

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-176406

(P2012-176406A)

(43) 公開日 平成24年9月13日(2012.9.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>B O 1 J 31/22 (2006.01)</b>	B O 1 J 31/22 Z	4 G 1 6 9
<b>C O 7 C 69/743 (2006.01)</b>	C O 7 C 69/743	4 H O O 6
<b>C O 7 C 67/343 (2006.01)</b>	C O 7 C 67/343	4 H O 3 9
C O 7 B 61/00 (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 O O	
C O 7 B 53/00 (2006.01)	C O 7 B 53/00 B	

審査請求 有 請求項の数 21 O L 外国語出願 (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2012-107334 (P2012-107334)	(71) 出願人	503231882
(22) 出願日	平成24年5月9日 (2012.5.9)		エージェンシー フォー サイエンス, テ
(62) 分割の表示	特願2008-500678 (P2008-500678)		クノロジー アンド リサーチ
	の分割		シンガポール, シンガポール 1 3 8 6
原出願日	平成17年3月8日 (2005.3.8)		3 2, ナンバー20-10 コネクシス
			, フージョノポリス ウェイ 1
		(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100084146
			弁理士 山崎 宏
		(74) 代理人	100156122
			弁理士 佐藤 剛
		(74) 代理人	100165892
			弁理士 坂田 啓司
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キラル・ビスオキサゾリン触媒

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】生成物から触媒の容易な分離を提供し、良好なエナンチオ選択性および反応性のビスオキサゾリン触媒を提供する。

【解決手段】金属種と錯体形成した不均一系キラル触媒前駆体を含む不均一系キラル触媒を提供する。前駆体は、無機基体にカップリングしたキラル・ビスオキサゾリン基を含む。この不均一系キラル触媒は、化学反応、例えばシクロプロパン化を触媒することができ、化学反応はキラル生成物を生成することができる。

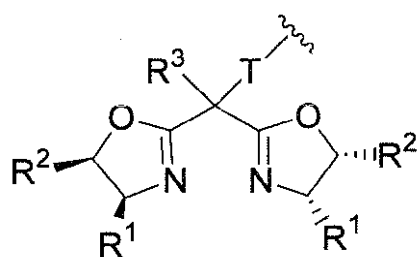
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

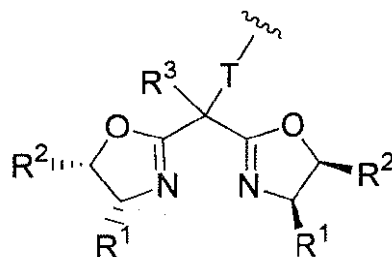
## 【請求項 1】

疎水性無機基体にカップリングしたキラル・ビスオキサゾリン基を含む不均一系キラル触媒であって、疎水基の数が無機基体グラム当たり 0.2 ないし 2 ミリモルであり、該ビスオキサゾリン基が Cu (I) イオンに錯体形成しており、ここに、キラル・ビスオキサゾリン基が Ia'、Ib'、Ic'、Id'、Ie' および If' :

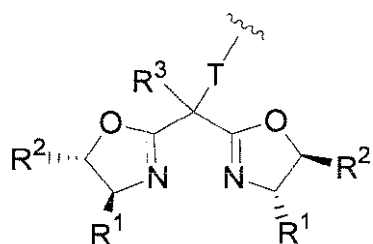
## 【化 1】



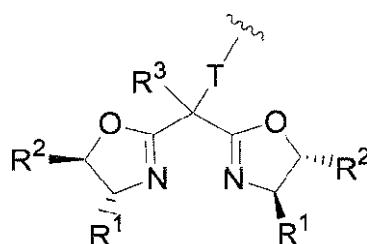
Ia'



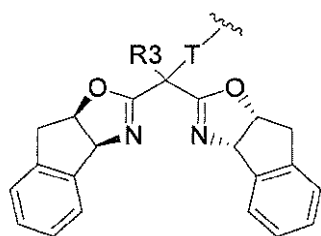
Ib'



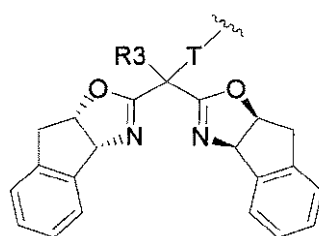
Ic'



Id'



Ie'



If'

10

20

30

40

50

[ 式中、

R<sup>1</sup> はバルクな基であって、R<sup>2</sup> は水素、アルキル基、アリール基、アリールアルキル基およびアルキルアリール基よりなる群から選択され、あるいは R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが結合する炭素原子と一緒に環状構造を形成し、

R<sup>3</sup> はアルキル基、アリール基、アリールアルキル基およびアルキルアリール基よりなる群から選択され、

T は無機基体にカップリングするためのテザー基であり、ここにテザー基は無機基体にカップリングするためのカップリング基およびカップリング基を C R<sup>3</sup> 基に連結するためのリンカー基を含み、ここにカップリング基はケイ素原子を含み、リンカー基は式 - (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - (式中の n は 1 - 12) のものであり、および

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が結合する各炭素原子は、独立して、それに結合する水素原子またはアルキル基をも有する]

よりなる群から選択される構造を有する該触媒。

## 【請求項 2】

キラル・ビスオキサゾリン基が単一のテザー基によって無機基体にカップリングしている請求項 1 記載の触媒。

## 【請求項 3】

ビスオキサゾリンが無機基体に共有結合している請求項 1 または 2 記載の触媒。

【請求項 4】

$R^1$  がアルキル基、アリール基、アリールアルキル基およびアルキルアリール基よりなる群から選択される請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の触媒。

【請求項 5】

$R^1$  が *t*-ブチルであり、 $R^2$  が水素であって、 $R^3$  がメチルである請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の触媒。

【請求項 6】

リンカー基が、アルキレン基、アリーレン、アルキルアリーレン基およびアリールアルキレン基よりなる群から選択される請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の触媒。

10

【請求項 7】

リンカー基が  $-C_3H_6-$  である請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の触媒。

【請求項 8】

無機基体が多孔性である請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の触媒。

【請求項 9】

無機基体がメソ多孔性である請求項 1 ないし 8 のいずれか 1 項に記載の触媒。

【請求項 10】

無機基体がシリカを含む請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の触媒。

【請求項 11】

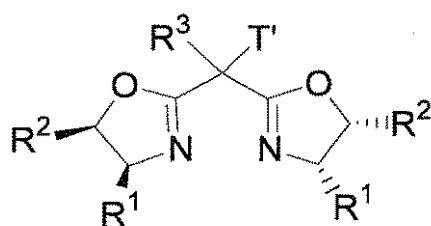
疎水基がトリメチルシリル基である請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の触媒。

20

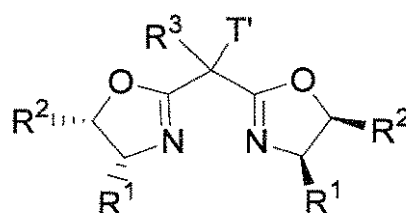
【請求項 12】

キラル・ビスオキサゾリンを疎水性無機基体にカップリングし、ついでキラル・ビスオキサゾリンを  $Cu(I)$  に錯体形成することを含む不均一系キラル触媒の作製方法であって、ここに、疎水基の数が無機基体グラム当たり 0.2 ないし 2 ミリモルであり、キラル・ビスオキサゾリンが IIa、IIb、IIc、II d、II e および II f :

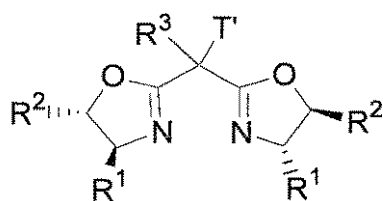
【化 2】



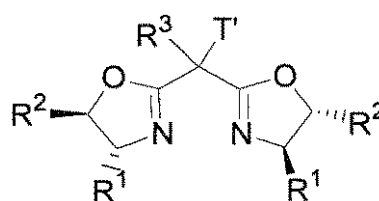
IIa



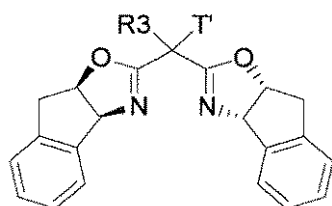
IIb



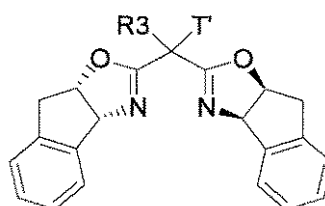
IIc



II d



IIe



II f

30

40

50

[ 式中、

$R^1$  はバルクな基であって、 $R^2$  は水素、アルキル基、アリール基、アリールアルキル基およびアルキルアリール基よりなる群から選択され、あるいは  $R^1$  および  $R^2$  は、それらが結合する炭素原子と一緒になって環状構造を形成し、

$R^3$  はアルキル基、アリール基、アリールアルキル基およびアルキルアリール基よりなる群から選択され、および

T' は無機基体にカップリングすることができる基であり、ここにテザー基は無機基体にカップリングするためのカップリング基およびカップリング基を  $CR^3$  基に連結するためのリンカー基を含み、ここにカップリング基はケイ素原子を含み、リンカー基は式 - (  $CH_2$  )  $n$  - ( 式中の  $n$  は 1 - 12 ) のものである ]

よりなる群から選択される構造を有する該作製方法。

【請求項 13】

カップリングが単一のテザー基を介するものである請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

$R^1$  がアルキル基、アリール基、アリールアルキル基およびアルキルアリール基よりなる群から選択される請求項 12 または 13 記載の方法。

【請求項 15】

$R^1$  が *t*-ブチルであり、 $R^2$  が水素であり、 $R^3$  がメチルであって T' がトリメトキシシリルプロピルである請求項 12 ないし 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

さらに、無機基体と疎水化剤とを反応させて疎水性無機基体を作製することを含む請求項 12 ないし 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

疎水化剤が、シランおよびシロキサンよりなる群から選択される請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

疎水性無機基体が疎水性メソ多孔性シリカである請求項 12 ないし 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

出発物質を、疎水性無機基体にカップリングしたキラル・ビスオキサゾリン基を含む請求項 1 ないし 11 のいずれか 1 項に記載の不均一系キラル触媒に曝すことを含む出発物質から生成物への反応を触媒する方法。

【請求項 20】

反応が不斉シクロプロパン化である請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

約 90% よりも大きなエナンチオマー過剰率を有する生成物を生成する請求項 19 または 20 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、不均一系キラル・ビスオキサゾリン触媒、およびそれを製造する方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

キラル・ビスオキサゾリンは、不斉有機反応における最も有用な触媒の中に入る。より早期、迅速およびより効率的な分離および触媒の回収を提供するから、不均一系触媒は望ましい。その結果、膨大な研究が行われてキラル・ビスオキサゾリンが不均一化されている。大部分の不均一化ビスオキサゾリンにはポリマー支持体の使用が含まれるが、多くのシリカ-支持ビスオキサゾリン触媒が開発されている。これらのシリカ-支持ビスオキサゾリンは、典型的に、その均一系相当物よりも低いエナンチオ選択性および反応性を示す

10

20

30

40

50

。

## 【 0 0 0 3 】

したがって、生成物から触媒の容易な分離を提供し、良好なエナンチオ選択性および反応性を提供するビスオキサゾリン触媒に対する要望が存在する。

## 【 発明の概要 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 4 】

## 発明の目的

本発明の目的は、上記の不利益のうちの少なくとも1つを克服または実質的に緩和することである。また、さらなる目的は、上記の要望を少なくとも部分的に満足することである。

10

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 5 】

本発明の第1の態様によれば、無機基体にカップリングしたキラル・ビスオキサゾリン基を含む不均一系キラル触媒前駆体を提供する。

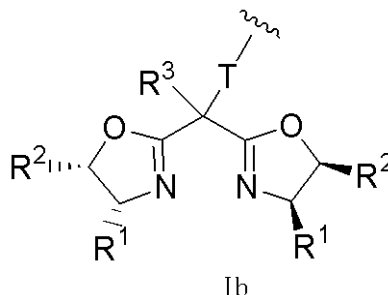
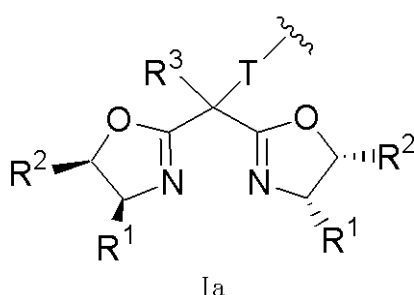
## 【 0 0 0 6 】

キラル・ビスオキサゾリン基は、単一のテザー (tether) 基によって無機基体にカップリングすることができる。キラル・ビスオキサゾリン基は構造 I a、I b、I c または I d を有することができる：

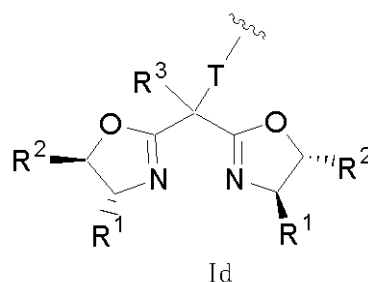
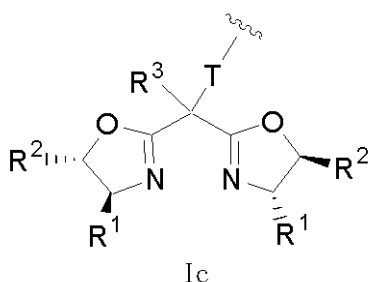
20

## 【 0 0 0 7 】

## 【 化 1 】



30



## 【 0 0 0 8 】

40

構造 I a ないし I d において、 $R^1$  はバルクな基とすることができ、化学反応を触媒することができる金属種と錯体形成した不均一系キラル触媒前駆体を含むキラル触媒が反応を触媒してキラル生成物を生成することができるのに十分にバルクとすることができる。キラル触媒は、反応を触媒して高いエナンチオマー過剰率を有するキラル生成物を生成することができる。キラル触媒は、反応に対して高い反応性を有することができる。 $R^1$  はアルキル基、例えば C 1 ないし C 12 アルキル基、またはアリール基、アルキルアリール基またはアリールアルキル基、例えば C 6 ないし C 12 アリール基または C 7 ないし C 12 アリールアルキルまたはアルキルアリール基とすることができる。 $R^2$  は水素とすることができ、あるいはそれはアルキル基、例えば C 1 ないし C 12 アルキル基、またはアリール基、例えば C 6 ないし C 12 アリール基、またはアリールアルキルまたはアルキルア

50

リール基、例えばC 7 ないしC 1 2 アリールアルキルまたはアルキルアリール基とすることができ、あるいはそれはいくつかの他の基とすることができる。R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが結合する炭素原子と一緒になって環状構造、例えばC 5 - C 7 環状構造を形成することができる。それらは、例えば、構造 I e または I f のようなベンゾシクロペンチル構造を形成することができる。R<sup>3</sup> はアルキル基、例えばC 1 ないしC 1 2 アルキル基、またはアリール基、例えばC 6 ないしC 1 2 アリール基、またはアリールアルキル基またはアルキルアリール基、例えばC 7 ないしC 1 2 アリールアルキルまたはアルキルアリール基とすることができる。T は無機基体にカップリングするためのテザー基である。R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が結合する炭素原子は、独立して、それらに結合する、水素原子、またはアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチル基も有することができる。

10

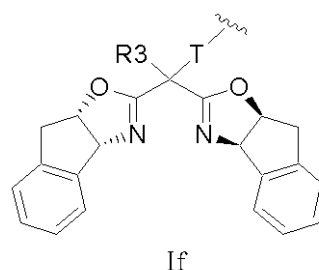
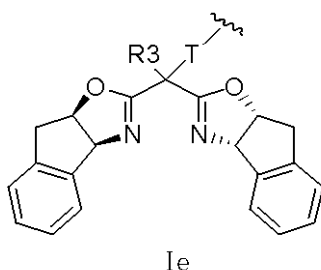
## 【 0 0 0 9 】

1 の形態において、R<sup>1</sup> は t - ブチルであって、R<sup>2</sup> はメチルである。

もう 1 の形態において、キラル・ビスオキサゾリン基は、以下の I e および I f よりなる群から選択される構造を有する。

## 【 0 0 1 0 】

## 【 化 2 】



20

## 【 0 0 1 1 】

テザー基 T は、無機基体にカップリングするためのカップリング基および C R<sup>3</sup> 基にカップリング基を連結するためのリンカー基を含むことができる。カップリング基は、無機基体にカップリングするためのいずれの好適な基とすることができ、例えばケイ素原子を含むことができる。それは Si R<sup>4</sup><sub>2</sub>、Si (OR<sup>5</sup>) R<sup>4</sup> または Si (OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub> とすることができ、ここに R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、独立して、直鎖型または分岐鎖型のアルキル基、例えばC 1 ないしC 1 2 アルキル基、またはアリール基、例えばC 6 ないしC 1 2 アリール基とすることができる。リンカー基は、アルキレン基 [ - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - ]、例えばC 1 ないしC 1 2 アルキレン基、またはアリーレン基、例えば [ - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> - ] のようなC 6 ないしC 1 2 アアリーレン基、または例えば [ - CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - ] のようなC 7 ないしC 1 2 アルキルアリーレンまたはアリールアルキレン基とすることができる。それは、例えば - C<sub>3</sub>H<sub>6</sub> - とすることができる。あるいは、それは、エーテル [ - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - ]、カルバメート [ - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - OC(O)NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - ] またはアミド [ - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - C(O)NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - ]、またはいくつかの他の好適な基とすることができる。

30

40

## 【 0 0 1 2 】

もう 1 の形態において、テザー基は - C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Si - を含む。ケイ素原子はそれに結合する 2 の他の基を有することができ、それは、独立して、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリーロキシ基、OH 基またはハロ基とすることができる。

## 【 0 0 1 3 】

無機基体は多孔性とすることができ、メソ多孔性とすることができ。それは、直径で約 2 ないし 50 nm である細孔を有することができる。無機基体は粒子とすることができ、約 100 nm ないし 200 ミクロンの粒径を有することができる。無機基体は、セラミック、または金属酸化物または混合した金属酸化物を含むことができる。金属は、例えばチタン、ケイ素、ゲルマニウム、アルミニウムまたはいくつかの他の好適な金属とするこ

50

とができる。無機基体はシリカとすることができ、メソ多孔性シリカとすることができ。それは、特に、シリカを含む微通気性フォーム（MCF）とすることができ。キラル・ビスオキサゾリン基に加えて、無機基体は疎水基を含むことができる。疎水基は、構造  $\text{SiR}^4_n(\text{OR}^5)_4-n$ （アルキルアルコキシシラン）または  $\text{SiR}^4_n(\text{X})_4-n$ （アルキルハロシラン）または  $\text{R}^4_n\text{R}^6_3-n\text{SiOSiR}^6_3-n\text{R}^4_n$ （ジシロキサン）または  $\text{R}^4_n\text{R}^6_3-n\text{SiNHSiR}^6_3-n\text{R}^4_n$ （ジシラザン）のアルキルシランに由来するいずれの一般的に知られているシランベースの疎水基とすることができ、ここに  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は、独立して、直鎖型または分岐鎖型のアルキル基、例えば  $\text{C}_1$  ないし  $\text{C}_{12}$  アルキル基、またはアリール基、例えば  $\text{C}_6$  ないし  $\text{C}_{12}$  アリール基であり、 $\text{X}$  は  $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$  または  $\text{I}$  のようなハロゲンであって  $n$  は 1、2 または 3 である。疎水基は、例えばトリメチルシリル基とすることができ。大部分の遊離シラノール基（ $\text{Si}-\text{OH}$ ）は、疎水基でキャップすることができる。遊離シラノール基（すなわち、疎水基でキャップしていないシラノール基）の数は、キラル・ビスオキサゾリン基と遊離シラノール基との間の相互作用を低下するのに十分に少なくすることができる。無機基体上のビスオキサゾリン基の分布は、均一または同質とすることができ。遊離シラノール基の数は、無機基体上のビスオキサゾリン基の分布が均一または同質となるのに十分に少なくすることができる。疎水基の数は、約 0.2 ないし 2 ミリモル/g の範囲とすることができ。疎水基の数は、不均一系キラル触媒前駆体から作製した触媒が、高エナンチオマー過剰率または望ましいレベルのエナンチオマー過剰率をもって反応を触媒することができるようにすることができる。

10

20

30

40

#### 【0014】

本発明の第2の態様において、金属種と錯体形成した本発明の第1の態様にかかる不均一系キラル触媒前駆体を含む不均一系キラル触媒を提供する。不均一系キラル触媒前駆体のビスオキサゾリン基は、金属種と錯体形成することができる。不均一系キラル触媒は、化学反応、例えばシクロプロパン化、 $\text{cnc}$ -反応、ディールズ・アルダー反応、アリル置換、アジリジン化反応、ムカイヤマ・アルドール反応、およびエナンチオ選択的ヘンリー反応（J. Am. Chem. Soc., 2003, 12692）および  $\alpha$ -アミノ酸を合成するためのカルバメートのエナンチオ選択的コンジュゲート付加（J. Am. Chem. Soc., 2004, 9188）のような新しい不斉反応を触媒することができる。化学反応はキラル生成物を生成することができ、高いエナンチオマー過剰率でキラル生成物を生成することができる。それは、高い反応性で生成物を生成することができる。

#### 【0015】

金属種は、ビスオキサゾリン種に錯化することができるいずれの好適な触媒金属種とすることができる。金属種は、例えば  $\text{Cu(I)}$ 、 $\text{Cu(II)}$ 、 $\text{Mg(II)}$  または  $\text{Pd(II)}$  またはいくつかの他の金属種とすることができ。

#### 【0016】

1の形態において、金属種は  $\text{Cu(I)}$  である。

#### 【0017】

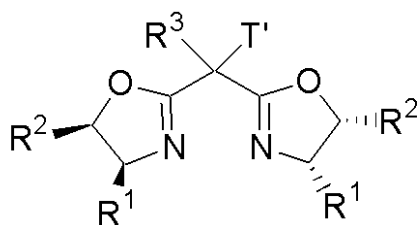
本発明の第3の態様において、キラル・ビスオキサゾリンを単一の基を介して無機基体にカップリングすることを含む不均一系キラル触媒前駆体を作製する方法を提供する。

#### 【0018】

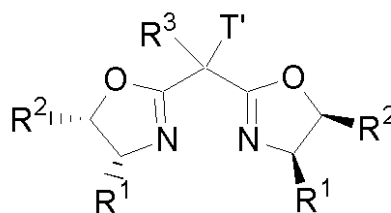
キラル・ビスオキサゾリンは、構造  $\text{IIa}$ 、 $\text{IIb}$ 、 $\text{IIc}$ 、 $\text{IId}$ 、 $\text{IIe}$  または  $\text{II f}$  を有することができ、ここに  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は前記定義に同じであって、 $\text{T}'$  は無機基体にカップリングすることができる基である。

#### 【0019】

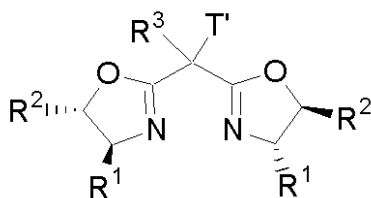
## 【化 3】



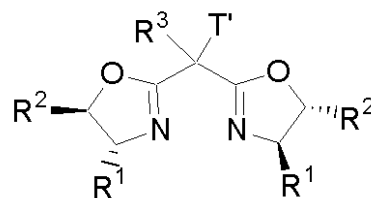
IIa



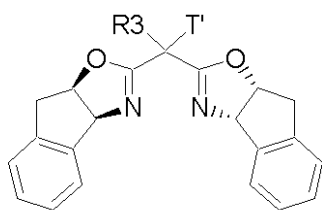
IIb



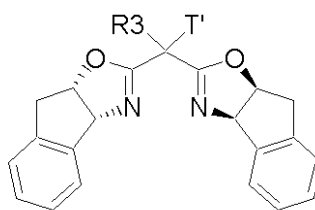
IIc



IIId



IIe



IIIf

10

20

## 【0020】

T'は無機基体にカップリングすることができるカップリング部分およびC R<sup>3</sup>基にカップリング基を連結するためのリンカー基を含むことができる。T'は無機基体とのカップリングの際にテザー基T（前記した）を形成することができる。カップリング部分は、無機基体との反応の際に第1の態様で記載したカップリング基を生成することができる。それは、Si(OR<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、Si(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、またはSi(OR<sup>4</sup>)<sub>3</sub>とすることができ、ここにR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立して、直鎖型または分岐鎖型のアルキル基、例えばC1ないしC12アルキル基、またはアリール基、例えばC6ないしC12アリール基とすることができる。リンカー基は前記したものとすることができる。

30

## 【0021】

1つの形態において、テザー基は-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Si(OR<sup>4</sup>)<sub>3</sub>である。

## 【0022】

方法は、さらに、無機基体と疎水化剤とを反応させることを含むことができる。疎水化剤は、構造SiR<sup>4</sup><sub>n</sub>(OR<sup>5</sup>)<sub>4-n</sub>（アルキルアルコキシシラン）またはSiR<sup>4</sup><sub>n</sub>(X)<sub>4-n</sub>（アルキルハロシラン）またはR<sup>4</sup><sub>n</sub>R<sup>6</sup><sub>3-n</sub>SiOSiR<sup>6</sup><sub>3-n</sub>R<sup>4</sup><sub>n</sub>（ジシロキサン）またはR<sup>4</sup><sub>n</sub>R<sup>6</sup><sub>3-n</sub>SiNHSiR<sup>6</sup><sub>3-n</sub>R<sup>4</sup><sub>n</sub>（ジシラザン）のアルキルシランとすることができ、ここにR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、直鎖型または分岐鎖型のアルキル基、例えばC1ないしC12アルキル基、またはアリール基、例えばC6ないしC12アリール基であり、XはClのようなハロゲンであって、nは1、2または3である。無機基体と反応させる工程は、キラル・ビスオキサゾリンを無機基体カップリングする工程の前、間または後に行うことができる。したがって、疎水化剤は、カップリング工程の前または後の別の工程で無機基体と反応させることができ、あるいは疎水化剤はキラル・ビスオキサゾリンと混合してカップリング混合物を形成し、ついでカップリング混合物を無機基体に曝すことができる。あるいは、疎水基を有する無機基体を、方法に用いることができる。

40

## 【0023】

50



無機基体は、本発明の第 1 の態様に記載したものとすることができる。例えば、それは M C F のようなメソ多孔性シリカとすることができる。

【 0 0 2 4 】

本発明は、また、本発明の第 3 の態様の方法によって作製した不均一系キラル触媒前駆体も提供する。

【 0 0 2 5 】

本発明の第 4 の態様において、本発明の第 3 の態様の方法にかかる不均一系キラル触媒前駆体を作製し、ついで不均一系キラル触媒前駆体を金属種で処理することを含む不均一系キラル触媒を作製する方法を提供する。金属種は、ビスオキサゾリン種に錯体形成することができるいずれの好適な触媒金属種とすることができる。金属種は、例えば C u ( I )、C u ( I I )、M g ( I I ) または P d ( I I )、またはいくつかの他の金属種とすることができる。

【 0 0 2 6 】

1 の形態において、金属種は C u ( I ) である。

【 0 0 2 7 】

本発明の第 5 の態様において、

- キラル・ビスオキサゾリンと金属種とを錯体形成させて錯化キラル・ビスオキサゾリンを形成し； ついで

- 錯化したキラル・ビスオキサゾリンを無機基体にカップリングする

ことを含む不均一系キラル触媒を作製する方法を提供する。キラル・ビスオキサゾリンは、構造 I I a ないし I I f のうちのいずれか 1 を有することができる、前記したものとすることができる。金属種および無機基体は、前記したものとすることができる。錯体形成したキラル・ビスオキサゾリンは触媒として機能化することができる。

【 0 0 2 8 】

本発明の第 6 の態様において、本発明の第 4 または 5 の態様の方法によって作製した不均一系キラル触媒を提供する。

【 0 0 2 9 】

本発明の第 7 の態様において、出発物質を本発明にかかる不均一系キラル触媒に曝すことを含む、出発物質から生成物への反応を触媒する方法を提供する。方法には、出発物質を試薬に曝すことも含むことができる。この態様に従って触媒することができる反応の例には、非対称シクロプロパン化、c n c - 反応、ディールズ・アルダー反応、アリル置換、アジリジン化反応、ムカイヤマ・アルドール反応、または - アミノ酸を合成するためのエナンチオ選択的ヘンリー反応またはカルバメートのエナンチオ選択的コンジュゲート付加のような新しい不斉反応が含まれる。

【 0 0 3 0 】

本発明は、本発明にかかる不均一系キラル触媒によって触媒される反応の生成物も提供する。かかる生成物の例は、本発明の第 7 の態様の方法によって作製した非対称置換型シクロプロパンである。

【 0 0 3 1 】

本発明の好ましい形態を、添付する図面に参照しつつ、例示のためのみでここに記載する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 2 】

【図 1】図 1 は、本発明にかかる不均一系キラル触媒を作製するために使用することができるキラル・ビスオキサゾリンを作製する反応図式を示し； および

【図 2】図 2 は、本発明にかかる不均一系キラル触媒を作製する反応図式を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 3 】

好ましい形態の詳細な説明

本発明は、炭素ブリッジにおける 1 のメチル置換基を用いて合成したキラル・ビスオキ

10

20

30

40

50

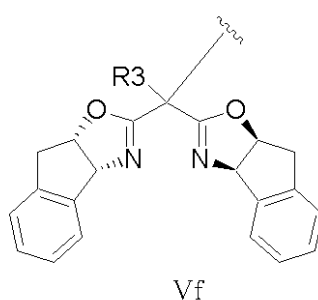
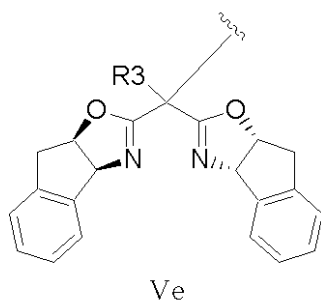
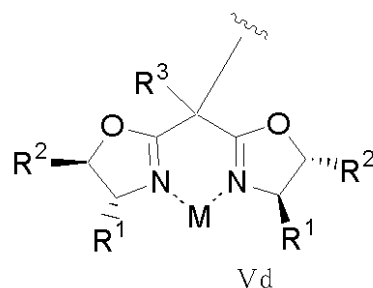
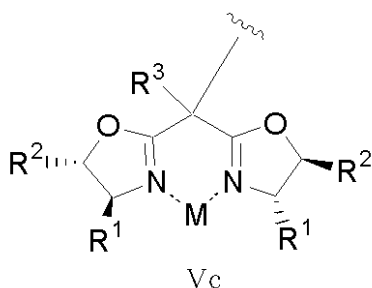
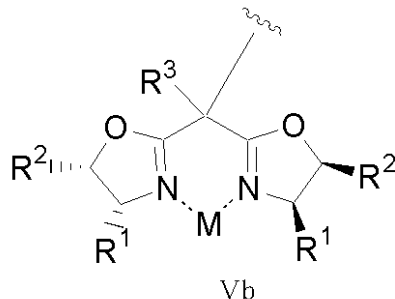
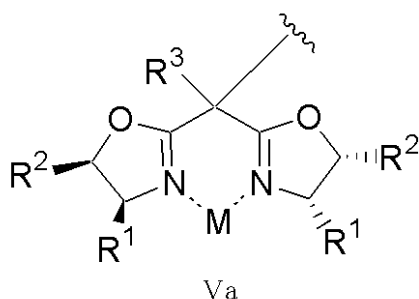
サゾリンが、メソ多孔性シリカ支持体に共有的に固定化した場合に、大きく改善されたエナンチオ選択性および反応性を提供するという驚くべきかつ予期し得ない知見に基づく。

【 0 0 3 4 】

本発明にかかる典型的な不均一系キラル触媒の一般式は構造 I I I : G - T - S によって与えられ、ここに G は下記に示す構造 V a ないし V f のうちの 1 つである。それは、無機基体にカップリングした構造 I のビスオキサゾリンを含む不均一系キラル触媒前駆体と金属種とを反応させるか、または、構造 I V : G - T' (ここに、G は下記に示す構造 V a ないし V f のうちの 1 つ) の錯体形成したキラル・ビスオキサゾリンを好適な無機基体にカップリングさせるかのいずれかによって調製し得る。

【 0 0 3 5 】

【 化 4 】



【 0 0 3 6 】

構造 I、I I I および I V を有する化合物は ( + ) または ( - ) 異性体とすることができる。

【 0 0 3 7 】

構造 I ないし I V において：

R<sup>1</sup> はバルクな基とすることができ、化学反応を触媒することができる金属種と錯体形成した場合に、反応がキラル生成物を生成することができるのに十分にバルクとすることができる。キラル生成物は、約 10 % よりも大きい、または約 20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、99、99.5、99.75 または 99.9 % よりも大きいエナンチオマー過剰率を有することができる。R<sup>1</sup> はアルキル基、例えば C<sub>1</sub> ないし C<sub>12</sub> アルキル基、またはアリール基、アルキルアリール基またはアリールアルキル基、例えば C<sub>6</sub> ないし C<sub>12</sub> アリール基または C<sub>7</sub> ないし C<sub>12</sub> アリールア

10

20

30

40

50

ルキルまたはアルキルアリール基とすることができる。アルキル基は約 1 ないし 12 の炭素原子、または約 1 ないし 6、1 ないし 4、3 ないし 12、6 ないし 12 または 4 ないし 8 の炭素原子を有することができ、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 の炭素原子、または 12 を超える炭素原子を有することができる。アリール基は、6 ないし 12 の炭素原子を有することができ、または 6 ないし 9、9 ないし 12 または 8 ないし 10 の炭素原子を有することができ、6、7、8、9、10、11 または 12 の炭素原子、または 12 を超える炭素原子を有することができる。アルキルアリールまたはアリールアルキル基は、7 ないし 12 の炭素原子、または 9 ないし 12、7 ないし 9 または 9 ないし 12 の炭素原子を有することができ、7、8、9、10、11 または 12 の炭素原子、または 12 を超える炭素原子を有することができる。R<sup>1</sup> がアルキルである場合、それは直鎖もしくは分岐鎖または脂環式とすることができる。例えば、それは、イソプロピル、イソブチル、t-ブチル、ネオペンチル、イソペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、ノルボミル、アダマンチルまたはいくつかの他の好適な基とすることができる。R<sup>1</sup> がアリールである場合、それはフェニル、ピフェニル、ナフチルとすることができる、置換型アリール、例えばアルキルフェニル（例えば、ベンジル、t-ブチルフェニル）とすることができる。R<sup>1</sup> は複素環基、または置換型複素環基とすることもできる。R<sup>1</sup> 基に結合した炭素原子は同一のキラリティーとすることができ、両方（S）または両方（R）とすることができ。

10

## 【0038】

R<sup>2</sup> は水素とすることができ、あるいはそれはアルキル基、例えば C 1 ないし C 12 アルキル基、またはアリール基、例えば C 6 ないし C 12 アリール基とすることができ、またはそれはいくつかの他の基とすることができる。R<sup>2</sup> はバルクな基または非-バルクな基とすることができ、R<sup>1</sup> について記載した例に加えて、1 ないし 12 またはそれを超える炭素原子の鎖長を有する n-アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、t-ブチル、ベンジルまたはフェニルとすることができ。

20

## 【0039】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが結合する炭素原子と一緒になって環状構造、例えば C 5 - C 7 環状構造を形成することができる。それは、例えば、構造 I e または I f 中のようなベンゾシクロペンチル構造を形成することができる。他の好適な環状構造は、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、ベンゾシクロヘキシル、ナフトシクロペンチルまたはナフトシクロヘキシルを含むことができる。

30

## 【0040】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が結合する各炭素原子も、独立して、それに結合する、水素原子、またはアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチル基を有することができ、あるいはそれに結合するいくつかの他の好適な基を有することができる。したがって、例えば、R<sup>1</sup> が結合する炭素はそれに結合するメチル基も有することができ、R<sup>2</sup> が結合する炭素はそれに結合する水素原子を有することもでき、あるいは R<sup>1</sup> が結合する炭素はそれに結合する水素原子を有することもでき、R<sup>2</sup> が結合する炭素はそれに結合するメチル基を有することもでき、あるいは R<sup>1</sup> が結合する炭素原子および R<sup>2</sup> が結合する炭素原子の両方はそれに結合するメチル基を有することができ、あるいは R<sup>1</sup> が結合する炭素原子および R<sup>2</sup> が結合する炭素原子の両方はそれに結合する水素原子を有することができる。

40

## 【0041】

R<sup>3</sup> はアルキル基、例えば C 1 ないし C 12 アルキル基、またはアリール基、例えば C 6 ないし C 12 アリール基とすることができ、またはそれはいくつかの他の基とすることができる。R<sup>2</sup> はバルクな基または非-バルクな基とすることができ、R<sup>1</sup> について記載した例に加えて、1 ないし 12 の炭素原子の鎖長を有する n-アルキル、例えばメチル、エチル、プロピルまたはブチルとすることもできる。

