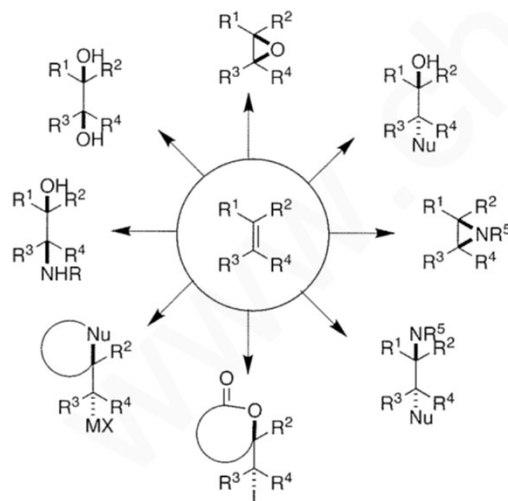


Ossidazione di olefine

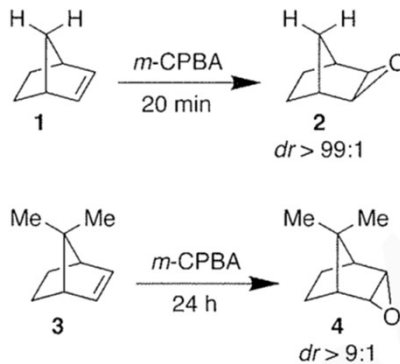


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

1

Epossidazione

Buona risposta a fattori sterici - stereoselezione



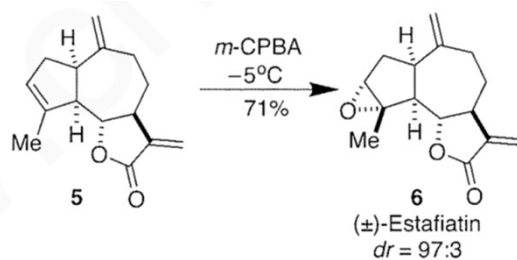
H.C. Brown et al JACS **1970**, *92*, 6914

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

2

Epossidazione

Buona risposta a fattori sterici – chemo e stereoselezione



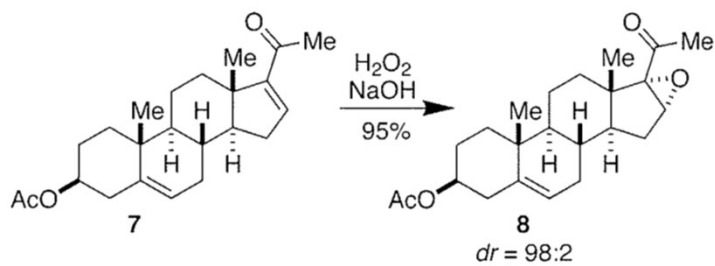
M. Vanderwalle et al *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3049

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

3

Epossidazione

Buona risposta a fattori sterici – chemo e stereoselezione



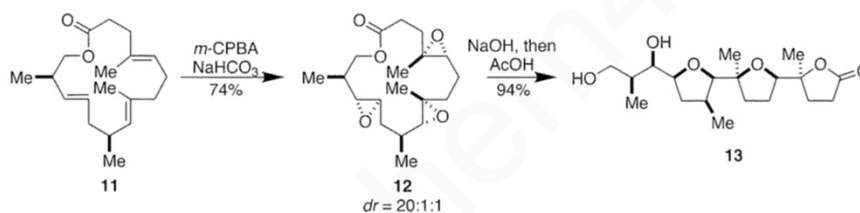
JACS **1956**, *78*, 1738

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

4

Epossidazione

Buona risposta a fattori sterici – chemo e stereoselezione



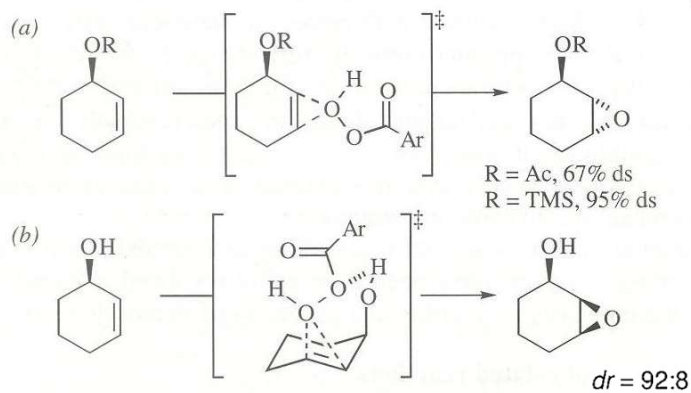
W. C. Still et al *JACS* **1986**, *108*, 2105

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

5

Epossidazione

Controllo del substrato – *directing groups*

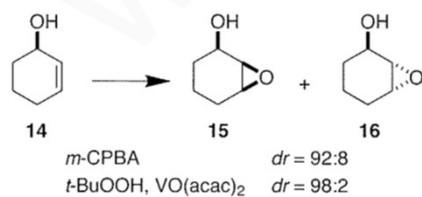


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

6

Epossidazione

Controllo del substrato - ossidante



	k_{rel}	
	m-CPBA	t-BuOOH VO(acac) ₂
<chem>C1=CCCCC1</chem>	1.00	1.00
<chem>C1=CC(O)CCC1</chem>	0.55	>200
<chem>C1=CC(OAc)CCC1</chem>	0.46	-
<chem>C1=CC(O)CC1</chem>	0.42	10

Relative rates of epoxidation [3]

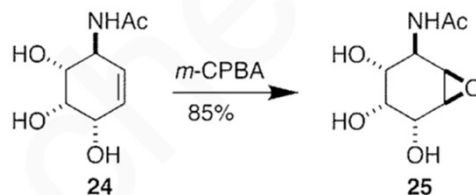
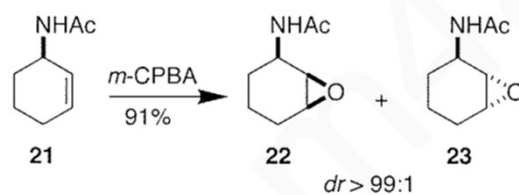
K. B. Sharpless et al *JACS* **1973**, *95*, 6136

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

7

Epossidazione

Controllo del substrato – acetammidi/alcoli allilici



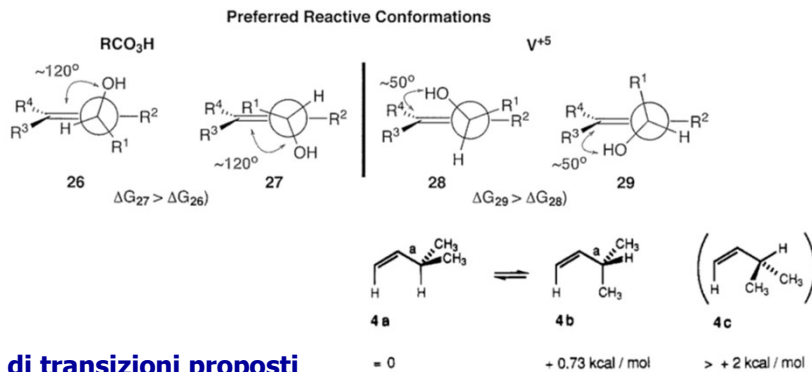
K. B. Myers et al *JACS* **1997**, *119*, 6469

