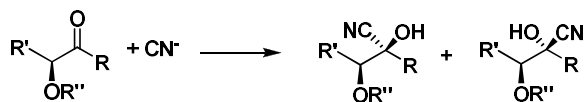


REGOLA DI CRAM- MODELLO A CATENA APERTA



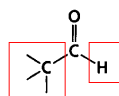
Sintesi di carboidrati - addizione di CN^- a composti carbonilici chirali (Kiliani-Fisher):

La prima evidenza definitiva che la sintesi con sistemi asimmetrici procede in maniera asimmetrica

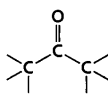
(Fischer, 1894)

COMPOSTI CARBONILICI

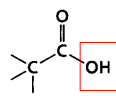
Doppio legame $\text{C}=\text{O}$



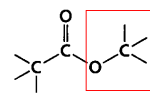
Aldehyde



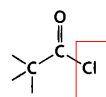
Ketone



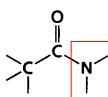
Carboxylic acid



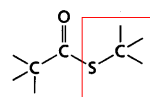
Carboxylic ester



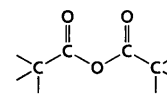
Acid chloride



Amide

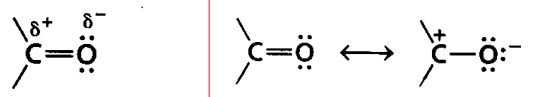


Thioester



Carboxylic acid anhydride

ADDIZIONE NUCLEOFILA



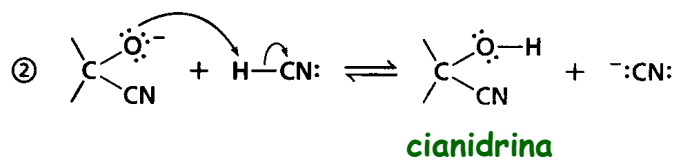
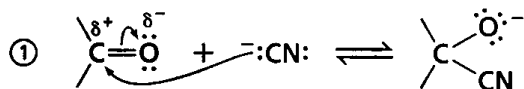
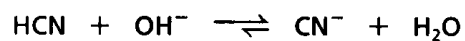
L'atomo di carbonio elettrofilico è in grado di reagire con nucleofili

Addizione di HCN, H₂O o HX

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

3

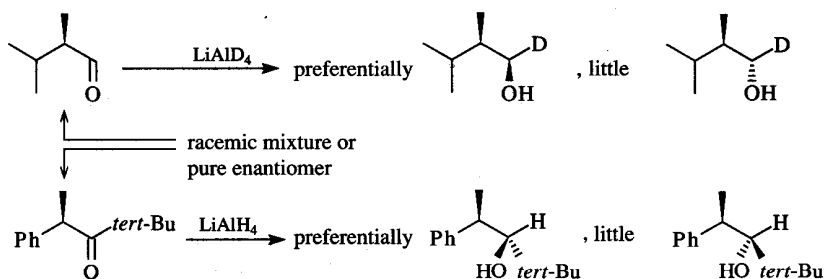
ADDIZIONE DI ACIDO CIANIDRICO Ambiente basico



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

4

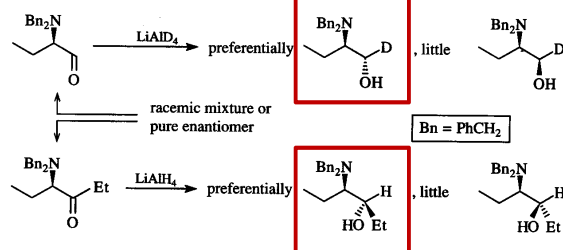
Stereoselezione dell'addizione di nucleofili a composti carbonilici chirali con uno stereocentro in α . Riduzione di Aldeidi e Chetoni



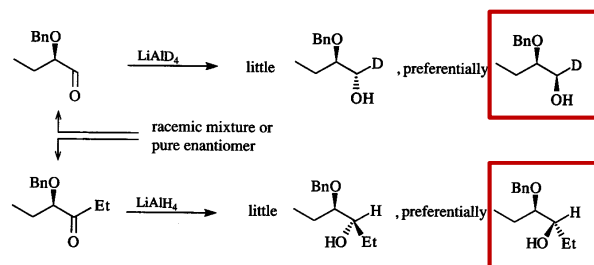
Formazione dei due diastereoisomeri in quantità diverse

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

5



Formazione dei due diastereoisomeri in quantità diverse, stereoselezione opposta



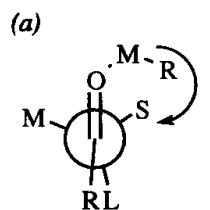
2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

6

Modello di Cram (1952-1959)

Modelli di stati di transizione

Addizione di agenti organometallici a composti carbonilici



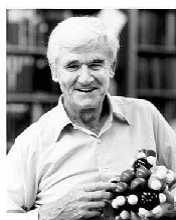
favored TS (1952)

Coordinazione del metallo

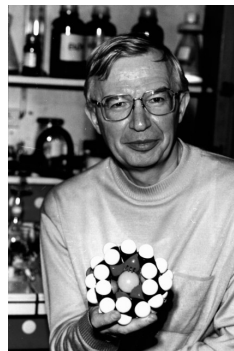
Conformazione preferenziale

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

7



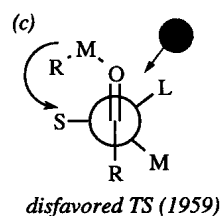
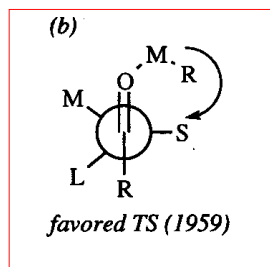
Donald J. Cram: premio Nobel per la
Chimica 1987 con Charles J. Pedersen
e Jean-Marie Lehn



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

8

Modello di Cram (1952-1959) secondo modello
Addizione di agenti organometallici a composti carbonilici



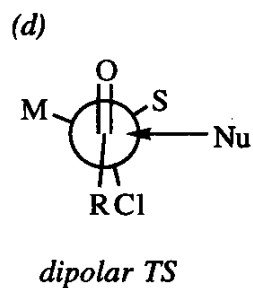
Due conformazioni preferenziali

Il modello spiega quasi tutti i risultati sperimentali con delle eccezioni: non funziona per esempio per gli α -cloro chetoni

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

9

Modello dipolare di Cornforth per α -cloro chetoni



Cl = gruppo grande (L)

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

10

Modello di Karabatsos (1965)

Corrispondenti idrazoni come modello di stato di transizione

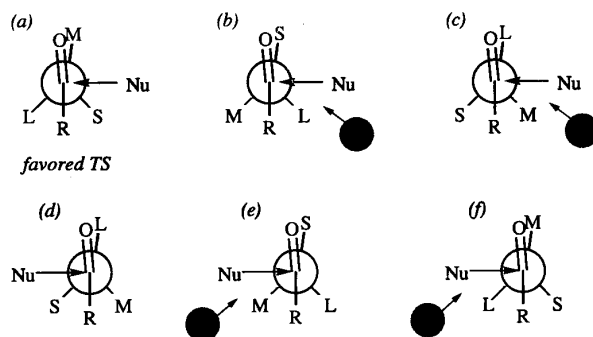


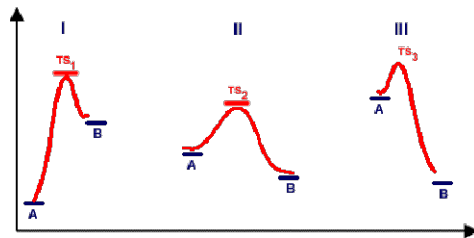
Figure 4.3. Karabatsos's transition state models [10].

Evidenze spettroscopiche (NMR) delle conformazioni preferite: un gruppo è eclissato con il carbonile. Early transition state

Postulato di Hammond

L'energia degli stati di transizione sono fondamentali per le velocità delle reazioni chimiche. Ad ogni modo la natura stessa dello stato di transizione non ci permette di osservarlo direttamente. Il postulato di Hammond ci permette di fare delle assunzioni sulla struttura dello stato di transizione. Nel 1955 Hammond scriveva:

If two state, as for example a transition state and an unstable intermediate, occur consecutively during a reaction process and have nearly the same energy content, their interconversion will only involve a small reorganisation of molecular structure
(Hammond, G.S. J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 334).



