

博士論文

ハロゲンカチオン種を用いた遷移金属フリー型
アルコール酸化反応の開発

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

生命薬科学専攻

医薬品合成化学分野

花澤 菜摘

2024 年

目次

略語	…1
序論	…2
本論	
第一章 $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を用いた第二級アルコールの電気化学的酸化反応	…4
第二章 次亜塩素酸テトラメチルアンモニウムを用いた環状第三級アルコールの酸化的開裂反応	…14
結論	…21
実験項	…22
参考文献	…44
学位の基礎となる論文	…49
謝辞	…50

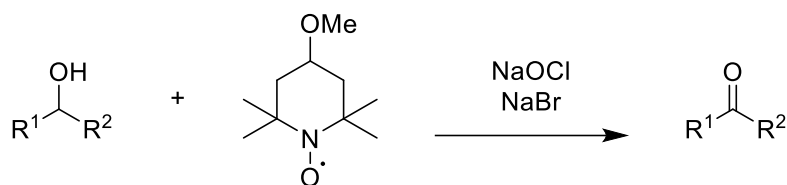
使用した略語

本文中の略語は以下のものを使用した。

Ac	acetyl
aq	aqueous
Ar	aryl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
cc	constant current
conc.	concentrated
eq	equivalent
Et	ethyl
F	Faraday
h	hour
M	molar
mA	milliampere
Me	methyl
<i>n</i>	normal
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	phenyl
PG	protecting group
rt	room temperature
<i>sec</i>	secondary
TFA	trifluoroacetic acid
TMA	tetramethylammonium
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
<i>tert</i>	tertiary

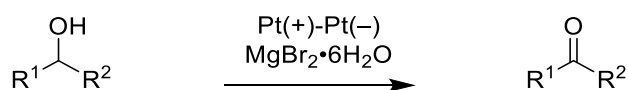
序論

ケトン官能基は医薬品や天然物などに普遍的に存在する部分構造である。そのため、効率的にケトンを与えるアルコール酸化反応は合成戦略上、極めて重要な技術である¹⁾。古典的なアルコールの酸化反応としては、Cr や Mn を用いた反応が知られているが、これらの反応では重金属を使用することから、環境への影響が懸念される²⁾。これに対して、O₂ や H₂O₂ は、副生成物が水であるため、環境調和性に優れた酸化剤として注目されている。しかし、いずれも遷移金属触媒を必要とするため、毒性や環境負荷、金属の残留といった課題が残されている³⁾。以上の理由から、遷移金属フリーの反応が大いに求められており、現代の合成化学に必要とされる要件の実現を目指して、ニトロキシラジカルなどの活用が検討されてきた(Scheme 1)⁴⁾。このような背景を踏まえて、著者は前駆体により安価で取り扱いに優れたハロゲンカチオン種に着目した。



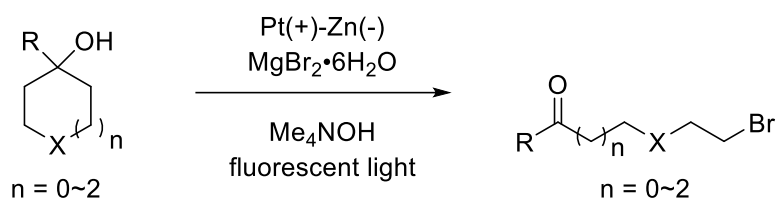
Scheme 1. Oxidation of *sec*-alcohols with NaOCl.

まず、著者は第二級アルコールの新規酸化法の確立を目指して電気化学的酸化法の開発に取り組んだ。電子により酸化還元を行う有機電気化学は環境調和性に優れたアルコール酸化法として注目されている⁵⁾。しかし、アルコール類は酸化電位が比較的高いために、メディエーターによる間接酸化法が適用されることが多い⁶⁾。ハロゲン化物塩は安価なメディエーター源として有用であるが、第一級および第二級アルコールの酸化において基質一般性の確立が未だ十分とは言えない状況にあり、比較的単純なアルコール類の変換しか報告されていない⁷⁾。著者は安価かつ安全な活性ハロゲン源としてマグネシウム塩に着目し、これを活用して第一章では、脂肪族アルコールをモデル基質として、臭化マグネシウムを用いた電気化学的 second 級アルコール酸化法を開発し、優れた基質一般性を実現した(Scheme 2)。

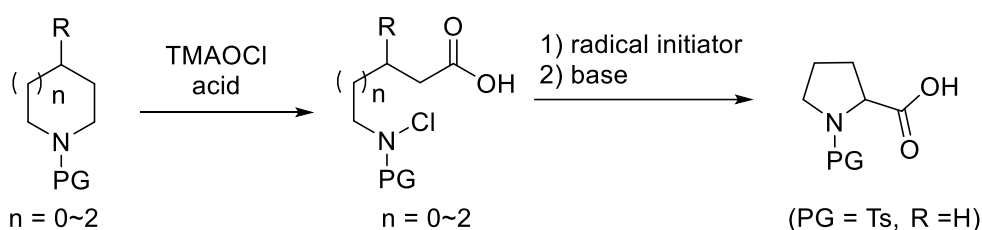


Scheme 2. Electrochemical oxidation of *sec*-alcohols with MgBr₂ · 6H₂O.

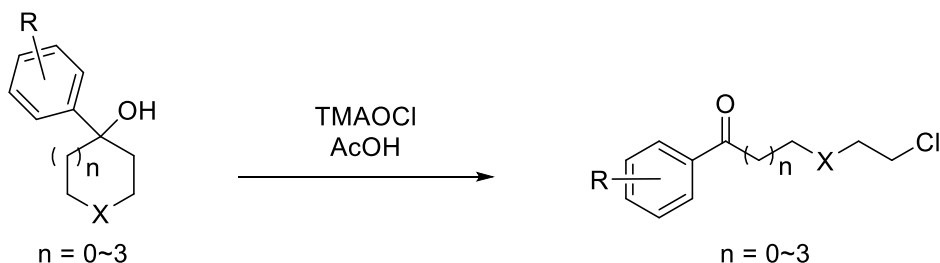
臭化マグネシウムを鍵とする反応として、著者の所属研究室では環状第三級アルコールの電気化学的酸化法を開発しており (Scheme 3)⁸⁾、多様な ω -ブロモケトン類が良好な収率で得られることを報告している。著者は、本反応に塩化マグネシウムを適用することで、塩素が導入された有用な生成物を容易に得られる環境調和的手法が確立できるものと期待した。しかし、塩化マグネシウムを活性塩素源として用いた条件では反応は進行せず、 ω -クロロケトン類の合成は困難であった。一方、著者の研究室では、次亜塩素酸テトラメチルアンモニウム (TMAOCl) により、環状アミン類の酸化的 C-N 結合開裂反応の開発に成功している (Scheme 4)⁹⁾。著者はこの TMAOCl に着目して第三級アルコールの酸化に適用したところ、 ω -クロロケトン類の合成が可能であることを第二章において見出した (Scheme 5)。以下、開発の詳細について述べる。



Scheme 3. Electrophotocatalytic ring-opening bromination of *tert*-cycloalkanol.



Scheme 4. Oxidative C-N bond cleavage of cyclic amine with TMAOCl.



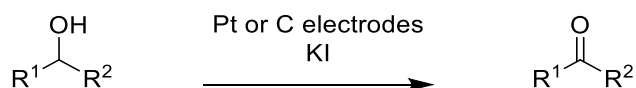
Scheme 5. Oxidative C-C bond cleavage of *tert*-cycloalkanol with TMAOCl.

本論

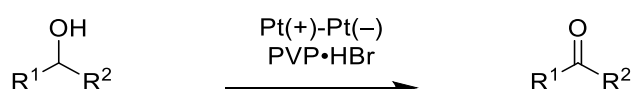
第一章 $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を用いた第二級アルコールの電気化学的酸化反応

第一節 背景

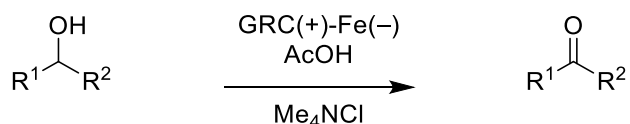
酸化還元メディエーターを用いた間接的な電解酸化反応は、アルコール酸化における主要な戦略である⁵⁾。中でも、活性ハロゲン種は、汎用的かつ効果的なメディエーターの一つである⁶⁾。庄野らは KI から生成する活性ヨウ素種が電気化学的酸化反応を高収率で促進することを示した(Scheme 6)¹⁰⁾。また、川端、吉田らは架橋されたポリビニルピリジン・臭化水素酸塩(PVP·HBr)から生成する活性臭素種が、第二級アルコールを対応するケトンへと酸化することを報告した(Scheme 7)¹¹⁾。さらに、Cantillo らは、反応系中で発生した活性塩素種による第二級アルコールの酸化反応を報告した(Scheme 8)¹²⁾。このように、ハロゲンをメディエーターとする電気化学的アルコール酸化は種々報告されている。しかし、単純な基質に限られているため、基質一般性に優れた手法の開発が望まれる。



Scheme 6. KI-mediated electrochemical oxidation of *sec*-alcohols.

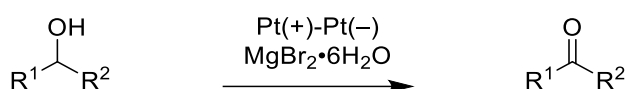


Scheme 7. Polymer-supported HBr-mediated electrooxidation of *sec*-alcohols.



Scheme 8. Me_4NCl -mediated electrooxidation of *sec*-alcohols.

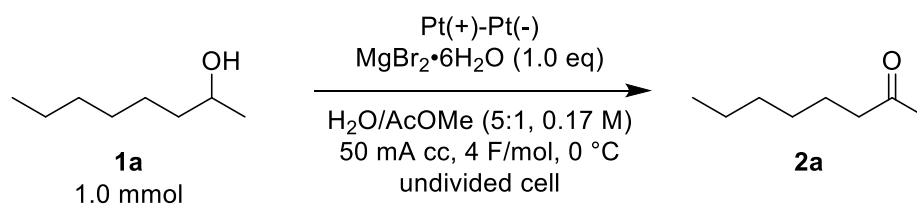
最近、Vincent¹³⁾と Hurski¹⁴⁾は、官能基化インドールや ω -ブロモケトンの電気化学的合成における臭化マグネシウムの有用性を示した。著者の研究室でも、 $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ が、環状第三級アルコールの電気化学的酸化反応において有用なメディエーターおよび臭素源となることを報告した⁷⁾。マグネシウム塩は電解質として機能することに加えて、安価かつ毒性が低く、環境に与える影響が小さい。しかし、これらの反応では、第二級アルコールは検討されていない。以上を踏まえて、著者は、 $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ をメディエーターとした第二級アルコールの電気化学的酸化反応を開発した(Scheme 9)。以下にその詳細を記す。



Scheme 9. Electrochemical oxidation of *sec*-alcohols with $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

第二節 反応条件の最適化

初めに、2-オクタノール **1a** をモデル基質として選択し、反応条件の最適化を行った(Figure 1)。白金電極を備えた一室型セル内で、水/酢酸メチル混合溶媒(0.17 M)中、 $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1 当量)存在下で、氷冷下、定電流条件(50 mA)で 4F/mol の電気を流して、**1a** の電気化学的酸化反応を行ったところ、NMR 収率 89%で対応する 2-オクタノン **2a** が生成することを見出した (Table 1, entry 1)。塩素やヨウ素を含むマグネシウム塩を検討したところ、目的とするケトン **2a** はほとんど得られなかった(entries 2-3)。他の臭化物塩を検討したところ、収率は低下した(entries 4-6)。また、ハロゲン化物塩非存在下では、反応はほとんど進行しなかった(entry 7)。以上の結果より、 $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を最適な塩として選択した。続いて、反応溶媒の検討を行った。酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトニトリルを溶媒として検討したところ収率は低下した(entries 8-10)。水を単独溶媒とする場合も本反応は進行し、中程度の収率にて目的とする 2-オクタノン **2a** を与えた(entry 11)。水及び酢酸メチルの混合溶媒において、酢酸メチルの割合を増やすと、反応効率は低下した(entry 12)。陽極または陰極にグラファイトを用いたところ、目的物 **2a** をそれぞれ 66%および 38%で与え、グラファイトが本反応に有効ではないことが分かった(entries 13-14)。 $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ の当量数を 1 当量から 0.25 当量へと減じてても目的とする **2a** を良好な収率で与えたが、反応効率はわずかに低下した(entry 15)。

Table 1. Optimization of reaction conditions.

Entry	Deviation from standard reaction conditions	Yield (%) ^a
1	none	89 (90)
2	MgCl ₂ instead of MgBr ₂	4
3	MgI ₂ instead of MgBr ₂	3
4	CaBr ₂ instead of MgBr ₂	58
5	KBr (2.0 eq) instead of MgBr ₂	50
6	Me ₄ NBr (2.0 eq) instead of MgBr ₂	49
7	Me ₄ NBF ₄ (2.0 eq) instead of MgBr ₂	2
8	AcOEt instead of AcOMe	23
9	CH ₂ Cl ₂ instead of AcOMe	50
10	MeCN instead of AcOMe	46
11	H ₂ O (6 mL) as a solvent	53
12	H ₂ O/AcOMe (1:5, 6 mL) as a solvent	7
13	graphite as an anode	66
14	graphite as a cathode	38
15	MgBr ₂ (0.25 eq)	82

^a NMR yield using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

Isolated yield is given in parentheses.