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

8

Eossidazione

Controllo del substrato – alcoli allylici aciclici (Allylic Strain)



Stati di transizioni proposti

RCO_3H : preponderante 1-3 Allylic Strain

$V(V)/ROOOH$: preponderante 1-2 Allylic strain

K.B. Sharpless et al *Tetrahedron* **1979**, 20, 4733; *Aldrich Acta* 12, 63

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

9

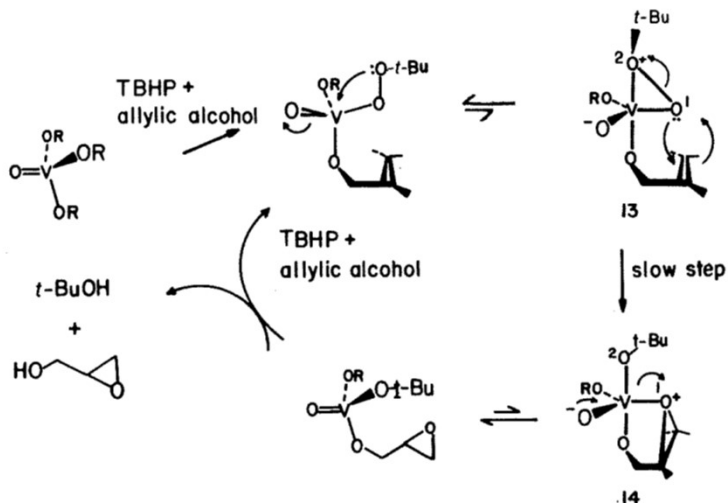
Table I. Stereochemistry of Epoxidation of Acyclic Allylic Alcohols.^a

Allylic alcohol		threo	erythro
	V^{+5} , TBHP MCPBA	 20 60	 80 40
	V^{+5} , TBHP MCPBA	 5 45	 95 55
	V^{+5} , TBHP MCPBA	 29 64	 71 36
	V^{+5} , TBHP MCPBA	 71 95	 29 5

^aFor the reaction conditions and for additional examples see ref. 13.

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

Scheme III. Possible Mechanism for the Vanadium-Catalyzed Epoxidations.

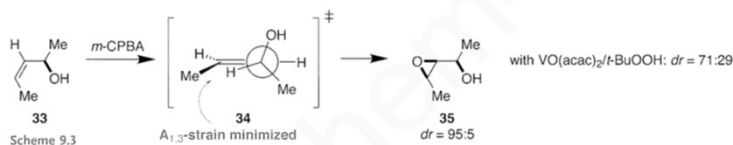


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

11

Epossidazione

Controllo del substrato – alcoli allilici aciclici

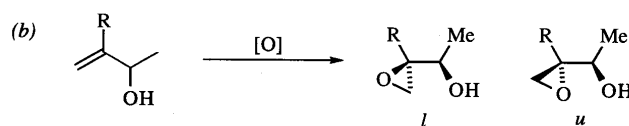
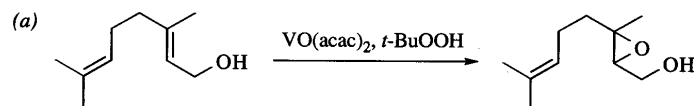


V(V): O-C-C=C angolo diedro 50° , $A_{1,2}$ minimo
mCPBA: O-C-C=C angolo diedro 120° , $A_{1,3}$ minimo

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

12

Epossidazione alcoli allilici

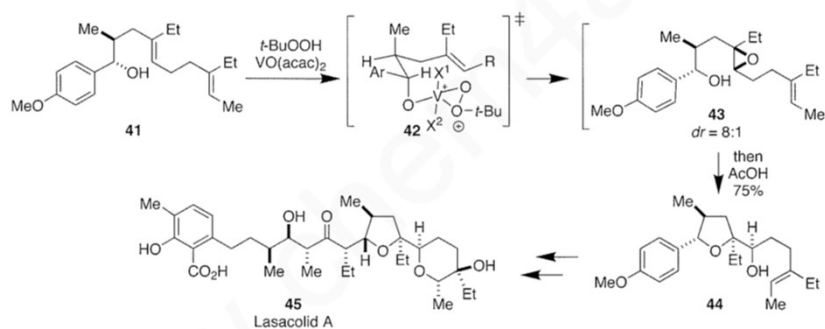


R	[O]	<i>l</i> : <i>u</i> ratio
H	<i>m</i> -CPBA	60 : 40
H	VO(acac) ₂ , <i>t</i> -BuOOH	20 : 80
CH ₃	<i>m</i> -CPBA	45 : 55
CH ₃	VO(acac) ₂ , <i>t</i> -BuOOH	5 : 95

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

13

Epossidazione Controllo del substrato – alcoli bis-omoallilici acidi

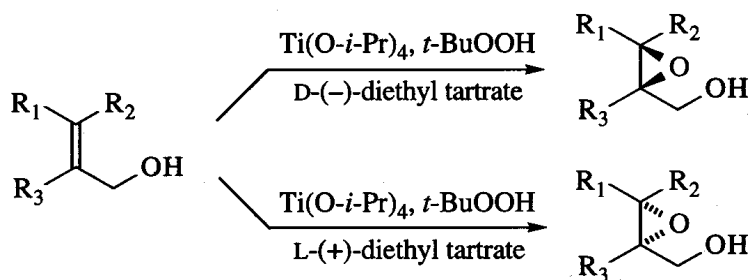


Y. Kishi et al *JACS* **1978**, *100*, 2933

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

14

Epossidazione Alcoli Allilici Stereoselettiva Reagente di Sharpless

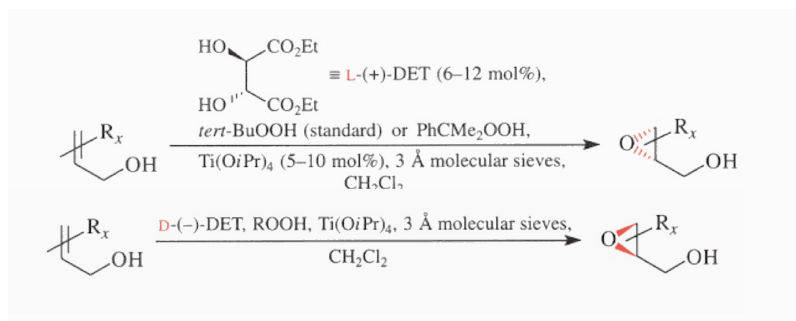


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

15

Epossidazione degli alcoli allilici – Reagente di Sharpless Reagente catalitico

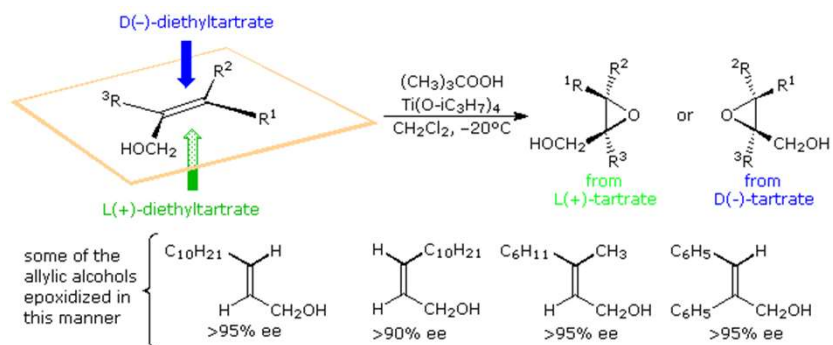
Ti(IV)/(+)-DET/*t*-BuOOH, setacci molecolari



