

ハロゲン結合相互作用の特徴
を活かした
新規化学変換法の開発

2018 年度

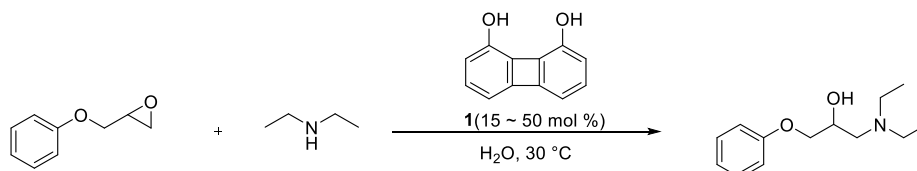
齊藤真人

目次

はじめに	1
本研究の背景	3
本研究の目的	5
概要と構成	6
第一章	8
背景	9
最適触媒の検討	10
基質適用範囲の検討	12
反応機構の解析	13
合成化学的応用	16
第二章	17
研究背景	18
モデル基質を用いた反応条件最適化	20
基質適用範囲の検討	21
反応機構解析	22
酸塩基非干渉型反応への展開	25
反応条件最適化	26
基質適用範囲の検討	27
第三章	29
研究背景	30
反応条件最適化	33
基質適用範囲の検討	34
ヨードニウムイリド合成に関する最適化	35
ヨードニウムイリドに関しての基質的能範囲の検討	36
反応機構解析	37
総括	42
実験項	43
参考文献	99

はじめに

非共有結合性相互作用は分子の配座や配向性、反応性をしばしば制御することから、これまで盛んにそれを組み込んだ分子の設計及び合成が結晶工学をはじめとする様々な学術領域で為されてきた。しかしながら、有機合成化学分野において非共有結合性相互作用駆動の反応開発が研究されるようになったのは意外にも最近のことである¹。



Scheme 1. First example of hydrogen bond donor molecule mediated reaction

1985年、Hineらは1,8-ビフェニレンジオールを添加した際にエポキシドのアミンによる開環反応が加速されることを見出している(Scheme 1)。本報告ではフェノール性水酸基がエポキシドと水素結合を介して二座で配位することか重要であると論じており、これを皮切りに様々な水素結合供与型触媒、及びそれを用いた反応が次々に開発されることとなった。特にそのマイルドな活性化能や優れた不斉環境構築能から、不斉触媒反応への応用が盛んに取り組まれており、チオウレア **2**、スクアルアミド **3**、シラノール **3**、チオアミド **4** をはじめとする多様な不斉水素結合型機能分子がこれまで報告されてきた(Figure 1)²。本分野の発展は著しく、現在ではこれも含めて有機分子触媒という有機合成化学における一大研究領域が形成されるに至っている。

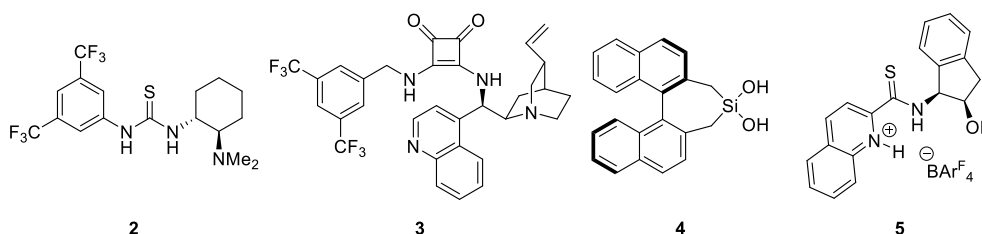
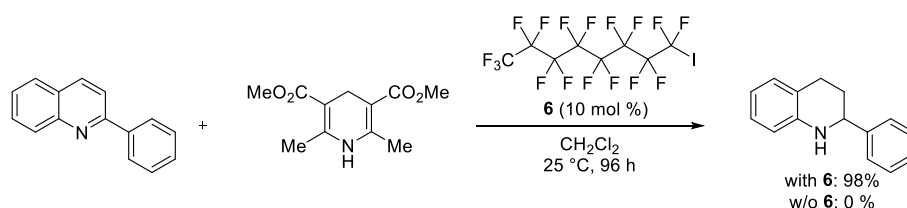


Figure 1. Examples of representative chiral hydrogen bond donor catalysts

上述のように 1990 年代から現在に至るまで、水素結合駆動の反応開発は目覚ましい発展を遂げてきた。一方で、水素結合以外の非共有結合性相互作用に関しては、それらを反応に活用する試みは著しく遅れているのが現状である。

例えば、ハロゲン結合はハロゲン化物とルイス塩基との間に存在する非共有結合性相互作用のことを指し、これまでに結晶工学において古くから活用されてきたが³、その合成化学における利用は 2008 年に始まったばかりである。Bolm らは、ペルフルオロヨードアルカンが 2-アリールキノリンの還元を加速させることを見出しており、本論文を契機として、詳細は次節にて述べるが様々な反応が報告され始めている⁴。しかしながら未だその反応形式は限定されており、さらなる反応性の精査が望まれる段階である。ハロゲン結合がその相互作用に強い異方性を持つこと、分散力の寄与が大きく“軟らかい”酸として作用することが予想されるため、水素結合と相補的に作用することが期待されていることを鑑みると、当該分野は今後さらに発展することが見込まれる³。

以上の背景の下、著者は未だ発展途上であるハロゲン結合駆動の反応開発を行い、当該分野における萌芽的知見を得るだけでなく、これまでにない化学変換を実現することを目的として研究に着手した。

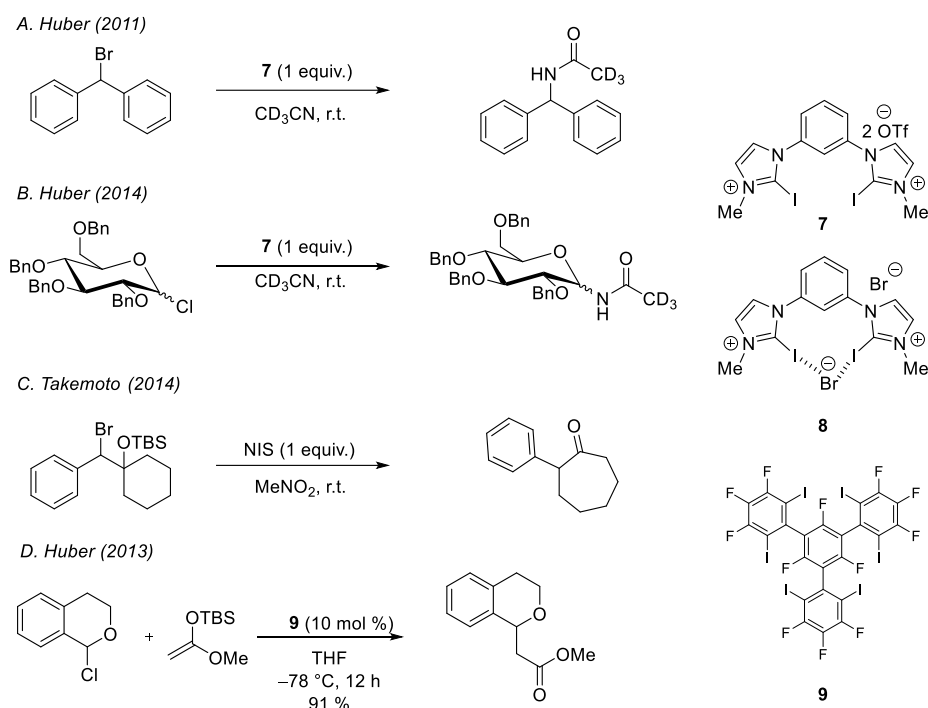


Scheme 2. First example of halogen bond donor accelerated reaction

本研究の背景

Bolm らの報告以来様々なハロゲン結合駆動の反応が報告され始めていることを前節で述べた。本節ではハロゲン結合駆動の反応を俯瞰し、それがどれだけ有機合成化学分野において未発展であるかを論じる。

2011年、Huber らは二座のカチオン性ハロゲン結合供与体 **7** が炭素-ハロゲン結合を活性化し Ritter 反応を加速させることを見出している (Scheme 3A)⁵。

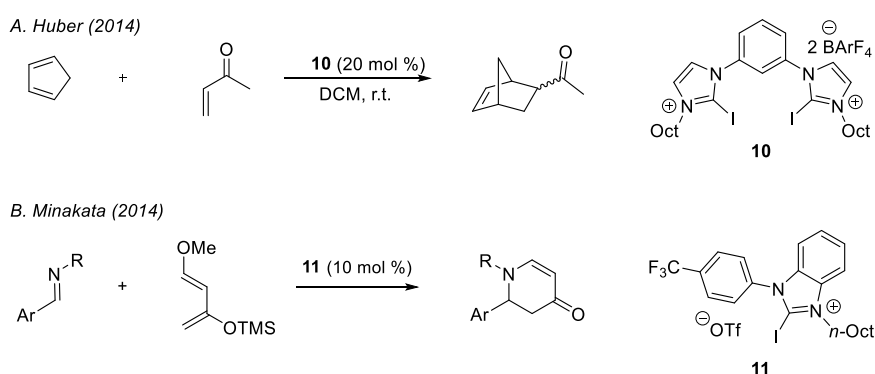


Scheme 3. Recent examples of halogen bond donor mediated halogen abstraction reaction

本論文内において彼らは同ハロゲン結合供与体の”軟らかさ”から銀等価体としての可能性を論じており、水素結合供与型分子では達成困難な反応のハロゲン結合による実現を予感させている。また彼らは、本分子の適用範囲をさらに拡大し、これをグリコシル化における活性化剤としても用いている (Scheme 3B)⁶。さらに本研究に着想を得て、著者が所属する研究室でも、*N*-ヨードスクシンイミド(NIS)による C-X 結合の活性化を駆動力とするセミピナコール転位反応を報告している (Scheme 3C)⁷。上述の報告では、何れもハロゲン原子の活性化にハロゲン結合が有効であるということを示している。しかしながら、脱離したハロゲン原子とハロゲン結合供与体間で不活性分子 **8**

を形成するために活性化剤が等量必要であり、有機合成化学において実的手法とすべく触媒反応への展開が強く望まれていた。2013年 Huber らは中性のハロゲン結合供与体 **9** を用いることで、その課題に対する一つの解決策を提示している⁸。彼らは当該論文において、中性かつ二座のハロゲン結合供与体 **10** によって、反応を進行させるに足る反応性、カウンターアニオン交換による失活の抑制の両方を満たしていると論じており、これは今後脱離様式のハロゲン結合供与型触媒反応開発の一つの戦略となると期待される。しかしながら、本戦略においても触媒活性の低さに起因する基質の制限や触媒の構造的多様性の乏しさなどが問題点として挙げられ、脱離反応においてはさらなる新規戦略の開拓が求められているのが現状である。

一方で、脱離基による触媒の失活の懸念が少ない付加反応や電子環状反応に関しては Bolm らの例をはじめとしてより多くの触媒反応が報告されている。Tan らは、Bolm らと同様の反応がイオン性ハロゲン結合供与体で加速されることを見出している⁹。また、2014年 Huber、南方らはそれぞれ独立してハロゲン結合供与型分子 **10**、**11** が電子環状反応を触媒することを報告した(Scheme 4A, B)^{10,11}。ただ、これらの形式の反応は他の有機触媒によって容易に達成可能であり、ハロゲン結合供与型反応の合成化学における実用性を示すには至っていない。

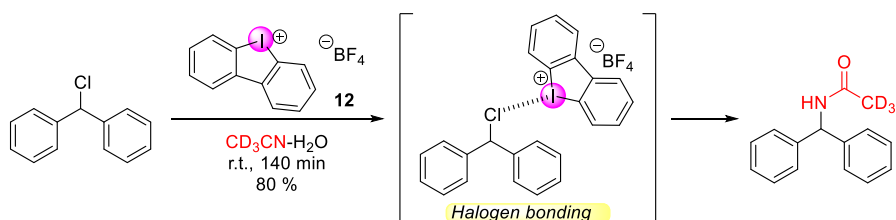


Scheme 4. Halogen bond donor catalysis for ene-type reaction

このようにハロゲン結合駆動型反応の歴史を俯瞰すると、2011年の初報以降、付加、

置換反応を含む様々な反応開発が盛んにおこなわれているものの、脱離反応に関しては触媒的手法の確立すらままならず、また全体においてもハロゲン結合の特徴を生かしているといえる、即ち他の手法では困難な反応の開発は行えていない現状が窺える。

さらに近年では1価のみならず3価の超原子価ヨウ素がハロゲン結合として機能することも見出されている¹²(Scheme 5)。



Scheme 5 Halogen bonding of hypervalent iodine

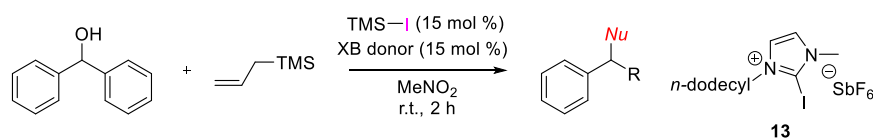
2018年 Huber らは超原子価ヨウ素 **12** が Ritter 反応を加速させることを報告しており、超原子価ヨウ素の有機酸としての可能性が提示されている。本報告での応用は上記反応のみに留まってはいるものの、超原子価ヨウ素の持つ興味深い反応性及び酸化能とハロゲン結合供与体としての機能を適切に反応系に組み込むことによる新規化学変換の実現を予感させる。

本研究の目的

本研究の目的はハロゲン結合駆動型反応の可能性を拡張し、触媒的脱離反応における新規方法論の確立及び、ハロゲン結合の特徴を活かした触媒、あるいは試薬を開発することによって他の戦略では困難な化学変換の実現を成し遂げることにある。著者はハロゲン結合駆動型反応が未開拓である一因に、ハロゲン結合の“軟らかさ”を十分に活用できていないことが挙げられると考察した。即ち、ハロゲンといった“軟らかい”脱離基を基質に導入したがために脱離反応における触媒の失活が問題となり、また窒素や酸素といった“硬い”原子の活性化にハロゲン結合を利用しているために他の触媒と比較した際の優位性が見いだせないであろう。著者は、“軟らかい”脱離基を何らかの形で捕捉することや、水素結合様式の分子では困難な酸塩基協働反応へのハロゲン結合供与型分子の適用、また“軟らかい”原子の極性溶媒中での選択的活性化を試みることでこれらを克服できると考え「ハロゲン結合の軟らかさを活用した新規化学変換法」の開発を目指すこととした。

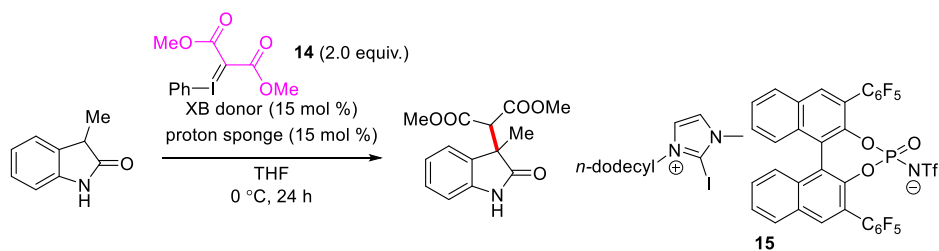
概要と構成

第一章では、「脱離したハロゲンの反応系中での捕捉による触媒反応への応用」および「極性溶媒や基質等の“硬い”ルイス塩基存在下での“軟らかい”求電子剤の活性化」という戦略の妥当性をアルコールとアリルシランの脱酸素を伴うカップリング反応にて検証した (Scheme 6)。ハロゲン化ケイ素のハロゲン結合による活性化によってケイ素上のルイス酸性が向上し、それがアルコールを活性化した後求核剤によって脱離したハライドが捕捉されつつ置換成績体が見出された。種々機構解析の結果、ハロゲン結合供与型触媒の失活は見られず、またニトロメタンといった極性溶媒中でも選択的にハロゲン化ケイ素を活性化することが示され、上述の作業仮説の妥当性が確認された¹³。



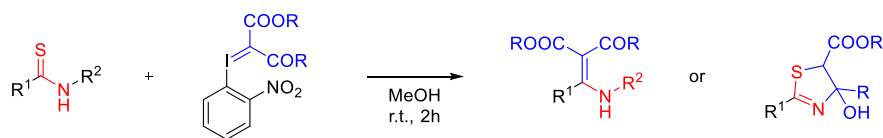
Scheme. 6 Si-X bond activation for deoxygenative coupling

第二章では、第一章で得られた知見を活かして「ハロゲン結合供与体の酸塩基反応への適用」、「金属触媒存在下分解するヨードニウムイリドのハロゲン結合による温和な活性化」を検討した (Scheme 7)。著者の目的である、「他の触媒系では達成困難な反応のハロゲン結合による実現」においては金属触媒との差異を利用し、それとの優位性を示すことも不可欠である。我々は有機触媒のマイルドな活性化能に着目し、単座のハロゲン結合供与体によって不安定な化学種であるヨードニウムイリドの求電子的活性化を世界で初めて達成した。さらにそれを酸塩基協働反応へと適用することで、触媒的カルボニル α 位極性転換型炭素-炭素形成反応へと展開した¹⁴。



Scheme 7. Acid-base cooperative catalysis for umpolung alkylation

第三章では、三価の超原子価ヨウ素がハロゲン結合を形成することに注目し、ヨードニウムイリドと”軟らかい”求核剤であるチオアミドとの結合形成反応の開発に取り組んだ結果、チオアミドをエナミンもしくはチアゾールへ誘導化することに成功した (Scheme 8)。本化学変換は、従来金属触媒存在下加熱することで達成されていたが、著者らはハロゲン結合の性質と超原子価ヨウ素の反応性を巧みに制御することによってそれを温和かつ化学選択的に成し遂げた。



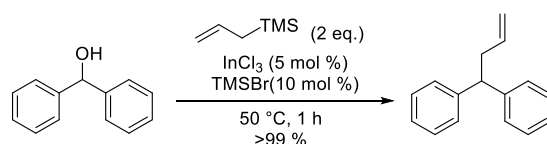
Scheme 8. Chemoselective transformation of thioamide by iodoniumylide

第一章

ハロゲン結合による Si-X 結合の活性化を基盤とした
アルコールとアリルシランのカップリング反応の開発

背景

アルコールへのアリルシランの求核置換反応はヒドロキシ基の脱離能の低さから困難とされており、現在までに、Au, Re-Au, InCl₃, ZrCl₄, BF₃·Et₂O, B(C₆F₅)₃, Ca(NTf)₂, そしてブレンステッド酸を用いてそれを達成したという報告があるのみである^{15,16}。またそれぞれの報告において、基質適用範囲が狭い、過酷な反応条件が必要である、求核剤が過剰量必要である等の問題点があり、未発展の研究分野であるといえる。2006年に馬場らは以下に示すような、InCl₃を用いたアルコールとアリルシランとのカップリング反応を報告している(Scheme 9)¹⁷。



Scheme 9. Coupling reaction between alcohol and allyl silane

彼らは本反応の駆動力は InCl₃ によって活性化された TMSBr によるアルコールの活性化に続く、カルボカチオンの生成であると論じている。すなわちこの報告は Si-X 結合活性化による、間接的 C-OH 活性化が可能であるという事を示している。著者は、ハロゲン結合供与体インジウム等価体とみなすことで Si-X 結合活性化を基盤とする、新規非金属ルイス酸触媒系の開発、及びそれを用いたアルコールとアリルシランのカップリング反応が可能ではないかと考えた。また、馬場らと同様に脱離したハロゲン化物を求核剤で捕捉する戦略を施すことによって、前節で述べた脱離反応における触媒の失活を抑制することを期待した。即ち、基質のアルコールや溶媒といった“硬い”ルイス塩基存在下にハロゲン化シリルとハロゲン結合供与体が選択的に相互作用し、TMSX のルイス酸性が上昇する。続いてその活性化されたケイ素がアルコールを活性化しカルボカチオンを形成する。この時に X⁻は一時的にハロゲン結合供与体に捕捉される。最後に、生じたカルボカチオンに対してアリルシランが付加することで目的

のアリル付加体が生成し、TMSX と XB 供与体が再生すると予想した(Figure 2)。

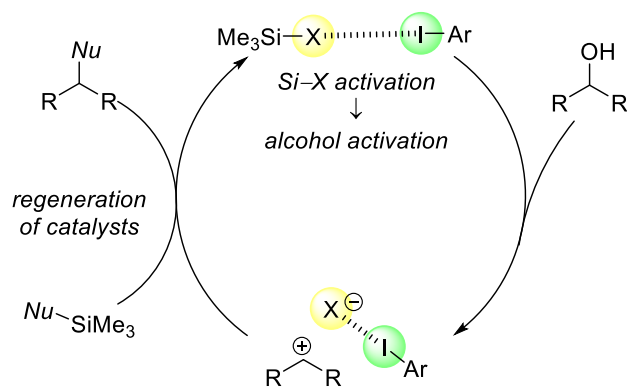


Figure 2. Working hypothesis

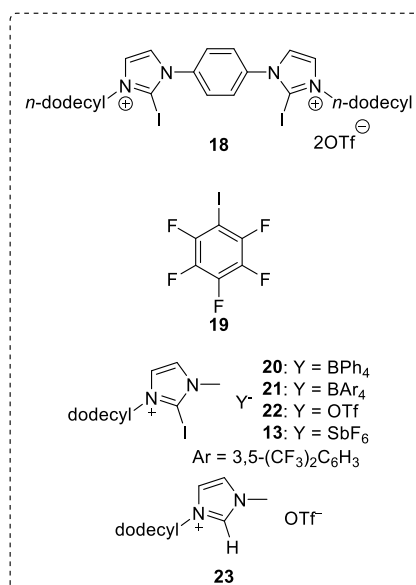
2-1. 最適触媒の検討

前述の作業仮説に基づき反応条件の最適化を行った(Table 1)。

Table 1. Optimization of the reaction conditions

entry	a (equiv.)	cat	TMS source	solvent	yield ^a (%)
1	10	18	TMSBr	DCM	9
2	10	19	TMSBr	DCM	0
3	10	20	TMSBr	DCM	0
4	10	21	TMSBr	DCM	13
5	10	22	TMSBr	DCM	6
6	10	13	TMSBr	DCM	64
7	10	23	TMSBr	DCM	0
8	10	none	TMSBr	DCM	0
9	10	13	TMSI	DCM	75
10	10	13	I ₂ and allylsilane	DCM	68
11	10	13	I ₂ and allylsilane	MeCN	36
12	10	13	I ₂ and allylsilane	toluene	22
13	2	13	I ₂ and allylsilane	MeNO ₂	78
14	2	13	I ₂ and allylsilane	MeNO ₂	78

^a NMR yield based on dimethyl sulfone as internal standard.



ベンズヒドロール **16a** に対して 10 当量のアリルトリメチルシラン、15mol%の TMSBr 存在下、種々XB 供与体を検討した (entries 1-6)。その結果、二座のイオン性ハロゲン結合供与体 **18** や中性の XB 供与体 **19** を用いた場合には目的の付加体 **17a** は殆ど得ら

れなかった (entry 1)。一方、ヨードイミダゾリウム型触媒 **20-21** を用いた場合には低収率ではあるが目的の付加体が得られた (entries 2-5)。そこで、ヨードイミダゾリウム型触媒のカウンターアニオンを SbF_6^- へと変更したところ、著しい収率の向上が見られた (entry 6)。なお本反応は、ヨウ素を水素に置換したイミダゾリウムを用いた時、もしくは触媒を用いなかった時には反応が進行しなかったことから **XB** が反応を加速させていると考えられる (entries 7, 8)。続いて触媒 **13** を用いて、さらなる反応条件の最適化を行った。その結果ハロゲン結合受容体としては **TMSI** が最もよい結果を与えるという知見が得られた (entry 9)。また、アリルトリメチルシランと反応し系中で **TMSI** を発生させるということが知られているヨウ素を用いた場合も同様の反応性を示したため、ヨウ素を用いてさらなる検討を行った (entry 10)¹⁸。溶媒の検討を行ったところ、ニトロメタンがもっとも良い結果を与えるという結果が得られた (entries 11-13)。なお、本反応条件においては、求核剤を 2 当量まで減らしても高い収率で目的物が得られた (entry 14)。以上の最適化の結果、ニトロメタン中、15 mol %の触媒 **13** とヨウ素存在下、求核剤を反応させる反応条件を最適化条件として見出した。

基質適用範囲の検討

次に、得られた最適条件を用いて本反応の基質適用範囲を検討した (Figure 3)。

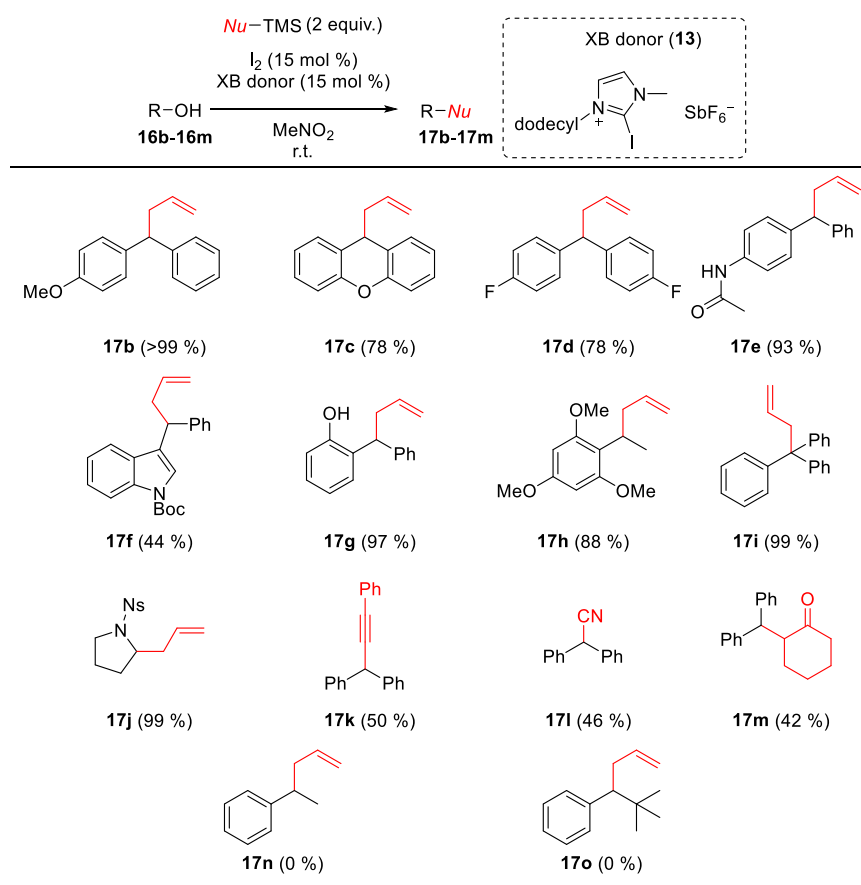


Figure 3. Substrate scope for direct coupling reaction

その結果、芳香環上にメトキシ基や AcNH 基といった電子供与基、フッ素のような電子求引基が置換されていても良好な収率で目的とするアリル化成績体を得た (Figure 3, **17b-17e**)。また、Boc 基、インドール、フェノールを持つ基質も本反応に適用可能であり、さらに3級アルコール、ヘミアミナルからも目的物が問題なく得られた (**17f-17j**)。最後に、求核剤についての検討を行った。その結果、アリルシランだけでなく、TMS アセチレンや TMSCN、シリルエノールエーテルも反応に適用可能であることを見出した (**17k-17m**)。なお、その一方でアルコール α 位にアルキル鎖を持つ基質からは目的物を与えず、カチオンの生じやすさが本反応に重要であることが強く示唆され

た (17n-17o)。

反応機構の解析

続いて反応機構の解明のための実験を行った。本反応の反応機構としては前節で述べた機構の他に、以下に示すような反応機構(mechanism B)が考えられる (Figure 4)。

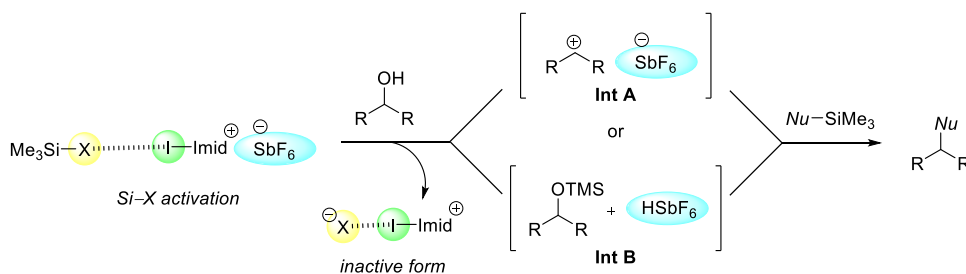


Figure 4. Alternative mechanism of allylation(mechanism B)

即ち、TMSI とハロゲン結合供与体から対アニオン交換を経て SbF_6^- を対アニオンとするカルボカチオン(**Int A**)が生成しそれがアリルシランと反応する経路。そして対アニオン交換の後にアルコールが TMS 化され(**Int B**)、ブレンステッド酸によって反応が進行する経路である。いずれの場合も、ハロゲン結合供与体は不活性分子として失活していることとなり、著者の主目的である「脱離反応における触媒的ハロゲン結合型反応の開発」は達成されていないこととなる。本可能性を排除するために、NMR 実験を行った (Figure 5a)。

