M.; Su, B.; Wang, Y.; Chen, K.; Jiang, X.; Zhang, Y.-F.; Zhang, X.-S.; Chen, G.; Cheng, Y.; Cao, Z.; Guo, Q.-Y.; Wang, L.; Shi, Z.-J. *Nat. Commun.* **2014**; DOI: 10.1038/ncomms5707. (g) Xu, P.; Guo, S.; Wang, L.; Tang, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5955–5958. (h) Guo, S.; Zhang, X.; Tang, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4065–4069. (i) Scamp, R. J.; Jirak, J. G.; Dolan, N. S.; Guzei, I. A.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3014–3017. (j) Dolan, N. S.; Scamp, R. J.; Yang, T.; Berry, J. F.; M. Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14658–14667.

<sup>50</sup> For an overview for Ag-catalyzed reactions, see: (a) Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124–8173. (b) Zheng, Q.-Z.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4590–4627. (c) Pellissier, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14868–14917.



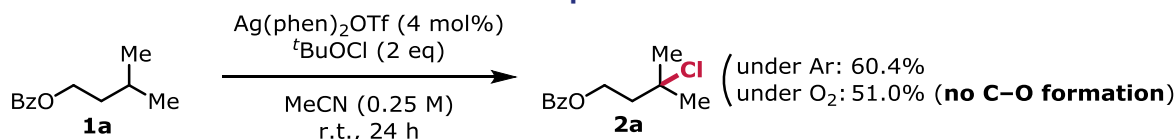
### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

#### (b) tertiary, secondary C-H activation



一方、 $t\text{BuOCl}$  はラジカル開始剤や光照射により炭化水素化合物をラジカル的に塩素化できることが知られている<sup>51</sup>。そこで  $\text{Ag}(\text{phen})_2\text{OTf}$  による反応をアルゴン雰囲気下ではなく酸素雰囲気下で行い酸素化されるかどうかを確かめたところ、塩素化の収率はやや低下したものの酸素化は全く観測されなかった(Scheme 3.5)。アルキルラジカルの分子酸素による補足は非常に速くその速度定数の値は約  $10^9$  であるので<sup>52</sup>、C-O 結合形成が全く観測されないということはアルキルラジカルが発生していない可能性が考えられた。このことから本反応はラジカル反応ではない特殊な反応機構を経ている可能性が示唆された。以上の事柄を鑑み、カルボン酸を触媒とするという当初の予定を変更し、 $\text{Ag}(\text{phen})_2\text{OTf}$  と  $t\text{BuOCl}$  による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応について詳細に検討すべく研究を進めることとした。

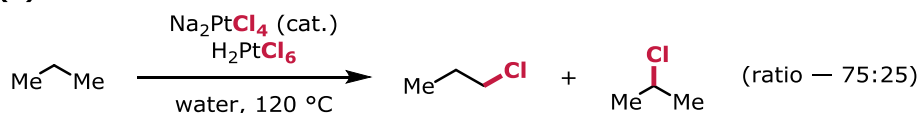
#### Scheme 3.5 The reaction under O<sub>2</sub> atmosphere.



ここで金属触媒を用いた C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応の先行研究について軽く紹介する。金属触媒を用いた C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応には主に 3 つのアプローチが知られており、(1) 遷移金属触媒による分子間 C(sp<sup>3</sup>)-H 挿入反応、(2) 配向基を利用した位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 挿入反応、(3) ラジカル反応による C(sp<sup>3</sup>)-H 切断反応のいずれかを介した反応に大別される。(1) の C(sp<sup>3</sup>)-H 挿入反応は Shilov によってその端緒が開かれた<sup>53</sup>。Shilov は Pt 触媒を使い、単純な炭化水素の C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応を達成している(Scheme 3.6a)。またこの報告に倣って、脂肪族アミン類の C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応を Sanford が報告している(Scheme 3.6b)<sup>54</sup>。

#### Scheme 3.6 Precedents of C(sp<sup>3</sup>)-H chlorination (1) — C(sp<sup>3</sup>)-H insertion.

##### (a) Shilov's work



<sup>51</sup> (a) Walling, C.; Jacknow, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6108–6112. (b) Walling, C.; Jacknow, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6113–6115. (c) Walling, C.; Thaler, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3877–3884.

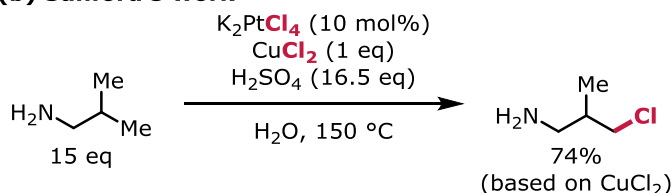
<sup>52</sup> Marchaj, A.; Kelley, D. G.; Bakac, A.; Espenson, J. H. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4440–4441.

<sup>53</sup> (a) Gol'dshlger, N. F.; Tyabin, M. B.; Shilov, A. E.; Shteinman, A. A. *Zh. Fiz. Khim.* **1969**, *43*, 2174. (b) Shilov, A. E.; Shteinman, A. A. *Coord. Chem. Rev.* **1977**, *24*, 97–143. (c) Kao, L.-C.; Sen, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1242–1243. (d) Fekl, U.; Goldberg, K. I. *Adv. Inorg. Chem.* **2003**, *54*, 259–320. (e) Lersch, M.; Tilset, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2471–2526.

<sup>54</sup> Lee, M.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12796–12799.

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

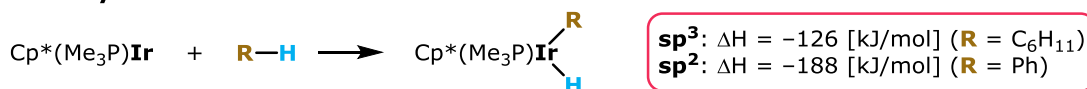
#### (b) Sanford's work



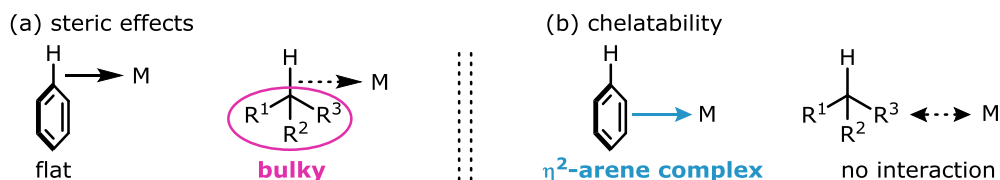
遷移金属触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 挿入反応はラジカル反応とは相補的な化学選択性を示し、末端 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合が優先的に反応する<sup>25b,e,55</sup>。しかしこの挿入反応では基本的に C(sp<sup>3</sup>)-H よりも C(sp<sup>2</sup>)-H が優先して反応するため<sup>25</sup>、例えばトルエンのような C(sp<sup>3</sup>)-H と C(sp<sup>2</sup>)-H が混在する基質に対して用いることができず、基質一般性の狭い反応となってしまう (Figure 3.4)。配位子等の工夫により C(sp<sup>2</sup>)-H よりも C(sp<sup>3</sup>)-H を優先的に反応させることができれば、ラジカル反応とは異なる末端メチル選択的という位置選択性を発現するという特徴を活かしつつ、より一般性の高い反応開発ができるであろう。

#### Figure 3.4 Reactivity in C-H insertion of transition metals. (再掲)

##### Thermodynamic reason



##### Kinetic reason



1. 序章でも述べたように、配向基を利用した C(sp<sup>3</sup>)-H 挿入反応は配向基近傍で位置選択的に挿入反応が進行する。そこでは上述の単純な C-H 挿入反応とは異なり、C(sp<sup>3</sup>)-H と C(sp<sup>2</sup>)-H が混在する基質に対しても配向基が定める位置にある C-H 結合が優先される。Sanford<sup>56</sup>、Sahoo<sup>57</sup>、Rao<sup>58</sup>らによって報告された位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応が代表例である (Scheme 3.7)。Sanford の例ではピリジン・キノリン誘導体に基質が限られており、また Sahoo の例でも  $\alpha$ -四置換カルボニル化合物に基質が限られている。これは Pd 触媒による  $\beta$ -脱離、または生成物の E1cB によるエノン形成を抑制するためだと考えられる。Rao の条件では  $\alpha$ -四置換カルボニル化合物でなくても C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化化合物が良好な収率で得られてきているが、これは反応温度が室温であるため副反応が抑制されているからだと考えられる。今のところピリジン部位の  $\beta$  位もしくはカルボニル  $\beta$  位の塩素化しか反応例が無いので、反応させられる場所の種類が拡充できるよう期待している。transient directing group による反応はまだ報告が無く、配向基が取り外せないまたは配向基の着脱に余分な工程が必要であるという現状であり、更なる研究が望まれる。

<sup>55</sup> (a) Harvey, J. N. *Organometallics*, **2001**, *20*, 4887–4895. (b) Vetter, A. J.; Flaschenriem, C.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12315–12322. (c) Hartwig, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1992–2002.

<sup>56</sup> (a) Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11483–11498. (b) Stowers, K. J.; Kubota, A.; Sanford, M. S. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3192–3195.

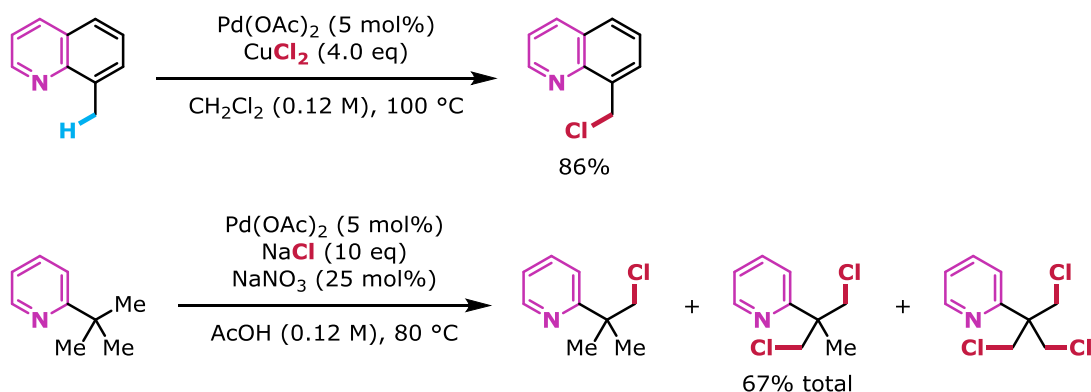
<sup>57</sup> Rit, R. K.; Yadav, M. R.; Ghosh, K.; Shankar, M.; Sahoo, A. K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5258–5261.

<sup>58</sup> Yang, X.; Sun, Y.; Sunb, T.-y.; Rao, Y. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6423–6426.

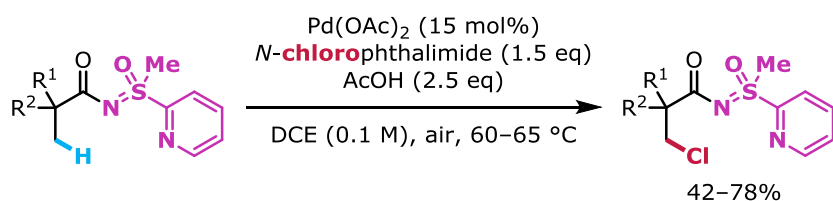
### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

#### Scheme 3.7 Precedents of C(sp<sup>3</sup>)-H chlorination (2) — DG-assisted reactions.

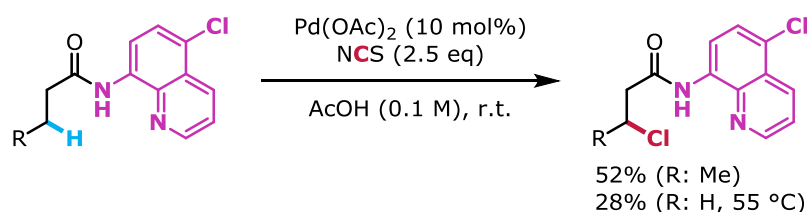
##### (a) Sanford's work



##### (b) Sahoo's work



##### (c) Rao's work



ラジカル反応による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応は古くから知られており、*N*-クロロイミド等の塩素カチオン等価体とラジカル開始剤の組み合わせが一般的である。また遷移金属による C-H 挿入反応とは異なり、C(sp<sup>2</sup>)-H 結合よりも C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の方が優先的に反応する。ラジカル反応では結合の強さが反応しやすさに大きく関わっており、C-H 結合の BDE が小さい方が反応しやすいからである(Figure 3.5)<sup>28</sup>。しかしこの古典的手法は、対象がアリル位やベンジル位といった活性化され易い C(sp<sup>3</sup>)-H 結合に限られているという欠点がある。この課題を克服するため、多くの反応が研究されてきた。Fokin<sup>59</sup>、Ball<sup>60</sup>、Alexanian<sup>61</sup>、Yu<sup>62</sup>らは、ラジカル反応による 3 級及び 2 級の C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の塩素化に成功している(Scheme 3.8a-d)。しかしこれらの反応では金属触媒が使われていない、もしくは C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の切断過程に直接関与していない。

<sup>59</sup> (a) Fokin, A. A.; Lauenstein, O.; Gunchenko, P. A.; Schreiner, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1842–1847.  
 (b) Zhuk, T. S.; Gunchenko, P. A.; Korovai, Ya. Yu.; Schreiner, P. R.; Fokin, A. A. *Theor. Exp. Chem.* **2008**, *44*, 48–53.

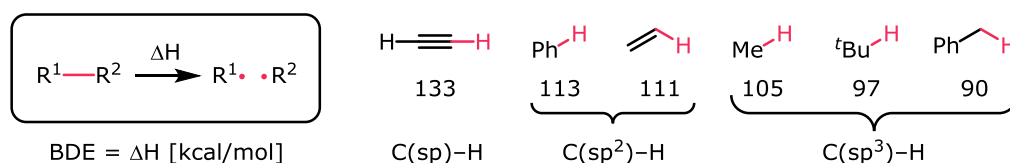
<sup>60</sup> Kundu, R.; Ball, Z. T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2460–2463.

<sup>61</sup> Quinn, R. K.; Könst, Z. A.; Michalak, S. E.; Schmidt, Y.; Szklarski, A. R.; Flores, A. R.; Nam, S.; Horne, D. A.; Vanderwal, C. D.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 696–702.

<sup>62</sup> Liu, T.; Myers, M. C.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *56*, 306–309.

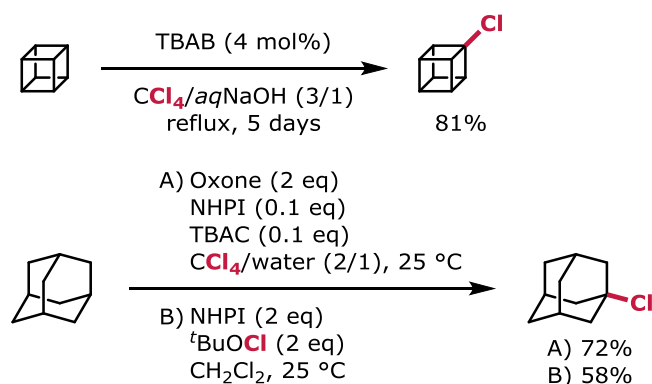
### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

Figure 3.5 Comparison of BDE of C-H bonds. (再掲)

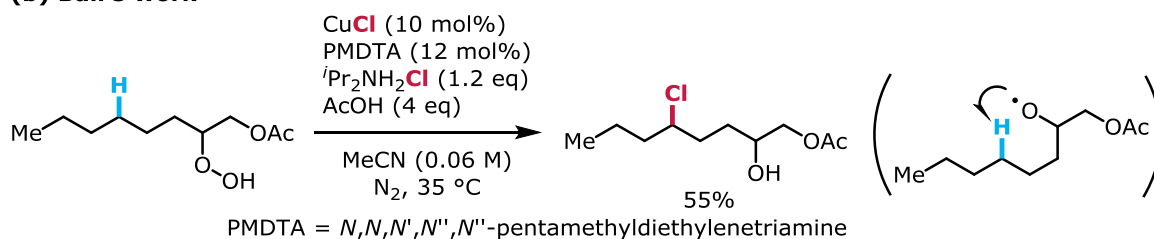


Scheme 3.8 Precedents of C(sp<sup>3</sup>)-H chlorination (3) — radical activation.

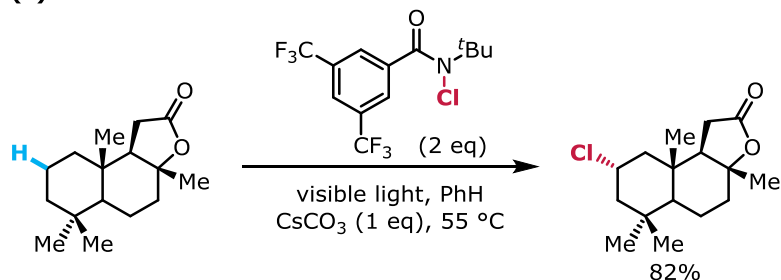
(a) Fokin's work



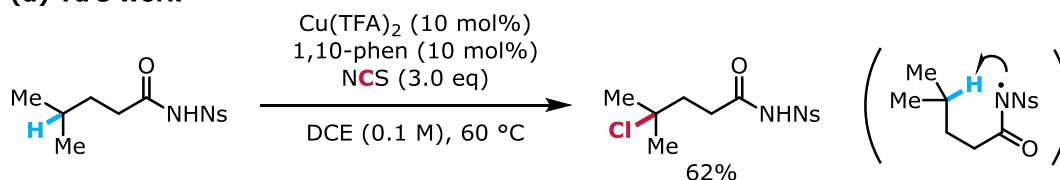
(b) Ball's work



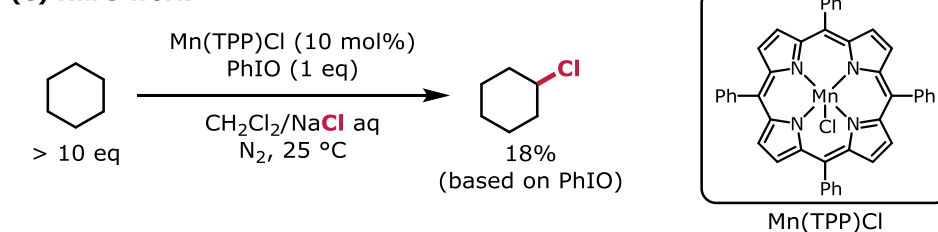
(c) Alexanian's work



(d) Yu's work

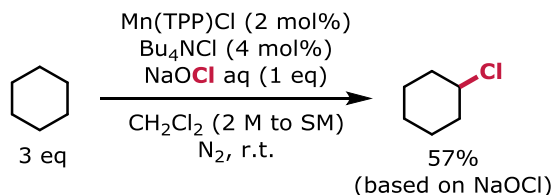


(e) Hill's work

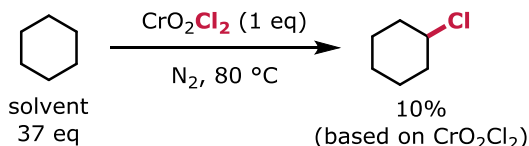


### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

#### (f) Groves' work



#### (g) Mayer's work



金属触媒が直接 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断過程に関与する反応として、金属オキソ錯体を介したラジカル反応が知られている。Hill<sup>63</sup>、Groves<sup>64</sup>らによりマンガン-ポルフィリン錯体(TPP: 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin)を用いた室温で進行する C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応が報告されている(Scheme 3.8e,f)。また Mayer<sup>65</sup>により Cr-オキソ錯体を用いた C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化が報告されている(Scheme 3.8g)。これらの報告も NCS などを用いた古典的なラジカル塩素化では反応しない不活性な 2 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を塩素化することに成功している。

これらの先行研究に対して今回私が発見した反応は銀触媒での C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化という新規性に加え、室温で反応が進行する 3 級及び 2 級の C(sp<sup>3</sup>)-H 結合でも塩素化できる、酸素雰囲気下でも反応が停止しない、といった実用性と新規性を兼ね備えた反応であると考えられる。また反応機構が特殊である可能性も示唆されている。更に銀の配位子を変更または構造変換することで配向基として用いること、分子認識部位の導入による触媒的かつ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 変換反応などへの展開が期待できる。従って、本反応は詳細に研究する価値があると判断した。

## 3.2. 反応条件検討

### 3.2.1. 3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の変換

安息香酸イソペンチル(**1a**)を出発物質として、まず最初に触媒検討を行った(Table 3.1)。結果として今まで用いていた Ag(phen)<sub>2</sub>OTf が最も高い収率を与えた(entry 5)。1,10-フェナントロリンに代えて同じ 2 座配位子である 2,2'-ビピリジルが配位した銀塩でも反応は進行したが、entry 5 と比べてやや低い収率にとどまった(entry 6, 7)。またあらかじめ錯体を組むことなく AgOTf と phen を反応時に混合する方法でも反応は進行した(entry 8)。これは前もって錯体を組まなくてもよいという結果であるが、AgOTf は吸湿性があり空気中で少量を正確に量り取るのは困難であるため、吸湿性のない Ag(phen)<sub>2</sub>OTf の方が実験室レベルでは有利であると判断した。配位子のない銀塩(entry 1-4)、Fenton 反応を触媒することで知られる 1 価銅および 2 価鉄(entry 9, 12)でも反応は進行したものの低い収率にとどまった (entry 12 では後処理の際に粗生成物に鉄が混入してしまい NMR 収率を算出できなかったが、TLC を見る限りではほとんど反応は進行していな

<sup>63</sup> Hill, C. L.; Smegal, J. A.; Henly, T. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3277-3281.

