

## シクロデキストリンを用いる芳香族化合物の位置選択的なC-Hトリフルオロメチル化反応の開発

盧, 旭  
九州大学総合理工学府物質理工学専攻

<https://hdl.handle.net/2324/4479080>

---

出版情報 : Kyushu University, 2020, 修士, 修士  
バージョン :  
権利関係 :

2020年度修士論文

シクロデキストリンを用いる芳香族化合物の  
位置選択的なC-Hトリフルオロメチル化反応の開発

九州大学大学院総合理工学府

物質理工学専攻修士課程 國信研究室

学籍番号 2ES18161N

氏名 盧 旭 印

指導教員 國信 洋一郎 印

提出日 2021年2月10日

# 目次

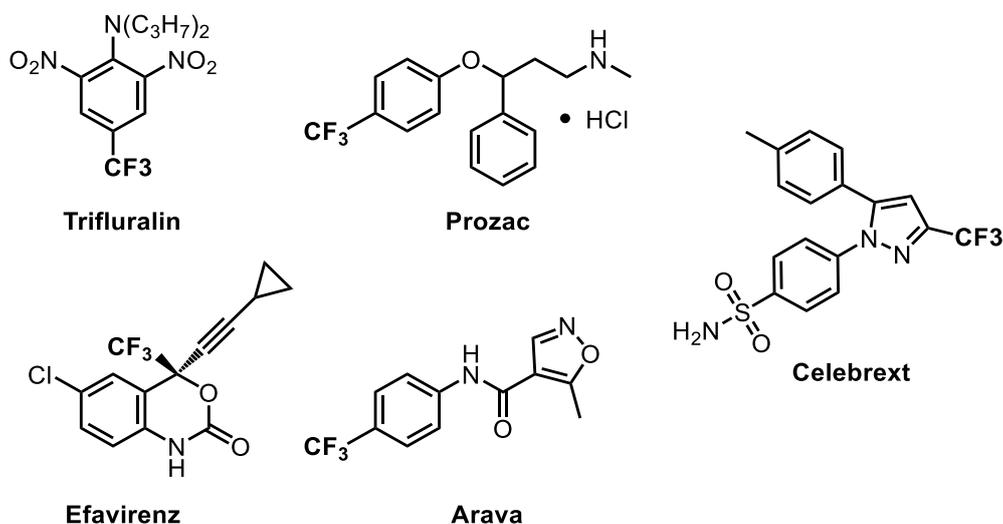
第一章 序論 .....	1
1-1. トリフルオロメチル基の重要性 .....	1
1-2. カップリング反応によるトリフルオロメチル化反応 .....	2
1-3. ラジカル反応による C-H トリフルオロメチル化反応 .....	2
1-4. 位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応 .....	4
第二章 シクロデキストリンを用いる芳香族化合物の位置選択的な C-H トリ フルオロメチル化反応 .....	6
2-1. 背景 .....	6
2-2. 反応条件の最適化 .....	8
2-3. 基質適用範囲の検討 .....	10
2-4. NMR 実験による反応機構の検討 .....	13
第三章 結論 .....	16
実験項 .....	17
謝辞 .....	79

# 第1章 序論

## 1-1. トリフルオロメチル基の重要性

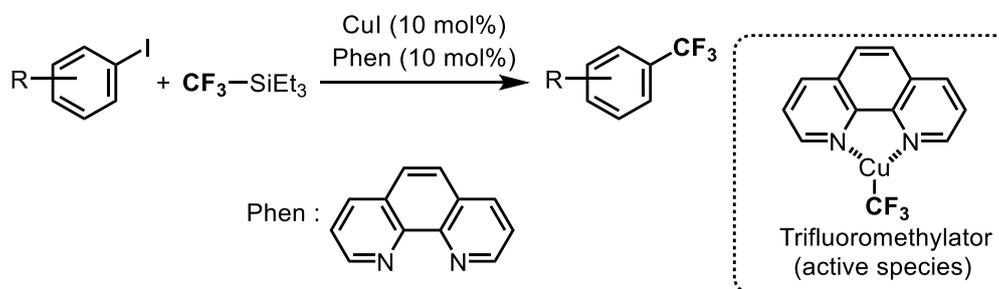
フッ素は数多くの元素の中で最も電気陰性度が大きく、原子半径が小さい原子である。水素原子をフッ素原子で置き換えることにより、分子の三次元構造と電荷の分布が変化し、分子全体の双極子モーメントや安定性、反応性に大きな影響を与える。そのため、有機化合物にフッ素原子を導入すると多くの特異的な性質をもつようになるため、医薬品や農薬、機能性材料、染料などに幅広く利用されている。現在、農薬の30-40%、医薬品の20-30%にフッ素原子が含まれている<sup>[1]</sup>。フッ素官能基の中でも特に、トリフルオロメチル基(CF<sub>3</sub>基)が広く使われている。トリフルオロメチル基は強い電子求引基として、隣接する官能基の塩基性に大きな影響を与える。トリフルオロメチル基の導入により、医薬品分子の脂溶性や代謝安定性が向上し、薬理活性の改善が期待される。多様な生理活性を示す化合物が多数報告されている (Figure 1-1)。そのため、より効率的にトリフルオロメチル基を導入する反応の開発は、多くの研究者により注目を集めている<sup>[2]</sup>。

Figure 1-1. Bioactive compounds containing CF<sub>3</sub> group



## 1-2. カップリング反応によるトリフルオロメチル化反応

網井らは、CuI/フェナントロリン触媒存在下、芳香族ヨウ化物と  $\text{CF}_3\text{SiEt}_3$  とのクロスカップリング反応により、芳香族化合物にトリフルオロメチル基を導入することに成功した(Scheme 1-1) [3]。本研究では、生成物が中程度から高い収率で得られた。その後、Buchwald らは、芳香族塩化物でも同様のクロスカップリング反応が進行することを報告している [4]。しかし、いずれの反応においても、あらかじめ芳香族ハロゲン化物を調製する必要がある点が解決すべき点である。



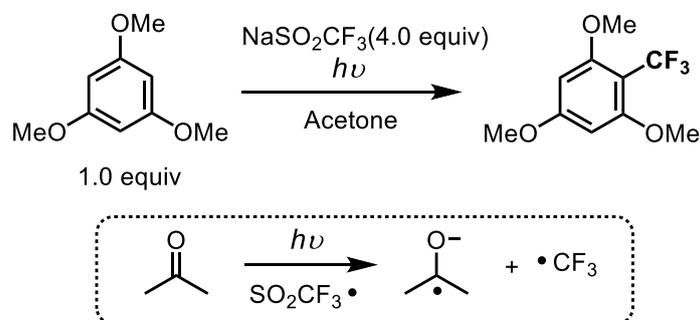
Scheme 1-1. Copper-catalyzed trifluoromethylation by cross-coupling reaction

## 1-3. ラジカル反応による C-H トリフルオロメチル化反応

芳香族化合物にトリフルオロメチル基を導入する手法として、C-H 結合を C-CF<sub>3</sub> 結合に直接変換する反応が理想的な方法である。これまでに、様々な C-H トリフルオロメチル化反応が開発されてきた。その中でも、特にトリフルオロメチルラジカルを経由する反応は多くの注目を集めている。トリフルオロメチルラジカルは、光照射や電気化学的手法、熱反応などにより容易的に発生させることができ、通常は温和な条件下でトリフルオロメチル化反応が進行し、基質適用範囲も広い。

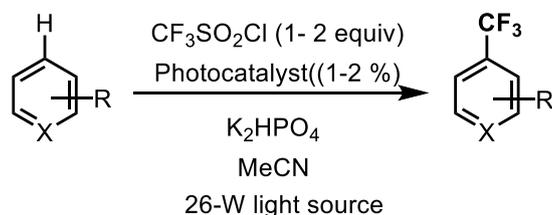
Li らは、アセトン溶媒中、 $\text{NaSO}_2\text{CF}_3$  をトリフルオロメチルラジカル源として用いる C-H トリフルオロメチル化反応について報告した (Scheme 1-2) [5]。本反応は、光励起されたアセトンとトリフルオロメタンスルフィン酸が相互作用

用することにより、トリフルオロメチルラジカルが生じることで進行する。可視光を利用することで、紫外光照射下で不安定な芳香族化合物のトリフルオロメチル化反応も進行させることができる。



**Scheme 1-2.** Photoinduced aromatic trifluoromethylation

MacMillan らは光レドックス触媒を用いることで、芳香族およびヘテロ芳香族化合物の C–H トリフルオロメチル化反応の開発に成功した (Scheme 1-3)<sup>[6]</sup>。この反応は、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  をトリフルオロメチルラジカル源としており、幅広い基質に適用でき、目的生成物が高い収率で得られる。



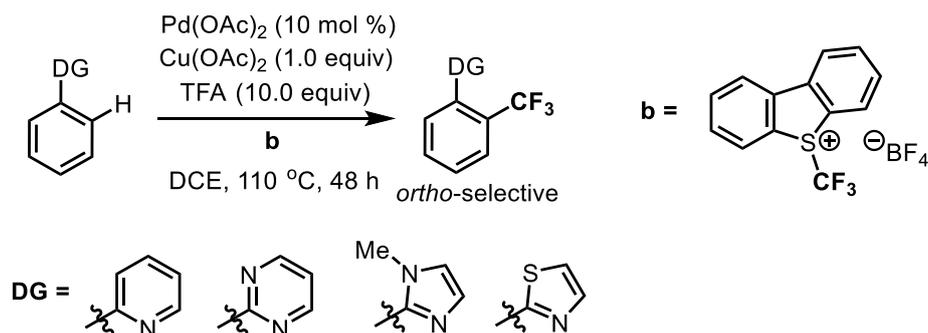
**Scheme 1-3.** Direct trifluoromethylation of aryl and heteroaryl C–H bonds

しかしながら、以上述べた従来のトリフルオロメチルラジカルを経由するトリフルオロメチル化反応では、基質の様々な反応点で反応が進行してしまうため、位置異性体の混合物が生成してしまう。また、反応後に多くの廃棄物が生じてしまうため、実用的な反応とは言えない。そのため、特定の反応点のみで反応が位置選択的に進行するトリフルオロメチル化反応の開発が望まれていた。

#### 1-4. 位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応

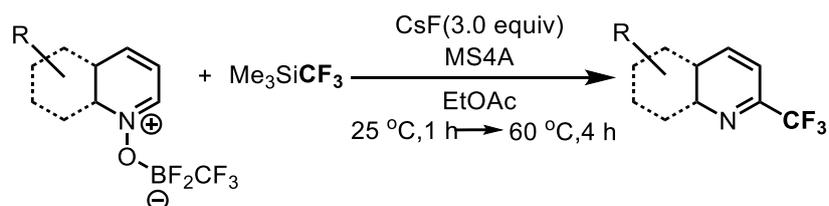
近年、位置選択的なトリフルオロメチル化反応についての研究は、当研究室を含めて多くの研究者によって報告され、この数年間で飛躍的に発展してきた。

芳香族化合物の位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応として、Yu らは、基質に含まれるピリジル基などの含窒素ヘテロ芳香環を配向基として利用することでオルト位選択的な C-H トリフルオロメチル化反応を開発した (Scheme 1-4) [7]。本反応では、オルト位トリフルオロメチル化生成物が高い収率で得られる。しかしこの反応では、反応部位が基質のオルト位に限定されるとともに、反応後に生成物から配向基を除去する工程が必要であり (配向基によっては生成物から除去できない)、実用的な反応とは言い難い。そのため、効率的な位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の開発が期待されていた。



Scheme 1-4. *ortho*-Selective C-H trifluoromethylation using a directing group

当研究室では、ピリジン類やキノリン類に強い Lewis 酸を作用させることで、トリフルオロメチル化剤による求核反応が進行し、位置選択的に C-H トリフルオロメチル化反応が進行することを見出している (Scheme 1-5) [8]。



Scheme 1-5. First example of 2-position-selective C-H trifluoromethylation

## References

- [1] (a) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; (b) I, Ojima. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, WileyBlackwell, Oxford, **2009**.
- [2] Kieltsch, I; Eisenberger, P; Togni A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754-757.
- [3] Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1909-1911.
- [4] Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science* **2010**, *328*, 1679-1681.
- [5] Li, L.; Mu, X.; Liu, W.; Wang, Y.; Mi, Z.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5809-5812.
- [6] David, A; MacMilan, W. *Nature* **2011**, *480*, 224–228.
- [7] Wang, X.; Truesdale, L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648-3649.
- [8] (a) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387. (b) Kuninobu, Y.; Nagase, M.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10263-10266. (c) Nagase, M.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6103-6106. (d). Muta, R.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4289-4292.

## 第二章 シクロデキストリンを用いる芳香族化合物の 位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応

### 2-1. 背景

シクロデキストリンは 6~8 個のグルコースが結合している環状オリゴ糖である (Figure 2-1)。シクロデキストリンは中心に円筒形の空孔をもち、空孔の外側は親水性、内側は C-H 基で覆われた疎水性空間を有する。

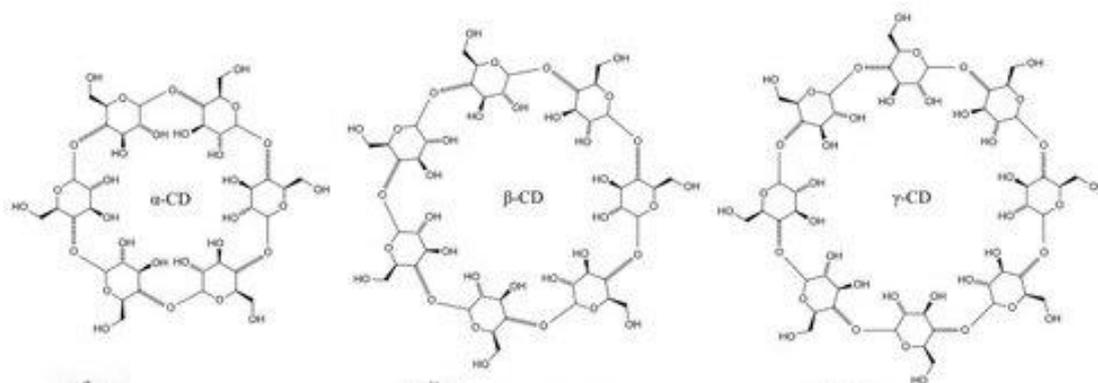
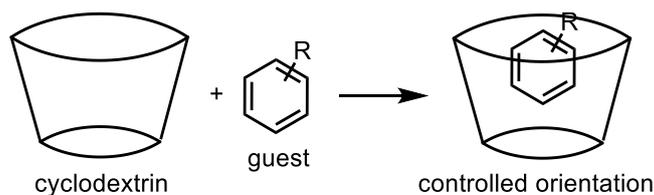


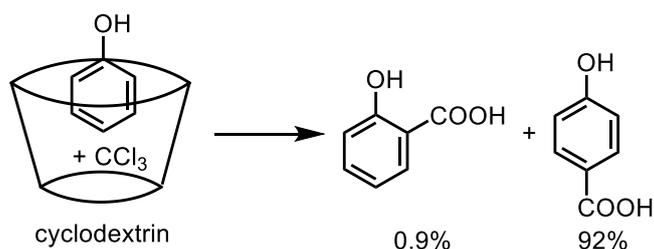
Figure 2-1. Structures of cyclodextrins

シクロデキストリンはこのような特徴的な構造をもつため、一般的に、シクロデキストリンの空孔内には様々なゲスト分子が取り込まれ、水中で包接化合物が安定的に形成されることが知られている (Scheme 2-2)<sup>[1]</sup>。そのため、包接化合物に関する研究が数多くなされてきた<sup>[2]</sup>。包接化合物には、ゲスト分子のサイズや分子間相互作用などの要因によって安定性が異なる。ゲスト分子がシクロデキストリンの空孔に包接されることで、ゲスト分子の反応部位の一部がシクロデキストリンによって保護され、特定の部位のみで反応が進行することが期待される。従来の位置選択的な反応と比較すると、触媒や配向基などの設計が不要などの利点がある。



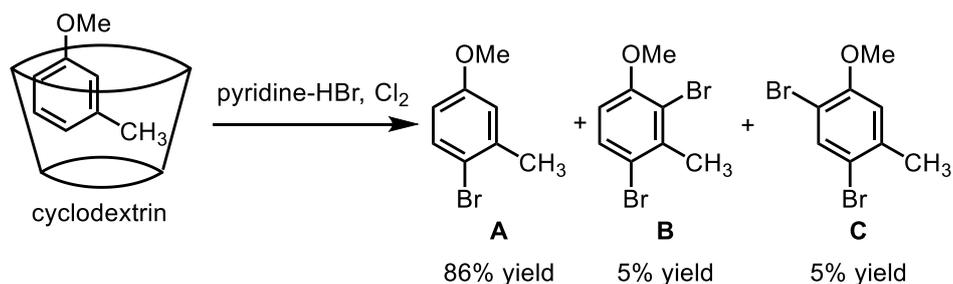
**Scheme 2-2.** Inclusion of guest molecule by cyclodextrin

小宮山らは、 $\beta$ -シクロデキストリンの存在下で、フェノールと四塩化炭素とを反応させると、4-ヒドロキシ安息香酸が選択的に生成することを報告した (Scheme 2-3) [3]。 $\beta$ -シクロデキストリンが存在しない条件下では、オルト体とパラ体との比が約 1:1 であるのに対し、反応系中に  $\beta$ -シクロデキストリンを添加することで、パラ体が収率 92% (パラ体 : オルト体 = 99:1) で得られた。この反応における位置選択性の発現には、 $\beta$ -シクロデキストリンとフェノールによる包接化合物の形成が鍵である。



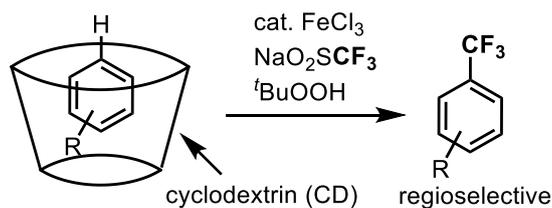
**Scheme 2-3.** Selective synthesis of 4-hydroxybenzoic acid using cyclodextrin as an additive

Simpson らは、反応系中にシクロデキストリンを添加することにより、電子豊富な芳香族化合物の位置選択的なブロモ化反応を報告した (Scheme 2-4) [4]。水溶媒中に、ピリジン-臭化水素塩存在下で 1-メトキシ-3-メチルベンゼンに塩素ガスを作用させると、生成物 **A**, **B**, および **C** がおよそ 2:1:1 の比で生成した。一方、 $\beta$ -シクロデキストリンを添加することで、生成物 **A** が優先的に生成し、合計収率 96% (**A**:**B**:**C** = 17:1:1) で生成物が得られた。この結果により、包接化合物が本反応における位置選択性の発現に重要であることが示された。



**Scheme 2-4.** Regioselective bromination of electron-rich aromatic compounds using cyclodextrin as an additive

そこで本研究では、環状分子を添加剤として用いて基質に含まれるいくつかの反応部位を保護することで、これまで困難とされてきた芳香族化合物の位置選択的な C-H トリフルオロメチル化が達成できるのではないかと考えた (Scheme 2-5)。



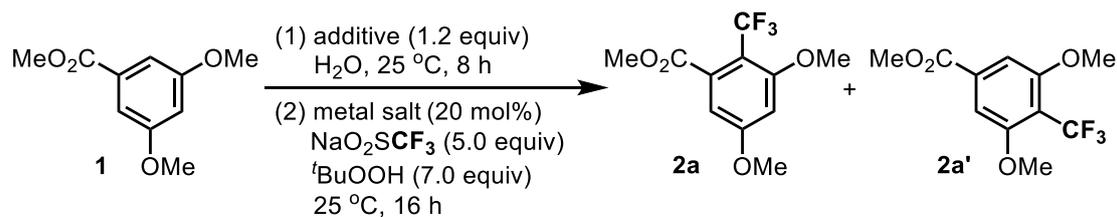
**Scheme 2-5.** Regioselective C-H trifluoromethylation using cyclodextrin as an additive (This work)

## 2-2. 反応条件の最適化

芳香族基質のいくつかの反応部位を立体的に保護するため、環状分子を利用することにした。有機溶媒中では包接体が不安定であるため、溶液として水を使用することにした。Langlois らの報告した反応条件を基に<sup>[5]</sup>、水溶媒中で  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  を触媒とし、芳香族化合物 **1** に  $\text{NaO}_2\text{SCF}_3$  と  $t\text{BuOOH}$  を作用させたところ、トリフルオロメチル化生成物 **2a** とその位置異性体 **2a'** の混合物が 56% の合計収率で得られた ( $2a / 2a' = 2.2$ ) (Table 2-1, entry 1)。次に、芳香族化合物 **1** のサイズに適したシクロデキストリンを選定するため、シクロデキストリンの種類を検討した。 $\alpha$ -、 $\beta$ -、および  $\gamma$ -シクロデキストリンを添加して反応を

行ったところ (Table 2-1, entries 2-4)、 $\beta$ -シクロデキストリンの存在下で最も高い収率および位置選択性が得られた (合計収率 61%、**2a** /**2a'** = 5.1、Table 2-1, entry 3)。これらの結果により、環状化合物のサイズが位置選択性を制御するために重要であることが明らかとなった。

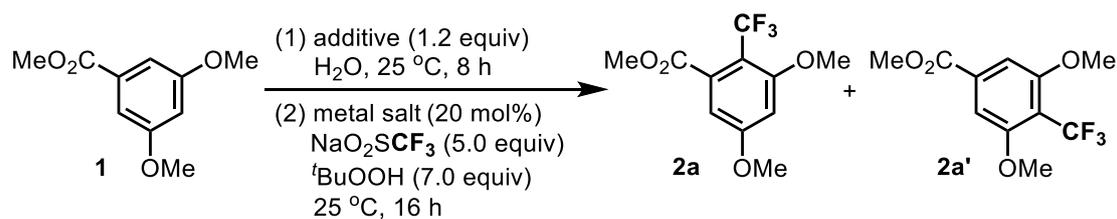
**Table 2-1.** Investigation of Cyclodextrins



entry	additive	metal salt	Yield / ( <b>2a</b> / <b>2a'</b> )
1	none	none	56 (2.2)
2	$\alpha$ -CD	none	55 (1.6)
3	$\beta$ -CD	none	61 (5.1)
4	$\gamma$ -CD	none	48 (4.4)

次に、いくつかの第一周期遷移金属の塩を検討したところ (Table 2-2, entries 1-7)、金属塩を使うことで、**2a** の収率がそれぞれ改善された。触媒量の FeCl<sub>3</sub> を用いた場合に、最も高い収率と位置選択性で **2a** が得られた (Table 2-2, entry 2)。そこで、FeCl<sub>3</sub> を触媒として実験を検討した。

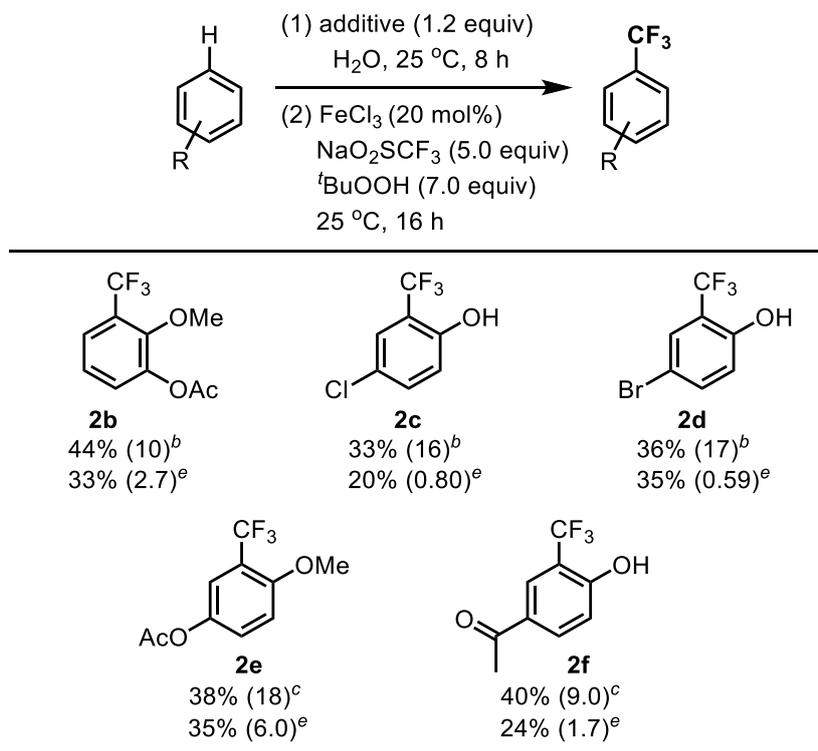
**Table 2-2.** Investigation of Cyclodextrins and Several Transition Metal Salts



entry	additive	metal salt	Yield / ( <b>2a/2a'</b> )
1	β-CD	MnCl <sub>2</sub>	38 (6.0)
2	β-CD	FeCl <sub>3</sub>	99 (19)
3	β-CD	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	91 (10)
4	β-CD	CoCl <sub>2</sub>	46 (4.8)
5	β-CD	NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	77 (4.2)
6	β-CD	CuCl <sub>2</sub>	92 (8.1)
7	β-CD	Cu(OTf) <sub>2</sub>	93 (6.7)

### 2-3. 基質適用範囲の検討

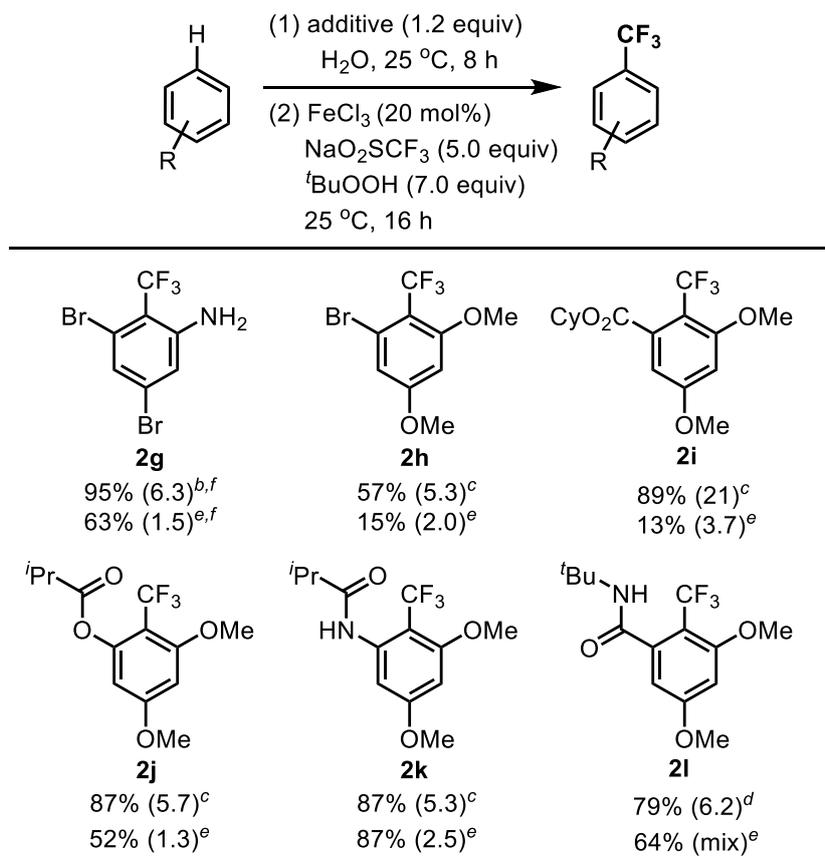
次に、基質適用範囲について検討した。二置換の基質では、α- もしくは β- シクロデキストリンが適していることが分かった。基質が 1,2- および 1,4- 二置換芳香族化合物の場合、α- もしくは β- シクロデキストリンの存在下で、主生成物の選択性が劇的に改善されるとともに、良好な官能基許容性でトリフルオロメチル化反応が進行した。アニソールおよびフェノール誘導体 **2b-2f** はメトキシまたはヒドロキシ基のオルト位で反応進行し、中程度から優れた収率でまた、高い位置選択性でトリフルオロメチル化生成物が得られた (Table 2-3)。

**Table 2-3. Substrate Scope**

<sup>a</sup>Yield was determined by <sup>19</sup>F NMR using 2,2,2-trifluoroethanol as an internal standard.

