

四ヨウ化チタンによって促進される
特異的反応の制御に関する研究

平成 29 年 3 月

矢代 快

目次

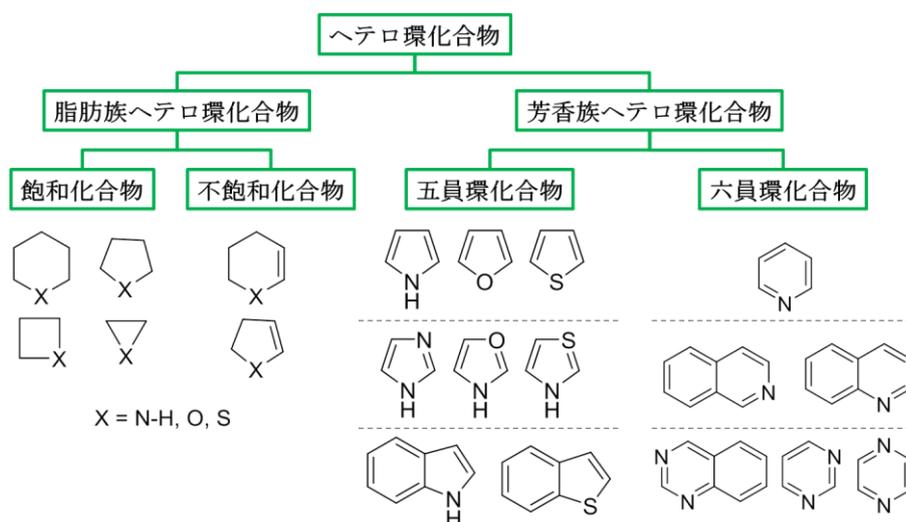
| | |
|--|-----|
| 第1章 緒言..... | 2 |
| 第2章 四ヨウ化チタンの特性と特異的反応 | 8 |
| 第1節 チタンの性質..... | 8 |
| 第2節 四ヨウ化チタンを用いた過去の研究 | 8 |
| 第3章 本論 I 四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシ- α,β -アルキニルケトン のジアステオ選択的ヨードアルドール反応とその応用 | 14 |
| 第1節 過去の炭素-炭素結合形成によるハロゲン化ビニル合成研究例 | 14 |
| 第2節 四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシアルキニルケトンの ジアステレオ選択的ヨードアルドール反応..... | 22 |
| 第3節 四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシアルキニルケトンの ヨードアルドール反応に関する量子化学計算を用いた考察 | 31 |
| 第4節 ヨードアルドール体からの四置換フラン環の合成..... | 52 |
| 第5節 四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシアルキニルケトンの ジアステレオ選択的ヨード-Mannich 反応 | 54 |
| 第4章 本論 II 四ヨウ化チタンにより促進されるヨードイソキノリンへの ヨウ素化-環化反応とその応用 | 56 |
| 第1節 イソキノリンの概略と過去の合成研究例 | 56 |
| 第2節 近年のイソキノリンの合成研究例 | 60 |
| 第3節 イソキノリン合成の研究目的、及び研究方針 | 64 |
| 第4節 四ヨウ化チタンにより促進されるヨードイソキノリンへの ヨウ素化-環化反応とその応用..... | 66 |
| 第5節 ベンゾニトリル類のヨウ素化-環化反応に関する量子化学計算を 用いた考察 | 73 |
| 第5章 実験の部 | 83 |
| 第6章 総括 | 184 |
| 第7章 参考文献 | 188 |
| 第8章 謝辞 | 191 |

第1章 緒言

私たちの生活において、有機化合物は医薬品から農薬、染料、化粧品、液晶に至るまで、多種多様な領域で重要な役割を果たしている。これらの有機化合物へ変換することが可能な有機合成は、「ものづくり」の重要な手法である。これまで有機合成の発展により、様々な社会的価値を生み出してきた。社会的価値の例として、難度の高いとされる反応の開発による新規生理活性化合物から機能性材料までの供給、環境に優しく、かつシンプルな反応の開発による大量製造法の確立などが挙げられる。そして、社会的価値を生み出す有機合成の発展は、今日までの有機合成化学者たちが、努力の末に課題を乗り越えてきたからに他ならない。

有機化合物は炭素原子の結合形式によって、鎖式化合物と環式化合物に大別することができる。更に、環式化合物は炭素原子のみからなる炭素環化合物とヘテロ環化合物に大別される。¹ 有機化合物の中でも、炭素以外の原子(ヘテロ元素)を少なくとも一つ以上持つヘテロ環化合物は様々な分野において、特に重要な役割を果たしている (Figure 1-1)。特に 6π 電子をもつ芳香族ヘテロ環化合物は、電気陰性度の違いや非共有電子対の存在などにより、特有の性質を示すものが多い。そして、社会において芳香族ヘテロ環化合物は、重要な有機化合物であることが過去の研究により分かっている。中でも、酸素原子、または窒素原子を含有する芳香族ヘテロ環化合物は有用な生理活性化合物や、その合成中間体、遷移金属触媒の配位子として著しく利用されてきた。

Figure 1-1 ヘテロ環化合物分類

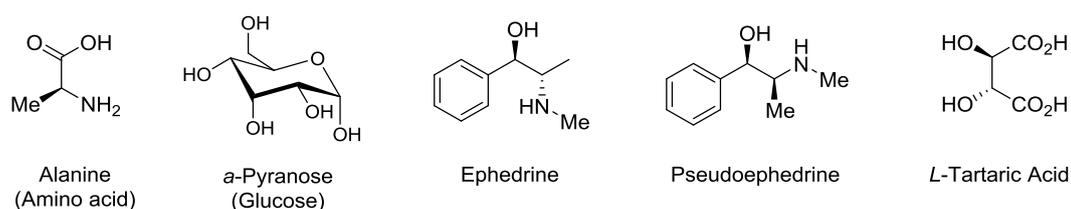


このような背景のもと、ヘテロ環化合物の開発や製造における新しい合成反応技術の開発は、有機化学の重要な研究領域の1つとなっている。

有機化合物の構成要素として立体化学は重要である。 sp^3 炭素原子の4本の結合はすべて同一平面でなく、炭素原子を中心にして四面体の各頂点に向かっていて、すなわち4つの結合を取ることが可能であり、すべて異なる原子が結合する場合には2つの異なる配置を取ることとなる。このような関係を鏡像異性体と呼び、中心炭素は不斉炭素と呼ばれる。不斉炭素を持つ分子を指して、「キラルである」と言い、不斉炭素を持たない分子を「アキラルである」と言う。²

自然界の有機化合物はほとんどキラルを有しており、自然界に存在する化合物のほとんどは一方のキラル化合物のみが生産されている。代表的なキラル化合物としてはアミノ酸、糖、エフェドリン、プソイドエフェドリン、酒石酸が知られており、これらは自然界から単一化合物として単離される (Figure 1-2)。

Figure 1-2 代表的な自然界のキラル化合物



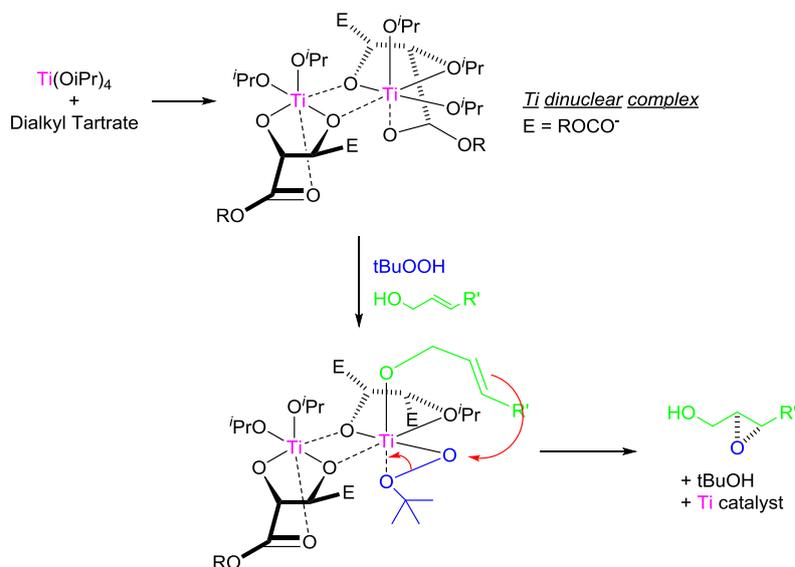
一方、実験を通してアキラルな化合物からキラルな化合物を合成すると、主に1:1の異性体であるラセミ体として得られる。一般的にアキラルな化合物から、キラルな化合物を一方向的に得る不斉合成は容易ではないが、不斉合成の工夫が必要となる点に有機合成化学の興味深さがある。取り分けハロゲンや配位子と遷移金属を組み合わせた不斉試薬や不斉触媒を利用してキラル化合物を合成する手法は、これまでに多数の研究と報告がなされてきた。そして、不斉合成に用いる遷移金属にはチタンがしばしば用いられる。

例えば、チタンの特性を活かして、1980年に K.B.Sharpley と香月は実用的な不斉エポキシ合成を初めて報告した。³ オルトチタン酸テトライソプロピル [$Ti(O^iPr)_4$]、キラルを持つ酒石酸ジエチル(DET)、*t*-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)の組み合わせにより、様々なアリルアルコールの不斉エポキシ化を行う手法である。収率が良く、高いエナンチオ選択性(>90% *ee*)を示す。生成するエポキシドの絶対配置は、DETの絶対配置にのみに依存する。これまでにプロキ

ラルな基質において例外は知られていない。基質の立体をほとんど問題にしない
 いうえ、官能基選択性も非常に高く、合成中間体にでも一般的に使用できる。
 大量スケールでの実施も可能であり、工業用においても有用な手法である。

錯体の結晶構造解析による立体化学の解明により、以下のような二核錯体が
 活性種であると考えられている (**Scheme 1-1**)。⁴ 始めに DET による $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ の
 迅速な配位子交換が起こる。続いて、生じた錯体は基質であるアリルアルコール、
 及び TBHP と配位子交換を行い酒石酸エステルを形成する。これらの配位
 子交換速度は著しく速く、構造決定が困難であるが、二量体構造であると考え
 られている。ヒドロペルオキシドとアリルアルコールがチタン錯体のアキシャル
 配位配座を占める遷移状態モデルからエナンチオ面の選択性が説明されてい
 る。触媒にチタンの特性を活かした非常に有用な反応である。

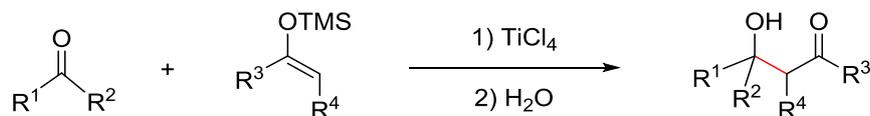
Scheme 1-1 Sharpless・香月の不斉エポキシ化反応機構



視点を変えると、有機化合物が炭素原子に基づいていることから、炭素-炭素
 結合形成反応は重要な研究である。そして、炭素-炭素結合形成時に、多くは立
 体を形成するため、立体制御は重要な研究対象である。チタンを用いた炭素-炭
 素結合形成反応で代表的な反応に四塩化チタン(TiCl_4)をルイス酸として用いた
 向山アルドール反応が挙げられる。

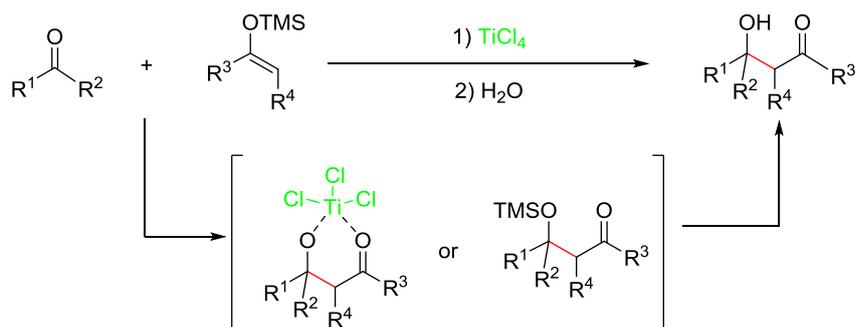
1973 年、向山らは単離生成と長期保存可能なシリルエノールエーテル、及び
 ケテンシリルアセタールなどを求核剤に用いることで、交差アルドール反応の
 進行を初めて報告した (**Scheme 1-2**)。⁵

Scheme 1-2 向山アルドール反応



反応機構は、チタン化合物がアルデヒドやケトンの酸素原子の非共有電子対に配位しながら、分子内のもう一つの原子と配位構造を取ることが明らかになっている (Scheme 1-3)。この性質を利用して、非対称ケトン由来のシリルエノールエーテルとケトンとの交差アルドール反応が報告されている。反応は速やかに進行し、高収率で目的のアルドール体を得ることが可能である。この結果から反応中間体は六員環キレート、またはシリルエーテルとして安定に存在することが分かっている。⁶

Scheme 1-3 向山アルドール反応の中間体



四塩化チタンを用いたアルドール反応には様々な利点がある。⁷ 従来の酸・塩基を使用する古典的なアルドール反応では、すべての過程において平衡反応が存在して可逆的である。そのため、主生成物は化合物の熱力学的安定性によって決まるため、収率は基質の構造特異性に依存し、脱水体・自己縮合体を代表とする様々な副生成物が同時に得られてしまう。⁸

一方、四塩化チタンを用いた向山アルドール反応は比較的弱い求核剤であるシリルエノールエーテルを用い、酸性条件下で速やかに反応する。また、ケイ素-酸素結合が強いため、自己縮合が防がれ、交差アルドール反応が効率よく、かつエノール部位で位置選択的に反応する。向山アルドール反応が開発されて以来、これまでに研究されていた強塩基を用いたカルボアニオンを経由する炭素-炭素結合形成反応だけでなく、酸性条件下でも活性化剤として四塩化チタンを用いた種々の反応が盛んに研究されるようになった。

有機合成の発展と表裏一体で量子化学の発展も、様々な領域で重要な役割を果たしている。19世紀後半に有機構造論の基礎が築かれ、化学結合理論へと発展した。その結果、化学構造と反応機構について真に理解することができ、我々は有機化学に関する現象の原理原則を獲得できる事となった。特に有機反応が反応機構に従って体系化され、論理的に説明されることを可能にした量子化学理論の確立は、現代において多大な影響を与えている。1925年にW. HeisenbergやE. Schrödingerによって量子力学が確立され、物質の性質が電子状態に支配されていることが示された。更に電子状態を体系化した化学結合論が発展するに至った。逆説として、Schrödinger方程式を解けば、電子状態から化学結合を説明できるだけではなく、分子のスペクトルデータ、色、伝導性、あるいは反応のしやすさといった分子の性質・物性を理解できる可能性が示された。⁹ 更に、20世紀後半にはコンピュータの著しい発達によって、分子構造の電子状態で決まる様々な性質を計算できるプログラムがいくつも開発されてきた。中でも、1998年に代表的な量子計算ソフトウェアであるGaussianの開発責任者であるJ. A. Popleはその功績により、ノーベル化学賞を受賞し、計算化学が世に認知されることとなった。J. A. Popleがノーベル化学賞を受賞にいたった理由は、Gaussianが化学者の要求に対して豊富な解析手法を実施できるためであった。

近年の量子化学計算の発展は、分子の計算理論の発展によるものである。計算対象である原子や分子の増加により電子の数が多くなると、水素分子では正確な計算が行えるSchrödinger方程式では、正確に解くことができない。その原因は、電子間の相互作用要素が膨大となり、計算が複雑になりすぎるためである。しかし、他の電子との相互作用を平均化した電子雲との相互作用と解釈することによって、分子中の各電子が分子軌道を運動している考え方の導入がなされた。

これまでに電子間の相互作用要素を解決する計算方法として、① Schrödinger方程式の解である電子状態を近似波動関数について解く「分子軌道法(Hartree-Fock法)」と、② Hohenberg-Kohn定理に基づいて電子密度関数について解く「密度汎関数法(Kohn-Sham密度汎関数法)」が考案された。¹⁰

当初提唱された① Hartree-Fock法は、任意の分子がもつ電子配置からSlater行列式という近似波動関数により全電子波動関数を求める方法論である。ここで示す近似とは、Slater行列式では電子雲の中で運動している電子を平均として扱うため、電子密度の考慮がなされない。したがって、実際には偏りのある真の電子状態と異なってしまふ。そのため、粒子としての電子間の反発を過小評価してしまふことになる(電子相関効果)。そこで、電子相関効果を補正して真の電子状態を得るために、摂動法、配置間相互作用法、クラスター展開法など、様々な方法により改善が検討されたのに比例して、その計算量は増加してきてきた。

一方、②Kohn-Sham 式に表される密度汎関数法(Density Functional Theory:DFT)では、電子自身と電子間相互作用のエネルギーから電子雲の中で運動している電子密度を表現(交換相関ポテンシャル V_{xc})方法である。交換相関ポテンシャル V_{xc} には、Hartree-Fock 法では扱われない電子相関も考慮されている(交換相互作用と電子相関の相互作用が正確な解に対して部分的に考慮されている)。相関交換ポテンシャルはパラメータ近似として局所密度近似(Local Density Approximation : LDA)による汎関数、LDA を補正する密度勾配補正(Generalized Gradient Approximation : GGA)を含んでいる。そして、1990 年代に入って Becke により、相関交換ポテンシャルとして Hartree-Fock 法の交換積分を付け加えたハイブリッド汎関数が提唱された。現在では、B3LYP として知られている局所汎関数及び密度勾配補正汎関数を線形結合した三つのパラメータを含む複合汎関数が主流である(1988 年に Lee, Yang 及び Parr によって提唱)。少ない計算量で真の電子状態が得られるため、近年においては報告される論文数としては Hartree-Fock 法を抜いて DFT 法がより多数なされている。

以上述べてきた様に、有機合成において立体制御は重要であり、立体を含むヘテロ環化合物は様々な分野において、重要な役割を果たしている。そして立体制御された反応の中でも、特異的な性質を持つチタンを利用した研究は、依然として興味が尽きない研究対象である。一方で、有機化合物や反応の解析に対して、量子化学計算は有効な手法である。この様な背景の中、これまでに我々の研究室ではハロゲン化チタンに着目した研究に取り組んできた。次章では、ハロゲン化チタン化合物の中でも四ヨウ化チタンの反応例を通して特性について述べる。

第2章 四ヨウ化チタンの特性と特異的反応

第1節 チタンの性質¹¹

チタンは地殻で9番目に多い元素として自然界に比較的豊富に存在し、主な産出形態はルチル(金紅石： TiO_2)、チタン鉄鉱(FeTiO_3)である。金属は現在の有機化学において重要な物質であるが、その中でチタンは社会において有能な金属のひとつである。

チタンは最外殻に4つの電子を持ち、最高酸化状態は4価で最も安定な状態である。2価の酸化状態は極めて不安定であり、水中の水素イオンさえも還元してしまうほどの強い還元力を有している。強い還元力を利用して、酸化チタン(TiO_2)は、光の照射により触媒作用を示す光触媒として、有害物質の分解効果が知られている。また、3価のチタンは中程度の還元性を持ち、非常に安定であり、固体状態でも溶液としても存在することができる。3価のチタン化合物は酸化物、硫酸塩のような複硫酸塩や、三ハロゲン化物として知られている。また、これらのチタン化合物は空気中の酸素によって容易に酸化される。4価のチタン化合物は多くの種類が知られており、二酸化物及び四ハロゲン化チタンは有機合成においてルイス酸に広く用いられている。更に、以上のチタン化合物は毒性がほとんどなく、また安価でもあり、化学量論量、触媒量問わず有機合成に広く用いられている。¹²

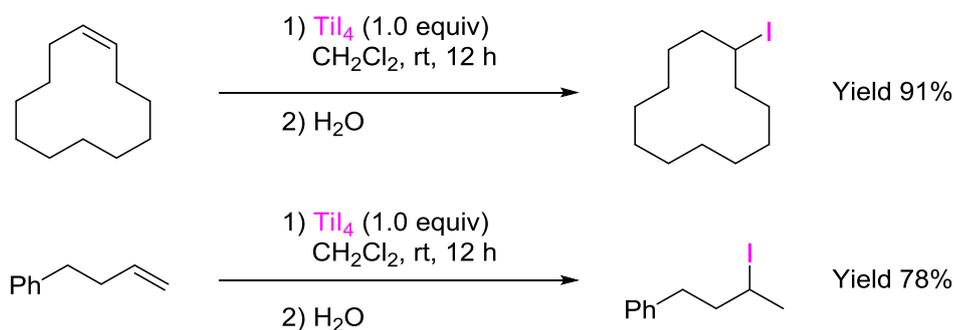
本研究室ではハロゲン化チタンの中でも、特に四ヨウ化チタンの持つ ①還元能力 ②適度なルイス酸性、及び ③ヨウ素化能力 に着目し、種々の反応を研究してきており、これまでに多数の報告を行っているので、以下に示す。

第2節 四ヨウ化チタンを用いた過去の研究

2-2-1. アルケンのヨードチタン化反応

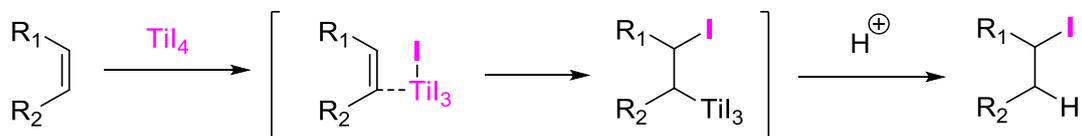
アルケンに四ヨウ化チタンを作用させると、収率良くヨードチタン化中間体を経由して、ヒドロヨウ素化体が見出されている (**Scheme 2-1**)。¹³ 環状や直鎖の単純なアルケンでは良好な収率でヒドロヨウ素化体を得ることができる。本反応は四ヨウ化チタンの優れたヨードチタン化能力を利用している。

Scheme 2-1 ヨードチタン化反応



反応機構はアルケンに四ヨウ化チタンが配位することによりアルケンが活性化される。続いて、チタン上のヨウ化物イオンとしてアルケンを攻撃することによってヨードアルキルチタン種が生成する (Scheme 2-2)。このヨードアルキルチタン種が反応停止の際の水によりプロトン化され、ヒドロヨウ素化体が得られる。

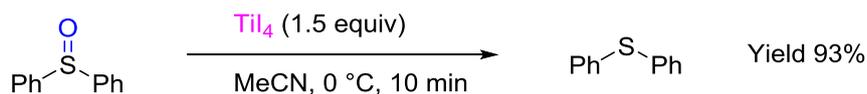
Scheme 2-2 ヨードチタン化反応の機構



2-2-2. 還元反応

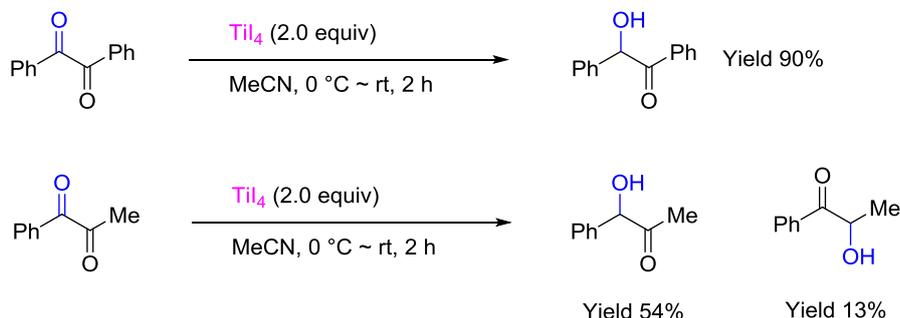
四ヨウ化チタンを用いると様々な芳香族、または脂肪族のスルホキシドが高収率でスルフィドへ還元できる (Scheme 2-3)。 β -ケト基や β -メトキシカルボニル基を持ったスルホキシドでも官能基選択的に還元反応が進行し、対応するスルフィドが得られる。¹⁴

Scheme 2-3 ジフェニルスルホキシドの還元反応



1,2-ジケトンに四ヨウ化チタンを作用させると、還元反応が進行して高収率で α -ヒドロキシケトンが得られる (Scheme 2-4)。非対称な 1,2-ジケトン化合物では位置選択的に還元が進行する。¹⁵

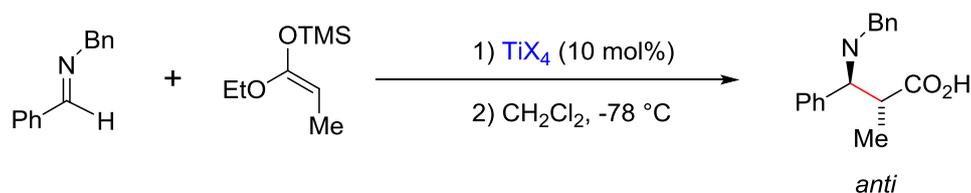
Scheme 2-4 1,2-ジケトン類の還元反応



2-2-3. 炭素-炭素結合形成反応

当研究室では、ハロゲン化チタンを用いた炭素-炭素結合形成反応の研究をこれまでに行っている (Table 2-1)。10 mol% のハロゲン化チタンの存在下、ベンズアルデヒド由来のベンジルイミンと (*E*)-1-エトキシ-1-トリメチルシリルオキシプロペンとのイミノアルドール反応を実施した。その結果、すべてのハロゲン化チタンに触媒作用があることを見出し、四臭化チタン (TiBr_4) では収率 98%、四ヨウ化チタンでは収率 99% と定量的、かつ高 *anti* 選択的に反応が進行する事を明らかにしている。また、四ヨウ化チタンの当量を 1 mol% にまで減らしても収率 94% で進行が可能である。¹⁶ 四ヨウ化チタンの適度なルイス酸性を利用することで高収率、高選択性を発現できる。

Table 2-1 ハロゲン化チタンによる炭素-炭素結合形成反応

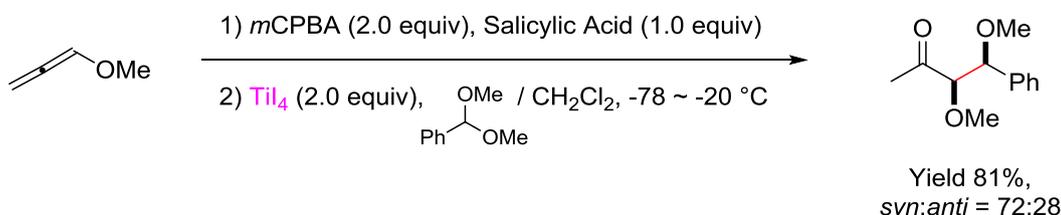


| TiX_4 | Yield (%) | <i>anti</i> : <i>syn</i> |
|-----------------|-----------|--------------------------|
| TiF_4 | 42 | 92 : 8 |
| TiCl_4 | 53 | 93 : 7 |
| TiBr_4 | 98 | 95 : 5 |
| TiI_4 | 99 | 97 : 3 |

メトキシアレンに対して、0 °C で *m*CPBA を用いてエポキシ化を行い、逐次で四ヨウ化チタンの存在下、アセタールと反応させることにより *syn* 選択的に α,β -ジアルコキシケトンが得られる (Scheme 2-5)。¹⁷ 本反応はアレンオキシドがヨウ化物イオンにより開環ヨウ素化されて α -ヨードケトンになり、四ヨウ化チタ

ンによる還元によりメトキシアセトンのチタンエノラートを形成する。さらにアセタールと反応して生成物を与える。¹⁸

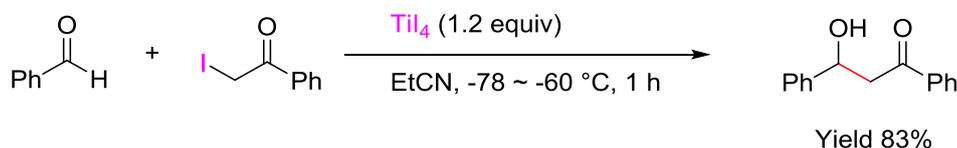
Scheme 2-5 *syn* 選択的炭素-炭素結合形成反応



2-2-4. Reformatsky 反応

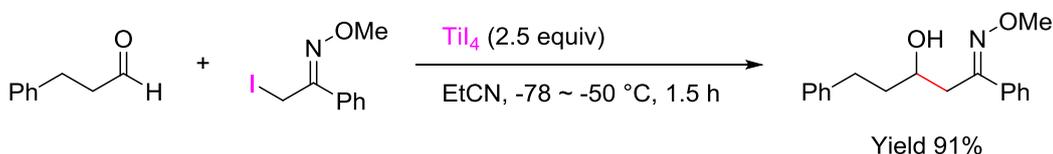
四ヨウ化チタンによる還元エノラートの形成を利用した検討も行っている。アルデヒドと α -ヨードケトンに対して、四ヨウ化チタンを作用させると Reformatsky 反応が円滑に進行する(Scheme 2-6)。¹⁹ 生成物はアルデヒドの還元を伴って、炭素-炭素結合が形成されることによって β -ヒドロキシケトンを与える。

Scheme 2-6 α -ヨードケトンの Reformatsky 反応



本手法は α -ヨードオキシムエーテルによるアザ-Reformatsky 反応にも適用できる (Scheme 2-7)。²⁰

Scheme 2-7 アザ-Reformatsky 反応

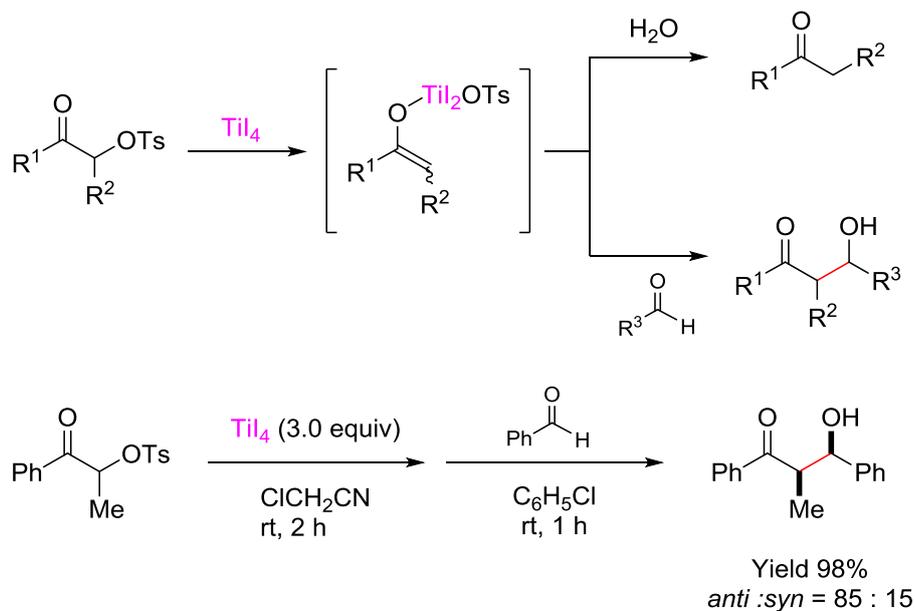


2-2-5. アルドール反応

α 位にトシルオキシ基を有するケトン誘導体に対して、四ヨウ化チタンを作用させることにより、還元的にチタンエノラートを生成する。この時、水の添加によりケトン体が生成する。一方、チタンエノラートに対して求電子剤として

アルデヒドを作用させる事で、アルドール反応が進行する事を見出している (Scheme 2-8)。²¹ また、反応の各段階で最適な溶媒を使うことにより、アルドール付加体が *syn* 選択的に高収率で得られる事を報告している。

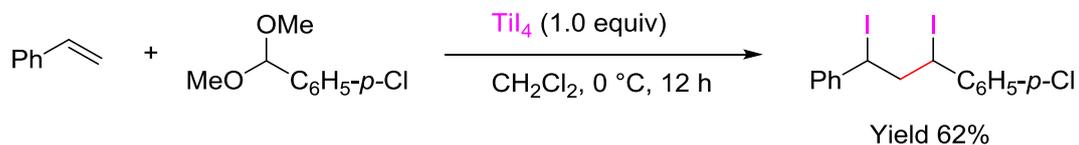
Scheme 2-8 *syn* 選択的アルドール反応



2-2-6. Prins 型反応

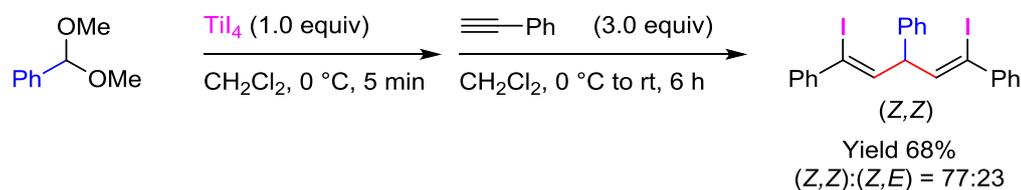
当研究室では、四ヨウ化チタンを用いたアルケン、もしくはアルキンとの Prins 型反応を報告している (Scheme 2-9)。²² スチレンに対して、四ヨウ化チタンの存在下でジメトキシアセタールと反応させることで、ジヨード化合物が得られる。

Scheme 2-9 アルケンとの Prins 型反応



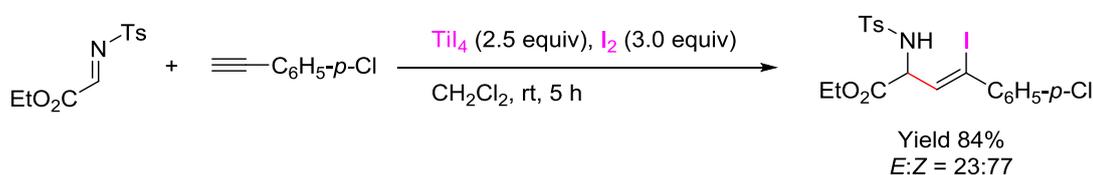
ジメトキシアセタール存在下にて四ヨウ化チタンを作用させた後、フェニルアセチレンを加えると、タンデム Prins 型反応が進行する (Scheme 2-10)。²²

Scheme 2-10 フェニルアセチレンとのタンデム Prins 型反応



エチルグリオキシレート由来のトシルイミンを求電子剤としたアザ-Prins 型反応にも成功している (Scheme 2-11)。²³

Scheme 2-11 トシルイミンを用いたアザ-Prins 型反応



以上述べてきたように、我々の研究室では四ヨウ化チタンの特徴である ①還元能力 ②適度なルイス酸性、及び ③ヨウ素化能力 に着目することで、様々な反応を開発してきた。中でもヨウ素化反応により得られる生成物は、ヨウ素原子を脱離基として用いることで様々な誘導化が可能である。そのため、ヨウ素化体は生理活性物質等の有用な中間体となり得る。さらにアルドール反応に代表とされる炭素-炭素結合形成反応は、有機化合物の炭素骨格構築法として最も基本的、かつ重要な反応である。

博士研究では四ヨウ化チタンを用いて、ヨードアルドール反応とヨウ素化-環化反応の開発に取り組んだ。ヨードアルドール反応では内部型のアルケニルケトンに対して高収率、ジアステレオ選択性を目指して検討を行った。更に応用展開としてヨードアルドール生成物から四置換フラン環の合成、及びヨード-Mannich 反応への展開を検討した。一方、ヨウ素化-環化反応に関しては、ベンゾニトリルのヨウ素化を伴う環化反応により、ヨード-イソキノリン合成の研究に取り組んだ。更にヨードイソキノリン生成物から生理活性物質への誘導化を試みた。そして、2つの反応に対して量子化学計算を用いた反応解析を実施した。

次章では、最初に過去の炭素-炭素形成反応の報告例に触れた後に、四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシ-アルケニルケトンのヨードアルドール反応と応用展開について述べる。

第3章 本論 I 四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシ- α,β -アルキニルケトンのジアステオ選択的ヨードアルドール反応とその応用

ハロゲン化チタンを用いることで α,β -不飽和カルボニル化合物に対してハロゲン化を伴うアルドール反応が行える。反応機構は系内でハロゲン化を伴ったエノラートが生成した後に、アルデヒドとの炭素-炭素結合形成がジアステレオ選択的に進行する。その結果、生成物としてハロゲン化ビニルが得られる。ジアステレオ選択的なハロゲン化ビニルの合成方法は、様々な誘導化が可能な中間体の合成手法として重要である。例えば、ハロゲン化ビニルは金属を用いることでクロスカップリング反応へ適用できる。

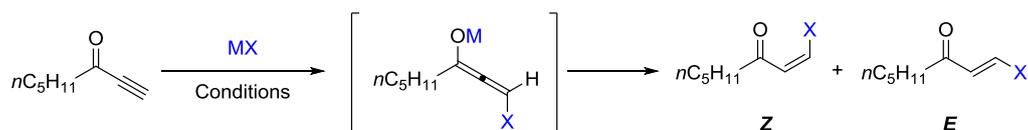
アルキニルケトンとアルデヒドのアルドール反応によって得られるハロゲン化ビニルの合成法はハロアルドール反応と呼ばれ、約 30 年間に亘って様々な研究がなされてきた。次節では、様々な研究グループにより報告されたアルキニルケトンを用いたハロゲン化ビニルの合成研究について述べる。

第1節 過去の炭素-炭素結合形成によるハロゲン化ビニル合成研究例

3-1-1. 岸らの研究

1986年に岸らは、末端アルキニルケトンに対してハロゲン化試薬を作用させると、立体選択的にヒドロハロゲン化反応が良好に進行することを見出している (Table 3-1)。²⁴

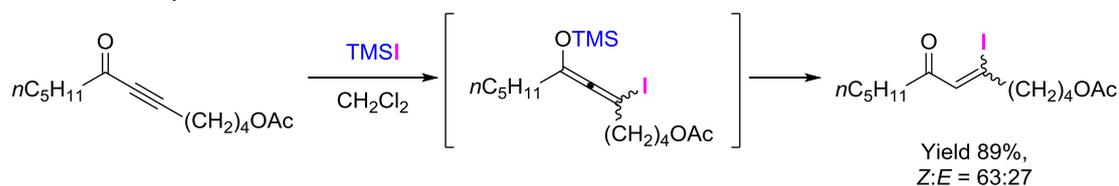
Table 3-1 ヒドロハロゲン化反応



| Entry | MX | Solvent | Conditions | Yield(%) | E/Z |
|-------|------|---------------------------------|----------------|----------|-------|
| 1 | TMSI | CH ₂ Cl ₂ | -78 °C, 10 min | 91 | 100:0 |
| 2 | NaI | TFA | rt, 30 min | 95 | 100:0 |
| 3 | NaI | AcOH | rt, 30 min | 87 | 20:80 |
| 4 | LiBr | TFA | rt, 30 min | 90 | 99:1 |
| 5 | LiBr | AcOH | rt, overnight | 80 | 15:85 |

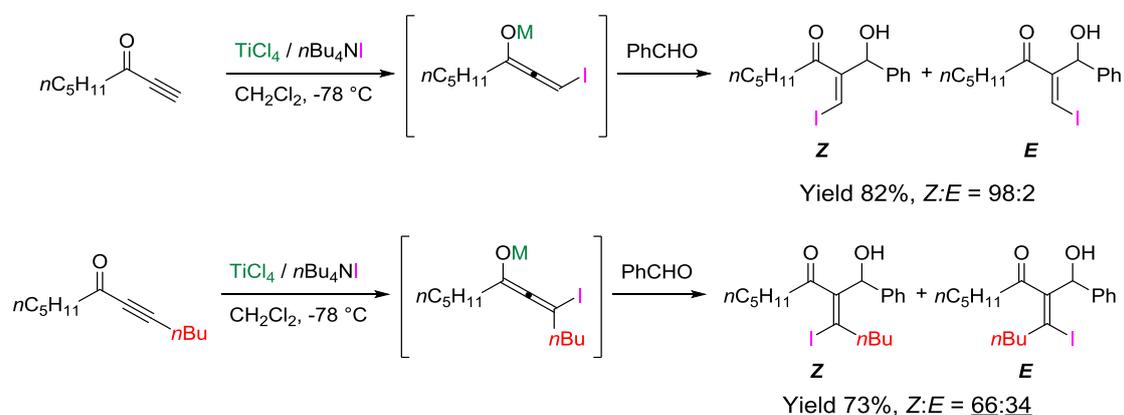
ヨードトリメチルシラン(TMSI)を作用させた場合は、低温条件で速やかにヒドロヨウ素化が進行し、*E* 選択的に生成物が得られる。またヨウ化ナトリウム(NaI)でも溶媒としてトリフルオロ酢酸(TFA)を用いることで同様に *E* 選択的に進行するが、溶媒を酢酸(AcOH)に変えると *E/Z* 選択性が逆転する結果が得られている。また、臭化リチウム(LiBr)によるヒドロ臭素化でも、同様の傾向が見られる。本反応は以下に示すように、アルキニルケトンにハロゲン化金属が作用することでアレノラート中間体が形成されて進行する (Scheme 3-1)。岸らは *E/Z* 選択性発現の理由を、プロトン化段階でのハロゲン原子の立体相互作用によるものだと説明している。また Scheme 3-1 のように、 β -アルキル-アルキニルケトンに対して、末端アルキニルケトンよりも *E/Z* 選択性の低下を報告している。

Scheme 3-1 β -アルキル-アルキニルケトンのヒドロヨウ素化反応



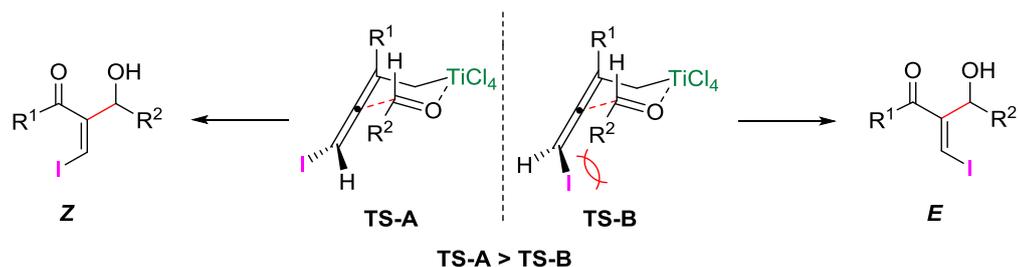
同年には、アレノラートに対してアルデヒドを加えることによりアルドール反応が進行することを見出している。アルキニルケトンに対して、ルイス酸として四塩化チタン(TiCl_4)、ヨウ素源としてテトラブチルアンモニウムヨード ($n\text{Bu}_4\text{NI}$)、求電子剤としてベンズアルデヒドを作用させることで、アルドール反応が進行することを確認している (Scheme 3-2)。²⁵ 良好な収率であるものの、末端アルキニルケトンでは *Z* 選択的であるのに対して、 β -ノルマルブチル-アルキニルケトンでは収率が低下し、且つ *E/Z* 選択性も著しく低下する結果となっている。

Scheme 3-2 β -アルコキシ基によるジアステレオ選択性の低下



Z体が優先するジアステレオ選択性の発現機構に関しては、以下に二種類の六員環遷移状態**TS-A**と**TS-B**の比較から説明されている (**Scheme 3-3**)。六員環遷移状態の形成段階でアルデヒドの置換基(**R²**)と1,4-付加した嵩高いヨウ素原子との立体障害に着目すると、遷移状態**TS-B**よりも**TS-A**が活性化エネルギーの観点から有利であるためZ体が得られると説明している。

Scheme 3-3 遷移状態におけるジアステレオ選択性の考察

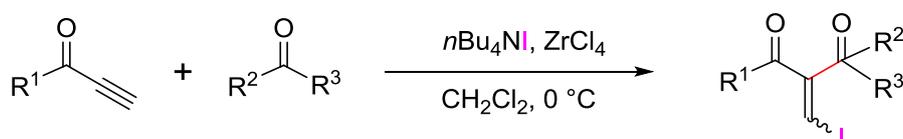


一方、岸らは四ヨウ化チタンを用いたヨードアルドール反応の検討も行っており、その場合は**E**体単一で得られている。その理由として、チタン上のヨウ素が分子内1,4-付加するためヨウ素が付加してくる方向が限定され、続くアルデヒドとの反応点の方向も限定される。更に反応温度が高い0 °C では、異性化が進行していることから、熱力学的に安定な**E**体が有利となるという二点が考察されている。岸らによって見出されたハロゲン化を伴ったアルドール反応は、報告以降にハロアルドール反応と呼ばれ、多く研究が行われることとなった。

3-1-2. Luらの研究

1996年にLuらは、*n*Bu₄NIをヨウ素源として、塩化ジルコニウム(ZrCl₄)をルイス酸として適用するアルドール反応を報告している。 α,β -アルコキシカルボニル化合物がエステルやアミドにおいても、また求電子剤がアルデヒドのみならず、ケトンでも反応が良好に進行することを見出している (**Scheme 3-4**)。²⁶ エステル体にアルデヒドやケトンを用いた場合には、Z体が主な生成物として得られる。一方、アミド体では、ジアステレオ選択性が逆転し、E体が主な生成物として得られる。

Scheme 3-4 塩化ジルコニウムを用いたアルドール反応



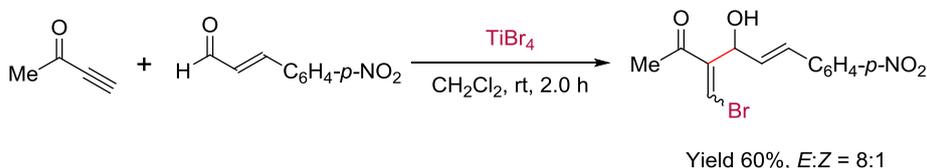
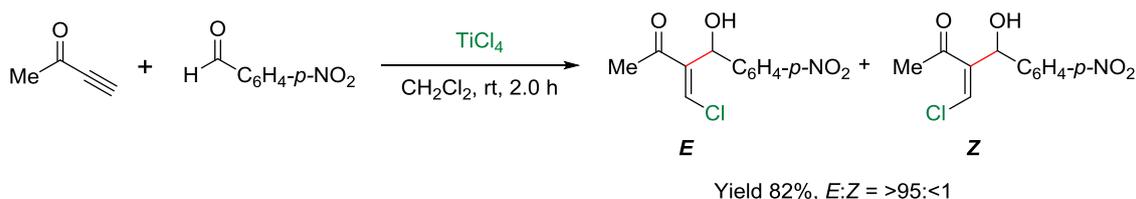
R¹ = OMe, R² = Ph, R³ = H, Yield 87%, E:Z = 13:87
R¹ = OMe, R² = Ph, R³ = Me, Yield 60%, Z only
R¹ = NMe₂, R² = Ph, R³ = H, Yield 70%, E only

Lu らのハロアルドール反応の報告例では、四ヨウ化チタンの例を除くとルイス酸に対してハロゲン源を併用しなければならないという欠点がある。

3-1-3. Liらの研究

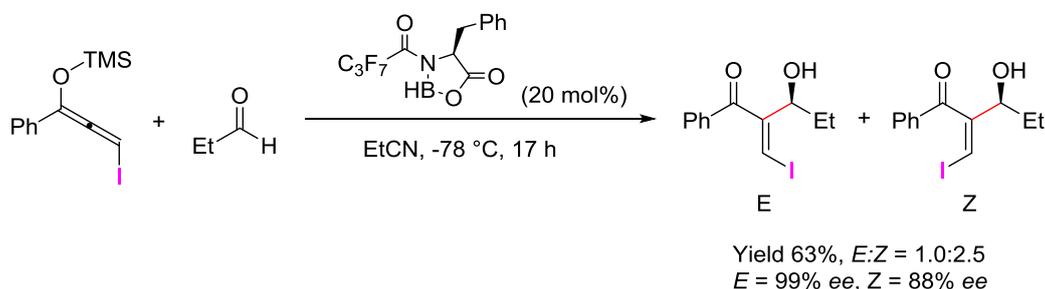
2000年にLi らは、ハロアルドール反応によって得られる生成物が、Baylis-Hillman反応では直接的に合成することが困難であったβ位にハロゲンを有するBaylis-Hillman付加体とみなすことができ、それが抗癌剤として有用なβ-アルキル-α-(アミノアルキル)アクリレート誘導体の前駆体となる事に着目したハロアルドール反応の研究を積極的に行っている。彼らは2000年、四塩化チタン(TiCl₄)、及び四臭化チタン(TiBr₄)のみの使用でハロゲン化、及び付加反応が進行することを見出している (Scheme 3-5)。²⁷

Scheme 3-5 末端アルキニルケトンのハロアルドール反応



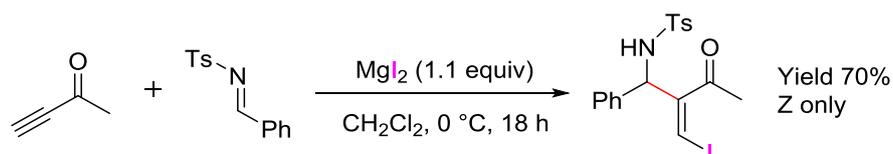
2001年にLi らは、*N*-フルオロアシルオキサザボロリジンを経験としてシリルアレンオラートをを用いることでBaylis-Hillman付加体がエナンチオ選択的に得られる事を見出している (Scheme 3-6)。²⁸

Scheme 3-6 ジアステレオ選択的 Baylis-Hillman 反応



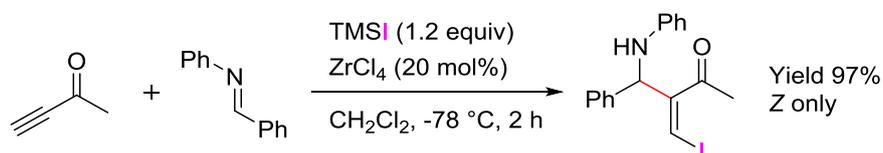
2006年には、ヨウ化マグネシウム(MgI_2)を活性化剤とし、求電子剤としてアルデヒドをイミンへと変更することで*Z*選択的に β -ヨードアザ-森田 Baylis-Hillman 付加体を得ることに成功している (Scheme 3-7)。しかし、本合成方法は反応性が非常に高いトシリミンでしか円滑な反応の進行が確認されていない。²⁸

Scheme 3-7 *Z* 選択的 β -ヨードアザ-森田 Baylis-Hillman 反応



また同年、Liらはルイス酸として窒素原子との配位性がチタンよりも高いとする塩化ジルコニウム(ZrCl_4)によるアルキニルケトンのヨード-Mannich 反応を報告している。ヨウ素源としてヨードトリメチルシラン(TMSI)を用いる事で、*Z*体を単一で*N*-アールイミンへ導くことに成功している (Scheme 3-8)。²⁹

Scheme 3-8 アルキニルケトンのヨード-Mannich 反応

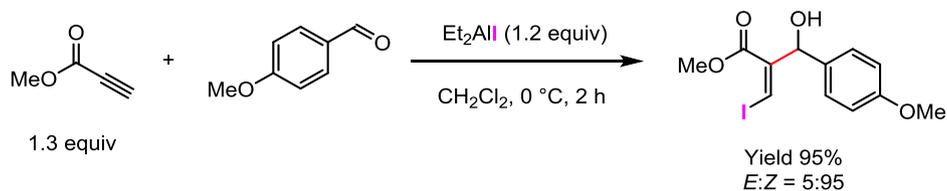


3-1-4. Pare らの研究

2002年に Pare らは、0°Cでジエチルヨウ化アルミニウム(Et_2AlI)を用いた β -ヨード- α -(ヒドロキシアルキル)アクリレートの *Z* 選択的合成法を報告している。そのジアステレオ選択性発現に対しては、六員環遷移状態を形成した際に、ヨウ素原子の分子内立体反発により有利な *Z* 体が生成すると示している (Scheme

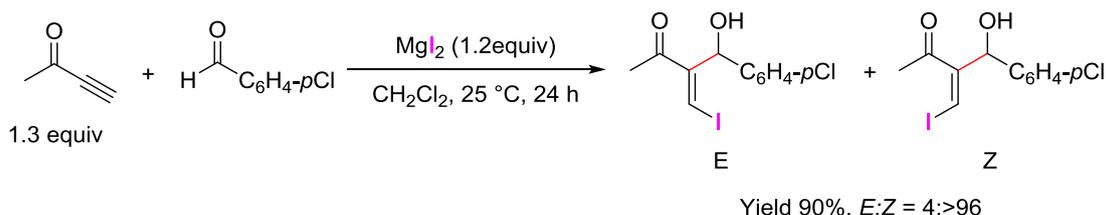
3-9)。一方で、 TiCl_4 を用いて室温で実施した際には、*E*体が選択的に得られていることから、熱力学支配により反応が進行していると主張している。³⁰

Scheme 3-9 *Z* 選択的ヨードアルドール反応



2003年には、室温でヨウ化マグネシウム(MgI_2)を用いたシンプルな反応によってβ-ヨード Baylis-Hillman 付加体のジアステレオ選択的な合成も達成している (Scheme 3-10)。³¹

Scheme 3-10 ジアステレオ選択的 Baylis-Hillman 反応



3-1-5. Alcaide らの研究

2003年にAlcaideらは、三フッ化ほう素・ジエチルエーテル($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)とTMSIによるBaylis-Hillman反応を報告している。収率が33%の低収率ではあるが*E*体のみが得られている (Scheme 3-11)。³²

Scheme 3-11 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と TMSI によるジアステレオ選択的 Baylis-Hillman 反応

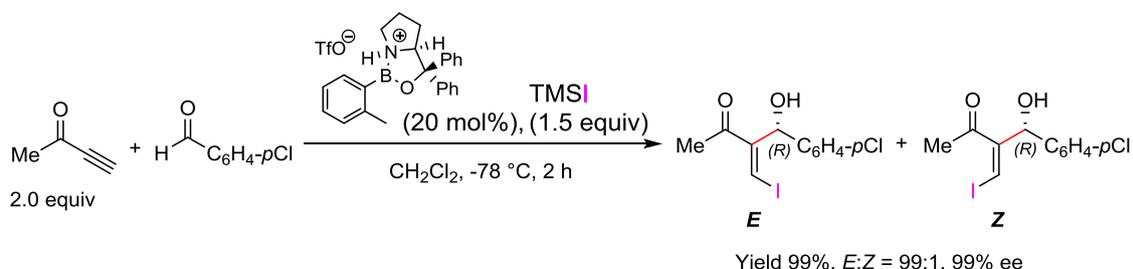


3-1-6. Ryu らの研究

2009年にRyuらは、キラルなオキサボロリジウム塩を触媒として用いることでヨードアルドール反応を含む、不斉ハロアルドール反応を達成している。ま

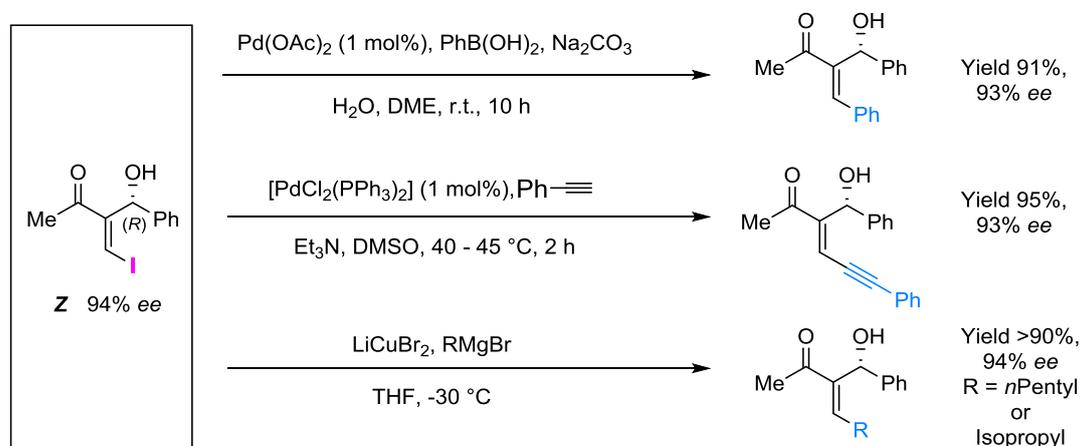
た、生成物は高ジアステレオ、エナンチオ選択的に付加体が得られると報告した (Scheme 3-12)。³³

Scheme 3-12 ジアステレオ選択的ヨードアルドール反応



更に、得られる生成物を用いて鈴木カップリングや菌頭カップリング、有機銅を試薬に用いるなど種々のカップリング反応を検証している (Scheme 3-13)。検討の結果は、高収率でカップリング体が得られる。これは、ヨウ素原子の優れた脱離能を利用した反応例である。

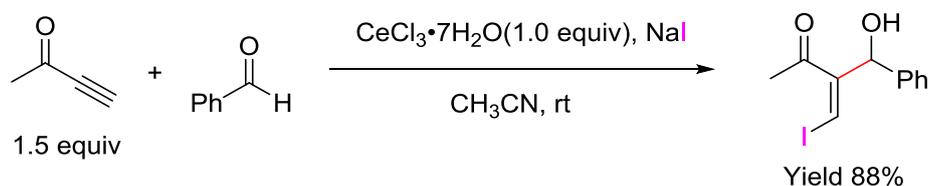
Scheme 3-13 ヨードアルドール体のカップリング反応



3-1-7. Yadav らの研究

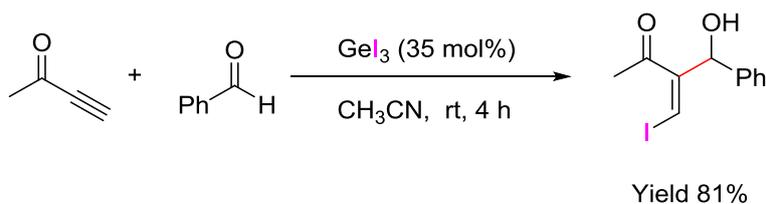
2004年にYadavらは、3-ブチン-2-オンに対して塩化セリウム(III)七水和物 (CeCl₃·7H₂O)とNaIをCH₃CN中でベンズアルデヒドと作用させることでヨードアルドール反応が進行し、Z体を選択的に得ることを報告している (Scheme 3-14)。³⁴

Scheme 3-14 Z体選択的ヨードアルドール反応



2007年には、ヨウ化ゲルマニウム(GeI_3)を用いたヨードアルドール反応によりZ体のみで得られることを見出している。 GeI_3 の他にヨウ化インジウム(InI_3)、ヨウ化アルミニウム(AlI_3)、ヨウ化マグネシウム(MgI_2)、ヨウ化亜鉛(ZnI_2)の触媒種と使用量を変更して同反応を検討している。検討の結果から、 GeI_3 が反応転化率と収率の観点から、最も優れていると述べている (Scheme 3-15)。³⁵

Scheme 3-15 Z体選択的ヨードアルドール反応



以上述べてきたように、反応促進剤やハロゲン源を併用することでハロアルドール反応に加えて、ハロ-Mannich反応の研究も盛んに行われている。また得られるハロゲン化ビニルは反応性が高く、更なる変換に用いる事も可能であるため、ハロアルドール反応に加えてハロ-Mannich反応は研究として有用性を持った重要な反応と言える。一方で、末端アルケニルケトンでは、高いジアステレオ選択性で進行するものの、 β 位にアルキル基等を有する内部型の α,β -アルキニルケトンは、ジアステレオ選択性が著しく低下する点が、現在においても課題として残っている。

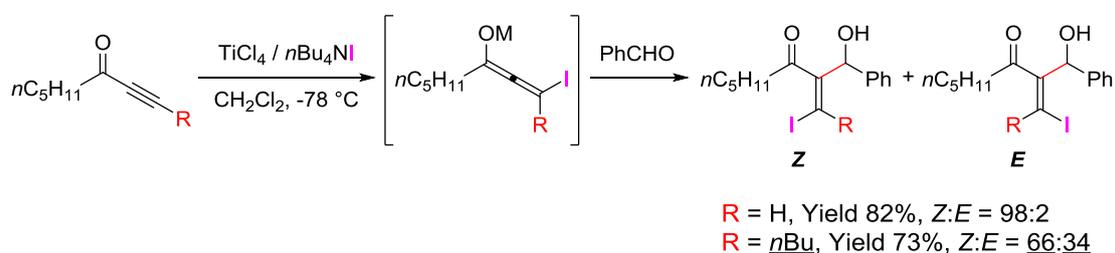
この様な背景のもと、次節では内部型である γ -アルコキシ- α,β -アルキニルケトンとアルデヒドに対して、四ヨウ化チタンを用いたジアステレオ選択的ヨードアルドール反応の検討を行った。

第2節 四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシ-アルキニルケトンのジアステレオ選択的ヨードアルドール反応³⁶

多置換アルケンの立体選択的な合成法は、生成物がしばしば生理活性化合物の合成中間体となるため非常に重要である。多置換アルケンの中でもヨウ化ビニルは、特に重要度が高い。なぜなら、ヨウ素原子が結合した sp^2 炭素は原子核に近いs軌道が結合電子をより引き付けるため電子求引的であり(s性)、求核攻撃を受けやすい。² 且つ、ヨウ素原子はハロゲン原子の中で最も電気陰性度が低ことから脱離能が極めて高い。したがって、様々な遷移金属を用いたカップリング反応などに用いれば、円滑な反応が進行することで様々な誘導化が可能である。

前節で述べたように、1986年に岸らが末端アルキニルケトンを用いたアルデヒドとの立体選択的なヨードアルドール反応を報告した (Scheme 3-16)。²⁴ $TiCl_4$ と nBu_4NI をルイス酸、及びヨウ素源として用いた際、高選択的かつ良好な収率でヨードアルドール体を得ている。しかしながら、非環状内部アルキニルケトンに対するハロアルドール反応は、オレフィンのジアステレオ選択性の十分な制御に至っておらず、その解決法が強く望まれている。

Scheme 3-16 β -アルコキシ基によるジアステレオ選択性の低下



岸らの報告以降に、数多くのハロアルドール反応が報告されているにも関わらず、非環状内部アルケンでの収率、立体選択性の面で良好な結果が得られる例はない。そのため、内部アルキニルケトンのジアステレオ選択的分子間ヨードアルドール反応の開発が強く望まれている。一方、四ヨウ化チタンは金属ヨウ化物のなかでは取扱いが容易で、ソフトな金属ヨウ化物には一般的に見られないような優れたヨウ素化能力と中程度のルイス酸性を有している。これらの性質が非常にヨードアルドール反応に適しているにも関わらず、四ヨウ化チタンは精製法などの取扱い方が十分には認知されていないこともあり、ヨードアルドール反応への適用例は岸らの一例しか報告されていない。前章で示した様に、当研究室では四ヨウ化チタンに対して多くの研究を行っている。博士研究

では四ヨウ化チタンの特性を活用し γ 位にジエトキシ基、またはメトキシメトキシ基を有するアルキニルケトンに対するヨードアルドール反応の研究を行った。まず、求電子剤としてベンズアルデヒドを用いて条件検討を行った。

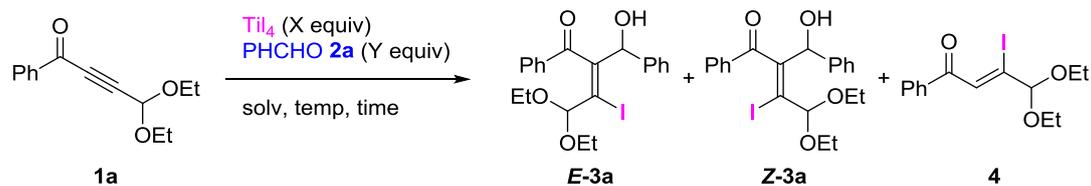
3-2-1. γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトンを用いた反応条件最適化の検討

γ -ジエトキシ-アルキニルケトン(**1a**)を用いて、ヨードアルドール反応の最適条件を適用した (**Table 3-2**)。四ヨウ化チタン、及びベンズアルデヒドを 1.0 当量として、反応温度を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を開始してから $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで自然昇温する反応条件に固定して、まず初めに溶媒検討を行った (**Entry 1 - 4**)。プロピオニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンをそれぞれ検討した。ジクロロメタンの適用時に、生成物(**3a**)の収率は 13%と低収率ではあったが、原料回収が 47%、中間体から生じるヒドロキシヨウ素化体(**4**)が 25%で得られた (**Entry 4**)。以上の検討から、ジクロロメタンが最も副生成物が少ないことが認められたため、物質収支の観点からジクロロメタンを最適溶媒として選定した。

続いてジクロロメタン溶媒下で反応温度を高くすることで収率が向上すると考え、反応時間を 2 時間に固定して反応温度の検討を行った (**Entries 5 - 9**)。その結果、 -78 、 -60 、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ の反応温度で、高い *E* 体選択性を示した。また反応温度の上昇に比例して、原料消費と収率向上の傾向が見られた (**Entries 5 - 7**)。しかしながら $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ では、収率は 64%と向上したものの、物質収支が低下した (**Entry 8**)。温度を $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで上げると反応系内が複雑となり、収率の低下が見られたことから、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上では副反応を促進してしまう (**Entry 9**)。反応温度の検討結果から、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ を最適温度とした (**Entry 7**)。

更なる収率の向上を目指して、四ヨウ化チタン、及びベンズアルデヒドの当量検討を行った (**Entries 10 - 13**)。四ヨウ化チタンの当量を増加した検討を実施したところ、1.2 当量で検討を行った時、収率は 67%であった (**Entry 10**)。更に 1.3 当量まで増やした場合には、収率の向上は認められなかったが、非常に高いジアステレオ選択性を示した (**Entry 11**)。更に 1.5 当量まで増やした場合、収率の低下が見られたことから 1.3 当量を最適とした (**Entry 12**)。

次に四ヨウ化チタンを 1.3 当量に固定して、ベンズアルデヒドの当量を増やして検討を行ったが、収率は低下した (**Entry 13**)。以上の結果から、収率とジアステレオ選択性を考慮して、**Entry 11** の条件であるジクロロメタン溶媒下、反応温度が $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、四ヨウ化チタンを 1.3 当量、ベンズアルデヒドを 1.0 当量を用いた条件を最適条件とし、続いてアルデヒドの基質適用性に関する検討を行った。

Table 3-2 γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトンを用いた反応条件の最適化

| Entry | TiI_4 (equiv) | 2a (equiv) | solv | Temp ($^{\circ}\text{C}$) | Time | Yield of 3a (%) ^b | <i>E/Z</i> | Yield of 4 (%) ^b | Yield of 1a (%) ^b |
|-----------|---------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|---------|--|------------|---------------------------------------|--|
| 1 | 1.0 | 1.0 | EtCN | -78 to -60 | 85 min | 45 | 72:28 | 39 | 1 |
| 2 | 1.0 | 1.0 | Toluene | -78 to -60 | 110 min | 17 | 84:16 | 19 | 42 |
| 3 | 1.0 | 1.0 | THF | -78 to -60 | 110 min | 11 | 86:14 | 15 | 55 |
| 4 | 1.0 | 1.0 | CH_2Cl_2 | -78 to -60 | 80 min | 13 | 79:21 | 25 | 47 |
| 5 | 1.0 | 1.0 | CH_2Cl_2 | -78 | 2 h | 4 | 100:0 | 45 | 37 |
| 6 | 1.0 | 1.0 | CH_2Cl_2 | -60 | 2 h | 9 | 100:0 | 38 | 26 |
| 7 | 1.0 | 1.0 | CH_2Cl_2 | -50 | 2 h | 55 | 90:10 | 14 | 20 |
| 8 | 1.0 | 1.0 | CH_2Cl_2 | -40 | 2 h | 64 | 89:11 | 3 | 0 |
| 9 | 1.0 | 1.0 | CH_2Cl_2 | -20 | 2 h | 28 | 100:0 | 0 | 3 |
| 10 | 1.2 | 1.0 | CH_2Cl_2 | -50 | 2 h | 67 | 89:11 | 6 | 18 |
| 11 | 1.3 | 1.0 | CH_2Cl_2 | -50 | 2 h | 65 | 97:3 | 0 | 25 |
| 12 | 1.5 | 1.0 | CH_2Cl_2 | -50 | 2 h | 56 | 97:3 | 4 | 11 |
| 13 | 1.3 | 1.2 | CH_2Cl_2 | -50 | 2 h | 36 | 83:17 | 29 | 3 |

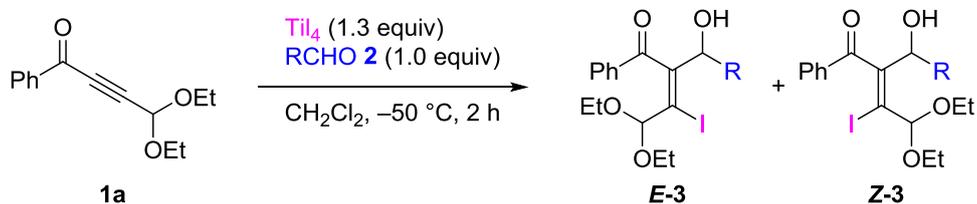
^a Reactions were carried out with 0.15 mmol of **1a**, several equivalents of TiI_4 and **2a**, in a solvent (3 mL) under an argon atmosphere (1 atm). ^b Isolated yield.