<sup>64</sup> Liu, W.; Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12847-12849.

<sup>65</sup> Cook, G. K.; Mayer, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1855-1868.



### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

Table 3.1 The screening of the catalyst.

entry	catalyst	NMR yield	NMR rsm
1	AgOTf	12%	87%
2	AgNO <sub>3</sub>	7%	92%
3	AgOAc	8%	91%
4	AgTFA	16%	83%
<b>5</b>	<b>Ag(1,10-phen)<sub>2</sub>OTf</b>	<b>76%</b>	<b>23%</b>
6	Ag(2,2'-bpy)OTf	60%	39%
7	Ag(2,2'-bpy) <sub>2</sub> OTf	69%	30%
8	AgOTf + 1,10-phen (1+2 mol%)	69%	30%
9	CuCl (5 mol%)	24%	75%
10	CuCl + 1,10-phen (5+10 mol%)	51%	44%
11	CuCl + 2,2'-bpy (5+10 mol%)	24%	74%
12	Fe(OTf) <sub>2</sub> (5 mol%)	< 10% (TLC)	-
13	(none)	6%	93%
14	1,10-phen (5 mol%)	38%	61%
15	2,2'-bpy (5 mol%)	47%	53%
16*	1,10-phen (10 mol%)	5%	94%
17*	2,2'-bpy (10 mol%)	13%	86%
18*	4,4'-bpy (10 mol%)	1%	99%

\*New tubes and stir bars were used.

かった)。銅塩に配位子を加えた条件では、2,2'-ビピリジンでは収率に変化はなく (entry 11)、1,10-フェナントロリンのときは少し収率が向上したが、銀の場合より低い収率にとどまった (entry 10)。無触媒 (entry 13) では反応がほとんど進行しなかったが、驚くべきことに配位子のみ (entry 14, 15) の条件でも中程度の収率で反応が進行した。試験管または攪拌子に付着していた微量金属に bpy、phen が配位して反応を進行させていた可能性を考え、新しい試験管、新しい攪拌子を用いて反応を行ったところ、1,10-フェナントロリンの場合は無触媒 (entry 13, ただし新しい器具ではない) と同程度の収率まで下落した (entry 16)。2,2'-ビピリジンでは収率は低下したものの無触媒の条件と比べてやや高い収率が得られた (entry 17) が、誤差の範囲ともとれる数値であった。entry 18 で 2 座配位が不可能である 4,4'-ビピリジンを用いたところ、ほぼ反応は進行しなかった。このことから、entry 14, 15 で配位子のみで反応が中程度進行したのは試験管や攪拌子に付着していた微量金属に phen、bpy が配位し、それが反応を触媒していたものと考えられる。また entry 10 で 50% 収率が得られたのも銅ではなく、反応器具又は市販の塩化銅に微量含まれる銀塩に起因するフェナントロリン錯体の影響だった可能性もある (entry 5 が最適条件であるという結論には影響が無いと考えたため、細かい再検討は行っていない)。後述するが、Ag(phen)<sub>2</sub>OTf は 0.1 mol% でも反応を触媒し 60% 程度の収率を与えるほどの活性があるため、entry 12, 13 の結果は触媒量を大きく低減できる可能性を感じさせる結果となった。

配位子の役割の 1 つは <sup>t</sup>BuOCl が銀触媒を酸化しやすくする効果だと考えている。触媒が無い状態でほとんど反応が進行しないことから、本反応は酸化剤である <sup>t</sup>BuOCl により銀触媒が酸化されることで反応が開始すると考えられる。配位子のない状態での Ag(II)/Ag(I) は 1.89 V vs SHE

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

程度の高い還元電位を持っており、AgF<sub>2</sub> や Ag(SO<sub>3</sub>F)<sub>2</sub> のような電子求引性の高い対アニオンを持つ銀(II)塩でないと不安定で単離できない。しかしビピリジンやフェナントロリンを配位させた銀では配位子が銀(II)を安定化し、AgL<sub>2</sub>X<sub>2</sub> (L = bpy or phen; X = NO<sub>3</sub>, ClO<sub>4</sub>, HSO<sub>4</sub>, ½S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 等)の錯体を単離できることが知られている<sup>66</sup>。これが配位子の有無で収率に差が出た理由の 1 つだと考えている。また後述するが、この反応は銀(II)の二核錯体を活性種として想定しており、配位子があることでその二核錯体が安定して形成するのではないかと考えている。

次に溶媒濃度と触媒量の検討を行った(Table 3.2)。これ以降単に"phen"と書いた場合は、1,10-フェナントロリンのことを指すこととする。

**Table 3.2 The screening of the amount of the solvent and the catalyst.**

Reaction scheme: 2-methyl-2-(benzyloxy)butane + Ag(phen)<sub>2</sub>OTf (x mol%) + <sup>t</sup>BuOCl (2 eq) → 2-chloro-2-(benzyloxy)butane. Conditions: dist. MeCN (y M), Ar, r.t., 24 h.

entry	Ag cat	MeCN	NMR yield	NMR rsm
1	1 mol%	0.5 M	66%	33%
2	1 mol%	1 M	76%	23%
<b>3</b>	<b>1 mol%</b>	<b>2 M</b>	<b>77%</b>	<b>22%</b>
4	1 mol%	4 M	71%	28%
-----				
5	0.1 mol%	2 M	56%	43%
<b>6</b>	<b>0.2 mol%</b>	<b>2 M</b>	<b>71%</b>	<b>28%</b>
7	0.5 mol%*	2 M	74%	25%
8	1 mol%*	2 M	58%	41%
9	2 mol%*	2 M	59%	40%

\* Ag(phen)<sub>2</sub>OTf did not dissolve completely in MeCN.

本反応は濃度には大きく依存せず、高い濃度での反応が可能であった。entry 3 と 4 を比べた際、entry 4 のときは NMR 収率がやや低下したことに加え、出発物質と <sup>t</sup>BuOCl を合わせた液量よりも溶媒の方が少なくなってしまう。今後種々の基質を検討することも考慮して最適濃度は entry 3 の 2 M とした。触媒量も低減することができ、最適条件は 0.2 mol% (entry 6) とした。0.5 mol% の方が 0.2 mol% のときよりも若干 NMR 収率が高いが、触媒量を 2.5 倍にしたにしては小さい差であり、誤差の範囲とともとれる程度である。0.1 mol% でも反応が進行したが、収率がやや低下した。今回の条件検討では反応時間を 24 時間に固定しているが、0.1 mol% の条件では 24 時間では反応が完全に進行せず収率が低下していた可能性もある。entry 8, 9 では銀触媒が反応溶液に溶けきっていなかったため、実質的には 1 mol% 未満だったと考えられる。entry 8, 9 が entry 7 と比べて収率が低下している原因は実験手順の何らかの不手際だと考えているが、以降の検討で触媒量 0.5 mol% で再現性よく反応が進行したため、entry 8, 9 を確認するために実験をやり直すことはしなかった。

次に溶媒と酸化剤の検討を行った(Table 3.3)。上述の触媒量の検討において 0.2 mol% が最適であるとしたが、秤量時の誤差を鑑みて検討段階では 0.5 mol% の触媒を用いている (出発物質 0.2 mmol に対して触媒 0.5 mol% では 0.62 mg、0.2 mol% では 0.25 mg である)。

<sup>66</sup> (a) Po, H. N. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *20*, 171–195. (b) Ignaczak, M.; Grzejdzia, A. *Monatsh. Chem.* **1986**, *117*, 1123–1132.

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

Table 3.3 The screening of the solvent and the oxidant.

entry	<sup>t</sup> BuOCl	solvent	NMR yield	NMR rsm
<b>1</b>	<b>2 eq</b>	<b>dist. MeCN</b>	<b>78%</b>	<b>21%</b>
2	2 eq	dry EtOAc	50%	44%
3	2 eq	dry CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	37%	43%
4	2 eq	dry CHCl <sub>3</sub>	27%	58%
5	2 eq	dry <sup>t</sup> BuOH	49%	49%
6	2 eq	dry DMF	0% (TLC)	-
7	2 eq	dry DMSO	N.R. (TLC)	-
8	2 eq	PhCl	65%	25%
<b>9</b>	<b>2 eq</b>	<b>MeCN/water (1/1)</b>	<b>79%</b>	<b>12%</b>
10	2 eq	MeCN <sup>a</sup>	76%	23%
-----				
11	NCS 2 eq	MeCN <sup>a</sup>	N.R. (TLC)	-
12	NaOCl 2 eq	MeCN <sup>a</sup>	3%	96%
13	3 eq	MeCN <sup>a</sup>	84%	11%
14	4 eq	MeCN <sup>a</sup>	87%	11%
15 <sup>b</sup>	2 eq	MeCN <sup>a</sup>	80%	19%
<b>16<sup>b</sup></b>	<b>3 eq</b>	<b>MeCN<sup>a</sup></b>	<b>92%</b>	<b>7%</b>

<sup>a</sup> neither distilled nor anhydrous <sup>b</sup> 48 h

その結果、脱水も脱気もしていない通常の MeCN を最適溶媒として選択した。今まで用いてきた蒸留・脱気した MeCN (entry 1)と、ガロン瓶の MeCN (entry 10)と水の 1 対 1 混合溶媒(entry 9)とで NMR 収率に有意な差は見られなかったからである(entry 1, 9)。よって本反応では水の影響はないと判断できる。<sup>t</sup>BuOCl は水によって分解していくが、中性条件下ではその分解があまり進行しないか、または水との反応で生じる次亜塩素酸もまた高い酸化活性を持つので、本反応を進行させるのに支障が無かったと考えられる。MeCN と DMF 以外の溶媒では銀触媒の溶解性が悪く、それが収率に影響したと考えられる。entry 6 の DMF で反応が進行しなかった理由は 2 つ考えられる。まず 1 つは、DMF は弱いながらも配位性がある化合物であり、銀が 0.5 mol%であるのに対し DMF が溶媒量存在する (物質質量比で 1:1300) ことを考慮すると銀触媒に配位して触媒活性を阻害した可能性が考えられる。もう 1 つは DMF 自体が酸化活性種と反応してしまい、C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の塩素化と競合してしまった可能性が考えられる (後述するがアミド基を含む化合物の C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を塩素化しようとするときアミドの窒素が優先的に酸化されてしまい、アミドを基質として用いることはできない)。entry 7 の DMSO 条件は <sup>t</sup>BuOCl を入れた瞬間一気に発熱し、その後反応液は色に変化することなく透明のままであった (溶媒が MeCN の場合は酸化剤を入れるとすぐに茶色くなる)。これは酸化剤と DMSO が直接反応して酸化剤が消費されてしまい、その結果本来の塩素化反応が進行しなかったと考えられる。

酸化剤の種類と当量については、<sup>t</sup>BuOCl 3 当量(entry 13)を最適条件とした。3 当量から 4 当量に増やしても大きな改善はみられなかった(entry 14)。NCS は酸化力が弱いため全く反応が進行せず(entry 11)、次亜塩素酸ナトリウムでは低収率にとどまった(entry 12)。entry 12 では反応液が二層に分離しており、次亜塩素酸イオンと銀触媒、反応基質が効率よく近づけなかったことが低収率の原因だと考えている。entry 15, 16 で反応時間を 24 時間以上に伸ばしてみたところ、



### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

その結果本反応は 24 時間では完結していなかったことが判明した。よって entry 16 にある通り、最適条件は <sup>t</sup>BuOCl 3 当量、反応時間 48 時間とした。ただし以下の検討では収率の伸び代を確保する目的で <sup>t</sup>BuOCl は 2 当量、反応時間は 24 時間に抑えてある。

次に反応環境の検討を行った(Table 3.4)。3.1. 背景の終盤でアルゴン雰囲気下でも酸素雰囲気下でも得られる化合物が同じであると述べたが、その再確認も兼ねている。

**Table 3.4 The screening of the reaction atmosphere.**

entry	atmosphere	NMR yield <sup>a</sup>	NMR rsm <sup>a</sup>	NMR yield <sup>b</sup>	NMR rsm <sup>b</sup>
1	Ar	79%	18%	79%	20%
2	O <sub>2</sub>	64%	35%	53%	46%
3	air	76%	23%	59%	40%

<sup>a</sup> capped tube, φ16 mm × 100 mm (12.5 mL) <sup>b</sup> test tube with balloon

結果として酸素の量が増えるにつれて収率が低下する傾向がみられた。また今回も C-O 結合形成は観測されなかった。分子酸素が導入されないことから本反応はラジカル反応ではない可能性が示唆されているが、反応活性種に分子酸素が何らかの影響を持っていることがうかがえる。ただし小さい反応容器ではアルゴン雰囲気下と空気中で有意な差がなかったため、以降ではアルゴン雰囲気下ではなく空気中で反応を行うこととした。

次に添加剤の検討を行った(Table 3.5)。Scheme 3.4a において安息香酸を 20 mol% 加えた方が NMR 収率が高かったことを受けて、酸を中心に検討した。

**Table 3.5 The screening of the additives.**

entry	additive	NMR yield	NMR rsm
<b>1</b>	<b>AcOH</b>	<b>81%</b>	<b>18%</b>
2	TFA	58%	28%
3	HNO <sub>3</sub>	56%	35%
4	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	46%	53%
5	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	55%	44%
6	(none)	79%	18%

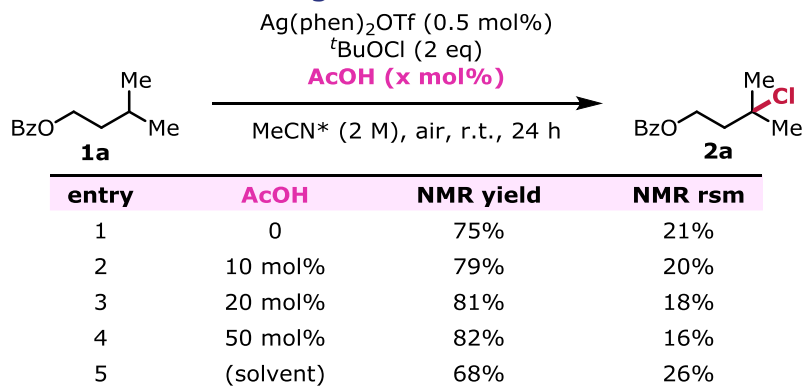
\* neither distilled nor anhydrous

その結果、大きな効果は観測されなかった。Scheme 3.4a では反応時間が短く 3.5 時間であることを踏まえると、酢酸は反応を少し加速させる効果があるが、最終的な収率には大きな影響を与えないという可能性が考えられる。酢酸よりも強い酸では収率が低下した(entry 2-4)。

酢酸に関しては当量を増やすことで反応時間を 48 時間より短くできる可能性が考えられたため、追加で検討することにした(Table 3.6)。しかし想定していたほどの効果は見られなかった。

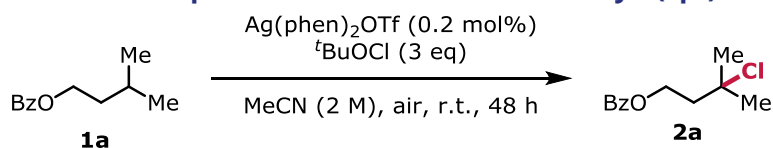
### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

Table 3.6 The screening of the amount of AcOH.



以上の検討を総合的に判断し、最適条件は以下の通りに決定した(Scheme 3.9)。加熱や酢酸の添加は結局それほど良い効果が期待できなかったため、特に行わないこととした。

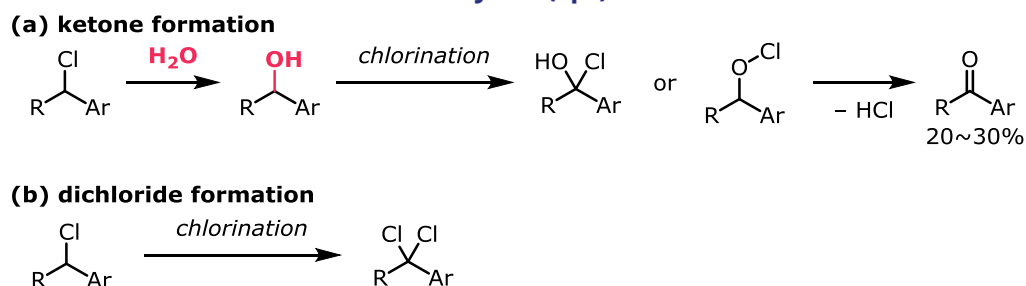
Scheme 3.9 Optimised conditions for tertiary C(sp<sup>3</sup>)-H chlorination.



#### 3.2.2. ベンジル位 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の変換

3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合塩素化の最適条件をそのままベンジル位 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の塩素化に適用したところ、目的化合物(2h)とともにベンジル位にオキシ基が導入された化合物や、塩素が 2 つ導入された化合物が副生成物として得られてきた(Scheme 3.10)。

Scheme 3.10 Side reactions in benzylic C(sp<sup>3</sup>)-H chlorination.



