

# Novel synthetic method for the preparation of $\alpha$ -iododaphnetin using benzyltrimethylammonium dichloroiodate

Taek-Soo Kim, Bo-Ram Kim, Jeong Hoon Park, and Seung Dae Yang\*

Radiation Instrumentation Research Division, Atomic Energy Research Institute, Jeongeup, Korea

**ABSTRACT**

Benzyltrimethylammonium dichloroiodate in the presence of  $ZnCl_2$  has been used for aromatic iodination of electron rich aromatic compounds. However, Baylis-Hillman type regioselective  $\alpha$ -iodination was carried out electronically rich coumarin compound under mild reaction condition with excellent chemical yield. Finally,  $BBr_3$  demethylation gave  $\alpha$ -iododaphnetin.

*J Radiopharm Mol Prob 2(1):56-60, 2016*

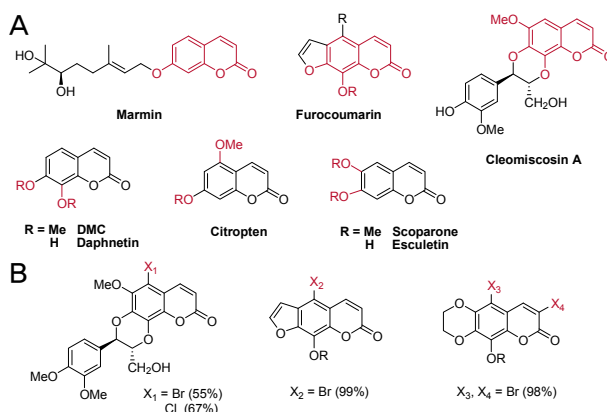
**Key Words:** Aromatic iodination, Benzyltrimethylammonium dichloroiodate, Dihydroxycoumarin,  $\alpha$ -iodination

## Introduction

천연물에서 분리된 coumarin을 기본 골격으로 가지는 물질은 anti-inflammatory (1), antitumor (2), anticonvulsant (3), vasorelaxant activities (4)를 나타내며 전합성 및 천연물에 기반한 유도체의 효능평가에 사용되는 물질로서, 다수의 연구 결과가 보고되었으며 현재까지 광범위한 분야에서 coumarin을 기본 골격으로 가지는 물질의 합성에 관한 연구가 활발히 진행 중이다(Figure 1).

현재 보고된 물질보다 높은 생리활성을 나타내는 물질을 찾기 위해 coumarin 구조의 물질에 다양한 치환기를 도입하는 과정으로서  $\alpha$ -bromination을 포함한 aromatic bromination 및 chlorination (5)을 수행한 다수의 연구 결과는 보고되었으나 daphnetin 및 daphnetin을 포함한 구조를 가지는 물질에 선택적인 iodination을 수행한 것은 현재까지 보고된 사례가 없음을 확인하였다. 따라서 이전에 보고된 halogenation methods를 통해서 coumarin 구조를 가지는 다양한 물질에 선택적인 iodination을 시도하고 새로운 synthetic methodology를 개발하는 것은 합성적인 측면에 있어

서도 의미 있는 일이며 유사한 구조를 가지는 기질에 적용함으로써 다양한 생리활성을 가지는 물질의 개발과 응용에 유용하게 사용 될 수 있기 때문에 매우 큰 의미를 가진다. 다양한 치환기를 가지는 aromatic compounds에 iodine을 도입하기 위해 사용하는 일반적인 반응조건은 ar-



**Figure 1.** (A) Biologically active coumarin derivative natural compounds; (B) Previously reported aromatic and  $\alpha$ -halogenation of coumarin derivatives.