MgBr₂: MgBr₂·6H₂O. MgI₂: MgI₂·6H₂O. CaBr₂: CaBr₂·2H₂O.

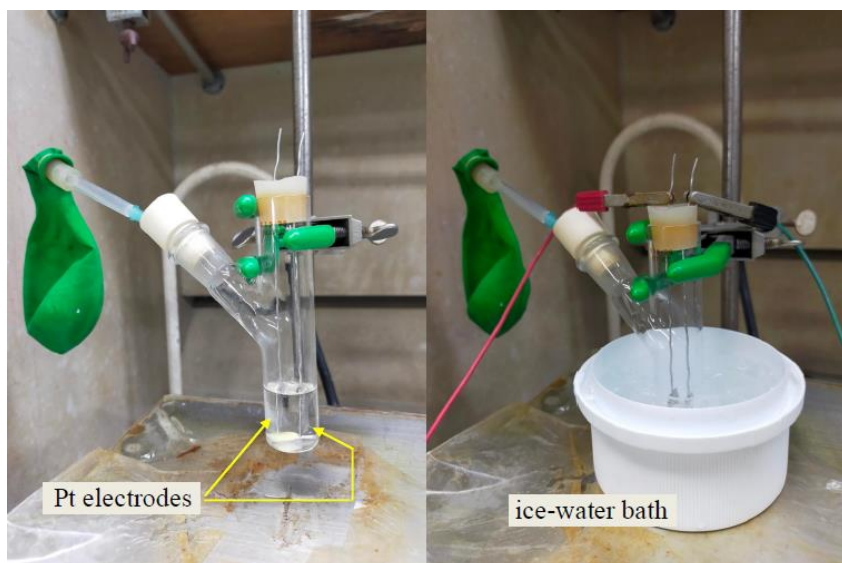
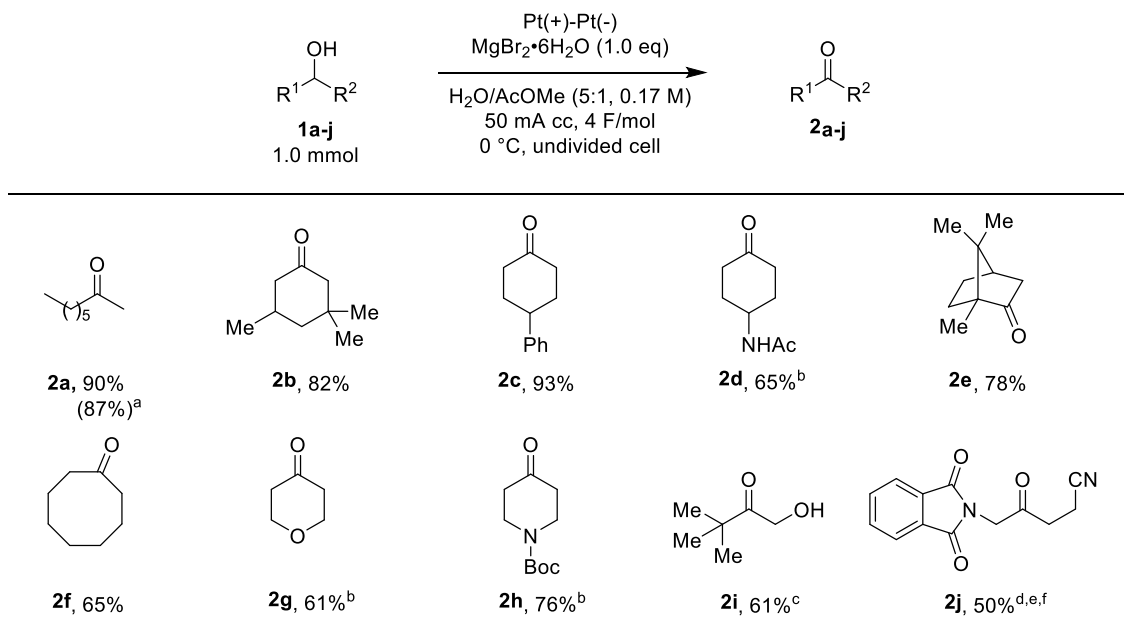


Figure 1. General reaction setup for a small-scale reaction.

第三節 基質適用範囲の検討

第一項 脂肪族アルコールの検討

最適条件下、基質適用範囲を調査した(Table 2)。まず、脂肪族アルコールを用いて検討を行った。グラムスケールで反応を行ったところ、**2a** が 87%収率で得られた。アルキル基またはフェニル基を有するシクロヘキサノール誘導体 **1b** および **1c** は、対応するケトン **2b** および **2c** をそれぞれ 82%および 93%収率で与えた。アセトアミド基を有するシクロヘキサノール誘導体 **1d** も本反応に適用可能であり、通電量を増加することで、良好な収率で対応するケトン **2d** を与えた。また、二環式骨格や 8 員環を有する基質も、中程度から良好な収率で目的物へと変換された(**2e, 2f**)。さらに、本反応条件は、環内ヘテロ原子を有するシクロアルカノールの酸化にも適用可能であった(**2g, 2h**)。1,2-ジオール **1i** の電気化学的酸化反応は、第二級水酸基で優先的に起こり、 α -ヒドロキシケトン **2i** を 61%収率で得た。フタルイミド基を持つ β -シアノケトン **2j** は、反応条件をわずかに変更することで、中程度の収率で得られた。

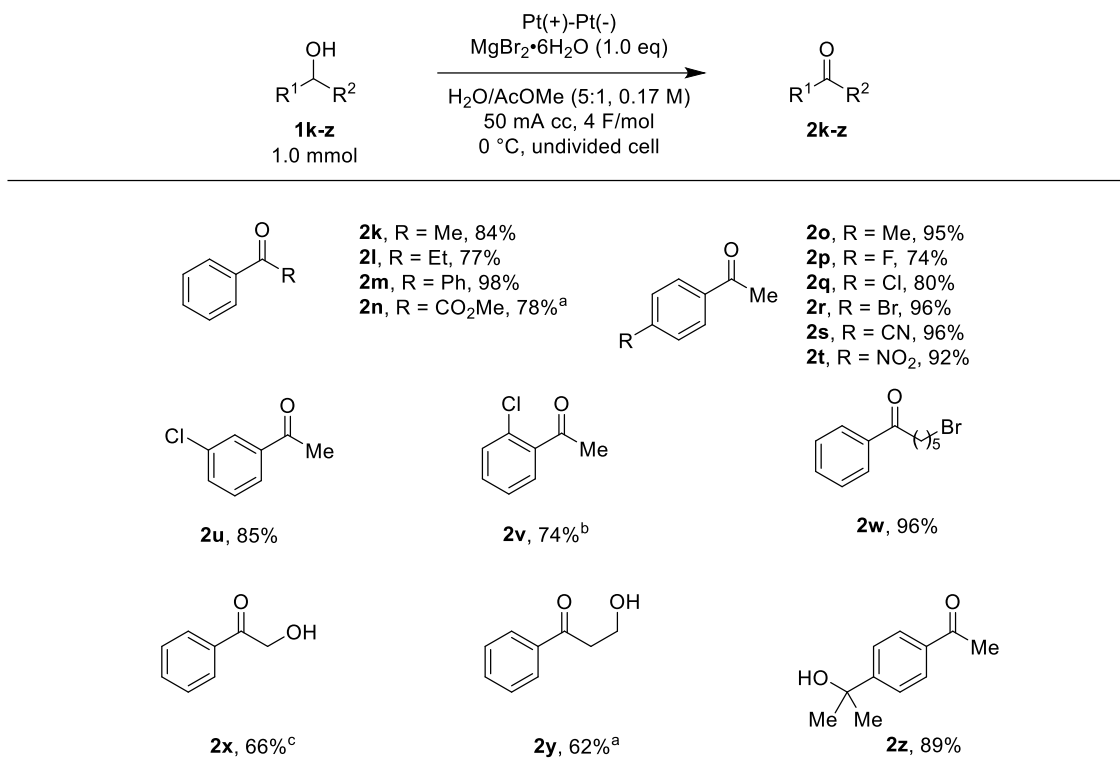
Table 2. Scope of aliphatic alcohols.

^a 12 mmol scale. ^b 6 F/mol. ^c 8 F/mol. ^d 10 F/mol. ^e 0.5 mmol scale. ^f CH₂Cl₂ was used instead of AcOMe.

第二項 芳香族アルコールの検討

続いて、芳香族アルコールを用いて検討を行った(**Table 3**)。1-フェニル-1-アルカノールおよびベンズヒドロールを基質に用いたところ、対応する生成物が良好な収率で得られた(**2k-2m**)。本反応は、マンデル酸メチルにも適用可能であり、フェニルグリオキシル酸メチル **2n** を 78%収率で得た。芳香環上にメチル基やハロゲン置換基を有する 1-フェニルエタノール誘導体も目的とするケトンへと変換された(**2o-2r**)。また、シアノ基やニトロ基を有する 1-フェニルエタノール誘導体も本反応条件に耐え、対応する生成物を高収率で与えた(**2s-2t**)。メタ位およびオルト位にクロロ基を有する基質は、対応するケトン **2u** および **2v** へと良好な収率で変換された。さらに、ブロモアルキル基を有する基質は、対応する ω-ブロモケトン **2w** を 96%収率で与えた。1,2-ジオールや 1,3-ジオールを基質に用いた場合、第二級水酸基で選択的に酸化が進行し、α-ヒドロキシケトンおよび β-ヒドロキシケトンへと変換された(**2x, 2y**)。また、第三級水酸基は本反応条件下では反応せず、目的物 **2z** が 89%収率で得られた。

Table 3. Scope of aromatic alcohols.

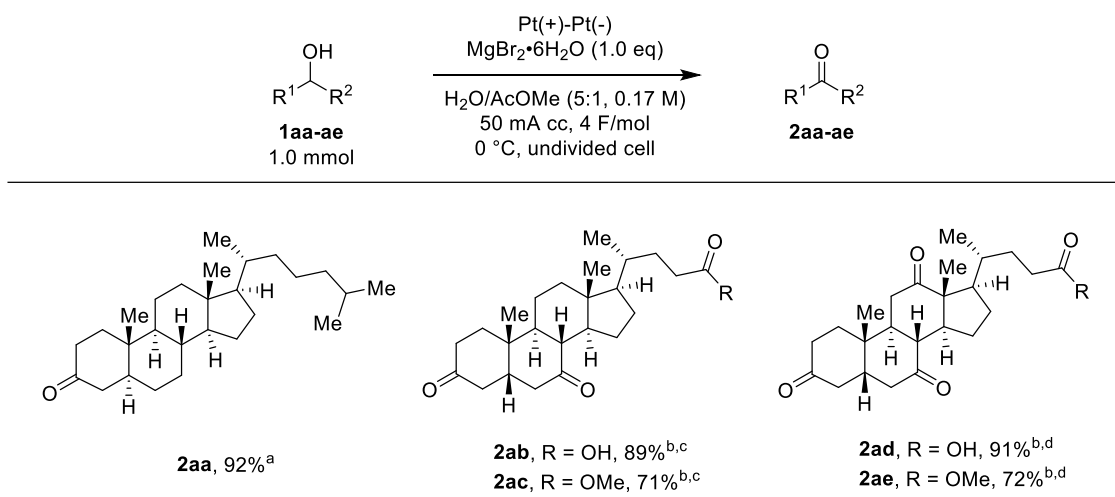


^a 6 F/mol. ^b 10 F/mol. ^c MgBr₂·6H₂O (2.0 eq).

第三項 ステロイド類の検討

次に、ステロイド骨格を有する基質を検討した(Table 4)。β-コレスタノール **1aa** を用いて検討を行ったところ、水/ジクロロメタン中で反応を実施することで、コレスタノン **2aa** を 92%収率で得た。複数の水酸基に加えてカルボキシル基やエステル部位を有するステロイド類も本反応に適用可能であり、対応するジケトンおよびトリケトンが良好な収率で得られた(**2ab-2ae**)。

Table 4. Scope of steroids.

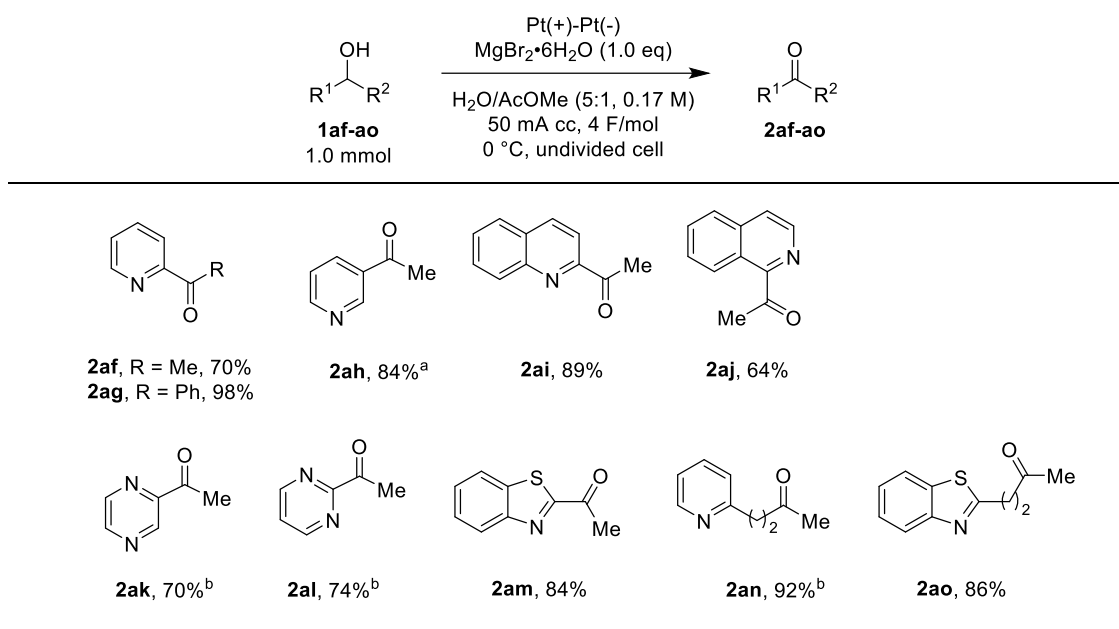


^a CH₂Cl₂ was used instead of AcOMe. ^b 0.5 mmol scale. ^c 10 F/mol. ^d 14 F/mol.

