

次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物を用いた
酸化反応に関する研究

岡田 倫英

2016 年

目次

理論の部

第一章 緒論.....	1
第二章 次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物を用いるアルコール類の酸化反応	
第一節 研究の背景	4
第二節 反応条件の検討	
第一項 次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物と次亜塩素酸ナトリウム水溶液の 反応性	8
第二項 相間移動触媒の効果	10
第三項 次亜塩素酸ナトリウム濃度と塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム の影響.....	11
第四項 溶媒の検討.....	13
第三節 基質適用性の検討	
第一項 第一級アルコールの酸化.....	14
第二項 第二級アルコールの酸化.....	16
第四節 反応機構の考察.....	17
第五節 スケールアップ検討	20
第三章 ジスルフィド類またはチオール類のスルホニルクロリド類への酸化反応	
第一節 研究の背景	21
第二節 反応条件の検討.....	24
第三節 基質適用性の検討	
第一項 ジスルフィド類に対する基質適用性	26
第二項 チオール類に対する基質適用性.....	27
第四節 反応機構の考察.....	28
第四章 スルフィド類のスルホキシドへの選択的酸化反応	
第一節 研究の背景	32
第二節 反応条件の検討	
第一項 次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物と次亜塩素酸ナトリウム水溶液の 比較	33
第二項 溶媒の検討.....	35
第三項 アセトニトリルと水の比率調査.....	36

第三節 基質適用性の検討	37
第五章 結論	39
謝辞	41

実験の部

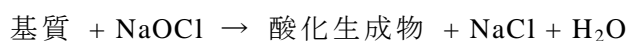
第二章	第二節に関する実験	44
	第三節に関する実験	45
	第四節に関する実験	49
	第五節に関する実験	49
第三章	第二節に関する実験	50
	第三節に関する実験	52
	第四節に関する実験	53
第四章	第二節に関する実験	54
	第三節に関する実験	55
引用文献		59

理論の部

第一章 緒論

酸化反応は有機合成化学の基本的な変換反応のひとつであり、多くの試薬、方法が開発されてきた。古くは、6価クロム、7価マンガン誘導体を酸化剤とする方法が主流であり、クロム酸(CrO_3)、重クロム酸カリウム($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)、過マンガン酸カリウム(KMnO_4)が多用されてきた。特に、アルコール類をこれらの金属酸化物でアルデヒド、カルボン酸、ケトンに酸化する方法や炭素-炭素 2 重結合の酸化は、反応機構を含めて膨大な研究が報告されており有機化学の教科書¹⁾にも掲載されるなど、多くの化学者の支持を得てきた。しかし、クロム、マンガンなどの重金属の毒性や環境蓄積性が問題となり、それらに代わる酸化法の研究も活発に行われている。たとえば、過酸化物を酸化剤とする方法もその一つであり、過酢酸、メタクロロペルオキシ安息香酸、過酸化水素などがその範疇に属する代表的な試薬である。過酸化物を酸化剤とすると、カルボニル基の酸化のみならず、炭素-炭素 2 重結合のエポキシ化、アミン、スルフィド類の酸化など特有の酸化反応が多く見出されてきており、現在でも広く利用されているが、過酸化物の持つ爆発性の制御が常に問題となる。その他、酸素分子、四酢酸鉛、酢酸水銀、酸化セレン、過ヨウ素酸ナトリウムなど特徴ある酸化剤²⁾も開発されてきたが、クロムやマンガンと同様に重金属の毒性が指摘されるようになり、次第にその地位を下げている。

特に工業生産における酸化反応では、酸化剤の使用量も多く、それらを取り扱う際の毒性、反応の安全性、反応後の廃棄物の毒性、処理などが重要となる。このような観点から次亜塩素酸ナトリウムを用いる酸化反応は、取扱い時の危険性が低く、反応後の主な廃棄物は食塩と水であることから時代の要請に適合している。



日本軽金属株式会社では、水酸化ナトリウムと塩素を食塩水の電気分解により製造しており、基本的な保有原料である。両者の反応による次亜塩素酸ナトリウムの製造も長年に渡って実施しており、主に水道水、プールの殺菌、排水処理などの分野においてニッケイジアソーTMという商品名で販売してきた。



なお、水道水の殺菌に使用する場合には、含有不純物の低減が要請され、不純物を低減したニッケイジアソーTML とニッケイジアソーTMS を加えた 3 つのグレードを製造販売している。それらの規格を Table 1 にまとめた。

Table 1 ニッケイジアソーの標準規格

規格	ニッケイ ジアソー™	ニッケイ ジアソー™ L	ニッケイ ジアソー™ S	ニッケイ ジアソー™ 5 水塩
有効塩素 (質量濃度)	≥ 12.0% (≥ 12.6%)	≥ 12.0% (≥ 12.6%)	≥ 12.0% (≥ 12.6%)	≥ 39.0 (標準品位 42%) (≥ 40.9 (標準品位 44%))
NaCl (参考値)	≤ 14.0% (12~13%)	≤ 4.0%	≤ 1.0%	— (0.1~0.5%)
NaOH (参考値)	≤ 2.0% (0.6~0.8%)	≤ 2.0%	≤ 1.0%	— (0.04~0.08%)
NaBrO ₃	—	—	≤ 10 ppm	—
NaClO ₃	—	—	≤ 2000 ppm	—

殺菌・漂白(酸化)に有効な成分は次亜塩素酸イオン(OCl⁻)の酸化数+1の塩素原子であって、これは酸化の際に酸化数-1の塩化物イオンにまで還元される。このような酸化力の測定を有効塩素の定量と称し、次亜塩素酸イオンの持つ酸化力を当量の塩素の量に換算したものを有効塩素という。ソーダ工業会では次亜塩素酸ナトリウムの濃度を有効塩素で表記することが一般的であるが、本論文では混乱を避けるため NaOCl の質量濃度で表記する。

次亜塩素酸ナトリウムを酸化剤とする有機合成反応の研究も古くからおこなわれてきており、たとえば、芳香族化合物のベンゼン核の塩素化、オレフィン類のエポキシ化、 α -アミノ酸を酸化し炭素数が一つ少ないアルデヒドを得る Strecker 分解反応やハロホルム反応が知られている³⁾。

しかし、次亜塩素酸ナトリウム水溶液は、酸性~中性では不安定であり、塩基性条件下でも高濃度水溶液では不均化反応による分解が進むため不安定である⁴⁾。そのため、保存安定性を担保するために、NaOH を 1%程度残し(pH 約 13)、通常 12~13%水溶液として市販されている。従って、工業規模の有機合成反応における酸化剤としては極めて薄い濃度であると言わざるを得ない。大量の水が共存するので濃度が 10%前後となり、それに相当する基質しか仕込めないことから反応容器容量に対する容積効率が悪い。また、大量の排水を処理しなければならないという問題も生じる。酸化剤として使用する場合には、含まれている NaOH の影響による副反応や、触媒の失活がしばしば問題となる。これらの背景から、日本軽金属株式会社は第 4 のグレードである「ニッケイジアソー™ 5 水塩」を 2013 年市場投入した。ニッケイジアソー™ 5 水塩は、次亜塩素酸ナトリウム水溶液から過剰の NaOH と NaCl を取り除き、結晶として単離した次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物(NaOCl \cdot 5H₂O)であり、NaOH と NaCl の含有量がニッケイジアソー™ の 1/10 から 1/20 まで削減され pH は 11 前後である。その代表的なスペックを上記の 3 グレードとの比較のために Table 1 に記載した。外観は淡黄色結晶で(Fig. 1)、融点は 25~27°C である。

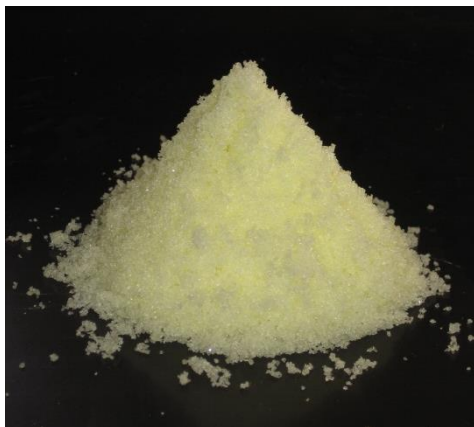


Fig. 1 **NaOCl·5H₂O(淡黄色結晶)**

第二章では、次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物($\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$)の製造法を概説したのち、これを酸化剤とするアルコール類の酸化について述べる。特に、TEMPO(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル)を触媒、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ を酸化剤とした場合、第一級アルコールは相当するアルデヒドに高収率、高選択的に酸化され、第二級アルコールはケトンに酸化することができる。この反応では、立体的に嵩高い第二級アルコールでも収率良くケトンに酸化される。従来報告されている TEMPO 酸化とは違った特徴ある現象をいくつか見出したので、反応機構を含めて詳述する。

第三章では、ジスルフィド類およびチオール類を $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ により酸化して、相当するスルホニルクロリド類を合成する反応について述べる。オキシクロリネーションのための試薬はいくつか報告されているが、それらと比較して安価で簡便に反応することができる。安全性が高く廃棄物処理、生成物との分離も簡便である。 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ を用いた反応開発の過程で、従来の NaOCl 水溶液でも同様に反応が進行することを見出した。これは新たな知見であり、世界中で簡単に入手でき安価な NaOCl 水溶液を用いるジスルフィドのオキシクロリネーションは、スルホニルクロリド類を得る簡便な製造法のひとつとなると期待される。また、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ の結晶は正確に秤量できるため、容積効率がアップするという取扱い上の利点がプラスされ利便性が大きく向上している。

第四章では、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ を酸化剤とするスルフィド類からスルホキシドを選択的に合成する方法について述べる。スルフィド類の酸化ではスルホンへの過剰酸化がしばしば問題になる。この反応の進行においては pH と水の存在が重要な要素の 1 つであることを突き止めた。 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ の結晶は正確な当量数を天秤で秤量して使用できるため、反応系中にコンタミする NaOH と水の量を低く保つことができる。これを利用して、スルホキシドへの高選択的酸化を実現することができた。

第二章 次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物を用いるアルコール類の酸化反応

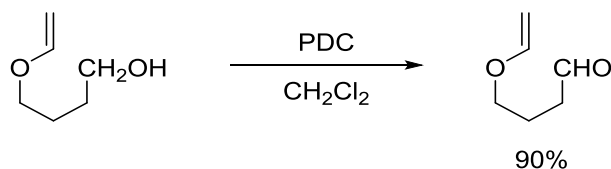
第一節 研究の背景

第一級アルコールを選択的にアルデヒドに酸化する反応と、嵩高い第二級アルコールを相当するケトンに酸化する反応は、有機合成化学において極めて重要な官能基変換法である。

過マンガン酸カリウム、重クロム酸カリウムなどの重金属を用いる酸化反応が古くから知られているが、第一級アルコールからアルデヒドへの選択的変換は困難である。またこれらの試薬は有機溶媒に対する溶解度が低いため扱いにくかった。これらの問題の解決を目指して、E. J. Corey らは PCC(ピリジニウムクロクロメート)を新たに開発し⁵⁾、高選択的にアルデヒドに酸化できることを報告した。また、PDC(ピリジニウムジクロメート)も開発⁶⁾され(Scheme 2-1-1)、精密有機合成における有効な手法として汎用されてきた。

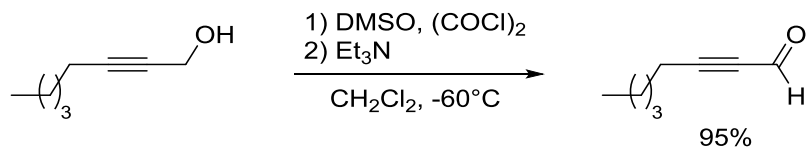
しかし、クロム酸誘導体は毒性・発癌性が強く、反応後にクロムの固形廃棄物が大量に出るため環境負荷が問題となる。

Scheme 2-1-1



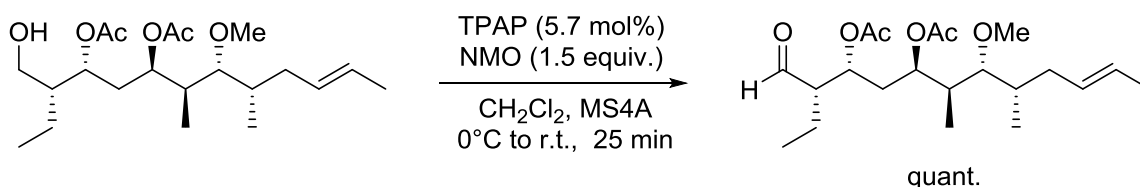
ジメチルスルホキシド(DMSO)と塩化オキサリルによる Swern 酸化⁷⁾(Scheme 2-1-2)や DMSO と塩素または *N*-クロスクシンイミド(NCS)を用いる Corey-Kim 酸化⁸⁾は、適用範囲が広く、長鎖飽和アルコール、長鎖不飽和アルコール、アセチレンアルコール、複素環アルコールなどを対応するアルデヒドまたはケトンに収率良く変換できる。しかし、副生するジメチルスルフィドが悪臭を発するため大量合成には不向きである。これらの欠点の克服に向けて微香性スルフィド及びスルホキシドを利用する手法も開発⁹⁾されているが、低温条件を必要とするなど、工業的規模での製造法としてはコスト的な観点で問題が残る。

Scheme 2-1-2



過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(TPAP: Pr₄N⁺RuO₄⁻)を触媒、4-メチルモルホリン-*N*-オキシド(NMO)を共酸化剤とする TPAP 酸化は 1987 年に開発された¹⁰⁾。この手法は第一級アルコールの酸化によりアルデヒドが得られ、簡便且つマイルドな条件下で反応が進行するので広く用いられている(Scheme 2-1-3)¹¹⁾。しかし、金属触媒に加えて、比較的高価な NMO を共酸化剤として使用する必要があるため、工業的合成法に適用するにはコストをはじめとして改善の余地がある。

Scheme 2-1-3



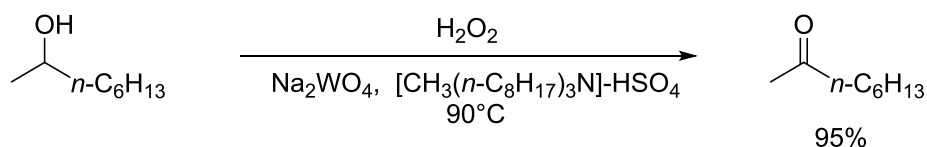
1990 年代以降、Dess-Martin Periodinane(DMP)を用いる Dess-Martin 酸化が有力な手法として注目されている。Dess-Martin 酸化は基質適応性が広く、ほぼ中性の温和な条件下、第二級アルコールからはケトンが生成し、第一級アルコールはアルデヒドで酸化が停止する。他の酸化剤と比較した場合、光学活性なアミノアルデヒドの合成に優位性があり、*N*-保護されたアミノアルコールの酸化では光学純度の低下を抑えられるという特徴がある(Scheme 2-1-4)¹²⁾。しかし、DMP の潜在的な爆発性のため、大スケールでの使用には大きな危険が伴う。

Scheme 2-1-4



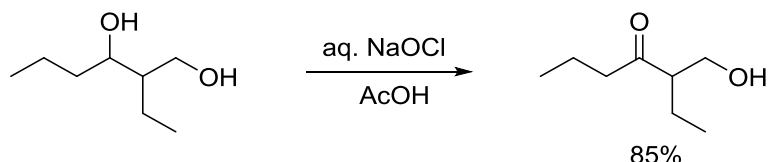
経済的で環境に優しく、効率の良い酸化剤としては H_2O_2 があげられる。タングステン酸ナトリウムと硫酸水素メチルトリオクチルアンモニウムを触媒として、30%の過酸化水素水溶液を酸化剤とすることでアルコールを酸化することができる(Scheme 2-1-5)¹³⁾。ベンジルアルコール類はアルデヒドに部分酸化できるが、脂肪族第一級アルコールはカルボン酸まで酸化が進んでしまうためアルデヒドで止めることは難しい。

Scheme 2-1-5



次亜塩素酸ナトリウムも環境に優しく安価な酸化剤である¹⁴⁾。酢酸溶媒中で次亜塩素酸ナトリウム水溶液とアルコールを反応させると第二級アルコールが優先的に酸化される(Scheme 2-1-6)^{14c)}。脂肪族第一級アルコールは生成したアルデヒドと原料アルコールがヘミアセタールを形成するため反応が遅く、次亜塩素酸ナトリウムを過剰量加えるとエステルが生成する。相間移動触媒を使用することで脂肪族第一級アルコールをアルデヒドに酸化する例も報告^{14d)}されているが、相間移動触媒を 0.17 当量も使用する必要がある、工業的観点から実用的とは言えない。

Scheme 2-1-6



第一級アルコールをアルデヒドで止めるためには、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド(TEMPO)に代表される有機ニトロキシラジカルを用いる方法が有用である。TEMPO(Fig. 2-1)は 1960 年に Levedev と Kazarnovskii らによって初めて合成され^{15a)}、その後、Golubev らが 4-hydroxy-TEMPO を塩素または臭素で酸化することで活性の高いオキソアンモニウム塩が得られることを見出し、アルコールに対する当量酸化反応を報告^{15b)}している。

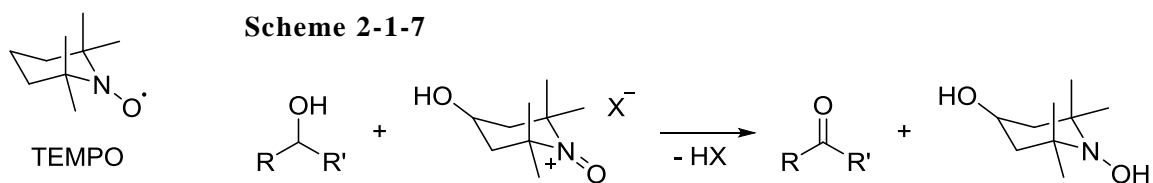
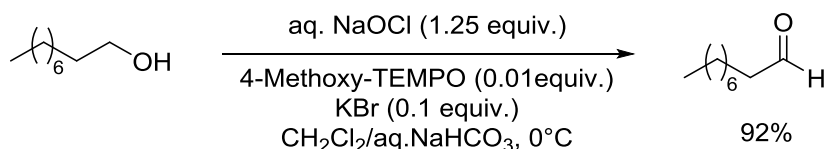


Fig. 2-1

ニトロキシラジカルと次亜塩素酸ナトリウムを共酸化剤とした触媒的酸化は1987年に Anelli らによって初めて報告された(Scheme 2-1-8)¹⁶⁾。安価で安全性の高いこの反応は、第一級アルコールと第二級アルコールが共存しても第一級アルコールを優先的に酸化し(1-ノナノールと 2-ノナノールの同時酸化の場合は、90 : 10 で 1-ノナノールの酸化が優先される)、工業的プロセスへの適用¹⁷⁾も可能な優れた酸化方法である。

Scheme 2-1-8



しかし、TEMPO 酸化は立体的に込み入ったアルコールの酸化を苦手としており、反応が遅いという欠点があった¹⁸⁾。

岩淵らは TEMPO と比較して活性中心近傍の立体障害が緩和された 1-メチル-2-アザアダマンタン-N-オキシド (1-Me-AZADO) や 2-アザアダマンタン-N-オキシド (AZADO) に代表される高活性有機ニトロキシラジカル触媒を開発した (Fig. 2-2, Scheme 2-1-9)¹⁹⁾。

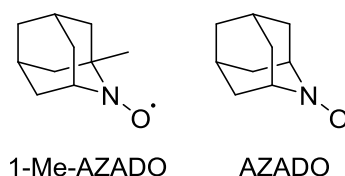
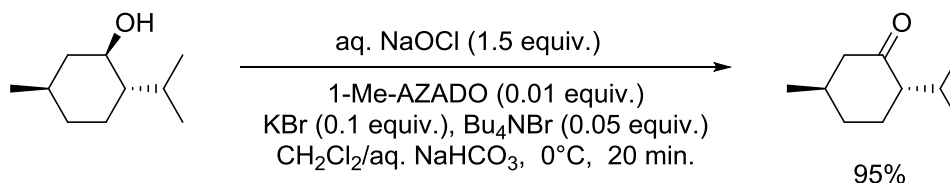


Fig. 2-2

Scheme 2-1-9



TEMPO や AZADO に代表されるニトロキシラジカルを触媒として、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を共酸化剤とする酸化反応は安価、安全かつ環境調和型の酸化反応である。しかし、TEMPO を用いると嵩高い第二級アルコールの反応性は悪く、AZADO 類は合成に多段階を要するため市販品は高価である。また、実施にあたっては 10% 程度の次亜塩素酸ナトリウム水溶液を重曹水で pH8~9 に調整することが必須であるため、容積効率が悪く大スケールの工業生産への適用は難しい。

