

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

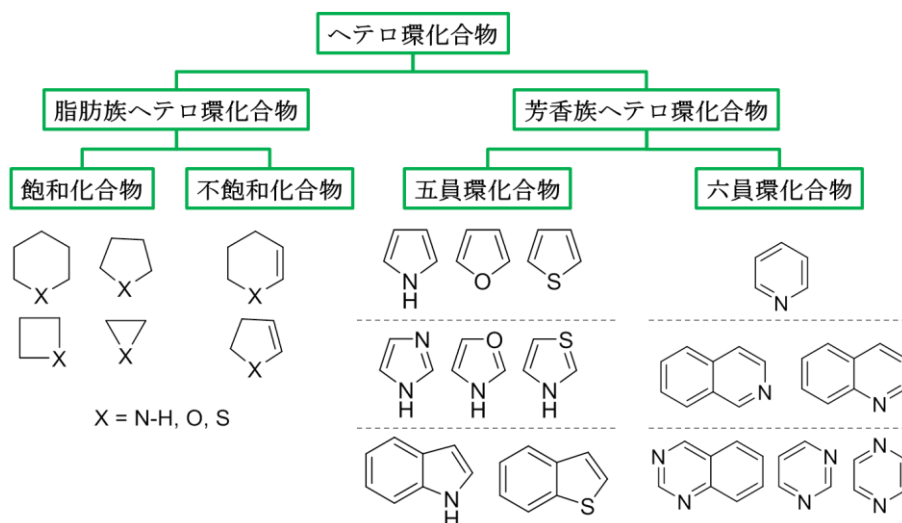
第1章 緒言.....	2
第2章 四ヨウ化チタンの特性と特異的反応	8
第1節 チタンの性質.....	8
第2節 四ヨウ化チタンを用いた過去の研究	8
第3章 本論Ⅰ 四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシ- α,β -アルキニルケトン のジアステオ選択的ヨードアルドール反応とその応用	14
第1節 過去の炭素-炭素結合形成によるハロゲン化ビニル合成研究例	14
第2節 四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシアルキニルケトンの ジアステレオ選択的ヨードアルドール反応.....	22
第3節 四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシアルキニルケトンの ヨードアルド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

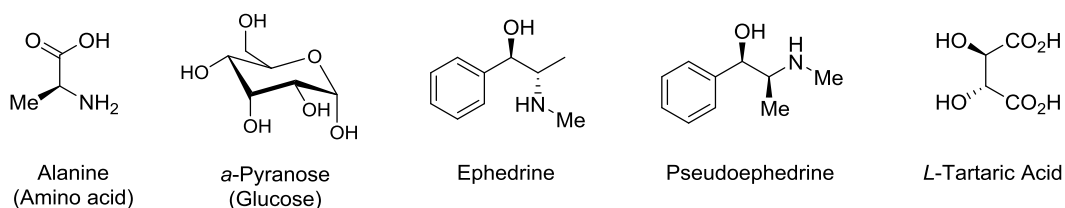


このような背景のもと、ヘテロ環化合物の開発や製造における新しい合成反応技術の開発は、有機化学の重要な研究領域の1つとなっている。

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く。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



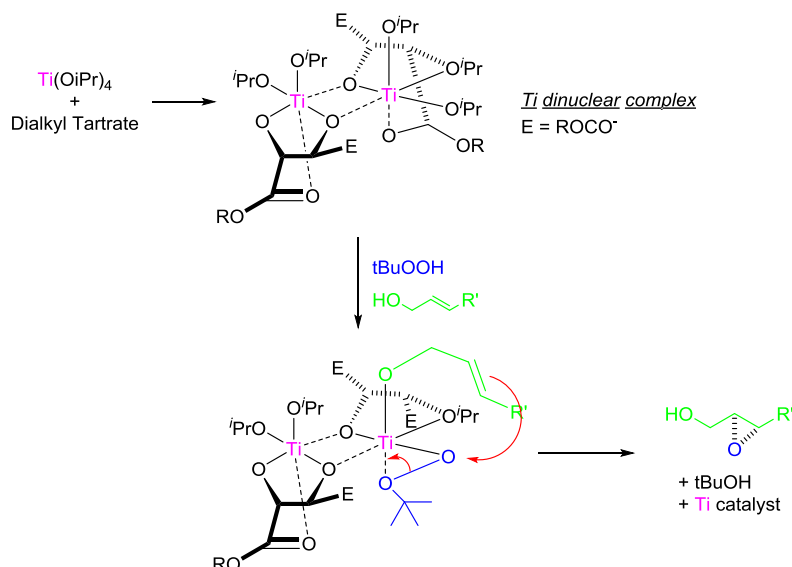
一方、実験を通してアキラルな化合物からキラルな化合物を合成すると、主に1:1の異性体であるラセミ体として得られる。一般的にアキラルな化合物から、キラルな化合物を一方的に得る不斉合成は容易ではないが、不斉合成の工夫が必要となる点に有機合成化学の興味深さがある。取り分けハロゲンや配位子と遷移金属を組み合わせた不斉試薬や不斉触媒を利用してキラル化合物を合成する手法は、これまでに多数の研究と報告がなされてきた。そして、不斉合成に用いる遷移金属にはチタンがしばしば用いられる。

例えば、チタンの特性を活かして、1980年にK.B.Sharpless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、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。

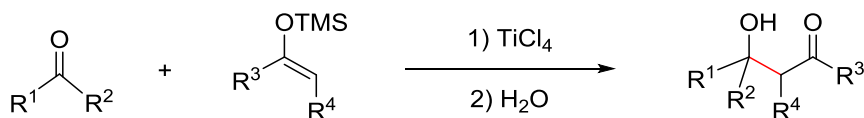
Scheme 1-1 Sharpless・香月の不斉エポキシ化反応機構



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。

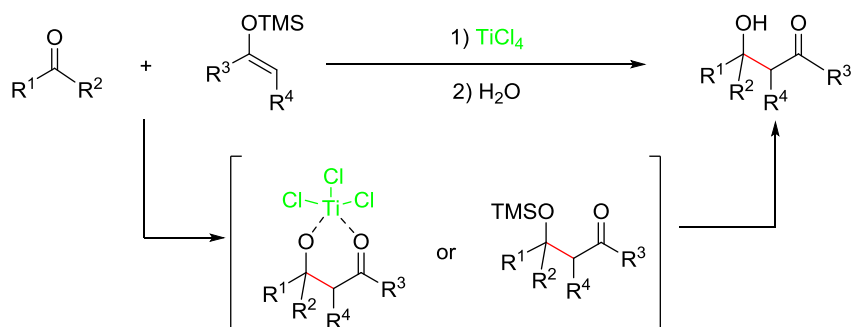
1973 年、向山らは単離生成と長期保存可能なシリルエノールエーテル、及びケテンシリルアセタールなどを求核剤に用いることで、交差アルドール反応の進行を初めて報告した (**Scheme 1-2**)。⁵

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う。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うことになる(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

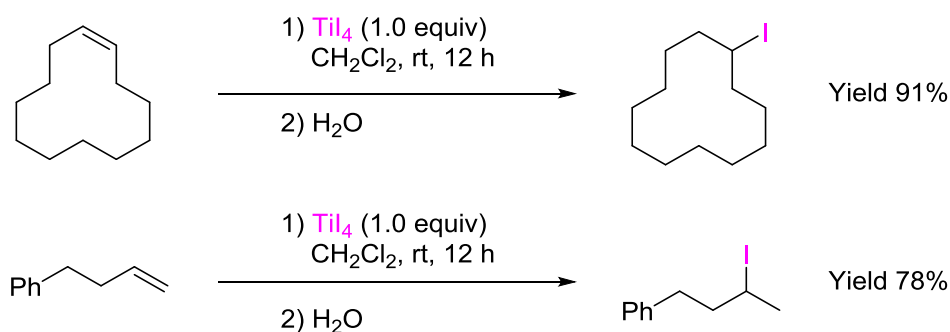
本研究室ではハロゲン化チタンの中でも、特に四ヨウ化チタンの持つ ①還元能力 ②適度なルイス酸性、及び ③ヨウ素化能力 に着目し、種々の反応を研究してきており、これまでに多数の報告を行っているので、以下に示す。

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

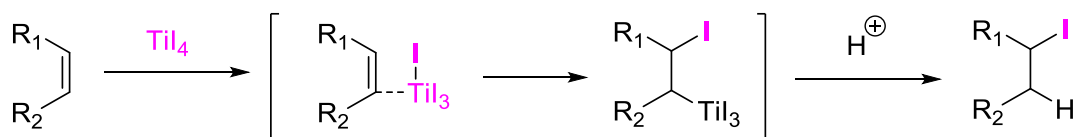
アルケンに四ヨウ化チタンを作用させると、収率良くヨードチタン化中間体を経由して、ヒドロヨウ素化体が見出されている (**Scheme 2-1**)。¹³ 環状や直鎖の単純なアルケンでは良好な収率でヒドロヨウ素化体を得ることができる。本反応は四ヨウ化チタンの優れたヨードチタン化能力を利用している。

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。

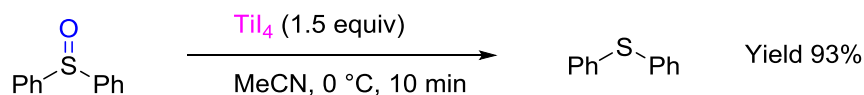
Scheme 2-2 ヨードチタン化反応の機構



2-2-2. 還元反応

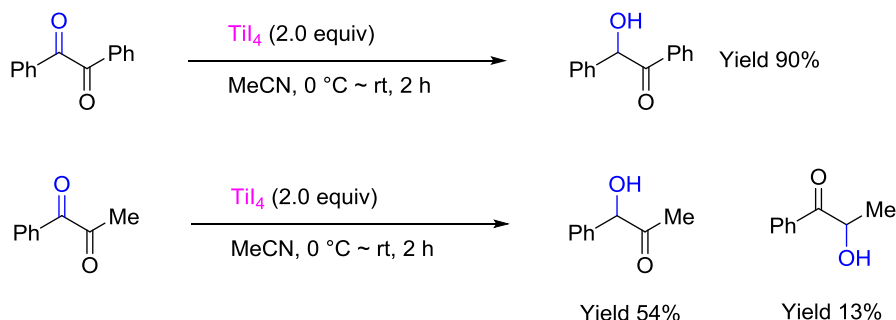
四ヨウ化チタンを用いると様々な芳香族、または脂肪族のスルホキシドが高収率でスルフィドへ還元できる(**Scheme 2-3**)。β-ケト基やβ-メトキシカルボニル基を持ったスルホキシドでも官能基選択的に還元反応が進行し、対応するスルフィドが得られる。¹⁴

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

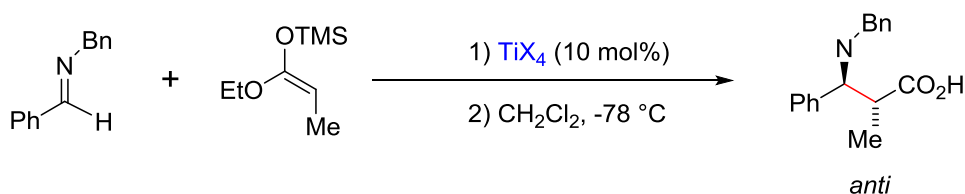
Scheme 2-4 1,2-ジケトン類の還元反応



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している (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

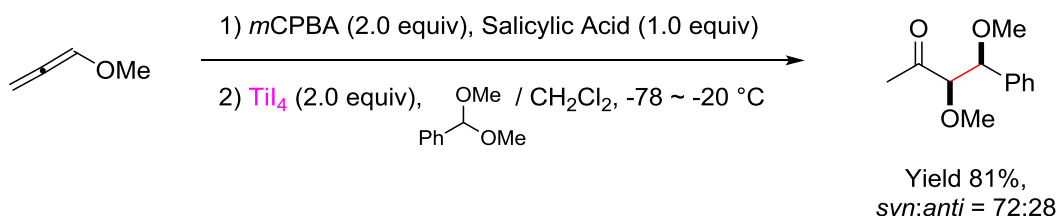


TiX_4	Yield (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>
TiF_4	42	92 : 8
TiCl_4	53	93 : 7
TiBr_4	98	95 : 5
TiI_4	99	97 : 3

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

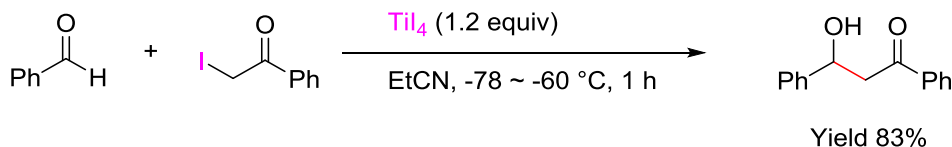
Scheme 2-5 *syn* 選択的炭素-炭素結合形成反応



2-2-4. Reformatsky 反応

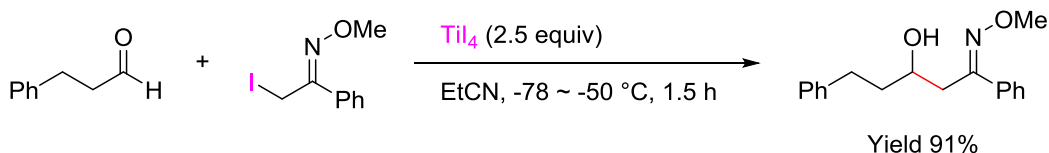
四ヨウ化チタンによる還元エノラートの形成を利用した検討も行っている。アルデヒドと α -ヨードケトンに対して、四ヨウ化チタンを作用させると Reformatsky 反応が円滑に進行する(**Scheme 2-6**)。¹⁹ 生成物はアルデヒドの還元を伴って、炭素-炭素結合が形成されることによって β -ヒドロキシケトンを与える。

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

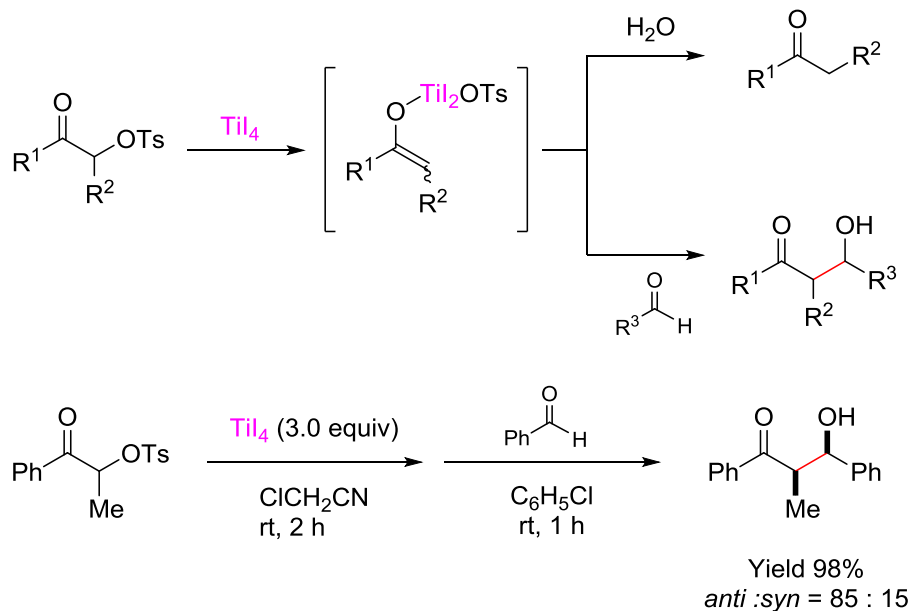


2-2-5. アルドール反応

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。

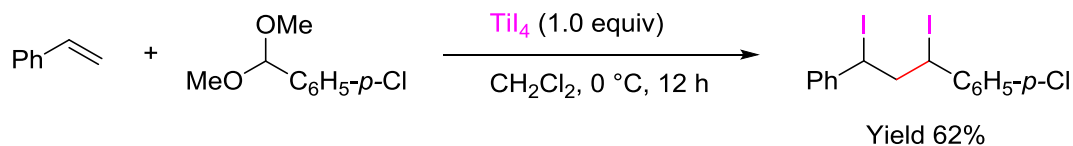
Scheme 2-8 *syn* 選択的アルドール反応



2-2-6. Prins 型反応

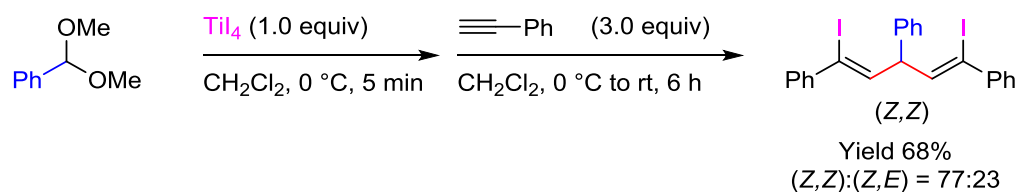
当研究室では、四ヨウ化チタンを用いたアルケン、もしくはアルキンとの Prins 型反応を報告している (Scheme 2-9)。²² スチレンに対して、四ヨウ化チタンの存在下でジメトキシアセタールと反応させることで、ジヨード化合物が得られる。

Scheme 2-9 アルケンとの Prins 型反応



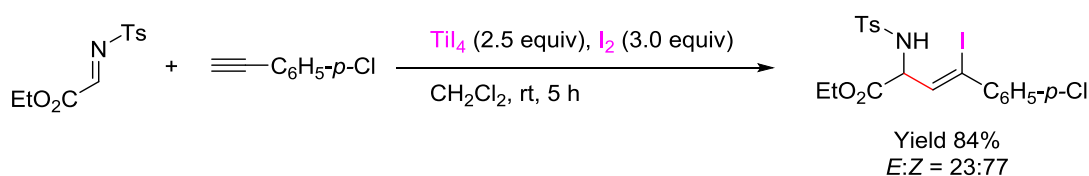
ジメトキシアセタール存在下にて四ヨウ化チタンを作用させた後、フェニルアセチレンを加えると、タンデム Prins 型反応が進行する (Scheme 2-10)。²²

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-アルキ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。

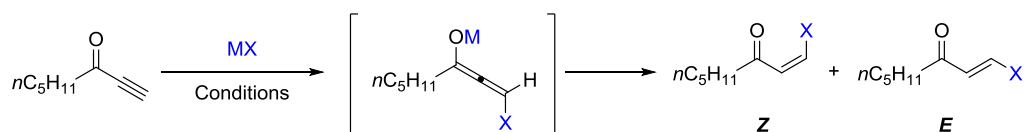
アルキニルケトンとアルデヒドのアルドール反応によって得られるハロゲン化ビニルの合成法はハロアルドール反応と呼ばれ、約 30 年間に亘って様々な研究がなされてきた。次節では、様々な研究グループにより報告されたアルキニルケトンを用いたハロゲン化ビニルの合成研究について述べる。

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

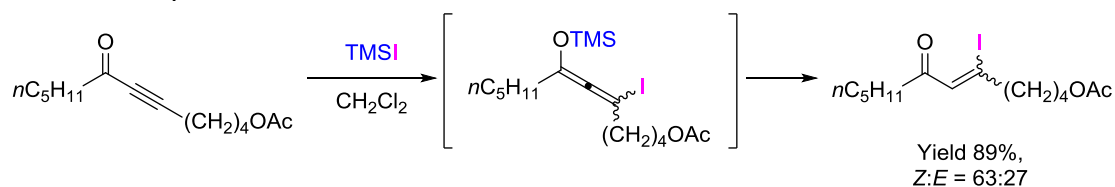
Table 3-1 ヒドロハロゲン化反応



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

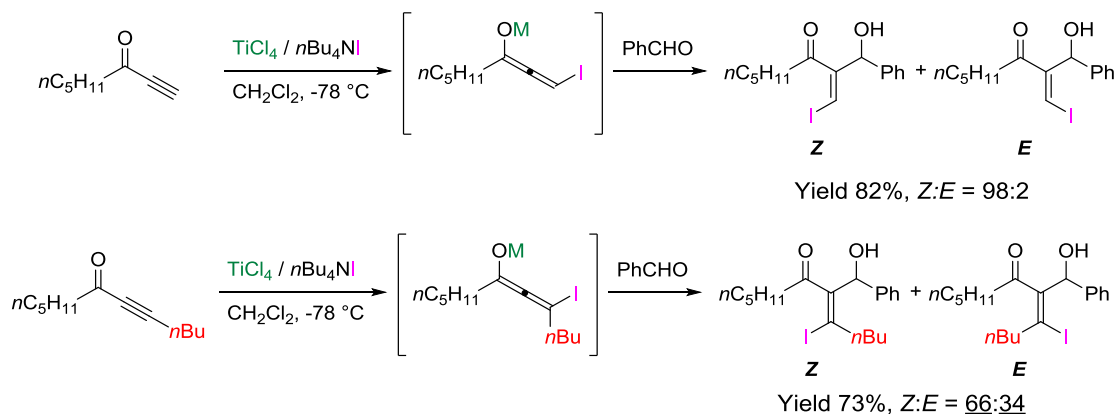
ヨードトリメチルシラン(TMSI)を作用させた場合は、低温条件で速やかにヒドロヨウ素化が進行し、*E* 選択的に生成物が得られる。またヨウ化ナトリウム(NaI)でも溶媒としてトリフルオロ酢酸(TFA)を用いることで同様に *E* 選択的に進行するが、溶媒を酢酸(AcOH)に変えると *E/Z* 選択性が逆転する結果が得られている。また、臭化リチウム(LiBr)によるヒドロ臭素化でも、同様の傾向が見られる。本反応は以下に示すように、アルキニルケトンにハロゲン化金属が作用することでアレノラート中間体が形成されて進行する (**Scheme 3-1**)。岸らは *E/Z* 選択性発現の理由を、プロ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



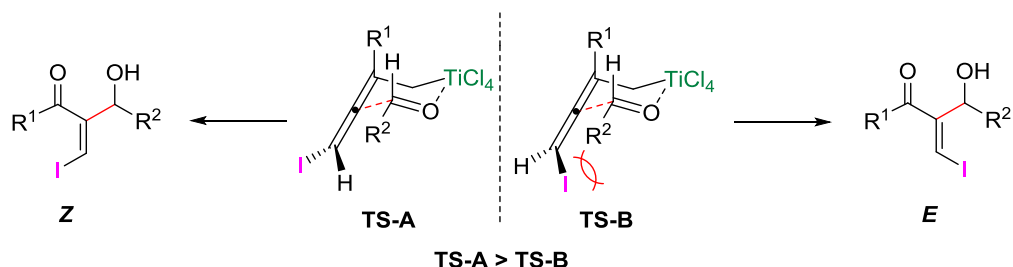
同年には、アレノラートに対してアルデヒドを加えることによりアルドール反応が進行することを見出している。アルキニルケトンに対して、ルイス酸として四塩化チタン(TiCl_4)、ヨウ素源としてテトラブチルアンモニウムヨード ($n\text{Bu}_4\text{NI}$)、求電子剤としてベンズアルデヒドを作用させることで、アルドール反応が進行することを確認している (**Scheme 3-2**)。²⁵ 良好な収率であるものの、末端アルキニルケトンでは *Z* 選択的であるのに対して、 β -ノルマルブチル-アルキニルケトンでは収率が低下し、且つ *E/Z* 選択性も著しく低下する結果となっている。

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(R^2)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

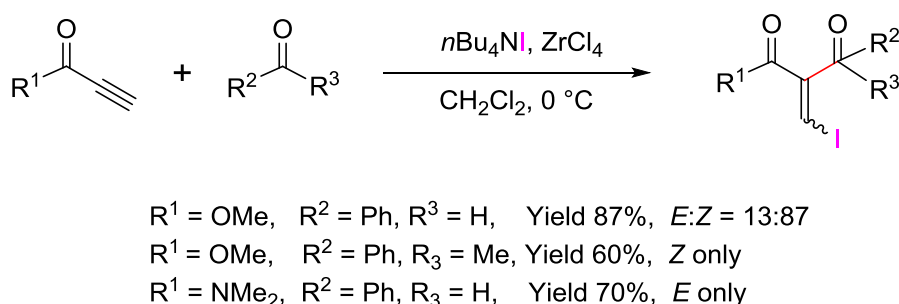


一方、岸らは四ヨウ化チタンを用いたヨードアルドール反応の検討も行っており、その場合は**E**体単一で得られている。その理由として、チタン上のヨウ素が分子内1,4-付加するためヨウ素が付加してくる方向が限定され、続くアルデヒドとの反応点の方向も限定される。更に反応温度が高い0 °C では、異性化が進行していることから、熱力学的に安定な**E**体が有利となるという二点が考察されている。岸らによって見出されたハロゲン化を伴ったアルドール反応は、報告以降にハロアルドール反応と呼ばれ、多く研究が行われることとなった。