Caso I: reazione molto endotermica. In accordo con il postulato di Hammond la struttura del TS1 sarà simile al prodotto B

Caso II: reazione debolmente esotermica con una elevata energia di attivazione. TS2 non sarà simile né al reagente A né al prodotto B

Caso III: reazione altamente esotermica. La struttura del TS3 sarà simile al reagente A

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

13

Esperimento di Felkin (1968)

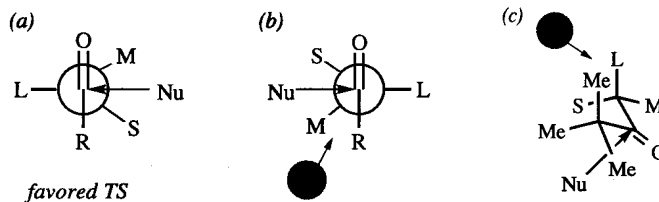
Reattività di cicloesanononi non segue i modelli precedentemente proposti

Gruppo R ha un ruolo sulla stereoselezione del processo

Table 4.1. Stereoselectivity (% ds) of reductions of $R_1MeCHC(=O)R_2$ by $LiAlH_4$ [16].

Large Subs.	$R_2 = Me$	$R_2 = Et$	$R_2 = i-Pr$	$R_2 = t-Bu$
$R_1 = c-C_6H_{11}$	62	66	80	62
$R_1 = Ph$	74	76	83	98

Il nucleofilo entra in posizione antiperiplanare al sostituito più ingombrato



Repulsioni intramolecolari tra R e i sostituito S o M governano la selettività di una reazione bimolecolare

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

14

Traiettorie di Bürgi-Dunitz

"accendere la luce"

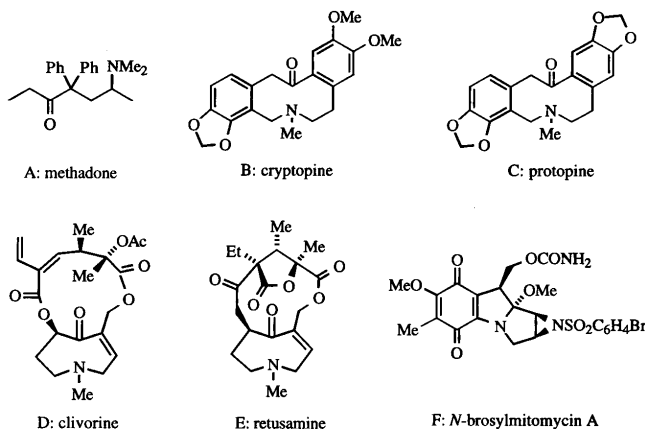


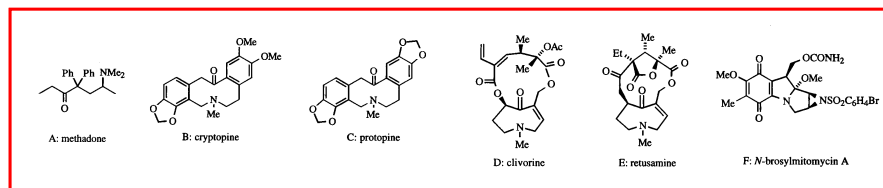
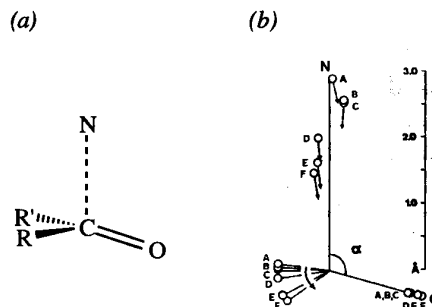
Figure 4.5. Compounds whose X-ray structures provided the basis for the "Bürgi-Dunitz" trajectory.

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

15

Angolo di Bürgi-Dunitz

Figure 4.6. (a) Orientation of the superimposed carbonyl and nitrogen atoms. (b) Superimposed plot of the N, C, and O atoms of structures A-F, and the variance of the RRC plane from the RRO plane. α is the "Bürgi-Dunitz angle," 107° . Reprinted with permission from ref. [21], copyright 1973, American Chemical Society.



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

16

Addizione di idruro a formaldeide

(Bürgi, Lehn, Wipff, 1974)

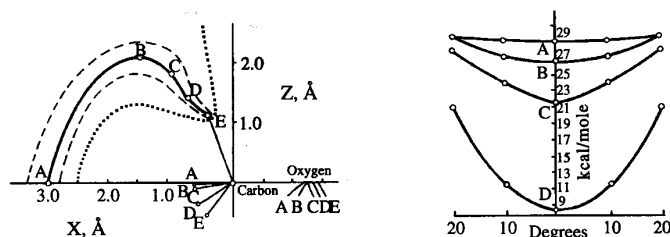


Figure 4.7. (a) Minimum energy path for addition of hydride to formaldehyde. Points A, B, C, D, and E correspond to H⁻-C distances of 3.0, 2.5, 2.0, 1.5, and 1.12 Å. The dashed and dotted curves show paths that are 0.6 and 6.0 kcal/mole higher than the minimum energy path. (b) Energy profiles for lateral displacement out of the normal (XZ) plane. Reprinted with permission from ref. [22], copyright 1974, Elsevier Science, Ltd.

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

17

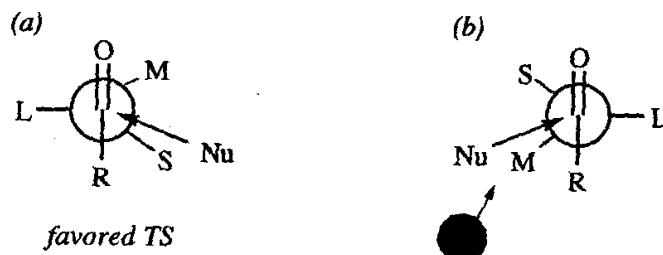
Analisi di Anh (1977) calcoli ab inizio

2-metil butanale e 2-cloro propanale

H⁻ a 1.5 Å dal CO, a 90° da entrambe le parti

Geometrie di Felkin sono quelle a energia minima

Traiettoria di Bürgi-Dunitz (100°). Con questo angolo di attacco le differenze di energia sono massimizzate



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

18

Modello di Heathcock

Attacco H⁻ all'aldeide pivalica (modelli semiempirici)

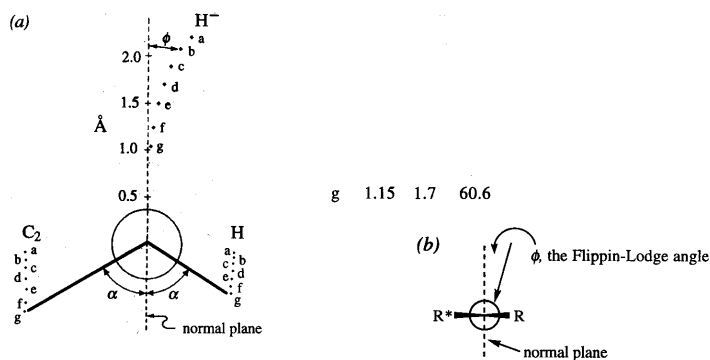


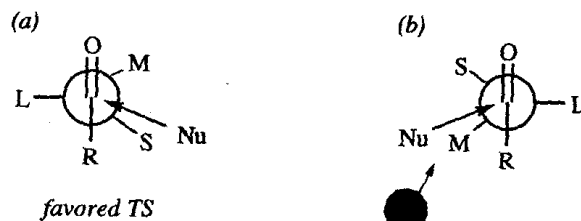
Figure 4.9. (a) Deviation of the attack trajectory from the normal plane in the reaction of hydride with pivaldehyde. Reprinted with permission from ref. [25], copyright 1987, American Chemical Society. (b) Newman projection of a ketone, with an approaching nucleophile, and the Flippin-Lodge angle of deviation from the normal plane, away from the larger substituent, R* (after ref. [27]).

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

19

PREVISIONE DELLA STEREOCHIMICA DELL'ADDIZIONE

1. The nucleophile will approach along the Bürgi-Dunitz trajectory, approximately 100-110° from the carbonyl oxygen (Figures 4.6 and 4.7).
2. For ketones, the approach may be in or near the normal plane, but for aldehydes, there will be a deviation from this plane, toward the hydrogen and away from the stereocenter (Figure 4.9).
3. If there is a strong electronic or steric preference by one ligand that is not offset by another ligand, the Felkin-Anh two conformer model (Figure 4.8) may be used with the following order of preference for the anti position: MeO > *t*-Bu > Ph > *i*-Pr > Et > Me > H [28].



