



Title	アルキルスルホニウム塩を基盤とした重水素化アルキル基導入法の開発
Author(s)	阪, 一穂
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/101937
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

アルキルスルホニウム塩を基盤とした 重水素化アルキル基導入法の開発

2025年 3月

大阪大学大学院 薬学研究科

博士課程 医療薬学専攻

阪 一穂

目次

略語表	3
総論	5
本論	15
第 1 章 重アルキルジフェニルスルホニウム塩の合成と重アルキル基導入法への適用	15
第1節 アルキルジフェニルスルホニウム塩の重水素化反応	
第2節 重アルキル化反応への適用	
第3節 多様な重アルキル化合成試薬への変換	
第4節 第 1 章の小括	
第 2 章 アルキルジフェニルスルホニウム塩の効率的合成法の開発 と重アルキル基導入法の改良	26
第1節 アルキルジフェニルスルホニウム塩の効率的合成法の開発	
第2節 アルキルジフェニルスルホニウム塩を用いた重アルキル化反応の効率化	
第3節 第 2 章の小括	
第 3 章 重アルキルチアントレニウム塩を用いた重アルキル化合物の多様化	31
第1節 重アルキル化法に適したアルキルスルホニウム塩の母格検討	
第2節 アルキルチアントレニウム塩の重水素化と重アルキル化反応への適用	
第3節 重アルキルチアントレニウム塩をラジカル前駆体とした重アルキル化合物の多様化	
第4節 第 3 章の小括	
第 4 章 重アルキル化体を用いた代謝安定性比較実験	39
総括	41
謝辞	42
実験の部	43
引用文献	93

略語表

3DPA2FBN	2,4,6-tris(diphenylamino)-3,5-difluorobenzonitrile
4-CzIPN	1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene
°C	degree Celsius
Ach	acetylcholine
AChE	acetylcholinesterase
AIBN	azobis(isobutyronitrile)
AUC	area under the curve
brsm	based on recovered starting material
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
cat	catecholate
CDI	carbonyldiimidazole
CYP	cytochrome P450
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene
DCE	1,2-dichloroethane
DFT	density functional theory
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridine
EDA	electron donor acceptor
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
Et	ethyl
FP	flurbiprofen
h	hour
HAT	hydrogen atom transfer
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resonance mass spectrometry
IR	infrared absorption spectrometry
JAK	janus kinase
LC	liquid chromatography
LED	light-emitting diode
MALDI-TOF	matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight
MS	mass spectrometry
MRI	magnetic resonance imaging

<i>n</i>	normal
NADP	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NHCs	<i>N</i> -heterocyclic carbenes
NMR	nuclear magnetic resonance
OTf	trifluoromethanesulfonate
PAMPA	parallel artificial membrane permeability assay
Ph	phenyl
ppy	(2-pyridinyl)phenyl
quant	quantitative
rt	room temperature
SET	single electron transfer
TBADT	tetrabutylammonium decatungstate
<i>t</i> -BuO	<i>tert</i> -butoxy
Tf ₂ O	trifluoromethanesulfonic anhydride
TfOH	trifluoromethanesulfonic acid
TGR5	transmembrane G protein-coupled receptor 5
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TYK2	tyrosine kinase 2

総論

重水素(^2H ; D)は、水素(^1H ; H)の安定同位体である¹。水素の原子核は陽子1つで構成され、重水素の原子核は陽子と中性子1つずつで構成されるため、重水素は水素の2倍の質量数をもつ。この性質を利用して、重水素化合物は生命科学をはじめ様々な研究で活用されている。

例えば、重水素化合物と対応する水素化体で分子量が異なることを利用して、重水素化合物が質量分析(mass spectrometry; MS)の内部標準物質に利用されている²。すなわち、医薬品の動態研究で採取した試料に、医薬品の重水素化体を添加後、後処理の操作を行い、MSを用いて分析することで、重水素化体と水素化体の分子イオンピークの強度比から、試料に含まれる医薬品濃度が分かる。また、 d_9 -コリンのO-アセチル化体である d_9 -アセチルコリンを神経組織切片に塗布後、質量分析顕微鏡を用いて d_9 -コリンの分布を追跡することで、アセチルコリンエステラーゼ(acetylcholinesterase; AChE)の活性分布を可視化する手法が確立されている³。アセチルコリン(acetylcholine; ACh)は神経細胞間領域(シナプス)における伝達物質の一つである。シナプス間隙にはAChEが存在し、シナプス間隙に放出されたAChはAChEにより脱アセチル化され、コリンが生成する。したがって、シナプス間隙にはコリン(内在コリン)が蓄積されている。 d_9 -アセチルコリンを用いることで、AChEによって生成したコリン(d_9 -コリン)と内在コリンを識別できる。

また、生体内分子の重水素化体と核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging; MRI)を組み合わせることで、生体内分子の分布を可視化する技術の開発が進んでいる⁴。MRIは一般に、水素原子核の分布をイメージングする技術である。グルコースやグルタミンは生体内で様々な用途で利用されており、それらの分子の生体内分布を可視化できれば、生命機能の解明につながる。しかし、生体を構成するあらゆる分子は水素原子を含むため、特定の分子を選択的に可視化することは不可能である。MRIは重水素原子核分布のイメージングも可能なため、グルコースやグルタミンの重水素化体を投与することで、重水素化体の生体内分布を可視化できる。

近年、重水素化合物とラマン分光法を組み合わせ、重水素化合物を選択的に検出する技術の開発が進んでいる⁵。炭素(C)-重水素(D)結合と炭素(C)-水素(H)結合は伸縮振動のエネルギーが異なる。そのため、C-D結合由来のラマンシグナルはC-H結合由来のラマンシグナルが観測されない領域(サイレント領域; $1,800\text{--}2,700\text{ cm}^{-1}$)に現れる。この性質を利用して、ラマン散乱で生細胞内の重水素化合物の分布を可視化できる。

さらに、C-D結合はC-H結合よりも強固であるという速度論的同位体効果(kinetic isotope effect; KIE)が知られている。このKIEは、有機合成化学分野では反応機構の解明研究に利用されてきた⁶。すなわち、反応位置に重水素導入された化合物と対応する水素体の反応速度を比較することで、有機反応の律速段階を考察できる。

創薬研究分野では、重水素化医薬品(重医薬品)が新規モダリティとして注目されている⁷。医薬品分子のC-H結合は生体内酵素であるシトクロムP450(cytochrome P450; CYP)により酸化されて、医薬品は代謝・排泄される。したがって、医薬品代謝部位のC-H結合を安定なC-D結合に置

換すると、CYP による医薬品の代謝が抑制され、医薬品の薬物動態や毒性プロファイルが改善される可能性がある。2017 年、deutetrabenazine（ハンチントン病に伴う舞踏病治療薬）が、初の重医薬品としてアメリカ医薬品食品衛生局(food and drug administration; FDA)により承認された(Figure 1)⁸。その後、2024 年までに新たに 3 種類の重医薬品が上市されている⁹⁻¹¹。

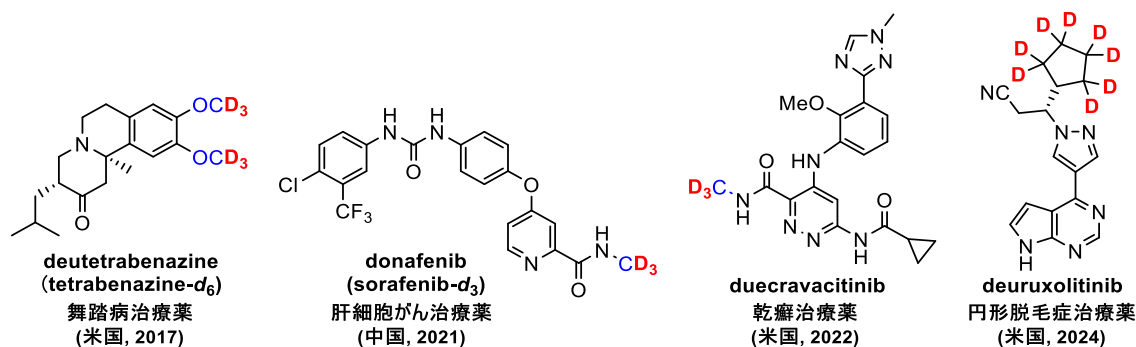


Figure 1. 承認済み重医薬品

重医薬品は、既存医薬品（親医薬品）の CYP 代謝部位が重水素に置換された deuterium-switch 医薬品と、対応する親医薬品が存在しない de novo 医薬品に大別できる。Deutetrabenazine は、親医薬品である tetrabenazine（ハンチントン病治療薬）の 2 つのメトキシ基が d_3 -メトキシ基に置換された deuterium-switch 医薬品である。Tetrabenazine は投与後、生体内酵素によりカルボニル基が還元されて活性代謝物に変換される。CYP により活性代謝物が有する 2 つのメトキシ基うち片方が代謝されると、活性を失う。したがって、 d_3 -メトキシ基に置換された deutetrabenazine の活性代謝物は、親医薬品の活性代謝物に比べて CYP 代謝安定性が向上する(Figure 2)。その結果、健常者へ投与後の活性代謝物の最高血漿中濃度(C_{Max})が tetrabenazine では 60.1 ng/mL であるのに対し、deutetrabenazine では 67.9 ng/mL に増加する^{8b}。また血中濃度時間曲線下面積(area under the curve; AUC)も、tetrabenazine では 177 hour•ng/mL であるが、deutetrabenazine では 414 hour•ng/mL まで改善する。これに伴い、deutetrabenazine は親医薬品よりも服用量を削減でき、副作用発現も抑制できることが報告されている^{8d}。

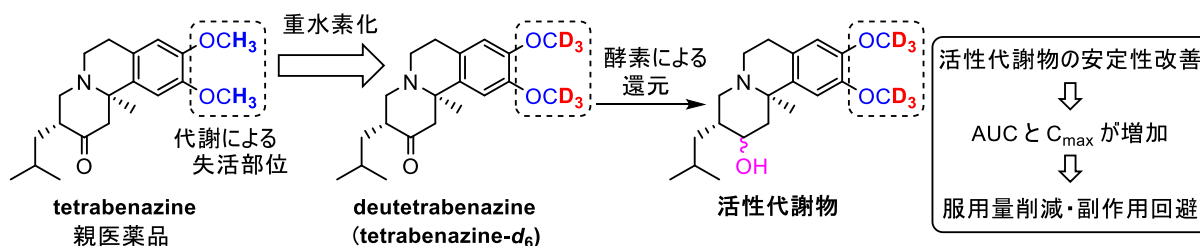


Figure 2. Deutetrabenazine の開発戦略

また、deucravacitinib は first-in-class のチロシンキナーゼ 2 (tyrosine kinase 2; TYK2) 阻害剤である。

乾癬治療薬として米国をはじめ多くの国で deucravacitinib は承認されており、本邦でも 2022 年に承認された¹⁰。Deucravacitinib は親医薬品の存在しない de novo 医薬品である。Deucravacitinib の開発過程で合成された化合物 **A** および **A-d₃** は、いずれも TYK2 の偽キナーゼドメイン(JH2)選択的な阻害活性を有している(Figure 3)^{10b}。**A** は *N*-モノメチルアミド基のメチル基が CYP により酸化され、脱メチル化した代謝物 **B** に変換される。**B** は、TYK2 のキナーゼドメイン(JH1)やヤヌス活性化キナーゼ(janus kinase; JAK)ファミリーを非選択的に阻害するため、毒性を発現させる。一方 **A-d₃** は、強固な C-D 結合をもつため重水素導入された *N*-モノメチルアミド基(CD₃-NHCO-)での CYP 代謝が抑制され、毒性代謝物 **B** を生じない。したがって、重水素導入された *N*-モノメチルアミド基を持つ deucravacitinib は、**A-d₃** と同様に毒性代謝物への変換が抑制される。その結果、副作用発現を抑制できるため、重水素化体(deucravacitinib)のみが医薬品として利用できる。

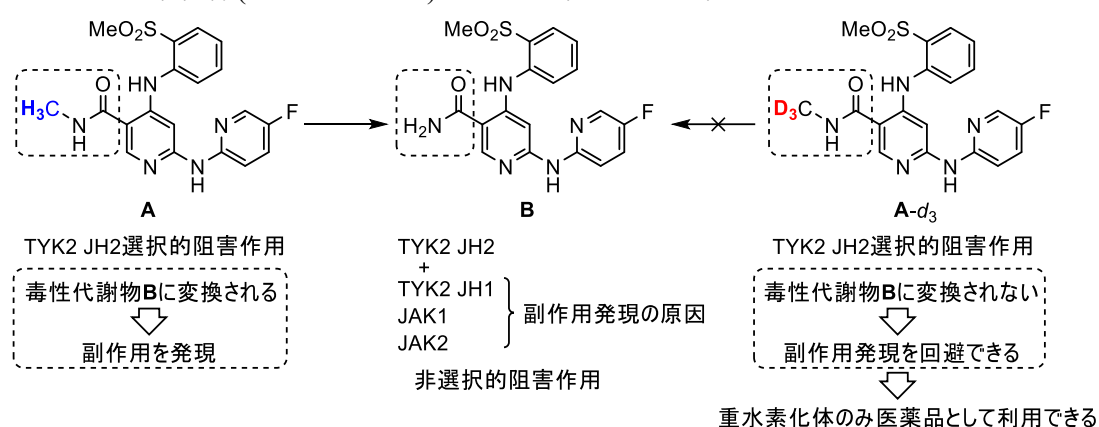
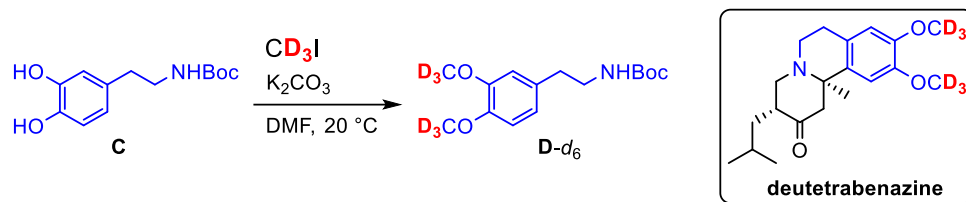


Figure 3. Deucravacitinib の開発戦略

Deuterium-switch 医薬品の開発は既存薬の特許が障害となるため、近年は de novo 医薬品の開発が主流である。したがって、医薬品開発初期から代謝部位選択的に重水素を導入できる手法が今後ますます重要になると予想される。重水素化合物は現状、①d₃-ヨウ化メタン(CD₃I)をはじめとする重水素化合成素子や、②重水素化ホウ素ナトリウム(NaBD₄)や重水素化アルミニウムリチウム(LiAlD₄)などの重水素化合成試薬を用いた多段階合成、または、③重水(D₂O)などを重水素源とした H/D 交換反応により合成されている。以下、各方法論について説明する。

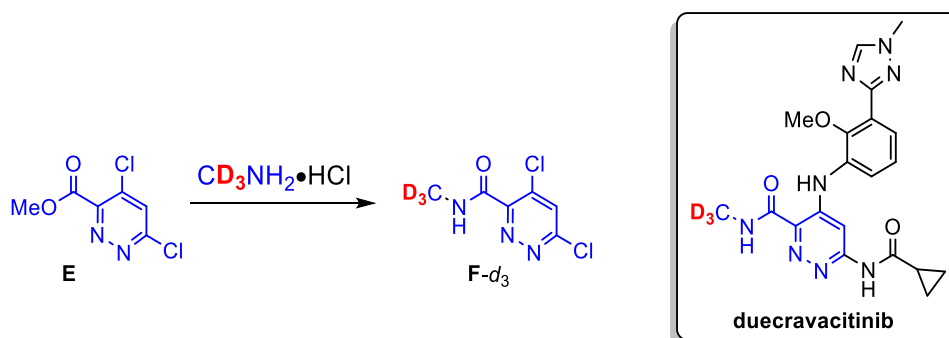
① 重水素化合成素子を利用した重医薬品開発

現在承認を受けた重医薬品はいずれも、 CD_3I などの入手容易な重水素化合成素子から合成されている。例えば、deutetrabenazine は *N*-tert-ブトキシカルボニル(*tert*-butoxycarbonyl; Boc)-3,4-ジ(d_3 -メトキシ)フェニル-1-アミン(**D**- d_6)から誘導されている(Scheme 1)^{8c}。**D**- d_6 は、塩基性条件下で *N*-Boc カテコールアミン(**C**)と d_3 -メチル化試薬として多用されている CD_3I から得られる。



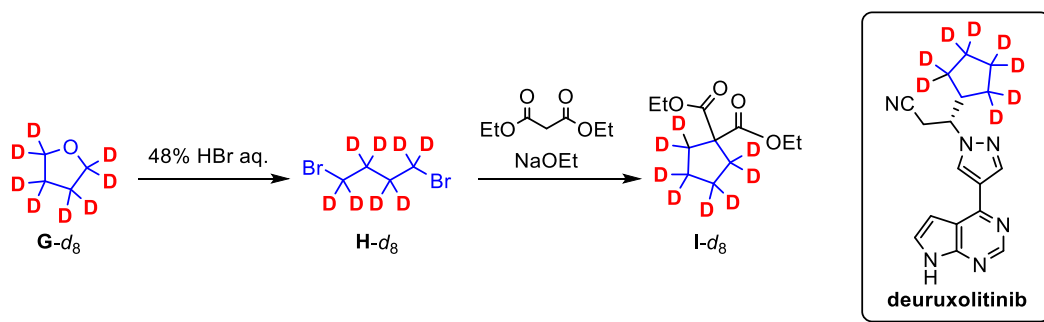
Scheme 1. Deutetrabenazine の合成

また deucravacitinib は、*N*-モノ(d_3 -メチル)アミド(**F**- d_3)から段階的に合成されている(Scheme 2)¹⁰。**F**- d_3 は 4,6-ジクロロ-3-ピリダジン酸(**E**)と d_3 -メチルアミン塩酸塩($\text{CD}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$)の脱水縮合で合成できる。



Scheme 2. Deucravacitinib の合成

2024 年、deuruxolitinib が円形脱毛症治療薬として FDA により承認された。Deuruxolitinib は、ruxolitinib (骨髄線維症治療薬) のシクロペンチル基に重水素が導入された医薬品である。現在のところ、重水素が deuruxolitinib の活性に与える影響は明らかにされていない。Deuruxolitinib は、Scheme 3 に示すように、1,1-(d_8 -シクロペンタン)ジエチルエステル(**I**- d_8)から誘導されている¹¹。また **I**- d_8 は、塩基存在下、マロン酸ジエチルによる d_8 -1,4-ジブロモブタン(**H**- d_8)への求核付加と分子内環化で得られる。なお、文献 11 では **H**- d_8 の合成法について記載されていないが、別の論文¹²において、 d_8 -テトラヒドロフラン(**G**- d_8)と 48%臭化水素水から得られることが報告されている。

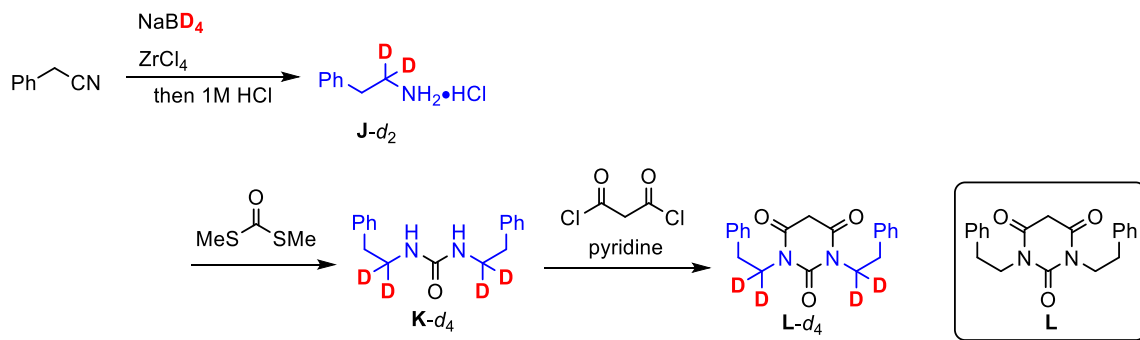


Scheme 3. Deuruxolitinib の合成

このほか多様な位置に重水素が導入された重医薬品候補化合物が臨床開発中であり^{7b}、重水素化アルキル（重アルキル）基の多様性拡大の重要性は増している。特に、酸素や窒素などヘテロ原子隣接位(α位)の C-H 結合は CYP による酸化を受けやすいため、ヘテロ原子α位へ選択的に重水素導入することが求められる。本邦の現行法律下（2025 年 1 月現在）では、CD₃I を国内製造できないため、CD₃I の供給は海外からの船便による輸入に依存している。しかし、輸入にかかるコストや時間の関係で CD₃I はほとんど輸入されない。日本では重医薬品の研究開発が進んでおらず、この供給不安定性が、日本国内で d₃-メチル基を有する重医薬品開発が進まない一因だと考えられる。したがって、入手しやすい原材料を用いた重アルキル基導入法の開発が求められる。

② 重水素化合成試薬を利用した重医薬品開発

上記の背景の下、NaBD₄ や LiAlD₄ などの重水素化合成試薬を用いた重アルキル基の多様化が検討されている。例えば Silverman らは、筋軸索硬化症の治療薬として期待されるバルビツール酸誘導体(L)の体内動態を改善するために、対応する重水素化体(L-d₄)を合成した(Scheme 4)¹³。L-d₄ の合成には、窒素α位選択的に重水素化された 1-(d₂-フェネチル)アミン(J-d₂)が必要である。そこで Silverman らは、NaBD₄ を用いたベンジルニトリルの還元によって、J-d₂ を得た。J-d₂ はジメチルジチオエステルとの縮合によってジ(d₂-フェネチル)尿素(K-d₄)に変換された後、塩基性条件下でマロニルクロリドとの環化により、L-d₄ が合成できる。

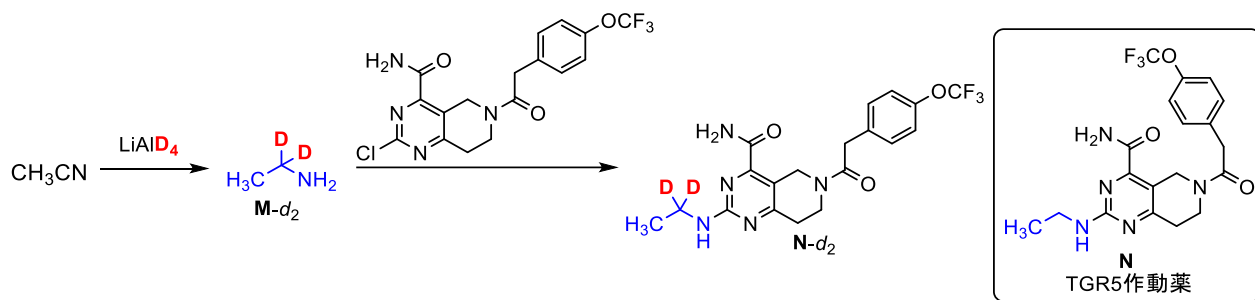


Scheme 4. NaBD₄ を用いた位置選択的重水素化バルビツール酸誘導体(L-d₄)合成

また Pfizer 社は、胆汁酸受容体である G タンパク共役型受容体 5 (transmembrane G protein-coupled

receptor 5; TGR5)作動薬 **N** をモデル化合物として、医薬品への重水素導入が肝ミクロソームや CYP 中での安定性に与える影響を調査した。その過程で、エチル基の窒素原子 α 位選択的に重水素化された **N-d₂** が合成された (Scheme 5)¹⁴。**N-d₂** は、1-(**d₂**-エチル)アミン(**M-d₂**)と別途合成した 2-クロロピリミジン誘導体と反応させれば得られる。そこで Pfizer 社は、アセトニトリルを LiAlD₄ で還元することで、**M-d₂** を入手した。

なお、**L-d₄** や **N-d₂** と対応する水素化体(**L**, **N**)の、肝ミクロソームや CYP3A4 中での代謝安定性が比較されているが、KIE は観測されていない^{13,14}。

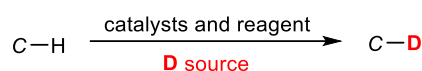


Scheme 5. LiAlD₄ を用いた TGR5 作動薬(**N**) 位置選択的重水素化体(**N-d₂**)の合成

NaBD₄ や LiAlD₄ は高重水素化率を担保できる有用な試薬である。しかし、高価であったり、湿気に敏感であったりするなどの特性がある。また、危険物取扱法で第 3 類（自己発火性物質および禁水性物質）に分類されるため厳格な防火設備を要するなど使用上の制限もあり、医薬品製造を志向した工業スケール合成には適していない。

③ H/D 交換反応を利用した重水素化化合物の合成

化合物の C-H 結合を C-D 結合に置換する (H と D を入れ替える) H/D 交換反応は、多様な分子に直接重水素を導入できる強力な手法である。H/D 交換反応は、酸・塩基や、遷移金属、有機分子触を触媒に用いることで、D₂ ガスや重水(D₂O)、重メタノール(CD₃OD)、*d*₆-ジメチルスルホキシド(DMSO-*d*₆ (dimethyl sulfoxide; DMSO))などを重水素源として重水素化できる。近年、H/D 交換反応の報告例は急増しており、これらの反応がまとめられた総説も多数公開されている (Table 1)^{1e,15-35}。D₂O は安価で天然に豊富に存在し入手しやすい重水素源であるため、D₂O を用いた H/D 交換反応の開発が特に盛んである。しかし、重水素化率や重水素導入位置の選択性が不十分であるため、重医薬品開発に適用するには、純度の観点で課題がある。

Table 1. H/D 交換反応の総説 (2015–2024 年) ¹⁵

D source = D₂, D₂O, CD₃OD, DMSO-*d*₆ etc.

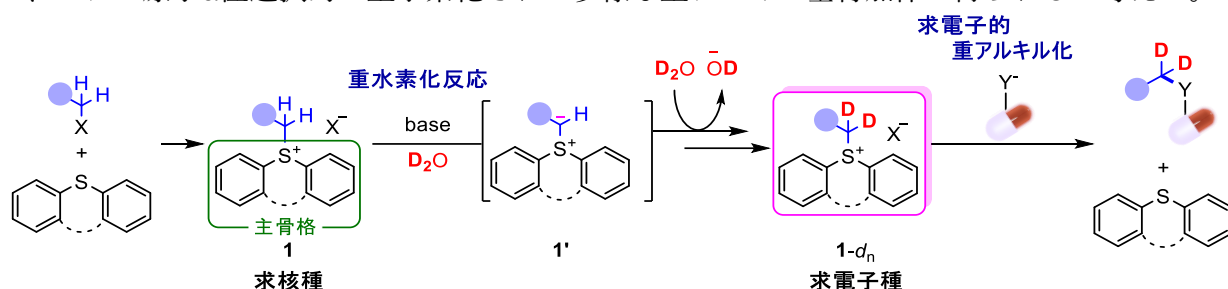
課題点: 位置選択性が低い
and/or 重水素化率が不十分

year	method (catalysts and reagents)	representative targets	reference
2015	acids.	aromatic moiety of lignans.	[16]
2018	metal oxides, metal films.	alkanes.	[17]
2018	acids/bases, Pt, Ru, Pd, Rh, Ir, and Fe catalysts.	aromatics, alkenes, alkyl amines, alkyl alcohols, amino acids, olefins, hydrosilanes, hydroborans.	[18]
2018	platinum group metal on carbons.	aromatics, benzylic positions, alkanes, sugars, saturated fatty acids	[19]
2019	Fe, Ni, and Co metals.	aromatics, benzylic positions.	[20]
2019	Ru, Ni, Mo, Mn, Fe, Ir, Pt, and base catalysts.	adjacent to heteroatoms (O, N, and S).	[21]
2020	photocatalysts (Ir catalyst, 4CzIPN, TBADT and acridinium salt).	alkyl amines, hydrosilanes, aldehydes.	[22] ^[a]
2020	acids/bases, Pd, Pt, Ru, Ir, Co, Mn, and Fe catalysts, photocatalysts (4-CzIPN).	aromatics, benzylic positions, alkanes, alkyl amines, alkyl alcohol, sugars, amino acids, peptides, alkyl sulfides.	[23]
2020	Ir, Ru, Rh, Pt, and Pd catalysts.	aromatics, olefins, terminal alkynes.	[24]
2021	Ru, and Ir catalysts.	alkyl amines, aromatics, nucleotides, amino acids, peptides, alkyl sulfides, alkyl alcohols.	[25]
2021	photocatalysts (4-CzIPN, Ir catalysts, acridinium salt, and TBADT).	alkyl amines, amino acids, peptides, aldehydes, hydrosilanes.	[26] ^[a]
2021	bases/acids, Ru, Ni, Pd, Ir, and Pt catalysts.	alkyl ketone, amino acids, peptides, alkyl alcohols, sugars, aromatics, benzylic positions, alkyl amines, alkyl sulfides.	[27]
2021	Ru, Ir, and Pt catalysts, acids/bases.	alkyl cyanide, alkyl ketones, terminal alkyne, aromatics, alkyl alcohols, olefins, hydrosilanes.	[28] ^[a]
2022	photocatalysts (TBADT, 4-CzIPN and Ir catalyst).	alkyl amines, peptides, aldehydes, hydrosilanes.	[29] ^[a]
2022	Ir, and Ru catalysts, photocatalysts (TBADT, and 4-CzIPN), NHCs.	aldehydes.	[30] ^[a]
2022	NHCs, photocatalysts (TBADT, and 4-CzIPN), Ir, Ru catalyst	aldehydes.	[31] ^[a]
2022	Pd, Pt, Rh, Ru, Ir, Ni, Mn, Co, Fe, and Ag catalysts, photocatalysts (4-CzIPN, and Ir catalysts), acids/bases, NHCs.	aromatics, olefins, terminal alkynes, alkyl alcohols, alkyl sulfides, alkyl amines, amino acids, alkyl cyanides, allylic positions, benzylic positions, aldehydes, carbonyl (α position).	[1e] ^[a]
2022	Ir, Pd, Rh, Ru, Ni, Cu, Fe, Ag, Co, and Mn catalysts, acids/bases, NHCs, AIBN, photocatalysts (4-CzIPN, Ir catalyst, acridinium salt, and TBADT).	aromatics, olefins, terminal alkynes, alkyl amines, alkyl amides, amino acids, peptide, alkyl sulfides, benzylic positions, alkyl alcohols, nitromethane, saturated fatty acids, sugars, nucleotides (aromatics), aldehydes, carbonyl (α position).	[32] ^[a]
2023	bases.	aromatics, benzylic positions, olefins, anisole, <i>Si</i> -CH ₃ .	[33]
2023	Acids/bases, Fe, Co, Rh, and Ru catalysts, photocatalyst (Ir catalyst), protein.	aromatics, olefins, benzylic positions, amino acids, aliphatic carboxylic acid, NHCs.	[34] ^[a]
2024	Ru, and Ir catalysts, photocatalyst (3DPA2FBN, and 4-CzIPN), AIBN.	alkyl amines, aromatics, amino acids.	[35] ^[a]

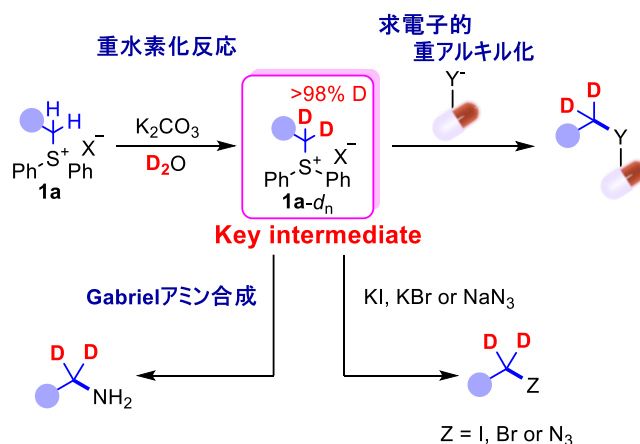
^[a] Other deuteration methods were also described, such as hydrogen/halogen exchange, reductive deuteration, deuteration via radical reaction intermediates, etc.; 4-CzIPN; 1,2,3,5-Tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene, TBADT; tetrabutylammonium decatungstate, NHCs; *N*-heterocyclic carbenes, AIBN; azobis(isobutyronitrile), 3DPA2FBN; 2,4,6-Tris(diphenylamino)-3,5-difluorobenzonitrile.