第四項 ヘテロアリール基を有する基質

最後に、ヘテロアリール基を有する基質を検討した(Table 5)。2-および3-ピリジンエタノール誘導体を基質に用いたところ、高収率で目的物 **2af-2ah** を得た。キノリンおよびイソキノリン骨格も本反応に適用可能であった(**2ai**, **2aj**)。また、ピラジンおよびピリミジン、ベンゾチアゾール骨格を有する第二級アルコールも、目的とするケトンを経由して良好な収率で与えた(**2ak-2am**)。さらに、本反応はヘテロアリール基が置換した非ベンジリックな第二級アルコールの変換にも適用でき、高収率で対応するケトンへと変換された(**2an-2ao**)。

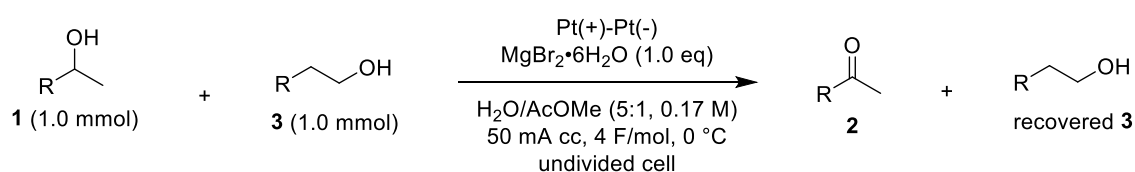
Table 5. Scope of heteroaryl compounds.



^a MgBr₂·6H₂O (2.0 eq). ^b 6 F/mol.

第五項 化学選択性

本反応の化学選択性を調べるために、競争実験を行った(Scheme 10)。2-オクタノール **1a** を 1-オクタノール **3a** 共存下、標準条件下で反応させたところ、2-オクタノン **2a** を 73%収率で与え、未反応の **3a** が 87%収率で回収された。また、1-フェニルエタノール **1m** とフェネチルアルコール **3m** を基質に用いたところ、アセトフェノン **2m** を 84%収率で与え、未反応の **3m** が 75%収率で回収された。これらの結果とジオール化合物 **1i**、**1x**、**1y** の結果から、本反応は第二級水酸基選択的に進行することが明らかとなった。



entry	R	2	3	yield (%)	
				2	recovered 3
1	C ₆ H ₁₃ (1a)	2a	3a	73%	87%
2	Ph (1m)	2m	3m	84%	75%

Scheme 10. Chemoselectivity.

第四節 推定反応機構

先行研究に基づき、想定される反応機構を示す(Figure 2)^{7),8)}。初めに、陽極側でブロモアニオンが酸化され、ブロモカチオン活性種を生成する。生じたブロモカチオン活性種はアルコール **1** と反応し、中間体 A を生成する。中間体 A は脱水を伴いながらケトン **2** へと変換される。また、陰極側では、系中で生じた水が水酸化物イオンへと還元される。

なお、水を共溶媒として用いた本反応では、次亜ハロゲン酸(HOX)が生成すると推定される。系中で生じる次亜ハロゲン酸の安定性は反応系の pH に依存するが、 $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を用いた際の pH が、次亜ハロゲン酸が安定に存在する上で最も適切であったと推定している。

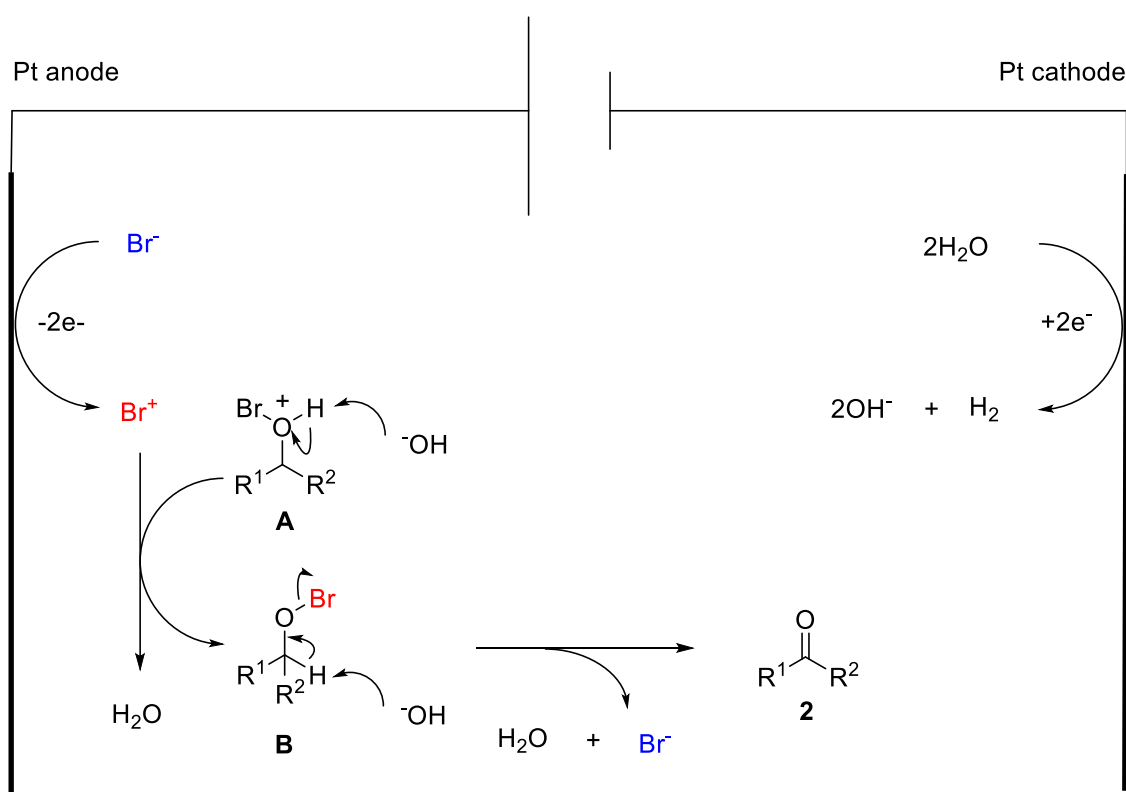


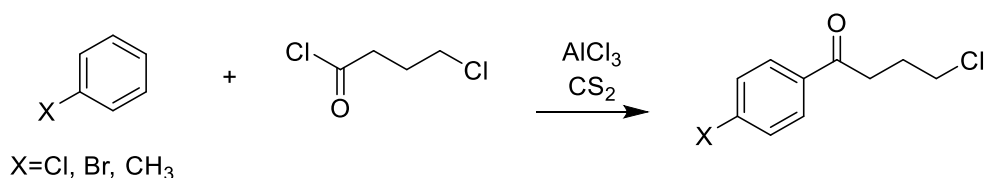
Figure 2. Proposed mechanism

第二章 次亜塩素酸テトラメチルアンモニウムを用いた環状第三級アルコールの酸化的開裂反応

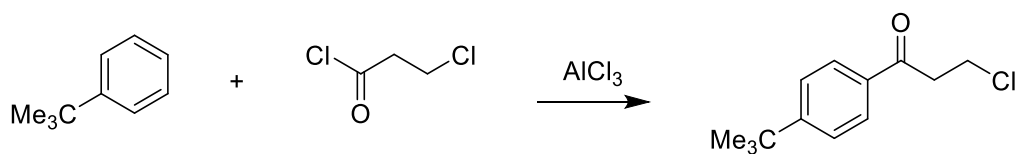
第一節 背景

クロロケトン類は生物活性物質や天然物の合成中間体として頻用される有用なビルディングブロックであり、これまでに様々な合成法が開発されてきた¹⁵⁻¹⁷⁾。 α -クロロケトンは対応するケトンから容易に得られる一方、カルボニル化合物から対応する ω -クロロケトン類の直接的合成は課題とされてきた。Friedel-Crafts 反応は、このようなクロロケトン類を構築する有用な手法の一つである (Scheme 11a-b)^{18), 19)}。しかし、これらの反応は、強い Lewis 酸や湿気に敏感なアシロクロリドを必要とする。

(a)



(b)

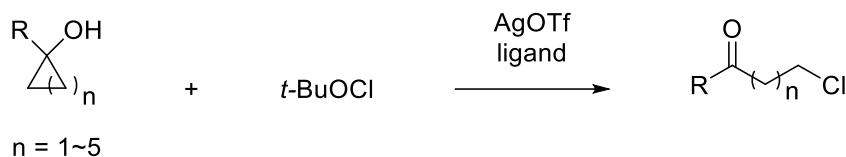


Scheme 11. Friedel-Crafts reactions.

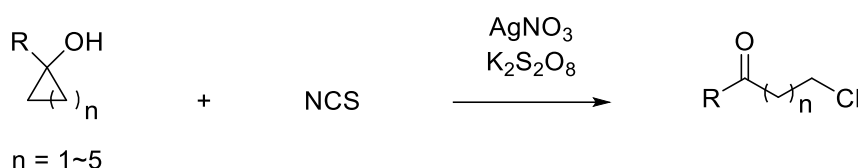
シクロアルカノールの酸化的開裂反応は、 ω -クロロケトン類を合成する手法として有用である。本反応は、アルコキシラジカルの β 開裂を経由すると提唱されている²⁰⁾⁻²³⁾。特に、シクロプロパノールやシクロブタノール等はひずみエネルギーの解消を駆動力として開裂反応が容易に進行するため、様々な β -および γ -官能基化ケトンの有用前駆体として用いられてきた²⁴⁾⁻²⁷⁾。一方で、近年ひずみの少ないシクロアルカノールの酸化的開裂反応も、 ω -クロロケトン類を合成する手法として注目されている^{8), 28)-29)}。例えば、Zhang と Qi らは、*t*-BuOCl を塩素源とした ω -クロロアルキルアリアルケトンの合成法を報告した (Scheme 12a)³⁰⁾。また、Zhu と Bao らは NCS を用いた酸化的開裂反応を報告した (Scheme 12b)³¹⁾。しかし、いずれの反応も遷移金属触媒を必要とするため、環境調和性の

観点から、遷移金属フリーの反応が求められている。

(a)



(b)



Scheme 12. Ring-opening reactions of *tert*-cycloalkanols.

次亜塩素酸ナトリウム水溶液は、TEMPO 酸化や Pinnick 酸化など様々な反応に用いられる汎用性の高い酸化剤である³²⁾。しかし、反応効率改善のため、しばしば相間移動触媒の添加を必要とする³³⁾。次亜塩素酸テトラメチルアンモニウム (TMAOCl) 水溶液は、水酸化テトラメチルアンモニウム水溶液を塩素ガスで処理する手法もしくは陽イオン交換樹脂によるイオン交換法で得られる酸化剤であり^{34), 35)}、相間移動触媒の添加を必要としないという興味深い特性を示す (Figure 3)。TMAOCl 水溶液はこれまで、半導体原料であるシリコンウエハの洗浄に用いられてきたが³⁶⁾、有機合成化学にはほとんど利用されていない。著者の研究室では、電気化学的酸化反応により、*tert*-シクロアルカノールから ω -ブロモケトン類を合成する手法を開発した⁷⁾。しかし、 MgCl_2 を塩素源とした条件では反応は進行せず、 ω -クロロケトン類の合成へ適用することは困難であった。以上を踏まえて、TMAOCl 水溶液を塩素源として用いた新規の反応開発に着手したところ、C-C 結合選択的開裂反応が進行し、 ω -クロロケトン誘導体が得られることを見出したので以下に詳細を記す (Scheme 13)。

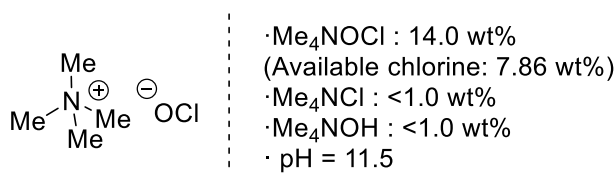
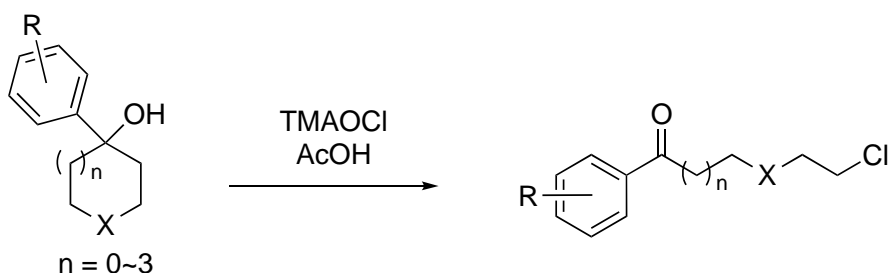


Figure 3. Components of tetramethylammonium hypochlorite (TMAOCl aq).