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

20

Regola di Cram Modello rigido, chelato (1959) α -idrossi e α -ammino chetoni

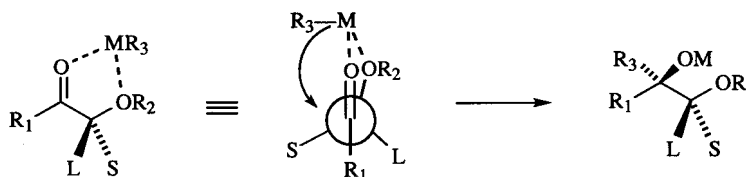
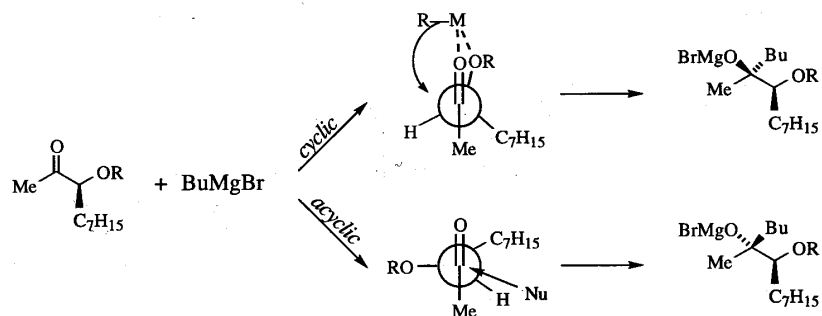


Figure 4.11. Cram's cyclic model for asymmetric induction. L and S are large and small substituents, respectively [2,6]).

Addizione nucleofilica a α -alcossi carbonili

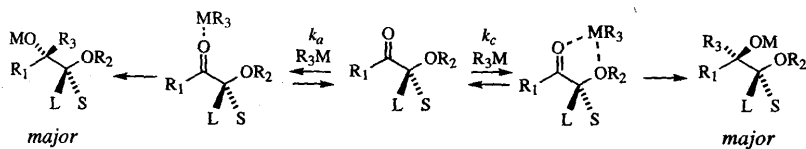
Entry	Educt	Conditions	Product (% ds)	Reference
1		BuMgBr THF, -78°	 (>99% ds)	[37]
2		Me ₂ Mg THF, -70°	 (>99% ds)	[34]
3		Ph(CH ₂) ₃ MgBr Et ₂ O, -78°	 (94% ds)	[39]
4		MgBr ₂ ·OEt ₂ CH ₂ =CHMgBr CH ₂ Cl ₂ , -78°	 (>99% ds)	[40]
5		Me ₂ CuLi Et ₂ O, -78°	 (97% ds)	[38]
6		Me ₂ Mg THF, -70°	 (58% ds)	[34]

Modello ciclico vs modello aciclico

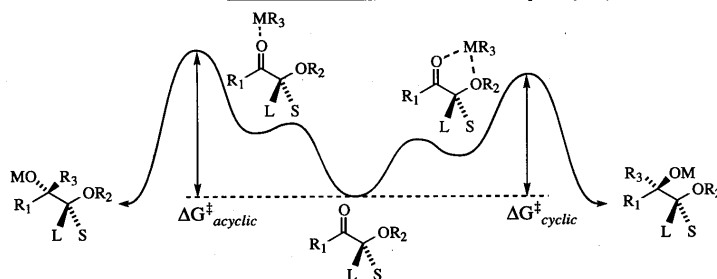


Scheme 4.1. Cyclic and acyclic models often predict opposite outcomes.

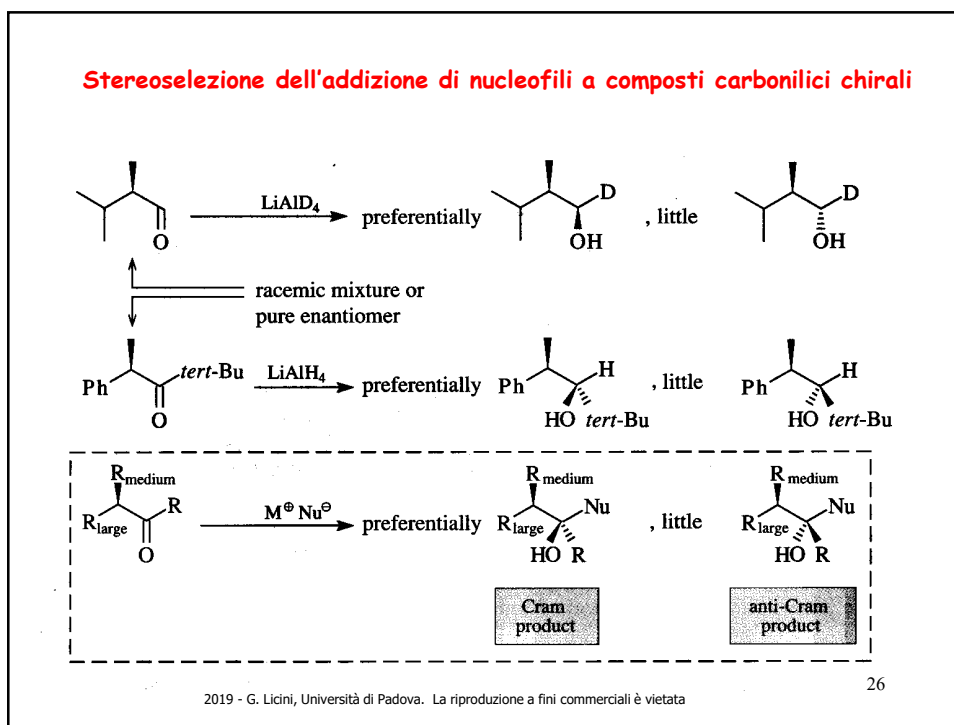
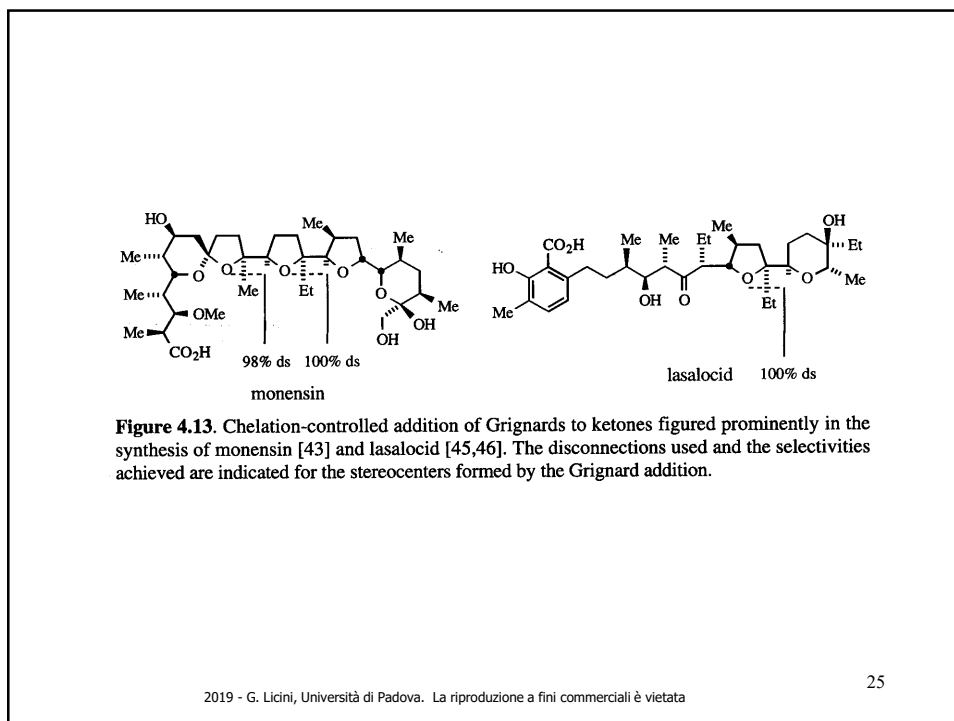
Modello ciclico vs modello aciclico

