

水酸基を持つキラルグアニジン触媒を用いた
不斉共役付加反応の開発

2014年度

森 田 明 茜

兵庫県立大学大学院物質理学研究科

目次

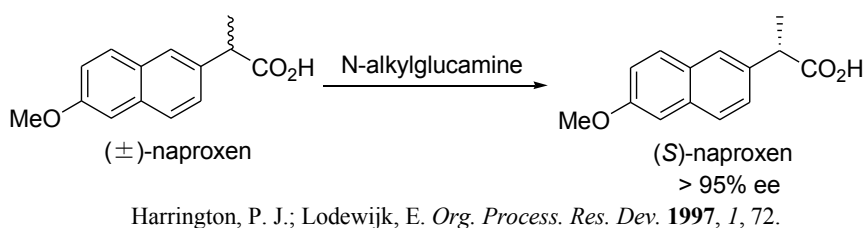
序章	3
1 章 水酸基を持つキラルグアニジン触媒を用いた <i>5H</i> -oxazol-4-one のビニルケトン類への共役付加反応の開発	8
1-1 序	8
1-2 最適条件の検討	9
1-3 フェノール類の添加効果	10
1-4 置換基効果の検討	11
1-5 溶媒、濃度、反応温度の詳細な検討	13
1-6 基質、ビニルケトンの構造の検討	14
1-7 キラル α -ヒドロキシ酸誘導体への誘導化	17
1-8 絶対構造の決定	20
1-9 反応機構	21
2 章 水酸基を持つキラルグアニジン触媒を用いた <i>5H</i> -oxazol-4-one のジエノン類への共役付加反応の開発	23
2-1 序	23
2-2 反応条件の検討	24
2-3 生成物の異性化	30
2-4 キラル α -ヒドロキシ酸誘導体への誘導化、絶対構造の決定	31
2-5 反応機構	37
3 章 水酸基を持つキラルグアニジン触媒を用いた <i>5H</i> -oxazol-4-one の α -クロロアクリロニトリルへの共役付加反応の開発	39
3-1 序	39
3-2 キラル α -ヒドロキシ酸への誘導化	40
4 章 Experimental Section	50

序章

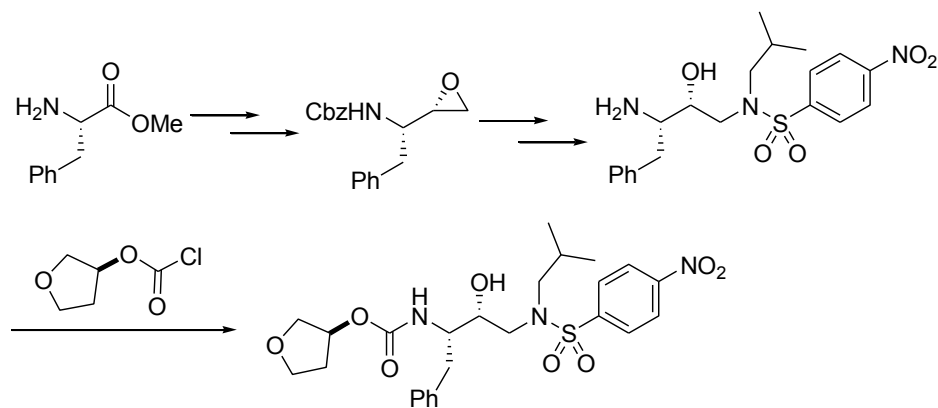
キラル四置換炭素は生理活性天然物、医薬、農薬などの部分骨格にみられ、多くの場合、これらは、*S* 体または *R* 体のいずれか一方のみが生理活性を持っており、もう一方には活性がみられないことや、別の生理活性を示すこともある。特に医薬品においては、その一方のエナンチオマーが非常に不都合な生理活性を示すこともあるため、これらの化合物を合成するには目的のエナンチオマーのみを作り分けることが非常に重要となる。

一方のエナンチオマーを得る手段として、古くは光学分割¹ (Scheme 1) または、アミノ酸や糖類などキラルな天然物から誘導化するという手法² (Scheme 2) が用いられた。その後、キラル補助基を用いたジアステレオ選択的アルドール反応³ (Scheme 3) などが報告されたが、光学分割は元々ラセミ体の原料から一方の光学異性体を取り出す方法であり、そのため、最大収率が 50% となり、半分は無駄となる。また、キラルな原料からの誘導化やキラル補助基を用いる方法では、貴重な光学活性試薬を等量用いる必要があり、効率的であるとはいえない。

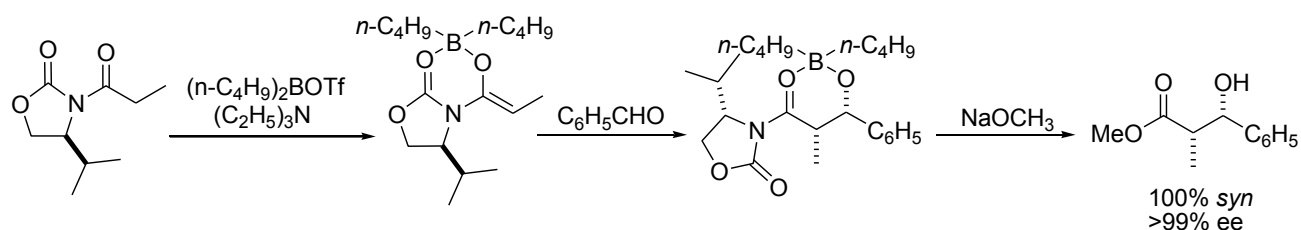
Scheme 1



Scheme 2



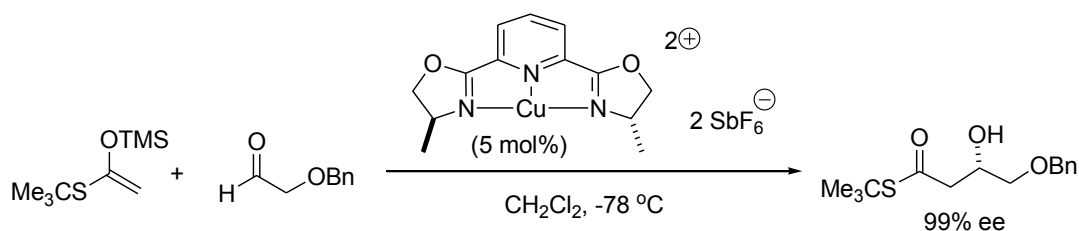
Scheme 3



Evans, D. A.; Bartroll, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

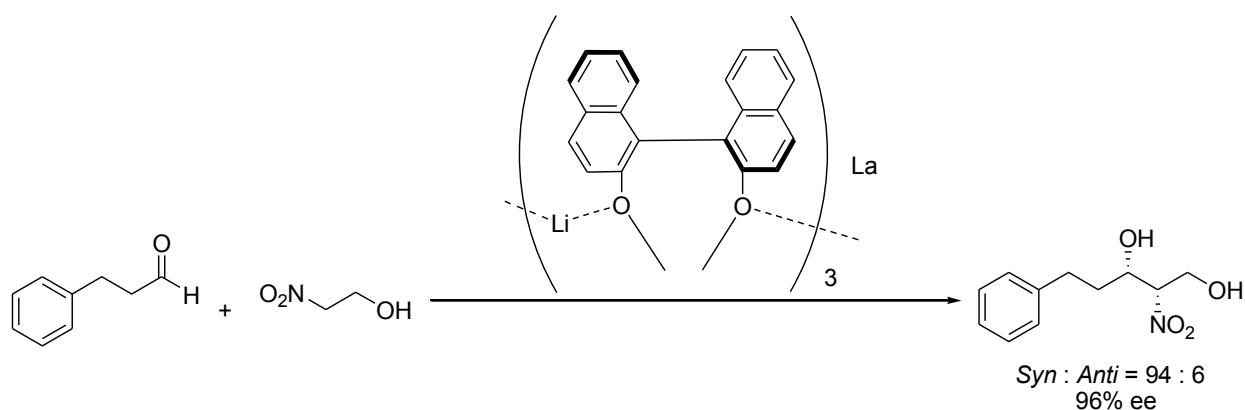
これらの問題点を克服する手段として不斉触媒反応が考案され、1980年ごろからキラル金属触媒を用いる不斉反応の開発が行われるようになり、例えば銅触媒による不斉アルドール反応⁴ (Scheme 4) や、ランタン錯体による不斉ニトロアルドール反応⁵ (Scheme 5) などが報告されている。

Scheme 4



Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.

Scheme 5

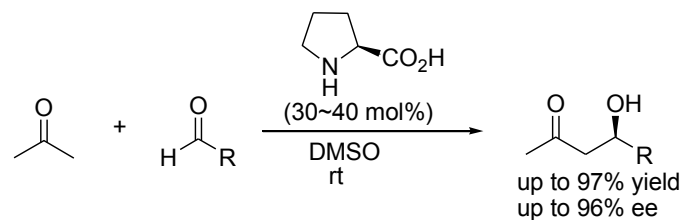


Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1236.

また、キラル有機分子触媒を用いる反応に関しては、2000年にプロリン触媒を用いた不斉アルドール反応⁶やラクタム構造を持つ触媒を用いた不斉 Diels-Alder 反応⁷が報告されている (Scheme 6, 7)。これ以降有機分子触媒を用いた反応開発は急速に発展し、ビナフチル構造を持つ不斉相間移動触媒⁸や、C2 対称構造を持つグアニジン触媒⁹など様々な触媒が開発されており (Scheme 8, 9)、現在、有機分子触媒による不斉反応の開発は一つの分野を形成している。これら有機分子触媒は金属触媒と比較して環境負荷が少ないため、グリーンケミストリーの観点からも注目されている。また、比較的安価であり、

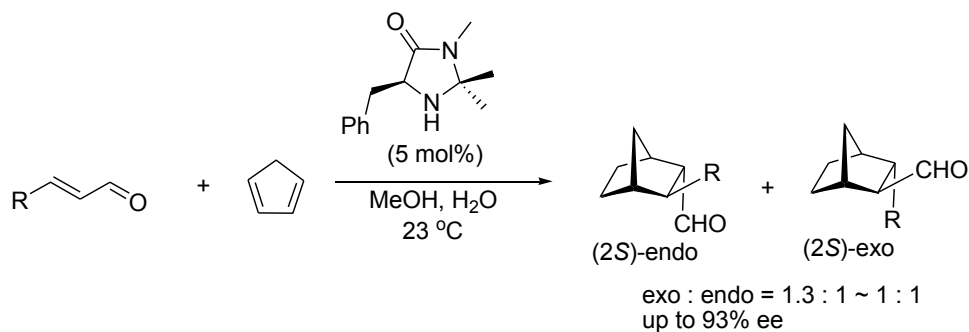
空気や水分に対して安定なため実験操作が簡便であるなどの利点があり、新たな不斉合成の手段として期待されている。

Scheme 6



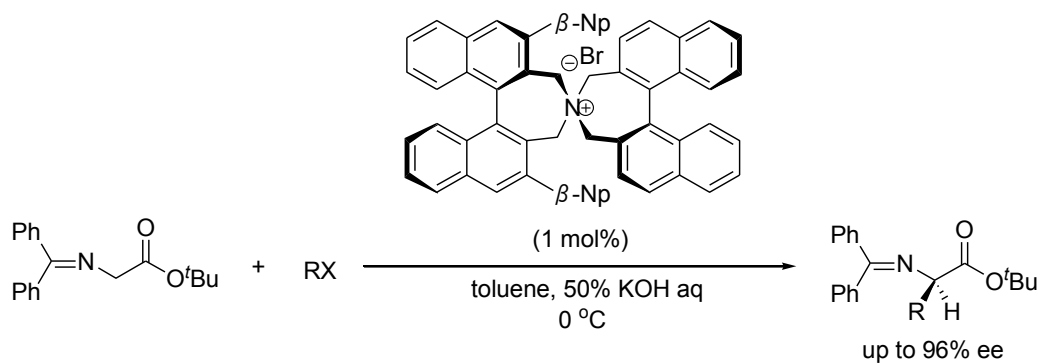
List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

Scheme 7



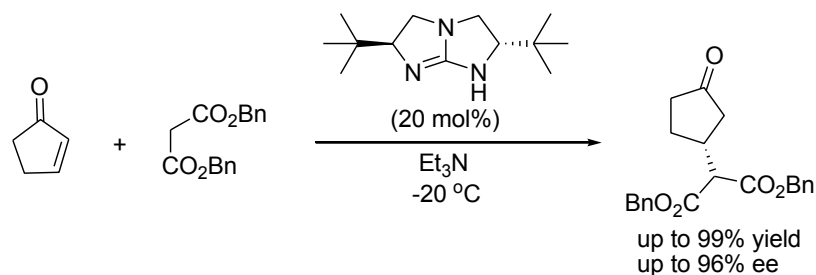
Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

Scheme 8



Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519.

Scheme 9



Ye, W.; Jiang, Z.; Goh, S. L. M.; Leow, D.; Soh, Y. T.; Tan, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2454.

このような背景をもとに、当研究室でも、有機分子触媒の一種であり、また、高い塩基性を示すグアニジンに着目した研究が進められており、**5H-oxazol-4-one** を求核剤基質とする直接的アルドール反応¹⁰や、アルキニルカルボニル化合物、アレニルカルボニル化合物への不斉共役付加反応¹¹において既に成果があげられている (Scheme 10, 11)。**5H-oxazol-4-one** 求核剤基質は加水分解によって生理活性天然物、医薬、農薬などの合成中間体として有用な α -ヒドロキシ酸へと容易に誘導化することが可能であると考えられ、**5H-oxazol-4-one** を基質とする不斉反応を開発することで生理活性天然物などの効率的な合成を実現することが可能であると考えられる。当研究室で開発されたアルドール反応や共役付加反応では、触媒のグアニジン部分と求核剤、触媒のアルコール部位と求電子剤がそれぞれ水素結合を形成し、反応基質の位置関係を強直に固定することでエナンチオ選択的に反応が進行すると考えられる (Fig 1)。実際に、これらの反応で得られる主エナンチオマーは Fig 1 に示すメカニズムで反応が進行した場合に得られるエナンチオマーと一致している。私は、水素結合による反応場の固定を利用したこのグアニジン触媒と **5H-oxazol-4-one** の組み合わせの適用範囲を広げ、有用キラルシントンを効率的に供給できる手法を見出すことを目的とし、同触媒を用いた不斉反応の開発に取り組んだ。

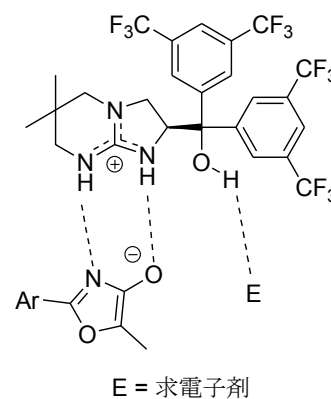
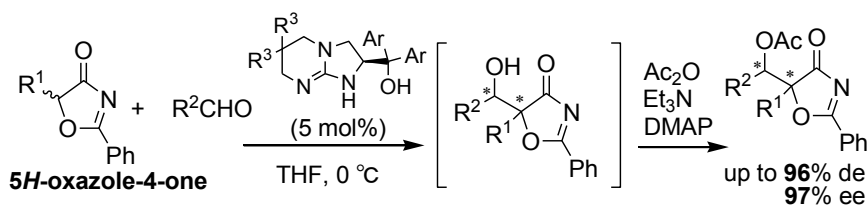


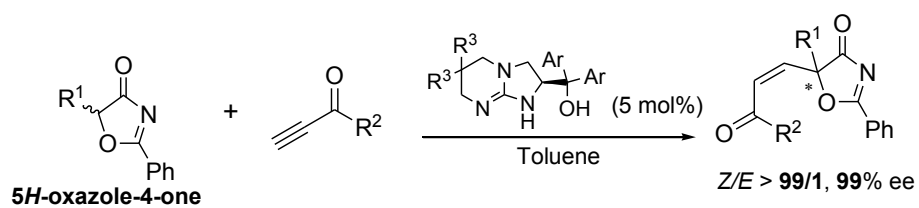
Fig 1

Scheme 10



Misaki, T.; Takimoto, G.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6286.

Scheme 11



Misaki, T.; Kawano, K.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5695.
Misaki, T.; Jin, N.; Kawano, K.; Sugimura, T. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 1675.
Jin, N.; Misaki, T.; Sugimura, T. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 894.

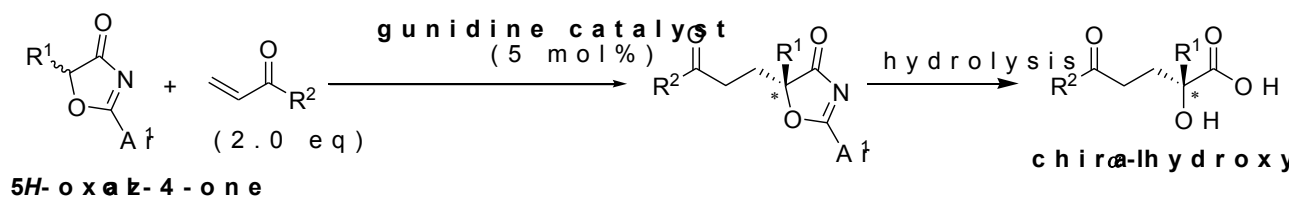
1 章 水酸基を持つキラルグアニジン触媒を用いた

5*H*-oxazol-4-one のビニルケトン類への共役付加反応の開発

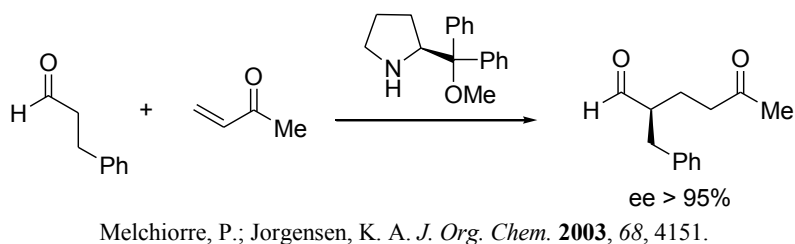
1-1 序

まず、5*H*-oxazol-4-one とキラルグアニジンの組み合わせを、ビニルケトン類を求電子剤とする共役付加反応へ適用することを試みた (Scheme 12)。5*H*-oxazol-4-one のビニルケトン類への共役付加反応では、従来困難とされているキラル四置換炭素の構築が可能となる。尚、ビニルケトン類は優れた求電子剤で、反応性が高く、立体制御が困難であり、報告例も少ない¹²が (Scheme 13, 14)、水酸基を有するキラルグアニジンの高い立体制御能を期待し、反応の検討を試みた。また、得られた付加体の生理活性天然物、医薬、農薬などの合成中間体として有用なキラル α -ヒドロキシ酸への誘導化も試みた。

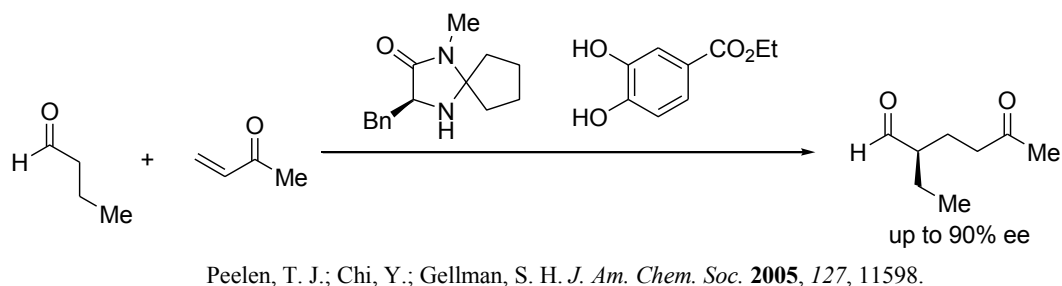
Scheme 12



Scheme 13



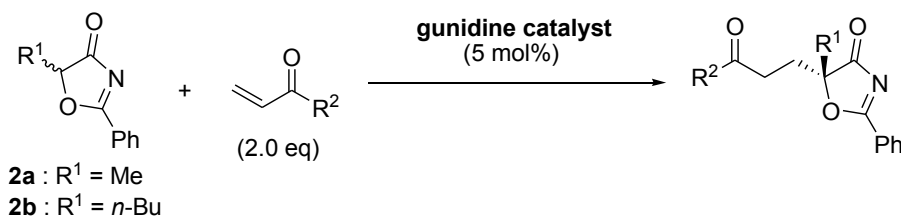
Scheme 14



1-2 最適条件の検討

まず、反応条件の最適化のため、シンプルな Ph 基を持つ基質 **2a**、**2b** を用い、触媒、溶媒、反応濃度、反応温度などの反応条件の検討を行なった (Table 1)。

Table 1



entry	sub	R ²	catalyst	solvent (M)	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%) ^a
1	2a	Me	1a	toluene (0.3)	0	28	50	42
2	2a	Me	1a	toluene (0.06)	0	13	86	55
3	2a	Me	1a	toluene (0.06)	20	1	89	61
4	2a	Me	1b	toluene (0.06)	20	4	94	62
5	2a	Me	1b	toluene (0.06)	40	4	74	58
6	2a	Me	1b	THF (0.3)	0	28	53	58
7	2a	Me	1c	toluene (0.06)	20	3	90	62
8	2a	<i>n</i> -Bu	1a	toluene (0.06)	20	43	83	62
9	2b	<i>n</i> -Bu	1a	toluene (0.06)	20	90	92	59

^a HPLC (AS-H, AD) によって決定

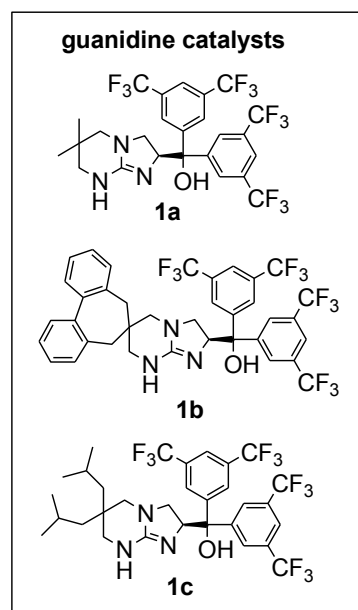
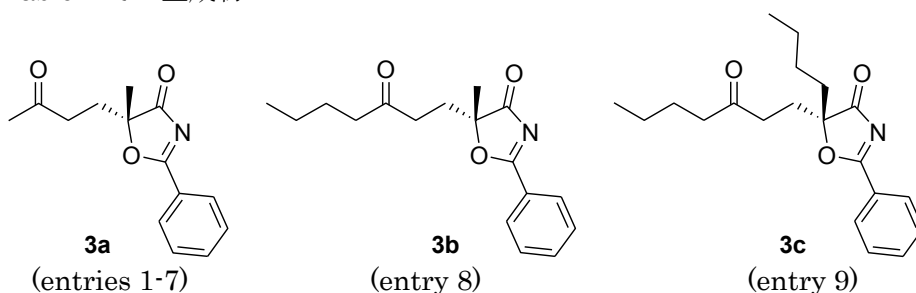


Table 1 での生成物



当研究室で開発された直接的不斉アルドール反応 (Scheme 10) や、アルキニルカルボニル化合物への不斉共役付加反応 (Scheme 11) において、芳香環上に電子求引性の置換基を持つ触媒を用いた場合に高い触媒能と高い立体選択性が発現する傾向があったことから、触媒に関しては、電子求引性の置換基をもつ触媒 **1a-1c** を用いて検討を行なった。触媒 **1a** 存在下、低極性の溶媒であるトルエンを用い、0.3 M、0 °C で反応を行なったところ、42% ee と、ある程度のエナンチオ選択性が発現することが分かった (entry 1)。また、同じ条件で濃度を 0.06 M まで下げると、エナンチオ選択性が 55% ee まで向上することが分かった (entry 2)。これは、濃度を下げることにより、反応溶液全体の極性が僅かに低下したためと考えられる。更に、20 °C で反応を行なうと、1 時間で反応が完結し、61% ee までエナンチオ選択性が向上した (entry 3)。次に、前述のアルドール反応 (Scheme 10) において、ビシクロ環の六員環上

に嵩高いアルキル基を持つ触媒 **1b** 存在下で反応を行なった場合、ジアステレオ選択性の向上が見られたため、エナンチオ選択性の向上を期待し、触媒 **1b** を用い、検討を行なった。トルエン溶媒、0.06 M、20 °C で 62% ee のエナンチオ選択性が発現し (entry 4)、40 °C で反応を行なった場合には、エナンチオ選択性は僅かに低下した (entry 5)。このことから、反応温度に関しては、20 °C が最適と考えられる。また、THF を反応溶媒に用い、0 °C で反応を行なった場合には、反応完結に時間を要する上、エナンチオ選択性も低下した (entry 6)。ジイソブチル基を持つ、触媒 **1c** を用いた場合には、トルエン溶媒、0.06 M、20 °C で反応を行なったが、触媒 **1a**、**1b** 存在下、同条件で反応を行なった場合と同程度のエナンチオ選択性しか発現しなかった (entry 7)。このことから、5*H*-oxazol-4-one のビニルケトン類への共役付加反応では、グアニジン触媒のビシクロ環の六員環上の置換基はエナンチオ選択性に影響しないと考えられる。また、基質 **2a** を用い、求電子剤としてブチルビニルケトンを用いた場合には、メチルビニルケトンを用いた場合と同程度のエナンチオ選択性が発現した。このことから、ビニルケトンの置換基のエナンチオ選択性に対する影響は小さいと考えられる。基質 **2b** を用いた場合には、反応完結に長時間を要したが、同程度のエナンチオ選択性で目的物が発現した (entry 9)。これらの検討の結果、トルエン溶媒、0.06 M、20 °C が最適条件と考えられる。

1-3 フェノール類の添加効果

反応時間短縮のため、水素結合によるビニルケトンの活性化効果を期待し、2,4,6-trimethylphenol を添加し、溶液濃度は 0.3 M で反応を行なった。結果を Table 2 に示す。

Table 2

entry	catalyst	amount of phenol (equiv)	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%) ^a
1	1a	1.0	toluene	0	2	67	45
2	1b	0.1	toluene	0	2	77	51
3	1b	1.0	toluene	0	1	74	47
4	1b	0.1	toluene	-40	48	78	44
5	1b	0.1	THF	0	19	86	20
6	1b	0.1	THF	40	18	79	15
7	1d	0.1	toluene	0	26	98	53

^a HPLC (AS-H) で決定

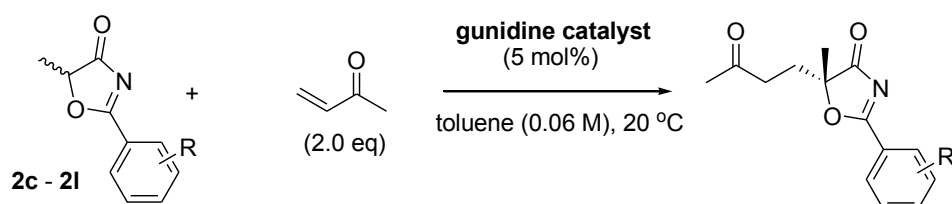
フェノール類による反応の加速効果がみられ、反応完結に要する時間が短くなることが分かったが、

若干のエナンチオ選択性の低下がみられた (entries 1-3)。THF を反応溶媒に用いた場合に、エナンチオ選択性の大幅な低下がみられた (entries 5, 6)。また、-40 °C で反応を行なった場合や (entry 4)、嵩高い触媒 **1d** を用いた場合 (entry 7) などは、反応完結に 1 日~2 日の長時間を要する上、エナンチオ選択性も低いものであった。この検討で、フェノール類を添加することにより、場合によって反応の促進効果はみられるものの、触媒の構造、反応条件によっては、大きな効果が表れないこともあり、エナンチオ選択性の低下も引き起こすことが分かった。よって、フェノール類の添加は、この反応において効果的でないと考えた。

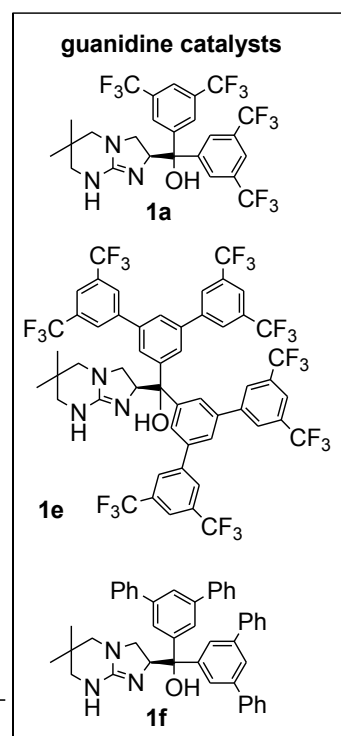
1-4 置換基効果の検討

1-2 の検討から得られた最適条件 (トルエン溶媒、0.06 M、20 °C) で基質の芳香環上の置換基効果及び、触媒の芳香環部位の構造について検討を行なった。結果を Table 3 に示す。

Table 3



entry	sub	catalyst	time (h)	yield (%)	ee (%) ^c
1	2c (R = 2-Cl)	1a	0.5	69	67
2 ^a	2c	1a	112	76	60
3 ^b	2d (R = 3-Cl)	1a	25	75	63
4	2d	1a	21	70	70
5	2d	1e	95	70	80
6	2d	1f	137	66	58
7	2e (R = 4-Cl)	1a	38	81	59
8	2f (R = 2,3-Cl ₂)	1a	0.5	65	66
9	2g (R = 4-MeO)	1a	15	98	32
10	2h (R = 3,5-Me ₂)	1a	42	44	67
11	2h	1e	3	89	84
12	2i (R = 3,5- <i>t</i> -Bu ₂)	1a	67	68	34
13	2j (R = 3,5-MeO ₂)	1a	0.5	48	42
14	2k (R = 3,5-Ph ₂)	1a	3	77	63
15	2k	1e	3	83	88
16	2l (R = 4-CF ₃)	1e	5	57	76
17	2m (R = 3-Cl-5-Me)	1a	0.5	94	75
18	2m	1e	0.5	96	89

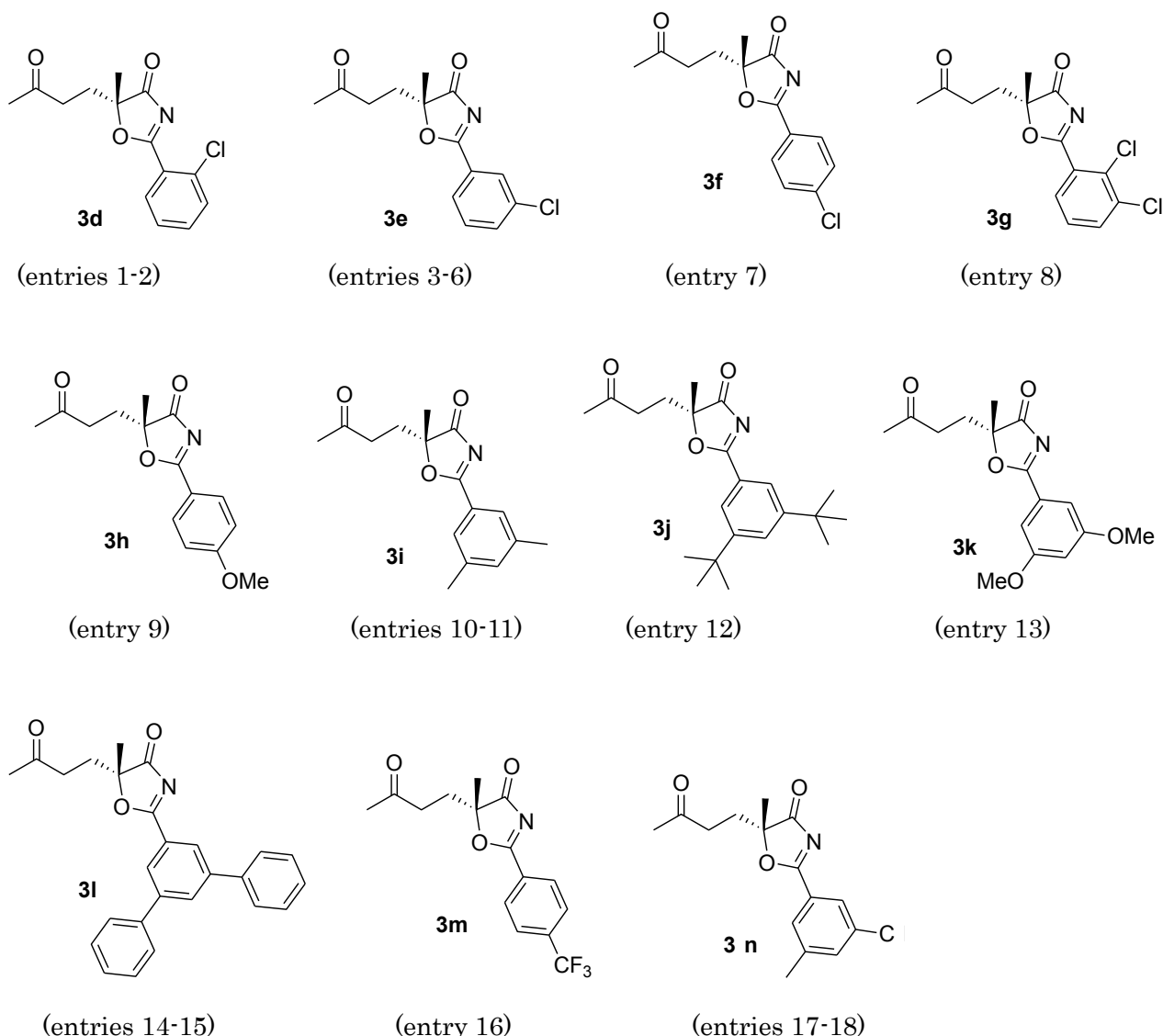


^a 0°C で反応を行なった

^b 0.3 M で反応を行なった

^c HPLC (AD, AD-3, AS-H, OD) で決定

Table 3 での生成物



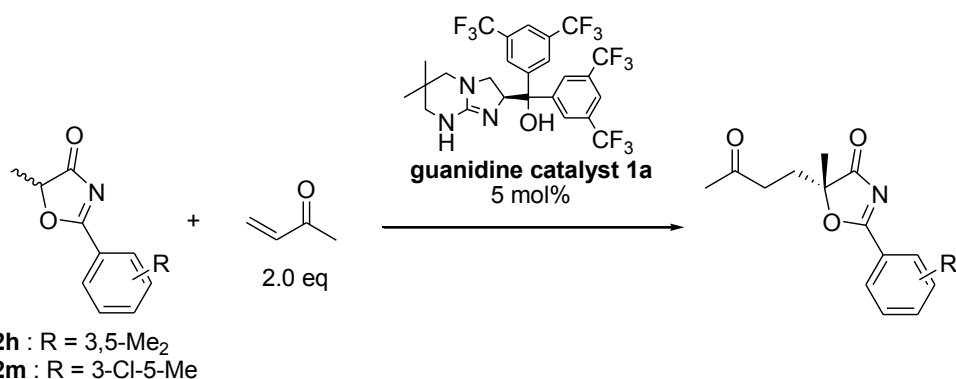
まず、モノクロロ置換の基質 (**2c**, **2d**, 及び **2e**) を用い、触媒 **1a** 存在下、反応を行なった (entries 1,4,7)。3-chlorophenyl 基を持つ基質 **2d** を用いた場合に最も高い 70% ee のエナンチオ選択性が発現した (entry 4)。さらに、立体障害によるエナンチオ選択性の向上を期待し、触媒 **1e** を用いたところ、エナンチオ選択性が 80% ee まで向上したが (entry 5)、触媒 **1f** を用いた場合には逆にエナンチオ選択性が低下した (entry 6)。これらの結果から、触媒の芳香環上の電子求引性基はエナンチオ選択性発現に重要であると考えられる。また、0 °C で反応を行なった場合や、0.3 M で反応を行なった場合には、Table 1 の結果と同様に、エナンチオ選択性の低下がみられた (entries 2,3)。これらの検討では、基質 **2d** の場合に最も高いエナンチオ選択性が発現したが、反応時間に関しては、基質 **2c** で 30 分以内に反応が完結した。そこで、高エナンチオ選択性と、高い反応性を両立するため、2,3-dichlorophenyl 基を有する基質 **2f** での検討を行なった。触媒 **1a** 存在下で反応を行なったところ、30 分ですみやかに反応が完結し、目的物を得たが、そのエナンチオ選択性は **2c** (entry 1) と同程度であった (entry 8)。この基質は、高い反応性があるが、エナンチオ選択性の発現に関しては有効でないと考えられる。4-methoxyphenyl 基を持つ基

質 **2g** についても検討を行なった。触媒 **1a** 存在下で反応を行なったが、高収率で目的物が得られるものの、エナンチオ選択性に関しては 32% ee と低かった。この結果と、entry 9 までの結果から、芳香環の電子密度が低いと、高いエナンチオ選択性が発現する傾向にあった。3,5-dimethylphenyl 基を有する基質 **2h** を用いた場合、触媒 **1a** 存在下で 67% ee、触媒 **1e** 存在下では 84% ee までエナンチオ選択性が向上することが分かった。メチル基は本来、電子供与性の置換基であるが、メタ位に置換しているため、電子供与効果が小さいことと、嵩高さによる立体的な効果が働いたためと考えられる。また、この立体的な効果に関しては、求核剤基質と触媒との相互関係が重要で、基質 **2d** など、芳香環の立体障害が少ないものと比較すると、触媒 **1a** と触媒 **1e** を用いたときのエナンチオ選択性の差は大きくなっている。しかし、3,5-di-*tert*-butylphenyl 基を有する基質 **2i** を用いた場合には、エナンチオ選択性は大幅に低下した。*tert*-butyl 基はメチル基とより電子供与能が高く、立体障害よりも電子的な効果が強く働いた結果と考えられる。このことから、電子的な効果と立体的な効果はそれぞれ独立して作用していると考えられる。基質 **2j** を用い、触媒 **1a** 存在下で反応を行なったところ、42% ee とエナンチオ選択性は大幅に低下した。3,5-diphenylphenyl 基を持つ基質 **2k** で検討を行なったところ、触媒 **1a** で 63% ee、触媒 **1e** で 88% ee と基質 **2h** と同程度のエナンチオ選択性が発現した。phenyl 基の電子求引性と立体的な効果によるものと考えられる。また、4-trifluoromethylphenyl 基を持つ基質 **1l** を用いた場合、76% ee とエナンチオ選択性の低下がみられた。基質の芳香環上の置換基は電子求引性であるが、パラ位に置換しているため、立体的な効果が小さく、高いエナンチオ選択性に結びつかなかったと考えられる。これらの結果から、基質の芳香環はある程度の電子求引性と立体障害を併せ持つものが適していると考えられる。そこで、それに該当する基質として、3-chloro-5-methylphenyl 基を有する基質 **2m** を用いて検討を行なった。その結果、触媒 **1a** を用いた場合には 75% ee、触媒 **1e** を用いた場合には 89% ee と、これまでで最高のエナンチオ選択性が発現した。これらの結果から、基質 **2m** が最適な基質であることが分かった。

1-5 溶媒、濃度、反応温度の詳細な検討

これまでトルエン溶媒、0.06 M、20°C を最適な条件として検討を行ってきたが、エナンチオ選択性は、反応溶液の濃度や温度に敏感に影響を受けることが Table 1 や Table 2 の結果から分かっていたため、さらにエナンチオ選択性を向上させることを目的とし、触媒 **1a** 存在下、1-4 の検討で良い結果を与えた求核剤基質 **2h**、**2m** を用いて、反応溶媒、濃度、反応温度に関してさらに詳細な検討を行なった。結果を Table 4 に示す。尚、entry 1, 2 には、比較としてこれまで最適としてきた条件（トルエン、0.06 M、20°C）での結果を示している。

Table 4



entry	sub	solvent (M)	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%) ^a
1	2h	toluene (0.06)	20	42	44	67
2	2m	toluene (0.06)	20	0.5	94	75

3	2h	CPME (0.06)	20	72	80	44
4	2h	<i>t</i> -BuOMe (0.06)	20	47	85	48
5	2m	cyclohexane (0.06)	20	0.5	75	51
6	2m	toluene (0.03)	20	1	96	74
7	2m	toluene (0.06)	10	1	91	71
8	2m	toluene (0.06)	30	1	98	70

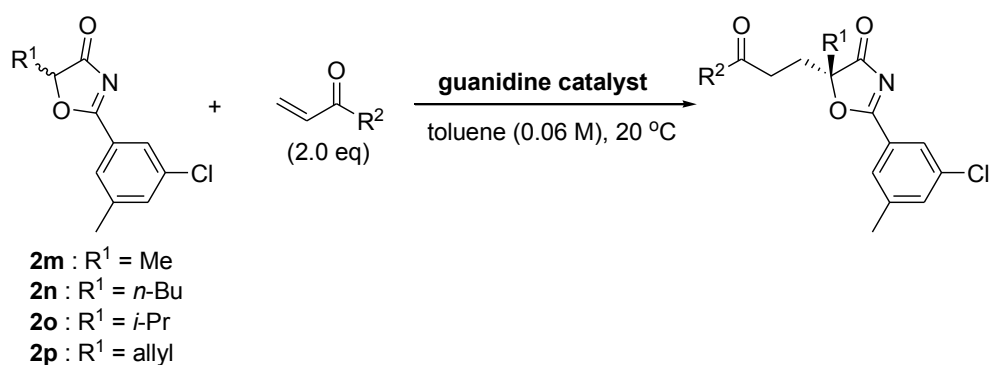
^a HPLC (AS-H, OD) で決定

トルエンより極性の高い CPME (cyclopentyl methyl ether) や *tert*-butyl methyl ether を反応溶媒として用いた場合には反応速度とエナンチオ選択性の大幅な低下が見られた。また、溶媒にシクロヘキサンを用いた場合にもエナンチオ選択性の大幅な低下がみられた。この場合、基質がシクロヘキサンに完全に溶解せず、固体の基質近傍の高濃度な部分で反応が進行し、エナンチオ選択性の低下を招いたと考えられる。トルエン溶媒で、濃度を 0.03 M まで希釈して反応を行なった場合、反応時間、エナンチオ選択性は 0.06 M の場合と同程度であり、濃度は 0.06 M 程度が適当であることが確認された。また、反応温度 10 °C や 30 °C で検討を行なったところ、いずれも 20 °C と比較して僅かにエナンチオ選択性が低下した。このことより、反応温度に関しては、20 °C が適していることが確認された。以上の結果より、求核剤 **2m** を用いた場合にも Table 1 で検討した条件と同じ反応条件はこれまでと同じ、トルエン溶媒、0.06 M、20 °C が最適であるといえる。

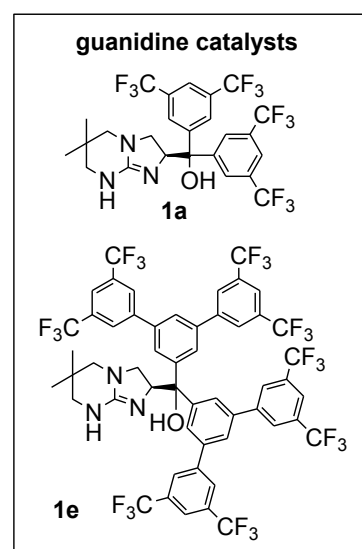
1-6 基質、ビニルケトンの構造の検討

基質の α 位の置換基や、ビニルケトンの構造について検討を行なった。結果を Table 5 に示す。尚、比較として、Table 3, entry 17,18 の結果を Table 5 の entry 1,2 に示す。

Table 5

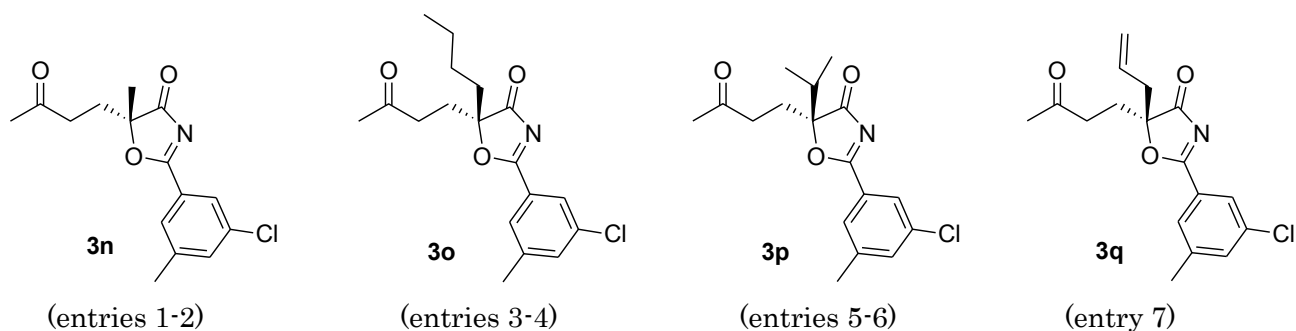


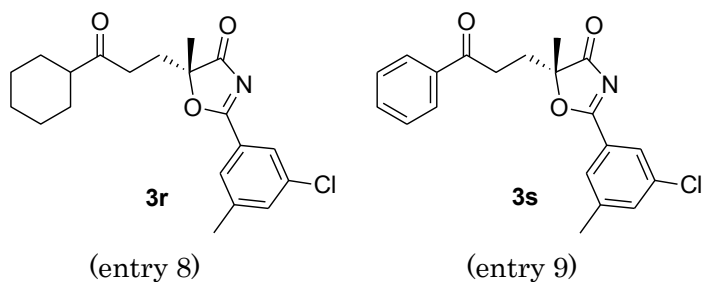
entry	sub	R ²	catalyst	time (h)	yield (%)	ee (%) ^a
1	2m	Me	1a	0.5	94	75
2	2m	Me	1e	0.5	96	89
<hr/>						
3	2n	Me	1a	16	92	76
4	2n	Me	1e	3	89	89
5	2o	Me	1a	160	74	55
6	2o	Me	1e	94	75	77
7	2p	Me	1e	24	55	86
8	2m	cyclohex	1e	4	88	91
9	2m	Ph	1e	0.5	79	39



^a HPLC (OD, AD, AS-H, IC-3) で決定

Table 5 での生成物





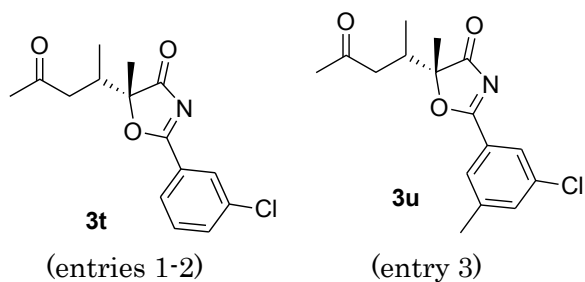
基質 **2n** ($R^1 = n\text{-Bu}$) を用いた場合、触媒 **1a**、触媒 **1e** を用いた場合ともに、反応速度の低下がみられるものの、基質 **2m** を用いた場合と同程度のエナンチオ選択性が発現した (entries 3, 4)。しかし、嵩高い *i*-Pr 基を α 位に持つ基質 **2o** を用いた場合には、触媒 **1a**、触媒 **1e** を用いた場合ともに、反応完結に長時間を要し、エナンチオ選択性も低下するという結果となった (entries 5, 6)。Allyl 基を持つ基質 **2p** の場合にも、**2m**、**2n** 場合と同様のエナンチオ選択性が発現した (entry 7)。*i*-Pr 基の場合にはエナンチオ選択性の低下がみられたが、おおむね基質一般性があることが確認できた。一方、基質 **2m** を用い、枝分かれの構造を持つシクロヘキシル基を有するビニルケトンへの付加反応を試みたところ、91% ee のエナンチオ選択性が発現することを見出し (entry 8)、これまでで最高のエナンチオ選択性を達成した。ビニルケトンの構造に関しては、 α 位の枝分かれ等、立体的に嵩高いことがエナンチオ選択性の発現に有効であると考えられる。一方、phenyl 基を持つビニルケトンを用いた場合、反応は速やかに完結したが、エナンチオ選択性の大幅な低下がみられた (entry 9)。よって、芳香環を持つビニルケトンはこの反応には適していないと考えられる。

また、 β 位に置換基を持つビニルケトンを用いても選択性が発現することの確認を行った (Table 6)。3-chlorophenyl 基を持つ求核剤基質を用いた場合には、触媒 **1a**、**1e** を用いた場合ともに、単純なメチルビニルケトンを用いた場合より高いエナンチオ選択性が発現した。また、3-Cl-5-Me 基を持つ求核剤基質を用いた場合には、求電子剤にメチルビニルケトンを用いた場合と同程度のエナンチオ選択性が発現した。この結果から、本触媒は β 位に置換基を持つビニルケトンへの 5*H*-oxazol-4-one の 1,4-付加反応にも有効であることが分かった。

Table 6

entry	R	catalyst	time / h	yield / %	ee / %
1	3-Cl	1a	117	37	75
2	3-Cl	1e	116	56	87
3	3-Cl-5-Me	1a	116	45	76

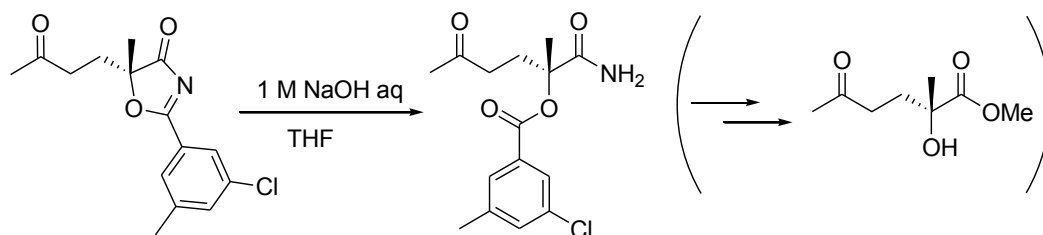
Table 6 での生成物



1-7 キラル α -ヒドロキシ酸誘導体への誘導化

5H-oxazol-4-one のビニルケトン類への共役付加体のキラル α -ヒドロキシ酸誘導体への誘導化を試みた。誘導化の第一段階として塩基性条件下でのオキサゾール環の開環を試みたが (Scheme 15, 16)、目的物は生成しておらず、 $^1\text{H NMR}$ と TOF-MS による分析を行なったが、生成物を同定することができなかった。そこで、酸性条件下での開環を試みた (Table 7)。

Scheme 15



Scheme 16

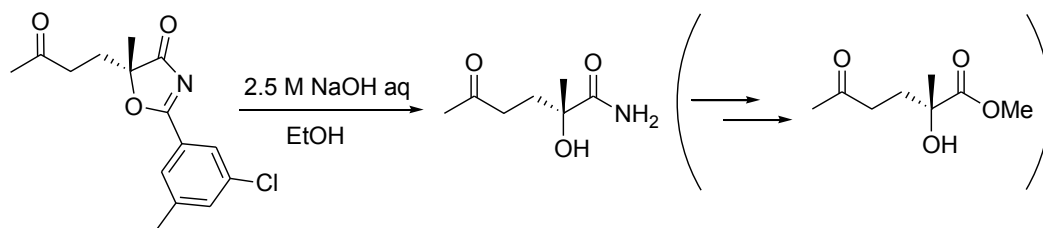
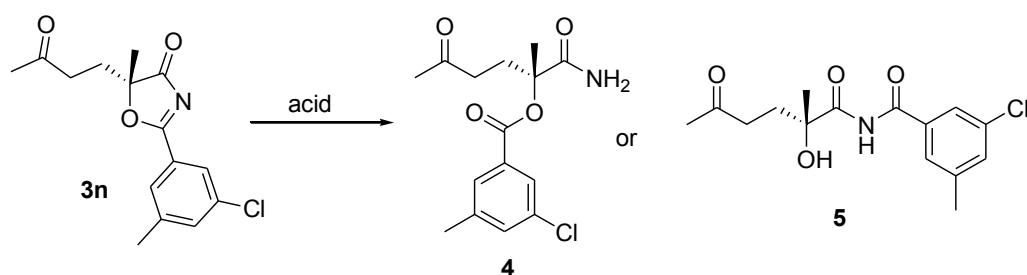


Table 7



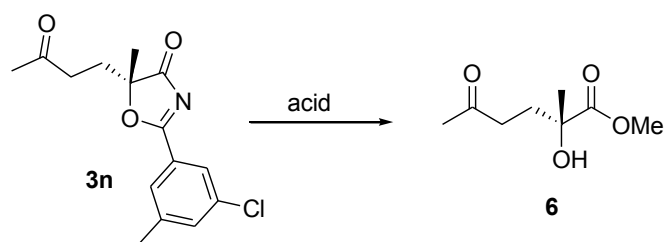
entry	condition	time / h	yield / %	comment ^a
1	TsOH · H ₂ O (1.0 eq), THF : H ₂ O = 9 : 1, 0 °C → rt	1 + 1.5	21	crude 3n : 5 = 3 : 10 カラム後 5 は 4 に異性化
2	TsOH · H ₂ O (1.0 eq), THF : H ₂ O = 9 : 1, rt	34		複雑な混合物
3	TsOH · H ₂ O (1.0 eq), MeCN : H ₂ O = 9 : 1, 0 °C	22.5	46	crude 3n : 5 = 3 : 10 カラム後 5 は 4 に異性化
4	2M HCl aq : THF = 1 : 3, 0 °C	36.5		crude 3n : 5 = 3 : 10
5	2M HCl aq : MeOH = 1 : 3, 0 °C	95		

a 生成物の比は粗生成物の ¹H NMR 測定により決定。

p-Toluenesulfonic acid を酸として用い、THF と水の混合溶媒中で反応を行なった場合、0 °C で 1 時間、室温で 1 時間半撹拌した場合には、基質と **5** の混合物が約 3 : 10 の比で得られ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行なうとカラム中で **5** が **4** へと異性化し、**4** が主生成物として得られた (entry 1)。Entry 1 の条件で反応が完結しなかったため、室温で長時間撹拌したところ、複雑な混合物が得られた (entry 2)。p-Toluenesulfonic acid を用い、アセトニトリルと水の混合溶媒で反応を行なった場合にも、基質 **3n** : **5** = 3 : 10 程度で反応が停止し、2 M の塩酸と THF の混合溶媒中で反応を行なった場合も同様であった。また、2 M の塩酸とメタノールの混合溶媒中で反応を行なった場合には、TLC により、複数の生成物が生成していることが確認できたため、単離操作は行なっていない。

ここで、検討したほぼ全ての条件で、基質 **3n** と **5** が 3 : 10 の割合のところで反応の進行が停止するのは、**5** と基質の間で平衡が存在するためと考えた。そこで、これまでよりも強い酸性条件下で反応を行なうことで、オキサゾール環の開環だけでなく、イミドの加水分解も同時に行い、逆反応を防ぐことを試みた (Table 8)。

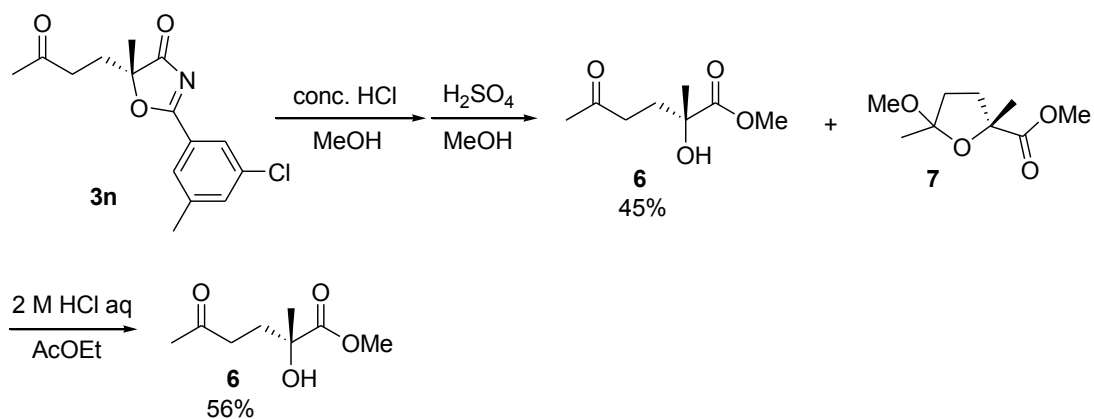
Table 8



entry	condition	time / h	yield / %
1	1) conc.HCl, 80 °C, 2) H ₂ SO ₄ , MeOH, reflux	1.5 + 3	50
2	conc.HCl : MeOH = 1:1, rt	3	
3	conc.HCl : MeOH = 1:3, 0 °C	6	
4	conc.HCl : MeOH = 1:3, rt	3	45
5	conc.HCl : MeOH = 1:1, 0 °C	3	
6	1) conc.HCl : MeOH = 1:3, rt, 2) H ₂ SO ₄ , MeOH, reflux	3 + 3	45

濃塩酸中加熱し、カルボン酸に導いた後、メチルエステル化した場合には、多数の副生物が生成しており、複雑な混合物が得られた (entry 1)。そこで、より温和な条件での反応を試みた (entries 2-5)。濃塩酸：メタノール=1：1の混合溶媒中、室温でメチルエステル化を試みた場合、目的物は得られたが、副生物の生成が多くみられた (entry 2)。0°Cで反応を試みた場合、Table 1の検討と同様に、反応の進行が途中で停止し、完結しなかった (entries 3, 5)。濃塩酸：メタノール=1：3の混合溶媒中、室温で反応を行なった場合には、45%の収率で目的物を得た (entry 4)。ここで、entry 4の条件で収率が低い原因として、加水分解後、メチルエステル化が完全に進行しておらず、カルボン酸が残っていることが原因として考えられた。そこで、entry 4と同様の条件で加水分解後、反応溶液を濃縮し、硫酸とメタノールを用いてメチルエステル化することで収率を改善することを試みたが収率は向上しなかった (entry 6)。しかし、¹HNMRで確認したところ、酸性条件下での反応によって環状アセタール **7** が生成していることが確認できたため、脱アセタール化を行うことで収率の改善を試みた (Scheme 17)。その結果、56%の収率で目的のメチルエステル体 **6** を得ることができた。

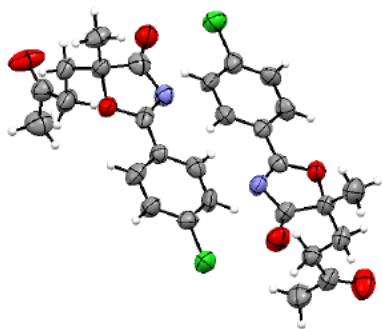
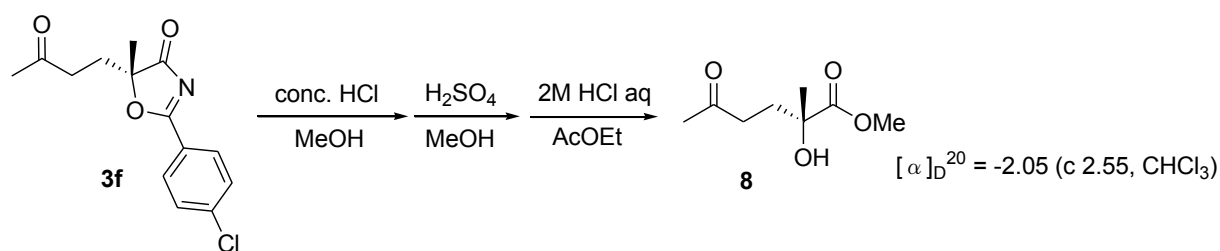
Scheme 17

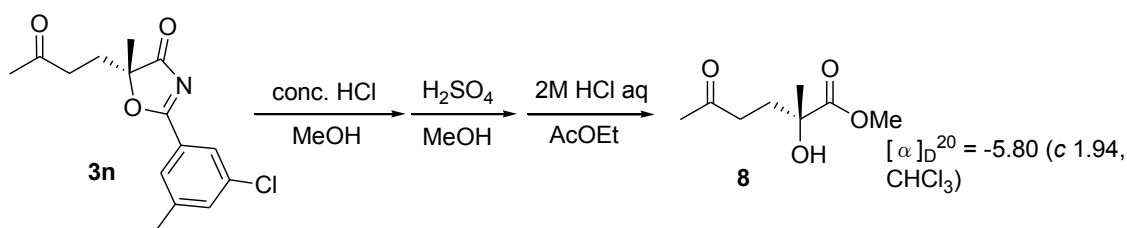


1-8 絶対構造の決定

X線結晶構造解析による絶対構造の決定を行った。4-chlorophenyl 基を持つ求核剤基質を用いた場合の付加体 **3f** の X線結晶構造解析を行った結果、主生成物は *R* 体であることが分かった。これと、3-chloro-5-methylphenyl 基を持つ基質を用いた場合の付加体 **3n** をともにメチルエステル **8** へと変換し、それぞれの旋光度を比較することで最も高いエナンチオ選択性が発現した化合物 **3n** の絶対構造を決定することを試みた。その結果、化合物 **3n** についても主生成物は *R* 体であることが分かった (Scheme 18)。また、メチルエステル体 **8** がエナンチオ選択性を保持していることを確認するため、GC (DEX-CB, 100 °C) による測定を行った。その結果、86% ee であり、エナンチオ選択性をほぼ損なっていないことを確認した。

Scheme 18





Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$

***** Unit Cell Parameters *****

a: 5.899 (3)
 b: 28.713 (12)
 c: 8.080 (4)
 alpha: 90.000
 beta: 91.737 (12)
 gamma: 90.000
 volume: 1367.9 (10)

***** Space Group Information *****

symbol: $P2_1$
 number: 4
 centricity: acentric
 Z value: 4
 Formula weight: 279.72
 Calculated density: 1.358
 μ (cm^{-1}): 2.817
 crystal system: monoclinic
 laue group: 2/m
 lattice type: P

***** Reflection Processing *****

total # processed: 8753
 total # unique: 4558
 R merge (%): 6.06
 Wilson B: 3.31

***** Model Refinement *****

R1 factor [$I > 2.0\sigma(I)$] : 0.0676
 R factor [all data] : 0.1464
 wR factor [all data] : 0.2166
 goodness of fit: 0.953
 # of observations: 4558
 # of variables: 344
 refl / para ratio: 13.3
 maximum shift / error: 0.00
 Refinement program: SHELXL
 Refinement mode: Single
 Flack Parameter: 0.09 (14)

***** Reflection Corrections *****

absorption applied: Yes
 abs. type: NUM2
 abs. range: 0.989 - 0.995
 decay applied: No
 decay (%): 0.00
 redundants averaged: Yes

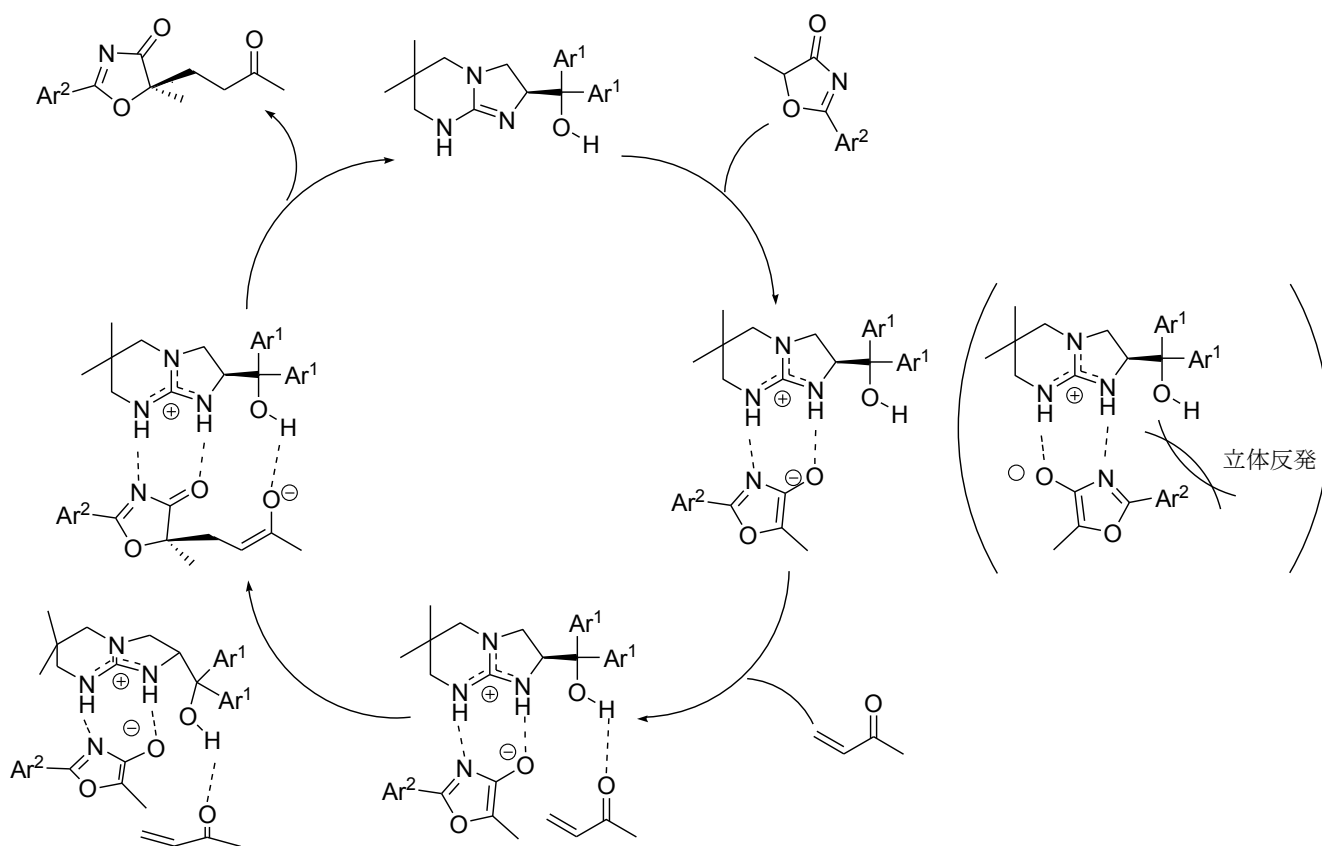
***** Experimental Information *****

radiation: Mo
 wavelength: 0.7107
 max. 2theta: 60.7
 $\sin(\theta) / \lambda$: 0.7106
 temperature (C): 20.1

1-9 反応機構

*R*体が主生成物として得られるメカニズムとして Fig 1 (p. 5) に示す水素結合によって固定された遷移状態を経て反応が進行していると考えられる。すなわち、Scheme 19 に示すように、ビニルケトンが求核剤の *Re* 面側に固定されることにより、*Re* 面での反応が優先し、*R*体を主生成物として与えたと考えられる。また、**1e** など嵩高い触媒は立体障害によって求核剤の向きを制御する能力が高いと考えられ、高いエナンチオ選択性に繋がったと考えられる。また、求核剤に関しても、芳香環上に嵩高い置換基を持つものを用いた場合、立体障害によって触媒と水素結合を形成する際の向きが固定されやすくなると考えられる。尚、不斉触媒を用いた反応の場合、それぞれのエナンチオマーが生成する際のエネルギー障壁に僅かな差が生じる。ここで、低温や低極性など、反応の進行が抑制される条件下で反応を行った場合には一方のエナンチオマーを生成するエネルギー障壁のみを越えて、もう一方のエネルギー障壁を越えることができずに一方のエナンチオマーのみを優先して生成しやすくなると言われている。求核剤に電子求引性の置換基を持つ場合、エノラートの安定性が増し、付加反応の反応性が低下する。これによって電子求引基を持つ求核剤は *R*体を生じるエネルギー障壁のみを越え *R*体のみを選択的に得ることができたと考えられる。

Scheme 19



2章 水酸基を持つキラルグアニジン触媒を用いた

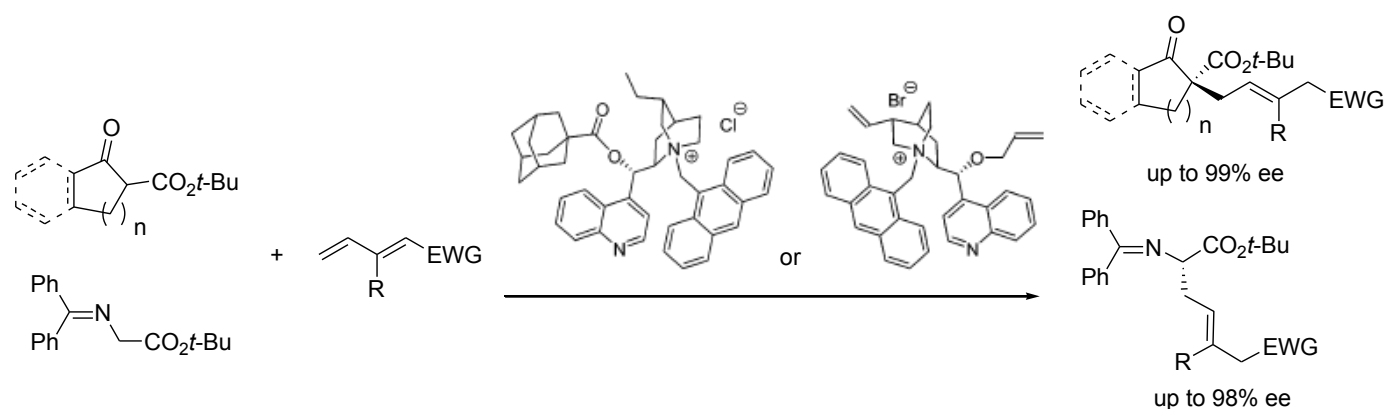
5*H*-oxazol-4-one のジエノン類への共役付加反応の開発

2-1 序

不斉 1,6-付加反応の開発は、エナンチオ選択性の制御とともに、反応点の選択性や、生じるジアステレオマーの立体選択性などを制御する必要があり、困難である。そのため、不斉 1,4-付加反応の例はこれまでに数多く報告されているが、不斉 1,6-付加反応の報告例は少ない¹³ (Scheme 20, 21)。

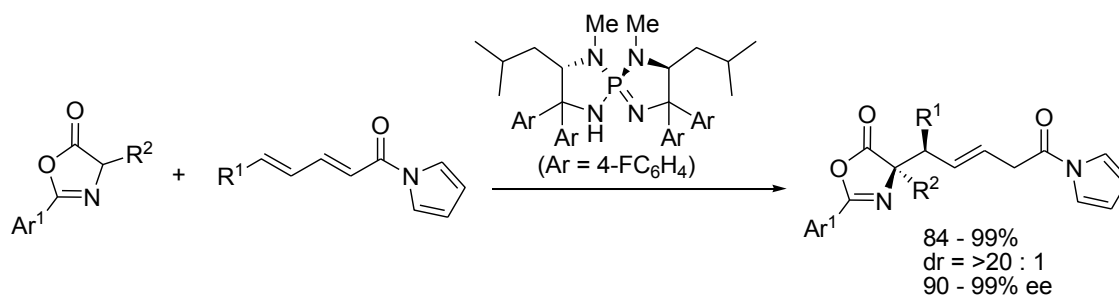
そこで私は、1章で述べた 5*H*-oxazol-4-one 求核剤のビニルケトン類への不斉 1,4-付加反応の開発で得られた知見を元に、ビニルケトンと類似の構造を持つジエノン類を求電子剤とする不斉 1,6-付加反応の開発を試みた (Scheme 22)。5*H*-oxazol-4-one のジエノン類への共役付加反応では、従来困難とされているキラル四置換炭素の構築が可能で、付加体のオレフィン部分は多様な変換が可能であるため、単一の付加体から多種のキラルシントンを合成することが可能であると考えられる。

Scheme 20



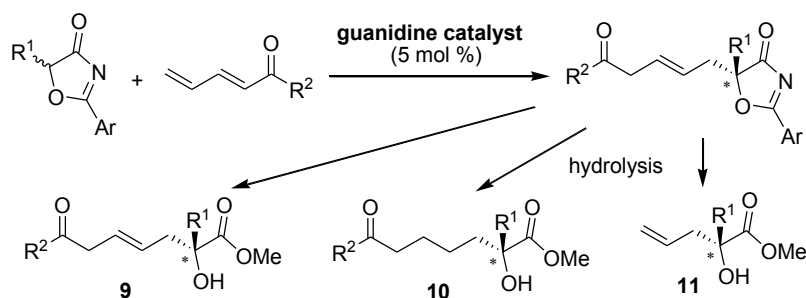
Bernardi, L.; Lopez-Cantarero, J.; Niess, B.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5772.

Scheme 21



Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19370.

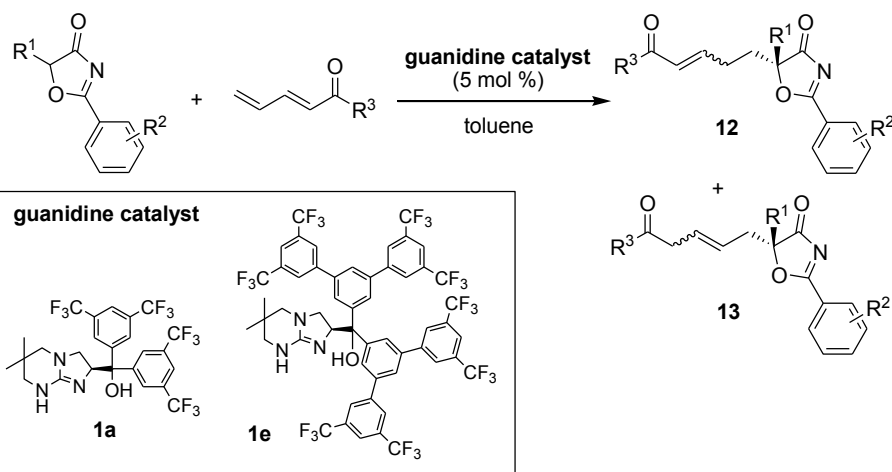
Scheme 22



2-2 反応条件の検討

基質構造、触媒構造、反応濃度、反応溶媒などの反応条件の検討を行った。結果を Table 9 に示す。

Table 9



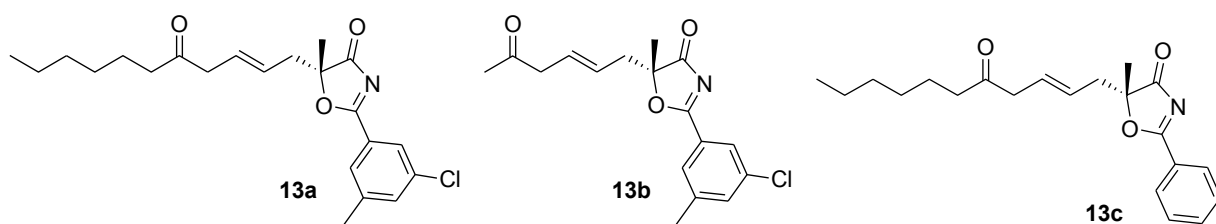
entry	sub	R ¹	R ²	R ³	catalyst	濃度 / M	temp / °C	time / h	12 : 13 (Z : E of 13) ^a	ee / % ^b
1	2m	Me	3-Cl-5-Me	<i>n</i> -hex	1e	0.3	0	0.5	10:90 (12:78)	99
2	2m	Me	3-Cl-5-Me	<i>n</i> -hex	1e	0.06	rt	0.5	14:86 (14:72)	99
3	2m	Me	3-Cl-5-Me	<i>n</i> -hex	1e	0.06	0	3	9:91 (10:81)	99
4	2m	Me	3-Cl-5-Me	<i>n</i> -hex	1e	0.06	-40	19	9:91 (17:74)	99
5	2m	Me	3-Cl-5-Me	<i>n</i> -hex	1a	0.06	0	9	8:92 (9:83)	95
6	2m	Me	3-Cl-5-Me	Me	1a	0.06	0	118	0:100 (14:86)	94 (91) ^c
7	2m	Me	3-Cl-5-Me	Me	1e	0.06	0	2	0:100 (19:81)	98 (99) ^c
8	2a	Me	H	<i>n</i> -hex	1e	0.06	0	49	8:92 (14:78)	66
9	2k	Me	3,5-Ph ₂	<i>n</i> -hex	1e	0.06	0	33	11:89 (9:80)	98
10	2h	Me	3,5-Me ₂	<i>n</i> -hex	1e	0.06	0	2	8:92 (20:72)	64
11	2l	Me	4-CF ₃	<i>n</i> -hex	1e	0.06	0	14	10:90 (11:79)	96
12	2d	Me	3-Cl	Me	1a	0.06	0	5	0:100 (17:83)	93 (93) ^c
13	2d	Me	3-Cl	Me	1e	0.06	0	92	0:100 (24:76)	97 (99) ^c
14	2f	Me	2,3-Cl ₂	<i>n</i> -hex	1e	0.06	0	8	21:79 (10:69)	97
15	2m	Me	3-Cl-5-Me	<i>c</i> -hex	1e	0.06	0	0.5	0:100 (17:83)	99 (94) ^c
16	2n	<i>n</i> -Bu	3-Cl-5-Me	<i>n</i> -hex	1e	0.06	0	12	9:91 (12:79)	> 99
17	2o	<i>i</i> -Pr	3-Cl-5-Me	<i>n</i> -hex	1e	0.06	0	70	8:92 (17:75)	96
18	2p	Allyl	3-Cl-5-Me	<i>n</i> -hex	1e	0.06	0	54	14:86 (15:71)	99

a. 粗生成物の ¹H NMR 測定により決定。

b. HPLC により決定 (AD, AD-3, AS-H, IC-3, OD-3)。

c. Z体の ee。

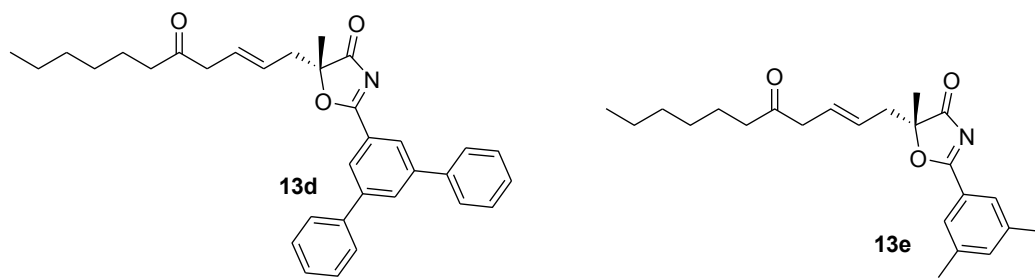
Table 9 での生成物



(entries 1-5)

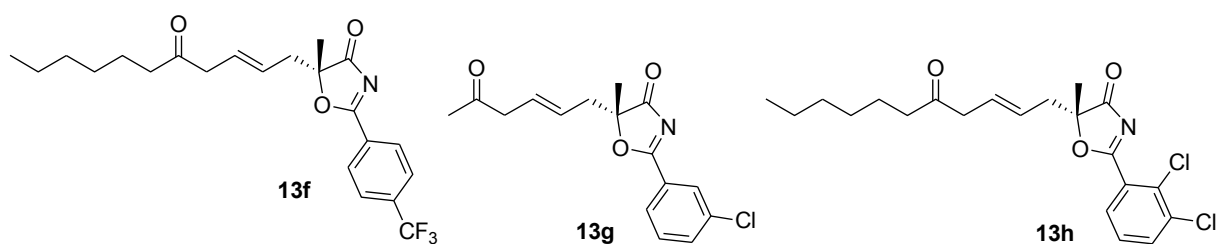
(entries 6-7)

(entry 8)



(entry 9)

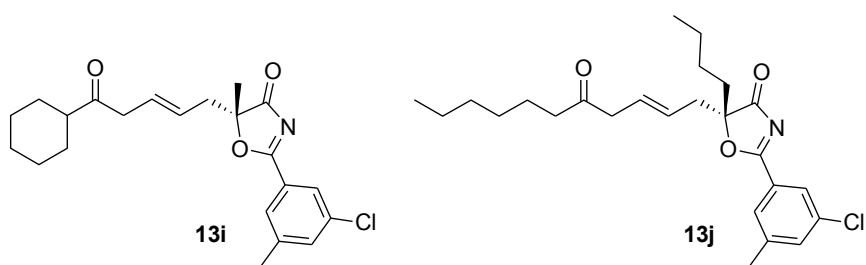
(entry 10)



(entry 11)

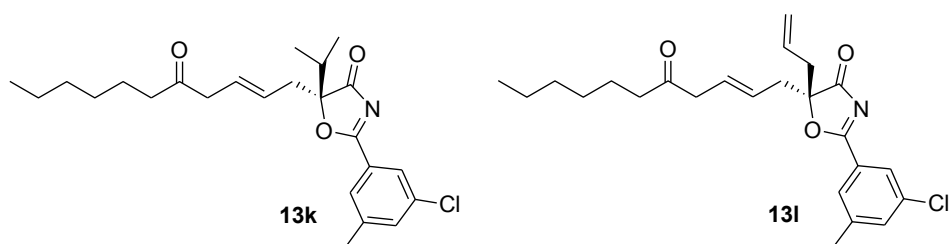
(entries 12-13)

(entry 14)



(entry 15)

(entry 16)



(entry 17)

(entry 18)

まず、ビニルケトンへの共役付加反応において高いエナンチオ選択性を示した 3-chloro-5-methyl-phenyl 基を持つ基質 **2m** を用いて触媒構造、反応濃度、反応温度の検討を行った (entries 1-7)。その結果、非共役の β, γ -不飽和ケトン **13a**、**13b** を主生成物として、 β, γ 体と α, β 体が 9:1 程度の選択性で得られた。また、**13a** の *E/Z* 選択性に関しても 4:1~5:1 の選択性で *E* 体为主生成物として得られた。さらに、主生成物である **13a** の *E* 体のエナンチオ選択性に関しては、ヘキシル基を持つジエノンを用いた場合、触媒 **1a** を用いた場合には 95% ee (entry 5)、触媒 **1e** を用いた場合には 99% ee と高いエナンチオ選択性が発現した。尚、触媒 **1e** を用いた場合に関しては、反応温度や濃度を変化させてもエナンチオ選択性に変化は見られなかったが、二重結合の位置選択性や *E/Z* 選択性に関しては、0 °C で反応溶液を薄めた場合に最も高い選択性が発現した (entry 3)。メチル基を持つジエノンを用いた場合にも *E/Z* 選択性とエナンチオ選択性に関しては同程度の選択性が発現し、二重結合の位置選択性に関しては、ほぼ完全に制御が可能であり、 β, γ -不飽和ケトン **13b** のみを得ることができた (entries 6, 7)。

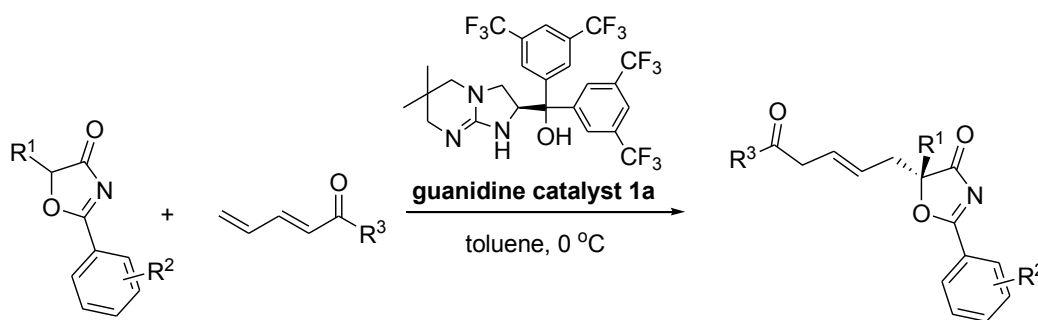
以上の結果から、二重結合の位置選択性、*E/Z* 選択性、エナンチオ選択性を総合して最も高い選択性が発現すると思われる entry 3 の条件を本反応の最適条件とし、基質構造の検討を行った (entries 8-18)。その結果、Ph 基を持つ基質 **2a** を用いた場合には、二重結合の位置選択性に変化は見られなかったが、**13c** の *E/Z* 選択性やエナンチオ選択性は低下した (entry 8)。これは、芳香環に 3,5-dimethylphenyl 基を有する基質 **2h** を用いた場合も同様であった (entry 10)。また、3,5-diphenylphenyl 基を有する基質 **2k** を用いた場合には、3-chloro-5-methyl-phenyl 基を持つ基質 **2m** を用いた場合と二重結合の位置選択性、**13d** の *E/Z* 選択性、エナンチオ選択性ともに同程度の選択性であった (entry 9)。また、4-trifluoromethyl-phenyl 基をもつ基質 **2l** を用いた場合には、二重結合の位置選択性や **13f** の *E/Z* 選択性は 3-chloro-5-methyl-phenyl 基を持つ基質 **2m** と同程度であったが、エナンチオ選択性に関しては若干の低下がみられた (entry 11)。3-chlorophenyl 基を持つ基質 **2d** を用いた場合には、3-chloro-5-methylphenyl 基を持つ基質 **2m** を用いた場合とほぼ同等の立体選択性が発現した (entries 12, 13)。また、2,3-dichlorophenyl 基を持つ基質 **2f** を用いた場合には、二重結合の位置選択性が低下し、**13h** の *E/Z* 選択性も僅かに低下した (entry 14)。また、cyclohexyl 基を有するジエノンを用いた場合には、**13i** の *E/Z* 選択性は低下したものの、二重結合の位置は完全に制御することが可能であり、**13i** のみを得ることができた (entry 15)。cyclohexyl 基の立体障害により、 α, β 体への異性化が抑制されたと考えられる。また、 α 位に *n*-Bu 基を持つ基質 **2n** を用いた場合、**13j** の *E/Z* 選択性は僅かに低下したものの、エナンチオ選択性に関しては、ほぼ完全に制御することが可能であった (entry 16)。 α 位に *i*-Pr 基を持つ基質 **2o** の場合、二重結合の位置選択性、**13k** の *E/Z* 選択性、エナンチオ選択性ともに高い選択性が発現した (entry 17)。 α 位が Allyl 基の基質 **2p** を用いた場合には、二重結合の位置選択性、及び、**13l** の *E/Z* 選択性に低下がみられたが、エナンチオ選択性に関しては他の基質と同様の選択性が発現した (entry 18)。

これらの結果から、芳香環上に電子供与性の置換基を持つ基質や芳香環上に置換基を持たない基質を用いた場合にエナンチオ選択性が低下することが分かり (entries 8, 10)、芳香環上の電子求引基の存在はエナンチオ選択性の発現に有効であると考えられる。また、電子求引性の置換基を持つ場合でも、2,3-dichlorophenyl 基や 4-trifluoromethylphenyl 基を持つ場合には若干のエナンチオ選択性の低下がみ

られ (entries 11, 14)、3-chloro-5-methylphenyl 基や 3,5-diphenylphenyl 基を持つ場合には非常に高いエナンチオ選択性が発現したことから (entries 3, 9)、ビニルケトンへの共役付加反応と同様に、ある程度の嵩高さもエナンチオ選択性の発現のためには必要であると考えられる。また、3-chloro-5-methylphenyl 基を持つ基質を用いた場合、求核剤の α 位の構造や求電子剤の構造を変化させても高い選択性が発現することも確認した (entries 15-18)。

以上の結果から、3-chloro-5-methylphenyl 基を持つ求核剤基質 **2m** を用い、触媒 **1e** 存在下で反応を行った場合、非常に高いエナンチオ選択性が発現することが分かったが、この場合、基質、触媒ともに合成が煩雑であり、また、よりシンプルな **1a** の触媒を用いた場合や 3-chlorophenyl 基を持つ基質 **2d** を用いた場合にも十分な選択性が発現したことから、より合成が簡便な基質、触媒を用いて反応の再検討を行った (Table 10)。

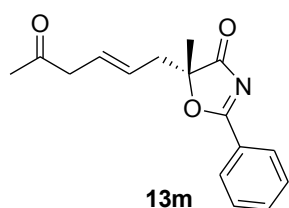
Table 10



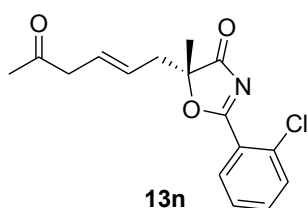
entry	sub	R ¹	R ²	R ³	time / h	yield / %	<i>E</i> / <i>Z</i>	ee of <i>E</i> isomer ^a / %	ee of <i>Z</i> isomer ^a / %
1	2a	Me	H	Me	67	51	79 / 21	94	-
2	2c	Me	2-Cl	Me	19	60	75 / 25	91	-
3	2d	Me	3-Cl	Me	5	34	83 / 17	93	93
4	2e	Me	4-Cl	Me	1	31	74 / 26	86	-
5	2g	Me	4-OMe	Me	67	47% conv.	-	-	-
6	2q	<i>n</i> -Bu	3-Cl	Me	43	80	88 / 12	93	93
7	2r	<i>i</i> -Pr	3-Cl	Me	21	68	85 / 15	92	89
8	2s	Allyl	3-Cl	Me	114	33	87 / 13	93	95
9	2d	Me	3-Cl	<i>c</i> -hex	5	53	90 / 10	91	85
10	2d	Me	3-Cl	Ph	72	35	92 / 8	93	96

a. HPLC で決定 (AS-H, IA, IB, IC-3, OD-3)。

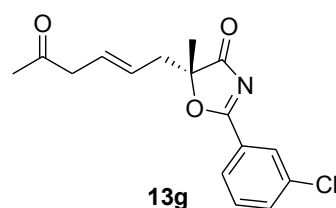
Table 10 での生成物



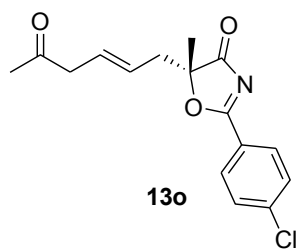
(entry 1)



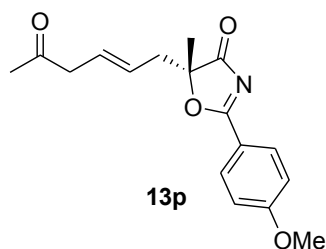
(entry 2)



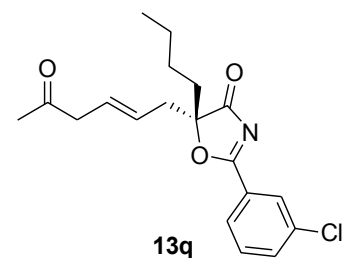
(entry 3)