<sup>b</sup>With  $\alpha$ -cyclodextrin. <sup>c</sup>With  $\beta$ -cyclodextrin. <sup>d</sup>With  $\gamma$ -cyclodextrin. <sup>e</sup>Without cyclodextrin. <sup>f</sup>Catalyst: Cu(OTf)<sub>2</sub> instead of FeCl<sub>3</sub>.

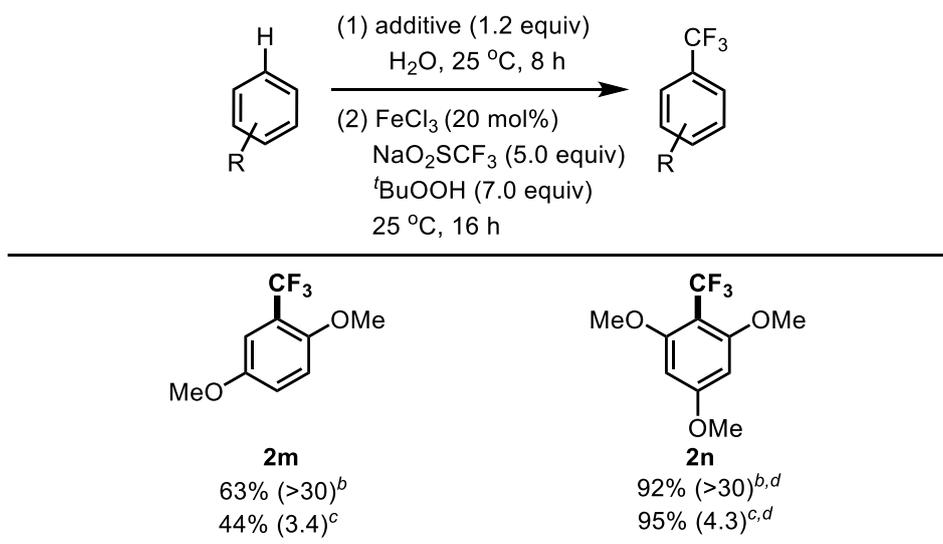
1,3,5-三置換芳香族化合物の C-H トリフルオロメチル化も同様に、 $\beta$ -または  $\gamma$ -シクロデキストリン存在下で位置選択的に進行した。反応はハロゲン、エステル、アミノ基などを有する 3,5-ジメトキシベンゼンで問題なく進行し、トリフルオロメチル化化合物 **2g-2l** が高い収率と位置選択性で得られた (Table 2-4)。

**Table 2-4. Substrate Scope**

<sup>a</sup>Yield was determined by <sup>19</sup>F NMR using 2,2,2-trifluoroethanol as an internal standard.

<sup>b</sup>With  $\alpha$ -cyclodextrin. <sup>c</sup>With  $\beta$ -cyclodextrin. <sup>d</sup>With  $\gamma$ -cyclodextrin. <sup>e</sup>Without cyclodextrin. <sup>f</sup>Catalyst: Cu(OTf)<sub>2</sub> instead of FeCl<sub>3</sub>.

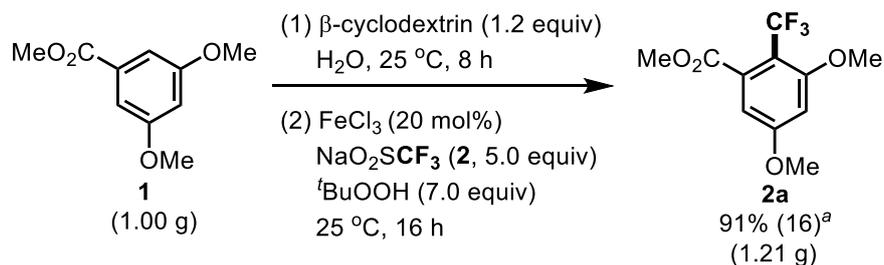
基質 **2m-2n** は、シクロデキストリンを添加しないときには、モノおよびジトリフルオロメチル化生成物の混合物が得られた (Table 2-5)。一方、シクロデキストリン存在下では、モノトリフルオロメチル化生成物の比率は劇的に増加した。これらの結果は、シクロデキストリンが基質を包接することによって 2 箇所目の反応部位が保護されたことを示している。

**Table 2-5. Substrate Scope**

<sup>a</sup>Yield was determined by <sup>19</sup>F NMR using 2,2,2-trifluoroethanol as an internal standard.

<sup>b</sup>With β-cyclodextrin. <sup>c</sup>Without cyclodextrin. <sup>d</sup>Catalyst: Cu(OTf)<sub>2</sub> instead of FeCl<sub>3</sub>.

グラムスケールでの反応を検討したところ、高い収率と位置選択性でトリフルオロメチル化反応が進行した (Table 2-6)。水溶媒中、1.00g の芳香族基質 **1** と β-シクロデキストリンの混合物を NaO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub>、<sup>t</sup>BuOOH、および触媒量の FeCl<sub>3</sub> で 25°C で処理すると、1.21 g のトリフルオロメチル化生成物 **2a** が 91% の収率で得られた (**2a** / **2a'** = 16)。

**Table 2-6. Gram-scale Synthesis of 2a**

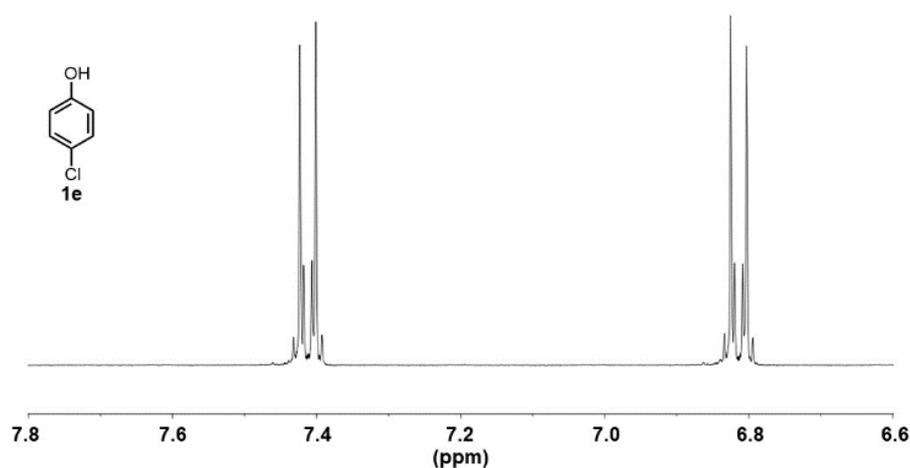
## 2-4. NMR 実験による反応機構の検討

反応系中で芳香族基質がシクロデキストリンに包接されていることを確認するため、NMR 実験を行った<sup>[6]</sup>。反応と同じ濃度で、基質のみの <sup>1</sup>H NMR スペクトル (Figure 2-1 (a)) と α-シクロデキストリンと基質を 12 時間混合した

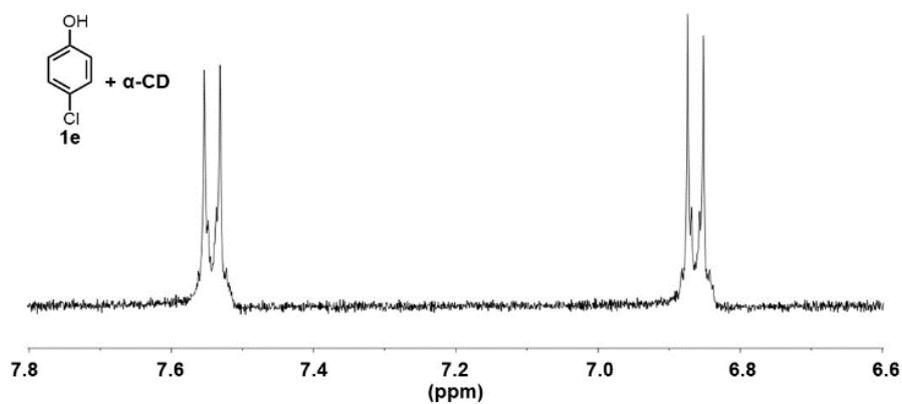
化合物の  $^1\text{H}$  NMR スペクトル (Figure 2-1 (b)) を比較すると (Figure 2-1)、 $\alpha$ -シクロデキストリンを添加することにより、基質の芳香族領域のプロトンのシグナルが低磁場に移動したことが明確に観測できた。一方、 $\alpha$ -シクロデキストリンのみの  $^1\text{H}$  NMR スペクトル (Figure 2-2 (a)) と、 $\alpha$ -シクロデキストリンと基質を 12 時間混合した化合物の  $^1\text{H}$  NMR スペクトル (Figure 2-2 (b)) を比較すると、 $\alpha$ -シクロデキストリンのシグナルが変化した。以上の結果により、反応系中において、基質がシクロデキストリンに包接されていることが明らかとなった。

**Figure 2-1.** Partial  $^1\text{H}$  NMR spectrum of (a) 4-chlorophenol (0.010 mmol/mL in  $\text{D}_2\text{O}$ ) and (b) 4-chlorophenol and  $\alpha$ -cyclodextrin (0.010 mmol/mL in  $\text{D}_2\text{O}$ ).

(a)

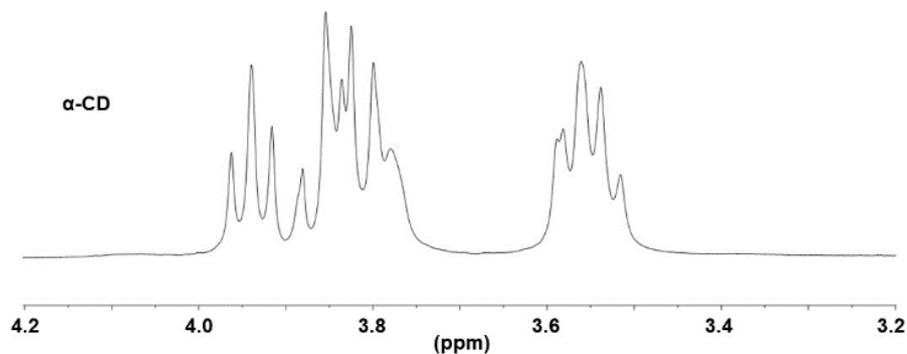


(b)

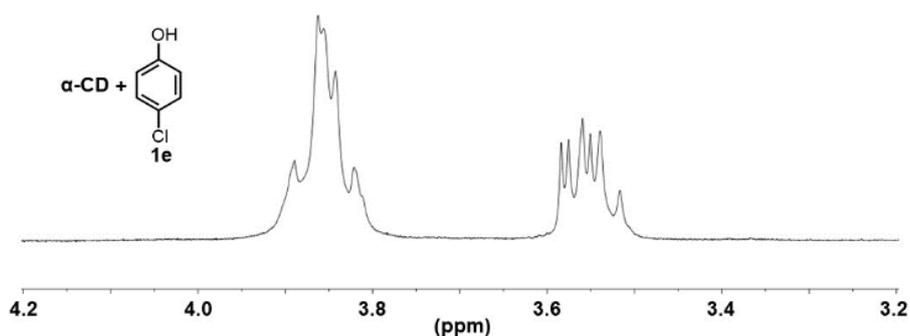


**Figure 2-2.** Partial  $^1\text{H}$  NMR spectrum of (a)  $\alpha$ -cyclodextrin (0.010 mmol/mL in  $\text{D}_2\text{O}$ ) and (b)  $\alpha$ -cyclodextrin and 4-chlorophenol (0.010 mmol/mL in  $\text{D}_2\text{O}$ ).

(a)



(b)



## References

- [1] Saenger, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 344-362.
- [2] (a) Breslow, R.; Campbell, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3085-3085. (b) Komiyama, M; Hirai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2018-2021.
- [3] Komiyama, M.; Hirai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 174-178.
- [4] Dumanski, P. G.; Easton, C. J.; Lincoln, S. F.; Simpson, J. S. *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 1107-1111.
- [5] Langlois, B. R; Laurent, E; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525-7528.
- [6] Pîrnău, A.; Bogdan, N.; Floare, C. G. *J. Phys. Conf. Ser.* **2009**, *182*, 012013.

### 第三章 結論

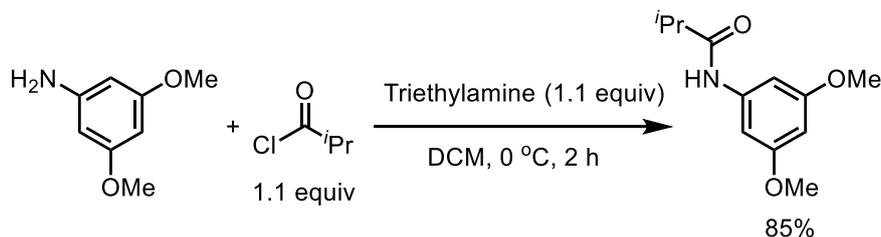
本研究では、シクロデキストリンを添加剤として用いることで、これまで困難だった芳香族化合物の位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応の開発に成功した。シクロデキストリン存在下で、主生成物の収率および選択性が劇的に改善された。本トリフルオロメチル化反応は、良好な官能基許容性で進行し、グラムスケールでも収率と位置選択性が低下することなく反応が進行した。モノトリフルオロメチル化生成物とジトリフルオロメチル化生成物が混合物として得られる場合でも、シクロデキストリンを添加することで、モノトリフルオロメチル化生成物のみが生成した。<sup>1</sup>H NMR 実験の結果によって、芳香族基質が水中でシクロデキストリンの空孔に包接されていることが示された。本研究で利用した方法は、C-H 結合変換反応における効率的な位置選択性制御法になると期待される。

## 実験項

### General.

All reactions were carried out in a distilled water as a solvent under an argon atmosphere. All reagents were purchased from commercial sources and used without further purification unless otherwise noted. Column chromatography was performed with silica gel (230-400 mesh ASTM).  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded on 400 MHz (400 MHz for  $^1\text{H}$  NMR, 100 MHz for  $^{13}\text{C}$  NMR, 368 MHz for  $^{19}\text{F}$  NMR) spectrometers. ESI-MS spectra were measured on a spectrometer for HRMS. GC-MS was measured on Shimazu (GCMS-QP2010 Ultra). Substrates of **2c**, **2d**, **2e**, **2g**, **2h**, **2i**, **2j**, **2n**, **2o** were purchased from commercial sources and used without further purification.

### Preparation of heteroarene Substrate



In a 100 mL two-neck round-bottom flask, a solution of 3,5-dimethoxyaniline (766 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (50 mL) was added isobutyryl chloride (586 mg, 0.58 mL, 5.50 mmol, 1.1 equiv), and then TEA (0.77 mL, 557.0 mg, 5.5 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise under 0 °C for 5 min. The mixture was stirred at 25 °C for 2 h, and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (2×30 mL) and the organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration, the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel to give **2m** (85 % yield, 949 mg). Substrates of **2b**, **2f**, **2k**, **2i** was synthesized by the similar method and prepared according to reported literatures.

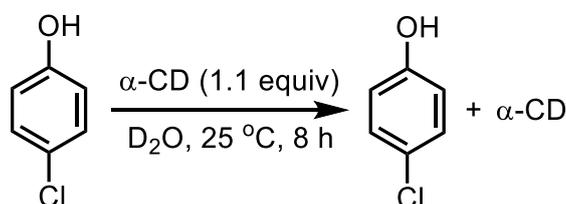
## General Procedure of C–H Trifluoromethylation



In a 20 mL vial, a substrate (0.1 mmol, 1.0 equiv) was added to a mixture of cyclodextrin (0.12 mmol, 1.2 equiv) in water (10 mL). After the mixture was stirred at 25 °C for 8 h, sodium trifluoromethanesulfonate (86.0 mg, 0.500 mmol, 5.0 equiv), FeCl<sub>3</sub> (3.2 mg, 0.02 mmol, 20 mol%) was added. *tert*-Butyl hydroperoxide (63.1 mg, 0.7 mmol, 7.0 equiv) was added dropwise in 30 min, and the mixture was stirred at 25 °C for 16 h. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (2×20 mL) and the organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration, the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel to give trifluoromethylated product **3**.

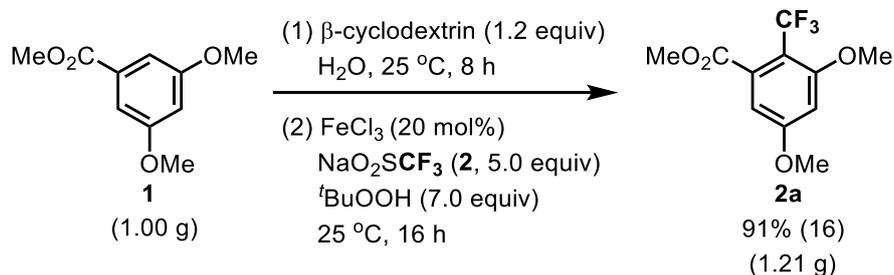
**Note:** Distilled water was bubbled with N<sub>2</sub> gas for 15 min. Acetonitrile was degassed by freeze-pump-thaw in a sealed Schlenk or heavy wall sealed tube using liquid N<sub>2</sub>. When the solvent was completely frozen, the flask was opened to the vacuum and pumped for 1.0 min with the flask still immersed in liquid N<sub>2</sub>. The flask was then closed and warmed until the solvent was completely melted. This process was repeated three times.

## <sup>1</sup>H NMR Experiments



In a 20 mL vial, 4-chlorophenol (12.8 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv) was added to a mixture of  $\alpha$ -cyclodextrin (116.6 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv) in deuterium oxide (10 mL). After the mixture was stirred at 25 °C for 8 h. <sup>1</sup>H NMR spectrum was measured using 1.0 mL of the mixture. <sup>1</sup>H NMR spectra of 4-chlorophenol and  $\alpha$ -cyclodextrin were also measured.

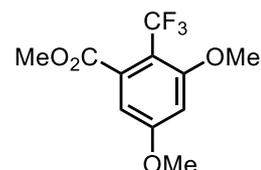
## Gram-scale synthesis of 3a



In a 500 mL two-necked flask, a substrate (5.0 mol, 1.0 equiv) was added to a mixture of cyclodextrin (6.0 mmol, 1.2 equiv) in water (400 mL). After the mixture was stirred at 25 °C for 8 h, sodium trifluoromethanesulfonate (4.3 g, 25.0 mmol, 5.0 equiv),  $FeCl_3$  (160.0 mg, 1.0 mmol, 20 mol%) was added. *tert*-Butyl hydroperoxide (3.1 g, 35.0 mol, 7.0 equiv) was added dropwise in 30 min, and the mixture was stirred at 25 °C for 16 h. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3×200 mL) and the organic layer was dried over  $Na_2SO_4$ . After filtration, the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel to give trifluoromethylated product **2a** (91 % yield (**2a** / **2a'** = 16 : 1)).

**Methyl 3,5-dimethoxy-2-(trifluoromethyl)benzoate (2a).**

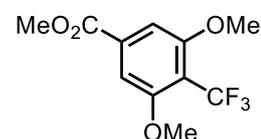
91% yield ( $^{19}\text{F}$  NMR: 99% yield (**3a/3a'** = 19)); white solid;  $R_f$  = 0.4 (hexane/ethyl acetate = 8:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$



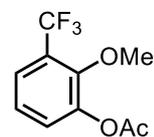
6.57 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.76 (s), 162.92 (s), 159.51 (q,  $J$  = 1.5 Hz), 135.22 (q,  $J$  = 2.9 Hz), 123.33 (q,  $J$  = 271.2 Hz), 108.58 (q,  $J$  = 31.4 Hz), 103.76 (s), 100.80 (s), 56.30 (s), 55.71 (s), 52.96 (s);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -57.3; HRMS (ESI $^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 265.0681, Found 265.0685.

**Methyl 3,5-dimethoxy-4-(trifluoromethyl)benzoate (2a').**

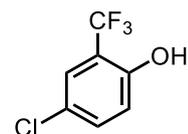
6% yield; white solid;  $R_f$  = 0.5 (hexane/ethyl acetate = 8:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 6H);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -55.6; HRMS (ESI $^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 265.0679, Found 265.0683.

**2-Methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl acetate (2b).**

40% yield ( $^{19}\text{F}$  NMR: 44% yield (**3c/others** = 10)); white solid;  $R_f$  = 0.4 (hexane/ethyl acetate = 5:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46-7.49 (m, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.32 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.58 (s), 152.37 (q,  $J$  = 270.0 Hz), 139.51 (s), 126.89 (s), 124.31 (q,  $J$  = 3.8 Hz), 122.77 (s), 120.33 (q,  $J$  = 3.6 Hz), 112.00 (s), 56.04 (s), 20.53 (s);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -61.5; HRMS (ESI $^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 235.0604, Found 235.0608.

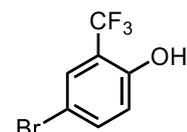
**4-Chloro-2-(trifluoromethyl)phenol (2c).**

25% yield (**3e/1e** = 0.43,  $^{19}\text{F}$  NMR: 33% yield (**3e/others** = 16)); white solid;  $R_f$  = 0.4 (hexane/ethyl acetate = 5:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.18 (s), 135.78 (q,  $J$  = 172.3 Hz), 132.42 (s), 125.62 (s), 117.17 (s), 115.55 (s), 111.28 (s);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -62.5;



#### 4-Bromo-2-(trifluoromethyl)phenol (2d).

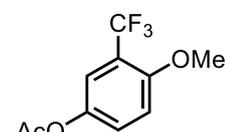
19% yield (**3e/1e** = 2.0, <sup>19</sup>F NMR: 36% yield (**3f/others** = 17)); white solid; *R<sub>f</sub>* = 0.3 (hexane/ethyl acetate = 5:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,



CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.61 (s), 136.29 (q, *J* = 1.0 Hz), 132.45 (s), 129.59 (q, *J* = 4.9 Hz), 119.55 (s), 117.16 (s), 112.65 (q, *J* = 37.6 Hz); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -62.9;

#### 4-Methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl acetate (2e).

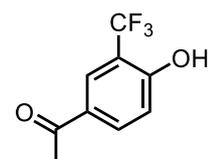
21% yield (<sup>19</sup>F NMR: 38% yield (**3h/others** = 18)); white solid; *R<sub>f</sub>* = 0.6 (hexane/ethyl acetate = 10:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ



7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.55 (s), 143.16 (s), 126.15 (q, *J* = 1.1 Hz), 121.93 (q, *J* = 69.8 Hz), 120.65 (q, *J* = 5.4 Hz), 119.33 (q, *J* = 31.5 Hz), 115.35 (q, *J* = 120.8 Hz), 112.69 (s), 56.28 (s), 20.92 (s); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -62.7; HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 235.0604, Found 235.0607.

#### 1-(4-Hydroxy-3-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-one (2f).

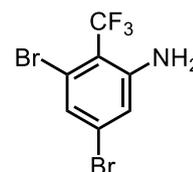
30% yield (<sup>19</sup>F NMR: 40% yield (**3g/others** = 9.0)); white solid; *R<sub>f</sub>* = 0.3 (hexane/ethyl acetate = 5:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19



(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 195.71 (s), 161.02 (s), 133.94 (s), 129.42 (s), 127.93 (q, *J* = 5.2 Hz), 122.77 (s), 123.08 (q, *J* = 271.3 Hz), 118.75 (q, *J* = 31.4 Hz), 111.57 (s), 26.31 (s); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -62.7; HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 205.0512, Found 205.0514.

**3,5-Dibromo-2-(trifluoromethyl)aniline (2g).**

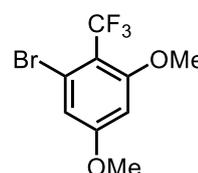
62% yield ( $^{19}\text{F}$  NMR: 95% yield (**3i**/others = 6.3)); white solid;  $R_f$  = 0.5 (hexane/ethyl acetate = 2:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18-



7.19 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.80-6.81 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.58 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.41 (s), 126.67 (s), 126.13 (q,  $J$  = 30.1 Hz), 123.25 (s), 122.31 (q,  $J$  = 2.1 Hz), 119.52 (s), 111.33 (q,  $J$  = 29.4 Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -54.4;

**1-Bromo-3,5-dimethoxy-2-(trifluoromethyl)benzene (2h).**

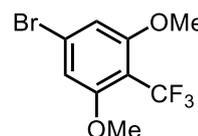
63% yield ( $^{19}\text{F}$  NMR: 95% yield (**3k**/**3k'** = 5.3)); white solid;  $R_f$  = 0.2 (hexane/ethyl acetate = 3:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.80 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H);



$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162.33 (s), 160.60 (s), 129.85 (q,  $J$  = 210.6 Hz), 124.38 (q,  $J$  = 58.1 Hz), 121.92 (q,  $J$  = 4.7 Hz), 111.74 (s), 99.05 (s), 56.42 (s), 55.69 (s);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -54.5; HRMS (ESI $^+$ ) Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrF}_3\text{O}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 284.9738, Found 284.9741.

**5-Bromo-1,3-dimethoxy-2-(trifluoromethyl)benzene (2h').**

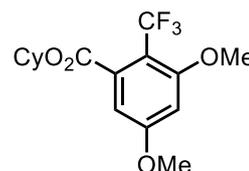
9% yield; white solid;  $R_f$  = 0.2 (hexane/ethyl acetate = 3:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.67 (s, 2H), 3.77 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.20 (s), 129.14 (q,  $J$  = 65.3 Hz), 122.92 (s), 109.16 (q,



$J$  = 124.0 Hz), 99.77 (s), 55.51 (s);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -55.1; HRMS (ESI $^+$ ) Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrF}_3\text{O}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 284.9735, Found 284.9739.

**Cyclohexyl 3,5-dimethoxy-2-(trifluoromethyl)benzoate (2i).**

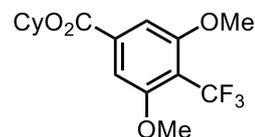
85% yield ( $^{19}\text{F}$  NMR: 89% yield (**3l**/**3l'** = 21)); white solid;  $R_f$  = 0.4 (hexane/ethyl acetate = 10:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.55 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.95-5.02 (m,



1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 2H), 1.39-1.59 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.82 (s), 162.91 (s), 159.50 (q,  $J$  = 1.8 Hz),

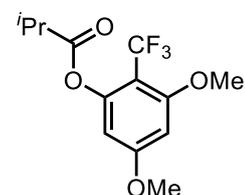
150.72 (q,  $J = 62.8$  Hz), 136.20 (q,  $J = 3.2$  Hz), 123.86 (q,  $J = 191.2$  Hz), 103.89 (s), 100.49 (s), 74.87 (s), 56.30 (s), 55.70 (s), 31.26 (s), 25.27 (s), 23.69 (s);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -56.5; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 333.1313, Found 333.1316.

**Cyclohexyl 3,5-dimethoxy-4-(trifluoromethyl)benzoate (2i').**



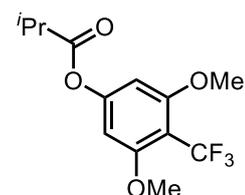
4% yield; white solid;  $R_f = 0.5$  (hexane/ethyl acetate = 10:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.83 (s, 4H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.27 (q,  $J = 110.5$  Hz), 160.56 (s), 132.93 (s), 107.18 (s), 105.41 (q,  $J = 39.5$  Hz), 73.26 (s), 56.51 (s), 55.55 (s), 31.56 (s), 25.44 (s), 23.63 (s);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -55.6; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 333.1315, Found 333.1318.