3.2.1 の検討によると反応系中の水分は塩素化反応自体に影響は無かったが、ベンジル位の変換の場合は生成物である塩化ベンジルが S<sub>N</sub>1、S<sub>N</sub>2 反応の活性が比較的高いため、溶媒中の水により塩素が置換されベンジルアルコールとなり、それがさらに塩素化されることでケトンが生成していると考えられた。よってこのケトン生成は脱水した溶媒を用いることで解決できると考えた。塩素が 2 つ導入されることについては具体的な解決策の見当がつかなかったため、1-ethyl-4-nitrobenzene (1h)を用いて濃度や反応剤の当量を再検討することとした(Table 3.7)。

蒸留により脱水した MeCN を用いたことにより、予想通りにケトン生成を抑制することに成功した。entry 6 ではケトン体の比率が少々大きい、試験管または攪拌子に水分が多く付着していたためであると考えられる(しかしこの結果は結論に影響しなかったため、この実験をやり直すことはしなかった)。entry 7 に示した通り濃度はそのまま、<sup>t</sup>BuOCl の当量を 2 当量に減じた条件

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

Table 3.7 The screening of the amount of the solvent and the oxidant.

entry	<sup>t</sup> BuOCl	MeCN	NMR yield	NMR rsm	ketone	dichloride
1	3 eq	0.2 M	63%	27%	3%	7%
2	3 eq	0.5 M	65%	21%	2%	11%
3	3 eq	1 M	67%	15%	2%	15%
4	3 eq	2 M	67%	10%	2%	20%
5	1.2 eq	2 M	53%	41%	1%	5%
6	1.5 eq	2 M	53%	33%	10%	3%
<b>7</b>	<b>2 eq</b>	<b>2 M</b>	<b>66%</b>	<b>19%</b>	<b>4%</b>	<b>10%</b>

を最適条件とした。濃度を変更しても、反応の進行が遅くなるか(entry 1)、収率に変化が無いか(entry 2-4)のどちらかであった。酸化剤の量を変化させても収率の改善は見られず、反応の進行が遅くなる(entry 5, 6)か、収率に変化が無い(entry 7)という結果となった。収率に大差のなかった entry 2, 3, 4, 7 を比較すると転換率に違いがあり、消費された原料は収率に還元されることなく全てジクロロ体の増加につながっている。このため本反応条件では収率 70%程度で頭打ちになり、そこから大きく改善されることは困難であると考えられた。従って使う試薬・溶媒の量が少ない entry 7 を最適条件として選択した。

#### 3.3. 基質一般性の検討

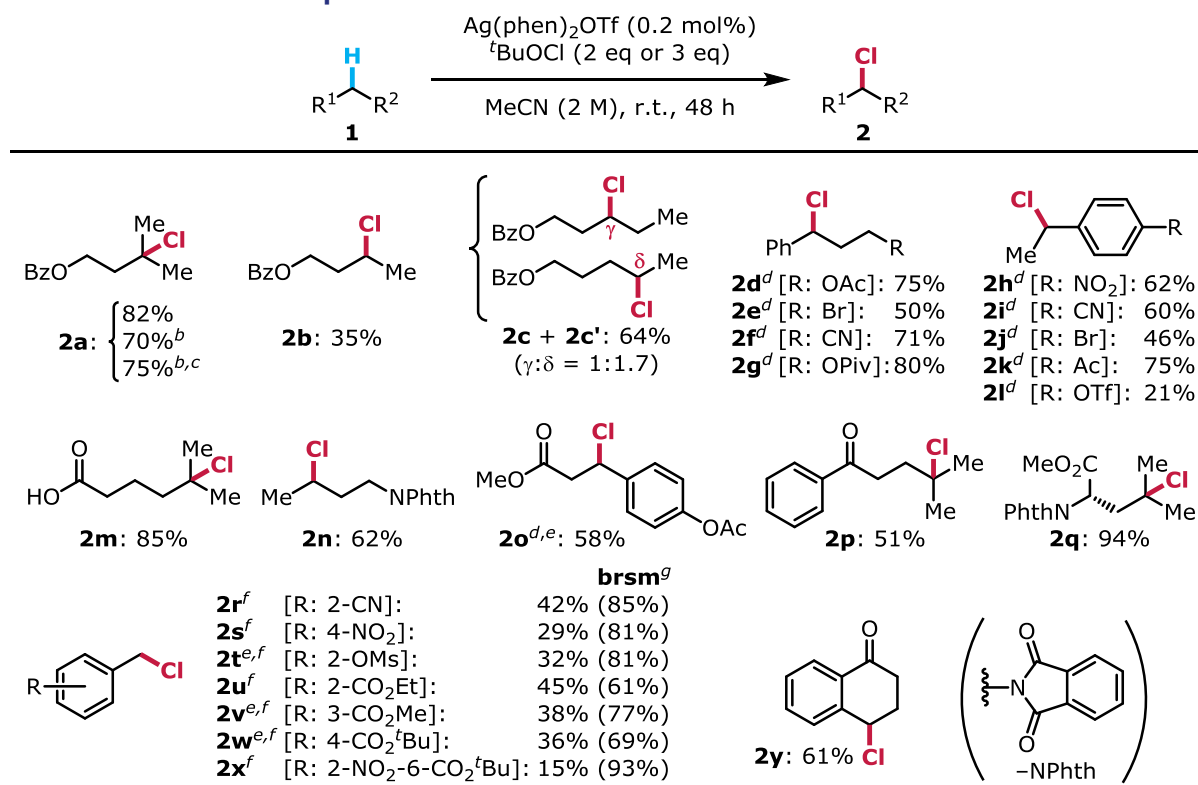
3.2 の検討で得られた最適条件を基に基質一般性の検討を行った(Table 3.8)。PTLC による単離となっているものは、塩素化体と原料または副生成物との R<sub>f</sub> 値に差がほとんどなかったため、カラムでの単離が困難であったものである。

表より、様々なベンジル位、3 級、2 級の C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化が中程度から高い収率で進行することが分かった。多くの官能基 (エステル、ブロモ基、ニトリル、ニトロ基、カルボン酸、フタルイミド、ケトン、トリフラート基、メシル基) が共存可能であった。また 1x のように立体的に込み入っている 2,6-二置換トルエンの C(sp<sup>3</sup>)-H 結合も低収率ながら塩素化することができた。安息香酸 *n*-ペンチル(1c)の塩素化では位置異性体である 2c と 2c' が 1:1.7 の比率で得られたが、ここからこの反応はより電子豊富な C(sp<sup>3</sup>)-H 結合が反応しやすいということが分かる。この反応点の位置選択性はラジカル反応のそれと同様の傾向であり、この位置選択性は 2b, 2n でも見られる。2m に関して、本反応の反応条件は前述のとおり脱炭酸的塩素化反応であるが、脱炭酸が室温で円滑に進行するのは生じるラジカルが安定な基質 (α-アリーール、α-ジアルキルカルボン酸など) の場合であり、1 級カルボン酸では 45 °C まで加熱しないと脱炭酸が進行しない (基質によっては更に Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を加える) ことが Li の論文<sup>45g</sup> に記述されている (Scheme 3.11)。従って 1m の塩素化で C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化が優先的に進行しているのは合理的である。本反応は Rao の反応と同様に反応条件が温和であるため、1o のような基質でも α, β-不飽和カルボン酸へ分解することなく望みの塩素化が問題なく進行した。また中性条件であるためエノールやエノラート形成が遅く、エステル、ケトンの α 位の求核的塩素化よりも効率的に C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化が進行した(2o, 2p)。更に 2y では HCl が脱離して異性化すると芳香環である 1-ナフトールになるが、室温・中性条件である本反応

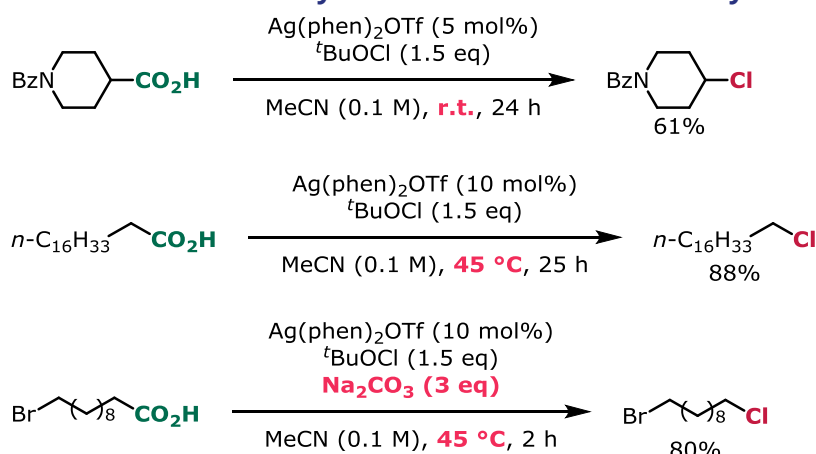
### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

条件下ではそのような副反応はほとんど観測されなかった。

**Table 3.8 Substrate scope<sup>a</sup> — successful substrates.**



**Scheme 3.11 Decarboxylative chlorination of carboxylic acids reported by Li.<sup>45g</sup>**

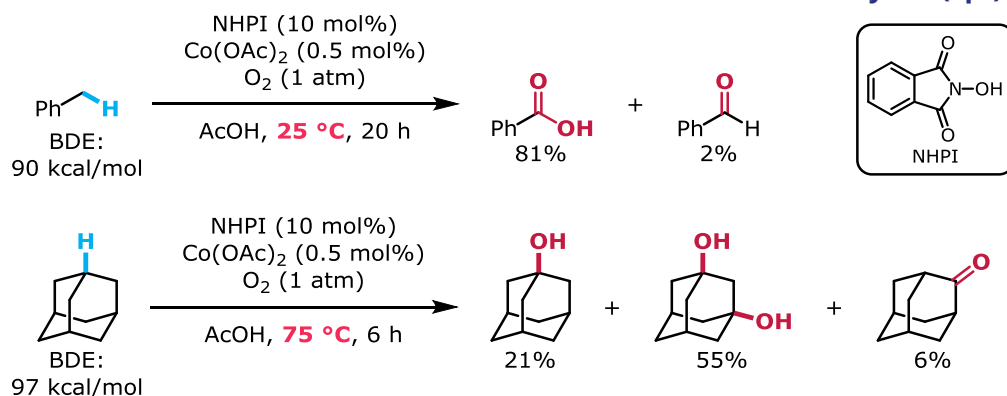


トルエン誘導体は転換率が低く、それに伴い低い収率にとどまった(**2r–2x**)。特に置換基が同じ **2h** と **2s** の収率を比べるとその差は歴然である。確かに 2 級のベンジル位と 1 級のベンジル位とではそもそも 2 級の方が反応性が高いので、トルエン誘導体で収率が下がるのは致し方ない。しかし C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の BDE を鑑みると、3 級(<sup>t</sup>Bu-H: 97 kcal/mol)と 1 級ベンジル位(Bn-H: 90 kcal/mol)ではベンジル位の方がラジカル的に切断され易いはずであり、更に 1 級ベンジル位の方が立体的にすいている。例えばトルエンとアダマンタンの NHPI によるラジカル酸化では、トル

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

エンが室温で酸化される<sup>67</sup>のに対してアダマンタンでは 75 °C まで加熱<sup>68</sup>しなければならない (Scheme 3.12)。しかしこれら傾向は塩素化の収率に反映されていない。

**Scheme 3.12** Precedents for radical oxidation of *tert*- and benzylic C(sp<sup>3</sup>)-H bonds.<sup>67,68</sup>



そこで私は生成物である塩化ベンジルが銀触媒に悪影響を及ぼしている (product inhibition) のではないかと考えた。銀触媒と塩素の相互作用は、立体的に嵩高い 3 級塩化アルキルと異なり 1 級アルキルである塩化ベンジルで選択的に起こりうると考えられる。これを検証するため次の実験を行った (Table 3.9)。すなわち、1 級塩化アルキルとして 1,2-ジクロロエタン (1,2-DCE) を添加し、3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の塩素化の収率がどう変化するかを確認した。この際重要なのは塩素原子であり塩化ベンジルをそのまま使用する必要はない点、及び塩化ベンジルはベンジル位 C(sp<sup>3</sup>)-H が更に塩素化され得ることを踏まえ、反応性の乏しい DCE を採用した。その結果 DCE の添加は 3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の塩素化には全く影響を及ぼさなかったため、トルエン誘導体での収率が低かった原因は product inhibition ではなかったことが判明した。この結果を受けて、ある化合物の反応性について立体的要因や結合の強さ以上に影響を与えている要素があると考えられた。ベンジル位メチルと 3 級炭素では超共役により炭素上の電子密度に差があり、3 級炭素の方が電子豊富である (Figure 3.6)。そこで私はこの電子密度の大小が反応性に最も大きく影響したと考えた。これは電子が比較的豊富な炭素上で C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化が優先的に進行することと矛盾しないと言える (cf. **2c** and **2c'** in Table 3.8)。

**Table 3.9** The effect of DCE on the tertiary C(sp<sup>3</sup>)-H chlorination.

entry	1,2-DCE	NMR yield	NMR rsm
1	0	83%	16%
2	25 mol%	80%	18%
3	50 mol%	80%	16%
4	100 mol%	84%	15%

<sup>67</sup> Yoshino, Y.; Hayashi, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6810–6813.

<sup>68</sup> Ishii, Y.; Kato, S.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4993–4996.



### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

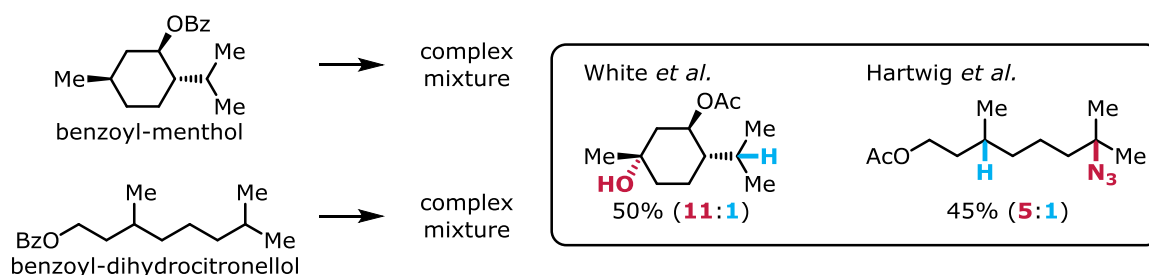
Figure 3.6 Electronic environment affected by hyperconjugation.



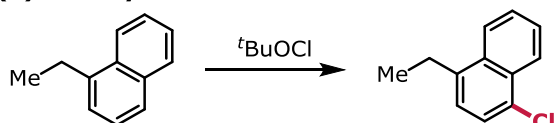
次に C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化がうまく進行しなかった基質について述べる。まずは C(sp<sup>3</sup>)-H 結合が多くて位置選択性が出ない化合物である (Figure 3.7a)。ヒドロキシ基を保護したメントール<sup>69</sup>やジヒドロシトロネロール<sup>70</sup>は位置選択的に C(sp<sup>3</sup>)-H 変換できることが報告されているが、塩素化条件に付した際は全く選択性が得られず、反応系が複雑化してしまった。この際、複数ある 3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合間の選択性だけでなく、室温で 2 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合が塩素化されてしまうことの影響も大きいと考えられる。また <sup>t</sup>BuOCl はサッカリンの窒素を塩素化できるほどの高い求電子性を持っており、求核性の高い化合物は銀触媒を介さずに基質と <sup>t</sup>BuOCl が直接反応してしまう、といった反応も観測されている (Figure 3.7b)。この副反応はナフタレン π 電子程度の求核性でも進行してしまうため、C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応の大きな制約となっている。またアミドやスルホンアミドを持つ化合物では C-N 結合の切断が観測された (Figure 3.7c)。これは C(sp<sup>3</sup>)-H 結合が切断されるよりも早く窒素が Ag(II) によって酸化され、そこから隣接する水素ラジカルが脱離してイミ

Figure 3.7 Substrate scope — unsuccessful substrates.

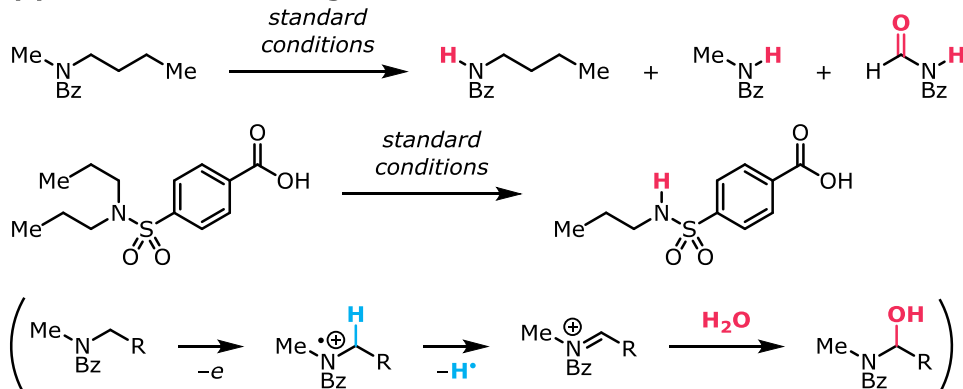
(a) A lot of C(sp<sup>3</sup>)-H bonds.



(b) directly-reactable with <sup>t</sup>BuOCl.



(c) The oxidation of nitrogen.

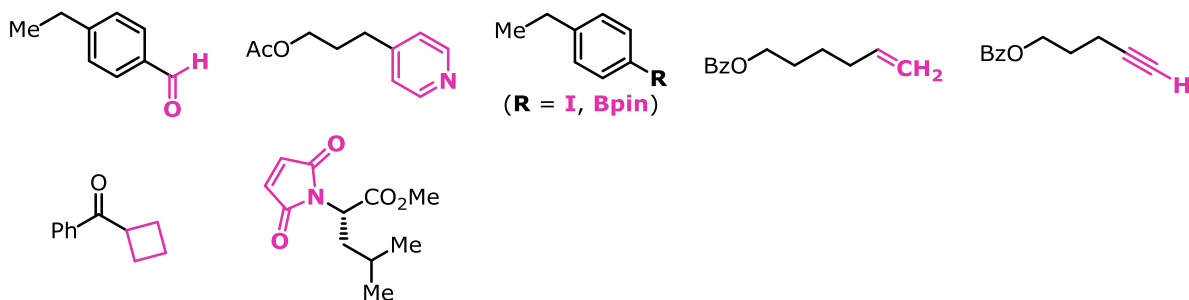


<sup>69</sup> Chen, M. S.; White, M. C. *Science* **2007**, *318*, 783–787.

<sup>70</sup> Sharma, A.; Hartwig, J. F. *Nature* **2015**, *517*, 600–604.