このような背景下、安価で入手容易かつ取り扱いやすい D_2O を重水素源に用いた重医薬品合成法の開発が切望されている。しかし、完璧な重水素化位置選択性と高い重水素化率を兼ね備えた方法論はこれまで存在しなかった。そこで著者は、 D_2O を重水素源に用いた新規重アルキル化試薬の開発研究に着手した^{36,37}。

簡便に調製可能なジアリールスルフィド部を主骨格としたアルキルスルホニウム塩(**1**)の硫黄カチオン α 位は酸性度が比較的高く、有機溶媒中塩基性条件下では硫黄イリド(**1'**)が生成することが知られている³⁸。したがって塩基性条件下 D_2O 中では、発生した硫黄イリド(**1'**)が D_2O から重水素カチオン(D^+)を捕捉することで、硫黄 α 位選択的に重水素化できると期待した(Scheme 6)。また、生成した **1-d_n** は求電子的な重アルキル化試薬として機能し、医薬品などの求核部位が **1-d_n** と反応することで、ヘテロ原子 α 位選択的に重水素化された多様な重アルキル基付加体が得られると考えた。

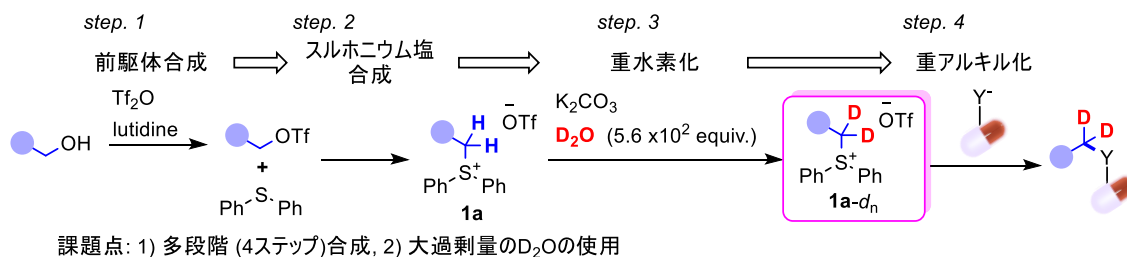


著者は、上記コンセプトを達成するために、アルキルジフェニルスルホニウム塩(**1a**)を用いることが適していることを見出した(第1章)。**1a**は、炭酸カリウム(K_2CO_3)存在下 D_2O 中で硫黄 α 位選択的に効率よく重水素化されるとともに、得られた重水素化体 **1a-d_n** は重アルキル化試薬として機能した(Figure 4)。また **1a-d_n** から、Gabriel アミン合成により求核的な d_n -アルキルアミンへと、またヨウ化カリウム(KI)や臭化カリウム(KBr)、ナトリウムアジド(NaN_3)が共存すれば、対応する d_n -アルキルハライドやアジド体へと変換できた。



第2章では、第1章で開発した方法論を改良した。第1章の方法論は、1) 前駆体合成、2) スルホニウム塩合成、3) 重水素化、4) 重アルキル化の4ステップで構成されており、各段階で精製する必要がある(Figure 5-I)。また step 3 にて、高い重水素化率を維持した **1a** の重水素化に最低限必要な D₂O 量の検討が十分にされておらず、5.6 x 10² 当量の D₂O が用いられていた。そこでまず、反応工程数の削減を検討し、Figure 5-II に示すように、前駆体合成とスルホニウム塩合成のワンポット化(step 1)、および重水素化と重アルキル化のワンポット化(step 2)を達成した。また、**1a** の重水素化に用いる D₂O 量を精査し、69 当量に削減できた。

(I) 第1章で開発した重アルキル化法



(II) 本章で開発した改良法

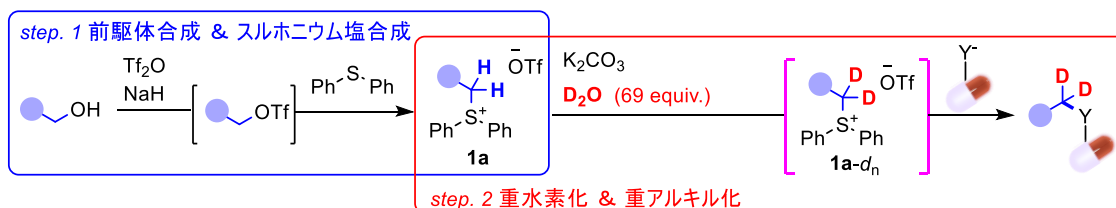


Figure 5. アルキルジフェニルスルホニウム塩(**1a**)の合成と重アルキル化反応の課題点と改良

第3章では、重アルキル化試薬に適したアルキルスルホニウム塩の主骨格を再度精査した。アルキルスルホニウム塩の主骨格がスルホニウム塩の合成や重水素化反応の効率に与える影響を検討したところ、**1a-d_n** と同等の重水素化効率と求電子的な重アルキル化反応性を持つ重アルキルチアントレニウム塩(**1b-d_n**)を見出した(Figure 6)。また可視光照射下、**1b-d_n** はイリジウム光触媒による一電子還元を受け、重アルキルラジカル種が生じ、ビニルスルホンなどが共存すれば、対応する重アルキル付加体が得られた。さらに第3級アミンなどは **1b-d_n** に対する電子ドナー分子として機能し、**1b-d_n** と電子ドナー分子が電荷移動錯体を形成した。その結果、可視光照射下、イリジウム光触媒が存在しなくても重アルキル中間体が生じ、位置選択的に重水素化された多様な重アルキル化合物を合成することに成功した。

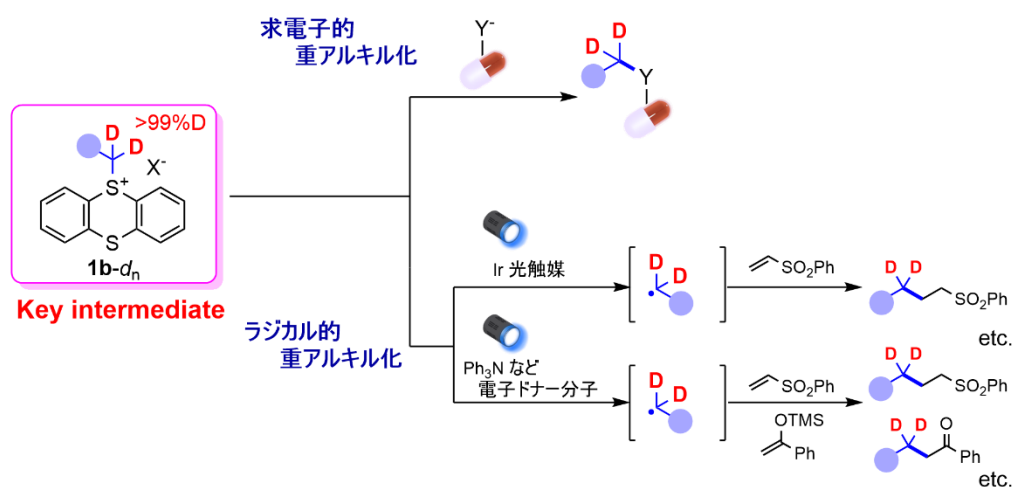


Figure 6. 重アルキルチアントレニウム塩(**1b-d_n**)を用いた重アルキル化法

第4章では、**1-d_n** から合成した重水素化化合物を用いて、対応する水素化体との代謝安定性を比較し、重水素化化合物で代謝安定性の改善を観測することに成功した (Figure 7)。

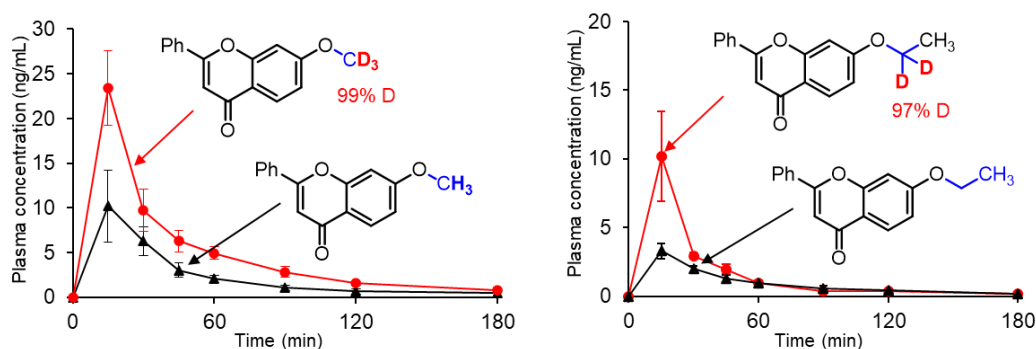


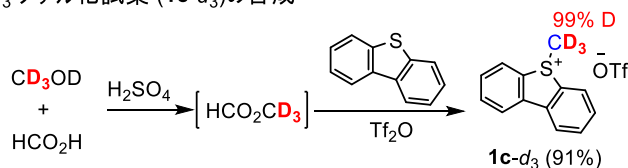
Figure 7. 重水素化化合物と水素化体をラットへ経口投与後の血漿中濃度推移

本論

第 1 章 重アルキルジフェニルスルホニウム塩の合成と重アルキル基導入法への適用

総論で述べたように、近年 CYP 代謝安定性の改善を目的に、ヘテロ原子に d_3 -メチル(CD_3)基が置換した重医薬品が複数承認されている⁷。そのため、ヘテロ求核種に d_3 -メチル基を効率的に付加できる試薬の開発が注目を集めている^{39,40}。2020 年に Zhao や Shi らは、 d_3 -メチルジベンゾチオフェニウム塩(**1c-d₃**)が求電子的な d_3 -メチル化試薬として機能することを報告した(Figure 1-1)³⁹。酸性条件下で重メタノール(CD_3OD)とギ酸から重水素化ギ酸メチル(HCO_2CD_3)を調製した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(trifluoromethanesulfonic anhydride; Tf_2O)で活性化し、ジベンゾチオフェンと反応させることで **1c-d₃** が調製されている。**1c-d₃** をアセトニトリル(CH_3CN)中 K_2CO_3 存在下室温で様々なヘテロ求核種(カルボキシ基やフェノール性水酸基、チオール、アミノ基など)と反応させることで、対応する d_3 -メチル体が、重水素化率 99%(99% D)で得られている。医薬品類縁体の d_3 -メチル化にも適用されている。

(I) d_3 -メチル化試薬 (**1c-d₃**)の合成



(II) d_3 -メチル化反応の代表例

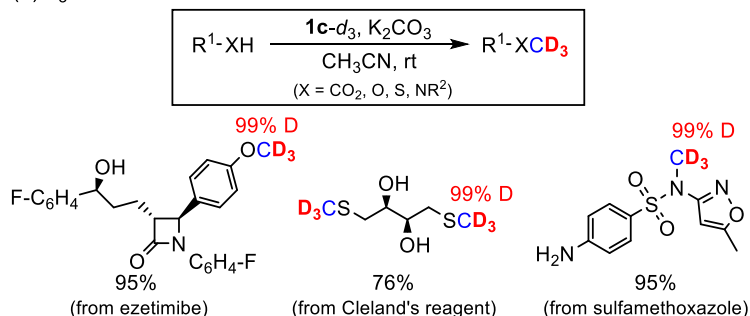
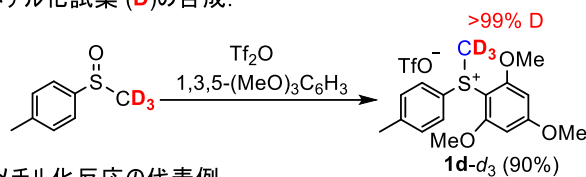


Figure 1-1. d_3 -メチル化試薬(**1c-d₃**)の合成と d_3 -メチル化の反応例

また Meng や Tan らは、(d_3 -メチル)(p -トリル)(2,4,6-トリメトキシフェニル)スルホニウム塩(**1d-d₃**)を d_3 -メチル化試薬として利用した(Figure 1-2)⁴⁰。**1d-d₃** は、 Tf_2O と電子豊富な 1,3,5-トリメトキシベンゼン存在下、(d_3 -メチル)(4-トリル)スルホキシドから調製された。(d_3 -メチル)(4-トリル)スルホキシドの合成法は文献⁴⁰に記載されていないが、 p -メチルチオフェノールを CD_3I に求核置換させた後、硫黄原子を酸化することで調製できることが別論文⁴¹で報告されている。炭酸セシウム(Cs_2CO_3)存在下 1,2-ジクロロエタン(1,2-dichloroethane; DCE)中 **1d-d₃** を用いることで、医薬品誘導体のカルボン酸やフェノール性水酸基、チオール、2級アミン、ホスフィンなどに d_3 -メチル基を付加させることに成功している。

(I) d_3 -メチル化試薬 (**D**) の合成.



(II) d_3 -メチル化反応の代表例

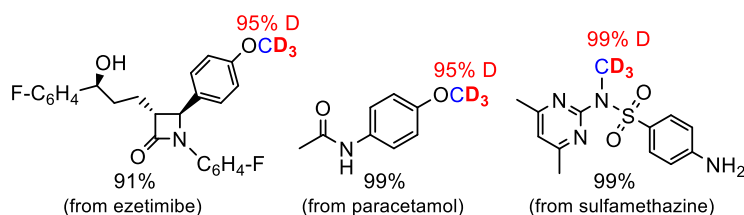
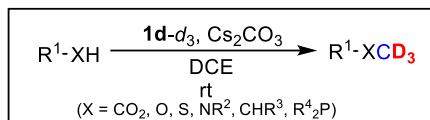


Figure 1-2. d_3 -メチル化試薬(**1d-d3**)の合成と d_3 -メチル化反応例

これらの試薬(**1c-d3**, **1d-d3**)は、 d_3 -メチル化専用である。これらの手法を応用すれば、重エタノール($\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OD}$)などから、対応する重アルキル化試薬を合成できると考えられる。しかし、部分的に重水素が導入された試薬($\text{CH}_3\text{CD}_2\text{OD}$ など)は市販されていないため、CYP 代謝安定性改善に寄与しない部位にも重水素が含まれることになる。分子内に多くの重水素が含まれると、融点や溶解性など化合物の物性に变化が生じる⁴²。たとえば flurbiprofen- d_8 (FP- d_8)は、対応する親医薬品(FP)に比べ、水溶液への溶解性が大きくなり、特に pH 1.2 の塩酸水溶液中では、FP- d_8 は FP の 2 倍量溶解することが報告された(Figure 1-3)^{42a}。薬剤と H_2O 間の相互作用エネルギーを密度汎関数理論(density functional theory; DFT)を用いて計算すると、FP- d_8 では、FP よりも H_2O との相互作用エネルギーが大きくなることが明らかとなった。この結果から、重水素化により薬剤と H_2O の親和性が向上したことで、溶解性が大きくなったと考えられる。すなわち、分子に多くの重水素を導入すると、KIE 以外の物性の变化に繋がる。したがって重医薬品開発を志向した際、ヘテロ原子 α 位 (CYP 代謝部位) のみに選択的に重水素導入できる手法の開発が非常に重要である。

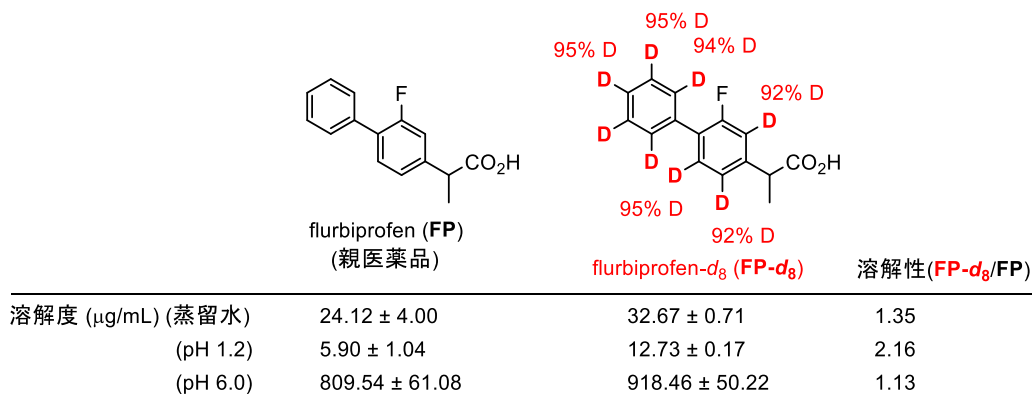


Figure 1-3. flurbiprofen の重水素化による溶解性の改善

著者は、アルキルスルホニウム塩(**1**)の硫黄 α 位の酸性度が高い³⁸ことを利用すれば、重医薬品開発に適した新たな重水素化試薬を開発できると考えた(Figure 1-4)。すなわち、有機溶媒中塩基性条件下で**1**はイリド種に変換されることが知られる。そこで、 D_2O 中で反応を行うことで、生じたイリドは D_2O 由来の D^+ を補足し、対応する重水素化体(**1- d_n**)が得られると考えた。また、得られた **1- d_n** は求電子種として機能し、医薬品ヘテロ原子部との求核置換反応により、対応する重アルキル化体(**3- d_n**)が得られると期待した。

この仮説が成立するためには、重水素化段階では **1** が D_2O に対する求核種として、重アルキル化段階では **1- d_n** が求電子種として働かなければならない。**1** と **1- d_n** の化学的性質は酷似しているため、厳密な反応制御が必要である。例えば、**1** が重水素化段階で求電子種として働くと、 D_2O 由来の重水酸化物イオン(OD^-)により **1** の加水分解が誘発される。また、重アルキル化段階で求核種 **2** が塩基として働くと、**1- d_n** の重水素を引き抜き、重水素化率の低下に繋がる。

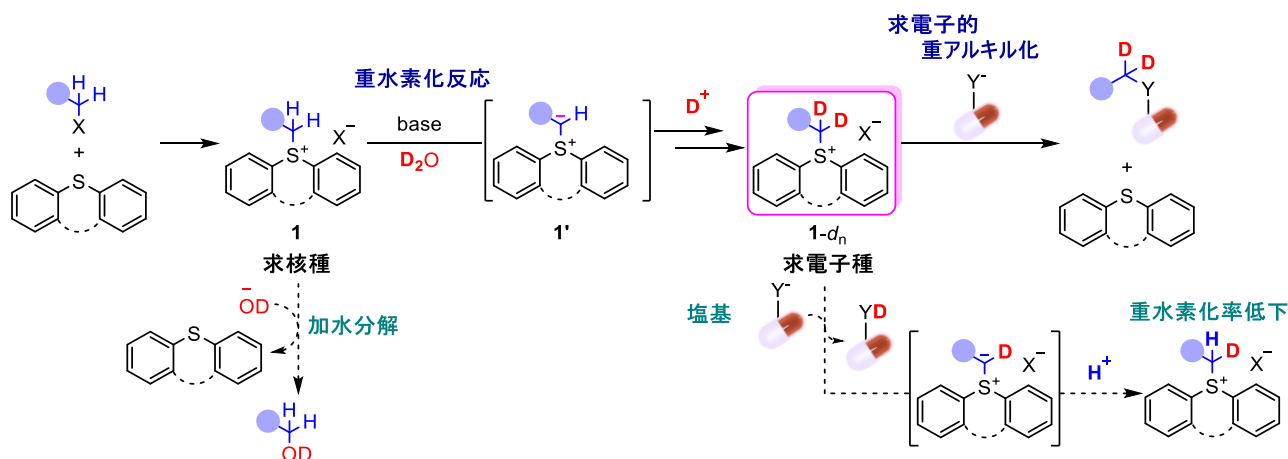
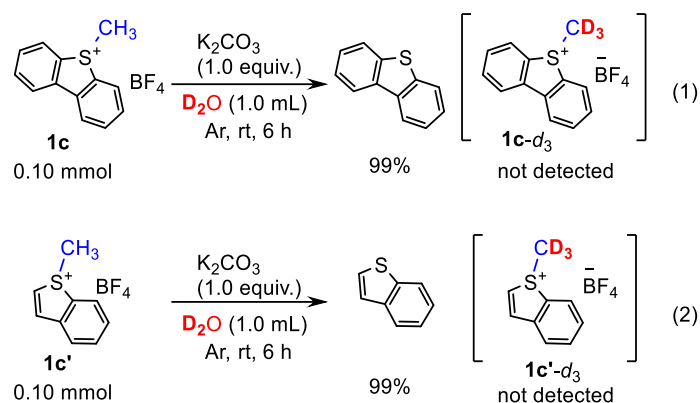


Figure 1-4. 重アルキル化法の戦略と課題点

第 1 節 アルキルジフェニルスルホニウム塩の重水素化反応

Figure 1-1 に示した様に、 d_3 -メチルジベンゾチオフェニウム塩 **1c-d₃** は、求電子的な d_3 -メチル化試薬として機能することが知られている³⁹。そこでまず、対応する水素体であるメチルジベンゾチオフェニウム塩(**1c**)を用いて、D₂O 中無機塩基(K₂CO₃)存在下で重水素化を検討した(Scheme 1-1, eq. 1)。しかし、加水分解が優先し、対応する重水素化体は全く得られなかった。また、メチルベンゾチオフェニウム塩(**1c'**)でも同様な結果が得られた(Scheme 1-1, eq. 2)。



Scheme 1-1. メチルジベンゾチオフェニウム塩とベンゾチオフェニウム塩を用いた重水素化反応の予備検討

次に、ジフェニルスルフィド(Ph₂S (phenyl; Ph))とメチルトリフラートから調製可能なメチルジフェニルスルホニウム塩(**1aa**)の重水素化反応を検討した(Table 1-1)。**1aa** (0.10 mmol)を基質として、D₂O (1.0 mL; 5.6 x10² equiv.)中、K₂CO₃ (1.0 equiv.)を添加したところ、目的の d_3 -メチル化体(**1aa-d₃**)が 98%D、収率 98%で得られた(entry 1)。D₂O を 0.50 mL (2.8 x10² equiv.)に減量すると、重水素化率が低下した(entry 2)。この際、**1aa** の一部が D₂O に溶解していない様子が観察された。この結果から、**1aa** が溶け残っていることで重水素化反応速度が低下したため、重水素化率が低下したと考察している。水酸化カリウム(KOH)を塩基に用いても、K₂CO₃ を用いた場合と同等の重水素化率で **1aa-d₃**が生じた(entry 2 vs 3)。また、トリエチルアミン(Et₃N (ethyl; Et))や 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene; DBU)では、有機塩基が溶解補助剤としても働くことで **1aa** は完全に溶解したが、**1aa** の加水分解が併発し、**1aa-d₃**の収率低下と Ph₂S の生成が確認された(entry 4, 5)。D₂O の代わりに CD₃OD を用いると、系中で生じるメトキシアニオンの求核性が高いため、分解反応(脱メチル化)が加速された(entry 6)。一般に強塩基が用いられる硫黄イリドの調製が弱塩基で達成されたこれらの結果は興味深い。また、塩基が存在しないと、重水素化反応は全く進行しなかった(entry 7)。以上より、entry 1 を至適条件とした。

Table 1-1. 1aa の重水素化反応の検討

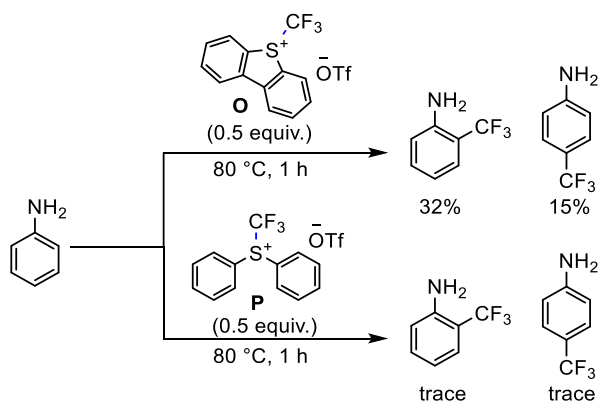
$\text{Ph-S}^+(\text{CH}_3)\text{-Ph OTf} \xrightarrow[\text{D}_2\text{O (0.50 mL; } 2.8 \times 10^2 \text{ equiv.)}]{\text{base (1.0 equiv.)}} \text{Ph-S}^+(\text{CD}_3)\text{-Ph OTf} + \text{Ph-S-Ph}$

(0.10 mmol) Ar, rt, 6 h **1aa-d₃**

entry	base	yield [%]	
		1aa-d₃ (D content)	Ph₂S
1 ^[a]	K ₂ CO ₃	98 (98)	trace
2	K ₂ CO ₃	76 (59)	0
3	KOH	72 (52)	0
4	Et ₃ N	44 (85)	24
5	DBU	21 (95)	57
6 ^[b]	K ₂ CO ₃	20 (96)	80
7	-	96 (0)	trace

[a] D₂O (1 mL; 5.6 x 10² equiv.) was used. [b] CD₃OD was used instead of D₂O. The reaction was conducted for 3 h.

ところで梅本らは、トリフルオロメチル化(CF₃ 化)試薬としてトリフルオロメチルジベンゾチオフェニウム塩誘導体(梅本試薬)を開発している⁴³。その過程で、トリフルオロメチルジフェニルスルホニウム塩(**P**)は対応するジベンゾチオフェニウム塩(**O**)よりも求電子性が低く、CF₃ 化反応効率が悪くなることが報告されている(Scheme 1-2)^{43b}。この梅本らの報告は、**1a** が **1c** や **1c'** よりも塩基性条件下 D₂O 中で加水分解されにくい結果(Table 1-1 entry 1 vs. Scheme 1-1)と一致している。



Scheme 1-2. トリフルオロメチルジベンゾチオフェニウム塩(**O**)とジフェニルスルホニウム塩(**P**)の反応性

この重水素化反応は、**1aa** を 1.0 mmol までスケールアップしても 99% D で達成できた(Figure 1-5)。しかし、エチル基(**1ab**)で検討したところ、**1ab-d₂** の重水素化率が低下した(72% D)。この際、**1ab** が一部溶液中で溶け残っていた。そこで、共溶媒として CH₃CN を添加したところ、**1ab-d₂** の重

水素化率は 98% D まで向上した。CH₃CN を共溶媒とすることで、フェネチル基(**1ac**)、*p*-メトキシフェネチル基(**1ad**)、*p*-ブロモフェネチル基(**1ae**)、ブロモメチル基(**1af**)が置換したジフェニルスルホニウム塩から、対応する重水素化体(**1ab-d₂**–**1af-d₂**)が高い重水素化率で得られた。

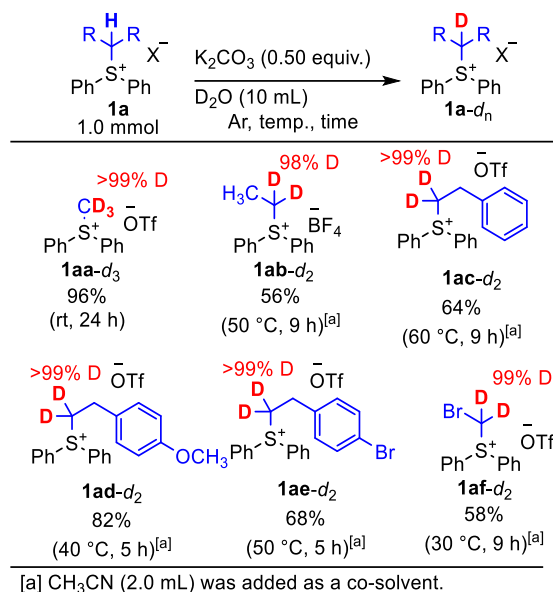
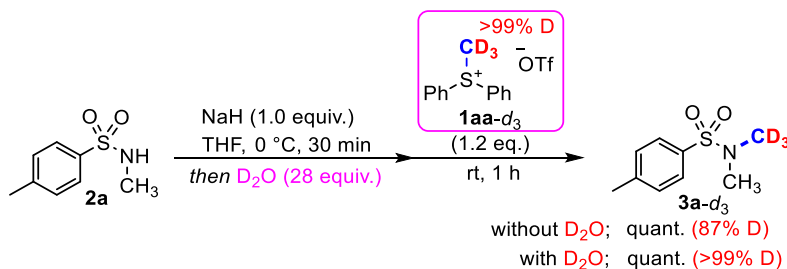


Figure 1-5. **1a** の重水素化反応の基質適用例

第 2 節 重アルキル化反応への適用

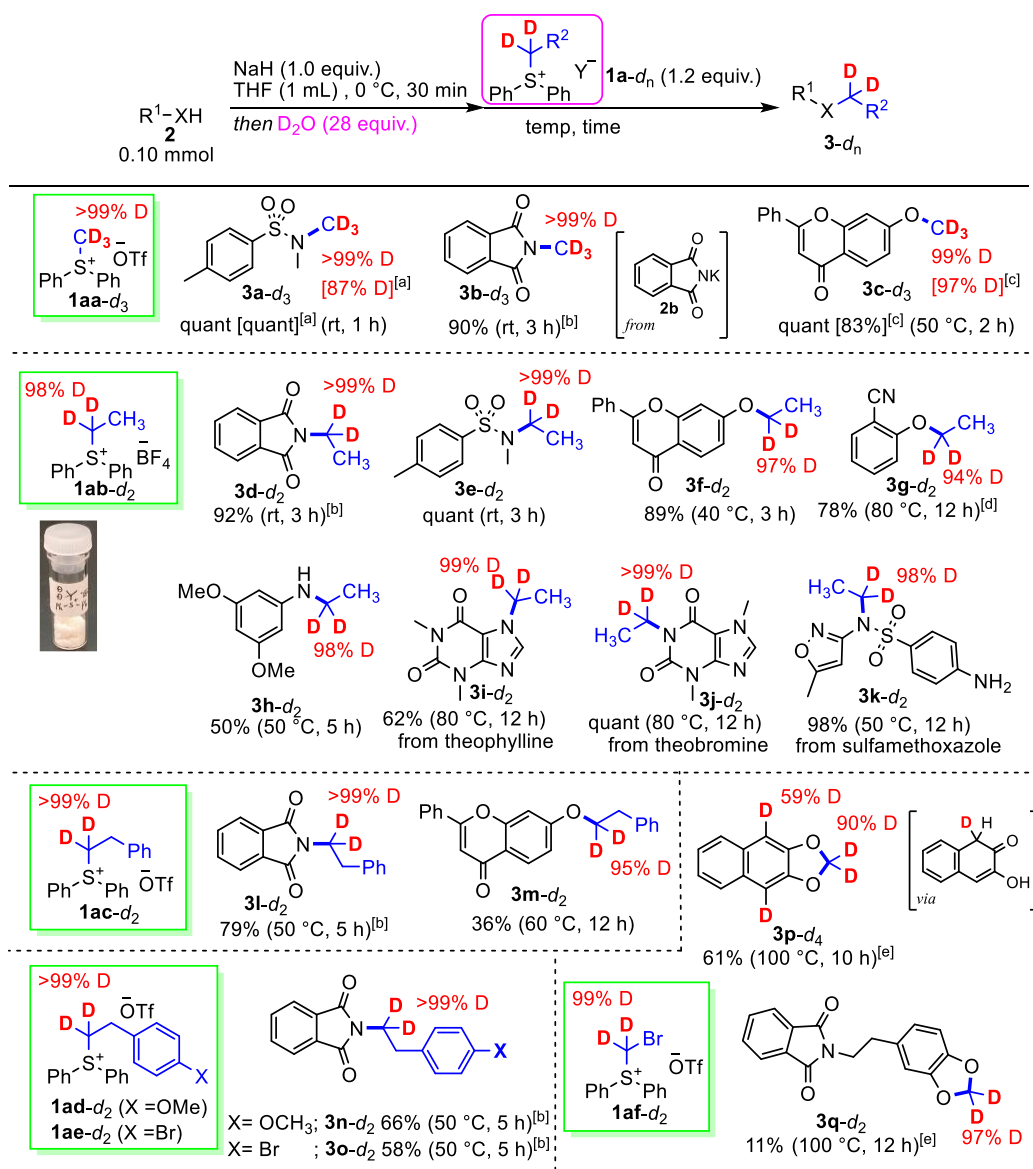
続いて、得られた **1a-d_n** を求電子的な重アルキル化反応に適用した。まず、*N*-メチル-*p*-トルスルホンアミド (**2a**) を求核種とした *d*₃-メチル化を検討した (Scheme 1-3)。テトラヒドロフラン (tetrahydrofuran; THF, 1 mL) 中 0 °C、水素化ナトリウム (NaH, 1.0 equiv.) で求核種 **2a** を活性化した。連続して **1aa-d₃** を添加したところ、室温下 1 時間で反応が完結し、目的の *d*₃-メチル化体 (**3a-d₃**) が定量的に得られた。しかし、**3a-d₃** の重水素化率は 87% D に低下した。重水素化率の低下は、求核種が塩基として働き、系中に微量存在する H₂O などとの D/H 交換反応が併発したことに起因すると考えられる。この問題は、求核種を NaH で活性化したのち D₂O (28 equiv.) を添加する (系中の D₂O の比率を高める) ことで解決され、>99% D で目的の **3a-d₃** が得られた。この方法論を Procedure A とした。



Scheme 1-3. 求電子的な重アルキル化反応 (Procedure A)

フタルイミドカリウム (**2b**) を求核種とすれば、塩基を添加することなく *d*₃-メチル化体 (**3b-d₃**) が得

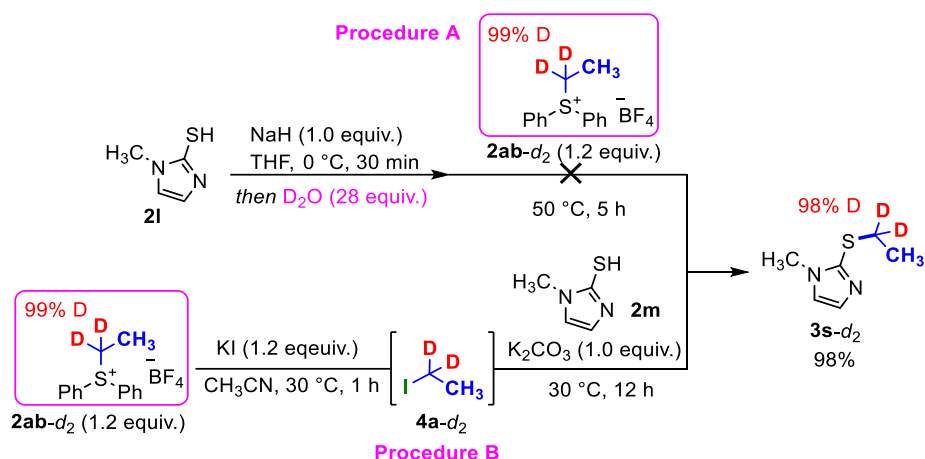
られた(Figure 1-6)。7-ヒドロキシフラボン(2c)も求核種として機能し、対応する重水素化体(3c-d₃)が高い重水素化率で得られた。3c-d₃の合成は、1.0 mmol にスケールアップしても問題なく進行した。また、重エチル化試薬(1ab-d₂)を用いることで、医薬品を含む多様な求核種の d₂-エチル化が効率よく進行した(3d-d₂-3k-d₂)。d₂-フェネチルジフェニルスルホニウム塩類(1ac-d₂-1ae-d₂)から高い重水素化率で対応する重アルキル化体を得られた(3l-d₂-3o-d₂)。また、d₂-ブロモメチルジフェニルスルホニウム塩(1af-d₂)をもちいることで、カテコール誘導体から対応する d₂-メチレンジオキシベンゼン(3p-d₄, 3q-d₂)が得られた。3p-d₄は、ナフタレン環の酸素原子オルト位に一部重水素が導入された。これは、ナフタレン骨格の水酸基オルト位の酸性度が高く、塩基で活性化された基質である2,3-ナフタレンジオールがD₂O からD⁺を捕捉し、その後重アルキル化が進行したためだと考えられる。



[a] Without D₂O. [b] Potassium phthalimide was used in the absence of NaH. [c] 1.0 mmol scale at 60 °C for 3 h. [d] D₂O (2 mL) was added. [e] *N,N*-Dimethylformamide (DMF) and K₂CO₃ were used instead of tetrahydrofuran (THF) and NaH. (brsm; based on recovered starting material)

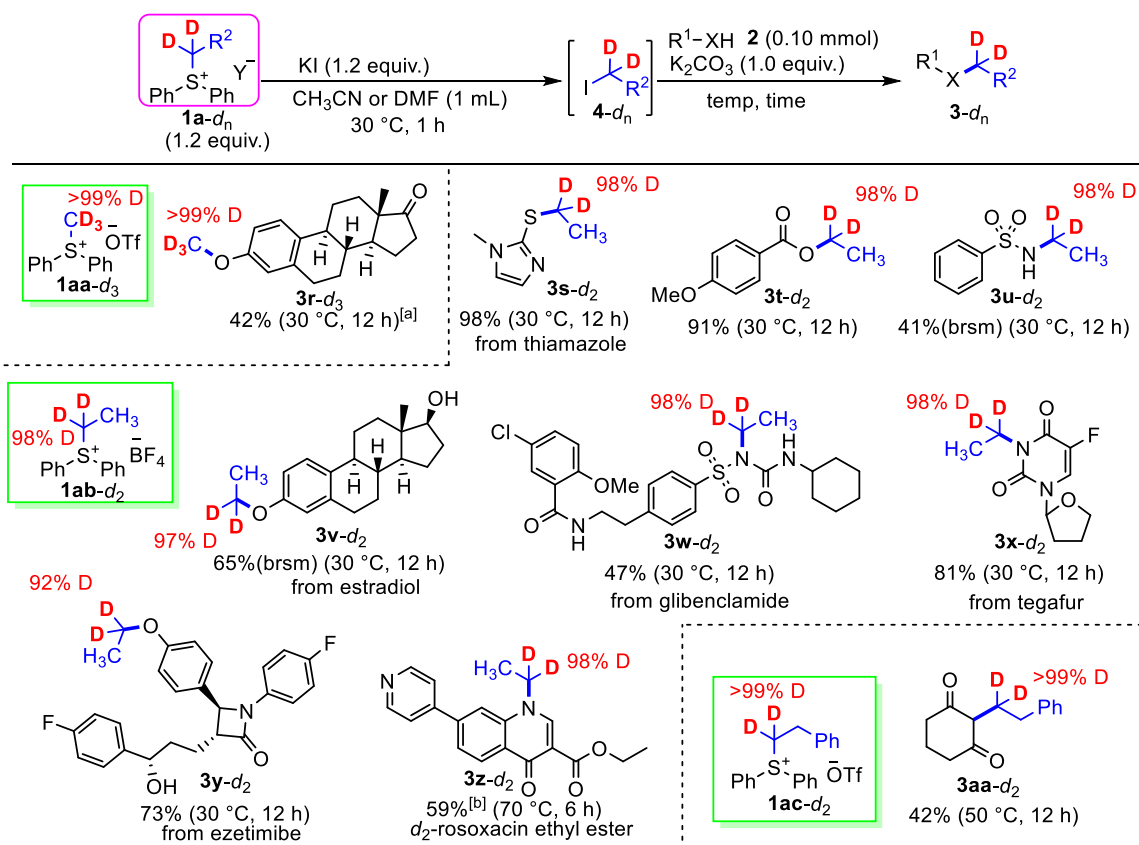
Figure 1-6. 重アルキル化試薬(1-d_n)を用いた重水素化の基質適用例 (Procedure A)