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

16

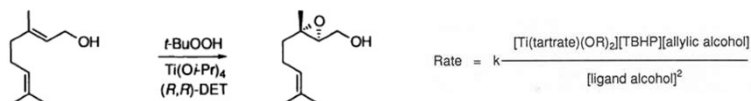
Regola Mnemonica - previsione della stereoselezione



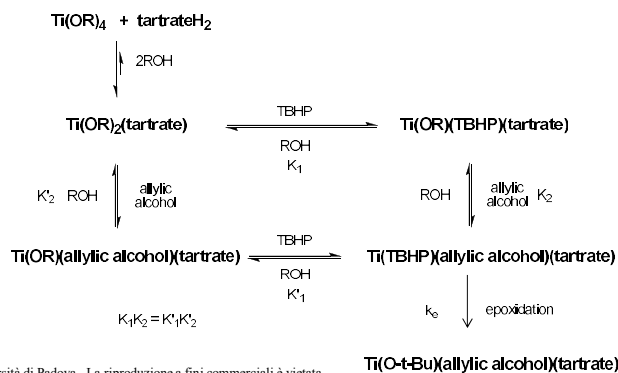
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

17

Sharpless asymmetric epoxidation of allylic alcohol



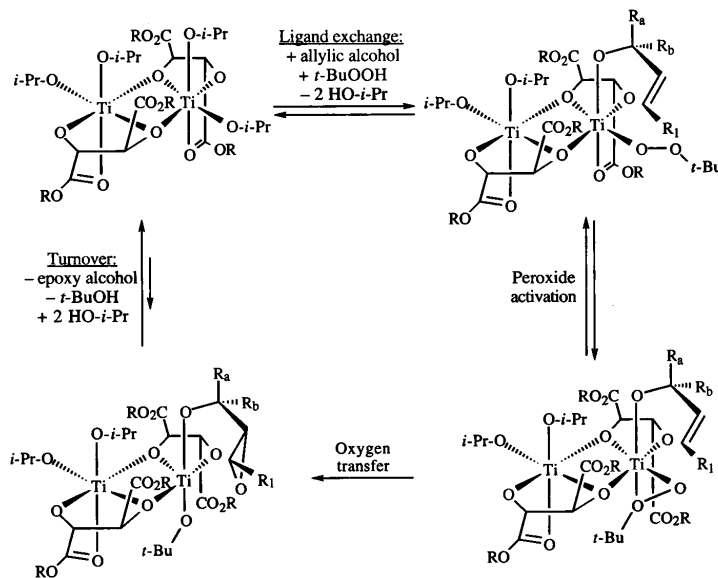
Ligand exchange pathway in the asymmetric epoxidation catalytic cycle



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

18

Meccanismo proposto



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

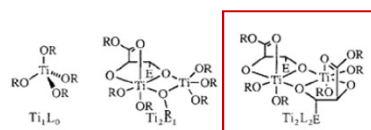
19

Sharpless asymmetric epoxidation of allylic alcohol

ligands rapidly exchange: mixture of complexes in solution, difficult to characterize

	L ₀	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅ → L _n
T ₁	T ₁ L ₀	T ₁ L ₁	T ₁ L ₂	T ₁ L ₃	T ₁ L ₄	T ₁ L ₅
T ₂	T ₂ L ₀	T ₂ L ₁	T ₂ L ₂	T ₂ L ₃	T ₂ L ₄	T ₂ L ₅
T ₃	T ₃ L ₀	T ₃ L ₁	T ₃ L ₂	T ₃ L ₃	T ₃ L ₄	T ₃ L ₅
T ₄	T ₄ L ₀	T ₄ L ₁	T ₄ L ₂	T ₄ L ₃	T ₄ L ₄	T ₄ L ₅
T ₅	T ₅ L ₀	T ₅ L ₁	T ₅ L ₂	T ₅ L ₃	T ₅ L ₄	T ₅ L ₅
T _n						

Speciation in solution of titanium/tartrate mixtures show the presence of three main complexes, with different catalytic performance:



Fraction in solution (%)	ca. 10	ca. 10	ca. 80
Relative epoxidation rate	1.4	1.0	3.6
Enantioselectivity	none	low	high

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

20

Ligand-Accelerated Catalysis

The search for new metal-catalyzed asymmetric reactions has provided some fascinating insights into the effects imposed on the metal catalysts by chiral ligands. A practical consequence is the discovery of **ligand-accelerated catalysis (LAC)**.

Thus, an existing catalyzed process is improved by the addition of a specific ligand, which leads to a faster "ligand-accelerated" reaction

D. J. Berrisford, C. Bolm, B.K. Sharpless, *ACIE* **1995**, *34*, 1059

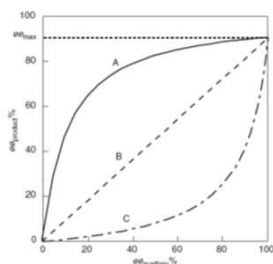


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

21

Nonlinear effects in catalysis

Formation of catalysts from a metallic precursor (M) and a chiral ligand, not enantiopure ($L_R + L_S$).



Chiral catalysts not enantiomerically pure and acting independently one from each other

$$ee_{\text{product}} = ee_{\text{max}} \times ee_{\text{auxiliary}}$$

ee_{max} = ee obtained with an enantiopure ligand

Deviations from linearity can occur : “nonlinear effects” (NLE)

Positive nonlinear effect [(+)-NLE] (curve A) products have a higher ee than expected (line B)

Negative nonlinear effect [(-)-NLE] (curve C), products have lower ee than expected (line B)

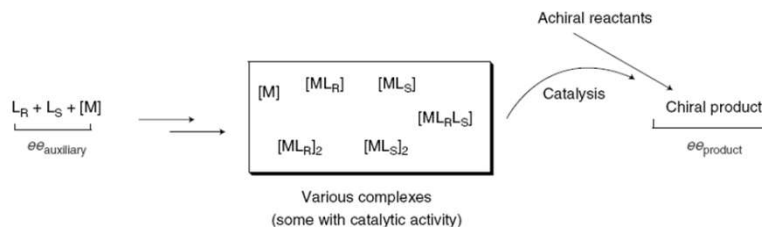
Asymmetric amplification or **asymmetric depletion** have been used as synonyms

22

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

A deviation from ideal behavior is consistent with the presence of additional interactions between the enantiomeric systems that generate diastereomeric species that are not present in the homochiral systems.