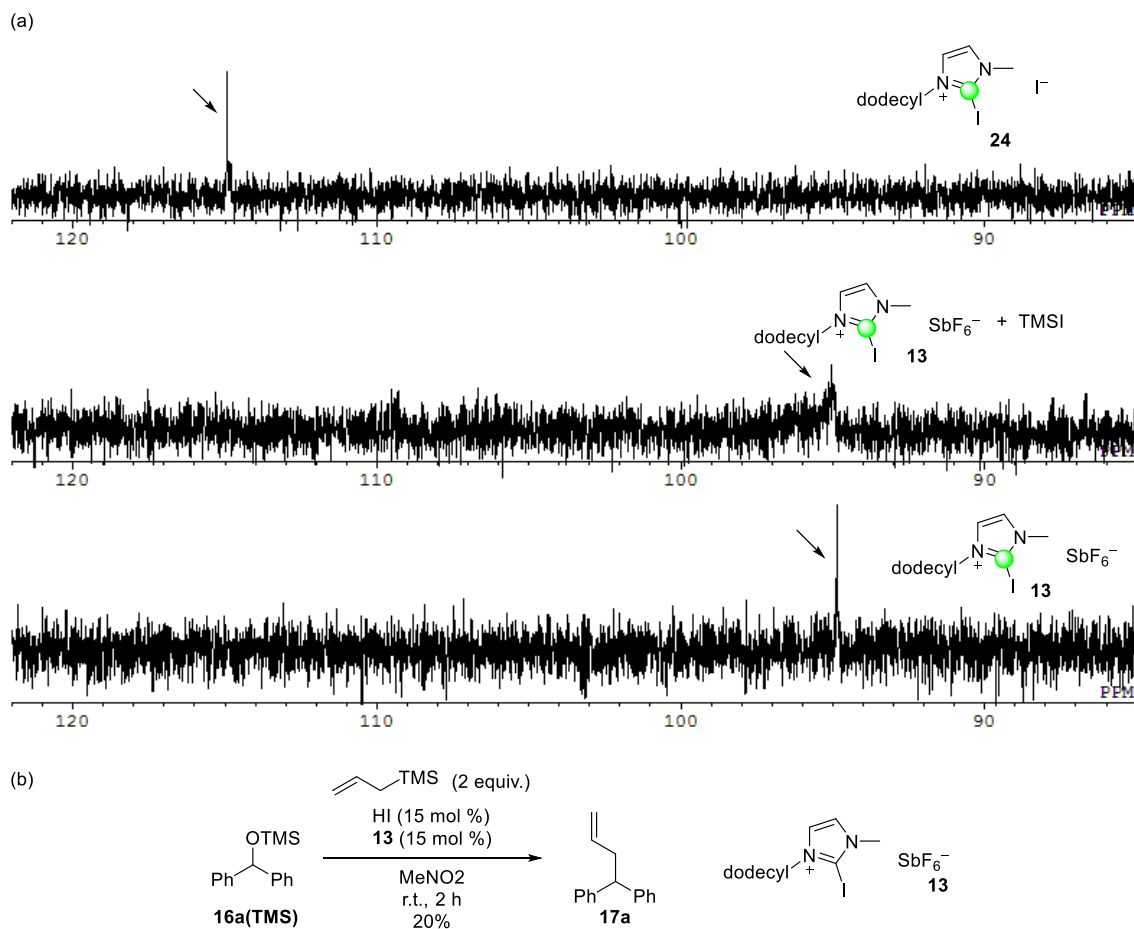


Figure 5. ^{13}C NMR study for direct allylation of alcohol

ハロゲン結合供与体 **13** のカウンターアニオン交換によって生じる可能性があるハロゲン結合供与体 **24**、ハロゲン結合供与体 **13** と TMSI の 1:1 混合物、**13** のみについて、その C-2 位の ^{13}C NMR における化学シフトを重ジクロロメタン中で比較した(Figure 5)。その結果、**13** と TMSI の 1:1 混合物の C-2 位のシグナルは、**13** のみの場合に比べ低磁場シフトし(94.6ppm)、またピークのプロード化も確認された。本実験結果は、**13** と TMSI が相互作用している事を示唆している。しかしながら **24** における C-2 位程の低磁場シフトは確認されなかった。本結果から、XB 供与体 **13** と TMSI は相互作用するものの、アニオン交換は起こらないと推測される。また、**16a** の TMS 保護体に対して触媒量のヨウ化水素、ハロゲン結合供与体 **13** 存在下アリルシランを作用させても所望の化合物は殆ど得られなかった (Figure 5b)。以上の結果から上述の(Int A, Int B)

は強く否定された。また、光学活性な基質を用いて本反応を行ったところ、生成物 **17b** のラセミ化が観測された。本結果は、本反応が S_N1 機構で進行している可能性を強く示唆している(Figure 6)。

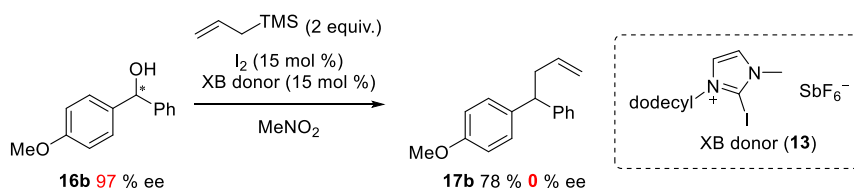
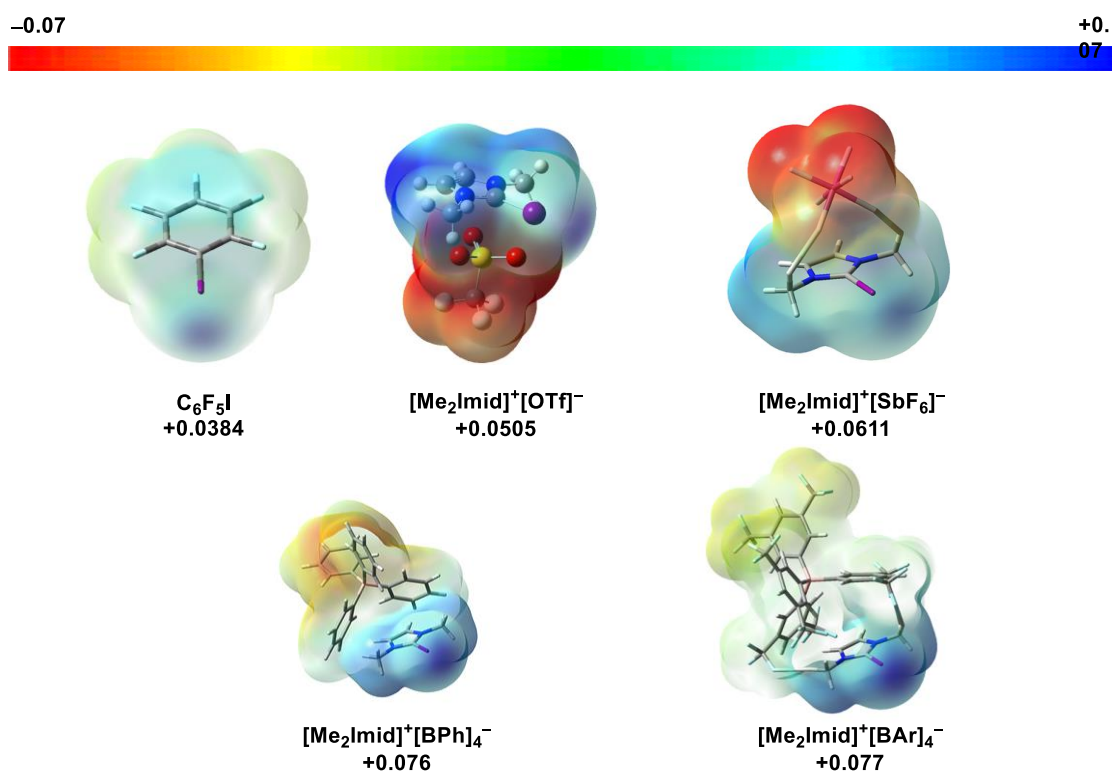


Figure 6. Reaction using chiral substrate for direct coupling reaction

本反応においては、用いるハロゲン結合供与体、その対アニオンによって劇的な変化が見られた。それについて知見を得るため、計算化学を用いて各触媒について MP2/6-311+G (d,p) レベルにて静電ポテンシャルの計算を行った(Figure 7)¹⁹。



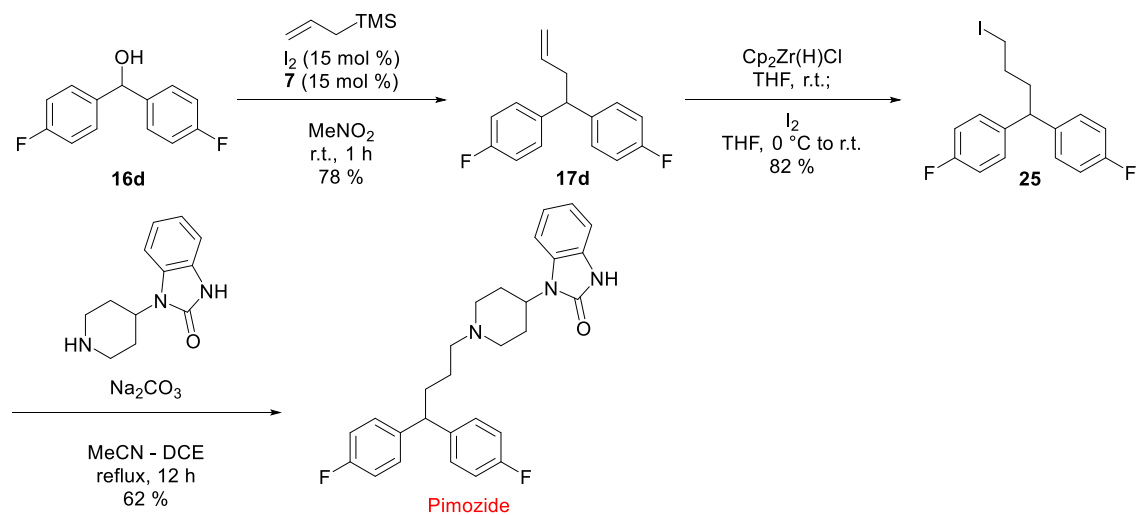
The electrostatic potential energy surface was calculated using the Gaussian 09 suite of programs. Themolecular geometry was optimized at MP2/6-31+G (d,p) level of theory for all atoms except iodine and antimony atoms, for which the double- ζ LANL2DZ basis set and effective core potential were used. The maximum values of electrostatic potential energy surface (isovalue: MO = 0.02, density = 0.0004) were indicated above. Blue colors represent positive potential (the darker the color the more positive), green, yellow, and red represent an increasing negative potential (in that order). Here fD-holes on iodine atoms in the listed molecules can be seen. In order to reduce the computational costs, the calculation was performed for the 1,3-dimethyl-2-iodo-1H-imidazol-3-ium salts ([Me₂imid]⁺) as the models.

Figure 7. Calculated value of halogen bonding donor ability

その結果、中性のハロゲン結合供与体と比較してイミダゾリウム型触媒は大きく電子陽性であることが示唆された。また、対アニオンによっても大きくハロゲン結合供与能が変化する結果が得られた。しかしながら、本反応の収率とハロゲン結合供与能の強さは必ずしも相関関係がなく、最適な SbF_6 を対アニオンとして持つ分子はボレート型の対アニオンを持つ分子と比較し電氣的に陰性であった。本結果から、触媒のハロゲン結合供与能だけでなく、対アニオンが重要な役割を果たしていることが示唆される。

合成化学的応用

本反応の応用として、向精神薬として知られる Pimozide の合成を行った (Scheme 10)。本反応によって得られる化合物 **17d** に対してヒドロジルコニウム化に続くヨウ素化を行い、生じた **25** をアミンと $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応させることでその合成を達成することに成功した。この結果は、本手法が医薬品合成などの精密有機合成にも適用可能であるということを示している。



Scheme 10. Synthesis of Pimozide

第二章

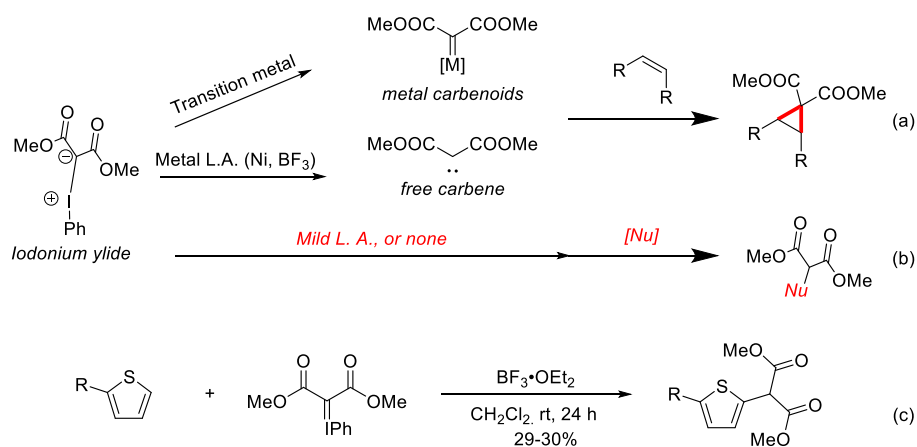
ハロゲン結合によるヨードニウムイリドの活性化を基盤
とした触媒的極性転換型酸塩基協働反応の開発

研究背景

前章において著者は「脱離したハロゲンの反応系中での捕捉による触媒反応への応用」および「有機分子触媒としてハロゲン結合供与体を用いた、極性溶媒や基質等の“硬い”ルイス塩基存在下での“軟らかい”求電子剤の活性化」という戦略の妥当性をアルコールとアリルシランの脱酸素を伴うカップリング反応にて実証した。本章では、そこで得た知見を活かして、これまでの方法論では達成困難であった反応の開発を行うこととした。以下詳細を述べる。

ヨードニウムイリドは、これまでに遷移金属触媒存在下、金属カルベン錯体前駆体として用いられてきた化学種であり、シクロプロパン化や C-H 挿入といった反応に適用されてきた²⁰。また、ルイス酸存在下カルベンを生じ、これもオレフィン等と反応することが知られている (Scheme 11a)²¹。一方で、ヨードニウムイリドは適切なルイス酸存在下で求電子的に活性化され、求核剤と反応するが、本用法に関しては酸性条件下ヨードニウムイリドが分解することから、いわゆる極性転換反応を可能とするその有用性にもかかわらず適用例がほとんどないのが現状である¹⁹ (Scheme 11c)。著者は、有機触媒の温和な活性化能に着目し、これを用いればヨードニウムイリドの求電子的活性化を効率的に成し遂げられると考えた (Scheme 11b)。

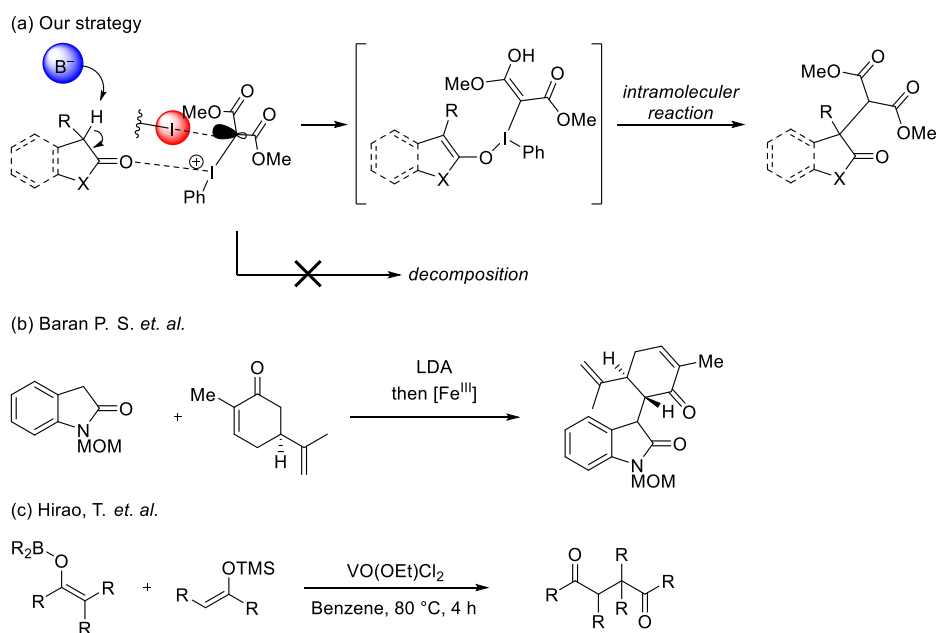
また、この時に塩基によって求核剤も同時に活性化する酸塩基協働反応の条件に付すことにより、温和な条件で反応を進行させるに足る反応性を獲得できると予想した。すなわち、ハロゲン結合供与体と、“硬い”塩基での組み合わせでは、塩基よりもむしろ求電子剤との相互作用の方が大きくなるために不活性酸塩基対を形成せず、それぞれが本来の機能を保ったままに機能すると期待した。



Low yield because of the decomposition of ylide

Scheme 11. Properties of iodonium ylide

上述の背景の下、著者は以下に示す作業仮説を立案した(Scheme 12a)。すなわちヨードニウムイリドがハロゲン結合供与体によって活性化され、試薬が分解することなく 3価ヨウ素上のルイス酸性が向上する。一方で硬いブレンステッド塩基は、軟らかいハロゲン結合供与体と相互作用することなく基質のカルボニル α 位を脱プロトン化し、反応が進行することでエノロニウム中間体が生じる²²。続く分子内転位反応によって、カルボニル α 位の極性転換型炭素—炭素結合形成反応が達成できると考えた。基質に適切な脱離基を導入することによって極性転換を達成している例はこれまでに数多く報告されているものの、外部酸化剤を用いて系中でエノラートを発生させるこのような酸化的極性転換型 α 位非対称炭素—炭素結合形成反応は数例しかない²³。例えば Baran らは、カルボニル化合物にそれぞれ化学量論量の塩基を作用させた後に酸化剤を添加することによって初の分子間ヘテロカップリングを達成している²⁴。最近では同様の反応を平尾らもバナジウムを用いて達成しているが、いずれもホモカップリングの抑制のために当量のエノールもしくはエノール等価体を用いる必要があり、触媒的酸化的結合形成は挑戦的課題であると言える²⁵。



Scheme 12. Working hypothesis of umpolung alkylation

シリルエノールエーテルを用いた反応条件最適化

本研究を進めるにあたり、まずはハロゲン結合供与体によるヨードニウムイリドの求電子的活性化が可能かどうかについて知見を得るため、シリルエノールエーテルを用いて反応の検討を行うこととした (Table 2)。

Table 2. Optimization for electrophilic activation of iodoniumylide for α -alkylation

entry	catalyst	solvent	yield ^a (%)
1	26	THF	19
2	27	THF	0
3	23	THF	0
4	BF ₃ · Et ₂ O	THF	0
5	Sc(OTf) ₃	THF	16
6	TMSOTf	THF	0
7	Rh ₂ (OAc) ₄	THF	0
8	I ₂	THF	0
9	21	THF	99
10	28	THF	91
11	28	toluene	60
12	28	CH ₂ Cl ₂	54

^a ¹H NMR yields using dimethylsulfone as internal standard

シクロヘキサノン由来のシリルエノールエーテル **29a** に対し、THF 中ヨードニウムイリド **14a** 存在下種々触媒を添加した。その結果、水素結合供与体 **26**、**23**、リン酸 **27** を用いた場合には反応は全く進行せず、 BF_3 を始めする金属ルイス酸、金属カルベノイド種を生じる $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 、もしくはヨウ素を添加した場合には試薬の分解が見られるのみであった (Table 2, entries 1-8)。その一方で、イオン性のハロゲン結合供与体 **21**、**28** を添加した場合には定量的に目的とする γ -ケトエステル **30a** が得られ、ヨードニウムイリドの求電子的活性化におけるハロゲン結合の優位性が示唆された (entries 9-10)。なお、溶媒の検討を行った結果、THF が最も良い結果を与えた (entries 10-12)。以上の検討より、entry 9 もしくは 10 に示す条件を最適条件として今後の検討を行うこととした。

基質適用範囲の検討

得られた最適条件を用いて、本反応の基質適用範囲の検討を行った (Figure 8)。

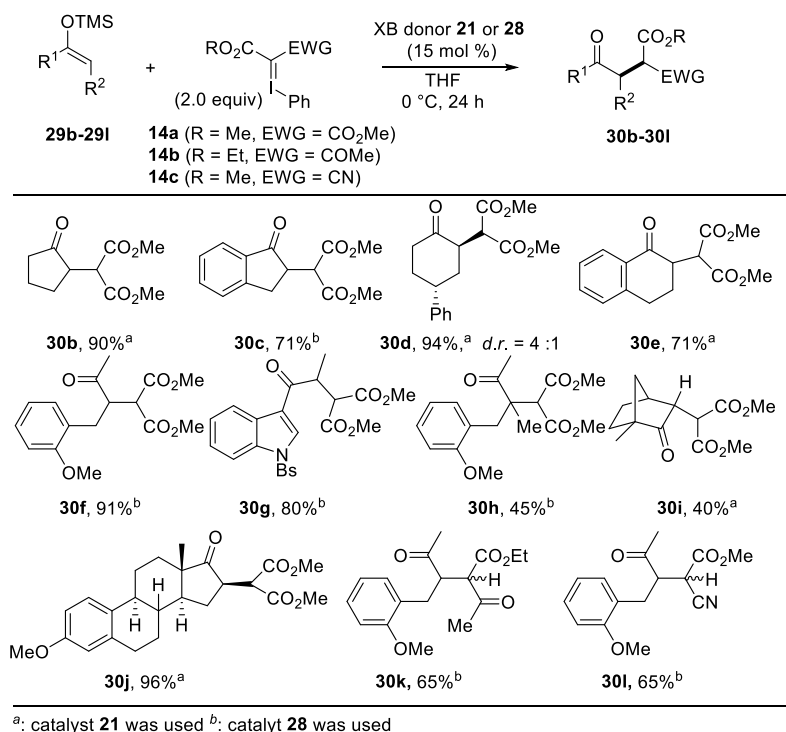
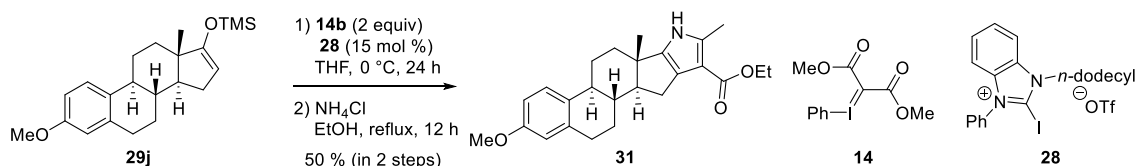


Figure 8. Substrate scope for α -alkylation via electrophilic activation of iodonium ylide

その結果、多様な環状、もしくは鎖状のシリルエノールエーテル **29b-29g** からは良好な収率で目的とする化合物を与え、インドールが存在しても本反応は完全な化学選択性で進行した (Figure 8, **30b-30g**)。また本反応は第 4 級炭素構築にも適用可能であり、さらに樟脳やステロイドといった生物活性化合物由来の基質からも目的物を与えた (**30h-30j**)。また、ジエステルだけでなく、ケトエステルやシアノエステルから誘導化されるヨードニウムイリドを用いても本反応は問題なく進行した。

続いて本反応の合成化学における有用性を示すべく、生物活性化合物の後期修飾によるピロールの導入を試みた。ピロールは様々な天然物にみられる部分構造であり、また縮環ピロールはファルマコフォアとして期待されている骨格である。既存の生物活性化合物を合成終盤でピロールへ誘導化できれば、医薬品探索において有用な手法になると考えた。著者は、ステロイド誘導体 **29j** に対してヨードニウムイリド **14b** を作用させた後、エタノール中塩化アンモニウム存在下加熱還流することでそれを 50% 収率で達成した (Scheme 13)。



Scheme 13. Synthesis of pyrrole for the synthetic application

反応機構解析

本反応へのハロゲン結合への関与及び反応機構に関して知見を得るために NMR 実験を行った。重 THF 中、ハロゲン結合供与体 **21** とヨードニウムイリド **14a** を 1:4 で混合し、イミダゾリウム C-2 位の ^{13}C NMR における化学シフト値の変化を観測した (Figure 9)。

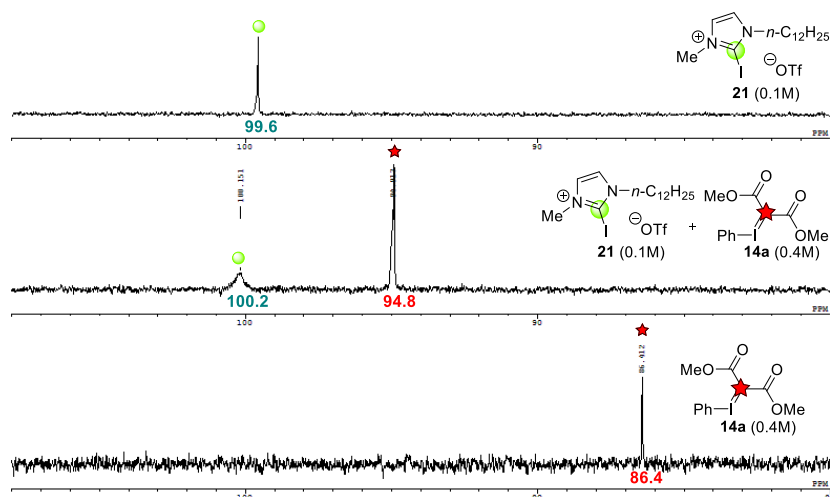


Figure 9. NMR study for electrophilic activation of iodonium ylide by halogen bonding

その結果、ハロゲン結合を形成している際に起こりうるイミダゾリウム 2 位の低磁場シフト(99.6 ppm → 100.2 ppm)が観測され、2つの分子間でのハロゲン結合相互の存在が強く示唆された。また、ヨードニウムイリドについてもイリドの付け根の炭素が大きく低磁場シフトしており(86.4 ppm → 94.8 ppm)、相互作用形成が起きていると考えられる。ヨードニウムイリドの求電子的活性化を伴う反応において、それを分光学的に捉えている例はイリドの分解のためからこれまでになく、ハロゲン結合供与体による温和な活性化によってこれが達成されているならば当該触媒と他のルイス触媒との活性化能の強さという観点における差異を明確にする興味深い結果だと言える。ハロゲン結合相互作用の形成に関しては知見が得られたが、ヨードニウムイリドは炭素と酸素それぞれに負電荷が非局在化しており、そのどちらと相互作用しているかに関しては NMR 実験では知見が得られなかった。そこで、ハロゲン結合供与体がヨードニウムイリドのカルボニル酸素と相互作用した中間体(mode A)、イリド炭素と相互作用した中間体(mode B)それぞれについて B97D/6-311(d, p)レベルで安定化エネルギーの計算を行った(Figure 10)²⁶。

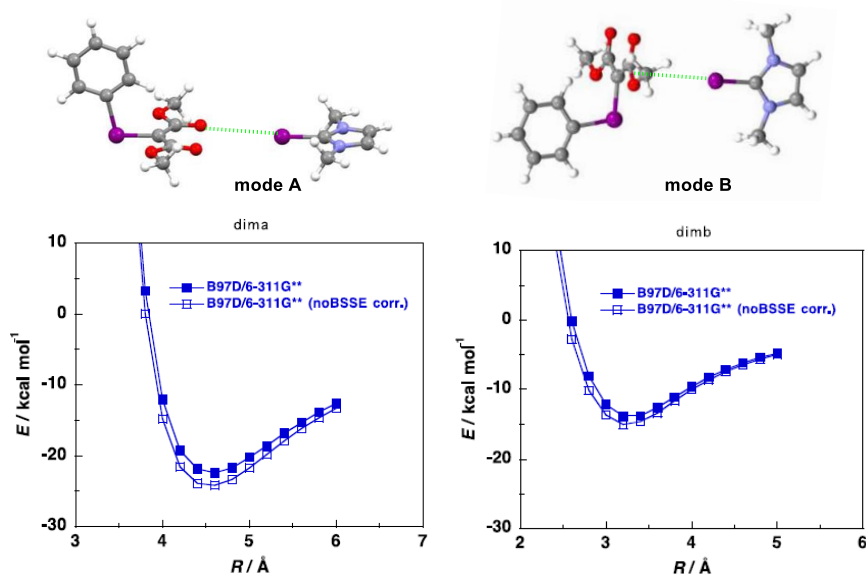
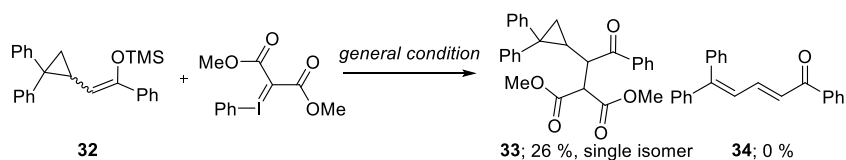