これらの課題を解決するため、筆者は質量濃度 44wt% で、余分な NaOH を含まない次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物 (NaOCl·5H₂O) に着目した。

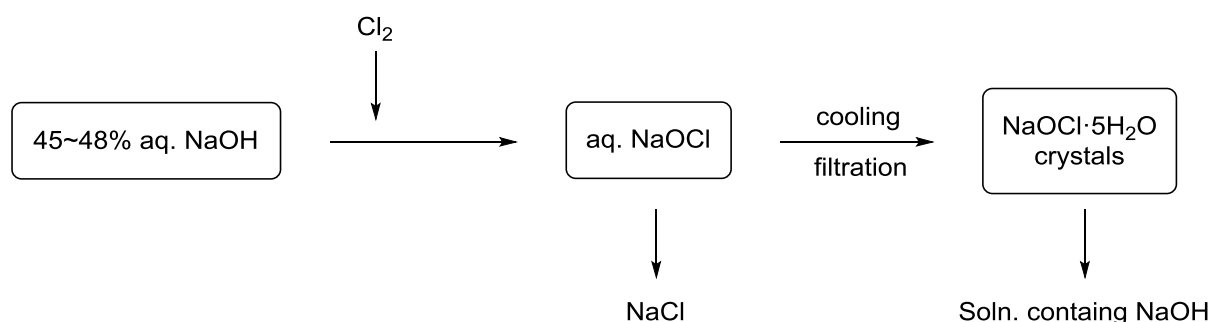
以下、TEMPO 触媒存在下 NaOCl·5H₂O を酸化剤とする各種アルコール類の酸化反応について述べる。

第二節 反応条件の検討

次亜塩素酸ナトリウムの水和物に関する歴史は古く、1898年に Muspratt と Smith らによって 6 水和物または 7 水和物が発見された²⁰⁾。その後 Appleby が詳細に研究し、次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物の合成法を報告した²¹⁾。これらの水和物の他にも無水物、1 水和物、2.5 水和物が知られている²²⁾。

次亜塩素酸ナトリウム水溶液は塩等の不純物濃度が高いと分解しやすく、品質が安定しない⁴⁾。また水道用の殺菌用途として高純度グレードの需要が高まっている。これらの背景から日本軽金属(株)でも高純度グレードの開発検討を実施し、次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物結晶($\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$)の工業的製造方法とそれを溶解したニッケイジアソーTM S の開発に成功した(Scheme 2-2-1)²³⁾。 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ は NaOCl の含有量が 44% であり、通常の水溶液に比べて 3~4 倍濃度が高い。また、秤量するだけで当量数を合わせることができる、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ を水に溶解した際の pH が 11~12 を示す、7°C 以下で 1 年間安定、といった特徴がある。日本軽金属が研究を開始する以前にも次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物の工業的製造方法は報告されているが、それらのほとんどは NaCl を低減した 13% NaOCl 水溶液を得ることを目的とした $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ スラリー溶液の製造方法である²⁴⁾。

Scheme 2-2-1 Process for preparation of $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ crystals



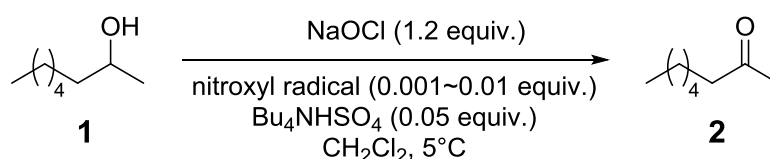
第一項 次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物と次亜塩素酸ナトリウム水溶液の反応性

次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物($\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$)の酸化剤としての特徴を把握するために、2-オクタノールを基質として種々の条件下で反応した。ジクロロメタン中、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(Bu_4NHSO_4)を 0.05 当量使用し、1.2 当量の $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ を 5°C で一度に加え攪拌したところ、24 時間で 78% の 2-オクタノンが得られた(Table 2-2-1, Entry 1)。なお、次亜塩素酸ナトリウム水溶液(注：以下、次亜塩素酸ナトリウム水溶液とはニッケイジアソーTM(一般品グレード)の 12~13% の NaOCl 水溶液を示し、遊離の NaOH (0.6~0.8%)、 NaCl (11.8~13.3%)を含んでいる。pH は約 13)を

用いた場合には、27 時間の反応でわずか 9%の 2-オクタノンしか得られなかった(Entry 2)。次に、TEMPO の触媒効果を調査するため、同様の条件下で TEMPO 0.01 当量を加えて反応したところ、NaOCl·5H₂O を用いた場合には劇的に反応時間が短縮され、1 時間以内に 97%の 2-オクタノンが得られた(Entry 4)。しかし、NaOCl 水溶液(一般品)の場合には反応がほとんど促進されず、TEMPO の触媒作用が消失していることが分かった(Entry 3)。また、NaOCl·5H₂O を酸化剤とした場合の TEMPO 触媒の必要量は 0.001 当量まで減量できる(Entries 5,6)。なおこれらすべての反応は重曹等による pH 調整をせずに実施した。また Entries 1~3 と 8 を除く反応、特に Entries 4,7 では反応開始から数分後に反応液が濃赤橙色を呈し、その後、一度その色が薄くなり(橙色)、再び反応終了付近で濃赤橙色を呈するという興味深い現象が見られた。Entries 5,6 でも反応液が赤橙色を呈するものの Entries 4,7 よりは薄かった。

以上の結果より、NaOCl 水溶液(一般品)よりも NaOCl·5H₂O の方が 2-オクタノールの酸化反応に適していることが示された。

Table 2-2-1 Comparison with NaOCl·5H₂O crystals and conventional aqueous NaOCl



Entry	nitroxyl radical (equiv.)	NaOCl·5H ₂ O crystals (equiv.)	aq. NaOCl solution ^a (equiv.)	Yield of 2 (%) ^b				
				0.5 h	1 h	2 h	3 h	24 h
1	—	1.2	—	—	3	22	28	78
2	—	—	1.2 (13.2%)	—	1	1	2	9 (27 h)
3	TEMPO 0.01	—	1.2 (13.5%)	—	1	2	2	11 (22 h)
4	TEMPO 0.01	1.2	—	94	97	—	—	—
5	TEMPO 0.005	1.2	—	87	99	—	—	—
6	TEMPO 0.001	1.2	—	—	79	96	99	—
7	1-Me-AZADO 0.01	1.2	—	—	100	—	—	—
8	1-Me-AZADO 0.01	—	1.2 (13.2%)	—	14	29	45	99

^a aq. NaOCl : conventional aqueous NaOCl (ca. 13% solution) containing NaOH and NaCl

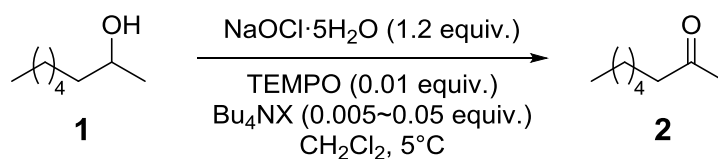
^b Yields were determined by GC using an internal standard method.

第二項 相間移動触媒の効果

次に TEMPO 0.01 当量存在下での第四級アンモニウム塩の効果調べた。硫酸水素テトラブチルアンモニウム(Bu_4NHSO_4)の添加は必須であり、添加しなければ反応はほとんど進行しなかった(Table 2-2-2, Entry 1)。

Bu_4NHSO_4 の使用量を 0.005 当量まで減量しても反応は完結した(Entry 2)。 Bu_4NHSO_4 の代わりに臭化テトラブチルアンモニウム(Bu_4NBr)や塩化テトラブチルアンモニウム(Bu_4NCl)を用いると反応速度が著しく低下することが分かった(Entries 3,4)。 Bu_4NHSO_4 は酸としても作用するので、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ の結晶に含まれる微量の NaOH を中和するとともに、次亜塩素酸ナトリウム(NaOCl)を次亜塩素酸(HOCl)に変換していると推測した。この推測を確かめるために、0.05 当量の硫酸水素ナトリウム一水和物($\text{NaHSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$)と少量の水を加え、相間移動触媒を加えずに反応を行ったところ、驚くべきことに 1 時間で 98%の 2-オクタノンを得ることができた(Entry 7)。また、Entry 2 ではジクロロメタン相が淡橙色に変化し、Entries 6,7 では濃赤橙色に変化した。

Table 2-2-2 Effect for quaternary ammonium salts and acid in the presence of TEMPO^a



Entry	X (equiv.)	Additive	Yield of 2 (%) ^b				
			0.5 h	1 h	2 h	3 h	21 h
1	—	—	—	0.1	0.1	0.1	0.2 (23 h)
2	HSO_4 0.005	—	—	40	73	98	—
3	Br 0.05	—	—	6	14	25	87 (22 h)
4	Cl 0.05	—	—	3	10	10	73
5	Cl 0.05	$\text{NaHSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ 0.05 equiv.	—	19	25	—	69
6	Cl 0.05	$\text{NaHSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ 0.05 equiv. + H_2O 0.2 mL	97	99	—	—	—
7	—	$\text{NaHSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ 0.05 equiv. + H_2O 0.2 mL	46	98	—	—	—

^a 1 (10 mmol), $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (12 mmol), TEMPO (0.1 mmol), Bu_4NX (0.05~0.5 mmol), CH_2Cl_2 (30 mL)

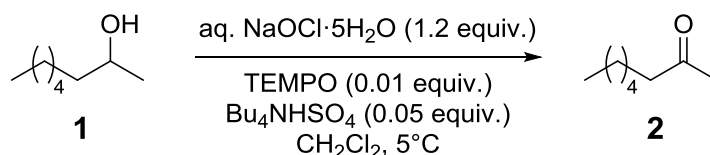
^b Yields were determined by GC using an internal standard method.

第三項 次亜塩素酸ナトリウム濃度と塩化ナトリウム、水酸化ナトリウムの影響

NaOCl·5H₂O(結晶)の高い酸化活性が何に起因するのかを調査するために、その濃度効果を調べた。NaOCl·5H₂O の約 13%、20%、30%水溶液をそれぞれ調製し反応性を比較したところ、濃度による反応性の変化はほとんど認められなかった(Table 2-2-3, Entries 1~3)。また、ジクロロメタン中で NaOCl·5H₂O を直接用いた反応と比較すると、2-オクタノンへの酸化は明らかに遅いことが分かった。NaOCl·5H₂O を使用した場合には、結晶表面で NaOCl が酸触媒で中和され高濃度の HOCl が生成して TEMPO を直接活性化する。しかし水溶液の場合には、HOCl がバルク状の H₂O による水素結合により相対的酸性度が低下して TEMPO の活性化効率が低下するものと推測している。

また塩化ナトリウム(NaCl)と水酸化ナトリウム(NaOH)の反応に対する影響も調べた。NaCl または NaOH を添加すると反応は遅延され、さらに一般品の次亜塩素酸ナトリウム水溶液中の含有量と同程度の NaCl と NaOH がそれぞれ共在すると、反応はさらに阻害された(Entries 4~6 and Fig. 2-2-1)。オキソアンモニウムカチオンのカウンターアニオンの効果は Cl⁻ > Br⁻との報告²⁵⁾があるが、遊離の塩濃度に対する効果に関しては報告例も無く良くわかっていない。また、pH が高いとオキソアンモニウム塩が失活するとの報告²⁶⁾がある。

Table 2-2-3 Oxidation of 1 with several concentrations of NaOCl^a



Entry	NaOCl content (%) ^b	additive ^c	pH	Yield of 2 (%) ^d				
				1 h	2 h	3 h	4 h	22 h
1	13.2	—	10.6	40	51	58	63	84
2	20.3	—	10.9	44	55	62	66	88
3	31.3	—	11.5	46	58	67	70	94
4	13.9	NaCl 13.3wt%	10.7	22	31	37	43	—
5	13.4	NaOH 0.59 wt%	12.8	8	12	16	18	37 (23 h)
6	13.4	NaCl 13.3wt% NaOH 0.58 wt%	12.4	2	3	4	5	17

^a 1 (10 mmol), NaOCl (12 mmol), BuNHSO₄ (0.5 mmol), TEMPO (0.1 mmol), CH₂Cl₂ (30 mL)

^b Aq. NaOCl·5H₂O was prepared from NaOCl·5H₂O crystals with water.

^c An estimation for average amounts of NaCl and NaOH containing in conventional aqueous NaOCl.

^d Yields were determined by GC using an internal standard method.

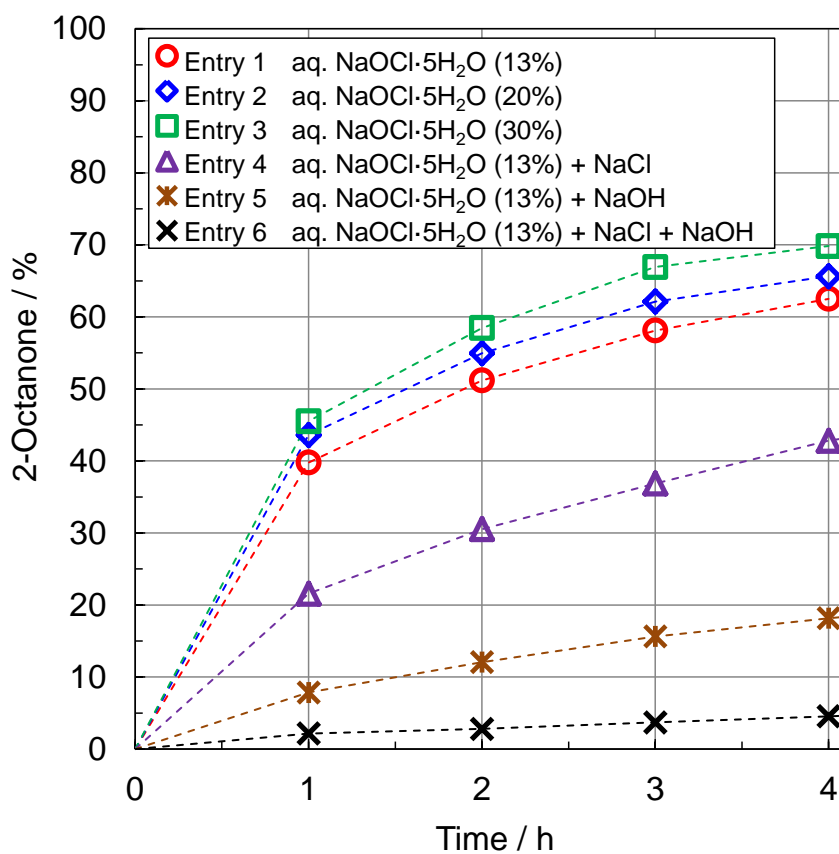
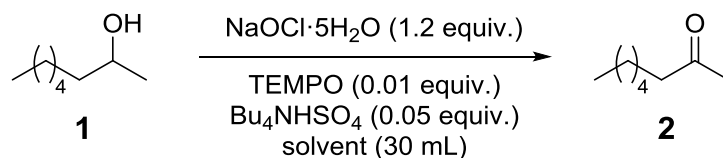


Fig. 2-2-1 TEMPO catalyzed oxidation of 2-octanol with several concentrations of NaOCl prepared from NaOCl·5H₂O, NaCl, NaOH and water

第四項 溶媒の検討

大量合成ではジクロロメタンの使用は避けたい。本反応における溶媒効果を詳細に検討した。結果、酢酸エチル中ではジクロロメタンに近似する結果が得られた (Table 2-2-4)。なお、アセトニトリル溶媒中では酸化が 50%程度進行したところで反応が停止してしまうがその理由は良く分かっていない。

Table 2-2-4 Results for the oxidation of 1 in several solvents^a



Solvent	Temperature (°C)	Yield of 2 (%) ^b			
		1 h	2 h	3 h	4 h
CH ₂ Cl ₂	5	97	—	—	—
EtOAc	5	61	97	—	—
C ₆ H ₅ CH ₃	5	38	90	98	—
C ₆ H ₅ CF ₃	5	30	55	87	95
CH ₃ CN	5	53	54	53	52
AcOH	r.t.	18	78	90	90

^a **1** (10 mmol)

^b Yields were determined by GC using an internal standard method.

第三節 基質適用性の検討

第一項 第一級アルコールの酸化

NaOCl·5H₂O(結晶)を用いた TEMPO 酸化の適用範囲を確認するために、第一級アルコールの酸化を検討した。ジクロロメタン中 TEMPO 触媒存在下、第一級アルコールに対して 1.1~1.4 当量の NaOCl·5H₂O を使用することで、アルデヒドへの選択的酸化が良好な収率で進行した(Table 2-3-1)。電子供与基を持つ 4-メトキシベンジルアルコールやピペロニルアルコール(Entries 3,4)と電子求引基をもつ 4-クロロベンジルアルコール、4-ニトロベンジルアルコール(Entries 6,7)を比較すると、電子求引基を持つ基質の酸化が速く進行する。シンナミルアルコールの場合には、多数の副生成物が生じた(Entry 5)。ヘテロ環化合物の 3-ピリジンメタノールの酸化では良い収率が得られたが、2-チオフェンメタノールを酸化したところ、5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒドが副生した(Entries 8,9)。(詳細は実験項に記載)

Table 2-3-1 Selective syntheses of aldehydes from primary alcohols^a

Entry	Substrate	NaOCl·5H ₂ O (equiv.)	CH ₂ Cl ₂ (mL)	Temp. (°C)	Time. (h)	Yield (%) ^b
1		1.1	30	5	1	91
2		1.1	30	5	1	99
3		1.2	30	5	2	96
4-1		1.2	30	5	6	96
4-2		1.2	15	15	1	97
5-1		1.4	30	5	4	67
5-2		1.4	30	5	3	82 ^c
5-3		1.2	30	5	3	87 ^d
5-4		1.4	30	5	2	85 ^d
6		1.1	30	5	0.5	93
7		1.1	30	5	0.5	98
8		1.1	30	5	0.5	94
9		1.4	30	5	3	79

^a Substrate: 10 mmol

^b Yields were determined by GC using an internal standard method.

^c TEMPO 0.1 equiv.

^d 1-Me-AZADO was used instead of TEMPO.

第二項 第二級アルコールの酸化

同様に第二級アルコールの酸化における基質適用性を検討した(Table 2-3-2)。2-オクタノール(10 mmol)に対して溶媒量を 10 mLにしたところ反応が 30 分で完結した(Entry 1)。3-オクタノールも 2-オクタノールと同様に短時間且つ高収率で対応するケトンが得られた(Entry 2)。立体障害の大きな第二級アルコールは TEMPO/NaOCl 水溶液では pH を 8 程度に調整しても酸化はほとんど進行しないか低収率であることが報告されている。しかし、NaOCl·5H₂O の使用により立体障害の大きい *l*-メントールや 2,6-ジメチル-4-ヘプタノールでも反応時間の延長は必要であるが、良好な収率で対応するケトンを与えた。また、触媒を 1-Me-AZADO に代えると反応性はさらに向上し、短時間、高収率でケトンに変換することができた(Entries 3,4)。

Table 2-3-2 Results for oxidation of secondary alcohols^a

Entry	Substrate	nitroxyl radical	NaOCl·5H ₂ O (equiv.)	aq. NaOCl (equiv.) ^b	CH ₂ Cl ₂ (mL)	Temp. (°C)	Time. (h)	Yield (%) ^c
1		TEMPO	1.2	—	10	5	0.5	(95)
2-1		TEMPO	1.2	—	30	5	1	97
2-2		TEMPO	1.2	—	10	8	0.5	(96)
3-1		—	1.2	—	30	5	24	98
3-2		—	—	1.2	30	5	24	2
3-3		TEMPO	1.6	—	10	15	2	96
3-4		TEMPO	1.6	—	8	15	2.25	(92)
3-5		TEMPO	1.4	—	10	r.t.	4	95
3-6		TEMPO	1.4	—	30	r.t.	4	88
3-7		1-Me-AZADO	1.4	—	30	r.t.	0.5	98
4-1		TEMPO	1.8	—	10	15	6	88
4-2		1-Me-AZADO	1.4	—	30	r.t.	0.5	95

^a See experimental section.

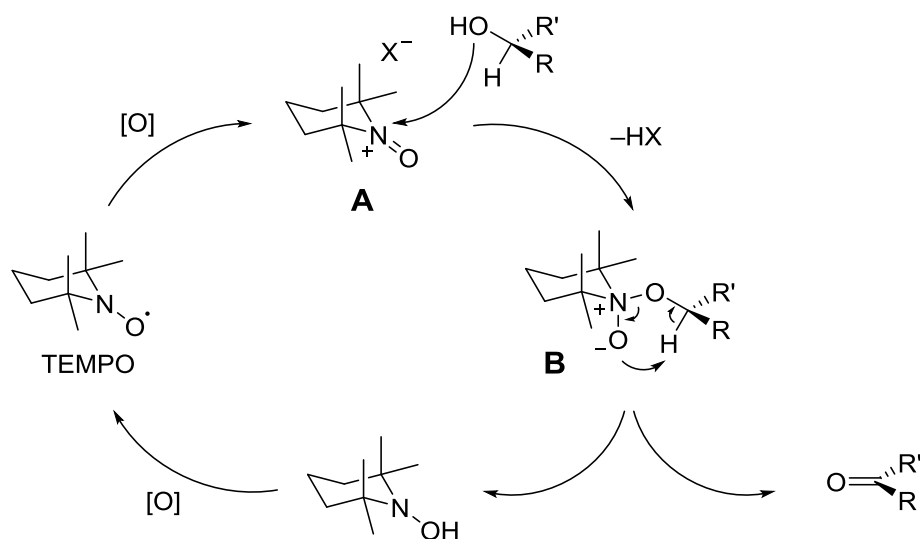
^b Conventional aqueous NaOCl (12% solution) containing NaOH and NaCl

^c Yields were determined by GC using an internal standard method. Numbers in parentheses refer to isolated yields.