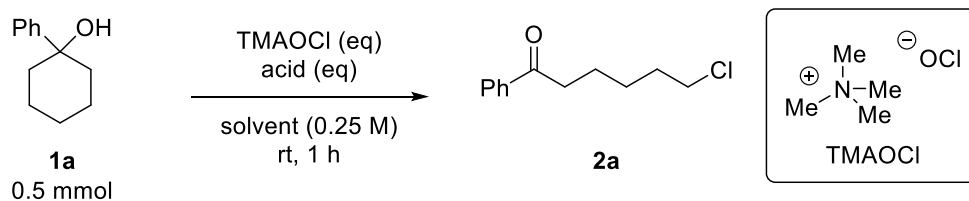


Scheme 13. Ring-opening chlorination of *tert*-alcohols with TMAOCl.

第二節 反応条件の最適化

1-フェニルシクロヘキサノール **4a** をモデル基質として選択し、反応条件の最適化を行った。**4a** に対して 35% HCl aq (1.5 当量) および TMAOCl (1.5 当量) を加え、ジクロロメタン中、室温で 1 時間攪拌すると、所望の ω -クロロアルキルアリアルケトン **5a** が NMR 収率 47% で得られた (Table 6, entry 1)。トリフルオロ酢酸、酢酸、リン酸、リン酸二水素ナトリウムを検討したところ、酢酸を用いたときに最も良好な収率で目的とするクロロケトン **5a** を与えた (entries 1-5)。以上の結果より、酢酸を最適な酸として選択し、反応剤の当量数の検討を行った。酢酸の当量数を 1.5 当量から 2 当量へ増加したところ、収率が向上し、NMR 収率 85% で目的物 **5a** を与えた (entry 6)。一方、酢酸を 2.25 当量用いた場合や、2.0 当量の TMAOCl と AcOH を用いた場合も収率の向上には至らなかった (entries 7 and 8)。反応濃度を上げてても収率に影響は見られず、目的物 **5a** が 83% 収率で単離された (entries 9 and 10)。反応時間を 1 時間から 4 時間に延長しても、収率の向上は見られなかった (entry 11)。

続いて、反応溶媒の検討を行った。クロロベンゼンや酢酸エチル、アセトニトリル中にて反応を実施したところ、収率の低下がみられ、目的とするクロロケトン **5a** を中程度の収率で与えた (entries 12-14)。TMAOCl に代えて NaOCl \cdot 5H₂O を酸化剤として用いた場合は、Me₄NCl の添加の有無に関わらず目的物の収率が低下した。 (entry 10 vs entries 15-17)。また、酸非添加条件では反応は進行しなかった (entry 18)。窒素雰囲気下での反応では、収率 77% で **5a** が得られ、酸素の存在は反応結果に大きな影響を及ぼさないことが示唆された (entry 19)。以上の結果から、entry 10 に示す条件を最適条件として選択した。

Table 6. Optimization of reaction conditions.

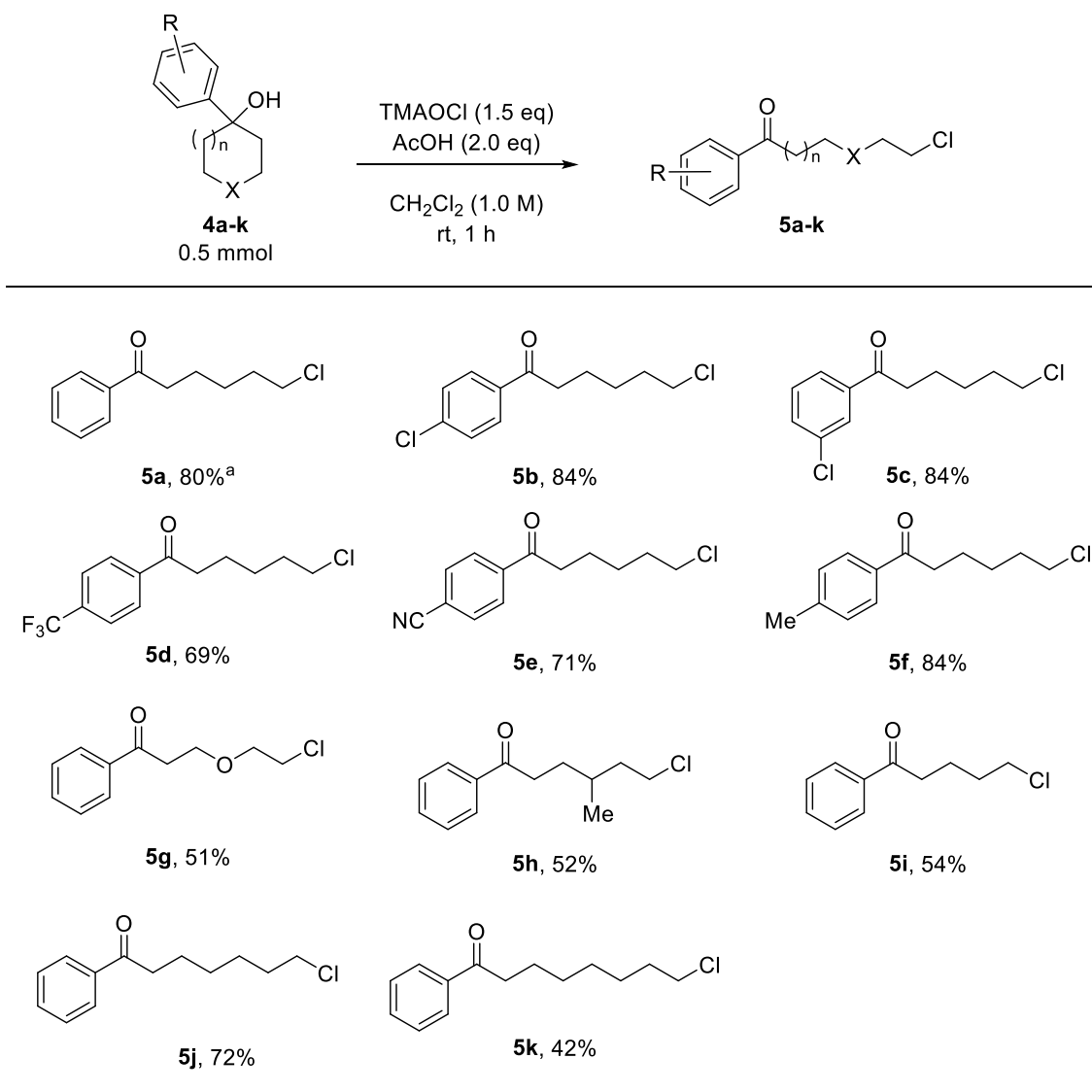
Entry	TMAOCl (eq)	Acid (eq)	Solvent	Yield (%) ^a
1	1.5	35% HCl aq. (1.5)	CH ₂ Cl ₂	47
2	1.5	TFA (1.5)	CH ₂ Cl ₂	77
3	1.5	AcOH (1.5)	CH ₂ Cl ₂	79
4	1.5	H ₃ PO ₄ (0.75)	CH ₂ Cl ₂	76
5	1.5	NaH ₂ PO ₄ (1.5)	CH ₂ Cl ₂	75
6	1.5	AcOH (2.0)	CH ₂ Cl ₂	85
7	1.5	AcOH (2.25)	CH ₂ Cl ₂	83
8	2.0	AcOH (2.0)	CH ₂ Cl ₂	70
9 ^b	1.5	AcOH (2.0)	CH ₂ Cl ₂	85
10 ^c	1.5	AcOH (2.0)	CH ₂ Cl ₂	85 (83)
11 ^{c,d}	1.5	AcOH (2.0)	CH ₂ Cl ₂	84
12 ^c	1.5	AcOH (2.0)	ClPh	70
13 ^c	1.5	AcOH (2.0)	AcOEt	67
14 ^c	1.5	AcOH (2.0)	MeCN	62
15 ^{c,e}	-	AcOH (2.0)	CH ₂ Cl ₂	56
16 ^{c,f}	-	AcOH (2.0)	CH ₂ Cl ₂	74
17 ^{c,g}	1.5	AcOH (2.0)	CH ₂ Cl ₂	79
18	1.5	-	CH ₂ Cl ₂	trace
19 ^h	1.5	AcOH (2.0)	CH ₂ Cl ₂	77

^a Determined by ¹H NMR analysis using maleic acid as an internal standard. Isolated yield is given in parentheses. ^b 0.5 M. ^c 1.0 M. ^d 4 h. ^e NaOCl·5H₂O (1.5 eq). ^f NaOCl·5H₂O (1.5 eq) and Me₄NCl (1.5 eq). ^g NaOCl·5H₂O (2.0 eq) and Me₄NCl (2.0 eq). ^h Under N₂ atmosphere.

第三節 基質適用範囲の検討

最適条件下において基質適用範囲を調査した(Table 7)。グラムスケールで反応を行ったところ、目的とする **5a** を 80%収率で与えた。*p*-クロロフェニル基を有する基質 **4b** は、84%収率で目的とするクロロケトン **5b** を与えた。また、*m*-クロロフェニル基を有する基質 **4c** は 84%収率で対応するクロロケトン **5c** へと変換された。さらに、トリフルオロメチル基 **4d** やシアノ基 **4e** などの電子求引性基が置換した 1-フェニルシクロヘキサノールも、対応する生成物を良好な収率で与えた(**5d and 5e**)。メチル基のような電子供与性基を有する基質も本反応に適用可能であり、84%収率で目的物 **5f** へと変換された。この際、ベンジル位塩素化が進行した化合物は観測されなかった。テトラヒドロ-4-ピラノール誘導体 **4g** を基質に用いたところ、中程度の収率でクロロケトン **5g** が得られた。シクロヘキサン環上にメチル基を有する **4h** を反応させたところ、52%収率で **5h** を与えた。環サイズの異なる環状アルコールもまた本反応に適しており、目的とするクロロケトンの中程度から良好な収率で与えた(**5i-5k**)。

Table 7. Scope of substrates.



^a 5.7 mmol

第四節 推定反応機構

先行研究に基づき、想定される反応機構を示す(Figure 4)^{8), 24)-29)}。初めに、TMAOCl および酸から次亜塩素酸が生じる。次亜塩素酸はシクロアルカノール **1** と反応し、中間体 **A** を与える。中間体 **A** は O-Cl 結合のホモリシス開裂によりアルコキシラジカル **B** へと変換され、 β 開裂を伴い、アルキルラジカル **C** を生じる。アルキルラジカル **C** は系中の塩素ラジカルもしくは中間体 **A** と反応し、 ω -クロロケトン **2** を与える。

なお、次亜塩素酸の安定性は系中の pH に依存し、次亜塩素酸が安定に存在する pH は pH5.5~pH6.5 付近であると言われている。酢酸を酸とした条件での系中の pH が、次亜塩素酸の安定化に適していたことから、酢酸が最も優れた結果を与えたものと思われる。

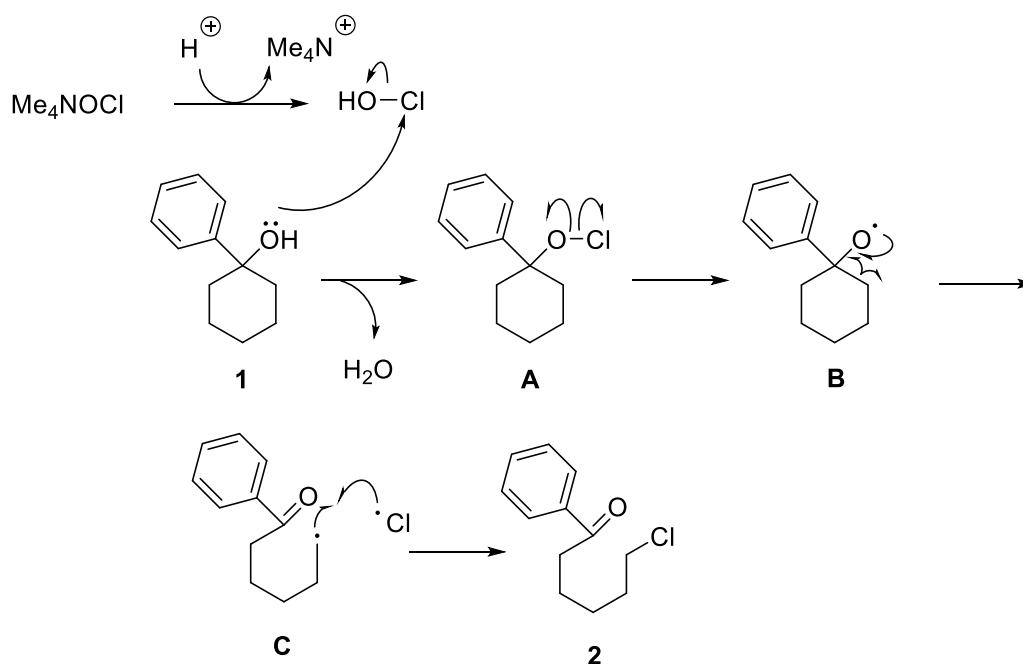
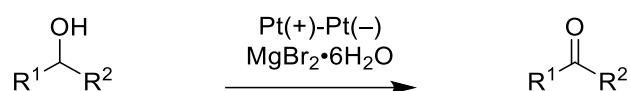