チアマゾール(**2l**)を求核種とした場合、Procedure A では反応が複雑に進行し、目的の d_2 -エチル化体(**3s-d₂**)は全く得られなかった(Scheme 1-4)。この課題は、CH₃CN 中 **1ab-d₂** とヨウ化カリウム(KI)から調製されたヨウ化重エチル (**4a-d₂**)を求電子種として利用することで解決された。**4a-d₂** が生成していることは、 d_3 -アセトニトリル(CD₃CN)を溶媒に用いて、¹H NMR で反応追跡することにより確認した (詳細は実験の部を参照)。K₂CO₃(1.0 equiv.)存在下、用時調製された **4a-d₂** に **2l** が求核反応することで、目的の **3s-d₂** が得られた。この条件を Procedure B とした。



Scheme 1-4. 求電子的な重アルキル化反応の別法(Procedure B)

Procedure A では反応が進行しなかったり、副生成物が生じたりし、目的物 **3-d_n** が単離できなかった基質について、Procedure B で重アルキル化の基質適用を検討した(Figure 1-7)。安息香酸の重アルキル化は、Procedure A では **3t-d₂** の生成(エステル化反応)と加水分解反応が共存するが、Procedure B では、**3t-d₂** の生成のみが効率よく進行した。スルホンアミド、エストラジオール、グリベンクラミド、テガフル、エゼチミブから対応する d_2 -エチル化体(**3u-d₂**–**3y-d₂**)が得られた。キノロン誘導体(**2s**)の重エチル化も進行し、抗生物質であるロソキサシン前駆体の位置選択的重水素化体(**3z-d₂**)が高い重水素化率で合成できた。また、エストロン(**2k**)の d_3 -メチル化も >99% D で進行した(**3r-d₃**)。さらに、**1ac-d₂** からシクロヘキサジオンの重アルキル化体(**3aa-d₂**)が得られた。



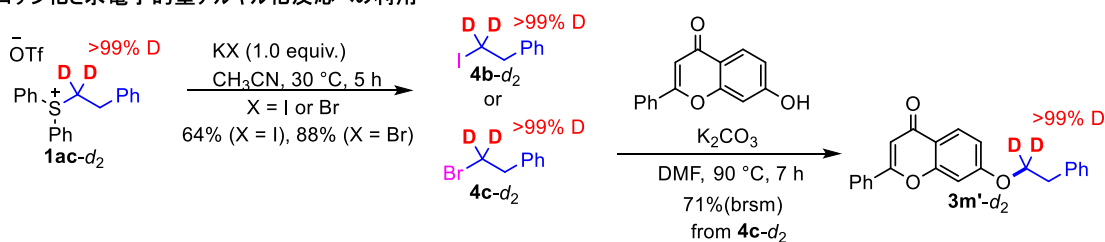
[a] Substrate (0.20 mmol), **1a-d₃** (2.0 equiv.), KI (2.0 equiv.) and DMF (2 mL) were used. [b] The yield was determined by ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. (brsm; based on recovered starting material)

Figure 1-7. 重アルキル化試薬(**1-d_n**)を用いた重水素化の基質適用例 (Procedure B)

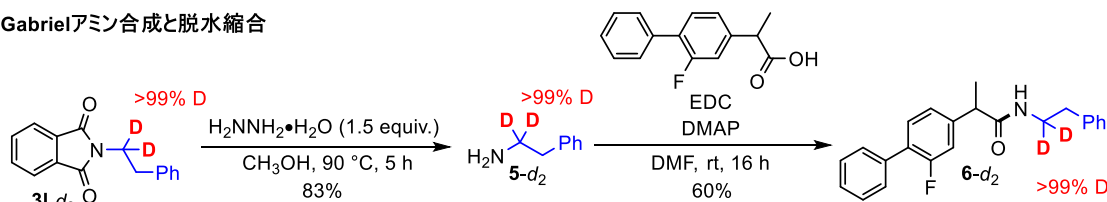
第 3 節 多様な重アルキル化合成試薬への変換

1a-d_n は、ハロゲン化体やアミン、アジドにも変換でき、得られた重水素化化合物はさらなる反応に利用できた(Scheme 1-5)。CH₃CN 中、d₂-フェネチルジフェニルスルホニウム塩(**1ac-d₂**)にハロゲン化カリウム(X = Br, I)を添加することで、対応するヨウ化物および臭化物(**4b-d₂**, **4c-d₂**)を単離した(Scheme 1-5-A)。また、得られた **4c-d₂** は、K₂CO₃ 存在下 7-ヒドロキシクマリンと効率よく反応し、**3m'-d₂** が >99% D で得られた。**3m'-d₂** は、Figure 1-7 で合成した **3m-d₂** よりも高い重水素化率を達成できた。**4-d_n** の調製を経由することで、合成ステップは増えるが、より高い重水素化率を実現できることが明らかになった。フタルイミドカリウム(**2b**)と **1ac-d₂** から得られた **3l-d₂** は、Gabriel アミン合成の中間体である。**3l-d₂** のフタロイル基は、MeOH 中ヒドラジーン水和物によって除去され、d₂-フェネチルアミン(**5-d₂**)が得られた(Scheme 1-5-B)。**5-d₂** は、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide; EDC)と 4-ジメチルアミノピリジン(4-dimethylaminopyridine; DMAP)を用いたフルルビプロフェンのカルボキシ基との脱水縮合により、対応するアミド **6-d₂** を与えた。d₂-(*p*-メトキシ)フェネチルジフェニルスルホニウム塩(**1ad-d₂**)は、D₂O と CH₃CN の混合溶媒中、NaH が存在すると Hoffman 型の脱離反応が進行し、その結果、重水素がアルケンの末端部選択的に導入されたスチレン **7-d₂** が得られた(Scheme 1-5-C)。また、**1ad-d₂** はアジ化ナトリウム(NaN₃)と反応し、対応するアジド化体 **8-d₂** が生成した。**8-d₂** を基質として、硫酸銅五水和物とアスコルビン酸ナトリウム存在下、*O*-プロパルギルトリエチレングリコールとの Huisgen 環化反応を行うことで、トリアゾール **9-d₂** が得られた。さらに、Figure 1-6 で得られたオルトシアノフェノールの d₂-エチル化体(**3g-d₂**)は、トルエン中 *tert*-ブトキシカリウム(*t*-BuOK (*tert*-butoxy; *t*-BuO))存在下でシアノ基が加水分解され、消炎剤であるエテンザミドの酸素原子ασ位選択的な重水素化体(**10-d₂**)に誘導された(Scheme 1-5-D)。

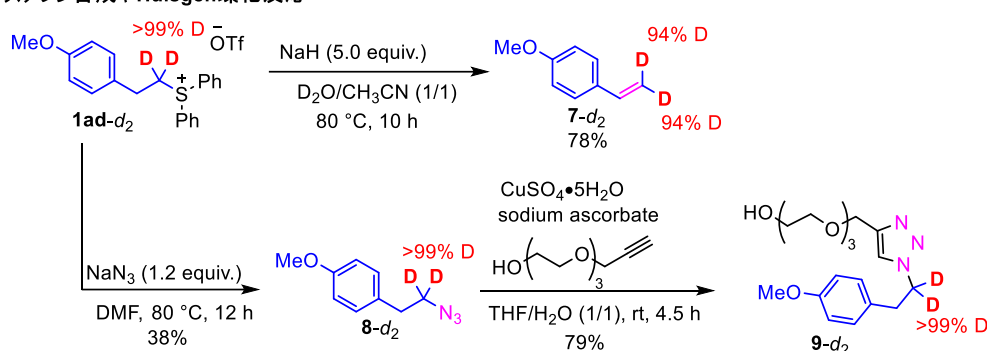
(A) ハロゲン化と求電子的重アルキル化反応への利用



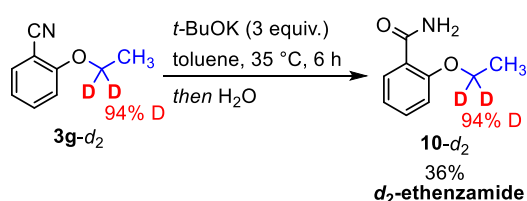
(B) Gabrielアミン合成と脱水縮合



(C) スチレン合成やHuisgen環化反応



(D) d_2 -ethenzamide合成



(EDC; 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, DMAP; 4-dimethylaminopyridine)

Scheme 1-5. $1a-d_n$ を用いた多様な重水素化分子の合成

第4節 第1章の小括

アルキルジフェニルスルホニウム塩(**1a**)は、 D_2O 中 K_2CO_3 存在下、硫黄 a 位のみが重水素化された。その研究過程で、アルキルスルホニウム塩の重水素化は、スルフィド骨格の影響を大きく受けることが明らかになった。すなわち、ジフェニルスルフィド骨格を持つ **1a** では効率よく重水素化が進行するが、アルキルジベンゾチオフェニウム塩(**1c**)やベンゾチオフェニウム塩(**1c'**)では速やかに加水分解された。また、得られた重アルキルジフェニルスルホニウム塩(**1a-d_n**)は、求電子的な重アルキル化試薬として機能し、ヘテロ原子 α 位選択的に重水素化されたアルキル鎖をもつ多様な医薬品類縁体などの合成に成功した。また、**1a-d_n** からハロゲン化物やアミン、アジド体などの重水素化合成試薬にも誘導でき、これらの分子も多様な反応に利用できた。

第2章 アルキルジフェニルスルホニウム塩の効率的合成法の開発と重アルキル基導入法の改良

第1章で、アルキルジフェニルスルホニウム塩(**1a**)を用いた重アルキル化法を確立した(Figure 2-1)。この方法論は、アルコールを基質にした場合には 1) 前駆体合成 (水酸基の活性化)、2) スルホニウム塩合成、3) 重水素化、4) 重アルキル化の4ステップで構成されており、各ステップで精製する必要があった。また、**1a**の重水素化に必要な D_2O 量が十分に精査されておらず、 5.6×10^2 当量の D_2O が用いられている(step 3)。重医薬品開発は、完璧な重水素導入位置の制御と高い重水素化率に加え、製造原価を抑えることが求められる。そこで、より簡便で省資源な方法論の開発に取り組んだ。

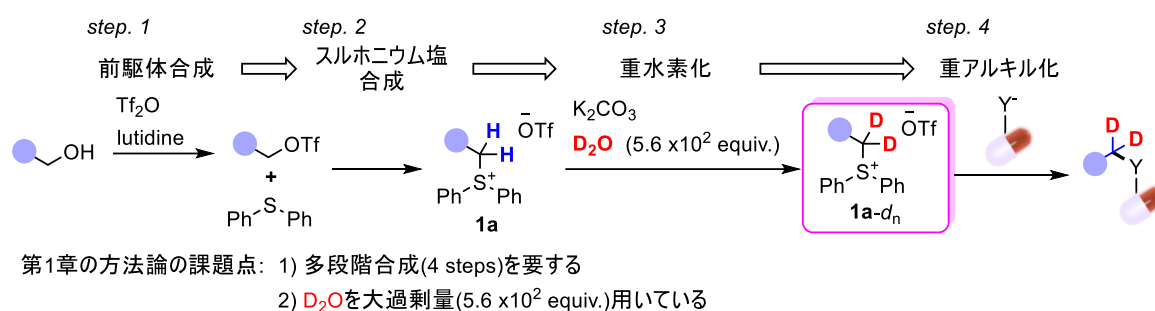
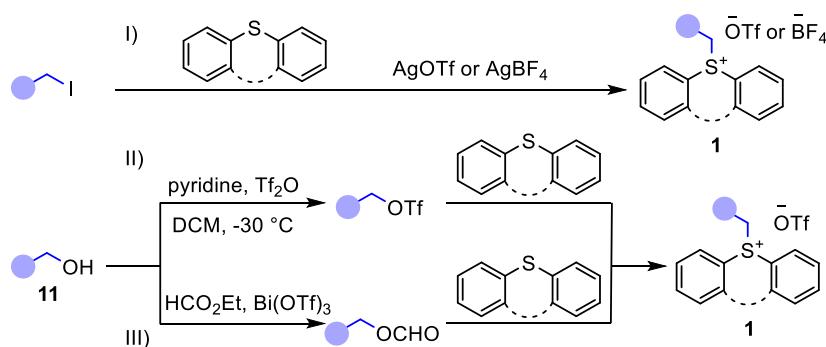


Figure 2-1. 第1章で開発した重アルキル化法の課題点

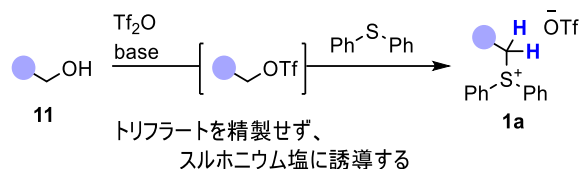
第1節 アルキルジフェニルスルホニウム塩の効率的合成法の開発

アルキルスルホニウム塩(**1**)は、テトラフルオロホウ酸銀($AgBF_4$)やトリフルオロメタンスルホン酸銀($AgOTf$)存在下、対応するアルキルハライドとスルフィド類から直接合成できる(Scheme 2-1-I)⁴⁴。また、アルキルアルコール(**11**)から、ピリジン類と Tf_2O で水酸基をトリフラート化したのち、得られたアルキルトリフラートとスルフィドを反応させることで、段階的に **1** を合成できる(Scheme 2-1-II)⁴⁵⁻⁴⁷。ピリジンと Tf_2O の代わりに、ギ酸エチル (HCO_2Et)とトリフルオロメタンスルホン酸ビスマス(III) ($Bi(OTf)_3$)を組み合わせることで、**11** から対応するギ酸エステルが得られる(Scheme 2-1-III)⁴⁷。ギ酸エステルを単離後、スルフィド類を添加すると、**1** が得られることも知られている。



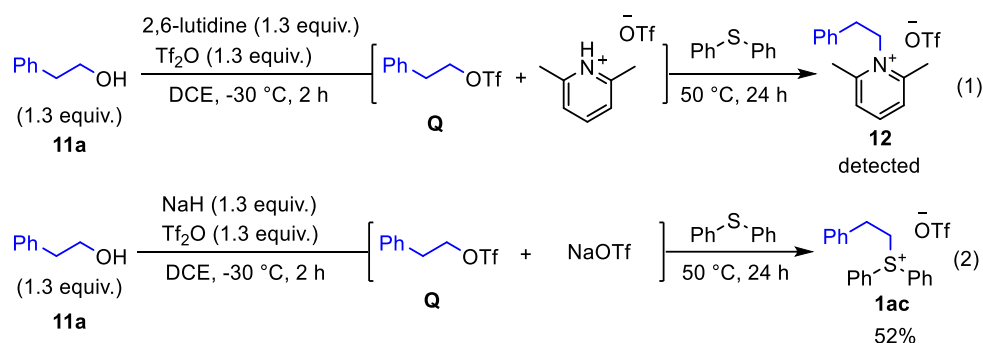
Scheme 2-1. アルキルスルホニウム塩合成法

11 は安価に入手できる構造的多様性に富んだ化合物群であるが、Scheme 2-1 に示したように、対応する **1** へと誘導するためには、中間体（トリフラート体またはギ酸エステル体）を単離する必要があった。そこで著者は、**11** を基質とした **1a** のワンポット合成法の開発に着手した(Scheme 2-2)。



Scheme 2-2. ワンポット **1a** 合成法の概要

フェネチルアルコール(**11a**)を基質として、DCE 溶媒中 -30°C 、2,6-ルチジンと Tf_2O が共存すると、**11a** のトリフラート化が進行し、フェネチルトリフラート(**Q**)が生じた。2,6-ルチジンは、**11a** のトリフラート化で副生するトリフルオロメタンスルホン酸を中和する塩基である。中和により、トリフルオロメタンスルホン酸 2,6-ルチジニウムが生成する。連続して Ph_2S を添加し 50°C に昇温したところ、2,6-ルチジンが **Q** に求核置換した 2,6-ルチジニウム塩 **12** の生成が確認された(Scheme 2-3; eq. 1)。この結果から、2,6-ルチジンは Ph_2S よりも高い求核性をもつことが示唆された。そこで、2,6-ルチジンの代わりに NaH を塩基に用いた。 NaH を塩基に用いると、**Q** の生成に伴い、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム(NaOTf)が副生すると予想される。トリフラートアニオンの求核性は低いため、トリフラートアニオンによる **Q** への求核置換反応（副反応）はほとんど進行しないと考えられる。トリフラートアニオンが **Q** に求核攻撃しても、得られる生成物も **Q** であるため、副反応は問題にならない。実際、DCE 溶媒中 -30°C 、**11a** と NaH が共存すると、**Q** の生成が ^1H NMR で確認された。連続して Ph_2S を添加し、 50°C で加熱すると、目的物 **1ac** が 52%収率で得られた(Scheme 2-3; eq. 2)。第 1 章で用いた従来の方法論 (Scheme 2-1-II) では、**1ac** は定量的に得られるが（詳細は実験の部を参照）、前述のように中間体のトリフラート体 **Q** を精製する必要がある。一方、今回開発した手法は、中間体 **Q** の精製が不要なため、合成に要する時間や処理溶媒の使用量を削減できる点で有用である。



Scheme 2-3. アルキルアルコールをアルキル源としたワンポットスルホニウム塩合成

第2節 アルキルジフェニルスルホニウム塩を用いた重アルキル化反応の効率化

続いて、**1ab** をモデル基質として、スルホニウム塩 **1a** の重水素化に要する D₂O 添加量を詳細に精査した(Table 2-1)。第1章では、CH₃CN 中 50 °C、**1ab** に対して K₂CO₃ (0.50 equiv.)と D₂O (5.6 x10² equiv.)を用いることで、6 時間後に重水素化率 98% D の **1ab-d₂** を収率 56%で得ていた(entry 1)。これに対し、D₂O を 69 当量まで削減しても、**1ab-d₂** が 97% D で得られたが(entry 2)、28 当量まで減量すると重水素化率の低下が確認された(entry 3)。重水素化率の向上を目的に、反応温度を 70 °C に昇温したが、重水素化率は改善されなかった(entry 4)。一方、反応時間を 12 時間まで延長したところ、重水素化率 98% D、収率 86%で **1ab-d₂** が得られた(entry 5)。

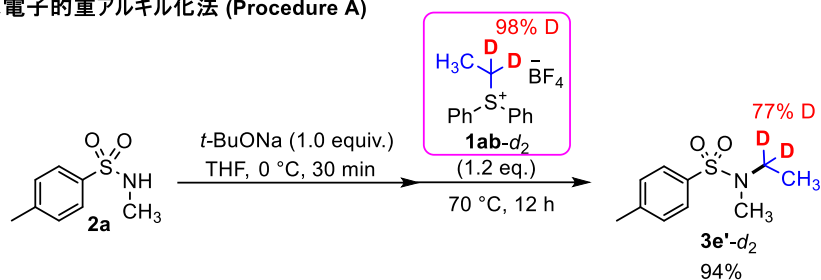
Table 2-1. **1ab** の重水素化検討

entry	D ₂ O (x equiv. (y mL))	temp. (°C)	yield (D content) (%)
1 ^[a]	5.6 x10 ²	50	56 (98)
2	69 (0.25)	50	77 (97)
3	28 (0.10)	50	83 (85)
4	69 (0.25)	70	54 (96)
5 ^[b]	69 (0.25)	50	86 (98)

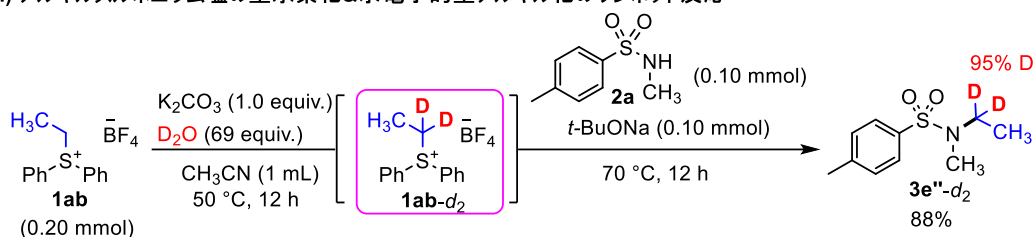
[a] 1.0 mmol scale. K₂CO₃ (0.5 equiv.) was used. [b] 12 h.

また、塩基で活性化した求核種を直接 **1a-d_n** と反応させると、得られる重アルキル化体 **3-d_n** の重水素化率が低下する課題があった。第1章では、反応系中に D₂O (28 equiv.)を添加することで重水素化率を維持することに成功した(Scheme 2-4-I)。D₂O は重水素源の中で物質あたり価格が最も安価だが、貴重な資源であるため、D₂O 使用量の削減が求められる。そこで、Table 2-1 で見出した至適条件(entry 4)で **1a** を重水素化したのち、連続して求核種を添加したところ、スルホニウム塩の重水素化と求電子的な重アルキル化がワンポットで進行するとともに、**3-d_n** の重水素化率低下を抑制できた(Scheme 2-4-II)。すなわち、CH₃CN 溶媒中 50 °C、**1ab** (0.20 mmol)を K₂CO₃ (1.0 equiv.)と D₂O (69 equiv.)で 12 時間重水素化した後、連続して求核種 **2a** (0.10 mmol)と *t*-BuONa (0.10 mmol)を添加し 70 °C で加熱したところ、重水素化率 95% D の対応する *d₂*-エチル化体 **3e''-d₂** が収率 88%で得られた。

(I) 第1章で確立した求電子的重アルキル化法 (Procedure A)



(II) アルキルスルホニウム塩の重水素化&求電子的重アルキル化のワンポット反応



Scheme 2-4. アルキルスルホニウム塩を用いたワンポット重アルキル化法

Scheme 2-4-II の方法論は、フェニルスルホンアミドのモノ-(*d*₂-エチル)化にも適用でき、**3u'-d₂**が重水素化率 97% D、収率 66%で得られた(Figure 2-2)。また、2,4-ジメトキシアニリン(**2i**)を求核種とした場合には、97% D の *N*-モノ-(*d*₂-エチル)化体(**3h'-d₂**)と 96% D の *N,N*-ジ-(*d*₂-エチル)化体(**3h''-d₄**)がそれぞれ収率 34%と 40%で得られた。

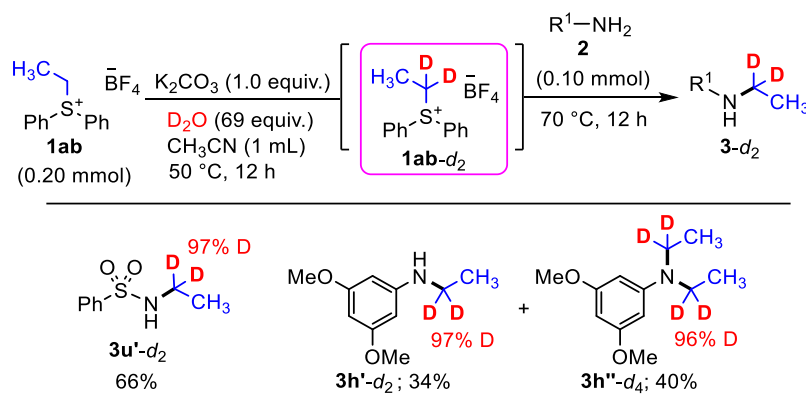
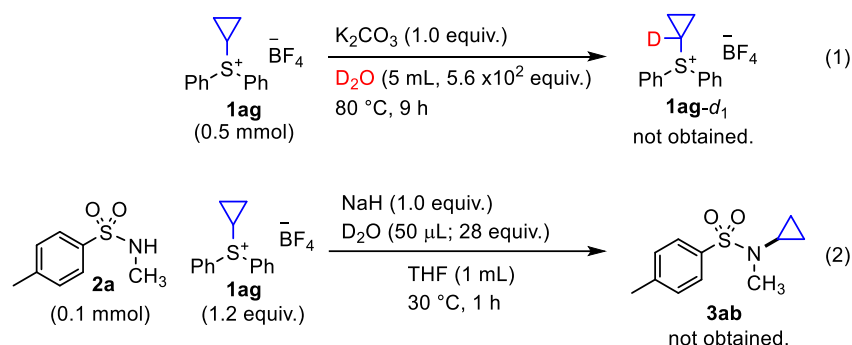


Figure 2-2. **1ab** を用いたワンポット *N*-モノ-(*d*₂-エチル)化反応

また、第2級アルキルジフェニルスルホニウム塩の重水素化を検討した。 D_2O (5 mL, 5.6×10^2 equiv.) 中 $80^\circ C$ 、 K_2CO_3 (1.0 equiv.) でシクロプロピルジフェニルスルホニウム塩(**1ag**; 0.50 mmol)の重水素化を検討したが、目的の重水素化体 **1ag-d₁** は得られなかった(Scheme 2-5; eq. 1)。**1ag** を求電子種とした **2a** の重アルキル化も検討したが、**2a** の求核付加が進行せず、対応するシクロプロピル化体(**3ab**)は得られなかった(Scheme 2-5; eq. 2)。これらの結果は、本方法論が第1級アルキル基でのみ適用できることを示している。第2級アルキル基への適用が今後の課題である。



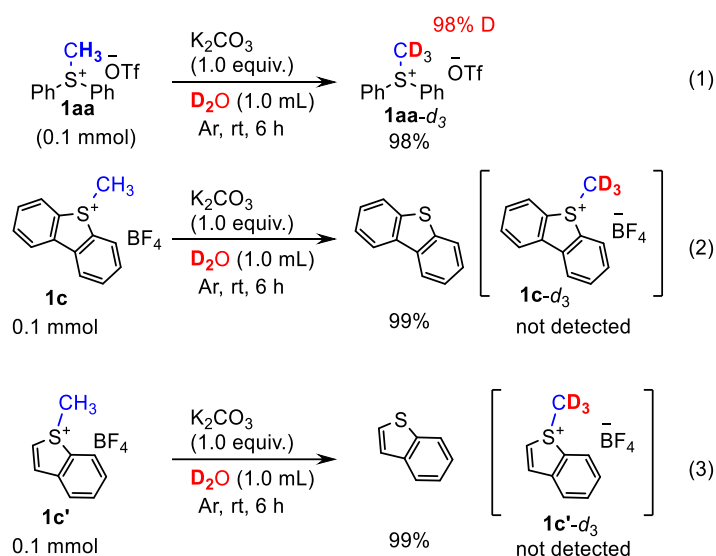
Scheme 2-5. 1ag の重水素化と 1ag を求電子剤としたアルキル化反応

第3節 第2章の小括

第1章で開発した **1a** を用いた重アルキル化法は、重アルキル化までに多段階合成を要し、大過剰量の D_2O を用いているという課題点があった。第2章では、これら2つの課題を解決した。まず、アルキルアルコールから **1a** を合成する際、塩基に NaH を用いることで、副反応の進行を回避し、**1a** をワンポットで合成することに成功した。また、**1a** の重水素化反応の条件を詳細に検討することで、 D_2O 使用量を69当量まで削減できた。さらに、**1a** を重水素化したのち、連続して求核種を添加することで、**1a** への直接的な求核反応が重水素化率を維持しながら進行し、反応工程数の削減と、 D_2O 使用量の削減を両立させることに成功した。

第3章 重アルキルチアントレニウム塩を用いた重アルキル化合物の多様化

第1章で述べたように、メチルジフェニルスルホニウム塩(**1aa**)を用いた場合、 K_2CO_3 存在下室温、 D_2O 中でメチル基の重水素化が効率よく進行した(Scheme 3-1; eq. 1)。一方、同条件でメチルジベンゾチオフェニウム塩 **1c** やメチルベンゾチオフェニウム塩 **1c'** の重水素化を試みると、加水分解のみが進行し、対応する d_3 -メチル化体(**1c-d₃**, **1c'-d₃**)が全く得られなかった(Scheme 3-1; eqs. 2 and 3)。この結果は、**1** のスルフィド主骨格が重水素化反応に影響を与えることを示唆している。そこで著者は、多様なスルフィド骨格を持つ **1** 類の合成と重水素化反応を検討した。



Scheme 3-1. アルキルスルホニウム塩 **1** の重水素化反応

第1節 重アルキル化法に適したアルキルスルホニウム塩の骨格検討

第2章第1節で開発した、アルキルアルコール **11** を基質とした **1** のワンポット合成法を、多様なスルフィド類を用いて検討した。すなわち、フェネチルアルコール(**11a**; 1.3 equiv.)を基質として、DCE 中 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 NaH (1.3 equiv.)と Tf_2O (1.3 equiv.)から、フェネチルトリフラート **Q** を調製した。第2章第1節で示したように、連続してジフェニルスルフィドを添加し $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で加熱すると、**1ac** が収率 52%で得られた (Figure 3-1 に再度掲載)。また、チアントレンを添加した場合、対応するフェネチルチアントレニウム塩(**1ba**)が得られた。また、フェネノサチインからもフェネチルフェノキサチウム塩(**1ea**)が得られた。一方、チオキサントンを添加した場合は、反応が全く進行せず、**1fa** は得られなかった。これは、チオキサントンが電子求引性置換基であるカルボニル基を有し、硫黄原子の求核性が低下したためと考えられる。また、9,9-ジメチルチオキサントセンや 10-フェニル-10*H*-フェノチアジンでは反応が複雑に進行し、目的物(**1ga**, **1ha**)が得られなかった。

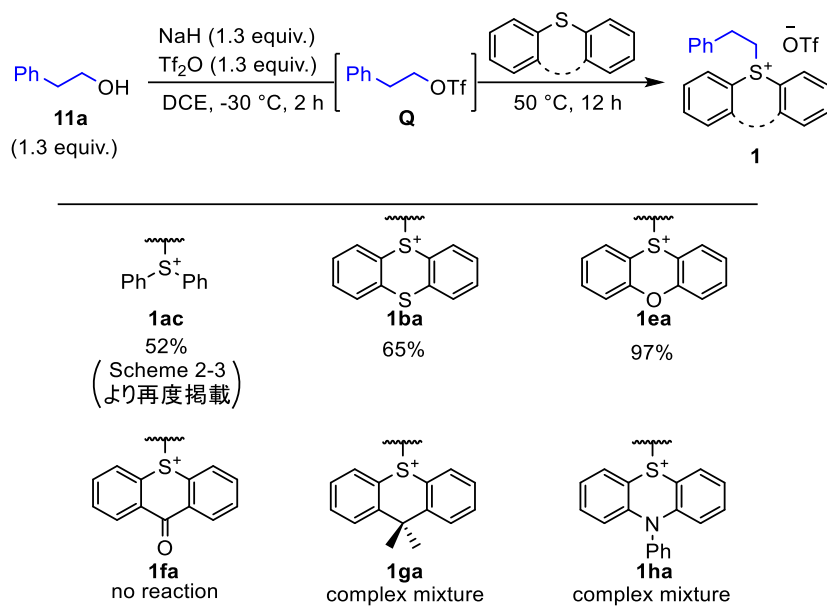


Figure 3-1. 多様なスルホニウム塩類 **1** の合成

次に、得られたアルキルスルホニウム塩を重水素化反応に適用した(Figure 3-2)。CH₃CN 中、K₂CO₃ (1.0 equiv.) と D₂O (2.8 x10² equiv.) を組み合わせることで **1ac** の重水素化は効率よく進行し、対応する重水素化体 **1ac-d₂** が >99% D で得られた(Figure 3-2)。また、**1ba** の重水素化も進行し、**1ba-d₂** が >99% D で得られた。一方、**1ea** の重水素化率を検討したところ、S 原子上のフェネチル基が O 原子上に転位した O-アルキル化体などが副生し、重水素化体(**1ea-d₂**)は得られなかった。

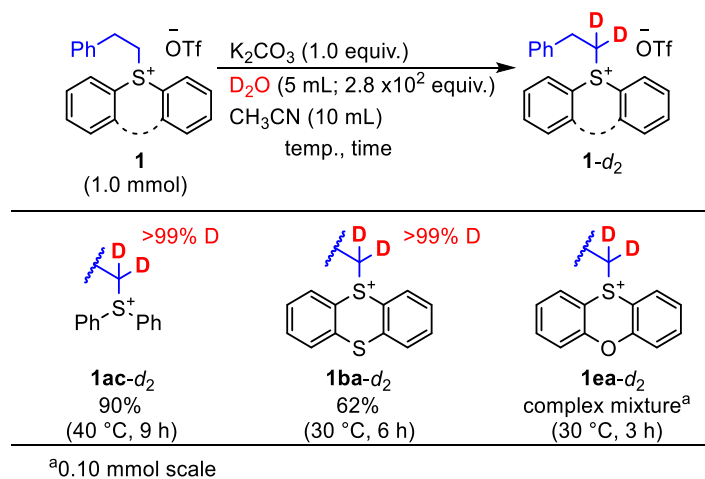


Figure 3-2. スルホニウム塩類 **1** の重水素化反応

第 2 節 アルキルチアントレニウム塩の重水素化と重アルキル化反応への適用

第 1 節で、フェネチルチアントレニウム塩 **1ba** の重水素化反応が効率よく進行することを見出した。重水素化反応は、フェネチル基だけでなく、メチル基やエチル基が置換されたチアントレニウム塩(**1bb**, **1bc**)でも問題なく進行し、対応する重水素化体(**1bb-d₃**, **1bc-d₂**)が >99% D の重水素化率で

得られた(Figure 3-3)。**1ba** や **1bc** の重水素化は、対応するジフェニルスルホニウム塩(**1ab**, **1ac**)の重水素化よりも低温で進行したことから、重水素化反応にはチアントレニウム塩構造がより適していることが示唆された。