第四節 反応機構の考察

TEMPO 酸化におけるこれまでの反応機構に関する検討では、化学量論量のオキソアンモニウム塩を用いた事例が多い¹⁸⁾。その全容が完全に解明されたわけではないが、弱塩基条件では Scheme 2-4-1 に示す中間体 **B** を経由する機構が提唱されている²⁷⁾。TEMPO 触媒の窒素原子に隣接する活性部位近傍の 4 つのメチル基が中間体 **B** の形成を阻害するため第二級アルコールの酸化が遅く、第一級アルコールに対する高い選択性が発現すると解釈されている。一方、岩渕らはニトロキシラジカルの *N*-オキシラジカル近傍の嵩高さを緩和した AZADO 類を開発し、*l*-メントールに代表されるような嵩高い第二級アルコールの酸化でも短時間且つ高収率で進行することを報告している¹⁹⁾。

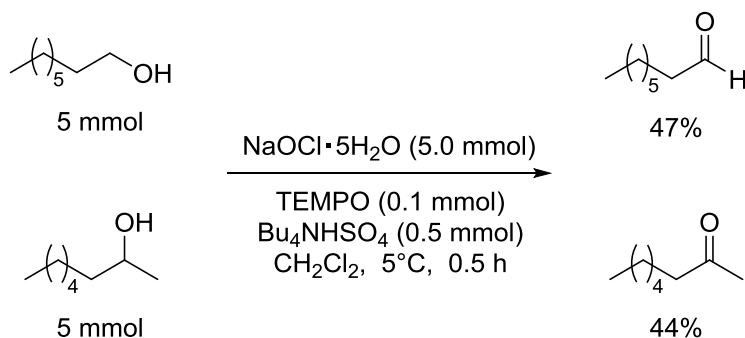
Scheme 2-4-1



第三節、第二項で示したように TEMPO/Bu₄NHSO₄ 触媒と NaOCl·5H₂O を組み合わせることで、TEMPO 触媒でも問題なく酸化することができる。従って、Scheme 2-4-1 とは別の機構で反応が進行している可能性が高いと考え、1-オクタノールと 2-オクタノールの酸化反応における速度を比較した。

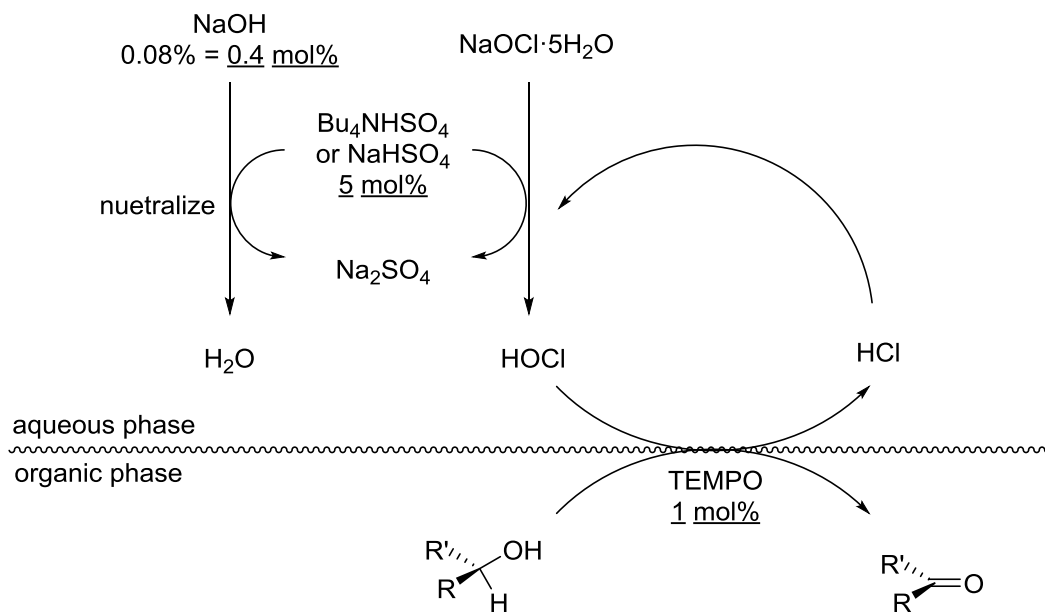
ジクロロメタン中、TEMPO(0.1 mmol)と Bu₄NHSO₄(0.5 mmol)存在下、1-オクタノール(5 mmol)と 2-オクタノール(5 mmol)の混合物を NaOCl·5H₂O(5 mmol)で酸化した。反応開始から 30 分後の反応液の GC 内標分析により、オクタノールが 47%、2-オクタノンが 44%生成していることが明らかとなった(Scheme 2-4-2)。すなわち、1-オクタノールと 2-オクタノールの酸化反応速度にほとんど差が無いことが明らかになった。

Scheme 2-4-2



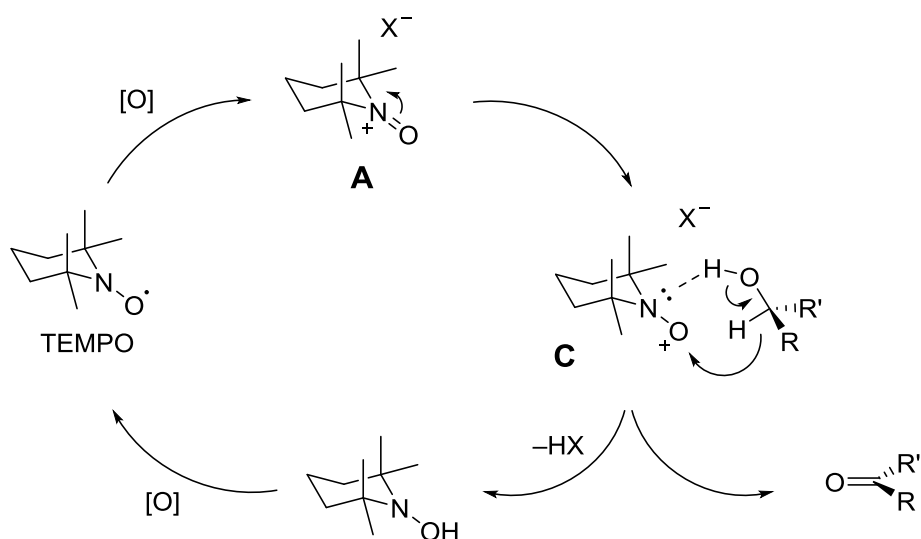
二章冒頭で述べたように、NaOCl·5H₂Oには遊離のNaOHが極微量しか混入しておらず、その水溶液はpH 11~12を示す。Bu₄NHSO₄は僅かに含まれている遊離のNaOHを中和するとともに、一部のNaOClを中和し、系内でHOClが生成しているものと考えられる。HOClはpKa 7.53の弱酸である²⁸⁾。HOClが実効的な共酸化剤として働いているのであれば、相間移動触媒である第四級アンモニウムカチオンのアニオン輸送を必要とせずに反応が進行すると考えられる。実際にBu₄NHSO₄に代えてNaHSO₄を使用しても2-オクタノンが同等な収率で得られた(Table 2-2-2, Entry 7)。反応の進行に伴いHOClが消費されると、HClが生成するので、HClが酸触媒として働いてScheme 2-4-3のように触媒サイクルが回転すると推測した。

Scheme 2-4-3



NaOCl·5H₂O と TEMPO/Bu₄NHSO₄(or NaHSO₄)触媒を用いたアルコールの酸化反応では、1)ベンジルアルコール類は電子求引性官能基を持つ基質(4-ニトロベンジルアルコール)の方が電子供与性官能基を持つ基質(4-メトキシベンジルアルコール)よりも反応が速い(Table 2-3-1)、2)立体障害が懸念される TEMPO を用いても嵩高い第二級アルコールを酸化できる、3)1-オクタノールと 2-オクタノールの反応速度にほとんど変化がない、といった実験結果から Scheme 2-4-4 に示す中間体 **C** を経由しているものと考えている。

Scheme 2-4-4



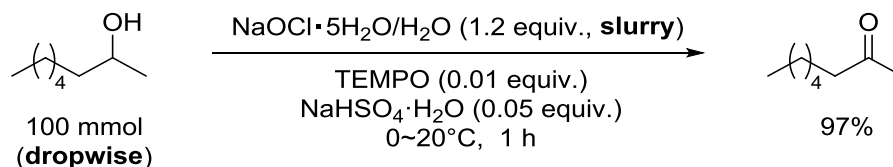
Bobbitt らは化学量論量のオキソアンモニウム塩を使用した検討において、中性または酸性条件下では、活性な中間体 **C** によるヒドリドの引き抜きを含む機構を提案している²⁷⁾。本反応でも、中間体 **C** を経由することにより第二級アルコールの立体障害が緩和され、実験事実を上手く説明することができる。

第五節 スケールアップ検討

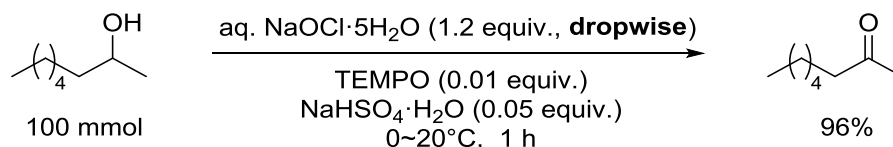
工業化を念頭に 20 倍のスケールアップ検討を行った。操作性を考慮して、原料を滴下する方法を採用した。酢酸エチル(70 mL)中、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (39.5 g, 240 mmol)と TEMPO(0.313 g, 2.0 mmol)/ Bu_4NHSO_4 (3.40 g, 10 mmol)を仕込み、温度を 0~20°C にコントロールをしながら 2-オクタノール 26.0 g(200 mmol)を 15 分かけて滴下した。滴下ポート内に付着した 2-オクタノールを酢酸エチル(10 mL)で洗い込み、滴下終了から 45 分後に飽和 Na_2SO_3 水溶液を加えて未反応の NaOCl をクエンチした。反応液を分液・水洗し、単蒸留することで 2-オクタノン 23.2 g が得られた(単離収率 91%、GC 純度 99.3%)。

また、第二節、二項にて Bu_4NHSO_4 の代わりに無機酸である NaHSO_4 でも反応が進行することを確認している。そこで NaHSO_4 を用い、有機溶媒を使用せずに二種類の実験を行った。まず Scheme 2-5-1 では $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /水(スラリー)と触媒量の $\text{NaHSO}_4\cdot \text{H}_2\text{O}$ 、TEMPO をフラスコに仕込み、液温を 0~20°C にコントロールしながら 2-オクタノールを滴下した。Scheme 2-5-2 では、2-オクタノールと触媒量の $\text{NaHSO}_4\cdot \text{H}_2\text{O}$ 、TEMPO をフラスコに仕込み、液温を 0~20°C にコントロールしながら約 30%の NaOCl 水溶液($\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ と水から調製)を滴下した。その結果、どちらの方法でも 1 時間以内に 96%以上の内標収率で 2-オクタノンが得られた(詳細は実験の部を参照)。

Scheme 2-5-1



Scheme 2-5-2



以上、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ と TEMPO/ Bu_4NHSO_4 または $\text{NaHSO}_4\cdot \text{H}_2\text{O}$ を触媒量使用することで、短時間、高容積効率、高収率でアルコールの酸化を行えることが分かった。本反応は、有機溶媒を使用せずに実施出来るため、経済的で環境負荷の低い実用的な酸化法である。

第三章 ジスルフィド類またはチオール類のスルホニル

クロリド類への酸化反応

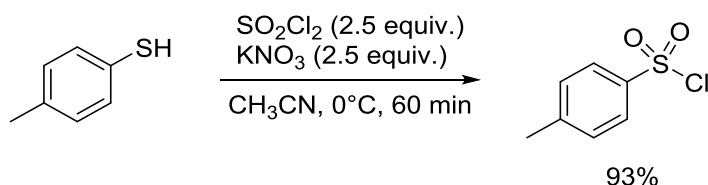
第一節 研究の背景

スルホニルクロリド類はスルホン酸エステル、スルホンアミド、スルホン酸無水物、スルホン酸ヒドラジド、スルホニルアジド等の前駆体として重要な化合物である。ジスルフィド類やチオール類からの酸化的塩素化により合成する手法が良く知られており、以下に示すような多様な塩素化剤が用いられてきた。

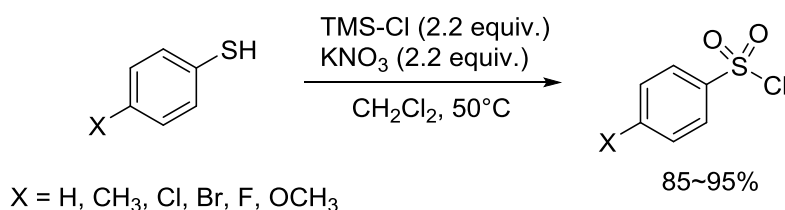
たとえば酢酸または水中でジスルフィド類やチオール類に塩素ガスを吹き込み、スルホニルクロライド類を合成する方法が知られている²⁹⁾。しかし、有毒な塩素ガスを使用する必要があるため、実験室で簡便に合成することは難しく、工業的製造においても塩素ガスの除害設備を必要とするため製造コスト的に問題が残る。

塩素ガスを使用しない方法としては、塩化スルフリルと硝酸カリウムを用いる方法や(Scheme 3-1-1)^{30a,b)}、クロロトリメチルシランと硝酸カリウム(Scheme 3-1-2)^{30c)}、過酸化水素と塩化ジルコニウム(IV)(Scheme 3-1-3)^{30d)}、過酸化水素と塩化チオニル(Scheme 3-1-4)^{30e)}を用いる方法が知られている。

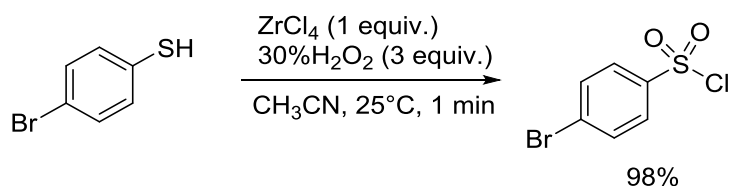
Scheme 3-1-1



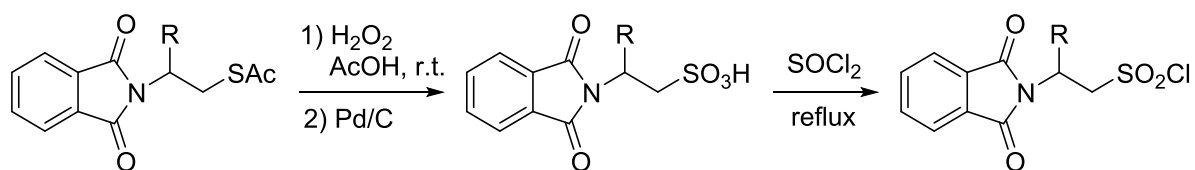
Scheme 3-1-2



Scheme 3-1-3

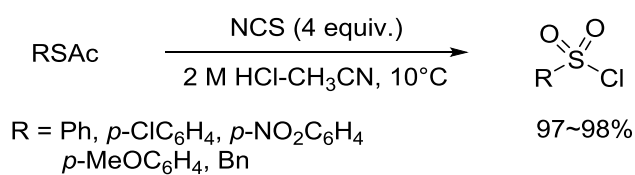


Scheme 3-1-4

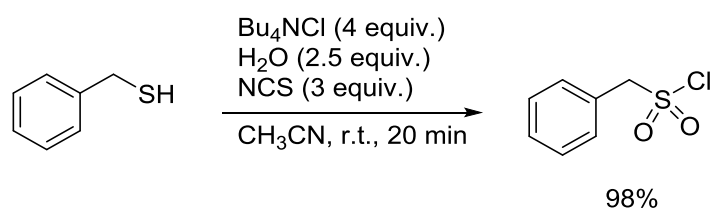


その他にも *N*-クロロスクシンイミドを利用する方法が数多く報告されている (Scheme 3-1-5~8)³¹⁾。

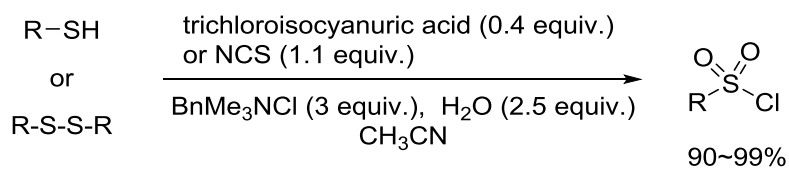
Scheme 3-1-5



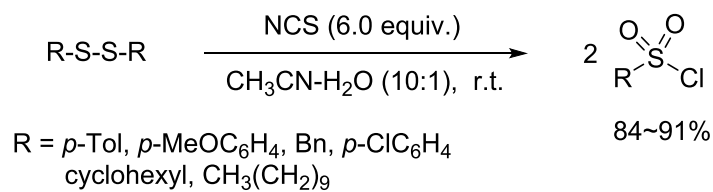
Scheme 3-1-6



Scheme 3-1-7



Scheme 3-1-8



これまでに報告されている酸化塩素化法では、毒性(塩素、塩化スルフリル)や爆発の危険性(硝酸カリウムや過酸化水素)があり、比較的高価な試薬(クロロトリメチルシラン、*N*-クロロスクシンイミド、*N*-クロロシアヌル酸)を使用している。したがって、環境に優しく、安全かつ経済的にスルホニルクロリド類を得る手法の開発が望まれている。

第一章と第二章で論述したように、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ は環境に優しく、安全で経済的な酸化剤である。筆者らは、ジスルフィド類とチオール類に $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ を反応して、スルホニルクロリド類を効率良く得る手法の開発を検討した。合わせて、 NaOCl 水溶液(一般品)との比較検討も実施した。

第二節 反応条件の検討

いくつかの溶媒中で、ジ-*p*-トリルジスルフィド(**3a**)を基質とし、次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物結晶(NaOCl·5H₂O)を酸化剤として反応した(Table 3-2-1)。反応の終点は、薄層クロマトグラフィー(TLC)で **3a** の消失を指標として判断した。その後、クロロホルムで抽出して目的物を得た。メタノールやエタノール溶媒中では相当するスルホン酸エステル(**4a'** and **4a''**)が低収率で生成し、その他の溶媒では *p*-トルエンスルホニルクロリド(**4a**)が得られた。Entries 1~4 はいずれも生成物の収率が 50%以下であるにもかかわらず、**3a** は完全に消失しており、それ以外の生成物は確認できなかった。ジクロロメタンとトルエンの場合は **3a** が残存し(Entries 6,7)、**4a** の収率は向上しなかった。NaOCl·5H₂O との反応で生成した他の生成物は、水相に溶解しているかクロロホルムで抽出しにくい化合物であると推定される。なお、酢酸溶媒中では **4a** の収率は 80%であった(Entry 5)。

Table 3-2-1 Reaction of 3a with NaOCl·5H₂O in several solvents

Entry	Solvent	NaOCl·5H ₂ O (equiv.)	Time (h)	Yield (%)
1	CH ₃ OH	8.5	3.0	35 (X=OCH ₃) ^a
2	C ₂ H ₅ OH	18.5	7.7	13 (X=OC ₂ H ₅) ^a
3	<i>t</i> -BuOH	6.5	0.5	33 (X=Cl) ^{a,b}
4	CH ₃ CN	6.5	1.0	14 (X=Cl) ^a
5	AcOH	5.0	1.1	80 (X=Cl) ^{a,c}
6	CH ₂ Cl ₂	6.5	16.7	27 (X=Cl) ^d
7	toluene	6.5	16.7	29 (X=Cl) ^d

^a The starting material **3a** was completely disappeared, and no other product was obtained.

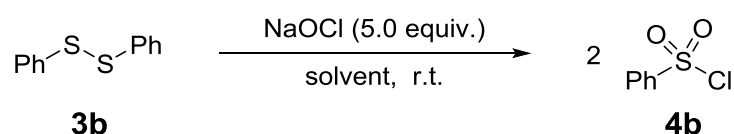
^b At 30°C. ^c At room temperature. ^d Parts of the starting material **3a** remained.