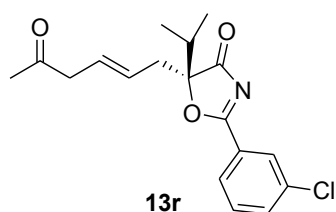
(entry 4)



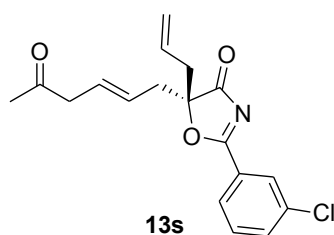
(entry 5)



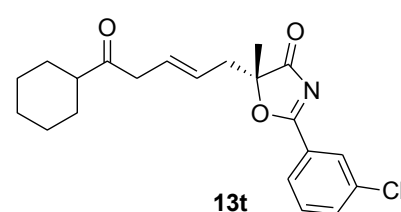
(entry 6)



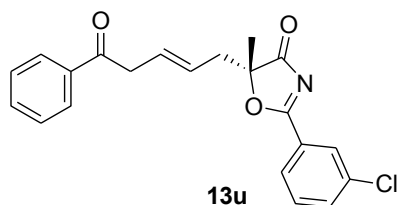
(entry 7)



(entry 8)



(entry 9)



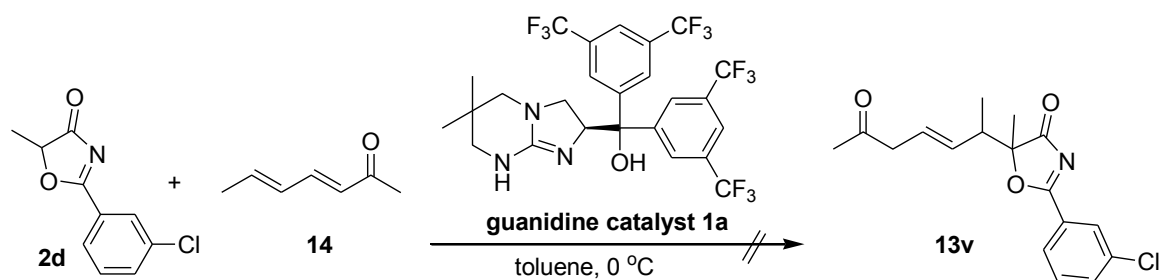
(entry 10)

基質の芳香環上の置換基効果の検討を行ったところ、電子求引性の置換基を持つ場合に高い立体選択性が発現することが分かった。Cl 基を持つ基質を用いた場合 (entries 2-4) でも、より電子求引性の高い 3-chlorophenyl 基を持つ基質 **2d** の場合にジアステレオ選択性、エナンチオ選択性ともに最も高い値を示した。一方、電子供与性の 4-methoxyphenyl 基を持つ基質 **2g** を用いた場合には反応速度の大幅な低下がみられた (entry 5)。また phenyl 基を持つ基質を用いた場合には高いエナンチオ選択性が発現したが、反応速度の低下がみられた (entry 1)。これらの結果から、3-chlorophenyl 基を持つ基質 **2d** を最適とし、基質一般性の確認を行った (entries 6-10)。その結果、求核剤基質の α 位の置換基を変化させてもジアステレオ選択性やエナンチオ選択性に影響がないことが分かった (entries 6-8)。また、ジエノンの構造も立体選択性に影響を及ぼさないことが分かり、基質一般性があることを確認した (entries 9-10)。こ

これらの結果から、合成の煩雑な基質 **2m** や触媒 **1e** を用いなくても高い立体選択性を実現できることが分かった。

また、 δ 位に置換基を持つジエノンを用いて共役付加反応を試みたが、反応は進行せず、未反応の基質が回収された (Scheme 23)。求電子剤の立体障害のために反応が進行しなかったと考えられる。

Scheme 23

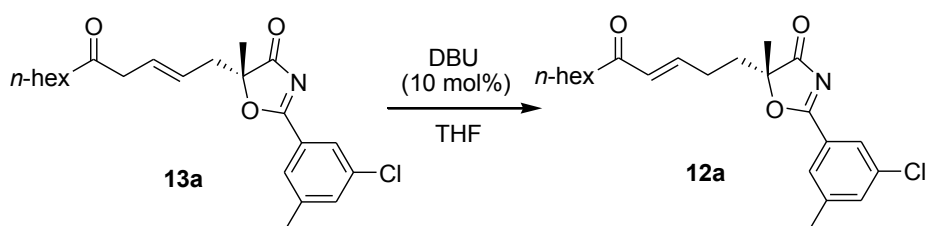


2-3 生成物の異性化

二重結合の位置異性体について、反応条件によっては **12** または **13** を単一で得ることが難しかったため、反応終了後、酸または塩基で処理し、**12** から **13**、**13** から **12** それぞれの異性化を試みた。

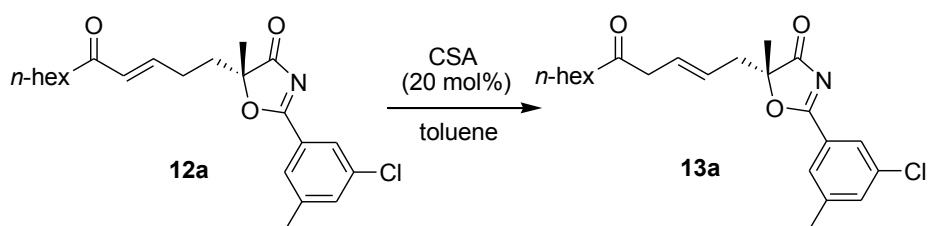
まず、**13** から **12** への異性化について述べる。まず、THF 中、10 mol % の DBU で異性化を試みたところ (Scheme 24)、 ^1H NMR により、**13a** が消失し、**12a** に異性化したことが確認できたが、不純物が多く生じる上、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製の過程で **13a** が生成し、**12a** を単一で得ることは困難と考えられた。

Scheme 24



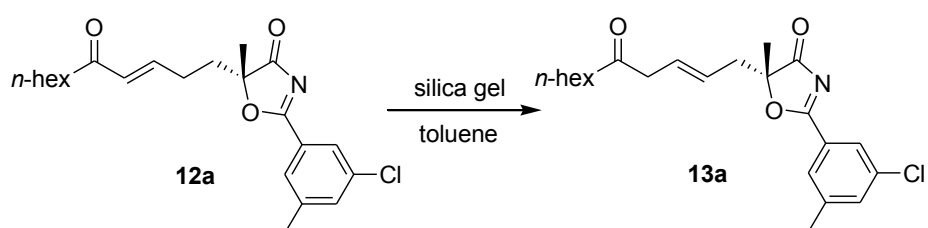
次に、**12a** から **13a** への異性化について述べる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製で **13a** が生成することが確認できたため、酸性条件下での **13a** への異性化を試みた。トルエン溶媒中、20mol% の CSA 存在下で異性化を試みたところ (Scheme 25)、異性化は進行するが、副生物も多く生成し、 ^1H NMR で確認したところ、複雑な混合物が得られた。

Scheme 25



また、トルエン中、シリカゲルと共存させることによる異性化を試みたが (Scheme 26)、異性化は進行せず、**12a** が回収された。

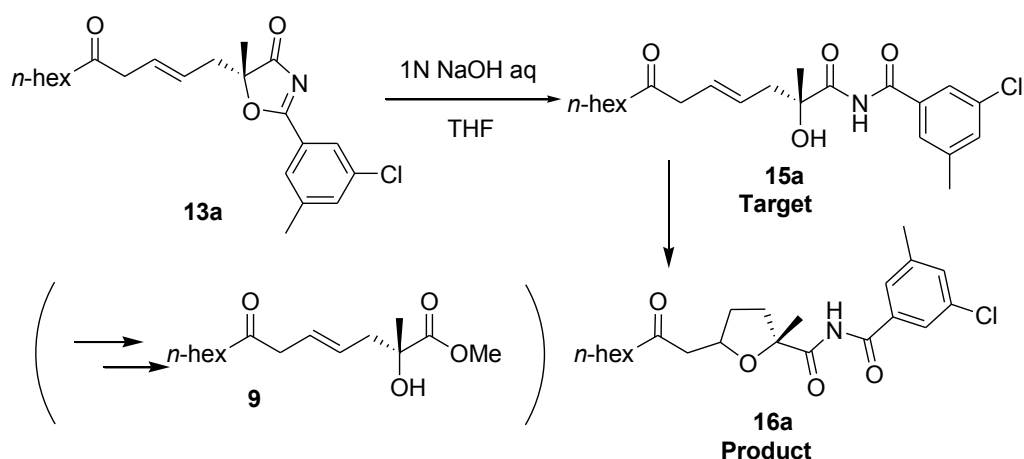
Scheme 26



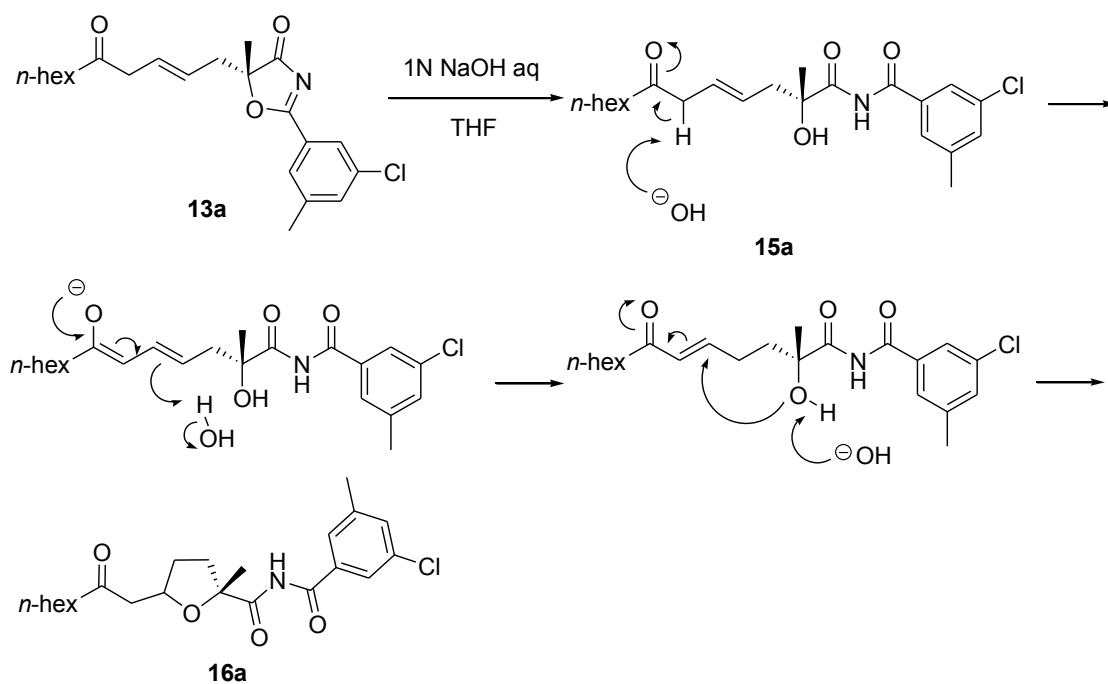
2-4 キラル α -ヒドロキシ酸誘導体への誘導化、絶対構造の決定

$5H$ -oxazol-4-one のジエノン類への共役付加反応で得られた付加体 **13** を生理活性天然物、医薬、農薬などの合成中間体として有用なキラル α -ヒドロキシ酸へと誘導化することを試みた。 $5H$ -oxazol-4-one のジエノン類への共役付加体は、多様なキラル α -ヒドロキシ酸誘導体へと誘導化することが可能であると考えられる (Scheme 22)。まずは、このうちの二重結合を保持したままのキラル α -ヒドロキシ酸誘導体 **9** への誘導化を試みた。まず、誘導化の第一段階として、THF、1M NaOH aq の混合溶媒中でのオキサゾール環の開環を試みた (Scheme 27)。その結果、目的物である β, γ 体の **15a** は得られず、塩基性条件下で二重結合が異性化した α, β 体の **15b** が生じ、その後、分子内共役付加反応によって環化した化合物 **16a** が主生成物として得られた。化合物 **16a** が生成するメカニズムとして Scheme 28 に示す反応機構が考えられる。そこで、この異性化-分子内共役付加反応を抑えるための検討を行った。

Scheme 27

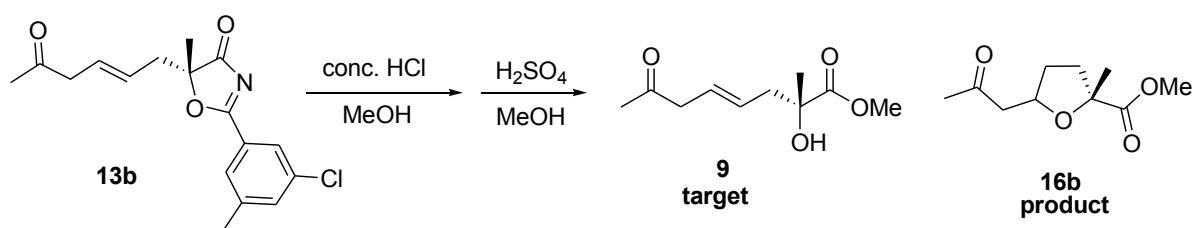


Scheme 28



1章で、ビニルケトンの付加体を濃塩酸、メタノール中で加水分解することでメチルエステルへと誘導化することができることを報告した。今回、これと同様の条件でジエノンの付加体の加水分解を試みた (Scheme 29)。しかし、塩基性条件下で反応を行った時と同様に二重結合の位置の異性化が起きた後、分子内共役付加した化合物 **16b** が得られた。そこでケトンのアセタール化して保護し、塩基性条件下で開環、その後、アミドの加水分解を行うことを試みた (Scheme 30)。カルボン酸 **19** を得たが、その後のメチルエステル化で環状の化合物 **20** が主生成物として得られた。そこで、カルボン酸 **19** のメチルエステル化の反応条件を検討した (Table 11)。

Scheme 29



Scheme 30

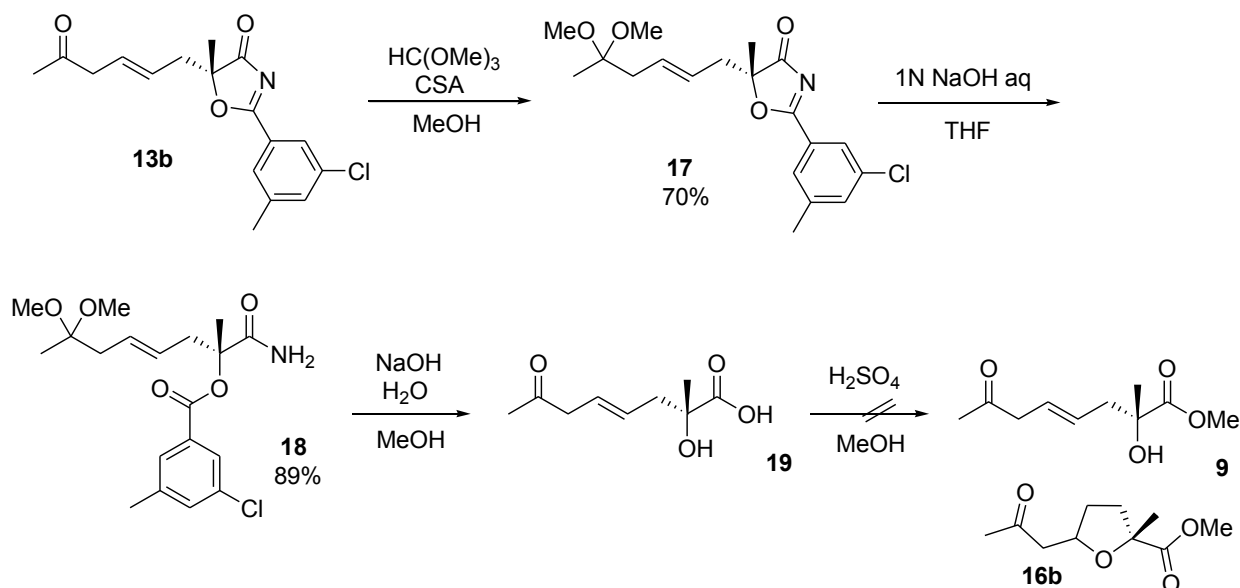
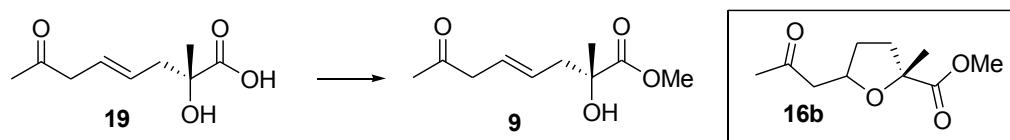


Table 11



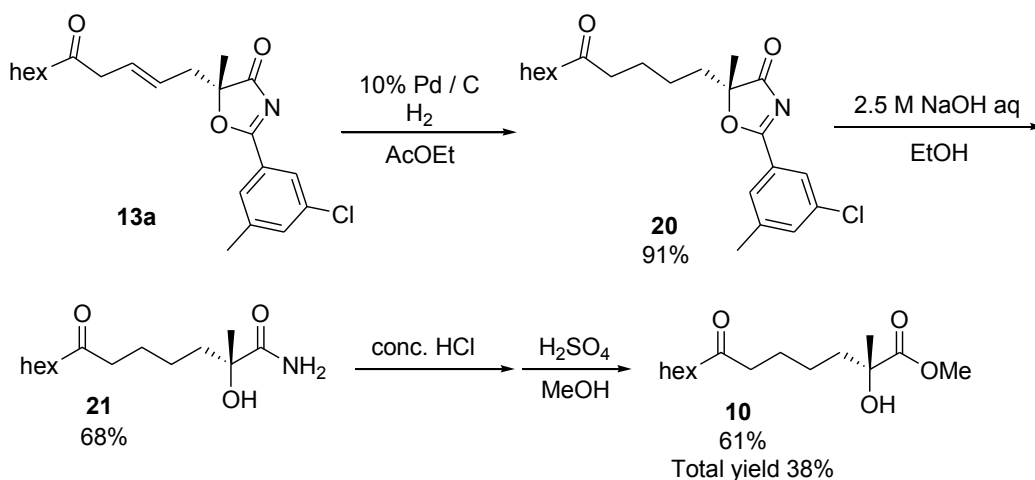
entry	condition	temp / °C	time / h	comment
1	Et ₃ N, MeI, DMF	rt	28	compound 16b was mainly observed
2	1) TsCl, iPr ₂ NEt, MeCN 2) N-Methyl imidazole, MeOH	0	2	complex mixture
3	TMSCHN ₂ , Hexane, MeOH	rt	1	48% yield

まず、DMF 中で Triethylamine 存在下、Methyl iodide を用いてメチルエステル化を試みた場合には、化合物 **16b** が主生成物として得られた (entry 1)。これは、反応条件が塩基性であるため、二重結合の異性化が起こったためと考えられる。そこで、ほぼ中性での条件でメチルエステル化を試みたが、複雑な混合物が得られた (entry 2)。また、中性での反応条件として、TMS diazomethane を用いた場合に

は 48%の収率で目的のメチルエステルを得ることができた (entry 3)。

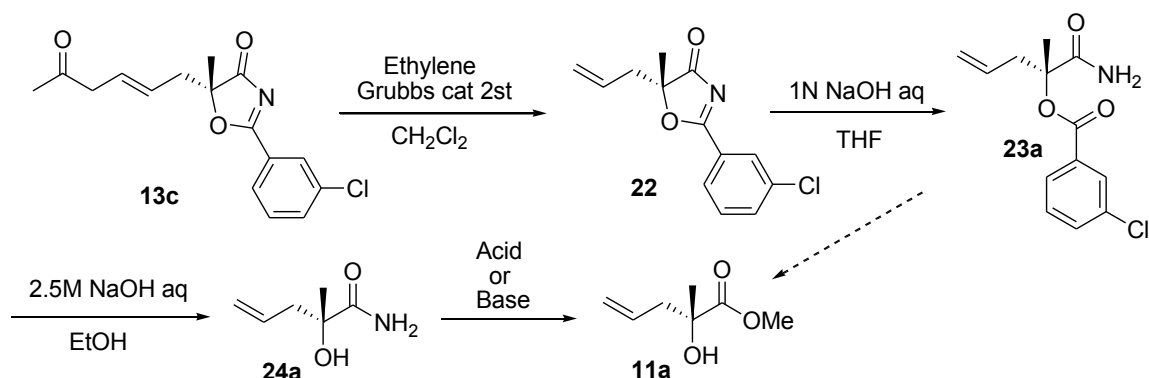
次に、二重結合を水素化した飽和キラル α -ヒドロキシ酸誘導体 **10** への誘導化を試みた (Scheme 31)。まず、水素化し、91%の収率で **20** を得たのち、塩基性条件下での加水分解によってアミド **21** へと導いた。その後、アミドの加水分解とメチルエステル化をワンポットで行い、通算収率 38% で目的のメチルエステル体 **10** へと導くことが可能であった。また、得られたメチルエステル体 **10** がエナンチオ選択性を保持していることを確認するため、GC (DEX-CB, 160°C) による測定を行った。その結果、メチルエステル **10** のエナンチオ過剰率は 94% ee でありエナンチオ選択性を損なっていないことを確認した。

Scheme 31



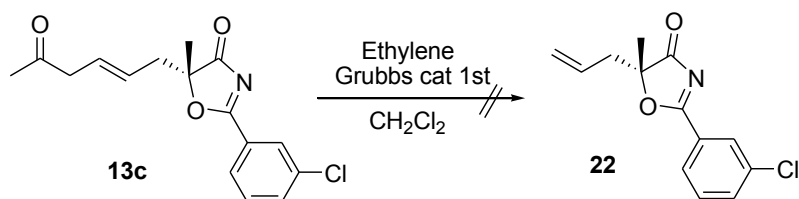
さらに、オレフィンメタセシスによって共役付加体の側鎖部分を allyl 基に変換することで 5*H*-oxazol-4-one の段階的な allyl 化を達成し、さらにそれを allyl 基を持つキラル α -ヒドロキシ酸誘導体 **11** への誘導化を試みた (Scheme 32)。

Scheme 32



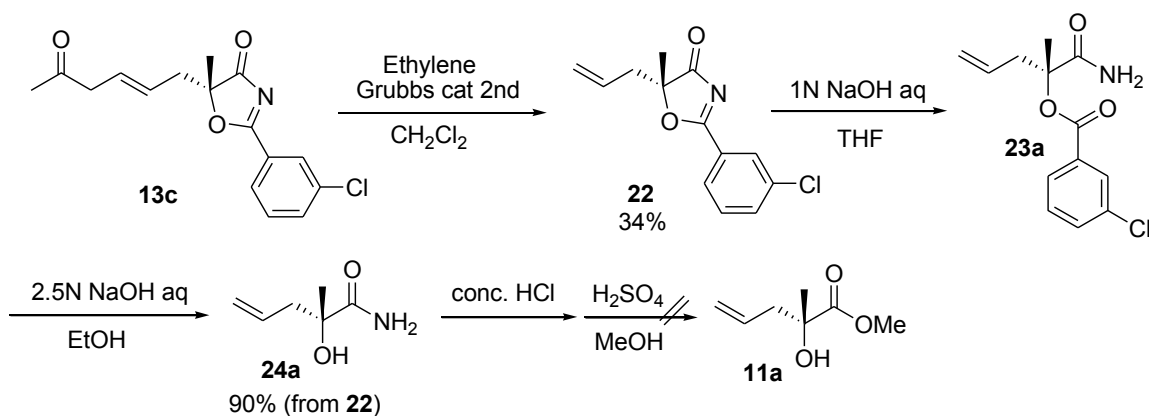
オレフィンメタセシス (**13c**→**22**) に関しては、第一世代のグラブス触媒を用いた場合には反応は進行せず、未反応の基質が回収された (Scheme 33)。

Scheme 33



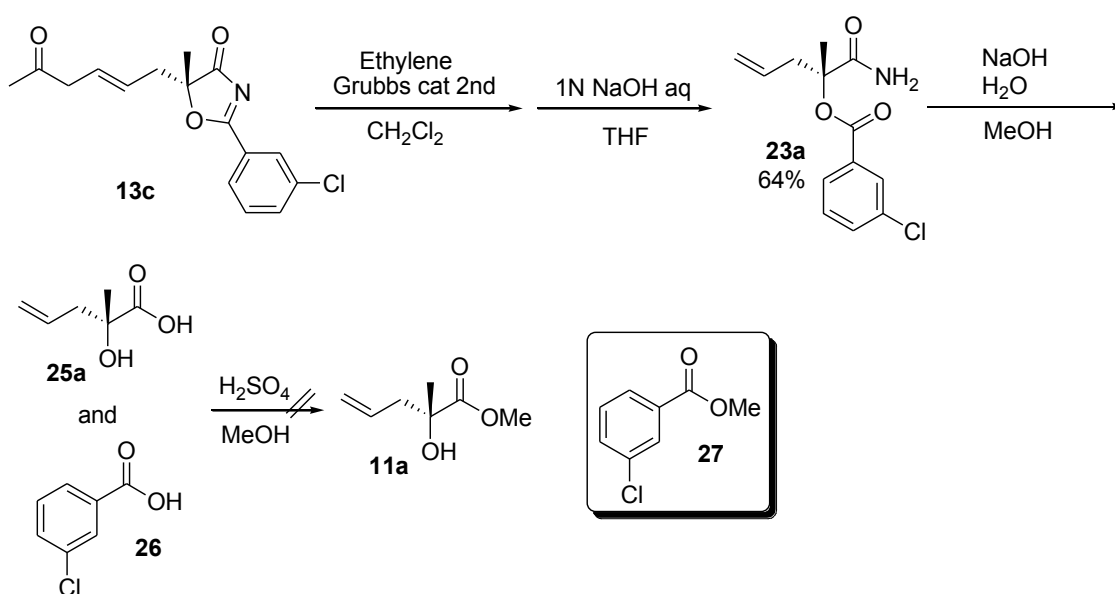
そこで、第二世代のグラブス触媒を 0.1 等量使い、0.03 M 程度の濃度で反応を行なったところ、目的物が得られた (Scheme 34, **13c**→**22**)。その後、オキサゾール環の開環 (**22**→**23a**)、エステルの加水分解 (**23a**→**24a**) は問題なく進行し、アミド **24a** を得た。得られたアミドの加水分解、エステル化を試みたが、目的物は得られず、複雑な混合物が得られた (**24a**→**11a**)。

Scheme 34



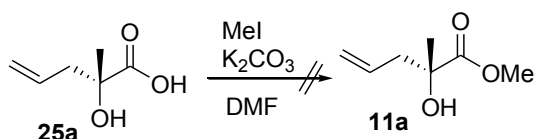
Scheme 34 の検討で、オキサゾール環を持つ **22** がシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて若干分解されることが低い単離収率の原因として考えられたため、オレフィンメタセシスの反応完結後、溶媒を留去し、単離精製せずにそのまま開環反応に用いたところ、収率の改善が見られ、64%の収率で **23a** を得ることができた (Scheme 35, **15c**→**23a**)。また、塩基性条件下でエステルとアミドの加水分解を同時に行ない (**23a**→**25a**)、その後、メチルエステル化を試みた。加水分解により、**25a** と安息香酸 **26** の混合物が得られ、混合物のままエステル化を試みたが、主生成物は安息香酸エステル **27** で目的物 **11a** はほとんど得られなかった。

Scheme 35



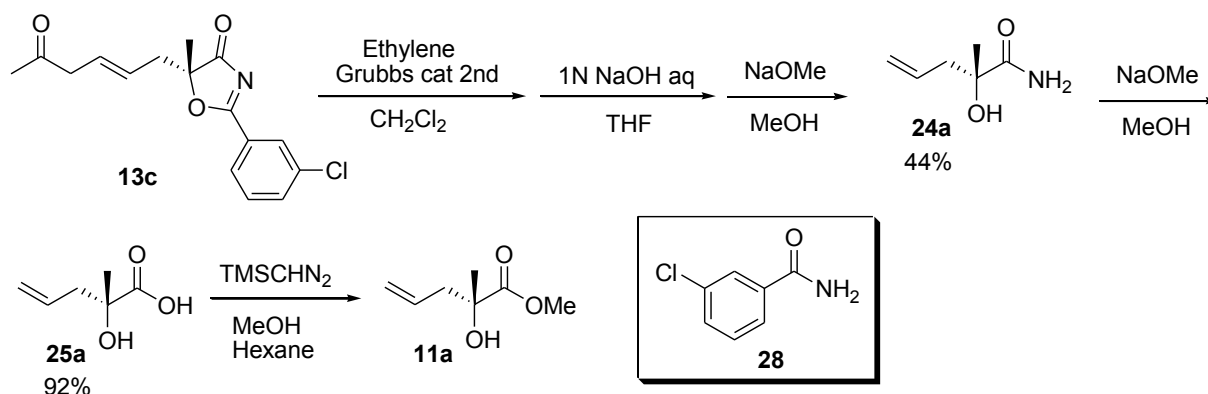
次に、同様の方法でカルボン酸 **25a** に導き、塩基性条件下でのメチルエステル化を試みた (Scheme 36)。粗成生物の $^1\text{H NMR}$ 測定で目的物が生成していることが確認できたが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行なったところ、目的物を得ることができなかった。

Scheme 36



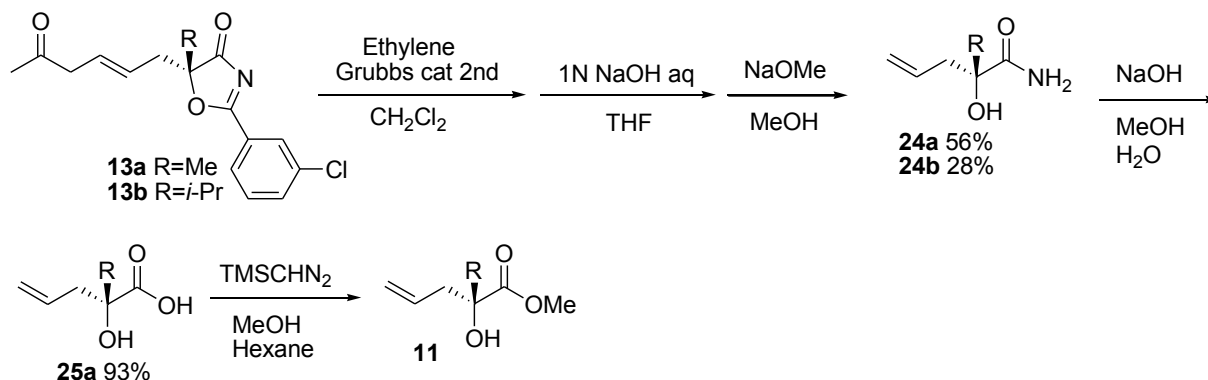
Scheme 34 の検討において、エステルの加水分解で目的物の他にベンズアミド **28** が副生成物として得られた。これは目的のアミド **24a** の収率低下に繋がると考え、 NaOMe を用いた条件でエステルの加水分解を試みた (Scheme 37, **13c**→**24a**)。この場合、 α -ヒドロキシ酸誘導体はアミド体とエステル体の混合物で得られると考えられ、その混合物をさらにメチルエステル化の条件下におくことでメチルエステルのみを得ようとした。その結果、アミド **24a** のみを得られ、その後、さらに強い条件で NaOMe を用いてメチルエステル化を試みたが、カルボン酸 **25a** が得られた (**24a**→**25a**)。このカルボン酸 **25a** の TMSCHN_2 を用いた中性条件でエステル化を試みたところ、組成生物の $^1\text{H NMR}$ で目的物 **11a** が生成していることが確認できた (**25a**→**11a**)。

Scheme 37



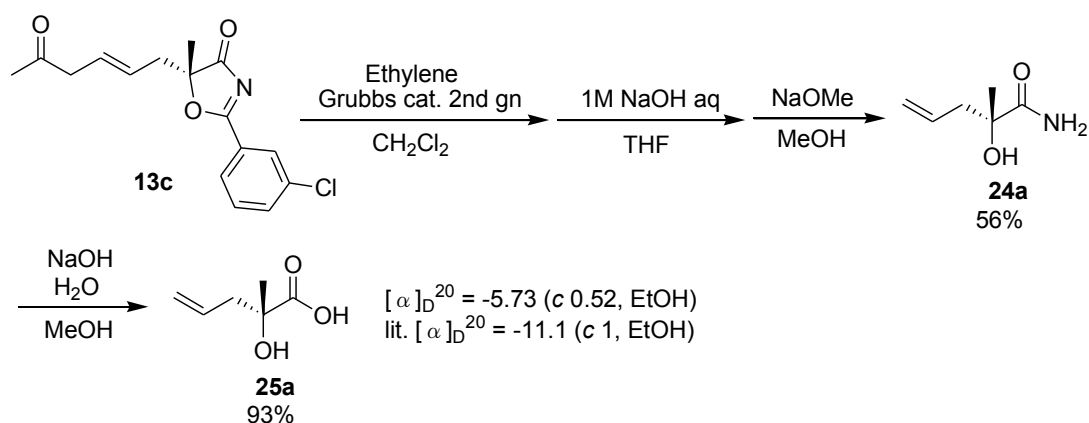
Scheme 34-37 の結果から、Scheme 38 のルートが最も高い収率で目的物が得られると考え、このルートでの誘導化を試みた。その結果、 $\text{R}=\text{Me}$ の場合、アミド **24a** が 56%、カルボン酸 **25a** が 93% の収率で得られたが、メチルエステル **11a** は沸点が低く、溶媒を留去する際に一緒に除去されやすいことも分かった。また、 $\text{R}=\textit{i}\text{-Pr}$ の場合には収率 28% でアミド **24b** を得ることができた。

Scheme 38



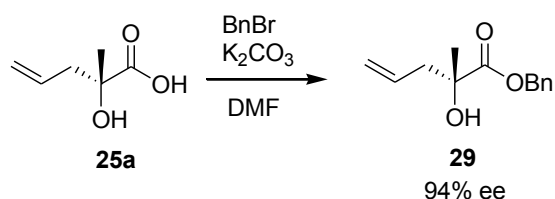
目的のメチルエステル **11a** の沸点が低く、溶媒とともに留去されやすいことが分かったため、カルボン酸 **25a** への誘導化を試みた (Scheme 39)。また、カルボン酸 **25a** は既知物であるため、旋光度の比較によって絶対構造の決定も試みた。その結果、通算収率 52% でカルボン酸 **25a** を得ることができた。また、文献との旋光度の比較によって主生成物は *R* 体であることが分かった。

Scheme 39



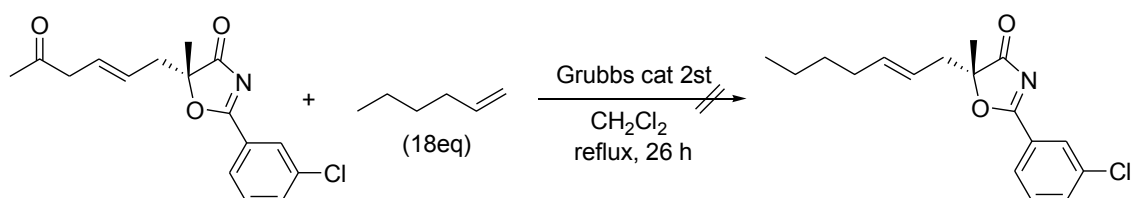
また、誘導体がエナンチオ選択性を保持していることを確認するため、ベンジルエステルへ誘導化し (Scheme 40)、HPLC (hex: IPA = 99:1, AS-H, 210nm, 0.5ml/min) による測定を行った。その結果、ベンジルエステル体のエナンチオ過剰率は 94% ee であり、エナンチオ選択性を損なっていないことを確認した。

Scheme 40



また、1-hexene を用いたオレフィンメタセシスも試みた (Scheme 41)。1-hexene を 18 等量用い、26 時間還流したが、目的物は得られず、未反応の基質が回収された。

Scheme 41

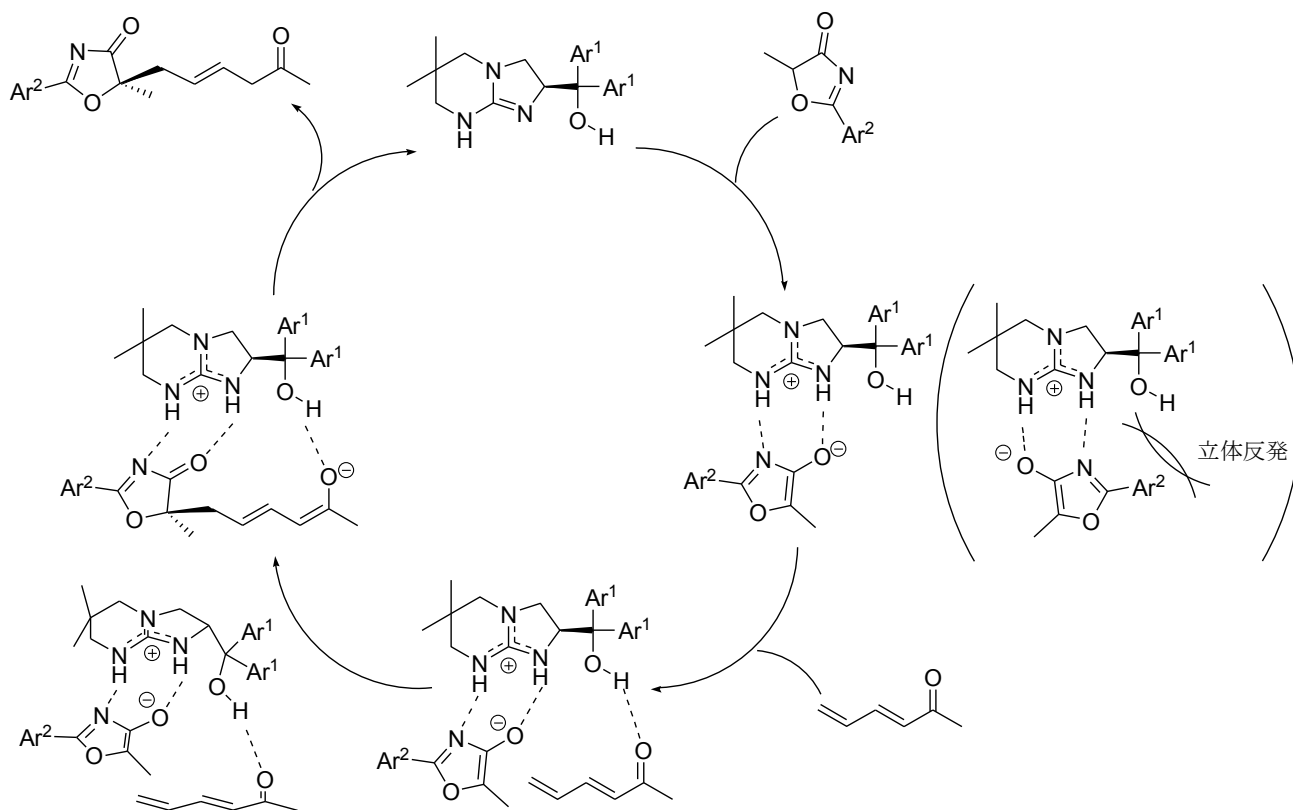


2-5 反応機構

R 体が主生成物として得られるメカニズムとして、ここでもビニルケトンへの共役付加反応と同様に Fig 1 (p. 5) に示す水素結合によって固定された遷移状態を経て反応が進行していると考えられる。Scheme 42 に示すように、ジエノンの位置が求核剤の *Re* 面側に固定されることにより、*Re* 面での反応が優先し、*R* 体を主生成物として与えたと考えられる。ビニルケトンへの付加反応と同様に、嵩高い触

媒や求核剤は立体反発によって求核剤の向きを制御し、電子求引基を持つ求核剤は *R* 体を生じるエネルギー障壁のみを越え *R* 体のみを選択的に得ることができたと考えられる。

Scheme 42



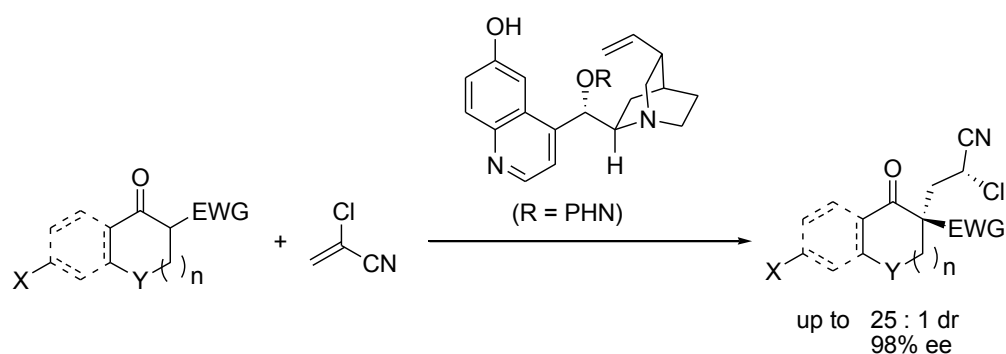
3章 水酸基を持つキラルグアニジン触媒を用いた

5*H*-oxazol-4-one の α -クロロアクリロニトリルへの 不斉共役付加反応の開発

3-1 序

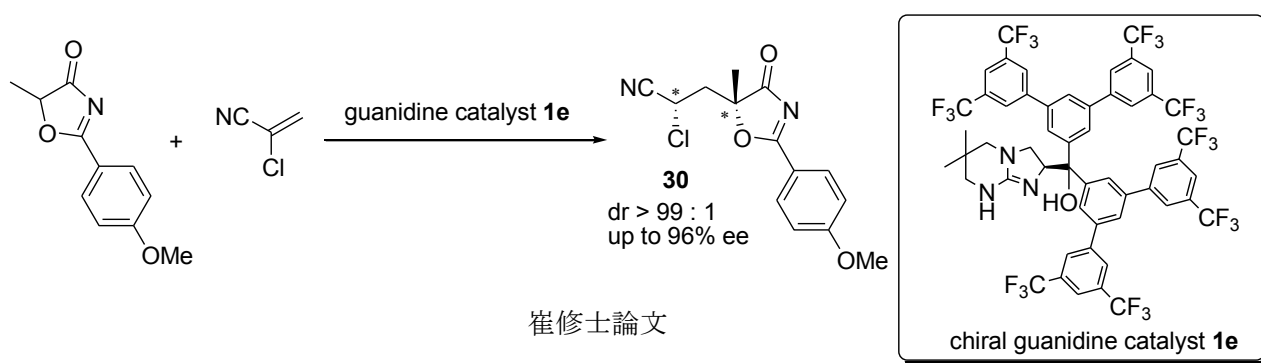
α -クロロアクリロニトリルを求電子剤とする不斉共役付加反応はシンコナアルカロイドを触媒として用いる手法¹⁴などが報告されているが、求核剤の適用範囲は限られている (Scheme 43)。そこで、当研究室では、キラルグアニジン触媒を用いた 5*H*-oxazol-4-one 求核剤の α -クロロアクリロニトリルへの共役付加反応の開発を行い、最高で $dr > 99 : 1$, 96% ee の立体選択性が発現することが崔の修士論文で報告されている (Scheme 44)。この反応で得られる付加体もビニルケトンの付加体やジエノンの付加体と同様にキラル α -ヒドロキシ酸誘導体へと誘導化することが可能であると考えられる。崔による検討により、酸性条件でオキサゾール環の開環が可能であるが、反応が完結しないことや、目的物の単離が困難であることが判明しており、この付加体からのキラル α -ヒドロキシ酸への誘導化はまだ達成されていない。この化合物は種々変換可能で立体も制御された α -クロロシアノ部位を有しているため多様なキラル α -ヒドロキシ酸誘導体へと誘導化することが可能であると考えられ、有用性の高い化合物である (Scheme 45)。今回、ビニルケトンの付加体やジエノンの付加体のキラル α -ヒドロキシ酸への誘導化で得た知見を元に、 α -クロロアクリロニトリルの付加体 **30** のキラル α -ヒドロキシ酸への誘導化を試みた。

Scheme 43

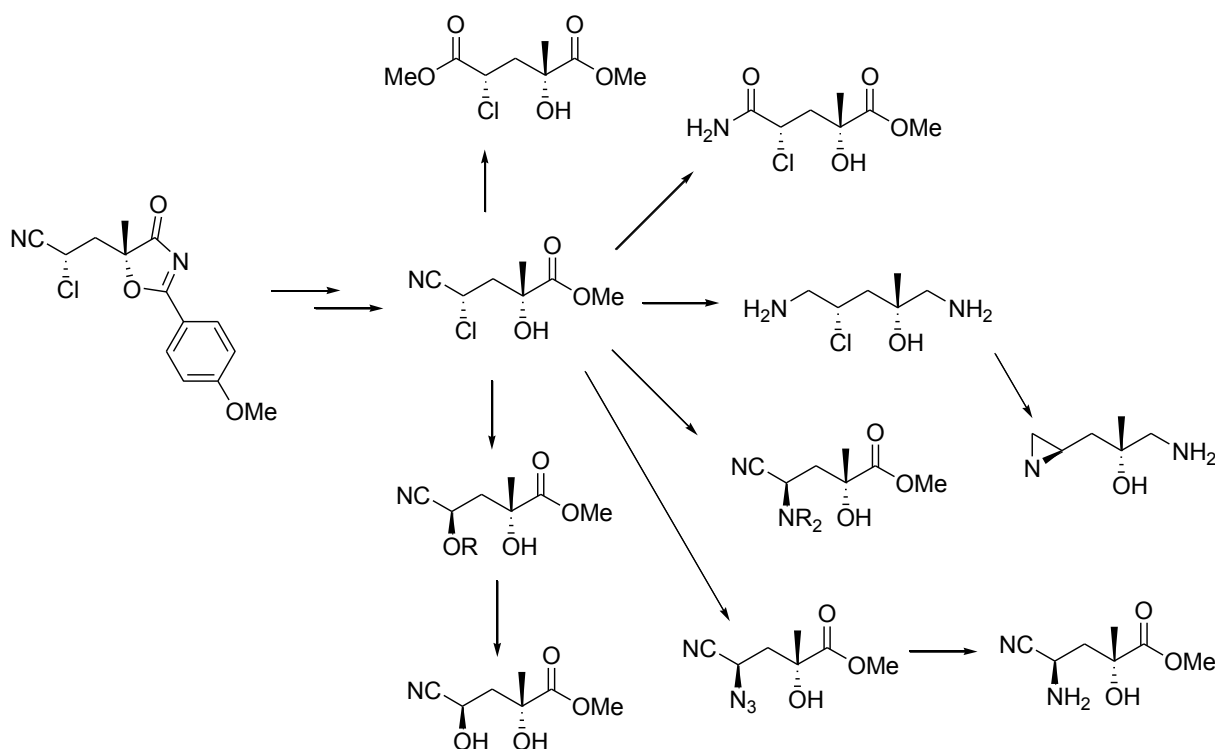


Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928.

Scheme 44



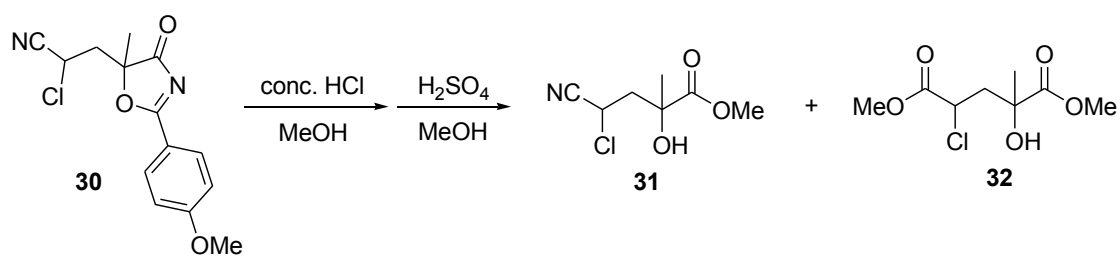
Scheme 45



3-2 キラル α -ヒドロキシ酸への誘導化

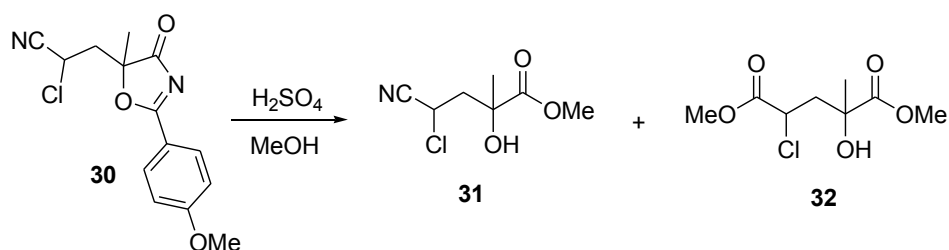
オキサゾール環の開環反応が完結しないことに関して、ビニルケトン付加体の誘導化と同様に、逆反応が起こっている可能性があると考え、比較的強い条件下での誘導化を試みた (Scheme 46)。 ^1H NMR で確認したところ、目的のモノエステル **31** の他に、ジエステル **32** も生成しており、生成比は **31** : **32** = 4 : 6 程度であった。濃塩酸による加水分解時に長時間攪拌することで、**32** のみを得ることができると考えられたため、反応を試みたが、長時間攪拌を続けても完全にジエステル **32** のみを得ることはできなかった。尚、**31** や **32** の TLC による分析では発色剤としてニンヒドリンを用いた。

Scheme 46



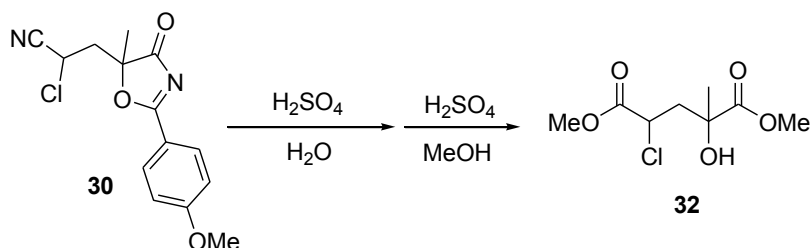
また、酸性条件での加水分解時に濃塩酸の代わりに濃硫酸を用いて検討を行なった (Scheme 47)。その結果、¹H NMR によって確認したところ、ほぼ **31**:**32** = 1:1 であり、いずれか一方のみを得ることはできなかった。

Scheme 47



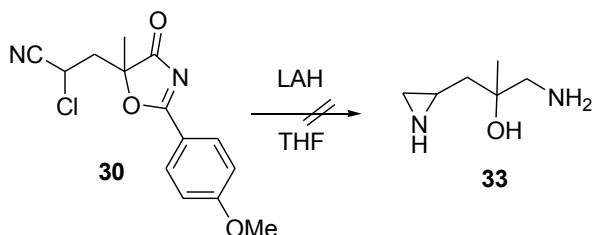
反応に多量の水を加えることでニトリルの加水分解が促進され、ジエステル **32** のみを得ることができると考え、試みた (Scheme 48)。その結果、¹H NMR 測定で確認したところ、**32** が生成しており、**31** が消失していることも確認できたが、別の副生物が生成しており、**32** のみを得ることはできなかった。なお、今回検討を行ったニトリルの加水分解では、¹H NMR 測定による分析の終了後、その粗生成物を再度同じ条件で反応を行ってもそれ以上反応が進行することはなかった。また、これまでの検討で比較的温和な条件下でもニトリルの加水分解が進行することが分かり、ニトリルの加水分解の制御は困難であると考えた。

Scheme 48



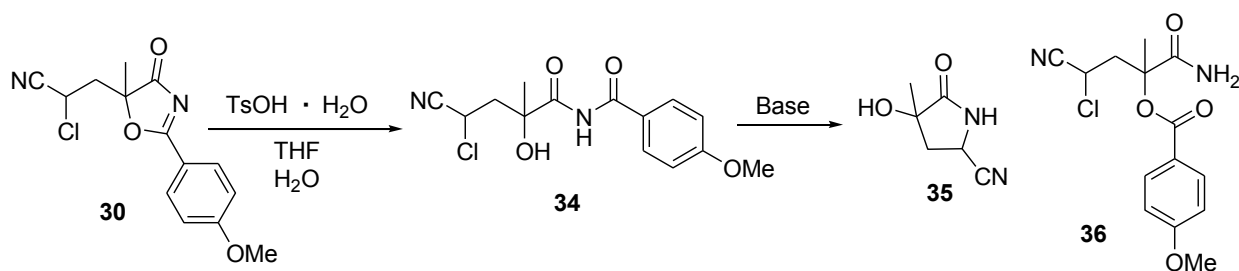
そこで、付加体を LAH 還元し、アジリジンやアミノアルコールの骨格を持つ化合物 **33** への誘導化を試みた (Scheme 49)。しかし、目的物は得られず、複雑な混合物が得られた。

Scheme 49



比較的温和な酸性条件下でオキサゾール環を開環し、精製を行わず、粗生成物をそのまま塩基性条件下で処理することによってラクタム **35** へと導くことを試みた (Table 12)。その結果、アセトニトリル中、炭酸カリウムを作用させた場合には、化合物 **36** とともに、閉環し、もとの付加体に戻った化合物 **30** が主生成物として得られた (entry 1)。また、トルエン中、DBU を作用させた場合には複雑な混合物が得られ (entry 2)、いずれの場合にも目的物を得ることはできなかった。

Table 12

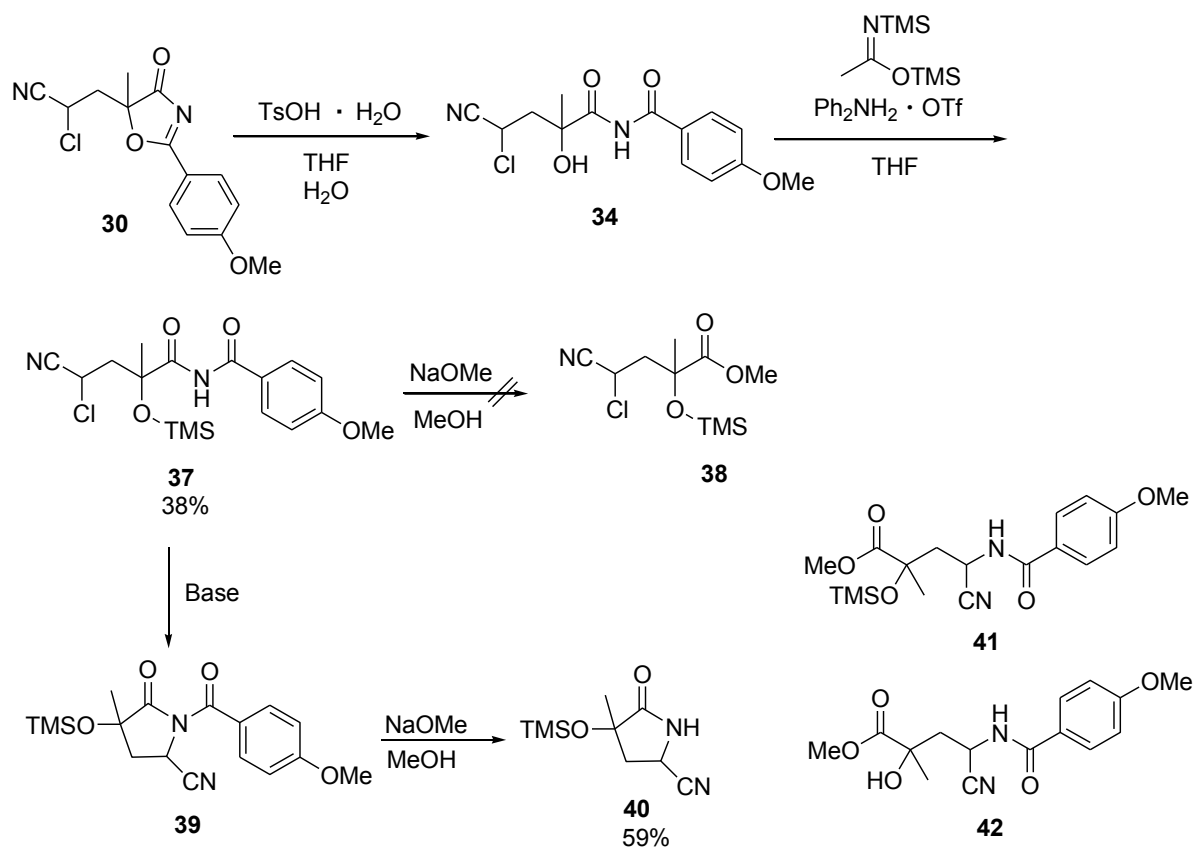


entry	base	solvent	temp / °C	time / h	comment
1	K ₂ CO ₃	MeCN	rt	2	compound 30 and 36 was mainly observed.
2	DBU	toluene	0 → rt	2 + 3	complex mixture.

塩基性の反応条件下でオキサゾール環の形成やエステル化の反応が進行したことにより、目的物を得ることができなかったため、ヒドロキシ基を TMS 基で保護し、オキサゾール環の形成やエステル化を抑制することを試みた (Scheme 50)。その結果、38%の収率でシリル体 **37** を得た。ナトリウムメトキシドを用い、シリル体 **37** のイミドの加水分解を試みたところ、化合物 **30** を含む複雑な混合物が得られた。シリル体 **37** に塩基を作用させ、ラクタム **39** へ導くことも試みたが、アセトニトリル中、炭酸カリウムを作用させた場合には反応は進行せず、未反応の基質が回収された (entry 1)。THF 中、カリウム *tert*-ブトキシドを作用させた場合には閉環し、もとの化合物 **30** が主生成物として得られた (entry 2)。トルエン中、DBU を作用させた場合には、目的物 **39** と化合物 **30** の混合物が得られた (entry 3)。この混合物からラクタム **39** を単離し、ナトリウムメトキシドを用いて、ラクタム **39** のイミドの加水分解を試みたところ、化合物 **41** と **42** の混合物が得られ、目的のラクタム **40** を得ることはできなかった。そこで、THF とアンモニア水の混合溶媒中での反応を試みたところ、59%の収率で目的のラクタム **40** を得るこ

とに成功した。

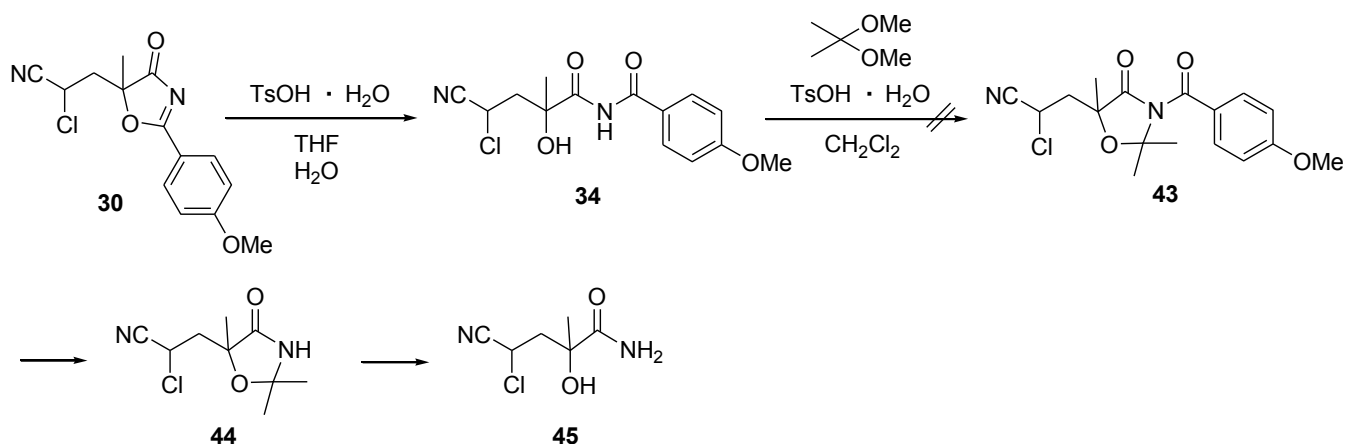
Scheme 50



entry	base	solvent	temp / °C	time / h	comment
1	K ₂ CO ₃	MeCN	rt	1	no reaction.
2	<i>t</i> BuOK	THF	0	1.5	compound 30 was mainly observed.
3	DBU	toluene	0	0.5	compound 30 and 39 .

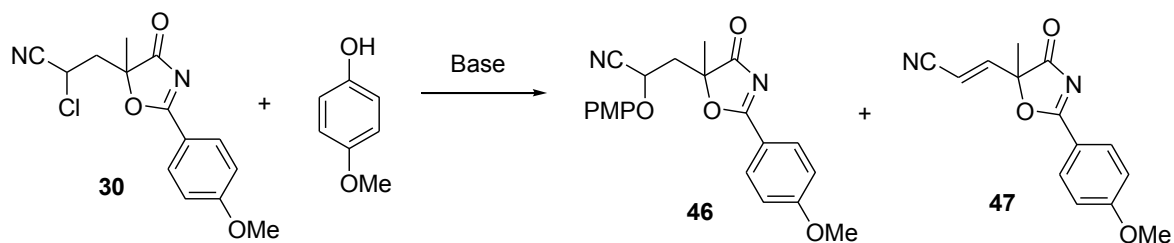
温和な酸性条件下で開環後、アセタール化し、イミドの加水分解、アセタールの脱保護を行うことで α -ヒドロキシ酸誘導体へと導くことを試みた (Scheme 51)。その結果、目的のアセタール体 **43** は得られず、化合物 **30** が主生成物として得られた。

Scheme 51



α -クロロアクリロニトリルの付加体 **30** の持つ α -クロロニトリル部位は、塩基性条件や求核性の化学種に対して活性であるため塩基性条件下でのオキサゾール環の開環は困難であることが予想される。そこで、あらかじめ Cl 基を不活性な置換基に変換することで塩基性条件下での加水分解が可能になると考え、*p*-methoxyphenyl ether 化 (Table 13) やアジドへの変換を試みた (Scheme 52)。尚、*p*-methoxyphenyl ether は水酸基、アジドはアミノ基への誘導化が可能である (Scheme 45)。*p*-Methoxyphenyl ether 化を検討した結果、検討した全ての条件で目的物は得られず、 ^1H NMR 測定で確認したところ、化合物 **47** が生成していることが示唆された。

Table 13



entry	base	solvent	temp / °C	time / h	comment
1	K_2CO_3 (1.5eq)	THF	0 → rt → 50 → reflux	2 + 1 + 19 + 47	compound 47 was mainly observed
2	NaH (1.5eq)	THF	rt	3.5	compound 47 was mainly observed
3	DBU (1.2 eq)	toluene	rt → 40 → reflux	2 + 6 + 1.5	compound 47 was mainly observed
4	K_2CO_3 (1.2eq)	acetone	reflux	2	compound 47 was mainly observed

Scheme 52 の方法でアジド化を試みた結果 59%の収率で目的物 **48** を得ることができた。ここで得られたアジドを用い、酸誘導体への誘導化を試みた (Table 14)。トルエン溶媒中で 1 当量塩基を用いて反

応を行なった場合、TOF-MS 測定で確認したところ、開環後、エステル、またはイミドが加水分解された化合物 **50** や **51** が得られた (entry 1)。また、崔の検討により、 α -クロロアクリロニトリルの付加体のオキサゾール環の開環を行なうとイミドが主生成物として得られることが分かっている (Scheme 53)。そこで、より温和な条件で加水分解を行い、イミドのみを得ることを試みた (entry 2)。しかし、加水分解はほとんど進行せず、未反応の基質が残存したため、反応条件が弱すぎたと考えられる。

Scheme 52

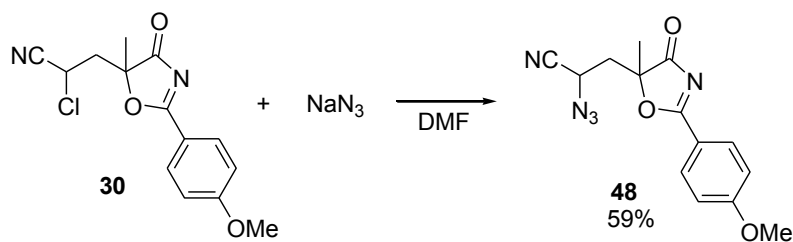
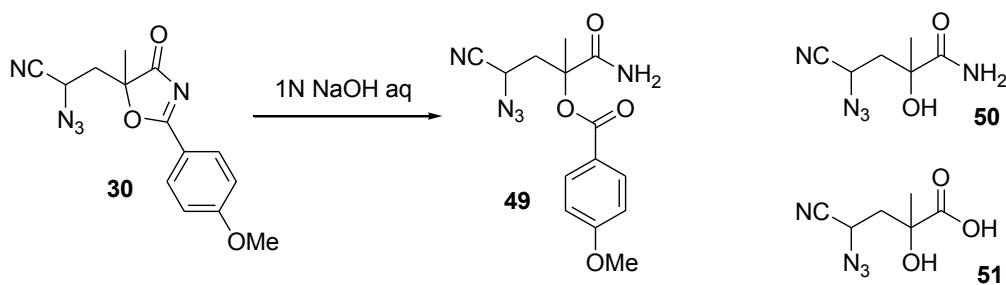
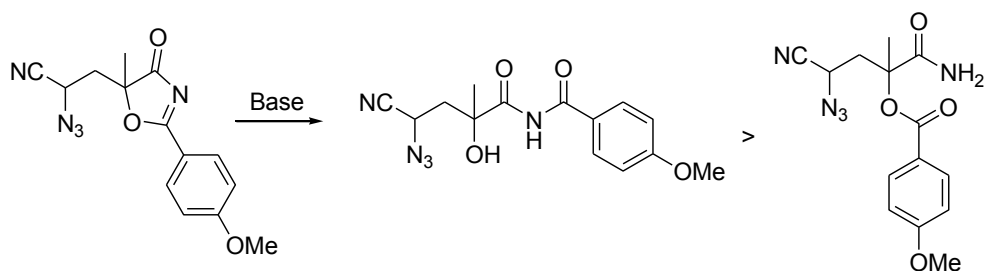


Table 14



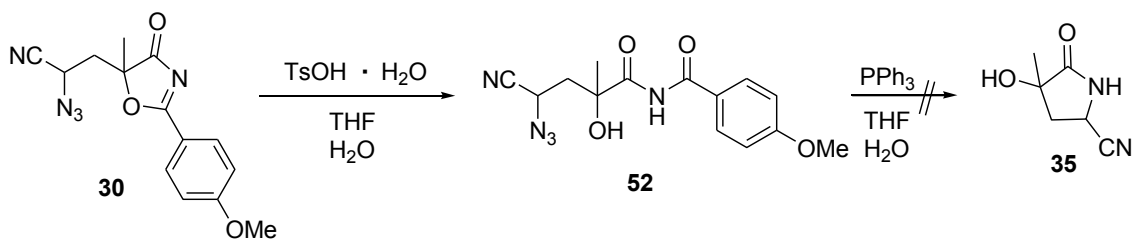
entry	amount of base	solvent	temp / °C	time / h	comment
1	1.0 eq	toluene	0 → rt	8 + 13.5	compound 50 and 51
2	0.3eq	THF	0 → rt	1 + 19	no reaction

Scheme 53



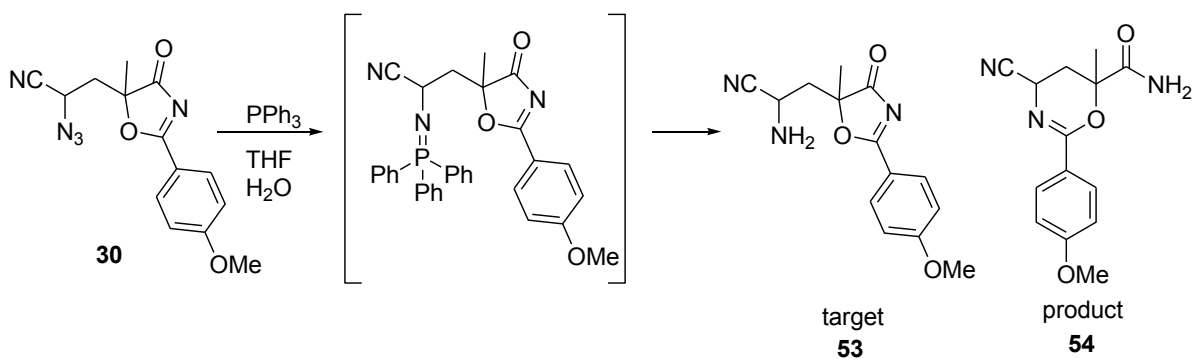
また、酸性条件下で加水分解を試みたところ、粗生成物の ^1H NMR 測定により、目的のイミド **52** が生成していることが確認できた。このイミド **52** のアジド基を還元し、分子内求核付加反応を経て、化合物 **35** の合成を試みたが、目的物は得られず、複雑な混合物が得られた (Scheme 54)。

Scheme 54

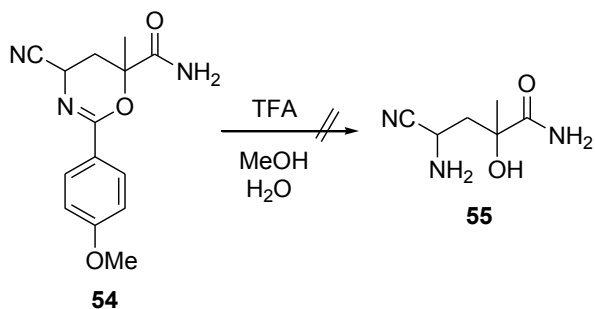


アジドを還元し、アミノ基に変換したうえでの誘導化を試みたが、目的のアミノ体 **53** ではなく環化した化合物 **54** が主生成物として得られた (Scheme 55)。そこで、この環化体 **54** の化合物 **55** への変換を試みたが、目的物を得ることはできなかった (Scheme 56)。

Scheme 55

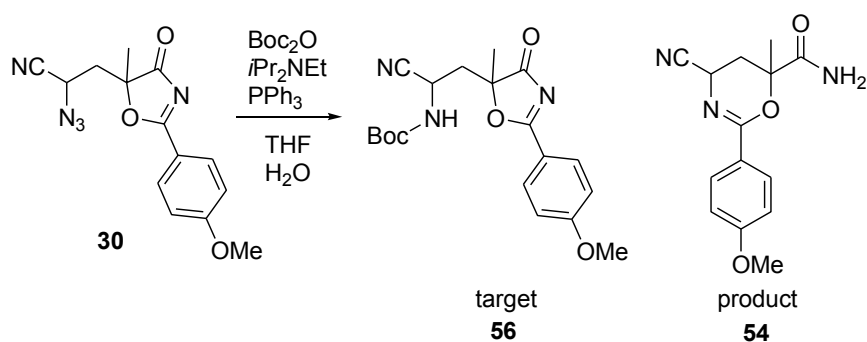


Scheme 56



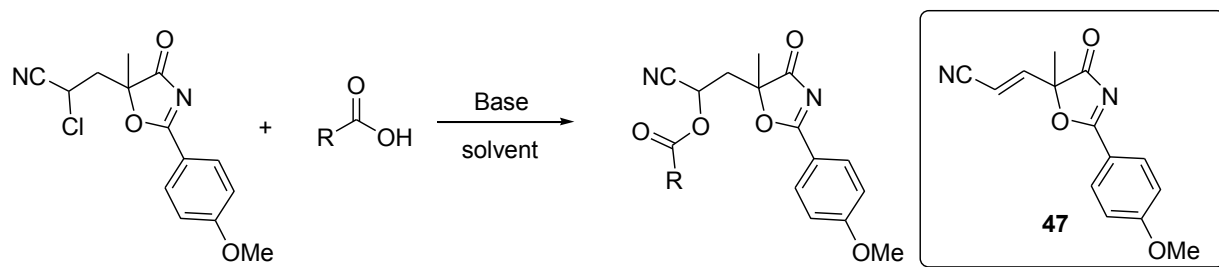
環化化合物 **54** の生成を抑制するため、還元と同時にアミノ基の Boc 保護を行い、化合物 **56** へと導くことを試みたが、環化体 **54** が主生成物として得られた (Scheme 57)。環化反応の反応速度が Boc 化反応の反応速度より速いためと考えられる。

Scheme 57



次に、Cl 基の部分をカルボキシラートで置換後、誘導化することを試みた (Table15)。まず、安息香酸と炭酸カリウムを用い置換を試みた (entry 1)。目的物は得られず、Cl 基が脱離した化合物 **47** が生成していた。塩基に水素化ナトリウムを用いた場合には、反応は全く進行せず、未反応の基質が回収された (entry 2)。この場合には、THF 中で反応を行なったため、十分に加熱することができず、より高温で反応を行なった場合には反応が進行する可能性があると考えたため、DMF 中で反応を試みた (entry 3)。しかし、目的物は得られず、複雑な混合物が得られた。ここで、安息香酸より立体障害の小さいギ酸を用いてエステル結合の形成を試みた (entry 4)。しかし、目的物は得られず、化合物 **47** が得られた。

Table 15

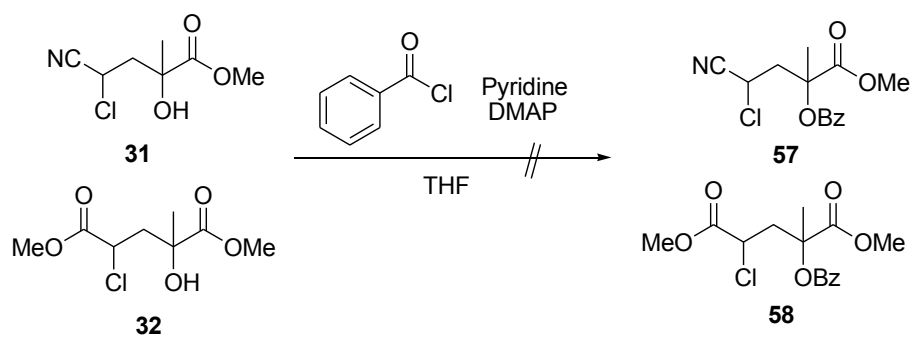


entry	R	Base	solvent	comments
1	Ph	K ₂ CO ₃	THF	compound 47 was mainly obserbd.
2	Ph	NaH	THF	no reaction
3	Ph	NaH	DMF	complex mixture
4	H	K ₂ CO ₃	DMF	compound 47 was mainly obserbd.

化合物 **31** や **32** は、TLC 分析で発色が弱く、検出が困難であったため、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が困難であった。この問題を解決するため、UV 吸収によって TLC での分析が可能な UV 吸収の強いベンゾイル基の導入を試みた。Scheme 47 の方法で **31** と **32** の混合物を得たのち、Scheme 58 の合成法でそれぞれの水酸基をベンゾイル化することで2つの化合物の TLC での分析を容易

にし、精製することを試みた。しかし、反応は全く進行せず、未反応の基質が回収された (Scheme 58)。

Scheme 58



参考文献

1. Harrington, P. J.; Lodewijk, E. *Org. Process. Res. Dev.* **1997**, *1*, 72.
2. Honda, Y.; Katayama, S.; Kojima, M.; Suzuki, T.; Izawa, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 447.
3. Evans, D. A.; Bartroll, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
4. Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.
5. Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236.
6. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
7. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
8. Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519.
9. Ye, W.; Jiang, Z.; Goh, S. L. M.; Leow, D.; Soh, Y. T.; Tan, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2454.
10. Misaki, T.; Takimoto, G.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6286.
11. (a) Misaki, T.; Kawano, K.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5695.
(b) Misaki, T.; Jin, N.; Kawano, K.; Sugimura, T. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 1675.
(c) Jin, N.; Misaki, T.; Sugimura, T. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 894.
12. (a) Melchiorre, P.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151.
(b) Peelen, T. J.; Chi, Y.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598.
13. (a) Bernardi, L.; Lopez-Cantarero, J.; Niess, B.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5772.
(b) Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19370.
14. Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928.

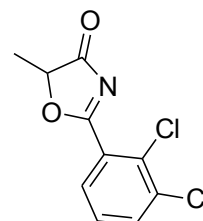
4 章 Experimental Section

General: Reactions were carried out in oven-dried glassware under a N₂ atmosphere. Flash column chromatography was performed with silica gel Merck 60 (70-230 mesh ASTM) according to the method of Still.¹ TLC analysis was performed on 0.25 mm Silicagel Merck 60 F₂₅₄ plates. Melting points were determined on a BÜCHI melting point apparatus B-545. NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-ECA600 spectrometer, operating at 600 MHz for ¹H NMR and 150 MHz for ¹³C NMR. Chemical shifts (δ ppm) in CDCl₃ were reported downfield from TMS (= 0) for ¹H NMR. For ¹³C NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to CDCl₃ (77.0 ppm) as an internal reference. The enantiomeric excess (ee) was determined by HPLC analysis. HPLC was performed on a HPLC system consisting of the following: pump, HITACHI L-6200; detector, SHIMADZU SPD-10A, measured at 254 nm. IR Spectra were recorded on a JASCO FT/IR-410 spectrophotometer. Optical rotations were measured on a PERKIN-ELMER 241 polarimeter. ESI mass spectra were measured on a JEOL JMS-T100LC spectrometer. Gas chromatography was performed on SHIMADZU GC-17A.

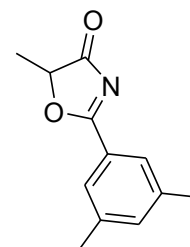
Spectral data for 5*H*-oxazol-4-ones 2*f*-*h*

All employed 5*H*-oxazol-4-ones **2a**-**2h** were prepared by following the reported procedures,² and 5*H*-oxazol-4-ones **2a**-**e** are known compounds.

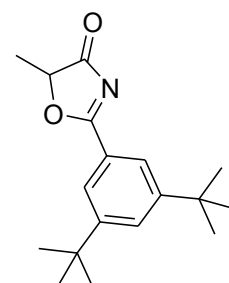
2-(2,3-dichlorophenyl)-5-methyloxazol-4(5*H*)one (2*f*): pale yellow solid; mp: 95-109 °C ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.66 (3H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.86 (1H, q, *J* = 7.6 Hz), 7.36 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 7.73 (1H, dd, *J* = 1.4 Hz, 8.2 Hz), 8.02 (1H, dd, *J* = 1.4 Hz, 8.2 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 16.42, 78.17, 127.37, 127.42, 131.19, 133.31, 135.39, 235.56, 185.59, 191.79; IR (CH₂Cl₂) 2360, 1758, 1587, 1570, 1532, 1450, 1419, 1372, 1025, 751 cm⁻¹; MS (ESI-TOF) calcd for C₁₀H₇Cl₂NNaO₂ [M+Na]⁺: 265.9746, found: 265.9742.



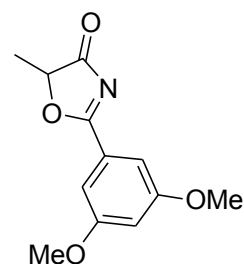
5-methyl-2-(3,4-dimethylphenyl)oxazol-4(5*H*)one (2*h*): pale yellow oil; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.62 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 2.37 (6H, s), 4.80 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 7.30 (1H, s), 7.83 (2H, s); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 16.53, 21.09, 77.94, 125.48, 127.81, 137.02, 138.75, 186.76, 192.44; IR (neat) 3366, 2360 cm⁻¹; MS (ESI-TOF) calcd for C₁₂H₁₃NNaO₂ [M+Na]⁺: 226.08385, found: 226.0839.



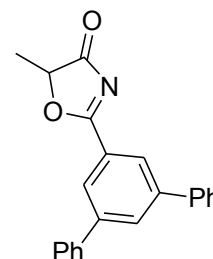
2-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-5-methyloxazol-4(5*H*)one (2*i*): ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (18H, s), 1.64 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 4.83 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 7.74 (1H, s), 8.06 (2H, s).



2-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-methyloxazol-4(5H)one (2j): ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.63 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.83 (6H, s), 4.83 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.75 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 2.1$ Hz).

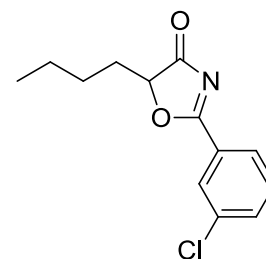


2-(3,5-diphenylphenyl)-5-methyloxazol-4(5H)one (2k): colorless solid; mp: 87-95 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.68 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.89 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.41 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.49 (4H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.67 (4H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.42 (2H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 16.57, 78.24, 126.87, 127.23, 127.39, 128.26, 129.07, 132.50, 139.42, 142.73, 186.36, 192.29; IR (CH_2Cl_2) 2360, 1756, 1556, 1372, 1268 cm^{-1} ; MS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 350.11515, found: 350.1155;



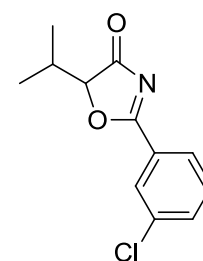
5H-5-Butyl-2-(3-chlorophenyl)oxazol-4-one (2f): pale orange solid, mp:

75-79 °C, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.35-1.42 (2H, m), 1.43-1.49 (2H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 4.78 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 8.2 Hz), 7.48 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.18 (1H, m), ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 13.74, 22.20, 26.66, 30.85, 82.23, 127.58, 128.22, 129.78, 130.30, 135.03, 135.21, 185.30, 191.47, IR (neat) 2952, 2364, 1738, 1602, 1582, 1543, 1466, 1438, 1365, 1269, 1180, 1071, 746 cm^{-1} , HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 274.0611, found: 274.0606.

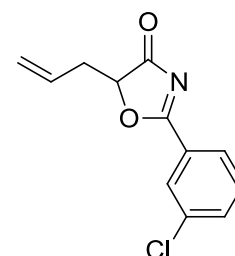


5H-2-(3-Chlorophenyl)-5-(1-methylethyl)oxazol-4-one (2g): colorless solid, mp:

116-119 °C, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.35-2.42 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.18-8.19 (1H, m), ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 15.94, 18.35, 30.74, 86.31, 127.47, 128.18, 129.72, 130.32, 135.04, 135.22, 185.40, 190.79, IR (neat) 2966, 2360, 1757, 1602, 1584, 1549, 1466, 1437, 1364, 1321, 1258, 1174, 1058, 1002, 775, 748 cm^{-1} , HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 260.0454, found: 260.0442.



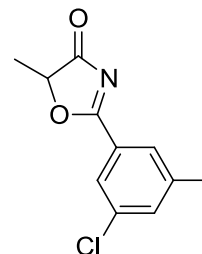
5H-2-(3-Chlorophenyl)-5-(2-propenyl)oxazol-4-one (2h): colorless oil, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 2.61-2.66 (1H, m), 2.83-2.87 (1H, m), 4.84 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 6.2 Hz), 5.17 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 1.4$ Hz, $J = 10.3$ Hz), 5.25 (1H, ddt, $J = 1.4$ Hz,



$J_{gem} = 1.4$ Hz, $J = 17.2$ Hz), 5.75 (1H, ddt, $J = 6.9$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 17.2$ Hz), 7.47 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.63-7.66 (1H, m), 8.08-8.11 (1H, m), 8.17 (1H, t, $J = 1.4$ Hz), ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 35.06, 81.05, 120.26, 120.38, 129.81, 129.94, 130.32, 131.88, 135.14, 135.23, 182.75, 185.41, IR (neat) 3078, 2360, 1756, 1602, 1584, 1549, 1467, 1438, 1364, 1286, 1179, 1069, 923, 744 cm^{-1} , HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 258.0298, found: 258.0298.

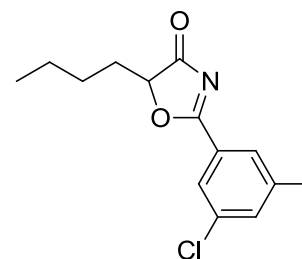
5*H*-2-(3-Chloro-5-methylphenyl)-5-methyloxazol-4-one (2f): colorless solid; mp:

119-122 °C, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.63 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.41 (3H, s), 4.83 (1H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.98 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 16.46, 21.04, 78.25, 126.88, 127.23, 128.95, 134.84, 135.68, 140.83, 185.37, 191.95; IR (neat) 2360, 1758, 1544, 1359, 1277, 1230, 1037, 874, 754, 669 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 246.02923, found: 246.0289.



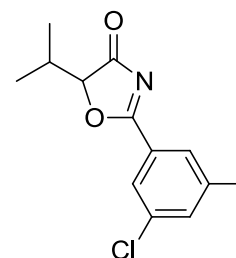
5*H*-5-Butyl-2-(3-chloro-5-methylphenyl)oxazol-4-one (2g): yellow oil; ^1H

NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.34-1.41 (2H, m), 1.43-1.49 (2H, m), 1.81-1.88 (1H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 2.41 (3H, s), 4.77 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 7.6 Hz), 7.47 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 13.71, 21.03, 22.18, 26.60, 30.81, 82.14, 126.79, 127.19, 128.91, 134.79, 135.63, 140.83, 185.52, 191.51; IR (neat) 2958, 1759, 1555, 1450, 1361, 1227 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 288.07673, found: 288.0762.



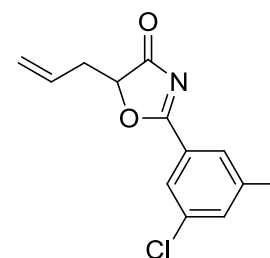
5*H*-2-(3-Chloro-5-methylphenyl)-5-(1-methylethyl)oxazol-4-one (2h): yellow oil;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.35-2.42 (1H, m), 2.41 (3H, s), 4.63 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.98 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 15.90, 18.36, 21.06, 30.72, 86.25, 126.76, 127.14, 128.91, 134.87, 135.66, 140.87, 185.63, 190.81; IR (neat) 2967, 2360, 1758, 1594, 1556, 1450, 1361, 1321, 1227, 1012, 881, 758 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 274.06053, found: 274.0606.



5*H*-2-(3-Chloro-5-methylphenyl)-5-(2-propenyl)oxazol-4-one (2i): yellow oil,

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 2.41 (3H, s), 2.59-2.66 (1H, m), 2.81-2.87 (1H, m), 4.83 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 6.9 Hz), 5.17 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, $J_{gem} = 1.4$ Hz), 5.25 (1H, dd, $J = 16.5$ Hz, $J_{gem} = 1.4$ Hz), 5.75 (1H, ddt, $J = 6.9$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 16.5$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.96 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 21.06, 35.06, 80.99, 120.34, 126.86, 127.13, 128.96, 129.99, 134.31, 135.76, 140.87, 185.63, 190.69; IR (neat) 2919, 2360, 1753, 1551, 1434, 1360 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 272.0454, found: 272.0445.

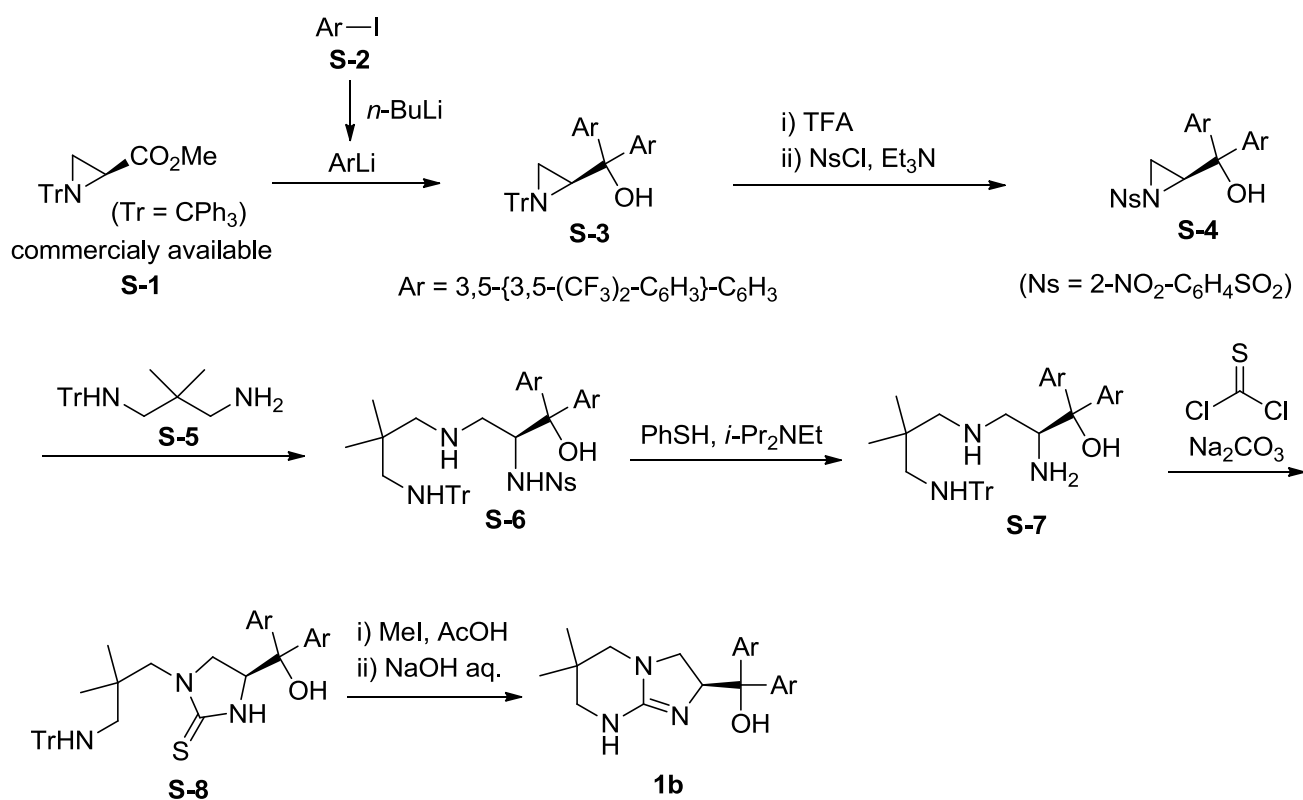


Spectral data for conjugated vinylketone and dienones 3

All employed vinyl ketone and dienones were prepared by following the reported procedures.³ All of them are known compounds.