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

#### (d) labile functional groups



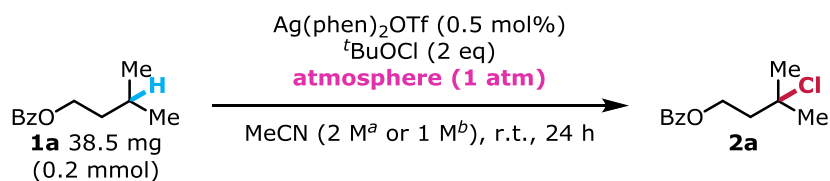
ニウムカチオンが生成していると考えられる。そこへ反応系中の水が付加することでヘミアミンールとなり、続けて C-N 結合が切断されたと考えられる。Table 3.8 の **2n**, **2q** にあるとおり、イミド構造にすれば N の酸化が抑えられて望みの C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化が優先的に進行するようである。また、アルデヒド、ピリジン、ヨードアレン、ホウ酸エステル、アルケン・アルキンなどの官能基は共存できず、反応系が複雑化してしまった(Figure 3.7d)。

#### 3.4. 反応機構についての考察

Table 3.4 で示したように、**1a** の塩素化において反応系の酸素量が増加するにつれて塩素化の収率が低下していくが(Table 3.10a)、これは銀を使ったラジカル C(sp<sup>3</sup>)-H トリフルオロメチルチオレーション(Table 3.10b)<sup>49h</sup> と同じ傾向である。この SCF<sub>3</sub> 化反応はシクロプロパンの開環や分子内環化などのラジカルクロック実験によってラジカル反応であることが確かめられている。従って銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応も同様にラジカル反応である可能性が考えられた。

**Table 3.10 Reaction atmosphere: Ar, O<sub>2</sub> or air. (a は Table 3.4 を再掲)**

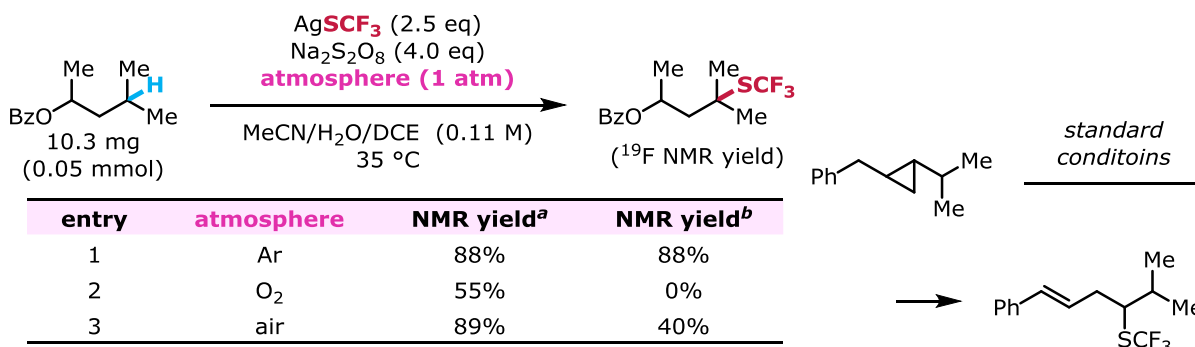
#### (a) Silver catalyzed C(sp<sup>3</sup>)-H chlorination



entry	atmosphere	NMR yield <sup>a</sup>	NMR rsm <sup>a</sup>	NMR yield <sup>b</sup>	NMR rsm <sup>b</sup>
1	Ar	79%	18%	79%	20%
2	O <sub>2</sub>	64%	35%	53%	46%
3	air	76%	23%	59%	40%

<sup>a</sup> capped tube, φ16 mm × 100 mm (12.5 mL) <sup>b</sup> test tube with balloon

#### (b) Silver mediated radical C(sp<sup>3</sup>)-H trifluoromethylthiolation



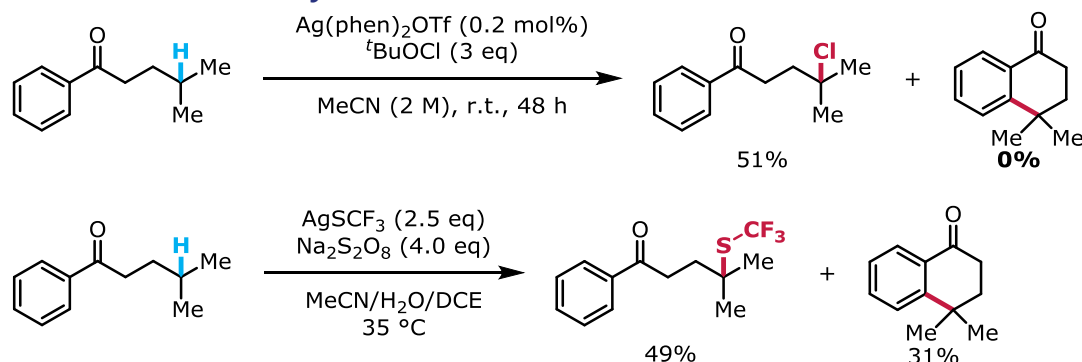
entry	atmosphere	NMR yield <sup>a</sup>	NMR yield <sup>b</sup>
1	Ar	88%	88%
2	O <sub>2</sub>	55%	0%
3	air	89%	40%

<sup>a</sup> 2 mL vial <sup>b</sup> 20 mL vial

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

しかし前述の通り Table 3.10a の実験では、酸素雰囲気下であっても C-O 結合形成が全く観測されなかった。加えてトリフルオロメチルチオレーションの場合には観測されていた分子内ラジカル環化も塩素化では全く観測されなかった(Scheme 3.13)。

#### Scheme 3.13 Radical cyclization.



従ってこの塩素化はラジカル反応ではない可能性も考えられた。また水系溶媒中でも円滑に塩素化が進行したことからカチオン中間体を経る過程も考えにくく、pK<sub>a</sub> の観点からアニオン中間体を経る機構も妥当ではない。以上を総合して本反応は以下のいずれかであると考えられる。

1. アルキル銀化合物を経由した反応である
2. ラジカル反応であるが、炭素ラジカルが生じてから塩素との結合生成が非常に速い

ここで有機銀化合物について簡単に述べる(Figure 3.8)<sup>71</sup>。アリアル銀化合物はパラジウムなどの遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応によく登場する重要な中間体である<sup>72</sup>。Figure 3.8aにあるフェニル銀は窒素雰囲気下室温で七日間安定に存在し、74度まで加熱すると分解していく。それと比べてアルキル銀化合物は非常に不安定であり、配位子のない *n*-ブチル銀、*tert*-ブチル銀はマイナス 60 度でも速やかに分解していく。しかし銀に窒素などを配位させると安定性が向上し、3-(*N,N*-ジメチルアミノ)-プロピル銀はプラス 15 度でも安定に存在する。またアルキル銀化合物はラジカルに似た性質を示すことが報告されており、例えば *n*-ブチル銀を熱分解させると *n*-ブチル基が二量化した *n*-オクタンが高い収率で得られる(Figure 3.8b)。この分解はラジカル反応、協奏的 C-C 結合形成反応の二つの機構が提唱されているが、どちらなのかはいまだ議論がある(しかし完全なるラジカル二量化と比べると *n*-オクタン、1-ブテン、*n*-ブタンの生成比に差が見られる)。また 2-ノルボルニル銀は低温でも銀が結合した炭素の立体反転が観測されている(Figure 3.8c)。これは銀が他の原子に置き換わる反応が立体特異的に進行する場合であっても不斉が消失する可能性があることを示唆している。ただしアルキル銀のエピメリ化よりも速く反応が進行すれば、立体が保持される/全て反転する可能性もある。更に生成物が何か、という記述は無いものの、分子酸素やヨウ素などのラジカル捕捉剤によってアルキル銀化合物の分解が促進されることが報告されている(Figure 3.8d)。

<sup>71</sup> (a) Whitesides, G. M.; Bergbreiter, D. E.; Kendaw, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2806–2813. (b) Hofstee, H. K.; Boersma, J.; Kerk, G. J. M. V. D. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *168*, 241–249. (c) Westmijze, H.; Kleijn, H.; Vermeer, P. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *172*, 377–383. (d) Harmata, M. *Silver in Organic Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2010.

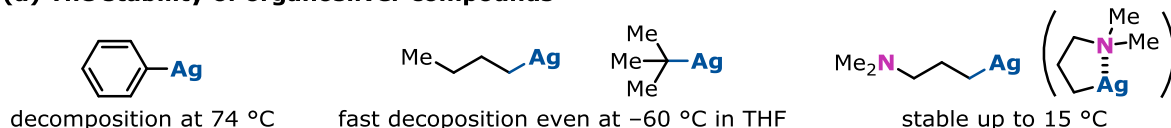
<sup>72</sup> (a) Lotz, M. D.; Camasso, N. M.; Canty, A. J.; Sanford, M. S. *Organometallics*, **2017**, *36*, 165–171. (b) Whitaker, D.; Burés, J.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8384–8387.



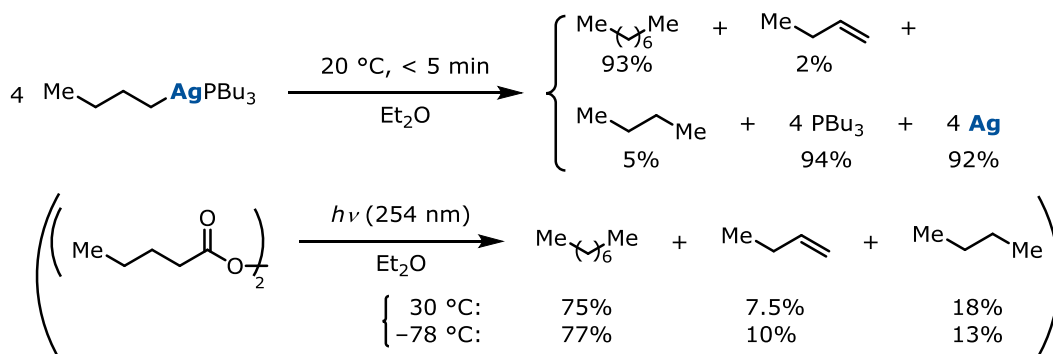
### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

Figure 3.8 Organosilver compounds.

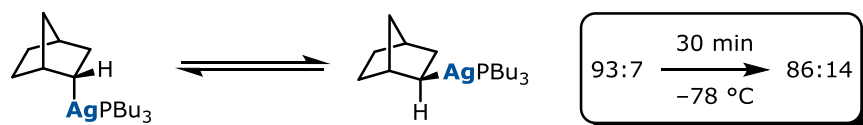
(a) The stability of organosilver compounds



(b) Radical-like thermal decomposition of alkylsilver compounds



(c) Epimerization of *endo*-2-norbornylsilver



(d) Accelerated decomposition of alkylsils by radical scavenger

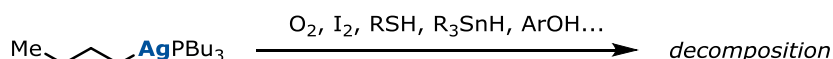
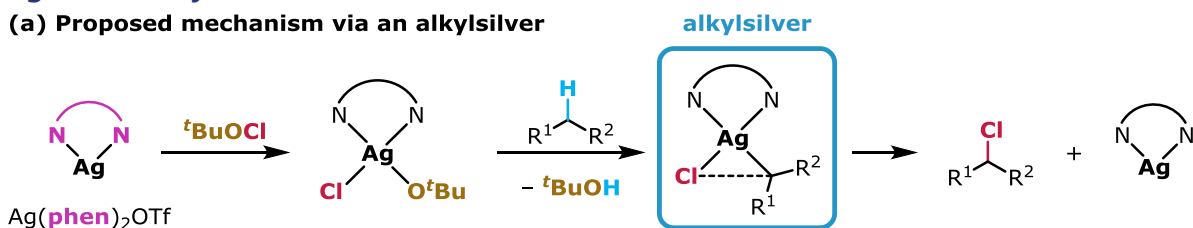


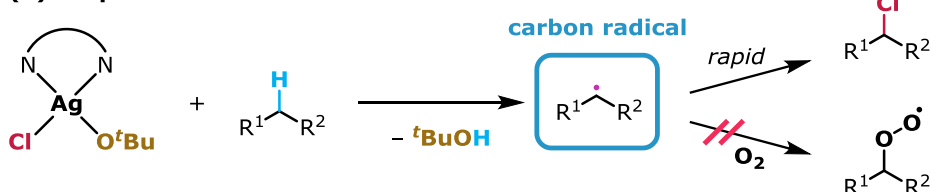
Figure 3.9 に示したように今回の銀触媒は 1,10-フェナントロリンが配位しているため、室温でもアルキル銀が生成し得ると考えられた。また Figure 3.8d より C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化がアルキル銀を経由する場合であっても、分子酸素による収率低下と言った実験結果が説明できる。しかし炭素ラジカル中間体が生成し、それが反応系中の溶解酸素により酸化されるよりも速く塩素化される、という可能性も否定できない。

Figure 3.9 Alkylsilver intermediate vs. carbon radical intermediate.

(a) Proposed mechanism via an alkylsilver



(b) Proposed mechanism via a carbon radical

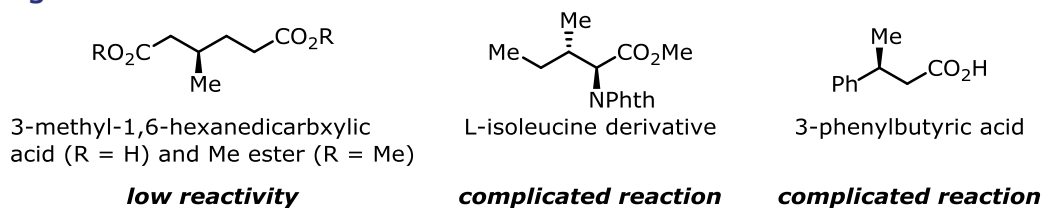


アルキル銀を経由する場合は立体特異的に塩素化が進行する可能性が考えられたため、不斉 3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を塩素化する実験を行うことにした。3-methyl-1,6-hexanedicarboxylic acid お

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

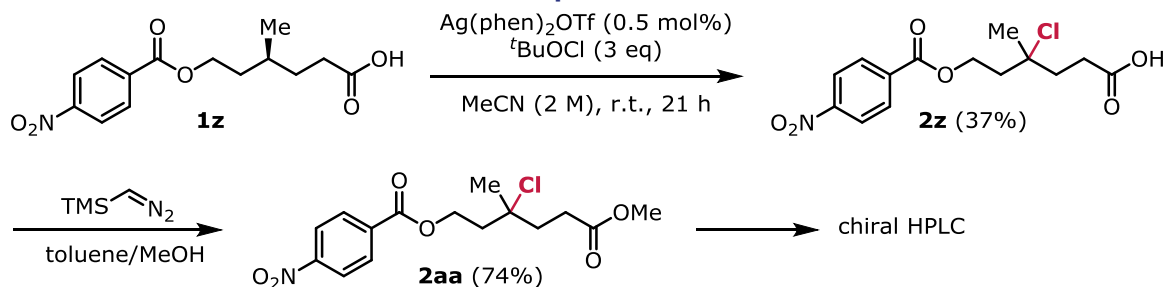
よびそのメチルエステルは反応性が低く、塩素化反応がほとんど進行しなかった。イソロイシン誘導体、3-フェニル酪酸では反応は進行したが、反応系が複雑化してしまった(Figure 3.10)。

Figure 3.10 Unsuitable substrates.



(-)-β-シトロネロール誘導体 **1z** を用いた際に 3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H での塩素化が進行し、PTLC の後に 37%収率で **2z** が得られてきた(Scheme 3.14)。この **2z** をメチルエステルとした **2aa** を下記条件においてキラル HPLC により解析した (カルボン酸は HPLC においてしばしばテーリングするため、メチルエステルへと誘導して解析を行った)。その結果、光学活性化合物を原料とした場合も 2 本のピークが得られたため、**2z**, **2aa** はラセミ化合物であることが判明した。不斉の消失はアルキル銀、炭素ラジカルいずれを経由する場合も起こりうるので、この実験ではアルキル銀経由か炭素ラジカル経由かを判別するには至らなかった。

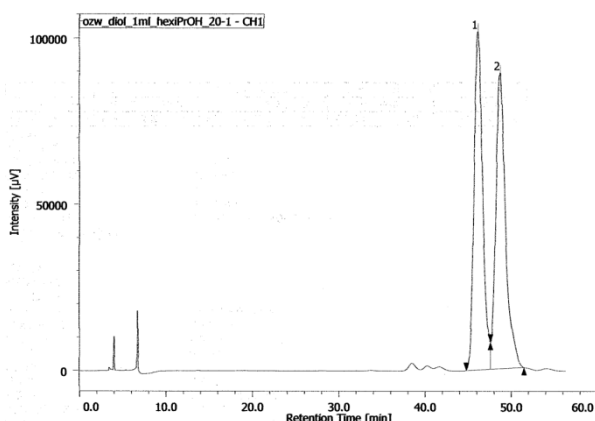
Scheme 3.14 Chlorination of a chiral C(sp<sup>3</sup>)-H bond.



#### HPLC conditions

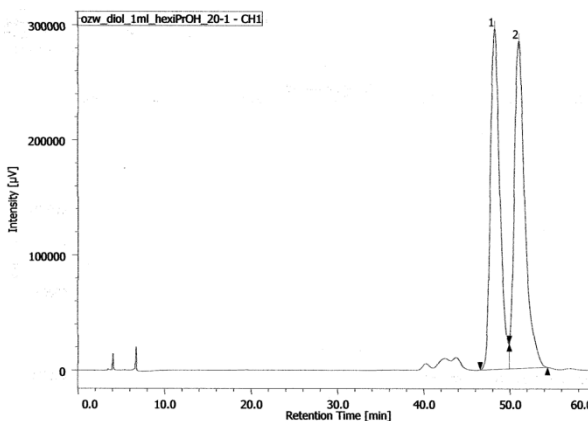
column:	CHIRALPAK® IC φ 4.6 mm × 250 mm
eluent:	hexane/2-propanol = 20/1
flow rate:	1.0 mL/min

SM: (-)-**1z**



#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%
1	Unknown	1	46.108	7054078	101820	50.099
2	Unknown	1	48.667	7026092	89041	49.901

SM: (±)-**1z**

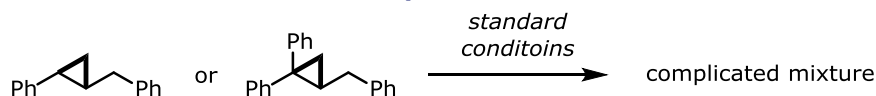


#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%
1	Unknown	1	48.175	22451983	295785	48.026
2	Unknown	1	50.975	24297273	284276	51.974

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

続いてラジカル反応であるかを検証するためにシクロプロパンの開環実験を行った。しかし反応系が複雑化してしまい、有用な情報は得られなかった(Scheme 3.15)。想定生成物が二重結合を含んでいること、また基質に反応しうる C(sp<sup>3</sup>)-H 結合が多く存在することが複雑化の原因だと考えられる。

**Scheme 3.15 Radical clock experiments.**



次にラジカル捕捉剤である TEMPO の影響を調べた(Table 3.11)。その結果 5 mol% の TEMPO でも塩素化の収率が低下したものの、TEMPO を 1 当量加えた場合でも TEMPO が導入された化合物は得られなかった。TEMPO は反応がラジカル機構であるかないかにかかわらず反応の進行を阻害することがあるので、TEMPO が導入された化合物が得られなかった以上この実験から得られる情報はあまりなかった。

**Table 3.11 The effect of TEMPO in C(sp<sup>3</sup>)-H chlorination.**

entry	TEMPO	NMR yield	NMR rsm
1	5 mol%	21%	78%
2	100 mol%	11%	88%
3	(none)	62%	37%

最後に <sup>t</sup>BuO ラジカルによるラジカル連鎖反応であるかどうかを確かめた(Table 3.12)。すなわち、<sup>t</sup>BuOCl と NHPI (*N*-hydroxyphthalimide)<sup>59b</sup> または可視光照射<sup>51a</sup> により <sup>t</sup>BuO ラジカルを発生させる方法で C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化を試み、塩素化の最適条件と比較した。その結果、銀触媒による塩素化反応と比べてラジカル連鎖反応では低い収率、転換率にとどまった。ここから本反応は、銀触媒がラジカル開始剤となって <sup>t</sup>BuO ラジカルが発生し、ラジカル連鎖反応が進行する、という Table 3.12 右図のような反応機構ではないと考えられる。また反応条件検討の際に銅塩を用いた **1a** の塩素化では収率が 20% 程度だったが、その値と entry 2, 3 の値が近いので、銅を用いた場合も <sup>t</sup>BuO ラジカルが発生していた可能性が考えられる(cf. Table 3.1 entry 9–11)。