酢酸が溶媒として適していることがわかったので、溶媒あるいは添加剤としての効果を詳細に検討した(Table 3-2-2)。ジフェニルジスルフィド(**3b**)を基質として、5 当量の NaOCl·5H₂O または 12%NaOCl 水溶液(一般品)を用いて各種条件下検討した。酢酸溶媒中では、NaOCl·5H₂O と 12%NaOCl 水溶液(一般品)のどちらを使用してもベンゼン

スルホニルクロリド(**4b**)が収率 80%で得られた(Entries 1,2)。またトリフルオロメチルベンゼン(ベンゾトリフルオリド、BTF)を溶媒として、酢酸(6.75 当量)を添加したところ、NaOCl·5H₂O では収率 87%で **4b** が得られた(Entry 3)。しかし、酢酸を添加しないと NaOCl·5H₂O が BTF 溶媒に溶解しないため反応はほとんど進行しなかった(Entry 4)。BTF 溶媒中、相間移動触媒(臭化テトラブチルアンモニウム(Bu₄NBr)または硫酸水素テトラブチルアンモニウム(Bu₄NHSO₄)を添加して NaOCl·5H₂O で反応した。結果、0.5~1 時間で反応は完結したものの **4b** の収率は 50%以下であった(Entries 5~7)。Entry 3 に比べて Entries 5,6 の反応では多くの白色沈殿が認められた。この結晶を分析すると NaCl の他にベンゼンスルホン酸ナトリウムが含まれていた。このことから **3b** が **4b** とベンゼンスルホン酸ナトリウムに至る 2 つのルートが共存するため、**4b** の収率が 50%を超えないものと考えられている。

以上、次亜塩素酸ナトリウムと酢酸から次亜塩素酸(HOCl)が生成し、HOCl がスルホニルクロリドの合成に重要な役割を演じていることが示唆された。また、反応液の GCMS 分析によりフェニルベンゼンチオスルホナートと推定されるピークが確認されたので、これが反応中間体である可能性が高い。

Table 3-2-2 Reaction of 3b with NaOCl under several conditions^a



Entry	Solvent	NaOCl	Additive	Time (h)	GC yield ^b (%)
1	AcOH	NaOCl·5H ₂ O	—	0.5	80
2	AcOH	aq. 12% NaOCl	—	0.5	80
3	BTF	NaOCl·5H ₂ O	AcOH (6.75 equiv.)	0.5	87
4	BTF	NaOCl·5H ₂ O	—	5	2 ^c
5	BTF	NaOCl·5H ₂ O	Bu ₄ NBr (0.05 equiv.)	1	43 ^d
6	BTF	NaOCl·5H ₂ O	Bu ₄ NHSO ₄ (0.05 equiv.)	0.5	47 ^d
7	BTF	aq. 12% NaOCl	Bu ₄ NBr (0.05 equiv.)	0.5	17 ^d

^a **3b** (3.0 mmol), NaOCl (15.0 mmol), solvent (33 mL)

^b GC yield using an internal standard. ^c Most of **3b** was unreacted.

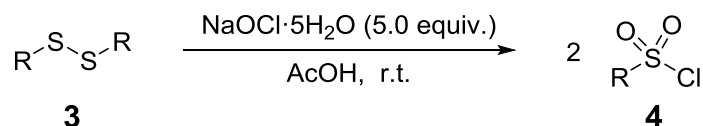
^d Sodium benzenesulfonate was accompanied as the by-product.

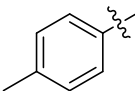
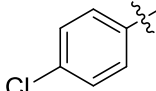
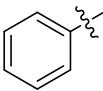
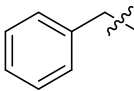
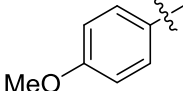
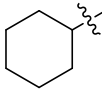
第三節 基質適用性の検討

第一項 ジスルフィド類に対する基質適用性

第二節で最適化した「酢酸溶媒中で 5 当量の NaOCl·5H₂O を添加し、室温で攪拌する」反応条件を用いて基質適用性を検討した(Table 3-3-1)。基質の適応範囲は広く、芳香族、ベンジル基やシクロヘキシル基を持つジスルフィド類(**3**)を対応するスルホニルクロリド類(**4**)に高収率で変換することができた。なお、特段の精製操作をしなくとも抽出操作のみで高純度の **4** を得ることができる。(実験の部を参照)

Table 3-3-1 Reaction of disulfides with NaOCl·5H₂O in AcOH^a



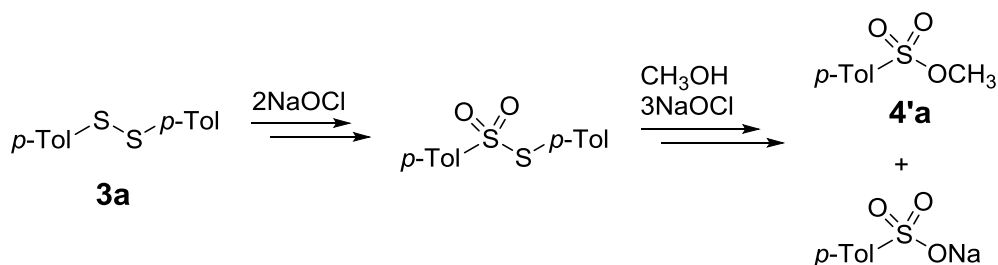
Entry	R	Time (h)	Isolated yield (%)	Entry	R	Time (h)	Isolated yield (%)
1		1.1	80	4		0.3	74
2		0.6	63	5		0.4	75
3		0.5	84	6		0.2	97

^a The solution of **3** (3.0 mmol) and NaOCl·5H₂O (15.0 mmol) in AcOH (11 mL) was stirred at room temperature. Saturated aq. Na₂SO₃ and CH₂Cl₂ was added to the reaction mixture. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. the combined extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, and evaporated to afford **4**.

第四節 反応機構の考察

スルホン酸メチル(**4'a**)の生成機構は、2つの経路が考えられる。まず、反応中間体のチオスルホナートにメタノールが攻撃する機構を考えた(Scheme 3-4-1)。しかしこれとは別にスルホニルクロリド(**4a**)が生成し、さらにメタノールと反応してスルホン酸メチルが生成する機構も考えられる。

Scheme 3-4-1

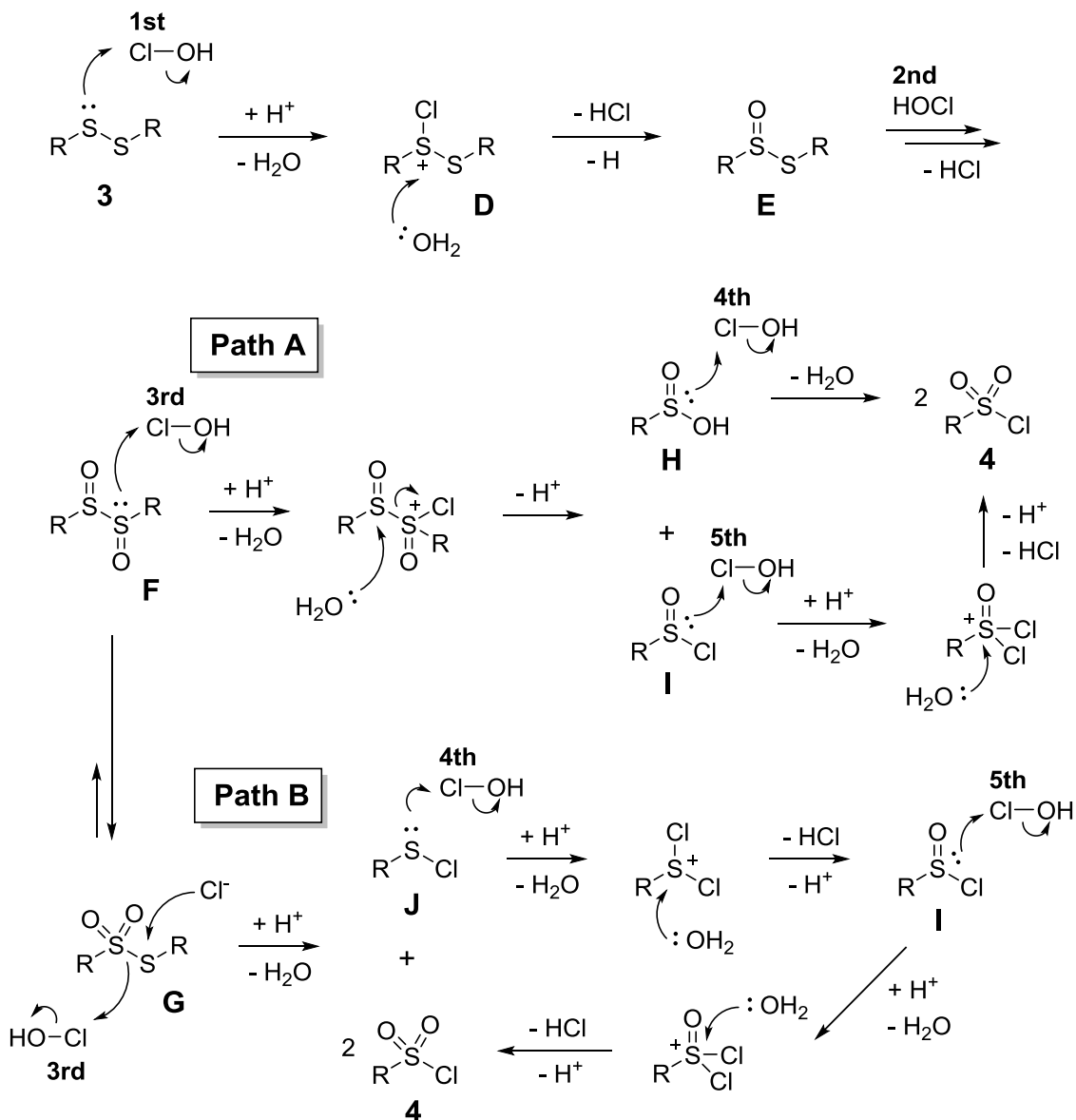


そこで *p*-トルエンスルホニルクロリド(**4a**, 3 mmol)をメタノール(30 mL)に溶解し、室温で3時間攪拌したところ、**4a**が29%(GC)残存し、*p*-トルエンスルホン酸メチル(**4'a**)が71%(GC)生成した。この事実から、スルホニルクロリド類(**4**)とメタノールが直接反応する機構の完全な否定は困難である。

一方、酢酸溶媒中のジスルフィド類(**3**)からスルホニルクロリド類(**4**)の生成反応機構は以下のように考えた(Scheme 3-4-2)。

すなわち、次亜塩素酸ナトリウム(NaOCl)が酢酸により次亜塩素酸(HOCl)に変換され、一分子の HOCl がジスルフィドの硫黄原子を塩素化することでスルホニウムイオン(**D**)が生成する。引き続き水の攻撃を受けて、HClの脱離を伴いながらチオスルフィネート(**E**)が生成、二分子目の HOCl により **E**と同様の機構でジスルホキシド(**F**)とチオスルホネート(**G**)が生成する。ここからは二つの反応機構が考えられる(**Path A** and **B**)。Path A では **F**と三分子目の HOCl の反応によりスルフィン酸(**H**)とスルフィニルクロリド(**I**)が生成、**H**と**I**がそれぞれ HOCl と反応することで2当量のスルホニルクロリドが生成する。Path B では **G**が塩化物イオンの攻撃を受けて三分子目の HOCl と反応し、スルフェニルクロリド(**J**)とスルホニルクロリド(**4**)が生成する。**J**が四分子目の HOCl と反応して**I**に変換され、さらに**I**と五分子目の HOCl と反応して合計2分子の**4**が得られる。

Scheme 3-4-2 A plausible reaction mechanism of **3** with NaOCl·5H₂O in AcOH

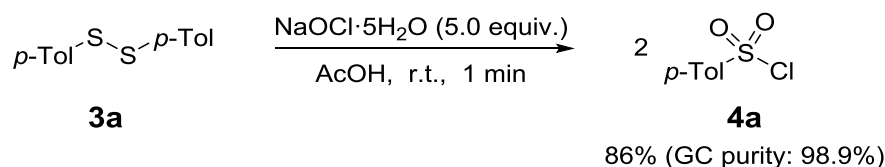


チオール類からスルホニルクロリド類が生成するルートは、追加実験を考慮して以下のように推定した。

チオール類はジスルフィド類へと酸化されやすいので、当初は HOCl により対応するジスルフィドが形成されてから、スルホニルクロリドへと酸化が進んでいるものと考えた。しかし、ジスルフィド類の反応(Table 3-3-1)とチオール類の反応(Table 3-3-2)を比較すると、ジスルフィド類の方が反応完結に長時間を要しており、この考察に疑問が残る。そこでジ-*p*-トリルジスルフィド(**3a**)を使用して再検討を行った。

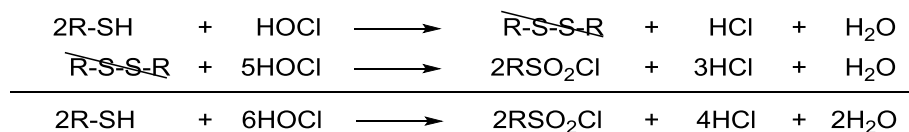
酢酸中、室温で **3a** を 5 当量の NaOCl·5H₂O 存在下攪拌し、1 分後に GC 分析をしたところ、*p*-トルエンスルホニルクロリド(**4a**)が 98.0%生成した(0.7%の **3a** が残存)。さらに反応液を抽出・濃縮すると、**4a** が単離収率 86%(GC 純度 98.9%)で得られた(Scheme 3-4-3)。Table 3-3-1 の結果は検討の初期段階のものであり、反応後のクエンチを必要以上に慎重に実施していたため、真の反応完結よりも見かけ上長時間要しているように錯覚していたが、実際はごく短時間で反応が終了していたのである。

Scheme 3-4-3 A reaction of 3a with NaOCl·5H₂O



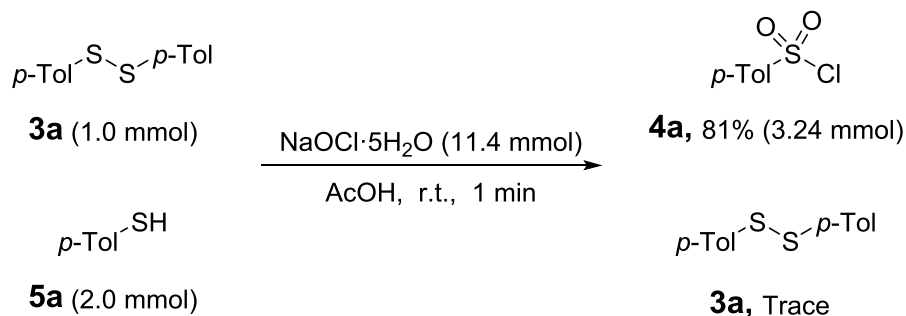
Scheme 3-4-2 の反応機構では、ジスルフィド類(**3**)に対する HOCl の理論当量は 5 当量であるが、チオール類(**5**)と HOCl の反応は Scheme 3-4-4 のようになることから **5** に対する NaOCl·5H₂O の理論当量は 3 当量となる。

Scheme 3-4-4



3a (1.0 mmol)と *p*-トルエンチオール(**5a**, 2.0 mmol)の混合物が **4a** になるには、5 mmol + 6 mmol = 11 mmol の NaOCl が理論上必要である。これを確認するため、**3a** と **5a** の混合物に NaOCl·5H₂O(11.4 mmol)を加えて 1 分間反応したところ **4a** が 81%の収率で生成し、**3a** は痕跡量しか確認されなかった(Scheme 3-4-5)。この結果から **5** に対する HOCl の理論当量は 3 当量であることが裏付けられ、中間体 **3** を経由しているものと考えられる。

Scheme 3-4-5 A reaction of a mixture of 3a and 5a with NaOCl·5H₂O



以上、ジスルフィドのオキシクロリネーションについて詳述した。次亜塩素酸ナトリウムを酸化剤とするこれらの反応は筆者らが初めて見出した新規なものである。

酢酸溶媒中では $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ あるいは NaOCl 水溶液(一般品)のどちらを用いてもスルホニルクロリドを得ることが出来るが、 NaOCl 水溶液(一般品)は室温以下でも徐々に分解するため、正確な濃度は使用直前に滴定して確認する必要がある。一方、固体の $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ の場合は単にその重量を秤量するだけで当量数を合わせる事ができるので簡便である。また工業的スケールで合成をする場合には、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ の方がより高い濃度を維持できるため反応容器の容積効率を稼ぐことができ、固定費削減に貢献できる等、実用面での優位性がある。

第四章 スルフィド類のスルホキシドへの選択的酸化反応

第一節 研究の背景

スルホキシドは工業的、生物学的に重要な多くの分子の部分構造であり、有機合成におけるビルディングブロックでもある³²⁾。一般に、対応するスルフィドの酸化により合成されるが、生成したスルホキシドの過剰酸化によりスルホンが副生するため、スルホキシド段階で酸化を停止することが重要である。これまでも多くの研究グループが、スルフィドからスルホキシドの選択的酸化法の開発に取り組んでおり、選択的にスルホキシドを得ることができるが、酸化剤に由来する大量の廃棄物が生じるなどの問題点が残る³³⁾。

環境に優しいスルホキシドの選択的合成法としては、副生成物として水だけを生成する酸素酸化³⁴⁾や、過酸化水素³⁵⁻³⁷⁾を用いた酸化法が研究されている。しかし、酸素を使用した方法や過酸化水素を使用する従来の方法は、単独では十分な酸化力を発揮できないためマイクロリアクター^{37a)}もしくは触媒を必要とする。このため、環境に配慮した無触媒条件下での酸化法の開発が求められており、尿素-過酸化水素錯体³⁸⁾や過炭酸ナトリウム³⁹⁾を使用する方法も報告されている。

一方、環境に優しく、安価な酸化剤として次亜塩素酸ナトリウム(NaOCl)が挙げられる。反応後の廃棄物は無害な食塩であり、安価で爆発性も無いなど多くの利点を持つ。しかし、TEMPO 触媒と NaOCl を組み合わせて使用した報告⁴⁰⁾はあるものの、無触媒で選択的にスルホキシドを生成する反応は報告されていない。

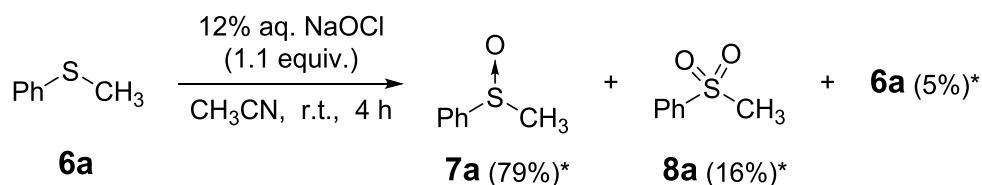
そこで筆者らは、NaOCl 水溶液(一般品)に比べて pH が低い次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物(NaOCl·5H₂O)を使用し、簡便且つ無触媒下で選択的にスルホキシドを合成する方法の確立を目指した。

第二節 反応条件の検討

第一項 次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物と次亜塩素酸ナトリウム水溶液の比較

アセトニトリル溶媒中、メチルフェニルスルフィド(チオアニソール、**6a**)と 1.1 当量の 12%NaOCl 水溶液(一般品)を反応させた。反応開始から 4 時間後に分析すると **6a** が残存するとともに、過剰酸化物であるメチルフェニルスルホン(**8a**)が 16%副生成していた(Scheme 4-2-1)。

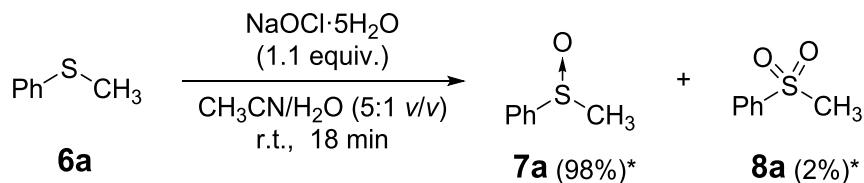
Scheme 4-2-1



* Based on ^1H NMR signal ratio (CH_3 protons)

一方、含水アセトニトリル中、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ をチオアニソールと反応したところ、わずか 18 分でメチルフェニルスルホキシド(**7a**)が得られることがわかった(Scheme 4-2-2)。