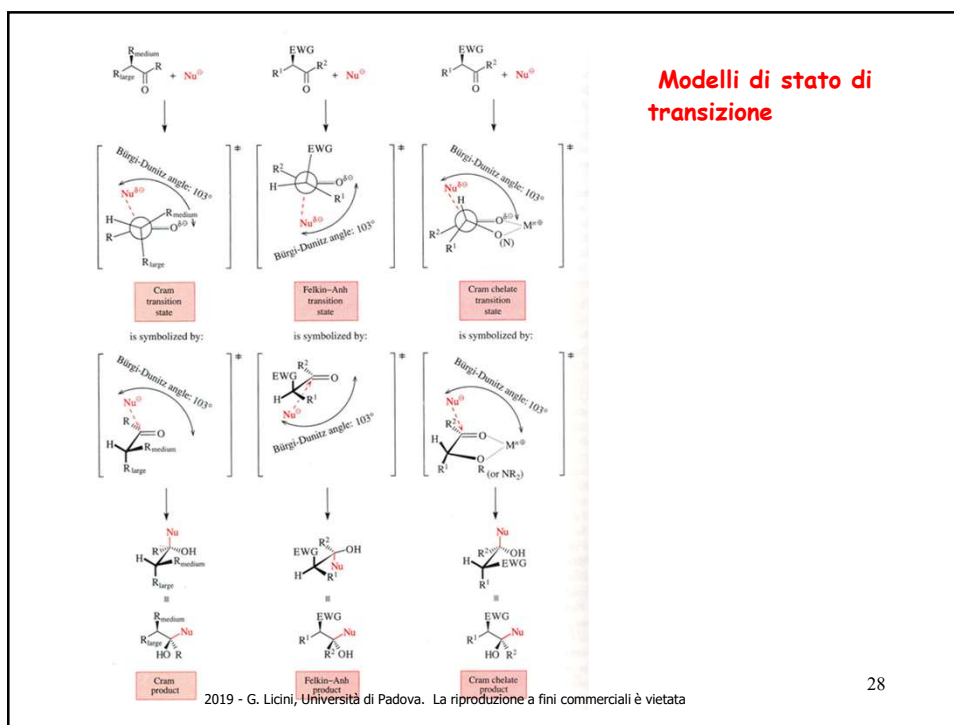
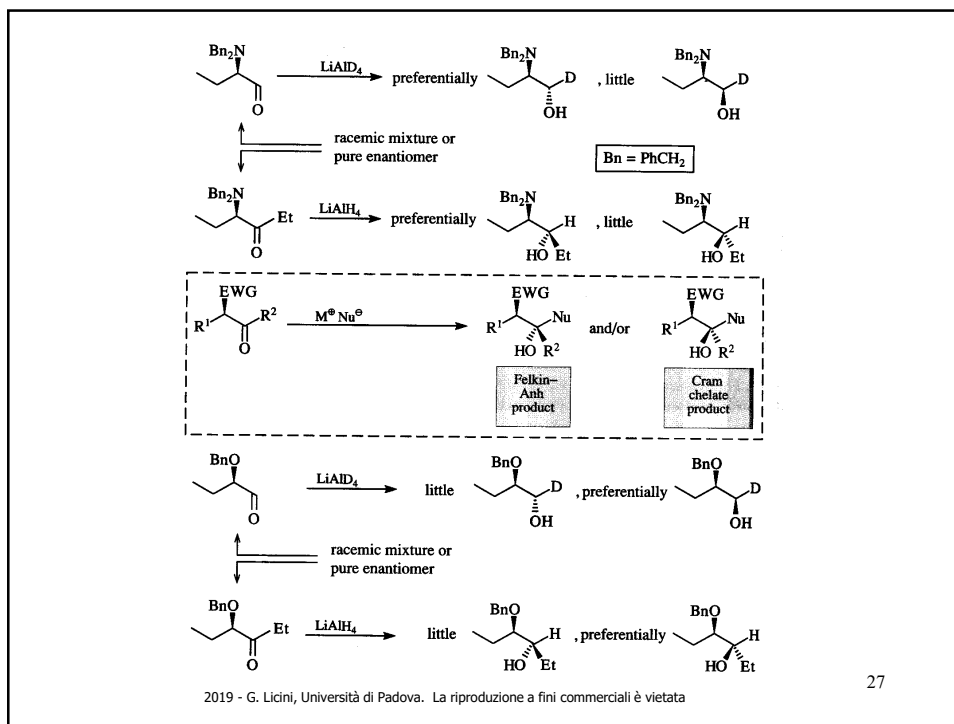


Scheme 4.2. The acyclic and cyclic mechanisms compete for the consumption of substrate.

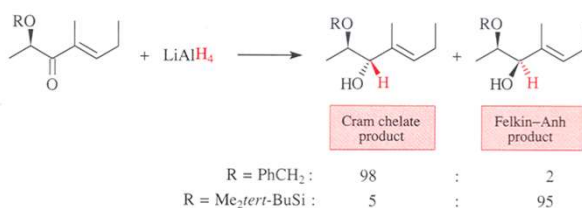
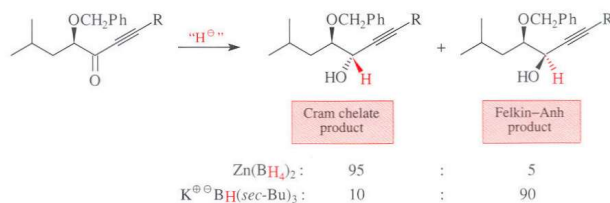


Energetics of the Cram-chelate (acyclic) model. $\Delta G^{\ddagger}_{acyclic} > \Delta G^{\ddagger}_{cyclic}$





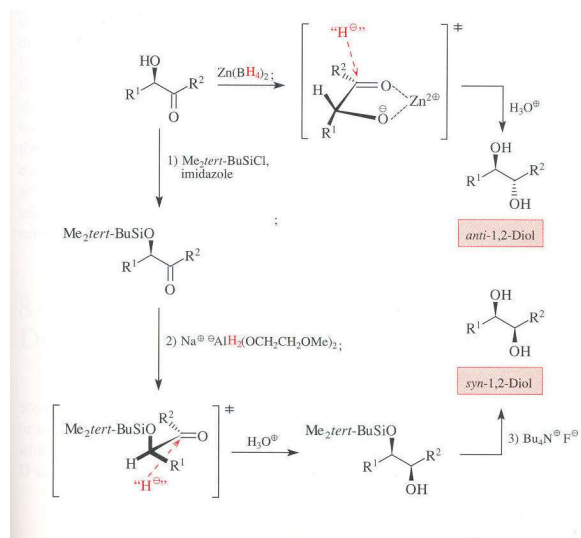
Felkin-Ahn vs Cram ciclico: ruolo sorgente di idruro



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

29

Felkin-Ahn vs Cram ciclico ruolo sorgente di idruro



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

30

Curtin-Hammett principle

Louis Plack Hammett (1894-1987) PhD in 1923, Columbia

David Yarrow Curtin (1920-2011) PhD in 1945, Illinois



David Y. Curtin joined the Columbia University faculty as an instructor in 1946, where he remained for the next five years. Near the end of his stay at Columbia he formulated what ultimately became known as the Curtin-Hammett Principle, an extremely important principle that could be applied to a broad set of chemical reactions. Because he believed that Louis P. Hammett played a key role in his work, he generously gave credit to Hammett who, in turn, noted that "Because Curtin is very generous in attributing credit, this is sometimes referred to as the Curtin-Hammett Principle [rather than] the Curtin Principle." The principle continues to be learned by scores of organic graduate students each year and is regularly used by researchers when analyzing certain types of reaction schemes.

Principio di Curtin-Hammett:

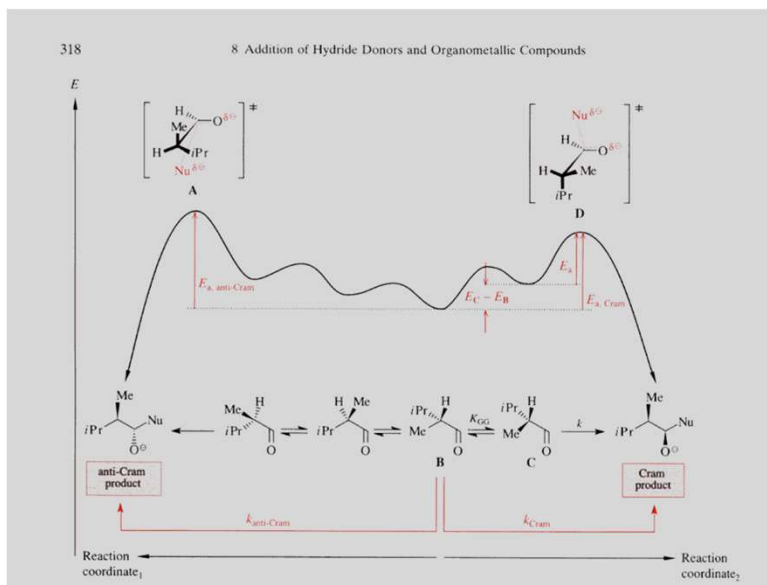
In reazioni stereoselettive che portano alla formazione di due diastereoisomeri, per la determinazione della reazione favorita è irrilevante la conformazione preferita del substrato.

La reazione favorita è quella che avviene attraverso lo stato di transizione a più bassa energia.