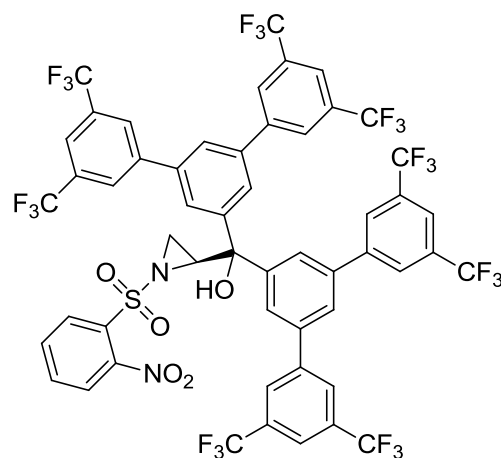
Preparation of chiral guanidine 1b

Scheme S-1. Synthetic Route of chiral guanidine 1b



(S)-Bis[3,5-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)phenyl][1-(2-nitrobenzenesulfonyl)aziridine-2-yl]methanol (S-4)

A solution of *n*-butyl lithium (2.6 mol/l, in hexane, 2.33 ml, 6.16 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 3,5-bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phenyliodide⁴ (S-2) (3.87 g, 6.16 mmol) in ether (20 ml) at -78 °C under a N₂ atmosphere. The mixture was warmed slowly to -20 °C, and stirred at same temperature for 80 min. The resulting mixture was then transferred *via* cannula to a stirred solution of methyl (S)-1-triphenylmethylaziridine-2-carboxylate (S-1) (962 mg, 2.8 mmol) in ether (10 ml) at -78 °C under a N₂ atmosphere. Then, the mixture was slowly warmed up to room temperature. After stirring at same temperature for 14 h, the reaction mixture was quenched



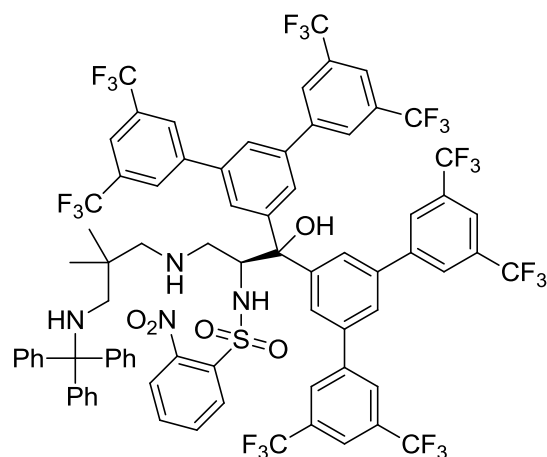
with water. The mixture was extracted three times with ether, and the combined organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The obtained crude product was purified by SiO₂-column chromatography (hexane-EtOAc = 100 : 0 → 98 : 2 → 94 : 6) to give the product S-3 (2.86 g, impure). The product was used for next step without further purification. Trifluoroacetic acid (1 ml) was added dropwise to a stirred solution of S-3 (2.86 g, 2.18 mmol) in mixture of chloroform (2 ml) and methanol (2 ml) at 0-5 °C under a N₂ atmosphere, followed by being stirred at same temperature for 2 h. Then the volatiles were removed by azeotroping with cyclohexane (20 ml x 2). The residue was diluted with acetonitrile (10 ml), and triethylamine (0.91 ml, 6.54 mmol) was added to the stirred solution at 0-5 °C under a N₂ atmosphere. Then 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (0.53 g, 2.40 mmol) was slowly added to the stirred solution at 0-5 °C. After stirring at 0-5 °C for 1 h, the reaction mixture was quenched with water. The mixture was extracted three times with EtOAc, and the combined organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The obtained crude product was purified by SiO₂-column chromatography (hexane-EtOAc = 85 : 15 → 80 : 20 → 70 : 30) to give the product S-4 (914 mg, 33% yield from S-1).

pale yellow oil; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 2.81 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 2.99 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 3.01 (1H, s), 4.23 (1H, dd, *J* = 4.8 Hz, 6.9 Hz), 7.60-8.31 (22H, m); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 33.12, 45.32, 75.19, 121.65-122.40 (br), 122.90 (q, ¹*J*(¹³C, ¹⁹F) = 346.8 Hz), 122.99 (q, ¹*J*(¹³C, ¹⁹F) = 343.9 Hz), 123.26 (q, ¹*J*(¹³C, ¹⁹F) = 306.3 Hz), 123.37 (q, ¹*J*(¹³C, ¹⁹F) = 315.0 Hz), 124.54, 125.14, 125.95, 126.43, 127.27, 127.44-127.79 (br), 127.91, 127.93, 130.75, 131.25, 132.14, 132.40 (q, ²*J*(¹³C, ¹⁹F) = 33.2 Hz), 132.48 (q, ²*J*(¹³C, ¹⁹F) = 33.2 Hz), 135.01, 140.15, 140.34, 142.20, 142.24, 146.20, 146.83, 148.50; IR (neat) 3425, 3090, 2258, 1806, 1721, 1620, 1596, 1547, 1460, 1369, 1279, 1231, 1172, 1132, 1003, 905, 882, 845, 735, 706, 684, 639 cm⁻¹; [α]_D²⁰ -10.57 (c 3.38, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₅₃H₂₆F₂₄N₂NaO₅S [M+Na]⁺: 1281.1077, found: 1281.1094.

(S)-1,1-Bis[3,5-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)phenyl]-3-[2,2-dimethyl-3-(triphenylmethylamino)propyl]amino-2-(2-nitrobenzenesulfonyl)aminopropane-1-ol (S-6)

A solution of aziridine S-4 (914 mg, 0.73mmol) in acetonitrile (2 ml) were successively added dropwise to a stirred solution of 1,3-diamine S-5 (380mg, 1.1mmol) in acetonitrile (2 ml) at 0-5 °C under a N₂ atmosphere. After stirring at room temperature for 1 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo to give the crude product. The obtained crude product was purified by SiO₂-column chromatography (hexane-EtOAc = 94 : 6 → 90 : 10) to give the product S-6 (709 mg, 61%).

pale yellow oil; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.91 (1H, d, *J*_{gem} = 11.7 Hz), 1.95 (1H, d, *J*_{gem} = 11.7 Hz), 2.02 (1H, d, *J*_{gem} = 11.0 Hz), 2.58 (1H, d, *J*_{gem} = 11.0 Hz), 2.88 (1H, d,



$J_{gem} = 12.4$ Hz), 3.47 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, $J_{gem} = 12.4$ Hz), 4.78-4.80 (1H, m), 7.13 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.22 (6H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (1H, dt, $J = 1.4$ Hz, 6.9 Hz), 7.35-7.40 (7H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, 7.6 Hz), 7.61 (1H, t, $J = 1.4$ Hz), 7.76-7.79 (2H, m), 7.85-7.94 (15H, m), 7.95 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, 7.6 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 23.76, 24.82, 34.92, 52.14, 52.69, 58.55, 60.43, 70.62, 81.24, 121.58-122.02 (br), 123.09 (q, $^1J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 273.1$ Hz), 123.15 (q, $^1J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 271.7$ Hz), 124.62, 124.72, 124.85, 125.07, 125.87, 126.39, 127.22-127.47 (br), 127.85, 127.91, 128.46, 130.02, 132.41 (q, $^2J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 33.2$ Hz), 132.55 (q, $^2J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 33.2$ Hz), 132.79, 133.17, 134.58, 139.49, 140.41, 142.12, 142.19, 145.59, 146.14, 147.03, 148.25; IR (neat) 3376, 3060, 2960, 2360, 1596, 1543, 1462, 1368, 1279, 1173, 1135, 903, 882, 845, 736, 706, 684, 640 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.20$ (c 3.32, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{77}\text{H}_{54}\text{F}_{24}\text{N}_4\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1625.3329, found: 1625.3372.

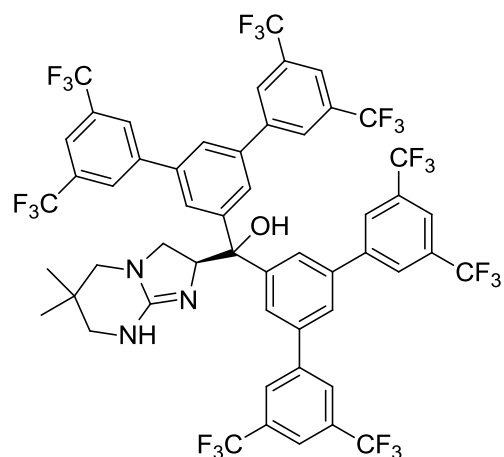
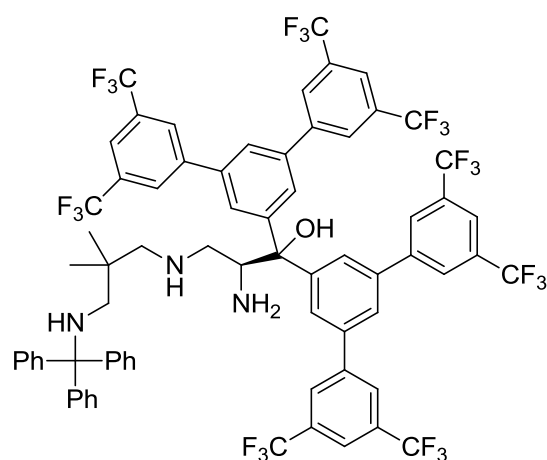
(S)-2-Amino-1,1-Bis[3,5-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)phenyl]phenyl-3-[2,2-dimethyl-3-(triphenylmethylamino)propyl]amino-propane-1-ol (S-7)

Benzenethiol (135 μl , 1.33 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (225 μl , 1.33 mmol) were successively added dropwise to a stirred solution of S-6 (709 mg, 0.442 mmol) in acetonitrile (1 ml) at room temperature under a N_2 atmosphere. After stirring at same temperature for 1.5 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo to give the crude product. The obtained crude product was purified by SiO_2 -column chromatography (hexane-EtOAc = 85 : 15 \rightarrow chloroform-methanol = 10 : 1) to give the product S-7 (469 mg, 75%).

pale yellow oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.96 (1H, d, $J_{gem} = 11.7$ Hz), 2.02 (1H, d, $J_{gem} = 11.7$ Hz), 2.22 (1H, d, $J_{gem} = 11.0$ Hz), 2.60 (1H, d, $J_{gem} = 11.0$ Hz), 2.71 (1H, d, $J_{gem} = 11.7$ Hz), 3.03 (1H, d, $J_{gem} = 11.7$ Hz), 4.01-4.07 (1H, m), 7.12 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.22 (6H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.41 (6H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 7.88-7.93 (6H, m), 7.93-7.98 (6H, m), 7.98-8.02 (4H, m); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 24.21, 25.08, 34.89, 52.35-52.65 (br), 55.23, 60.23, 70.63, 81.20, 121.54-121.75 (br), 123.16 (q, $^1J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 273.1$ Hz), 123.19 (q, $^1J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 273.1$ Hz), 124.99, 125.06, 125.22, 126.31, 127.32-127.58 (br), 127.81, 128.54, 132.41 (q, $^2J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 34.7$ Hz), 132.43 (q, $^2J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 33.2$ Hz), 139.93, 140.04, 142.61, 142.68, 145.76, 148.26; IR (neat) 3060, 2959, 2247, 1807, 1620, 1596, 1461, 1368, 1279, 1230, 1174, 1135, 1033, 1001, 907, 881, 845, 768, 735, 707, 684, 640, 623 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -17.54$ (c 3.12, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{71}\text{H}_{52}\text{F}_{24}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1418.3727, found: 1418.3755.

(S)-Bis[3,5-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)phenyl]phenyl(3,3-dimethyl-1,5,7-triazabicyclo[4.3.0]-non-5-ene-8-yl)methanol (1b)

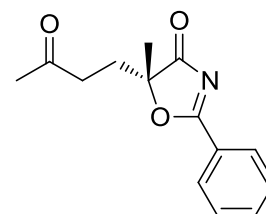
Thiophosgene (27 μl , 0.348 mmol) was added dropwise to a



stirred mixture of S-7 (469 mg, 0.331 mmol) and Na₂CO₃ (70 mg, 0.662 mmol) in dichloromethane (1 ml) and water (1 ml) at 0-5 °C. After stirring at same temperature for 1.5 h and at room temperature for 30 min, the reaction mixture was cooled again to 0-5 °C. Then Na₂CO₃ (21 mg, 0.20 mmol) in water (1 ml) and thiophosgene (8 µl, 0.1 mmol) were additionally added to the stirred mixture. After stirring at 0-5 °C for 2 h, the reaction mixture was quenched with 28% NH₃ aqueous solution. The mixture was extracted three times with ether, and combined organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The obtained crude product S-8 (cyclic thiourea) was used for next step without further purification. Methyl iodide (59 µl, 0.963 mmol) was added dropwise to a stirred solution of the cyclic thiourea S-8 in AcOH (1 ml) at room temperature under a N₂ atmosphere. After stirring at 40 °C for 3.5 h, the mixture was concentrated in vacuo to give the crude product. The obtained crude product was purified by SiO₂-column chromatography (chloroform-methanol = 100 : 0 → 30 : 1 → 20 : 1 → 10 : 1) to give the guanidium iodide. Then the guanidium iodide was diluted with dichloromethane, transferred to separatory funnel and washed with 5 M NaOH aqueous solution. The aqueous layer was re-extracted three times with dichloromethane, and the combined organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated to give the product 1b (305 mg, 78% yield from S-7).
 pale yellow oil; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.01 (6H, brs), 2.81-2.99 (4H, m), 3.07 (1H, brs), 3.38-3.48 (1H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 5.33-5.41 (1H, m), 7.53-8.16 (18H, m); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 24.15-24.50 (br), 27.03, 28.76, 49.62-49.95 (br), 50.16-50.40 (br), 50.60-50.80 (br), 53.88-54.06 (br), 77.74, 80.55, 120.20-122.00 (br), 123.07 (q, ¹J(¹³C, ¹⁹F) = 273.1 Hz), 123.14 (q, ¹J(¹³C, ¹⁹F) = 273.1 Hz), 123.20 (q, ¹J(¹³C, ¹⁹F) = 273.1 Hz), 123.22 (q, ¹J(¹³C, ¹⁹F) = 273.1 Hz), 123.25 (q, ¹J(¹³C, ¹⁹F) = 273.1 Hz), 124.82, 125.30, 125.51, 125.85-126.12 (br), 126.98, 127.46, 127.49, 127.52, 127.78, 128.93, 128.95, 130.58, 132.23 (q, ²J(¹³C, ¹⁹F) = 33.2 Hz), 132.45 (q, ²J(¹³C, ¹⁹F) = 33.2 Hz), 132.73 (q, ²J(¹³C, ¹⁹F) = 33.2 Hz), 139.07, 139.21, 140.17, 140.20, 140.38, 140.40, 141.43, 141.45, 142.30, 142.66, 142.86, 142.88, 146.14-146.50 (br), 146.85; IR (neat) 2928, 2360, 1369, 1279, 1132 cm⁻¹; [α]_D²⁰ -10.54 (c 1.58, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₅₃H₃₄F₂₄N₃O [M+H]⁺: 1184.2319, found: 1184.2310.

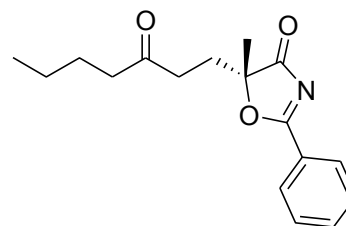
Spectral data for Adducts 4

(R)-5H-5-Methyl-5-(3-oxobutyl)-2-phenyloxazol-4-one (4a): pale yellow oil; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.18 (1H, dt, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 2.28 (1H, dt, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 2.41 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.54 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 8.20 (2H, d, *J* = 7.6 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 22.24, 29.97, 30.33, 36.99, 87.25, 125.57, 129.00, 130.11, 135.36, 185.33, 193.50, 206.22; IR (neat) 3490, 3064, 2981, 2933, 2360, 2341, 1752, 1717, 1604, 1543, 1489, 1451, 1362, 1301, 1177, 1114, 1046, 773, 708, 686, 669 cm⁻¹; [α]_D²⁰ +4.15 (c 0.41, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₄H₁₅NNaO₃ [M+Na]⁺: 268.0944, found: 268.0946; HPLC (DAICEL Chiralpack AS-H, hexane/2-propanol = 7/3, flow 0.7 ml/min, detection at 254 nm) retention time = 16.3 min



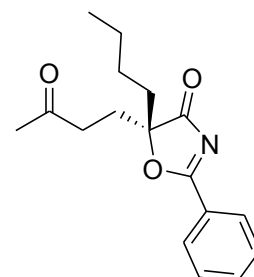
(major) and 14.6 min (minor).

5-methyl-5-(3-oxoheptyl)-2-phenyloxazol-4(5*H*)-one: pale yellow oil; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.16 – 1.22 (2H, m), 1.41 – 1.47 (2H, m), 2.17 (1H, dt, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 15.1), 2.24 – 2.32 (3H, m), 2.36 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.53 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.69 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 8.19 (2H, d, *J* = 7.6 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ



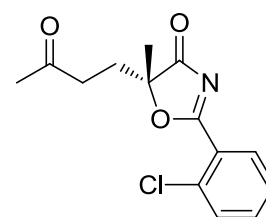
13.75, .22.18, 22.29, 25.70, 30.36, 36.04, 42.62, 87.39, 125.61, 128.98, 130.13, 135.34, 185.34, 193.55, 208.66; IR (neat) 2927, 2360, 1718 cm⁻¹; [α]_D²⁰ +3.01 (c 1.00, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₂₁NNaO₃ [M+Na]⁺: 310.1414, found: 310.1411; HPLC (DAICEL Chiralpack AS-H, hexane/2-propanol = 7/3, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 11.4 min (major) and 10.2 min (minor) .

5-butyl-5-(3-oxobutyl)-2-phenyloxazol-4(5*H*)-one: colorless solid; mp: 45-46 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.83 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.14 – 1.21 (1H, m), 1.22 – 1.32 (3H, m), 1.87 (2H, m), 2.16 (1H, ddd, *J* = 6.9 Hz, 8.9 Hz, *J*_{gem} = 14.4 Hz), 2.30 (1H, ddd, *J* = 6.9 Hz, 8.9 Hz, *J*_{gem} = 14.4 Hz), 2.38 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.55 (2H, t, *J* = 8.2 Hz), 7.71 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 8.21 (2H, d, *J* = 8.2 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 13.72, 22.43, 24.86, 29.42, 29.99, 35.77, 36.80, 90.46,



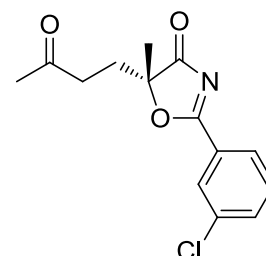
125.45, 129.03, 130.11, 135.37, 185.73, 193.35, 206.35; IR (CH₂Cl₂) 2958, 2871, 1754, 1718, 1604, 1590, 1549, 1490, 1451, 1360, 1166, 710 cm⁻¹; [α]_D²⁰ -3.85 (c 0.82, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₂₁NNaO₃ [M+Na]⁺: 310.1414, found: 310.1409; HPLC (DAICEL Chiralpack AD, hexane/2-propanol = 9/1, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 18.0 min (major) and 15.7 min (minor) .

(*R*)-5*H*-2-(2-Chlorophenyl)-5-methyl-5-(3-oxobutyl)oxazol-4-one (4b): ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.60 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.20 (1H, ddd, *J* = 5.5 Hz, 11.0 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 2.27 (1H, ddd, *J* = 5.5 Hz, 11.0 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 2.43 (1H, ddd, *J* = 5.5 Hz, 11.0 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 2.51 (1H, ddd, *J* = 5.5 Hz, 11.0 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 8.16 (1H, d, *J* = 7.6 Hz);



¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 22.14, 30.00, 30.21, 37.07, 87.38, 124.84, 127.08, 131.93, 133.34, 134.97, 135.30, 185.07, 193.22, 206.19; IR (neat) 2360, 1757, 1542 cm⁻¹; [α]_D²⁰ +4.85 (c 0.27, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₄H₁₄ClNNaO₃ [M+Na]⁺: 302.0554, found: 302.0554; HPLC (DAICEL Chiralpack AD, hexane/2-propanol = 9/1, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 27.3 min (major) and 25.2 min (minor) .

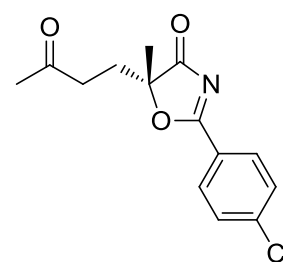
(*R*)-5*H*-2-(3-Chlorophenyl)-5-methyl-5-(3-oxobutyl)oxazol-4-one (4c): pale yellow



solid; mp: 30-32 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (1H, ddd, *J* = 6.2 Hz, 9.6 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 2.27 (1H, ddd, *J* = 6.9 Hz, 8.9 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 2.39-2.44 (2H, m), 7.49 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.65-7.68 (1H, m), 8.08-8.11 (1H, m), 8.17 (1H, t, *J* = 2.1 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 22.17, 29.97, 30.28, 36.93, 87.67, 127.32, 128.23, 129.80, 130.36, 135.21, 135.22, 184.12, 193.07, 206.06; IR (neat) 3498, 2934, 2360, 1749, 1602 cm⁻¹; [α]_D²⁰ +5.31 (c 1.00, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₄H₁₄ClNNaO₃ [M+Na]⁺: 302.0554, found: 302.0549; HPLC (DAICEL Chiralpack AD, hexane/2-propanol = 9/1, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 21.0 min (major) and 18.8 min (minor) .

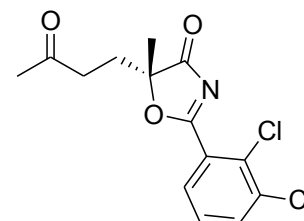
(*R*)-5*H*-2-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-5-(3-oxobutyl)oxazol-4-one (4d):

colorless solid; mp: 112-114 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.18 (1H, dt, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 2.27 (1H, dt, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 2.41 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.52 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.13 (2H, d, *J* = 8.2 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 22.24, 30.01, 30.33, 36.98, 87.60, 124.02, 129.51, 131.38, 142.11, 184.39, 193.21, 206.14; IR (neat) 1755, 1716, 1600, 1584, 1542, 1485, 1407, 1354, 1174, 1145, 1092 cm⁻¹; [α]_D²⁰ +4.97 (c 1.00, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₄H₁₄ClNNaO₃ [M+Na]⁺: 302.0554, found: 302.0551; HPLC (DAICEL Chiralpack AD, hexane/2-propanol = 9/1, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 35.4 min (major) and 26.4 min (minor) .



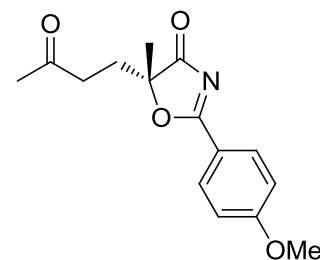
2-(2,3-dichlorophenyl)-5-methyl-5-(3-oxobutyl)oxazol-4(5*H*)-one:

colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.60 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.20 (1H, ddd, *J* = 5.5 Hz, 10.3 Hz, *J*_{gem} = 15.8 Hz), 2.27 (1H, ddd, *J* = 5.5 Hz, 10.3 Hz, *J*_{gem} = 15.8 Hz), 2.44 (1H, ddd, *J* = 5.5 Hz, 10.3 Hz, *J*_{gem} = 15.8 Hz), 2.51 (1H, ddd, *J* = 5.5 Hz, 10.3 Hz, *J*_{gem} = 15.8 Hz), 7.37 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 22.06, 30.00, 30.14, 37.03, 87.74, 127.27, 127.52, 131.31, 133.21, 135.49, 135.61, 184.71, 192.95, 206.03; IR (CH₂Cl₂) 1760, 1716, 1588, 1569, 1549, 1452, 1420, 1362, 1170, 1116, 1042, 782, 741 cm⁻¹; [α]_D²⁰ +4.88 (c 2.06, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₄H₁₃Cl₂NNaO₃ [M+Na]⁺: 336.0165, found: 336.0173; HPLC (DAICEL Chiralpack AD, hexane/2-propanol = 9/1, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 31.4 min (major) and 28.9 min (minor) .



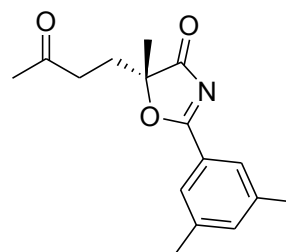
(*R*)-5*H*-2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-5-(3-oxobutyl)oxazol-4-one (4e):

pale orange solid; mp: 85-91 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.56 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.17 (1H, dt, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 2.26 (1H, dt, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 2.40 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.90 (3H, s), 7.00 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.16 (2H, d, *J* = 8.9 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 22.36, 30.02, 30.42, 37.08, 55.72, 87.06, 114.47, 117.65, 132.53, 165.48, 184.82, 193.46, 206.45, IR



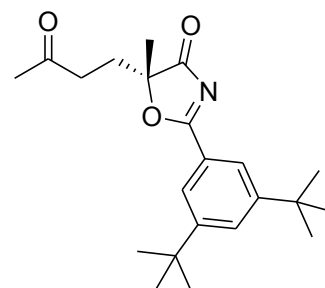
(neat) 1748, 1716, 1606, 1585, 1549, 1499, 1426, 1362, 1313, 1265, 1173, 1114, 1023, 849, 786, 606 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +0.27$ (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 298.1050, found: 298.1045; HPLC (DAICEL Chiralpack AS-H, hexane/2-propanol = 7/3, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 32.8 min (major) and 22.9 min (minor) .

5-methyl-2-(3,5-dimethylphenyl)-5-(3-oxobutyl)oxazol-4(5H)-one: colorless solid; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.56 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.17 (1H, ddd, $J=8.2$ Hz, 15.1 Hz, $J_{\text{gem}}=24.1$ Hz), 2.26 (1H, ddd, $J=8.2$ Hz, 15.1 Hz, $J_{\text{gem}}=23.3$ Hz), 2.38 (6H, s), 2.39 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.82 (2H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 21.03, 22.21, 29.90, 30.28, 36.92, 87.00, 125.24, 127.74, 137.11, 138.76, 185.63, 193.42, 206.24; IR (neat) 3489, 2921, 2359, 1747, 1556 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +4.08$ (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 296.1257, found: 296.1250; HPLC (DAICEL Chiralpack AS-H, hexane/2-propanol = 9/1, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 21.8 min (major) and 20.0 min (minor) .



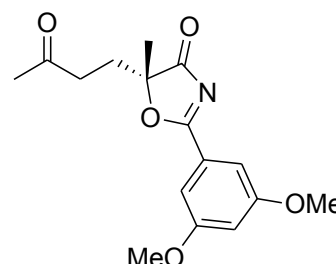
2-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-5-methyl-5-(3-oxobutyl)oxazol-4(5H)-one:

colorless solid; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.35 (18H, s), 1.58 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.19 (1H, ddd, $J=6.9$ Hz, 8.2 Hz, $J_{\text{gem}}=14.4$ Hz), 2.29 (1H, ddd, $J=6.9$ Hz, 8.9 Hz, $J_{\text{gem}}=15.8$ Hz), 2.41 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.76 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 8.05 (2H, d, $J=2.1$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 22.47, 30.05, 30.37, 31.26, 35.07, 37.05, 87.21, 124.48, 124.88, 129.99, 151.95, 186.09, 193.73, 206.42; IR (CH_2Cl_2) 2963, 1755, 1719, 1604, 1547, 1419, 1366, 1353, 1277, 1177, 1115 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.27$ (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 380.2196, found: 380.2205; HPLC (DAICEL Chiralpack AS-H, hexane/2-propanol = 97/3, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 11.4 min (major) and 10.9 min (minor) .

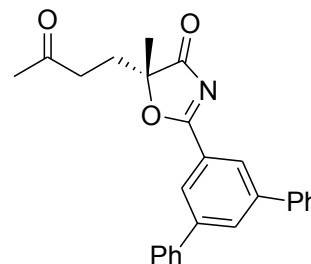


2-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-methyl-5-(3-oxobutyl)oxazol-4(5H)-one: pale

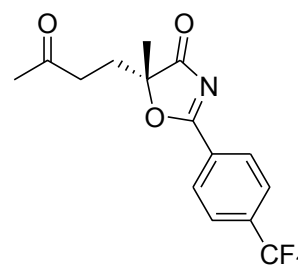
yellow oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.58 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.18 (1H, ddd, $J=6.9$ Hz, 9.6 Hz, $J_{\text{gem}}=15.8$ Hz), 2.27 (1H, dt, $J=7.6$ Hz, $J_{\text{gem}}=14.4$ Hz), 2.40 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.76 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=2.1$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 22.30, 30.03, 30.36, 36.99, 55.75, 87.51, 107.33, 108.35, 127.17, 160.96, 185.31, 193.44, 206.24; IR (CH_2Cl_2) 1754, 1716, 1599, 1549, 1459, 1428, 1365, 1207, 1160, 1131, 1065 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.56$ (c 1.23, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 328.1155, found: 328.1163; HPLC (DAICEL Chiralpack AS-H, hexane/2-propanol = 9/1, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 49.3 min (major) and 45.1 min (minor) .



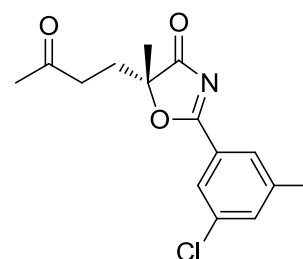
2-(3,5-diphenylphenyl)-5-methyl-5-(3-oxobutyl)oxazol-4(5*H*)-one: colorless viscous oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.63 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.23 (1H, ddd, $J = 6.2$ Hz, 9.6 Hz, $J_{\text{gem}} = 15.1$ Hz), 2.31 (1H, ddd, $J = 6.2$ Hz, 9.6 Hz, $J_{\text{gem}} = 15.1$ Hz), 2.40 – 2.50 (2H, m), 7.42 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.49 (4H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.68 (4H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.12 (1H, m), 8.41 (2H, d, $J = 1.4$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 22.33, 30.00, 30.36, 36.99, 87.49, 126.62, 127.17, 127.35, 128.27, 129.05, 132.60, 139.26, 142.77, 185.31, 193.36, 206.18; IR (CH_2Cl_2) 3060, 2982, 2933, 1756, 1715, 1603, 1555, 1498, 1463, 1434, 1410, 1367, 1301, 1165, 1114, 1071, 894, 763, 738, 699, 612 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 1.20$ (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 420.1570, found: 420.1577; HPLC (DAICEL Chiralpack AS-H, hexane/2-propanol = 7/3, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 12.9 min (major) and 14.4 min (minor) .



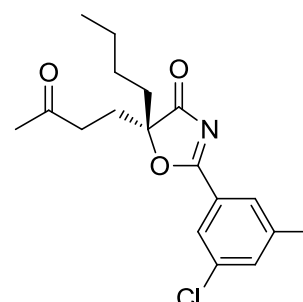
(*R*)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5-methyl-5-(3-oxobutyl)oxazol-4(5*H*)-one: colorless solid; mp: 92-95 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.60 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.20 (1H, dt, $J = 6.9$ Hz, $J_{\text{gem}} = 15.1$ Hz), 2.29 (1H, dt, $J = 7.6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 14.4$ Hz), 2.42 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.32 (2H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 30.12, 35.05, 36.74, 61.59, 87.65, 125.79, 128.75, 130.27, 136.10, 183.78, 192.81, 205.71; IR (neat) 2360, 2341, 1755, 1715, 1594, 1553, 1415, 1351, 1318, 1182, 1142, 1117, 1065, 1042, 1012 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 5.63$ (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 336.0824, found: 336.0810; HPLC (DAICEL Chiralpack AD-3, hexane/2-propanol = 95/5, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 9.6 min (major) and 8.2 min (minor) .



(*R*)-5*H*-2-(3-Chloro-5-methylphenyl)-5-methyl-5-(3-oxobutyl)oxazol-4-one (4f): colorless solid; mp: 58-61 °C, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.56 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (1H, dt, $J = 7.6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 15.1$ Hz), 2.25 (1H, dt, $J = 7.6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 15.1$ Hz), 2.37-2.42 (2H, m), 2.41 (3H, s), 7.47 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 21.05, 22.18, 29.94, 30.30, 36.94, 87.55, 126.88, 127.05, 128.92, 134.91, 135.80, 140.90, 184.32, 193.05, 206.02; IR (neat) 2982, 2932, 1758, 1715, 1592, 1556, 1453, 1351, 1227, 1163, 1141, 1115, 1057, 871, 787, 736, 670 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6.42$ (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 316.0711, found: 316.0710; HPLC (DAICEL Chiralpack OD, hexane/2-propanol = 7/3, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 8.2 min (major) and 10.7 min (minor) .



(*R*)-5*H*-5-Butyl-2-(3-chloro-5-methylphenyl)-5-(3-oxobutyl)oxazol-4-one (4g): pale yellow oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.83 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.11 - 1.31 (4H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.16 (1H, dt, $J = 8.2$ Hz, $J_{\text{gem}} = 15.1$ Hz), 2.28 (1H, dt, $J = 8.2$ Hz, $J_{\text{gem}} = 15.1$ Hz), 2.37 (2H, t, $J = 8.2$ Hz),



2.42 (3H, s), 7.49 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 13.64, 20.99, 22.37, 24.79, 29.37, 29.88, 35.67, 36.69, 90.72, 126.79, 126.87, 128.87, 134.87, 135.75, 140.90, 184.67, 192.84, 206.07; IR (neat) 2958, 2872, 1757, 1542, 1437, 1352, 1230, 1148, 1116, 1075, 872, 798, 735, 670 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -2.46 (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 358.1180, found: 358.1184; HPLC (DAICEL Chiralpack AD, hexane/2-propanol = 95/5, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 16.0 min (major) and 14.2 min (minor) .

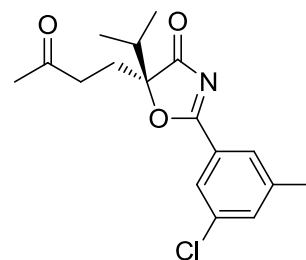
(R)-5H-2-(3-Chloro-5-methylphenyl)-5-(1-methylethyl)-5-(3-oxobutyl)oxazol-4-one (4h): colorless oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (3H, d, J = 6.9 Hz),

1.06 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.05 (3H, s), 2.12-2.23 (2H, m), 2.26-2.37 (3H, m), 2.42 (3H, s), 7.49 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ

16.33, 16.38, 21.06, 27.23, 29.98, 33.94, 36.81, 93.23, 126.80, 126.87, 128.89, 134.99, 135.82, 140.99, 184.93, 192.86, 206.20; IR (neat) 2971, 1753, 1718,

1592, 1550, 1450, 1436, 1351 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -21.96 (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 344.1024, found: 344.1032; HPLC (DAICEL Chiralpack AD,

hexane/2-propanol = 95/5, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 21.8 min (major) and 18.8 min (minor) .



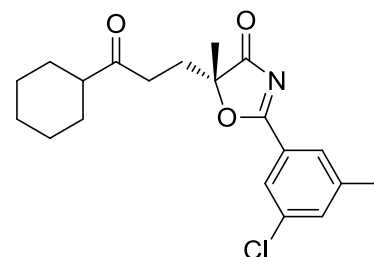
(R)-5H-2-(3-Chloro-5-methylphenyl)-5-(3-cyclohexyl-3-oxopropyl)-5-methylloxazol-4-one (4i): colorless oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.07-1.27 (5H, m), 1.56 (3H, s), 1.57-1.62 (1H, m), 1.66-1.80 (4H, m), 2.12-2.19 (1H,

m), 2.19-2.28 (2H, m), 2.36-2.41 (2H, m), 2.41 (3H, s), 7.47 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.96 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 21.06, 22.28, 25.43,

25.52, 25.63, 28.27, 28.43, 30.32, 33.94, 50.77, 87.80, 126.90, 127.05, 128.95, 134.87, 135.79, 140.87, 184.33, 193.18, 211.55; IR (neat) 3373, 2928, 2854, 2360, 1758, 1714,

1541, 1455, 1349, 870, 793, 669 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +1.69 (c 1.11, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 384.1337, found: 384.1336; HPLC (DAICEL Chiralpack AS-H,

hexane/2-propanol = 9/1, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time = 29.5 min (major) and 23.6 min (minor) .

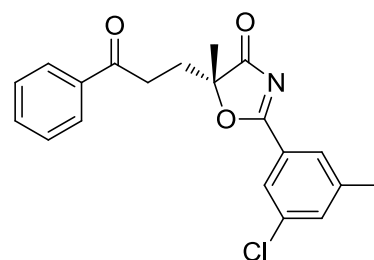


(R)-5H-2-(3-Chloro-5-methylphenyl)-5-methyl-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)oxazol-4-one (4j): colorless oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.62 (3H, s),

2.37 (1H, ddd, J = 6.9 Hz, 8.3 Hz, J_{gem} = 15.1 Hz), 2.39 (3H, s), 2.48 (1H, ddd, J = 6.9 Hz, 8.3 Hz, J_{gem} = 15.1 Hz), 2.89-2.98 (2H, m), 7.38 (2H, t, J

= 8.3 Hz), 7.44 (1H, s), 7.50 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, s), 7.92 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 21.03, 22.32,

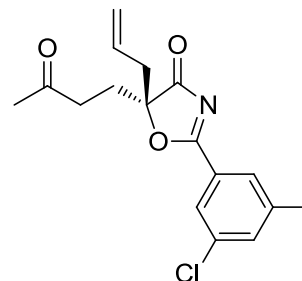
31.01, 31.96, 87.80, 126.94, 127.05, 127.98, 128.60, 128.91, 133.34, 134.84, 135.73, 136.20, 140.81, 184.42, 193.18, 197.79; IR (neat) 2932, 1754, 1685, 1592, 1542, 1448, 1350, 1225, 1181, 1107, 1047,



872, 744, 690, 670 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -11.39 (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 378.0873, found: 378.0877; HPLC (DAICEL Chiralpack IC-3, hexane/2-propanol = 8/2, flow 1.0ml/min, detection at 254nm) retention time = 21.5 min (major) and 18.9 min (minor) .

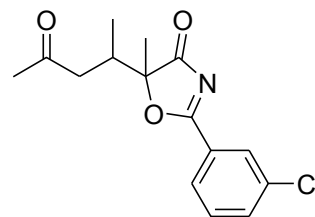
(R)-5H-2-(3-Chloro-5-methylphenyl)-5-(3-oxobutyl)-5-(2-propenyl)oxazol-4-one (4k):

pale yellow oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 2.07 (3H, s), 2.18 (1H, ddd, J = 6.9 Hz, 8.9 Hz, J_{gem} = 15.8 Hz), 2.30 (1H, ddd, J = 6.9 Hz, 8.9 Hz, J_{gem} = 15.8 Hz), 2.36-2.40 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.63 (1H, dd, J = 6.9 Hz, J_{gem} = 14.4 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 7.6 Hz, J_{gem} = 14.4 Hz), 5.11 (1H, dd, J = 10.3 Hz, J_{gem} = 1.4 Hz), 5.18 (1H, dd, J = 17.2 Hz, J_{gem} = 1.4 Hz), 5.60 (1H, ddt, J = 7.6 Hz, 10.3 Hz, 17.2 Hz), 7.48 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 21.07, 29.02, 29.96, 36.74, 40.21, 89.87, 121.47, 126.85, 126.92, 128.89, 128.93, 135.00, 135.88, 140.98, 184.66, 192.22, 205.96; IR (neat) 2925, 2360, 1756, 1717, 1591, 1549, 1436, 1351, 1231, 1162, 1077, 928, 869, 799, 749, 668 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +0.80 (c 1.56, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 342.0873, found: 342.0872; HPLC (DAICEL Chiralpack AD-3, hexane/2-propanol = 97/3, flow 0.5ml/min, detection at 254nm) retention time = 9.2 min (major) and 8.3 min (minor) .



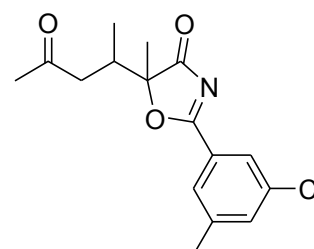
2-(3-chlorophenyl)-5-methyl-5-(4-oxopentan-2-yl)oxazol-4(5H)-one:

colorless oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (3H, d, 6.9 Hz), 1.54 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.42 (1H, dd, J = 9.6 Hz, J_{gem} = 17.2 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 3.4 Hz, J_{gem} = 17.2 Hz), 2.62-2.68 (1H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.16 (1H, t, J = 2.1 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 30.23, 30.31, 34.41, 34.46, 44.17, 90.17, 127.19, 127.96, 129.51, 130.14, 134.95, 135.03, 183.93, 192.87, 205.78; IR (neat) 2979, 1757, 1716, 1602, 1583, 1548, 1437, 1359, 1272, 1166, 1126, 1036, 948, 890, 772, 731, 674 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +20.16 (c 1.85, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 316.0716, found: 316.0706; HPLC (DAICEL Chiralpack IC-3, hexane/2-propanol = 7/3, flow 0.5ml/min, detection at 254nm) retention time = 16.2 min (major) and 26.0 min (minor) .



2-(3-chloro-5-methylphenyl)-5-methyl-5-(4-oxopentan-2-yl)oxazol-4(5H)-one:

colorless oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.53 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.35-2.43 (1H, m), 2.56 (1H, dd, J = 3.4 Hz, J_{gem} = 17.9 Hz), 2.60-2.68 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 13.96, 20.21, 21.04, 30.47, 34.64, 44.36, 90.27, 126.82, 127.08, 128.90, 134.90, 135.74, 140.90, 184.36, 193.10, 206.01; IR (neat) 2919, 2360, 1754, 1717, 1593, 1548, 1449, 1349, 1233, 1149, 1046, 875 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +13.43 (c 2.03, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 330.0873, found: 330.0867; HPLC (DAICEL Chiralpack IC-3, hexane/2-propanol = 7/3, flow 0.5ml/min, detection at

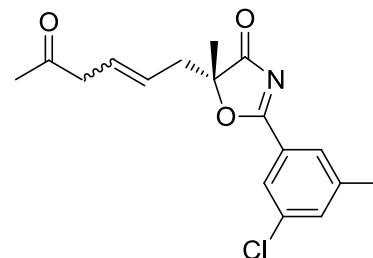


254nm) retention time = 21.5 min (major) and 34.3 min (minor)

Spectral data for Adducts 6

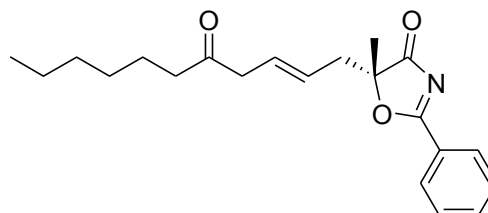
(*R*)-5*H*-2-(3-Chloro-5-methylphenyl)-5-methyl-5-(5-oxo-2-hexenyl)oxazol-4-one (6b):

colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , *E/Z* mixture = 4:1) δ 1.54 (3H x 4/5, s), 1.56 (3H x 1/5, s), 2.01 (3H x 4/5, s), 2.12 (3H x 1/5, s), 2.40 (3H, s), 2.61 (2H x 4/5, d, $J = 7.6$ Hz), 2.63 (2H x 1/5, d, $J = 7.6$ Hz), 3.01 (1H x 4/5, dd, $J = 6.9$ Hz, $J_{\text{gem}} = 16.5$ Hz), 3.06 (1H x 4/5, dd, $J = 6.9$ Hz, $J_{\text{gem}} = 17.2$ Hz), 3.17 (1H x 1/5, dd, $J = 7.6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 17.9$ Hz), 3.21 (1H x 1/5, dd, $J = 7.6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 18.6$ Hz), 5.37 (1H x 4/5, dt, $J = 7.6$ Hz, 15.1 Hz), 5.43-5.47 (1H x 1/5, m), 5.70 (1H x 4/5, dt, $J = 6.9$ Hz, 15.1 Hz), 5.71-5.77 (1H x 1/5, m), 7.45 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.92 (1H x 1/5, s) 7.94 (1H x 4/5, s); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 21.02, 21.57, 29.35, 39.81, 47.13, 87.77, 125.37, 126.78, 127.24, 128.77, 128.82, 134.82, 135.62, 140.83, 184.12, 193.01, 206.18; IR (neat) 2915, 2361, 1757, 1716, 1592, 1547, 1449, 1354, 1230, 1161, 1114, 1066, 973, 871 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +0.91$ (c 2.23, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 342.0873, found: 342.0859; HPLC (DAICEL Chiralpack IC-3, hexane/2-propanol = 7/3, flow 0.5ml/min, detection at 254nm) retention time for *E* isomer = 24.6 min (major) and 20.6 min (minor), retention time for *Z* isomer = 46.0 min (major) and 12.0 min (minor).



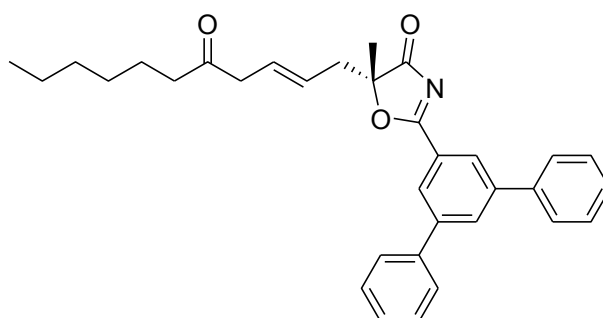
(*R*)-5-methyl-5-((*E*)-5-oxoundec-2-enyl)-2-phenyloxazol-4-one (5*H*)-one:

yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , *E/Z* mixture = 5:1) δ 0.84 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.11-1.30 (6H, m), 1.36-1.47 (2H, m), 1.56 (3H, s), 2.21-2.32 (2H x 5/6, m), 2.36-2.39 (2H x 1/6, m), 2.63 (2H x 5/6, d, $J = 7.6$ Hz), 2.65 (2H x 1/6, d, $J = 6.2$ Hz), 2.98 (1H x 5/6, dd, $J = 7.6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 16.5$ Hz), 3.04 (1H x 5/6, dd, $J = 6.9$ Hz, $J_{\text{gem}} = 16.5$ Hz), 3.15 (1H x 1/6, dd, $J = 7.6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 17.2$ Hz), 3.19 (1H x 1/6, dd, $J = 6.9$ Hz, $J_{\text{gem}} = 17.9$ Hz), 5.39 (1H x 5/6, dt, $J = 7.6$ Hz, 15.1 Hz), 5.45-5.52 (1H x 1/6, m), 5.67-5.77 (1H, m), 7.52 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.68 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 8.19 (2H, d, $J = 7.6$ Hz).



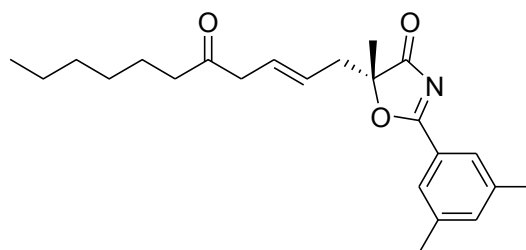
(*R*)-5*H*-2-(3,5-diphenylphenyl)-5-(5-oxo-2-undecenyl)-5-methyl-oxazol-4-one:

yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , *E/Z* mixture = 9:1) δ 0.80 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.10-1.32 (4H, m), 1.36-1.45 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.61-1.69 (2H, m), 2.27 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.67 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.01 (1H x 9/10, dd, J



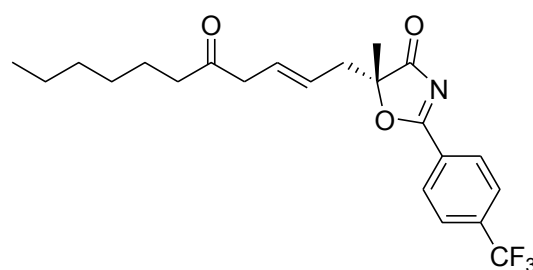
= 6.9 Hz, $J_{gem} = 16.5$ Hz), 3.06 (1H x 9/10, dd, $J = 6.9$ Hz, $J_{gem} = 16.5$ Hz), 3.20 (2H x 1/10, t, $J = 6.2$ Hz), 5.42 (1H x 9/10, dt, $J = 7.6$ Hz, 15.1 Hz), 5.52 (1H x 1/10, dd, $J = 7.6$ Hz, 18.6 Hz), 5.71-5.79 (1H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 7.49 (4H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.66-7.70 (4H, m), 8.09-8.12 (1H, m), 8.38-8.41 (2H, m); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 8.41, 10.17, 22.08, 23.41, 23.52, 28.98, 40.16, 42.52, 46.53, 87.99, 105.26, 125.48, 127.11, 127.41, 127.46, 128.46, 129.26, 132.67, 139.62, 142.94, 185.34, 193.60, 208.85; IR (neat) 2929, 1755, 1714, 1602, 1548, 1498, 1462, 1434, 1408, 1366, 1297, 1170, 972, 893, 760, 698 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -12.25$ (c 2.22, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 516.2515, found: 516.2497; HPLC (DAICEL Chiralpack AS-H, hexane/2-propanol = 9/1, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time for *E* isomer = 20.8 min (major) and 16.7 min (minor).

(*R*)-5-methyl-2-(3,5-dimethylphenyl)-5-((*E*)-5-oxoundec-2-enyl)oxazol-4(5*H*)-one: colorless oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , *E/Z* mixture = 4:1) δ 0.84 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.12-1.32 (4H, m), 1.37-1.46 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.59-1.65 (2H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.61 (2H x 4/5, d, $J = 6.9$ Hz), 2.63 (2H x 1/5, d, $J = 10.3$ Hz), 2.98

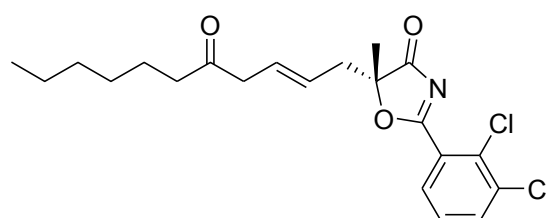


(1H x 4/5, dd, $J = 7.6$ Hz, $J_{gem} = 16.5$ Hz), 3.04 (1H x 4/5, dd, $J = 6.9$ Hz, $J_{gem} = 16.5$ Hz), 3.14-3.20 (2H x 1/5, m), 5.38 (1H x 4/5, dt, $J = 7.6$ Hz, 15.1 Hz), 5.44-5.51 (1H x 1/5, m), 5.66-5.78 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.80 (2H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 4.30, 14.04, 21.28, 21.34, 22.64, 34.50, 40.14, 42.48, 46.61, 69.69, 87.53, 125.65, 127.93, 127.98, 129.04, 137.16, 138.97, 187.71, 193.71, 208.97; IR (neat) 2928, 2360, 1754, 1715, 1609, 1548, 1450, 1357, 1260, 1171, 1139, 973, 867 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -8.03$ (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 392.2202, found: 392.2199; HPLC (DAICEL Chiralpack AS-H, hexane/2-propanol = 95/5, flow 0.7ml/min, detection at 254nm) retention time for *E* isomer = 27.0 min (major) and 21.9 min (minor).

(*R*)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5-methyl-5-((*E*)-5-oxoundec-2-enyl)oxazol-4(5*H*)-one: yellow oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , *E/Z* mixture = 6:1) δ 0.84 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.11-1.31 (6H, m), 1.35-1.47 (2H, m), 1.58 (3H, s), 2.24 (1H x 6/7, dd, $J = 7.6$ Hz, $J_{gem} = 17.2$ Hz), 2.29 (1H x 6/7, dd, $J = 6.9$ Hz, $J_{gem} = 16.5$ Hz), 2.38 (2H x 1/7, t, $J = 7.6$ Hz), 2.64 (2H x 6/7, d, $J = 7.6$ Hz), 2.67 (2H x 1/7, d, $J = 7.6$ Hz), 2.99 (1H x 6/7, dd, $J = 7.6$ Hz, $J_{gem} = 16.5$ Hz), 3.05 (1H x 6/7, dd, $J = 6.2$ Hz, $J_{gem} = 16.5$ Hz), 3.15 (1H x 1/7, dd, $J = 6.9$ Hz, $J_{gem} = 16.5$ Hz), 3.19 (1H x 1/7, dd, $J = 6.2$ Hz, $J_{gem} = 17.2$ Hz), 5.36 (1H x 6/7, dt, $J = 7.6$ Hz, 15.1 Hz), 5.42-5.49 (1H x 1/7, m), 5.69-6.79 (1H, m), 7.79 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.31 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).



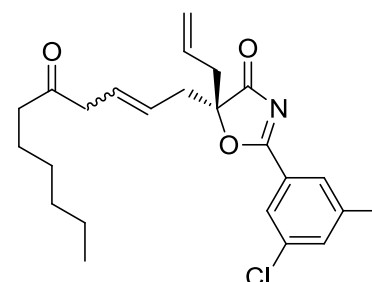
(*R*)-2-(2,3-dichlorophenyl)-5-methyl-5-((*E*)-5-oxoundec-2-enyl)oxazol-4(5*H*)-one: yellow oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 ,



E/Z mixture = 7:1) : δ 0.84 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.11-1.31 (6H, m), 1.40-1.53 (2H, m), 1.58 (3H, s), 2.32 (2H x 7/8, dt, J = 2.1 Hz, 6.9 Hz), 2.37 (2H x 1/8, t, J = 7.6 Hz), 2.64 (2H x 7/8, d, J = 7.6 Hz), 2.67 (2H x 1/8, d, J = 7.6 Hz), 3.03 (1H x 7/8, dd, J = 6.9 Hz, J_{gem} = 16.5 Hz), 3.08 (1H x 7/8, dd, J = 6.9 Hz, J_{gem} = 17.2 Hz), 3.17 (2H x 1/8, d, J = 6.2 Hz), 5.39 (1H x 7/8, dt, J = 7.6 Hz, 15.1 Hz), 5.46-5.53 (1H x 1/8, m), 5.70-5.82 (1H, m), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 8.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.6 Hz).

(*R*)-5*H*-2-(3-Chloro-5-methylphenyl)-5-(5-oxo-2-undecenyl)-5-(2-propenyl)

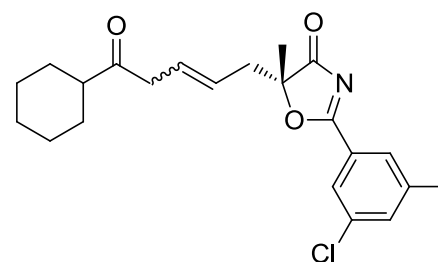
-oxazol-4-one (6c): colorless oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , *E/Z* mixture = 5:1) : δ 0.84 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.08-1.31 (6H, m), 1.37-1.47 (2H x 5/6, m), 1.48-1.55 (2H x 1/6, m), 2.24 (1H x 5/6, dt, J = 8.3 Hz, J_{gem} = 17.9 Hz), 2.28 (1H x 5/6, dt, J = 8.3 Hz, J_{gem} = 17.9 Hz), 2.32-2.42 (2H x 1/6, m), 2.41 (3H, s), 2.59-2.70 (4H, m), 2.98 (1H x 5/6, dd, J = 7.6 Hz, J_{gem} = 16.5 Hz), 3.03 (1H x 5/6, dd, J = 6.9 Hz, J_{gem} = 16.5 Hz), 3.11-3.21 (2H x 1/6,



m), 5.10 (1H x 5/6, dd, J_{gem} = 1.4 Hz, J = 10.3 Hz), 5.10-5.12 (1H x 1/6, m), 5.17 (1H x 5/6, dd, J_{gem} = 1.4 Hz, J = 17.2 Hz), 5.18 (1H x 1/6, dd, J_{gem} = 1.4 Hz, J = 17.2 Hz), 5.34 (1H x 5/6, dt, J = 6.9 Hz, J = 14.4 Hz), 5.40-5.46 (1H x 1/6, m), 5.60 (1H x 5/6, ddt, J = 6.9 Hz, 10.3 Hz, 17.2 Hz), 5.57-5.65 (1H x 1/6, m), 5.71 (1H x 5/6, dt, J = 6.9 Hz, J = 15.1 Hz), 5.71-5.76 (1H x 1/6, m), 7.46 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.92 (1H x 1/6, s), 7.93 (1H x 5/6, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 14.01, 21.06, 22.44, 23.53, 28.77, 31.55, 38.58, 39.66, 42.31, 46.29, 90.00, 121.26, 124.80, 126.76, 127.11, 128.84, 129.08, 129.18, 134.88, 135.66, 140.86, 184.43, 192.18, 208.55; IR (neat) 2928, 1758, 1713, 1592, 1550, 1435, 1355, 1229, 1070, 972, 869 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -6.50 (c 1.43, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 438.1812, found: 438.1816; HPLC (DAICEL Chiralpack AS-H, hexane/2-propanol = 97/3, flow 0.5ml/min, detection at 254nm) retention time for *E* isomer = 46.1 min (major) and 36.0 min (minor), retention time for *Z* isomer 37.7 min (major) and 32.4 min (minor).

(*R*)-5*H*-2-(3-Chloro-5-methylphenyl)-5-(5-cyclohexyl-5-oxo-2-pentenyl)-5-methyloxazol-4-one (6d): colorless oil; ^1H NMR (600 MHz,

CDCl_3 , *E/Z* mixture = 5:1) : δ 1.08-1.39 (6H, m), 1.54 (3H x 5/6, s), 1.56 (3H x 1/6, s), 1.57-1.85 (4H, m), 2.21-2.27 (1H x 5/6, m), 2.27-2.37 (1H x 1/6, m), 2.41 (3H, s), 2.56-2.66 (2H, m), 3.04 (1H x 5/6, dd, J = 6.9 Hz, J_{gem} = 16.5 Hz), 3.08 (1H x 5/6, dd, J = 6.9 Hz,

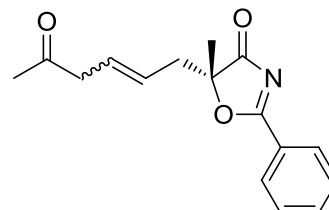


J_{gem} = 16.5 Hz), 3.16-3.25 (2H x 1/6, m), 5.33 (1H x 5/6, dt, J = 7.6 Hz, 15.1 Hz), 5.41-5.47 (1H x 1/6, m), 5.71 (1H x 5/6, dt, J = 6.9 Hz, 15.1 Hz), 5.73-5.78 (1H x 1/6, m), 7.45 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.93 (1H x 1/6, s), 7.94 (1H x 5/6, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 21.04, 21.58, 25.48, 25.50, 25.73, 28.20, 28.22, 39.92, 44.02, 50.35, 87.86, 124.71, 126.86, 127.30, 128.85, 129.36, 134.83, 135.57, 140.82, 184.13, 193.11, 211.28; IR (neat) 2929, 2854, 1758, 1708, 1592, 1548, 1448, 1353, 1230, 1142, 1113, 973, 870 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -8.06 (c 1.61, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$:

410.1499, found: 410.1504; HPLC (DAICEL Chiralpack IC-3, hexane/2-propanol = 7/3, flow 0.5ml/min, detection at 254nm) retention time for *E* isomer = 28.8 min (major) and 20.3 min (minor), retention time for *Z* isomer 24.7 min (major) and 18.6 min (minor) .

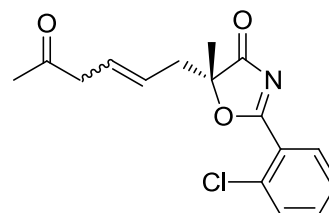
(*R*)-5*H*-5-Methyl-5-(5-oxo-2-hexenyl)-2-phenyloxazol-4-one (4a): pale

yellow oil, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, *E/Z* mixture = 6:1) δ 1.55 (3H x 6/7, s), 1.57 (3H x 1/7, s), 1.98 (3H x 6/7, s), 2.10 (3H x 1/7, s), 2.62 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 3.00 (1H x 6/7, dd, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 16.5 Hz), 3.05 (1H x 6/7, dd, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 16.5 Hz), 3.17 (1H x 1/7, dd, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 17.2 Hz), 3.22 (1H x 1/7, dd, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 17.2 Hz), 5.35-5.42 (1H x 6/7, m), 5.44-5.51 (1H x 1/7, m), 5.66-5.76 (1H, m), 7.51 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.67 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 8.18, (2H, d, *J* = 7.6 Hz), ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 21.59, 29.31, 39.85, 47.19, 87.47, 125.56, 125.78, 128.65, 128.91, 130.03, 135.18, 185.15, 193.45, 206.35, IR (neat) 2933, 1753, 1714, 1604, 1590, 1548, 1489, 1451, 1362, 1174, 973, 767, 707 cm⁻¹, [α]_D²⁰ = -2.19 (c 0.90, CHCl₃), HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₆H₁₇NNaO₃ [M+Na]⁺: 294.1106, found: 294.1101; HPLC (DAICEL Chiralpak AS-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow 0.7 ml/min, detection at 254 nm) retention time = 81.8 min (major) and 62.9 min (minor).



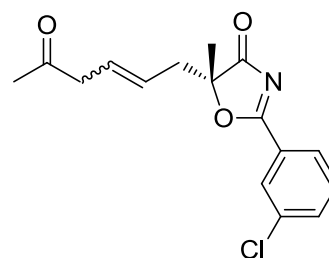
(*R*)-5*H*-2-(2-Chlorophenyl)-5-methyl-5-(5-oxo-2-hexenyl)oxazol-4-one

(4b): yellow oil, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, *E/Z* mixture = 4:1) δ 1.58 (3H x 4/5, s), 1.60 (3H x 1/5, s), 2.05 (3H x 4/5, s), 2.12 (3H x 1/5, s), 2.64 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 3.05 (1H x 4/5, dd, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 17.9 Hz), 3.09 (1H x 4/5, dd, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 17.9 Hz), 3.19 (1H x 1/5, dd, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 17.2 Hz), 3.22 (1H x 1/5, dd, *J* = 6.2 Hz, *J*_{gem} = 17.2 Hz), 5.42 (1H x 4/5, dt, *J* = 7.6 Hz, 15.1 Hz), 5.49-5.55 (1H x 1/5, m), 5.73 (1H x 4/5, dt, *J* = 7.6 Hz, 15.1 Hz), 5.75-5.81 (1H x 1/5, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 8.11 (1H x 4/5, d, *J* = 7.6 Hz), 8.14 (1H x 1/5, d, *J* = 7.6 Hz), ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 21.51, 29.41, 39.80, 47.19, 87.66, 125.08, 125.51, 126.95, 128.83, 131.81, 133.16, 134.73, 135.20, 184.88, 193.17, 206.30, IR (neat) 2933, 2357, 1756, 1717, 1595, 1576, 1545, 1439, 1363, 1279, 1165, 1065, 974, 768, 742, 718 cm⁻¹, [α]_D²⁰ = +34.49 (c 1.00, CHCl₃), HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₆H₁₆ClNNaO₃ [M+Na]⁺: 328.0716, found: 328.0709; HPLC (DAICEL Chiralpak AS-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow 1.0 ml/min, detection at 254 nm) retention time = 67.7 min (major) and 57.1 min (minor).



(*R*)-5*H*-2-(3-Chlorophenyl)-5-methyl-5-(5-oxo-2-hexenyl)oxazol-4-one

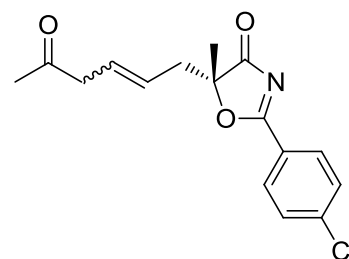
(4c): yellow oil, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, *E/Z* mixture = 6:1) δ 1.53 (3H x 6/7, s), 1.55 (3H x 1/7, s), 1.99 (3H x 6/7, s), 2.10 (3H x 1/7, s), 2.60 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.99 (1H x 6/7, dd, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 16.5 Hz), 3.04 (1H x 6/7, dd, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 16.5 Hz), 3.15 (2H x 1/7, t, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 17.9 Hz), 3.19 (2H x 1/7, t, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 17.9 Hz), 5.35 (1H x 6/7, dt,



$J=7.6$ Hz, 15.1 Hz), 5.40-5.46 (1H x 1/7, m), 5.68 (1H x 6/7, dt, $J=7.6$ Hz, 15.1 Hz), 5.70-5.76 (1H x 1/7, m), 7.45 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.10-8.13 (1H, m), ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 21.49, 29.31, 39.75, 47.05, 87.85, 125.27, 127.50, 128.07, 128.81, 129.64, 130.25, 134.97, 135.09, 183.87, 192.98, 206.13, IR (neat) 2931, 2360, 1757, 1716, 1602, 1583, 1545, 1436, 1359, 1270, 1171, 1111, 973, 778, 730, 669 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.36$ (c 1.36, CHCl_3), HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 328.0716, found: 328.0714, HPLC (DAICEL Chiralpak AS-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow 0.5 ml/min, detection at 254 nm) retention time for *E* isomer = 72.7 min (major) and 67.6 min (minor), retention time for *Z* isomer = 55.7 min (major) and 60.6 min (minor).

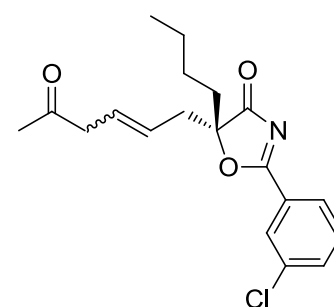
(*R*)-5*H*-2-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-5-(5-oxo-2-hexenyl)oxazol-4-one

(4d): yellow oil, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , *E/Z* mixture = 5:1) δ 1.55 (3H x 5/6, s), 1.57 (3H x 1/6, s), 2.01 (3H x 5/6, s), 2.11 (3H x 1/6, s), 2.62 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 3.01 (1H x 5/6, dd, $J=6.9$ Hz, $J_{\text{gem}}=16.5$ Hz), 3.06 (1H x 5/6, dd, $J=6.9$ Hz, $J_{\text{gem}}=16.5$ Hz), 3.16 (1H x 1/6, dd, $J=7.6$ Hz, $J_{\text{gem}}=19.2$ Hz), 3.21 (1H x 1/6, dd, $J=7.6$ Hz, $J_{\text{gem}}=17.9$ Hz), 5.36 (1H x 5/6, dt, $J=6.9$ Hz, 15.1 Hz), 5.43-5.48 (1H x 1/6, m), 5.70 (1H x 5/6, dt, $J=6.9$ Hz, 15.1 Hz), 5.71-5.77 (1H x 1/6, m), 7.50 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.11 (2H, d, $J=8.3$ Hz), ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 21.58, 29.36, 39.85, 47.11, 87.78, 124.24, 125.40, 128.77, 129.39, 131.28, 141.87, 184.18, 193.13, 206.20, IR (neat) 2924, 2360, 1754, 1716, 1600, 1541, 1485, 1407, 1358, 1173, 1091, 1014, 849 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.19$ (c 0.63, CHCl_3), HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 328.0716, found: 328.0720, HPLC (DAICEL Chiralpak IC-3, hexane/2-propanol = 80/20, flow 0.5 ml/min, detection at 254 nm) retention time = 61.3 min (major) and 57.0 min (minor).



(*R*)-5*H*-5-butyl-2-(3-Chlorophenyl)-5-(5-oxo-2-hexenyl)oxazol-4-one (4e):

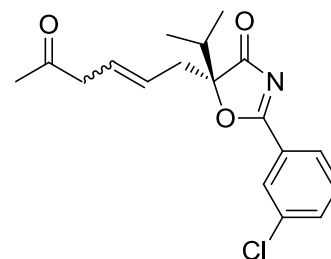
yellow oil, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , *E/Z* mixture = 5:1) δ 0.81 (3H, m), 1.11-1.30 (4H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 1.98 (3H x 5/6, s), 2.10 (3H x 1/6, s), 2.60 (1H, dd, $J=6.9$ Hz, $J_{\text{gem}}=14.4$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=6.9$ Hz, $J_{\text{gem}}=13.7$ Hz), 2.98 (1H x 5/6, dd, $J=6.9$ Hz, $J_{\text{gem}}=16.5$ Hz), 3.03 (1H x 5/6, dd, $J=6.2$ Hz, $J_{\text{gem}}=16.5$ Hz), 3.15 (1H x 1/6, dd, $J=8.9$ Hz, $J_{\text{gem}}=19.2$ Hz), 3.19 (1H x 1/6, dd, $J=6.2$ Hz, $J_{\text{gem}}=17.2$ Hz), 5.33 (1H x 5/6, dt, $J=7.6$ Hz, 15.2 Hz), 5.39-5.44 (1H x 1/6, m), 5.67 (1H x 5/6, dt, $J=7.6$ Hz, 15.2 Hz), 5.68-5.73 (1H x 1/6, m), 7.46 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.12-8.15 (1H, m), ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 13.66, 22.41, 24.83, 29.31, 35.19, 39.00, 47.10, 91.09, 125.20, 127.42, 128.07, 128.68, 129.65, 130.26, 134.97, 135.16, 184.28, 192.77, 206.20, IR (neat) 2956, 2364, 1755, 1545, 1437, 1360 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.85$ (c 0.75, CHCl_3), HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 370.1186, found: 370.1189, HPLC (DAICEL Chiralpak IA, hexane/2-propanol = 95/5, flow



0.5 ml/min, detection at 254 nm) retention time for *E* isomer = 26.0 min (major) and 24.1 min (minor), retention time for *Z* isomer = 22.8 min (major) and 21.5 min (minor).

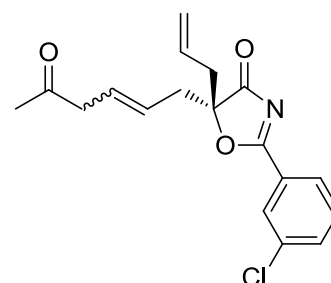
(*R*)-5*H*-2-(3-Chlorophenyl)-5-(1-methylethyl)-5-(5-oxo-2-hexenyl)oxazol-4-

-one (4f): yellow oil, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, *E/Z* mixture = 4:1) δ 0.93 (3H x 4/5, d, *J* = 6.9 Hz), 0.95 (3H x 1/5, d, *J* = 7.6 Hz), 1.05 (3H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.97 (3H x 4/5, s), 2.11 (3H x 1/5, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.56-2.71 (2H x 1/5, m), 2.63 (1H x 4/5, dd, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 14.4 Hz), 2.72 (1H x 4/5, dd, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 14.4 Hz), 2.96 (1H x 4/5, dd, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 17.2 Hz), 3.02 (1H x 4/5, dd, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 17.2 Hz), 3.15 (1H x 1/5, dd, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 17.9 Hz), 3.20 (1H x 1/5, dd, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 17.9 Hz), 5.32 (1H x 4/5, dt, *J* = 6.9 Hz, 14.4 Hz), 5.36-5.41 (1H x 1/5, m), 5.68 (1H x 4/5, dt, *J* = 6.9 Hz, 14.4 Hz), 5.66-5.72 (1H x 1/5, m), 7.47 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.64 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.13-8.15 (1H, m), ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 16.29, 16.34, 29.30, 33.50, 36.81, 47.16, 93.49, 125.31, 127.40, 128.05, 128.68, 129.61, 130.34, 135.00, 135.20, 184.41, 192.65, 206.21, IR (neat) 2970, 2364, 1753, 1716, 1602, 1548, 1437, 1360, 1158 cm⁻¹, [α]_D²⁰ = -33.07 (c 1.00, CHCl₃), HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₈H₂₀ClNNaO₃ [M+Na]⁺: 356.1029, found: 356.1026, HPLC (DAICEL Chiralpak IA, hexane/2-propanol = 97/3, flow 0.5 ml/min, detection at 254 nm) retention time for *E* isomer = 36.8 min (major) and 35.0 min (minor), retention time for *Z* isomer = 32.0 min (major) and 29.9 min (minor).

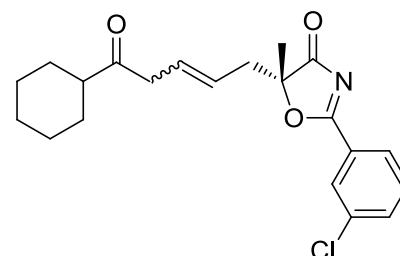


(*R*)-5*H*-2-(3-Chlorophenyl)-5-(2-propenyl)-5-(5-oxo-2-hexenyl)oxazol-4-on

e (4g): yellow oil, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, *E/Z* mixture = 5:1) δ 2.01 (3H x 5/6, s), 2.13 (3H x 1/6, s), 2.60-2.71 (2H x 5/6 + 2H, m), 2.80 (1H x 1/6, dd, *J* = 6.2 Hz, *J*_{gem} = 13.7 Hz), 3.01 (1H x 5/6, dd, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 17.2 Hz), 3.06 (1H x 5/6, dd, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 17.2 Hz), 3.15 (1H x 1/6, dd, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 17.9 Hz), 3.20 (1H x 1/6, dd, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 17.9 Hz), 5.09-5.13 (1H, m), 5.15-5.21 (1H, m), 5.36 (1H x 5/6, dt, *J* = 6.9 Hz, 14.4 Hz), 5.41-5.47 (1H x 1/6, m), 5.57-5.67 (1H, m), 5.71 (1H, dt, *J* = 7.6 Hz, 15.8 Hz), 5.71-5.77 (1H x 1/6, m), 7.47 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 7.63-7.66 (1H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.13-8.15 (1H, m), ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 29.38, 38.52, 39.65, 47.14, 90.04, 121.33, 123.32, 125.03, 127.41, 128.11, 128.95, 129.67, 130.31, 135.06, 135.21, 184.21, 192.14, 206.13, IR (neat) 3373, 3078, 2920, 2361, 1757, 1715, 1602, 1582, 1547, 1466, 1438, 1360, 1267, 1159, 1096, 976, 927, 741 cm⁻¹, [α]_D²⁰ = -5.87 (c 1.00, CHCl₃), HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₈H₁₈ClNNaO₃ [M+Na]⁺: 354.0873, found: 354.0875, HPLC (DAICEL Chiralpak IA, hexane/2-propanol = 97/3, flow 0.5 ml/min, detection at 254 nm) retention time for *E* isomer = 42.5 min (major) and 40.4 min (minor), retention time for *Z* isomer = 37.9 min (major) and 36.2 min (minor).



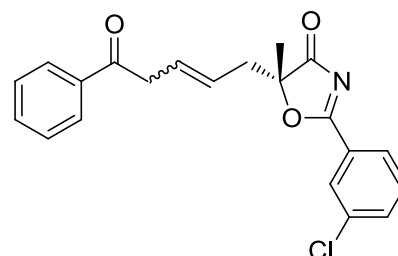
(*R*)-5*H*-2-(3-Chlorophenyl)-5-(5-cyclohexyl-5-oxo-2-pentenyl)-5-met



hyloxazol-4-one (4h): yellow oil, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , *E/Z* mixture = 10:1) δ 1.08-1.34 (6H, m), 1.56 (3H x 10/11, s), 1.58 (3H x 1/11, s), 1.64-1.74 (4H, m), 2.20-2.26 (1H x 10/11, m), 2.29-2.36 (1H x 1/11, m), 2.62 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.04 (1H x 10/11, dd, $J = 7.6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 17.2$ Hz), 3.09 (1H x 10/11, dd, $J = 6.2$ Hz, $J_{\text{gem}} = 17.2$ Hz), 3.16-3.25 (2H x 1/11, m), 5.34 (1H x 10/11, dt, $J = 7.6$ Hz, 15.1 Hz), 5.41-5.48 (1H x 1/11, m), 5.72 (1H, dt, $J = 6.9$ Hz, 15.1 Hz), 5.73-5.79 (1H x 1/11, m), 7.47 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.62-7.65 (1H, m), 8.06-8.09 (1H, m), 8.15-8.16 (1H, m), ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 21.58, 25.49, 25.51, 25.73, 28.22, 39.93, 44.02, 50.38, 87.97, 124.67, 127.62, 128.15, 129.43, 129.79, 130.26, 134.97, 135.18, 183.93, 193.11, 211.29, IR (neat) 2930, 2853, 2360, 1758, 1708, 1602, 1546, 1447, 1359, 1172, 730 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.13$ (c 0.90, CHCl_3), HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 396.1342, found: 396.1343, HPLC (DAICEL Chiralpak IB, hexane/2-propanol = 97/3, flow 0.5 ml/min, detection at 254 nm) retention time *E* isomer = 31.4 min (major) and 30.0 min (minor), retention time for *Z* isomer = 27.3 min (major) and 28.6 min (minor).

(*R*)-5*H*-2-(3-Chlorophenyl)-5-methyl-5-(5-phenyl-5-oxo-2-pentenyl)oxazol-4-one (4i):

yellow oil, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , *E/Z* mixture = 10:1) δ 1.56 (3H x 10/11, s), 1.60 (3H x 1/11, s), 2.65 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.58-3.66 (2H x 10/11, m), 3.74-3.79 (2H x 1/11, m), 5.45 (1H x 10/11, dt, $J = 7.6$ Hz, 15.1 Hz), 5.51-5.57 (1H x 1/11, m), 5.88 (1H x 10/11, dt, $J = 6.9$ Hz, 15.1 Hz), 5.88-5.95 (1H x 1/11, m), 7.38 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61-7.63 (1H, m), 7.82 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.02-8.04 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 21.62, 39.95, 42.09, 87.92, 125.11, 127.58, 128.11, 128.15, 128.59, 129.52, 129.81, 130.22, 133.19, 134.94, 135.13, 136.21, 183.96, 197.53, 210.99, IR (neat) 3067, 2928, 1756, 1685, 1601, 1581, 1544, 1447, 1359, 1209, 1173, 1110, 974, 729, 690 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.73$ (c 1.25, CHCl_3), HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 390.0873, found: 390.0874, HPLC (DAICEL Chiralpak OD-3, hexane/2-propanol = 97/3, flow 0.5 ml/min, detection at 254 nm) retention time for *E* isomer = 27.1 min (major) and 18.6 min (minor), retention time for *Z* isomer = 13.7 min (major) and 14.6 min (minor).



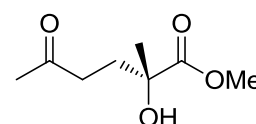
Derivatization of adducts 4

Methyl (*R*)-2-hydroxy-2-methyl-5-oxohexanoate (7)

A solution of

(*R*)-5*H*-2-(3-chloro-5-methylphenyl)-5-methyl-5-(3-oxobutyl)oxazol-4-one (4f)

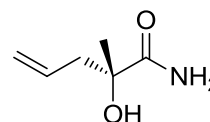
(0.47mmol, 137 mg) in MeOH (2.5 ml) was added conc. HCl (1.6 ml) at 0 °C. After stirring at room temperature for 7 h, the solution was concentrated to give a mixture of compounds 7, 8 and 9. A solution of the mixture in MeOH (3.2 ml) was added H_2SO_4 (0.16 ml) at 0 °C. After stirring at reflux temperature for 12 h, the mixture was extracted three times with EtOAc, and the combined organic phase was washed with Brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated to give a mixture of compounds 7



and 9. A solution of the mixture in EtOAc (5.0 ml) was added 2 M HCl aq (1.0 ml) at room temperature. After stirring at same temperature for 1.0 h, the mixture was additionally added 2 M HCl aq (1.0 ml) at room temperature. After stirring at same temperature for 0.5 h, the mixture was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated to give a crude mixture. The obtained crude mixture was purified by SiO₂-column chromatography (hexane : EtOAc = 7 : 3) to give the product 7 (46 mg, 56% yield from 4f). colorless oil, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (3H, s), 1.92 (1H, ddd, *J* = 5.5 Hz, 8.9 Hz, *J*_{gem} = 14.4 Hz), 2.03 (1H, ddd, *J* = 5.5 Hz, 8.9 Hz, *J*_{gem} = 14.4 Hz), 2.13 (3H, s), 2.36 (1H, ddd, *J* = 5.5 Hz, 8.9 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 2.58 (1H, ddd, *J* = 5.5 Hz, 8.9 Hz, *J*_{gem} = 15.1 Hz), 3.76 (3H, s); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 26.12, 29.95, 33.38, 38.06, 52.94, 73.73, 177.31, 212.31; IR (neat) 3482, 2955, 2360, 1717, 1438, 1370, 1259, 1202, 1121, 978 cm⁻¹; [α]_D²⁰ -5.80 (*c* 1.94, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₈H₁₄NaO₄ [M+Na]⁺: 197.0790, found: 197.0788; Enantiomeric ratio of the product was determined by chiral GC analysis using a chiral column (Chirasil-DEX-CB). Retention times of 7 were 26.18 (major) and 30.92 (minor) min, when temperature of the column (DEX-CB) was maintained at 100 °C.

(*R*)-2-Hydroxy-2-methyl-4-pentenamide (7a): A solution of

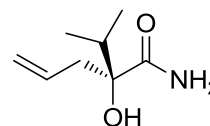
(*R*)-5*H*-2-(3-chlorophenyl)-5-methyl-5-(5-oxo-2-hexenyl)oxazol-4-one (**4c**) (162.4 mg, 0.495 mmol) and Grubbs catalyst 2nd generation (42.0 mg, 50 μmol) in CH₂Cl₂ (15 ml) was stirred in a flask equipped with a balloon of ethylene gas at room temperature. After stirring at room temperature for 2 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo to give the crude product (5-allyl-5*H*oxazol-4-ones **5a**). A solution of the crude product in THF (1.5 ml) was added 1N NaOH aq (0.5 ml) at 0 °C. After stirring at same temperature for 0.5 h, the resulting reaction mixture was extracted three times with EtOAc, and the combined organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. Then, a solution of the obtained crude product (3-chlorobenzoates **6a**) in MeOH (2 ml) was added 5 M NaOMe in MeOH (6.9 μl) and stirred under N₂ atmosphere for 20 h at 40 °C. The reaction mixture was concentrated to give a crude mixture. The crude mixture was purified by SiO₂-column chromatography (hexane-EtOAc = 2 : 3 → EtOAc only) to give the product **7a** (35.5 mg, 0.275 mmol, 56% yield).



brown oil, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (3H, s), 2.29 (1H, dd, *J* = 8.2 Hz, *J*_{gem} = 13.1 Hz), 2.63 (1H, dd, *J* = 6.2 Hz, *J*_{gem} = 13.1 Hz), 2.99 (1H, brs), 5.12-5.19 (2H, m), 5.73-5.82 (1H, m), 6.04 (1H, brs), 6.70 (1H, brs), ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 25.87, 44.33, 74.79, 120.13, 132.48, 178.79, IR (neat) 3345, 2979, 1668, 1576, 1371, 1246, 1174, 1067, 999, 921 cm⁻¹, [α]_D²⁰ = +14.0 (*c* 0.64, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₈H₁₁NNaO₂ [M+Na]⁺: 152.0687, found: 152.0684.

(*R*)-2-Hydroxy-2-(1-methylethyl)-4-pentenamide (7b): A solution of

(*R*)-5*H*-2-(3-chlorophenyl)-5-(1-methylethyl)-5-(5-oxo-2-hexenyl)oxazol-4-one (**4f**) (163.1 mg, 0.489 mmol) and Grubbs catalyst 2nd generation (41.5 mg, 49 μmol) in

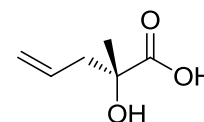


CH₂Cl₂ (15 ml) was stirred in a flask equipped with a balloon of ethylene gas at room temperature. After stirring at room temperature for 0.5 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo to give the crude product (5-allyl-5*H*-oxazol-4-ones **5b**). A solution of the crude product in THF (1.5 ml) was added 1N NaOH aq (490 μl) at 0 °C. After stirring at same temperature for 0.5 h, the resulting reaction mixture was extracted three times with EtOAc, and the combined organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. Then, a solution of the obtained crude product (3-chlorobenzoates **6b**) in MeOH (2 ml) was added 5 M NaOMe in MeOH (6.8 μl), and stirred under N₂ atmosphere for 5 h at 40 °C. The reaction mixture was concentrated to give a crude mixture. The crude mixture was purified by SiO₂-column chromatography (hexane-EtOAc = 1 : 1 → CHCl₃-MeOH = 30 : 1) to give the product **7b** (21.7 mg, 0.138 mmol, 28% yield).

colorless oil, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.97 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.99 (1H, sep, *J* = 6.9 Hz), 2.30 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, *J*_{gem} = 13.7 Hz), 2.67 (1H, dd, *J* = 6.2 Hz, *J*_{gem} = 13.7 Hz), 5.16-5.21 (2H, m), 5.49 (1H, brs), 5.74-5.82 (1H, m), 6.52 (brs), ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 16.08, 17.38, 34.95, 41.65, 79.51, 120.20, 132.94, 177.45, IR (neat) 3357, 2970, 2364, 1669 cm⁻¹, [α]_D²⁰ = +8.08 (*c* 0.37, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₈H₁₅NNaO₂ [M+Na]⁺: 180.1000, found: 180.0990.

(*R*)-2-Hydroxy-2-methyl-4-pentenoic acid (8): A solution of

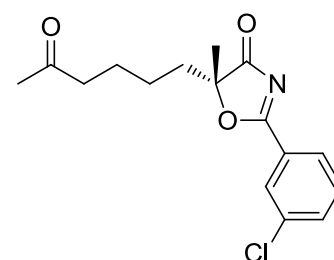
(*R*)-2-hydroxy-2-methyl-4-pentenamide (**7a**) (59.8 mg, 0.463 mmol) and NaOH (0.41 g, 10.2mmol) and H₂O (0.9 ml) in MeOH (9 ml) was refluxed for 38 h. The resulting reaction mixture was extracted with Et₂O, and the aqueous layer was neutralized with 2N HCl aq, and the solution was extracted three times with EtOAc, dried (Na₂SO₄) and concentrated to give the product **8** (49.7 mg, 0.382 mmol, 83% yield).



colorless oil, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (3H, s), 2.41 (1H, dd, *J* = 7.6 Hz, *J*_{gem} = 13.7 Hz), 2.57 (1H, dd, *J* = 6.9 Hz, *J*_{gem} = 13.7 Hz), 5.14-5.19 (2H, m), 5.74-5.83 (1H, m), ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 25.38, 44.38, 74.33, 120.03, 131.75, 180.06, IR (neat) 2900, 2335, 1730, 1544, 1454 cm⁻¹, [α]_D²⁵ = -5.73 (*c* 0.52, EtOH).

(*R*)-5*H*-2-(3-Chlorophenyl)-5-methyl-5-(5-oxohexyl)oxazol-4-one (9): 10%

Pd-C (57.5 mg, 54 μmol) was added to a stirred solution of (*R*)-5*H*-2-(3-chlorophenyl)-5-methyl-5-(5-oxo-2-hexenyl)oxazol-4-one (**4c**) (330.2 mg, 1.08 mmol) in EtOAc (12 ml) at room temperature, followed by being stirred equipped with a H₂ balloon at same temperature for 1 h. The mixture was filtered through the celite with glass filter and the filtrate was concentrated in vacuo to give the product **9** (245.4 mg, 0.797 mmol, 74% yield).

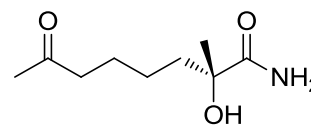


yellow oil, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.13-1.24 (1H, m), 1.26-1.35 (1H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.86-1.96 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.32-2.42 (2H, m), 7.47 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 7.62-7.65 (1H, m), 8.08-8.11 (1H, m), 8.15-8.17 (1H, m), ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 22.13, 22.66, 23.17, 29.90, 36.59, 43.08, 88.65, 127.63, 128.22, 129.78, 130.29, 135.00, 135.20, 184.08, 193.54, 208.26, IR (neat) 2933,

2360, 2341, 1757, 1715, 1602, 1581, 1544, 1437, 1360, 1270, 1168, 1115, 732 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.64$ (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 330.0873, found: 330.0876.

(*R*)-2-Hydroxy-2-methyl-7-oxooctanamide (10): A solution of

(*R*)-5*H*-2-(3-chlorophenyl)-5-methyl-5-(5-oxohexyl)oxazol-4-one (**9**) (245.4 mg, 0.797 mmol) in EtOH (2.8 ml) was added 2.5M NaOH aq (1.4 ml) at 0

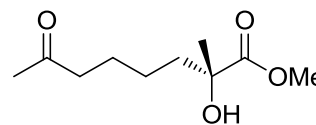


$^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred at same temperature for 1 h, and the resulting reaction mixture was extracted three times with EtOAc, and washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the crude product. The obtained crude product was purified by SiO_2 -column chromatography (hexane-EtOAc = 1 : 3 \rightarrow CHCl_3 -MeOH = 20 : 1) to give the product **10** (64.1 mg, 0.342 mmol, 43% yield).

colorless solid, mp: 73-76 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.20-1.29 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.42-1.48 (1H, m), 1.50-1.65 (3H, m), 1.85 (1H, ddd, $J = 5.5$ Hz, $J = 11.7$ Hz, $J_{\text{gem}} = 14.4$ Hz), 2.11 (3H, s), 2.41 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 5.32 (1H, brs), 6.52 (1H, brs), ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 23.06, 23.60, 26.86, 29.91, 39.94, 43.36, 75.56, 178.90, 209.41, IR (neat) 3460, 3349, 2937, 2360, 1669, 1364, 1173, 1119 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.0$ (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 210.1106, found: 210.1099.