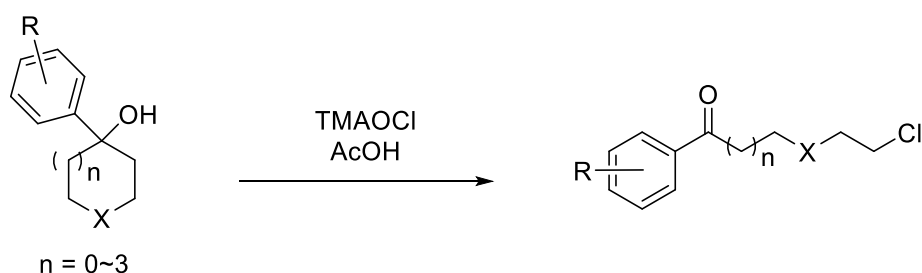
Figure 4. Proposed mechanism

結論

今回著者は、ハロゲンカチオン種を酸化剤に用いて、環境調和性を指向したケトン合成法を開発した。第一章にて、 $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ をメディエーターとした第二級アルコールの電気化学的酸化反応を確立した。本手法は、電子求引性基や電子供与性基を有する多様な脂肪族および芳香族アルコール類に適用可能であった。また、ステロイド類や複素環を有する複雑なアルコール類の変換も可能であり、ハロゲンメディエーターを用いた従来の電気化学的アルコール酸化では検討されてこなかった基質を含む広範な一般性を達成した。更に、本反応では、第一級水酸基の存在下において、第二級水酸基が優先的に反応することが明らかとなった。このことから、第二級水酸基の選択的酸化を適用した天然物合成への応用が期待される。



第二章では、 TMAOCl を用いた環状第三級アルコールの酸化的開裂反応を開発した。本手法は、クロロ基やシアノ基等の電子求引性やメチル基を有する種々の基質に適用可能であった。また、環サイズの異なる基質にも適用可能であり、対応する生成物を中程度から高収率で与えた。更に、本反応は従来の次亜塩素酸塩を用いた反応とは異なり、相間移動触媒非存在下で進行した。



いずれの反応も、安価かつ安全なハロゲン活性種を鍵として用いており、遷移金属を必要としないことから、環境調和性の観点から優れた反応であると言える。

実験項

General

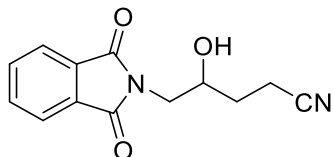
Unless otherwise noted, all reactions were performed under air atmosphere. Electrochemical reactions were carried out using a DC power supply (GP 050–20, *Takasago Ltd.*) with a Coulomb/Amperehour meter (HF-201A, *Hokuto Denko Corporation*). The products were isolated by flash column chromatography on silica gel (CHROMATOREX 60B, *Fuji silysia*) or Sfar Silica D Duo 60 μm , *Biotage*). All melting points (mp) were measured with a *YANACO* MPJ3 micro melting point apparatus and are reported without correction. Infrared (IR) spectra were recorded on a *SHIMADZU* IRAffinity-1 spectrometer or *Perkin–Elmer* Spectrum Two spectrometer and expressed as frequency of absorption (cm^{-1}). ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ and ^{19}F NMR spectra were recorded on a *JEOL* JNM ECZ400R (400 MHz for ^1H NMR, 100 MHz for $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR) or JNM ECA400II (400 MHz for ^1H NMR, 100 MHz for $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, 376 MHz for ^{19}F NMR). Chemical shift values are expressed in parts per million (ppm) relative to internal TMS (δ 0.00 ppm for ^1H NMR) or deuterated solvent peaks (δ 77.0 ppm for CDCl_3 and δ 39.5 ppm for $\text{DMSO}-d_6$). Abbreviations are as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a *JEOL* JMS-T100TD spectrometer or *Waters* Xevo QToF MS with either the direct analysis in real time (DART) or the electrospray ionization (ESI) method.

Materials

Commercially available chemicals were purchased from Sigma-Aldrich, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Nacalai Tesque, Inc., and FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation and used as received unless otherwise noted. Secondary alcohols **1c**³⁷, **1d**³⁸, **1g**³⁹, **1h**⁴⁰, **1p**⁴¹, **1r**⁴², **1t**⁴¹, **1u**⁴³, **1v**⁴³, **1y**⁴⁴, **1ac**⁴⁵, **1ae**⁴⁶, **1af**⁴⁷, **1ag**⁴⁸, **1ah**⁴⁹, **1ai**⁵⁰, **1aj**⁵¹, **1ak**⁵², **1al**⁵², and **1am**⁵³ were prepared according to the reported procedure. A strong acid cation-exchange resin, Amberlite IR120B Na, was purchased from Organo Corporation. Aqueous tetramethylammonium hypochlorite (TMAOCl) was prepared from aqueous tetramethylammonium hydroxide (TMAOH) by ion-exchange method (14.0 wt% TMAOCl, 7.86 wt% available chlorine, pH = 11.5)³⁵. Compounds **4b**⁸, **4c**⁵⁴, **4d–4g**⁸, **4h**⁵⁵, **4i**⁵⁶, **4j–4k**⁸ were synthesized according to the reported methods.

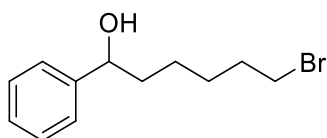
1. General procedure : synthesis of *sec*-alcohols **1j**, **1w**, **1an**, and **1ao**.

5-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-4-hydroxypentanenitrile (**1j**)



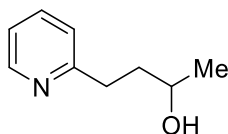
To a solution of 2-oxiranepropanenitrile (631 mg, 6.5 mmol) and phthalimide (1.15 g, 7.8 mmol) in *i*-PrOH (65 mL) was added pyridine (51 mg, 0.65 mmol) at room temperature. After refluxing for 6 h, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was suspended in H₂O, and the resulting mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 2/1) to afford **1j** (612 mg, 2.6 mmol, 40% yield) as a white solid. mp 109–110 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89-7.84 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 14.4, 3.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 134.2, 131.6, 123.4, 119.5, 68.2, 43.7, 30.1, 13.4; IR (ATR) 3374, 3310, 2941, 2245, 1770, 1707, 1421, 1379, 1190, 1020, 920 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₁₂N₂NaO₃ 267.0746, found 267.0737.

6-Bromo-1-phenylhexan-1-ol (**1w**)



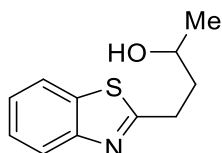
To a solution of 6-bromo-1-phenylhexan-1-one⁸⁾ (944 mg, 3.7 mmol) in MeOH (37 mL) was added NaBH₄ (211 mg, 5.6 mmol) at 0 °C under an argon atmosphere. The mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous NH₄Cl, and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 5/1) to afford **1w** (882 mg, 3.4 mmol, 93% yield) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.27 (m, 5H), 4.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.88-1.68 (m, 5H), 1.50-1.26 (m, 4H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.7, 128.5, 127.6, 125.8, 74.5, 38.8, 33.9, 32.7, 28.0, 25.0. The ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁵⁸⁾

4-(Pyridin-2-yl)butan-2-ol (**1an**)



To a solution 2-methylpyridine (466 mg, 5.0 mmol) in THF (5.0 mL) was added *n*-BuLi (2.0 M in hexane, 5.0 mmol) dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under an argon atmosphere. After stirring for 1 h, a solution of propyleneoxide (290 mg, 5.0 mmol) in THF (2.0 mL) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous NH_4Cl at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the resulting mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 19/1$) to afford **1an** (621 mg, 4.1 mmol, 82% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 161.6, 148.3, 136.4, 122.8, 120.8, 66.5, 38.3, 34.3, 23.2; IR (ATR): 3327, 2963, 2924, 2862, 1593, 1476, 1435, 1371, 1126, 750 cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}$ 152.1075, found 152.1081.

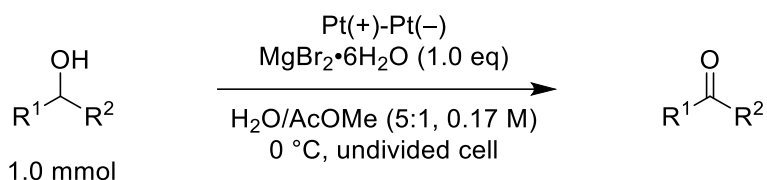
1-(Benzo[d]thiazol-2-yl)propan-2-ol (**1ao**)



The title compound was prepared according to the modified procedure of the reported method.⁵⁹ The mixture of 2-aminobenzenethiol (876 mg, 7.0 mmol) and γ -valerolactone (2.10 g, 21 mmol) was stirred for 11 h at $210\text{ }^{\circ}\text{C}$ under an argon atmosphere. After cooling to room temperature, sat. aqueous NH_4Cl was added, and the resulting mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 19/1$) to afford **1ao** (843 mg, 4.2 mmol, 60% yield) as an orange oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97-7.95 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.68 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 172.0, 152.8, 134.9, 125.9, 124.7, 122.3, 121.4, 66.7, 38.0, 30.6, 23.5; IR (ATR): 3329, 2965, 2926, 1516, 1437, 1312, 1123, 1059, 756 cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z :

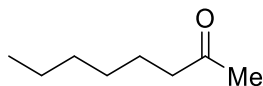
$[M+H]^+$ calcd for $C_{11}H_{14}NOS$ 208.0796, found 208.0797.

2. General procedure for the electrochemical oxidation of *sec*-alcohols



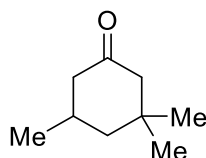
To a two-neck cylinder-type undivided cell charged with *sec*-alcohol (1.0 mmol) and $MgBr_2 \cdot 6H_2O$ (292.2 mg, 1.0 mmol) were successively added AcOMe (1.0 mL) and H_2O (5.0 mL). Two platinum electrodes ($1 \times 2 \text{ cm}^2$, electrode distance: 1 cm) were immersed in the resultant solution, and then 4 F/mol of electricity was passed through the solution under constant current conditions (50 mA) at 0 °C with magnetic stirring (approx. 800 rpm). The reaction was quenched with sat. aqueous $Na_2S_2O_3$, and the resulting mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford the desired product.

2-Octanone (**2a**)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 25/1) gave **2a** (115.4 mg, 0.90 mmol, 90% yield) as a colorless oil. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 209.4, 43.8, 31.5, 29.8, 28.8, 23.8, 22.5, 14.0. The 1H and $^{13}C\{^1H\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶⁰⁾

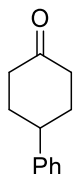
3,3,5-Trimethylcyclohexan-1-one (**2b**)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 10/1) gave **2b** (115.6 mg, 0.82 mmol, 82% yield) as a white solid. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.35-2.29 (m, 1H), 2.16 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.30 (t, $J =$

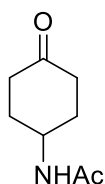
12.8 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 211.6, 54.0, 49.0, 47.1, 35.2, 31.9, 29.5, 25.6, 22.3. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶¹⁾

4-Phenylcyclohexan-1-one (**2c**)



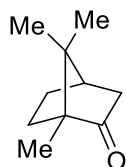
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 20/1) gave **2c** (162.3 mg, 0.93 mmol, 93% yield) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.31 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 3.03 (tt, $J = 12.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.57-2.50 (m, 4H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 211.1, 144.7, 128.5, 126.6, 126.5, 126.3, 42.7, 41.3, 33.9. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶²⁾

N-(4-Oxocyclohexyl)acetamide (**2d**)



The reaction was carried out with 6 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) gave **2d** (101.0 mg, 0.65 mmol, 65% yield) as a white solid. mp = 136–137 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.48 (br s, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 2.52-2.38 (m, 4H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.71-1.61 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 209.8, 169.6, 46.3, 39.1, 31.9, 23.3; IR (ATR): 3285, 3084, 2941, 1711, 1638, 1545, 1439, 1375, 1201 cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 156.1025, found 156.1026.

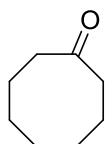
(+)-Camphor (**2e**)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 10/1) gave **2e** (119.2 mg, 0.78 mmol, 78% yield) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.36 (dt, $J = 18.2, 3.9$ Hz,

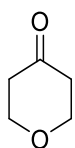
1H), 2.09 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 219.6, 57.6, 46.7, 43.2, 43.0, 29.8, 27.0, 19.7, 19.1, 9.2. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶³⁾

Cyclooctanone (**2f**)



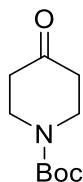
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 19/1) gave **2f** (81.7 mg, 0.65 mmol, 65% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.43-2.40 (m, 4H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 4H), 1.41-1.35 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 218.4, 41.9, 27.1, 25.6, 24.7. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶³⁾

Tetrahydro-4H-pyran-4-one (**2g**)



The reaction was carried out with 6 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 3/1) gave **2g** (61.2 mg, 0.61 mmol, 61% yield) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.98 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H), 2.51 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 206.6, 67.8, 42.9. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶⁴⁾

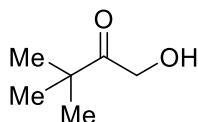
tert-Butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (**2h**)



The reaction was carried out with 6 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 3/1) gave **2h** (151.4 mg, 0.76 mmol, 76% yield) as a white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.72 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 1.50 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 207.5, 154.2, 80.1, 42.7, 40.9,

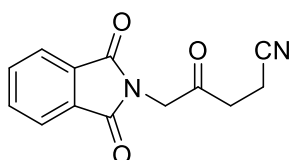
28.1. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶³⁾

1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-one (2i)



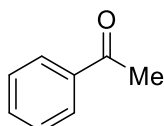
The reaction was carried out with 8 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 15/1) gave **2i** (70.9 mg, 0.61 mmol, 61% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.40 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 1.19 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 215.2, 63.8, 42.0, 26.1. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶⁵⁾

5-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)-4-oxopentanenitrile (2j)



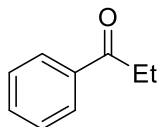
The reaction was carried out in $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5/1, 6.0 mL) using **1j** (0.5 mmol) with 10 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 99/1$) gave **2j** (60.2 mg, 0.25 mmol, 50% yield) as a white solid. mp 178–179 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.92–7.87 (m, 2H), 7.79–7.75 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 198.3, 167.4, 134.4, 131.9, 123.7, 118.3, 46.1, 35.4, 11.1; IR (ATR): 3063, 1976, 2360, 2253, 1775, 1713, 1416, 1315, 1192, 1087, 991, 721, 711 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 265.0589, found 265.0596.

Acetophenone (2k)



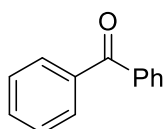
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 19/1) gave **2k** (101.0 mg, 0.84 mmol, 84% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98–7.96 (m, 2H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 197.8, 136.8, 132.8, 128.3, 128.0, 26.3. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶³⁾

Propiophenone (2l)



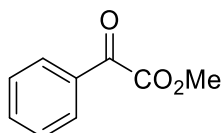
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 19/1) gave **2l** (103.7 mg, 0.77 mmol, 77% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98-7.96 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.02 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.6, 136.7, 132.7, 128.4, 127.8, 31.6, 8.1. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶⁶⁾

Benzophenone (2m)



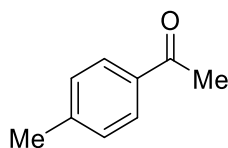
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1) gave **2m** (179.0 mg, 0.98 mmol, 98% yield) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 196.5, 137.4, 132.3, 129.9, 128.1. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶⁷⁾

Methyl 2-oxo-2-phenylacetate (2n)



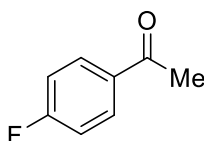
The reaction was carried out with 6 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 9/1) gave **2n** (127.4 mg, 0.78 mmol, 78% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04-8.01 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.99 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 186.0, 164.0, 134.9, 132.3, 130.0, 128.8, 52.7. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶⁷⁾

1-(p-Tolyl)ethan-1-one (2o)



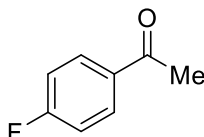
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1) gave **2o** (128.0 mg, 0.95 mmol, 95% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 197.7, 143.8, 134.6, 129.1, 128.3, 26.4, 21.5. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁷⁰⁾

1-(4-Fluorophenyl)ethan-1-one (2p)



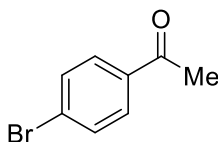
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1) gave **2p** (102.7 mg, 0.74 mmol, 74% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.02-7.97 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 2.60 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 196.0, 165.4 (d, J_{CF} = 254.3 Hz), 133.3, 130.6 (d, J_{CF} = 9.6 Hz), 115.2 (d, J_{CF} = 22.2 Hz), 26.1. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶³⁾

1-(4-Chlorophenyl)ethan-1-one (2q)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 5/1) gave **2q** (123.9 mg, 0.80 mmol, 80% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.92-7.89 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 2.60 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 196.2, 139.0, 135.0, 129.3, 128.4, 26.1. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶³⁾

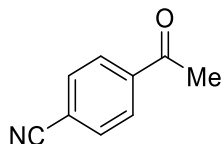
1-(4-Bromophenyl)ethan-1-one (2r)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1) gave **2r** (191.3 mg, 0.96 mmol, 96% yield) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84-7.80 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 2.59 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 196.6, 135.5, 131.6, 129.6,

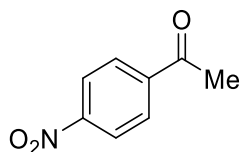
128.0, 26.3. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶³⁾

4-Acetylbenzotrile (**2s**)



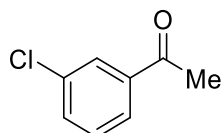
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 2/1) gave **2s** (138.8 mg, 0.96 mmol, 96% yield) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 196.5, 139.8, 132.4, 128.6, 117.9, 116.3, 26.7. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁷⁰⁾

1-(4-Nitrophenyl)ethan-1-one (**2t**)



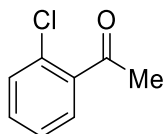
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1) gave **2t** (151.4 mg, 0.92 mmol, 92% yield) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.34-8.31 (m, 2H), 8.14-8.11 (m, 2H), 2.69 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 196.2, 150.1, 141.2, 129.2, 123.6, 26.8. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶⁶⁾

1-(3-Chlorophenyl)ethan-1-one (**2u**)



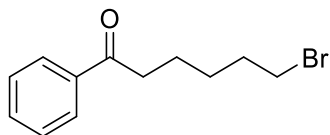
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1) gave **2u** (131.3 mg, 0.85 mmol, 85% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.94-7.93 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 196.5, 138.4, 134.7, 132.9, 129.8, 128.2, 126.3, 26.5. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶⁶⁾

1-(2-Chlorophenyl)ethan-1-one (2v)



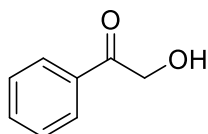
The reaction was carried out with 10 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 5/1) gave **2v** (114.5 mg, 0.74 mmol, 74% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33 (td, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.3, 138.9, 131.9, 131.1, 130.5, 129.3, 126.8, 30.6. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶⁶⁾

6-Bromo-1-phenylhexan-1-one (2w)



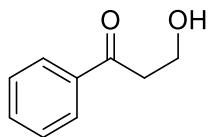
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 5/1) gave **2w** (244.1 mg, 0.96 mmol, 96% yield) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 3.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 199.8, 136.8, 132.9, 128.5, 127.9, 38.1, 33.6, 32.5, 27.7, 23.2. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁸⁾

2-Hydroxy-1-phenylethan-1-one (2x)



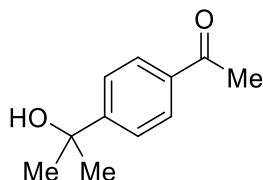
The reaction was carried out with $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.0 mmol). Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/1) gave **2x** (90.4 mg, 0.66 mmol, 66% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.89 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.51 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 198.4, 134.3, 133.3, 128.9, 127.7, 65.4. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶⁵⁾

3-Hydroxy-1-phenylpropan-1-one (2y)



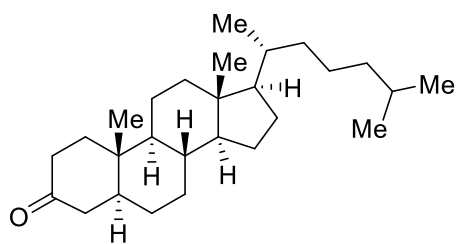
The reaction was carried out with 6 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/1) gave **2y** (93.2 mg, 0.62 mmol, 62% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98-7.96 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 4.05-4.04 (m, 2H), 3.24 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.69 (br s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.2, 136.5, 133.3, 128.5, 127.9, 57.8, 40.4. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁶⁹⁾

1-(4-(2-Hydroxypropan-2-yl)phenyl)ethan-1-one (2z)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 2/1) gave **2z** (158.6 mg, 0.89 mmol, 89% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.60 (s, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 197.9, 154.4, 135.5, 128.4, 124.6, 72.5, 31.6, 26.6. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁷⁰⁾

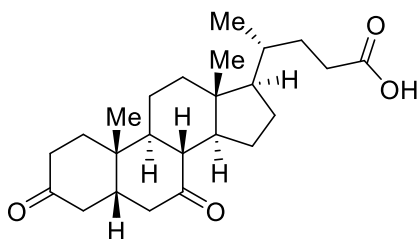
5 α -Cholestan-3-one (2aa)



The reaction was carried out in $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5/1, 6.0 mL). Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1) gave **2aa** (356.1 mg, 0.92 mmol, 92% yield) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.43-2.23 (m, 3H), 2.08 (ddd, $J = 15.0, 3.9, 2.2$ Hz, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.70 (dq, $J = 13.1, 3.5$ Hz, 1H), 1.59-1.47 (m, 5H), 1.43-0.93 (m, 17H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.76-0.69 (m, 1H), 0.68 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 212.2, 56.23, 56.21, 53.8, 46.7, 44.7, 42.6, 39.9, 39.5, 38.5, 38.2, 36.1,

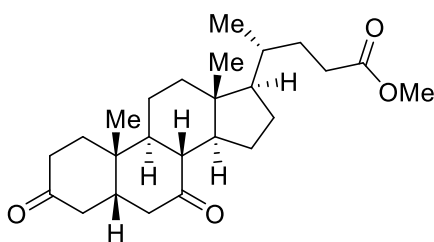
35.8, 35.6, 35.4, 31.7, 28.9, 28.2, 28.0, 24.2, 23.8, 22.8, 22.5, 21.4, 18.6, 12.0, 11.4; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{27}H_{46}NaO$ 409.3446, found 409.3437. The 1H and $^{13}C\{^1H\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁷¹⁾

5 β -3,7-Dioxocholan-24-oic acid (2ab)



The reaction was carried out with **1ab** (0.5 mmol) and 10 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography ($CH_2Cl_2/MeOH = 19/1$) gave **2ab** (172.5 mg, 0.44 mmol, 89% yield) as a yellow solid. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.02 (br s, 1H), 2.88 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 7H), 2.12-2.03 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 4H), 1.66-1.27 (m, 7H), 1.31 (s, 3H), 1.23-1.10 (m, 2H), 1.04-0.94 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 211.3, 210.5, 179.9, 54.6, 49.4, 48.7, 47.6, 44.8, 42.8, 42.7, 42.5, 38.7, 36.6, 35.3, 35.0, 30.9, 30.6, 28.1, 24.6, 22.3, 22.0, 18.2, 12.0; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{24}H_{36}NaO_4$ 411.2511, found 411.2531. The 1H and $^{13}C\{^1H\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁷²⁾

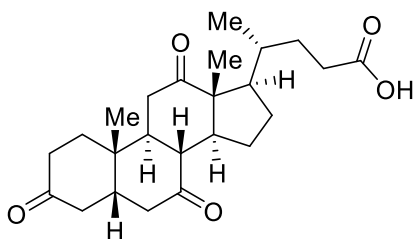
Methyl 3,7-dioxo-5 β -cholan-24-oate (2ac)



The reaction was carried out with **1ac** (0.5 mmol) and 10 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography ($CH_2Cl_2/MeOH = 49/1$) gave **2ac** (142.9 mg, 0.35 mmol, 71% yield) as a yellow solid. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.67 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.36 (ddd, $J = 15.3, 10.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.31-2.16 (m, 7H), 2.11-2.03 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 3H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.69-1.26 (m, 7H), 1.31 (s, 3H), 1.23-1.10 (m, 2H), 1.04-0.92 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.69 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 211.1, 210.2, 174.6, 54.7, 51.5, 49.5, 48.8, 47.7,

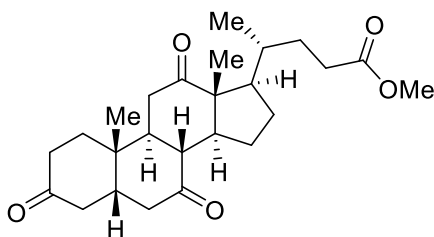
44.9, 42.8, 42.7, 42.6, 38.8, 36.7, 35.3, 35.1, 30.95, 30.87, 28.2, 24.7, 22.4, 22.0, 18.3, 12.0; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{25}H_{38}NaO_4$ 425.2668, found 425.2681. The 1H and $^{13}C\{^1H\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁷³⁾

5 β -3,7,12-Trioxocholan-24-oic acid (2ad)



The reaction was carried out with **1ad** (0.5 mmol) and 14 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography ($CH_2Cl_2/MeOH = 19/1$) gave **2ad** (182.7 mg, 0.45 mmol, 91% yield) as a yellow solid. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.95-2.82 (m, 3H), 2.49-1.94 (m, 14H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.44-1.23 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ 212.5, 210.1, 210.1, 175.3, 56.7, 51.7, 48.5, 46.5, 45.9, 45.1, 44.5, 43.1, 38.9, 36.7, 36.2, 35.6, 35.1, 31.6, 30.9, 27.8, 25.1, 21.7, 19.2, 12.0; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{24}H_{34}NaO_5$ 425.2304, found 425.2285. The 1H and $^{13}C\{^1H\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁷²⁾

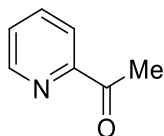
Methyl 5 β -3,7,12-trioxocholan-24-oate (2ae)



The reaction was carried out with **1ae** (0.5 mmol) and 10 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography (hexane/ $AcOEt = 1/1$) gave **2ae** (148.9 mg, 0.36 mmol, 72% yield) as a yellow solid. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.67 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, 3H), 2.44-1.95 (m, 14H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.46-1.21 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 211.9, 209.1, 208.7, 174.5, 56.8, 51.7, 51.5, 48.9, 46.8, 45.6, 45.4, 44.9, 42.7, 38.6, 36.4, 35.9, 35.4, 35.2, 31.2, 30.4, 27.5, 25.1, 21.8, 18.6, 11.8; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{25}H_{36}NaO_5$ 439.2460, found 439.2441. The 1H and $^{13}C\{^1H\}$ NMR spectra are in

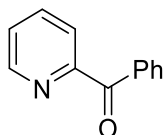
accordance with those reported in the literature.⁷⁴⁾