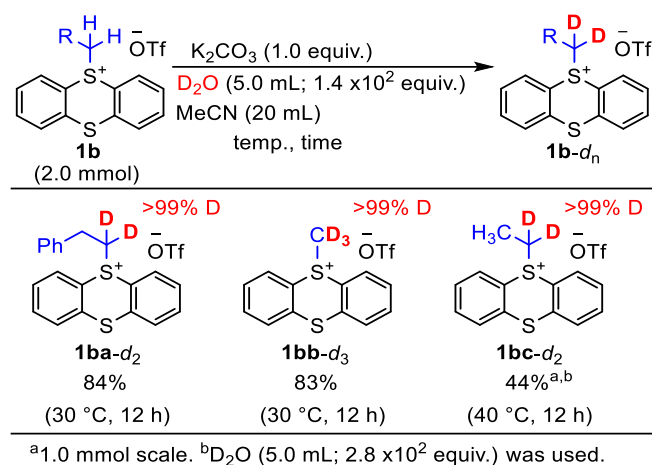
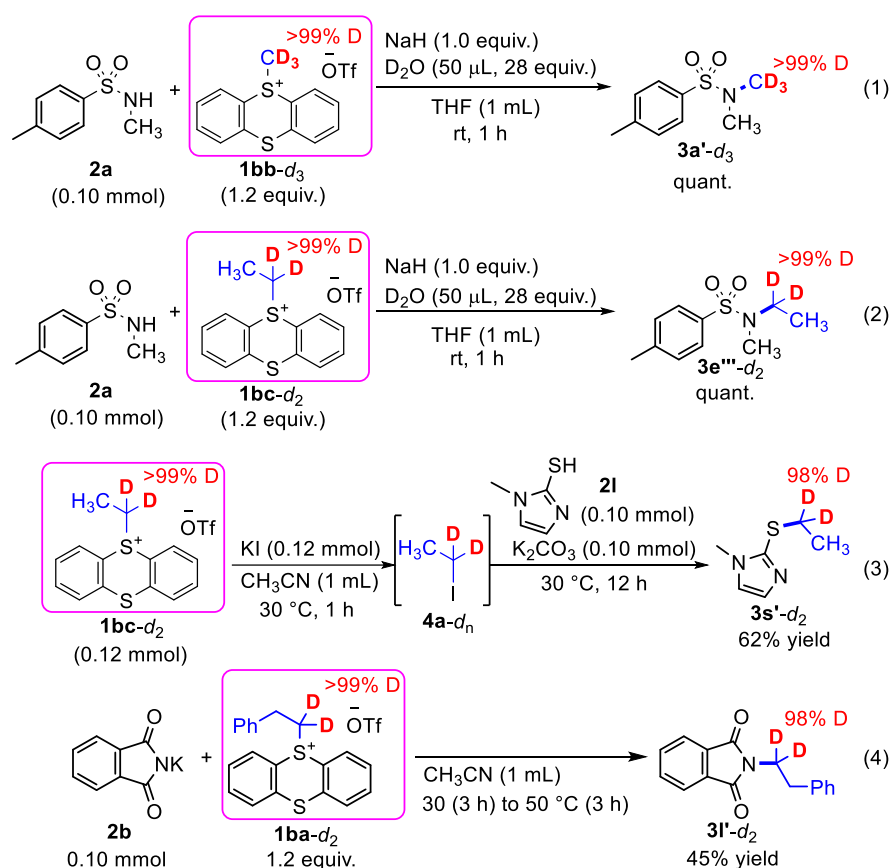


Figure 3-3. アルキルチアントレニウム塩類 **1b** の重水素化反応の基質適用

続いて、重アルキルチアントレニウム塩 **1b-d_n** を用いた求電子的な重アルキル化反応を検討した (Scheme 3-2)。まず、*N*-メチル-*p*-トルスルホンアミド (**2a**) を求核種として、第 1 章第 2 節で開発した重アルキル化法を適用した。NaH で求核種を活性化したのち、連続して D₂O と **1bb-d₃** を添加すると、室温下 1 時間で重アルキル化反応は定量的に進行し、>99% D で目的の *d*₃-メチル化体 (**3a'-d₃**) が得られた (Scheme 3-2; eq. 1)。また、**1bb-d₃** の代わりに **1bc-d₂** を用いた際には、対応する *d*₂-エチル化体 (**3e'''-d₂**) が得られた (Scheme 3-2; eq. 2)。さらにアルキルジフェニルスルホニウム塩 **1a-d_n** と同様に、**1bc-d₂** は KI 存在下でヨウ化(*d*₂-エチル)へと変換され、連続してチアマゾール (**2l**) と K₂CO₃ を添加することで、対応する *d*₂-エチル化体 (**3s'-d₂**) が 98% D で得られた (Scheme 3-2; eq. 3)。**1ba-d₂** を用いたフタルイミドカリウムの *d*₂-フェネチル化反応も効率よく進行した (Scheme 3-2; eq. 4)。これらの結果から、**1b-d_n** が **1a-d_n** と同等の反応性を有することが分かった。より高い重水素化率と収率で重アルキル付加体 **3-d_n** が得られるスルホニウム塩構造の確立が今後の課題である。



Scheme 3-2. 重アルキルチアントレニウム塩 **1b-d_n** を用いた重アルキル化反応

第 3 節 重アルキルチアントレニウム塩をラジカル前駆体とした重アルキル化合物の多様化

近年、アルキルチアントレニウム塩 **1b** をアルキルラジカル前駆体として利用した反応例が報告されている^{46a,47-51}。例えば可視光照射下、フェネチルチアントレニウム塩 (**1ba**) とビニルスルホン (**13a**)、ハンチュエステル、3 価イリジウム光触媒 (Ir³⁺) を組み合わせると、Giese 反応が進行し、対応するアルキル付加体 **14a** が得られる (Figure 3-4)。すなわち、アルキルチアントレニウムカチオンが、

可視光で励起した $[\text{Ir}^{3+}]^*$ との一電子移動(single electron transfer; SET)により一電子還元される。生じたアルキルチアントレニウムラジカル中間体の炭素-硫黄結合が均等開裂することで、アルキルラジカル種 **R** が発生する。ハンチュエステルは、副生した Ir^{4+} を Ir^{3+} に還元しながら、ラジカルカチオン **S** に変換される。アルキルラジカル **R** は求電子種 **13a** に付加し、連続して **S** から水素原子移動(hydrogen atom transfer; HAT)を受けることで、**14a** が得られる⁴⁸。

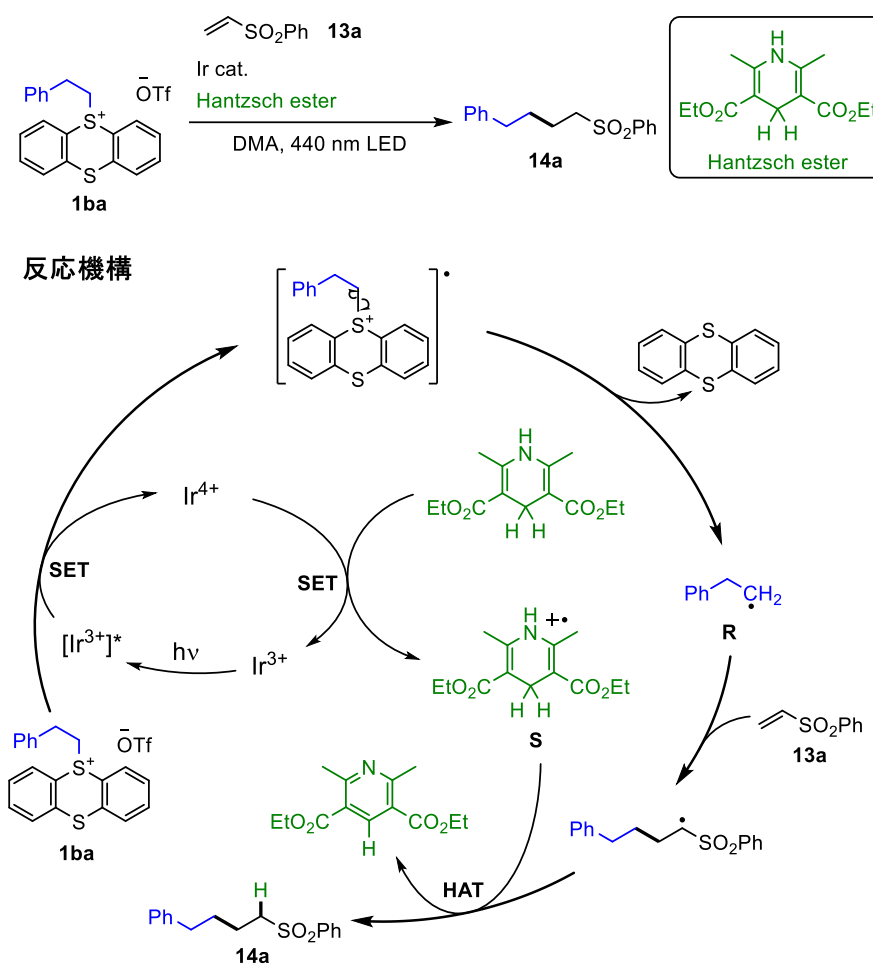


Figure 3-4. アルキルチアントレニウム塩 **1ba** を用いた可視光照射型イリジウム触媒的 Giese 反応

また、可視光照射下、**1ba** とイリジウム光触媒、イソキノリン(**13b**)、トリフルオロメタンスルホン酸(trifluoromethanesulfonic acid; TfOH)が共存する場合、Scheme 3-4 と同様にして **1ba** から生じたラジカル **R** が、**13b** へ求核付加したのち Ir⁴⁺によって酸化される、Minisci 型の反応が進行し、アルキル付加体 **14b** が生じる(Figure 3-5)⁴⁸。

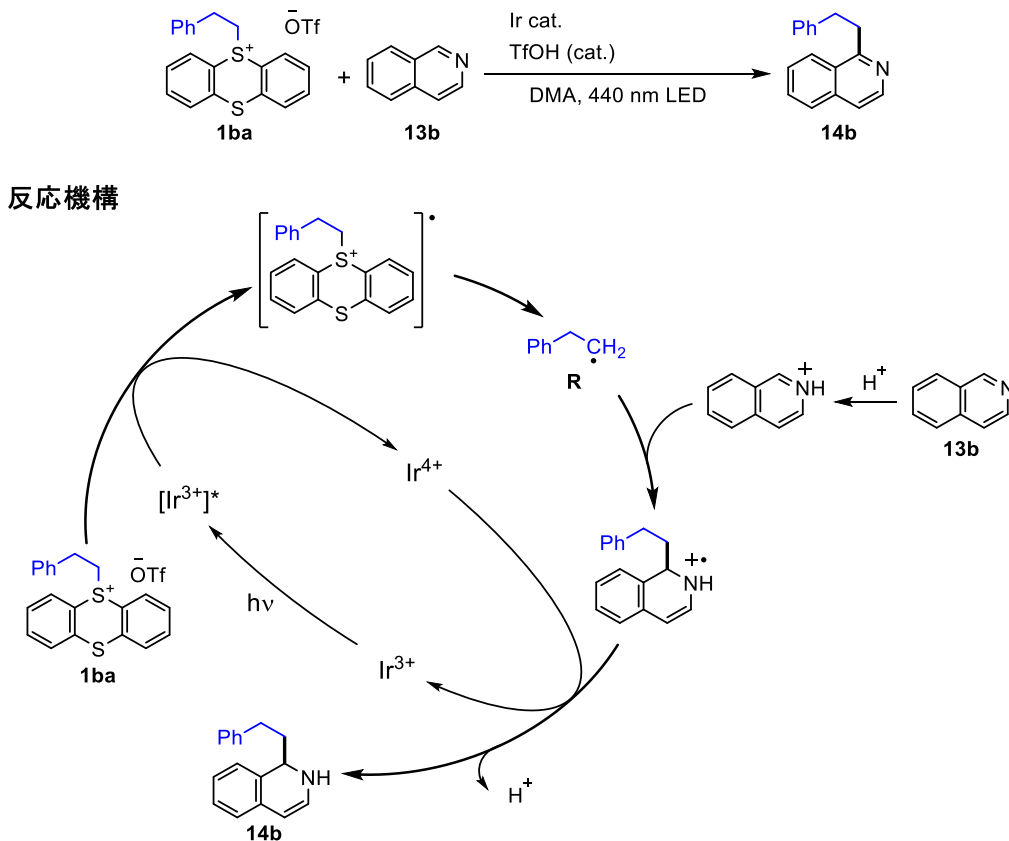
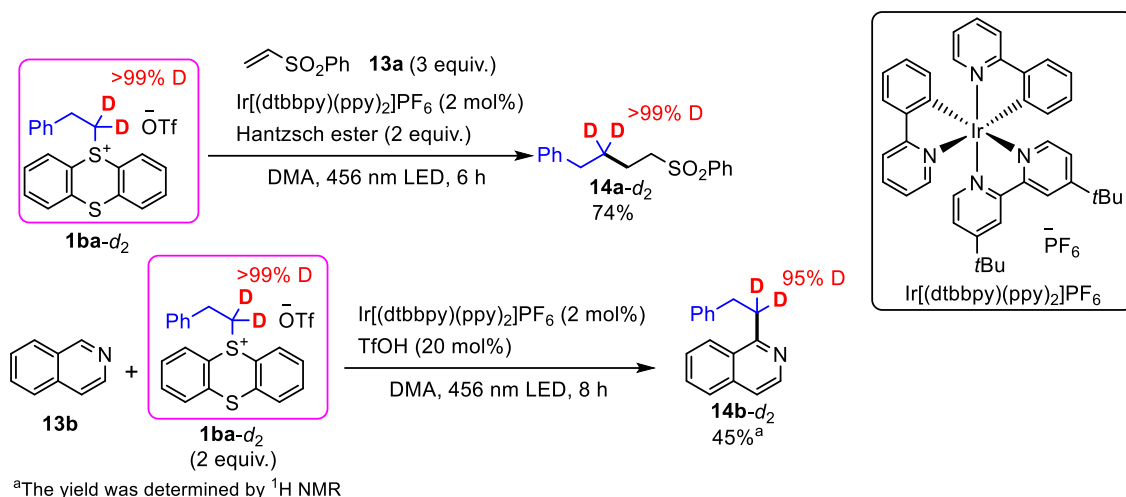


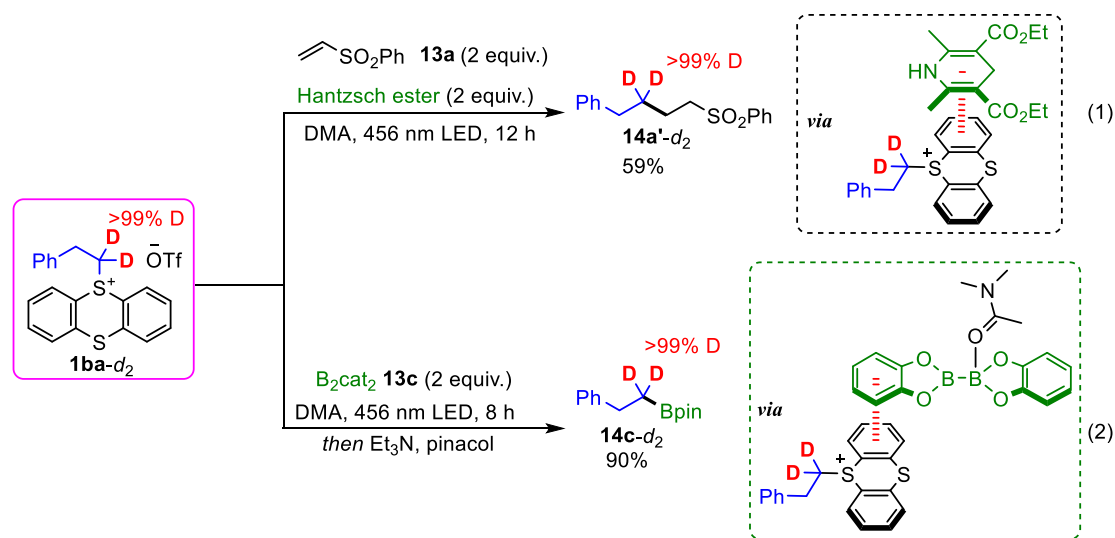
Figure 3-5. **1ba** を用いた可視光照射下イリジウム触媒的 Minisci 型反応

そこで著者は、第2節で得られた **1b-d_n** を用いて、これらのイリジウム光触媒を用いたラジカル中間体を介する重アルキル化反応を検討した(Scheme 3-3)。(4,4'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビピリジン(4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine; dtbbpy))ビス[(2-ピリジニル)フェニル((2-pyridinyl)phenyl; ppy)]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスファート(Ir[(dtbbpy)(ppy)₂]PF₆)とハンチュエステル共存下、**1ba-d₂** と **13a** を組み合わせ、*N,N*-ジメチルアセトアミド(*N,N*-dimethylacetamide; DMA)中 456 nm の光を照射することで Giese 反応が進行し、スルホニル基 *g* 位選択的に重水素が導入された対応する *d*₂-フェネチル付加体(**14a-d₂**)が重水素化率>99% D で得られた。また、**1ba-d₂** と **13b** からは、Ir[(dtbbpy)(ppy)₂]PF₆ と TfOH 共存下、可視光を照射することで、Minisci 型反応が進行し、位置選択性に重水素化された 1-重フェネチルイソキノリン **14b-d₂** が得られた。



Scheme 3-3. イリジウム光触媒を用いたラジカル的な重アルキル化反応

また、チアントレニウム塩 **1b** やジベンゾチオフェニウム塩 **1c** は、電子受容体として機能することが知られている。適切な電子供与分子が共存すると、電荷移動(electron donor acceptor; EDA)錯体を形成し、可視光照射下、ラジカル種が発生する^{48,50,51}。例えば 456 nm 光照射下、**1b** はハンチュエステルと EDA 錯体を形成する。そこで、**1ba-d₂** を用いて、**13a** を共存させることで、対応する重アルキル付加体 **14a'-d₂** が >99% D で得られた(Scheme 3-4; eq. 1)。また DMA 溶媒中、**1ba-d₂** はビス(カテコラート(catecholate; cat)) ジボロン(B₂cat₂; **13c**)とも EDA 錯体を形成し、1-(d₂-フェネチル)ボロン酸エステル(**14c-d₂**)が得られた(Scheme 3-4; eq. 2)。この反応では、生成するカテコールエステル体が不安定なため、反応終了後、トリエチルアミン(Et₃N)とピナコールを添加することで、ピナコールエステル体に変換している。これらの反応は、重水素化率を損なうことなく重アルキル付加体を得られた。



Scheme 3-4. **1b-d_n** の EDA 錯体形成を介したラジカル的な重アルキル化反応

さらに、**1ba-d₂** はトリフェニルアミン(Ph_3N)とも EDA 錯体を形成することを新たに見出した (Figure 3-6)。**1ba-d₂** と Ph_3N が EDA 錯体を形成していることは、UV-Vis により明らかにした (詳細は実験の部に記載した)。トリメチルシリル(trimethylsilyl; TMS)エノールエーテル(**13d**)が共存すると、生じた重アルキルラジカル **R** が **13d** に付加した生成物 **14d-d₂** が得られた。ラジカル中間体 **T** と **1ba-d₂** への一電子供与で生じたアミノラジカルカチオン **U** との間での SET と、続くカチオン中間体 **V** からの TMS 基の脱離により、**14d-d₂** は生成した。**1b-d_n** をラジカル源として用いることで、位置選択的重水素化分子の多様性を拡張することに成功した。白金族触媒は高価であり、毒性を持つことが問題とされる。したがって、EDA 錯体形成を介して進行する白金族金属を必要としないラジカル反応は有用である。

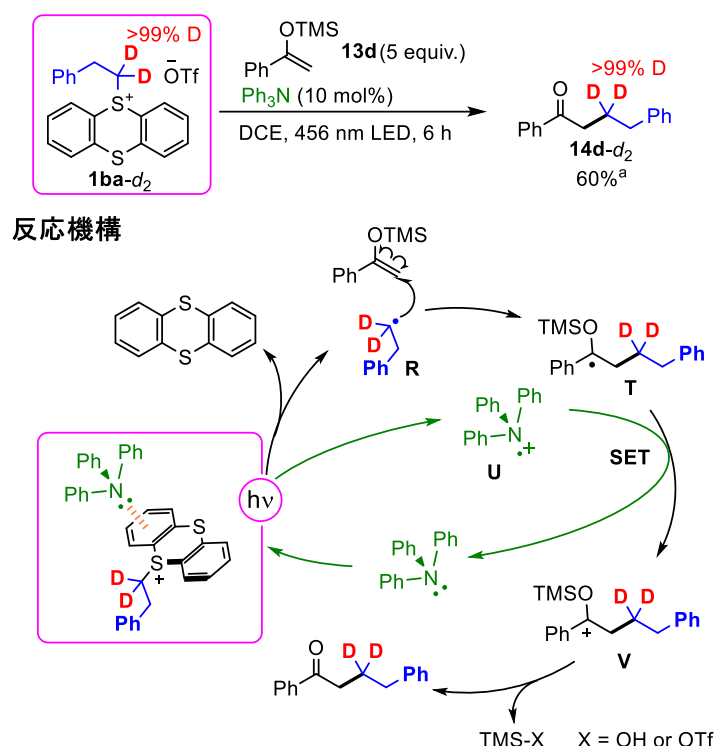


Figure 3-6. **1b-d_n** と第 3 級アミンの EDA 錯体形成を介したラジカル的な重アルキル化反応

第 4 節 第 3 章の小括

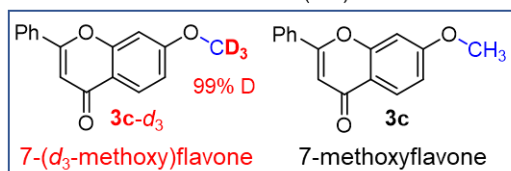
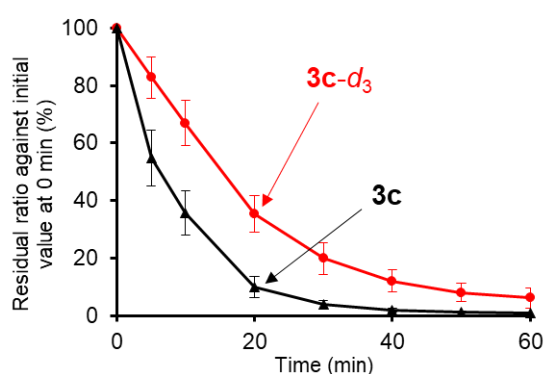
多様なスルフィド主骨格を有するスルホニウム塩類 **1** の合成と、得られた **1** の重水素化反応を検討し、アルキルチアントレニウム塩 **1b** でも、 D_2O を重水素源として、重水素化反応が進行することを見出した。また、**1b-d_n** は求電子的な重アルキル化試薬として機能した。さらに可視光照射下、**1b-d_n** はイリジウム光触媒存在下、重アルキルラジカル種へと変換できた。**1b-d_n** はハンチュエステルや B_2cat_2 、第 3 級アミンと EDA 錯体を形成することで、遷移金属触媒を用いなくても重アルキル種が発生した。重アルキルラジカル中間体は、共存する求電子種に付加することで、対応する位置選択的に重水素化された分子が得られた。主骨格を精査することで、重アルキル化の基質適用の多様性を拡大することに成功した。

第4章 重アルキル化体を用いた代謝安定性比較実験

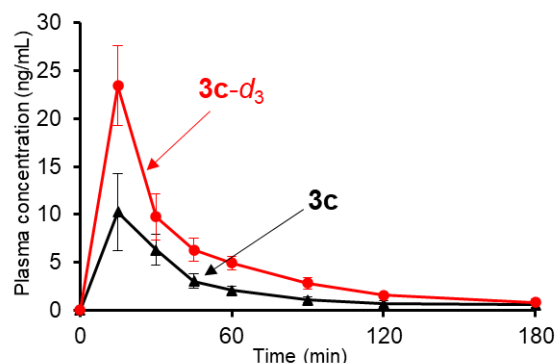
総論で述べたように、ヘテロ原子 α 位の C-H 結合は CYP による酸化を受けやすい。したがって、CYP 代謝部位のヘテロ原子 α 位に重水素原子が導入された重医薬品は、親医薬品と比較して CYP 代謝安定性の改善が期待される。そこで、開発した重アルキル化試薬 **1-d_n** を用いて合成した、7-(d₃-メトキシ)フラボン(**3c-d₃**)と、7-(d₂-エトキシ)フラボン(**3f-d₂**)をモデル基質として、対応する水素化体(**3c**, **3f**)との代謝安定性を比較した。**3c-d₃** および **3f-d₂** は、第1章第2節で示したように、7-ヒドロキシフラボンを求核種として、**1aa-d₃** または **1ab-d₂** から合成された (Figure 1-6, 1-7)。d₃-メチル化体は、CD₃I から誘導することも可能であるが、総論で述べたように、CD₃I を国内製造できないため、CD₃I は入手が難しく、これが日本国内で d₃-メチル化体を大量供給する上での課題となっている。したがって、入手しやすい D₂O を用いて d₃-メチル基を導入できる著者の手法は有用である。

まず、**3c-d₃** と **3c** の代謝安定性を比較した (Figure 4-1)。 **3c** は抗酸化作用など様々な生物活性を持つことが知られており⁵²、**3c** のメトキシ基の C-H 結合が CYP により酸化される。**3c-d₃** と **3c** のラット肝ミクロソームでの薬剤残存量の経時変化を比較すると、**3c-d₃** は **3c** よりも長時間残存した (Figure 4-1-A)。また、**3c-d₃** をラットへ経口投与し血漿中濃度推移を観測した結果、**3c** を投与した場合と比較して、C_{max} の上昇 (**3c**; 10.23 ng/mL, **3c-d₃**; 23.42 ng/mL) と、AUC_{0-3h} の増加 (**3c**; 7.0 ng·h/mL, **3c-d₃**; 15.3 ng·h/mL) が確認された (Figure 4-1-B)。これらの結果は、メトキシ基の C-H 結合が安定な C-D 結合に代わったことで CYP 代謝が抑制された、すなわち KIE が生じたことを示している。

(A) 肝ミクロソーム中での薬剤残存量



(B) ラットへ経口投与後の血漿中濃度



	3c-d₃	3c
C _{max} (ng/mL)	23.42 ± 4.17	10.23 ± 4.03
AUC _{0-3h} (ng·h/mL)	15.3 ± 2.0	7.0 ± 2.0

Figure 4-1. 7-(d₃-メトキシ)フラボン(**3c-d₃**)と 7-メトキシフラボン(**3c**)の代謝安定性比較実験

次に、7-(d₂-エトキシ)フラボン(**3f-d₂**)と、対応する水素化体 **3f** の代謝安定性を比較した (Figure 4-2)。 **3f-d₂** は、ラット肝ミクロソーム中で **3f** よりも長時間残存した (Figure 4-2-A)。また、**3f-d₂** または **3f** をラットへ経口投与後の血漿中濃度を比較すると、重水素化することで C_{max} は 3.29 ng/mL から

10.20 ng/mL に上昇し、 AUC_{0-3h} は 2.7 ng•h/mL から 4.7 ng•h/mL に増加した(Figure 4-2-B)。一方、**3f-d₂** の人工脂質膜を用いた膜透過性試験(PAMPA; parallel artificial membrane permeability assay)では、**3f** の膜透過性と差がなかった(Figure 4-2-C)。これらの結果は、エトキシ基の酸素α位に重水素原子が導入された **3f-d₂** では、**3f** と比較して CYP 代謝が抑制されたことを示している。今回、*d₂*-エチル基で初めて KIE を観測することに成功した。

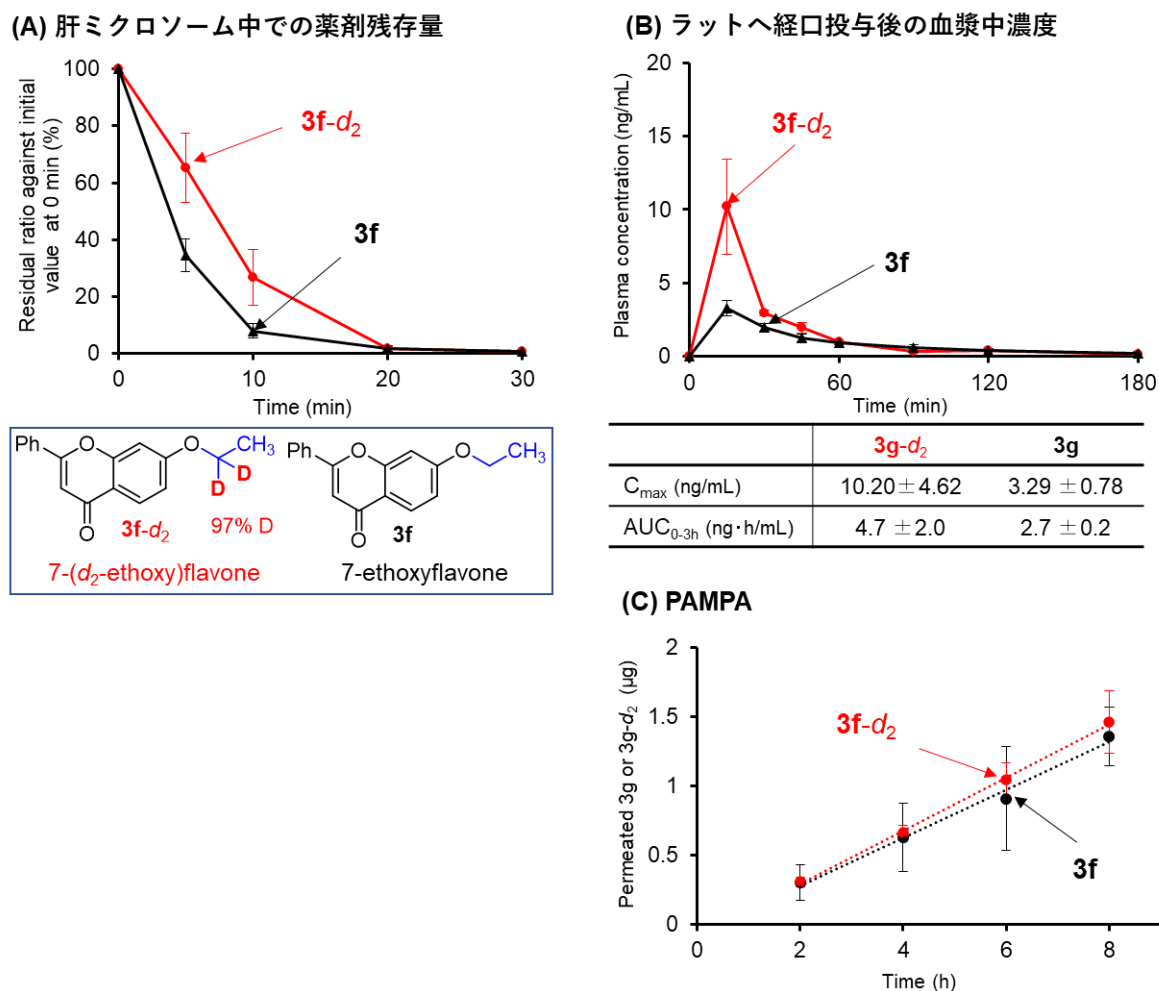


Figure 4-2. 7-(*d₂*-エトキシ)フラボン(**3f-d₂**)と 7-(*d₂*-エトキシ)フラボン(**3f**)の代謝安定性比較実験

以上本章では、7-(*d₃*-メトキシ)フラボン(**3c-d₃**)と 7-(*d₂*-エトキシ)フラボン(**3f-d₂**)の代謝安定性を評価した。**3c-d₃** と **3f-d₂** はいずれも、対応する水素化体(**3c**, **3f**)と比較して、肝ミクロソーム中での安定性が改善され、ラットへ経口投与後の C_{max} の上昇と AUC_{0-3h} の増加が確認された。一方、**3f-d₂** と **3f** で膜透過性に差が生じなかった。これらの結果から、*d₃*-メトキシ体のみならず、*d₂*-エトキシ体でも水素化体と比較して CYP 代謝安定性が改善されることを明らかにした。特に *d₂*-エトキシ基では、KIE が観測された初めての例である。

結論

水素(H)の安定同位体である重水素(D)が導入された医薬品(重医薬品)の開発が近年盛んに行われている。重医薬品開発では、CYPによる酸化を受けやすいヘテロ原子 α 位へ選択的に高重水素化率で重水素を導入できる手法が特に求められる。しかし、工業スケールでの合成を志向した、実用的な方法はなかった。そこで著者は、安価で豊富な天然資源である D_2O を重水素源とした新規重アルキル化法の開発に着手した。その結果、以下の成果を得た。

- 1) アルキルジフェニルスルホニウム塩(**1a**)を基盤とした重アルキル化試薬の開発に取り組んだ。
1a は、 D_2O 中 K_2CO_3 存在下、硫黄 α 位のみが重水素化された。調製した **1a-d_n** は、求電子的重アルキル化試薬として機能し、医薬品をはじめ様々なヘテロ求核種の重アルキル化が効率良く進行的な結果、ヘテロ原子 α 位選択的に重水素化された多様な医薬品類縁体が高重水素化率で得られた。また、**1a-d_n** は様々な重水素化合成試薬(アミン、ハライド、アジドなど)に重水素化率を維持しながら誘導できた。更に、これらの合成試薬を多様な反応に利用した(第1章)。
- 2) 第1章で開発した「**1a** を基盤とした重アルキル化法」の改善と D_2O 使用量を検討した。その結果、**1a** の合成から重アルキル化反応までの反応工程数を4工程から2工程へと削減し、 D_2O 使用量を 5.6×10^2 当量から69当量に抑えることに成功した(第2章)。
- 3) アルキルスルホニウム塩(**1**)のスルフィド主骨格が、**1** の重水素化反応に与える影響を精査した。多様な重アルキルスルホニウム塩(**1-d_n**)の合成検討を通じて、アルキルチアントレニウム塩(**1b**)の重水素化が効率よく進行することを見出した。得られた **1b-d_n** は、求電子的な重アルキル化試薬として利用できた。また **1b-d_n** はラジカル前駆体としても機能し、重アルキル化反応の基質適用の多様性を拡大できた(第3章)。
- 4) 本方法論を用いて合成した 7-(d_3 -メトキシ)フラボンおよび 7-(d_2 -エトキシ)フラボンの代謝安定性を評価した。その結果、 d_3 -メトキシ体と d_2 -エトキシ体いずれの場合でも対応する水素化体より代謝安定性が改善することを明らかにした。特に、 d_2 -エトキシ化合物の代謝安定性が対応する水素化体よりも向上することが、本研究により初めて実証できた(第4章)。

これら成果^{36,37}は、革新的な重水素化法として *Synfacts* (2023)⁵³, *OPR&D* (2023)⁵⁴, *Chem. -Eur. J.* (2024)⁵⁵, *Chem. Rec.* (2024)⁵⁶ で紹介され、高く評価されている。

謝辞

本研究に際し、終始ご懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました恩師、大阪大学大学院薬学研究科教授 赤井周司先生に心より御礼申し上げます。

岐阜薬科大学在籍時より長きにわたりご指導くださり、本研究の遂行ならびに本論文作成にあたって直接ご指導、ご討論、ご激励を賜りました、大阪大学大学院薬学研究科准教授 澤間善成先生に厚く御礼申し上げます。

また、本研究の推進にあたり有益なご指導とご助言をいただきました、大阪大学大学院薬学研究科助教 鹿又喬平先生に深謝いたします。

本学位論文の審査をしてくださいました大阪大学大学院薬学研究科教授 小比賀聡先生、同准教授 浅原時泰先生に厚く御礼申し上げます。

本研究に関する重水素化化合物の代謝安定性試験を行ってくださいました、大阪医科薬科大学大学院薬学研究科教授 戸塚裕一先生、同准教授（現、和歌山県立医科大学薬学部教授） 門田和紀先生、同講師 内山博雅先生、同大薬学部 池田唯学士に厚く御礼申し上げます。また、精密質量を測定してくださいました山内佳子氏に感謝いたします。

本研究の推進にあたり、煩雑な事務手続きを引き受けてくださり、また有益なご助言、ご激励を賜りました大阪大学大学院薬学研究科薬品製造化学分野秘書 藤村美希氏に深く感謝いたします。

実験に際してご協力いただきました、大阪大学大学院薬学研究科 今井啓介修士、同大薬学部 小山珠希氏、徳永仁氏、吉村奏汰氏に厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りました（公財）中外創薬科学財団奨学補助金、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム(JPMJSP2138)、ならびに日本学術振興会[JSPS 特別研究員 DC1 (23KJ1515)、卓越大学院プログラム 大阪大学「生命医科学の社会実装を推進する卓越人材の涵養」(1812)]に深謝いたします。

多くの時間を共にした大阪大学大学院薬学研究科薬品製造化学分野の諸氏に感謝いたします。

最後に、心身の支えとなった家族、友人に心より感謝いたします。

実験の部

1. General information

Flash column chromatography was performed with Silica Gel 60 N (Kanto Chemical Co., Inc., 63–210 μm spherical, neutral). ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL ECS 300, ECS 400 or ECA 500 spectrometer at room temperature in CDCl_3 as a solvent and internal standard (^1H NMR: $\delta = 7.26$ for CDCl_3 , 2.49 for $\text{DMSO}-d_6$, 1.93 for CD_3CN , ^{13}C NMR: $\delta = 77.0$ for CDCl_3 , 39.5 for $\text{DMSO}-d_6$, 1.3 for CD_3CN) with tetramethylsilane as a further internal standard. IR spectra were recorded by SHIMADZU IR Affinity-1S spectrophotometer as a thin film on NaCl. High resolution mass spectra were measured on JEOL JMS-3000 (MALDI-TOF). Melting points were measured by Yamano MP-S3 micro melting point apparatus and were unrecorded.