**3,5-Dimethoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl isobutyrate (2j).**



55% yield ( $^{19}\text{F}$  NMR: 87% yield ( $3\mathbf{n}/3\mathbf{n}' = 5.7$ )); white solid;  $R_f = 0.4$  (hexane/ethyl acetate = 10:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.40 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.80 (sep,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.31 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.06 (s), 163.00 (s), 159.89 (q,  $J = 1.4$  Hz), 150.69 (q,  $J = 1.8$  Hz), 129.86 (q,  $J = 207.2$  Hz), 123.32 (q,  $J = 271.2$  Hz), 100.72 (s), 97.35 (s), 56.32 (s), 55.62 (s), 34.09 (s), 18.62 (s);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -55.9; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 293.1004, Found 293.1006.

**3,5-Dimethoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl isobutyrate (2j').**

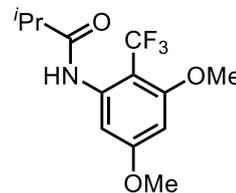


12% yield; white solid;  $R_f = 0.5$  (hexane/ethyl acetate = 10:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.24 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.74-2.77 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.40 (s), 161.07 (s), 152.41 (s), 129.84 (q,  $J = 207.4$  Hz), 109.80 (s), 100.08 (s), 98.15 (s), 55.45 (s), 34.15 (s), 18.89 (s);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -54.9;

HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 293.1002, Found 293.1005.

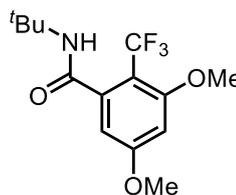
***N*-(3,5-Dimethoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl)isobutyramide (2k).**

54% yield (<sup>19</sup>F NMR: 87% yield (**3o**/others = 5.3)); white solid; R<sub>f</sub> = 0.3 (hexane/ethyl acetate = 3:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.88 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.93 (s, 6H), 2.55 (sep, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.38 (s), 162.96 (s), 159.73 (q, *J* = 1.5 Hz), 138.19 (q, *J* = 1.4 Hz), 125.02 (q, *J* = 271.9 Hz), 100.34 (s), 96.24 (s), 95.77 (s), 56.15 (s), 55.50 (s), 37.13 (s), 19.27 (s); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -52.9; HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 292.1169, Found 292.1171.



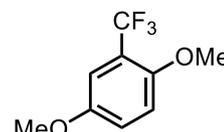
***N*-(*tert*-Butyl)-3,5-dimethoxy-2-(trifluoromethyl)benzamide (2l).**

51% yield (<sup>19</sup>F NMR: 79% yield (**3p**/others = 6.2)); white solid; R<sub>f</sub> = 0.2 (hexane/ethyl acetate = 3:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.53 (s), 162.98 (s), 159.51 (q, *J* = 1.7 Hz), 125.05 (q, *J* = 8.1 Hz), 121.33 (q, *J* = 93.4 Hz), 107.34 (q, *J* = 41.3 Hz), 103.94 (s), 99.92 (s), 56.26 (s), 55.70 (s), 52.14 (s), 28.49 (s); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -55.8; HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 306.1321, Found 306.1324.



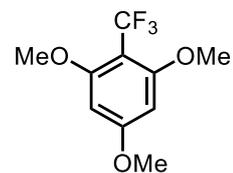
**1,4-Dimethoxy-2-(trifluoromethyl)benzene (2m).**

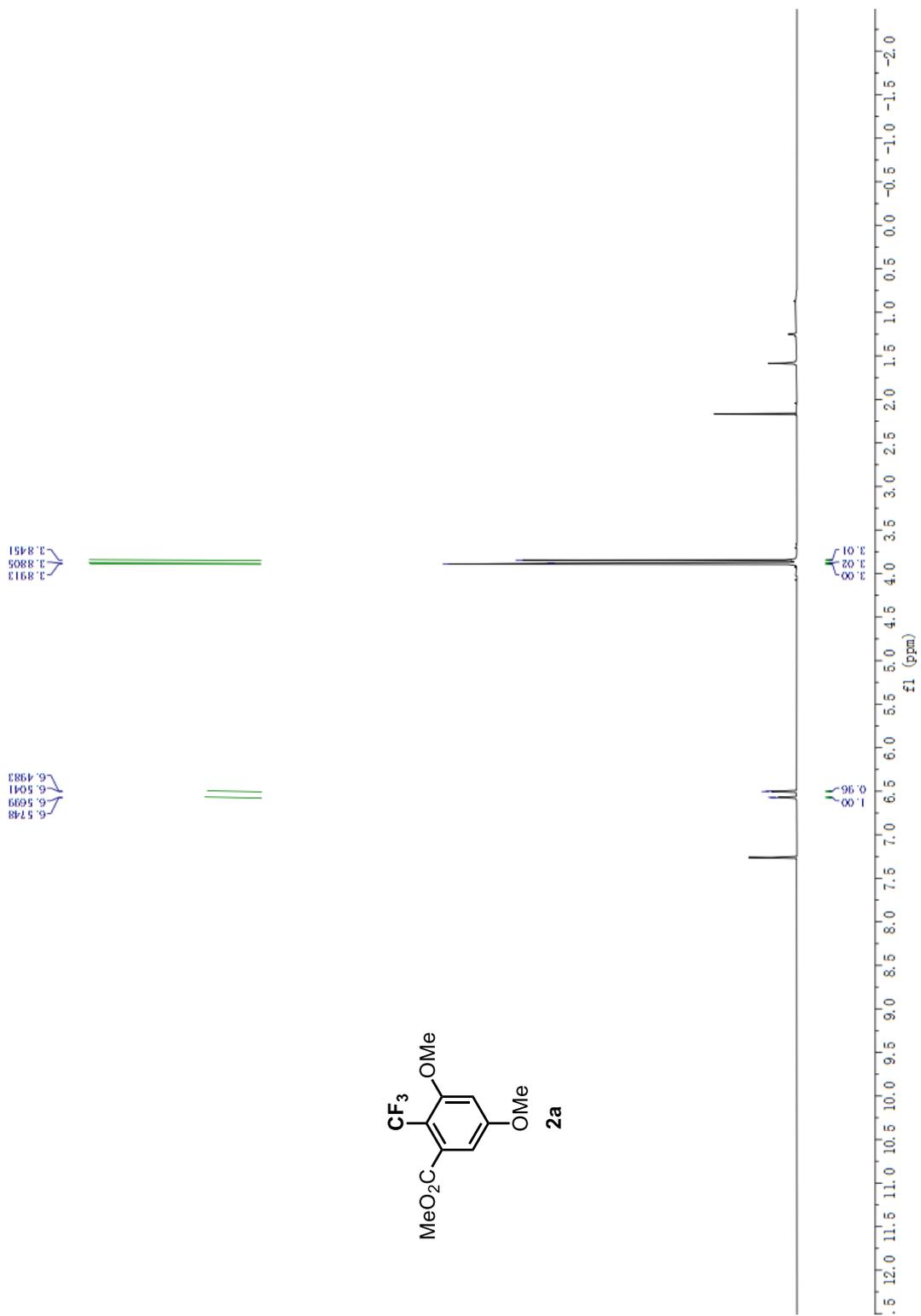
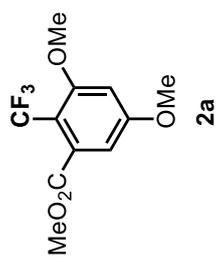
40% yield (<sup>19</sup>F NMR: 63% yield (**3s**/others = >30)); colourless oil; R<sub>f</sub> = 0.5 (hexane/ethyl acetate = 10:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.11 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152.89 (s), 151.49 (s), 123.38 (q, *J* = 271.1 Hz), 118.06 (q, *J* = 1.1 Hz), 114.60 (s), 113.52 (s), 112.75 (q, *J* = 5.4 Hz), 56.54 (s), 55.87 (s); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -62.3; HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 207.0628, Found 207.0633.

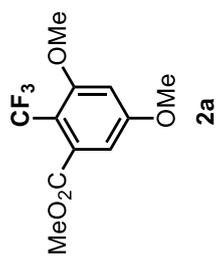


**1,3,5-Trimethoxy-2-(trifluoromethyl)benzene (2n).**

81% yield ( $^{19}\text{F}$  NMR: 92% yield (3t/others = >30)); white solid;  $R_f$  = 0.3 (hexane/ethyl acetate = 5:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.12 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.83 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.94 (s), 160.81 (q,  $J$  = 1.4 Hz), 124.82 (q,  $J$  = 271.8 Hz), 100.60 (q,  $J$  = 29.9 Hz), 91.55 (s), 56.65 (s), 55.81 (s);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -54.0; HRMS (ESI $^+$ ) Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) : 237.0738, Found 237.0739.

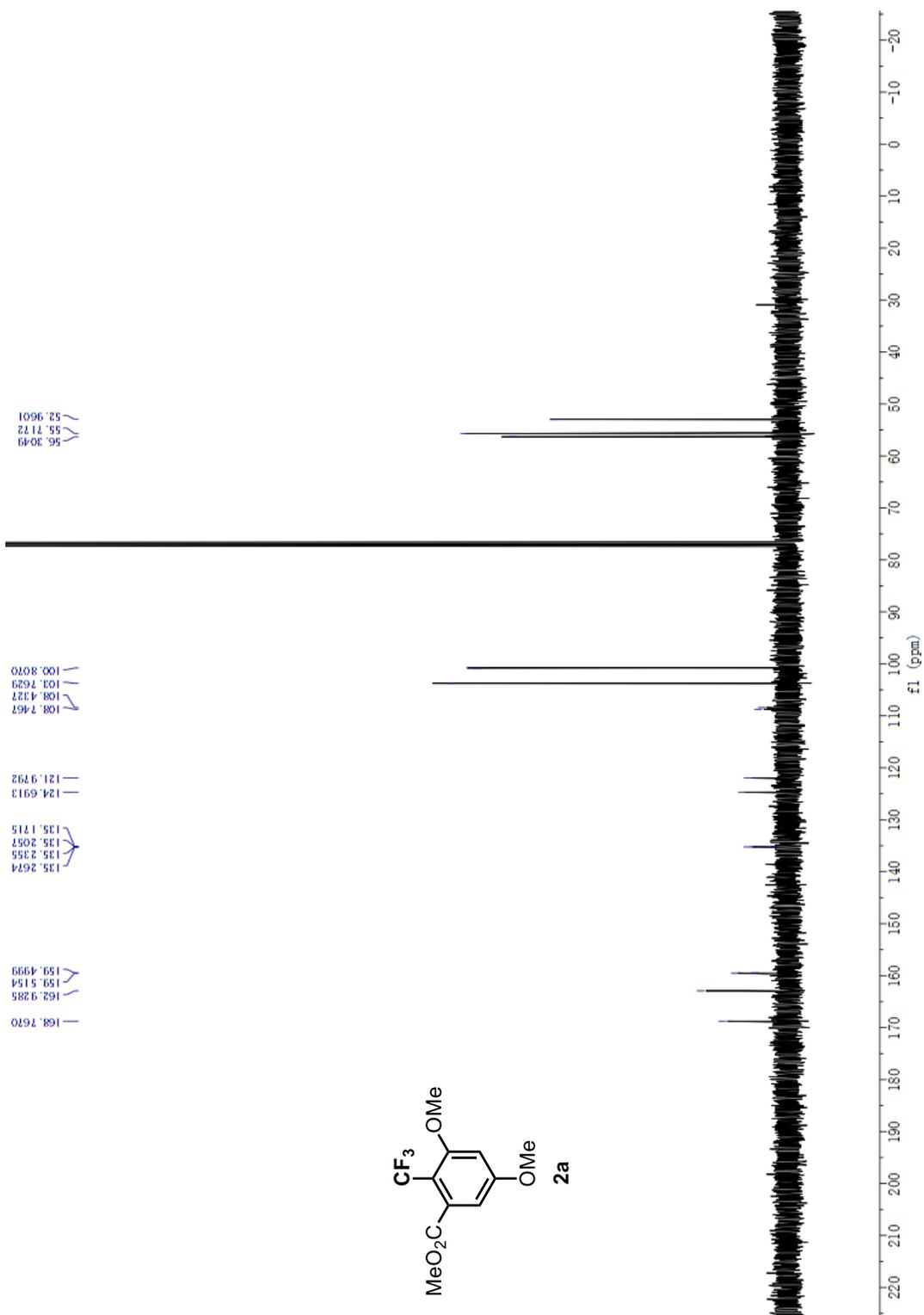
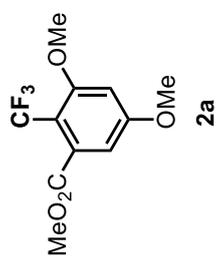


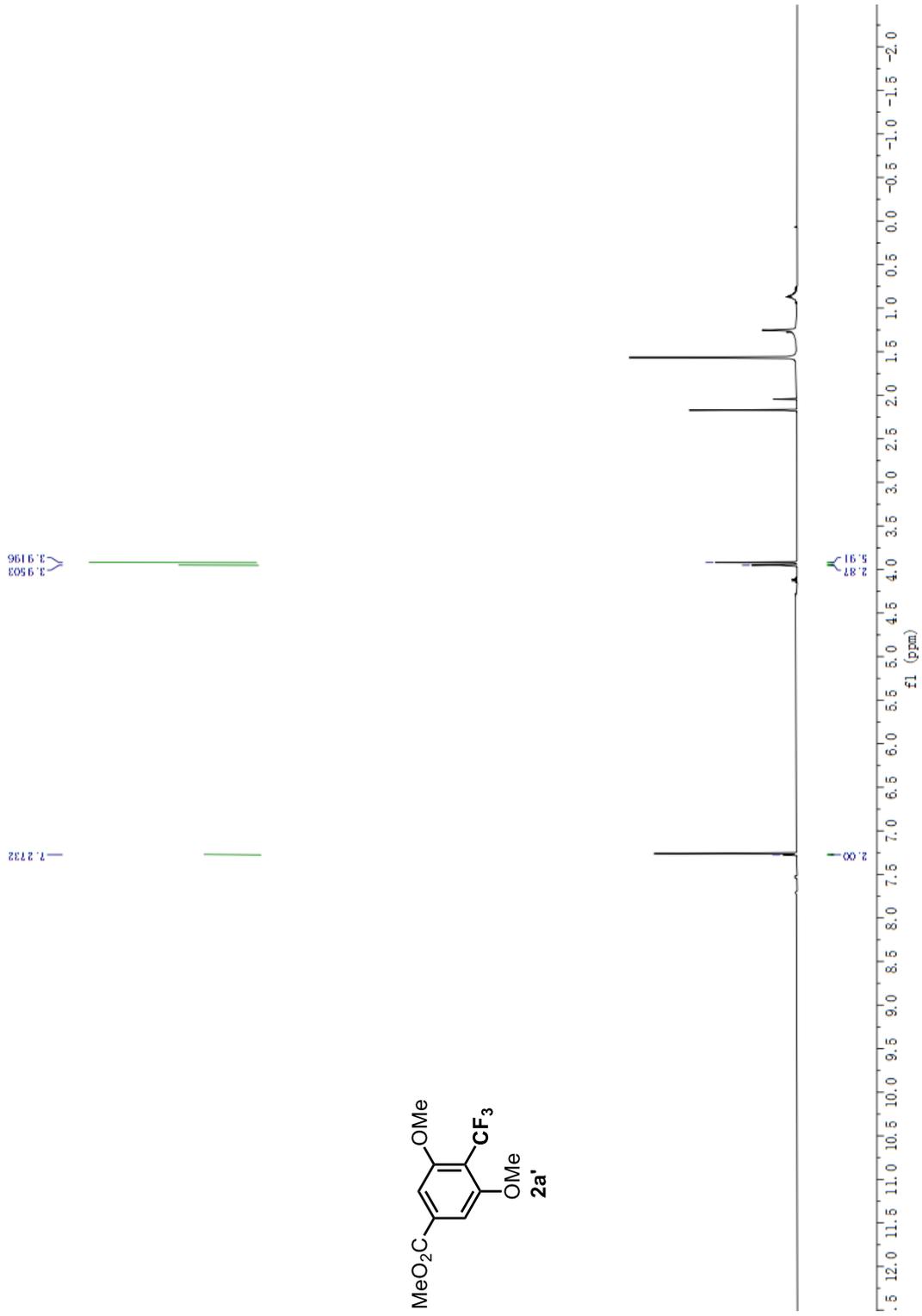
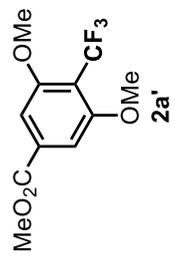




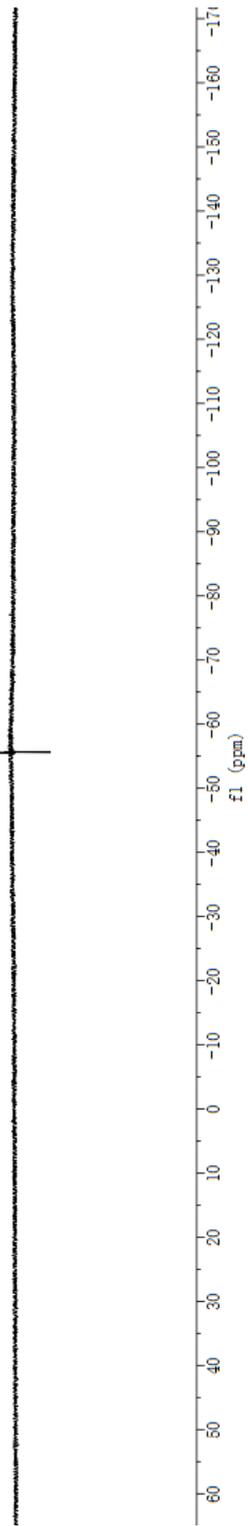
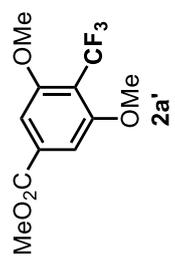
57.2513

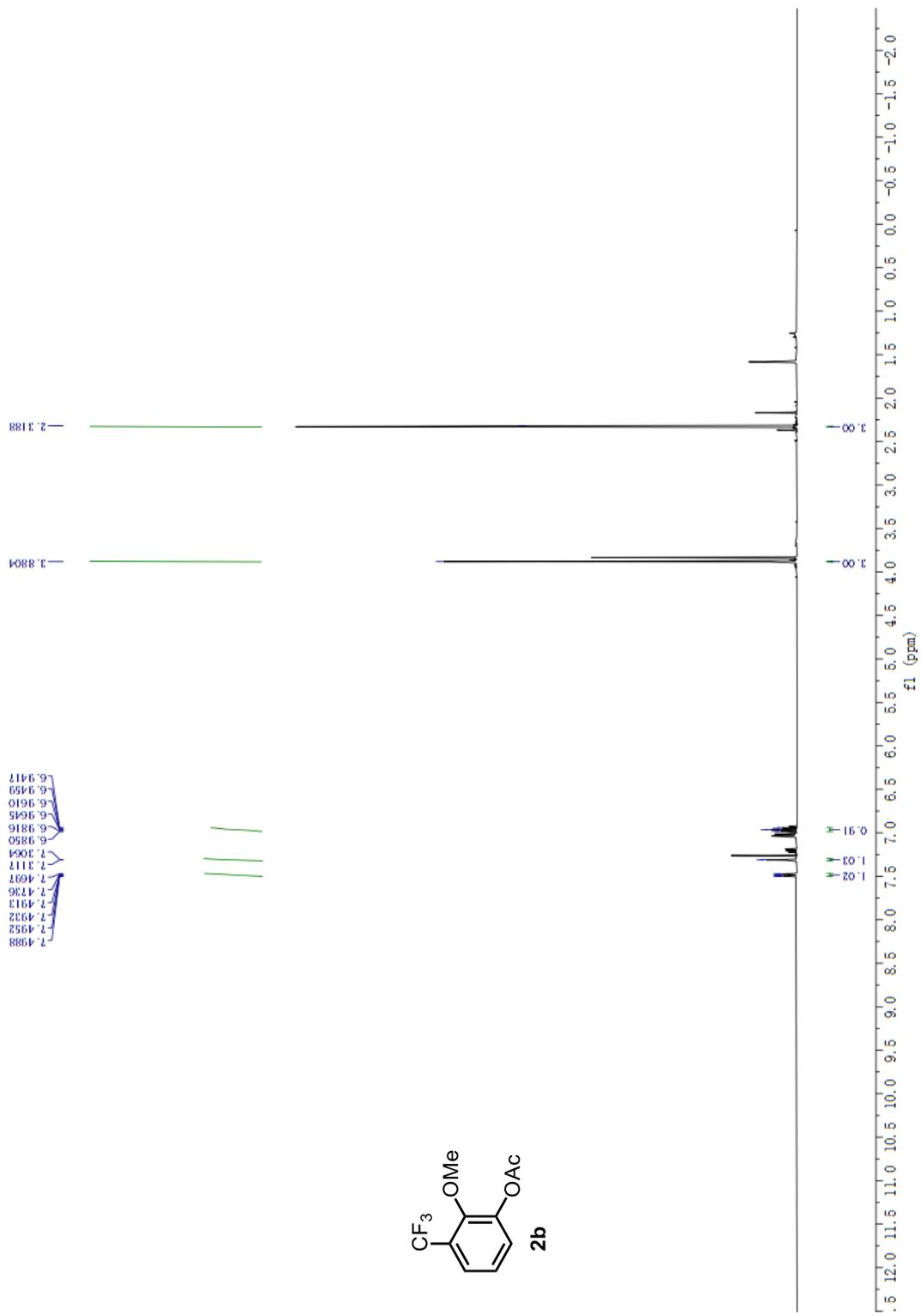
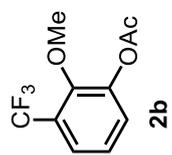


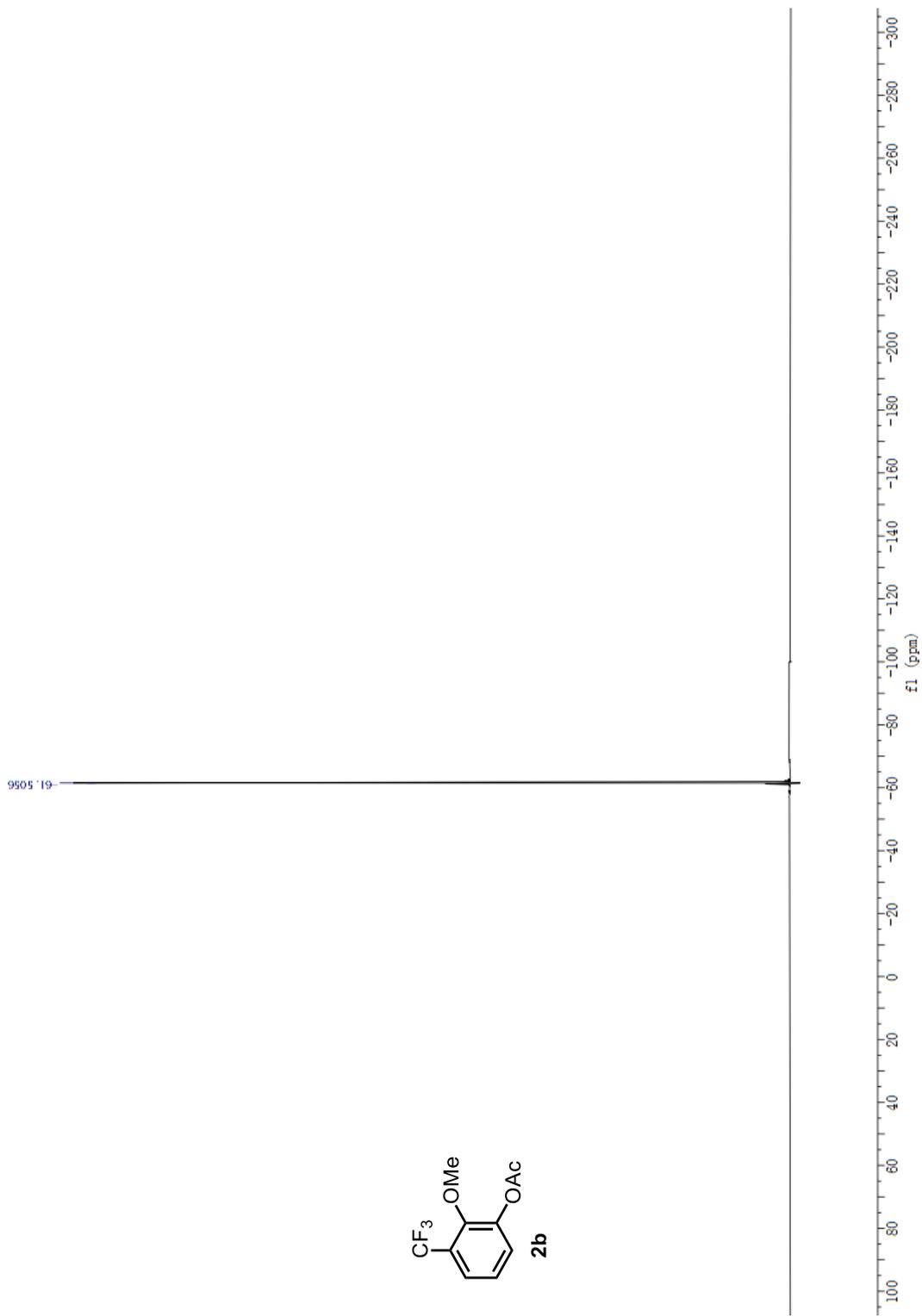
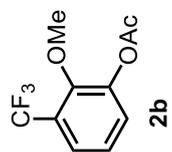


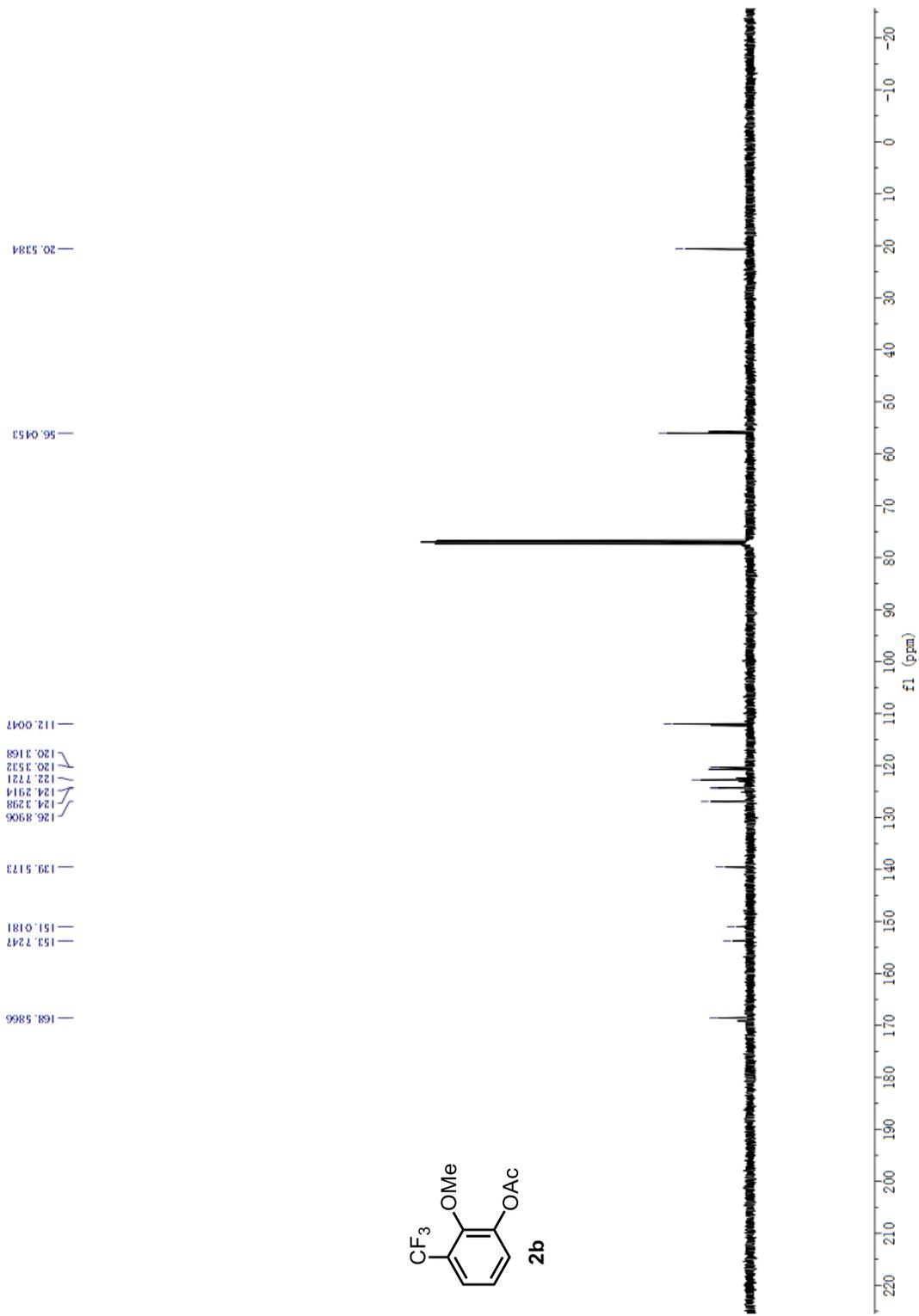
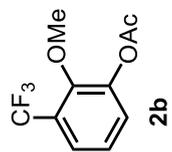


