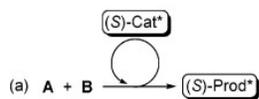
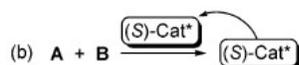


## Catalisi verso Autocatalisi Stereoselettiva



**Catalisi stereoselettiva**

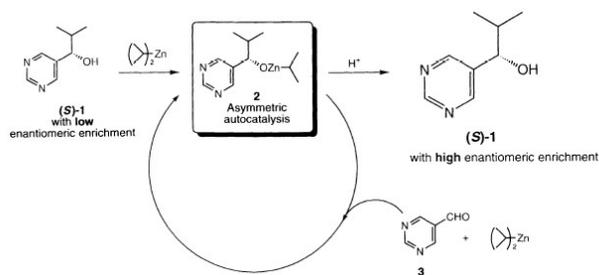
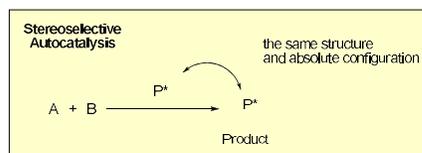
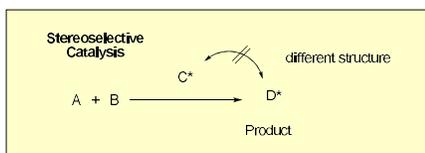


**Autocatalisi stereoselettiva**

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

1

## Autocatalisi stereoselettiva

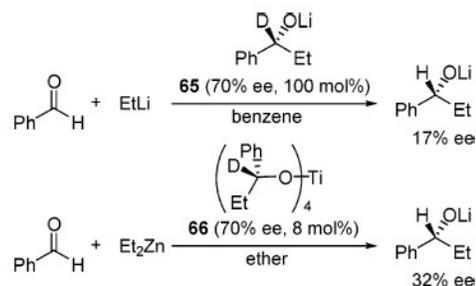


Kenso Soai

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

2

## Autocatalisi stereoselettiva – primi esempi Alchilazione di carbonili



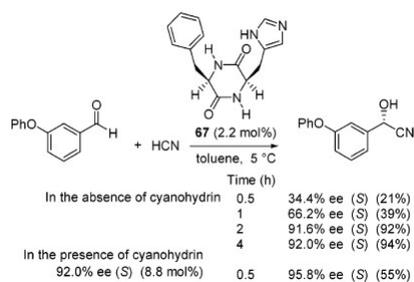
**ee prodotto inferiore all'ee legante iniziale**

(a) Alberts, A. H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7265. (b) Alberts, A. H.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 453.

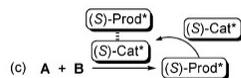
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

3

## Autocatalisi stereoselettiva – primi esempi Sintesi di cianidrine



**Autoinduzione asimmetrica:  
prodotto e pre-catalizzatore formano il  
catalizzatore attivo nel processo**



(a) Danda, H.; Nishikawa, H.; Otaka, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6740. (b) Shvo, Y.; Gal, M.; Becker, Y.; Elgavi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 911.

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

4

## Autocatalisi stereoselettiva Autoinduzione asimmetrica

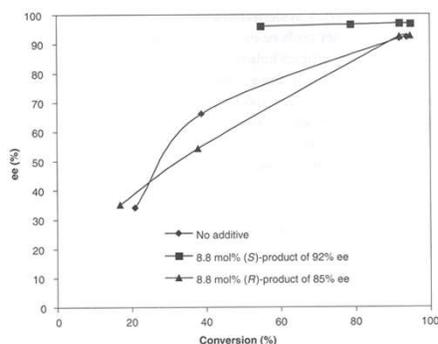


Figure 11.37. Conversion and ee data for the reaction in Equation 11.14 catalyzed by the (*R,R*)-dipeptide catalyst (◆) with no additive, (■) with 8.8 mol% added (*S*)-product of 92% ee, and (▲) with 8.8 mol% added (*R*)-product of 85% ee. Product ee has been corrected for the addition of the initially added product.

### La reazione porta all'enantiomero (S)

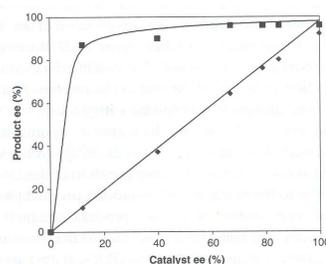
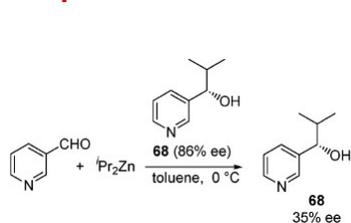


Figure 11.38. Plot of catalyst ee vs. product ee (◆) without added product and (■) with 8.8 mol% added (*S*)-product of 92% ee (Equation 11.14).