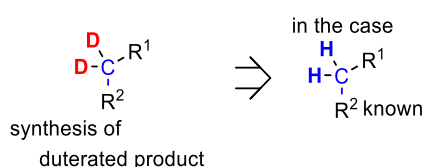
All animal studies were approved by the Animal Research Committee of Osaka Medical and Pharmaceutical University and were performed in accordance with the Organizing Committee Regulations on Animal Experiments.

The laboratory is Department of Formulation Design and Pharmaceutical Technology in Osaka Medical and Pharmaceutical University. The project name is “Improved absorption of poorly soluble and poorly absorbable drugs by amorphous formulations”.

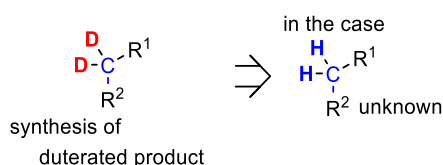
Approved number is 84.

2. Policy for the collection of spectroscopic data

We collected spectroscopic data of deuterated product as the following (These analyses are based on the previous literatures).^[57,58]



In the case that the corresponding hydrogen (C-H) form was known, ^1H and ^2H NMR spectra of the deuterated products were measured. By the comparison of chemical shifts and integration of ^1H NMR of hydrogen form and $^1\text{H}/^2\text{H}$ NMR of deuterated product, D contents were determined. The reference and spectroscopic data of known hydrogen form was also cited in section 3-4-3-7, 4-2, 4-3, 5-3, or 5-4 corresponding each reaction.

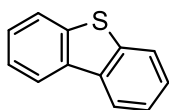


In the case that the corresponding hydrogen (C-H) form was unknown. The structure of hydrogen form was synthesized and identified by ^1H and ^{13}C NMR spectra, IR, HRMS, and so on. ^1H and ^2H NMR spectra of the deuterated products were measured. Then, by the comparison of chemical shifts and integration of ^1H NMR of hydrogen form and ^1H NMR/ ^2H NMR of deuterated product, D contents were determined. The spectroscopic data of hydrogen form were described in section 3-4, 3-6, or 3-7 corresponding each reaction.

3. Experiments of chapter 1

3-1. Tryal of deuteration of 5-(methyl)dibenzothiophenium salt and 5-(methyl)benzo[*b*]thiophenium salt

(Scheme 1-1) The reaction using 5-(methyl)dibenzothiophenium tetrafluoroborate (**1c**); To 5-(methyl)dibenzothiophenium tetrafluoroborate (28.6 mg, 0.10 mmol), which was prepared according to reference^[59], in D₂O (1 mL) was added K₂CO₃ (13.8 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature under Ar. After 6 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃ (5 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give dibenzothiophene (99 % yield, 18.0 mg, 0.099 mmol).

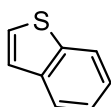


Dibenzothiophene

colorless solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20–8.14 (m, 2H), 7.90–7.84 (m, 2H), 7.50–7.44 (m, 4H).

¹H NMR spectrum of dibenzothiophene was identical to that of purchased dibenzothiophene.

(Scheme 1-1) The reaction using 1-(methyl)benzo[*b*]thiophenium tetrafluoroborate (**1c'**); To 1-(methyl)benzo[*b*]thiophenium tetrafluoroborate (23.6 mg, 0.10 mmol), which was prepared according to reference^[60], in D₂O (1 mL) was added K₂CO₃ (13.8 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature under Ar. After 6 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃ (5 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give benzo[*b*]thiophene (99 % yield, 13.3 mg, 0.099 mmol).



Benzo[*b*]thiophene

colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.39–7.33 (m, 3H).

¹H NMR spectrum of dibenzothiophene was identical to that of purchased benzo[*b*]thiophene.

3-2. Procedure in Table 1-1

3-2-1. Procedure for the preparation of (methyl)sulfonium triflate (**1aa**)

1aa was prepared according to the reference^[61]. Diphenyl sulfide (1.86 g, 10.0 mmol) was stirred with TfOMe (1.2 mL, 11.0 mmol) at room temperature. After 1 h, the solidified mixture was recrystallized with CHCl₃/Et₂O, to afford **1aa** (95% yield, 3.36 g). The spectroscopic data is described in section 3-3-6.

3-2-2. Procedure for optimization of deuteration of **1aa**

To **1aa** (35.0 mg, 0.10 mmol) in D₂O (0.5 mL) was added base (0.10 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature under Ar. After 6 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃ (5 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was analyzed by ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane (10.5 μL; 0.10 mmol) as an internal standard to determine the yield and the D contents of **1-d₃**.

(entry 1) K₂CO₃ (13.8 mg, 0.10 mmol) was used as base and 1 mL of D₂O was used. As a result, **1aa-d₃** was obtained in 98% yield with 98% D.

(entry 2) K₂CO₃ (13.8 mg, 0.10 mmol) was used as base. As a result, **1aa-d₃** was obtained in 78% yield with 59% D.

(entry 3) KOH (5.6 mg, 0.10 mmol) was used as base. As a result, **1aa-d₃** was obtained in 72% yield with 52% D.

(entry 4) Et₃N (14 μL, 0.10 mmol) was used as base. As a result, **1aa-d₃** was obtained in 44% yield with 85% D.

(entry 5) DBU (15 μL, 0.10 mmol) was used as base. As a result, **1aa-d₃** was obtained in 21% yield with 95% D.

(entry 6) K₂CO₃ (13.8 mg, 0.10 mmol) was used as base and 0.5 mL of CD₃OD was used. The reaction was carried out for 6 h. As a result, **1aa-d₃** was obtained in 20% yield with 96% D.

(entry 7) Without the addition of base, the reaction was carried out for 6 h. As a result, **1aa-d₃** was obtained in 96% yield with 0% D.

3-3. Procedure in Fig 1-5

3-3-1. Procedure for the preparation of (ethyl)sulfonium triflate (**1ab**)

1ab was prepared according to the reference^[62]. To a mixture of diphenyl sulfide (2.80 g, 15.0 mmol) and AgBF₄ (3.50 g, 18.0 mmol, 1.2 equiv.) in (CH₂Cl)₂ (10 mL) was added ethyl iodide (2.4 mL, 30.0 mmol, 2.0 equiv.). After stirred for 16 h at 40 °C, the precipitate derived from silver salts was removed by filtration using membrane filter (Millipore, Omnipore™, 0.2 μm), and washed with CHCl₃ (15 mL). Then, the filtrate was evaporated. The residue was recrystallized from CHCl₃ / Et₂O to obtain **1ab** (85% yield, 3.83 g). The spectroscopic data is described in section 3-3-6.

3-3-2. General procedure for the preparation of (phenethyl)sulfonium triflate derivatives (**1ac–1ae**)

To the solution of phenylethyl alcohol derivative (5.0 mmol) and 2,6-lutidine (0.7 mL, 6.0 mmol, 1.2 equiv.) in (CH₂Cl)₂ (25 mL) was dropwised trifluoromethanesulfonic anhydride (1.0 mL, 6.0 mmol, 1.2 equiv.) at -20 °C. After stirred for 18 h at 0 °C, the mixture was added 1M H₂SO₄ aq. (10 mL). After further stirring for 1 h at room temperature, the reaction mixture was extracted with CHCl₃ (20 mL x1). The organic layers were washed with brine (10 mL), dried over with MgSO₄, and concentrated in vacuo. The solution of residue and diphenylsulfide (1.67 g, 9.0 mmol) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was stirred at 50 °C. After 10 h, the mixture was cooled down to room temperature, and the solvent was evaporated. The obtained residue was recrystallized with CHCl₃ / Et₂O to afford **1ac–1ae**. The spectroscopic data are described in section 3-3-6.

3-3-3. Procedure for the preparation of (bromomethyl)sulfonium triflate (**1af**)

A mixture of diphenyl sulfide (930 mg, 5.0 mmol) and AgOTf (1.28 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (10 mL) was added ICH₂Br (760 μL, 10.0 mmol, 2.0 equiv.). After stirred for 24 h at 100 °C, the precipitate derived from silver salts was removed by filtration using membrane filter (Millipore, Omnipore™, 0.2 μm), and washed with CHCl₃ (15 mL). Then, the filtrate was evaporated. The residue was recrystallized from CHCl₃ / Et₂O to obtain **1af** (52% yield, 1.12 g). The spectroscopic data is described in section 3-3-6.

3-3-4. Procedure for deuteration of **1aa**

To **1aa** (1.0 mmol) in D₂O (10 mL) was added K₂CO₃ (68.5 mg, 0.50 mmol, 0.5 equiv.) under argon. The mixture was stirred at room temperature. The D content was monitored by ¹H NMR by sampling of portion of the solution and diluting with CDCl₃. After the peak of the α-position of sulfur cation disappeared in ¹H NMR analysis, the mixture was added NaCl and extracted with CHCl₃ (20 mL x5). The organic layers were dried over with Mg₂SO₄, and concentrated in vacuo. Et₂O was added to the residue, and the resulting precipitate was collected with Kiriya filter and dried over under vacuo to give the corresponding deuterated **1aa** (**1aa-d₃**) with 99% D (96 % yield, 337 mg, 0.96 mmol) was obtained. The spectroscopic data is described in section 3-3-6.

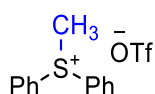
3-3-5. General procedure for deuteration of **1ab–af**

To suspension of **1ab–af** (1.0 mmol) in D₂O (10 mL) was added K₂CO₃ (68.5 mg, 0.50 mmol, 0.50 equiv.)

under argon. The mixture was stirred under the heating conditions at the adequate reaction temperature. The D content was monitored by ^1H NMR by sampling of portion of the solution and diluting with CDCl_3 . After the peak of the α -position of sulfur cation disappeared in ^1H NMR analysis, the mixture was cooled to room temperature, added NaCl and extracted with CHCl_3 (20 mL x5). The organic layers were dried over with Mg_2SO_4 , and concentrated in vacuo. To the residue was added Et_2O , and the resulting precipitate was collected with Kiriya filter and dried over under vacuo to give the corresponding deuterated-alkyl derivatives (**1a**- d_2 –**1a**- d_3). The spectroscopic data are described in section 3-3-6.

3-3-6. Spectroscopic data of (alkyl)diphenyl sulfonium salts (**1a**) and deuterated (alkyl)diphenyl sulfonium salts (**1a**- d_n).

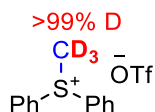
(Methyl)diphenylsulfonium triflate (**1a**)



1a was prepared according to procedure (3-2-1).

1a; colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.91–7.88 (m, 4H), 7.68–7.56 (m, 6H), 3.65 (s, 3H). ^1H NMR spectrum of **1a** was identical to that of the reference 61.

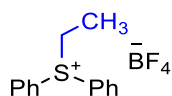
(d_3 -Methyl)diphenylsulfonium triflate (**1a**- d_3)



1a- d_3 was prepared according to procedure (3-3-4).

1a- d_3 ; colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.92–7.90 (m, 4H), 7.73–7.67 (m, 6H), 3.72 (s, 0.02H). ^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.70.

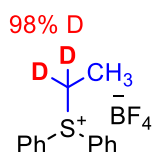
(Ethyl)diphenylsulfonium tetrafluoroborate (**1b**)



1b was prepared according to procedure (3-3-1).

1b; colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95–7.92 (m, 4H), 7.73–7.64 (m, 6H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^1H NMR spectrum of **1b** was identical to that of the reference 62.

(d_2 -Ethyl)diphenylsulfonium tetrafluoroborate (**1b**- d_2)



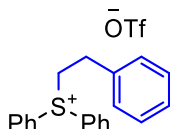
1b (310 mg, 1.0 mmol) was used as a substrate according to typical synthetic procedure (3-3-5) at 50 °C for 9 h. d_2 -(Ethyl)diphenylsulfonium tetrafluoroborate with 98% D (**1b**- d_2 ; 56 % yield, 174 mg, 0.56 mmol) was

obtained.

1ab-*d*₂; colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95–7.92 (m, 4H), 7.76–7.67 (m, 6H), 4.20–4.19 (m, 0.047H), 1.48 (s, 3H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.17.

(Phenethyl)diphenylsulfonium triflate (**1ac**)



Phenylethyl alcohol (610 mg, 5.0 mmol) was used as a substrate according to typical synthetic procedure (3-3-2) to afford **1ac** (quant, 2.20 g)

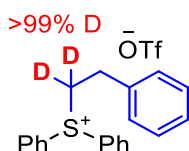
1ac; pale brown solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.95–7.93 (m, 4H), 7.67–7.63 (m, 6H), 7.30–7.25 (m, 3H), 7.18–7.15 (m, 2H), 4.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 135.4, 134.7, 131.6, 130.6, 129.1, 128.8, 127.8, 124.2, 47.0, 30.6.

IR (NaCl) cm⁻¹: 3091, 1480, 1456, 1448, 1420, 1302, 1259, 1225, 1156, 1074, 1030, 998 923, 747, 718, 699, 685, 637.

HRMS (MALDI-TOF) *m/z*: 291.1196 (Calcd. for C₂₀H₁₉S [M]⁺: 291.1202).

Melting point: 85–87 °C.

(1-*d*₂-Phenethyl)diphenylsulfonium triflate-*d*₂ (**1ac-*d*₂**)

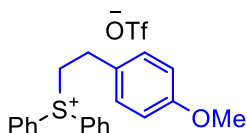


1ac (440 mg, 1.0 mmol) was used as a substrate according to typical synthetic procedure (3-3-5) under 60 °C for 9 h. (1-*d*₂-Phenethyl)diphenylsulfonium triflate with >99% D (**1ac-*d*₂**; 64 % yield, 282 mg, 0.64 mmol) was obtained.

1ac-*d*₂; colorless solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99–7.95 (m, 4H), 7.75–7.63 (m, 6H), 7.33–7.22 (m, 3H), 7.18–7.15 (m, 2H), 3.15 (s, 2H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.58.

(2-(4-Methoxyphenyl)-1-*d*₂-ethyl)-diphenyl-sulfonium triflate (**1ad**)



4-Methoxyphenylethyl alcohol (760 mg, 5.0 mmol) was used as a substrate according to typical synthetic procedure (3-3-2) to afford **1ad** (36%, 1.71 g)

1ad; brown solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95–7.93 (m, 4H), 7.72–7.62 (m, 6H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (100

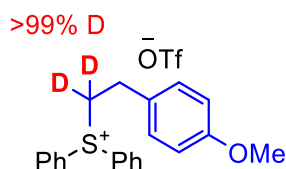
MHz, CHCl₃): δ 159.1, 134.6, 131.5, 130.6, 130.0, 127.2, 124.3, 114.5, 55.3, 47.4, 29.9.

IR (NaCl) cm⁻¹: 3515, 3001, 2939, 1612, 1514, 1466, 1448, 1441, 1257, 1225, 1157, 1109, 1072, 1030, 998, 824, 755, 747, 685, 637.

HRMS (MALDI-TOF) m/z : 321.1292 (Calcd. for C₂₁H₂₁OS [M]⁺: 321.1308).

Melting point: 64–67 °C.

(2-(4-Methoxyphenyl)-1-*d*₂-ethyl)-diphenyl-sulfonium triflate (**1ad-d₂**)

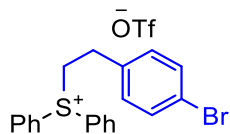


1ad (470 mg, 1.0 mmol) was used as a substrate according to typical synthetic procedure (3-3-5) under 40 °C for 5 h. (2-(4-Methoxy-phenyl)-1- *d*₂-ethyl)-diphenyl-sulfonium triflate with >99% D (**1ad-d₂**; 82 % yield, 385 mg, 0.82 mmol) was obtained.

1ad-d₂; pale brown solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97–7.95 (m, 4H), 7.73–7.64 (m, 6H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.54–4.56 (m, 0.001H) 3.76 (s, 3H), 3.09 (s, 2H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.58.

(2-(4-Bromo-phenyl)-1-*d*₂-ethyl)-diphenyl-sulfonium triflate (**1ae**)



4-Bromophenylethyl alcohol (1.00 g, 5.0 mmol) was used as a substrate according to typical synthetic procedure (3-3-2) to afford **1ae** (89%, 2.32 g)

1ae; pale brown solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96–7.93 (m, 4H), 7.75–7.65 (m, 6H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

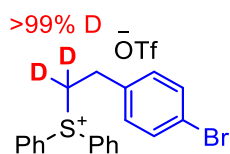
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 134.6, 134.4, 132.1, 131.5, 130.7, 130.6, 124.2, 121.7, 46.3, 30.2.

IR (NaCl) cm⁻¹: 3093, 3065, 3003, 1489, 1448, 1441, 1259, 1225, 1157, 1102, 1072, 1030, 1012, 998, 807, 755, 747, 684, 637.

HRMS (MALDI-TOF) m/z : 369.0292 (Calcd. for C₂₀H₁₈SBr [M]⁺: 369.0307).

Melting point: 100–102 °C.

(2-(4-Bromo-phenyl)-1-*d*₂-ethyl)-diphenyl-sulfonium triflate (**1ae-d₂**)



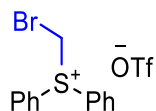
1ae (520 mg, 1.0 mmol) was used as a substrate according to typical synthetic procedure (3-3-5) under 50 °C for 5 h. *d*₂-(2-(4-Bromo-phenyl)-ethyl)-diphenyl-sulfonium triflate with >99% D (**1ae-d₂**; 68 % yield, 355 mg,

0.68 mmol) was obtained.

1ae-d₂; pale brown solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97–7.93 (m, 4H), 7.74–7.64 (m, 6H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.56 (0.009H), 3.12 (s, 2H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.57.

(Bromomethyl)diphenyl-sulfonium triflate (**1af**)



1af was prepared according to procedure (3-3-3).

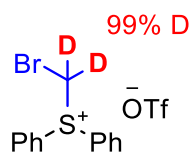
1af; pale brown solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.04–8.02 (m, 4H), 7.79–7.69 (m, 6H), 5.83 (s, 2H). ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 153.30, 131.59, 131.08, 123.15, 35.50.

IR (NaCl) cm⁻¹: 3503, 3096, 3065, 3027, 2950, 1480, 1450, 1303, 1256, 1225, 1159, 1068, 1030, 997, 756, 749, 684, 637.

HRMS (MALDI-TOF) *m/z*: 278.9833 (Calcd for C₁₃H₁₂SBBr [M]⁺: 278.9838).

Melting point: 74–75 °C.

(d₂-Bromomethyl)diphenyl-sulfonium triflate (**1af-d₂**)



1af (430 mg, 1.0 mmol) was used as a substrate according to typical synthetic procedure (3-3-5) under 30 °C for 9 h. d₂-(Bromomethyl)diphenyl-sulfonium triflate with 99% D (**1af-d₂**; 58 % yield, 251 mg, 0.58 mmol) was obtained.

1af-d₂; pale brown solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.05–8.03 (m, 4H), 7.82–7.71 (m, 6H), 5.85 (s, 0.028H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 5.84.

3-4. Procedure A in Scheme 1-3 and Fig. 1-6

3-4-1. General procedure; Alkylation using 1a-*d_n* (Procedure A)

To suspension of **2** (0.10 mmol) in THF (1 mL) was added sodium hydride (60%, dispersion in paraffin liquid) (4.0 mg, 1.0 equiv.) at 0 °C, and stirred under Ar. After 30 min, to the mixture was added D₂O (50 µL, 28 equiv.) and (*d_n*-alkyl)diphenyl sulfonium salt (**1a-*d_n***; 0.12 mmol, 1.2 equiv.) under Ar. The mixture was stirred at room temperature or under the heating condition. After substrate **2** disappeared by TLC monitoring or for 12 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with 1N HCl aq. (3 drops). The solution was extracted with EtOAc (5 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography to give the corresponding *d_n*-alkylated derivatives (**3-*d_n***). The spectroscopic data are described in section 3-4-6.

3-4-2. Alkylation of *N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide using 1aa-*d₃* without D₂O

To suspension of *N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide (18.5 mg, 0.10 mmol) in THF (1 mL) was added sodium hydride (60%, dispersion in paraffin liquid) (4.0 mg, 1.0 equiv.) at 0 °C, and stirred under Ar. After 30 min, **1aa-*d₃*** (0.12 mmol, 1.2 equiv.) was added to the mixture under Ar. The mixture was stirred at room temperature. After 1 h, the reaction mixture was quenched with 1N HCl aq. (3 drops). The solution was extracted with EtOAc (5 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 2/1) to give *N*-Methyl-*N*-(*d₃*-methyl)-*p*-toluenesulfonylamide with 87% D (**3a-*d₃***, quant, 20.2 mg, 0.10 mmol).

3-4-3. Alkylation of phthalimide using 1a-*d_n*

To suspension of potassium phthalimide (18.5 mg, 0.10 mmol) in THF (1 mL) were added D₂O (50 µL, 28 equiv.) and (*d_n*-alkyl)sulfonium salt (**1a-*d_n***; 0.12 mmol, 1.2 equiv.) under Ar. The mixture was stirred at room temperature or under the heating condition. After substrate disappeared by TLC monitoring, the reaction mixture was quenched with 1N HCl aq. (3 drops). The solution was extracted with EtOAc (5 mL x3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography to give the corresponding *d_n*-alkylated derivative (**3b-*d₃***, **3d-*d₂***, **3l-*d₂***, **3n-*d₂***, or **3o-*d₂***). The spectroscopic data are described in section 3-4-6.

3-4-4. Alkylation of salicylonitril using 1ab-*d₂*

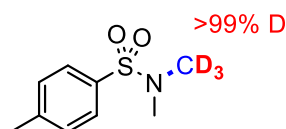
To suspension of salicylonitril (12.0 mg, 0.10 mmol) in THF (1 mL) was added sodium hydride (60%, dispersion in paraffin liquid) (4.0 mg, 1.0 equiv.) at 0 °C, and stirred under Ar. After 30 min, the mixture was added D₂O (200 µL, 112 equiv.) and **1ab-*d₂*** (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C. After 12 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with 1N HCl aq. (3 drops). The solution was extracted with EtOAc (5 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 5/1) to give 2-(*d₂*-ethoxy)benzonitrile with 94% D (**3g-*d₂***, 78 % yield, 11.6 mg, 0.078 mmol). The spectroscopic data is described in section 3-4-6.

3-4-5. Alkylation of catechol derivatives using 1af-*d*₂

To suspension of **2** (0.10 mmol) in DMF (1 mL) were added K₂CO₃ (27.6 mg, 0.20 mmol, 2 equiv.), D₂O (50 μ L, 28 equiv.) and **1af-*d*₂** (51.8 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) under Ar. The mixture was stirred at 100 °C. After substrate disappeared by TLC monitoring, the reaction mixture was extracted with Et₂O (5 mL x3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography to give the corresponding *d_n*-alkylated derivatives (**3p-*d*₂**, **3q-*d*₂**). The spectroscopic data are described in section 3-4-6.

3-4-6. Spectroscopic data of *d_n*-alkylated compounds

N-Methyl-*N*-(*d*₃-methyl)-*p*-toluenesulfonylamide (**3a-*d*₃**)



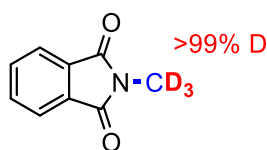
According to general procedure (3-4-1), *N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide (**2a**; 18.5 mg, 0.10 mmol) and **1aa-*d*₃** (45.6 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under room temperature for 1 h. *N*-Methyl-*N*-(*d*₃-methyl)-*p*-toluenesulfonylamide with >99% D (**3a-*d*₃**, quant, 20.2 mg, 0.10 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 2/1).

3a-*d*₃; colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.64–2.64 (m, 0.019H), 2.43 (s, 3H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 2.66.

Literature's data of non-deuterated *N,N*-dimethyl-*p*-toluenesulfonylamide^[63]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.46 (s, 3H).

N-(*d*₃-Methyl)phthalimide (**3b-*d*₃**)



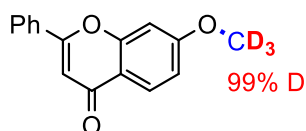
According to procedure (3-4-3), potassium phthalimide (18.5 mg, 0.10 mmol) and **1aa-*d*₃** (45.6 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under room temperature for 3 h. *N*-(*d*₃-Methyl)phthalimide with >99% D (**3b-*d*₃**, 90 % yield, 14.8 mg, 0.090 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 2/1).

3b-*d*₃; colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.86–7.84 (m, 2H), 7.72–7.70 (m, 2H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.16.

Literature's data of non-deuterated *N*-methylphthalimide^[60]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85–7.83 (m, 2 H), 7.72–7.7 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H).

7-(*d*₃-Methoxy)flavone (**3c-*d*₃**)



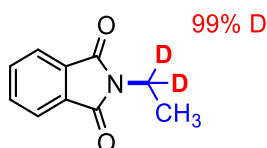
According to general procedure (3-4-1), 7-hydroxyflavone (23.8 mg, 0.10 mmol) and **1aa-*d*₃** (45.6 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under 50 °C for 2 h. 7-(*d*₃-Methoxy)flavone with 99% D (**3c-*d*₃**; quant., 24.7 mg, 0.099 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1). A Scaled-up study was conducted by following procedure; To suspension of 7-hydroxyflavone (240 mg, 1.0 mmol) in THF (5 mL) was added sodium hydride (60%, dispersion in paraffin liquid; 38 mg, 1.0 equiv.) at 0 °C, and stirred under Ar. After 30 min, to the mixture were added D₂O (250 μL, 14 equiv.) and **1aa-*d*₃** (420 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) under Ar. The mixture was stirred at 60 °C. After 3 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with 1N HCl aq. (1.0 mL). The solution was extracted with EtOAc (20 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 2/1) to give **3c-*d*₃** with 97% D (83% yield, 213 mg, 0.83 mmol).

3c-*d*₃; colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.97–7.96 (m, 2H), 7.57–7.54 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.07–7.03 (m, 2H), 3.93 (s, 0.045H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.92.

Literature's data of non-deuterated 7-methoxyflavone^[64]; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95–7.89 (m, 2H), 7.57–7.49 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.07–7.02 (m, 2H), 3.94 (s, 3H).

N-(*d*₂-Ethyl)phthalimide (**3d-*d*₂**)



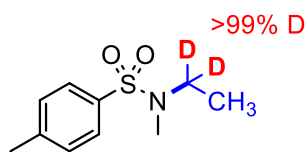
According to procedure (3-4-3), potassium phthalimide (18.5 mg, 0.10 mmol) and **1ab-*d*₂** (30.2 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under room temperature for 3 h. *N*-(*d*₂-Ethyl)phthalimide with 99% D (**3d-*d*₂**, 92 % yield, 16.3 mg, 0.092 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 3/1).

3d-*d*₂; colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85–7.82 (m, 2H), 7.73–7.69 (m, 2H), 3.74 (m, 0.027H), 1.26 (s, 3H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.73.

Literature's data of non-deuterated *N*-ethylphthalimide^[65]; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89–7.76 (m, 2H), 7.76–7.63 (m, 2H), 3.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

N-(*d*₂-Ethyl)-*N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide (**3e-d₂**)

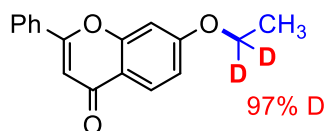


According to general procedure (3-4-1), *N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide (18.5 mg, 0.1 mmol) and **1ab-d₂** (30.2 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under room temperature for 3 h. *N*-(*d*₂-Ethyl)-*N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide with >99% D (**3e-d₂**, quant., 21.5 mg, 0.10 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 2/1).

3e-d₂; colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.08.

Literature's data of non-deuterated *N*-ethyl-*N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide^[66]; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.07 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

7-(*d*₂-Ethoxoy)flavone (**3f-d₂**)



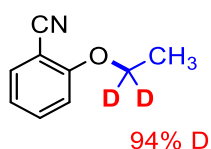
According to general procedure (3-4-1), 7-hydroxyflavone (23.8 mg, 0.10 mmol) and **1ab-d₂** (30.2 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under 40 °C for 3 h. 7-(*d*₂-Ethoxoy)flavone with 97% D (**3f-d₂**, 89 % yield, 24.0 mg, 0.089 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (CHCl₃ / MeOH = 30/1).

3f-d₂; colorless solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.94–7.91 (m, 2H), 7.54–7.51 (m, 3H), 7.02–6.95 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.13–4.17 (m, 0.064H), 1.48 (s, 3H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.16.

Literature's data of non-deuterated 7-ethoxoyflavone^[67]; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82–7.85 (m, 2H), 7.43–7.47 (m, 3H), 6.88–6.92 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

2-(*d*₂-Ethoxy)benzonitrile (**3g-d₂**)



3g-d₂ was prepared according to general procedure (3-4-4).

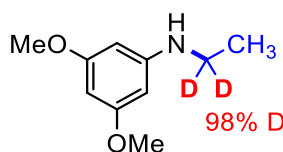
3g-d₂; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.56–7.49 (m, 2H), 6.99–6.93 (m, 2H), 4.15 (m, 0.12H), 1.47 (s, 3H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.14.

Literature's data of non-deuterated 2-ethoxybenzonitrile^[68]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49–7.45 (m, 2H),

6.96-6.91 (m, 2H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.43 (s, 3H).

N-(d_2 -Ethyl)-3,5-dimethoxyaniline (**3h- d_2**)



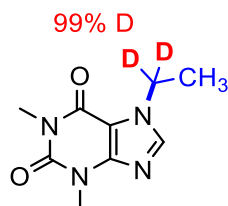
According to general procedure (3-4-1), 3,5-dimethoxyaniline (15.3 mg, 0.10 mmol) and **1ab- d_2** (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under 50 °C for 5 h. *N*-(d_2 -Ethyl)-3,5-dimethoxyaniline with 98% D (**3h- d_2** , 50 % yield, 9.2 mg, 0.050 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 50/1).

3h- d_2 ; pale yellow oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.89 (m, 1H), 5.82 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.10–3.14 (0.050H), 1.23 (s, 3H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.12.

Literature's data of non-deuterated *N*-ethyl-3,5-dimethoxyaniline^[69]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.90 (m, 1H), 5.82 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.64 (brs, 1H), 3.14 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

7-(d_2 -Ethyl)theophylline (**3i- d_2**)



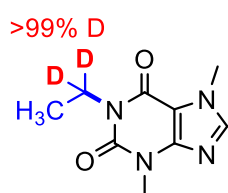
According to general procedure (3-4-1), theophylline (18.0 mg, 0.10 mmol) and **1ab- d_2** (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under 80 °C for 12 h. 7-(d_2 -Ethyl)theophylline with 99% D (**3i- d_2** , 62% yield, 13.1 mg, 0.062 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10/1$).

3i- d_2 ; colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (s, 1H), 4.31–4.34 (m, 0.023H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 4.32.

Literature's data of non-deuterated 7-ethyltheophylline^[70]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.57 (s, 1H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

1-(d_2 -Ethyl)theobromine (**3j- d_2**)



According to general procedure (3-4-1), theobromine (18.0 mg, 0.10 mmol) and **1ab- d_2** (36.0 mg, 0.12 mmol,

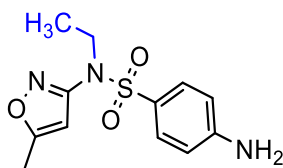
1.2 equiv.) were used as substrates under 80 °C for 12 h. 1-(*d*₂-Ethyl)theobromine with >99% D (**3j-d₂**, quant, 21.0 mg, 0.10 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (CHCl₃/MeOH = 10/1).

3j-d₂; colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (s, 1H), 4.06–4.03 (m, 0.0099H), 3.97 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.07.

Literature's data of non-deuterated 1-ethyltheobromine^[71]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.43 (s, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

(Hydrogen form synthesis) 4-Amino-*N*-ethyl-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulfonamide (*N*-ethyl sulfamethoxazole; **3k)**



Sulfamethoxazole (101 mg, 0.4 mmol) and K₂CO₃ (55 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in anhydrous DMF (4 mL) and EtI (129 μL, 1.60 mmol, 4 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature under Ar. After 2 h, the reaction mixture was extracted with EtOAc (5 mL x 3), and the organic layers were washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane/ EtOAc=5/1–1/1) to give **3k** (91% yield, 102 mg, 0.36 mmol).

3k; colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.78 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

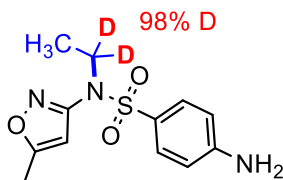
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.9, 159.7, 151.1, 129.1, 126.6, 114.0, 98.2, 43.8, 13.8, 12.6.

IR (NaCl) cm⁻¹: 3480, 3385, 1614, 1596, 1504, 1482, 1429, 1360, 1346, 1325, 1189, 1162, 1147, 1092, 691.

HRMS (MALDI-TOF) *m/z*: 282.0906 (Calcd. for C₁₂H₁₆N₃O₃S [M+H]⁺: 282.0907).

Melting point: 70–71 °C.