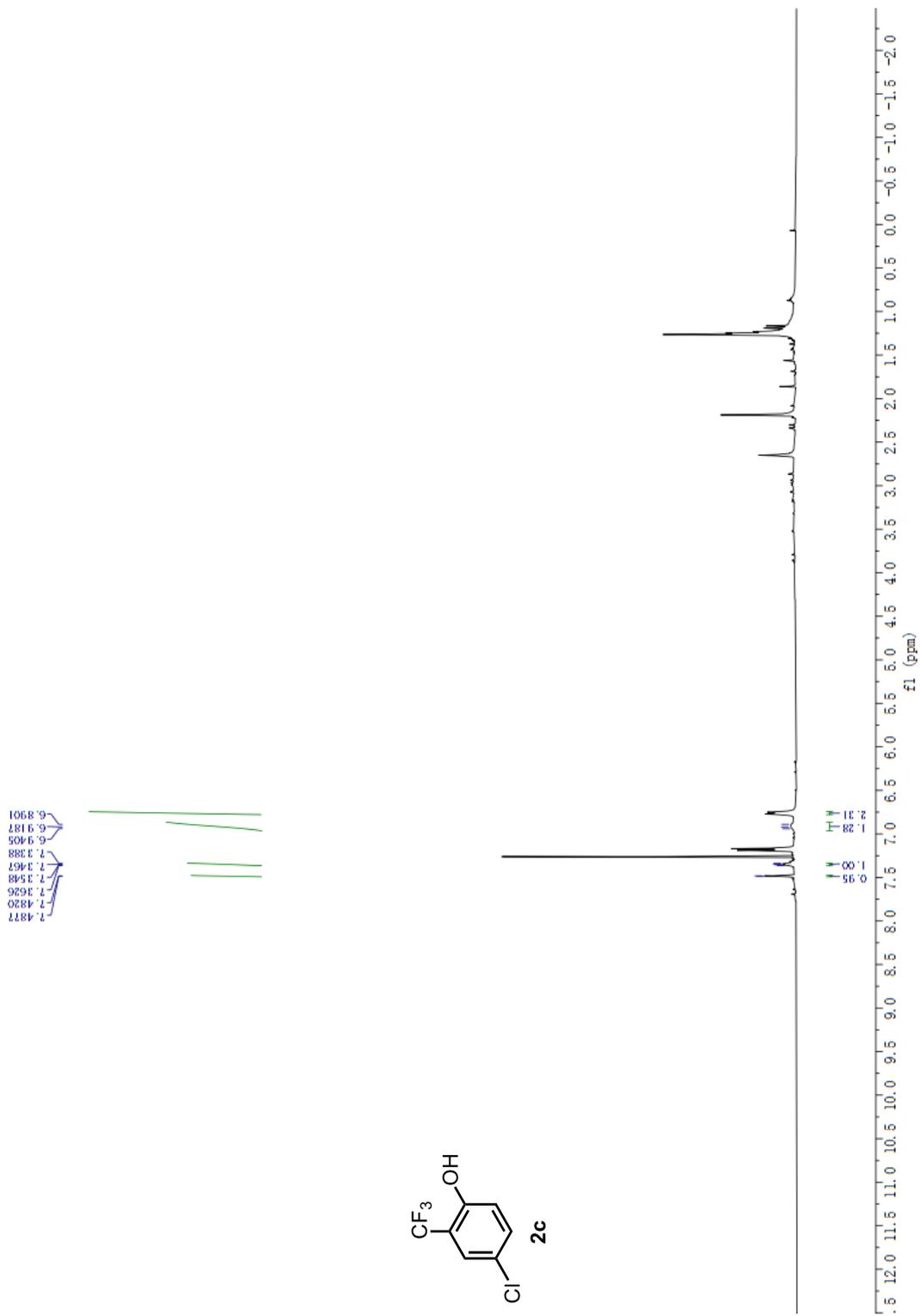
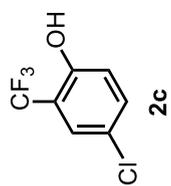
— 55.6043

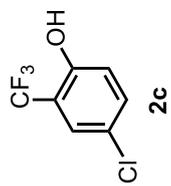




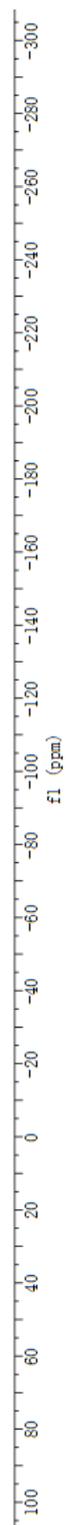


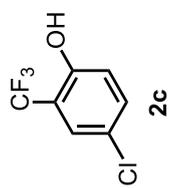




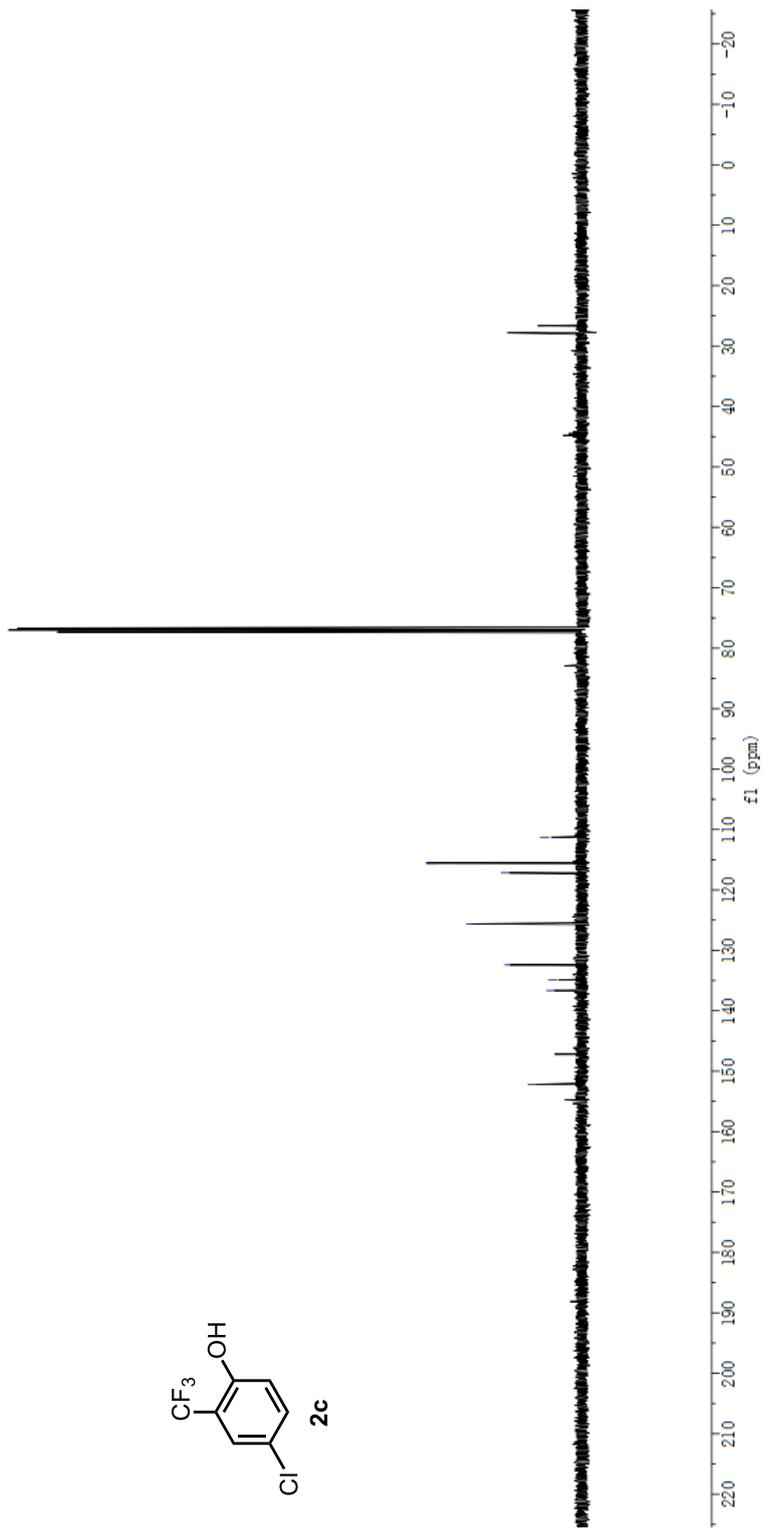


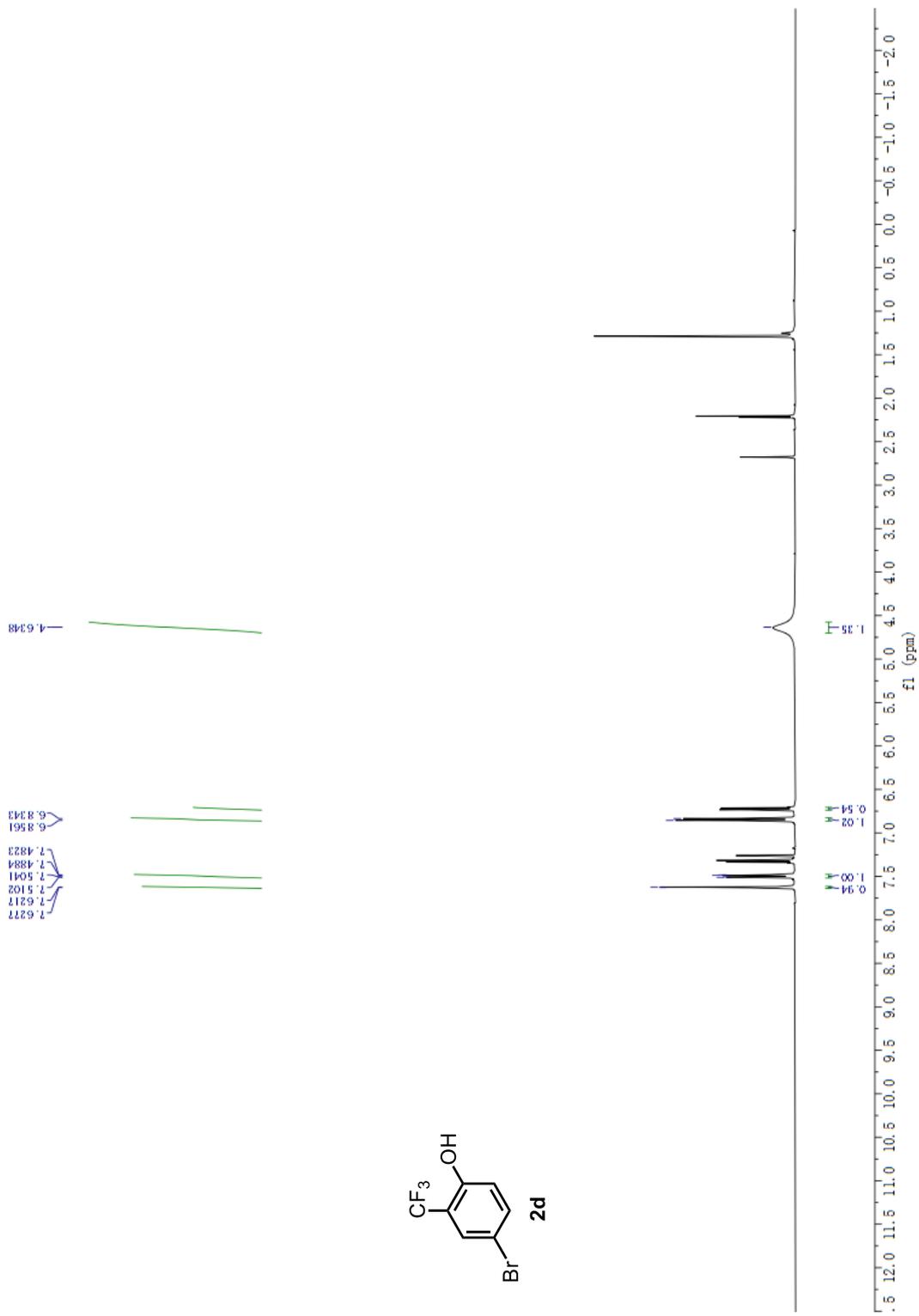
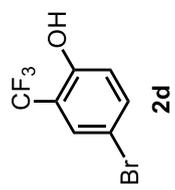
-62.5022

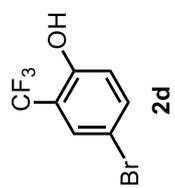




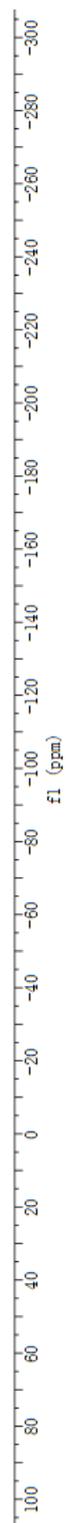
111.2859  
115.5443  
117.1788  
125.6243  
132.4207  
134.9192  
136.6421  
152.1891

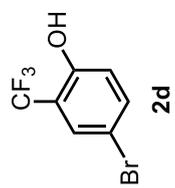




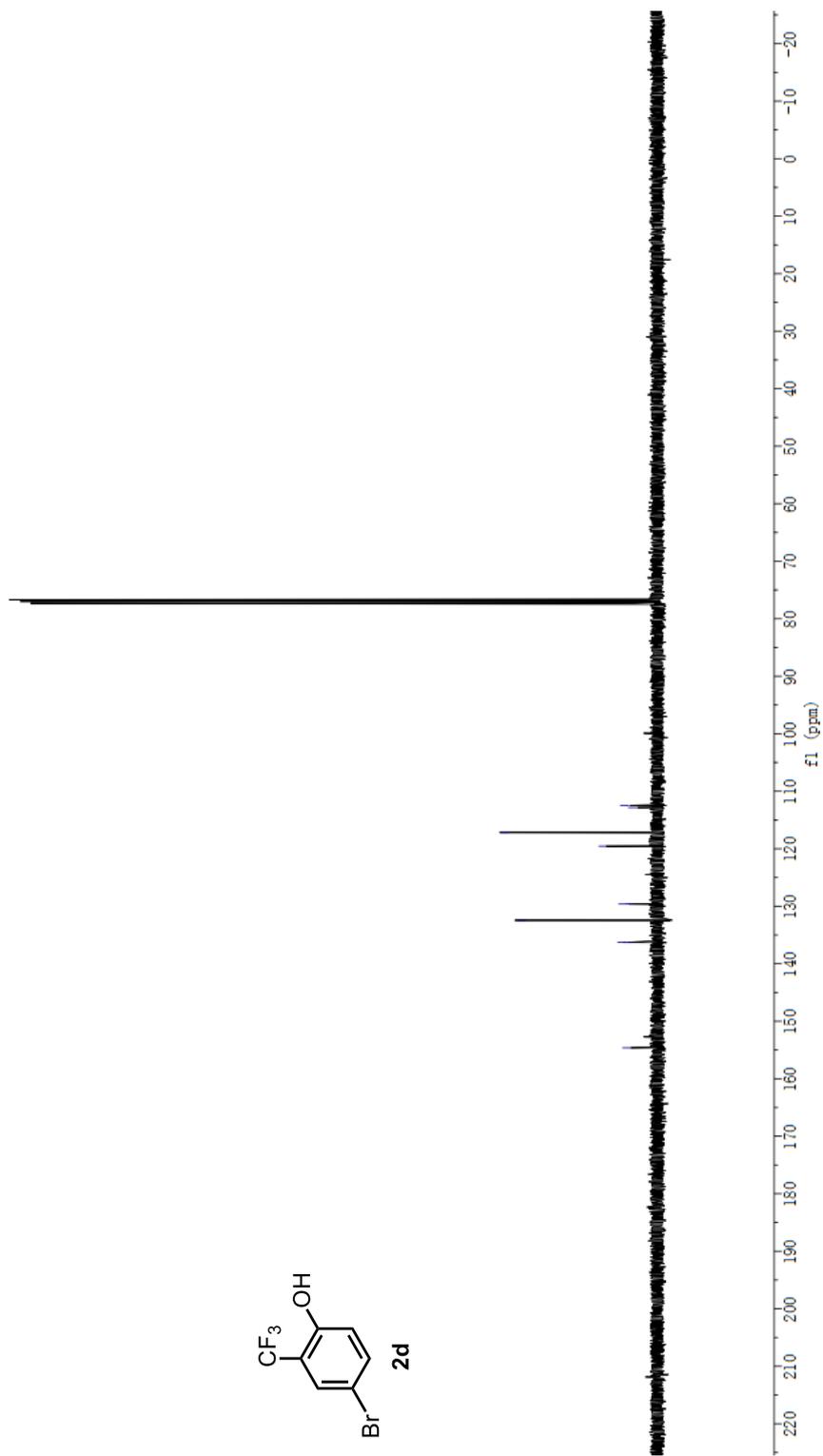


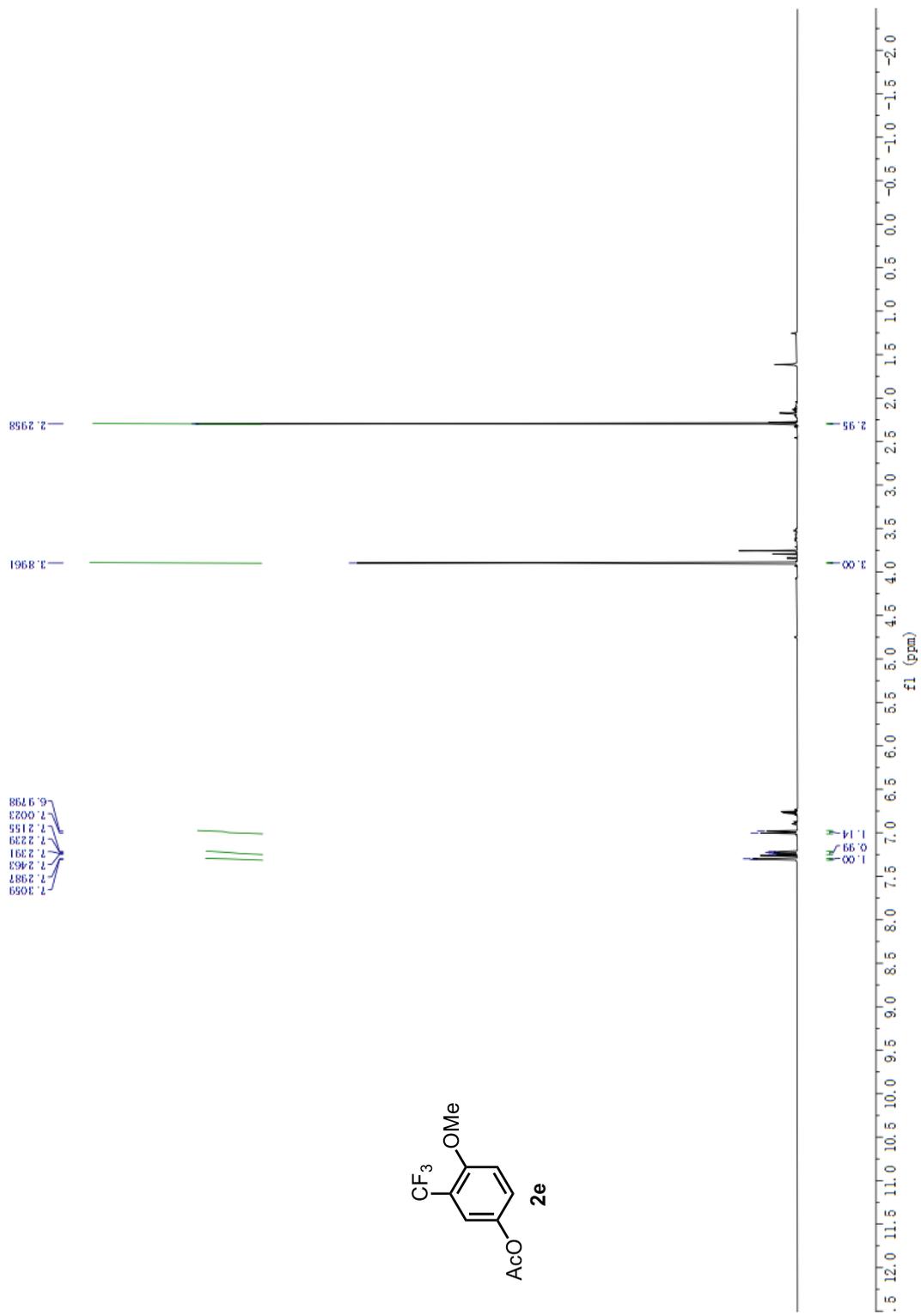
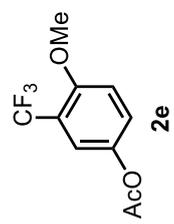
62.8594

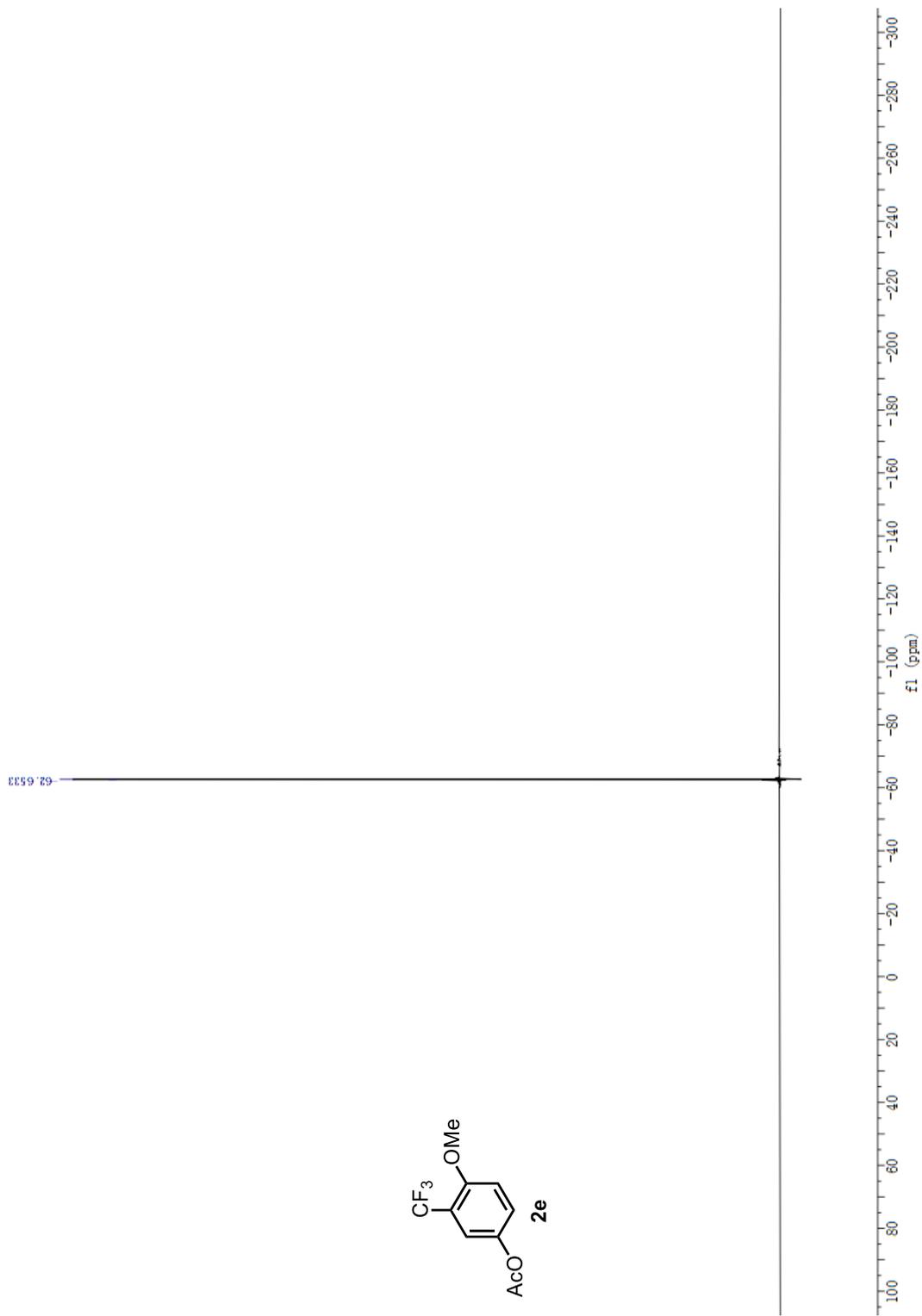
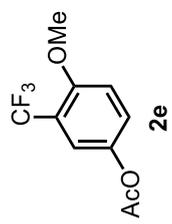


