



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

การประยุกต์ใช้ไฮเปอร์แวลนต์ไอโอไดด์ในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์
และ การศึกษาองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของพืช *Irvingia malayana*

โดย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชุติมา คุณากาญจน์

มิถุนายน พ.ศ. 2554

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

การประยุกต์ใช้ไฮเปอร์แวลนต์ไอโอไดต์ในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์
และ การศึกษาองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของพืช *Irvingia malayana*

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชุติมา คุณากาญจน์
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยและสำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษา
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอแสดงความขอบคุณ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย และ สำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษา ที่สนับสนุนเงินสนับสนุนงานวิจัยผ่านทุนเพิ่มขีดความสามารถด้านการวิจัยของอาจารย์รุ่นกลางในสถาบันอุดมศึกษา (สัญญาเลขที่ RMU5180040) ศูนย์ความเป็นเลิศด้านนวัตกรรมทางเคมีสำหรับการสนับสนุนด้านเครื่องมือในการทำวิจัย ทุนการศึกษาของนักศึกษาภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดลสำหรับสถานที่ในการทำวิจัย และขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร. วิชัย ธีวตระกูล และ ศาสตราจารย์ ดร. มนัส พรหมโคตร ในคำแนะนำต่างๆ ในงานวิจัย

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: RMU5180040

ชื่อโครงการ: การประยุกต์ใช้ไฮเปอร์แวลেন্টไอโอไดต์ในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ และการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของพืช *Irvingia malayana*

ชื่อนักวิจัย:

- 1) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชุติมา คุณากาญจน์
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
scckk@mahidol.ac.th
- 2) ดร. ทาวร ใจเพชร
มหาวิทยาลัยมหิดล วิทยาเขตกาญจนบุรี
thaworn_jaipetch@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ:

15 พฤษภาคม 2551 – 14 พฤษภาคม 2554

ในช่วงระยะ 20 ปีที่ผ่านมา สารประกอบไฮเปอร์แวลেন্টไอโอไดต์ได้รับความนิยมในทางเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ ความน่าสนใจของรีเอเจนต์ชนิดนี้คือใช้เป็นตัวออกซิไดซ์ที่ไม่ใช่โลหะ มีสมบัติที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม มีความจำเพาะเจาะจงสูง ใช้สภาวะที่ไม่รุนแรง ง่ายต่อการใช้ และเป็นสารที่สามารถซื้อได้ หรือ เตรียมได้จากสารตั้งต้นที่สามารถหาซื้อได้ง่าย ในครั้งแรกของรายงานนี้เป็นการประยุกต์ใช้ไฮเปอร์แวลেন্টไอโอไดต์ที่มีชื่อว่า 2-iodoxybenzoic acid (IBX) และ (diacetoxyiodo)benzene (DIB) ในการทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารประกอบเอมีนเพื่อใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบไนไตรล์ การทำปฏิกิริยาออกซิเดทีฟไฮโดรลิซิสของสารอะซีทาลที่มีลักษณะเป็นวงและไม่เป็นวงไปเป็นสารประกอบไฮดรอกซีแอลคิลคาร์บอกซิลิกเอสเทอร์ และ เอสเทอร์ตามลำดับ และ การสังเคราะห์สารประกอบไวนิลซิลโฟนจากสารประกอบแอลคีน ในครั้งหลังของรายงานนี้จะเกี่ยวข้องกับการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของพืช *Irvingia malayana* ที่รู้จักกันว่า กระบก การแยกเพื่อค้นหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากส่วนสกัดที่ออกฤทธิ์โดยใช้วิธีโครมาโตกราฟีได้สารบริสุทธิ์ ซึ่งพิสูจน์โครงสร้างโดยวิธีทางสเปกโตรสโกปี

คำหลัก: ไฮเปอร์แวลেন্টไอโอไดต์ ออกซิเดชัน *Irvingia malayana* (กระบก)

Abstract

Project code: RMU5180040

Project Title: Study of Applications of Hypervalent Iodine(V) in Organic Synthesis and Study of Chemical Constituents and Biological Activities of *Irvingia malayana*

Investigators:

- 1) Asst. Prof. Chutima Kuhakarn
Department of Chemistry, Faculty of Science, Mahidol University
scckk@mahidol.ac.th
- 2) Dr. Thaworn Jaipetch
Mahidol University, Kanchanaburi Campus
thaworn_jaipetch@yahoo.com

Project Period: 15 May 2009 – 14 May 2011

In the past two decades, hypervalent iodines received popularity in organic chemistry. The increasing interests of these nonmetallic oxidizing reagents are mainly due to their environmentally benign properties, high selectivity, mild reaction conditions, ease of handling, commercial availability or readily prepared from commercially available starting materials. In the first half of the present work, new synthetic applications of hypervalent iodines, namely 2-iodoxybenzoic acid (IBX) and (diacetoxyiodo)benzene (DIB) have been developed involving oxidation of amines to their corresponding nitriles, oxidative hydrolysis of cyclic and acyclic acetals to their corresponding hydroxyalkyl carboxylic esters and simple esters and synthesis of vinyl sulfones from alkenes. The second half of the present work involved study of chemical constituents and biological activities of *Irvingia malayana* known as Krabok (กระบก). Chromatographic separation by bioassayed guided purification led to the isolation of pure compound whose structures were confirmed by spectroscopic methods.

Keywords: hypervalent iodines, oxidation, *Irvingia malayana* (Krabok)

วัตถุประสงค์ของโครงการ

- 1) เพื่อศึกษาการประยุกต์ใช้ไฮเปอร์แวลนต์ไอโอไดต์ในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์
- 2) เพื่อสร้างองค์ความรู้ใหม่ในงานวิจัยและพัฒนาทางด้านเคมีอินทรีย์สังเคราะห์
- 3) เพื่อศึกษาโครงสร้างทางเคมีขององค์ประกอบในพืช *Irvingia malayana*
- 4) เพื่อศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพขององค์ประกอบทางเคมีของพืช *Irvingia malayana*

วิธีทดลอง

การประยุกต์ใช้ไฮเปอร์แวลนต์ไอโอไดต์ในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์

1. เลือกปฏิกิริยาที่สนใจที่จะทำการศึกษา โดยเป็นปฏิกิริยาที่ยังไม่มีการศึกษาตามการสืบค้นจากฐานข้อมูล โดยได้ศึกษา การทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารประกอบเอมีนเพื่อใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบไนไตรล การทำปฏิกิริยาออกซิเดทีฟไฮโดรลิซิสของสารอะซีทาลที่มีลักษณะเป็นวงและไม่เป็นวงไปเป็นสารประกอบไฮดรอกซีแอลคิลคาร์บอกซิลิกเอสเทอร์ และ เอสเทอร์ ตามลำดับ และ การสังเคราะห์สารประกอบไวนิลซัลโฟน และ เบต้า-ไอโอโดไวนิลซัลโฟนจากสารประกอบแอลคีนและแอลไคโน้ตามลำดับ
2. เลือกสารต้นแบบ (model compound) เพื่อนำมาศึกษาหาสภาวะในการทำปฏิกิริยาที่เหมาะสม (optimized reaction conditions) กับสารไฮเปอร์แวลนต์ไอโอไดต์
3. นำสารที่มีโครงสร้างแตกต่างกันไปจำนวนหนึ่ง มาทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะที่ให้ผลการทดลองที่ได้ในข้อ 2 เพื่อแสดงให้เห็นความหลากหลายของหมู่ฟังก์ชันที่สามารถทนต่อปฏิกิริยาได้ (functional group compatibility)
4. รวบรวมผลการทดลองและประมวลผลการทดลองที่ได้ ซึ่งสามารถทำให้สามารถอธิบายการเกิดปฏิกิริยาได้

การศึกษาองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของพืช *Irvingia malayana*

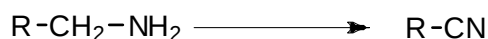
1. การเก็บตัวอย่างพืช
พืชที่เก็บมาได้จะต้องนำมาล้างให้สะอาดและตากในที่ร่มให้แห้ง จากนั้นนำพืชที่แห้งแล้วมาบดให้ละเอียดโดยใช้เครื่องบด จดบันทึกน้ำหนักแห้งที่ได้
2. การสกัดหยาบ (crude extract)
 - 2.1 นำพืชที่บดแล้วมาสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์โดยเพิ่มความเป็นขี้ของตัวทำละลายตามลำดับ จากเฮกเซน (hexanes), เอทิลอะซีเตต (ethyl acetate) และเมทานอล (methanol) ตามลำดับ เพื่อให้ได้สารสกัดหยาบของเฮกเซน สารสกัดหยาบของเอทิลอะซีเตต และ สารสกัดหยาบของเมทานอล ตามลำดับ โดยชั่งน้ำหนักสารสกัดหยาบทั้ง 3 ส่วนที่ได้
 - 2.2 การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารสกัดหยาบ
 - 2.3 เมื่อทราบผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพแล้ว ทำการเลือกสารสกัดหยาบที่ให้ผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ จากนั้นทำการแยกสารผสมเพื่อให้ได้มาซึ่งสารบริสุทธิ์ และหาโครงสร้างทางเคมีของสารบริสุทธิ์ดังกล่าว
3. การแยกสารบริสุทธิ์จากสารสกัดหยาบ

- 3.1 เลือกระบบตัวทำละลายที่เหมาะสมที่จะใช้ในการแยกสารสกัดโดยใช้โครมาโตกราฟีแผ่นบาง (Thin Layer Chromatography, TLC)
- 3.2 เมื่อได้ระบบตัวทำละลายที่เหมาะสมแล้ว ทำการแยกสารสกัดหยาบโดยใช้โครมาโตกราฟีแบบหลอดแก้ว (column chromatography) โดยใช้ซิลิกา (SiO_2) โดยใช้โครมาโตกราฟีแผ่นบาง (Thin Layer Chromatography, TLC) ในการตรวจสอบเพื่อรวมส่วนที่คล้ายกันไว้ด้วยกัน
- 3.3 จะได้สารผสมออกมาเป็นส่วนๆ (fractions) บันทึกน้ำหนักแต่ละส่วนที่ได้พร้อมทั้งบันทึกผลทางสเปกโตรสโกปีโดยใช้ ^1H Nuclear Magnetic Resonance (^1H NMR)
- 3.4 ทำการแยกซ้ำเพื่อให้ได้สารประกอบที่บริสุทธิ์โดยอาจใช้วิธีทางโครมาโตกราฟีชนิดอื่นๆ เช่น preparative thin layer chromatography, radial chromatography และเทคนิคอื่นๆ เช่น การตกผลึก
4. การหาสูตรโครงสร้างทางเคมีของสารบริสุทธิ์
- ใช้เทคนิคต่างๆทางสเปกโตรสโกปีมาประกอบกันเพื่อเป็นการพิสูจน์โครงสร้างที่เสนอไว้ โดยใช้เทคนิคต่างๆ ดังนี้
- 1D และ 2D Nuclear Magnetic Resonance (^1H และ ^{13}C NMR)
 - Infrared spectroscopy
 - Mass spectrometry
 - UV-Vis spectroscopy
 - จุดเดือด หรือ จุดหลอมเหลว
 - ข้อมูลจากผลงานที่เกี่ยวข้อง
5. ทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารบริสุทธิ์ที่ได้

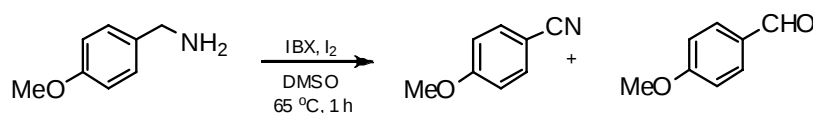
ผลการทดลอง

การประยุกต์ใช้ไฮเปอร์แวลนต์ไอโอไดต์ในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์

1. การทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารประกอบเอมีนเพื่อใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบไนไตรล



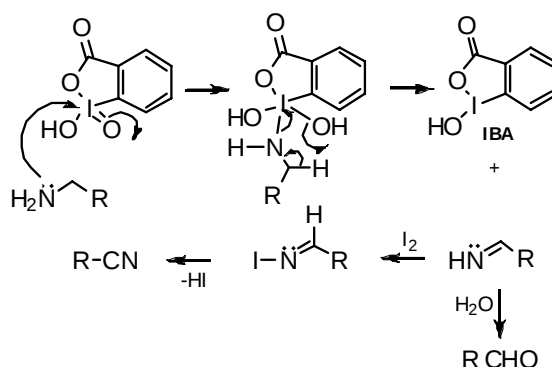
ในการศึกษาการทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารประกอบเอมีนโดยใช้ 2-iodoxybenzoic acid (IBX) เป็นรีเอเจนต์โดยมีไอโอดีนโมเลกุลอยู่ด้วย เพื่อใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบไนไตรล การทดลองเริ่มต้นโดยเลือกสารประกอบ 4-methoxybenzylamine เป็นสารต้นแบบ (model compound) ได้ทำการทดสอบปฏิกิริยาในตัวทำละลายชนิดต่างๆ และพบว่า dimethyl sulfoxide ให้สารผลิตภัณฑ์ (4-methoxybenzonitrile) ในปริมาณที่สูง โดยมีสารผลิตภัณฑ์ข้างเคียง (side product) คือ methoxybenzaldehyde ในปริมาณที่ต่ำ



สภาวะสภาวะมาตรฐาน (standard reaction conditions) ของปฏิกิริยานี้คือ ใช้ IBX (1.25 equiv) โดยมีไอโอดีนโมเลกุล (2 equiv) ใช้ dimethyl sulfoxide เป็นตัวทำละลาย และทำปฏิกิริยาที่ 65 °C เป็นระยะเวลา 1-3 ชั่วโมง ภายใต้สภาวะดังกล่าว สารประกอบเอมีน (R-CH₂-NH₂) จะถูกเปลี่ยนไปเป็นสารประกอบไนไตรล (R-CN) ในปริมาณต่างๆ กันขึ้นอยู่กับโครงสร้างของสารประกอบเอมีน นอกจากนี้ถ้าสารตั้งต้นเป็นสารประกอบประเภทไฮดรอกซีเอมีนที่มีหมู่ฟังก์ชันชนิดที่เป็นแอลกอฮอล์ปฐมภูมิ สารประกอบไฮดรอกซีเอมีนจะถูกเปลี่ยนไปเป็นสารประกอบไฮดรอกซีไนไตรล ภายใต้สภาวะที่ใช้ทำปฏิกิริยา ผลการทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยานี้มี การเลือกทำปฏิกิริยาโดยที่หมู่ฟังก์ชัน R-CH₂-NH₂ มีความว่องไวต่อสภาวะออกซิเดชันดังกล่าวมากกว่าหมู่ฟังก์ชันชนิดแอลกอฮอล์ปฐมภูมิ (R-CH₂-OH) เรียกว่าปฏิกิริยาดังกล่าวมี chemoselectivity

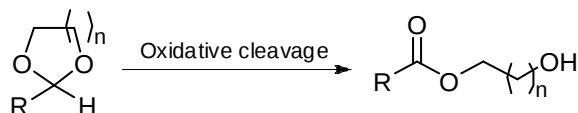
นอกจากนี้ยังได้ทำการทดลองเพื่อเป็นการพิสูจน์หน้าที่ของรีเอเจนต์ที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา (IBX และ I₂) เพื่อใช้ในการเสนอกลไกของปฏิกิริยา กล่าวคือ ถ้าไม่เติม IBX ลงไปในปฏิกิริยา พบว่าไม่มีปฏิกิริยาเกิดขึ้น แต่ถ้าไม่เติมไอโอดีนลงไปและใช้ IBX ในปริมาณ 1.25 equiv พบว่าได้สารประกอบไนไตรลในปริมาณ 50% และถ้าไม่เติมไอโอดีนแต่ใช้สาร IBX ในปริมาณ 2.5 equiv จะได้ปริมาณสารไนไตรลในปริมาณที่ใกล้เคียงกับการทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะมาตรฐาน จากผลการทดลองดังกล่าวจึงได้เสนอว่า IBX ทำหน้าที่ออกซิไดซ์สารประกอบเอมีนไปเป็นสารประกอบอิมีน ซึ่งสามารถถูกออกซิไดซ์ต่อด้วยไอโอดีน ได้เป็นสารประกอบไนไตรล ดังแสดง

กลไกการเกิดปฏิกิริยา



ผลงานวิจัยในส่วนนี้ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการระดับนานาชาติ “Oxidative conversion of amines into their corresponding nitriles using o-iodoxybenzoic acid (IBX)/iodine: selective oxidation of aminoalcohols to hydroxynitriles” Chiampanichayakul, S.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T.; **Kuhakarn, C.*** *Synthesis* **2008**, 2045-2048.