Figure 10. Energy potential of complexes

その結果、mode A のほうが 5 kcal/mol 程度安定であるという知見が得られた。これは、2つの中間体が平衡状態にある場合に 99%以上の比率で mode A として存在することを示している。また、いずれの場合にも原子間距離を離れた場合の安定化エネルギーの減衰は緩やかであり、本相互作用の成分が軌道間相互作用のような短距離力ではなく、静電力や分散力といった長距離力であることが見て取れる。ハロゲン結合の主な要素は静電力、分散力であるため、本結果もハロゲン結合供与体とヨードニウムイリド間のハロゲン結合の形成を支持している²⁷。

最後に、本反応の結合形成段階における機構について知見を得るため、シクロプロパンを持つ基質を用いて反応の検討を行った(Scheme 14)。



Scheme 14. Radical clock experiment

その結果、シクロプロパンの開環は見られず、本反応が2電子移動機構で進行していることが示唆された。

酸塩基非干渉型反応への展開

前項において著者はヨードニウムイリドとハロゲン結合供与体との間の相互作用及びヨードニウムイリドを求電子剤として用いる反応の機構に関して知見を得、ハロゲン結合供与体がヨードニウムイリドを分解させることなく求電子的に活性化することを見出した。前節では求核剤としてシリルエノールエーテルを用いていたが、反応基質としてケトンを利用できれば原子効率に優れた触媒的炭素—炭素形成反応が開発できる。そこで適切なルイス塩基存在下で極性転換型カップリング反応を進行させるために、ハロゲン結合供与型触媒と塩基が共存可能であり、かつヨードニウムイリド試薬を酸塩基協同的に活性化しうる条件の探索を次に行った。

まずハロゲン結合供与体とハロゲン結合供与体と塩基の間の反応系における相互作用について知見を得るために NMR 実験を行った(Figure 11)。すなわち重 THF 中、ハロゲン結合供与体と種々の pK_b を持つ塩基を 1:1 で混合し、イミダゾリウム 3,4 位の ^1H NMR における化学シフト値の変化を観察した。またヨードニウムイリドを添加した場合と比較した。

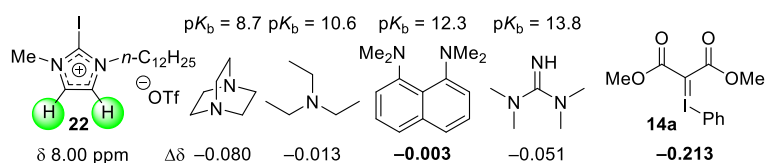


Figure 11. NMR experiments for the estimation of interaction with bases

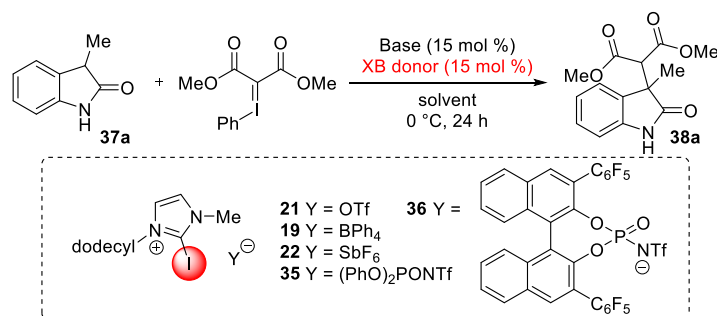
その結果、ハロゲン結合供与体と強い相互作用を形成することが知られている 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、テトラメチルグアニジン(TMG)を添加した場合にもその化学シフトの変化は 0.051 ppm 程度であったのに対し、ヨードニウムイリドを添加した場合には 0.213 ppm と、それと比較し非常に大きな変化が見られた。こ

これは、ヨードニウムイリドがより強くハロゲン結合供与体と相互作用しうることを示唆すると考えられる。すなわち、ハロゲン結合供与体と塩基が相互作用していたとしてもヨードニウムイリドを添加することによってその会合を乖離し、酸塩基協同反応が可能となるという仮説が成り立つ。

反応条件最適化

上述の仮説の下、基質として 3-メチルオキシインドール **37a** を選択し、ハロゲン結合供与体 **21** 存在下ヨードニウムイリドとの酸化的結合形成反応を試みた (Table 3)。

Table 3. Optimization for Acid-Base cooperative reaction



entry	Base	XB donor	solvent	yield (%) ^a
1	proton sponge	21	THF	23
2	DABCO	21	THF	trace
3	Et ₃ N	21	THF	trace
4	TMG	21	THF	18
5	proton sponge	19	THF	12
6	proton sponge	22	THF	18
7	proton sponge	35	THF	33
8	proton sponge	36	THF	71
9	proton sponge	none	THF	0
10	none	36	THF	0
11	Phosphazene P-4 base	36	THF	70
12	proton sponge	36	MeCN	70
13	proton sponge	36	toluene	0

^a Yield was determined by ¹H NMR using dimethylsulfone as internal standard.

その結果、比較的塩基性の強い proton sponge もしくは TMG を用いた場合に目的物が 18%、23% 収率でそれぞれ得られた (entries 1-4)。更なる収率の向上を目指し、続いてハロゲン結合供与体の対アニオンの検討を行った。その結果、テトラフェニルボレート、SbF₆ を対アニオンとする触媒を用いた場合には収率に大きな変化がなかった一方で、ビナフチル骨格を持つスルホニルリン酸イミドをカウンターアニオンとする触媒

を用いた時に顕著な収率の向上が見られた(entries 5-8)。なお、本反応はハロゲン結合
 供与体、もしくは塩基を添加しなかった場合には反応が進行しなかったことから、2つ
 の触媒が協働的に作用していることが示唆される(entries 9-10)。特筆すべきことに、
 Phosphazene P-4 塩基といった著しく塩基性が強く、定量的にオキシインドールを脱プロ
 トン化しエノラートを与える触媒を用いても2つの触媒の失活は見られず、本戦略
 の適用範囲の広さが示された。続いて、反応溶媒の検討を行った。MeCN は目的物を
 与えた一方で、toluene を用いた場合には目的物は得られなかった。以上の条件検討の
 下、entry 8 に示す、proton sponge とハロゲン結合供与体 **36** を触媒として THF 中添加
 するような条件を最適条件としてその後の検討を行うこととした。

基質適用範囲の検討

得られた最適条件を用いて、基質適用範囲の検討を行った(Figure 12)。

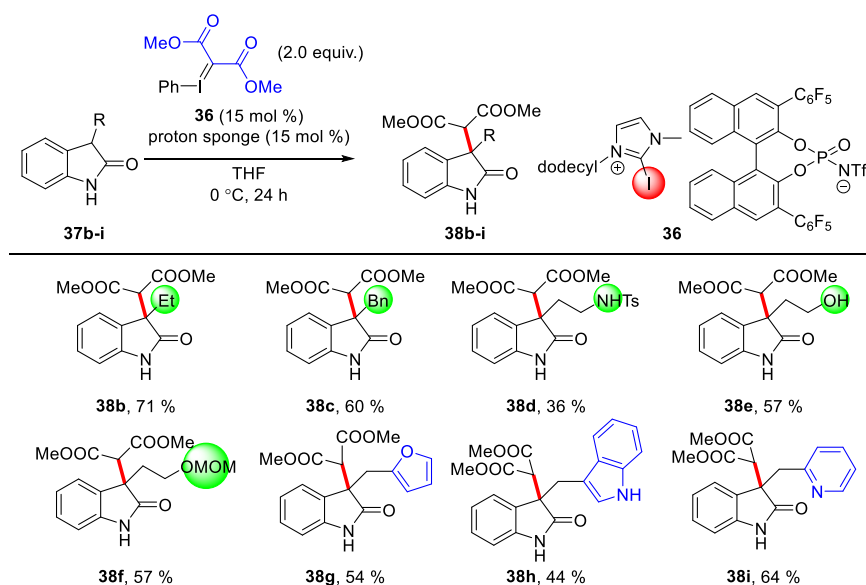


Figure 12. Substrate scope for acid-base synergistic reaction

その結果、エチル基やベンジル基を持つオキシインドール(**37b-37e**)からは中程度から
 高収率で目的物 **38b-38e** が得られた。また、スルホンアミドやアルコールが基質に存
 在する化合物、強酸性条件に不安定な保護基をもつ化合物からも問題なく目的物を与

えた。さらに興味深いことに、強酸性条件下ヨードニウムイリドと反応するフラン、インドール、トランスイリド化を起こす可能性のあるピリジンを持つ基質からも中程度の収率で目的物を与えた。

最後に、本反応におけるハロゲン結合の関与、そして本戦略の他の触媒系と比較した際の優位性について知見を得るために種々の比較検討を行った (Figure 13)。ヨウ素を水素に置換したような触媒を用いた場合には反応が全く進行しなかったことから、本反応におけるハロゲン結合の関与が示唆される。また、銀塩、ブレンステッド酸、ヨードニウムイリドを強く活性化することが知られている $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、水素結合供与体、酸塩基協働型触媒を用いた場合にも反応は全く進行しなかった。本戦略の他の触媒と比較した際の優位性を示す結果であると言える。

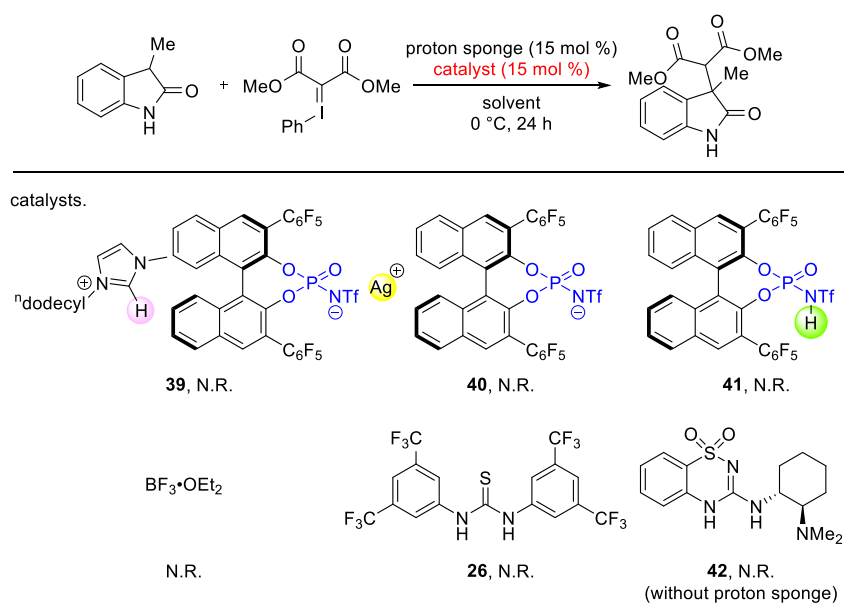


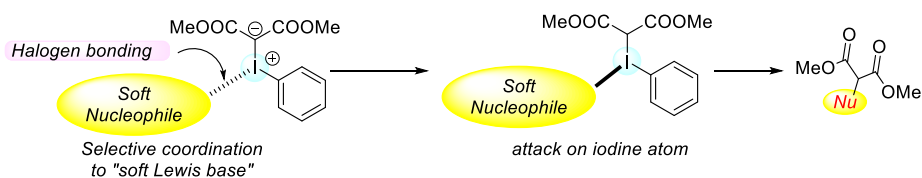
Figure 13. Control experiments

第三章

ヨードニウムイリドを用いたチオアミド選択的化学変換
の開発

研究背景

前節において、ヨードニウムイリド試薬の活性化にハロゲン結合供与型触媒が極めて有効に機能することを示した。一方で、ヨードニウムイリドをはじめとした3価の超原子価ヨウ素自体もハロゲン結合供与体として機能する。著者はその機能に注目し、前章で利用したヨードニウムイリドをハロゲン結合供与体として利用すれば、多様な硬い有機官能基存在下にも“軟らかい”官能基のみをより温和な条件下で化学選択的に活性化できると期待した(Scheme 15)。



Scheme 15. Strategy for selective transformation of iodonium ylide

しかしながらヨードニウムイリドのヨウ素には2つの電気陰性部位が存在しており、その配位を制御しなければ望みの化合物を高収率で得ることはできない^{28,29,30}。

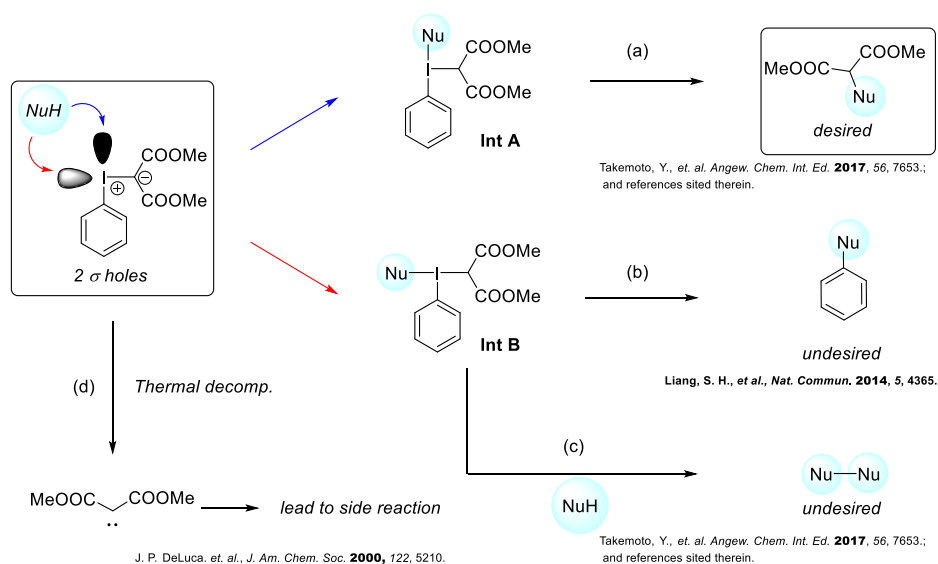
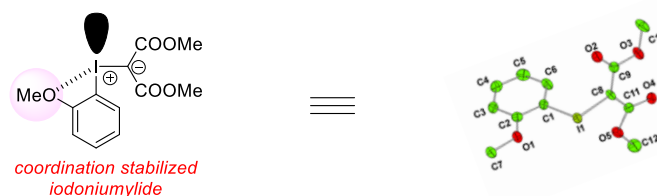


Figure 14. Difficulty of use of iodonium ylide as an electrophile

即ち、ヨードニウムイリドの芳香環とヨウ素の C-I 結合の反結合性軌道に求核剤が配位した場合には目的物が得られるものの(Figure 14a)、イリド炭素とヨウ素 C-I 結合の反結合性軌道に配位した場合には、芳香環に求核剤が付加した化合物が得られる。(Figure 14b)、さらにもう一分子の求核剤がいずれの中間体(Int A,B)に直接付加しても二量化体も与える可能性がある(Figure 14c)。また、ヨードニウムイリドは室温程度で熱分解し、フリーカルベンを生じることが知られており、その抑制も課題となる(Figure 14d)³¹。第二章では、ヨードニウムイリド試薬と求核剤(シリルエノールエーテルやエノラート)それぞれのハロゲン結合供与型触媒に対する相互作用の大きさに違いがあったため、前者の化学選択的活性化が可能であった。しかし、硫黄をはじめとするハロゲン結合供与体と強く相互作用する原子を求核剤として用いる場合には、同じ戦略は適用できない可能性があり、新たな活性化機構を考察する必要がある。そこで著者はヨードニウムイリドの芳香環置換基を検討することで、触媒による活性化を必要とせず、かつ反応性と安定性の制御がオルト位置置換基により可能な新規ヨードニウムイリド試薬の開発を計画した。

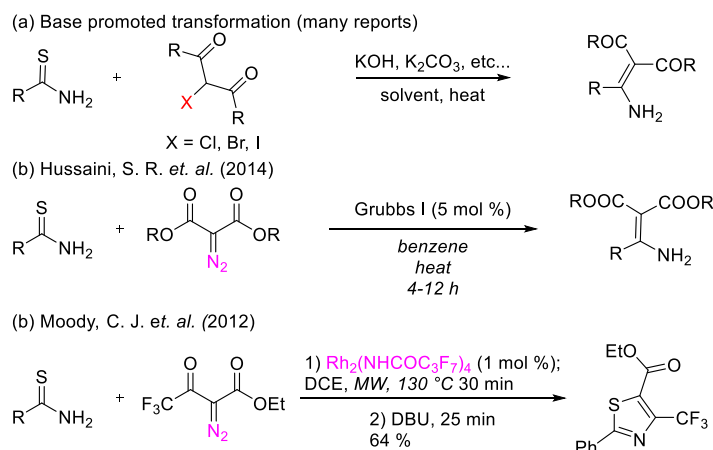


Zhdankin, V. V., et al. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3170.

Figure 15. Effect of coordination to iodoniumylide

2012年 Zhdankin らは、ヨードニウムイリドのオルト位への配位性置換基導入によってイリドの安定性が向上し、さらに片方の静電部位へ置換基が配位することを報告している³²(Figure 15)。著者は本報告に注目し、芳香環オルト位の検討によって安定性を保持したままハロゲン結合供与能、および所望の配位形式を制御できると期待した。上述の戦略の下、求核剤としてチオアミドに着目し、そのヨードニウムイリドとの反

応を計画した。チオアミドはペプチド等由来のアミドから容易に誘導化できるうえ、チオアミド自体は生体内には存在しないことから、その効率的化学変換法の開発は生体直行型反応への応用が期待され、近年注目を集めている³³。その中でもこれまでに、アルキル化反応について多くの研究がなされており、適切な位置にカルボニル基を配置することによって生物活性化合物にみられるエナミノンもしくはチアゾールへとそれぞれ変換されることが知られている(Scheme 16)。この時に、1,3-ジエステルを作用させるとエナミノンが、ケトエステルもしくはジケトンを用いるとチアゾールへと誘導化され、基質によって生成物を制御することが可能である。エナミノンは酸性条件下対応するアミンを放出することからプロドラッグとしての応用が期待される³⁴。また、チアゾールは多くの生物活性天然物に含まれる骨格であり、それを介した複雑分子連結法の開発は合成化学分野において有用である³⁵。古くは、チオアミドに対して強塩基存在下ハロゲン化アルキルを作用させることでそのような反応が進行することが知られているが、強塩基を用いる性質故、官能基許容性に乏しいという問題を抱えていた(Scheme 16a)。また、Moody、Hussainiらはそれぞれ金属カルベノイド種を作用させることによって同様の化学変換が達成されることをそれぞれ見出している^{36,37}。本報告は中性条件で進行することから強塩基を用いる手法と比較して官能基許容性の面で優れている方法論といえるが、チオアミドの金属への配位による触媒の失活のため高温条件を必要とし、さらに一般的に金属カルベン錯体は活性プロトン存在下 O-H 挿入反応が進行することから複雑分子への適用は困難である³⁸。そこで著者は、Figure 14 に示した戦略に従い本化学変換を温和に達成し、それを複雑分子の修飾に適用することを本研究の主目的とした。

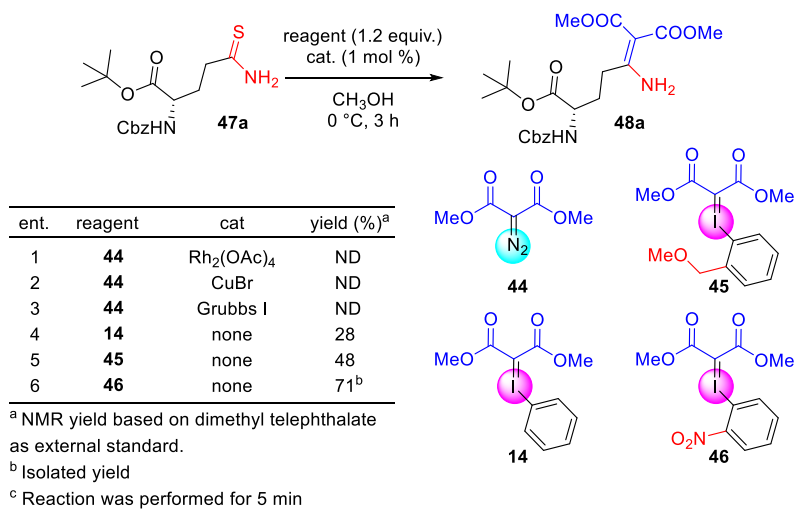


Scheme 16. Recent examples of transformation of thioamide

反応条件最適化

上述の作業仮説に基づき、まずエナミノン合成における反応の検討を行った (Table 4)。ペプチドへの展開を指向し、グルタミン誘導体 **47a** を基質として選択し、メタノール中 0°C で条件を探索したところ、これまでに報告されているジアゾエステル **44** と金属触媒を用いた場合にはチオアミドの金属への配位からか反応が全く進行しなかった (entries 1-3)。一方で、求電子剤としてヨードニウムイリド **14** を用いた場合には低収率ではあるものの目的とするエナミノン **48a** を与えた (entry 4)。続いてさらなる収率の向上を目指し、ヨードニウムイリドの置換基の検討を行った。その結果、オルト位に配位性の置換基を持つヨードニウムイリド **45** を用いた場合に収率の向上が見られ 48% 収率で目的物が得られた (entry 5)。そこでオルト位置置換基の検討を行い、最終的に 71% 収率で目的物を与えたニトロ基を有するヨードニウムイリド **46** を最適試薬として選択することとした (entry 6)。

Table 4. Optimization of reaction condition



基質適用範囲の検討

得られた最適条件を用いて、基質適用範囲の検討を行った (Figure 16)。

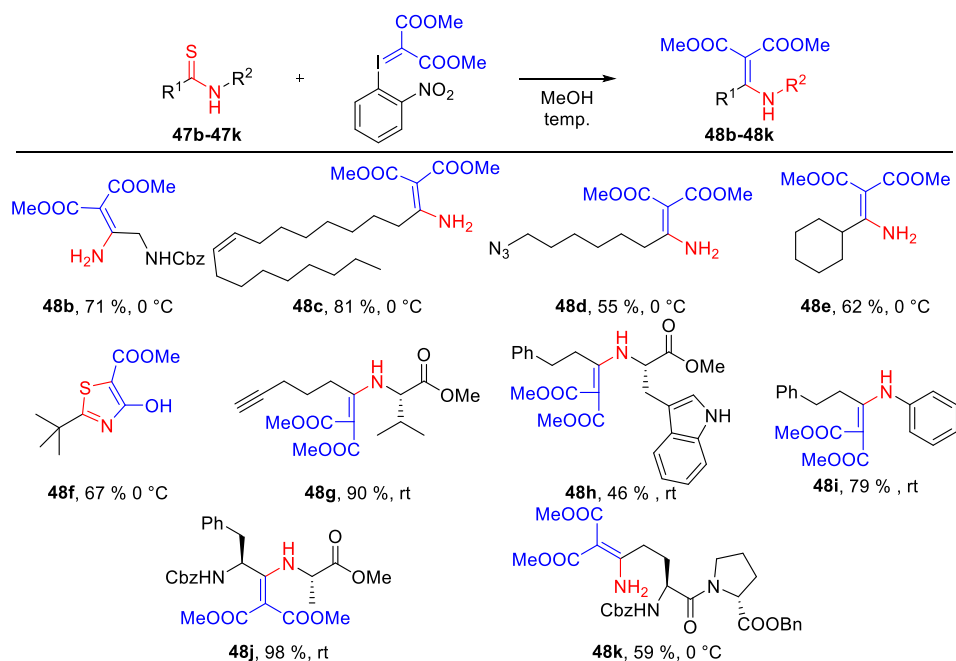


Figure 16. Substrate scope for thioamide transformation

その結果、グリシンアミド、オレアミド由来のチオアミドからは良好な収率で目的物を与え、さらにアジドを持つ基質も本反応に適用可能であった (**48b-48e**)。なお、 α

位が全炭素第 4 級炭素の場合には立体障害によるものか、脱硫が進行せずに縮合に次ぐ芳香化を経てチアゾールへと誘導化された (48f)。また本反応は 2 級のチオアミドにも適用可能であり、アルキン、インドール、アルコールを分子内に持つような基質、ジペプチドの主鎖をチオアミドへと変換した基質からも良好な収率で目的物を与えた (48g-48)。さらに、ジペプチドのグルタミン側鎖を選択的にチオアミド化した基質からも完全な化学選択性で目的物が得られた (48k)。

ヨードニウムイリド合成に関する最適化

ジエステル由来のヨードニウムイリドからエナミノンを合成する手法を確立したので、続いて複雑化合物へのチアゾール導入法の開発に着手することとした。前述の通り、ケトエステル由来のヨードニウムイリドを用いることでそれは達成されるが、複雑化合物の連結に本方法論を適用するためには、ヨードニウムイリドの合成に過酷な条件は避けるべきである。しかしながらこれまで報告されているヨードニウムイリド合成では KOH といった強塩基を用いる必要があり、ペプチド等の複雑化合物の分解やエピメリ化が懸念される³⁹。そこで我々は過去の文献を参考に種々条件を検討し、最終的に求核剤 **50** と ArI(OAc)₂**49** に対してアセトニトリル中 HFIP を添加したうえで、塩基として 2,6-lutidine を作用させることによって目的とするイリド **51** が得られることを見出した (Figure 17)。

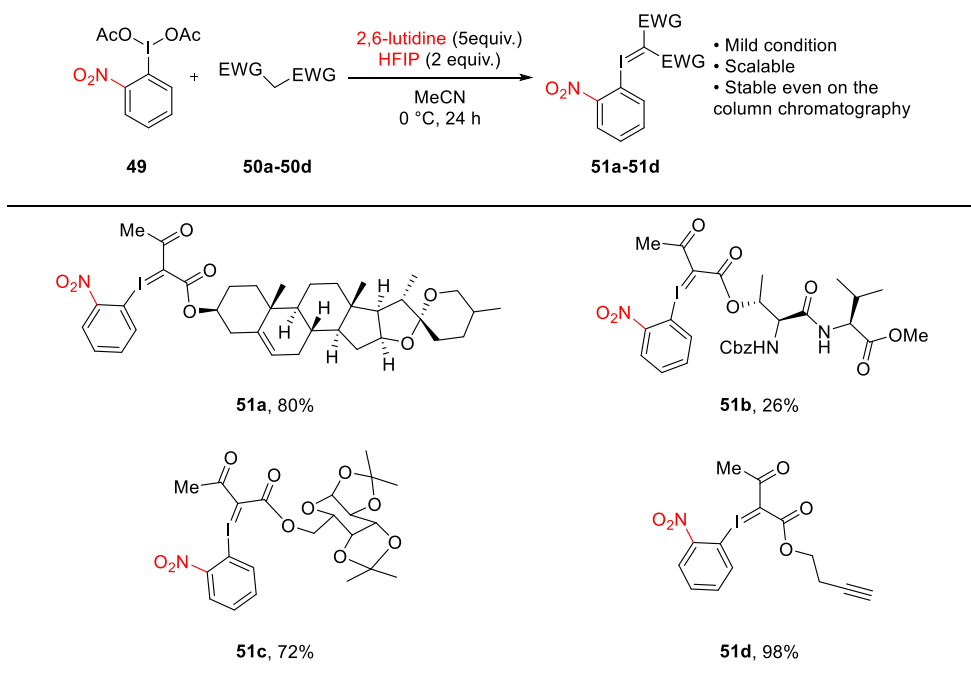


Figure 17. Synthesis of various iodoniumylide via established method

本法はエステルとしてステロイドやアミノ酸が存在しても問題なく進行し、また **51b** に関しては、収率は低いものの硝基の配位による安定化からかカラムクロマトグラフィーによって生成できるほどに安定であり、エピメリ化も全く観測されなかった (**51b**)。さらに、ペプチドへの導入によって溶解性の向上等が見込める糖や続くクリック反応による分子導入等が可能なアルキンも本反応条件で安定であった (**51c-51d**)

ヨードニウムイリドに関する基質的能範囲の検討

得られたヨードニウムイリドを用いて、基質適用範囲の検討を行った(Figure 18)。オレアミド誘導体と反応を行った後に、芳香化のため酢酸を添加した結果、どの場合にも反応は良好に進行し、目的とするチアゾールを良好な収率で与えた。