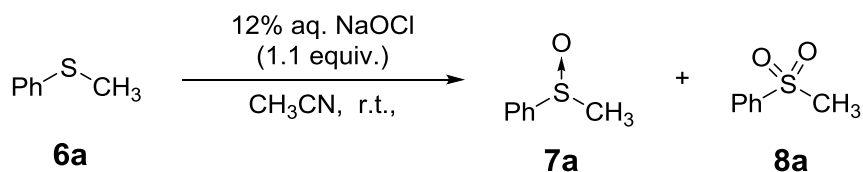
Scheme 4-2-2



* Isolated yields

この NaOCl 水溶液(一般品)と $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ の選択性や反応性の違いは pH に起因していると考えた。そこで HCl または NaOH で各水溶液の pH を調整し、反応性を比較した(Table 4-2-1)。NaOCl 水溶液(一般品)を pH 11 に調整すると $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ と同様に短時間(20 min)で反応が完結し **7a** の選択性も向上した(Entry 2)。一方、pH 13 に調整した $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 水溶液では 4 時間後でも原料が残存し、スルホンへの過剰酸化が認められ、NaOCl 水溶液(一般品)と同等の結果を与えることがわかった(Entry 3)。なお pH 依存性については、pH 9 以下では **6a** が残存しやすく **8a** が増加しており(Entries 6~8)、**7a** を選択的に合成するための理想的な pH 範囲は 10~11 であることが明らかになった。

Table 4-2-1 Reactivity of NaOCl·5H₂O and conventional aqueous NaOCl solutions



Entry	NaOCl	pH	Time	¹ H NMR ratios (%) (CH ₃ protons)		
				6a	7a	8a
1	Prepared from NaOCl·5H ₂ O	11	20 min	1	99	0
2	Conventional aqueous solution + HCl	11	20 min	0	97	3
3	Prepared from NaOCl·5H ₂ O + NaOH	13	4 h	18	66	16
4	Conventional aqueous solution	13	4 h	5	79	16
5	Prepared from NaOCl·5H ₂ O + HCl	10	20 min	1	98	1
6	Prepared from NaOCl·5H ₂ O + HCl	9	20 min	8	88	4
7	Prepared from NaOCl·5H ₂ O + HCl	8	4 h	37	8	55
8	Prepared from NaOCl·5H ₂ O + HCl	7	4 h	38	7	55

NaOCl 水溶液(一般品)を使用した場合も pH を 11 に調整すればスルフィドからスルホキシドを高選択的に得ることができるが、通常手に入る NaOCl 水溶液は 5~13% 程度と濃度が低く、また冷蔵保管しても徐々に分解してしまう。このため使用前に滴定分析により濃度を求め、正確な量を添加することが過剰酸化を抑えるために重要となる。工業的観点からは 10% 前後の低濃度は容積効率による固定費増加が懸念される。NaOCl·5H₂O を使用すると簡便に適切な濃度に調製でき、高い容積効率と排水量の削減につながることは容易に予想できる(20% NaOCl 水溶液を使用したグラムスケール合成例を Table 4-3-1, Entry 2 に示す)。NaOCl を無触媒で用いたスルホキシドの酸化的合成法は報告例も無く、他の酸化剤と比較して簡便、安全な方法である。

第二項 溶媒の検討

水の存在下で、いくつかの溶媒中での $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ とチオアニソール(**6a**)の反応性を調査した(Table 4-2-2)。

アセトニトリルのような水と混和する均一系溶媒では短時間で **7a** が得られるが(Entry 1)、ジクロロメタン、酢酸エチルやトルエンでは 24 時間反応しても反応は完結せず、未反応の **6a** が多く残存した(Entries 2, 4, 6)。5 mol%の硫酸水素テトラブチルアンモニウム(Bu_4NHSO_4)を添加すると反応は加速するが、**7a** の生成比は低く、メチルフェニルスルホン(**8a**)の副生を抑えることはできなかった(Entries 3, 5, 7)。

Table 4-2-2 Reaction of 6a with $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in a mixture of various organic solvents and water

Entry	Solvent	Time (h)	¹ H NMR ratios (%) (CH_3 protons)		
			6a	7a	8a
1	CH_3CN	0.3	0	98	2
2	CH_2Cl_2	24	50	43	7
3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 5 \text{ mol}\% \text{ Bu}_4\text{HSO}_4$	3.5	13	68	19
4	EtOAc	24	8	69	23
5	EtOAc + 5 mol% Bu_4NHSO_4	3	13	68	19
6	toluene	24	42	4	54
7	toluene + 5 mol% Bu_4NHSO_4	4	38	7	55

第三項 アセトニトリルと水の比率調査

NaOCl·5H₂O と **6a** の反応性におけるアセトニトリル/水の混合比を検討した (Table 4-2-3)。5 : 1 から 50 : 1 の範囲で **7a** が短時間且つ高選択的に得られることがわかった (Entries 1~4)。一方、水を全く加えないと反応が遅く、20 時間反応しても **6a** が残存した。NaOCl·5H₂O のアセトニトリルへの溶解性が低いことが原因であると考えている。また、反応時間の延長に伴いメチルフェニルスルホン (**8a**) の生成比も高くなった。

Table 4-2-3 Optimization for the ratio of acetonitrile to water

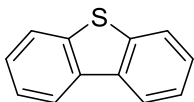
Entry	CH ₃ CN:H ₂ O (v/v)	Time (h)	¹ H NMR ratios (%) (CH ₃ protons)		
			6a	7a	8a
1	5:1	15 min	0	98	2
2	10:1	15 min	3	96	1
3	20:1	15 min	2	97	1
4	50:1	15 min	3	96	1
5	100:0	20.5 h	20	72	8

第三節 基質適用性の検討

NaOCl·5H₂O を用いたスルフィド酸化反応の基質適用範囲を確認したところ、ここに挙げたいずれの基質でも含水アセトニトリル中、スルフィド類 (**6**) に対して NaOCl·5H₂O を 1.1 当量使用することで、対応するスルホキシド類 (**7**) が良好な収率で得られた (Table 4-3-1)。NaOCl·5H₂O を水に溶解して 20% NaOCl 水溶液を調製し、10 倍のスケールアップ反応 (20 mmol) を実施した場合も、96% の収率でメチルフェニルスルホキシド (**7a**) を得ることができた (Entry 2)。分子内に不飽和結合やピリジン環を含む基質でも反応は良好に進行したことから、本法の広い官能基適用性が示された (Entries 6, 12)。

Table 4-3-1 Reaction of sulfides (6**) with NaOCl·5H₂O in aqueous acetonitrile**

$$\begin{array}{ccc}
 \text{R}^1\text{-S-R}^2 & \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN/H}_2\text{O}]{\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}} & \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{R}^1\text{-S-R}^2 \end{array} + \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{R}^1\text{-S-R}^2 \\ // \\ \text{O} \end{array} \\
 \textbf{6} & \text{(1.1 equiv.)} & \textbf{7} \quad \quad \quad \textbf{8} \\
 \text{(2 mmol)} & \text{(5:1 v/v)}^a, \text{ r.t.} &
 \end{array}$$

Entry	R ¹	R ²	Time (min)	Isolated yield (%)	
				7	8
1	Ph	CH ₃	18	98	2
2 ^b	Ph	CH ₃	20	96	3
3	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₃	6	99	1
4	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	11	93	5
5	4-O ₂ NC ₆ H ₄	CH ₃	10	83	7
6	Ph	CH ₂ CH=CH ₂	8	86	2
7	Ph	Bn	7	86	trace
8	Bn	Bn	10	89	trace
9	Bn	CH ₃	39	76	0
10	CH ₃ (CH ₂) ₉	CH ₃	9	quant.	0
11	Ph	Ph	25	95	5
12	2-Py	CH ₃	23	84	7
13 ^c			24	86	6

^a CH₃CN (10 mL) and H₂O (2 mL) were used.

^b **6a** (2.48 g, 20 mmol), aqueous 20.6% NaOCl (7.59 g, 21 mmol) from NaOCl·5H₂O and CH₃CN (100 mL) were used. A water bath (ca. 20°C) was used to control the reaction temperature for a gram-scale synthesis.

^c Dichloromethane was added to dissolve **6** in the solvent. Bu₄NHSO₄ (0.05 equiv.) was also added.

以上、含水アセトニトリル中でスルフィド類(6)と NaOCl 水溶液(一般品)を反応させると、スルホキシド(7)が主成分ではあるもののスルホン(8)への顕著な過剰酸化が認められた。これに対して、NaOCl·5H₂O を使用すると短時間で高選択的に 7 が得られ、反応性の違いが pH に依存することを明らかとした。また、スルホキシドへの酸化において酸化剤の添加量をコントロールすることはスルホンへの過剰酸化抑制に重要である。NaOCl·5H₂O は固体であり、正確な秤量が可能なため、反応制御を自在に行うことができる。この反応は無触媒で進行するため、スルホキシド合成の優れた手法を提供できたものと考えている。

第五章 結論

以上、新しい酸化剤である固体状の次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物($\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$)を利用した、新しい酸化反応を開発しその適用性を示した。

本研究で明らかとなった知見を以下にまとめる。

- 1) $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ を酸化剤とした場合には、安価な TEMPO を触媒として立体的に嵩高い第二級アルコールを収率良くケトンに酸化することができる。また、第一級アルコールの酸化反応は、高選択的にアルデヒドで停止することができる。pH 調整は必要なく、試薬を順次投入するだけの単純な操作及び高い容積効率で目的生成物が得られる。従来の TEMPO 酸化とは異なる基質特異性が発現することを明らかとし、矛盾のない反応機構を提唱した。有機溶媒を使用することなく反応が進行するため、経済性が高く環境負荷が低い実用的な酸化法である。
- 2) 酢酸溶媒中、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ を酸化剤とすると、ジスルフィド類を短時間・高収率でスルホニルクロリド類に変換することができる。また、チオール類も同様にスルホニルクロリド類に変換できた。 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ の使用量に関する詳細な検討により、本反応の反応機構を提唱することができた。従来の次亜塩素酸ナトリウム水溶液を酸化剤としても同様の収率でスルホニルクロリドが得られるが、 NaOCl 水溶液(一般品)は室温以下でも徐々に分解するため、正確な濃度は、使用直前に滴定しないと明らかにならない。一方、固体の $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ の場合は、単に秤量するだけで当量数を合わせることができるので簡便である。また工業的スケールにおける合成では、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ の方がより高い濃度を維持できるため反応容器の容積効率を稼ぐことが可能となり、固定費削減に貢献できる等、実用面での優位性がある。
- 3) 含水アセトニトリル中でスルフィド類を NaOCl 水溶液(一般品)で酸化すると、スルホキシドとスルホンの混合物が得られるが、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ の場合には、短時間で高選択的にスルホキシドが得られ、この反応性の違いが pH に依存することを併せて明らかにした。またスルホキシドへの酸化反応では、酸化剤の添加量のコントロールはスルホンへの過剰酸化を回避するために重要である。 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ は固体であり、正確な秤量が可能なため反応制御を自在に行うことができる。触媒を使用しない点も特徴でありスルホキシド合成の優れた手法を提供できたものと考えている。

有機合成反応における鍵反応の一つである酸化反応について、基本的なアルコール類からアルデヒド、ケトンへの選択的変換、硫黄化合物の選択的酸化により、スルホニルクロリド類、スルホキシド類を収率良く簡便に合成する方法を開発し、それらの

詳細を明らかにした。従来の方法では到達できないような収率と選択性を提供しており、さらに、大量合成における取扱い上の利点、トータルな製造コストの低減などの可能性を提示していることから、有機合成化学の発展に寄与することが期待される。

謝辞

本研究の実施並びに論文の作成にあたり終始御指導を頂きました静岡理工科大学工学部物質生命科学科有機合成化学研究室・桐原正之教授並びにイハラニッケイ化学工業株式会社・リサーチフェロー 木村芳一博士に厚く御礼申し上げます。

本論の作成にあたり御指導、御激励を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・佐治木弘尚教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の実験に御協力頂きました静岡理工科大学工学部物質生命科学科有機合成化学研究室・松室宏明氏、岩井利明氏、木下由香里氏、北川紗央合氏、山崎研人氏、秋山智美氏に感謝いたします。

本論の作成にあたり多大な便宜と励ましをいただきました日本軽金属株式会社・市場開発部 杉山幸宏部長、並びに開発部 浅輪智丈部長に感謝いたします。また、本研究の実施にあたり有益な御助言、御討論を頂きましたイハラニッケイ化学工業株式会社・技術アドバイザー 和田信英氏、日本軽金属株式会社開発部の皆様に御礼申し上げます。

実験の部

実験の部

融点は Buchi B-545 または Yanako MP-J3 で測定し、未補正值である。¹H 及び ¹³C NMR スペクトルは JEOL JNM-ECX400 を使用した。化学シフトは CDCl₃ 溶媒中でテトラメチルシランを内標物質として測定し、ppm 単位で表示した。GC-MS スペクトルは Shimadzu GCMS-QP2010SE(DB-5 column, 0.32 mm ID × 30 m, df=0.50μm)、Shimadzu GCMS-QP1100EX(BP-1 column, 0.25 mm ID × 30 m, df=0.25μm) または GC-17A/GCMS-QP5050A(InertCap-1 column, 0.25 mm ID × 60 m, df=0.4 μm)を用いて測定した。GC分析は FID 検出器を備えた Shimadzu GC-2014(NB-1 column, 0.25 mm ×60 m, df=0.4 μm)を用い、キャリアガスとしてヘリウムを使用した。

特に明記しない限り、すべての試薬および化学薬品は商業的に入手し、精製することなく使用した。次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物(NaOCl·5H₂O)結晶は日本軽金属株式会社で製造されているものを使用した。比較対象となる一般品の次亜塩素酸ナトリウム水溶液は日本軽金属株式会社の汎用グレード「ニッケイジアソー」を用いた。

なお、文中では次の略語を用いた。

S=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet

次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物の分析法

NaOCl·5H₂O の定量分析法を以下に示す。NaOCl 水溶液(一般品)もこれに準じた方法で分析した。

NaOCl 濃度の定量

コニカルビーカに NaOCl·5H₂O 結晶を約 0.1 g 秤量し、イオン交換水(約 20 mL)で溶解した。これにヨウ化カリウム約 2 g 及び 10 mL の 50% 酢酸水溶液を加えた。遊離したヨウ素を 0.1 M のチオ硫酸ナトリウム水溶液(容量分析用)で滴定した(液の色が褐色から無色透明になる点が当量点)。

NaCl 濃度の定量

コニカルビーカに NaOCl·5H₂O 結晶を約 0.1 g 秤量し、イオン交換水(2 mL)で溶解した。30%の過酸化水素水溶液を気泡が出なくなるまで添加し、さらにイオン交換水を約 20mL になるよう加えた。1~2 滴のフェノールフタレイン溶液を加え、色が桃色に変化した場合には 2%の硝酸水溶液を無色透明になるまで加えた。この溶液に 2 mL のクロム酸カリウム水溶液(5%)を加え、0.1 M の硝酸銀水溶液(容量分析用)で滴定した(液の色が黄色からわずかに橙色になる点が当量点)。この分析から全塩化物イオン濃度が得られる。遊離 NaCl 濃度は全塩化物イオン濃度から NaOCl 濃度を差し引くことで得られる。

$$[\text{遊離 NaCl}] = [\text{全塩化物イオン濃度}] - [\text{NaOCl 濃度}]$$

NaOH 濃度の定量

コニカルビーカに NaOCl·5H₂O 結晶を約 10 g 秤量し、イオン交換水(約 20mL)で溶解した。30%の過酸化水素水溶液を気泡が出なくなるまで添加した。1~2 滴のフェノールフタレイン溶液を加え、0.1 M の塩酸水溶液(容量分析用)で滴定した(液の色が桃色から無色透明になる点が当量点)。

第二章 第二節に関する実験

Table 2-2-1に関する実験：代表的な方法として **Entry 4**

50 mL のナスフラスコに TEMPO(15.5 mg, 0.10 mmol)、Bu₄NHSO₄(0.170 g, 0.50 mmol)、2-オクタノール(**1**)(1.30 g, 10.0 mmol)、ジクロロメタン 30 mL を加え、内液温度が 5°C になるよう冷却した。ここに NaOCl·5H₂O 結晶(1.98 g, 12.0 mmol)を一度に攪拌しながら加えた。所定の時間攪拌した後に、有機相 0.5 mL と内部標準物質として 4-クロロトリフルオロメチルベンゼン(PCBTF)(ca. 0.03 g)を秤量採取し、ジクロロメタン 1 mL で希釈をして GC 内標分析を行い各時間における 2-オクタノン(**2**)の収率を得た。また GCMS 分析により目的物の MS チャートが **2** の試薬と同一であることを確認した。GCMS: $m/z = 128(M^+, \text{相対値 } 3\%), 113(3\%), 85(3\%), 71(6\%), 58(54\%), 43(\text{ベースピーク})$ 。**Entries 1~3, 5~8** : Table 2-2-1 に示したそれぞれの条件で、Entry 4 と同様に反応を行い **2** の収率を得た。

Table 2-2-2に関する実験：代表的な反応例として **Entry 6**

50 mL のナスフラスコに TEMPO(15.4 mg, 0.10 mmol)、Bu₄NCl(0.139 g, 0.50 mmol)、NaHSO₄·H₂O(0.069 mg, 0.5 mmol)、イオン交換水(0.2 mL)、2-オクタノール(**1**)(1.30 g, 10.0 mmol)、ジクロロメタン 30 mL を加え、5°C で NaOCl·5H₂O 結晶(1.98 g, 12 mmol)を一度に加えた。所定の時間攪拌した後に、有機相 0.5 mL と内部標準物質として PCBTF(ca. 0.03 g)を秤量採取し、ジクロロメタン 1 mL で希釈して GC 内標分析を行い、各時間における 2-オクタノン(**2**)の収率を得た。

Entries 1~5, 7 : Table 2-2-2 に示したそれぞれの条件で、Entry 6 と同様に反応を行い **2** の収率を得た。

Table 2-2-3に関する実験：代表的な方法

50 mL のナスフラスコに TEMPO(15.6 mg, 0.10 mmol)、Bu₄NHSO₄(0.170 g, 0.50 mmol)、2-オクタノール(**1**)(1.30 g, 10.0 mmol)、ジクロロメタン 30 mL を加え、5°C で NaOCl·5H₂O 結晶、イオン交換水、NaCl と NaOH により Table 2-2-3 に示す濃度に調整した NaOCl 水溶液(12.0 mmol) を一度に加えた。所定の時間攪拌した後に、有機相 0.5 mL と内部標準物質として PCBTF(ca. 0.03 g)を秤量採取し、ジクロロメタン 1~2 mL で希釈して GC 内標分析を行い、各時間における 2-オクタノン(**2**)の収率を得た。

Table 2-2-4に関する実験：代表的な方法

50 mL のナスフラスコに TEMPO(15.6 mg, 0.10 mmol)、Bu₄NHSO₄(0.170 g, 0.50 mmol)、2-オクタノール(**1**)(1.30 g, 10.0 mmol)、Table 2-2-4 に示す各溶媒 30 mL を加え、5°C または室温で NaOCl·5H₂O 結晶(1.98 g, 12.0 mmol)を一度に加えた。所定の時間攪拌した後に、有機相 0.5 mL と内部標準物質として PCBTF(ca. 0.03 g)を秤量採取し、ジクロロ

メタン 2 mL で希釈して GC 内標分析を行い、各時間における 2-オクタノン(2)の収率を得た。

第二章 第三節に関する実験

Table 2-3-1 に関する実験

1-オクタノールの酸化(Entry 1): 50 mL のナスフラスコに TEMPO(15.6 mg, 0.10 mmol)、 Bu_4NHSO_4 (0.170 g, 0.50 mmol)、1-オクタノール(1.31 g, 10.1 mmol)、ジクロロメタン 30 mL を加え、5°C で $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 結晶(1.81 g, 11.0 mmol)を一度に加えた。反応開始から 1 時間後に、有機相 0.5 mL と内部標準物質として PCBTF(ca. 0.03 g)を秤量採取し、ジクロロメタン 2 mL で希釈して GC 分析したところ、反応開始から 1 時間後のオクタノールの収率は 91%であった。また GCMS 分析により目的物の MS チャートが試薬のオクタノールと同一であることを確認した。GCMS: $m/z=128(\text{M}^+$, 相対値 0.2%), 110(5%), 100(10%), 84(61%), 69(31%), 56(48%), 43(ベースピーク), 41(99%)

ベンジルアルコールの酸化(Entry 2): ベンジルアルコール(1.10 g, 10.2 mmol)を使用し、内部標準物質として 1,3-ジクロロベンゼン(ca. 0.03 g)を使用した以外は Entry 1 と同様に反応した。反応開始から 1 時間後のベンズアルデヒドの収率は 99%であった。また GCMS 分析により目的物の MS チャートが試薬のベンズアルデヒドと同一であることを確認した。GCMS: $m/z=106(\text{M}^+$, 相対値 74%), 105(74%), 85(0.4%), 77(ベースピーク), 63(2%), 51(27%), 39(8%)