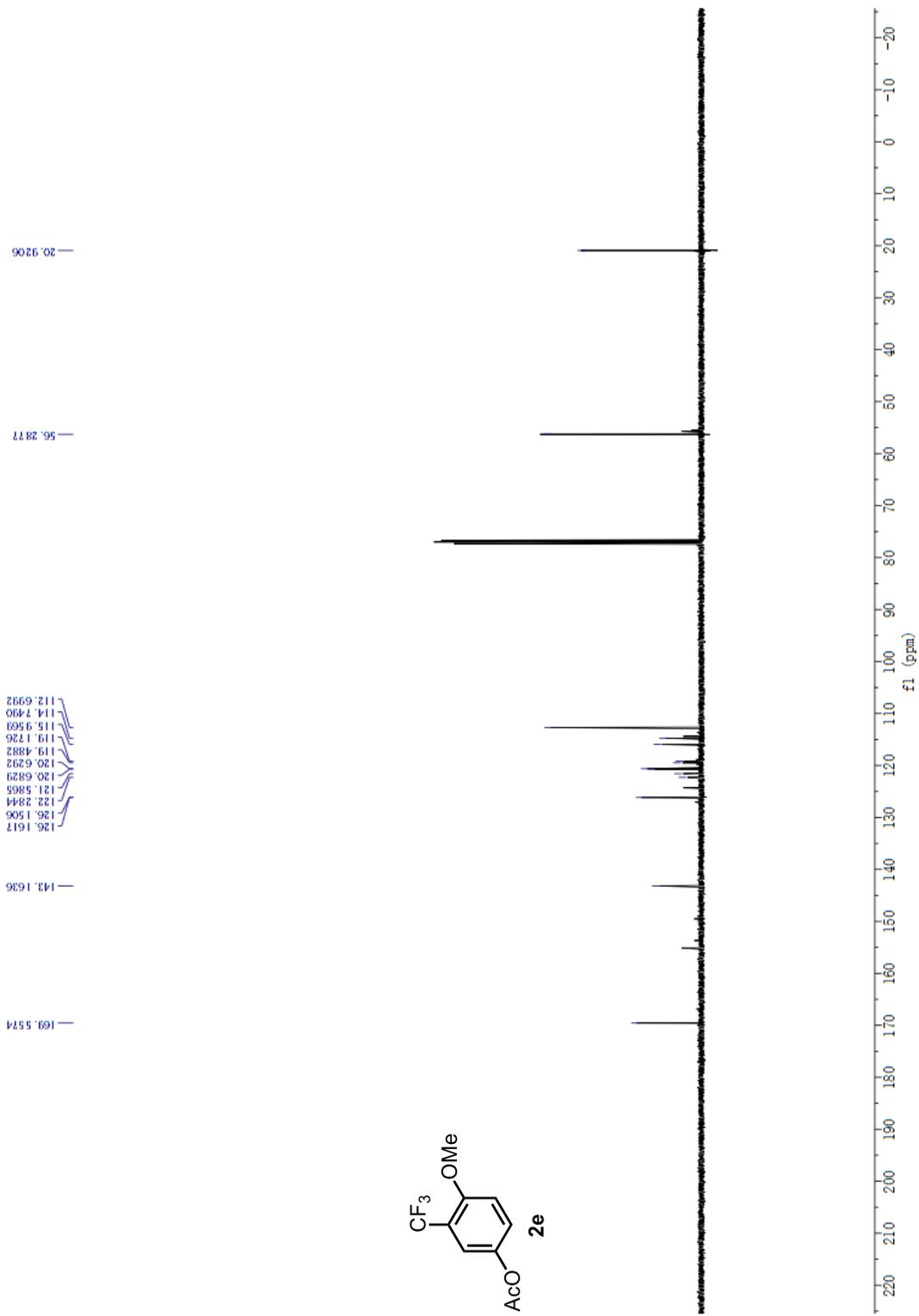
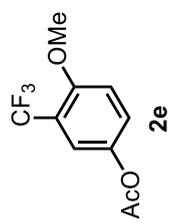


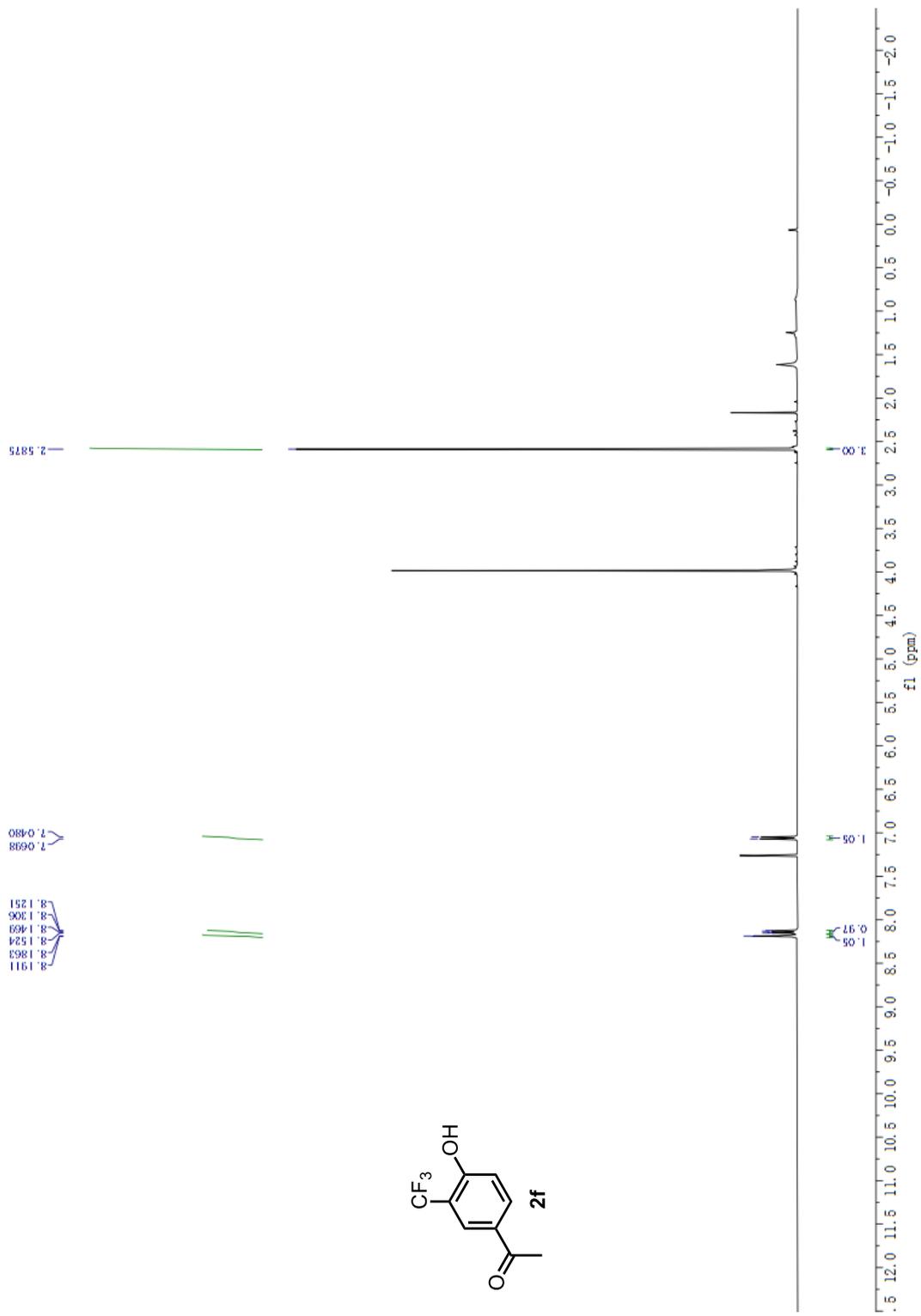
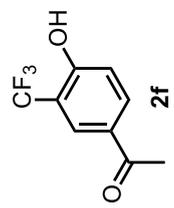
154.6178  
136.3000  
132.4518  
129.6214  
129.5718  
119.5563  
117.1682  
112.8454  
112.4888

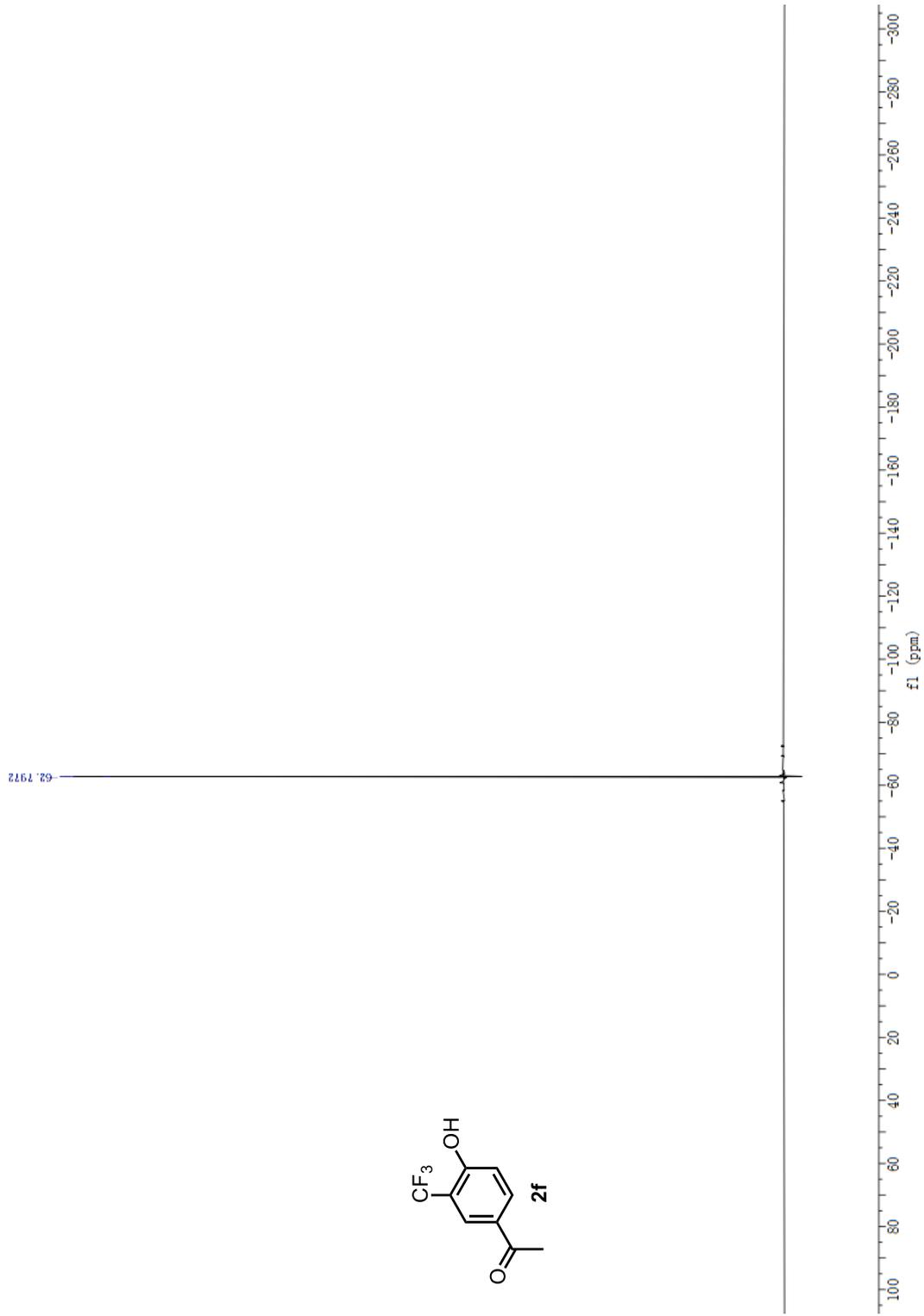
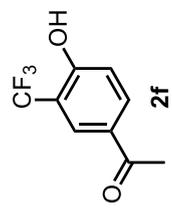


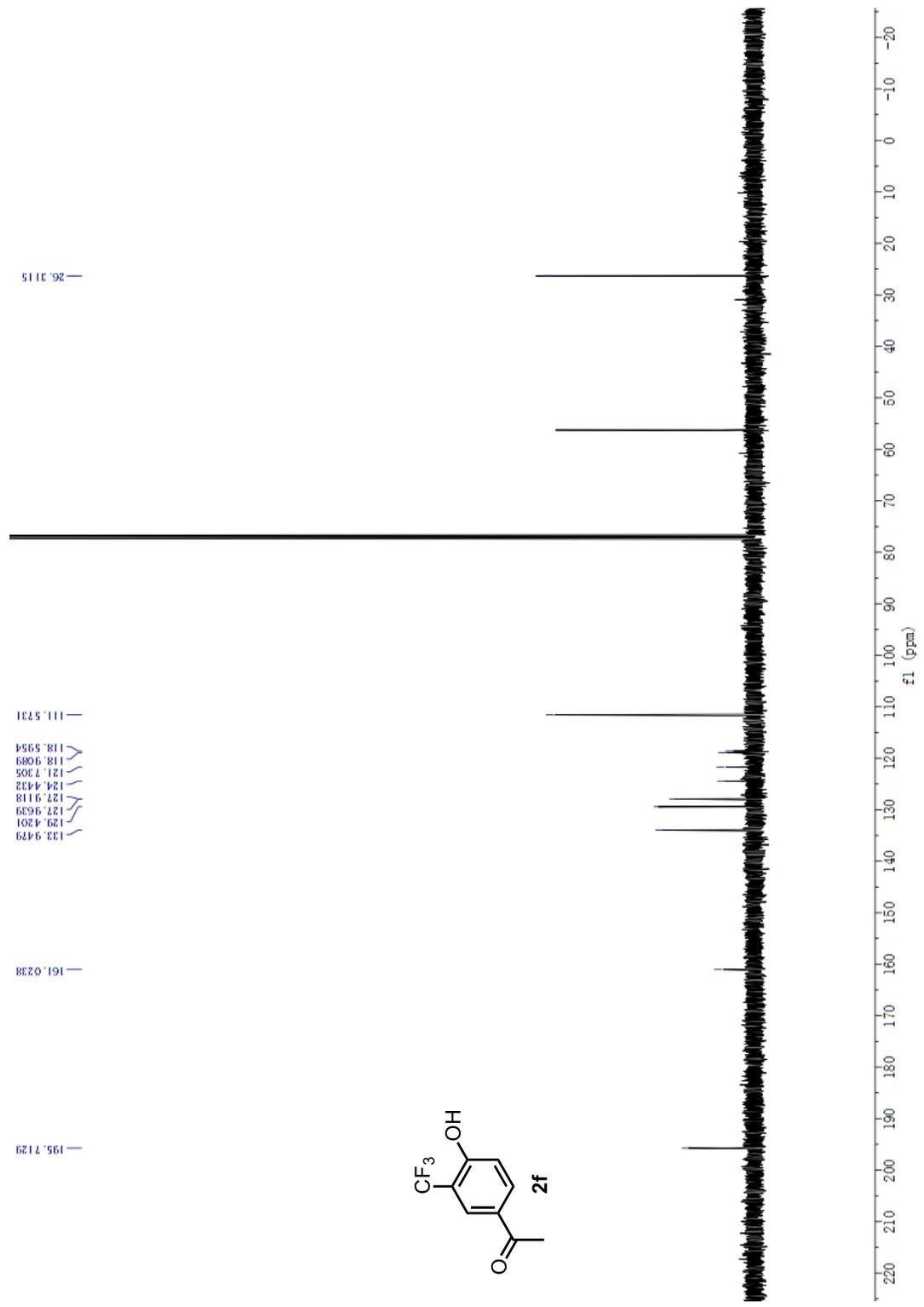


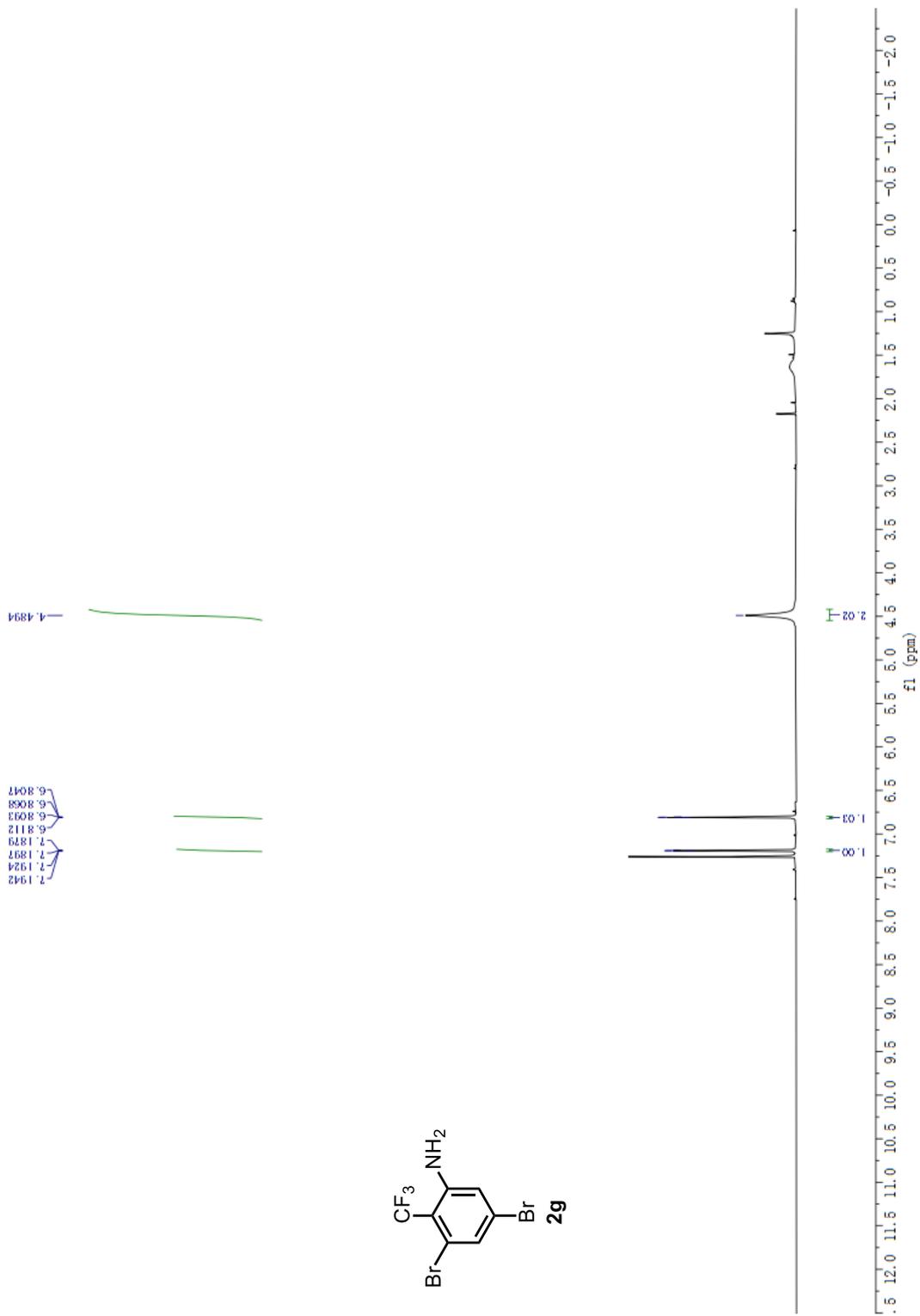
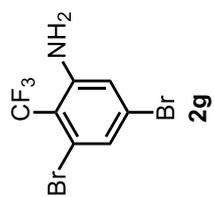


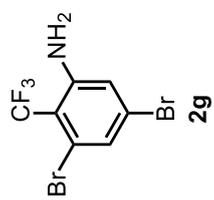




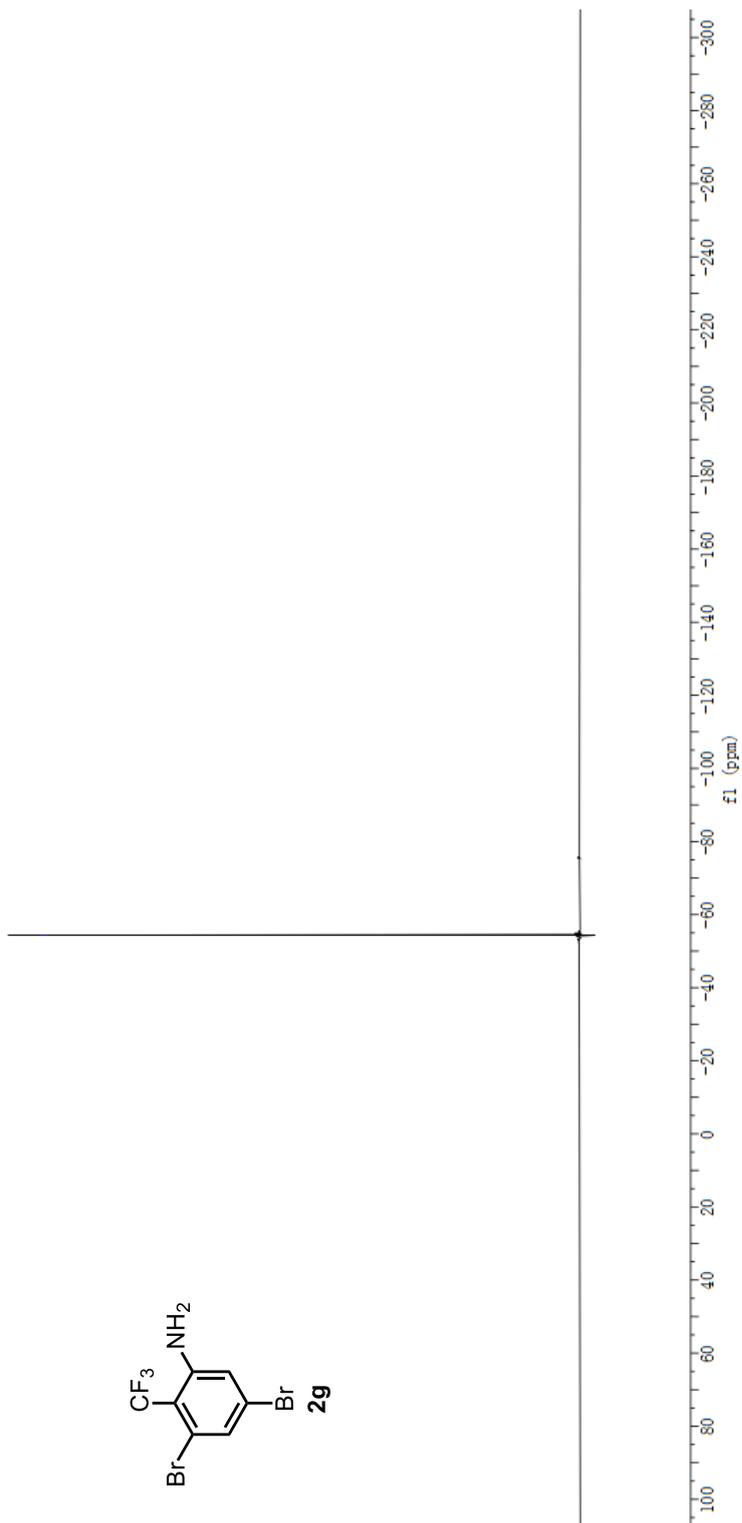


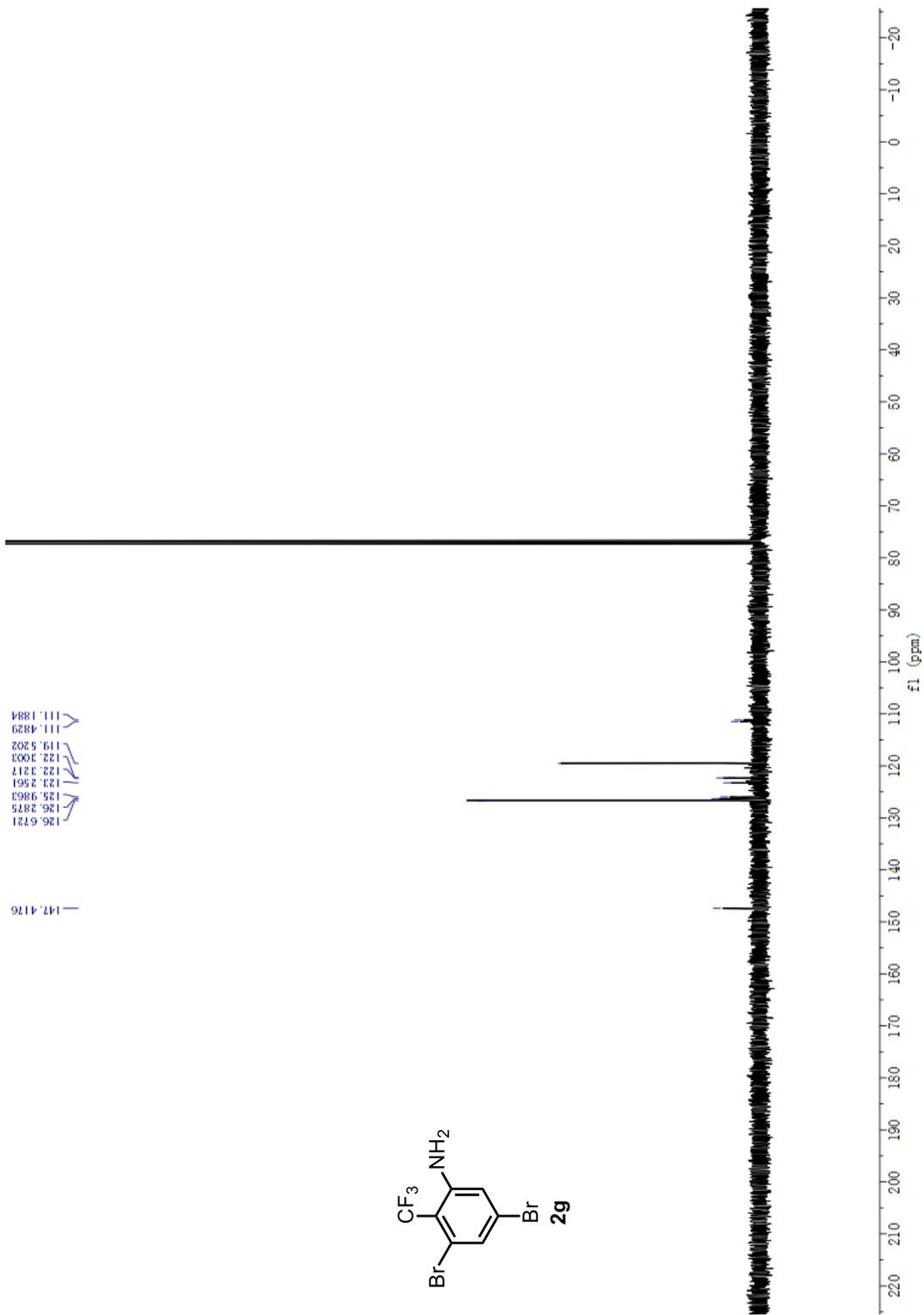
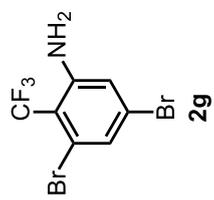


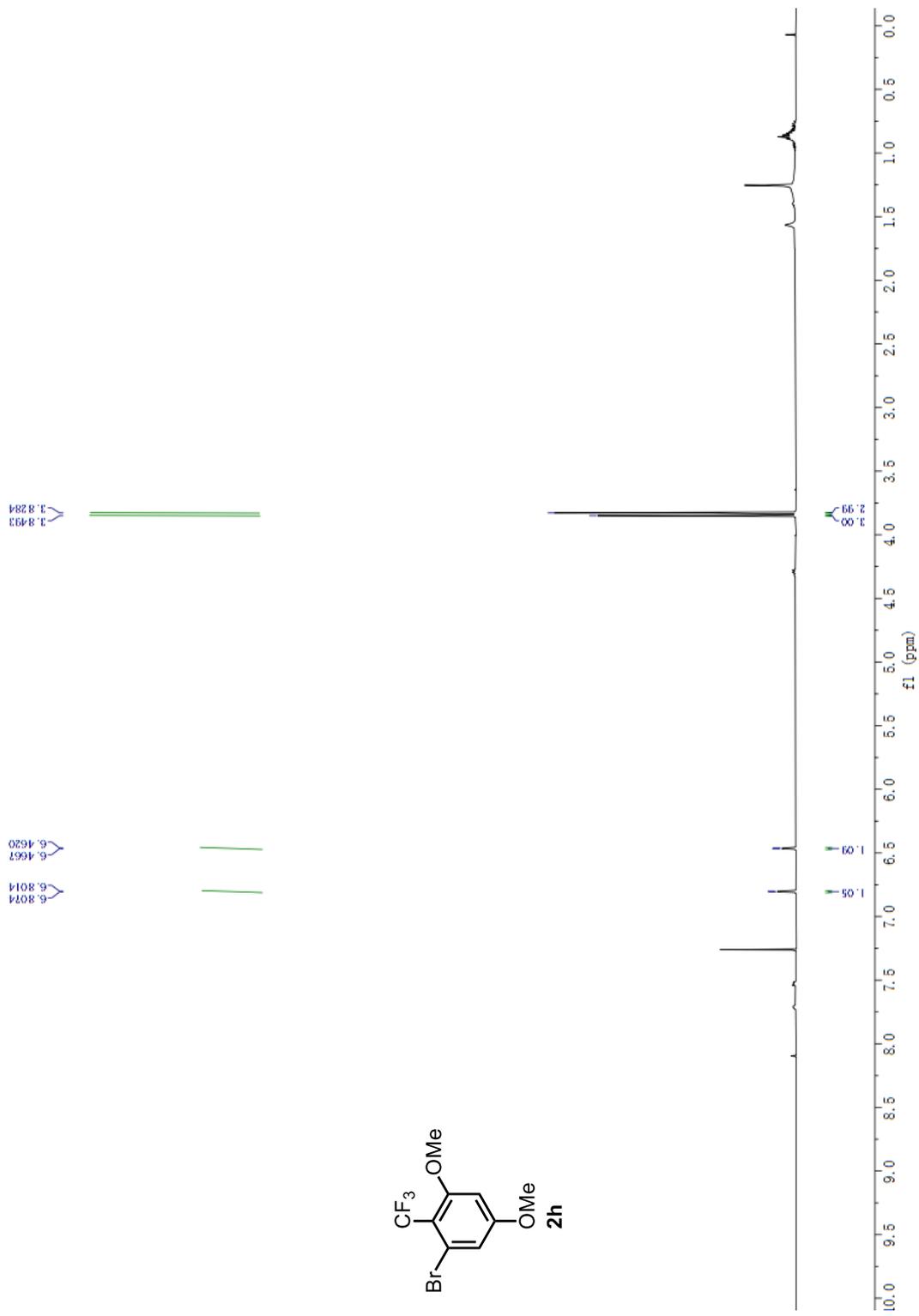
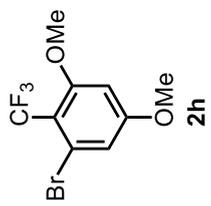