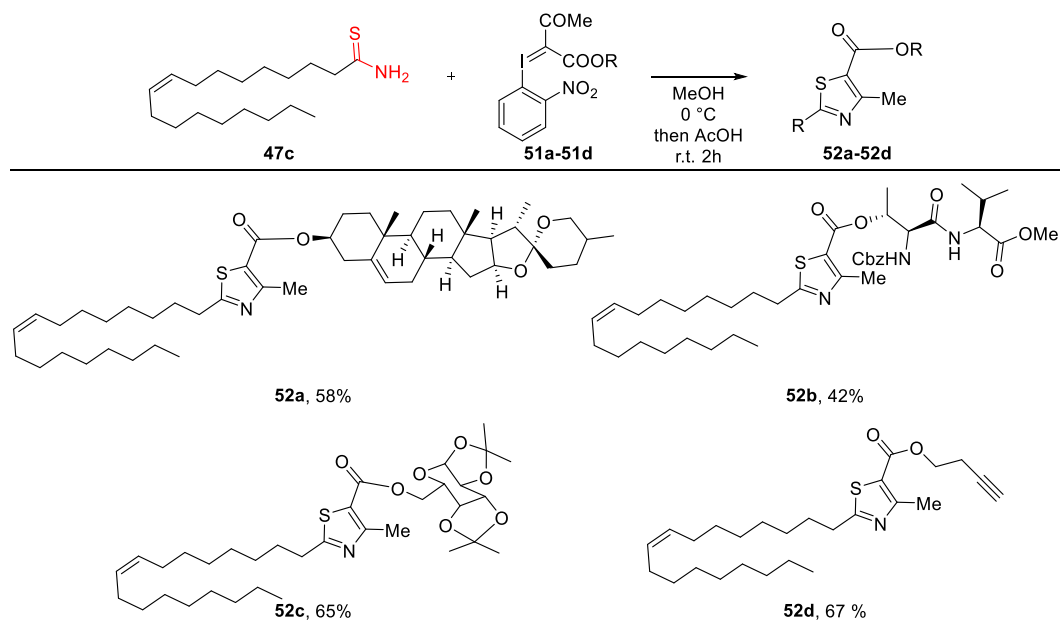


Figure 18. Substrate scope for iodoniumylides

反応機構解析

本反応における置換基効果について知見を得るために、以下に示す計算化学実験を行った。

(1) 反応前中間体について

チオアセトアミドとアセト酢酸メチル由来のヨードニウムイリドを用いて、相互作用解析を行った。B97D/6-31G(d,p)レベルで構造最適化を行った後に、相互作用解析はB97D/6-311G(d,p)レベルで一点計算を行い、Counterpoise 補正により基底関数重ね合わせ誤差 (Basis Set Superposition Error: BSSE) を補正した。錯体生成の際の安定化エネルギー (E_{form}) はチオアミドおよびヨードニウムイリド 2 分子の相互作用エネルギー (E_{int}) に錯体の生成の際の分子構造の変形に伴うエネルギー (E_{def}) 加えることによって算出した²³。

まず、芳香環状に置換基がないヨードニウムイリドについて計算を行った (Figure 19A)。最も安定であった Figure 19A の構造において、チオアミドの硫黄原子とヨードニウムイリドのヨウ素原子の距離は 3.25 Å であった。また、芳香環 C-I-S のなす角度も 173 ° であり、芳香環 C-I 結合のシグマホールと相互作用、すなわちハロゲン結合

の関与が強く示唆された。さらに、チオアミドとケトンカルボニル酸素間に水素結合も観測され、錯体生成エネルギー (E_{form}) は、 $E_{\text{int}} = -16.8 \text{ kcal/mol}$ と $E_{\text{def}} = +3.2 \text{ kcal/mol}$ により -13.6 kcal/mol と算出することができた。一方で、イリド C-I 結合の σ^* 軌道の方角にもチオアミドとの相互作用部位があるためか、Figure 19B のように様々な局所安定構造が得られた ($E_{\text{form}} = -13.5 \text{ kcal/mol}$, $E_{\text{int}} = -15.0 \text{ kcal/mol}$ と $E_{\text{def}} = +1.5 \text{ kcal/mol}$)。

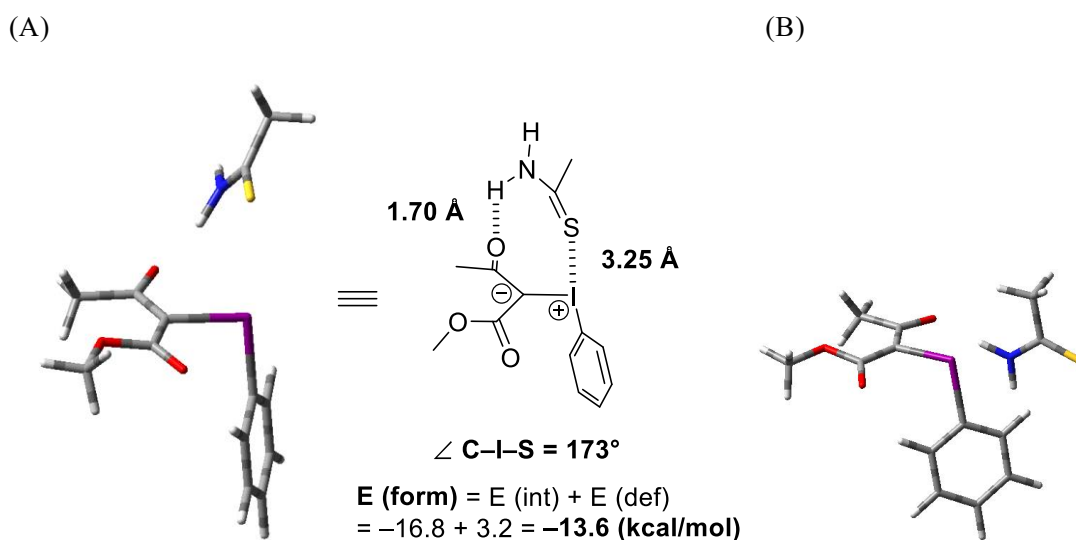


Figure 19. 無置換ヨードニウムイリドとチオアミドの相互作用

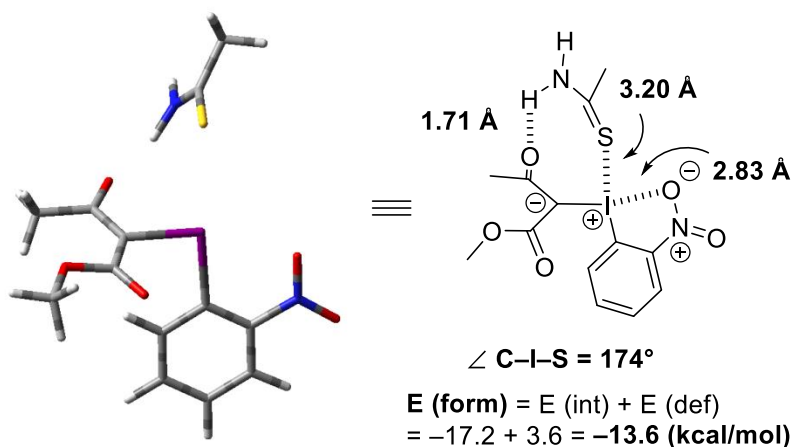


Figure 20. オルト位にニトロ基を有するヨードニウムイリドとチオアミドの相互作用

次に、オルト位にニトロ基を有するヨードニウムイリドとの相互作用解析を行った

(Figure 20)。その結果、Figure 19A と同様の局所安定構造が得られたが、Figure 19B のようなイリド C-I 結合の σ^* 軌道の方向でのチオアミドとの相互作用は観測されなかった。これはオルト位のニトロ基がヨウ素原子に配位することによって、チオアミドの配位を妨げているためだと考えられる。

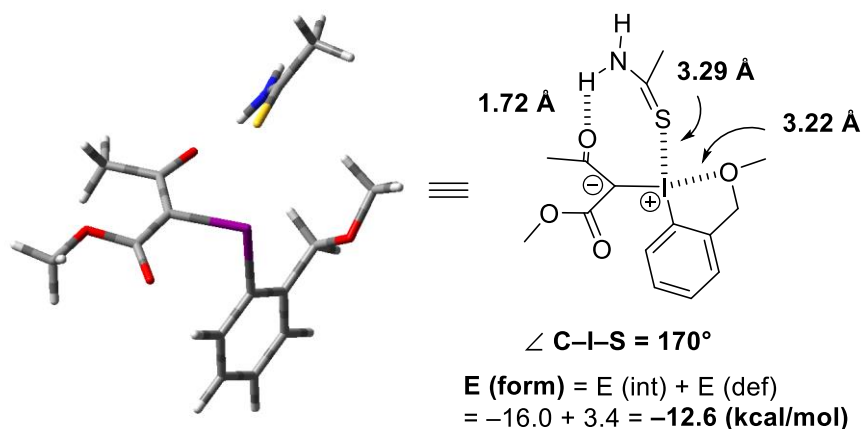


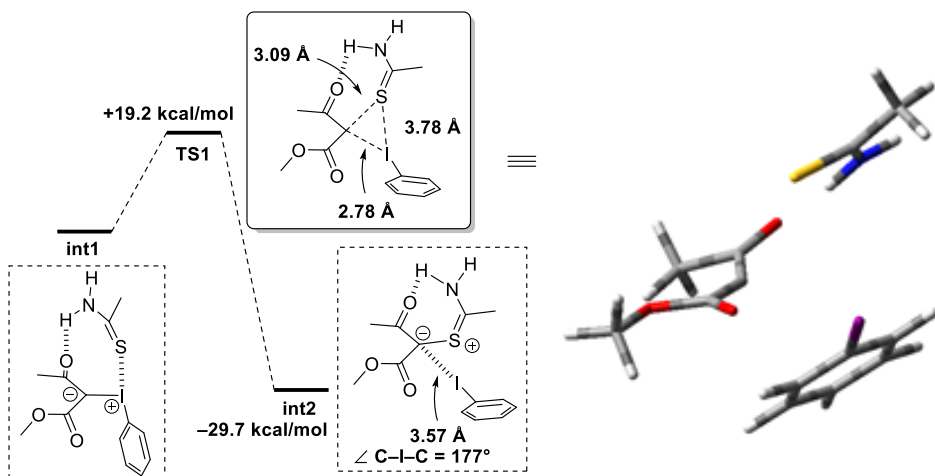
Figure 21. オルト位にメトキシメチル基を有するヨードニウムイリドとの相互作用

次に、オルト位にメトキシメチル基を有するヨードニウムイリドとの相互作用解析を行った (Figure 21)。同様に、Figure 19A と同様の局所安定構造が得られたが、Figure 19B のようなイリド C-I 結合の σ^* 軌道の方向でのチオアミドとの相互作用は観測されず、オルト位置換基の配位効果が示唆された。相互作用エネルギーは Figure 20 の電子求引基の場合よりも、約 1.0 kcal/mol 程度小さいことがわかった。

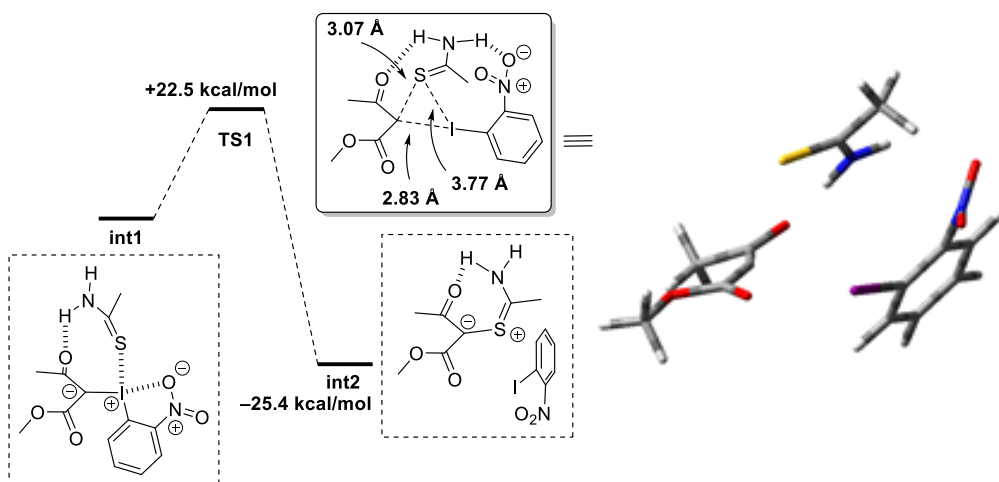
(2) 遷移状態について

先に得られた初期構造を用いて QST3 法によって遷移状態を探索した。計算は B97D/6-31G(d,p) レベルで行い、それぞれ虚の振動が 1 つであることを確認した。また、反応生成物についても、同じレベルで構造最適化を行い反応前後でのエネルギーを算出した。結果を Figure 22 に示す。

A. 無置換ヨードニウムイリド



B. オルト位にニトロ基を有するヨードニウムイリド



C. オルト位にメトキシメチル基を有するヨードニウムイリド

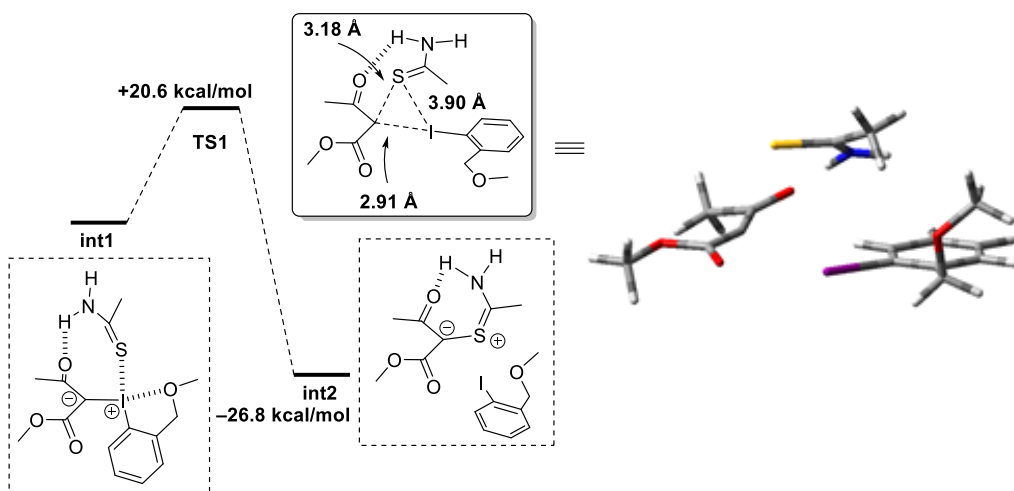


Figure 22. S-I 結合形成段階における遷移状態

いずれの場合もイリド炭素、硫黄、ヨウ素原子からなる三員環の遷移状態を経てチオアミドとのイリド交換反応が進行し、その活性化エネルギーはおよそ 20 kcal/mol 程度であることが示唆された。すなわち、ヨードニウムイリドの芳香環状の置換基は遷移状態の活性化エネルギーの低下にはあまり影響していないことがわかった。また、イリド交換後の中間体は 20-30 kcal/mol ほど安定であることから、逆反応は進行しないことも示された。反応前中間体の効率的な形成が本反応の進行に重要であり、その効率的な形成にオルト位の配位性の置換基が重要であることが示唆される。

総括

以上述べたように著者は、ハロゲン結合相互作用の“柔らかい”特徴を活かした新規化学変換法の開発に取り組み、①ケイ素—ハロゲン結合の活性化を基盤としたアルコールと有機ケイ素化合物のカップリング反応、②ヨードニウムイリドのハロゲン結合による活性化を用いた酸塩基協働型反応、③ヨードニウムイリドを用いたチオアミドの化学選択変換反応の3つを達成した。

アルコールと有機ケイ素化合物とのカップリング反応では TMSI の活性化によるケイ素上のルイス酸性の向上に続くアルコールの活性化を行い、そして脱離したヨウ化物イオンを求核剤によって再度捕捉するという戦略を用いることでこれまでほとんど報告されていなかった脱離反応におけるハロゲン結合供与体の触媒的利用を達成した。

また、ヨードニウムイリドのハロゲン結合による活性化を基盤とした反応開発においては、これまでその不安定性のために求電子的活性化が困難であったヨードニウムイリドがハロゲン結合供与体によって効率的に活性化されることを見出し、それをシリルエノールエーテルとの反応へと応用した。さらにハロゲン結合供与体と“硬い”塩基がほとんど相互作用しないことを示し、上述の反応を酸塩基協働反応へと展開した。本研究を契機としてヨードニウムイリドを求電子剤として用いる反応、ハロゲン結合供与体の酸塩基協働反応への適用を利用する戦略が発展していくことを期待したい。

さらに、ヨードニウムイリドとチオアミドの化学選択的反応については、オルト位置置換基の検討によってヨードニウムイリドのハロゲン結合供与能および安定性を巧みに制御し反応を良好に進行させることに成功した。ヨードニウムイリド自体の合成法についても改良法を提示し、複雑な骨格を有する試薬の合成及び鍵反応への適用を成し遂げた。これまでにヨードニウムイリドを柔らかい求電子剤との直接的反応は殆ど報告されておらず、本研究は独自の戦略の妥当性を提案できた点で価値があると考えられる。

実験項

1. General information

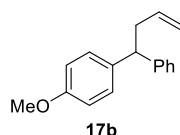
All non-aqueous reactions were carried out under a positive atmosphere of argon in dried glassware unless otherwise noted. Solvents and materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Column chromatography was performed on Cica silica gel 60 (230–400 mesh) or flash column chromatography was performed on Cica silica gel 60 (spherical/40–100 μm). Reactions and chromatography fractions were analyzed employing pre-coated silica gel plate (Merck Silica Gel 60 F₂₅₄). IR spectra were measured on JASCO FT/IR-4100. Unless otherwise noted, ¹H NMR spectra were recorded with JEOL ECP-500 or JEOL ECS-400 spectrometers and chemical shifts are reported in δ (ppm) relative to TMS (in CDCl₃) as internal standard. Unless otherwise noted, ¹³C NMR spectra were also recorded using JEOL ECP-500 or JEOL ECS-400 spectrometers and referenced to the residual CHCl₃ or CH₂Cl₂ signals. ¹H NMR multiplicities are reported as follows: b = broad; m = multiplet; s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet. High-resolution mass spectra were obtained on a Shimadzu LCMS-IT-TOF fitted with an ESI. Chiral substrate (**17b**) was prepared by the separation using a DAICEL chiral preparation column (YFLC AI-580 CHIRAL FLASH[®] IC, Particle size = 20 μm , Dimensions = 30mm ϕ \times 100mm, Hexane : *i*PrOH = 99 : 1). An Enantiomeric excess was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) analyses. Nitromethane was dried by molecular sieves 3 Å . Unless otherwise noted, all materials and solvent were purchased from Tokyo Kasei Co., Aldrich Inc., and other commercial suppliers and were used without purification. All non-commercially available substrates were prepared according to the literature procedure as indicated below.

2. General procedure for allylation reaction.

To a mixture of **16** (0.50 mmol), catalyst **13** (0.080mmol), and allyltrimethylsilane (82.2 mL, 0.50 mmol) in nitromethane (1 mL) was added I₂ (20.3 mg, 0.080 mmol) under Ar. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 h. Then, the reaction mixture was concentrated under

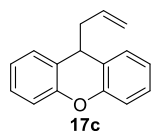
reduced pressure. Purification by flush column chromatography gave corresponding compound **17**.

The compound characterization data for **17a**⁴⁰, **17b**⁴¹, **17c**³⁴, **17d**⁴², **17f**⁴³, **17g**⁴⁴, **17i**³⁷, **17j**⁴⁵, **17k**⁴⁶, **17l**⁴⁷, **17m**⁴⁸ were all identical to the literature data.



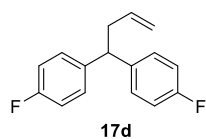
1-Methoxy-4-(1-phenylbut-3-en-1-yl)benzene (**17b**)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 7.28–7.13 (m, 7H), 6.84–6.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.72 (ddt, *J* = 17.6, 11.8, 6.7 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.88–2.77 (m, 2H)



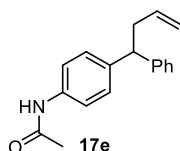
9-Allyl-9H-xanthene (**17c**)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 7.26-7.16 (m, 4H), 7.04 (m, 5H), 5.69-5.59 (ddt, *J* = 17.6, 11.8, 6.7 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.48 (t, 2H).



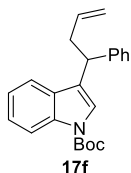
4,4'-(But-3-ene-1,1-diyl)bis(fluorobenzene) (**17d**)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ: = 7.17-7.14 (4H, m), 6.97 (dt, *J* = 13.9, 3.5 Hz, 4H), 5.73-5.63 (1H, m), 5.04-4.95 (2H, m), 3.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.77-2.73 (2H, m)



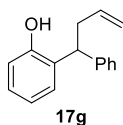
***N*-(1-Phenylbut-3-en-1-yl)phenylacetamide (17e)**

IR (ATR): 3298, 3259, 2915, 2843, 1664, 1604, 1545, 782 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 7.39 (m, 4H), 7.22–7.17 (m, 5H), 5.68 (ddt, J = 17.6, 12.0, 6.8 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 17.6, 1.6 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.79 (d, 2H, J = 9.0, 2H), 2.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.5, 144.4, 140.4, 136.7, 135.9, 128.3, 127.8, 126.1, 120.0, 116.3, 50.6, 39.9, 24.4; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 266.1539, Found: 266.1527.



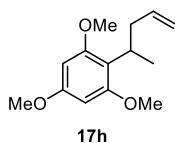
***tert*-Butyl 3-(1-phenylbut-3-en-1-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (17f)**

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 7.51 (s, 1H), 7.31-7.08 (m, 9H), 5.79 (1H, tt, J = 13.6, 4.9 Hz), 5.07 (ddt, J = 17.6, 11.8, 6.7 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 1.68 (s, 9H).



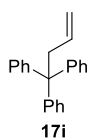
2-(1-Phenylbut-3-en-1-yl)phenol (17g)

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ : = 7.30-7.23 (5H, m), 7.18 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.04 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.82 (m, 2H).



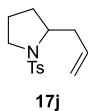
1,3,5-Trimethoxy-2-(pent-4-en-2-yl)benzene (17h)

IR (ATR): 2956, 2836, 1590, 1203, 1151, 782, 785 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 6.12 (s, 2H), 5.70 (ddt, J = 17.6, 11.8, 6.7 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.39 (m, 1H), 2.41 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.1, 158.9, 115.1, 114.3, 92.8, 91.0, 55.6, 55.2, 55.1, 39.4, 29.1, 19.0; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 237.1485, Found: 237.1492.



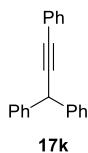
But-3-ene-1,1,1-triyltribenzene (17i)

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 7.28-7.17 (m, 15H), 5.65 (ddt, J = 17.6, 11.8, 6.7 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.44-3.42 (m, 2H).



2-Allyl-1-tosylpyrrolidine (17j)

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.74 (ddt, J = 17.6, 12.1, 6.7 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 2H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.67-1.46 (m, 4H).



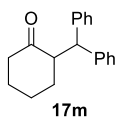
Prop-2-yne-1,1,3-triyltribenzene (17k)

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 7.49-7.43 (m, 5H), 7.35-7.09 (m, 10H), 5.21 (s, 1H).



2,2-diphenylacetone (17l)

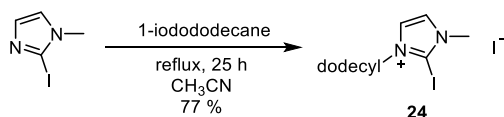
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 7.40-7.26 (m, 10H), 5.14 (s, 1H).



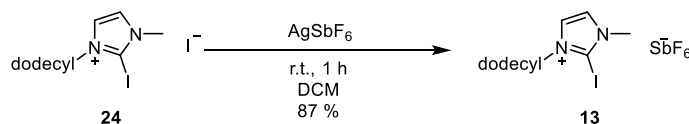
2-Benzhydrylcyclohexan-1-one (17m)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 7.30-7.05 (m, 10H), 4.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.41-3.39 (m, 1H), 2.44-2.24 (m, 2H), 2.08-1.89 (m, 1H), 1.84-1.57 (m, 4H), 1.42-1.33 (m, 1H)

3. Preparation of XB donor catalysts

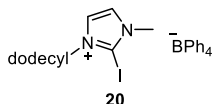


To a solution of 2-iodo-1-methyl-1*H*-imidazole (2.92 g, 14.0 mmol) in CH₃CN was added 1-iodododecane (5.15 mL, 21.0 mmol). The reaction mixture was stirred under reflux for 25 hours. Then the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was recrystallized from CHCl₃ and *n*-hexane to give desired product **24** as yellow solid (5.47 g, 77 %). Mp: 66–70 °C; IR (ATR): 2920, 2851, 1256, 1208, 786, 779 cm⁻¹; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.43 (bd, 1H), 7.32 (bt, 1H), 4.19 (t, 2H, *J* = 7.6), 3.95 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.26 -1.33 (m, 18H), 0.88 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ = 124.9, 123.4, 114.9, 52.6, 39.7, 32.1, 30.3, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 26.4, 22.9, 14.1; HRMS (ESI): calcd. for C₁₆H₃₀IN₂ ([M-I]⁺): 377.1448, Found: 377.1431., ([I]⁻): 126.9050, Found: 126.9044.



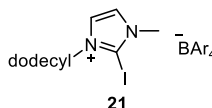
To a solution of **24** (467.0 mg, 0.92 mmol) in DCM was added AgSbF₆ (412.3 mg, 1.20 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. Then, the reaction mixture was filtered on Celite pad followed by concentrating under reduced pressure. Purification by silica gel column chromatography gave desired product **13** (488.1 mg, 87 %).; IR (ATR): 3662, 3169, 2916, 2852, 1499, 1471, 762 cm⁻¹; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.65 (bd, 1H), 7.57 (bd, 1H), 4.14 (t, 2H, *J* =

7.2), 3.93 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.26 -1.35 (m, 18H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 127.3, 125.8, 94.6, 40.0, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.1, 26.3, 22.8, 14.0$; *Anal.* Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_2\text{Sb}$: C, 31.35; H, 4.93; N, 4.57. Found: C, 31.63; H, 4.94; N, 4.61.



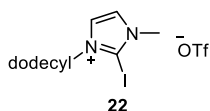
3-Dodecyl-2-iodo-1-methyl-1H-imidazol-3-ium tetraphenylborate (20)

(75 %) IR (ATR): 3054, 2999, 2852, 1479, 1425, 732, 703 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46$ (m, 8H), 6.99 (t, 8H, $J = 7.6$ Hz), 6.85 (t, 4H, $J = 6.8$ Hz), 6.01 (bd, 1H), 5.87 (bd, 1H), 3.41 (bt, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 1.26 -1.35 (m, 18H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3Cl) $\delta = 136.1, 126.1, 125.8, 124.5, 121.9, 94.6, 52.2, 38.5, 31.8, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.9, 26.0, 22.7, 14.1$ (one carbon was not observed.); HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{IN}_2$ ($[\text{M}-\text{BPh}_4]^+$): 377.1448, Found: 377.1431., $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{B}$ ($[\text{BPh}_4]^-$): 319.1668, Found: 319.1653.

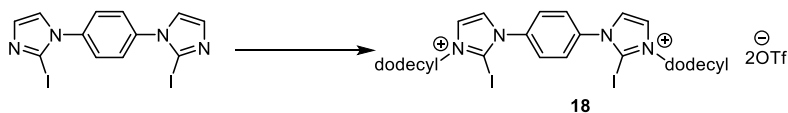


3-Dodecyl-2-iodo-1-methyl-1H-imidazol-3-ium tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (21)

(84 %); IR (ATR): 2930, 2858, 1352, 1271, 1112, 888, 714 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta 7.67$ (s, 8H) 7.52 (s, 4H) 7.18 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz) 7.10 (bd, 1H), 3.99 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 3.64 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 1.26 -1.35 (m, 18H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3Cl) $\delta = 161.6$ (q, $J = 49.6$ Hz), 134.7, 129.0 (qq, $J = 27.7, 2.8$ Hz), 126.5-125.2 (m), 125.8 (q, $J = 272.7$ Hz), 120.4, 117.6, 53.6, 39.7, 39.6, 31.8, 29.5 (3C), 23.3 (2C), 29.2, 28.7, 22.6, 14.0, (one carbon was not observed.); HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{IN}_2$ ($[\text{M}-\text{BAr}_4]^+$): 377.1448, Found: 377.1430., $\text{C}_{32}\text{H}_{12}\text{BF}_4$ ($[\text{BAr}_4]^-$): 863.0660, Found: 863.0634.

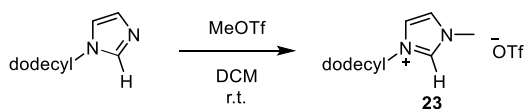


The compound characterization data for **22** were identical to the literature data.²¹



To a solution of 1,4-bis(2-iodo-1*H*-imidazole-1-yl)benzene²² in DCM was added Dodecyl triflate. The reaction mixture was stirring at ambient temperature for 18 h. After the solvent was evaporate under reduced pressure, recrystallize from CHCl₃ and Et₂O gave the desired product in 52 % yield IR (ATR): 2920, 2851, 1520, 1266, 1253, 1223, 1142, 1027, 863 cm⁻¹; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.97 (bd, 2H), 7.77 (bd, 4H), 7.72 (bd, 2H), 4.24 (t, 4H, *J* = 7.5 Hz), 1.92–1.26 (m, 40H), 0.82 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (120 MHz, CD₃Cl) δ = 125.5, 123.7, 112.2, 58.7, 52.3, 39.2, 31.8, 30.1, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 26.2, 23.9, 22.6, 19.6, 14.0, 13.5; HRMS (ESI): calcd. for C₃₆H₅₈I₂N₄ ([M–2OTf]²⁺):400.1370, Found:400.1353, CF₃O₃S ([OTf]⁻):148.9526, Found: 148.9519.

