



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

การแยกไอโซเมอร์ที่สมบูรณ์ของราซิมีอัลกอฮอล์โดยวิธีไคเนติกเรโซลูชัน
โดยทำปฏิกิริยากับไครัลเบ็นซิลโอดาซิลออกไซด์ที่เตรียมได้จากกรดอะมิโน

โดย

ชุตินา คุณากาญจน์

30 มิถุนายน 2547

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

การแยกไอโซเมอร์ที่สมบูรณ์ของราซิมีกอัลกอฮอล์โดยวิธีไคเนติกเรโซลูชัน
โดยทำปฏิกิริยากับไครัลเบ็นซิโอดาโซลออกไซด์ที่เตรียมได้จากการดอะมิโน

คณะผู้วิจัย

สังกัด

1. ชุตินา คูหากาญจน์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
2. กฤษฎา กิตติโกวิทนา นักศึกษาภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอแสดงความขอบคุณต่อ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ที่สนับสนุนในการทำวิจัยผ่านทางทุนส่งเสริมนักวิจัยรุ่นใหม่ปี 2545 (Grant no. TRG4580096) ขอขอบคุณ โครงการพัฒนาบัณฑิตศึกษาและการวิจัยทางเคมี (PERCH) สำหรับอุปกรณ์ การตรวจวัดผลทางเคมี ขอขอบคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล สำหรับสถานที่ในการทำการวิจัย และขอขอบพระคุณ Professor Viktor V. Zhdankin, ศาสตราจารย์ วิชัย ร้วตระกูล, ศาสตราจารย์ มนัส พรหมโคตร, และ ศาสตราจารย์ สมศักดิ์ รุจิรวัฒน์ สำหรับคำแนะนำต่างๆในการทำวิจัย

บทคัดย่อ

สัญญาเลขที่: TRG4580069

โครงการ: การแยกไอโซเมอร์ที่สมบูรณ์ของราซิมิกอัลกอฮอล์โดยวิธีไคเนติกเรโซลูชัน
โดยทำปฏิกิริยากับไครัลเบนซิโอดาโซลออกไซด์ที่เตรียมได้จากการดอะมิโน

นักวิจัย: นาง ชุติมา กุหากาญจน์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address: scckk@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี (1 กรกฎาคม 2545 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2547)

งานวิจัยนี้มีจุดประสงค์ที่จะศึกษาการนำเบนซิโอดาโซลออกไซด์ และ/หรือ IBX-เอไมด์ ที่เตรียมได้จากการดอะมิโนมาใช้เป็นตัวออกซิไดซ์ที่ไครัล ในการทำปฏิกิริยาอิมเมทโทซีเลคทีฟ ออกซิเดชันของอัลกอฮอล์ชนิดทุติยภูมิที่เป็นราซิมิก การทดลองเริ่มจากการ เตรียมไครัลเบนซิโอดาโซลออกไซด์ และ ไอปีเอกซ์-เอไมด์จากการดอะมิโน ชนิดต่างๆ จากนั้น ใช้ไครัลรีเอเจนต์ที่เตรียมได้ทำปฏิกิริยาออกซิเดชันกับอัลกอฮอล์ประเภททุติยภูมิ โดยใช้ อัตราส่วนของอัลกอฮอล์ต่อไครัลรีเอเจนต์เท่ากับ 2:1 สุกทำยวัตปริมาณคีโตนที่เกิดขึ้นโดยใช้ โปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ และ ตรวจสอบค่าเปอร์เซ็นต์อิมเมทโทซีเลค (%ee) ของอัลกอฮอล์ ที่เหลือจากปฏิกิริยาโดยใช้เอชพีแอลซี จากงานวิจัยที่ได้ดำเนินการมา สามารถเตรียม เบนซิโอดาโซลออกไซด์ จำนวน 1 ชนิดจากการดอะมิโนลูซีน และ ไอปีเอกซ์-เอไมด์จำนวน 5 ชนิดจากการดอะมิโนอะลานีน เฟนิลอะลานีน แวลีน ลูซีน และเฟนิลไกลซีน ปฏิกิริยาออกซิเดชันกับอัลกอฮอล์ประเภททุติยภูมิ จำนวน 5 ชนิด ให้ผลิตภัณฑ์คีโตนในปริมาณ ปานกลางถึงสูง (50->99%) ค่าเปอร์เซ็นต์อิมเมทโทซีเลค (%ee) ของอัลกอฮอล์ที่เหลือ จากปฏิกิริยาสุกได้ค่าต่ำหรือไม่มีเลย จากผลการทดลองที่ได้ สามารถสรุปได้ว่าไครัล เบนซิโอดาโซลออกไซด์ และ ไอปีเอกซ์-เอไมด์ สามารถทำปฏิกิริยาออกซิเดชันกับ อัลกอฮอล์ชนิดทุติยภูมิ ให้ผลิตภัณฑ์เป็นคีโตนได้เหมือนกับที่เดสมาร์ตินเปอร์ไอโอดิแนน (ดีเอ็มพี) หรือ ไอโอดอกซีเบนโซอิก แอซิด (ไอปีเอกซ์) ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นในการ เตรียมเดสมาร์ตินเปอร์ไอโอดิแนนสามารถทำปฏิกิริยา แต่ด้วยอัตราการเกิดปฏิกิริยาที่ต่ำกว่า การศึกษาผลของโครงสร้างของอัลกอฮอล์ และตัวออกซิไดซ์ ในการทำไคเนติกเรโซลูชันของ อัลกอฮอล์ชนิดทุติยภูมิ พบว่าให้อิมเมทโทซีเลคทีวิตีค่อนข้างต่ำ สาเหตุที่มาจากค่าซีเลคทีวิตีที่ ค่อนข้างต่ำ คาดว่ามาจากความเป็นระนาบที่แบนที่ไอโอดีนอะตอม ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ปฏิกิริยา ออกซิเดชันของอัลกอฮอล์เกิดขึ้น จึงทำให้ไม่เกิดการเลือกด้านที่อัลกอฮอล์จะเข้าทำปฏิกิริยา ที่ตัวไครัลออกซิไดซ์ซิงรีเอเจนต์ ดังนั้นงานวิจัยที่ควรจะทำเพิ่มเติมคือ ควรจะมีการปรับปรุง โครงสร้างของไครัลออกซิไดซ์ซิง โดยอาจใช้คอมพิวเตอร์โมเดลลิงช่วยในการวิเคราะห์ ทรานส์ชันสเตทที่อัลกอฮอล์เข้าทำปฏิกิริยากับไครัลออกซิไดซ์ซิงรีเอเจนต์ นอกจากนี้ยัง สามารถทำการศึกษาเพิ่มเติมในส่วนของไคเนติกของปฏิกิริยา เพื่อที่จะศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อค่า อิมเมทโทซีเลคทีวิตี

คำหลัก: oxidative kinetic resolution, benziiodazole oxide, IBX-amide.

Abstract

Project Code: TRG4580069

Project Title: Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols via Oxidation with
Chiral Amino Acid-derived Benziodazole Oxides

Investigator: Mrs. Chutima Kuhakarn, Department of Chemistry, Faculty of Science,
Mahidol University,

E-mail Address: scckk@mahidol.ac.th

Project Period: 2 years (July 1, 2002-June 30, 2004)

The present study aims to investigate chiral amino acid-derived benziodazole oxides and/or IBX-amides as potential chiral oxidizing reagents for oxidative kinetic resolution of racemic secondary alcohols. Therefore, the research begins with preparation of chiral amino acid-derived benziodazole oxides and/or IBX-amides. Then, oxidation of racemic secondary alcohols was carried out using the chiral oxidizing reagent in a ratio of 2:1. Determination of the ketone formed and enantiomeric excess (%ee) of the remaining alcohol was performed by ^1H NMR and HPLC, respectively. One leucine-derived benziodazole oxide and five IBX-amides from alanine, phenylalanine, valine, leucine and phenylglycine were successfully prepared in moderate to high yields. Oxidation reaction of five secondary alcohols employing the chiral oxidizing reagent gave the corresponding ketone in moderate to excellent yields (50->99%) even though the enantiomeric excesses (%ee) of the remaining alcohols were very low. It can be concluded that even though the rate of the reaction is somewhat lower, the α -amino acid-derived benziodazole oxides and IBX-amides can find practical application as oxidizing reagents for the oxidation of alcohols to aldehydes or ketones analogous to the widely used Dess-Martin Periodinane (DMP) as well as its precursor, o-iodoxybenzoic acid (IBX). Evaluation of both substrate and reagent scope for the oxidative kinetic resolution of racemic secondary alcohols was established. The origin of the low asymmetric induction was believed to arise from the planarity at the iodine atom where the oxidation taking place giving rise to no facial selectivity for the alcohols to approach the chiral oxidizing reagent. For a future work, modification of the structures of chiral oxidizing reagents with an aid of computer modeling and kinetic studies are intended to be attempted for a well understanding of affects effecting the enantioselectivity.

Keywords: oxidative kinetic resolution, benziodazole oxide, IBX-amides.

สัญญาเลขที่ TRG4580069

ชื่อโครงการ การแยกไอโซเมอร์ที่สมบูรณ์ของราซิมิกอัลกอฮอล์โดยวิธีไคเนติกเรโซลูชัน
โดยทำปฏิกิริยากับไครัลเบ็นซิลไฮดรอกไซด์ที่เตรียมได้จากการดอะมิโน

หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน นางชุตติมา คุณากาญจน์
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

นักวิจัยที่ปรึกษา Prof. Viktor V. Zhdankin
Department of Chemistry, University of Minnesota, Duluth

ศาสตราจารย์มนัส พรหมโคตร
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ศาสตราจารย์วิชัย รุ่งตระกูล
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ระยะเวลาโครงการ 2 ปี (1 กรกฎาคม 2545 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2547)

บทนำ (Introduction)

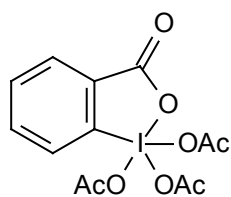
PART 1

อัลกอฮอล์ทุติยภูมิที่เป็น chiral non-racemic มีความสำคัญต่ออินทรีย์เคมีสังเคราะห์ในลักษณะที่เป็นสารมัธยันต์ (intermediates) หรือ ตัวช่วย (auxiliaries) รวมทั้งยังพบอยู่ใน โครงสร้างของสารอินทรีย์ที่ให้กลิ่นหรือรสชาติ สารที่พบในธรรมชาติ (natural products) ยารักษาโรค (pharmaceuticals) และสารจำพวก pheromones

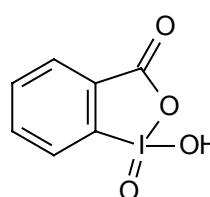
ด้วยความสำคัญของสารดังกล่าว วิธีที่จะได้มาของ enantiomerically enriched chiral alcohols จึงมีความสำคัญต่ออินทรีย์เคมีสังเคราะห์ ในปัจจุบันมีหลายวิธีในการเตรียม chiral alcohols หนึ่งในจำนวนวิธีเหล่านั้นคือการทำ kinetic resolution ของ racemic alcohols เนื่องจากสามารถเตรียม racemic alcohols ขึ้นมาได้โดยง่ายโดยการทำ simple reduction

การทำ kinetic resolution ของ alcohols สามารถทำได้หลายวิธีเช่นเดียวกัน เช่น การทำ epoxidation ของ allylic alcohols,¹ oxidative methods,² via acylation โดยใช้ enzymes³ หรือ designed catalysts,⁴ และ Mitsunobu strategies⁵