**Table 3.12 The chlorination reactions by <sup>t</sup>BuO radical.**

entry	catalyst	yield*	rsm*
1	Ag(phen) <sub>2</sub> OTf (0.5 mol%)	79%	21%
2	NHPI (25 mol%)	30%	69%
3	white LED	34%	57%
4	Ag(phen) <sub>2</sub> OTf (0.5 mol%)	41%	45%
5	NHPI (25 mol%)	4%	96%
6	white LED	21%	75%

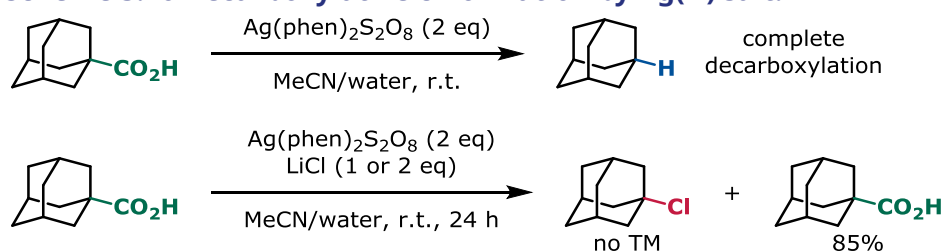
$$\text{Ag}^{\oplus} \cdots \text{Cl} - \text{O}^{\cdot} \text{tBu} \rightleftharpoons \text{O}^{\cdot} \text{tBu} + \text{AgCl}$$

\* NMR yield with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

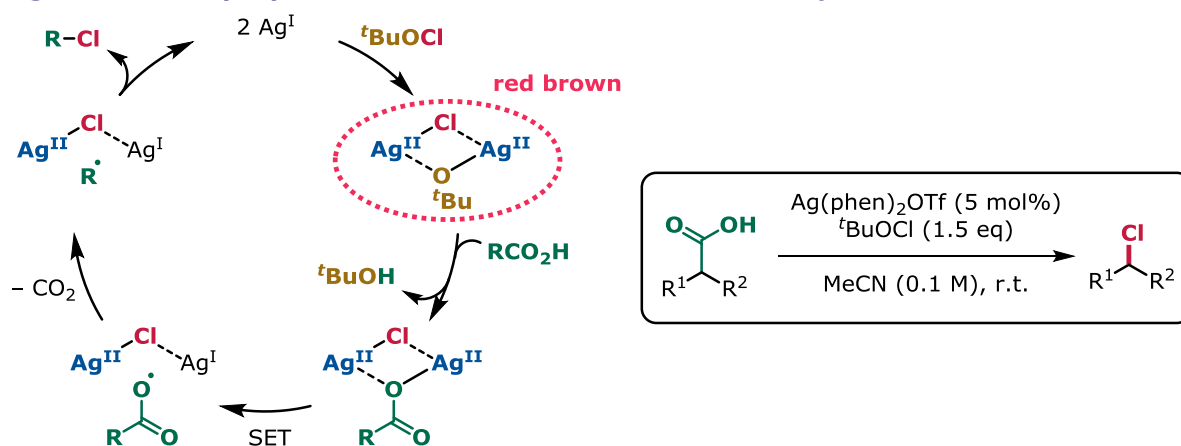
### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

本反応では銀触媒と *t*BuOCl を混ぜると反応系が茶色くなる。Li の脱炭酸的塩素化の論文でも “when the CH<sub>3</sub>CN solution of Ag(Phen)<sub>2</sub>OTf was treated with *t*-BuOCl, the pale yellow solution immediately turned to red brown, implying the generation of Ag(II) complexes” と記されている。別の Ag(I)錯体に酸化剤を加えて反応液が茶色くなる反応が知られており<sup>73</sup>、本塩素化でも銀触媒と酸化剤が反応して高原子価の銀が発生していると考えられる。また脱炭酸的塩素化反応では、Ag(II)の単核錯体である Ag(phen)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> と LiCl の組み合わせ(= Ag(phen)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)では望みの塩素化体は得られず、原料が 85%回収されたとも記されている(Scheme 3.16)。以上より “Ag(II) complexes” は単核ではなく二核錯体であると Li らは判断しており、それ踏まえた反応機構を想定している(Figure 3.11)。私は C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応でも同様に Ag(II)の二核錯体を経ていると考えた(ただし Ag(III)が生成している可能性も充分考えられる)。*t*BuOCl は一電子酸化剤としても機能しうるが、その場合 *t*BuO ラジカルが発生することになるので不合理である。

**Scheme 3.16 Decarboxylative chlorination by Ag(II) salt.**<sup>45g</sup>



**Figure 3.11 The proposed reaction mechanism of decarboxylative chlorination.**



以上を踏まえたアルキル銀を経由する場合の想定反応機構を Figure 3.12a に示す。まず銀触媒と酸化剤から Ag(II)の二核錯体 **3** が生成する。そこから *t*BuOH を生じながら **1** の C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断が進行し、C(sp<sup>3</sup>)-Ag 結合をもつ中間体 **4** が生成する。この **4** は炭素-銀結合周りの不斉が消失する程度には長寿命であると考えられる。この **4** から塩素化体 **2** が脱離していくとともに銀触媒が再生すると考えている。

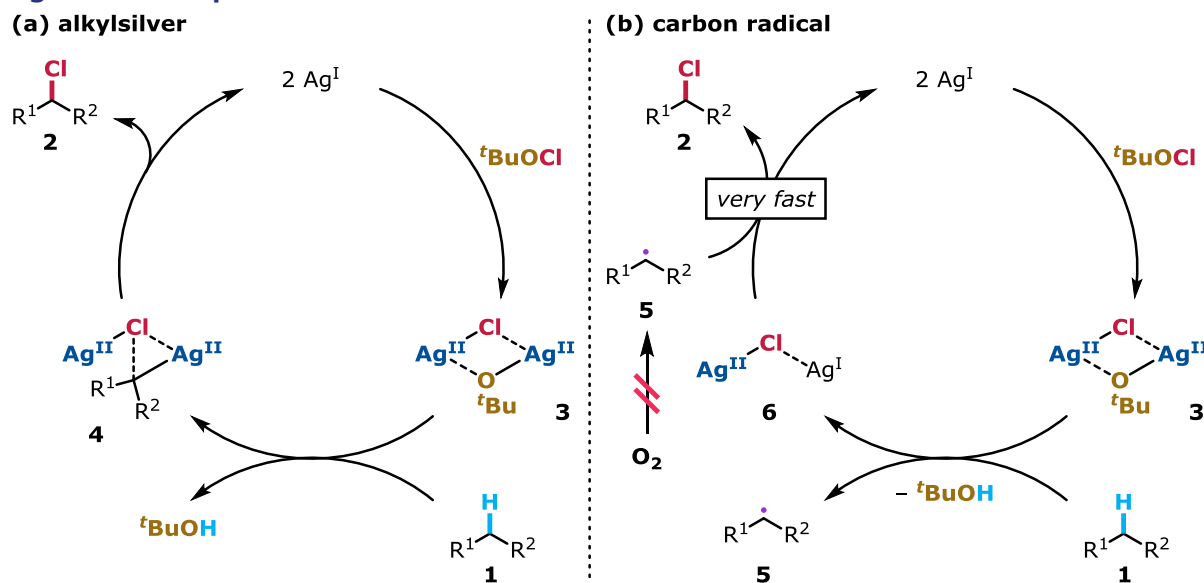
また、ラジカル機構が完全に否定される実験結果は得られなかったので、炭素ラジカルを経由する想定反応機構も Figure 3.12b に示す。アルキル銀経由の場合と同様に *t*BuOH を生じながら **1** の C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断が進行、炭素ラジカル **5** が生成する。**5** が反応系中の溶存酸素と反応するよりも速く **6** から塩素を捕捉して塩素化体 **2** が生成し、同時に銀触媒が再生すると考えている。

<sup>73</sup> Cui, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16202–16203.

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

Table 3.12 から本塩素化反応は <sup>t</sup>BuO によるラジカル連鎖反応ではないと結論付けた。これを受けて私は、C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断の活性種がフリーラジカル状態の <sup>t</sup>BuO ラジカルではなく中間体 **3** の状態になっていることで活性種の分解や失活が抑制され、C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断が円滑に進行したと考えている。

Figure 3.12 Proposed reaction mechanism.



この反応では **3** と **1** が反応する際、**3** の Cl が **1** と反応して HCl を生じながら <sup>t</sup>BuO が導入される場合と、<sup>t</sup>BuO が反応して <sup>t</sup>BuOH を生じながら Cl が導入される場合が考えられる。しかし <sup>t</sup>BuO が導入された化合物は生成物として全く得られないことから、**3** による **1** の C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断過程に Cl は関与していないと考えられる。BDE を比べると <sup>t</sup>BuO-H (106 kcal/mol)、Cl-H (103 kcal/mol) であり、Cl<sup>•</sup> より <sup>t</sup>BuO<sup>•</sup> の方が不安定なので後者が優先的に反応するのは合理的である。また Ag と Cl の親和性が高いことも <sup>t</sup>BuO が優先的に **3** から脱離していく要因だと考えられる。以上の結果は Organic Letters 誌に掲載された<sup>74</sup>。

#### 3.5. 塩素以外の C(sp<sup>3</sup>)-H 官能基化

Cl<sup>•</sup>等価体である酸化剤 <sup>t</sup>BuOCl を用いて C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化が進行した。そこで別の酸化剤を用いることで違った C(sp<sup>3</sup>)-H 変換反応が進行するのではないかと考え、酸化剤の検討を行った。しかし **1a** を用いた検討では現在のところ 3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H フッ素化が低収率で進行するのみである (Table 3.13)。2014 年に硝酸銀を触媒としたベンジル位の C(sp<sup>3</sup>)-H ジフルオロ化が報告されている<sup>49g</sup> ので、entry 1 の結果にはそれほど新規性が無い。

<sup>t</sup>BuOCl と NaBr などの臭化塩を合わせることで 2 級 C(sp<sup>3</sup>)-H の臭素化が進行したが、この反応は銀触媒が無くても進行するものであった。またより活性の高い 3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H の臭素化を試みても反応はあまり進行しなかった。反応機構は一塩化臭素を経由したフリーラジカル反応であると推測している (Scheme 3.17)。

水系溶媒中で酸化剤としてペルオキソ二硫酸の塩を用いることでベンジル位の酸素化も進行し

<sup>74</sup> Ozawa, J.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2017**, DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00367

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

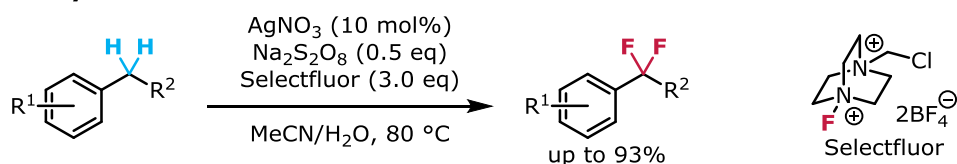
た。しかしこの反応は Ag(phen)<sub>2</sub>OTf に特有の反応ではなく、AgNO<sub>3</sub> でも反応が進行した。また反応するのはベンジル位のみで 3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を酸化することはできなかった。更に触媒反応ではないが、Ag(II)の塩である Ag(bpy)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> を酸化剤として用いたベンジル位などの酸化反応が 2007 年に報告されていた<sup>75</sup>ため、有用性、新規性ともに乏しいと判断した(Scheme 3.18)。

**Table 3.13 Screening of oxidants and additives.**

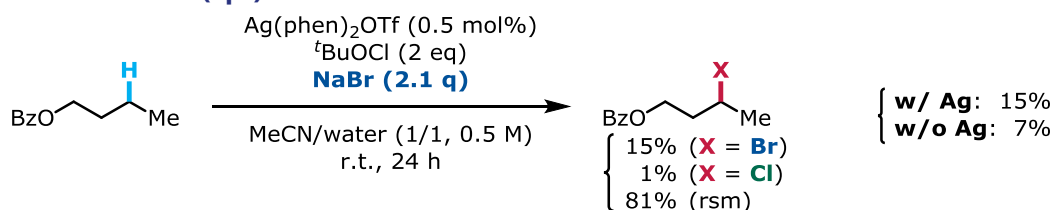
Ag(phen)<sub>2</sub>OTf (0.5 mol%)  
additive 1 (2 eq)  
additive 2 (2–2.1 q)

entry	additive 1	additive 2	NMR yield
1	Selectfluor	—	25% (X = F)
2	PhI(OAc) <sub>2</sub>	—	0%
3	PhI(OAc) <sub>2</sub>	I <sub>2</sub>	0%
4	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	AcOH	0%
5	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	—	0%
6	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	NaBr	0%
7	TBHP	—	0%

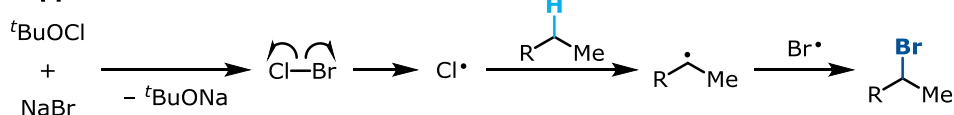
#### benzylic difluorination



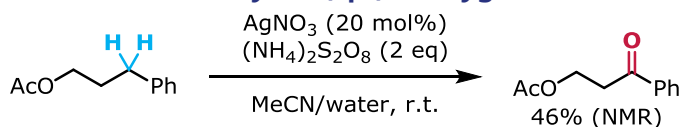
#### Scheme 3.17 C(sp<sup>3</sup>)-H bromination.



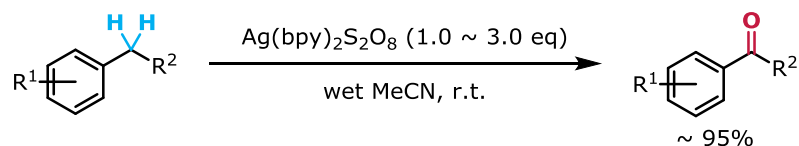
#### supposed mechanism



#### Scheme 3.18 Benzylic C(sp<sup>3</sup>)-H oxygenation.



Arkivoc **2007**, xvi, 260-265.



<sup>75</sup> Joshaghani, M.; Bahadori, M.; Rafiee, E.; Bagherzadeh, M. *Arkivoc* **2007**, xvi, 260–265.



### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

#### 3.6. 実験項

##### 3.6.1. General method

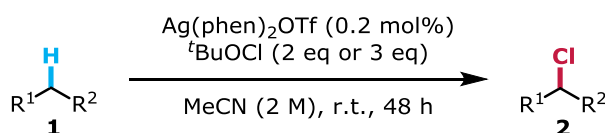
AgOTf, 1,10-phenanthroline, and <sup>t</sup>BuOCl were purchased from Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Aldrich, and Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. (TCI), respectively, which were used without any purification. NMR spectra were recorded on JEOL ECX-500 (500.16 MHz for <sup>1</sup>H NMR and 125.77 MHz for <sup>13</sup>C NMR), and JEOL ECS-400 (391.78 MHz for <sup>1</sup>H NMR, 98.52 MHz for <sup>13</sup>C NMR, and 368.64 MHz for <sup>19</sup>F NMR) spectrometers. For <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to the solvent used as an internal reference ( $\delta = 7.26$  and  $77.00$  ppm (CDCl<sub>3</sub>),  $2.04$  and  $29.80$  ppm (acetone-*d*<sub>6</sub>),  $2.50$  and  $39.52$  ppm (DMSO-*d*<sub>6</sub>); <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR respectively). Chemical shifts for <sup>19</sup>F NMR were reported in the scale relative to C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> ( $\delta = -164.90$  ppm) as an external standard. 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). Optical rotations were measured on a JASCO P-1010 polarimeter. HPLC was conducted by JASCO HPLC systems (pump: PU-2080; detector: UV-2075, measured at 254 nm). Column chromatography was performed with silica gel Merck 60 (230–400 mesh ASTM). NMR yields were calculated by <sup>1</sup>H NMR of crude products using CHCl<sub>2</sub>CHCl<sub>2</sub> ( $\delta = 5.9$  ppm in CDCl<sub>3</sub>) as an internal standard.

##### 3.6.2. Preparation of Ag(phen)<sub>2</sub>OTf<sup>76</sup>

To a stirred mixture of AgOTf (256.9 mg, 1 mmol, 1 eq) in MeOH (5 mL) was added 1,10-phenanthroline anhydrate (360.4 mg, 2 mmol, 2 eq) in MeOH (10 mL). The colorless solution turned into yellow suspension on adding a 1,10-phenanthroline solution. After stirring for three hours the solid was collected on a Kiriya filter and washed with MeOH, then dried under vacuum to give Ag(phen)<sub>2</sub>OTf (542.0 mg, 88%) as yellow solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.17 (4H, dd,  $J = 4.5$  Hz,  $1.8$  Hz), 8.80 (4H, dd,  $J = 8.1$  Hz,  $1.8$  Hz), 8.24 (4H, s), 8.02 (4H, dd,  $J = 8.1$  Hz,  $4.5$  Hz); identical to the reported data.

##### 3.6.3. Typical C(sp<sup>3</sup>)-H chlorination procedure



##### A) 2 mmol scale reaction

To a stirred mixture of substrate **1** (2 mmol, 1 eq) and Ag(phen)<sub>2</sub>OTf (2.5 mg, 0.004 mmol, 0.2 mol%) in MeCN (1 mL, 2 M to **1**) was added <sup>t</sup>BuOCl (678.6  $\mu$ L, 6 mmol, 3 eq)\*, and then a cap was put on the flask. The color of the reaction mixture turned to brown by adding <sup>t</sup>BuOCl. After stirring for 48 hours the reaction mixture was passed through a silica gel pad in a Pasteur pipet (about 4 cm, the eluent was Et<sub>2</sub>O or EtOAc) to remove the silver catalyst and the volatiles were removed by rotavap. The residue was purified by silica gel column chromatography to obtain the chlorinated compound **2**.

\*In chlorination of a benzylic C(sp<sup>3</sup>)-H bond, we used 1) 2 eq of <sup>t</sup>BuOCl to minimize dichlorination and 2) dry MeCN, and ran the reaction under argon atmosphere to avoid S<sub>N</sub>2 substitution of Cl by H<sub>2</sub>O; otherwise

<sup>76</sup> Santini, C.; Pettinari, C.; Lobbia, G. G.; Leonesi, D.; Valle, G.; Calogero, S. *Polyhedron* **1998**, *17*, 3201–3210.

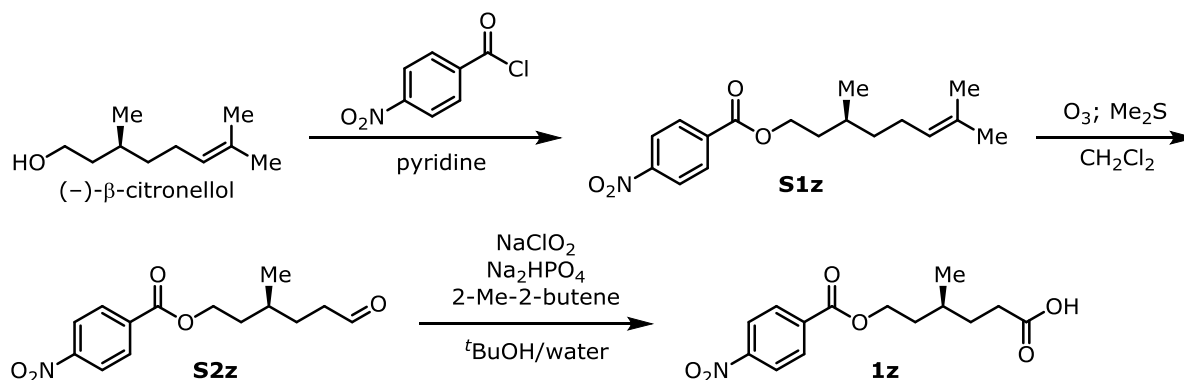
### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

significant amounts of acetophenones were produced.