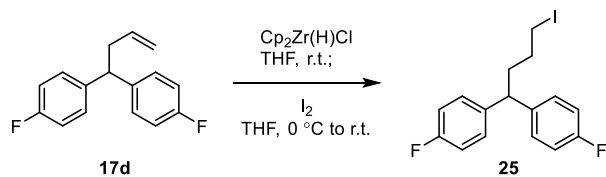
5. preparation of imidazolium salt (**9**)



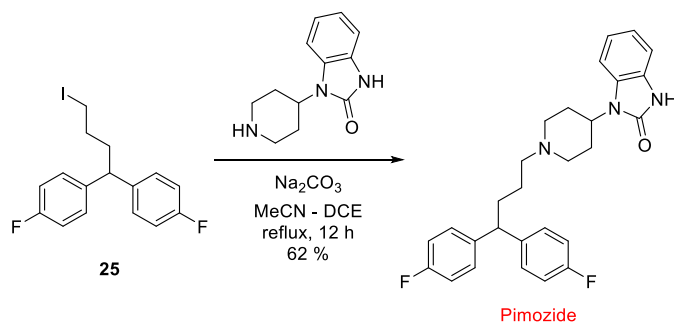
To a solution of *N*-dodecylimidazole (0.72 mmol) in CH₂Cl₂ (7.0 mL) under argon atmosphere was added methyl triflate (1.5 mmol, 2.0 equiv) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature until consumption of the starting material, as monitored by TLC (hexane/EtOAc 9:1). The solvent was evaporated *in vacuo*, and then the residue was washed with Et₂O and hexane to afforded imidazolium triflate **23** IR (ATR): 3574, 2920, 2851, 1574, 1467, 1389, 1254, 1173, 1130, 1029, 952, 920, 853, 771, 618, 523 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 9.14 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.86–1.85 (m, 2H), 1.31–1.24 (m, 20H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 136.3, 123.6, 122.1, 120.5 (q, *J* = 319.5 Hz), 49.9, 36.1, 31.7, 29.9, 29.4 (2C), 29.3, 29.1 (2C), 28.7, 25.9, 22.5, 13.9; HRMS (ESI): calcd. for C₁₆H₃₁N₂ ([M–OTf]⁺): 251.2482, Found: 251.2465. *Anal.* Calcd for

C₁₇H₃₁F₃N₂O₃S: C, 50.98; H, 7.80; N, 6.99. Found: C, 50.85; H, 7.81; N, 6.86.

6. Synthesis of Pimozide



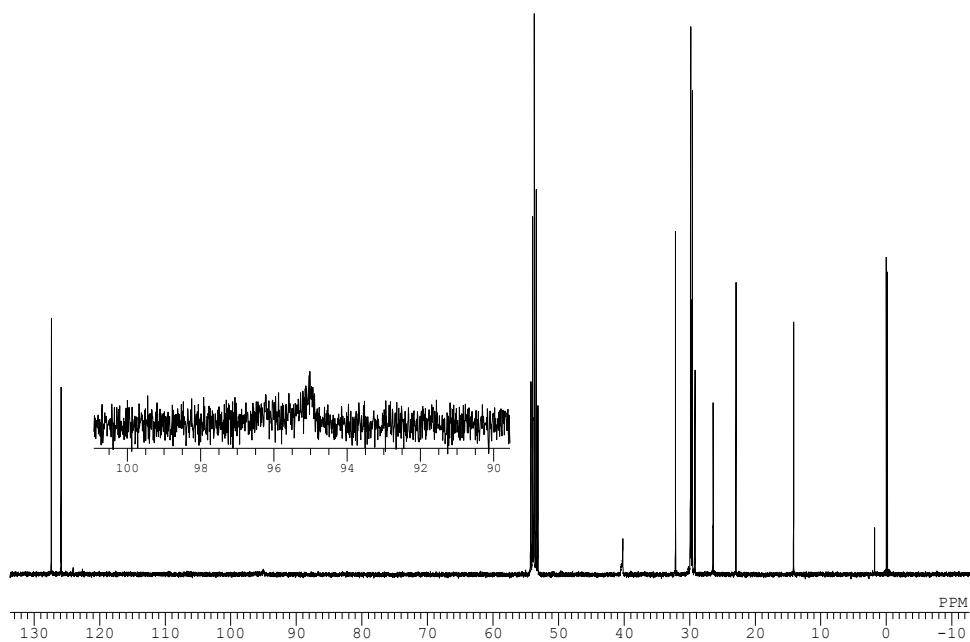
To a suspension of Cp₂Zr(H)Cl (317.18 mg, 1.23 mmol) in 1 mL of THF was added solution of **2e** (122.14 mg, 0.50 mmol) in 1ml of THF. After stirring at ambient temperature for 2 hours, the reaction mixture was cooled to 0 °C. Then iodine (253.81 mg, 1.0 mmol) in 1ml of THF was added to the reaction mixture. The reaction mixture was warmed up to ambient temperature and stirred for 5 min. Then the reaction was quenched by aqueous Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃ for 3 times. After the solvent was evaporated *in vacuo*, the residue was purified by flash column chromatography to yield desired product **25** as colorless oil (152.9 mg, 82 %); IR (ATR): 3039, 2930, 1602, 1505, 1226, 1157, 824, 781 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 7.24-7.14 (m, 4H), 6.99 – 6.94 (m, 4H), 3.88 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.13-2.07 (dt, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 2H), 1.78-1.70 (tt, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 161.4 (d, *J* = 243 Hz), 140.1 (d, *J* = 2.8 Hz), 129.0 (d, *J* = 7.7 Hz), 115.3 (*J* = 8.9 Hz), 48.7, 36.6, 31.5, 6.6;



To a solution of **11** (109.4 mg, 0.29 mmol) in acetonitrile and dichloroethane (4mL : 4mL) was added Na₂CO₃ (40.0 mg, 0.32 mmol) and 1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2*H*-benzo[*d*]imidazole-2-one (69.5 mg, 0.32 mmol). And the reaction mixture was stirred under reflux for 12 h. Then the reaction was quenched by aqueous NH₄Cl solution and extracted with CHCl₃ for 3 times. After the solvent was evaporated *in vacuo*, the residue was purified by flash column chromatography to yield desired product as yellow solid (84.4 mg, 62%). The compound characterization data for pimozide

were identical to the literature data.

Copy of NMR chart of the mixture of XB donor and TMSI, and experiment procedure



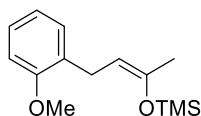
To a solution of halogen bond donor **13** (0.1 mmol) in 1 ml of CD_2Cl_2 , TMSI (0.1 mmol) was added at room temperature. The mixture was immediately taken an ^{13}C NMR to give NMR chart shown above.

Preparation of silyl enol ether

Substrate **29c**⁴⁹, **29d**⁵⁰, **29i**⁵¹, and **29j**⁵² were prepared according to the literature procedure. The compound characterization data were all identical to the literature data. Substrate **29a**, **29b**, **29e** were commercially available.

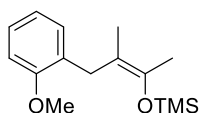
Procedure A

To a solution of CuBr (0.25 mmol, 40 mg) in THF/HMPA (16 mL/2.0 mL), 2-methoxyphenylmagnesiumbromide (1.0 M solution in THF, 7.0 mL) was added at -78 °C under argon atmosphere. Then, a solution of MVK (5.0 mmol, 408 μ L) and TMSCl (10 mmol, 1.26 mL) in THF (4.0 mL) was added to the reaction mixture over 30 min via syringe pump. After being stirred at -78 °C for 2 hours, Et₃N (1.0 mL) was added to avoid the decomposition of silyl enol ether, and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel column chromatography to give desired product.



(4-(2-Methoxyphenyl)but-2-en-2-yl)oxy)trimethylsilane (**29f**) E/Z = 1 : 2 (97 %)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 6.97–6.94 (2H, m), 6.69–6.61 (2H, m), 4.64 (0.3H, t, J = 7.8 Hz), 4.45 (0.7H, t, J = 7.2 Hz), 3.61 (3H, s), 3.12 (1.4H, d, J = 7.0 Hz), 3.06 (0.6H, d, J = 7.5 Hz), 1.61 (3H, s), 0.00 (6.3H, s), 0.02 (2.7H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.9, 146.8, 130.0, 129.7, 129.1, 128.5, 126.5, 126.4, 120.0, 120.0, 109.7, 109.5, 106.5, 105.8, 77.0, 76.7, 76.4, 55.2, 54.9, 54.8, 27.0, 25.2, 22.4, 17.4, 0.4, 0.0; HRMS (FAB): calcd. for C₁₄H₂₃O₂Si ([M+H]⁺) 251.1467, found: 251.1462.

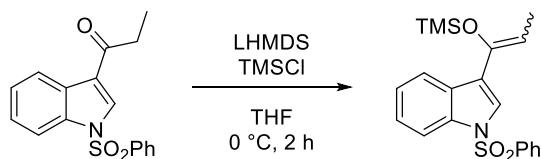


(4-(2-Methoxyphenyl)-3-methylbut-2-en-2-yl)oxy)trimethylsilane (**29h**) E/Z ratio was not determined (88 %)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.69–6.62 (2H,

m), 3.62 (3H, s), 3.09 (2H, s), 1.66 (3H, s), 1.34 (3H, s), 0.00 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.6 (2C), 142.7, 129.4, 128.9, 128.7, 126.8, 126.5, 120.3, 120.2, 112.0, 110.0, 109.8, 77.3, 77.0, 76.7, 55.3, 55.1, 32.6, 30.0, 18.5 (2C), 16.6, 15.7, 0.8, 0.7; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 265.1624, found: 265.1626.

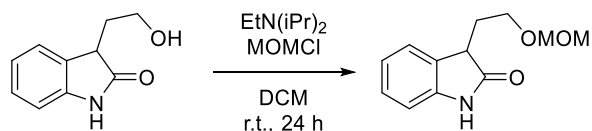
Procedure B



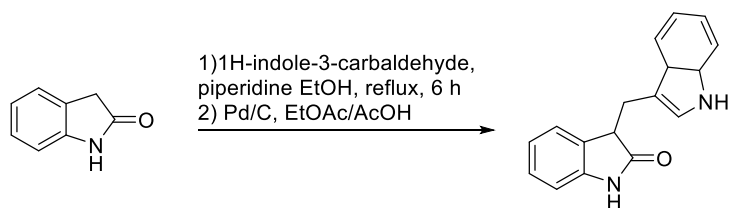
To a solution of 1-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)propan-1-one (5.0 mmol, 1.5 g) in THF (5.0 mL) was added LHMDS (1.3 M solution in THF, 4.3 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After being stirring at the same temperature for 2 hours, TMSCl (5.0 mmol, 640 μL) was added to the solution, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The mixture was then concentrated *in vacuo* and purified by silica gel column chromatography to give desired silyl enol ether in 89% yield as a pale yellow oil; IR (ATR): 1734, 1537, 1448, 1378, 1219, 1172, 987 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.41 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.23 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.24 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 1.66 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.00 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 143.0, 137.6, 135.1, 133.4, 128.8, 127.8, 126.3, 124.4, 123.1, 122.9, 122.5, 120.8, 113.3, 107.0, 10.9, 0.0; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{SSi}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 386.1246, Found: 386.1243.

3. Preparation of oxindole

Substrate **37b**, **37c**, **37d**, **37e**, **37g**, **37i** were prepared according to the literature procedure. The compound characterization data were all identical to the literature data.



To a solution of 3-(2-hydroxyethyl)indolin-2-one (1.63 mmol, 290 mg) in CH_2Cl_2 (10 mL), $\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$ (6.5 mmol, 1.1 mL) and MOMCl (4.9 mmol, 400 μL) were added at 0 °C under argon atmosphere. The resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred at the same temperature for 24 hours. After being quenched with aqueous NaHCO_3 solution, the mixture was then extracted with CHCl_3 for three times. The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography to give desired product in 41% yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 8.63 (1H, s), 7.27–7.26 (1H, m), 7.22 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.03 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.59 (2H, dd, $J = 15.8, 6.6$ Hz), 3.75–3.71 (2H, m), 3.61 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.30 (3H, s), 2.31–2.19 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 180.3, 141.5, 129.2, 127.9, 124.3, 122.3, 109.7, 96.4, 64.3, 55.2, 43.0, 30.4; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 263.1184, Found: 263.1190.



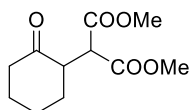
To a solution of oxindole (5.0 mmol, 665.8 mg) and 1H-indole-3-carbaldehyde (5.5 mmol, 798.4 mg) in EtOH (20 mL), piperidine (1.0 mmol, 100 μL) was added at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 6 hours, before being cooled to room temperature. Crushed ice and water (ca. 20 mL) were added to the mixture, and the formed precipitate was collected by filtration and washed with water to afford desired 3-((1H-indol-2-yl)methylene)indolin-2-one (1.1 g). This product was used to the next reaction without further purification.

To a solution of 3-((1H-indol-2-yl)methylene)indolin-2-one (2.0 mmol, 520.6 mg) in MeOH (30 mL) were carefully added AcOH (3 drops) and palladium on carbon (0.1 mmol, 106.4 mg, containing 30 % of water) under argon atmosphere. The mixture was stirred at room temperature

for 2 hours under hydrogen gas atmosphere (5 atm). After being filtered through a pad of Celite, the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the crude residue, which was purified by silica gel column chromatography to give desired product in 50% (260 mg); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.75 (1H, s), 10.26 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.08–7.00 (2H, m), 6.94–6.91 (3H, m), 6.80 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 3.77 (1H, dd, $J = 5.5$, 2.8 Hz), 3.39–3.35 (1H, m), 3.10 (1H, dd, $J = 14.5$, 7.5 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 178.7, 142.8, 135.9, 129.8, 127.5, 127.3, 124.3, 123.4, 120.9, 120.8, 118.5, 118.2, 111.2, 110.5, 109.0, 45.9, 25.3; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 263.1184, Found: 263.1190.

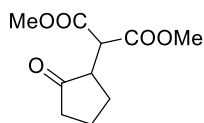
4. General procedure for umpolung alkylation using silyl enol ether

To a solution of silyl enol ether **29** (0.1 mmol) and XB donor **21** or **28** (0.015 mmol) in THF (1.0 mL), iodonium ylide **2** (0.2 mmol) was added at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 24 hours, the crude mixture was directly purified by preparative TLC to give desired products. The compound characterization data for **30a**⁵³, **30b**⁵⁴, **30c**⁵⁵, **30e**⁵⁶ were all identical to the literature data.



Dimethyl 2-(2-oxocyclohexyl)malonate (**30a**)

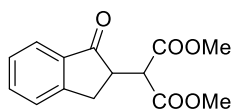
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.74 (6H, s), 3.69 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 3.22–3.19 (1H, m), 2.43 (2H, s), 2.16–2.13 (1H, m), 2.03–2.00 (1H, m), 1.92–1.89 (1H, brm), 1.71–1.58 (3H, m).



Dimethyl 2-(2-oxocyclopentyl)malonate (**30b**)¹¹

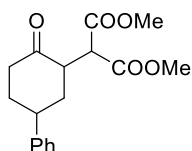
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.67 (6H, s), 2.27 (1H, m), 2.33–2.21 (4H,

m), 1.92–1.89 (2H, m).



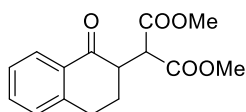
Dimethyl 2-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)malonate (30c)¹²

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.78 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.61 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.39 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 4.17 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 3.83 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.41–3.37 (1H, m), 3.22–3.18 (2H, m).



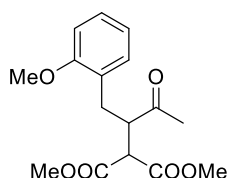
Dimethyl 2-(2-oxo-5-phenylcyclohexyl)malonate (30d)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.46–7.10 (5H, m), 3.78–3.67 (7H, m), 3.48–3.30 (1H, m), 3.24–3.09 (1H, m), 3.01–2.77 (1H, m), 2.57–2.33 (3H, m), 2.19–1.80 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 210.0, 168.5, 142.2, 129.4, 128.1, 127.2, 126.1, 125.7, 53.4, 52.4, 52.1, 51.7, 51.3, 50.9, 50.3, 47.0, 45.8, 37.1, 37.0, 35.9; HRMS (FAB): calcd. for C₁₇H₂₁O₅ ([M+H]⁺): 305.1389, Found: 305.1385.



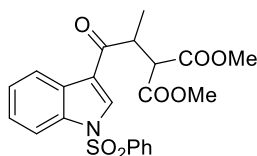
Dimethyl 2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)malonate (30e)¹³

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.01 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.49 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.31–7.26 (2H, m), 4.03 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 3.81 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.39–3.35 (1H, m), 3.13–2.99 (2H, m), 2.18–2.17 (2H, m).



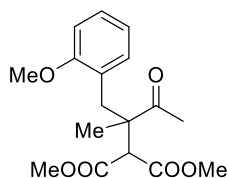
Dimethyl 2-(1-(2-methoxyphenyl)-3-oxobutan-2-yl)malonate (30f)

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.22 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.86 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.73–3.71 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.67 (3H, s), 2.85 (1H, dd, $J = 13.7, 5.7$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz), 2.01 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.1, 169.0, 168.7, 154.5, 131.0, 128.4, 125.5, 120.4, 110.2, 55.1, 53.8, 52.7, 52.6, 50.2, 31.4, 30.9$; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 309.1338, Found: 309.1333.



Dimethyl 2-(1-oxo-1-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)propan-2-yl)malonate (30g)

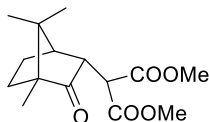
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.38 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.53–7.51 (2H, m), 7.36 (2H, t, $J = 10.6$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.97 (1H, dt, $J = 14.5, 5.6$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.64 (3H, s), 1.28 (3H, d, $J = 6.3$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 196.9, 169.0, 168.7, 137.4, 134.9, 134.6, 132.1, 129.7, 127.8, 127.2, 125.9, 124.9, 123.1, 119.5, 113.0, 54.2, 52.8, 52.8, 42.8, 16.8; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{SK}$ ($[\text{M}+\text{K}]^+$): 444.1117, found: 444.1111.



Dimethyl 2-(1-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-3-oxobutan-2-yl)malonate (30h)

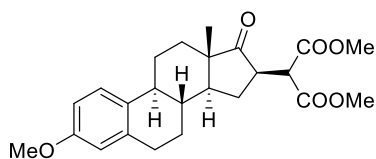
^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): $\delta = 7.23$ – 7.21 (2H, brm), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 3.6$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.07 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.01 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.90 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.06 (3H, s), 1.50 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 211.3, 169.4, 169.4,

157.8, 132.1, 128.4, 124.3, 120.3, 110.2, 56.6, 54.7, 53.2, 52.4, 52.3, 37.6, 28.0, 19.2; HRMS (FAB): calcd. for C₁₇H₂₃O₆ ([M+H]⁺): 323.1495, found: 323.1490.



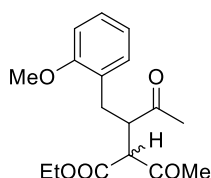
Dimethyl 2-(4,7,7-trimethyl-3-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)malonate (30i)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.80 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.47 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.84 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.07–2.04 (1H, m), 1.96 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 1.67 (1H, t, *J* = 10.6 Hz), 1.60–1.59 (2H, m), 0.94 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.89 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 217.0, 168.5, 168.4, 57.6, 53.5, 52.8, 52.4, 47.0, 46.6, 29.1, 28.8, 21.4, 20.3, 9.4; HRMS (FAB): calcd. for C₁₅H₂₃O₅ ([M+H]⁺): 283.1545, found: 283.1544.



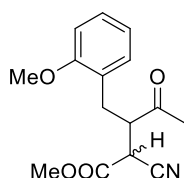
Dimethyl 2-((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,16*R*)-3-methoxy-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-16-yl)malonate (30j)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.19 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.64 (1H, s), 3.83 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.79 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.32–3.27 (1H, m), 2.88–2.87 (2H, m), 2.39–2.36 (1H, br m), 2.27–2.25 (1H, br m), 2.07–1.91 (4H, m), 1.76–1.67 (1H, m), 1.57–1.39 (4H, m), 1.01 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 217.5, 169.2, 168.6, 157.6, 137.7, 132.0, 126.3, 113.8, 111.5, 55.2, 52.8, 52.7, 51.6, 48.1, 47.5, 43.9, 43.7, 38.3, 31.2, 29.6, 26.3, 25.7, 25.5, 15.0; HRMS (FAB): calcd. for C₂₄H₃₁O₆ ([M+H]⁺): 415.2121, found: 415.2117; [α]_D²⁰ +50.4 (*c* 5.8, CHCl₃).



Ethyl 2-acetyl-3-(2-methoxybenzyl)-4-oxopentanoate (30k)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.23–7.21 (1H, m), 7.00–6.98 (1H, m), 6.86–6.84 (2H, m), 4.11 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.94 (0.7H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.86 (0.3H, d, $J = 9.9$ Hz), 3.82 (1H, s), 3.80 (2H, s), 3.77–3.75 (1H, m), 2.89–2.73 (2H, m), 2.24 (1H, s), 2.21 (2H, s), 2.01 (3H, s), 1.25 (3H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 210.7 (2C), 168.0 (2C), 157.5 (2C), 131.0 (2C), 128.5, 128.4, 125.6 (2C), 120.4 (2C), 110.3, 110.2, 62.1, 61.7, 61.6, 61.2, 55.1, 55.0, 50.3, 50.0, 31.2, 30.8, 30.0, 29.5, 14.0, 13.9; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{K}$ ($[\text{M}+\text{K}]^+$): 345.1099, Found: 345.1104.



Methyl 2-cyano-3-(2-methoxybenzyl)-4-oxopentanoate (30l)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.35–7.09 (2H, m), 7.01–6.80 (2H, m), 3.94 (0.5H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.90 (1.5H, s), 3.84 (1.5H, s), 3.78 (1.5H, s), 3.70–3.64 (1H, m), 3.67 (1.5H, s), 3.48–3.42 (0.5H, m), 3.31 (0.5H, d, $J = 4.1$ Hz), 3.25 (0.5H, dd, $J = 13.3, 6.4$ Hz), 3.00 (0.5H, dd, $J = 13.3, 8.1$ Hz), 2.75 (0.5H, t, $J = 12.5$ Hz), 2.30 (1.5H, s), 2.09 (1.5H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.3, 206.3, 166.3, 165.9, 157.5, 157.3, 131.2, 130.8, 129.0, 129.0, 124.8, 124.2, 120.9, 120.6, 115.2$ (2C), 110.6, 110.4, 55.3, 55.1, 53.6, 53.5, 51.6, 50.5, 37.9, 37.2, 31.2, 30.3, 29.8, 28.2; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 276.1236, Found: 276.1229.

Procedure for ^1H NMR experiment

Top: A sample for ^1H NMR was prepared by dissolving **21** (36.3mg, 0.07 mmol) in 0.70 ml of THF- d_8

Center: A sample for ^1H NMR was prepared by dissolving **21** (36.1mg, 0.07 mmol) and

iodoniumylide **14a** (93.6 mg, 0.28 mmol) in 0.70 ml of THF- d_8

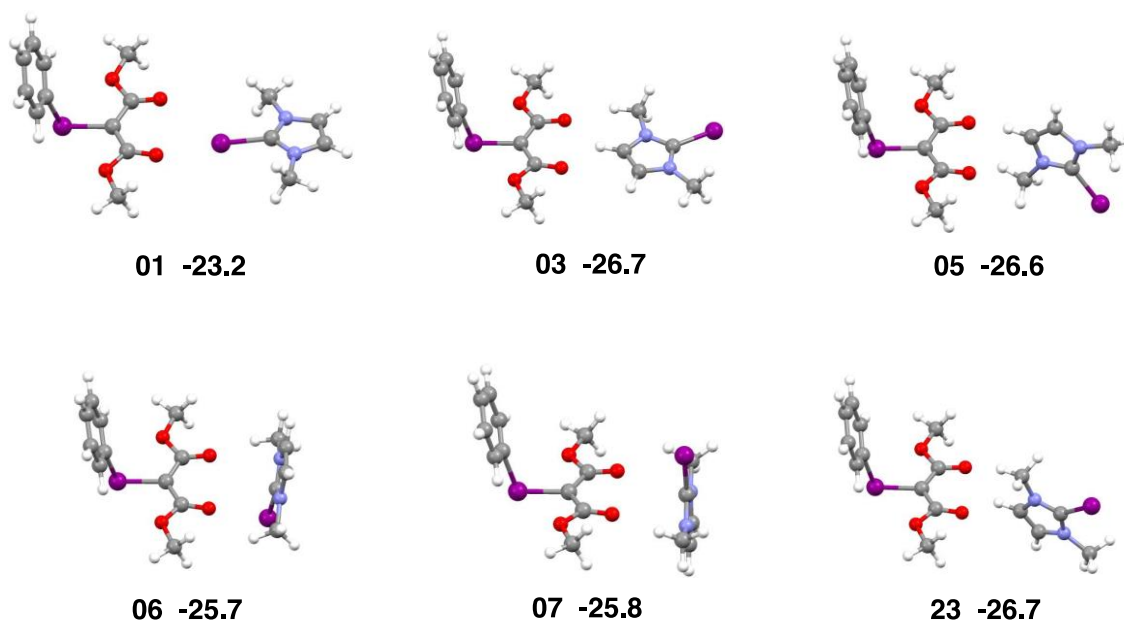
Bottom: A sample for ^1H NMR was prepared by dissolving iodoniumylide **14a** (93.3 mg, 0.07 mmol) in 0.70 ml of THF- d_8

Interaction energy potentials for the complexes (mode A and mode B)

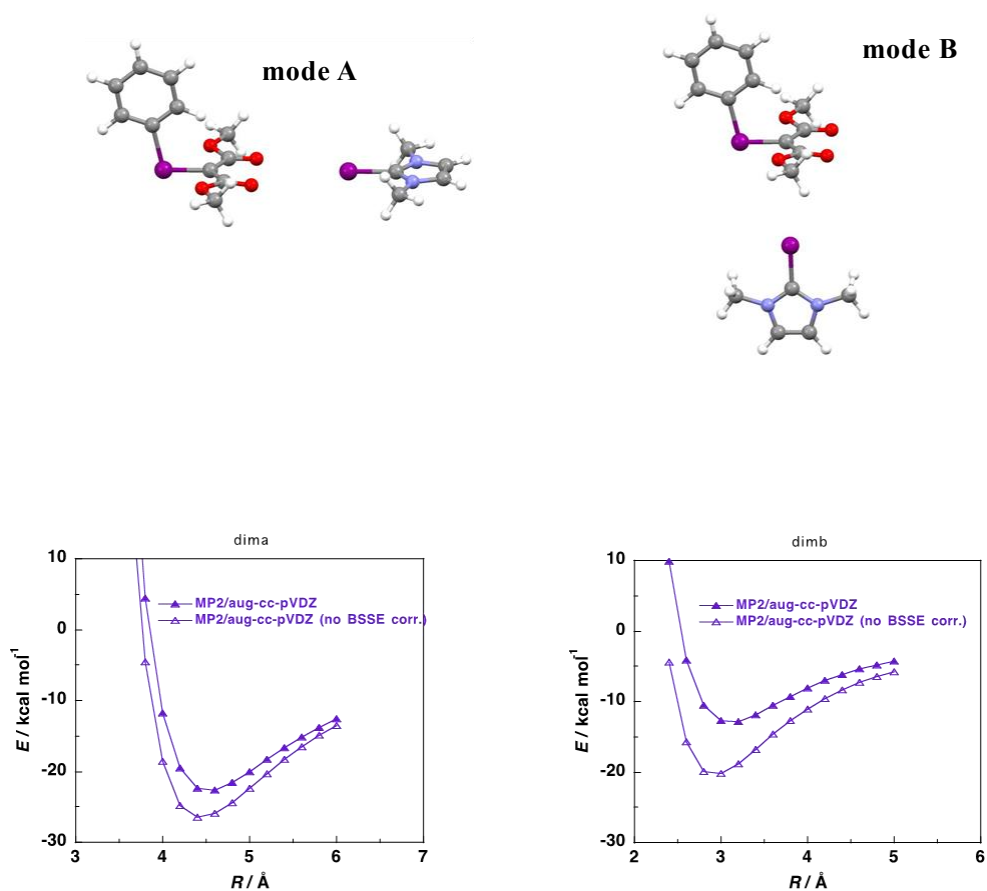
The Gaussian 09 program¹⁴ was used for the ab initio molecular-orbital and DFT calculations. The basis sets implemented in the program were used. Electron correlation was accounted for by the second-order Møller–Plesset perturbation (MP2) method.^{15,16} B3LYP and B97D functionals were used for the DFT calculations. The basis-set superposition error (BSSE)¹⁷ was corrected for all calculations by using the counterpoise method.¹⁸ The DGDZVP basis set¹⁹ was used for iodide

1. Determination of stabilized complexes

From 32 starting structures, 6 stabilized complexes were obtained by the HF/6-311G** level.



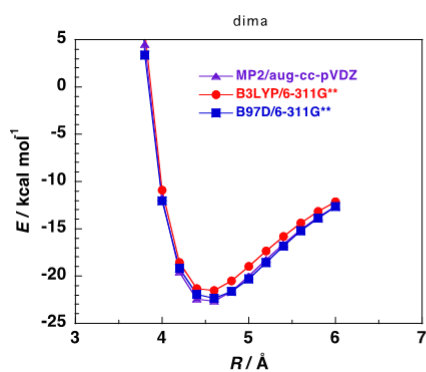
2. Effect of basis set and electron correlation



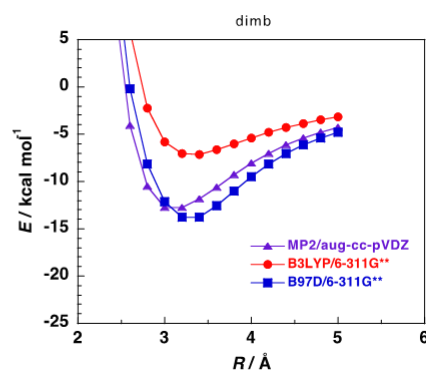
The interaction energy potentials were calculated for the complexes (mode A and mode B) at the HF and MP2 levels by using several basis sets, as shown above. Substantial attraction was calculated by the HF method, which indicates that there exist significant attractive electrostatic interactions. The large electron correlation effects on the calculated interaction energies show that the dispersion interactions also contribute to the attraction significantly.