Received June 4, 2016 / Revised Jun 17, 2016 / Accepted June 19, 2016

**Corresponding Author:** Seung-Dae Yang

Radiation Instrumentation Research Division, Atomic Energy Research Institute, 29 Geunggu-gil, Jeongeup 56212, Korea  
 Tel: +82-63-570-3570, Fax: +82-63-570-3579, E-mail: sdyang@kaeri.re.kr

Copyright © 2016, The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

omatic bromination과 유사한 조건을 사용하였으며, *N*-iodosuccinimide (NIS)/MeCN (6), *N*-bromosuccinimide (NBS) or *N*-chlorosuccinimide (NCS)/NaI/AcOH (7), NaI/I<sub>2</sub>와 oxidant로서 Oxone® (8), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (9) 및 PhI(OAc)<sub>2</sub> (10)을 사용하는 반응조건, quaternaryammonium dichloriodate (11)를 통해서 높은 화학수율로 효과적인 aromatic iodination 결과를 학계에 보고하였다. 또한 I<sub>2</sub>/pyridine (12) 및 4-dimethylaminopyridine (DMAP)를 사용하는 Baylis-Hillman type reaction pathway를 통해서 다양한  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds의 iodination이 가능하며,  $\alpha$ -위치에 높은 화학 수율로서 효과적으로 iodination이 가능한 것을 알 수 있다(13). 최근 보고된 논문에서는 diaryliodonium salts를 통해서 높은 선택성과 화학수율로서 fluoride를 도입하였고(14), 그 결과를 바탕으로 F-18을 도입한 논문이 보고되었다(15). 또한 aryl iodide를 trimethyltin으로 치환한 후 I-124 (16), I-125 (17)을 도입하고 효능평가를 수행한 논문 역시 최근에 보고되었다. Aryl iodide 또는  $\alpha,\beta$ -unsaturated- $\alpha$ -iodo-carbonyl compounds는 iodonium salts의 합성을 통해서 fluoride의 도입이 가능할 것이라 생각하며, trialkyltin을 도입한 후 iodination을 통해서 위치 선택적인 방사성동위원소의 도입이 가능할 것으로 생각한다(18).

## Materials and Methods

반응에 사용한 benzyltrimethylammonium dichloriodate (97%), daphnetin (90%), *N,N*-dimethylformamide (99.5%), *N*-iodosuccinimide (98%), zinc chloride (98%)는 TCI (TCI, Tokyo, Japan) 제품을 사용하였으며 acetic acid (99%), acetonitrile, boron tribromide 1.0 M solution in dichloromethane (99%), chloramine-T hydrate (95%), iodine (99.8%), potassium carbonate (99%), pyridine anhydrous (99.8%)는 Sigma-Aldrich (Sigma-Aldrich, St. Louis, US)로부터 구매한 제품을 별도의 정제과정 없이 사용하였다. 반응의 진행상황은 Merck사의 TLC silica gel 60 F<sub>254</sub> glass plates (Merck, Darmstadt, Germany) 제품을 사용하여 확인하였으며 crude <sup>1</sup>H-NMR 측정을 통해 conversion 및 반응 종료의 여부를 확인하였다. 합성한 모든 물질은 ZEOCHEM®로부터 구매한 ZEOprep 60 40-63  $\mu$ m silica gel (Zeochem, Lake Zurich, Switzerland)을 사용하여 column chromatography를 통해 분리 정제하였으며 화학적 수율을 계산하였다. 정제된 물질은 JEOL ECA-500 FT-NMR (Jeol, Tokyo, Japan)을 사용하여 <sup>1</sup>H-500 MHz,

<sup>13</sup>C-125 MHz의 구조분석을 통해 물질의 구조를 확인하였다. <sup>1</sup>H-NMR의 chemical shift는 chloroform ( $\delta$  7.26)을 기준으로, <sup>13</sup>C-NMR은 chloroform ( $\delta$  77.23)을 기준으로 기록된 결과를 비교 분석하였다.