#### B) 5 mmol scale reaction

The workup procedure was different from that of 2 mmol scale reaction. To a stirred reaction mixture cooled by ice bath was added NaHSO<sub>3</sub> aq and Et<sub>2</sub>O. The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated, and evaporated to give a crude mixture. The following procedure was the same as above.

#### 3.6.4. Synthesis of **1z** from (-)-β-citronellol, and conversion of **2z** to **2aa**.



##### (-)-β-citronellol to **S1z**

To a stirred mixture of (-)-β-citronellol (781 mg, 5 mmol, 1 eq) in pyridine (5 mL) was added 4-nitrobenzoyl chloride (1.39 g, 1.5 eq) at room temperature. HCl in water was added after 8 h, and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was washed with HCl aq, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtrated, and volatiles were removed by rotavap. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20/1) so that **S1z** was obtained as yellow liquid (1.37 g, 90%).

##### **S1z** to **S2z**

A mixture of **S1z** (663 mg, 2.17 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL, 0.4 M) cooled by acetone/dry ice bath was treated with a stream of O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>. After 5 min, the solution color turned blue, and then Ar was flushed through the mixture until the color disappeared. Me<sub>2</sub>S (635 μL, 8.68 mmol, 4 eq) was added, and the cold bath was removed. After 15 h, the reaction mixture was washed with HCl aq, and the organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration, volatiles were removed by rotavap. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4/1 to 2/1 to 1/2) so that **S2z** was obtained as yellow liquid (561 mg, 92%), along with **1z** (27.7 mg).

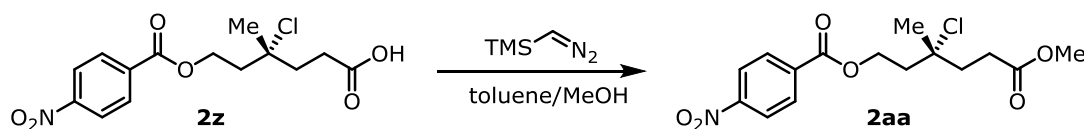
##### **S2z** to **1z**

To a stirred mixture of **S2z** (539 mg, 1.93 mmol, 1 eq), 2-methyl-2-butene (2.05 mL, 19.3 mmol, 10 eq), and Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1.37 g, 9.65 mmol, 5 eq) in tBuOH/water (4 mL/4 mL, 0.25 M) was added NaClO<sub>2</sub> (655 mg, 5.79 mmol, 3 eq) at room temperature. After 1h, NaCl aq was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with HCl aq and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration, the volatiles were removed by rotavap. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1 to 1/2) so that **1z** was obtained as yellow liquid, which gradually solidified into yellow solid (495 mg, 87%).

**[note]** Minerals on silica gel sometimes eluted with the carboxylic acid **1z**. An Et<sub>2</sub>O solution of **1z** was washed with HCl aq to remove the minerals in such a case.



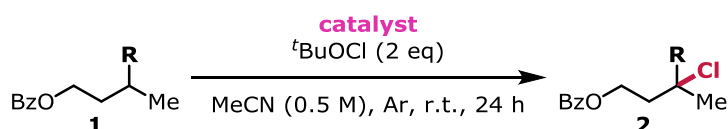
### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応



#### 2z to 2aa

To a solution of **2z** (38.4 mg, 0.11 mmol, 1 eq) in toluene/MeOH (330  $\mu$ L/110  $\mu$ L, 0.25 M) was added 0.6 M hexane solution of trimethylsilyldiazomethane (200  $\mu$ L, 1.05 eq) at room temperature under air. After 10 min, AcOH (a few drops) was added to quench trimethylsilyldiazomethane. The volatiles were removed by rotavap, and the residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 4/1) so that **2aa** was obtained as light yellow liquid (28.1 mg, 74%).

#### 3.6.5. The reaction procedure for free *tert*-BuO radical reactions



#### A) *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) conditions

To a stirred mixture of the substrate **1** (0.1 mmol, 1 eq) and NHPI (4.1 mg, 0.025 mmol, 25 mol%) in distilled MeCN (200  $\mu$ L, 0.5 M to **1**) was added <sup>t</sup>BuOCl (22.6  $\mu$ L, 0.2 mmol, 2 eq) under Ar atmosphere. The color of the reaction mixture turned into yellow first, and into dark yellow on adding <sup>t</sup>BuOCl. After stirring for 24 h, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> and water were added to the reaction mixture. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O and the volatiles were removed by rotavap. The NMR yields were calculated using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

#### B) photoirradiation conditions

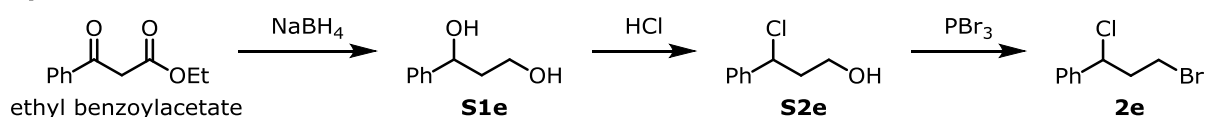
To a stirred solution of the substrate **1** (0.2 mmol, 1 eq) in distilled MeCN (400  $\mu$ L, 0.5 M to **1**) was added <sup>t</sup>BuOCl (45.2  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2 eq) under Ar atmosphere. The color of the reaction mixture didn't change on adding <sup>t</sup>BuOCl. Then the reaction was irradiated with a white LED lump\*. After stirring for 24 h, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> and water were added to the reaction mixture. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O and the volatiles were removed by rotavap. The NMR yields were calculated using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

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

#### 3.6.6. Synthesis of authentic samples of **2e** and **2j**

Authentic samples for **2e** and **2j** were synthesized to identify the reaction products of **1e** and **1j**, because **2e** and **2j** were not detected in HRMS (ESI, DART, nor EI).

##### Synthesis of authentic **2e**



A solution of ethyl benzoylacetate (192.2 mg, 1 mmol, 1 eq) in MeOH (2 mL, 0.5 M) was treated with NaBH<sub>4</sub> (113.5 mg, 3 mmol, 3 eq) at room temperature. After 1 h, water was added to the reaction mixture. The mixture was extracted with EtOAc, and the volatiles were

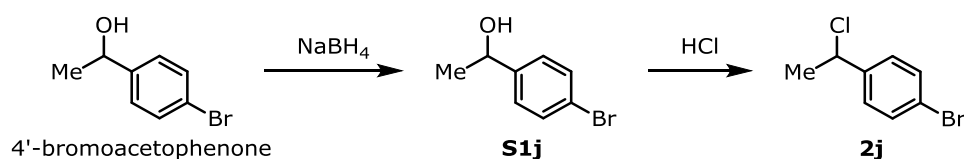
### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

removed by rotavap. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 1/2) to give **S1e** (79.9 mg, 53%).

**S1e** (188.2 mg, 1.2 mmol, 1 eq) in toluene (2.4 mL, 0.5 M) was treated with HCl aq (12 N, 250  $\mu$ L, 3 mmol, 2.5 eq) at room temperature. After 15 h, water was added, the reaction mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O, and the volatiles were removed by rotavap. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) so that **S2e** was obtained as light dark orange liquid (132.3 mg, 64%).

A flask was charged with **S2e** (132.3 mg, 0.77 mmol, 1 eq) and dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 mL, 0.5 M) under argon atmosphere. PBr<sub>3</sub> (36.7  $\mu$ L, 0.39 mmol, 0.5 eq) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400  $\mu$ L) was added to the flask at room temperature. After 3 h, water and Et<sub>2</sub>O were added. The organic layer was washed with water and NaCl aq, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated, and the volatiles were removed by rotavap. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane only) so that **2e** was obtained as light yellow liquid (58.4 mg, 32%).

#### Synthesis of authentic **2j**



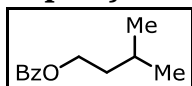
A solution of 4'-bromoacetophenone (99.5 mg, 0.5 mmol, 1 eq) in MeOH (500  $\mu$ L, 1 M) was treated with NaBH<sub>4</sub> (28.4 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq) at room temperature. After 4 h, water was added to the reaction mixture. The mixture was extracted with EtOAc, and the volatiles were removed by rotavap to give **S1j** (108 mg, containing EtOAc). **S1j** was used in the next step without further purification.

**S1j** was treated with HCl aq (6 N, 1 mL, around 0.5 M to **S1j**) at room temperature. After 40 h, the reaction mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O, and the volatiles were removed by rotavap. The residue was purified by PTLC (hexane only) so that **2j** was obtained as light yellow liquid (64.5 mg, 59%).

#### 3.6.7. Analytical data

<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>19</sup>F NMR data are described for **1**, which are known materials except for **1z**; full spectroscopic data for **S1z**, **S2z**, **1z**, and **2** no matter whether they are new or known. HRMS for **2e** and **2j** are not described because no appropriate signals were detected.

#### isopentyl benzoate (**1a**)

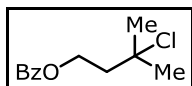


colorless liquid, R<sub>f</sub> = 0.50 (hexane/EtOAc = 10/1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.04 (2H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 7.55 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 7.43 (2H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 4.36 (2H, t,  $J$  = 6.9 Hz), 1.75–1.85 (1H, m), 1.64–1.71 (2H, m), 0.98 (6H, d,  $J$  = 6.9 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 166.6, 132.8, 130.5, 129.5, 128.3, 63.6, 37.4, 25.2, 22.5

#### 3-chloro-3-methylbutyl benzoate (**2a**)



pale yellow liquid, R<sub>f</sub> = 0.40 (hexane/EtOAc = 10/1)

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

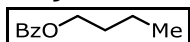
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.02–8.05 (2H, m), 7.53–7.58 (1H, m), 7.41–7.46 (2H, m), 4.56 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.25 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.68 (6H, s)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 166.4, 133.0, 130.1, 129.5, 128.3, 68.4, 62.0, 44.0, 32.9

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2923, 1720, 1452, 1275, 1114, 712

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 249.0653, Found 249.0644

#### butyl benzoate (1b)

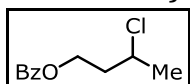


colorless liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.46 (hexane/EtOAc = 10/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.05 (2H, dd, *J* = 8.0 Hz, 1.1 Hz), 7.52–7.57 (1H, m), 7.41–7.46 (2H, m), 4.33 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.70–1.79 (2H, m), 1.43–1.53 (2H, m), 0.98 (3H, t, *J* = 7.4 Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 166.6, 132.7, 130.5, 129.5, 128.2, 64.8, 30.7, 19.2, 13.7

#### 3-chlorobutyl benzoate (2b)



pale yellow liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.34 (hexane/EtOAc = 10/1)

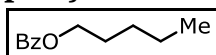
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.04 (2H, dd, *J* = 8.0 Hz, 1.1 Hz), 7.54–7.58 (1H, m), 7.44 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 4.43–4.55 (2H, m), 4.20–4.28 (1H, m), 2.18–2.26 (1H, m), 2.07–2.15 (1H, m), 1.60 (3H, d, *J* = 6.9 Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 166.3, 133.0, 130.0, 129.5, 128.3, 62.0, 54.8, 39.1, 25.4

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2974, 1720, 1452, 1274, 1114, 712

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 235.0496, Found 235.0491

#### pentyl benzoate (1c)

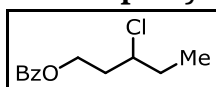


colorless liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.58 (hexane/EtOAc = 10/1)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.05 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.55 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.44 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 4.32 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 1.71–1.84 (2H, m), 1.32–1.49 (4H, m), 0.93 (3H, t, *J* = 7.0 Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 166.7, 132.8, 130.5, 129.5, 128.3, 65.1, 28.4, 28.1, 22.4, 14.0

#### 3-chloropentyl benzoate (2c)



pale yellow liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.50 (hexane/EtOAc = 10/1)

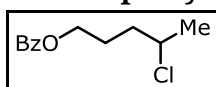
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.01–8.05 (2H, m), 7.54–7.59 (1H, m), 7.42–7.47 (2H, m), 4.44–4.58 (2H, m), 4.01–4.09 (1H, m), 2.20–2.28 (1H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 1.73–1.92 (2H, m), 1.07 (3H, t, *J* = 7.4 Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 166.4, 133.0, 130.1, 129.5, 128.4, 62.1, 61.6, 37.0, 31.6, 10.8

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2970, 1720, 1452, 1274, 1114, 712

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 249.0653, Found 249.0661

#### 4-chloropentyl benzoate (2c')



pale yellow liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.46 (hexane/EtOAc = 10/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.02–8.06 (2H, m), 7.54–7.58 (1H, m), 7.43–7.48 (2H, m), 4.32–4.37 (m, 2H), 4.06–4.13 (1H, m), 1.99–2.05 (1H, m), 1.82–1.94 (3H, m), 1.55 (3H, d, *J* = 6.3 Hz)

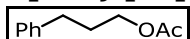
**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 166.5, 132.9, 130.2, 129.5, 128.3, 64.3, 58.1, 36.8, 26.0, 25.4

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) v: 2964, 1719, 1451, 1274, 1112, 711

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 249.0653, Found 249.0643

#### 3-phenylpropyl acetate (1d)

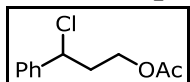


pale yellow liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.52 (hexane/EtOAc = 5/1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.27–7.33 (2H, m), 7.17–7.23 (3H, m), 4.10 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.70 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 2.06 (3H, s), 1.94–2.01 (2H, m)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.1, 141.1, 128.4, 128.3, 125.9, 63.8, 32.1, 30.1, 20.9

#### 3-chloro-3-phenylpropyl acetate (2d)



pale yellow liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.46 (hexane/EtOAc = 5/1)

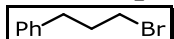
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.29–7.42 (5H, m), 4.98–5.03 (1H, m), 4.21–4.28 (1H, m), 4.12–4.18 (1H, m), 2.31–2.48 (2H, m), 2.05 (3H, s)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.8, 140.9, 128.7, 128.5, 126.9, 61.5, 59.8, 38.6, 20.8

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) v: 2961, 1741, 1365, 1237, 1038, 761, 698

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 235.0496, Found 235.0504

#### (3-bromopropyl)benzene (1e)

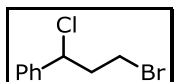


colorless liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.54 (hexane/EtOAc = 1/0)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.29–7.35 (2H, m), 7.20–7.25 (3H, m), 3.41 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.80 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.15–2.22 (2H, m)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 140.5, 128.52, 128.47, 126.1, 34.1, 33.9, 33.1

#### (3-bromo-1-chloropropyl)benzene (2e)



light yellow liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.44 (hexane/EtOAc = 1/0)

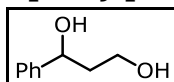
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.31–7.44 (5H, m), 5.11–5.15 (1H, m), 3.56–3.62 (1H, m), 3.39–3.45 (1H, m), 2.59–2.68 (1H, m), 2.44–2.52 (1H, m)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 140.4, 128.8, 128.6, 127.0, 61.1, 42.3, 30.1

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) v: 3031, 2967, 1492, 1454, 1258, 757, 697

HRMS (ESI, DART, EI): not detected

#### 1-phenylpropane-1,3-diol (S1e)

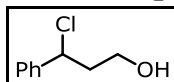


light yellow liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.42 (hexane/EtOAc = 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.21–7.36 (5H, m), 4.86 (1H, dd, *J* = 8.5 Hz, 4.0 Hz), 3.12–4.32 (2H, m), 3.68–3.80 (2H, m), 1.79–1.98 (2H, m)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 144.2, 128.3, 127.3, 125.6, 73.5, 60.7, 40.3

#### 3-chloro-3-phenylpropan-1-ol (S2e)



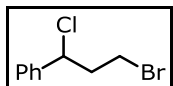
dark orange liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.77 (hexane/EtOAc = 1/2)

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.28–7.43 (5H, m), 5.13 (1H, dd, *J* = 9.4 Hz, 5.4 Hz), 3.82–3.90 (1H, m), 3.68–3.76 (1H, m), 2.20–2.39 (2H, m), 2.14 (1H, bs)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 141.4, 128.7, 128.3, 126.9, 60.3, 59.6, 42.1

#### (3-bromo-1-chloropropyl)benzene (2e, authentic sample)



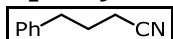
light yellow liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.44 (hexane/EtOAc = 1/0)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.31–7.44 (5H, m), 5.13 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz, 5.4 Hz), 3.54–3.64 (1H, m), 3.38–3.46 (1H, m), 2.58–2.70 (1H, m), 2.42–2.54 (1H, m)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 140.4, 128.8, 128.6, 127.0, 61.1, 42.3, 30.1

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3032, 2968, 1493, 1454, 1258, 758, 697

#### 4-phenylbutyronitrile (1f)

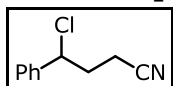


colorless liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.48 (hexane/EtOAc = 5/1)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.29–7.36 (2H, m), 7.17–7.28 (3H, m), 2.79 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.32 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.94–2.03 (2H, m)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 139.6, 128.5, 128.3, 126.4, 119.4, 34.2, 26.8, 16.2

#### 4-chloro-4-phenylbutyronitrile (2f)



yellow liquid; , *R<sub>f</sub>* = 0.40 (hexane/EtOAc = 5/1)

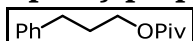
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.32–7.43 (5H, m), 4.96–5.01 (1H, m), 2.28–2.64 (4H, m)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 139.6, 128.9, 126.7, 118.4, 61.1, 35.3, 15.2

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2934, 2247, 1492, 1455, 1247, 761

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNNa [M+Na]<sup>+</sup> 202.0394, Found 202.0397

#### 3-phenylpropyl pivalate (1g)

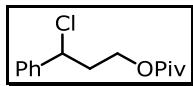


colorless liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.54 (hexane/EtOAc = 10/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.30 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.20 (3H, t, *J* = 8.3 Hz), 4.09 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.71 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 1.94–2.01 (2H, m), 1.23 (9H, s)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 178.5, 141.2, 128.39, 128.36, 125.9, 63.5, 38.7, 32.1, 30.3, 27.1

#### 3-chloro-3-phenylpropyl pivalate (2g)



light yellow liquid, *R<sub>f</sub>* = 0.48 (hexane/EtOAc = 10/1)

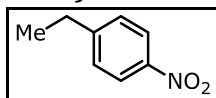
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.32–7.41 (5H, m), 4.99 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 5.7 Hz), 4.20–4.26 (1H, m), 4.08–4.14 (1H, m), 2.32–2.48 (2H, m), 1.21 (9H, s)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 178.2, 140.9, 128.8, 128.5, 126.8, 61.4, 59.9, 38.8, 38.7, 27.1

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2972, 1730, 1479, 1283, 1154, 1035, 759, 698

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 277.0966, Found 277.0956

#### 1-ethyl-4-nitrobenzene (1h)



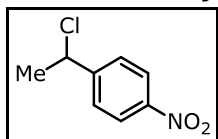
### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

yellow liquid,  $R_f = 0.65$  (hexane/EtOAc = 5/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8.08–8.13 (2H, m), 7.32 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 2.74 (2H, q,  $J = 7.7$  Hz), 1.26 (3H, t,  $J = 7.7$  Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 152.0, 146.1, 128.5, 123.5, 28.7, 14.9