3. Interaction energy potentials estimated by DFT method (B3LYP and B97D functional)

mode A



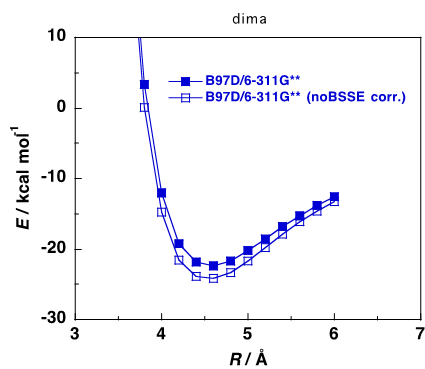
mode B



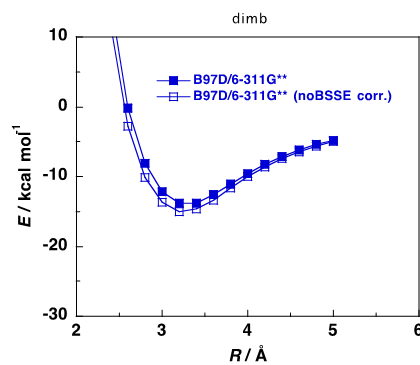
In the case of mode A, mostly similar results were obtained as compared with MP2 method. On the other hand, B3LYP basis set underestimates the attraction of mode B.

4. Effect of BSSE on the Interaction energy potentials

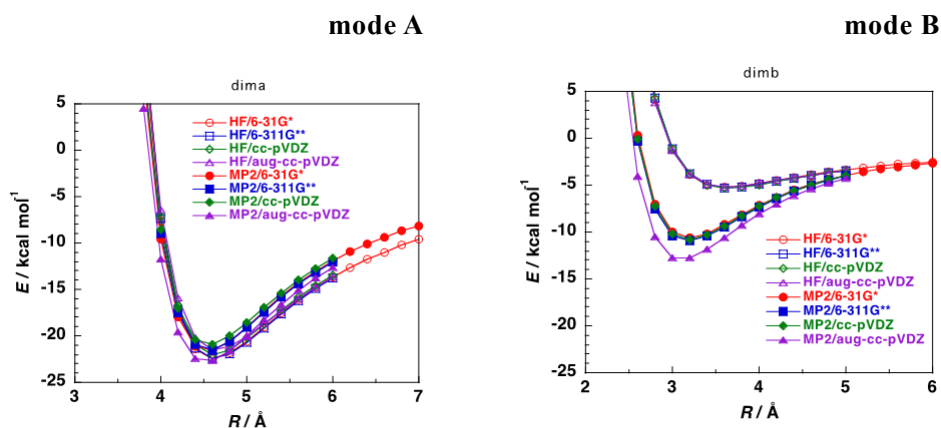
mode A



mode B



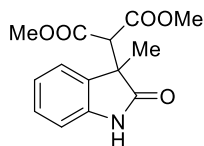
Two possible interaction modes for **21** and **14a** (mode A and B), and plots of B97D/6-311G** level interaction energies calculated for these modes with and without BSSE correction.



ESSE of MP2 method was found to be relatively significant, as compared with that of DFT method.

5. General procedure for acid/base catalyzed oxindole substitution

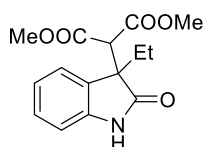
To a solution of oxindole **37** (0.05 mmol), proton sponge (0.0075 mmol, 1.6 mg), and XB donor (0.0075 mmol) in THF (0.5 mL), iodonium ylide (0.075 mmol, 25.6 mg) was added at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 24 hours, the reaction mixture was directly purified by preparative TLC to give desired products.



Dimethyl 2-(3-methyl-2-oxoindolin-3-yl)malonate (**38a**)

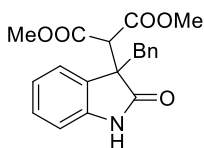
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.12 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.16 (1H, s), 3.82 (3H, s), 3.53 (3H, s), 1.48 (3H, s);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 180.6, 168.1, 167.2, 140.5, 131.6, 128.4, 124.8, 122.6, 109.7, 56.8, 52.6, 48.4, 23.2; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ Na ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 300.0842, Found: 300.0850.



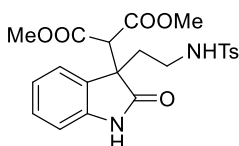
Dimethyl 2-(3-ethyl-2-oxoindolin-3-yl)malonate (**38b**)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.82 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.03 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.16 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.52 (3H, s), 1.97 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 0.63 (3H, t, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 179.4, 168.1, 167.2, 141.4, 129.5, 128.4, 125.1, 122.6, 109.3, 56.9, 53.1, 52.5(2C), 29.5, 7.8; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 292.1185, Found: 292.1183.



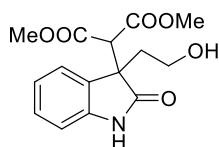
Dimethyl 2-(3-benzyl-2-oxoindolin-3-yl)malonate (38c)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.65 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.14 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.09–6.99 (4H, m), 6.78 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.30 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.29 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 12.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 178.3, 168.2, 167.2, 141.1, 134.1, 130.2, 128.9, 128.6, 127.5, 126.8, 125.6, 122.3, 109.2, 56.8, 54.2, 52.7, 41.9; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 354.1341, Found: 354.1333.



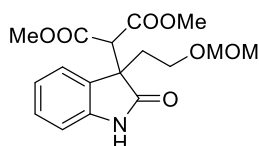
Dimethyl 2-(3-(2-((4-methylphenyl)sulfonamido)ethyl)-2-oxoindolin-3-yl)malonate (38d)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.24 (1H, br s), 7.60 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.27–7.25 (3H, m), 7.06 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.08 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.53 (3H, s), 2.81–2.74 (1H, m), 2.71–2.65 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.19 (2H, t, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 179.3, 167.6, 166.8, 143.3, 141.3, 136.4, 129.6, 129.0, 128.4, 127.0, 125.1, 122.9, 110.2, 56.6, 52.7, 51.2, 38.8, 34.9, 21.5; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 461.1382, Found: 461.1385.



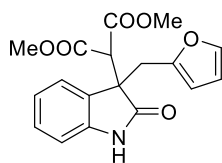
Dimethyl 2-(3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoindolin-3-yl)malonate (38e)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.53 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.43 (1H, br s), 4.05 (1H, s), 3.65 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.11–3.08 (1H, brm), 2.85–2.83 (1H, brm), 2.01 (2H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 178.7, 168.0, 167.1, 143.1, 130.1, 128.7, 124.6, 121.8, 109.7, 79.6, 56.8, 56.5, 52.8, 52.7, 50.3; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 308.1134, Found: 308.1131.



Dimethyl 2-(3-(2-(methoxymethoxy)ethyl)-2-oxoindolin-3-yl)malonate (38f)

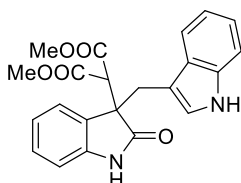
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.96 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.04–6.86 (1H, m), 7.03 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.18 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.35 (1H, dd, $J = 17.2, 7.4$ Hz), 3.20–3.17 (1H, m), 3.19 (3H, s), 2.41–2.35 (1H, m), 2.25–2.22 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 179.2, 167.9, 167.0, 141.3, 129.0, 128.7, 125.4, 122.6, 109.5, 96.2, 63.0, 57.0, 55.1, 52.6, 52.6, 50.8, 35.4; HRMS (FAB): calcd. for Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_7$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 352.1396, Found: 352.1400.



Dimethyl 2-(3-(furan-2-ylmethyl)-2-oxoindolin-3-yl)malonate (38g)

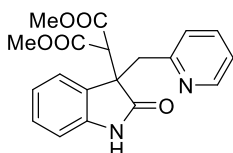
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.73 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.19–7.15 (2H, m), 7.00 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.13–6.11 (1H, brm), 5.82–5.81 (1H, brm), 4.24 (1H, s),

3.75 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.42 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 3.26 (1H, d, $J = 14.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 178.6, 167.8, 167.1, 149.3, 141.7, 141.0, 129.2, 128.6, 125.2, 122.4, 110.1, 109.4, 108.6, 55.9, 52.7, 52.6, 52.5, 34.4; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 344.1134, Found: 344.1127.



Dimethyl 2-(3-((1*H*-indol-3-yl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)malonate (38h)

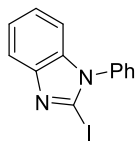
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.85 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.07–6.96 (5H, m), 6.56 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.37 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.49–3.47 (1H, m), 3.42 (1H, d, $J = 10.3$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 179.1, 168.3, 167.4, 141.5, 135.2, 130.1, 128.4, 127.7, 125.4, 123.9, 122.2, 121.6, 119.2, 119.1, 110.5, 109.1, 108.6, 56.6, 53.8, 52.6, 31.9$; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 393.1450, found: 393.1446.



Dimethyl 2-(2-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)indolin-3-yl)malonate (38i)

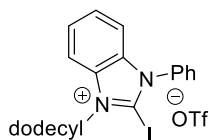
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.33–8.30 (1H, brm), 7.80 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.99–6.97 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.38 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.47 (2H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 178.5, 168.1, 167.1, 155.2, 148.7, 140.9, 135.6, 128.8, 128.5, 125.7, 124.4, 122.3, 121.7, 109.2, 56.5, 53.2, 52.6, 52.6, 43.7; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 355.1294, found: 355.1289.

6. Preparation of XB donor catalysts



2-Iodo-1-phenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.60–7.58 (3H, m), 7.40–7.39 (2H, m), 7.25 (1H, dd, $J = 7.4, 3.7$ Hz), 7.19 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.14–7.13 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 145.4, 137.4, 136.6, 129.7, 129.5, 128.1, 123.5, 122.6, 119.1, 110.2, 103.5; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{IN}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 320.9883, found: 320.9898.



3-Dodecyl-2-iodo-1-phenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-3-ium trifluoromethanesulfonate (**28**)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.75–7.68 (3H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz), 7.54–7.52 (3H, m), 7.32 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.62 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.00–1.98 (2H, brm), 1.44–1.32 (18H, m), 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 135.0, 134.2, 133.2, 131.8, 130.8, 127.6, 127.5, 127.3, 120.3 (q, $J = 321$ Hz), 113.3, 113.0, 112.9, 51.0, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.2 (2C), 26.8, 22.7, 14.1; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{IN}_2$ ($[\text{M}-\text{OTf}]^+$): 490.1839, found: 490.1827.

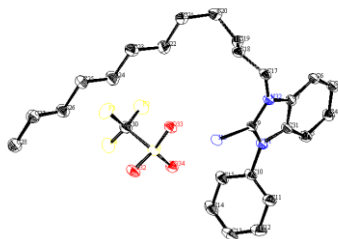
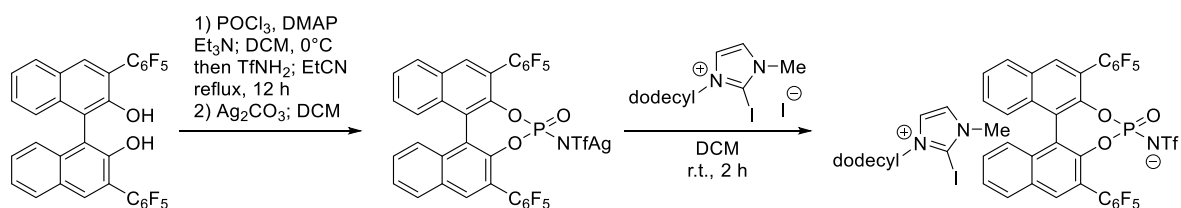


Figure S1. ORTEP diagram of **28**. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

CCDC 1542683 (**28**) contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data

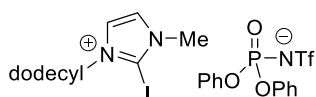
can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.



To a solution of 3,3'-bis(6,6,6,6-pentafluoro-1,3,5-triyn-1-yl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol (1.5 mmol, 927.6 mg) and Et₃N (10.5 mmol, 1.47 mL) in CH₂Cl₂ (12 mL), were added POCl₃ (1.8 mmol, 167.8 μL) and DMAP (3.0 mmol, 366.5 mg) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. EtCN (6.0 mL) and TfNH₂ (3.0 mmol, 447 mg) were then added, and the reaction mixture was refluxed for 12 hours before being quenched with water (12 mL). The mixture was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL), and the combined organic layer was washed by saturated aqueous NaHCO₃ solution followed by 4N HCl solution. After being dried over Na₂SO₄, the solution was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (MeOH/CHCl₃) and the subsequent 4N HCl wash gave the corresponding sulfonimide (803.7 mg, 66%), which was used to next reaction without further purification (Note: At this stage, it was difficult to separate the product to the ammonium salt of DMAP). To the solution of resulting sulfonimide in CH₂Cl₂ (9.0 mL), Ag₂CO₃ (3.0 mmol, 827 mg) was added at ambient temperature, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After being filtered through a pad of Celite, the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the corresponding silver salt in 87% yield as an off white amorphous; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.03–8.01 (2H, m), 7.94–7.92 (2H, brm), 7.50–7.48 (2H, m), 7.40–7.37 (3H, m), 7.27–7.24 (1H, m); ¹³C NMR was complicated due to the rotamers and C₆F₅ groups; ³¹P NMR (CDCl₃, 200MHz): δ 5.5 ppm; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz): δ -5.5, -139.1, -134.4, -162.8; HRMS (FAB): calcd. for C₃₃H₁₀F₁₃NO₅PS ([M]⁻): 809.9815, found: 809.9840.

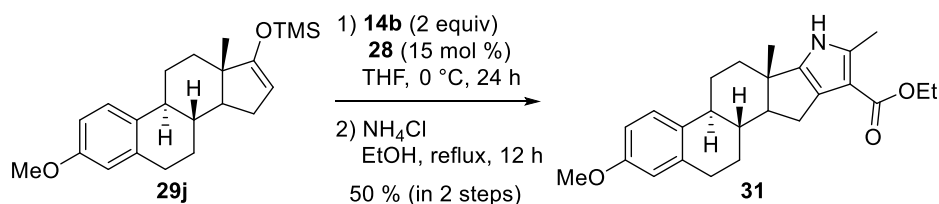
To a solution of silver salt (0.78 mmol, 394.9 mg) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) was added 3-dodecyl-2-iodo-1-methyl-1*H*-imidazol-3-ium iodide (0.86 mmol, 789.6 mg), and the reaction mixture was stirred

at ambient temperature for 2 hours. After being filtered through a pad of Celite, the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the desired catalyst **36** (675.6 mg, 85%) as an yellow amorphous; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.02–7.97 (2H, m), 7.52–7.48 (3H, m), 7.40–7.36 (3H, m), 7.24–7.05 (2H, m), 3.96 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.70 (3H, s), 1.71–1.69 (2H, brm), 1.25–1.23 (16H, brm), 0.87 (3H, t, $J = 6.1$ Hz); ^{13}C NMR was complicated due to the rotamer and C_6F_5 groups (vide infra for the copy of NMR chart); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 172 MHz): δ 4.3 ppm; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ –80.2, –139.4, –155.3, –161.9, –164.0; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{IN}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 378.1532, found: 378.1526; $\text{C}_{33}\text{H}_{10}\text{F}_{13}\text{NO}_5\text{PS}$ ($[\text{M}]^-$): 810.9888, found: 810.9899.



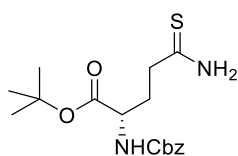
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.68-7.66 (1H, br m), 7.43-7.40 (1H, br m), 7.26-7.25 (8H, m), 7.09-7.06 (2H, br m), 4.05-4.03 (2H, br m), 3.81 (3H, s), 1.74 (2H, s), 1.25 (20H, s), 0.87 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 151.6, 151.5, 129.1, 128.9, 126.5, 124.6, 124.0, 122.8, 122.0 (2C), 120.5, 118.8, 100.7, 52.4, 39.1, 31.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 28.8, 26.0, 22.5, 13.9; ^{31}P NMR (CDCl_3 , 172 MHz): δ 12.8 ppm; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ –79.0 ppm; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{IN}_2$ ($[\text{M}]^+$): 377.1448, found: 377.1460; $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_5\text{PS}$ ($[\text{M}]^-$): 379.9975, found: 379.9985.

7. Synthesis of pyrrole ring



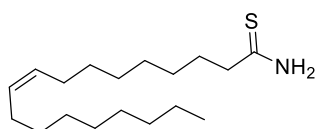
To a solution of **29j** (0.1 mmol, 35.7 mg) and XB donor **28** (15 mol %) in THF (1.0 mL) was added iodonium ylide (0.2 mmol, 66.4 mg) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 24 hours, before being purified using preparative TLC to give the desired

intermediate (30.5 mg), which was used for the next reaction without further purification. To a solution of resulting product (0.048 mmol, 20 mg) in EtOH was added NH₄Cl (0.5 mmol, 40 mg) at room temperature, and the reaction mixture was refluxed for 12 hours. After being cooled to room temperature, crushed ice and water were added. The resulting precipitate was collected by filtration to give the desired pyrrole **31** (14.2 mg, 50% in 2 steps); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.88 (1H, s), 7.20 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.72 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 6.66 (1H, s), 4.25 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.79 (3H, s), 2.93–2.91 (2H, m), 2.82 (1H, dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz), 2.53 (3H, s), 2.37–2.32 (3H, m), 2.14–2.05 (3H, m), 1.78–1.49 (4H, m), 1.34 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.90 (3H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 166.1, 157.5, 143.0, 138.0, 136.3, 132.7, 126.0 (2C), 113.8, 111.5, 108.4, 59.9, 59.1, 55.2, 44.5, 42.4, 37.2, 35.0, 31.0, 27.5, 27.3, 26.3, 18.0, 14.6, 13.9 ; LRMS (ESI): calc. for C₂₅H₃₂NO₃ ([M+H]⁺): 394.24, Found: 394.21; HRMS (ESI): calcd. for C₂₅H₂₈NO₃Cl ([M–3H+Cl][−]): 424.1685, found: 424.1698; [α]²⁰_D +42.0 (*c* 0.3, CHCl₃).



***tert*-Butyl (*S*)-5-amino-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-thioxopentanoate (47a)**

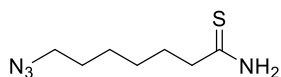
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ: 8.31 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.36-7.35 (6H, m), 5.59 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 5.11 (2H, dd, *J* = 14.2, 12.5 Hz), 4.26-4.21 (1H, m), 2.77-2.71 (2H, m), 2.35 (1H, dt, *J* = 12.5, 4.0 Hz), 1.97 (1H, dt, *J* = 19.7, 5.0 Hz), 1.47 (9H, s).; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 209.1, 170.7, 156.9, 135.9, 128.6, 128.4, 128.1, 83.1, 67.3, 53.3, 41.0, 33.6, 27.9, 18.4.; HRMS (ESI): calcd. for ([M+Na]⁺): 375.1347, found: 375.1349. ; [α]²⁷_D +3.3 (*c* 0.9, CHCl₃).



(*Z*)-Octadec-9-enethioamide (47b)

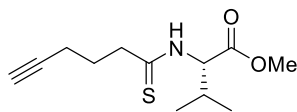
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ: 7.59 (1H, s), 6.85 (1H, s), 5.45-5.15 (2H, m), 2.66 (2H, t, *J* = 7.8

Hz), 2.02-2.00 (4H, m), 1.79-1.68 (3H, m), 1.31-1.27 (19H, m), 0.88 (3H, t, J = 6.7 Hz).; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 211.2, 130.0, 129.7, 45.5, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.8, 27.2, 27.1, 22.7, 14.1 (One carbon signal was not observed due to the overlapping).; HRMS (ESI): calcd. for ([M+H]⁺): 298.2562, found: 298.2563.



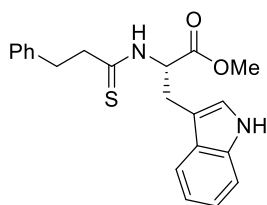
7-Azidoheptanethioamide (47d)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ: 7.82 (1H, s), 6.99 (1H, s), 3.28 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.84-1.76 (2H, m), 1.65-1.58 (2H, m), 1.41-1.40 (4H, m).; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 210.7, 51.2, 45.1, 28.9, 28.5, 28.2, 26.3.; HRMS (FAB): calcd. for ([M+H]⁺): 187.1017, found: 187.1013.



Methyl hex-5-ynethioyl-L-valinate (47g)

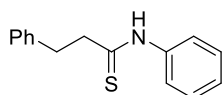
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ: 7.77 (1H, s), 5.15 (1H, dd, J = 8.1, 4.6 Hz), 3.78 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.39-2.26 (3H, m), 2.04-2.01 (3H, m), 1.04 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.98 (3H, d, J = 7.0 Hz).; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 205.4, 171.4, 83.3, 69.8, 62.7, 52.4, 45.2, 30.9, 27.5, 18.6, 18.5, 17.1.; HRMS (ESI): calcd. for ([M+H]⁺): 242.1215, found: 242.1210.; [α]_D¹⁷ +4.3 (c 0.6, CHCl₃).



Methyl (3-phenylpropanethioyl)-L-tryptophanate (47h)

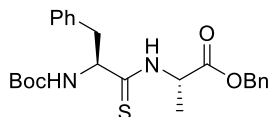
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ: 8.01 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.27-7.25 (2H, m), 7.20-7.17 (4H, m), 7.10 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.66 (1H,

s), 5.45 (1H, dt, J = 12.0, 5.2 Hz), 3.69 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 14.9, 5.7 Hz), 3.34 (1H, dd, J = 14.9, 4.6 Hz), 3.14-3.02 (2H, m), 2.88-2.86 (2H, m).; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 204.0, 171.4, 140.2, 135.9, 128.5, 128.5, 127.6, 126.3, 122.8, 122.3, 119.8, 118.5, 111.2, 109.5, 58.4, 52.5, 48.5, 35.1, 26.0.; HRMS (FAB): calcd. for ([M+H]⁺): 367.1480, found: 367.1479. ; [α]¹⁸_D +141.2 (c 0.2, CHCl₃).



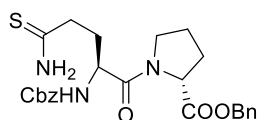
N,3-Diphenylpropanethioamide (47i)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ: 11.25 (1H, s), 7.71 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.38-7.19 (8H, m), 3.07 (4H, dd, J = 19.4, 7.2 Hz).; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 202.6, 140.3, 139.3, 128.3, 127.4, 126.1, 125.0, 123.1, 47.8, 34.7. (One carbon signal was not observed due to the overlapping); HRMS (FAB): calcd. for ([M+H]⁺): 242.1003, found: 242.1002.



Benzyl ((S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanethioyl)-L-alaninate (47j)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ: 8.35 (1H, s), 7.39-7.31 (5H, m), 7.26-7.17 (5H, m), 5.31 (1H, s), 5.15 (2H, d, J = 12.4 Hz), 5.11 (2H, d, J = 12.4 Hz), 5.01-4.94 (1H, m), 4.66 (1H, q, J = 7.0 Hz), 3.12 (2H, d, J = 6.4 Hz), 1.43 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.38 (9H, s).; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 203.1, 171.4, 155.2, 136.4, 135.0, 129.1, 128.6, 128.5, 128.2, 126.9, 80.4, 67.3, 62.3, 53.3, 41.6, 28.2, 16.8 (One carbon signal was not observed due to the overlapping).; HRMS (FAB): calcd. for ([M+H]⁺): 443.2005, found: 443.1995. ; [α]¹⁷_D +6.7 (c 0.5, CHCl₃).

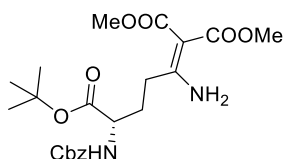


Benzyl ((S)-5-amino-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-thioxopentanoyl)-D-prolinate (47k)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 8.35 (1H, s), 7.39-7.31 (5H, m), 7.26-7.17 (5H, m), 5.31 (1H, s), 5.15 (2H, d, $J = 12.4$ Hz), 5.11 (2H, d, $J = 12.4$ Hz), 5.01-4.94 (1H, m), 4.66 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.12 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.38 (9H, s).; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 203.1, 171.4, 155.2, 136.4, 135.0, 129.1, 128.6, 128.5, 128.2, 126.9, 80.4, 67.3, 62.3, 53.3, 41.6, 28.2, 16.8 (One carbon signal was not observed due to the overlapping).; HRMS (FAB): calcd. for $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 484.1906, found: 484.1909.; $[\alpha]_{\text{D}}^{17}$ -73.8 (c 0.3, CHCl_3).

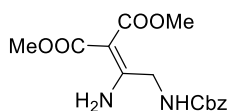
1. General procedure for the synthesis of enaminone from thioamide

To a solution of thioamide **47** (0.05 mmol) in THF (1.0 mL), iodonium ylide (0.075 mmol) was added at the indicated temperature. After being stirred at the same temperature for 12 hours, the crude mixture was directly purified by preparative TLC to give desired products.



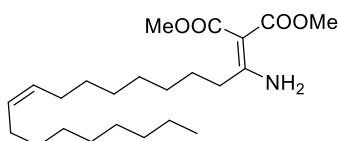
5-(tert-butyl) 1,1-dimethyl (S)-2-amino-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pent-1-ene-1,1,5-tricarboxylate (**48a**)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 9.00 (1H, br s), 7.37-7.31 (5H, m), 6.39 (1H, br s), 5.57 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.12 (2H, dd, $J = 15.1, 12.2$ Hz), 4.27 (1H, ddd, $J = 10.0, 5.0, 2.5$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.71 (3H, s), 2.63 (1H, ddd, $J = 17.0, 4.8, 2.4$ Hz), 2.60 (1H, s), 2.60 (1H, s), 2.25 (1H, ddd, $J = 13.6, 6.7, 3.3$ Hz), 2.18-2.16 (1H, m), 1.90 (1H, ddd, $J = 10.0, 5.0, 2.5$ Hz), 1.46 (9H, s).; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 170.7, 169.2, 168.7, 166.6, 156.6, 135.9, 128.5, 128.3, 128.1, 91.6, 82.9, 77.2, 67.2, 53.6, 51.6, 51.0, 32.5, 30.9, 30.7, 30.5, 27.9.; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ $([\text{M}+\text{Na}]^+)$: 473.1894, found: 473.1895. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +0.9 (c 1.6, CHCl_3).



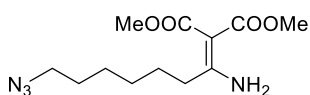
Dimethyl 2-(1-amino-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethylidene)malonate (48b)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 9.04 (1H, s), 7.37-7.34 (5H, br m), 6.22 (1H, s), 5.66 (1H, br s), 5.12 (2H, s), 4.10 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.73 (3H, s).; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 162.3, 168.6, 165.0, 136.0, 128.9, 128.6, 128.4, 128.1, 91.3, 67.5, 51.8, 51.4, 44.3. HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 345.1057, found: 345.1055.



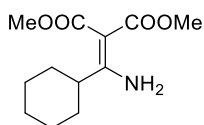
Dimethyl (Z)-2-(1-aminooctadec-9-en-1-ylidene)malonate (49a)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.95 (1H, s), 5.36-5.34 (2H, br m), 5.08 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.71 (3H, s), 2.38 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.01-2.00 (4H, m), 1.62-1.55 (4H, m), 1.30-1.26 (18H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 169.1, 168.9, 167.2, 130.1, 129.8, 51.9, 51.1, 35.1, 32.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 28.4, 27.3, 27.2, 22.8, 14.1. ; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 418.2928, found: 418.2943.



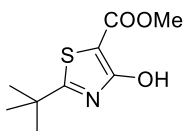
Dimethyl 2-(1-amino-7-azidoheptylidene)malonate (48d)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.97 (1H, s), 5.10 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.39 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.61-1.59 (4H, m), 1.40-1.37 (4H, m).; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 169.1, 168.9, 92.5, 52.0, 51.9, 51.4, 35.0, 28.9, 28.7, 28.3, 26.5. ; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 307.1377, found: 307.1379.



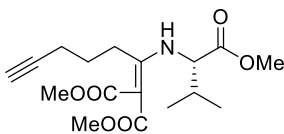
Dimethyl 2-(amino(cyclohexyl)methylene)malonate (48e)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 10.32 (1H, s), 6.48 (1H, s), 5.10 (3H, s), 5.03 (3H, s), 3.94-3.88 (1H, m), 3.25-2.95 (5H, m), 2.71-2.50 (5H, m).; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 170.1, 169.1, 168.9, 91.7, 51.9, 51.0, 42.0, 31.2, 26.1, 25.8 ; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 242.1387, found: 242.1386.