4-Amino-*N*-(*d*₂-ethyl)-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulfonamide (*N*-(*d*₂-ethyl) sulfamethoxazole; **3k-d₂)**



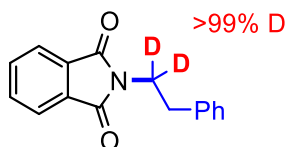
According to general procedure (3-4-1), sulfamethoxazole (18.0 mg, 0.10 mmol) and **1ab-d₂** (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under 50 °C for 12 h. *N*-(*d*₂-ethyl) sulfamethoxazole with 98% D (**3k-d₂**, 98 % yield, 28.0 mg, 0.098 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 4/1).

3k-d₂; colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.38

(s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.76 (m, 0.049H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.76.

N-(1- d_2 -phenylethyl)phthalimide (**3l-d₂**)



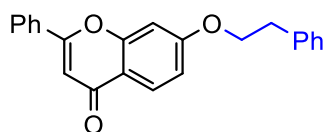
According to procedure (3-4-3), potassium phthalimide (18.5 mg, 0.10 mmol) and **1ac-d₂** (53.1 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under 50 °C for 5 h. *N*-(1- d_2 -Phenylethyl)phthalimide with 99% D (**3l-d₂**, 79 % yield, 19.9 mg, 0.079 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 4/1).

3l; colorless solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.84–7.82 (m, 2H), 7.72–7.69 (m, 2H), 7.30–7.20 (m, 5H), 3.91 (m, 0.02H), 2.98 (s, 2H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.91.

Literature's data of non-deuterated *N*-phenylethylphthalimide^[72]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.83–7.81 (m, 2H), 7.71–7.68 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 5H), 3.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.8 Hz, 2H).

(Hydrogen form synthesis) 7-Phenylethoxyflavone (**3m**)



(Hydrogen form synthesis) 7-Hydroxyflavone (47.6 mg, 0.2 mmol) and K_2CO_3 (55.3 mg, 0.40 mmol, 2 equiv.) were dissolved in anhydrous DMF (1 mL) and phenethyl bromide (74.0 mg, 2 equiv., 0.40 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 70 °C under Ar atmosphere. After 6 h, the reaction mixture was extracted with Et_2O (3 x 15mL), washed with water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane/ EtOAc=2/1–1/1) to give **3m** (63% yield, 43.4 mg, 0.13 mmol).

3m; colorless solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90–7.89 (m, 2H), 7.53–7.49 (m, 3H), 7.36–7.26 (m, 5H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

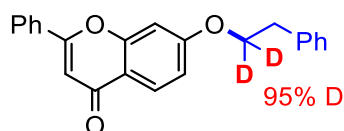
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 178.0, 163.5, 163.1, 158.0, 137.7, 131.9, 131.5, 129.1, 128.7, 127.1, 126.9, 126.2, 117.9, 114.9, 107.6, 101.1, 69.4, 35.6.

IR (NaCl) cm^{-1} : 1640, 1605, 1494, 1450, 1441, 1373, 1356, 1344, 1283, 1248, 1173, 1088, 1027, 833, 773, 698, 693.

HRMS(MALDI-TOF) m/z : 343.1328 (Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 343.1329).

Melting point: 161–162 °C.

7-(1-*d*₂-Phenylethoxy)flavone (**3m-*d*₂**)

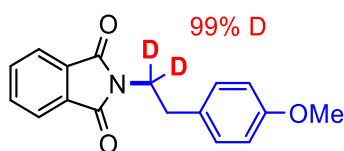


According to general procedure (3-4-1), 7-hydroxyflavone (23.8 mg, 0.10 mmol) and **1ac-*d*₂** (53.1 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under 60 °C for 12 h. 7-(1-*d*₂-Phenylethoxy)flavone with 95% D (**3m-*d*₂**, 36 % yield, 12.4 mg, 0.036 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 4/1).

3m-*d*₂; pale yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.91–7.90 (m, 2H), 7.53–7.51 (m, 3H), 7.36–7.27 (m, 5H), 7.01–6.97 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.29 (s, 0.010H), 3.16 (s, 2H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.30.

N-(1-*d*₂-2-(*p*-Methoxyphenyl)ethyl)phthalimide (**3n-*d*₂**)



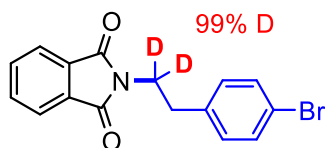
According to procedure (3-4-3), potassium phthalimide (18.5 mg, 0.10 mmol) and **1ad-*d*₂** (56.7 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under 50 °C for 5 h. *N*-(1-*d*₂-2-(*p*-Methoxyphenyl)ethyl)phthalimide with >99% D (**3n-*d*₂**, 66 % yield, 18.6 mg, 0.066 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4/1).

3n-*d*₂; colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84–7.81 (m, 2H), 7.71–7.70 (m, 2H), 7.18–7.16 (m, 2H), 6.83–6.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (s, 2H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.88.

Literature's data of non-deuterated *N*-(2-(*p*-methoxyphenyl)ethyl)phthalimide^[73]; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70–7.62 (m, 4H), 7.38–7.27 (m, 2H), 6.83–6.67 (m, 2H), 3.83–3.73 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.82–2.75 (m, 2H).

N-(1-*d*₂-2-(*p*-Bromophenyl)ethyl)phthalimide (**3o-*d*₂**)



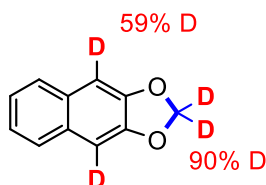
According to procedure (3-4-3), potassium phthalimide (18.5 mg, 0.10 mmol) and **1ae-*d*₂** (62.6 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates under 50 °C for 5 h. *N*-(1-*d*₂-2-(*p*-Bromophenyl)ethyl)phthalimide with >99% D (**3o-*d*₂**, 58 % yield, 19.1 mg, 0.058 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4/1).

3o-*d*₂; colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84–7.82 (m, 2H), 7.72–7.70 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.89.

Literature's data of non-deuterated *N*-(2-(*p*-bromophenyl)ethyl)phthalimide^[74]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86–7.83 (m, 2H), 7.73–7.71 (m, 2H), 7.41–7.39 (m, 2H), 7.14–7.12 (m, 2H), 3.93–3.89 (m, 2H), 2.98–2.94 (m, 2H).

***d*₄-Naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxole (**3p-*d*₄**)**



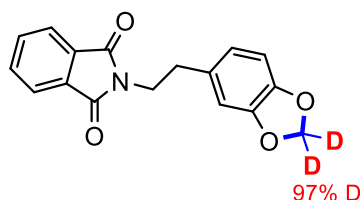
According to procedure (3-4-5), naphthalene-2,3-diol (16.0 mg, 0.10 mmol) was used as a substrate for 10 h. *d*₄-Naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxole with 90 and 59% D (**3p-*d*₄**, 61 % yield, 10.6 mg, 0.061 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane only).

3p-*d*₄; colorless solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.68–7.65 (m, 2H), 7.34–7.31 (m, 2H), 7.12 (s, 0.84H), 6.01 (s, 0.12H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 7.16, 6.02.

Literature's data of non-deuterated naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxole^[75]; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.67–7.62 (m, 2 H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.10 (s, 2 H), 6.01(s, 2 H).

***N*-(1-*d*₂-2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)ethyl)phthalimide (**3q-*d*₂**)**



According to procedure (3-4-5), *N*-(3,4-dihydroxyphenethyl)phthalimide (18.5 mg, 0.10 mmol), which was synthesized according to reference 75, was used as a substrate according to typical synthetic procedure, for 12 h. *N*-(1-*d*₂-2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)ethyl)phthalimide with 97% D (**3q-*d*₂**, 11 % yield, 3.2 mg, 0.011 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 5/1).

3q-*d*₂; pale yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85–7.81 (m, 2H), 7.73–7.69 (m, 2H), 6.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.72–6.67 (m, 2H), 5.90 (s, 0.0969), 3.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): 5.90.

Literature's data of non-deuterated *N*-(2-(3,4-methylenedioxyphenyl)ethyl)phthalimide^[76]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 6.70 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 3.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

3-5. NMR study on the formation of deuterated ethyl iodide species from deuterated (ethyl)diphenyl sulfonium salts and KI

To the mixture of **1ab-d₂** with 92% D content (0.10 mmol) in CD₃CN (0.5 mL) was added KI (16.6 mg, 1.0 equiv.), and the reaction mixture was stirred at 30 °C. After 1 h, the mixture was analyzed by ¹H NMR.

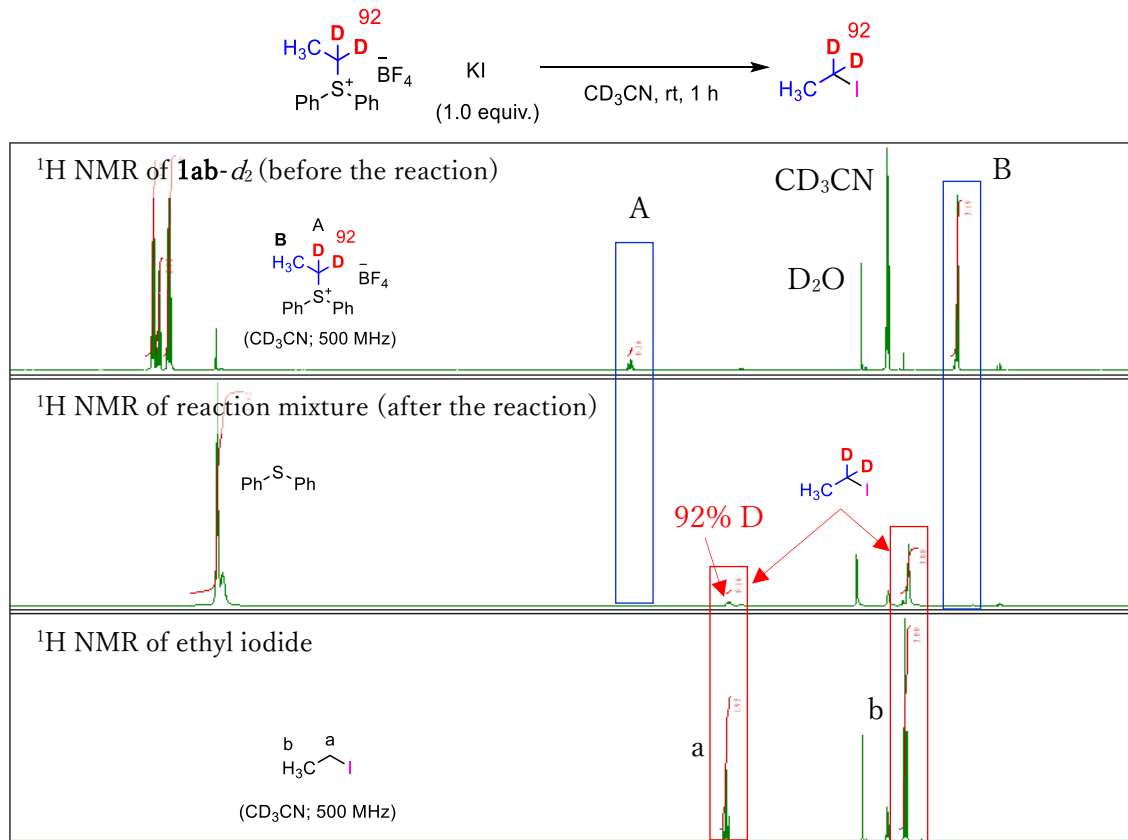


Figure S1. ¹H NMR spectra of *in situ*-generation of d₂-ethyl iodide from **1ab-d₂** and KI

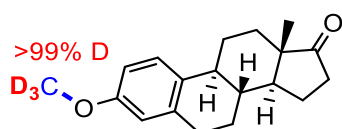
3-6. Procedure B in Scheme 1-4 and Fig. 1-7

3-6-1. General procedure

To suspension of (d_n -alkyl)sulfonium salt (**1a**- d_n ; 0.12 mmol, 1.2 equiv.) in MeCN or DMF (1 mL) was added KI (19.9 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) under argon. After 1 h-stirring at 30 °C, to the mixture were added nucleophiles (**2**; 0.10 mmol) and K_2CO_3 (13.8 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) under Ar. The reaction mixture was stirred under the heating conditions. After substrate **2** disappeared by TLC monitoring or for 12 h, the solution was extracted with Et₂O (5 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography to give the corresponding deuterated alkylated derivatives (**3**- d_n).

3-6-2. Spectroscopic data of d_n -alkylated compounds

3-(d_3 -Methoxy)estrone (**3r**- d_3)



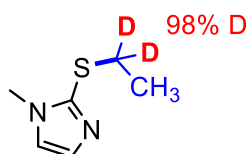
To suspension of **1aa**- d_3 (141 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) in DMF (2 mL) was added KI (66.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) under argon. After 1 h-stirring at 30 °C, to the mixture were added estron (54.0 mg, 0.20 mmol) and K_2CO_3 (27.6 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) under Ar. The reaction mixture was stirred at 30 °C. After 12 h, the solution was extracted with Et₂O (5 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 10/1–5/1) to give 3-(d_3 -methoxy)estrone with >99% D (**3r**- d_3 , 42 % yield, 24.4 mg, 0.084 mmol).

3r- d_3 ; colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.77–3.72 (0.002H), 2.92–2.89 (m, 2H), 2.51 (dd, *J* = 19.0, 8.5 Hz, 1H), 2.43–2.38 (m, 1H), 2.28–2.23 (m, 1H), 2.13 (dd, *J* = 19.0, 9.2 Hz, 1H), 2.09–1.93 (m, 3H), 1.68–1.39 (m, 6H), 0.91 (s, 3H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.76.

Literature's data of non-deuterated 3-methoxyestrone^[77]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.96–2.85 (m, 2H), 2.51 (dd, *J* = 18.6, 8.6 Hz, 1H), 2.44–2.35 (m, 1H), 2.28–2.23 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 18.6, 9.4 Hz, 1H), 2.11–1.90 (m, 3H), 1.70–1.36 (m, 6H), 0.91 (s, 3H).

1-Methyl-2-(d_2 -ethyl)thio-imidazol (**3s**- d_2)



According to general procedure (3-6-1), thiamazole (11.4 mg, 0.10 mmol) and **1ab**- d_2 (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates using MeCN as solvent under 30 °C for 12 h. 1-Methyl-2-(d_2 -ethyl)thio-imidazol with 98% D (**3s**- d_2 , 98 % yield, 14.0 mg, 0.098 mmol) was obtained after silica-gel column

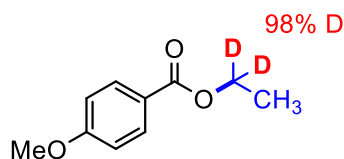
chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 10/1).

3s-*d*₂; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.06 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.06–3.03 (m, 0.05H), 1.30 (s, 3H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.02.

Literature's data of non-deuterated 1-methyl-2-ethylthio-imidazol^[78]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.00 (1H), 6.90 (1H), 3.56 (3H), 3.02 (2H), 1.28 (3H).

(*d*₂-Ethyl) *p*-methoxybenzoate (**3t-*d*₂**)



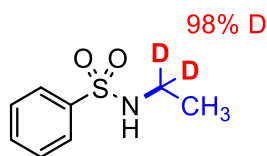
According to general procedure (3-6-1), *p*-methoxy benzoic acid (15.2 mg, 0.10 mmol) and **1ab-*d*₂** (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates using DMF as solvent under 30 °C for 12 h. (*d*₂-Ethyl) *p*-methoxybenzoate with 98% D (**3t-*d*₂**, 91 % yield, 16.6 mg, 0.091 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 30/1).

3t-*d*₂; colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.32 (m, 0.037H), 3.85 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.33.

Literature's data of non-deuterated ethyl *p*-methoxybenzoate^[79]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.99 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

N-(*d*₂-Ethyl) benzenesulfonamide (**3u-*d*₂**)



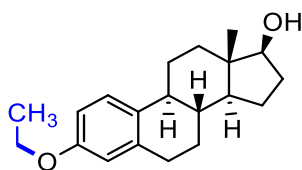
According to general procedure (3-6-1), benzenesulfonamide (15.7 mg, 0.10 mmol) and **1ab-*d*₂** (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates using DMF as solvent under 30 °C for 12 h. *N*-(*d*₂-Ethyl) benzenesulfonamide with 98% D (**3u-*d*₂**, 33 % yield, 6.2 mg, 0.033 mmol) and benzenesulfonamide (3.3 mg, 21% recovered) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 2/1). Yield, based on recovered starting material (brsm), was 41%.

3u-*d*₂; colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89–7.86 (m, 2H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.54–7.49 (m, 2H), 4.50 (brs, 1H), 3.02–2.98 (m, 0.047H), 1.09 (s, 3H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.00.

Literature's data of non-deuterated *N*-ethyl benzenesulfonamide^[80]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90–7.87 (m, 2H), 7.61–7.56 (m, 1H), 7.55–7.49 (m, 2H), 4.57 (brs, 1H), 3.02 (qd, *J* = 7.3, 6.1 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

(Hydrogen form synthesis) 3-*O*-Ethyl-17 β -*O*-estradiol (**3v**)



Estradiol (109 mg, 0.4 mmol) and K₂CO₃ (55 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in anhydrous MeCN (4 mL) and EtI (128 μ L, 1.6 mmol, 4.0 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at 50 °C under Ar. After 8 h, the reaction mixture was extracted with EtOAc (5 mL x 3), and the organic layers were washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 3/1–1/1) to give **3v** (50% yield, 60 mg).

3v; colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.90–2.79 (m, 2H), 2.31 (qd, J = 6.9, 4.3 Hz, 1H), 2.21–2.08 (m, 2H), 1.96–1.85 (m, 2H), 1.73–1.67 (m, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.53–1.16 (m, 10H), 0.78 (s, 3H).

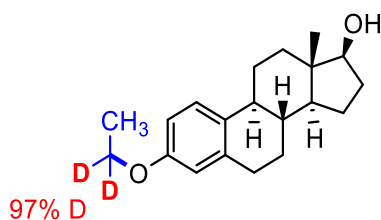
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 156.7, 137.9, 132.5, 126.3, 114.4, 111.9, 81.9, 63.3, 50.0, 43.9, 43.2, 38.8, 36.7, 30.5, 29.8, 27.2, 26.3, 23.1, 14.9, 11.0.

IR (NaCl) cm⁻¹: 3992, 2975, 2926, 2870, 1609, 1574, 1501, 1478, 1451, 1446, 1435, 1392, 1369, 1340, 1328, 1322, 1312, 1282, 1253, 1235, 1218, 1181, 1155, 1133, 1116, 1100, 1076, 1054, 1022, 1011, 964, 946, 876, 864, 819, 808, 779, 755.

HRMS (MALDI-TOF) m/z : 300.2083 (Calcd. for C₂₀H₂₈O₂ [M]⁺: 300.2080).

Melting point: 118–119 °C.

3-*O*-(*d*₂-Ethyl)-17 β -*O*-estradiol (**3v-d₂**)

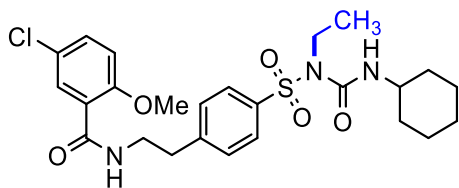


According to general procedure (3-6-1), estradiol (27.2 mg, 0.10 mmol) and **1ab-d₂** (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 mmol) were used as substrates using DMF as solvent under 30 °C for 12 h. 3-*O*-(*d*₂-Ethyl)-17 β -*O*-estradiol with 97% D (**3v-d₂**, 31 % yield, 9.4 mg, 0.031 mmol) and estradiol (14.2 mg, 52% recovered) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 2/1). Yield, based on recovered starting material (brsm), was 65%.

3v-d₂; colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.98 (m, 0.065H), 3.73 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.87–2.79 (m, 2H), 2.31 (qd, J = 6.9, 4.0 Hz, 1H), 2.21–2.08 (m, 2H), 1.96–1.92 (m, 1H), 1.89–1.84 (m, 1H), 1.73–1.66 (m, 1H), 1.53–1.16 (m, 10H), 0.77 (s, 3H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.99.

(Hydrogen form synthesis) 5-Chloro-*N*-(2-(4-(cyclohexylcarbamoyl-*N*-ethyl-sulfamoyl)phenyl) ethyl)-2-methoxybenzamide (*N*-ethyl glibenclamide; **3w)**



To Glibenclamide (198 mg, 0.4 mmol) and K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DMSO (4 mL) was added EtI (128 μ L, 1.6 mmol, 4 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature under Ar. After 4 h, the reaction mixture was extracted with EtOAc (5 mL x 3), washed with water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 3/1–1/2) to give **3w** (70% yield, 147 mg, 0.28 mmol).

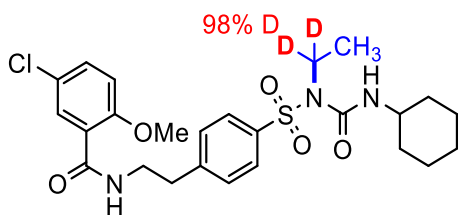
3w; colorless solid; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74–3.65 (m, 4H), 3.63–3.58 (m, 1H), 3.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.88–1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.36–1.29 (m, 2H), 1.25–1.17 (m, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 164.0, 155.8, 151.2, 145.7, 137.5, 132.4, 131.8, 129.8, 127.0, 126.7, 122.5, 112.8, 56.1, 49.8, 41.4, 40.5, 35.4, 32.9, 25.4, 24.5, 15.3.

IR (NaCl) cm^{-1} : 3393, 2934, 2856, 1696, 1685, 1676, 1654, 1597, 1559, 1526, 1499, 1497, 1482, 1474, 1465, 1457, 1452, 1449, 1437, 1348, 1319, 1314, 1298, 1271, 1251, 1240, 1178, 1153, 1125, 1088, 1019, 988, 967, 940, 814, 755, 689, 662, 603.

HRMS (MALDI-TOF) m/z : 544.1643 (Calcd. for $C_{25}H_{32}N_3O_5NaSCl$ $[M+Na]^+$: 544.1643).

Melting point: 107–109 $^{\circ}C$.

5-Chloro-*N*-(2-(4-(cyclohexylcarbamoyl-*N*-(d_2 -ethyl)-sulfamoyl)phenyl)ethyl)-2-methoxybenzamide (*N*- d_2 -ethyl glibenclamide **3w- d_2)**

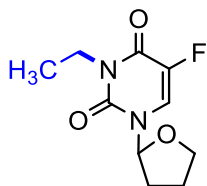


According to general procedure (3-6-1), glibenclamide (49.4 mg, 0.10 mmol) and **1ab- d_2** (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates using DMF as solvent under 30 $^{\circ}C$ for 12 h. *N*- d_2 -ethyl glibenclamide with 98% D (**3w- d_2** , 47% yield, 24.7 mg, 0.047 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 3/1).

3w- d_2 ; colorless solid; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.80 (t, 5.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.4 Hz, 0.048H), 3.65–3.59 (m, 1H), 3.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.89–1.86 (m, 2H), 1.71–1.57 (m, 5H), 1.39–1.30 (m, 2H), 1.26–1.17 (m, 6H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.70.

(Hydrogen form synthesis) *N*-3-Ethyl-1-(tetrahydro-2-furyl)-5-fluorouracil (*N*-ethyl tegafur; **3x)**



To 5-Fluoro-1-(tetrahydro-2-furfuryl)uracil (tegafur; 80 mg, 0.4 mmol) and K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DMF (4 mL) was added EtI (96 μL , 1.2 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature under Ar. After 3 h, the reaction mixture was extracted with EtOAc (5 mL x 3), and organic layers were washed with water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 5/1–3/1) to give **3x** (68% yield, 62 mg, 0.27 mmol).

3x; colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.01–6.00 (m, 1H), 4.25–4.20 (m, 1H), 4.01–3.96 (m, 3H), 2.44–2.37 (m, 1H), 2.09–2.01 (m, 2H), 1.97–1.88 (m, 1H), 1.21 (s, 3H).

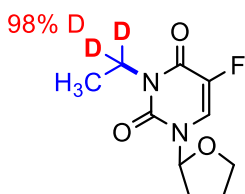
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 157.0 (d, J = 25.0 Hz), 149.0, 140.1 (d, J = 232 Hz), 121.6 (d, J = 34.6 Hz), 88.0, 70.4, 37.0, 33.1, 23.9, 12.8.

IR (NaCl) cm^{-1} : 3652, 3630, 3088, 2980, 1713, 1652, 1471, 1402, 1379, 1346, 1268, 1181, 1140, 1083, 1062, 962, 922, 897, 794, 760, 632.

HRMS (MALDI-TOF) m/z : 251.0802 (Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{FNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 251.0802).

Melting point: 70–71 $^\circ\text{C}$.

***N*-3-(d_2 -ethyl)-1-(tetrahydro-2-furyl)-5-fluorouracil (*N*- d_2 -ethyl tegafur; **3x- d_2**)**

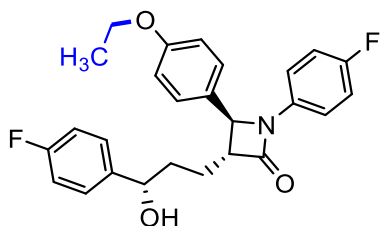


According to general procedure (3-6-1), tegafur (20.0 mg, 0.10 mmol) and **1ab- d_2** (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates using DMF as solvent under 30 $^\circ\text{C}$ for 12 h. *N*- d_2 -ethyl tegafur with 98% D (**3x- d_2** , 81 % yield, 18.7 mg, 0.081 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 5/1).

3x- d_2 ; colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.01–5.99 (m, 1H), 4.24–4.19 (m, 1H), 4.01–3.96 (m, 1.01H), 2.44–2.37 (m, 1H), 2.07–2.0 (m, 2H), 1.97–1.88 (m, 1H), 1.21 (s, 3H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.99.

(Hydrogen form synthesis) (3R,4S)-4-(4-ethyl-phenyl)-1-(4-fluoro-phenyl)-3-((S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl)-azetidin-2-one (*O*-ethyl ezetimibe; **3y)**



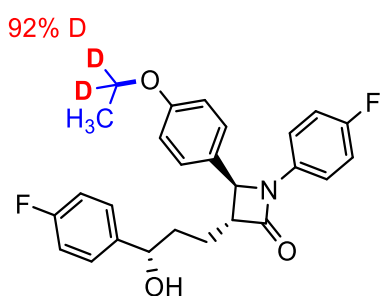
To ezetimibe (157 mg, 0.40 mmol) and K_2CO_3 (55 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DMF (4 mL) was added EtI (128 μ L, 1.6 mmol, 4 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature under Ar. After 7 h, the reaction mixture was extracted with EtOAc (15 mL x 3), washed with water, brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 3/1–1/2) to give **3y** (71% yield, 118 mg, 0.28 mmol).

3y; colorless oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 2H), 7.24–7.22 (m, 4H), 7.02 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09–3.06 (m, 1H), 2.19 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.01–1.86 (m, 4H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.8, 162.2 (d, J = 244 Hz), 159.3, 158.9 (d, J = 242 Hz), 140 (d, J = 2.9 Hz), 133.9, 129.1, 127.4 (d, J = 8.5 Hz), 127.1, 118.4 (d, J = 8.5 Hz), 115.7 (d, J = 22.8 Hz), 115.4 (d, J = 20.9 Hz), 115.1, 73.1, 63.5, 61.1, 60.3, 36.6, 25.0, 14.8.

IR = 3447, 2931, 1743, 1733, 1612, 1511, 1478, 1445, 1428, 1390, 1356, 1306, 1289, 1247, 1224, 1177, 1156, 1141, 1113, 1105, 1046, 1014, 834, 757.

HRMS (MALDI-TOF) m/z : 460.1698 (Calcd. for $C_{26}H_{25}NO_3F_2Na$ $[M+Na]^+$: 460.1695)

(3R,4S)-4-(4-(*d*₂-ethyl)-phenyl)-1-(4-fluoro-phenyl)-3-((S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl)-azetidin-2-one (*O*-*d*₂-ethyl ezetimibe; **3y-d₂)**

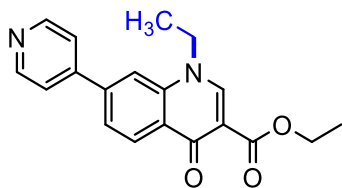


According to general procedure (3-6-1), ezetimibe (40.9 mg, 0.10 mmol) and **1ab-d₂** (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates using DMF as solvent under 30 °C for 12 h. *O*-*d*₂-ethyl ezetimibe with 92% D (**3y-d₂**, 73% yield, 32.1 mg, 0.073 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 5/1).

3y-d₂; colorless oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.28 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.24–7.20 (m, 4H), 7.01 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.02–3.99 (m, 0.16H), 3.09–3.06 (m, 1H), 2.42 (brs, 1H), 2.03–1.84 (m, 4H), 1.39 (s, 3H).

2H NMR (77 MHz, $CHCl_3$): δ 4.01.

(Hydrogen form synthesis) Rosoxacin ethyl ester (**3z**)



To ethyl 1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-pyridinyl)-3-quinolinecarboxylate (29.4 mg, 0.10 mmol), which was synthesized according to reference^[81], and K_2CO_3 (13.8 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DMF (1 mL) was added EtI (24 μ L, 0.30 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was stirred at 90 °C under Ar. After 4 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography ($CHCl_3$ / MeOH = 50/1–30/1) to give **3z** (16% yield, 5.1 mg, 0.016 mmol).

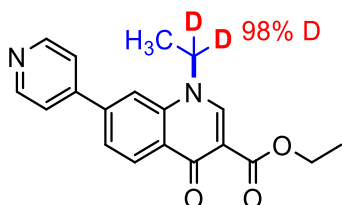
3z; pale brown solid; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.73 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88–7.85 (m, 3H), 4.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ 172.5, 164.6, 150.3, 149.6, 145.9, 141.5, 139.1, 128.4, 127.6, 123.5, 122.0, 115.5, 110.5, 59.8, 47.9, 14.5, 14.3.

HRMS (MALDI-TOF) m/z : 345.1211 (Calcd. for $C_{19}H_{18}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$: 345.1210)

Melting point: 149–151 °C.

d_2 -Rosoxacin ethyl ester (**3z- d_2**)

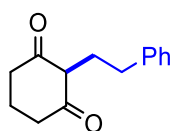


According to procedure (3-6-1), *N*-(3,4-dihydroxyphenethyl)phthalimide (18.5 mg, 0.10 mmol) and **1ab- d_2** (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates using DMF as solvent under 70 °C for 6 h. The yield of d_2 -Rosoxacin ethyl ester (**3z- d_2** , 59%) was determined by 1H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. After purification by silica-gel column chromatography ($CHCl_3$ / MeOH = 50/1–30/1), pure **3z- d_2** with 98% D (27% yield, 8.8 mg, 0.027 mmol) and mixture including **3z- d_2** and unidentified byproducts were obtained.

3z- d_2 ; pale brown solid; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 8.74 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89–7.85 (m, 3H), 4.50–4.55 (m, 0.043H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

2H NMR (77 MHz, DMSO): δ 4.46.

(Hydrogen form synthesis) 2-Phenaethyl-cyclohexan-1,3-dione (**3aa**)



To suspension of 1,3-cyclohexadione (0.56 mL, 5.0 mmol) and KOH (0.28 g, 1.0 equiv., 5.0 mmol) in toluene (2 mL) were added phenethyl bromide (0.95 mL, 7.0 mmol, 1.4 equiv.) and tetrabutylammonium chloride (280 mg, 1.0 mmol, 0.20 mmol). The reaction mixture was stirred at 100 °C under Ar. After 6 h, the reaction mixture was extracted with AcOEt (30mL x 3) and dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 50/1–5/1) to give **3aa** (14% yield, 164 mg, 0.70 mmol).

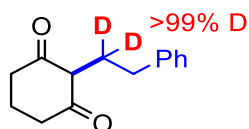
3aa; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33–7.31 (m, 2H), 7.27–7.22 (m, 3H), 5.36 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.99–1.94 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 199.7, 177.7, 137.4, 128.9, 128.6, 126.7, 102.9, 68.9, 36.7, 35.0, 28.9, 21.2.

IR (NaCl) cm⁻¹: 1656, 1650, 1644, 1634, 1602, 1367, 1220, 1181, 1136.

HRMS (MALDI-TOF) *m/z*: 217.1224 (Calcd. for C₁₄H₁₇O₂ [M+H]⁺: 217.1229).

2-(1-*d*₂-Phenaethyl)-cyclohexan-1,3-dione (**3aa-d₂**)



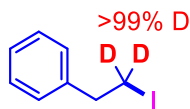
According to general procedure (3-6-1), 1,3-cyclohexadione (11.2 mg, 0.10 mmol) and **1ab-d₂** (53.1 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were used as substrates using DMF as solvent under 50 °C for 12 h. 2-(1-*d*₂-Phenaethyl)-cyclohexan-1,3-dione with >99% D (**3aa-d₂**, 42 % yield, 9.1 mg, 0.042 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 50/1–10/1).

3aa-d₂; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33–7.30 (m, 2H), 7.26–7.21 (m, 3H), 5.35 (s, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.98–1.93 (m, 2H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.04.

3-7. Procedures for the further conversions in Scheme 1-5

1-*d*₂-Phenethyl iodide (**4b-d₂**)



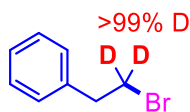
The suspension of **1ac-d₂** (44.5 mg, 0.10 mmol) and KI (16.6 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in CH₃CN (1 mL) was stirred at 30 °C under Ar. After 5 h, the mixture was extracted with pentane (5 mL x 3), and the *n*-pentane layers were concentrated in vacuo. The residue included Ph₂S, which was removed after the following oxidation^[82]. To the residue were added NaClO·5H₂O (19.7 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.), MeCN (1 mL) and H₂O (0.2 mL), and the mixture was stirred at room temperature under Ar. After 30 min, the mixture was extracted with *n*-pentane (5 mL x 3), the *n*-pentane layers were dried over with anhydrous Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-pentane only) to give 1-*d*₂-phenethyl iodide with >99% D (**4b-d₂**; 64% yield, 15.0 mg, 0.064 mmol).

4b-d₂; colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36–7.18 (m, 5H), 3.49 (s, 0.027H), 3.18 (s, 2H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.36.

Literature's data of non-deuterated 2-phenethyl iodide^[83]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40–7.33 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H).

1-*d*₂-Phenethyl bromide-*d*₂ (**4c-d₂**)



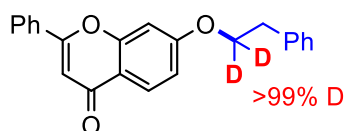
The suspension of **1ac-d₂** (44.5 mg, 0.10 mmol) and KBr (11.9 mg, 0.10mmol, 1.0 equiv.) in CH₃CN (1 mL) was stirred at 30 °C under Ar. After 5 h, the mixture was extracted with pentane (5 mL x 3), and the *n*-pentane layers were concentrated in vacuo. The residue was included Ph₂S, which was removed after the following oxidation^[26]. To the residue were added NaClO·5H₂O (19.7 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.), MeCN (1 mL) and H₂O (0.2 mL), and the mixture was stirred at room temperature under Ar. After 30 min, the mixture was extracted with *n*-pentane (5 mL x 3), the *n*-pentane layers were dried over with anhydrous Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-pentane only) to give 1-*d*₂-phenethyl bromide with >99% D (**4c-d₂**; 88% yield, 16.5 mg, 0.088 mmol).