In the kinetic framework, the non-ideal behavior will introduce new reaction paths and may change the kinetics from those defined with the enantiopure catalysts



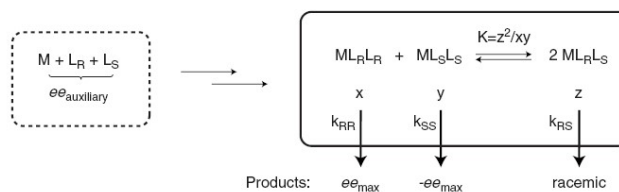
Simple cases : ML_2 Model or Reservoir Effect

The perturbation arises from the “heterochiral marriage” of the two enantiomeric auxiliaries, either inside or outside the catalytic cycle

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

23

Simple cases: ML_2 model



$$ee_{\text{product}} = ee_{\text{max}} ee_{\text{auxiliary}} (1 + \beta) / (1 + g\beta)$$

$\beta = z / (x + y)$ (relative amount of $ML_S L_R$)

$g = k_{RS} / k_{RR}$ (relative reactivity of $ML_S L_R$)

$K = z^2/xy$ $z = [ML_R L_S]$, $x = [ML_R L_R]$, $y = [ML_S L_S]$

$g = 1$ or $\beta = 0$ $(1 + \beta) / (1 + g\beta) = 1$

$g < 1$ $(1 + \beta) / (1 + g\beta) > 1$, (+)-NLE

$g > 1$ $(1 + \beta) / (1 + g\beta) < 1$ (-)-NLE

Generation of $ML_R L_R - ML_S L_S$ (homochiral); $ML_S L_R$ (heterochiral)

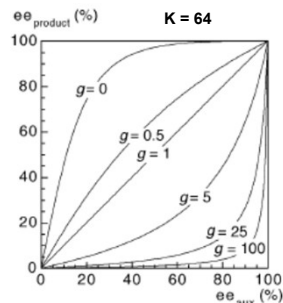
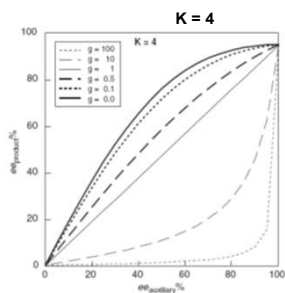
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

24

Simple cases: ML₂ model

$$ee_{\text{product}} = ee_{\text{max}} ee_{\text{auxiliary}} (1 + \beta) / (1 + g\beta)$$

$g = 1$ or $\beta = 0$ $(1 + \beta) / (1 + g\beta) = 1$
 $g < 1$ $(1 + \beta) / (1 + g\beta) > 1$, (+)-NLE
 $g > 1$ $(1 + \beta) / (1 + g\beta) < 1$ (-)-NLE



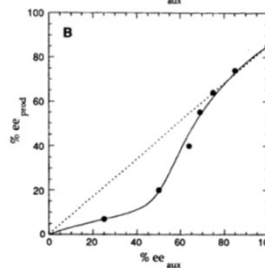
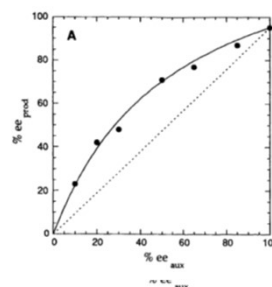
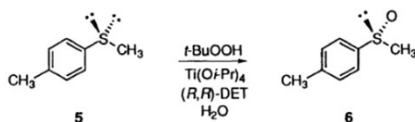
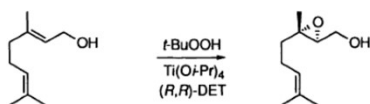
The size of the asymmetric amplification is regulated by the value of $(1 + \beta) / (1 + g\beta)$, which increases as K does

The more heterochiral catalyst (of the lowest possible reactivity) there is, the higher will be ee_{product}

25

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

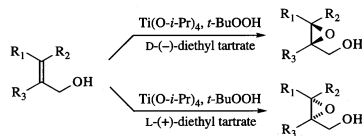
Simple cases: ML₂ model



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini

H.B. Kagan

Entry	Product	Tartrate	% Yield	% es	Ref.
1		(-)-DIPT	50-60	94-96	[21]
2		(+)-DET	85	97	[21]
3		(+)-DET	54	83	[22]
4		(+)-DIPT	63	>90	[21]
5		(+)-DET	88	97	[21]
6		(-)-DIPT	87	95	[23]

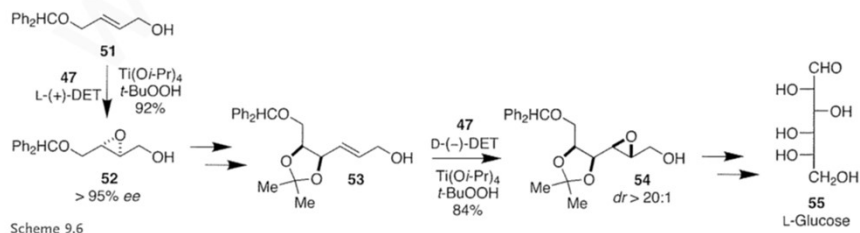


Entry	Product	Tartrate	% Yield	% es	Ref.
7		(+)-DET	77	96	[21]
8		(+)-DET	80	94	[10]
9		(+)-DET	95	95	[21]
10		(+)-DET	<i>not reported</i>	>95	[24]

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

27

Epossidazione stereoselettiva di Sharpless Sintesi degli L-esosi (L-glucosio)