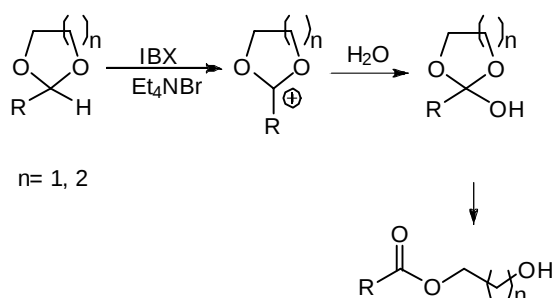
2. การทำปฏิกิริยาออกซิเดทีฟไฮโดรลิซิสของสารอะซีทัลที่มีลักษณะเป็นวงและไม่เป็นวงไปเป็นสารประกอบไฮดรอกซีแอลคิลคาร์บอกซิลิกเอสเทอร์ และ เอสเทอร์ ตามลำดับ



งานวิจัยในส่วนนี้ เบื้องต้นได้เลือกใช้ 2-iodoxybenzoic acid (IBX) เป็นรีเอเจนต์ เริ่มการทดลองโดยเลือกอนุพันธ์อะซีทัลชนิดที่เป็นวงที่มีขนาด 5 อะตอมของสารประกอบ 4-nitrobenzaldehyde เป็นสารต้นแบบ (model compound) ได้ทำการศึกษาสภาวะของปฏิกิริยาเป็นจำนวนมาก พบว่าสภาวะมาตรฐานคือใช้ IBX (1.1 equiv)/Et₄NBr (0.5 equiv) ทำปฏิกิริยาโดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิ 65 °C เป็นเวลา 1-5 ชั่วโมง ภายใต้สภาวะดังกล่าว อนุพันธ์อะซีทัลชนิดที่เป็นวงที่มีขนาดของวงเท่ากับ 5 และ 6 อะตอม เกิดปฏิกิริยาได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบไฮดรอกซีเอทิลคาร์บอกซิลิกเอสเทอร์ และ สารประกอบไฮดรอกซีโพรพิลคาร์บอกซิลิกเอสเทอร์ ตามลำดับ อนุพันธ์อะซีทัลที่ไม่เป็นวงจะให้ผลิตภัณฑ์เป็นเอสเทอร์ปกติ

จากการทำการทดลองเพื่อพิสูจน์กลไกของปฏิกิริยา พบว่าทั้ง IBX และ Et₄NBr จำเป็นต่อปฏิกิริยา เนื่องจากไม่มีปฏิกิริยาเกิดขึ้นโดยได้สารอะซีทัลกลับคืนมาเมื่อไม่เติม IBX หรือ Et₄NBr ลงในปฏิกิริยาที่สภาวะมาตรฐาน จากผลการทดลองดังกล่าว นำมาประกอบและได้เสนอกลไกการเกิดปฏิกิริยาคือ IBX ออกซิไดซ์โบรมได์ไอออนจาก Et₄NBr ทำให้เกิดอิเล็กโตรฟิลิกโบรมีน ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวออกซิไดซ์ ทำให้เกิดออกซิเนียมไอออนที่อะซีทัลคาร์บอน ซึ่งทำปฏิกิริยากับน้ำอย่างรวดเร็วให้ hemiorthoester ซึ่งเกิดการเปิดวงให้สารประกอบไฮดรอกซีแอลคิลคาร์บอกซิลิกเอสเทอร์ เป็นสารผลิตภัณฑ์

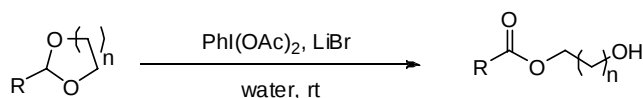
กลไกการเกิดปฏิกิริยา



ผลงานวิจัยในส่วนนี้ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการระดับนานาชาติ

"2-Iodoxybenzoic acid/tetraethylammonium bromide/water: An efficient combination for oxidative cleavage of acetals" **Kuhakarn, C.***; Panchan, W.; Chiampanichayakul, S.; Samakkanad, N.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T. *Synthesis* **2009**, 929-934.

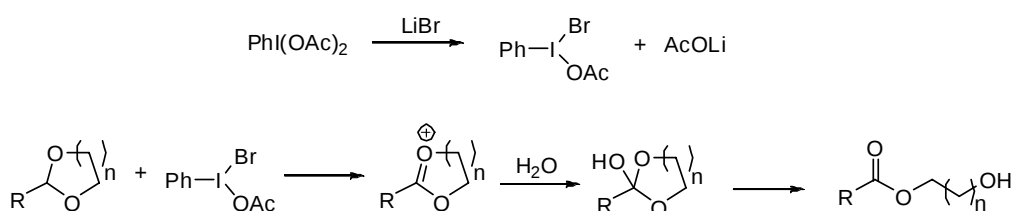
เนื่องจาก 2-iodoxybenzoic acid (IBX) เป็นไฮเปอร์แวลেন্টไอโอไดด์ชนิดเพนตะแวลেন্ট ซึ่งเคยมีรายงานว่าสามารถระเบิดได้ จึงสนใจที่จะหาไฮเปอร์แวลেন্টไอโอไดด์ชนิดอื่นมาใช้แทน จึงเลือกใช้ไฮเปอร์แวลেন্টไอโอไดด์ชนิดไตรแวลেন্টที่มีชื่อว่า (diacetoxyiodo)benzene (DIB) มาใช้แทนที่ IBX



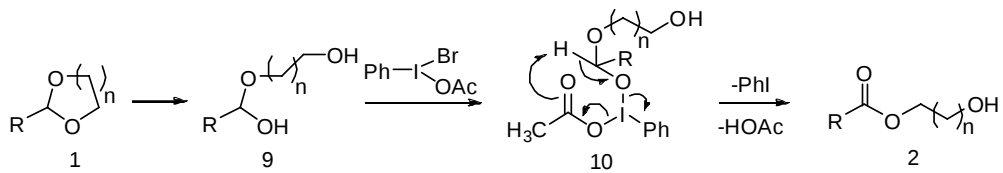
เริ่มต้นโดยการทำการหาสภาวะมาตรฐานในการทำปฏิกิริยา พบว่าต้องใช้ DIB (1.25 equiv)/LiBr (0.25 equiv) ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 15-180 นาที จะเห็นได้ว่าเมื่อใช้ DIB เป็นรีเอเจนต์ ปฏิกิริยาเกิดได้ที่อุณหภูมิห้อง และปฏิกิริยาเกิดได้ไวกว่า

กลไกของปฏิกิริยาได้เสนอไว้ 2 แนวทาง คือ

1. การเกิดการแทนที่ลิแกนด์ (-OAc) ของ DIB ด้วยโบรมไนด์ไอออน ได้สารตัวกลางที่เป็นตัวให้อิเล็กโตรฟิลิกโบรมีน ที่ทำหน้าที่เป็นตัวออกซิไดซ์ ซึ่งกลไกในขั้นถัดไปจะคล้ายคลึงกับกลไกที่ได้กล่าวมาแล้ว เมื่อใช้ IBX เป็นตัวออกซิไดซ์

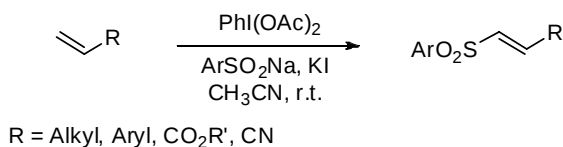


2. การเกิดไฮโดรลิซิสของอะซีทัลได้เป็นเฮมิอะซีทัล ซึ่งหมู่ไฮดรอกซีของเฮมิอะซีทัลสามารถทำตัวเป็นนิวคลีโอไฟล์ เข้าทำปฏิกิริยาแทนที่โบรมีนอะตอมของสารตัวกลางที่กล่าวไว้ในกลไกแรก ซึ่งสามารถเกิดการสูญเสียไอโอโดเบนซีน และ กรดอะซิติก สุดท้ายได้สารประกอบไฮดรอกซีแอลคิลคาร์บอกซิลิกเอสเทอร์ เป็นสารผลิตภัณฑ์



ผลงานวิจัยในส่วนนี้ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการระดับนานาชาติ “Facile oxidative hydrolysis of acetals to esters using hypervalent iodine(III)/LiBr combination in water” Panchan, W.; Chiampanichayakul, S.; Snyder, D. L.; Yodbuntung, S.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T.; **Kuhakarn, C.*** *Tetrahedron* **2010**, 66, 2732-2735.

3. การสังเคราะห์สารประกอบไวนิลซัลโฟนจากสารประกอบแอลคีน

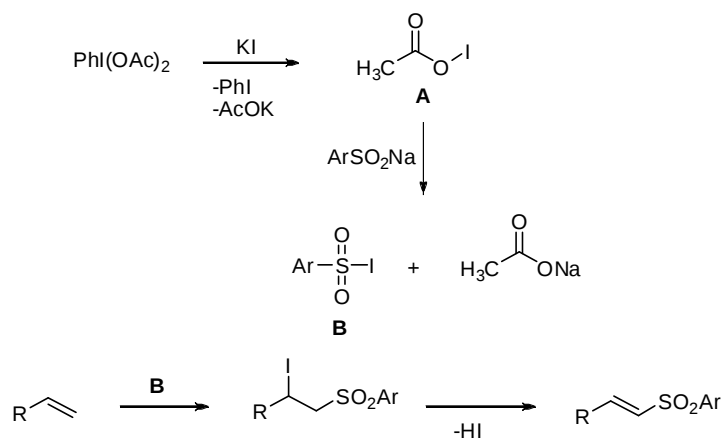


งานวิจัยในส่วนนี้ได้เลือกใช้ (diacetoxyiodo)benzene (DIB) เป็นรีเอเจนต์ เริ่มการทดลองโดยเลือก styrene เป็นสารต้นแบบ (model compounds) ได้ทำการศึกษาสภาวะของปฏิกิริยาเป็นจำนวนมาก พบว่าสภาวะมาตรฐานคือใช้ DIB (1.5 equiv)/KI (1.0 equiv)/ArSO₂Na (4.0 equiv) ทำปฏิกิริยาโดยใช้ CH₃CNเป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ภายใต้สภาวะดังกล่าวอนุพันธ์ของ styrene ที่หมู่แทนที่บนวงเบนซีนชนิดต่างๆ ให้ผลิตภัณฑ์เป็นสารไวนิลซัลโฟนในปริมาณปานกลางถึงสูง (48-90%) ภายใต้สภาวะมาตรฐาน ถ้าแอลคีนที่ใช้เป็นแอลคีนชนิดอะลิฟาติกหรือไซโคลแอลคีน พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ผสมระหว่างไวนิลซัลโฟนและ เบตา-ไฮโอโดซัลโฟน อย่างไรก็ตามถ้านำสารผสมดังกล่าวมาทำปฏิกิริยาการขจัด HI โดยใช้ DBU เป็นเบสจะทำให้ได้ไวนิลซัลโฟนตามที่ต้องการ

นอกจากอนุพันธ์ของ styrene และ อะลิฟาติกแอลคีนแล้ว สารประกอบแอลคีน สามารถเกิดปฏิกิริยาได้เช่นเดียวกัน ให้สารประกอบ เบตา-ไฮโอโดไวนิลซัลโฟนเป็นผลิตภัณฑ์ ส่วนสารตั้งต้นชนิด α,β -unsaturated carbonyl derivatives จะให้ผลิตภัณฑ์เป็น β -arenesulfonyl- α,β -unsaturated carbonyl derivatives เป็นสารผลิตภัณฑ์

เพื่อเสนอกลไกของปฏิกิริยา ได้ทำการทดลองโดยการติดตามด้วย ¹H-NMR พบว่า เมื่อผสม DIB กับ KI ในตัวทำละลาย CDCl₃ พบว่า สัญญาณของหมู่อะเซทิลของ DIB ที่ δ 2.02 (s) ถูกแทนที่ด้วยสัญญาณที่ δ 2.10 (s) ซึ่งตรงนี้มีผู้รายงานมาก่อนว่าเป็นสัญญาณของ acetyl hypoiodite (AcOI) ที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง DIB และ ไฮโอไดด์ไอออน ในกลไกของปฏิกิริยา acetyl hypoiodite จะทำปฏิกิริยากับ aryl sulfinate ให้ arylsulfonyl iodide ซึ่งทำปฏิกิริยากับสารประกอบแอลคีน ให้สารประกอบเบตา-ไฮโอโดซัลโฟน ซึ่งถ้าแอลคีนนั้นเป็นอนุพันธ์ของ styrene หรือ α,β -unsaturated carbonyl derivatives จะเกิดการขจัด HI ต่อทันทีเพื่อให้ได้ระบบคอนจูเกชันที่ต่อเนื่อง แต่ถ้าเป็นอะลิฟาติกแอลคีน จะต้องมีขั้นตอนการขจัด HI ด้วย DBU อีกขั้นหนึ่ง

กลไกการเกิดปฏิกิริยา



ผลงานวิจัยในส่วนนี้ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการระดับนานาชาติ “PhI(OAc)₂/KI-mediated reaction of aryl sulfinates with alkenes, alkynes, and α,β-unsaturated carbonyl compounds: Synthesis of vinyl sulfones and β-iodovinyl sulfones” Katrun, P.; Chiampanichayakuk, S.; Korworapan, K.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T.; **Kuhakarn, C.*** *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5633-5641.

การศึกษาองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของพืช *Irvingia malayana*

ได้ทำการสกัดเปลือกเมล็ด (seed kernels, 7.2 kg) และ เนื้อเมล็ด (seed meats, 2.7 kg) ด้วยตัวทำละลายอินทรีย์แบบเพิ่มขั้วทีละชั้น ได้สารสกัดหยาบปริมาณต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปริมาณสารสกัดหยาบที่ได้จากการสกัดเปลือกเมล็ด และ เนื้อเมล็ดของพืช *Irvingia malayana*

ตัวทำละลาย	เปลือกเมล็ด (seed kernels) (g)	เนื้อเมล็ด (seed meats) (g)
Hexanes	127.8	170.2
Ethyl acetate	144.0	308.9
Methanol	76.1	142.9

ได้ทำการตรวจสอบลักษณะทางสเปกโตรสโกปีของสารสกัดโดยใช้เทคนิค $^1\text{H-NMR}$ และ ตรวจสอบฤทธิ์ทางชีวภาพต่างๆ เช่น ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory activity), ฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง (cytotoxic activity), และ ฤทธิ์ต้านเชื้อเอชไอวี-1 (anti-HIV 1RT และ anti-HIV MC99) เป็นต้น

โดยผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพเบื้องต้นให้ผลดังนี้

ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory activity) ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง (cytotoxic activity) ดังแสดงในตารางที่ 3

ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อเอชไอวี-1 (anti-HIV 1RT) ดังแสดงในตารางที่ 4

ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อเอชไอวี-1 (anti-HIV MC99) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 2 ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory activity) ของสารสกัดหยาบของเปลือกเมล็ด และ เนื้อเมล็ดของพืช *Irvingia malayana*

	สารสกัด	Dose (mg/ear)	% inhibition			
			15 min	30 min	1 h	24 h
Phenylbutazone	-	3	74	58	44	47
เปลือกเมล็ด (seed kernels)	Hexanes	3	100	95	94	100
เนื้อเมล็ด (seed meats)	Hexanes	3	97	93	88	90

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง (cytotoxic activity) ของสารสกัดหยาบของเปลือกเมล็ด และ เนื้อเมล็ดของพืช *Irvingia malayana*

	สารสกัด	P-388	KB	COL-2	MCF-7	Lu-1	ASK
เปลือกเมล็ด (seed kernels)	Hexanes	7.7	-	17.31	-	-	-
	EtOAc	16.33	-	-	-	-	-
	MeOH	1.02	13.27	10.7	-	19.32	11.34
เนื้อเมล็ด (seed meats)	Hexanes	-	-	-	-	-	-
	EtOAc	<4	18.1	-	-	-	-
	MeOH	<4	-	15.6	-	12.44	-

ตารางที่ 4 ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อเอชไอวี-1 (anti-HIV 1RT) ของสารสกัดหยาบของเปลือกเมล็ด และ เนื้อเมล็ดของพืช *Irvingia malayana*

	สารสกัด	%Inhibition	Activity
เปลือกเมล็ด (seed kernels)	Hexanes	42.65	w
	EtOAc	97.91	VA
	MeOH	40.55	w
เนื้อเมล็ด (seed meats)	Hexanes	13.15	I
	EtOAc	71.93	VA
	MeOH	99.76	VA

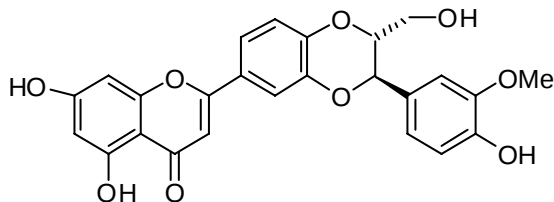
ตารางที่ 5 ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อเอชไอวี-1 (anti-HIV MC99) ของสารสกัดหยาบของเปลือกเมล็ด และ เนื้อเมล็ดของพืช *Irvingia malayana*

	สารสกัด	IC ₅₀	EC ₅₀	T ₁	Activity	AZT
เปลือกเมล็ด (seed kernels)	Hexanes	26.70	10.77	2.48	Active	IC ₅₀ >10 ⁻⁸ , EC 2.58x10 ⁻⁹ , T ₁ >3.88
	EtOAc	11.42	<7.8	>1.46	Active	IC ₅₀ >10 ⁻⁸ , EC 4.89x10 ⁻⁹ , T ₁ 1.2.04
	MeOH	17.94	<7.8	>2.3	Active	IC ₅₀ >10 ⁻⁸ , EC 4.89x10 ⁻⁹ , T ₁ 1.2.04
เนื้อเมล็ด (seed meats)	Hexanes	96.69	16.76	5.77	Active	IC ₅₀ >10 ⁻⁸ , EC 2.58x10 ⁻⁹ , T ₁ >3.88
	EtOAc	26.27	<7.8	>2.3	Active	IC ₅₀ >10 ⁻⁸ , EC 4.89x10 ⁻⁹ , T ₁ 1.2.04
	MeOH	78.23	16.63	4.7	Active	IC ₅₀ >10 ⁻⁸ , EC 4.89x10 ⁻⁹ , T ₁ 1.2.04