### 1. 1,7-Dimethoxycoumarin (DMC)의 합성 (1)

Pressure tube에 daphnetin (1.00 g, 5.61 mmol)을 넣고 *N,N*-dimethylformamide (20 mL)을 넣어 용해시킨 반응액에 potassium carbonate (2.33 g, 16.84 mmol)과 iodometane (1.75 mL, 28.07 mmol)을 상온에서 넣은 후 70°C 온도로 72시간동안 교반한다. 반응이 완료되면 반응액을 감압 농축하여 *N,N*-dimethylformamide를 제거한 후 dichloromethane (200 mL)을 사용해 녹인다. 물 (150 mL)를 사용해 세척한 뒤 분리한 유기층을 MgSO<sub>4</sub>를 사용해 건조하고 여과 및 감압농축 한 혼합물을 column chromatography (Hex:EA = 3:1)를 통해 정제하여 971 mg을 84%의 화학수율로 합성하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.62-7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.18-7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.87-6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.26-6.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.61, 155.72, 148.16, 143.69, 136.33, 122.90, 113.87, 113.62, 108.60, 61.59, 56.51.

### 2. 7,8-Dimethoxy-3-iodocoumarin ( $\alpha$ -iodo-DMC)의 합성 (2)

7,8-Dimethoxycoumarin (50.0 mg, 0.28 mmol)을 녹인 acetic acid (1.0 mL)에 zinc chloride (42.1 mg, 0.31 mmol)와 benzyltrimethylammonium dichloriodate (107.4 mg, 0.31 mmol)을 넣은 반응액을 상온에서 72시간동안 교반 후, 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거한 뒤 dichloromethane (25 mL)을 사용해 녹인다. 물 (15 mL)를 사용해 세척한 뒤 분리한 유기층을 MgSO<sub>4</sub>를 사용해 건조하고 여과 및 감압농축 한 혼합물을 column chromatography (Hex:EA = 5:1)를 통해 정제하여 73.1 mg을 86%의 화학수율로 합성하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.23 (s, 1H), 7.13-7.11 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.87-6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157.30, 156.06, 152.38, 148.07, 136.15, 122.05, 115.36, 108.95, 81.91, 61.68, 56.58.

### 3. 7,8-Dihydroxy-3-iodocoumarin ( $\alpha$ -iododaphnetin)의 합성 (3)

7,8-Dimethoxy-3-iodocoumarin (600 mg, 1.81 mmol)을 무수 dichloromethane (12 mL)에 녹인 뒤 boron tribromide 1.0 M solution in dichloromethane 용액(5.42 mL, 5.42 mmol)을 0°C에서 천천히 넣어 준 뒤 상온에서 30분 동안 교반한다. 반응이 완료되면 0°C에서 NaHCO<sub>3</sub> 포화용액(10 mL)를 천천히 넣고 10분간 교반한다. 반응액을 dichloromethane (250 mL)에 녹이고 물(150 mL)를 사용해 세척한 뒤 분리한 유기층을 MgSO<sub>4</sub>를 사용해 건조하고 여과 및 감압농축 한 혼합물을 column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EA = 200:1)를 통해 정제하여 456 mg를 83% 화학수율로 합성하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.43 (s, 1H), 6.94-6.92 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.78-6.76 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  158.35, 153.83, 150.31, 143.68, 132.06, 118.07, 114.16, 112.58, 78.18.

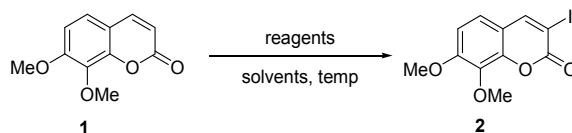
## Result and Discussion

다양한 생리활성을 가지는 coumarin 구조의 물질 중에서 상대적으로 간단한 구조를 가지고 있으며 천연물의 골격에 포함되어 있기 때문에 기질의 응용 범위가 상대적으로 넓은 daphnetin을 이용해 선택적인 iodination을 시도하였고 대표적으로 사용하는 반응 조건을 바탕으로 io-

dination의 여부를 확인하였다. Aromatic iodination에 사용되는 NIS 및 다른 유기용매보다 빈번히 사용되며 상대적으로 높은 화학적 수율을 유도하는 acetonitrile (MeCN)을 선택하여 상온에서 반응을 수행하였으나 어떠한 반응도 일어나지 않았기 때문에 동일한 조건에서 72시간 동안 reflux를 통해 반응의 진행여부를 관찰하였고, Entry 1과 동일하게 어떠한 반응도 진행되지 않음을 crude <sup>1</sup>H-NMR을 통해 확인하였다.