3-2-2. γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトンを用いたヨードアルドール反応におけるアルデヒド適用性の検討

γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトン(**1a**)に対して、前項で最適化された反応条件におけるアルデヒド種の適用性を検証した (Table 3-3)。Entries 2 - 4では電子供与性基、及び求引性基を有したベンズアルデヒド類(**2b - 2d**)を検討した。その結果、いずれのアルデヒドにも中程度から良好な収率、かつ高いジアステレオ選択性により反応が進行することが分かった。1-ナフトアルデヒド(**2e**)を用いた場合、収率の低下が見られたが、これは反応点の立体障害によるためと考えられる (Entry 5)。硫黄を含む複素環のアルデヒドである2-チオフェンアルデヒド(**2f**)を用いた際、中程度の収率でE体のみで得られた (Entry 6)。有機ハロゲン化アルデヒドとしてクロラール(**2g**)を用いた場合でも高いジアステレオ選択性と反応の進行を確認できた (Entry 7)。また、直鎖脂肪族のアルデヒドであるヘキサナール(**2h**)を用いた場合でも高いジアステレオ選択性を示した (Entry 8)。

以上、 γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトン(**1a**)のアルデヒドの適用性を検討した結果を通して、収率は34~65%と中程度であるものの、ジアステレオ性選択性はほぼE体選択的と良好であったことから、四ヨウ化チタンによるヨードアルドール反応は幅広いアルデヒド種に適用可能である。

Table 3-3 γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトンを用いたヨードアルドール反応におけるアルデヒド適用性の検討



| Entry | 2 | R | 3 | Yield of 3 (%) | <i>E/Z</i> |
|-------|-----------|--|-----------|-----------------------|------------|
| 1 | 2a | Ph | 3a | 65 | 97:3 |
| 2 | 2b | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | 3b | 52 | 100:0 |
| 3 | 2c | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | 3c | 61 | 100:0 |
| 4 | 2d | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | 3d | 64 | 89:11 |
| 5 | 2e | 1-naphthyl | 3e | 34 | 100:0 |
| 6 | 2f | 2-thienyl | 3f | 52 | 100:0 |
| 7 | 2g | Cl ₃ C | 3g | 41 | 100:0 |
| 8 | 2h | <i>n</i> -pentyl | 3h | 35 | 100:0 |

^a Reactions were carried out with 0.15 mmol of **1a** and **2**, 0.195 mmol of TiI_4 , in dichloromethane (3 mL) under an argon atmosphere (1 atm). ^b Isolated yield.

3-2-3. γ -メトキシメトキシ- α,β -アルキニルケトンを用いた反応最適化検討

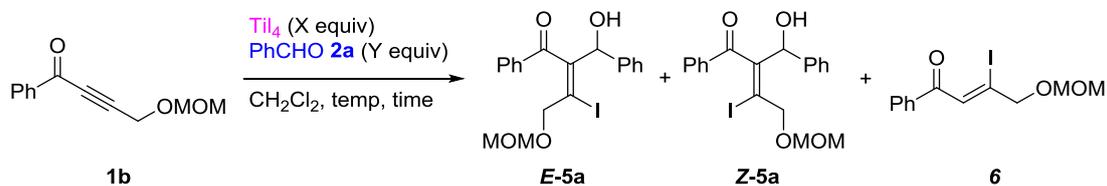
続いて行った検討として、生成物の官能基変換を考慮し、且つ収率とジアステレオ選択性の向上を目的に、 γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトン(1a) から γ -メトキシメトキシ- α,β -アルキニルケトン(1b)に変更して、ヨードアルドール反応の最適条件を実施した (Table 3-4)。Entry 1 では 1.5 時間の反応を行った時点で、TLC を用いてアルキニルケトン消失を確認してから反応を停止した。その結果、目的のヨードアルドール体(3)を収率 65%で得た。四ヨウ化チタンの量を 1.0 当量に減らして検討を行ったところ、収率の低下は見られなかった (Entry 2)。反応温度が $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ と高めであるために副反応が促進され、物質収支が悪くなっていると仮説を立て、反応温度を下げて検討を行った (Entries 3 - 7)。その結果、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ の条件にて、中程度のジアステレオ選択性と最も良い物質収支で生成物が得られた (Entry 6)。また反応時間を 3 時間へと延ばした際、ジアステレオ選択性に変化が無く収率が 76%まで向上した (Entry 7)。Entry 6 と 7 のジアステレオ選択性の結果は、系内が 1.5 時間で平衡へ到達していることを示し、熱力学的に進行していることを示唆していると考えられる。

続いて、更なる収率の向上を目指し、四ヨウ化チタンとアルデヒドの当量検討を行った (Entries 8 - 11)。四ヨウ化チタンを 1.1 当量へ増加して検討を行ったが、収率に大きな変化は見られなかった (Entry 8)。ヒドロヨウ素化体(6)が 13%で得られたことから、ベンズアルデヒドとの分子間反応が律速との仮説から、ベンズアルデヒドを 1.2 当量へ変更して検討を行ったが、収率に変化は見られなかった (Entry 9)。続いて、四ヨウ化チタンとベンズアルデヒドをそれぞれ 1.2 当量ずつ用いた場合、収率 82%まで向上した (Entry 10)。しかし、この条件でもヒドロヨウ素化体(6)が 12%得られたことから、更にベンズアルデヒドを過剰量用いて検討を行った (Entry 11)。しかしながら、1.5 当量を用いて検討を行っても、収率の向上は見られなかった。

以上の結果から、最適条件はEntry 10であるに至った。全体の検討結果からE選択性が7~8割であり、 γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトン(1a)よりもジアステレオ選択性が低下していることから、 γ 位のアルコキシ基がジアステレオ選択性に大きく寄与していることが示唆された。

次に、 γ -メトキシメトキシ-アルキニルケトン(1b)に対して、アルデヒドの適用性検討を行った。

Table 3-4 γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトンを用いた反応条件の検討



| Entry | TiI_4 (equiv) | 2a (equiv) | Temp. ($^\circ\text{C}$) | Time (h) | Yield of 5a (%) ^b | <i>E/Z</i> | Yield of 6 (%) ^b |
|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------|--|------------|---------------------------------------|
| 1 ^c | 1.3 | 1.0 | -50 | 1.5 | 65 | 72:28 | 5 |
| 2 ^c | 1.0 | 1.0 | -50 | 1.5 | 66 | 73:27 | 9 |
| 3 | 1.0 | 1.0 | -60 | 1.5 | 69 | 77:23 | 3 |
| 4 | 1.0 | 1.0 | -60 | 0.5 | 72 | 77:23 | 2 |
| 5 | 1.0 | 1.0 | -70 | 1.5 | 75 | 78:22 | 5 |
| 6 | 1.0 | 1.0 | -78 | 1.5 | 67 | 80:20 | 12 |
| 7 | 1.0 | 1.0 | -78 | 3.0 | 76 | 79:21 | 8 |
| 8 | 1.1 | 1.0 | -78 | 3.0 | 75 | 78:22 | 13 |
| 9 | 1.1 | 1.2 | -78 | 3.0 | 75 | 77:23 | 8 |
| 10 | 1.2 | 1.2 | -78 | 3.0 | 82 | 77:23 | 12 |
| 11 | 1.2 | 1.5 | -78 | 3.0 | 78 | 75:25 | 11 |

^a Reactions were carried out with 0.15 mmol of **1b**, several equivalents of TiI_4 and **2a**, in a solvent (3 mL) under an oxygen atmosphere (1 atm). ^b Isolated yield. ^c Under an argon atmosphere (1 atm).

3-2-4. γ -メトキシメトキシ- α,β -アルキニルケトンを用いたヨードアルドール反応におけるアルデヒド適用性の検討

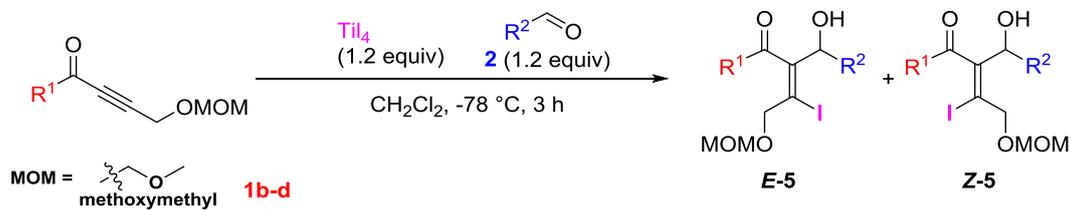
Table 3-5にアルデヒド適用性の検討結果を示す。 γ -メトキシメトキシアルキニルケトン(1b)に対して電子求引性、供与性基を芳香環に有するベンズアルデヒド類(2b - 2d)で検討を行った (Entries 2 - 4)。いずれのアルデヒドも反応の進行とジアステレオ選択性を確認した。1-ナフトアルデヒド(2e)を用いた場合、収率が低下するだけではなく、ジアステレオ選択性の大幅な低下も見られた (Entry 5)。複素芳香族アルデヒドとして2-チオフェンアルデヒド(2f)を用い反応を行ったところ、低収率ではあるが、良好なジアステレオ選択性が見られた (Entry 6)。また、求電子剤としてヘキサナール(5g)を用いた際、中程度の収率となった (Entry 7)。以上の結果から、 γ -メトキシメトキシ- α,β -アルキニルケトンに対しても様々なアルデヒドへ適用できることが分かった。

次にアルキニルケトンの置換基(R^1)を変更して検討を行った (Entries 8, 9)。置換基が芳香族である2-チエニル基を使用した際には、反応はジアステレオ選択的に進行し良好な収率を与えた (Entry 8)。しかしながら、メチル基のアルキニルケトンを使用した際には、収率とジアステレオ選択性が共に大きく低下した (Entry 9)。四ヨウ化チタンはアルキニルケトンのカルボニル酸素に配位すると考えているが、 R^1 によってカルボニル酸素の電子密度が変化したために反応性とジアステレオ選択性に差が出たものと考えている。

以上の結果から、 γ 位の置換基が異なるアルキニルケトンに対して最適条件を導いた。更に様々なアルデヒドに適用できることが分かった。一方で、アルキニルケトンの γ 位のアルコキシ基によって、収率とジアステレオ選択性に影響を示すことが示唆された。 γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトン(1a)の使用は高いジアステレオ選択性、及び中程度の収率を与える。一方、 γ -メトキシメトキシ-アルキニルケトン(1b)の使用は適度なジアステレオ選択性と満足な収率を与える。加えて、 γ -メトキシメトキシ-アルキニルケトンは原料の転化率は高く、中間体であるヒドロキシヨウ素化体の収率が低い結果である。 γ 位の置換基により収率とジアステレオ選択性が異なる点は興味深く、ヨードアルドール反応の反応機構を明らかにしたいと考えた。

次節では、以上のヨードアルドール反応の実験結果に見られる反応性とジアステレオ選択性に焦点を当てて、量子化学計算による解析を行った。

Table 3-5 γ -メトキシメトキシ- α,β -アルキニルケトンを用いたヨードアルドール反応におけるアルデヒド適用性の検討



| Entry | 1 | R^1 | 2 | R^2 | 5 | Yield of 5 (%) ^b | <i>E/Z</i> |
|----------------|-----------|-----------|-----------|--|-----------|------------------------------------|------------|
| 1 | 1b | Ph | 2a | Ph | 5a | 82 | 77:23 |
| 2 | 1b | Ph | 2b | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | 5b | 72 | 72:25 |
| 3 | 1b | Ph | 2c | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | 5c | 56 | 88:12 |
| 4 | 1b | Ph | 2d | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | 5d | 73 | 79:21 |
| 5 | 1b | Ph | 2e | 1-naphthyl | 5e | 31 | 56:44 |
| 6 | 1b | Ph | 2f | 2-thienyl | 5f | 33 | 85:15 |
| 7 | 1b | Ph | 2h | <i>n</i> -pentyl | 5g | 48 | 70:30 |
| 8 ^c | 1c | 2-thienyl | 2a | Ph | 5h | 74 | 75:25 |
| 9 ^c | 1d | Me | 2a | Ph | 5i | 32 | 56:44 |

^a Reactions were carried out with 0.15 mmol of **1b**, several equivalents of TiI₄ and **2a**, in a solvent (3 mL) under an oxygen atmosphere (1 atm). ^b Isolated yield. : ^c Under an argon atmosphere (1 atm).

第3節 四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシ-アルキニルケトンの ヨードアルドール反応に関する量子化学計算を用いた考察

前節までで実施したヨードアルドール反応に対して量子化学(分子軌道法)計算を用いた反応解析を行った。計算の対象とした出発基質は、 γ 位にジエトキシ基とメトキシメトキシ基が結合した2つのアルキニルケトンであり、アルコキシ基の違いによる反応性とジアステレオ選択性の比較を行った。

量子化学計算は分子の最安定構造や遷移状態構造を求めることで、反応の出発基質と生成物に加えて、実験では単離ができないような中間体における原子配置と電子状態等の分子情報を得ることができる。更に、振動数の解析により反応の方向を議論できるだけでなく、熱力学量を導くことができるため、反応熱や平衡定数による選択性を定量的に議論することが可能である。その結果、ジアステレオ選択性に関しては、熱力学的安定性と速度論的安定性の知見を得ることができる。熱力学的安定性とは基質が反応を起こして変化する場合、「任意の基質が反応の前後でどれだけのエネルギー変化を起こすのか」ということであり、任意の基質の構造最適化計算により得ることができる。一方、速度論的安定性とは「任意の基質がどの程度のエネルギー障壁を越えて反応しなければならないのか」を表し、遷移状態構造の計算により得ることができる。これらの計算を以下の原理、及び手順を利用することで反応解析を行った。

3-3. 各計算方法の原理、及び手順

3-3-1. 構造最適化計算(Optimization)

化合物の最安定構造を探索する構造最適化計算は、任意の構造が持つ熱力学エネルギーと歪みの計算を行い歪みが緩和するように分子を変化させて、新しい構造の生成シーケンスを繰り返す。ここでの歪みとは、振動数を計算することによって得られる。そして、分子の前後の最大値、及び平均値の熱力学エネルギーと歪み差が設定閾値以下になると計算が終了する(self-Consistent field : SCF計算)。エネルギーと歪みが共に低下する場合には、構造最適化がうまく進行しているため信頼性が高いことを示す。

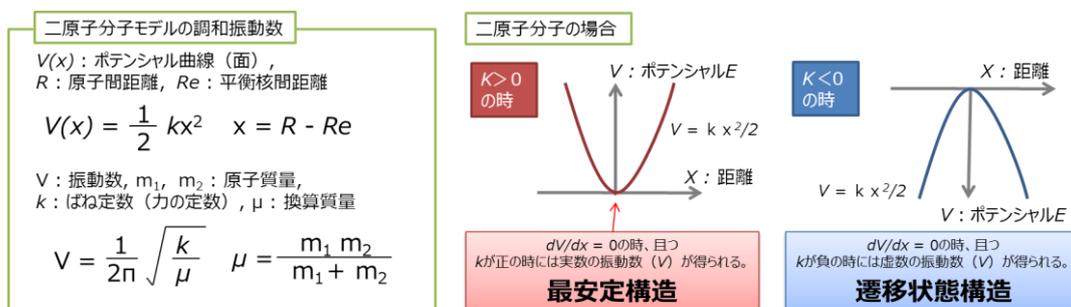
3-3-2. 振動数計算(Frequency Calculation)

調和振動子モデルにおいて分子振動は「バネ」の振動になぞらえて考察される(Figure 3-1)。単純な2原子分子モデルでは、ポテンシャル曲線($V(x)$)と調和振動数(V)は、質量が m_1 、及び m_2 の二つの原子がばね定数(力の定数) K のばねで結びついているとモデル化される(調和振動数近似)。ここでの、 R は二つの原子の間

の距離、 R_e は平衡核間距離、 μ は換算質量を示す。

最適構造では平衡核間距離ではバネにかかる力が0($x=0$)であり、歪みのない最適化構造を示す。最安定構造、もしくは遷移状態構造はポテンシャル曲線に対して1次微分の値が0であること、続いて2次微分(K)を求めることで、 K が正の時は分子の結合ポテンシャルは下に凸の曲線を取り、分子が持つ全ての振動数(V)は実数となり、構造の最適化が終了したかの指標となる。一方、 K が負の時は分子の結合ポテンシャルは上に凸の曲線をとることで虚数の振動数(V)となる。分子が持つ多数の振動数に一つの虚数振動数が存在することは、その虚数振動数以外は最安定であることに加えて、一つの振動数がポテンシャル極大であり不安定な状態であることを表す。すなわち遷移状態であることを示している。

Figure 3-1 調和振動数計算の原理



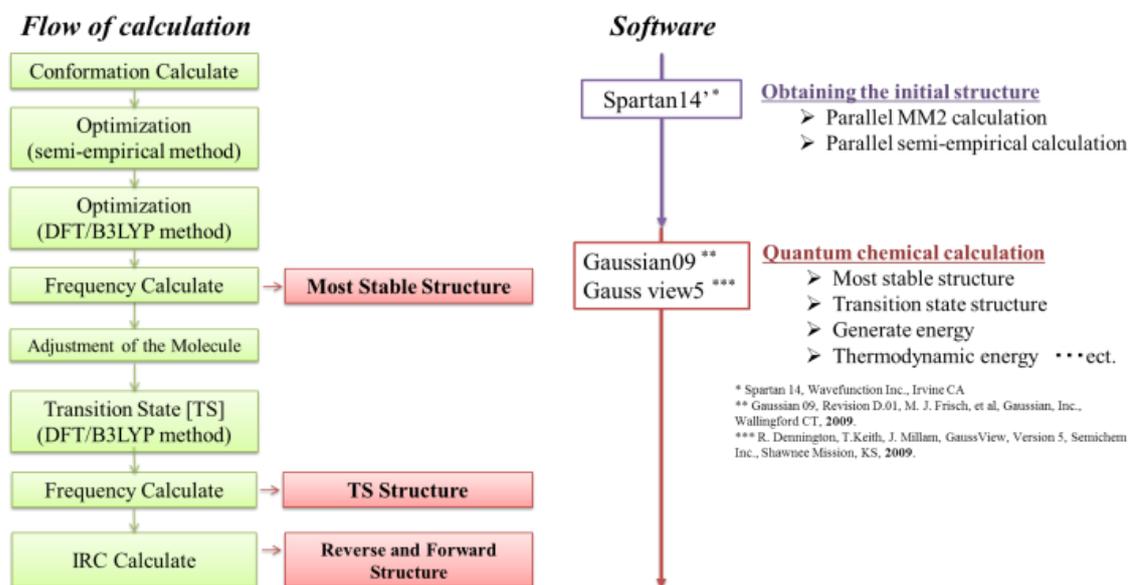
実際に多くの場合で行う多原子分子モデルの振動数では分子の原子数(N)の $3N$ 次元にHessian行列で対角化することで求まる。

3-3-3. 最安定構造最適化計算の手順

最安定な構造を最適化する手順を以下に示す。計算ソフトウェアは、Spartan14³⁷、及びGaussian09³⁸を用いて行った。分子の作画を可視的、及び計算条件の指定を簡便に行うことができるGraphical User Interface(GUI)に関しては、Spartan'14はソフトウェアに内装されている。一方、Gaussian09はGaussView05³⁹を用いた。

量子化学計算の実行は精度と計算コスト(CPU・メモリ使用量と計算時間)が比例関係にある。更に、原子の微小の歪みが他の構造の歪みを生みやすい環構造や、弱い結合の生成と消滅で構造の歪み変化しやすい分子内水素結合がある化合物などでは、収束しなかったり、収束に多大な時間を必要としてしまう。そのため量子化学計算の初期構造を極めて目的の構造に近しくすることで、計算コストを低くすることが大切である。

Figure 3-2 計算手順、及び使用ソフトウェア



以上の課題に対して、より短時間で高効率に計算可能なフローを確立した (Figure 3-2)。初期構造の作成は次のように予備計算を二段階で実施して得た。まず、最大100配座まで同時に並行計算が可能なSpartan14^{*}を用いて、任意の化学構造を作成して、各結合の回転角度を変化させる指定を行い分子力学計算 (Molecular Mechanics program 2 : MM2計算)を行なった。その結果、最大100配座のポテンシャルエネルギーが低い序列で候補配座を得た。続いて、候補構造からポテンシャルエネルギーが低く、且つ化学的に無理のない化学構造を選定して、PM3レベルの半経験的量子計算方法を用いて構造最適化を行うことで量子化学計算に用いる初期構造を得た。この時、MM2計算と半経験的量子計算の結果間で、エネルギー順位が大幅に変化することが多々見られた。

以上の予備計算で得られた初期構造を用いて構造最適化計算を量子化学計算により行った。続いて、構造最適化計算の時点では、最安定な化合物配座とは判断できないため、振動数計算を実施した。振動数が全て実数であること(振動数固有値に虚の固有値が無いこと)を確認することで最安定構造であることを確認した。本博士研究に示す量子化学計算の結果は文献で最も使用され、信頼性が高い密度汎関数法(Density Functional Theory : DFT)のB3LYP理論を使用して行った。基底関数は、ヨウ素原子に関してはLANL2DZを使用し、有効内殻ポテンシャル(ECP)近似法を用いた。ECP近似法は、原子の内殻の電子は結合や反応には直接関与しないため、直接関与する価電子のみを計算に考慮する方法である。ヨウ素のs,p軌道の内殻の電子効果をポテンシャルの形で近似し、d軌道の原子価

電子のみを計算に考慮する方法である。ヨウ素以外の全原子(C, H, O, N, Ti)に関しては6-31G(d)を使用した。

3-3-4. 遷移状態構造最適化の手順

遷移状態構造の初期構造を得る手順は、Gaussian09を用いて以下の方法で行った。任意の遷移状態の最安定構造をFigure 3-2に示したフローと同様に実施して得る。続いて、得られた構造に対して、遷移状態時に変化する結合距離を手動で変更してから、計算により変化させない結合固定指定を行った。同様の方法で結合距離を数点変更して、最安定構造最適化を行った(Saddle計算法)。その結果、最もエネルギーの高い構造を遷移状態計算の初期構造とした。遷移状態構造の最適化を行い、得られた構造は振動数計算により虚の固有値が唯一存在していることを確認することで、遷移状態であるかを判断した。更に、得られた構造が望む結合に関する遷移状態であるかを確認するために、IRC計算を実施して遷移状態の前後の最安定構造を得た。

3-3-5. 極限的反応座標計算(IRC Calculation)

極限的反応座標計算 (Intrinsic Reaction Coordinate ; IRC)計算は、遷移状態構造に対して唯一とされる虚振動の方向に徐々に座標を変化させ構造最適化計算を任意の数に対して行う計算である。IRC計算を行うことで遷移状態構造前後の化学構造を把握することができるため、望む遷移状態構造であるかを判断できる。更に遷移状態構造前後の配座、及びポテンシャルエネルギーを反応座標に対して連続的に計算を行うことで、遷移状態を経由する配座を動的過程として、またポテンシャルエネルギー曲線を得ることができる。

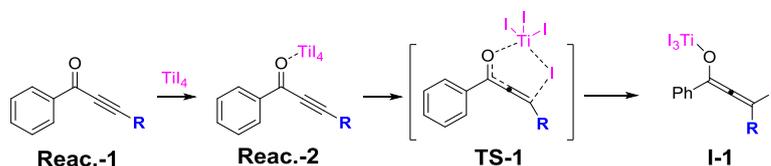
3-3-6. 推定反応機構と選択性発現の仮説

量子化学計算を用いた解析として、中間物を対象に反応性と選択性発現を明確化するため、相対的なポテンシャルエネルギーの算出を上記の手順により実施した。また、 γ 位にジエトキシ基とメトキシメトキシ基を持つアルキニルケトンによる反応性と選択性の差異についても解析を実施した。

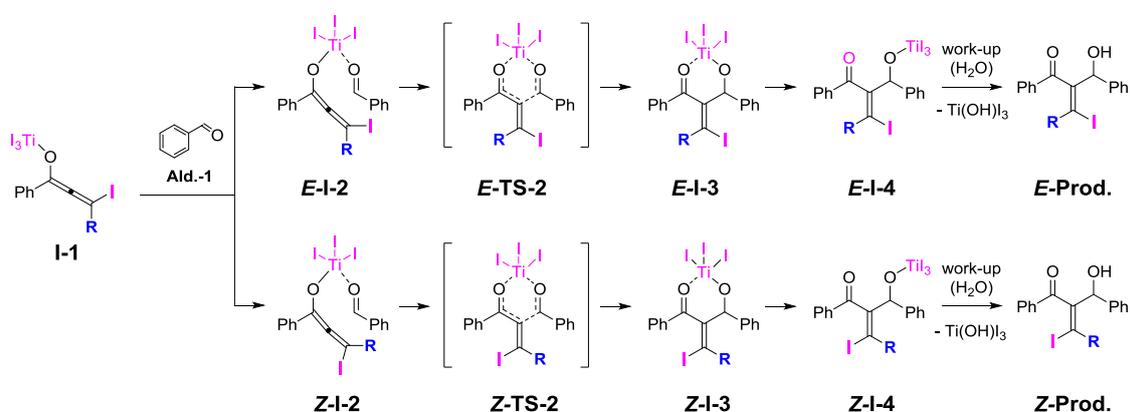
解析を行うに際し、四ヨウ化チタンによるヨードアルドール反応の推定機構モデルを考案した (Scheme 3-17)。アルキニルケトン(React.-1)のカルボニル酸素に対して四ヨウ化チタンが配位してReact.-2が生成する。その後、アルキンからの電子移動を伴ってチタンに結合するヨウ素原子がアセチレンへの分子内移動が進行することで、六員環遷移状態(TS-1)を経て分子内1,4-付加反応が進行する。その結果、ヨードアルドール反応の重要中間体であるヨードチタニウムアレノラート(I-1)が中間体として生成すると考えられる。

Scheme 3-17 推定反応機構

ヨードチタニウムアレノラート(**I-1**)の生成過程



ジアステレオ選択的ヨードアルドール体(**E/Z-Prod.**)の生成過程



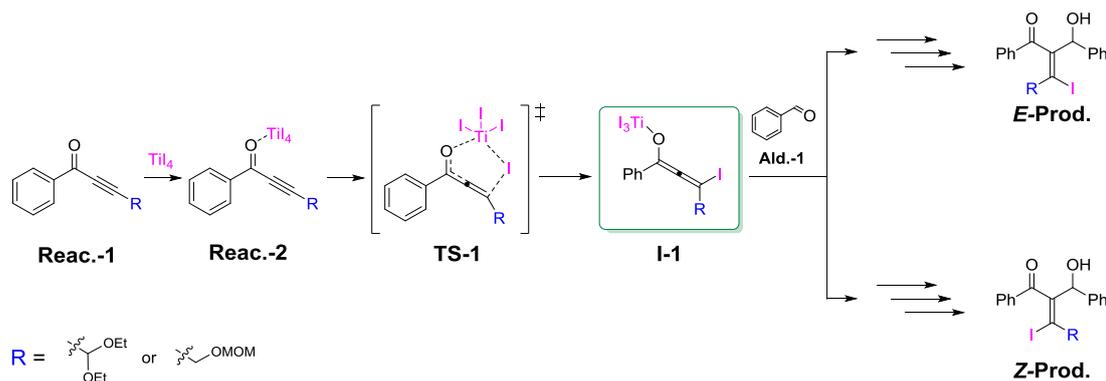
続いて、**I-1**、及びアルデヒド(**Ald.-1**)のカルボニル基にチタンが配位した中間体(**I-2**)を形成すると考えられる。そして**I-2**の形成時から*E/Z*選択性が発現する。その後、炭素-炭素結合の反応活性点が接近して、重要な中間体である六員環遷移状態(**TS-2**)を形成する。**TS-2**ではチタンが配位したアルデヒドのカルボニル基の炭素原子の電子密度の低下が起きるため、炭素-炭素結合形成が進行しやすくなると考えられる。過去の研究からハロアルドール反応の**TS-2**類似の段階で、ハロゲン原子の立体障害による速度論による立体発現の考察を行っている報告がされている。²⁵ **TS-2**によるジアステレオ選択性の決定を仮説として検証した。その後、炭素-炭素結合に伴い、六員環配座(**I-3**)を経由した後に、炭素-炭素結合によって失われたアレノラートのp軌道に依存するπ結合を補う共鳴安定化により、アルキニルケトン側のチタン原子とアルデヒド側の酸素原子の結合が開裂することで中間体**I-4**へ導かれると考えた。実験は禁水反応で進行していることから、アルデヒド側の酸素原子とチタンとの結合は、後処理時に水が添加されることによりヒドロチタンヨード[Ti(OH)I₃]の脱離とプロトネーションが進行することで最終生成別(**Prod.**)が得られるものと考えた。

3-3-7. アルキニルケトンと四ヨウ化チタンからヨードチタニウム

アレノラート生成過程の解析

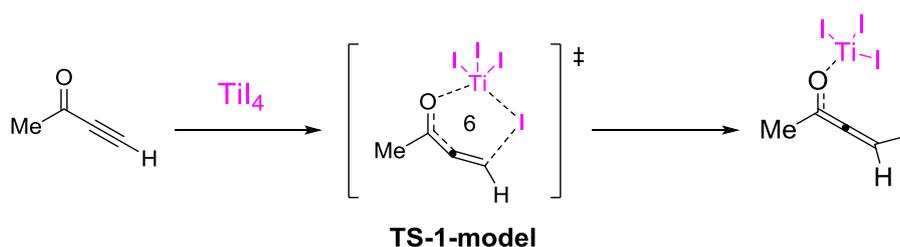
初めにヨードアルドール反応の重要中間体であるヨードチタニウムアレノラート(**I-1**)生成段階までの解析を行った (**Scheme 3-18**)。

Scheme 3-18 ヨードチタニウムアレノラート(**I-1**)生成段階の機構



始めに、アルキニルケトン(**Reac.-1**)から**I-1**が生成する遷移状態計算を実施した。**TS-1**の遷移状態を探索する前検討として、モデル基質を検討した (**Scheme 3-19**)。その目的は、望む遷移状態の骨格配座情報(六員環の結合距離、角度、二面角)を得るためであり、簡易なモデルを用いることで少ない計算コストで効率的に遷移状態の基本骨格構造情報を得ることができる。モデルは γ -エチニルメチルケトンと四ヨウ化チタンが配位した構造(**TS-1-model**)を用いた。

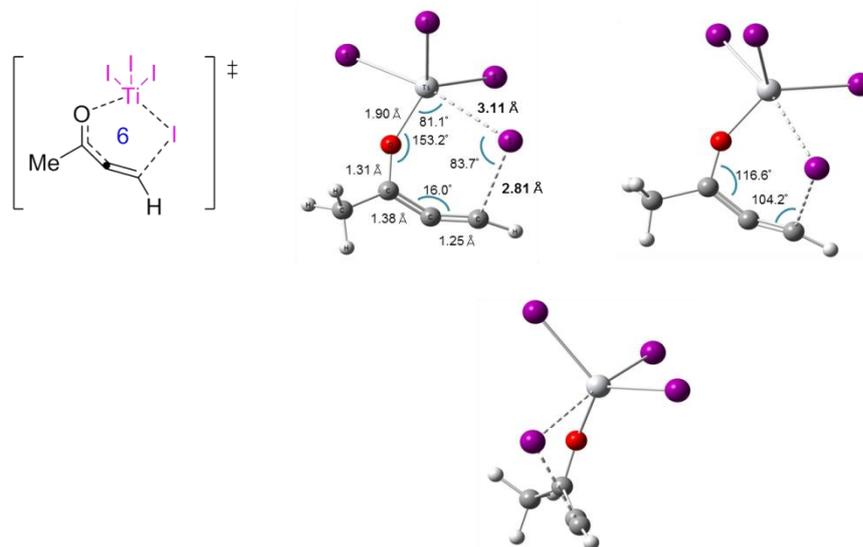
Scheme 3-19 **TS-1-model**による反応機構



ヨウ素原子が四ヨウ化チタンからアセチレンへ分子内1,4-付加する際のチタン-ヨウ素-炭素の結合距離を変更と固定をして、配座候補を数点作成した。その構造に対して、構造最適化を行うことで、ギブズ自由エネルギーが高くなる配座を探索した(Saddle計算法)。ギブズ自由エネルギーが極大となる初期構造に対して、Bernyアルゴリズム法による遷移状態計算を実施することで遷移状態構造を得た(**Figure 3-3**)。

Figure 3-3 TS-1-modelの遷移構造最適化計算結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 0.0 K, Vacuum state



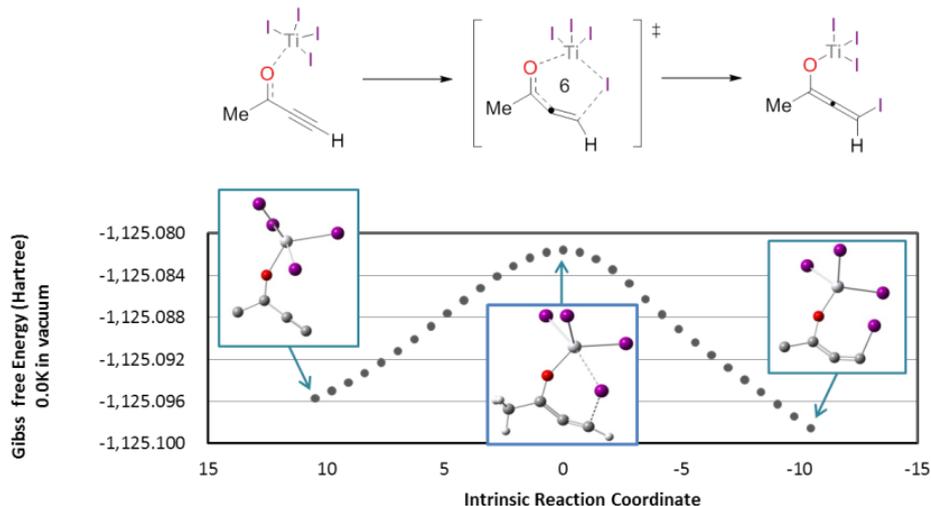
計算が収束し、振動数計算により一つの虚の振動数(-102.6cm^{-1})を得たことから、モデル基質が遷移状態であることを確認した。得られた遷移状態構造に対して、Reverse、及びForwardの2つの方向に15点のIRC計算を行うことで、遷移状態前後の構造を得た(**Figure 3-4**)。その結果、今回得られた遷移状態が望む反応機構と一致したことから、分子内1,4-付加でヨウ素原子移動が進行することが、量子化学的に可能であることが分かった。

遷移状態構造を解析するとヨウ素原子の分子内1,4-付加反応は炭素に対して 104.2° で進行する結果であった。Baldwin則の軌道相互作用を考慮すると、求核剤攻撃を受ける炭素の混成が sp^3 の場合(テトラヘドラル[tet])には 60° の角度で、 sp^2 の場合(トリゴナル[trig])には 109° の角度で接近してから、付加することが知られている。⁴⁰ したがって、チタニウムアレノラートの生成に伴い sp^3 から sp^2 炭素となった後に、逐次でヨウ素原子の1,4-付加反応へと続く機構であることがわかった。

Figure 3-4TS-1-model の IRC 計算結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom,

Maxpoint = 15, Stepsize = 20, 0.0 K, Vacuum state



以上の結果から、**TS-1-model**の結合距離、結合角度、及び二面角情報をそれぞれ得ることができた。続いて、得られたモデル配座の情報を用いて、ヨードチタニウムアレノラート生成時の遷移状態構造として、 γ -ジエトキシ体(**TS-1-a**)と γ -メトキシメトキシ体(**TS-1-b**)の最適化計算を実施した。

Spartan14'によって得られた最安定構造配座の候補から適切に選択して、先のモデル検討で得た六員環の配座情報へと分子座標を調整することで最適化計算を行い、各配座を得た(**Figure 3-5**)。更に、得られた構造の振動数計算により、唯一の虚の振動数として **TS-1-a** では 111.3 cm^{-1} 、**TS-1-b** では 102.6 cm^{-1} が得られたことを確認できた。

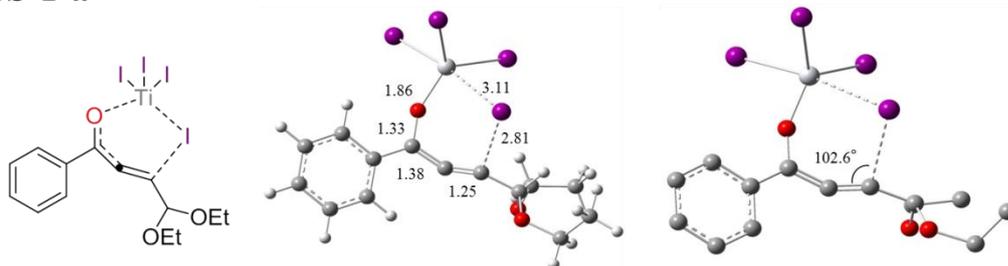
その結果、**TS-1-a**は**TS-1-b**よりもアルキニルケトンの β 位へヨウ素原子が1,4-付加する配位距離が長く(**TS-1-a** : **TS-1-b** = 2.81 \AA : 2.77 \AA)、進入角度はより内側へと向いていた(**TS-1-a** : **TS-1-b** = 102.6° : 104.6°)。Baldwin 則によると理想的には 109° で付加反応が進行すると考えられる。形成される結合の距離とヨウ素原子の結合角度から、**TS-1-a** はよりタイトに進行していることが分かった。**TS-1-b** は γ 位に2つのアルコキシ基が結合しているため γ -メトキシメトキシ基よりも嵩高い。その結果、**TS-1-a** はヨウ素原子が接近しづらく、活性化エネルギーが高くなっていると考察した。

Figure 3-5 TS-1-a と TS-1-b の遷移状態構造最適化計算結果

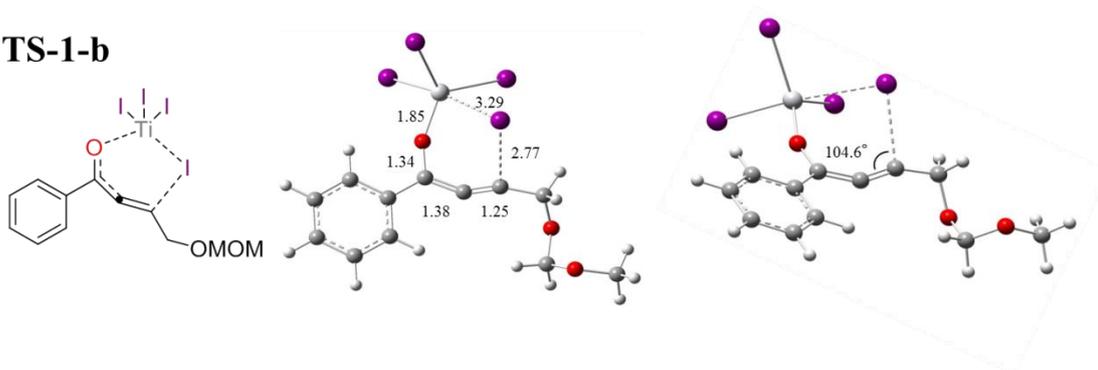
Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 0.0 K, Vacuum state,

The distances are shown in Å.

TS-1-a



TS-1-b



得られた **TS-1** に対して、Reverse、及び Forward の2つの方向に40点のIRC計算を実施した。結果から、**TS-1-a** と **TS-1-b** は、共にヨウ素の分子内移動をともなう反応のTS構造であることが量子化学的に確認できた。以上の結果から、アレノラートの生成機構は、TiI₄がカルボニル酸素に配位した後にsp²炭素に対してヨウ素の分子内1,4-付加反応により進行することが示された(**Figure 3-6, 3-7**)。

Figure 3-6 TS-1-a[R= CH(OEt)₂]の IRC 計算結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, Maxpoint = 40,

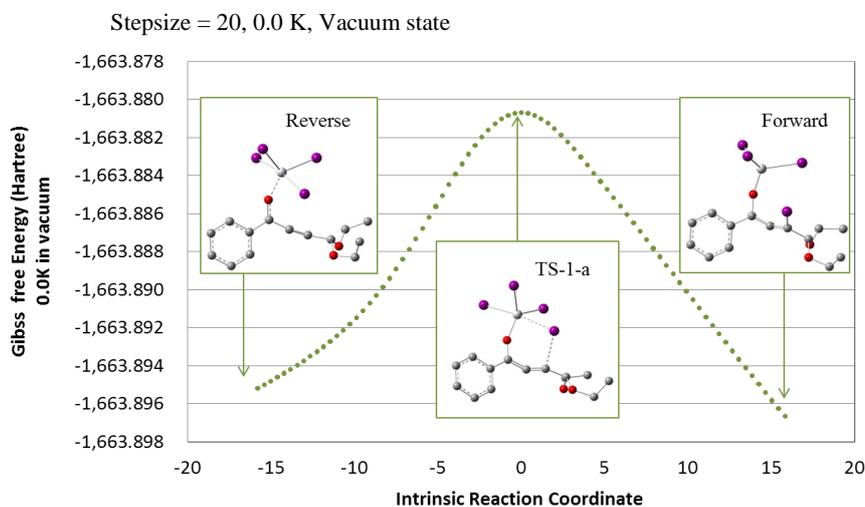
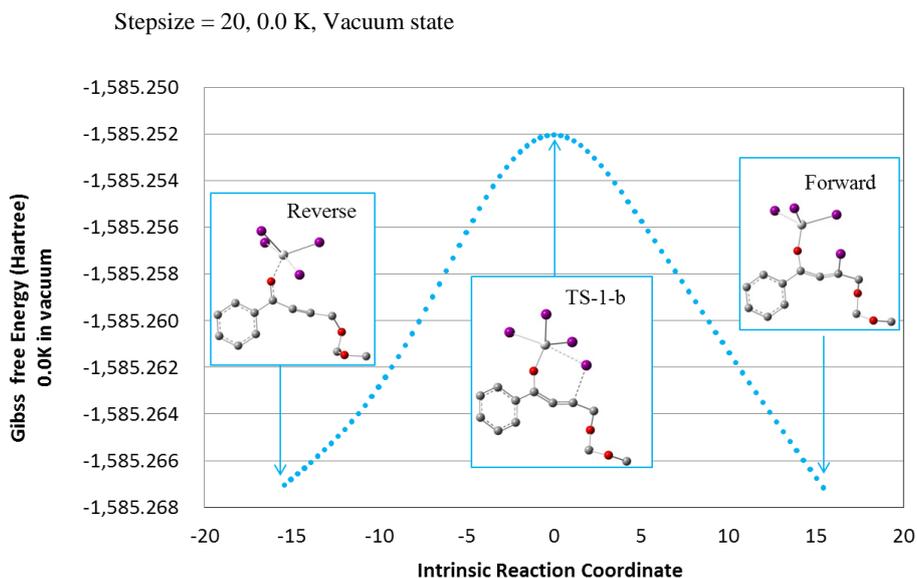


Figure 3-7 TS-1-b[R= CH₂MOM]の IRC 計算結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, Maxpoint = 40,

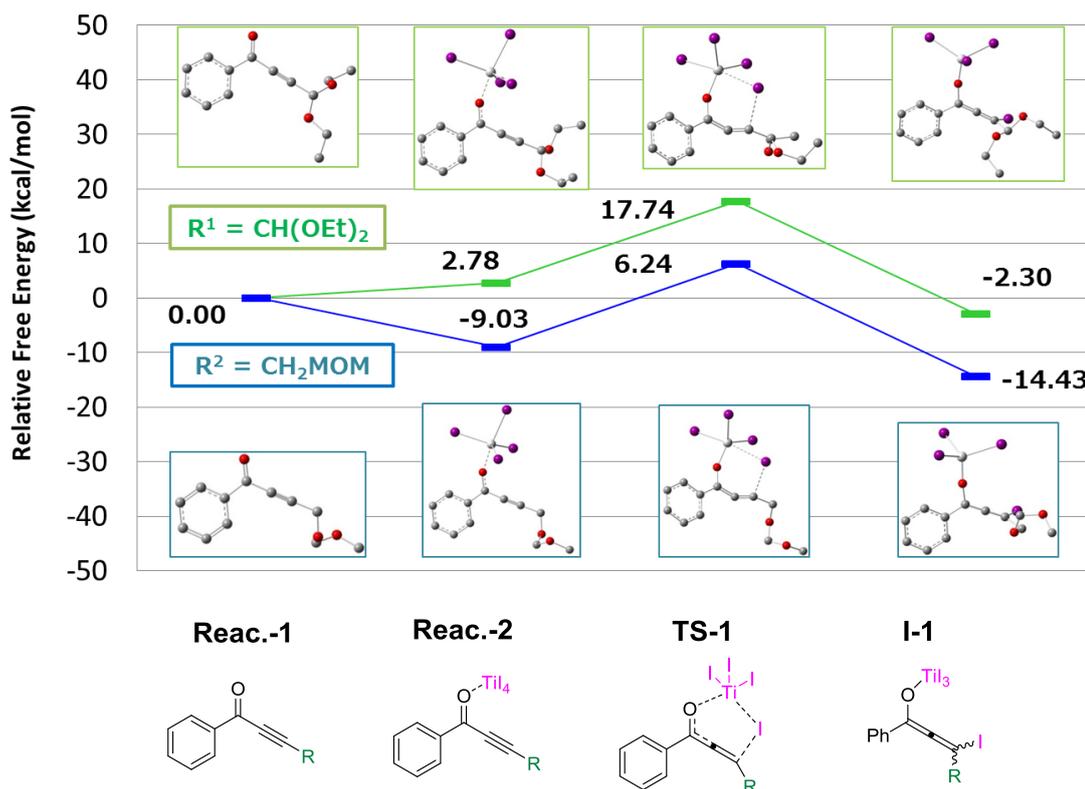


続いて IRC によって得られた前後の構造(Reverse, Forward)を初期構造として最適化計算を行うことで、**Reac.-2**、及び **I-1** の最安定構造を得た。チタンアレノラート生成までの各段階に対して、前項の実験検討の基本条件である-50 °C (223.15 K)、1.0 atm で振動数計算を行うことで、実験条件での熱力学値を得た。加えて同様の計算方法で各アルキニルケトン(**Reac.-1**)の計算を行い、相対エネルギー

ギーダイアグラムを作成した (Figure 3-8)。縦軸はアルキニルケトン(Reac.-1)を 0.0 kcal/mol 基準とした相対的なギブス自由エネルギーを示している。

Figure 3-8 ジエトキシ体とメトキシメトキシ体の相対エネルギーダイアグラム

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 223.15 K, 1.0 atm



γ -ジエトキシ体と γ -メトキシメトキシ体の相対的なエネルギー差を考察した (Table 3-6)。TiI₄の配位段階(Reac.-2)では、 γ -ジエトキシ体が不安定化するのに対して、 γ -メトキシメトキシ体の安定化が起きる。決定的な γ -メトキシメトキシ体の安定化の原因を断定はできないが、一因として TiI₄の配位によりメトキシメトキシ基の自由回転が制限されることで、エントロピーが低減したためと推定している。活性化エネルギーに関して、 γ -ジエトキシ体の遷移状態(TS-1-a; TS-1 vs Reac.-1)は γ -メトキシメトキシ体(TS-1-b; TS-1 vs Reac.-2)よりも高いため、相対的には反応が進行しづらいために、 γ -ジエトキシ体のアルドール体の方が転化率が低い一因であると考えた。更に、アレノラート I-1 に関して γ -ジエトキシ体の生成熱(I-1 vs Reac.-1)は-3.0 kcal/mol である一方、 γ -メトキシメトキシ体の生成熱(I-1 vs Reac.-1)は-14.4 kcal/mol であったことから、熱力学な安定性も γ -ジエトキシ体の転化率低下の一因と考えた。

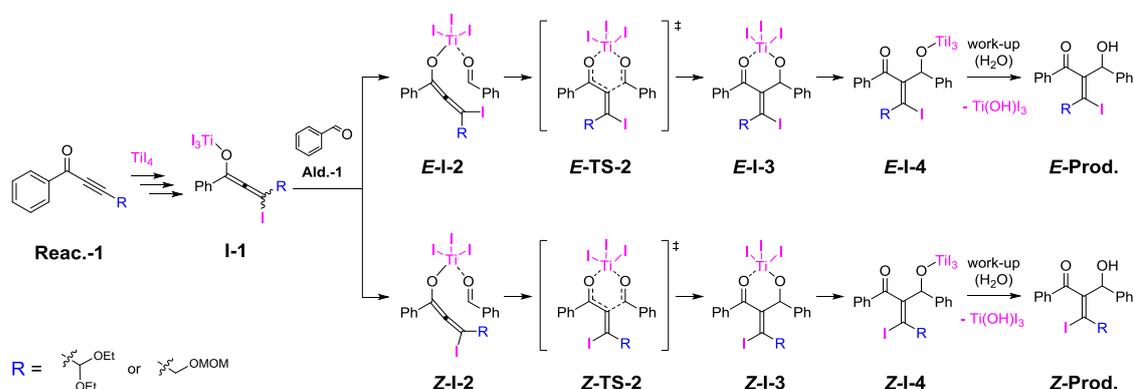
Table 3-6 相対的なエネルギー差

| | Reac.-1 | Reac.-2 | TS-1 | I-1 | unit |
|--------|---------|---------|-------|--------|----------|
| di-EtO | 0.0 | 2.78 | 17.74 | -2.30 | kcal/mol |
| MOM | 0.0 | -9.03 | 6.24 | -14.43 | kcal/mol |

2-1-8. ヨードチタニウムアレノラートとアルデヒドの付加反応の解析

続いて、ヨードチタニウムアレノラート生成以降の反応機構について、*E/Z*選択性発現に着目して反応機構解析を行った(Scheme 3-20)。

Scheme 3-20 ヨードチタニウムアレノラート生成以降の反応機構



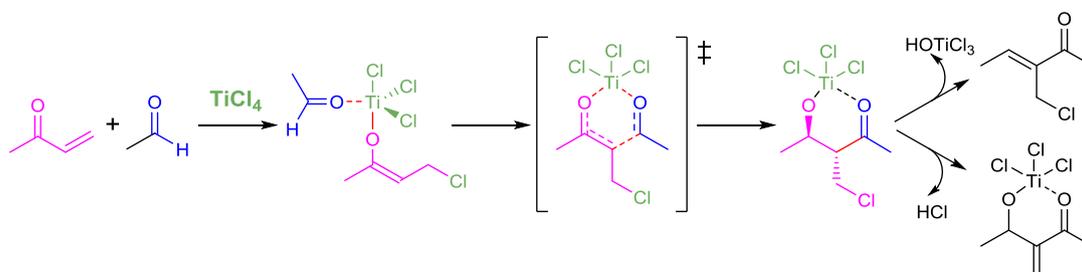
*E/Z*選択性の発現を明確化するため、前項で示した同様の計算手法を用いて、中間物の相対的な配座解析、及び熱力学計算を実施した。特に本研究では、*E/Z*選択性が熱力学支配、または速度支配のいずれかで因子で進行しているのかについて詳細に検討した。更に、置換基が異なる各アルコキシケトンにより、選択性の差異についても焦点を当て解析を実施した。

*E/Z*選択性の発現因子解明の仮説として、六員環遷移状態(TS-2)を形成する際に、活性化エネルギーが有利な方(相対的に低い方)が最終生成物として得られると考えた。そこで、遷移状態構造TS-2の構造最適化計算を実施することとした。

六員環遷移状態(TS-2)の妥当性について過去の研究を調査した。2001年にPatelらは、四塩化チタン(TiCl₄)によるBaylis-Hillman反応をDFT計算によって詳細な解析を行い報告している(Scheme 3-21)。⁴¹ その反応機構は、TiCl₄が不飽和ケトンに配位した後に、塩素原子の1,4-付加反応が進行する。続いて、チタン原子がケトンとアルデヒドのカルボニル酸素間での五配位を経由して、六員環遷移状態を形成しつつ炭素-炭素結合が形成するものである。そこで、ヨードアルドール

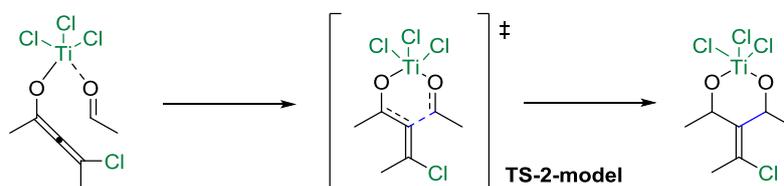
反応に関しても、炭素-炭素結合形成時に六員環遷移状態構造の最適化計算を検討することとした。

Scheme 3-21 Patel らによる TiCl_4 を用いた Baylis-Hillman 反応の DFT 計算結果



六員環遷移状態構造の構造最適化計算に先立ち、Patel らの報告で証明されている類似の化合物をモデルとして、先の検討と同様に構造の結合距離等の情報を得るために六員環遷移状態モデル(**TS-2-model**)の構造最適化計算を実施した(**Scheme 3-22**)。

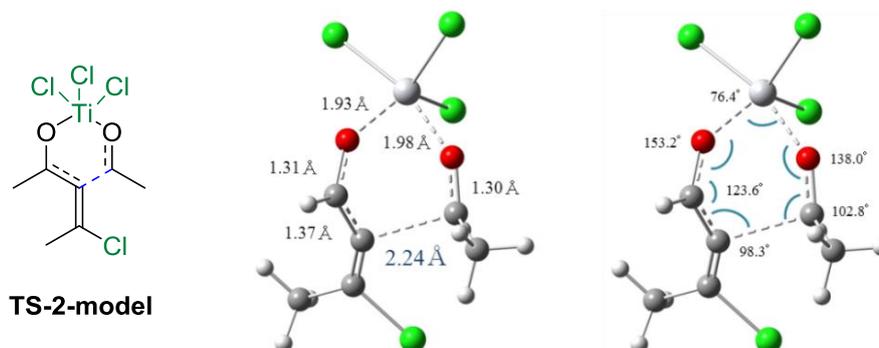
Scheme 3-22 TS-2-model の反応機構



検討の結果、Berny アルゴリズムによる構造最適化計算により TS 構造を得た(**Figure 3-9**)。振動数計算から、唯一得られた虚の振動数が -306.2cm^{-1} であることを確認した。

Figure 3-9 TS-2-model の構造最適化計算結果

Calculation Condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), 0.0 K, Vacuum state

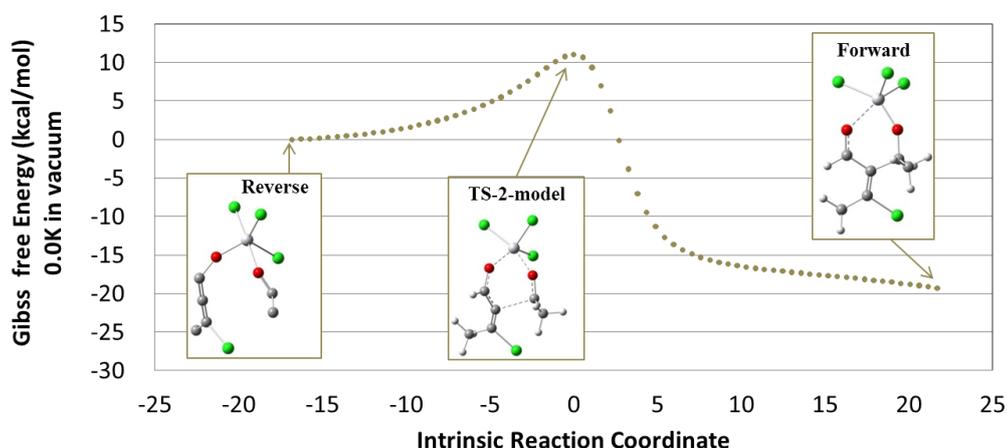


続いて、得られた遷移状態構造に対してIRC計算を行うことで、望むTS構造であることを確認した(**Figure 3-10**)。以上の様にして、得られた遷移状態構造の配座情報を用いてヨードアルドール反応における各**TS-2**構造の*E*、及び*Z*体の解析をそれぞれ実施した。

Figure 3-10 TS-2-model の IRC 計算結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, Maxpoints = 20,

Stepsize = 10, 0.0 K, Vacuum state

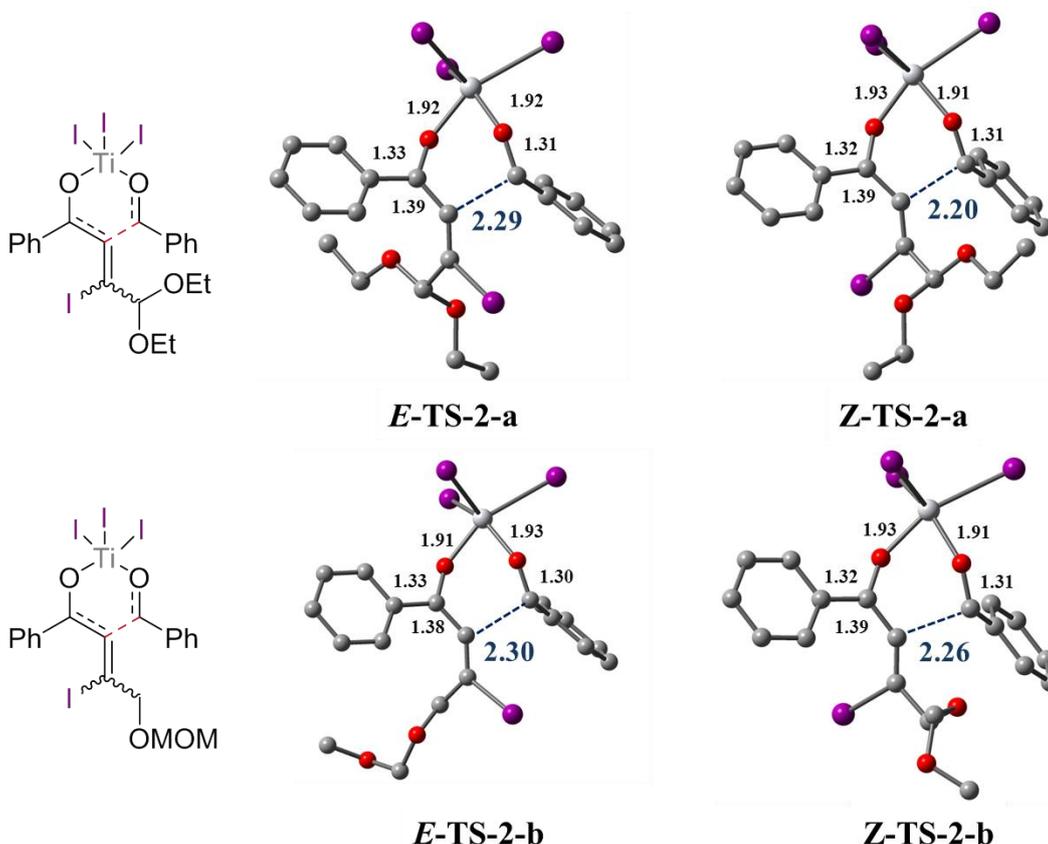


六員環遷移状態の構造最適化計算を行い、 γ -ジエトキシ体(*E/Z-TS-2-a*)、及び γ -メトキシメトキシ体(*E/Z-TS-2-b*)を以下の方法で得た(**Figure 3-11**)。初めに六員環を形成した**I-3**の最安定構造を最適化計算により得た。続いて**I-3**に対してヨードアルドール反応によって形成される炭素-炭素結合距離をモデル計算で得られた情報へと変更と固定を行うSaddle計算を行った。最もエネルギーが高い構造に対して、結合の固定を解除して遷移状態の構造最適化計算により**TS-2**構造を得た。振動数計算により虚の振動数が唯一であることを確認してからIRC計算により、炭素-炭素結合に関する遷移状態であることを確認した。

Figure 3-11 各TS-2の構造最適化計算結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 0.0 K, vacuum state

The distances are shown in Å.

