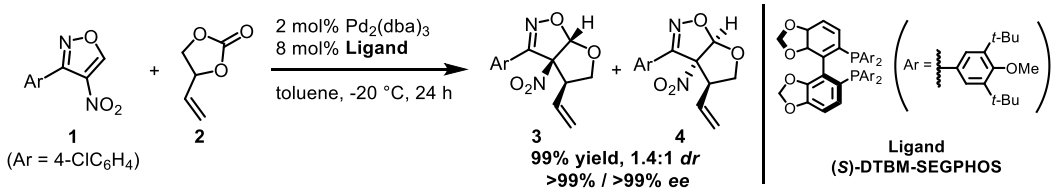
イソキサゾールの脱芳香族化を伴う触媒的不斉環化付加反応の開発

（東工大院生命理工[1]・東工大化生研[2]）○伊藤 暖[1]・盛田 大輝[1,2]・中村 浩之[1,2]
Palladium-Catalyzed Asymmetric Dearomative Cycloaddition of Isoxazoles ([1] *School of Life Sicience and Technology, Tokyo Institute of Technology*, [2] *Laboratory for Chemistry and Life Scienece, Tokyo Institute of Technology*) ○Non Ito,[1] Taiki Morita,[1,2] Hiroyuki Nakamura[1,2]

Isoxazoles and their dearomatized derivatives, isoxazolines, are highly important heterocycles in medicinal chemistry. Although various synthetic approaches have been reported for synthesis of functionalized isoxazolines, asymmetric dearomatization of isoxazoles has not yet been developed.[1] Herein, we report palladium-catalyzed asymmetric dearomative cycloadditions of isoxazoles with a variety of zwitterioninc π-allyl palladium species generated from vinyl compounds.[2] After screening of reaction conditions, highly enantioselective cycloaddition of 4-nitroisoxazole **1** with vinyl ethylene carbonate (**2**) was achieved. The reactions proceeded under mild conditions to afford novel bicyclic isoxazolines with high enantioselectivities (>99% ee). This synthetic approach was applicable to other π-allyl palladium species, and various bicyclic isoxazolines were able to be synthesized.
Keywords : Isoxazole, Isoxazoline, Dearomatization, Asymmetric Cycloaddition, Palladium Catalyst

ヘテロ芳香族化合物であるイソオキサゾールや、その部分還元体のイソオキサゾリンは生物活性物質として重要な複素環化合物である。しかし、イソオキサゾリンの合成法として、イソオキサゾールの不斉脱芳香族化反応はほとんど報告されていない[1]。そこで我々は、近年ヘテロ芳香族化合物の不斉脱芳香族化反応に利用されているπ－アリルパラジウム種に焦点を当て[2]、これの前駆体となるビニル化合物と、パラジウム触媒および不斉配位子を用いることで、イソオキサゾールの脱芳香族化を伴う不斉環化付加反応の開発を目指した。

実際に、不斉配位子として(*S*)-DTBM-SEGPHOS を用い、パラジウム触媒存在下で4－ニトロイソオキサゾール **1** とビニルエチレンカルボナート(**2**)を反応させると、脱芳香族化を伴う環化付加反応が低温下で円滑に進行し、ほぼ完全なエナンチオ選択性（>99% *ee*）で二環性イソオキサゾリン **3** および **4** が得られた。本発表では、本反応の基質適用範囲に加え、他のπ－アリルパラジウム種との反応も併せて報告する。



1) Liu, H.; Yan, Y.; Zhang, J.; Liu, M.; Cheng, S.; Wang, Z.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13591.
2) Zheng, C.; You, S. L. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 432.

© The Chemical Society of Japan