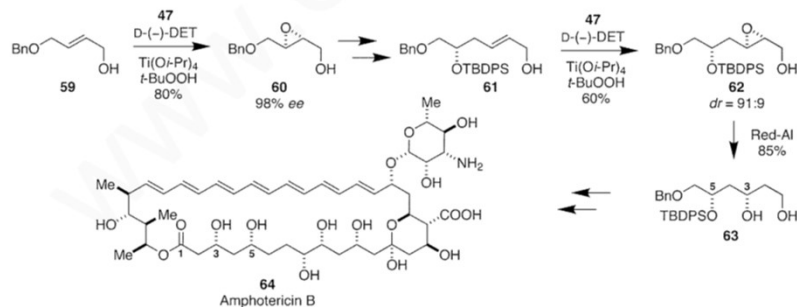


S. Masamune, K.B. Sharpless et al *JACS* **1982**, *104*, 6468

28

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

Epossidazione stereoselettiva di Sharpless Sintesi della Amphotericin B

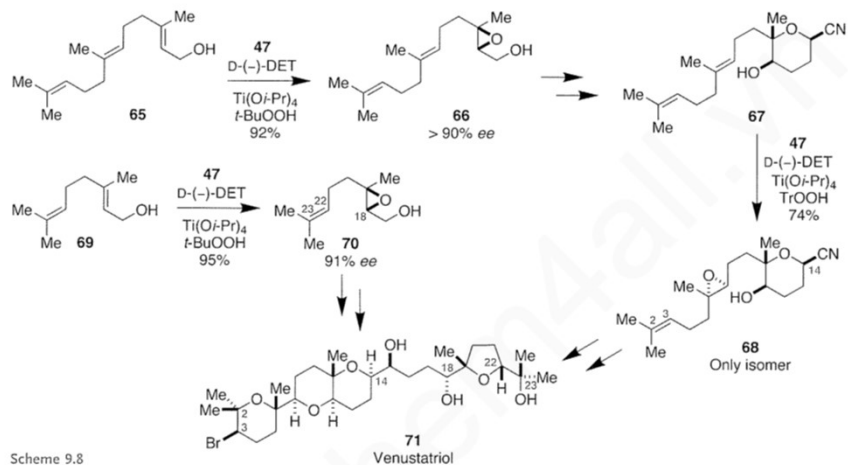


K.C. Nicolaou et al *JACS* **1988**, *110*, 4672, 4685, 4696

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

29

Epossidazione stereoselettiva di Sharpless Sintesi del Venustratriol



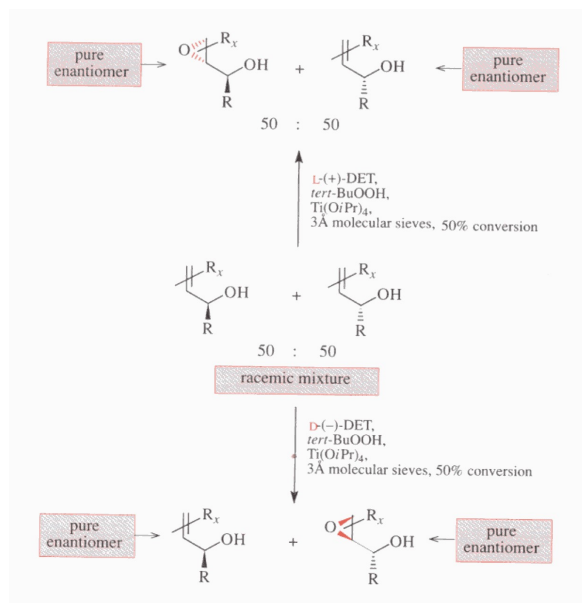
Scheme 9.8

E.J. Corey *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3171

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

30

Epossidazione di Sharpless - Risoluzione cinetica



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

31

Regola Mnemonica - previsione della stereoselezione

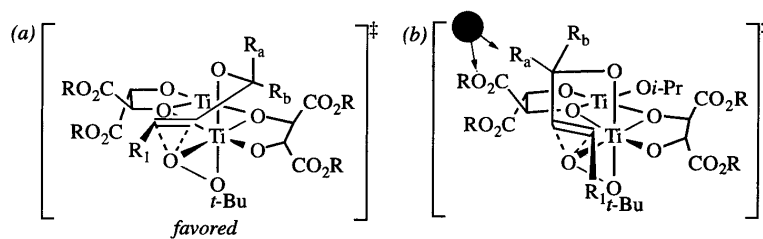
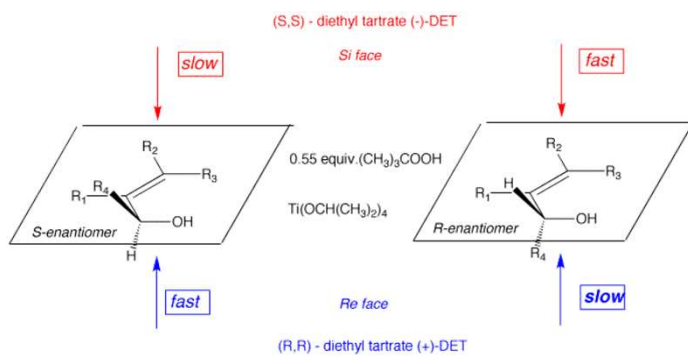


Figure 8.1. Proposed steric interactions leading to enantioselectivity in the Sharpless AE reaction.

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

32

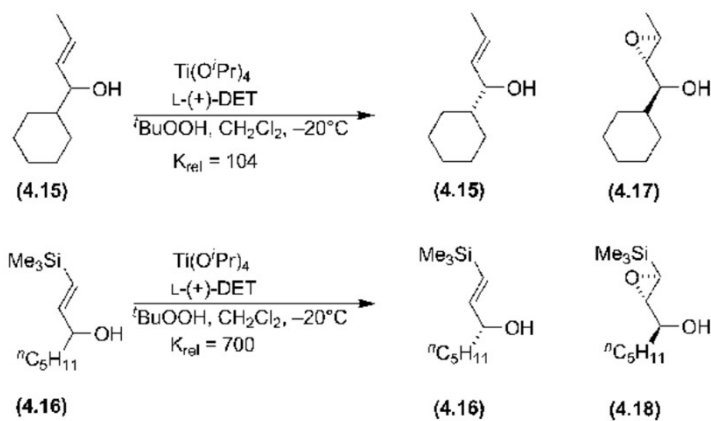
Regola Mnemonica - previsione della stereoselezione



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

33

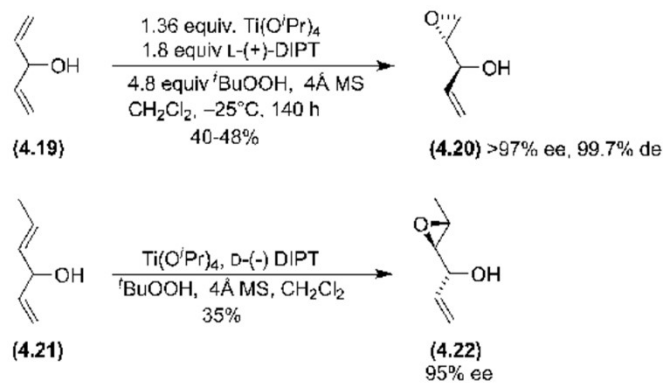
Epossidazione di Sharpless - Risoluzione cinetica



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

34

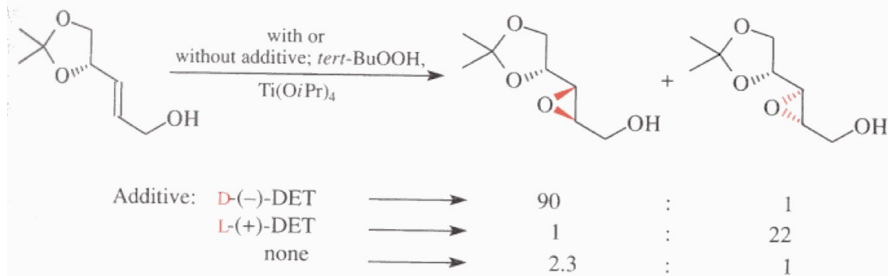
Epossidazione di Sharpless - Risoluzione cinetica