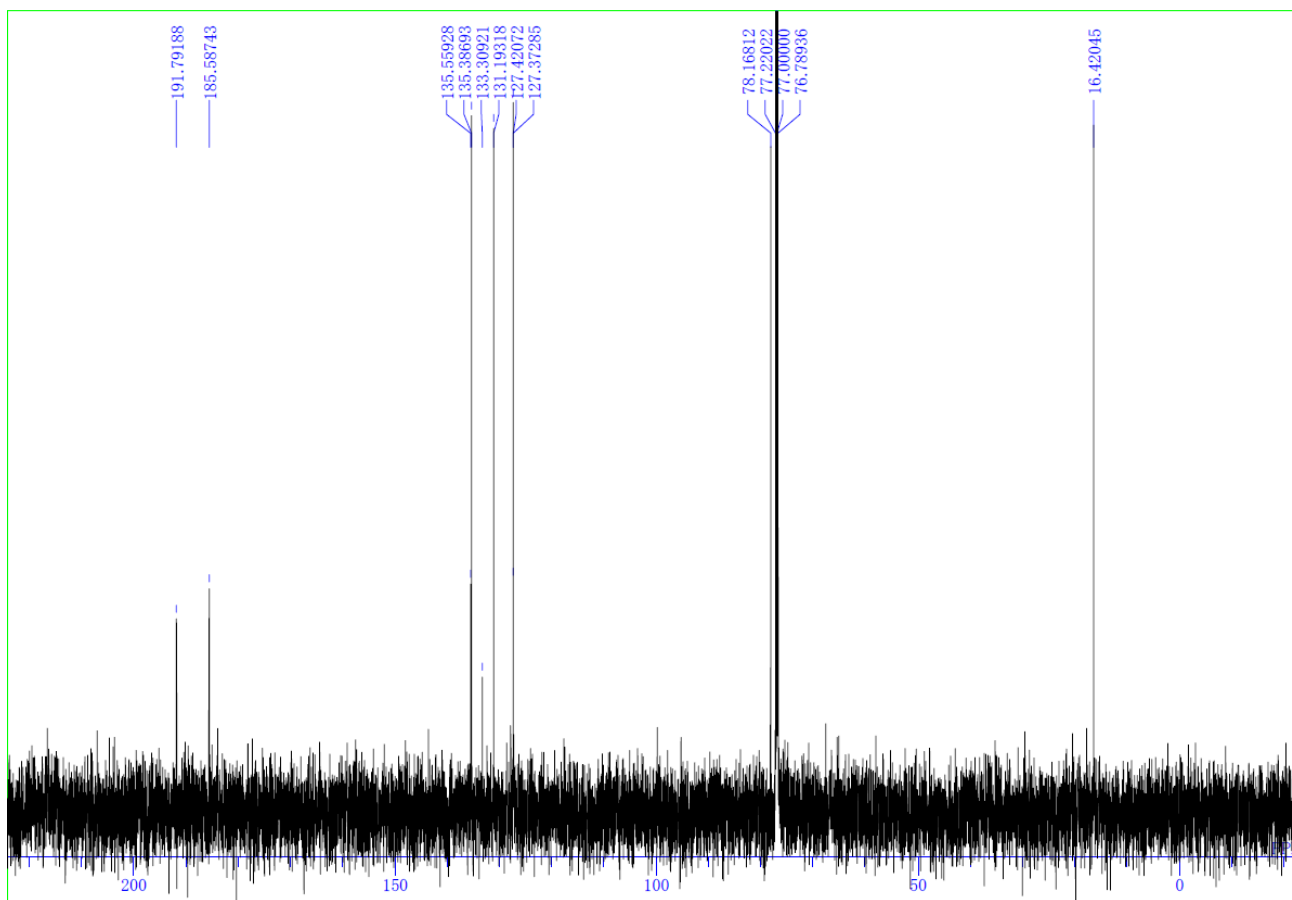
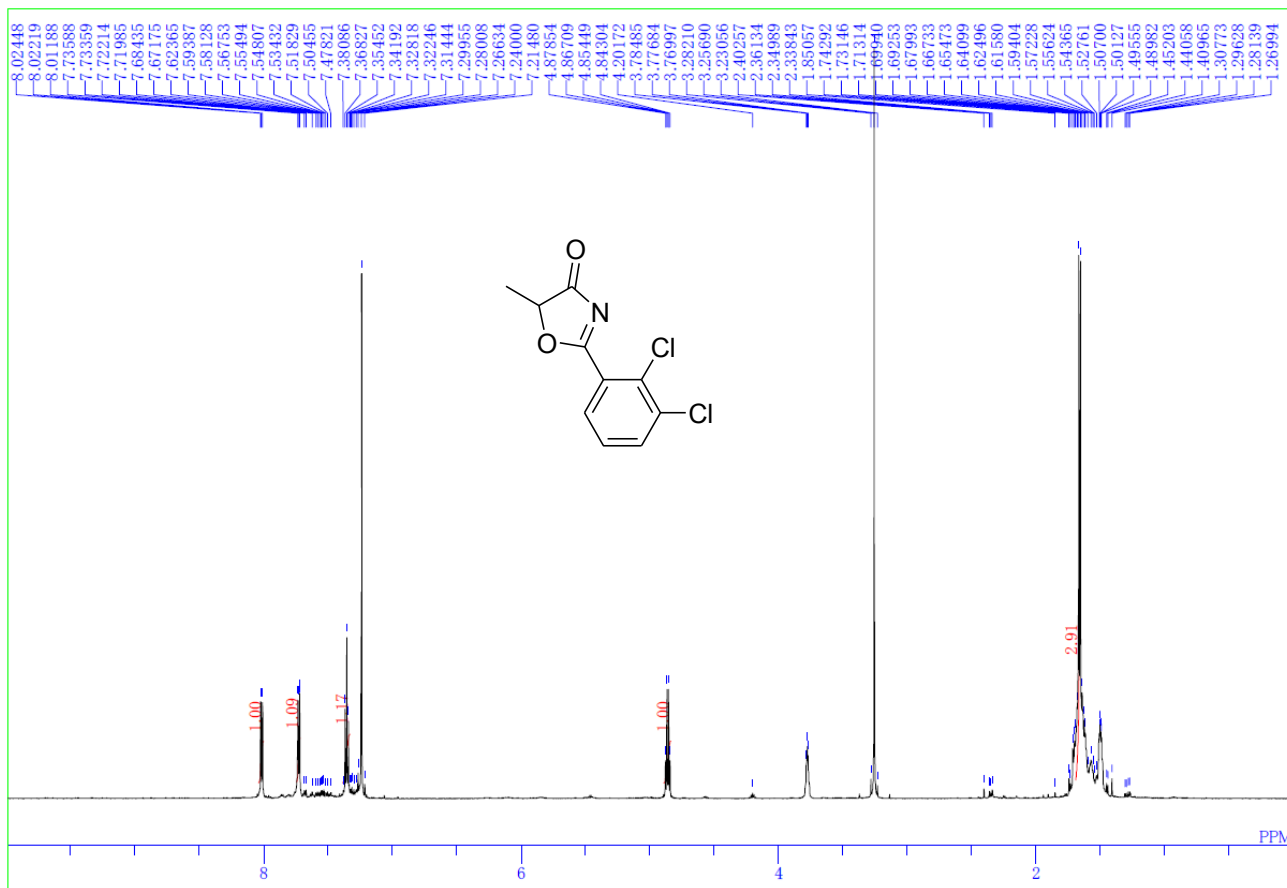
Methyl (*R*)-2-hydroxy-2-methyl-7-oxooctanoate (11): A solution of

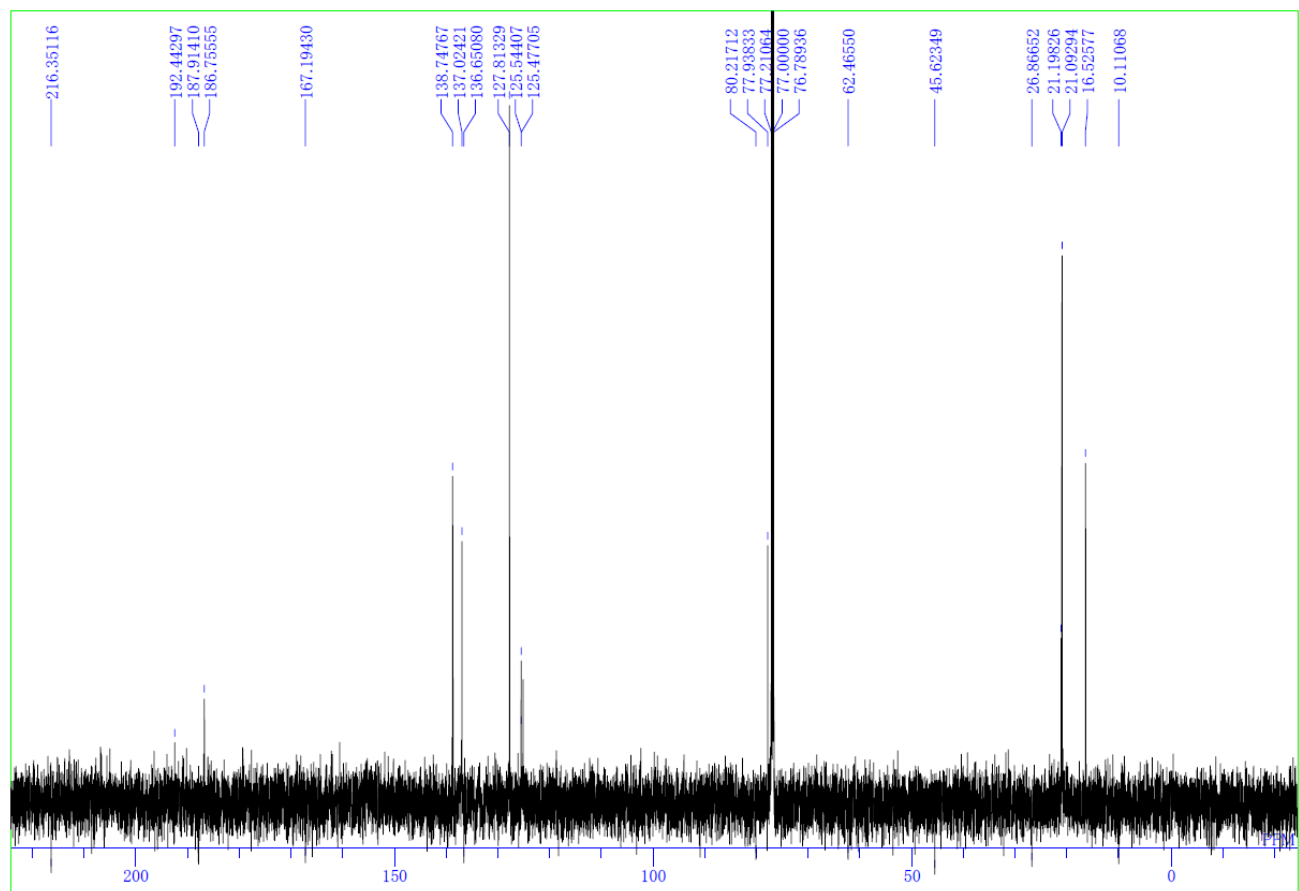
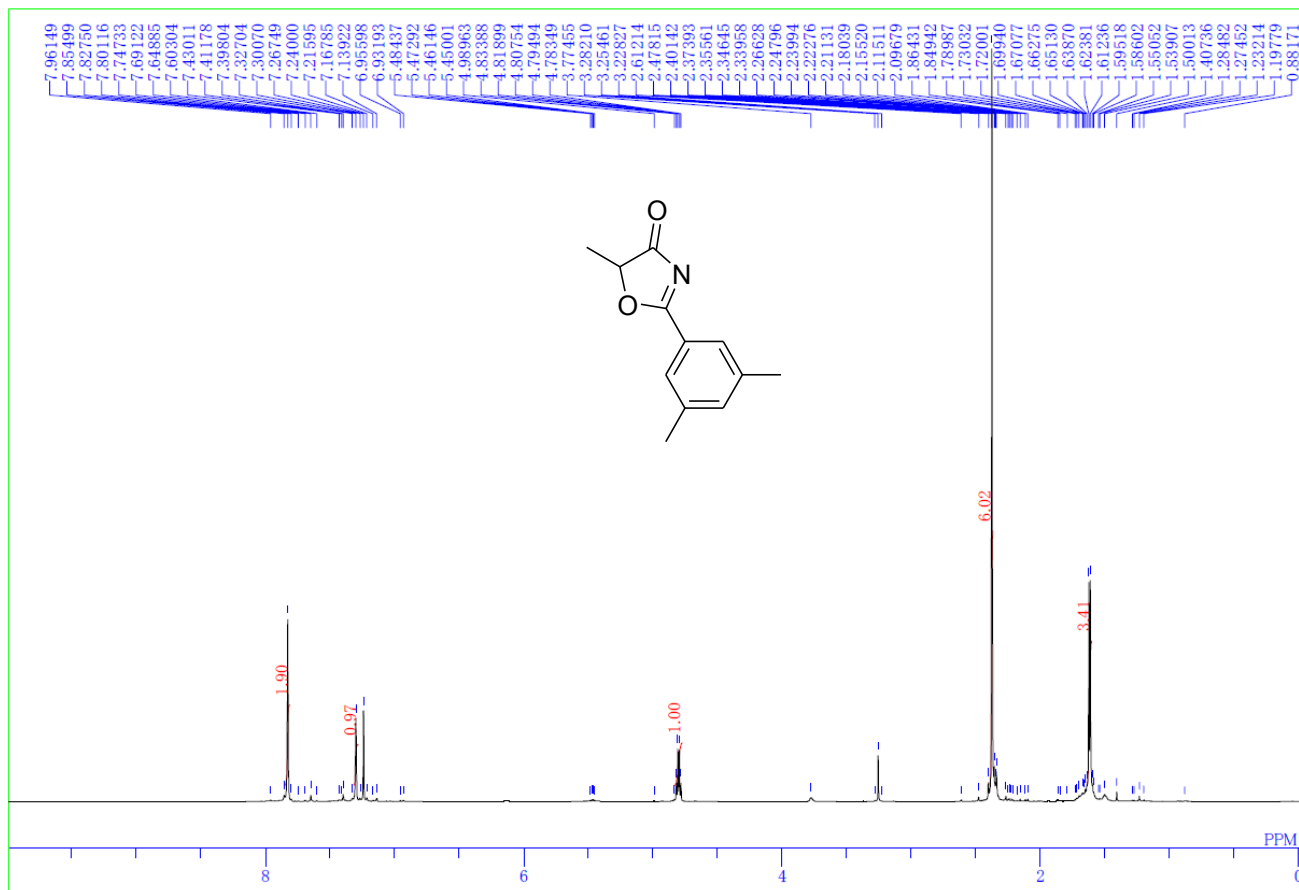
(*R*)-2-hydroxy-2-methyl-7-oxooctanamide (**10**) (64.1 mg, 0.342 mmol) in conc. HCl (2.4 ml) was stirred at 80 $^{\circ}\text{C}$ for 22 h, and then the volatiles

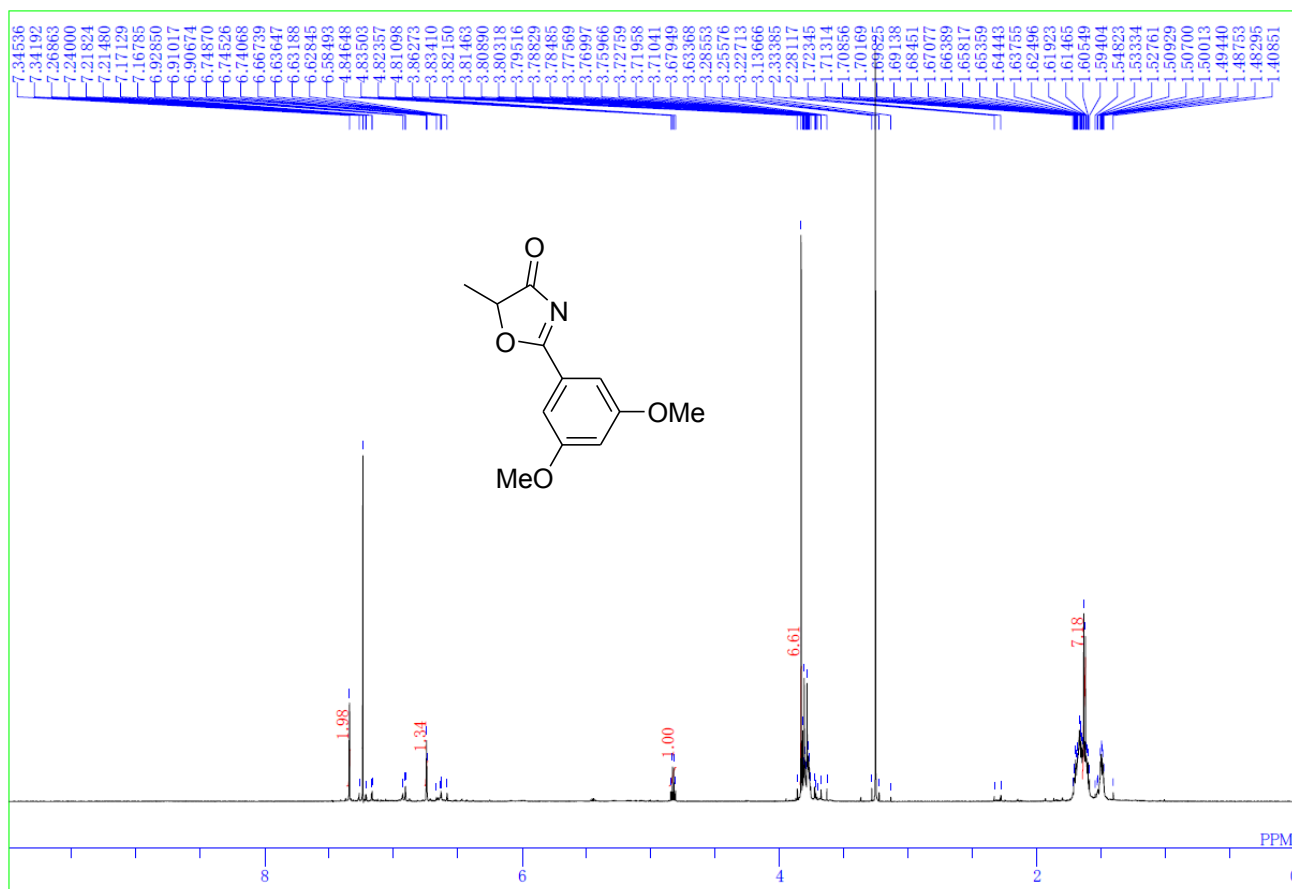
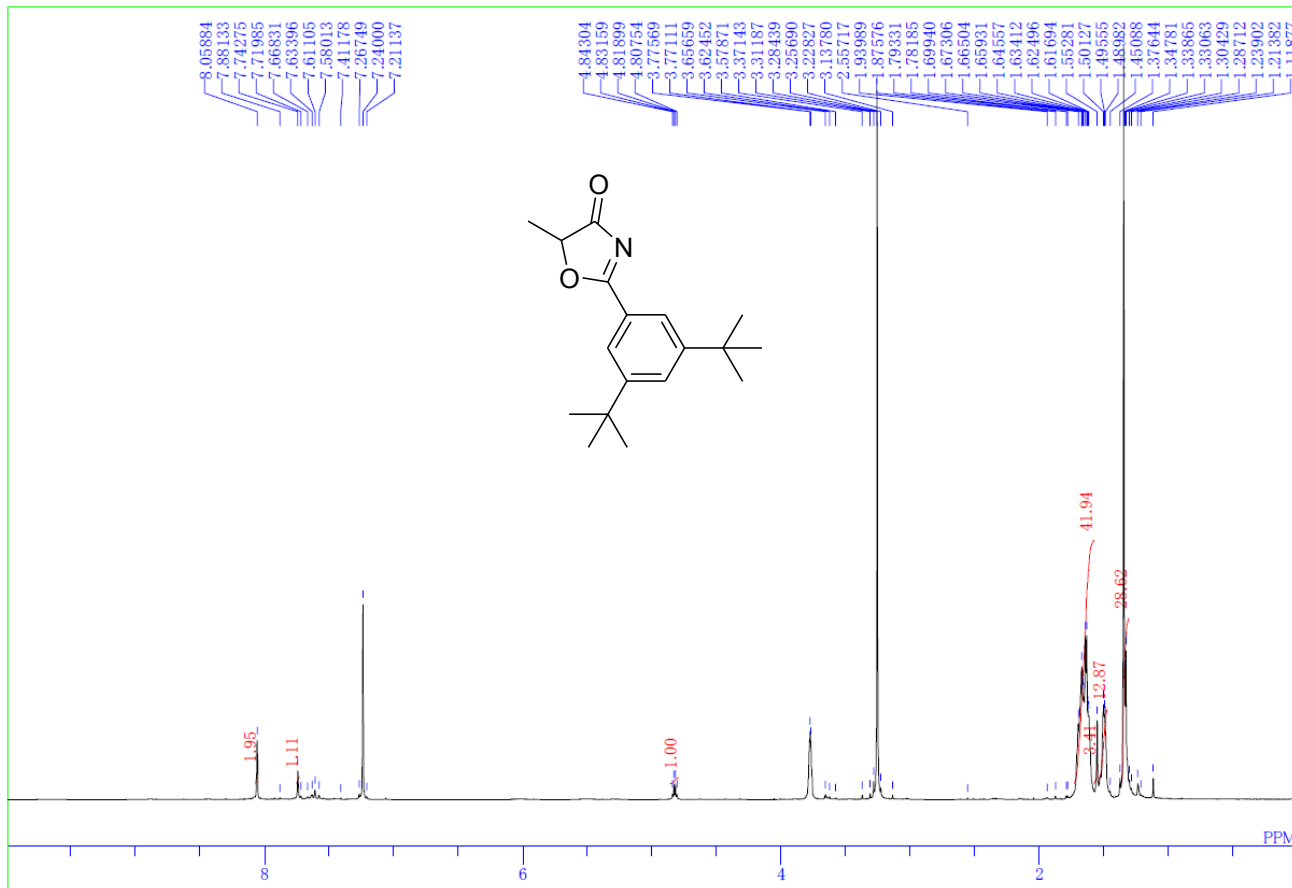


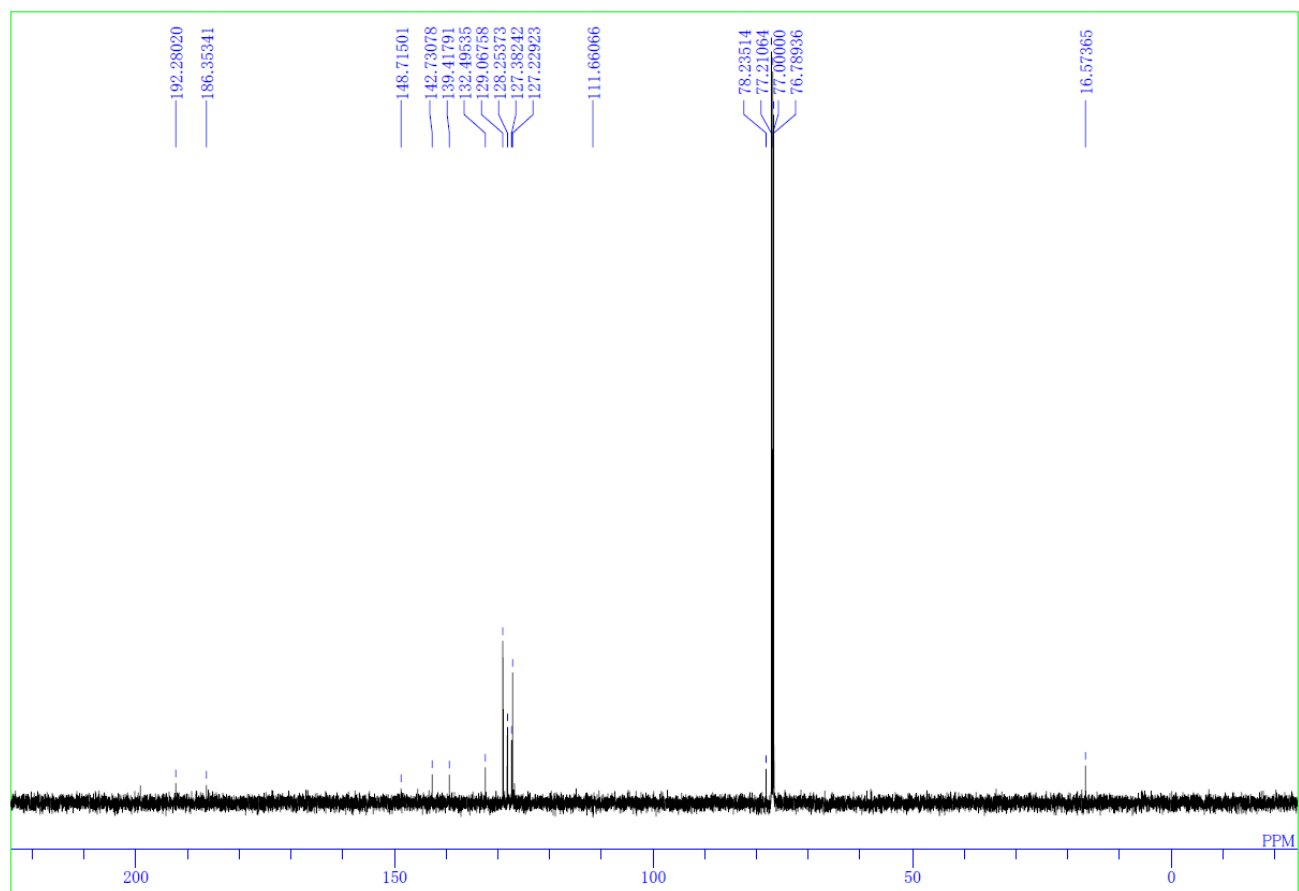
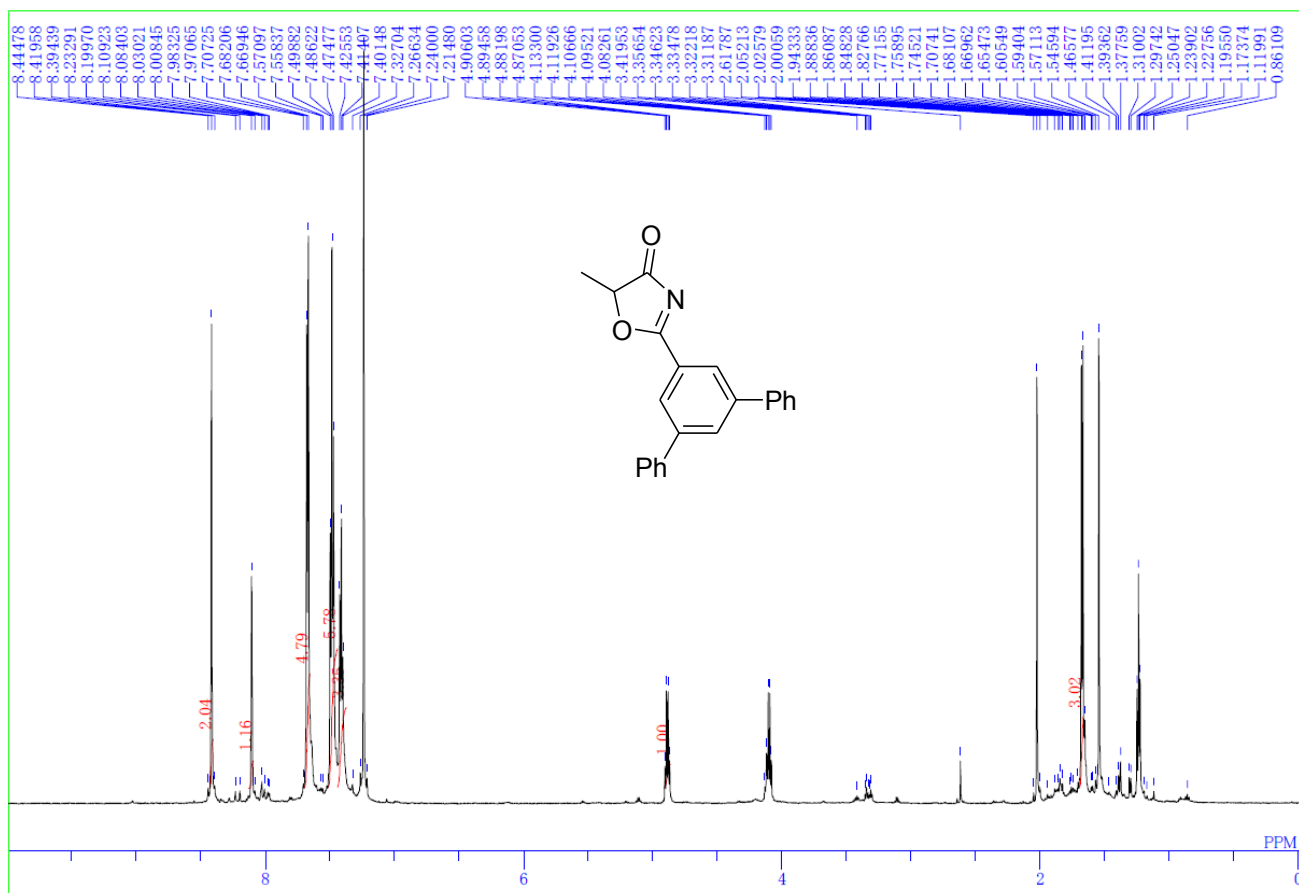
were removed by azeotroping with toluene (3 x 5 ml) to give the crude product (carboxylic acid). A solution of the crude product in MeOH (2.4 ml) was added H_2SO_4 (118 μl) at 0 $^{\circ}\text{C}$, and then refluxed for 22.5 h. The resulting reaction mixture was extracted three times with EtOAc, washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the crude product. The crude mixture was purified by SiO_2 -column chromatography (hexane-EtOAc = 3 : 2) to give the product **11** (29.3 mg, 0.145 mmol, 42% yield).

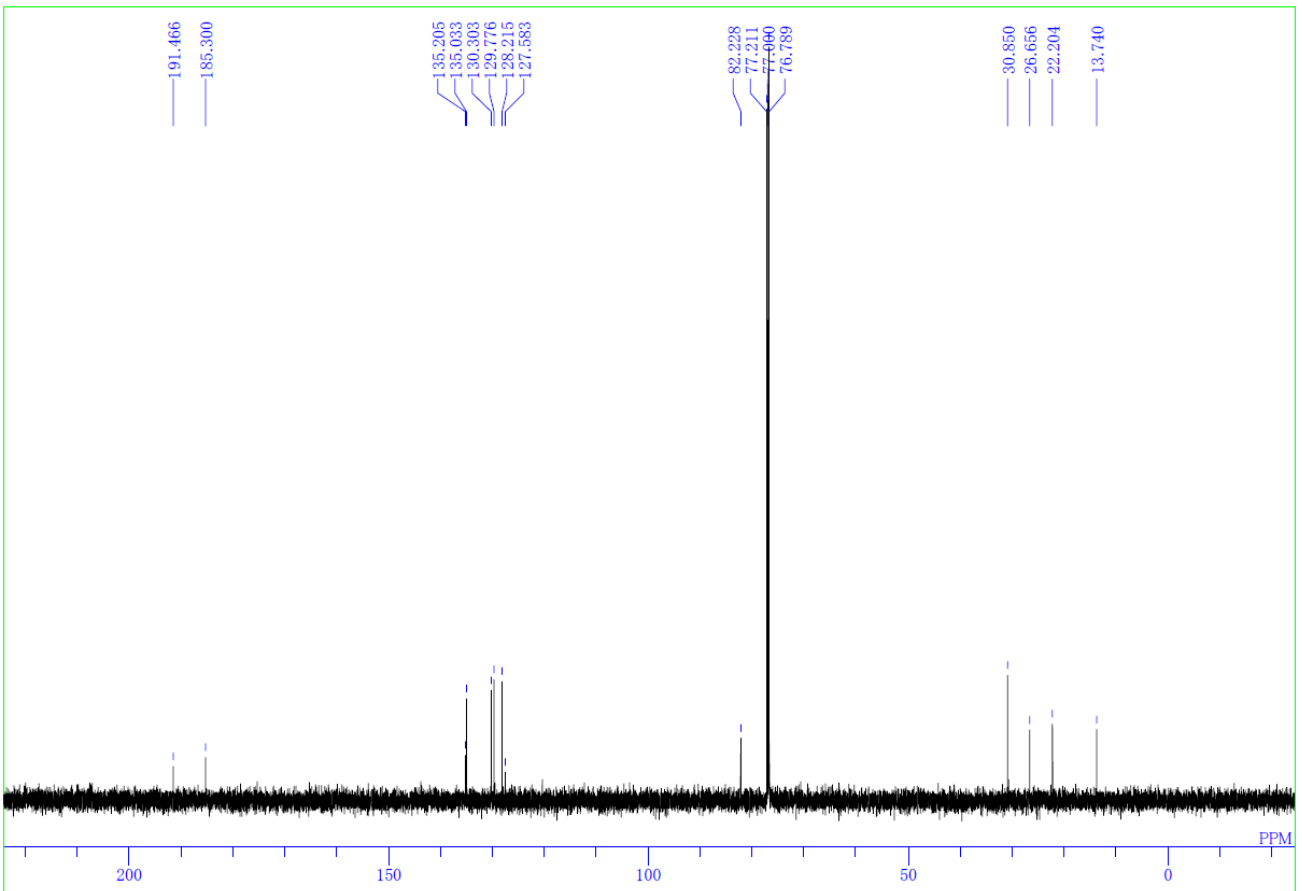
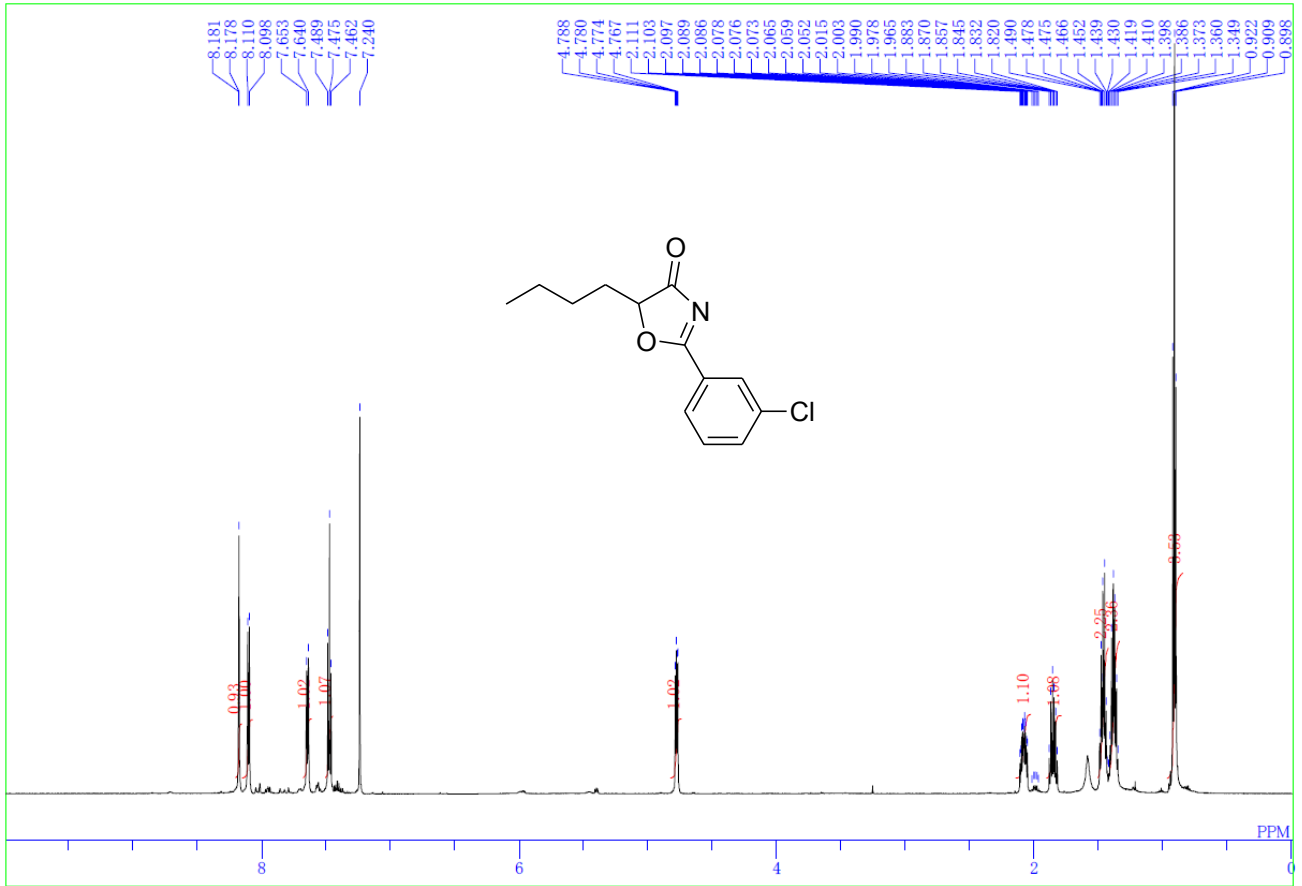
yellow oil, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.04-1.13 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.37-1.45 (1H, m), 1.49-1.56 (2H, m), 1.61 (1H, dt, $J = 3.4$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.4$ Hz), 1.71 (1H, dt, $J = 4.2$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.4$ Hz), 2.09 (3H, s), 2.39 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.74 (3H, s), ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 23.26, 23.64, 26.12, 29.87, 39.77, 43.45, 52.77, 74.46, 177.60, 208.83, IR (neat) 3503, 2952, 1715, 1457, 1366, 1252, 1169, 1121, 1059, 978 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.9$ (c 1.00, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 225.1103, found: 225.1096, Enantiomeric ratio of the product was determined by chiral GC analysis using a chiral column (Chirasil-DEX-CB). Retention times of **11** were 5.62 (major) and 5.85 (minor) min, when temperature of the column (DEX-CB) was maintained at 160 $^{\circ}\text{C}$.

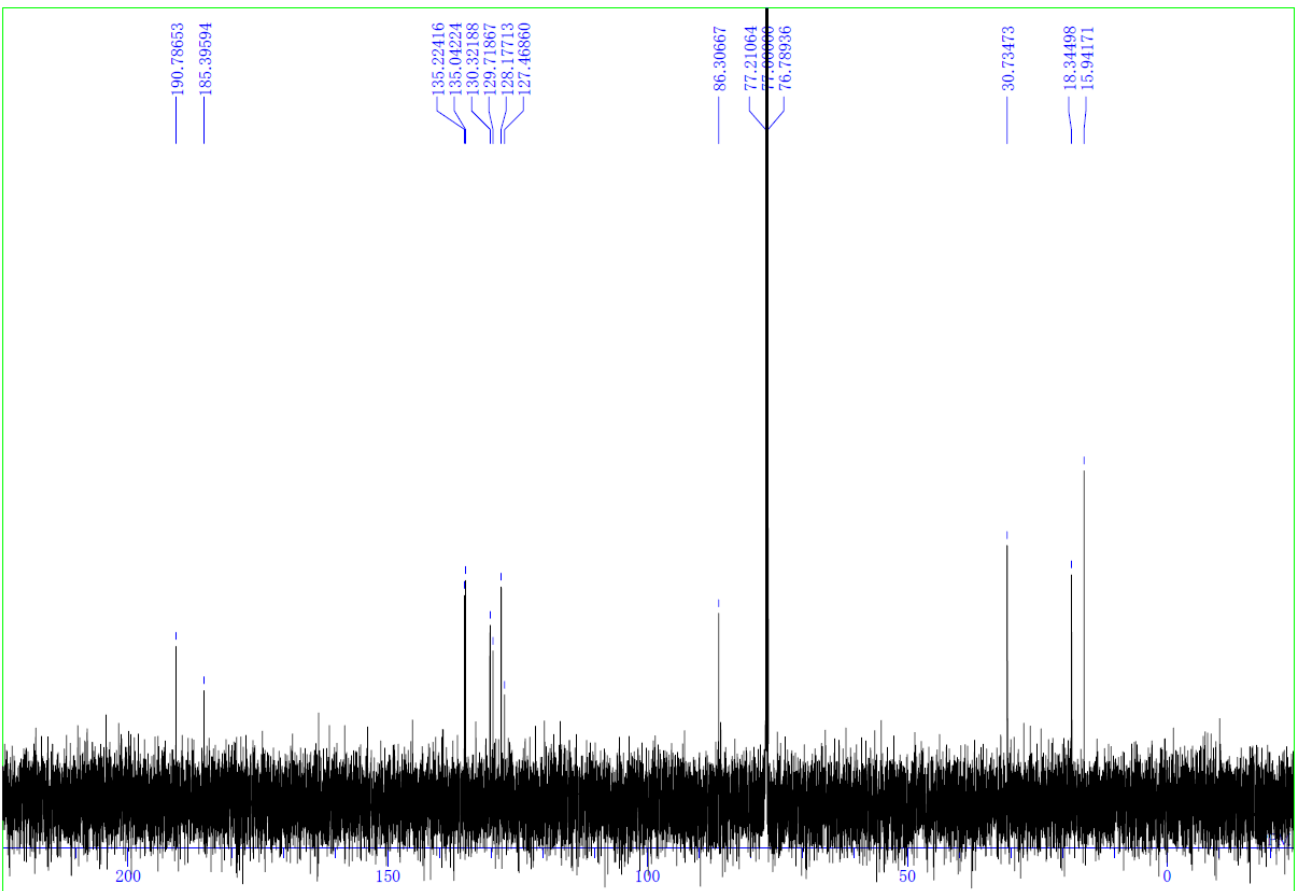
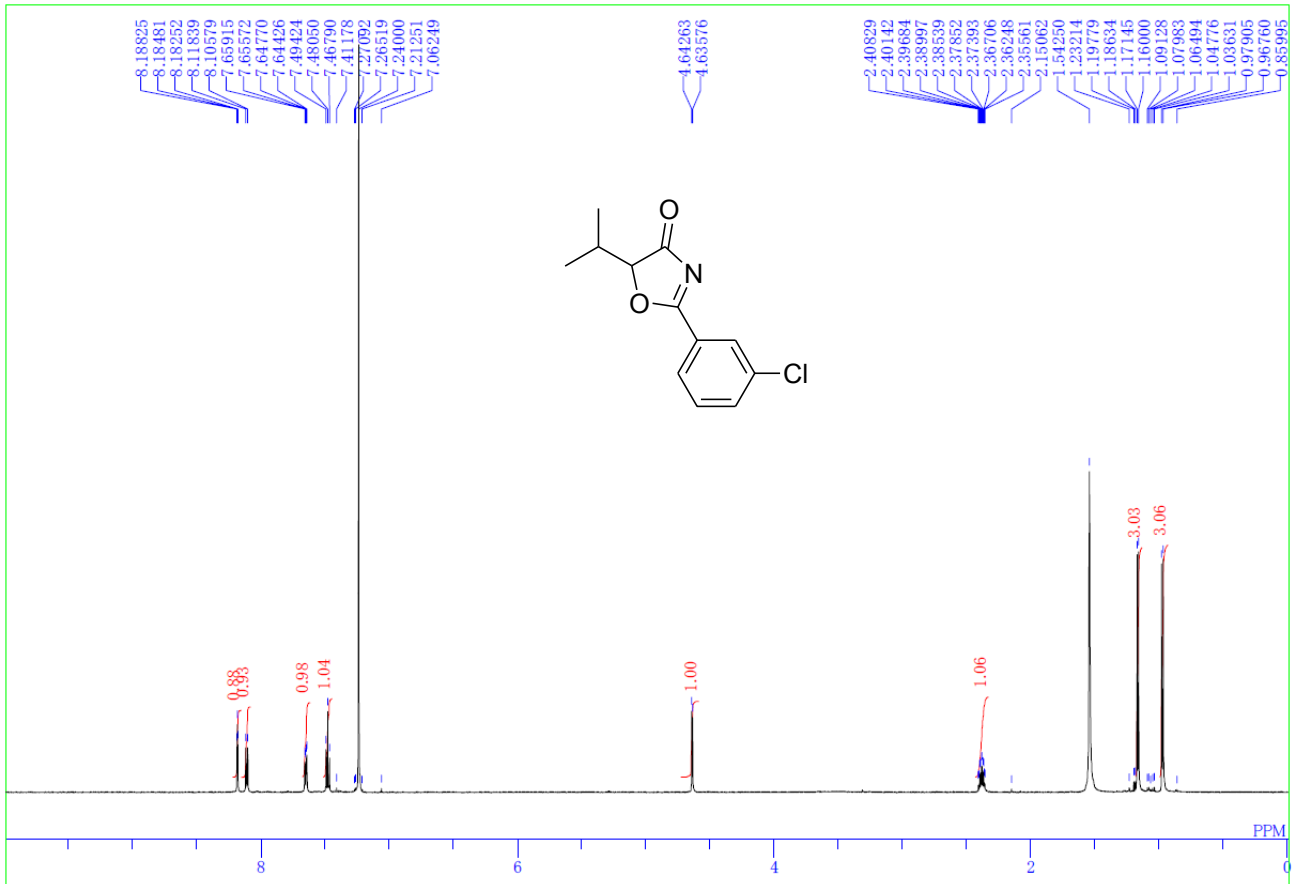


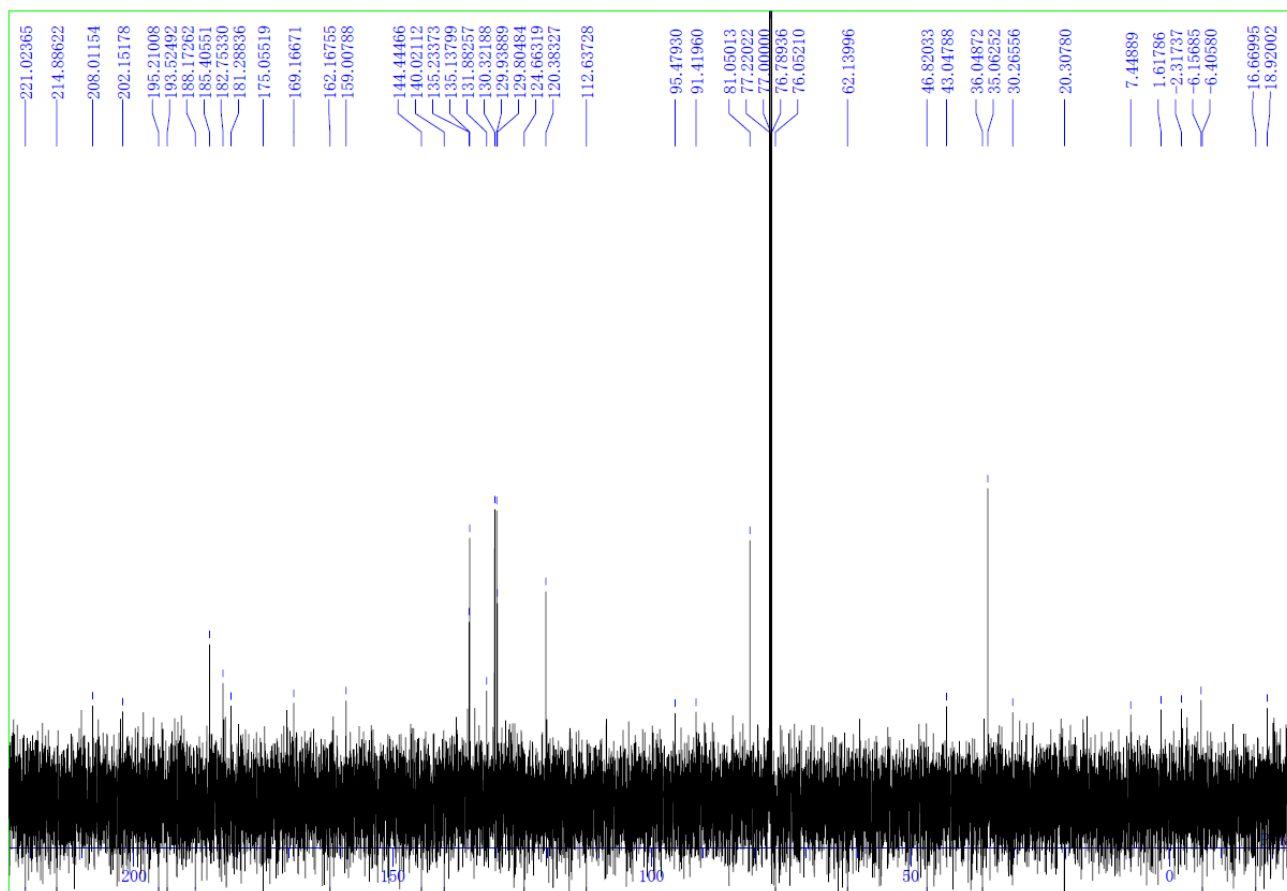
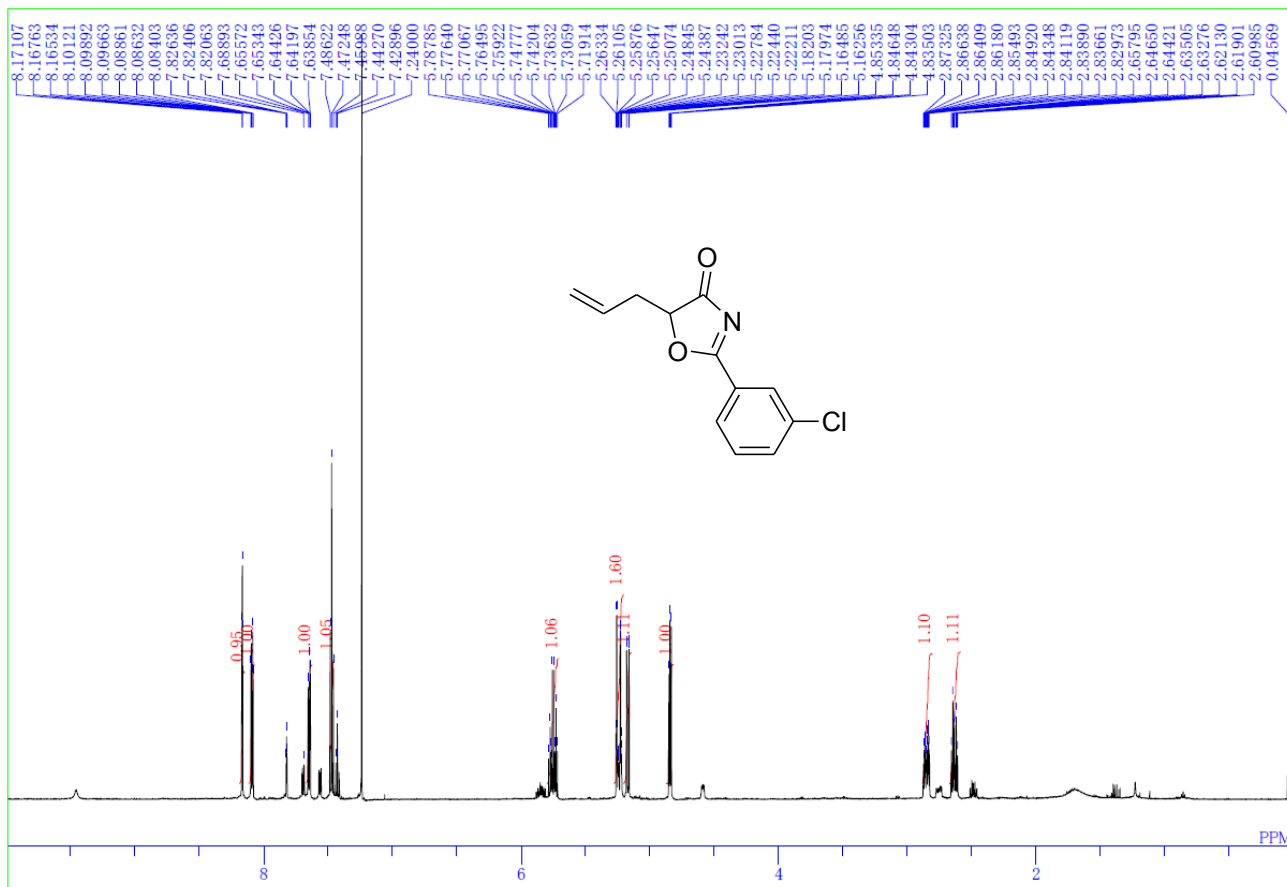


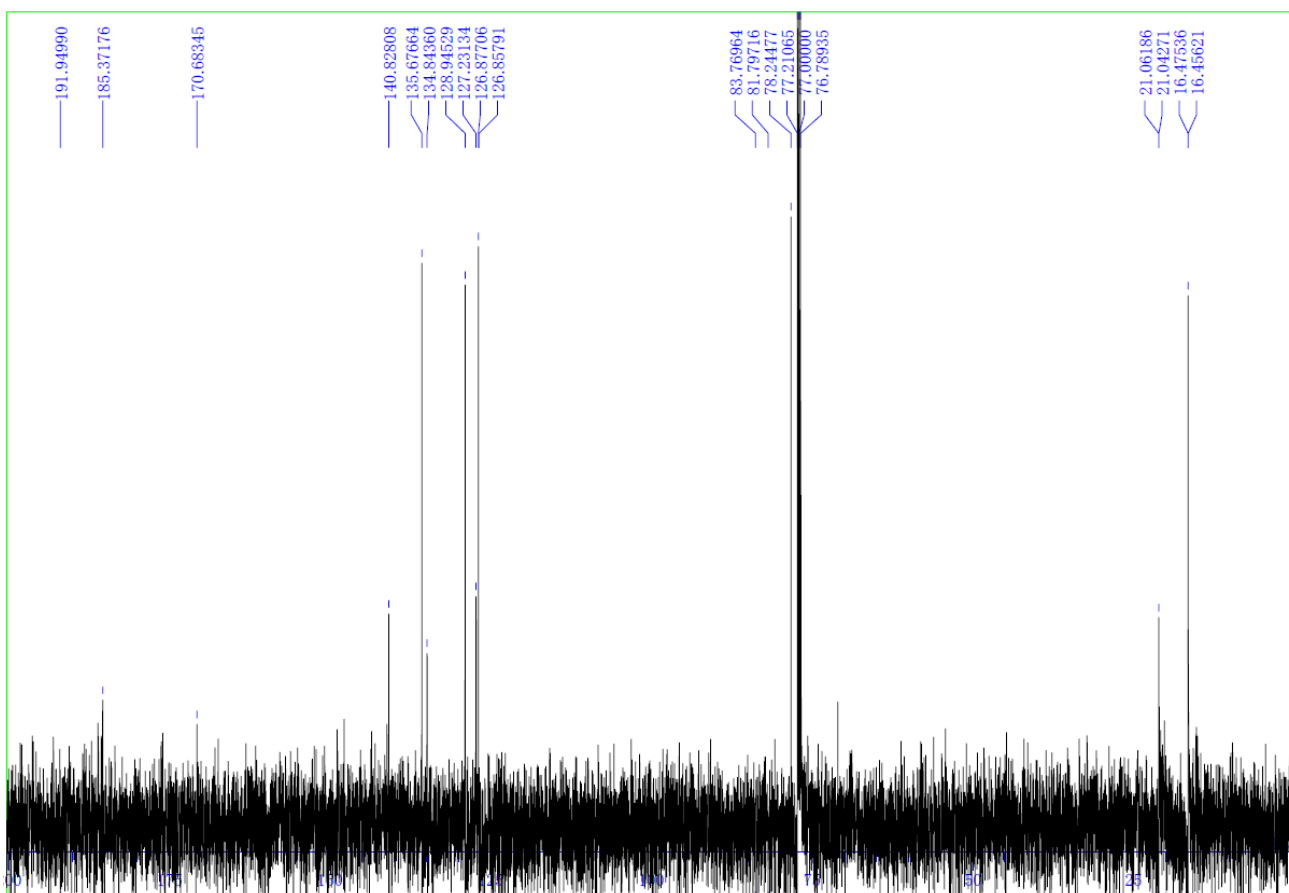
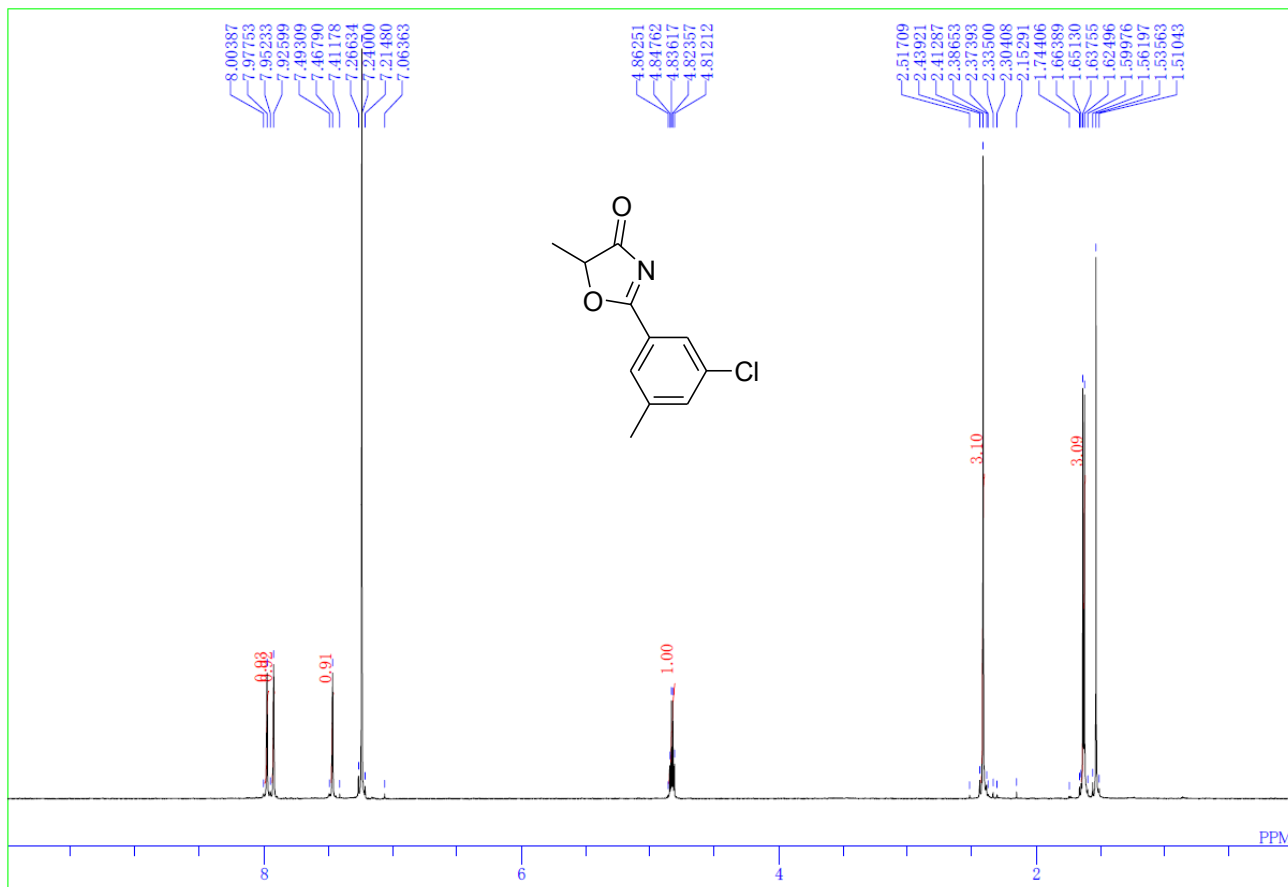


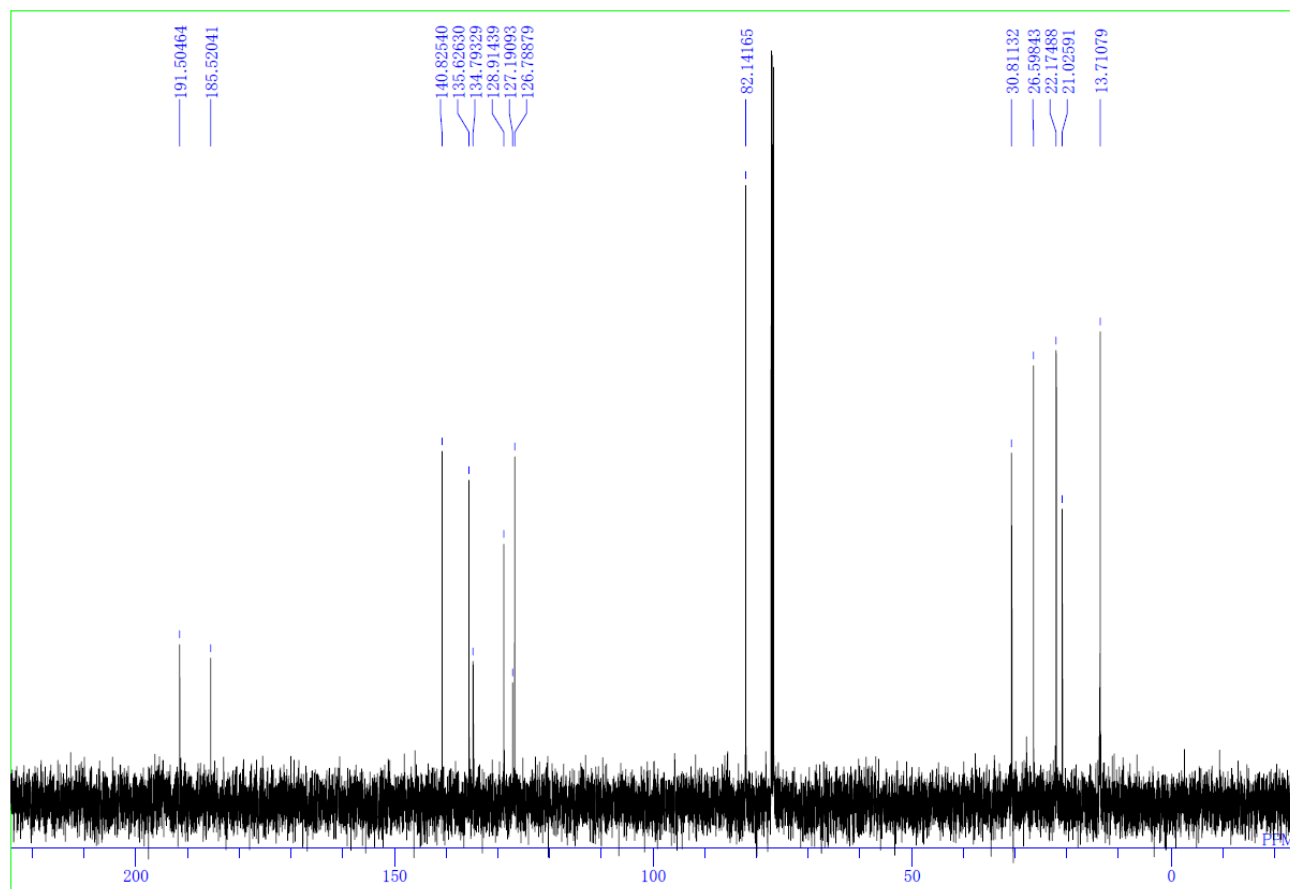
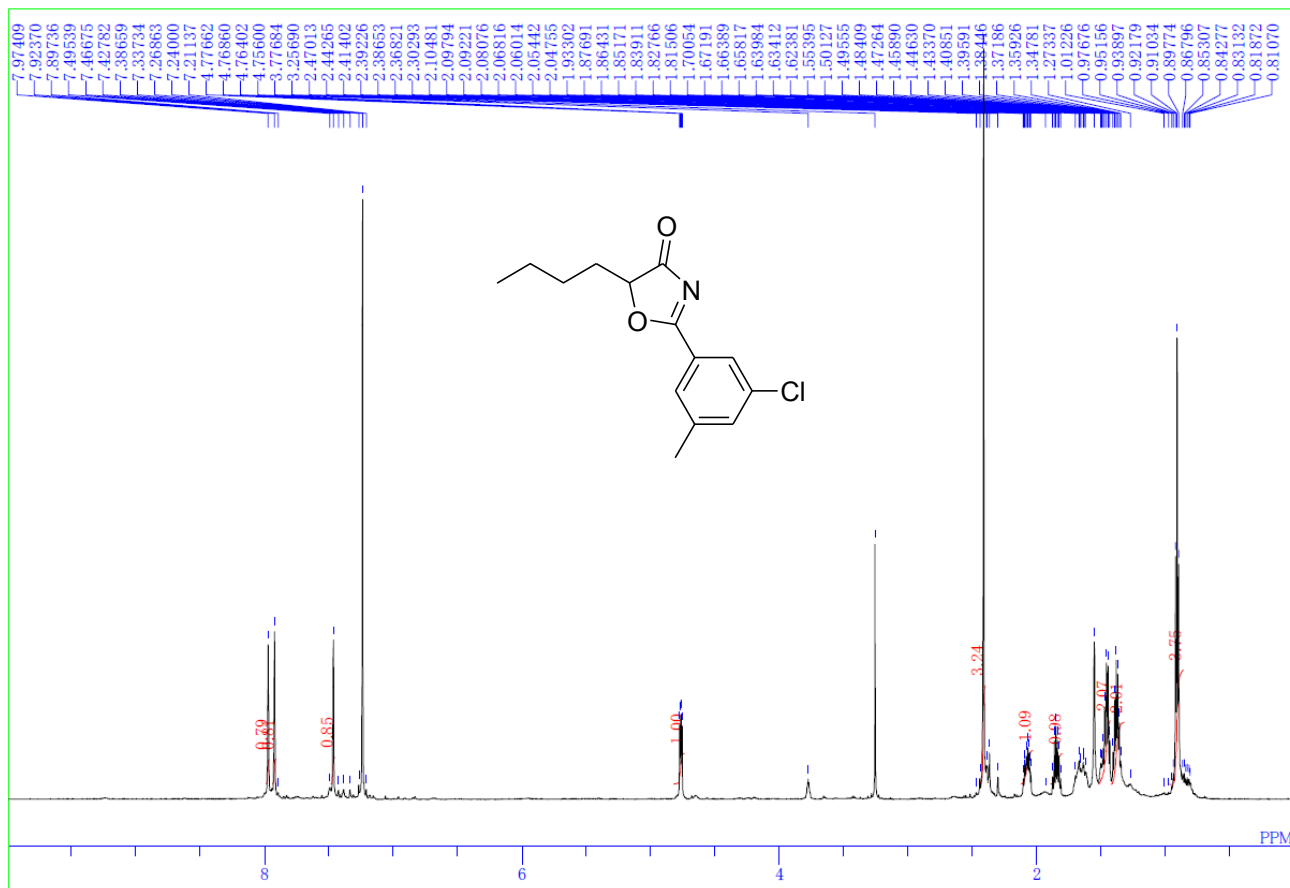


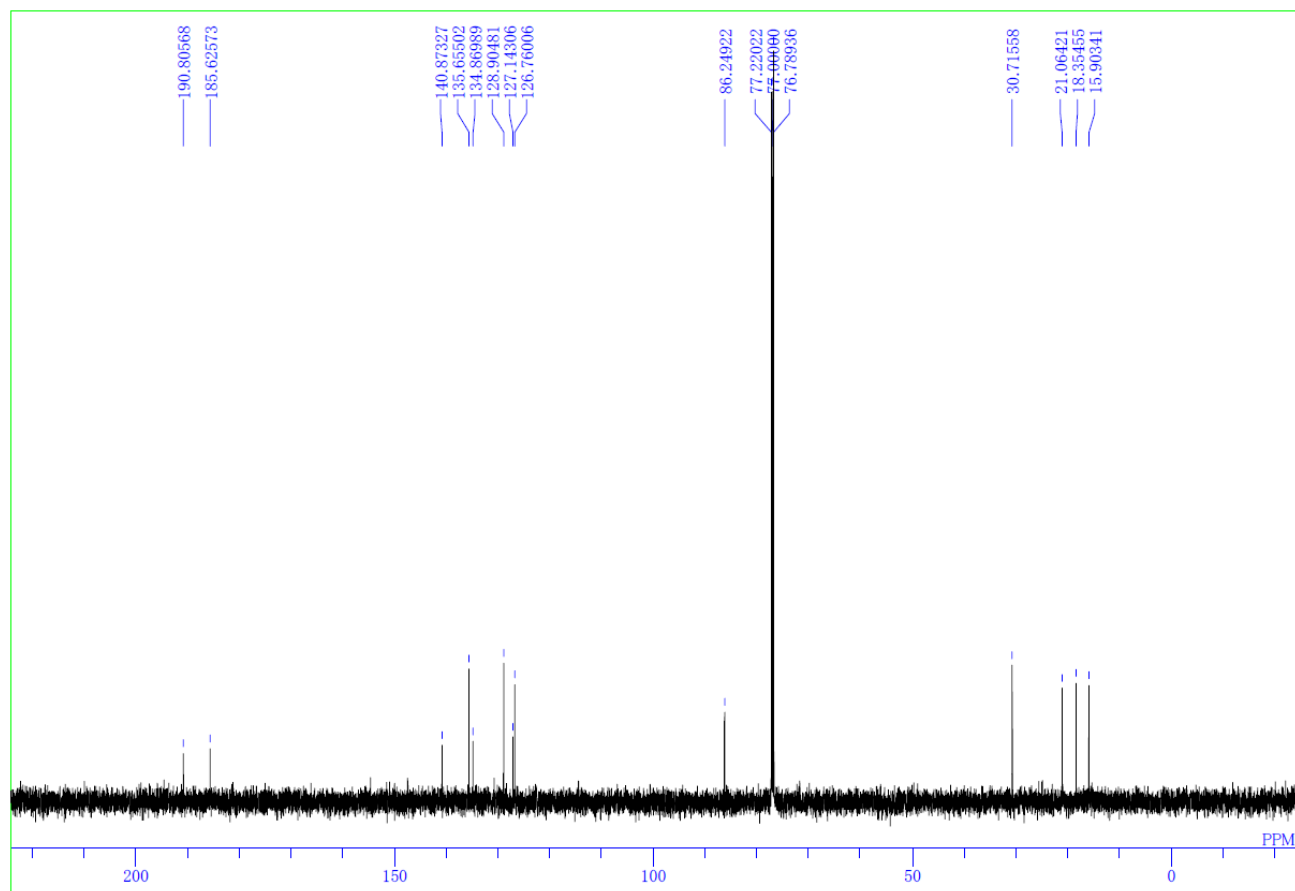
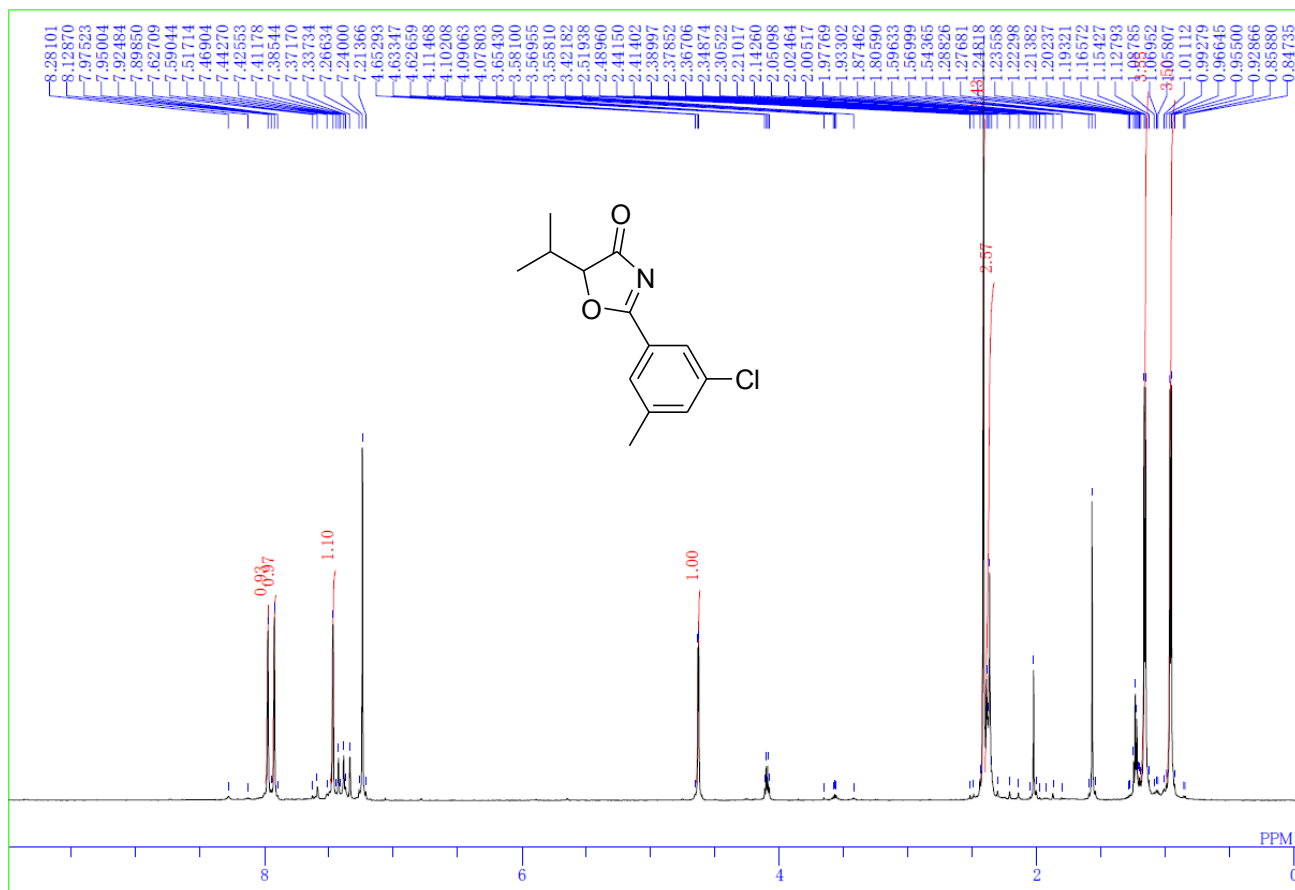


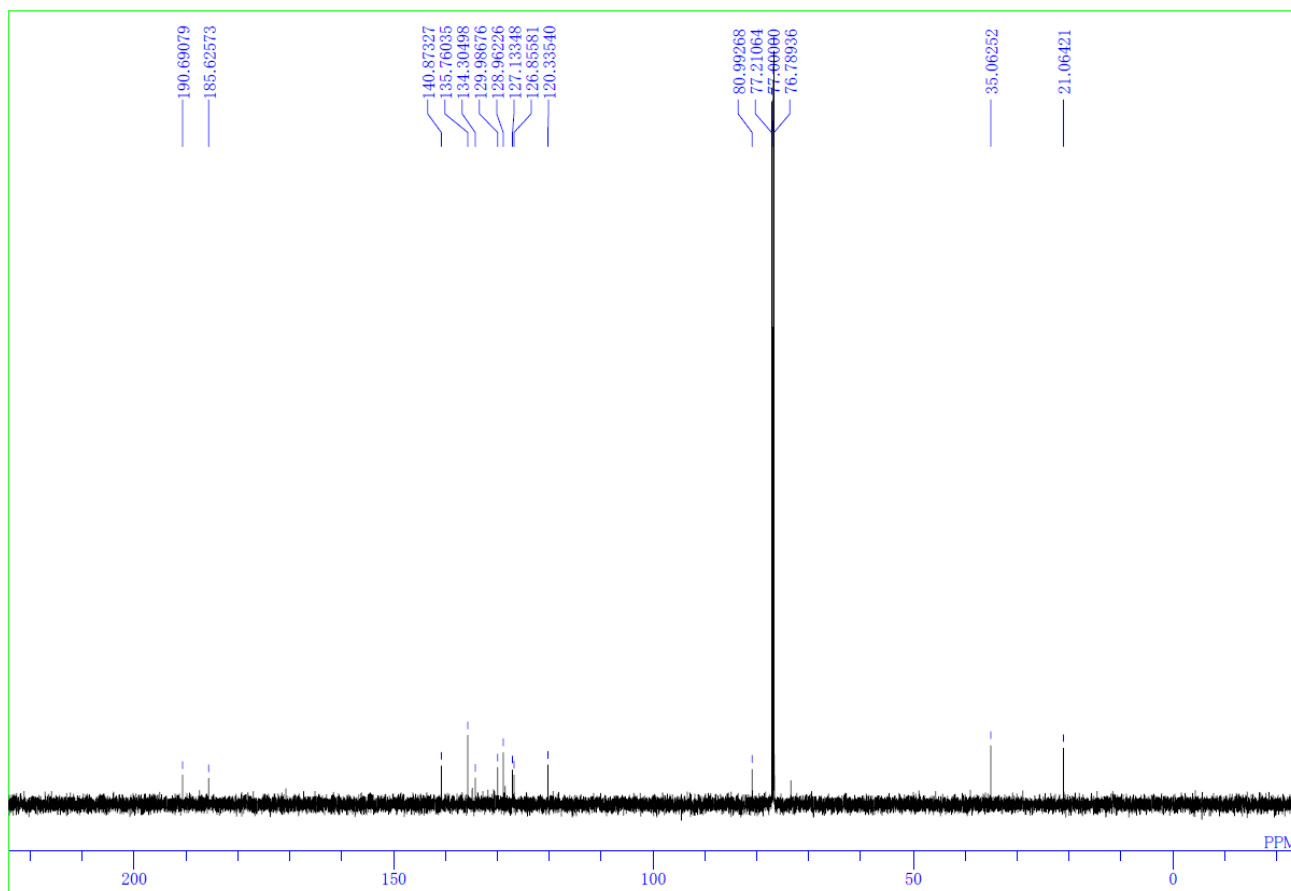
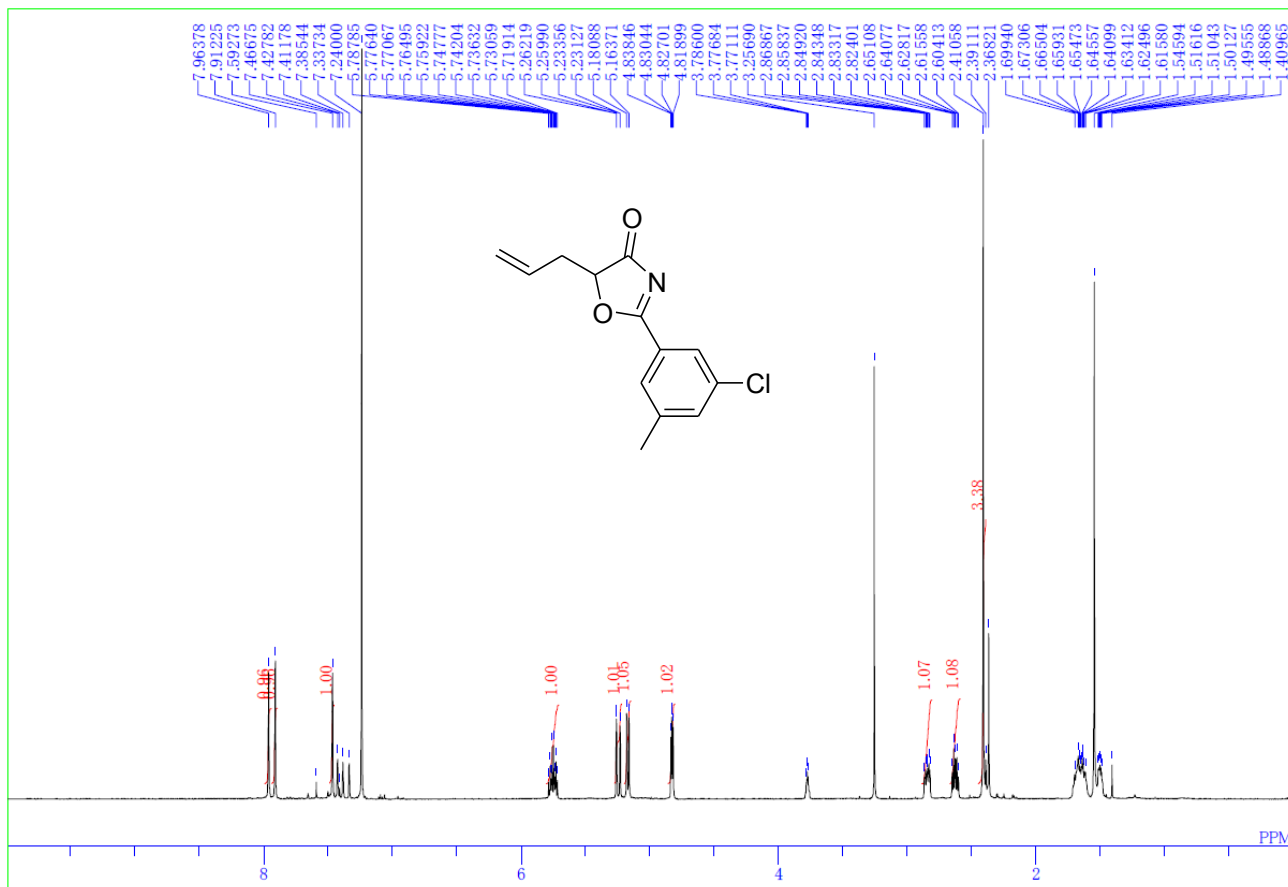


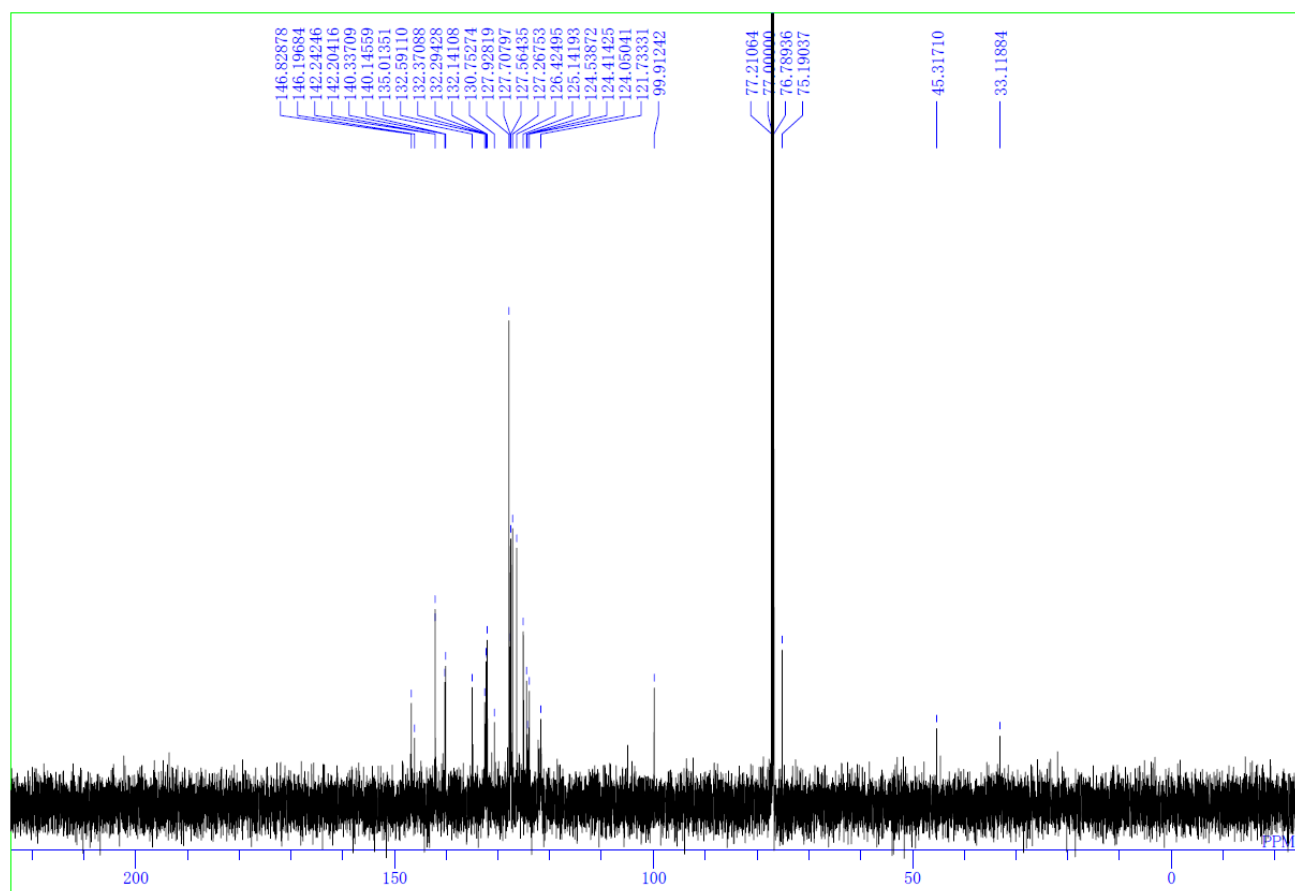
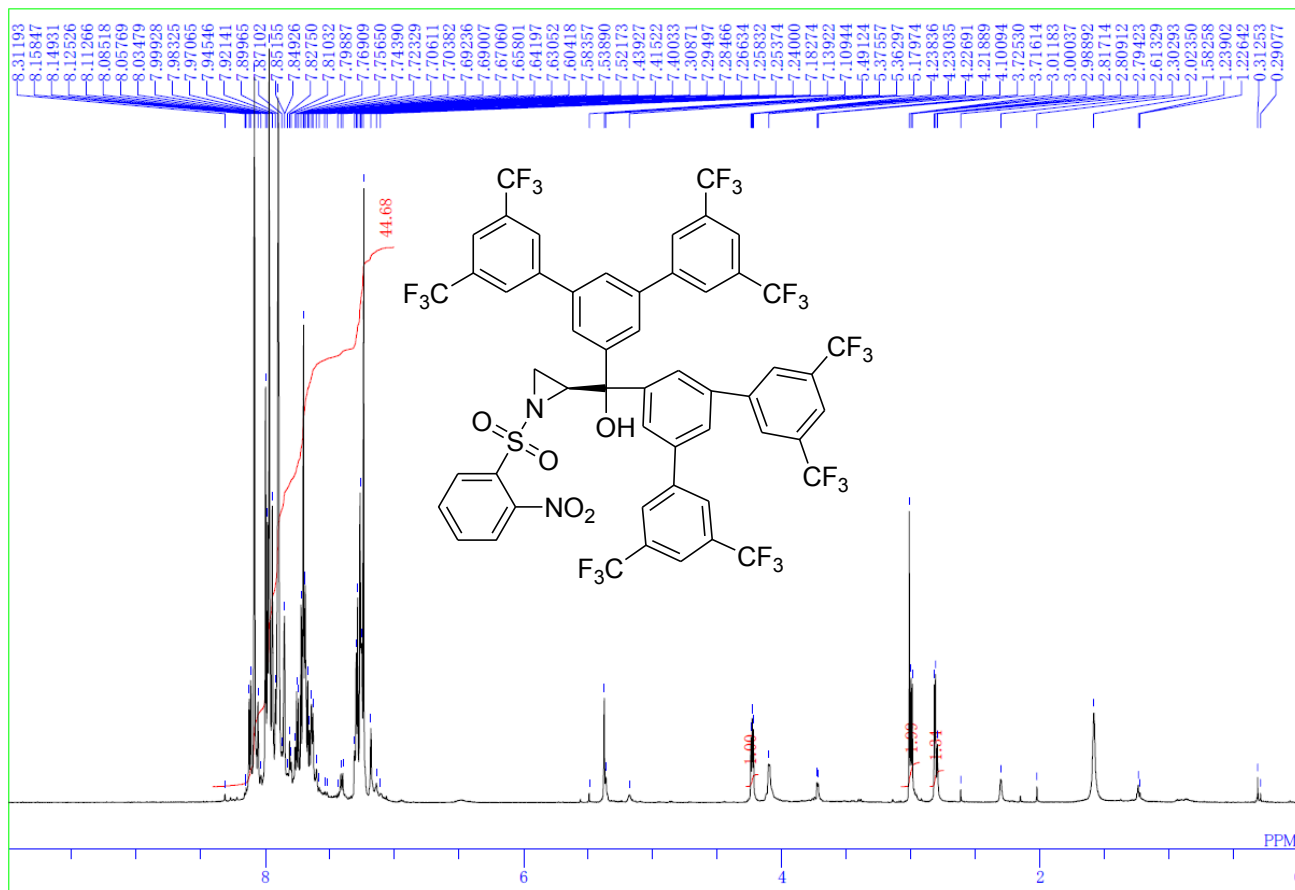