1-(Pyridin-2-yl)ethan-1-one (2af)



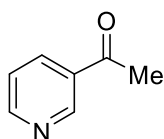
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/2) gave **2af** (85.0 mg, 0.70 mmol, 70% yield) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (ddd, *J* = 4.8, 0.9, 0.7 Hz, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 199.7, 153.2, 148.7, 136.5, 126.8, 121.3, 25.4. The ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁷⁷⁾

Phenyl(pyridin-2-yl)methanone (2ag)



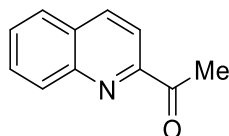
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1) gave **2ag** (179.3 mg, 0.98 mmol, 98% yield) as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 3H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 3H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.6, 154.8, 148.3, 136.8, 136.0, 132.7, 130.7, 127.9, 126.0, 124.4. The ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁷⁶⁾

1-(Pyridin-3-yl)ethan-1-one (2ah)



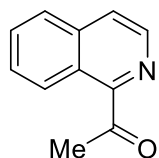
The reaction was carried out with MgBr₂·6H₂O (2.0 mmol). Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/2) gave **2ah** (101.7 mg, 0.84 mmol, 84% yield) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.18 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.79 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (dt, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 196.3, 153.0, 149.4, 135.0, 131.7, 123.2, 26.2. The ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁷⁷⁾

1-(Quinolin-2-yl)ethan-1-one (2ai)



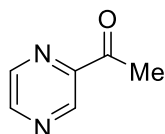
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 2/1) gave **2ai** (152.5 mg, 0.89 mmol, 89% yield) as a brown solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 2.88 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.4, 153.0, 147.0, 136.6, 130.4, 129.8, 129.3, 128.4, 127.5, 117.7, 25.4. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁷⁸⁾

1-(Isoquinolin-1-yl)ethan-1-one (2aj)



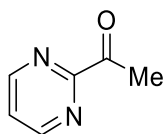
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 6/1) gave **2aj** (110.1 mg, 0.64 mmol, 64% yield) as an orange solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.98-8.95 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 2.87 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 202.5, 152.6, 140.8, 136.9, 130.2, 129.0, 126.8, 126.7, 125.6, 124.5, 28.5. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁷⁸⁾

1-(Pyrazin-2-yl)ethan-1-one (2ak)



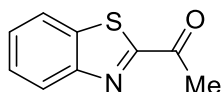
The reaction was carried out with 6 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/2) gave **2ak** (85.3 mg, 0.70 mmol, 70% yield) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.24 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.66-8.65 (m, 1H), 2.73 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 199.2, 147.7, 147.5, 143.5, 143.4, 25.7. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁸²⁾

1-(Pyrimidin-2-yl)ethan-1-one (2al)



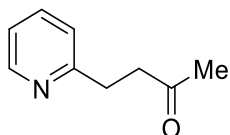
The reaction was carried out with 6 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH = 19/1) gave **2al** (90.7 mg, 0.74 mmol, 74% yield) as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.95 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 197.7, 159.9, 157.6, 122.9, 26.7. The ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁸¹⁾

1-(Benzo[d]thiazol-2-yl)ethan-1-one (2am)



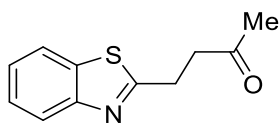
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 9/1) gave **2am** (149.3 mg, 0.84 mmol, 84% yield) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 2.84 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.2, 166.5, 153.5, 137.4, 127.7, 127.0, 125.4, 122.4, 26.2. The ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁸¹⁾

4-(Pyridin-2-yl)butan-2-one (2an)



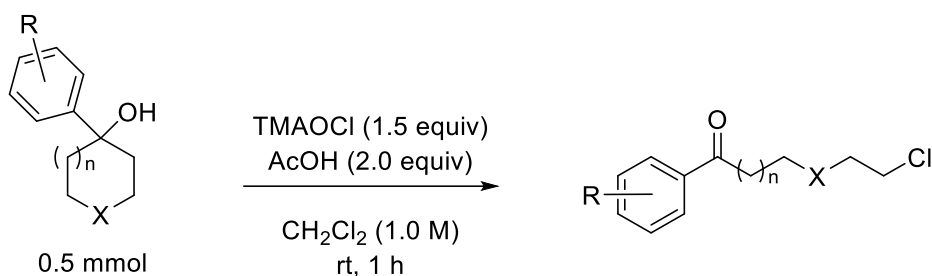
The reaction was carried out with 6 F/mol of electricity. Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/3) gave **2an** (136.7 mg, 0.92 mmol, 92% yield) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.18 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 207.8, 160.2, 149.0, 136.2, 123.0, 121.1, 42.3, 31.5, 29.9; IR (ATR): 3009, 2913, 1711, 1591, 1568, 1476, 1435, 1356, 1161, 764 cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₉H₁₂NO 150.0919, found 150.0918.

4-(Benzo[d]thiazol-2-yl)butan-2-one (2ao)



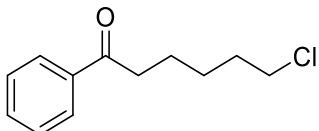
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 2/1) gave **2a** (176.3 mg, 0.86 mmol, 86% yield) as an orange oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96-7.93 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 3.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 206.5, 170.2, 153.1, 135.2, 125.9, 124.8, 122.5, 121.5, 41.9, 30.0, 27.9; IR (ATR): 3061, 2913, 1713, 1518, 1435, 1356, 1163, 1111, 758 cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NOS}$ 206.0640, found 206.0641.

3. General procedure for the Oxidative C–C Bond Cleavage of tert-Cycloalkanol



tert-Cycloalkanol **4** (0.5 mmol) was added to a 9 mL vial, and then CH_2Cl_2 (0.5 mL), TMAOCl (0.673 mL, 0.75 mmol), and AcOH (60.0 mg, 57.2 μL , 1.0 mmol) were successively added at rt. After stirring for 1 h at the same temperature, the reaction mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica-gel column chromatography to give the corresponding ω -chloroalkyl aryl ketone **5**.

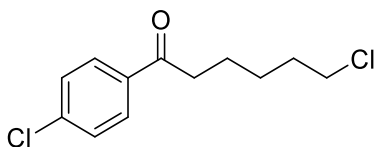
Chloro-1-phenylhexan-1-one (5a)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 97/3) gave **5a** (89 mg, 0.42 mmol, 83%) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 3.56 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.56-1.52 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.0, 136.9, 133.0, 128.6, 128.0, 44.9, 38.3, 32.4, 26.6, 23.4; LRMS (ESI) m/z : 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

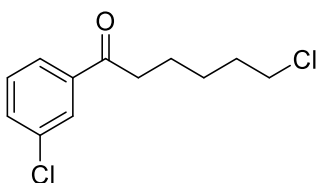
NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁸²⁾

6-Chloro-1-(4-chlorophenyl)hexan-1-one (5b)



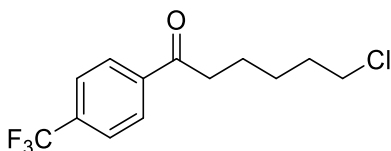
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 97/3) gave **5b** (103 mg, 0.42 mmol, 84%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.91-7.88 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 3.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198.7, 139.4, 135.2, 129.4, 128.9, 44.8, 38.2, 32.4, 26.5, 23.3; LRMS (ESI) *m/z*: 245 [M+H]⁺. The ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.³⁰⁾

6-Chloro-1-(3-chlorophenyl)hexan-1-one (5c)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 97/3) gave **5c** (103 mg, 0.42 mmol, 84%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.56-1.52 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198.5, 139.8, 132.5, 128.4, 117.9, 116.3, 44.7, 38.6, 32.3, 26.4, 23.1; IR (ATR): 2939, 2865, 1686, 1570, 1420, 1206 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₅Cl₂O 246.1529, found 246.1530.

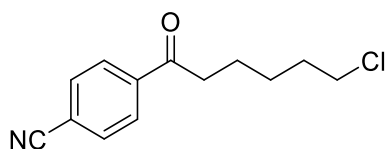
6-Chloro-1-(4-trifluoromethylphenyl)hexan-1-one (5d)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 97/3) gave **5d** (96 mg, 0.35 mmol, 69%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 4H), 1.57-1.53 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198.9, 139.5, 134.3 (q, *J* = 32.4

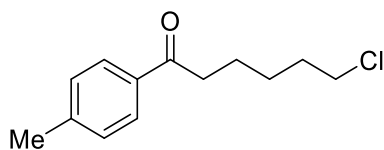
Hz), 128.3, 125.7, 123.6 (q, $J = 270.7$ Hz), 44.8, 38.6, 32.4, 26.4, 23.1; ^{19}F NMR (375 MHz, CDCl_3): δ -66.3; IR (ATR): 2941, 2868, 1690, 1409, 1322, 1125, 1065 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{O}$ 279.7058, found 279.7057.

4-(5-Chloropentanoyl)benzonitrile (**5e**)



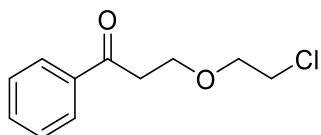
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 97/3) gave **5e** (84 mg, 0.36 mmol, 71%) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 4H), 1.57-1.55 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 198.5, 139.8, 132.5, 128.4, 117.9, 116.3, 44.7, 38.6, 32.3, 26.4, 23.1; IR (ATR): 2947, 2866, 2229, 1695, 1402, 1272, 1191 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClNO}$ 236.7173, found 236.7172.

6-Chloro-1-(4-methylphenyl)hexan-1-one (**5f**)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 97/3) gave **5f** (94 mg, 0.42 mmol, 84%) as a pale yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87-7.84 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 3.55 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 199.7, 143.7, 134.5, 129.2, 128.1, 44.9, 38.2, 32.5, 26.6, 23.5, 21.6; LRMS (ESI) m/z : 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.³¹⁾

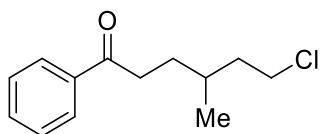
3-(2-Chloroethoxy)-1-phenyl-1-propanone (**5g**)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 97/3) gave **5g** (54 mg, 0.26 mmol, 51%) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 198.0, 136.8, 133.2, 128.6, 128.0,

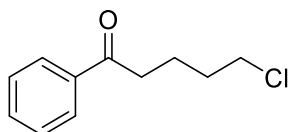
71.2, 66.3, 42.7, 38.6; IR (ATR): 2961, 2873, 1661, 1596, 1446, 1213, 1116 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClO}_2$ 213.6807, found 213.6807.

6-Chloro-4-methyl-1-phenyl-1-hexanone (5h)



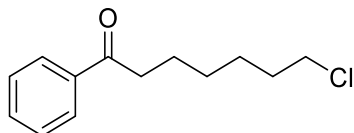
Silica gel column chromatography (hexane/toluene = 4/6) gave **5h** (58 mg, 0.26 mmol, 52%) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.2, 136.9, 133.0, 128.6, 128.0, 43.0, 39.5, 36.0, 30.7, 30.1, 18.9; LRMS (ESI) m/z : 225 $[M+H]^+$. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.³¹⁾

5-Chloro-1-phenylpentan-1-one (5i)



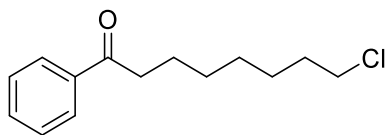
Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 97/3) gave **5i** (53 mg, 0.27 mmol, 54%) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.57-7.56 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 3.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.91-1.89 (m, 4H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 199.6, 136.8, 133.1, 128.6, 128.0, 44.7, 37.5, 32.0, 21.5; LRMS (ESI) m/z : 197 $[M + H]^+$. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁸²⁾

7-Chloro-1-phenylheptan-1-one (5j)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 97/3) gave **5j** (81 mg, 0.36 mmol, 72%) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 3.54 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 4H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.3, 137.0, 132.9, 128.6, 128.0, 45.0, 38.4, 32.4, 28.5, 26.7, 24.0; LRMS (ESI) m/z : 225 $[M+H]^+$. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁸²⁾

8-Chloro-1-phenyloctan-1-one (5k)



Silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 97/3) gave **5k** (50 mg, 0.36 mmol, 42%) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 3.53 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.80-1.73 (m, 8H), 0.93-0.82 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.4, 137.0, 132.9, 128.5, 128.0, 45.1, 38.5, 32.5, 29.1, 28.7, 26.7, 24.2; LRMS (ESI) m/z : 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$. The ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are in accordance with those reported in the literature.⁸²⁾