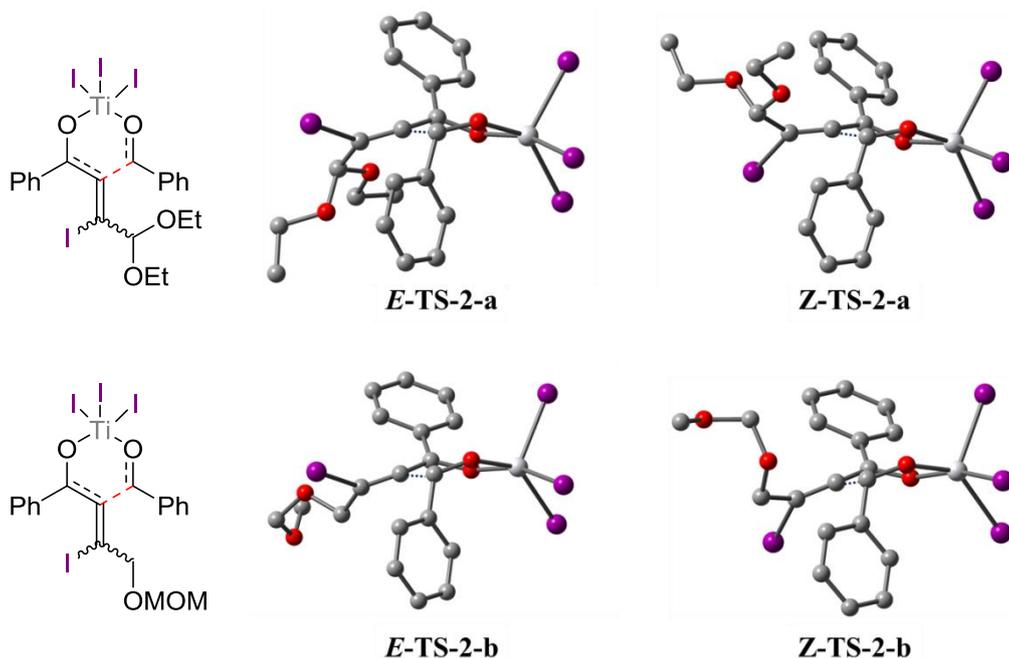


得られた**TS-2**の配座から、アルデヒドとアレンラートの炭素原子間の距離に関して、**Z-TS-2**が**E-TS-2**よりもより短距離であった (**TS-2a** ; $E/Z = 2.29 \text{ \AA} : 2.20 \text{ \AA}$, **TS-2b** ; $E/Z = 2.30 \text{ \AA} : 2.26 \text{ \AA}$)。この結果は、**Z-TS-2**よりも**E-TS-2**が接近が困難であることを示している。その原因は、六員環遷移状態においてアルデヒドのフェニル基とアレンラートのヨウ素原子との立体障害によるものと考えた。

Z体が有利である理由について考察を深めた。得られた**TS-2**の六員環配座は、全てねじれいす形配座を形成していた(**Figure 3-12**)。理想的には遷移状態はいす型配座を形成した方が安定であるため、**TS-2**は不安定な配座である。

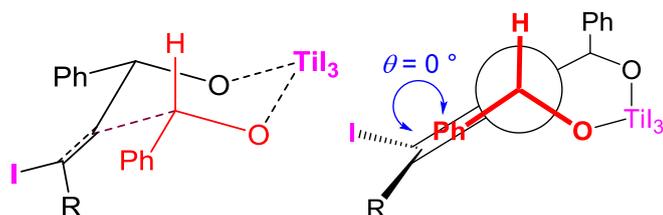
Figure 3-12 六員環に対して横から見た各TS-2の配座

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 0.0 K, Vacuum state



配座中のビニル基とアルデヒドのフェニル基の二面角について、理想的にはアルデヒドのフェニル基がエクアトリアルに配置するのがエネルギー的に安定であると考えられる。したがって、ビニル基とPh²基の二面角は0°になることが好ましい(Figure 3-13)。

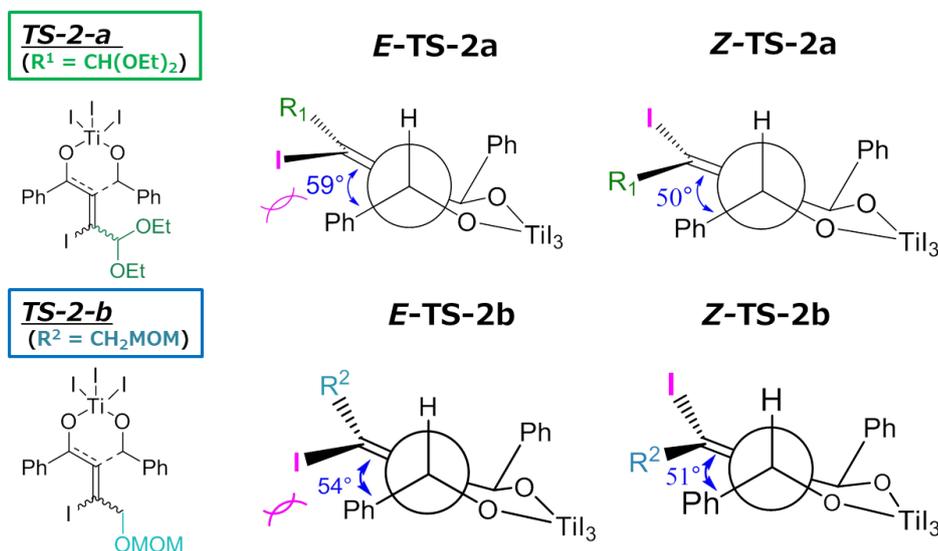
Figure 3-13 いす型配座の六員環遷移状態



しかしながら、遷移状態ではねじれ舟形配座であることから、0°になるべきビニル基とアルデヒド側のフェニル基の二面角が相対的にZ体よりも広い配置を取っている。且つヨウ素原子がアルデヒド側に向くE体では、二面角が広くなり歪みとなって不利である。これはヨウ素原子とフェニル基(Ph²)の立体反発によるためと考えた。また、エノラートのフェニル基(Ph¹)との立体反発もあるため、より嵩高いγ-ジエトキシ基が結合しているために、γ-メトキシメトキシ体の

二面角よりも広がる必要があるため不利であると考えた(**Figure 3-14**)。

Figure 3-14 ビニル基とアルデヒド置換基の二面角比較



| R | CH(OEt) ₂ | | CH ₂ MOM | |
|------------------|----------------------|----------|---------------------|----------|
| <i>E/Z</i> | <i>E</i> | <i>Z</i> | <i>E</i> | <i>Z</i> |
| 二面角 (θ) | 59° | 54° | 54° | 51° |

続いて、得られた遷移状態構造のIRC計算を行った(**Figure 3-15, 16**)。IRCの計算結果から、反応座標の変化にともなって、炭素-炭素結合が形成される動的過程を確認し、遷移状態前後のポテンシャルエネルギー変化について解析した。その結果から、活性化エネルギーは置換基が異なっても、**Z**体が有利な結果が有利であった。この結果は実験結果と異なる結果であり、**Z**体の活性化エネルギーが低く、反応が進行しやすいことを支持していた。つまりジアステレオ選択性が速度論に依存しないことが示唆された。しかしながら、**TS-2**を経由した以降に、**I-3**を経由してエノラートのカルボニル酸素とチタンの結合が切断された配座(**I-4**)が確認された。且つ、**I-4**へ進行する過程において、*E/Z*のエネルギー順位が逆転することが確認された。

Figure 3-15 TS-2-a の IRC 計算結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, Maxpoints = 40,
Stepsize = 20, 0.0 K, Vacuum state

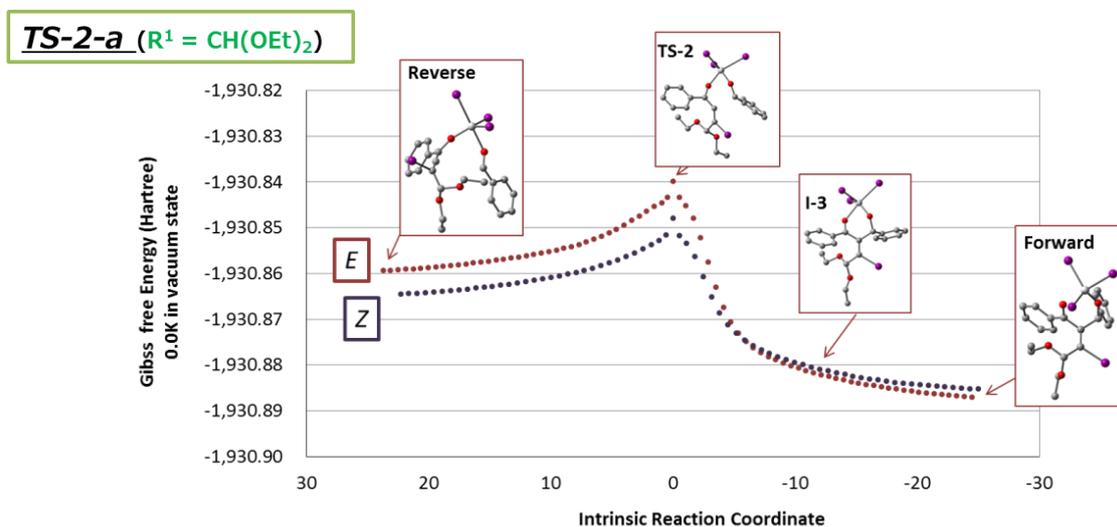
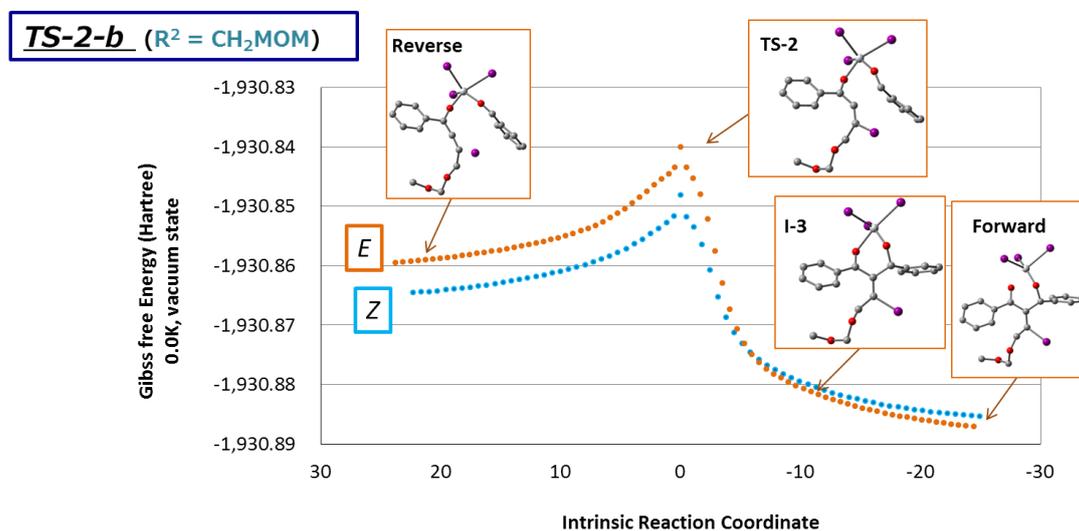


Figure 3-16 TS-2-b の IRC 計算結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, Maxpoints = 40,
Stepsize = 20, 0.0 K, Vacuum state

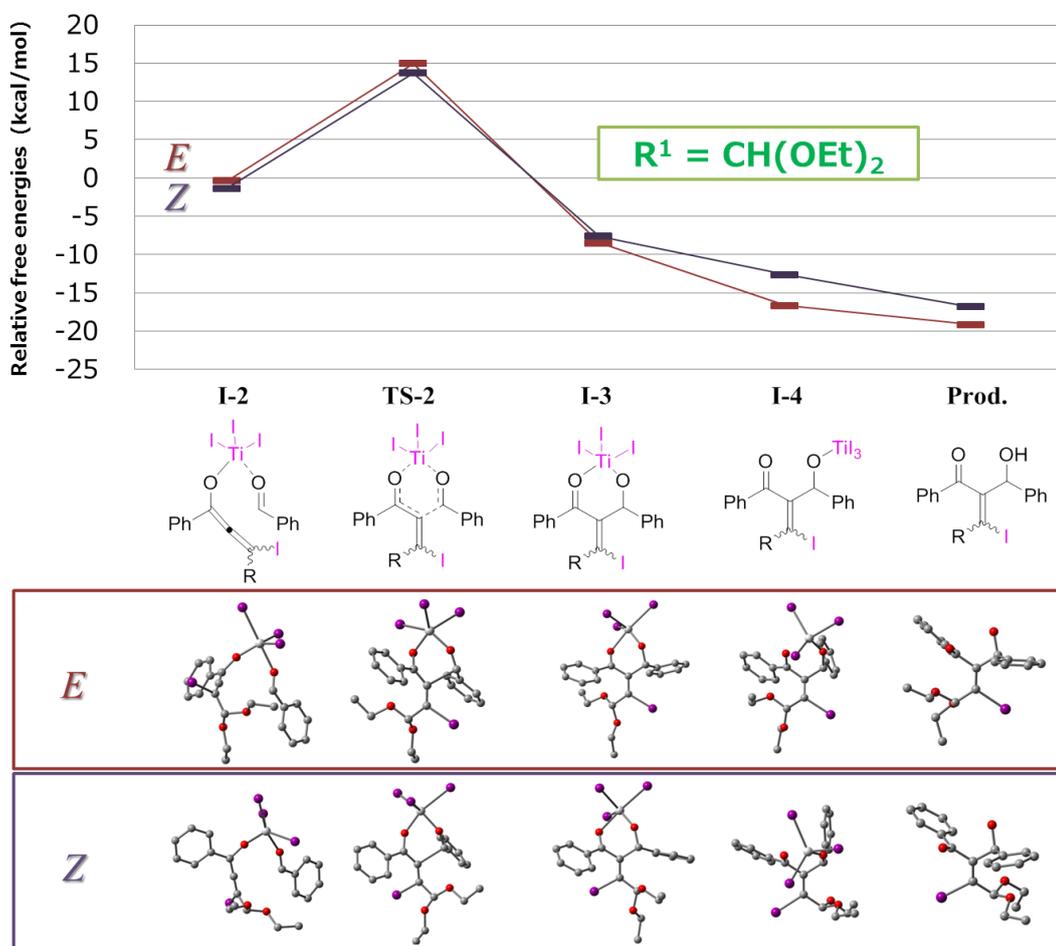


次に、IRCのReverseとForward計算によって得られるI-2、及びI-4の候補配座を得てから、それぞれ最安定構造を計算することでポテンシャルエネルギーを算出した。また、生成物(Prod.)の最安定構造の最適化計算を行った。E体のI-2を0.0 kcal/molとして、223.15 K(-50 °C)、1.0 atmにおける相対エネルギーダイアグラムを作成した。

エネルギーダイアグラムから、 γ -ジエトキシ体の**I-4**にて**E**体は有利であることが分かった(**Figure 3-17**)。アルキニルケトン原料を基準とした**E/Z**のポテンシャルエネルギー差は、4.04 kcal/molであることから、**E/Z**比はボルツマンの比より83 : 17と**E**体が有利である。実験結果を鑑みると、**I-4**の熱力学安定性が本反応の**E/Z**の選択性を決定していると考えた。つまり、ヨードアルドール反応には平衡反応が存在しており、レトロアルドールにより炭素-炭素結合の開裂により**I-2**への逆反応が起こり得る反応系内であり、速度論では**Z**体が有利であるが、**I-4**の熱力学安定性により**E/Z**比が決定されることが示唆された。

Figure 3-17 TS-2-aの相対的エネルギーダイアグラム

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 223.15 K, 1.0 atm

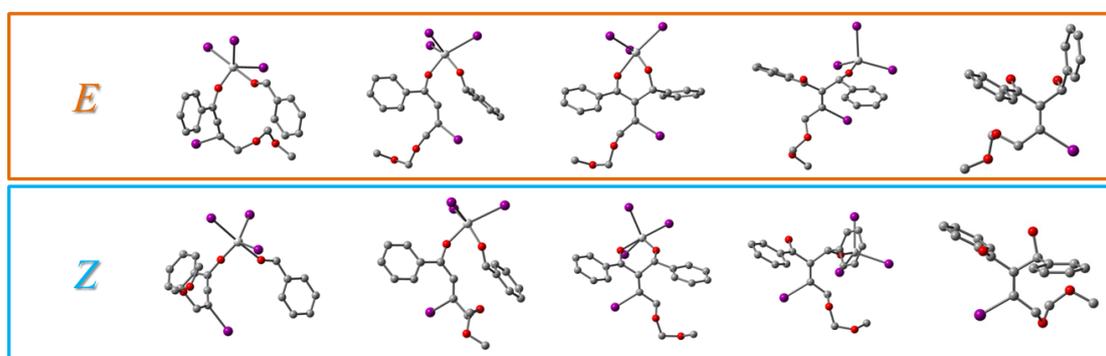
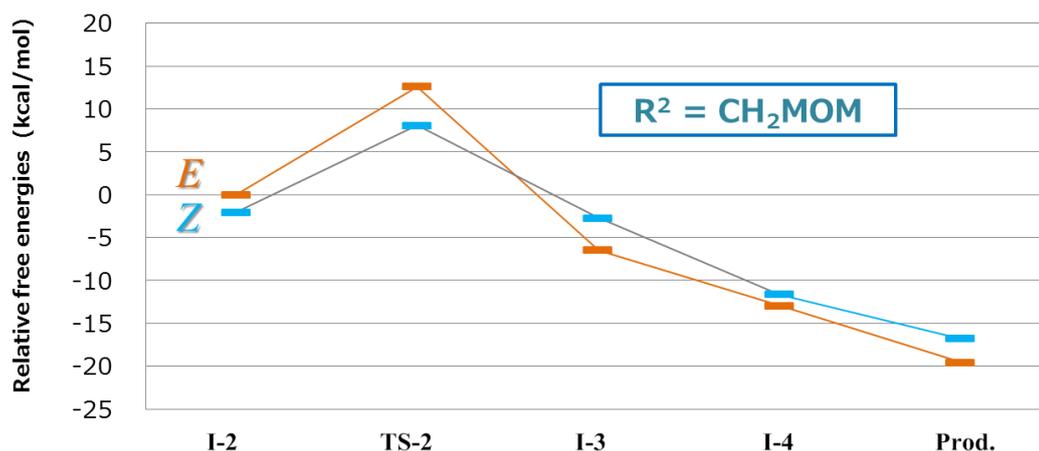


一方、 γ -メトキシメトキシ体のエネルギーダイアグラムについても、**I-4**で**E**体が有利ではあるが、そのエネルギー差は1.31 kcal/molであり、**E/Z**比はボルツマンの比から63 : 37と**E**体がわずかに有利である(**Figure 3-18**)。 γ -メトキシメトキシ体は γ -ジエトキシ体よりも**TS-2**の活性化エネルギーが低く、反応は進行

しやすい。しかしながら、*E/Z*-**I-4**の生成熱が γ -ジエトキシ体より低く、より平衡状態が支配的であると考えた。実験結果から γ -メトキシメトキシ体よりも*E/Z*の混合物で得られる結果を支持していた。

Figure 3-18 TS-2-bの相対的エネルギーダイアグラム

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 223.15 K, 1.0 atm



2-1-9. 計算化学による解析のまとめ

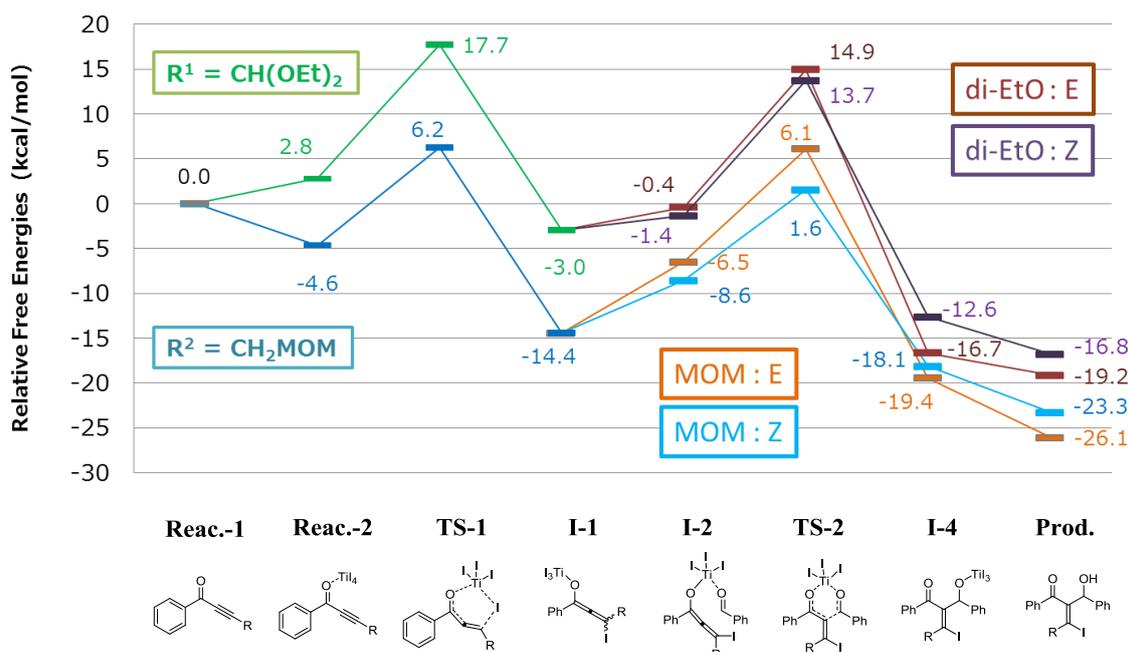
以上の計算結果から、223.15 K、1.0 atmにおける反応全体の相対エネルギーダイアグラムを**Figure 3-19**に示す。各段階のポテンシャルエネルギーを原料であるアルキニルケトンに0.0 kcal/mol基準として作成した。

反応はアルキニルケトンに対して四ヨウ化チタンがケトン基の酸素原子に配位することで開始される。続いて、ヨウ素原子の分子内移動をともなう**TS-1**を経由して、ヨードチタンアレノラート(**I-1**)が生成する。反応性に関しては、 γ -メトキシメトキシ体は γ -ジエトキシ体よりも、活性化エネルギーが低く、且つ**I-1**

の生成熱もより低下することから、アルキニルケトンの転化が進行しやすい。実験結果からも、 γ -メトキシメトキシ体は γ -ジエトキシ体と比較して原料の転化率が高いことと傾向が一致している。

Figure 3-19 相対的エネルギーダイアグラム

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 223.15 K, 1.0atm



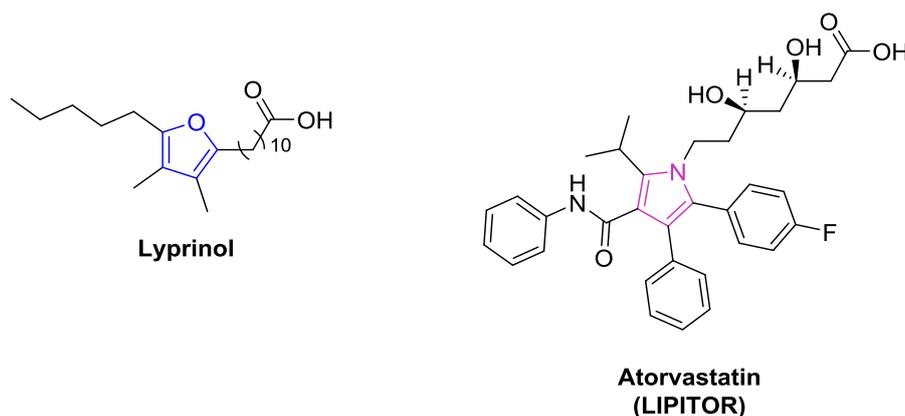
続いて生成するヨードチタンアレノラート(**I-1**)とアルデヒド(**Ald.-1**)のアルドール反応は、六員環遷移状態である**E-TS-2**、或いは**Z-TS-2**を経て反応が進行する。ジアステレオ選択性は嵩高いヨウ素原子とアルデヒドのフェニル基との立体反発により、**Z-TS-2**が優位であり反応が進行しやすい。しかしながら、各アルコキシ基とも最終的に**TS-2**以降の中間体である**I-4**において熱力学的に安定な**E**体が優勢であった。ジアステレオ選択性の結論として、ヨードアルドール反応は平衡が支配的であり、**I-4**の熱力学安定性により生成物の比が決定されると考えられる。

アルコキシ基の反応性の違いに関して、本系は熱力学支配で進行していると考えられるため、**I-1**、及び**I-4**の生成熱がより低い γ -メトキシメトキシ体の原料転化率、及びヒドロキシヨウ素化体の収率が低く、生成物の収率が高かったと考えられる。一方、ジアステレオ選択性に関しては、**E/Z-I-4**のエネルギー差がより高い γ -ジエトキシ体で、**E**体選択性が発現したものと考えられる。

第4節 ヨードアルドール体からの四置換フラン環の合成

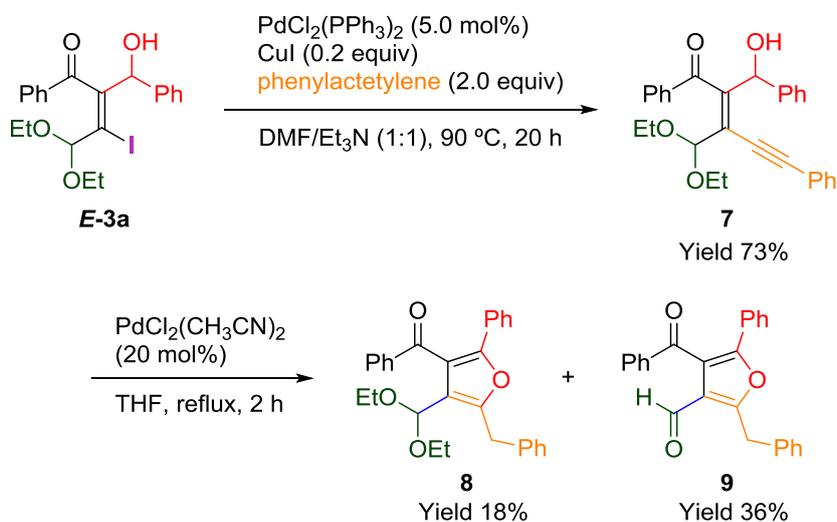
前節までの合成法により得られるヨードアルドール生成物を用いて、エニノール中間体を経由する四置換フランへの変換を検討した。四置換フラン環、及び四置換ピロール環は生理活性物質に多々見られる化学構造である。例えば、「Lyprinol」はミドリイガイ中に含有される四置換フラン脂肪酸であり、発痛物質であるプロスタグランジンを生成する酵素(COX-2)を阻害することにより、炎症や痛みを和らげることが明らかとなっている(**Figure 3-20**)。Atorvastatinは画期的新薬で、2つのフェニル基と1つの*p*-フルオロフェニル基を持つ。肝臓のコレステロール合成を阻害することにより、血液中のコレステロールを低下する作用を持ち、高コレステロール血症等の治療に用いられている。

Figure 3-20 四置換フラン環、及びピロール環の医薬品例



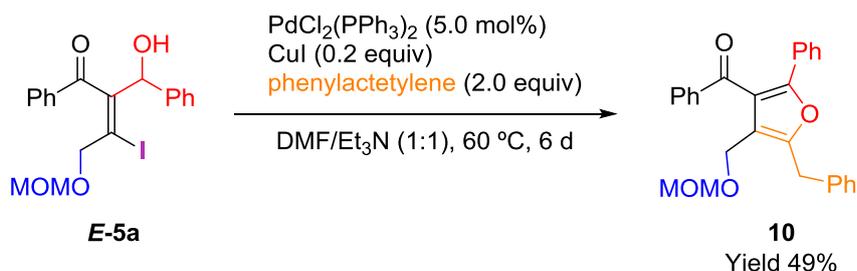
最初に、 γ -ジエトキシ-アルキニルケトンから誘導された*E*-ヨードアルドール生成物(**E-3a**)とフェニルアセチレンに対して、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド[PdCl₂(PPh₃)₂]、及びヨウ化銅(CuI)を90 °Cで作用させることで園頭カップリング反応の条件を適用した結果、収率73%で目的のエニノール(**7**)を得た。得られたエニノール(**7**)に対して、テトラヒドロフラン溶媒中にジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム[PdCl₂(CH₃CN)₂]を作用させた環化反応を行ったところ、四置換フランとして目的の四置換フラン体(**8**)とジエトキシ基の加水分解が進行したアルデヒド体(**9**)をそれぞれ収率18%と36%で与えた(**Scheme 3-22**)。

Scheme 3-22 γ -ジエトキシ-*E*-ヨードアルドール体から四置換フラン環の合成



続いて、 γ -メトキシメトキシ-アルケニルケトンから誘導される*E*-ヨードアルドール体(**E-5a**)を用いて同様の反応条件により、ワンポットによる四置換フラン合成を検討した。反応に長時間を要するが、目的生成物(**10**)を収率49%で与えた(Scheme 3-23)。

Scheme 3-23 γ -メトキシメトキシ-*E*-ヨードアルドール体から四置換フラン環の合成



以上、ヨードアルドール体から四置換フラン合成を行った。本手法は置換基が異なるアルケニルケトンとアルデヒドを用いることで多種の四置換フラン環の合成が行える。様々な生理活性物質の中間体構築に対して有用な合成手法である。

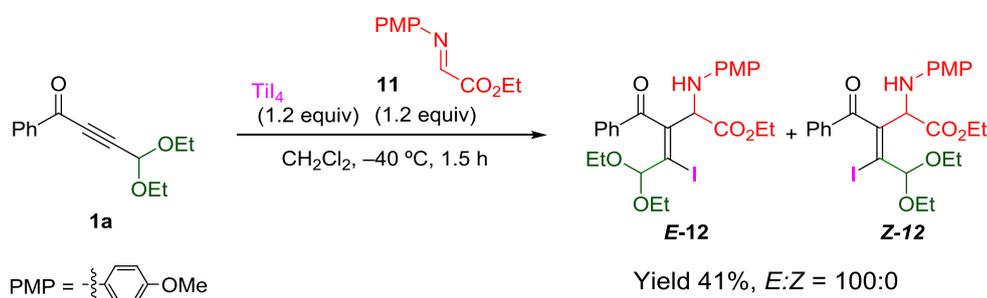
第5節 四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシ-アルキニルケトンのジアステレオ選択的ヨード-Mannich反応

ヨードアルドール反応の応用展開として、 γ -アルコキシ-アルキニルケトンに対して、イミノエステルを用いるヨード-Mannich反応を検討した。

γ -ジエトキシ-アルキニルケトン(**1a**)に対して、四ヨウ化チタンと

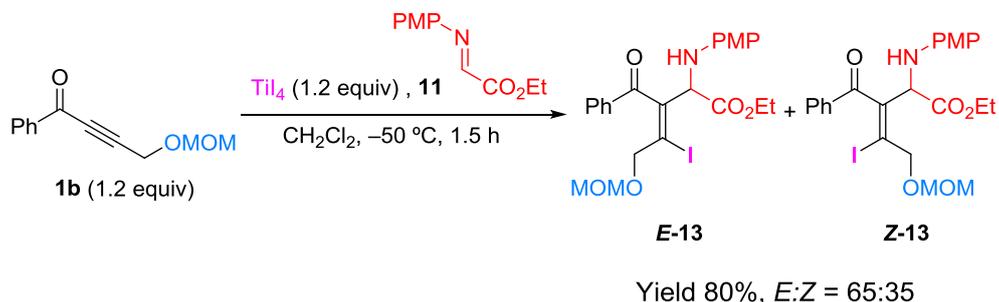
-メトキシフェニルイミノエステル(**11**)を-40 °Cで作用させることで反応を行った。その結果、収率41%でE体単一の選択性でヨード-Mannich体(**E-12**)を得た (Scheme 3-24)。

Scheme 3-24 γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトンのヨード-Mannich反応



続いて、 γ -ジエトキシ-アルキニルケトンをもとに γ -メトキシメトキシ-アルキニルケトン(**1b**)に変更して、-50 °Cでヨード-Mannich反応を行った。 γ -ジエトキシ-アルキニルケトンと比較して、 γ -メトキシメトキシ-アルキニルケトンはジアステレオ選択性は中程度であったが、収率は80%と良好であった。(Scheme 3-25)

Scheme 3-25 γ -メトキシメトキシ- α,β -アルキニルケトンのヨード-Mannich 反応



ヨードアルドール反応で検証したように、ヨード-Mannich反応においてもアルキニルケトンの γ 位アルコキシ基が収率とジアステレオ選択性に対して重要な影響を示したことが分かった。同様の傾向として、 γ -ジエトキシ-アルキニルケトンでは、高いジアステレオ選択性、及び中程度の収率を与えた。対して、 γ -

メトキシメトキシ-アルキニルケトンでは中程度のジアステレオ選択性と良好な収率を与えた。前節の四置換フラン構造構築と同様にヨード-Mannich体から四置換ピロール環の合成が今後の研究に期待される。

以上、カルボニルの γ 位に置換基を有するアルキニルケトンは四ヨウ化チタンにより、炭素-炭素形成反応を円滑に進行できる。反応中間体のヨードチタンエノラートはアルデヒドやイミンなどの様々な求電子剤との反応に用いることができるため、本反応は有機合成上意義のある合成手法と言える。また得られたヨウ化ビニル化合物は、ヨウ素を足掛かりに、種々の官能基変換や遷移金属を用いたカップリングに応用可能であり、有用性の高い化合物への変換が期待できる。

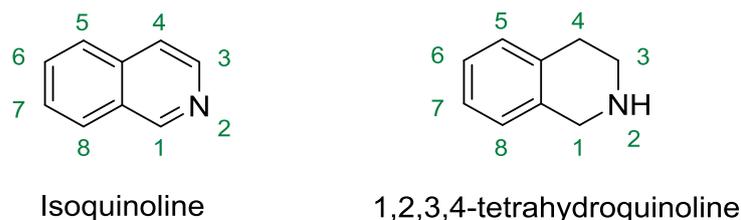
第4章 本論Ⅱ 四ヨウ化チタンにより促進されるヨードイソキノリンへの ヨウ素化-環化反応とその応用

第1節 イソキノリンの概略と過去の合成研究例⁴²

含窒素ヘテロ環は生理活性化合物や機能性素材等に幅広く見られる化学構造である。多種多様な分野で使用されているため、その合成方法は古くから重要な研究領域となっている。中でもイミンやニトリルは、含窒素ヘテロ環を構成するための合成等価体として今日まで利用されてきた。

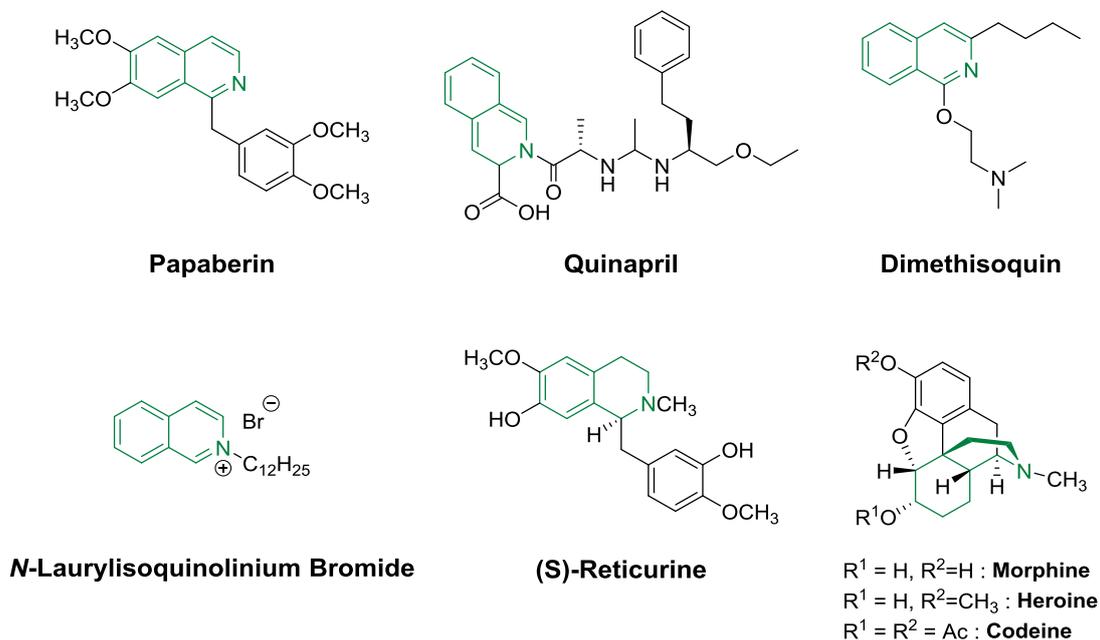
含窒素ヘテロ環の中でもイソキノリンやイソキノリンアルカロイドは重要である(**Figure 4-1**)。その理由として、生理活性化合物として顕著な生理活性を示す誘導体が多く、特に医薬品分野で重要な役割を果たしているからである。

Figure 4-1 イソキノリン環とイソキノリンアルカロイドの基本骨格



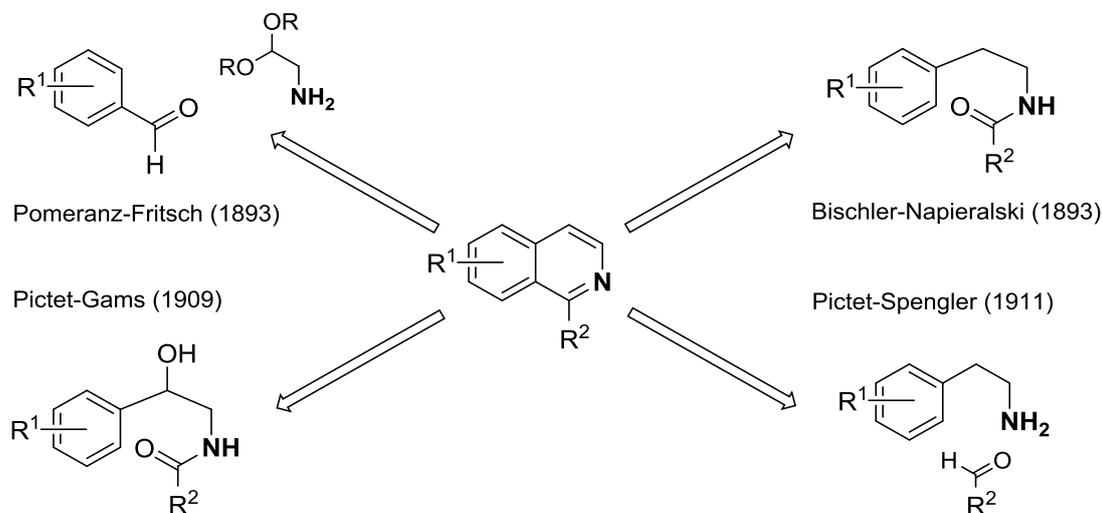
イソキノリンアルカロイドはイソキノリンを基本骨格とするアルカロイドの総称であり、イソキノリン、及び1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを示す。これらの天然物は、アミノ酸の一種であるチロシンを出発原料として、生合成される。Papaverineは代表的なベンジルイソキノリンアルカロイドであり、平滑筋弛緩薬として知られている (**Figure 4-2**)。¹ そのテトラヒドロ体である(*S*)-Reticurineは抗マラリア活性が認められている他に、イソキノリンアルカロイドの重要中間体であり、麻酔性鎮痛作用を示すMorphine系イソキノリンアルカロイドの生合成の出発原料として知られている。その他、Quinaprilは血管拡張作用による降圧作用、*N*-Laurylisoquinolinium Bromideは抗バクテリア活性、Dimethisoquinは局所麻酔性鎮痛作用を示すことが知られている。

Figure 4-2 イソキノリンとイソキノリンアルカロイドの誘導体



以上の様に、イソキノリン、及びイソキノリンアルカロイドを基本骨格とした含窒素ヘテロ環化合物は、医薬や機能性物質として重要であるため、古くから今日まで様々な合成方法が検討されてきた。⁴³ 古典的なイソキノリンの合成方法として、Bischler-Napieralski反応、Pomeranz-Fritsch反応、Pictet-Gams反応、及びPictet-Spengler反応が報告されている (**Figure 4-3**)。以下、それぞれの古典的イソキノリンの合成法について各論を述べる。

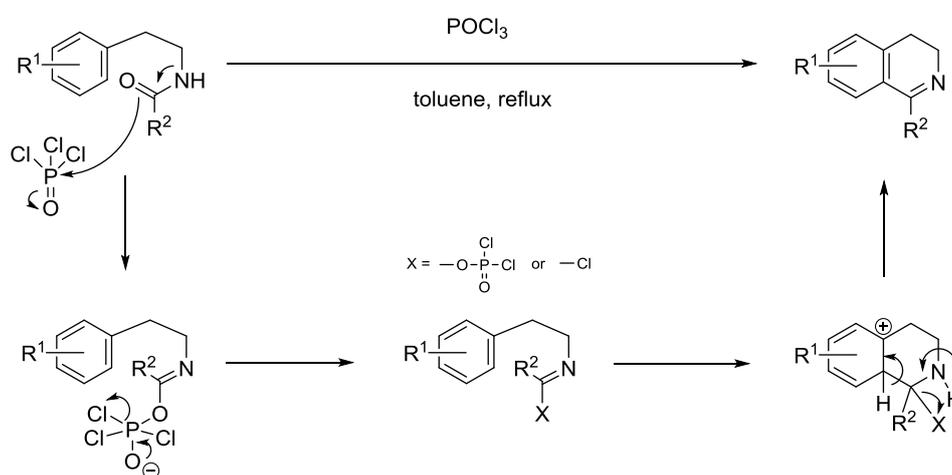
Figure 4-3 古典的イソキノリンの合成法



4-1-1. Bischler-Napieralski反応

Bischler-Napieralski反応は、2-アリアルエチルアミンと酸塩化物から得られる *N*-アシルアリアルエチルアミンアミドを五酸化二リン(P_2O_5)、またはオキシ塩化リン($POCl_3$)と反応させることで脱水環化し、3,4-ジヒドロイソキノリンを得る合成方法である (Scheme 4-1)。一般的にトルエン溶媒を用い、還流下で行われる。⁴⁴ 反応はイミニウムイオン中間体の分子内求電子置換反応で進行する。ベンゼン環上の置換基の影響を受け、電子供与基が反応点のパラ位にあると環化を促進する。しかしながら、ニトロ基やシアノ基のような電子求引性基があると反応は困難となる。

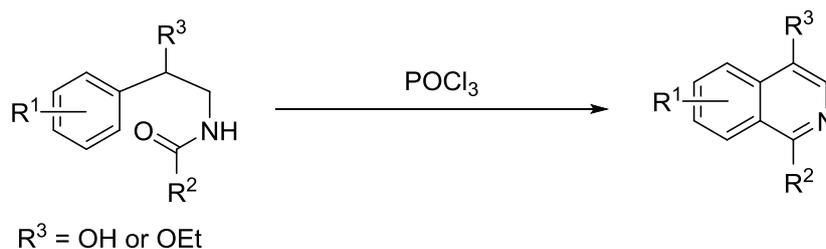
Scheme 4-1 Bischler-Napieralski反応の機構



4-1-2. Pictet-Gams反応

Pictet-Gams反応は、Bischler-Napieralski反応と同機構で進行する。Bischler-Napieralski反応では2-アリアルエチルアミンを使用するが、2-ヒドロキシ-2-アリアルエチルアミン、または2-メトキシ-2-アリアルエチルアミンを用いる (Scheme 4-2)。水酸基、またはエトキシ基が脱離基となって、直接イソキノリンが得られる。⁴⁵

Scheme 4-2 Pictet-Gams反応

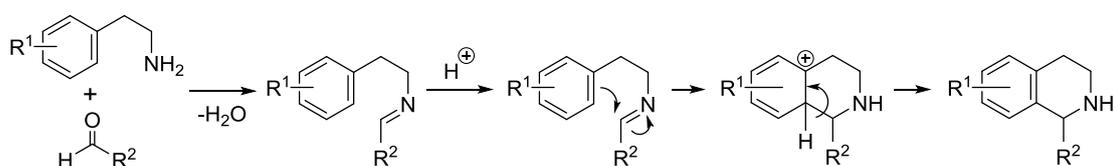


4-1-3. Pictet-Spengler反応

Pictet-Spengler反応は、2-アリルエチルアミンとアルデヒドの脱水反応によってイミンが生成した後に、酸触媒によって環化反応が進行することで1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンが得られる (Scheme 4-3)。⁴⁶

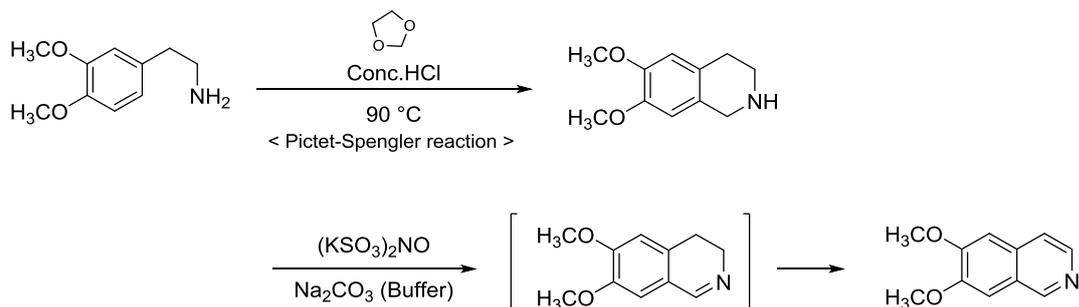
反応機構は分子内求電子置換反応であるので、ベンゼン環上に電子供与基があると反応が促進される。例えばパラ位にヒドロキシ基やアルコキシ基が存在すると環化反応が容易に進行する。

Scheme 4-3 Pictet-Spengler反応機構



Pictet-Spengler反応では、ホルムアルデヒドや芳香族や脂肪族アルデヒド、またはケトンも用いられる。生成物である1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンは酸化反応によって、イソキノリンへ芳香族化される。ホルムアルデヒド以外にも1,3-ジオキサランのようなアセタール化合物が適用できる(Scheme 4-4)。酸によって反応系内で発生したホルムアルデヒドが、フェニルエチルアミンと反応し、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンが生成する。これは酸化剤としてニトロソニルスルホン酸カリウム[(KSO₃)₂NO]が作用することによってイソキノリンへの還元的な芳香族化が進行する。

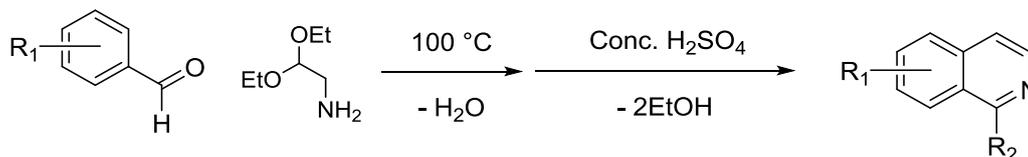
Scheme 4-4 アセタール化合物を用いたPictet-Spengler反応



4-1-3. Pomeranz-Fritsch 反応

Pomeranz-Fritsch 反応は芳香族アルデヒドとアミノアセタール(2,2-ジエトキシエチルアミン)から生成するイミンを用いる反応であり、酸触媒によって分子内求電子置換反応が進行することで得られる (Scheme 4-5)。⁴⁷

Scheme 4-5 Pomeranz-Fritsch反応



以上の様に、イソキノリンはその有用性により、古くから合成方法が検討されてきた。しかしながら、古典的なイソキノリン合成法は優れた合成方法であるが、高温、且つ多段階を要するため、煩雑な合成方法であった。更に、強酸を用いるため酸に弱い基質には適用が難しく、官能基を持たない基質に適用範囲が制限される課題があった。したがって、現在においても穏和な条件で高収率、高収率を目指した様々な合成方法が研究されている。

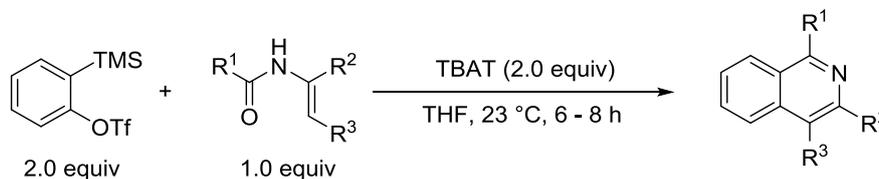
第2節 近年のイソキノリンの合成研究例

先に述べたように、イソキノリン骨格は多くの生理活性物質に含まれており、様々な薬理活性を持った医薬品等を開発するためには、幅広い官能基導入が許容可能な手法の開発が必要となる。そのため近年でも、多くの研究者が合成方法を報告している。本節では、近年の代表的なイソキノリン合成法をいくつかを取り上げ、以下にイソキノリン誘導体の合成例を記す。

4-2-1. Stoltzらの研究

2007年にStoltzらは、アライン前駆体であるトリフレート体とエナミンの環化反応により多置換イソキノリンの合成を報告している (Scheme 4-6)。⁴⁸

Scheme 4-6 Stoltzらの合成法



テトラヒドロフラン溶媒中のテトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケート(TBAT)存在下、トリフレート体 2 当量に対しエナミンを室温で 6~8 時間反応させたとこ幅広い基質に対して中程度から良好な収率で対応するイソキノリンが得られることを報告している。

4-2-2. Wangらの研究

2008年にWangらは、ヨウ化銅(CuI)を触媒量用いたβ-ケトエステルと2-ハロベンジルアミンのカップリングにより、多置換イソキノリンの合成を達成している (Scheme 4-7)。⁴⁹

Scheme 4-7 Wangらの検討結果

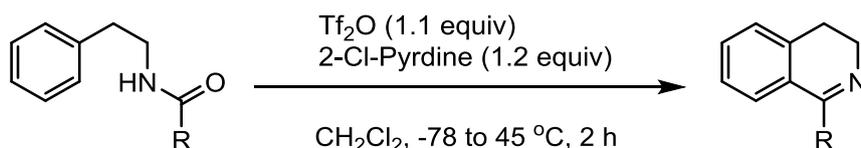


イソプロピルアルコール溶媒中、10 mol%のCuI触媒、及び3.0 当量の炭酸カリウム(K₂CO₃)を90 °Cで作用させることにより様々な置換形式のイソキノリンを合成することに成功している。また、本反応は空気中でも良好に進行する。

4-2-3. Movassaghiらの研究

2008年にHillらは、N-フェネチルアミドに対して脱水素化環化反応することでイソキノリンの合成を報告している (Scheme 4-8)。⁵⁰

Scheme 4-8 Hillらの合成法



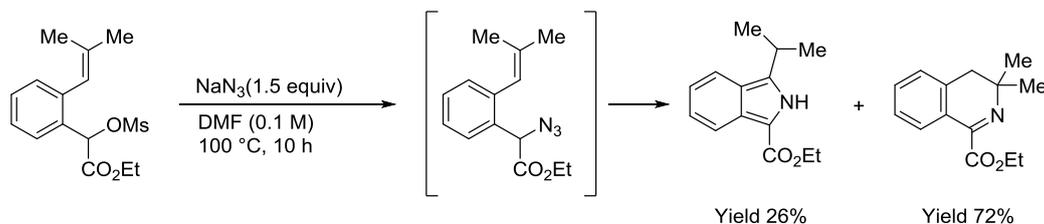
本反応は改良型のPictet-Spengler反応であり、ジクロロメタン溶媒中、1.1 当量のトリフルオロメタンスルホン酸無水物(Tf₂O)と1.2 当量の2-クロロピリジン (2-Cl-Pyridine)を作用させることで分子内付加反応と脱水反応が逐次で進行する。

4-2-4. Chibaらの研究

2009年にChibaらは、β-アジドカルボニル化合物を用いたアルケン上のアジドの1,3-双極子付加環化と6π電子環化によるイソキノリン誘導体とイソインドールの選択的合成法を報告している。⁵¹ N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)溶媒下、出発物質のメシレートに対して1.2 当量のアジ化ナトリウム(NaN₃)を0 °Cで作

用させることによって、イソインドールが主生成物として得られる。一方で、100 °Cで1.5 当量のNaN₃を作用させた場合にはイソキノリン誘導体が主生成物として得られることを見出している(Scheme 4-9)。

Scheme 4-9 Chiba らの検討結果

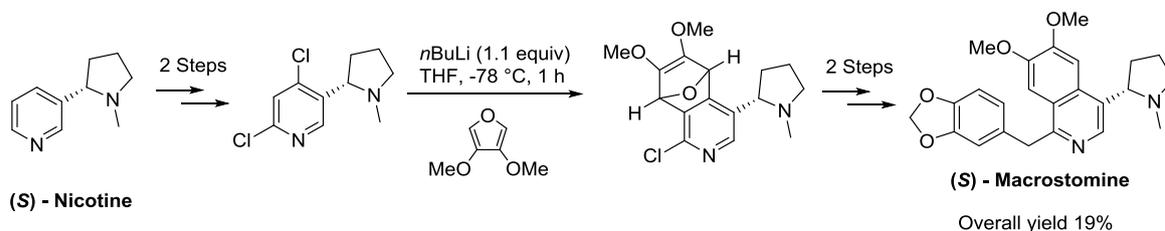


本反応は塩基として酢酸ナトリウム(NaOAc)を加える事で、イソキノリンの選択性がさらに向上する。

4-2-5. Comin らの研究

2010年にCominらは、筋肉に作用するアルカロイドである(S)-Macrostomineの合成を、ピリジンとのDiels-Alder環化反応を鍵反応として、(S)-Nicotineから僅か5段階での合成に成功している (Scheme 4-10)。⁵²

Scheme 4-10 Comin らの検討結果

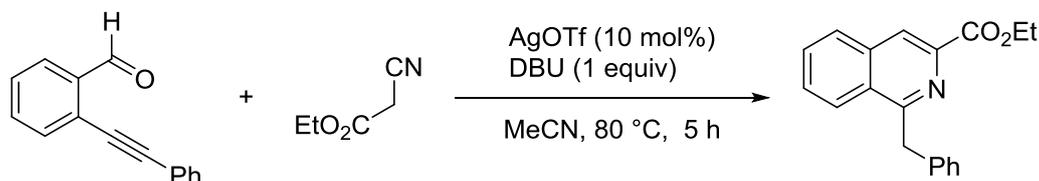


4-2-6. Wu らの研究

2012年にWuらは、銀トリフラート(AgOTf)触媒を用いた 2-アルキニルベンズアルデヒドと2-イソシアノアセテートとの脱一酸化炭素機構を含む反応によりイソキノリンの合成方法を報告している (Scheme 4-11)。⁵³

アセトニトリル溶媒中、2-アルキニルベンズアルデヒドと2-イソシアノアセテートに対して、AgOTfを触媒量の10 mol %、塩基としてジアザビシクロウンデセン(DBU)を1.0 当量を用いて反応させることでイソキノリンを得ている。

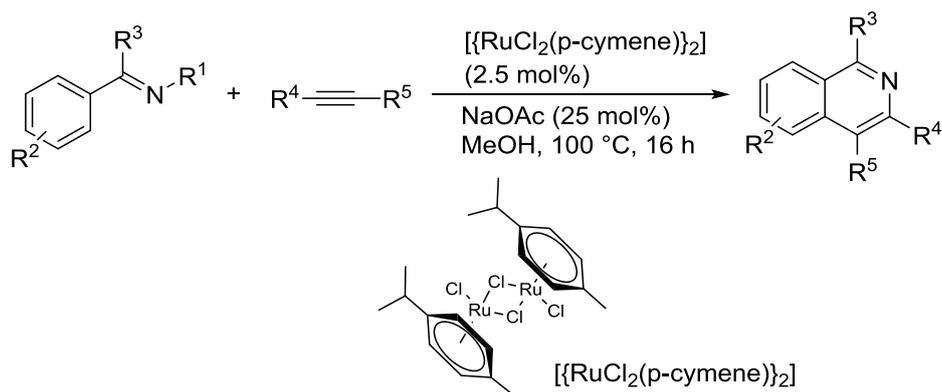
Scheme 4-11 Wu らの合成法



4-2-7. Jeganmohan らの研究

2012年にJeganmohanらは、オキシム、またはオキシムエーテルとアルケンとのロジウム触媒を用いた反応を報告している。アルキンのC-H結合活性化による芳香環とのカップリング反応の開始から、続く環化反応により多置換イソキノリンが生成する (Scheme 4-12)。⁵⁴

Scheme 4-12 Jeganmohan らの合成法



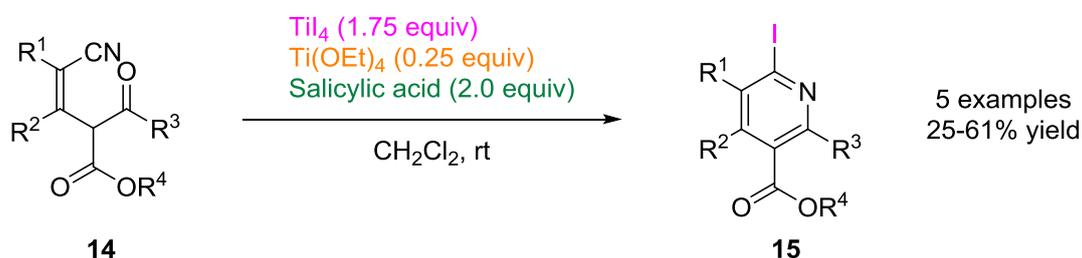
メタノール溶媒下、ケトオキシムとアルキンに対して、{RuCl₂(p-cymene)₂}とNaOAcをそれぞれ2.5 mol%を100 °Cで作用させることにより多置換イソキノリンの生成を報告している。

以上、述べてきたように、近年でもイソキノリンの骨格合成方法は多くの研究がなされ、合成手法が見出されている。新しいイソキノリンの合成法は社会的需要が高いことがわかる。次節では本研究の本題である四ヨウ化チタンを用いる1-ヨードイソキノリンの合成検討の内容について詳細に述べる。

第3節 イソキノリン合成の研究目的、及び研究方針

古典的なイソキノリン類の合成法から発展して、近年では遷移金属触媒反応を利用した合成方法の研究が行われてきた。⁵⁵ 一方、我々の研究室でも、Michael反応の受容体としてアルキニルイミンのβ位における反応性に興味を持っており、含窒素複素環としてイソキノリンの効率的な合成法を検討してきた。2009年、当研究室はシアノ-β-ケトエステル(14)に対し、四ヨウ化チタンを作用させることで、2-ヨードピリジン(15)が得られることを報告している (Scheme 4-13)。⁵⁶

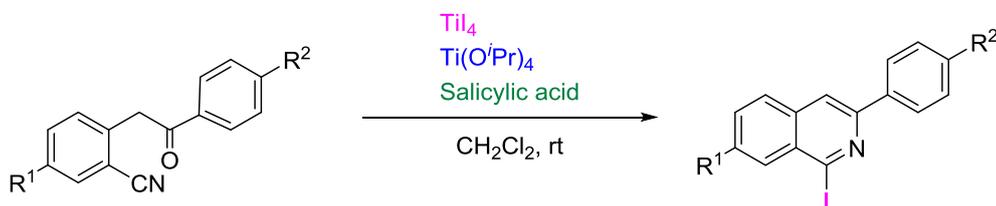
Scheme 4-13 四ヨウ化チタンによる多置換2-ヨードピリジン合成の検討結果



4-3. 研究目的と方針

博士研究では、2-(2-アリル-2-オキサエチル)ベンズニトリルに対して四ヨウ化チタンを中心とした反応剤システムによるヨウ素化-環化反応を検討した (Scheme 4-14)。⁵⁷ 反応剤システムの最適化を四ヨウ化チタンに加えて、オルトチタン酸テトライソプロピル [Ti(O^{*i*}Pr)₄] とサリチル酸により検討を行った。更に続けて芳香環上に置換基を導入することによる収率の向上を目指した検討を行ったので以下に述べる。

Scheme 4-14 ヨウ素化-環化反応の基本条件

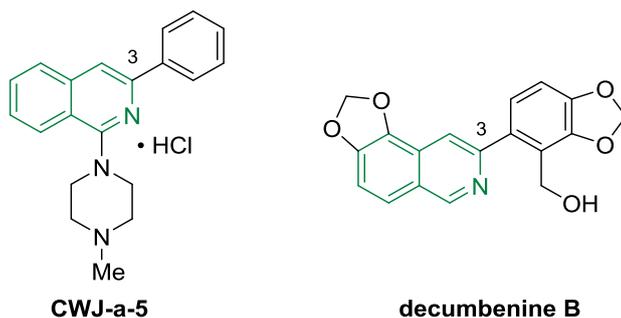


続いて、得られるヨードイソキノリン体の応用展開を検討した。イソキノリン誘導体の中でも、CWJ-a-5⁵⁸ や decumbenine B⁵⁹ に見られるアリール基が結合したイソキノリンは生理活性を持つことが知られている化合物である (Figure 4-3)。CWJ-a-5はI型トポイソメラーゼの阻害活性を有することが知られている。

一方、decumbenine Bは古くから漢方薬として使用されるケシ科の植物ジロボウエンゴサクから単離された化合物であり、肥満、片麻痺、慢性関節リウマチ、胸部神経痛に効果があることが報告されている。この様に、3位にアリール基が結合したイソキノリンの効率的な合成法は現在でも魅力がある研究領域である。

60

Figure 4-3 イソキノリン誘導体の例



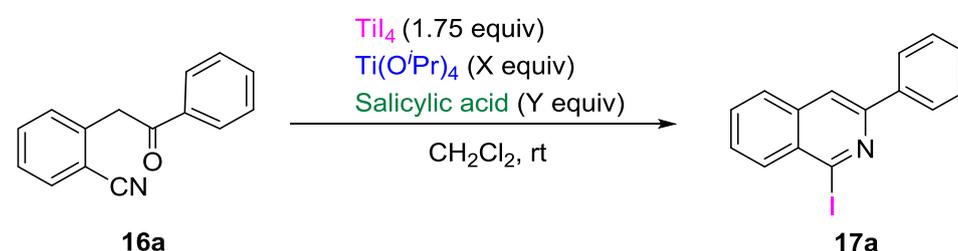
ヨウ素化-環化反応で得られるヨードイソキノリンの1位ヨウ素原子を脱離基として利用したカップリング体を経由することで、**CWJ-a-5**の短工程・高効率な合成法の開発にも取り組んだので、以下に述べる。

第4節 四ヨウ化チタンにより促進されるヨードイソキノリンへの ヨウ素化-環化反応とその応用

4-4-1.ヨウ素化-環化反応における反応剤の検討

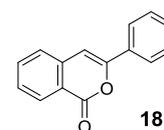
研究開始にあたり、初めに2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ベンズニトリル(**16a**)を出発基質として、四ヨウ化チタン(TiI_4)、オルトチタン酸テトライソプロピル [$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$]、及びサリチル酸の当量関係について反応条件の最適化検討を実施した(**Table 4-1**)。

Table 4-1 反応剤の検討結果



| Entry | TiI_4 (equiv) | $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (equiv) | Salicylic acid (equiv) | Time (h) | Yield(%) of 17 |
|-------|---------------------------|---|---------------------------|-------------|--------------------------|
| 1 | 1.75 | - | - | 36 | - |
| 2 | 1.75 | - | 2.0 | 36 | - |
| 3 | 1.75 | 0.25 | - | 10 | 3 |
| 4 | 1.75 | 0.25 | 2.0 | 10 | 21 |
| 5 | 1.75 | 1.75 | 2.0 | 16 | 40 ^a |

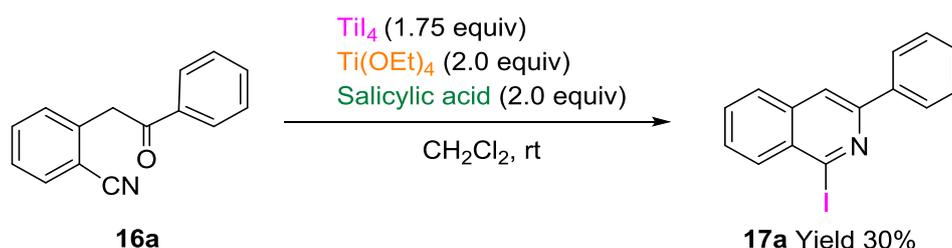
^a 3-Phenyl-1H-isochromen-1-one (**18**) was obtained as a byproduct in 17% yield.