## 【0042】

T は無機基体にカップリングするためのテザー基である。T は無機基体にカップリング

50

するためのカップリング基およびカップリング基を $CR^3$ 基に連結するためのリンカー基を含むことができる。カップリング基は無機基体にカップリングするためのいずれの好適な基とすることができ、例えばケイ素原子を含むことができる。それは、 $SiR^4_2$ 、 $Si(OR^5)R^4$ 、または $Si(OR^5)_2$ とすることができ、ここに $R^4$ および $R^5$ は、独立して、 $R^2$ について前記したものとすることができ。例えば、カップリング基は $Si(OMe)_2$ 、 $SiMe(OMe)$ 、 $Si(OEt)_2$ 、 $SiMe(OEt)$ または $SiEt(OEt)$ とすることができ。リンカー基は、アルキレン基 $[-(CH_2)_n-]$ またはアリーレン基とすることができ、1ないし12の炭素原子を含むことができる。リンカー基がアルキレン基である場合、それは直鎖型、分岐鎖型または環状型とすることができ、1ないし12、1ないし10、1ないし8、1ないし6、1ないし4、2ないし12または6ないし12の炭素原子を有することができ、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12の炭素原子を有することができ。それは、例えばメチレン、1,2-エタンジイル、1,3-プロパンジイル、1,4-ブタンジイル、1,5-ペンタンジイル、1,6-ヘキサンジイル、1-メチル-1,5-ペンタンジイル、2-メチル-1,5-ペンタンジイル、1,4-シクロヘキサンジイルまたはいくつかの他のアルキレンまたはシクロアルキレン基とすることができ。リンカーがアリーレン基である場合、それは単環式または多環式とすることができ、例えばフェニレン、ビフェニレンまたはナフタレン、例えば $[-CH_2C_6H_4-(CH_2)_n-]$ とすることができ。あるいは、それは、エーテル $[-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-]$ 、カルバメート $[-(CH_2)_n-OC(O)NH-(CH_2)_m-]$ またはアミド $[-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_m-]$ 、またはいくつかの他の好適な基とすることができ。前記式において、 $n$ および $m$ は、独立して、約1ないし12とすることができ、1ないし10、1ないし8、1ないし6、1ないし4、4ないし12、6ないし12または4ないし8とすることができ、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12とすることができ。

10

20

30

40

50

#### 【0043】

$T'$ は無機基体にカップリングすることができる基である。 $T'$ は無機基体にカップリングすることができるカップリング部分およびカップリング基を $CR^3$ 基に連結するためのリンカー基を含むことができる。 $T'$ 無機基体とのカップリングの際にテザー基 $T$ （前記した）を形成することができる。カップリング部分は、無機基体との反応の際に第1の態様に記載したカップリング基を生成することができる。それは、 $Si(OR^5)(R^4)_2$ 、 $Si(OR^5)_2R^4$ 、または $Si(OR^5)_3$ とすることができ、ここに $R^4$ および $R^5$ は前記したとおりである。例えば、それは $Si(OMe)_3$ 、 $SiMe(OMe)_2$ 、 $Si(OEt)_3$ 、 $SiMe(OEt)_2$ または $SiEt(OEt)_2$ とすることができ。リンカー基は前記したとおりとすることができ。

#### 【0044】

$M$ は金属種とすることができ、触媒金属種とすることができ。それは、構造Iのビスオキサゾリン基と錯体形成とすることができ。それは電氣的に中性とすることができ、あるいはそれは陽性イオンのようなイオンとすることができ。それは1、2、3または4の電荷を有することができ。それは、例えば、 $Cu(I)$ 、 $Cu(II)$ 、 $Mg(II)$ または $Pd(II)$ またはいくつかの他の金属種とすることができ。

#### 【0045】

$S$ は無機基体である。無機基体は多孔性とすることができ、メソ多孔性とすることができ。それは約2ないし50 nmの直径を有する細孔を有することができ。細孔は直径において約2ないし40、2ないし30、2ないし20、2ないし10、10ないし50、20ないし50、30ないし50、5ないし50、5ないし20または10ないし20 nmとすることができ、約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45または50 nmとすることができ。無機基体は粒子、例えばマイクロ粒子またはナノ粒子とすることができ、約100 nmないし200 ミクロンの粒径を有することができ。粒径は約500 nmないし200 ミクロン、または約1ないし2

00、10ないし200、50ないし200、100ないし200、1ないし100、1ないし50または1ないし10ミクロンまたは約100nmないし100ミクロン、100nmないし10ミクロン、100nmないし1ミクロンまたは500nmないし1ミクロンとすることができ、約100、200、300、400、500、600、700、800または900ミクロン、または約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190または200ミクロンとすることができる。粒径分布は狭くすることができ、あるいはそれは広くすることができる。無機基体はセラミック、または金属酸化物もしくは混合した金属酸化物を含むことができる。金属は、例えばチタン、ケイ素、ゲルマニウム、アルミニウムまたはいくつかの同様の金属とすることができる。無機基体はシリカとすることができ、メソ多孔性シリカとすることができる。それは特にシリカを含む微通気性フォーム(MCF)とすることができる。MCFは大きな表面積、互いに連結した大きな細孔を有し、細孔径を容易に制御することができるため好適な基体である。無機基体は、「Mesocellular Foam Particles」なる発明の名称の同時係属出願にかかるシリカフォームを含むことができる。無機基体は、カップリング部分とカップリングすることができなければならない。あるいは、無機基体は、金属、例えば貴金属、例えば金、白金またはパラジウムとすることができる。この場合において、カップリング部分は、貴金属とカップリングすることができる。それは、例えばチオールまたはジスルフィドとすることができる。金属は、微細な多孔性、マイクロ多孔性、粒子またはナノ多孔性とすることができる。それは、約1ないし100nmまたは1ないし50、1ないし20、1ないし10、1ないし5、5ないし100、20ないし100、50ないし100、5ないし50または10ないし50nmの細孔を有することができ、約1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90または100nmの細孔を有することができる。

10

20

30

40

#### 【0046】

基体Sは疎水性とすることができる。それは、無機基体と疎水化剤とを反応させることによって疎水化することができる。疎水化剤は、前記したような構造 $\text{SiR}^4_n(\text{OR}^5)_{4-n}$ (アルキルアルコキシシラン)または $\text{SiR}^4_n(\text{X})_{4-n}$ (アルキルハロシラン)のアルキルシランとすることができ、あるいはそれはジシロキサンまたはジシラザン、例えばヘキサメチルジシロキサンまたはヘキサメチルジシラザンとすることができる。疎水化の工程は、基体上に疎水基を生成することができる。疎水基はトリアルキルシリル基、またはジアルキルアルコキシ基またはいくつかの他の疎水基とすることができ、例えばトリメチルシリル基とすることができる。無機基体と反応させる工程は、キラル・ビスオキサゾリンを無機基体にカップリングする工程の前、間または後に行うことができる。したがって、疎水化剤はカップリング工程の前の別の工程において無機基体と反応させることができ、あるいは疎水化剤はキラル・ビスオキサゾリンと混合してカップリング混合物を形成し、ついでカップリング混合物を基体に曝すことができる。無機基体グラム当たり約0.2ないし2ミリモルの疎水基、あるいは約0.2ないし1.5、0.2ないし1、0.2ないし0.5、0.5ないし2、1ないし2または0.5ないし1.5ミリモル/gの疎水基が存在することができ、無機基体グラム当たり約0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9または2ミリモルの疎水基が存在することができ、あるいは無機基体グラム当たり2ミリモルを超える疎水基が存在することができる。

#### 【0047】

本発明者らは、疎水化されていない無機基体を用いた場合に、得られる触媒が、少なくとも部分的に疎水化した無機基体を用いた場合よりもより低いエナンチオマー過剰率を生成することを見出した。したがって、疎水基のレベルは、高エナンチオマー過剰率で、または望ましいレベルのエナンチオマー過剰率で反応を触媒することができる触媒を生成するのに十分としなければならない。

#### 【0048】

50

本発明においては、無機基体上のビスオキサゾリン基の高い負荷が存在することができる。約 0.01 ないし 1 ミリモル / g、または約 0.05 ないし 1、0.1 ないし 1、0.2 ないし 1、0.5 ないし 1、0.01 ないし 0.5、0.01 ないし 1、0.1 ないし 0.5 または 0.2 ないし 0.5 ミリモル / g、約 0.01、0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 または 1 ミリモル / g が存在することができる。

#### 【0049】

本発明の不均一系キラル触媒を用いて化学反応を触媒することができ、キラル生成物の生成を触媒することができる。化学反応の出発物質は、触媒に曝すことができる。出発物質は、溶媒中に溶液で存在することができる。反応は低温、常温または高温で行うことができ、約 0 ないし 100、または約 0 ないし 50、0 ないし 20、0 ないし 10、10 ないし 100、25 ないし 100、50 ないし 100、10 ないし 50 または 20 ないし 50 とすることができ、約 0、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 または 100 とすることができ、あるいは約 100 を超えるまたは約 0 未満とすることができる。触媒は出発物質または溶液と合することができ、出発物質または溶液と混合、攪拌、振盪ほかかき混ぜることができる。あるいは、出発物質または溶液を触媒に通過させ、それによって触媒をハウジング、例えば HPLC カラムハウジング、カラムハウジングまたはいくつかの他のハウジングの中に束縛することができる。この場合において、反応は高圧で行うことができ、高圧で出発物質を触媒に通過させることができる。高圧は約 1 ないし 200 気圧、または約 1 ないし 100、1 ないし 50、1 ないし 20、1 ないし 10、10 ないし 200、50 ないし 200、100 ないし 200、150 ないし 200、10 ないし 100 または 50 ないし 100 気圧とすることができ、約 1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190 または 200 気圧、またはいくつかの他の圧力とすることができる。不均一系キラル触媒の異なる光学異性体は、反対のキラリティーを有するキラル生成物の生成を触媒することができる。不均一系キラル触媒は、例えば濾過、沈殿、デカンテーションまたは遠心のうちの 1 またはそれを超えるものによって、反応混合物から分離することができる。ついで、それは洗浄および / または乾燥することができる。それはつづく反応において再使用することができ、複数回、例えば 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 回、あるいは 10 回を超えて再使用することができる。

#### 【実施例】

#### 【0050】

本発明を特定の例に参照して記載するが、それはいかなる場合においても本発明の範囲を限定すると解してはならない。

#### 【0051】

この例において、炭素ブリッジに 1 のメチル置換基を有するキラル・ビスオキサゾリンをメソ多孔性シリカ支持体上に固定化した。驚くべきことに、得られた BOX - Cu (I) 触媒はスチレンの不斉シクロプロパン化に対して非常に高エナンチオマー選択性および反応性を示した。

#### 【0052】

キラル・ビスオキサゾリンは、1 のリンカー基によってメソ多孔性固形物上に固定化した。このことを達成するために、ビスオキサゾリン 2 を炭素ブリッジにおける 1 のメチル置換基を用いて合成した (図 1)。

#### 【0053】

ついで、このビスオキサゾリン・リガンドを修飾して、トリメトキシシラン基を得た (図 2)。ビスオキサゾリン 2 を MeLi と反応させてリチウム化生成物を得、それを 3 - ヨードプロピルトリメトキシシランと反応させてシラン修飾ビスオキサゾリンを得た。修飾したビスオキサゾリン 3 は、高負荷 (0.26 ミリモル / g) でシリカを含むメソ通気

10

20

30

40

50

性フォーム（MCF）上に容易に釣り下げた（図2）。

#### 【0054】

MCFの表面を、ビスオキサゾリンの固定化の前にTMS（トリメチルシリル）基で部分的に修飾した。HMDS（ヘキサメチルジシロキサン）（0.4ミリモル）をトルエン中のMCF（1.0g）に添加して、TMS-修飾MCF（0.8ミリモル/g）を生成した。この修飾は、MCF表面上のビスオキサゾリンの均一な固定化を許容するのみならず、負荷するリガンドの量における容易な制御も提供する。

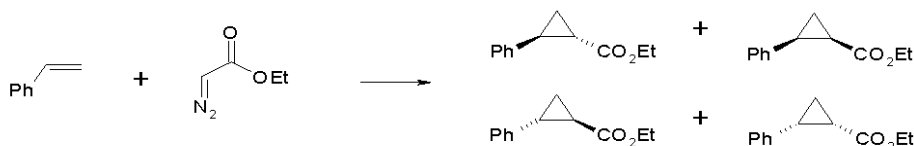
#### 【0055】

不均一化したビスオキサゾリンは、銅（I）トリフラートとの反応によってビスオキサゾリン-銅（I）錯体を形成した。得られた不均一化した触媒は、スチレンの不斉シクロプロパン化について調べた（表1を参照されたい）。MCF-支持ビスオキサゾリン-銅（I）錯体5:CuOTfは優れたエナンチオ選択性および反応性を提供した。触媒は、トランス異性体について95% ee、シス異性体について91% eeを与えた。不均一化した触媒は、エナンチオ選択性および反応性を損失することなく、4回再使用した。非常に少量の不均一化した触媒（0.2モル%）でも、高いエナンチオ選択性（トランス異性体について95% ee）および反応性を達成した。本発明者らは、このシステムが、いまままで開発された最良のシリカ-支持ビスオキサゾリン触媒であると考える。

#### 【0056】

##### 【表1】

表1. 5:CuOTf<sup>a</sup>によるスチレンの不斉シクロプロパン化



触 媒	実験 番号	触 媒 (mol%)	スチレン/ EDA	% 転化率 <sup>b</sup>	トランス/ シス <sup>b</sup>	% ee トランス <sup>c</sup>	% ee シス <sup>c</sup>
5:CuOTf	1	2	1.2	100	65/35	95	92
	2	2	1.2	100	65/35	95	91
	3	2	1.2	100	65/35	95	91
	4	2	1.2	100	64/36	94	90
	5	2	1.2	100	64/36	95	89
5:CuOTf	1	0.2	1.2	100	66/35	94	91

<sup>a</sup>すべての反応はアルゴン下で行った。<sup>b</sup>G Cによって測定。<sup>c</sup>Chiraldex-Bカラムを用いたGCによって測定。

#### 【0057】

結論として、キラル・ビスオキサゾリン・リガンドはメソ多孔性シリカ支持体に有効に固定化された。不均一化した触媒は、スチレンの不斉シクロプロパン化について高いエナンチオ選択性および反応性を示した。それはまた、いずれのエナンチオ選択性および反応性を失うことなく4回首尾よく再使用した。この固定化方法は、他のタイプのキラル・ビスオキサゾリンにも広く適用できる。固定化したキラル・ビスオキサゾリン触媒は、種々の不斉反応について高いエナンチオ選択性を示すことが予想される。

#### 【0058】

##### 実験の詳細

炭素ブリッジに1のメチル基を有するビスオキサゾリンの合成（ビスオキサゾリン2）

メチルマロン酸ジメチル（1.78g、12.2ミリモル）および（S）-tert-ロイシノール（3.0g、25.6ミリモル）をアルゴンフロー下で90℃に加熱し、反応の間に発生したメタノールを除去した。12時間後に、白色固形物を得た。残りの反応物を取り

出すために、60 にて高真空を加えた。ジヒドロキシメチルマロノジアミド1 (3.27 g、10.37ミリモル)を高収率(85%)で得た。100 mlのSchlenkフラスコに、ジヒドロキシメチルマロノジアミド1 (2.87 g、9.08ミリモル)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.12 g、0.99ミリモル)および40 mlの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を満たした。ついで、トリエチルアミン(6 ml、43.5ミリモル)を添加した。10 mlの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の塩化p-トルエンスルホン酸(3.77 g、19.8ミリモル)の溶液を添加した。得られた鮮やかな黄色溶液を室温にて27時間攪拌した。それを20 mlの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ で洗浄した。その水性層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で戻し抽出した(3×30 ml)。合した有機抽出物を飽和 $\text{NaHCO}_3$ で洗浄した。その水性層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で戻し抽出した(3×30 ml)。合した有機抽出物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。濃縮した液体をフラッシュ・クロマトグラフィーによって精製して、本明細書中においてビスオキサゾリン2という生成物を得た(2.03 g、7.26ミリモル、80%収率)。

10

**【0059】**

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.17 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.54 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.881 (s, 9H), 0.878 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.5, 165.3, 75.5, 68.9, 34.0, 33.8, 25.7, 25.6, 15.2.

元素分析  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$  として:

計算値 = C, 68.53; H, 10.07; N, 9.99

実測値 = C, 68.14; H, 10.22; N, 9.84

20

**【0060】**

メソ多孔性シリカ上へのビスオキサゾリン2の固定化

$\text{MeLi}$  (0.516 ml、 $\text{Et}_2\text{O}$ 中の1.6 M、0.825ミリモル)を、-50の10 mlのTHF中のビスオキサゾリン2 (0.21 g、0.75ミリモル)の溶液に添加した。30分間攪拌した後に、3-ヨードプロピルトリメトキシシラン(0.148 ml、0.75ミリモル)を添加し、その溶液を室温まで温めた。室温にて2日間攪拌した後に、THFを蒸発させ、トルエンを添加した。トルエン溶液をMCFに添加し、それをHMDSを用いるTMS (0.4ミリモル/g)によって部分的に修飾した。ついで、トルエン懸濁液を攪拌しつつ1日間90 に加熱し、濾過した。

30

**【0061】**

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2957, 1663, 1089, 842, 811, 460.

元素分析:

実測値 = C, 11.45; H, 2.25; N, 0.73

ビスオキサゾリンの負荷: 0.26ミリモル/g

**【0062】**

HMDSを用いたMCF-支持ビスオキサゾリンのさらなる保護

MCF-支持ビスオキサゾリンを80 にて一晚脱気した。ついで、真空下でHMDSを固形物に添加した。ついで、真空下にて液体 $\text{N}_2$ を用いてフラスコを冷却した。ついで、それをシールし、室温まで温めた。ついで、フラスコを75 のオープン中に5時間置いた。反応後に、過剰量のHMDSを真空下にて除去した。

40

**【0063】**

MCF-支持ビスオキサゾリンによるスチレンのシクロプロパン化

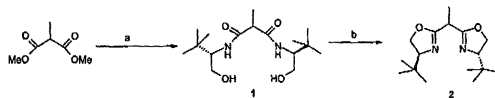
( $\text{CuOTf}$ )<sub>2</sub>・トルエン(0.011ミリモル)または $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.022ミリモル)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 ml)中のMCF-固定化ビスオキサゾリン(0.022ミリモル)に添加した。その混合物を室温にて5日間攪拌した。 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ の場合には、ジアゾ酢酸(0.015ミリモル)を添加して銅を減少した。スチレン(153  $\mu\text{l}$ 、1.32ミリモル)を添加した後に、ジアゾ酢酸エチル(1.1ミリモル、2 mlの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈)の溶液を、シリンジポンプを用いて2時間にわたって添加した。つ

50



いで、その混合物を1時間攪拌し、遠心した。溶液部分を収集し、トランスノシス割合および収率をガスクロマトグラフィー（GC）によって測定した。エナンチオマー過剰率は、Cyclodex-Bカラムを用いるGCによって測定した。ついで、沈澱物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （5 ml）で3回洗浄し、遠心した。回収した触媒は、さらなる実験用の出発物質として使用した。

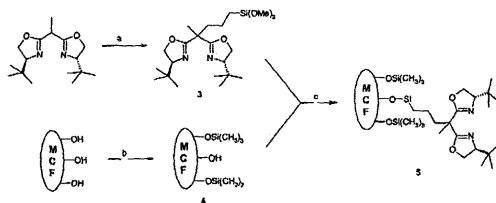
【図1】



(a) (S)-tert-ロイシノール, 90°C

(b) 塩化p-トルエンスルホン酸, トリエチルアミン, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT

【図2】



(a) 工程 1: MeLi. 工程 2: 3-ノードプロピルトリメトキシシラン

(b) HMDS.

(c) トルエン, 90°C.

---

フロントページの続き

(72)発明者 ジャッキー・ワイ・イン

シンガポール 5 0 8 0 5 6 シンガポール、トー・アベニュー 3 1 番

(72)発明者 リー・スゾン

シンガポール 6 4 9 8 1 0 シンガポール、パーク・ビスタ、タワー 1、ナンバー 0 4 - 0 3、コーポレーション・ロード 4 5 0 番

(72)発明者 スカンダール・ハディノト

シンガポール 7 3 0 6 6 5 シンガポール、ナンバー 0 9 - 3 7 9、ウッドランズ・リング・ロード、ブロック 6 6 5

F ターム(参考) 4G169 AA04 AA08 AA09 BA02A BA02B BA07A BA07B BA21A BA21B BA21C

BA27A BA27B BC31A BC31B BC31C BE07A BE07B BE07C BE16A BE16B

BE16C BE32A BE32B BE32C BE37A BE37C BE38A BE38C CB02 CB57

CB65 DA05 FA01 FB04 FB08 FB27 FB29 FB31 FB37 FB57

FC02 ZA36A ZA36B

4H006 AA02 AC28 AC81 BA05 BA47 KA31

4H039 CA40 CH10

## 【外国語明細書】

WO 2006/096131

PCT/SG2005/000072

1

**Chiral Bisoxazoline Catalysts****Technical Field**

The present invention provides a heterogeneous chiral bisoxazoline catalyst, and a process for making it.

**Background of the Invention**

Chiral bisoxazolines are among the most useful catalysts in asymmetric organic reactions. Heterogeneous catalysts are desirable as they provide for easier, faster and more efficient separation and recovery of the catalyst. Consequently a great deal of research has been done to heterogenize chiral bisoxazolines. While most heterogenized bisoxazolines involve the use of polymer supports, a number of silica-supported bisoxazoline catalysts have been developed. These silica-supported bisoxazolines typically show lower enantioselectivities and reactivities than their homogeneous counterparts.

There is therefore a need for a bisoxazoline catalyst that provides for easy separation of the catalyst from products and provides good enantioselectivity and reactivity.

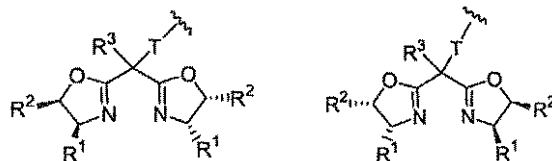
**Object of the Invention**

It is an object of the present invention to overcome or substantially ameliorate at least one of the above disadvantages. It is a further object to at least partially satisfy the above need.

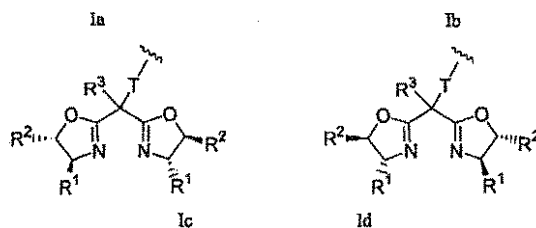
**Summary of the Invention**

According to a first aspect of the invention there is provided a heterogeneous chiral catalyst precursor comprising a chiral bisoxazoline group coupled to an inorganic substrate.

The chiral bisoxazoline group may be coupled to the inorganic substrate by a single tether group. The chiral bisoxazoline group may have structure Ia, Ib, Ic or Id.



2



In structure Ia to Id, R<sup>1</sup> may be a bulky group, and may be sufficiently bulky that a chiral catalyst comprising the heterogeneous chiral catalyst precursor complexed with a metal species capable of catalysing a chemical reaction is capable of catalysing the reaction to generate a chiral product. The chiral catalyst may be capable of catalysing the reaction to generate the chiral product with high enantiomeric excess. The chiral catalyst may have high reactivity for the reaction. R<sup>1</sup> may be an alkyl group, for example a C1 to C12 alkyl group, or an aryl group, an alkylaryl group or an arylalkyl group, for example a C6 to C12 aryl group or a C7 to C12 arylalkyl or alkylaryl group. R<sup>2</sup> may be hydrogen or it may be an alkyl group, for example a C1 to C12 alkyl group, or an aryl group, for example a C6 to C12 aryl group, or an arylalkyl or alkylaryl group, for example a C7 to C12 arylalkyl or alkylaryl group, or it may be some other group. R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a cyclic structure, for example a C5-C7 cyclic structure. They may for example form a benzocyclopentyl structure, such as structure Ia or Ib. R<sup>1</sup> may be an alkyl group, for example a C1 to C12 alkyl group, or an aryl group, for example a C6 to C12 aryl group, or an arylalkyl or alkylaryl group, for example a C7 to C12 arylalkyl or alkylaryl group. T is a tether group for coupling to the inorganic substrate. The carbon atoms to which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are attached may also, independently, have a hydrogen atom, or an alkyl group, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl or butyl group, attached thereto.

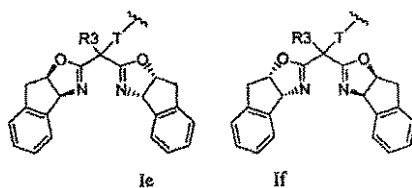
In one embodiment, R<sup>1</sup> is *t*-butyl and R<sup>2</sup> is methyl.

In another embodiment the chiral bisoxazolone group has a structure selected from the group consisting of Ia and Ib.

WO 2006/096131

PCT/SG2005/000072

3



Tether group T may comprise a coupling group for coupling to the inorganic substrate and a linker group for linking the coupling group to the  $\text{CR}^3$  group. The coupling group may be any suitable group for coupling to the inorganic substrate, and may for example comprise a silicon atom. It may be  $\text{SiR}^4_2$ ,  $\text{Si}(\text{OR}^5)_2\text{R}^4$ , or  $\text{Si}(\text{OR}^5)_3$ , wherein  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^5$  may independently be linear or branched alkyl groups, for example C1 to C12 alkyl groups, or aryl groups, for example C6 to C12 aryl groups. The linker group may be an alkylene group  $[-(\text{CH}_2)_n-]$ , for example a C1 to C12 alkylene group, or an arylene group, for example a C6 to C12 arylene group such as  $[-\text{C}_6\text{H}_4-]$  or an arylalkylene or arylalkylene group, for example a C7 to C12 arylalkylene or arylalkylene group such as  $[-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_n-]$ . It may be for example  $-\text{C}_3\text{H}_6-$ . Alternatively it may be ether  $[-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-]$ , carbamate  $[-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-]$  or amide  $[-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-]$ , or some other suitable group.

In another embodiment the tether group comprises  $-\text{C}_3\text{H}_6\text{Si}-$ . The silicon atom may have two other groups attached to it, which may be, independently, alkyl groups, aryl groups, alkoxy groups, aryloxy groups, OH groups or halo groups.

The inorganic substrate may be porous, and may be mesoporous. It may have pores that are between about 2 and 50nm in diameter. The inorganic substrate may be particulate, and may have a particle size between about 100nm and 200 microns. The inorganic substrate may comprise a ceramic, or a metal oxide or a mixed metal oxide. The metal may be for example titanium, silicon, germanium, aluminium or some other suitable metal. The inorganic substrate may be silica, and may be mesoporous silica. It may in particular be siliceous microcellular foam (MCF). In addition to the chiral bisoxazoline group, the inorganic substrate may comprise a hydrophobic group. The hydrophobic group may be any of the commonly known silane-based hydrophobic groups, derived from alkyl silanes of structure  $\text{SiR}^4_n(\text{OR}^5)_{4-n}$  (an alkyl alkoxy silane) or

4

$\text{SiR}^4_n(\text{X})_{4-n}$  (an alkylhalosilane) or  $\text{R}^4_n\text{R}^5_{3-n}\text{SiOSiR}^5_{3-n}\text{R}^4_n$  (disiloxane) or  $\text{R}^4_n\text{R}^5_{3-n}\text{SiNHHSiR}^5_{3-n}\text{R}^4_n$  (disilazane) where  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  are, independently, linear or branched alkyl groups, for example C1 to C12 alkyl groups, or aryl groups, for example C6 to C12 aryl groups, X is a halogen such as Cl, Br or I and n is 1, 2 or 3. The hydrophobic groups may be for example trimethylsilyl groups. Most free silanol groups (Si-OH) may be capped with hydrophobic groups. The number of free silanol groups (i.e. silanol groups not capped with hydrophobic groups) may be sufficiently low to reduce interactions between the chiral bisoxazoline group and free silanol groups. The distribution of bisoxazoline groups on the inorganic substrate may be uniform or homogeneous. The number of free silanol groups may be sufficiently low that the distribution of bisoxazoline groups on the inorganic substrate is uniform or homogeneous. The number of hydrophobic groups may be in the range of about 0.2 to 2 mmol/g. The number of hydrophobic groups may be such that a catalyst made from the heterogeneous chiral catalyst precursor is capable of catalysing a reaction with high enantiomeric excess, or with a desired level of enantiomeric excess.

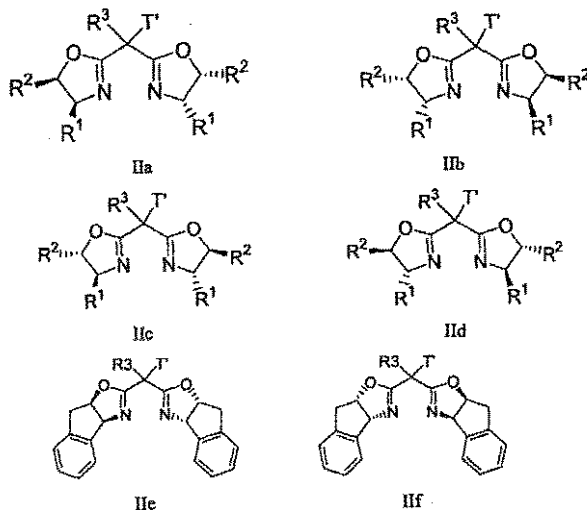
In a second aspect of the invention there is provided a heterogeneous chiral catalyst comprising a heterogeneous chiral catalyst precursor according to the first aspect of the invention complexed with a metal species. The bisoxazoline group of the heterogeneous chiral catalyst precursor may be complexed with the metal species. The heterogeneous chiral catalyst may be capable of catalysing a chemical reaction, for example cyclopropanation, *cnc*-reaction, Diels-Alder reaction, allylic substitution, aziridination reactions, Mukaiyama aldol reaction and new asymmetric reactions such as enantioselective Henry reaction (*J. Am. Chem. Soc.* 2003, 12692) and enantioselective conjugate addition of carbamates for the synthesis of  $\beta$ -amino acids (*J. Am. Chem. Soc.* 2004 9188). The chemical reaction may be capable of generating a chiral product, and may be capable of generating a chiral product with high enantiomeric excess. It may be capable of generating the product with high reactivity.

The metal species may be any suitable catalytic metal species that is capable of being complexed to a bisoxazoline species. The metal species may be for example Cu(I), Cu(II), Mg(II) or Pd(II) or some other metal species.

In one embodiment the metal species is Cu(I).

In a third aspect of the invention there is provided a process for making a heterogeneous chiral catalyst precursor comprising coupling a chiral bisoxazoline to an inorganic substrate through a single group.

The chiral bisoxazoline may have structure IIa, IIb, IIc, IId, IIe or IIIf, wherein  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  are as defined earlier, and  $T'$  is a group capable of coupling to the inorganic substrate.



$T'$  may comprise a coupling portion capable of coupling to the inorganic substrate and a linker group for linking the coupling group to the  $CR^3$  group.  $T'$  may form tether group  $T$  (as described earlier) on coupling with the inorganic substrate. The coupling portion may be capable of producing the coupling group described in the first aspect on reacting with the inorganic substrate. It may be  $Si(OR^4)(R^5)_2$ ,  $Si(OR^4)_2R^5$ , or  $Si(OR^4)_3$ , wherein  $R^4$  and  $R^5$  are, independently, linear or branched alkyl groups, for example C1 to C12 alkyl groups, or aryl groups, for example C6 to C12 aryl groups. The linker group may be as described earlier.

In an embodiment the tether group is  $-C_3H_6Si(OR^4)_3$ .

The process may additionally comprise reacting the inorganic substrate with a hydrophobing agent. The hydrophobing agent may be an alkyl silane of structure  $\text{SiR}^4_n(\text{OR}^5)_{4-n}$  (an alkyl alkoxysilane) or  $\text{SiR}^4_n(\text{X})_{4-n}$  (an alkylhalosilane) or  $\text{R}^4_n\text{R}^6_{3-n}\text{SiOSiR}^6_{3-n}\text{R}^4_n$  (disiloxane) or  $\text{R}^4_n\text{R}^6_{3-n}\text{SiNHSiR}^6_{3-n}\text{R}^4_n$  (disilazane) where  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  are, independently, linear or branched alkyl groups, for example C1 to C12 alkyl groups, or aryl groups, for example C6 to C12 aryl groups, X is a halogen such as Cl and n is 1, 2 or 3. The step of reacting with the inorganic substrate may be performed before, during or after the step of coupling the chiral bisoxazoline to the inorganic substrate. Thus the hydrophobing agent may be reacted with the inorganic substrate in a separate step before or after the coupling step, or the hydrophobing agent may be mixed with the chiral bisoxazoline to form a coupling mixture, and the coupling mixture then exposed to the inorganic substrate. Alternatively, an inorganic substrate having hydrophobic groups may be used in the process.

The inorganic substrate may be as described for the first aspect of the invention. For example it may be mesoporous silica, such as MCF.

The present invention also provides a heterogeneous chiral catalyst precursor when made by the process of the third aspect of the invention.

In a fourth aspect of the invention there is provided a process for making a heterogeneous chiral catalyst comprising making a heterogeneous chiral catalyst precursor according to the process of the third aspect of the invention and treating the heterogeneous chiral catalyst precursor with a metal species. The metal species may be any suitable catalytic metal species that is capable of being complexed to a bisoxazoline species. The metal species may be for example Cu(I), Cu(II), Mg(II) or Pd(II), or some other metal species.

In one embodiment the metal species is Cu(I).

In a fifth aspect of the invention there is provided a process for making a heterogeneous chiral catalyst comprising:

- complexing a chiral bisoxazoline with a metal species to form a complexed chiral bisoxazoline; and
- coupling the complexed chiral bisoxazoline to an inorganic substrate.



The chiral bisoxazoline may have any one of structures IIa to IIf, and may be as described earlier. The metal species and the inorganic substrate may be as described earlier. The complexed chiral bisoxazoline may be capable of functioning as a catalyst.

In a sixth aspect of the invention there is provided a heterogeneous chiral catalyst when made by the process of the fourth or fifth aspect of the invention.

In a seventh aspect of the invention there is provided a method for catalysing reaction of a starting material to a product comprising exposing the starting material to a heterogeneous chiral catalyst according to the invention. The method may also comprise exposing the starting material to a reagent. Examples of reactions which may be catalysed according to this aspect include asymmetric cyclopropanation, ene-reaction, Diels-Alder reaction, allylic substitution, aziridination reactions, Mukaiyama aldol reaction or new asymmetric reactions such as enantioselective Henry reaction or enantioselective conjugate addition of carbamates for the synthesis of  $\beta$ -amino acids.

The invention also provides a product of a reaction that has been catalysed by a heterogeneous chiral catalyst according to the invention. An example of such a product is an asymmetric substituted cyclopropane when made by the method of the seventh aspect of the invention.

#### Brief Description of the Figures

Preferred embodiments of the present invention will now be described, by way of example only, with reference to the accompanying figures, wherein:

Figure 1 shows a scheme for making a chiral bisoxazoline which may be used for making a heterogeneous chiral catalyst according to the present invention; and

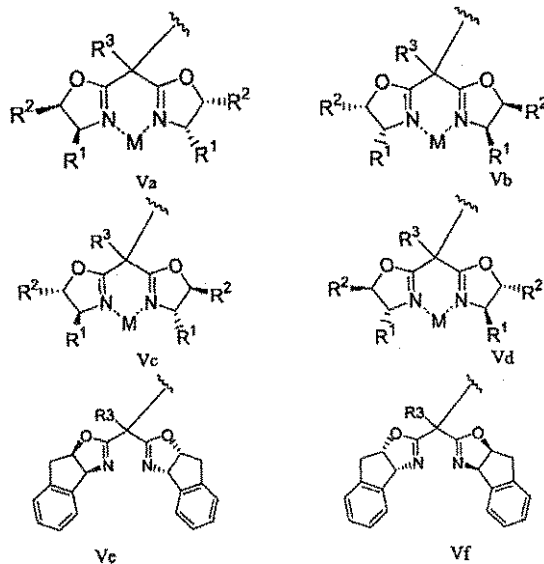
Figure 2 shows a scheme for making a heterogeneous chiral catalyst according to the present invention.

#### Detailed Description of the Preferred Embodiments

The present invention is based on the surprising and unexpected finding that chiral bisoxazolines synthesized with one methyl substituent at the carbon bridge, when covalently immobilised onto mesoporous silica supports, provides greatly improved enantioselectivity and reactivity.

A general formula for a typical heterogeneous chiral catalyst according to the invention is given by structure III: G-T-S, where G is one of structures Va to Vf shown

below. It may be prepared either by reacting a metal species with a heterogeneous chiral catalyst precursor comprising a bisoxazoline of structure I coupled to an inorganic substrate, or by coupling a complexed chiral bisoxazoline of structure IV: G-T<sup>+</sup> to a suitable inorganic substrate, where G is one of structures Va to Vf shown below



Compounds with structures I, III and IV may be (+) or (-) isomers.

In structures I to IV:

R<sup>1</sup> may be a bulky group, and may be sufficiently bulky that, when complexed with a metal species capable of catalysing a chemical reaction, the reaction is capable of generating a chiral product. The chiral product may have an enantiomeric excess of greater than about 10%, or greater than about 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, 99.75 or 99.9%. R<sup>1</sup> may be an alkyl group, for example a C1 to C12 alkyl group, or an aryl group, an alkylaryl group or an arylalkyl group, for example a C6 to C12 aryl group or a C7 to C12 arylalkyl or alkylaryl group. The alkyl group may have between about 1 and 12 carbon atoms, or between about 1 and 6, 1 and 4, 3 and 12, 6 and

12 or 4 and 8 carbon atoms, and may have 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 carbon atoms, or more than 12 carbon atoms. The aryl group may have between 6 and 12 carbon atoms, or between 6 and 9, 9 and 12 or 8 and 10 carbon atoms, and may have 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 carbon atoms, or more than 12 carbon atoms. The alkylaryl or arylalkyl group may have between 7 and 12 carbon atoms, or between 9 and 12, 7 and 9 or 9 and 12 carbon atoms, and may have 7, 8, 9, 10, 11 or 12 carbon atoms, or more than 12 carbon atoms. If  $R^1$  is alkyl it may be straight chain or branched chain or may be alicyclic. It may for example be isopropyl, isobutyl, *t*-butyl, neopentyl, isopentyl, cyclohexyl, cyclopentyl, norbornyl, adamantyl or some other suitable group. If  $R^1$  is aryl, it may be phenyl, biphenyl, naphthyl, and may be a substituted aryl, for example alkylphenyl (e.g. benzyl, *t*-butylphenyl).  $R^1$  may also be a heterocyclic group, or a substituted heterocyclic group. The carbon atoms attached to the  $R^1$  groups may be the same chirality, and may be both (S) or both (R).

$R^2$  may be hydrogen or it may be an alkyl group, for example a C1 to C12 alkyl group, or an aryl group, for example a C6 to C12 aryl group, or it may be some other group.  $R^2$  may be a bulky group or a non-bulky group, and in addition to the examples described for  $R^1$  may also be *n*-alkyl with a chain length of between 1 and 12 carbon atoms or more, for example methyl, ethyl, propyl, butyl, *t*-butyl, benzyl or phenyl.

$R^1$  and  $R^2$  may be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a cyclic structure, for example a C5-C7 cyclic structure. They may for example form a benzocyclopentyl structure, such as in structure 1e or 1f. Other suitable cyclic structures may include, for example, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, benzocyclohexyl, naphthocyclopentyl or naphthocyclohexyl.

Each of the carbon atoms to which  $R^1$  and  $R^2$  are attached may also, independently, have a hydrogen atom, or an alkyl group, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl or butyl group, attached thereto, or may have some other suitable group attached thereto. Thus for example the carbon to which  $R^1$  is attached may also have a methyl group attached thereto and the carbon to which  $R^2$  is attached may also have a hydrogen atom attached thereto, or the carbon to which  $R^1$  is attached may also have a hydrogen atom attached thereto and the carbon to which  $R^2$  is attached may also have a methyl group attached thereto, or both the carbon atom to which  $R^1$  is attached and the carbon atom to

10

which  $R^2$  is attached may have methyl groups attached thereto, or both the carbon atom to which  $R^1$  is attached and the carbon atom to which  $R^2$  is attached may have hydrogen atoms attached thereto.

$R^3$  may be an alkyl group, for example a C1 to C12 alkyl group, or an aryl group, for example a C6 to C12 aryl group, or it may be some other group.  $R^2$  may be a bulky group or a non-bulky group, and in addition to the examples described for  $R^1$  may also be *n*-alkyl with a chain length of between 1 and 12 carbon atoms or more, for example methyl, ethyl, propyl, or butyl.

T is a tether group for coupling to the inorganic substrate. T may comprise a coupling group for coupling to the inorganic substrate and a linker group for linking the coupling group to the  $CR^3$  group. The coupling group may be any suitable group for coupling to the inorganic substrate, and may for example comprise a silicon atom. It may be  $SiR^4_2$ ,  $Si(OR^5)_2R^4$ , or  $Si(OR^5)_2$ , wherein  $R^4$  and  $R^5$  may independently be as described for  $R^2$  above. For example the coupling group may be  $Si(OMe)_2$ ,  $SiMe(OMe)$ ,  $Si(OEt)_2$ ,  $SiMe(OEt)$  or  $SiEt(OEt)$ . The linker group may be an alkylene group  $[-(CH_2)_n-]$  or an arylene group, and may comprise between 1 and 12 carbon atoms. If the linker group is an alkylene group it may be linear, branched or cyclic, and may have between 1 and 12, 1 and 10, 1 and 8, 1 and 6, 1 and 4, 2 and 12 or 6 and 12 carbon atoms, and may have 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 carbon atoms. It may be for example methylene, 1,2-ethanediyl, 1,3-propanediyl, 1,4-butanediyl, 1,5-pentanedyl, 1,6-hexanedyl, 1-methyl-1,5-pentanedyl, 2-methyl-1,5-pentanedyl, 1,4-cyclohexanedyl or some other alkylene or cycloalkylene group. If the linker is an aryl group it may be monocyclic or polycyclic, and may be for example phenylene, biphenylene or naphylene, e.g.  $[-CH_2C_6H_4-(CH_2)_n-]$ . Alternatively it may be ether  $[-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-]$ , carbamate  $[-(CH_2)_n-OC(O)NH-(CH_2)_m-]$  or amide  $[-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_m-]$ , or some other suitable group. In the above formulae, *n* and *m* may independently be between about 1 and 12, and may be between 1 and 10, 1 and 8, 1 and 6, 1 and 4, 4 and 12, 6 and 12 or 4 and 8, and may independently be 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12.

T' is a group capable of coupling to the inorganic substrate. T' may comprise a coupling portion capable coupling to the inorganic substrate and a linker group for linking the coupling group to the  $CR^3$  group. T' may form tether group T (as described

above) on coupling with the inorganic substrate. The coupling portion may be capable of producing the coupling group described in the first aspect on reacting with the inorganic substrate. It may be  $\text{Si}(\text{OR}^5)(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{Si}(\text{OR}^5)_2\text{R}^4$ , or  $\text{Si}(\text{OR}^5)_3$ , wherein  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^5$  are as described above. For example it may be  $\text{Si}(\text{OMe})_3$ ,  $\text{SiMe}(\text{OMe})_2$ ,  $\text{Si}(\text{OEt})_3$ ,  $\text{SiMe}(\text{OEt})_2$  or  $\text{SiEt}(\text{OEt})_2$ . The linker group may be as described above.

M may be a metal species and may be a catalytic metal species. It may be capable of complexing with the bisoxazoline group of structure I. It may be electrically neutral or it may be an ion, such as a positive ion. It may have a charge of 1, 2, 3 or 4. It may be for example Cu(I), Cu(II), Mg(II) or Pd(II) or some other metal species.

S is an inorganic substrate. The inorganic substrate may be porous, and may be mesoporous. It may have pores with diameter between about 2 and 50nm. The pores may be between about 2 and 40, 2 and 30, 2 and 20, 2 and 10, 10 and 50, 20 and 50, 30 and 50, 5 and 50, 5 and 20 or 10 and 20nm, and may be about 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 or 50nm in diameter. The inorganic substrate may be particulate, for example microparticulate or nanoparticulate, and may have a particle size between about 100nm and 200 microns. The particle size may be between about 500nm and 200 microns, or between about 1 and 200, 10 and 200, 50 and 200, 100 and 200, 1 and 100, 1 and 50 or 1 and 10 microns or between about 100nm and 100 microns, 100nm and 10 microns, 100nm and 1 micron or 500nm and 1 micron, and may be about 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 or 900 microns, or about 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 or 200 microns. The particle size distribution may be narrow, or it may be broad. The inorganic substrate may comprise a ceramic, or a metal oxide or a mixed metal oxide. The metal may be for example titanium, silicon, germanium, aluminium or some similar metal. The inorganic substrate may be silica, and may be mesoporous silica. It may in particular be siliceous microcellular foam (MCF). MCF is a suitable substrate since it has large surface area, interconnected large pores and easy control of the pore size. The inorganic substrate may comprise a silica foam according to the copending application entitled "Mesocellular Foam Particles". The inorganic substrate should be capable of coupling with the coupling portion. Alternatively the inorganic substrate may be a metal, for example a noble metal eg gold, platinum or palladium. In this case the coupling portion may be capable of

coupling with a noble metal. It may for example be a thiol or a disulfide. The metal may be finely porous, microporous, particulate or nanoporous. It may have pores between about 1 and 100nm or between 1 and 50, 1 and 20, 1 and 10, 1 and 5, 5 and 100, 20 and 100, 50 and 100, 5 and 50 or 10 and 50nm, and may have pores about 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 or 100nm.

Substrate S may be hydrophobic. It may be hydrophobed by reacting the inorganic substrate with a hydrophobing agent. The hydrophobing agent may be an alkyl silane of structure  $\text{SiR}_n(\text{OR})_{4-n}$  (an alkyl alkoxy silane) or  $\text{SiR}_n(\text{X})_{4-n}$  (an alkyl halosilane), as described earlier, or it may be a disiloxane or disilazane, for example hexamethyldisiloxane or hexamethyldisilazane. The step of hydrophobing may generate hydrophobic groups on the substrate. The hydrophobic groups may be trialkylsilyl groups, or dialkylalkoxy groups or some other hydrophobic groups, and may be for example trimethylsilyl groups. The step of reacting with the inorganic substrate may be performed before, during or after the step of coupling the chiral bisoxazoline to the inorganic substrate. Thus the hydrophobing agent may be reacted with the inorganic substrate in a separate step before the coupling step, or the hydrophobing agent may be mixed with the chiral bisoxazoline to form a coupling mixture, and the coupling mixture then exposed to the substrate. There may be between about 0.2 and 2mmol hydrophobic groups per gram of inorganic substrate, or between about 0.2 and 1.5, 0.2 and 1, 0.2 and 0.5, 0.5 and 2, 1 and 2 or 0.5 and 1.5mmol/g hydrophobic groups, and may be about 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 or 2mmol hydrophobic groups per gram of inorganic substrate, or may be more than 2mmol hydrophobic groups per gram of inorganic substrate.

The inventors have found that when an inorganic substrate is used that has not been hydrophobed, the resulting catalyst produced lower enantiomeric excess than when an at least partially hydrophobed inorganic substrate is used. Thus the level of hydrophobic groups should be sufficient to generate a catalyst capable of catalysing a reaction with high enantiomeric excess, or with a desired level of enantiomeric excess.

In the present invention, there may be a high loading of bisoxazoline groups on the inorganic substrate. There may be between about 0.01 and 1mmol/g, or between about 0.05 and 1, 0.1 and 1, 0.2 and 1, 0.5 and 1, 0.01 and 0.5, 0.01 and 1, 0.1 and 0.5 or

0.2 and 0.5mmol/g, and may be about 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 or 1mmol/g.

The heterogeneous chiral catalyst of the present invention may be used to catalyse chemical reactions and may catalyse production of chiral products. A starting material for a chemical reaction may be exposed to the catalyst. The starting material may be in solution in a solvent. The reaction may be conducted at low temperature, ambient temperature or elevated temperature, and may be at between about 0 and 100°C, or between about 0 and 50, 0 and 20, 0 and 10, 10 and 100, 25 and 100, 50 and 100, 10 and 50 or 20 and 50°C, and may be at about 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 or 100°C, or may be greater than about 100°C or less than about 0°C. The catalyst may be combined with the starting material or the solution, and may be mixed, stirred, shaken or otherwise agitated with the starting material or the solution. Alternatively the starting material or solution may be passed through the catalyst, whereby the catalyst is constrained in a housing, for example an HPLC column housing, a column housing or some other housing. In this case the reaction may be conducted at high pressure, and the starting material may be passed through the catalyst at high pressure. The high pressure may be between about 1 and 200 atmospheres, or between about 1 and 100, 1 and 50, 1 and 20, 1 and 10, 10 and 200, 50 and 200, 100 and 200, 150 and 200, 10 and 100 or 50 and 100 atmospheres; and may be about 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 or 200 atmospheres, or may be at some other pressure. Different optical isomers of the heterogeneous chiral catalyst may catalyse production of chiral products with opposite chirality. The heterogeneous chiral catalyst may be separated from a reaction mixture, for example by one or more of filtration, settling, decanting or centrifuging. It may then be washed and or dried. It may be reused in subsequent reactions, and may be reused multiple times, for example 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 or more than 10 times.

#### Example

The present invention will now be described with reference to a specific example, which should not be construed as in any way limiting the scope of the invention.

In this example, a chiral bisoxazoline with one methyl substituent at the carbon bridge was immobilized onto a mesoporous silica support. Surprisingly, the resulting BOX-Cu(I) catalyst showed very high enantioselectivity and reactivity for the asymmetric cyclopropanation of styrene.

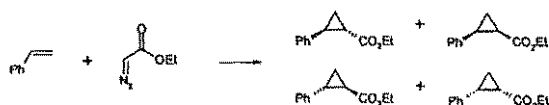
Chiral bisoxazolines were immobilized onto mesoporous solids by one linker group. In order to achieve this, bisoxazoline 2 was synthesized with one methyl substituent at the carbon bridge (Figure 1).

This bisoxazoline ligand was then modified to obtain a trimethoxysilane group (Figure 2). Bisoxazoline 2 was reacted with MeLi to give a lithiated product, which was reacted with 3-iodopropyltrimethoxysilane to give silane-modified bisoxazoline. The modified bisoxazoline 3 was easily anchored onto siliceous mesocellular foam (MCF) with a high loading (0.26 mmol/g) (Figure 2).

The surface of MCF was partially modified with TMS (trimethylsilyl) groups before immobilization of bisoxazolines. HMDS (hexamethyldisiloxane) (0.4 mmol) was added to MCF (1.0 g) in toluene to produce TMS-modified MCF (0.8 mmol/g). This modification not only allowed for the uniform immobilization of bisoxazolines on the MCF surface, but also provided for ease of control in the amount of ligand loaded.

The heterogenized bisoxazoline formed a bisoxazoline-copper (I) complex by reaction with copper (I) triflate. The resulting heterogenized catalyst was examined for the asymmetric cyclopropanation of styrene (see Table 1). The MCF-supported bisoxazoline-copper (I) complex 5:CuOTf provided excellent enantioselectivity and reactivity. The catalyst offered 95% ee for trans isomer and 91% ee for cis isomer. The heterogenized catalyst was recycled four times without loss of enantioselectivity and reactivity. Even with a very small amount of heterogenized catalysts (0.2 mol%), high enantioselectivity (95% ee for trans isomer) and reactivity were attained. The inventors believe that this system is the best silica-supported bisoxazoline catalyst yet developed.

Table 1. Asymmetric cyclopropanation of styrene by 5:CuOTf.<sup>a</sup>





Catalyst	Run #	Catalyst (mol%)	Styrene/EDA	% Conversion <sup>b</sup>	Trans/Cis <sup>b</sup>	% ee Trans <sup>c</sup>	% ee Cis <sup>c</sup>
S:CuOTf	1	2	1.2	100	65/35	95	92
	2	2	1.2	100	65/35	95	91
	3	2	1.2	100	65/35	95	91
	4	2	1.2	100	64/36	94	90
	5	2	1.2	100	64/36	95	89
S:CuOTf	1	0.2	1.2	100	66/35	94	91

<sup>a</sup>All reactions were carried out under argon. <sup>b</sup>Determined by GC. <sup>c</sup>Determined by GC with a Chiralcel-8 column.

In conclusion, chiral oxazoline ligands were effectively immobilized onto mesoporous silica supports. The heterogenized catalyst showed high enantioselectivity and reactivity for asymmetric cyclopropanation of styrene. It was also successfully recycled four times, without losing any enantioselectivity and reactivity. This immobilization method can be widely applied to other types of chiral bisoxazolines. The immobilized chiral bisoxazoline catalysts are expected to show high enantioselectivity for various asymmetric reactions.

#### Experimental Details

##### Synthesis of bisoxazoline with one methyl group at the carbon bridge (bisoxazoline 2)

Dimethyl methylmalonate (1.78 g, 12.2 mmol) and (S)-tert-leucinol (3.0 g, 25.6 mmol) were heated to 90°C under an argon flow, which removed the methanol generated during the reaction. After 12 hr, white solids were obtained. To remove the remaining reactants, high vacuum was applied at 60°C. Dihydroxymethylmalonodiamide 1 (3.27 g, 10.37 mmol) was obtained with a high yield (85%). A 100-ml Schlenk flask was charged with dihydroxymethylmalonodiamide 1 (2.87 g, 9.08 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (0.12 g, 0.99 mmol), and 40 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Triethylamine (6 ml, 43.5 mmol) was then added. A solution of p-toluenesulfonic chloride (3.77 g, 19.8 mmol) in 10 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added. The resulting bright yellow solution was stirred at room temperature for 27 hr. It was diluted with 20 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and washed with saturated NH<sub>4</sub>Cl. The aqueous layer was back-extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). The combined organic extracts were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous layer was back-extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x

16

30 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated in vacuum. The concentrated liquors were purified by flash chromatography to give the product referred to here as bisoxazoline 2 (2.03 g, 7.26 mmol, 80% yield).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.17 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.54 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 1.48 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.881 (s, 9H), 0.878 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.5, 165.3, 75.5, 68.9, 34.0, 33.8, 25.7, 25.6, 15.2. Elemental analysis of  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ : calculated = C, 68.53; H, 10.07; N, 9.99; found = C, 68.14; H, 10.22; N, 9.84.

*Immobilization of bisoxazoline 2 onto mesoporous silica*

$\text{MeLi}$  (0.516 ml, 1.6 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0.825 mmol) was added into a solution of bisoxazoline 2 (0.21 g, 0.75 mmol) in 10 ml of THF at  $-50^\circ\text{C}$ . After stirring for 30 min, 3-iodopropyltrimethoxysilane (0.148 ml, 0.75 mmol) was added, and the solution was warmed to room temperature. After stirring for 2 days at room temperature, THF was evaporated and toluene was added. The toluene solution was added to MCF, which was partially modified by TMS using HMDS (0.4 mmol/g). The toluene suspension was then heated to  $90^\circ\text{C}$  with stirring for 1 day, and filtered. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2957, 1663, 1089, 842, 811, 460. Elemental analysis: found = C, 11.45; H, 2.25; N, 0.73. Loading of bisoxazoline: 0.26 mmol/g.

*Further protection of MCF-supported bisoxazoline with HMDS*

MCF-supported bisoxazoline was degassed at  $80^\circ\text{C}$  overnight. HMDS was then added to the solid under vacuum. The flask was then cooled down using liquid  $\text{N}_2$  under vacuum. It was then sealed and warmed to room temperature. The flask was then placed in an oven at  $75^\circ\text{C}$  for 5 hr. After the reaction, excess HMDS was removed under vacuum.

*Cyclopropanation of styrene by MCF-supported bisoxazoline*

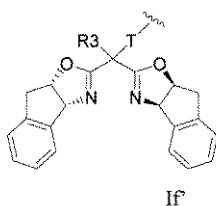
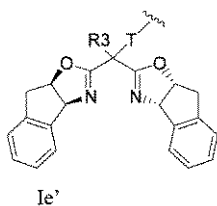
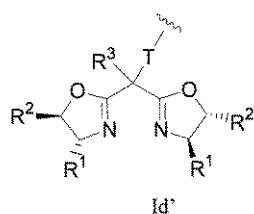
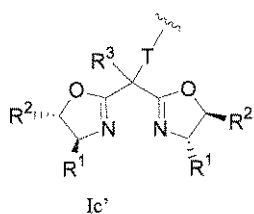
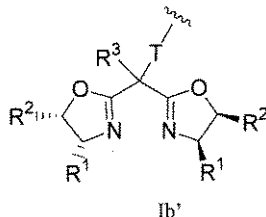
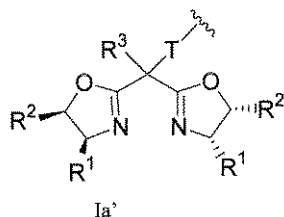
$(\text{CuOTf})_2$  toluene (0.011 mmol) or  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (0.022 mmol) was added to the MCF-immobilized bisoxazoline (0.022 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). The mixture was stirred at room temperature for 5 days. In the case of  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , diazoacetate (0.015 mmol) was added to reduce copper. After the addition of styrene (153  $\mu\text{l}$ , 1.32 mmol), a solution of ethyl diazoacetate (1.1 mmol, diluted with 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) was added over 2 hr using a syringe pump. The mixture was then stirred for 1 hr and centrifuged. The solution

17

portion was collected, and the trans/cis ratio and yield were determined by gas chromatography (GC). The enantiomeric excess was determined by GC using a Cyclodex-B column. The precipitate was then washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) and centrifuged three times. The recovered catalyst was used as the starting material for further experiments.

**Claims:**

1. A heterogeneous chiral catalyst comprising a chiral bisoxazoline group coupled to a hydrophobic inorganic substrate wherein the number of hydrophobic groups is between 0.2 and 2mmol per gram of inorganic substrate, said bisoxazoline group being complexed to a Cu(I) ion wherein the chiral bisoxazoline group has a structure selected from the group consisting of Ia', Ib', Ic', Id', Ie' and If'



wherein

R<sup>1</sup> is a bulky group and R<sup>2</sup> is selected from the group consisting of hydrogen, an alkyl group, an aryl group, an arylalkyl group and an alkylaryl group, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, taken together with the carbon atoms to which they are attached, form a cyclic structure,

R<sup>3</sup> is selected from the group consisting of an alkyl group, an aryl group, an arylalkyl group and an alkylaryl group,

T is a tether group for coupling to the inorganic substrate, wherein the tether group comprises a coupling group for coupling to the inorganic substrate and a

linker group for linking the coupling group to the CR<sup>3</sup> group, and wherein the coupling group comprises a silicon atom and the linker group is of formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, where n is 1-12, and

each of the carbon atoms to which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are attached also, independently, has a hydrogen atom or an alkyl group attached thereto.

2. The catalyst of claim 1 wherein the chiral bisoxazoline group is coupled to the inorganic substrate by a single tether group.

3. The catalyst of claim 1 or claim 2 wherein the bisoxazoline is covalently bonded to the inorganic substrate.

4. The catalyst of any preceding claim wherein R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of an alkyl group, an aryl group, an arylalkyl group and an alkylaryl group.

5. The catalyst of any preceding claim wherein R<sup>1</sup> is *t*-butyl, R<sup>2</sup> is hydrogen and R<sup>3</sup> is methyl.

6. The catalyst of any preceding claim wherein the linker group is selected from the group consisting of an alkylene group, an arylene, an alkylarylene group and an arylalkylene group.

7. The catalyst of any preceding claim wherein the linker group is -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-.

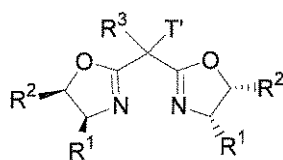
8. The catalyst of any one of claim 1 to 7 wherein the inorganic substrate is porous.

9. The catalyst of any one of claims 1 to 8 wherein the inorganic substrate is mesoporous.

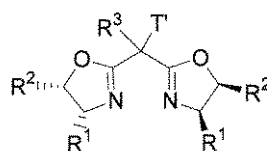
10. The catalyst of any one of claims 1 to 9 wherein the inorganic substrate comprises silica.

11. The catalyst of any preceding claim wherein the hydrophobic groups are trimethylsilyl groups.

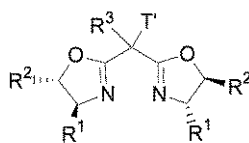
12. A process for making a heterogeneous chiral catalyst comprising coupling a chiral bisoxazoline to a hydrophobic inorganic substrate wherein the number of hydrophobic groups is between 0.2 and 2mmol per gram of inorganic substrate and complexing the chiral bisoxazoline to Cu(I) wherein the chiral bisoxazoline has a structure selected from the group consisting of IIa, IIb, IIc, IId, IIe and IIf



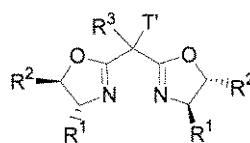
IIa



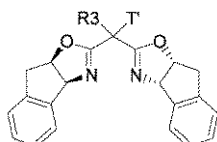
IIb



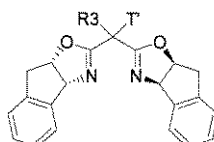
IIc



IIId



IIe



IIIf

wherein  $R^1$  is a bulky group and  $R^2$  is selected from the group consisting of hydrogen, an alkyl group, an aryl group, an arylalkyl group and an alkylaryl group, or  $R^1$  and  $R^2$ , taken together with the carbon atoms to which they are attached, form a cyclic structure,

$R^3$  is selected from the group consisting of an alkyl group, an aryl group, an arylalkyl group and an alkylaryl group, and

$T'$  is a group capable of coupling to the inorganic substrate wherein the tether group comprises a coupling group for coupling to the inorganic substrate and a linker group for linking the coupling group to the  $CR^3$  group, and wherein the coupling group comprises a silicon atom, and the linker group is of formula  $-(CH_2)_n-$ , where  $n$  is 1-12.

13. The process of claim 12 wherein said coupling is through a single tether group.

14. The process of claim 12 or 13 wherein  $R^1$  is selected from the group consisting of an alkyl group, an aryl group, an arylalkyl group and an alkylaryl group.

15. The process of any one of claims 12 to 14 wherein  $R^1$  is *t*-butyl,  $R^2$  is hydrogen,  $R^3$  is methyl and  $T'$  is trimethoxysilylpropyl.

16. The process any one of claims 12 to 15 additionally comprising reacting an inorganic substrate with a hydrophobing agent to produce the hydrophobic inorganic substrate.

17. The process of claim 16 wherein the hydrophobing agent is selected from the group consisting of a silane and a siloxane.

18. The process of any one of claims 12 to 17 wherein the hydrophobic inorganic substrate is hydrophobic mesoporous silica.

19. A method for catalysing reaction of a starting material to a product comprising exposing the starting material to the heterogeneous chiral catalyst according to any one of claims 1 to 11 comprising a chiral bisoxazoline group coupled to a hydrophobic inorganic substrate.

20. The method of claim 19 wherein the reaction is an asymmetric cyclopropanation.

21. The method of claim 19 or 20 which produces a product with enantiomeric excess greater than about 90%.

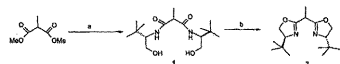
**(57) Abstract:** The present invention describes a heterogeneous chiral catalyst comprising a heterogeneous chiral catalyst precursor complexed with a metal species. The precursor comprises a chiral bisoxazoline group coupled to an inorganic substrate. The heterogeneous chiral catalyst may be capable of catalysing a chemical reaction, for example cyclopropanation, and the chemical reaction may be capable of generating a chiral product.

WO 2006/096131

1/1

PCT/SG2005/000072

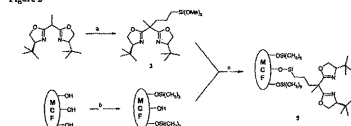
Figure 1



(a) (S)-tert-leucinol, 90°C

(b) p-toluenesulfonic chloride, triethylamine, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT

Figure 2



(a) Step 1: MeLi, Step 2: 3-iodopropyltriethoxysilane.

(b) HMDS.

(c) Toluene, 90°C.