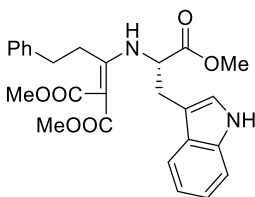
Methyl 2-(tert-butyl)-4-hydroxythiazole-5-carboxylate (48f)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.89 (3H, s), 1.41 (9H, br s).; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 185.5, 169.2, 166.4, 95.1, 52.2, 38.5, 30.0; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 216.0689, found: 216.0691.



Dimethyl(S)-2-(1-((1-methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)amino)hex-5-yn-1-ylidene)malonate (48g)

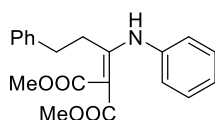
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 10.00 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 9.9, 5.2$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.72 (3H, s), 2.47-2.43 (2H, br m), 2.28-2.22 (3H, m), 2.03-2.02 (1H, m), 1.74 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 1.02 (6H, d, $J = 6.7$ Hz).; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 171.5, 169.2, 169.1, 165.8, 92.9, 83.0, 69.6, 61.3, 52.4, 51.9, 51.1, 31.9, 28.8, 27.1, 19.0, 18.4, 17.8.; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 362.1574, found: 362.1571. $[\alpha]_D^{10} +4.3$ (c 0.6, CHCl_3).



Dimethyl(S)-2-(1-((3-(1H-indol-3-yl)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)-3-

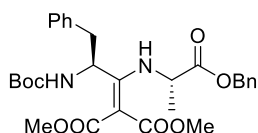
phenylpropylidene)malonate (48h)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 10.09 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 8.14 (1H, s), 7.58 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.22-7.12 (5H, m), 7.08 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 6.90-6.89 (2H, m), 4.42 (1H, ddd, *J* = 9.0, 4.3, 2.1 Hz), 3.72 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.42-3.36 (1H, m), 3.16 (1H, dd, *J* = 14.5, 8.1 Hz), 2.61-2.58 (1H, m), 2.41-2.32 (3H, m); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 171.6, 169.2, 169.1, 165.3, 140.0, 136.1, 128.5, 128.1, 126.8, 126.4, 123.6, 122.4, 119.8, 118.2, 111.5, 109.6, 92.6, 56.7, 52.7, 51.9, 51.2, 34.3, 31.6, 30.1; HRMS (ESI): calcd. for C₂₆H₂₉N₂O₆ ([M+H]⁺): 465.2020, found: 465.2040.; [α]_D²⁰ -103.4 (*c* 1.2, CHCl₃).



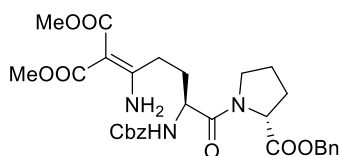
Dimethyl 2-(3-phenyl-1-(phenylamino)propylidene)malonate (48i)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 11.14 (1H, s), 7.40 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.33-7.31 (1H, m), 7.20-7.12 (5H, m), 6.85-6.84 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.73-2.69 (4H, br m).; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 169.3, 169.0, 165.1, 140.3, 137.8, 129.3, 128.4, 128.0, 127.0, 126.9, 126.3, 93.4, 52.1, 51.3, 34.6, 32.2.; HRMS (ESI): calcd. for C₂₀H₂₁NO₄ ([M+Na]⁺): 362.1363, found: 362.1365.



Dimethyl 2-((5S,8S)-5-benzyl-8-methyl-3,9-dioxo-1-phenyl-2,10-dioxo-4,7-diazaundecan-6-ylidene)malonate (48j)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 10.11 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.33-7.21 (10H, m), 6.25 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 5.16 (2H, d, *J* = 3.5 Hz), 4.80 (1H, ddd, *J* = 8.1, 4.1, 2.0 Hz), 4.45-4.38 (1H, br m), 3.83 (3H, s), 3.72 (3H, s), 2.96 (2H, dd, *J* = 7.5, 2.9 Hz), 1.35 (9H, s), 1.11 (3H, d, *J* = 7.0 Hz).; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 171.8, 170.6, 169.5, 166.5, 165.3, 154.9, 136.5, 135.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.3, 127.0, 91.6, 82.7, 79.7, 67.4, 51.6, 50.8, 39.5, 28.3, 19.6.; HRMS (ESI): calcd. for C₂₉H₃₇N₂O₈ ([M+H]⁺): 541.2544, found: 541.2563.; [α]_D²⁰ +64.9 (*c* 0.7, CHCl₃).

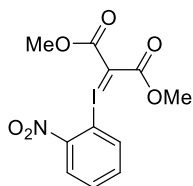


Dimethyl 2-((S)-1-amino-4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-((R)-2-((benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-1-yl)-5-oxopentylidene)malonate (48k)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.94 (1H, s), 7.35-7.34 (10H, m), 6.64 (1H, s), 5.83 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.15 (2H, dd, $J = 37.4, 11.9$ Hz), 5.09 (2H, s), 4.60-4.59 (2H, br m), 3.71 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.62-3.44 (2H, br m), 2.42 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.21 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.00-1.82 (4H, m). ;
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 172.0, 169.9, 169.1, 168.6, 167.1, 156.3, 136.1, 135.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 91.6, 67.2, 67.0, 58.9, 51.6, 51.5, 51.0, 46.9, 31.9, 30.2, 28.9, 25.0 . ;
 HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_9\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 604.2266, found: 604.2277.; $[\alpha]_D^{20}$ -39.6 (c 1.9, CHCl_3).

2. General procedure for the synthesis of iodonium ylide

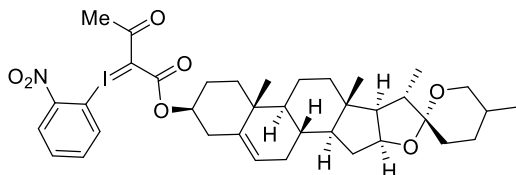
To a solution of **50** (4.0 mmol), HFIP (4 mmol) and 2,6-lutidine (10 mmol) in CH_3CN (20 mL), **49** (2 mmol) was added at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 12 hours, crushed ice and water was added. In the case of **51a**, **51c**, **51d**, resulting precipitate were collected to give desired products. **51b** was isolated by the extraction with water and CHCl_3 for three times followed by the silica gel column chromatography. (note: As the aromatic carbon signal next to the NO_2 found to be difficult to observe, one carbon signals were missing in all cases)



Dimethyl 2-((2-nitrophenyl)-13-iodaneylidene)malonate

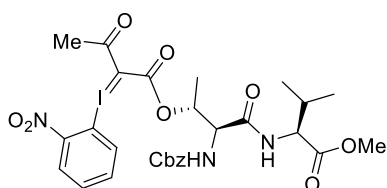
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ . (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 7.86 (1H, td, $J = 7.5, 1.4$ Hz), 7.75 (2H,

t, $J = 7.5$ Hz), 3.74 (6H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 166.8, 143.1, 137.1, 131.5, 127.8, 127.3, 107.6, 52.5; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{INO}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 376.9631, found: 376.9636.



(4*S*,6*aR*,6*bS*,8*aS*,8*bR*,9*S*,10*R*,11*aS*,12*aS*,12*bS*)-5',6*a*,8*a*,9-tetramethyl-1,3,3',4,4',5,5',6,6*a*,6*b*,6',7,8,8*a*,8*b*,9,11*a*,12,12*a*,12*b*bicosahydrospiro[naphtho[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-pyran]-4-yl 2-((2-nitrophenyl)- λ^3 -iodaneylidene)-3-oxobutanoate (51a)

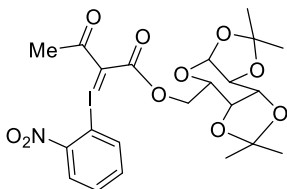
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ . 8.49 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 7.81-7.78 (1H, m), 7.74-7.71 (1H, m), 7.57 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 5.36 (1H, s), 4.64-4.61 (1H, br m), 4.40 (1H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.52-3.43 (1H, br m), 3.37 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 2.71 (3H, s), 2.30-2.26 (2H, m), 1.92-1.80 (6H, m), 1.53-1.44 (7H, m), 1.25-1.15 (5H, m), 1.00 (3H, s), 0.97 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.79 (3H, d, $J = 10.0$ Hz), 0.78 (3H, s). ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 189.9, 165.5, 145.1, 139.7, 136.9, 131.3, 128.6, 127.4, 122.2, 109.2, 105.6, 80.7, 74.4, 66.8, 61.9, 56.3, 49.8, 41.5, 40.2, 39.6, 38.5, 36.9, 36.7, 32.0, 31.8, 31.3, 30.2, 28.7, 28.2, 26.6, 20.7, 19.3, 17.1, 16.2, 14.5 ; HRMS (FAB): calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{INO}_7$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 746.2554, found: 746.2549.; $[\alpha]_D^{20}$ -29.4 (c 0.4, CHCl_3).



(2*R*,3*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(((*S*)-1-methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)amino)-4-oxobutan-2-yl 2-((2-nitrophenyl)- λ^3 -iodaneylidene)-3-oxobutanoate (51b)

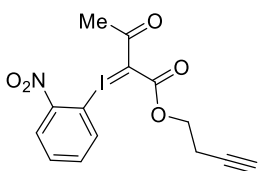
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.43 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.74 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36-7.35 (5H, m), 6.45 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.60 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.30 (1H, dd, $J = 5.8, 2.9$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz), 4.31 (1H, dt, $J = 7.8, 5.5$ Hz), 3.71 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.10-2.07 (1H, br m), 1.21 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.88-0.85 (6H, m). ; ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl₃): 189.9, 172.1, 168.7, 164.9, 156.1, 145.0, 137.0, 136.0, 131.2, 128.6, 128.3, 128.1, 127.3, 105.6, 70.1, 67.2, 58.4, 57.2, 52.3, 39.1, 31.6, 31.3, 26.7, 22.6, 18.8, 17.8, 16.5, 14.1; HRMS (FAB): calcd. for C₂₈H₃₃IN₃O₁₀ ([M+H]⁺): 698.1211, found: 698.1205.; [α]²⁰_D +8.6 (c 0.24, CHCl₃).



((3a*S*,5*S*,5a*R*,8a*R*,8b*S*)-2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]pyran-5-yl)methyl 2-((2-nitrophenyl)-λ³-iodaneylidene)-3-oxobutanoate (51c)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.47 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz), 7.82-7.79 (1H, m), 7.73-7.70 (1H, m), 7.62 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.28 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 4.57 (1H, dd, *J* = 7.7, 2.6 Hz), 4.23-4.20 (4H, m), 4.03-4.01 (1H, m), 2.73 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.28 (3H, s). ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 190.1, 165.8, 145.1, 137.0, 131.1, 129.0, 27.1, 109.6, 108.6, 106.0, 96.2, 71.0, 70.7, 70.3, 66.3, 64.0, 26.5, 25.8, 25.8, 24.9, 24.3.; HRMS (FAB): calcd. for C₁₄H₁₃INO₅ ([M+H]⁺): 746.2554, found: 746.2549.; [α]²⁰_D -26.4 (c 0.4, CHCl₃).

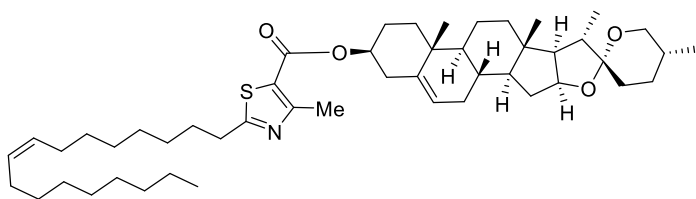


but-3-yn-1-yl 2-((2-nitrophenyl)-λ³-iodaneylidene)-3-oxobutanoate (51d)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.49 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz), 7.81 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz), 7.73 (1H, td, *J* = 7.4, 1.0 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz), 4.21 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.73 (3H, s), 2.50 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.83 (1H, br s). ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 190.1, 165.6, 145.0, 137.0, 131.3, 128.7, 127.4, 105.6, 80.5, 69.6, 62.3, 26.6, 19.3.; HRMS (FAB): calcd. for C₂₂H₂₇INO₁₀ ([M+H]⁺): 592.0680, found: 592.0672.

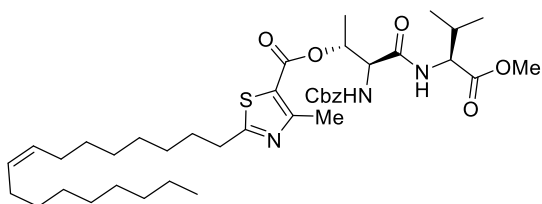
3. General procedure for the synthesis of thiazole from thioamide

To a solution of thioamide **47** (0.05 mmol) in CH₃OH (0.5 mL), iodonium ylide (0.075 mmol) was added at the indicated temperature. After being stirred at the same temperature for 12 hours, AcOH was added to the mixture and stirring at room temperature for further 2 hours. After the completion of the starting material, the crude mixture was directly purified by preparative TLC to give desired products.



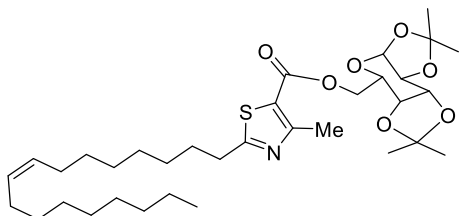
(4*S*,5'*R*,6*aR*,6*bS*,8*aS*,8*bR*,9*S*,10*R*,11*aS*,12*aS*,12*bS*)-5',6*a*,8*a*,9-tetramethyl-1,3,3',4,4',5,5',6,6*a*,6*b*,6',7,8,8*a*,8*b*,9,11*a*,12,12*a*,12*b*-icosahydrospiro[naphtho[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-pyran]-4-yl 2-((*Z*)-heptadec-8-en-1-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylate (52a**)**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.41 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 5.38-5.34 (2H, m), 4.81-4.73 (1H, m), 4.42 (1H, dd, *J* = 15.1, 7.5 Hz), 3.48 (1H, dq, *J* = 10.4, 1.7 Hz), 3.38 (1H, t, *J* = 10.7 Hz), 2.93 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.69 (3H, s), 2.42 (2H, dd, *J* = 9.3, 3.5 Hz), 2.01-1.96 (7H, m), 1.81-1.73 (5H, m), 1.67-1.61 (13H, m), 1.28 (23H, dt, *J* = 17.0, 4.6 Hz), 1.07 (3H, s), 0.98 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.88 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.80-0.78 (6H, m). ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.5, 161.7, 159.6, 139.5, 130.0, 129.7, 122.6, 121.6, 109.3, 80.8, 74.9, 66.8, 62.0, 56.4, 49.9, 41.6, 40.2, 39.7, 38.2, 36.9, 36.7, 33.7, 32.0, 31.9, 31.8, 31.4, 31.4, 30.3, 29.9, 29.7, 29.7, 29.5, 29.3, 29.1, 29.1, 29.0, 28.8, 27.9, 27.2, 27.1, 22.7, 20.8, 19.4, 17.4, 17.1, 16.3, 14.5, 14.1.; HRMS (ESI): calcd. for C₄₉H₇₈NO₄S ([M+H]⁺): 776.5646, found: 776.5672.; [α]_D²⁰ -45.5 (*c* 0.3, CHCl₃).



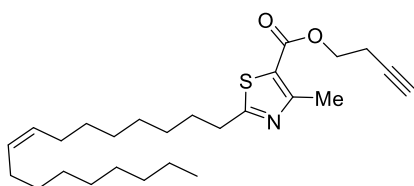
(2*R*,3*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(((*S*)-1-methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)amino)-4-oxobutan-2-yl 2-((*Z*)-heptadec-8-en-1-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylate (52b)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.37-7.34 (5H, m), 6.65 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.66 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 5.56-5.51 (1H, m), 5.39-5.30 (2H, m), 5.15 (2H, s), 4.52 (1H, dd, *J* = 8.7, 5.2 Hz), 4.46 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.1 Hz), 3.72 (3H, s), 2.93 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.68 (3H, s), 2.18-2.11 (1H, m), 2.08 (1H, s), 2.03-1.97 (3H, m), 1.78-1.71 (2H, m), 1.38-1.25 (23H, m), 0.89-0.87 (9H, m).; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.9, 171.8, 168.6, 161.0, 160.8, 156.3, 135.9, 130.0, 129.7, 128.6, 128.4, 128.2, 120.1, 70.9, 67.5, 58.4, 57.3, 52.2, 33.7, 31.9, 31.1, 29.9, 29.7, 29.7, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 27.2, 27.1, 22.7, 18.8, 17.8, 17.3, 16.4, 14.1.; HRMS (ESI): calcd. for C₄₀H₆₁N₃O₇S ([M+H]⁺): 728.4303, found: 728.4310.; [α]_D²⁰ +11.0 (*c* 1.3, CHCl₃).



((3*aS*,5*S*,5*aR*,8*aR*,8*bS*)-2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-d]pyran-5-yl)methyl 2-((*Z*)-heptadec-8-en-1-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylate (52c)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.56 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 5.39-5.32 (2H, m), 4.65 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz), 4.42-4.41 (2H, m), 4.35 (1H, dd, *J* = 4.8, 2.5 Hz), 4.29 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 4.15-4.11 (1H, m), 2.93 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.70 (3H, s), 2.03-1.97 (4H, m), 1.81-1.73 (2H, m), 1.52 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.35-1.26 (27H, m), 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz).; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.9, 162.0, 160.0, 130.0, 129.7, 121.0, 109.7, 108.8, 96.2, 71.0, 70.7, 70.4, 66.1, 64.0, 33.7, 31.9, 29.9, 29.6, 29.3, 27.2, 27.1, 26.1, 25.8, 24.9, 24.3, 22.7, 17.4, 14.1.; HRMS (ESI): calcd. for C₃₄H₅₆NO₇S ([M+H]⁺): 622.3772, found: 622.3777.; [α]_D²⁰ -22.8 (*c* 2.7, CHCl₃).



But-3-yn-1-yl (Z)-2-(heptadec-8-en-1-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylate (52d)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.39-5.33 (2H, m), 4.37 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 2.94 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.70 (3H, s), 2.63 (2H, td, *J* = 6.8, 2.5 Hz), 2.03-1.99 (4H, m), 1.81-1.74 (2H, m), 1.63 (1H, br s), 1.33 (20H, dt, *J* = 44.8, 9.4 Hz), 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz).; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 175.1, 161.9, 160.3, 130.0, 129.7, 120.7, 79.8, 70.1, 62.6, 33.7, 31.9, 29.9, 29.7, 29.7, 29.5, 29.3, 29.1, 29.1, 29.0, 27.2, 27.1, 22.7, 19.1, 14.1 HRMS (ESI): calcd. for C₂₆H₄₁NO_sS ([M+H]⁺): 432.2931, found: 432.2938.

Procedure for the DFT calculation

The Gaussian 09 program⁵⁷ was used for the *ab initio* molecular orbital and DFT calculations. The interaction energy was calculated at the B97D/6-311G** level.⁵⁸ The basis sets implemented in the program were used. The basis-set superposition error (BSSE) was corrected for all calculations by using the counterpoise method. The DGDZVP basis set⁵⁹ was used for iodide. The molecular geometries for the transition states were first estimated by Reaction plus software package⁶⁰, based on the nudged elastic band (NEB) method⁶¹, and were subsequently re-optimized using Gaussian09 software package (B97D/6-31G** level). The coordinates of each structure is as follows.

Unsubstituted iodonimylide

Thioamide

$$E(\text{RB97D}) = -532.14198048$$

0 1

S	1.37486500	-0.11491000	0.00056400
C	-0.28228700	0.06296100	-0.01477900
N	-0.88680300	1.27399700	0.00059900
H	-0.31756300	2.10992200	0.02967400
H	-1.89383600	1.36683700	-0.01143500
C	-1.24226800	-1.11498200	-0.00031800
H	-0.79581900	-1.96767600	-0.51902700
H	-1.42689000	-1.41074800	1.04314000
H	-2.20878500	-0.86562000	-0.46498900

Ylide

E(RB97D) = -7574.89151980

0 1

C	1.91456900	0.08941900	-0.06354400
C	1.91828800	1.48138800	-0.18909900
C	2.89002500	-0.61826900	0.64238700
C	2.96228500	2.18852400	0.42472300
H	1.12016100	1.98872700	-0.72497100
C	3.92856800	0.11189400	1.24017300
H	2.84069600	-1.69998400	0.74146400
C	3.96422300	1.50808500	1.13045500
H	2.98685700	3.27439100	0.34603000
H	4.70016200	-0.41647300	1.79800900
H	4.77110400	2.06746800	1.60107400
I	0.25529300	-1.00314200	-0.98617600
C	-1.43396500	-0.34521100	0.10691300
O	-1.19668800	-2.31402500	1.41569400
O	-1.27982500	1.75258900	-1.05266600
C	-1.87078000	0.98321800	-0.29641500
C	-1.80891300	-1.27051100	1.16784000
O	-3.07120900	1.32227400	0.27950900
C	-3.52755800	2.66139400	-0.01220100
H	-4.46593900	2.76785500	0.54126300
H	-2.79036800	3.40340200	0.32210200
H	-3.69295900	2.78588700	-1.09001500
C	-3.03923300	-0.89994200	2.00894800
H	-2.89965200	0.06922300	2.50381700
H	-3.93050100	-0.80604600	1.37672700
H	-3.17338000	-1.69454300	2.75041200

Int1

Zero-point correction=	0.262371 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.285268
Thermal correction to Enthalpy=	0.286212
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.205231

Sum of electronic and zero-point Energies= -8106.566914
 Sum of electronic and thermal Energies= -8106.544017
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -8106.543072
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -8106.624053
 E(RB97D) = -8106.82928452

Counterpoise corrected energy = -8107.055259584191
 BSSE energy = 0.003521746570
 sum of monomers = -8107.028481476553
 complexation energy = -19.01 kcal/mole (raw)
 complexation energy = -16.80 kcal/mole (corrected)

0 1

C	2.03302300	-1.28881700	-0.10943300
C	3.09444900	-0.59363100	-0.70592100
C	2.23716600	-2.35639600	0.77531100
C	4.40599200	-0.98971400	-0.39255900
H	2.89691000	0.24397800	-1.37255200
C	3.55689100	-2.74080600	1.07064700
H	1.39416700	-2.87253800	1.23482900
C	4.63730100	-2.05958800	0.48807400
H	5.24618100	-0.45840200	-0.84246200
H	3.73441400	-3.56738500	1.76040400
H	5.65931800	-2.36063800	0.72224000
I	-0.03908200	-0.69018300	-0.58139300
C	0.04195100	1.21726500	0.38684400
O	-1.17911700	0.27283100	2.20335400
O	1.30676200	2.00838100	-1.49882100
C	0.71604700	2.21272400	-0.43333700
C	-0.57102300	1.24471900	1.67616400
O	0.63305200	3.47445200	0.11115200
C	1.33497700	4.49122900	-0.63382000
H	1.19510500	5.41479600	-0.05903400
H	2.40321000	4.24490900	-0.72222200
H	0.91341500	4.59264500	-1.64396100
S	-3.17082200	-0.18913300	-1.30971700
C	-3.89784700	-0.96580200	0.00519500
N	-3.32846600	-1.07818100	1.20671400
H	-2.42771200	-0.60876000	1.45772500

H	-3.83734000	-1.53521700	1.95560700
C	-5.27541900	-1.59168300	-0.15148200
H	-5.97935100	-0.83505700	-0.52351000
H	-5.23027400	-2.39116300	-0.90407500
H	-5.65976200	-2.00718200	0.79347800
C	-0.46856000	2.53641100	2.49962200
H	0.56117000	2.91335400	2.54246000
H	-1.07812900	3.32711500	2.04008000
H	-0.84283800	2.31182900	3.50599600

TS1

Zero-point correction=	0.259765 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.282875
Thermal correction to Enthalpy=	0.283819
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.201773
Sum of electronic and zero-point Energies=	-8106.535536
Sum of electronic and thermal Energies=	-8106.512426
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-8106.511482
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-8106.593527

E(RB97D) = -8106.79530081

Imaginary frequency = 169i

0 1

C	2.19942100	-0.40778100	-0.48787800
C	2.63441100	0.90744900	-0.27288600
C	2.94827000	-1.51566600	-0.06938200
C	3.85705000	1.11017000	0.38870000
H	2.02421400	1.75082800	-0.58945300
C	4.17090500	-1.29252300	0.58467000
H	2.58556600	-2.52864800	-0.23760500
C	4.62491800	0.01563300	0.81628300
H	4.20592600	2.12905900	0.56332500
H	4.76080000	-2.14691500	0.91937300
H	5.57337900	0.18096300	1.32853900
I	0.28549200	-0.69521300	-1.42950700
C	-0.59914700	1.18288500	0.42349200
O	0.19419100	-0.29949200	2.15162600
O	-1.96094000	1.91331600	-1.35665600
C	-1.37873100	2.14287200	-0.29790300

C	-0.06661900	0.82220000	1.64986300
O	-1.36900600	3.38524100	0.30712100
C	-2.08452400	4.40104900	-0.43400200
H	-1.97944800	5.31442300	0.16343300
H	-1.64742100	4.53605100	-1.43402100
H	-3.14250000	4.12509400	-0.54463800
S	-3.01958300	-0.74175000	0.39815100
C	-2.47283000	-2.26553100	0.87428600
N	-1.29140700	-2.45864600	1.46400500
H	-0.66972700	-1.64064000	1.69042600
H	-1.00718600	-3.39756900	1.72069300
C	-3.30610500	-3.50740500	0.59179900
H	-4.33736700	-3.35015800	0.93269500
H	-3.34251300	-3.68014400	-0.49371000
H	-2.89551200	-4.40486900	1.08143700
C	0.40491900	2.07745700	2.44343100
H	0.19490500	3.03661200	1.96055300
H	-0.09453900	2.03461100	3.42208200
H	1.48792500	1.94874200	2.58274300

Int2

Zero-point correction=	0.262386 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.284931
Thermal correction to Enthalpy=	0.285876
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.202322
Sum of electronic and zero-point Energies=	-8106.611382
Sum of electronic and thermal Energies=	-8106.588837
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-8106.587893
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-8106.671446
E(RB97D) =	-8106.87376808

0 1

C	2.27865505	-1.51934848	0.12690379
C	3.28356898	-0.77456853	-0.48284425
C	2.52556958	-2.27885014	1.26955834
C	4.59589936	-0.89130529	-0.00062783
H	3.06754983	-0.10782272	-1.31963182
C	3.83634369	-2.39840322	1.73874155

H	1.70536417	-2.77075776	1.79391276
C	4.87623054	-1.72942207	1.08306310
H	5.40143380	-0.33634501	-0.47884940
H	4.04161083	-3.02075483	2.60675083
H	5.90250825	-1.86652796	1.41815102
I	0.29210700	-1.59834254	-0.60116467
C	-1.18865017	1.04354880	-0.11479419
O	-1.46725764	0.48105338	2.15989593
O	-0.17452289	1.51869366	-2.24267410
C	-0.55770844	1.84686407	-1.13870591
C	-0.86725791	1.12984453	1.25035323
O	-0.39599036	3.16637813	-0.71808230
C	0.20407462	4.08237619	-1.66848862
H	-0.11109170	5.05998391	-1.29112604
H	1.29047429	3.96292945	-1.64159903
H	-0.17434915	3.89588729	-2.68040679
S	-2.01423236	-0.26984291	-0.85770871
C	-3.52250747	-0.62282483	-0.00875413
N	-3.66895101	-0.31721831	1.25975716
H	-2.77397747	0.10230653	1.86544660
H	-4.50793645	-0.54210658	1.78228006
C	-4.58744106	-1.36600712	-0.72637455
H	-5.08450682	-0.75019354	-1.49767307
H	-4.20860542	-2.26433170	-1.24496678
H	-5.38891878	-1.71972933	-0.05173929
C	0.20925128	2.02942945	1.76970864
H	1.16564625	1.90158570	1.24739171
H	-0.08710892	3.08469696	1.65116631
H	0.37481145	1.83899817	2.84252287

Ortho-NO₂-substituted iodonimylide

Ylide

E(RB97D) = -7779.33940713

0 1

C	1.35609100	0.56094700	-0.10461600
C	0.72956000	1.80162300	-0.15008600

C	2.74531800	0.46629600	-0.24688500
C	1.49863400	2.95603800	-0.34250100
H	-0.35321100	1.85890200	-0.03561300
C	3.51854700	1.62205800	-0.44069900
C	2.89102300	2.86665600	-0.48694800
H	1.00505600	3.92576200	-0.37457000
H	4.59409500	1.51715500	-0.54995400
H	3.48728300	3.76452100	-0.63370200
I	0.01718600	-1.16628200	0.23341400
C	-1.81224400	-0.16579000	0.35017500
O	-1.13317500	0.55922200	2.49667300
O	-2.24791200	-0.75082700	-1.93935300
C	-2.58403500	-0.20964600	-0.89525100
C	-2.02839400	0.47356600	1.64851800
O	-3.77711700	0.46228700	-0.77297600
C	-4.60270300	0.44721200	-1.95996800
H	-5.49947000	1.01336900	-1.68942700
H	-4.07837300	0.92068900	-2.80009300
H	-4.85906100	-0.58323300	-2.23775700
C	-3.41195200	1.05612500	1.94826000
H	-3.60743300	1.92367000	1.30469100
H	-4.20650400	0.32934500	1.74199000
H	-3.41893000	1.35800800	3.00094100
N	3.44804500	-0.84368200	-0.20062100
O	4.66498700	-0.85840400	-0.33055300
O	2.75450800	-1.85727200	-0.03042900

Int1

Zero-point correction=	0.264559 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.289923
Thermal correction to Enthalpy=	0.290868
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.204571
Sum of electronic and zero-point Energies=	-8310.953723
Sum of electronic and thermal Energies=	-8310.928359
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-8310.927415
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-8311.013711
E(RB97D) =	-8311.21828212

Counterpoise corrected energy = -8311.503056402471
 BSSE energy = 0.003648040070
 sum of monomers = -8311.475624457637
 complexation energy = -19.50 kcal/mole (raw)
 complexation energy = -17.21 kcal/mole (corrected)

0 1
 C 2.04781800 -0.13379500 0.27083700
 C 2.37358500 1.10831800 0.82122500
 C 3.05768800 -1.09843600 0.11203400
 C 3.69417500 1.38435300 1.20749300
 H 1.58851300 1.85434900 0.94936400
 C 4.38573900 -0.82702800 0.49312800
 C 4.70149700 0.41844200 1.04075900
 H 3.93361500 2.35799500 1.63699300
 H 5.13925200 -1.59873000 0.35275500
 H 5.72798300 0.63337900 1.33699600
 I -0.08368000 -0.46351600 -0.34015400
 C -0.72384100 1.48700500 0.16785700
 O -1.72379700 0.60588900 2.14254200
 O 0.37810500 2.26296700 -1.81713000
 C -0.36370800 2.46792500 -0.85564700
 C -1.43986000 1.58936700 1.40754600
 O -0.94193900 3.69722600 -0.63236500
 C -0.57505800 4.70875400 -1.59464900
 H -1.09246200 5.61828800 -1.26631500
 H 0.51408000 4.86092600 -1.60599400
 H -0.89843900 4.41812200 -2.60413100
 S -3.07271300 -1.25173000 -1.15099000
 C -3.55179100 -2.00845900 0.28568000
 N -3.07734800 -1.67918100 1.48766700
 H -2.45105600 -0.85694700 1.64171500
 H -3.42331200 -2.16488900 2.30806200
 C -4.56591700 -3.13989900 0.24156300
 H -5.45294100 -2.81538100 -0.31853800
 H -4.13398000 -3.99408500 -0.29885000
 H -4.87337500 -3.46775700 1.24695800
 C -1.87346300 2.97553700 1.89709500
 H -1.04913400 3.69973000 1.86256100

H	-2.66687400	3.37223400	1.24802800
H	-2.24895100	2.86175200	2.92140000
N	2.77310500	-2.43882600	-0.45045500
O	3.70801300	-3.23011400	-0.58936100
O	1.59387400	-2.70489300	-0.75330800

TS1

Zero-point correction=	0.262497 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.287817
Thermal correction to Enthalpy=	0.288762
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.203411
Sum of electronic and zero-point Energies=	-8310.918845
Sum of electronic and thermal Energies=	-8310.893524
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-8310.892580
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-8310.977931

E(RB97D) = -8311.18134193

Imaginary frequency = 180i

0 1

C	1.66852200	1.19007300	-0.49401700
C	1.54849900	2.53252300	-0.08948800
C	2.86148800	0.50277000	-0.17979900
C	2.59597500	3.17675600	0.58175400
H	0.62251500	3.06824400	-0.28998300
C	3.90453700	1.14151800	0.51476600
C	3.77915100	2.48296700	0.88315600
H	2.47838900	4.21963700	0.87687700
H	4.80133400	0.56981800	0.74496100
H	4.59603300	2.97920600	1.40623100
I	-0.07871500	0.30429200	-1.37272400
C	-2.12665200	0.43681600	0.57395600
O	-0.45115800	0.83206500	2.24688700
O	-3.07233700	-0.29151500	-1.43958900
C	-3.21017600	0.20337300	-0.31024800
C	-1.60279800	0.92483100	1.74767300
O	-4.42546800	0.58850000	0.19843200
C	-5.53165600	0.42944300	-0.72401300
H	-6.40913500	0.79289800	-0.17691800
H	-5.36612900	1.02087500	-1.63586600

H	-5.65153600	-0.62710400	-1.00005800
S	-1.33197500	-2.52399200	0.78781500
C	0.32125100	-2.51498900	1.11545700
N	0.95341600	-1.45162000	1.62453700
H	0.43544600	-0.57303900	1.85852900
H	1.95357600	-1.50359200	1.79056300
C	1.20558300	-3.69996500	0.76510000
H	0.60649900	-4.59913500	0.58946200
H	1.76584700	-3.45574800	-0.15229100
H	1.93981100	-3.88993700	1.56347600
C	-2.66773700	1.76141200	2.52176400
H	-2.21054900	2.74338200	2.71112100
H	-3.62500200	1.88067600	2.00335800
H	-2.82805100	1.24874800	3.48105800
N	3.09563000	-0.91497800	-0.53898800
O	3.76742600	-1.59321100	0.25761700
O	2.62593700	-1.34303100	-1.59539600

Int2

Zero-point correction=	0.265023 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.289666
Thermal correction to Enthalpy=	0.290610
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.205297
Sum of electronic and zero-point Energies=	-8310.994438
Sum of electronic and thermal Energies=	-8310.969795
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-8310.968851
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-8311.054164
E(RB97D) =	-8311.25946134

0 1

C	2.03673500	0.25498200	-0.66995900
C	1.12490100	0.98383800	-1.45268200
C	2.96179500	0.96627000	0.12305100
C	1.12611900	2.38569000	-1.43211600
H	0.39322300	0.45904400	-2.06165300
C	2.98236600	2.37192200	0.12026700
C	2.05657700	3.08384000	-0.64802900
H	0.37792000	2.91607000	-2.01883000
H	3.72980700	2.87746400	0.72910300

H	2.06513900	4.17365700	-0.63445200
I	1.97601300	-1.88146900	-0.85964200
C	-3.02873200	0.13361700	0.12114500
O	-1.89971100	1.86418700	-1.08743100
O	-4.17214300	-1.77514100	1.01922300
C	-4.21642800	-0.68367900	0.46041400
C	-2.97084900	1.10337900	-0.86851900
O	-5.40072700	-0.08294400	0.11678000
C	-6.57531900	-0.88097100	0.38734200
H	-7.42009500	-0.27989300	0.03095100
H	-6.52497800	-1.84160300	-0.14491400
H	-6.66336800	-1.08021600	1.46462400
S	-1.59307200	-0.53813700	1.00618200
C	-0.60834300	0.79646600	1.59060400
N	-0.79015700	2.01441700	1.18829700
H	-1.39256200	2.01678600	-0.17126900
H	-0.10925600	2.66423200	1.58582200
C	0.47294800	0.35375600	2.55788900
H	0.02798600	-0.10708500	3.45160800
H	1.14165000	-0.38580600	2.09494500
H	1.07584700	1.22140300	2.86000300
C	-4.09048200	1.40945000	-1.84327700
H	-4.67927300	0.52302100	-2.09811500
H	-4.77696100	2.15413000	-1.41278400
H	-3.63703100	1.84085000	-2.74623800
N	3.94916000	0.31113800	1.02036100
O	5.06589100	0.83303000	1.09843600
O	3.58315000	-0.68591500	1.65248300

Ortho-MeOCH₂-substituted iodonimylide

Ylide

E(RB97D) = -7728.67002909

0 1

C	-1.64384500	-0.59715000	0.09002500
C	0.82177800	2.37533700	-0.33725400
C	2.32617300	0.71237400	0.69299200
C	1.51433800	3.40466900	0.31823900

H	-0.04357800	2.58744300	-0.96032600
C	3.00268200	1.77105300	1.32233400
C	2.60513300	3.10159300	1.14061100
H	1.19514000	4.43632300	0.17955400
H	3.84996800	1.53386900	1.96521400
H	3.14820100	3.90074300	1.64252900
I	0.07913700	-0.50561400	-1.12781300
C	1.24942400	1.06181300	-0.13654700
O	-0.45088100	-2.15263300	1.43767900
O	-2.48334400	1.33047700	-1.06724600
C	-2.62496600	0.42644500	-0.24865700
C	-1.49458800	-1.52644200	1.19523300
O	-3.78551200	0.28386700	0.47503300
C	-4.77925200	1.30335200	0.23072500
H	-5.61163600	1.05358100	0.89637000
H	-4.37795300	2.29869000	0.46297600
H	-5.09946000	1.28662500	-0.81903200
C	-2.71011800	-1.73459900	2.10867300
H	-2.95529400	-0.80494500	2.63796200
H	-3.59978300	-2.01246700	1.53146000
H	-2.44717000	-2.52109100	2.82389700
O	3.17077700	-1.30123200	-0.29515700
C	2.73046900	-0.72245900	0.93925200
H	3.53790200	-0.76056200	1.69224500
H	1.85841100	-1.28071200	1.32469800
C	3.19171700	-2.72812300	-0.21418300
H	3.50442800	-3.09537400	-1.19874300
H	3.91361200	-3.07437900	0.54822800
H	2.19097800	-3.12121500	0.03595900

Int1

Zero-point correction=	0.322134 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.348817
Thermal correction to Enthalpy=	0.349761
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.261324
Sum of electronic and zero-point Energies=	-8260.245342
Sum of electronic and thermal Energies=	-8260.218659
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-8260.217715
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-8260.306152

E(RB97D) = -8260.56747589

Counterpoise corrected energy = -8260.832104971005

B SSE energy = 0.004420400568
sum of monomers = -8260.806634695387
complexation energy = -18.76 kcal/mole (raw)
complexation energy = -15.98 kcal/mole (corrected)

0 1

C	0.30677100	1.60957900	0.39203200
C	3.03427600	-0.48827400	-0.64298700
C	1.85627200	-2.36952600	0.42767500
C	4.26650500	-1.08734500	-0.32623000
H	2.98783000	0.46829700	-1.16197600
C	3.10550600	-2.94927700	0.71917000
C	4.30175900	-2.31561800	0.35078000
H	5.19362500	-0.59107100	-0.61670700
H	3.12815800	-3.90615200	1.24447800
H	5.25817000	-2.78278900	0.58895400
I	-0.07183200	-0.16373100	-0.72409600
C	1.85786800	-1.14006900	-0.25689400
O	-0.90991000	0.62446400	2.18955100
O	1.61364000	2.41509400	-1.45625200
C	1.07904100	2.59056600	-0.35637300
C	-0.22631000	1.57687500	1.71692000
O	1.16767000	3.79712700	0.30094700
C	1.96744800	4.78711900	-0.37868300
H	1.95324300	5.66632900	0.27681000
H	2.99615800	4.42662600	-0.52539200
H	1.53636900	5.02559600	-1.36132800
S	-3.17844900	0.80566400	-1.23427000
C	-3.88689600	-0.05808600	0.03149100
N	-3.25874700	-0.36191700	1.17345100
H	-2.30769600	-0.00444200	1.41847000
H	-3.77082200	-0.84260500	1.90512800
C	-5.31809800	-0.55926000	-0.09752000
H	-5.97163300	0.27042300	-0.39702200
H	-5.36738500	-1.31534300	-0.89419300
H	-5.69836400	-0.99938600	0.83820500
C	0.06460700	2.75904100	2.65027400

H	1.13414200	3.00469400	2.67332000
H	-0.45946000	3.65858400	2.29804700
H	-0.29201700	2.48386000	3.65046000
O	-0.20195300	-3.35069400	-0.30272800
C	0.57191400	-3.03759700	0.86251000
H	0.78962400	-3.95610300	1.44065100
H	0.00380300	-2.34519000	1.51750300
C	-1.53553100	-3.71601400	0.04221700
H	-2.05985500	-3.93153000	-0.89828900
H	-1.55422200	-4.61812600	0.68470300
H	-2.05253400	-2.89172300	0.57098800

TS1

Zero-point correction=	0.320340 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.347029
Thermal correction to Enthalpy=	0.347973
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.259930
Sum of electronic and zero-point Energies=	-8260.212866
Sum of electronic and thermal Energies=	-8260.186177
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-8260.185233
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-8260.273276

E(RB97D) = -8260.53320644

Imaginary frequency = 160i

0 1

C	-2.50108600	0.61319000	0.09284900
C	1.62732600	2.17016900	0.15825500
C	3.09153700	0.46325800	-0.83714600
C	2.75227100	2.86549900	0.63116200
H	0.62514600	2.53113400	0.38329800
C	4.19882700	1.19488900	-0.35718400
C	4.04281500	2.38255800	0.36999800
H	2.60860000	3.78592600	1.19869300
H	5.19851200	0.80958100	-0.56917000
H	4.91920900	2.92340300	0.72889500
I	0.00962700	-0.04794800	-1.23172100
C	1.80631700	0.98124300	-0.56664300
O	-1.28325400	1.94874600	1.69145800
O	-2.92843400	-1.15640800	-1.37358500

C	-3.35230400	-0.24904300	-0.64659000
C	-2.28560600	1.59948500	1.01857400
O	-4.68498000	0.03882600	-0.49562000
C	-5.56160700	-0.76095700	-1.32852500
H	-6.56948600	-0.38403700	-1.12052200
H	-5.30829200	-0.63714100	-2.39116400
H	-5.47693600	-1.82317700	-1.06176000
S	-1.50240700	-1.80439000	1.90914900
C	0.10728700	-1.38285600	2.15915900
N	0.51669700	-0.11190000	2.25683000
H	-0.14737100	0.67203200	2.09079500
H	1.50916500	0.09662800	2.26282200
C	1.20707400	-2.42798900	2.18468900
H	2.04243900	-2.11475400	2.83192500
H	0.82108600	-3.39600200	2.52165100
H	1.58661900	-2.53416000	1.15551500
C	-3.58701500	2.46346000	1.15046100
H	-4.40972700	2.17225400	0.48905200
H	-3.90426800	2.37247800	2.19894800
H	-3.28154500	3.49962600	0.94720200
O	3.19024300	-1.98857700	-0.66148200
C	3.34076500	-0.86254100	-1.53722800
H	2.61762200	-1.02556000	-2.34744900
H	4.36048000	-0.85639500	-1.96909100
C	4.24698800	-2.09063900	0.28770000
H	4.26799700	-1.23091500	0.98314300
H	4.07022800	-3.01213300	0.85754100
H	5.23175100	-2.15307500	-0.21665200

Int2

Zero-point correction=	0.322644 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.348709
Thermal correction to Enthalpy=	0.349653
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.261275
Sum of electronic and zero-point Energies=	-8260.287557
Sum of electronic and thermal Energies=	-8260.261492
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-8260.260548
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-8260.348926
E(RB97D) =	-8260.61020100

0 1

C	-2.40739300	0.44722200	-0.53726700
C	4.09351700	1.18369400	0.76036300
C	3.32880800	-0.88798800	-0.32089200
C	5.41265600	0.91244600	0.36317700
H	3.86644300	2.08396300	1.32926400
C	4.66452600	-1.13174600	-0.69871400
C	5.70077500	-0.24765700	-0.36916200
H	6.20613900	1.61181100	0.63068000
H	4.87901500	-2.04283200	-1.26051400
H	6.72398900	-0.46559200	-0.67747900
I	1.06235900	0.78560900	1.05426900
C	3.07058300	0.28669900	0.41675400
O	-3.65154000	1.99635900	0.79934400
O	-0.97885000	-1.03520300	-1.77034200
C	-1.41812600	0.09857600	-1.57665500
C	-2.68868800	1.73006000	-0.07452500
O	-1.03650400	1.16365200	-2.34473300
C	0.02561400	0.88068600	-3.28249100
H	0.19140200	1.82168900	-3.81984000
H	0.93724900	0.57388000	-2.74975800
H	-0.27189900	0.08019400	-3.97391100
S	-2.99169100	-1.07592900	0.25448800
C	-4.73137400	-0.96569900	0.48914500
N	-5.37056300	0.15455500	0.38074600
H	-4.42718400	1.30233300	0.68587400
H	-6.37167700	0.05782300	0.56406800
C	-5.36931800	-2.30091000	0.83621600
H	-5.48060600	-2.90855900	-0.07466900
H	-4.74986800	-2.87206100	1.54281200
H	-6.35996800	-2.13773800	1.28384000
C	-1.92751100	2.97657700	-0.47845200
H	-0.85079900	2.79226300	-0.55611900
H	-2.27458100	3.33299200	-1.45953600
H	-2.13374600	3.75142300	0.27146700
O	1.86868700	-2.59860200	0.47967000
C	2.25498800	-1.88639300	-0.69448000
H	1.38043700	-1.36880200	-1.13065500
H	2.64845800	-2.58424500	-1.46239500

C	0.71878300	-3.40622300	0.23271300
H	0.93800300	-4.20429100	-0.50654800
H	0.44862000	-3.87093000	1.19115200
H	-0.12486700	-2.80334400	-0.14691600

参考文献

- ¹ Hine, J.; Linden, S. -M.; Kanagasabapathy, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1082.
- ² For recent review of Hydrogen bond donor catalysis, see: Auvill, T. J.; Schafer, A. G.; Mattson, A. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2633.
- ³ For selected recent reviews, see: (a) Metrangolo, P.; Nuwkirch, H.; Pilati, T.; Resnati, G. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 386. (b) Rissanen, K. *CrystEngComm.* **2008**, *10*, 1107. (c) Beale, T. M.; Chudzinski, M. G.; Sarwar, M. G.; Taylor, M. S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1667. (d) Meyer, F.; Dubois, P. *CrystEngComm.* **2013**, *15*, 3058.
- ⁴ Bruckman, A.; Pene, M. A.; Bolm, C. *Synlett* **2008**, 900.
- ⁵ Walter, S. M.; Kniep, F.; Herdtweck, E.; Huber, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7187.
- ⁶ Castelli, R.; Schindler, S.; Walter, S. M.; Kniep, F.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Huber, S. M.; Codee, J. D. C. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2095.
- ⁷ Tsuji, N.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13691.
- ⁸ Kniep, F.; Jungbauer, S. H.; Zhang, Q.; Walter, S. M.; Schinsler, S.; Schnapperelle, I.; Herdtweck, E.; Huber, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7028.
- ⁹ He, W.; Ge, Y.-C.; Tan, C.-H., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3244.
- ¹⁰ Jungbauer, S. H.; Walter, S. H.; Schindler, S.; Rout, L.; Kniep, F.; Huber, S. M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6281.
- ¹¹ Takeda, Y.; Hisakuni, D.; Lin, C.-H.; Minakata, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 318.
- ¹² Heinen, F.; Engelage, E.; Dreger, A.; Weiss, R.; Huber, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3830.
- ¹³ Saito, M.; Tsuji, N.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3000.
- ¹⁴ Saito, M.; Kobayashi, Y.; Tsuzuki, S.; Takemoto, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7653.
- ¹⁵ For direct allylation of benzylic alcohols, see: (a) BF₃: Cella, J. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2125.; (b) HN(SO₂F)₂: Kaur, G.; Kaushik, M.; Trehan, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2521. (c) BF₃·Et₂O: Schmitt, A.; Reißig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3893. (d) B(C₆F₅)₃: Rubin, M.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2705. (e) InCl₃: Yasuda, M.; Saito, T.; Ueba, M.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1414. (f) Ti(IV): Braun, M; Kotter, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 514. (g) ZrCl₄: Sharma, G. V. M.; Reddy, K. L.; Lakshmi, P. S.; Ravi, R.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3967. For reactions by heterogeneous catalysts, see: (h) Wang, J.; Masui, Y.; Onaka, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3300. (i) Kadam, S. T.; Lee, H.; Kim, S. *S. Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 67.
- ¹⁶ For direct allylation of propargylic alcohols, see: (a) Luzung, M. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15760. (b) Georgy, M.; Boucard, V.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14180. (c) Nishibayashi, Y.; Shinoda, A.; Miyake, Y.; Matsuzawa, H.; Sato, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4835. (d) Cui, Y.-y.; Yang, R.-f.; Yang, W.-z.; Li, J.-p. *J. Org.*

- Chem.* **2006**, *71*, 8298. (e) Kuninobu, Y.; Ishii, E.; Takai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3296. (f) Meyer, V. J.; Niggemann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3671.
- ¹⁷ For the reactions co-catalyzed by TMSCl-InCl₃ system, see: (a) Mukaiyama, T.; Ohno, T.; Nishimura, T.; Han, J. S.; Kobayashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2524. (b) Mukaiyama, T.; Ohno, T.; Han, J. S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 945. (c) Onishi, Y.; Ito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1578. (d) Onishi, Y.; Ito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8227. (e) Saito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Synlett*, **2005**, 1737. (f) Saito, T.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8516.
- ¹⁸ Jung, M. E.; Blumenkopf, T. A., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 3657.
- ¹⁹ Martin, H. -G.; John A., P.; Michael, F. J.; *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *153*, 503.
- ²⁰ Mullar, P. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 243. (b) Yusubov, M. S.; Yoshimura, A.; Zhdankin, A. *ARKIVOC* **2016**, 342.
- ²¹ (a) Telu, S.; Durmus, S.; Koser, G. F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1863. (b) Zhu, C.; Yoshimura, A.; Ji, L.; Wei, Y.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3170. (c) Guo, J.; Liu, Y.; Li, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2717.
- ²² Arava, S.; Kumar, J. N.; Maksymenko, S.; Iron, M. A.; Parida, K. N.; Fristrup, P.; Szpilman, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2599.
- ²³ Miyata, O.; Miyoshi, T.; Ueda, M.; *ARKIVOC*, **2013**, *2*, 60.
- ²⁴ Baran, P. S.; DeMartino, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7083.
- ²⁵ Amaya, T.; Maegawa, Y.; Masuda, T.; Osafune, Y.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10072.
- ²⁶ (a) Gaussian 03, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, 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, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. AlLaham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004. (b) C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618. (c) M. Head-Gordon, J. A. Pople, M. J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *153*, 503. (d) B. J. Ransil, *J. Chem. Phys.* **1961**, *34*, 2109. (e) S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.*

- 1970, 19, 553. (f) N. Godbout, D. R. Salahub, J. Andzelm, E. Wimmer, *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 560.
- ²⁷ 都築誠二, 有機分子の分子間力, 東京大学出版会
- ²⁸ Camacho, M. B.; Clark, A. E. Liebrecht, T. A.; Deluca, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5210.
- ²⁹ Rotstein, B.H.; Stephensen, N. A.; Vasdev, N.; Liang, S. H. *Nat. Commun.* **2014**, 5, 4365.
- ³⁰ Zhu, J.; Chen, Z.; Xie, H.; Li, S.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2434.
- ³¹ Andrade, V. S. C.; Mattos, M. C. S. *Synthesis*, **2018**, 50, 4867. and references sited there in
- ³² Zhu, C.; Yoshimura, A.; Ji, L.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3170.
- ³³ For recent reviews and examples, see: (a) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 9, 666. (b) Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science*, **2000**, 17, 2007. (c) Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* **2007**, 43, 16793. (d) Olb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004. (e) Xinghai, N.; Temming, R. P.; Dommerholt, J.; Guo, J.; Ania, D. B.; Debets, M. F.; Wolfert, M. A.; Boons, G. -J.; Delft, F. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3065. (f) Gutmiedl, K.; Wirges, C. T.; Ehmke, V.; Carell, T. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2405. (g) van Berkel, S. S.; Dirks, A. (Ton) J.; Debets, M. F.; van Delft, F. L.; Cornelissen, J. J. L. M.; Norte, R. J. M.; Rutjes, F. P. J. *ChemBioChem* **2007**, 8, 1504. (h) Oneto, J. M. M.; Khan, I.; Seebald, L.; Royzen, M. *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 476. (i) Stöckmann, H.; Neves, A. A.; Stairs, S.; Brindle, K. M.; Leeper, F. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7303.
- ³⁴ Sauve, G.; Berre, N. L.; Zacharie, B. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2299.
- ³⁵ Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 869.
- ³⁶ (a) Koduri, N. D. K.; Scott, H.; Hileman, B.; Cox, J. D.; Coffin, M.; Glickberg, L.; Hussaini, S. R. *Org. Lett.* **2012**, 2, 440. (b) Koduri, N. D.; Wang, Z.; Cannell, G.; Cooley, G.; Lemma, T. M.; Miao, K.; Nguyen, M.; Frohock, B.; Castaneda, M.; Scott, H.; Albinescu, D.; Hussaini, S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7405.
- ³⁷ Honey, M. A.; Pasceri, R.; Lewis, W.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1396.
- ³⁸ Fei, N.; Gillingham, D.; *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 4918. and references sited therein
- ³⁹ Yusubov, M. S.; Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *ARKIVOC*, **2016**,(i), 342. and references sited therein.
- ⁴⁰ Dao, H. T.; Schreiner, U.; Kobayashi, S., *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 692.
- ⁴¹ Okajima, M.; Soga, K.; Watanabe, T.; Terao, K.; Nokami, T.; Soga, S.; Yoshida, J. -I., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, 82, 594.
- ⁴² Cotter, J.; Hogan, A. -M. L.; O'Shea, D. F., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1493-1496.
- ⁴³ Fan, J.; Wan, C.; Wang, Q.; Gao, L.; Zheng, X.; Wang, Z., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7,

3168.

- ⁴⁴ Rubin, M.; Gevorgyan, V., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2705–2707.
- ⁴⁵ Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Shiomi, S.; Yamasaki, N.; Imagawa, H., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2266.
- ⁴⁶ Sawama, Y.; Goto, R.; Nagata, S.; Shishido, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H., *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2631.
- ⁴⁷ Kangani, C. O.; Day, B. W.; Kelly, D. E., *Tetrahedron. Lett.*, **2009**, *49*, 914.
- ⁴⁸ Yang, C. –F.; Wang, J. –Y.; Tian, S. –K., *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 8343.
- ⁴⁹ Vita, M. V.; , Waser, J. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3246.
- ⁵⁰ Lee, C. K.; Lee, I. H.; Noland, W. E. H. *Heterocycles*, **2007**, *71*, 419.
- ⁵¹ Lachance, H.; St-Onge, M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4180.
- ⁵² Mortezaia, R.; Patrick, T. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5153.
- ⁵³ Miura, K.; Fujisawa, N.; Saito, H.; Wang, D.; Hosomi, A. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2591.
- ⁵⁴ Saitoh, F.; Mori, M.; Okamura, K.; Date, T. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4439.
- ⁵⁵ Muñoz-Bascón, J.; Hernández-Cervantes, C.; Padial, N. M.; Álvarez-Corral, M.; Rosales, A.; Rodríguez-García, I.; Oltra, J. E. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 801.
- ⁵⁶ Liu, G.; Shirley, M. E.; Van, K. N.; McFarlin, R. L.; Romo, D. *Nat. Chem.*, **2013**, *5*, 1049.
- ⁵⁷ 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. Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, 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, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- ⁵⁸ S. Grimme, *J. Comp. Chem.* **2006**, *27*, 1787.
- ⁵⁹ N. Godbout, D. R. Salahub, J. Andzelm, E. Wimmer, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 560.
- ⁶⁰ HPC Systems Inc., <http://www.hpc.co.jp/chem/react1.html>
- ⁶¹ G. Henkelman, H. Jónsson, *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 9978.

謝辞

本研究に際し、終始ご懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました京都大学大学院薬学研究科教授・竹本佳司先生に深く感謝の意を表します。竹本先生は常に先を見据えた考え方をされており、竹本先生とのディスカッションでは私が考えないような有益な助言をいくつも頂きました。また、研究指導だけでなく、研究者としての生き方や心構え、そしてリーダーとしての資質についても学ばせてもらいました。これらの経験は今後の私の研究者人生における礎となると確信しております。

また、本研究を行うにあたり多大なる御助言、御協力を賜りました京都大学大学院薬学研究科・小林祐輔助教に深く感謝申し上げます。小林先生のマネジメント能力の高さ、行動力、底なしの体力、そして肝臓など、小林先生は私の研究者ひいては人間としての模範であり、大きな影響を受けました。心から感謝申し上げます。

加えて、有益な御助言、御協力を頂きました京都大学大学院薬学研究科・塚野千尋講師、南條毅特定助教、ならびに道上健一特任助教に心より御礼申し上げます。特に南條先生からは研究室に配属されたばかりの私に、書類作成ならびに発表の基礎を叩き込んで頂きました。深く感謝申し上げます。

ともに研究に従事し、多くのご指導ご助言を頂きました辻信弥博士（現マックスプランク石炭化学研究所）に心から感謝の意を捧げます。また、日夜討論を交わして共に研究に取り組んだ安井基博博士、中辻雄哉修士をはじめとした京都大学大学院薬学研究科薬品分子化学分野の諸氏に心より感謝いたします。

本研究に際し、計算化学について多大なる御助言を頂きました都築誠二博士（産業技術総合研究所）に深く感謝申し上げます。

また、機器測定に際して御協力を頂きました京都大学大学院薬学研究科・薬品有機製造学分野・大石真也准教授、池内貴哉修士、大原拓己修士、そして京都大学大学院理学研究科化学専攻有機合成化学研究室・坂本龍特定助教に御礼申し上げます。

京都大学大学院薬学研究科・高須清誠教授、並びに大野浩章教授には、論文を査読して頂き、多大なる御教示を賜りました。深甚なる感謝の意を表します。

最後に、長きに亘る学生生活を支えて頂いた家族をはじめとして、親族ならびに友人の方々に深く感謝いたします。

2019年2月 齊藤真人