#### 1-(1-chloroethyl)-4-nitrobenzene (2h)



yellow liquid,  $R_f = 0.52$  (hexane/EtOAc = 5/1)

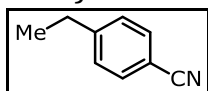
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8.21 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 5.13 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.86 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz);

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 149.6, 147.5, 127.5, 123.9, 56.8, 26.3

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2982, 1606, 1523, 1349, 856, 781, 698

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 208.0136, Found 208.0146

#### 4-ethylbenzonitrile (1i)

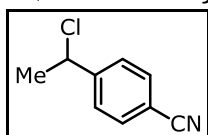


yellow liquid,  $R_f = 0.60$  (hexane/EtOAc = 5/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.55 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 2.69 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 1.24 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 149.7, 132.0, 128.6, 119.1, 109.3, 28.9, 14.9

#### 4-(1-chloroethyl)benzonitrile (2i)



light yellow liquid,  $R_f = 0.50$  (hexane/EtOAc = 5/1)

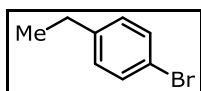
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.64 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 5.07 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.83 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 147.7, 132.4, 127.3, 118.4, 111.9, 57.2, 26.2

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2981, 2360, 2229, 1922, 1608, 1505, 1415, 1232, 1047, 838, 668

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClNNa [M+Na]<sup>+</sup> 188.0238, Found 188.0230

#### 1-bromo-4-ethylbenzene (1j)

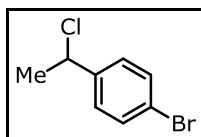


colorless liquid,  $R_f = 0.66$  (hexane/EtOAc = 1/0)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.41 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 2.61 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 1.23 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 143.1, 131.3, 129.6, 119.2, 28.3, 15.4

#### 1-bromo-4-(1-chloroethyl)benzene (2j)



light yellow liquid,  $R_f = 0.52$  (hexane/EtOAc = 1/0)

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

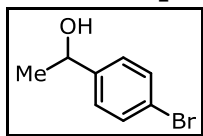
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.47–7.50 (2H, m), 7.29–7.31 (2H, m), 5.04 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 1.82 (3H, d, *J* = 6.9 Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 141.8, 131.7, 128.2, 122.1, 57.8, 26.4

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2978, 2926, 1592, 1489, 1406, 1226, 1074, 1011, 825, 786, 717

**HRMS (ESI, DART, EI):** not detected

#### 1-(4-bromophenyl)ethan-1-ol (S1j)

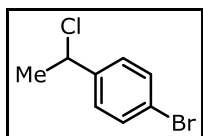


Light yellow liquid, *R*<sub>f</sub> = 0.42 (hexane/EtOAc = 3/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.46 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.23 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.84 (1H, q, *J* = 6.7 Hz), 2.09 (bs, 1H), 1.45 (3H, d, *J* = 6.7 Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 144.7, 131.5, 127.1, 121.1, 69.7, 25.2

#### 1-bromo-4-(1-chloroethyl)benzene (2j, authentic sample)



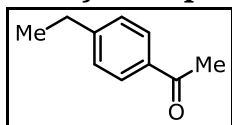
light yellow liquid, *R*<sub>f</sub> = 0.52 (hexane/EtOAc = 1/0)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.49 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.04 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 1.83 (3H, d, *J* = 6.9 Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 141.8, 131.7, 128.2, 122.1, 57.8, 26.4

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2976, 2926, 1592, 1489, 1406, 1226, 1074, 1011, 825, 785, 717

#### 4'-ethylacetophenone (1k)

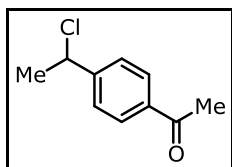


colorless liquid, *R*<sub>f</sub> = 0.54 (hexane/EtOAc = 5/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.88 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.27 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 2.70 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.57 (3H, s), 1.25 (3H, t, *J* = 7.5 Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 197.8, 150.0, 134.8, 128.5, 128.0, 28.9, 26.5, 15.1

#### 1-(4-(1-chloroethyl)phenyl)ethan-1-one (2k)



light yellow liquid, *R*<sub>f</sub> = 0.44 (hexane/EtOAc = 5/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.94 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.50 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 5.10 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 2.59 (3H, s), 1.84 (3H, d, *J* = 6.9 Hz)

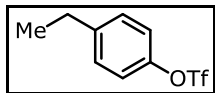
**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 197.4, 147.7, 136.8, 128.7, 126.7, 57.7, 26.6, 26.3

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2979, 1685, 1608, 1415, 1359, 1267, 1047, 838, 683

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClONa [M+Na]<sup>+</sup> 205.0391, Found 205.0397

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

#### 4-ethylphenyl trifluoromethanesulfonate (1l)



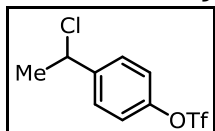
colorless liquid,  $R_f = 0.68$  (hexane/EtOAc = 10/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.27 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.17–7.20 (2H, m), 2.68 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 1.25 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 147.7, 144.7, 129.5, 121.0, 118.8 (q,  $J = 320.7$  Hz), 28.2, 15.3

**<sup>19</sup>F NMR (367 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : -73.2

#### 4-(1-chloroethyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (2l)



colorless liquid,  $R_f = 0.52$  (hexane/EtOAc = 10/1)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.48–7.54 (2H, m), 7.24–7.29 (2H, m), 5.09 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz), 1.84 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz)

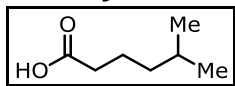
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 149.0, 143.3, 128.5, 121.6, 118.7, (q,  $J = 320.7$  Hz), 57.1, 26.5

**<sup>19</sup>F NMR (367 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : -73.2

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2986, 1772, 1503, 1424, 1213, 1141, 1017, 889, 843

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 310.9727, Found 310.9726

#### 5-methylhexanoic acid (1m)

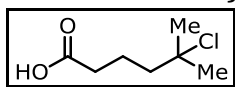


colorless liquid,  $R_f = 0.52$  (hexane/EtOAc = 2/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 10.82 (1H, bs), 2.33 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.60–1.67 (2H, m), 1.51–1.60 (1H, m), 1.18–1.24 (2H, m), 0.88 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 180.6, 38.2, 34.3, 27.7, 22.5, 22.4

#### 5-chloro-5-methylhexanoic acid (2m)



yellow liquid,  $R_f = 0.36$  (hexane/EtOAc = 2/1)

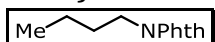
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 9.45 (1H, bs), 2.38 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.73–1.87 (4H, m), 1.56 (6H, s)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 179.5, 70.3, 45.0, 33.8, 32.3, 20.3

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2972, 2667, 1714, 1281, 1115, 938, 826

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 187.0496, Found 187.0503

#### 2-butyloisoindoline-1,3-dione (1n)

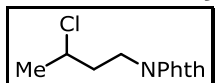


white solid,  $R_f = 0.60$  (hexane/EtOAc = 3/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.80 (2H, dd,  $J = 5.1$  Hz, 3.1 Hz), 7.67 (2H, dd,  $J = 5.1$  Hz, 3.1 Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.58–1.66 (2H, m), 1.29–1.38 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 168.3, 133.7, 132.1, 123.0, 37.7, 30.5, 20.0, 13.6

#### 2-(3-chlorobutyl)isoindoline-1,3-dione (2n)





### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

white solid,  $R_f = 0.48$  (hexane/EtOAc = 3/1)

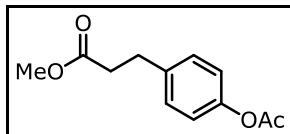
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.79–7.85 (2H, m), 7.67–7.73 (2H, m), 3.98–4.07 (1H, m), 3.76–3.90 (2H, m), 1.99–2.13 (2H, m), 1.54 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 168.2, 133.9, 132.0, 123.2, 55.5, 38.6, 35.6, 25.2

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2975, 1773, 1712, 1397, 720

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 260.0449, Found 260.0445

#### methyl 3-(4-acetoxyphenyl)propanoate (1o)

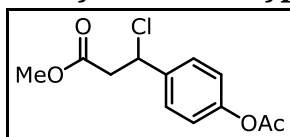


colorless liquid,  $R_f = 0.52$  for hexane/EtOAc = 2/1; 0.48 for hexane/EtOAc = 10/1  $\times$  4 times

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.20 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.62 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.28 (3H, s)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 173.1, 169.6, 149.0, 138.0, 129.2, 121.5, 51.6, 35.5, 30.2, 21.0

#### methyl 3-(4-acetoxyphenyl)-3-chloropropanoate (2o)



white solid,  $R_f = 0.52$  for hexane/EtOAc = 2/1; 0.40 for hexane/EtOAc = 10/1  $\times$  4 times

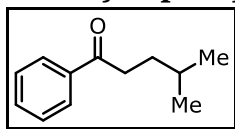
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.42 (2H, dt,  $J = 9.2$  Hz, 2.5 Hz), 7.08 (2H, dt,  $J = 9.2$  Hz, 2.5 Hz), 5.34 (1H, dd,  $J = 9.3$  Hz, 5.7 Hz), 3.70 (3H, s), 3.16 (1H, dd,  $J = 16.2$  Hz, 9.3 Hz), 3.01 (1H, dd,  $J = 16.2$  Hz, 5.7 Hz), 2.29 (3H, s)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 169.9, 169.2, 150.6, 137.7, 128.1, 121.9, 57.3, 52.1, 44.6, 21.1

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2954, 1741, 1508, 1437, 1370, 1201, 1016, 910

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 279.0395, Found 279.0394

#### 4-methyl-1-phenylpentan-1-one (1p)<sup>77</sup>

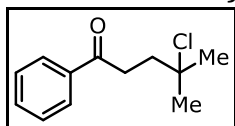


colorless liquid,  $R_f = 0.62$  (hexane/EtOAc = 10/1)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.94–7.98 (2H, m), 7.52–7.57 (1H, m), 7.42–7.48 (2H, m), 2.96 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.59–1.70 (3H, m), 0.95 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 200.7, 137.0, 132.8, 128.5, 128.0, 36.6, 33.2, 27.8, 22.4

#### 4-chloro-4-methyl-1-phenylpentan-1-one (2p)



white solid,  $R_f = 0.44$  (hexane/EtOAc = 10/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8.00 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.57 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.48 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 3.24 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 2.20 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 1.64 (6H, s)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 199.4, 136.8, 133.1, 128.6, 128.1, 70.4, 39.6, 34.7, 32.6

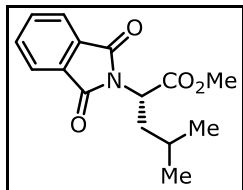
**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2972, 1686, 1448, 1371, 1215, 1110, 742, 689

<sup>77</sup> Liang, Y.-F.; Zhou, X.-F.; Tang, S.-Y.; Huang, Y.-B.; Feng, Y.-S.; Xu, H.-J. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7739–7742.

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClONa [M+Na]<sup>+</sup> 233.0704, Found 233.0706

#### methyl (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-methylpentanoate (1q)

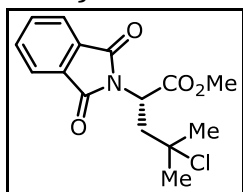


light yellow liquid,  $R_f$  = 0.37 (hexane/EtOAc = 5/1),  $[\alpha]_D^{19}$  = -27.2 ( $c$  = 1.08, MeOH)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.85 (2H, dd,  $J$  = 5.5 Hz, 3.0 Hz), 7.73 (2H, dd,  $J$  = 5.5 Hz, 3.0 Hz), 4.93 (1H, dd,  $J$  = 11.4 Hz, 4.3 Hz), 3.71 (3H, s), 2.27–2.37 (1H, m), 1.89–1.99 (1H, m), 1.40–1.53 (1H, m), 0.92 (6H, dd,  $J$  = 10.5 Hz, 6.5 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 170.2, 167.7, 134.1, 131.7, 123.5, 52.7, 50.5, 37.2, 25.0, 23.1, 20.9

#### methyl (S)-4-chloro-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-methylpentanoate (2q)



white solid,  $R_f$  = 0.34 (hexane/EtOAc = 3/1),  $[\alpha]_D^{19}$  = -24.7 ( $c$  = 0.930, MeOH)

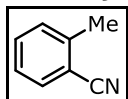
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.83–7.90 (2H, m), 7.71–7.76 (2H, m), 5.20 (1H, dd,  $J$  = 9.6 Hz, 2.9 Hz), 3.70–3.74 (3H, m), 2.69–2.85 (2H, m), 1.64 (3H, s), 1.55 (3H, s)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 169.6, 167.6, 134.2, 131.6, 123.6, 68.1, 53.1, 49.2, 42.8, 33.2, 31.9

IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 2977, 1746, 1715, 1389, 1271, 1138, 720

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 332.0660, Found 332.0664

#### 2-methylbenzonitrile (1r)

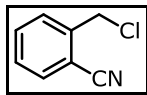


colorless liquid,  $R_f$  = 0.65 (hexane/EtOAc = 5/1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.58 (1H, dd,  $J$  = 7.6 Hz, 0.9 Hz), 7.47 (1H, td,  $J$  = 7.7 Hz, 1.2 Hz), 7.31 (1H, dd,  $J$  = 7.9 Hz, 0.6 Hz), 7.24–7.28 (1H, m), 2.54 (3H, s)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 141.9, 132.6, 132.4, 130.2, 126.2, 118.1, 112.7, 20.4

#### 2-(chloromethyl)benzonitrile (2r)



light yellow solid,  $R_f$  = 0.50 (hexane/EtOAc = 5/1)

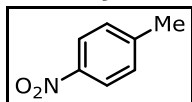
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.67 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 7.56–7.65 (2H, m), 7.44 (1H, td,  $J$  = 7.4 Hz, 1.6 Hz), 4.75 (2H, s)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 140.6, 133.2, 133.0, 130.0, 128.9, 116.7, 112.2, 43.1

IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3021, 2225, 1597, 1489, 1452, 1271, 1217, 832, 754, 673

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClNNa [M+Na]<sup>+</sup> 174.0081, Found 174.0074

#### 1-methyl-4-nitrobenzene (1s)



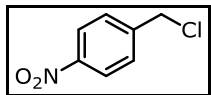
white solid,  $R_f$  = 0.56 (hexane/EtOAc = 5/1)

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.09–8.13 (2H, m), 7.31 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 2.46 (3H, s)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 146.0, 145.9, 129.7, 123.3, 21.4

#### 1-(chloromethyl)-4-nitrobenzene (2s)



white solid, *R*<sub>f</sub> = 0.40 (hexane/EtOAc = 5/1)

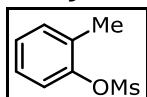
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.18–8.22 (2H, m), 7.56 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.64 (2H, s)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 147.7, 144.3, 129.3, 123.9, 44.5

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) *v*: 1612, 1542, 1350, 1107, 859, 801, 705

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 193.9979, Found 193.9974

#### *o*-tolyl methanesulfonate (1t)

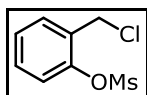


colorless liquid, *R*<sub>f</sub> = 0.50 (hexane/EtOAc = 3/1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.19–7.30 (4H, m), 3.18 (3H, s), 2.37 (3H, s)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 147.8, 131.8, 131.2, 127.2, 122.0, 38.0, 16.5

#### 2-(chloromethyl)phenyl methanesulfonate (2t)



colorless liquid, *R*<sub>f</sub> = 0.48 (hexane/EtOAc = 3/1)

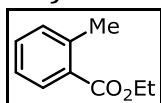
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.52 (1H, dd, *J* = 7.6 Hz, 1.7 Hz), 7.37–7.44 (2H, m), 7.33 (1H, td, *J* = 7.3 Hz, 16 Hz), 4.69 (2H, s), 3.27 (3H, s)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 146.9, 131.5, 130.4, 130.2, 127.6, 122.3, 40.5, 38.3

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) *v*: 3030, 2939, 1585, 1490, 1363, 1153, 1090, 970, 876, 805, 670

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>3</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 242.9853, Found 242.9861

#### ethyl 2-methylbenzoate (1u)

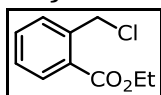


colorless liquid, *R*<sub>f</sub> = 0.56 (hexane/EtOAc = 10/1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.91 (1H, dd, *J* = 8.0 Hz, 1.3 Hz), 7.39 (1H, td, *J* = 7.5 Hz, 1.3 Hz), 7.22–7.27 (2H, m), 4.36 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.60 (3H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 7.2 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.7, 139.9, 131.8, 131.6, 130.4, 129.9, 125.6, 60.6, 21.7, 14.3

#### ethyl 2-(chloromethyl)benzoate (2u)



light yellow liquid, *R*<sub>f</sub> = 0.42 (hexane/EtOAc = 10/1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.98 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.49–7.55 (2H, m), 7.37–7.41 (1H, m), 5.04 (2H, s), 4.40 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 1.41 (3H, t, *J* = 7.2 Hz)

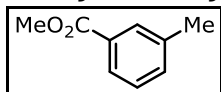
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.7, 138.6, 132.3, 131.0, 130.8, 129.4, 128.3, 61.2, 44.4, 14.2

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) *v*: 2981, 1716, 1602, 1448, 1366, 1269, 1131, 1080, 714, 679

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 221.0340, Found 221.0331

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

#### methyl 3-methylbenzoate (1v)

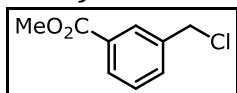


colorless liquid,  $R_f = 0.52$  (hexane/EtOAc = 10/1)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.82–7.87 (2H, m), 7.30–7.38 (2H, m), 3.91 (3H, s), 2.40 (3H, s)

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.3, 138.1, 133.6, 130.1, 130.0, 128.2, 126.7, 52.0, 21.2

#### methyl 3-(chloromethyl)benzoate (2v)



light yellow liquid,  $R_f = 0.40$  (hexane/EtOAc = 10/1)

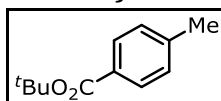
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.07 (1H, bs), 8.00 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.45 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 4.62 (2H, s), 3.93 (3H, s)

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.6, 137.8, 133.0, 130.7, 129.6, 129.5, 128.9, 52.2, 45.5

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2952, 1724, 1591, 1434, 1291, 1205, 1108, 990, 759, 708

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 207.0183, Found 207.0174

#### tert-butyl 4-methylbenzoate (1w)

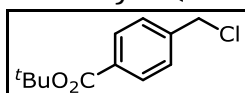


colorless liquid,  $R_f = 0.48$  (hexane/EtOAc = 10/1)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 2.39 (3H, s), 1.59 (9H, s)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.9, 142.9, 129.4, 129.2, 128.8, 80.6, 28.2, 21.5

#### tert-butyl 4-(chloromethyl)benzoate (2w)



white solid,  $R_f = 0.42$  (hexane/EtOAc = 10/1)

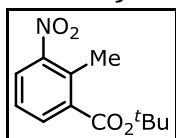
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.98 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.60 (2H, s), 1.59 (9H, s)

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.2, 141.7, 132.0, 129.8, 128.3, 81.2, 45.4, 28.1

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2979, 1714, 1612, 1414, 1368, 1294, 1167, 1119, 1019, 849, 713