Quindi il rapporto tra i prodotti dipende solamente dalla differenza di energia tra i due stati di transizione diastereoisomerici

J. I. Seeman, *J. Chem. Ed.* **1986**, *63*, 42-48 *The Curtin-Hammett Principle and the Winstein-Holness Equation*

J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 84-134. *Effect of Conformational Change on Reactivity in Organic Chemistry. Evaluations, Applications, and Extensions of Curtin-Hammett-Winstein-Holness Kinetics*



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

33

Principio di Curtin-Hammett:

$$\frac{d[\text{Cram product}]}{dt} = k[\text{C}][\text{Nu}^\ominus] \quad (8.1)$$

$$[\text{C}] \approx K_{\text{eq}} \cdot [\text{B}] \quad (8.2)$$

$$[\text{B}] \approx [\text{aldehyde}] \quad (8.3)$$

$$\frac{d[\text{Cram product}]}{dt} = k \cdot K_{\text{eq}} \cdot [\text{aldehyde}][\text{Nu}^\ominus] \quad (8.4)$$

$$k = A \cdot \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (8.5)$$

$$K_{\text{eq}} = \exp\left(-\frac{E_C - E_B}{RT}\right) \quad (8.6)$$

$$k \cdot K_{\text{eq}} = A \cdot \exp\left[-\frac{E_a + (E_C - E_B)}{RT}\right] \quad (8.7)$$

$$= A \cdot \exp\left(-\frac{E_{a,\text{Cram}}}{RT}\right) \quad (8.8)$$

$$= k_{\text{Cram}} \quad (8.9)$$

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

34

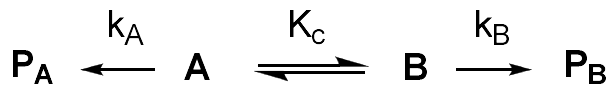
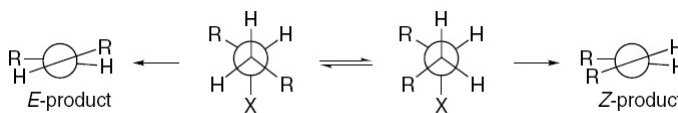
$$\frac{d[\text{Cram product}]}{dt} = k_{\text{Cram}} \cdot [\text{aldehyde}][\text{Nu}^{\ominus}] \quad (8.10)$$

$$\frac{d[\text{anti-Cram product}]}{dt} = k_{\text{anti-Cram}} \cdot [\text{aldehyde}][\text{Nu}^{\ominus}] \quad (8.11)$$

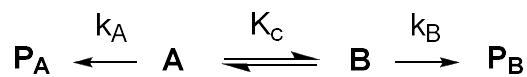
$$\frac{\text{Yield of Cram product}}{\text{Yield of anti-Cram product}} = \frac{k_{\text{Cram}}}{k_{\text{anti-Cram}}} = \exp \left\{ -\frac{E_{a,\text{Cram}} - E_{a,\text{anti-Cram}}}{RT} \right\} \quad (8.12)$$

Curtin-Hammet principle

E2 - anti - Elimination

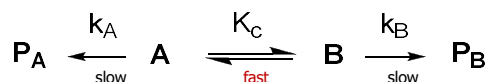
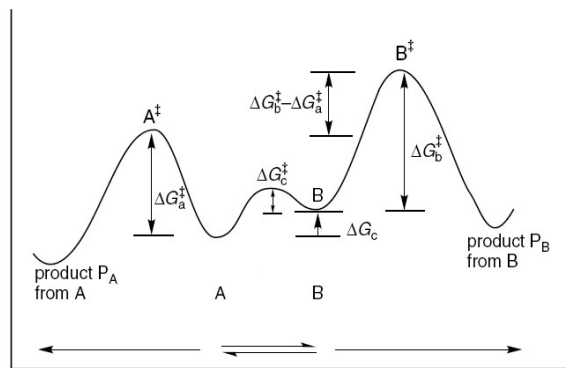


often ΔG_a^{\ddagger} and $\Delta G_b^{\ddagger} \gg \Delta G_c$.



A, B = conformers, stereoisomers

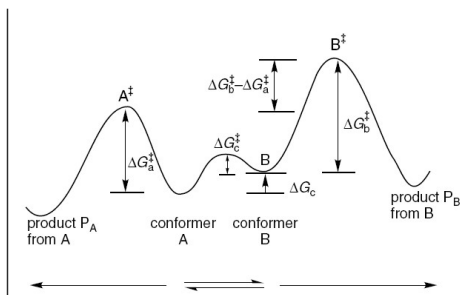
Reaction potential energy



$$K_C = e^{\Delta G_c / RT}$$

$$k_f = \frac{\kappa k_B T}{h} e^{\Delta G^\ddagger / RT}$$

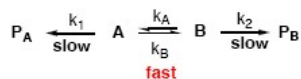
$$\text{Product ratio} = \frac{(\kappa k_B T / h) e^{-\Delta G_a^\ddagger / RT} e^{\Delta G_c / RT}}{(\kappa k_B T / h) e^{-\Delta G_b^\ddagger / RT}} = e^{(-\Delta G_a^\ddagger + \Delta G_c + \Delta G_b^\ddagger) / RT}$$



$$\Delta G_b^\ddagger - \Delta G_a^\ddagger + \Delta G_c = G_b^\ddagger - G_a^\ddagger$$

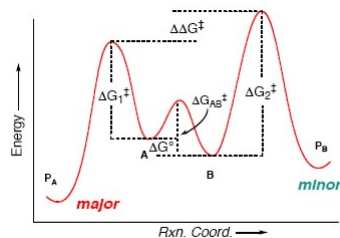
CURTIN – HAMMETT PRINCIPLE

$k_1, k_2 \ll k_A, k_B$:



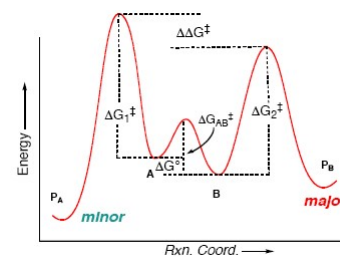
Case 1: Less stable conformer leads to the **major** product.

If reaction rates are much slower than the rate of interconversion, (ΔG_{AB}^\ddagger is small relative to ΔG_1^\ddagger and ΔG_2^\ddagger), then the A/B ratio is constant throughout the course of the rxn.



Case 2: Less stable conformer leads to the **minor** product.

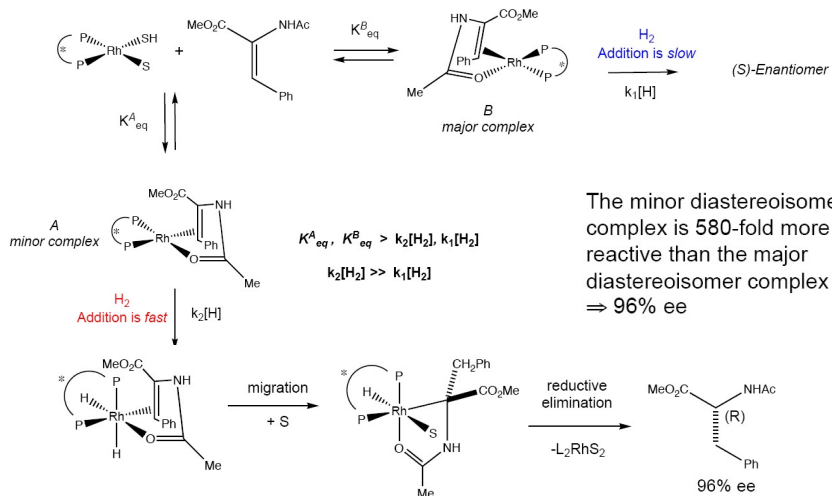
If reaction rates are much slower than the rate of interconversion, (ΔG_{AB}^\ddagger is small relative to ΔG_1^\ddagger and ΔG_2^\ddagger), then the A/B ratio is constant throughout the course of the rxn.