3-1-2. Luらの研究

1996年にLuらは、 $n\text{Bu}_4\text{NI}$ をヨウ素源として、塩化ジルコニウム(ZrCl_4)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

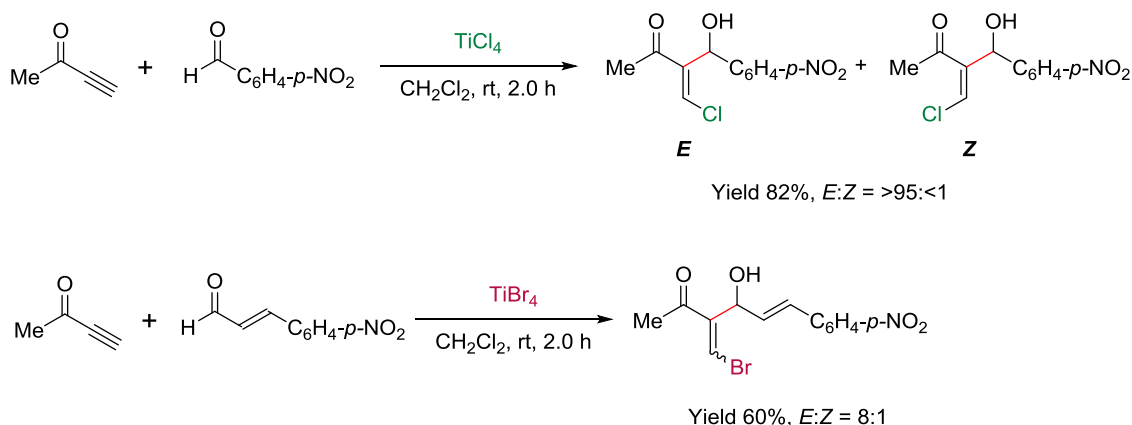


Lu らのハロアルドール反応の報告例では、四ヨウ化チタンの例を除くとルイス酸に対してハロゲン源を併用しなければならないという欠点がある。

3-1-3. Liらの研究

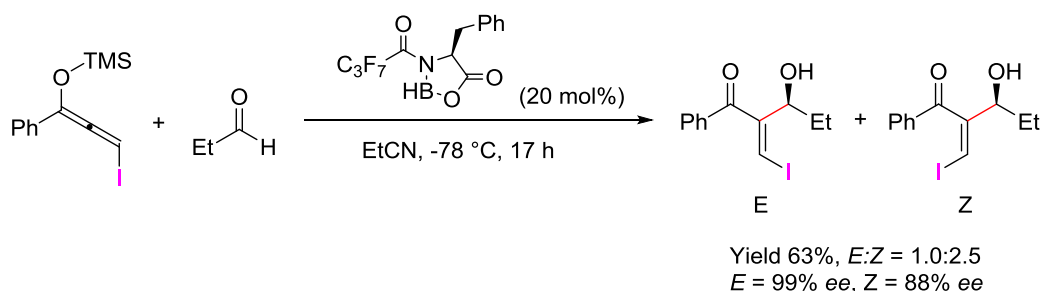
2000年にLi らは、ハロアルドール反応によって得られる生成物が、Baylis-Hillman反応では直接的に合成することが困難であったβ位にハロゲンを有するBaylis-Hillman付加体とみなすことができ、それが抗癌剤として有用なβ-アルキル-α-(アミノアルキル)アクリレート誘導体の前駆体となる事に着目したハロアルドール反応の研究を積極的に行っている。彼らは2000年、四塩化チタン(TiCl₄)、及び四臭化チタン(TiBr₄)のみの使用でハロゲン化、及び付加反応が進行することを見出している (Scheme 3-5)。²⁷

Scheme 3-5 末端アルキニルケトンのハロアルドール反応



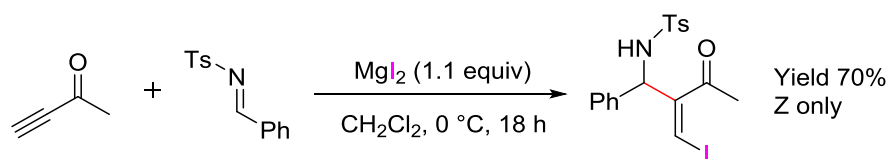
2001年にLi らは、*N*-フルオロアシルオキサザボロリジンを経験としてシリルアレンオラートをを用いることでBaylis-Hillman付加体がエナンチオ選択的に得られる事を見出している (Scheme 3-6)。²⁸

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



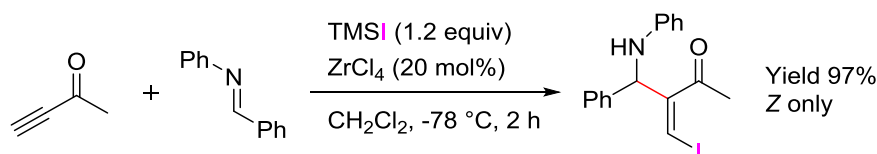
2006 年には、ヨウ化マグネシウム(MgI_2) を活性化剤とし、求電子剤としてアルデヒドをイミンへと変更することで *Z* 選択的に β -ヨードアザ-森田 Baylis-Hillman 付加体を得ることに成功している (Scheme 3-7)。しかし、本合成方法は反応性が非常に高いトシリミンでしか円滑な反応の進行が確認されていない。²⁸

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*-アリア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

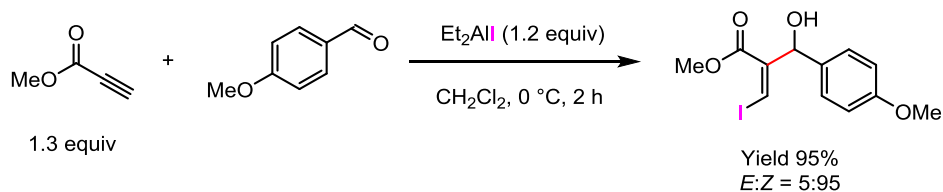


3-1-4. Pare らの研究

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

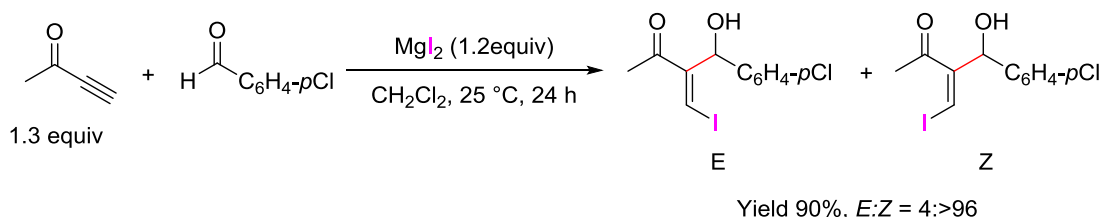
3-9)。一方で、 TiCl_4 を用いて室温で実施した際には、*E*体を選択的に得られていることから、熱力学支配により反応が進行していると主張している。³⁰

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

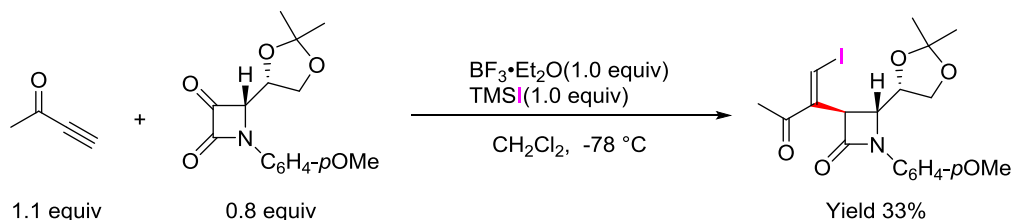
Scheme 3-10 ジアステレオ選択的 Baylis-Hillman 反応



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

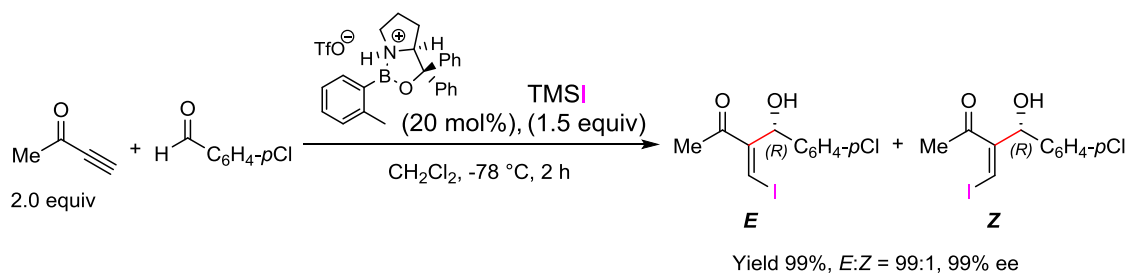


3-1-6. Ryu らの研究

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

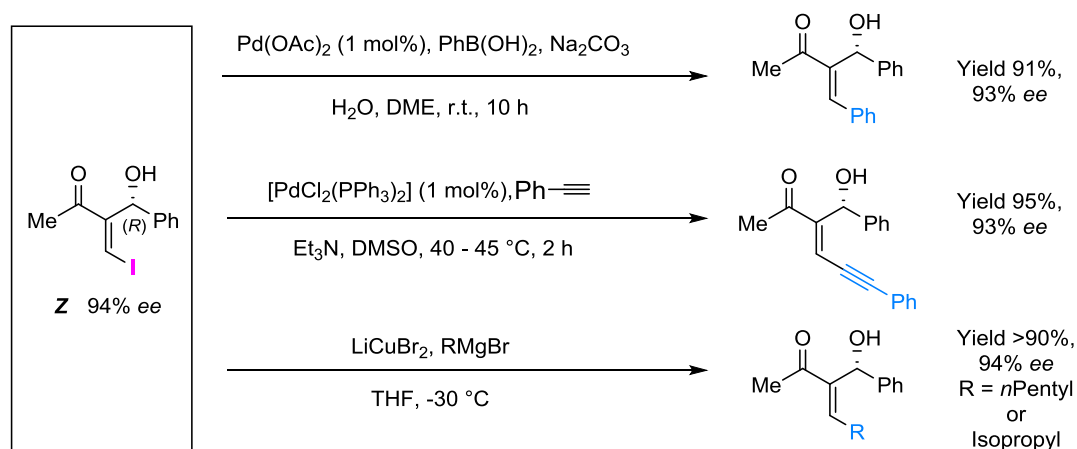
た、生成物は高ジアステレオ、エナンチオ選択的に付加体が得られると報告した (Scheme 3-12)。³³

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。

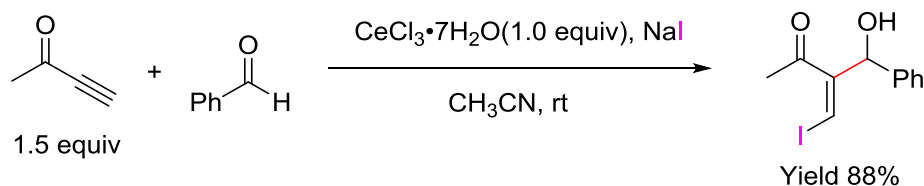
Scheme 3-13 ヨードアルドール体のカップリング反応



3-1-7. Yadav らの研究

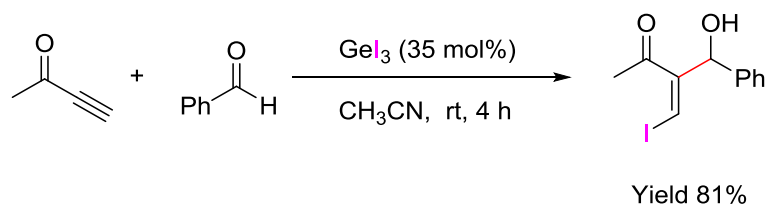
2004 年に Yadav らは、3-ブチン-2-オンに対して塩化セリウム(III)七水和物 (CeCl₃·7H₂O) と NaI を CH₃CN 中でベンズアルデヒドと作用させることでヨードアルドール反応が進行し、*Z* 体を選択的に得ることを報告している (Scheme 3-14)。³⁴

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。

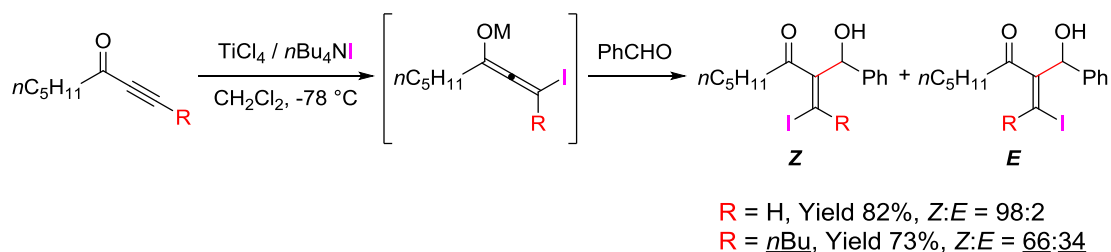
このような背景のもと、次節では内部型である γ -アルコキシ- α,β -アルキニルケトンとアルデヒドに対して、四ヨウ化チタンを用いたジアステレオ選択的ヨードアルドール反応の検討を行った。

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。

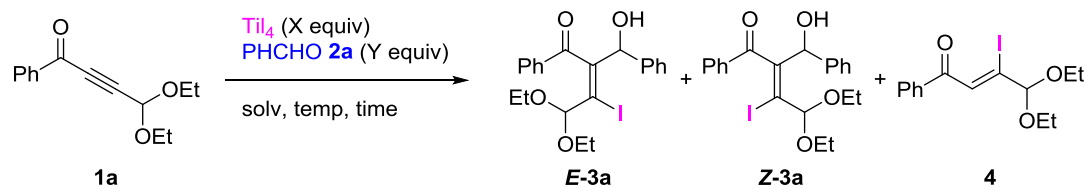
3-2-1. γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトンを用いた反応条件最適化の検討

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 °Cで反応を開始してから-60 °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 °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 °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 °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 °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 °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 °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

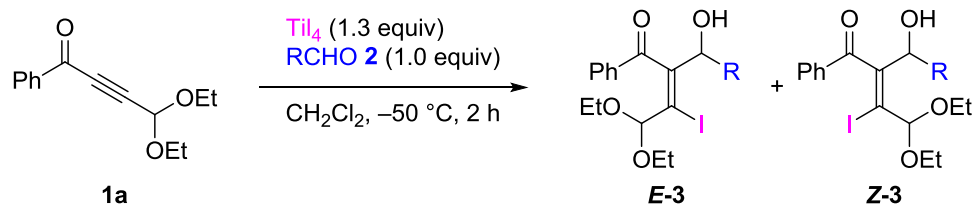
^a Reactions were carried out with 0.15 mmol of **1a**, several equivalents of TiI_4 and **2a**, in a solvent (3 mL) under an argon atmosphere (1 atm). ^b Isolated yield.

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

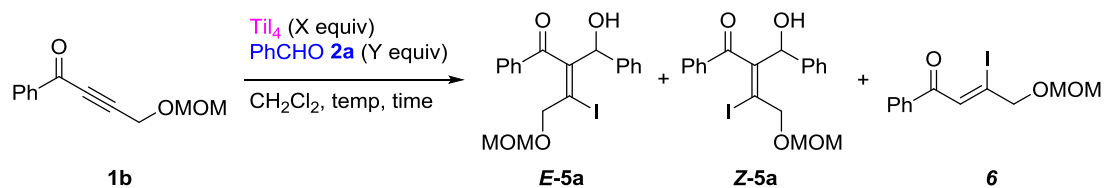
続いて行った検討として、生成物の官能基変換を考慮し、且つ収率とジアステレオ選択性の向上を目的に、 γ -ジエトキシ- α,β -アルキニルケトン(**1a**) から γ -メトキシメトキシ- α,β -アルキニルケトン(**1b**)に変更して、ヨードアルドール反応の最適条件を実施した (Table 3-4)。Entry 1 では1.5時間の反応を行った時点で、TLCを用いてアルキニルケトン消失を確認してから反応を停止した。その結果、目的のヨードアルドール体(**3**)を収率65%で得た。四ヨウ化チタンの量を1.0当量に減らして検討を行ったところ、収率の低下は見られなかった (Entry 2)。反応温度が-50℃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℃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

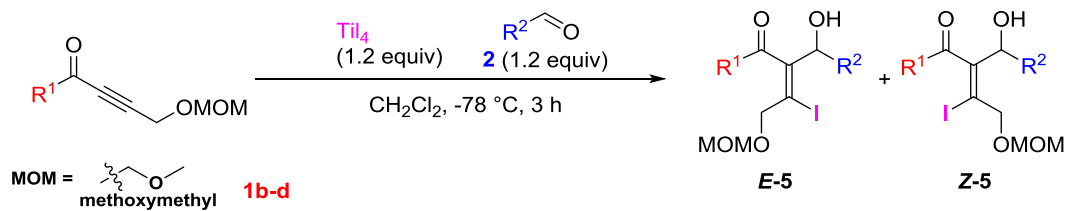
Table 3-5にアルデヒド適用性の検討結果を示す。 γ -メトキシメトキシアルキニルケトン(1b)に対して電子求引性、供与性基を芳香環に有するベンズアルデヒド類(2b - 2d)で検討を行った (Entries 2 - 4)。いずれのアルデヒドも反応の進行とジアステレオ選択性を確認した。1-ナフトアルデヒド(2e)を用いた場合、収率が低下するだけではなく、ジアステレオ選択性の大幅な低下も見られた (Entry 5)。複素芳香族アルデヒドとして2-チオフェンアルデヒド(2f)を用い反応を行ったところ、低収率ではあるが、良好なジアステレオ選択性が見られた (Entry 6)。また、求電子剤としてヘキサナール(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するため信頼性が高いことを示す。

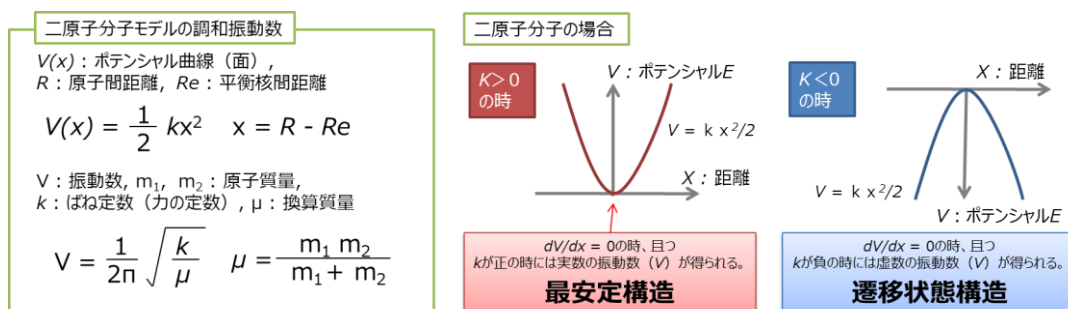
3-3-2. 振動数計算(Frequency Calculation)

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を加えて、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



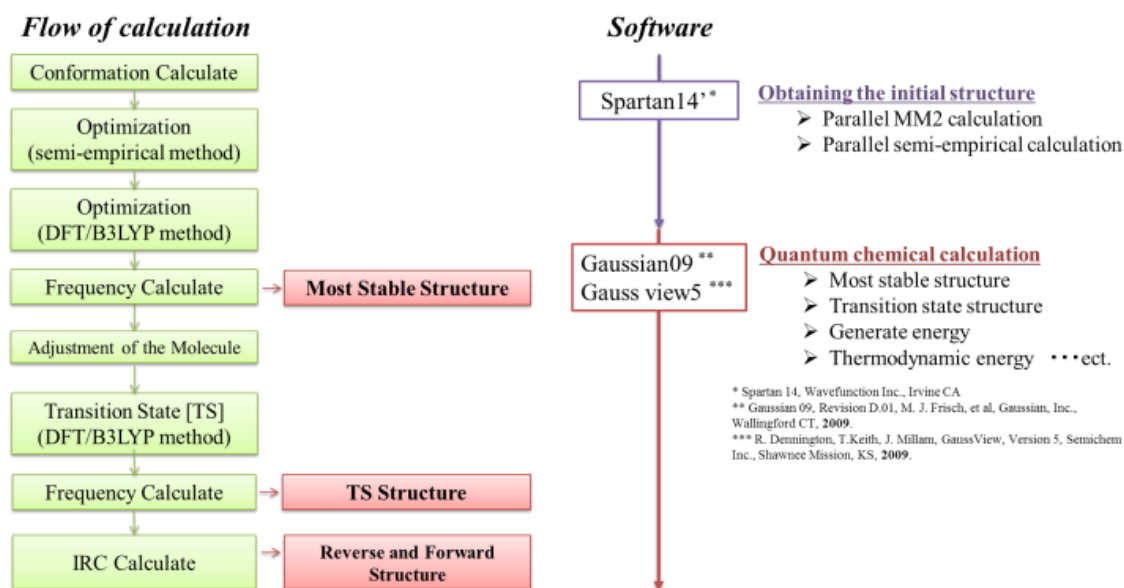
実際に多くの場合で行う多原子分子モデルの振動数では分子の原子数(N)の $3N$ 次元にHessian行列で対角化することで求まる。

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が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、任意の化合物構造を作成して、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。

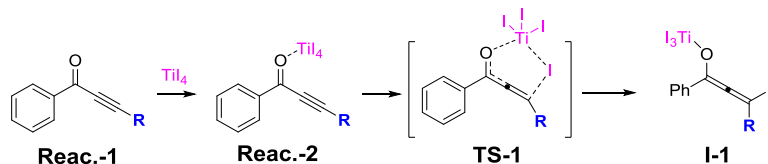
3-3-6. 推定反応機構と選択性発現の仮説

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。

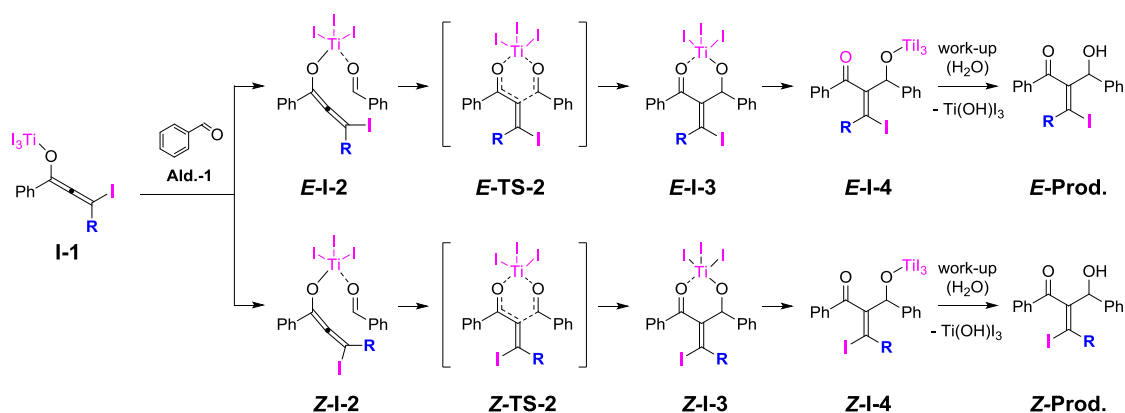
解析を行うに際し、四ヨウ化チタンによるヨードアルドール反応の推定機構モデルを考案した (Scheme 3-17)。アルキニルケトン(Reac.-1)のカルボニル酸素に対して四ヨウ化チタンが配位してReac.-2が生成する。その後、アルキンからの電子移動を伴ってチタンに結合するヨウ素原子がアセチレンへの分子内移動が進行することで、六員環遷移状態(TS-1)を経て分子内1,4-付加反応が進行する。その結果、ヨードアルドール反応の重要中間体であるヨードチタニウムアレノラート(I-1)が中間体として生成すると考えられる。