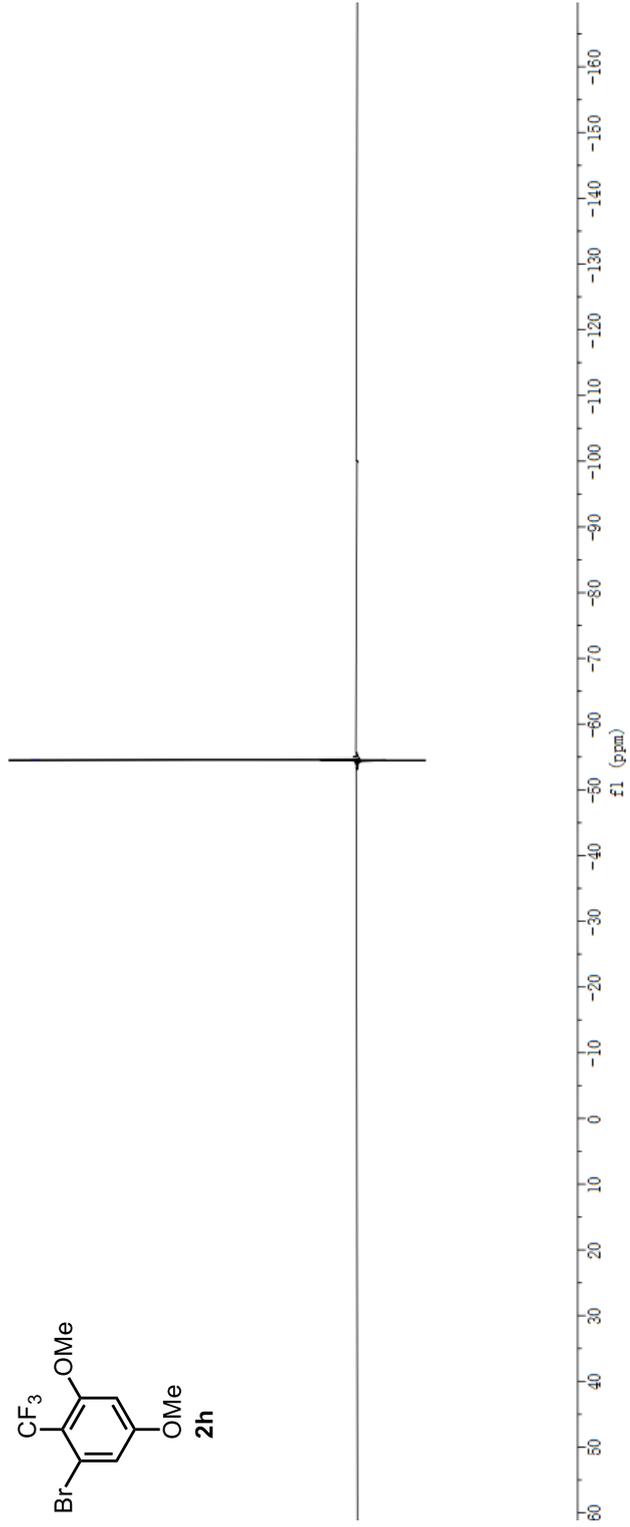
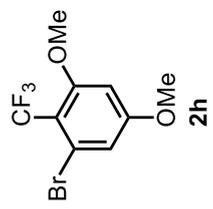
— 54.3682

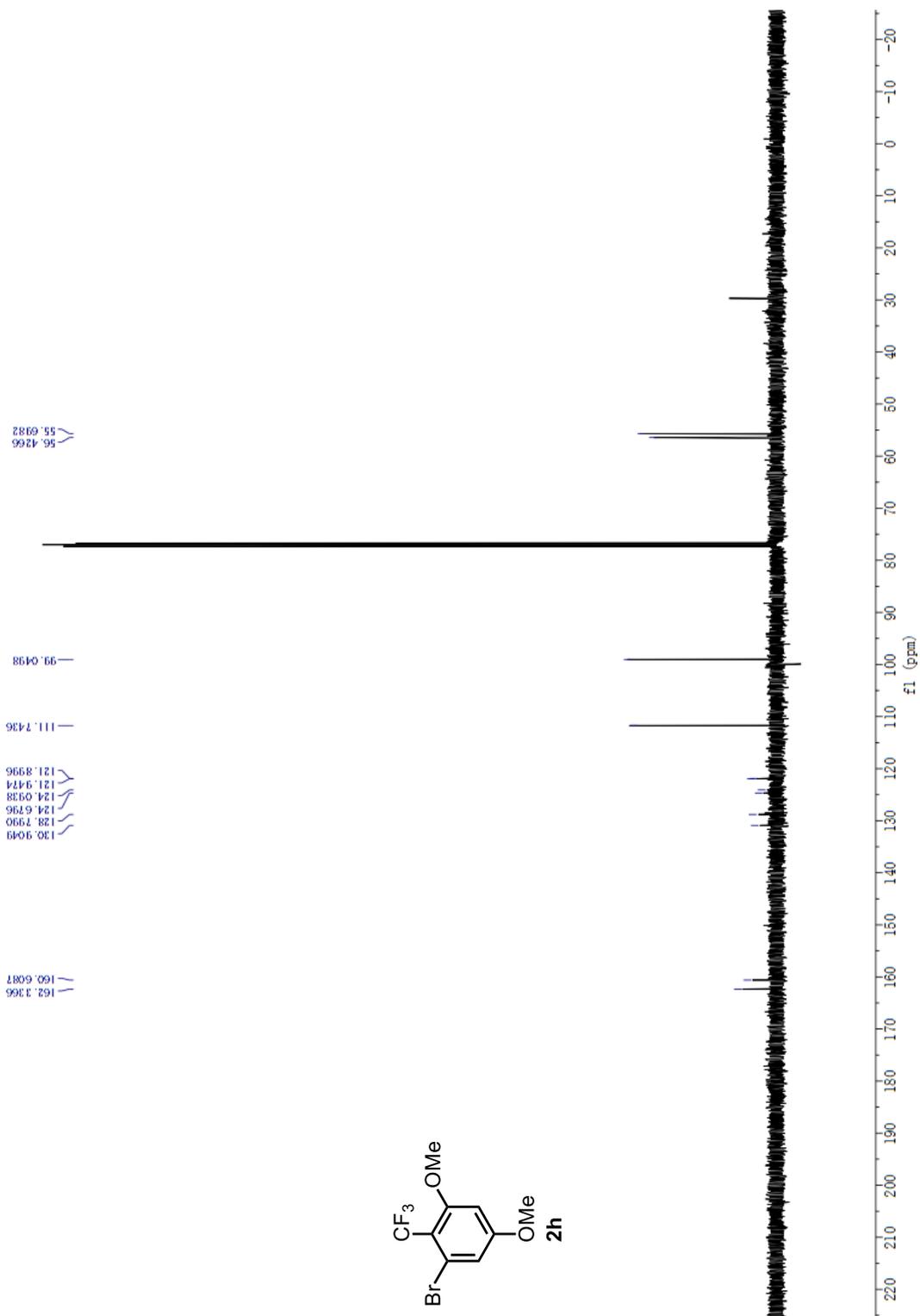
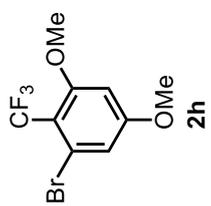


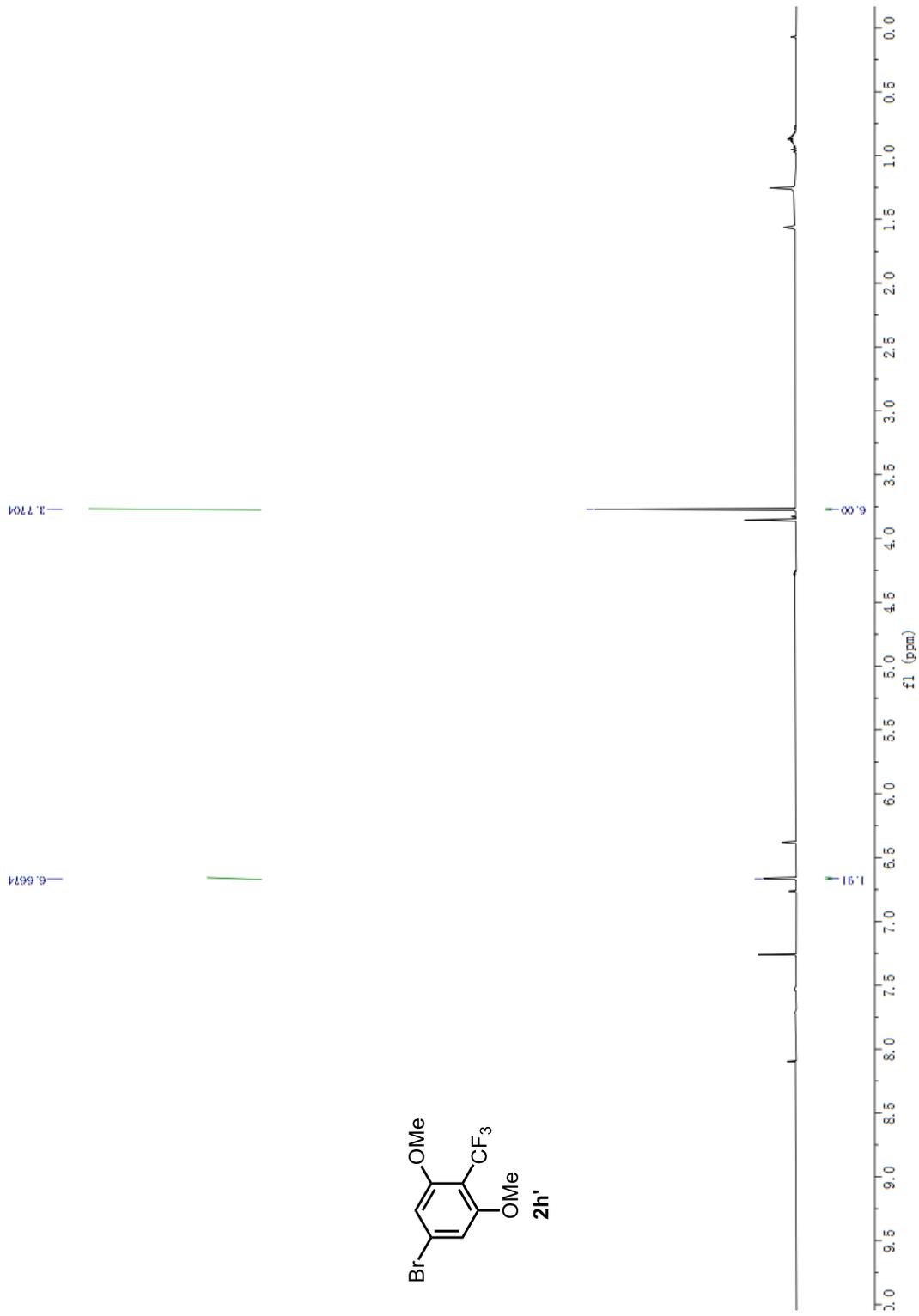
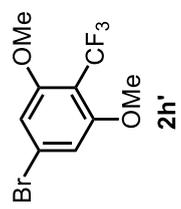


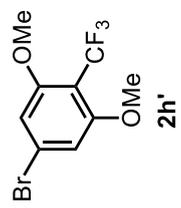


54.5079

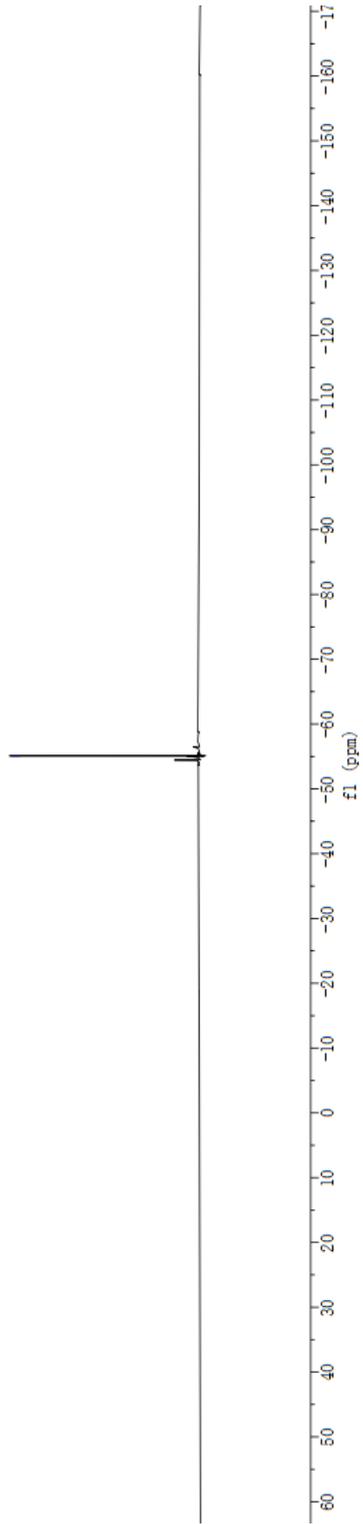


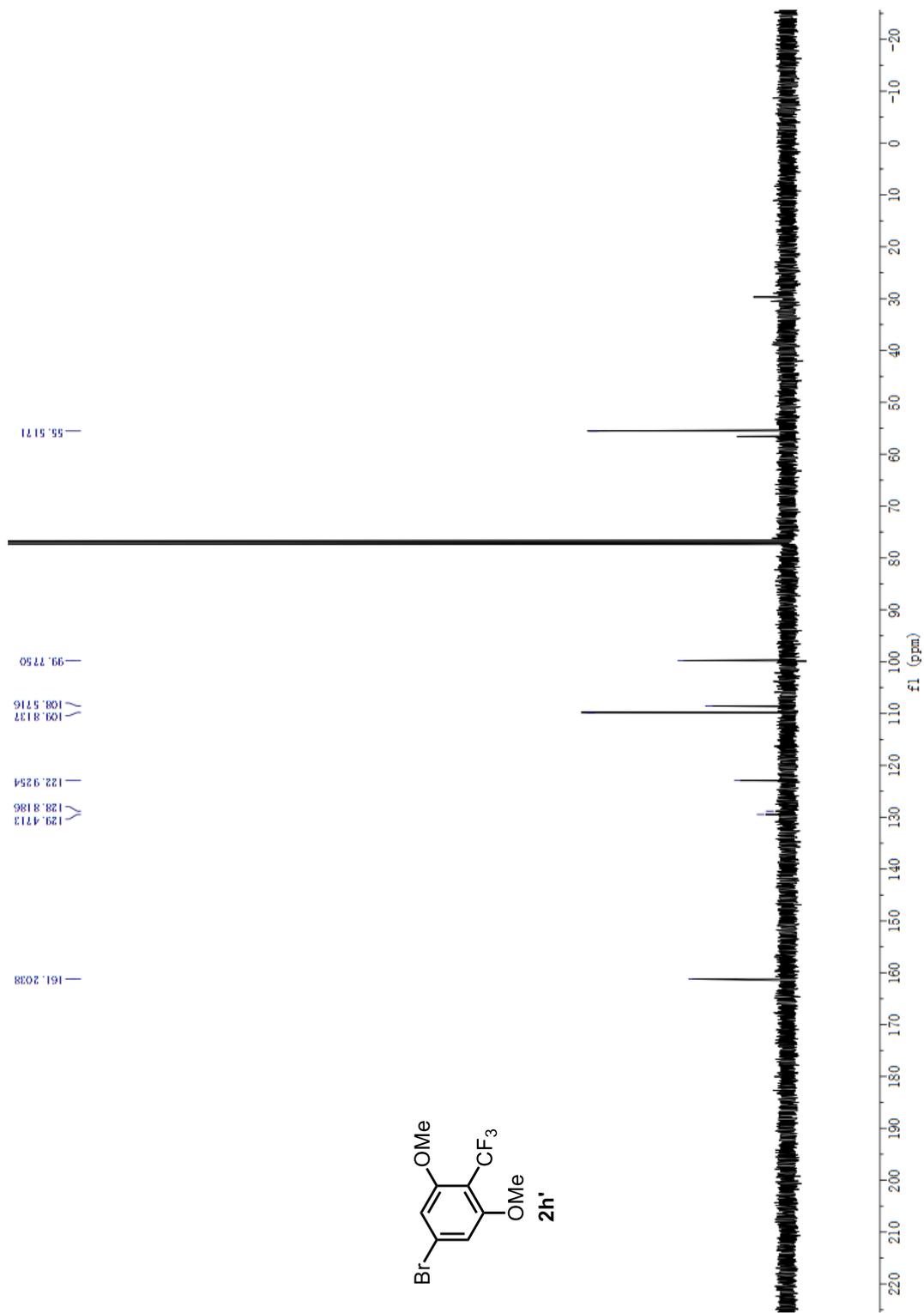
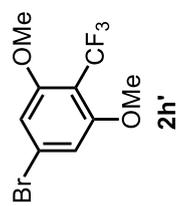


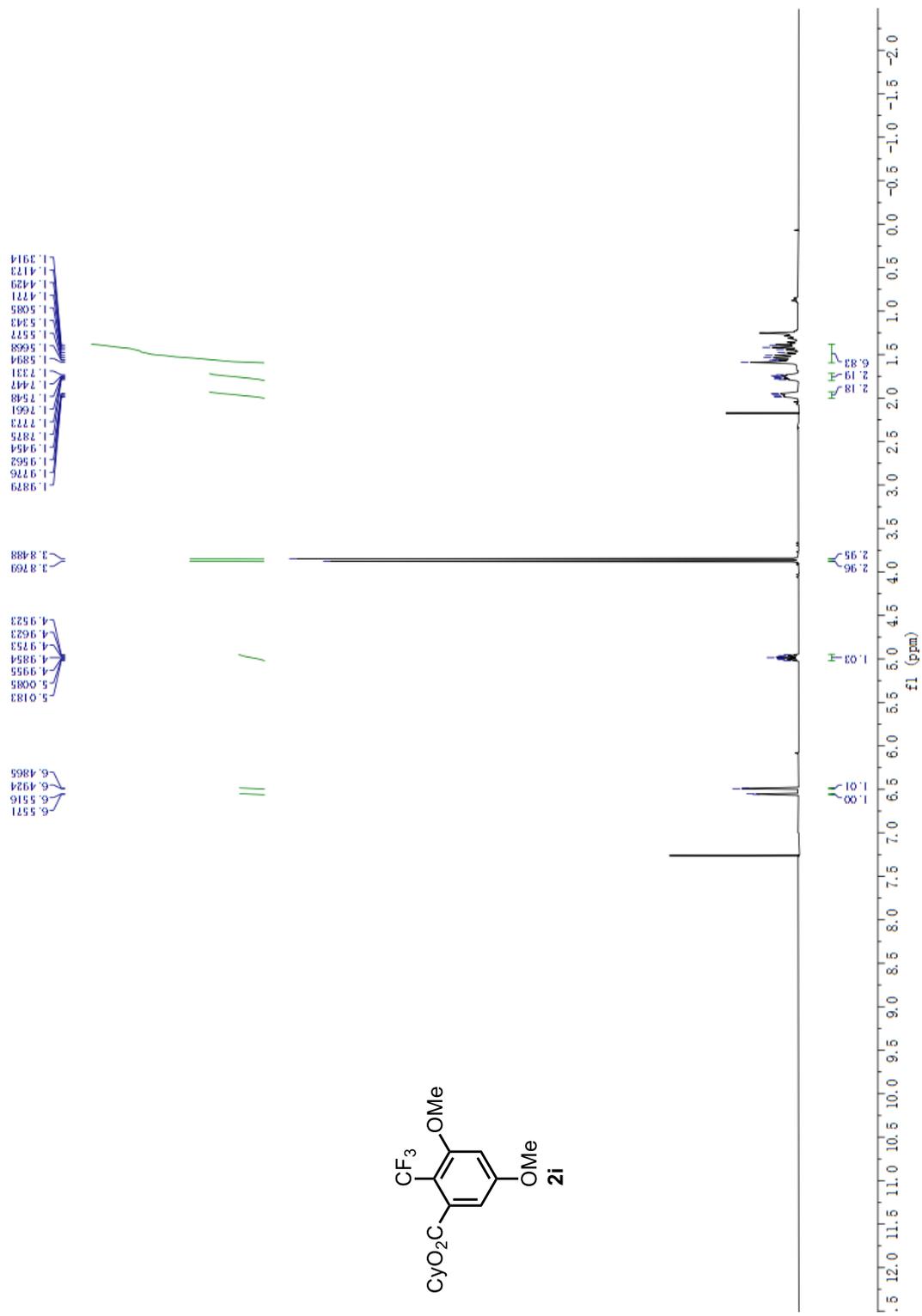
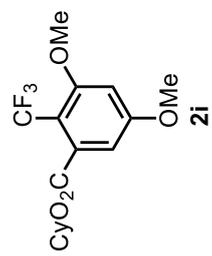


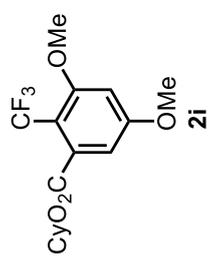


55.0953



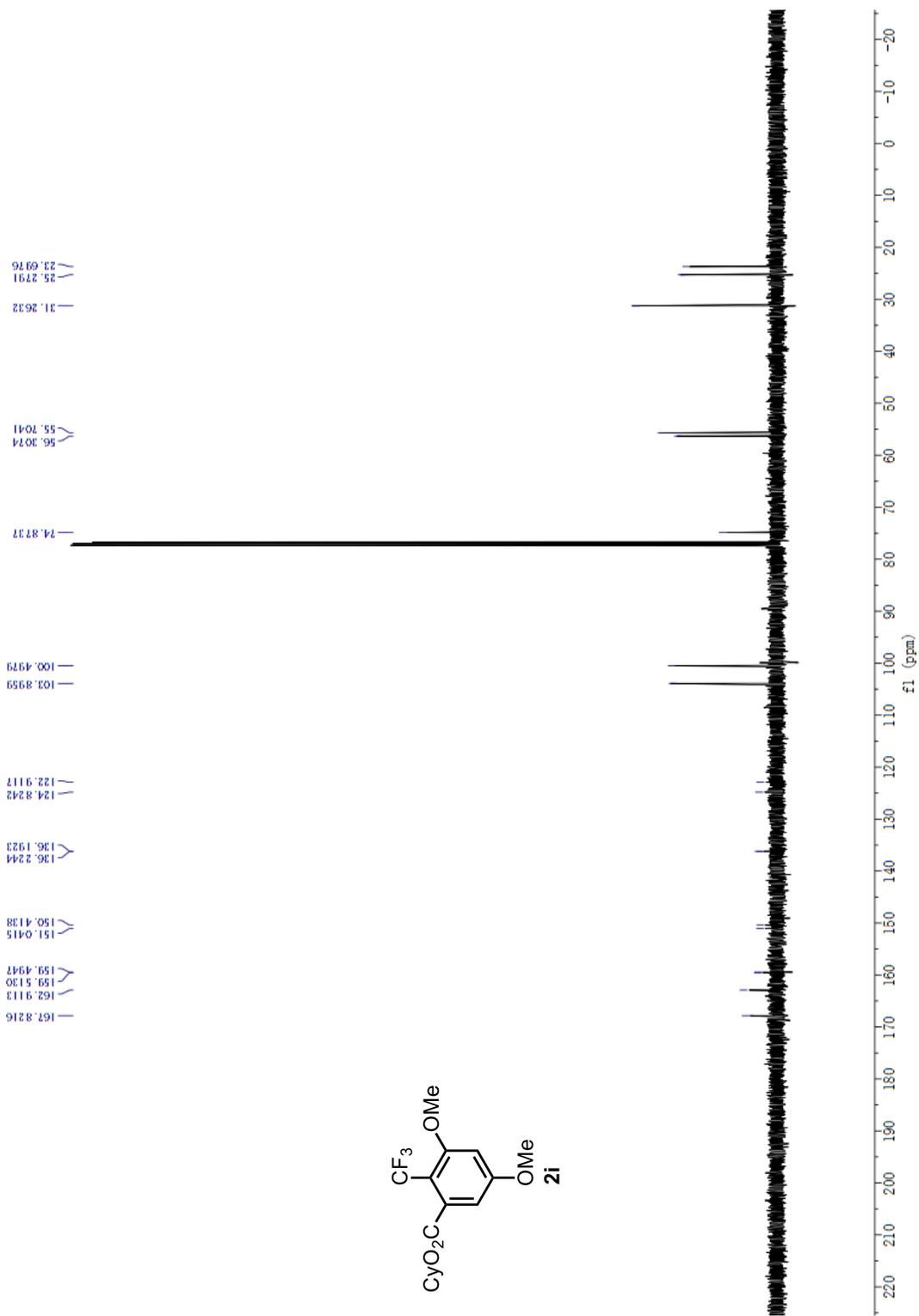
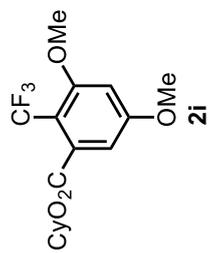