目的化合物(**17a**)は芳香環を分子内に持つことで、より安定な化合物へと進行すると考えられる。そのため効率的に環化反応が進行すると考えられた。しかしながら、 TiI_4 のみを用いた場合、望む1-ヨード-3-フェニルイソキノリン(**17a**)は得ることはできず(**Entry 1**)、 TiI_4 に加えて、サリチル酸、または $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ をそれぞれ添加しても、残念ながら反応の進行を確認できなかった(**Entries 2 and 3**)。 TiI_4 、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ とサリチル酸を併用することで望む反応の進行を収率21%にて確認できた (**Entry 4**)。それぞれ単独、及び二剤では効果が無いことから、 TiI_4 、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ とサリチル酸の相乗効果により、系内に活性種が生成した後に反応が進行すると考えられる。 **Entry 5**では**Entry 4**の反応条件に対して $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ の当量を

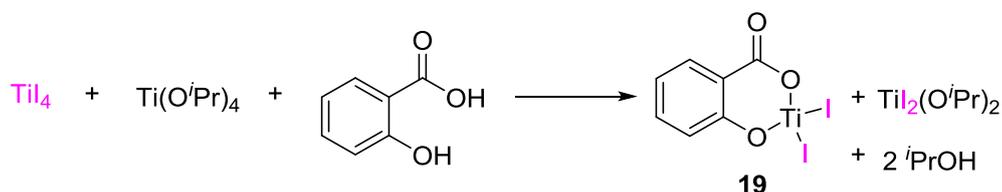
増加することで、収率が40%まで向上することができた。この条件の副生成物として、ラクトン体(18)が17%で確認された。Ti(OⁱPr)₄の代わりに2.0 当量のTi(OEt)₄を用いた場合、1-ヨード-3-フェニルイソキノリン(17a)が収率30%で得られた(Scheme 4-15)。しかしながら、Ti(OEt)₄はTi(OⁱPr)₄よりも収率が良かったことから、以下の検討はTi(OⁱPr)₄を使用して進めることとした。

Scheme 4-15 Ti(OEt)₄を用いた検討結果

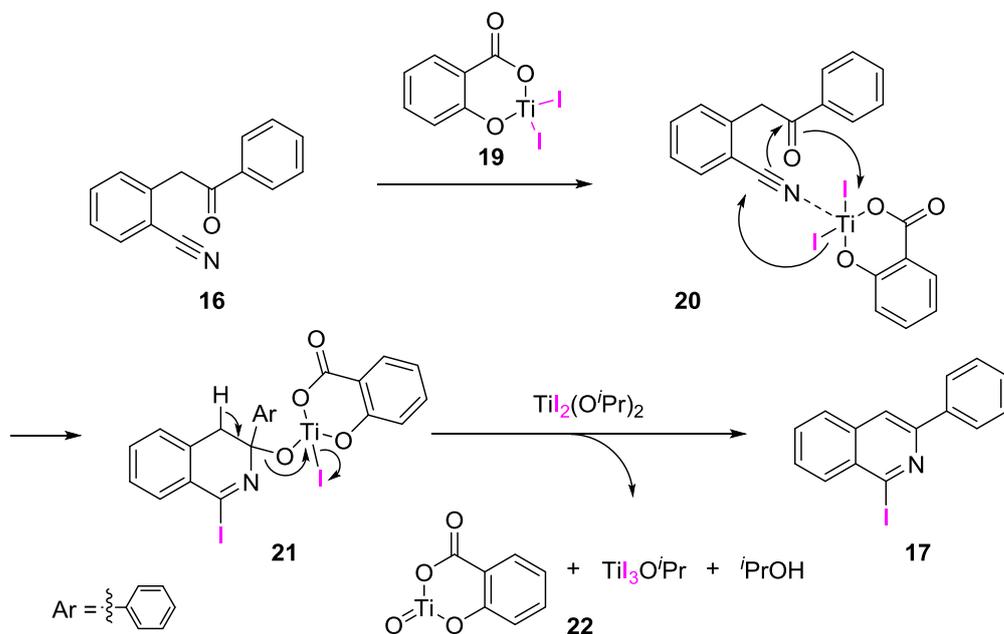


3-アリル-1-ヨードイソキノリン(17)生成への推定反応機構について考察した。反応剤はTiI₄、Ti(OⁱPr)₄、及びサリチル酸の相乗効果で反応が進行していることから、TiI₄からジヨードサリチルチタン(19)を活性種として形成すると考えられる(Scheme 4-16)。続いて、ジヨードサリチルチタン(19)が2-(2-アリル-2-オキサエチル)ベンゾニトリル(16)のシアノ基に対して配位が進行してチタンアルコキシド中間体(20)となる(Scheme 4-17)。続いてチタンアルコキシド中間体(20)は、ヨウ化物イオンのシアノ基への求核付加を経る環化反応が進行して中間体(21)へ導かれる。続くジヨード-ジイソプロポキシチタンの脱離を経る芳香族化によって3-アリル-1-ヨードイソキノリン(17)を与えると考えられる。

Scheme 4-16 ジヨードサリチルチタンの機構



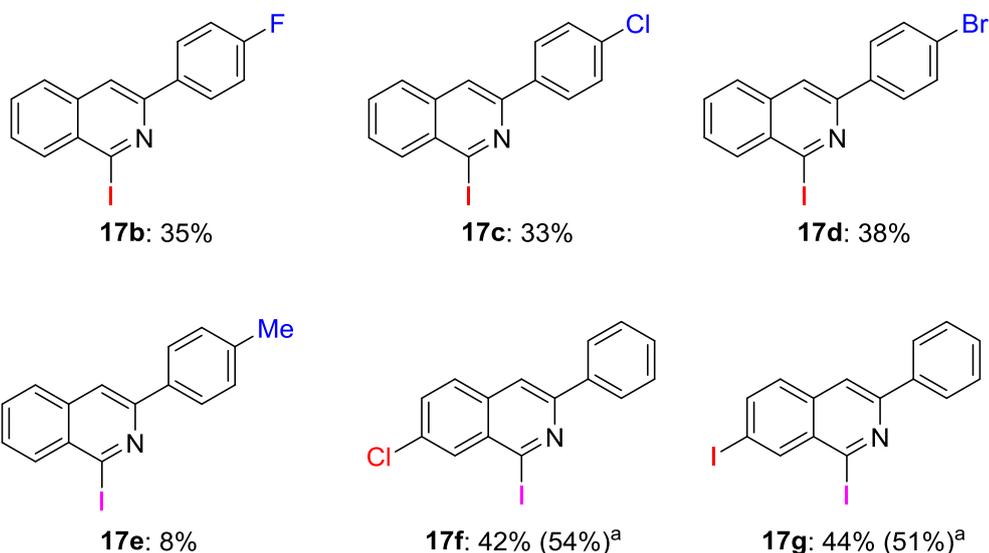
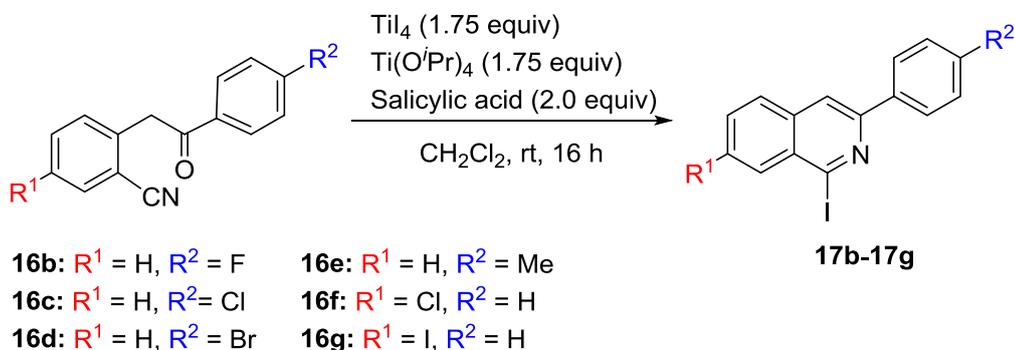
Scheme 4-17 2-(2-アリル-2-オキサエチル)ベンゾニトリルの
ヨウ素化-環化反応機構



4-4-2. 基質適用性の検討

前項の反応機構の考察として、チタンアルコキシド中間体(20)において、シアノ基のsp炭素に対するヨウ素原子の求核付加反応、及びケトン基のsp²炭素への環化反応の進行が律速段階であると仮説を立てた。すなわち、シアノ基とケトン基の両炭素原子の電子密度の低下により求核付加反応が円滑に進行することで収率の向上が見込めると考えた。したがって、最適化した反応条件において、電子求引性基による2-(2-アリル-2-オキサエチル)ベンゾニトリル誘導体へのヨウ素化-環化反応の基質適用性の検証を試みた(**Table 4-2**)。

Table 4-2 2-(2-アリル-2-オキソエチル)ベンゾニトリル誘導体に対する
ヨウ素化-環化反応の結果



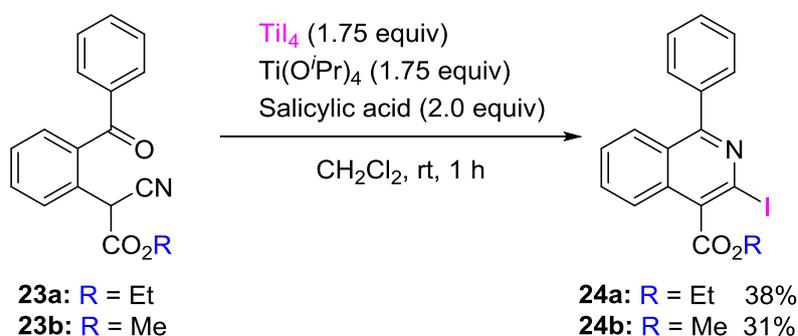
^a Conversion yield.

芳香環上にハロゲン基が結合した2-(2-アリル-2-オキソエチル)ベンゾニトリル誘導体(**16b-d**)の反応結果を示す。それぞれ1-ヨード-3-(4-ハロフェニル)イソキノリン(**17b-d**)として各収率を**17b**-35%、**17c**-33%、**17d**-38%で与えた。2-(2-オキソ-2-(*p*-トシル)エチル)ベンゾニトリル(**16e**)は、カルボニル基の電子性がメチル基の電子供与性によって減少するため、目的物を低い収率で与えたと考えられる。塩素、または臭素が芳香環上に結合した**16f**、及び**16g**の反応は、1-ヨード-3-(4-ハロフェニル)イソキノリン **17f**と**17g**をそれぞれ収率42%、44%で与えた。尚、原料転化率はそれぞれ54%、51%と反応選択性が良好であった。以上の結果から、ベンゾニトリル部位のハロゲン基の電子求引性の影響により反応性が向上する結果であった。

4-4-3. 2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ベンゾニトリルのヨウ素化-環化反応の検討

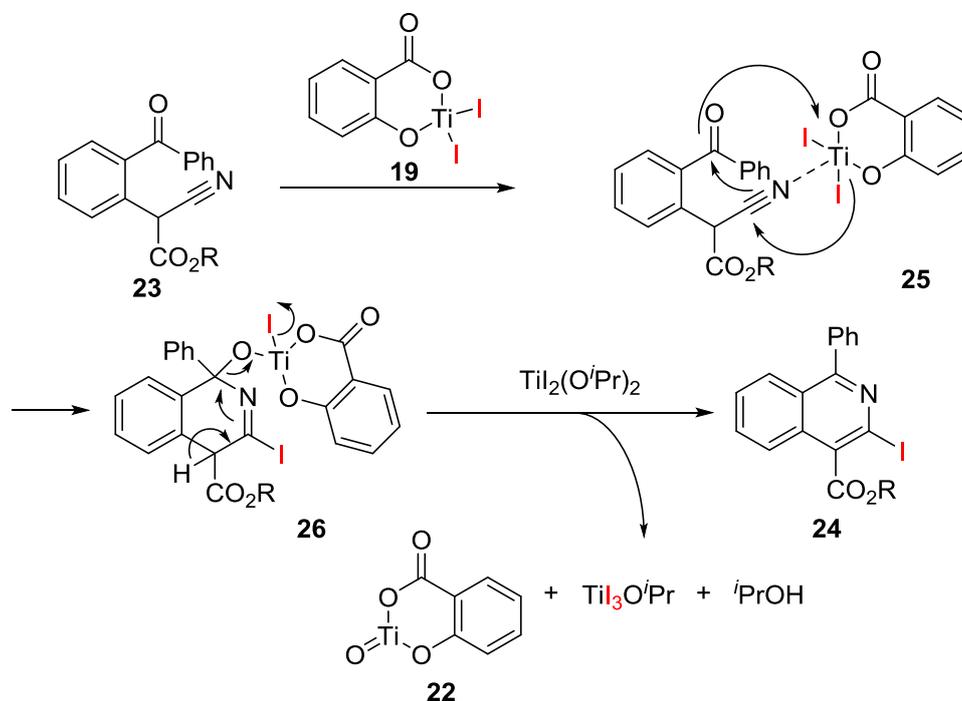
次に2-(2-アリル-2-オキサエチル)ベンゾニトリル(16)に代わり、2-(2-ベンゾフェニル)-2-シアノアセテート (23)のヨウ素化-環化反応を検討した(Scheme 4-18)。エチルエステル(24a)、及びメチルエステル(24b) の反応は望むアルコキシ-カルボニル基を有する3-ヨード-1-フェニルイソキノリン(24a)、及び(24b)をそれぞれ収率38%、及び31%で与えた。⁶¹

Scheme 4-18 2-(2-ベンゾフェニル)-2-シアノアセテート誘導体に対するヨウ素化-環化反応の結果



3-ヨード-1-フェニルイソキノリン(24)の生成機構について以下に示す(Scheme 4-19)。ジヨードサリチルチタン(19)がアルキル2-(2-ベンゾフェニル)-2-シアノアセテート(23)のシアノ基へ配位することによって反応が開始される。続いて、チタンアルコキシド中間体(26)は、シアノ基へのヨウ化物イオンの求核付加を経る環化反応により形成される。引き続く、チタンアルコキシド中間体(12)のジヨード-ジイソプロポキシチタンの脱離を経る芳香族化により3-ヨード-1-フェニルイソキノリン(24) を生成すると考えられる。

Scheme 4-19 アルキル2-(2-ベンゾフェニル)-2-シアノアセテートの
ヨウ素化-環化反応機構

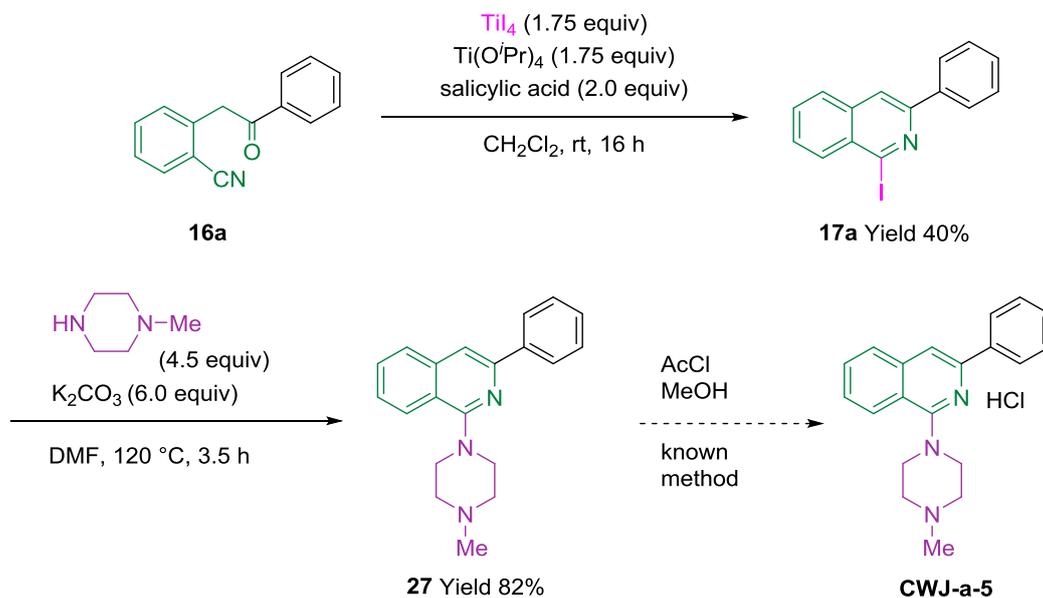


4-4-4. CWJ-a-5の合成検討

ヨウ素化-環化反応の1つの応用展開として、ヨードイソキノリンから**CWJ-a-5**の合成ルートを検討した(**Scheme 4-20**)。容易に入手可能な2-メチルベンズニトリルと安息香酸メチルから一段階で調製される2-(2-オキシ-2-フェニル)-ベンズニトリル(**16a**)を出発原料としている。⁶² 前項の検討によって得られる3-アリル-1-ヨードイソキノリン(**17a**)の芳香族求核置換($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)反応を検討した。その結果、*N*-メチルピペラジンとのカップリングにより、円滑に1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-フェニルイソキノリン(**27**)へ高収率で変換できることを見出した。

CWJ-a-5へは-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-フェニルイソキノリン(**27**)より、文献既知の方法で塩酸塩へと容易に導くことが可能である。⁶³

Scheme 4-20 CWJ-a-5の合成



以上の結果から、2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-ベンゾニトリル体(**16a**)に対して TiI_4 を中心とした反応剤システムを用いることで、ヨウ素原子導入と環化反応による 3-アリル-1-ヨードイソキノリン(**17a**)への合成法を開発した。更に、得られた 3-アリル-1-ヨードイソキノリン(**17a**)から $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応を経る **CWJ-a-5** の短工程の形式合成を達成した。3-アリル-1-ヨードイソキノリン(**17a**)の合成法は、2-メチルベンゾニトリルとメチルベンゾエート(**16a**)からの短工程、且つ簡便に 2-(2-アリル-2-オキソエチル)-ベンゾニトリル体(**27**)への誘導を可能にするため魅力的である。更に、分子内のヨウ素基を利用すれば $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応、遷移金属によるクロスカップリング反応、及びヨウ化金属との交換反応等により、3-アリル-1-ヨードイソキノリン(**17a**)から様々な官能基の導入や誘導化が可能であり、様々な応用展開が期待される。

第5節 ベンゾニトリル類のヨウ素化-環化反応に関する量子化学計算を用いた考察

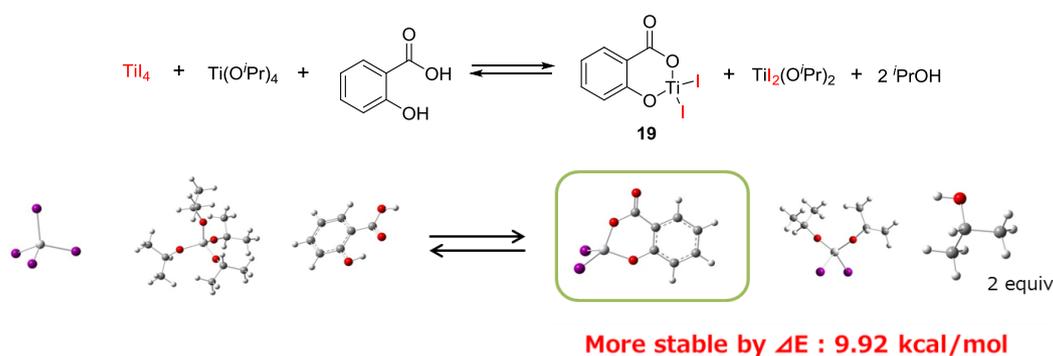
前節で実施したヨウ素化-環化反応の量子化学計算を用いた反応解析を行った。計算方法、及び計算条件は、3章3節と同様に実施した。2-(2-オキシ-2-フェニルエチル)ベンゾニトリルを対象にして、4章4節で示した反応機構に対して量子化学計算を用いて解析を実施した後に、置換基が異なる基質が実験収率へ与える因子を解析した。

4-5-1. ジョードサリチルチタン生成の量子化学計算による考察

4章4節2項で示した四ヨウ化チタン(TiI_4)、オルトチタン酸テトライソプロピル[$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$]、及びサリチル酸から、ジョードサリチルチタン(**19**)が活性種として系中で生成する妥当性について計算を行った。**Figure 4-1**に示した反応式の前後各3分子について最安定構造の最適化計算を実験時の反応温度 298.15 K (25 °C)で行い、各安定構造のギブズ自由エネルギーの加算を行った結果、活性種である **19** の生成が 9.92 kcal/mol 安定であった。系内が平衡であると仮定すると、十分に活性種であるジョードサリチルチタンが生成できることが示唆された。

Figure 4-1 ジョードサリチルチタン生成の計算化学による考察

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 298.15 K, 1.0 atm



| Chemical Name | a.u. ※ |
|-----------------------|--------------|
| TiI_4 | -895.211994 |
| Isopropoxide titanium | -1624.375324 |
| Salicylic acid | -495.962587 |
| Total | -3015.549905 |

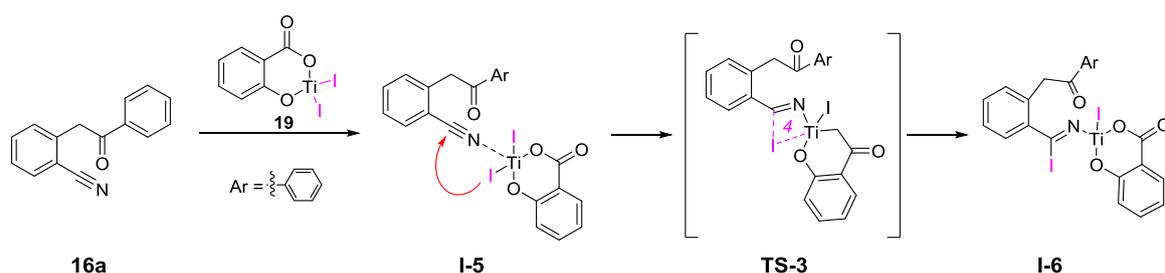
| Chemical Name | a.u. ※ |
|------------------------------|-------------------|
| Diiodo-Salicyloxy Titanium | -1367.202719 |
| Diisopropoxy-Diiodo Titanium | -1259.818688 |
| 2-propanol (2equiv.) | -194.272135 (1eq) |
| Total | -3015.565677 |

※ 1 a.u. = 627.50955 kcal/mol

4-5-2. ヨウ素化段階の量子化学計算による考察

2-(2-アリル-2-オキサエチル)ベンズニトリル(**16a**)のヨウ素化段階についての反応解析を実施した。ジヨードサリチルチタン(**19**)がシアノ基の窒素原子への配位することで **I-5** へ導かれ、続いて分子内で四員環構造である **TS-3** を経て、**I-6** へ導かれると考えられる(**Scheme 4-21**)。

Scheme 4-21 ジヨードサリチルチタン生成の計算化学による考察

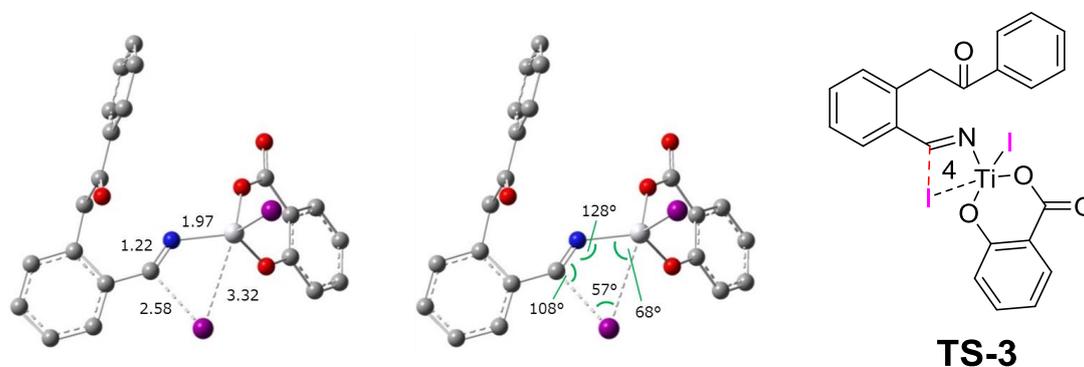


TS-3 の遷移状態構造の最適化計算を行った (**Figure 4-2**)。分子内で四員環構造の形成は結合角が限定されることから、不安定な配座であることがわかる。脱離と付加が進行するヨウ素原子は、それぞれの結合距離が 2.58 Å、3.32 Å と一般的な結合よりも距離を取り、C=N-Ti 結合角は 180°で安定であるが、128°となった点に歪みが確認された。

Figure 4-2 **TS-3** の遷移状態計算結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 298.15 K, 1.0 atm

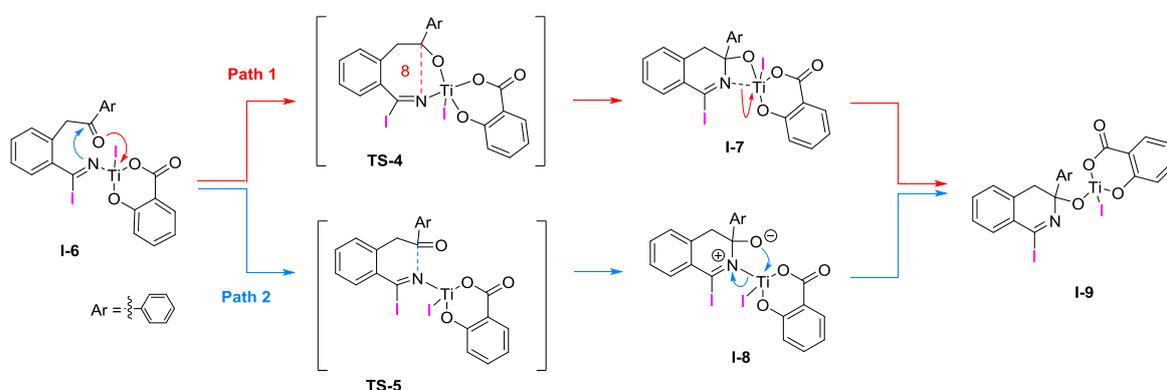
The distance unit is Å.



4-5-3. 環化段階 (C-N 結合形成) の量子化学計算による考察

前項の **I-6** から分子内環化反応の進行について解析した。この段階では C-N 結合が形成されるが、2つの機構が考えられた。1つ目は **I-6** からチタンとカルボニル基の酸素原子の結合により分子内八員環構造を経て、C-N 結合が形成された後にチタンと窒素原子の結合が切断されることで **I-8** へ導かれる機構(**Path 1**)である。2つ目の機構として、**I-6** から直接 C-N 結合が形成された後に、カルボニル酸素に電子が流れることで電子対が立ち上がった後に、O-Ti 結合の形成と Ti-N 結合の切断が進行する機構(**Path 2**)である(**Figure 4-22**)。量子化学計算によって、どちらの **Path** が進行に有利であるかを検証した。

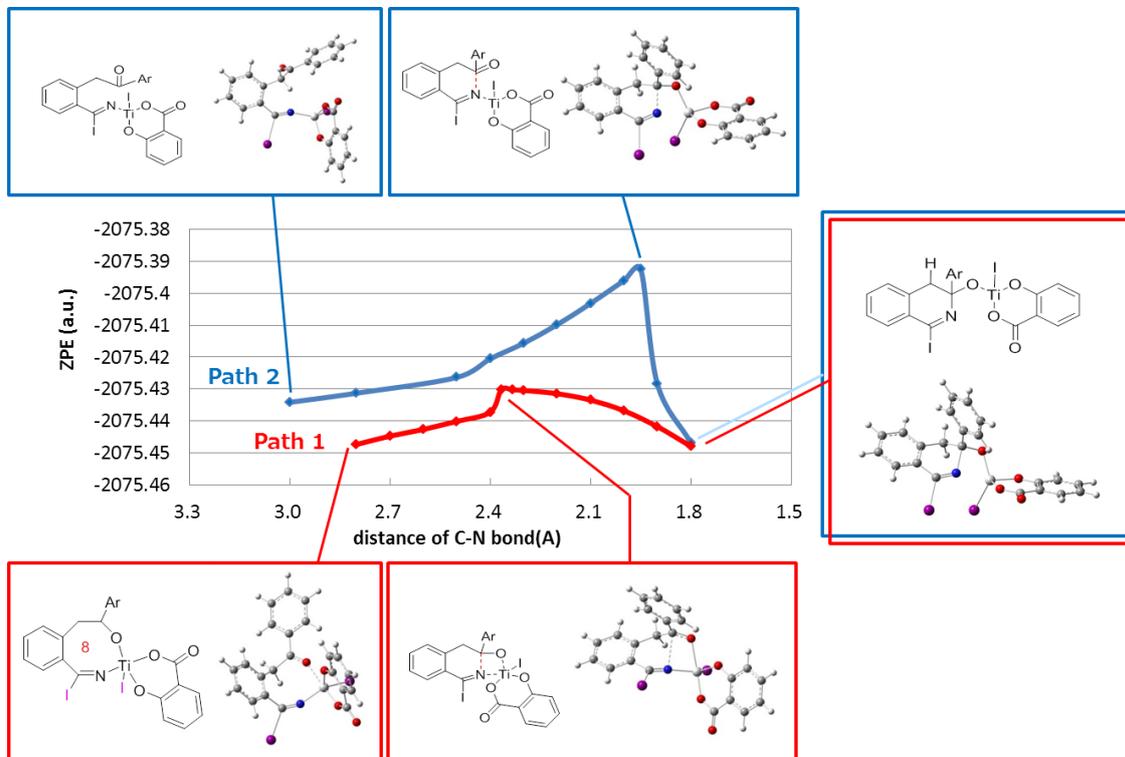
Scheme 4-22 計算化学による環化反応の機構比較による考察



機構の検証として2つの **Path** を3章3節で示した **Saddle** 計算により解析した(**Figure 4-3**)。 **Saddle** 計算により、結合が形成される際の活性点の接近によるギブズ自由エネルギー変化を比較することができる。活性点の接近により、電子反発による斥力によりエネルギーが上昇してエネルギーの極大を迎える。続いて、更なる活性点の接近により電子軌道の共有が起きることで、共有結合が形成されることによってエネルギーが低下していく。その結果、**Path 1** では 2.45 \AA の結合距離で極大のエネルギーを与えた。一方 **Path 2** では 1.90 \AA で極大となる。エネルギー障壁である極大エネルギーが低い方が有利であるため、**Path 1** の反応機構で進行することが示唆された。

Figure 4-3 環化反応の反応機構解析

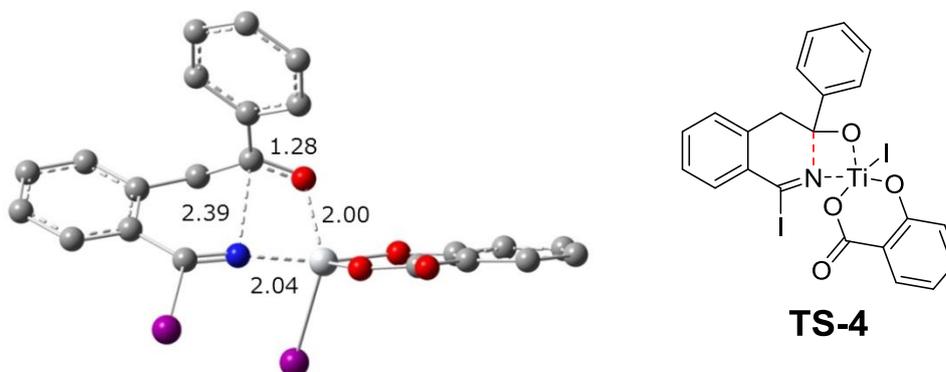
Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 0.0 K, Vacuum state



以上の結果から、**Path1** の極大エネルギーの構造 (C-N 結合距離 : 2.4 Å) を初期構造として遷移状態の構造最適化計算を行い、**TS-4** の遷移状態構造と熱力学値を得た (**Figure 4-4**)。

Figure 4-4 TS-4 の遷移状態計算結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 298.15 K, 1.0 atm

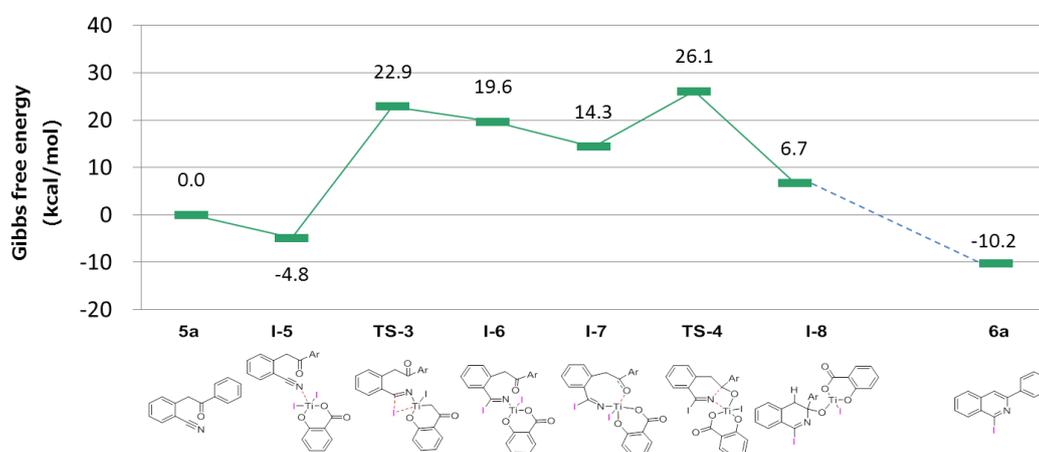


4-4-4. 量子化学計算によるエネルギーダイアグラム解析

以上の計算結果に加えて、中間体の構造最適化計算を実験条件である 25 °C (298.15 K)、1.0 atm における反応の相対エネルギーダイアグラムを **Figure 4-5** に示す。各段階のギブズ自由エネルギーを出発基質である 2-(2-アリル-2-オキサエチル)ベンズニトリル(**16a**)を 0.0 kcal/mol の基準として作成した。中間体 **I-9** からヨードイソキノリン(**17a**)への芳香族化の過程は、安定な化合物へ容易に進行することが知られているため、反応律速への影響は少ないと仮定して、今回は実施しなかった。

Figure 4-5 ヨウ素化-環化反応の相対エネルギーダイアグラム

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 298.15 K, 1.0 atm



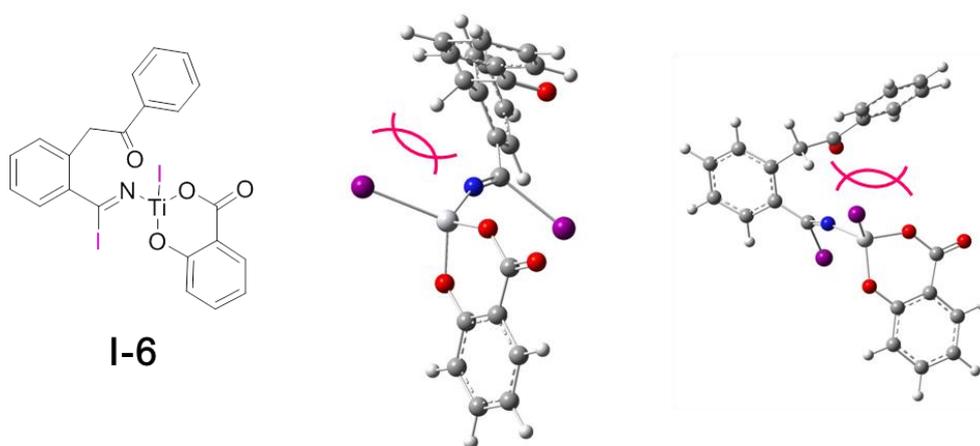
その結果、生成物であるヨードイソキノリン(**17a**)は、-10.2 kcal/mol 低下しているため、出発基質より安定な化合物となる。したがって、生成熱が低く、本系は十分に反応が進行しやすいことがわかった。しかしながら、実験収率が留まることに関しては、本系が熱力学支配ではなく速度論支配が優先するためであると考えられる。すなわち、本系は遷移状態である **TS-3**、**TS-4** の活性化エネルギーが高く、反応を進行させるために比較的高いエネルギーを要する点が収率に大きく関与していると示唆される。計算結果から、それぞれの活性化エネルギーは **TS-3** で 22.9 kcal/mol、**TS-4** で 26.1 kcal/mol と比較的高い値であった。そして、活性化エネルギーが高い理由として、**TS-3** は分子内四員環構造であり、分子が歪むために要する活性化エネルギーが高くなっている。一方の **TS-4** は、前駆体が八員環構造であるためにエントロピー的に不利であることに加えて、**TS-4** も C-N 結合に分子内四員環を形成しなくてはならないため、**TS-3** と同様の理由で活性化エネルギーが高いと考えられる。エネルギー障壁としては **TS-3** で

最も高く(△TS-3 - I-5)、系全体で最も高いのは TS-4 の C-N 結合形成の環化反応の段階であることがわかった。

他の中間体の解析を行った結果、I-6 と I-7 は不安定な中間体であり、系内での存在確率は低く、実験的に単離を行うことはできないことが示唆された。I-7 が I-6 よりも安定である点を考察した結果、以下の知見が得られた(Figure 4-6, 4-7)。

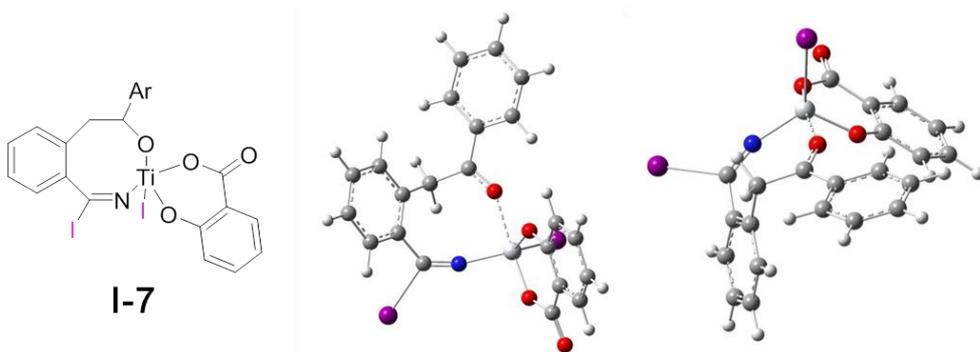
Figure 4-6 I-6 の最安定構造の最適化計算結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 298.15 K, 1.0 atm



Scheme 4-7 I-7 の最安定構造の最適化計算結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 298.15 K, 1.0 atm



嵩高いヨウ素原子を中心に配座解析したところ、I-6 は2つのヨウ素原子が逆方向を向き、チタンに結合したヨウ素原子が分子の内側を向いていた。ヨウ素原子とアリール基との立体反発により、I-7 はより不安定化していると考えた。一方の I-7 はかご型八員環配座を形成しており、2つのヨウ素原子は分子のコンベックス面から外側を向いて配置するため I-6 よりも安定であると考えられる。

4-4-5. 量子化学計算を用いた置換基効果の解析

前項の検討から、収率に関与すると考えられる2つの活性化エネルギー(**TS-3**, **TS-4**)について、アリール基に結合する置換基による収率への影響を考察した。化学反応を理解するために原子上の形式電荷や結合の解析として、量子化学計算から電子密度を得ることができる。また、フロンティア分子軌道論として、分子軌道そのものの対称性や広がりや反応点についての情報を得ることが可能である。フロンティア分子軌道論において最高被占軌道 (Highest Occupied Molecular Orbital, **HOMO(-1)**) と最低空軌道 (Lowest Unoccupied Molecular Orbital: **LUMO(-1)**) は最も重要とされる軌道であり、**LUMO-1** の一つ上の軌道を **LUMO-2** として大きな分子系では反応に関与する分子軌道と表記して、以下の解析結果を表している。

TS-3 に関して、芳香環上の置換基が異なる3つの化合物配座について計算を実施することで、収率との関係性を考察した(**Figure 4-8**)。 **TS-3-a** と **TS-3-e** の実験収率が、それぞれ40%と44%であり、 **TS-3-g** は8%と著しく低い結果であった現象に対して解析と考察を行った。 **TS-3** において C-I 結合形成に関与する炭素原子とヨウ素原子に焦点を当てて電荷計算の実施により、電子密度解析を実施した(**Table 4-3**)。 **Table 4-3** に示した電荷は Mulliken 電荷計算の結果であり、炭素の電子数6、及びヨウ素の電子数53に対する分子内での各電子密度を表している。その結果から、実験収率との相関が無く、炭素原子とヨウ素原子の電子密度の関与は低いと考えられた。 **HOMO/LUMO** の解析から、最高被占軌道である **HOMO-1** がいずれも求核攻撃をするヨウ素原子の存在することが確認された。しかしながら、求核攻撃を受ける炭素原子上には、第一最低空軌道である **LUMO-1** はいずれも確認されず、第二最低空軌道である **LUMO-2** が存在していた。したがって、 **TS-3** の活性化エネルギーが高い理由として、C-I 結合形成には **HOMO-1** と **LUMO-2** が相互作用し、軌道が混成する必要がある、エネルギーギャップ(Δ **HOMO - LUMO-2**)が大きいことが原因であることが示唆された。また、3つの化合物配座において **TS-3-g** のエネルギーギャップ(Δ **HOMO - LUMO-2**)の値が高く、収率が良好な **TS-3-a**, **TS-3-e** よりも反応の進行に不利であると考えられる。 **TS-3-g** はアリール上に存在したメチル基が電子軌道へ影響を与えていることにより、 **TS-3-a**, **TS-3e** よりも実験収率が低くなったと考えた。

Figure 4-8 TS-3 の電子密度、及び HOMO/LUMO の解析結果

Calculation condition : Gussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 298.15 K, 1.0 atm

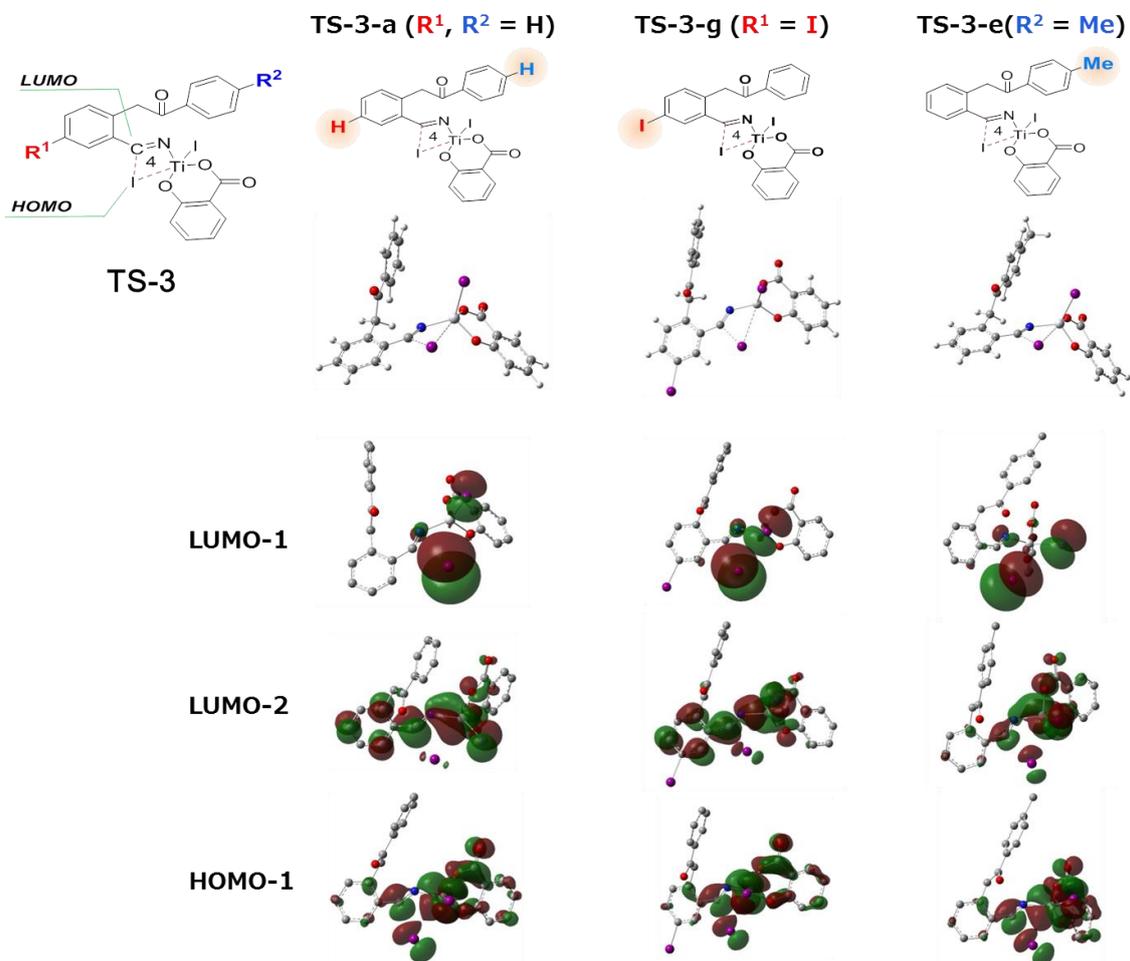


Table 4-3 TS-3 の電子密度、及び HOMO/LUMO の解析結果

Calculation condition : Gussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 298.15 K, 1.0 atm

| | TS-3-a 1 ($R^1, R^2 = H$) | TS-3-g 1 ($R^1 = I$) | TS-3-e 2 ($R^2 = Me$) |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Yield from experiment | 40 | 44 | 8 |
| C charge | 5.828 | 5.819 | 5.829 |
| I charge | 53.222 | 53.217 | 53.222 |
| HOMO-1 (eV) | -0.243 | -0.246 | -0.253 |
| LUMO-1 (eV) | -0.121 | -0.124 | -0.120 |
| LUMO-2 (eV) | -0.118 | -0.117 | -0.113 |
| Δ HOMO-1 - LUMO-2 (eV) | 0.125 | 0.129 | 0.140 |
| Δ HOMO-1 - LUMO-1 (eV) | 0.122 | 0.122 | 0.132 |

もう一つの遷移状態構造である **TS-4** についても、芳香環上の置換基が異なる 3 つの化合物配座 (**TS-4-a**, **TS-4-e**, **TS-4-g**) について計算を実施し、収率との関係性を考察した(**Figure 4-9**)。C-N 結合形成に関与する窒素、及び炭素原子に対する電子密度解析を実施した(**Table 4-4**)。その結果、**TS-4-g** において求核攻撃を受ける炭素の電子密度が高く、求核攻撃を受けにくいことが示唆された。

HOMO/LUMO の解析から、**HOMO-1** がいずれも求核攻撃をする窒素原子の存在することが確認された。一方の求核攻撃を受ける炭素原子上には、**LUMO-1** が確認された。そのエネルギーギャップ(Δ **HOMO-1** - **LUMO-1**)を比較したところ、3 つの化合物配座において **TS-4-g** のエネルギーギャップの値が高く、活性化エネルギー的に不利である。したがって、**TS-4-g** はアリール上のメチル基により分子内の電子密度と電子軌道の 2 つの点から反応に不利であり、最も活性化エネルギーが高い **TS-4** において **TS-4-a**, **TS-4-e** よりも実験収率低下への影響が出たものと考えた。

Figure 4-9 **TS-4** の電子密度、及び **HOMO/LUMO** の解析結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 298.15 K, 1.0 atm

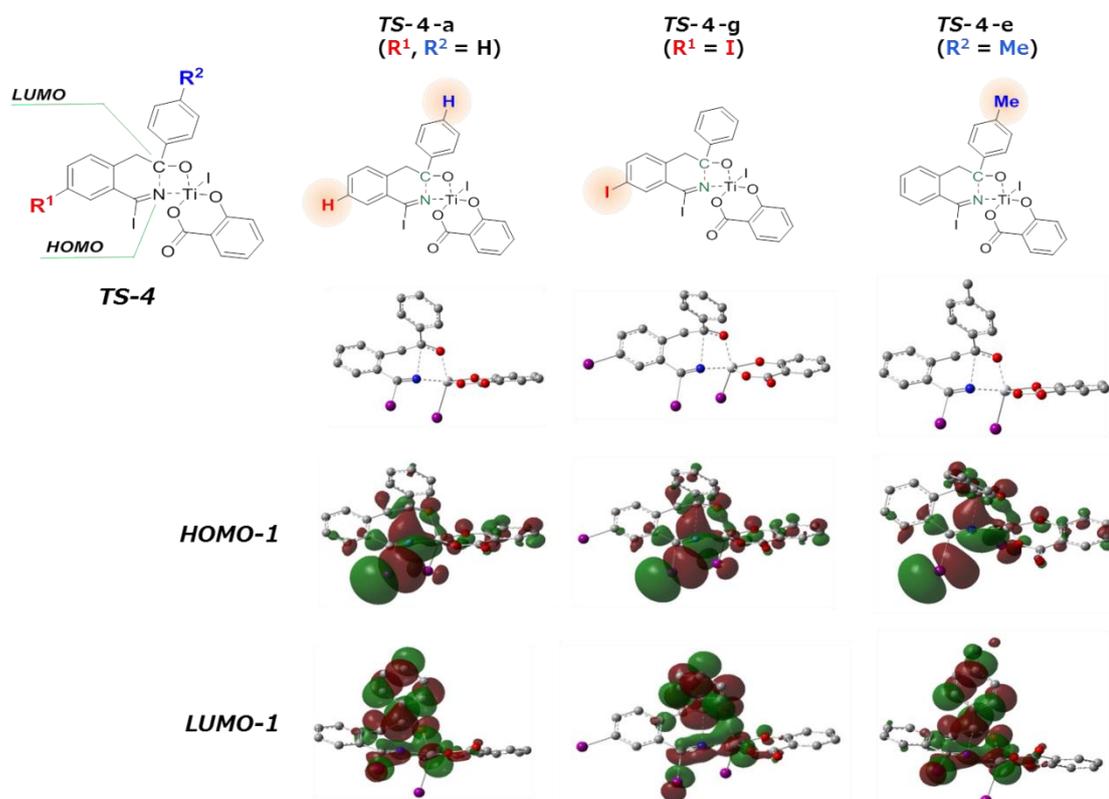


Table 4-4 TS-4 の電子密度、及び **HOMO/LUMO** の解析結果

Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 298.15 K, 1.0 atm

| | TS-3-a (R ¹ , R ² = H) | TS-3-g (R ¹ = I) | TS-3-e (R ² = Me) |
|---------------------------------|---|--------------------------------|---------------------------------|
| Yield from experiment | 40 | 44 | 8 |
| N charge | 7.485 | 7.485 | 7.484 |
| C charge | 6.570 | 6.570 | 6.581 |
| HOMO-1 (eV) | -0.224 | -0.228 | -0.224 |
| LUMO-1 (eV) | -0.126 | -0.129 | -0.122 |
| ΔHOMO-1 – LUMO-1 (eV) | 0.098 | 0.099 | 0.102 |

第5章 実験の部

NMR スペクトルは JEOL ECX-400P (400 MHz) 及び JEOL JNM-500P (500 MHz) を使用して測定し、ケミカルシフト値は重水素化クロロホルム(CDCl_3)を内部基準として、単位を ppm で示した。赤外吸収スペクトルは JASCO FT / IR-460 PPlus を使用した。質量スペクトル(EI、または ESI)は、JEOL JMS-700D 質量分析計あるいは Thermo Orbitrap Velos ETD Ultimate 3000 system を使用して測定した。四ヨウ化チタンは 0.08 mmHg、110~120 °C で、ヨウ素を取り除いた後、0.08 mmHg、180~190 °C で昇華したものを使用した。プロピオニトリルは五酸化リン(P_2O_5)を用いて蒸留した後に、さらに水素化カルシウムで再度蒸留してから、モレキュラーシーブス 4Å を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。トルエンは塩化カルシウム(CaCl_2)で前処理した後、蒸留することで含まれる水を共沸させた後に再度蒸留し、モレキュラーシーブス 4Å を乾燥剤に用いて保存した。テトラヒドロフランはナトリウムベンゾフェノンケチルから使用の直前に蒸留したものを使用し、塩化メチレンは P_2O_5 で前処理した後、 CaH_2 で蒸留し、モレキュラーシーブス 4Å を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。その他の試薬類は市販品を蒸留して精製したもの、もしくはそのまま使用した。薄層クロマトグラフィーを用いた精製ではシリカゲル(Merck Kiesel Gel 254 を担持させて使用し、カラムクロマトグラフィーを用いた精製では関東化学の Silica Gel 60N を使用した。全ての反応は特別な場合を除き、アルゴン気流下で行い、反応容器はセプタムで密封した。また、実験で用いたガラス器具、及びシリンジはすべて前乾燥したものを使用した。

5-1. アルキニルケトンの合成

γ -Alkoxy- α,β -alkynylketone (**1a**)は参考文献を用いて調製した。⁶⁴

5-1-1. 4-(Methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-yn-1-one (**1b**)⁶⁵ ;

4-Hydroxy-1-phenylbut-2-yn-1-one⁶⁶ (0.845 g, 5.27 mmol)のジクロロメタン (30.0 mL)溶液に対して、アルゴン大気下の室温で *N*-ethyl-diisopropylamine (2.04 g, 15.8 mmol)を加えた。その混合物を-15 °Cに冷却した後に、メトキシメトキシクロライド (0.64 g, 7.91 mmol)を加えた。反応混合物は、18 時間の間に室温まで徐々に昇温を行った。反応終了のために水 (30 mL)を加えて、分層分離を行った。水層に対してジクロロメタンを用いて抽出を行い、有機層に対しては、1.5M 塩酸水溶液(20 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)、水 (20 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL)を用いて洗浄してから、硫酸ナトリウムを加える

ことで乾燥を行った。有機溶剤を減圧除去を行い、残留物をシリカゲル (溶離液：ヘキサン/酢酸エチル=4/1)を用いてクロマトグラフィーによって精製することで 4-(Methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-yn-1-one **1b** を得た(収量：0.23 g, 収率：21%)。得られた生成物の構造解析データを記す。

5-1-2. 4-(Methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-yn-1-one (0.23 g, 21 %) ⁶⁵; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.43 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.13-8.16 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 54.2, 55.8, 83.7, 89.8, 95.3, 128.6, 129.6, 134.3, 136.3, 177.4; IR (neat): 2948, 2230, 1652, 1599, 1451, 1312, 1264, 1149, 1106, 1047, 921, 699 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₂H₁₂O₃ (M)⁺ 204.0786, found 204.0783.

5-1-3. 4-(Methoxymethoxy)-1-(thiophen-2-yl)but-2-yn-1-ol ⁶⁵;

テトラヒドロフラン (7.0 mL)と 3-(Methoxymethoxy)prop-1-yne (0.401 g, 4.01 mmol)の溶液に対して、ノルマルブチルリチウム(1.64 M, ヘキサン溶液, 2.44 mL, 4.00 mmol)をアルゴン大気下、-78 °Cで徐々に加えた。30 分間の攪拌を行った後に、チオフェン-2-クロロアルデヒド(0.448 g, 3.99 mmol)を加え、混合液を-78 °Cで30 分間の攪拌を行った。続いて、反応混合物を室温まで昇温してから、30 分間の攪拌を行った。氷浴により冷却した後に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)、ジエチルエーテル (10 mL) を加えて反応を停止させた。層分離された水層に対してジエチルエーテル(10 mL)を用いて抽出した。抽出された有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後に、ろ過により硫酸ナトリウムを除去した。有機溶剤を減圧除去を行い、残留物をシリカゲル (溶離液：ヘキサン/酢酸エチル =4/1)を用いてクロマトグラフィーによって精製することで 4-(Methoxymethoxy)-1-(thiophen-2-yl)but-2-yn-1-ol を得た(収量：0.726 g, 収率：86 %)。得られた生成物の構造解析データを記す。

5-1-4. 4-(Methoxymethoxy)-1-(thiophen-2-yl)but-2-yn-1-ol (0.726 g, 86 %) ⁶⁵; Yellow oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.16-3.25 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 4.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.64-5.68 (m, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 54.2, 55.4, 59.8, 81.2, 85.5, 94.5, 125.3, 125.8, 126.6, 144.3; IR (neat): 3397, 3104, 2948, 2891, 1442, 1360, 1269, 1210, 1148, 1101, 1045, 989, 923, 857, 754, 710 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₀H₁₂O₃S (M)⁺ 212.0507, found 212.0517.

5-1-5. 4-(Methoxymethoxy)-1-(thiophen-2-yl)but-2-yn-1-one (1c) ⁶⁵ ;

ジクロロメタン(7.0 mL)と二酸化マンガン(2.97 g, 34.2 mmol)の溶液に対して、4-(Methoxymethoxy)-1-(thiophen-2-yl)but-2-yn-1-ol (0.726 g, 3.42 mmol) のジクロロメタン (3.0 mL) 溶液をアルゴン大気下、0 °Cで徐々に加えた。そのまま1時間の攪拌を行った後に、反応混合物を室温まで昇温してから1時間の攪拌を行った。セライトを用いた濾過により、試薬を除去することで反応を停止させた。有機溶剤を減圧除去を行い、残留物をシリカゲル(溶離液：ヘキサン/酢酸エチル = 4/1)を用いたクロマトグラフィー精製により 4-(Methoxymethoxy)-1-(thiophen-2-yl)but-2-yn-1-one (1c)を得た(収量：0.726 g, 収率：86%)。得られた生成物の構造解析データを記す。

5-1-6. 4-(Methoxymethoxy)-1-(thiophen-2-yl)but-2-yn-1-one (1c) ⁶⁵; Yellow oil;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.38 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 53.9, 55.6, 83.1, 88.2, 95.1, 128.3, 135.4, 144.2, 169.0; IR (neat) 3100, 2950, 2229, 1625, 1516, 1411, 1359, 1280, 1231, 1208, 1152, 1105, 1047, 988, 922, 837, 729 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₀H₁₀O₃S (M)⁺ 210.0351, found 210.0353.

5-1-7. 5-(Methoxymethoxy)pent-3-yn-2-one (1d) ⁶⁵ ;

テトラヒドロフラン(7.0 mL)と 3-(Methoxymethoxy)prop-1-yne (0.501 g, 5.00 mmol)の溶液に対して、ノルマルブチルリチウム(1.64 M, ヘキサン溶液, 3.05 mL, 5.00 mmol)をアルゴン大気下、-78 °Cで徐々に加えた。30分間の攪拌を行った後に、チオフェン-2-カルボアルデヒド (0.448 g, 3.99 mmol)を加えてから-78 °Cで30分間の攪拌を行った。続いて、反応混合物を室温まで昇温してから62時間の攪拌を行った。氷浴中にフラスコを入れ、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL), ジエチルエーテル(10 mL) を加えて反応を停止させた。層分離された水層に対してジエチルエーテル(10 mL)を用いて抽出した。抽出された有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後に、ろ過により硫酸ナトリウムを除去した。有機溶剤の減圧除去を行い、5-(Methoxymethoxy)pent-3-yn-2-ol (粗収量 0.650 g)を得た。

ジクロロメタン(7.0 mL)と二酸化マンガン(3.97 g, 45.7 mmol)の溶液に対して、5-(Methoxymethoxy) pent-3-yn-2-ol (0.650 g)のジクロロメタン(3.0 mL) 溶液をアルゴン大気下の0 °Cで徐々に加えた。続いて10時間の攪拌を行った後に、反応混合物を室温まで昇温してから30分間の攪拌を行った。セライトを用いた濾過により、試薬を除去することで反応を停止させた。有機溶剤を減圧除去を行い、残留物をシリカゲル(溶離液：ヘキサン/酢酸エチル = 4/1)を用いてクロマトグラ

フィーによって精製することで 5-(Methoxymethoxy)pent-3-yn-2-one (0.400 g, 56 %)を得た。得られた生成物の構造解析データを記す。

5-1-8. 5-(Methoxymethoxy)pent-3-yn-2-one⁶⁵ ; Colorless oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.32 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.67 (s, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 32.3, 53.7, 55.5, 85.1, 87.0, 95.0, 183.7; IR (neat) 2951, 2891, 2212, 1679, 1423, 1359, 1227, 1151, 1106, 1049, 964, 923 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₇H₁₀O₃ (M)⁺ 142.0630, found 142.0631.

5-2 ヨードアルドール反応

5-2-1. The iodo-aldol reaction

四ヨウ化チタン(0.195 mmol)のジクロロメタン(1.0 mL)溶液に対して、 γ -ジエトキシアルキニルケトン(34.8 mg, 0.15 mmol)とベンズアルデヒド(0.15 mmol)のジクロロメタン(2.0 mL)混合溶液をアルゴン大気下、-50 °Cで徐々に加えた。そのまま2時間の攪拌を行った後に、反応混合物に10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、続いて酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を逐次で加えて反応を停止させた。セライトを用いた濾過により得られた溶液の有機溶剤を減圧除去を行い、残留物をシリカゲル(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル = 4/1)を用いたクロマトグラフィー精製によってヨードアルドール生成物 **3**、及びヒドロヨウ素化体 **4** を得た。得られた各生成物の構造解析データを記す。

5-2-2. (E)-4,4-Diethoxy-2-[hydroxy(phenyl)methyl]-3-iodo-1-phenylbut-2-en-1-one (**E-3a**)⁶⁵ ; White semisolid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.33-3.46 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.71-7.73 (m, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 14.6, 14.6, 62.4, 62.4, 80.7, 100.5, 111.7, 126.3, 128.0, 128.3, 128.3, 129.7, 133.8, 136.2, 140.1, 148.1, 195.9; IR (neat) 3466, 2975, 2880, 1653, 1493, 1449, 1407, 1374, 1349, 1243, 1058, 951, 848, 760, 703 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₁H₂₃IO₄ (M)⁺ 466.0641, found 466.0653.

5-2-3. (Z)-4,4-Diethoxy-2-[hydroxy(phenyl)methyl]-3-iodo-1-phenylbut-2-en-1-one (**Z-3a**)⁶⁵ ; Orange oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.39 (brs, 1H), 3.52-3.63 (m, 2H), 3.64-3.73 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 15.1, 62.8, 62.8, 73.2, 99.6, 106.6, 126.5,

128.0, 128.4, 128.6, 129.9, 133.6, 134.1, 140.2, 151.0, 197.1; IR (neat) 3424, 2924, 1665, 1595, 1449, 1257, 1145, 1059, 769, 697 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{IO}_4$ (M)⁺ 466.0641, found 466.0660.

5-2-4. (*Z*)-4,4-Diethoxy-3-iodo-1-phenylbut-2-en-1-one (**4**)⁶⁵; Yellow oil; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 3.62 (dq, J = 7.1, 9.4 Hz, 2H), 3.70 (dq, J = 7.1, 9.4 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 15.1, 62.0, 104.1, 112.8, 128.7, 128.8, 132.6, 133.6, 136.2, 191.4; IR (neat) 3422, 2975, 2882, 1668, 1598, 1448, 1314, 1263, 1222, 1177, 1121, 1061, 1023, 855, 769, 694 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IO}_3\text{-C}_2\text{H}_5$ (M)⁺ 330.9831, found 330.9845.

5-2-5. (*E*)-2-[(4-Chlorophenyl)(hydroxy)methyl]-4,4-diethoxy-3-iodo-1-phenylbut-2-en-1-one (**E-3b**)⁶⁵; Yellow semisolid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.33-3.45 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 5.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 14.6, 62.4, 80.1, 100.5, 112.1, 127.8, 128.4, 128.5, 129.6, 133.8, 134.0, 136.1, 138.6, 147.6, 195.6; IR (neat) 3440, 2979, 2925, 1650, 1594, 1492, 1448, 1405, 1350, 1249, 1056, 858, 814, 736, 687 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClIO}_4$ (M)⁺ 500.0251, found 500.0232.

5-2-6. (*E*)-4,4-Diethoxy-2-[hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl]-3-iodo-1-phenylbut-2-en-1-one (**E-3c**)⁶⁵; Orange oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.91 (brs, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.12 (s, 1H), 5.93 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 14.6, 55.2, 62.3, 80.3, 100.4, 111.0, 113.7, 127.9, 128.3, 129.7, 132.4, 133.7, 136.3, 148.5, 159.3, 195.9; IR (neat) 3475, 2977, 1668, 1610, 1510, 1449, 1249, 1175, 1061, 821, 755 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{IO}_5$ (M)⁺ 496.0747, found 496.0739.