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

39

Rh catalyzed stereoselective hydrogenation



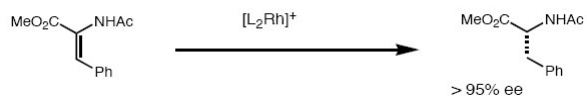
The minor diastereoisomer complex is 580-fold more reactive than the major diastereoisomer complex \Rightarrow 96% ee

Halpern *JACS* **1987** 109 1746

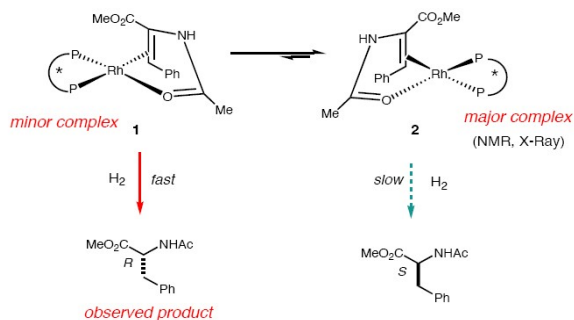
2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

40

Rh catalyzed stereoselective hydrogenation



Two diastereomeric Rh-substrate complexes are formed when the chiral ligand (S,S-CHIRAPHOS), rhodium and substrate are mixed



Observation:

Complex B is the only observed diastereoisomer for the catalyst-substrate complex (¹H-NMR, X-ray crystallography)

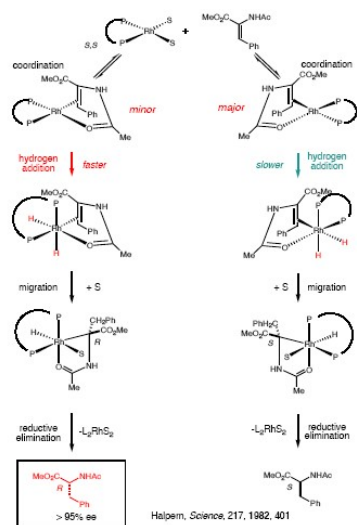
The observed enantiomer of the product is derived exclusively from the minor complex A

The enantioselectivities are dependent on the pressure of H₂

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

41

Rh catalyzed stereoselective hydrogenation



Curtin Hammett Principle

The product composition is not solely dependent on related proportions on the conformational isomers in the substrate. It is controlled by the difference in ΔG^\ddagger of the respective transition states.

The TAKE HOME LESSON

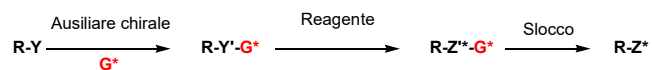
Never assume that the most stable conformer or diastereoisomer is the most reactive. It may be, but then again, it may not.

The **CH** treatment can be extended in ANY case where different products are formed from two rapidly interconverting starting materials, whether they are conformers, diastereoisomers, tautomers or isomers

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

42

Ausiliari Chirali Enantiopuri



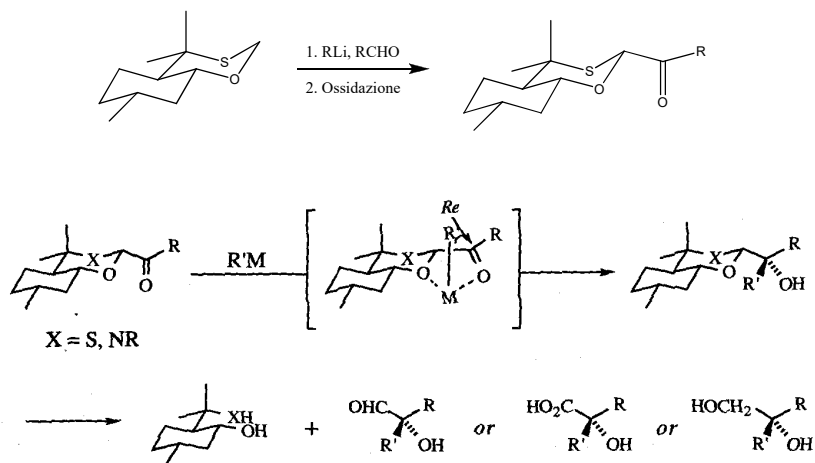
Requisiti Ausiliari Chirali

1. La trasformazione stereoselettiva deve avvenire con d.e. > 90%.
2. Lo sblocco dell'ausiliare chirale deve avvenire in condizioni blande, in elevate rese e senza racemizzazioni.
3. L'ausiliare chirale deve poter essere riciclato senza racemizzazioni.
4. Entrambi gli enantiomeri dell'ausiliare chirale dovrebbero essere disponibili.

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

43

Addizione a ossazine e ossatiani

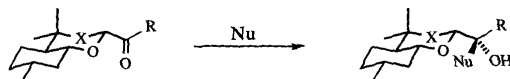


Scheme 4.4. Eliel's asymmetric addition to carbonyls using Cram's chelate model.

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

44

Addizione a ossazine e ossatiani



Entry	X	R	Nu	% ds	Reference
1	S	Me	CH ₂ =CHMgBr	92	[53]
2	S	Me	BnMgBr	>98	[54]
3	S	Bn	MeMgBr	>98	[54]
4	S	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	(<i>S</i>)-MeCHPh(CH ₂) ₂ MgBr	97.5	[55]
5	S	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	(<i>R</i>)-MeCHPh(CH ₂) ₂ MgBr	89	[55]
6	S	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	LiBH(<i>s</i> -Bu) ₃	91	[39]
7	NBn	Me	PhMgBr	95.5	[52]
8	NBn	Me	EtMgBr	92	[52]
9	NBn	Me	NaBH ₄	95.5	[52]
10	NBn	Ph	MeMgBr	>98	[51]
11	NBn	Ph	EtMgBr	>98	[51]
12	NMe	Ph	MeMgBr	96	[52]

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

45

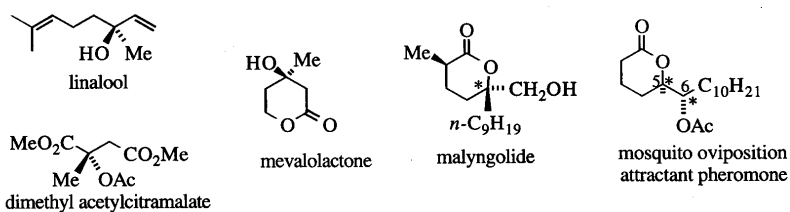
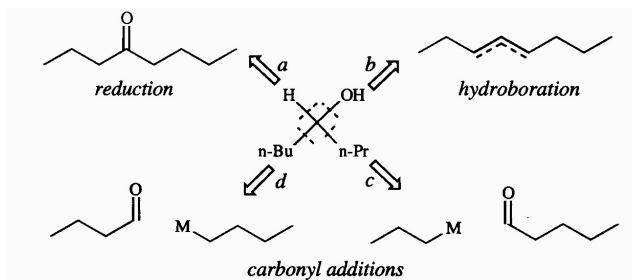


Figure 4.14. Applications of oxathianes: linalool [53], dimethyl acetylcitramalate [54], mevalolactone [56], malyngolide [55], and the mosquito oviposition attractant [39]. For the latter, the C-5 stereocenter was formed by a chelate-controlled reduction while the C-6 position could be produced as either epimer by a chelate or acyclic mechanism, depending on the reducing agent.

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

46

Sintesi stereoselettiva di alcoli



- Differenziazione tra due facce quasi identiche *n*-Pr vs *n*-Bu
- Controllo regiochimico della reazione di idroborazione
- Maggior possibilità di controllo dell'addizione alle due enatofacce del C=O

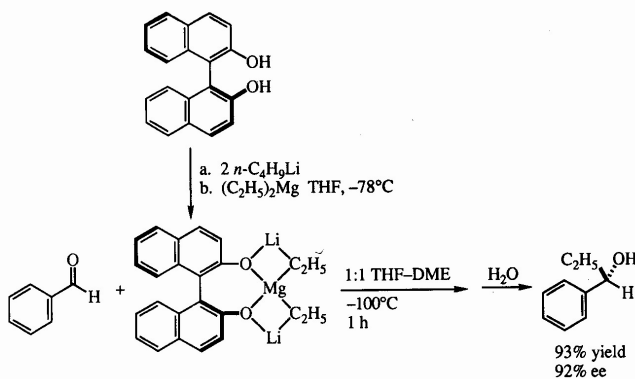
2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

47

Addizione stereoselettiva di organometallici

Organolitio, magnesio, titanio in presenza di leganti chirali

leganti chirali = chiral modifiers




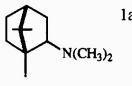
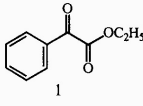
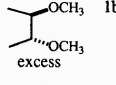
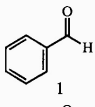
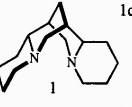
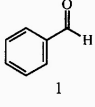
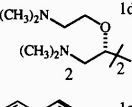
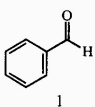
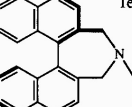
chiral modifiers usati in quantità stechiometriche

R. Noyori, 1988

48

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

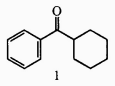
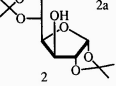
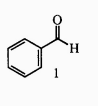
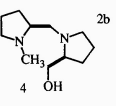
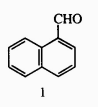
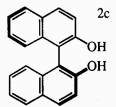
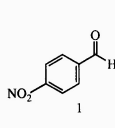
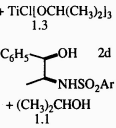
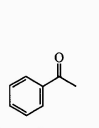
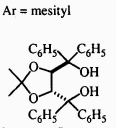
Alchilazioni stereoselettive con leganti chirali aprotici

substrate equiv	reagent equiv	chiral ligand equiv	product config, optical yield
	CH ₃ MgI	 1a	—, 0.7% (?)
 1	C ₂ H ₅ MgCl 1	 1b excess	—, 5%
 1	C ₂ H ₅ MgBr 1	 1c	R, 22%
 1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ Li 1.1	 1d	S, 52%
 1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ Li 3.7	 1e	R, 95%