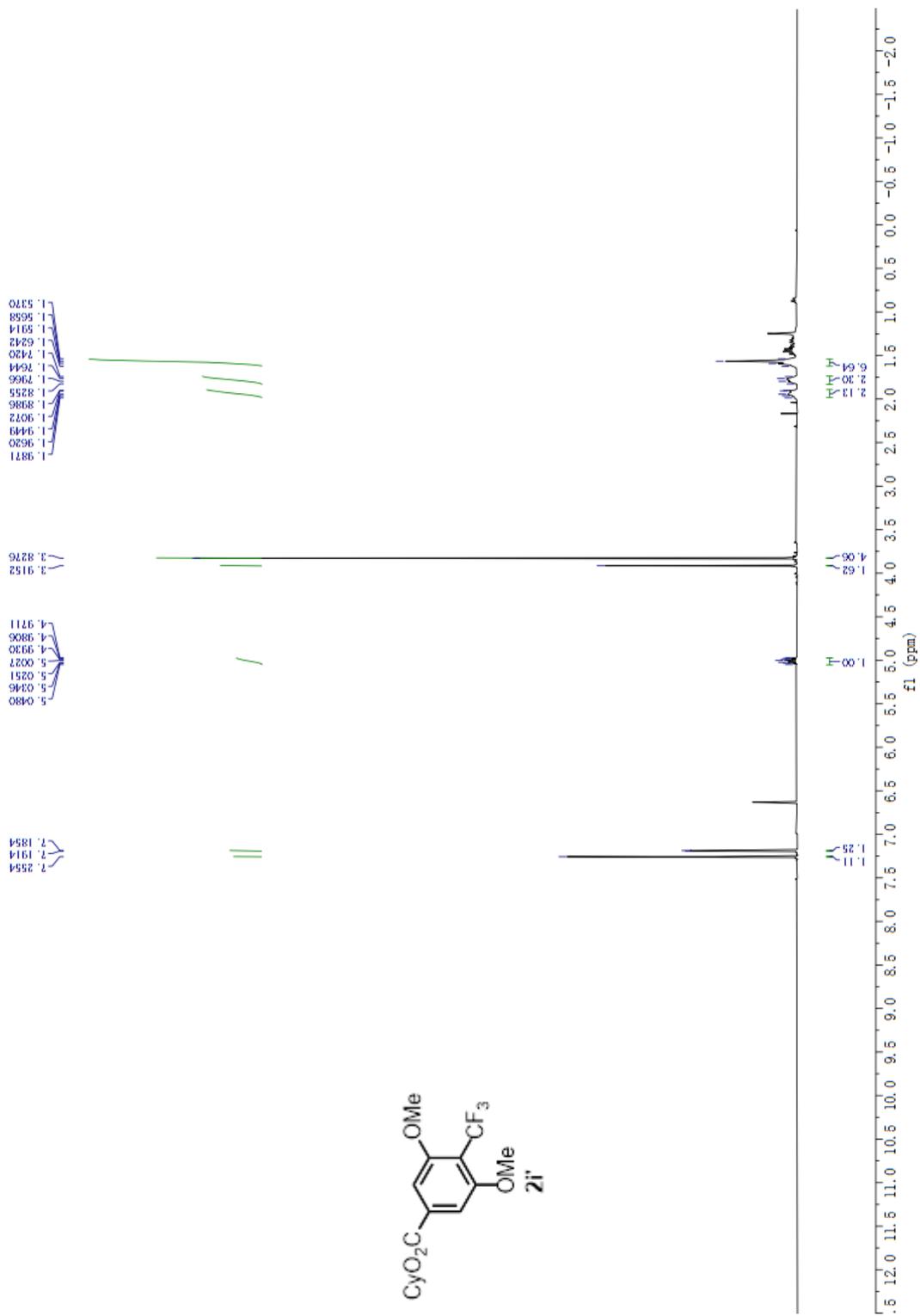
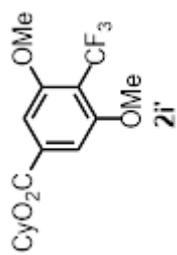




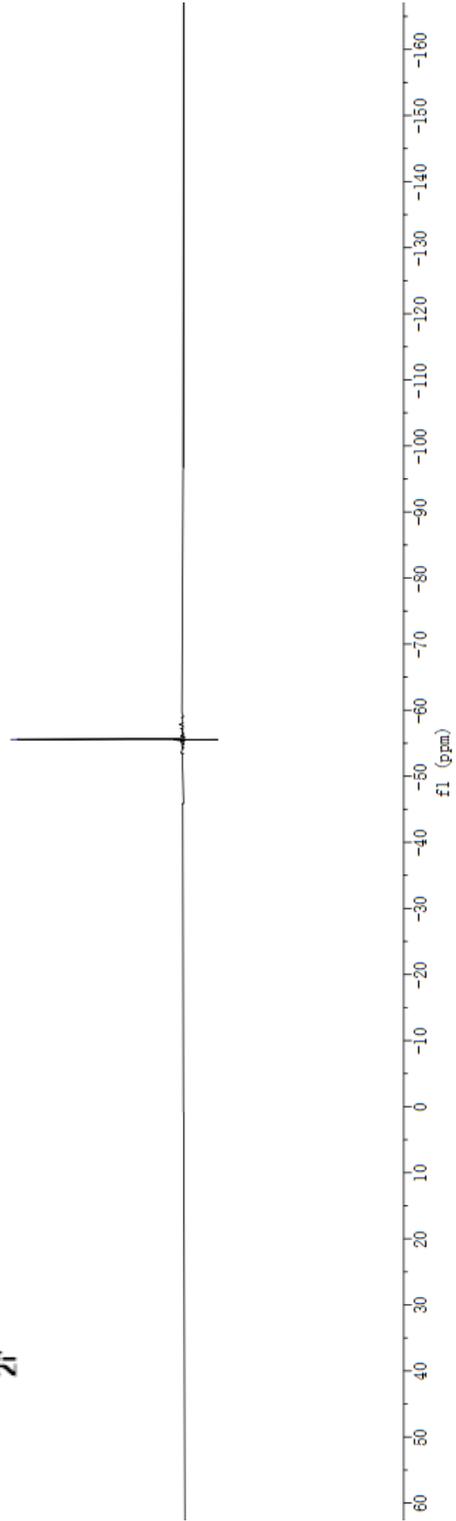
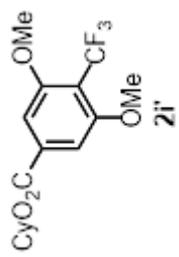
—56.5372

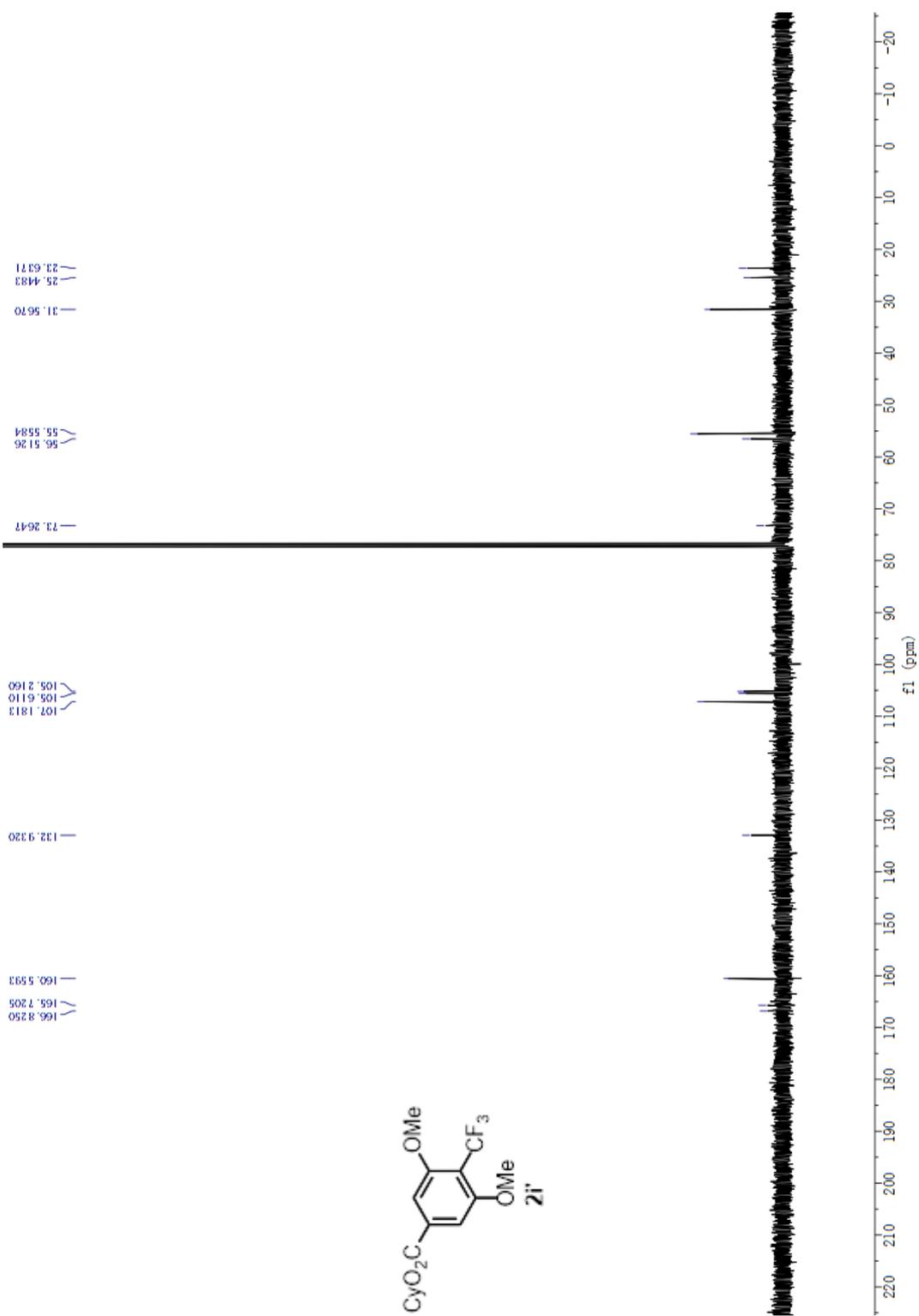
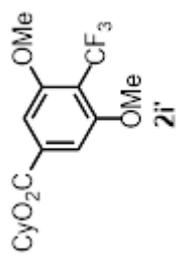


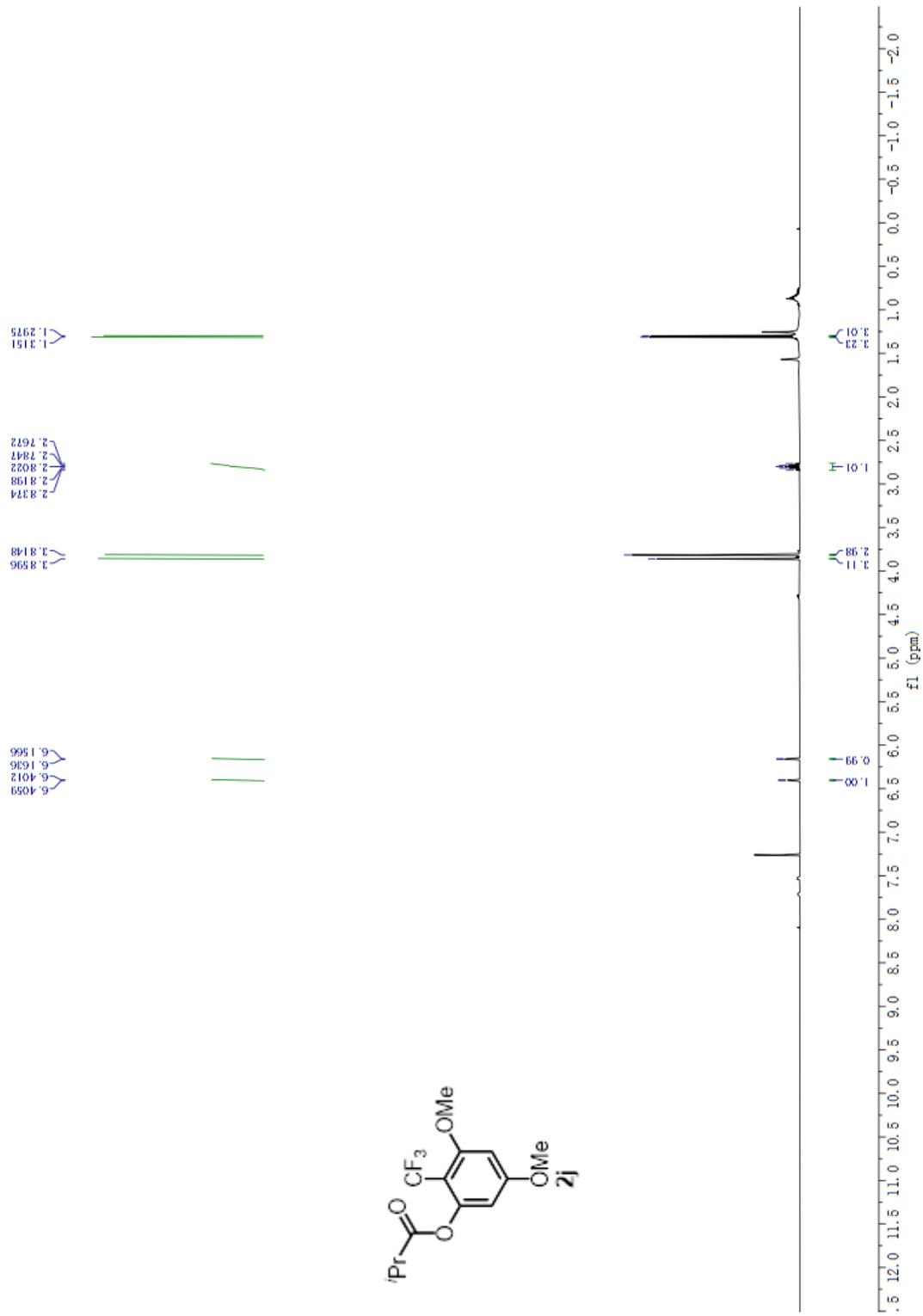
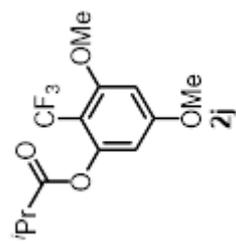




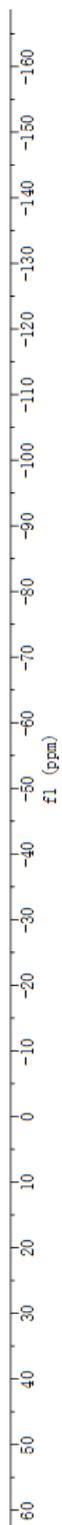
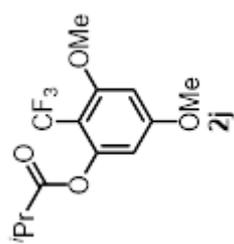
8495 55

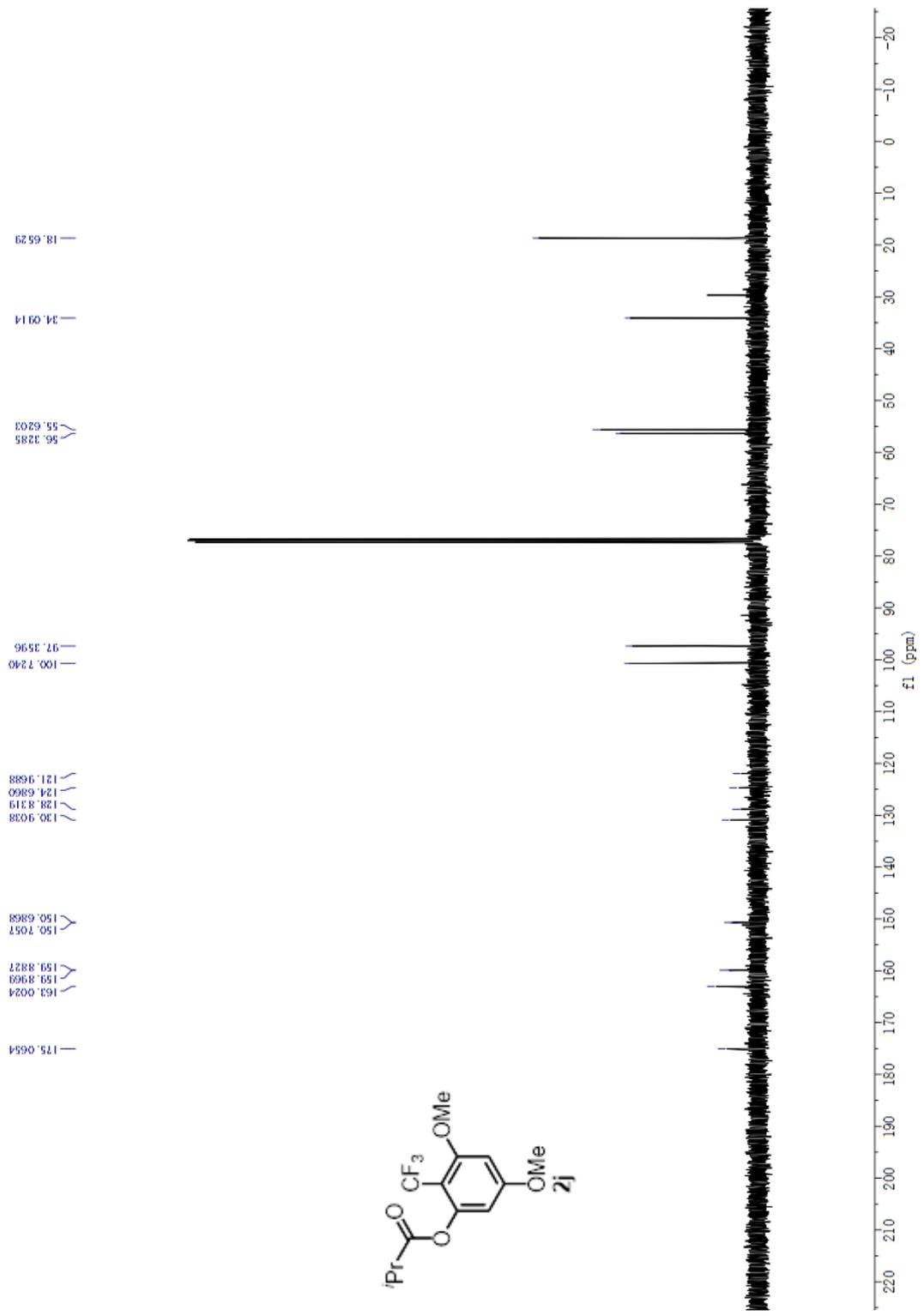


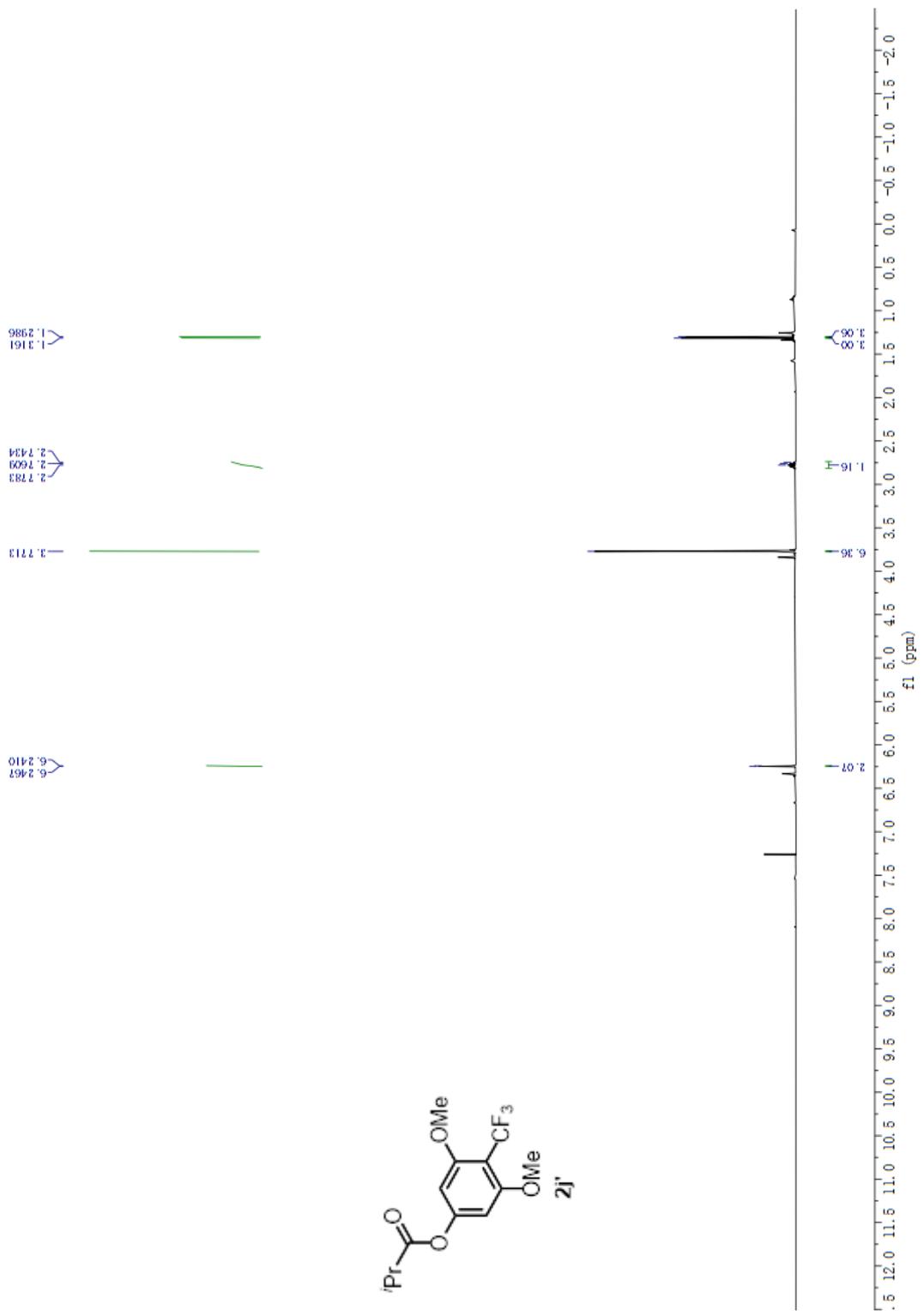
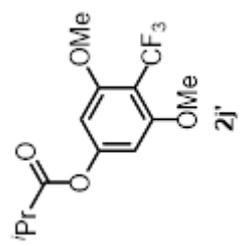




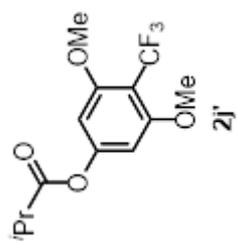
0498'55

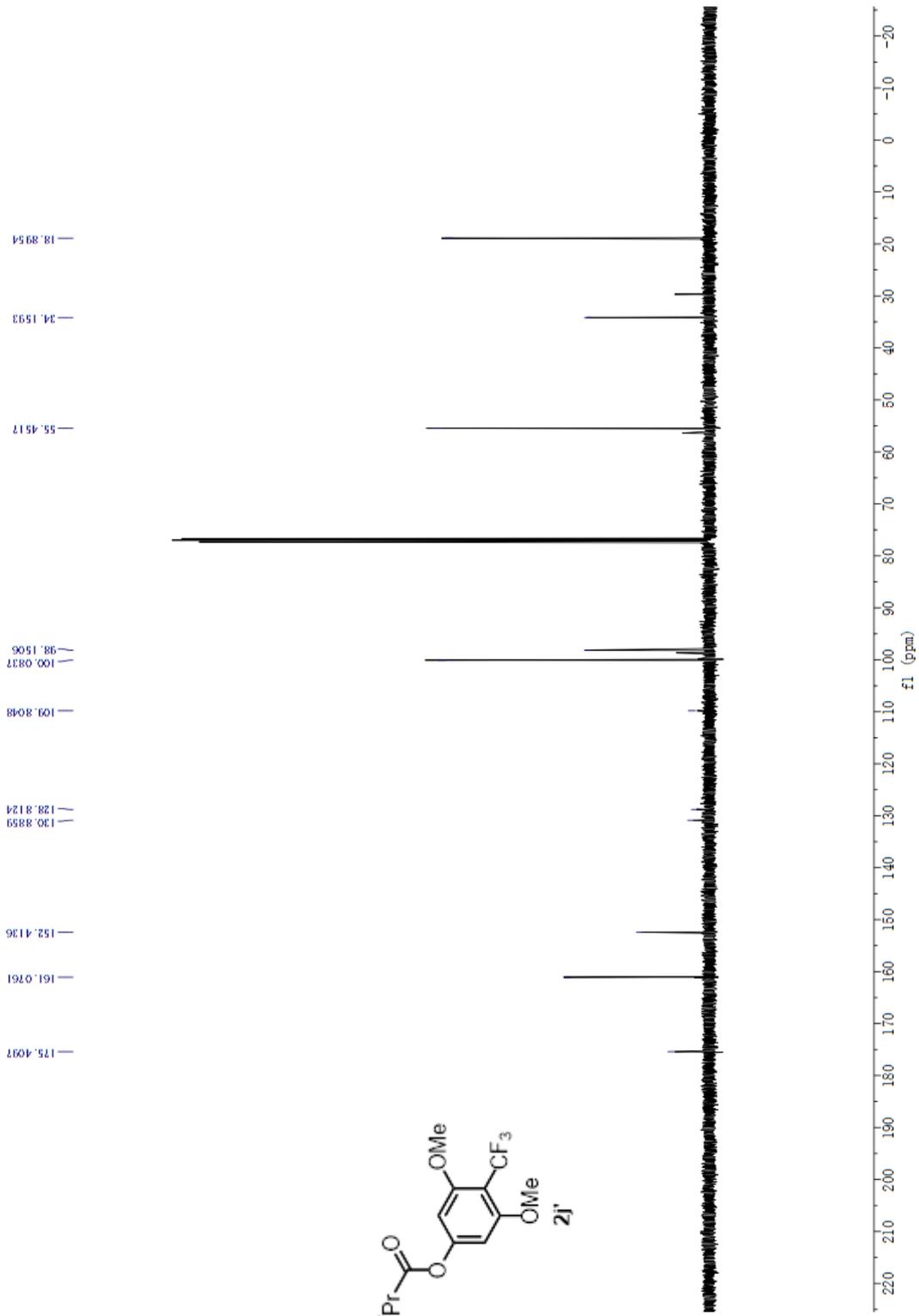
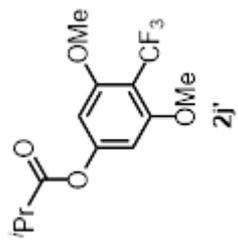


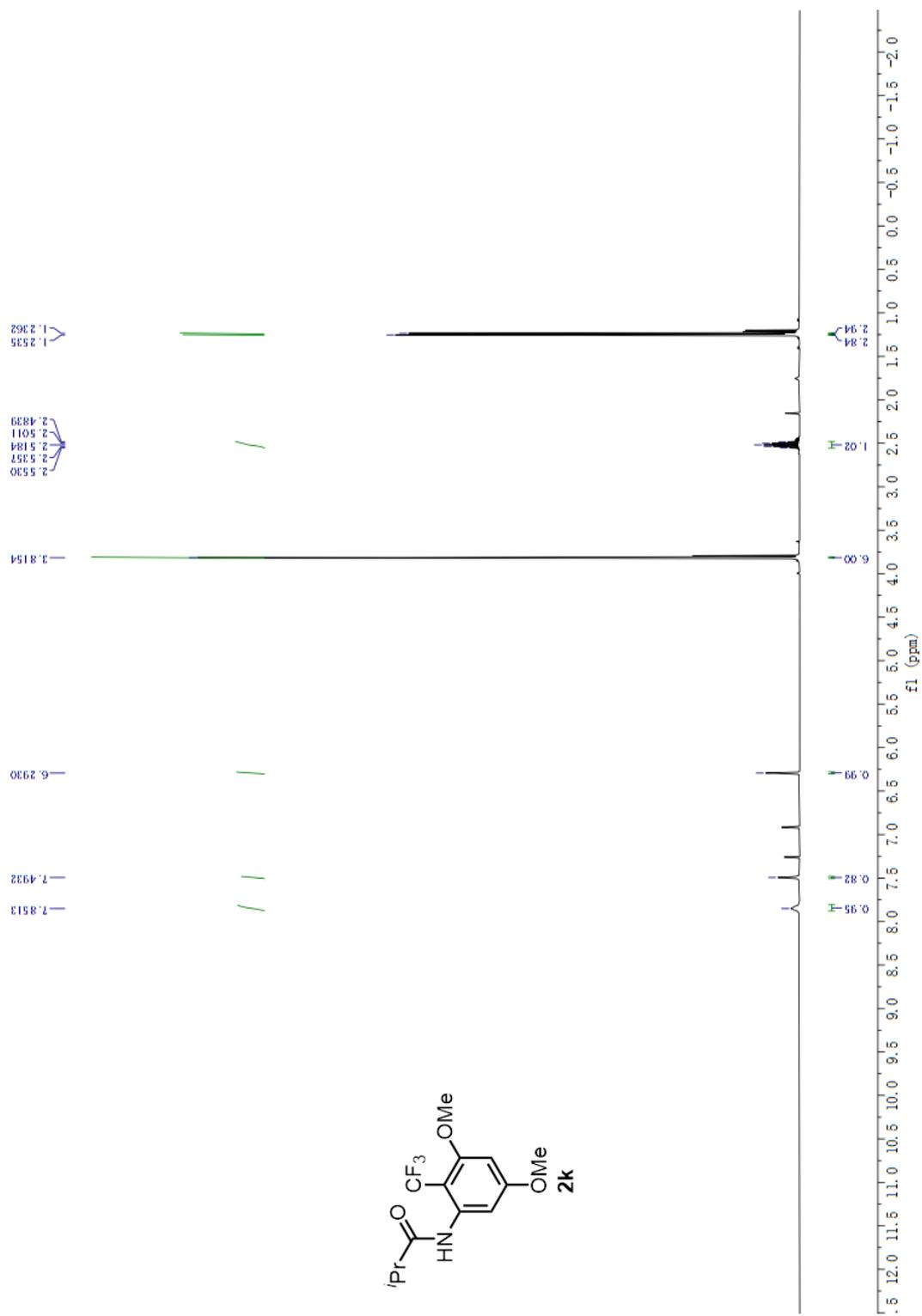
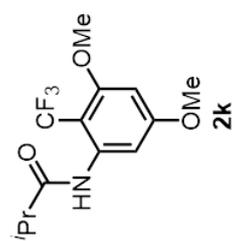