Entries 3~9: 代表的な方法

50 mL のナスフラスコに TEMPO(15.6 mg, 0.10 mmol)、 Bu_4NHSO_4 (0.170 g, 0.50 mmol)、第一級アルコール(10.0 mmol)、内部標準物質として PCBTF(ca. 0.2 g)とジクロロメタン 30 mL を加え、5°C で $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 結晶(1.81 g, 1.1 mmol)を一度に加えた。所定の時間攪拌した後に、有機相 0.5 mL を採取し、ジクロロメタン 1 mL で希釈して GC 分析を行った。GCMS 分析により目的物の MS チャートが試薬のアルデヒド体と同一であることを確認した。

4-メトキシベンジルアルコールの酸化(Entry 3): 4-メトキシベンジルアルコール(1.38 g, 10.0 mmol) を基質とし、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 結晶(1.97 g, 12.0 mmol)を使用した以外は代表的な方法に従った。4-メトキシベンズアルデヒドの収率は 96%(2 h)であった。GCMS: $m/z=136(\text{M}^+$, 相対値 72%), 135(ベースピーク), 119(1%), 107(25%), 92(20%), 77(31%), 65(11%), 51(14%), 39(23%)

1,3-ベンゾジオキソール-5-メタノールの酸化(Entry 4-1): 1,3-ベンゾジオキソール-5-メタノール(ピペロニルアルコール, 1.52 g, 10.0 mmol)を基質とし、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 結晶

(1.98 g, 12.0 mmol)を使用した以外は代表的方法に従った。1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボアルデヒド(ピペロナル)の収率は 96%(6 h)であった。GCMS: $m/z=150(M^+$, 相対値 92%), 149(ベースピーク), 121(32%), 91(10%), 77(3%), 65(16%), 63(26%), 53(7%), 39 (7%)

Entry 4-2 : 溶媒のジクロロメタンを 15 mL 使用し、15°C で反応した以外は Entry 4-1 と同様に実験を行った。収率 97%(1 h)。

シンナミルアルコールの酸化(Entry 5-1): シンナミルアルコール(1.34 g, 10.0 mmol) を基質として、NaOCl·5H₂O 結晶(2.32 g, 14.1 mmol)を使用した以外は代表的方法に従った。シナムアルデヒドの収率は 67%(4 h)であった。GCMS: $m/z=132(M^+$, 相対値 60%), 131(ベースピーク), 115(1%), 103(69%), 91(2%), 77(32%), 63(7%), 51(48%), 39(12%)。原料のシンナミルアルコールは 0.08GC% でほぼ消失しており、ベンズアルデヒド(2.3GC%)、フェニルアセトアルデヒド(3.5GC%: GCMS より推定, GCMS: $m/z=120(M^+$, 相対値 26%), 92(27%), 91(ベースピーク), 65(18%), 51(9%), 39(22%))、3-フェニルオキシラン-2-エタノン(3.2GC%:GCMS より推定, GCMS: $m/z=148(M^+$, 相対値 10%), 147(17%), 131(10%), 119(32%), 105(14%), 91(ベースピーク), 77(14%), 65(16%), 51(27%), 39(23%))を含む多数の副生成物を確認した。

Entry 5-2 : TEMPO を 156 mg(1.0 mmol)に増量し、NaOCl·5H₂O 結晶(2.31 g, 14.0 mmol)を使用して反応した以外は代表的方法に従った。収率 82%(3 h)。

Entry 5-3 : TEMPO に代えて 1-Me-AZADO(16.7 mg, 0.10 mmol)を使用し、NaOCl·5H₂O 結晶(1.97 g, 12.0 mmol)を使用して反応した以外は代表的方法に従った。収率 87% (3 h)。

Entry 5-4 : TEMPO に代えて 1-Me-AZADO(16.7 mg, 0.10 mmol)を使用し、NaOCl·5H₂O 結晶(2.31 g, 14.0 mmol)を使用して反応した以外は代表的方法に従った。収率 85%(2 h)。Entries 5-1~5-4 のいずれの条件でも副生成物ピークを多数確認した。

4-クロロベンジルアルコールの酸化(Entry 6) : 4-クロロベンジルアルコール(1.43 g, 10.0 mmol)を基質として、4-クロロベンズアルデヒドを収率 93%(0.5 h)で得た。GCMS: $m/z=142(M^++2$, 相対値 22%), 141(37%), 140(M^+ , 68%), 139(ベースピーク), 113(19%), 111(60%), 91(2%), 85(4%), 77(18%), 75(32%), 61(4%), 50(31%), 38(8%)

4-ニトロベンジルアルコールの酸化(Entry 7) : 4-ニトロベンジルアルコール(1.53 g, 10.0 mmol) を基質として、4-ニトロベンズアルデヒドを収率 98%(0.5 h)で得た。GCMS: $m/z=151(M^+$, 相対値 92%), 150(ベースピーク), 135(2%), 120(7%), 105(22%), 92(12%), 77(72%), 65(12%), 51(85%), 39(8%)

3-ピリジンメタノールの酸化(Entry 8) : 3-ピリジンメタノール(1.10 g, 10.1 mmol) を基質として、3-ピリジンカルボアルデヒドを収率 94%(0.5 h)で得た。GCMS: $m/z=107(M^+$, ベースピーク), 106(相対値 53%), 78(45%), 61(1%), 51(60%)

チオフェン-2-メタノールの酸化(Entry 9) : チオフェン-2-メタノール(1.14 g, 10.0 mmol)を基質として、NaOCl·5H₂O 結晶(2.30 g, 14.0 mmol)を使用した以外は代表的方法に従った。チオフェン-2-カルボアルデヒドの収率は 79%(3 h)であった。GCMS: m/z

=114(5%), 113(11%), 112(M⁺, 相対値 93%), 111(ベースピーク), 83(8%), 58(7%), 45(15%), 39(28%), 77(72%), 65(12%), 51(85%), 39(8%)。主な副生成物として 5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒドを確認した(8.5GC%、MS スペクトルが標品と一致することを確認)。GCMS: m/z =148(M⁺+2, 相対値 29%), 147(45%), 146(M⁺, 86%), 145(ベースピーク), 117(20%), 82(8%), 73(19%), 57(12%), 45(20%)

Table 2-3-2 に関する実験：代表的な方法

50 mL のナスフラスコに TEMPO(15.6 mg, 0.10 mmol)、Bu₄NHSO₄(0.170 g, 0.50 mmol)、第二級アルコール(10.0 mmol)、ジクロロメタン(30 mL)を加えた。各温度条件下、NaOCl 水溶液(一般品)または NaOCl·5H₂O 結晶(12.0~18.0 mmol)を一度に加え、所定の時間攪拌した。有機相 0.5 mL と内部標準物質として PCBTF(ca. 0.03 g)を秤量採取し、ジクロロメタン 1~2 mL で希釈して GC 内標分析を行い、各時間におけるケトンの収率を得た。また GCMS 分析により目的物の MS チャートが試薬のケトン体と同一であることを確認した。

3-オクタノールの酸化(Entry 2-1)：5°C で NaOCl·5H₂O 結晶(1.98 g, 12.0 mmol)を使用した以外は代表的な方法に従った。3-オクタノール(1.31 g, 10.1 mmol)を基質として、3-オクタノン(1.31 g, 10.1 mmol)を収率 97%(1 h)で得た。GCMS: m/z =128(M⁺, 相対値 4%), 99(29%), 72(23%), 71(21%), 57(53%), 43(ベースピーク)。

l-メントールの酸化(Entry 3-1)：TEMPO を添加せず、5°C で NaOCl·5H₂O 結晶(1.98 g, 12.0 mmol)を使用した以外は代表的な方法に従った。l-メントール(1.56 g, 10.0 mmol)を基質として、l-メントンを収率 98%(24 h)で得た。GCMS: m/z =154(M⁺, 相対値 36%), 139(52%), 112(ベースピーク), 97(40%), 83(28%), 69(75%), 55(62%), 41(61%)

Entry 3-2：TEMPO を添加せず、5°C で 12.1% NaOCl 水溶液(一般品)(7.40 g, 12.0 mmol)を使用した以外は代表的な方法に従った。収率 2%(24 h)。

Entry 3-3：ジクロロメタン 10 mL、15°C で NaOCl·5H₂O 結晶(2.64 g, 16.0 mmol)を使用した以外は代表的な方法に従った。収率 96%(2 h)。

Entry 3-5：ジクロロメタン 10 mL、室温下 NaOCl·5H₂O 結晶(2.31 g, 14.0 mmol)を使用した以外は代表的な方法に従った。収率 95%(4 h)。

Entry 3-6：室温下 NaOCl·5H₂O 結晶(2.31 g, 14.0 mmol)を使用した以外は代表的な方法に従った。収率 88%(4 h)。

Entry 3-7：TEMPO の代わりに 1-Me-AZADO(16.3 g, 0.10 mmol)を使用し、室温下 NaOCl·5H₂O 結晶(2.31 g, 14.0 mmol)を反応した以外は代表的な方法に従った。収率 98%(0.5 h)。

2,6-ジメチル-4-ヘプタノールの酸化(Entry 4-1)：ジクロロメタン 10 mL、15°C で NaOCl·5H₂O 結晶(2.96 g, 18.0 mmol)を使用した以外は代表的な方法に従った。2,6-ジメチル-4-ヘプタノール(1.46 g, 10.1 mmol)を基質として、2,6-ジメチル-4-ヘプタノンを収率 88%(6 h)で得た。GCMS: m/z =142(M⁺, 相対値 12%), 127(5%), 100(3%), 85(74%), 71(1%),

57(ベースピーク), 43(12%), 41(25%)

Entry 4-2 : TEMPO の代わりに 1-Me-AZADO(16.2 g, 0.10 mmol)を使用し、室温条件下 NaOCl·5H₂O 結晶(2.31 g, 14.0 mmol)を反応した以外は代表的方法に従った。収率 95%(0.5 h)。

ケトン類の単離

2-オクタノンの合成(Entry 1) : 50 mL ナスフラスコに TEMPO(21.0 mg, 0.13 mmol)、Bu₄NHSO₄(0.170 g, 0.50 mmol)、2-オクタノール(**1**)(1.30 g, 10.0 mmol)、ジクロロメタン 10 mL を加え、5°C 条件下 NaOCl·5H₂O 結晶(2.0 g, 12.2 mmol)を一度に加え攪拌した。反応開始から 15 分後に GC 分析すると **1** は完全に消失していたため、反応開始から 30 分後に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(20 mL)でクエンチした。有機相と水相を分液し、水相をジクロロメタン(30 mL)で抽出した。有機相を合わせて 30 mL の水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮したところ無色透明の液体 1.27 g を得た(粗収率 99.2%、GC 純度 96.8%)。そのうちの 0.42 g を精密蒸留装置(クーゲルロール)で蒸留(6 kPa, オープン温度:120~130°C)し、純粋な 2-オクタノン(**2**) 0.40 g(収率 95%)を得た。

3-オクタノンの合成(Entry 2-2) : 50 mL ナスフラスコに TEMPO(20.0 mg, 0.13 mmol)、Bu₄NHSO₄(0.160 g, 0.47 mmol)、3-オクタノール(1.30 g, 10.0 mmol)、水 0.2 mL とジクロロメタン 10 mL を加え、8°C で NaOCl·5H₂O 結晶(2.0 g, 12.2 mmol)を一度に加え攪拌した。反応開始から 30 分後に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(20 mL)でクエンチした。有機相と水相を分液し、水相をジクロロメタン(30 mL)で抽出、有機相を合わせて 30 mL の水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮したところ無色透明の液体 1.30 g を得た。そのうちの 0.40 g を精密蒸留装置(クーゲルロール)で蒸留(8.7 kPa, オープン温度:130~140°C)し、3-オクタノン 0.38 g(収率 96%、GC 純度 99.7%)を得た。

l-メントンの合成(Entry 3-4) : 25 mL ナスフラスコ TEMPO(3.4 mg, 0.022 mmol)、Bu₄NHSO₄(44.5 mg, 0.131 mmol)、l-メントール(391.5 mg, 2.5 mmol)、ジクロロメタン 8 mL を加え、15°C で NaOCl·5H₂O 結晶(658.0 mg, 4.0 mmol)を一度に加え攪拌した。反応開始から 2.25 時間後に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(5 mL)でクエンチした。有機相と水相を分液し、水相をジクロロメタン(3×10 mL)で抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮したところ無色透明の液体 475.7 mg を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane:EtOAc = 10:1)で精製した結果、l-メントン 355.3 mg を得た(収率 92%)。 $[\alpha]_D^{25} = -28.1^\circ(c=0.0156, \text{EtOH})$ (lit.⁴¹), $[\alpha]_D = -28.6^\circ$. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.35(ddd, $J = 13.1, 3.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.18–1.80(m, 6H), 1.43–1.29(m, 2H), 1.01(d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91(d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85(d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

第二章 第四節に関する実験

Table 2-4-2 に関する実験

50 mL のナスフラスコに TEMPO(15.5 mg, 0.10 mmol)、 Bu_4NHSO_4 (0.170 g, 0.50 mmol)、1-オクタノール(0.653 g, 5.01 mmol)、2-オクタノール(0.652 g, 5.01 mmol)、ジクロロメタン 30 mL を加え、5°C 条件下、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 結晶(0.823 g, 5.00 mmol)を一度に加えた。反応開始から 30 分後に、有機相 0.5 mL と内部標準物質として PCBTF(ca. 0.03 g)を秤量採取し、ジクロロメタン 1 mL で希釈して GC 分析を行った。オクタノールの収率は 47%、2-オクタノンの収率は 44%であった。

第二章 第五節に関する実験

酢酸エチル溶媒中 2-オクタノールの酸化反応をスケールアップ

200 mL の四つ口フラスコに $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 結晶(39.5 g, 0.24 mol)と酢酸エチル(70 mL)を加え、攪拌しながら 3°C まで冷却した(スラリー)。TEMPO(0.313 g, 2.0 mmol)と Bu_4NHSO_4 (3.40 g, 10.0 mmol)を加えた後、滴下ロートを用いて 2-オクタノール(26.0 g, 0.20 mol)を 15 分掛けて滴下した。滴下中の反応液温は最大 19°C まで上昇し、2-オクタノール滴下終了時には 12°C であった。滴下ロート内に付着した 2-オクタノールを酢酸エチル(10 mL)で洗い込み、さらに 45 分間攪拌を続け(液温は 2°C まで低下)、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(30 mL)でクエンチした。有機相と水相を分液し、水相を酢酸エチル(20 mL \times 3)で抽出した。有機相を合わせ食塩水(20 mL \times 1)、イオン交換水(20 mL \times 2)で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、有機相を減圧濃縮した後に、減圧蒸留(b.p.130°C/26 kPa)により 2-オクタノンを得た(23.2 g、収率 90.5%)。生成物の GC 純度は 99.3%であり、GCMS チャートが試薬の 2-オクタノンと一致することを確認した。

無溶媒条件下、2-オクタノールのスケールアップ検討

原料アルコールを滴下する方法：Scheme 2-5-1

50 mL の三つ口フラスコに $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 結晶(19.7 g, 0.12 mol)と水(13.2 g)を仕込み、攪拌しながら 5°C まで冷却した(スラリー)。このスラリーに TEMPO(0.157 g, 1.0 mmol)、 $\text{NaHSO}_4\cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.691 g, 5.0 mmol)を加えた後、2-オクタノール(13.0 g, 0.10 mol)を 1 時間かけて滴下した(液温は最大 18°C まで上昇)。反応液の pH は 10.3~9.5 を維持していた。滴下終了後に GC 内標分析をしたところ 2-オクタノンが 97%生成していた。

濃度調整した $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 水溶液を滴下する方法：Scheme 2-5-2

50 mL の三つ口フラスコに TEMPO(0.156 g, 1.0 mmol)、 $\text{NaHSO}_4\cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.692 g, 5.0 mmol)と 2-オクタノール(13.0 g, 0.10 mol)を仕込み 0°C まで冷却した。攪拌しながら 31.6wt%

の NaOCl 水溶液(28.2 g, 0.12 mol : NaOCl·5H₂O 36.56 g と水 14.62 g から調製した) を 1 時間かけて滴下した(液温は最大 12°C まで上昇)。滴下開始から 0.5 時間の間、反応液の pH は 3~8 を示し、その後の 0.5 時間は 8~10 で推移した。反応液の GC 内標分析をしたところ 2-オクタノンが 96% 生成していた。

第三章 第二節に関する実験

Table 3-2-1 に関する実験 : 代表的な方法

50 mL のナスフラスコにジ-*p*-トリルジスルフィド(**3a**, 0.246 g, 1.0 mmol)を入れ、それぞれの溶媒(11 mL)に溶解した。0°C で NaOCl·5H₂O を所定量加え、室温で攪拌した。水(約 50 mL)を加え、クロロホルム(3 × 20 mL)で抽出して、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。

Entry 1 : メタノールを溶媒として、NaOCl·5H₂O(1.070 g, 6.5 mmol)を加え、2 時間 50 分後に NaOCl·5H₂O(0.329 g, 2.0 mmol)追加し、さらに 10 分間攪拌した。*p*-トルエンスルホン酸メチル(**4'a**)の粗生成物を得た(0.130 g, 粗収率 35%)。

¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.46(3H, s), 3.75(3H, s), 7.36(2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.80(2H, d, *J* = 8.6 Hz)

Entry 2 : エタノールを溶媒として、NaOCl·5H₂O(3.031 g, 18.5 mmol)を加え、7 時間 30 分攪拌した。粗濃縮液 0.364 g を得た。それをカラムクロマトグラフィー(Hexane:EtOAc = 20:1→5:1)で精製し、*p*-トルエンスルホン酸エチル(**4''a**)を得た(0.052 g, 収率 13%)。

¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.30(3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.45(3H, s), 4.11(2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.35(2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.80(2H, d, *J* = 8.2 Hz)

Entry 3 : *t*-ブチルアルコールを溶媒として、30°C 下で NaOCl·5H₂O(1.067 g, 6.5 mmol)を加え、30 分攪拌した。*p*-トルエンスルホンクロリド(**4a**)の粗生成物を得た(0.123 g, 粗収率 33%)。

Entry 4 : アセトニトリルを溶媒として、NaOCl·5H₂O(1.067 g, 6.5 mmol)を加え、1 時間攪拌した。**4a** の粗生成物を得た(0.053 g, 粗収率 14%)。

Entry 5 : 100 mL フラスコに **3a**(0.739 g, 3.0 mmol)を入れ、酢酸(33 mL)に溶解した。室温下で NaOCl·5H₂O(2.468 g, 15.0 mmol)を加え、1 時間 5 分攪拌した。水(約 50 mL)を加え、クロロホルム(3 × 20 mL)で抽出を行い、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ロータリーエバポレーターで濃縮した。留去しきれなかった酢酸をヘキサンで共沸させて取り除き、**4a** の白色固体を得た(0.915 g, 収率 80%)。特に精製せず **4a** の標品と融点、NMR が一致した。

m.p. 70~71°C(lit.⁴²), 69-71°C)

¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.49(3H, s), 7.41(2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.93(2H, d, *J* = 8.3 Hz)

¹³C NMR(CDCl₃) δ: 21.83, 127.06, 130.23, 141.71, 146.79

Entry 6 : ジクロロメタン(5 mL)を溶媒として、NaOCl·5H₂O(1.074 g, 6.5 mmol)を加え

て 16.時間 40 分攪拌したが、TLC では原料ジスルフィドが残っていた。

水(約 50 ml)を加え、クロロホルム(3×20 mL)で抽出を行い、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ロータリーエバポレーターで濃縮して残渣 0.213 g を得た。これをカラムクロマトグラフィー(Hexane:EtOAc = 20:1) で精製し、**4a** の白色固体を得た(0.102 g, 収率 27%)。

Entry 7 : トルエン(5 mL)を溶媒として、NaOCl·5H₂O(1.071 g, 6.5 mmol)を加えて 16.時間 40 分攪拌したが、TLC では原料ジスルフィドが残っていた。

水(約 50 mL)を加え、クロロホルム(3×20 mL)で抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ロータリーエバポレーターで濃縮して残渣 0.250 g を得た。これをカラムクロマトグラフィー(Hexane:AcOEt = 20:1)で精製し、**4a** の白色固体を得た(0.109 g, 収率 29%)。

Table 3-2-2 に関する実験 : 代表的な方法

50 mL のナスフラスコにジフェニルジスルフィド(**3b**, 0.655 g, 3.0 mmol)と内部標準物質として 1,3-ジクロロベンゼン(MDCB, ca. 0.4 g)を入れ、酢酸またはトリフルオロメチルベンゼン(BTF) 33 mL に溶解した。NaOCl·5H₂O(2.47 g, 15 mmol)または 12.3% NaOCl(一般品)(9.06g, 15 mmol)を加え、室温で攪拌した。ジクロロメタン 2 mL と水 2 mL の混合溶液に反応液を採取し、油相の GC 内標分析をして各時間におけるベンゼンスルホンクロリド(**4b**)の内標収率を得た。GCMS 分析により目的物の MS チャートが試薬と同一であることを確認した。GCMS: $m/z = 178(M^{+}+2, \text{相対値 } 5\%), 176(M^{+}, 14\%), 141(49\%), 77(\text{ベースピーク}), 51(33\%), 39(3\%)$ 。またすべての条件でフェニルベンゼンチオスルホナートと思われるピークを痕跡量確認した。GCMS: $m/z = 250(M^{+}, \text{相対値 } 32\%), 218(16\%), 184(8\%), 141(38\%), 125(85\%), 109(64\%), 77(\text{ベースピーク}), 65(34\%), 51(47\%)$