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

35

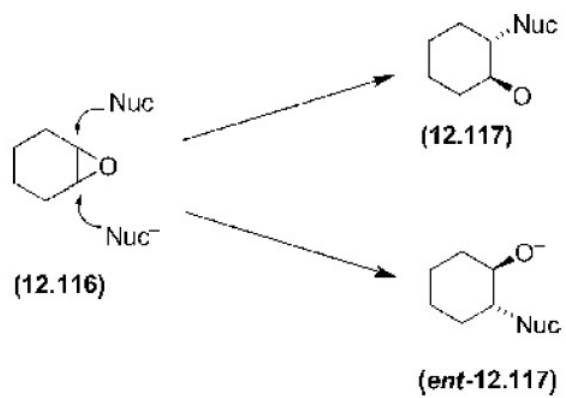
Epossidazione degli alcoli allilici – Reagente di Sharpless Doppia stereoselezione



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

36

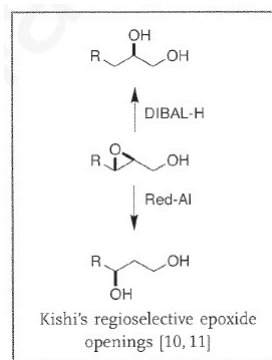
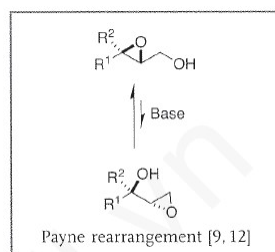
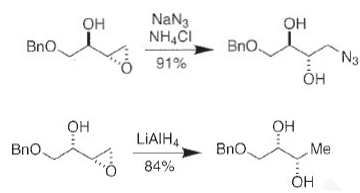
Apertura stereoselettiva di epossidi



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

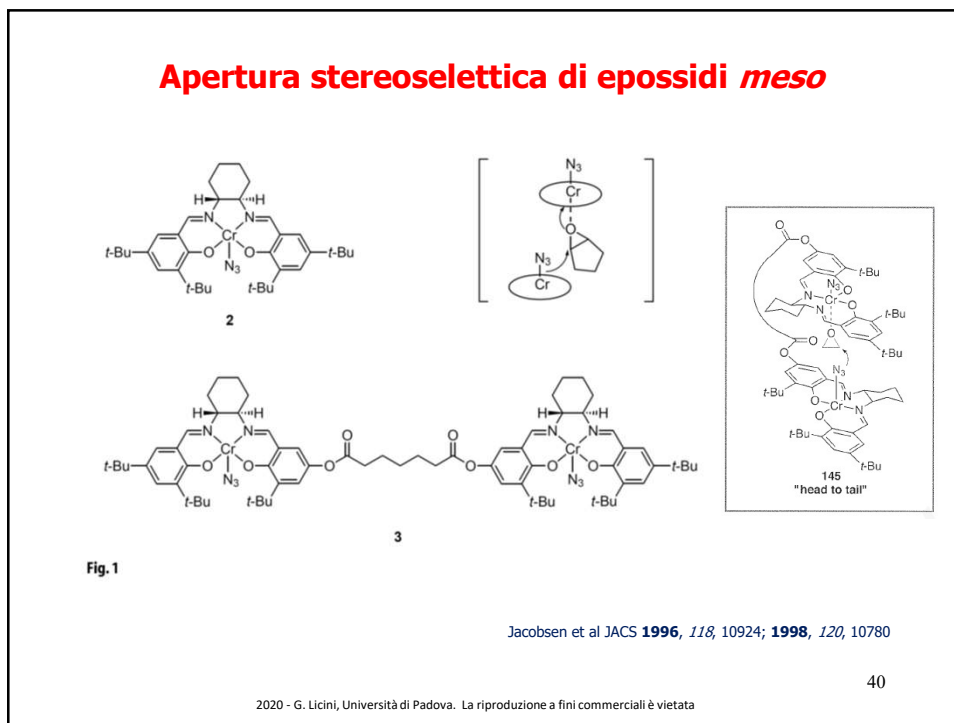
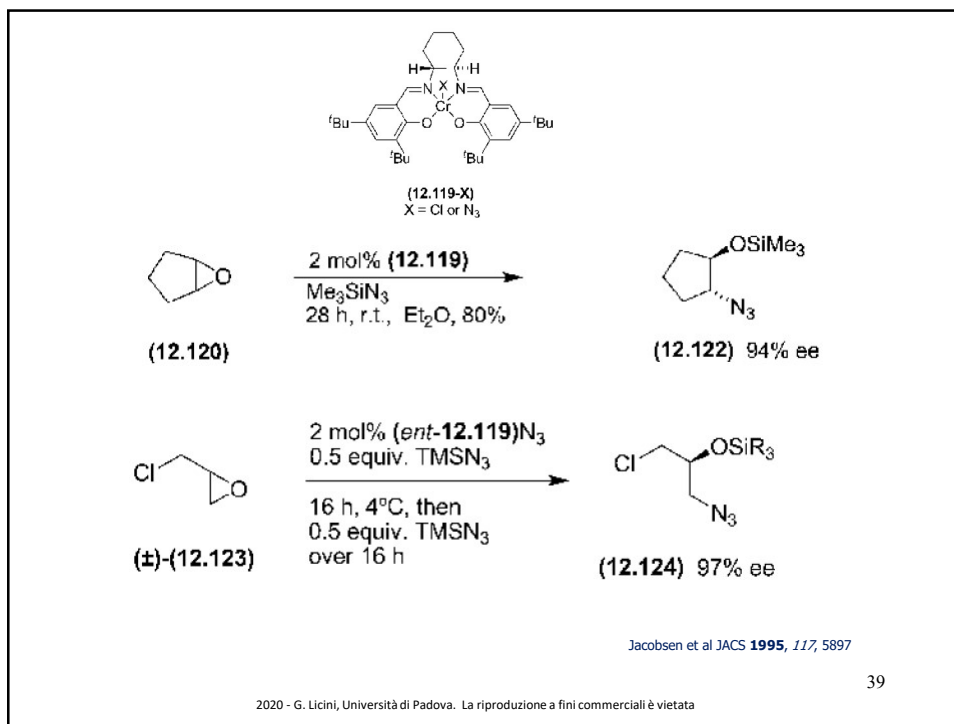
37

Apertura stereoselettiva di epossidi

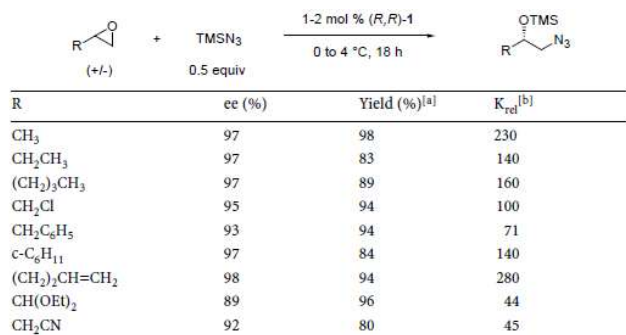


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

38



Risoluzione cinetica di epossidi (elevati fattori di selettività (45-230))



^[a] Isolated yield based on TMSN₃
^[b] k_{rel} = ln[1 - c(1 + ee)] / ln[1 - c(1 - ee)]