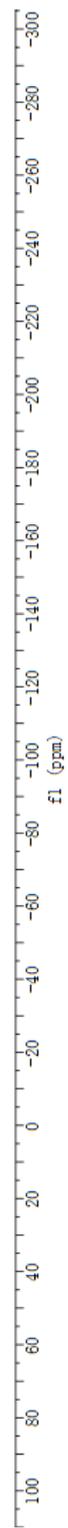
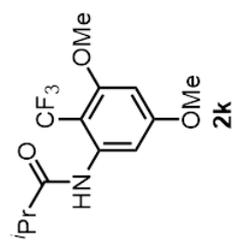
586815

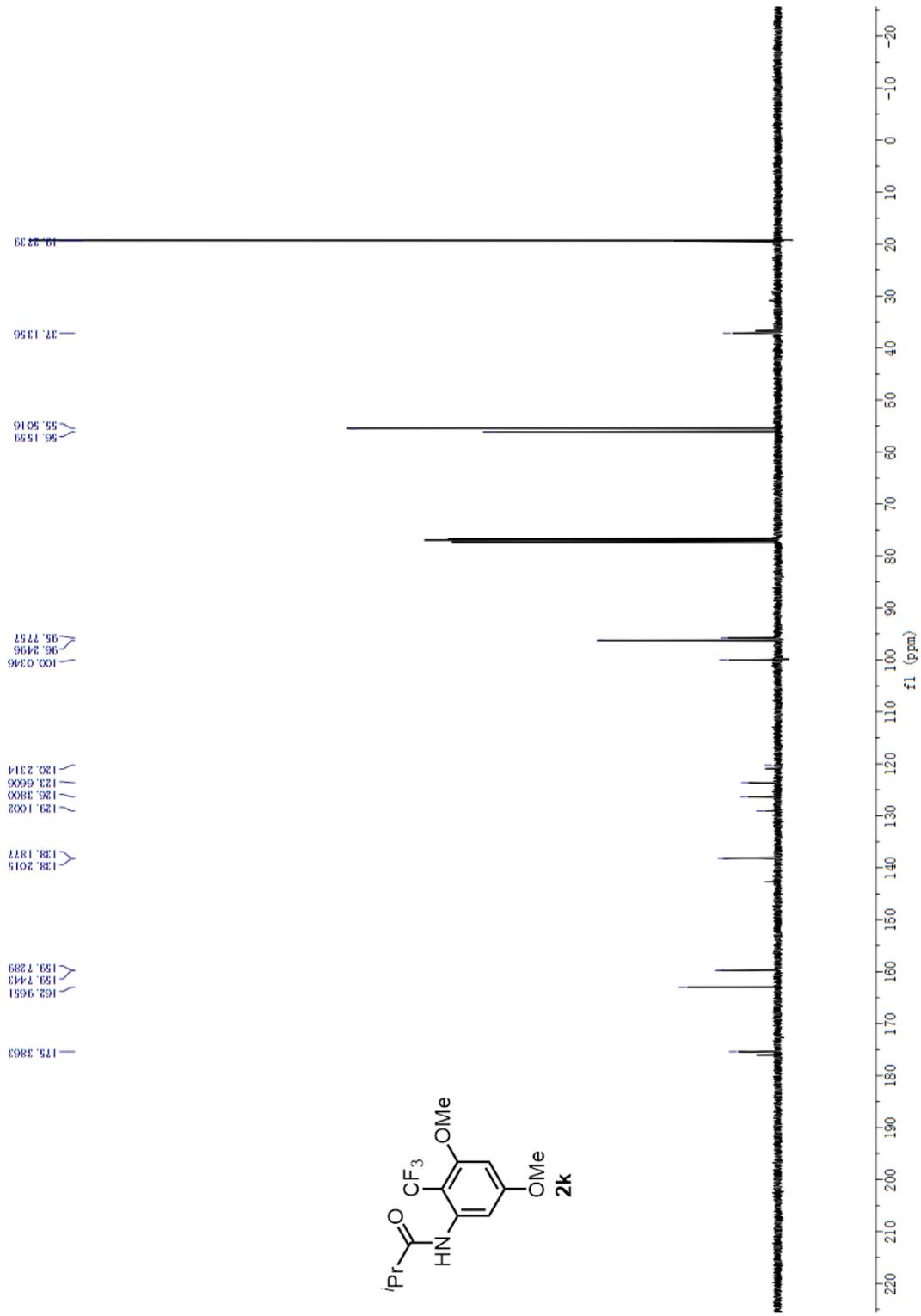
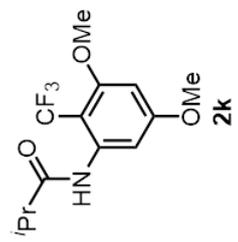






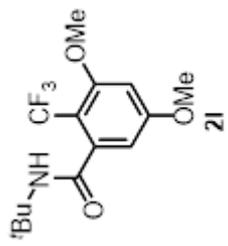
— 52.9401

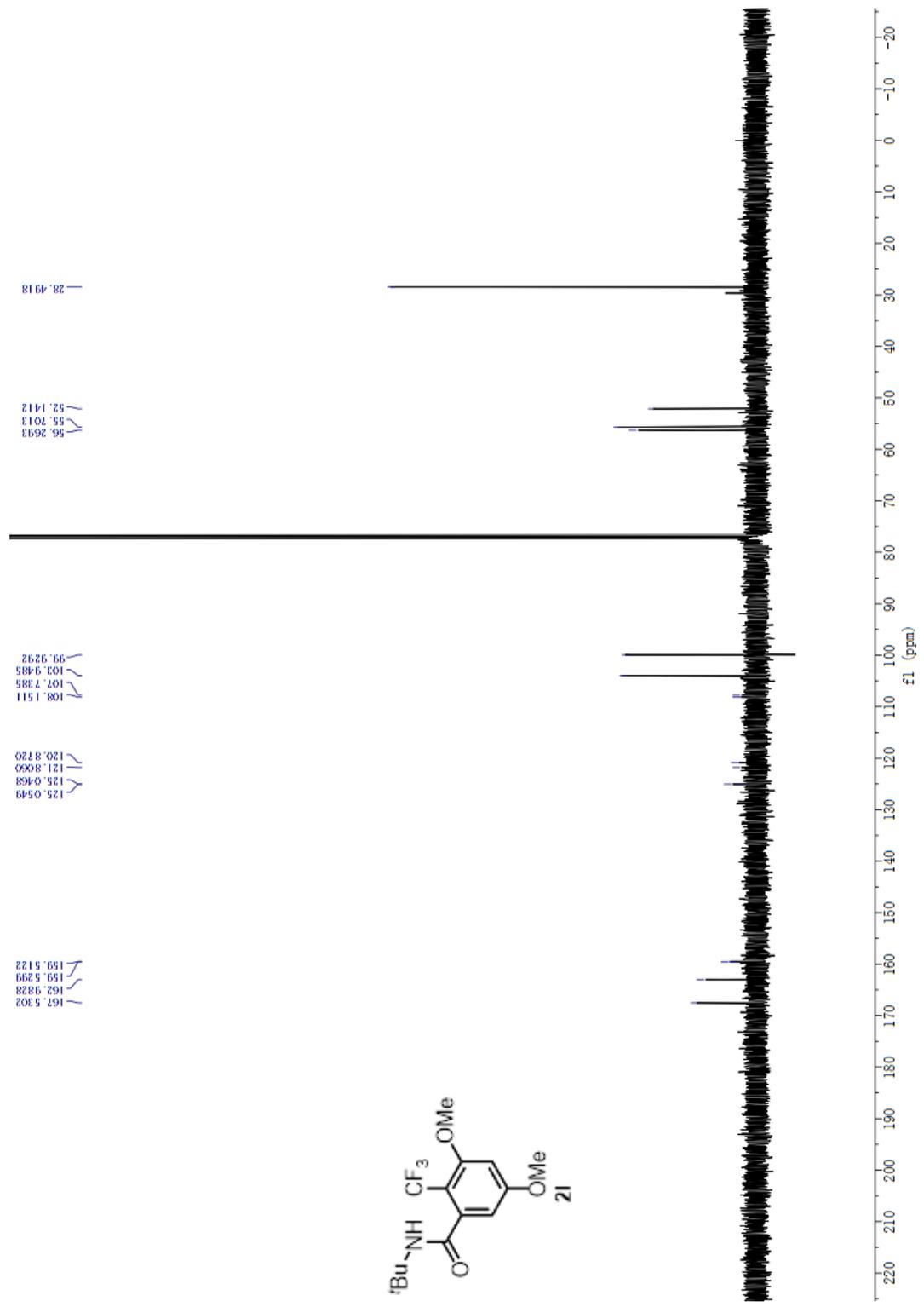


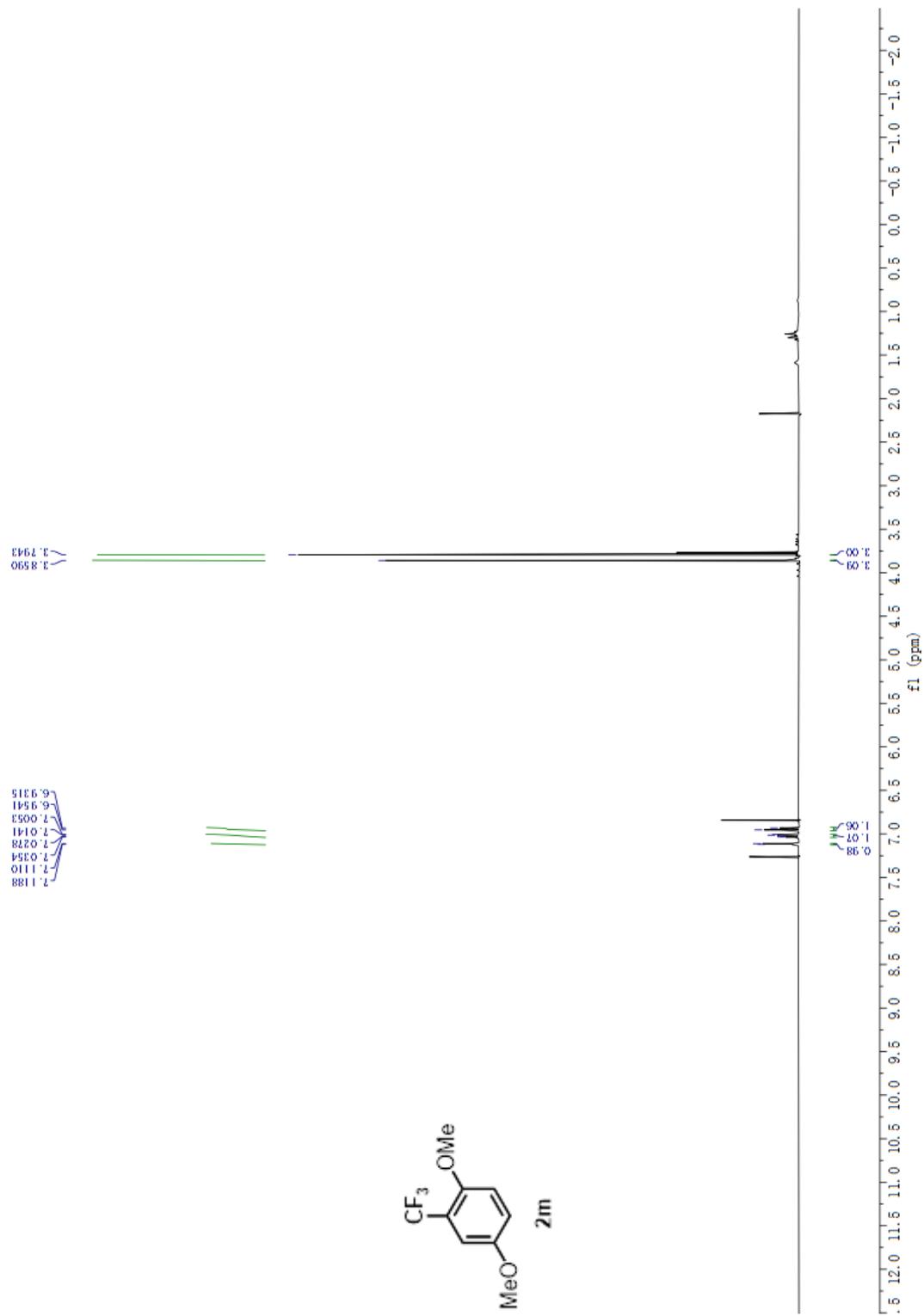


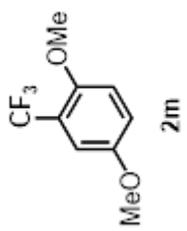


—55.8277

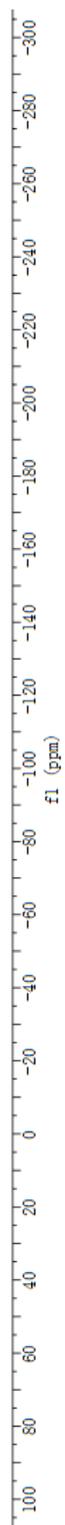


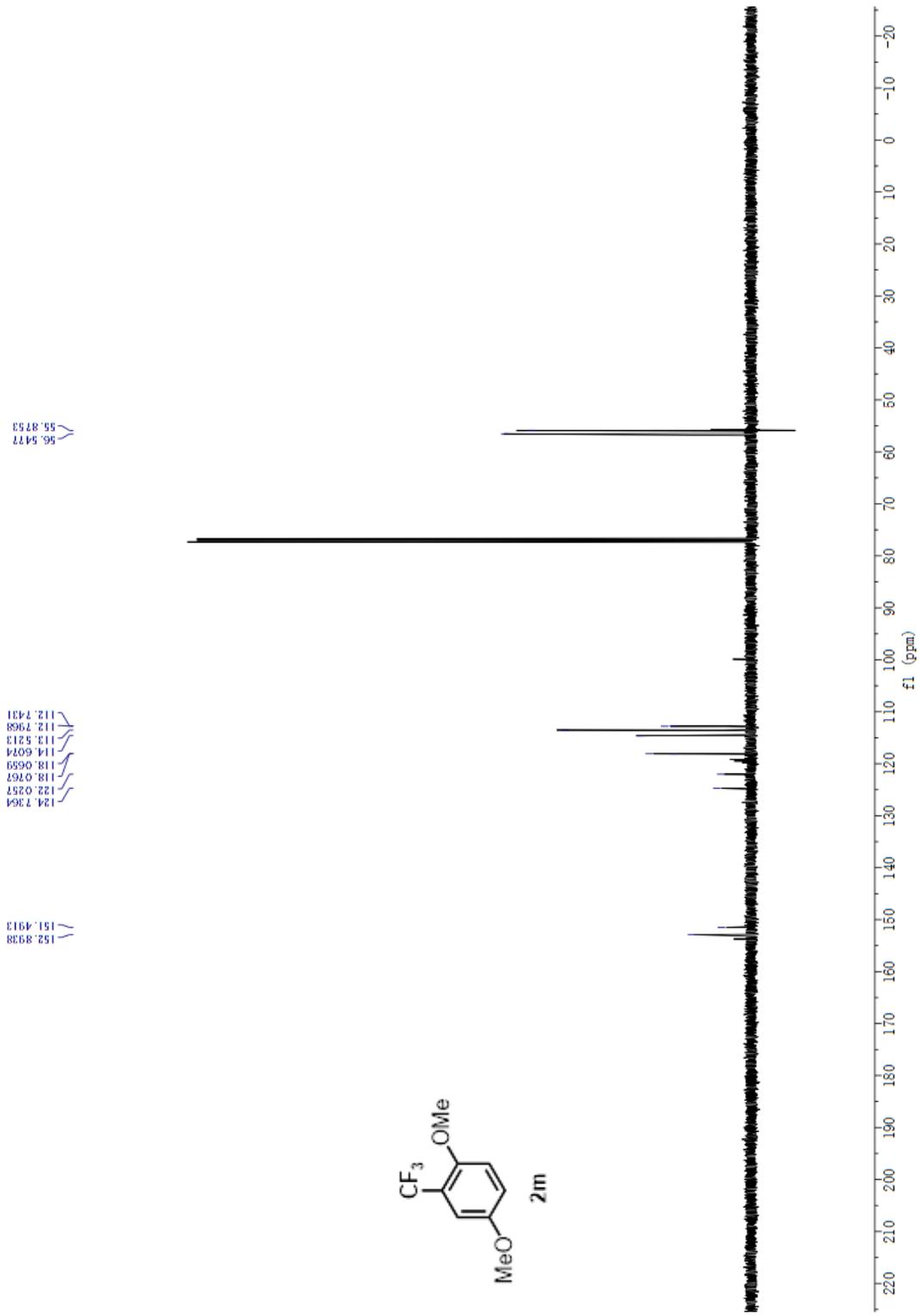
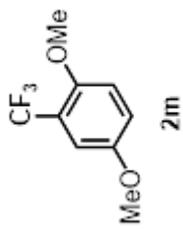


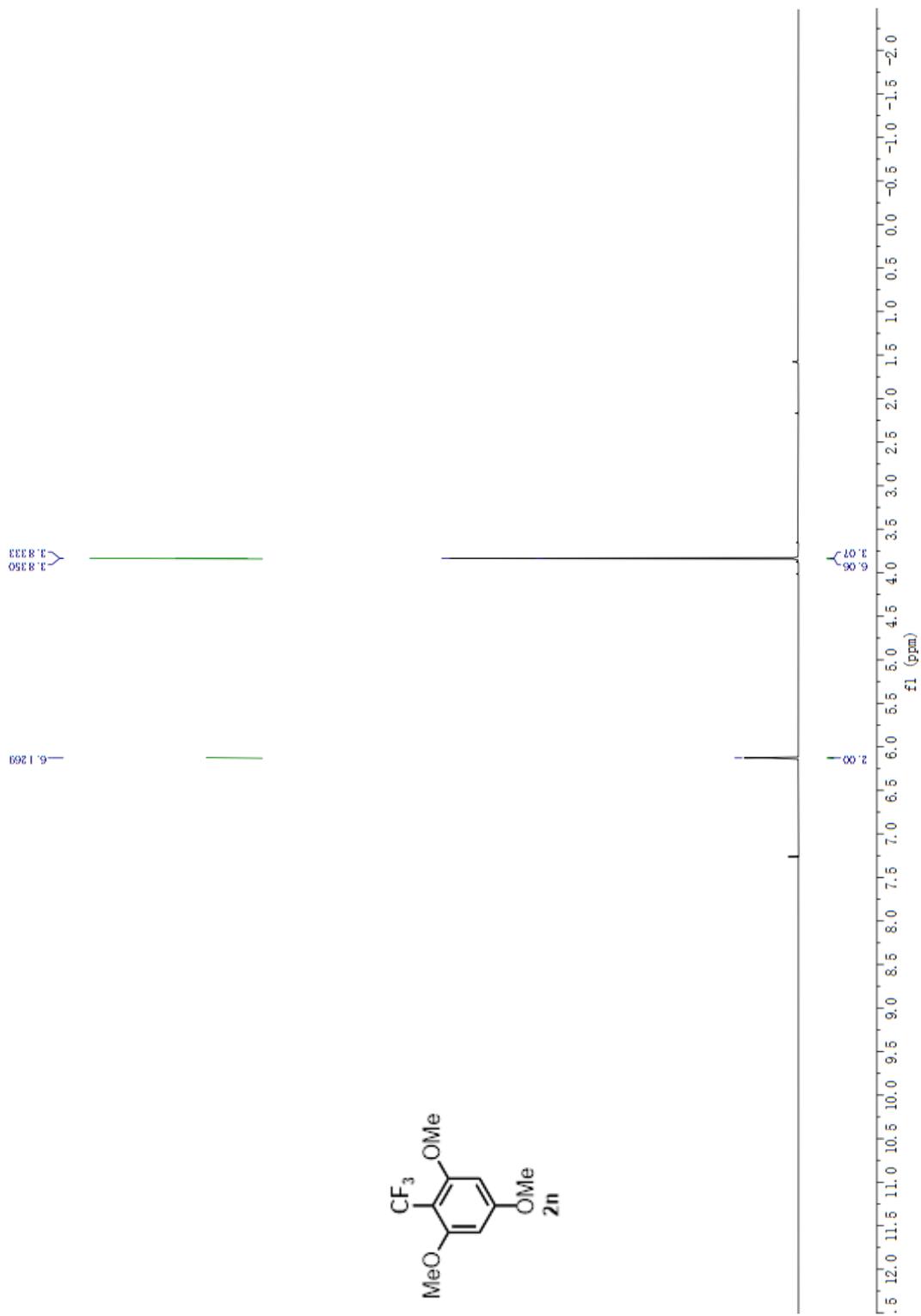
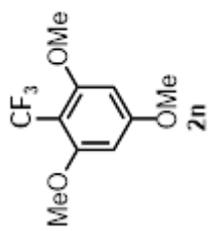


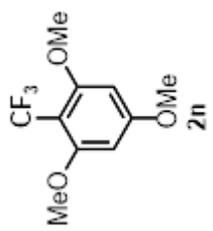


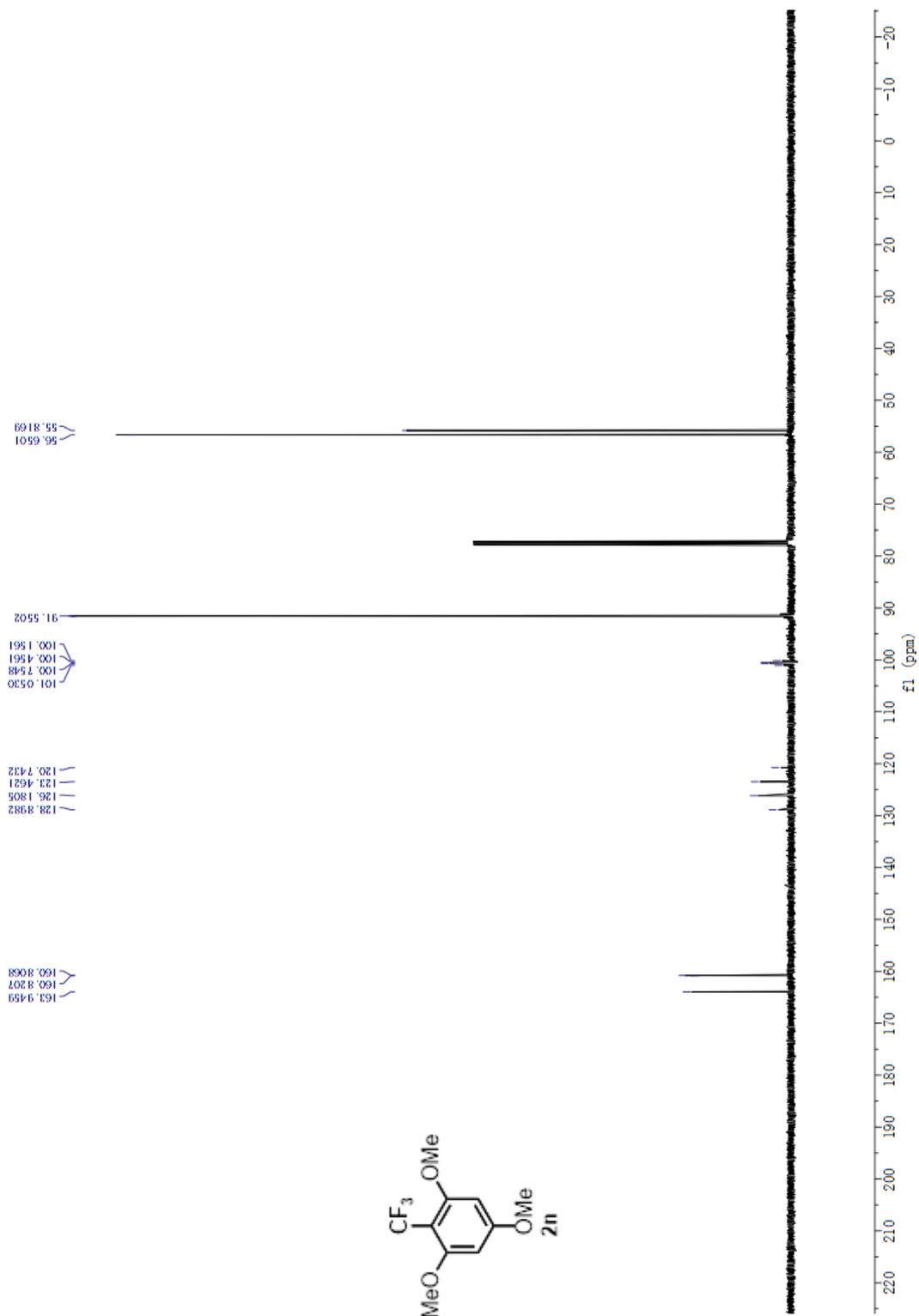
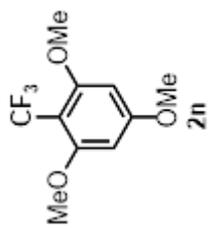
62.3209











## 謝辞

本研究は、博士前期課程において行ったものであり、研究を進めるにあたり終始懇切丁寧かつ熱心なご指導とご鞭撻を賜りました九州大学大学院 先導物質化学研究所 國信洋一郎教授に厚く御礼申し上げます。

直接ご指導いただいた東京理科大学（元・九州大学大学院先導物質化学研究所、学術研究員）吉越裕介 助教、および九州大学大学院先導物質化学研究所 鳥越尊 助教に深く感謝申し上げます。

本研究を進めるにあたりご協力を賜りました永島、國信研究室秘書 児島実佐氏に厚く御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり、丁寧なご指導を賜りました國信研究室の諸先輩方、また切磋琢磨し、共に勉強、実験に励んだ同期の姜志彦君、博士後期課程の王杰さんに深く感謝いたします。

最後に、大学生活において経済的に便宜を図り、精神面から全ての面において常に私を支え励ましてくださった両親、家族に心より感謝いたします。