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 249.0653, Found 249.0652

#### tert-butyl 2-methyl-3-nitrobenzoate (1x)



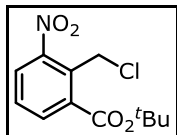
yellow liquid,  $R_f = 0.64$  (hexane/EtOAc = 5/1)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.85 (1H, dd,  $J = 7.6$  Hz, 1.3 Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.1$  Hz, 1.3 Hz), 7.33 (1H, t,  $J = 8.3$  Hz), 2.57 (3H, s), 1.59 (9H, s)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.9, 151.6, 135.6, 133.0, 131.9, 126.2, 125.9, 82.6, 28.0, 16.1

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

#### *tert*-butyl 2-(chloromethyl)-3-nitrobenzoate (2x)



yellow solid,  $R_f = 0.52$  (hexane/EtOAc = 5/1)

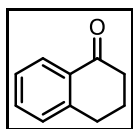
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.98 (1H, dd,  $J = 7.6$  Hz, 1.3 Hz), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.1$  Hz, 1.3 Hz), 7.53 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.17 (2H, s), 1.63 (9H, s)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 164.9, 150.5, 135.2, 134.2, 131.2, 129.2, 126.9, 83.7, 36.8, 28.0

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2980, 1719, 1536, 1448, 1369, 1296, 1170, 1127, 847, 771, 722

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 294.0504, Found 294.0511

#### 1-tetralone (1y)

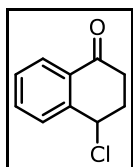


yellow liquid,  $R_f = 0.38$  (hexane/EtOAc = 5/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8.02 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.45 (1H, td,  $J = 7.4$  Hz, 1.1 Hz), 7.29 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 2.95 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 2.64 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 2.09–2.16 (2H, m)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 198.3, 144.4, 133.3, 132.5, 128.7, 127.0, 126.5, 39.1, 29.6, 23.2

#### 4-chloro-1-tetralone (2y)



yellow liquid,  $R_f = 0.34$  (hexane/EtOAc = 5/1)

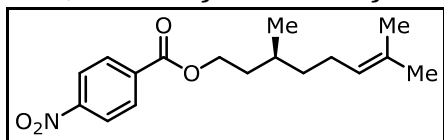
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8.05 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.58 (1H, t,  $J = 8.3$  Hz), 7.42–7.51 (2H, m), 5.38 (1H, t,  $J = 4.0$  Hz), 3.11–3.20 (1H, m), 2.49–2.74 (3H, m)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 196.3, 142.2, 134.1, 131.0, 129.3, 129.0, 127.3, 56.6, 33.9, 31.8

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2959, 1687, 1599, 1455, 1285, 1234, 921, 881, 777, 720

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClONa [M+Na]<sup>+</sup> 203.0234, Found 203.0234

#### (S)-3,7-dimethyloct-6-en-1-yl 4-nitrobenzoate (S1z)



yellow liquid,  $R_f = 0.60$  (hexane/EtOAc = 5/1),  $[\alpha]_D^{22} = -1.9$  ( $c = 1.45$ , MeOH)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8.27 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 8.19 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 5.07 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.34–4.46 (2H, m), 1.92–2.07 (2H, m), 1.78–1.87 (1H, m), 1.55–1.71 (2H, m), 1.65 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.34–1.44 (1H, m), 1.19–1.30 (1H, m), 0.97 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz)

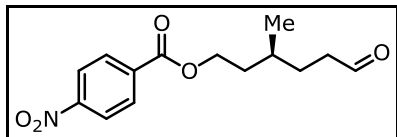
**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 164.6, 150.4, 135.8, 131.4, 130.6, 124.4, 123.4, 64.4, 36.8, 35.3, 29.5, 25.6, 25.3, 19.4, 17.6

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2925, 1726, 1608, 1529, 1349, 1276, 1102, 719

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 328.1519, Found 328.1523

### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

#### (S)-3-methyl-6-oxohexyl 4-nitrobenzoate (S2z)



yellow liquid,  $R_f = 0.48$  (hexane/EtOAc = 2/1),  $[\alpha]_D^{21} = -3.9$  ( $c = 2.17$ , MeOH)

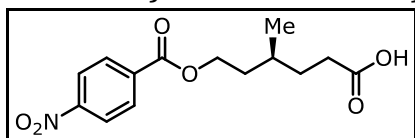
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 9.77 (1H, s), 8.26 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.17 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.36–4.46 (2H, m), 2.42–2.55 (2H, m), 1.59–1.87 (4H, m), 1.47–1.56 (1H, m), 0.97 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 202.2, 164.6, 150.4, 135.6, 130.6, 123.5, 64.0, 41.4, 35.2, 29.5, 28.6, 19.1

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2960, 2723, 1724, 1607, 1528, 1350, 1278, 1104, 875, 720

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 302.0999, Found 302.0995

#### (S)-4-methyl-6-((4-nitrobenzoyl)oxy)hexanoic acid (1z)



yellow solid,  $R_f = 0.40$  (hexane/EtOAc = 1/1),  $[\alpha]_D^{21} = 0$  ( $c = 1.69$ , MeOH)

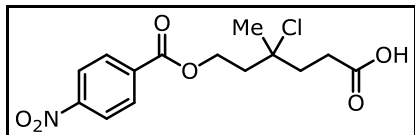
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8.28 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.19 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.35–4.48 (2H, m), 2.31–2.50 (2H, m), 1.47–1.90 (5H, m), 0.99 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 180.0, 164.7, 150.4, 135.7, 130.6, 123.5, 64.0, 35.1, 31.5, 31.3, 29.3, 19.0

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3112, 2961, 1723, 1608, 1528, 1350, 1277, 1103, 876, 719

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 318.0948, Found 318.0938

#### DL-4-chloro-4-methyl-6-((4-nitrobenzoyl)oxy)hexanoic acid (2z)



white solid,  $R_f = 0.32$  (hexane/EtOAc = 1/1)

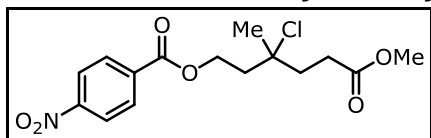
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8.28 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.20 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 4.63 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 2.59–2.73 (2H, m), 2.10–2.36 (4H, m), 1.64 (3H, s)

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 178.9, 164.5, 150.5, 135.3, 130.7, 123.5, 70.3, 62.5, 42.3, 38.7, 29.7, 29.6

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3426, 1724, 1608, 1528, 1413, 1350, 1276, 1104, 874, 719

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 352.0558, Found 352.0566

#### DL-3-chloro-6-methoxy-3-methyl-6-oxohexyl 4-nitrobenzoate (2aa)



light yellow liquid,  $R_f = 0.50$  (hexane/EtOAc = 2/1)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8.28 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.19 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 4.60 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.68 (3H, s), 2.52–2.63 (2H, m), 2.09–2.34 (4H, m), 1.61 (3H, s)

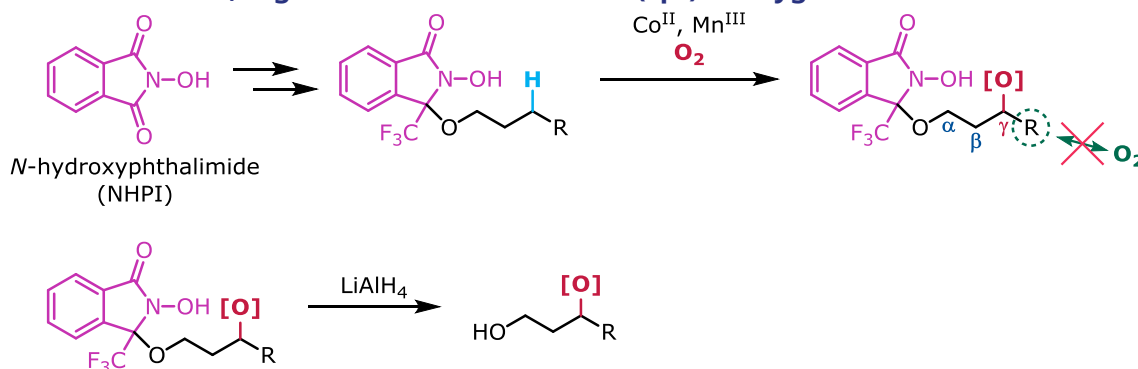
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 173.2, 164.4, 150.5, 135.3, 130.6, 123.5, 70.4, 62.4, 51.8, 42.2, 39.0, 29.58, 29.55

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2953, 1730, 1607, 1530, 1436, 1271, 1102, 874, 718

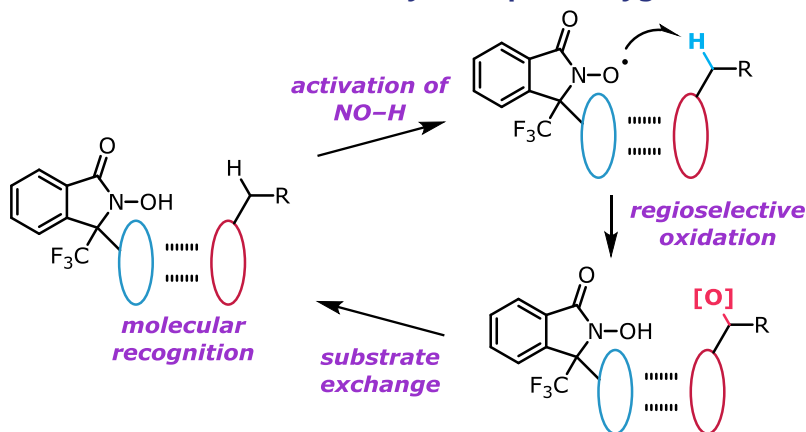
**HRMS (ESI)**:  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 366.0715, Found 366.0706

## 4. 総括・今後の展望

本論文では二つの新たな C(sp<sup>3</sup>)-H 結合変換反応の開発について記述した。一つ目は NHPI という既存の触媒を応用し、NHPI 構造を配向活性化基として用いた位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応である (Scheme 4.1)。基質のアルコールを NHPI 骨格の配向活性化基と共有結合で繋げることで位置選択性の発現、及び温和な反応条件を実現した。ベンジル位のような反応性の高い C(sp<sup>3</sup>)-H 結合だけでなく、より不活性な 3 級や 2 級の C(sp<sup>3</sup>)-H 結合も酸素化することができた。酸化剤が分子酸素であること、及び NHPI をそのまま用いた反応系よりも温和な反応条件によって、アルコール部位の高い官能基許容性が達成された。しかし配向活性化基部位の除去に強還元条件が必要な点が課題として残る結果となった。

Scheme 4.1 Mild, regioselective and aerobic C(sp<sup>3</sup>)-H oxygenation.

当初は上記の研究を発展させて Scheme 4.2 のような触媒的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応を開発する予定であった。しかし Scheme 4.2 の反応設計では、(1) 分子認識による基質の捕捉、(2) N-OH 部位の活性化による N-オキシラジカルの発生、(3) N-オキシラジカルによる C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断、という一連の過程がうまくかみ合わないと望みの反応が進行しない。この N-オキシラジカルは徐々に分解していくので、発生したら速やかに C(sp<sup>3</sup>)-H 結合と反応しなければならない (Scheme 4.3 では PINO (phthalimido-N-oxy) の例を示している<sup>78</sup>)。そして C(sp<sup>3</sup>)-H 結合と反応するためには分子認識部位と基質が相互作用して互いに近づくことに加えて、切断される C(sp<sup>3</sup>)-H 結合が N-オキシラジカルに近づく配座を取らなければならない (ただし近づいてもその時にそのまま反

Scheme 4.2 Plan for the catalytic C(sp<sup>3</sup>)-H oxygenation.

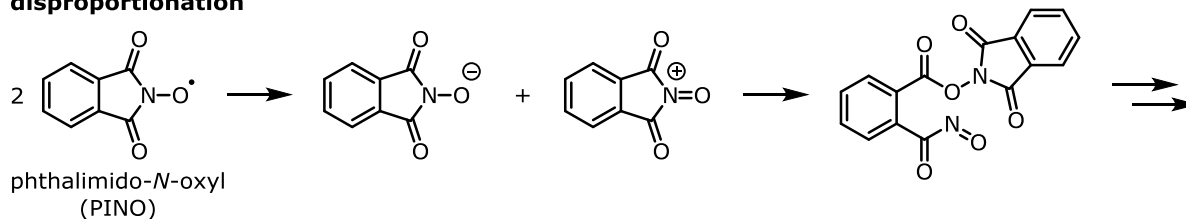
<sup>78</sup> Ueda, C.; Noyama, M.; Ohmori, H.; Masui, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1372–1377.



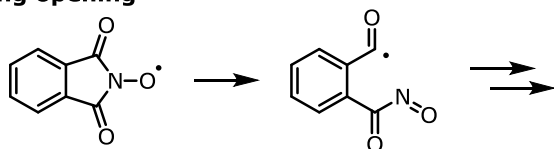
#### 4. 総括・今後の展望

##### Scheme 4.3 Decomposition of PINO.

###### disproportionation



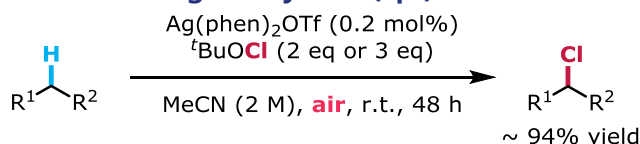
###### ring opening



応するとは限らない)。アルコールが直接配向活性化基と結合している場合は配座だけの問題だったが、触媒反応となると触媒が基質を捕捉する過程が追加されるので、*N*-オキシラジカルの寿命が尽きる前に C(sp<sup>3</sup>)-H 結合と反応するのは格段に難しくなる。従って *N*-オキシラジカルを安定に保ち、基質の捕捉と配座の回転を待っていただけるだけの安定性を確保させられるような対策案が無ければこの触媒反応化を成功に持っていくことはできない。また分子認識により捕捉した基質の配座を適切な形に持っていきやすくするための策も必要となる。更に分子認識部位は反応を阻害せず、かつ反応条件によって分解しないものでなければならない。これらの課題を克服することは容易ではないと考えられる。以上を踏まえ私はこの研究を当量反応の段階で一旦休止し、NHPI に代わる新たな C(sp<sup>3</sup>)-H 結合変換の触媒を探索することとした。

二つ目の研究は銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応である。新たな触媒系を探索するにあたり、*N*-オキシラジカルのように不安定でないこと、後々に研究を発展させるために構造変換させやすい構造であることなどを考慮した。最初に注目した化合物は安息香酸であったが、研究の過程で Ag(phen)<sub>2</sub>OTf を触媒とし、安息香酸とは無関係な C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応を偶然にも発見した。Ag(phen)<sub>2</sub>OTf は既知の錯体であるものの、銀を用いた C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応はこれまでに報告が無かった。加えて現在までに報告されている遷移金属触媒を用いた C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応と比べ、反応機構が異なる可能性が初期の実験結果から示唆されており、この点でも新規性があると考えられた。また触媒量を 1 mol% 以下まで低減できることも判明し、この銀錯体は堅牢な触媒であることが窺えた。更に 2,2-ビピリジル骨格は誘導体の合成が比較的容易であるため、銀の配位子を調整することで他の反応に展開することも期待できた。以上を踏まえて安息香酸を触媒とするという当初の予定を変更して、Ag(phen)<sub>2</sub>OTf による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応を深く掘り下げることにした。余談だが 2016 年 12 月に Glorius らによって、安息香酸ナトリウムを C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断の鍵触媒として用いる C(sp<sup>3</sup>)-H トリフルオロメチルチオレーションが報告された<sup>44b</sup>。この報告では安息香酸 Na を一電子酸化して得られるカルボキシラジカルが C(sp<sup>3</sup>)-H を切断している。

##### Scheme 4.4 Ag-catalyzed C(sp<sup>3</sup>)-H chlorination.



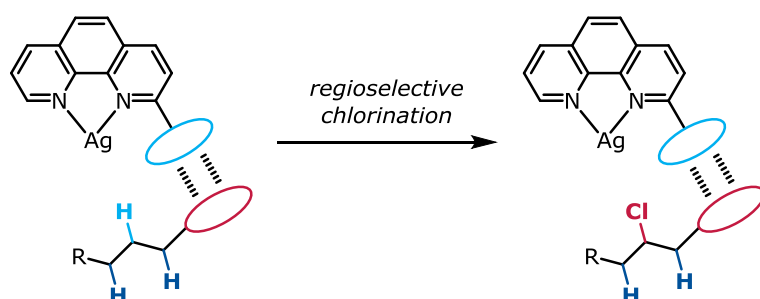
#### 4. 総括・今後の展望

この C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応は、銀錯体を予め錯形成させなくてもよい、触媒量 0.2 mol% でも円滑に反応が進行する、水や分子酸素の混入に対して特別な注意を払わなくても問題なく反応が進行する、といったことが反応条件検討を通して判明した。これは他人がこの塩素化反応を使ってみようと考えたときの心理的障壁を低くすると考えられ、また工業的な現場でも使用に耐え得ると考えている。しかしこの反応は C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を多く持つ化合物で使用できないことから、Late-stage functionalization には向かない反応であり、用途が限られることも懸念される。また反応機構が未だ不明確であり、確定しているのは <sup>t</sup>BuO ラジカルによるラジカル連鎖反応ではないことだけである。現在のところは Li らの報告を参考にして Ag(II)の二核錯体を經由する反応機構を想定しているが、Ag(III)が生成している可能性も充分考えられる。更に銀のどのような性質が C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断能力に対する反応性の高さに反映されているのかも不明なままである。余力があれば反応機構についてより深くつきつめていく予定である。

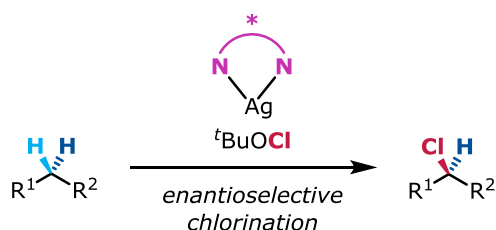
今後は二つ目の研究である銀触媒の C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応を発展させ、位置選択性やジアステレオ・エナンチオ選択性を付与する反応、また塩素以外の原子・原子団を導入する反応などへの応用展開が考えられる (Scheme 4.5)。選択性については配位子である 1,10-フェナントロリンを高度に設計された別の配位子に置き換えることで達成できる可能性がある。銀による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応の想定反応機構に関する推測が正しいと仮定すると、C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断の活性種である Ag(II)の二核錯体 (Figure 3.12 における **3**) は先の N-オキシラジカルと比べて安定であることが予想される。従って活性種が C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を切断する前に分解して壊れてしまうという課題はほぼ解決されていると言ってよい。代わりに <sup>t</sup>BuOCl と反応しないような分子認識様式を設計することが難しくなっているが、NHPI の反応系を基にして反応を設計するよりは展望が開けていると私は考えている。

また酸化剤である <sup>t</sup>BuOCl を別の酸化剤に変更することで塩素以外の導入ができる可能性がある。初期的な検討ではフッ素や臭素、酸素を導入することに成功したが、新規性のある反応とはならなかった。今後更に検討していく予定である。

#### Scheme 4.5 Reaction designs for sophisticated C(sp<sup>3</sup>)-H chlorination. regioselectivity



#### enantioselectivity



## 5. 謝辞

### 5. 謝辞

---

本研究の遂行にあたり、研究室の円滑な運営に尽力する傍ら多大なるご指導、ご鞭撻を賜りました東京大学薬学系研究科 金井求教授に深く感謝いたします。

本研究の遂行にあたり、ご指導いただきました東京大学薬学系研究科 生長幸之助講師に心より感謝いたします。

東京大学薬学系研究科有機合成化学教室で同じ時間を共にした皆様に感謝いたします。

私の博士課程進学に理解を示し、暖かく見守っていただいた父、母、兄、姉に感謝いたします。

2017年3月