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



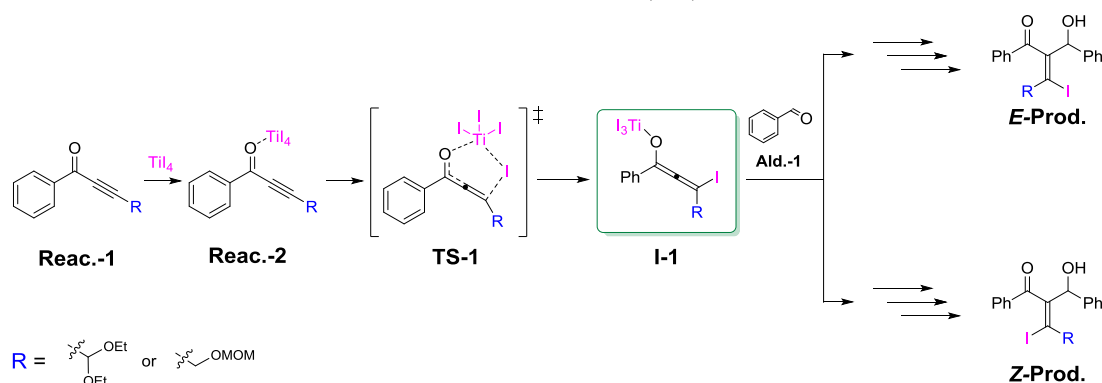
続いて、**I-1**、及びアルデヒド(**Ald.-1**)のカルボニル基にチタンが配位した中間体(**I-2**)を形成すると考えられる。そして**I-2**の形成時から**E/Z**選択性が発現する。その後、炭素-炭素結合の反応活性点が接近して、重要な中間体である六員環遷移状態(**TS-2**)を形成する。**TS-2**ではチタンが配位したアルデヒドのカルボニル基の炭素原子の電子密度の低下が起きるため、炭素-炭素結合形成が進行しやすくなると考えられる。過去の研究からハロアルドール反応の**TS-2**類似の段階で、ハロゲン原子の立体障害による速度論による立体発現の考察を行っている報告がされている。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物(**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

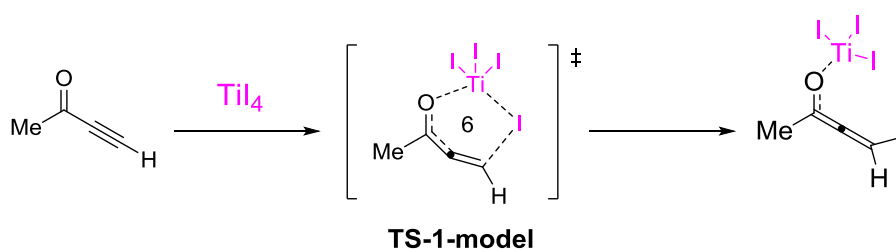
初めにヨードアルドール反応の重要中間体であるヨードチタニウムアレノラート(**I-1**)生成段階までの解析を行った (**Scheme 3-18**)。

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。

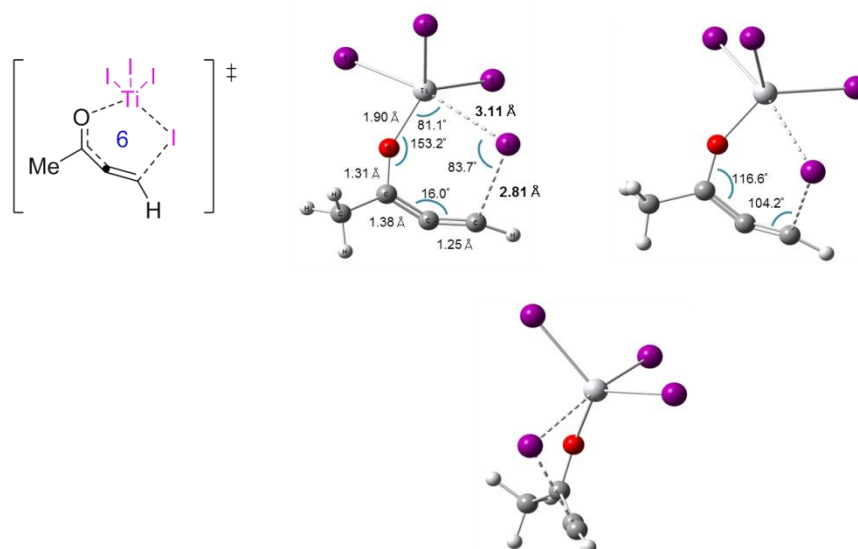
Scheme 3-19 **TS-1-model**による反応機構



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



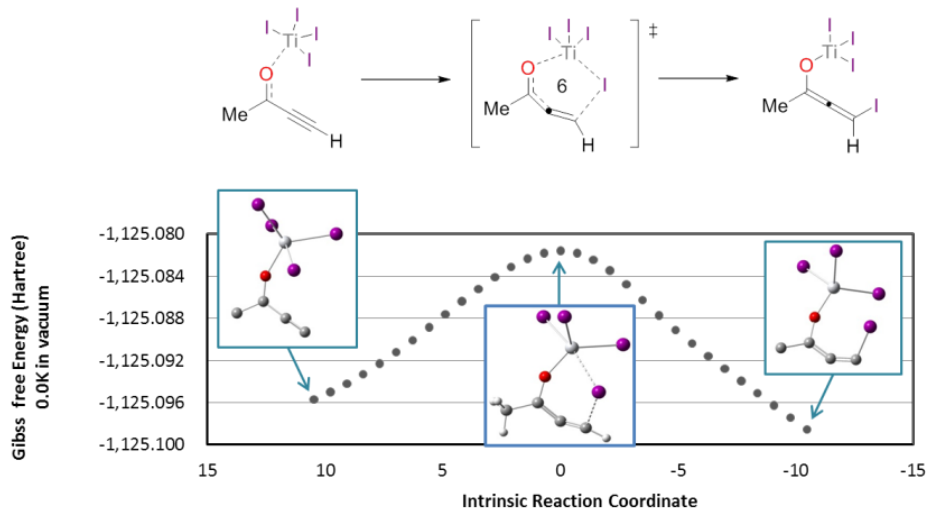
計算が収束し、振動数計算により一つの虚の振動数(-102.6cm^{-1})を得たことから、モデル基質が遷移状態であることを確認した。得られた遷移状態構造に対して、Reverse、及びForwardの2つの方向に15点のIRC計算を行うことで、遷移状態前後の構造を得た(**Figure 3-4**)。その結果、今回得られた遷移状態が望む反応機構と一致したことから、分子内1,4-付加でヨウ素原子移動が進行することが、量子化学的に可能であることが分かった。

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。

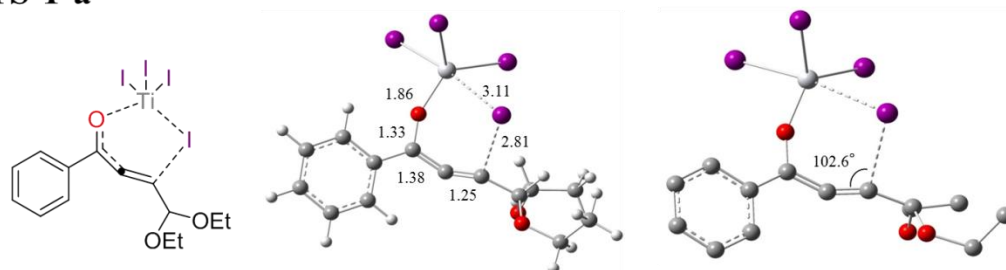
その結果、**TS-1-a** は **TS-1-b** よりもアルキニルケトンの β 位へヨウ素原子が 1,4-付加する配位距離が長く (**TS-1-a** : **TS-1-b** = 2.81 \AA : 2.77 \AA)、進入角度はより内側へと向いていた (**TS-1-a** : **TS-1-b** = 102.6° : 104.6°)。Baldwin 則によると理想的には 109° で付加反応が進行すると考えられる。形成される結合の距離とヨウ素原子の結合角度から、**TS-1-a** はよりタイトに進行していることが分かった。**TS-1-b** は γ 位に 2 つのアルコ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

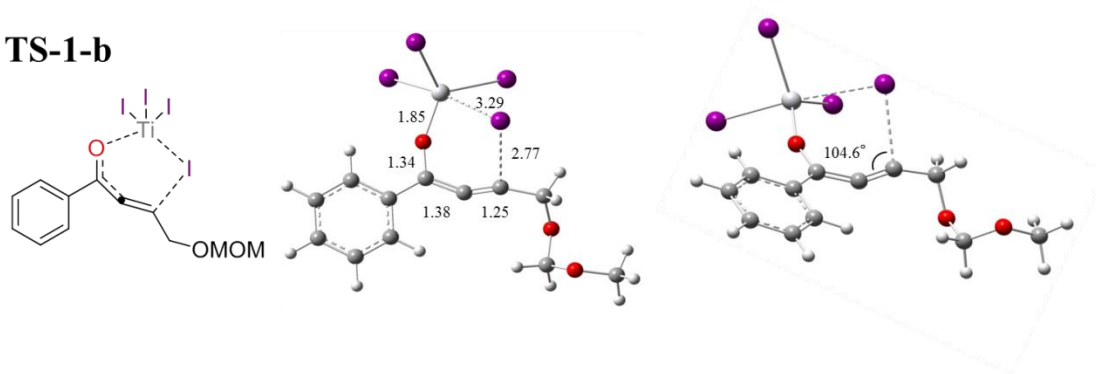
Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 0.0 K, Vacuum state,

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,

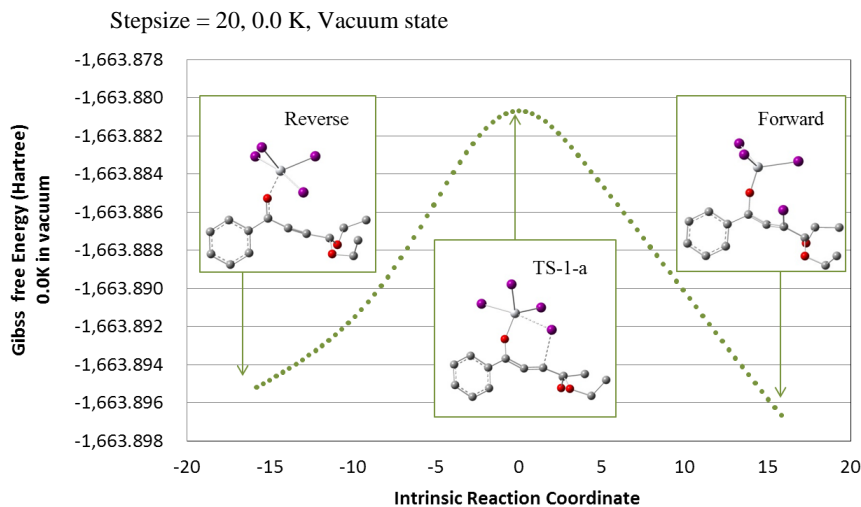
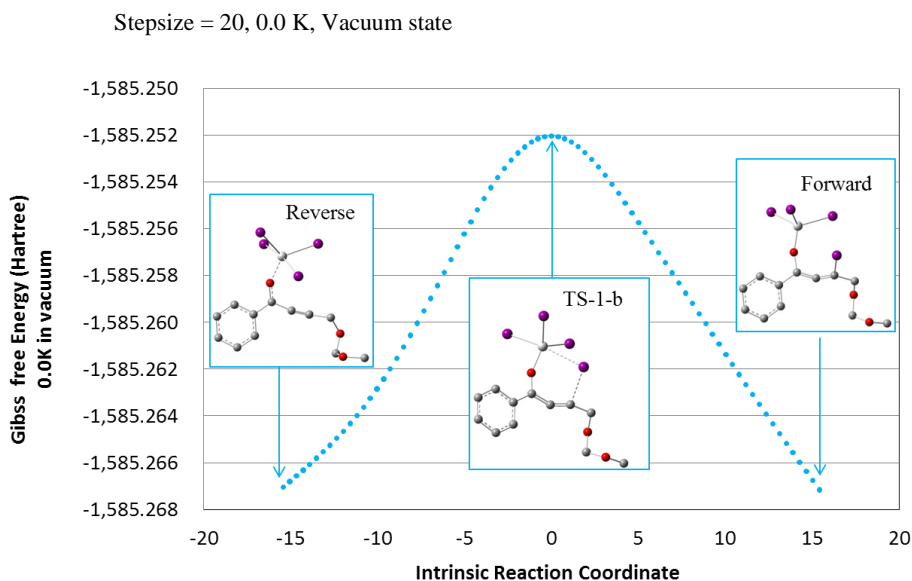


Figure 3-7 TS-1-b[R= CH₂MOM]の IRC 計算結果

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

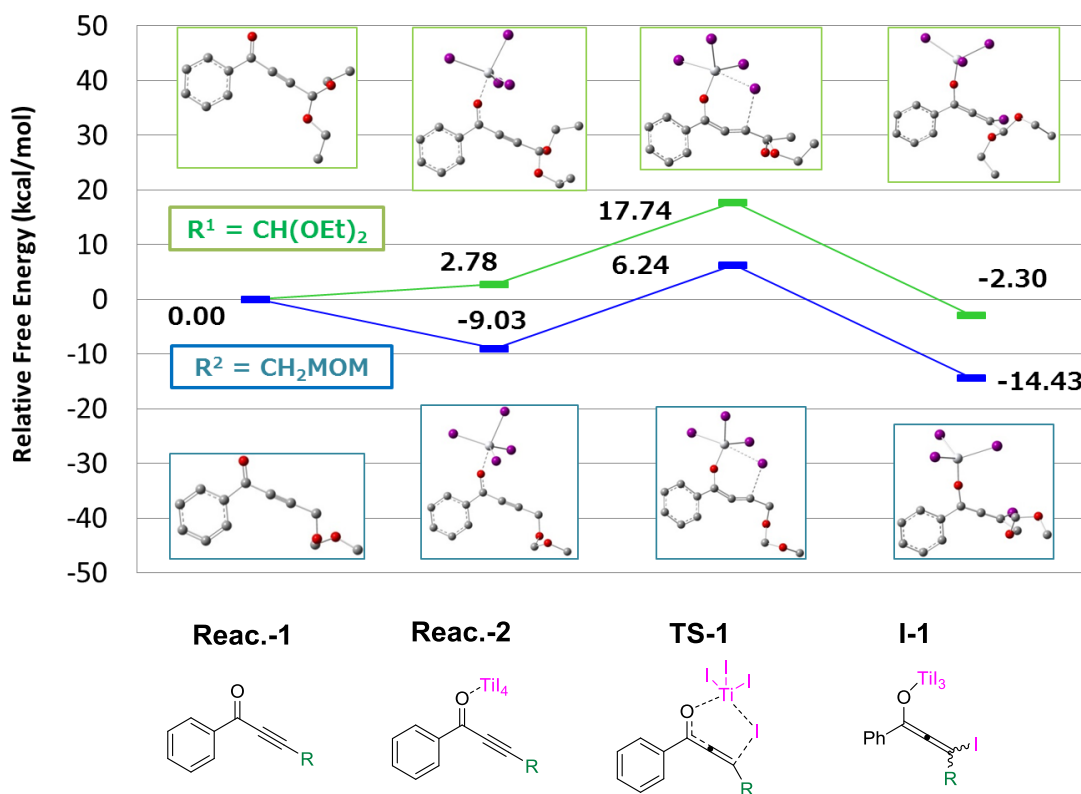


続いて IRC によって得られた前後の構造(Reverse, Forward)を初期構造として最適化計算を行うことで、**Reac.-2**、及び **I-1** の最安定構造を得た。チタンアレノラート生成までの各段階に対して、前項の実験検討の基本条件である-50 °C (223.15 K)、1.0 atm で振動数計算を行うことで、実験条件での熱力学値を得た。加えて同様の計算方法で各アルキニルケトン(**Reac.-1**)の計算を行い、相対エネルギー

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。

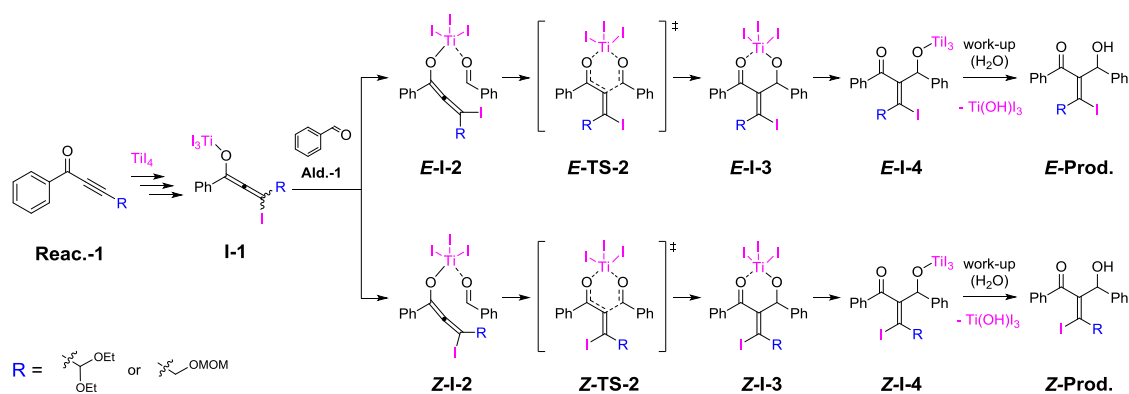
Table 3-6 相対的なエネルギー差

	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



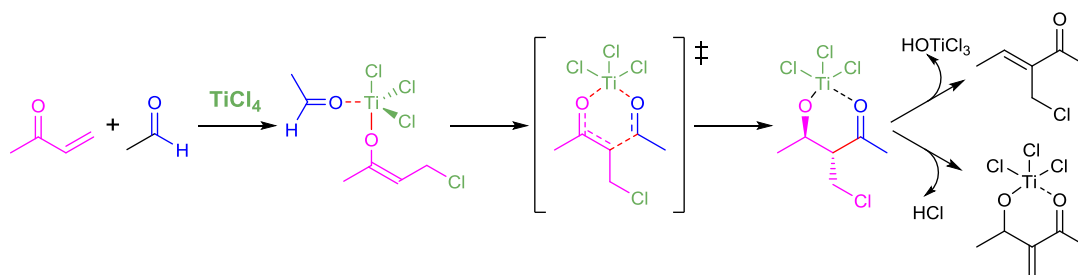
*E/Z*選択性の発現を明確化するため、前項で示した同様の計算手法を用いて、中間物の相対的な配座解析、及び熱力学計算を実施した。特に本研究では、*E/Z*選択性が熱力学支配、または速度支配のいずれかで因子で進行しているかについて詳細に検討した。更に、置換基が異なる各アルコキシケトンにより、選択性の差異についても焦点を当て解析を実施した。

*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(TiCl_4)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、 TiCl_4 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

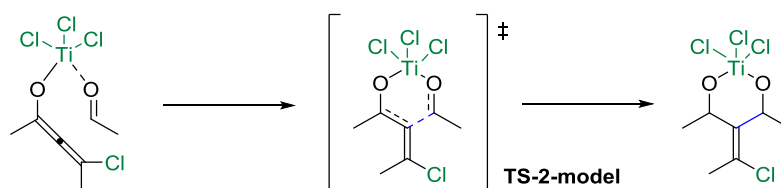
反応に関しても、炭素-炭素結合形成時に六員環遷移状態構造の最適化計算を検討することとした。

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**)。

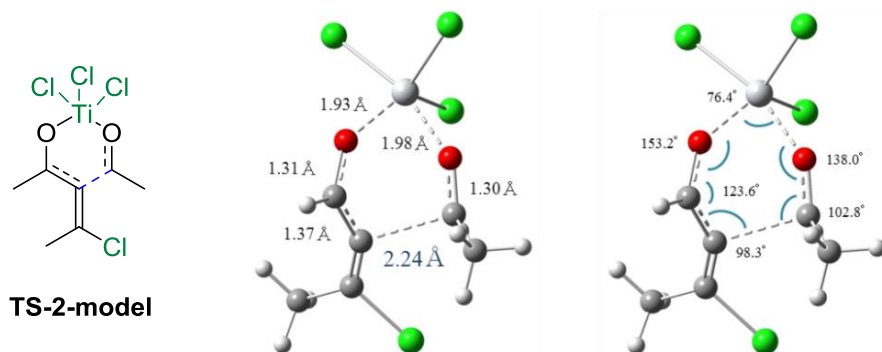
Scheme 3-22 TS-2-modelの反応機構



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

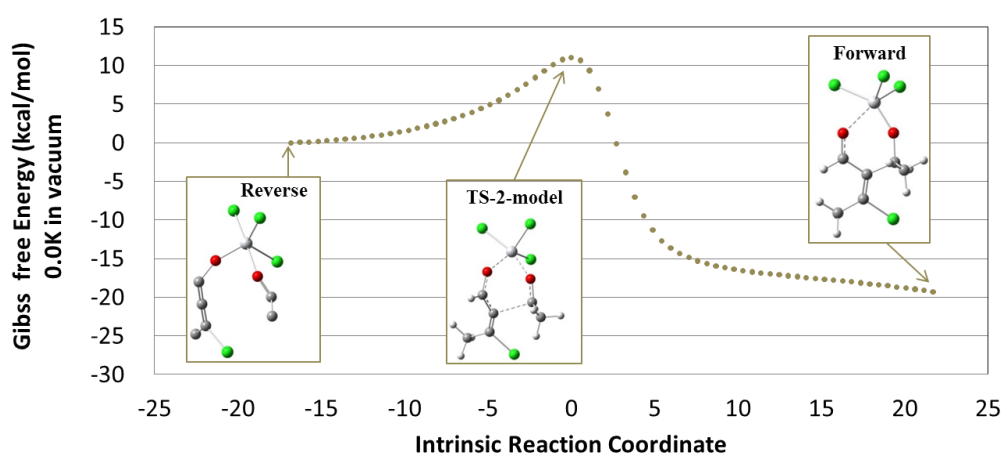


続いて、得られた遷移状態構造に対してIRC計算を行うことで、望むTS構造であることを確認した(**Figure 3-10**)。以上の様にして、得られた遷移状態構造の配座情報を用いてヨードアルドール反応における各**TS-2**構造の*E*、及び*Z*体の解析をそれぞれ実施した。

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

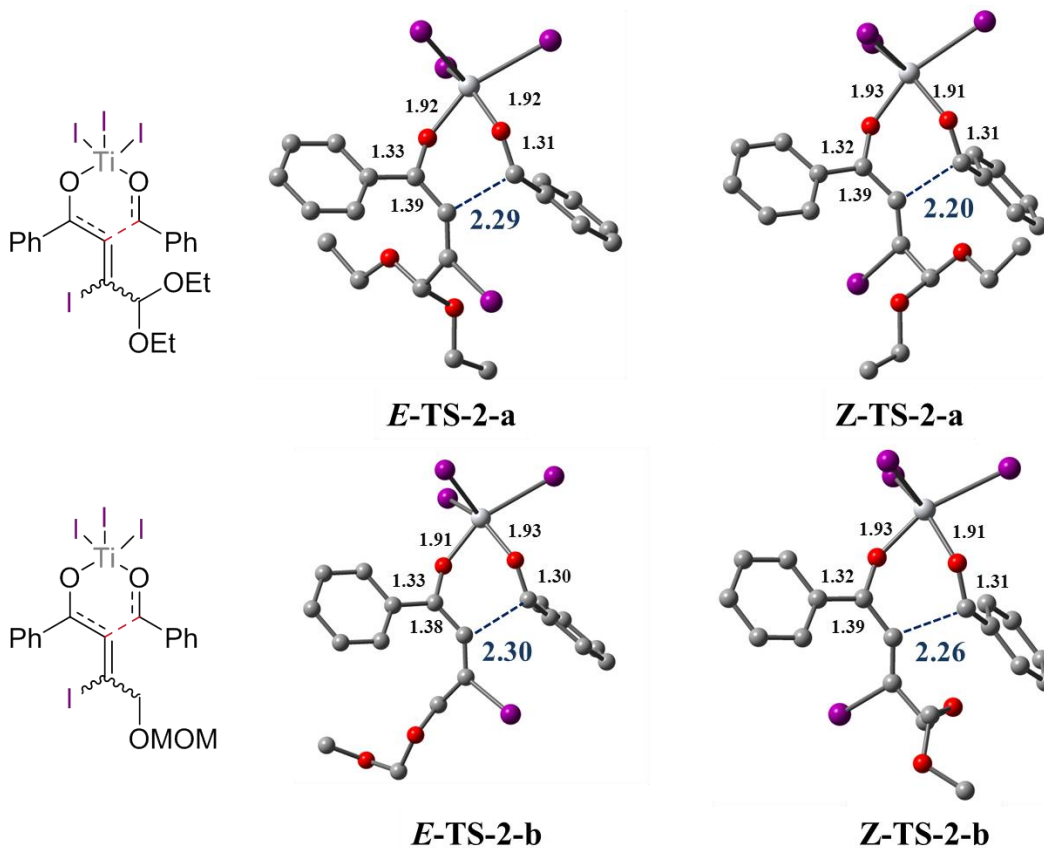


六員環遷移状態の構造最適化計算を行い、 γ -ジエトキシ体(***E/Z*-TS-2-a**)、及び γ -メトキシメトキシ体(***E/Z*-TS-2-b**)を以下の方法で得た(**Figure 3-11**)。初めに六員環を形成した**I-3**の最安定構造を最適化計算により得た。続いて**I-3**に対してヨードアルドール反応によって形成される炭素-炭素結合距離をモデル計算で得られた情報へと変更と固定を行うSaddle計算を行った。最もエネルギーが高い構造に対して、結合の固定を解除して遷移状態の構造最適化計算により**TS-2**構造を得た。振動数計算により虚の振動数が唯一であることを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