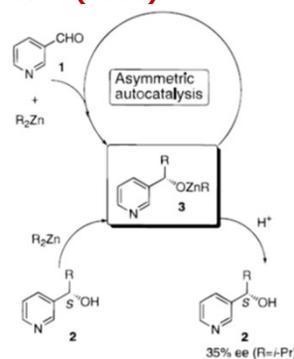
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

5

## Il primo processo autocatalitico stereoselettivo (1990)



Addizione stereoselettiva di *i*-Pr<sub>2</sub>Zn alla 3-piridin carbaldeide usando una quantità catalitica di (*S*)-metil(3-piridil)-1-propanol con 86% ee



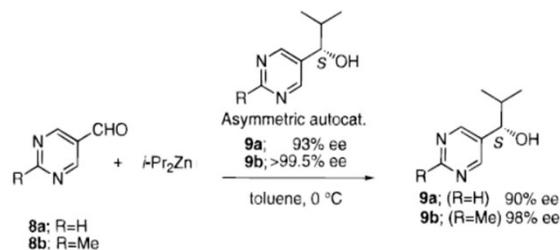
(*S*)-l'alcol corrispondente si forma con un ee del 35% (*S*), *stessa configurazione del catalizzatore*.

Si ipotizza che l'isopropilzinco alcossido **3** che si forma in situ da **1** e *i*-Pr<sub>2</sub>Zn catalizzi l'addizione stereoselettiva di *i*-Pr<sub>2</sub>Zn all'aldeide formando **se stesso**

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

6

## Alcoli Pirimidilici: I primi autocatalizzatori altamente stereoselettivi

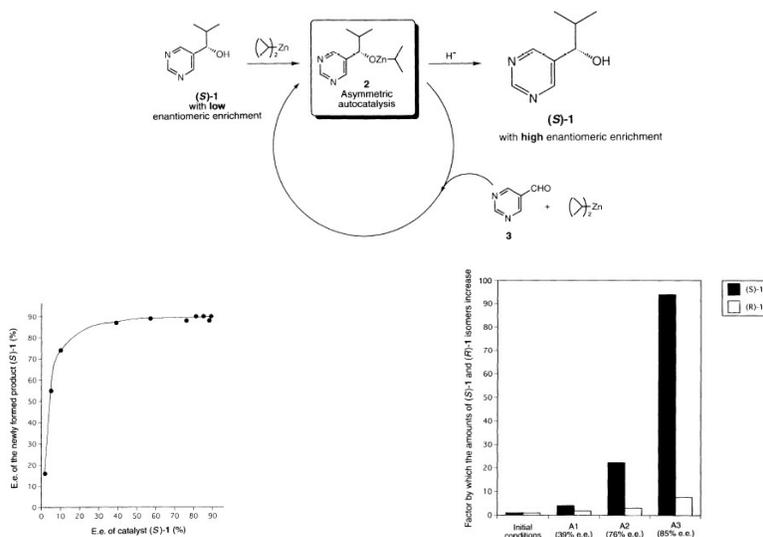


- (1) l'uso di un catalizzatore differente dal prodotto non è necessario.
- (2) Il prodotto chirale si **auto-moltiplica** esponenzialmente in accordo con l'ammontare dell'eccesso enantiomerico del prodotto chirale, che serve da catalizzatore stereoselettivo per la sua produzione
- (3) L'autocatalizzatore non si deteriora grazie alla sua continua formazione durante il processo catalitico
- (4) Non serve separare il prodotto chirale dal catalizzatore al termine della reazione.

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

7

## Stereoselective autocatalysis - amplificazione

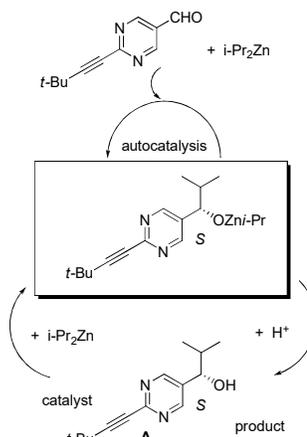
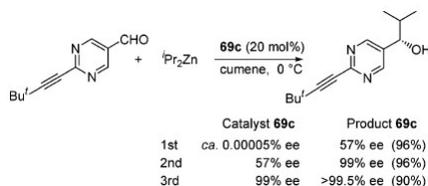