Entry 1 : 酢酸溶媒中、NaOCl·5H₂O で反応させた。収率:80% (0.5 h)。

Entry 2 : 酢酸溶媒中、12.3% NaOCl 水溶液(一般品)で反応させた。収率:80% (0.5 h)。

Entry 3 : BTF 溶媒中、酢酸(1.216g, 20.25 mmol)を加え NaOCl·5H₂O で反応させた。収率 87% (0.5 h)。

Entry 4 : BTF 溶媒中、NaOCl·5H₂O で反応させた。収率 2% (5 h)。

Entry 5 : BTF 溶媒中、Bu₄NBr(48.5 mg, 0.15 mmol)を加え NaOCl·5H₂O で反応させた。収率 43%(1 h)。反応液から析出した白色固体をろ別し、真空乾燥させ 0.758 g の白色固体を得た。HPLC 分析(Shimazu LC-2010AHT: C₁₈UG120 column(4.6 mm ID × 250 mm, 5 μm), 0.1%リン酸水溶液:アセトニトリル= 40:60)で分析したところ、メインピーク(97.2 area% , at 254 nm)が試薬のベンゼンスルホン酸ナトリウムのリテンションタイムと一致した。

Entry 6 : BTF 溶媒中、Bu₄NHSO₄(50.5 mg, 0.15 mmol)を加え NaOCl·5H₂O で反応させた。収率 47%(0.5 h)、43%(1 h)。反応液から析出した白色固体を Entry 5 と同様に HPLC

分析をして、ベンゼンスルホン酸ナトリウムを確認した。

Entry 7 : BTF 溶媒中、 Bu_4NBr (48.8 mg, 0.15 mmol)を加え 12.3% NaOCl 水溶液(一般品)で反応させた。収率 17%(0.5 h)。反応液から析出した白色固体を Entry 5 と同様に HPLC 分析をして、ベンゼンスルホン酸ナトリウムを確認した。

第三章 第三節に関する実験

Table 3-3-1 に関する実験 : 代表的な方法として **Entry 1**

50 mL のナスフラスコにジ-*p*-トリルジスルフィド(**3a**, 0.739 g, 3.0 mmol)を入れ、酢酸(11 mL)に溶解した。室温で $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (2.47 g, 15.0 mmol)を加え、1 時間 5 分攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(4 mL)、水(15 mL)とジクロロメタン(15 mL)を加えて分液後、水相をジクロロメタン(2×15 mL)で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ロータリーエバポレーターで濃縮した。留去しきれなかった酢酸をヘキサンで共沸させ取り除き、*p*-トルエンスルホンクロリド(**4a**)の白色固体を得た(0.915 g, 収率 80%)。特に精製することなく **4a** の標品と融点、NMR が一致した。

その他の基質に関する反応時間と収率は Table 3-3-1 に示し、各種スペクトルデータは以下にまとめて記述した。

Table 3-3-2 に関する実験 : 代表的な方法として **Entry 1**

50 mL のナスフラスコに *p*-メチルベンゼンチオール(**5a**, 0.248 g, 2.0 mmol)を入れ、酢酸(11 mL)に溶解した。室温で $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1.32 g, 8.0 mmol)を加え、1 分間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(4 mL)、水(15 mL)とジクロロメタン(20 mL)を加え分液後、水相をジクロロメタン(2×20 mL)で抽出を行った。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ロータリーエバポレーターで濃縮した。留去しきれなかった酢酸をヘキサンで共沸させて取り除き、*p*-トルエンスルホンクロリド(**4a**)の白色固体を得た(0.915 g, 収率 86%)。特に精製することなく **4a** の標品と融点、NMR が一致した。

その他の基質に関する反応時間と収率は Table 3-3-2 に示し、各種スペクトルデータは以下にまとめて記述した。

ベンゼンスルホンクロリド(**Entry 2**) : 無色液体

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.64(2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.76(1H, t, $J = 8.4$ Hz), 8.07(2H, d, $J = 8.4$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 126.92, 129.70, 135.29, 144.25

4-メトキシベンゼンスルホンクロリド(**Entry 3**): 白色固体、m.p. 38°C(lit.⁴²), 39~42°C)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.93(3H, s), 7.05(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.98(2H, d, $J = 9.0$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 55.96, 114.69, 129.54, 136.07, 164.85

4-クロロベンゼンスルホンクロリド(**Entry 4**) : 白色固体、m.p. 53°C(lit.⁴²), 50~52°C)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.61(2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99(2H, d, $J = 8.8$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 128.43, 130.04, 142.21, 142.59

ベンジルスルホニルクロリド(**Entry 5**): 白色固体、m.p. 89~91°C(lit.⁴²), 92~94°C)

¹H NMR(CDCl₃) δ: 4.87(2H, s), 7.43~7.51(5H, m).

¹³C NMR(CDCl₃) δ: 70.90, 126.10, 129.21, 130.28, 131.38

シクロヘキサンスルホニルクロリド(**Entry 6**): 無色液体

¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.20~1.43(3H, m), 1.68~1.78(3H, m), 2.00(2H, dm, *J* = 13.4 Hz), 2.43(2H, dm, *J* = 12.4 Hz), 3.51(1H, tt, *J* = 12.4, 3.4 Hz).

¹³C NMR(CDCl₃) δ: 24.73, 25.07, 27.23, 74.93

第三章 第四節に関する実験

Scheme 3-4-3 に関する実験

三つ口フラスコにジ-*p*-トリルジスルフィド(**3a**, 0.739 g, 3.0 mmol)を入れ、酢酸(11 mL)に溶解させた。室温で NaOCl·5H₂O(2.476 g, 15.0 mmol)を加えて 1 分間攪拌した。水(20 mL)とジクロロメタン(15mL)を加えて油相を GC 分析した結果、**3a** が 0.7GC%、*p*-トルエンスルホニルクロリド(**4a**)が 98.0GC%と反応がほぼ完結していた。反応液を分液して、水相をジクロロメタン(2×15 mL)で抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機相をロータローエバポレーターで濃縮した。留去しきれなかった酢酸をヘキサンで共沸させて取り除き、**4a** の白色固体を 0.986 g(5.17 mmol, 収率 86%, GC 純度 98.9%)得た。GCMS: *m/z* =192(M⁺+2, 相対値 6%), 190(M⁺, 相対値 16%), 155(39%), 91(ベースピーク), 65(25%), 51(9%), 39(20%)。得られた白色固体中には **3a** が 0.3GC%、4-メチルベンゼンチオスルホン酸 S-(4-メチルフェニル)(推定)が 0.7GC%含まれていた。GCMS: *m/z* =278(M⁺, 相対値 23%), 155(17%), 139(ベースピーク), 123(48%), 91(92%), 77(15%), 65(23%), 45(41%), 39(23%)

Scheme 3-4-5 に関する実験

100 mL のナスフラスコに *p*-トルエンチオール(**5a**, 0.249 g, 2.0 mmol)とジ-*p*-トリルジスルフィド(**3a**, 0.246 g, 1.0 mmol)を入れ、酢酸(20 mL)に溶解した。室温で NaOCl·5H₂O(1.876 g, 11.4 mmol)を加えて 1 分間攪拌した。水(50 mL)を加え、クロロホルム(3 × 25 mL)で抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ロータリーエバポレーターで濃縮した。留去しきれなかった酢酸をヘキサンで共沸させて取り除き、粗生成物 0.863 g を得た。これをカラムクロマトグラフィー(Hexane → EtOAc)で精製し、**3a** が 9.2 mg(3.7%)、*p*-トルエンスルホニルクロリド(**4a**)の白色固体が 0.616 g(収率 81%)得られた。

第四章 第二節に関する実験

Scheme 4-2-1に関する実験

50 mL ナスフラスコにメチルフェニルスルフィド(チオアニソール(**6a**), 0.248 g, 2.0 mmol) を入れ、アセトニトリル(10 mL)に溶解させ、室温で 12%NaOCl 水溶液(一般品)(1.12 mL, 2.2 mmol, 比重 1.2 (20°C))をシリンジで加え攪拌した。反応開始から 4 時間後に水(20 mL)とクロロホルム(15 mL)を加えて分液し、水相をクロロホルムで抽出(3×15 mL)した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た(0.271 g)。粗生成物の ^1H NMR 分析によりメチル基のプロトン比率を算出した結果、**6a** が 5%、メチルフェニルスルホキシド(**7a**)が 79%、メチルフェニルスルホン(**8a**)が 16%であった。

Scheme 4-2-2に関する実験

50 mL ナスフラスコにチオアニソール(0.248 g, 2.0 mmol)を入れ、アセトニトリル(10 mL)と水(2 mL)の混合溶媒に溶解した。室温下で NaOCl·5H₂O(0.362 g, 2.2 mmol)を加え攪拌した。反応開始から 18 分後に水(20 mL)とクロロホルム(15 mL)を加えて分液し、水相をクロロホルムで抽出(3×15 mL)した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ロータリーエバポレーターで濃縮した。これをカラムクロマトグラフィー(Hexane:EtOAc = 1:2)で精製し、**7a** (275 mg, 98%、白色固体)と **8a**(6 mg, 2%、白色固体)が得られた。

メチルフェニルスルホキシド(**7a**)⁴³⁾

Mp 28–29°C(lit.⁴²⁾, 26–29°C). ^1H NMR(CDCl₃): δ = 7.67–7.65(m, 2 H), 7.56–7.50(m, 3 H), 2.73(s, 3 H). ^{13}C NMR(CDCl₃): δ = 145.34, 130.87, 129.18, 123.28, 43.71. GCMS: m/z = 140(M⁺, ベースピーク), 125(相対値 93%), 109(12%), 97(59%), 77(75%), 65(23%), 51(48%)

メチルフェニルスルホン(**8a**)⁴³⁾

Mp 85–87°C(lit.⁴²⁾, 85–87°C). ^1H NMR(CDCl₃): δ = 7.95–7.93(m, 2 H), 7.59–7.55(m, 3 H), 3.06 (s, 3 H). ^{13}C NMR(CDCl₃): δ = 140.37, 133.48, 129.15, 127.03, 44.20. GCMS: m/z = 156(M⁺, 相対値 21%), 141(22%), 125(1%), 94(27%), 77(ベースピーク), 65(10%), 51(22%)

Table 4-2-1に関する実験 (pH と反応性の関係) : 代表的な方法

50 mL ナスフラスコにチオアニソール(0.248 g, 2.0 mmol)を入れ、アセトニトリル(10 mL)に溶解した。pH を調整した NaOCl 水溶液(2.2 mmol)を加えて攪拌し、20 分もしくは 4 時間反応させた。Scheme 4-2-1 と同様の後処理をして粗生成物を ^1H NMR 分析しメチル基のプロトン比率から各生成物の比率を求めた。各成分の比率は Table 4-2-1 に示した。

Entry 1 : NaOCl·5H₂O(0.361 g, 2.2 mmol)をイオン交換水(1 mL)に溶解させ約 12%の NaOCl 水溶液を作成した。この調製液をシリンジで全量採取し、チオアニソール溶液に加えて 20 分間反応させた。

Entry 2 : 12%NaOCl 水溶液(一般品)に pH メーターを装備し、36.5%塩酸を少しずつ加えて pH 11 に調整した。この調製液をシリンジで採取し(1.10 mL, 2.2 mmol)、チオアニソール溶液に加えて 20 分間反応させた。

Entry 3 : NaOCl·5H₂O(0.361 g, 2.2 mmol)をイオン交換水(1 mL)に溶解し、NaOH 水溶液(12.5 M)で pH 13 に調整した。この調製液をシリンジで全量採取し、チオアニソール溶液に加えて 4 時間反応させた。

Entry 4 : Scheme 4-2-1 を参照。

Entries 5~8 : NaOCl·5H₂O(0.362 g, 2.2 mmol)をイオン交換水(1 mL)に溶解し、これに 36.5%塩酸を少しずつ加えて pH 10~7 に調整した。この調製液をシリンジで全量採取し、チオアニソール溶液に加えて 20 分間または 4 時間反応させた。

Table 4-2-2 に関する実験

Entry 1 : Scheme 4-2-2 を参照。

Entries 2~7: Table 4-2-2 に記載した溶媒、反応時間で実験を行った。粗生成物の ¹H NMR 分析により各成分のメチル基のプロトン比率を算出した。

第四章 第三節に関する実験

Table 4-2-3 に関する実験 :

50 mL ナスフラスコにチオアニソール(0.248 g, 2.0 mmol)を入れ、アセトニトリルと水の混合溶媒 12 mL に溶解した(アセトニトリルと水の比率は Table 4-2-3 に示す)。室温下で NaOCl·5H₂O(0.362 g, 2.2 mmol)を加えて攪拌した。15 分または 20 時間 30 分攪拌した後に、Scheme 4-2-2 と同様の後処理をした。粗生成物の ¹H NMR 分析により各成分のメチル基のプロトン比率を算出した。各成分の比率は Table 4-2-3 に示した。

Table 4-3-1 に関する実験 : 代表的な方法

50 mL ナスフラスコに各基質(2.0 mmol)を入れ、アセトニトリル(10 mL)と水(2 mL)の混合溶媒に溶解した。室温下で NaOCl·5H₂O(0.362 g, 2.2 mmol)を加え攪拌した。所定の時間攪拌した後に、Scheme 4-2-2 と同様の後処理をして粗生成物を得た。得られた粗生成物はカラムクロマトグラフィーで精製した。各生成物の収率と反応時間は Table 4-3-1 に示し、各種スペクトルデータは以下にまとめて記述した。

メチルフェニルスルホキシド(**Entry 1**) : Scheme 4-2-2 を参照

メチルフェニルスルホキシド(**Entry 2**) : 200 mL の三つ口フラスコにチオアニソール

(2.48 g, 20 mmol)入れ、アセトニトリル(100 mL)に溶解した。フラスコを約 20°Cのウォーターバスに浸し、攪拌しながら 20.6%NaOCl 水溶液(7.59 g, NaOCl·5H₂O 56.24g と水 61.89 g から調製した)を 5 分間かけて滴下した。さらに 15 分攪拌した後に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(30 mL)と酢酸エチル(40 mL)を加えた。反応液を分液し、水相を酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。有機相を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(Hexane:EtOAc = 1:2)で精製し、**7a**(2.68 g, 96%、白色固体)と **8a**(84 mg, 2%、白色固体)が得られた。

4-メトキシフェニルメチルスルホキシド(7b)⁴⁴⁾ (Entry 3) :

収率: 339 mg(99%); 白色固体; mp 32–33°C(lit.⁴⁵⁾, 32–33°C). ¹H NMR(CDCl₃): δ = 7.60(d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.04(d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 3.86(s, 3 H), 2.70(s, 3 H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ = 161.93, 136.58, 125.41, 114.81, 55.49, 43.97. GCMS: *m/z* = 170(M⁺, 相対値 4%), 154(95%), 139(ベースピーク), 124(5%), 111(9%), 96(10%), 77(10%), 63(8%), 50(4%)

4-メトキシフェニルメチルスルホン(8b)⁴⁶⁾

収率: 2 mg(1%); 白色固体; mp 102–110°C(lit.⁴⁷⁾, 110–113°C). ¹H NMR(CDCl₃): δ = 7.88(d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.03(d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.89(s, 3 H), 3.03(s, 3 H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ = 163.68, 132.29, 129.54, 114.49, 55.70, 44.84. GCMS: *m/z* = 186(M⁺, ベースピーク), 171(相対値 83%), 155(6%), 123(53%), 107(61%), 92(34%), 77(65%), 63(23%), 50(14%)

4-クロロフェニルメチルスルホキシド(7c)⁴⁴⁾ (Entry 4) :

収率: 325 mg(93%); 白色固体; mp: 45–46°C(lit.⁴⁵⁾, 45–46°C). ¹H NMR(CDCl₃): δ = 7.60(d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.52(d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 2.72(s, 3 H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ = 144.22, 137.21, 129.62, 124.94, 44.02. GCMS: *m/z* = 176(M⁺+2, 相対値 11%), 174(M⁺, 28%), 161(20%), 160(39%), 159(58%), 158(ベースピーク), 145(15%), 143(46%), 131(13%), 125(12%), 108(31%), 99(8%), 75(23%), 50(16%)

4-クロロフェニルメチルスルホン(8c)⁴⁶⁾

収率: 19 mg(5%); 白色固体; mp 87–92°C (lit.⁴⁸⁾, 92–95°C). ¹H NMR(CDCl₃): δ = 7.89(d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.56(d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 3.06(s, 3 H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ = 140.49, 139.03, 129.72, 128.92, 44.56. GCMS: *m/z* = 192(M⁺+2, 相対値 15%), 190(M⁺, 53%), 177(18%), 175(60%), 159(3%), 127(51%), 113(41%), 111(ベースピーク), 99(14%), 85(11%), 75(43%), 50(24%)

4-ニトロフェニルメチルスルホキシド(7d)⁴⁴⁾ (Entry 5) :

収率: 308 mg(83%); 白色固体; mp 150–152°C (lit.⁴⁹⁾ 152–153°C). ¹H NMR(CDCl₃): δ = 8.40(d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.84(d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 2.80(s, 3 H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ = 153.26, 149.52, 124.67, 124.51, 43.90.

4-ニトロフェニルメチルスルホン(8d)⁴⁶⁾

収率: 30 mg(7%); 白色固体; mp 123–130°C (Lit.⁵⁰), 127–129.5°C). ¹H NMR(CDCl₃): δ = 8.44(d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 8.17(d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.12(s, 3 H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ = 150.87, 145.95, 128.98, 124.64, 44.28.

アリルフエニルスルホキシド(7e)⁵¹(Entry 6) :

収率: 286 mg(86%); 無色液体. ¹H NMR(CDCl₃): δ = 7.64–7.48(m, 5 H), 5.71–5.60(m, 1 H), 5.34(d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 5.20(d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 3.61–3.49(m, 2 H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ = 142.62, 131.08, 129.03, 125.25, 124.34, 123.82, 60.87. GCMS: *m/z* = 166(M⁺, 相対値 36%), 150(14%), 135(14%), 125(ベースピーク), 117(58%), 109(22%), 97(47%), 78(30%), 77(51%), 65(25%), 51(54%)

アリルフエニルスルホン(8e)⁵²

収率: 6 mg(2%); 無色液体. ¹H NMR(CDCl₃): δ = 7.89–7.86(m, 2 H), 7.57–7.53(m, 3 H), 5.83–5.74(m, 1 H), 5.33(d, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 5.15(d, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 3.81(d, *J* = 7.6 Hz, 2 H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ = 138.34, 133.71, 129.02, 128.47, 124.65, 124.63, 60.85. GCMS: *m/z* = 182(M⁺, 相対値 0.1%), 141(43%), 125(5%), 118(25%), 117(38%), 91(7%), 78(18%), 77(ベースピーク), 51(32%)

ベンジルフエニルスルホキシド(7f)⁵³(Entry 7) :

収率: 372 mg(86%); 白色固体; mp 124°C (lit.⁵³), 123–124°C). ¹H NMR(CDCl₃): δ = 7.46–7.36(m, 5 H), 7.29–7.23(m, 3 H), 6.99–6.97(m, 2 H), 4.10(d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 4.00(d, *J* = 12.4 Hz, 1 H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ = 142.77, 131.13, 130.33, 129.12, 128.81, 128.42, 128.21, 124.41, 63.58.

ジベンジルスルホキシド(7g)⁵⁴(Entry 8) :

収率: 412 mg(89%); 白色固体; mp 136°C (lit.⁵⁴), 135–136°C). ¹H NMR(CDCl₃): δ = 7.40–7.26(m, 10 H), 3.91(q, 4 H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ = 130.13, 130.11, 128.94, 128.35, 57.30.