5-2-7. (*E*)-4,4-Diethoxy-2-[hydroxy(*p*-tolyl)methyl]-3-iodo-1-phenylbut-2-en-1-one (**E-3d**)⁶⁵; White semisolid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.0 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 5.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.04-7.05 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz,

CDCl₃) δ = 14.6, 21.1, 62.3, 80.6, 100.4, 111.3, 126.4, 128.3, 129.0, 129.7, 133.7, 136.4, 137.2, 137.7, 148.4, 195.9; IR (neat) 3450, 2978, 2920, 1654, 1514, 1447, 1406, 1351, 1244, 1163, 1056, 951, 811, 745, 687 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₂H₂₅IO₄ (M)⁺ 480.0798, found 480.0795.

5-2-8. (*Z*)-4,4-Diethoxy-2-[hydroxy(*p*-tolyl)methyl]-3-iodo-1-phenylbut-2-en-1-one (**Z-3d**)⁶⁵ ; Yellow oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.23 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.49-3.70 (m, 4H), 4.91 (s, 1H), 6.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 15.1, 15.1, 21.1, 62.8, 73.3, 99.2, 106.4, 126.5, 128.6, 129.1, 129.9, 133.5, 134.2, 137.3, 137.8, 151.2, 197.1; IR(neat) 3449, 2976, 1665, 1511, 1449, 1255, 1146, 1105, 1061, 807 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₂H₂₅IO₄ (M)⁺ 480.0798, found 480.0821.

5-2-9. (*E*)-4,4-Diethoxy-2-[hydroxy(naphthalen-1-yl)methyl]-3-iodo-1-phenylbut-2-en-1-one (**E-3e**)⁶⁵ ; Orange semisolid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.09-3.30 (m, 3H), 3.37-3.48 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.27-7.77 (m, 9H), 8.16-8.18 (m, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 14.6, 14.6, 62.3, 62.3, 78.2, 100.6, 112.4, 123.6, 124.5, 125.2, 125.6, 126.4, 127.9, 128.1, 128.6, 128.8, 129.1, 130.9, 133.4, 133.5, 135.3, 148.6, 196.0; IR (neat) 3497, 3060, 3012, 2979, 2929, 2882, 1668, 1596, 1512, 1449, 1396, 1371, 1345, 1317, 1260, 1236, 1216, 1179, 1155, 1109, 1062, 759 cm⁻¹; HRMS (ESI) Calcd for C₂₅H₂₆IO₄ (M+H)⁺ 517.0876, found 517.0864.

5-2-10. (*E*)-4,4-Diethoxy-2-[hydroxy(thiophen-2-yl)methyl]-3-iodo-1-phenylbut-2-en-1-one (**E-3f**)⁶⁵ ; Yellow semisolid; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.19-3.24 (m, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 14.6, 62.4, 62.4, 77.7, 100.4, 111.6, 125.3, 125.5, 126.7, 128.4, 129.7, 133.8, 136.4, 143.6, 147.7, 198.4; IR (neat) 3467, 3011, 2978, 2928, 2883, 1668, 1616, 1596, 1582, 1449, 1372, 1347, 1316, 1266, 1240, 1158, 1105, 1061, 756 cm⁻¹; HRMS (ESI) Calcd for C₁₉H₂₂IO₄S (M+H)⁺ 473.0284, found 473.0267.

5-2-11. (*E*)-4,4-Diethoxy-3-iodo-1-phenyl-2-(2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)but-2-en-1-one (**E-3g**)⁶⁵; Yellow oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.0 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.77-2.83 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 5.51 (d *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.64 (d *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H), 8.04-8.06 (m, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 14.6, 14.7, 62.4, 63.1, 92.8, 100.0, 101.3, 126.6, 128.8, 130.0, 134.8, 136.3, 139.5, 196.9; IR (neat) 3434, 3019, 2929, 1641, 1595, 1450, 1415, 1321, 1285, 1257, 1215, 1156, 1110, 1062, 931, 843, 824, 757 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₆H₁₈Cl₃IO₄-I (M)⁺ 379.0271, found 379.0255.

5-2-12. (*E*)-2-(2,2-Diethoxy-1-iodoethylidene)-3-hydroxy-1-phenyloctan-1-one (**E-3h**)⁶⁵; Yellow oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.23-1.81 (m, 8H), 2.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.71-4.75 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 14.0, 14.6, 14.6, 22.5, 25.5, 31.3, 35.5, 62.3, 79.2, 100.4, 108.3, 128.6, 129.7, 133.9, 136.5, 149.9, 195.8; IR (neat) 3504, 2954, 2930, 2867, 1667, 1615, 1595, 1448, 1374, 1315, 1249, 1167, 1115, 1062, 955, 756 cm⁻¹; HRMS (ESI) Calcd for C₂₀H₃₀IO₄ (M+H)⁺ 461.1189, found 461.1146.

5-2-13. (*E*)-2-[Hydroxy(phenyl)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**E-5a**)⁶⁵; Orange oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.08 (s, 3H), 3.23 (brs, 1H), 4.05 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.66-7.69 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 55.6, 72.7, 81.2, 95.8, 106.5, 126.2, 128.0, 128.3, 128.4, 129.4, 133.7, 136.3, 140.1, 147.4, 195.5; IR (neat) 3446, 3016, 2930, 1668, 1449, 1253, 1150, 1051, 939, 757, 698 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₉H₁₉IO₄ (M)⁺ 438.0328, found 438.0348.

5-2-14. (*Z*)-2-[Hydroxy(phenyl)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**Z-5a**)⁶⁵; Orange semisolid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.47 (s, 3H), 3.49 (brs, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.10-7.25 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 4H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 56.2, 70.4, 72.9, 95.4, 101.1, 126.3, 128.0, 128.5, 129.9, 133.6, 134.1, 140.1, 151.3, 197.2; IR (neat) 3521, 3058, 2933, 1660, 1587, 1449,

1387, 1272, 1033, 805, 761, 691 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{IO}_4$ (M)⁺ 438.0328, found 438.0324.

5-2-15. (*Z*)-3-Iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**6**)⁶⁵; Yellow oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.43 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.66-7.67 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 55.8, 76.2, 95.8, 112.0, 128.4, 128.6, 128.7, 133.4, 136.7, 190.3; IR (neat) 3060, 2991, 2935, 2842, 1670, 1597, 1448, 1260, 1220, 1150, 1111, 1045, 921, 863, 757, 702 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IO}_3$ (M)⁺ 331.9909, found 331.9896.

5-2-16. (*E*)-2-[(4-Chlorophenyl)(hydroxy)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**E-5b**)⁶⁵; Colorless oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.10 (s, 3H), 3.21 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 4H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 55.7, 72.7, 80.6, 95.8, 107.1, 127.7, 128.5, 128.6, 129.4, 133.8, 134.0, 136.2, 138.7, 146.8, 195.3; IR (neat) 3440, 2990, 2880, 1667, 1489, 1255, 1150, 1012, 812, 688 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClIO}_4$ (M)⁺ 471.9938, found 471.9919.

5-2-17. (*Z*)-2-[(4-Chlorophenyl)(hydroxy)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**Z-5b**)⁶⁵; Brown semisolid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.49 (s, 3H), 3.60 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 56.7, 70.6, 72.1, 95.4, 101.5, 127.7, 128.6, 129.9, 133.8, 133.8, 133.9, 138.5, 150.9, 197.1; IR (neat) 3510, 2947, 1661, 1590, 1488, 1445, 1403, 1275, 1147, 1101, 1029, 948, 850, 813, 710 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClIO}_4$ (M)⁺ 471.9938, found 471.9925.

5-2-18. (*E*)-2-[Hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**E-5c**)⁶⁵; Orange semisolid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.02 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.05 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 55.2, 55.5, 72.6, 80.9, 95.8, 105.8, 113.7, 127.7, 128.5, 129.4, 132.4, 133.8, 136.4, 147.7, 159.3, 195.6; IR (neat) 3451, 3007, 2938, 1673, 1611,

1510, 1452, 1377, 1247, 1025, 864, 822, 745 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{IO}_5$ (M)⁺ 468.0434, found 468.0438.

5-2-19. (*Z*)-2-[Hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**Z-5c**)⁶⁵; Yellow semisolid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.29 (brs, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.55 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 55.3, 56.2, 70.3, 72.8, 95.4, 100.6, 113.9, 127.7, 128.5, 129.9, 132.3, 133.6, 151.6, 159.3, 197.3; IR (neat) 3520, 2938, 2842, 1662, 1606, 1513, 1444, 1256, 1179, 1143, 1032, 942, 815, 724, 684 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{IO}_5$ -I (M)⁺ 341.1389, found 341.1392.

5-2-20. (*E*)-2-[Hydroxy(*p*-tolyl)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**E-5d**)⁶⁵; White semisolid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.26 (s, 3H), 3.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 4.05 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 21.1, 55.5, 72.7, 81.1, 95.8, 106.2, 126.3, 128.4, 129.0, 129.5, 133.7, 136.4, 137.2, 137.8, 147.6, 195.5; IR (neat) 3483, 2932, 1659, 1513, 1448, 1402, 1317, 1242, 1063, 928, 802, 760, 692 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{IO}_4$ -I (M)⁺ 325.1440, found 325.1429.

5-2-21. (*Z*)-2-[Hydroxy(*p*-tolyl)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**Z-5d**)⁶⁵; White semisolid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.26 (s, 3H), 3.31 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 4.55 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 21.1, 56.1, 70.3, 73.0, 77.2, 95.4, 100.6, 126.3, 128.5, 129.2, 129.9, 133.5, 134.2, 137.2, 137.8, 151.5, 197.2; IR (neat) 3504, 2934, 1652, 1591, 1516, 1445, 1244, 1144, 1044, 923, 806, 686 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{IO}_4$ (M)⁺ 452.0485, found 452.0471.

5-2-22. (*E*)-2-[Hydroxy(naphthalen-1-yl)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**E-5e**)⁶⁵; Orange oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.11 (s,

3H), 3.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.29-7.79 (m, 9H), 8.09-8.10 (m, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 55.6, 72.6, 78.6, 95.8, 107.4, 123.6, 124.6, 125.3, 125.6, 126.4, 128.1, 128.5, 128.9, 128.9, 130.8, 133.4, 133.6, 135.2, 135.8, 147.8, 195.7$; IR (neat): 3462, 3055, 3017, 2933, 2892, 1668, 1622, 1596, 1449, 1405, 1373, 1315, 1260, 1242, 1216, 1151, 1105, 1061, 993, 936, 799, 755 cm^{-1} ; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{IO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 489.0563, found 489.0530.

5-2-23. (*Z*)-2-[Hydroxy(naphthalen-1-yl)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**Z-5e**)⁶⁵; Light yellow semisolid; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.46$ (s, 3H), 3.56 (brs, 1H), 4.61 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.25-7.80 (m, 9H), 8.17-8.19 (m, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 56.2, 69.9, 70.4, 95.6, 100.9, 122.7, 125.1, 125.4, 125.7, 126.5, 128.2, 128.8, 129.0, 129.5, 130.3, 133.3, 133.6, 133.8, 135.0, 151.1, 197.1$; IR (neat): 3433, 3066, 3012, 2935, 2892, 1667, 1596, 1511, 1449, 1315, 1275, 1241, 1216, 1150, 1104, 1062, 1029, 986, 936, 927, 799, 755 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{IO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 489.0563, found 489.0530.

5-2-24. (*E*)-2-[Hydroxy(thiophen-2-yl)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**E-5f**)⁶⁵; Yellow oil. ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.10$ (s, 3H), 3.39 (brs, 1H), 4.07 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 7.16-7.17 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 2H); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 55.6, 72.6, 78.3, 95.7, 106.7, 125.3, 125.3, 126.7, 128.5, 129.4, 133.9, 136.5, 143.7, 146.8, 195.1$; IR (neat): 3450, 3011, 2937, 2885, 1667, 1622, 1595, 1582, 1449, 1375, 1315, 1242, 1216, 1179, 1151, 1105, 1049, 1004, 932, 755 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{IO}_4\text{S}$ (M) $^+$ 443.9892, found 443.9891.

5-2-25. (*Z*)-2-[Hydroxy(thiophen-2-yl)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (**Z-5f**)⁶⁵; Yellow semisolid; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.47$ (s, 3H), 3.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 7.03-7.04 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.87-7.89 (m, 2H); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 56.1, 69.5, 70.6, 95.5, 101.6, 125.4, 125.6, 126.9, 128.6, 129.9, 133.7, 134.2, 144.0, 150.5, 196.9$; IR (neat)

3411, 2019, 1667, 1596, 1450, 1316, 1260, 1216, 1150, 1103, 1041, 926, 764 cm⁻¹;
HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₁₇IO₄S (M)⁺ 443.9892, found 443.9873.

5-2-26. (*E*)-3-Hydroxy-2-[1-iodo-2-(methoxymethoxy)-ethylidene]-1-phenyloctan-1-one (**E-5g**)⁶⁵; Orange oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.24-1.80 (m, 8H), 2.26 (brs, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.05 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.63-4.67 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 14.0, 22.5, 25.5, 31.3, 35.5, 55.5, 72.6, 79.7, 95.7, 103.4, 128.7, 129.5, 133.9, 136.5, 149.2, 195.4; IR (neat) 3478, 3066, 2954, 2931, 2854, 1667, 1622, 1596, 1581, 1449, 1375, 1315, 1256, 1179, 1151, 1105, 1033, 938, 923, 754 cm⁻¹; HRMS (ESI) Calcd for C₁₈H₂₆IO₄ (M+H)⁺ 433.0876, found 433.0847.

5-2-27. (*Z*)-3-Hydroxy-2-[1-iodo-2-(methoxymethoxy)-ethylidene]-1-phenyloctan-1-one (**Z-5g**)⁶⁵; Light yellow semisolid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.22-1.40 (m, 4H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.57-1.66 (m, 3H), 2.70 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 4.52 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.75-4.83 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 8.01-8.04 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 14.0, 22.5, 25.6, 31.4, 36.4, 56.2, 70.0, 71.4, 95.4, 100.0, 128.8, 130.0, 133.8, 134.4, 152.9, 197.2; IR (neat): 3451, 3060, 3004, 2954, 2932, 2854, 1665, 1596, 1580, 1449, 1314, 1259, 1152, 1103, 1039, 938, 757 cm⁻¹; HRMS (ESI) Calcd for C₁₈H₂₆IO₄ (M+H)⁺ 433.0876, found 433.0847.

5-2-28. (*E*)-2-[Hydroxy(phenyl)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-(thiophen-2-yl)but-2-en-1-one (**E-5h**)⁶⁵; Yellow oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.17 (s, 3H), 3.19 (brs, 1H), 4.16 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.17-7.29 (m, 4H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.61-7.62 (m, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 55.5, 72.7, 80.8, 95.8, 107.3, 125.8, 127.8, 128.0, 128.1, 135.8, 139.7, 143.4, 147.5, 187.0; IR (neat): 3449, 3016, 2936, 1638, 1516, 1453, 1409, 1355, 1214, 1153, 1108, 1048, 918, 856, 755 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₁₇IO₄S-I (M)⁺ 317.0848, found 317.0857.

5-2-29. (*Z*)-2-[Hydroxy(phenyl)methyl]-3-iodo-4-(methoxymethoxy)-1-(thiophen-2-yl)but-2-en-1-one (**Z-5h**)⁶⁵; Yellow oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.47 (s, 3H), 3.55 (brs, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.96 (d, *J*

= 6.0 Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.36-7.47 (m, 3H), 7.62-7.63 (m, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 56.2, 70.4, 72.6, 95.3, 101.8, 126.2, 128.0, 128.2, 128.5, 135.5, 135.7, 140.1, 151.9, 189.5; IR (neat) 3444, 3020, 2941, 1642, 1515, 1411, 1354, 1214, 1150, 1051, 922, 759 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₁₇IO₄S-C₂H₅O (M)⁺ 398.9552, found 398.9536.

5-2-30. (*E*)-3-[Hydroxy(phenyl)methyl]-4-iodo-5-(methoxymethoxy)pent-3-en-2-one (**E-5i**)⁶⁵; Yellow oil; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 2.01 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 4.32 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.83 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 32.2, 56.0, 72.5, 80.2, 95.6, 106.6, 125.7, 128.0, 128.6, 139.7, 151.1, 202.9; IR (neat) 3434, 3060, 3029, 2997, 2946, 2886, 1698, 1605, 1494, 1449, 1352, 1213, 1149, 1104, 1044, 920, 759, 705 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₄H₁₇IO₄-HO (M)⁺ 359.0144, found 359.0145.

5-2-21. (*Z*)-3-[Hydroxy(phenyl)methyl]-4-iodo-5-(methoxymethoxy)pent-3-en-2-one (**Z-5i**)⁶⁵; Yellow oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.09 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.27-7.40 (m, 5H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 30.1, 56.1, 70.0, 71.6, 95.5, 97.9, 125.9, 128.1, 128.7, 139.6, 154.1, 204.9; IR (neat) 3397, 3010, 2932, 2891, 1700, 1626, 1494, 1450, 1350, 1215, 1149, 1109, 1050, 919, 757, 700 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₄H₁₇IO₄-I (M)⁺ 249.1127, found 249.1126.

5-3. 四置換フラン環の合成

5-3-1. (*Z*)-3-(Diethoxymethyl)-2-[hydroxy(phenyl)methyl]-1,5-di-phenylpent-2-en-4-yn-1-one (**7**)⁶⁵;

ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(3.5 mg, 0.0050 mmol)、ヨウ化銅(3.8 mg, 0.020 mmol)、フェニルアセチレン (20.5 mg, 0.201 mmol)、トリエチルアミン(0.5 mL)、及び *N,N*-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)の混合溶液にヨードアルドール生成物 **E-3a**(46.6 mg, 0.0999 mmol)を加えて、アルゴン大気下、90 °Cで 20 時間の攪拌を行った。反応混合物を室温まで冷却してから、水、2M塩酸水溶液、及び酢酸エチルを加えることで反応を停止させた。分層分離により得られた水層に対して酢酸エチルへ抽出を行った。混合有機層は飽和飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水で洗浄を行い、硫酸ナトリウ

ムを加えることで乾燥させた。ろ過により硫酸ナトリウムを除去し、ろ液は減圧留去により濃縮した。得られた粗生成物を、TLC シリカゲル(溶離液：ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)を用いた精製を行うことでエニノール **7** (32.1 mg, 73 %)を得た。得られた生成物の構造解析データを記す。

5-3-2. The enynol (7) ⁶⁵ ; Yellow oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.14-3.28 (m, 2H), 3.41-3.58 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.13-7.53 (m, 13H), 7.64-7.66 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 14.6, 14.7, 61.8, 62.1, 74.7, 84.2, 99.2, 99.4, 122.6, 123.9, 125.9, 127.7, 128.1, 128.3, 128.4, 128.9, 129.1, 131.8, 133.1, 137.5, 141.1, 147.6, 197.2; IR (neat): 3433, 3022, 2929, 1649, 1214, 1050, 747 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₉H₂₈O₄-C₂H₅O (M)⁺ 395.1647, found 395.1646.

5-3-3. [5-Benzyl-4-(diethoxymethyl)-2-phenylfuran-3-yl](phenyl)methanone (8). ⁶³ ; ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II) (3.6 mg, 0.0138 mmol)のテトラヒドロフラン(0.5 mL)溶液にエニノール **7** (32.0 mg, 0.726 mmol)を加えた。反応混合物をアルゴン大気下で還流加熱をしながら 2 時間の攪拌を行った。反応混合物を室温まで冷却してから、飽和塩化アンモニウム水溶液、及び酢酸エチルを加えることで反応を停止させた。分層分離により得られた水層に対して酢酸エチルで抽出を行った。混合有機層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水で洗浄を行い、硫酸ナトリウムを加えることで乾燥させた。ろ過により硫酸ナトリウムを除去し、ろ液は減圧留去により濃縮した。得られた粗生成物を、TLC シリカゲル(溶離液：ヘキサン/酢酸エチル = 4/1, 2 回展開)を用いた精製することで、四置換フラン **8** (5.9 mg, 18 %)、及び **9** (9.7 mg, 36 %)をそれぞれ得た。得られた生成物の構造解析データを記す。

5-3-4. The furans (8) ⁶⁵ ; Yellow oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H), 3.38 (dq, *J* = 6.9, 9.2 Hz, 2H), 3.52 (dq, *J* = 6.9, 9.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 7.13-7.25 (m, 4H), 7.30-7.40 (m, 8H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 14.8, 33.3, 61.2, 97.0, 120.6, 120.7, 126.0, 126.3, 128.0, 128.4, 128.4, 128.8, 129.7, 133.1, 127.7, 128.3, 150.2, 151.5, 193.6; IR (neat): 3062, 3029, 2976, 2928, 2892, 2882, 1667, 1598, 1582, 1560, 1493, 1448, 1415, 1390, 1340, 1315, 1285, 1257, 1228, 1174, 1127, 1086, 1054, 1027, 902, 767 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₉H₂₈O₄ (M)⁺ 440.1988, found 440.1991.

5-3-5. *4-Benzoyl-2-benzyl-5-phenylfuran-3-carbaldehyde (9)*⁶⁵; Yellow oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.43 (s, 2H), 7.24-7.53 (m, 13 H), 7.85-7.87 (m, 2H), 9.89 (s, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 33.5, 119.3, 123.3, 126.6, 127.3, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.1, 129.6, 133.7, 135.9, 137.2, 152.3, 161.2, 184.8, 191.9; IR (neat) 3020, 1684, 1559, 1495, 1448, 1216, 1024, 900, 757 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₅H₁₈O₃-C₆H₅ (M)⁺ 289.0865, found 289.0860.

5-4-6. *{5-Benzyl-4-[(methoxymethoxy)methyl]-2-phenylfuran-3-yl}(phenyl)methanone (10)*⁶⁵;

ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(33.8 mg, 0.0482 mmol), ヨウ化銅(36.6 mg, 0.192 mmol), フェニルアセチレン(197 mg, 1.93 mmol), トリエチルアミン (1.0 mL)の混合物に対して、ヨードアルドール生成物 **E-5a** (416 mg, 0.949 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)溶液を加えて、90 °C に過熱をしたまま、6 日間の反応を行った。混合物を室温まで冷却してから、飽和塩化アンモニウム水溶液、及び酢酸エチルを加えることで反応を停止させた。分層分離により得られた水層に対して酢酸エチルで抽出を行った。混合有機層は硫酸ナトリウムを加えることで乾燥させた。ろ過により硫酸ナトリウムを除去し、ろ液は減圧留去により濃縮した。得られた粗生成物を、TLC シリカゲル(分離液：ヘキサン/酢酸エチル = 4/1, 2 回展開) を用いた精製を行うことで、四置換フラン **10** (191 mg, 49 %)を得た。得られた生成物の構造解析データを記す。

5-4-7. *The furans (10)*⁶⁵; Yellow oil; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 3.23 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 7.16-7.19 (m, 3H), 7.29-7.38 (m, 9H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.82-7.83 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 32.4, 55.2, 59.0, 95.6, 119.0, 121.1, 126.6, 126.8, 128.2, 128.3, 128.6, 128.6, 129.6, 129.7, 133.1, 137.4, 147.5, 152.1, 152.5, 193.1; IR (neat) 3061, 3027, 2933, 2879, 2823, 1657, 1597, 1580, 1560, 1495, 1448, 1401, 1320, 1224, 1148, 1100, 1036, 971, 906 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₇H₂₄O₄ (M)⁺ 412.1675, found 412.1655.

5-4. ヨード Mannich 反応

5-4-1. Ethyl (*E*)-3-benzoyl-5,5-diethoxy-4-iodo-2-[(4-methoxyphenyl)amino]pent-3-enoate (**E-12**);

四ヨウ化チタン(100 mg, 0.18 mmol)のジクロロメタン(1.0 mL)溶液に対して、 γ -ジエトキシ-アルキニルケトン **1a** (34.8 mg, 0.15 mmol)とイミノエステル **11** (37.3 mg, 0.18 mmol)のジクロロメタン(2.0 mL)溶液をアルゴン大気下、-40 °Cで徐々に加えた。そのまま 1.5 時間の攪拌を行った後に、反応混合物に 10 % 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、続いて酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を逐次で加えることで反応を停止させた。セライトを用いた濾過により得られた溶液の有機溶剤を減圧除去を行い、残留物をシリカゲル TLC(溶離液：ヘキサン/酢酸エチル/トルエン = 3/1/1)を用いた精製を行うことでヨード Mannich 生成物 **E-12** (34.8 mg, 41%)を得た。得られた生成物の構造解析データを記す。

5-4-2. Iodo-Mannich product (E-12); Yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 0.98 (dd, J = 6.9, 7.3 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.00 (dq, J = 6.9, 9.7 Hz, 1H), 3.26 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.47 (dq, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.08 (s, 1H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 13.9, 14.6, 14.6, 55.7, 61.7, 62.3, 62.4, 67.3, 100.0, 114.8, 115.4, 115.5, 128.3, 129.2, 133.8, 136.2, 140.1, 145.1, 152.8, 169.5, 194.6; IR (neat) 3374, 3065, 2978, 2932, 2907, 2831, 1739, 1661, 1595, 1515, 1449, 1369, 1290, 1238, 1156, 1113, 1063, 1031, 822, 736, 690 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{INO}_6\text{-I (M)}^+$ 440.2073, found 440.2068.

5-4-3. Ethyl (*E*)-3-benzoyl-4-iodo-5-(methoxymethoxy)-2-[(4-methoxyphenyl)amino]pent-3-enoate (**E-13**);

四ヨウ化チタン(100 mg, 0.18 mmol)のジクロロメタン (1.0 mL)溶液に対して、 γ -メトキシメトキシ-アルキニルケトン **1b** (36.8 mg, 0.18 mmol)とイミノエステル **11** (31.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン (2.0 mL)溶液をアルゴン大気下、-50 °Cで徐々に加えた。そのまま 1.5 時間の攪拌を行った後に、反応混合物に 10 % 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、続いて酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を逐次で加えることで反応を停止させた。セライトを用いたろ過により得られた溶液の有機溶剤を減圧除去により取り除き、残留物をシリカゲル TLC(溶離液：ヘキサン/酢酸エチル/ジクロロメタン = 4/1/1)を用いた精製を行う

ことでヨード Mannich 生成物 **E-13** (41.9 mg, 52 %)、及び **Z-13** (22.6 mg, 28%) を得た。得られた各生成物の構造解析データを記す。

5-4-4. *Ethyl-(E)-3-benzoyl-4-iodo-5-(methoxymethoxy)-2-[(4-methoxyphenyl)amino]pent-3-enoate (E-13)*; Yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.32$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.25-4.33 (m, 2H), 4.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.74-6.78 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.0, 55.5, 55.7, 62.3, 67.7, 72.2, 95.3, 110.2, 114.8, 115.3, 128.5, 129.0, 133.7, 136.4, 140.2, 144.9, 152.8, 169.6, 193.9$; IR(neat) 3376, 3060, 2991, 2943, 2904, 2831, 1741, 1663, 1595, 1511, 1450, 1285, 1240, 1204, 1151, 1105, 1031, 942, 822, 755 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{INO}_6$ (M) $^+$ 539.0805, found 539.0807.

5-4-5. *Ethyl-(Z)-3-benzoyl-4-iodo-5-(methoxymethoxy)-2-[(4-methoxyphenyl)amino]pent-3-enoate (Z-13)*; Yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.27$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.16-4.30 (m, 2H), 4.44 (brs, 1H), 4.45 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.71-6.75 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.0, 55.7, 56.2, 59.3, 62.5, 70.3, 95.7, 103.0, 114.8, 115.1, 128.4, 129.7, 133.5, 134.2, 139.9, 145.6, 153.0, 169.2, 196.3$; IR (neat) 3377, 3060, 2992, 2945, 2898, 2830, 1740, 1664, 1596, 1511, 1449, 1239, 1208, 1151, 1105, 1034, 944, 822, 755 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{INO}_6$ (M) $^+$ 539.0805, found 539.0807.

5-5. イソキノリン合成

2-(2-オキシ-2-フェニルエチル)ベンズニトリル(**16a**)、(**16c**)、及び(**16e**)は2-ベンズニトリルとメチルベンゾエート類から、文献を参考にして合成を行った。⁶⁷

5-5-1. 2-(2-(4-Fluorophenyl)-2-oxoethyl)benzotrile (**16b**) ;

N,N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)へ水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル含有, 800 mg, 20.0 mmol)を加えたスラリーを攪拌しながら還流した。スラリーに対して2-メチルベンズニトリル(593 mg, 5.06 mmol)、及び4-フルオロベンゾエート(1.00 g, 6.49 mmol)を滴下した。次いで、触媒量のメタノールを加えた後、7時間にわたって還流を行った。0 °Cへ冷却し、反応停止のために水(10 mL)と2M

塩酸水(10 mL)をそれぞれ加えた。酢酸エチル(30 mL)で分層分離を行い、水層は酢酸エチル(30 mL×2)で抽出した。混合有機質層は、飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えることで乾燥した。ろ過により硫酸ナトリウムを除去した。溶剤を減圧留去させた粗生成物は、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶離液：ヘキサン/酢酸エチル = 6/1~2/1)により精製した。2-(2-(4-Fluorophenyl)-2-oxoethyl)benzotrile **16b** の収率は 28 % (285 mg)であった。

5-5-2. 2-(2-(4-Fluorophenyl)-2-oxoethyl)benzotrile (16b) ; White solid. Mp 88-90 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07-8.10 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 4.52 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 193.8, 166.0 (d, *J* = 256 Hz), 138.3, 132.8, 132.6 (d, *J* = 2.9 Hz), 132.6, 131.0, 127.7, 117.8, 115.9 (d, *J* = 21.1 Hz), 113.5, 43.5. IR (KBr): 3064, 2904, 2230, 1686, 1595, 1504, 1449, 1412, 1335, 1304, 1231, 1159, 1099, 1045, 994, 895, 839, 768, 709 cm⁻¹. HRMS (EI): Calcd for C₁₅H₁₀FNO 239.0746 (M)⁺, found: 239.0742.

5-5-3. 2-(2-(4-Bromophenyl)-2-oxoethyl)benzotrile (16d) ;

N,N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)へ水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル含有, 800mg, 20.0 mmol)を加えたスラリーを攪拌しながら還流した。スラリーに対して 2-メチルベンゾニトリル(593 mg, 5.06 mmol)、メチル-4-ブロモベンゼン(1.40 g, 6.54 mmol)、及び *N,N*-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)を加えた。続いて、触媒量のメタノールを加えた後、18 時間にわたって還流を行った。0°Cへ冷却してから、反応停止のために水(10 mL)と 2M 塩酸水(10 mL)をそれぞれ加えた。酢酸エチル(30 mL)で分層分離を行い、水層は酢酸エチル(30 mL×2)で抽出した。混合有機層は、飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えることで十分に乾燥した後に、ろ過により硫酸ナトリウムを除去した。溶剤を減圧留去させた粗生成物は、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶離液：ヘキサン/酢酸エチル = 6/1)によって精製した。2-(2-(4-Bromophenyl)-2-oxoethyl)benzotrile **16d** を収率 89 % (1.35g)で得た。

5-5-4. 2-(2-(4-Bromophenyl)-2-oxoethyl)benzotrile (16d) ;

Light yellow solid. Mp 111-113 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.90-7.93 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 4.51 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.4, 138.1, 134.9, 132.8, 132.8, 130.9, 129.8, 128.9, 127.7, 117.8, 113.5, 43.5. IR (KBr): 3066, 3033, 2945, 2907, 2228, 1689,

1586, 1486, 1449, 1397, 1339, 1284, 1206, 1182, 1074, 994, 822, 763 cm^{-1} . HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ 298.9946 (M)⁺, found 298.9944.

5-5-5. 5-Chloro-2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzotrile (16f) ;

N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中に水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル含有, 564 mg, 14.1 mmol)を加えたスラリーを攪拌しながら還流した。スラリーに対して 5-クロロ-2-メチルベンゾエート(534 mg, 3.52 mmol)、メチルベンゾエート(653 mg, 4.80 mmol)、ジメチルエーテル(3.5 mL)を加えた。次いで、触媒量のメタノールを加えた後、7 時間にわたって還流を行った。0°Cへ冷却し、反応停止のために水(10 mL)と 2M 塩酸水(10 mL)をそれぞれ加えた。酢酸エチル(30 mL)で分層分離を行い、水層は酢酸エチル(30 mL×2)で抽出した。混合有機質層は、飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行い、硫酸ナトリウムを加えることで乾燥した。ろ過により硫酸ナトリウムを除去した後に、溶剤を減圧留去させた粗生成物は、エタノールを用いて再結晶を行い、収率 76% (684 mg)で 5-Chloro-2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzotrile **16f** を得た。

5-5-6. 5-Chloro-2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzotrile (16f) ;

White solid. Mp 142-144 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.03-8.05 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.32-7.34 (m, 1H), 4.52 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.8, 137.0, 136.0, 133.8, 133.6, 133.1, 132.4, 132.2, 128.9, 128.3, 116.6, 115.1, 43.0. IR (KBr): 3084, 3061, 3033, 2945, 2902, 2230, 1690, 1596, 1483, 1448, 1419, 1335, 1222, 1209, 1192, 1119, 1000, 993, 881, 849, 754 cm^{-1} . HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ 255.0451 (M)⁺, found 255.0453.

5-5-7. 5-Iodo-2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzotrile (16g) ;

N,N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)中に水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル含有, 480 mg, 12.0 mmol)を加えたスラリーを攪拌しながら還流した。スラリーに対して 5-ヨード-2-メチルベンゾニトリル(729 mg, 3.00 mmol)、メチルベンゾエート (544 mg, 4.00 mmol)、及びジメチルエーテル (3.0 mL)を加えた。次いで、触媒量のメタノールを加えた後、7 時間にわたって還流を行った。0°Cへ冷却し、水(10 mL)と 2M 塩酸水(10 mL)を加えることで反応を停止させた。酢酸エチル(30 mL)で分層分離を行い、水層は酢酸エチル(30 mL×2)で抽出した。混合有機質層は、飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えることで乾燥した後に、ろ過により硫酸ナトリウムを除去した。溶剤を減圧留去させた粗生成物は、エタノールを用いて再結晶を行い、収率 61% (635 mg)で 5-Iodo-2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzotrile **16g** を得た。

5-5-8. *5-Iodo-2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzotrile (16g)* ; Yellow white solid. Mp 134-136 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.98-8.04 (m, 3H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 1H), 4.49 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.7, 141.8, 140.8, 138.1, 136.0, 133.8, 132.6, 128.8, 128.3, 116.3, 115.6, 91.7, 43.2. IR (KBr): 3097, 3056, 3033, 2951, 2884, 2230, 1688, 1594, 1479, 1448, 1416, 1385, 1332, 1204, 1110, 988, 906, 868, 837, 806, 752 cm⁻¹. HRMS (EI): Calcd for C₁₅H₁₀INO 346.9807 (M)⁺, found 346.9820.

5-6.シアノケトエステルの合成

シアノケトエステル(**23**) は文献を参考にして合成を行った。⁶⁸

5-6-1. 2-(2-Benzoylphenyl)-2-cyanoacetate (**23a**) ;

2-フルオロベンゾフェノン(936 mg, 4.68 mmol)、シアン酢酸エチル(1.06g, 9.40 mmol)、炭酸セシウム(3.06 g, 9.39 mmol)、及びジメチルスルホキシド(20 mL)の混合物に対して、130~140 °Cに加熱しながら5時間の攪拌を行った。続いて水(20 mL)を加えることで反応停止した。反応終了物をセライトを用いたろ過を行い、酢酸エチル/ヘキサン = 1/4 の混合溶液で抽出した。油水分離を行い、有機層に対して2M塩酸水、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。硫酸ナトリウムをろ過により除去した後に、減圧留去により粗生成物を得た。粗生成物はシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶離剤：ヘキサン/酢酸エチル/ジクロロメタン = 16/2/1)によって精製を行った。得られた2-(2-Benzoylphenyl)-2-cyanoacetate **23a** の収率は39% (538 mg)であった。

5-6-2. 2-(2-Benzoylphenyl)-2-cyanoacetate (**23a**) ;

Orange oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71-7.80 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 4H), 5.70 (s, 1H), 4.09-4.23 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 197.2, 164.7, 137.2, 136.6, 133.3, 131.9, 131.2, 130.3, 130.1, 129.9, 128.4, 128.3, 115.7, 63.2, 40.1, 13.7. IR (neat): 3064, 2984, 2945, 2901, 2252, 1747, 1659, 1597, 1579, 1448, 1317, 1272, 1217, 1158, 1027, 942, 926, 767, 743, 701 cm⁻¹. HRMS (EI): Calcd for C₁₈H₁₅NO₃ 293.1052 (M)⁺, found 293.1073.

5-7. 四ヨウ化チタンを用いたシアノケトン、及びシアノケトエステルのアシルヨードイソキノリンの合成方法

5-7-1. Aryliodoisoquinoline (17a or 24a) ;

四ヨウ化チタン(195mg, 0.35 mmol)のジクロロメタン(0.65 mL)溶液に対して、室温でオルトチタン酸テトライソプロピル(0.35 mmol, 0.35 mL [1.0M ジクロロメタン溶液])を加えた。10 分間の攪拌後に、サリチル酸(55.2mg, 0.40 mmol)を加えてから、更に 10 分間の攪拌を行った。続いてシアノケトン **16a**、またはシアノケトエステル **23a**(それぞれ 0.20 mmol)のジクロロメタン(1.0 mL)溶液を室温で加えてから 16 時間、または 1 時間にわたって攪拌を行った。反応終了物をセライトを用いたろ過を行い、酢酸エチル/ヘキサン= 1/4 の混合溶液で溶媒へ抽出した。油水分離を行い、有機層に対して 2M 塩酸水、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。硫酸ナトリウムをろ過により除去した後に、減圧留去により粗生成物を得た。粗生成物はシリカゲルを用いた TLC (溶離剤: トルエン/酢酸エチル= 40/1)によって精製をしてアシルヨードイソキノリン **17a or 24a** を得た。

5-7-2. 1-Iodo-3-phenylisoquinoline (17a) ; Light brown solid (40%). Mp 77-78 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07-8.11 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 151.8, 137.8, 136.9, 132.8, 131.1, 131.0, 129.0, 128.8, 128.6, 127.6, 127.4, 126.8, 116.7. IR (KBr): 3058, 3020, 1618, 1589, 1553, 1483, 1436, 1354, 1306, 1250, 1202, 1149, 1025, 955, 924, 885, 853, 818, 777, 766, 749, 718, 697, 674, 646 cm⁻¹. HRMS (EI): Calcd for C₁₅H₁₀IN-I 204.0813 (M-I)⁺, found 204.0815.

5-7-3. 3-(4-Fluorophenyl)-1-iodoisoquinoline (17b) ; Light brown solid (35%). Mp 97-99 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05-8.10 (m 3H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.5 (d, *J* = 249 Hz), 150.7, 136.9, 134.0 (d, *J* = 2.9 Hz), 132.9, 131.2, 130.9, 128.7, 128.6 (d, *J* = 8.6 Hz), 127.5, 127.4, 116.4, 115.7 (d, *J* = 22.1 Hz). IR (KBr): 3068, 3050, 1599, 1583, 1554, 1511, 1482, 1442, 1307, 1247, 1233, 1202, 1159, 1149, 954, 884, 859, 832, 771, 746, 722, 697 cm⁻¹. HRMS (EI): Calcd for C₁₅H₉FIN 348.9764 (M)⁺, found 348.9778.

5-7-4. 3-(4-Chlorophenyl)-1-iodoisoquinoline (17c) ; Light brown solid (33%). Mp 119-121 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03-8.06 (m,

2H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.5, 136.8, 136.3, 135.1, 132.9, 131.3, 131.1, 129.0, 128.9, 128.1, 127.6, 127.5, 116.7$. IR (KBr): 3052, 1617, 1552, 1497, 1307, 1248, 1094, 1010, 953, 833, 816, 772, 753, 716, 675 cm^{-1} . HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClIN-I}$ 238.0424 (M-I) $^+$, found 238.0436.

5-7-5. *3-(4-Bromophenyl)-1-iodoisoquinoline (17d)* ; Yellow orange solid (38%). Mp 141-143 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.58-7.62 ppm (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.5, 136.8, 136.7, 132.9, 131.9, 131.3, 131.1, 128.9, 128.4, 127.6, 127.6, 123.4, 116.7$. IR (KBr): 3055, 1617, 1589, 1553, 1495, 1440, 1305, 1248, 1204, 1150, 1076, 1007, 954, 886, 853, 832, 772, 754, 745, 713, 664 cm^{-1} . HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrIN-I}$ 281.9918 (M-I) $^+$, found 281.9920.

5-7-6. *1-Iodo-3-(p-tolyl)isoquinoline (17e)* ; Light brown solid (8%). Mp 91-92 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.9, 139.0, 137.0, 135.1, 132.9, 131.0, 130.9, 129.5, 128.4, 127.5, 127.4, 126.7, 116.6, 21.3$. IR (KBr): 3034, 2958, 2913, 2857, 1618, 1589, 1553, 1516, 1440, 1306, 1248, 1151, 955, 875, 831, 823, 816, 788, 772, 752, 715, 697, 672 cm^{-1} . HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{IN}$ 345.0014 (M) $^+$, found 345.0020.

5-7-7. *7-Chloro-1-iodo-3-phenylisoquinoline (17f)* ; White solid [42% (54% conversion yield on the basis of 22% of the recovered starting cyano Ketone **16f**)]. Mp 104-105 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.06$ -8.09 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.9, 10.7$ Hz, 1H), 7.39-7.50 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.1, 137.4, 135.1, 134.2, 132.1, 131.7, 131.6, 129.3, 129.2, 128.8, 126.8, 125.5, 116.2$. IR (KBr): 3060, 3030, 1574, 1543, 1498, 1470, 1347, 1290, 1248, 1176, 1085, 966, 883, 872, 826, 816, 771, 757, 695, 661 cm^{-1} . HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClIN}$ 364.9468 (M) $^+$, found 364.9480.

5-7-8. *1,7-Diiodo-3-phenylisoquinoline (17g)* ; White solid [44% (51% conversion yield on the basis of 13% of the recovered starting cyano Ketone **16g**)]. Mp 153-154 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.48$ (s, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 2H),

7.40-7.51 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.3, 141.5, 139.8, 137.4, 135.7, 132.1, 129.3, 128.9, 126.7, 125.1, 116.3, 93.8$. IR (KBr): 3063, 3027, 1570, 1536, 1497, 1344, 1290, 1248, 1175, 960, 883, 857, 813, 740, 694 cm^{-1} . HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{I}_2\text{N}$ 456.8824 (M) $^+$, found 456.8847.

5-7-9. *Ethyl-3-iodo-1-phenylisoquinoline-4-carboxylate (24a)* ; White solid (38%). Mp 131-132 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 3H), 4.60 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.7, 162.3, 137.7, 134.5, 132.1, 131.6, 130.0, 129.3, 128.4, 128.1, 128.0, 125.3, 123.9, 108.2, 62.5, 14.1$. IR (KBr): 3061, 2983, 2898, 1712, 1614, 1569, 1521, 1496, 1471, 1444, 1382, 1349, 1254, 1204, 1160, 1143, 1099, 1074, 1040, 1008, 872, 766, 760, 715, 703, 668, 643 cm^{-1} . HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{INO}_2\text{-I}$ 276.1025 (M-I) $^+$, found 276.1014.

5-7-10. *Methyl-3-iodo-1-phenylisoquinoline-4-carboxylate (24b)* ; White solid (31%). Mp 140-142 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.51-7.51 (m, 3H), 4.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.2, 162.4, 137.7, 134.6, 132.1, 131.6, 130.1, 129.4, 128.4, 128.1, 128.1, 125.2, 123.9, 108.3, 53.2$. IR (KBr): 3061, 2947, 2848, 1727, 1611, 1568, 1526, 1501, 1446, 1386, 1349, 1257, 1205, 1145, 1102, 1023, 921, 842, 798, 779, 714, 698, 671 cm^{-1} . HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{INO}_2$ 388.9913 (M) $^+$, found 388 9901.

5-8. CWJ-a-5 の合成

5-8-1. 1-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-phenylisoquinoline (27) ;

1-ヨード-3-フェニルイソキノリン **17a** (26.7 mg, 0.0806 mmol)、及び炭酸カリウム (33.4mg, 0.242 mmol)の *N,N*-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)溶媒に対して、室温で *N*-メチルピペラジン(18.1 mg, 0.181 mmol)を加えた。120 °Cで2時間の反応を行った後に、冷却してから炭酸カリウム (33.4 mg, 0.242 mmol)、及び *N*-メチルピペラジン(18.1mg, 0.181 mmol)を追加した。更に120 °Cで2時間の反応を行った後に、反応混合物を室温まで冷却して、水(10 mL)を加えることで反応を停止させた。反応終了物にジクロロメタン(10 mL×3)を用いて有機層へ溶媒抽出した。有機層に対して硫酸ナトリウムを加えて乾燥させた。硫酸ナトリウムをろ過により除去した後に、減圧留去により粗生成物を得た。粗生成物はシ

リカゲルを用いた TLC(溶離剤: 酢酸エチル)によって精製を行うことで、1-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3-phenylisoquinoline (**27**)を収率 82% (20.0 mg)で得た。⁶⁹

5-8-2. *1-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-phenylisoquinoline (27)* ; Light yellow solid. Mp 74-76 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.16-8.18 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 1H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.72 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.6, 148.3, 139.7, 139.1, 129.6, 128.5, 128.2, 127.6, 126.6, 125.7, 125.5, 120.6, 111.1, 55.3, 51.1, 46.3. IR (KBr): 3060, 2969, 2834, 2796, 2766, 2741, 1618, 1562, 1500, 1456, 1412, 1370, 1345, 1305, 1287, 1269, 1202, 1148, 1075, 1029, 1009, 943, 920, 877, 849, 837, 798, 772, 752, 695, 678 cm⁻¹. HRMS (ED): Calcd for C₂₀H₂₁N₃ 303.1736 (M)⁺, found 303.1723.

5-9. 量子化学計算の操作、及び Gaussian09 入力キーワード ⁷⁰

本論文での量子化学計算に使用した Gaussian09 の入力キーワードと解説を以下に示す。

5-9-1. 構造最適化 (最安定構造、遷移状態構造) の計算

Input Keyword Example: #p opt=(calcfc,ts,noigentest) freq rb3lyp/gen pseudo=read nosymm 6d

#P : 各計算過程の初めから終わりまでの各種計算結果情報の詳細が出力される。SCF(構造最適化の収束条件を指定)による計算の収束過程と終点情報も含まれる。

opt=ts : 遷移状態の最適化計算を Berny アルゴリズムを用いて Cartesian 座標で行う。

opt=noigentest : opt=ts に加えて EigenTest を指定すると、振動数の虚の値が 2 つ以上出力されても、計算を続行する。

opt=Calcfc : 選択された手法(HF, MP2, CASSCF, DFT, 半経験的方法でのみ指定可能)を使って計算の最初に力の定数(分子の歪み)を計算を行う。DFT 計算では、連続した構造最適化に伴うポテンシャルエネルギー差を利用する。

Freq:構造最適化が終了した構造に対して、力の定数と振動数の計算を行う。

rb3lyp:構造最適化を行うためにエネルギーやひずみを計算するのに必要な電子状態の計算方法を指定する。RHF と B3LYP の DFT 計算を指定している。

GenPseudo : Gen は基底関数の指定をするキーワード。Pseudo は ECP を読み込むために用いる。ECP とはチタンやヨウ素などの d 軌道を含む原子がある場合、

d 軌道以下の軌道(s, p 軌道)に対して、結合に関与が少ないと近似することでモデルポテンシャルを内殻電子を与えるキーワードである。d 軌道と sp 軌道を別々に基底関数と指定する。

Nosymm: 対称性を考慮しないことを指示する。デフォルトでは、対称性を考慮しており、対称性がある分子に限り、必要な CPU 時間、ディスク容量、I/O 処理を減らすことができる。

6d: d 軌道を持つ原素を持つ分子では、Gen を指定し、d 軌道に基底関数を指定しなくてはならない。5d キーワードは計算で用いられる d 殻は全て同じ数の関数となる。一方、6d キーワードは分子内の d 殻電子密度に対応した関数となる。

5-9-2. 振動数計算

Input Keyword Example:#P freq rb3lyp/gen pseudo=read nosymm 6d
temperature=223.15 Pressure=1

temperature=223.15: 熱化学解析で用いる温度を指定する。単位はケルビン(K)であり、例は 223.15 K での計算を示している。このキーワードを指定しない場合(デフォルト)では、298.15 K(摂氏 25 °C)で計算される。

Pressure=1: 熱化学解析において圧力を指定する。単位は atm であり、例は 1 atm での計算を示している。このキーワードはデフォルトでは、1.0atm で計算される。

5-9-3. IRC 計算

Input Keyword Example : # P IRC=(maxpoints=40, calcfc,readcartesianfc, stepsize=20)
b3lyp/gen nosymm guess=save geom=connectivity 6d pseudo=read

IRC=maxpoints=40: 遷移状態構造の前後に 40 点計算(Reverse, Forward 合計 80 点)を計算する。

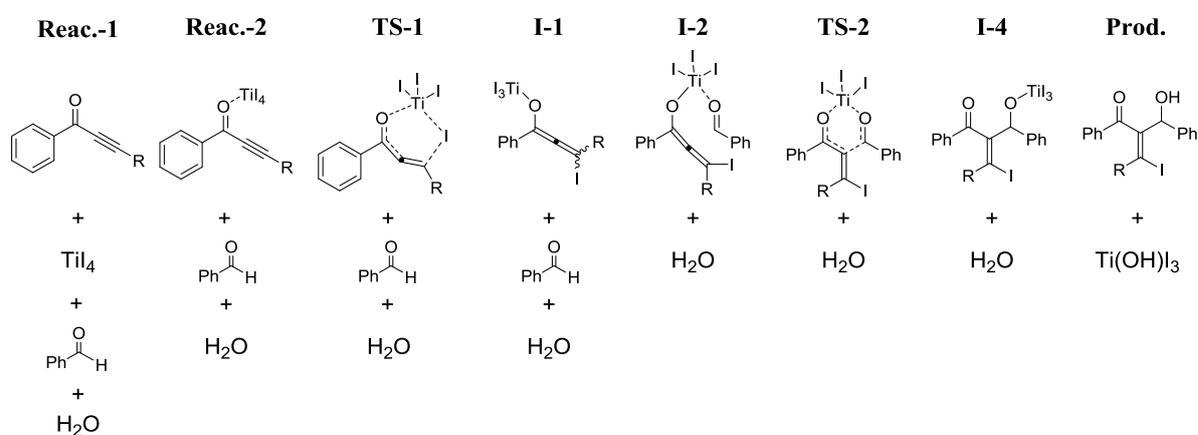
IRC= readcartesianfc: 振動数計算で求められたカーティシャン座標での力の定数を前回の計算ファイル(振動数計算結果)から読み込む(ReadCartesianFC は RCFC と同意である。)

IRC=stepsize=20: 各点の SCF 計算回数が 20 回で終了であることを指定する。
geom=connectivity: geom は分子指定の入力、定義を調整、及び幾何学に関連する出力情報を指定を指定する。入力に結合次数 0.1 を指定することにより、分子力学における原子タイプや結合に影響することなく、内部座標を生成するための結合指定が可能となる。

5-9-4. エネルギーダイアグラムの作製方法

エネルギーダイアグラムは、ギブズ自由エネルギーの加成性が成り立つものとして作成した。つまり、全原子数が合うように各段階におけるそれぞれの分子に対して、同レベルの計算を行うことで得られた各分子のポテンシャルエネルギー和の比較差を縦軸に、横軸に各段階を示している。したがって、各段階における分子間の相互作用は考慮されず、分子内の相互作用によるギブズ自由エネルギー差がエネルギーダイアグラムに表される。

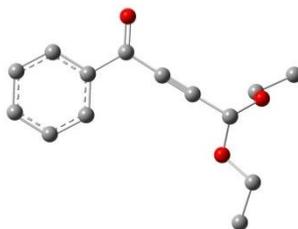
Figure 5-1 ヨードアルドール反応において計算を行った各化合物



5-10. ヨードアルドール反応のカーテシアン座標、及び画像

本論文で検討した DFT/B3LYP/6-31G(d), LANL2DZ によって得られた最適化構造の振動数計算によってえられたカーテシアン座標、及び画像を示す。画像は、灰色/炭素、赤/酸素、薄灰色/チタン、白/水素、紫/ヨウ素、緑/塩素のそれぞれの原子を示している。画像中の化合物は水素原子を省略している場合がある。

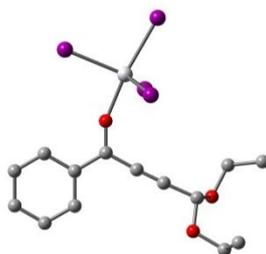
5-10-1. Reac.-1_ R = CH₂(OEt)₂



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -0.784733 | 0.549008 | 2.570462 |
| 2 | 6 | 0 | 0.094407 | 1.735730 | 2.780825 |
| 3 | 6 | 0 | 1.722879 | 3.953514 | 3.266372 |
| 4 | 6 | 0 | 0.241192 | 2.230376 | 4.086291 |
| 5 | 6 | 0 | 0.769276 | 2.358548 | 1.721019 |
| 6 | 6 | 0 | 1.581550 | 3.464779 | 1.965876 |
| 7 | 6 | 0 | 1.051662 | 3.334767 | 4.326668 |
| 8 | 6 | 0 | -0.940874 | 0.066652 | 1.203634 |
| 9 | 8 | 0 | -1.363259 | -0.014345 | 3.491807 |
| 10 | 6 | 0 | -1.075697 | -0.356271 | 0.076281 |
| 11 | 6 | 0 | -1.297773 | -0.853882 | -1.295972 |
| 12 | 8 | 0 | -0.212049 | -0.407698 | -2.075675 |
| 13 | 8 | 0 | -1.502625 | -2.242705 | -1.358241 |
| 14 | 6 | 0 | -0.421118 | -0.554064 | -3.485131 |
| 15 | 6 | 0 | 0.799458 | 0.001296 | -4.197630 |
| 16 | 6 | 0 | -0.442331 | -3.052420 | -0.825559 |
| 17 | 6 | 0 | -0.820218 | -4.505340 | -1.053535 |
| 18 | 1 | 0 | 2.356197 | 4.816296 | 3.455568 |
| 19 | 1 | 0 | -0.289490 | 1.731781 | 4.890849 |
| 20 | 1 | 0 | 0.656996 | 1.972642 | 0.712206 |
| 21 | 1 | 0 | 2.104040 | 3.944869 | 1.143159 |
| 22 | 1 | 0 | 1.163226 | 3.716547 | 5.337777 |
| 23 | 1 | 0 | -2.239544 | -0.431398 | -1.680162 |
| 24 | 1 | 0 | -0.578271 | -1.611295 | -3.732788 |
| 25 | 1 | 0 | -1.331089 | -0.005333 | -3.777348 |
| 26 | 1 | 0 | 1.699923 | -0.547721 | -3.903822 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 27 | 1 | 0 | 0.677842 | -0.088275 | -5.282664 |
| 28 | 1 | 0 | 0.945306 | 1.057486 | -3.949658 |
| 29 | 1 | 0 | -0.323316 | -2.840506 | 0.245627 |
| 30 | 1 | 0 | 0.501089 | -2.802572 | -1.326741 |
| 31 | 1 | 0 | -0.040948 | -5.164611 | -0.655611 |
| 32 | 1 | 0 | -0.937813 | -4.713316 | -2.122187 |
| 33 | 1 | 0 | -1.763897 | -4.741541 | -0.551698 |

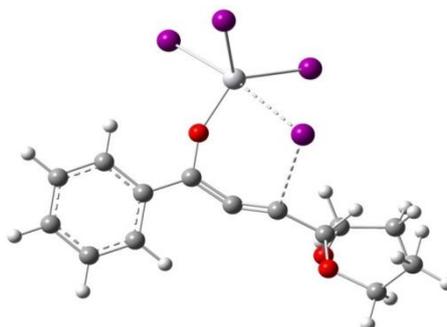
5-10-2. Reac.-2_ R = CH₂(OEt)₂



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 2.142085 | -0.518550 | -0.227708 |
| 2 | 6 | 0 | 3.266164 | -1.445228 | -0.227285 |
| 3 | 6 | 0 | 5.408919 | -3.242541 | -0.233122 |
| 4 | 6 | 0 | 4.537863 | -1.032451 | 0.231398 |
| 5 | 6 | 0 | 3.078334 | -2.767837 | -0.689328 |
| 6 | 6 | 0 | 4.148505 | -3.658164 | -0.690094 |
| 7 | 6 | 0 | 5.601681 | -1.931599 | 0.226867 |
| 8 | 6 | 0 | 2.300343 | 0.814605 | 0.233793 |
| 9 | 6 | 0 | 2.436589 | 3.360176 | 1.078939 |
| 10 | 8 | 0 | 3.606627 | 3.503524 | 1.871736 |
| 11 | 8 | 0 | 2.532224 | 4.241136 | -0.068967 |
| 12 | 6 | 0 | 3.756293 | 4.810682 | 2.546511 |
| 13 | 6 | 0 | 2.935825 | 4.885266 | 3.829682 |
| 14 | 6 | 0 | 1.257675 | 4.568098 | -0.744947 |
| 15 | 6 | 0 | 0.474556 | 5.651784 | -0.012616 |
| 16 | 1 | 0 | 6.240075 | -3.940186 | -0.235897 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 17 | 1 | 0 | 4.678849 | -0.016922 | 0.584874 |
| 18 | 1 | 0 | 2.098181 | -3.072589 | -1.037439 |
| 19 | 1 | 0 | 4.006275 | -4.672928 | -1.044217 |
| 20 | 1 | 0 | 6.577502 | -1.616050 | 0.578486 |
| 21 | 1 | 0 | 1.525751 | 3.600234 | 1.650486 |
| 22 | 1 | 0 | 4.826437 | 4.863654 | 2.755299 |
| 23 | 1 | 0 | 3.497440 | 5.603041 | 1.837853 |
| 24 | 1 | 0 | 3.195147 | 4.060741 | 4.500658 |
| 25 | 1 | 0 | 3.137981 | 5.829895 | 4.348258 |
| 26 | 1 | 0 | 1.858113 | 4.843330 | 3.634089 |
| 27 | 1 | 0 | 0.666257 | 3.653776 | -0.877630 |
| 28 | 1 | 0 | 1.575778 | 4.907948 | -1.732215 |
| 29 | 1 | 0 | 1.083874 | 6.553554 | 0.103611 |
| 30 | 1 | 0 | 0.144261 | 5.325143 | 0.980098 |
| 31 | 1 | 0 | -0.422459 | 5.913666 | -0.585628 |
| 32 | 6 | 0 | 2.382027 | 1.961401 | 0.633814 |
| 33 | 8 | 0 | 0.989623 | -0.902039 | -0.644653 |
| 34 | 22 | 0 | -0.995025 | -0.750933 | -1.079066 |
| 35 | 53 | 0 | -3.531541 | -0.208272 | -1.603653 |
| 36 | 53 | 0 | -0.090939 | 0.815054 | -3.059098 |
| 37 | 53 | 0 | -1.088851 | -3.320225 | -1.616064 |
| 38 | 53 | 0 | -1.232071 | -0.163657 | 1.520068 |

5-10-3. TS-1_ R = CH₂(OEt)₂

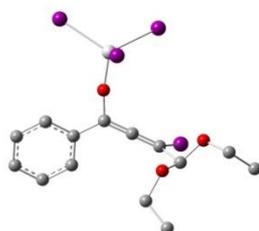


| Atomic Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 3.417601 | -2.747117 | -1.127272 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 2 | 6 | 0 | 4.458256 | -3.749199 | -1.217099 |
| 3 | 6 | 0 | 6.479415 | -5.681674 | -1.342614 |
| 4 | 6 | 0 | 5.782884 | -3.416782 | -0.847690 |
| 5 | 6 | 0 | 4.160485 | -5.057827 | -1.661211 |
| 6 | 6 | 0 | 5.170489 | -6.014600 | -1.722668 |
| 7 | 6 | 0 | 6.782930 | -4.383133 | -0.905140 |
| 8 | 6 | 0 | 3.589009 | -1.469082 | -0.630639 |
| 9 | 6 | 0 | 3.154661 | 0.895464 | 0.505547 |
| 10 | 8 | 0 | 4.032420 | 0.973010 | 1.616824 |
| 11 | 8 | 0 | 3.682107 | 1.716215 | -0.568445 |
| 12 | 6 | 0 | 4.006166 | 2.254812 | 2.352950 |
| 13 | 6 | 0 | 2.859370 | 2.308334 | 3.355376 |
| 14 | 6 | 0 | 2.695981 | 2.187081 | -1.563958 |
| 15 | 6 | 0 | 1.986595 | 3.454603 | -1.102474 |
| 16 | 1 | 0 | 7.262532 | -6.431073 | -1.391946 |
| 17 | 1 | 0 | 6.008072 | -2.405804 | -0.524747 |
| 18 | 1 | 0 | 3.147148 | -5.303378 | -1.954559 |
| 19 | 1 | 0 | 4.942350 | -7.017821 | -2.064762 |
| 20 | 1 | 0 | 7.797037 | -4.129407 | -0.617499 |
| 21 | 1 | 0 | 2.136386 | 1.214203 | 0.757867 |
| 22 | 1 | 0 | 4.975321 | 2.276703 | 2.855001 |
| 23 | 1 | 0 | 3.970087 | 3.076801 | 1.630277 |
| 24 | 1 | 0 | 2.913243 | 1.460868 | 4.044960 |
| 25 | 1 | 0 | 2.914662 | 3.235705 | 3.937950 |
| 26 | 1 | 0 | 1.880618 | 2.284125 | 2.863184 |
| 27 | 1 | 0 | 1.983544 | 1.383245 | -1.788925 |
| 28 | 1 | 0 | 3.295610 | 2.370486 | -2.457826 |
| 29 | 1 | 0 | 2.714636 | 4.241733 | -0.882734 |
| 30 | 1 | 0 | 1.381118 | 3.280283 | -0.205891 |
| 31 | 1 | 0 | 1.314382 | 3.815864 | -1.889480 |
| 32 | 6 | 0 | 3.157217 | -0.517443 | 0.053070 |
| 33 | 8 | 0 | 2.173009 | -3.070295 | -1.475196 |
| 34 | 22 | 0 | 0.314119 | -2.996940 | -1.398024 |
| 35 | 53 | 0 | -0.979658 | -0.808437 | -2.046233 |
| 36 | 53 | 0 | 0.124846 | -4.158704 | -3.797736 |
| 37 | 53 | 0 | -0.988958 | -4.830664 | -0.067524 |