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

## Autocatalisi Stereoselettiva Praticamente Perfetta

### 1-(2-*tert*-butylethynyl-5-pyrimidyl)-2-methylpropanol

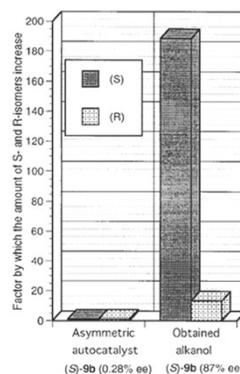
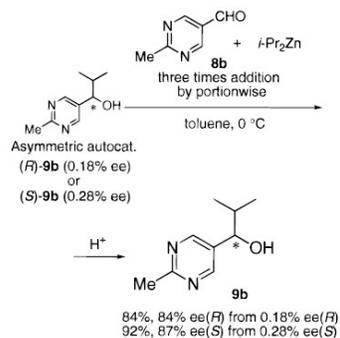
These extremely high yields and ee's may be attributed partly to the moderate electron-withdrawing effect that arises from the alkynyl group and an appropriate degree of steric hindrance of the alkyne. Thus, practically perfect asymmetric autocatalysis was established with (2-alkynyl-5-pyrimidyl)alkanol **A**



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

9

## One-Pot Asymmetric Autocatalysis with Amplification



three portionwise additions of aldehyde and *i*-Pr<sub>2</sub>-Zn:

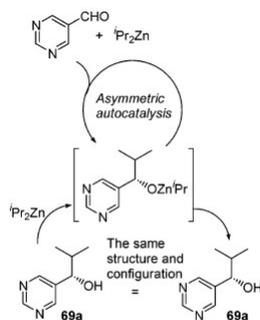
(*R*)-**9b** (ee = 0.18%) then ee = 84%

(*S*)-**9b** (ee = 0.28%) then ee = 87%

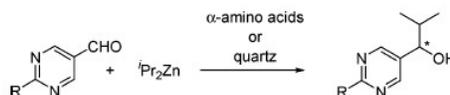
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

10

## Autocatalisi stereoselettiva: processo a stadi o in presenza di altre molecole o solidi chirali



	Catalyst 69a	Product 69a
1st	2% ee	16% ee (26%)
2nd	10% ee	74% ee (55%)
3rd	57% ee	89% ee (60%)
4th	81% ee	90% ee (55%)
5th	88% ee	88% ee (59%)



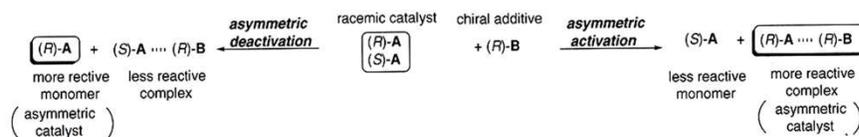
69b: R = Me	L-leucine (5 mol%)	23% ee (R)
	D-leucine (5 mol%)	26% ee (S)
	L-valine (20 mol%)	51% ee (R)
	D-valine (20 mol%)	47% ee (S)
69c: $\equiv$ -tBu	d-quartz	23% ee (S)
	l-quartz	26% ee (R)

**Un leggero sbilanciamento causato da altre sorgenti di asimmetria genera un leggero sbilanciamento degli enantiomeri che viene amplificato via autocatalisi (aa 1-2% ee)**

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

11

## Attivazione/Disattivazione di catalizzatori racemi mediante additivi chirali

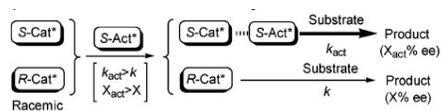


Nella strategia che riguarda l'attivazione/disattivazione stereoselettiva, si ottiene l'attivazione/disattivazione del catalizzatore racemo mediante l'aggiunta di molecole enantiopure (additivi chirali)

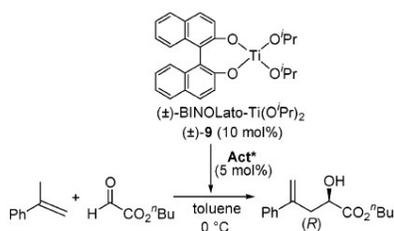
Mikami, K.; Yamanaka, M. Chem. Rev. 2003, 103, 3369-3400

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

### Attivazione di un catalizzatore ad opera di additivi chirali



### Carbonyl – ene reaction



Act*	% yield	% ee
	5.9	0
	20	0
	38	80.8
	52	89.8
	35	80.0 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Only 2.5 mol% of (R)-BINOL was used as a chiral activator

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

13

### Carbonyl – ene reaction



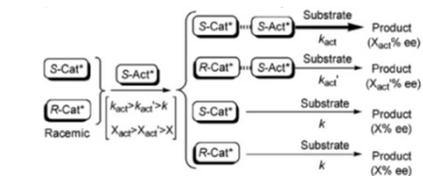
R: H, metal

X=Y: C=C, C≡C, C=O, C=S, C=N, N=N, N=O, etc.