ベンジルメチルスルホキシド(7h)⁵⁵(Entry 9) :

収率: 234 mg(76%); 無色液体. ¹H NMR(CDCl₃): δ = 7.41–7.28(m, 5 H), 4.07(d, *J* = 13.0 Hz, 1 H), 3.93(d, *J* = 13.0 Hz, 1 H), 2.46(s, 3 H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ = 129.98, 129.66, 128.94, 128.40, 60.33, 37.27. GCMS: *m/z* = 154(M⁺, 相対値 1%), 138(10%), 121(1%), 92(16%), 91(ベースピーク), 77(3%), 65(15%), 51(5%)

デシルメチルスルホキシド(7i)⁵⁶(Entry 10) :

収率: 410 mg(quant); 白色固体; mp 48–50°C (lit.⁵⁶), 48–51°C). ¹H NMR(CDCl₃): δ = 2.63–2.80(m, 2 H), 2.58(s, 3 H), 1.72–1.79(m, 2 H), 1.40–1.50(m, 2 H), 1.27–1.35(m, 12 H), 0.87(t, *J* = 6.8 Hz, 3 H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ = 55.03, 38.77, 32.15, 29.77, 29.64, 29.55, 29.49, 29.10, 23.96, 22.86, 14.40. GCMS: *m/z* = 188(M⁺-O, 相対値 23%), 187(ベースピーク), 173(16%), 111(3%), 103(4%), 97(9%), 85(20%), 84(17%), 71(28%), 64(29%), 57(91%), 55(53%)

ジフエニルスルホキシド(7j)⁴³(Entry 11) :

Yield: 386 mg(95%); 白色固体; mp 72°C (lit.⁴²), 69–71°C). ¹H NMR(CDCl₃): δ = 7.67–

7.61(m, 4 H), 7.46–7.39(m, 6 H). ^{13}C NMR(CDCl_3): $\delta = 145.49, 131.00, 129.26, 124.68$. GCMS: $m/z = 202(\text{M}^+, \text{ベースピーク}), 185(\text{相対値 } 43\%), 173(23\%), 154(74\%), 141(14\%), 125(11\%), 109(94\%), 97(42\%), 77(54\%), 65(43\%), 51(82\%)$

ジフェニルスルホン(8j)⁴³⁾

収率: 21 mg(5%); 白色固体; mp 125°C (lit.⁵²⁾, 123–124°C). ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.94\text{--}7.90(\text{m}, 4 \text{ H}), 7.58\text{--}7.48(\text{m}, 6 \text{ H})$. ^{13}C NMR(CDCl_3): $\delta = 141.57, 133.15, 129.24, 127.63$. GCMS: $m/z = 218(\text{M}^+, \text{相対値 } 27\%), 152(6\%), 125(\text{ベースピーク}), 97(21\%), 77(36\%), 65(5\%), 51(34\%)$

2-(メチルスルフィニル)ピリジン(7k)⁵⁷⁾(Entry 12) :

収率: 237 mg(84%); 無色液体. ^1H NMR(CDCl_3): $\delta = 8.64\text{--}8.61(\text{m}, 1 \text{ H}), 8.05\text{--}7.96(\text{m}, 2 \text{ H}), 7.41\text{--}7.39(\text{m}, 1 \text{ H}), 2.87(\text{s}, 3 \text{ H})$. ^{13}C NMR(CDCl_3): $\delta = 165.75, 149.43, 138.05, 125.52, 119.14, 41.18$. GCMS: $m/z = 141(\text{M}^+, \text{相対値 } 23\%), 125(19\%), 124(20\%), 96(28\%), 95(31\%), 93(38\%), 78(\text{ベースピーク}), 67(18\%), 51(61\%)$

2-(メチルスルホニル)ピリジン(8k)⁴⁶⁾

収率: 21 mg(7%); 無色液体. ^1H NMR(CDCl_3): $\delta = 8.76\text{--}8.74(\text{m}, 1 \text{ H}), 8.12\text{--}7.93(\text{m}, 2 \text{ H}), 7.59\text{--}7.56(\text{m}, 1 \text{ H}), 3.25(\text{s}, 3 \text{ H})$. ^{13}C NMR(CDCl_3): $\delta = 158.04, 150.08, 138.28, 127.45, 121.09, 40.01$. GCMS: $m/z = 157(\text{M}^+, \text{相対値 } 1\%), 142(1\%), 109(1\%), 95(30\%), 93(41\%), 78(\text{ベースピーク}), 67(18\%), 51(57\%)$

ジベンゾチオフェンスルホキシド(7l)⁵⁸⁾(Entry 13) :

基質のジベンゾチオフェンがアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解しなかったため、ジクロロメタン 2.5 mL と Bu_4NHSO_4 (0.034 g, 0.10 mmol)を加えて反応させた。

収率: 344 mg(86%); 淡黄色固体; mp 207°C(lit.⁵⁸⁾, 204–205°C). ^1H NMR(CDCl_3): $\delta = 8.00(\text{d}, J = 7.6 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 7.82(\text{d}, J = 7.6 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 7.58\text{--}7.62(\text{m}, 2 \text{ H})$. ^{13}C NMR(CDCl_3): $\delta = 145.08, 137.06, 132.53, 129.52, 127.50, 121.89$. GCMS: $m/z = 200(\text{M}^+, \text{相対値 } 6\%), 184(\text{ベースピーク}), 171(4\%), 152(12\%), 139(16\%), 126(1\%), 113(2\%), 92(11\%), 79(7\%), 69(3\%), 63(3\%)$

ジベンゾチオフェンスルホン(8l)⁵⁹⁾

収率: 28 mg(6%); 淡黄色固体; mp 262°C (lit.⁵⁹⁾, 246–250°C). ^1H NMR(CDCl_3): $\delta = 7.83\text{--}7.81(\text{m}, 2 \text{ H}), 7.80\text{--}7.78(\text{m}, 2 \text{ H}), 7.65\text{--}7.61(\text{m}, 2 \text{ H}), 7.54\text{--}7.50(\text{m}, 2 \text{ H})$. ^{13}C NMR(CDCl_3): $\delta = 137.68, 133.86, 131.58, 130.35, 122.14, 121.56$. GCMS: $m/z = 216(\text{M}^+, \text{ベースピーク}), 187(\text{相対値 } 39\%), 184(5\%), 168(29\%), 160(26\%), 150(16\%), 144(19\%), 139(27\%), 136(24\%), 128(8\%), 115(20\%), 104(10\%), 79(13\%), 75(11\%), 63(15\%)$

引用文献

- 1) House, H. O. *Modern synthetic reactions*. 2nd ed., W. A. Benjamin, California, **1972**.
- 2) 日本化学会編. 実験化学講座 17. 第 5 版, 丸善, 東京, **2004**.
- 3) (a) Hopkins, C. Y.; Chisholm, M. J. *Can. J. Res. B*. **1946**, *24*, 208. (b) Klawonn, M.; Bhor, S.; Mehlretter, G.; Döbler, C.; Fischer, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 389. (c) Schönberg, A.; Moubacher, R. *Chem. Rev.* **1952**, *50*, 261. (d) Fuson, R. C.; Bull, B. A. *Chem. Rev.* **1934**, *15*, 275.
- 4) (a) 日本ソーダ工業会編. ソーダハンドブック. 日本ソーダ工業会, 東京, **1998**, pp.360-364. (b) Adam, L. C.; Gordon, G. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1299.
- 5) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron. Lett.* **1975**, *47*, 2647.
- 6) Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron. Lett.* **1979**, *51*, 399.
- 7) Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.
- 8) (a) Corey, E. F.; Kim, C. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586. (b) Corey, E. J.; Kim, C. U. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 919.
- 9) Nishide, K.; Ohsugi, S.; Fudesaka, M.; Kodama, S.; Node, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5177.
- 10) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625.
- 11) Keck, G. E.; Knutson, C. E.; Wiles, S. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 707.
- 12) Meyers, A. G.; Zhong, B.; Movassaghi, M.; Kung, D. W.; Lanman, B. A.; Kwon, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1359.
- 13) (a) Sato, K.; Aoki, M.; Takagi, J.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12386. (b) Sato, K.; Aoki, M.; Takagi, J.; Zimmermann, K.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2287.
- 14) (a) Lee G.A.; Freeman H.H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1641. (b) Stevens, R. V.; Chapman, K. T.; Weller, H. N. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2030. (c) Stevens, R. V.; Chapman, K. T.; Stubbs, C. A.; Tam, W. W.; Albizati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4647. (d) Mirafzal, G. A.; Lozeva, A. M. *Tetrahedron. Lett.* **1998**, *39*, 7263.
- 15) (a) Levedev, O. L.; Kazarnovskii, S. N. *Zhur. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 1631. (b) Golubev, V. A.; Rozantsev, E. G.; Neiman, M. B. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1965**, 1898.
- 16) Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559. (b) de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H. *Synthesis* **1996**, 1153.
- 17) (a) Kuekenhoehner, T.; Goetz, N. German Patent 4007923, **1990**. (b) 大野孝衛、船橋圭子、今村伸三、特許 4207173 (2008 年)

- 18) (a) Semmelhack, M. F.; Scimid, C. R.; Cortés, D.A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1119.
(b) Ma, Z.; Bobbitt, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6110. (c) de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8023.
- 19) (a) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412. (b) Shibuya, M.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Hamada, T.; Kozawa, M.; Nagahama, N.; Iwabuchi, Y. *Synthesis* **2011**, 3418. (c) Hayashi, M.; Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1570.
- 20) (a) Muspreatt, M.; Smith, E. S. *J. Soc. Chem. Ind.* **1898**, *17*, 1096. (b) Muspreatt, M.; Smith, E. S. *J. Soc. Chem. Ind.* **1899**, *18*, 210.
- 21) Appleby, M. P. *J. Chem. Soc. Trans.* **1919**, *115*, 1106.
- 22) (a) Sanfourche, A.; Gardent, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1924**, *35*, 1088. (b) 遠藤俊男、岡本義秋、豊田宏、特許 0736638 (1973 年) (c) Hamano, A. *Kayaku Gakakaishi*, **1997**, *58*, 152.
- 23) 浅輪智丈、常泉徳次、岩崎好美、特許 4211130 (2008 年)
- 24) (a) Duncan, B. L.; Ness, R.C. US Patent 5194238, **1993**. (b) 滝本清、柄沢義男、特許 1276820 (1983 年) (c) 金山信雄、栗屋優、鈴木通正、平原文治、特開平 06-345411. (d) 西尾拓久央、田中憲一、津村幸一、特開平 11-21105.
- 25) Miyazawa, T.; Endo, T.; Shiihashi, S.; Okawara, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1332.
- 26) Endo, T.; Miyazawa, T.; Shiihashi, S.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3877.
- 27) (a) Bobbitt, J. M. *TCIMAIL* (Tokyo Chemical Industry Co. Ltd.) No 146, 2010, pp.2-10. (b) Bailey, W. F.; Bobbitt, J. M.; Wiberg, K. B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4504.
- 28) 日本化学会編. 化学便覧 基礎編 II. 改訂 4 版. 丸善, 東京, **1993**, p.317.
- 29) (a) Douglass, I.; Farah, B. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 330. (b) Douglass, I. B.; Farah, B. S.; Thomas, E. G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1996. (c) Guertin, R. M.; Rockwood, M. U.S. Patent 3626004, **1971**. (d) Hübenett, F. U.S. Patent 4280966, **1981**.
- 30) (a) Park, Y. J.; Shin, H. H.; Kim, Y. H. *Chem. Lett.* **1992**, 1483. (b) Gareau, Y.; Pellicelli, J.; Laliberté, S.; Gauvreau, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7821. (c) Prakash, G. K. S.; Mathew, T.; Panja, C.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5847. (d) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Soheilizada, M. *Synlett* **2009**, 2773. (e) Humljan, J.; Gobec, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4069.
- 31) (a) Nishiguchi, A.; Maeda, K.; Miki, S. *Synthesis* **2006**, 4131. (b) Veisi, H.; Ghorbani-Vaghei, R.; Hemmati, S.; Mahmoodi, J. *Synlett* **2011**, 2315. (c) Veisi, H.; Sedrpoushan, A.; Hemmati, S.; Kordestani, D. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2012**, *187*, 769. (d) Kirihara, M.; Naito, S.; Nishimura, Y.; Ishizuka, Y.; Iwai, T.; Takeuchi, H.; Ogata, T.; Hanai, H.; Kinoshita, Y.; Kishida, M.; Yamazaki, K.; Noguchi, T.; Yamashoji, S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2464.
- 32) (a) Drabowicz, J.; Kielbsinski, P.; Mikolajczyk, M. *The Chemistry of Sulphone and*

- Sulphoxide*. Ed. by Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C., John Wiley and Sons, New York, **1988**. (b) Carreno, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717. (c) Frenanez, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651. (d) Drabowicz, J.; Kielbasinski, P.; Zajac, A.; Wach-Panfitow, P. *Comprehensive Organic Synthesis* 2nd ed., vol. 6, pp 131-174, Ed. by Knochel, P.; Molander, G. A., Elsevier, Amsterdam, **2014**.
- 33) Bordwell, F. G.; Boutan, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 717. (b) Edwards, D.; Stenlake, J. B. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3272. (c) Leonard, N. J.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 282. (d) Overberger, C. G.; Cummins, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4250.
- 34) (a) Li, X.-D.; Ma, R.; He, L.-N. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 539. (b) Imada, Y.; Ohsaki, M.; Noguchi, M.; Maeda, T.; Fujiki, M.; Kawamorita, S.; Komiya, N.; Naota, T. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 99. (c) Lang, X.; Leow, W. R.; Zhao, J.; Chen, X. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1075. (d) Lang, X.; Hao, W.; Leow, W. R.; Li, S.; Zhao, J.; Chen, X. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5000. (e) Murahashi, S.; Zhang, D.; Iida, H.; Miyawaki, T.; Uenaka, M.; Murano, K.; Meguro, K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10295. (f) Taketoshi, A.; Concepcion, P.; Garcia, H.; Corma, A.; Haruta, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2013**, *86*, 1412. (g) Imada, Y.; Tonomura, I.; Komiya, N.; Naota, T. *Synlett* **2013**, *24*, 1679. (h) Imada, Y.; Kitagawa, T.; Wang, H.-K.; Komiya, N.; Naota, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 621. (i) Zhang, H.; Chen, C.; Liu, R. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 811. (j) Yuan, Y.; Shi, X.; Liu, W. *Synlett* **2011**, 559. (k) Chinnusamy, T.; Reiser, O. *ChemSusChem* **2010**, *3*, 1040. (l) Tanaka, H.; Nishikawa, H.; Uchida, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12034. (m) Xu, H.-J.; Lin, Y.-C.; Wan, X.; Yang, C.-Y.; Feng, Y.-S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8823. (n) Zhang, H.; Chen, C.-Y.; Liu, R.-H.; Xu, Q.; Liu, J.-H. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 4445. (o) Motoshima, K.; Sato, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 2229. (p) Okun, N. M.; Tarr, J. C.; Hillehiem, D. A.; Zhang, L.; Hardcastle, K. I.; Hill, C. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *246*, 11. (q) Maayan, G.; Popovitz-Biro, R.; Neumann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4968. (r) Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S.; Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2868. (s) Boring, E.; Geletii, Y. V.; Hill, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1625. (t) Martin, S. E.; Rossi, L. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7147. (u) Dell'Anna, M. M.; Mastroilli, P.; Nobile, C. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *108*, 57. (v) Imagawa, K.; Nagata, T.; Yamada, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1995**, 335. (w) Nagata, T.; Imagawa, K.; Yamada, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3241. (x) Aldea, R.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8365. (y) Giannandrea, R.; Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Suranna, G. P. *J. Mol. Catal.* **1994**, *94*, 27.
- 35) Kaczorowska, K.; Kolarska, Z.; Mitka, K.; Kowalski, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8315.
- 36) (a) Nikoorazm, M.; Ghorbani-Choghamarani, A.; Noori, N. *Appl. Organomet. Chem.*

- 2015**, *29*, 328. (b) Frenzel, R.; Sathicq, A. G.; Blanco, M. N.; Romanelli, G. P.; Pizzio, L. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, *403*, 27. (c) Sturala, J.; Bohacova, S.; Chudoba, J.; Metelkova, R.; Cibulka, R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2676. (d) Doherty, S.; Knight, J. G.; Carroll, M. A.; Ellison, J. R.; Hobson, S. J.; Stevens, S.; Hardacre, C.; Goodrich, P. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1559. (e) Rostami, A.; Atashkar, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, *398*, 170. (f) Ghorbani-Choghamarani, A.; Ghasemi, B.; Safari, Z.; Azadi, G. *Catal. Commun.* **2015**, *60*, 70. (g) Pourjavadi, A.; Nazari-Chamazkoti, M.; Hosseini, S. H. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 1348. (h) Kon, Y.; Yokoi, T.; Yoshioka, M.; Tanaka, S.; Uesaka, Y.; Mochizuki, T.; Sato, K.; Tatsumi, T. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7584. (i) Secci, F.; Arca, M.; Frongia, A.; Piras, P. P. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 3622. (j) Prakash, G. K. S.; Shakhmin, A.; Glinton, K. E.; Rao, S.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3616. (k) Jeon, H. B.; Kim, K. T.; Kim, S. H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3905. (l) Gogoi, P.; Kalita, M.; Bhattacharjee, T.; Barman, P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1028. (m) Bayat, A.; Shakourian-Fard, M.; Hashemi, M. M. *Catal. Commun.* **2014**, *52*, 16. (n) Imada, Y.; Kitagawa, T.; Iwata, S.; Komiya, N.; Naota, T. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 495. (o) Rostami, A.; Navasi, Y.; Moradi, D.; Ghorbani-Choghamarani, A. *Catal. Commun.* **2014**, *43*, 16. (p) Tanaka, K.; Kubo, K.; Iida, K.; Otani, K.; Murase, T.; Yanamoto, D.; Shiro, M. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 1055. (q) Rostami, A.; Hassanian, F.; Ghorbani-Choghamarani, A.; Saadati, S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2013**, *188*, 833. (r) Menova, P.; Dvorakova, H.; Eigner, V.; Ludvik, J.; Cibulka, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3451. (s) Wu, X.-F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4328. (t) Hussain, S.; Talukdar, D.; Bharadwaj, S. K.; Chaudhuri, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6512. (u) Jafari, H.; Rostami, A.; Ahmad-Jangi, F.; Ghorbani-Choghamarani, A. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 3150.
- 37) (a) Noguchi, T.; Hirai, Y.; Kirihara, M. *Chem. Commun.* **2008**, 3040. (b) Kirihara, M.; Yamamoto, J.; Noguchi, T.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1180. (c) Kirihara, M.; Yamamoto, J.; Noguchi, T.; Itou, A.; Naito, S.; Hirai, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10477. (d) Kirihara, M.; Itou, A.; Noguchi, T.; Yamamoto, J. *Synlett* **2010**, 1557. (e) Kirihara, M. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **2015**, *73*, 372.
- 38) Varma, R. S.; Naicker, K. P. *Org. Lett.* **1999**, 189.
- 39) Gómez, M. V.; Caballero, R.; Vázquez, E.; Moreno, A.; de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, Á. *Green Chem.* **2007**, *9*, 331.
- 40) Siedlecka, R.; Skarzewski, J. *Synthesis* **1994**, 401.
- 41) Timshina, A.V. ; Rubtsova, S. A.; Kodess, M. I.; Matochkina, E. G.; Slepukhin, P. A.; Kuchin, A. V. *Russian J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1043.; *Chem. Abstr.* **2008**, *150*, 398714.
- 42) *Aldrich chemistry: handbook of fine chemicals*. Sigma-Aldrich, St. Louis, **2012**.
- 43) Sato, K.; Hyodo, M.; Aoki, M.; Zheng, X.; Noyori, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2469.

- 44) Kamata, K.; Hirano, T.; Mizuno, N. *Chem. Commun.* **2009**, 3958.
- 45) Hanson, P.; Hendrickx, R. A. A. J.; Smith, J. R. L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 745.
- 46) Fukuda, N.; Ikemoto, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4629.
- 47) Yang, H.; Li, Y.; Jiang, M.; Wang, J.; Fu, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5652.
- 48) Kice, J. L.; Kupczyk-Subotkowska, L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1424.
- 49) Bordwell, F. G.; Boutan, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 717.
- 50) Caccia-Bava, A. M.; Vitali, T. *Ann. Chim.* **1950**, *40*, 21.
- 51) Lindén, A. A.; Krüger, L.; Bäckvall, J. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5890.
- 52) Clifford, G.; Squies, T. G.; Chen, Y. Y.; Gregory, P. H.; Juliana, C. S.; Smith, B. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3773.
- 53) Kageyama, T.; Okamura, M. *Synthesis* **1983**, 815.
- 54) Caupene, C.; Boudou, C.; Perrio, S.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2812.
- 55) Rabai, J.; Kapovits, I.; Tanacs, B.; Tamas, J. *Synthesis* **1990**, 847.
- 56) Capozzi, M. A. M.; Cardellicchio, C.; Naso, F.; Tortorella, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2843.
- 57) Furukawa, N.; Takahashi, F.; Kawai, T.; Kishimoto, K.; Ogawa, S.; Oae, S. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1983**, *16*, 167.
- 58) Nelsen, F. S.; Luo, Y.; Weaver, M. N.; Lockand, J. V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1493.
- 59) Klemm, L. H.; Pou, S.; Detlefsen, W. D.; Higgins, C.; Lawrence, R. F. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 1293.