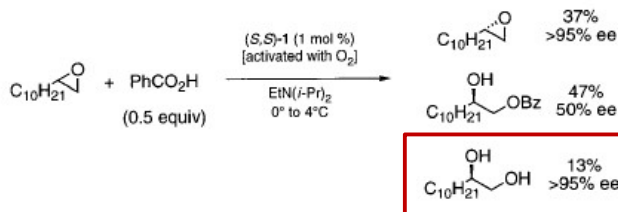
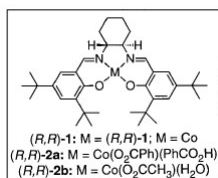
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

41

Asymmetric Catalysis with Water: Efficient Kinetic Resolution of Terminal Epoxides by Means of Catalytic Hydrolysis

Makoto Tokunaga, Jay F. Larrow, Fumitoshi Kakiuchi,
Eric N. Jacobsen*

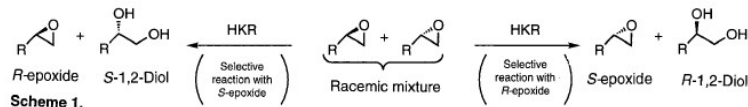
La reazione è stata osservata durante lo studio della reazione di epossidi con acidi carbossilici. I complessi di Co(II) vengono ossidati in aria alle specie di Co(III).benzoato e tali specie catalizzano l'apertura di epossidi ad opera di acidi benzoici. Nella miscela di reazione si è trovato il diolo con elevati ee



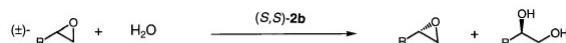
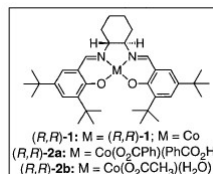
Science, 1997, 227, 936

42

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata



Con il catalizzatore **2b**, ottenuto usando acido acetico, l'acqua è in grado di generare il diolo con elevatissima stereoselezione (fattori di selettività fino a 290). Questa reazione consente di ottenere epossidi terminali ad elevato arricchimento enantiomerico, difficilmente ottenibili con altri metodi



Entry	R	Concentration		Time (hours)	Epoxide		Diol		<i>k</i> _{rel}
		2b (mol %)	Water (equiv)		ee (%)	Isolated yield (%)	ee (%)	Isolated yield (%)	
1	CH ₃	0.2	0.55	12	>98	44	98	50	>400
2	CH ₂ Cl	0.3	0.55	8	98	44	86	38	50
3	(CH ₂) ₃ CH ₃	0.42	0.55	5	98	46	98	48	290
4	(CH ₂) ₂ CH ₃	0.42	0.55	6	99	45	97	47	260
5	Ph	0.8	0.70	44	98	38	96*	39*	20
6	CH=CH ₂	0.64	0.50	20	84	44	94	49	30
7	CH=CH ₂	0.85	0.70	68	99	29	88	64	30

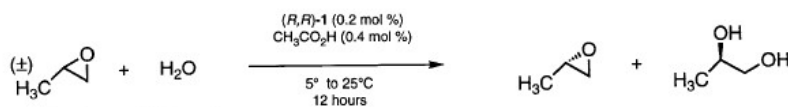
*After recrystallization.

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

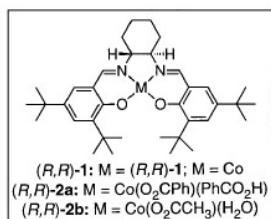
43

HKR - solvent free procedure

Il reagente e prodotto si separano via distillazione frazionata, ottenendo recuperi quantitativi ed elevate stereoselezioni. Nel residuo di distillazione è presente il complesso ridotto **1**. Trattamento in aria in presenza di acido acetico rigenera il catalizzatore **2** che può essere riciclato.



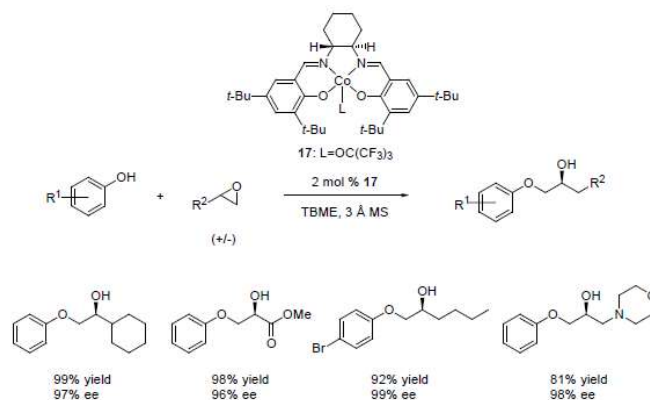
Cycle	Yield (%)	ee (%)
Cycle 1	44%	98.6%
Cycle 2	46%	98.5%
Cycle 3	48%	98.5%



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

44

Risoluzione cinetica di epossidi terminali Sintesi di α -arilossi alcoli

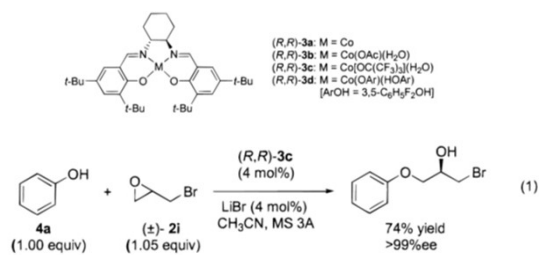


JM Ready, EN Jacobsen *JACS* **1999**, *122*, 6086

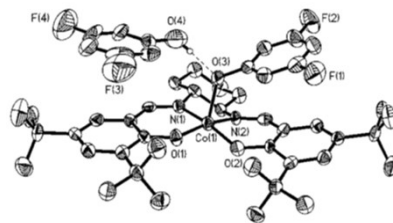
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

45

Risoluzione cinetica dinamica della epibromoidrina



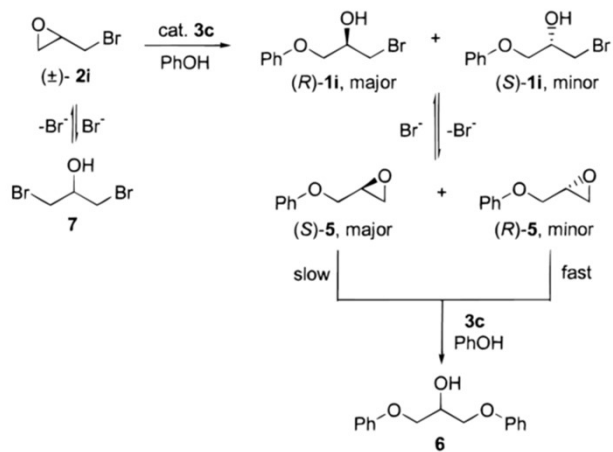
JM Ready, EN Jacobsen *JACS* **1999**, *122*, 6086