Hypervalent iodine reagents⁶ เช่น Dess-Martin periodinane⁷ และ 2-iodoxybenzoic acid (IBX)⁸ ได้รับความนิยมในการใช้เป็น oxidizing reagents ที่ไม่รุนแรง มีความจำเพาะ และปลอดภัยต่อสิ่งแวดล้อม ในการทำออกซิเดชันของอัลกอฮอล์ไปเป็นอัลดีไฮด์หรือคีโตน

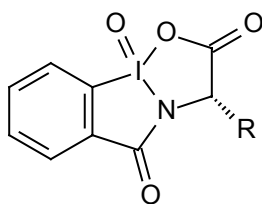


DMP



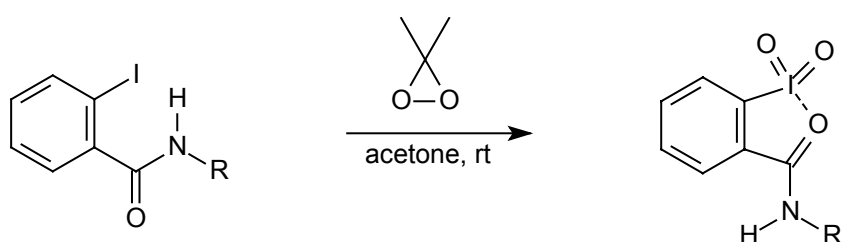
IBX

ต่อมาได้มีผู้สนใจสังเคราะห์ chiral non-racemic amino acid-derived benziodazole oxides (**1a-d**)⁹ โดยทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของ *N*-(2-iodobenzoyl)- α -amino acids หรือ esters โดย potassium bromate พบว่าสาร **1a-d** มีคุณสมบัติที่ต่างกับ IBX คือ เป็นสารที่ non-explosive สามารถละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ทั่วไป เช่น dichloromethane สาร **1d** สามารถออกซิไดซ์ benzyl alcohol ให้เป็น benzaldehyde (90%, NMR monitoring) ได้โดยการให้ความร้อนที่ 50 °C ใน CDCl₃ หรือที่อุณหภูมิห้องโดยมี trifluoroacetic acid (CF₃CO₂H) เป็นตัวเร่ง นอกจากนี้ยังพบว่า สาร **1a-c** สามารถออกซิไดซ์ methyl phenyl sulfide ให้ได้ enantiomerically enriched methyl phenyl sulfoxide (90-92%, 11-16% ee) ในตัวทำละลายผสม ระหว่าง CDCl₃/H₂O ที่อุณหภูมิห้องโดยมี trifluoroacetic acid (CF₃CO₂H) เป็นตัวเร่ง



1a-d; a, R = CH₃
 b, R = CH(CH₃)₂
 c, R = CH₂CH(CH₃)₂
 d, R = CH₂Ph

chiral non-racemic 2-iodoxybenzamides หรือ IBX-amides (**2a-g**) ได้ถูกเตรียมขึ้นในเวลาต่อมา โดยทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของ 2-iodobenzamide โดย dimethyldioxirane¹⁰



2a-g; a, R = (S)-CH(CH₃)CO₂CH₃
 b, R = (R)-CH(CH₃)CO₂CH₃
 c, R = (S)-CH(CH₂Ph)CO₂CH₃
 d, R = (S)-CH(*i*-Bu)CO₂CH₃
 e, R = CH₂CH₂CO₂H
 f, R = CH(CH₃)CH₂CO₂H
 g, R = (R)-CH(Ph)CH₃

สาร **2c** สามารถออกซิไดซ์ benzyl alcohol, cyclohexanol และ 3-pentanol ไปเป็น benzaldehyde, cyclohexanone และ 3-pentanone ตามลำดับ ในการทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของ 1-phenylethanol (methyl phenyl carbinol) โดยสาร **2a-c** พบว่าให้ ผลิตภัณฑ์ acetophenone ดี (>95%) อัลกอฮอล์ที่เหลือจากปฏิกิริยาเมื่อใช้สาร **2a-c** (0.5 equiv.) พบว่าเป็น สารผสม racemic เมื่อใช้สาร **2a-b** เป็นตัวออกซิไดซ์ และได้ 9%ee เมื่อใช้ **2c** เป็นตัวออกซิไดซ์

PART 2

Hypervalent iodine reagents ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในการใช้เป็น ตัวออกซิไดซ์ เนื่องจากปฏิกิริยาไม่รุนแรง มีความจำเพาะ และปลอดภัยต่อสิ่งแวดล้อม ในจำนวนเหล่านี้ Dess-Martin periodinane (DMP) และ o-iodoxybenzoic acid (IBX) เป็น oxidizing reagents ที่นิยมใช้กันมากในการทำออกซิเดชันของอัลกอฮอล์ไปเป็นอัลดีไฮด์ หรือคีโตน

ครั้งแรกในการนำเอา IBX มาใช้เป็นตัวออกซิไดซ์ ในการออกซิไดซ์อัลกอฮอล์ไปเป็น สารประกอบคาร์บอนิลจะใช้ dimethylsulfoxide (DMSO) เป็นตัวทำละลาย ซึ่ง DMSO เป็นตัวทำละลายที่ไม่นิยมใช้กันในเชิงอินทรีย์เคมีสังเคราะห์ จึงทำให้เป็นที่สนใจของนักเคมี ในการที่จะดัดแปลงโครงสร้างของ IBX ให้มีความสะดวกในการนำมาใช้ให้มากขึ้น เช่น

การนำ IBX มายึดติดกับ polymer support,¹¹ การเตรียมอนุพันธ์ที่สามารถ ละลายน้ำได้,¹² การเติมสาร additives ต่างๆ,¹³ การทำปฏิกิริยาใน ionic liquid,¹⁴ หรือ การทำปฏิกิริยาแบบ heterogeneous¹⁵ ด้วยเหตุผลดังกล่าวผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษา ปฏิกิริยาออกซิเดชันของอัลกอฮอล์โดย IBX โดยใช้ phase transfer reagent เป็น additive ในตัวทำละลายผสมระหว่าง น้ำ/ตัวทำละลายอินทรีย์ทั่วไป

หนังสืออ้างอิง (References)

1. Epoxidation: Martin, V. S.; Woodward, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Takeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237.
2. Oxidative approach: (a) Sun, W.; Wang, H.; Xia, C.; Li, J.; Zhao, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1042. (b) Jensen, D. R.; Pugsley, J. S.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7475. (c) Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7725. (d) Masutani, K.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5119. (e) Nishibayashi, I.; Takei, I.; Uemura, S.; Hidai, M. *Organometallics* **1999**, *18*, 2291. (f) Gross, Z.; Ini, S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2077. (g) Hashiguchi, S.; Fuji, A.; Haack, K.-J.; Matsumura, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 288. (h) Rychnovsky, S. D.; McLernon, T. L.; Rajapakse, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1194.
3. (a) Wong, C.-H.; Whitesides, G. M. *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon: Oxford, UK. 1994: Chapter 2. (b) Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129. (c) Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1138. (d) Burgess, K.; Cassidy, J.; Henderson, I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2050.
4. (a) Lin, M.-H.; Rajanbabu, T. V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1607. (b) Vedejs, E.; Mackay, J. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 535. (c) Copeland, G. T.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496. (d) Bellemine-Laponnaz, S.; Tweddell, J.; Ruble, J. C.; Breitling, F. M.; Fu, G. C. *Chem. Commun.* **2000**, 1009. (e) Jarvo, E. R.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Bonitatebus, P. J., Jr.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11638. (f) Vedejs, E.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5813. (g) Sano, T.; Imai, K.; Ohashi, K.; Oriyama, T. *Chem. Lett.* **1999**, 265. (h) Miller, S. J.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Horstman, T. E.; Ruel, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629. (i) Ruble, J. C.; Tweddell, J.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794. (j) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492. (k) Kawabata, T.; Nagoto, M.; Takasu, K.; Fuji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169. (l) Iwata, T.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **2002**, 154.

5. (a) Chandrasekhar, S.; Kulkarni, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 615.
 (b) Li, Z.; Zhou, Z.; Wang, L.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 145. (c) Hulst, R.; Basten, A.; Fitzpatrick, K.; Kellog, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1995**, 2961.
6. (a) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1997. (b) Wirth, T.; Hirt, U. H. *Synthesis* **1999**, 1271. (c) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523. (d) Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2997.
7. (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.
8. (a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272. (c) De Munari, S.; Frigerio, M.; Santagostino, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9272. For an overview see: Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812. For recent developments see: (a) Nicolaou, K. C.; Gray, D. L. F.; Montagnon, T.; Harrison, S. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 996. (b) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2212. (c) Nicolaou, K. C.; Sugita, K.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2221. (d) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Barluenga, S.; Hunt, W. K.; Kranich, R.; Vega, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233. (e) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245. (f) Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077. For recent oxidative deprotection see: (g) Wu, Y.; Shen, X.; Huang, J.-H.; Tang, C.-J.; Liu, H.-H.; Hu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6443. (h) Wu, Y.; Huang, J.-H.; Shen, X.; Hu, Q.; Tang, C.-J. Li, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2141.
9. Zhdankin, V. V.; Smart, J. T.; Zhao, P.; Kiprof, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5299.
10. Zhdankin, V. V.; Kuposov, A. Y.; Netzel, B. C.; Yashin, N. V.; Rempel, B. P.; Ferguson, M. J.; Tykwinski, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *43*, 2194.
11. (a) Mülbaier, M.; Giannis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4393. (b) Sorg, G.; Mengel, A.; Jung, G.; Rademann, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4395.

12. Thottumakara, A. P.; Vinod, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 569.
13. (a) Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Reddy, M. A.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2058. (b) Shukla, V. G.; Salgaonkar, P. D.; Akamanchi, K. G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5422.
14. (a) Liu, Z.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3321. (b) Karthikeyan, G.; Perumal, P. T. *Synlett* **2003**, 2249.
15. More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3001.

วิธีการทดลอง (Experimental)

General Methods.

Unless otherwise noted, all reactions were performed under Ar atmosphere in oven-dried glassware cooled in a dessiccator before use. Solvents and reagents were purified as follows: tetrahydrofuran (THF) was distilled from sodium/benzophenone; dichloromethane (CH_2Cl_2) and acetone were distilled from P_2O_5 and were stored over activated molecular sieves (4 Å). Flash column chromatography was performed with Merck silica gel 60 (Art. 7734). Preparatory layer chromatography (PLC) was performed using Merck silica gel 60 PF₂₅₄ (Art. 7747). Analytical TLC was performed with Merck silica gel 60 PF₂₅₄ (Art. 5554) with 0.2 mm thickness. All chemicals were purchased from Fluka, Aldrich and Acros organics and were used without prior purification

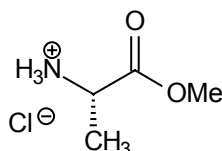
^1H NMR spectra were recorded on a Bruker DPX-300 (300 MHz) spectrometer. Chemical shifts (δ) were measured with tetramethylsilane ($\delta = 0$) or residual solvent as an internal standard. ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Advance-300 (75 MHz) spectrometer with residual non-deuterated solvent peak as the internal standard. The IR spectra were recorded on either a Jasco A-302 or a Perkin Elmer 683 infrared spectrometer. Mass spectrometric analyses were recorded on a Bruker Esquire or a Thermo Finnigan Polaris Q mass spectrometer. HPLC was performed on an Agilent system using chiral stationary phases with detection by UV. Melting points were determined on an Electrothermal 9100 apparatus and are uncorrected.