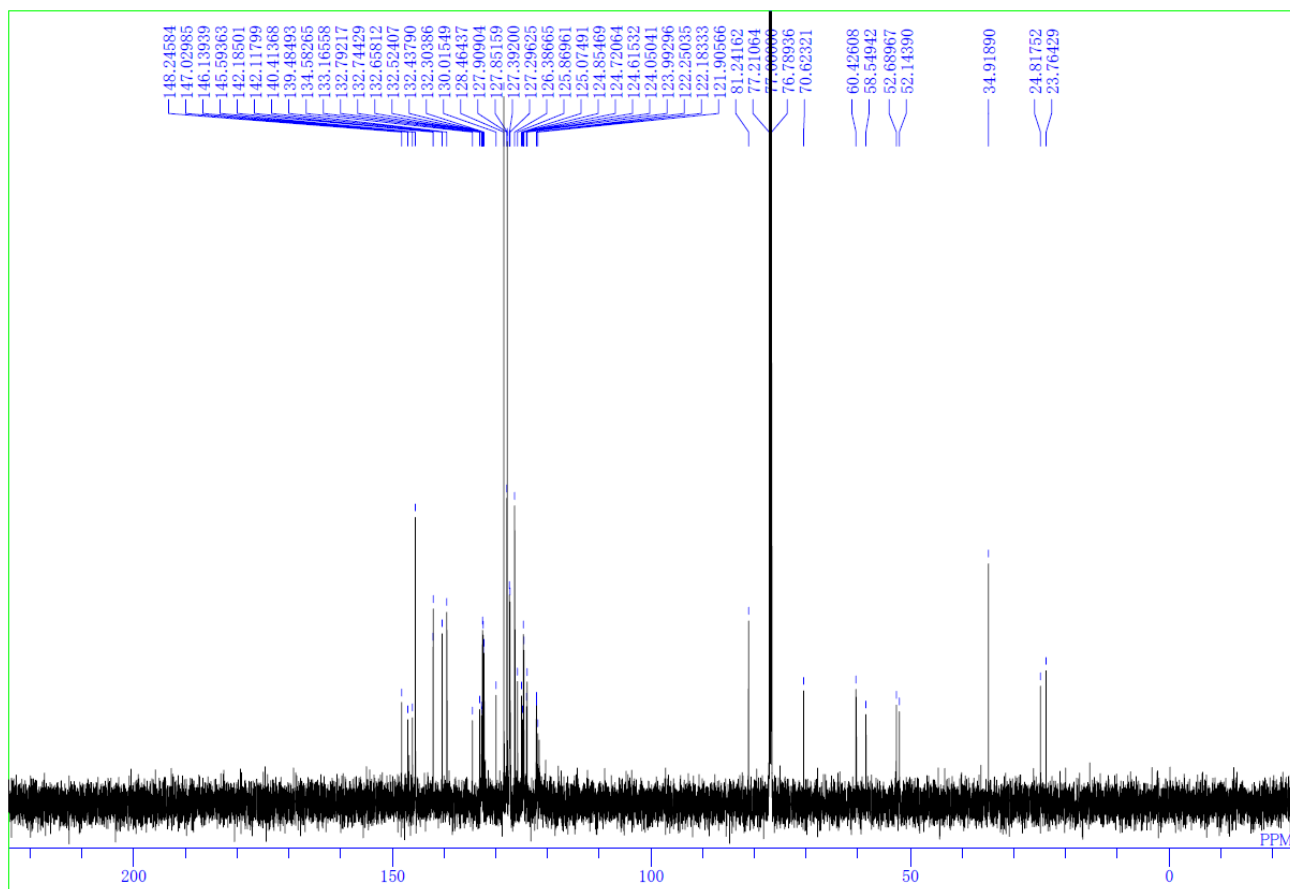
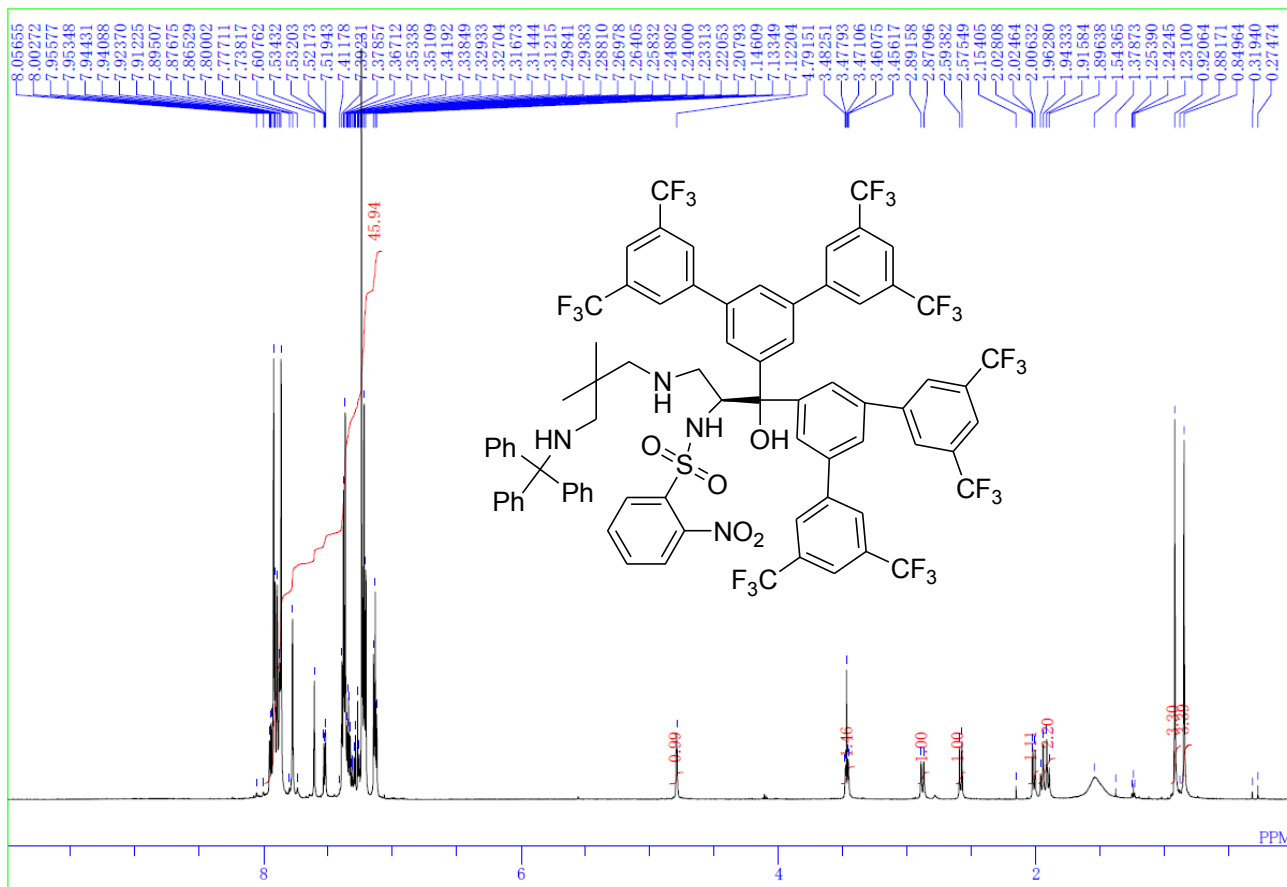


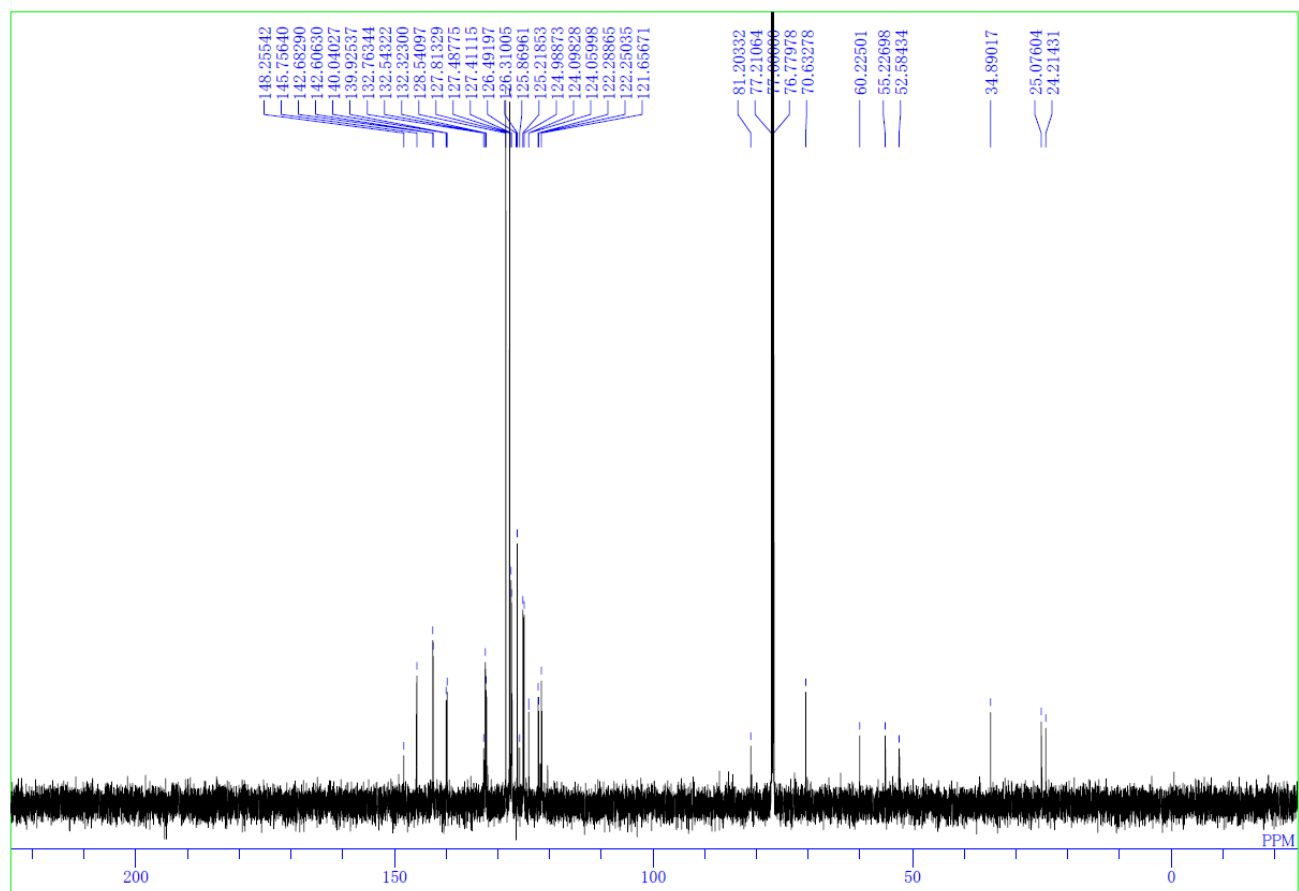
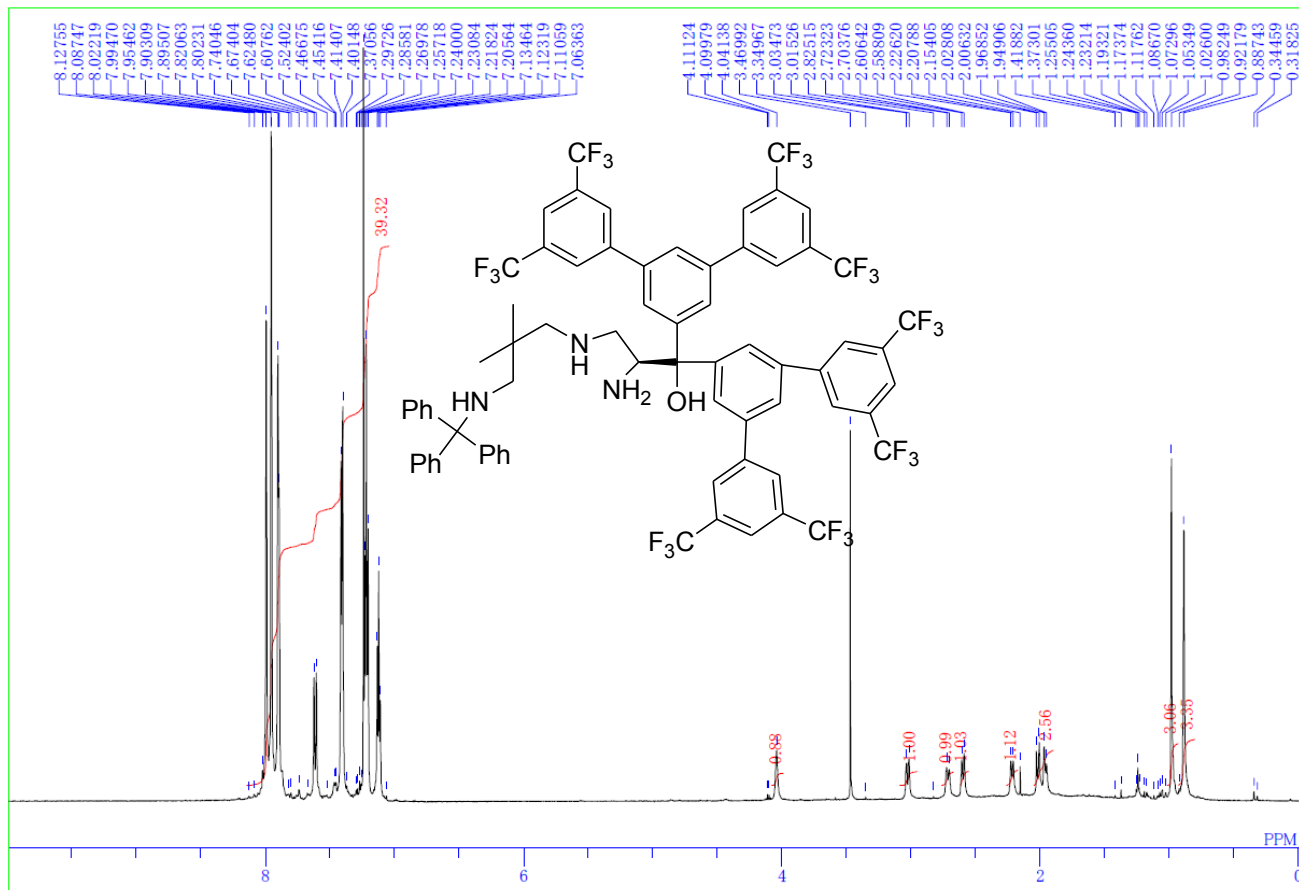


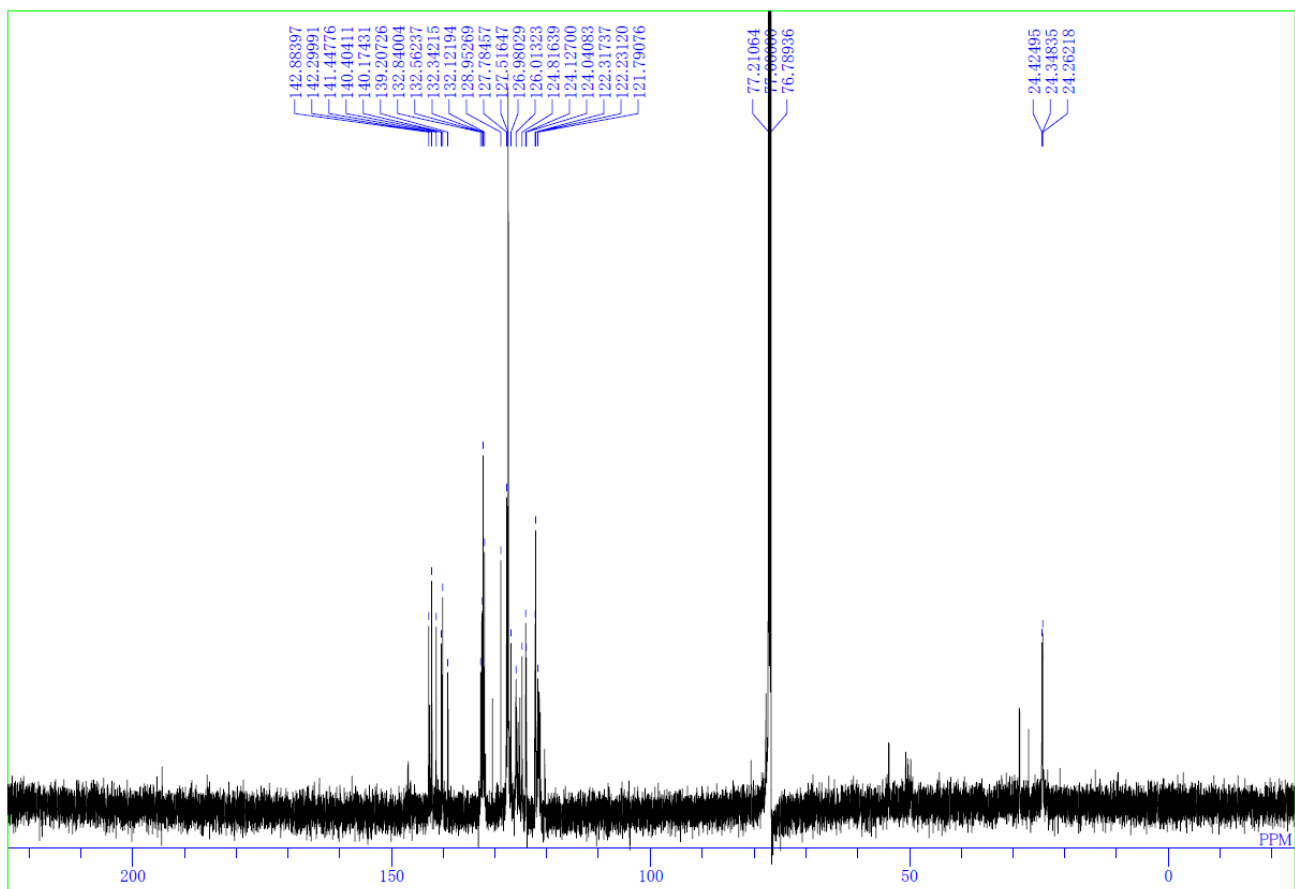
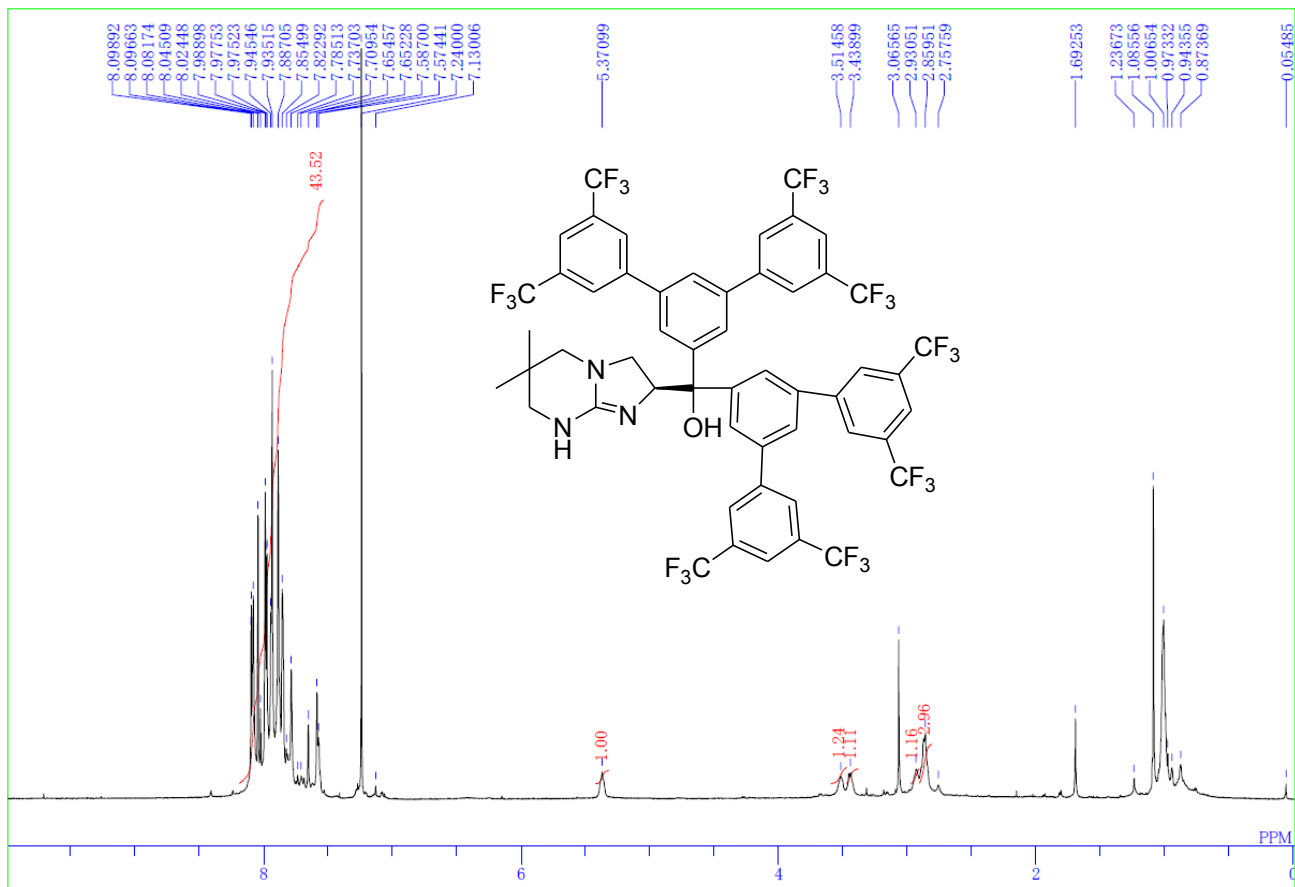


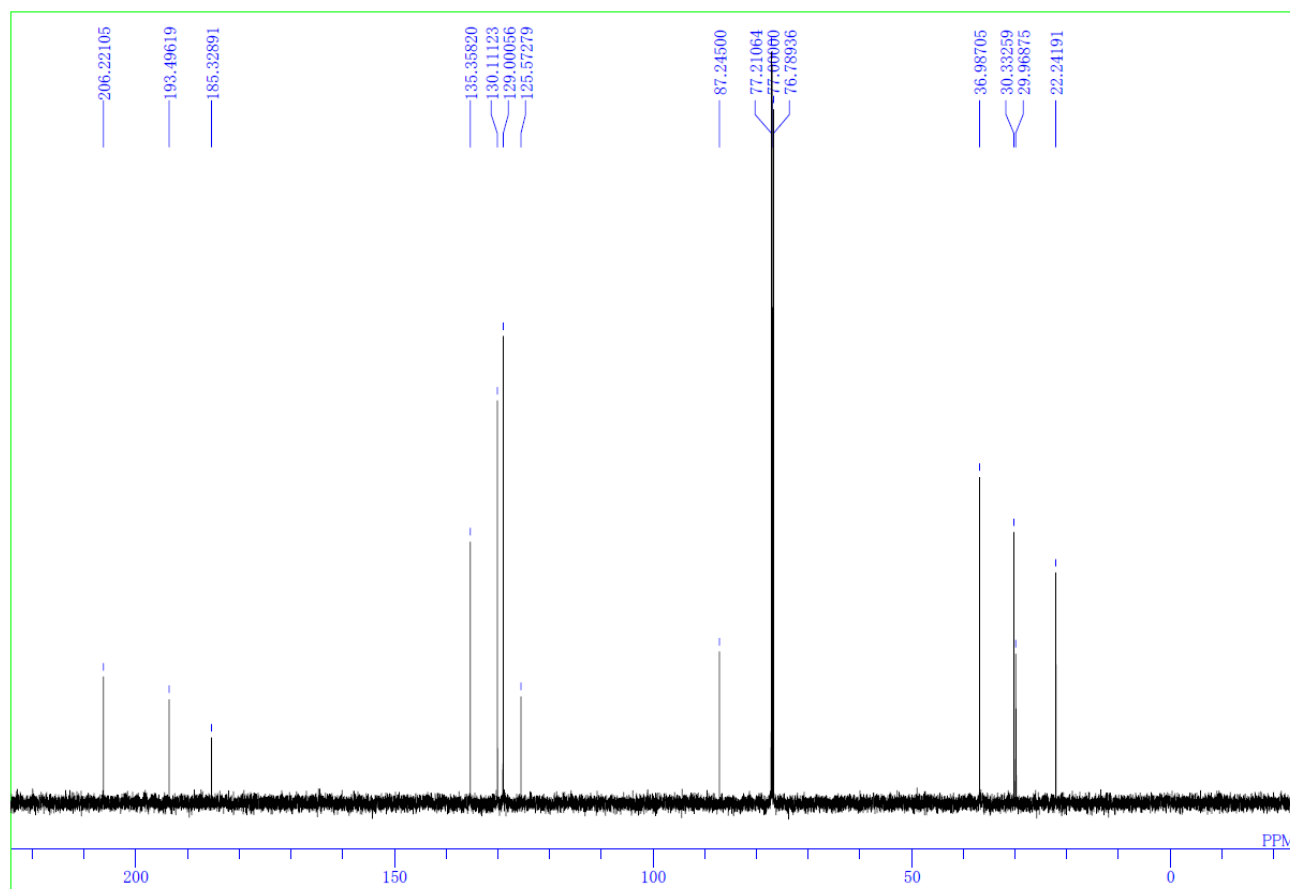
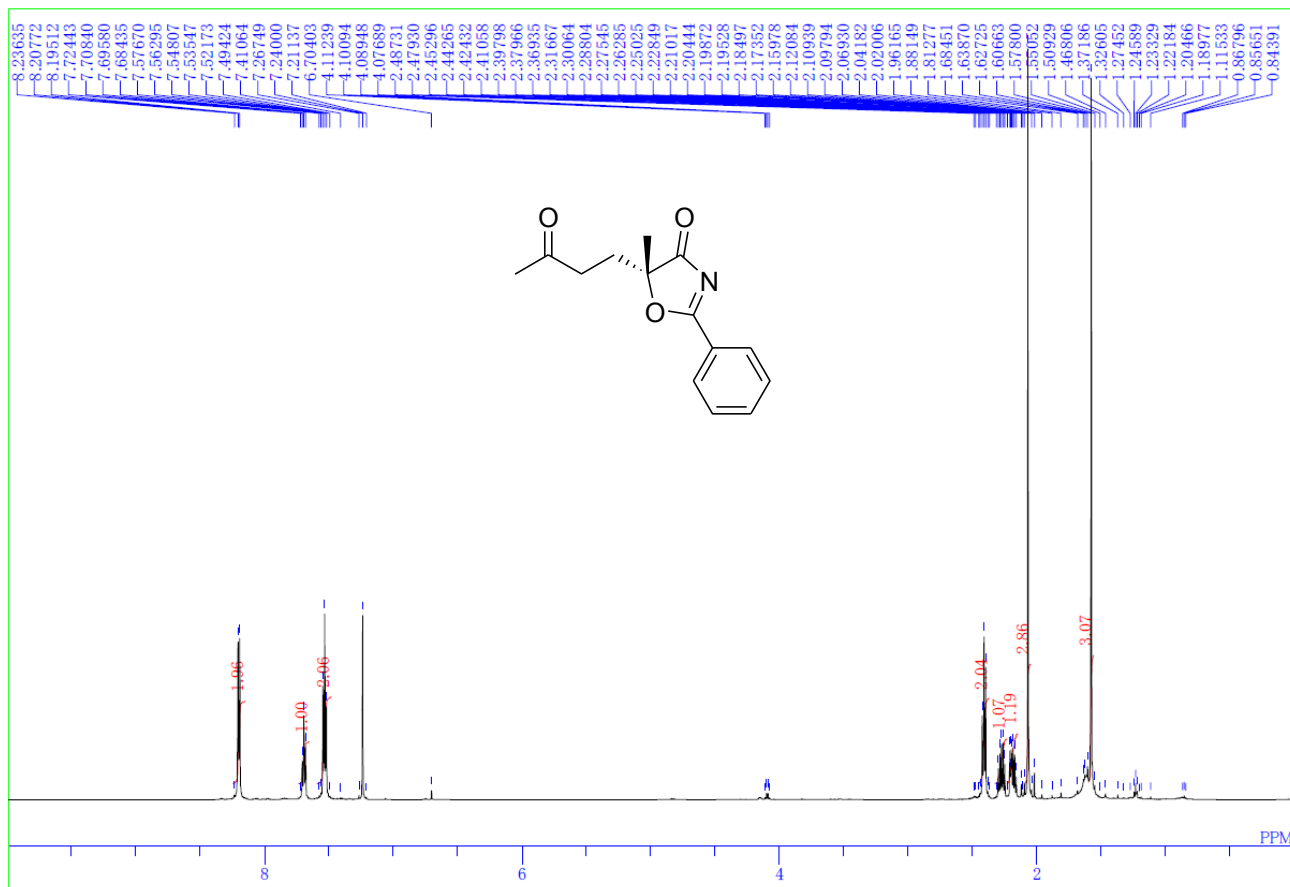


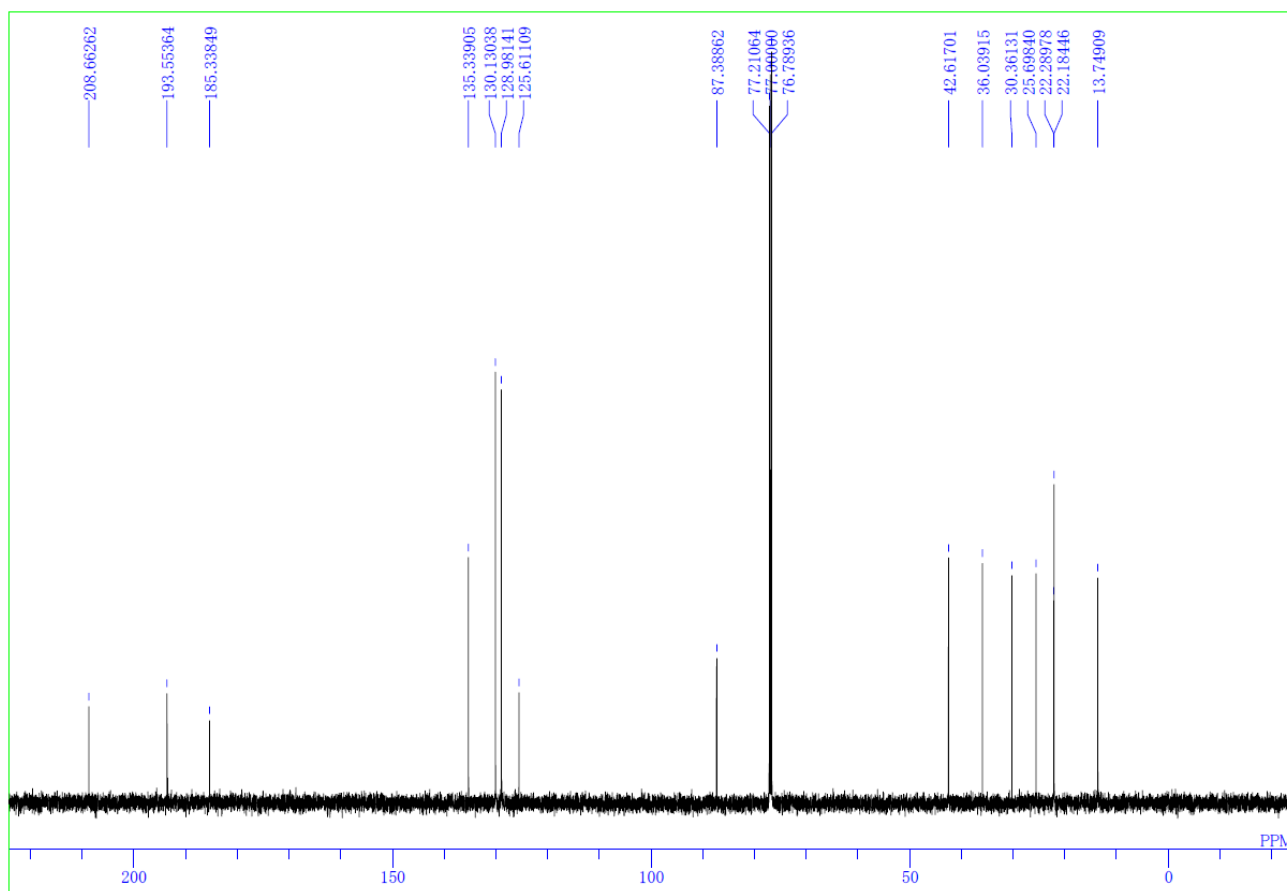
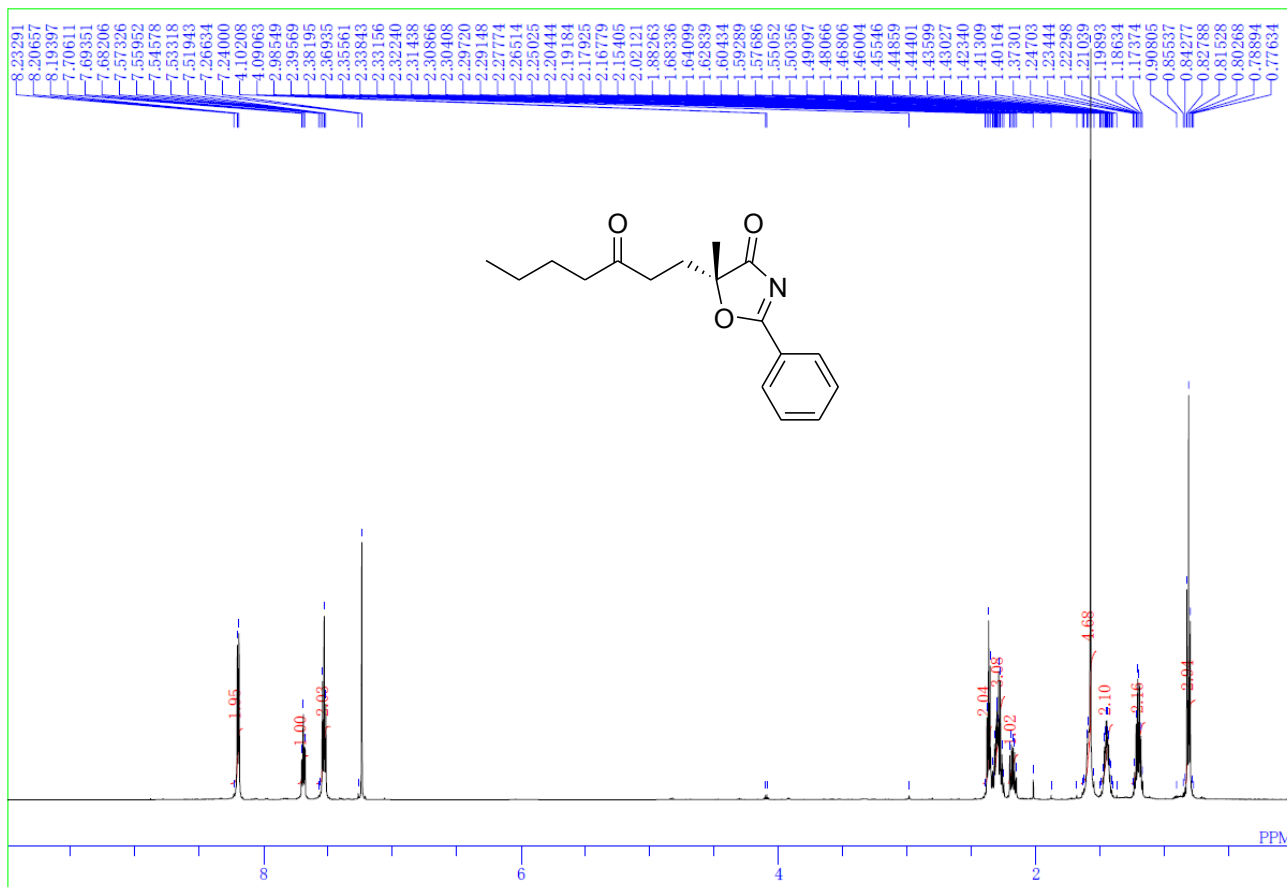


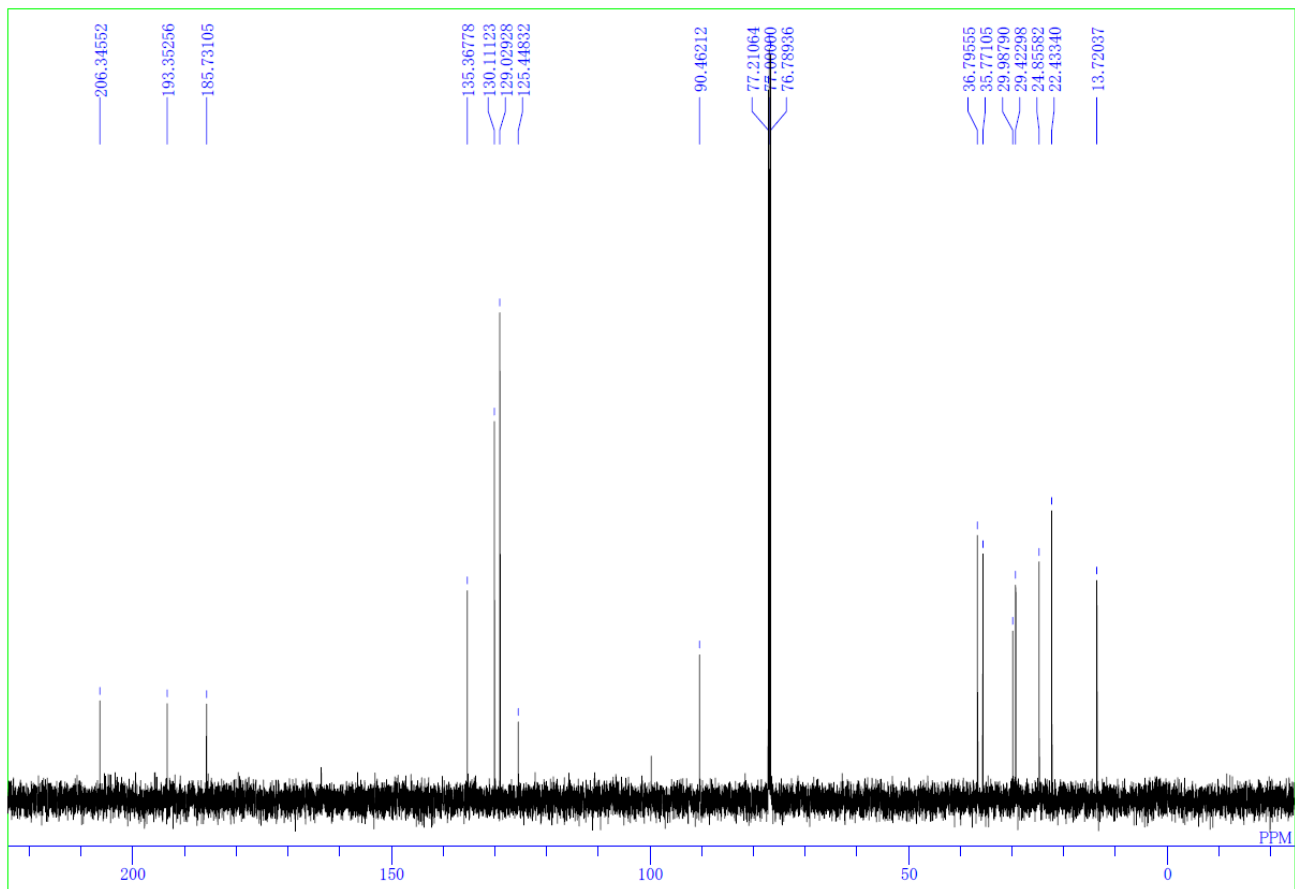
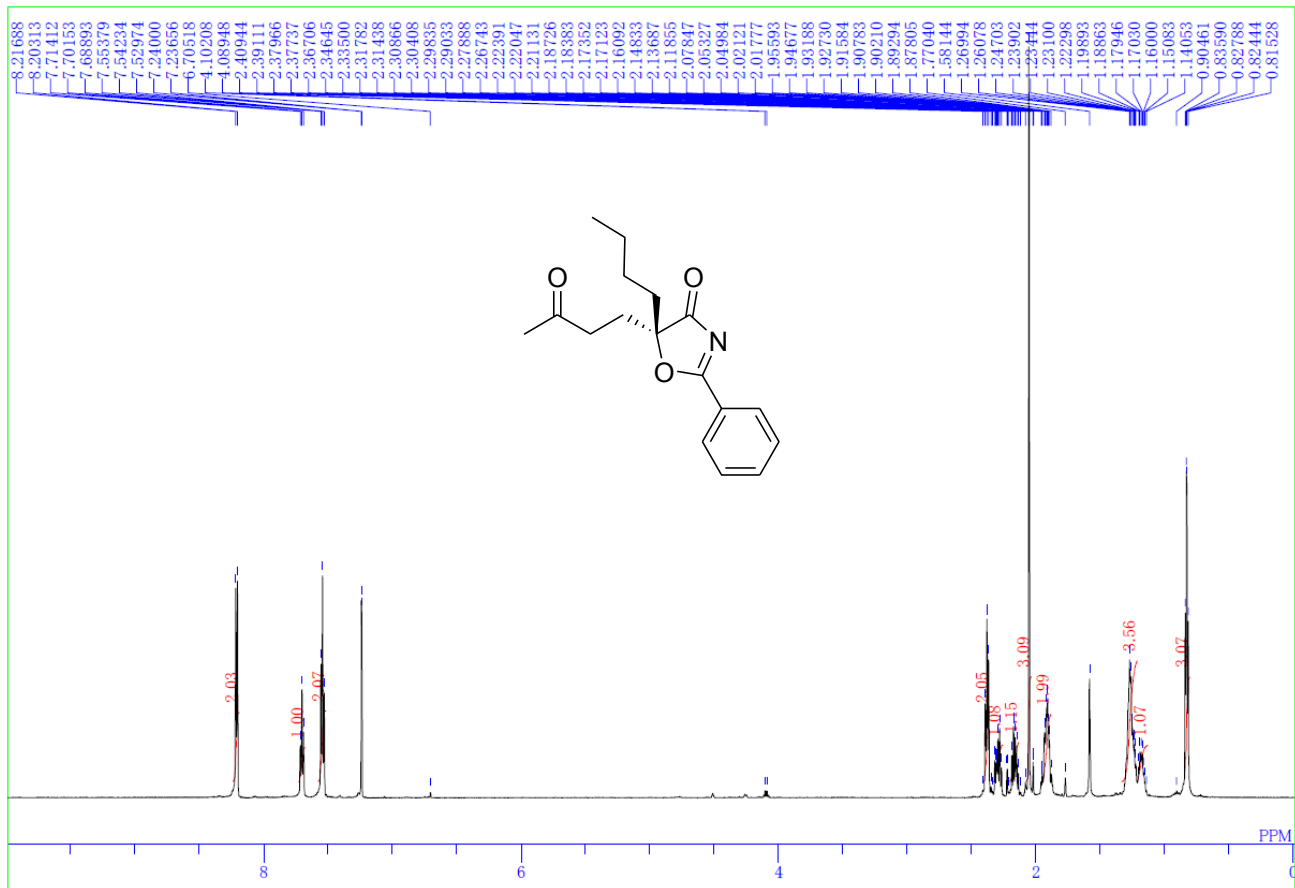


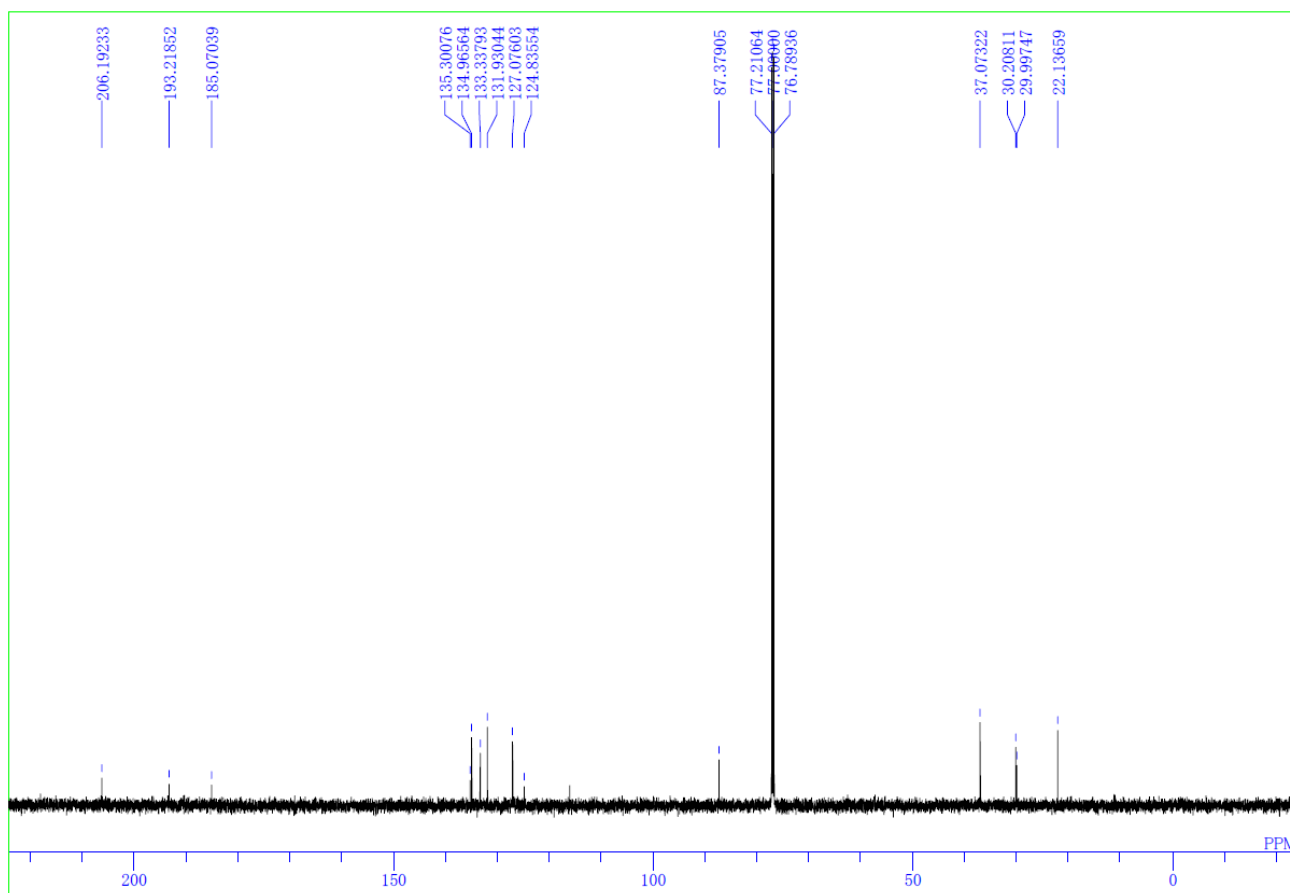
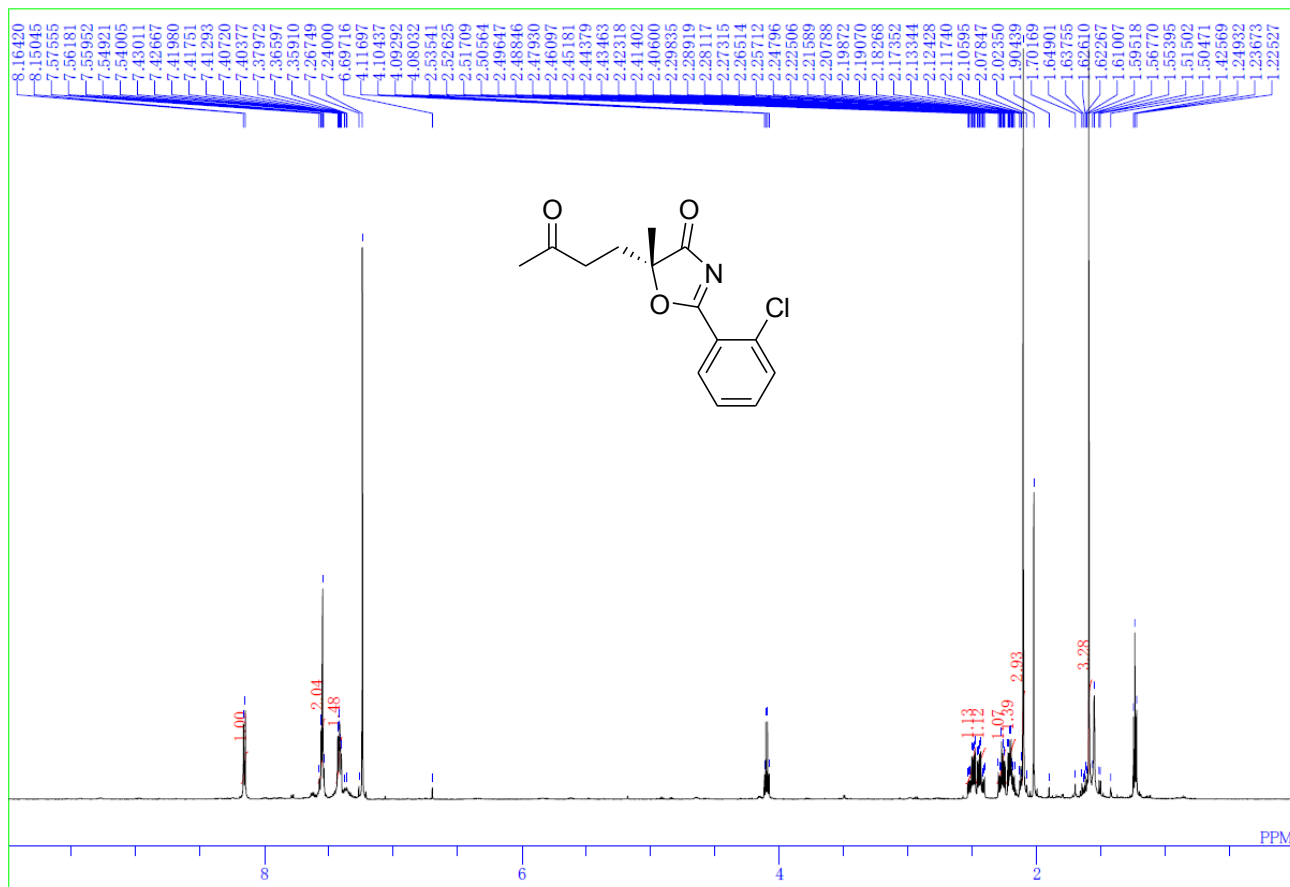


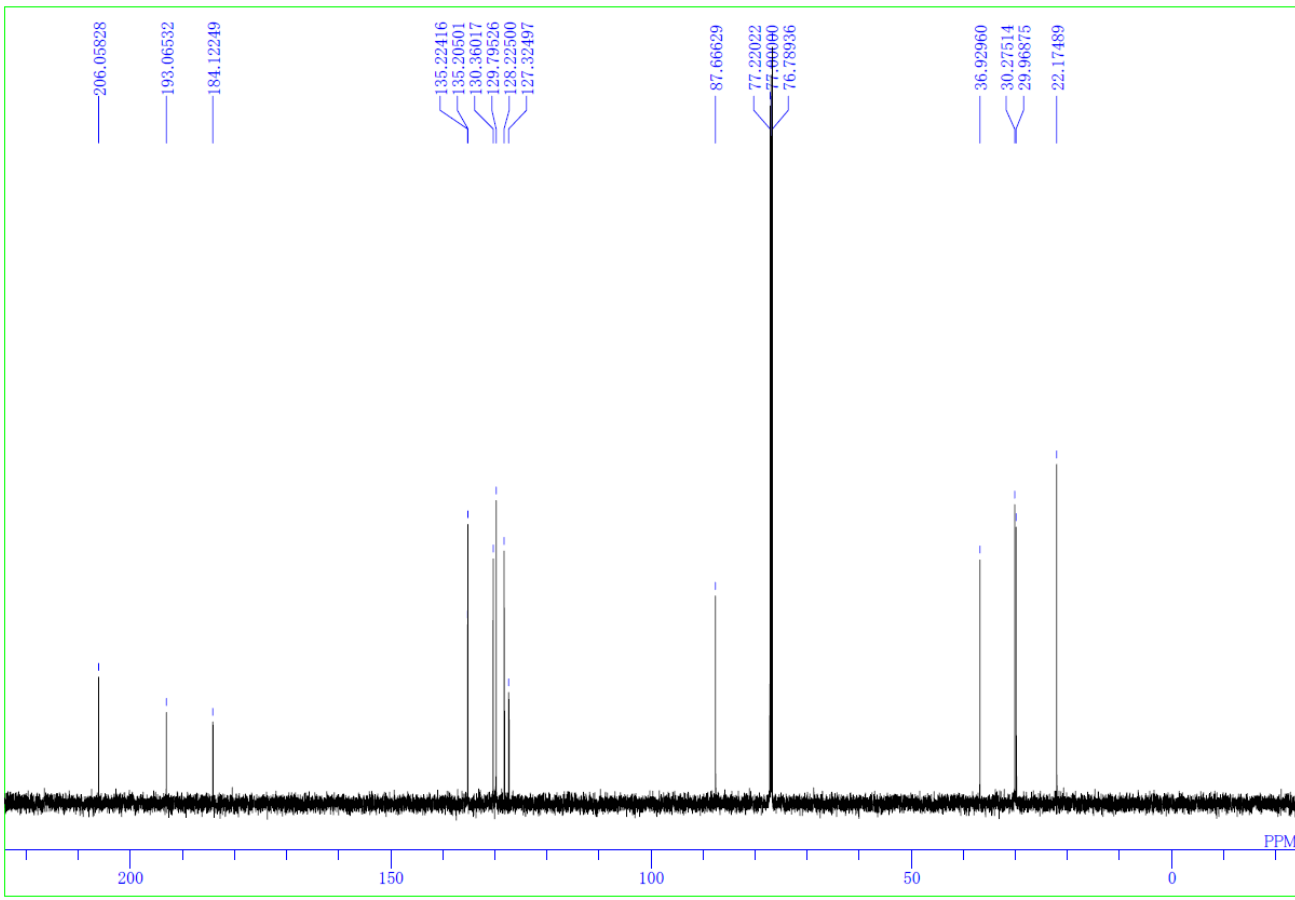
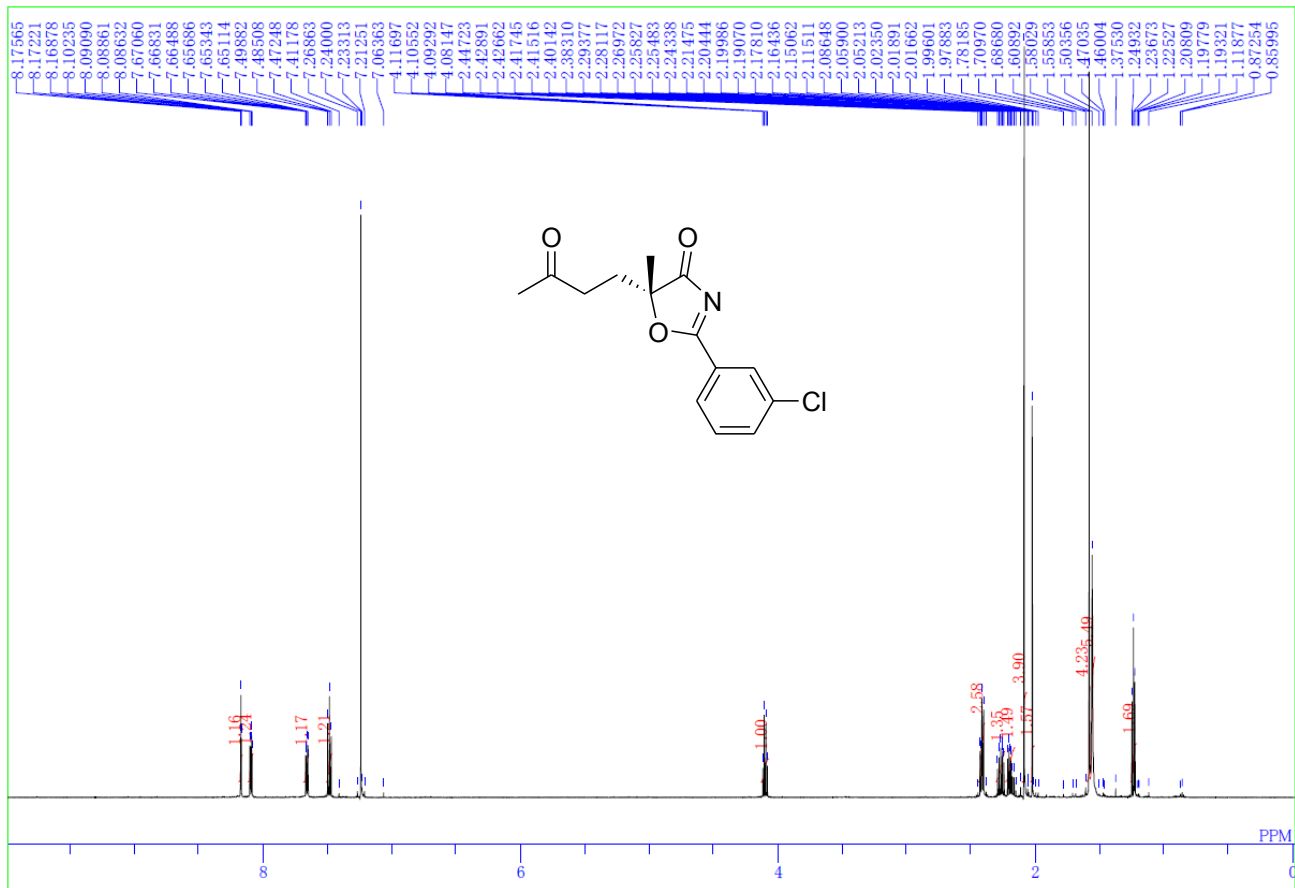


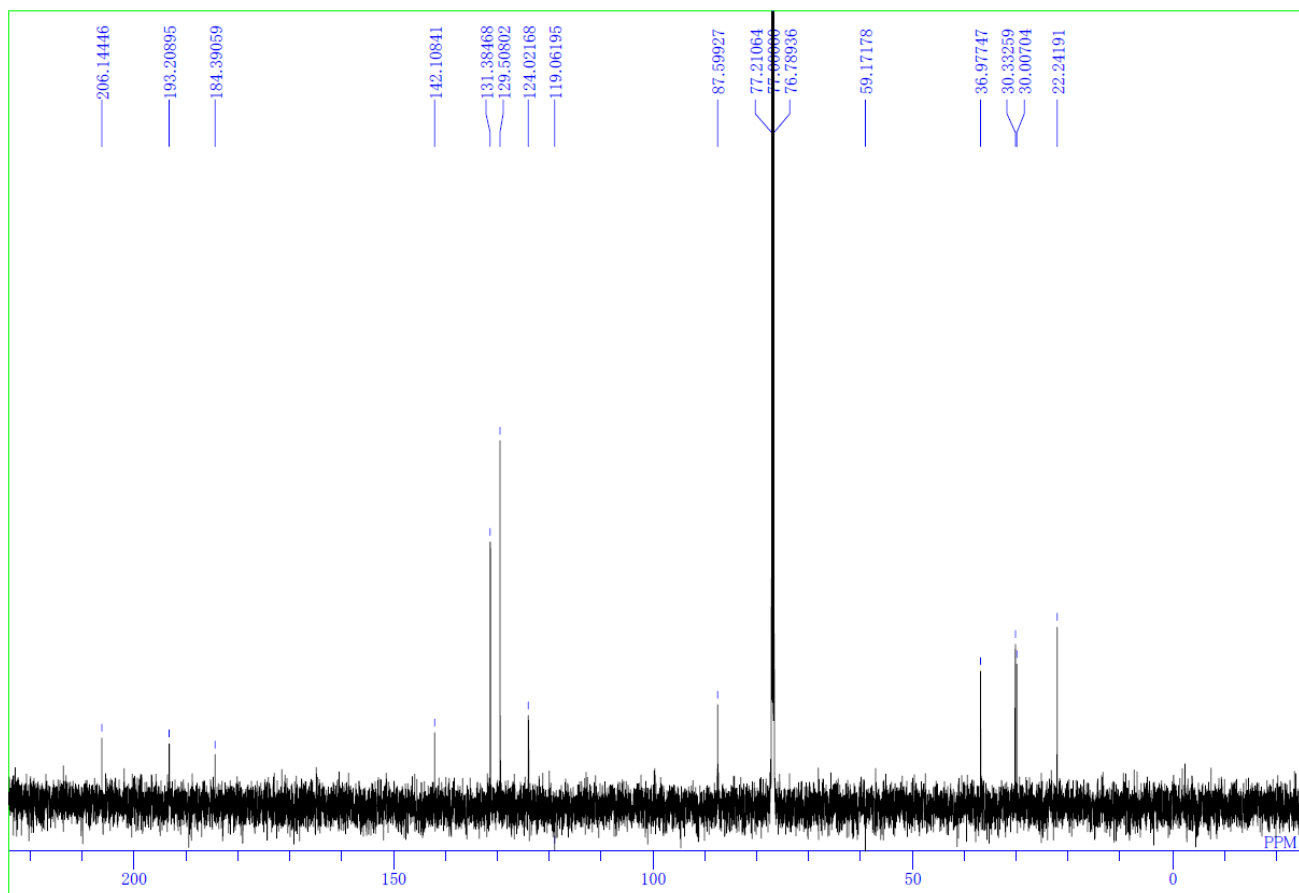
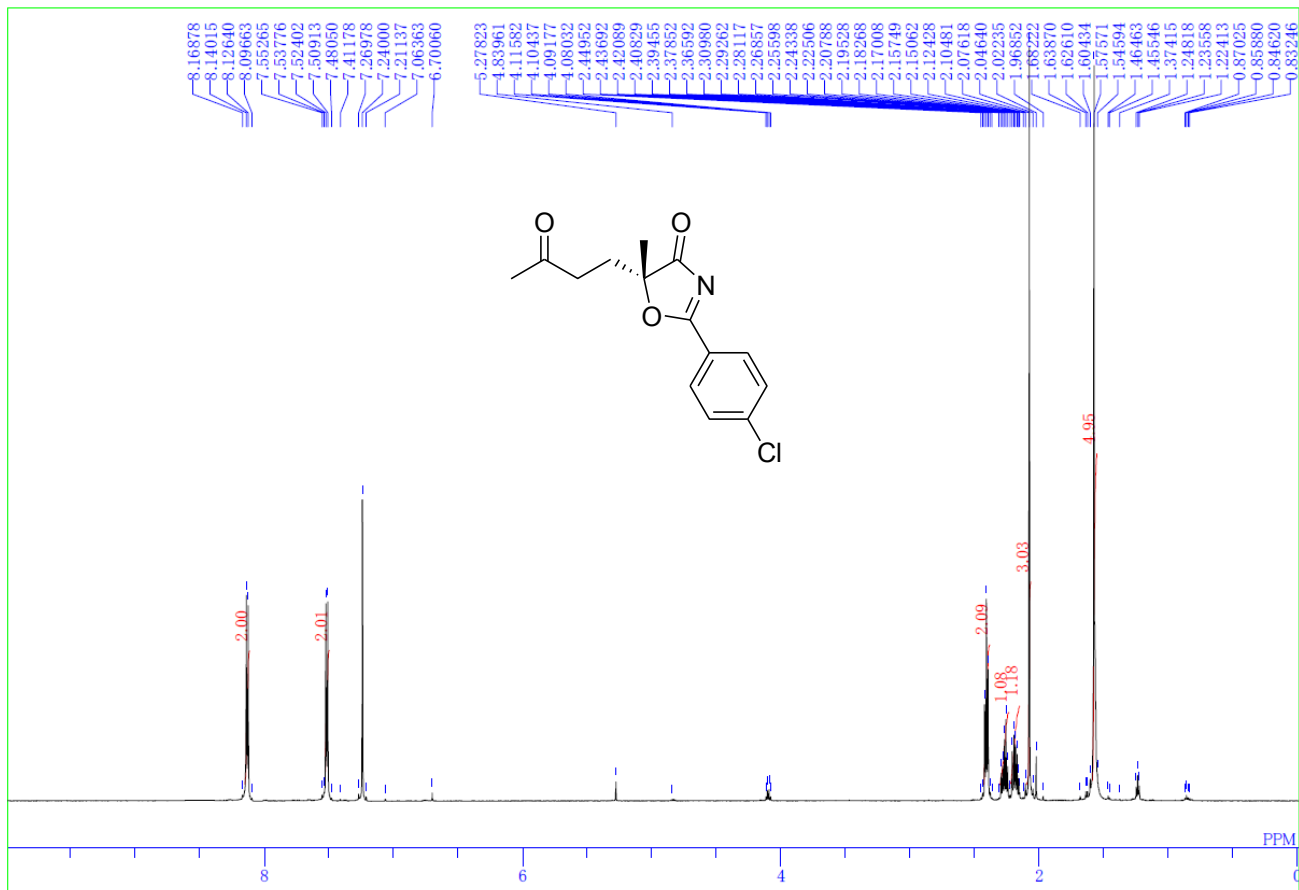


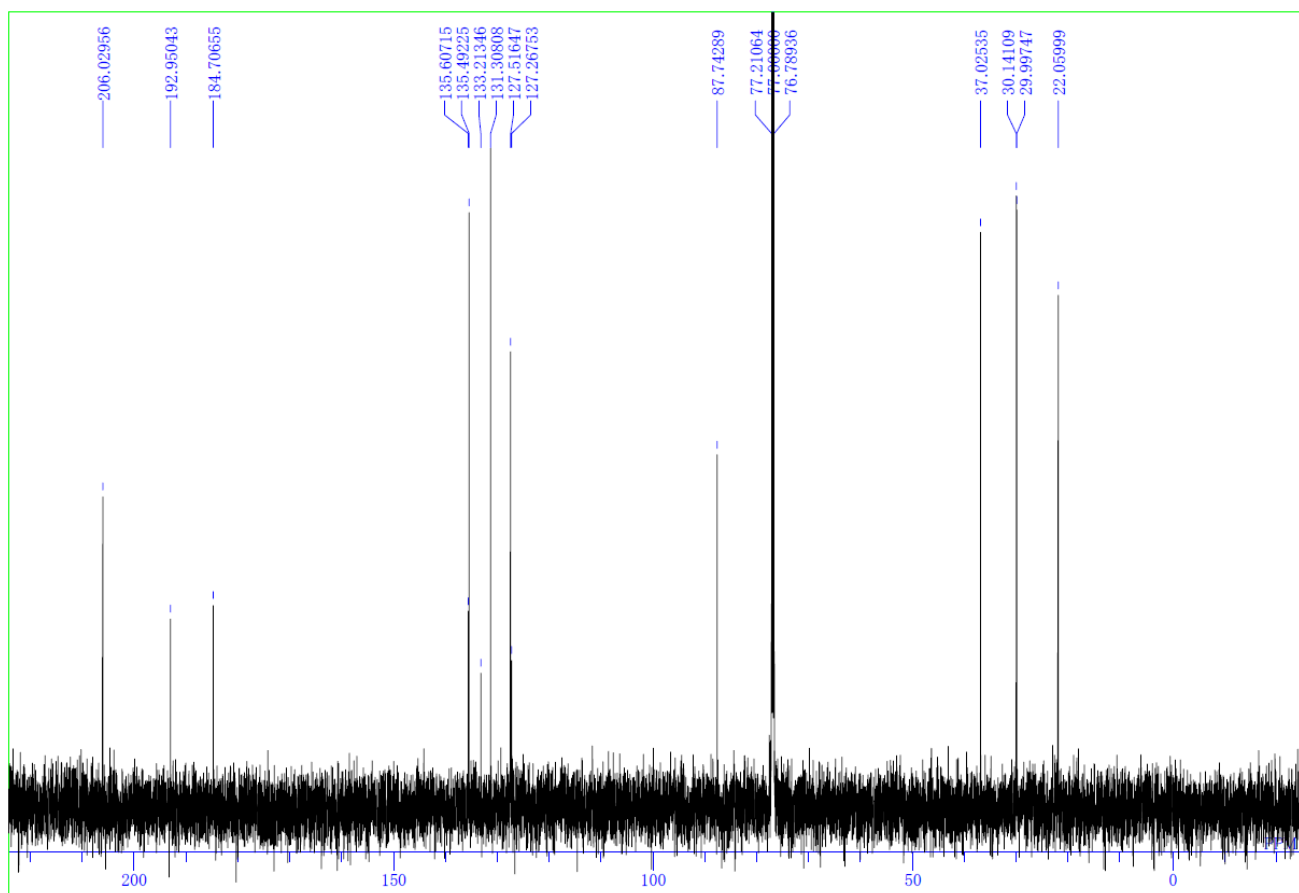
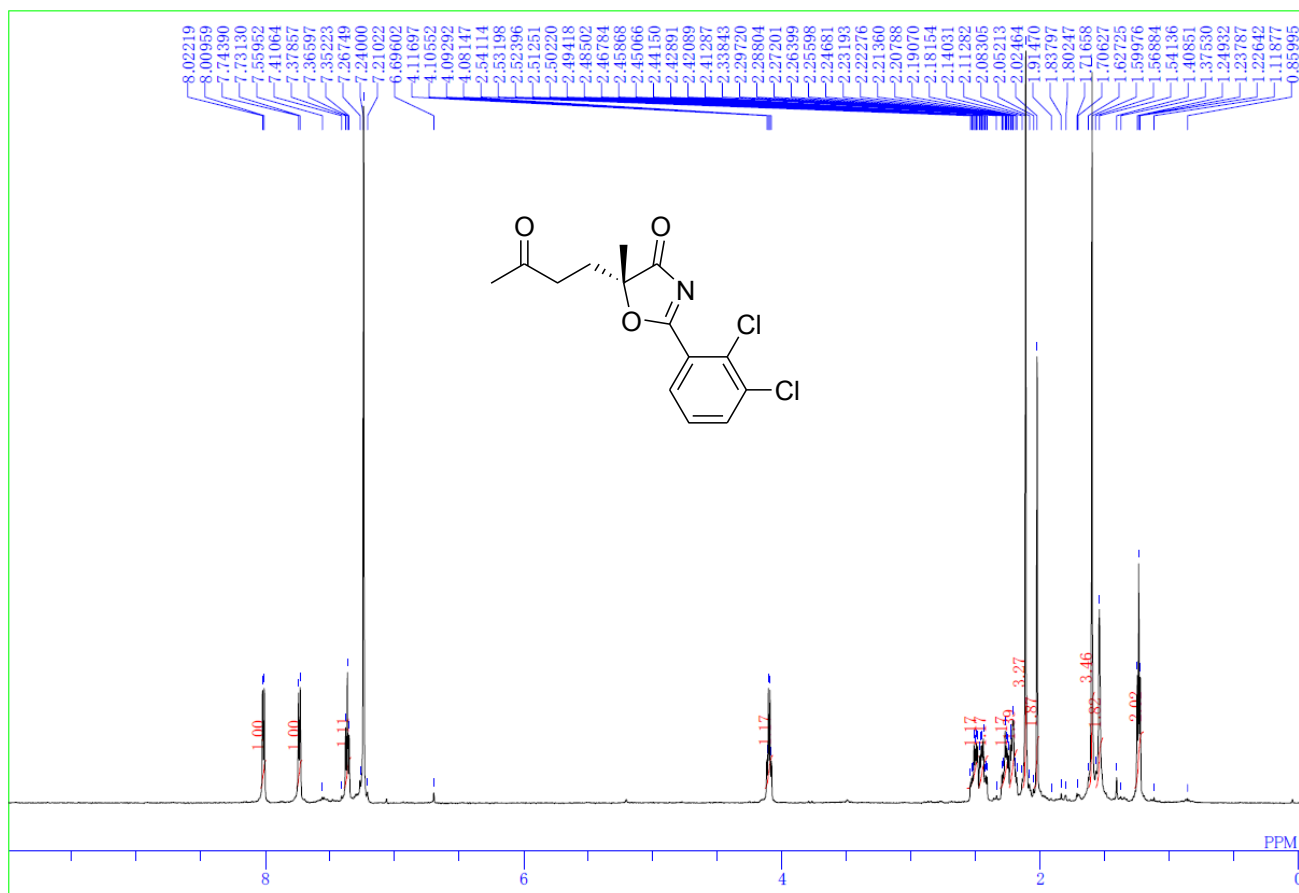


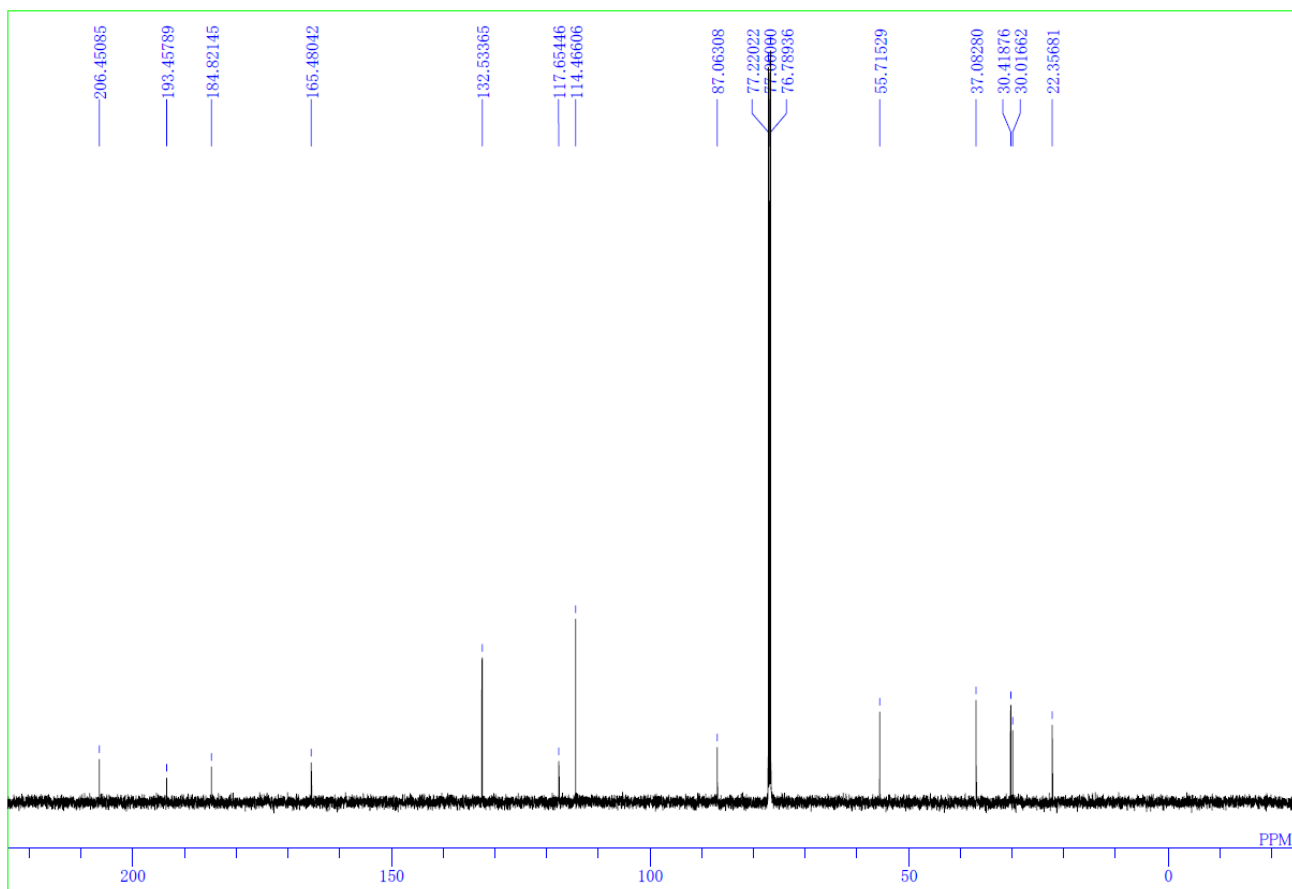
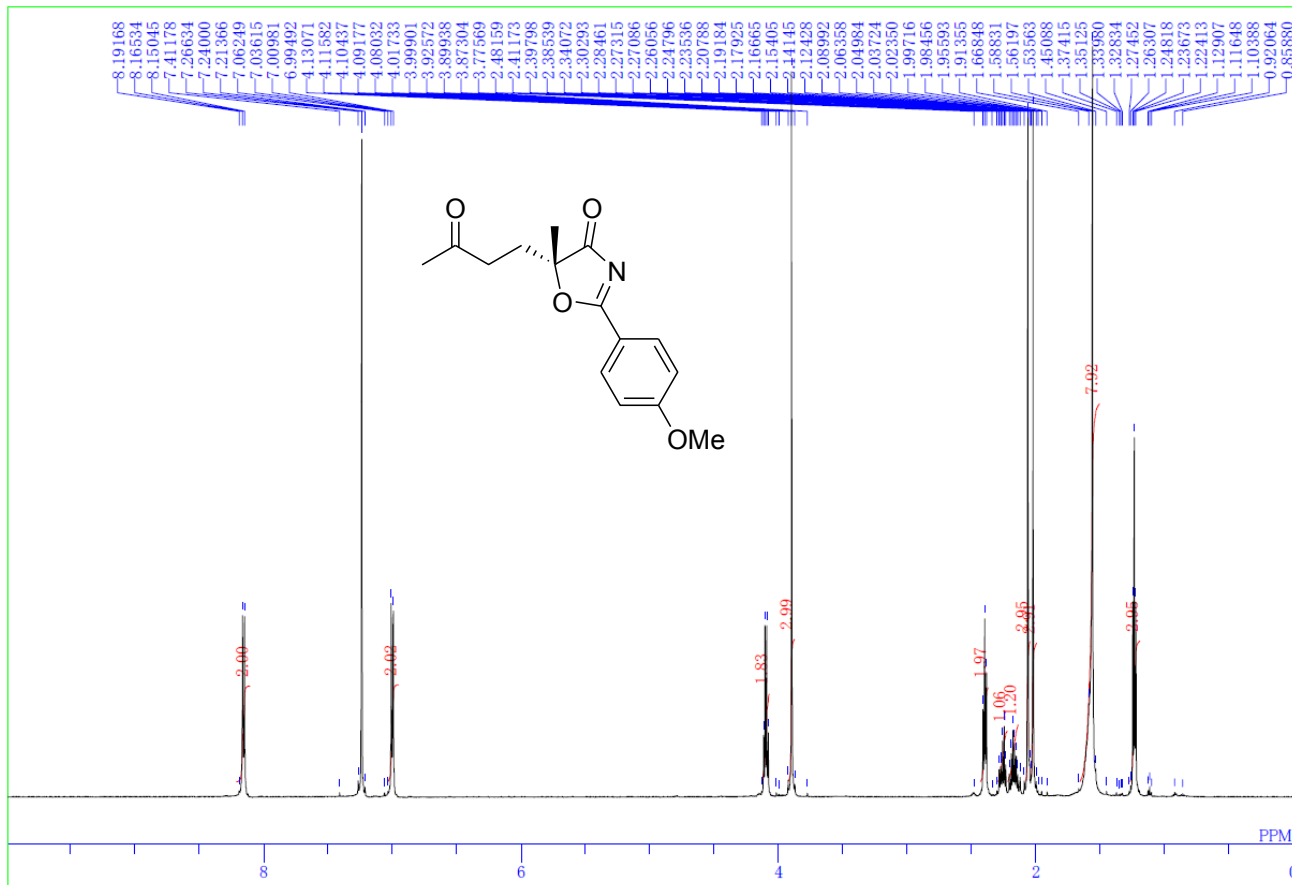


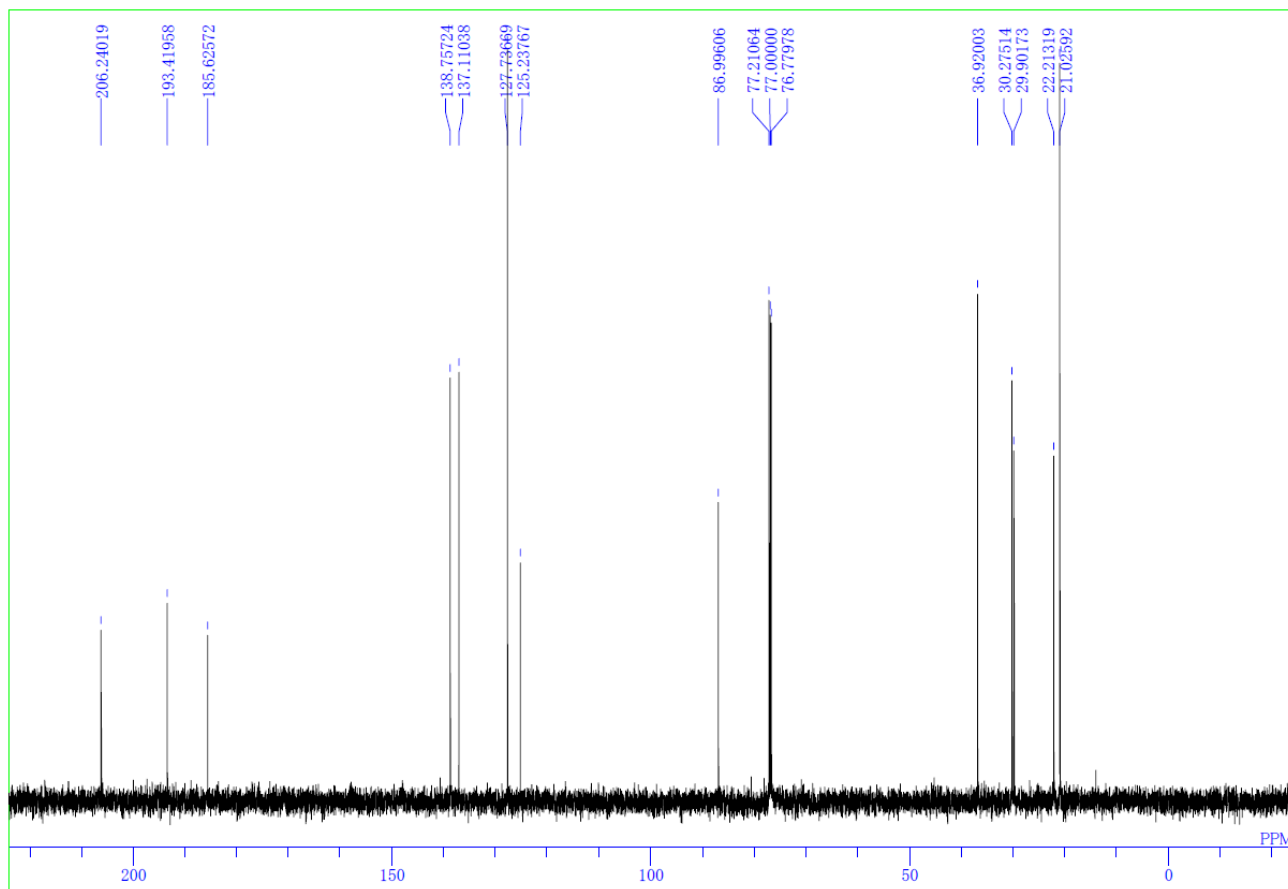
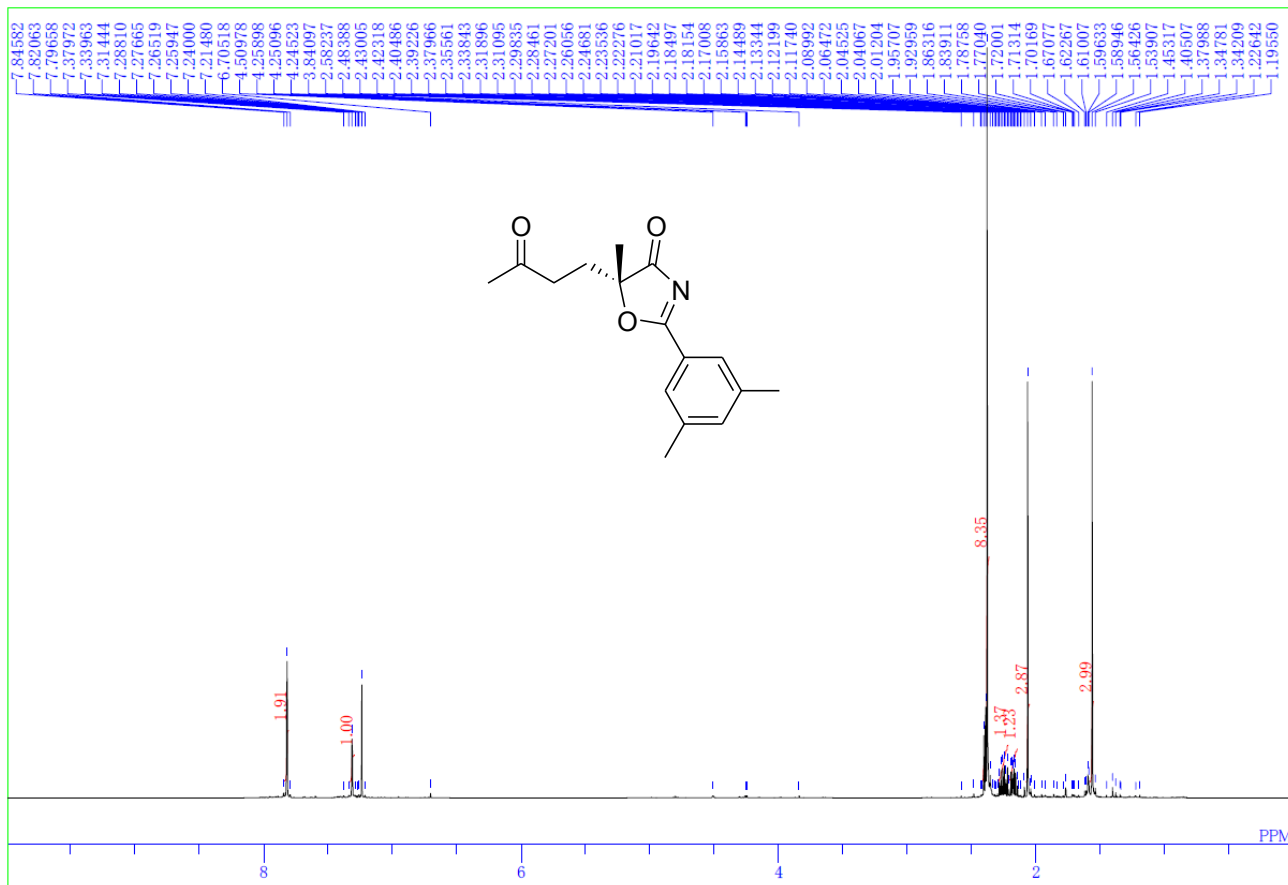


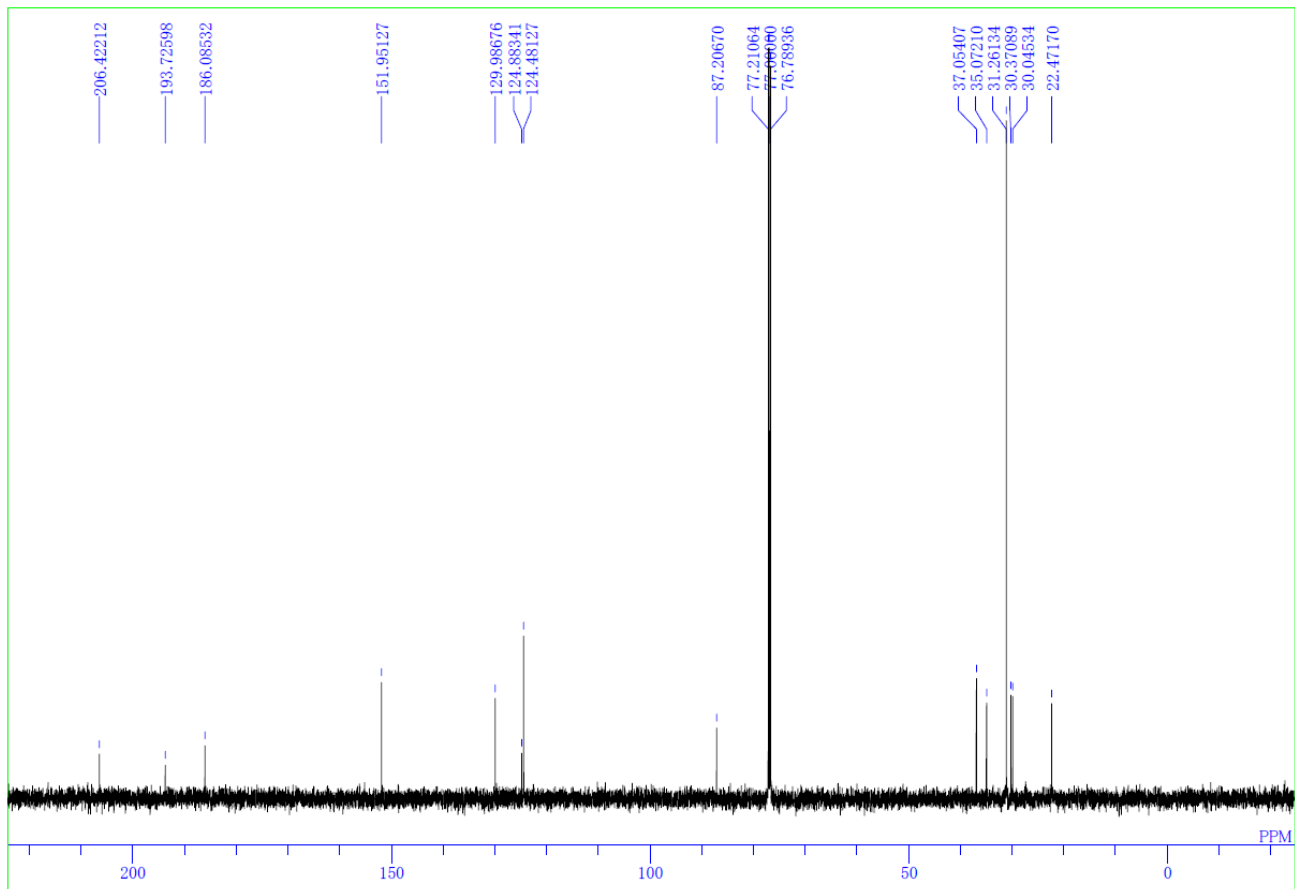
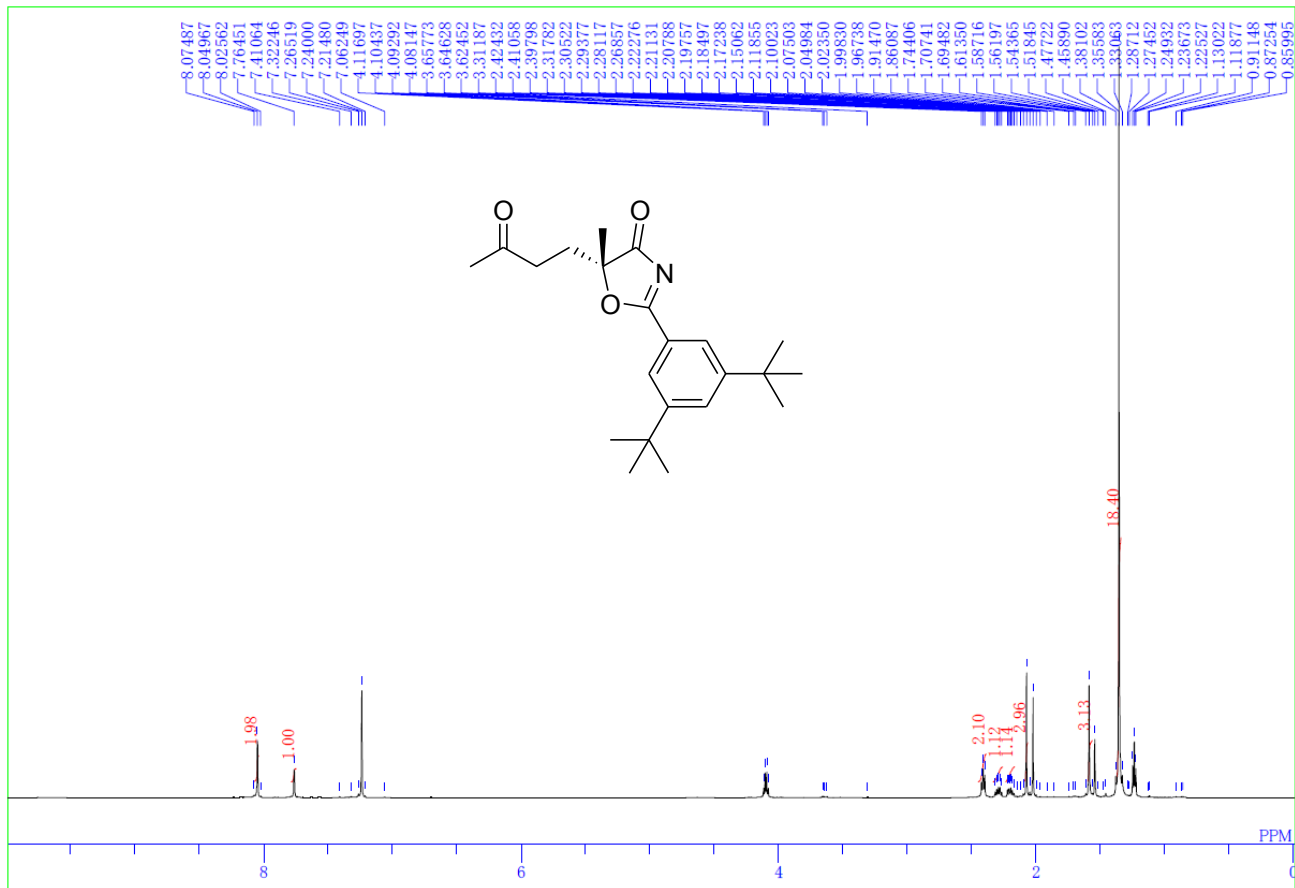