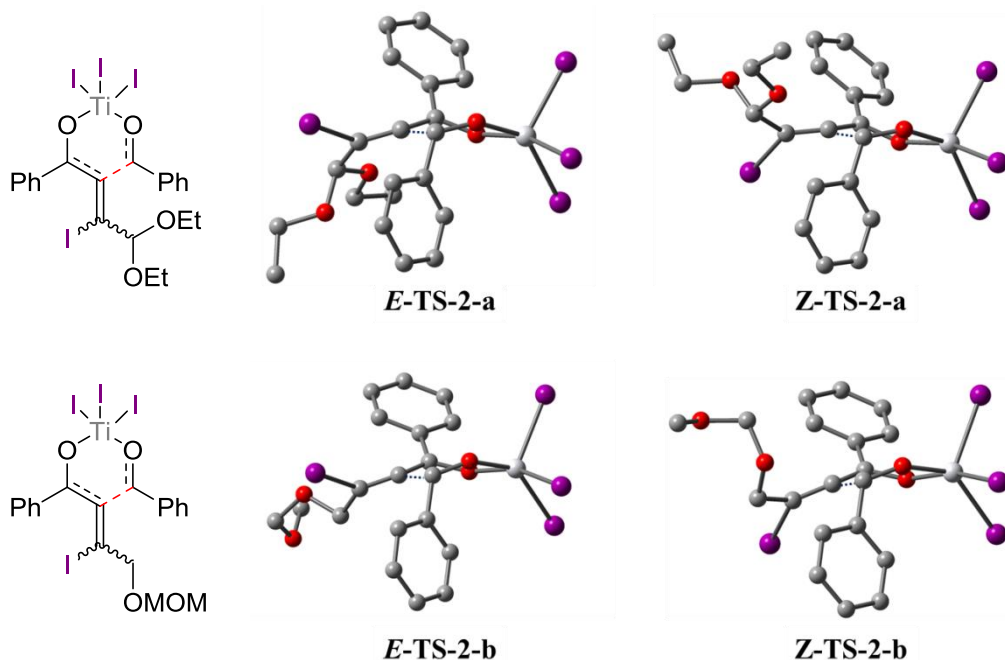


得られた**TS-2**の配座から、アルデヒドとアレノラートの炭素原子間の距離に関して、**Z-TS-2**が**E-TS-2**よりもより短距離であった (**TS-2a** ; $E/Z = 2.29 \text{ Å} : 2.20 \text{ Å}$, **TS-2b** ; $E/Z = 2.30 \text{ Å} : 2.26 \text{ Å}$)。この結果は、**Z-TS-2**よりも**E-TS-2**が接近が困難であることを示している。その原因は、六員環遷移状態においてアルデヒドのフェニル基とアレノラートのヨウ素原子との立体障害によるものと考えた。

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。

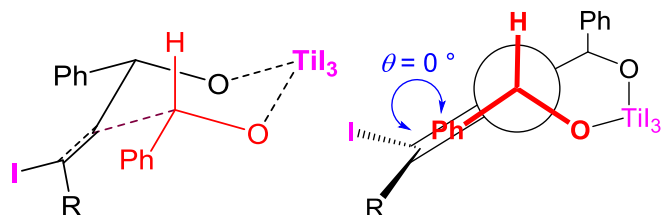
Figure 3-12 六員環に対して横から見た各TS-2の配座

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)。

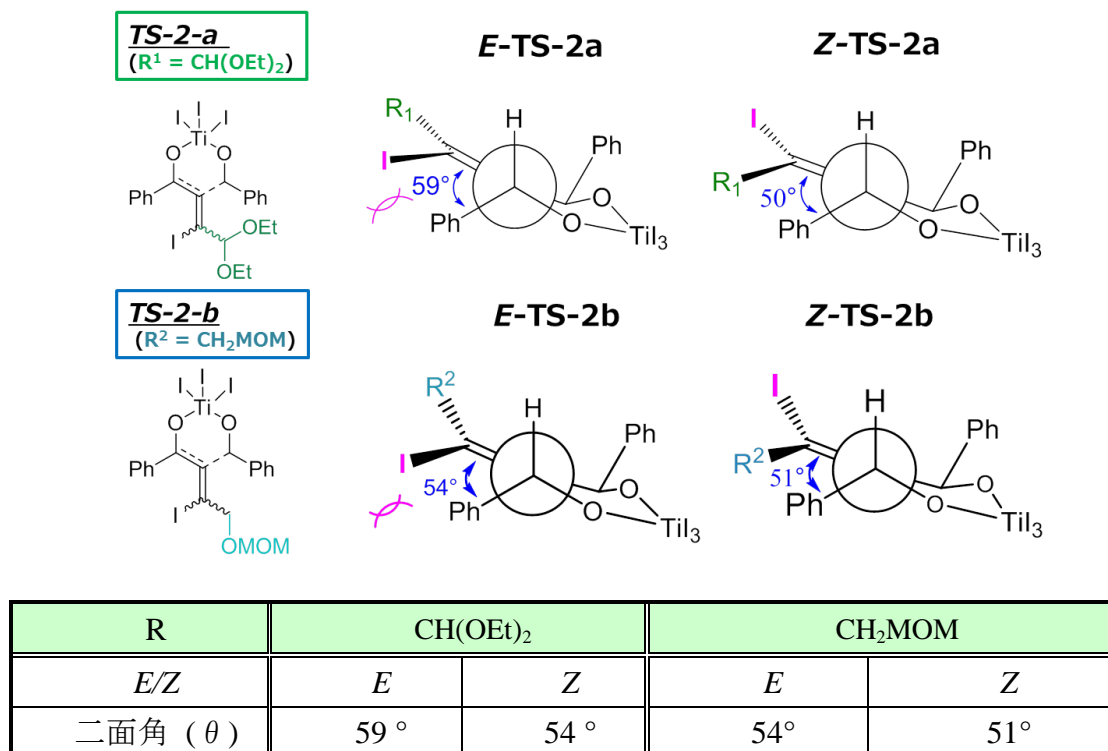
Figure 3-13 いす型配座の六員環遷移状態



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



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

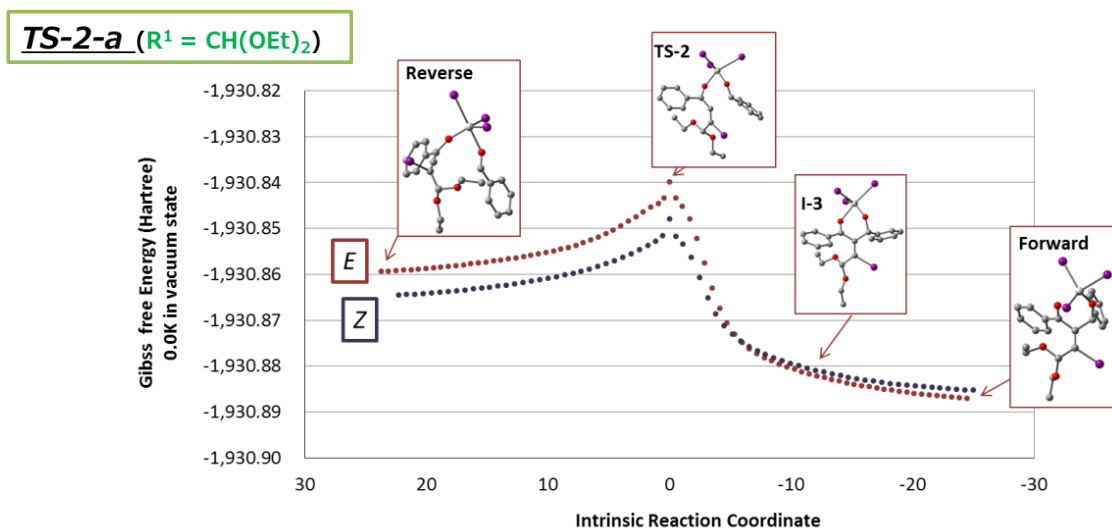
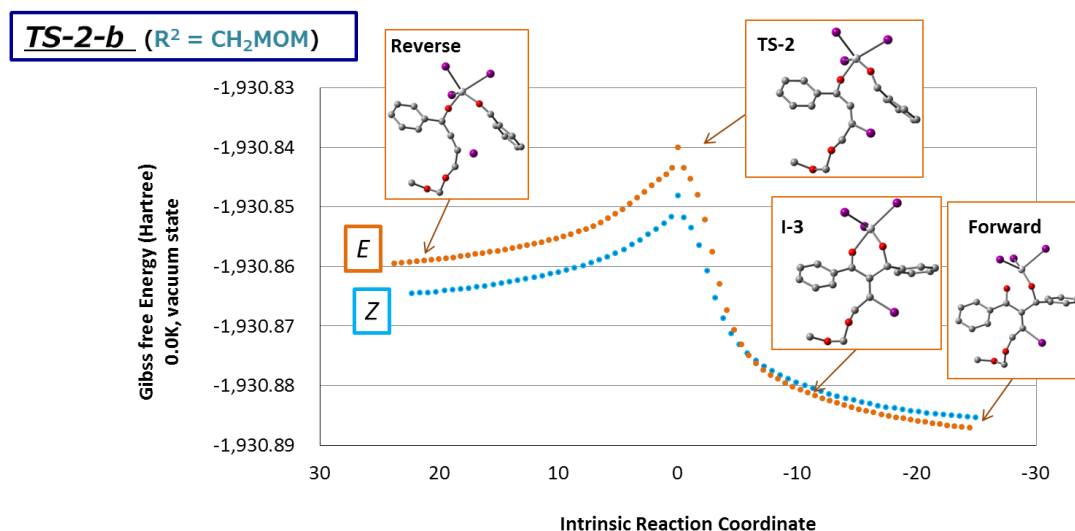


Figure 3-16 TS-2-b の IRC 計算結果

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

Stepsize = 20, 0.0 K, Vacuum state

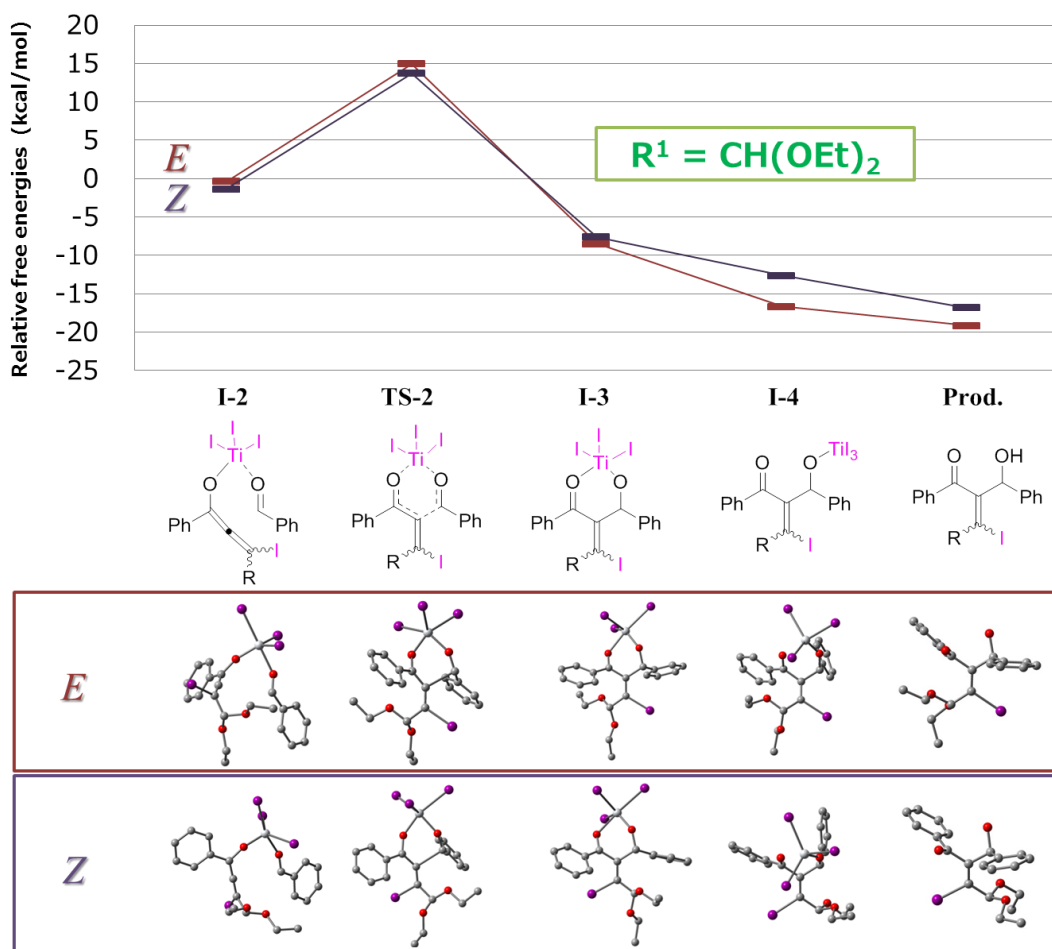


次に、IRCのReverseとForward計算によって得られる**I-2**、及び**I-4**の候補配座を得てから、それぞれ最安定構造を計算することでポテンシャルエネルギーを算出した。また、生成物(**Prod.**)の最安定構造の最適化計算を行った。**E**体の**I-2**を0.0 kcal/molとして、223.15 K(-50 °C)、1.0 atmにおける相対エネルギーダイアグラムを作成した。

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

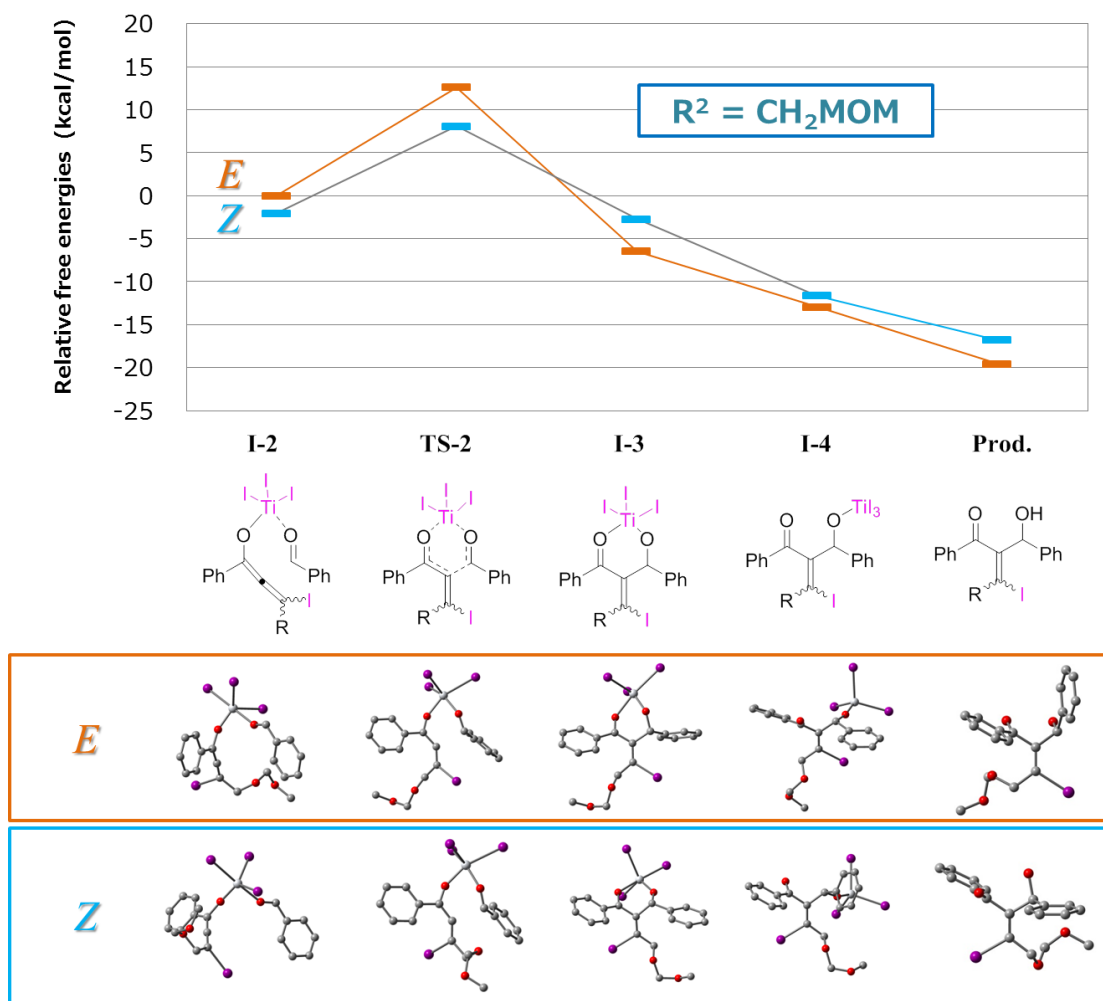


一方、 γ -メトキシメトキシ体のエネルギーダイアグラムについても、**I-4**で**E**体が有利ではあるが、そのエネルギー差は 1.31 kcal/mol であり、**E/Z**比はボルツマンの比から 63 : 37と**E**体がわずかに有利である(**Figure 3-18**)。 γ -メトキシメトキシ体は γ -ジエトキシ体よりも **TS-2**の活性化エネルギーが低く、反応は進行

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

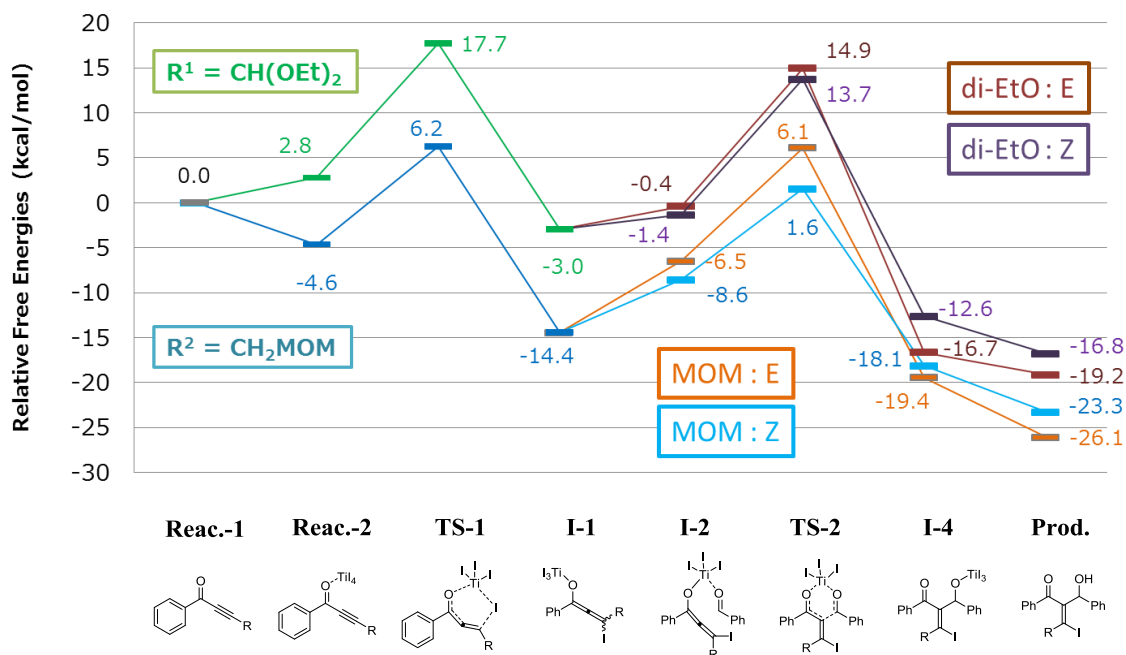
以上の計算結果から、223.15 K、1.0 atmにおける反応全体の相対エネルギーダイアグラムを**Figure 3-19**に示す。各段階のポテンシャルエネルギーを原料であるアルキニルケトンに0.0 kcal/mol基準として作成した。

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しなう**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、アルキニルケトンへ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



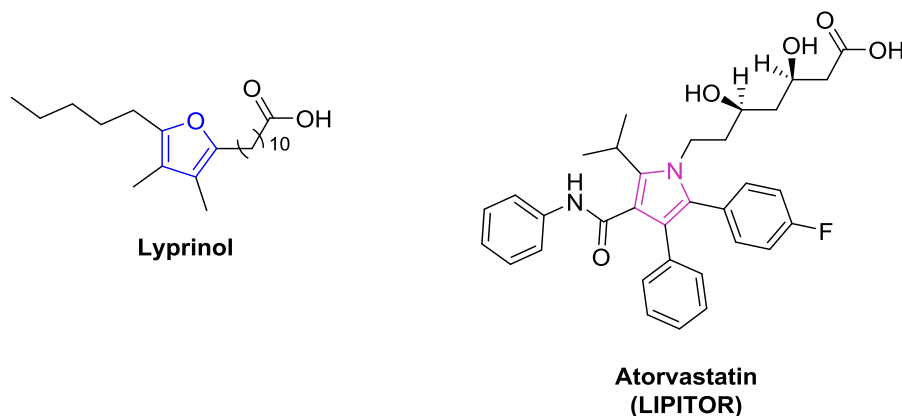
続いて生成するヨードチタンアレノラート(**I-1**)とアルデヒド(**Ald.-1**)のアルドール反応は、六員環遷移状態である**E-TS-2**、或いは**Z-TS-2**を経て反応が進行する。ジアステレオ選択性は嵩高いヨウ素原子とアルデヒドのフェニル基との立体反発により、**Z-TS-2**が優位であり反応が進行しやすい。しかしながら、各アルコキシ基とも最終的に**TS-2**以降の中間体である**I-4**において熱力学的に安定な**E**体が優勢であった。ジアステレオ選択性の結論として、ヨードアルドール反応は平衡が支配的であり、**I-4**の熱力学安定性により生成物の比が決定さ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