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

49

Alchilazioni stereoselettive con leganti chirali protici

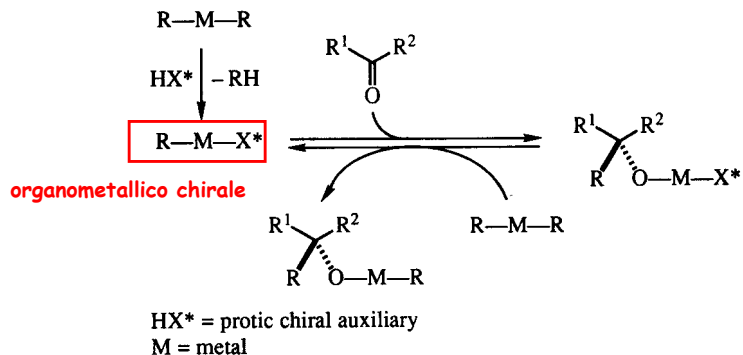
substrate equiv	reagent equiv	auxiliary equiv	product config, optical yield
 1	CH ₃ MgBr 3.5	 2a	R, 70%
 1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ Li 6.7	 2b	S, 95%
 1	C ₆ H ₅ MgBr 1.3	 2c + TiCl[OCH(CH ₃) ₂] ₃ 1.3	—, >98%
 1	(CH ₃) ₂ Ti 1.1	 2d + (CH ₃) ₂ CHOH 1.1 Ar = mesityl	R, 90%
 1	C ₂ H ₅ MgBr 3	 2e	(+), 98

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

50

Addizione C=O catalizzata di organometallici



Sistema stereoselettivo catalitico



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

51

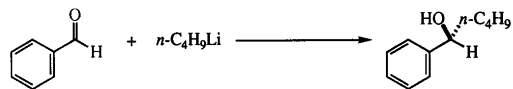
Sistema stereoselettivo catalitico

1. Addizione R-M-X* / Aldeide: stati di transizione diastereoisomerici ad energie sufficientemente diverse 
2. Effetto accelerante del legante 
3. X* deve staccarsi del prodotto e rientrare nel ciclo catalitico
4. Sistema multivariabile (configurazione organometallico, numero di coordinazione, polarità dei legami) - forte influenza delle proprietà stereo-elettroniche
5. Possibile formazione di aggregati

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

52

Sistema stereoselettivo catalitico con organolitio



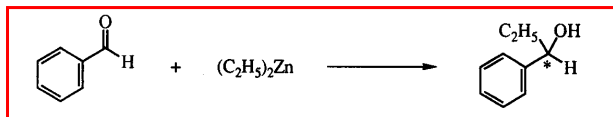
promoter	conditions	product
 0.77%	ether -120°C	7% ee (R)
 6.7%	dimethoxy- methane -100°C	19% ee (—)

bassa cataliticità
elevata reattività organometallico di partenza (basso LAE)

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

53

Addizione di dialchilzinco ad aldeidi



in idrocarburi o eteri
la reazione non avviene

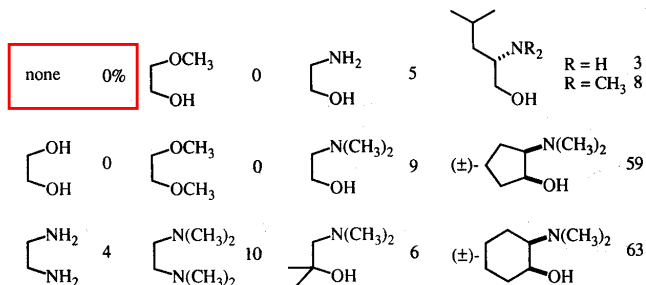
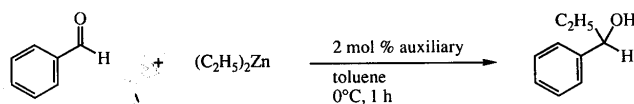
in presenza di additivi
il sistema diventa reattivo
(ligand accelerating effect)

promoter	conditions	product
 4 equiv	ether -78-0°C 3 h	76% yield 0% ee
 0.01 equiv	toluene 30°C 48 h	98% yield S, 58% ee
 0.02 equiv	toluene 24°C 43 h	96% yield R, 49% ee

54

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

Screening sistematico di ammine/alcoli rese in prodotto di addizione



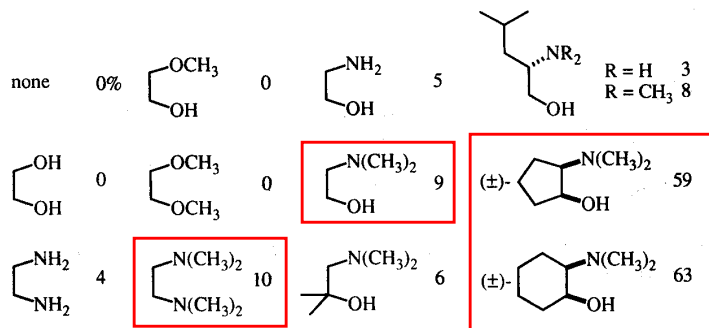
R. Noyori

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

55

Screening sistematico di ammine/alcoli

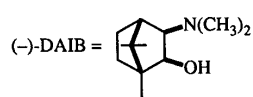
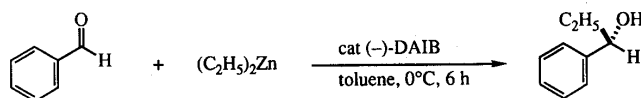
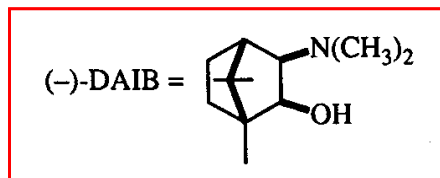
1. Non solo leganti protici incrementano le velocità dei reazioni ma anche diammine aprotiche
2. β-ammino alcoli non sono buoni leganti. La loro reattività aumenta se N-alcilati e stericamente tensionati



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

56

(-)-3-exo-(dimetilammino)isoborneolo
 β-dialchilammino alcol ad elevato controllo sterico

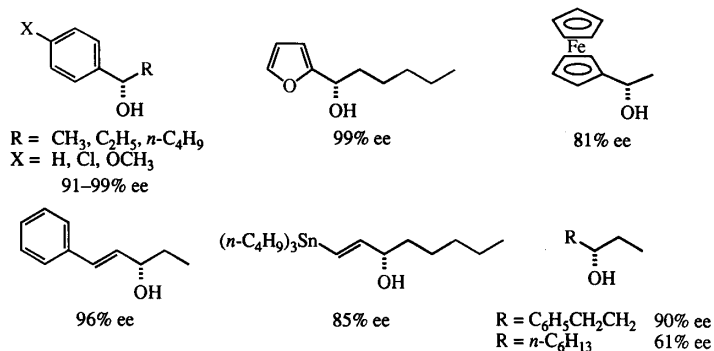


(-)-DAIB, mol %	% yield	% ee
0	0	—
2	97	98
100	0	—

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

R. Noyori⁵⁷

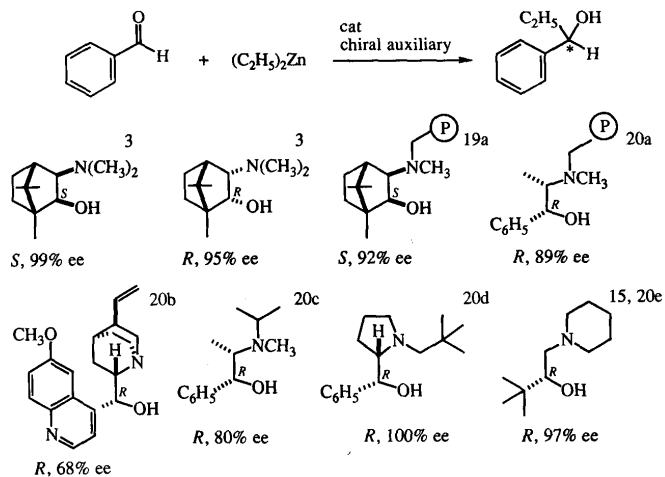
Sintesi di alcoli secondari via alchilazione stereoselettiva catalizzata da (-)-DAIB