ตารางที่ 6 ผลการแยกสารสกัดหยาบของเปลือกเมล็ดชั้น Ethyl acetate ปริมาณ 130 กรัม (Column 1)

Crude Ethyl Acetate	
Crop A (0.5688 g)	Solution B
	A1 (1.6216 g)
	A2 (2.6722 g)
	A3 (1.5456 g)
	A4 (3.5281 g)
	A5 (23.1090 g)
	A6 (5.0697 g)
	A7 (9.1893 g) + Crop (0.7866 g)
	A8 (5.2485 g) + Crop (0.1463 g)
	A9 (12.8533 g)
	A10 (10.1058 g)

Fraction A7 (crop 0.7866 g) และ A8 (crop 0.1463 g) สามารถแยกสารบริสุทธิ์ได้ 1 ชนิด เมื่อวิเคราะห์โดยใช้เทคนิคทาง NMR, IR และ Mass spectrometry และเทียบข้อมูลจากเอกสารอ้างอิง (*Phytochemistry* **1979**, 18, page 506-508) พบว่าสารบริสุทธิ์ที่ได้มีสูตรโครงสร้างคือ

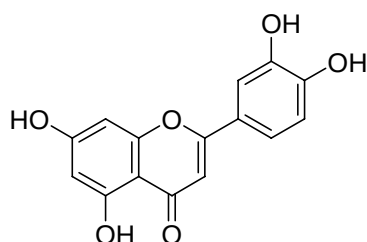


Fraction A5 (23.1090 g) นำมาแยกซ้ำโดยใช้ column chromatography แยกได้ 6 fractions (B1-B6) (Column 2)

ตารางที่ 7 ผลการแยก Fraction A5 (23.1090 g) (Column 2)

A5 (23.1090 g)					
B1	B2	B3	B4	B5	B6
0.7257 g	8.2946 g	2.3520 g	1.6855 g	5.1339 g	2.0532 g
	+ Crop	+ Crop	+ Crop1	+ Crop	
	(0.0356 g)	(0.2160 g)	(0.0628 g)	(0.0325 g)	
			+ Crop2		
			(0.3811 g)		

Fraction B4 Crop1 (0.0628 g) แยกได้สารประกอบที่บริสุทธิ์ที่มีสูตรโครงสร้างดังแสดง



Fraction B3 Crop (0.2160 g) แยกได้สารประกอบที่บริสุทธิ์ ซึ่งคาดว่าจะเป็นสารประเภทกรดไขมัน ที่มีโครงสร้างใหม่ กำลังตรวจสอบโครงสร้างอยู่โดยใช้เทคนิคทาง NMR และ Mass spectrometry

Fractions A6, A7 และ A8 (19.5075 g) นำมารวมกัน และทำการแยกซ้ำโดยใช้เทคนิคทางโครมาโตกราฟี (SiO₂, Merck 7734, 900 g, column: 5 X 80 cm) โดยใช้ตัวทำละลายระบบเพิ่มขั้น (gradient) โดยเริ่มต้นด้วย 50% CH₂Cl₂/hexanes แยกได้ 10 fractions (C1-C10) (Column 3)

ตารางที่ 8 ผลการแยก Combined Fractions A6, A7 A8 (19.5075 g) (Column 3)

Combined Fractions A6, A7 และ A8 (19.5075 g)									
C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
0.0230 g	0.0070 g	0.0345 g	0.1587 g	1.7663 g	1.7104 g	2.0297 g	1.0455	3.9471 g	2.0547 g
					+ Crop		+ Crop		
					(0.0566		(0.1472 g)		
					g)				

ทำการตรวจสอบลักษณะทางสเปกโตรสโกปี โดยใช้ ¹H-NMR และ ลักษณะจำเพาะโดย TLC เพื่อทำการแยกเพิ่มเติมได้สารที่บริสุทธิ์ที่มีโครงสร้างเดียวกับ crop ของ Fractions A7 และ A8

Fractions A9 (12.8533 g) ทำการแยกซ้ำโดยใช้เทคนิคทางโครมาโตกราฟี (SiO₂, Merck 7734, 300 g: 7 x 65 cm) โดยใช้ตัวทำละลายระบบเพิ่มขั้น (gradient) โดยเริ่มต้นด้วย 80% CH₂Cl₂/hexanes แยกได้ 6 fractions (D1-D6) (Column 4)

ตารางที่ 9 ผลการแยก A9 (12.8533 g) (Column 4)

A9 (12.8533 g)					
D1	D2	D3	D4	D5	D6
0.5556 g	0.8494 g	1.9196 g	0.4860 g	1.2423 g	2.4330 g

Fraction D3 ได้สารประกอบบริสุทธิ์ กำลังอยู่ในขั้นตอนตรวจสอบโครงสร้างทางเคมี

Fractions C6, C7, C8 และ C9 (8.7327 g) นำมารวมกันและทำการแยกซ้ำโดยใช้เทคนิคทางโครมาโตกราฟี (SiO₂, Merck 7734, 300 g: 4 x 70 cm) โดยใช้ตัวทำละลายระบบเพิ่มขั้น (gradient) โดยเริ่มต้นด้วย 4:1 EtOAc/hexanes และเพิ่ม methanol แยกได้ 8 fractions (E1-E8) (Column 5)

ตารางที่ 10 ผลการแยก Combined Fractions C6, C7, C8 และ C9 (8.7327 g) (Column 6)

Combined Fractions C6, C7, C8 และ C9 (8.7327 g)							
E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8
0.8400 g	0.3662 g	0.4273 g	0.8325 g	0.0449 g	0.8525 g	1.3624 g	0.6352 g
		+ Crop	+ Crop				
		(0.0008 g)	(0.0921 g)				

ทำการตรวจสอบลักษณะทางสเปกโตรสโคปี โดยใช้ $^1\text{H-NMR}$ และ ลักษณะจำเพาะโดย TLC เพื่อทำการแยกเพิ่มเพื่อให้ได้สารประกอบที่บริสุทธิ์

งานในส่วนที่ 2 นี้ยังไม่สมบูรณ์ กำลังอยู่ในขั้นตอนเก็บรวบรวมข้อมูล และรอผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ เพื่อนำไปตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการในลำดับต่อไป

สรุปผลการทดลอง

ผลลัพธ์ของโครงการวิจัยนี้ในส่วนแรกที่เกี่ยวข้องกับการประยุกต์ใช้ไฮเปอร์แวลেন্ট ไอโอดีนในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ ผลจากงานวิจัยนำไปสู่องค์ความรู้ใหม่ในการใช้ไฮเปอร์แวลেন্ট ไอโอดีน 2 ชนิด ได้แก่ 2-iodoxybenzoic acid (IBX) และ (diacetoxyiodo)benzene (DIB) เป็นรีเอเจนต์ในการทำปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาออกซิเดชัน ได้แก่ การทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารประกอบเอมีนเพื่อใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบไนไตรล การทำปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ฟไฮโดรลิซิสของสารอะซีทาลที่มีลักษณะเป็นวงและไม่เป็นวงไปเป็นสารประกอบไฮดรอกซีแอลคิลคาร์บอกซิลิกเอสเทอร์ และ เอสเทอร์ ตามลำดับ และ การสังเคราะห์สารประกอบไวนิลซิลโฟนจากสารประกอบแอลคีน ซึ่งผลงานวิจัยในส่วนนี้ได้นำไปตีพิมพ์ในวารสารทางเคมีอินทรีย์ในระดับนานาชาติที่เป็นสากลจำนวน 4 ฉบับ

ในส่วนที่สองที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของพืช *Irvingia malayana* ผลจากการทำวิจัยยังไม่สมบูรณ์ ยังต้องทำการทดลองและเก็บข้อมูลเพิ่มเติม ซึ่งคาดว่าจะได้ข้อมูลครบถ้วนแล้ว ผลการวิจัยน่าจะสามารถนำไปตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติได้เช่นเดียวกัน

ผลลัพธ์ของโครงการวิจัยนี้

ผลลัพธ์ที่ได้จากโครงการวิจัยนี้นำไปสู่

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ 4 ฉบับ ได้แก่

1) “Oxidative conversion of amines into their corresponding nitriles using *o*-iodoxybenzoic acid (IBX)/iodine: selective oxidation of aminoalcohols to hydroxynitriles”

Chiampanichayakul, S.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T.; **Kuhakarn, C.***

Synthesis **2008**, 2045-2048. (impact factor : 2.470)

2) “2-Iodoxybenzoic acid/tetraethylammonium bromide/water: An efficient combination for oxidative cleavage of acetals” **Kuhakarn, C.***; Panchan, W.; Chiampanichayakul, S.;

Samakkanad, N.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T. *Synthesis* **2009**, 929-934.

(impact factor: 2.572)

3) “Facile oxidative hydrolysis of acetals to esters using hypervalent iodine(III)/LiBr combination in water” Panchan, W.; Chiampanichayakul, S.; Snyder, D. L.; Yodbuntung, S.;

Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T.; **Kuhakarn, C.*** *Tetrahedron* **2010**, 66, 2732-

2735. (impact factor: 3.219)

4) “PhI(OAc)₂/KI-mediated reaction of aryl sulfinates with alkenes, alkynes, and α,β -unsaturated carbonyl compounds: Synthesis of vinyl sulfones and β -iodovinyl sulfones”

Katrung, P.; Chiampanichayakul, S.; Korworapan, K.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.;

Jaipetch, T.; **Kuhakarn, C.*** *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5633-5641. (impact factor: 3.096)

2. ผลงานวิจัยจากโครงการวิจัยนี้มีประโยชน์เชิงวิชาการ ดังแสดงได้จากการที่ผลงานวิจัยจากโครงการนี้ที่ได้ตีพิมพ์ไปแล้วมีการนำไปใช้อ้างอิงแล้วจากนักวิจัยต่างชาติ (ไม่นับการอ้างอิงของผู้เขียนเอง)

1) *Tetrahedron* **2010**, 66, 2732-2735.

ได้รับการอ้างอิง 2 ครั้ง ใน

Catal. Lett. **2011**, 141, 582-586.

Chem. Asian J. **2011**, 6, 621-627.

2) *Synthesis* **2009**, 929-934.

ได้รับการอ้างอิง 4 ครั้ง ใน

J. Org. Chem. **2011**, 76, 1185-1197.

Chem. Asian J. **2011**, 6, 621-627.

Green Chem. **2010**, 12, 1772-1782.

J. Org. Chem. **2009**, 74, 8444-8447.

3) *Synthesis* **2008**, 2045-2048.

ได้รับการอ้างอิง 8 ครั้ง ใน

J. Org. Chem., **2011**, 76, 1185-1197.

Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, 50, 1524-1552.

Synthesis **2010**, 2631-2635.

Green Chem. **2009**, 11, 1973-1978.

Tetrahedron Lett. **2009**, 50, 6088-6091.

Synthesis **2009**, 1370-1374.

Synthesis **2009**, 945-950.

Chem. Rev. **2008**, 108, 5299-5358.

3. การนำเสนอในที่ประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

Poster presentation:

Kuhakarn, C.; Chiampanichayakul, S.; Panchan, W.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T. New Synthetic Applications of *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX) in Organic Synthesis. *The 4th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, Poster conference*, Bangkok, Thailand, 28 November-3 December **2009**, **Lectureship Award to visit Japan in 2010**.

โดยในการประชุมครั้งนี้ได้รับรางวัลการเสนอผลงานแบบโปสเตอร์ และได้รับเชิญให้ไปให้การบรรยายที่ประเทศญี่ปุ่น ที่สถาบันการศึกษาที่มีชื่อเสียง ได้แก่ Tokyo Institute of Technology, Chiba University, Nagoya University และ Gifu Pharmaceutical University ระหว่างวันที่ 19-26 ตุลาคม พ.ศ. 2553 ซึ่งในการเดินทางครั้งนี้ได้รับการสนับสนุนค่าเดินทางจากโครงการนี้

Abstract for Japan Lectureship Tour (19-26 October 2010)

**Tokyo Institute of Technology, Chiba University,
Nagoya University and Gifu Pharmaceutical University**

Synthetic Applications of *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX) in Organic Synthesis: Selective Oxidation Reaction, Amine Oxidation, and Oxidative Hydrolysis of Acetals

Dr. Chutima Kuhakarn

Department of Chemistry and Center for Innovation in Chemistry (PERCH-CIC), Faculty of Science,
Mahidol University, Rama VI Road, Bangkok 10400, Thailand.

E-mail: scckk@mahidol.ac.th

In recent years, hypervalent iodine reagents received popularity in organic chemistry. The increasing interests of these nonmetallic oxidizing reagents are mainly due to their benign properties, selectivity, mild reaction conditions, ease of handling, commercial availability or readily prepared from commercially available starting materials. New synthetic applications of *o*-iodoxybenzoic acid (IBX) have been developed including selective oxidation of secondary alcohols, oxidation of amines to their corresponding nitriles and oxidative hydrolysis of cyclic and acyclic acetals to their corresponding hydroxyalkyl carboxylic esters and simple esters.

Kuhakarn, C.; Kittigowittana, K.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8995-9000.

Kuhakarn, C.; Kittigowittana, K.; Ghabkham, P.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2887-2892.

Chiampanichayakul, S.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T.; Kuhakarn, C. *Synthesis* **2008**, 2045-2048.

Kuhakarn, C.; Panchan, W.; Chiampanichayakul, S.; Samakkanad, N.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T. *Synthesis* **2009**, 929-934.

Thailand Research Fund

Report on Travel of Mrs. Chutima Kuhakarn

Japan 19-26 October 2010

The Asian CORE Program: Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia with 6 member societies located in China, Korea, Thailand, Taiwan, Singapore and Japan was founded in 2005. The aim of Asian CORE Program is to create world-class research hubs within the Asian region and to foster the next generation of leading research by establishing sustainable collaborative relations among research and educational institutions in Asia. To fulfill this, Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia was held annually. In the last day of the conference, Lectureship Awards will be selected from all the lecture and poster presentations. The one-week lecture trip across borders to the member countries will be partially supported by the funding agencies of each member country.

On the occasion to visit Japan (partially supported by Lectureship Award under the Asian Core Program from the 4th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, Bangkok, Thailand, 28 November-3 December 2009), the primary benefits are as follows:

- 1) Experience in delivering research accomplishment abroad
- 2) Visit world-class Universities in Japan
- 3) Exchange research experiences and collaboration

The lecture given in Japan entitled “Synthetic Applications of *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX) in Organic Synthesis: Selective Oxidation Reaction, Amine Oxidation, and Oxidative Hydrolysis of Acetals”. Four Universities visited includes Tokyo Institute of Technology, Chiba University, Nagoya University, Gifu Pharmaceutical University.



Facile oxidative hydrolysis of acetals to esters using hypervalent iodine(III)/LiBr combination in water

Waraporn Panchan^a, Supanimit Chiampanichayakul^a, Deanna L. Snyder^a, Siriporn Yodbuntung^a, Manat Pohmakotr^a, Vichai Reutrakul^a, Thaworn Jaipetch^b, Chutima Kuhakarn^{a,*}

^a Department of Chemistry and Center for Innovation in Chemistry (PERCH-CIC), Faculty of Science, Mahidol University, Rama 6 Road, Bangkok 10400, Thailand

^b Mahidol University, Kanchanaburi Campus, Saiyok, Kanchanaburi 71150, Thailand

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 September 2009

Received in revised form 15 December 2009

Accepted 27 January 2010

Available online 2 February 2010

Keywords:

Acetal

Hydroxyalkyl carboxylic esters

(Diacetoxy)iodobenzene

DIB

Oxidative hydrolysis

ABSTRACT

The combination of (diacetoxy)iodobenzene ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$, DIB) and lithium bromide (LiBr) efficiently oxidized cyclic and acyclic acetals to the corresponding hydroxyalkyl carboxylic esters and simple esters in good to excellent yields. The merits of this reaction are that it employs commercially available and non-explosive hypervalent iodine(III) reagent, water as the solvent, a short reaction time, and mild reaction conditions.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

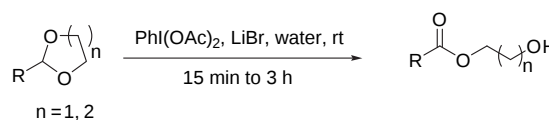
1. Introduction

In recent years, hypervalent iodine reagents have gained popularity in organic chemistry as reflected by the growing number of related communications, reports, and reviews.¹ The increasing interest in these nonmetallic oxidizing reagents is mainly due to their benign properties, chemoselectivity, mild reaction conditions, ease of handling, availability, and ready preparation from commercially available starting materials. In addition to serving as conventional oxidizing reagents,² the synthetic utilities of hypervalent iodine oxidants were employed to promote elegant oxidative transformations in the field of natural product synthesis and new synthetic methodologies due to their potential applications in the construction of carbon–carbon and carbon–heteroatom bonds.³ Despite their intriguing utility in organic synthesis, broadly employed pentavalent iodine reagents, for example, Dess–Martin periodinane (DMP)⁴ and *o*-iodoxybenzoic acid (IBX)⁵ are thermally unstable and potentially explosive, respectively. As a result, it is highly desirable to employ the readily available and relatively stable hypervalent iodine(III) reagents in place of iodine(V) reagents.

Hydroxyalkyl carboxylic esters are of particular importance serving as cross-linking agents for polyesters and fungicides.⁶ Direct conversion of cyclic acetals to their corresponding

hydroxyalkyl carboxylic esters can be mediated by a variety of reagents, which include molecular oxygen–Co(II),⁷ di-*tert*-butyl peroxide,⁸ *tert*-butyl hydroperoxide in combination with transition metals,⁹ *tert*-butyl hydroperoxide–pyridinium dichromate (PDC),¹⁰ *tert*-butyl hydroperoxide–iodine(III) compounds,¹¹ potassium permanganate,¹² electrochemical oxidation,¹³ ozonolysis,¹⁴ electrophilic halogen,¹⁵ *m*-chloroperbenzoic acid in the presence of 2,2'-bipyridinium chlorochromate (BPCC) or borontrifluoride etherate,¹⁶ sodium perborate in acetic anhydride,¹⁷ and oxone.¹⁸

In continuation of our ongoing research interest regarding the development of new synthetic applications of *o*-iodoxybenzoic acid (IBX),¹⁹ we have recently disclosed a combined use of IBX and tetraethylammonium bromide in water for oxidative cleavage of acetals to their corresponding hydroxyalkyl esters and simple esters.²⁰ Encouraged by these results, we now report a practical and facile oxidative hydrolysis of cyclic acetals by (diacetoxy)iodobenzene ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$, DIB) in the presence of lithium bromide (LiBr) in water at room temperature to afford the corresponding hydroxyalkyl carboxylic esters (Scheme 1).



Scheme 1. DIB mediated oxidative cleavage of acetals.

* Corresponding author. Tel.: +66 2201 5155; fax: +66 2354 7151.

E-mail address: scckk@mahidol.ac.th (C. Kuhakarn).

2. Results and discussion

To identify suitable reaction conditions, we screened several reaction parameters using the 1,3-dioxolane **1a** derived from 4-nitrobenzaldehyde as a model substrate and the results are summarized in Table 1. Our previous study prompted us to initially carry out the reaction in water.²⁰ In the absence of additive and despite prolonged reaction time (3 h), no reaction took place and mostly **1a** was recovered (entry 1). The addition of bromide salts such as KBr, NaBr, LiBr, and Et₄NBr promoted the reaction to afford **2a** in moderate to excellent conversion (entries 2–5); LiBr gave the best conversion (91%).^{21–23} At this point, we chose LiBr as an additive for this reaction and further explored other reaction parameters. Improved conversion was observed when running the reaction for 45 min. (99% conversion, entry 6). The type of halide anion has a significant effect on this conversion and bromide anion was found indispensable for the conversion of **1a** to **2a**. Mostly **1a** was recovered when the reaction was conducted in the presence of either NaCl or LiI (entries 7 and 8). We have also briefly examined the solvent effect and found that most frequently used organic solvents gave inferior results (entries 9–13). It is worth noting that extensive hydrolysis was observed when the reaction was carried out using molecular bromine as a reagent in the absence of PhI(OAc)₂: % conversion; **2a** (32%) and **3a** (47%). Overall, the optimum conditions comprised carrying out the reaction in water (0.25 M) in the presence of PhI(OAc)₂ (1.25 equiv) and LiBr (0.25 equiv) at room temperature.

In order to demonstrate the scope and the generality of the present reaction, the oxidative hydrolysis of a variety of acetals was examined under the optimized reaction conditions. The results are summarized in Table 2. The reaction was allowed to proceed until complete consumption of acetal was observed as judged by TLC monitoring. In general, the reactions went to completion within 15 min providing the corresponding hydroxyalkyl carboxylic esters in moderate to excellent yields (46–94%). Among the substrates tested, the nitro-substituted aromatic dioxolanes and dioxanes underwent oxidative hydrolysis at slower rate therefore this required longer reaction times (45–180 min) or excess amounts of reagents (entries 1–4). It is worth noting that the oxidative

Table 1
Optimization of reagents and reaction conditions for the conversion of **1a** to **2a**^a

Entry	Additive	Solvent	Time (min)	Conversion (%) ^b	
				2a	3a
1	None	H ₂ O	120	0	0
2	KBr	H ₂ O	30	70	0
3	NaBr	H ₂ O	30	46	1
4	LiBr	H ₂ O	30	91	1
5	Et ₄ NBr	H ₂ O	30	82	3
6	LiBr	H ₂ O	45	99	1
7	NaCl	H ₂ O	45	0	0
8	LiI	H ₂ O	45	4	3
9	LiBr	CH ₂ Cl ₂	60	78 ^c	0
10	LiBr	CH ₃ CN	60	51 ^c	0
11	LiBr	THF	60	0	0
12	LiBr	Acetone	60	82	2
13	LiBr	CH ₃ OH	60	13	0

^a Reagents and conditions: **1a** (0.5 mmol), PhI(OAc)₂ (1.25 equiv), additive (0.25 equiv), solvent (2 mL), room temperature.

^b Calculated from ¹H NMR (300 MHz) integration.

^c Diester and bromoalkyl carboxylic ester were obtained as by-products.

^d Complex mixture.

Table 2
Oxidation of acetals with PhI(OAc)₂/LiBr in water^a

$$\text{1} \xrightarrow[\text{water, rt}]{\text{PhI(OAc)}_2, \text{LiBr}} \text{2}$$

Entry	Acetal	R=	<i>n</i>	Time (min)	2	Yield ^b (%)
1	1a	4-O ₂ NC ₆ H ₄	1	45	2a	85
2	1b	4-O ₂ NC ₆ H ₄	2	45	2b	76
3 ^c	1c	2-O ₂ NC ₆ H ₄	1	120	2c	82
4	1d	4-BrC ₆ H ₄	2	180	2d	81
5	1e	4-BrC ₆ H ₄	1	15	2e	94
6	1f	3-ClC ₆ H ₄	2	15	2f	81
7	1g	3-ClC ₆ H ₄	1	15	2g	79
8	1h	2-ClC ₆ H ₄	2	15	2h	80
9	1i	4-FC ₆ H ₄	1	15	2i	46
10	1j	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2	15	2j	90
11	1k	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1	15	2k	46
12	1l	C ₆ H ₅ CH ₂	2	15	2l	86
13	1m	C ₆ H ₅ CH ₂	1	15	2m	70
14	1n	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	2	15	2n	80
15	1o	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	1	15	2o	84
16	1p	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	2	15	2p	90
17	1q	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	1	15	2q	92
18	1r	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	2	15	2r	90
19	1s	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	1	15	2s	87
20	1t	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₇	2	15	2t	92
21	1u	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₇	1	15	2u	72
22	1v	Cyclohexyl	2	15	2v	85
23	1w	Cyclohexyl	1	15	2w	81
24	1x	Ph(CH ₃)CH	2	15	2x	71
25	1y	Ph(CH ₃)CH	1	15	2y	83
26	1z	Ph(CH ₃)CH	2	15	2z	79
27	4a ^d			15	5a	67
28	4b ^d			15	5b	65

^a Reagents and conditions: acetal (0.5 mmol), PhI(OAc)₂ (1.25 equiv), LiBr (0.25 equiv), H₂O (2 mL), room temperature.

^b Isolated yields after purification by column chromatography.

^c The reaction employed PhI(OAc)₂ (1.5 equiv) and LiBr (0.5 equiv).

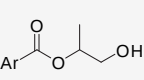
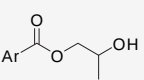
^d Phenylacetaldehyde dimethyl acetal (**4a**); 2-phenylpropanal dimethyl acetal (**4b**); methyl phenylacetate (**5a**); methyl 2-phenylpropanoate (**5b**).

hydrolysis of **1b** and **1d** under our previously established conditions (IBX (1.1 equiv)/Et₄NBr (0.5 equiv)/H₂O/65 °C) gave inferior results; **2b** was isolated in 50% yield after 3 h and no reaction in case of **1d**.²⁰ Oxidation of cyclic acetals derived from bromo-, chloro-, fluoro-, and methyl-substituted aromatic dioxolanes and dioxanes gave the corresponding esters in moderate to excellent yields (entries 5–12). Furthermore, cyclic acetals derived from aliphatic aldehydes generally afforded the corresponding esters in good yields (entries 13–22). High yields were also obtained with the cyclic acetals derived from α-disubstituted aldehydes (entries 23–26). Finally, the oxidative hydrolysis of acyclic dialkyl acetals **4a** and **4b** proceeded readily, affording the corresponding simple esters **5a** and **5b** in moderate yields (entries 27 and 28).

Under similar reaction conditions, the reaction of unsymmetrical cyclic acetals was also briefly examined. It was found that the reaction proceeded readily but without selectivity. After chromatographic purification, a mixture of inseparable isomeric hydroxyalkyl carboxylic esters and an over-oxidized keto-ester were isolated. The results are summarized in Table 3.

While no detailed mechanistic studies have been carried out for an explanation of the reaction mechanism, a probable mechanistic pathway was assumed based on the experimental results and literature precedents on similar acetal cleavage and PhI(OAc)₂/bromide anion mediated reactions.^{15,22} Displacement of the acetate ligand of PhI(OAc)₂ with bromide anion gave reactive intermediate **6**. The intermediate **6** reacted with acetal **1** through an electron transfer process, furnishing stabilized acetal carbocation **7**.

Table 3
Oxidation of unsymmetrical acetals with $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{LiBr}$ in water

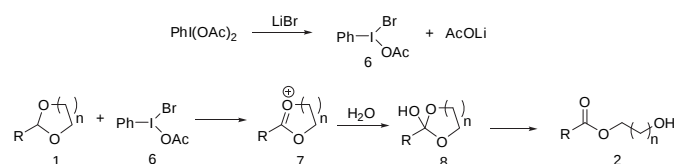
Entry	Acetal; Ar=	Yield ^a (%)	
			
1 ^b	4-O ₂ NC ₆ H ₄	85 (1:1.5)	12
2 ^c	2-O ₂ NC ₆ H ₄	81 (2:1)	7

^a Isolated yields after purification by column chromatography.

^b The reaction employed $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.25 equiv) and LiBr (0.25 equiv) for 45 min.

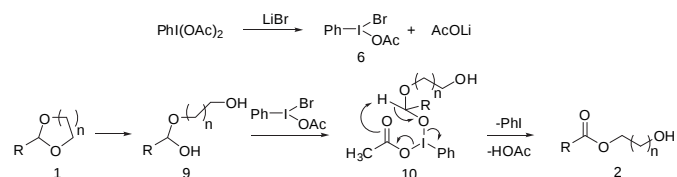
^c The reaction employed $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.5 equiv) and LiBr (0.5 equiv) for 90 min.

Nucleophilic attack by water, leading to hemiothoester **8**, followed by ring opening eventually gave hydroxyalkyl carboxylic ester **2** (Scheme 2).



Scheme 2. Proposed mechanistic pathway for $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{LiBr}$ mediated oxidative hydrolysis of acetals.

An alternative mechanism includes formation of hemiacetal **9** and the reactive intermediate **6** under the reaction conditions. Displacement of the polarized bromine atom of **6** by the hydroxyl group at the hemiacetal carbon provided intermediate **10**, which readily decomposed with the elimination of iodobenzene and acetic acid to give hydroxyalkyl carboxylic ester **2** (Scheme 3).



Scheme 3. Alternative mechanistic pathway for $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{LiBr}$ mediated oxidative hydrolysis of acetals.

3. Conclusion

In summary, we have demonstrated the facile aqueous oxidative hydrolysis of acetal **1** to hydroxyalkyl carboxylic esters **2** using a combination of environmentally benign (diacetoxy)iodobenzene ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$, DIB) as oxidant and LiBr. The present system showed broad generality, tolerating a range of substrate structures. In comparison with our previously reported procedure, the apparent merits of the present protocol include use of a commercially available and non-explosive reagent, superior efficiency, mild reaction conditions (room temperature), and short reaction time.

4. Experimental

4.1. General

Reagents were obtained from commercial suppliers and used without prior purification. Analytical thin layer chromatography (TLC) plates were purchased from Merck (silica gel 60 F₂₅₄). Column chromatography was carried out using silica gel 60 (0.063–0.200 mm). Known compounds were characterized by ¹H and ¹³C

NMR, IR, and mass spectroscopy, and their spectroscopic data were identical to those previously reported in the literature; (**2a**),²⁴ (**2b**, **2e**, **2g–2j**, **2m**, **2n**, **2s–2v**, **2y**, **2z**, **5b**),²⁰ (**2c**),²⁵ (**2f**),^{7b} (**2k**),^{9c,16b} (**2l**),^{16b} (**2w**),²⁵ (**5a**).²⁶ All new compounds were characterized by ¹H and ¹³C NMR, IR, and high-resolution mass spectroscopy. ¹H NMR and ¹³C spectra were recorded on a Bruker DPX-300 and Bruker Avance 500 spectrometers. Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer GX FT-IR System spectrometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were determined using Bruker micro TOF spectrometer.

4.2. General procedure for the synthesis of hydroxyalkyl carboxylic esters **2**

$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.625 mmol, 201.3 mg) was added to a suspension of acetal (0.5 mmol) and LiBr (10.7 mg, 0.25 mmol) in water (2 mL) and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for a given time as shown in Table 3. Upon completion of the reaction (TLC monitoring), the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous sodium thiosulfate (5 mL), basified with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (5 mL), followed by stirring, and extracted with EtOAc (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with water (10 mL), brine (10 mL), dried (MgSO_4), filtered, and concentrated (rotary evaporator). The residue was purified by column chromatography (silica gel) to furnish the analytically pure product.

4.2.1. 3-Hydroxypropyl 2-nitrobenzoate (2d). Compound **1d** (104.5 mg, 0.5 mmol). Column chromatography (silica gel, 13×2 cm; hexanes–EtOAc, 4:1 to 1:1) gave the title compound. Yield: 91.2 mg (81%); yellow liquid; R_f =0.15 (hexanes–EtOAc, 3:2). IR (neat, cm^{-1}): ν_{max} 3419, O–H; 1732, C=O. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (dd, J =7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J =7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.74–7.59 (m, 2H), 4.49 (t, J =6.1 Hz, 2H), 3.75 (td, J =6.1, 5.4 Hz, 2H), 2.11 (t, J =5.4 Hz, 1H), 1.98 (quin, J =6.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.9, 165.3, 132.9, 131.8, 129.9, 127.5, 123.9, 63.0, 60.8, 27.7. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{Na}$ [(M+Na)⁺]: 248.0535; found: 248.0564.

4.2.2. 2-Hydroxyethyl hexanoate (2o). Compound **1o** (72.0 mg, 0.5 mmol). Column chromatography (silica gel, 13×2 cm; hexanes–EtOAc, 9:1 to 7:3) gave the title compound. Yield: 67.2 mg (84%); colorless liquid; R_f =0.30 (hexanes–EtOAc, 7:3). IR (neat, cm^{-1}): ν_{max} 3417, O–H; 1736, C=O. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.20 (t, J =4.7 Hz, 2H), 3.82 (t, J =4.7 Hz, 2H), 3.71–2.92 (br, 1H), 2.34 (t, J =7.5 Hz, 2H), 1.64 (quin, J =7.5 Hz, 2H), 1.38–1.25 (m, 4H), 0.89 (t, J =6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.3, 65.8, 61.1, 34.1, 31.2, 24.5, 22.2, 13.8. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ [(M+Na)⁺]: 183.0997; found: 183.1008.

4.2.3. 3-Hydroxypropyl hexanoate (2p). Compound **1p** (79.0 mg, 0.5 mmol). Column chromatography (silica gel, 13×2 cm; hexanes–EtOAc, 9:1 to 7:3) gave the title compound. Yield: 78.3 mg (90%); pale yellow liquid; R_f =0.23 (hexanes–EtOAc, 7:3). IR (neat, cm^{-1}): ν_{max} 3418, O–H; 1738, C=O. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.21 (t, J =6.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J =6.2 Hz, 2H), 2.49 (br s, 1H), 2.30 (t, J =7.5 Hz, 2H), 1.85 (quin, J =6.2 Hz, 2H), 1.61 (quin, J =7.5 Hz, 2H), 1.40–1.15 (m, 4H), 0.88 (t, J =6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.2, 61.1, 59.0, 34.1, 31.6, 31.1, 24.5, 22.1, 13.7. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ [(M+Na)⁺]: 197.1154; found: 197.1146.

4.2.4. 2-Hydroxyethyl heptanoate (2q). Compound **1q** (79.0 mg, 0.5 mmol). Column chromatography (silica gel, 13×2 cm; hexanes–EtOAc, 9:1 to 7:3) gave the title compound. Yield: 80.1 mg (92%); colorless liquid; R_f =0.33 (hexanes–EtOAc, 7:3). IR (neat, cm^{-1}): ν_{max} 3423, O–H; 1738, C=O. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.14

(t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.05 (br s, 1H), 1.54 (quin, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.38–1.21 (m, 6H), 0.80 (t, $J=6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.2, 65.8, 61.2, 34.1, 31.4, 28.7, 24.8, 22.4, 13.9. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$]: 197.1154; found: 197.1142.

4.2.5. 3-Hydroxypropyl heptanoate (2r). Compound **1r** (86.0 mg, 0.5 mmol). Column chromatography (silica gel, 13×2 cm; hexanes–EtOAc, 9:1 to 7:3) gave the title compound. Yield: 84.6 mg (90%); pale yellow liquid; $R_f=0.33$ (hexanes–EtOAc, 7:3). IR (neat, cm^{-1}): ν_{max} 3419, O–H; 1738, C=O. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.23 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.44 (br s, 1H), 2.32 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.87 (quin, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.62 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.33–1.27 (m, 6H), 0.89 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.3, 61.1, 59.0, 34.2, 31.7, 31.3, 28.7, 24.8, 22.4, 13.9. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$]: 189.1493; found: 189.1486.

4.2.6. 2-Hydroxyethyl cyclohexanecarboxylate (2w). Compound **1w** (78.1 mg, 0.5 mmol). Column chromatography (silica gel, 13×2 cm; hexanes–EtOAc, 9:1 to 3:2) gave the title compound. Yield: 69.7 mg (81%); colorless liquid; $R_f=0.30$ (hexanes–EtOAc, 7:3). IR (neat, cm^{-1}): ν_{max} 3443, O–H; 1732, C=O. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.23–4.18 (m, 2H), 3.82 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 2.35 (tt, $J=11.4$, 3.6 Hz, 1H), 2.28 (br s, 1H), 1.96–1.88 (m, 2H), 1.81–1.73 (m, 2H), 1.69–1.61 (m, 1H), 1.52–1.40 (m, 2H), 1.35–1.18 (m, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 176.5, 65.8, 61.3, 43.1, 28.9 (2C), 25.6, 25.3 (2C). HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$]: 195.0992; found: 195.1002.

4.2.7. 3-Hydroxypropyl cyclohexanecarboxylate (2x). Compound **1x** (85.0 mg, 0.5 mmol). Column chromatography (silica gel, 13×2 cm; hexanes–EtOAc, 9:1 to 3:2) gave the title compound. Yield: 66.1 mg (71%); colorless liquid; $R_f=0.28$ (hexanes–EtOAc, 7:3). IR (neat, cm^{-1}): ν_{max} 3419, O–H; 1732, C=O. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.23 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.31 (tt, $J=11.2$, 3.7 Hz, 1H), 2.13 (br s, 1H), 1.98–1.82 (m, 4H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.70–1.60 (br, 1H), 1.54–1.13 (m, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 176.6, 61.0, 59.1, 43.2, 31.8, 29.0 (2C), 25.7, 25.4 (2C). HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$]: 209.1154; found: 209.1180.

Acknowledgements

We thank the Thailand Research Fund and the Commission on Higher Education (RMU5180040), Center of Excellence for Innovation in Chemistry (PERCH-CIC), the Commission on Higher Education (CHE-RES-RG) and the NSF-REU research fellowship (for D.L.S.) for financial support. We also thank one of the referees for suggesting an alternative mechanism for the reaction.

References and notes

- (a) Varvoglis, V. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic: London, 1997; (b) Wirth, T.; Ochiai, M.; Zhdankin, V. V.; Koser, G. F.; Tohma, H.; Kita, Y. *Hypervalent Iodine Chemistry—Modern Developments in Organic Synthesis*. Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, 2002; (c) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1123; (d) Kita, Y.; Takada, T.; Tohma, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 627; (e) Wirth, T.; Hirt, U. H. *Synthesis* **1999**, 1271; (f) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2812; (g) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523; (h) Tohma, H.; Kita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 111; (i) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3656; (j) Richardson, R. D.; Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 4402; (k) Ladziata, U.; Zhdankin, V. V. *Synlett* **2007**, 527; (l) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299; (m) Zhdankin, V. V. *Arkivov* **2009**, i, 1; (n) Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2073.
- (a) Müller, P.; Godoy, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2361; (b) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019; (c) Corey, E. J.; Palani, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3485; (d) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974.
- (a) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 622; (b) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 625; (c) Nicolaou, K. C.; Gray, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 761; (d) Thoma, H.; Morioka, H.; Takizawa, S.; Arisawa, M.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2001**, 57, 345; (e) Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4077; (f) Dohi, T.; Morimoto, K.; Kiyono, Y.; Maruyama, A.; Thoma, H.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 2930; (g) Dohi, T.; Morimoto, K.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2007; (h) Dohi, T.; Maruyama, A.; Minamitsuji, Y.; Takenaka, N.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 1224; (i) Dohi, T.; Takenaga, N.; Goto, A.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3129; (j) Browne, D. M.; Niyomura, O.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3169; (k) Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 5775; (l) Dohi, T.; Ito, M.; Morimoto, K.; Iwata, M.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 1301.
- (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155; (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277.
- Hartmann, C.; Meyer, V. *Chem. Ber.* **1893**, 26, 1727.
- Babler, J. H.; Coghlan, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1971 and references cited therein.
- (a) Ikeda, C. K.; Braun, R. A.; Sorenson, B. E. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 286; (b) Karimi, B.; Rajabi, J. *Synthesis* **2003**, 2373.
- Huysse, E. S.; Garcia, Z. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2716.
- (a) Hosokawa, T.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1245; (b) Murahashi, S.-I.; Oda, Y.; Naota, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2237; (c) Choudhary, B. M.; Reddy, P. N. *Synlett* **1995**, 959.
- Chidambaram, N.; Bhat, S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5013.
- Sueda, T.; Fukuda, S.; Ochiai, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2387.
- Nai-ju, H.; Liang-heng, X. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1563.
- Masui, M.; Kawaguchi, T.; Yoshida, S.; Ozaki, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 1837.
- Deslongchamps, P.; Atlani, P.; Fréhel, D.; Malaval, A.; Moreau, C. *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 3651.
- (a) Marvel, E. N.; Joncich, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 973; (b) Wright, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4883; (c) Cort, L. A.; Pearson, R. G. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1682; (d) Prugh, J. D.; McCarthy, W. C. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1351; (e) Seeley, J. A.; McElwee, J. J. *Org. Chem.* **1973**, 38, 1691; (f) Mingotaud, A.-F.; Florentin, D.; Marquet, A. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2401.
- (a) Luzzio, F. A.; Bobb, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1733; (b) Kim, J. Y.; Rhee, H.; Kim, M. *J. Korean Chem. Soc.* **2002**, 46, 479.
- Bhat, S.; Ramesha, A. R.; Chandrasekaran, S. *Synlett* **1995**, 329.
- Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Synlett* **1999**, 777.
- (a) Kuhakarn, C.; Kittigowittana, K.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V. *Arkivoc* **2005**, i, 143; (b) Kuhakarn, C.; Kittigowittana, K.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8995; (c) Kuhakarn, C.; Kittigowittana, K.; Ghabkham, P.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2887; (d) Chiampanichayakul, S.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T.; Kuhakarn, C. *Synthesis* **2008**, 2045.
- Kuhakarn, C.; Panchan, W.; Chiampanichayakul, S.; Samakkannod, N.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T. *Synthesis* **2009**, 929.
- Metal bromides and quaternary ammonium bromides have been reported to be crucial in some iodine(III) and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -mediated transformations in water, see: (a) Tohma, H.; Takizawa, S.; Maegawa, T.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1306; (b) Tohma, H.; Maegawa, T.; Kita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 328; (c) Tohma, H.; Maegawa, T.; Kita, Y. *Synlett* **2003**, 723; (d) Takenaga, N.; Goto, A.; Yoshimura, M.; Fujioka, H.; Dohi, T.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3227.
- A combination of $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ /lithium bromide or tetraalkylammonium bromide has been reported for generating electrophilic bromonium ion, see: (a) Brad-dock, D. C.; Canseel, G.; Hermitage, S. A. *Synlett* **2004**, 461; (b) Karade, N. N.; Gampawar, S. V.; Tiwari, G. B. *Org. Chem.* **2007**, 4, 419; (c) Fan, R.; Wen, F.; Qin, L.; Pu, D.; Wang, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7444.
- Quaternary ammonium salts were known to be crucial in hypervalent iodine-mediated transformations, see (a) Tohma, H.; Takizawa, S.; Watanabe, H.; Fukuoka, Y.; Maegawa, T.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3519; (b) Shukla, V. G.; Salgaonkar, P. D.; Akamanchi, K. G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5422; (c) Shukla, V. G.; Salgaonkar, P. D.; Akamanchi, K. G. *Synlett* **2005**, 1483; (d) Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5869; (e) Bhalerao, D. S.; Mahajan, U. S.; Chaudhari, K. H.; Akamanchi, K. G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 662; (f) Chaudhri, K. H.; Mahajan, U. S.; Bhalerao, D. S.; Akamanchi, K. G. *Synlett* **2007**, 2815; (g) Fontaine, P.; Chiaroni, A.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1509; (h) Drouet, F.; Fontaine, P.; Masson, G.; Zhu, J. *Synthesis* **2009**, 1370.
- Hu, H.-Y.; Zhu, M.-Z.; Zhang, Z.-P.; Wen, G.-T.; Guo, Q.-X. *J. Incl. Phenom. Macro.* **2006**, 56, 171.
- Lubczak, R.; Lubczak, J. *J. Appl. Polym. Sci.* **2005**, 36, 1357.
- Lerebours, R.; Wolf, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13052.

PhI(OAc)₂/KI-Mediated Reaction of Aryl Sulfinates with Alkenes, Alkynes, and α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds: Synthesis of Vinyl Sulfones and β -Iodovinyl Sulfones

Praewpan Katrun,^[a] Supanimit Chiampanichayakul,^[a] Kanokwan Korworapan,^[a] Manat Pohmakotr,^[a] Vichai Reutrakul,^[a] Thaworn Jaipetch,^[b] and Chutima Kuhakarn*^[a]

Keywords: Alkynes / Alkenes / Iodine / Sulfur

(Diacetoxyiodo)benzene [PhI(OAc)₂, DIB] was able to promote the reaction of sodium aryl sulfinate and potassium iodide (KI) with alkenes and alkynes to afford the corresponding vinyl sulfones and β -iodovinyl sulfones, respec-

tively, in good yields. The salient features of this reaction are that it employs a commercially available and environmentally benign hypervalent iodine(III) reagent, a one-step reaction, a short reaction time, and mild reaction conditions.

Introduction

Vinyl sulfones are important units in organic synthesis due to the chemical versatility of the sulfonyl moiety.^[1] The sulfonyl group, similar to the carbonyl group, has an activating effect to the adjacent double bonds or triple bonds, which enables these compounds to serve as Michael acceptors^[2] and electron-deficient ene partners^[3] in cycloaddition reactions. Vinyl sulfone containing molecules have been shown to exhibit important biological activities; for example, cysteine protease inhibitors,^[4] HIV-1 inhibitors,^[5] and inhibitors of a transpeptidase required for cell wall protein anchoring and virulence in *Staphylococcus aureus*.^[6] In addition, the sulfonyl group can be exchanged by hydrogen, an alkyl group, a hydroxy group, a carbonyl group, or a nucleophile, and it is also susceptible to β -elimination and sulfur dioxide extrusion, allowing the sulfonyl group to function as a temporary activating functional group.^[7] A number of synthetic routes are available toward the synthesis of vinyl sulfones including: a two-step method involving β -elimination of and sulfur oxidation or vice versa,^[8] addition of PhSO₂X (X = I, Cl, SePh, ONO₂, HgCl, etc.) to alkenes followed by β -elimination,^[9] addition of PhSO₂X (X = I, Cl, etc.) to alkynes,^[10] Horner–Wadsworth–Emmons reaction of carbonyl compounds and sulfonyl phosphoranes,^[11] hydrozirconation reaction of acetylenic sulfones,^[12] hydrozirconation of terminal alkynes followed by reaction with sulfonyl chloride,^[13] hydrotelluration of

acetylenic sulfones,^[14] selenosulfonation to alkynes,^[15] nucleophilic addition to 1-phenylseleno-2-(arenesulfonyl)ethyne,^[16] addition of sodium benzenesulfinate to alkynyl-selenonium salts,^[17] displacement of β -bromostyrene derivatives with sodium arenesulfinate,^[18] reaction of alkenyltriphenylbismuthonium tetrafluoroborates with aryl sulfinate,^[19] reaction of β -haloalkenylphenyliodonium salts with sodium benzenesulfinate,^[20] palladium-catalyzed reactions,^[21] copper-catalyzed reactions,^[22] cross-metathesis reactions,^[23] carbomagnesiation of acetylenic sulfones,^[24] and reaction of 1,2-dibromoalkanes with sulfinic acid sodium salts.^[25] Considering the importance of vinyl sulfones both as reactive synthons and as biologically active moieties in vinyl sulfone containing compounds, it is still of high interest to develop simple and efficient methods for the synthesis of vinyl sulfones.

During the past two decades, the versatility of hypervalent iodine reagents in organic synthesis is well recognized owing to their mild, highly selective, and environmentally benign properties for effecting a number of oxidative transformations.^[26] Currently, both iodine(V) and iodine(III) reagents are widely used in organic synthesis. Despite their intriguing synthetic applications, widely used iodine(V) reagents are potentially explosive. As a result, iodine(III) reagents have received much more attention and have found broad application in organic synthesis.^[27] One of the most important and commercially available iodine(III) reagents is (diacetoxyiodo)benzene [PhI(OAc)₂], which has several commonly used abbreviations, such as BAIB, DIB, PIDA, IBD, or IBDA. It is easy to handle, nontoxic, commercially available, and comparable in reactivity to heavy metal containing reagents. The synthetic utilities of PhI(OAc)₂ as an efficient oxidizing agent have been demonstrated by several groups.^[28] The combination of PhI(OAc)₂ with halide salts has been reported for electrophilic halogenations of sub-

[a] Department of Chemistry and Center for Innovation in Chemistry (PERCH-CIC), Faculty of Science, Mahidol University, Rama 6 Road, Bangkok 10400, Thailand
E-mail: scckk@mahidol.ac.th

[b] Mahidol University, Kanchanaburi Campus, Saiyok, Kanchanaburi 71150, Thailand

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201000641>.

strates, particularly olefins, followed by nucleophilic-assisted halonium ion ring opening.^[29]

Results and Discussion

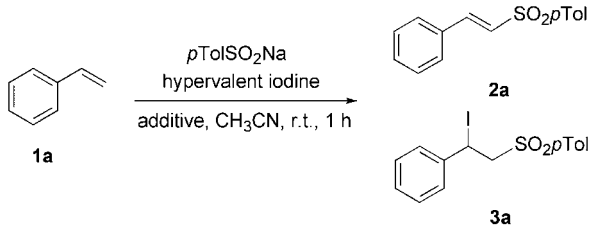
As a part of our ongoing research on the chemistry of hypervalent iodine reagents,^[30] we herein describe our work on the development of a vinyl sulfone protocol by $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{KI}$ -mediated reaction of aryl sulfinates with alkenes and alkynes. Our experiment was first conducted by using styrene and sodium *p*-toluenesulfinate as model substrates to search for optimum reaction conditions (Table 1).

The reaction was initially carried out in water by using $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2.2 equiv.) and Et_4NI (1 equiv.) as an additive and sodium *p*-toluenesulfinate (4 equiv.; Table 1, Entry 1). A facile reaction took place within 30 min to yield β -iodo-sulfone **3a** and expected α,β -unsaturated sulfone **2a** in a ratio of 19:1. Higher conversion to α,β -unsaturated sulfone **2a** was observed when the reaction time was extended from 0.5 to 3 h (Table 1, Entry 2). The reactions conducted in aqueous CH_3CN , aqueous THF, and CH_3OH gave comparable results, and a mixture of **2a** and **3a** was obtained (Table 1, Entries 3–5). Gratifying, when EtOAc was employed as the solvent, **2a** was obtained as the major product (**2a/3a** = 2:1). Among organic solvents screened, CH_3CN gave the best result (Table 1, Entries 7–10), yielding **2a** in 90% yield after chromatographic purification (Table 1, Entry 10). A slightly lower yield was observed when the reaction was carried out with a shorter reaction time or with a decrease in the loading of $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ from 2.2 to 1.1 equiv. (Table 1, Entries 11 and 12). Decreasing the stoichiometry of sodium *p*-toluenesulfinate led to a dramatic decrease in the reaction yield (Table 1, Entry 13). An excellent yield of

2a was observed when the amount of $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ employed was as low as 1.5 equiv., however, with a prolonged reaction time (Table 1, Entry 14 vs. 10).