38 53 0 0.927008 -1.646497 1.335613

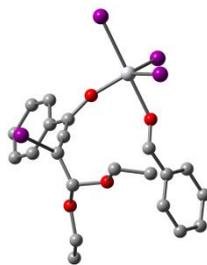
5-10-4. I-1_ R = CH₂(OEt)₂



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 3.358702 | -2.615768 | -1.072447 |
| 2 | 6 | 0 | 4.184884 | -2.816556 | -2.277982 |
| 3 | 6 | 0 | 5.765528 | -3.169692 | -4.577684 |
| 4 | 6 | 0 | 4.470948 | -1.725066 | -3.123425 |
| 5 | 6 | 0 | 4.694727 | -4.086418 | -2.603076 |
| 6 | 6 | 0 | 5.479918 | -4.257962 | -3.746422 |
| 7 | 6 | 0 | 5.256454 | -1.902370 | -4.261621 |
| 8 | 6 | 0 | 2.978496 | -1.449780 | -0.566229 |
| 9 | 6 | 0 | 3.309431 | 0.477332 | 1.021918 |
| 10 | 8 | 0 | 2.586649 | 0.213965 | 2.214016 |
| 11 | 8 | 0 | 4.667249 | 0.017592 | 1.197215 |
| 12 | 6 | 0 | 2.973531 | 1.016726 | 3.390696 |
| 13 | 6 | 0 | 2.321317 | 2.395126 | 3.378770 |
| 14 | 6 | 0 | 5.676568 | 0.631576 | 0.319380 |
| 15 | 6 | 0 | 6.183945 | 1.959922 | 0.871779 |
| 16 | 1 | 0 | 6.374004 | -3.306315 | -5.465555 |
| 17 | 1 | 0 | 4.064872 | -0.746358 | -2.890025 |
| 18 | 1 | 0 | 4.476449 | -4.934215 | -1.966529 |
| 19 | 1 | 0 | 5.866508 | -5.242974 | -3.985726 |
| 20 | 1 | 0 | 5.465748 | -1.055413 | -4.906816 |
| 21 | 1 | 0 | 3.309178 | 1.548708 | 0.771146 |
| 22 | 1 | 0 | 2.619144 | 0.418841 | 4.232386 |
| 23 | 1 | 0 | 4.066006 | 1.072332 | 3.437541 |
| 24 | 1 | 0 | 1.233751 | 2.303181 | 3.302731 |

| | | | | | |
|----|----|---|----------|-----------|-----------|
| 25 | 1 | 0 | 2.561101 | 2.931903 | 4.304521 |
| 26 | 1 | 0 | 2.672027 | 3.008888 | 2.540974 |
| 27 | 1 | 0 | 5.268849 | 0.744865 | -0.693953 |
| 28 | 1 | 0 | 6.478027 | -0.108967 | 0.278293 |
| 29 | 1 | 0 | 6.588168 | 1.822717 | 1.879474 |
| 30 | 1 | 0 | 5.389739 | 2.713745 | 0.918189 |
| 31 | 1 | 0 | 6.981161 | 2.356068 | 0.231539 |
| 32 | 6 | 0 | 2.612733 | -0.307904 | -0.078580 |
| 33 | 8 | 0 | 2.949783 | -3.772693 | -0.411488 |
| 34 | 22 | 0 | 2.349486 | -5.054101 | 0.628401 |
| 35 | 53 | 0 | 0.050013 | -4.370082 | 1.573650 |
| 36 | 53 | 0 | 2.127873 | -7.231157 | -0.771718 |
| 37 | 53 | 0 | 4.052796 | -5.408516 | 2.543877 |
| 38 | 53 | 0 | 0.765676 | 0.651333 | -0.795810 |

5-10-5. *E-I-2a* _ R = CH₂(OEt)₂

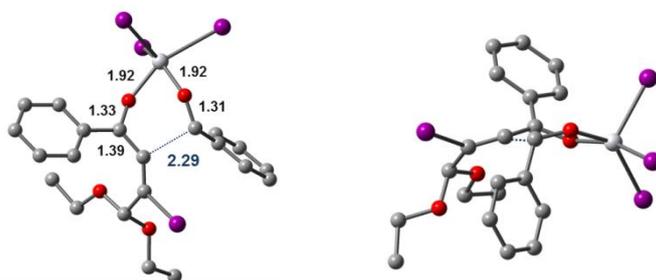


| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -3.016988 | 1.075212 | 0.138615 |
| 2 | 6 | 0 | -1.929563 | 0.836452 | 0.785297 |
| 3 | 6 | 0 | -0.847628 | 0.728963 | 1.556816 |
| 4 | 8 | 0 | 0.343433 | 0.365269 | 1.044519 |
| 5 | 22 | 0 | 1.667997 | -0.583016 | 0.277042 |
| 6 | 8 | 0 | 0.093373 | -1.709977 | -0.372202 |
| 7 | 6 | 0 | -0.833672 | -2.056519 | -1.121346 |
| 8 | 6 | 0 | -3.464850 | 2.405464 | -0.459592 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 9 | 1 | 0 | -4.419375 | 2.698482 | 0.012578 |
| 10 | 53 | 0 | 2.917543 | 1.566776 | -0.639042 |
| 11 | 53 | 0 | 2.976984 | -2.296894 | -1.409622 |
| 12 | 53 | 0 | 2.826877 | -1.387161 | 2.483802 |
| 13 | 53 | 0 | -4.559418 | -0.511940 | -0.102392 |
| 14 | 6 | 0 | -0.872945 | 1.053880 | 3.002323 |
| 15 | 6 | 0 | 0.297117 | 1.481435 | 3.648543 |
| 16 | 6 | 0 | -2.070908 | 0.970238 | 3.730546 |
| 17 | 6 | 0 | 0.263472 | 1.825635 | 4.998738 |
| 18 | 1 | 0 | 1.223637 | 1.552294 | 3.090751 |
| 19 | 6 | 0 | -2.096392 | 1.310773 | 5.079655 |
| 20 | 1 | 0 | -2.976183 | 0.630668 | 3.236151 |
| 21 | 6 | 0 | -0.929723 | 1.741152 | 5.717838 |
| 22 | 1 | 0 | 1.173849 | 2.159929 | 5.488198 |
| 23 | 1 | 0 | -3.026833 | 1.235295 | 5.635669 |
| 24 | 1 | 0 | -0.951130 | 2.005908 | 6.771460 |
| 25 | 8 | 0 | -2.463866 | 3.322936 | -0.141004 |
| 26 | 8 | 0 | -3.650426 | 2.288772 | -1.851095 |
| 27 | 6 | 0 | -2.778607 | 4.682879 | -0.445042 |
| 28 | 1 | 0 | -2.863103 | 4.810677 | -1.532566 |
| 29 | 1 | 0 | -3.751070 | 4.945447 | 0.003924 |
| 30 | 6 | 0 | -1.671037 | 5.555207 | 0.120417 |
| 31 | 1 | 0 | -1.595563 | 5.427696 | 1.204808 |
| 32 | 1 | 0 | -0.707762 | 5.287727 | -0.324793 |
| 33 | 1 | 0 | -1.873164 | 6.610319 | -0.094867 |
| 34 | 6 | 0 | -4.927748 | 2.697831 | -2.351936 |
| 35 | 1 | 0 | -5.150809 | 3.726081 | -2.030163 |
| 36 | 1 | 0 | -5.714142 | 2.042334 | -1.952653 |
| 37 | 6 | 0 | -4.878370 | 2.611181 | -3.867047 |
| 38 | 1 | 0 | -4.648332 | 1.587959 | -4.181468 |
| 39 | 1 | 0 | -5.844119 | 2.900389 | -4.295800 |
| 40 | 1 | 0 | -4.105943 | 3.276128 | -4.267039 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 41 | 6 | 0 | -1.139003 | -1.502545 | -2.421553 |
| 42 | 6 | 0 | -2.183126 | -2.097919 | -3.156755 |
| 43 | 6 | 0 | -0.421971 | -0.420054 | -2.968156 |
| 44 | 6 | 0 | -2.498831 | -1.625413 | -4.424473 |
| 45 | 1 | 0 | -2.737852 | -2.926659 | -2.725157 |
| 46 | 6 | 0 | -0.746485 | 0.051215 | -4.232384 |
| 47 | 1 | 0 | 0.379868 | 0.044253 | -2.405240 |
| 48 | 6 | 0 | -1.780120 | -0.551731 | -4.959597 |
| 49 | 1 | 0 | -3.299849 | -2.085722 | -4.994475 |
| 50 | 1 | 0 | -0.196844 | 0.886218 | -4.654839 |
| 51 | 1 | 0 | -2.026483 | -0.180408 | -5.950570 |
| 52 | 1 | 0 | -1.464778 | -2.884980 | -0.772413 |

5-10-6. *E*-TS-2a _ R = CH₂(OEt)₂

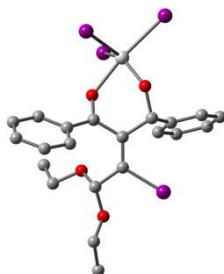


| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -3.274596 | 0.826968 | 0.254345 |
| 2 | 6 | 0 | -2.077248 | 0.409027 | 0.601685 |
| 3 | 6 | 0 | -1.012252 | 0.839268 | 1.376573 |
| 4 | 8 | 0 | 0.238152 | 0.746474 | 0.946950 |
| 5 | 22 | 0 | 1.581936 | -0.488813 | 0.362814 |
| 6 | 8 | 0 | -0.037161 | -1.486219 | 0.064310 |
| 7 | 6 | 0 | -1.245885 | -1.461046 | -0.428844 |
| 8 | 6 | 0 | -3.715141 | 2.269965 | 0.054325 |
| 9 | 1 | 0 | -4.639507 | 2.468613 | 0.620948 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 10 | 53 | 0 | 2.971834 | 1.595706 | -0.562079 |
| 11 | 53 | 0 | 2.777991 | -2.282754 | -1.241918 |
| 12 | 53 | 0 | 2.571771 | -1.158312 | 2.686897 |
| 13 | 53 | 0 | -4.934751 | -0.562179 | -0.142374 |
| 14 | 6 | 0 | -1.187392 | 1.273611 | 2.779963 |
| 15 | 6 | 0 | -0.104626 | 1.885632 | 3.444266 |
| 16 | 6 | 0 | -2.408408 | 1.107171 | 3.463649 |
| 17 | 6 | 0 | -0.249568 | 2.335396 | 4.757601 |
| 18 | 1 | 0 | 0.833471 | 2.013532 | 2.919462 |
| 19 | 6 | 0 | -2.544233 | 1.551864 | 4.778664 |
| 20 | 1 | 0 | -3.239275 | 0.615436 | 2.971779 |
| 21 | 6 | 0 | -1.467450 | 2.169721 | 5.428830 |
| 22 | 1 | 0 | 0.587896 | 2.810895 | 5.256796 |
| 23 | 1 | 0 | -3.485339 | 1.410114 | 5.299677 |
| 24 | 1 | 0 | -1.575694 | 2.513469 | 6.452487 |
| 25 | 8 | 0 | -2.651716 | 3.082903 | 0.535831 |
| 26 | 8 | 0 | -3.957878 | 2.500086 | -1.348472 |
| 27 | 6 | 0 | -2.872494 | 4.532902 | 0.471050 |
| 28 | 1 | 0 | -3.006414 | 4.823998 | -0.576386 |
| 29 | 1 | 0 | -3.788695 | 4.781843 | 1.028549 |
| 30 | 6 | 0 | -1.650581 | 5.195068 | 1.083830 |
| 31 | 1 | 0 | -1.517975 | 4.876192 | 2.121845 |
| 32 | 1 | 0 | -0.750593 | 4.925186 | 0.523416 |
| 33 | 1 | 0 | -1.760428 | 6.285206 | 1.062970 |
| 34 | 6 | 0 | -5.280802 | 3.026394 | -1.717042 |
| 35 | 1 | 0 | -5.483095 | 3.946719 | -1.151077 |
| 36 | 1 | 0 | -6.049095 | 2.285464 | -1.463190 |
| 37 | 6 | 0 | -5.244795 | 3.292944 | -3.211518 |
| 38 | 1 | 0 | -5.021665 | 2.370633 | -3.755683 |
| 39 | 1 | 0 | -6.212723 | 3.676396 | -3.553403 |
| 40 | 1 | 0 | -4.471857 | 4.028879 | -3.453204 |
| 41 | 6 | 0 | -1.471552 | -1.124837 | -1.840532 |
| 42 | 6 | 0 | -2.466239 | -1.829321 | -2.547556 |
| 43 | 6 | 0 | -0.674203 | -0.183489 | -2.521633 |
| 44 | 6 | 0 | -2.647272 | -1.606898 | -3.914570 |
| 45 | 1 | 0 | -3.075080 | -2.563366 | -2.031912 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 46 | 6 | 0 | -0.868857 | 0.046309 | -3.881171 |
| 47 | 1 | 0 | 0.077399 | 0.386698 | -1.986976 |
| 48 | 6 | 0 | -1.853011 | -0.667799 | -4.581354 |
| 49 | 1 | 0 | -3.404156 | -2.164481 | -4.455515 |
| 50 | 1 | 0 | -0.255351 | 0.777468 | -4.395546 |
| 51 | 1 | 0 | -1.996657 | -0.491640 | -5.642375 |
| 52 | 1 | 0 | -1.970617 | -2.111141 | 0.059660 |

5-10-7. *E*-I-3a_R = CH₂(OEt)₂



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -2.978625 | 0.719259 | -0.381614 |
| 2 | 6 | 0 | -1.841587 | 0.082778 | -0.008521 |
| 3 | 6 | 0 | -0.914713 | 0.683857 | 0.986049 |
| 4 | 8 | 0 | 0.340708 | 0.513998 | 0.852812 |
| 5 | 22 | 0 | 1.452327 | -1.266963 | 0.475002 |
| 6 | 8 | 0 | -0.208287 | -1.765290 | 0.020615 |
| 7 | 6 | 0 | -1.394379 | -1.251969 | -0.641887 |
| 8 | 6 | 0 | -3.249084 | 2.203412 | -0.107173 |
| 9 | 1 | 0 | -3.591592 | 2.359042 | 0.926872 |
| 10 | 53 | 0 | 3.092294 | 0.448124 | -0.761398 |
| 11 | 53 | 0 | 2.684900 | -3.472695 | -0.348888 |
| 12 | 53 | 0 | 1.857654 | -1.493458 | 3.083159 |
| 13 | 53 | 0 | -4.474915 | -0.268442 | -1.555603 |
| 14 | 6 | 0 | -1.378392 | 1.320484 | 2.233557 |
| 15 | 6 | 0 | -0.502302 | 2.194480 | 2.910654 |
| 16 | 6 | 0 | -2.615862 | 0.988285 | 2.823337 |
| 17 | 6 | 0 | -0.876260 | 2.756228 | 4.130614 |
| 18 | 1 | 0 | 0.460756 | 2.416418 | 2.466550 |

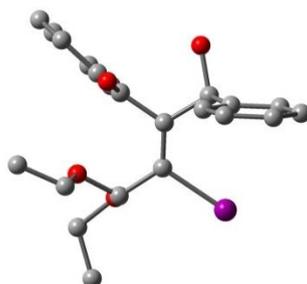
| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 19 | 6 | 0 | -2.975530 | 1.538470 | 4.055838 |
| 20 | 1 | 0 | -3.270458 | 0.271450 | 2.340288 |
| 21 | 6 | 0 | -2.112854 | 2.429998 | 4.705723 |
| 22 | 1 | 0 | -0.201331 | 3.434795 | 4.640647 |
| 23 | 1 | 0 | -3.918408 | 1.261036 | 4.514718 |
| 24 | 1 | 0 | -2.395074 | 2.856714 | 5.662582 |
| 25 | 8 | 0 | -1.967990 | 2.826508 | -0.302652 |
| 26 | 8 | 0 | -4.204862 | 2.769901 | -1.002330 |
| 27 | 6 | 0 | -1.913405 | 4.269692 | -0.013757 |
| 28 | 1 | 0 | -2.690996 | 4.770441 | -0.598708 |
| 29 | 1 | 0 | -2.114037 | 4.421282 | 1.057086 |
| 30 | 6 | 0 | -0.524601 | 4.746883 | -0.400828 |
| 31 | 1 | 0 | 0.245511 | 4.213890 | 0.164503 |
| 32 | 1 | 0 | -0.345208 | 4.575864 | -1.466125 |
| 33 | 1 | 0 | -0.424985 | 5.819240 | -0.198728 |
| 34 | 6 | 0 | -5.486409 | 3.208218 | -0.426247 |
| 35 | 1 | 0 | -5.293499 | 3.779507 | 0.492926 |
| 36 | 1 | 0 | -6.088327 | 2.327298 | -0.169842 |
| 37 | 6 | 0 | -6.178823 | 4.058358 | -1.476174 |
| 38 | 1 | 0 | -6.342255 | 3.479447 | -2.389501 |
| 39 | 1 | 0 | -7.149816 | 4.403232 | -1.103592 |
| 40 | 1 | 0 | -5.571114 | 4.932638 | -1.728610 |
| 41 | 6 | 0 | -1.100569 | -1.172855 | -2.138564 |
| 42 | 6 | 0 | -1.134441 | -2.365864 | -2.878362 |
| 43 | 6 | 0 | -0.712355 | 0.019069 | -2.767571 |
| 44 | 6 | 0 | -0.788578 | -2.368228 | -4.231775 |
| 45 | 1 | 0 | -1.421162 | -3.292437 | -2.389755 |
| 46 | 6 | 0 | -0.365753 | 0.014055 | -4.123462 |
| 47 | 1 | 0 | -0.692126 | 0.950823 | -2.212477 |
| 48 | 6 | 0 | -0.402953 | -1.176076 | -4.857448 |
| 49 | 1 | 0 | -0.817071 | -3.295563 | -4.794401 |
| 50 | 1 | 0 | -0.064435 | 0.939954 | -4.601998 |
| 51 | 1 | 0 | -0.131698 | -1.176202 | -5.908207 |
| 52 | 1 | 0 | -2.175094 | -2.000864 | -0.464626 |

5-10-8. E-I-4a_R = CH₂(OEt)₂

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 0.452044 | -0.365910 | -1.654396 |
| 2 | 6 | 0 | 0.711897 | -1.735906 | -2.265074 |
| 3 | 6 | 0 | 1.282444 | -4.240368 | -3.401898 |
| 4 | 6 | 0 | -0.072996 | -2.851612 | -1.942778 |
| 5 | 6 | 0 | 1.780042 | -1.879315 | -3.167281 |
| 6 | 6 | 0 | 2.065905 | -3.126931 | -3.729765 |
| 7 | 6 | 0 | 0.212377 | -4.097955 | -2.511983 |
| 8 | 6 | 0 | 1.335174 | -0.047872 | -0.428182 |
| 9 | 6 | 0 | 2.223474 | 0.957959 | -0.369993 |
| 10 | 8 | 0 | -0.920550 | -0.224337 | -1.233575 |
| 11 | 6 | 0 | 0.915279 | -0.862583 | 0.770384 |
| 12 | 53 | 0 | 2.691909 | 2.204895 | -2.080510 |
| 13 | 8 | 0 | -0.267683 | -0.665799 | 1.198790 |
| 14 | 6 | 0 | 1.691215 | -1.990260 | 1.293154 |
| 15 | 6 | 0 | 3.078152 | -4.214282 | 2.286402 |
| 16 | 6 | 0 | 2.872535 | -2.427858 | 0.663225 |
| 17 | 6 | 0 | 1.204406 | -2.685047 | 2.420853 |
| 18 | 6 | 0 | 1.900487 | -3.786092 | 2.916362 |
| 19 | 6 | 0 | 3.558442 | -3.538034 | 1.157048 |
| 20 | 1 | 0 | 1.498614 | -5.207449 | -3.844252 |
| 21 | 1 | 0 | -0.914843 | -2.746505 | -1.268839 |
| 22 | 1 | 0 | 2.379329 | -1.014701 | -3.438587 |
| 23 | 1 | 0 | 2.888513 | -3.226021 | -4.430815 |
| 24 | 1 | 0 | -0.406673 | -4.953301 | -2.262168 |
| 25 | 1 | 0 | 3.614732 | -5.076143 | 2.669814 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 26 | 1 | 0 | 3.233879 | -1.914783 | -0.219340 |
| 27 | 1 | 0 | 0.285885 | -2.348824 | 2.886713 |
| 28 | 1 | 0 | 1.525421 | -4.314990 | 3.785766 |
| 29 | 1 | 0 | 4.460265 | -3.880354 | 0.661055 |
| 30 | 22 | 0 | -2.030311 | 0.049238 | 0.136194 |
| 31 | 53 | 0 | -3.175022 | -2.128073 | 1.153369 |
| 32 | 6 | 0 | 2.923210 | 1.486809 | 0.876526 |
| 33 | 1 | 0 | 2.579403 | 2.509396 | 1.065963 |
| 34 | 8 | 0 | 4.344234 | 1.641430 | 0.752622 |
| 35 | 8 | 0 | 2.559063 | 0.611048 | 1.949325 |
| 36 | 6 | 0 | 5.131884 | 0.439963 | 0.432638 |
| 37 | 1 | 0 | 4.842736 | 0.074458 | -0.561637 |
| 38 | 1 | 0 | 4.918639 | -0.341993 | 1.169128 |
| 39 | 6 | 0 | 6.591096 | 0.861473 | 0.460266 |
| 40 | 1 | 0 | 7.237817 | 0.009726 | 0.220942 |
| 41 | 1 | 0 | 6.864193 | 1.237494 | 1.451024 |
| 42 | 1 | 0 | 6.774521 | 1.655104 | -0.270009 |
| 43 | 6 | 0 | 2.903184 | 1.068000 | 3.315368 |
| 44 | 1 | 0 | 2.885027 | 0.146315 | 3.900932 |
| 45 | 1 | 0 | 3.927020 | 1.456076 | 3.292638 |
| 46 | 6 | 0 | 1.913035 | 2.092066 | 3.852526 |
| 47 | 1 | 0 | 1.925243 | 3.019600 | 3.270380 |
| 48 | 1 | 0 | 2.174099 | 2.347925 | 4.886447 |
| 49 | 1 | 0 | 0.894208 | 1.695986 | 3.837767 |
| 50 | 53 | 0 | -1.750159 | 2.217671 | 1.655087 |
| 51 | 53 | 0 | -4.101622 | 0.917876 | -1.273687 |
| 52 | 1 | 0 | 0.628828 | 0.404792 | -2.407941 |

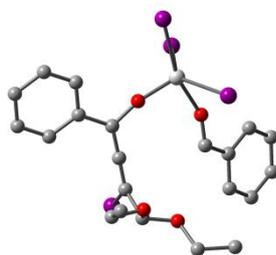
5-10-9. *E*-Prod._ R = CH₂(OEt)₂



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 0.859862 | -1.565750 | 0.254464 |
| 2 | 6 | 0 | 2.139164 | -1.761021 | -0.461156 |
| 3 | 6 | 0 | 4.560847 | -2.253755 | -1.789841 |
| 4 | 6 | 0 | 2.958989 | -2.839174 | -0.071934 |
| 5 | 6 | 0 | 2.543301 | -0.934369 | -1.523816 |
| 6 | 6 | 0 | 3.751326 | -1.181426 | -2.181627 |
| 7 | 6 | 0 | 4.162170 | -3.083038 | -0.731228 |
| 8 | 6 | 0 | -0.171343 | -0.564127 | -0.255674 |
| 9 | 6 | 0 | -0.084435 | 0.748226 | -0.010243 |
| 10 | 6 | 0 | 1.027873 | 1.451633 | 0.739810 |
| 11 | 8 | 0 | 1.929485 | 1.968040 | -0.237932 |
| 12 | 6 | 0 | 3.021339 | 2.812476 | 0.282708 |
| 13 | 8 | 0 | 1.756355 | 0.539263 | 1.593495 |
| 14 | 6 | 0 | 1.200478 | 0.348197 | 2.942673 |
| 15 | 6 | 0 | 2.199441 | -0.488053 | 3.722500 |
| 16 | 6 | 0 | 2.571331 | 4.252002 | 0.510301 |
| 17 | 8 | 0 | 0.523617 | -2.303855 | 1.212236 |
| 18 | 6 | 0 | -1.313197 | -1.235239 | -1.032414 |
| 19 | 53 | 0 | -1.562816 | 2.160211 | -0.741914 |
| 20 | 8 | 0 | -0.870243 | -2.544119 | -1.525125 |
| 21 | 6 | 0 | -2.629191 | -1.360179 | -0.276478 |
| 22 | 6 | 0 | -5.097811 | -1.738438 | 1.018583 |
| 23 | 6 | 0 | -3.835600 | -1.174872 | -0.971499 |
| 24 | 6 | 0 | -2.669997 | -1.745661 | 1.074790 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 25 | 6 | 0 | -3.899813 | -1.932059 | 1.716024 |
| 26 | 6 | 0 | -5.063001 | -1.360252 | -0.329090 |
| 27 | 1 | 0 | 5.496794 | -2.444717 | -2.305898 |
| 28 | 1 | 0 | 2.629522 | -3.473139 | 0.743380 |
| 29 | 1 | 0 | 1.934306 | -0.088414 | -1.813851 |
| 30 | 1 | 0 | 4.059175 | -0.537948 | -2.999269 |
| 31 | 1 | 0 | 4.787790 | -3.916243 | -0.427523 |
| 32 | 1 | 0 | 0.612844 | 2.257192 | 1.365001 |
| 33 | 1 | 0 | 3.784434 | 2.755430 | -0.496387 |
| 34 | 1 | 0 | 3.418973 | 2.352079 | 1.192772 |
| 35 | 1 | 0 | 1.044690 | 1.334945 | 3.403029 |
| 36 | 1 | 0 | 0.233849 | -0.163199 | 2.868295 |
| 37 | 1 | 0 | 1.845251 | -0.639485 | 4.748564 |
| 38 | 1 | 0 | 2.319071 | -1.466082 | 3.249215 |
| 39 | 1 | 0 | 3.174478 | 0.007877 | 3.758637 |
| 40 | 1 | 0 | 1.799781 | 4.322365 | 1.285433 |
| 41 | 1 | 0 | 3.421955 | 4.864129 | 0.833698 |
| 42 | 1 | 0 | 2.167821 | 4.679628 | -0.412396 |
| 43 | 1 | 0 | -1.481006 | -0.658054 | -1.945217 |
| 44 | 1 | 0 | -6.050145 | -1.880593 | 1.519856 |
| 45 | 1 | 0 | -3.809856 | -0.881054 | -2.016734 |
| 46 | 1 | 0 | -1.740887 | -1.906464 | 1.612915 |
| 47 | 1 | 0 | -3.920859 | -2.228600 | 2.760201 |
| 48 | 1 | 0 | -5.987778 | -1.208145 | -0.876738 |
| 49 | 1 | 0 | -1.015042 | -3.218028 | -0.828047 |

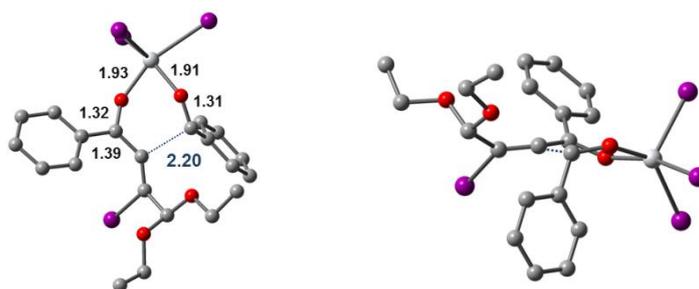
5-10-10. Z-I-2a_R = CH₂(OEt)₂



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -2.557000 | 1.453385 | -1.144406 |
| 2 | 6 | 0 | -1.713911 | 1.235736 | -0.196144 |
| 3 | 6 | 0 | -0.878570 | 1.216838 | 0.845519 |
| 4 | 8 | 0 | 0.258490 | 0.496947 | 0.831049 |
| 5 | 22 | 0 | 1.371471 | -0.925391 | 0.786653 |
| 6 | 8 | 0 | -0.103938 | -1.673008 | -0.380596 |
| 7 | 6 | 0 | -0.825106 | -1.744954 | -1.388831 |
| 8 | 6 | 0 | -3.902489 | 0.786072 | -1.398899 |
| 9 | 1 | 0 | -4.166514 | 0.841054 | -2.466472 |
| 10 | 53 | 0 | 3.519255 | 0.516859 | 0.231766 |
| 11 | 53 | 0 | 2.505820 | -3.304480 | 0.036224 |
| 12 | 53 | 0 | 1.285151 | -1.437056 | 3.354408 |
| 13 | 53 | 0 | -2.242742 | 3.193464 | -2.506834 |
| 14 | 6 | 0 | -1.146765 | 2.006620 | 2.069683 |
| 15 | 6 | 0 | -0.088727 | 2.370221 | 2.917744 |
| 16 | 6 | 0 | -2.453104 | 2.428038 | 2.372865 |
| 17 | 6 | 0 | -0.335395 | 3.148744 | 4.046850 |
| 18 | 1 | 0 | 0.921408 | 2.054135 | 2.683701 |
| 19 | 6 | 0 | -2.690277 | 3.202499 | 3.504408 |
| 20 | 1 | 0 | -3.274834 | 2.140166 | 1.723474 |
| 21 | 6 | 0 | -1.633759 | 3.565546 | 4.344497 |
| 22 | 1 | 0 | 0.490572 | 3.429095 | 4.694389 |
| 23 | 1 | 0 | -3.703784 | 3.518799 | 3.735431 |
| 24 | 1 | 0 | -1.823110 | 4.168138 | 5.228682 |
| 25 | 8 | 0 | -3.795814 | -0.558282 | -1.001144 |
| 26 | 8 | 0 | -4.882569 | 1.458674 | -0.637382 |
| 27 | 6 | 0 | -5.025975 | -1.287714 | -1.106186 |
| 28 | 1 | 0 | -5.771555 | -0.840064 | -0.440353 |
| 29 | 1 | 0 | -5.408028 | -1.217680 | -2.138349 |
| 30 | 6 | 0 | -4.764012 | -2.734171 | -0.723651 |
| 31 | 1 | 0 | -4.063767 | -3.213381 | -1.417071 |
| 32 | 1 | 0 | -4.348315 | -2.794380 | 0.287133 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 33 | 1 | 0 | -5.699914 | -3.302763 | -0.745148 |
| 34 | 6 | 0 | -5.949214 | 2.078895 | -1.369266 |
| 35 | 1 | 0 | -6.434676 | 1.338283 | -2.022745 |
| 36 | 1 | 0 | -5.548426 | 2.879282 | -2.004616 |
| 37 | 6 | 0 | -6.937968 | 2.637127 | -0.361456 |
| 38 | 1 | 0 | -6.452292 | 3.377364 | 0.281713 |
| 39 | 1 | 0 | -7.771499 | 3.122404 | -0.880686 |
| 40 | 1 | 0 | -7.339728 | 1.839918 | 0.272429 |
| 41 | 6 | 0 | -0.440384 | -1.375676 | -2.735630 |
| 42 | 6 | 0 | -1.421734 | -1.465194 | -3.742373 |
| 43 | 6 | 0 | 0.864040 | -0.955411 | -3.060237 |
| 44 | 6 | 0 | -1.105919 | -1.132972 | -5.054084 |
| 45 | 1 | 0 | -2.427012 | -1.781645 | -3.478357 |
| 46 | 6 | 0 | 1.174422 | -0.631584 | -4.374580 |
| 47 | 1 | 0 | 1.627064 | -0.901564 | -2.291829 |
| 48 | 6 | 0 | 0.192049 | -0.717567 | -5.368116 |
| 49 | 1 | 0 | -1.862001 | -1.195223 | -5.830708 |
| 50 | 1 | 0 | 2.180273 | -0.312212 | -4.628425 |
| 51 | 1 | 0 | 0.440940 | -0.459251 | -6.393647 |
| 52 | 1 | 0 | -1.834914 | -2.141394 | -1.246762 |

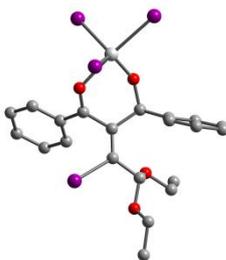
5-10-11. Z-TS-2a_R = CH₂(OEt)₂



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -2.939372 | 0.962024 | -0.763274 |
| 2 | 6 | 0 | -1.976769 | 0.447918 | -0.026849 |
| 3 | 6 | 0 | -1.092891 | 0.836811 | 0.972768 |
| 4 | 8 | 0 | 0.131377 | 0.338322 | 1.053357 |
| 5 | 22 | 0 | 1.104215 | -1.316146 | 1.216632 |
| 6 | 8 | 0 | -0.496911 | -1.895413 | 0.354452 |
| 7 | 6 | 0 | -1.403373 | -1.607929 | -0.552337 |
| 8 | 6 | 0 | -4.274184 | 0.375816 | -1.177386 |
| 9 | 1 | 0 | -4.471248 | 0.517476 | -2.250209 |
| 10 | 53 | 0 | 3.338035 | 0.069823 | 0.723961 |
| 11 | 53 | 0 | 2.156159 | -3.684604 | 0.498357 |
| 12 | 53 | 0 | 0.869851 | -1.633045 | 3.800960 |
| 13 | 53 | 0 | -2.769978 | 3.051718 | -1.527807 |
| 14 | 6 | 0 | -1.517593 | 1.709558 | 2.085433 |
| 15 | 6 | 0 | -0.527579 | 2.248134 | 2.937290 |
| 16 | 6 | 0 | -2.873966 | 2.028794 | 2.313124 |
| 17 | 6 | 0 | -0.887971 | 3.094729 | 3.984594 |
| 18 | 1 | 0 | 0.512910 | 2.009977 | 2.755444 |
| 19 | 6 | 0 | -3.223747 | 2.872278 | 3.367806 |
| 20 | 1 | 0 | -3.647788 | 1.611902 | 1.679246 |
| 21 | 6 | 0 | -2.235936 | 3.407174 | 4.204894 |
| 22 | 1 | 0 | -0.119703 | 3.509479 | 4.628166 |
| 23 | 1 | 0 | -4.268679 | 3.106362 | 3.541551 |
| 24 | 1 | 0 | -2.514808 | 4.060648 | 5.025320 |
| 25 | 8 | 0 | -4.285285 | -1.020260 | -0.853428 |
| 26 | 8 | 0 | -5.282761 | 1.069101 | -0.403888 |
| 27 | 6 | 0 | -5.586262 | -1.693120 | -1.017934 |
| 28 | 1 | 0 | -6.311689 | -1.208054 | -0.359020 |
| 29 | 1 | 0 | -5.919062 | -1.577065 | -2.060361 |
| 30 | 6 | 0 | -5.392344 | -3.155001 | -0.653691 |
| 31 | 1 | 0 | -4.670654 | -3.639748 | -1.318924 |
| 32 | 1 | 0 | -5.032722 | -3.248781 | 0.375406 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 33 | 1 | 0 | -6.344681 | -3.690619 | -0.735101 |
| 34 | 6 | 0 | -6.374257 | 1.726844 | -1.144671 |
| 35 | 1 | 0 | -6.854594 | 0.996616 | -1.810218 |
| 36 | 1 | 0 | -5.957360 | 2.537556 | -1.752810 |
| 37 | 6 | 0 | -7.346762 | 2.258973 | -0.107385 |
| 38 | 1 | 0 | -6.846158 | 2.975607 | 0.550167 |
| 39 | 1 | 0 | -8.185032 | 2.765095 | -0.598930 |
| 40 | 1 | 0 | -7.743261 | 1.445079 | 0.507484 |
| 41 | 6 | 0 | -0.998822 | -1.431808 | -1.962429 |
| 42 | 6 | 0 | -1.925981 | -1.751563 | -2.975303 |
| 43 | 6 | 0 | 0.291145 | -1.000389 | -2.324119 |
| 44 | 6 | 0 | -1.563405 | -1.650904 | -4.319206 |
| 45 | 1 | 0 | -2.920582 | -2.079410 | -2.697686 |
| 46 | 6 | 0 | 0.646550 | -0.891287 | -3.668871 |
| 47 | 1 | 0 | 1.017594 | -0.733415 | -1.565286 |
| 48 | 6 | 0 | -0.277861 | -1.217997 | -4.669514 |
| 49 | 1 | 0 | -2.278198 | -1.912690 | -5.092486 |
| 50 | 1 | 0 | 1.642652 | -0.554668 | -3.934084 |
| 51 | 1 | 0 | 0.002581 | -1.136977 | -5.714554 |
| 52 | 1 | 0 | -2.409459 | -1.962632 | -0.355247 |

5-10-12. Z-I-3a_R = CH₂(OEt)₂

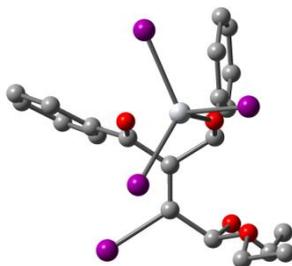


| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -2.411975 | 1.496096 | -0.681792 |
| 2 | 6 | 0 | -1.313704 | 0.851175 | -0.234373 |
| 3 | 6 | 0 | -0.450522 | 1.408096 | 0.854447 |
| 4 | 8 | 0 | 0.809358 | 1.491814 | 0.690991 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 5 | 22 | 0 | 2.126245 | 0.161062 | -0.348881 |
| 6 | 8 | 0 | 0.566251 | -0.673975 | -0.537921 |
| 7 | 6 | 0 | -0.871243 | -0.559593 | -0.726035 |
| 8 | 6 | 0 | -3.531110 | 0.822766 | -1.473703 |
| 9 | 1 | 0 | -3.157135 | 0.438297 | -2.431317 |
| 10 | 53 | 0 | 2.731153 | 2.375206 | -1.727689 |
| 11 | 53 | 0 | 3.602594 | -1.496806 | -1.810065 |
| 12 | 53 | 0 | 3.266426 | -0.253863 | 2.007599 |
| 13 | 53 | 0 | -2.732675 | 3.592328 | -0.271716 |
| 14 | 6 | 0 | -1.007002 | 1.714455 | 2.177327 |
| 15 | 6 | 0 | -0.183853 | 2.372074 | 3.119513 |
| 16 | 6 | 0 | -2.300835 | 1.289846 | 2.557114 |
| 17 | 6 | 0 | -0.655370 | 2.620606 | 4.405903 |
| 18 | 1 | 0 | 0.811688 | 2.677659 | 2.821311 |
| 19 | 6 | 0 | -2.757964 | 1.531895 | 3.851691 |
| 20 | 1 | 0 | -2.932432 | 0.767044 | 1.847888 |
| 21 | 6 | 0 | -1.942664 | 2.202247 | 4.773834 |
| 22 | 1 | 0 | -0.023717 | 3.133185 | 5.122928 |
| 23 | 1 | 0 | -3.747937 | 1.198535 | 4.143018 |
| 24 | 1 | 0 | -2.306537 | 2.392694 | 5.778388 |
| 25 | 8 | 0 | -3.926324 | -0.271044 | -0.621019 |
| 26 | 8 | 0 | -4.653761 | 1.668049 | -1.715587 |
| 27 | 6 | 0 | -5.009413 | -1.114385 | -1.156769 |
| 28 | 1 | 0 | -5.887610 | -0.485815 | -1.328839 |
| 29 | 1 | 0 | -4.682068 | -1.542332 | -2.114984 |
| 30 | 6 | 0 | -5.281360 | -2.194638 | -0.124545 |
| 31 | 1 | 0 | -4.390884 | -2.808264 | 0.045664 |
| 32 | 1 | 0 | -5.577819 | -1.746821 | 0.828818 |
| 33 | 1 | 0 | -6.091153 | -2.848942 | -0.466416 |
| 34 | 6 | 0 | -4.827397 | 2.154425 | -3.094127 |
| 35 | 1 | 0 | -4.765820 | 1.302911 | -3.786319 |
| 36 | 1 | 0 | -4.021443 | 2.858066 | -3.337458 |
| 37 | 6 | 0 | -6.184320 | 2.831786 | -3.157693 |
| 38 | 1 | 0 | -6.228602 | 3.665108 | -2.450627 |
| 39 | 1 | 0 | -6.366537 | 3.220277 | -4.165832 |
| 40 | 1 | 0 | -6.981264 | 2.125079 | -2.906684 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 41 | 6 | 0 | -1.143908 | -0.903833 | -2.180677 |
| 42 | 6 | 0 | -1.754144 | -2.125529 | -2.497971 |
| 43 | 6 | 0 | -0.706995 | -0.061679 | -3.217534 |
| 44 | 6 | 0 | -1.950330 | -2.493922 | -3.834577 |
| 45 | 1 | 0 | -2.069626 | -2.790407 | -1.699646 |
| 46 | 6 | 0 | -0.901766 | -0.430351 | -4.551506 |
| 47 | 1 | 0 | -0.210630 | 0.875374 | -2.985228 |
| 48 | 6 | 0 | -1.527263 | -1.645264 | -4.863261 |
| 49 | 1 | 0 | -2.419830 | -3.443694 | -4.069186 |
| 50 | 1 | 0 | -0.555077 | 0.223094 | -5.345172 |
| 51 | 1 | 0 | -1.671744 | -1.931870 | -5.899803 |
| 52 | 1 | 0 | -1.332438 | -1.313854 | -0.079710 |

5-10-13. Z-I-4a_R = CH₂(OEt)₂

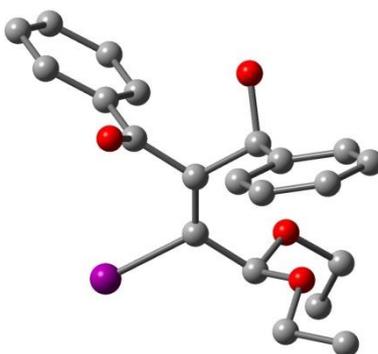


| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 1.938042 | 1.619762 | 1.271398 |
| 2 | 6 | 0 | 1.388816 | 2.839974 | 0.637679 |
| 3 | 6 | 0 | 0.378165 | 5.205080 | -0.480021 |
| 4 | 6 | 0 | 0.830123 | 2.830590 | -0.653986 |
| 5 | 6 | 0 | 1.439300 | 4.047379 | 1.363164 |
| 6 | 6 | 0 | 0.934749 | 5.221553 | 0.807562 |
| 7 | 6 | 0 | 0.327468 | 4.010466 | -1.208583 |
| 8 | 6 | 0 | 1.834540 | 0.284553 | 0.561300 |
| 9 | 6 | 0 | 2.740060 | -0.137999 | -0.334406 |
| 10 | 8 | 0 | 2.459466 | 1.640354 | 2.405694 |
| 11 | 6 | 0 | 0.675920 | -0.628747 | 0.988896 |
| 12 | 8 | 0 | -0.582044 | 0.014912 | 0.564578 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 13 | 6 | 0 | 0.602403 | -0.960547 | 2.467866 |
| 14 | 6 | 0 | 0.475828 | -1.689623 | 5.175929 |
| 15 | 6 | 0 | 1.061372 | -2.220389 | 2.885027 |
| 16 | 6 | 0 | 0.070443 | -0.070880 | 3.414611 |
| 17 | 6 | 0 | 0.006096 | -0.437347 | 4.761704 |
| 18 | 6 | 0 | 1.003669 | -2.580527 | 4.234910 |
| 19 | 1 | 0 | -0.015210 | 6.119727 | -0.912112 |
| 20 | 1 | 0 | 0.791522 | 1.908160 | -1.221652 |
| 21 | 1 | 0 | 1.875847 | 4.036629 | 2.355484 |
| 22 | 1 | 0 | 0.971749 | 6.147679 | 1.371580 |
| 23 | 1 | 0 | -0.103183 | 3.996433 | -2.203954 |
| 24 | 1 | 0 | 0.424888 | -1.970021 | 6.223148 |
| 25 | 1 | 0 | 1.461270 | -2.908703 | 2.147708 |
| 26 | 1 | 0 | -0.297259 | 0.900643 | 3.105087 |
| 27 | 1 | 0 | -0.408742 | 0.255399 | 5.486402 |
| 28 | 1 | 0 | 1.358765 | -3.557191 | 4.548214 |
| 29 | 22 | 0 | -2.221342 | 0.232749 | 0.046539 |
| 30 | 53 | 0 | -3.457822 | -1.996485 | 0.525193 |
| 31 | 53 | 0 | -3.326874 | 2.164782 | 1.388962 |
| 32 | 53 | 0 | 4.419312 | 1.114791 | -0.903668 |
| 33 | 6 | 0 | 2.754302 | -1.493277 | -1.030628 |
| 34 | 1 | 0 | 3.584384 | -1.544234 | -1.749350 |
| 35 | 8 | 0 | 1.509041 | -1.656987 | -1.693932 |
| 36 | 6 | 0 | 1.420326 | -2.771525 | -2.664766 |
| 37 | 1 | 0 | 2.427370 | -2.987701 | -3.045642 |
| 38 | 1 | 0 | 0.815770 | -2.368501 | -3.480836 |
| 39 | 8 | 0 | 2.910967 | -2.591882 | -0.085335 |
| 40 | 6 | 0 | 4.262850 | -2.735156 | 0.478528 |
| 41 | 1 | 0 | 4.996697 | -2.687849 | -0.339355 |
| 42 | 1 | 0 | 4.459209 | -1.903248 | 1.165329 |
| 43 | 6 | 0 | 4.326031 | -4.073724 | 1.194109 |
| 44 | 1 | 0 | 5.327386 | -4.230041 | 1.610769 |
| 45 | 1 | 0 | 4.105310 | -4.892914 | 0.502879 |
| 46 | 1 | 0 | 3.605487 | -4.109771 | 2.016504 |
| 47 | 6 | 0 | 0.776125 | -4.005489 | -2.049201 |
| 48 | 1 | 0 | 1.386204 | -4.391159 | -1.229416 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 49 | 1 | 0 | 0.663620 | -4.787834 | -2.809875 |
| 50 | 1 | 0 | -0.218893 | -3.764432 | -1.661452 |
| 51 | 53 | 0 | -2.308736 | 0.711444 | -2.513387 |
| 52 | 1 | 0 | 0.730215 | -1.547875 | 0.410800 |

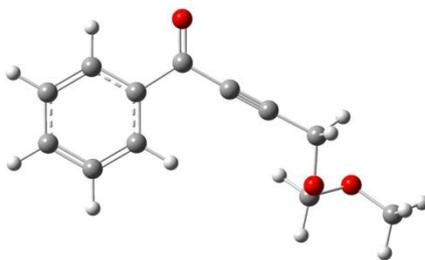
5-10-14. Z-Prod._ R = CH₂(OEt)₂



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -1.081358 | -1.598512 | -0.452767 |
| 2 | 6 | 0 | -2.423064 | -1.690371 | 0.169050 |
| 3 | 6 | 0 | -4.966290 | -1.964351 | 1.315348 |
| 4 | 6 | 0 | -3.366054 | -2.570294 | -0.397294 |
| 5 | 6 | 0 | -2.763223 | -0.952282 | 1.317709 |
| 6 | 6 | 0 | -4.030961 | -1.092723 | 1.886764 |
| 7 | 6 | 0 | -4.631817 | -2.703503 | 0.171377 |
| 8 | 8 | 0 | -0.730992 | -2.373837 | -1.371003 |
| 9 | 6 | 0 | -0.093237 | -0.578152 | 0.076571 |
| 10 | 6 | 0 | 0.949869 | -1.149358 | 1.052852 |
| 11 | 6 | 0 | -0.154999 | 0.722367 | -0.237572 |
| 12 | 6 | 0 | 0.700647 | 1.822079 | 0.368036 |
| 13 | 53 | 0 | -1.637281 | 1.487063 | -1.634848 |
| 14 | 8 | 0 | 0.306616 | 1.915517 | 1.740511 |
| 15 | 8 | 0 | 2.116301 | 1.527968 | 0.344537 |
| 16 | 6 | 0 | 0.883666 | 3.048118 | 2.493630 |
| 17 | 6 | 0 | 0.087941 | 4.330523 | 2.276570 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 18 | 6 | 0 | 2.774296 | 1.737918 | -0.951437 |
| 19 | 8 | 0 | 0.322272 | -2.249442 | 1.807639 |
| 20 | 6 | 0 | 2.264014 | -1.614774 | 0.442122 |
| 21 | 6 | 0 | 4.723590 | -2.596638 | -0.518322 |
| 22 | 6 | 0 | 3.387131 | -1.685431 | 1.286919 |
| 23 | 6 | 0 | 2.384595 | -2.048255 | -0.888721 |
| 24 | 6 | 0 | 3.611189 | -2.532391 | -1.363701 |
| 25 | 6 | 0 | 4.607548 | -2.173166 | 0.812974 |
| 26 | 1 | 0 | -5.951347 | -2.069274 | 1.759525 |
| 27 | 1 | 0 | -3.083912 | -3.134919 | -1.278842 |
| 28 | 1 | 0 | -2.038583 | -0.280091 | 1.762098 |
| 29 | 1 | 0 | -4.288421 | -0.525344 | 2.774964 |
| 30 | 1 | 0 | -5.356713 | -3.379293 | -0.270741 |
| 31 | 1 | 0 | 1.153944 | -0.390536 | 1.806456 |
| 32 | 1 | 0 | 0.535738 | 2.771376 | -0.160296 |
| 33 | 1 | 0 | 0.830629 | 2.720596 | 3.534137 |
| 34 | 1 | 0 | 1.935949 | 3.157436 | 2.213650 |
| 35 | 1 | 0 | -0.961944 | 4.181442 | 2.546666 |
| 36 | 1 | 0 | 0.128771 | 4.665052 | 1.233755 |
| 37 | 1 | 0 | 0.495383 | 5.136094 | 2.899219 |
| 38 | 1 | 0 | 2.469403 | 2.715920 | -1.353990 |
| 39 | 1 | 0 | 2.450279 | 0.959006 | -1.651879 |
| 40 | 1 | 0 | 0.480586 | -3.095897 | 1.339284 |
| 41 | 1 | 0 | 5.671256 | -2.974407 | -0.889591 |
| 42 | 1 | 0 | 3.297979 | -1.353912 | 2.317000 |
| 43 | 1 | 0 | 1.519546 | -2.028004 | -1.542554 |
| 44 | 1 | 0 | 3.691414 | -2.864811 | -2.394098 |
| 45 | 1 | 0 | 5.465352 | -2.220486 | 1.476756 |
| 46 | 6 | 0 | 4.273614 | 1.678282 | -0.715033 |
| 47 | 1 | 0 | 4.810686 | 1.826385 | -1.658862 |
| 48 | 1 | 0 | 4.555719 | 0.705602 | -0.303739 |
| 49 | 1 | 0 | 4.584269 | 2.457710 | -0.011830 |

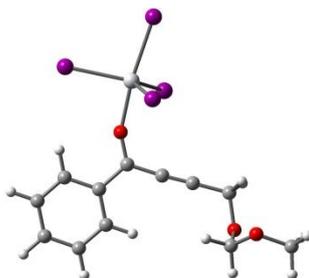
5-10-15. Reac.-1_ R = methoxymethylmethane



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -1.478173 | -1.507865 | 0.160123 |
| 2 | 6 | 0 | -2.365072 | -0.313005 | 0.051789 |
| 3 | 6 | 0 | -4.091408 | 1.850333 | -0.121662 |
| 4 | 6 | 0 | -3.701802 | -0.453040 | 0.417507 |
| 5 | 6 | 0 | -1.901116 | 0.915445 | -0.401958 |
| 6 | 6 | 0 | -2.764535 | 1.995445 | -0.489271 |
| 7 | 6 | 0 | -4.560768 | 0.624940 | 0.332346 |
| 8 | 6 | 0 | -0.057693 | -1.332311 | -0.156924 |
| 9 | 8 | 0 | -1.885919 | -2.579380 | 0.493774 |
| 10 | 6 | 0 | 1.098575 | -1.214831 | -0.408863 |
| 11 | 6 | 0 | 2.536352 | -1.092324 | -0.725372 |
| 12 | 8 | 0 | 2.940848 | 0.233039 | -0.911864 |
| 13 | 6 | 0 | 3.101799 | 0.977221 | 0.252110 |
| 14 | 8 | 0 | 4.158508 | 0.546917 | 1.023596 |
| 15 | 1 | 0 | -4.761031 | 2.689202 | -0.188648 |
| 16 | 1 | 0 | -4.048513 | -1.407400 | 0.764500 |
| 17 | 1 | 0 | -0.873120 | 1.029029 | -0.690703 |
| 18 | 1 | 0 | -2.402257 | 2.943530 | -0.843210 |
| 19 | 1 | 0 | -5.591429 | 0.514473 | 0.616917 |
| 20 | 1 | 0 | 2.731593 | -1.610723 | -1.653990 |
| 21 | 1 | 0 | 3.115057 | -1.569304 | 0.056107 |
| 22 | 1 | 0 | 2.221037 | 0.910450 | 0.877493 |
| 23 | 1 | 0 | 3.246471 | 1.998956 | -0.078145 |
| 24 | 6 | 0 | 5.428549 | 0.768664 | 0.473126 |
| 25 | 1 | 0 | 5.586964 | 1.826521 | 0.278719 |

| | | | | | |
|----|---|---|----------|----------|-----------|
| 26 | 1 | 0 | 5.564676 | 0.218354 | -0.450449 |
| 27 | 1 | 0 | 6.152408 | 0.431666 | 1.200954 |

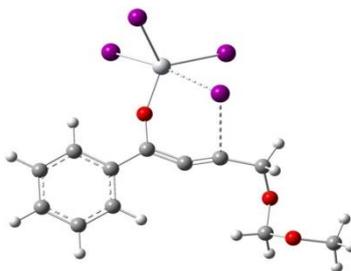
5-10-16. Reac.-2_ R = methoxymethylmethane



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 0.724125 | -2.017570 | -0.315680 |
| 2 | 6 | 0 | 0.770316 | -3.223079 | -1.136792 |
| 3 | 6 | 0 | 0.840904 | -5.522813 | -2.729532 |
| 4 | 6 | 0 | 0.027197 | -3.275217 | -2.337366 |
| 5 | 6 | 0 | 1.550247 | -4.333639 | -0.744436 |
| 6 | 6 | 0 | 1.582971 | -5.476515 | -1.540245 |
| 7 | 6 | 0 | 0.065401 | -4.422618 | -3.125704 |
| 8 | 6 | 0 | 1.430073 | -1.946472 | 0.913783 |
| 9 | 6 | 0 | 2.735134 | -1.662266 | 3.236053 |
| 10 | 8 | 0 | 3.429357 | -2.886382 | 3.634482 |
| 11 | 6 | 0 | 2.578323 | -3.847226 | 4.318505 |
| 12 | 8 | 0 | 2.076319 | -3.360657 | 5.557636 |
| 13 | 1 | 0 | 0.867853 | -6.414428 | -3.347381 |
| 14 | 1 | 0 | -0.566130 | -2.417060 | -2.630947 |
| 15 | 1 | 0 | 2.125775 | -4.288715 | 0.173603 |
| 16 | 1 | 0 | 2.183434 | -6.327998 | -1.240116 |
| 17 | 1 | 0 | -0.505442 | -4.463383 | -4.046511 |
| 18 | 1 | 0 | 2.051221 | -1.342044 | 4.032838 |
| 19 | 1 | 0 | 3.514803 | -0.901628 | 3.129166 |
| 20 | 1 | 0 | 3.224244 | -4.721701 | 4.443824 |
| 21 | 1 | 0 | 1.693581 | -4.083570 | 3.720433 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 22 | 6 | 0 | 3.074802 | -3.235252 | 6.619204 |
| 23 | 1 | 0 | 3.860227 | -2.526091 | 6.340722 |
| 24 | 1 | 0 | 3.524705 | -4.211635 | 6.840093 |
| 25 | 1 | 0 | 2.532874 | -2.872320 | 7.491786 |
| 26 | 6 | 0 | 2.012090 | -1.810118 | 1.976822 |
| 27 | 8 | 0 | 0.039888 | -1.003818 | -0.700937 |
| 28 | 22 | 0 | -0.758787 | 0.879795 | -0.578384 |
| 29 | 53 | 0 | 1.804171 | 1.636184 | -0.705547 |
| 30 | 53 | 0 | -1.931884 | 0.520581 | -2.903672 |
| 31 | 53 | 0 | -1.637800 | 3.333323 | -0.139788 |
| 32 | 53 | 0 | -2.065062 | -0.150581 | 1.514233 |

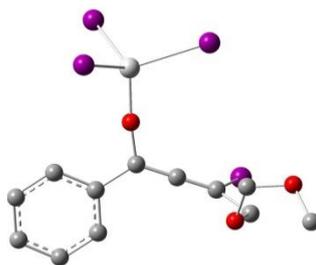
5-10-17. TS-1_R = methoxymethylmethane



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -1.062860 | 1.810530 | -0.271281 |
| 2 | 6 | 0 | -1.054029 | 3.246028 | -0.072786 |
| 3 | 6 | 0 | -1.062639 | 6.015971 | 0.347398 |
| 4 | 6 | 0 | 0.164861 | 3.943295 | 0.086301 |
| 5 | 6 | 0 | -2.276265 | 3.956009 | -0.030007 |
| 6 | 6 | 0 | -2.276863 | 5.330867 | 0.186179 |
| 7 | 6 | 0 | 0.154430 | 5.320915 | 0.293684 |
| 8 | 6 | 0 | -2.186059 | 1.018910 | -0.367339 |
| 9 | 6 | 0 | -3.761439 | -1.124902 | -0.336099 |
| 10 | 8 | 0 | -4.646492 | -0.763236 | -1.441669 |
| 11 | 6 | 0 | -5.753761 | 0.099517 | -1.068284 |
| 12 | 8 | 0 | -6.650527 | -0.512055 | -0.146324 |

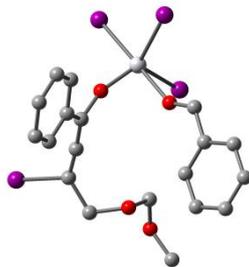
| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 13 | 1 | 0 | -1.065580 | 7.088804 | 0.509364 |
| 14 | 1 | 0 | 1.099629 | 3.397702 | 0.042206 |
| 15 | 1 | 0 | -3.207797 | 3.418731 | -0.171901 |
| 16 | 1 | 0 | -3.215573 | 5.872420 | 0.223185 |
| 17 | 1 | 0 | 1.090585 | 5.854511 | 0.414046 |
| 18 | 1 | 0 | -4.340924 | -1.307371 | 0.574973 |
| 19 | 1 | 0 | -3.271470 | -2.056135 | -0.629053 |
| 20 | 1 | 0 | -6.233678 | 0.332359 | -2.023944 |
| 21 | 1 | 0 | -5.395849 | 1.003083 | -0.568143 |
| 22 | 6 | 0 | -7.440834 | -1.611662 | -0.698835 |
| 23 | 1 | 0 | -6.796434 | -2.424915 | -1.045969 |
| 24 | 1 | 0 | -8.062845 | -1.257671 | -1.531163 |
| 25 | 1 | 0 | -8.075733 | -1.957295 | 0.116269 |
| 26 | 6 | 0 | -2.750750 | -0.072000 | -0.114131 |
| 27 | 8 | 0 | 0.109643 | 1.162393 | -0.304897 |
| 28 | 22 | 0 | 1.255058 | -0.273891 | -0.128393 |
| 29 | 53 | 0 | 3.054201 | 0.751324 | -1.783022 |
| 30 | 53 | 0 | 2.745562 | -0.418863 | 2.005857 |
| 31 | 53 | 0 | 0.765479 | -2.472353 | -1.434964 |
| 32 | 53 | 0 | -1.184098 | -1.230605 | 1.859848 |

5-10-18. I-1_R = methoxymethylmethane



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 0.744426 | -2.354586 | -0.038228 |
| 2 | 6 | 0 | 0.929367 | -3.614782 | -0.781494 |
| 3 | 6 | 0 | 1.294471 | -6.034438 | -2.167255 |

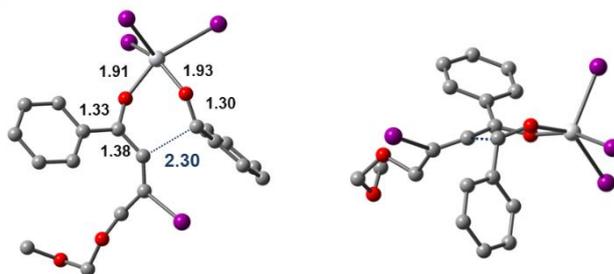
| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 4 | 6 | 0 | 1.388670 | -3.610626 | -2.111153 |
| 5 | 6 | 0 | 0.650033 | -4.846782 | -0.154330 |
| 6 | 6 | 0 | 0.833583 | -6.044986 | -0.843464 |
| 7 | 6 | 0 | 1.569095 | -4.815237 | -2.796279 |
| 8 | 6 | 0 | 0.506408 | -2.238217 | 1.264070 |
| 9 | 6 | 0 | 1.250611 | -1.982951 | 3.686845 |
| 10 | 8 | 0 | 2.627756 | -2.002589 | 3.227997 |
| 11 | 6 | 0 | 3.208865 | -3.326263 | 3.094057 |
| 12 | 8 | 0 | 3.335744 | -4.006639 | 4.341102 |
| 13 | 1 | 0 | 1.434743 | -6.967852 | -2.702261 |
| 14 | 1 | 0 | 1.609429 | -2.671597 | -2.602372 |
| 15 | 1 | 0 | 0.279796 | -4.857970 | 0.865451 |
| 16 | 1 | 0 | 0.611858 | -6.986156 | -0.351406 |
| 17 | 1 | 0 | 1.925521 | -4.798630 | -3.820812 |
| 18 | 1 | 0 | 1.084039 | -2.763179 | 4.438602 |
| 19 | 1 | 0 | 1.103281 | -1.007306 | 4.157567 |
| 20 | 1 | 0 | 4.179711 | -3.138811 | 2.625267 |
| 21 | 1 | 0 | 2.584806 | -3.974352 | 2.474270 |
| 22 | 6 | 0 | 4.333442 | -3.438484 | 5.245005 |
| 23 | 1 | 0 | 4.076679 | -2.411035 | 5.520454 |
| 24 | 1 | 0 | 5.327861 | -3.452749 | 4.779830 |
| 25 | 1 | 0 | 4.330355 | -4.076311 | 6.128543 |
| 26 | 6 | 0 | 0.270340 | -2.140545 | 2.544083 |
| 27 | 8 | 0 | 0.843578 | -1.182933 | -0.790073 |
| 28 | 22 | 0 | 0.867444 | 0.441078 | -1.457731 |
| 29 | 53 | 0 | 2.390725 | 0.481095 | -3.560344 |
| 30 | 53 | 0 | -1.554113 | 1.090067 | -2.093913 |
| 31 | 53 | 0 | 1.778745 | 2.049733 | 0.343580 |
| 32 | 53 | 0 | -1.819658 | -2.158256 | 3.281639 |

5-10-19. E-I-2b_ R = CH₂MOM

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 1.054311 | 1.709507 | -0.418838 |
| 2 | 6 | 0 | 1.260978 | 3.157510 | -0.625936 |
| 3 | 6 | 0 | 1.654785 | 5.908561 | -1.035318 |
| 4 | 6 | 0 | 2.565924 | 3.682130 | -0.730583 |
| 5 | 6 | 0 | 0.158242 | 4.025275 | -0.723379 |
| 6 | 6 | 0 | 0.358606 | 5.392967 | -0.928082 |
| 7 | 6 | 0 | 2.757224 | 5.047771 | -0.935204 |
| 8 | 6 | 0 | 2.049998 | 0.830490 | -0.276913 |
| 9 | 6 | 0 | 3.055549 | 0.022979 | -0.206546 |
| 10 | 8 | 0 | -0.246850 | 1.276554 | -0.354410 |
| 11 | 6 | 0 | 0.251817 | -2.198157 | -0.924360 |
| 12 | 53 | 0 | 3.882878 | -0.848844 | -2.111313 |
| 13 | 8 | 0 | -0.555212 | -1.245517 | -0.736638 |
| 14 | 6 | 0 | 0.714567 | -3.091660 | 0.108841 |
| 15 | 6 | 0 | 1.635909 | -4.882942 | 2.045906 |
| 16 | 6 | 0 | 0.231771 | -3.005827 | 1.435637 |
| 17 | 6 | 0 | 1.659103 | -4.085656 | -0.236892 |
| 18 | 6 | 0 | 2.119186 | -4.974684 | 0.731814 |
| 19 | 6 | 0 | 0.693272 | -3.902568 | 2.395525 |
| 20 | 1 | 0 | 1.807185 | 6.971115 | -1.194870 |
| 21 | 1 | 0 | 3.421173 | 3.019506 | -0.647664 |
| 22 | 1 | 0 | -0.844742 | 3.626704 | -0.645585 |
| 23 | 1 | 0 | -0.499211 | 6.052751 | -1.004251 |
| 24 | 1 | 0 | 3.764818 | 5.442093 | -1.016631 |
| 25 | 1 | 0 | 1.992391 | -5.577956 | 2.799074 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 26 | 1 | 0 | -0.503386 | -2.252135 | 1.691661 |
| 27 | 1 | 0 | 2.028275 | -4.143464 | -1.256097 |
| 28 | 1 | 0 | 2.845832 | -5.735702 | 0.470920 |
| 29 | 1 | 0 | 0.321385 | -3.844511 | 3.412056 |
| 30 | 1 | 0 | 0.607819 | -2.363896 | -1.945219 |
| 31 | 6 | 0 | 3.838838 | -0.402077 | 1.000767 |
| 32 | 1 | 0 | 3.975337 | -1.491831 | 1.017213 |
| 33 | 1 | 0 | 3.294559 | -0.102530 | 1.903017 |
| 34 | 8 | 0 | 5.138605 | 0.260857 | 0.956141 |
| 35 | 6 | 0 | 6.126392 | -0.307853 | 1.837812 |
| 36 | 1 | 0 | 7.051576 | 0.216229 | 1.576386 |
| 37 | 1 | 0 | 6.217688 | -1.387506 | 1.680149 |
| 38 | 8 | 0 | 5.804967 | -0.164556 | 3.223482 |
| 39 | 6 | 0 | 5.851132 | 1.209613 | 3.715854 |
| 40 | 1 | 0 | 5.601706 | 1.154432 | 4.775285 |
| 41 | 1 | 0 | 5.127476 | 1.841432 | 3.191317 |
| 42 | 1 | 0 | 6.857467 | 1.631849 | 3.593409 |
| 43 | 22 | 0 | -1.751981 | 0.282890 | -0.189652 |
| 44 | 53 | 0 | -2.027881 | 0.826748 | 2.387144 |
| 45 | 53 | 0 | -3.264874 | 1.849876 | -1.682608 |
| 46 | 53 | 0 | -3.561729 | -1.785449 | -0.204877 |