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

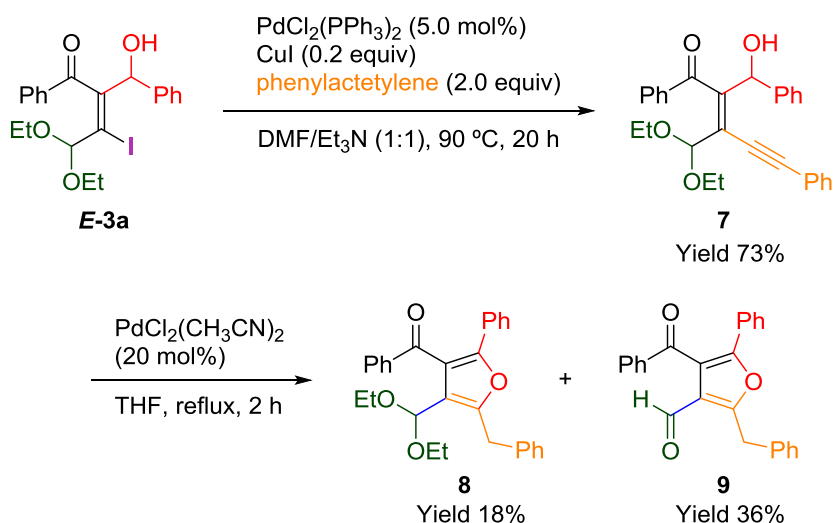
前節までの合成法により得られるヨードアルドール生成物を用いて、エニノール中間体を経由する四置換フランへの変換を検討した。四置換フラン環、及び四置換ピロール環は生理活性物質に多々見られる化学構造である。例えば、「Lyprinol」はミドリイガイ中に含有される四置換フラン脂肪酸であり、発痛物質であるプロスタグランジンを生成する酵素(COX-2)を阻害することにより、炎症や痛みを和らげることが明らかとなっている(**Figure 3-20**)。Atorvastatinは画期的新薬で、2つのフェニル基と1つの*p*-フルオロフェニル基を持つ。肝臓のコレステロール合成を阻害することにより、血液中のコレ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



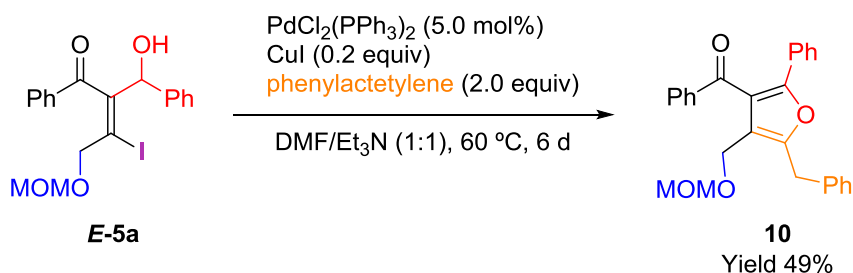
最初に、 γ -ジエトキシ-アルキニルケトンから誘導された*E*-ヨードアルドール生成物(**E-3a**)とフェニルアセチレンに対して、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド[PdCl₂(PPh₃)₂]、及びヨウ化銅(CuI)を90 °Cで作用させることで園頭カップリング反応の条件を適用した結果、収率73%で目的のエニノール(**7**)を得た。得られたエニノール(**7**)に対して、テトラヒドロフラン溶媒中にジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム[PdCl₂(CH₃CN)₂]を作用させた環化反応を行ったところ、四置換フランとして目的の四置換フラン体(**8**)とジエトキシ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

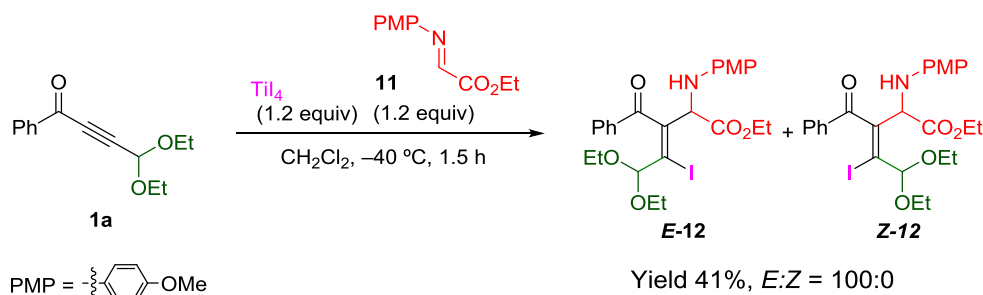
第5節 四ヨウ化チタンにより促進される γ -アルコキシ-アルキニルケトンのジアステレオ選択的ヨード-Mannich反応

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

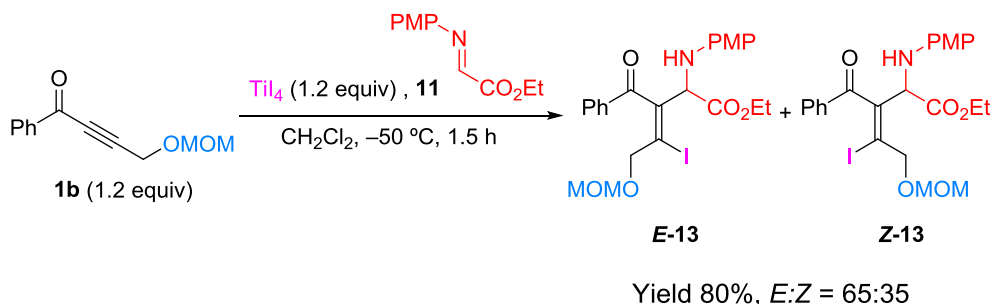
-メトキシフェニルイミノエステル(**11**)を-40 °Cで作用させることで反応を行った。その結果、収率41%でE体単一の選択性でヨード-Mannich体(**E-12**)を得た (Scheme 3-24)。

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経-メトキシメトキシ-アルキニルケトン(**1b**)の変更して、-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。

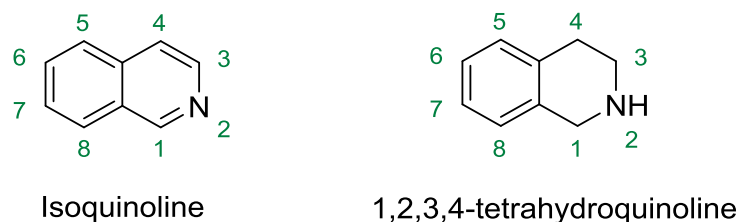
第4章 本論Ⅱ 四ヨウ化チタンにより促進されるヨードイソキノリンへの ヨウ素化-環化反応とその応用

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。

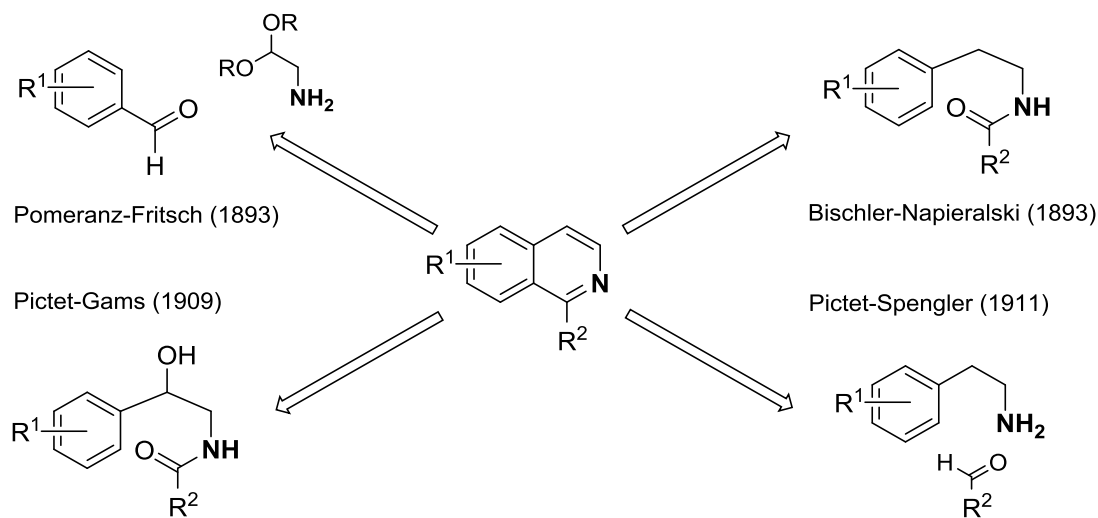
The image displays six chemical structures of various alkaloids and their derivatives:

- Papaverin**: A quinoline alkaloid with methoxy groups at positions 6 and 7, and a 3,4-dimethoxybenzyl group at position 2.
- Quinapril**: A quinoline derivative with a carboxylic acid group at position 4, a methyl group at position 5, and a complex side chain at position 2 including a benzyl group, a chiral center, and an ethoxy group.
- Dimethisoquin**: A quinoline alkaloid with a 2-(dimethylamino)ethoxy group at position 2 and a propyl group at position 3.
- N-Laurylisoquinolinium Bromide**: A quaternary ammonium salt consisting of an isoquinoline ring with a long lauryl chain (C₁₂H₂₅) attached to the nitrogen atom, shown as a cation with a bromide counterion.
- (S)-Reticurine**: A complex alkaloid with a quinoline core, a methoxy group, a hydroxyl group, and a side chain containing a chiral center and a 3-methoxyphenyl group.
- Morphine/Heroin/Codeine derivatives**: A pentacyclic morphine alkaloid structure with substituents R¹ and R² at the 3 and 6 positions, respectively.

Legend for the morphine derivatives:

- R¹ = H, R² = H : **Morphine**
- R¹ = H, R² = CH₃ : **Heroin**
- R¹ = R² = Ac : **Codeine**

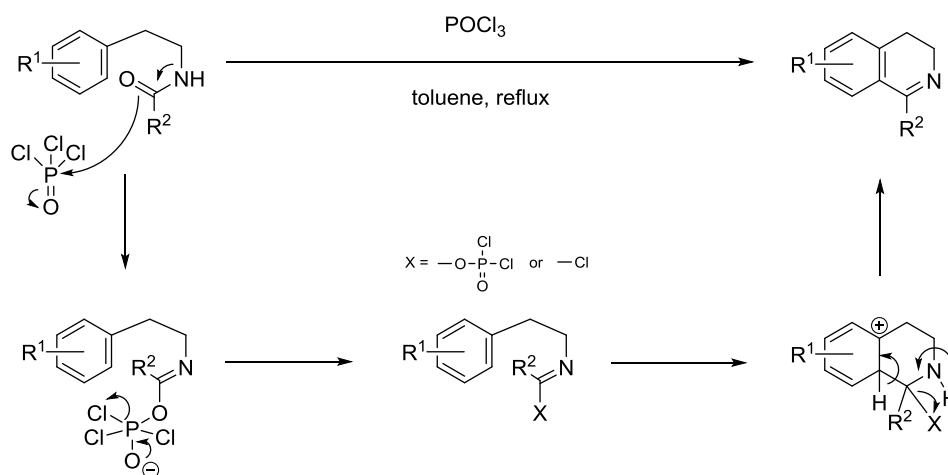
Figure 4-3 古典的イソキノリンの合成法



4-1-1. Bischler-Napieralski反応

Bischler-Napieralski反応は、2-アリールエチルアミンと酸塩化物から得られる *N*-アシルアリー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。

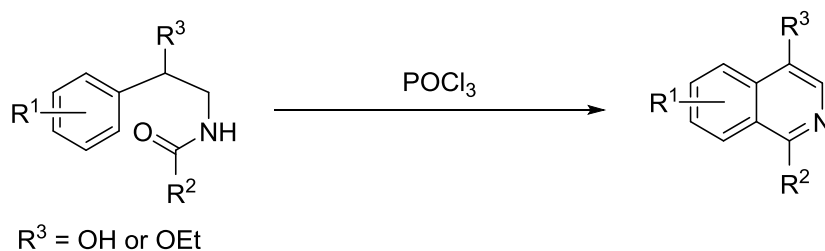
Scheme 4-1 Bischler-Napieralski反応の機構



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-アリルエチルアミンを使用するが、2-ヒドロキシ-2-アリルエチルアミン、または2-メトキシ-2-アリ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

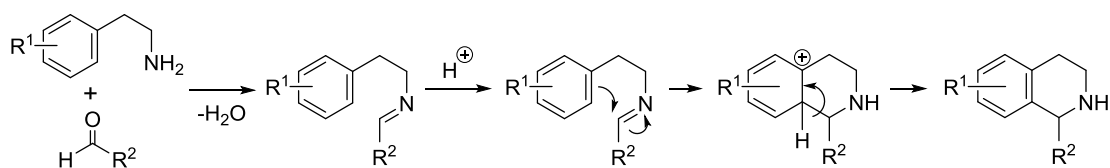


4-1-3. Pictet-Spengler反応

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

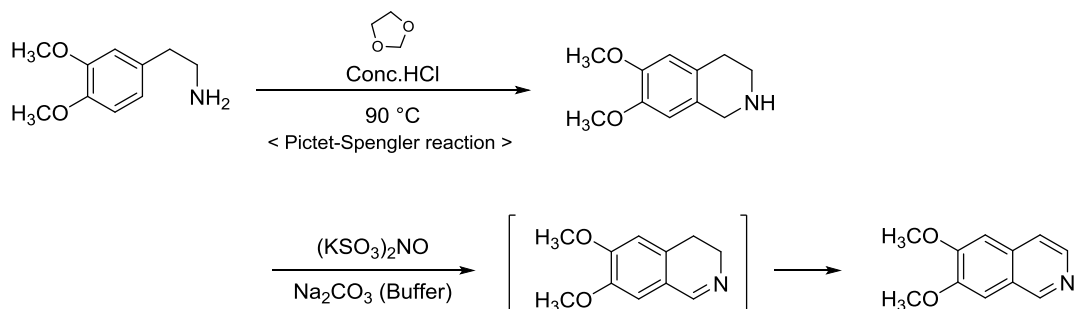
反応機構は分子内求電子置換反応であるので、ベンゼン環上に電子供与基があると反応が促進される。例えばパラ位にヒドロキシ基やアルコキシ基が存在すると環化反応が容易に進行する。

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-ジオキソ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二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。

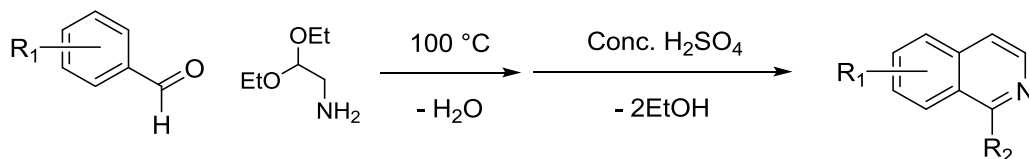
Scheme 4-4 アセタール化合物を用いたPictet-Spengler反応



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。

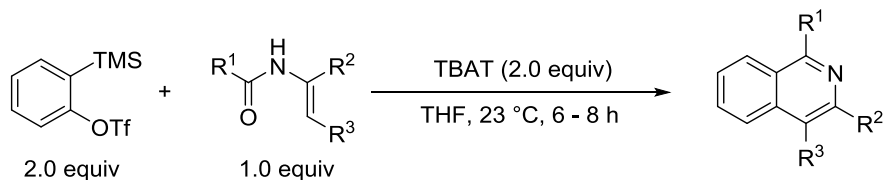
第2節 近年のイソキノリンの合成研究例

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

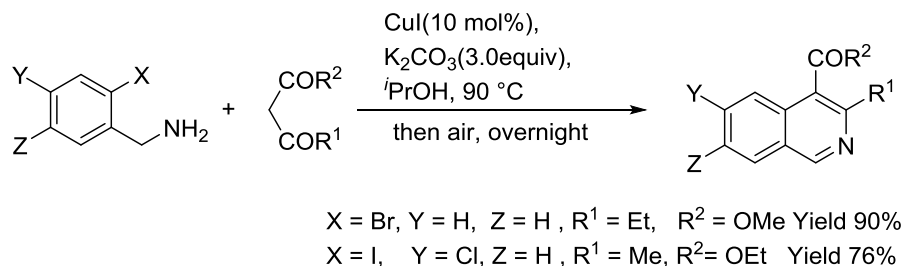


テトラヒドロフラン溶媒中のテトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケート(TBAT)存在下、トリフレート体 2 当量に対しエナミンを室温で6~8 時間反応させたところ幅広い基質に対して中程度から良好な収率で対応するイソキノリンが得られることを報告している。

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

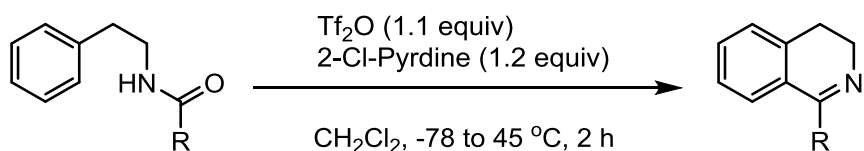


イソプロピルアルコール溶媒中、10 mol%のCuI触媒、及び3.0 当量の炭酸カリウム(K₂CO₃)を90 °Cで作用させることにより様々な置換形式のイソキノリンを合成することに成功している。また、本反応は空気中でも良好に進行する。

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



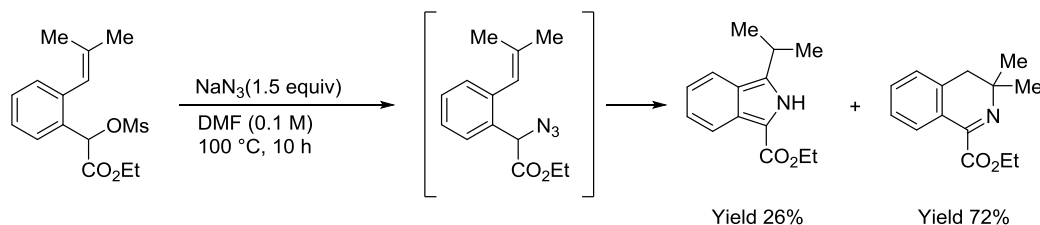
本反応は改良型のPictet-Spengler反応であり、ジクロロメタン溶媒中、1.1 当量のトリフルオロメタンスルホン酸無水物(Tf₂O)と1.2 当量の2-クロロピリジン (2-Cl-Pyridine)を作用させることで分子内付加反応と脱水反応が逐次で進行する。

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

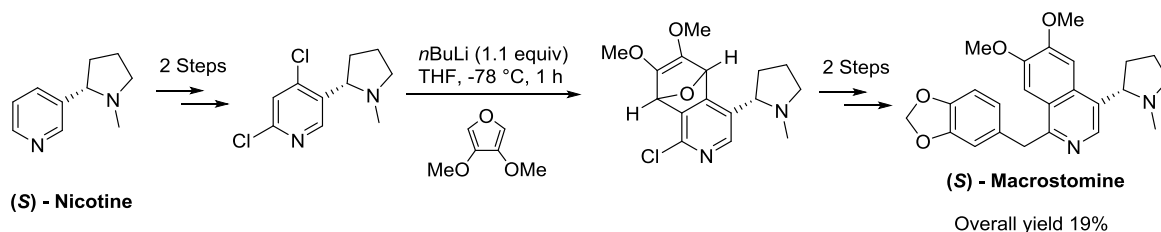


本反応は塩基として酢酸ナトリウム(NaOAc)を加える事で、イソキノリンの選択性がさらに向上する。

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スクロウンデン(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。

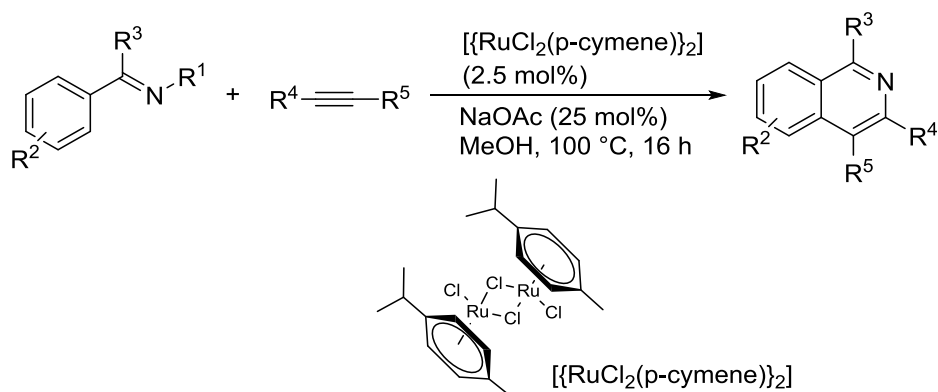
Scheme 4-11 Wu らの合成法



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



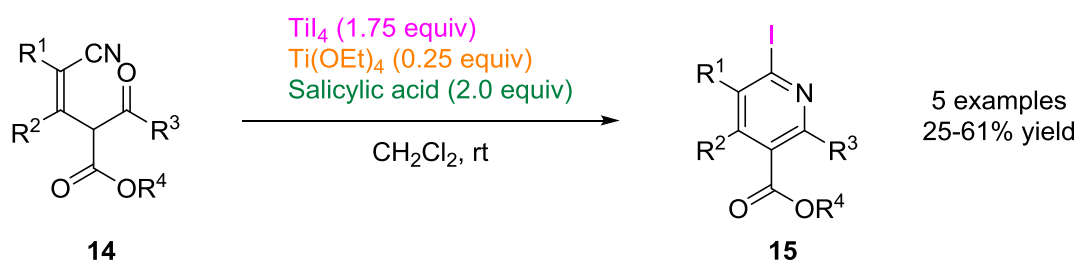
メタノール溶媒下、ケトオキシムとアルキンに対して、{RuCl₂(p-cymene)₂}とNaOAcをそれぞれ2.5 mol%を100 °Cで作用させることにより多置換イソキノリンの生成を報告している。

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

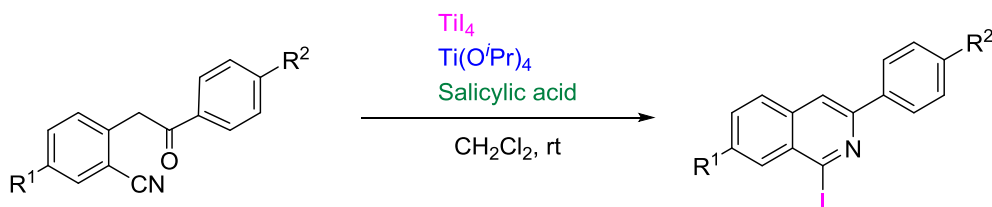
Scheme 4-13 四ヨウ化チタンによる多置換2-ヨードピリジン合成の検討結果



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)ベンゾ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 [$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$] 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

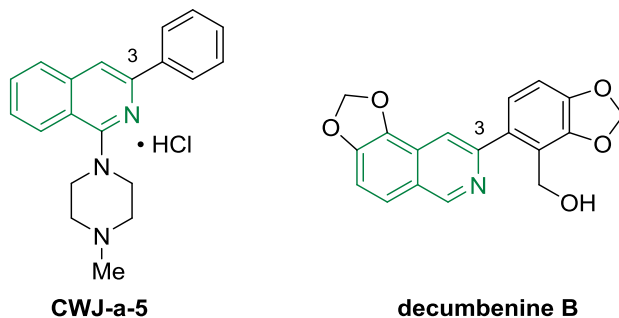


続いて、得られるヨードイソキノリン体の応用展開を検討した。イソキノリン誘導体の中でも、CWJ-a-5⁵⁸ や decumbenine B⁵⁹ に見られるアリール基が結合したイソキノリンは生理活性を持つことが知られている化合物である (Figure 4-3)。CWJ-a-5はI型トポイソメラーゼの阻害活性を有することが知られている。

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**)。

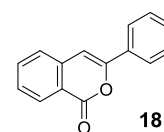
Table 4-1 反応剤の検討結果

TiI_4 (1.75 equiv)
 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (X equiv)
 Salicylic acid (Y equiv)
 CH_2Cl_2 , rt

16a **17a**

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

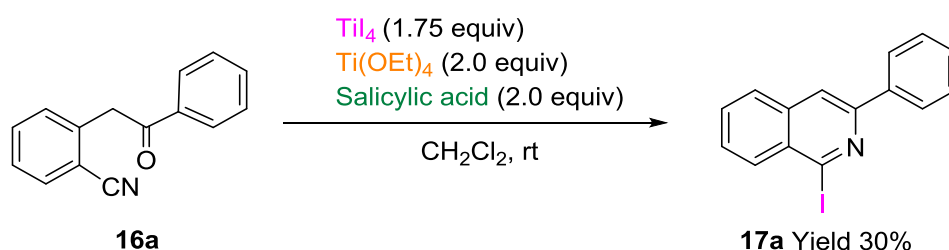
^a 3-Phenyl-1H-isochromen-1-one (**18**) was obtained as a byproduct in 17% yield.