Having established the most efficient reaction conditions (Table 1, Entry 14), we next investigated the efficiency of some hypervalent iodine reagents and types of additives, and the results are listed in Table 2. When using Et_4NI as

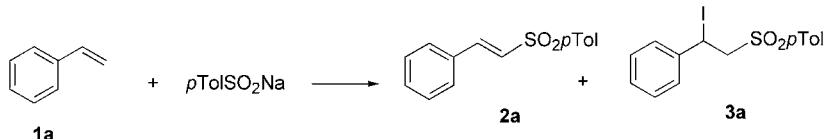
Table 2. Optimization of hypervalent iodine reagents and additives.^[a]



Entry	Hypervalent iodine	Additive	Ratio ^[b] 2a/3a	Yield of 2a ^[c] [%]
1	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	Et_4NI		91 ^[d]
2	IBX	Et_4NI		62 ^[d]
3	$\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$	Et_4NI	1:3	
4	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	Bu_4NI		88 ^[d]
5	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	LiI	2:1	
6	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	NaI	4:1	
7	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	KI		85 ^[d]

[a] All reactions were performed by using styrene (0.5 mmol), *p*Tol- SO_2Na (4 equiv.), hypervalent iodine reagent (1.5 equiv.), and additive (1 equiv.) in CH_3CN at room temperature for 1 h. [b] Product ratios were calculated from integration of the signals in the ^1H NMR (300 MHz) spectrum of the crude product. [c] Isolated yields after chromatographic purification. [d] The formation of **3a** was not observed by ^1H NMR (300 MHz) spectroscopic analysis of the crude products.

Table 1. Optimization of reaction conditions.^[a]



Entry	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ [equiv.]	<i>p</i> Tol SO_2Na [equiv.]	Solvent	Time [h]	Ratio ^[b] 2a/3a	Yield of 2a ^[c] [%]
1	2.2	4	H_2O	0.5	1:19	
2	2.2	4	H_2O	3	1:7	
3	2.2	4	$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:3)	0.5	2:5	
4	2.2	4	$\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (1:3)	0.5	2:3	
5	2.2	4	CH_3OH	0.5	1:3	
6	2.2	4	EtOAc	3	2:1	
7	2.2	4	DMSO	0.5		64 ^[d]
8	2.2	4	CHCl_3	0.5		60 ^[d]
9	2.2	4	CH_2Cl_2	5		58 ^[d]
10	2.2	4	CH_3CN	0.5		90 ^[d]
11	2.2	4	CH_3CN	0.25		80 ^[d]
12	1.1	4	CH_3CN	0.5		79 ^[d]
13	2.2	2	CH_3CN	0.5		33 ^[d]
14	1.5	4	CH_3CN	1		91 ^[d]

[a] All reactions were performed by using styrene (0.5 mmol) and Et_4NI (1 equiv.) at room temperature. [b] Product ratios were calculated from integration of the signals in the ^1H NMR (300 MHz) spectrum of the crude product. [c] Isolated yield after chromatographic purification. [d] The formation of **3a** was not observed by ^1H NMR (300 MHz) spectroscopic analysis of the crude products.

an additive, the iodine(V) reagent IBX gave inferior results (Table 2, Entry 2) and the reaction conversion was lowered dramatically by utilizing $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (Table 2, Entry 3). Among the hypervalent iodine reagents tested, and on the basis of both efficiency and availability of hypervalent iodine compounds, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ was chosen as the oxidant for this reaction. The effect of additives was also briefly investigated. Even though tetraalkylammonium iodide salts gave excellent yields of vinyl sulfone **2a**, their highly hygroscopic nature was a major drawback (Table 2, Entries 1 and 4). The ease of handling the alkali metal iodides prompted us to examine their reactivity (Table 2, Entries 5–7). Both LiI and NaI gave a mixture of **2a** and **3a** as can be seen from the ^1H NMR spectrum of the crude product. To our delight, KI gave comparable results to those obtained by using tetraalkylammonium iodide salts as additives (Table 2, Entry 7).

On the basis of the results shown in Table 2 (Entry 7), the optimized reaction conditions were chosen for further exploration of the substrate scope and the arenesulfonate sodium salts of this reaction.^[32] It was found that most styrene derivatives underwent the reaction to provide the corresponding vinyl sulfones in good yields (Table 3). *p*-Toluenesulfonate and benzenesulfonate sodium salts worked equally well in this reaction. Moderate yields were observed for electron-releasing-substituted styrene (Table 3, Entries 6 and 13).

Table 3. Oxidative sulfonylation of styrene derivatives.^[a]

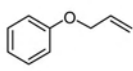
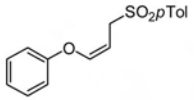
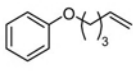
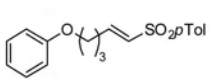
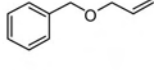
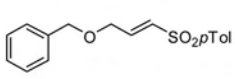
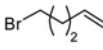
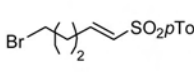
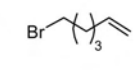
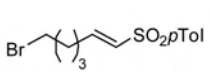
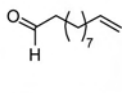
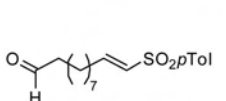
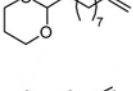
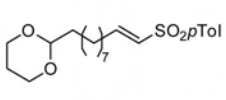
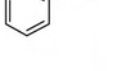
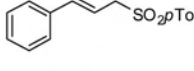
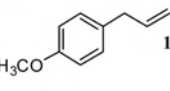
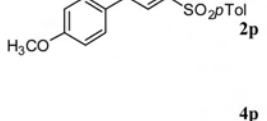
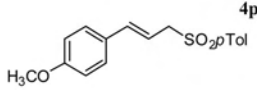
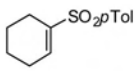
$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{KI, CH}_3\text{CN, r.t., 1 h}]{\text{PhI}(\text{OAc})_2, \text{ArSO}_2\text{Na}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2\text{Ar}$					
Entry	R	Substrate	Ar	Product	Yield [%] ^[b]
1	C_6H_5	1a	<i>p</i> Tol	2a	85
2	4-Br C_6H_4	1b	<i>p</i> Tol	2b	88
3	4-Cl C_6H_4	1c	<i>p</i> Tol	2c	86
4	2-Cl C_6H_4	1d	<i>p</i> Tol	2d	77
5	4-CH $_3\text{C}_6\text{H}_4$	1e	<i>p</i> Tol	2e	67
6	4-CH $_3\text{OC}_6\text{H}_4$	1f	<i>p</i> Tol	2f	48
7	4-CH $_3\text{OCOC}_6\text{H}_4$	1g	<i>p</i> Tol	2g	80
8	C_6H_5	1a	Ph	2aa	90
9	4-Br C_6H_4	1b	Ph	2bb	87
10	4-Cl C_6H_4	1c	Ph	2cc	88
11	2-Cl C_6H_4	1d	Ph	2dd	82
12	4-CH $_3\text{C}_6\text{H}_4$	1e	Ph	2ee	82
13	4-CH $_3\text{OC}_6\text{H}_4$	1f	Ph	2ff	55
14	4-CH $_3\text{OCOC}_6\text{H}_4$	1g	Ph	2gg	84

[a] All reactions were performed by using the substrate (0.5 mmol), *p*TolSO $_2$ Na or PhSO $_2$ Na (4 equiv.), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.5 equiv.), and KI (1 equiv.) in CH $_3$ CN at room temperature for 1 h. [b] Isolated yield.

The sulfonylation of aliphatic alkenes as well as cyclic alkenes was also investigated, and the results are summarized in Table 4. Under standard reaction conditions, aliphatic alkenes and cyclic alkenes afforded mixtures of vinyl sulfones and β -iodosulfones as observed by analysis of the ^1H NMR spectra of the crude products. Vinyl sulfones could be obtained by treatment of the crude mixtures with DBU in CH $_3$ CN at room temperature for 30 min. A variety

of aliphatic alkenes including those containing an oxygen atom (Table 4, Entries 1–3), a bromine atom (Table 4, Entries 4 and 5), an aldehyde function (Table 4, Entry 6), and a 1,3-dioxane moiety (Table 4, Entry 7) gave the corresponding products in good yields (70–89%). Allyl phenyl ether and allylbenzene derivatives yielded products derived from double bond isomerization as major products (Table 4, Entries 1, 8, and 9). It is also worth noting that allylsulfone **2h** was obtained as a *cis* alkene, whose stereochemistry was assigned on the basis of its spectroscopic

Table 4. Oxidative sulfonylation of aliphatic alkenes and cyclic alkene.^[a]

$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{2) DBU, CH}_3\text{CN, r.t.}]{\text{1) PhI}(\text{OAc})_2, \text{pTolSO}_2\text{Na, KI, CH}_3\text{CN, r.t.}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2\text{pTol}$					
R = alkyl					
Entry	Alkene	Product			Yield [%] ^[b]
1		1h		2h	70
2		1i		2i	84
3		1j		2j	75
4		1k		2k	80
5		1l		2l	89
6		1m		2m	80
7		1n		2n	81
8		1o		2o	72
9		1p		2p	11
				4p	63
10		1q		2q	56

[a] Reagents and conditions: 1) Alkene (0.5 mmol), *p*TolSO $_2$ Na (4 equiv.), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.5 equiv.), KI (1 equiv.), CH $_3$ CN, room temp., 1 h; 2) DBU, CH $_3$ CN, room temp., 30 min. [b] Isolated yield after two steps.

data (NOE experiments).^[33] Finally, cyclic vinylsulfone **2q** could also be prepared in moderate yield (56%) from cyclohexene.

The methodology works equally well with alkynes (Table 5). The optimized reaction conditions were applied to the reaction of arylacetylenes possessing substituents with different electronic properties on the phenyl rings (Table 5, Entries 1–4) and 1-octyne (Table 5, Entry 5). Facile reactions occurred, giving rise to the corresponding β -iodovinyl sulfones in high yields, each as a single geometrical isomer. On the basis of the spectroscopic data of the β -iodovinyl sulfone derived from 1-octyne (NOE experiments), the iodine atom was confirmed to be *anti* to the sulfonyl group. The stereochemistry of compounds **6a–d** was then assigned on the basis of that of **6e**.

Table 5. Sulfonylation of alkynes.^[a]

$\text{R} \equiv \text{C} \xrightarrow[\text{KI, CH}_3\text{CN, r.t., 1 h}]{\text{PhI(OAc)}_2, p\text{TolSO}_2\text{Na}} \text{R}-\text{C}(\text{I})=\text{CH}-\text{SO}_2p\text{Tol}$				
Entry	R	Substrate	Product	Yield [%] ^[b]
1	C ₆ H ₅	5a	6a	81
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	5b	6b	86
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	5c	6c	77
4	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5d	6d	77
5	CH ₃ (CH ₂) ₅	5e	6e	64

[a] All reactions were performed by using the substrate (0.5 mmol), *p*TolSO₂Na (4 equiv.), PhI(OAc)₂ (1.5 equiv.), and KI (1 equiv.) in CH₃CN at room temperature for 1 h. [b] Isolated yields.

Finally, oxidative β -sulfonylation of α,β -unsaturated carbonyl derivatives was investigated, and the results are summarized in Table 6. We found that the optimized conditions prove to be suitable for a range of alkyl ester derivatives, and these reactions went smoothly to provide the β -toluenesulfonyl- α,β -unsaturated esters in good yields (62–81% yield; Table 6, Entries 1–4). A low yield (33%) was observed with acrylonitrile (Table 6, Entry 5). However, methacrylonitrile afforded a mixture of two possible geometrical isomers, which could be separated by column chromatography [**8fa**(*E*)/**8fb**(*Z*) = 3:1] in good yields (Table 6, Entry 6). Allyl methacrylate reacted solely at the electron deficient alkene moiety to give the corresponding product **8g** in moderate yield (59%; Table 6, Entry 7). Acrylic acid gave no identifiable product (Table 6, Entry 8).

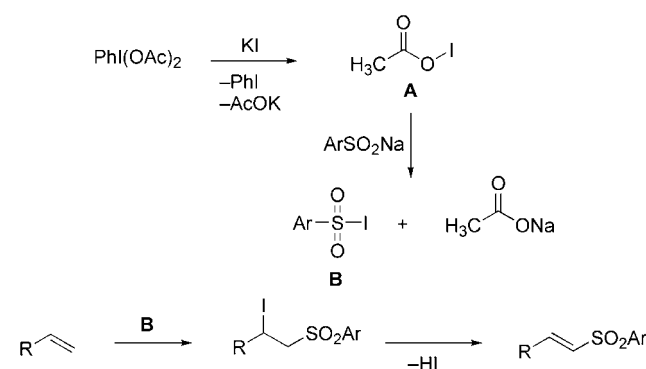
A probable mechanism for the formation of vinyl sulfones is outlined in Scheme 1. DIB promotes the oxidation of the iodide anion, yielding acetylhypoiodite (**A**) as a putative intermediate. Subsequent reaction of **A** with aryl sulfinate gives arylsulfonyl iodide (**B**), which readily mediates iodosulfonylation of the alkene.^[31] Spontaneous elimination of HI then takes place when the R group is an aryl or conjugated functional group. Aliphatic alkenes require a two-step reaction involving β -iodosulfonylation followed by base-induced dehydroiodination. To support our proposed mechanistic pathway, NMR spectroscopic experiments were

Table 6. Oxidative β -sulfonylation of α,β -unsaturated carbonyl derivatives and acrylonitrile compounds.^[a]

$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OR} \xrightarrow[\text{KI, CH}_3\text{CN, r.t., 1 h}]{\text{PhI(OAc)}_2, p\text{TolSO}_2\text{Na}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2p\text{Tol}$				
Entry	Alkene	Product	Yield [%] ^[b]	
1			62	
2			81	
3			78	
4			62	
5			33	
6			53	
			18	
7			59	
8			–	

[a] All reactions were performed by using the substrate (0.5 mmol), *p*TolSO₂Na (4 equiv.), PhI(OAc)₂ (1.5 equiv.), and KI (1 equiv.) in CH₃CN at room temperature for 1 h. [b] Isolated yields.

performed. When a 1:1 mixture of DIB/KI in CDCl₃ was examined by ¹H NMR spectroscopy, a new peak at δ = 2.10 ppm (s) gradually appeared and replaced the acetyl signal of DIB at δ = 2.02 ppm (s). The new singlet at δ = 2.10 ppm was assigned to acetylhypoiodite (AcOI).^[34]



Scheme 1. Plausible mechanistic pathway.

Finally, to probe the efficiency and generality of the present method against those previously reported utilizing reactive arenesulfonyl iodides prepared in situ by oxidation of the arenesulfinate sodium salts with oxidizing agents, comparative studies were conducted. By following the method described by Nair et al. employing CAN as an oxidant, it was found that α,β -unsaturated carbonyl derivatives were not suitable substrates and vinyl sulfones **8a** and **8c** were obtained in 17 and 40% yield, respectively.^[9d] The efficiency of the reaction dramatically depends on the type of solvent when molecular iodine was employed as the oxidizing reagent. Acetone gave poor results, which is in good agreement with those described by Julia and co-workers.^[9b] When acetonitrile was used as the solvent by employing $p\text{TolSO}_2\text{Na}$ (4 equiv.) and I_2 (1.5 equiv.) at room temperature for 1 h, styrene derivatives gave β -iodosulfones as major products along with vinyl sulfones, whereas the reactions of aliphatic alkenes did not work well and led to recovery of starting materials in 61–90% yield. In contrast to that reported by Yus, the reactions of **1a**, **1k**, and **7a** performed in dichloromethane by using $p\text{TolSO}_2\text{Na}$ (4 equiv.) and I_2 (1.5 equiv.) at room temperature for 1 h gave the corresponding β -iodosulfones exclusively in good yields. However, an additional elimination step mediated by base is required to obtain the vinyl sulfones.

Conclusions

In conclusion, we have demonstrated the synthetic application of (diacetoxyiodo)benzene (DIB)/KI to promote the reaction of sodium arenesulfonates with alkenes and alkynes. The method is simple and be conducted in one pot under non-anhydrous conditions and tolerates a variety of functional groups. The results, in many aspects, are superior to those previously reported. In view of the experimental simplicity and the mild reaction conditions, the present method is an important alternative to existing methods for the synthesis of vinyl sulfones and β -iodovinyl sulfones, which are an important class of compounds in organic chemistry.

Experimental Section

General Remarks: All reagents were obtained from commercial sources and used without further purification. Thin-layer chromatography was carried out on TLC alumina sheets with silica gel 60 F254 (Merck). Chromatographic purification of products was accomplished by using column chromatography on silica gel with hexanes/EtOAc as eluent and all solid compounds were recrystallized from hexanes/ CH_2Cl_2 . Melting points were recorded with a digital Electrothermal Melting 9100 apparatus. ^1H NMR spectra were recorded with a Bruker DPX-300 (300 MHz), Bruker Avance-300 (300 MHz), or Bruker Avance-500 (500 MHz) spectrometer in CDCl_3 by using tetramethylsilane ($\delta = 0$ ppm) as an internal standard. ^{13}C NMR spectra were recorded with a Bruker Avance-300 (75 MHz) spectrometer by using tetramethylsilane as an internal standard. Infrared spectra were recorded with a Perkin–Elmer 683 GX FTIR System spectrometer. High-resolution mass spectra

(HRMS) were recorded with a Bruker micro TOF spectrometer in the ESI mode.