5-10-20. *E*-TS-2b _ R = CH₂MOM

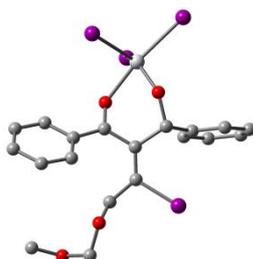


| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 0.872885 | 1.077456 | -0.179623 |
| 2 | 6 | 0 | 1.304206 | 2.480918 | -0.378539 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 3 | 6 | 0 | 2.079714 | 5.171362 | -0.645369 |
| 4 | 6 | 0 | 2.582270 | 2.808928 | -0.879936 |
| 5 | 6 | 0 | 0.420141 | 3.520902 | -0.016820 |
| 6 | 6 | 0 | 0.809151 | 4.853765 | -0.148530 |
| 7 | 6 | 0 | 2.962870 | 4.145922 | -1.007784 |
| 8 | 6 | 0 | 1.694066 | 0.002120 | -0.470522 |
| 9 | 6 | 0 | 2.952498 | -0.362216 | -0.307772 |
| 10 | 8 | 0 | -0.393992 | 0.904170 | 0.187900 |
| 11 | 6 | 0 | 0.258866 | -1.555157 | -1.373511 |
| 12 | 53 | 0 | 4.012401 | -1.563711 | -1.806202 |
| 13 | 8 | 0 | -0.862577 | -0.891737 | -1.367948 |
| 14 | 6 | 0 | 0.480794 | -2.672810 | -0.445136 |
| 15 | 6 | 0 | 0.822029 | -4.913555 | 1.209365 |
| 16 | 6 | 0 | -0.063659 | -2.686500 | 0.855140 |
| 17 | 6 | 0 | 1.201813 | -3.793665 | -0.904120 |
| 18 | 6 | 0 | 1.362957 | -4.910946 | -0.081070 |
| 19 | 6 | 0 | 0.111025 | -3.797665 | 1.676881 |
| 20 | 1 | 0 | 2.378550 | 6.209205 | -0.751698 |
| 21 | 1 | 0 | 3.276726 | 2.029403 | -1.166837 |
| 22 | 1 | 0 | -0.557376 | 3.271443 | 0.374564 |
| 23 | 1 | 0 | 0.121680 | 5.642953 | 0.136070 |
| 24 | 1 | 0 | 3.945605 | 4.385857 | -1.399652 |
| 25 | 1 | 0 | 0.949282 | -5.780528 | 1.849185 |
| 26 | 1 | 0 | -0.602041 | -1.824791 | 1.234400 |
| 27 | 1 | 0 | 1.611277 | -3.794873 | -1.907552 |
| 28 | 1 | 0 | 1.905718 | -5.775606 | -0.447072 |
| 29 | 1 | 0 | -0.309319 | -3.798117 | 2.676433 |
| 30 | 1 | 0 | 0.802704 | -1.563442 | -2.317313 |
| 31 | 6 | 0 | 3.816701 | -0.030350 | 0.882915 |
| 32 | 1 | 0 | 4.106711 | -0.949632 | 1.413146 |
| 33 | 1 | 0 | 3.244630 | 0.600594 | 1.571782 |
| 34 | 8 | 0 | 5.005472 | 0.671130 | 0.420960 |
| 35 | 6 | 0 | 6.097789 | 0.689651 | 1.367013 |
| 36 | 1 | 0 | 6.927675 | 1.130485 | 0.805201 |
| 37 | 1 | 0 | 6.333431 | -0.324032 | 1.705853 |
| 38 | 8 | 0 | 5.804793 | 1.421249 | 2.555499 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 39 | 6 | 0 | 5.679178 | 2.864617 | 2.366642 |
| 40 | 1 | 0 | 5.476274 | 3.275648 | 3.355160 |
| 41 | 1 | 0 | 4.857945 | 3.103684 | 1.683566 |
| 42 | 1 | 0 | 6.614523 | 3.285789 | 1.974552 |
| 43 | 22 | 0 | -2.081207 | 0.140601 | -0.282932 |
| 44 | 53 | 0 | -2.862448 | 0.525628 | 2.244272 |
| 45 | 53 | 0 | -3.052819 | 2.080192 | -1.735103 |
| 46 | 53 | 0 | -3.856361 | -1.819598 | -0.755247 |

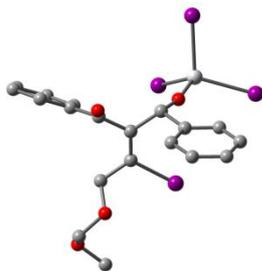
5-10-21. *E-I-3b*_R = CH₂MOM



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 0.731080 | -1.415447 | 0.193987 |
| 2 | 6 | 0 | 0.986402 | -2.835309 | 0.472434 |
| 3 | 6 | 0 | 1.326475 | -5.563485 | 1.037272 |
| 4 | 6 | 0 | 0.127930 | -3.796352 | -0.105202 |
| 5 | 6 | 0 | 2.002717 | -3.258572 | 1.354072 |
| 6 | 6 | 0 | 2.168021 | -4.615749 | 1.633753 |
| 7 | 6 | 0 | 0.304891 | -5.150065 | 0.169866 |
| 8 | 6 | 0 | 1.682893 | -0.338691 | 0.613119 |
| 9 | 6 | 0 | 2.984615 | -0.409882 | 0.268177 |
| 10 | 8 | 0 | -0.413484 | -1.087918 | -0.260029 |
| 11 | 6 | 0 | 1.068675 | 0.799795 | 1.471699 |
| 12 | 53 | 0 | 4.519973 | 0.794471 | 1.197578 |
| 13 | 8 | 0 | -0.377679 | 0.673291 | 1.492220 |
| 14 | 6 | 0 | 1.386136 | 2.219200 | 1.022042 |
| 15 | 6 | 0 | 1.760754 | 4.896685 | 0.267081 |
| 16 | 6 | 0 | 1.381906 | 2.578134 | -0.333752 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 17 | 6 | 0 | 1.566997 | 3.211402 | 1.996460 |
| 18 | 6 | 0 | 1.757889 | 4.544429 | 1.621597 |
| 19 | 6 | 0 | 1.569649 | 3.911410 | -0.709129 |
| 20 | 1 | 0 | 1.458113 | -6.618184 | 1.255946 |
| 21 | 1 | 0 | -0.661888 | -3.460117 | -0.765504 |
| 22 | 1 | 0 | 2.638276 | -2.528965 | 1.841758 |
| 23 | 1 | 0 | 2.942776 | -4.933450 | 2.323203 |
| 24 | 1 | 0 | -0.353597 | -5.882932 | -0.283277 |
| 25 | 1 | 0 | 1.905004 | 5.931481 | -0.025845 |
| 26 | 1 | 0 | 1.229069 | 1.821853 | -1.096612 |
| 27 | 1 | 0 | 1.554823 | 2.940382 | 3.048177 |
| 28 | 1 | 0 | 1.898136 | 5.304332 | 2.383262 |
| 29 | 1 | 0 | 1.560165 | 4.180634 | -1.760096 |
| 30 | 1 | 0 | 1.395152 | 0.667789 | 2.511037 |
| 31 | 6 | 0 | 3.590883 | -1.291196 | -0.798162 |
| 32 | 1 | 0 | 4.172991 | -2.107552 | -0.348159 |
| 33 | 1 | 0 | 4.263567 | -0.681485 | -1.410829 |
| 34 | 8 | 0 | 2.540291 | -1.841997 | -1.639875 |
| 35 | 6 | 0 | 2.917999 | -2.047589 | -3.032536 |
| 36 | 1 | 0 | 2.062117 | -2.583182 | -3.453122 |
| 37 | 1 | 0 | 3.833954 | -2.641095 | -3.093784 |
| 38 | 8 | 0 | 3.197373 | -0.837927 | -3.718715 |
| 39 | 6 | 0 | 2.020630 | -0.019503 | -4.024699 |
| 40 | 1 | 0 | 2.401279 | 0.865510 | -4.532819 |
| 41 | 1 | 0 | 1.488951 | 0.265283 | -3.112374 |
| 42 | 1 | 0 | 1.336823 | -0.565086 | -4.686056 |
| 43 | 22 | 0 | -1.808052 | 0.329227 | 0.474417 |
| 44 | 53 | 0 | -2.120122 | 0.842733 | -2.149464 |
| 45 | 53 | 0 | -3.247644 | -1.672551 | 1.436096 |
| 46 | 53 | 0 | -3.303912 | 2.361240 | 1.304786 |

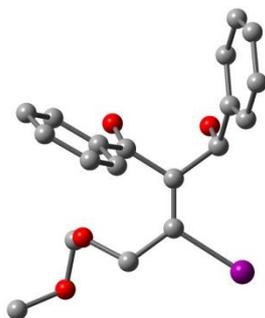
5-10-22. E-I-4b_ R = CH₂MOM



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 2.321237 | 0.786778 | -1.510230 |
| 2 | 6 | 0 | 2.085111 | 2.237247 | -1.340179 |
| 3 | 6 | 0 | 1.675565 | 5.002046 | -1.102747 |
| 4 | 6 | 0 | 2.718694 | 3.128555 | -2.229130 |
| 5 | 6 | 0 | 1.244191 | 2.745235 | -0.334524 |
| 6 | 6 | 0 | 1.041788 | 4.122868 | -0.216647 |
| 7 | 6 | 0 | 2.514573 | 4.502003 | -2.109749 |
| 8 | 6 | 0 | 1.488905 | -0.224877 | -0.724416 |
| 9 | 6 | 0 | 1.836967 | -0.641793 | 0.500262 |
| 10 | 8 | 0 | 3.082825 | 0.343943 | -2.400830 |
| 11 | 6 | 0 | 0.321311 | -0.749693 | -1.571301 |
| 12 | 53 | 0 | 0.746627 | -2.140947 | 1.620014 |
| 13 | 8 | 0 | -0.946447 | -0.478996 | -0.896001 |
| 14 | 6 | 0 | 0.437299 | -2.213781 | -2.001293 |
| 15 | 6 | 0 | 0.695681 | -4.845720 | -2.949429 |
| 16 | 6 | 0 | 1.663863 | -2.660915 | -2.522796 |
| 17 | 6 | 0 | -0.658157 | -3.085131 | -1.970962 |
| 18 | 6 | 0 | -0.526432 | -4.397643 | -2.439227 |
| 19 | 6 | 0 | 1.788258 | -3.971346 | -2.992407 |
| 20 | 1 | 0 | 1.515168 | 6.071655 | -1.012321 |
| 21 | 1 | 0 | 3.359883 | 2.721080 | -3.002511 |
| 22 | 1 | 0 | 0.751350 | 2.068187 | 0.353406 |
| 23 | 1 | 0 | 0.391036 | 4.506674 | 0.561660 |
| 24 | 1 | 0 | 3.002864 | 5.183967 | -2.798095 |
| 25 | 1 | 0 | 0.796424 | -5.864005 | -3.311029 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 26 | 1 | 0 | 2.509135 | -1.981822 | -2.570972 |
| 27 | 1 | 0 | -1.606532 | -2.753802 | -1.569931 |
| 28 | 1 | 0 | -1.380501 | -5.066029 | -2.399920 |
| 29 | 1 | 0 | 2.739808 | -4.307433 | -3.391945 |
| 30 | 22 | 0 | -2.489795 | 0.124337 | -0.374183 |
| 31 | 53 | 0 | -4.181539 | -1.802254 | 0.046714 |
| 32 | 1 | 0 | 0.268194 | -0.134049 | -2.478784 |
| 33 | 53 | 0 | -3.345562 | 1.620233 | -2.310697 |
| 34 | 6 | 0 | 2.998880 | -0.133695 | 1.329044 |
| 35 | 1 | 0 | 3.539200 | -0.970693 | 1.783923 |
| 36 | 1 | 0 | 2.624278 | 0.504864 | 2.136226 |
| 37 | 8 | 0 | 3.917977 | 0.685611 | 0.554703 |
| 38 | 6 | 0 | 5.052981 | -0.042261 | -0.005881 |
| 39 | 1 | 0 | 5.536113 | 0.691222 | -0.657176 |
| 40 | 1 | 0 | 4.717221 | -0.913621 | -0.570209 |
| 41 | 8 | 0 | 5.926334 | -0.540164 | 1.000654 |
| 42 | 6 | 0 | 6.675537 | 0.485792 | 1.722554 |
| 43 | 1 | 0 | 7.318475 | -0.052038 | 2.418769 |
| 44 | 1 | 0 | 6.002802 | 1.153835 | 2.269134 |
| 45 | 1 | 0 | 7.289140 | 1.074938 | 1.028619 |
| 46 | 53 | 0 | -2.235729 | 1.556637 | 1.781843 |

5-10-23. *E*-Prod._R = CH₂MOM

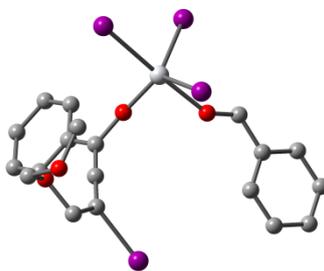


| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 0.463778 | 1.103263 | -0.843947 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 2 | 6 | 0 | 0.939718 | 2.052975 | 0.184650 |
| 3 | 6 | 0 | 1.887024 | 3.915379 | 2.058252 |
| 4 | 6 | 0 | 1.097257 | 1.685721 | 1.532998 |
| 5 | 6 | 0 | 1.273048 | 3.361324 | -0.217921 |
| 6 | 6 | 0 | 1.739219 | 4.286621 | 0.713812 |
| 7 | 6 | 0 | 1.569057 | 2.614179 | 2.464426 |
| 8 | 6 | 0 | 0.026051 | -0.302962 | -0.480441 |
| 9 | 6 | 0 | -1.091087 | -0.533762 | 0.224002 |
| 10 | 6 | 0 | -2.090991 | 0.502149 | 0.699680 |
| 11 | 8 | 0 | -2.026727 | 1.721405 | -0.098514 |
| 12 | 6 | 0 | -2.772870 | 1.659439 | -1.349428 |
| 13 | 8 | 0 | 0.522055 | 1.392640 | -2.068749 |
| 14 | 6 | 0 | 0.901080 | -1.372748 | -1.157051 |
| 15 | 53 | 0 | -1.704154 | -2.538701 | 0.827575 |
| 16 | 8 | 0 | 0.726680 | -1.283211 | -2.594658 |
| 17 | 6 | 0 | 2.367552 | -1.287549 | -0.733034 |
| 18 | 6 | 0 | 5.059799 | -1.171823 | 0.075694 |
| 19 | 6 | 0 | 3.373245 | -0.990067 | -1.660946 |
| 20 | 6 | 0 | 2.722827 | -1.543141 | 0.602774 |
| 21 | 6 | 0 | 4.059892 | -1.484560 | 1.005717 |
| 22 | 6 | 0 | 4.712589 | -0.928570 | -1.257212 |
| 23 | 1 | 0 | 2.252810 | 4.635784 | 2.783079 |
| 24 | 1 | 0 | 0.870243 | 0.673658 | 1.846382 |
| 25 | 1 | 0 | 1.156850 | 3.626667 | -1.262260 |
| 26 | 1 | 0 | 1.989564 | 5.294012 | 0.397899 |
| 27 | 1 | 0 | 1.694006 | 2.322177 | 3.501878 |
| 28 | 1 | 0 | -3.105659 | 0.094830 | 0.665937 |
| 29 | 1 | 0 | -2.476309 | 2.571746 | -1.875032 |
| 30 | 1 | 0 | -2.507425 | 0.766527 | -1.918962 |
| 31 | 1 | 0 | 0.513635 | -2.355882 | -0.882906 |
| 32 | 1 | 0 | 6.098676 | -1.126488 | 0.387124 |
| 33 | 1 | 0 | 3.099559 | -0.830659 | -2.696844 |
| 34 | 1 | 0 | 1.952787 | -1.799195 | 1.326194 |
| 35 | 1 | 0 | 4.322097 | -1.687384 | 2.039624 |
| 36 | 1 | 0 | 5.483094 | -0.696643 | -1.986019 |
| 37 | 1 | 0 | 0.668863 | -0.329314 | -2.848883 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|----------|-----------|
| 38 | 1 | 0 | -1.874104 | 0.812481 | 1.726665 |
| 39 | 8 | 0 | -4.179664 | 1.583890 | -1.141839 |
| 40 | 6 | 0 | -4.781847 | 2.802224 | -0.606942 |
| 41 | 1 | 0 | -4.616811 | 3.646307 | -1.289507 |
| 42 | 1 | 0 | -5.848852 | 2.595452 | -0.527860 |
| 43 | 1 | 0 | -4.370554 | 3.045812 | 0.377592 |

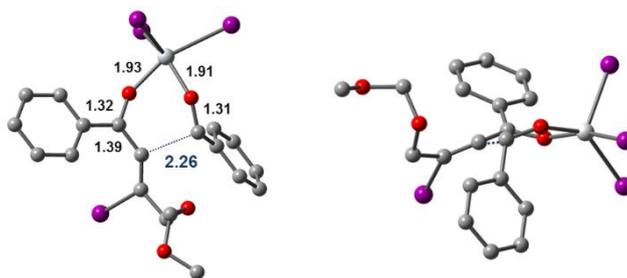
5-10-24. Z-I-2b_ R = CH₂MOM



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 1.175714 | -1.582904 | 0.056002 |
| 2 | 6 | 0 | 1.427122 | -3.009445 | 0.354502 |
| 3 | 6 | 0 | 1.903102 | -5.723202 | 0.915889 |
| 4 | 6 | 0 | 2.740005 | -3.524114 | 0.332515 |
| 5 | 6 | 0 | 0.356922 | -3.871629 | 0.655269 |
| 6 | 6 | 0 | 0.597901 | -5.219537 | 0.934140 |
| 7 | 6 | 0 | 2.973411 | -4.869984 | 0.612628 |
| 8 | 6 | 0 | 3.118032 | 0.115503 | -0.429258 |
| 9 | 8 | 0 | -0.137704 | -1.188082 | 0.046610 |
| 10 | 6 | 0 | 0.445071 | 2.093887 | 1.196394 |
| 11 | 53 | 0 | 3.931085 | 0.297971 | -2.516075 |
| 12 | 8 | 0 | -0.397017 | 1.212010 | 0.865618 |
| 13 | 6 | 0 | 0.901694 | 3.152311 | 0.328961 |
| 14 | 6 | 0 | 1.792577 | 5.272073 | -1.258931 |
| 15 | 6 | 0 | 0.379878 | 3.325997 | -0.973072 |
| 16 | 6 | 0 | 1.874323 | 4.050078 | 0.826552 |
| 17 | 6 | 0 | 2.317908 | 5.104443 | 0.031669 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 18 | 6 | 0 | 0.826117 | 4.385580 | -1.758877 |
| 19 | 1 | 0 | 2.086730 | -6.770548 | 1.132479 |
| 20 | 1 | 0 | 3.570106 | -2.870864 | 0.084896 |
| 21 | 1 | 0 | -0.652966 | -3.483954 | 0.672374 |
| 22 | 1 | 0 | -0.235997 | -5.873888 | 1.165312 |
| 23 | 1 | 0 | 3.987541 | -5.255170 | 0.589814 |
| 24 | 1 | 0 | 2.137096 | 6.095145 | -1.876427 |
| 25 | 1 | 0 | -0.375503 | 2.643799 | -1.343648 |
| 26 | 1 | 0 | 2.280902 | 3.896147 | 1.820938 |
| 27 | 1 | 0 | 3.065059 | 5.794187 | 0.408073 |
| 28 | 1 | 0 | 0.424883 | 4.524831 | -2.756083 |
| 29 | 6 | 0 | 3.896023 | 1.027443 | 0.491077 |
| 30 | 1 | 0 | 3.887590 | 2.046580 | 0.099898 |
| 31 | 1 | 0 | 4.936817 | 0.692519 | 0.571330 |
| 32 | 8 | 0 | 3.297100 | 1.108784 | 1.821754 |
| 33 | 6 | 0 | 3.694835 | 0.042259 | 2.732088 |
| 34 | 1 | 0 | 3.531763 | -0.937844 | 2.281153 |
| 35 | 1 | 0 | 3.056636 | 0.190936 | 3.609178 |
| 36 | 8 | 0 | 5.079088 | 0.086934 | 3.060854 |
| 37 | 6 | 0 | 5.475125 | 1.208161 | 3.908589 |
| 38 | 1 | 0 | 5.307164 | 2.164371 | 3.402972 |
| 39 | 1 | 0 | 6.538191 | 1.070659 | 4.103728 |
| 40 | 1 | 0 | 4.919147 | 1.191830 | 4.855205 |
| 41 | 6 | 0 | 2.140567 | -0.688060 | -0.179842 |
| 42 | 1 | 0 | 0.829815 | 2.067771 | 2.217043 |
| 43 | 22 | 0 | -1.646266 | -0.181372 | 0.133447 |
| 44 | 53 | 0 | -2.968831 | -1.695080 | 1.837126 |
| 45 | 53 | 0 | -3.360561 | 1.965162 | 0.299127 |
| 46 | 53 | 0 | -2.332890 | -0.748946 | -2.360998 |

5-10-25. Z-TS-2b_R = CH₂MOM



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 0.905441 | -1.164291 | -0.176918 |
| 2 | 6 | 0 | 1.262842 | -2.586012 | -0.008007 |
| 3 | 6 | 0 | 1.899439 | -5.314677 | 0.216484 |
| 4 | 6 | 0 | 2.504691 | -2.989391 | 0.525808 |
| 5 | 6 | 0 | 0.342343 | -3.572375 | -0.425878 |
| 6 | 6 | 0 | 0.663587 | -4.924806 | -0.315617 |
| 7 | 6 | 0 | 2.817957 | -4.343332 | 0.636595 |
| 8 | 6 | 0 | 3.040717 | 0.235641 | -0.191917 |
| 9 | 8 | 0 | -0.361525 | -0.911377 | -0.467219 |
| 10 | 6 | 0 | 0.581025 | 1.483977 | 1.070509 |
| 11 | 53 | 0 | 4.066312 | -0.421204 | -2.072344 |
| 12 | 8 | 0 | -0.597291 | 0.912695 | 1.118068 |
| 13 | 6 | 0 | 0.808763 | 2.643045 | 0.191559 |
| 14 | 6 | 0 | 1.194344 | 4.960076 | -1.344645 |
| 15 | 6 | 0 | 0.078172 | 2.837437 | -0.996919 |
| 16 | 6 | 0 | 1.736867 | 3.623314 | 0.602791 |
| 17 | 6 | 0 | 1.921038 | 4.778043 | -0.161820 |
| 18 | 6 | 0 | 0.274745 | 3.986445 | -1.761109 |
| 19 | 1 | 0 | 2.145687 | -6.367870 | 0.303844 |
| 20 | 1 | 0 | 3.217683 | -2.244064 | 0.855318 |
| 21 | 1 | 0 | -0.606184 | -3.264035 | -0.846198 |
| 22 | 1 | 0 | -0.048259 | -5.673549 | -0.645535 |
| 23 | 1 | 0 | 3.774506 | -4.641810 | 1.051905 |
| 24 | 1 | 0 | 1.339563 | 5.856400 | -1.938591 |
| 25 | 1 | 0 | -0.636773 | 2.093391 | -1.329991 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 26 | 1 | 0 | 2.297059 | 3.472907 | 1.519360 |
| 27 | 1 | 0 | 2.624957 | 5.535493 | 0.166536 |
| 28 | 1 | 0 | -0.290870 | 4.126198 | -2.675596 |
| 29 | 6 | 0 | 3.947317 | 1.177966 | 0.557121 |
| 30 | 1 | 0 | 3.937630 | 2.163952 | 0.081903 |
| 31 | 1 | 0 | 4.974725 | 0.801770 | 0.551174 |
| 32 | 8 | 0 | 3.516944 | 1.396402 | 1.937612 |
| 33 | 6 | 0 | 4.009581 | 0.408730 | 2.889222 |
| 34 | 1 | 0 | 3.768220 | -0.603487 | 2.558016 |
| 35 | 1 | 0 | 3.491393 | 0.659413 | 3.820242 |
| 36 | 8 | 0 | 5.423060 | 0.436774 | 3.032750 |
| 37 | 6 | 0 | 5.948326 | 1.613149 | 3.724347 |
| 38 | 1 | 0 | 5.722066 | 2.529601 | 3.170743 |
| 39 | 1 | 0 | 7.026142 | 1.465465 | 3.780440 |
| 40 | 1 | 0 | 5.529326 | 1.683166 | 4.736418 |
| 41 | 6 | 0 | 1.800276 | -0.126939 | 0.059826 |
| 42 | 1 | 0 | 1.186365 | 1.416450 | 1.969023 |
| 43 | 22 | 0 | -1.956501 | -0.039084 | 0.172722 |
| 44 | 53 | 0 | -2.869161 | -1.997331 | 1.648638 |
| 45 | 53 | 0 | -3.622740 | 1.941139 | 0.899517 |
| 46 | 53 | 0 | -2.945817 | -0.261877 | -2.295569 |

5-10-26. Z-I-3b_R = CH₂MOM

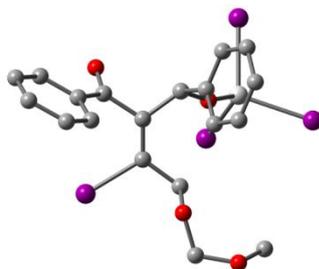


| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -0.481016 | -1.617838 | -0.676456 |
| 2 | 6 | 0 | -1.060531 | -2.863029 | -1.174802 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 3 | 6 | 0 | -2.085141 | -5.250014 | -2.220918 |
| 4 | 6 | 0 | -2.366707 | -2.900221 | -1.709712 |
| 5 | 6 | 0 | -0.271014 | -4.034653 | -1.175042 |
| 6 | 6 | 0 | -0.786466 | -5.221106 | -1.691006 |
| 7 | 6 | 0 | -2.871329 | -4.089230 | -2.233166 |
| 8 | 6 | 0 | -2.193743 | -0.085286 | 0.337721 |
| 9 | 8 | 0 | 0.766359 | -1.560893 | -0.417951 |
| 10 | 6 | 0 | -0.557328 | 0.690206 | -1.526605 |
| 11 | 53 | 0 | -2.821252 | -1.632055 | 1.743242 |
| 12 | 8 | 0 | 0.709040 | 0.999902 | -0.890186 |
| 13 | 6 | 0 | -1.277709 | 1.955146 | -1.954699 |
| 14 | 6 | 0 | -2.556832 | 4.269654 | -2.897059 |
| 15 | 6 | 0 | -0.759072 | 3.220697 | -1.645907 |
| 16 | 6 | 0 | -2.431547 | 1.851973 | -2.750072 |
| 17 | 6 | 0 | -3.069959 | 3.004647 | -3.215470 |
| 18 | 6 | 0 | -1.402251 | 4.373121 | -2.114031 |
| 19 | 1 | 0 | -2.483096 | -6.175218 | -2.624971 |
| 20 | 1 | 0 | -2.975934 | -2.003737 | -1.708276 |
| 21 | 1 | 0 | 0.732693 | -3.989785 | -0.769459 |
| 22 | 1 | 0 | -0.181497 | -6.120944 | -1.685176 |
| 23 | 1 | 0 | -3.873691 | -4.115276 | -2.645992 |
| 24 | 1 | 0 | -3.048291 | 5.164502 | -3.264957 |
| 25 | 1 | 0 | 0.146292 | 3.294225 | -1.055584 |
| 26 | 1 | 0 | -2.833886 | 0.874728 | -3.001122 |
| 27 | 1 | 0 | -3.958770 | 2.915718 | -3.831837 |
| 28 | 1 | 0 | -0.993668 | 5.348632 | -1.871985 |
| 29 | 6 | 0 | -2.911721 | 1.205507 | 0.615656 |
| 30 | 1 | 0 | -2.495117 | 2.019275 | 0.024665 |
| 31 | 1 | 0 | -2.810496 | 1.463910 | 1.676435 |
| 32 | 8 | 0 | -4.320565 | 1.024869 | 0.266932 |
| 33 | 6 | 0 | -5.258252 | 1.645912 | 1.175882 |
| 34 | 1 | 0 | -5.067799 | 1.331308 | 2.205918 |
| 35 | 1 | 0 | -6.235212 | 1.298992 | 0.822500 |
| 36 | 8 | 0 | -5.172387 | 3.068290 | 1.202102 |
| 37 | 6 | 0 | -5.606590 | 3.731075 | -0.024436 |
| 38 | 1 | 0 | -4.968340 | 3.454733 | -0.868877 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 39 | 1 | 0 | -5.524129 | 4.799769 | 0.172551 |
| 40 | 1 | 0 | -6.650149 | 3.475983 | -0.253700 |
| 41 | 6 | 0 | -1.247509 | -0.329237 | -0.587165 |
| 42 | 1 | 0 | -0.307314 | 0.139418 | -2.446377 |
| 43 | 22 | 0 | 2.100385 | 0.163921 | -0.132869 |
| 44 | 53 | 0 | 3.631120 | -1.129544 | -1.860757 |
| 45 | 53 | 0 | 3.615268 | 2.311426 | 0.220432 |
| 46 | 53 | 0 | 1.977153 | -0.587473 | 2.413585 |

5-10-27. Z-I-4b_ R = CH₂MOM



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -1.806717 | 0.886837 | 0.665630 |
| 2 | 6 | 0 | -3.063597 | 1.592102 | 0.906454 |
| 3 | 6 | 0 | -5.407975 | 3.046498 | 1.387062 |
| 4 | 6 | 0 | -4.038440 | 1.721021 | -0.105864 |
| 5 | 6 | 0 | -3.271907 | 2.209211 | 2.160137 |
| 6 | 6 | 0 | -4.442394 | 2.925249 | 2.397616 |
| 7 | 6 | 0 | -5.201522 | 2.449943 | 0.135390 |
| 8 | 6 | 0 | -1.555956 | 0.040521 | -0.544775 |
| 9 | 6 | 0 | -2.178021 | -1.129115 | -0.798859 |
| 10 | 8 | 0 | -0.833564 | 1.053503 | 1.471987 |
| 11 | 6 | 0 | -0.378063 | 0.578820 | -1.390413 |
| 12 | 8 | 0 | 0.752075 | 0.739947 | -0.511788 |
| 13 | 6 | 0 | -0.717588 | 1.873214 | -2.120053 |
| 14 | 6 | 0 | -1.427832 | 4.213788 | -3.501589 |
| 15 | 6 | 0 | -0.422928 | 3.130303 | -1.574581 |

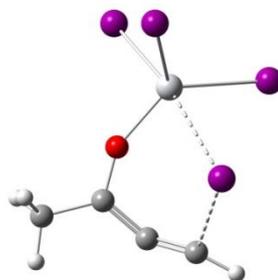
| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 16 | 6 | 0 | -1.364120 | 1.795279 | -3.364975 |
| 17 | 6 | 0 | -1.720614 | 2.959600 | -4.051546 |
| 18 | 6 | 0 | -0.776551 | 4.294738 | -2.266079 |
| 19 | 1 | 0 | -6.317722 | 3.607792 | 1.573868 |
| 20 | 1 | 0 | -3.871762 | 1.266982 | -1.075310 |
| 21 | 1 | 0 | -2.511991 | 2.109873 | 2.925943 |
| 22 | 1 | 0 | -4.604796 | 3.390278 | 3.363611 |
| 23 | 1 | 0 | -5.945246 | 2.555037 | -0.646653 |
| 24 | 1 | 0 | -1.697268 | 5.118692 | -4.036272 |
| 25 | 1 | 0 | 0.097924 | 3.204165 | -0.627525 |
| 26 | 1 | 0 | -1.580441 | 0.824853 | -3.805014 |
| 27 | 1 | 0 | -2.213436 | 2.888005 | -5.015749 |
| 28 | 1 | 0 | -0.536129 | 5.262556 | -1.838777 |
| 29 | 22 | 0 | 1.306529 | 0.742145 | 1.187433 |
| 30 | 53 | 0 | 1.531689 | 3.130551 | 2.320136 |
| 31 | 53 | 0 | 0.863387 | -1.395192 | 2.704829 |
| 32 | 53 | 0 | -3.676816 | -1.949515 | 0.533558 |
| 33 | 6 | 0 | -1.935235 | -2.043226 | -1.985881 |
| 34 | 1 | 0 | -1.063126 | -1.696664 | -2.557256 |
| 35 | 1 | 0 | -2.807726 | -2.011142 | -2.645909 |
| 36 | 8 | 0 | -1.781617 | -3.434742 | -1.651240 |
| 37 | 6 | 0 | -0.531413 | -3.794199 | -0.966543 |
| 38 | 1 | 0 | 0.283141 | -3.174351 | -1.382611 |
| 39 | 1 | 0 | -0.629922 | -3.636249 | 0.108474 |
| 40 | 8 | 0 | -0.295715 | -5.167259 | -1.147070 |
| 41 | 6 | 0 | -0.010338 | -5.573040 | -2.519746 |
| 42 | 1 | 0 | 0.228842 | -6.634534 | -2.466842 |
| 43 | 1 | 0 | 0.851258 | -5.018557 | -2.917503 |
| 44 | 1 | 0 | -0.881313 | -5.413528 | -3.160734 |
| 45 | 53 | 0 | 3.875342 | 0.288685 | 0.719389 |
| 46 | 1 | 0 | -0.085388 | -0.170876 | -2.127358 |

5-10-28. Z-Prod._R = CH₂MOM

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -0.901210 | -1.571885 | -0.160369 |
| 2 | 6 | 0 | -2.204464 | -1.520212 | 0.535663 |
| 3 | 6 | 0 | -4.679640 | -1.524487 | 1.852011 |
| 4 | 6 | 0 | -3.198738 | -2.449980 | 0.174320 |
| 5 | 6 | 0 | -2.459002 | -0.600322 | 1.567731 |
| 6 | 6 | 0 | -3.690991 | -0.605508 | 2.225042 |
| 7 | 6 | 0 | -4.431381 | -2.447176 | 0.825463 |
| 8 | 8 | 0 | -0.589916 | -2.534870 | -0.899432 |
| 9 | 6 | 0 | 0.132683 | -0.484663 | 0.040342 |
| 10 | 6 | 0 | 1.297126 | -0.910253 | 0.962496 |
| 11 | 6 | 0 | 0.100573 | 0.704432 | -0.580585 |
| 12 | 53 | 0 | -1.558626 | 1.277040 | -1.867399 |
| 13 | 8 | 0 | 0.769853 | 3.009897 | 0.103010 |
| 14 | 6 | 0 | 0.351440 | 2.895528 | 1.474441 |
| 15 | 8 | 0 | 0.870677 | -2.061586 | 1.766058 |
| 16 | 6 | 0 | 2.612682 | -1.197614 | 0.253993 |
| 17 | 6 | 0 | 5.082645 | -1.825530 | -0.936546 |
| 18 | 6 | 0 | 3.818853 | -0.875275 | 0.900040 |
| 19 | 6 | 0 | 2.654719 | -1.845708 | -0.993414 |
| 20 | 6 | 0 | 3.885348 | -2.156243 | -1.582529 |
| 21 | 6 | 0 | 5.047351 | -1.184466 | 0.307826 |
| 22 | 1 | 0 | -5.638769 | -1.524266 | 2.360288 |
| 23 | 1 | 0 | -2.982835 | -3.158063 | -0.617681 |
| 24 | 1 | 0 | -1.688894 | 0.103586 | 1.861871 |
| 25 | 1 | 0 | -3.880006 | 0.101851 | 3.025603 |
| 26 | 1 | 0 | -5.197521 | -3.160026 | 0.538738 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 27 | 1 | 0 | 1.448126 | -0.121365 | 1.704447 |
| 28 | 1 | 0 | 0.064686 | 3.913783 | 1.754511 |
| 29 | 1 | 0 | -0.485143 | 2.201564 | 1.582994 |
| 30 | 1 | 0 | 0.986815 | -2.883010 | 1.242843 |
| 31 | 1 | 0 | 6.035220 | -2.064966 | -1.398610 |
| 32 | 1 | 0 | 3.789850 | -0.385054 | 1.869083 |
| 33 | 1 | 0 | 1.726630 | -2.108646 | -1.491825 |
| 34 | 1 | 0 | 3.907845 | -2.655474 | -2.546108 |
| 35 | 1 | 0 | 5.972073 | -0.926911 | 0.814643 |
| 36 | 6 | 0 | 1.182495 | 1.750878 | -0.526639 |
| 37 | 1 | 0 | 2.054667 | 1.350664 | -0.002583 |
| 38 | 1 | 0 | 1.485340 | 2.049448 | -1.531435 |
| 39 | 8 | 0 | 1.371247 | 2.375584 | 2.342519 |
| 40 | 6 | 0 | 2.504259 | 3.273875 | 2.552328 |
| 41 | 1 | 0 | 2.168442 | 4.217382 | 3.001743 |
| 42 | 1 | 0 | 3.021241 | 3.485481 | 1.611169 |
| 43 | 1 | 0 | 3.172249 | 2.756568 | 3.240938 |

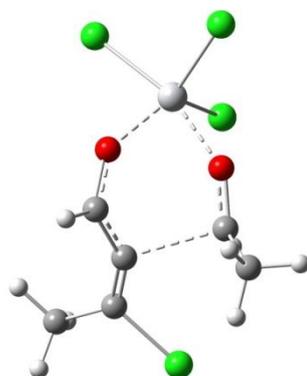
5-10-29. Model of TS-1



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -0.826242 | 0.356666 | -0.458587 |
| 2 | 8 | 0 | 0.444777 | 0.275994 | -0.247008 |
| 3 | 53 | 0 | 4.176663 | -1.709628 | 1.763732 |
| 4 | 53 | 0 | 2.832105 | -1.050042 | -1.818165 |
| 5 | 53 | 0 | 2.298937 | 1.724617 | 1.939347 |
| 6 | 6 | 0 | -1.551570 | -0.853504 | -0.440019 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 7 | 6 | 0 | -1.477347 | -1.990253 | 0.096523 |
| 8 | 53 | 0 | 0.416350 | -2.197581 | 1.700276 |
| 9 | 22 | 0 | 2.018149 | -0.579537 | 0.667717 |
| 10 | 6 | 0 | -1.447551 | 1.692782 | -0.676676 |
| 11 | 1 | 0 | -0.990629 | 2.436133 | -0.016340 |
| 12 | 1 | 0 | -2.528254 | 1.650625 | -0.527632 |
| 13 | 1 | 0 | -1.258217 | 2.015366 | -1.710516 |
| 14 | 1 | 0 | -1.857602 | -2.991621 | 0.148447 |

5-10-30. Model of TS-2



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -0.537808 | -1.156442 | 0.621146 |
| 2 | 8 | 0 | 0.647365 | -0.666266 | 0.428759 |
| 3 | 8 | 0 | 0.246270 | 1.717401 | 0.312672 |
| 4 | 6 | 0 | -0.950002 | 1.594080 | 0.841668 |
| 5 | 1 | 0 | -1.122399 | 2.204417 | 1.730341 |
| 6 | 6 | 0 | -1.857559 | 0.648110 | 0.450015 |
| 7 | 6 | 0 | -3.059777 | 0.457496 | -0.053033 |
| 8 | 1 | 0 | -1.081272 | -1.506369 | -0.259467 |
| 9 | 22 | 0 | 1.509304 | 0.697982 | -0.725477 |
| 10 | 17 | 0 | 3.549811 | 0.316237 | 0.111804 |
| 11 | 17 | 0 | 0.976137 | -0.609894 | -2.501357 |
| 12 | 17 | 0 | 1.947109 | 2.557237 | -1.955510 |
| 13 | 6 | 0 | -0.860874 | -1.760939 | 1.953013 |

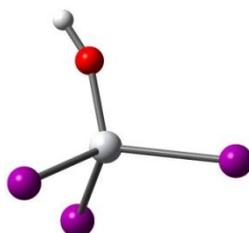
| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 14 | 1 | 0 | -1.937769 | -1.853241 | 2.097767 |
| 15 | 1 | 0 | -0.413409 | -1.183435 | 2.764755 |
| 16 | 1 | 0 | -0.427131 | -2.771524 | 1.980866 |
| 17 | 17 | 0 | -3.833577 | -1.238906 | 0.000469 |
| 18 | 6 | 0 | -3.946812 | 1.439472 | -0.757876 |
| 19 | 1 | 0 | -4.923955 | 1.497339 | -0.266234 |
| 20 | 1 | 0 | -4.116215 | 1.131369 | -1.795837 |
| 21 | 1 | 0 | -3.485511 | 2.430781 | -0.758912 |

5-10-31. H₂O (Water)



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 8 | 0 | 0.000000 | 0.000000 | 0.140413 |
| 2 | 1 | 0 | 0.000000 | 0.761562 | -0.458186 |
| 3 | 1 | 0 | 0.000000 | -0.761562 | -0.458186 |

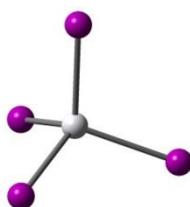
5-10-32. TiI₃OH



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 22 | 0 | 0.224902 | -0.358108 | -0.047138 |
| 2 | 53 | 0 | 1.090564 | 0.809128 | -2.182487 |
| 3 | 53 | 0 | 1.181088 | -2.752186 | 0.133751 |

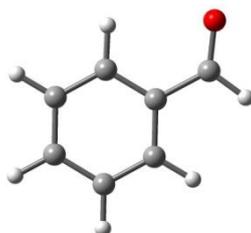
| | | | | | |
|---|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 4 | 53 | 0 | -2.357364 | -0.409601 | -0.070646 |
| 5 | 8 | 0 | 0.740510 | 0.562137 | 1.323512 |
| 6 | 1 | 0 | 0.829544 | 1.323359 | 1.912167 |

5-10-33. Titanium Tetraiodide (TiI₄)



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 22 | 0 | 0.202995 | -0.301233 | -0.049831 |
| 2 | 53 | 0 | 1.091453 | 0.798990 | -2.290958 |
| 3 | 53 | 0 | 1.217532 | -2.736416 | 0.201365 |
| 4 | 53 | 0 | -2.441724 | -0.449740 | -0.126703 |
| 5 | 53 | 0 | 0.944719 | 1.182233 | 2.016972 |

5-10-34. Benzaldehyde



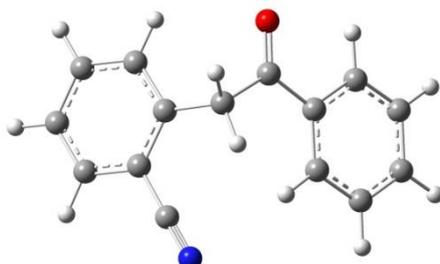
| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 1.987868 | 0.476608 | 0.000008 |
| 2 | 1 | 0 | 2.275048 | 1.544517 | -0.000009 |
| 3 | 8 | 0 | 2.863845 | -0.404364 | -0.000009 |
| 4 | 6 | 0 | 0.537784 | 0.217257 | 0.000004 |
| 5 | 6 | 0 | -2.221189 | -0.252931 | -0.000002 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 6 | 6 | 0 | -0.362158 | 1.296679 | 0.000003 |
| 7 | 6 | 0 | 0.048210 | -1.102446 | 0.000003 |
| 8 | 6 | 0 | -1.326637 | -1.334728 | 0.000000 |
| 9 | 6 | 0 | -1.739703 | 1.062469 | 0.000000 |
| 10 | 1 | 0 | 0.021583 | 2.313682 | 0.000004 |
| 11 | 1 | 0 | 0.760916 | -1.920222 | 0.000004 |
| 12 | 1 | 0 | -1.706296 | -2.351220 | -0.000001 |
| 13 | 1 | 0 | -2.434217 | 1.896065 | -0.000001 |
| 14 | 1 | 0 | -3.291053 | -0.436366 | -0.000004 |

5-11. ヨウ素化-環化反応のカーテシアン座標、及び画像

本論文で検討した DFT/B3LYP/6-31G(d), LANL2DZ(only iodide)によって得られた最適化構造の振動数計算によってえられたカーテシアン座標、及び画像を示す。画像は、灰色/炭素、赤/酸素、青/窒素、薄灰色/チタン、白/水素、紫/ヨウ素のそれぞれの原子を示している。

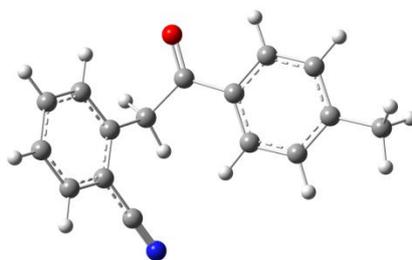
5-11-1. 2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzointrile (5a)



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | 2.534368 | -0.158935 | 1.723857 |
| 2 | 6 | 0 | 1.730662 | 0.517771 | 1.997211 |
| 3 | 6 | 0 | -0.333224 | 2.266699 | 2.675120 |
| 4 | 6 | 0 | 0.410306 | 0.116847 | 1.760060 |
| 5 | 6 | 0 | 2.018267 | 1.760094 | 2.559227 |
| 6 | 6 | 0 | 0.986303 | 2.638312 | 2.901344 |
| 7 | 6 | 0 | -0.624944 | 1.013492 | 2.105671 |
| 8 | 1 | 0 | 3.052754 | 2.043615 | 2.731869 |
| 9 | 1 | 0 | 1.209237 | 3.605520 | 3.341645 |
| 10 | 1 | 0 | -1.150044 | 2.933457 | 2.932373 |
| 11 | 1 | 0 | -1.686655 | -0.537601 | -4.883371 |
| 12 | 6 | 0 | -1.193027 | -0.712128 | -3.930955 |
| 13 | 6 | 0 | 0.077069 | -1.164748 | -1.473083 |
| 14 | 6 | 0 | -1.890263 | -0.517634 | -2.738060 |
| 15 | 6 | 0 | 0.140986 | -1.132096 | -3.900646 |
| 16 | 6 | 0 | 0.770907 | -1.354387 | -2.681778 |
| 17 | 6 | 0 | -1.262166 | -0.744782 | -1.513144 |
| 18 | 1 | 0 | -2.925819 | -0.190258 | -2.756731 |
| 19 | 1 | 0 | 0.685573 | -1.284037 | -4.828562 |
| 20 | 1 | 0 | 1.805483 | -1.677510 | -2.633986 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 21 | 1 | 0 | -1.827618 | -0.584857 | -0.601725 |
| 22 | 6 | 0 | 0.131148 | -1.251070 | 1.158944 |
| 23 | 1 | 0 | -0.942419 | -1.437421 | 1.102985 |
| 24 | 1 | 0 | 0.568181 | -2.019014 | 1.805918 |
| 25 | 6 | 0 | 0.823722 | -1.421710 | -0.204599 |
| 26 | 8 | 0 | 2.001682 | -1.751485 | -0.222547 |
| 27 | 6 | 0 | -1.998179 | 0.664065 | 1.883904 |
| 28 | 7 | 0 | -3.110290 | 0.378804 | 1.690058 |

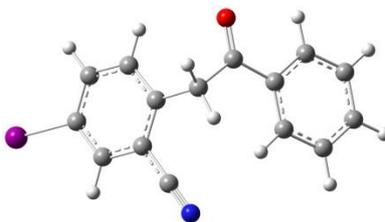
5-11-2. 2-(2-(4-methylphenyl)-2-oxoethyl)benzotrile (5e)



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | 0.130884 | 1.983696 | 2.958340 |
| 2 | 6 | 0 | 1.042240 | 1.967174 | 2.368648 |
| 3 | 6 | 0 | 3.368150 | 1.929144 | 0.830325 |
| 4 | 6 | 0 | 1.430719 | 0.760143 | 1.774774 |
| 5 | 6 | 0 | 1.793502 | 3.128844 | 2.201744 |
| 6 | 6 | 0 | 2.960388 | 3.112904 | 1.432641 |
| 7 | 6 | 0 | 2.609234 | 0.755902 | 0.996223 |
| 8 | 1 | 0 | 1.467163 | 4.050774 | 2.674973 |
| 9 | 1 | 0 | 3.547926 | 4.016982 | 1.304037 |
| 10 | 1 | 0 | 4.270328 | 1.894392 | 0.227960 |
| 11 | 6 | 0 | -2.216310 | -1.498450 | -2.400679 |
| 12 | 6 | 0 | -1.276183 | -0.729123 | 0.154775 |
| 13 | 6 | 0 | -3.074790 | -0.888677 | -1.469482 |
| 14 | 6 | 0 | -0.883539 | -1.710418 | -2.029860 |
| 15 | 6 | 0 | -0.414679 | -1.336538 | -0.770955 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 16 | 6 | 0 | -2.615972 | -0.510384 | -0.216522 |
| 17 | 1 | 0 | -4.113707 | -0.710096 | -1.738094 |
| 18 | 1 | 0 | -0.198929 | -2.175762 | -2.734540 |
| 19 | 1 | 0 | 0.627620 | -1.519680 | -0.533186 |
| 20 | 1 | 0 | -3.276979 | -0.036658 | 0.501764 |
| 21 | 6 | 0 | 0.595351 | -0.491394 | 1.988177 |
| 22 | 1 | 0 | 0.526933 | -0.694109 | 3.062225 |
| 23 | 1 | 0 | 1.066870 | -1.355520 | 1.517582 |
| 24 | 6 | 0 | -0.855597 | -0.288996 | 1.515562 |
| 25 | 8 | 0 | -1.643172 | 0.260679 | 2.274561 |
| 26 | 6 | 0 | 3.058372 | -0.447169 | 0.357397 |
| 27 | 7 | 0 | 3.411604 | -1.424162 | -0.168408 |
| 28 | 6 | 0 | -2.728962 | -1.924162 | -3.754866 |
| 29 | 1 | 0 | -3.318750 | -1.129372 | -4.226096 |
| 30 | 1 | 0 | -3.383193 | -2.801743 | -3.670090 |
| 31 | 1 | 0 | -1.909524 | -2.186222 | -4.430928 |

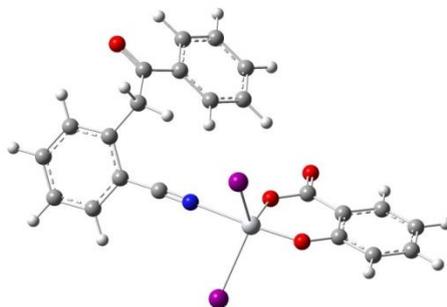
5-11-1. 5-Iodo-2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzonitrile (5g)



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | 2.768496 | 1.339331 | -0.136271 |
| 2 | 6 | 0 | 1.958447 | 1.804132 | 0.417168 |
| 3 | 6 | 0 | -0.138780 | 3.009030 | 1.808184 |
| 4 | 6 | 0 | 1.046516 | 0.981861 | 1.089123 |
| 5 | 6 | 0 | 1.839933 | 3.192457 | 0.430884 |
| 6 | 6 | 0 | 0.788843 | 3.787945 | 1.130829 |
| 7 | 6 | 0 | -0.009663 | 1.607460 | 1.785027 |
| 8 | 1 | 0 | 2.563767 | 3.800433 | -0.100750 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 9 | 1 | 0 | -0.960479 | 3.457764 | 2.353811 |
| 10 | 6 | 0 | -2.306954 | -2.797687 | -2.165675 |
| 11 | 6 | 0 | -0.047401 | -1.662578 | -0.955684 |
| 12 | 6 | 0 | -2.383933 | -2.311484 | -0.860038 |
| 13 | 6 | 0 | -1.102211 | -2.717518 | -2.872192 |
| 14 | 6 | 0 | 0.017249 | -2.152802 | -2.272724 |
| 15 | 6 | 0 | -1.260704 | -1.748619 | -0.253667 |
| 16 | 1 | 0 | -3.318081 | -2.369536 | -0.308870 |
| 17 | 1 | 0 | -1.040714 | -3.095240 | -3.889078 |
| 18 | 1 | 0 | 0.960808 | -2.077405 | -2.802818 |
| 19 | 1 | 0 | -1.350425 | -1.376087 | 0.760802 |
| 20 | 6 | 0 | 1.217042 | -0.526588 | 1.058381 |
| 21 | 1 | 0 | 0.476633 | -1.012079 | 1.695209 |
| 22 | 1 | 0 | 2.208080 | -0.779883 | 1.449796 |
| 23 | 6 | 0 | 1.196556 | -1.066676 | -0.384226 |
| 24 | 8 | 0 | 2.218320 | -0.975463 | -1.050601 |
| 25 | 6 | 0 | -0.984030 | 0.826980 | 2.491562 |
| 26 | 7 | 0 | -1.775668 | 0.184129 | 3.052840 |
| 27 | 53 | 0 | 0.601681 | 5.918501 | 1.164489 |
| 28 | 1 | 0 | -3.183329 | -3.238378 | -2.633509 |

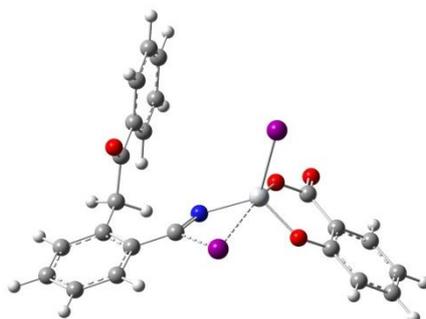
5-11-4. I-5



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | 2.125074 | -5.191332 | 0.028559 |
| 2 | 6 | 0 | 2.260271 | -4.421452 | 0.781280 |
| 3 | 6 | 0 | 2.630527 | -2.432663 | 2.710464 |
| 4 | 6 | 0 | 1.330130 | -3.377150 | 0.840846 |
| 5 | 6 | 0 | 3.344963 | -4.473655 | 1.655041 |
| 6 | 6 | 0 | 3.534966 | -3.481040 | 2.621971 |
| 7 | 6 | 0 | 1.535145 | -2.381750 | 1.823922 |
| 8 | 1 | 0 | 4.048872 | -5.297802 | 1.581412 |
| 9 | 1 | 0 | 4.380321 | -3.526679 | 3.301203 |
| 10 | 1 | 0 | 2.752184 | -1.650173 | 3.452624 |
| 11 | 1 | 0 | 1.217150 | 0.828233 | -4.770235 |
| 12 | 6 | 0 | 1.089272 | -0.028444 | -4.113658 |
| 13 | 6 | 0 | 0.755030 | -2.237281 | -2.423492 |
| 14 | 6 | 0 | 1.341178 | -1.318945 | -4.592645 |
| 15 | 6 | 0 | 0.672026 | 0.164323 | -2.795584 |
| 16 | 6 | 0 | 0.503597 | -0.936813 | -1.955832 |
| 17 | 6 | 0 | 1.177062 | -2.414797 | -3.754339 |
| 18 | 1 | 0 | 1.665181 | -1.465986 | -5.619399 |
| 19 | 1 | 0 | 0.468095 | 1.160156 | -2.413936 |
| 20 | 1 | 0 | 0.174870 | -0.759242 | -0.937551 |
| 21 | 1 | 0 | 1.368756 | -3.424044 | -4.103044 |
| 22 | 6 | 0 | 0.150296 | -3.347855 | -0.114437 |
| 23 | 1 | 0 | -0.475542 | -2.470874 | 0.059256 |
| 24 | 1 | 0 | -0.470157 | -4.232622 | 0.064364 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 25 | 6 | 0 | 0.610587 | -3.457709 | -1.582725 |
| 26 | 8 | 0 | 0.875408 | -4.570101 | -2.018730 |
| 27 | 6 | 0 | 0.626213 | -1.293463 | 1.964706 |
| 28 | 7 | 0 | -0.096345 | -0.398398 | 2.118434 |
| 29 | 1 | 0 | -1.651827 | 5.100629 | -1.407938 |
| 30 | 6 | 0 | -2.168346 | 5.074570 | -0.454143 |
| 31 | 6 | 0 | -3.471353 | 4.944891 | 2.019367 |
| 32 | 6 | 0 | -1.948153 | 3.969397 | 0.380583 |
| 33 | 6 | 0 | -3.022345 | 6.100603 | -0.065271 |
| 34 | 6 | 0 | -3.672064 | 6.031530 | 1.173148 |
| 35 | 6 | 0 | -2.610828 | 3.915599 | 1.623576 |
| 36 | 1 | 0 | -3.183914 | 6.951135 | -0.720292 |
| 37 | 1 | 0 | -4.340410 | 6.830690 | 1.481278 |
| 38 | 1 | 0 | -3.965055 | 4.871259 | 2.982610 |
| 39 | 6 | 0 | -1.029155 | 2.901125 | -0.087391 |
| 40 | 8 | 0 | -0.843285 | 1.848187 | 0.758223 |
| 41 | 8 | 0 | -2.422701 | 2.864247 | 2.451761 |
| 42 | 22 | 0 | -1.444091 | 1.365236 | 2.408329 |
| 43 | 53 | 0 | -3.437634 | -0.381215 | 2.518024 |
| 44 | 53 | 0 | 0.058183 | 1.891369 | 4.539576 |
| 45 | 8 | 0 | -0.459151 | 2.929306 | -1.157919 |

5-11-5. TS-3

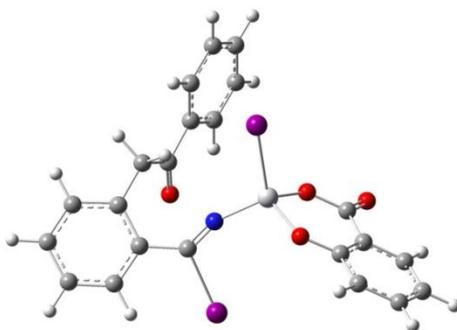


| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | -3.579379 | -0.298722 | -2.104176 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 2 | 6 | 0 | -2.833434 | -1.063469 | -1.905330 |
| 3 | 6 | 0 | -0.952641 | -3.040388 | -1.399136 |
| 4 | 6 | 0 | -1.889990 | -0.830786 | -0.902358 |
| 5 | 6 | 0 | -2.847354 | -2.244265 | -2.647418 |
| 6 | 6 | 0 | -1.900836 | -3.236046 | -2.395500 |
| 7 | 6 | 0 | -0.929184 | -1.854026 | -0.650686 |
| 8 | 1 | 0 | -3.599025 | -2.386714 | -3.418788 |
| 9 | 1 | 0 | -1.900945 | -4.159719 | -2.965651 |
| 10 | 1 | 0 | -0.215949 | -3.806408 | -1.192270 |
| 11 | 1 | 0 | -2.913037 | 4.585420 | 4.527304 |
| 12 | 6 | 0 | -2.830552 | 3.729866 | 3.862431 |
| 13 | 6 | 0 | -2.606246 | 1.522785 | 2.151603 |
| 14 | 6 | 0 | -3.267754 | 2.470761 | 4.285011 |
| 15 | 6 | 0 | -2.283041 | 3.888362 | 2.588134 |
| 16 | 6 | 0 | -2.172275 | 2.791093 | 1.735153 |
| 17 | 6 | 0 | -3.155948 | 1.374763 | 3.436129 |
| 18 | 1 | 0 | -3.691025 | 2.346131 | 5.277796 |
| 19 | 1 | 0 | -1.937050 | 4.864411 | 2.260379 |
| 20 | 1 | 0 | -1.739383 | 2.931187 | 0.749700 |
| 21 | 1 | 0 | -3.483878 | 0.387612 | 3.744585 |
| 22 | 6 | 0 | -1.949774 | 0.465864 | -0.136718 |
| 23 | 1 | 0 | -2.595460 | 1.171900 | -0.673301 |
| 24 | 1 | 0 | -0.962007 | 0.933897 | -0.070653 |
| 25 | 6 | 0 | -2.505761 | 0.303233 | 1.292527 |
| 26 | 8 | 0 | -2.861068 | -0.790365 | 1.698388 |
| 27 | 6 | 0 | 0.078977 | -1.604323 | 0.369367 |
| 28 | 7 | 0 | 0.485600 | -0.676818 | 1.040886 |
| 29 | 1 | 0 | 5.593449 | 3.087095 | 2.405644 |
| 30 | 6 | 0 | 5.698335 | 2.039158 | 2.144549 |
| 31 | 6 | 0 | 5.894192 | -0.669453 | 1.483439 |
| 32 | 6 | 0 | 4.551114 | 1.233696 | 2.204529 |
| 33 | 6 | 0 | 6.925256 | 1.506841 | 1.765707 |
| 34 | 6 | 0 | 7.018714 | 0.150067 | 1.435767 |
| 35 | 6 | 0 | 4.662708 | -0.130006 | 1.866729 |
| 36 | 1 | 0 | 7.805147 | 2.141548 | 1.727649 |
| 37 | 1 | 0 | 7.973975 | -0.273370 | 1.138358 |

| | | | | | |
|----|----|---|----------|-----------|----------|
| 38 | 1 | 0 | 5.943741 | -1.722761 | 1.228406 |
| 39 | 6 | 0 | 3.271916 | 1.874836 | 2.611373 |
| 40 | 8 | 0 | 2.193752 | 1.029273 | 2.668056 |
| 41 | 8 | 0 | 3.582696 | -0.960482 | 1.890008 |
| 42 | 22 | 0 | 1.888022 | -0.720293 | 2.421027 |
| 43 | 53 | 0 | 1.361839 | -1.617531 | 4.820489 |
| 44 | 8 | 0 | 3.145691 | 3.046861 | 2.871673 |
| 45 | 53 | 0 | 1.438127 | -3.696948 | 1.025045 |

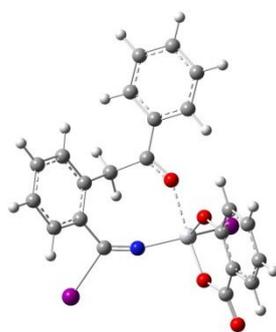
5-11-6. I-6



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | 5.314681 | -0.428794 | -0.446551 |
| 2 | 6 | 0 | 4.785807 | 0.084753 | 0.352004 |
| 3 | 6 | 0 | 3.458428 | 1.436824 | 2.370732 |
| 4 | 6 | 0 | 3.388044 | 0.085832 | 0.335568 |
| 5 | 6 | 0 | 5.516011 | 0.718715 | 1.356711 |
| 6 | 6 | 0 | 4.847848 | 1.393279 | 2.376479 |
| 7 | 6 | 0 | 2.714378 | 0.787308 | 1.372517 |
| 8 | 1 | 0 | 6.601778 | 0.686848 | 1.337252 |
| 9 | 1 | 0 | 5.400647 | 1.890906 | 3.167426 |
| 10 | 1 | 0 | 2.935039 | 1.970083 | 3.155309 |
| 11 | 1 | 0 | -0.559777 | -1.734195 | -6.069170 |
| 12 | 6 | 0 | -0.053217 | -1.334954 | -5.194559 |
| 13 | 6 | 0 | 1.245854 | -0.307654 | -2.935036 |
| 14 | 6 | 0 | 0.627278 | -2.194832 | -4.330689 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 15 | 6 | 0 | -0.087986 | 0.038181 | -4.932405 |
| 16 | 6 | 0 | 0.556106 | 0.548303 | -3.810403 |
| 17 | 6 | 0 | 1.275599 | -1.685137 | -3.206219 |
| 18 | 1 | 0 | 0.649689 | -3.262639 | -4.528461 |
| 19 | 1 | 0 | -0.621988 | 0.707064 | -5.601446 |
| 20 | 1 | 0 | 0.537192 | 1.609152 | -3.583953 |
| 21 | 1 | 0 | 1.791425 | -2.369198 | -2.540189 |
| 22 | 6 | 0 | 2.686772 | -0.627935 | -0.793393 |
| 23 | 1 | 0 | 1.994276 | -1.385824 | -0.410576 |
| 24 | 1 | 0 | 3.430661 | -1.171732 | -1.387860 |
| 25 | 6 | 0 | 1.907834 | 0.302816 | -1.740664 |
| 26 | 8 | 0 | 1.830877 | 1.499935 | -1.518707 |
| 27 | 6 | 0 | 1.240874 | 0.778231 | 1.444807 |
| 28 | 7 | 0 | 0.444999 | -0.116410 | 1.122445 |
| 29 | 1 | 0 | -5.896952 | 1.293223 | 0.882639 |
| 30 | 6 | 0 | -5.380490 | 0.837469 | 1.720919 |
| 31 | 6 | 0 | -3.995586 | -0.350260 | 3.833830 |
| 32 | 6 | 0 | -4.116375 | 0.278202 | 1.479830 |
| 33 | 6 | 0 | -5.949260 | 0.806920 | 2.989178 |
| 34 | 6 | 0 | -5.252593 | 0.210580 | 4.044945 |
| 35 | 6 | 0 | -3.427814 | -0.316735 | 2.557972 |
| 36 | 1 | 0 | -6.928753 | 1.244113 | 3.156059 |
| 37 | 1 | 0 | -5.688806 | 0.182197 | 5.039478 |
| 38 | 1 | 0 | -3.436749 | -0.815360 | 4.639102 |
| 39 | 6 | 0 | -3.592282 | 0.358503 | 0.084262 |
| 40 | 8 | 0 | -2.355346 | -0.211714 | -0.116602 |
| 41 | 8 | 0 | -2.191209 | -0.875943 | 2.395856 |
| 42 | 22 | 0 | -1.171635 | -1.040536 | 0.938403 |
| 43 | 53 | 0 | -0.784003 | -3.577563 | 0.302469 |
| 44 | 8 | 0 | -4.180888 | 0.872948 | -0.833254 |
| 45 | 53 | 0 | 0.311613 | 2.718031 | 2.291946 |