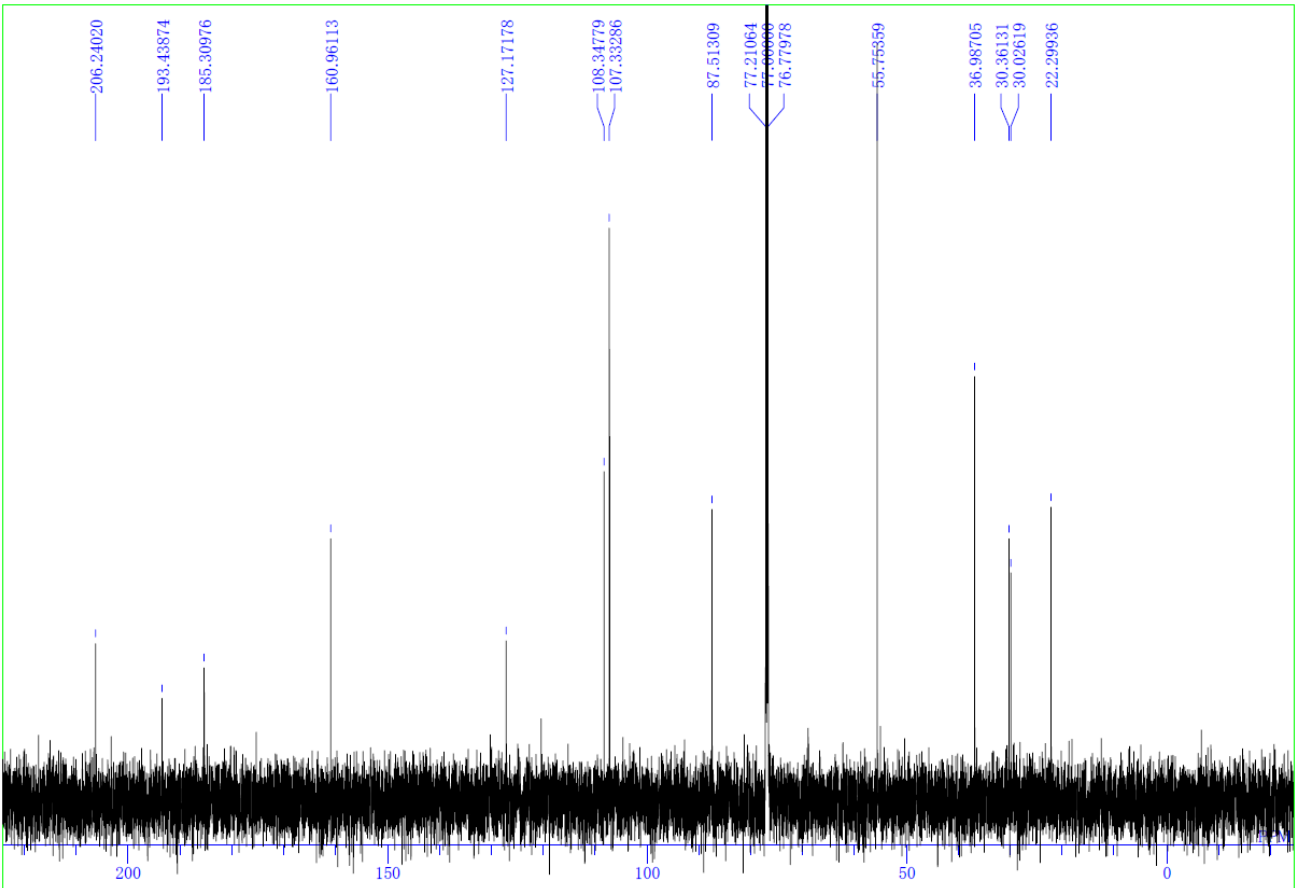
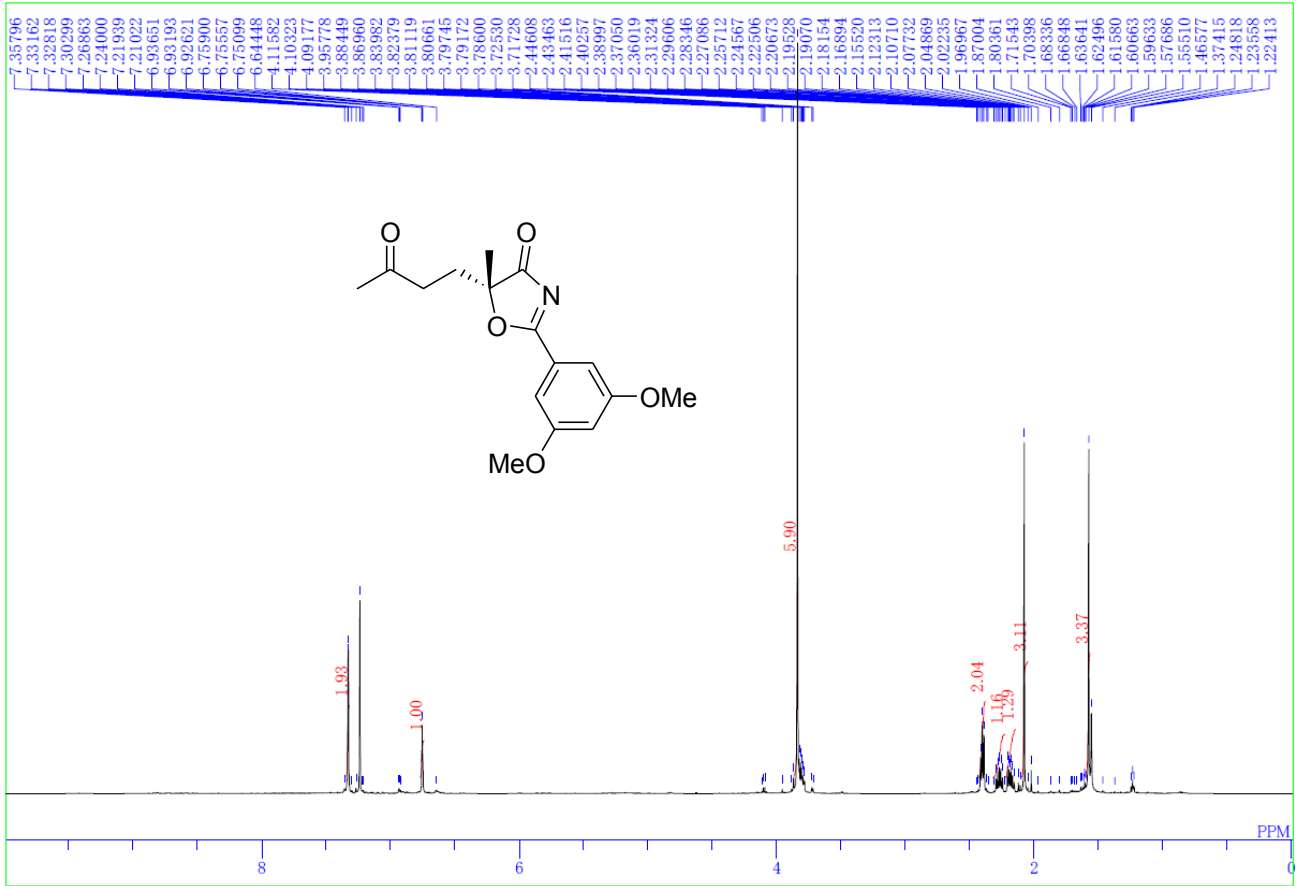


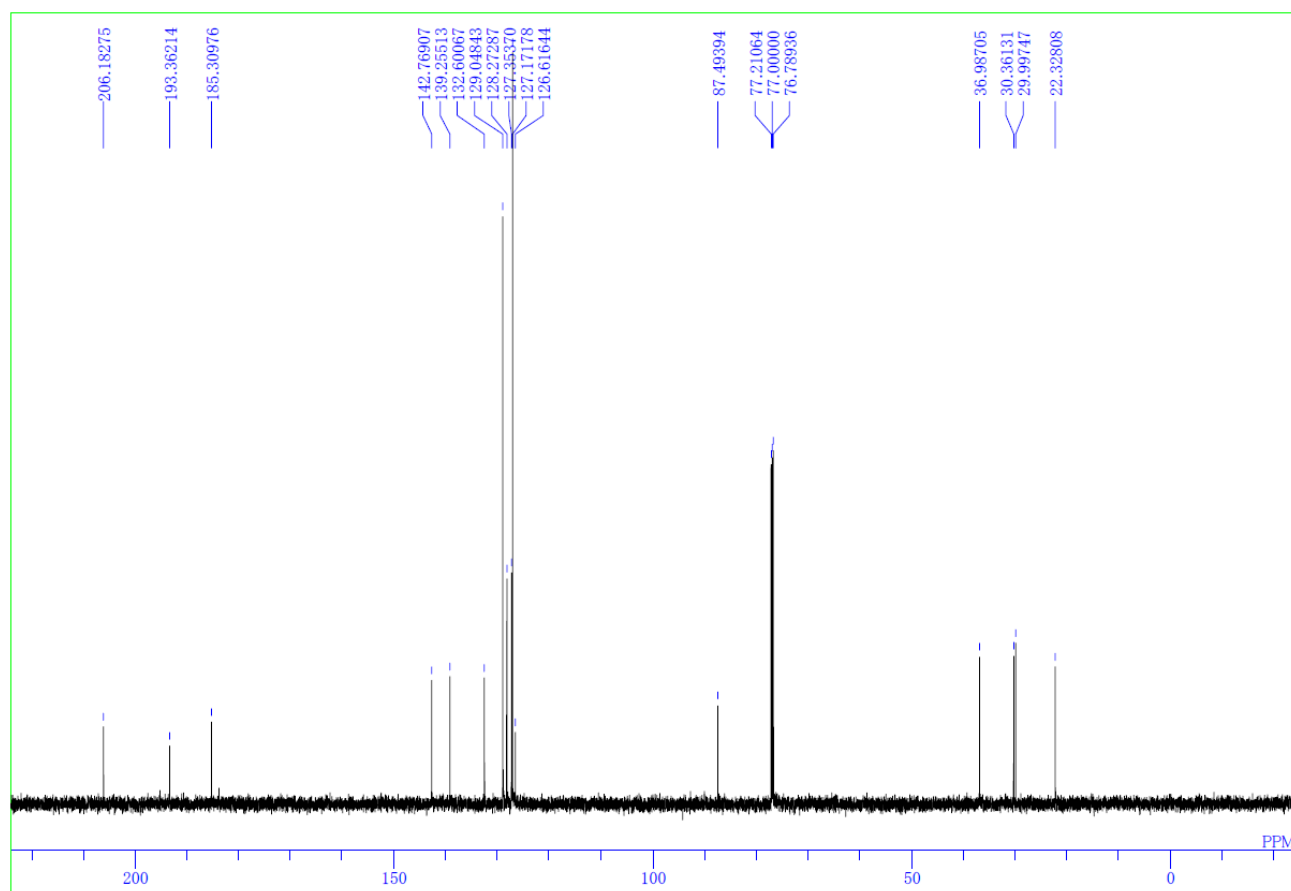
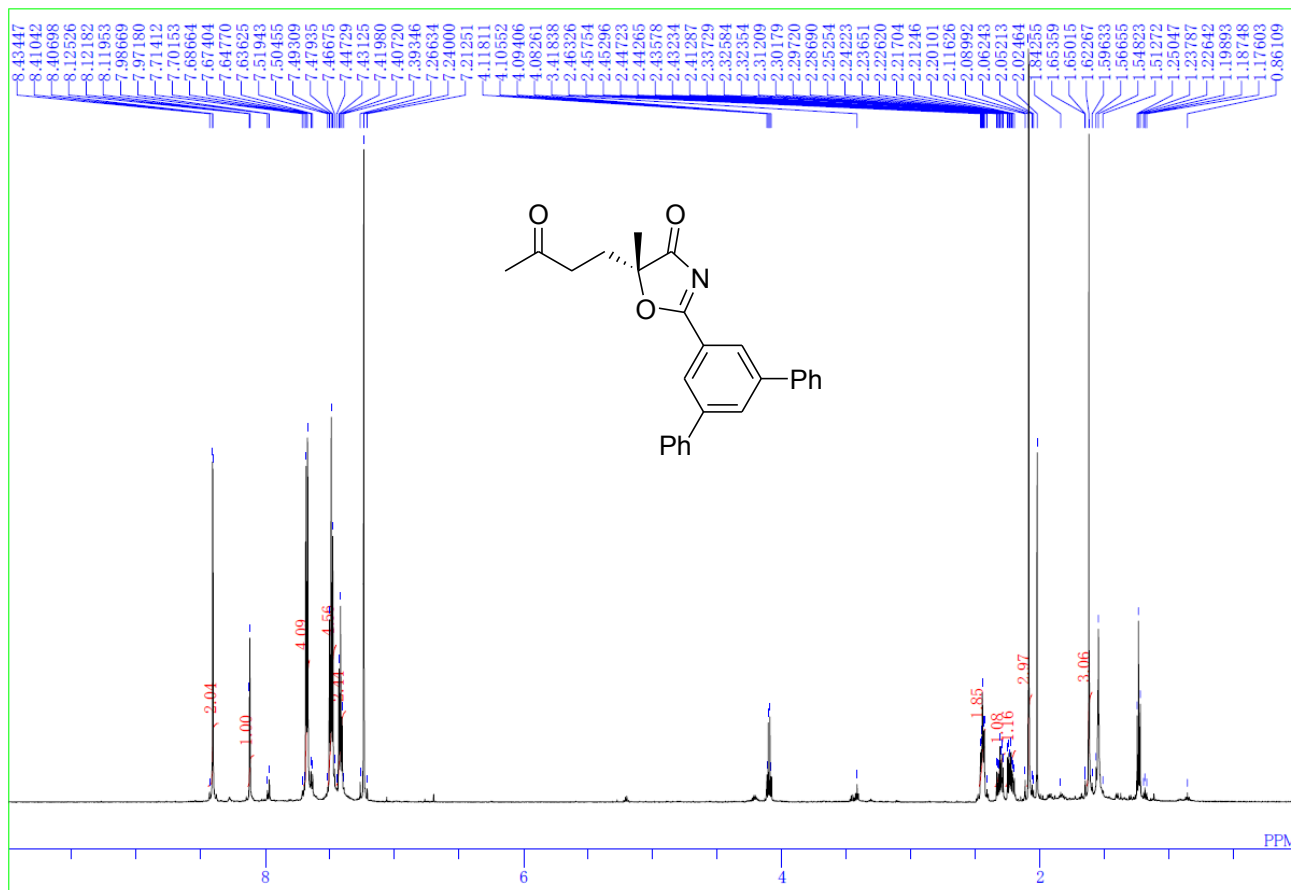


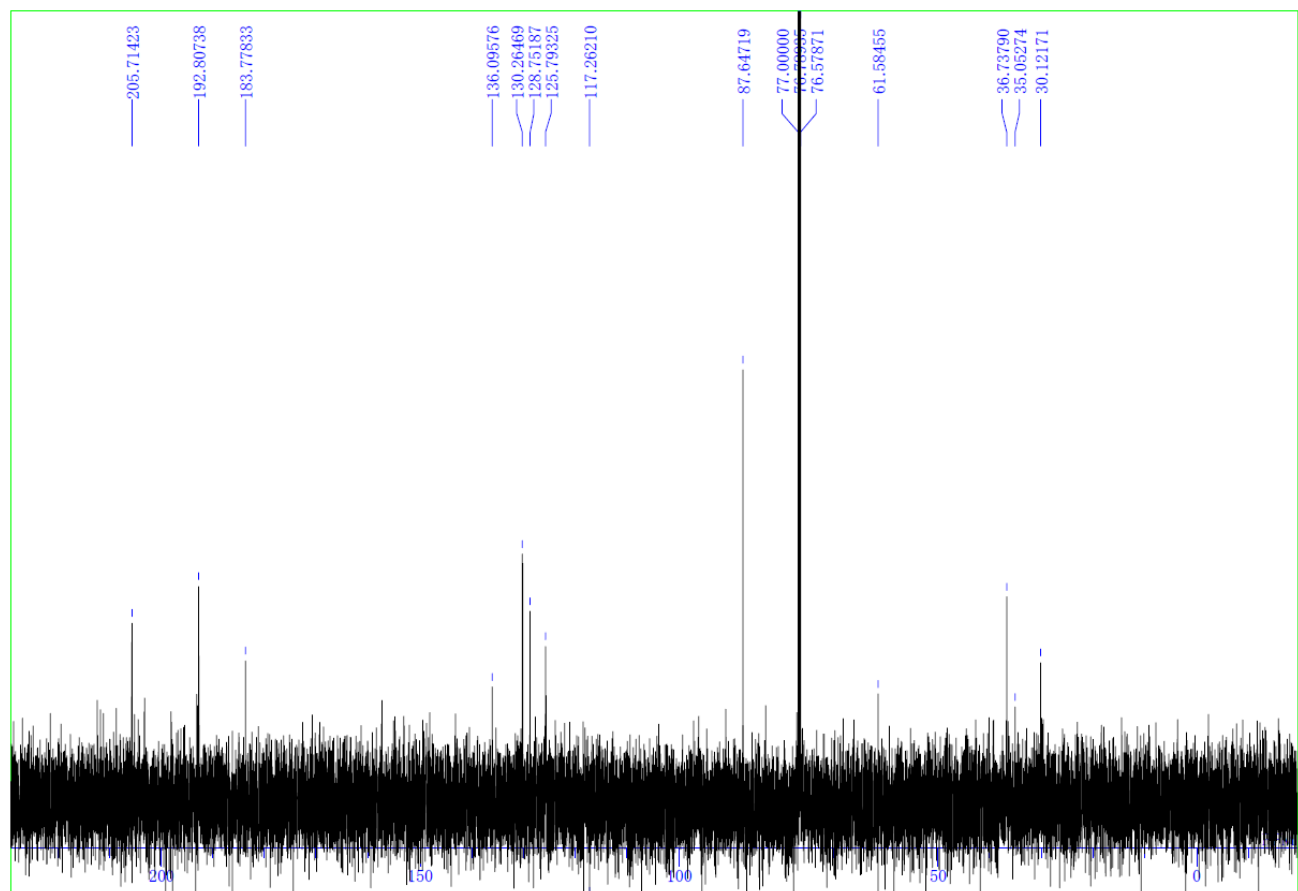
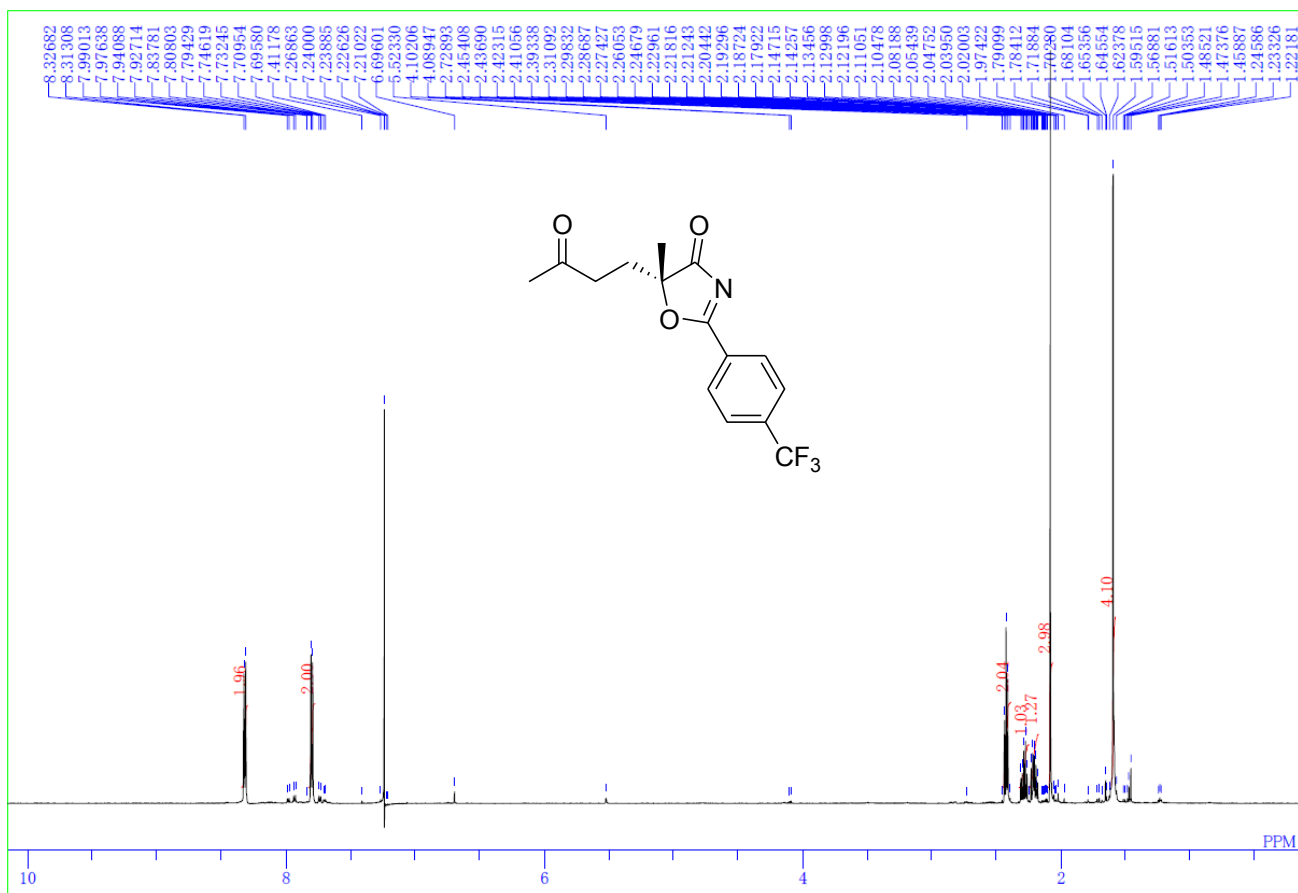


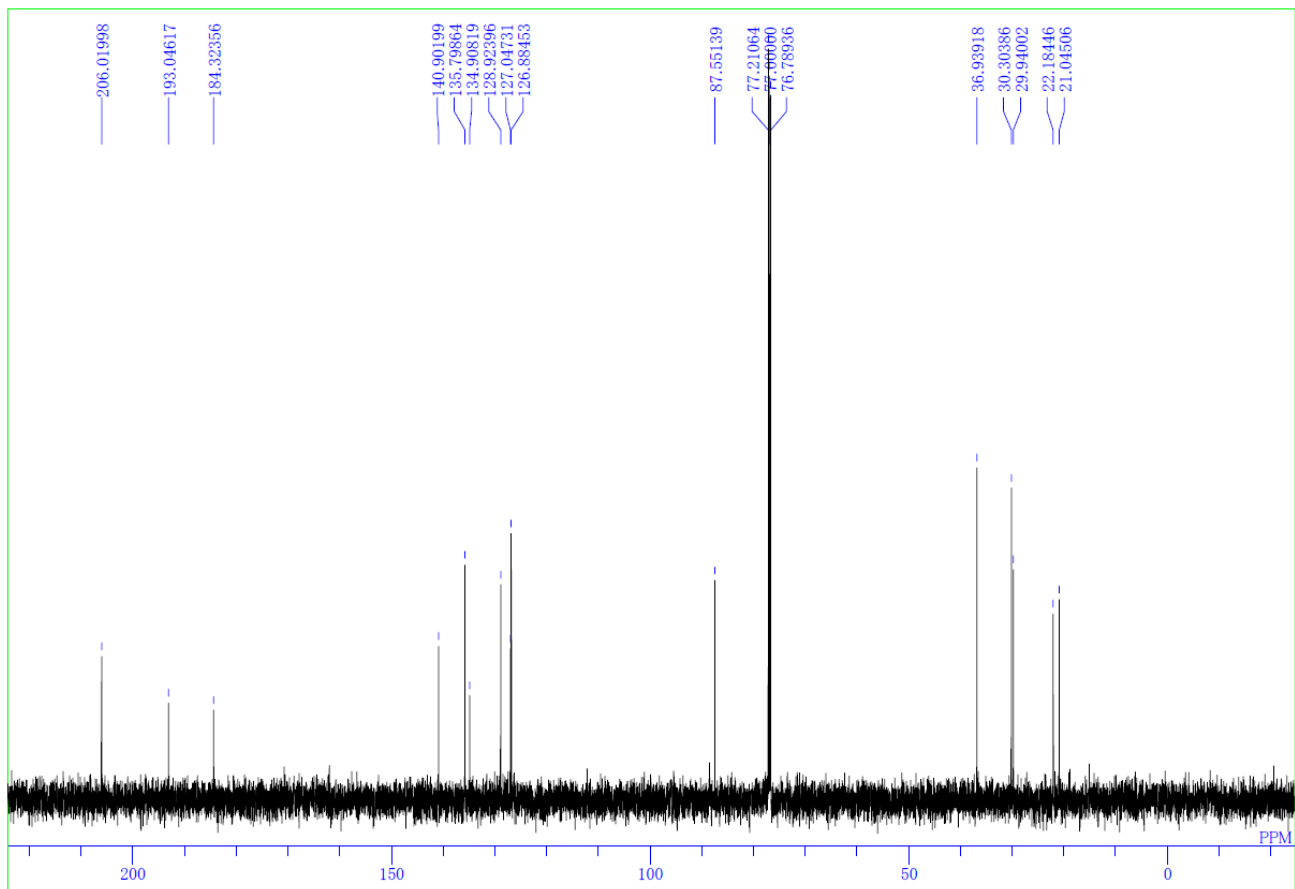
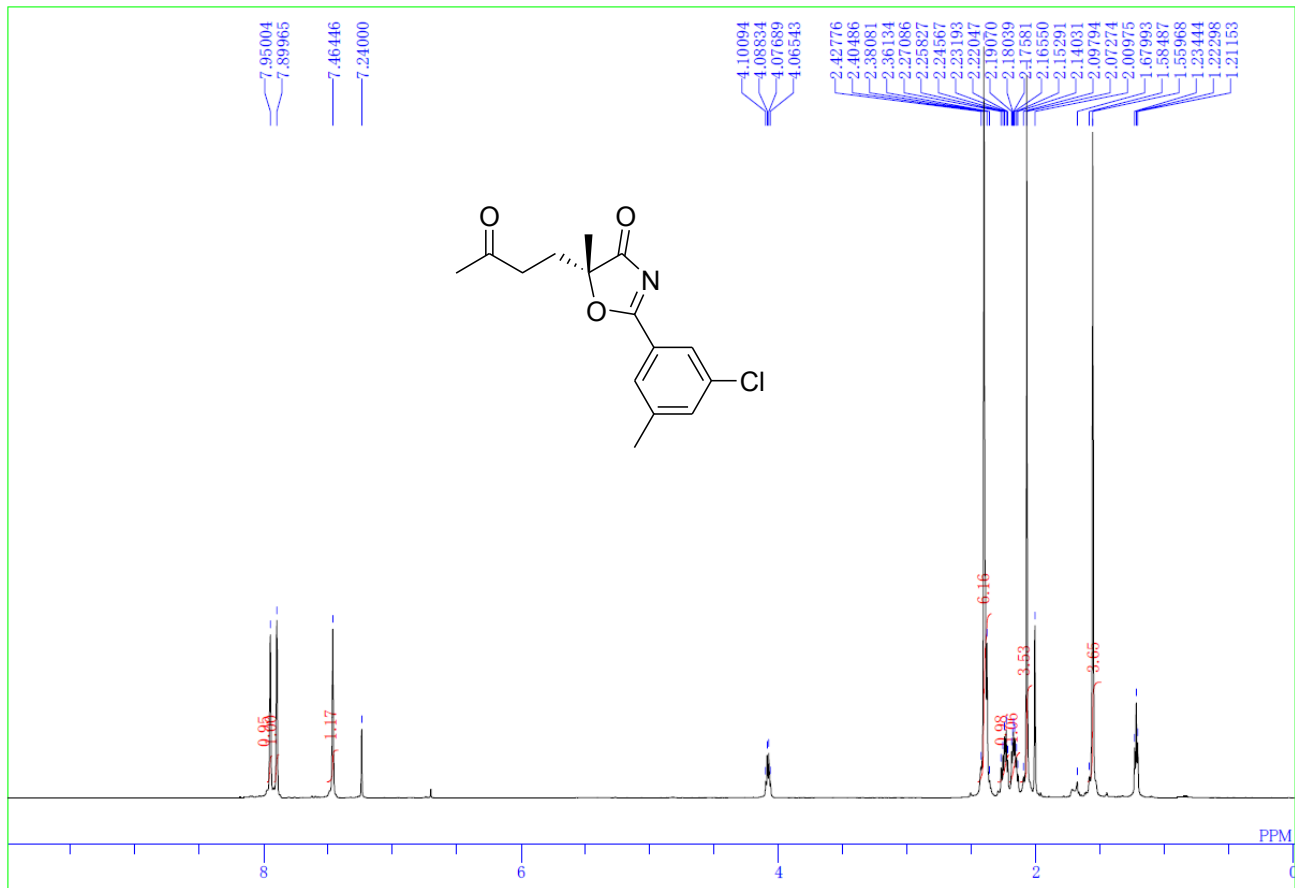


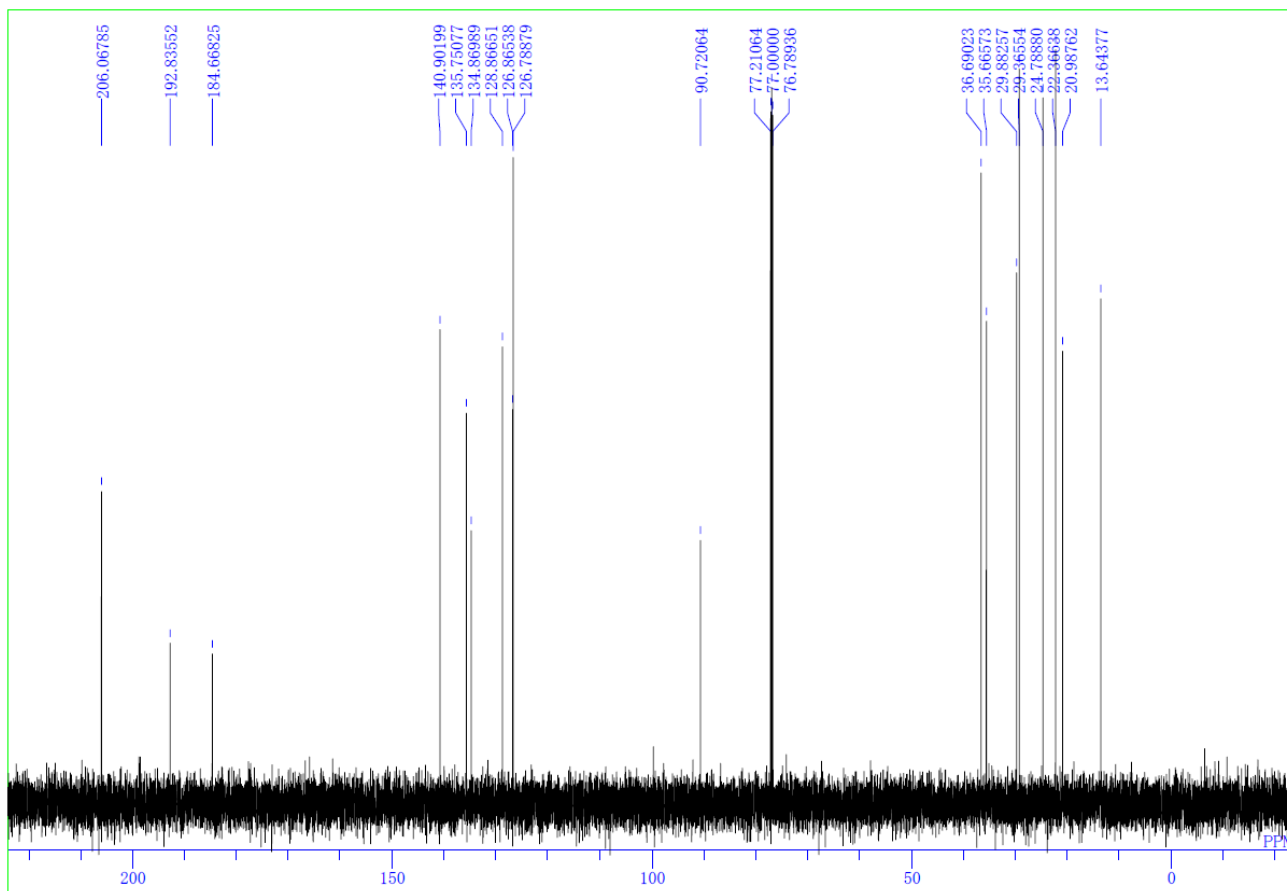
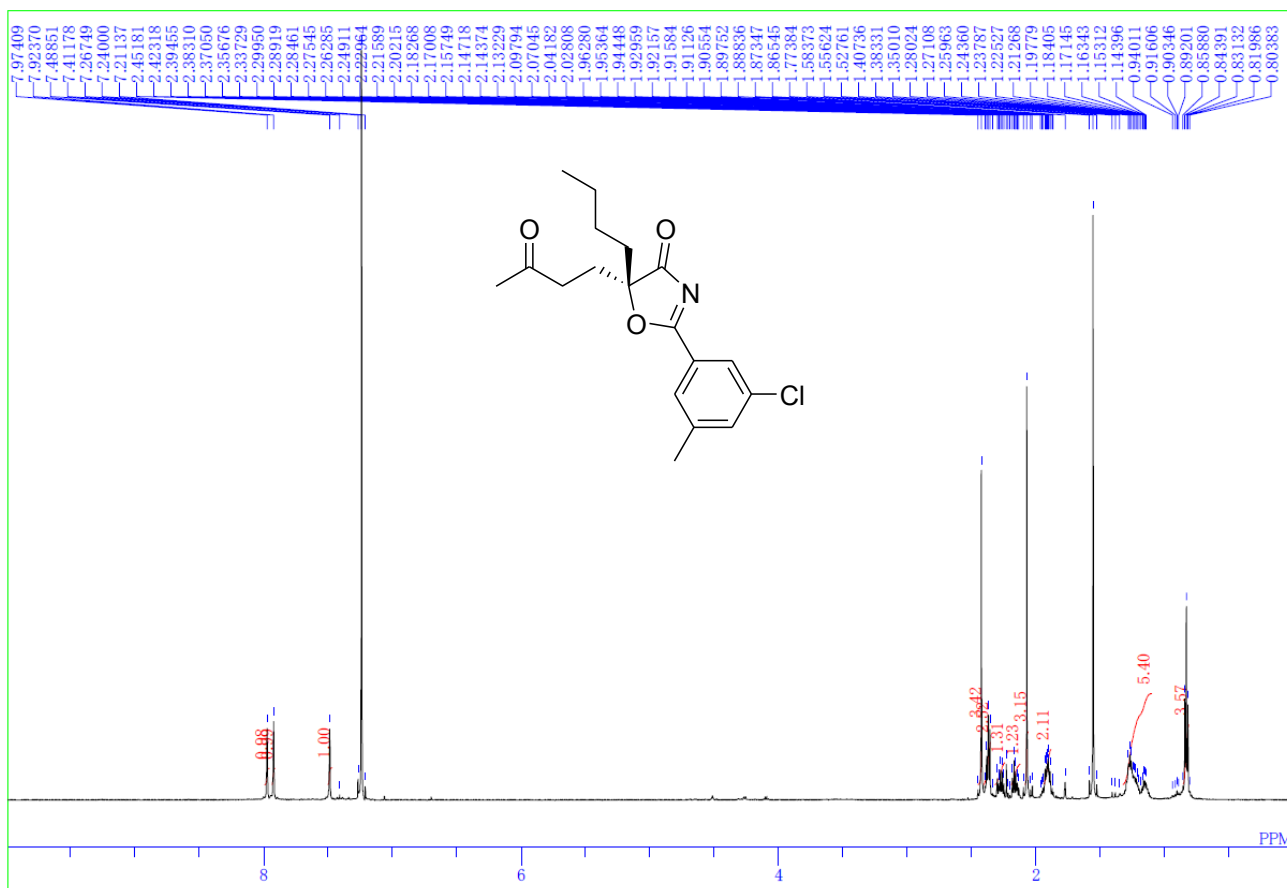


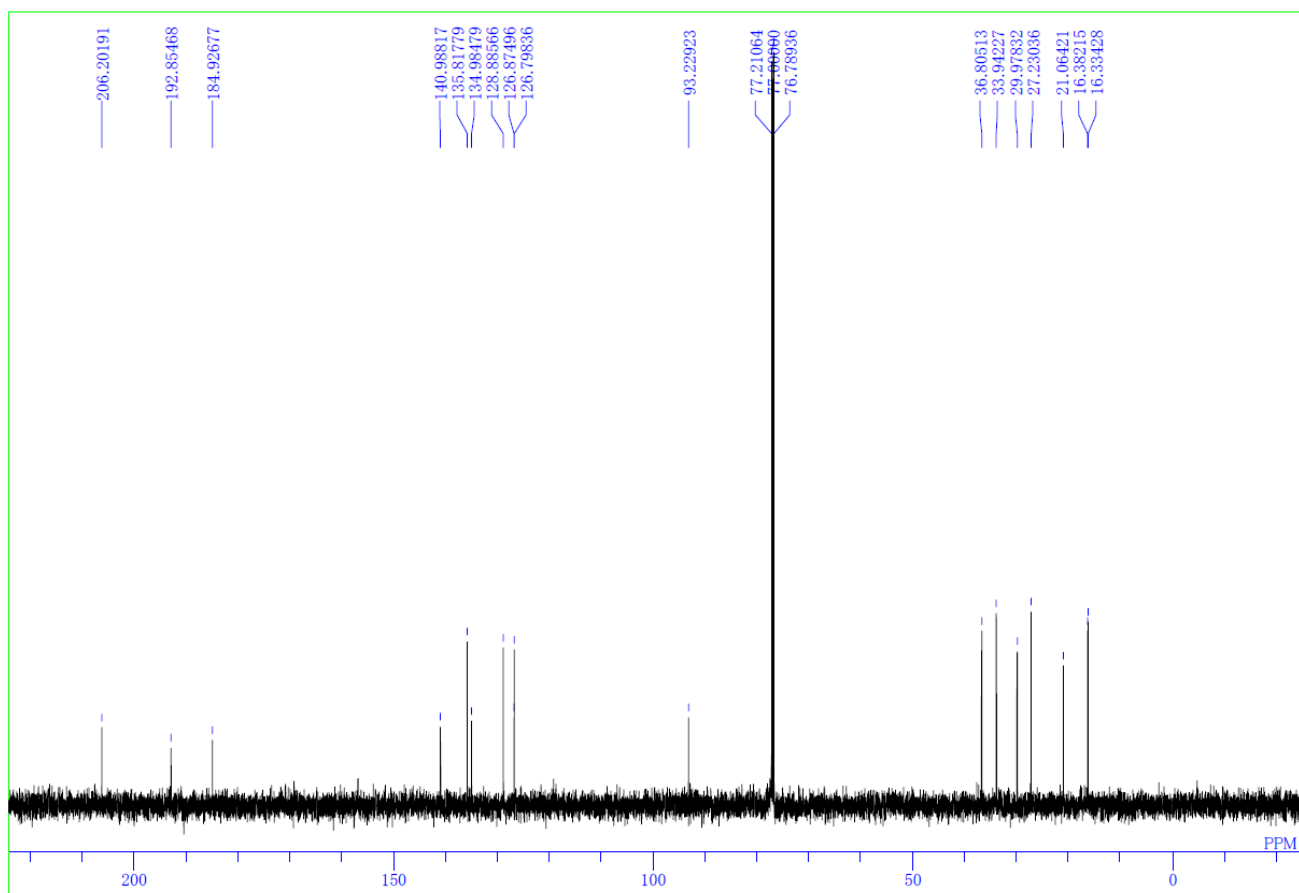
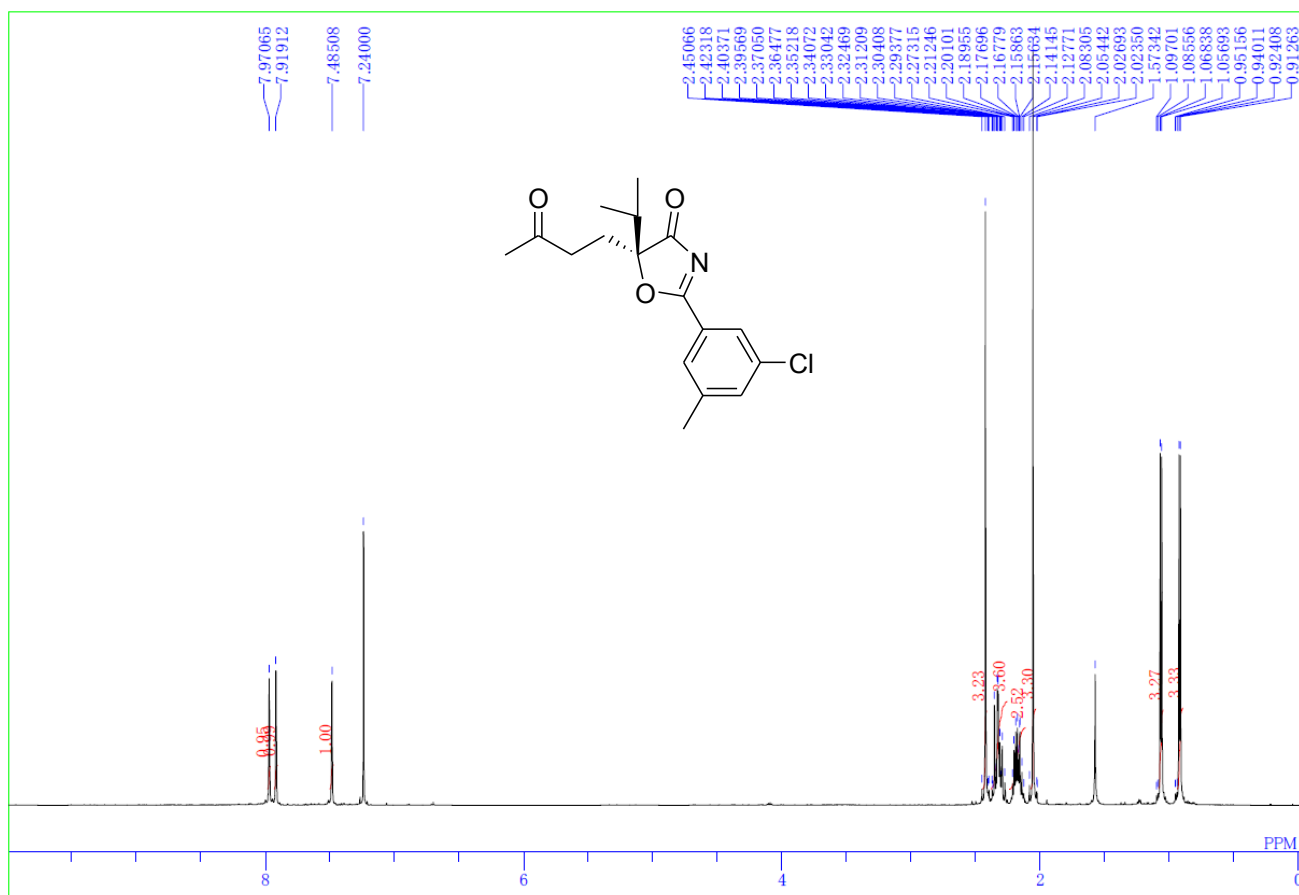


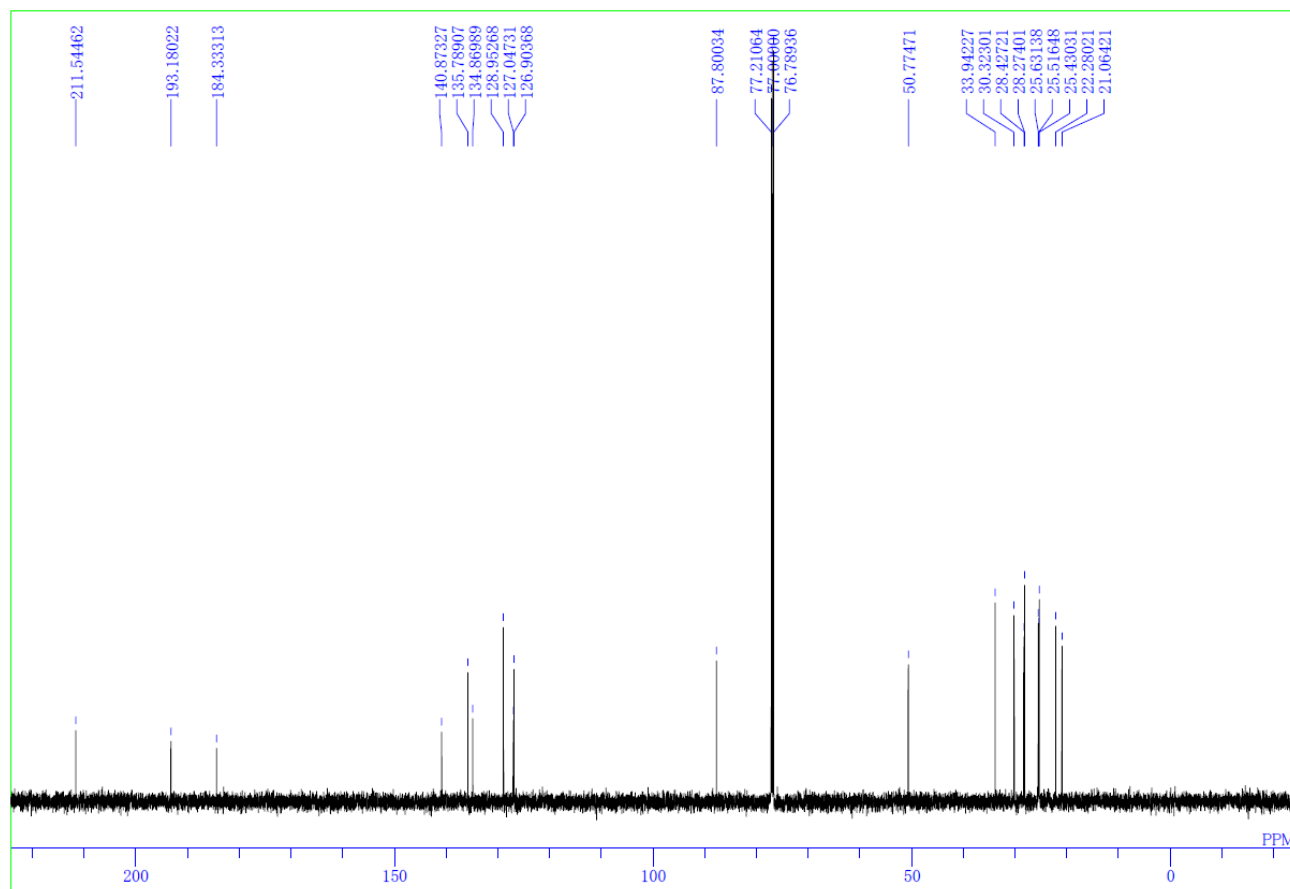
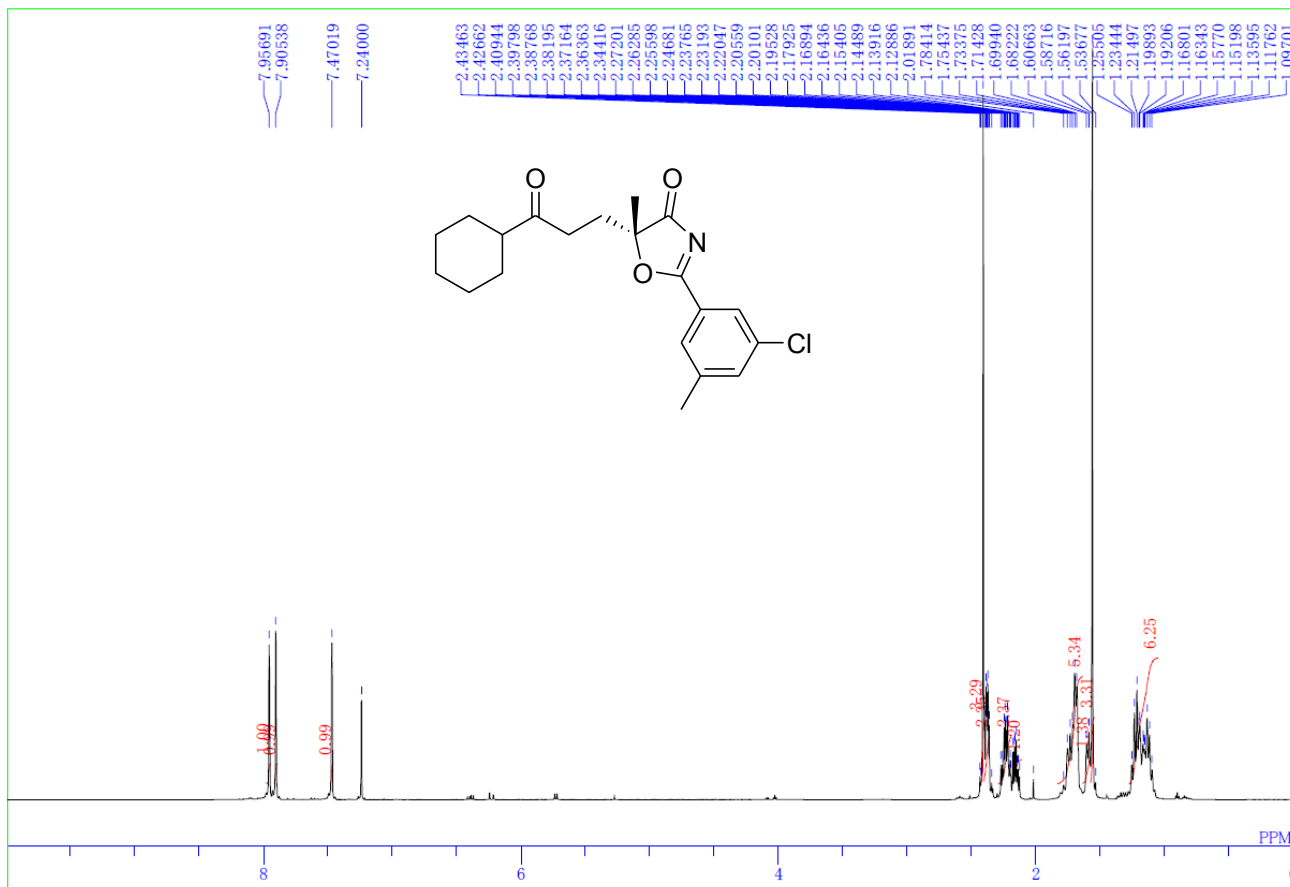


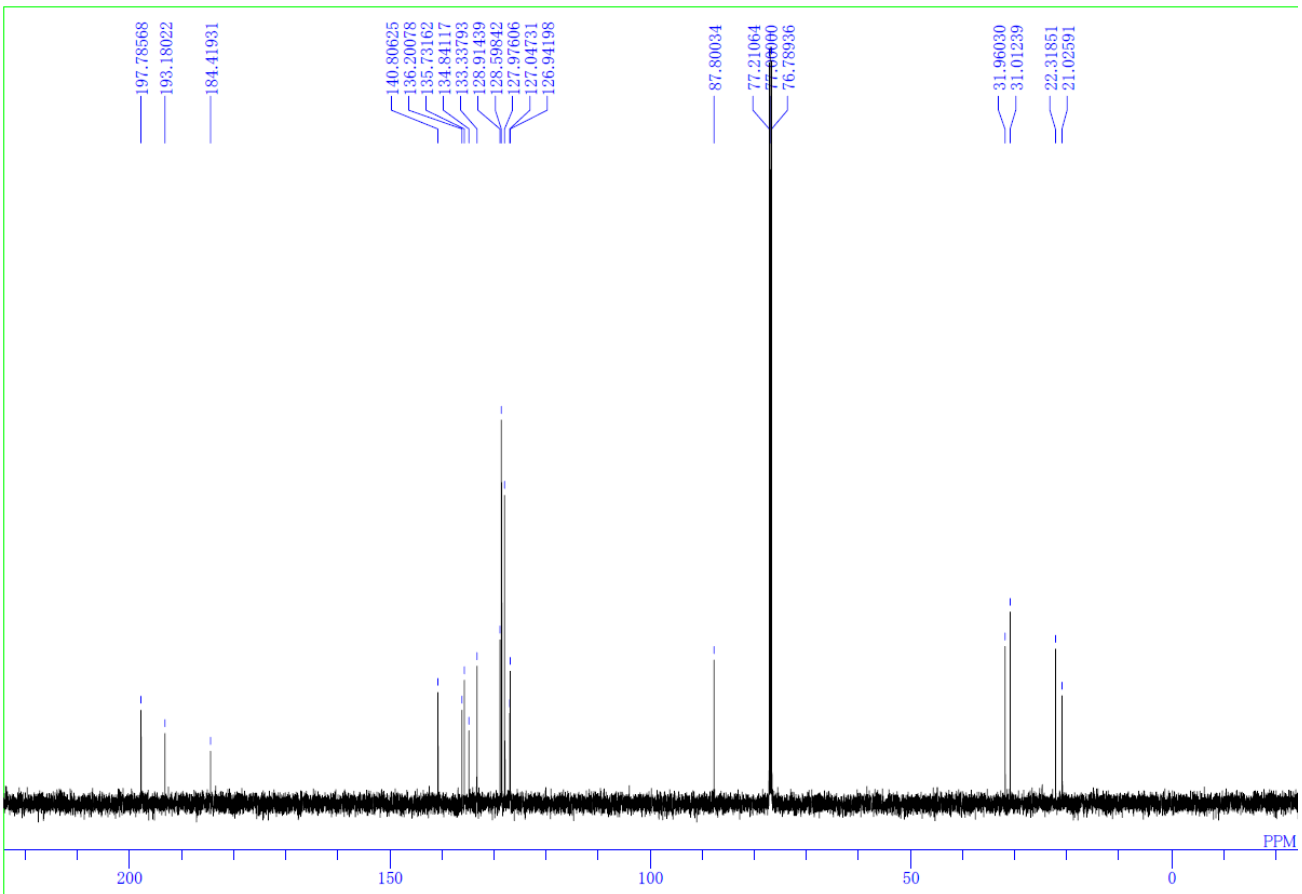
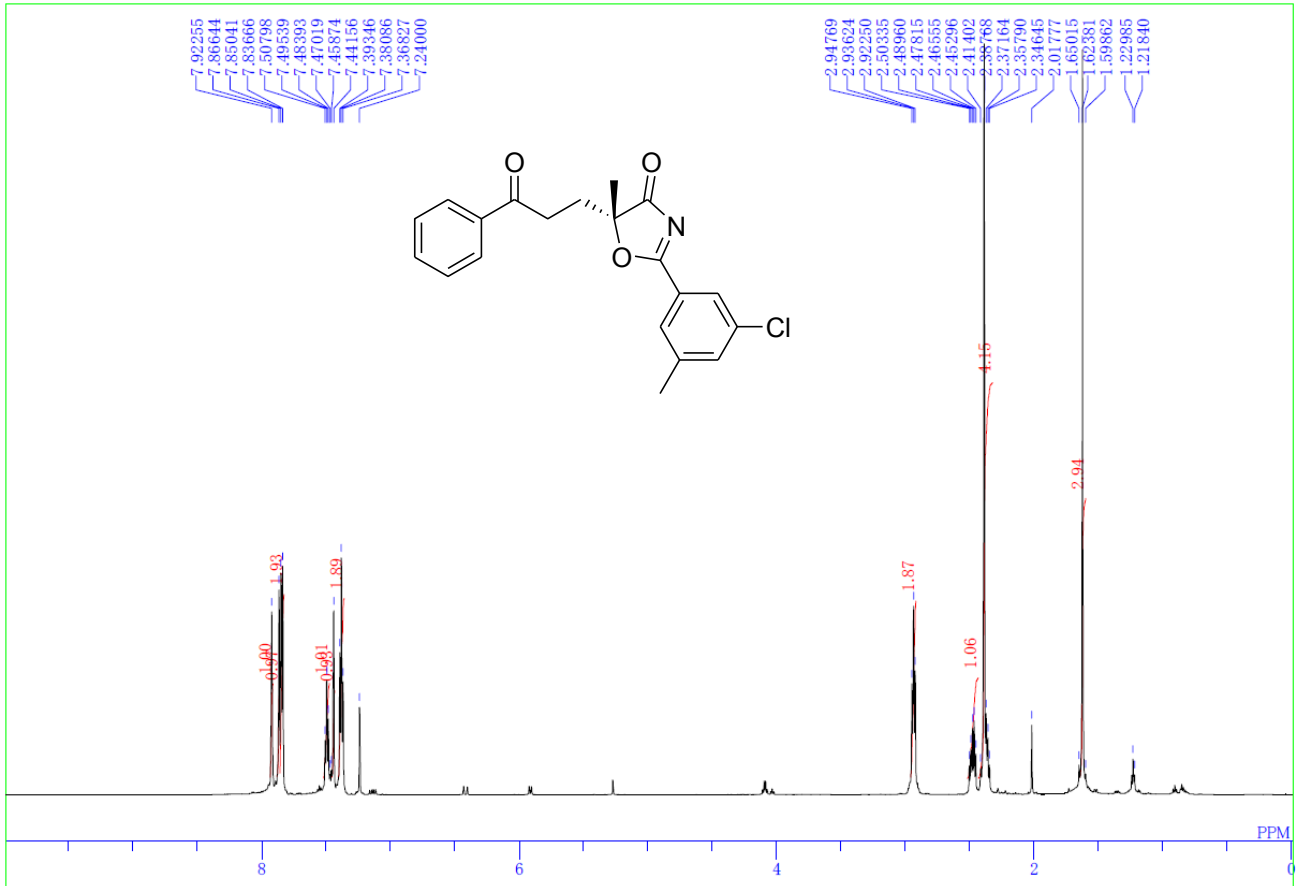


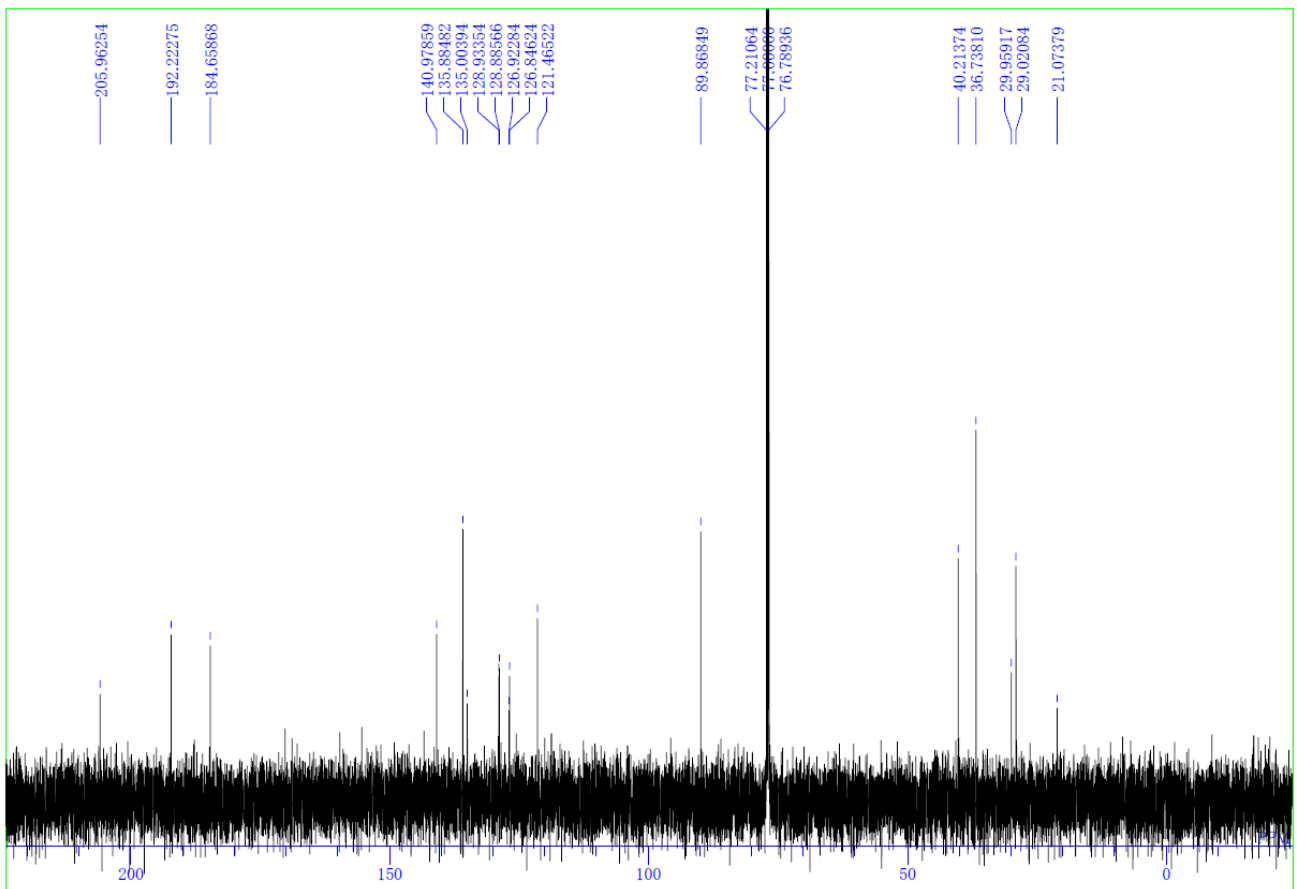
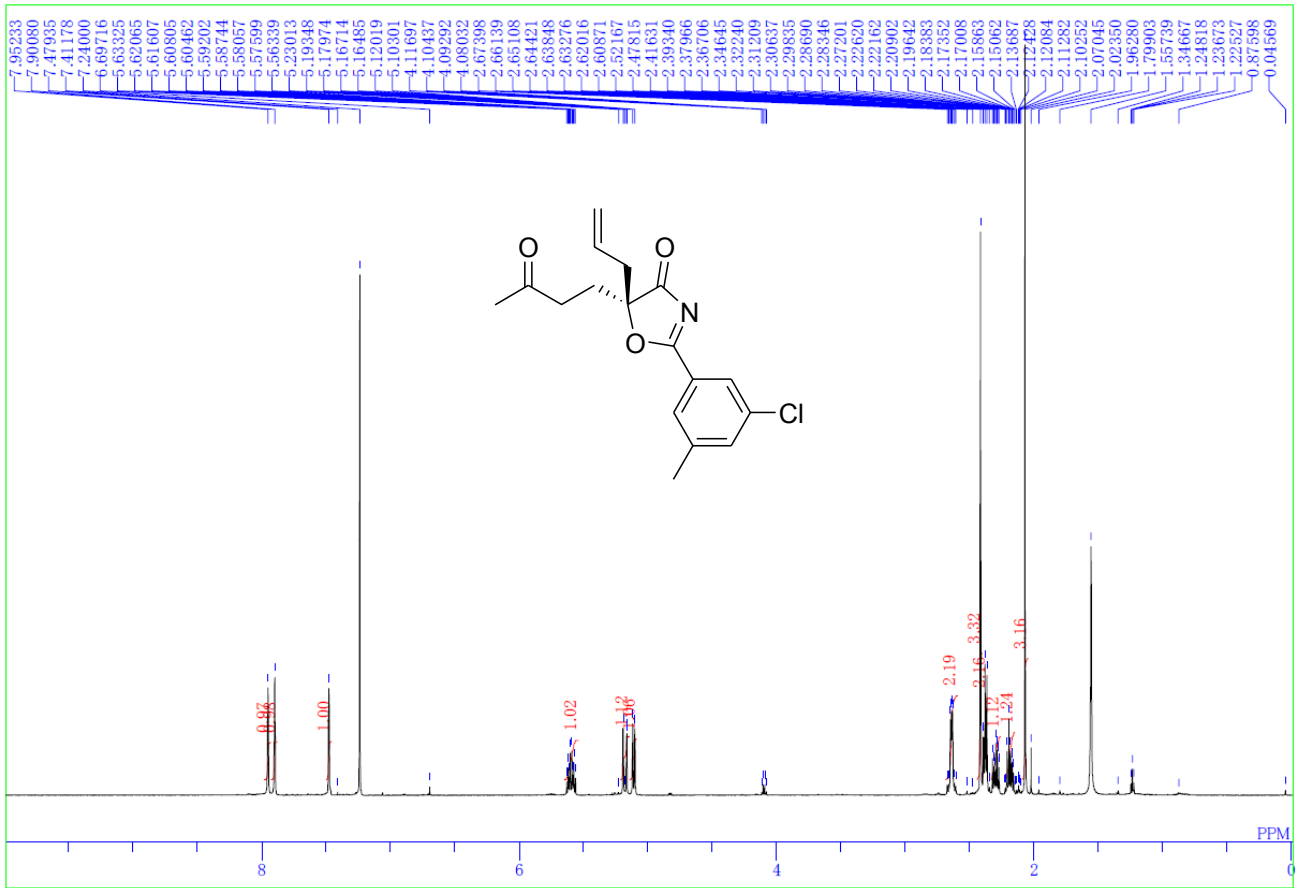


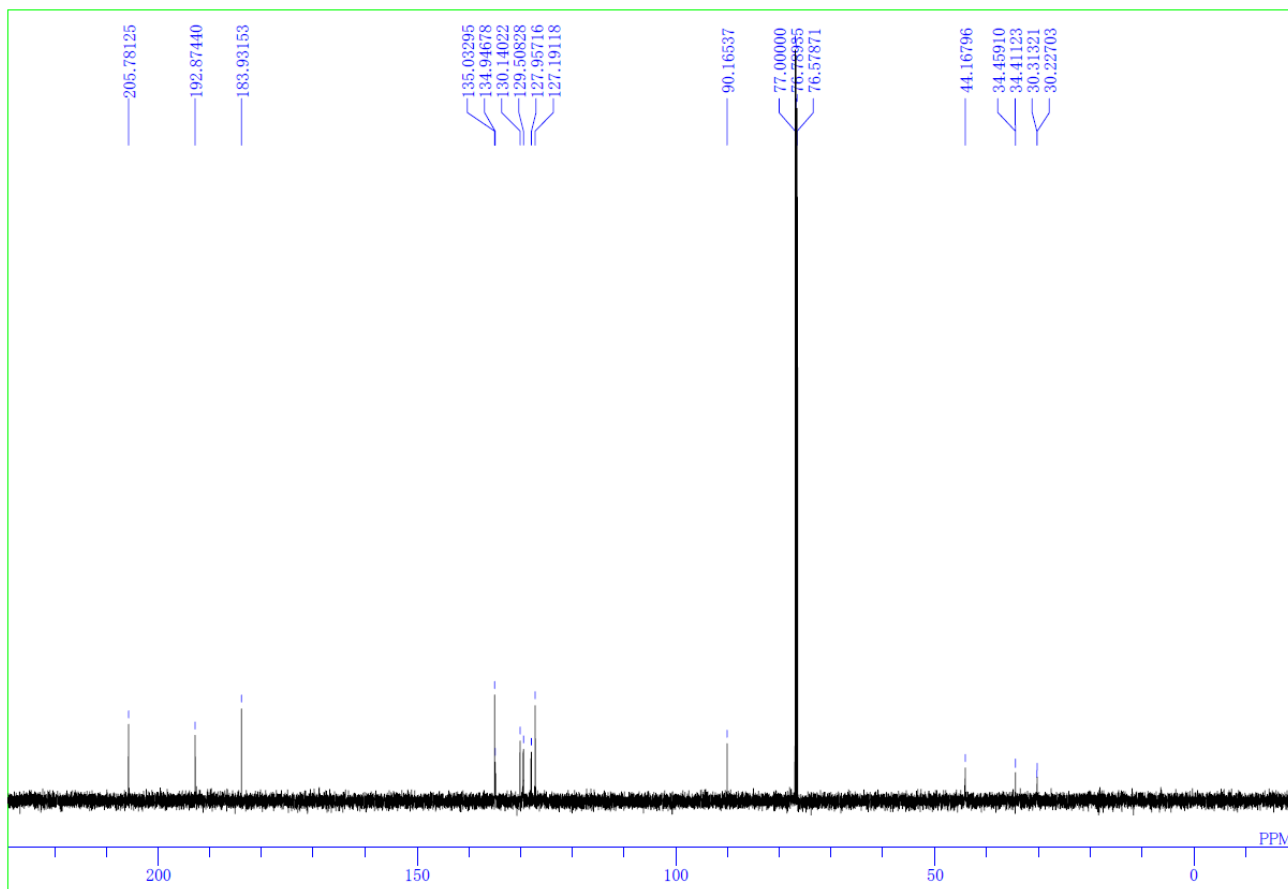
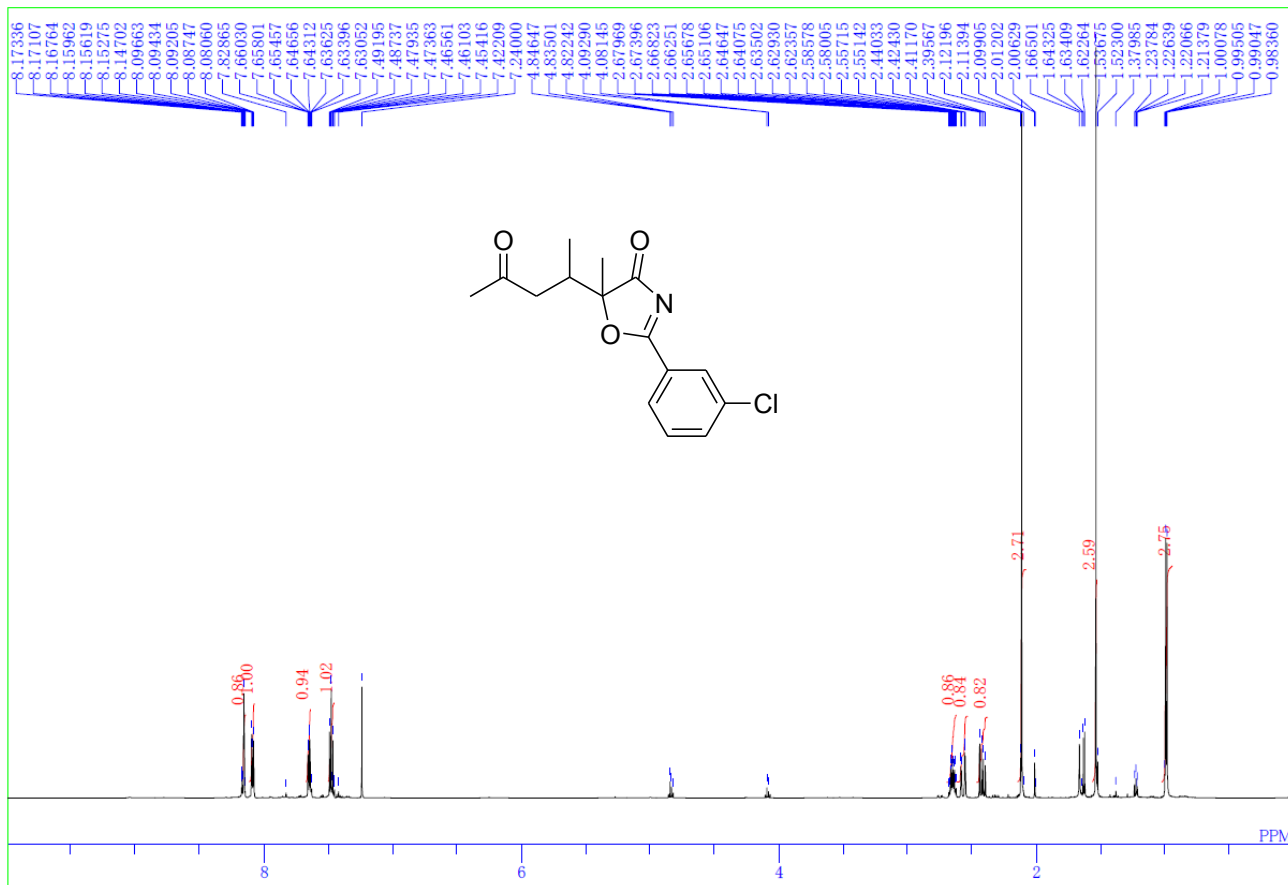


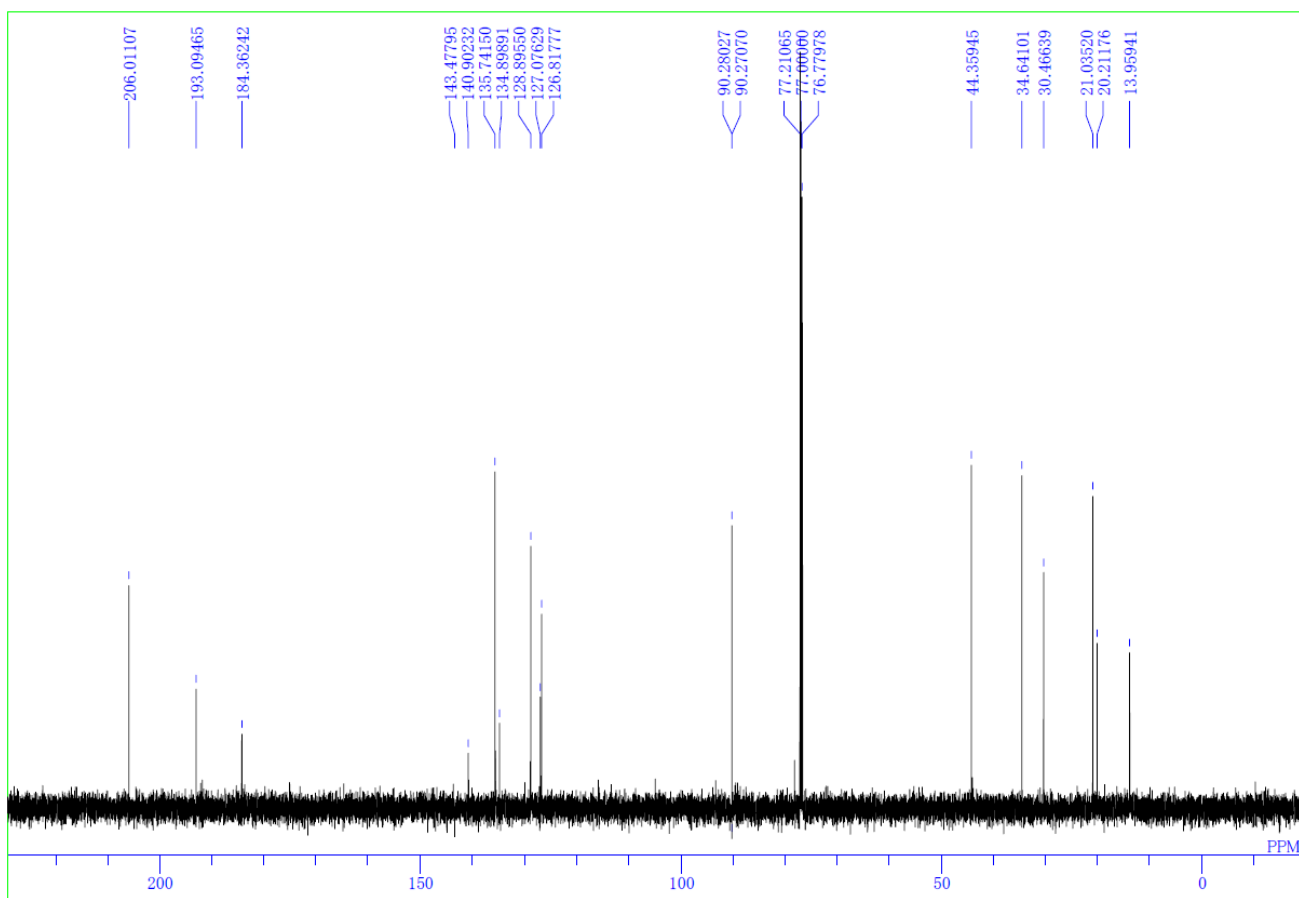
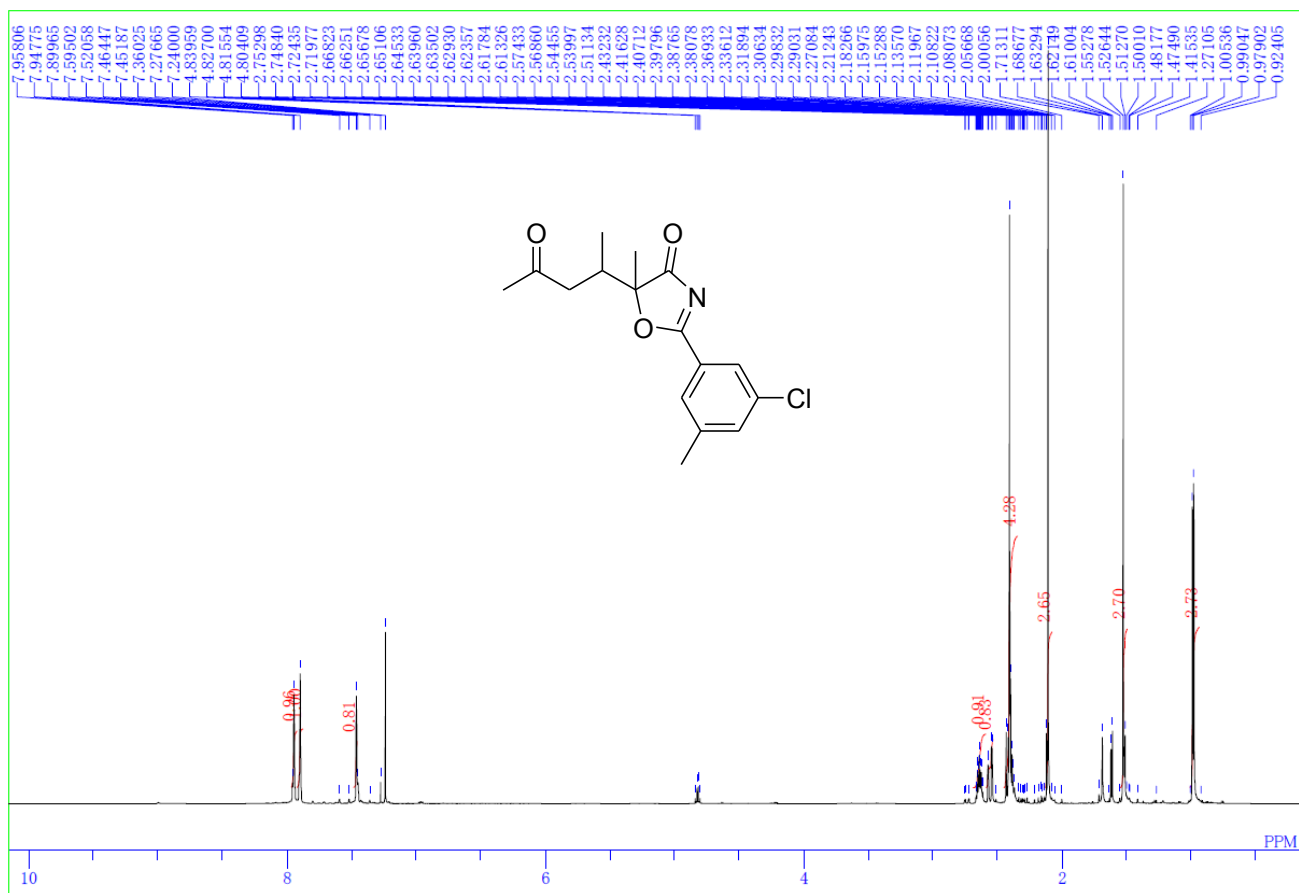


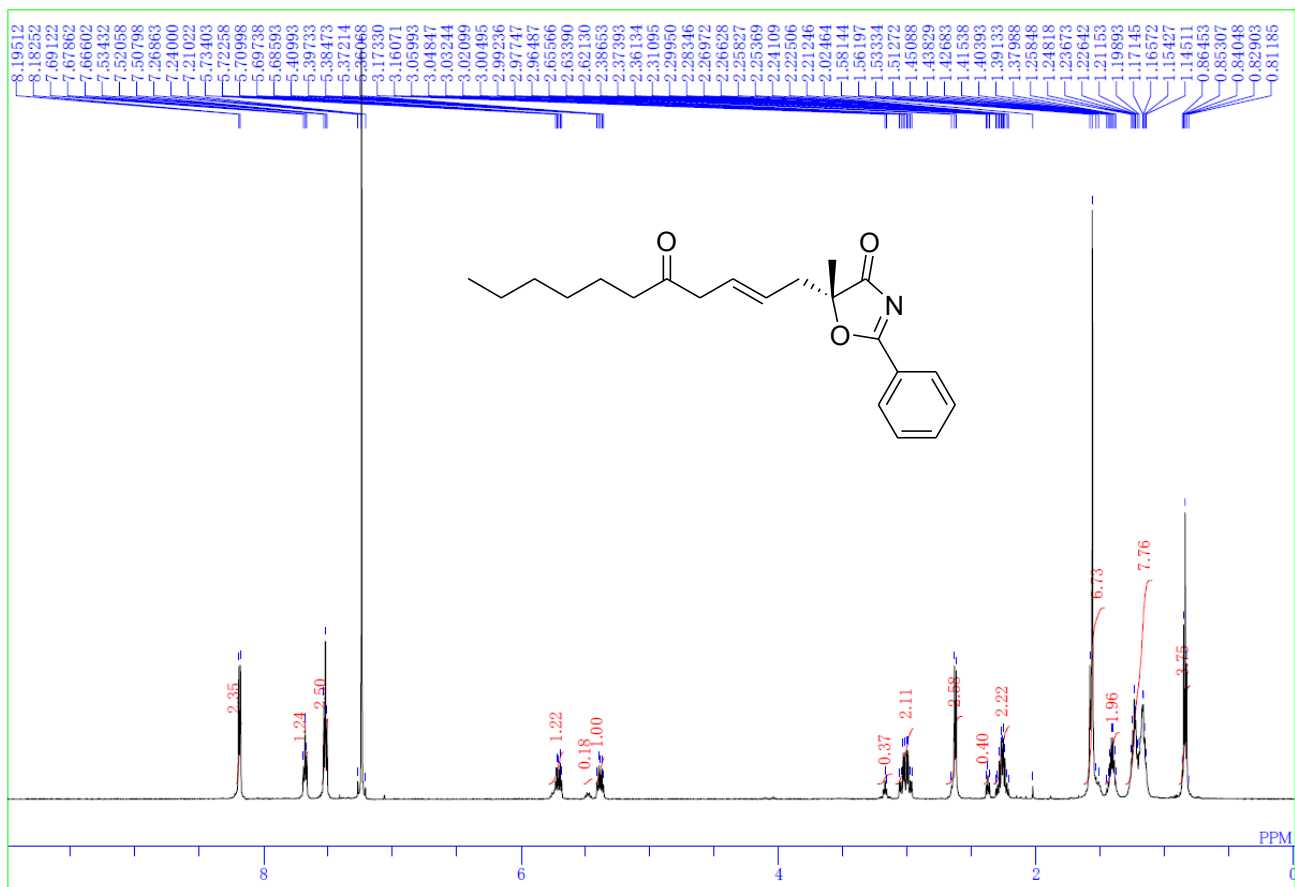


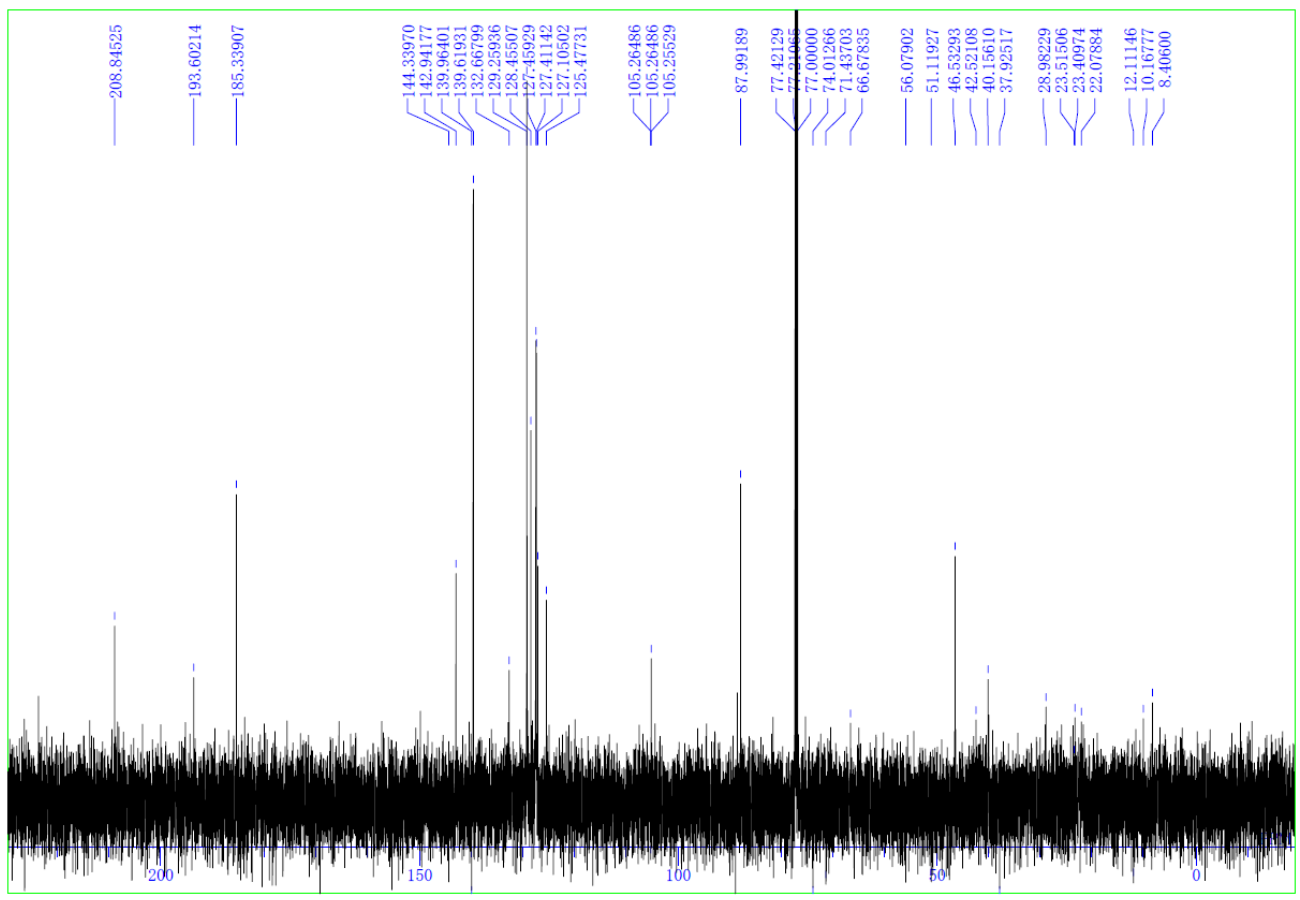
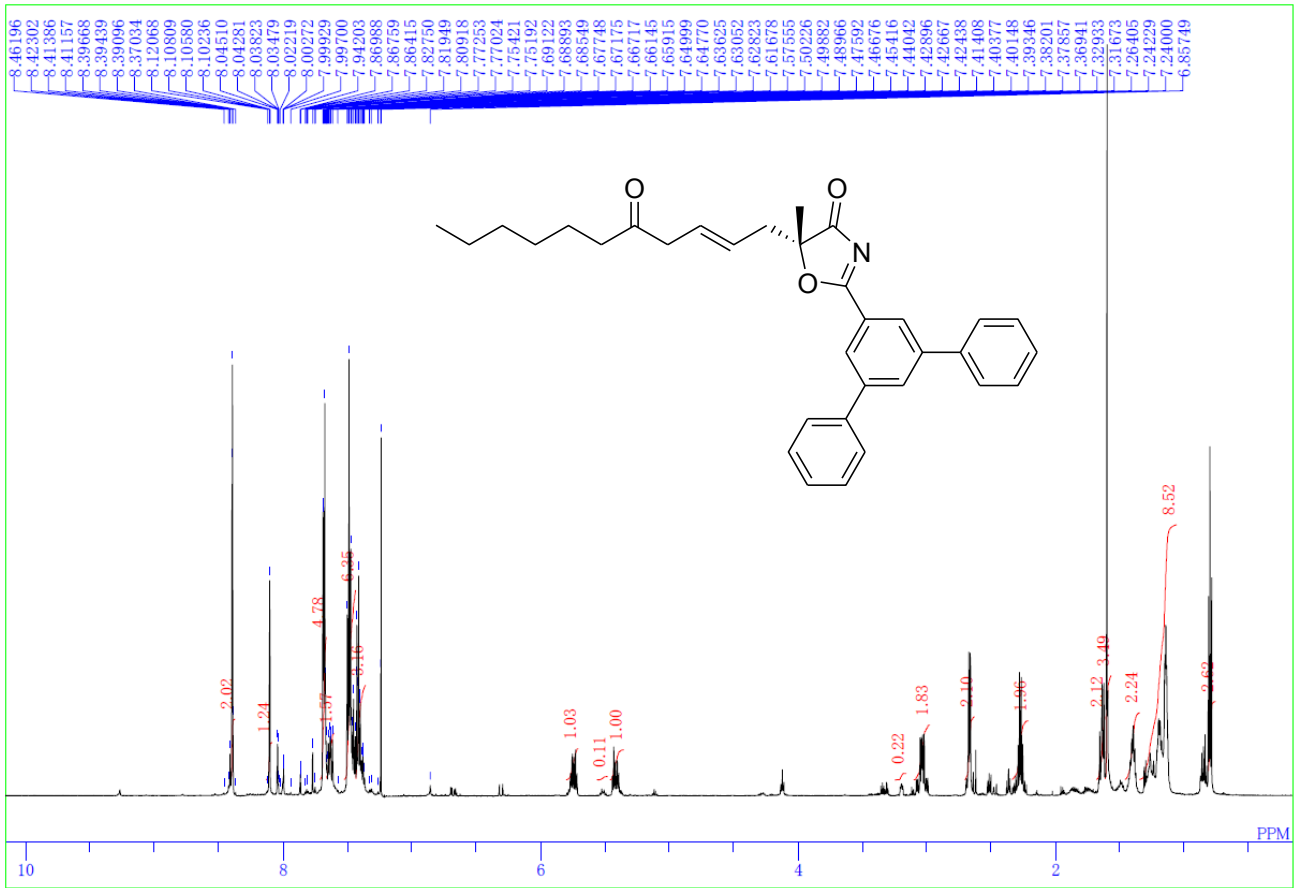


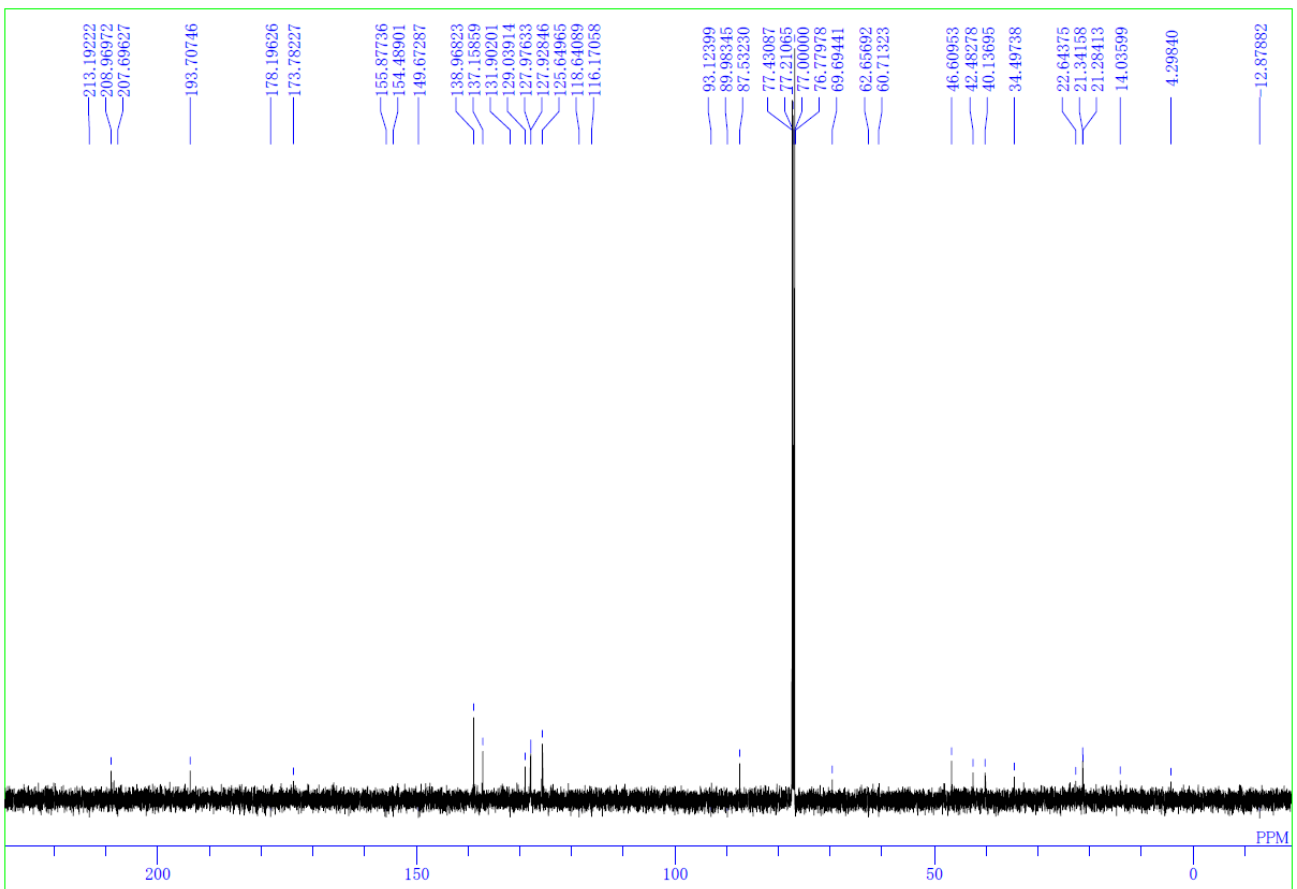
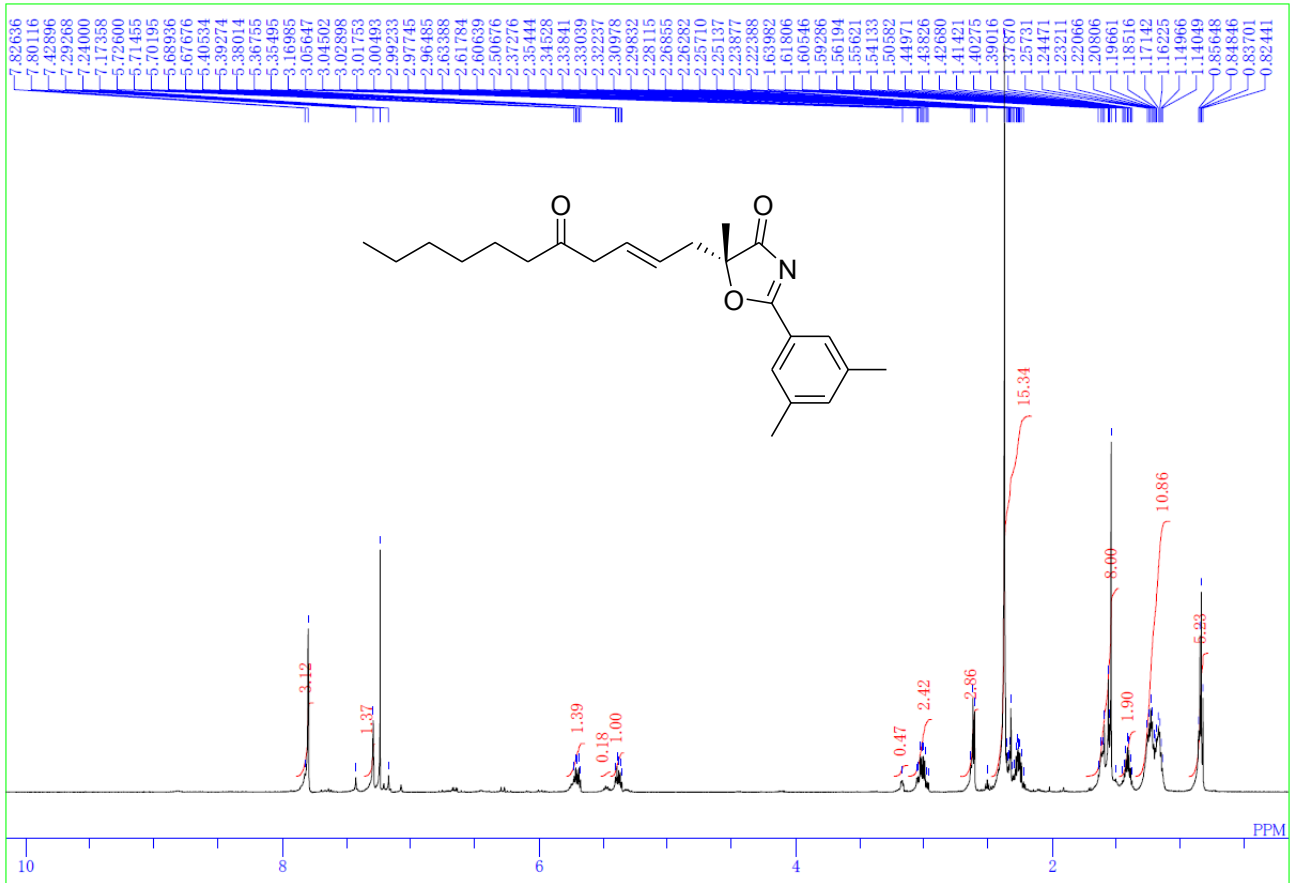


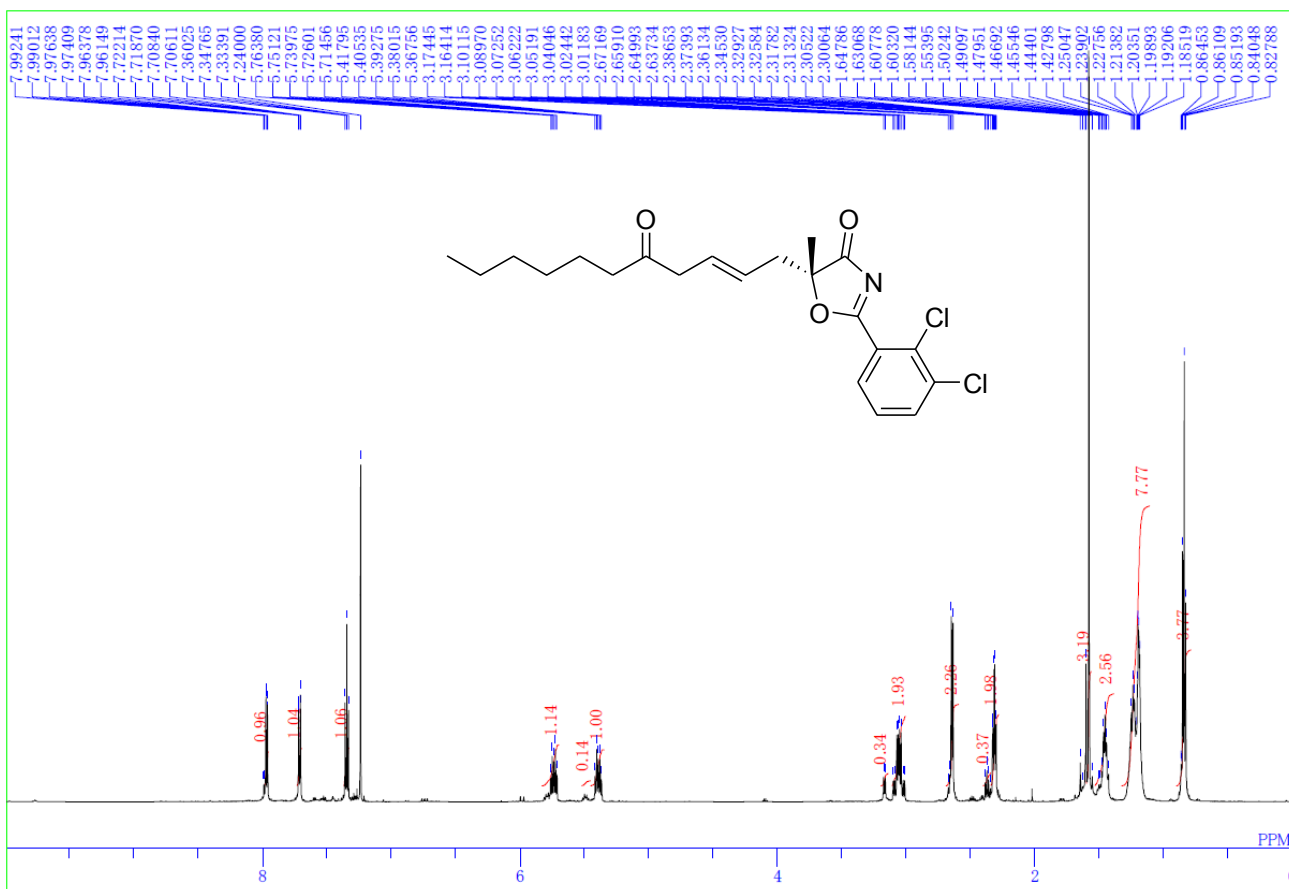
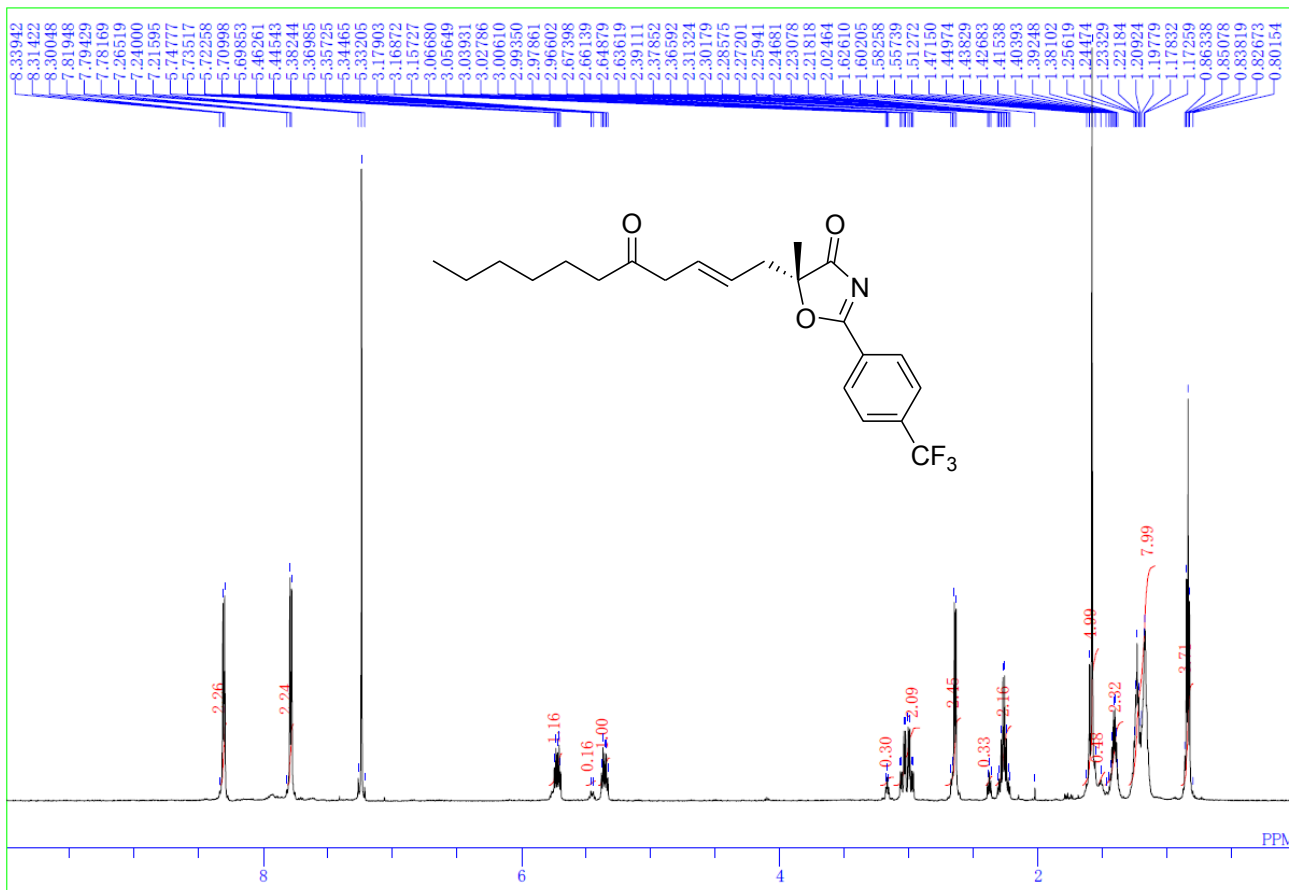


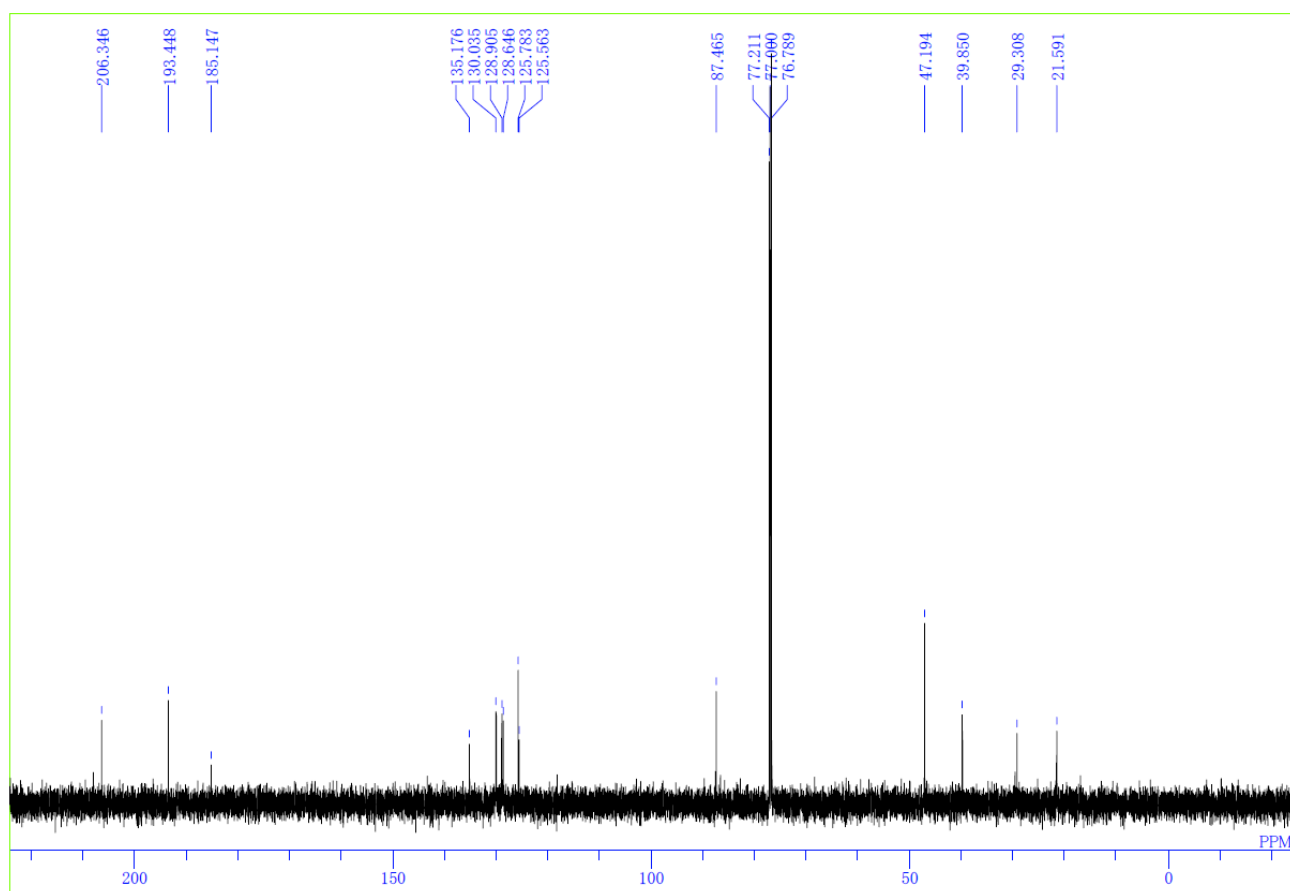
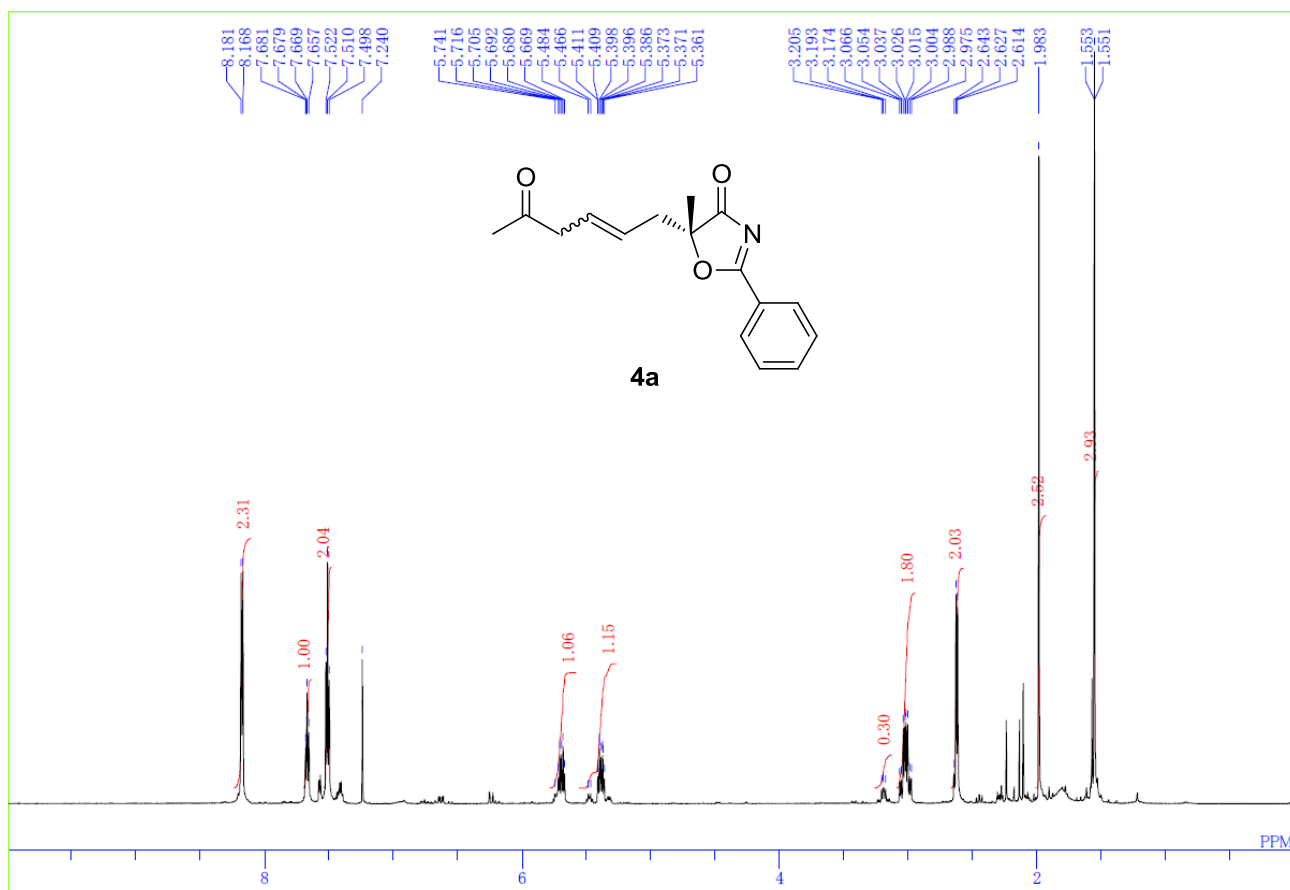


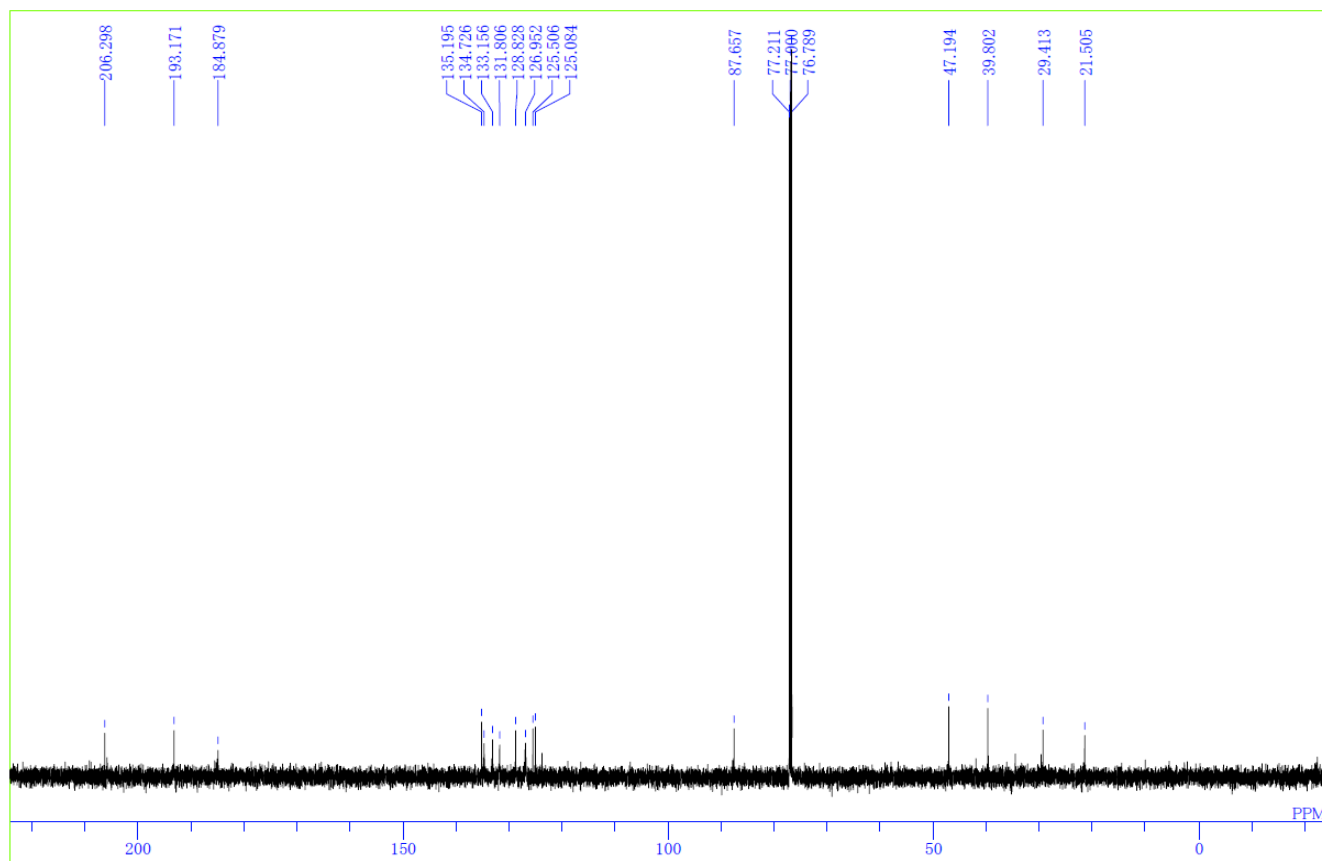
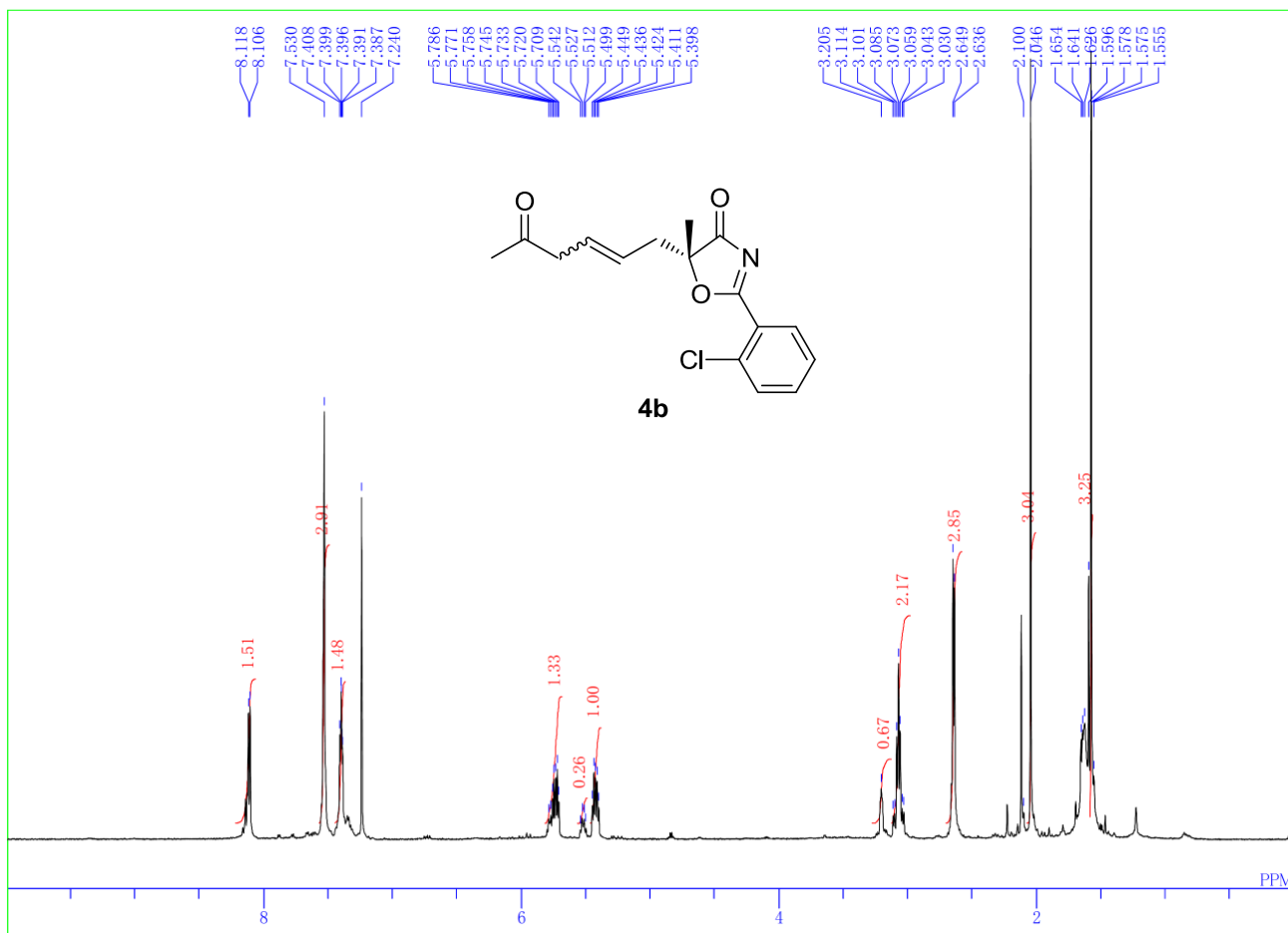


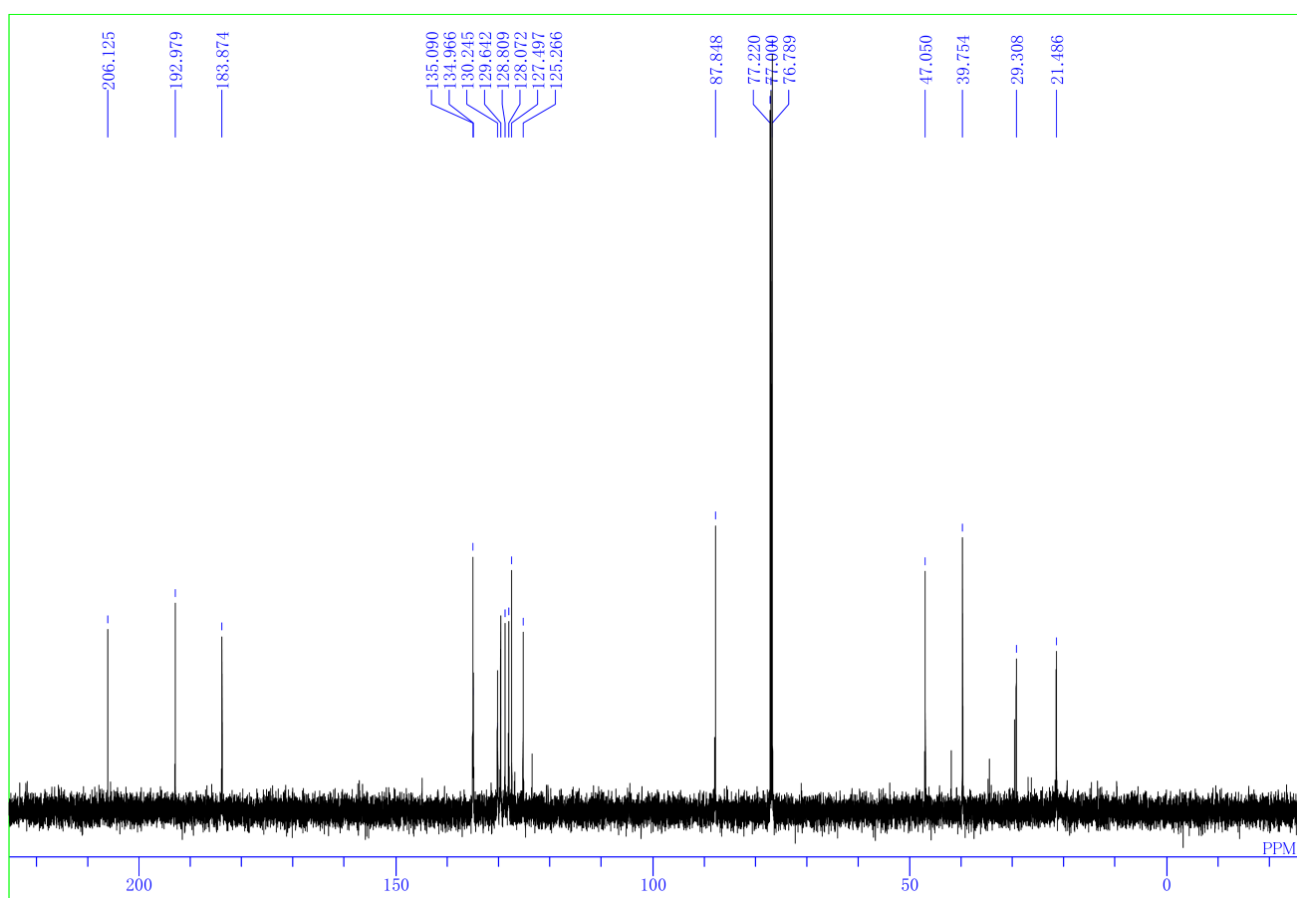
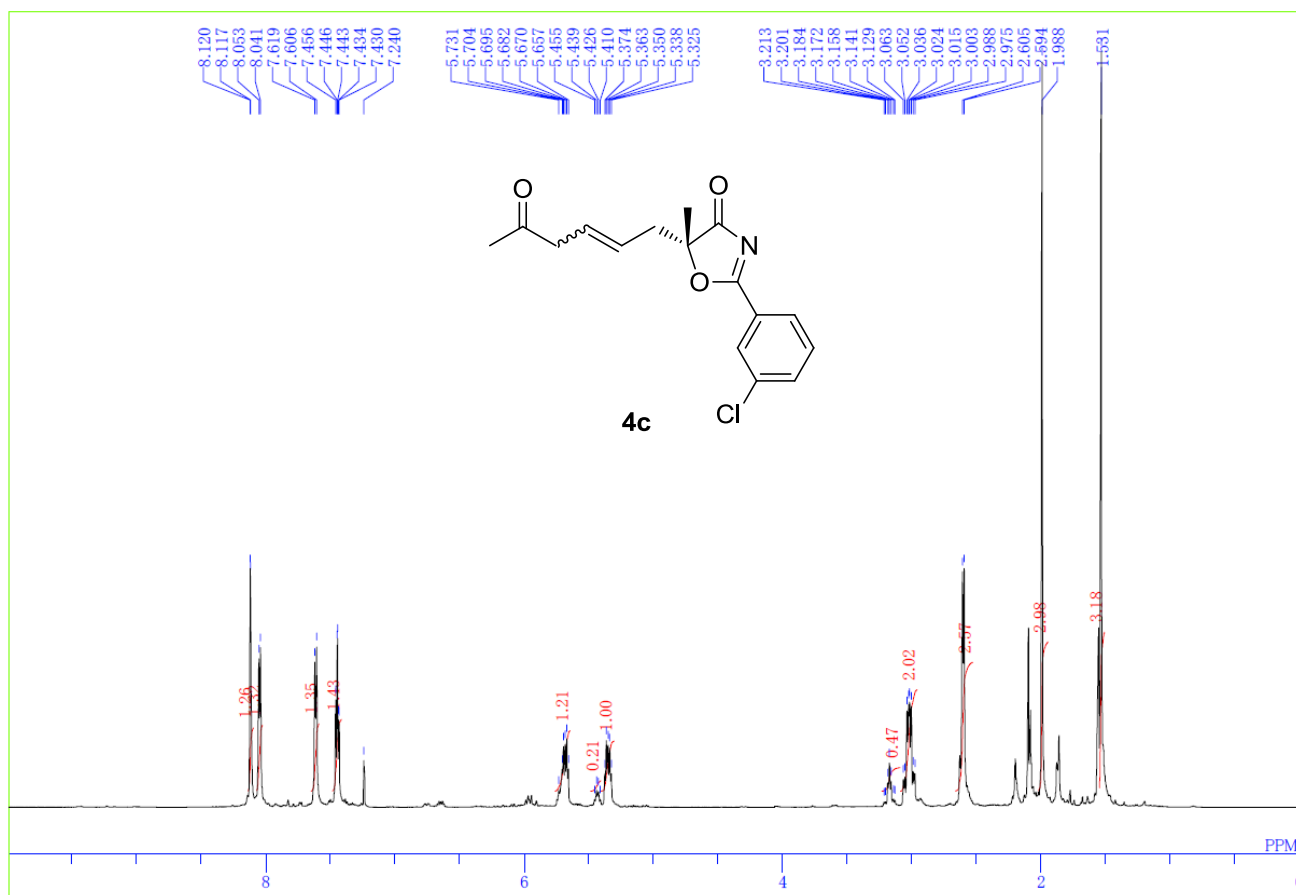


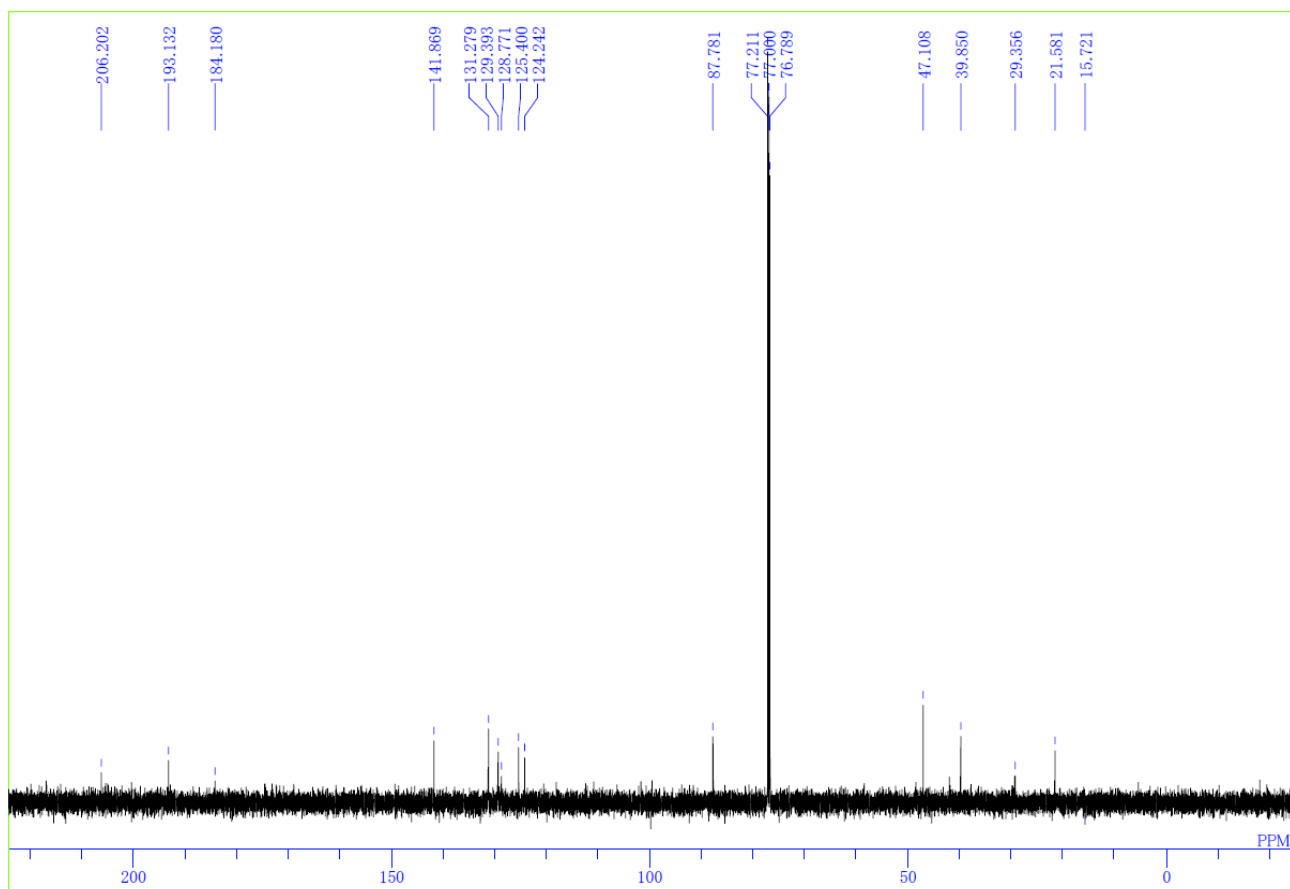
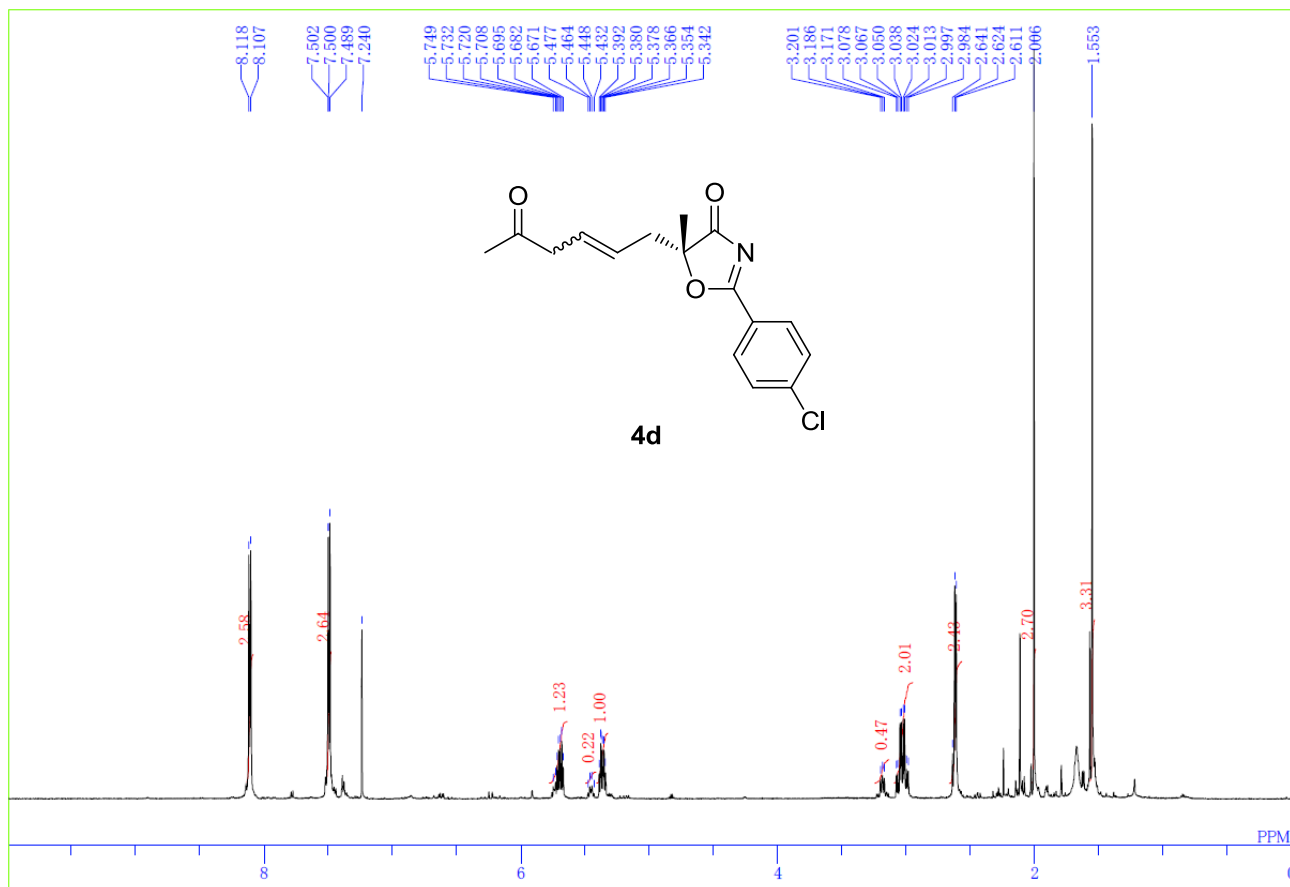


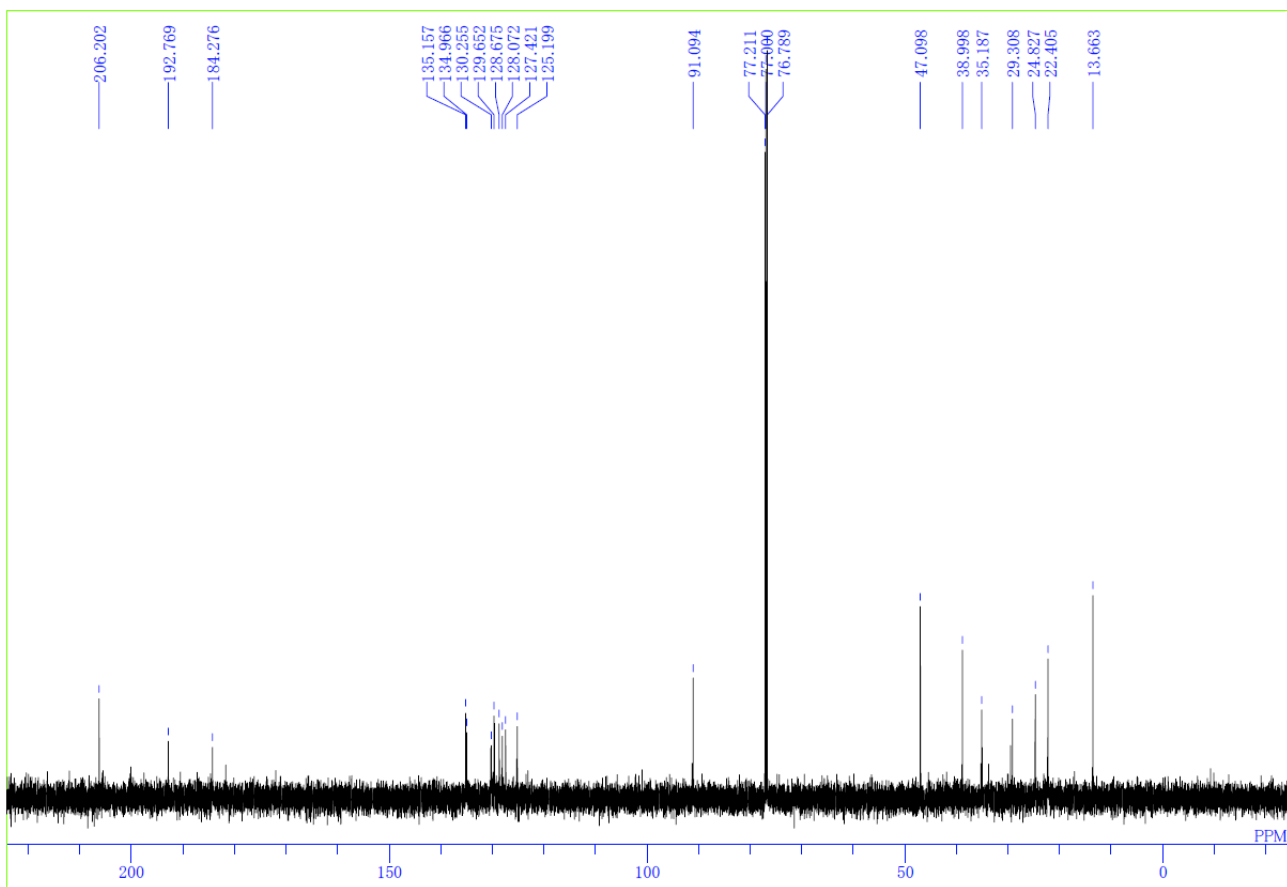
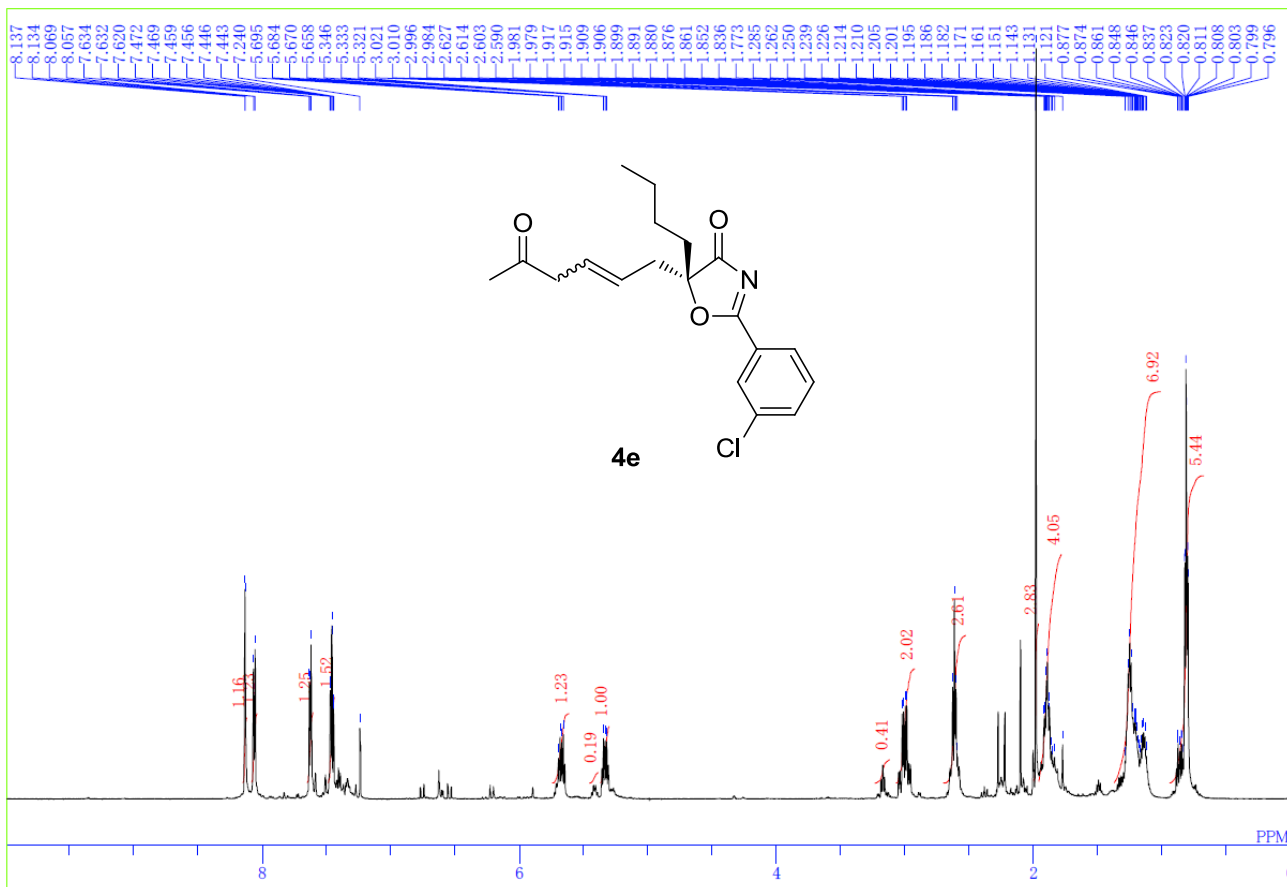


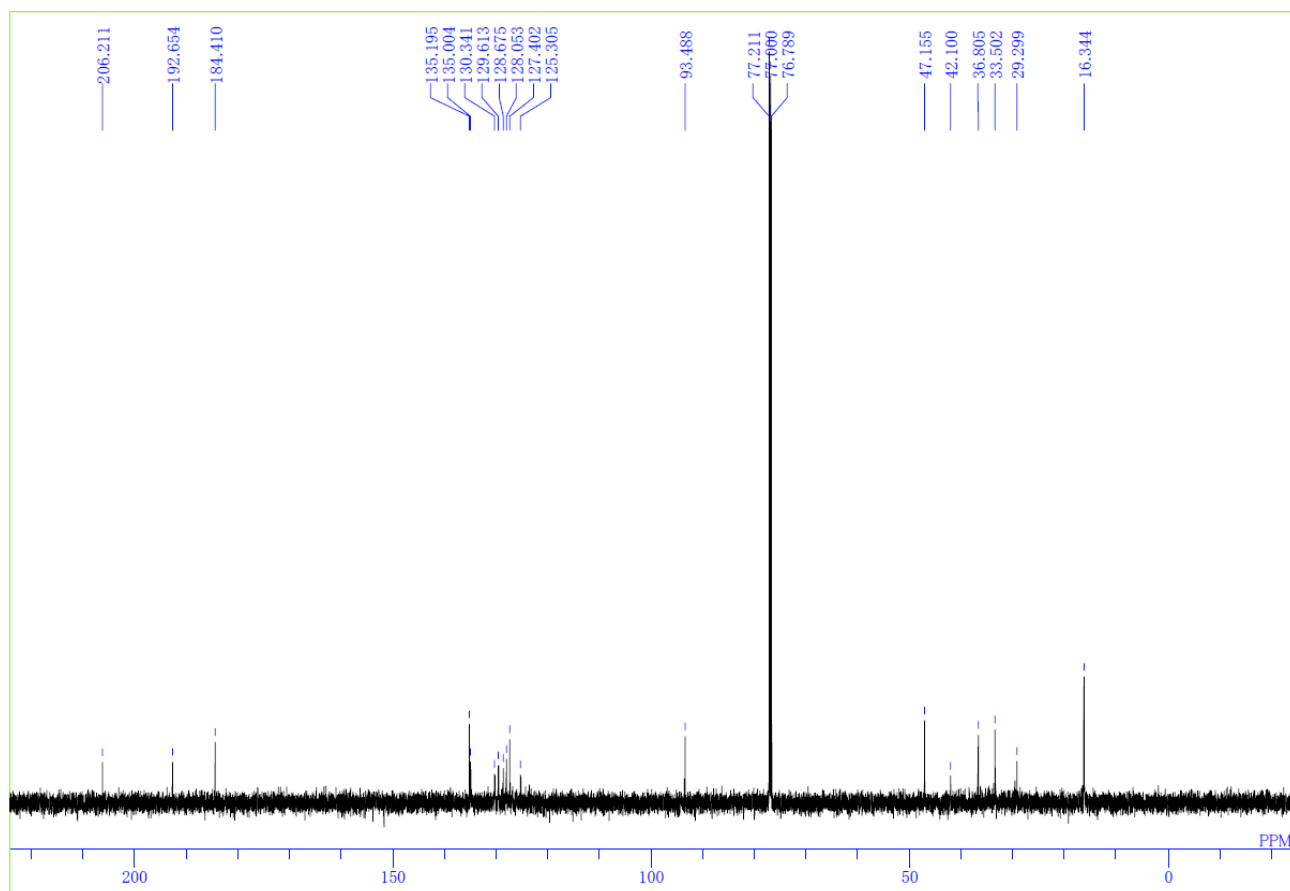
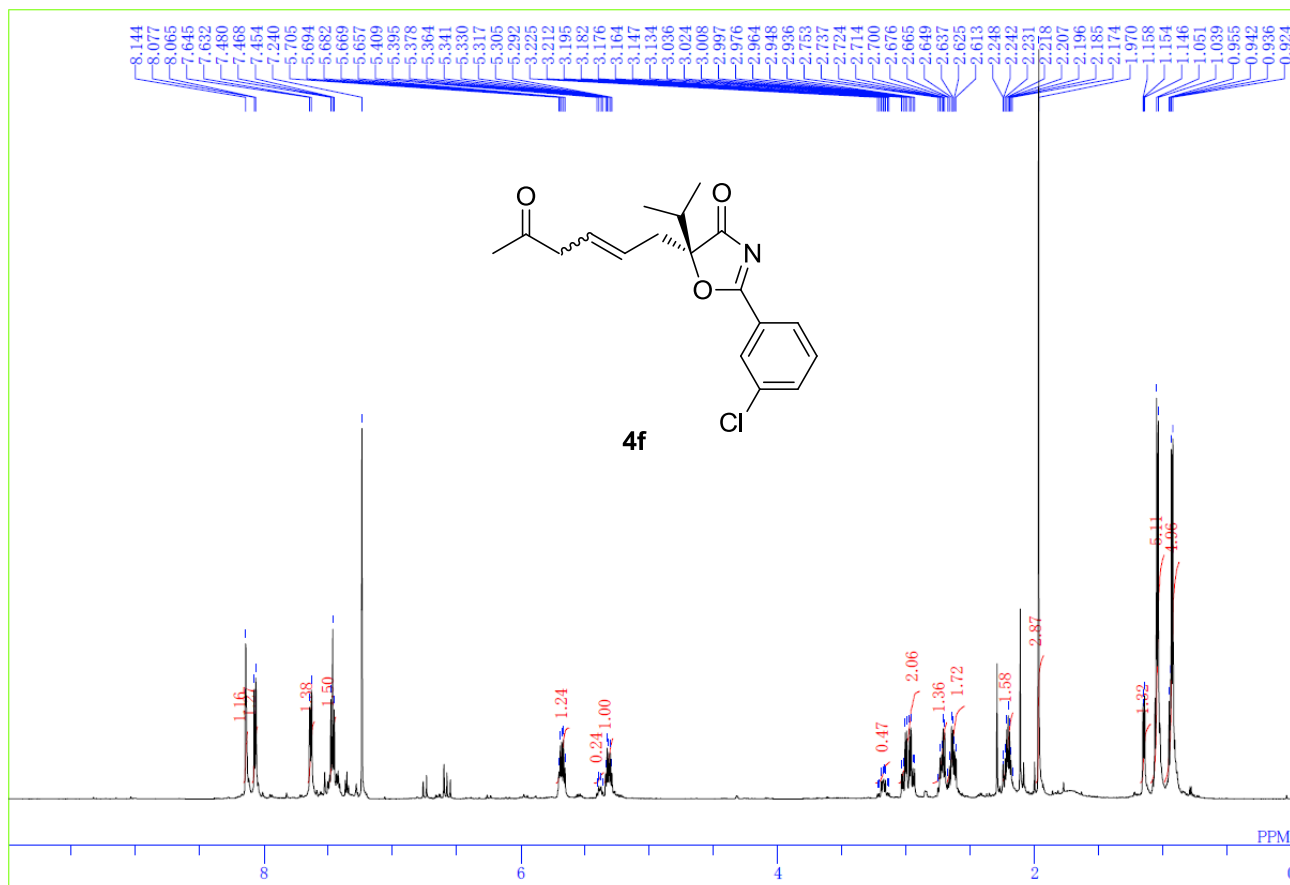


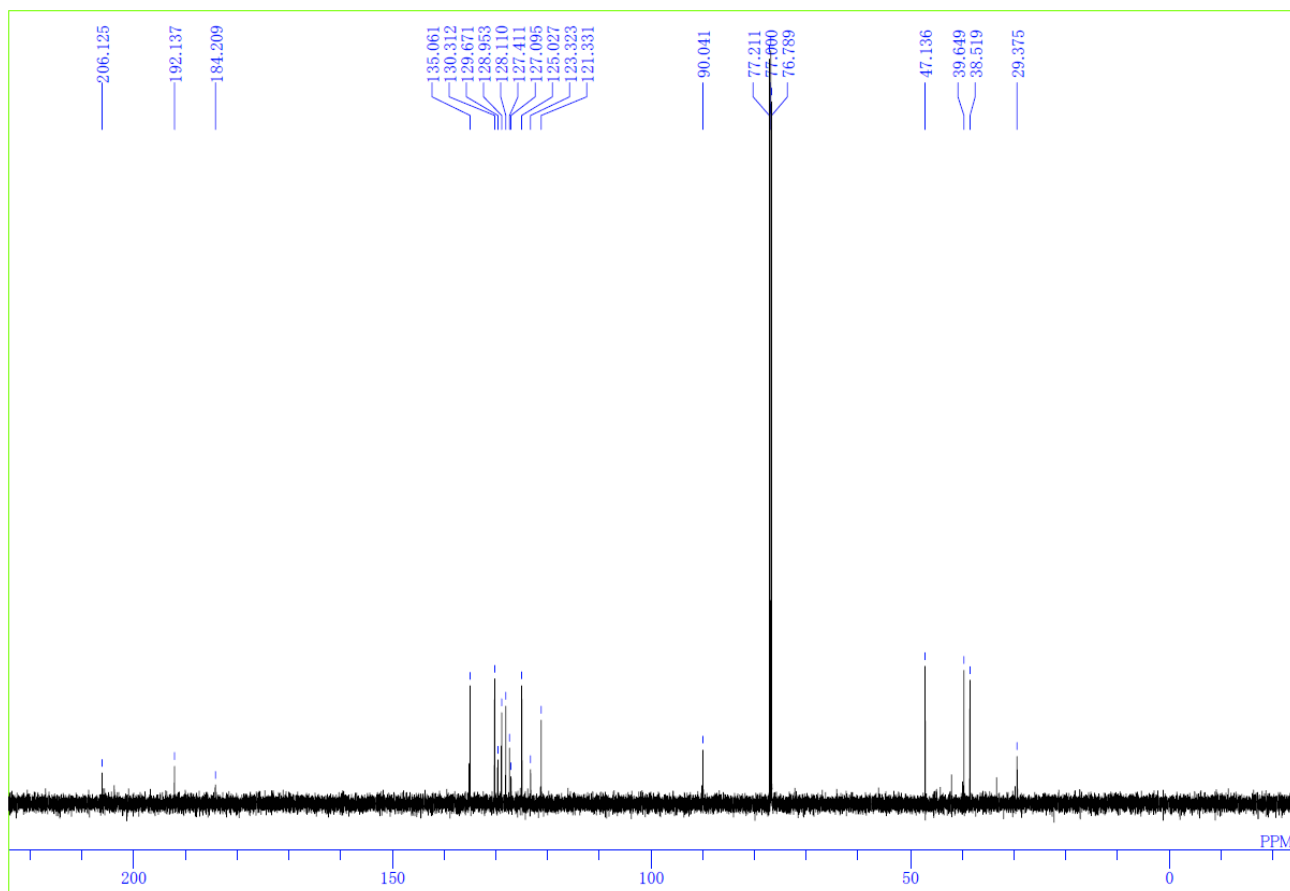
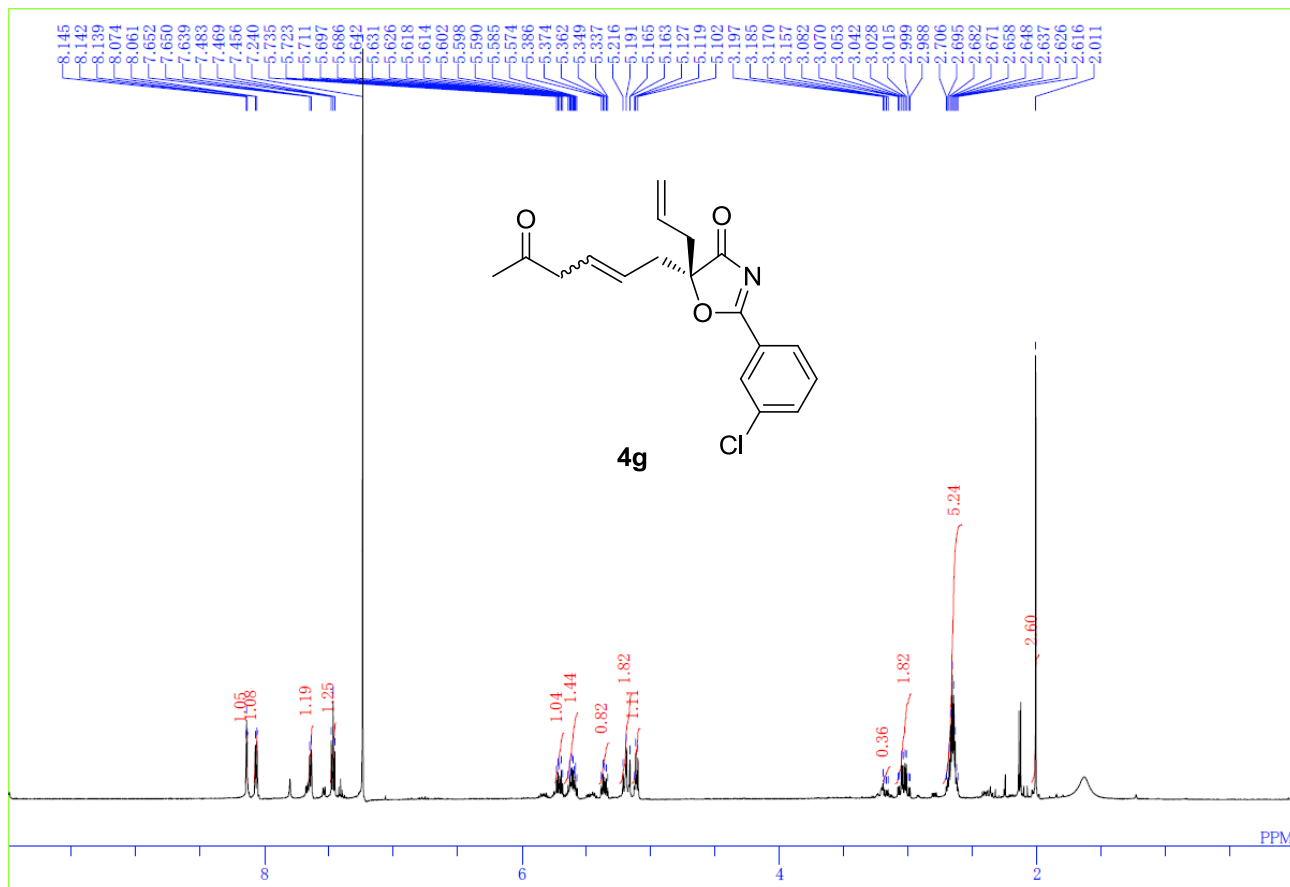


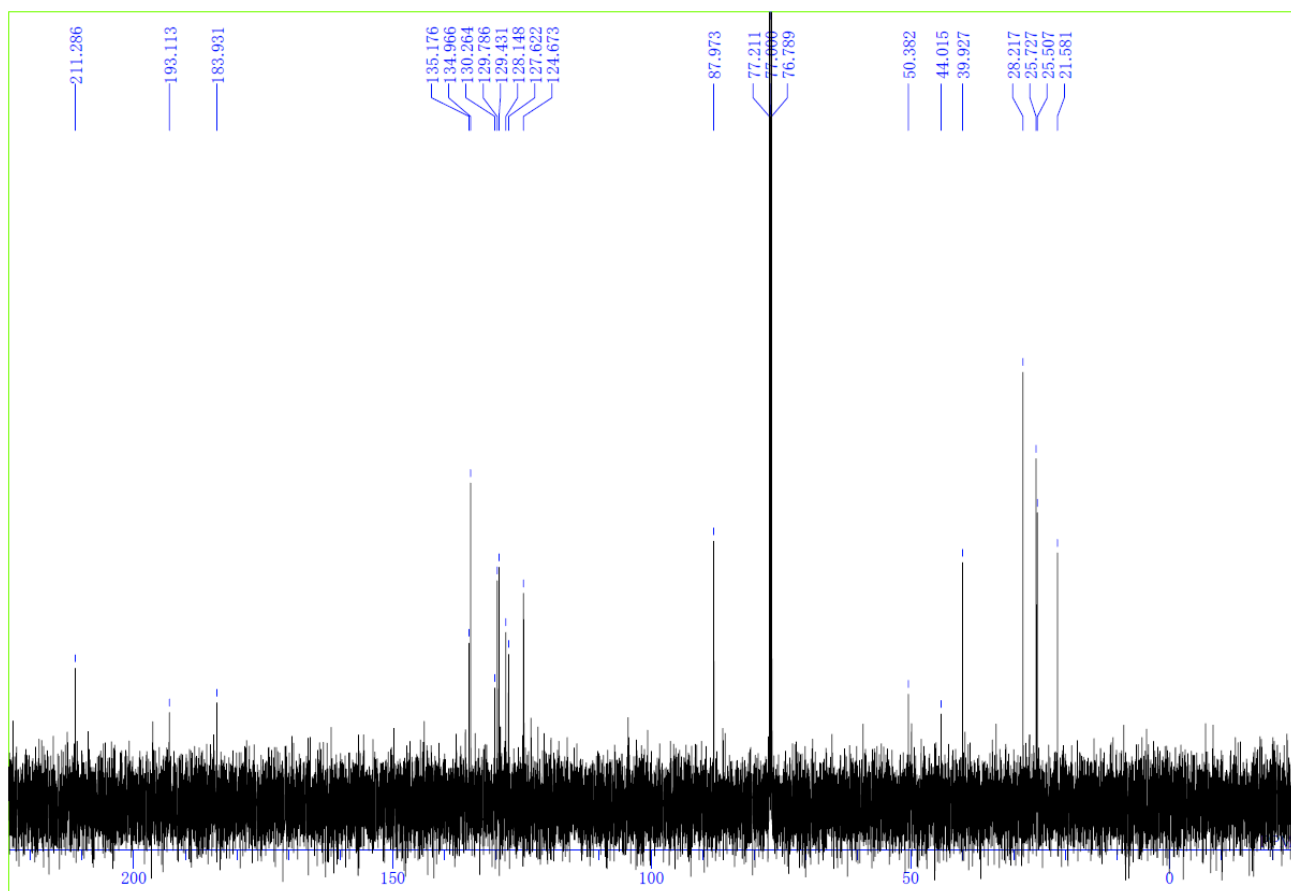
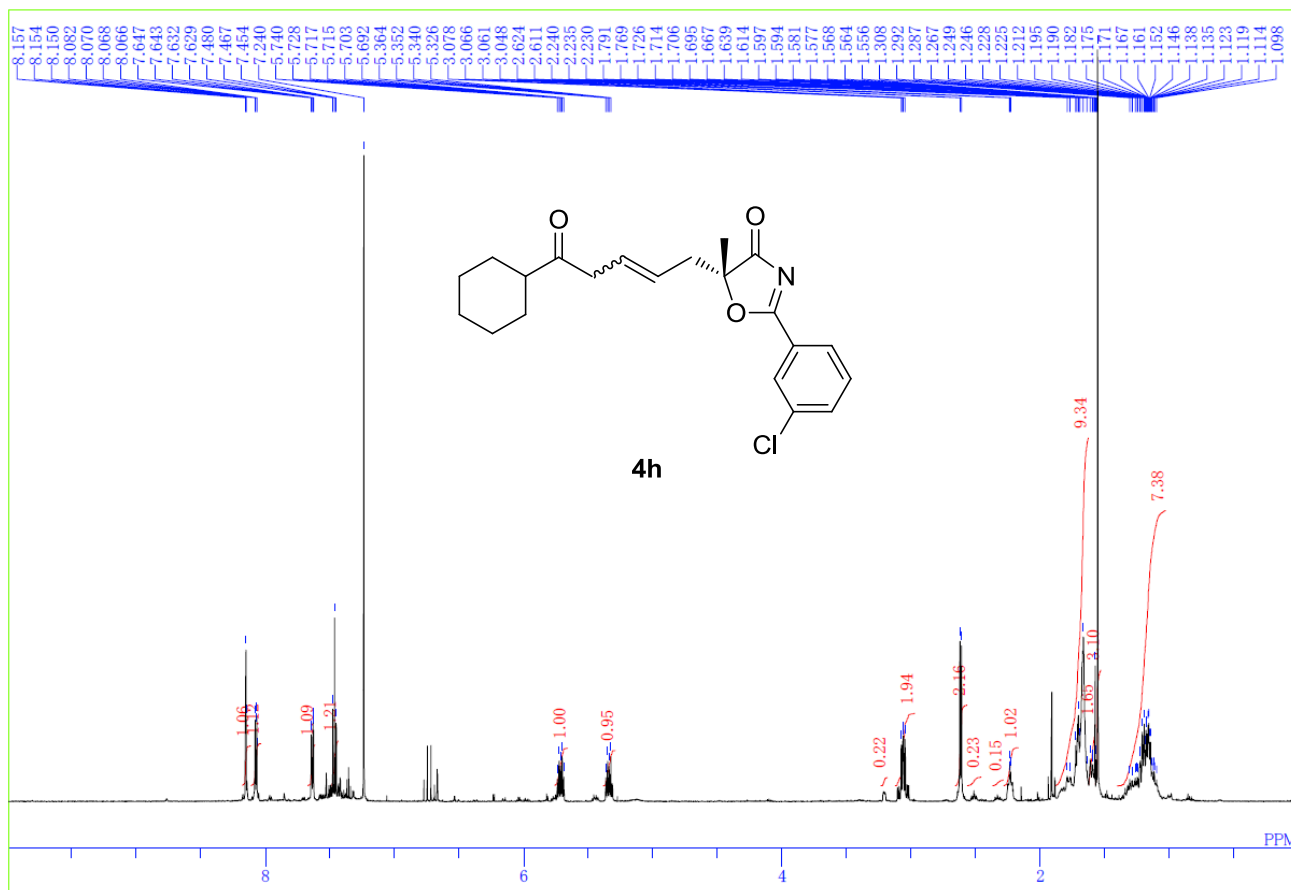


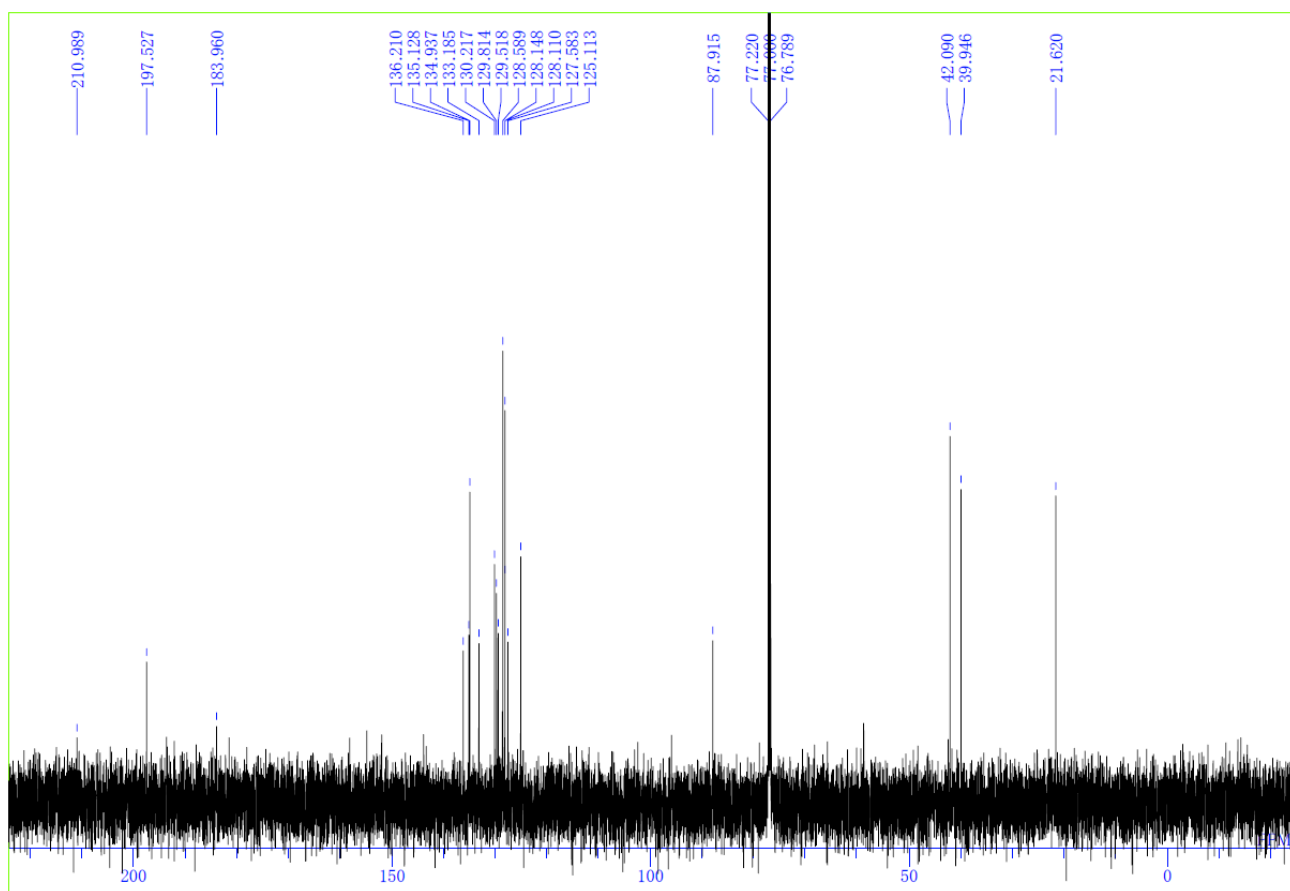
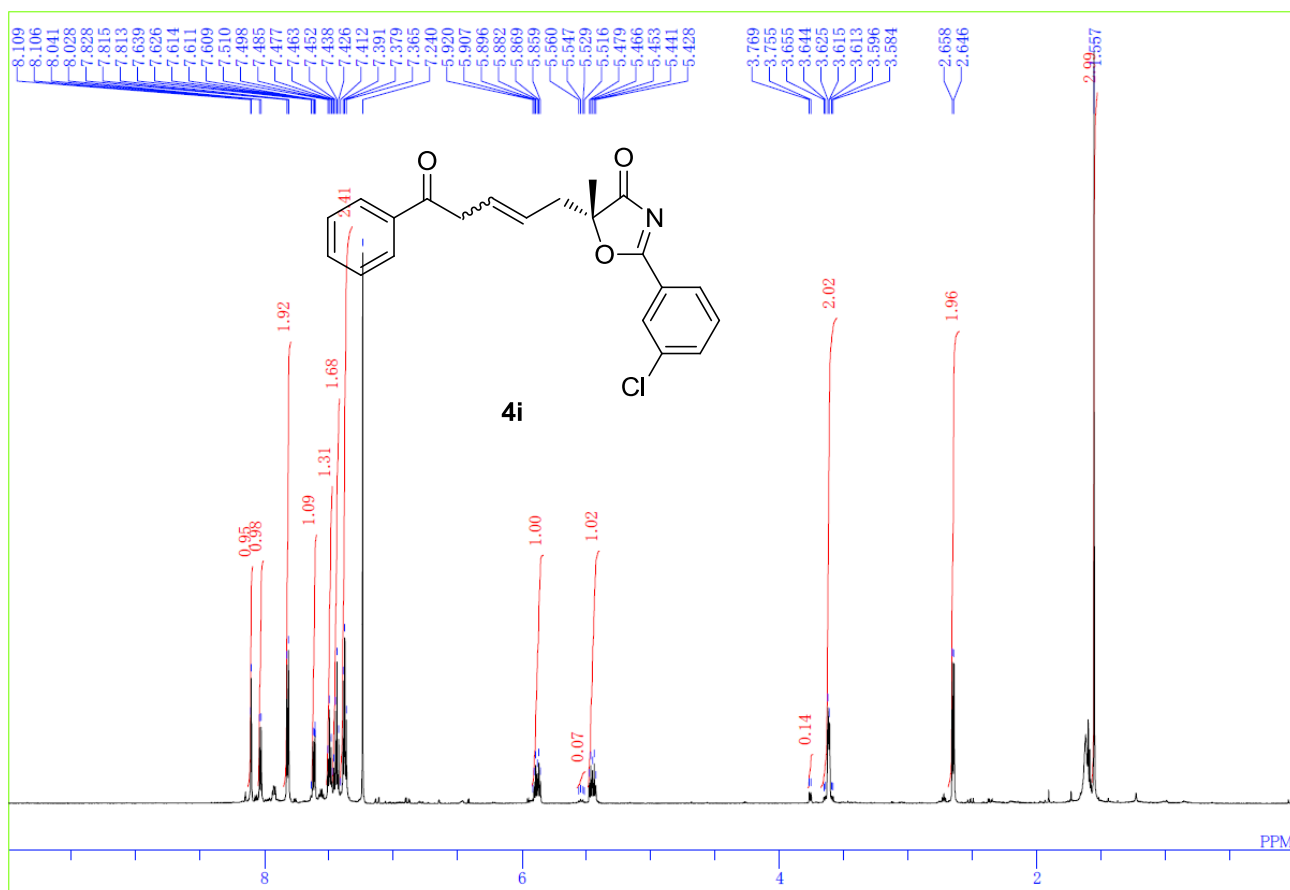


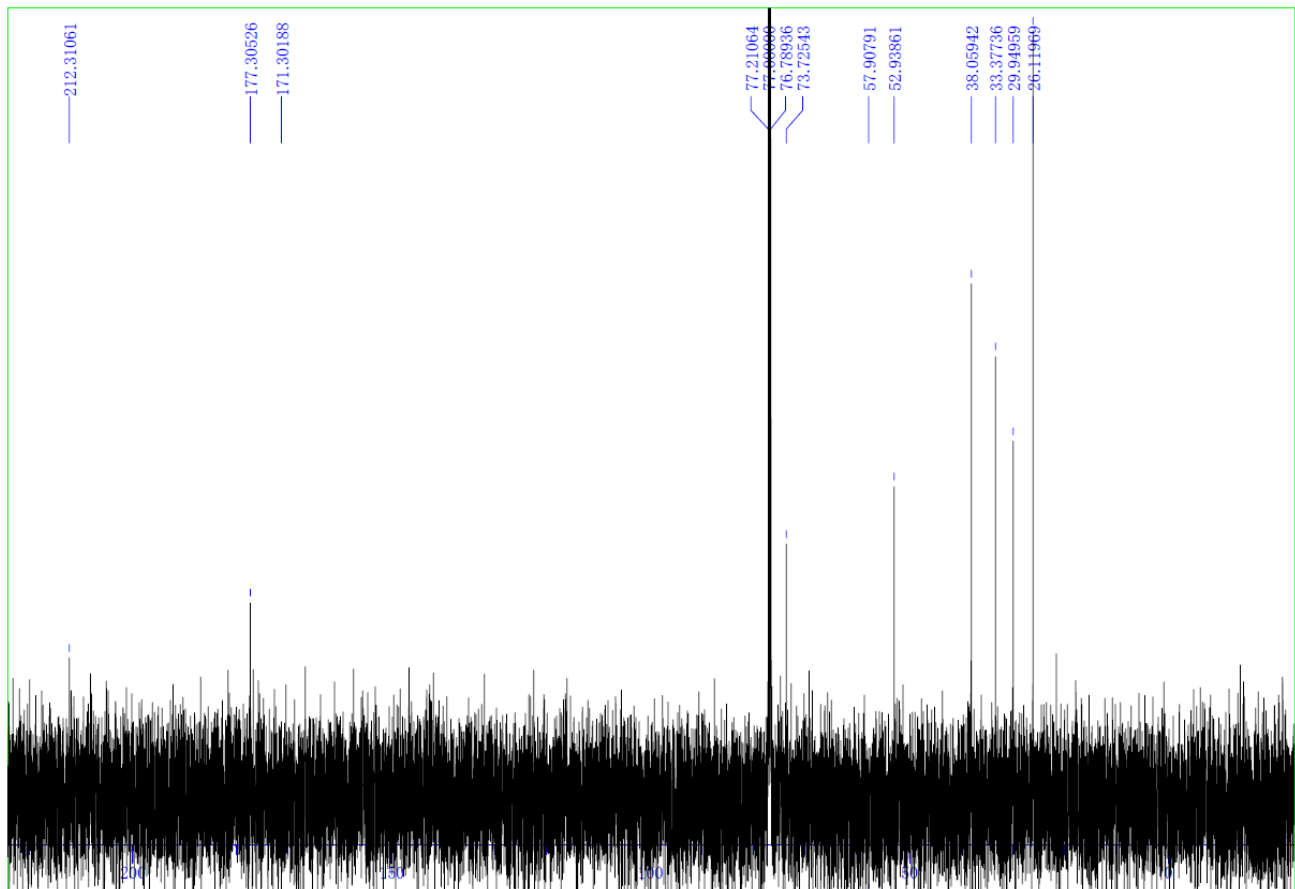
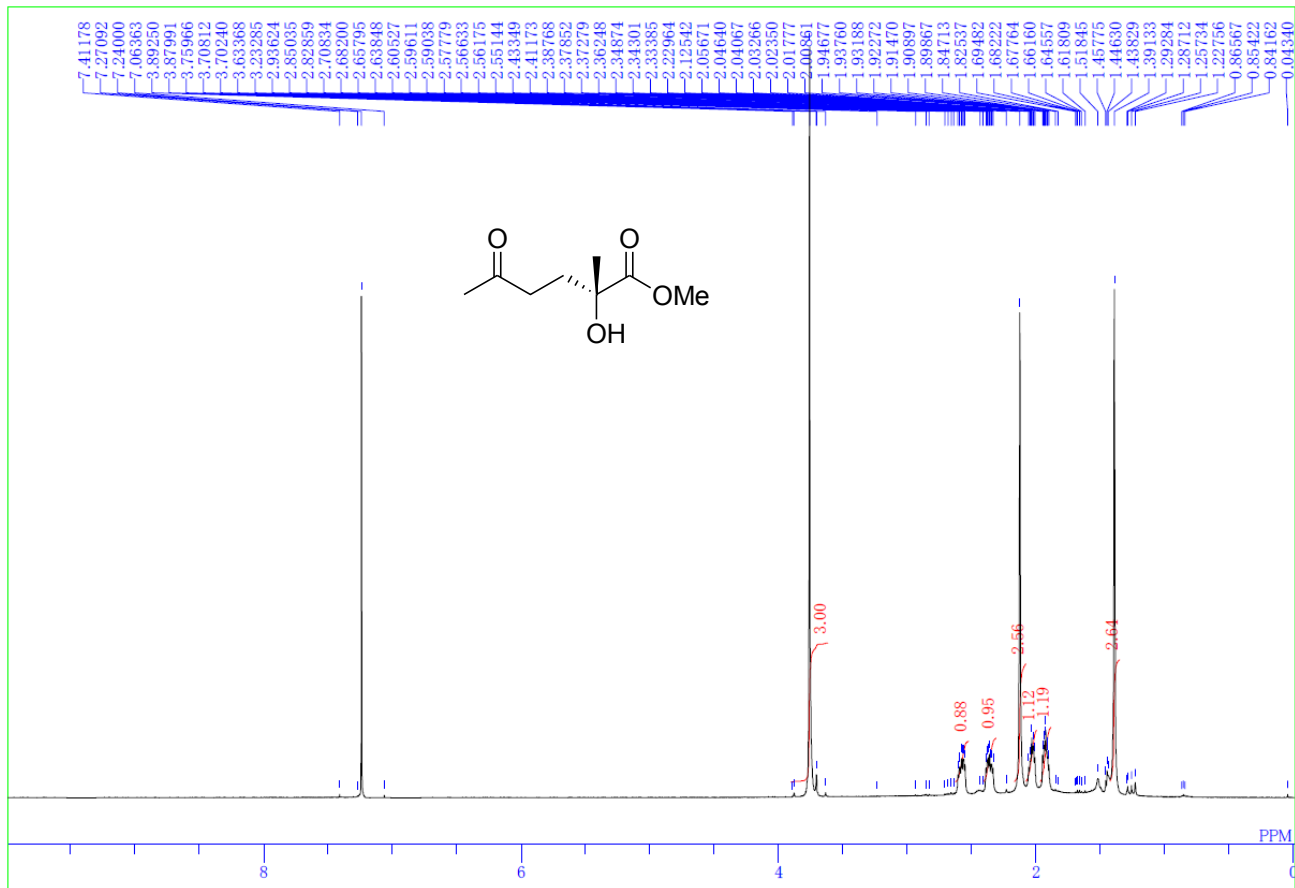


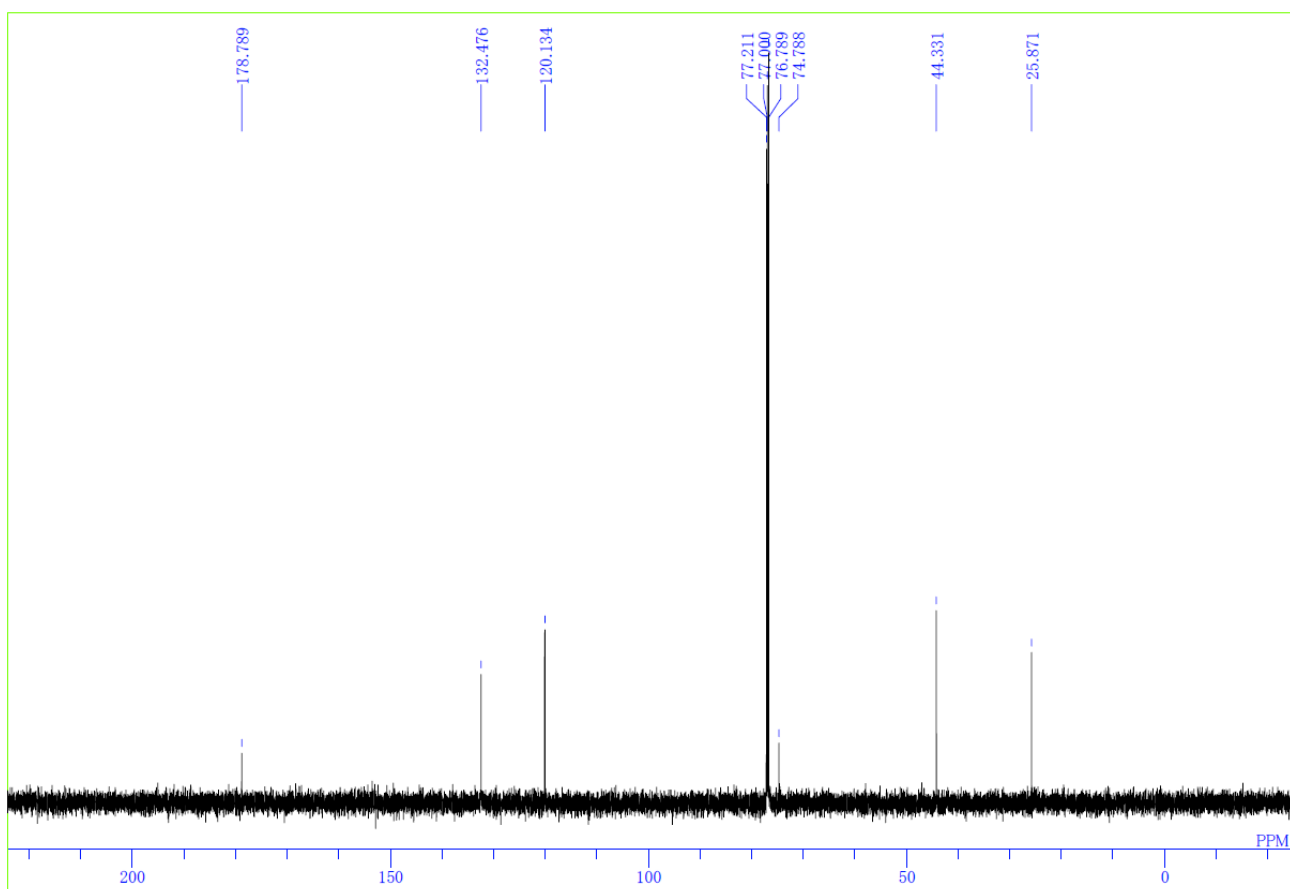
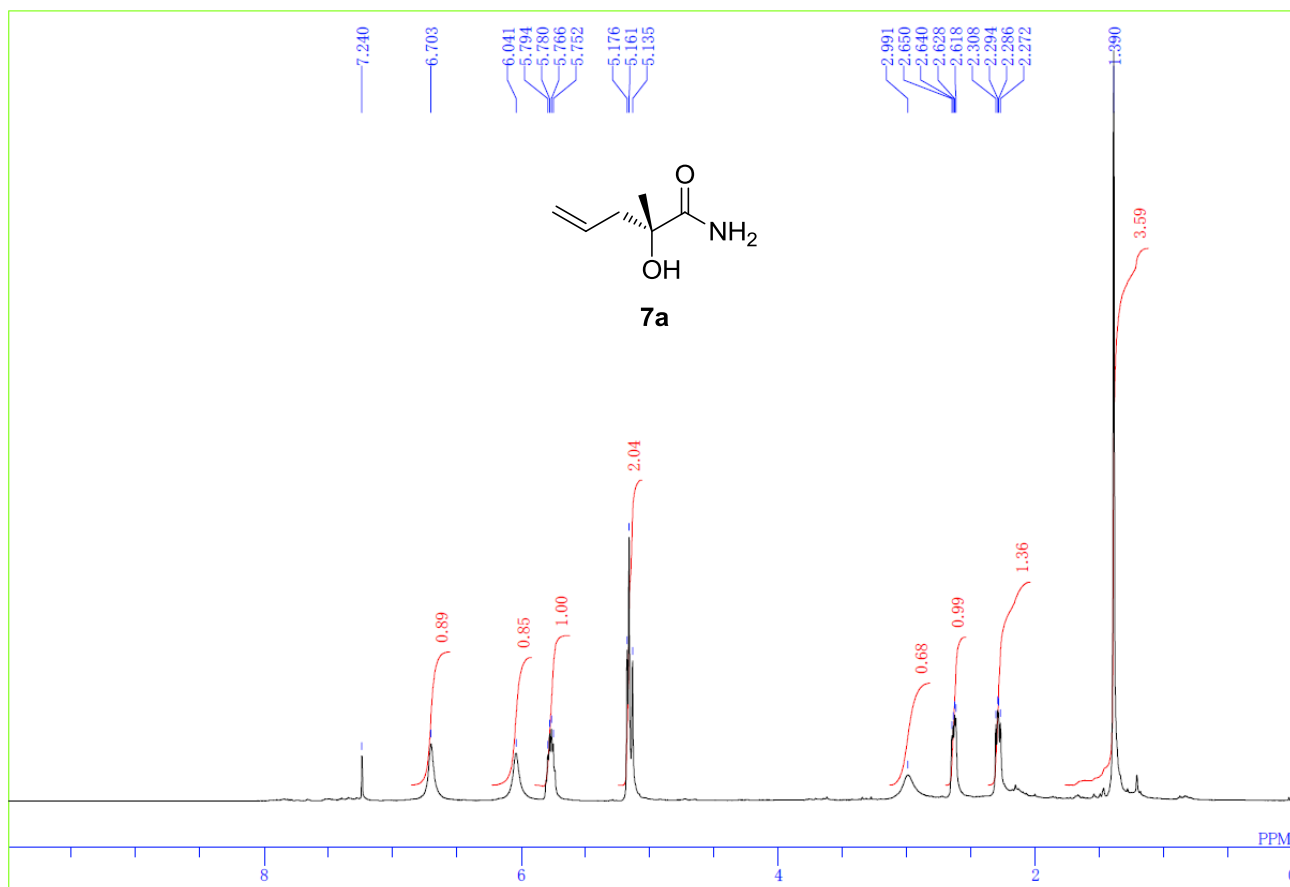


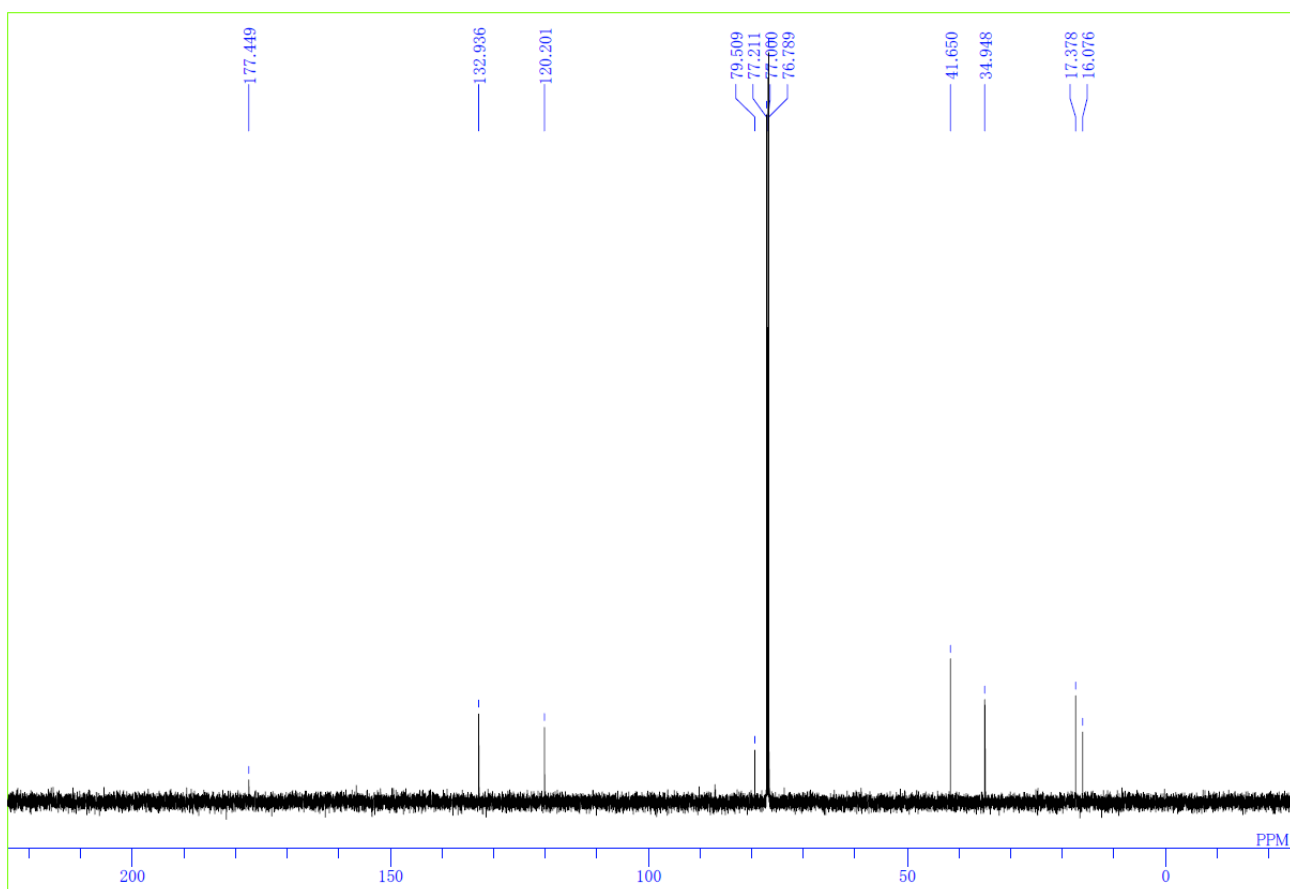
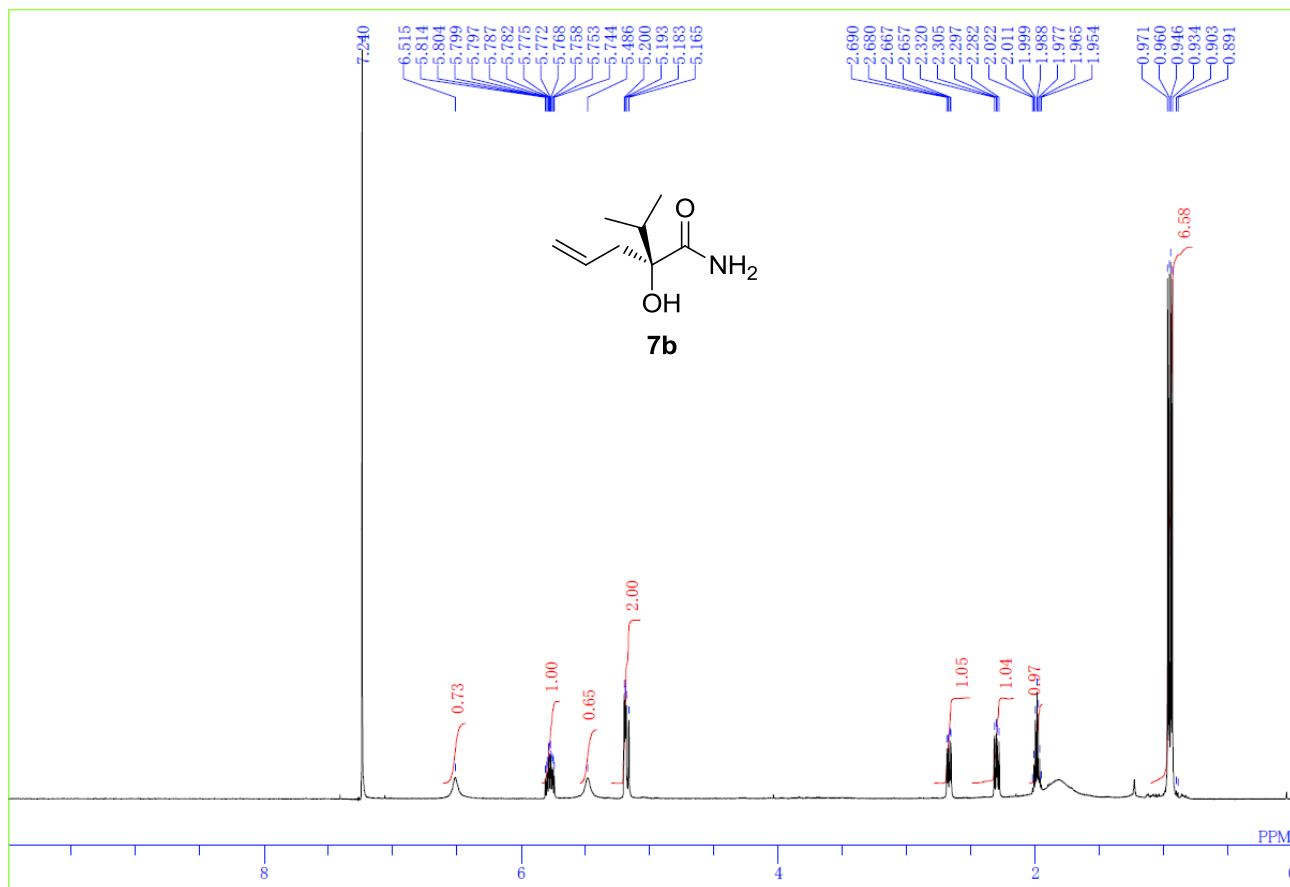


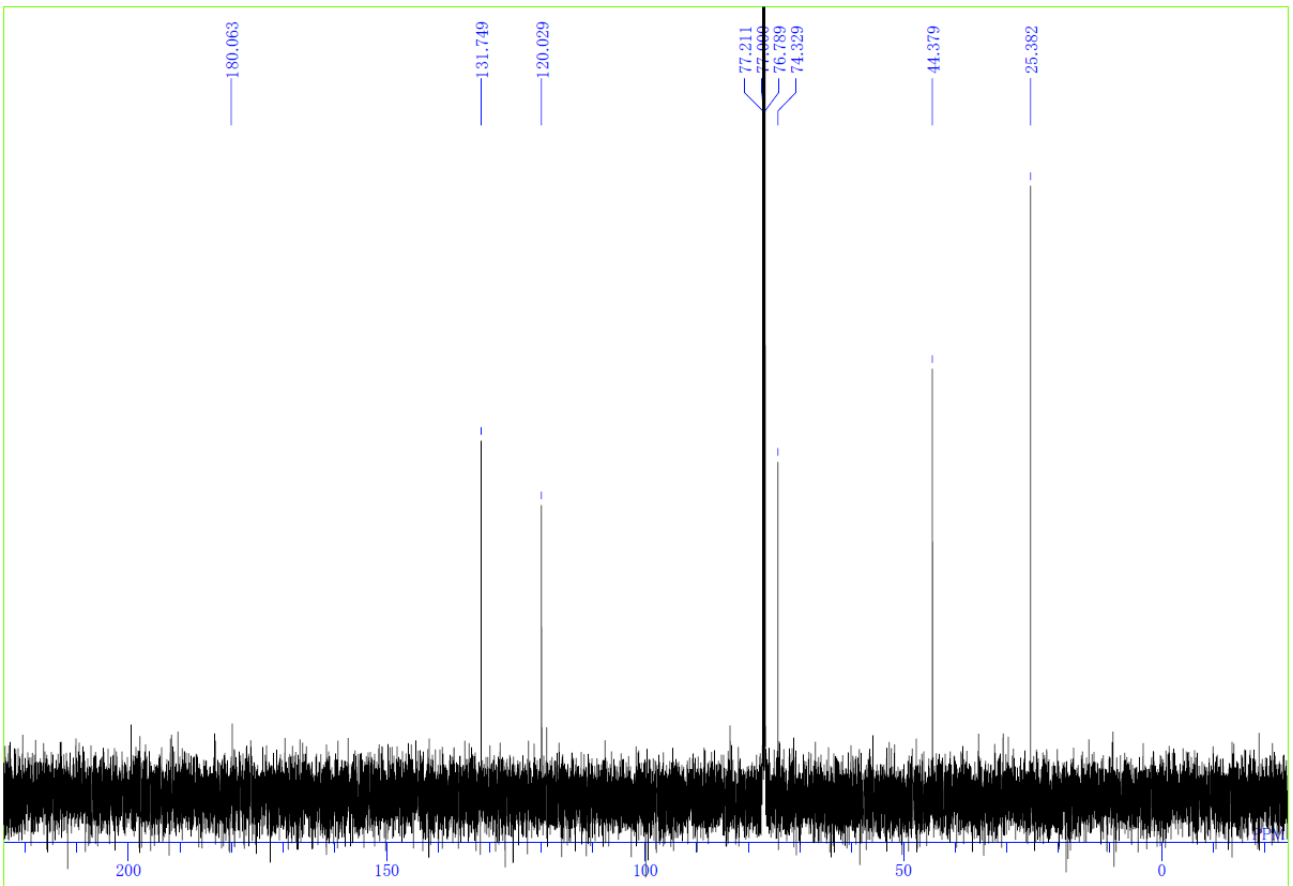
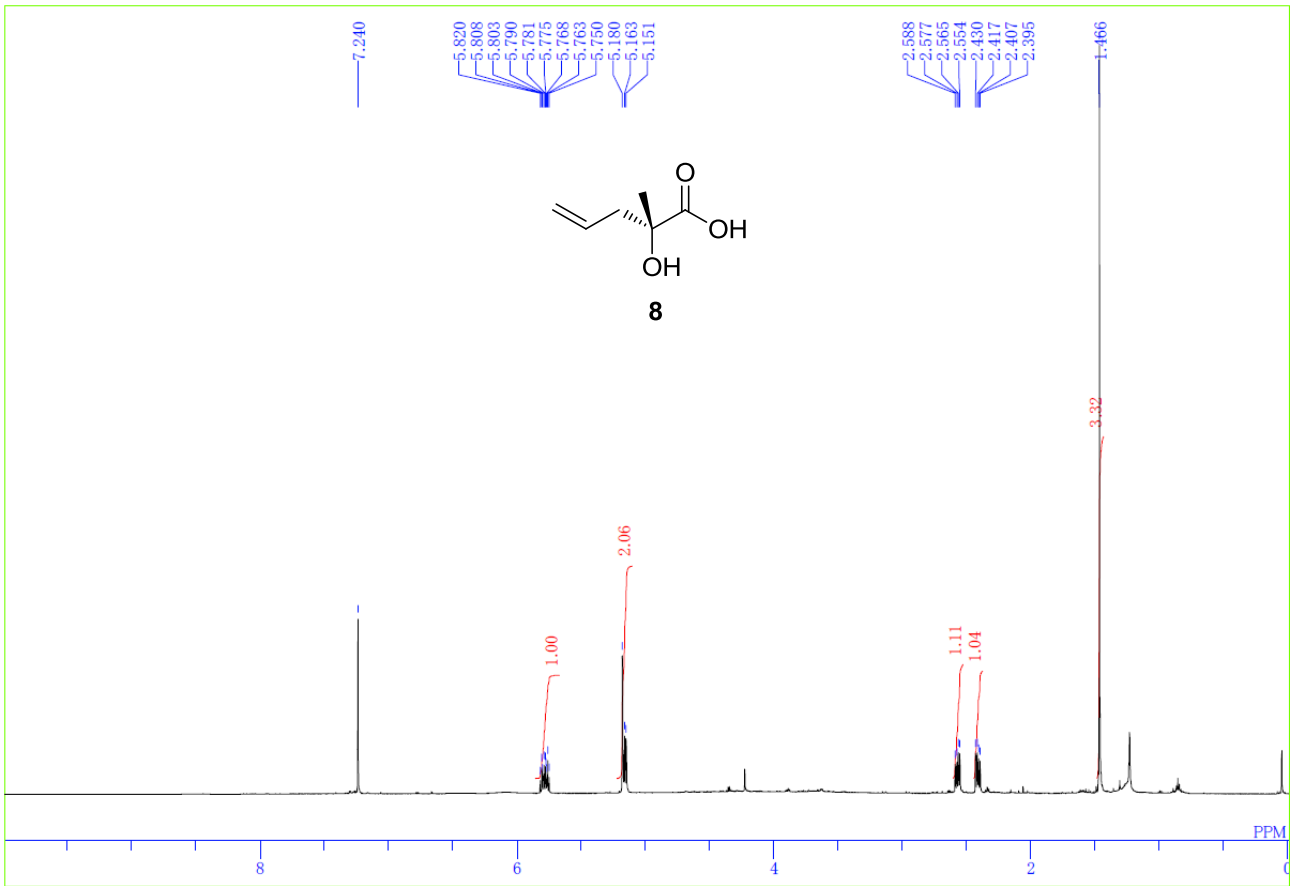


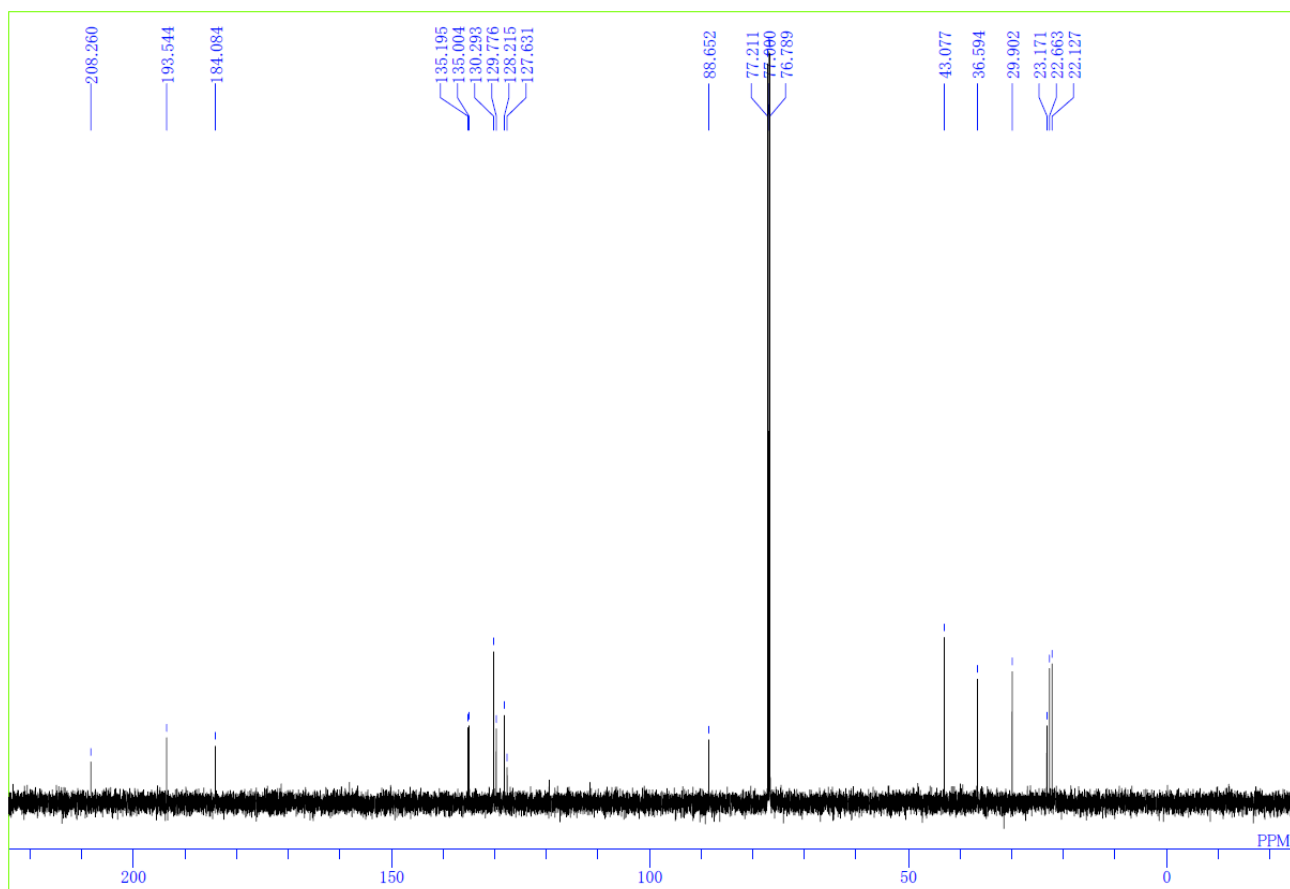
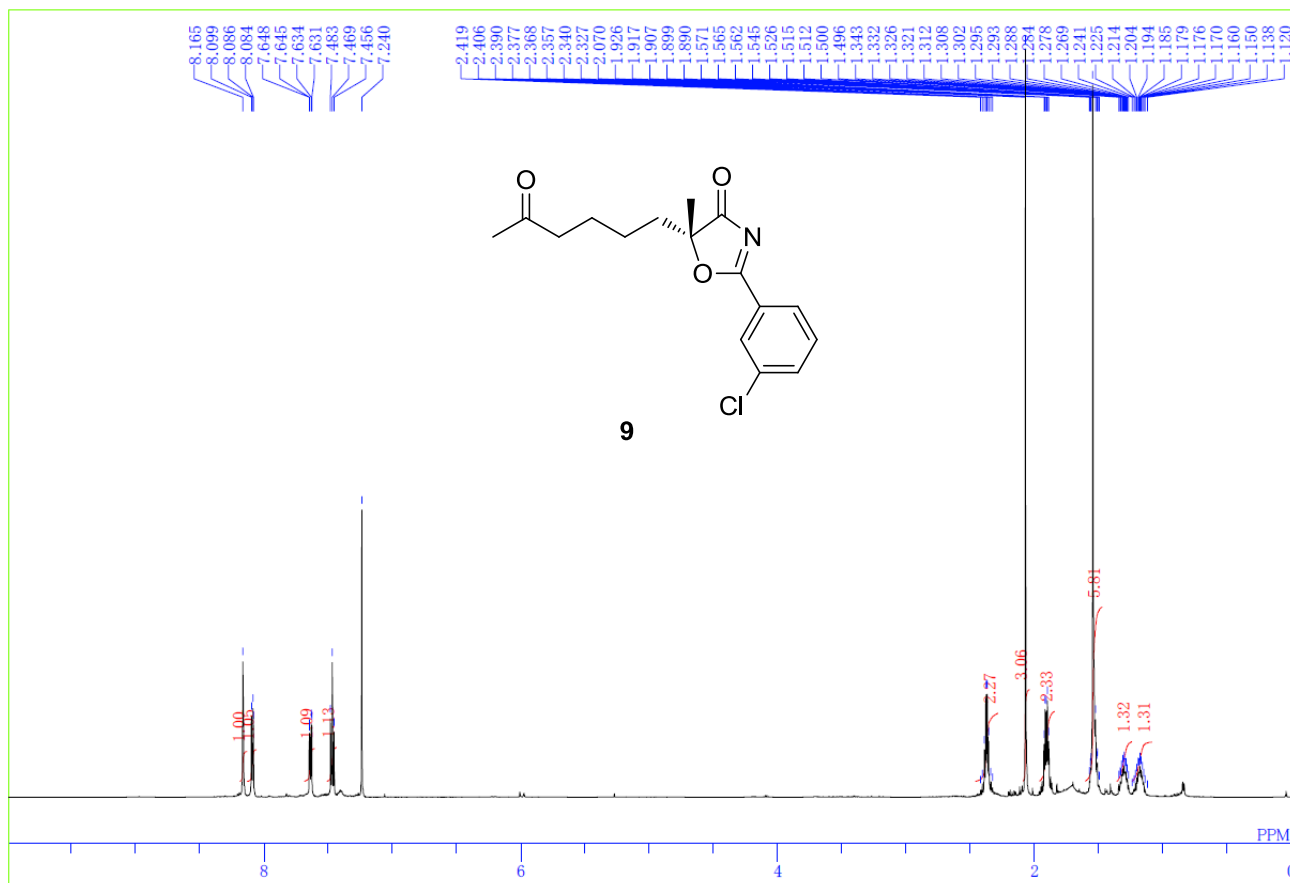


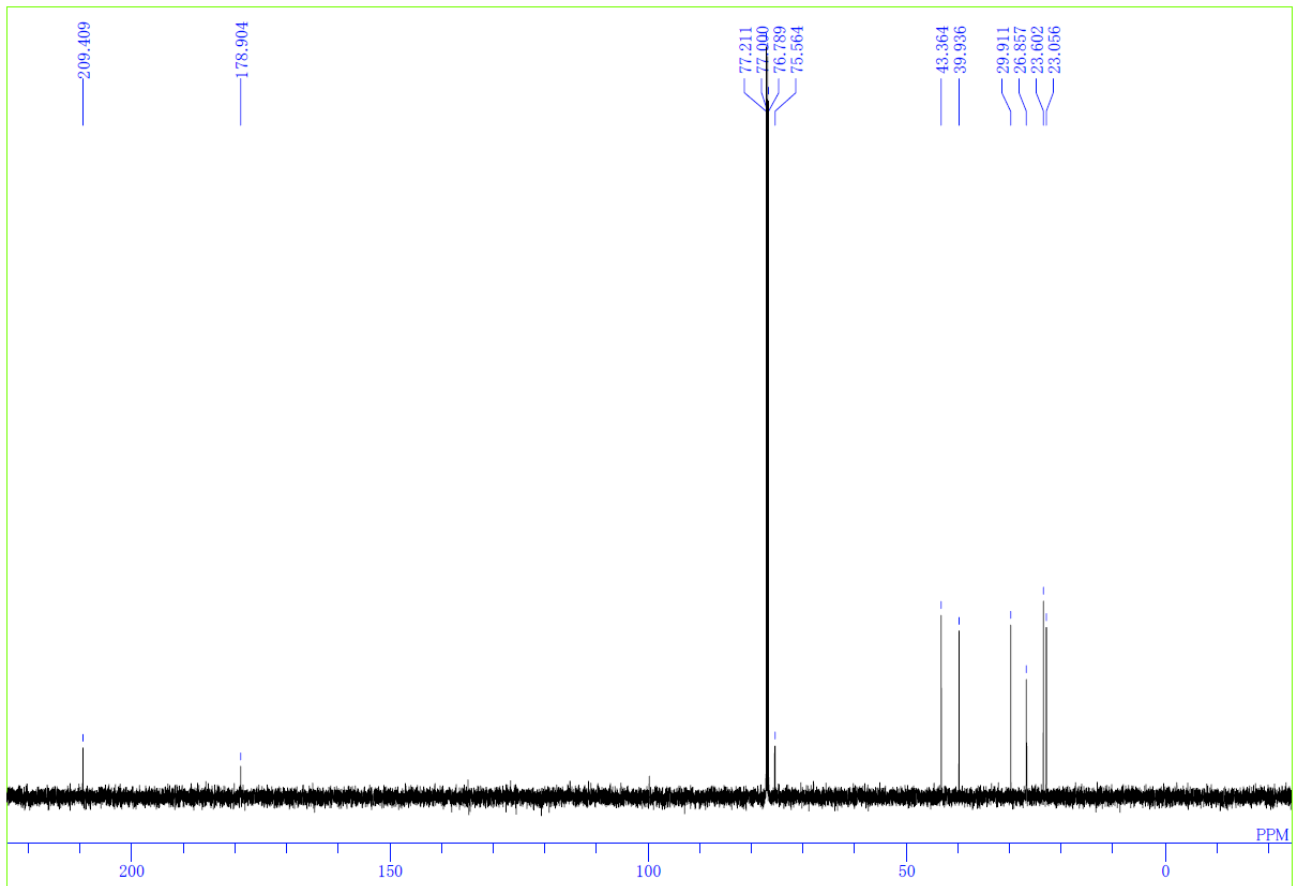
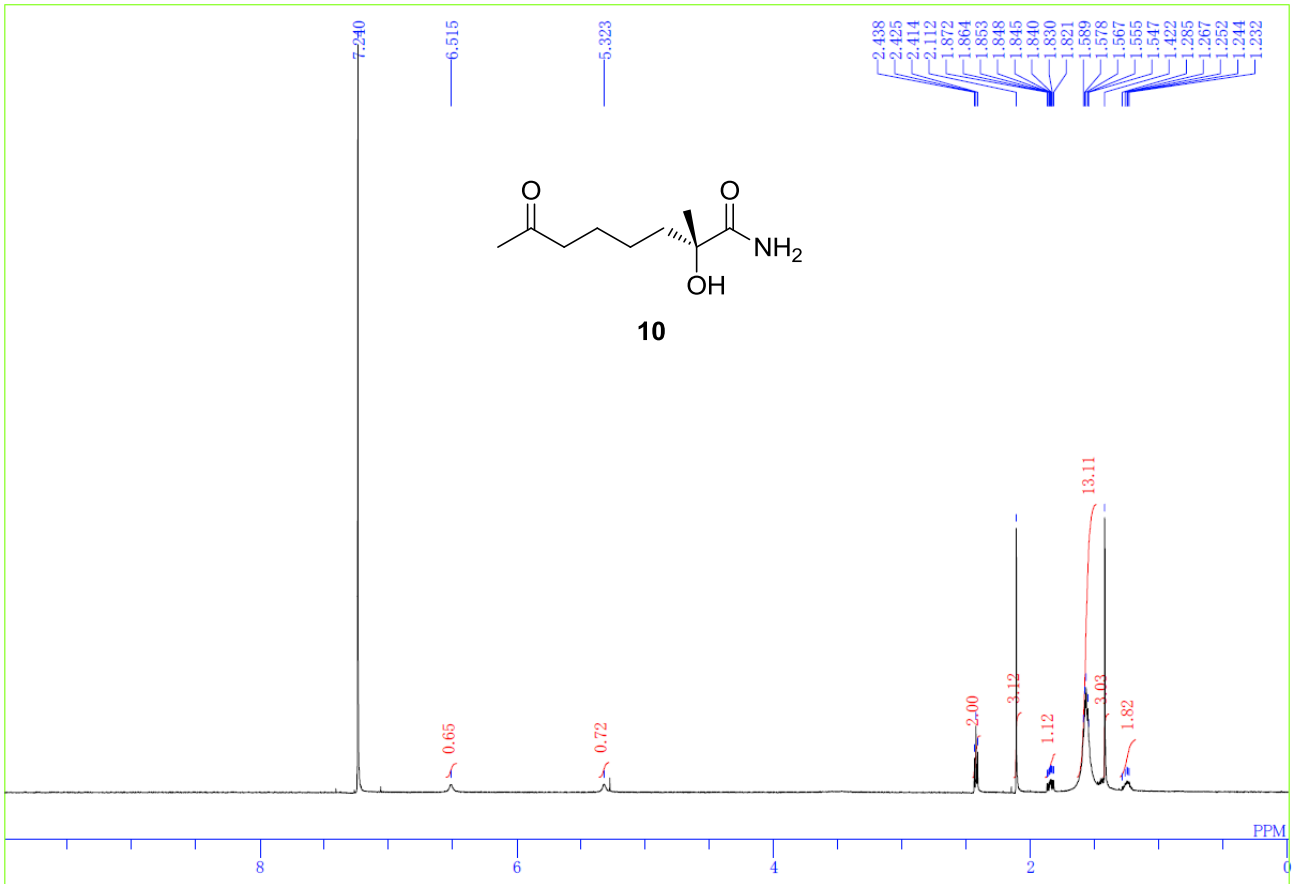


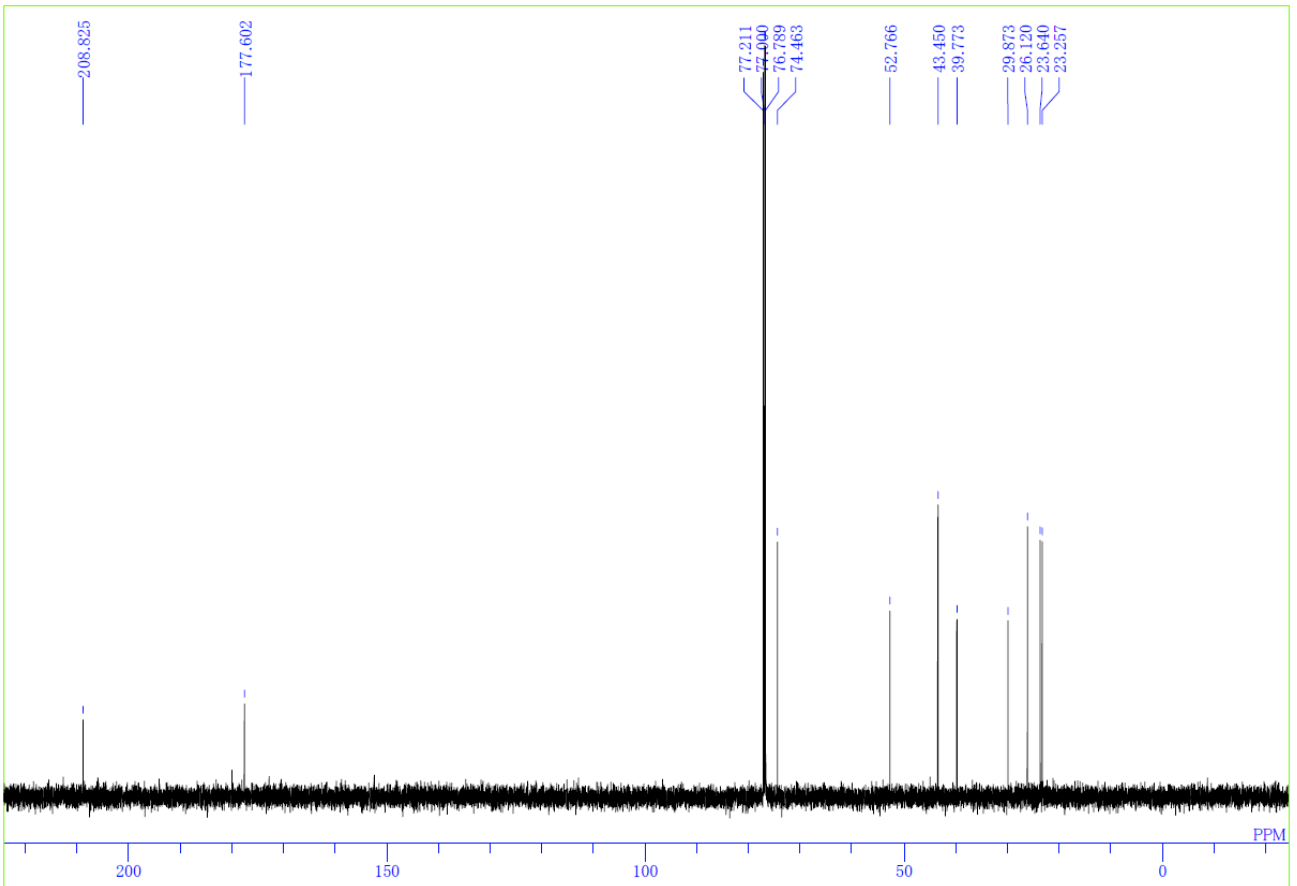
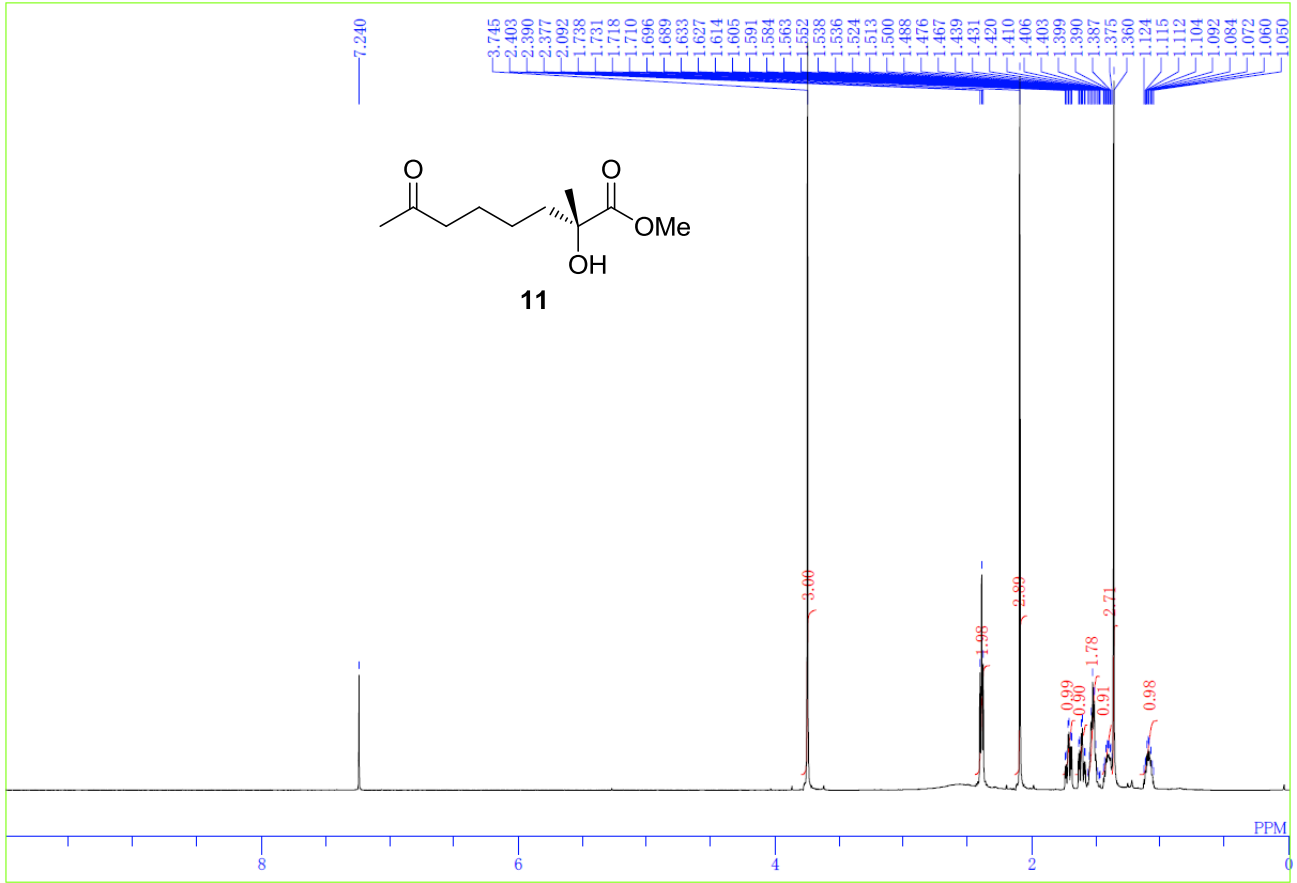




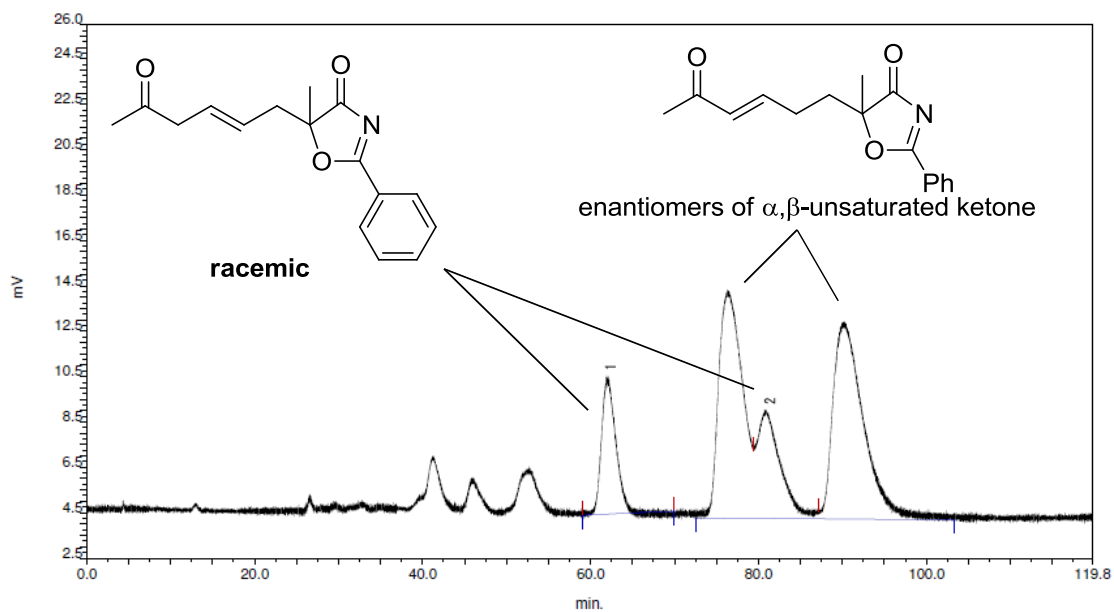




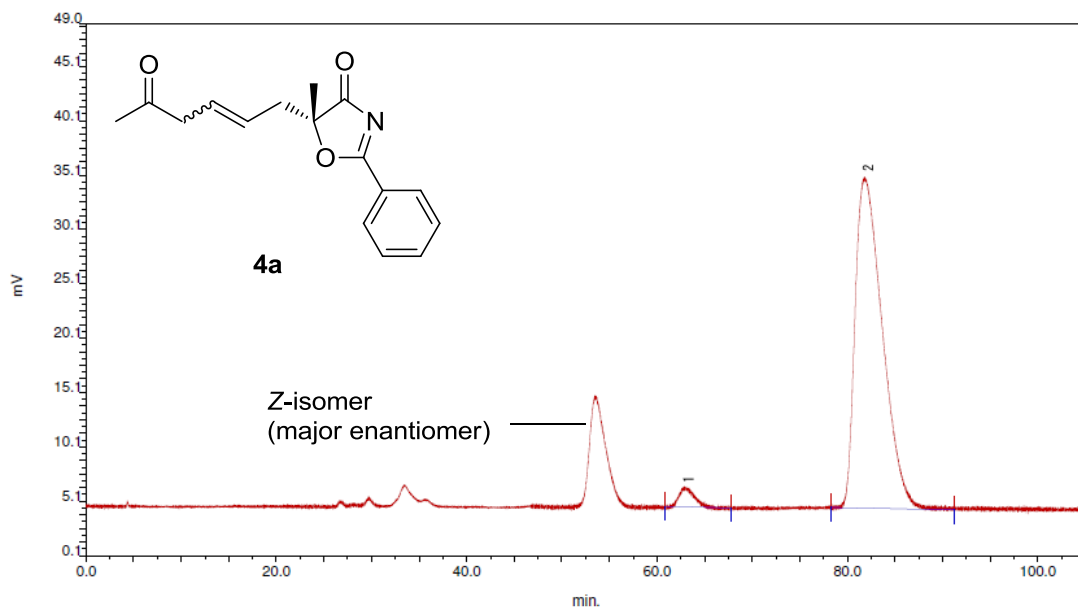




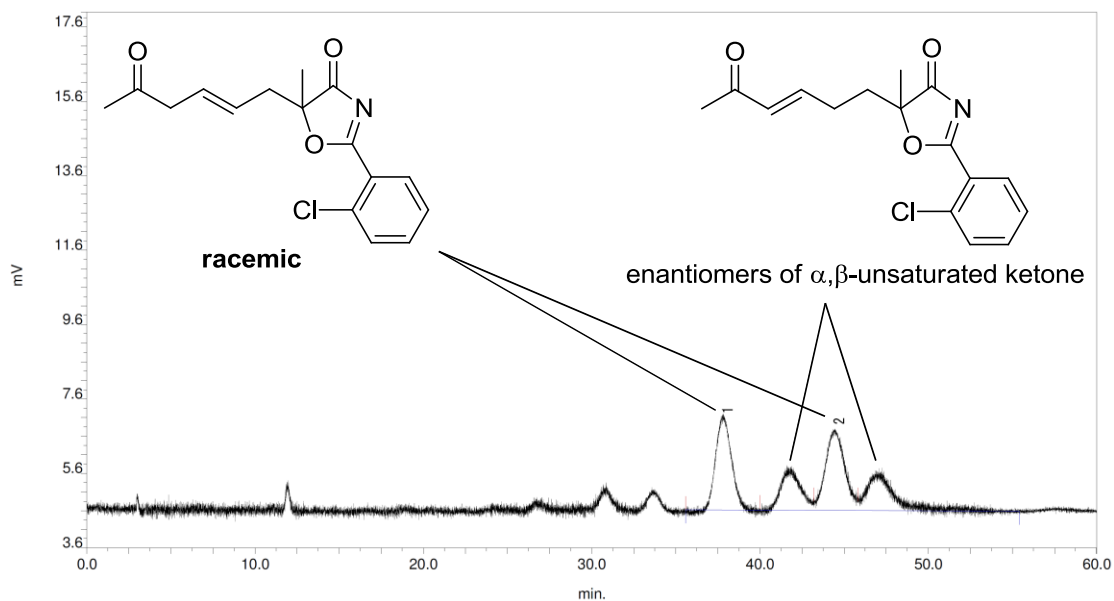
Copies of HPLC traces



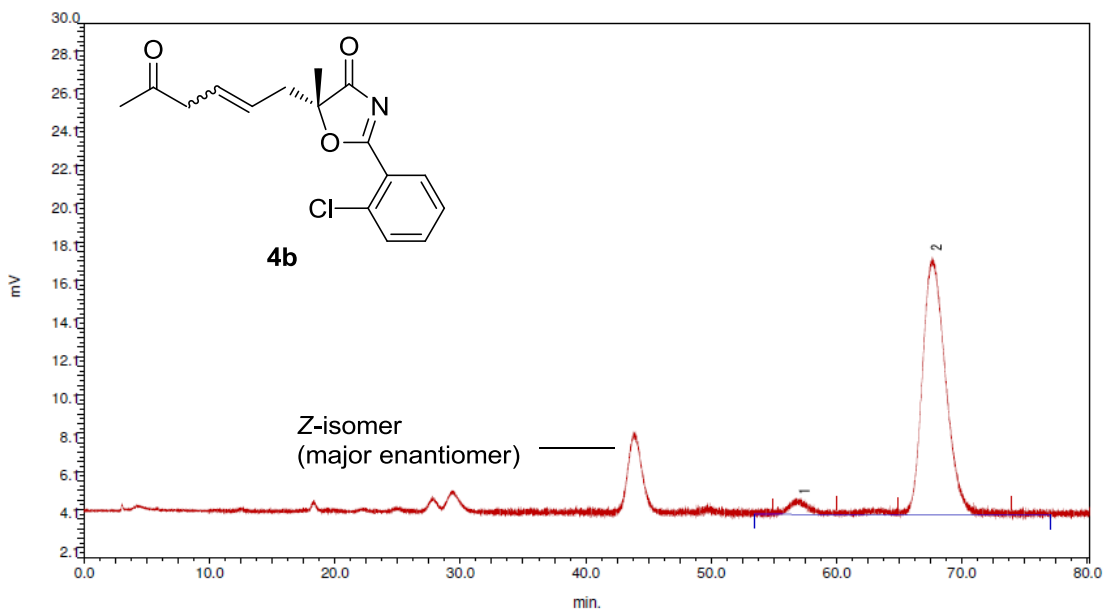
計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	61.94		716012.800	43.6249	6107	6226.3	1.401	-----
2	80.90		925281.600	56.3751	4805			-----
			1641294.400	100.0000	10912			-----



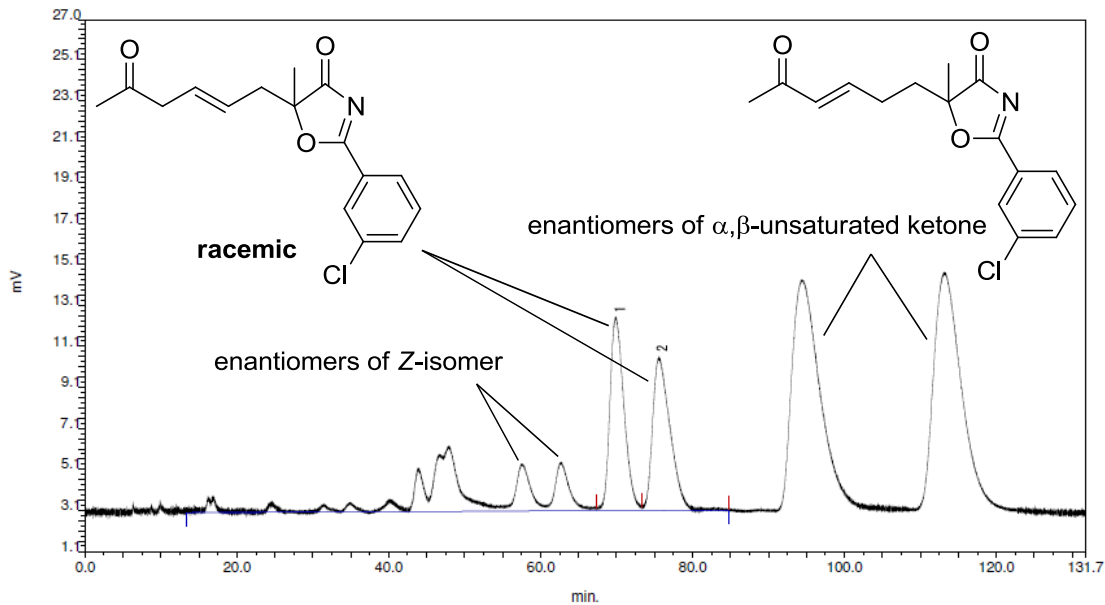
計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	62.89		196129.800	3.1403	1922	9525.5	1.528	4.822
2	81.78		6049401.600	96.8597	30490	3868.4	1.654	-----
			6245531.400	100.0000	32412			-----



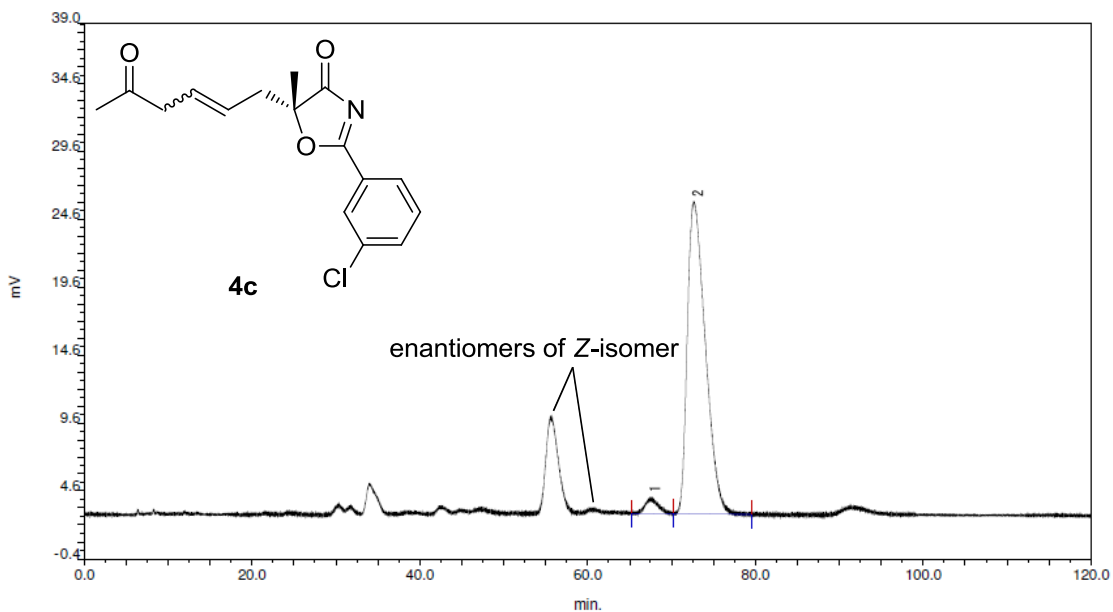
計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	37.83		165179.600	48.9269	2596	7907.9	1.101	3.519
2	44.47		172425.200	51.0731	2191	7343.8	-----	-----
			337604.800	100.0000	4787			



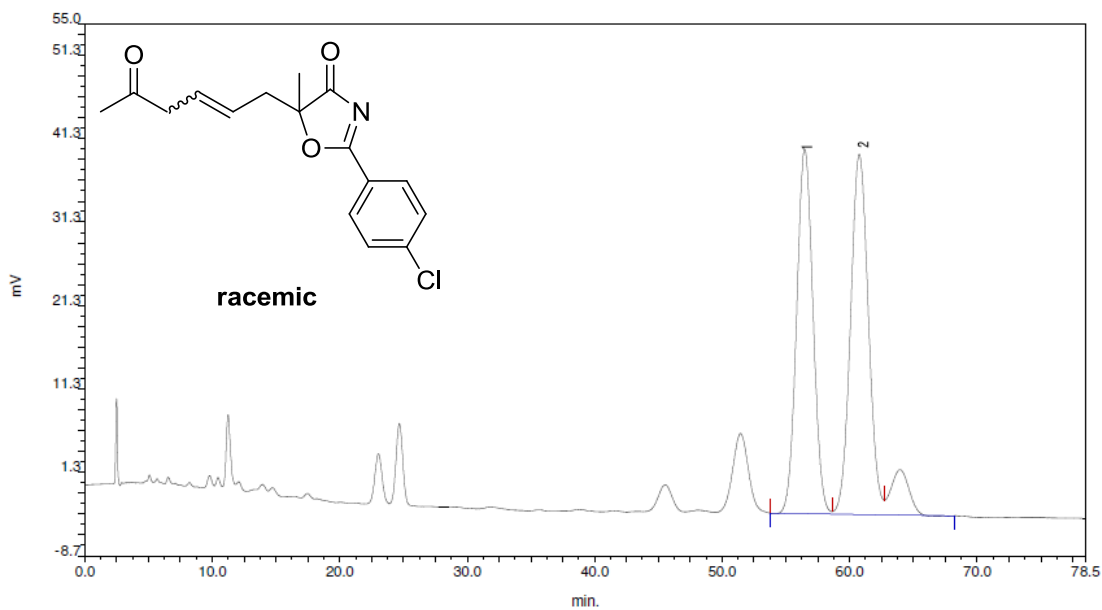
計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	57.12		82145.800	4.5449	885	15108.7	0.879	4.013
2	67.66		1725289.000	95.4551	13476	6462.7	1.244	-----
			1807434.800	100.0000	14361			



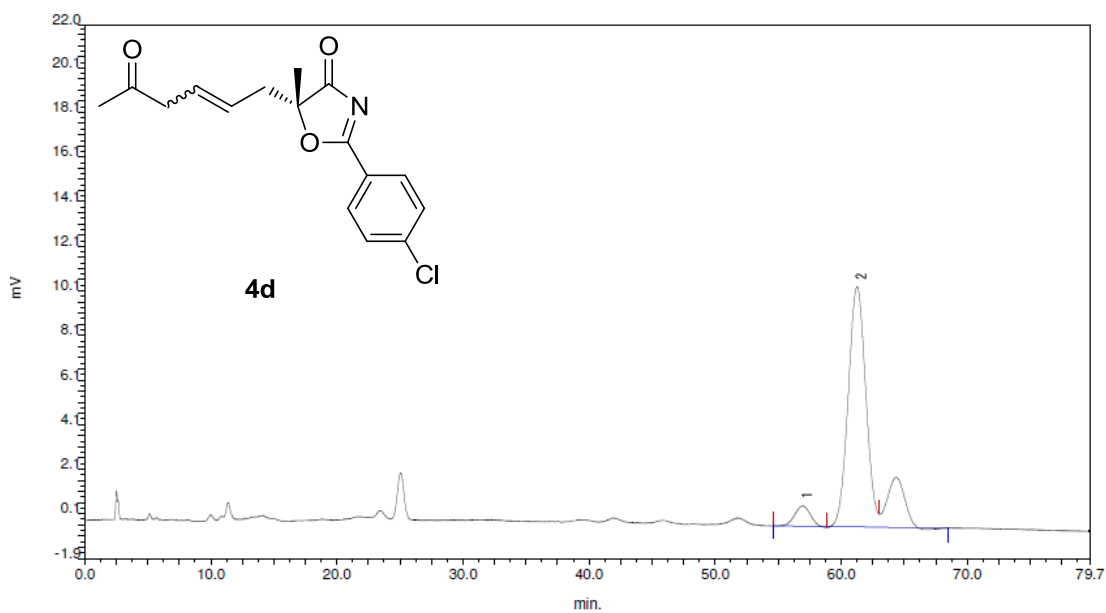
計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	69.94		1217119.800	50.4463	9474	6624.8	1.316	1.455
2	75.50		1195585.200	49.5537	7518	5078.5	1.569	-----
			2412705.000	100.0000	16992			



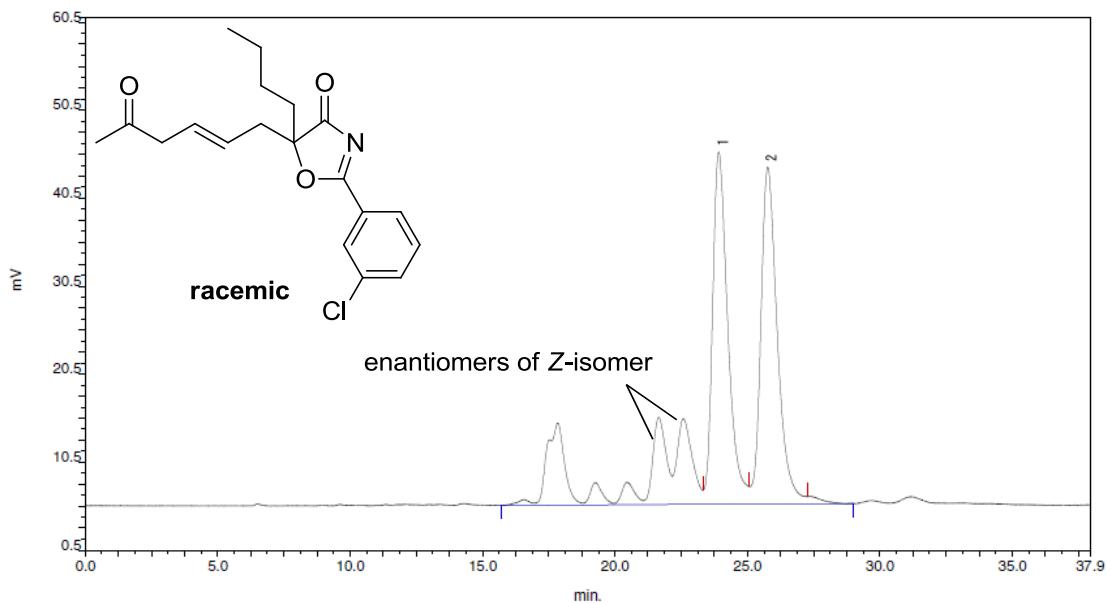
計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	67.56		122608.400	3.4528	1242	11370.9	1.134	1.562
2	72.67		3428393.600	96.5472	22996	5370.4	1.540	-----
			3551002.000	100.0000	24238			



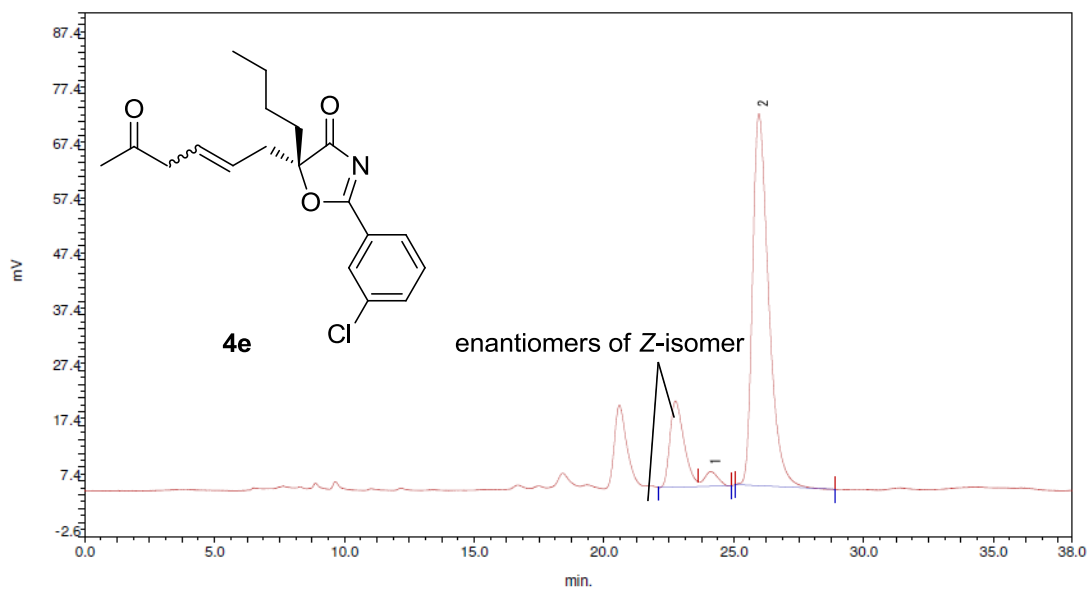
計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	56.36		3910784.200	48.2461	43703	8895.0	1.039	1.712
2	60.77		4195121.800	51.7539	43189	8700.0	1.074	-----
			8105906.000	100.0000	86892			



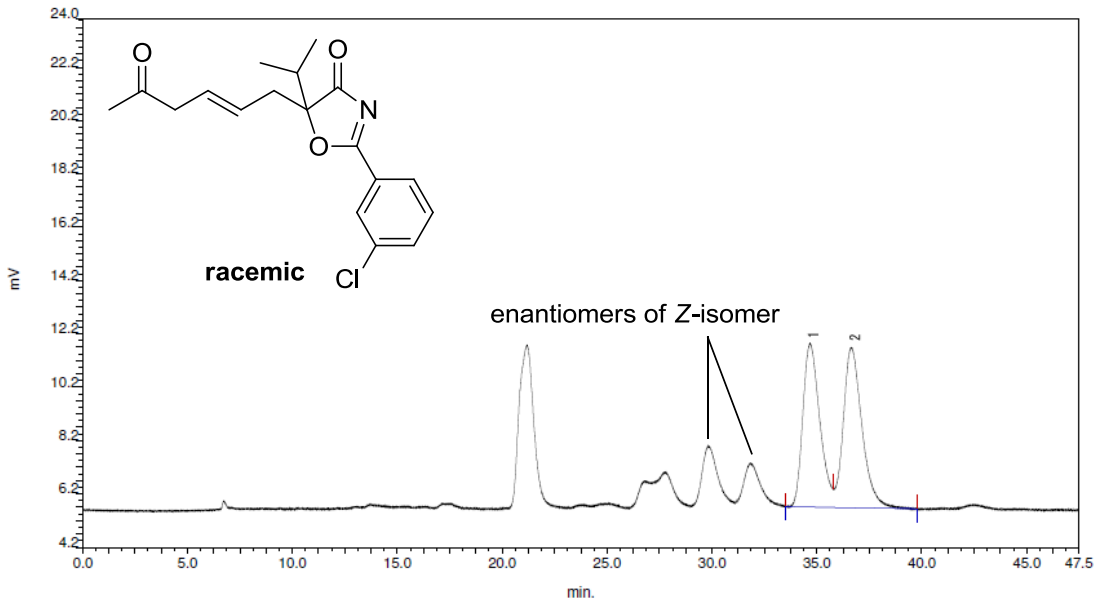
計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	56.97		76464.800	6.8355	918	10500.4	0.951	1.772
2	61.26		1042177.600	93.1645	10778	8894.3	-----	-----
			1118642.400	100.0000	11696			



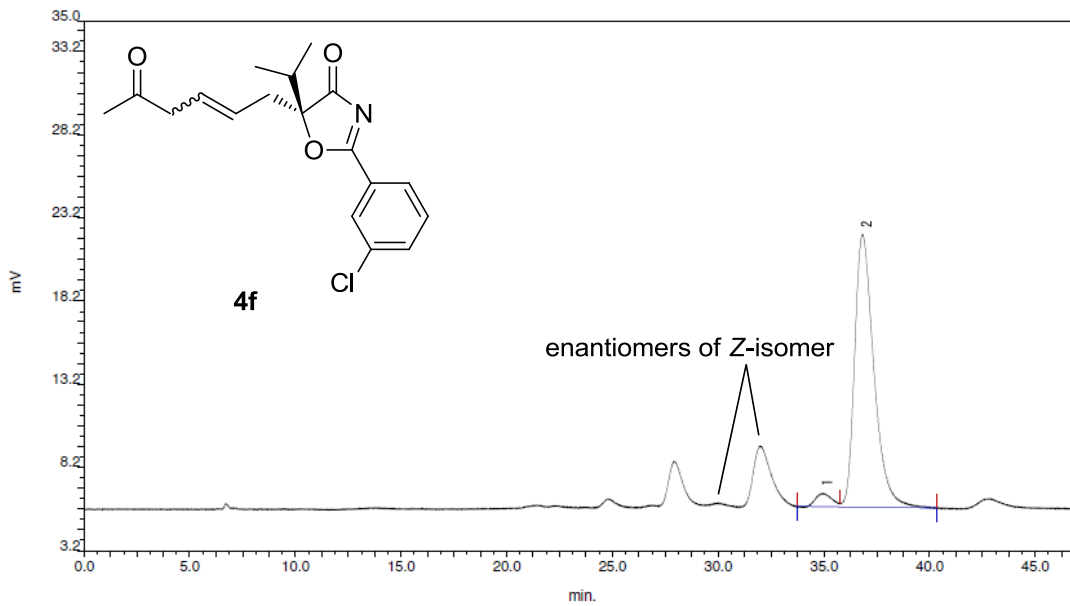
計算結果			定量結果			NTP	対称性	分離度
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ			
1	23.92		1600273.200	49.0830	40049	7627.7	-----	1.626
2	25.75		1660067.800	50.9170	38329	7678.9	-----	-----
			3260341.000	100.0000	78378			



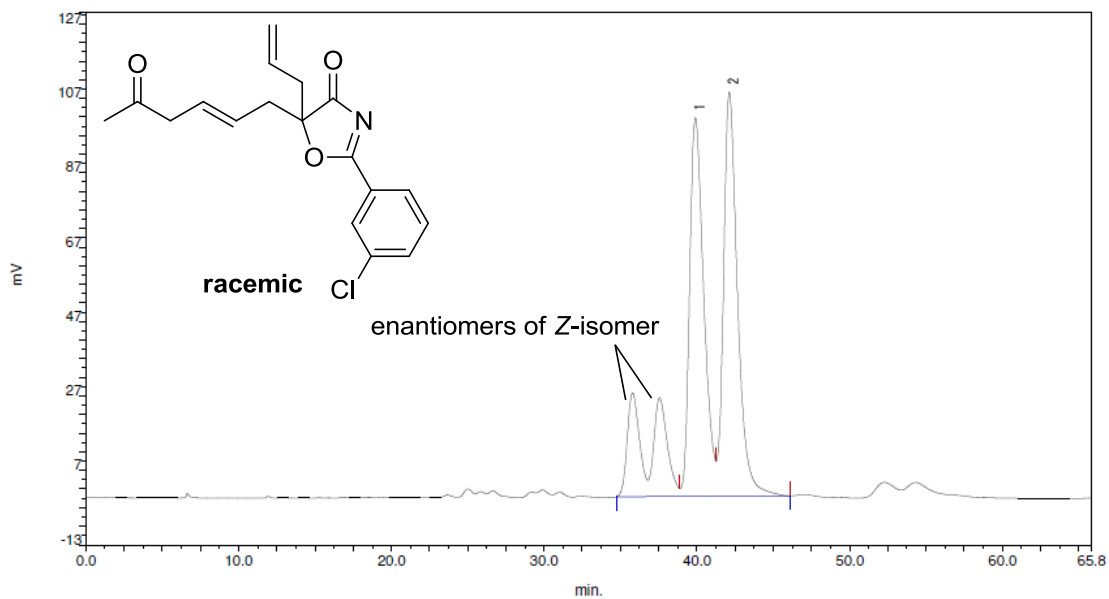
計算結果			定量結果			NTP	対称性	分離度
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ			
1	24.14		97043.600	3.2315	2669	7850.8	1.469	-----
2	25.97		2905963.400	96.7685	67289			
			3003007.000	100.0000	69958			



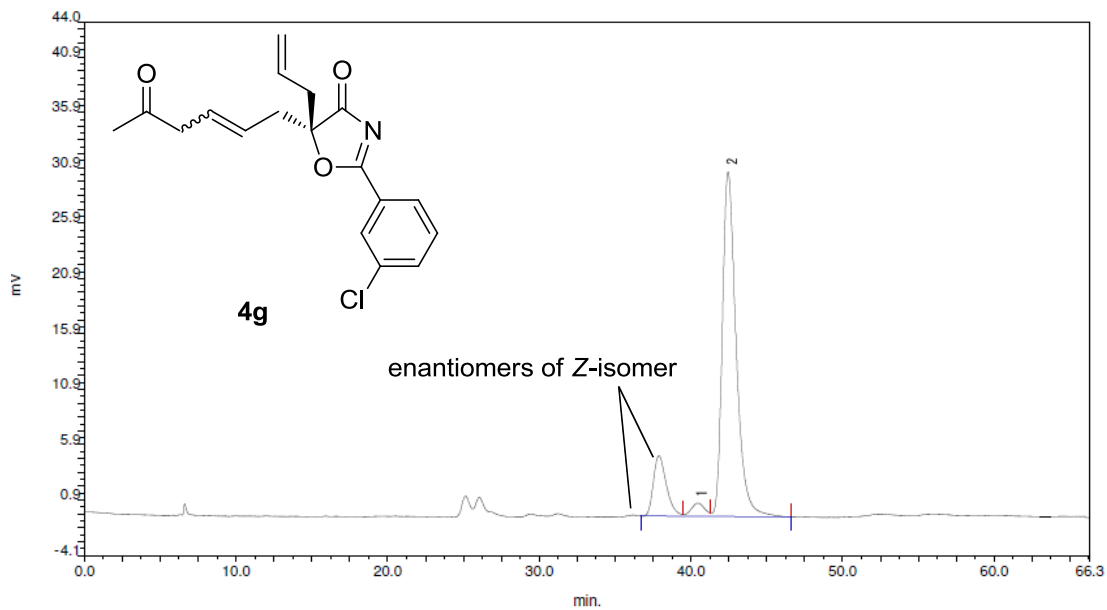
計算結果		面積	面積 (%)	高さ	定量結果	NTP	対称性	分離度
No.	Rt (min)	ピーク名						
1	34.65		344862.000	48.2017	6164	7632.6	-----	1.198
2	36.64		370594.000	51.7983	6015	7361.3	-----	-----
			715456.000	100.0000	12179			



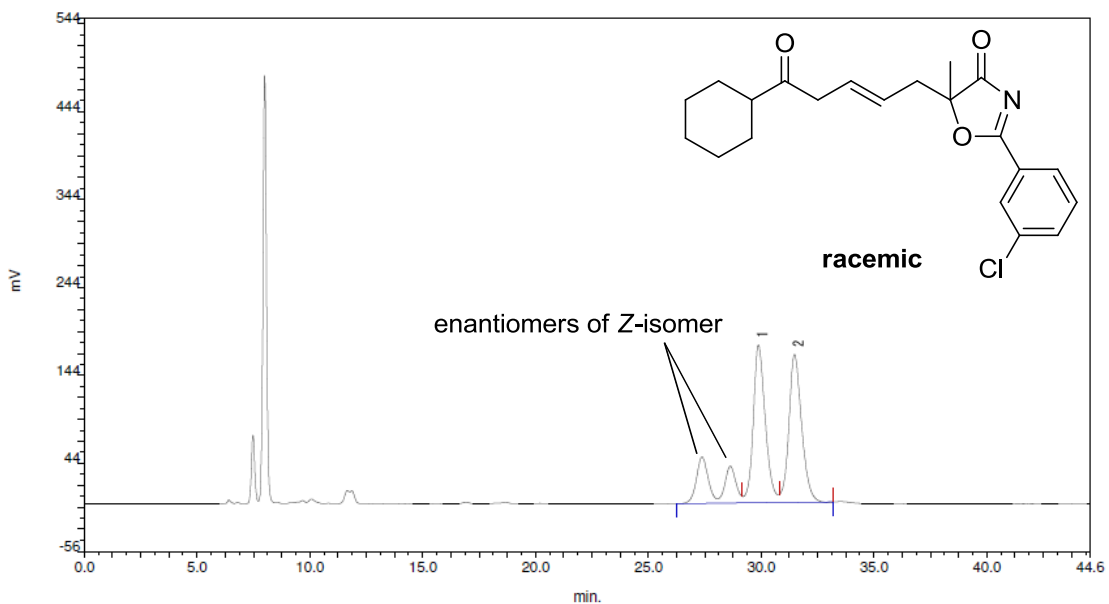
計算結果		面積	面積 (%)	高さ	定量結果	NTP	対称性	分離度
No.	Rt (min)	ピーク名						
1	34.98		42696.000	3.9481	834			
2	36.84		1038743.200	96.0519	16433	7493.5	1.426	-----
			1081439.200	100.0000	17267			



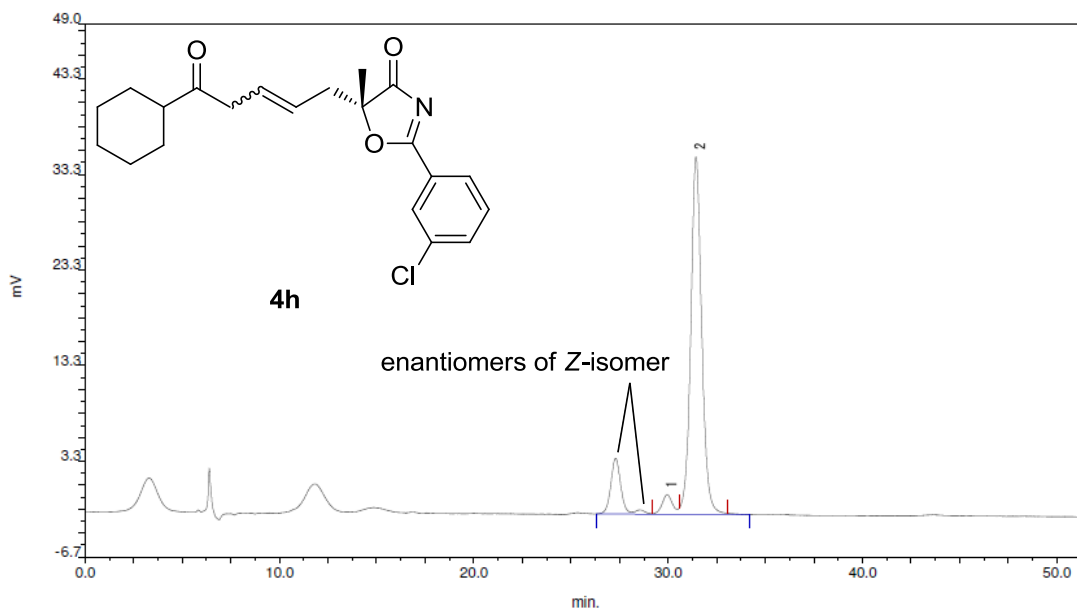
計算結果				定量結果	NTP	対称性	分離度
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ		
1	39.91		6524344.400	48.5040	101761	-----	-----
2	42.12		6926789.600	51.4960	108641	-----	-----
			13451134.000	100.0000	210402	-----	1.258



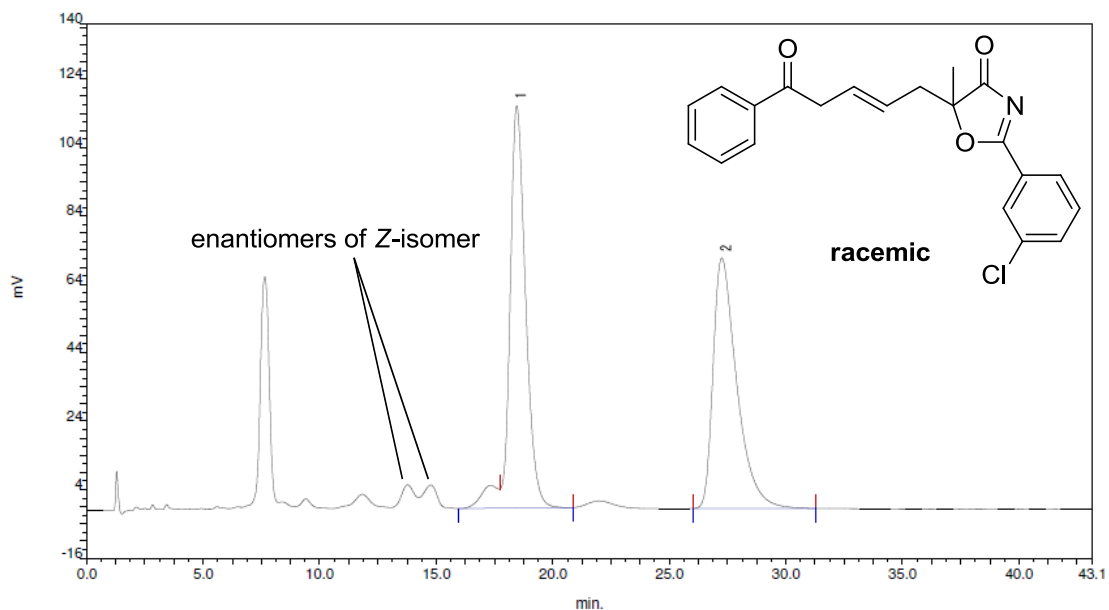
計算結果				定量結果	NTP	対称性	分離度
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ		
1	40.44		74075.200	3.6388	1196	-----	-----
2	42.45		1961609.800	96.3612	31121	-----	-----
			2035685.000	100.0000	32317	-----	1.395



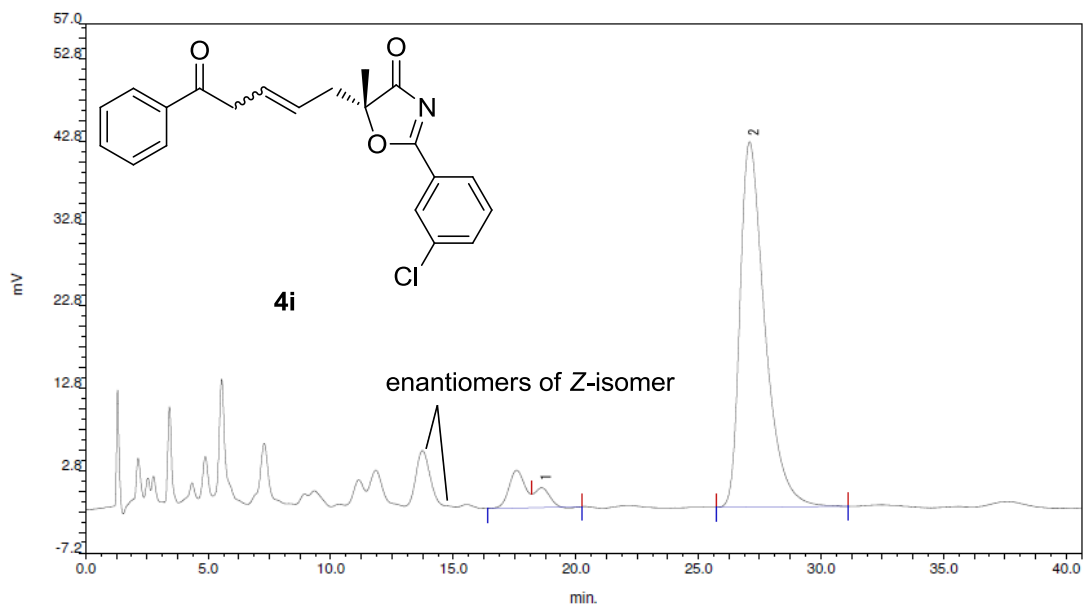
計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	29.88		6699904.800	50.1809	179571	13530.6	1.217	1.501
2	31.47		6651611.000	49.8191	168445	13116.7	-----	-----
			13351515.800	100.0000	348016			



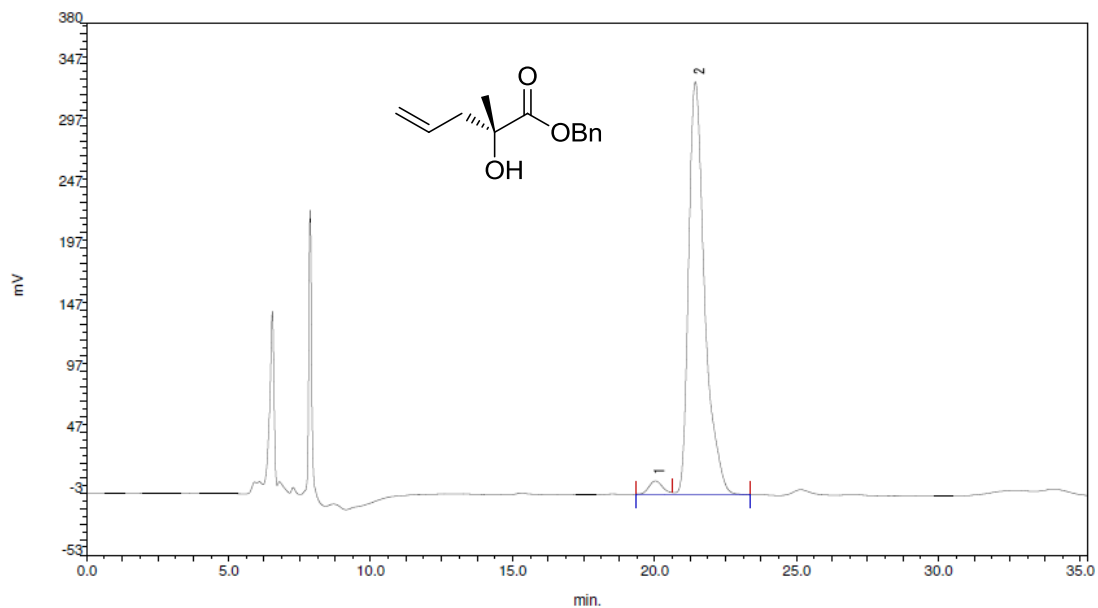
計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	29.97		77489.000	5.0192	2052	-----	-----	-----
2	31.43		1466372.200	94.9808	37383	13796.0	1.070	-----
			1543861.200	100.0000	39435			



計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	18.46		5356140.200	50.8469	117583	3602.7	1.202	5.548
2	27.25		5177725.800	49.1531	73256	3153.3	1.650	-----
			10533866.000	100.0000	190839			



計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	18.62		104052.200	3.2200	2387	3149.5	1.558	-----
2	27.09		3127427.200	96.7800	44381			
			3231479.400	100.0000	46768			



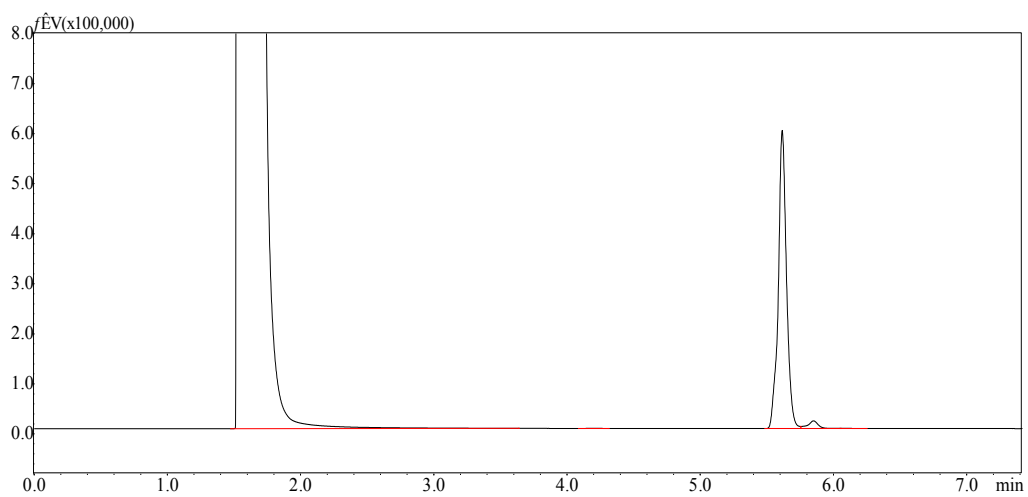
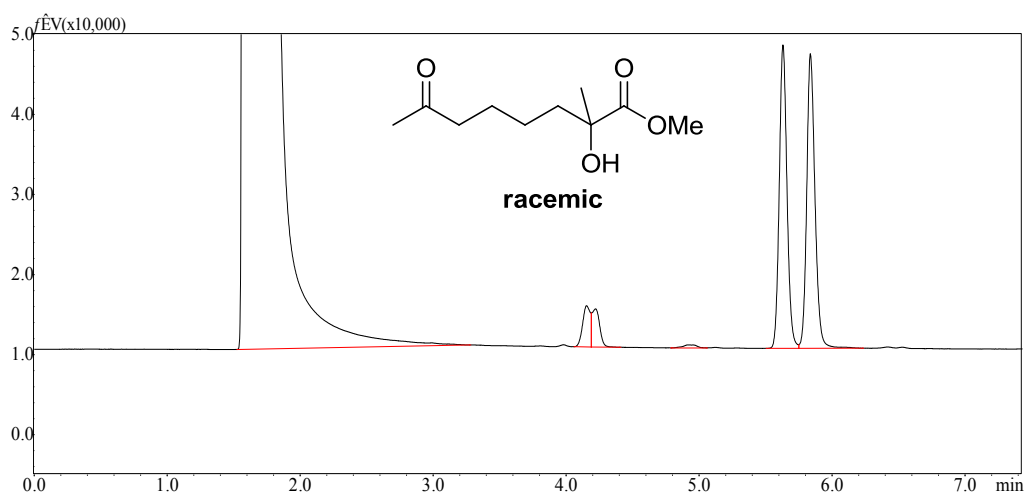
計算結果				定量結果				
No.	Rt (min)	ピーク名	面積	面積 (%)	高さ	NTP	対称性	分離度
1	20.03		371819.600	2.7417	10900	6242.7	-----	1.317
2	21.44		13189969.800	97.2583	336327	5791.0	1.477	-----
			13561789.400	100.0000	347227			

DAICEL Chiralpak AS-H, hexane/2-propanol = 99/1, flow 0.5 ml/min, detection at 210 nm) retention time = 21.4 min [major, (*R*)] and 20.0 min [minor, (*S*)], 94% ee.

The separation condition is known as follows: DAICEL Chiralpak AS, hexane/2-propanol = 500/1, flow 0.6 ml/min, detection at 220 nm) retention time = 35.1 min [major, (*R*)] and 32.9 min [minor, (*S*)].

Reference for this condition, See: K. Yamada, T. Tozawa, M. Nishida, T. Mukaiyama *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2301.

Copies of GC traces



学術論文

1. Akane Morita, Tomonori Misaki,* and Takashi Sugimura* “1,6-Addition Reaction of 5*H*-Oxazol-4-ones to Conjugated Dienones Catalyzed by Chiral Guanidines”, *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 1826.
2. Akane Morita, Tomonori Misaki,* and Takashi Sugimura* “1,4-Addition reaction of 5*H*-oxazol-4-ones to vinylketones catalyzed by chiral guanidines” *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 264.

謝辞

本研究は、兵庫県立大学物質理学研究科物質反応論Ⅱ分野で行われたものであり、様々な場面で適切なアドバイスを頂きました杉村高志教授、藤田守文准教授に深くお礼申し上げます。また、7年間にわたり、直接ご指導頂きました御前智則助教に厚くお礼申し上げます。また、X線結晶構造解析を行って頂きました坪広樹助教に深く感謝いたします。

また、研究室生活を送るにあたり楽しく、ときに支えあった研究室のメンバーに感謝いたします。最後に、私の進路を理解し、支えてくれた家族に感謝の意を表し、本論文の終わりといたします。