参考文献

- 1) (a) Hudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph Series; American Chemical Society: Washington, DC, 1990. (b) *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, L., Eds; Pergamon: Oxford, 1991. (c) *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice*; Tojo, G., Fernandez, M., Eds.; Springer: New York, 2006.
- 2) (a) *Handbook on the Toxicology of Metals*, fourth ed; Nordberg, G. F., Fowler, B. A., Nordberg, M., Eds.; Elsevier: London, Waltham, San Diego, 2015. (b) Schaub, T. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 1865–1869.
- 3) (a) Muzart, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5789–5816. (b) Sigman, M. S.; Schultz, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2551–2554. (c) Painter, R. M.; Pearson, D. M.; Waymouth, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9456–9459. (d) Yamada, Y. M. A.; Jin, C. K.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4540–4543. (e) Shi, Z.; Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381–3430. (f) Chung, K.; Waymouth, R. M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4653–4659. (g) Mozina, S.; Iskra, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14579–14586.
- 4) (a) Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559–2562. (b) Anelli, P. L.; Banfi, S.; Montanari, S.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2970–2972. (c) Anelli, P. L.; Montanari, F.; Quici, S. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 212–212. (d) Iwabuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 1197–1213.
- 5) Selected recent reviews on electro organic chemistry: (a) Moeller, K. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9527–9554. (b) Yoshida, J.; Kataoka, K.; Horcajada, R.; Nagaki, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265–2299. (c) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230–13319. (d) Shida, N.; Zhou, Y.; Inagi, S. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2598–2608. (e) Pollok, D.; Waldvogel, S. R. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12386–12400. (f) Shatskiy, A.; Lundberg, H.; Kärkäs, M. D. *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 4067–4092.
- 6) (a) Ogibin, Y. N.; Elinson, M.N.; Nikishin, G.I. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 89–140. (b) Tanaka, H. Electrosynthesis using mediator. In *Encyclopedia of Applied Electrochemistry*; Kreysa, G., Ota, K., Savinell, R. F., Eds.; Springer: New York, 2014; pp 832–835. (c) Nutting, J. E.; Rafiee, M.; Stahl, S. S. *Chem. Rev.* **2018**, *11*, 4834–4885. (d) Yamamoto, T.; Saitoh, T.; Einaga, Y.; Nishiyama, S. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 2254–2268. (e) Guschakowski, M.; Schröder, U. *ChemSusChem* **2021**, *14*, 5216–5225. (f) Shao, W.; Lu, B.; Cao, J.; Zhang, J.; Cao, H.; Zhang, F.; Zhang, C. *Chem. Asian J.* **2023**, *18*, e202201093.
- 7) For reviews on electro organic synthesis employing halide salts, see: (a) Lyalin, B. V.; Petrosyan, V. A. *Russ. J. Electrochem.* **2013**, *49*, 497–529. (b) Tang, H.-T.; Jia, J.-S.; Pan, Y.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5315–5333. (c) Scheide, M. R.; Nicoletti, C. R.; Martins, G. M.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 2578–2602. (c) Yamamoto, K.; Kuriyama, M.; Onomura, O. *Isr. J. Chem.* **2024**, *64*, e202300068.
- 8) Yamamoto, K.; Toguchi, H.; Kuriyama, M.; Watanabe, S.; Iwasaki, F.; Onomura, O. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 16177–16186.

- 9) Kaieda, Y.; Yamamoto, K.; Toguchi, H.; Hanazawa, N.; Kuriyama, M.; Onomura, O. *Synthesis* **2024**, *56*, 1576–1584.
- 10) Shono, T.; Matsumura, Y.; Hayashi, J.; Mizoguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 165–168.
- 11) Yoshida, J.; Nakai, R.; Kawabata, N. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5269–5273.
- 12) Sommer, F.; Kappe, C. O.; Cantillo, D. *Synlett* **2022**, *33*, 166–170.
- 13) (a) Wu, J.; Abou-Hamdan, H.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1713–1716. (b) Wu, J.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1712–1719.
- 14) Barysevich, M. V.; Aniskevich, Y. M.; Hurski, A. L. *Synlett* **2021**, *32*, 1934–1938.
- 15) van Wijngaarden, I.; Kruse, C. G.; van der Heyden, J. A. M.; Tulp, M. T. M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1934–1940.
- 16) Perrone, R.; Berardi, F.; Colabufo, N. A.; Lacivita, E.; Leopoldo, M.; Tortorella, V. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 646–649.
- 17) Chen, C.-A.; Jiang, Y.; Lu, K.; Daniewska, I.; Mazza, C. G.; Negron, L.; Forray, C.; Parola, T.; Li, B.; Hegde, L. G.; Wolinsky, T. D.; Craig, D. A.; Kong, R.; Wetzel, J. M.; Andersen, K.; Marzabadi, M. R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3883–3890.
- 18) Lukin, K.; Hsu, M. C.; Chambournier, G.; Kotecki, B.; Venkatramani, C. J.; Leanna, M. R. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 578–584.
- 19) Noguchi, T.; Hasegawa, M.; Tomisawa, K.; Mitsukuchi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4729–4742.
- 20) Majetich, G.; Wheless, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7095–7129.
- 21) Čeković, Ž. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8073–8090.
- 22) Chiba, S.; Chen, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4051–4060.
- 23) Murakami, M.; Ishida, N. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1692–1700.
- 24) Kapustina, N. I.; Sokova, L. L.; Nikishin, G. I. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 1246–1248.
- 25) Allen, B. D. W.; Hareram, M. D.; Seastram, A. C.; McBride, T.; Wirth, T.; Browne, D. L.; Morrill, L. C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9241–9246.
- 26) Yang, Z.; Yang, D.; Zhang, J.; Tan, C.; Li, J.; Wang, S.; Zhang, H.; Huang, Z.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 13895–13902.
- 27) Huan, L.; Zhu, C. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1467–1471.
- 28) Kapustina, B. I.; Spektor, S. S.; Nikishin, G. I. *Russ. Chem. Bull.* **1983**, *32*, 1394–1398.
- 29) Han, W.-J.; Zhan, J.-L.; Yang, F.-L.; Liu, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202301215.
- 30) Huang, F.-Q.; Xie, J.; Sun, J.-G.; Wang, Y.-W.; Dong, X.; Qi, L.-W.; Zhang, B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 684–687.

- 31) Fan, X.; Zhao, H.; Yu, J.; Bao, X.; Zhu, C. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 227–232.
- 32) (a) Stevens, R. V.; Chapman, K. T.; Stubbs, C. A.; Tam, W. W.; Albizati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4647–4650. (b) Wuts, P. G.; Cabaj, J. E.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6470–6471. (c) Kirihara, M.; Okada, T.; Sugiyama, Y.; Akiyoshi, M.; Matsunaga, T.; Kimura, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1925–1937.
- 33) (a) Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1850–1859. (b) Mirafzal, G. A.; Lozeva, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7263–7266.
- 34) Shimoda, A.; Kikkawa, Y.; Sato, T.; Negishi, T. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 202190051 A, June 10, 2021.
- 35) Murata, A.; Umezu, N.; Tono, S.; Taira, H. PCT Int. Appl. WO 2012090699 A1, July 5, 2012.
- 36) Hsu, C. P. S. U.S. Patent 20050176603 A, 2005.
- 37) Marcyk, P. T.; Cook, S. P. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1547–1550.
- 38) Yamaguchi, T.; Heseck, D.; Lee, M.; Oliver, A. G.; Mobashery, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3515–3517.
- 39) Frank, R.; Bahrenberg, G.; Christoph, T.; Schiene, K.; De Vry, J. U.S. Patent 20120046301 A1, February 23, 2012.
- 40) Barham, J. P.; John, M. P.; Murphy, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15482–15487.
- 41) Qu, P.; Kuepfert, M.; Jockusch, S.; Weck, M. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2701–2706.
- 42) Zoller, B.; Stach, T.; Huy, P. H. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 5637–5643.
- 43) Liu, J.; Li, W.; Li, Y.; Liu, Y.; Ke, Z. *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 3124–3128.
- 44) Kim, J.; De Castro, K. A.; Lim, M.; Rhee, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3995–4001.
- 45) Stoltz, K. L.; Erickson, R.; Staley, C.; Weingarden, A. R.; Romens, E.; Steer, C. J.; Khoruts, A.; Sadowsky, M. J.; Dosa, P. I. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3451–3471.
- 46) Ibrahim-Ouali, M.; Bouleghlem, H.; Aouf, N.-E. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1859–1862.
- 47) Balakrishnan, V.; Murugesan, V.; Chindan, B.; Rasappan, R. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1333–1338.
- 48) Shibahara, F.; Sugiura, R.; Yamaguchi, E.; Kitagawa, A.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3566–3568.
- 49) ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 355–369.
- 50) Cao, Y.; Zhang, S.; Antilla, J. C. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 10914–10919.
- 51) Báez-Santos, Y. M.; Barraza, S. J.; Wilson, M. W.; Agius, M. P.; Mielech, A. M.; Davis, N. M.; Baker, S. C.; Larsen, S. D.; Mesecar, A. D. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2393–2412.
- 52) Wang, Y.; Huang, W.; Wang, C.; Qu, J.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4245–4249.

- 53) Alatorre-Santamaría, S.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2533–2538.
- 54) Zhao, C. Y.; Li, L. G.; Liu, Q. R.; Pan, C. X.; Su, G. F.; Mo, D. L. *S. Org. Biomol. Chem.* **2016**, 6795–6803.
- 55) Reddy, B. P.; Reddy, K. R.; Reddy, A. P.; Krupadanam, G. L. D.; Mukkera, V.; Sudhakar, N.; Subrahmanyam, L. V. L. PCT Int. Appl. WO 2017017630 A1, 2017.
- 56) Chang, M.-Y.; Chen, Y. C.; Chan, C.-K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4767–4770.
- 57) Deng, W.; Ye, C.; Li, Y.; Li, D.; Bao, H. *Org. Lett.* **2019**, 261–265.
- 58) Miura, K.; Tomita, M.; Yamada, Y.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 787–792.
- 59) Babichev, F. S. *Zh. Obshch. Khim.* **1963**, 33, 3016–3023.
- 60) Bai, C.; Li, A.; Yao, X.; Liu, H.; Li, Y. *Green Chem.* **2016**, 18, 1061–1069.
- 61) Bagal, D. B.; Bhanage, B. M. *RSC Adv.* **2014**, 4, 32834–32839.
- 62) Zhu, Y.; Zhao, B.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 992–995.
- 63) He, C.; Ma, F.; Zhang, W.; Tong, R. *Org. Lett.* **2022**, 24, 3499–3503.
- 64) Zahim, S.; Delacroix, K.; Carlier, A.; Berranger, T.; Bergraser, J.; Echeverria, P.-G.; Petit, L. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 199–206.
- 65) Wong, F. F.; Chang, P.-W.; Lin, H.-C.; You, B.-J.; Huang, J.-J.; Lin, S.-K. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3452–3455.
- 66) Ruan, J.; Li, X.; Saidi, O.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2424–2425.
- 67) Su, Y.; Zhang, L.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2168–2171.
- 68) Liu, S.; Berry, N.; Thomson, N.; Pettman, A.; Hyder, Z.; Mo, J.; Xiao, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7467–7470.
- 69) Hasegawa, E.; Ishiyama, K.; Horaguchi, T.; Shimizu, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1631–1635.
- 70) Mack, J. B. C.; Gipson, J. D.; Du Bois, J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9503–9506.
- 71) Moriyama, K.; Takemura, M.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6094–6104.
- 72) Han, Y. T.; Yun, H. *Org. Prep. Proced. Int.* **2016**, 48, 55–61.
- 73) Kaspar, M.; Kudova, E. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 9157–9170.
- 74) Zhang, Y.-A.; Palani, V.; Seim, A. E.; Wang, Y.; Wang, K. J.; Wendlandt, A. E. *Science* **2022**, 378, 383–390.
- 75) Gowda, M. S.; Pande, S. S.; Ramakrishna, R. A.; Prabhu, K. R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 5365–5368.
- 76) Mamane, V.; Aubert, E.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7294–7300.
- 77) Piller, F. M.; Appukkuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6802–6806.

- 78) Dong, J.; Liu, J.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4374–4378.
- 79) Wang, Q.-Q.; Xu, K.; Jiang, Y.-Y.; Liu, Y.-G.; Sun, B.-G.; Zeng, C.-C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5517–5520.
- 80) Kim, S. H.; An, J. H.; Lee, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3735–3742.
- 81) Toşa, M. I.; Podea, P. V.; Paizs, C.; Irimie, F. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2068–2071.
- 82) Liu, S.; Bai, M.; Xu, P.-F.; Sun, Q.-X.; Duan, X.-H.; Guo, L.-N. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 8652–8655.

学位の基礎となる論文

- 1) Yamamoto, K.; Inoue, T.; Hanazawa, N.; Kuriyama, M.; Onomura, O.
“Electrochemical oxidation of *sec*-alcohols with $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ”
Tetrahedron Green Chem **2023**, *1*, 100010.
- 2) Hanazawa, N.; Kuriyama, M.; Yamamoto, K.; Onomura, O.
“Synthesis of ω -Chloroalkyl Aryl Ketones via C–C Bond Cleavage of *tert*-Cycloalkanols with Tetramethylammonium Hypochlorite”
Molecules **2024**, *29*, 1874.

謝辞

本研究に際しまして、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・尾野村治教授に衷心より感謝の誠を捧げます。

有機化学全般にわたり有益なご助言と御指導を賜りました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・栗山正巳准教授に心より御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり有益なご助言と御指導を賜りました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・山本耕介助教に心より感謝の意を表します。

本論文作成に際しまして、有益なご助言を賜りました長崎大学医歯薬学総合研究科・石原淳教授、田中正一教授、薬師寺文華教授に深く感謝致します。

博士学位取得の機会を与えて下さるとともに、長崎大学大学院歯薬学総合研究科への進学を後押ししてくださいました、株式会社トクヤマ研究開発部門長岩崎史哲博士、山本博将所長に深く感謝いたします。

また、長崎大学大学院歯薬学総合研究科への進学に際し理解を示して下さいました、椎木啓文グループリーダーを始めとする、医療材料チームの皆様に深く感謝致します。

そして、遠く離れたつくばに居住する自分を温かく迎えて下さいました、長崎大学薬学部医薬品合成化学研究室 学生諸氏に対して深く感謝致します。

最後に、博士学位取得に対し温かく見守り続けて下さいました家族にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

2024年 10月
花澤 菜摘