4c-d₂; colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34–7.18 (m, 5H), 3.17 (s, 2H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.57.

Literature's data of non-deuterated 2-phenethyl bromide^[84]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38–7.26 (m, 5H), 3.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

7-(1-*d*₂-Phenylethoxy)flavone with 99% D (3*m'*-*d*₂)



The suspension of 7-hydroxyflavone (23.8 mg, 0.10 mmol) and **4c-d₂** (28.1 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in DMF (1 mL) was stirred at 90 °C under Ar. After 7 h, the mixture was extracted with Et₂O (10 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1–1/1) to give 7-(1-*d*₂-phenylethoxy) flavone-*d*₂ with >99%D (**3*m'*-d₂**; 24% yield, 16.5 mg, 0.024 mmol) and 7-hydroxy flavone (15.8 mg, 66% recovered). Yield, based on recovered starting material (brsm), was 71%.

3*m'*-d₂; colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.91–7.89 (m, 2H), 7.54–7.50 (m, 3H), 7.36–7.27 (m, 5H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.16 (s, 2H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.29.

The spectroscopic data of hydrogen form is described in the section 3-4-6 (¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.90–7.89 (m, 2H), 7.53–7.49 (m, 3H), 7.36–7.26 (m, 5H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H)).

1-*d*₂-Phenethylamine (5-*d*₂)

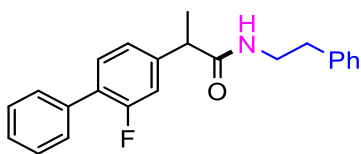


The suspension of **3l-d₂** (25.3 mg, 0.10 mmol) and hydrazine monohydrate (7.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in MeOH (0.5 mL) was stirred at 90 °C under Ar. After 5 h, 1M HCl aq. (0.5 mL) was added, and phthalazin-1,4-dione was removed by filtration. To the filtrate was added 40% NaOH aq. and the mixture was extracted with Et₂O (10 mL x 3), and the organic layers were dried over with anhydrous MgSO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (CHCl₃/MeOH = 5/1) to obtain 1-*d*₂-phenethylamine-*d*₂ with 99% D (**5-*d*₂**; 83% yield, 10.2 mg, 0.083 mmol).

5-*d*₂; colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32–7.29 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 3H), 2.94 (m, 0.0010H), 2.74 (s, 2H). ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 2.95.

Literature's data of non-deuterated phenethylamine^[85]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33–7.18 (m, 5H), 2.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.21 (brs, 2H).

(Hydrogen form synthesis) 2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)-*N*-phenethylamide (6)



The suspension of flurbiprofen (97.7 mg, 0.40 mmol) and carbonyldiimidazole (CDI; 64.9 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2 mL) was stirred at room temperature under Ar. After 4 h, to the mixture was added phenethylamine (50.3 μ L, 0.40 mmol, 1.0 equiv.), and the reaction mixture was stirred at room temperature under Ar. After 20 h, the mixture was extracted with EtOAc (25 mL x 3), and the organic layers were dried over with anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 5/1–1/1) to obtain **6** (26% yield, 35.9 mg, 0.104 mmol).

6; colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.56–7.54 (m, 2H), 7.48–7.44 (m, 2H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 2H), 7.18–7.09 (m, 5H), 6.48 (brs, 1H), 3.54 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.44–3.27 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

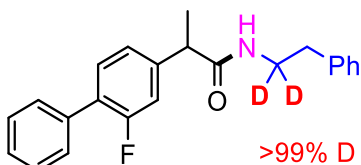
^{13}C NMR (125 MHz, CD_3CN): δ 174.0, 160.4 (d, J = 245 Hz), 145.1 (d, J = 7.6 Hz), 140.5, 136.5, 131.6 (d, J = 3.8 Hz), 129.9 (d, J = 2.8 Hz), 129.8, 129.5, 129.2, 128.7, 128.0 (d, J = 13.4 Hz), 127.1, 124.8 (d, J = 2.9 Hz), 115.9 (d, J = 23.9 Hz), 46.6, 41.4, 36.1, 18.7.

IR (NaCl) cm^{-1} : 3421, 3299, 3063, 3029, 2972, 2932, 2894, 1656, 1650, 1626, 1603, 1582, 1562, 1549, 1538, 1519, 1516, 1498, 1484, 1454, 1418, 1384, 1367, 1351, 1288, 1267, 1231, 1155, 1132, 1104, 1074, 1030, 1012, 927, 877, 833, 766, 749, 724, 698.

HRMS (MALDI-TOF) m/z : 348.1751 (Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NOF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348.1759).

Melting point: 85–87 $^\circ\text{C}$.

2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)-*N*-(1- d_2 -phenethyl)amide (6- d_2)

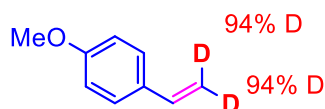


The suspension of flurbiprofen (24.4 mg, 0.1 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl; 23 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) and DMAP (15 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous DMF (1 mL) was stirred at room temperature under Ar. After 25 min, the reaction mixture was added the solution of **5- d_2** (12.3 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DMF (1.5 mL), and stirred at room temperature. After 16 h, the reaction was completed, and the mixture was extracted with EtOAc (15 mL x 3). The organic layers were washed with NH_4Cl aq., brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 5/1–1/1) and obtained 2-(2-fluorobiphenyl-4-yl)-*N*-(1- d_2 -phenethyl)amide with >99% D (**6- d_2** ; 60% yield, 21 mg, 0.060 mmol).

^1H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 7.56–7.54 (m, 2H), 7.48–7.45 (m, 2H), 7.42–7.37 (m, 2H), 7.23–7.20 (m, 2H), 7.17–7.09 (m, 5H), 6.42 (brs, 1H), 3.53 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.69 (s, 2H), 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

^2H NMR (77 MHz, CH_3CN): δ 3.34 (br).

4-Methoxystyrene- d_2 (7- d_2)

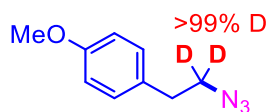


The suspension of **1ad- d_2** (47.2 mg, 0.10 mmol) and sodium hydride (60%, dispersion in paraffin liquid) (20.0 mg, 0.50 mmol, 5 equiv.) in $\text{D}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (0.5/0.5 mL) was stirred at 80 °C under Ar. After 10 h, the mixture was quenched 1M HCl aq. (0.5 mL), and extracted with EtOAc (2 mL x3), and the organic layers were dried over with Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (n -hexane/ CHCl_3 = 10/1) to obtain 4-methoxystyrene- d_2 with 94% D (7- d_2 ; 78% yield, 10.6 mg, 0.078 mmol). 7- d_2 ; colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.60 (d, J = 17.8 Hz, 0.0069H), 5.11 (d, J = 10.9 Hz, 0.0068H), 3.81 (s, 3H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 5.64 (br), 5.16.

Literature's data of non-deuterated 4-methoxystyrene^[86]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

2-(p -Methoxyphenyl)-1- d_2 -ethylazide- d_2 (8- d_2)



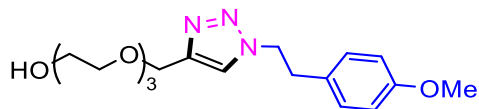
The suspension of **1ad- d_2** (236 mg, 0.50 mmol) and sodium azide (39.0 mg, 0.60 mmol, 1.2 equiv.) in DMF (2.5 mL) was stirred at 80 °C under Ar. After 12 h, the mixture was extracted with Et_2O (5 mL x 3). The organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), and the organic layers were dried over with Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (n -pentane/ Et_2O = 50/1) to obtain 2-(p -methoxyphenyl)-1- d_2 -ethylazide with >99% D (8- d_2 ; 38% yield, 34.3 mg, 0.19 mmol).

8- d_2 ; colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.16–7.19 (m, 2H), 6.88–6.84 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.43–3.46 (0.015H), 2.82 (s, 2H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.44.

Literature's data of non-deuterated ethenzamide- d_2 ^[87]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.16 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

(Hydrogen form synthesis) 2-(2-(2-((1-(4-methoxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)ethoxy)ethoxy)ethan-1-ol (9)



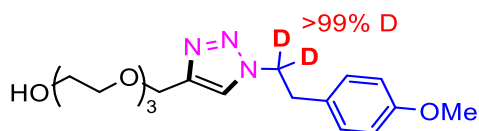
2-(*p*-Methoxyphenyl)ethylazide (17.9 mg, 0.1 mmol), triethyleneglycol mono (2-propynyl) ether (18.8 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.), CuSO₄·5H₂O (12.4 mg, 0.050 mmol, 0.5 equiv.) and sodium ascorbate (9.9 mg, 0.050 mmol, 0.5 equiv.) were dissolved in THF/H₂O (1/1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature under Ar. After 4.5 h, the reaction mixture was extracted EtOAc (5 mL x 3), and the organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), and dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (CHCl₃/MeOH = 10:1) to obtain **9** (81% yield, 29.7 mg, 0.081 mmol). **9**; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.67–3.62 (m, 8H), 3.59 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (brs, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 158.6, 144.6, 129.6, 128.9, 122.9, 114.1, 72.5, 70.5, 70.4, 70.2, 69.3, 64.5, 61.6, 55.2, 51.8, 35.8.

IR (NaCl) cm⁻¹: 3452, 3139, 2916, 2871, 1613, 1514, 1462, 1444, 1350, 1344, 1331, 1302, 1248, 1179, 1125, 1106, 1093, 1060, 1033, 827.

HRMS (MALDI-TOF) *m/z*: 388.1852 (Calcd. for C₁₈H₂₇N₃O₅Na [M+Na]⁺: 388.1843).

2-(2-(2-((1-(4-methoxy)-1-*d*₂-ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)ethoxy)ethoxy)ethan-1-ol (9-*d*₂)

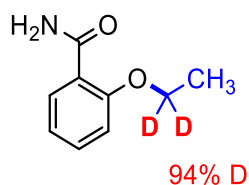


8-*d*₂ (17.9 mg, 0.1 mmol, >99% D), *O*-propargyl triethylene glycol (18.8 mg, 0.10 mmol 1 equiv.), CuSO₄·5H₂O (12.4 mg, 0.050 mmol, 0.5 equiv.) and sodium ascorbate (9.9 mg, 0.050 mmol, 0.5equiv.) were dissolved in THF/H₂O (1/1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature under Ar. After 4.5 h, the reaction mixture was extracted EtOAc (5 mL x 3), and the organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), and dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (CHCl₃/MeOH = 10:1) to obtain 2-(2-(2-((1-(4-methoxy)-1-*d*₂-ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)ethoxy)ethoxy)ethan-1-ol with >99% D (**9-*d*₂**; 79% yield, 29.2 mg, 0.079 mmol).

9-*d*₂; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.52 (m, 0.011H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.68–3.63 (m, 8H), 3.61 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.82 (brs, 1H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.52.

***d*₂-Ethenzamide (**10-*d*₂**)**



*d*₂-Ethenzamide (**10-*d*₂**) was prepared according to the reference^[88]. The suspension of **3g-*d*₂** (11.5 mg, 0.077 mmol, 94% D) and *t*-BuOK (25.9 mg, 0.23 mmol, 3.0 equiv.) in toluene (0.3 mL) was stirred at 35 °C under Ar. After 6 h, to the solution was added distilled water (1 mL) and, the reaction mixture was filtrated, washed with water, and dried under vacuo to obtain **10-*d*₂** with 94% D (36% yield, 4.7 mg, 0.077 mmol).

10-*d*₂; colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.47–7.44 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.85 (brs, 1H), 4.20 (m, 0.10H), 1.50 (s, 3H).

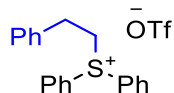
²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.20.

Literature's data of non-deuterated ethenzamide^[89]; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.16–6.87 (m, 2H), 6.58 (brs, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

4. Experiments in chapter 2

4-1. Procedures of preparation of alkyl sulfonium salts (1a) (Scheme 2-3-2-5, Table 2-1, Fig. 2-2)

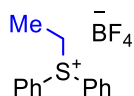
(Phenethyl)diphenylsulfonium triflate (1ac)



To the suspension of phenylethyl alcohol (153 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) and NaH (60%, dispersion in paraffin liquid; 50.0 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was dropwisely added trifluoromethanesulfonic anhydride (0.20 mL, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) at -20 °C. After 2 h, to the mixture was added diphenyl sulfide (186 mg, 1.0 mmol). The mixture was stirred at 50 °C. After 12 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃ (30 mL x5). The organic layers were washed with brine (10 mL), dried over with MgSO₄, and concentrated in vacuo. The obtained residue was recrystallized with CHCl₃ / Et₂O to afford **1ac** (52% yield, 231 mg).

1ac; colorless solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.95–7.93 (m, 4H), 7.67–7.63 (m, 6H), 7.30–7.25 (m, 3H), 7.18–7.15 (m, 2H), 4.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). ¹H NMR spectrum of **1ac** was identical to that of section 3-3-6.

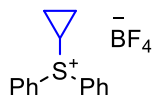
(Ethyl)diphenylsulfonium tetrafluoroborate (1ab)



1ab was prepared according to the reference.^[6] To a mixture of diphenyl sulfide (1.86 g, 10.0 mmol) and AgBF₄ (2.34 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv.) in (CH₂Cl)₂ (10 mL) was added ethyl iodide (1.6 mL, 20.0 mmol, 2.0 equiv.). The mixture was stirred at 40 °C. After 16 h, the precipitate derived from silver salts was removed by filtration using membrane filter (Millipore, Omnipore™, 0.2 μm), and washed with CHCl₃ (15 mL). Then, the filtrate was evaporated. The residue was recrystallized from CHCl₃ / Et₂O to obtain **1ab** (quant, 3.03 g).

1ab; colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95–7.92 (m, 4H), 7.73–7.64 (m, 6H), 4.16 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹H NMR spectrum of **1ab** was identical to that of section 3-3-6.

(Cyclopropyl)diphenylsulfonium tetrafluoroborate (1ag)



To the suspension of diphenyl sulfide (930 mg, 5.0 mmol) and AgBF₄ (1.20 g, 6.0 mmol, 1.2 equiv.) in (CH₂Cl)₂ (10 mL) was added 1-iodo-3-chloro-propane (1.1 mL, 10.0 mmol, 2.0 equiv.). The mixture was stirred at 40 °C. After 24 h, the precipitate derived from silver salts was removed by filtration using membrane filter (Millipore, Omnipore™, 0.2 μm), and washed with CHCl₃ (15 mL). Then, the filtrate was evaporated. To the residue in THF (10 mL) was added NaH (60%, dispersion in paraffin liquid; 300 mg, 7.5 mmol, 1.5 equiv.) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature. After 24 h, the suspension was quenched with HBF₄ aq. (1 mL) and LiBF₄ (300 mg), and extracted with CHCl₃ (30 mL x3). The organic layers were dried over with MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was recrystallized from CHCl₃ / Et₂O to obtain **1ag** (61% yield, 958 mg, 3.05 mmol).

1ag; pale brown solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.96–7.93 (m, 4H), 7.77–7.66 (m, 6H), 3.81–3.76 (m, 1H), 1.71–1.68 (m, 2H), 1.46–1.42 (m, 2H). ^1H NMR spectrum of **1ag** was identical to that of the reference 34.

4-2. Procedures in deuteration (Table 2-1, Scheme 2-4–2-5, Fig. 2-2)

4-2-1. Procedure in deuteration of **1ab** (Table 2-1; entry 4)

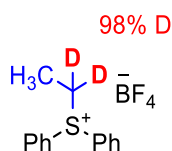
To **1ab** (60.4 mg, 0.20 mmol) in D_2O (0.25 mL, 69 equiv.) was added K_2CO_3 (27.6 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) under argon. The mixture was stirred at room temperature. The D contents were monitored by ^1H NMR by sampling of portion of the solution and diluting with CDCl_3 . After 12 h, the mixture was cooled to room temperature, added NaCl and extracted with CHCl_3 (20 mL x5). The organic layers were dried over with MgSO_4 , and concentrated in vacuo. Et_2O was added to the residue, and the resulting precipitate was collected with Kiriya filter and dried over under vacuo to give the corresponding deuterated **1ab** (**1ab- d_2**) with 98% D (86 % yield, 52.3 mg, 0.17 mmol) was obtained. The spectroscopic data is described in section 4-2-3.

4-2-2. Procedure in deuteration of **1ag** (Scheme 2-5)

To **1ag** (157 mg, 0.50 mmol) in D_2O (5 mL) was added K_2CO_3 (69 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) under argon. The mixture was stirred at 80 °C. After 9 h, the mixture was cooled to room temperature, added NaCl and extracted with CHCl_3 (20 mL x3). The organic layers were dried over with MgSO_4 , and concentrated in vacuo, but the desired product was not obtained.

4-2-3. Spectroscopic data of d_n -alkylated sulfonium salts (**1a- d_n**)

(1- d_2 -Ethyl)diphenylsulfonium tetrafluoroborate (**1ab- d_2**)



1ab- d_2 was prepared according to procedure (4-2-1).

1ab- d_2 ; colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95–7.92 (m, 4H), 7.76–7.67 (m, 6H), 4.20–4.19 (m, 0.047H), 1.48 (s, 3H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 4.17.

The spectroscopic data of hydrogen form is described in section 4-1 (^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95–7.92 (m, 4H), 7.73–7.64 (m, 6H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)).

4-3. One-pot d_n -alkylation with **1ab** or **1ac** (Fig. 2-2, Scheme 2-5)

4-3-1. Alkylation of **2a** using **1ab**.

To suspension of (ethyl)diphenyl sulfonium salt (**1ab**; 60.4 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) in MeCN (1 mL) were added K_2CO_3 (27.6 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) and D_2O (0.25 mL, 69 equiv.). The mixture was stirred at 50 °C under Ar. After 12 h, to the mixture were added **2a** (18.5 mg, 0.10 mmol) and *t*-BuONa (9.6 mg, 1.0 equiv.). The mixture was stirred at 70 °C under Ar. After 12 h, the mixture was cooled to room temperature. The solution was extracted with EtOAc (5 mL x 3). The organic layers were dried over with Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 2/1) to give *N*-(1- d_2 -ethyl)-*N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide with 95% D (**3f''**- d_2 , 19.0 mg, 88%). The spectroscopic data is described in section 4-3-4.

4-3-2. General procedure; Alkylation using **1ab**

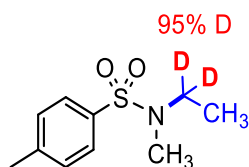
To suspension of (1- d_2 -ethyl)diphenyl sulfonium salt (**1ab**; 60.4 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) in MeCN (1 mL) were added K_2CO_3 (27.6 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) and D_2O (0.25 mL, 69 equiv.). The mixture was stirred at 50 °C under Ar. After 12 h, to the mixture was added **2** (0.10 mmol). The mixture was stirred at 70 °C under Ar. After 12 h, the mixture was cooled to room temperature. The solution was extracted with EtOAc (5 mL x 3). The organic layers were dried over with Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography to give the corresponding d_n -alkylated derivatives. The spectroscopic data are described in section 4-3-4.

4-3-3. Alkylation of **2a** using **1ag**

To suspension of *N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide (**2a**; 18.5 mg, 0.10 mmol) in THF (1 mL) was added NaH (60%, dispersion in paraffin liquid; 4.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) under argon. After 30 min-stirring at 0 °C, to the mixture were added D_2O (50 μ L, 28 equiv.) and **1ag** (37.8 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) under Ar. The reaction mixture was stirred under room temperature. After 1 h, the reaction mixture was monitored by TLC, but any reaction did not proceed.

4-3-4. Spectroscopic data of d_n -alkylated compounds

N-(1- d_2 -Ethyl)-*N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide (**3e''**- d_2)



3e''- d_2 was prepared according to procedure (4-3-1).

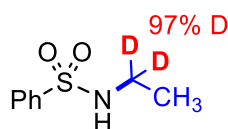
3e''- d_2 ; colorless solid; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 0.1H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

2H NMR (77 MHz, $CHCl_3$): δ 3.08.

Literature's data of non-deuterated *N*-ethyl-*N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide^[8]; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.07 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.11

(t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

***N*-(1- d_2 -Ethyl) benzenesulfonamide (**3u'**- d_2)**



According to general procedure (4-3-2), benzenesulfonamide (15.7 mg, 0.10 mmol) was used as the substrate. *N*-(1- d_2 -Ethyl) benzenesulfonamide with 95% D (**3ab**- d_2 , 66% yield, 12.3 mg, 0.066 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 2/1).

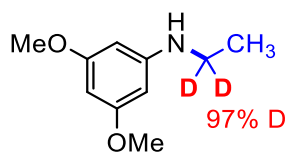
3u'- d_2 ; colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89–7.86 (m, 2H), 7.61–7.56 (m, 1H), 7.54–7.50 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.96–3.05 (q, 0.067H), 1.09 (s, 3H)

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.00.

Literature's data of non-deuterated *N*-ethyl benzenesulfonamide^[24]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90–7.87 (m, 2H), 7.61–7.56 (m, 1H), 7.55–7.49 (m, 2H), 4.57 (brs, 1H), 3.02 (qd, $J = 7.3, 6.1$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

***N*-(1- d_2 -Ethyl)-3,5-dimethoxyaniline (**3h'**- d_2)**

***N,N*-di(1- d_2 -Ethyl)-3,5-dimethoxyaniline (**3h''**- d_2)**

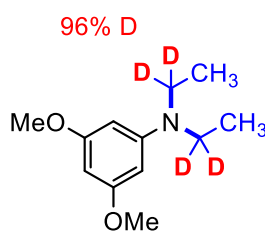


According to general procedure (4-3-2), 3,5-dimethoxyaniline (15.3 mg, 0.10 mmol) was used as the substrate. *N*-(1- d_2 -Ethyl)-3,5-dimethoxyaniline with 97% D (**3h**- d_2 , 34 % yield, 6.2 mg, 0.034 mmol) and *N,N*-di(1- d_2 -ethyl)-3,5-dimethoxyaniline with 96% D (**3h'**- d_4 , 40 % yield, 8.4 mg, 0.040 mmol) were obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 50/1).

3h'- d_2 ; pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.87 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.75 (s, 7H), 3.08–3.15 (m, 0.066H), 1.22 (s, 3H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.12.

Literature's data of non-deuterated *N*-ethyl-3,5-dimethoxyaniline^[13]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.90 (m, 1H), 5.82 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.64 (brs, 1H), 3.14 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).



3h''- d_2 ; pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.86 (s, 3H), 3.78 (s, 7H), 3.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.15H), 1.14 (s, 6H).

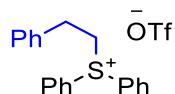
^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.30.

Literature's data of non-deuterated *N,N*-diethyl-3,5-dimethoxyaniline^[11]; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.87 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.32 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

5. Experiments in chapter 3

5-1. Procedures of preparation of alkyl sulfonium salts (1) (Fig. 3-1, 3-3).

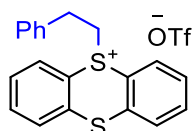
(Phenethyl)diphenylsulfonium triflate (1ac)



To the suspension of phenylethyl alcohol (153 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) and NaH (60%, dispersion in paraffin liquid; 50.0 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was dropwised trifluoromethanesulfonic anhydride (1.0 mL, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) at -20 °C. After 2 h, to the mixture was added diphenyl sulfide (186 mg, 1.0 mmol). The mixture was stirred at 50 °C. After 12 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃ (30 mL x5). The organic layers were washed with brine (10 mL), dried over with MgSO₄, and concentrated in vacuo. The obtained residue was recrystallized with CHCl₃ / Et₂O to afford **1ac** (52% yield, 231 mg).

1ac; colorless solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.95–7.93 (m, 4H), 7.67–7.63 (m, 6H), 7.30–7.25 (m, 3H), 7.18–7.15 (m, 2H), 4.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). ¹H NMR spectrum of **1ac** was identical to that of section 3-3-6.

(Phenethyl)thianthrenium triflate (1ba)

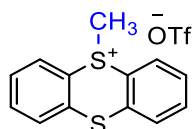


To the suspension of phenylethyl alcohol (153 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) and NaH (60%, dispersion in paraffin liquid; 50.0 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was dropwised trifluoromethanesulfonic anhydride (0.20 mL, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) at -20 °C. After 2 h, to the mixture was added thianthrene (216 mg, 1.0 mmol). The mixture was stirred at 50 °C. After 12 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃ (30 mL x5). The organic layers were washed with brine (10 mL), dried over with MgSO₄, and concentrated in vacuo. The obtained residue was recrystallized with CHCl₃ / Et₂O to afford **1ba** (65% yield, 306 mg).

1ba; colorless solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.80 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.71 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.61 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.24–7.17 (m, 3H), 7.13–7.10 (m, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H).

¹H NMR spectrum of **1ba** was identical to that of the reference 48.

(Methyl)thianthrenium triflate (1bb)

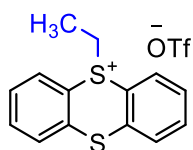


Thianthrene (4.3 g, 20 mmol) was stirred with TfOMe (2.2 mL, 20 mmol) in (CH₂Cl)₂ (10 mL) at 50 °C. After 12 h, the mixture was concentrated under vacuo. The residue was recrystallized with CHCl₃/Et₂O, to afford **1bb** (97% yield, 7.39 g).

1bb; colorless solid; ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN): δ 8.10 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.93 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.79 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.68 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H). ¹H NMR spectrum of **1bb** was

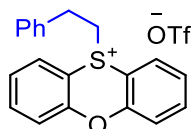
identical to that of the reference 91.

(Ethyl)thianthrenium triflate (**1bc**)



To the suspension of ethanol (691 mg, 15 mmol, 1.5 equiv.) and NaH (60%, dispersion in paraffin liquid; 600 mg, 15 mmol, 1.5 equiv.) in (CH₂Cl)₂ (30 mL) was dropwised trifluoromethanesulfonic anhydride (2.1 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) at -30 °C. After 2 h, to the mixture was added thianthrene (2.16 g, 1.0 mmol). The mixture was stirred at 50 °C. After 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃ (30 mL x6). The organic layers were washed with brine (10 mL), dried over with MgSO₄, and concentrated in vacuo. The obtained residue was washed with CHCl₃/ Et₂O and dried over under vacuo to afford **1bc** (52% yield, 2.03 g). **1bc**; brown oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.75 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.67 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 3.85 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹H NMR spectrum of **1bc** was identical to that of the reference 46b.

(Phenethyl)phenoxathiineum triflate (**1ea**)



To the suspension of phenylethyl alcohol (153 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) and NaH (60%, dispersion in paraffin liquid; 50.0 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was dropwised trifluoromethanesulfonic anhydride (0.20 mL, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) at -20 °C. After 2 h, to the mixture was added phenoxathiine (200 mg, 1.0 mmol). The mixture was stirred at 50 °C. After 12 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃ (30 mL x5). The organic layers were washed with brine (10 mL), dried over with MgSO₄, and concentrated in vacuo. The obtained residue was washed with CHCl₃/ Et₂O and dried over under vacuo to afford **1ea** (97% yield, 441 mg).

1ea; brown oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.81–7.78 (m, 2H), 7.55–7.48 (m, 4H), 7.23–7.18 (m, 3H), 7.09–7.08 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CHCl₃): δ 152.6, 136.3, 134.9, 132.2, 129.0, 128.7, 127.6, 127.1, 120.0, 104.6, 53.6, 29.9.

IR (NaCl) cm⁻¹: 1464, 1273, 1259, 1225, 1159, 1030, 761, 637.

HRMS (MALDI-TOF) *m/z*: 305.0988 (Calcd for C₂₀H₁₇OS [M-OTf]⁺: 305.099).

5-2. Procedures in deuteration (Fig. 3-2, 3-3)

5-2-1. Procedure in deuteration of **1ac** and **1ba** (Fig. 3-2)

To **1ac** or **1ba** (1.0 mmol) in D₂O (5 mL) and MeCN (10 mL) was added K₂CO₃ (136 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) under argon. The mixture was stirred under the heating conditions. The D contents were monitored by ¹H NMR by sampling of portion of the solution and diluting with CDCl₃. After the peak of the α-position of sulfur cation disappeared in ¹H NMR analysis, the mixture was cooled to room temperature, added NaCl and extracted with CHCl₃ (30 mL x5). The organic layers were dried over with Mg₂SO₄, and concentrated in vacuo. Et₂O was added to the residue, and the resulting precipitate was collected with Kiriya filter and dried over under vacuo to give the corresponding deuterated **1ac** (**1ac-d₂**) or **1ba** (**1ba-d₂**) with >99% D was obtained. The spectroscopic data are described in section 5-2-4.

5-2-2. Procedure in deuteration of **1ba** and **1bb** (Fig. 3-3)

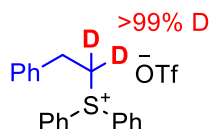
To **1ba** or **1bb** (2.0 mmol) in D₂O (5 mL) and MeCN (20 mL) was added K₂CO₃ (272 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv.) under argon. The mixture was stirred at 30 °C. The D contents were monitored by ¹H NMR by sampling of portion of the solution and diluting with CDCl₃. After 12 h, the mixture was cooled to room temperature, added NaCl and extracted with CHCl₃ (30 mL x5). The organic layers were dried over with Mg₂SO₄, and concentrated in vacuo. Et₂O was added to the residue, and the resulting precipitate was collected with Kiriya filter and dried over under vacuo to give the corresponding deuterated **1ba** (**1ba-d₂**) or **1bb** (**1bb-d₃**) with >99% D was obtained. The spectroscopic data are described in section 5-2-4.

5-2-3. Procedure in deuteration of **1bc** (Fig. 3-3)

To **1bc** (394 mg, 1.0 mmol) in D₂O (5 mL) and MeCN (10 mL) was added K₂CO₃ (136 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) under argon. The mixture was stirred at 40 °C. The D contents were monitored by ¹H NMR by sampling of portion of the solution and diluting with CDCl₃. After 12 h, the mixture was cooled to room temperature, added NaCl and extracted with CHCl₃ (30 mL x5). The organic layers were dried over with Mg₂SO₄, and concentrated in vacuo. The obtained residue was washed with Et₂O and dried over under vacuo to give the corresponding deuterated **1bc** (**1bc-d₂**) (44% yield, 172 mg) with >99% D was obtained. The spectroscopic data is described in section 5-2-4.

5-2-4. Spectroscopic data of *d_n*-alkylated sulfonium salts (**1-d_n**)

(1-*d₂*-Phenethyl)diphenylsulfonium triflate-*d₂* (**1ac-d₂**)



1ac (440 mg, 1.0 mmol) was used as a substrate according to typical synthetic procedure (5-2-1) at 40 °C for 9 h. (1-*d₂*-Phenethyl)diphenylsulfonium triflate with >99% D (**1ac-d₂**; 90 % yield, 398 mg, 0.90 mmol) was obtained.

1ac-d₂; colorless solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99–7.95 (m, 4H), 7.75–7.63 (m, 6H), 7.33–7.22 (m, 3H), 7.18–7.15 (m, 2H), 3.15 (s, 2H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 4.58.

The spectroscopic data of hydrogen form is described in page section 5-1 (^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.95–7.93 (m, 4H), 7.67–7.63 (m, 6H), 7.30–7.25 (m, 3H), 7.18–7.15 (m, 2H), 4.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.9 Hz, 2H)).

(1- d_2 -Phenetyl)thianthrenium triflate (1ba- d_2**)**

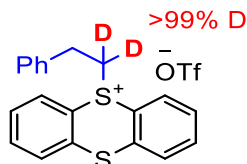


Fig. 3-2; **1ba** (470 mg, 1.0 mmol) was used as a substrate according to typical synthetic procedure (5-2-1) at 30 °C for 6 h. (1- d_2 -Phenetyl)thianthrenium triflate with >99% D (**1ba- d_2** ; 62 % yield, 292 mg, 0.62 mmol) was obtained.

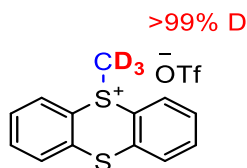
Fig. 3-3; **1ba** (945 mg, 2.0 mmol) was used as a substrate according to typical synthetic procedure (5-2-2). (1- d_2 -Phenetyl)thianthrenium triflate with >99% D (**1ba- d_2** ; 84 % yield, 798 mg, 1.68 mmol) was obtained.

1ba- d_2 ; colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 7.71 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 7.62 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 7.23–7.17 (m, 3H), 7.12–7.10 (m, 2H), 3.00 (s, 2H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 4.05.

The spectroscopic data of hydrogen form is described in section 5-1 (^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.71 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.61 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.24–7.17 (m, 3H), 7.13–7.10 (m, 2H), 4.08 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.8 Hz, 2H)).

(d_3 -Methyl)thianthrenium triflate (1bb- d_3**)**



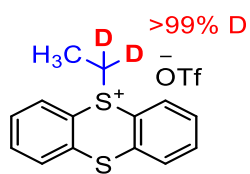
1bb (761 mg, 2.0 mmol) was used as a substrate according to typical synthetic procedure (5-2-2). (d_3 -Methyl)diphenylsulfonium triflate with >99% D (**1bb- d_3** ; 83 % yield, 635 mg, 1.66 mmol) was obtained.

1bb- d_3 ; colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 8.10 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 7.79 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 7.68 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 3.13 (s, 0.028H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.13.

The spectroscopic data of hydrogen form is described in section 5-1 (^1H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 8.10 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.79 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 7.68 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H)).

(1-*d*₂-Ethyl)thianthrenium triflate (1bc-*d*₂)



1bc-*d*₂ was prepared according to procedure (5-2-3).

1bc-*d*₂; brown oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.75 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.68 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 1.29 (s, 3H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.80.

The spectroscopic data of hydrogen form is described in section 5-1 (¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.75 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.67 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 3.85 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)).

5-3. d_n -Alkylation with **1d- d_n** (Scheme 3-2)

5-3-1. General procedure; d_n -alkylation with **1b- d_n**

To suspension of *N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide (**2a**; 18.5 mg, 0.10 mmol) in THF (1 mL) was added NaH (60%, dispersion in paraffin liquid; 4.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) under argon. After 30 min-stirring at 0 °C, to the mixture were added D₂O (50 μ L, 28 equiv.) and (d_n -alkyl)thianthrenium triflate (**1b- d_n** ; 0.12 mmol, 1.2 equiv.) under Ar. The reaction mixture was stirred under room temperature. After 1 h, the reaction mixture was quenched with 1N HCl aq. (3 drops). The solution was extracted with Et₂O (5 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography to give the corresponding deuterated alkylated derivatives (**3- d_n**). The spectroscopic data are described in section 5-3-4.

5-3-2. d_n -Alkylation of thiamazole with **1bc- d_2**

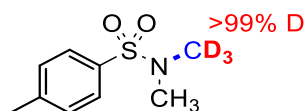
To suspension of (1- d_2 -ethyl)thianthrenium triflate (**1bc- d_2** ; 47.6 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) in MeCN (1 mL) was added KI (19.9 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) under argon. After 1 h-stirring at 30 °C, to the mixture were added thiamazole (11.4 mg, 0.10 mmol) and K₂CO₃ (13.8 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) under Ar. The reaction mixture was stirred at room temperature. After 12 h, the solution was extracted with Et₂O (5 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 10/1) to give the corresponding deuterated alkylated derivatives (**3s'- d_2** , 62% yield, 9.0 mg). The spectroscopic data is described in section 5-3-4.