General Procedure A

One-Step Synthesis of Vinyl Sulfones: $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (241.6 mg, 0.75 mmol) was added to a suspension of the alkene or alkyne (0.5 mmol), sodium arenesulfinate (2.0 mmol), and KI (83.0 mg, 0.5 mmol) in CH_3CN (2 mL), and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for 1 h. Upon completion of the reaction, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) and basified with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (5 mL). Further stirring was followed by extraction with EtOAc (3×15 mL). The combined organic extract was washed with H_2O (15 mL) and brine (15 mL), dried (MgSO_4), filtered, and concentrated (aspirator). The residue was purified by column chromatography.

(E)-1-Methyl-4-(styrylsulfonyl)benzene (2a):^[9a] According to general procedure A, styrene (**1a**; 52.0 mg, 0.5 mmol) and sodium p -toluenesulfinate (356.4 mg, 2.0 mmol) were employed. Column chromatography (SiO_2 , 20% EtOAc in hexanes) gave **2a** (109.8 mg, 85% yield; white solid, m.p. 118–120 °C, ref.^[9a] m.p. 120–121 °C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, ArH), 7.68 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, CH), 7.51–7.35 (m, 7 H, ArH), 6.87 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, CH), 2.46 (s, 3 H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.3$, 141.9, 137.8, 132.5, 131.1, 130.3, 129.9, 129.0, 128.5, 127.7, 21.6 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3046$, 2924, 1615, 1595, 1496, 1449, 1315, 1285, 1143, 1086, 973, 810, 748, 665 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 281.0612; found 281.0646.

(E)-1-Bromo-4-(2-tosylvinyl)benzene (2b): According to general procedure A, 4-bromostyrene (**1b**; 91.9 mg, 0.5 mmol) and sodium p -toluenesulfinate (356.4 mg, 2.0 mmol) were employed. Column chromatography (SiO_2 , 20% EtOAc in hexanes) gave **2b** (148.4 mg, 88% yield; white solid, m.p. 163–164 °C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H, ArH), 7.51 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, CH), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, ArH), 7.29–7.24 (m, 4 H, ArH), 6.78 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, CH), 2.36 (s, 3 H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.5$, 140.5, 137.5, 132.3, 131.4, 130.0, 129.8, 128.4, 127.7, 125.5, 21.6 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3053$, 1614, 1583, 1482, 1303, 1287, 1142, 1084, 1068, 1008, 861, 785, 671 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 358.9717; found 358.9708.

(E)-[2-(Phenylsulfonyl)vinyl]benzene (2aa):^[35] According to general procedure A, styrene (**1a**; 52.0 mg, 0.5 mmol) and sodium benzenesulfinate (328.4 mg, 2.0 mmol) were employed. Column chromatography (SiO_2 , 20% EtOAc in hexanes) gave **2aa** (109.9 mg, 90% yield; white solid, m.p. 68–70 °C, ref.^[35] m.p. 75–76 °C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.99$ –7.96 (m, 2 H, ArH), 7.69 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, CH), 7.64–7.34 (m, 8 H, ArH), 6.89 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, CH) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.5$, 140.8, 133.3, 132.4, 131.2, 129.3, 129.1, 128.5, 127.6, 127.3 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3056$, 1612, 1576, 1496, 1448, 1301, 1177, 1146, 1086, 972, 856, 818, 743, 690 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 267.0456; found 267.0439.

(E)-1-Bromo-4-[2-(phenylsulfonyl)vinyl]benzene (2bb): According to general procedure A, 4-bromostyrene (**1b**; 91.9 mg, 0.5 mmol) and sodium benzenesulfinate (328.4 mg, 2.0 mmol) were employed. Column chromatography (SiO_2 , 20% EtOAc in hexanes) gave **2bb** (140.6 mg, 87% yield; white solid, m.p. 152–154 °C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96$ (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H, ArH), 7.65–7.48 (m, 6 H, ArH, CH), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, ArH), 6.91 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H, CH) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.0$,

140.5, 133.5, 132.4, 131.3, 129.9, 129.4, 128.1, 127.7, 125.5 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3056, 1619, 1583, 1485, 1446, 1398, 1308, 1285, 1153, 1085, 1068, 1008, 976, 856, 784 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₄H₁₁O₂SBrNa [M + Na]⁺ 344.9561; found 344.9577.

(E)-1-Chloro-2-[2-(phenylsulfonyl)vinyl]benzene (2dd): According to general procedure A, 2-chlorostyrene (**1d**; 69.3 mg, 0.5 mmol) and sodium benzenesulfinate (328.4 mg, 2.0 mmol) were employed. Column chromatography (SiO₂, 10% EtOAc in hexanes) gave **2dd** (114.3 mg, 82% yield; pale-yellow solid, m.p. 98–100 °C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (d, J = 15.4 Hz, 1 H, CH), 7.98–7.95 (m, 2 H, ArH), 7.66–7.49 (m, 4 H, ArH), 7.42–7.25 (m, 3 H, ArH), 6.93 (d, J = 15.4 Hz, 1 H, CH) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 140.4, 138.4, 135.3, 133.5, 131.9, 130.7, 130.4, 130.1, 129.4, 128.4, 127.8, 127.2 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3051, 1607, 1591, 1470, 1448, 1304, 1201, 1148, 1086, 1042, 971, 824, 747, 689 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₄H₁₁O₂SClNa [M + Na]⁺ 301.0066; found 301.0059.

(E)-1-Methoxy-4-[2-(phenylsulfonyl)vinyl]benzene (2ff): According to general procedure A, 4-methoxystyrene (**1f**; 67.1 mg, 0.5 mmol) and sodium benzenesulfinate (328.4 mg, 2.0 mmol) were employed. Column chromatography (SiO₂, 20% EtOAc in hexanes) gave **2ff** (75.4 mg, 55% yield; white solid, m.p. 74–77 °C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.86–7.83 (m, 2 H, ArH), 7.54 (d, J = 15.4 Hz, 1 H, CH), 7.50–7.40 (m, 3 H, ArH), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, ArH), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, ArH), 6.64 (d, J = 15.4 Hz, 1 H, CH), 3.71 (s, 3 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.1, 142.3, 141.2, 133.1, 130.3, 129.2, 127.5, 125.0, 124.5, 114.5, 55.4 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3054, 2991, 2835, 1603, 1573, 1512, 1447, 1422, 1306, 1287, 1262, 1173, 1145, 1082, 1038, 979, 867, 803, 752, 685 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₅H₁₄O₃SNa [M + Na]⁺ 297.0561; found 297.0563.

(E)-1-[2-Iodo-2-(4-nitrophenyl)vinylsulfonyl]-4-methylbenzene (6d): According to general procedure A, 4-ethynylnitrobenzene (**5d**; 73.6 mg, 0.5 mmol) and sodium *p*-toluenesulfinate (356.4 mg, 2.0 mmol) were employed. Column chromatography (SiO₂, 20% EtOAc in hexanes) gave **6d** (165.3 mg, 77% yield; pale-yellow solid, m.p. 186–189 °C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, ArH), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, ArH), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, ArH), 7.31 (s, 1 H, CH), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, ArH), 2.36 (s, 3 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.1, 145.9, 145.4, 142.5, 136.8, 130.1, 128.5, 127.8, 123.2, 109.1, 21.6 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3077, 3041, 1602, 1583, 1519, 1345, 1321, 1290, 1145, 1082, 1016, 886, 845, 817, 761, 653 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₅H₁₂INO₄SNa [M + Na]⁺ 451.9429; found 451.9456.

(E)-Methyl 2-Methyl-3-tosylacrylate (8b): According to general procedure A, methyl methacrylate (**7b**; 50.0 mg, 0.5 mmol) and sodium *p*-toluenesulfinate (356.4 mg, 2.0 mmol) were employed. Column chromatography (SiO₂, 15% EtOAc in hexanes) gave **8b** (103.0 mg, 81% yield; colorless solid, m.p. 53–56 °C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, ArH), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, ArH), 7.22 (q, J = 1.5 Hz, 1 H, CH), 3.77 (s, 3 H, CH₃), 2.45 (s, 3 H, CH₃), 2.32 (d, J = 1.5 Hz, 3 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.0, 145.1, 140.5, 137.6, 137.6, 130.0, 127.6, 52.9, 21.5, 13.2 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3048, 2959, 1717, 1630, 1596, 1490, 1437, 1381, 1312, 1267, 1182, 1145, 1088, 973, 857, 817, 737 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₂H₁₄O₄SNa [M + Na]⁺ 277.0510; found 277.0459.

(E)-Butyl 3-Tosylacrylate (8c): According to general procedure A, *n*-butyl acrylate (**7c**; 56.1 mg, 0.5 mmol) and sodium *p*-toluenesulfinate (356.4 mg, 2.0 mmol) were employed. Column chromatography (SiO₂, 10% EtOAc in hexanes) gave **8c** (110.1 mg, 78% yield;

colorless viscous liquid). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, ArH), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, ArH), 7.31 (d, J = 15.1 Hz, 1 H, CH), 6.79 (d, J = 15.1 Hz, 1 H, CH), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2 H, CH₂), 2.44 (s, 3 H, CH₃), 1.63 (quint., J = 6.6 Hz, 2 H, CH₂), 1.40–1.33 (m, 2 H, CH₂), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 163.4, 145.5, 143.3, 135.4, 130.4, 130.1, 128.2, 65.7, 30.3, 21.5, 18.9, 13.4 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3064, 2962, 2875, 1732, 1596, 1494, 1464, 1385, 1327, 1297, 1228, 1167, 1148, 1087, 963, 812, 708, 644 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₄H₁₈O₄SNa [M + Na]⁺ 305.0823; found 305.0772.

(E)-tert-Butyl 3-Tosylacrylate (8d): According to general procedure A, *tert*-butyl acrylate (**7d**; 56.1 mg, 0.5 mmol) and sodium *p*-toluenesulfinate (356.4 mg, 2.0 mmol) were employed. Column chromatography (SiO₂, 15% EtOAc in hexanes) gave **8d** (87.5 mg, 62% yield; white solid, m.p. 95–97 °C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, ArH), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, ArH), 7.23 (d, J = 15.1 Hz, 1 H, CH), 6.73 (d, J = 15.1 Hz, 1 H, CH), 2.48 (s, 3 H, CH₃), 1.49 (s, 9 H, 3 CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.6, 145.4, 142.5, 135.7, 132.4, 130.2, 128.3, 83.0, 27.9, 21.6 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070, 3039, 2986, 2967, 1713, 1625, 1595, 1480, 1393, 1368, 1311, 1249, 1156, 1087, 984, 828, 807, 720, 645 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₄H₁₈O₄SNa [M + Na]⁺ 305.0823; found 305.0859.

(E)-2-Methyl-3-tosylacrylonitrile (8fa) and (Z)-2-Methyl-3-tosylacrylonitrile (8fb): According to general procedure A, methacrylonitrile (**7f**; 33.6 mg, 0.5 mmol) and sodium *p*-toluenesulfinate (356.4 mg, 2.0 mmol) were employed. Column chromatography (SiO₂, 10–20% EtOAc in hexanes) gave **8fa** and **8fb**. Data for **8fa**: Colorless solid (58.6 mg, 53% yield), m.p. 93–94 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, ArH), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, ArH), 6.89 (q, J = 1.6 Hz, 1 H, CH), 2.50 (s, 3 H, CH₃), 2.42 (d, J = 1.6 Hz, 3 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 146.0, 143.1, 136.8, 130.4, 127.9, 123.2, 117.1, 21.6, 16.4 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3038, 2924, 2233, 1619, 1594, 1440, 1383, 1329, 1299, 1182, 1149, 1087, 1040, 856, 811, 670 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₁H₁₁NO₂SNa [M + Na]⁺ 244.0408; found 244.0381. Data for **8fb**: Colorless solid (19.9 mg, 18% yield), m.p. 112–114 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, ArH), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, ArH), 6.87 (q, J = 1.6 Hz, 1 H, CH), 2.47 (s, 3 H, CH₃), 2.16 (d, J = 1.6 Hz, 3 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 145.9, 142.9, 135.9, 130.2, 128.2, 121.1, 114.2, 22.3, 21.6 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3038, 2924, 2233, 1619, 1594, 1441, 1384, 1329, 1307, 1299, 1182, 1149, 1087, 1041, 857, 812, 670 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₁H₁₁NO₂SNa [M + Na]⁺ 244.0408; found 244.0376.

(E)-Allyl 2-Methyl-3-tosylacrylate (8g): According to general procedure A, allyl methacrylate (**7g**; 63.1 mg, 0.5 mmol) and sodium *p*-toluenesulfinate (356.4 mg, 2.0 mmol) were employed. Column chromatography (SiO₂, 10–15% EtOAc in hexanes) gave **8g** (82.7 mg, 59% yield; colorless viscous liquid). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, ArH), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, ArH), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, CH), 5.95–5.84 (m, 1 H, CH), 5.33 (dd, J = 17.3, 1.3 Hz, 1 H, CH), 5.27 (dd, J = 11.6, 1.3 Hz, 1 H, CH), 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2 H, CH₂), 2.46 (s, 3 H, CH₃), 2.34 (d, J = 1.5 Hz, 3 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.2, 145.1, 140.7, 137.7, 137.5, 131.1, 130.0, 127.6, 119.2, 66.6, 21.5, 13.2 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3054, 2953, 1727, 1626, 1597, 1494, 1447, 1382, 1362, 1324, 1232, 1151, 1117, 1086, 997, 941, 817, 782, 708 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₄H₁₆O₄SNa [M + Na]⁺ 303.0667; found 303.0613.

General Procedure B

Two-Step Synthesis of Vinyl Sulfones: $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (241.6 mg, 0.75 mmol) was added to a suspension of alkene (0.5 mmol), *p*-toluenesulfonate (356.4 mg, 2.0 mmol), and KI (83.0 mg, 0.5 mmol) in CH_3CN (2 mL), and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) and basified with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (5 mL). Further stirring was followed by extraction with EtOAc (3×15 mL). The combined organic extract was washed with H_2O (15 mL) and brine (15 mL), dried (MgSO_4), filtered, and concentrated (aspirator). ^1H NMR spectroscopy of the crude mixture revealed that it was mixture of β -iodosulfone and vinyl sulfone. Without purification, the crude mixture was diluted with CH_3CN (2 mL), and to this solution was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU; 76.1 mg, 0.5 mmol). The reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for 30 min before it was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (5 mL). Further stirring was followed by extraction with EtOAc (2×15 mL). The combined organic extract was washed with H_2O (15 mL) and brine (15 mL), dried (MgSO_4), filtered, and concentrated (aspirator). The residue was purified by column chromatography.

(Z)-1-Methyl-4-[3-(phenoxy)allylsulfonyl]benzene (2h): According to general procedure B, allyl phenyl ether (**1h**; 67.1 mg, 0.5 mmol) was employed. Column chromatography (SiO_2 , 15% EtOAc in hexanes) gave **2h** (100.9 mg, 70% yield; colorless solid, m.p. 83–85 °C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, ArH), 7.29–7.22 (m, 4 H, ArH), 7.09–7.04 (m, 1 H, ArH), 6.66 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, ArH), 6.51 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, CH), 4.92 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1 H, CH), 4.07 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, CH_2), 2.37 (s, 3 H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.4, 146.4, 144.4, 135.6, 129.5, 129.4, 128.6, 123.5, 116.5, 97.8, 52.6, 21.6 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3063, 2976, 1670, 1592, 1486, 1406, 1385, 1312, 1302, 1266, 1209, 1143, 1080, 983, 770, 742 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 311.0718; found 311.0759.

(E)-1-Methyl-4-(5-phenoxy-pent-1-enylsulfonyl)benzene (2i): According to general procedure B, 4-pentenyl phenyl ether (**1i**; 81.1 mg, 0.5 mmol) was employed. Column chromatography (SiO_2 , 20% EtOAc in hexanes) gave **2i** (132.9 mg, 84% yield; white solid, m.p. 73–75 °C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, ArH), 7.32–7.22 (m, 4 H, ArH), 7.05–6.91 (m, 2 H, ArH, CH), 6.84–6.81 (m, 2 H, ArH), 6.35 (d, J = 15.1 Hz, 1 H, CH), 3.94 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, CH_2), 2.48–2.41 (m, 5 H, CH_3 , CH_2), 1.98–1.89 (m, 2 H, CH_2) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.6, 145.3, 144.2, 137.7, 131.4, 129.8, 129.4, 127.6, 120.8, 114.4, 66.4, 28.2, 27.4, 21.5 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3039, 2961, 2873, 1634, 1601, 1586, 1492, 1469, 1441, 1397, 1315, 1307, 1279, 1242, 1178, 1083, 1042, 979, 811, 761 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 339.1031; found 339.1055.

(E)-1-(5-Bromopent-1-enylsulfonyl)-4-methylbenzene (2k): According to general procedure B, 5-bromopentene (**1k**; 74.5 mg, 0.5 mmol) was employed. Column chromatography (SiO_2 , 15% EtOAc in hexanes) gave **2k** (121.3 mg, 80% yield; colorless oil). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, ArH), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, ArH), 6.84 (dt, J = 15.1, 6.8 Hz, 1 H, CH), 6.30 (d, J = 15.1 Hz, 1 H, CH), 3.31 (t, J = 6.3 Hz, 2 H, CH_2), 2.36–2.30 (m, 5 H, CH_3 , CH_2), 1.93 (quint., J = 6.8 Hz, 2 H, CH_2) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 144.3, 143.9, 137.4, 131.9, 129.8, 127.5, 32.1, 30.3, 29.6, 21.5 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3047, 2925, 1627, 1597, 1495, 1441, 1317, 1302, 1289, 1145, 1087, 961,

814, 660 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{SBrNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 324.9874; found 324.9898.