PART 1

General procedure A: Preparation of amino acid methyl ester hydrochloride salts.

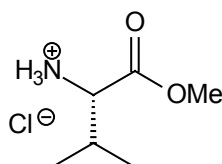
Thionyl chloride (1.5 equiv) was added dropwise to a stirred 0 °C suspension of amino acid in methanol (ca. 2.0 M) at such a rate that the reaction mixture slightly refluxed. After the refluxing ceased, the mixture was brought to reflux (oil bath at 70 °C) for an additional 2 h. Methanol was removed (aspirator followed by vacuum) to give a crude amino acid methyl ester hydrochloride salt, which was used without further purification in the following *N*-acylation reaction. This general procedure was used to prepare amino acid methyl ester hydrochloride salts of amino acids as listed below.

(S)-Alanine methyl ester hydrochloride salt.



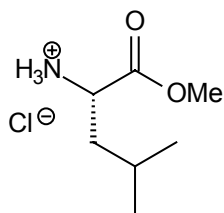
Following the general procedure A, (S)-alanine (0.89 g, 10.0 mmol) was employed to give (S)-alanine methyl ester hydrochloride salt.

(S)-Valine methyl ester hydrochloride salt.



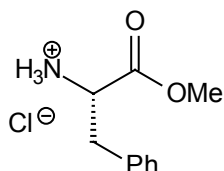
Following the general procedure A, (S)-valine (2.34 g, 20.0 mmol) was employed to give (S)-valine methyl ester hydrochloride salt.

(S)-Leucine methyl ester hydrochloride salt.



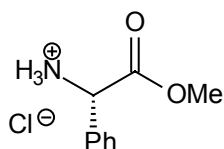
Following the general procedure A, (S)-leucine (2.62 g, 20.0 mmol) was employed to give (S)-leucine methyl ester hydrochloride salt.

(S)-Phenylalanine methyl ester hydrochloride salt.



Following the general procedure A, (S)-phenylalanine (3.30 g, 20.0 mmol) was employed to give (S)-phenylalanine methyl ester hydrochloride salt.

(S)-Phenylglycine methyl ester hydrochloride salt.



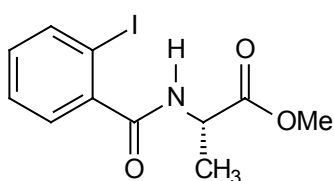
Following the general procedure A, (S)-phenylglycine (4.53 g, 30.0 mmol) was employed to give (S)-phenylglycine methyl ester hydrochloride salt.

General procedure B: Preparation of *N*-(2-iodobenzoyl) amino acid methyl ester.

To a stirred mixture of 2-iodobenzoic acid (1.0 equiv) and a catalytic amount of *N,N*-dimethylformamide in dry CH_2Cl_2 (ca. 2.0 M), thionyl chloride (4.0 equiv) was added at room temperature and the reaction mixture was brought to reflux (oil bath at 50 °C) for 2 h. After cooling to room temperature, the CH_2Cl_2 was removed (aspirator). The resulting residue was dissolved in dry toluene (2-3 mL) and the toluene and residual thionyl chloride were removed (aspirator) to give 2-iodobenzoyl chloride, which was used without further purification in the next step.

To a stirred mixture of amino acid methyl ester hydrochloride salt and triethylamine (5.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (ca. 0.33 M) at 0 °C, the 2-iodobenzoyl chloride in dry CH_2Cl_2 (ca. 2.0 M) was added dropwise using a pasture pipet. The reaction mixture was stirred at room temperature for an additional 2 h before the mixture was quenched with water (20 mL). Layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The combined CH_2Cl_2 extracts were washed with 2.0 M HCl (20 mL), 5% NaOH (20 mL), brine (20 mL), and were then dried over anhydrous Na_2SO_4 . Solvent was removed (aspirator) to give a crude *N*-(2-iodobenzoyl) amino acid methyl ester, which was further purified by column chromatography or crystallization. This general procedure was used to prepare *N*-(2-iodobenzoyl) amino acid methyl esters of amino acids as listed below.

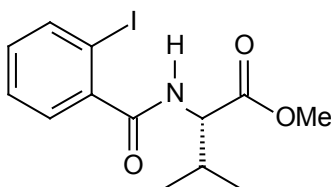
N-(2-Iodobenzoyl)-(S)-alanine-OMe.



Following the general procedure B, 2-iodobenzoic acid (2.48 g, 10.0 mmol) was coupled with (S)-alanine methyl ester hydrochloride salt (10.0 mmol) to produce crude *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-alanine-OMe. After column chromatography on silica gel (15x3.5 cm, 7:3 *n*-hexane/ethyl acetate eluent), *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-alanine-OMe (2.39 g, 72%) was obtained as a pale yellow solid: analytical TLC on silica gel, 1:1 *n*-hexane/ethyl acetate, R_f = 0.30. IR (KBr): 3271, N-H; 1740, C=O (ester); 1649, C=O (amide). 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.88 (1H, d, J = 7.9 Hz) 7.45-7.36 (2H, m)

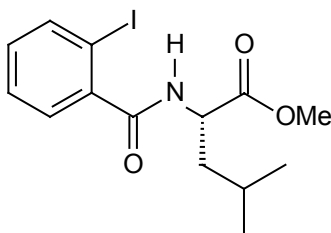
7.14-7.09 (1H, m) 6.41 (1H, br d, $J = 7.2$ Hz) 4.82 (1H, dq, $J = 7.2, 7.1$ Hz) 3.80 (3H, s) 1.56 (3H, d, $J = 7.1$ Hz).

***N*-(2-Iodobenzoyl)-(S)-valine-OMe.**



Following the general procedure B, 2-iodobenzoic acid (4.96 g, 20.0 mmol) was coupled with (S)-valine methyl ester hydrochloride salt (20.0 mmol) to produce crude *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-valine-OMe. After crystallization from ethyl acetate/*n*-hexane, *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-valine-OMe (6.65 g, 92%) was obtained as a white solid: analytical TLC on silica gel, 1:1 *n*-hexane/ethyl acetate, $R_f = 0.45$. IR (KBr): 3276, N-H; 1737, C=O(ester); 1644, C=O(amide). 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.89 (1H, d, $J = 7.9$ Hz) 7.44-7.37 (2H, m) 7.15-7.09 (1H, m) 6.30 (1H, br d, $J = 8.9$ Hz) 4.78 (1H, dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz) 3.79 (3H, s) 2.38-2.99 (1H, m) 1.08 (3H, d, $J = 6.6$ Hz) 1.00 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

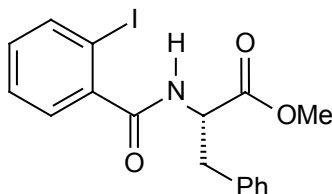
***N*-(2-Iodobenzoyl)-(S)-leucine-OMe.**



Following the general procedure B, 2-iodobenzoic acid (4.96 g, 20.0 mmol) was coupled with (S)-leucine methyl ester hydrochloride salt (20.0 mmol) to produce crude *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-leucine-OMe. After column chromatography on silica gel (18x4.5 cm, 8:2 to 7:3 *n*-hexane/ethyl acetate as eluent), *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-leucine-OMe (6.40 g, 85%) was obtained as a white solid: analytical TLC on silica gel, 1:1 *n*-hexane/ethyl acetate, $R_f = 0.45$. IR (KBr): 3258, N-H; 1730, C=O(ester); 1646, C=O(amide). 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz) 7.43-7.35 (2H, m)

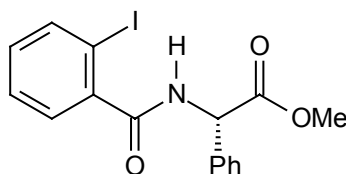
7.13-7.07 (1H, m) 6.25 (1H, br d, $J = 8.5$ Hz) 4.86 (1H, ddd, $J = 8.5, 8.5, 5.4$ Hz) 3.77 (3H, s) 1.91-1.62 (3H, m) 1.02 (3H, d, $J = 6.3$ Hz) 0.98 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

***N*-(2-Iodobenzoyl)-(S)-phenylalanine-OMe.**



Following the general procedure B, 2-iodobenzoic acid (4.96 g, 20.0 mmol) was coupled with (S)-phenylalanine methyl ester hydrochloride salt (20.0 mmol) to produce crude *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-phenylalanine-OMe. After crystallization from ethyl acetate/*n*-hexane, *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-phenylalanine-OMe (6.21 g, 76%) was obtained as a pale yellow needle: analytical TLC on silica gel, 1:1 *n*-hexane/ethyl acetate, $R_f = 0.38$. IR (KBr): 3293, N-H; 1745, C=O(ester); 1644, C=O(amide). 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.88 (1H, d, $J = 7.9$ Hz) 7.39-7.20 (7H, m) 7.11 (1H, t, $J = 7.4$ Hz) 6.32 (1H, br d, $J = 7.0$ Hz) 5.11 (1H, ddd, $J = 7.0, 5.8, 5.7$ Hz) 3.79 (3H, s) 3.35 (1H, dd, ABX, $J = 13.9, 5.8$ Hz) 3.25 (1H, dd, ABX, $J = 13.9, 5.7$ Hz).

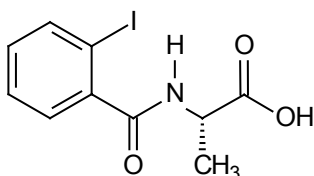
***N*-(2-Iodobenzoyl)-(S)-phenylglycine-OMe.**



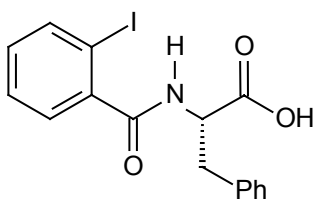
Following the general procedure B, 2-iodobenzoic acid (4.96 g, 20.0 mmol) was coupled with (S)-phenylglycine methyl ester hydrochloride salt (10.0 mmol) to produce crude *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-phenylglycine-OMe. After crystallization from ethyl acetate/*n*-hexane, *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-phenylglycine-OMe (3.50 g, 89%) was obtained as a white needle: analytical TLC on silica gel, 1:1 *n*-hexane/ethyl acetate, $R_f = 0.55$. IR (KBr): 3308, N-H; 1749, C=O(ester); 1647, C=O(amide). 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.80 (1H, d, $J = 7.6$ Hz) 7.41-7.29 (7H, m) 7.06-7.02 (1H, m) 6.75 (1H, br d, $J = 7.2$ Hz) 5.17 (1H, d, $J = 7.2$ Hz) 3.70 (3H, s) 2.38-2.99 (1H, m) 1.08 (3H, d, $J = 6.6$ Hz) 1.00 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

General procedure C: Preparation of *N*-(2-iodobenzoyl) amino acid.

To a stirred solution of *N*-(2-iodobenzoyl) amino acid methyl ester in 2:1 methanol and water was added a 1.0 M aqueous solution of lithium hydroxide (9 equiv) at room temperature. The reaction mixture was further stirred at room temperature for 1 h then water (10 mL) was added. The resulting mixture was acidified to pH 3 using 2.0 M aqueous HCl and was extracted with CH₂Cl₂ (3x20 mL). The combined CH₂Cl₂ extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated (aspirator) to give analytically pure *N*-(2-iodobenzoyl) amino acid.

***N*-(2-Iodobenzoyl)-(S)-alanine.**

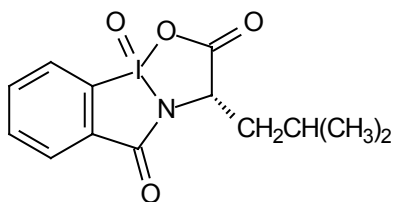
N-(2-Iodobenzoyl)-(S)-alanine methyl ester (1.67 g, 5.0 mmol) in MeOH (100 mL) and water (50 mL) was employed to produce *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-alanine (1.49 g, 93%) as a white solid: analytical TLC on silica gel, 10:20:0.5 *n*-hexane/ethyl acetate/acetic acid, *R*_f = 0.25. 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.82 (1H, d, *J* = 7.8 Hz) 7.42-7.31 (2H, m) 7.09-7.01 (1H, m) 6.35 (1H, br d, *J* = 7.0 Hz) 4.77 (1H, qd, *J* = 7.1, 7.0 Hz) 2.53 (1H, br s) 1.55 (3H, d, *J* = 7.1 Hz).

***N*-(2-Iodobenzoyl)-(S)-phenylalanine.**

N-(2-Iodobenzoyl)-(S)-phenylalanine methyl ester (0.85 g, 2.07 mmol) in MeOH (46 mL) and water (18 mL) was employed to produce *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-phenylalanine (0.80 g, 98%) as a white solid: analytical TLC on silica gel, 10:20:0.5 *n*-hexane/ethyl acetate/acetic acid, *R*_f = 0.20. 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.88 (1H, d, *J* = 8.0 Hz) 7.30 (7H, m) 7.10 (1H, t, *J* = 7.5 Hz) 6.30 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz) 5.10 (1H, ddd, *J* = 7.5, 6.0, 5.6 Hz) 3.77 (3H, s) 3.48 (1H, dd, ABX, *J* = 14.0, 5.6 Hz) 3.20 (1H, dd, ABX, *J* = 14.0, 6.0 Hz).

Preparation of benziodazole oxide by KBrO₃ Oxidation.

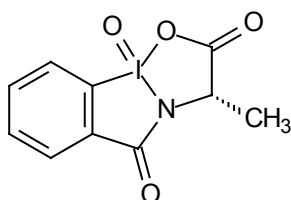
(S)-Leucine-benziodazole oxide



To a stirred mixture of *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-leucine-OMe (1.8758 g, 5 mmol) in 0.75 M H₂SO₄ (75 mL) at 55 °C, KBrO₃ was added over 30 minutes. The reaction mixture was stirred for 24 h at 55 °C. The resulting solution was then cooled to 0 °C. The white precipitate was filtered, washed with water (50 mL), acetone (40 mL), diethyl ether (25 mL) and dried under reduced pressure to give (S)-leucine-benziodazole oxide (0.2549 g, 13%): 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 8.21 (1H, d, J = 7.9 Hz) 8.13 (1H, d, J = 6.9 Hz) 7.75 (1H, t, J = 7.0 Hz) 7.62 (1H, t, J = 7.3 Hz) 5.09-4.96 (1H, m) 1.82 (1H, m) 1.83-1.46 (3H, m) 1.08 (3H, d, J = 5.7 Hz) 0.91 (3H, d, J = 5.9 Hz).

Preparation of benziodazole oxide by OXONE oxidation.

(S)-Alanine-benziodazole oxide.



To a stirred mixture of *N*-(2-iodobenzoyl)-(S)-alanine (1.03 g, 3.22 mmol) in 80 mL of distilled water, OXONE (5.94 g, 9.67 mmol) was added all at once. The reaction mixture was warmed to 70-75 °C for 20 minutes and then stirred at this temperature for 1 h. The finely dispersed suspension was then cooled to 5 °C and left at this temperature for 1.5 h with slow stirring. The white precipitate was then filtered, washed with distilled water (100 mL), and dried in a vacuum to give (S)-alanine-benziodazole oxide (0.12 g, 11%): mp 151 °C with decomposition; 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 8.30 (1H, d, J = 8.0 Hz) 8.19 (1H, d, J = 7.5 Hz) 7.81 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz) 7.68 (1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz) 5.00 (1H, q, J = 6.6 Hz) 1.68 (3H, d, J = 6.6 Hz).

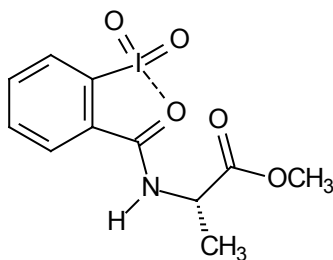
Preparation of dimethyldioxirane.

A 500 mL three-necked round-bottomed flask containing a mixture of water (40 ml), acetone (26 mL, 0.354 mol), sodium bicarbonate (24 g), and a magnetic stirring bar, was equipped with an addition funnel for solid containing potassium monoperoxy sulfate (50 g, 0.082 mol), and a receiving flask, cooled by means of dry ice-acetone. While applying a slight vacuum (ca.180 Torr, water aspirator), the potassium monoperoxy sulfate was added in one portion, stirring vigorously at room temperature. The yellow dimethyldioxirane-acetone solution (15 mL, 0.1 M) was collected in the receiving flask.

General procedure D: Preparation of amino acid-derived IBX-amide.

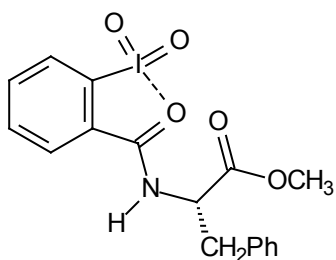
A freshly prepared 0.1 M solution of dimethyldioxirane in acetone (30.0 mL, 3.0 mmol) was added to a stirred solution of *N*-(2-iodobenzoyl) amino acid methyl ester (1.0 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was further stirred at room temperature for an additional 8 h, then the resulting white microcrystalline precipitate was collected by filtration, washed with ether (2x5 mL) and CH₂Cl₂ (2x5 mL), and dried in vacuum to afford analytically pure amino acid -erived IBX-amide.

(S)-Alanine-IBX-amide.



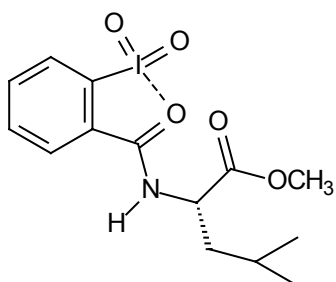
N-(2-Iodobenzoyl)-(S)-alanine-OMe (0.33 g, 1 mmol) was employed to produce (S)-alanine-IBX-amide (0.2678 g, 73%): IR (KBr): 3422, 3233, N-H; 1743, C=O(ester); 1618, C=O(amide). 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 9.60 (1H, d, J = 7.2 Hz) 8.31 (1H, d, J = 7.2 Hz) 8.30 (1H, d, J = 7.4 Hz) 7.94 (1H, t, J = 7.6 Hz) 7.75 (1H, t, J = 7.3 Hz) 4.64 (1H, qd, J = 7.3, 7.2 Hz) 3.67 (3H, s) 1.47 (3H, d, 7.3 Hz).

(S)-Phenylalanine-IBX-amide.



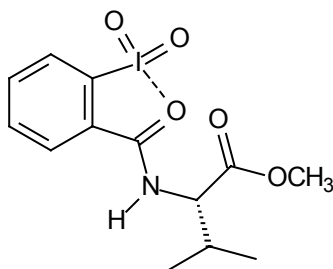
N-(2-Iodobenzoyl)-(S)-phenylalanine-OMe (0.41 g, 1 mmol) was employed to produce (S)-phenylalanine-IBX-amide (0.1452 g, 33%): IR (KBr): 3409, 3225, N-H; 1741, C=O(ester); 1619, C=O(amide). 300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) δ 9.66 (1H, br d, J = 7.6 Hz) 8.27 (1H, d, J = 7.6 Hz) 8.25 (1H, d, J = 7.6 Hz) 7.94 (1H, t, J = 7.6 Hz) 7.75 (1H, dd, J = 7.6 Hz) 7.32-7.15 (5H, m) 4.78-4.68 (1H, br) 3.66 (3H, s) 3.26-3.11 (2H, m).

(S)-Leucine-IBX-amide.



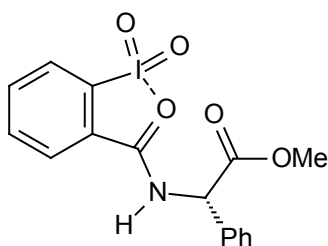
N-(2-Iodobenzoyl)-(S)-leucine-OMe (0.3752 g, 1 mmol) was employed to produce (S)-leucine-IBX-amide (0.2892 g, 71%): IR (KBr): 3420, 3233, N-H; 1745, C=O (ester); 1615, C=O(amide). 300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) δ 9.52 (1H, d, J = 7.7 Hz) 8.31 (1H, d, J = 7.8 Hz) 8.29 (1H, d, J = 7.3 Hz) 7.96 (1H, t, J = 7.7 Hz) 7.77 (1H, t, J = 7.4 Hz) 4.63-4.57 (1H, m) 3.67 (3H, s) 1.88-1.82 (1H, m) 1.66-1.63 (2H, m) 0.92 (3H, d, J = 5.8 Hz) 0.88 (3H, d, J = 5.9 Hz).

(S)-Valine-IBX-amide.



N-(2-Iodobenzoyl)-(S)-valine-OMe (0.3622 g, 1 mmol) was employed to produce (S)-valine-IBX-amide (0.1036 g, 26%): IR (KBr): 3422, 3237, N-H; 1746, C=O(ester); 1617, C=O(amide). 300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) δ 9.40 (1H, d, J = 7.9 Hz) 8.40 (1H, d, J = 7.6 Hz) 8.28 (1H, d, J = 7.3 Hz) 7.95 (1H, t, J = 7.3 Hz) 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz) 4.38 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz) 3.67 (3H, s) 2.30-2.19 (2H, m) 0.99 (3H, d, J = 6.6 Hz) 0.95 (3H, d, J = 6.7).

(S)-Phenylglycine-IBX-amide.



N-(2-Iodobenzoyl)-(S)-phenylglycine-OMe (0.3952 g, 1 mmol) was employed to produce (S)-phenylglycine-IBX-amide (0.2596 g, 61%): IR (KBr): 3405, 3229, N-H; 1741, C=O(ester); 1618, C=O(amide). 300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) δ 10.00 (1H, d, J = 7.2 Hz) 8.40 (1H, d, J = 7.6 Hz) 8.29 (1H, d, J = 7.7 Hz) 7.95 (1H, t, J = 7.4 Hz) 7.74 (1H, t, J = 7.6 Hz) 7.50 (2H, d, J = 7.2 Hz) 7.41-7.37 (3H, m) 5.80 (1H, d, J = 7.0 Hz) 3.69 (3H, s).

Oxidation of racemic 1-phenyl-1-ethanol by leucine-derived benziodazole oxide

1-Phenylethanol (2.0 equiv, based on oxidant) was added to a suspension mixture of the leucine-derived benziodazole oxide in CDCl_3 at RT in the presence of catalytic amount of trifluoroacetic acid. After stirring for 48 h at RT, the mixture was subjected to a usual work-up procedure and purification by chromatography. The corresponding methyl phenyl ketone was isolated in 55% yield. The enantiomeric excess of the remaining 1-phenyl-1-ethanol was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (3% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 1% ee.

General procedure E: Oxidation of racemic secondary alcohols with amino acid-derived IBX-amide.

Alcohol (2.0 equiv, based on oxidant) was added to a suspension mixture of the respective amino acid-derived IBX-amide in CDCl_3 (2.0 mL). The flask was flushed with Ar, sealed with rubber septum and stirred for at RT (reaction time see details in each reaction). The mixture was then passed through a pad of silica gel (3 cm) suspended in a pasteur pipet, and eluted with CDCl_3 (2.5 mL) to remove the spent oxidant. The solvent was removed, and the ^1H NMR was recorded to determine the conversion (% yield). The residue was purified by column chromatography on silica gel (3:2 *n*-hexane/ CH_2Cl_2 as eluent). The enantiomeric excess (% ee) of the remaining alcohol was determined by analytical HPLC on chiral column.

1. 1-Phenyl-1-ethanol (20 mg, 163.7 μmol) was reacted with (*S*)-alanine-IBX-amide (29.9 mg, 81.8 μmol , 0.5 equiv) for 24 h according to the general procedure E to produce acetophenone (96%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (3% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 6% ee.
2. 1-Phenyl-1-ethanol (20 mg, 163.7 μmol) was reacted with (*S*)-phenylalanine-IBX-amide (29.9 mg, 81.8 μmol , 0.5 equiv) for 24 h according to the general procedure E to produce acetophenone (quantitatively). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (3% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 5% ee.
3. 1-Phenyl-1-ethanol (20 mg, 163.7 μmol) was reacted with (*S*)-leucine-IBX-amide (29.9 mg, 81.8 μmol , 0.5 equiv) for 21 h according to the general procedure E to

produce acetophenone (quantitatively). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (3% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 1% ee.

4. 1-Phenyl-1-ethanol (20 mg, 163.7 μ mol) was reacted with (S)-valine-IBX-amide (29.9 mg, 81.8 μ mol, 0.5 equiv) for 21 h according to the general procedure E to produce acetophenone (quantitatively). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (3% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 1.5% ee.
5. 1-Phenyl-1-ethanol (20 mg, 163.7 μ mol) was reacted with (S)-phenylglycine-IBX-amide (29.9 mg, 81.8 μ mol, 0.5 equiv) for 21 h according to the general procedure E to produce acetophenone (%). The enantiomeric excesses were determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (3% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); % ee.
6. Phenyl *i*-propyl carbinol (20 mg, 133 μ mol) was reacted with (S)-alanine-IBX-amide (24.3 mg, 67 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 2-methyl-1-phenyl-propan-1-one (50%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 1% ee.
7. Phenyl *i*-propyl carbinol (20 mg, 133 μ mol) was reacted with (S)-phenylalanine-IBX-amide (29.6 mg, 67 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 2-methyl-1-phenyl-propan-1-one (91%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 7% ee.
8. Phenyl *i*-propyl carbinol (20 mg, 133 μ mol) was reacted with (S)-leucine-IBX-amide (27.3 mg, 67 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 2-methyl-1-phenyl-propan-1-one (91%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 2% ee.
9. Phenyl *i*-propyl carbinol (20 mg, 133 μ mol) was reacted with (S)-valine-IBX-amide (26.3 mg, 67 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 2-methyl-1-phenyl-propan-1-one (74%). The enantiomeric excess was

determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 1.5% ee.

10. Phenyl *i*-propyl carbinol (20 mg, 133 μ mol) was reacted with (*S*)-phenylglycine-IBX-amide (28.6 mg, 67 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure to produce 2-methyl-1-phenyl-propan-1-one (%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 0.2% ee.
11. Phenyl ethyl carbinol (20 mg, 146.8 μ mol) was reacted with (*S*)-alanine-IBX-amide (26.8 mg, 73.4 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-propan-1-one (54%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 0% ee.
12. Phenyl ethyl carbinol (20 mg, 146.8 μ mol) was reacted with (*S*)-phenylalanine-IBX-amide (32.4 mg, 73.4 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-propan-1-one (78%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 5% ee.
13. Phenyl ethyl carbinol (20 mg, 146.8 μ mol) was reacted with (*S*)-leucine-IBX-amide (29.9 mg, 73.4 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-propan-1-one (88%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 1% ee.
14. Phenyl ethyl carbinol (20 mg, 146.8 μ mol) was reacted with (*S*)-valine-IBX-amide (29.0 mg, 73.4 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-propan-1-one (56%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 2% ee.
15. Phenyl ethyl carbinol (20 mg, 146.8 μ mol) was reacted with (*S*)-phenylglycine-IBX-amide (31.4 mg, 73.4 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure to produce 1-Phenyl-propan-1-one (%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); % ee.

16. Phenyl *n*-butyl carbinol (20 mg, 121.8 μ mol) was reacted with (*S*)-alanine-IBX-amide (22.2 mg, 60.9 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-pentan-1-one (75%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 1% ee.
17. Phenyl *n*-butyl carbinol (20 mg, 121.8 μ mol) was reacted with (*S*)-phenylalanine-IBX-amide (26.9 mg, 60.9 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-pentan-1-one (98%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 3% ee.
18. Phenyl *n*-butyl carbinol (20 mg, 121.8 μ mol) was reacted with (*S*)-leucine-IBX-amide (24.8 mg, 60.9 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-pentan-1-one (71%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 2% ee.
19. Phenyl *n*-butyl carbinol (20 mg, 121.8 μ mol) was reacted with (*S*)-valine-IBX-amide (23.9 mg, 60.9 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-pentan-1-one (74%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 0% ee.
20. Phenyl *n*-butyl carbinol (20 mg, 121.8 μ mol) was reacted with (*S*)-phenylglycine-IBX-amide (26.0 mg, 60.9 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-pentan-1-one (%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OD-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); % ee.
21. Mesityl methyl carbinol (20 mg, 121.8 μ mol) was reacted with (*S*)-alanine-IBX-amide (22.2 mg, 60.9 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-pentan-1-one (89%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OB-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 4% ee.
22. Mesityl methyl carbinol (20 mg, 121.8 μ mol) was reacted with (*S*)-phenylalanine-IBX-amide (26.9 mg, 60.9 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-pentan-1-one (89%). The enantiomeric excess

was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OB-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 5% ee.

23. Mesityl methyl carbinol (20 mg, 121.8 μ mol) was reacted with (*S*)-leucine-IBX-amide (24.8 mg, 60.9 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-pentan-1-one (71%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OB-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 1.5% ee.

24. Mesityl methyl carbinol (20 mg, 121.8 μ mol) was reacted with (*S*)-valine-IBX-amide (23.9 mg, 60.9 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-pentan-1-one (87%). The enantiomeric excess was determined by analytical HPLC, CHIRALCEL OB-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 2% ee.

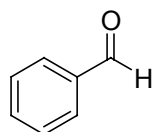
25. Mesityl methyl carbinol (20 mg, 121.8 μ mol) was reacted with (*S*)-phenylglycine-IBX-amide (26.0 mg, 60.9 μ mol, 0.5 equiv) for 48 h according to the general procedure E to produce 1-phenyl-pentan-1-one (76%). The enantiomeric excess was by analytical HPLC, CHIRALCEL OB-H (1% IPA/*n*-hexane, 1 mL/min); 3% ee.

PART 2

General procedure F: Oxidation of alcohols by IBX in the presence of tetra-*n*-butylammonium bromide in 1:1 water/dichloromethane as the solvent

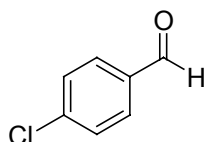
To a stirred suspension of IBX (1.5 equiv) in CH₂Cl₂/H₂O (1:1) was added tetra-*n*-butylammonium bromide (TBAB) (0.5 equiv) followed by the addition of alcohol (1.0 equiv) in one portion. The mixture was stirred at room temperature for 4 h. The residual solids were filtered off and washed thoroughly with diethyl ether. The combined filtrate was washed successively with 8% sodium thiosulfate (1x15 mL), water (2x15 mL), and brine (15 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and evaporated (aspirator) to give a crude product. ¹H NMR of the crude product was taken in order to determine the %conversion. Purification by column chromatography afforded the aldehyde or ketone. This general procedure was used to oxidize alcohols to aldehydes and ketones as listed below.

Benzaldehyde.



Following the general procedure F, benzyl alcohol (0.1081 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether eluent), benzaldehyde (0.0829 g, 78%) was obtained as a pale yellow liquid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, R_f = 0.43; IR (neat, cm⁻¹) 1704, C=O; 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 10.03 (1H, s) 7.89 (2H, d, J = 7.6 Hz) 7.67-7.62 (1H, m) 7.57-7.52 (2H, m).

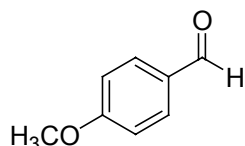
4-Chlorobenzaldehyde.



Following the general procedure F, 4-chlorobenzyl alcohol (0.1426 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-

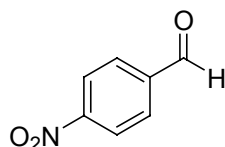
hexane/diethyl ether eluent), 4-chlorobenzaldehyde (0.1014 g, 72%) was obtained as a white solid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, $R_f = 0.27$; IR (KBr, cm^{-1}) 1702, C=O; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 9.91 (1H, s) 7.75 (2H, d, $J = 8.2$ Hz) 7.44 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

4-Methoxybenzaldehyde.



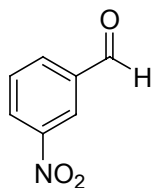
Following the general procedure F, 4-methoxybenzyl alcohol (0.1382 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether eluent), 4-methoxybenzaldehyde (0.1268 g, 92%) was obtained as a colorless liquid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, $R_f = 0.25$; IR (neat, cm^{-1}) 1682, C=O; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 9.89 (1H, s) 7.84 (2H, d, $J = 8.9$ Hz) 7.01 (2H, d, $J = 8.9$ Hz) 3.89 (3H, s).

4-Nitrobenzaldehyde.



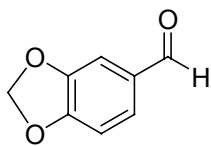
Following the general procedure F, 4-nitrobenzyl alcohol (0.1531 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 8:2 *n*-hexane/diethyl ether eluent), 4-nitrobenzaldehyde (0.0185 g, 12%) was obtained as a white solid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, $R_f = 0.23$; IR (KBr, cm^{-1}) 1710, C=O; 1538, C- NO_2 ; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 10.17 (1H, s) 8.41 (2H, d, $J = 8.6$ Hz) 8.09 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

3-Nitrobenzaldehyde.



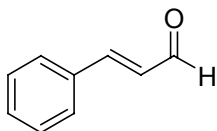
Following the general procedure F, 3-nitrobenzyl alcohol (0.1531 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 8:2 *n*-hexane/diethyl ether eluent), 3-nitrobenzaldehyde (0.0289 g, 19%) was obtained as a white crystalline solid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, R_f = 0.16; IR (KBr, cm^{-1}) 1707, C=O; 1534, C-NO₂; 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 10.14 (1H,s) 8.73 (1H,s) 8.51 (1H, d, J = 8.3 Hz) 8.25 (1H, d, J = 7.3 Hz) 7.78 (1H, t, J = 7.8 Hz).

3,4-Methylenedioxybenzaldehyde.



Following the general procedure F, 3,4-methylenedioxybenzyl alcohol (0.1521 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether eluent), 3,4-methylenedioxybenzaldehyde (0.0558 g, 37%) was obtained as a colorless liquid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, R_f = 0.35; IR (neat, cm^{-1}) 1687, C=O; 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 9.82 (1H, s) 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz) 7.34 (1H, s) 6.94 (1H, d, J = 8.0 Hz) 6.09 (2H, s).

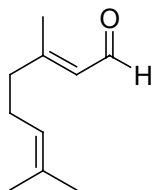
Cinnamaldehyde.



Following the general procedure F, cinnamyl alcohol (0.1349 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-hexane/diethyl

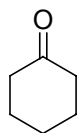
ether eluent), cinnamaldehyde (0.0689 g, 52%) was obtained as a colorless liquid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, $R_f = 0.27$; IR (neat, cm^{-1}) 1678, C=O; 1626, C=C; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 9.71 (1H, d, $J = 7.4$ Hz) 7.59-7.40 (6H, m) 6.72 (1H, dd, $J = 7.4, 15.9$ Hz).

Citral.



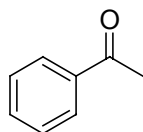
Following the general procedure F, nerol (0.1552 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether eluent), citral (0.1068 g, 70%) was obtained as a colorless liquid: analytical TLC on silica gel, 8:2 *n*-hexane/diethyl ether, $R_f = 0.32$; IR (neat, cm^{-1}) 1678, C=O; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 9.95 (1H, m) 5.88 (1H, d, $J = 8.2$ Hz) 5.11 (1H, t, $J = 7.3$ Hz) 2.59 (2H, t, $J = 7.5$ Hz) 2.24 (2H, q, $J = 7.4$ Hz) 1.99 (3H, s) 1.69 (3H, s) 1.60 (3H, s).

Cyclohexanone.



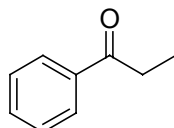
Following the general procedure F, cyclohexanol (0.1002 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether eluent), cyclohexanone (0.0866 g, 80%) was obtained as a colorless liquid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, $R_f = 0.28$; IR (neat, cm^{-1}) 1713, C=O; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 2.34 (4H, t, $J = 6.5$ Hz) 1.87 (4H, m) 1.72 (2H, m).

Acetophenone.



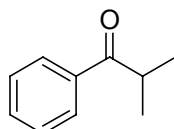
Following the general procedure F, 1-phenyl-1-ethanol (0.1243 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether eluent), acetophenone (0.0866 g, 71%) was obtained as a colorless liquid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, $R_f = 0.30$; IR (neat, cm^{-1}) 1686, C=O; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.96 (2H, d, $J = 7.5$ Hz) 7.57 (1H, t, $J = 7.3$ Hz) 7.46 (2H, t, $J = 7.4$ Hz) 2.61 (3H, s).

Ethyl phenyl ketone.



Following the general procedure F, 1-phenyl-1-propanol (0.1362 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether eluent), ethyl phenyl ketone (0.0884 g, 66%) was obtained as a colorless liquid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, $R_f = 0.42$; IR (neat, cm^{-1}) 1688, C=O; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.89 (2H, d, $J = 7.5$ Hz) 7.47 (1H, t, $J = 7.3$ Hz) 7.37 (2H, t, $J = 7.5$ Hz) 2.92 (2H, q, $J = 7.3$ Hz) 1.14 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

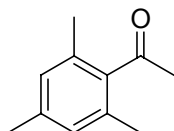
Isopropyl phenyl ketone.



Following the general procedure F, 2-methyl-1-phenyl-1-propanol (0.1502 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-

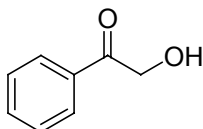
hexane/diethyl ether eluent), isopropyl phenyl ketone (0.0917 g, 62%) was obtained as a colorless liquid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, R_f = 0.52; IR (neat, cm^{-1}) 1682, C=O; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.96 (2H, d, J = 8.0 Hz) 7.58-7.44 (3H, m) 3.61-3.52 (1H, m) 1.22 (6H, d, J = 6.6 Hz).

2,4,6-Trimethylacetophenone.



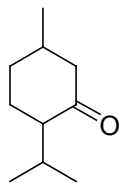
Following the general procedure F, 1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethanol (0.1642 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether eluent), 2,4,6-trimethylacetophenone (0.1527 g, 94%) was obtained as a colorless liquid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, R_f = 0.45; IR (neat, cm^{-1}) 1699, C=O; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 6.82 (2H, s) 2.44 (3H, s) 2.26 (3H, s) 2.20 (6H, s).

2-Hydroxy-1-phenyl ethanone.



Following the general procedure F, 2-hydroxy-1-phenyl ethanol (0.1382 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether eluent), 2-hydroxy-1-phenyl ethanone (0.0429 g, 31%) was obtained as a colorless liquid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, R_f = 0.16; IR (neat, cm^{-1}) 3430, O-H; 1683, C=O; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.93 (2H, d, J = 7.6 Hz) 7.64 (1H, t, J = 7.3 Hz) 7.51 (2H, t, J = 7.7 Hz) 4.89 (2H, s).

(-)-Menthone.



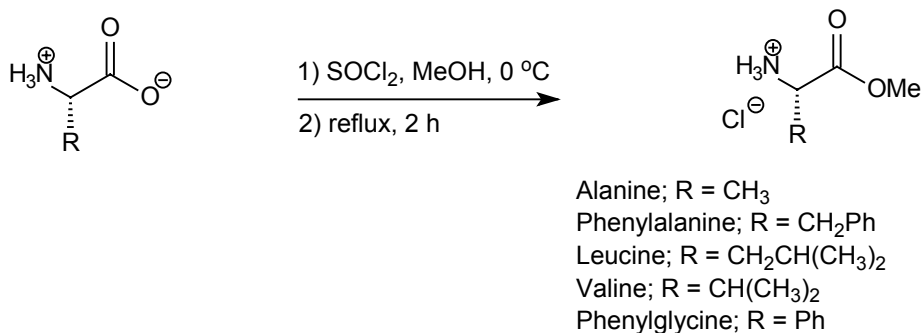
Following the general procedure F, (-)-menthol (0.1563 g, 1.0 mmol) was employed. After column chromatography on silica gel (12x3 cm, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether eluent), (-)-menthone (0.0295 g, 19%) was obtained as a colorless liquid: analytical TLC on silica gel, 7:3 *n*-hexane/diethyl ether, R_f = 0.48; IR (neat, cm^{-1}) 1712, C=O; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 2.38-1.78 (7H, m) 1.46-1.26 (2H, m) 1.01 (3H, d, J = 6.2 Hz) 0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz) 0.85 (3H, d, J = 6.5 Hz).

ผลการทดลองและบทวิจารณ์ (Results and Discussion)

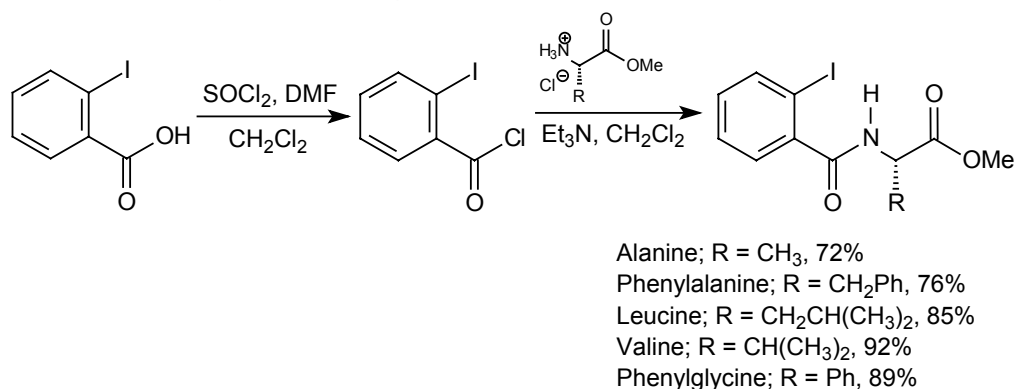
การเตรียม oxidizing reagents

1. การสังเคราะห์ amino acid-derived benziodazole oxides

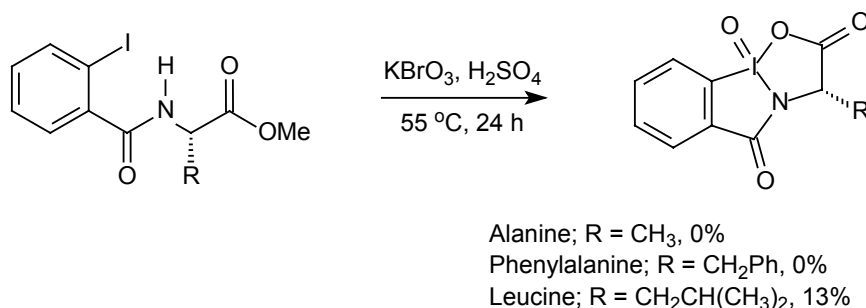
เริ่มจากการสังเคราะห์ amino acid methyl ester hydrochloride salts จาก amino acids



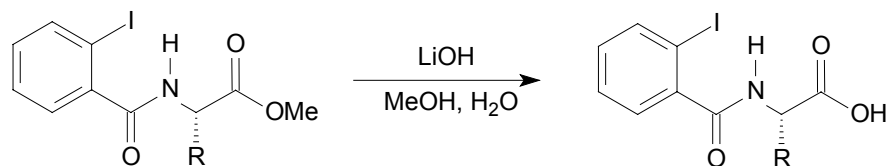
จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยากับ 2-iodobenzoyl chloride ที่เตรียมจาก 2-iodobenzoic acid จะได้สาร *N*-(2-iodobenzoyl) amino acid methyl ester



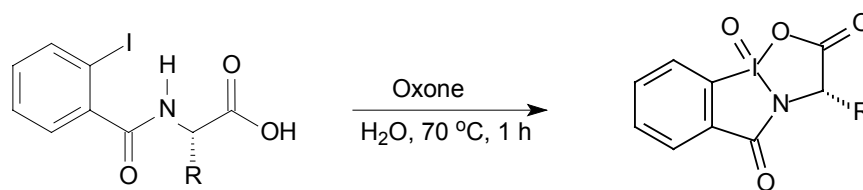
เมื่อนำ *N*-(2-iodobenzoyl) amino acid methyl ester ที่เตรียมได้จาก alanine phenylalanine และ leucine มาออกซิไดซ์ด้วย potassium bromate (KBrO₃) พบว่าไม่ได้ benziodazole oxides ที่มาจาก alanine และ phenylalanine ส่วน benziodazole oxide ที่มาจาก leucine ได้มาในปริมาณที่ต่ำมาก (13%)



จากผลการทดลองที่ไม่ประสบความสำเร็จในการใช้ KBrO_3 เป็นตัว oxidizing reagent ได้เปลี่ยนตัวทำปฏิกิริยาใหม่ โดยใช้ oxone® เป็นตัว oxidizing reagent โดยทำปฏิกิริยากับ *N*-(2-iodobenzoyl) amino acid ซึ่งเตรียมได้จากการทำ hydrolysis ของ *N*-(2-iodobenzoyl) amino acid methyl ester



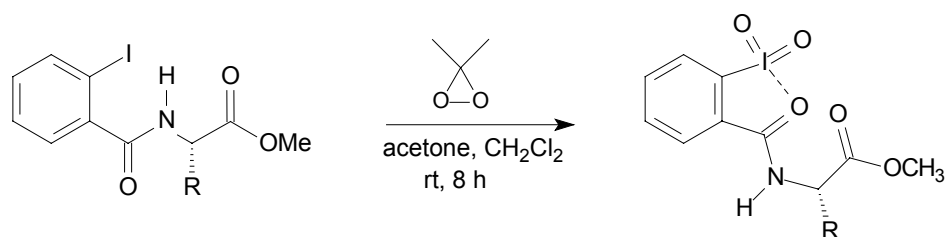
Alanine; R = CH_3 , 93%
Phenylalanine; R = CH_2Ph , 98%



Alanine; R = CH_3 , 11%
Phenylalanine; R = CH_2Ph , 0%

2. การสังเคราะห์ amino acid-derived IBX-amides

IBX amides สามารถเตรียมได้จากการทำปฏิกิริยา oxidation ของ *N*-(2-iodobenzoyl) amino acid methyl ester โดยใช้ dimethyldioxirane เป็นตัว oxidizing reagent

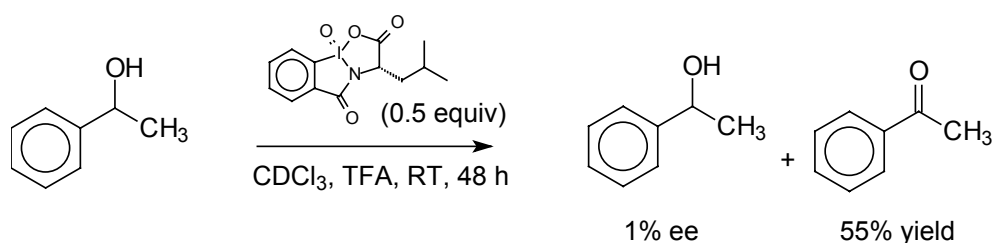


Alanine; R = CH_3 , 73%
Phenylalanine; R = CH_2Ph , 33%
Leucine; R = $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 71%
Valine; R = $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 26%
Phenylglycine; R = Ph, 61%

การศึกษาปฏิกิริยา oxidative kinetic resolution

1. Leucine-derived benziodazole oxide

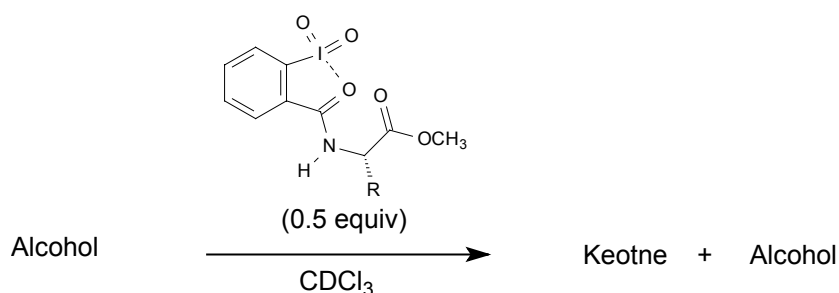
เนื่องจากไม่ประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์สาร amino acid-derived benziodazole oxides คือได้สารออกมาในปริมาณที่น้อยมาก หรือไม่ได้เลย จึงได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา oxidative kinetic resolution ของ leucine-derived benziodazole oxide เพียงชนิดเดียว กับ 1-phenyl-1-ethanol โดยพบว่า leucine-derived benziodazole oxide (0.5 equiv) ใน CDCl_3 โดยมี trifluoroacetic acid (TFA) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ที่อุณหภูมิห้อง สามารถออกซิไดซ์ 1-phenyl-1-ethanol ไปเป็น methyl phenyl ketone (1.0 equiv) ได้ในปริมาณปานกลาง (55%) ผลการตรวจสอบค่า enantiomeric excess ของ 1-phenyl-1-ethanol ที่เหลือจากปฏิกิริยาโดย HPLC มีค่าเพียง 1% ee



2. Amino acid-derived IBX-amides

amino acid-derived IBX-amides จากกรดอะมิโน 5 ชนิด คือ (S)-alanine (S)-phenylalanine (S)-leucine (S)-valine และ (S)-phenylglycine ได้นำมาทำปฏิกิริยากับ อัลกอกฮอล์ชนิดทุติยภูมิจำนวน 5 ชนิด ได้ผลการทดลองดังสรุปไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Oxidative kinetic resolution of secondary alcohols (alkyl phenyl carbinols) by amino acid-derived IBX-amides.



Alcohols	(S)-Alanine		(S)-Phenylalanine		(S)-Valine		(S)-Leucine		(S)-Phenylglycine	
	ketone (%) ^a	%ee of alcohol ^b	ketone (%) ^a	%ee of alcohol ^b	ketone (%) ^a	%ee of alcohol ^b	ketone (%) ^a	%ee of alcohol ^b	ketone (%) ^a	%ee of alcohol ^b
	96	6	Quant.	5	Quant.	1.5	Quant.	1	ND	ND
	54	0	78	5	56	2	88	1	ND	ND
	50	1	91	7	74	1.5	91	2	ND	ND
	75	1	98	3	74	0	71	2	ND	ND
	89	4	89	5	87	2	71	1.5	76	3

^a Isolated yields after purification by column chromatography using CH₂Cl₂/Hexane as eluent and based on equivalent of amino acid-derived IBX-amide employed. ^b Determined by HPLC on chiral column using IPA/hexane as eluent. ND = Not Determined.

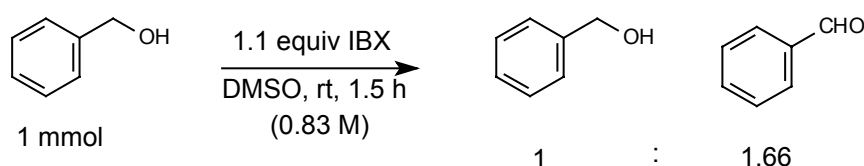
จากผลการทดลองที่ได้สามารถสรุปได้ว่า leucine-derived benziodazole oxide และ amino acid-derived IBX amides จากกรดอะมิโน 5 ชนิด คือ (S)-alanine (S)-phenylalanine (S)-leucine (S)-valine และ (S)-phenylglycine สามารถทำปฏิกิริยาออกซิเดชันกับ อัลกอฮอล์ ชนิดทุติยภูมิ ให้ผลิตภัณฑ์เป็นคีโตน (50->99%) ได้เหมือนกับที่ Dess-Martin periodinane หรือ o-iodoxybenzoic acid (IBX) ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นในการเตรียม Dess-Martin periodinane สามารถทำปฏิกิริยา แต่ด้วยอัตราการเกิดปฏิกิริยาที่ต่ำกว่า แต่จากผลการตรวจ วัดค่า %ee ของอัลกอฮอล์ที่เหลือจากการทำปฏิกิริยาออกซิเดชันกับ chiral amino acid-derived IBX amides จำนวน 5 ชนิด พบว่าได้ selectivity ค่อนข้างต่ำหรือไม่มีเลย ความเกะกะที่เพิ่มขึ้นบน

โครงสร้างของอัลกอฮอล์ไม่มีผลต่อค่า enantioselectivity เท่าไรนัก phenylalanine-derived IBX-amide ให้ค่า enantioselectivity ดีที่สุด แต่ยังมีค่าต่ำอยู่ เป็นที่น่าสนใจและแปลกที่ เมื่อความเกะกะของหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งอัลฟามากขึ้น กลับทำให้ค่า enantioselectivity ลดลงเช่น เปรียบเทียบระหว่างปฏิกิริยา oxidation ของอัลกอฮอล์ชนิดเดียวกันกับ IBX-amids ที่ได้มาจาก phenylalanine และ valine สมมุติฐานที่คาดว่าเป็นที่มาของค่า selectivity ที่ค่อนข้างต่ำ น่าจะมาจากความเป็น ระนาบที่แบนที่ไอโอดีนอะตอมซึ่งเป็นตำแหน่งที่ปฏิกิริยาออกซิเดชันของอัลกอฮอล์เกิดขึ้น จึง ทำให้ไม่เกิดการเลือกด้านที่อัลกอฮอล์จะเข้าทำปฏิกิริยาที่ตัวไครัลออกซิไดซ์ ซิงรีเอเจนต์ ดังนั้น การปรับปรุงหรือดัดแปลงโครงสร้างของตัวไครัลออกซิไดซ์ซิงรีเอเจนต์ จึง เป็นงานที่ควรจะได้มี การดำเนินการศึกษาต่อไปโดยอาจจะนำเอาความรู้ทาง computer modeling มาช่วยในการ พิจารณา transition state ในขณะที่อัลกอฮอล์เข้าทำปฏิกิริยาที่ตัวไครัลออกซิไดซ์ซิงรีเอเจนต์ เพื่อที่จะได้ทำให้การดัดแปลงโครงสร้างเป็นไปอย่างถูกต้องที่สุด นอกจากนี้สิ่งที่ควรจะได้ศึกษา เพิ่มเติมคือ ปัจจัยต่างๆทางด้านไคเนติกส์ที่มีผลต่อค่า enantioselectivity

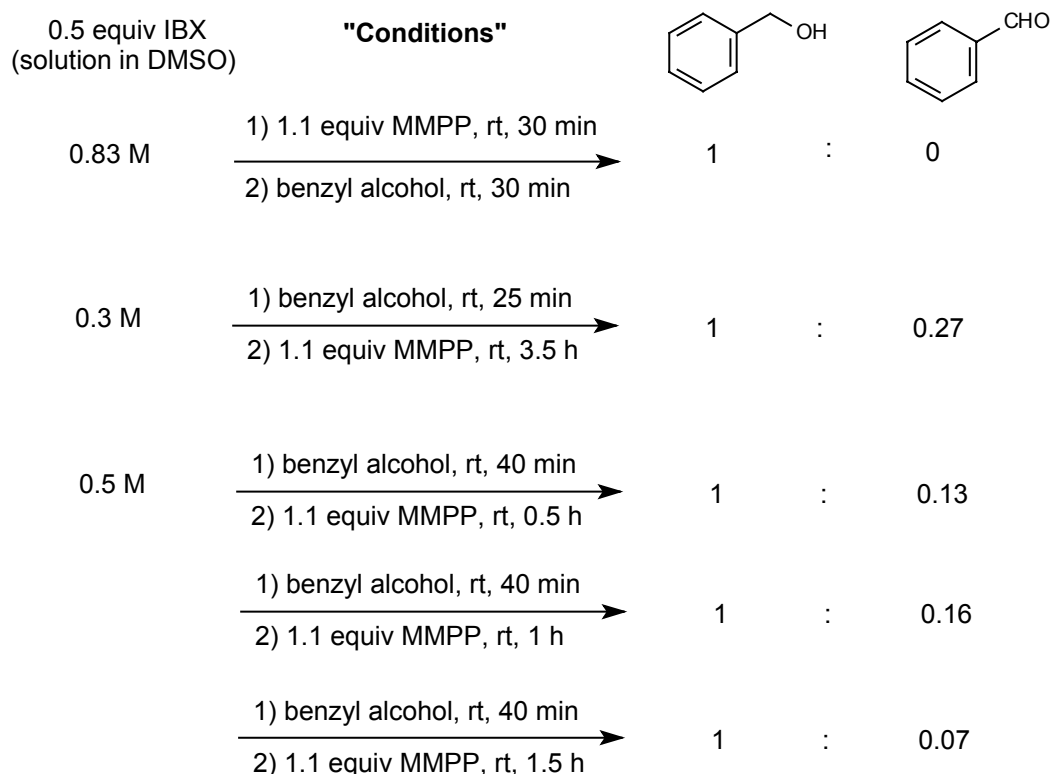
การศึกษาการนำเอาตัวออกซิไดซ์ monoperoxyphthalic acid (MMPP) มาใช้เป็นตัวออกซิไดซ์ร่วมกับ IBX

จุดประสงค์ของการศึกษาในส่วนนี้คือ ต้องการที่จะใช้ตัวออกซิไดซ์ร่วม ที่เป็น commercially available เป็นตัวออกซิไดซ์หลัก และใช้ IBX ที่เป็นตัวออกซิไดซ์ ที่ต้องเตรียมขึ้นมาในปริมาณที่เป็น catalytic ในการทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของ อัลกอฮอล์

3.1 ปฏิกิริยาออกซิเดชันของ benzyl alcohol ใน DMSO เมื่อใช้ IBX เป็นตัวออกซิไดซ์เพียงชนิดเดียวจะได้ benzyl alcohol ต่อ benzaldehyde ดังนี้



3.2 เมื่อใช้ MMPP เป็นตัวออกซิไดซ์ร่วมกับ IBX ได้ผลการทดลองดังต่อไปนี้

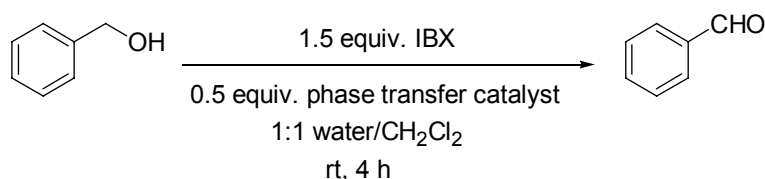


จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า MMPP เป็นตัวออกซิไดซ์ ร่วมที่เข้ากันไม่ดีกับ IBX ในตัวทำละลาย DMSO เนื่องจาก MMPP ไม่ละลายใน DMSO และสามารถที่จะออกซิไดซ์ dimethyl sulfoxide ให้เป็น dimethyl sulfone ได้ (ดูจาก $^1\text{H-NMR}$) ควรจะเลือกสภาวะอื่นๆ เช่น เปลี่ยนตัวทำละลาย ที่ไม่ทำปฏิกิริยากับ รีเอเจนต์ ทั้งนี้จะต้องพิจารณาตัวออกซิไดซ์ร่วมชนิดอื่นๆ ด้วย

การศึกษาปฏิกิริยา oxidation ของ alcohols โดย o-iodoxybenzoic acid (IBX)
โดยมี phase transfer reagent เป็น catalyst ในตัวทำละลาย H₂O/CH₂Cl₂

ผู้วิจัยมีความสนใจ ที่จะศึกษาปฏิกิริยาออกซิเดชันของแอลกอฮอล์โดย IBX โดยใช้ phase transfer reagent เป็น additives ในตัวทำละลาย น้ำ/ตัวทำละลายอินทรีย์ทั่วไป ในขั้นต้นได้ทำการหา phase transfer reagent ที่เหมาะสม โดยใช้ benzyl alcohol เป็นแอลกอฮอล์ตัวอย่าง ดังสรุปไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Phase transfer catalyst optimization.



Entry	Phase transfer catalyst	Conversion (%) ^a
1	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	89
2	Et ₄ NCl	22
3	Et ₄ NBr	62
4	Et ₄ NI	37
5	BnMe ₃ NCl	18
6	BnEt ₃ NCl	30

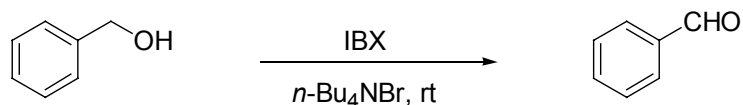
^a %Conversion was calculated from ¹H NMR (300 MHz) integration.

จากตารางที่ 2 สามารถสรุปได้ดังนี้

- entries 2-4, เมื่อหมู่ ammonium salt เหมือนกันแต่ต่างกันที่ halide anions พบว่า % conversion จากมากไปน้อยตามชนิดของ halogen คือ Br>I>Cl
- entries 5-6, เมื่อหมู่ halogen เป็นชนิดเดียวกันแต่ต่างกันที่หมู่ alkyl ใน ammonium salt หมู่ alkyl ที่มีขนาดใหญ่กว่าจะให้ % conversion ที่สูงกว่า
- ในจำนวน phase transfer catalyst ทั้งหมดที่ทำการศึกษา *n*-Bu₄NBr ให้ % conversion สูงที่สุด

ดังนั้นจึงได้เลือกที่จะใช้ *n*-Bu₄NBr เพื่อทำการหา optimized reaction conditions ดังสรุปไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Optimization of reaction conditions.



Entry	Ratio of H ₂ O : CH ₂ Cl ₂	IBX (equiv.)	<i>n</i> -Bu ₄ NBr (equiv.)	Time (h)	Conversion ^a (%)
1	0 : 100	1.5	-	4	45
2	0 : 100	1.5	0.5	2	88
3	1 : 3	1.5	0.5	4	92
4	3 : 1	1.5	0.5	4	87
5	1 : 1	1.5	-	7	31
6	1 : 1	1.5	0.1	4	70
7	1 : 1	1.5	0.5	4	89
8	1 : 1	1.5	0.5	8	93
9	1 : 1	1.5	1.0	4	60
10	1 : 1	2.0	0.5	4	^b
11	1 : 1	3.0	0.5	4	^b

^a % Conversion was calculated from ¹H NMR (300 MHz) integration.

^b A mixture of carboxylic acid, aldehyde and alcohol was obtained.

จากตารางที่ 3 สามารถสรุปได้ดังนี้

- entry 1, เมื่อทำปฏิกิริยาใน CH₂Cl₂ ที่อุณหภูมิห้องโดยไม่มี *n*-Bu₄NBr พบว่าได้ %conversion ในระดับปานกลาง (45%)
- entry 2, ในสภาวะเดิม แต่เวลาลดลงและเติม *n*-Bu₄NBr ลงไป 0.5 equiv พบว่า %conversion เพิ่มขึ้นจากเดิม 45% ไปเป็น 88% สรุปได้ว่า *n*-Bu₄NBr ช่วยเร่งให้ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้น
- entries 2-3, เมื่อเปลี่ยนตัวทำละลายเป็นตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำและ CH₂Cl₂ พบว่าไม่มีผลต่อ %conversion มากนัก
- entry 5, เมื่อใช้ ตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำและ CH₂Cl₂ ในอัตราส่วน 1:1 แต่ไม่เติม *n*-Bu₄NBr พบว่าได้ %conversion เพียง 31% ถึงแม้ว่าจะเพิ่มเวลาจากเดิม 4 ชั่วโมงเป็น 7 ชั่วโมง
- entries 6-9, แสดงให้เห็นว่าปริมาณของ *n*-Bu₄NBr มีผลต่อ %conversion โดยปริมาณที่ให้ผลดีที่สุดคืออยู่ที่ 0.5 equivalent

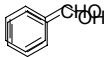
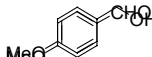
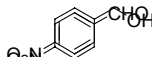
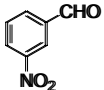
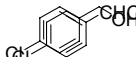
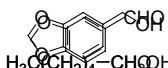
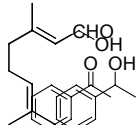
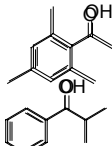
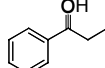
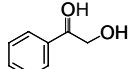
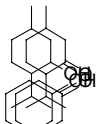
6. ดังนั้น optimum reaction conditions ในขณะนี้คือใช้ 0.5 equivalent *n*-Bu₄NBr, 1.5 equivalent IBX ใน ตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำและ CH₂Cl₂ ในอัตราส่วน 1:1 ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 4 ชั่วโมง
 7. entries 10-11, ความพยายามในการเพิ่ม %conversion โดยเพิ่มปริมาณของ IBX ภายใต้ optimum conditions ไม่ประสบความสำเร็จ เมื่อปริมาณของ IBX เพิ่มขึ้น จะได้ over-oxidation ไปเป็น carboxylic acid
- จากผลการทดลองที่ได้สรุปไว้ในตารางที่ 3 ได้เลือก reaction conditions ใน entry 7 เพื่อใช้เป็น standard reaction conditions ที่จะได้นำมาใช้ทำการศึกษาปฏิกิริยา ออกซิเดชันกับอัลกอฮอล์ชนิดอื่นๆ ต่อไป ดังสรุปไว้ในตารางที่ 4

จากตารางที่ 4 สามารถสรุปได้ดังนี้

1. benzylic primary alcohol สามารถเกิดปฏิกิริยาได้ดีกว่า aliphatic primary alcohol (entry 1 vs entry 8)
2. หมู่แทนที่บนวง benzene ถ้าเป็น electron releasing group จะทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ดีขึ้น (entries 1-5)
3. allylic primary alcohol เกิดปฏิกิริยาให้ได้ α,β -unsaturated aldehyde ในปริมาณที่ดี (70%, entry 9)
4. primary aliphatic alcohol เกิดปฏิกิริยาน้อยมาก (0.06% conversion by ¹H NMR, entry 8)
5. secondary alcohols สามารถเกิดปฏิกิริยาได้เร็วกว่า primary alcohols

จากผลการทดลองที่ได้ในการศึกษาในส่วนนี้สามารถสรุปได้ว่า phase transfer catalyst ช่วยทำให้ปฏิกิริยาออกซิเดชันของอัลกอฮอล์โดย IBX ในตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำกับ CH₂Cl₂ เกิดได้ดีขึ้น ผลดีของงานวิจัยนี้คือทำให้สามารถลดปริมาณการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม จุดที่น่าสนใจอีกประการหนึ่งคือภายใต้สภาวะที่ใช้ในการทำการทดลอง primary aliphatic alcohol เกิดปฏิกิริยาได้น้อยมาก เมื่อเปรียบเทียบกับ primary benzylic alcohol, secondary benzylic alcohol และ secondary aliphatic alcohol ดังนั้นสิ่งที่ผู้วิจัยจะได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมคือ การนำเอาปฏิกิริยานี้ไปใช้ในการทำ selective oxidation ของสารที่มีหมู่ฟังก์ชันที่เป็น secondary aliphatic alcohol และ primary aliphatic alcohol อยู่ในโมเลกุลเดียวกัน ถ้าพบว่ามี selectivity ก็จะทำให้วิธีการนี้มีประโยชน์ในทางอินทรีย์เคมีสังเคราะห์

ตารางที่ 4 Oxidation of alcohols with IBX using catalytic *n*-Bu₄NBr in 1:1 water/CH₂Cl₂ mixture.

Entry	Substrate	Product	Yield (%) ^a
1			81
2			92
3			12
4			19
5			72
6			37
8			b
9			70
10			71
11			94
12			62
13			66
14			31
15			19
16			80

^a Yields of products isolated after column chromatography.

^b 0.06% conversion to aldehyde was observed by ¹H NMR (300 MHz).

Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกว.

ขณะที่ต้องเตรียมรายงานฉบับนี้ขึ้นนั้น ผลงานที่ได้ยังไม่สมบูรณ์ที่จะใช้ในการตีพิมพ์วารสารได้ ดังนั้นอาจจะต้องใช้เวลาอีกกระยะหนึ่งในการรวบรวมข้อมูลและนำเสนอเพื่อการตีพิมพ์ต่อไป โดยงานใน PART 1 จะได้นำเสนอใน Tetrahedron Letters หรือ Tetrahedron Asymmetry และงานใน PART 2 จะได้นำเสนอใน Synthetic Communications ตามคำแนะนำของนักวิจัยพี่เลี้ยง