Methoxy 및 methyl group을 포함한 electron-rich aromatic compounds에 NIS 및 trifluoroacetic acid (TFA)를 촉매로 사용하여 상대적으로 온화한 반응조건에서 >99-80% 이상의 높은 화학수율로 iodination을 수행한 조건을 바탕으로 반응을 진행하였을 때 9%의 화학수율로 aromatic iodination이 아닌  $\alpha$ -위치에 선택적인 iodination이 진행되는 것을 확인하였으며(entry 3) (19), acetic acid를 용매로 사용한 조건을 통해서도 3%의 화학수율로 선택적인  $\alpha$ -iodination이 진행됨을 확인할 수 있었다(entry 4). 그러나 Br<sub>2</sub>/AcOH를 사용하여 99%의 높은 화학수율로 bromination을 수행한 결과(5b) 바탕으로 I<sub>2</sub>/AcOH를 통해 반응을 진행하였을 때에는 어떠한 반응도 일어나지 않는 것을 확인하였다(entry 5). NaI 및 oxidant로서 chloramine-T 사용하는 반응 조건을 통해서도 어떠한 반응도 진행되지 않음을 확인하였으며 chloramine-T의 용해도를 증가시켜 반응성을 높이기 위해 THF:H<sub>2</sub>O = 1:1의 co-solvent 조건을 사용하여 반응의 진행 여부를 지켜보았으나 이전의 결과와 동일하게

**Table 1.** Various reaction conditions for the preparation of iodinated 7,8-dimethoxycoumarin (2)



Entry	Reagent	Solvent	Temp.	Yield <sup>a)</sup>
1	NIS (1.1eq)	MeCN	r.t	n.r. <sup>b)</sup>
2	NIS (1.1eq)	MeCN	reflux	n.r.
3	NIS (1.1eq), TFA (0.3eq)	MeCN	r.t	9%
4	NIS (1.1eq)	AcOH	r.t	3%
5	I <sub>2</sub> (1.1eq)	AcOH	r.t	n.r.
6	Chloramine-T (1.1eq), NaI (1.1eq)	DMF	r.t	n.r.
7	Chloramine-T (1.1eq), NaI (1.1eq)	THF:H <sub>2</sub> O = 1:1	r.t	n.r.
8	Me <sub>3</sub> NBn-ICl <sub>2</sub> (1.1eq), ZnCl <sub>2</sub> (1.1eq)	AcOH	r.t	86%
9	I <sub>2</sub> (1.1eq)	Pyridine:DCM = 1:1	r.t	8%

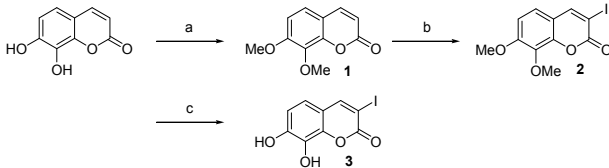
All reactions were carried out for 72 h.

a) Isolated yield. b) n.r. is no reaction.



**Figure 2.** Reactivities related with electronic effects of protecting group.

**Scheme 1.** Synthesis of **2** and  $\alpha$ -iododaphnetin **3**.



Reagents: (a) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 70°C, 72 h, 84%; (b) Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>Bn ICl<sub>2</sub><sup>-</sup>, ZnCl<sub>2</sub>, AcOH, rt, 48 h, 86%; (c) BBr<sub>3</sub> 1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C to rt, 0.5 h 83%

crude <sup>1</sup>H-NMR에서 어떠한 반응도 일어나지 않음을 확인할 수 있었다(entries 1, 2, 5, and 6). 그러나 benzyltrimethylammonium dichloriodate/ZnCl<sub>2</sub>를 통해 electron-rich aromatic compounds에 87-99%의 높은 화학수율로 aromatic iodination을 수행한 결과를 바탕으로 동일한 조건에서 반응을 수행하였을 때에는 86%의 높은 화학적 수율과 선택성으로  $\alpha$ -iodination만이 진행되는 것을 확인할 수 있었다. Baylis-Hillman type reaction pathway를 통해서 선택적인  $\alpha$ -iodination이 진행되는 반응조건을 사용하여 72시간동안 반응을 수행 후 분리 정제를 통해 얻은 8%의 7,8-dimethoxy-3-iodocoumarin (**2**)의 <sup>1</sup>H-NMR data와 benzyltrimethylammonium dichloriodate/ZnCl<sub>2</sub>를 사용한 반응조건을 통해서 얻어낸 물질의(entry 8) <sup>1</sup>H-NMR data는 정확히 일치하였으며, 높은 화학수율로 **2**의 합성이 가능함을 확인할 수 있었다. Table 1의 실험결과를 통해서 coumarin 구조의 iodination reaction mechanism은 일반적인 iodination reaction pathway를 경유하지 않고 zinc chloride 및 acid에 의한 carbonyl의 activation을 통한 Baylis-Hillman type reaction pathway를 경유해 반응이 진행되는 것을 확인할 수 있었다.

또한 protecting groups에 따라 다른 electronic effects와 reactivities의 관계를 확인하기 위해서 -OAc로 protection 된 물질과 -OH를 치환기로 가지는 물질을 사용하여 동일한 조건으로 반응을 수행해 보았을 때 -OMe를 치환기로 가지는 물질과는 달리 어떠한 반응도 일어나지 않는 것을 확인하였다(Figure 2). 이를 통해서 electron-rich substituents가 반응성을 높이는 매우 중요한 역할을 한다는 것 또한 확인할 수 있었다.  $\alpha$ -Iododaphnetin의 전체적인 합성방법은 Scheme 1과 같으며, iodomethane (5.0 equiv), potassium

carbonate (3.0 equiv), *N,N*-dimethylformamide (DMF) 용매 및 pressure tube를 사용하여 72시간동안 반응 및 정제과정을 통해서 86%의 화학수율로 DMC를 얻을 수 있었고 최적화 된 반응조건을 사용하여  $\alpha$ -iodo-DMC를 합성할 수 있었다. 마지막으로, 합성을 통해 얻은 **2**에 1.0 M BBr<sub>3</sub> in dichloromethane (3.0 equiv)를 사용하는 demethylation 반응을 통해서 83%의 화학수율로  $\alpha$ -iododaphnetin을 합성할 수 있었다.

## Conclusion

Aromatic iodination 및  $\alpha$ -iodination에 사용되는 효과적인 반응조건 및 보고된 유사한 반응조건 of aromatic bromination 및 chlorination을 응용하여 선택적인  $\alpha$ -iodination을 시도하였으며 높은 위치선택성과 화학수율로 7,8-dimethoxy-3-iodocoumarin (**2**) 및  $\alpha$ -iododaphnetin을 합성할 수 있었다. 현재 생리활성을 가지는 다양한 coumarin 구조의 물질에 최적화된 반응조건을 이용하여 iodination을 수행함으로써 적용 가능한 반응기질을 넓히는 연구와 더불어 할로젠 방사성 동위원소를 도입하기 위한 새로운 합성법의 연구 개발이 활발히 진행 중이다. 본 연구를 통해서 보다 넓은 영역의 생리활성 물질에 위치 선택적으로 방사성 동위원소를 도입하는 것이 가능할 것이라 생각하며 PET imaging agents 개발 영역을 넓힘과 동시에 효과적으로 방사성 동위원소를 도입하는 것이 가능할 것이라 생각한다.

## Acknowledgments

이 연구는 한국연구재단의 원자력연구개발사업과 미래창조과학부의 지원을 받아 수행하였다(2015M2A2A4A0204 3261/5, 2010M2A2A7035182).

## References

1. Bariamis SE, Marin M, Athanassopoulos CM, Kontogiorgis C, Tsimali Z, Papaioannou D, Sindona G, Romeo G, Avgoustakis K, Hadjipavlou-Litina D. Syntheses and evaluation of the antioxidant activity of novel methoxypsoralen derivatives. *Eur J Med Chem* 2013;60:155-169.
2. (a) Suzuki M, Nakagawa-Goto K, Nakamura S, Tokuda H, Morris-Natschke SL, Kozuka M, Nishino H, Lee KH. Cancer Preventive Agents. Part 5. Anti-tumor-Promoting Effects of Coumarins and Related Compounds on Epstein-Barr Virus Activation and Two-stage Mouse Skin Carcinogenesis. *Pharm Biol* 2006;44: 178-182. (b) Xie L, Qian X, Cui J, Xiao Y, Wang K, Wu P, Cong

- L. Novel angular furoquinolinones bearing flexible chain as anti-tumor agent: Design, synthesis, cytotoxic evaluation, and DNA-binding studies. *Bioorg & Med Chem* 2008;16: 8713-8718. (c) Sumiyoshi M, Sakanaka M, Taniguchi M, Baba K, Kimura Y. Anti-tumor effects of various furocoumarins isolated from the roots, seeds and fruits of Angelica and Cnidium species under ultraviolet A irradiation. *J Nat Med* 2014;68:83-94.
- Luszczki JJ, Wojda E, Andres-Mach M, Cisowski W, Glensk M, Glowniak K, Czuczwar SJ. Anticonvulsant and acute neurotoxic effects of imperatorin, osthole and valproate in the maximal electroshock seizure and chimney tests in mice: A comparative study. *Epilepsy Res* 2009;85:293-299.
  - Wang C, Wang T, Huang L, Lu W, Zhang J, He H. Synthesis and fluorescent study of 5-phenyl furocoumarin derivatives as vasodilatory agents. *Bioorg & Med Chem Lett* 2016;26:640-644.
  - (a) Sharma S, Chattopadhyay SK, Trivedi P, Bawankule DU. Synthesis and anti-inflammatory activity of derivatives of coumarino-lignoid, cleomiscosin A and its methyl ether. *Eur J Med Chem* 2010;45:5150-5156. (b) Wang T, Wang C, Zhou N, Pan X, He H. Synthesis and vasorelaxation evaluation of novel biphenyl-furocoumarin derivatives. *Med Chem Res* 2015;24:2417-2431.
  - Carreño MC, García Ruano J, Sanz G, Toledo MA, Urbano A. Mild and regioselective nuclear iodination of methoxybenzenes and naphthalenes with *N*-iodosuccinimide in acetonitrile. *Tetrahedron Lett* 1996;37:4081-4084.
  - Yamamoto T, Toyota K, Morita N. An efficient and regioselective iodination of electron-rich aromatic compounds using *N*-chlorosuccinimide and sodium iodide. *Tetrahedron Lett* 2010;51:1364-1366.
  - (a) Firouzabadi H, Iranpoor N, Kazemi S. Direct halogenation of organic compounds with halides using oxone in water - A green protocol. *Can J Chem* 2009;87:1675-1681. (b) Maiti S and Mal P. Electron-Rich Aromatics Under Ball Milling: Oxidative Aryl-iodination Using I<sub>2</sub>-Oxone and Biarylation with I<sub>2</sub>. *Synthetic Comm* 2014;44:3461-3469.
  - (a) Gallo RDC, Ferreira IM, Casagrande GA, Pizzuti L, Oliveira-Silva D, Raminelli C. Efficient and eco-friendly synthesis of iodinated aromatic building blocks promoted by iodine and hydrogen peroxide in water: a mechanistic investigation by mass spectrometry. *Tetrahedron Lett* 2012;53:5372-5375. (b) Bedrač L, Iskra J. Iodine(I) Reagents in Hydrochloric Acid-Catalyzed Oxidative Iodination of Aromatic Compounds by Hydrogen Peroxide and Iodine. *Adv Synth Catal* 2013;355: 1243-1248.
  - Karade NN, Tiwari GB, Huple DB, Siddiqui TAJ. Grindstone chemistry: (diacetoxyiodo)benzene-mediated oxidative nuclear halogenation of arenes using NaCl, NaBr or I<sub>2</sub>. *J Chem Res* 2006; (6):366-368.
  - (a) Kajigaeshi S, Kakinami T, Moriwaki M, Tanaka T, Fujisaki S, Okamoto T. Halogenation Using Quaternary Ammonium Polyhalides. XIV. Aromatic Bromination and Iodination of Arenes by Use of Benzyltrimethylammonium Polyhalides&ndash;Zinc Chloride System. *Bull Chem Soc Jpn* 1989;62:439-443. (b) Hajipour AR, Arbabian M, Ruoho AE. Tetramethylammonium Dichloroiodate: An Efficient and Environmentally Friendly Iodination Reagent for Iodination of Aromatic Compounds under Mild and Solvent-Free Conditions. *The J Org Chem* 2002;67:8622-8624. (c) Tilve RD, Kanetkar VR. Regioselective Iodination of Activated Arenes Using Phenyl Trimethylammonium Dichloroiodate in Ionic Liquid Under Microwave Irradiation. *Synthetic Comm* 2005;35:1313-1318.
  - (a) Moriya M, Kamikubo T, Ogasawara K. Enantiodivergent Preparation of Optically Pure Tricyclic Cyclohexanoids via Lipase-Mediated Asymmetrization of a meso-Symmetric Starting Material. *Synthesis* 1995;02:187-190. (b) Chen K, Ishihara Y, Galán MM, Baran PS. Total synthesis of eudesmane terpenes: cyclase phase. *Tetrahedron* 2010;66:4738-4744. (c) Nahra F, Macé Y, Boreux A, Billard F, Riant O. Versatile Cu<sup>I</sup>/Pd<sup>0</sup> Dual Catalysis for the Synthesis of Quaternary  $\alpha$ -Allylated Carbonyl Compounds: Development, Mechanistic Investigations and Scope. *Chem Eur J* 2014; 20:10970-10981. (d) Djuardi E, Bovonsombat P, Mc Nelis E. Formations of  $\alpha$ -Iodoenones by Iodine and Catalytic Amounts of Amines. *Synthetic Comm* 1997;27:2497-2503.
  - Krafft ME, Cran JW. A convenient protocol for the  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds with I<sub>2</sub> in an aqueous medium. *Synlett* 2005;(08):1263-1266.
  - Ichiishi N, Canty AJ, Yates BF, Sanford MS. Cu-Catalyzed Fluorination of Diaryliodonium Salts with KF. *Org Lett* 2013;15: 5134-5137.
  - Ichiishi N, Brooks AF, Topczewski JJ, Rodnick ME, Sanford MS, Scott PJH. Copper-Catalyzed [<sup>18</sup>F]Fluorination of (Mesityl)(aryl) iodonium Salts. *Org Lett* 2014;16:3224-3227.
  - AlJammaz I, Al-Otaibi B, Al-Rumayan F, Al-Yanbawi S, Amer S, Okarvi SM. Development and preclinical evaluation of new <sup>124</sup>I-folate conjugates for PET imaging of folate receptor-positive tumors. *Nucl Med Biol* 2014;41:457-463.
  - Sedlacek O, Kucka J, Mattova J, Parizek M, Studenovsky M, Zadinova M, Pouckova P, Hruby M. Multistage-targeted pH-responsive polymer conjugate of Auger electron emitter: Optimized design and in vivo activity. *Eur J Pharm Sci* 2014;63: 216-225.
  - Scott TL, Söderberg BCG. Palladium-catalyzed synthesis of 1,2-dihydro-4(3H)-carbazolones. Formal total synthesis of murrayquinone A. *Tetrahedron* 2003;59:6323-6332.
  - Castanet AS, Colobert F, Broutin PE. Mild and regioselective iodination of electron-rich aromatics with *N*-iodosuccinimide and catalytic trifluoroacetic acid. *Tetrahedron Lett* 2002;43:5047-5048.