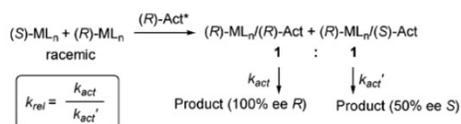
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

14

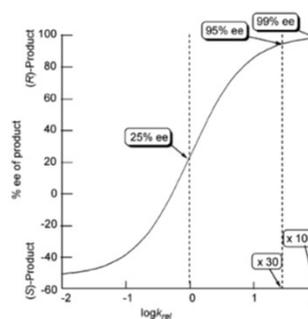
## Activation of racemic catalysts by chiral additives



Influence of the relative rate  $k_{rel}$  on the ee value of the product



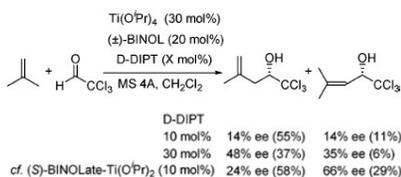
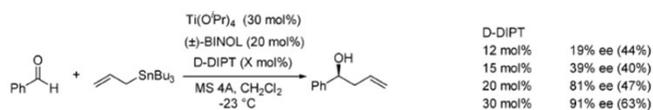
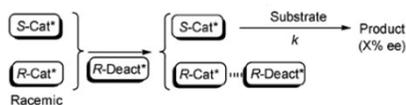
$$k_{act}/k_{act}' > 100$$



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

15

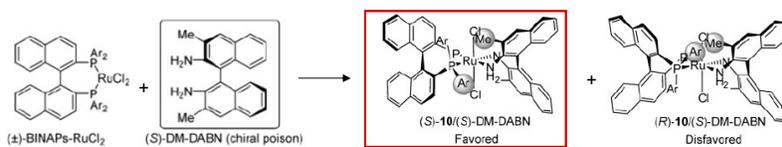
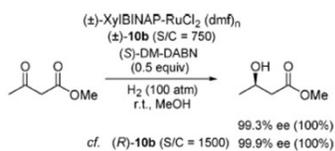
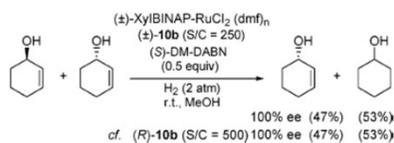
## Deactivation of racemic catalysts by chiral additives



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

16

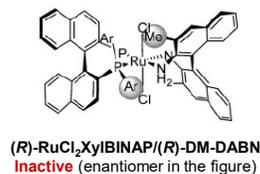
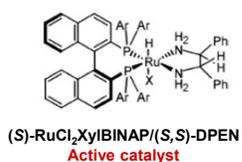
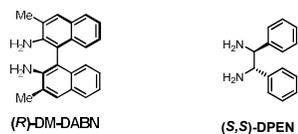
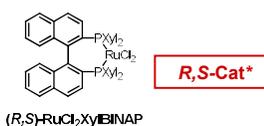
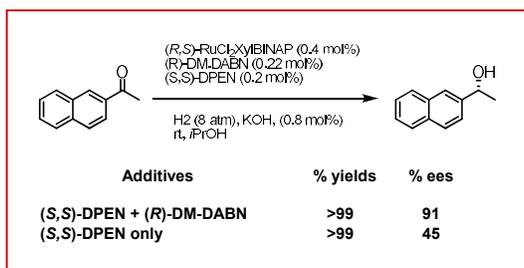
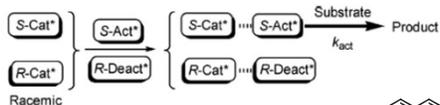
## Deactivation of racemic catalysts by chiral additives