5-3-3. Alkylation of phthalimide (**2b**) using **1ba- d_2**

To suspension of potassium phthalimide (**2b**, 18.5 mg, 0.10 mmol) in MeCN (1 mL) were added D₂O (50 μ L, 28 equiv.) and (1- d_2 -phenethyl)thianthrenium triflate (**1ba- d_2** ; 56.7 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) under Ar. The mixture was stirred at 30 °C. After 3 h, the mixture was warmed up to 50 °C. After 3 h, the reaction mixture was quenched with 1N HCl aq. (3 drops). The solution was extracted with EtOAc (5 mL x3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 3/1) to give the corresponding (1- d_2 -phenethyl)phthalimide with 98% D (**3u'- d_2** , 45% yield, 11.3 mg). The spectroscopic data is described in section 5-3-4.

5-3-4. Spectroscopic data of d_n -alkylated compounds

N-Methyl-*N*-(d_3 -methyl)-*p*-toluene sulfonylamide (**3a'- d_3**)



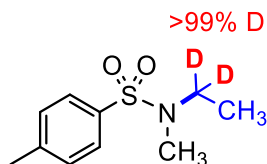
According to general procedure (5-3-1), **1bb- d_3** (45.6 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) was used as the substrate. *N*-Methyl-*N*-(d_3 -methyl)-*p*-toluenesulfonylamide with >99% D (**3a'- d_3** , quant, 20.2 mg, 0.10 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 2/1).

3a'- d_3 ; colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.64–2.64 (m, 0.019H), 2.43 (s, 3H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 2.66.

Literature's data of non-deuterated *N,N*-dimethyl-*p*-toluenesulfonylamide^[63]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.46 (s, 3H).

N-(1- d_2 -Ethyl)-*N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide (**3e'''-d₂**)

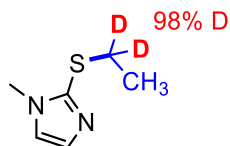


According to general procedure (6-1), **1ba-d₂** (47.6 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) was used as the substrate. *N*-(d_2 -ethyl)-*N*-Methyl-*p*-toluenesulfonylamide with >99% D (**3e'''-d₂**, quant, 21.9 mg, 0.10 mmol) was obtained after silica-gel column chromatography (n-hexane / EtOAc = 2/1).

3e'''-d₂; colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). ^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.08.

Literature's data of non-deuterated *N*-ethyl-*N*-methyl-*p*-toluenesulfonylamide^[66]; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.07 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

1-Methyl-2-(d_2 -ethyl)thio-imidazol (**3s'-d₂**)



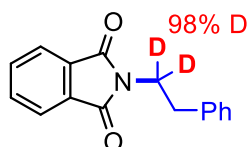
3s'-d₂ was prepared according to procedure (5-3-2).

3s'-d₂; colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.06–3.03 (m, 0.05H), 1.30 (s, 3H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.02.

Literature's data of non-deuterated 1-methyl-2-ethylthio-imidazol^[78]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.00 (1H), 6.90 (1H), 3.56 (3H), 3.02 (2H), 1.28 (3H).

N-(1- d_2 -Phenetyl)phthalimide (**3l'-d₂**; Fig. 6B)



3l'-d₂ was prepared according to procedure (5-3-3).

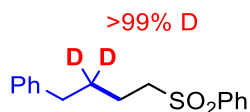
3l'-d₂; colorless solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.84–7.82 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 5H), 7.30–7.21 (m, 5H), 3.91 (s, 0.054H), 2.98 (s, 2H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.91.

Literature's data of non-deuterated *N*-phenethylphthalimide^[72]; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86–7.83 (m, 2H), 7.74–7.70 (m, 2H), 7.32–7.22 (m, 5H), 3.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

5-4. Procedures of the application for photo-induced reactions (Scheme 3-3–3-4, Fig. 3-6)

4-Phenyl-(3-*d*₂-butyl) phenyl sulfone (**14a-d₂**)



Scheme 3-3; The suspension of **1ba-d₂** (94.1 mg, 0.20 mmol), vinyl phenyl sulfone (**13a**, 101 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.), Ir[(dtbbpy)(ppy)₂]₂PF₆ (3.7 mg, 0.004 mmol, 2 mol%) and Hantzsch ester (101 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv.) in DMA (1 mL) was stirred under 456 nm LED irradiation under Ar. After 6 h, the mixture was extracted with EtOAc (10 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) to give 4-phenyl-(3-*d*₂-butyl) phenyl sulfone with >99% D (**14a-d₂**; 74% yield, 41.0 mg, 0.15 mmol).

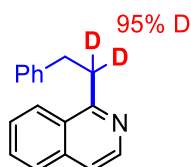
Scheme 3-4; The suspension of **1ba-d₂** (47.1 mg, 0.10 mmol), vinyl phenyl sulfone (**13a**, 33.6 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) and Hantzsch ester (50.7 mg, 0.2 mmol, 2.0 equiv.) in DMA (0.5 mL) was stirred under 456 nm LED irradiation under Ar. After 12 h, the mixture was extracted with EtOAc (10 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) to give 4-phenyl-(3-*d*₂-butyl) phenyl sulfone with >99% D (**14a'-d₂**; 59% yield, 16.3 mg, 0.059 mmol).

14a-d₂, 14a'-d₂; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.12–3.08 (m, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.75 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H).

²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 1.67.

Literature's data of non-deuterated 4-phenylbutyl phenyl sulfone^[92]; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.91–7.86 (m, 2H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 7.28–7.22 (m, 2H), 7.20–7.14 (m, 1H), 7.12–7.07 (m, 2H), 3.12–3.06 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.72–1.65 (m, 2H).

1-(1-*d*₂-Phenetyl) isoquinoline (**14b-d₂**)



The suspension of isoquinoline (**13b**, 13.0 mg, 0.20 mmol), **1ba-d₂** (94.5 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.), Ir[(dtbbpy)(ppy)₂]₂PF₆ (3.7 mg, 0.004 mmol, 2 mol%) and TfOH (1 drop) in DMA (1 mL) was stirred under 456 nm LED irradiation under Ar. After 8 h, the mixture was extracted with EtOAc (10 mL x 3). The organic layers were dried over with Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The yield of 1-(1-*d*₂-phenetyl) isoquinoline (**14b-d₂**, 45% yield) was determined by ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane (21 μL, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) as an internal standard. A piece of the residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 3/1 and CHCl₃/EtOAc = 20/1) to give **14b-d₂** with 95% D.

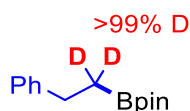
14b-d₂; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60–7.57 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.32–7.31 (m, 4H),

7.24–7.21 (m, 1H), 3.59 (s, 0.024H), 3.19 (s, 2H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 3.59.

Literature's data of non-deuterated 1-phenethyl isoquinoline^[93]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.23 (m, 2H).

(1- d_2 -Phenethyl)boronic acid pinacol ester (**14c- d_2**)



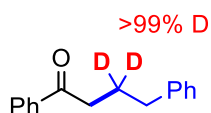
The suspension of **1ba- d_2** (94.5 mg, 0.20 mmol), and B_2cat_2 (**13c**, 95.1 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) and in DMA (0.5 mL) was stirred under 456 nm LED irradiation under Ar. After 12 h, the mixture was added pinacol (94.5 mg, 0.80 mmol, 4.0 equiv.) and Et_3N (1 mL), and stirred at room temperature. After 1 h, the mixture was extracted with EtOAc (10 mL x 3). The organic layers were dried over with Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) to give (1- d_2 -phenethyl)boronic acid pinacol ester with >99% D (**14c- d_2** ; 90% yield, 41.8 mg, 0.18 mmol).

14c- d_2 ; colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.29–7.26 (m, 2H), 7.23–7.22 (m, 2H), 7.17–7.15 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.24 (s, 12H).

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 1.13.

Literature's data of non-deuterated phenethylboronic acid pinacol ester^[48]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27–7.19 (m, 4H), 7.18–7.08 (m, 1H), 2.79–2.69 (m, 2H), 1.21 (s, 12H), 1.18–1.10 (m, 2H)

3-Phenyl-(2- d_2 -propyl) phenyl ketone (**14d- d_2**)



The suspension of **1ba- d_2** (47.1 mg, 0.10 mmol), 1-styrenyloxytrimethylsilane (**13d**, 96.2 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) and Ph_3N (2.5 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) in DCE (0.5 mL) was stirred under 456 nm LED irradiation under Ar. After 12 h, the mixture was extracted with EtOAc (10 mL x 3). The organic layers were dried over with Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The yield of 3-Phenyl-(2- d_2 -propyl) phenyl ketone (**14d- d_2** , 60% yield) was determined by ^1H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane (10.5 μL , 0.10 mmol, 1.0 equiv.) as an internal standard. A piece of the residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 10/1) to give **14d- d_2** with >99% D.

14d- d_2 ; colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21–7.20 (m, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.07 (s, 0.019H)

^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 2.07.

Literature's data of non-deuterated 3-phenyl propyl phenyl ketone^[94]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 3H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (q, J = 7.4 Hz, 2H).

5-5. Spectroscopic characterization (UV-Vis) of the reaction components (Fig. 3-6)

Absorption spectra of each of the individual components were run at a concentration of 0.04 M, followed by mixtures of different components in the reaction mixture in an attempt to show a shift in absorbance caused by the formation of an EDA complex between the sulfonium salt **1ba** and Ph_3N (red line).

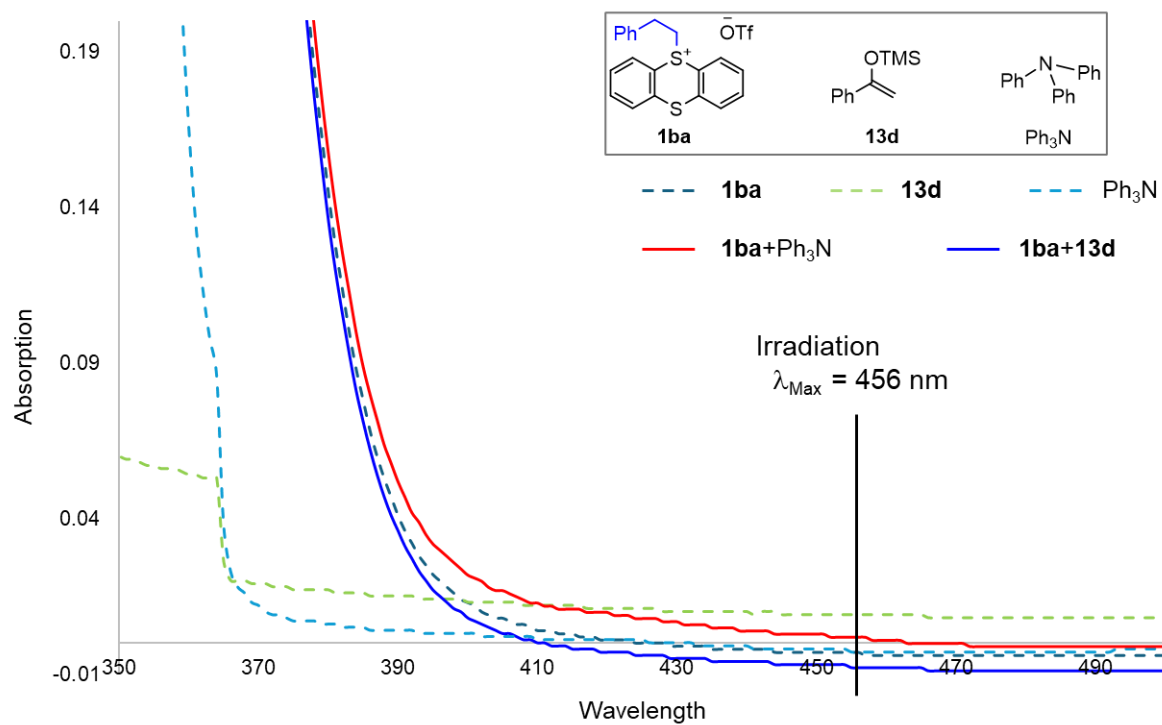


Figure S2. UV-Vis spectrum of the reaction components.

6. Experiments in chapter 4

6-1. Procedure for *in vitro* metabolism to analyze residual ratio in liver microsomal metabolism (Fig. 4-1A, 4-2A)

The substrate samples (**3c**, **3c-d₃**, **3f** and **3f-d₂**) were dissolved in DMSO as a concentration of 5 mM. The distilled water (713 μ L), 0.5 M pH 7.4 potassium phosphate solution (200 μ L), NADPH-regenerating agent solution A (50 μ L) and solution B (10 μ L) (BD Gentest, Woburn, MA) and sample solution (2 μ L) were mixed and incubated at 37 °C for 5 min. The rat microsome of 25 μ L was added to the mixtures and incubated at 37 °C. The sampling (100 μ L) was performed at predetermined time intervals. The sampled solutions were mixed with MeCN (100 μ L) and placed on the ice water for 10 min. Then, the samples were centrifuged for 3 min at 9,730 g (1524, BM Equipment Co., Ltd., Tokyo, Japan). The supernatant (100 μ L) was treated by HPLC to determine the residual sample.

6-2. Procedure for animal study to analyze plasma concentration profiles after oral administration to rats (Fig. 4-1B, 4-2B)

All animal studies were approved by the Animal Research Committee of Osaka Medical and Pharmaceutical University and were performed in accordance with the Organizing Committee Regulations on Animal Experiments. Male Sprague Dawley rats (9 weeks; 250-300 g; Japan SLC Inc., Shizuoka, Japan) were used. Rats were fasted for 12 h before the test. **3c**, **3c-d₃**, **3f** and **3f-d₂** were completely dissolved in 10% polysorbate 80 and 10% DMSO. Each solution was administered orally under isoflurane anesthesia as a dose of 5 mg/kg. Blood samples were collected from the jugular vein under isoflurane anesthesia at predetermined time. Plasma was obtained from the blood samples by centrifugation for 10 min at 9,730 g (1524, BM Equipment Co., Ltd., Tokyo, Japan). The supernatant was sampled and stored at -20 °C until performing the LC-MS/MS analysis.

6-3. Procedure for parallel artificial membrane permeability assay (PAMPA) to analyze membrane permeability of **3f-d₂** vs. **3f** (Fig. 4-2C)

Membrane permeation studies were performed using PermeaPad[®] 96-well plates (InnoMe GmbH, Espelkamp, Germany) consisting of a phosphatidylcholine layer immobilized on two cellulose-based sheets. The dissolved compounds (**3f** and **3f-d₂**) in distilled water with 5% polysorbate 80 and 5% DMSO was added to the donor side. The distilled water with 10% polysorbate 80 and 10% DMSO was added to the acceptor side. The sampling (100 μ L) was performed at predetermined time intervals from the acceptor side, and flesh pH 7.4 phosphate buffer was returned. The concentration of permeated compounds were detected with HPLC.

6-4. Configuration of High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Waters Alliance HPLC system 2695 separation module and Waters 2489 dual λ UV/Vis detector were used for the quantification. A COSMOSIL 5C18-MS-II packed column (5 μ m, 150 mm $\times$ 4.6 mm) from Nakalai Tesque (Kyoto, Japan) was used. In **3c** and **3c-d₃**, the mobile phase was 0.1% (w/w) formic acid and methanol (30:70 v/v). On the other hand, the mobile phase was 0.1% (w/w) formic acid and methanol (25:75 v/v) in **3f** and **3f-d₂**. The flow rate was controlled at 1.0 mL/min with a 10 μ L injection volume. The samples were eluted at 40°C and quantified at 307 nm.

6-5. Configuration of LC-MS/MS

LC-MS/MS analysis was performed using an LCMS-8045 instrument (Shimadzu Corp., Kyoto, Japan) to determine the blood concentration of **3c**, **3c-d₃**, **3f** and **3f-d₂**. The column was COSMOSIL Packed Column 2.6C₁₈ (2.6 μ m, 2.1 $\times$ 100 mm, Nacalai Tesque) and the column temperature was set to 40 °C. The mobile phase comprised distilled water containing 0.1% formic acid (solvent A) and acetonitrile (solvent B). The ration of solvent A and solvent B was 35/65 (v/v). The plasma samples were treated as below. Methanol of 400 μ L including an etodolac as an internal standard was added to the plasma sample of 100 μ L. The mixture was sonicated for 10 minutes after mixing with a vortex mixer for 1 minute. The sonicated samples were dried using a centrifugal evaporator (CVE-2200; EYELA, Tokyo, Japan) at 50 °C, and methanol of 100 μ L was added to the residue. They were sonicated for 10 minutes after mixing with a vortex mixer for 1 minute. The sonicated samples were centrifuged for 10 minutes at 9,730 g. The supernatants (80 μ L) were treated by LC-MS/MS to determine the blood concentration. All samples and standards (5 μ L) were injected into the LC system. A mass spectrometer of **3c**, **3c-d₃**, **3f** and **3f-d₂** were used in positive-ion mode. A mass spectrometer of etodolac was negative-ion mode. The MS operating conditions were as follows: drying gas, 10.0 L/min; DL temperature, 250 °C; heat-block temperature, 400 °C; probe voltage, 2.3 kV; and collision energy, 35 eV. Precursor and production ions (m/z) were 252.2 and 253.2 for **3c**, 255.2 and 256.2 for **3c-d₃**, 266.2 and 267.2 for **3f**, 268.2 and 269.2 for **3f-d₂**, and 287.0 and 286.0 for etodolac, respectively.

引用文献

1. Reviews about the utilizations of deuterium-incorporated compounds, see: a) K. B. Wiberg, *Chem. Rev.* **1955**, 55, 713–743; b) R. P. Bell, *Chem. Soc. Rev.* **1974**, 3, 513–544; c) S. Scheiner, M. Čuma, *Chem. Rev.* **1996**, 1511–1521; d) J. Atzrodt, V. Derdau, W. J. Kerr, M. Reid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 1758–1784; e) S. Kopf, F. Bourriquen, W. Li, H. Neumann, K. Junge, M. Beller, *Chem. Rev.* **2022**, 122, 6634–6718; f) R. D. Jansen-Van Vuuren, L. Jedlovčnik, J. Košmrlj, T. E. Massey, V. Derdau, *ACS Omega* **2022**, 7, 41840–41858.
2. Recent selected reviews about the utilizations of deuterium-incorporated compounds for mass analysis, see: a) J. Atzrodt, V. Derdau, W. J. Kerr, M. Reid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 1758; b) E. Takeo, E. Fukusaki, S. Shimma, *Anal. Chem.* **2020**, 92, 12379; c) K. Dodo, K. Fujita, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 19651; d) E. S. Roig, H. M. De Feyter, T. W. Nixon, L. Ruhm, A. V. Nikulin, K. Scheffler, N. I. Avdievich, A. Henning, R. A. de Graaf, *Magn. Reson. Med.* **2023**, 89, 29.
3. E. Takeo, E. Fukusaki, S. Shimma *Anal. Chem.* **2020**, 92, 12379–12386
4. E. S. Roig, H. M. De Feyter, T. W. Nixon, L. Ruhm, A. V. Nikulin, K. Scheffler, N. I. Avdievich, A. Henning, R. A. de Graaf, *Magn. Reson. Med.* **2023**, 89, 29–39.
5. K. Dodo, K. Fujita, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 19651–19667.
6. M. Gómez-Gallego, M. A. Sierra, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4857.
7. Recent selected reviews about the utilizations of deuterium-incorporated drugs (deuterated drugs), see: a) T. Pirali, M. Serafini, S. Cargnin, A. A. Genazzani, *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 5276–5297; b) R. M. C. Di Martino, B. D. Maxwell, T. Pirali, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2023**, 22, 562–584; c) X.-L. Xu, W. Zhang, G.-W. Rao, *Current Med. Chem.* **2023**, 30, 4096–4129.
8. a) P. C. Ray, Y. D. Pawar, D. T. Singare, T. N. Deshpande, G. P. Singh, *Org. Process. Res. Dev.* **2018**, 22, 520–526; b) F. Schneider, M. Bradbury, T. A. Baillie, D. Stamler, E. Hellriegel, D. S. Cox, P. S. Loupe, J. M. Savola, L. Rabinovich-Guilatt, *Clin. Transl. Sci.* **2020**, 13, 707–717; b) F. Schneider, D. Stamler, M. Bradbury, P. S. Loupe, E. Hellriegel, D. S. Cox, J. M. Savola, M. F. Gordon, L. Rabinovich-Guilatt, *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* **2021**, 10, 647–659; d) M. W. Ferguson, C. J. Kennedy, T. H. Palpagama, H. J. Waldvogel, R. L. M. Faull, A. Kwakowsky, *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* **2022**, 14, 11795735221092517; e) C. Zhang, *WO2016133989A1*, **2016**.
9. L. Zhong, C. Hou, L. Zhang, J. Zhao, F. Li, W. Li, *Mol. Divers.* **2019**, 23, 341–350.
10. a) S. T. Wroblewski, R. Moslin, S. Lin, Y. Zhang, S. Spergel, J. Kempson, J. S. Tokarski, J. Strnad, A. Zupa-Fernandez, L. Cheng, D. Shuster, K. Gillooly, X. Yang, E. Heimrich, K. W. McIntyre, C. Chaudhry, J. Khan, M. Ruzanov, J. Tredup, D. Mulligan, D. Xie, H. Sun, C. Huang, C. D'Arienzo, N. Aranibar, M. Chiney, A. Chimalakonda, W. J. Pitts, L. Lombardo, P. H. Carter, J. R. Burke, D. S. Weinstein, *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 8973–8995; b) R. Moslin, Y. Zhang, S. T. Wroblewski, S. Lin, M. Mertzman, S. Spergel, J. S. Tokarski, J. Strnad, K. Gillooly, K. W. McIntyre, A. Zupa-Fernandez, L. Cheng, H. Sun, C. Chaudhry,

- C. Huang, C. D'Arienzo, E. Heimrich, X. Yang, J. K. Muckelbauer, C. Chang, J. Tredup, D. Mulligan, D. Xie, N. Aranibar, M. Chiney, J. R. Burke, L. Lombardo, P. H. Carter, D. S. Weinstein, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 8953–8972; c) Y. Chang, S. Xu, K. Ding, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 8951–8952; d) D. S. Treitler, M. C. Soumeillant, E. M. Simmons, D. Lin, B. Inankur, A. J. Rogers, M. Dummeldinger, S. Kolotuchin, C. Chan, J. Li, A. Freitag, F. Lora Gonzalez, M. J. Smith, C. Sfougataakis, J. Wang, T. Benkovics, J. Deerberg, J. H. Simpson, K. Chen, S. Tymonko, *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1202–1222.
11. I. R. Silverman, J. F. Liu, A.J. Morgan, B. Pandya, S. L. Harbeson, *CN Patent 104725380*, **2015**.
 12. N. Kuhnert, Y. Lu, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 501–507.
 13. G. Xia, R. Benmohamed, R. I. Morimoto, D. R. Kirsch, R. B. Silverman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5098–5101.
 14. H. Sun, D. W. Piotrowski, S. T. M. Orr, J. S. Warmus, A. C. Welford, S. B. Coffey, K. Futatsugi, Y. Zhang, A. D. N. Vaz, *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0206279.
 15. R. Ogasahara, K. Ban, M. Mae, S. Akai, Y. Sawama, *ChemMedChem* **2024**, *19*, e202400201.
 16. M. Pohjoispää, K. Wähälä, *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 7595–7605.
 17. Aaron Sattler, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2296–2312.
 18. J. Atzrodt, V. Derdau, W. J. Kerr, Marc Reid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3022–3047.
 19. Y. Sawama, K. Park, T. Yamada, H. Sajiki, *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 21–28.
 20. H. Yang, D. Hesk, *J. Label Compd. Radiopharm.* **2020**, *63*, 296–307.
 21. A. Michelottia, M. Roche, *Synthesis* **2019**, *51*, 1319–1328.
 22. P. Ranjan, S. Pillitteri, E. V. Van der Eycken, U. K. Sharma, *Green Chem.* **2020**, *22*, 7725–7736.
 23. M. Valero, V. Derdau, *J. Label Compd. Radiopharm.* **2020**, *63*, 266–280.
 24. D. Hesk, *J. Label Compd. Radiopharm.* **2020**, *63*, 247–265.
 25. M. Lepron, M. Daniel-Bertrand, G. Mencia, B. Chaudret, S. Feuillastre, G. Pieters, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1465–1480.
 26. R. Zhou, L. Ma, X. Yanga, J. Cao, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 426–444.
 27. P. Grocholska, R. Bąchor, *Molecules* **2021**, *26*, 2989.
 28. X. Yang, H. Ben, A. J. Ragauskas, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 2473–2485.
 29. N. Li, Y. Li, X. Wu, C. Zhua, J. Xie, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 6291–6306.
 30. D. Sharma, R. Chatterjee, V. Dhayalan, R. Dhanusuraman, R. Dandela, *Chem. Asian J.* **2022**, *17*, e202200485.
 31. T. Shinada, A. Nakayama, H. Okamura, Yoko Yasuno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, *95*, 1461–1473.
 32. G. Prakash, N. Paul, G. A. Oliver, D. B. Werz, D. Maiti, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 3123–3163.
 33. A. Tortajada, E. Hevia, *Catal. Sci. Technol.* **2023**, *13*, 4919–4925.
 34. H. Li, M. Shabbir, W. Li, A. Lei, *Chin. J. Chem.* **2024**, *42*, 1145–1156.
 35. A. Sib, V. Derdau, *Synlett* **2024**, *56*, 2155–2173.

36. K. Ban, K. Imai, S. Oyama, J. Tokunaga, Y. Ikeda, H. Uchiyama, K. Kadota, Y. Tozuka, S. Akai, Y. Sawama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202311058.
37. K. Ban, J. Tokunaga, S. Yoshimura, S. Akai, Y. Sawama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2024**, uoae109.
38. a) D. Kaiser, I. Klose, R. Oost, J. Neuhaus, N. Maulide, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8701–8780; b) M. Mondal, S. Connolly, S. Chen, S. Mitra, N. J. Kerrigan, *Organics* **2022**, *3*, 320–363; c) Z.-Y. Tian, Y. Ma, C.-P. Zhang, *Synthesis* **2022**, *54*, 1478–1502.
39. M. Wang, Y. Zhao, Y. Zhao, Z. Shi, *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eaba0946.
40. J. Chen, S. Liu, S. Su, R. Fan, R. Zhang, W. Meng, J. Tan, *Sci. Adv.* **2023**, *9*, eadi1370.
41. a) X. Li, Y. Wang, L. Yang, Z. Zhang, X. Xie, *Tetrahedron* **2022**, *110*, 132708; b) E. Alwedi, L. N. Zakharov, P. R. Blakemore, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6643–6648.
42. a) H. Uchiyama, K. Ban, S. Nozaki, Y. Ikeda, T. Ishimoto, H. Fujioka, M. Kamiya, R. Amari, H. Tsujino, M. Arai, S. Yamazoe, K. Maekawa, T. Kato, M. Doi, K. Kadota, Y. Tozuka, N. Tomita, H. Sajiki, S. Akai, Y. Sawama, *RSC Med. Chem.* **2023**, *14*, 2583–2592; b) A. V. Karkhanis, G. Venkatesan, R. Kambayashi, J. W. H. Leow, M. Q. Han, H. Izumi-Nakaseko, A. Goto, J. K. S. Pang, B. S. Soh, P. Kojodjojo, A. Sugiyama, E. C. Y. Chan, *Acta Pharm. Sin. B* **2022**, *12*, 3905–3923; c) D. Chang, T. Li, L. Li, J. Jakowski, J. Huang, J. K. Keum, B. Lee, P. V. Bonnesen, M. Zhou, S. Garashchuk, B. G. Sumpter, K. Hong, *Macromolecules* **2018**, *51*, 9393–9404; d) L. J. R. Foster, R. A. Russell, V. Sanguanchaipaiwong, D. J. M. Stone, J. M. Hook, P. J. Holden, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 1344–1349; e) L. J. R. Foster, R. A. Russell, V. Sanguanchaipaiwong, D. J. M. Stone, J. M. Hook, P. J. Holden, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 1344–1349.
43. D. J. Good, R. H. Naír, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2252–2264.
44. a) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757–1778; b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156–2164.
45. B. Altundas, C. V. S. Kumar, F. Fleming, *ACS Omega* **2020**, *5*, 13384–13388.
46. a) M. Jiao, J. Zhang, M. Wang, H. Lu, Z. Shi, *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 5067; b) J. Zhang, M. Jiao, Z. Lu, H. Lu, M. Wang, Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202409862.
47. L.-Z. Qin M.-Y. Wu, X. Yuan, H. Sun, X. Duan, J.-K. Qiu, K. Guo, *Cell Rep. Phys. Sci.* **2024**, *5*, 101843.
48. C. Chen, Z.-J. Wang, H. Lu, Y. Zhao, Z. Shi, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4526.
49. F. Berger, M. B. Plutschack, J. Riegger, W. Yu, S. Speicher, M. Ho, N. Frank, T. Ritter, *Nature* **2019**, *567*, 223–228.
50. X. Li, W. Si, Z. Liu, H. Qian, T. Wang, S. Leng, J. Sun, Y. Jiao, X. Zhang, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4070–4074.
51. A. Dewanji, L. Dalsen, J. A. Rossi-Ashton, E. Gasson, G. E. M. Crisenza D, J. Procter, *Nat. Chem.* **2023**, *15*, 43–52.
52. A. K. Verma, R. Pratap, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8523–8538.

53. D. Trauner, A. Sailer, *Synfacts* **2023**, *19*, 1264.
54. J. A. Schwindeman, D. S. B. Daniels, A. Kosanovich, C. B. Kelly, T. Kwok, S. Guizzetti, E. Dauncey, A. Q. Ansel, J. M. MacDougall, J. Knight, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 2197–2210.
55. S. Timmann, Z. Feng, M. Alcarazo, *Chem. –Eur. J.* **2024**, *30*, e202402768.
56. P. R. O. Campos, E. E. Alberto, *Chem. Rec.* **2024**, *24*, e202400139.
57. K. Imai, N. Tomita, H. Fujioka, M. Kamiya, R. Ogasahara, K. Ban, H. Shimizu, T. Ishimoto, H. Sajiki, S. Akai, Y. Sawama, *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12*, e202200690.
58. Y. Sawama, T. Matsuda, S. Moriyama, K. Ban, H. Fujioka, M. Kamiya, J. Shou, Y. Ozeki, S. Akai, H. Sajiki, *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12*, e202200710.
59. D. Cs. Simkó, P. Elekes, V. Pázmándi, Z. Nová, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 676–679.
60. F. A. Valenzuela, T. K. Green, D. B. Dahl, *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 3612–3618.
61. T. Ono, T. Umemoto, *J. Fluor. Chem.* **1996**, *80*, 163–166.
62. A. Banerjee, T. Hattori, H. Yamamoto, *Synthesis (Stuttg)* **2023**, *55*, 315–332.
63. J. Ji, Z. Liu, P. Liu, P. Sun, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7018–7023.
64. P. J. Unde, N. M. Thorat, L. R. Patil, *Asian J. Chem.* **2019**, *31*, 1133–1136.
65. A. Pews-Davtyan, F. K. Scharnagl, M. F. Hertrich, C. Kreyenschulte, S. Bartling, H. Lund, R. Jackstell, M. Beller, *Green Chem.* **2019**, *21*, 5104–5112.
66. T. Nishikata, H. Nagashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5363–5366.
67. M. M. Naik, S. G. Tilve, V. P. Kamat, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3340–3343.
68. P. K. Hota, S. Maji, J. Ahmed, N. M. Rajendran, S. K. Mandal, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 575–578.
69. A. K. Guin, S. Pal, S. Chakraborty, S. Chakraborty, N. D. Paul, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 5944–5961.
70. K. Zhao, X. Chang, H. S. Su, Y. Nie, Q. Lu, B. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202207197.
71. S. M. Meier-Menches, B. Aikman, D. Döllerer, W. T. Klooster, S. J. Coles, N. Santi, L. Luk, A. Casini, R. Bonsignore, *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *202*, 110844.
72. J. Zhou, M. Jia, M. Song, Z. Huang, A. Steiner, Q. An, J. Ma, Z. Guo, Q. Zhang, H. Sun, C. Robertson, J. Bacsá, J. Xiao, C. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205983.
73. R. C. Betori, C. M. May, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16490–16494.
74. J. Strand, P. Nordeman, H. Honarvar, M. Altaí, A. Orlova, M. Larhed, V. Tolmachev, *ChemistryOpen* **2015**, *4*, 174–182.
75. S. M. Rafiq, R. Sivasakthikumaran, A. K. Mohanakrishnan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2720–2723.
76. M. R. Paleo, D. Domínguez, L. Castedo, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3627–3638.
77. Z. Xing, B. Fang, S. Luo, X. Xie, X. Wang, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4034–4039.
78. J. Kister, G. Assef, G. Mille, J. Metzger, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 813–821.
79. X. Kong, Y. Chen, X. Chen, Z. X. Lu, W. Wang, S. F. Ni, Z. Y. Cao, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2137–2142.
80. K. Moriyama, Y. Nakamura, H. Togo, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3812–3815.

81. P. M. Carabateas, R. P. Brundage, K. O. Gelotte, M. D. Gruett, R. R. Lorenz, C. J. Opalka, B. Singh, W. H. Thielking, G. L. Williams, G. Y. Leshner, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1857–1863.
82. T. Okada, H. Matsumuro, S. Kitagawa, T. Iwai, K. Yamazaki, Y. Kinoshita, Y. Kimura, M. Kirihara, *Synlett* **2015**, *26*, 2547–2552.
83. Y. Geng, Y. Ma, R. Huang, X. Li, S. Yu, *Green Chem.* **2023**, *25*, 221–228.
84. M. A. Hussein, T. V. Nguyen, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7962–7965.
85. Y. Motoyama, K. Kamo, H. Nagashima, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1345–1348.
86. M. Su, X. Huang, C. Lei, J. Jin, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 354–358.
87. S. Andjouh, C. Bressy, Y. Blache, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 14496–14504.
88. G. C. Midya, A. Kapat, S. Maiti, J. Dash, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4148–4151.
89. I. I. Jevtić, L. Došen-Mićović, E. R. Ivanović, M. D. Ivanović, *Synthesis (Stuttg)* **2016**, *48*, 1550–1560.
90. I. D. Jenkins, F. Lacrampe, J. Ripper, L. Alcaraz, P. V. Le, G. Nikolakopoulos, P. A. Leone, R. H. White, R. J. Quinn, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1304–1313.
91. B. Liu, H. J. Shine, *J. Phys. Org. Chem.* **2021**, *14*, 81–89.
92. Y. Song, C. li, X. Hu, H. Zhang, Y. Mao, X. Wang, C. Wang, L. Hu, J. Yan, *Green Chem.* **2024**, *26*, 6578.
93. M. Onoda, K. Fujita, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7295–7299.
94. G. Meng, M. Szostak, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6789.