(E)-11-Tosylundec-10-enal (2m): According to general procedure B, undec-10-enal (**1m**; 84.1 mg, 0.5 mmol) was employed. Column chromatography (SiO_2 , 15% EtOAc in hexanes) gave **2m** (129.0 mg, 80% yield; colorless viscous liquid). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.75 (t, J = 1.8 Hz, 1 H, CHO), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, ArH), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, ArH), 6.94 (dt, J = 15.1, 6.8 Hz, 1 H, CH), 6.30 (d, J = 15.1 Hz, 1 H, CH), 2.44–2.38 (m, 5 H, CH_3 , CH_2), 2.26–2.17 (m, 2 H, CH_2), 1.60–1.20 [m, 12 H, $(\text{CH}_2)_6$] ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 202.7, 146.4, 144.0, 137.8, 130.6, 129.7, 127.5, 43.7, 31.3, 29.0, 28.9, 28.8, 27.4, 21.9, 21.4 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3048, 2929, 2856, 1712, 1634, 1597, 1495, 1456, 1403, 1317, 1303, 1287, 1144, 1087, 970, 814, 660 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 345.1500; found 345.1558.

(E)-2-(10-Tosyldec-9-enyl)-1,3-dioxane (2n): According to general procedure B, 2-(dec-9-enyl)-1,3-dioxane (**1n**; 113.2 mg, 0.5 mmol) was employed. Column chromatography (SiO_2 , 15% EtOAc in hexanes) gave **2n** (154.1 mg, 81% yield; colorless solid, m.p. 81–83 °C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, ArH), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, ArH), 6.95 (dt, J = 15.1, 6.8 Hz, 1 H, CH), 6.29 (d, J = 15.1 Hz, 1 H, CH), 4.51 (t, J = 5.1 Hz, 1 H, CH), 4.13–4.08 (m, 2 H, 2 CH of OCH_2), 3.81–3.72 (m, 2 H, 2 CH of OCH_2), 2.44 (s, 3 H, CH_3), 2.25–2.18 (m, 2 H, CH_2), 2.10–2.05 (m, 1 H, CH of CH_2), 1.61–1.54 (m, 2 H, CH_2), 1.44–1.26 [m, 13 H, CH of CH_2 , $(\text{CH}_2)_6$] ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 146.5, 144.0, 137.8, 130.5, 129.7, 127.5, 102.3, 66.8, 35.1, 31.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 27.5, 25.8, 23.8, 21.5 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3055, 2934, 2857, 1632, 1597, 1492, 1450, 1410, 1334, 1301, 1287, 1244, 1147, 1117, 1098, 1085, 986, 968, 890, 742, 668 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 403.1919; found 403.1949.

(E)-1-Methoxy-4-(3-tosylprop-1-enyl)benzene (4p): According to general procedure B, allyl anisole (**1p**; 74.1 mg, 0.5 mmol) was employed. Column chromatography (SiO_2 , 10–20% EtOAc in hexanes) gave products **2p** (16.6 mg, 11% yield) and **4p** (95.3 mg, 63% yield). Data for **4p**: Brownish solid, m.p. 117–119 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, ArH), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, ArH), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, ArH), 6.75 (dt, J = 8.6 Hz, 2 H, ArH), 6.24 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CH), 5.86 (dt, J = 15.8, 7.6 Hz, 1 H, CH), 3.82 (d, J = 7.6 Hz, 2 H, CH_2), 3.71 (s, 3 H, CH_3), 2.33 (s, 3 H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.8, 144.6, 138.4, 135.6, 129.6, 128.6, 128.4, 127.8, 114.0, 112.7, 60.5, 55.2, 21.5 ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3033, 2969, 2915, 1644, 1605, 1575, 1512, 1463, 1400, 1313, 1289, 1252, 1177, 1145, 1087, 978, 819, 733, 664 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 325.0874; found 325.0860.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Experimental procedures and spectroscopic data; NOE interactions of **2h**, **6e**, and **8fa/8fb**; copies of the ^1H and ^{13}C NMR spectra of all compounds.

Acknowledgments

Financial support from the Thailand Research Fund and the Commission on Higher Education (RMU5180040), the Center for Innovation in Chemistry (PERCH-CIC), the Development and Promotion of Science and Technology Talent Project (DPST), the Institute for the Promotion of Teaching Science and Technology, and the Commission on Higher Education (CHE-RES-RG), Ministry of Education is gratefully acknowledged.

- [1] a) H. Kumamoto, K. Deguchi, T. Wagata, Y. Furuya, Y. Odanaka, Y. Kitade, H. Tanaka, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8007–8013; b) Q. Zhu, Y. Lu, *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 951–955; c) Q. Zhu, Y. Lu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1721–1724; d) G. Pandey, K. N. Tiwari, V. G. Puranik, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3611–3614; e) K. Oh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2973–2975; f) M. N. Noshi, A. El-awa, E. Torres, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11242–11247; g) D. L. J. Clive, Z. Li, M. Yu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5608–5617; h) D. J. Wardrop, J. Fritz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3659–3662; i) O. Arjona, R. Menchaca, J. Plumet, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 107–109.
- [2] a) S. Sulzer-Mossé, A. Alexakis, J. Mareda, G. Bollot, G. Bernardinelli, Y. Filinchuk, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3204–3220; b) A. P. Esteves, M. E. Silva, L. M. Rodrigues, A. M. F. Oliveira-Campos, R. Hrdina, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9040–9043; c) C. N. Farthing, S. P. Marsden, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4235–4238.
- [3] a) Y. Gao, Y. Lam, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 327–332; b) A. López-Pérez, R. Robles-Machín, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9261–9264; c) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795–1798; d) A. Padwa, H. Lipka, S. H. Watterson, S. S. Murphree, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6238–6250; e) A. L. Krasovskiy, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 201–209; f) R. V. C. Carr, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 853–855.
- [4] a) R. Ettari, E. Nizi, M. E. D. Francesco, M.-A. Dude, G. Pradel, R. Vičík, T. Schirmeister, N. Micale, S. Grasso, M. Zappalà, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 988–996; b) K. Steert, I. El-Sayed, P. Van der Veken, A. Krishtal, C. Van Alsenoy, G. D. Westrop, J. C. Mottram, G. H. Coombs, K. Augustyns, A. Haemers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6563–6566; c) M. Uttamchandani, K. Liu, R. C. Panicker, S. Q. Yao, *Chem. Commun.* **2007**, 1518–1520; d) J. J. Reddick, J. Cheng, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1967–1970; e) G. Wang, U. Mahesh, G. Y. J. Chen, S. Q. Yao, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 737–740; f) B. R. Shenai, B. J. Lee, A. Alvarez-Hernandez, P. Y. Chong, C. D. Emal, R. J. Neitz, W. R. Roush, P. J. Rosenthal, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 154–160; g) W. R. Roush, S. L. Gwaltney II, J. Cheng, K. A. Scheidt, J. H. McKerrrow, E. Hansell, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10994–10995; h) J. T. Palmer, D. Rasnick, J. L. Klaus, D. Brömme, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3193–3196; i) S. Liu, R. P. Hanzlik, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1067–1075.
- [5] D. C. Meadows, T. Sanchez, N. Neamati, T. W. North, J. Gervey-Hague, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1127–1137.
- [6] B. A. Frankel, M. Bentley, R. G. Kruger, D. G. McCafferty, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3404–3405.
- [7] a) T. G. Back, J. R. Proudfoot, C. Djerassi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2187–2190; b) M. Virgili, J. Belloch, A. Mayano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4583–4586; c) S.-H. Chen, R. F. Horvath, J. Joglar, M. J. Fischer, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5834–5845; d) P. L. Ibáñez, C. Nájera, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2003–2006; e) G. E. Keck, K. A. Savin, M. A. Weglarz, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194–3204; f) I. Das, T. Pathak, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1303–1306; g) S. V. Ley, B. Lygo, A. Wonnacott, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 535–538; h) B. M. Trost, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1098–1100; i) C. H. Fotsch, A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4141–4147; j) C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547–10658.
- [8] a) R. V. C. Carr, R. V. Williams, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4976–4986; b) N. O. Brace, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4506–4508; c) F. E. K. Kroll, R. Morphy, D. Rees, D. Gani, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8573–8576; d) A. Orita, M. Katakami, Y. Yasui, A. Kurihara, H. Otera, *Green Chem.* **2001**, *3*, 13–16; e) E. Magnier, M. Tordeux, R. Goumont, K. Magder, C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 55–59.
- [9] a) L. K. Liu, K.-Y. Jen, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 406–410; b) L. M. Harwood, M. Julia, G. L. Thuillier, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2483–2487; c) C. Nájera, B. Baldó, M. Yus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1029–1032; d) V. Nair, A. Augustine, T. G. George, L. G. Nair, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6763–6765; e) V. Nair, A. Augustine, T. D. Suja, *Synthesis* **2002**, 2259–2265; f) S. Zhu, C. Qin, G. Xu, Q. Chu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5265–5268; g) T. G. Back, S. Collins, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3249–3256; h) V. Nair, A. Augustine, S. B. Panicker, T. D. Suja, S. Mathai, *Res. Chem. Intermed.* **2003**, *29*, 213–226; i) W. Sas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 862–863; j) H. Qian, X. Huang, *Synlett* **2001**, 1913–1916.
- [10] a) G. L. Edwards, C. A. Muldoon, D. J. Sinclair, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7779–7788; b) X. Liu, X. Duan, Z. Pan, Y. Han, Y. Liang, *Synlett* **2005**, 1752–1754.
- [11] a) I. C. Popoff, J. L. Dever, G. R. Leader, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1128–1130; b) G. Wang, S. Q. Yao, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4437–4440.
- [12] a) X. Huang, D.-H. Duan, *Chem. Commun.* **1999**, 1741–1742; b) X. Huang, D.-H. Duan, W. Zheng, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1958–1963.
- [13] D.-H. Duan, X. Huang, *Synlett* **1999**, 317–318.
- [14] X. Huang, C.-G. Liang, Q. Xu, Q.-W. He, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 74–80.
- [15] T. G. Back, S. Collins, M. V. Krishna, K.-W. Law, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4258–4264.
- [16] T. G. Back, R. J. Bethell, M. Parvez, D. Wehrli, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7908–7919.
- [17] S. Watanabe, K. Yamamoto, Y. Itagaki, T. Iwamura, T. Iwama, T. Kataoka, G. Tanabe, O. Muraoka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 239–247.
- [18] B. R. Baker, M. V. Querry, *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 417–424.
- [19] Y. Matano, M. Yoshimune, N. Azuna, H. Suzuki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1971–1977.
- [20] M. Ochiai, Y. Kitagawa, M. Toyonari, K. Uemura, K. Oshima, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8001–8008.
- [21] a) S. Berteina, S. Wendeborn, W. K.-D. Brill, A. D. Mesmaeker, *Synlett* **1998**, 676–678; b) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L. M. Parisi, R. Bernini, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5608–5614; c) G. W. Kabalka, S. K. Guchhait, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4021–4022; d) D. C. Reeves, S. Rodriguez, H. Lee, N. Haddad, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2870–2873.
- [22] a) W. Bao, C. Wang, *J. Chem. Res.* **2006**, *6*, 396–397; b) M. Bian, F. Xu, C. Ma, *Synthesis* **2007**, 2951–2956.
- [23] a) K. Grela, M. Bieniek, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6425–6428; b) A. Michrowska, M. Bieniek, M. Kim, R. Klajn, K. Grela, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4525–4531.
- [24] M. Xie, L. Liu, J. Wang, S. Wang, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4058–4062.
- [25] Z.-H. Guan, W. Zuo, L.-B. Zhao, Z.-H. Ren, Y.-M. Liang, *Synthesis* **2007**, 1465–1470.
- [26] a) V. Varvoglis, *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1997**; b) T. Wirth, *Topics in Current Chemistry Vol. 224: Hypervalent Iodine Chemistry – Modern Developments in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **2003**; c) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178; d) Y. Kita, T. Takada, H. Tohma, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 627–630; e) T. Wirth, U. H. Hirt, *Synthesis* **1999**, 1271–1287; f) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812–2814; g) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584; h) H. Tohma, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 111–124; i) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656–3665; j) R. D. Richardson, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4402–4404; k) U. Ladziata, V. V. Zhdankin, *Synlett* **2007**, 527–537; l) M. Ochiai, *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 12–23; m) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358; n) T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2009**, 2073–2085; o) M. Uyanik, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2009**, 2086–2099.
- [27] V. V. Zhdankin, *ARKIVOC* **2009**, *1*, 1–62.

- [28] For recent articles, see: a) M. Jiang, M. Shi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 798–801; b) N. Takenaga, A. Goto, M. Yoshimura, H. Fujioka, T. Dohi, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3227–3229; c) B. A. Mendelsohn, S. Lee, S. Kim, F. Teyssier, V. S. Aulakh, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1539–1542; d) C. Dolka, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, P. G. Tsoungas, E. V. Van der Eycken, G. Varvounis, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2964–2967; e) S. R. Goudreau, D. Marcoux, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 470–473; f) W. Yu, Y. Du, K. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2417–2420; g) X. Li, Y. Du, Z. Liang, X. Li, Y. Pan, K. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2643–2646; h) H. Ghosh, R. Yella, A. R. Ali, S. K. Sahoo, B. K. Patel, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2407–2410; i) K. W. Fiori, C. G. Espino, B. H. Brodsky, J. Du Bois, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042–3051; j) F. Nahra, F. Liron, G. Prestat, C. Mealli, A. Messaoudi, G. Poli, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11078–11082; k) L. Pouységu, S. Chassaing, D. Dejugnac, A.-M. Lamidey, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552–3555; l) C. Fang, W. Qian, W. Bao, *Synlett* **2008**, 2529–2531; m) D. Bérard, M.-A. Giroux, L. Racicot, C. Sabot, S. Canesi, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7537–7544; n) F.-X. Felpin, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 409–412; o) N. N. Karade, G. B. Tiwari, S. V. Gampawar, *Synlett* **2007**, 1921–1924; p) R. Fan, D. Pu, F. Wen, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8994–8997; q) D. M. Browne, O. Ni-yomura, T. Wirth, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3169–3171; r) T. Dohi, N. Takenaga, A. Goto, A. Maruyama, Y. Kita, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3129–3132; s) M. S. Yusubov, K.-W. Chi, J. Y. Park, R. Karimov, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6305–6308; t) M. Ishihara, H. Togo, *Synlett* **2006**, 227–230; u) N. N. Karade, G. B. Tiwari, D. B. Huple, *Synlett* **2005**, 2039–2042; v) O. Karam, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, J.-C. Jacquesy, A. Cousson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6629–6638.
- [29] a) M. A. Hashem, A. Jung, M. Ries, A. Kirschning, *Synlett* **1998**, 195–197; b) A. Kirschning, M. Jesberger, H. Monenschein, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8999–9002; c) A. Kirschning, M. A. Hashem, H. Monenschein, L. Rose, K.-U. Schöning, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6522–6526; d) H. S. Rho, B.-S. Ko, Y.-S. Ju, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2101–2106; e) J. Barluenga, F. González-Bobes, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2556–2558; f) D. C. Braddock, G. Cansell, S. A. Hermitage, *Synlett* **2004**, 461–464; g) H. Liu, C.-H. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8220–8222; h) R. Fan, F. Wen, L. Qin, D. Pu, B. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7444–7447; i) N. N. Karade, S. V. Gampawar, G. B. Tiwari, *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 419–422; j) M. A. Rahman, T. Kitamura, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4759–4761.
- [30] a) C. Kuhakarn, K. Kittigowittana, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *ARKIVOC* **2005**, *1*, 143–153; b) C. Kuhakarn, K. Kittigowittana, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8995–9000; c) C. Kuhakarn, K. Kittigowittana, P. Ghabkham, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2887–2892; d) S. Chiampanichayakul, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, T. Jaipetch, C. Kuhakarn, *Synthesis* **2008**, 2045–2048; e) C. Kuhakarn, W. Panchan, S. Chiampanichayakul, N. Samkkanad, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, T. Jaipetch, *Synthesis* **2009**, 929–934.
- [31] A. Kirschning, M. Jesberger, H. Monenschein, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8999–9002.
- [32] We thank referees for suggesting the use of an appropriate base in the reaction instead of using an excess amount of sodium arenesulfinate. NaOAc and DBU were examined and neither of them proved to be general for structurally different substrates.
- [33] T. Hirata, Y. Sasada, T. Ohtani, T. Asada, H. Kinoshita, H. Senada, K. Inomata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 75–96.
- [34] a) J. L. Coutneidge, J. Lusztyk, D. Pagé, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1003–1006; b) N. N. Karade, G. B. Tiwari, D. B. Huple, *Synlett* **2005**, 2039–2042; c) D.-H. Wang, X.-S. Hao, D.-F. Wu, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3387–3390.
- [35] W. M. Xu, E. Tang, X. Huang, *Synthesis* **2004**, 2094–2098.

Received: May 6, 2010

Published Online: August 24, 2010