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

17

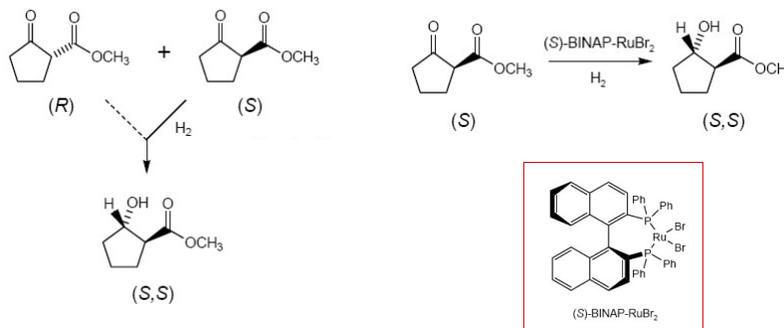
## Cooperative Activation/Deactivation



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

18

## CH Principle: Dynamic Kinetic Resolution



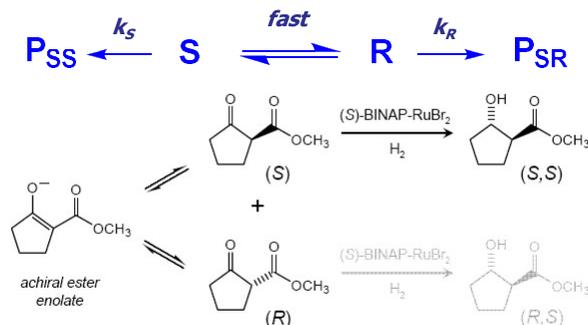
*(R)* is converted to *(R,S)* much more slowly than *(S)* to *(S,S)*

*Kinetic Resolution*  $k_S \gg k_R$

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

## CH Principle: Dynamic Kinetic Resolution

How to obtain only *(S,S)*? *Dynamic Kinetic Resolution*



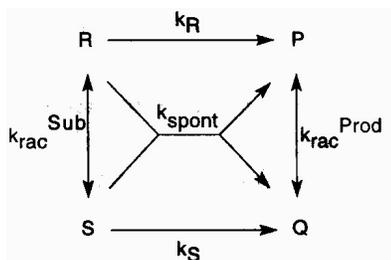
Equilibrate two enantiomeric starting materials through achiral enolate, by tuning Lewis acidity in solvent

**Curtin-Hammett principle ensures that all racemate goes to *(S,S)* as long as racemization is faster than reduction**

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

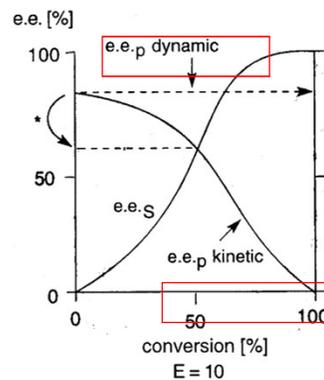
20

## Dynamic Kinetic Resolution vs Kinetic Resolution



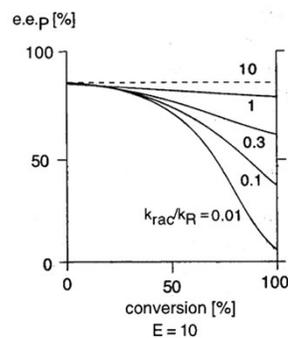
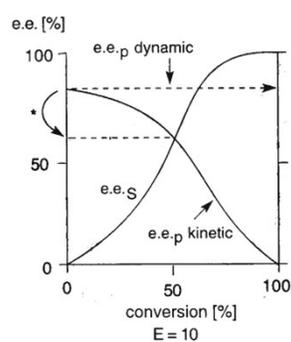
$k_R, k_S$  = enzymatic hydrolysis of enantiomers R, S  
 $k_{rac}^{Sub}, k_{rac}^{Prod}$  = racemisation of substrate, product  
 $k_{spont}$  = spontaneous hydrolysis

$$e.e.p = \frac{(E-1)}{(E+1)}$$



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

## Dynamic Kinetic Resolution

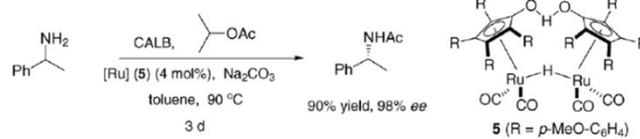
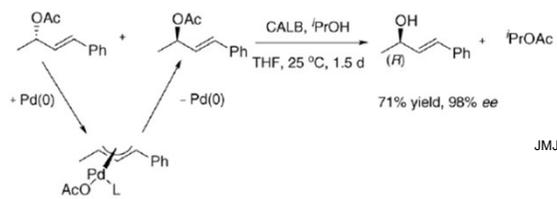


**DKR useful only for highly stereoselective processes**

**E=19 ee<sub>p</sub>=90%; E=40 ee<sub>p</sub>=95%; E=100 ee<sub>p</sub>=98%**

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

## Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution



J-E Bäckvall, *Current Opinion in Chemical Biology* 2007, 11, 226–232

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

23