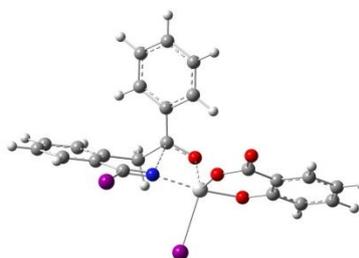
5-11-7. I-7



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | -3.077057 | 2.479128 | -0.761318 |
| 2 | 6 | 0 | -3.187416 | 1.697895 | -0.014272 |
| 3 | 6 | 0 | -3.536625 | -0.294479 | 1.891570 |
| 4 | 6 | 0 | -2.774615 | 0.395745 | -0.320173 |
| 5 | 6 | 0 | -3.742460 | 2.011861 | 1.225222 |
| 6 | 6 | 0 | -3.916769 | 1.012020 | 2.182461 |
| 7 | 6 | 0 | -2.943488 | -0.607981 | 0.661545 |
| 8 | 1 | 0 | -4.048613 | 3.032731 | 1.434910 |
| 9 | 1 | 0 | -4.355359 | 1.243323 | 3.148482 |
| 10 | 1 | 0 | -3.686004 | -1.084868 | 2.619459 |
| 11 | 1 | 0 | 1.234564 | 4.994189 | -3.795605 |
| 12 | 6 | 0 | 0.821795 | 4.072746 | -3.394395 |
| 13 | 6 | 0 | -0.245245 | 1.694970 | -2.364699 |
| 14 | 6 | 0 | -0.546360 | 3.815992 | -3.507798 |
| 15 | 6 | 0 | 1.661200 | 3.144478 | -2.768952 |
| 16 | 6 | 0 | 1.133773 | 1.963777 | -2.261170 |
| 17 | 6 | 0 | -1.079930 | 2.635716 | -2.995377 |
| 18 | 1 | 0 | -1.198426 | 4.531810 | -3.999858 |
| 19 | 1 | 0 | 2.725324 | 3.342890 | -2.681297 |
| 20 | 1 | 0 | 1.765890 | 1.231381 | -1.772564 |
| 21 | 1 | 0 | -2.143039 | 2.451463 | -3.108233 |
| 22 | 6 | 0 | -2.221469 | 0.098298 | -1.712672 |
| 23 | 1 | 0 | -2.788611 | 0.676919 | -2.443796 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 24 | 1 | 0 | -2.345266 | -0.957437 | -1.963019 |
| 25 | 6 | 0 | -0.736846 | 0.412648 | -1.814247 |
| 26 | 8 | 0 | 0.095286 | -0.413839 | -1.411681 |
| 27 | 6 | 0 | -2.442070 | -1.975720 | 0.397415 |
| 28 | 7 | 0 | -1.339553 | -2.332596 | -0.001445 |
| 29 | 1 | 0 | 3.907873 | -4.077590 | 3.290563 |
| 30 | 6 | 0 | 3.748731 | -3.055597 | 2.962051 |
| 31 | 6 | 0 | 3.281923 | -0.453142 | 2.055420 |
| 32 | 6 | 0 | 2.795435 | -2.834778 | 1.957508 |
| 33 | 6 | 0 | 4.459075 | -1.995212 | 3.513787 |
| 34 | 6 | 0 | 4.218769 | -0.693377 | 3.057391 |
| 35 | 6 | 0 | 2.567015 | -1.520593 | 1.498101 |
| 36 | 1 | 0 | 5.192837 | -2.175763 | 4.294107 |
| 37 | 1 | 0 | 4.768067 | 0.141859 | 3.483875 |
| 38 | 1 | 0 | 3.089277 | 0.550057 | 1.687819 |
| 39 | 6 | 0 | 2.054325 | -4.017523 | 1.432122 |
| 40 | 8 | 0 | 1.032088 | -3.711509 | 0.587748 |
| 41 | 8 | 0 | 1.675664 | -1.251693 | 0.510117 |
| 42 | 22 | 0 | 0.524098 | -2.308652 | -0.435929 |
| 43 | 53 | 0 | 1.390197 | -3.124182 | -2.826035 |
| 44 | 8 | 0 | 2.301619 | -5.161789 | 1.734778 |
| 45 | 53 | 0 | -4.088605 | -3.585573 | 0.728083 |

5-11-8. TS-4-a

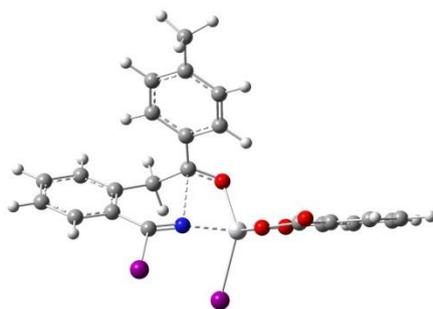


| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|----------|----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | -6.383321 | 1.138991 | 0.616840 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|----------|
| 2 | 6 | 0 | -6.659268 | 1.017601 | 1.661887 |
| 3 | 6 | 0 | -7.374734 | 0.696388 | 4.318980 |
| 4 | 6 | 0 | -5.712498 | 0.505808 | 2.555326 |
| 5 | 6 | 0 | -7.943750 | 1.367606 | 2.076831 |
| 6 | 6 | 0 | -8.298523 | 1.212112 | 3.414881 |
| 7 | 6 | 0 | -6.083475 | 0.329029 | 3.915736 |
| 8 | 1 | 0 | -8.657414 | 1.758588 | 1.357157 |
| 9 | 1 | 0 | -9.291946 | 1.484596 | 3.758173 |
| 10 | 1 | 0 | -7.652417 | 0.564120 | 5.357219 |
| 11 | 1 | 0 | -2.220046 | 5.623655 | 4.288151 |
| 12 | 6 | 0 | -2.409947 | 4.602011 | 3.971079 |
| 13 | 6 | 0 | -2.909081 | 1.965865 | 3.164894 |
| 14 | 6 | 0 | -3.535319 | 4.311656 | 3.195686 |
| 15 | 6 | 0 | -1.528314 | 3.581610 | 4.342667 |
| 16 | 6 | 0 | -1.768985 | 2.276269 | 3.936899 |
| 17 | 6 | 0 | -3.791747 | 3.002880 | 2.800629 |
| 18 | 1 | 0 | -4.216255 | 5.105277 | 2.903485 |
| 19 | 1 | 0 | -0.656944 | 3.805929 | 4.949983 |
| 20 | 1 | 0 | -1.087628 | 1.484097 | 4.222540 |
| 21 | 1 | 0 | -4.671442 | 2.790754 | 2.206034 |
| 22 | 6 | 0 | -4.354607 | 0.113022 | 1.999168 |
| 23 | 1 | 0 | -4.270797 | 0.501070 | 0.972323 |
| 24 | 1 | 0 | -4.272926 | -0.976515 | 1.922695 |
| 25 | 6 | 0 | -3.113216 | 0.577904 | 2.737439 |
| 26 | 8 | 0 | -2.106842 | -0.215779 | 2.775128 |
| 27 | 6 | 0 | -5.091701 | -0.263990 | 4.844902 |
| 28 | 7 | 0 | -3.943248 | -0.623514 | 4.632077 |
| 29 | 1 | 0 | 2.349021 | -1.422667 | 7.136645 |
| 30 | 6 | 0 | 2.201910 | -1.811189 | 6.134103 |
| 31 | 6 | 0 | 1.751661 | -2.786926 | 3.553567 |
| 32 | 6 | 0 | 0.916500 | -1.718284 | 5.580081 |
| 33 | 6 | 0 | 3.246916 | -2.385553 | 5.420036 |
| 34 | 6 | 0 | 3.015516 | -2.873787 | 4.127661 |
| 35 | 6 | 0 | 0.696588 | -2.211184 | 4.275429 |
| 36 | 1 | 0 | 4.235735 | -2.455734 | 5.863009 |
| 37 | 1 | 0 | 3.827853 | -3.324873 | 3.564107 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|----------|
| 38 | 1 | 0 | 1.552485 | -3.158782 | 2.553737 |
| 39 | 6 | 0 | -0.152929 | -1.085757 | 6.395859 |
| 40 | 8 | 0 | -1.404965 | -1.077606 | 5.842893 |
| 41 | 8 | 0 | -0.520344 | -2.135450 | 3.706704 |
| 42 | 22 | 0 | -2.159513 | -1.548065 | 4.261664 |
| 43 | 53 | 0 | -3.371397 | -3.910107 | 4.079118 |
| 44 | 8 | 0 | 0.032222 | -0.588564 | 7.483216 |
| 45 | 53 | 0 | -5.870718 | -0.623614 | 7.055743 |

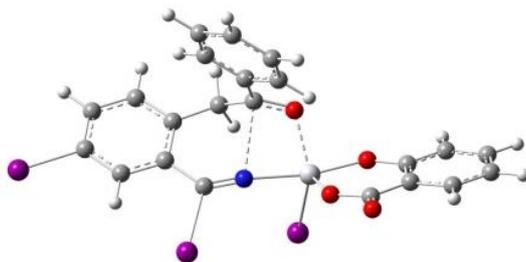
5-11-9. TS-4-e



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|----------|----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | -6.508848 | 1.115420 | 0.723661 |
| 2 | 6 | 0 | -6.746970 | 0.996618 | 1.778206 |
| 3 | 6 | 0 | -7.366984 | 0.682024 | 4.460741 |
| 4 | 6 | 0 | -5.770440 | 0.482354 | 2.637487 |
| 5 | 6 | 0 | -8.013458 | 1.353864 | 2.239801 |
| 6 | 6 | 0 | -8.319968 | 1.202630 | 3.590366 |
| 7 | 6 | 0 | -6.093399 | 0.308266 | 4.010103 |
| 8 | 1 | 0 | -8.751234 | 1.747248 | 1.546181 |
| 9 | 1 | 0 | -7.607707 | 0.550656 | 5.508388 |
| 10 | 6 | 0 | -2.404044 | 4.590108 | 3.953900 |
| 11 | 6 | 0 | -2.945144 | 1.928574 | 3.158367 |
| 12 | 6 | 0 | -3.566636 | 4.275308 | 3.234907 |
| 13 | 6 | 0 | -1.507317 | 3.550813 | 4.257623 |
| 14 | 6 | 0 | -1.764361 | 2.248250 | 3.864337 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|----------|
| 15 | 6 | 0 | -3.843810 | 2.969703 | 2.850068 |
| 16 | 1 | 0 | -4.266326 | 5.066007 | 2.977673 |
| 17 | 1 | 0 | -0.598885 | 3.771964 | 4.811419 |
| 18 | 1 | 0 | -1.058858 | 1.462738 | 4.106400 |
| 19 | 1 | 0 | -4.754293 | 2.765088 | 2.300811 |
| 20 | 6 | 0 | -4.432863 | 0.085350 | 2.037431 |
| 21 | 1 | 0 | -4.379989 | 0.472455 | 1.008445 |
| 22 | 1 | 0 | -4.357549 | -1.004653 | 1.959315 |
| 23 | 6 | 0 | -3.169185 | 0.545346 | 2.740746 |
| 24 | 8 | 0 | -2.156271 | -0.251208 | 2.726208 |
| 25 | 6 | 0 | -5.068838 | -0.286964 | 4.900270 |
| 26 | 7 | 0 | -3.918037 | -0.615049 | 4.651261 |
| 27 | 1 | 0 | 2.441975 | -1.306752 | 6.994468 |
| 28 | 6 | 0 | 2.273678 | -1.721282 | 6.005763 |
| 29 | 6 | 0 | 1.768436 | -2.764481 | 3.462061 |
| 30 | 6 | 0 | 0.974581 | -1.651346 | 5.481298 |
| 31 | 6 | 0 | 3.305490 | -2.305823 | 5.280770 |
| 32 | 6 | 0 | 3.046554 | -2.827837 | 4.006950 |
| 33 | 6 | 0 | 0.726982 | -2.178371 | 4.195187 |
| 34 | 1 | 0 | 4.305324 | -2.357906 | 5.700973 |
| 35 | 1 | 0 | 3.848403 | -3.287077 | 3.434999 |
| 36 | 1 | 0 | 1.547786 | -3.162598 | 2.476958 |
| 37 | 6 | 0 | -0.080606 | -1.006510 | 6.306626 |
| 38 | 8 | 0 | -1.344904 | -1.026887 | 5.786534 |
| 39 | 8 | 0 | -0.504073 | -2.125150 | 3.654790 |
| 40 | 22 | 0 | -2.134397 | -1.537986 | 4.232280 |
| 41 | 53 | 0 | -3.342271 | -3.906739 | 4.100107 |
| 42 | 8 | 0 | 0.128531 | -0.477540 | 7.374895 |
| 43 | 53 | 0 | -5.792872 | -0.733040 | 7.111865 |
| 44 | 1 | 0 | -9.298685 | 1.481313 | 3.969150 |
| 45 | 6 | 0 | -2.130860 | 5.998923 | 4.412543 |
| 46 | 1 | 0 | -2.420792 | 6.123509 | 5.464337 |
| 47 | 1 | 0 | -1.065770 | 6.243245 | 4.341216 |
| 48 | 1 | 0 | -2.694450 | 6.730998 | 3.826499 |

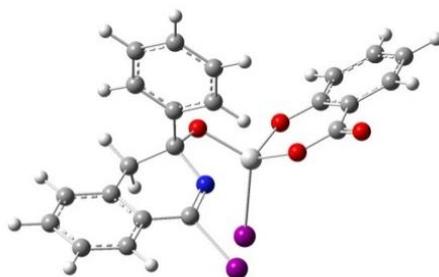
5-11-10. TS-4-g



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | -6.391635 | 1.141311 | 0.623295 |
| 2 | 6 | 0 | -6.660129 | 1.016941 | 1.669871 |
| 3 | 6 | 0 | -7.371551 | 0.692387 | 4.327894 |
| 4 | 6 | 0 | -5.710081 | 0.504597 | 2.558555 |
| 5 | 6 | 0 | -7.945159 | 1.369514 | 2.079476 |
| 6 | 6 | 0 | -8.287351 | 1.208882 | 3.419035 |
| 7 | 6 | 0 | -6.081620 | 0.327142 | 3.917053 |
| 8 | 1 | 0 | -8.657052 | 1.761635 | 1.361558 |
| 9 | 1 | 0 | -7.644406 | 0.556680 | 5.366096 |
| 10 | 1 | 0 | -2.224335 | 5.626287 | 4.286046 |
| 11 | 6 | 0 | -2.412968 | 4.604480 | 3.968884 |
| 12 | 6 | 0 | -2.909155 | 1.967845 | 3.162684 |
| 13 | 6 | 0 | -3.534771 | 4.314085 | 3.188192 |
| 14 | 6 | 0 | -1.533397 | 3.584116 | 4.345544 |
| 15 | 6 | 0 | -1.772474 | 2.278514 | 3.939819 |
| 16 | 6 | 0 | -3.789541 | 3.005120 | 2.793156 |
| 17 | 1 | 0 | -4.213878 | 5.107715 | 2.891975 |
| 18 | 1 | 0 | -0.664922 | 3.808752 | 4.956835 |
| 19 | 1 | 0 | -1.093003 | 1.486301 | 4.229820 |
| 20 | 1 | 0 | -4.665736 | 2.793657 | 2.193196 |
| 21 | 6 | 0 | -4.353913 | 0.113880 | 1.998621 |
| 22 | 1 | 0 | -4.273262 | 0.502533 | 0.971809 |
| 23 | 1 | 0 | -4.271859 | -0.975540 | 1.921566 |
| 24 | 6 | 0 | -3.111877 | 0.579962 | 2.736176 |
| 25 | 8 | 0 | -2.105897 | -0.213698 | 2.774438 |

| | | | | | |
|----|----|---|------------|-----------|----------|
| 26 | 6 | 0 | -5.091073 | -0.267721 | 4.851665 |
| 27 | 7 | 0 | -3.943565 | -0.624188 | 4.627485 |
| 28 | 1 | 0 | 2.348632 | -1.424763 | 7.137631 |
| 29 | 6 | 0 | 2.202347 | -1.813207 | 6.134952 |
| 30 | 6 | 0 | 1.754728 | -2.789010 | 3.553716 |
| 31 | 6 | 0 | 0.917575 | -1.720215 | 5.579516 |
| 32 | 6 | 0 | 3.247970 | -2.387752 | 5.421819 |
| 33 | 6 | 0 | 3.018025 | -2.876004 | 4.129266 |
| 34 | 6 | 0 | 0.699485 | -2.213186 | 4.274714 |
| 35 | 1 | 0 | 4.236281 | -2.458031 | 5.865843 |
| 36 | 1 | 0 | 3.830892 | -3.327230 | 3.566665 |
| 37 | 1 | 0 | 1.556566 | -3.160932 | 2.553726 |
| 38 | 6 | 0 | -0.152666 | -1.087765 | 6.394144 |
| 39 | 8 | 0 | -1.404733 | -1.080256 | 5.839447 |
| 40 | 8 | 0 | -0.517629 | -2.137414 | 3.704874 |
| 41 | 22 | 0 | -2.155491 | -1.550545 | 4.257433 |
| 42 | 53 | 0 | -3.373533 | -3.907563 | 4.074941 |
| 43 | 8 | 0 | 0.030469 | -0.590094 | 7.481336 |
| 44 | 53 | 0 | -5.863776 | -0.629394 | 7.051645 |
| 45 | 53 | 0 | -10.245033 | 1.753562 | 4.085851 |

5-11-11. I-8

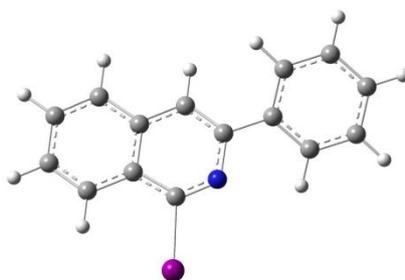


| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | -3.521608 | 2.245507 | -3.836079 |
| 2 | 6 | 0 | -3.687286 | 2.118555 | -2.769344 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 3 | 6 | 0 | -4.127546 | 1.792835 | -0.031201 |
| 4 | 6 | 0 | -2.708625 | 1.498094 | -1.995558 |
| 5 | 6 | 0 | -4.869840 | 2.580136 | -2.187233 |
| 6 | 6 | 0 | -5.087315 | 2.424258 | -0.817052 |
| 7 | 6 | 0 | -2.939143 | 1.327654 | -0.608098 |
| 8 | 1 | 0 | -5.620054 | 3.065483 | -2.805187 |
| 9 | 1 | 0 | -6.003303 | 2.788578 | -0.362203 |
| 10 | 1 | 0 | -4.294458 | 1.662429 | 1.032412 |
| 11 | 1 | 0 | 1.288114 | 6.293018 | -0.637967 |
| 12 | 6 | 0 | 0.960224 | 5.273933 | -0.824021 |
| 13 | 6 | 0 | 0.106419 | 2.638304 | -1.303694 |
| 14 | 6 | 0 | 0.310045 | 4.952234 | -2.014331 |
| 15 | 6 | 0 | 1.188422 | 4.276789 | 0.126399 |
| 16 | 6 | 0 | 0.768588 | 2.969323 | -0.111224 |
| 17 | 6 | 0 | -0.113658 | 3.643436 | -2.252481 |
| 18 | 1 | 0 | 0.128347 | 5.718420 | -2.763160 |
| 19 | 1 | 0 | 1.696331 | 4.513637 | 1.057140 |
| 20 | 1 | 0 | 0.955663 | 2.206243 | 0.637390 |
| 21 | 1 | 0 | -0.614651 | 3.421087 | -3.188464 |
| 22 | 6 | 0 | -1.416389 | 0.975593 | -2.579922 |
| 23 | 1 | 0 | -1.185236 | 1.443330 | -3.539753 |
| 24 | 1 | 0 | -1.491470 | -0.104898 | -2.763287 |
| 25 | 6 | 0 | -0.285021 | 1.180982 | -1.571140 |
| 26 | 8 | 0 | 0.867078 | 0.438171 | -1.930874 |
| 27 | 6 | 0 | -1.877367 | 0.628658 | 0.132701 |
| 28 | 7 | 0 | -0.686889 | 0.499727 | -0.295635 |
| 29 | 1 | 0 | 5.484253 | -0.324282 | 2.587657 |
| 30 | 6 | 0 | 5.432977 | -0.730968 | 1.582984 |
| 31 | 6 | 0 | 5.226424 | -1.758271 | -1.006470 |
| 32 | 6 | 0 | 4.185610 | -0.724347 | 0.942513 |
| 33 | 6 | 0 | 6.560545 | -1.242801 | 0.950208 |
| 34 | 6 | 0 | 6.452274 | -1.756603 | -0.346928 |
| 35 | 6 | 0 | 4.094468 | -1.244114 | -0.365055 |
| 36 | 1 | 0 | 7.518579 | -1.243025 | 1.461170 |
| 37 | 1 | 0 | 7.328596 | -2.157953 | -0.848598 |
| 38 | 1 | 0 | 5.120431 | -2.150427 | -2.012670 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 39 | 6 | 0 | 3.022111 | -0.155646 | 1.684003 |
| 40 | 8 | 0 | 1.825450 | -0.188123 | 1.037920 |
| 41 | 8 | 0 | 2.912424 | -1.254999 | -1.030411 |
| 42 | 22 | 0 | 1.237449 | -0.766681 | -0.598065 |
| 43 | 53 | 0 | -0.107485 | -3.057059 | -0.738389 |
| 44 | 8 | 0 | 3.109022 | 0.318786 | 2.795132 |
| 45 | 53 | 0 | -2.346571 | -0.322229 | 2.011260 |

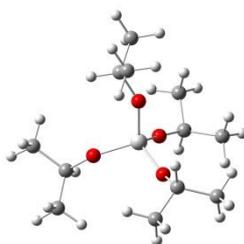
5-11-12. 1-Iodo-3-phenylisoquinoline (6a)



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | 2.950709 | 2.018285 | -0.045584 |
| 2 | 6 | 0 | 2.169189 | 2.265339 | 0.668311 |
| 3 | 6 | 0 | 0.142582 | 2.892021 | 2.510429 |
| 4 | 6 | 0 | 0.990053 | 1.473128 | 0.690136 |
| 5 | 6 | 0 | 2.320592 | 3.322298 | 1.536397 |
| 6 | 6 | 0 | 1.300750 | 3.636974 | 2.465586 |
| 7 | 6 | 0 | -0.043258 | 1.800511 | 1.628655 |
| 8 | 1 | 0 | 3.227509 | 3.920137 | 1.511456 |
| 9 | 1 | 0 | 1.432440 | 4.472582 | 3.146722 |
| 10 | 1 | 0 | -0.639122 | 3.133517 | 3.221758 |
| 11 | 1 | 0 | -1.405768 | -4.622767 | -3.267231 |
| 12 | 6 | 0 | -1.188525 | -3.767951 | -2.632457 |
| 13 | 6 | 0 | -0.624295 | -1.552430 | -0.988638 |
| 14 | 6 | 0 | -2.210951 | -3.146602 | -1.912842 |
| 15 | 6 | 0 | 0.118244 | -3.287675 | -2.524041 |

| | | | | | |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 16 | 6 | 0 | 0.398204 | -2.193032 | -1.709377 |
| 17 | 6 | 0 | -1.932803 | -2.052653 | -1.096597 |
| 18 | 1 | 0 | -3.230651 | -3.515177 | -1.986356 |
| 19 | 1 | 0 | 0.924688 | -3.771859 | -3.068337 |
| 20 | 1 | 0 | 1.425762 | -1.853507 | -1.619926 |
| 21 | 1 | 0 | -2.722282 | -1.570024 | -0.531441 |
| 22 | 6 | 0 | 0.802457 | 0.374713 | -0.184247 |
| 23 | 1 | 0 | 1.579057 | 0.148549 | -0.907311 |
| 24 | 6 | 0 | -0.353708 | -0.377701 | -0.125053 |
| 25 | 6 | 0 | -1.194562 | 0.957236 | 1.561056 |
| 26 | 7 | 0 | -1.346296 | -0.042524 | 0.763656 |
| 27 | 53 | 0 | -2.892017 | 1.337610 | 2.893276 |

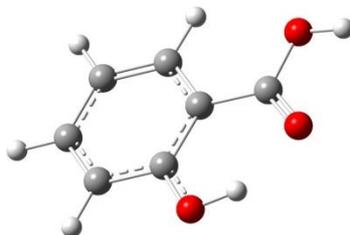
5-11-13. Titanium tetraisopropoxide



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 22 | 0 | 0.186097 | -0.166906 | -0.077737 |
| 2 | 8 | 0 | -0.944017 | 0.704988 | -1.177536 |
| 3 | 8 | 0 | -0.278523 | 0.239742 | 1.601905 |
| 4 | 8 | 0 | 0.017704 | -1.949897 | -0.306112 |
| 5 | 8 | 0 | 1.881705 | 0.332421 | -0.399054 |
| 6 | 6 | 0 | -2.104925 | 1.520235 | -1.172496 |
| 7 | 1 | 0 | -2.414982 | 1.668505 | -0.125709 |
| 8 | 6 | 0 | -1.768429 | 2.881447 | -1.783473 |
| 9 | 1 | 0 | -2.642247 | 3.543502 | -1.765823 |
| 10 | 1 | 0 | -1.445096 | 2.762094 | -2.823927 |

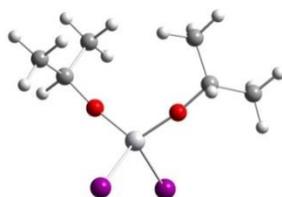
| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 11 | 1 | 0 | -0.959087 | 3.363243 | -1.224410 |
| 12 | 6 | 0 | -3.227853 | 0.804269 | -1.924062 |
| 13 | 1 | 0 | -4.149335 | 1.398334 | -1.906021 |
| 14 | 1 | 0 | -3.434327 | -0.169175 | -1.467137 |
| 15 | 1 | 0 | -2.940738 | 0.638268 | -2.968602 |
| 16 | 6 | 0 | 2.835586 | 0.990609 | -1.213797 |
| 17 | 1 | 0 | 3.824630 | 0.617450 | -0.907549 |
| 18 | 6 | 0 | 2.608227 | 0.631464 | -2.683493 |
| 19 | 1 | 0 | 3.366838 | 1.100173 | -3.321304 |
| 20 | 1 | 0 | 1.619077 | 0.974301 | -3.008423 |
| 21 | 1 | 0 | 2.660551 | -0.453291 | -2.824023 |
| 22 | 6 | 0 | 2.782755 | 2.498987 | -0.963264 |
| 23 | 1 | 0 | 3.562852 | 3.016922 | -1.533611 |
| 24 | 1 | 0 | 2.931822 | 2.716473 | 0.099740 |
| 25 | 1 | 0 | 1.808732 | 2.900864 | -1.266137 |
| 26 | 6 | 0 | -0.492168 | -3.119725 | 0.309871 |
| 27 | 1 | 0 | -0.784366 | -2.868176 | 1.342467 |
| 28 | 6 | 0 | 0.608086 | -4.181350 | 0.355686 |
| 29 | 1 | 0 | 0.253905 | -5.089051 | 0.858859 |
| 30 | 1 | 0 | 1.482005 | -3.802952 | 0.896277 |
| 31 | 1 | 0 | 0.922038 | -4.446546 | -0.660278 |
| 32 | 6 | 0 | -1.731852 | -3.595250 | -0.449927 |
| 33 | 1 | 0 | -2.164594 | -4.484281 | 0.024383 |
| 34 | 1 | 0 | -1.470358 | -3.845249 | -1.484465 |
| 35 | 1 | 0 | -2.493675 | -2.808677 | -0.470154 |
| 36 | 6 | 0 | 0.095097 | 0.801054 | 2.852794 |
| 37 | 1 | 0 | 0.084497 | 1.895996 | 2.739274 |
| 38 | 6 | 0 | -0.945515 | 0.407455 | 3.900888 |
| 39 | 1 | 0 | -0.715776 | 0.871072 | 4.867440 |
| 40 | 1 | 0 | -0.959576 | -0.680554 | 4.032710 |
| 41 | 1 | 0 | -1.944630 | 0.729554 | 3.590233 |
| 42 | 6 | 0 | 1.509729 | 0.358323 | 3.228632 |
| 43 | 1 | 0 | 1.835428 | 0.843825 | 4.155864 |
| 44 | 1 | 0 | 2.212757 | 0.617117 | 2.430763 |
| 45 | 1 | 0 | 1.541951 | -0.727606 | 3.377734 |

5-11-14. Salicylic acid



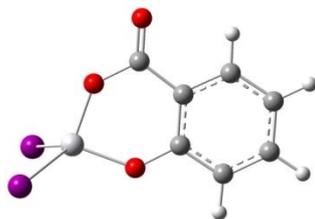
| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | -2.245642 | 0.000000 | -0.290487 |
| 2 | 6 | 0 | -1.298074 | 0.000000 | 0.237127 |
| 3 | 6 | 0 | 1.166321 | 0.000000 | 1.560628 |
| 4 | 6 | 0 | -0.107096 | 0.000000 | -0.516236 |
| 5 | 6 | 0 | -1.262915 | 0.000000 | 1.621725 |
| 6 | 6 | 0 | -0.020850 | 0.000000 | 2.277426 |
| 7 | 6 | 0 | 1.143634 | 0.000000 | 0.156195 |
| 8 | 1 | 0 | -2.185608 | 0.000000 | 2.193370 |
| 9 | 1 | 0 | 0.015160 | 0.000000 | 3.363799 |
| 10 | 1 | 0 | 2.131727 | 0.000000 | 2.056057 |
| 11 | 6 | 0 | -0.119648 | 0.000000 | -1.980714 |
| 12 | 8 | 0 | 0.888162 | 0.000000 | -2.690431 |
| 13 | 8 | 0 | -1.348965 | 0.000000 | -2.537802 |
| 14 | 1 | 0 | -1.204814 | 0.000000 | -3.502457 |
| 15 | 8 | 0 | 2.321531 | 0.000000 | -0.489537 |
| 16 | 1 | 0 | 2.126079 | 0.000000 | -1.458663 |

5-11-14. Diido diisopropoxide ttanium [TiI₂(OiPr)₂]



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 22 | 0 | 0.250415 | 0.195232 | -1.930535 |
| 2 | 53 | 0 | 2.200300 | 1.628217 | -2.977811 |
| 3 | 53 | 0 | -1.210932 | -0.972504 | -3.787447 |
| 4 | 8 | 0 | -0.777470 | 1.260171 | -1.028390 |
| 5 | 6 | 0 | -1.603669 | 2.020391 | -0.146060 |
| 6 | 1 | 0 | -1.823039 | 2.955767 | -0.677152 |
| 7 | 6 | 0 | -0.826132 | 2.329430 | 1.130520 |
| 8 | 1 | 0 | 0.106543 | 2.852438 | 0.897692 |
| 9 | 1 | 0 | -0.586485 | 1.404879 | 1.667381 |
| 10 | 1 | 0 | -1.425153 | 2.966613 | 1.790385 |
| 11 | 6 | 0 | -2.902498 | 1.256322 | 0.098715 |
| 12 | 1 | 0 | -3.396771 | 1.021688 | -0.848618 |
| 13 | 1 | 0 | -3.584210 | 1.860995 | 0.706934 |
| 14 | 1 | 0 | -2.703420 | 0.319081 | 0.630387 |
| 15 | 8 | 0 | 0.951772 | -1.056686 | -0.957830 |
| 16 | 6 | 0 | 1.409716 | -2.030862 | -0.020657 |
| 17 | 1 | 0 | 1.055884 | -2.998058 | -0.401707 |
| 18 | 6 | 0 | 2.936295 | -2.014613 | -0.005668 |
| 19 | 1 | 0 | 3.334025 | -2.201231 | -1.007423 |
| 20 | 1 | 0 | 3.312814 | -2.791878 | 0.668441 |
| 21 | 1 | 0 | 3.307196 | -1.043495 | 0.339395 |
| 22 | 6 | 0 | 0.783588 | -1.760368 | 1.344636 |
| 23 | 1 | 0 | -0.308998 | -1.754978 | 1.275339 |
| 24 | 1 | 0 | 1.117126 | -0.792709 | 1.736075 |
| 25 | 1 | 0 | 1.079100 | -2.539843 | 2.055397 |

5-11-15. Diideo salicylic titanium



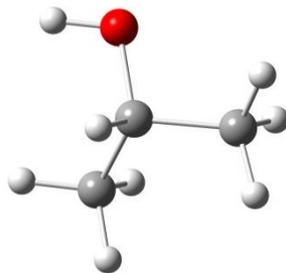
| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | -0.027000 | 1.004000 | -2.606000 |
| 2 | 6 | 0 | -0.065000 | 1.125000 | -1.531000 |
| 3 | 6 | 0 | -0.154000 | 1.370000 | 1.249000 |
| 4 | 6 | 0 | -0.005000 | -0.029000 | -0.738000 |
| 5 | 6 | 0 | -0.169000 | 2.382000 | -0.950000 |
| 6 | 6 | 0 | -0.215000 | 2.500000 | 0.441000 |
| 7 | 6 | 0 | -0.046000 | 0.110000 | 0.662000 |
| 8 | 1 | 0 | -0.213000 | 3.266000 | -1.575000 |
| 9 | 1 | 0 | -0.297000 | 3.478000 | 0.901000 |
| 10 | 1 | 0 | -0.183000 | 1.441000 | 2.329000 |
| 11 | 6 | 0 | 0.105000 | -1.336000 | -1.452000 |
| 12 | 8 | 0 | 0.130000 | -1.461000 | -2.644000 |
| 13 | 8 | 0 | 0.179000 | -2.441000 | -0.637000 |
| 14 | 8 | 0 | 0.018000 | -0.977000 | 1.482000 |
| 15 | 22 | 0 | 0.214000 | -2.736000 | 1.141000 |
| 16 | 53 | 0 | -1.820000 | -4.123000 | 1.979000 |
| 17 | 53 | 0 | 2.544000 | -3.574000 | 1.951000 |

5-11-16. Oxo iode salicylic titanium



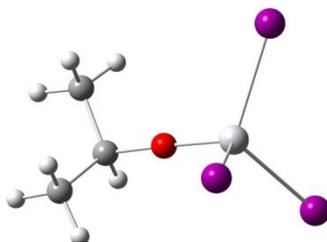
| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | -1.722235 | -0.571524 | -1.816222 |
| 2 | 6 | 0 | -1.172983 | -0.705626 | -0.890270 |
| 3 | 6 | 0 | 0.279670 | -0.987633 | 1.466890 |
| 4 | 6 | 0 | -1.443931 | -1.770270 | -0.040553 |
| 5 | 6 | 0 | -0.177300 | 0.239563 | -0.591004 |
| 6 | 6 | 0 | 0.558111 | 0.086671 | 0.610063 |
| 7 | 6 | 0 | -0.711341 | -1.907739 | 1.143564 |
| 8 | 1 | 0 | -2.218927 | -2.487007 | -0.294384 |
| 9 | 1 | 0 | -0.915797 | -2.733121 | 1.820228 |
| 10 | 1 | 0 | 0.854556 | -1.071547 | 2.383670 |
| 11 | 6 | 0 | 0.021118 | 1.337155 | -1.598083 |
| 12 | 8 | 0 | -0.544848 | 1.351900 | -2.668952 |
| 13 | 8 | 0 | 1.542524 | 0.947140 | 0.992695 |
| 14 | 8 | 0 | 0.880235 | 2.334963 | -1.254032 |
| 15 | 22 | 0 | 2.258709 | 2.286930 | -0.035342 |
| 16 | 8 | 0 | 2.512437 | 3.650148 | 0.770733 |

5-11-17. 2-propanol



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 1 | 0 | -1.015070 | -1.571798 | 0.491497 |
| 2 | 6 | 0 | -1.124373 | -0.626711 | -0.053481 |
| 3 | 1 | 0 | -1.121252 | -0.840982 | -1.128185 |
| 4 | 1 | 0 | -2.104548 | -0.206090 | 0.207391 |
| 5 | 6 | 0 | 0.002027 | 0.348587 | 0.295190 |
| 6 | 1 | 0 | -0.021396 | 0.542842 | 1.381646 |
| 7 | 6 | 0 | 1.378395 | -0.192714 | -0.072471 |
| 8 | 1 | 0 | 1.427805 | -0.401901 | -1.147067 |
| 9 | 1 | 0 | 1.592132 | -1.117677 | 0.474165 |
| 10 | 1 | 0 | 2.152405 | 0.542623 | 0.168502 |
| 11 | 8 | 0 | -0.145496 | 1.581527 | -0.415939 |
| 12 | 1 | 0 | -1.020628 | 1.940292 | -0.201249 |

5-11-18. Triiodo isopropoxide titanium [TiI₃(OⁱPr)]



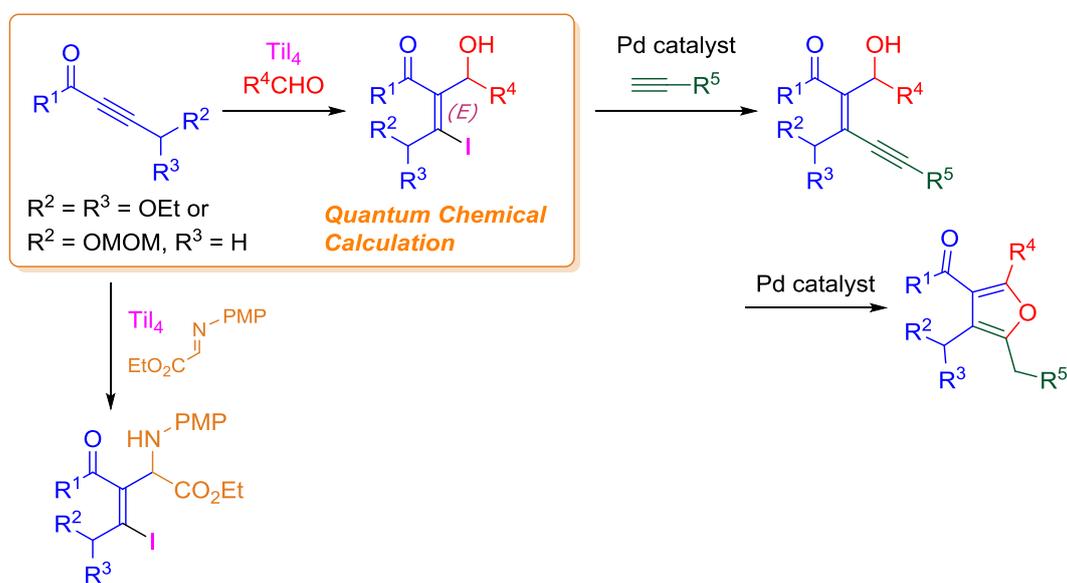
| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 22 | 0 | -1.343161 | 1.925970 | -1.301445 |
| 2 | 53 | 0 | -0.402772 | 4.306296 | -0.878411 |
| 3 | 53 | 0 | -3.938360 | 1.942511 | -1.282894 |
| 4 | 53 | 0 | -0.440674 | 0.962877 | -3.536478 |
| 5 | 8 | 0 | -0.800614 | 0.929353 | -0.024496 |
| 6 | 6 | 0 | -0.344438 | 0.130253 | 1.082042 |
| 7 | 1 | 0 | 0.371050 | 0.765871 | 1.618329 |
| 8 | 6 | 0 | 0.362163 | -1.102765 | 0.529793 |
| 9 | 1 | 0 | 0.766240 | -1.695766 | 1.357367 |
| 10 | 1 | 0 | 1.188479 | -0.817748 | -0.127865 |
| 11 | 1 | 0 | -0.337256 | -1.726634 | -0.036361 |
| 12 | 6 | 0 | -1.536555 | -0.186556 | 1.978336 |
| 13 | 1 | 0 | -1.197235 | -0.750460 | 2.853946 |
| 14 | 1 | 0 | -2.274999 | -0.790129 | 1.440519 |
| 15 | 1 | 0 | -2.019820 | 0.731624 | 2.325010 |

第6章 総括

本論文では、四ヨウ化チタンによって促進される特異的反応の制御に関する研究を述べた。ヨウ化物イオンの還元力は様々利用されているが、ソフトなアニオンであるヨウ化物イオンとハードな金属であるチタンの組み合わせは、相容れない様に思われ、四ヨウ化チタンは有機反応剤として注目されなかった。しかしながら、本論文で示した様に四ヨウ化チタンは、ヨウ素化を伴う有機合成の重要な炭素-炭素結合のように特異的反応により、様々な分子変換反応に活用することができる。

第3章では、四ヨウ化チタンを炭素-炭素形成反応であるジアステレオ選択的ヨードアルドール反応とヨード-Mannich反応への適用を検討した (Scheme 6-1)。加えて、ヨードアルドール反応に関して、詳細に量子化学計算を用いた考察を行った。更にヨードアルドール生成物を四置換フラン合成まで導く検討を行った。

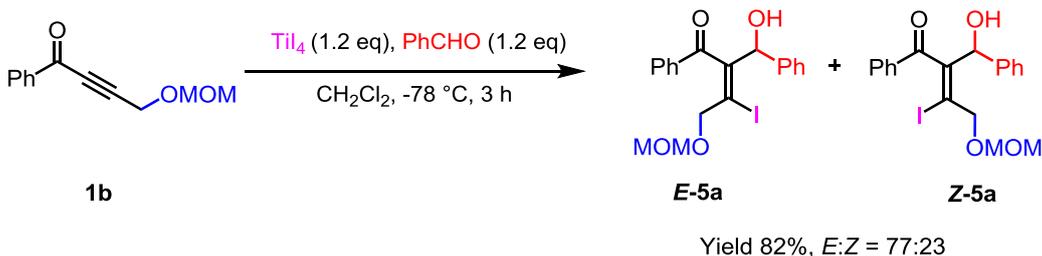
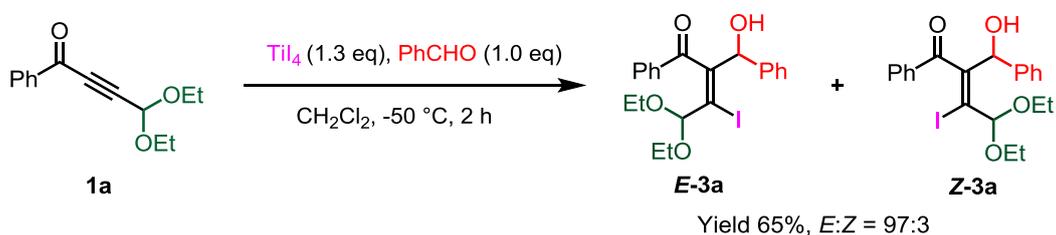
Scheme 6-1 四ヨウ化チタンによるジアステレオ選択的ヨードアルドール反応と応用の概略



ジアステレオ選択的ヨードアルドール反応では、過去の研究において収率と選択性で課題のあった内部アルキニルケトンを用いても、今回検討したヨードアルドール反応は課題を克服できる有用な合成方法であることを示した。反応物、及び反応条件を適切にすることで、高い収率とジアステレオ選択性を達成した(Scheme 6-2)。そして様々なアルデヒドも反応ができることを明らかにした。

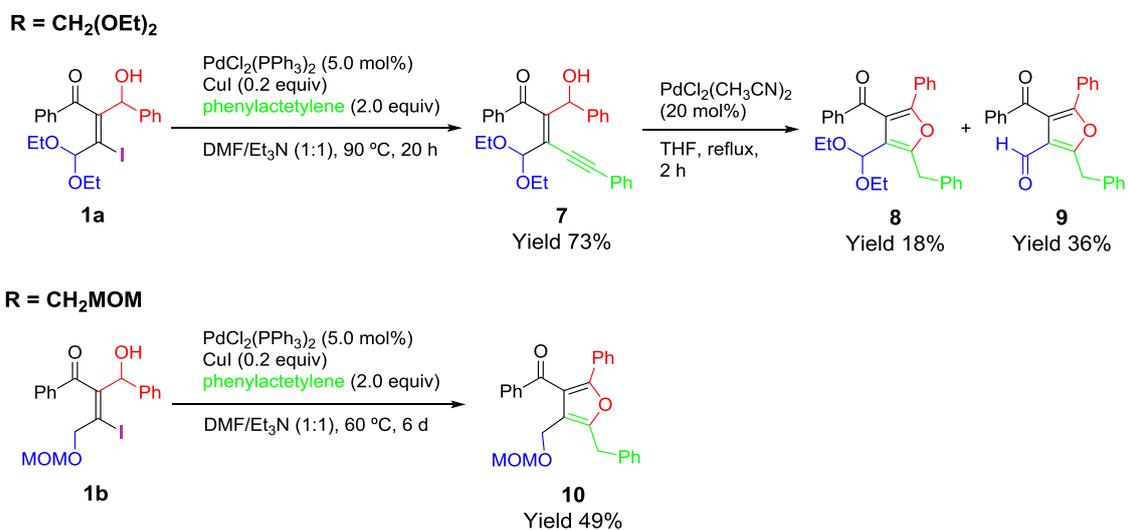
ヨードアルドール反応に関して、量子化学計算を用いた反応解析を実施した。チタンアレノラートの生成は、 γ 位アルコキシ基の影響により反応性が変化することがわかった。 γ -メトキシメトキシ体は γ -ジエトキシ体よりも活性化エネルギーが0.72倍低く、かつ生成熱も3.27倍低く、反応性が高いためアルキニルケトンの転化率が優位であることが示された。続いて生成したチタンアレノラートとアルデヒドの炭素-炭素結合形成は、チタンを介して六員環遷移状態で進行しており、四ヨウ化チタンの適度なルイス酸性によるものと考えられた。遷移状態の活性化エネルギーは、実験結果と異なりZ体が有利な結果が得られた。この現象は、1,4-付加したヨウ素原子が、アルデヒドの置換基と立体反発のためであると考へた。ジアステレオ選択性に関して、最終的には反応停止直前の中間体の熱力学的に依存することが示され、より安定なE体のポテンシャルエネルギーが優勢であった。そして、 γ -メトキシメトキシ体のポテンシャルエネルギー差が1.31 kcal/molに対して、 γ -ジエトキシ体は4.04 kcal/molであり、実験より得られたジアステレオ選択性の結果を支持していた。

Scheme 6-2 ジアステレオ選択ヨードアルドール反応の検討結果



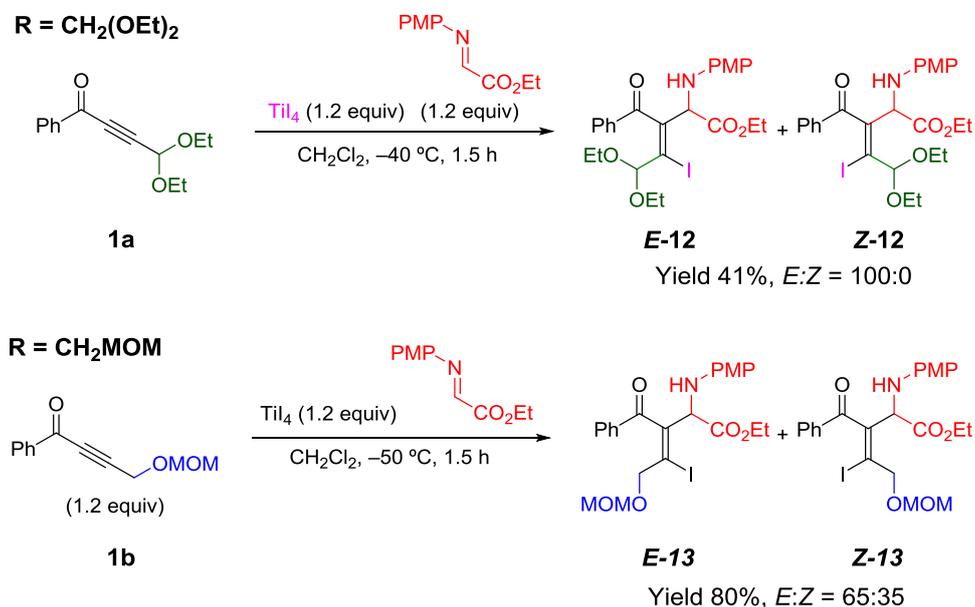
更に、ヨードアルドール生成物を園頭カップリング反応を経た環化反応によって四置換フラン環の構築にも成功した(Scheme 6-3)。

Scheme 6-3 ヨードアルドール生成物からの四置換フラン環構築への検討結果



更に、ヨード-Mannich反応に関しても、ヨードアルドール反応と同様の反応性と選択性を示したことから、有用な反応であることが分かった(Scheme 6-4)。

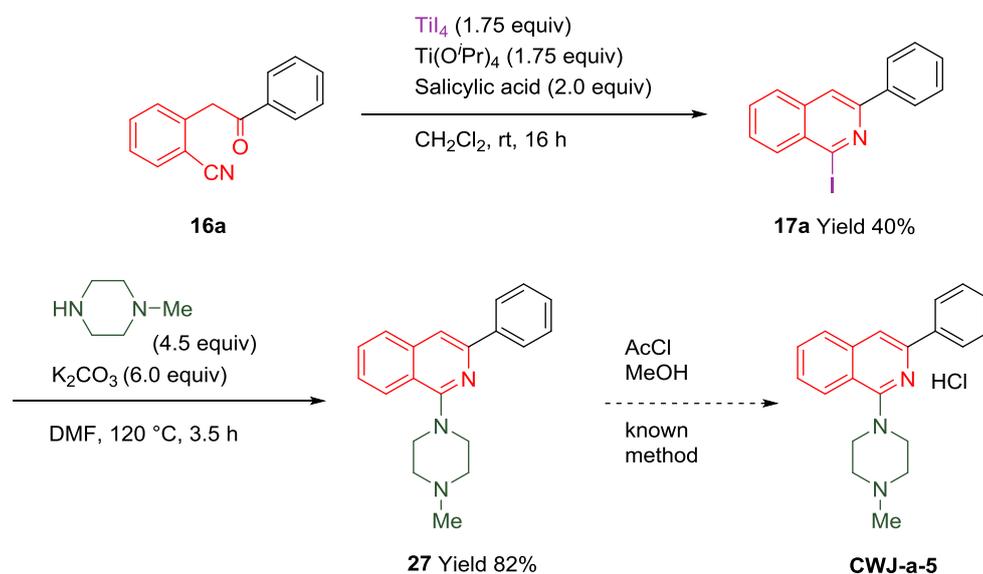
Scheme 6-4 ジアステレオ選択ヨード-Mannich反応の検討結果



第4章では、2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-ベンゾニトリル誘導体に対して、四ヨウ化チタンを作用させることによりヨウ素化-環化反応による3-アリール-1-ヨードイソキノリンへの合成法を検討した。検討の結果から、四ヨウ化チタン、

オルトチタン酸テトライソプロピルとサリチル酸の併用により、1-ヨード-3-フェニルイソキノリンへ導くことに成功した。ヨウ素化-環化反応に対して量子化学計算を用いた反応解析を行い、比較的高い活性化エネルギーによる速度論支配であることが示唆された。そして、置換基により電子密度と電子軌道への影響が発生し、遷移状態への寄与により反応性が変化する知見が得られた。続いて、得られた1-ヨード-3-フェニルイソキノリンを、トポイソメラーゼ阻害活性を有するCWJ-a-5合成への応用を検討した。その結果、*N*-メチルピペラジンのカップリングにより、円滑に1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-フェニルイソキノリンへ効率的に変換することができた(Scheme 6-5)。

Scheme 6-5 3-アリール-1-ヨードイソキノリンへのヨウ素化-環化反応と CWJ-a-5 の合成



以上の様に、本研究で得られた新たな知見は、医薬品、農薬、機能性材料や触媒配位子など様々な分野で利用される有機化合物の開発や製造における有用な有機合成反応として期待できる。

第7章 参考文献

- ¹ 中川 昌子, ヘテロ環化合物の化学, 株式会社東京同人(2014)
- ² 稲本 直樹, 反応論による有機化学, 実教出版株式会社(1972)
- ³ Katsuki, T, Sharpless, K. B, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- ⁴ (a) I. D. W, S. F. Pedersen, K. B. Sharpless, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6430; (b) S. S. Woodard, M. G. Finn, K. B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 106.
- ⁵ (a) T. Mu Kaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011; (b) T. Mu Kaiyama, T. Izawa, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1974**, *2*, 323.
- ⁶ H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- ⁷ T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.
- ⁸ T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203.
- ⁹ P. W. Atkins, J. d. Paula, 千原 秀昭 (訳), 中村 亘男(訳), アトキンス物理 化学(下), 株式会社東京同人(2014)
- ¹⁰ 平尾 公彦 (監修), 武次 徹也 (編集), すぐできる量子化学計算ビギナーズマニュアル, 株式会社講談社サイエンティフィク(2006)
- ¹¹ 鈴木信夫 (編), 化学便覧 基礎編 改定4版, 丸善株式会社(1993)
- ¹² (a) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7530; (b) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205.
- ¹³ M. Shimizu, T. Toyoda, T. Baba, *Synlett* **2005**, 2516.
- ¹⁴ M. Shimizu, K. Shibuya, R. Hayakawa, *Synlett* **2000**, 1437.
- ¹⁵ R. Hayakawa, T. Sahara, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7939.
- ¹⁶ M. Shimizu, K. Kume, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1996**, *7*, 545.
- ¹⁷ T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hannqa, *Chem. Lett.* **1973**, *10*, 1041
- ¹⁸ R. Hayakawa, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4079.
- ¹⁹ M. Shimizu, F. Kobayashi, R. Hayakawa, *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 9591.
- ²⁰ T. Toyoda, M. Shimizu, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2891.
- ²¹ I. Hachiya, T. Inagaki, Y. Ishihara, M. Shimizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 419.
- ²² M. Shimizu, K. Okura, T. Arai, I. Hachiya, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1052.
- ²³ M. Shimizu, T. Baba, S. Toudou, I. Hachiya, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 12.
- ²⁴ M. Taniguchi, S. Kobayashi, M. Nakagawa, T. Hino, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4763.
- ²⁵ M. Taniguchi, T. Hino, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4767.
- ²⁶ C. Zhang, X. Y. Lu, *Synthesis* **1996**, 586.
- ²⁷ H. X. Wei, S. H. Kim, T. D. Caputo, D. W. Purkiss, G. Li, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2397.
- ²⁸ C. Timmons, A. Kattubonia, S. Banerjee, G. Li, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7151.
- ²⁹ Q. Li, M. Shi, J. M. Lyte, G. Li, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7699.
- ³⁰ H. X. Wei, G. Li, J. J. Gao, P. W. Paré, *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 5677.
- ³¹ H. X. Wei, J. Hu, D. W. Purkiss, P. W. Pare, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 949.
- ³² B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. R-Acebes, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 826.
- ³³ B. K. Senapati, G. S. Hwang, S. Lee, D. H. Ryu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4398.
- ³⁴ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, M. K. Gupta, B. Eeshwaraiah, *Synthesis*, **2005**, 57.

-
- ³⁵ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, M. K. Gupta, S. K. Pandey, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2007**, *264*, 309.
- ³⁶ K. Yashiro, S. Ito, S. Kayaki, K. Sakata, I. Mizota, I. Hachiya, M. Shimizu, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6875.
- ³⁷ Spartan' 14, Wavefunction Inc., Irvine CA
- ³⁸ Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- ³⁹ R. Dennington, T. Keith, J. Millam, GaussView, Version 5, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, **2009**.
- ⁴⁰ J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, *18*, 734.
- ⁴¹ C. Patel, R. B. J. Sunoj, *Org. Chem.* **2010**, *75*, 359.
- ⁴² K. Yashiro, K. Sakata, I. Hachiya, M. Shimizu, *Heterocycles* **2016**, *92*, 2032.
- ⁴³ (a) S.-J. Liu, Q. Zhao, R.-F. Chen, Y. Deng, Q.-L. Fan, F.-Y. Li, L.-H. Wang, C.-H. Huang, W. Huang, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4351; (b) A. Tsuboyama, H. Iwawaki, M. Furugori, T. Mukaide, J. Kamatani, S. Igawa, T. Moriyama, S. Miura, T. Takiguchi, S. Okada, M. Hoshino, K. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12971.
- ⁴⁴ (a) A. Bischler, B. B. Napieralski, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1893**, *26*, 1903; (b) F. W. Bergstrom, *Chem. Rev.* **1944**, *35*.
- ⁴⁵ (a) A. Pictet, A. Gams, *Ber.* **1910**, *43*, 2384; (b) M. W. Waley, T. R. Gorindachari, *Org. React.* **1951**, *6*, 74.
- ⁴⁶ (a) A. Pictet, T. Spengler, *Ber.* **1911**, *4*, 2030; (b) E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797.
- ⁴⁷ (a) C. Pomeranz, *Monatsh* **1893**, *14*, 116; (b) Fritsch, P. *Ber.* **1893**, *26*, 419; (c) E. Schlittler, J. Muller, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 914.
- ⁴⁸ C. D. Gilmore, K. M. Allen, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1558.
- ⁴⁹ B. Wang, B. Lu, Y. Jiang, Y. Zhang, D. Ma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2761.
- ⁵⁰ M. Movassaghi, M. D. Hill, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3485.
- ⁵¹ B. W. Hui, S. Chiba, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 729.
- ⁵² M. F. Enamorado, P. W. Ondachi, D. L. Comins, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4513.
- ⁵³ D. Zheng, S. Li, J. Wu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2655
- ⁵⁴ R. K. Chinnagolla, S. Pimparkar, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3032.
- ⁵⁵ For a representative example, see: (a) N. Guimond, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12050 and references therein. For an example of the isoquinoline synthesis using a catalytic acid-mediated cyclization of tosylmethyl isocyanide derivatives, see: (b) A. Coppola, D. Sucunza, C. Burgos, J. J. Vaquero, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 78.

- ⁵⁶ I. Hachiya, Y. Minami, M. Shimizu, *Heterocycles* **2009**, *79*, 365.
- ⁵⁷ For examples of the isoquinoline synthesis using benzonitrile derivatives, see: (a) K. Kobayashi, T. Shiokawa, H. Omote, K. Hashimoto, O. Morikawa, H. Konishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1126; (b) J. Ichikawa, Y. Wada, H. Miyazaki, T. Mori, H. Kuroki, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1455. For examples of the 1-Iodoisoquinoline synthesis, see: (c) T. Ikawa, H. Urata, Y. Fukumoto, Y. Sumii, T. Nishiyama, S. Akai, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16228; (d) A. C. Bissember, M. G. Banwell, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4893; (e) C. Wolf, G. E. Tumambac, C. N. Villalobos, *Synlett*, **2003**, 1801; (f) M. Schlosser and F. Cottet, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4181; (g) Y. Yamamoto, A. Yanagi, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1731.
- ⁵⁸ (a) D. B. Khadka, W.-J. Cho, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 724; (b) K.-E. Kim, W.-J. Cho, S.-J. Chang, C.-S. Yong, C.-H. Lee, D.-D. Kim, *Int. J. Pharm.* **2001**, *217*, 101; (c) W.-J. Cho, E.-K. Kim, M.-J. Park, S.-U. Choi, C.-O. Lee, S.-H. Cheon, B.-G. Choi, B.-H. Chung, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2449; (d) W.-J. Cho, M.-J. Park, B.-H. Chung, C.-O. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 41; (e) W.-J. Cho, S.-J. Yoo, M.-J. Park, B.-H. Chung, C.-O. Lee, *Ach. Pharm. Res.* **1997**, *20*, 264.
- ⁵⁹ (a) Y. Wada, N. Nishida, N. Kurono, T. Ohkuma, K. Orito, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4320; (b) X.-Y. Xu, G.-W. Qin, R.-S. Xu, X.-Z. Zhu, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14179; (c) J.-S. Zhang, D.-Y. Zhu, S.-H. Hong, *Phytochemistry*, **1995**, *39*, 435.
- ⁶⁰ (a) J.-B. E. Y. Rouchet, C. Schneider, C. Fruit, C. Hooarau, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5919; (b) J. D. Tovar, T. M. Swager, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6499; (c) A. Carty, I. W. Elliott, G. M. Lenior, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2435.
- ⁶¹ For an example of the isoquinoline synthesis using 2-(2-benzoylphenyl)-2-cyanoacetates (**10**), see: (a) S. H. Kim, H. S. Lee, K. H. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6476; For an example of the 3-iodoisoquinoline synthesis, see: (b) P. Talu Kder, S. Chen, P. M. Arce, and S. M. Hecht, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 556.
- ⁶² C. K. Bradsher, T. G. Wallis, *J. Org. Chem.* **1978**, *20*, 3817.
- ⁶³ (a) W.-J. Cho, E.-K. Kim, M.-J. Park, S.-U. Choi, C.-O. Lee, S.-H. Cheon, B.-G. Choi, B.-H. Chung, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2449; (b) W.-J. Cho, S.-J. Yoo, M.-J. Park, B.-H. Chung, C.-O. Lee, *Ach. Pharm. Res.* **1997**, *20*, 264.
- ⁶⁴ D. Obrecht, B. Weiss, *Helv. Chem. Acta* **1989**, *72*, 117–122.
- ⁶⁵ I. Hachiya, S. Ito, S. Kayaki, M. Shimizu, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 931.
- ⁶⁶ Obrecht, D. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 447.
- ⁶⁷ C. K. Bradsher and T. G. Wallis, *J. Org. Chem.* **1978**, *20*, 3817.
- ⁶⁸ S. H. Kim, H. S. Lee, K. H. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6476.
- ⁶⁹ V. Reddy, A. S. Jadhav, R. V. Anand, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 453.
- ⁷⁰ (a) E. Frisch, M. J. Frisch, G. W. Trucks, G. W. Trucks, Gaussian 09 User's Reference second Edition, Gaussian, Inc.; (b) J. B. Foresman, E. Frisch, 電子構造論による化学の探求 第2版, Gaussian, Inc.; (c) 堀 憲次, 山本 豪紀, Gaussian プログラムで学ぶ情報化学・計算化学実験, 丸善株式会社(2006)

第 8 章 謝辞

本研究を行うにあたり、終始ご懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました有機精密化学研究室の清水 真 教授、八谷 巖 准教授、溝田 功 助教、またご指導とご助言をいただきました高分子設計化学研究室の伊藤 敬人 教授と有機機能化学研究室の北川 敏一 教授に心から感謝を申し上げます。

更に、計算化学の方法論を共に築かせていただいた西 隆文 さん、合成研究の先駆者である伊藤 進悟 さん、栢木 翔太 さん、そして研究内容について教えていただき大変お世話になった坂田 啓斗 さん、並びに真摯に有機合成に向き合っている姿に研究への刺激をいただいた有機精密化学研究室の全メンバーの方々に深く感謝を致します。