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

46

Risoluzione cinetica dinamica della epibromoidrina

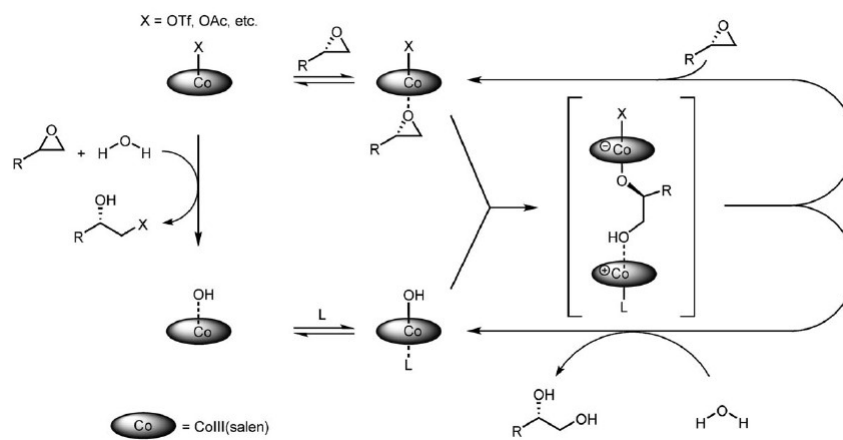


JM Ready, EN Jacobsen *JACS* **1999**, *122*, 6086

47

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

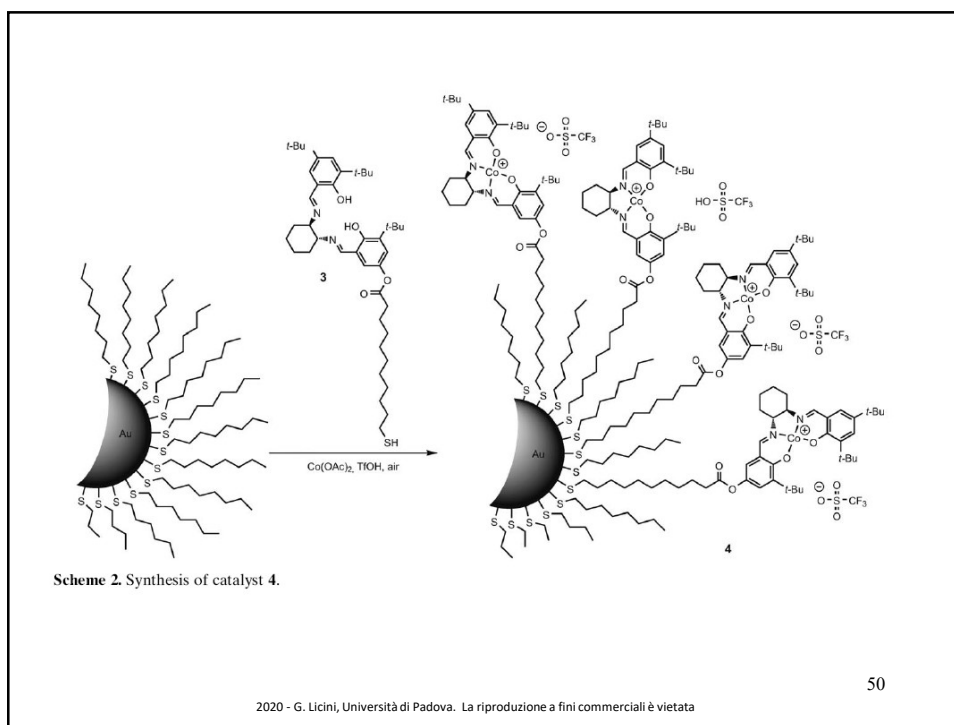
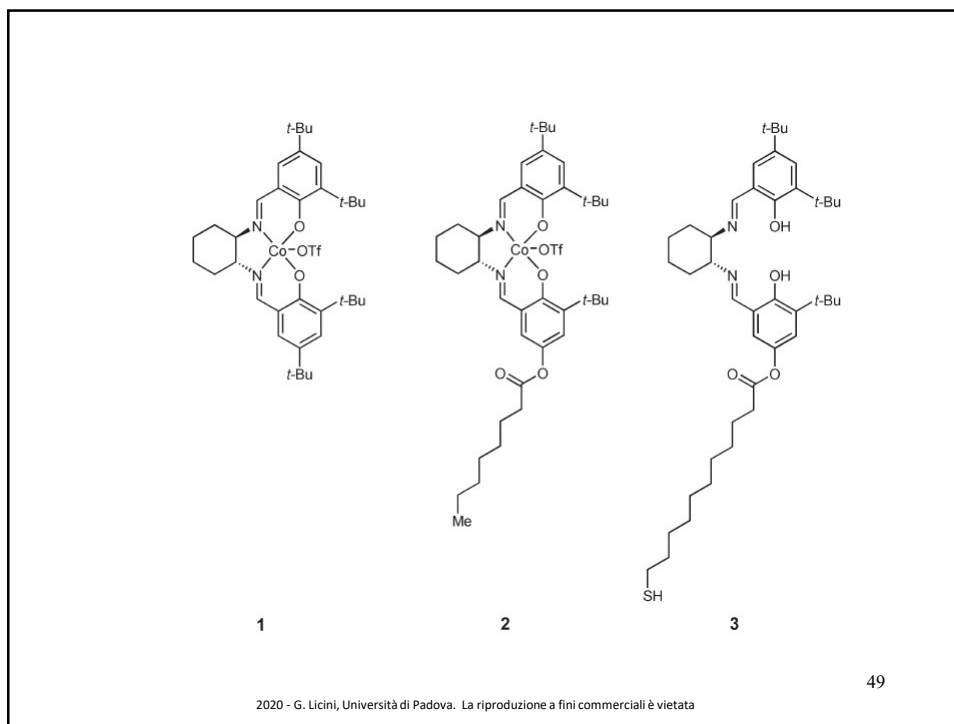
Meccanismo: processo cooperativo (2° ordine in catalizzatore)



Adv. Synth. Catal. 2004, 126, 1360

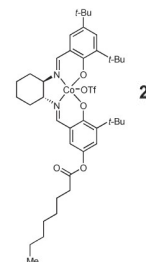
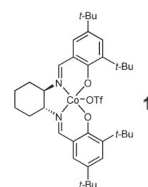
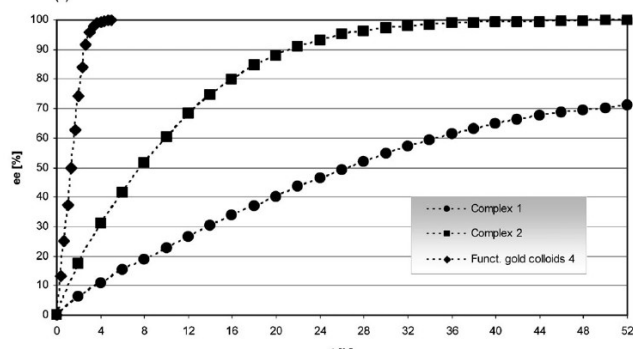
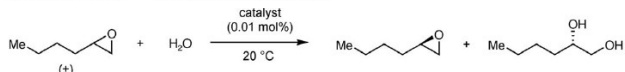
48

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata



Cooperative Catalysis in the Hydrolytic Kinetic Resolution of Epoxides by Chiral [(salen)Co(III)] Complexes Immobilized on Gold Colloids

Thomas Belser^{a,b} and Eric N. Jacobsen^{a,*}



51

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

52

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata