

電気化学的手法を基盤とする
高原子価ヨウ素化合物の化学

2007年度

天野良治

目次

序論	1
本論	
第1章 有機電極反応を活用するアザスピロジエノン合成研究	1 1
第2章 有機電極反応を活用する高原子価ヨウ素酸化剤調製法の確立	2 1
第3章 置換ヨードベンゼン陽極酸化成績体の酸化能評価	3 5
第4章 ヨードベンゼン陽極酸化成績体を活用するキノリノン化合物合成研究	4 2
結語	4 9
Experimental section	5 1
参考文献	6 8
謝辞	7 1

Abbreviation

Ac	acetyl
Bn	benzyl
C.C.E.	constant current electrolysis
DCM	dichloromethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane [1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one]
Et	ethyl
HFIP	hexafluoroisopropanol
HRMS	high resolution mass spectrum
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IR	infrared
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MSDS	material safety data sheet
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
PIDA	iodobenzene diacetate
PIFA	phenyliodine (III) bis(trifluoroacetate) [bis(trifluoroacetyl) iodobenzene]
SCE	standard calomel electrode
TFA	trifluoroacetic acid
TFE	2,2,2-trifluoroethanol

序 論

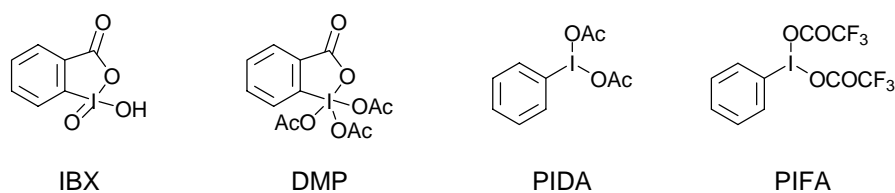


Fig. 1 Hypervalent iodine oxidants

有機合成研究を展開する上で、酸化還元反応は避けて通ることのできない極めて重要なステップの1つである。しかしながら、これらの反応を行う際に用いる酸化剤・還元剤は一般に反応性の高いものが多く、その取り扱いに危険が伴うことも少なくない。また、これらの反応試剤には有毒な重金属を含むものも多く、有害廃棄物の排出は避けることができないことも極めて重要な問題である。

これに対して高原子価ヨウ素酸化剤は反応性も穏和であり、廃棄の点からも環境に優しい酸化試剤であると言える。高原子価ヨウ素酸化剤には5価と3価のヨウ素誘導体が存在しており、広くアルコールの酸化等に用いられるものはIBX、DMP等に代表される5価の誘導体である(Fig. 1)。IBXは1893年に最初の合成例が報告されているが¹⁾、当初は大部分の溶媒に対する不溶性から、ほとんど合成研究に用いられることはなかった。IBXが注目されたのは1983年にDessとMartinによってDMPに誘導されて以降と言えるであろう²⁾。DMPはIBXと比較すると安定性に問題はあるものの、種々の有機溶媒に対する高い溶解性と優れた反応性のため、極めて有用な酸化剤であり有機合成化学において欠くことの出来ない重要な試薬となった。また1994年にFrigeroとSantagostinoにより、DMSO中でのIBXの活用によるアルコールの酸化法が報告されると³⁾、これを契機にIBX誘導体の研究についても盛んに行われるようになった。現在ではポリマーに固定化したIBXを用いた酸化法なども開発されており⁴⁾、より安全な利用が可能となりつつあると言えるであろう。しかしながら、これら5価の高原子価ヨウ素酸化剤には化合物の性質として爆発性を伴うことが知られているため⁵⁾、利用の際には危険が伴う。加えて、これらの調製にはKBrO₃, oxone等を用いる必要があり^{2,6)}、これについても危険であると言わざるを得ない。

これに対して、安全性が大きく改善された3価の高原子価ヨウ素酸化剤も開発されている。これらは取り扱いも容易であり、よく利用されているものにPIDA、PIFA等がある(Fig. 1)⁷⁾。これらの試薬はIBX等の比較すると反応性は劣るため、それ単独の利用によるアルコールの酸化等は困難であるものの、酸化的カップ

リング反応⁸⁾や環縮小反応⁹⁾等の興味深い使用例が報告されており、ジチアンの効率的な脱保護試薬としての活用も可能であることが知られている¹⁰⁾。また、この3価の高原子価ヨウ素酸化剤に関しては次のような触媒サイクルの構築に関しても盛んに研究されている。淵上らは4-ヨードアニソールに対する有機電気化学的手法の活用により高原子価ヨウ素フッ素化剤を合成、更にこの触媒サイクルの構築を達成している(Fig. 2)¹¹⁾。

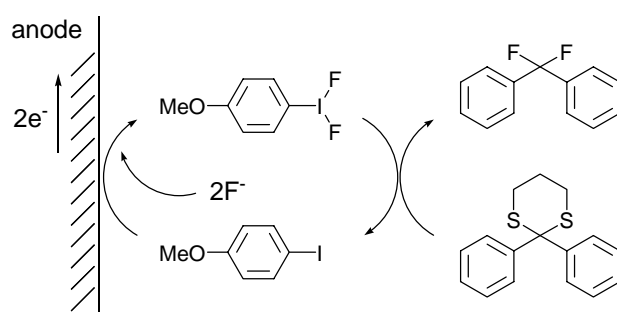


Fig. 2 Generation of hypervalent iodine compounds using anodic oxidation by Fuchigami *et al.*

北らは触媒量の4-ヨードトルエンに対し、*m*CPBAを共酸化剤として用いる形で酸化系の構築を達成している(Fig. 3)¹²⁾。

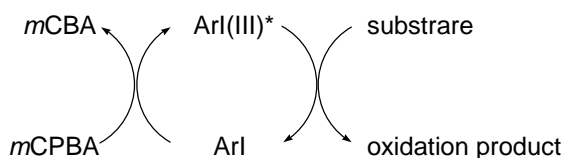


Fig. 3 Catalyzed oxidation using ArI and *m*CPBA by Kita *et al.*

更にポリマー担持型試薬の開発等も行われており、有機化学の一分野として、近年大きな注目を集めている¹³⁾。しかしながら、MSDSの記載に従うならば、PIDAやPIFAについても爆発性が知られており、その取り扱いにはやはり注意が必要であると言わざるを得ないであろう¹⁴⁾。

これに対して有機電極反応は反応系内に導入した電極表面において生じる電子の授受により、酸化還元を行う手法である(Fig. 4)。この手法は一般的な酸化還元手法と比較して、以下の3点において特徴的な分子変換法であると言える。

-)危険な酸化還元剤を必要としないため、反応操作が安全である。
-)市販の酸化還元剤を必要としないため、コストパフォーマンスに優れる。
-)酸化還元剤由来の有害廃棄物を出さない環境低負荷型有機合成法である。

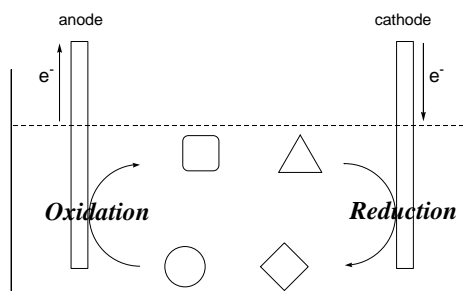
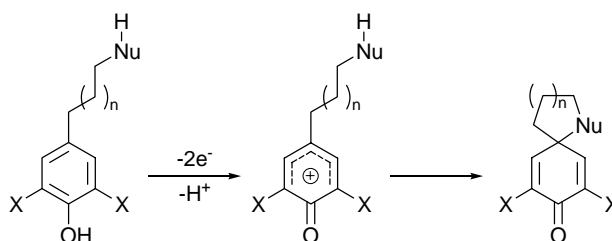


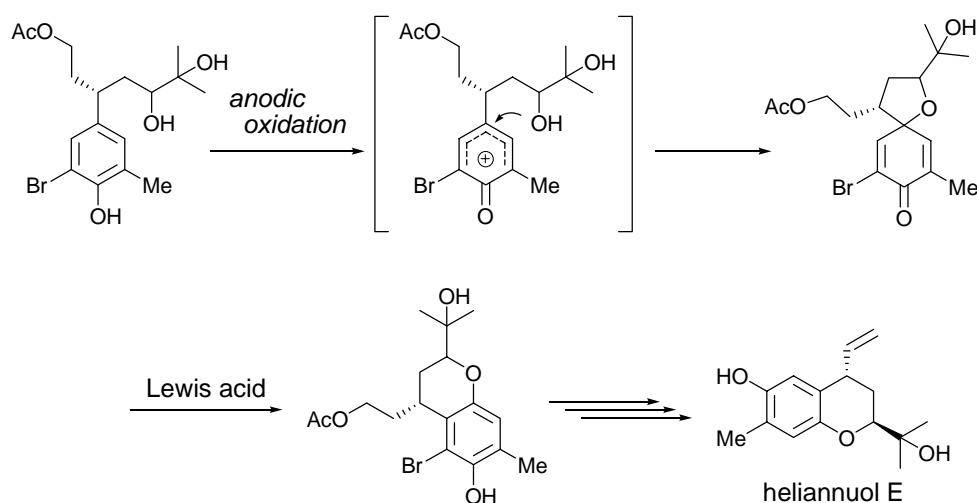
Fig. 4 Anodic oxidation and cathodic reduction

これらの利点を活かすべく、これまでに様々な研究が行われてきた。特に著者らのグループでは、この有機電極反応を鍵反応として活用することで様々な生物活性有機化合物の合成研究を展開しており、中でもフェノール類の陽極酸化反応を用いた種々の天然物合成においては先駆的な研究を展開してきた。フェノール類の陽極酸化反応では、本来求核性を有する芳香核にカチオン性を持たせることが可能である。これは金属からの電子供与により芳香族化合物から非芳香族成績体を与えるBirch還元と対をなすものであるとも言える。これを活用することで様々な骨格構築が可能となる。例えば側鎖に水酸基等の求核性官能基を有するフェノール誘導体に対する陽極酸化反応では、芳香環への側鎖の巻き込みが起こり、結果としてスピロ環が形成されることとなる(Scheme 1)。これを鍵反応として用いることで、著者らのグループでは種々の生物活性天然物の全合成研究における目覚ましい業績を残している¹⁵⁾。



Scheme 1 Anodic oxidation of phenolic compounds

その一例としてheliannuol類の全合成研究について示す¹⁶⁾。スペイン産ヒマワリ (*Helianthus annuus* L. cv.SH-222)より単離されたheliannuol類は植物伸長阻害活性を示すため、天然由来の環境低負荷型除草剤としての利用が期待される。これらの全合成研究において、基本骨格であるクロマン骨格を、側鎖に水酸基を有するフェノール誘導体の陽極酸化反応によるスピロジエノン体への誘導と、続くスピロジエノン体のLewis酸処理による1,2-シフトから構成される2段階反応によって構築した。これを鍵反応とすることで天然物の全合成を達成している(Scheme 2)。

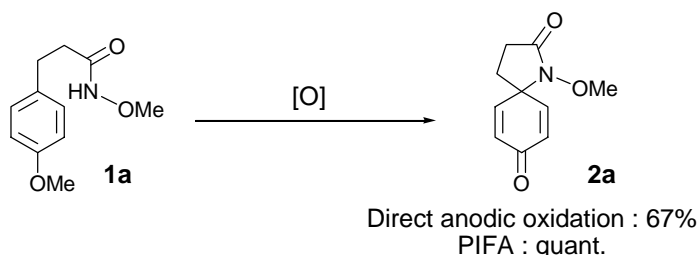


Scheme 2 Total synthesis of heliannuol E

本研究では当初、これまでの得られた知見を活かした、有機電極反応の活用によるアルカロイド合成研究の展開を試みた。しかしながら、その過程において得られた興味深い知見について詳細な検討を行った結果、これまでに前例のない新たな形の酸化法、及びキノリノン化合物合成法を確立するに至った。

本論第1節では有機電極反応を活用するアザスピロジエノン化合物の合成研究について述べる。アザスピロジエノンは様々な天然物合成研究における合成中間体であり¹⁷⁾、これを安価に効率良く合成することが出来れば、その利用価値は極めて高いものと考えられる。先に示した通り、有機電極反応の活用によるスピロジエノン骨格の構築法については既に著者らのグループにより確立され

ていたため、有機電極反応を活用するアザスピロジエノン骨格の構築に関しても、以前の知見を応用することで達成できるものと考え、これに着手した。その結果、反応基質 **1a** の陽極酸化により、目的のアザスピロジエノン化合物 **2a** を中程度の収率ではあるものの得ることが出来た(Scheme 3)。しかしながら、市販の高原子価ヨウ素酸化剤であるPIFAを用いた際の収率には及ばず、加えてheliannuolの合成研究のもう1つの鍵反応であるLewis酸による1,2-シフトについても困難であるということが確認された。これが本研究の序章となった。



Scheme 3 Anodic oxidation of **1a**

本論第2節では有機電極反応を活用する高原子価ヨウ素酸化剤調製法について述べる¹⁸⁾。これは第1章においてPIFAの優れた反応性を目の当たりにした著者が、有機電極反応を活用することで高原子価ヨウ素酸化剤の調製が可能なのではないかという発想に至った末に到達したものである。検討の結果、TFE中での無置換のヨードベンゼンの陽極酸化により得られた溶液が極めて優れた酸化能を有することが確認された。この反応活性種については高原子価ヨウ素化合物 **3** であることが示唆されている(Fig. 5)。無置換ヨードベンゼンの陽極酸化では二量体が得られるとされており¹¹⁾、本研究において得られたような無置換ヨードベンゼン由来の高原子価ヨウ素酸化剤 **3** がメディエーター等を用いることなく容易に調製可能であるという知見は極めて興味深いものであると考えられる。更に陽極酸化反応を活用することで調製した高原子価ヨウ素酸化剤を貯留しておき、後から反応基質を加えるという形で酸化反応に利用するという手法は、反応基質共存下での触媒反応を得意とする有機電極反応の活用法としては、既存のものの一線を画する。

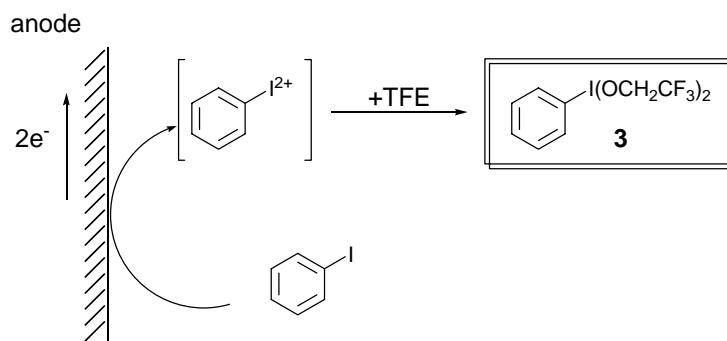
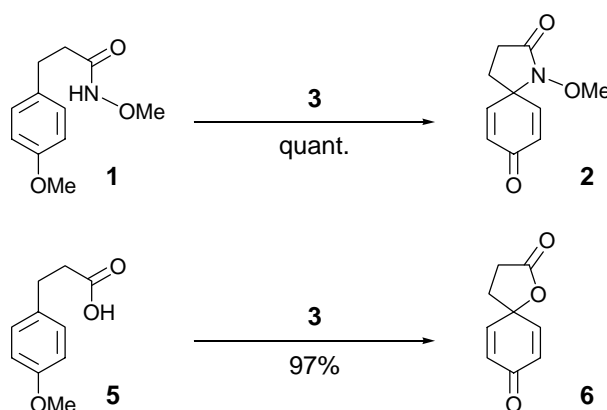


Fig. 5 Generation of hypervalent iodine oxidant using anodic oxidation

これを用いた酸化反応は極めて効率良く進行し、第1章で用いた反応基質 **1a** からアザスピロジエノン **2a** を PIFA と同等の高収率で得ることができた。また、反応基質として **4** を用いた際にも極めて効率良くスピロジエノン **5** を与えたため、本酸化法は通常のフェノール酸化に対しても利用可能であるということが確認できた(Scheme 4)。



Scheme 4 Oxidation using **3**

安全で、コストパフォーマンスに優れ、反応性にも優れる本法は、極めて有用な酸化法であると言えるであろう。

本論第3節では、第2章で確立されたヨードベンゼン陽極酸化成績体を用いた酸化法の汎用性について検証するべく、置換ヨードベンゼンを用いた場合の酸化能について評価した¹⁹⁾。その結果、本反応活性種は様々なヨードベンゼン類

から調製可能であり、且つ反応性も良好であるということが確認できた(Fig. 6)。中でも、ニトロ基を置換したヨードベンゼンを用いた場合には、反応活性種が溶液より沈殿物として得られるため、容易に精製可能であり、その沈殿物の酸化能についても十分利用可能なものであった。これは危険が伴う既存の高原子価ヨウ素酸化剤調製法に取って代わり得る、極めて有用な知見であると考えられる。

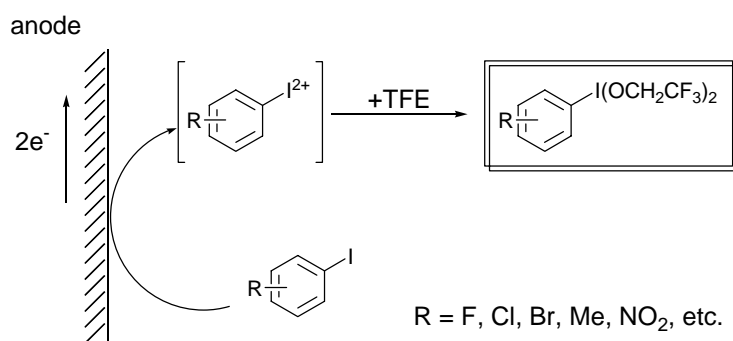
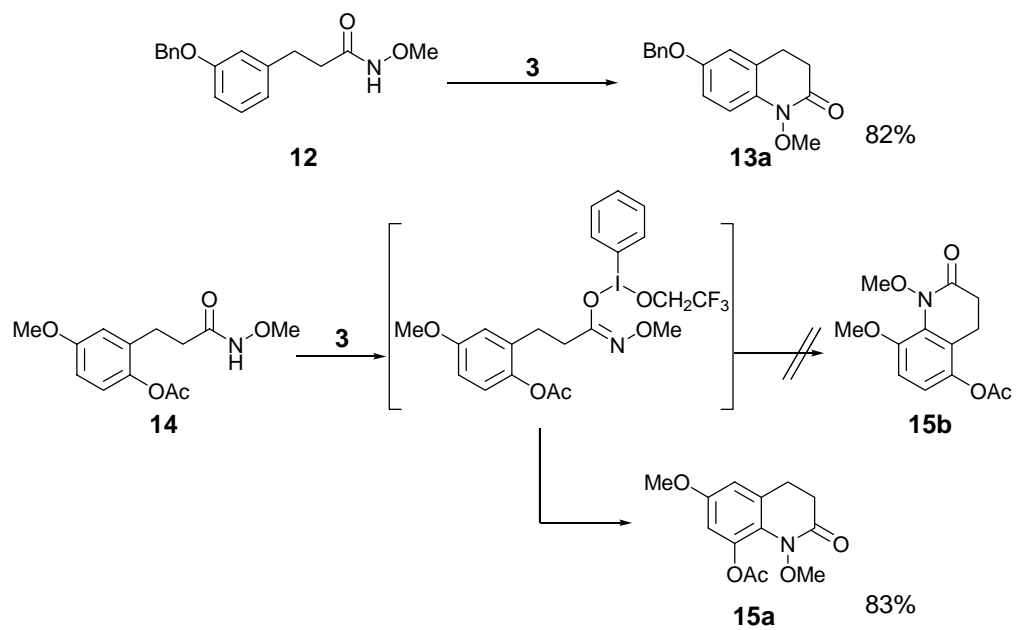


Fig. 6 Generation of various hypervalent iodine oxidants by anodic oxidation

本論第4節では、本研究で開発した酸化法の活用によるキノリノン化合物合成法について述べる²⁰⁾。キノリノンは種々の天然物の基本骨格として広く分布しており、それらの中には極めて興味深い生物活性を示すことが知られているものも多数存在する。そのため安全安価な酸化法である本法による効率的な骨格構築法開発は、薬剤開発等の見地からも有用であると考えられる。

検討の結果、Bn基を導入した基質12を本法を用いて酸化することで目的のキノリノン化合物13aを高い収率で得ることができた。また、基質14の酸化ではOAc基を避けてMeO基のオルト位で環化した15bが得られると予想していたのであるが、驚くべきことに極めて効率良くOAc基が転位した15aが得られるという結果が得られた。予想していなかった結果ではあるものの、これによりC-8位に置換基を有するキノリノン化合物の効率的な合成手法を確立することができた(Scheme 5)。



Scheme 5 Construction of quinolinone skeletons

本 論

第 1 章

有機電極反応を活用するアザスピロジエノン合成研究

第1節 はじめに

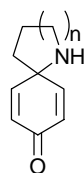
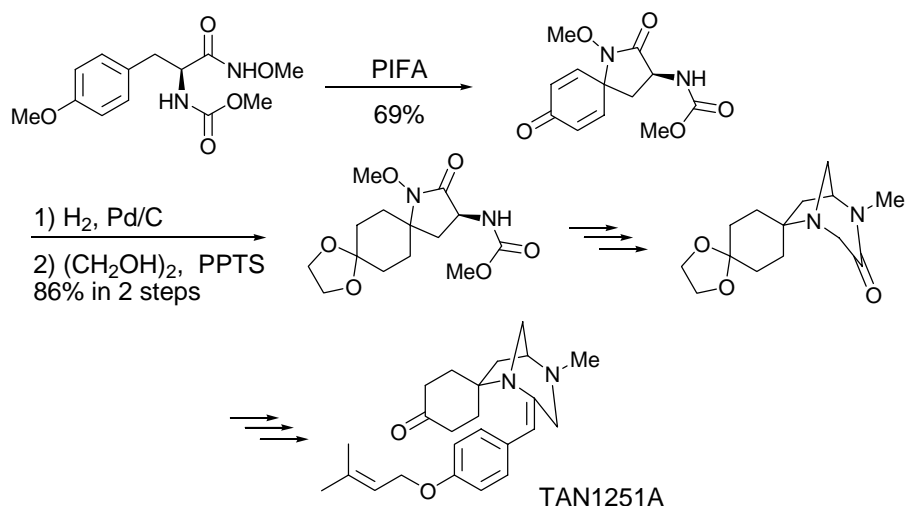
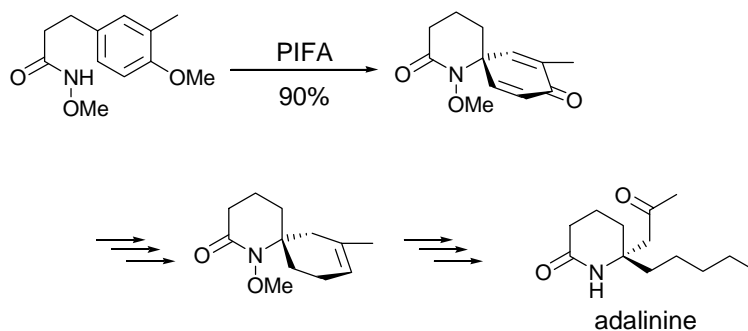


Fig. 7 Structure of azaspiro dienone

アザスピロジエノンとは、様々な合成研究における合成中間体として利用されている有用な化合物群である。Wardropらは、このアザスピロジエノン化合物から誘導することでTAN1251Aの形式全合成を達成しており、更にアザスピロジエノンのジエン部を切断することでadalinineの全合成を達成している (Scheme 6,7)¹⁷⁾。



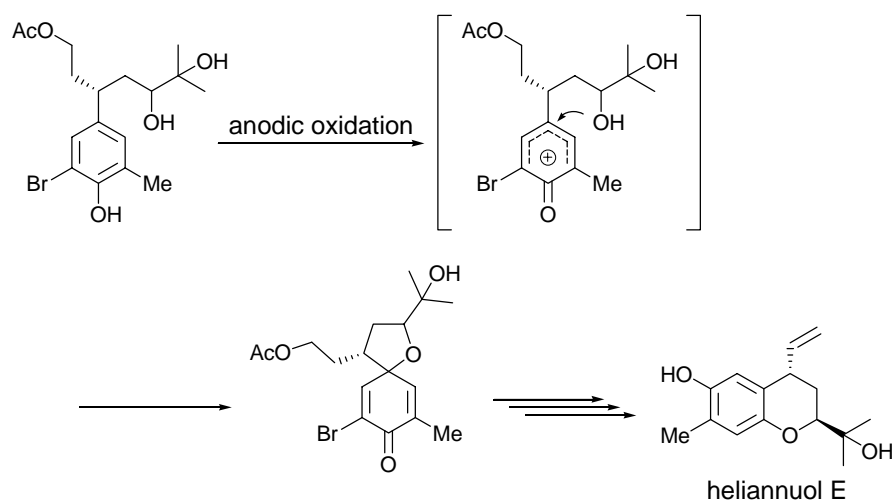
Scheme 6 Total synthesis of TAN1251A by Wardrop *et al.*



Scheme 7 Total synthesis of adalinine by Wardrop *et al.*

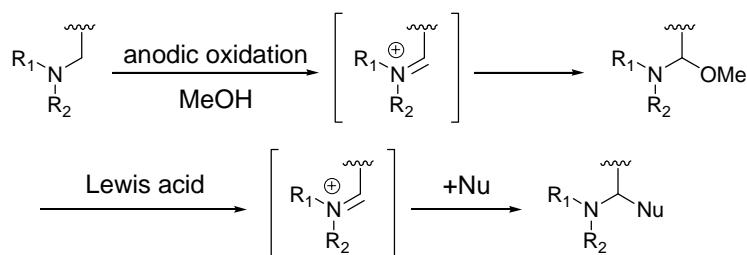
そのため、これらの安全安価、且つ効率的な合成手法の確立は種々のアルカロイド合成研究を展開していく上で重要であると考えられる。これまでに種々のアザスピロジエノン合成研究が展開されており、近年では、特に PIFA 等の高原子価ヨウ素酸化剤を活用する合成が多数報告されている。本研究ではこの酸化的環構築反応を安全で安価な合成手法である有機電極反応を活用して達成することを目指し、研究に着手した。

以前、著者らのグループによって行われたheliannuol類の合成研究では、側鎖に水酸基を有するフェノール誘導体の陽極酸化により電子不足になった芳香環へ側鎖を求核攻撃させることによるスピロジエノン骨格の構築を鍵反応として活用した(Scheme 8)¹⁶⁾。



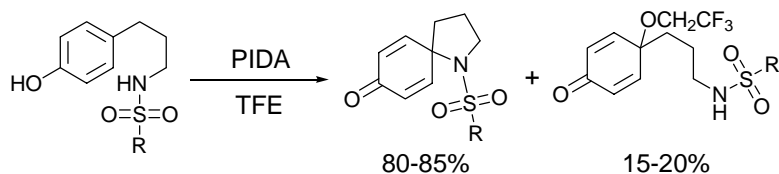
Scheme 8 Construction of spirodienone as a key step of total synthesis of heliannuol E

これを踏襲するのであれば、側鎖にアミノ基を有するフェノールを酸化することで目的の骨格構築を達成できると考えられる。しかしながら、一般にアルキルアミンはフェノールよりも酸化電位が低く、それらの陽極酸化ではイミンが得られることが知られている。一例を挙げると、庄野らはアルキルアミンの陽極酸化により生じたイミンを活用することで、アミンの位への種々の求核性基の導入等、興味深い研究を展開している(Scheme 9)²¹⁾。



Scheme 9 Bond formation at the α -position of amines utilizing anodic oxidation by Shono *et al.*

アミンに強力な電子求引性置換基(Ms基等)を導入することで酸化電位を高め、フェノール酸化を優先させることで環構築を試みている例もある²²⁾。これらはフッ素化アルコールを反応溶媒として用いることで高い収率を示すが、TFEでは溶媒が求核攻撃した副生成物が得られることが知られている(Scheme 10)。HFIPを用いることで副反応は制御できるが、HFIPは極めて高価な溶媒であるため、コストの面において有用性は低い。



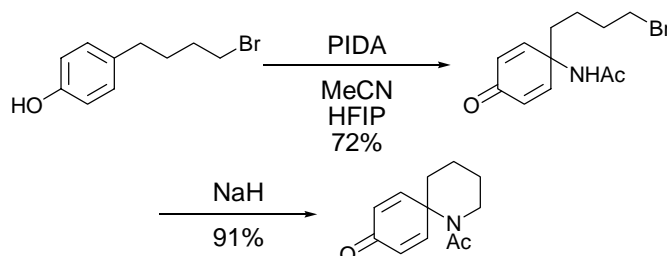
Scheme 10 Construction of azaspiro compounds using phenolic oxidation by Ciufolini *et al.*

そのため、本研究では heliannuol 類の合成研究とは異なるアプローチを試みることにした。考えられる手法としては次のようなものが挙げられる。

-) フェノール酸化により生じたカチオン活性種に対する求核攻撃により、窒素官能基を導入し、その後に環を構築する。
-) 窒素官能基を含有する側鎖を酸化し、そこに芳香環からの求核攻撃を行う。

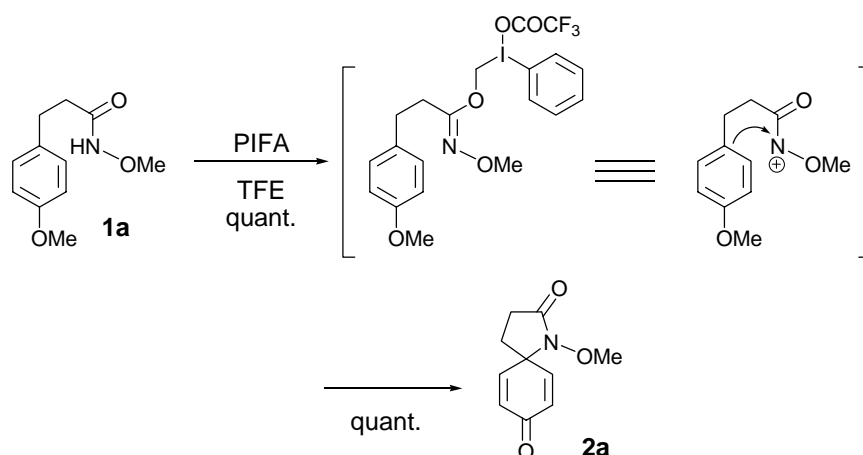
前者に関してはこれまでにアセトニトリルを導入した後、環構築を行うという報告例が存在するが²³⁾、収率的に満足できるものではなく、また反応が2段階となることも更なる収率低下の懸念材料である(Scheme 11)。それに対して、後者

はPIFAを活用した反応例が多数報告されており、収率も一般的に高い。そこでこの反応をモデルとして有機電極反応によるアザスピロジエノン骨格構築の可能性について検討することとした。



Scheme 11 Two-step reaction of azaspiro compound construction by *Ciufolini et al.*

モデル反応として菊川らが報告している以下の反応を用いることとした²⁴⁾。菊川らはこれらのスピロ化合物の合成において先駆的な研究を展開しており、反応基質 **1a**に酸化剤としてPIFAを作用させることで極めて効率的にアザスピロジエノン **2a**の合成を行っている(Scheme 12)。これはMe基でフェノール性水酸基を抑え、フェノール酸化よりもアミド側鎖の酸化を優先させることによって生じたニトロニウムカチオン等価体に対して芳香環からの求核攻撃が起こった結果、得られるものであると考えられる。



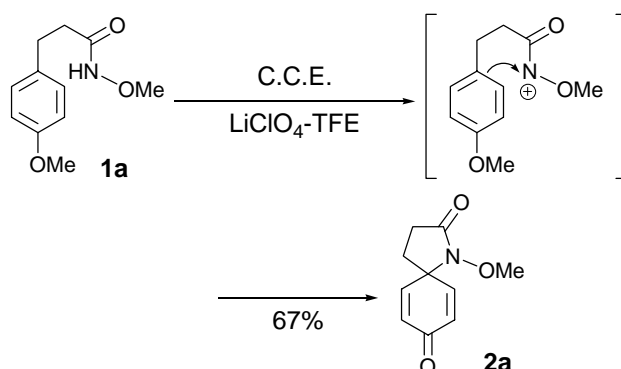
Scheme 12 Synthesis of azaspirodienone by *Kikugawa et al.*

これにより得られたアザスピロジエノン化合物に対して heliannuol 類の合成研究で見られたような 1,2-シフトによるキノリン骨格構築が可能であるのなら

ば、これを鍵反応とするアルカロイド合成研究への展開も可能となる。そこで本研究では、有機電極反応を活用することで上記のアザスピロジエノン合成を効率的に行うことを目的として研究を展開することとした。

第2節 実験操作とその結果

溶媒にTFEを用い、容器兼用陽極としてグラッシーカーボンピーカー、陰極として白金ワイヤー、支持電解質にはLiClO₄を用いて陽極酸化反応を行った。反応基質に対して3 F/mol通电した結果、中程度ではあるものの目的のアザスピロジエノン化合物 **2a**を得ることができた(Scheme 13)。しかしながら、PIFAを用いた場合の収率には及ばなかったため、収率向上を目指し更なる条件検討を行うこととした。



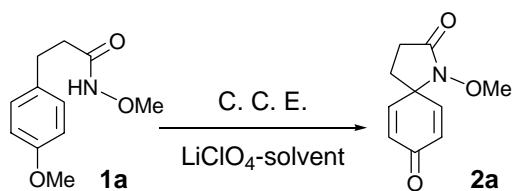
Scheme 13 Anodic oxidation of **1a** to **2a**

第3節 溶媒の検討

まず有機電極反応で一般的に用いられる反応溶媒を用いて本反応を試みた。通常の非プロトン性溶媒を用いる有機電極反応では、陰極が金属イオンの還元により被膜化されることを避けるため、支持電解質として金属塩ではなく4級アンモニウム塩等を用いる。しかしながら、本実験の目的化合物である **2a**の極性が極めて高く、4級アンモニウム塩を用いた場合には精製が困難となるため、あえて非プロトン性溶媒についても支持電解質としてLiClO₄を用いている。実験

の結果を以下に示す(Table 1)。どの溶媒を用いた場合においても目的の **2a** を得ることは出来たが、いずれも低収率であり、原料の回収も困難であった。この結果から本反応において最も適した溶媒が TFE であるということが確認できた。TFE は電位窓が広く、求核性の低さから副反応の進行も制御できるため、有機電極反応に適した溶媒であると言える。更にカチオン活性種を安定化する特性についても知られており、本反応においてもその寄与があったものと考えられる。

Table 1 Solvent effect of anodic oxidation of **1a**

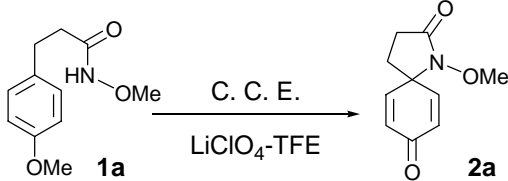


entries	solvents	yields(%)
1	MeOH	12
2	TFE	67
3	MeNO ₂	32
4	MeCN	16

第4節 濃度の検討

反応濃度についても検討することとした。その結果、10倍希釈条件下においても中程度の収率で目的物を与えたが、高濃度条件においては複雑な混合物を与える結果となった(Table 2)。追跡は困難であったが、高濃度条件では重合体の生成も進行したと考えられる。以上の結果から、本反応における濃度としては10 mM オーダー程度が適当であると言える。

Table 2 Concentration effect of anodic oxidation of **1a**

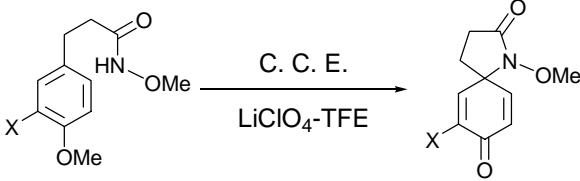


entries	concentrations (mM)	yields(%)
1	2	50
2	20	67
3	200	complex mixture

第5節 反応基質の検討

今後の合成研究への展開を考慮し、反応基質の修飾についても検討することとした。塩素、臭素を導入した反応基質 **1b**、**1c** を用いた結果、収率は若干低下したものの目的のアザスピロジエノン **2a-2c** を得ることは出来た (Table 3)。しかしながら、PIFA を用いた際の収率には全く及ばなかったため、今後も更なる検討が必要であると言える。

Table 3 Substitution effect of anodic oxidation of **1a-1c**



entries	substrates	yields (%)	
		Direct anodic oxidation	PIFA
1	1a (X = H)	67	Quant.
2	1b (X = Cl)	45	67
3	1c (X = Br)	59	75

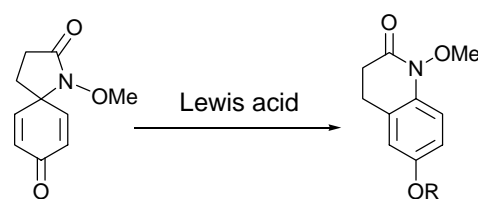
以上の結果から適当な条件を選択することで、収率は中程度に留まるものの、有機電極反応を活用するアザスピロジエノンの合成が可能であるということが確認できた。試薬を用いない安全で安価な合成手法である有機電極反応を活用することでニトレニウムカチオンを生成することが出来るという知見は今後の生物活性アルカロイド合成の展開においても興味深い知見であると言えるであろう。

第6節 1,2-シフトの検討

著者らのグループによる heliannuol 類の合成研究では、有機電極反応によるスピロジエノン骨格の構築と、それに続く酸を用いた 1,2-シフトによるクロマン骨格構築が鍵反応であった。そこで、これまでに得られたアザスピロジエノン化合物についても 1,2-シフトによるキノリノン骨格構築が可能であるのか検討することとした。

検討の結果、極めて強い酸条件下においても反応が進行することはほとんどなかった(Table 4)。唯一 Ac₂O 中 H₂SO₄ を加えるという条件²⁶⁾で目的の転位体を僅かに得ることが出来たが、これについても実用的な収率で目的物を得ることが出来たとは言い難く、転位によるキノリノン骨格の構築については断念せざるを得なかった。

Table 4 Rearrangement reaction of **2a**



entries	conditions	yields (%)
1	BF ₃ ·Et ₂ O / DCM	no reaction
2	BF ₃ ·Et ₂ O	
3	Tf ₂ O	
4	H ₂ SO ₄ / Tf ₂ O	11% (R = Ac)
5	H ₂ SO ₄ / Ac ₂ O	

第 2 章

有機電極反応を活用する

高原子価ヨウ素酸化剤調製法の確立

第1節 はじめに

高原子価ヨウ素試薬は高い反応性を有しており、加えて他の金属酸化剤と比較して環境低負荷であるため、優れた酸化剤であると言える。しかしながら、決して安価とは言えず、また実験室レベルでの試薬の調製においても過酸等を必要とするため危険が伴う。この優れた試薬を安価な原料から簡便に調製し、安全に利用することが可能であれば、これは極めて優れた酸化法ということが出来るであろう。これまでに淵上らのグループによりヨードベンゼン類からの有機電極反応を活用する高原子価ヨウ素化合物の調製と、その触媒化に関する報告がなされている¹¹⁾。しかしながら、ここで得られている高原子価ヨウ素化合物はフッ素化剤としての利用を目指したものであり、PIFAのような一般的な酸化剤として利用可能な高原子価ヨウ素酸化剤の調製についてはこれまでに例がない。そこで本研究では汎用性の高い酸化剤としての高原子価ヨウ素化合物の、有機電極反応の活用による調製を試みた。また、高価で有害な重金属とは異なり、一般にヨードベンゼンは安価であり、且つ重金属のような高公害性物質と比較するならば、これは比較的安全で環境に優しい試薬であると言える。そのため本研究では触媒量での利用を目指すよりも、有機電極反応の活用による高原子価ヨウ素化合物の「試薬調製」という観点から研究を展開することとした。

第2節 実験操作

本研究では二量化の懸念や酸化電位の高さ等から触媒化を目指すグループが利用を避けてきた、無置換のシンプルなヨードベンゼンを敢えて用いることとした。これはヨードベンゼン類の中で特に安価であることと、安定なために取り扱いが安全であることによるものである。また反応基質には第1章で用いた1aを用いることとした。

反応条件を以下に示す。電解条件として、容器兼用陽極としてグラッシーカーボンピーカー、陰極に白金ワイヤー、支持電解質にはLiClO₄を用い、TFE中にヨードベンゼンに通電することで、試薬の調製を行った。通電中の電位は1.9~2.0 V程度と高く、基質存在下におけるメディエーターとしての活用は困難であることが予想された。反応が進行するに従い、溶液が黄色く呈色していく様

子が確認できた。2.5 F/molを通電したところで反応を停止し、得られた溶液に **1a**を加えた。

第3節 実験結果

反応基質を加えた数分後に薄層クロマトグラフィーにて反応の経過を追跡したところ、既に反応は完結していることが確認できた。これを精製した結果、大変興味深いことに、本反応は PIFA と同等の収率で目的のアザスピロジエノン **2a**を与えた。更にハロゲン修飾した反応基質 **1b**、**1c**についても検討してみたところ、こちらに関しては PIFA を大きく上回る収率で目的物を得ることが出来た (Table 5)。加えて、調製した溶液は数時間程度であれば、反応性がほぼ完全に維持されるという興味深い知見も得られた。

Table 5 Oxidation of **1a-1c** utilizing preoxidized iodobenzene

entries	substrates	yields (%)	
		Preoxidized PhI	PIFA
1	1a (X = H)	Quant.	Quant.
2	1b (X = Br)	89	75
3	1c (X = Cl)	94	67

この結果から、間接的ではあるものの、有機電極反応を活用することで効率良く目的の酸化反応を行うことが出来た。そのため、この酸化法の反応条件について、詳細な検討を行うこととした。

第4節 反応活性種の探索

まず反応活性種の解明に着手した。しかしながら、一般に高原子価ヨウ素化合物が爆発性を有しているということを考えると、安易な溶液の濃縮・精製といった作業には危険が伴う恐れがある。そのため、反応溶液を直接測定可能であるMSスペクトルによる探索を試みた。種々の検討の結果、EI-MSで m/z 303 というピークを検出することが出来た(Fig. 8)。残念ながら $[M^+]$ は確認できなかったものの、これは $[\text{PhI}^+\text{OCH}_2\text{CF}_3]$ に相当するフラグメントピークであり、これ以外にはヨードベンゼン由来のピークのみが検出されたことから、本反応における活性種の構造は3であると推定された。比較としてPIFAのEI-MS測定についても行った結果、やはり $[M^+]$ は確認されず、 $[\text{PhI}^+\text{OCOCF}_3]$ のフラグメントピークに相当する m/z 317のみが検出された。加えて淵上らは高原子価ヨウ素化合物4を陽極酸化反応の活用により調製した際に、MSスペクトル測定において $[\text{PhI}^+\text{Cl}]$ と $[\text{PhI}^+\text{F}]$ の2種類のピークが検出されたことを報告している(Fig. 9)¹¹⁾。これらの結果から考察すると、やはり本反応の活性種の構造を3と考えるのが最も妥当であろうと考えられる。

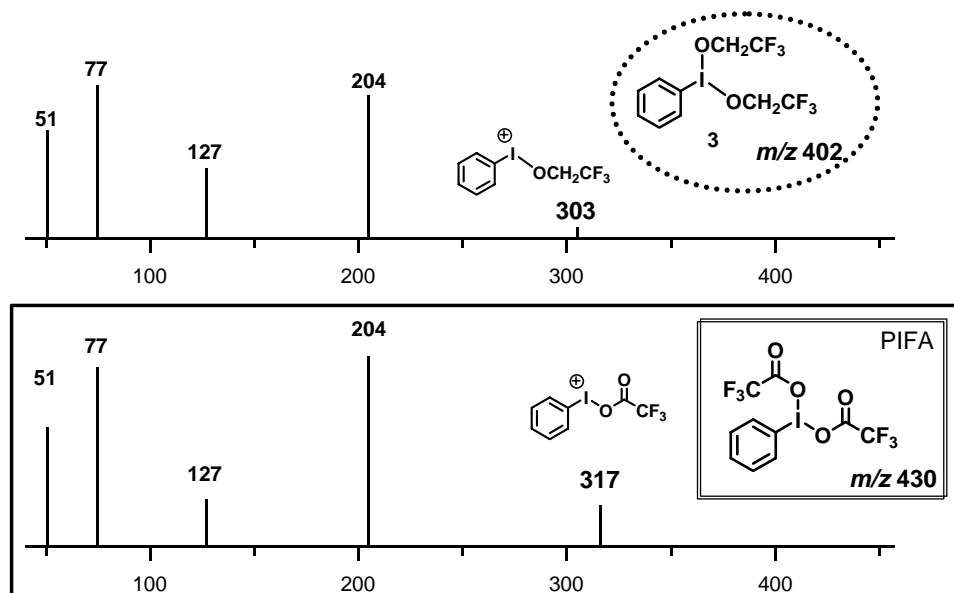


Fig. 8 EI-MS spectrum of the active species

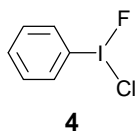
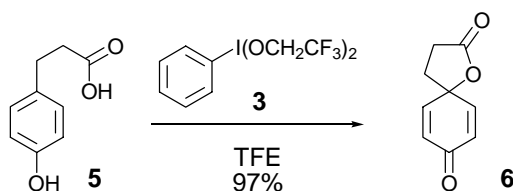


Fig. 9 Hypervalent iodine fluorinating agent by Fuchigami *et al.*

第 5 節 反応基質の選定

先に用いた反応基質 **1a** は調製に若干の手間がかかり、尚且つ得られる目的物も極性が高く取り扱いが困難であるため、反応条件の検討を行うに当たり、適当な反応基質を選定することとした。その結果、*p*-hydroxyphenylpropionic acid (**5**) を反応基質として採用することとした。これは安価な市販の試薬であるため調製の手間が省け、更にフェノール酸化の結果として得られるスピロジエノン化合物 **6** もアザスピロジエノン **2a** よりは幾分低極性であるため、容易に精製可能であることによる。**5** についての本酸化法は 97% と極めて効率良く **6** を与えたため、反応条件の検討についてはこの結果と比較することで行うこととした (Scheme 14)。

ちなみにこの反応基質を用いた直接陽極酸化反応では目的の **6** は得られるものの収率は 29% に留まる。



Scheme 14 Oxidation of *p*-hydroxyphenylpropionic acid (**5**) utilizing **3**

第6節 溶媒の検討

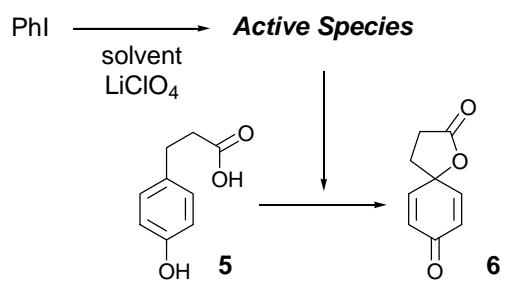
反応活性種が **3** であるとするならば、本酸化法で用いる溶媒は TFE に限られるということになる。これについて検証するべく、種々の溶媒について検討を行った。結果を以下に示す(Table 6)。TFE 以外の種々の溶媒を用いた場合では酸化反応は全く進行せず、**3** の生成に際しては先述の通り、調製が進行するに従い反応系内が黄色く色づいてくるのであるが、これらの場合においては反応系内に変化は全く確認できなかった(Table 6, entry 1-5)。そのため、TFE 以外の溶媒を用いた場合には反応活性種の生成が進行しなかったのではないかと考えられる。これは反応活性種の構造が **3** であることを裏付ける結果であるとも言えるであろう。

これまでヨードベンゼンの陽極酸化では二量化が進行するとされていた¹¹⁾。ところが、本反応では極めて効率的に目的の高原子価ヨウ素酸化剤 **3** を調製することに成功している。これは先に述べた TFE のカチオン活性種を安定化するという特異な溶媒特性が極めて効果的にその威力を発揮したものであるであろう。また TFE の広い電位窓も酸化電位の高いヨードベンゼンを酸化する上で重要な要素であると言える。

しかしながら、TFE は安価な溶媒ではないため、出来ることであれば使用量を抑えたい。そこで TFE の混合溶媒を用いて本反応を行ってみることとした(Table 6, entry 7)。その結果、20% TFE 含有 DCM を用いた場合においても反応は進行するものの、収率は大きく低下してしまうことが確認された。

また同様の条件下、TFA 中における反応活性種の生成についても検討してみた(Table 6, entry 8)。その結果、目的の酸化反応は進行し、74%という収率で **6** を得ることが出来た。ここで得られている反応活性種は PIFA であると考えられるが、詳細な検証は試みてはいない。しかしながら、TFA は強酸性であるために反応溶媒として用いるにはあまりに危険であり、尚且つ揮発性が大きいために反応する環境も排気装置内に限られる。加えて TFA は TFE より高価でもあるため、用いるメリットは全くないと言える。

Table 6 Effect of solvent

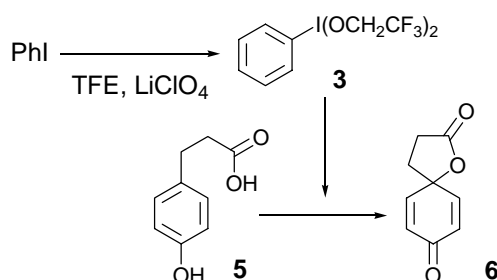


entries	solvents	yields (%)
1	MeOH	
2	EtOH	
3	DCM	No reaction
4	MeNO ₂	
5	MeCN	
6	TFE	97
7	20%TFE in DCM	43
8	TFA	74

第7節 電極材料の検討

本反応において反応活性種が生成する場となる電極の材質について検討することとした。異なる電極材料としてネット状の白金電極を陽極に用いた結果、グラッシーカーボンピーカーを用いた場合と同様に反応系内は黄色く着色し、調製した溶液を利用した酸化反応においてもほぼ同程度の収率で進行することが確認できた(Table 7)。通常の反応基質に対する直接陽極酸化反応であれば、白金電極を用いると一電子酸化が優先し、グラッシーカーボンピーカーを用いると二電子酸化が優先するというような差異が生じることが知られているが、本反応の反応活性種生成においては、電極材料の違いによる差はないものと言ってよい。容器兼用電極であるグラッシーカーボンピーカーを用いた場合では、その大きさを調製できる高原子価ヨウ素酸化剤の量が制限されてしまうため、白金電極で同様の調製が可能であるという知見は極めて重要なものであると言える。

Table 7 Effect of electrode

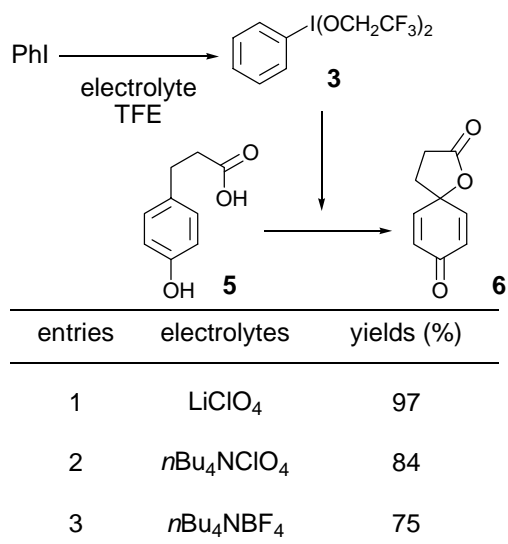


entries	electrodes	potentials (V) (v.s. SCE)	yields (%)
1	glassy carbon	1.9	97
2	Pt net	2.2	93

第 8 節 支持電解質の検討

反応に関与していないと考えられている支持電解質についても、検討を加えることとした。その結果、やはり反応は問題なく進行することが確認できた (Table 8)。本酸化法において支持電解質は本質に関わるものではないということが言える。しかしながら、支持電解質として 4 級アンモニウム塩を用いた場合は分液操作により除去できず、更に目的のスピロジエノンと極性が比較的近かったため、精製が困難であった。若干の収率低下はそれに起因するものである。

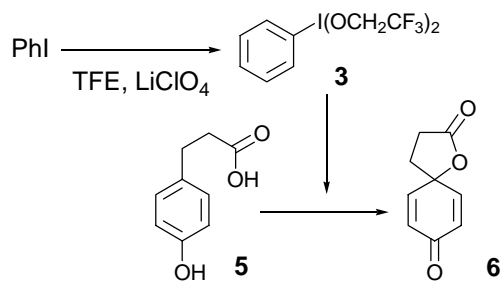
Table 8 Effect of electrolyte



第9節 等量の検討

本酸化法では、反応基質に対して2等量のヨードベンゼンから高原子価ヨウ素酸化剤を調製することで、極めて高い収率で目的物を得ることができた。そこで、この等量をどこまで絞り込むことができるかについて検討することとした。その結果、等量を制限していくに従って、反応の収率が低下することが確認された(Table 9)。本酸化法において高収率で目的の反応を進行させるためにはヨードベンゼンを2等量用いる必要があると言える。

Table 9 Effect of amount of PhI

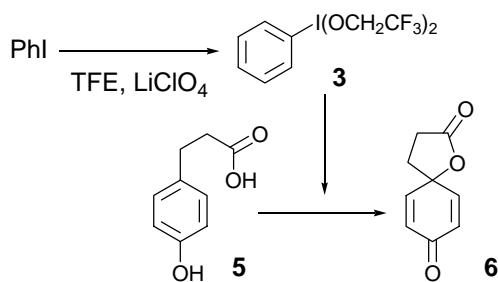


entries	eq. of PhI	yields (%)
1	2.0	97
2	1.5	62
3	1.0	40

第 10 節 通電量の検討

通電量による反応活性種の生成量についての検討を行った。本検討ではヨードベンゼンを反応基質に対して 1 等量用いている (Table 9, entry 3)。その結果、通電量はヨードベンゼンに対して 2.5 F/mol 程度で十分であり、それ以上の通電による収率の大きな向上は見られないということが確認できた (Table 10)。通電量は通電時間そのものであり、多量の通電は調製に長い時間を要することを意味する。そのため、2.5 F/mol という通電量で利用可能であるということは、本反応を利用する上で有利であると言える。

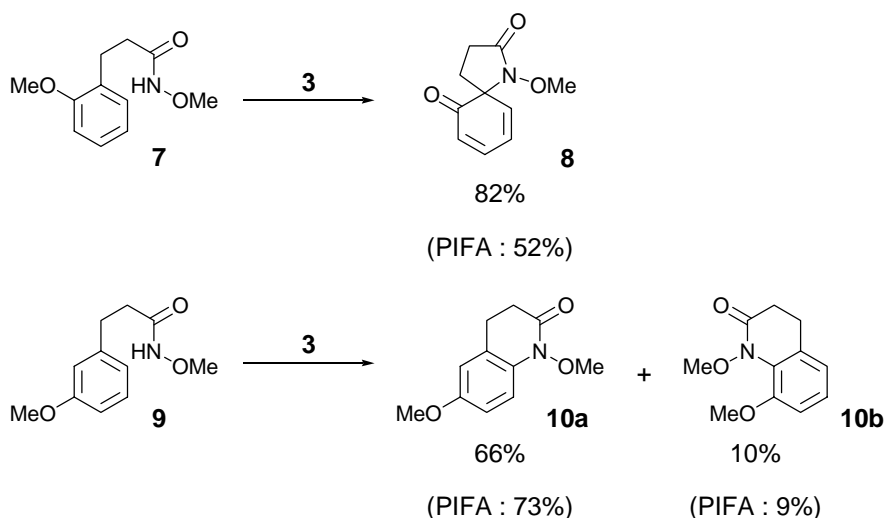
Table 10 Effect of amount of electricity



entries	F/mol	yields (%)
1	2.5	40
2	5	36

第 1 1 節 MeO 基の置換位置による生成物の変化

有機電極反応を活用することで得られたヨードベンゼン酸化成績体を用いたアザスピロジエノン骨格形成は PIFA 等の市販の高原子価ヨウ素酸化剤と同等、あるいはそれを凌ぐ収率を示した。そこでこれ以外の反応基質の酸化についても検討することとした。先述の反応基質 **1a** の MeO 基置換位置を 2 位に変えた反応基質 **7**、及び 3 位に変えた反応基質 **9** について本法による酸化を検討した結果、**7** を用いた場合のスピロ化合物 **8** の合成においては、その収率に顕著な差が見られた。しかしながら、3 位に MeO 基を有する **9** から得られるキノリノン化合物 **10a**、**10b** の合成については優位な差は見られなかった。キノリノン骨格は種々の天然物の基本骨格であり、本酸化法による効率的な構築が可能であれば更なる合成研究への展開が期待できたため、これについては残念な結果であったと言える。そこで、これに関しては改良法を考案した。これについては第 4 章で述べる。



Scheme 15 Oxidation of **7** and **9** using **3**

上記の結果から、本酸化法がこれらのヘテロ環構築において PIFA と同等、あるいはそれ以上に有効な手法であるということが言えるであろう。

第 1 2 節 本酸化法の評価

本酸化法の利点として以下の点が挙げられる。

- 1) ヨードベンゼンが極めて安価であるため、市販の高原子価ヨウ素酸化剤を用いた場合と比較してコストパフォーマンスに優れる。
- 2) 反応性の高い危険な酸化剤の利用とは異なり、ヨードベンゼンは安定で取り扱いが容易であり、用いる支持電解質等にも全く危険なものはないため、明らかに安全な酸化法である。
- 3) 通常用いられる過酸等の危険な反応試剤を必要としないため、高原子価ヨウ素酸化剤の調製という点においても極めて安全な手法であると言える。
- 4) 爆発性を有するとされる高原子価ヨウ素酸化剤を調製した後、精製操作を挟まずに用いることが出来るため、その危険性についても大きく緩和される。
- 5) 調製は室温・開放系で行うことが可能であり、緻密さを要求する操作等も一切ないため極めて再現性が高い。
- 6) PIFA を用いると結果として生じる TFA により反応系内が強酸性になるのに対し、本反応では液性がほぼ中性に保たれるため、酸に弱いものにも問題なく利用することが出来る。

また、問題点として以下の点が挙げられる。

- 1) 溶媒が TFE に限定されるため、用いることの出来る反応基質・反応条件に制限があり、利用可能な反応についても限られる。
- 2) TFE は高原子価ヨウ素酸化剤を用いる反応において一般的に用いられてはいるものの、決して安価であるとは言えない溶媒である。そのため通常の反応と比較して多量の溶媒を必要とする有機電極反応での利用は不利である。
- 3) 高原子価ヨウ素酸化剤の調製が通電量に依存するため、通電に要する時間を必要とする。

これらの問題点についても、以下のように改善していくことを考えている。

- 1) 反応活性種を固形物として得ることが可能であれば通常の反応試剤としての活用が可能になる。この詳細については第3章にて説明する。
- 2) 更に高度にフッ素化された溶媒を用いることが可能であれば、溶媒の回収が容易に行え、リサイクルも可能なのではないかと考えられる。今後の検討課題である。
- 3) 調製した酸化剤は TFE 中において比較的安定に存在するため、保存条件を検討することである程度の貯蔵が可能になるのではないかと考えている。これについても今後の課題である。

端緒を開いたばかりであるために未だ改良すべき点は多いものの、本酸化法は既存の高原子価ヨウ素酸化剤調製法と比較しても優れた点が多く、有用性の高い手法であると言えるであろう。

第3章

置換ヨードベンゼン陽極酸化生成体の酸化能評価

第1節 はじめに

本研究において開発された有機電極反応を活用する高原子価ヨウ素酸化剤調製法は他の手法と比較して圧倒的に簡便、且つ安全であり、その有用性は極めて高いと言える。そこで本手法について更なる可能性を見出すべく、置換基を有するヨードベンゼンにおける本手法の適用性を検証することとした。置換基の導入が可能であるならば、今後の固相への固定化等の展開についても期待できるであろう。

第2節 検討事項

反応は次のような条件で行った。電解条件として、容器兼用陽極としてグラッシーカーボンピーカー、陰極に白金ワイヤー、支持電解質にはLiClO₄を用い、TFE中にて種々のヨードベンゼン誘導体に通電することで、試薬の調製を行った。2.5 F/molを通電したところで電流を停止し、得られた溶液に反応基質 **5** を加えた。

ヨードベンゼンに導入する置換基として、以下のものを用いた。

- 1) ハロゲン : F, Cl, Br, I
- 2) 電子求引基 : NO₂, CN, CO₂Me, CF₃, COCH₃
- 3) 電子供与基 : Me, OMe, OAc

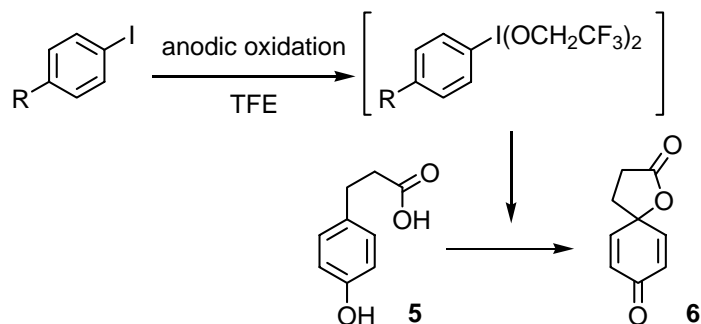
これらを用いた際の本酸化反応において得られた酸化成績体 **6** の収率を比較することで、その傾向を評価することとした。

第3節 実験結果 - ハロゲン -

ハロゲン置換体を用いた場合、フッ素、塩素、臭素体に関しては十分に利用可能な収率で目的の酸化反応が進行したが(Table 11, entry 1-3)、1,4-ジヨードベンゼンを用いた場合においてのみ反応は全く進行しなかった(Table 11, entry 4)。これについてはヨウ素を2つ有していることによるものであるとも考えられたため、通電量を2倍にして検討してみたものの、反応系の着色も見られず、酸化反応が進行する様子についても全く確認されなかった。この結果は反応溶媒で

ある TFE に対する 1,4-ジヨードベンゼンの溶解度の低さによるものであると考えている。

Table 11 Effect of substituents (1) – halogens



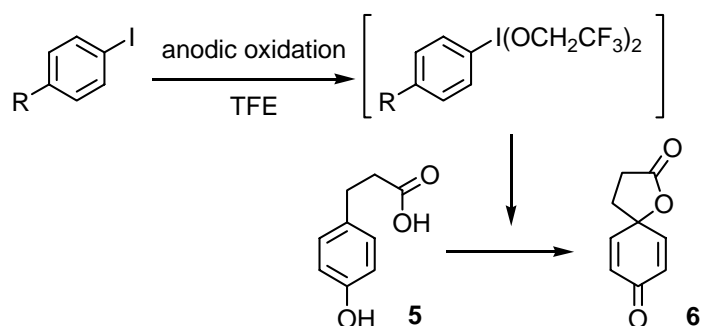
entries	R	potentials vs. SCE (V)	yields (%)
1	F	1.8	91
2	Cl	1.7-1.9	84
3	Br	1.3-1.6	84
4	I	1.8-3.0	No reaction

5	H	1.8-1.9	97
6	PIFA	—	84

第 4 節 実験結果 - 電子求引基 -

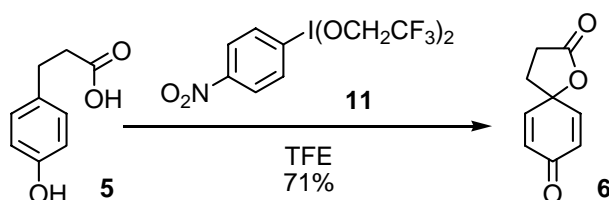
電子求引性の置換基を導入した場合は、いずれの場合においても目的の酸化反応がPIFAと同程度の収率(79-84%)で進行した(Table 12)。中でも興味深いことに、NO₂置換体については調製の進行に連れて薄黄色の沈殿の析出が確認された。通電終了後にこれにH₂Oを加えると更に沈殿が析出したため、これを濾別し、水で洗浄した後に乾燥させた。得られた沈殿物と反応基質 5 をTFE中で攪拌したところ、期待していた酸化反応が効率良く進行し、目的のスピロジエノン 6 を良好な収率(71%)で得ることが出来た(Scheme 16)。

Table 12 Effect of substituents (2) – electron withdrawing groups



entries	R	potentials vs. SCE (V)	yields (%)
1	COOMe	1.9-2.1	84
2	Ac	1.8	84
3	NO ₂	2.1	79
4	CN	1.9-2.1	81
5	CF ₃	1.9-2.1	82

6	H	1.8-1.9	97
7	PIFA	—	84



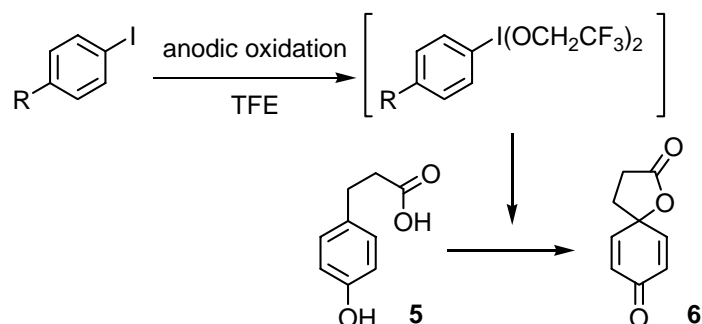
Scheme 16 Oxidation of **5** using **11**

得られた化合物について種々の機器分析を用いて、その構造を決定しようと試みたが、この化合物は有機溶媒に対する溶解性が極めて低く、NMRの測定等は困難であった。また、その低い溶解性のために再結晶も困難であり、X線結晶構造解析等による解析も断念せざるを得なかった。しかしながら、EI-MSによる測定において、先述のヨードベンゼンから調製された高原子価ヨウ素酸化剤 **3** と同様の $[\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{I}^+\text{OCH}_2\text{CF}_3]$ のピークが確認されたため、**3** と同様の構造を有している **11** ではないかと推定された。これはすなわち、有機電極反応を活用することで容易に高原子価ヨウ素酸化剤を調製でき、濾別、水洗、乾燥という極

めて簡便な操作で精製できるという「新規高原子価ヨウ素酸化剤調製法」とも言えるものであり、極めて興味深い知見であると言える。但し、得られた化合物が 11 であるとするならば、調製された高原子価ヨウ素酸化剤の収率は 36% 程度であり、これについては更なる精製法改善の必要があると言える。

第 5 節 実験結果 - 電子供与基 -

電子供与基のついて検討した結果、4-ヨードトルエンを用いた場合では若干の収率低下が確認されたものの十分に利用できる収率で目的の酸化反応が進行した(Table 13, entry 1)。しかしながら、4-ヨードアニソール と 4-アセトキシヨードベンゼンを用いた場合には反応は全く進行しなかった(Table 13, entry 2, 3)。4-ヨードアニソールは無置換のヨードベンゼンと比較して酸化電位が低く、二量化の進行も妨げられるため、淵上らがメディエーターとして実際に活用している化合物であり¹¹⁾、本高原子価ヨウ素酸化剤調製法で反応活性種が全く生成しないとは考え難い。それにも関わらず反応が進行しない理由としては次の 2 通りの理由が考えられる。1 つは電子供与基の導入により、生じる反応活性種が不安定化されるため、貯留が困難であるというもの。もう 1 つは酸素部位が酸化されることで、高原子価ヨウ素酸化剤ではない酸化成績体が生成されるというものである。淵上らの使用例が存在していることから 4-ヨードアニソールについては前者の可能性が考えられる。すなわち、4-ヨードアニソールは生じた反応活性種を即座に利用する触媒反応においては有用であるが、本酸化法のように一時的に貯留したものをを用いる利用法には不向きなのではないかと思われる。4-アセトキシヨードベンゼンに関しては、薄層クロマトグラフィーによる追跡において原料とは異なるスポットが確認されているため、後者の理由で反応が進行しないと考えられる。

Table 13 Effect of substituents (3) – electron donating groups

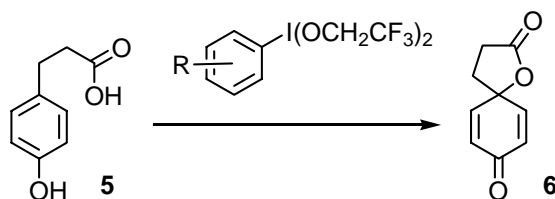
entries	R	potentials vs. SCE (V)	yields (%)
1	Me	1.5-1.6	74
2	OMe	1.4-1.5	No reaction
3	OAc	1.6-1.7	No reaction

4	H	1.8-1.9	97
5	PIFA	—	84

第 6 節 置換位置に関する考察

本酸化法におけるヨードベンゼンの置換基効果について更なる考察を加えるべく、置換位置についての検討を行った。置換基については電子供与性のメチル基と電子求引性のニトロ基を用いることとした。その結果、ヨードトルエンに関してはいずれの置換位置においても良好な結果を示した (Table 14, entry 1)。しかしながら、興味深いことにヨードニトロベンゼンに関して 2 位、4 位の置換体については良好な結果を示したものの、3 位に置換基を有する基質を用いた場合では収率が大きく低下した (Table 14, entry 2)。これも反応活性種の不安定化が原因と考えられる。

Table 14 Effect of substitution position



entries	substituents	substitution position		
		2-	3-	4-
1	Me	89	81	74
2	NO ₂	65	14	79

以上の結果より、一部の置換基・置換位置において不都合はあるものの、多様な置換基を有する高原子価ヨウ素酸化剤の調製が可能であることを確認できた。

第4章

ヨードベンゼン陽極酸化生成体を活用する キノリノン化合物合成研究

第1節 はじめに

本研究において開発されたヨードベンゼン酸化成績体を活用する新規酸化法は、極めて穏和な条件で利用可能であるため、種々の天然物合成研究において見受けられるような多様な官能基を有する反応基質を酸化する場合等で最も威力を発揮すると考えられる。そのため、本酸化法を用いることで天然物の基本骨格として広く分布する骨格の効率的な構築を行うことが可能であれば、それらの合成研究に応用できるであろう。

そこで本研究ではキノリノン骨格に注目することとした。本骨格は種々の生物活性天然物の基本骨格として広く分布しているものであり、また本骨格を有する天然物には極めて興味深い生物活性を有しているものも多数存在する。その一例としてorixalone Aを挙げる(Fig.10)²⁷⁾。Orixalone Aは2004年に古川らによりコクサギ(*Orixa japonica*)の茎から単離・精製されたキノリンアルカロイドでありNO生成阻害活性等の興味深い生物活性を有していることが知られている。

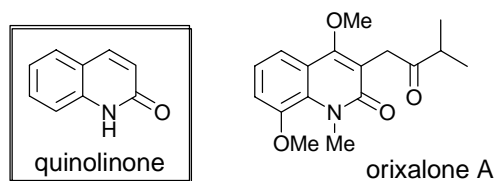
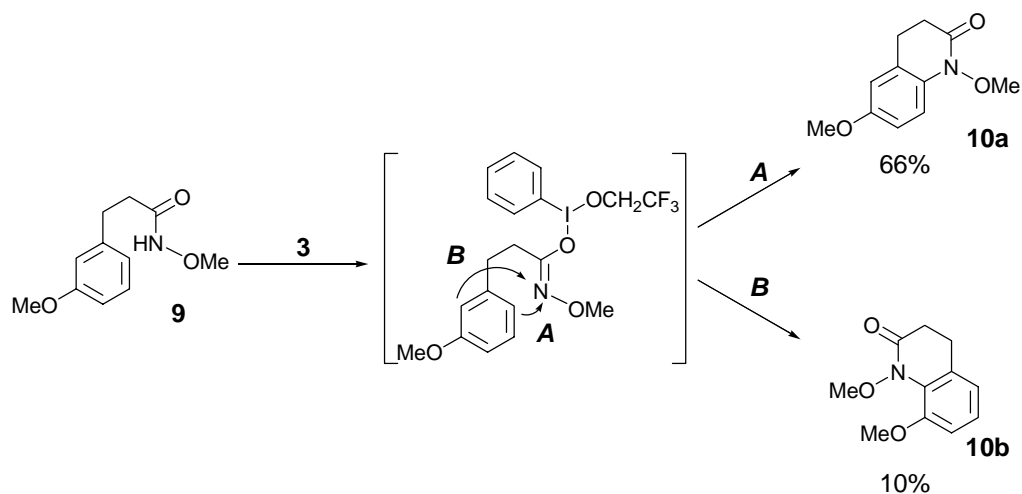


Fig. 10 Structure of orixalone A

第2章においてヨードベンゼン酸化成績体を活用するキノリノン骨格の構築について示した(Scheme 17)。しかしながら、目的の骨格構築は達成したものの副生成物が得られたために収率は中程度に留まる結果となった。これは高原子価ヨウ素酸化剤が作用した際に2通りの反応経路があることによる。そのため本章ではこの副生成物の生成を抑えることによる収率改善を目指すこととした。また、その過程で得られた興味深い知見について示す。



Scheme 17 Oxidation of **9** using **3**

第2節 検討事項と実験操作

2通り存在する環構築の可能性が副生成物生成の原因であると言える。そのため、2種の対策を考案した。

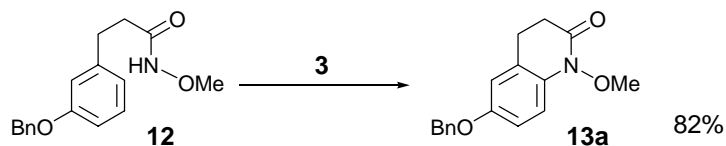
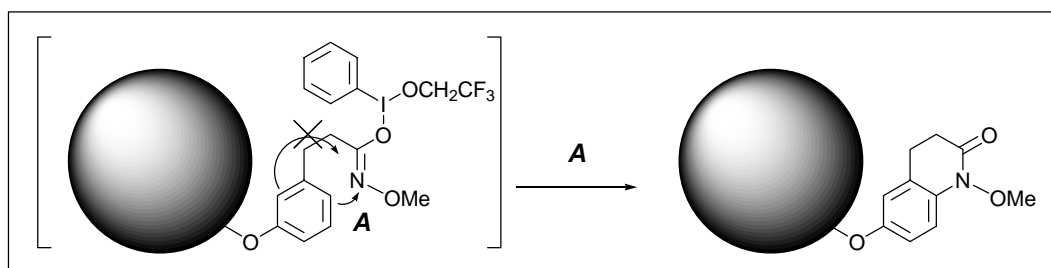
- 1) <Route A> 嵩高い保護基でフェノール性水酸基を保護することで、副生成物として得られた化合物の生成、すなわち<Route B>への進行を妨げる。
- 2) <Route B> 一方の反応点を着脱容易な置換基で抑えることで、反応点を1つに収束させる。

本章では、これら2点について検討した。

反応条件については第2章で最適化した次の条件を用いた。溶媒に TFE、陽極にグラッシーカーボンビーカー、対極に白金ワイヤー、支持電解質に LiClO₄、2.5 F/mol を通電したものを酸化剤として活用した。

第3節 実験結果 - <Route A> : 収率の改善

本反応はアミド部位の酸化の後に起こる芳香環からの求核攻撃により環が構築されるものであり、これにはフェノール性水酸基部位からの強い電子供与が必須である。そのため、用いる置換基は嵩高さのみならず、優れた電子供与基でなければならない。そこで Bn 基に注目した。Bn 基であれば着脱も容易であり、Me 基と同様の電子供与が期待できる。また、それほど嵩高さはないものの、Me 基よりは大きな立体障害が見込めるだろう。そこで Bn 基を導入した基質 12 を調製し、これを用いることとした。



Scheme 18 Improvement of reaction yields (A)

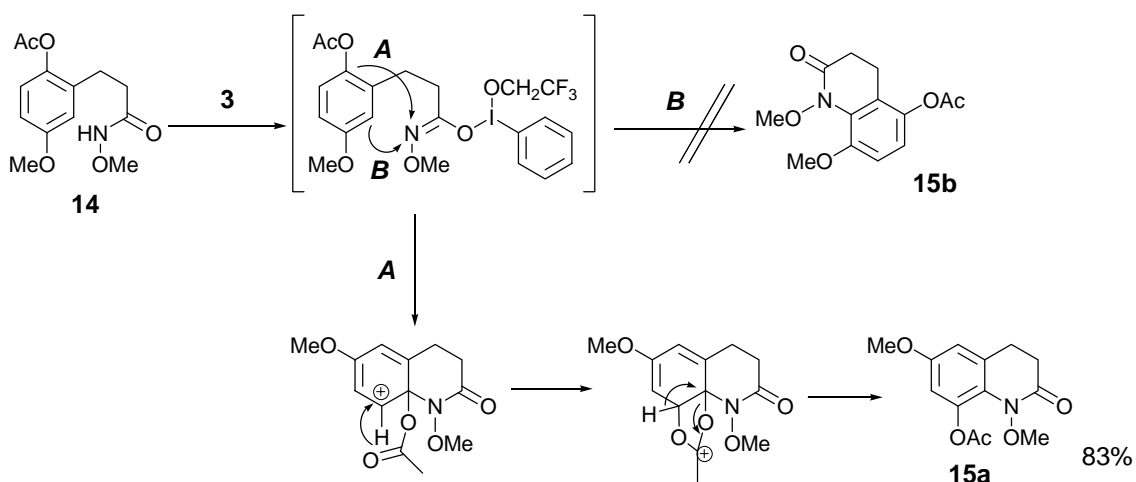
その結果、期待したように副生成物の生成は抑えられ、種々の有機合成研究に利用できる程度にまで収率を向上させることが出来た。しかしながら、本手法はある程度の制御は可能であるものの、<Route B>への進行を完全に禁止しているものではない。そのため、概して Me 基を用いた場合と比較して収率は改善されているものの、副生成物 13b の生成が確認されたケースもあった。

第4節 実験結果 <Route B> : 転位反応を伴うキノリノン骨格構築反応の開発

副生成物として得られた化合物を主生成物として得ることが出来れば、これまで得られた C-6 位ではなく、C-8 位に酸素官能基を有するキノリノン化合物を得ることが出来る。C-8 位に酸素官能基を有する生物活性天然物は先に示した orixalone A を始めとして数多く知られており、これを選択的に合成することが可能であれば、本酸化法に更なる有用性を見出すことが出来る。そのため、これについても検討することとした。

C-8 位に酸素官能基を有する形で環を構築するには、基質の芳香環酸素官能基のオルト位での環構築を優先させる必要がある。しかしながら、一般にパラ位の方が反応性は圧倒的に高く、それは先の実験結果からも見て取れる。そのため、パラ位を着脱が容易な置換基で抑えることとした。

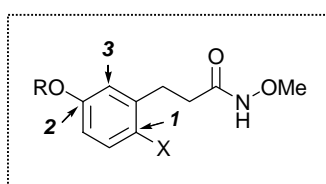
置換基として OAc 基を用いた。これは酸素官能基であれば今後の天然物合成研究を展開していく上での足掛かりとしても有用であり、OTf 基に変換すれば除去することも容易であると考えたためである。そこでこの反応基質 **14** を調製し、本反応に用いた。その結果、興味深いことに期待していた MeO 基のオルト位での環構築は全く進行せず、OAc 基の転位を伴い MeO 基のパラ位でキノリノン環が構築された **15a** が極めて高収率で得られた。これは反応の過程で OAc 基が架橋する形で 1,2-シフトしたものと考えられる。



Scheme 19 Rearrangement of acetoxy group

第5節 C-8 位に置換基を有する新規キノリノン骨格構築法

予想していなかった反応ではあったものの、C-8 位に酸素官能基を有するキノリノン化合物を極めて効率的に合成できるという知見が得られたため、この転位を伴う環構築反応について詳細な検討を行うこととした。本反応は以下に示す2つの要素の結果として起こったものと考えられる。

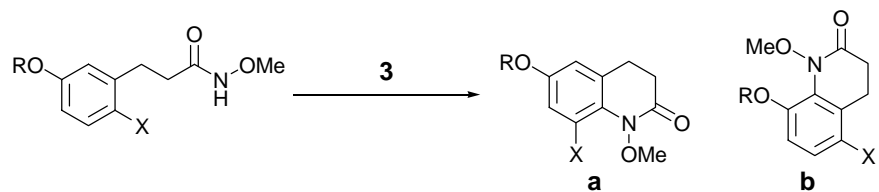


- 1) 1 位に転位可能な置換基を有する。
- 2) 2 位に強い電子供与基を有する。

これらの条件について以下、検討した。

まず転位させることが可能な置換基について検討した。本反応では転位可能な置換基を用いなければならない。そのため隣接炭素に架橋可能なハロゲンであれば、本反応の進行が期待できると考えた。そこでハロゲンを導入した反応基質を用いて本反応を行った結果、Cl 基を用いた場合では、OAc 基には劣るものの、比較的効率良く目的の転位反応が進行することが確認できた (Table 15, entry 2)。また、Br 基では更に収率は落ちるが反応自体は進行した (Table 15, entry 3)。以上の結果から、C-8 位に酸素官能基のみならず、ハロゲンを導入することも可能であることが確認された。足掛かりとして極めて優秀なハロゲンを導入可能であるという事実は、これを活用する有機合成研究を展開する上で興味深い知見であると言えるであろう。その一方で、CN 基を導入した基質を用いた際には当初期待していた通りの反応が低収率ながらも進行した (Table 15, entry 4)。これは強力な電子求引基である CN 基を導入することで、反応点が 3 位に収束されたことを意味する。しかしながら、収率はそれほど高いものではなかった。これは芳香環の電子密度の低下によるものであると考えられる。

続いて C-6 位の置換基についても検討した。OBn 基と OAc 基について検討した結果、OBn 基については極めて効率良く反応が進行したが、OAc 基では反応は全く進行しなかった。ここから C-6 位に位置する置換基については、やはりある程度強力な電子供与性が要求されることが考えられる。

Table 15 Oxidation of the methoxyamides

entries	substrates	products (yield, %)	
		preoxidized iodobenzene	PIFA
1	14 (R = Me, X = OAc)	15a (83)	15a (76)
2	16 (R = Me, X = Cl)	17a (68)	17a (43)
3	18 (R = Me, X = Br)	19a (32)	19a (26)
4	20 (R = Me, X = CN)	21b (17)	21b (44)
5	22 (R = Bn, X = OAc)	23a (84)	23a (75)
6	24 (R = Ac, X = OAc)	complex	
7	25 (R = Ac, X = Cl)	complex	

以上の結果より、種々の置換基の転位を伴い、C-8 位に置換基を有するキノリノン骨格の構築法を確立することができた。今後、本手法を活用することで様々な合成研究が展開できると考えられる。

結 語

本研究では、有機電極反応を従来の基質の酸化に用いるのみならず、「試薬の調製」に用いることで以下の知見を得た。

- 1) 有用な合成中間体であるアザスピロジエノン骨格の有機電極反応の活用をする合成を達成した。
- 2) TFE 中でのヨードベンゼンの陽極酸化により優れた酸化能を有する高原子価ヨウ素化合物を与えた。この試薬調製はこれまでに報告されているいずれの方法と比較しても明らかに簡便であり、精製を必要とせずに用いることが可能であるため安全面においても他の調製法よりも優れている。
- 3) 種々の置換ヨードベンゼンの陽極酸化においても、酸化能を有する高原子価ヨウ素化合物を得ることができた。特にニトロ置換体においては、沈殿物として目的物を得ることが可能であり、得られた沈殿物には試薬として利用可能な程度の酸化能が確認できた。
- 4) 嵩高い保護基を活用することにより、キノリノン骨格の構築を利用可能な収率で行うことができた。また、強力な電子供与基のパラ位に転位可能な置換基を有する基質を用いると、転位を伴い効率良く C-8 位に置換基を有するキノリノン骨格の構築が可能であるという知見を得ることができた。

Experimental section

General

^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were obtained on JEOL JMN EX-270 and JEOL JNM GX-400 spectrometers. Deuteriochloroform was used as a solvent unless otherwise stated. Chemical shifts (δ) are expressed in ppm from Me_4Si as an internal standard.

High-resolution mass spectra were obtained on a Hitachi M-80 B GC-Msspectrometer.

Infrared spectra were recorded on a JASCO Model A-202 spectrophotometer.

All anodic oxidation was conducted using HA-301 (Hokuto Denko) as a galvanostat, a glassy carbon beaker or platinum net as anodes, a platinum wire as a cathode, and SCE as a reference electrode.

Silica gel column chromatography was carried out using Kanto Chemical silica gel 60N (spherical, neutral, 63-210 μm) or Nacalai Tesque silica gel 60 (spherical, neutral, 105-210 μm)

Reactions were carried out under an argon atmosphere unless otherwise stated.

Reaction temperatures were measured externally.

Preparative and analytical TLC were carried out on silica gel plates (Kieselgel 60 F254, E. Merck AG., Germany)

Reaction was monitored by either UV (254 nm) light and/or stained with 5% phosphomolybdic acid in EtOH as developing agent, followed in the latter case by heating on an electric plate.

Yields refer to chromatographically and spectroscopically pure compounds.

General procedure of oxidation with PIFA

To a solution of a substrate in TFE was added PIFA at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (MgSO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on preparative TLC to give products.

2-1

Synthetic study of azaspirodienone compounds using anodic oxidation

General procedure of direct anodic oxidation

A solution of a substrate (0.5 mmol) in TFE (25 mL) containing LiClO₄ (1.25 mmol) was electrolyzed (CCE at 0.3 mA/cm², 2.5 F/mol, a glassy carbon beaker as an anode, a platinum wire as a cathode). After electrolysis, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on preparative TLC to give products.

Section 3: Solvent effect

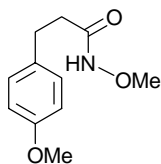
Instead of TFE, MeOH/MeNO₂/MeCN was used as a solvent.

Section 4: Concentration effect

2 mM: A solution of a substrate (0.25 mmol) in TFE (125 mL) containing LiClO₄ (6.25 mmol) was electrolyzed.

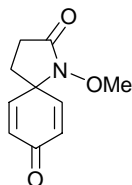
200 mM: A solution of a substrate (2.0 mmol) in TFE (10 mL) containing LiClO₄ (0.5 mmol) was electrolyzed.

Physical data



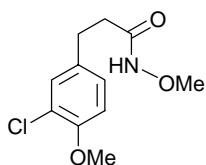
***N*-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)propanamide (1a)^{17b} :**

¹H NMR δ 8.14 (1H, brs), 7.12 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.83 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.78 (3H, s), 3.68 (3H, s), 2.92 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.75-2.34 (2H, complex).



1-Methoxy-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (2a)^{17b)} :

¹H NMR δ 6.84 (2H, d, *J* = 10.0 Hz), 6.38 (2H, d, *J* = 10.0 Hz), 3.80 (3H, s), 2.55 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 2.18 (2H, t, *J* = 8.0 Hz).



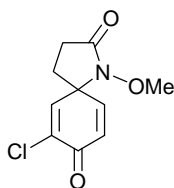
3-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)-N-methoxypropanamide (1b) :

¹H NMR δ 8.16 (1H, brs), 7.21 (1H, brs), 7.06 (1H, brd, *J* = 8.0 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.87 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.91 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.70-2.32 (2H, complex).

¹³C NMR δ 169.76, 153.44, 133.46, 130.00, 127.69, 122.16, 112.10, 64.35, 56.12, 34.92, 30.14.

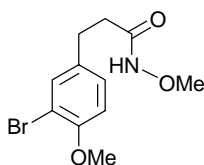
IR (film) 3181, 1657, 1503, 1441 cm⁻¹

HRMS found *m/z* 213.0577, calcd for C₁₀H₁₂³⁵ClNO₂ (M-OMe) 213.0556.



7-Chloro-1-methoxy-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (2b)^{24a)} :

¹H NMR δ 7.04 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 6.90 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.0 Hz), 6.48 (1H, d, *J* = 10 Hz), 3.80 (3H, s), 2.58 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.26 (2H, t, *J* = 7.8 Hz).



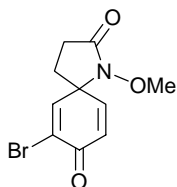
3-(3-Bromo-4-methoxyphenyl)-N-methoxypropanamide (1c) :

^1H NMR δ 8.07 (1H, brs), 7.39 (1H, brs), 7.12 (1H, brd, $J = 8.0$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.70-2.32 (2H, complex).

^{13}C NMR δ 169.76, 154.23, 133.95, 132.95, 128.40, 111.86, 111.31, 64.11, 56.14, 34.75, 30.03.

IR (film) 3179, 1656, 1498 cm^{-1}

HRMS found m/z 255.9978, calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}^{79}\text{BrNO}_2$ (M-OMe) 255.9973.



7-Bromo-1-methoxy-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (2c) :

^1H NMR δ 7.28 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 3.2, 9.6$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.80 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 2.23 (2H, t, $J = 8.4$ Hz).

^{13}C NMR δ 177.35, 171.53, 147.46, 147.39, 129.47, 126.61, 65.23, 64.40, 27.04, 25.76.

IR (film) 1725, 1672 cm^{-1}

HRMS found m/z 270.9829, calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{79}\text{BrNO}_3$ (M) 270.9844.

2-2

Oxidation with hypervalent iodine oxidant generated by anodic oxidation

General procedure of oxidation with preoxidized iodobenzene.

A solution of iodobenzene (0.5 mmol, 2 eq. mol) in TFE (25 mL) containing LiClO₄ (1.25 mmol) was electrolyzed (CCE at 0.3 mA/cm², 2.5 F/mol, a glassy carbon beaker as an anode, a platinum wire as a cathode). After electrolysis, a substrate (0.25 mmol) was added to the mixture. After stirring for 30 min, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on preparative TLC to give products.

Section 6: Solvent effect

Instead of TFE, MeOH/EtOH/DCM/MeNO₂/MeCN/20% TFE in DCM/TFA was used as a solvent. TFA was added accordingly since it was decreasing gradually for its highly volatile property.

Section 7: Electrode effect

Instead of a glassy carbon beaker, a platinum net was used as an anode.

Section 8: Electrolyte effect

Instead of LiClO₄, *n*Bu₄NClO₄/*n*Bu₄NBF₄ was used as an electrolyte.

Section 9: Effect of amount of PhI

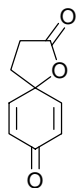
1.5 eq.: 0.38 mmol of PhI (1.5 eq. of a substrate) was used.

1.0 eq.: 0.25 mmol of PhI (1.0 eq. of a substrate) was used.

Section 10: Effect of amount of electricity

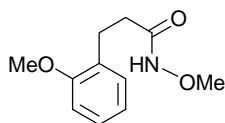
Electrolysis was carried on for twice as long as general reaction time.

Physical data



1-Oxaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (6)^{12c} :

¹H NMR δ 6.85 (2H, d, *J* = 10.0 Hz), 6.29 (2H, d, *J* = 10.0 Hz), 2.79 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 2.38 (2H, t, *J* = 8.4 Hz).



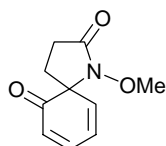
N-Methoxy-3-(2-methoxyphenyl)propanamide (7) :

¹H NMR δ 8.13 (1H, brs), 7.26-7.15 (2H, complex), 6.90-6.85 (2H, complex), 3.83 (3H, s), 3.67 (3H, s), 2.96 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.75-2.38 (2H, complex).

¹³C NMR δ 170.52, 157.23, 130.09, 128.48, 127.63, 120.47, 110.20, 64.16, 55.13, 33.28, 26.27.

IR (film) 3173, 1643, 1600, 1541, 1495 cm⁻¹

HRMS found *m/z* 209.1070, calcd for C₁₁H₁₅NO₃ (M) 209.1051.



1-Methoxy-1-azaspiro[4.5]deca-6,8-diene-2,10-dione (8) :

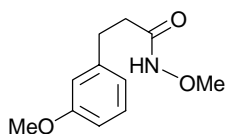
¹H NMR δ 7.06 (1H, ddd, *J* = 2.0, 5.2, 9.6 Hz), 6.44 (1H, dd, *J* = 2.0, 9.6 Hz), 6.40 (1H,

dd, $J = 5.2, 9.6$ Hz), 6.12 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.79 (3H, s), 2.65 (1H, dt, $J = 9.6, 17.2$ Hz), 2.41 (1H, ddd, $J = 3.0, 9.6, 17.2$ Hz), 2.15 (1H, ddd, $J = 3.0, 9.6, 13.0$ Hz), 1.94 (1H, dt, $J = 9.6, 13.0$ Hz).

^{13}C NMR δ 199.78, 173.67, 141.30, 141.16, 125.07, 124.70, 69.70, 64.28, 26.52, 24.99.

IR (film) 1728, 1672, 1637, 1413 cm^{-1}

HRMS found m/z 162.0528, calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2$ (M-OMe) 162.0554.



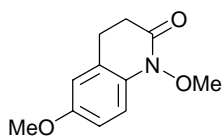
N-Methoxy-3-(3-methoxyphenyl)propanamide (9) :

^1H NMR δ 8.08 (1H, brs), 7.21 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.80-6.75 (3H, complex), 3.79 (3H, s), 3.69 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.78-2.37 (2H, complex).

^{13}C NMR δ 169.92, 159.51, 141.85, 129.39, 120.59, 114.02, 111.53, 64.19, 55.08, 34.90, 31.43.

IR (film) 3181, 1658, 1603, 1491 cm^{-1}

HRMS found m/z 210.1141, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ (M+H) 210.1129.



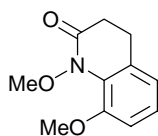
3,4-Dihydro-1,6-dimethoxyquinolin-2(1H)-one (10a) :

^1H NMR δ 7.14 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.91 (3H, s), 3.80 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C NMR δ 164.87, 155.81, 131.10, 125.77, 113.74, 113.22, 111.99, 62.20, 55.38, 31.40, 24.95.

IR (film) 1690, 1674, 1596, 1495 cm^{-1}

HRMS found m/z 208.0977, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ (M+H) 208.0973.



3,4-Dihydro-1,8-dimethoxyquinolin-2(1H)-one (10b) :

^1H NMR δ 7.05 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.00 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 6.8$ Hz).

^{13}C NMR δ 167.31, 149.64, 130.07, 128.19, 125.36, 119.59, 112.18, 63.12, 56.42, 33.15, 26.16.

IR (film) 1697, 1588, 1484 cm^{-1}

HRMS found m/z 208.0953, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ (M+H) 208.0972.

2-3

Substituent effect of hypervalent iodine oxidant generated by anodic oxidation

General procedure of oxidation with preoxidized iodobenzene.

A solution of an iodobenzene derivative (0.5 mmol, 2 eq. mol) in TFE (25 mL) containing LiClO₄ (1.25 mmol) was electrolyzed (CCE at 0.3 mA/cm², 2.5 F/mol, a glassy carbon beaker as an anode, a platinum wire as a cathode). After electrolysis, a substrate (0.25 mmol) was added to the mixture. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on preparative TLC to give a product.

Preparation of the oxidant produced from 1-iodo-4-nitrobenzene

A solution of 1-iodo-4-nitrobenzene (749 mg, 3.0 mmol) in TFE (150 mL) containing LiClO₄ (798 mg, 7.5 mmol) was electrolyzed (CCE at 0.3 mA/cm², 2.5 F/mol, a glassy carbon beaker as an anode, a platinum wire as a cathode). After electrolysis, the addition of H₂O (50 mL) provided precipitated, which was filtrated, and rinsed by H₂O, then dried to give **11** (484 mg, 36%)

Oxidation of 5 using 11

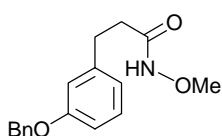
To a solution of **5** (10 mg, 0.06 mmol) in TFE (2 mL) was added **11** (60 mg, 0.13 mmol, 2 eq. mol) at -10 °C. After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on preparative TLC to give **6** (7 mg, 71%)

2-4

Synthetic study of quinolinone compounds using hypervalent iodine oxidant generated by anodic oxidation

Procedure of oxidation with peroxidized iodobenzene is referred to 2-2.

Physical data



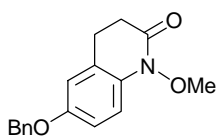
3-(3-(Benzyloxy)phenyl)-N-methoxypropanamide (12) :

$^1\text{H NMR}$ δ 8.84 (1H, brs), 7.41-7.29 (5H, complex), 7.17 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.82-6.77 (3H, complex), 5.02 (2H, s), 3.63 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.75-2.34 (2H, complex).

$^{13}\text{C NMR}$ δ 169.94, 158.85, 141.91, 136.92, 129.50, 128.50, 127.86, 127.42, 120.97, 114.99, 112.56, 69.82, 64.16, 34.75, 31.34.

IR (film) 3180, 1658, 1583, 1490, 1452 cm^{-1}

HRMS found m/z 254.1201, calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ (M-OMe) 254.1180.



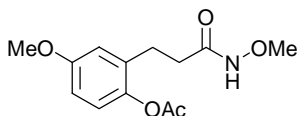
6-(Benzyloxy)-3,4-dihydro-1-methoxyquinolin-2(1H)-one (13a) :

$^1\text{H NMR}$ δ 7.41-7.31 (5H, complex), 7.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.02 (2H, s), 3.88 (3H, s), 2.85 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.65 (2H, d, $J = 7.4$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ δ 165.03, 155.10, 136.75, 131.48, 128.55, 127.97, 127.33, 125.89, 114.87, 113.34, 113.18, 70.33, 62.35, 31.50, 25.06.

IR (film) 1690, 1590, 1496, 1437 cm^{-1}

HRMS found m/z 283.1198, calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) 283.1206.



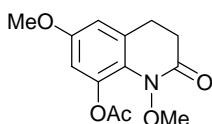
2-(2-(Methoxycarbonyl)ethyl)-4-methoxyphenyl acetate (14) :

$^1\text{H NMR}$ δ 8.81 (1H, brs), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.77-6.74 (2H, complex), 3.75 (3H, s), 3.62 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.31-2.27 (5H, complex).

$^{13}\text{C NMR}$ δ 170.42, 169.50, 157.22, 142.17, 133.11, 122.91, 115.26, 112.43, 63.86, 55.30, 32.87, 25.90, 20.67.

IR (film) 3192, 1757, 1660, 1499 cm^{-1}

HRMS found m/z 268.1204, calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ (M+H) 268.1184.



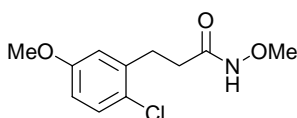
1,2,3,4-Tetrahydro-1,6-dimethoxy-2-oxoquinolin-8-yl acetate (15a) :

$^1\text{H NMR}$ δ 6.64 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.73 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.27 (3H, s).

$^{13}\text{C NMR}$ δ 168.87, 165.55, 156.64, 139.04, 130.61, 122.90, 111.50, 107.92, 62.49, 55.52, 32.03, 26.04, 20.60.

IR (film) 1765, 1693, 1485 cm^{-1}

HRMS found m/z . 222.0772, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ (M-Ac) 222.0766.



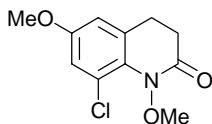
3-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)-N-methoxypropanamide (16) :

$^1\text{H NMR}$ δ 8.85 (1H, brs), 7.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.75-2.40 (2H, complex).

$^{13}\text{C NMR}$ δ 169.71, 158.25, 138.74, 130.01, 124.93, 115.97, 113.46, 64.24, 55.38, 32.73, 29.56.

IR (film) 3181, 1657, 1598, 1577, 1477 cm^{-1}

HRMS found m/z 212.0454, calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}^{35}\text{ClNO}_2$ (M-OMe) 212.0473.



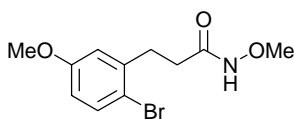
8-Chloro-3,4-dihydro-1,6-dimethoxyquinolin-2(1H)-one (17a) :

^1H NMR δ 6.84 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.67 (2H, t, $J = 7.0$ Hz).

^{13}C NMR δ 166.78, 156.49, 132.40, 123.72, 114.96, 112.55, 110.89, 62.47, 55.60, 32.72, 26.77.

IR (film) 1697, 1605, 1575, 1477, 1436 cm^{-1}

HRMS found m/z 241.0521, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}^{35}\text{ClNO}_3$ (M) 241.0505.



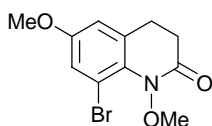
3-(2-Bromo-5-methoxyphenyl)-N-methoxypropanamide (18) :

^1H NMR δ 8.12 (1H, brs), 7.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.75-2.39 (2H, complex).

^{13}C NMR δ 169.64, 158.86, 140.47, 133.20, 116.07, 114.41, 113.77, 64.10, 55.30, 32.77, 31.89.

IR (film) 3181, 1658, 1595, 1573, 1473 cm^{-1}

HRMS found m/z 289.0110, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}^{81}\text{BrNO}_3$ (M) 289.0136.



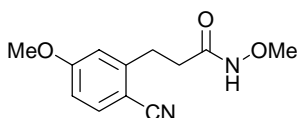
8-Bromo-3,4-dihydro-1,6-dimethoxyquinolin-2(1H)-one (19a) :

^1H NMR δ 7.05 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.78 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.67 (2H, d, $J = 7.0$ Hz).

^{13}C NMR δ 166.60, 156.60, 132.72, 130.05, 118.36, 113.25, 110.96, 62.04, 55.68, 32.69, 26.85.

IR (film) 1696, 1604, 1565, 1473 cm^{-1}

HRMS found m/z 286.0085, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}^{79}\text{BrNO}_3$ (M+H) 286.0078.



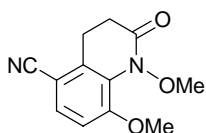
3-(2-Cyano-5-methoxyphenyl)-N-methoxypropanamide (20) :

^1H NMR δ 8.34 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.16 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.80-2.46 (2H, complex).

^{13}C NMR δ 169.00, 162.92, 146.51, 134.49, 118.33, 115.38, 113.04, 103.47, 64.23, 55.50, 33.46, 30.14.

IR (film) 3184, 2219, 1659, 1605, 1569, 1496 cm^{-1}

HRMS found m/z 204.0879, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H-OMe) 204.0897.



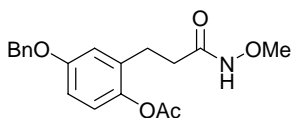
1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-dimethoxy-2-oxoquinoline-5-carbonitrile (21b) :

^1H NMR δ 7.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.14 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.74 (2H, t, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C NMR δ 166.92, 153.17, 133.73, 130.28, 117.30, 112.03, 103.24, 63.88, 56.53, 32.34, 24.89.

IR (film) 2220, 1694, 1598, 1499 cm^{-1}

HRMS found m/z 202.0769, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H-OMe) 202.0742.



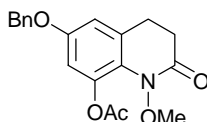
2-(2-(Methoxycarbonyl)ethyl)-4-(benzyloxy)phenyl acetate (22) :

^1H NMR δ 8.47 (1H, brs), 7.29-7.21 (5H, complex), 6.83-6.70 (3H, complex), 4.90 (2H, s), 3.50 (3H, s), 2.74 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.60-2.14 (5H, complex).

^{13}C NMR δ 170.51, 169.35, 156.42, 142.32, 136.51, 132.96, 128.42, 127.87, 127.33, 123.04, 116.34, 113.56, 70.23, 64.20, 33.11, 26.15, 20.95.

IR (film) 3186, 1756, 1661, 1497 cm^{-1}

HRMS found m/z 344.1497, calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ (M+H) 344.1497.



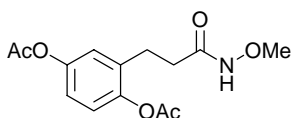
6-(Benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methoxy-2-oxoquinolin-8-yl acetate (23a) :

^1H NMR δ 7.34-7.29 (5H, complex), 6.64 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 4.94 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.80 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.59 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.20 (3H, s).

^{13}C NMR δ 168.74, 165.38, 155.70, 138.91, 136.07, 130.55, 128.51, 128.16, 127.33, 123.16, 112.24, 108.88, 70.38, 62.62, 32.16, 26.20, 20.78.

IR (film) 1768, 1694, 1590, 1481 cm^{-1}

HRMS found m/z 310.1051, calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ (M-OMe) 310.1078.



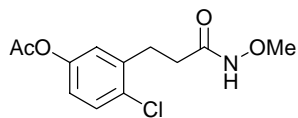
N-methoxy-3-(2,5-diacetoxyphenyl)propanamide (24) :

^1H NMR δ 8.74 (1H, brs), 7.24 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.93-6.85 (2H, complex), 3.59 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.70-2.24 (8H, complex).

^{13}C NMR δ 169.30, 169.04, 149.25, 148.76, 130.73, 129.62, 119.26, 116.04, 64.13, 33.13, 25.49, 21.07, 20.92.

IR (film) 3194, 1765, 1664, 1501 cm^{-1}

HRMS found m/z 296.1144, calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ (M+H) 296.1133.



3-(2-(Methoxycarbamoyl)ethyl)-4-chlorophenyl acetate (25) :

$^1\text{H NMR}$ δ 8.49 (1H, brs), 7.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz), 3.64 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.75-2.25 (5H, complex).

$^{13}\text{C NMR}$ δ 169.26, 169.15, 148.98, 130.05, 128.17, 127.11, 123.69, 121.06, 64.30, 32.52, 29.28, 21.08.

IR (film) 3185, 1763, 1660, 1475 cm^{-1}

HRMS found m/z 272.0690, calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}^{35}\text{ClNO}_4$ (M+H) 272.0688.

参考文献

- 1) Hartmann, C.; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, 1727-1732.
- 2) a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4155-4156. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7277-7287.
- 3) a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019-8022. b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7272-7276.
- 4) a) Mülbaier, M.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4393-4394. b) Sorg, G.; Mengel, A.; Jung, G.; Rademann, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4395-4397. c) Reed, N. N.; Delgado, M.; Hereford, K.; Clapham, B.; Janda, K. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2047-2049.
- 5) Plumb, J. B.; Harper, D. J. *Chem. Eng. News* **1990**, July 16, 3.
- 6) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537-4538.
- 7) Reviews of hypervalent iodine oxidants: (a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523-2584. (b) Moriarty, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2893-2903. (c) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3656-3665.
- 8) Moreno, I.; Tellitu, I.; Herrero, M.T.; SanMartín, R.; Domínguez, E. *Current Organic Chemistry*, **2002**, 6, 1433-1452.
- 9) Silva, L. F., Jr. *Molecules*, **2006**, 11, 421-434.
- 10) Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 287-290.
- 11) a) Fuchigami, T.; Fujita, T. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7190-7192. b) Fujita, T.; Fuchigami, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4725-4728.
- 12) a) Dohi, T.; Maruyama, A.; Yoshimura, M.; Morimoto, K.; Tohma, H.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6193-6196. b) Dohi, T.; Maruyama, A.; Minamitsuji, Y.; Takenaga, N.; Kita, Y. *Chem. Commun.*, **2007**, 1224-1226. c) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3927-3930.
- 13) a) Okawara, M.; Mizuta, K. *Kogyo Kagaku Zasshi*, **1961**, 64, 232-235. b) Yamada, Y.; Okawara, M. *Makromol. Chem.*, **1972**, 152, 153-162. b) Togo, H.; Sakuratani, K. *Synlett*, **2002**, 1966-1975.
- 14) 東京化成工業株式会社 MSDS: a) PIDA <I0330>, b) PIFA <B1175>
- 15) a) 淵上寿雄(監修): “有機電解合成の新展開”, シーエムシー出版, 2004. b) 西山繁: 化学と生物, **45**, 191-196 (2007). c) Yamamura, S.; Nishiyama, S. *Synlett*, **2002**, 533-543.

- 16) a) Doi, F.; Ogamino, T.; Sugai, T.; Nishiyama, S. *Synlett*, **2003**, 411-413. b) Doi, F.; Ogamino, T.; Sugai, T.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4877-4880.
- 17) a) Wardrop, D. J.; Burge, M. S.; Zhang, W.; Ortíz, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2587-2591. b) Wardrop, D. J.; Zhang, W. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2353-2356. c) Wardrop, D. J.; Basak, A. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1053-1056. d) Wardrop, D. J.; Landrie, C. L.; Ortíz, J. A. *Synlett*, **2003**, 1352-1354.
- 18) Amano, Y.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6505-6507.
- 19) Amano, Y.; Nishiyama, S. submitted.
- 20) Amano, Y.; Inoue, K.; Nishiyama, S. *synlett*, **2008**, 134-136.
- 21) a) Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4264-4268. b) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172-1176. c) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 2411-2412. d) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3249-3252. e) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697-6703.
- 22) Canesi, S.; Belmont, P.; Bouchu, D.; Rousset, L.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5193-5195.
- 23) Canesi, S.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 175-177.
- 24) a) Miyazawa, E.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5429-5432. b) Miyazawa, E.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Heterocycles* **2003**, *59*, 149-160.
- 25) Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D.; Crousse, B. *Synlett*, **2004**, 18-29.
- 26) Kikugawa, Y.; Kitamura, T.; Kawase, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 525 - 527,
- 27) Ito, C.; Itoigawa, M.; Furukawa, A.; Hirano, T.; Murata, T.; Kaneda, N.; Hisada, Y.; Okuda, K.; Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1800-1803.

謝 辭

本研究は慶應義塾大学理工学部化学科天然物合成化学研究室において、西山繁教授の御指導の下で行ったものであり、ここに厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、有益な御助言を頂きました慶應義塾大学理工学部 太田博道教授、戸嶋一敦教授、東京工業大学大学院総合理工学研究科 淵上寿雄教授に深く感謝いたします。

常に適切な御助言を頂きました慶應義塾大学理工学部 須貝威准教授、小畠りか助教に感謝いたします。本研究における的確な御助言に加え、研究生活における様々な面において著者を支えていただいた慶應義塾大学理工学部 石川裕一助教に心から感謝いたします。興和株式会社 扇谷忠明博士には研究のみならず、就職活動等についても気を配って頂きました。深く感謝いたします。

博士課程から西山研究室に参加した著者に丁寧に対応して頂いた小神野孝尚博士、沓村憲樹博士、椎名淳一博士、椎名晶子博士に深く感謝いたします。共同研究者として共に切磋琢磨してきた井上桂輔氏をはじめとする、西山研究室で共に研究に励んできた皆様に心から感謝いたします。

研究を行う上での礎を築いて頂いた電気通信大学量子・物質工学科 丹羽治樹教授、平野誉准教授に感謝いたします。牧昌次郎助教には電気通信大学在学中のみならず、卒業後も様々な面からサポートして頂きました。心から感謝いたします。未熟な著者を何度も叱咤激励して下さった中村光裕博士に心から感謝いたします。

末筆ながら、長男であるにも関わらず博士課程進学を希望した著者に理解を示し、絶えず精神的、経済的に支えていただいた両親に心から感謝いたします。

2008年3月

天野良治