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

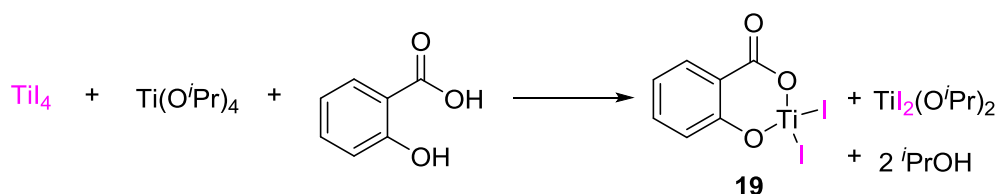
増加することで、収率が40%まで向上することができた。この条件の副生成物として、ラクトン体(18)が17%で確認された。Ti(OⁱPr)₄の代わりに2.0 当量のTi(OEt)₄を用いた場合、1-ヨード-3-フェニルイソキノリン(17a)が収率30%で得られた(Scheme 4-15)。しかしながら、Ti(OEt)₄はTi(OiPr)₄よりも収率が良かったことから、以下の検討はTi(OiPr)₄を使用して進めることとした。

Scheme 4-15 Ti(OEt)₄を用いた検討結果

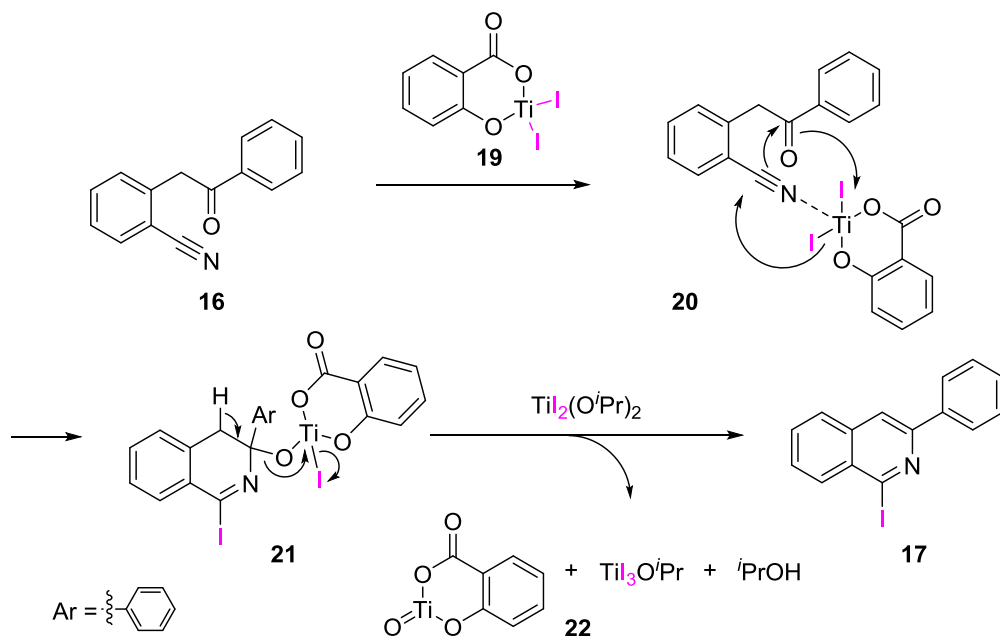


3-アリル-1-ヨードイソキノリン(17)生成への推定反応機構について考察した。反応剤はTiI₄、Ti(OⁱPr)₄、及びサリチル酸の相乗効果で反応が進行していることから、TiI₄からジヨードサリチルチタン(19)を活性種として形成すると考えられる(Scheme 4-16)。続いて、ジヨードサリチルチタン(19)が2-(2-アリル-2-オキサエチル)ベンゾニトリル(16)のシアノ基に対して配位が進行してチタンアルコキシド中間体(20)となる(Scheme 4-17)。続いてチタンアルコキシド中間体(20)は、ヨウ化物イオンのシアノ基への求核付加を経る環化反応が進行して中間体(21)へ導かれる。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

Scheme 4-16 ジヨードサリチルチタンの機構



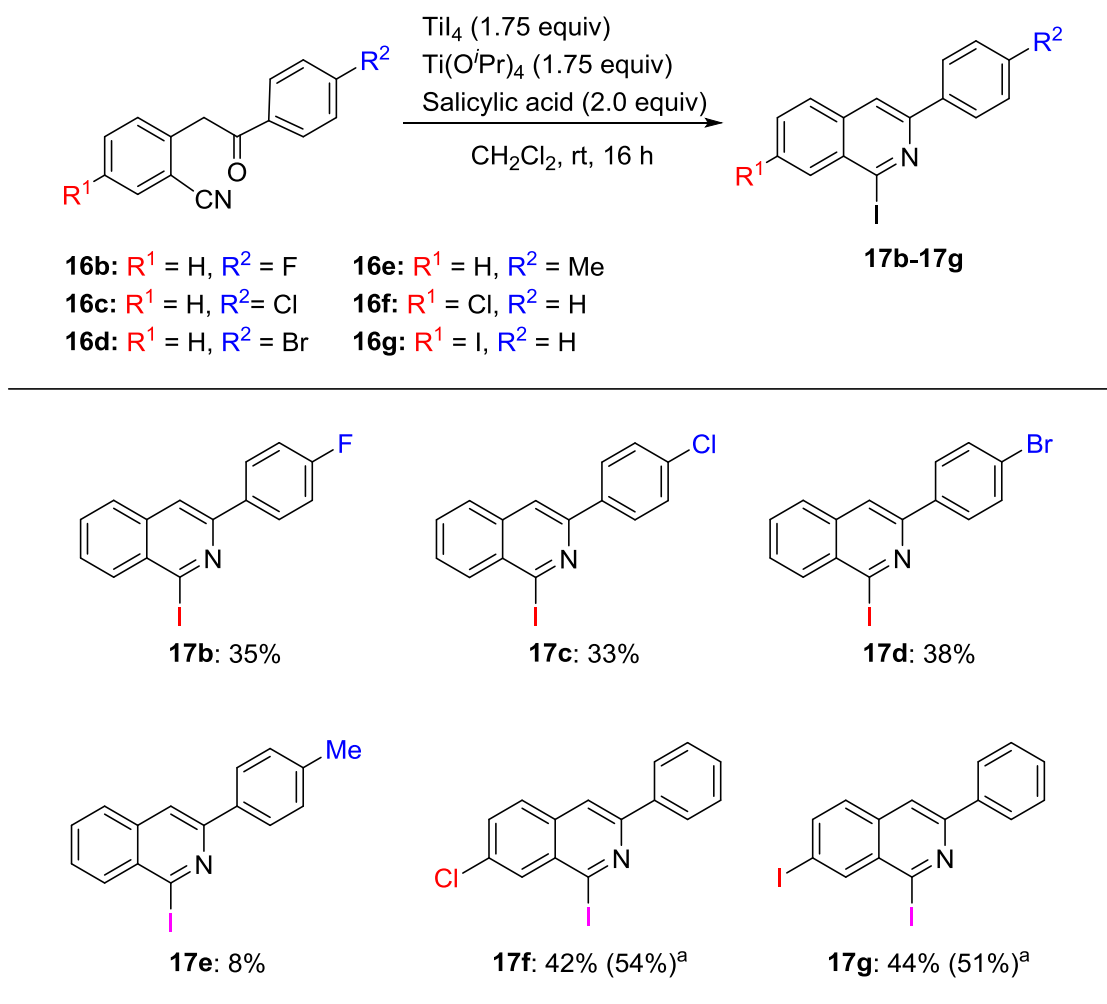
Scheme 4-17 2-(2-アリル-2-オキサエチル)ベンゾニトリルの
ヨウ素化-環化反応機構



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 sp^2 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



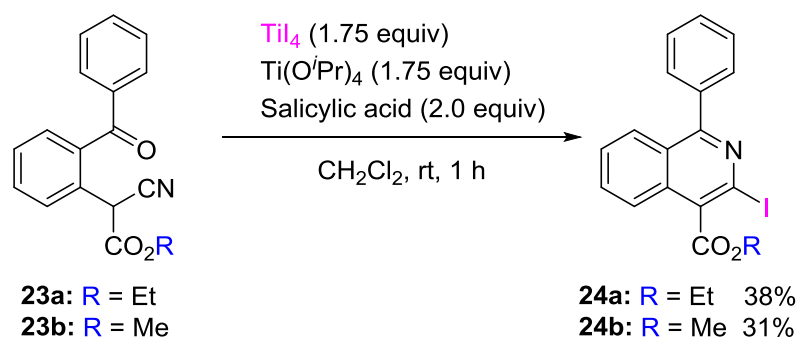
^a Conversion yield.

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

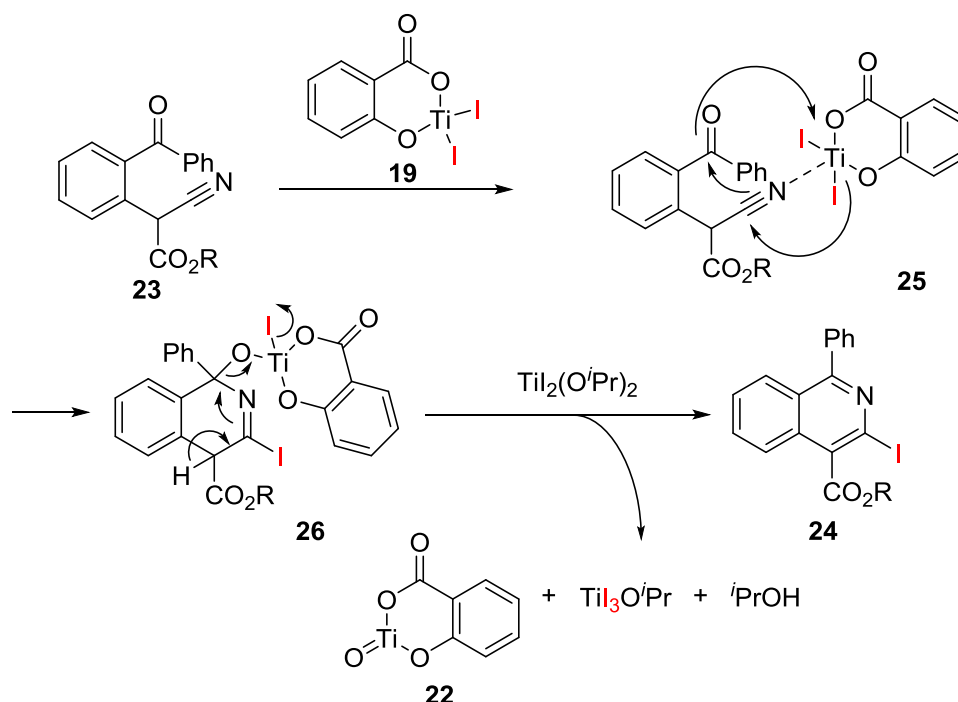
次に2-(2-アリル-2-オキサエチル)ベンゾニトリル(**16**)に代わり、2-(2-ベンゾフェニル)-2-シアノアセテート (**23**)のヨウ素化-環化反応を検討した(Scheme 4-18)。エチルエステル(**24a**)、及びメチルエステル(**24b**) の反応は望むアルコキシ-カルボニル基を有する3-ヨード-1-フェニルイソキノリン(**24a**)、及び(**24b**)をそれぞれ収率38%、及び31%で与えた。⁶¹

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。

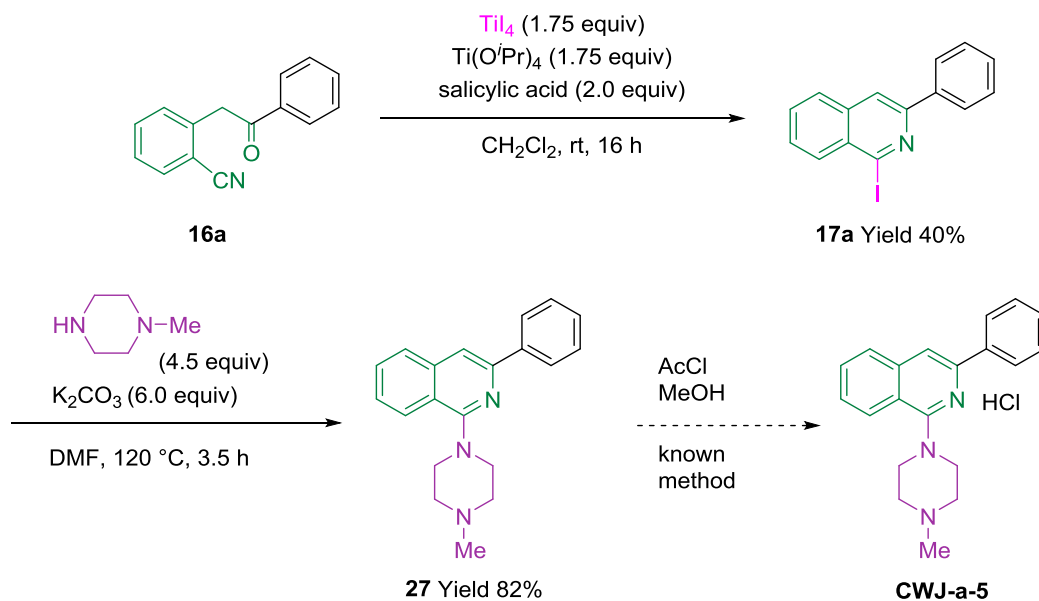
Scheme 4-19 アルキル2-(2-ベンゾフェニル)-2-シアノアセテートの
ヨウ素化-環化反応機構



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-オキソ-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(S_NAr)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

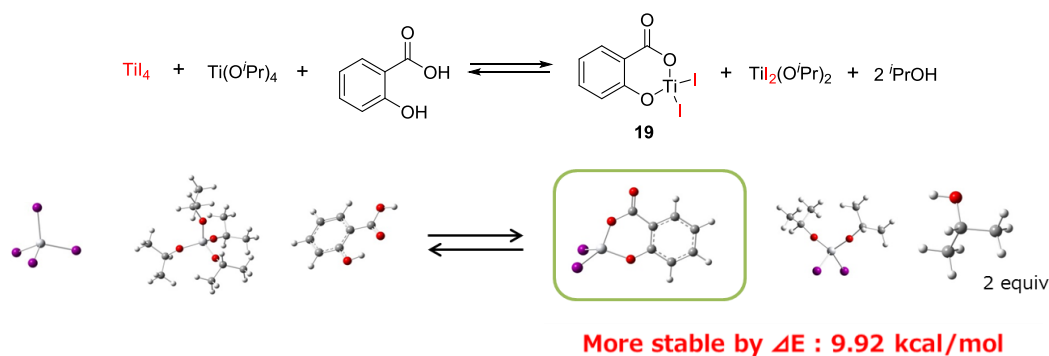
前節で実施したヨウ素化-環化反応の量子化学計算を用いた反応解析を行った。計算方法、及び計算条件は、3章3節と同様に実施した。2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ベンゾニトリルを対象にして、4章4節で示した反応機構に対して量子化学計算を用いて解析を実施した後に、置換基が異なる基質が実験収率へ与える因子を解析した。

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

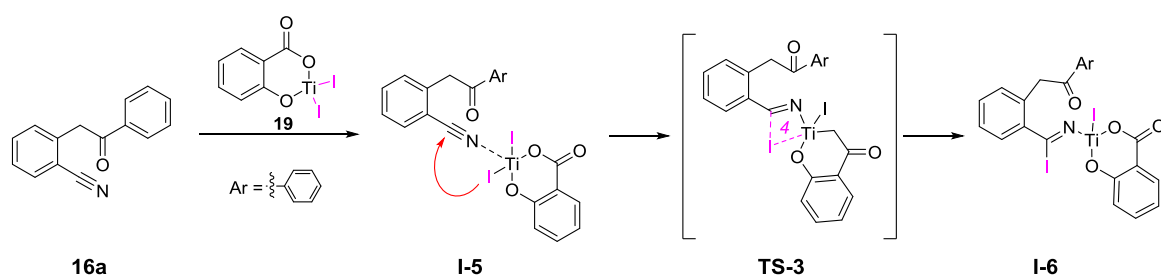
Chemical Name	a.u. ※
Diiodo-Salicyloxy Titanium	-1367.202719
Diisopropoxy-Diiodo Titanium	-1259.818688
2-propanol (2equiv.)	-194.272135 (1eq)
Total	-3015.565677

※ 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)ベンゾニトリル(**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

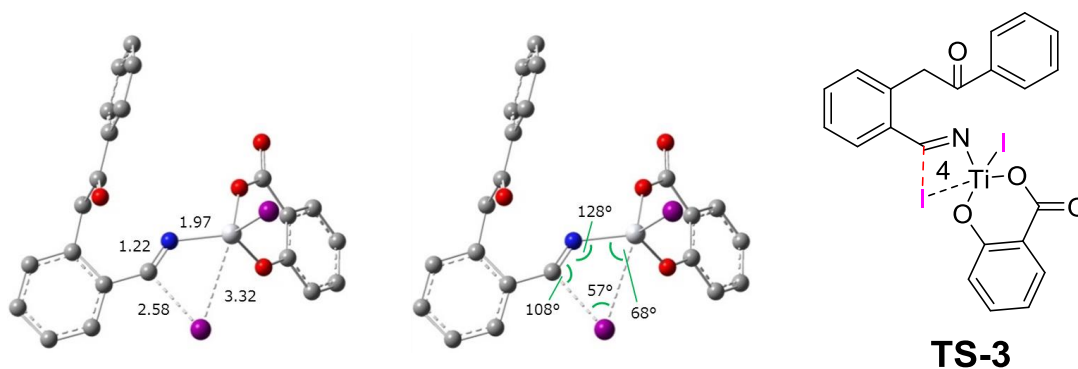


TS-3 の遷移状態構造の最適化計算を行った (Figure 4-2)。分子内で四員環構造の形成は結合角が限定されることから、不安定な配座であることがわかる。脱離と付加が進行するヨウ素原子は、それぞれの結合距離が 2.58 Å、3.32 Å と一般的な結合よりも距離を取り、C=N-Ti 結合角は 180°で安定であるが、128°となった点に歪みが確認された。

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

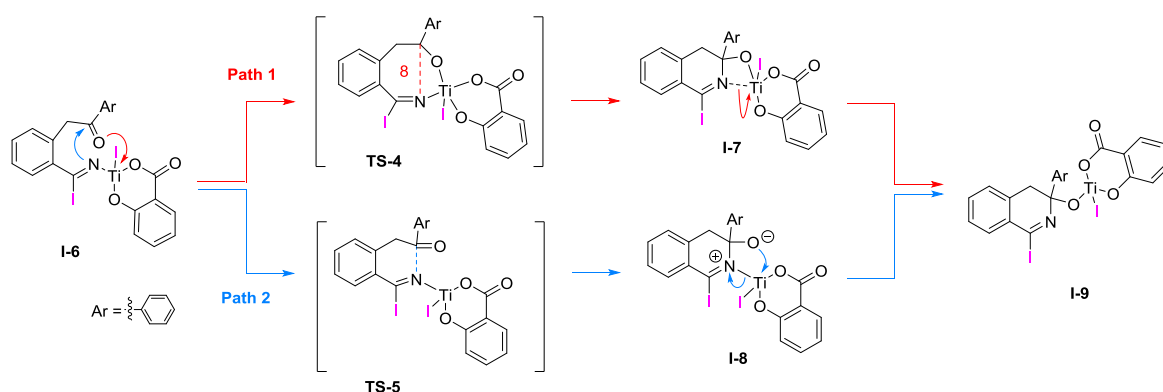
The distance unit is Å.



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。

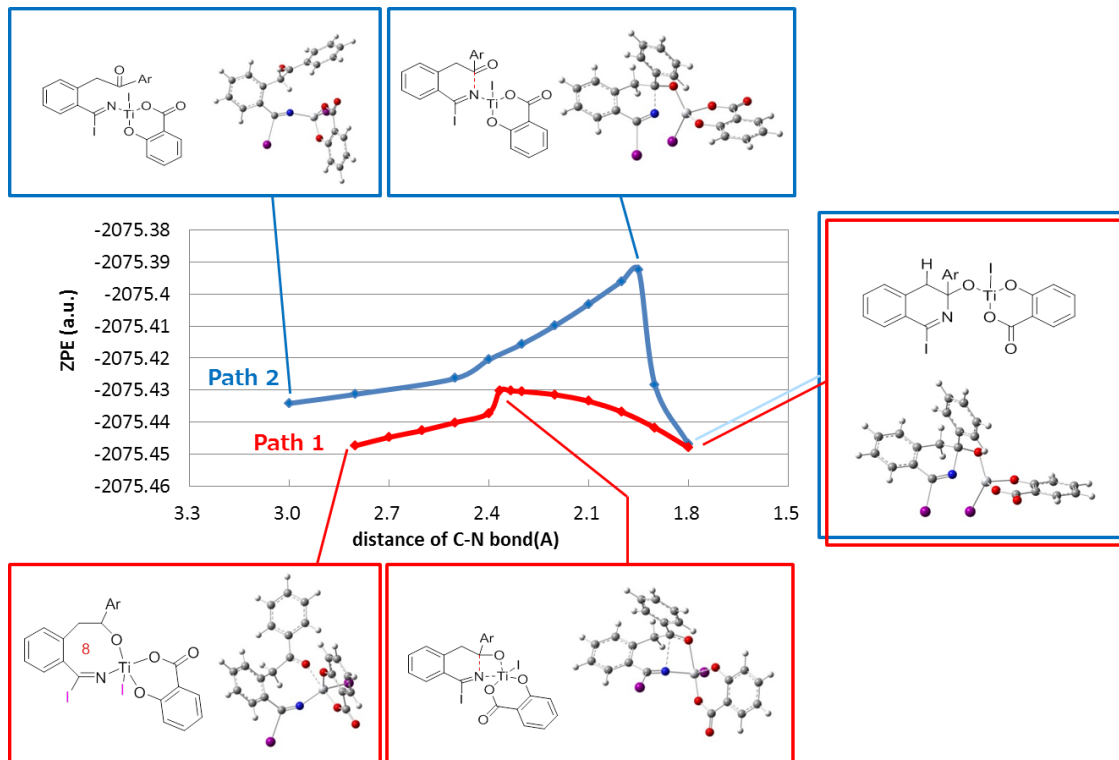
Scheme 4-22 計算化学による環化反応の機構比較による考察



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 Å 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 Å 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

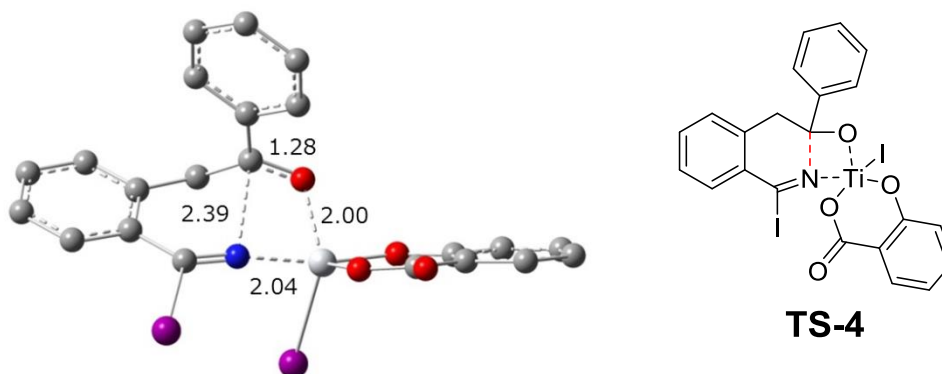
Calculation condition : Gaussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 0.0 K, Vacuum state



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

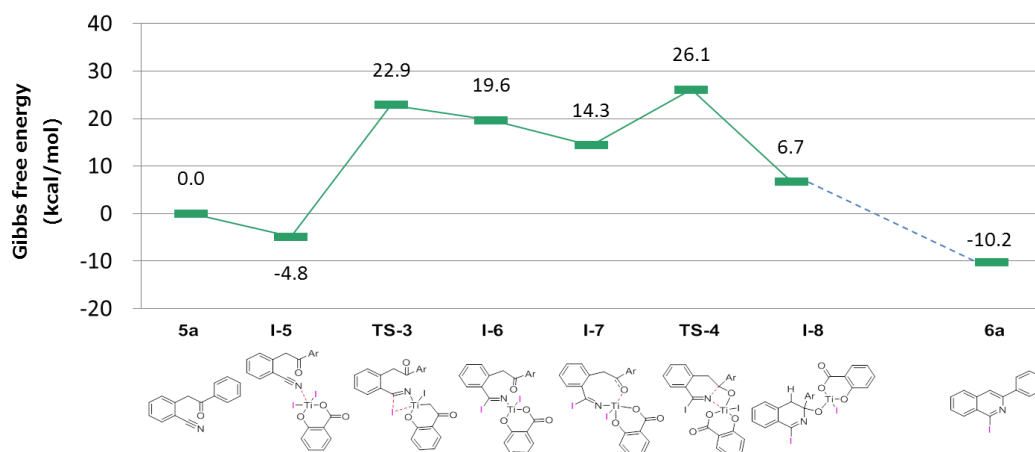


4-4-4. 量子化学計算によるエネルギーダイアグラム解析

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)ベンゾニトリル(**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 : Gussian09, DFT, B3LYP, 6-31G(d), LANL2DZ only Iodine atom, 298.15 K, 1.0 atm



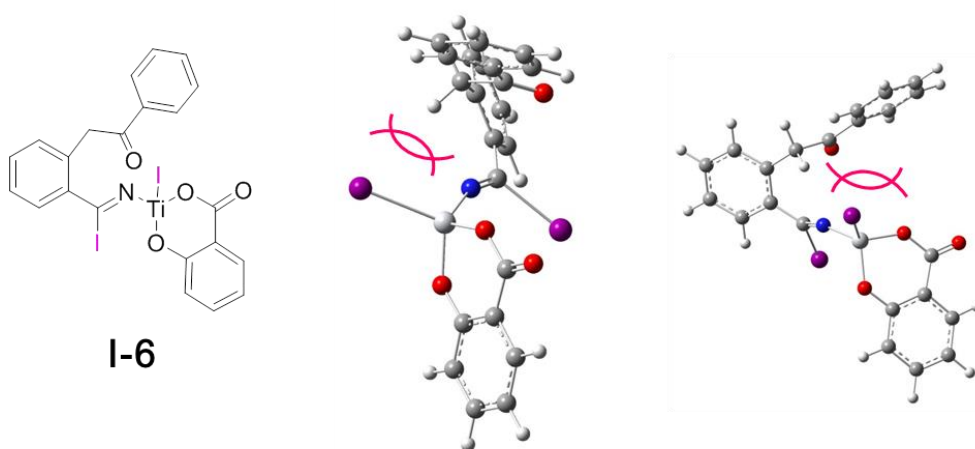
その結果、生成物であるヨードイソキノリン(**17a**)は、-10.2 kcal/mol 低下しているため、出発基質より安定な化合物となる。したがって、生成熱が低く、本系は十分に反応が進行しやすいことがわかった。しかしながら、実験収率が留まることに关しては、本系が熱力学支配ではなく速度論支配が優先するためであると考えられる。すなわち、本系は遷移状態である **TS-3**、**TS-4** の活性化エネルギーが高く、反応を進行させるために比較的高いエネルギーを要する点が収率に大きく関与していると示唆される。計算結果から、それぞれの活性化エネルギーは **TS-3** で 22.9 kcal/mol、**TS-4** 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**)。

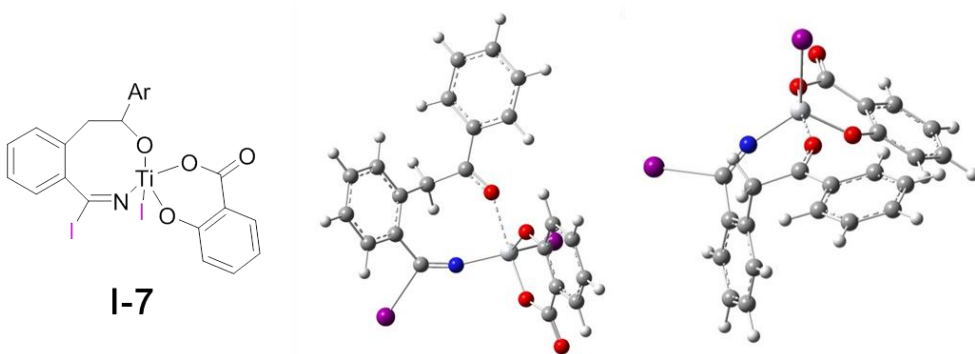
Figure 4-6 **I-6** の最安定構造の最適化計算結果

Calculation condition : Gussian09, 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 : Gussian09, 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-3-e** 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

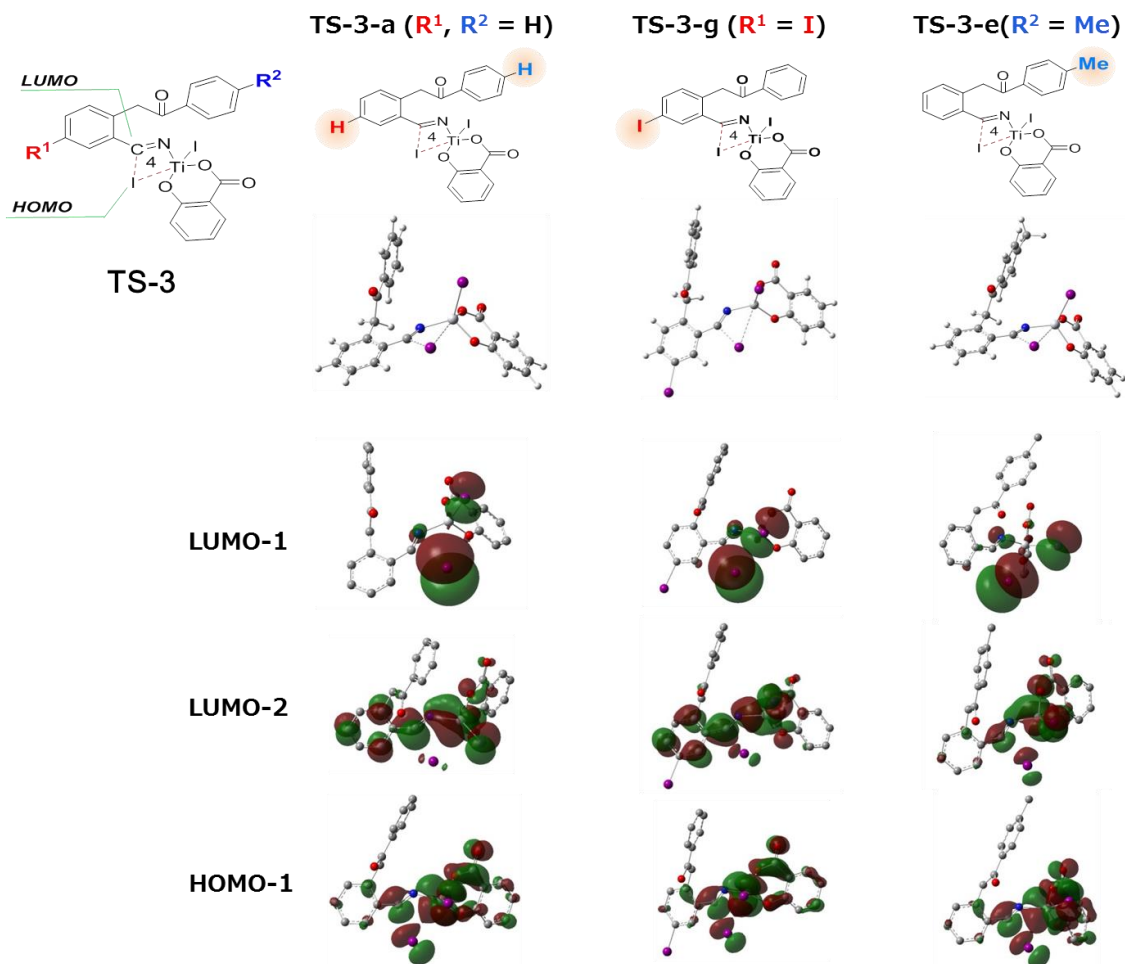


Table 4-3 TS-3 の電子密度、及び HOMO/LUMO の解析結果

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

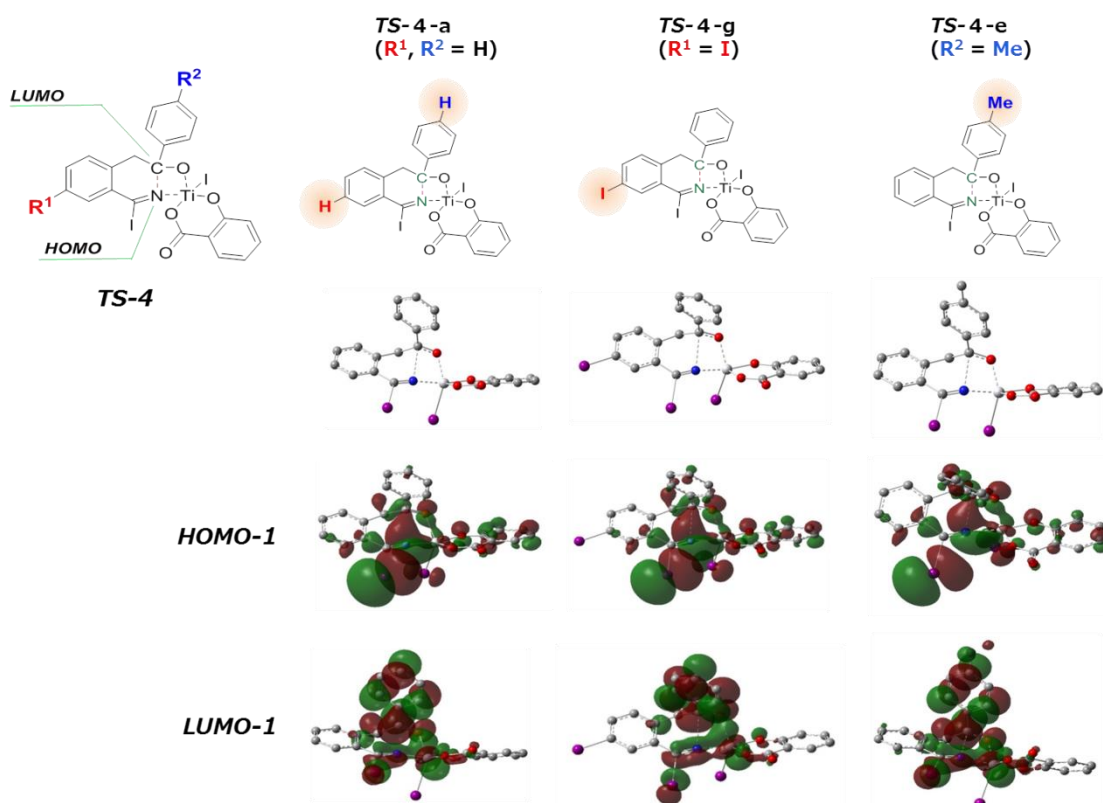


Table 4-4 TS-4 の電子密度、及び **HOMO/LUMO** の解析結果

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 PLus 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 4\AA 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 4\AA 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 4\AA 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、反応容器はセブタムで密封した。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*-ethyldiisopropylamine (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,

CDCl_3) 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 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{IO}_4$ (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, CDCl_3) 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); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) 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 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{IO}_4$ (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, CDCl_3) 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); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) 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 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{IO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 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, CDCl_3) 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); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{IO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 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); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) 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 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{IO}_4\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (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, CDCl_3) 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); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) 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 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IO}_4-\text{HO}$ (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, CDCl_3) 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); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) 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 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IO}_4-\text{I}$ (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 $^{\circ}\text{C}$ 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; ^1H 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}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) δ = 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) δ = 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) δ = 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) δ = 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-オキソ-2-フェニルエチル)ベンゾニトリル(**16a**)、(**16c**)、及び(**16e**)は2-ベンゾ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)benzonitrile (**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-メチルベンゾニトリル(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)benzonitrile **16b** の収率は 28 % (285 mg)であった。

5-5-2. 2-(2-(4-Fluorophenyl)-2-oxoethyl)benzonitrile (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)benzonitrile (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)benzonitrile **16d** を収率 89 % (1.35g)で得た。

5-5-4. 2-(2-(4-Bromophenyl)-2-oxoethyl)benzonitrile (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)benzonitrile (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)benzonitrile **16f** を得た。

5-5-6. 5-Chloro-2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzonitrile (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)benzonitrile (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)benzonitrile **16g** を得た。

5-5-8. *5-Iodo-2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzonitrile (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 $^{\circ}\text{C}$. ^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 $^{\circ}\text{C}$. ^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 $^{\circ}\text{C}$. ^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 $^{\circ}\text{C}$. ^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): δ = 152.3, 141.5, 139.8, 137.4, 135.7, 132.1, 129.3, 128.9, 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): δ = 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): δ = 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): δ = 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): δ = 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 (EI): 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,noeigentest) 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=noeigentest : 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。

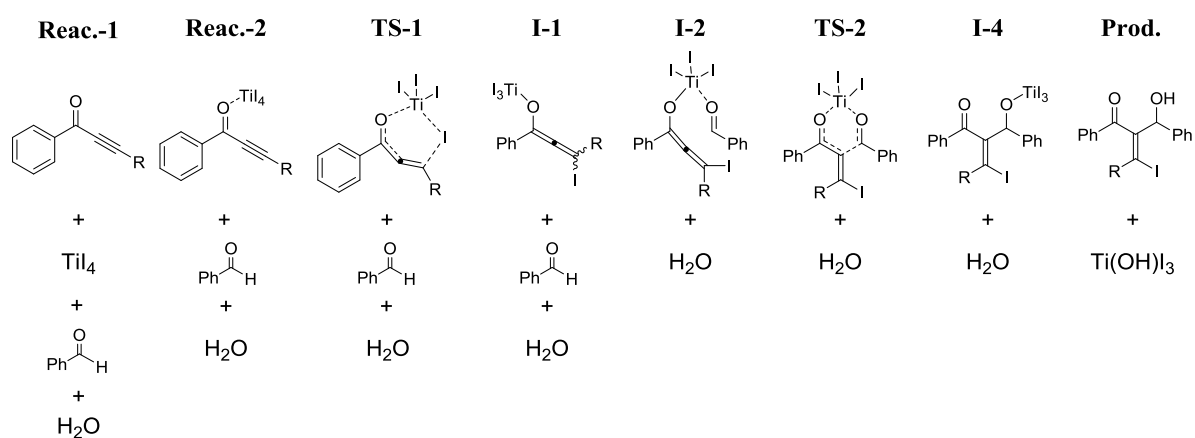
IRC= readcartesianfc: 振動数計算で求められたカーティション座標での力の定数を前回の計算ファイル(振動数計算結果)から読み込む(ReadCartesianFC は RCFC と同意である。)

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。

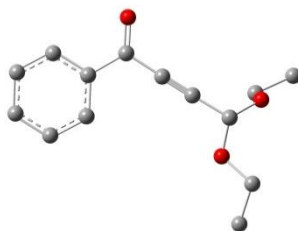
Figure 5-1 ヨードアルドール反応において計算を行った各化合物



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。

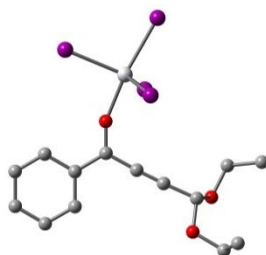
5-10-1. Reac.-1_ R = CH₂(OEt)₂



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

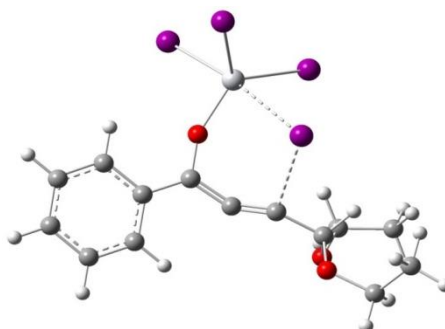
5-10-2. Reac.-2_ R = CH₂(OEt)₂



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

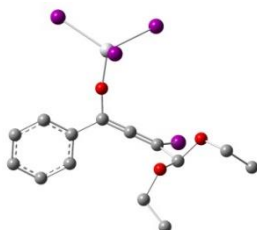


Atomic Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	3.417601	-2.747117	-1.127272

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
----	----	---	----------	-----------	----------

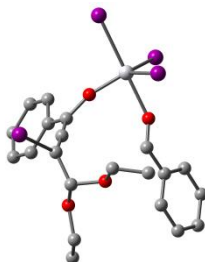
5-10-4. I-1_ R = CH₂(OEt)₂



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

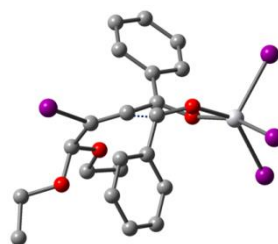
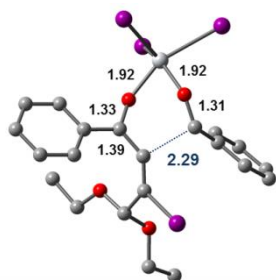


Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-3.016988	1.075212	0.138615
2	6	0	-1.929563	0.836452	0.785297
3	6	0	-0.847628	0.728963	1.556816
4	8	0	0.343433	0.365269	1.044519
5	22	0	1.667997	-0.583016	0.277042
6	8	0	0.093373	-1.709977	-0.372202
7	6	0	-0.833672	-2.056519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

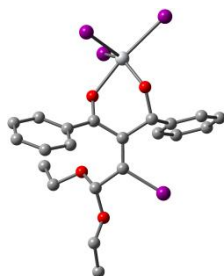


Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-3.274596	0.826968	0.254345
2	6	0	-2.077248	0.409027	0.601685
3	6	0	-1.012252	0.839268	1.376573
4	8	0	0.238152	0.746474	0.946950
5	22	0	1.581936	-0.488813	0.362814
6	8	0	-0.037161	-1.486219	0.064310
7	6	0	-1.245885	-1.461046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

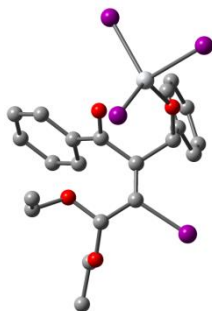
5-10-7. *E*-I-3a_ R = CH₂(OEt)₂



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

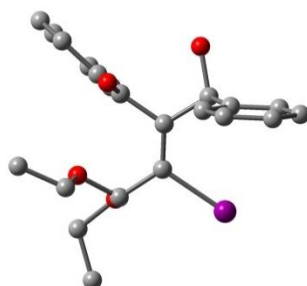
5-10-8. *E*-I-4a_ R = CH₂(OEt)₂



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

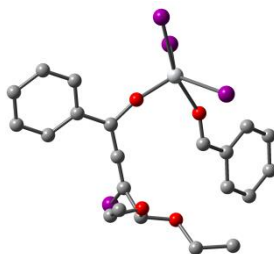
5-10-9. *E*-Prod._ R = CH₂(OEt)₂



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

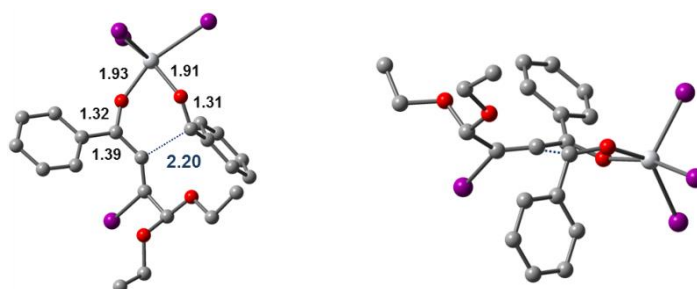
5-10-10. Z-I-2a_R = CH₂(OEt)₂



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

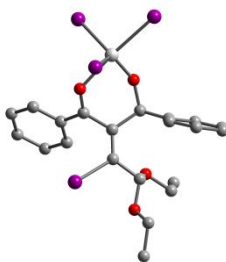
5-10-11. Z-TS-2a_R = CH₂(OEt)₂



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

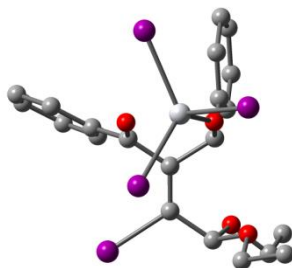


Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-2.411975	1.496096	-0.681792
2	6	0	-1.313704	0.851175	-0.234373
3	6	0	-0.450522	1.408096	0.854447
4	8	0	0.809358	1.491814	0.690991

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

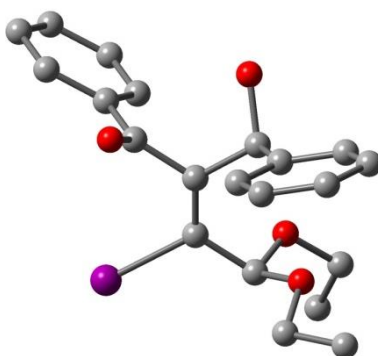


Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	1.938042	1.619762	1.271398
2	6	0	1.388816	2.839974	0.637679
3	6	0	0.378165	5.205080	-0.480021
4	6	0	0.830123	2.830590	-0.653986
5	6	0	1.439300	4.047379	1.363164
6	6	0	0.934749	5.221553	0.807562
7	6	0	0.327468	4.010466	-1.208583
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

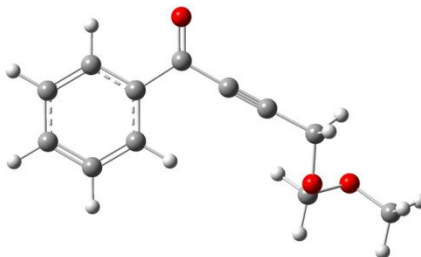
5-10-14. Z-Prod._ R = CH₂(OEt)₂



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

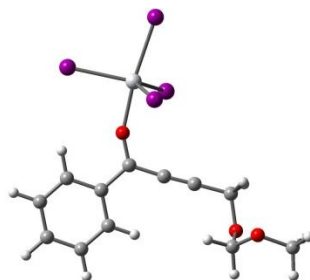
5-10-15. Reac.-1_ R = methoxymethylmethane



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

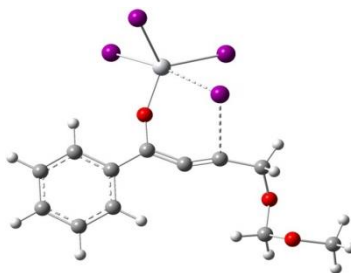
5-10-16. Reac.-2_ R = methoxymethylmethane



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

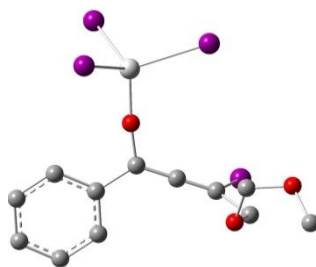
5-10-17. TS-1_ R = methoxymethylmethane



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

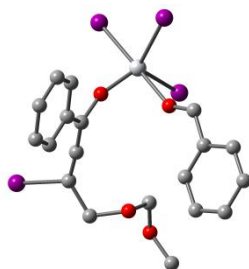
5-10-18. I-1_R = methoxymethylmethane



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

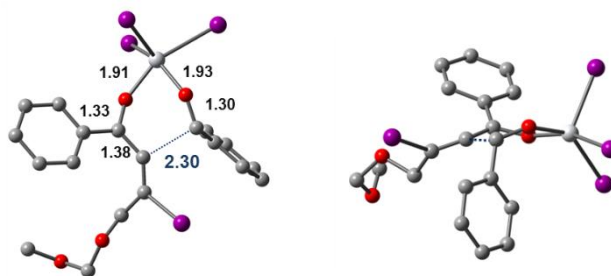
5-10-19. *E*-I-2b_ R = CH₂MOM



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

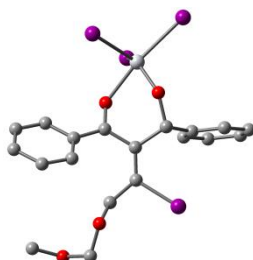


Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.872885	1.077456	-0.179623
2	6	0	1.304206	2.480918	-0.378539

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

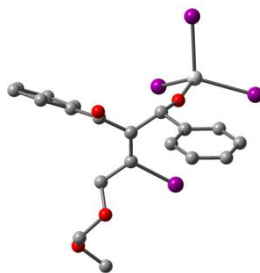
5-10-21. E-I-3b_ R = CH₂MOM



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

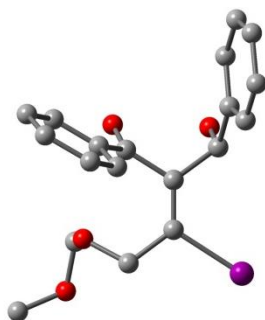
5-10-22. *E*-I-4b_ R = CH₂MOM



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

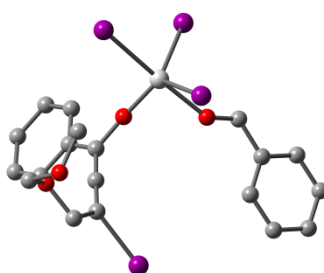


Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.463778	1.103263	-0.843947

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

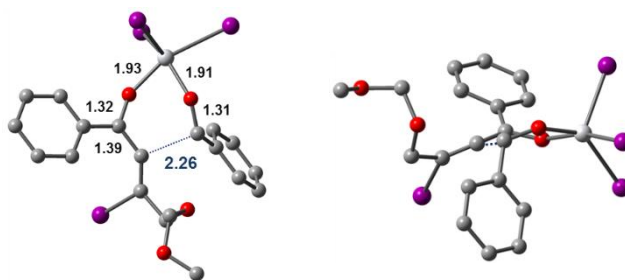
5-10-24. Z-I-2b_ R = CH₂MOM



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

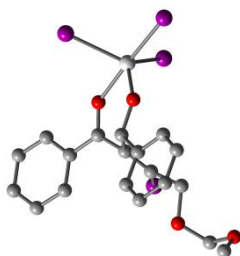
5-10-25. Z-TS-2b_ R = CH₂MOM



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

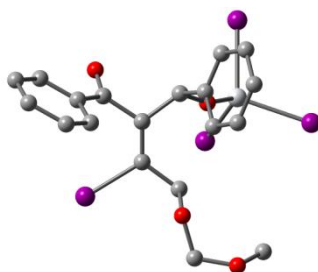


Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.481016	-1.617838	-0.676456
2	6	0	-1.060531	-2.863029	-1.174802

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

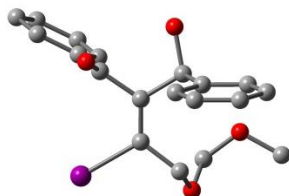
39	1	0	-5.524129	4.799769	0.172551
40	1	0	-6.650149	3.475983	-0.253700
41	6	0	-1.247509	-0.329237	-0.587165
42	1	0	-0.307314	0.139418	-2.446377
43	22	0	2.100385	0.163921	-0.132869
44	53	0	3.631120	-1.129544	-1.860757
45	53	0	3.615268	2.311426	0.220432
46	53	0	1.977153	-0.587473	2.413585

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

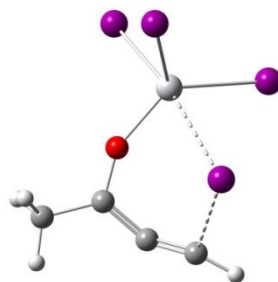
16	6	0	-1.364120	1.795279	-3.364975
17	6	0	-1.720614	2.959600	-4.051546
18	6	0	-0.776551	4.294738	-2.266079
19	1	0	-6.317722	3.607792	1.573868
20	1	0	-3.871762	1.266982	-1.075310
21	1	0	-2.511991	2.109873	2.925943
22	1	0	-4.604796	3.390278	3.363611
23	1	0	-5.945246	2.555037	-0.646653
24	1	0	-1.697268	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

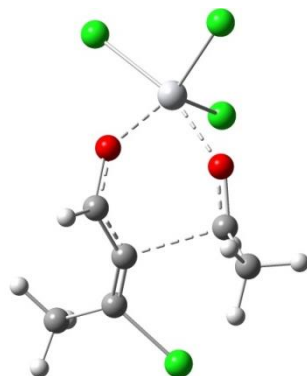
5-10-29. Model of TS-1



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

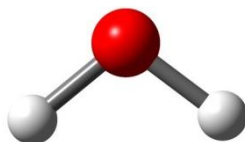
5-10-30. Model of TS-2



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

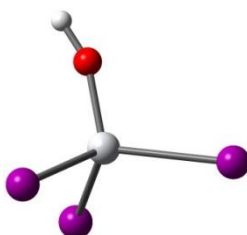
14	1	0	-1.937769	-1.853241	2.097767
15	1	0	-0.413409	-1.183435	2.764755
16	1	0	-0.427131	-2.771524	1.980866
17	17	0	-3.833577	-1.238906	0.000469
18	6	0	-3.946812	1.439472	-0.757876
19	1	0	-4.923955	1.497339	-0.266234
20	1	0	-4.116215	1.131369	-1.795837
21	1	0	-3.485511	2.430781	-0.758912

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

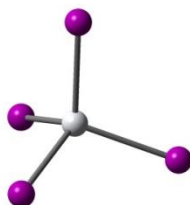
5-10-32. TiI₃OH



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

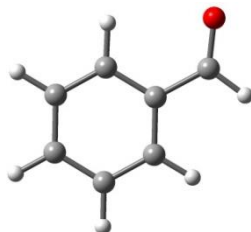
4	53	0	-2.357364	-0.409601	-0.070646
5	8	0	0.740510	0.562137	1.323512
6	1	0	0.829544	1.323359	1.912167

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



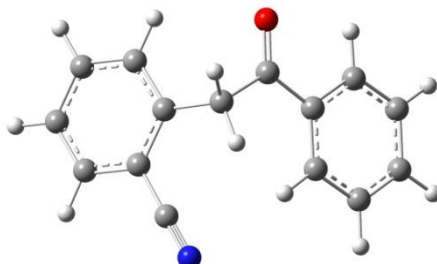
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	1.987868	0.476608	0.000008
2	1	0	2.275048	1.544517	-0.000009
3	8	0	2.863845	-0.404364	-0.000009
4	6	0	0.537784	0.217257	0.000004
5	6	0	-2.221189	-0.252931	-0.000002

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。

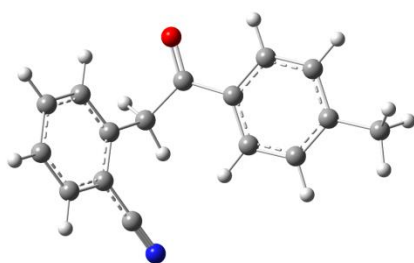
5-11-1. 2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzonitrile (5a)



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

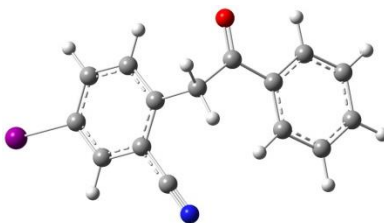
5-11-2. 2-(2-(4-methylphenyl)-2-oxoethyl)benzonitrile (5e)



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

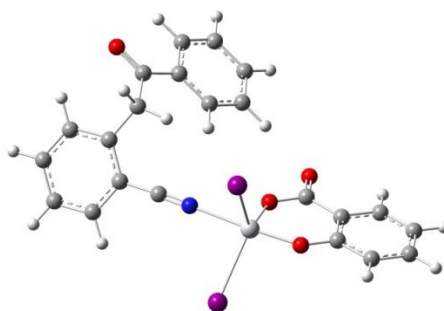
5-11-1. 5-Iodo-2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzonitrile (5g)



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

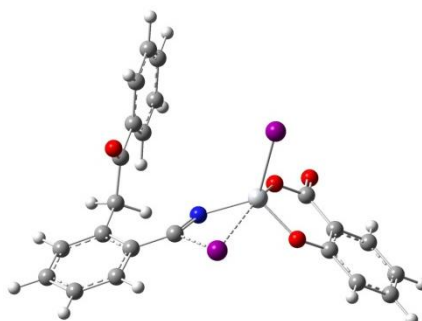
5-11-4. I-5



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

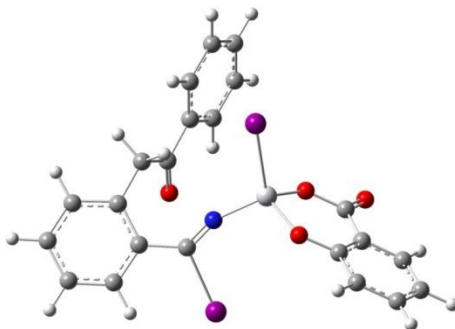


Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-3.579379	-0.298722	-2.104176

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

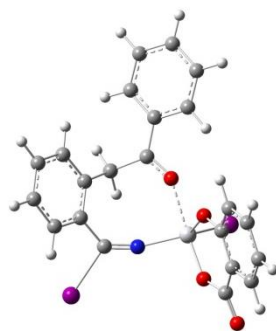
5-11-6. I-6



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

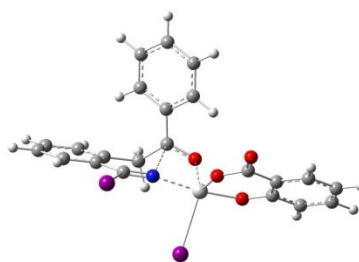
5-11-7. I-7



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

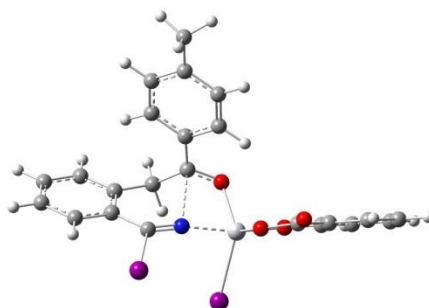


Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-6.383321	1.138991	0.616840

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

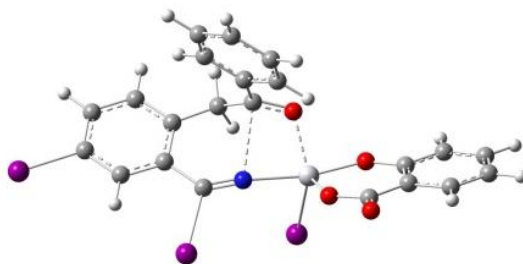
5-11-9. TS-4-e



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

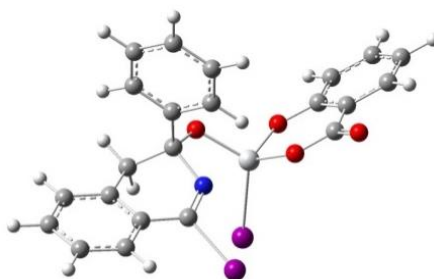
5-11-10. TS-4-g



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

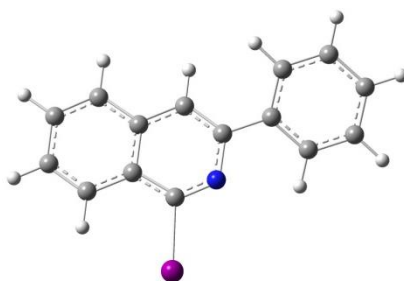


Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-3.521608	2.245507	-3.836079
2	6	0	-3.687286	2.118555	-2.769344

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

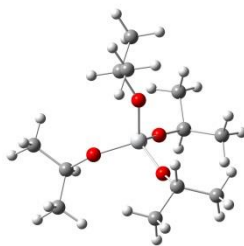
5-11-12. 1-Iodo-3-phenylisoquinoline (6a)



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

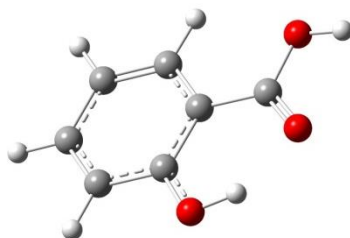
5-11-13. Ttanium tetraisopropoxide



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

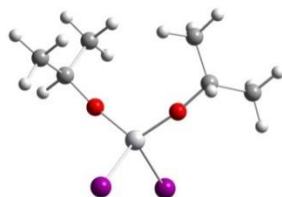
11	1	0	-0.959087	3.363243	-1.224410
12	6	0	-3.227853	0.804269	-1.924062
13	1	0	-4.149335	1.398334	-1.906021
14	1	0	-3.434327	-0.169175	-1.467137
15	1	0	-2.940738	0.638268	-2.968602
16	6	0	2.835586	0.990609	-1.213797
17	1	0	3.824630	0.617450	-0.907549
18	6	0	2.608227	0.631464	-2.683493
19	1	0	3.366838	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



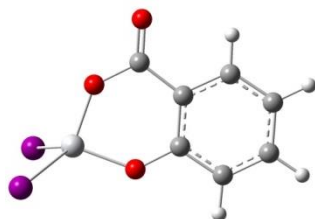
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-2.245642	0.000000	-0.290487
2	6	0	-1.298074	0.000000	0.237127
3	6	0	1.166321	0.000000	1.560628
4	6	0	-0.107096	0.000000	-0.516236
5	6	0	-1.262915	0.000000	1.621725
6	6	0	-0.020850	0.000000	2.277426
7	6	0	1.143634	0.000000	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. Diiodo diisopropoxide titanium [TiI₂(OiPr)₂]



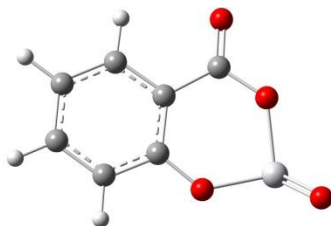
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	22	0	0.250415	0.195232	-1.930535
2	53	0	2.200300	1.628217	-2.977811
3	53	0	-1.210932	-0.972504	-3.787447
4	8	0	-0.777470	1.260171	-1.028390
5	6	0	-1.603669	2.020391	-0.146060
6	1	0	-1.823039	2.955767	-0.677152
7	6	0	-0.826132	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



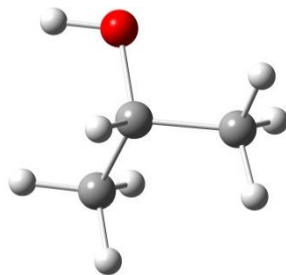
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-0.027000	1.004000	-2.606000
2	6	0	-0.065000	1.125000	-1.531000
3	6	0	-0.154000	1.370000	1.249000
4	6	0	-0.005000	-0.029000	-0.738000
5	6	0	-0.169000	2.382000	-0.950000
6	6	0	-0.215000	2.500000	0.441000
7	6	0	-0.046000	0.110000	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



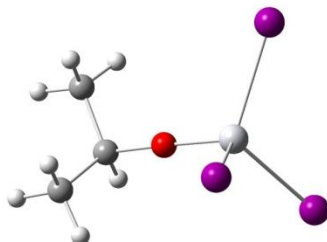
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-1.722235	-0.571524	-1.816222
2	6	0	-1.172983	-0.705626	-0.890270
3	6	0	0.279670	-0.987633	1.466890
4	6	0	-1.443931	-1.770270	-0.040553
5	6	0	-0.177300	0.239563	-0.591004
6	6	0	0.558111	0.086671	0.610063
7	6	0	-0.711341	-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)]



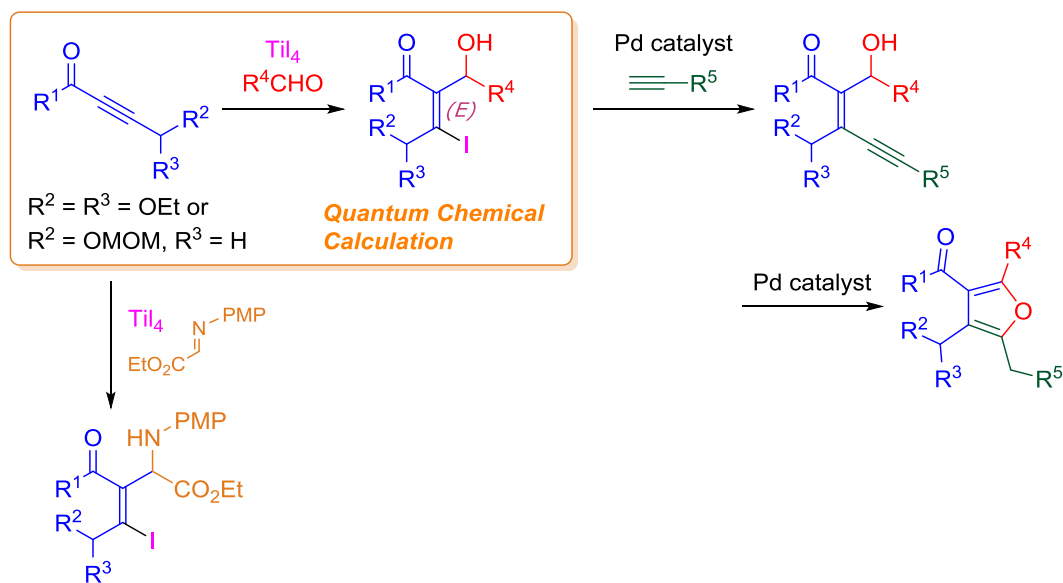
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	22	0	-1.343161	1.925970	-1.301445
2	53	0	-0.402772	4.306296	-0.878411
3	53	0	-3.938360	1.942511	-1.282894
4	53	0	-0.440674	0.962877	-3.536478
5	8	0	-0.800614	0.929353	-0.024496
6	6	0	-0.344438	0.130253	1.082042
7	1	0	0.371050	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。

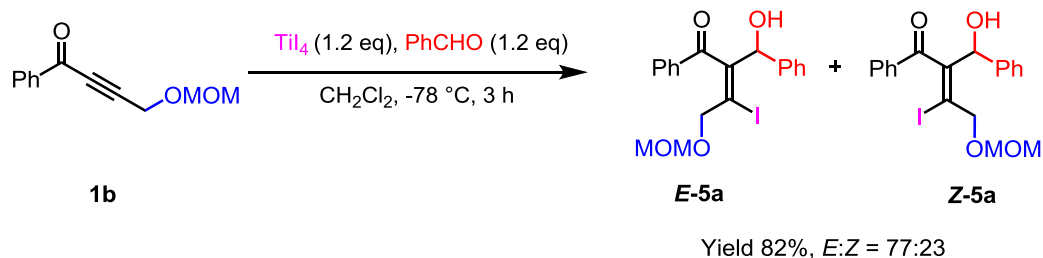
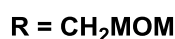
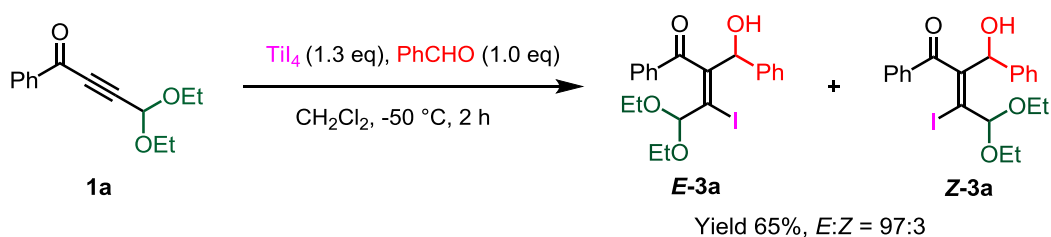
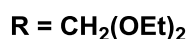
Scheme 6-1 四ヨウ化チタンによるジアステレオ選択ヨードアルドール反応と応用の概略



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えた。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。

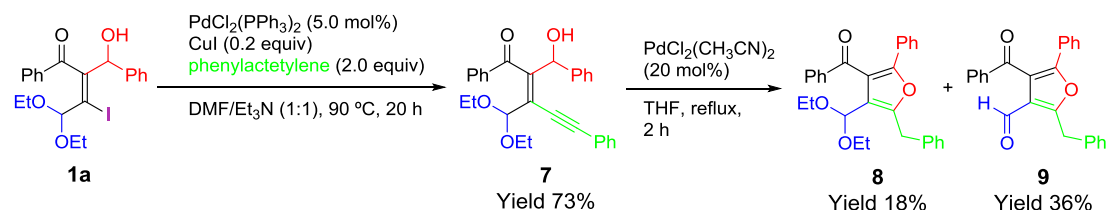
Scheme 6-2 ジアステレオ選択ヨードアルドール反応の検討結果



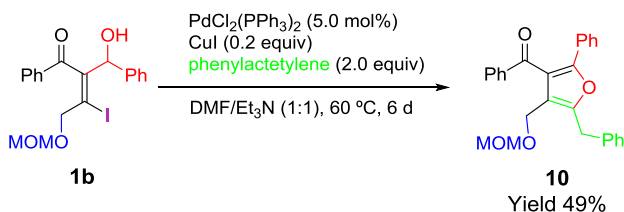
更に、ヨードアルドール生成物を園頭カップリング反応を経た環化反応によって四置換フラン環の構築にも成功した(Scheme 6-3)。

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

R = CH₂(OEt)₂



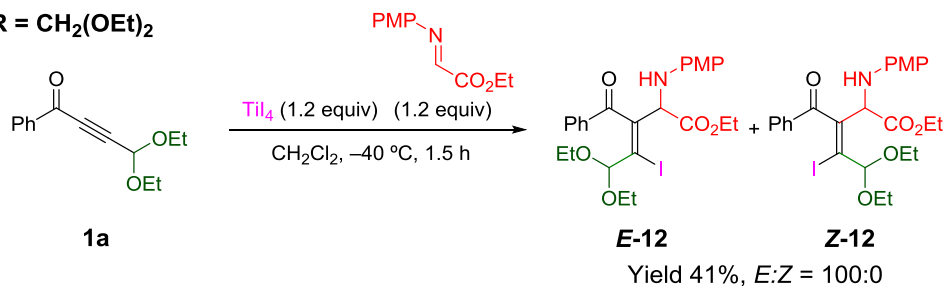
R = CH₂MOM



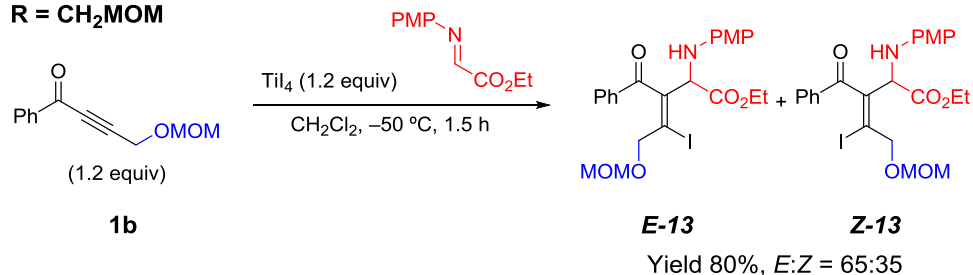
更に、ヨード-Mannich反応に関しても、ヨードアルドール反応と同様の反応性と選択性を示したことから、有用な反応であることが分かった(Scheme 6-4)。

Scheme 6-4 ジアステレオ選択ヨード-Mannich反応の検討結果

R = CH₂(OEt)₂



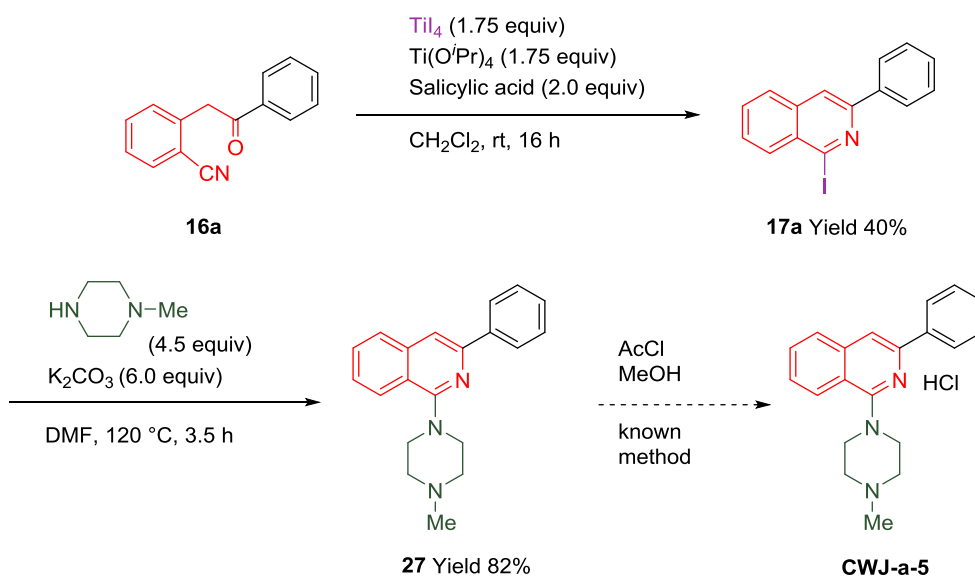
R = CH₂MOM



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。