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

58

Altri leganti tipo (-)-DAIB

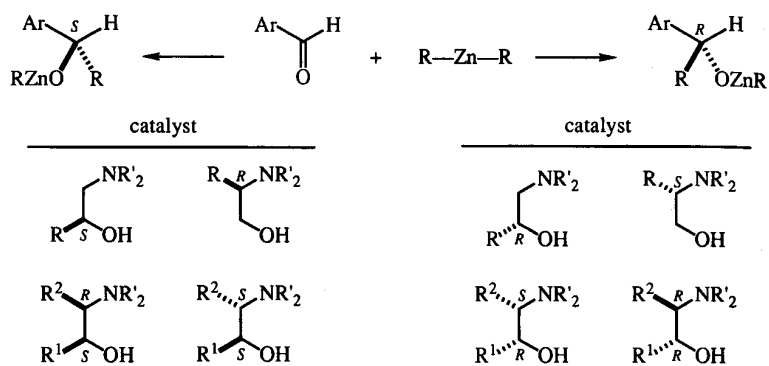


Relazione configurazione stereocentro alcol legante/prodotto

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

R. Noyori

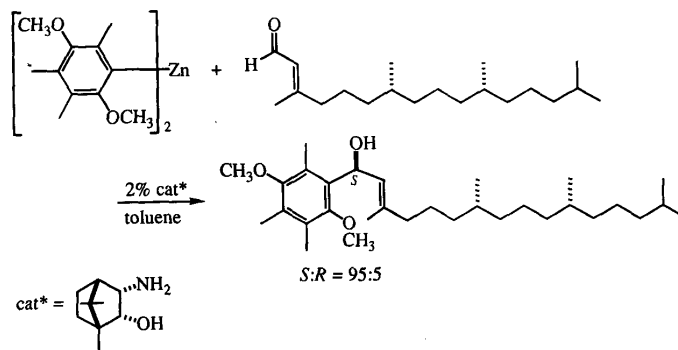
Configurazione legante/prodotto: Regola empirica



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

60

Sintesi di un intermedio dell' α -tocopherol



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

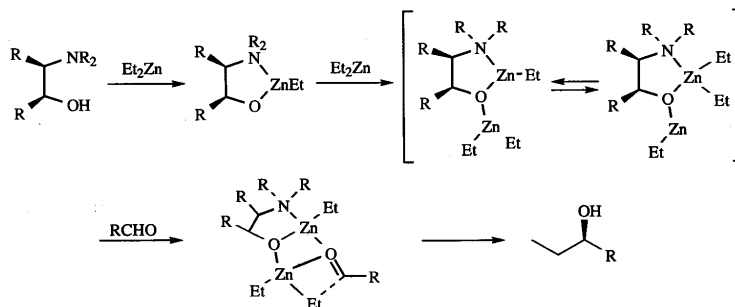
61

Modelli di stato di transizione

Stechiometria aldeide: R_2Zn :DAIB



notevole influenza sulla reattività

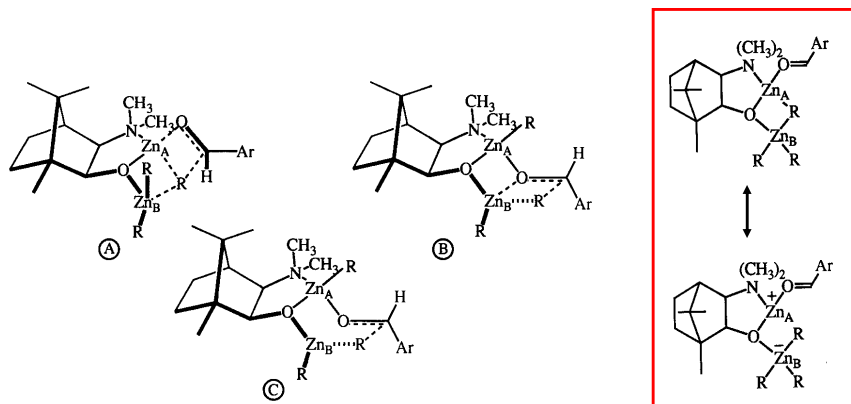


2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

62

Modelli di stato di transizione

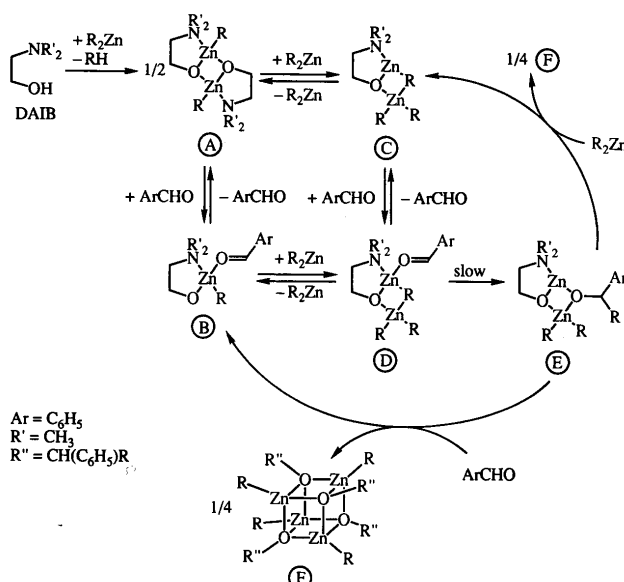
Catalizzatore: alchil zinco alcossido
Specie attiva: complesso dinucleare di zinco



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

K. Houk

Meccanismo di reazione



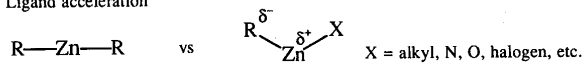
2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

64

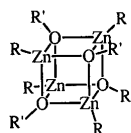
Origine dell'elevata stereoselezione

■ Stereodifferentiation by auxiliary

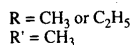
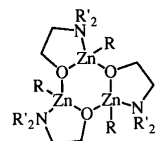
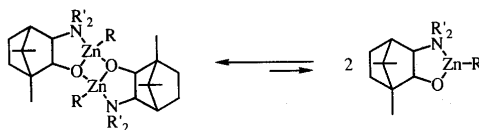
■ Ligand acceleration



■ Product stability



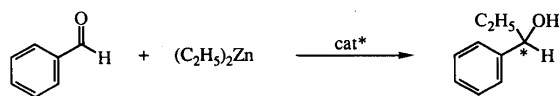
■ Congestion of auxiliary



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

65

Relazione ee legante/ee prodotto

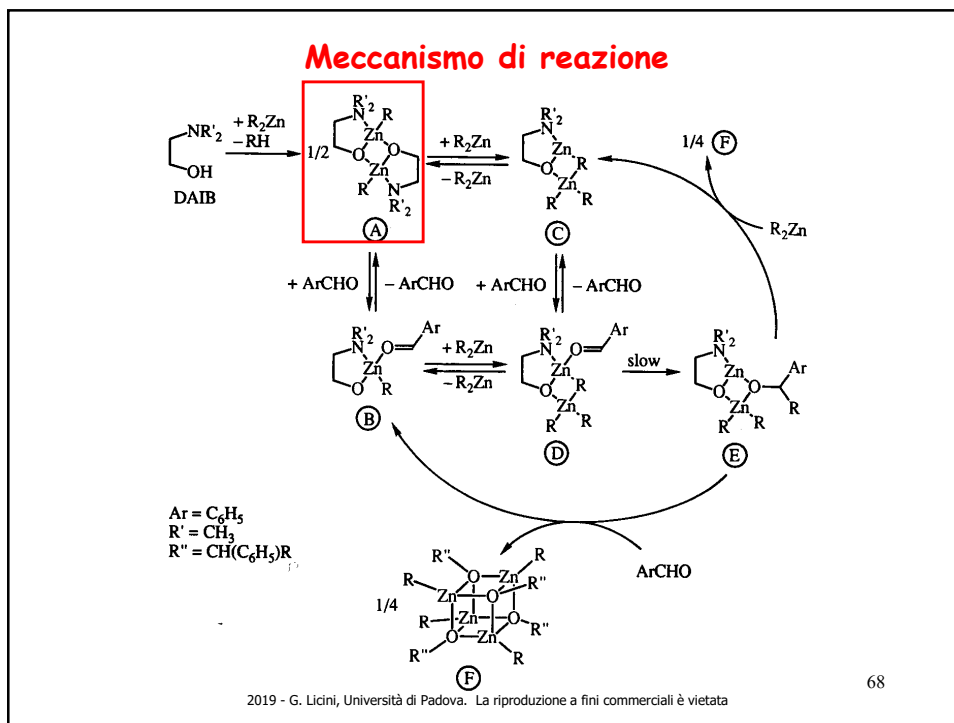
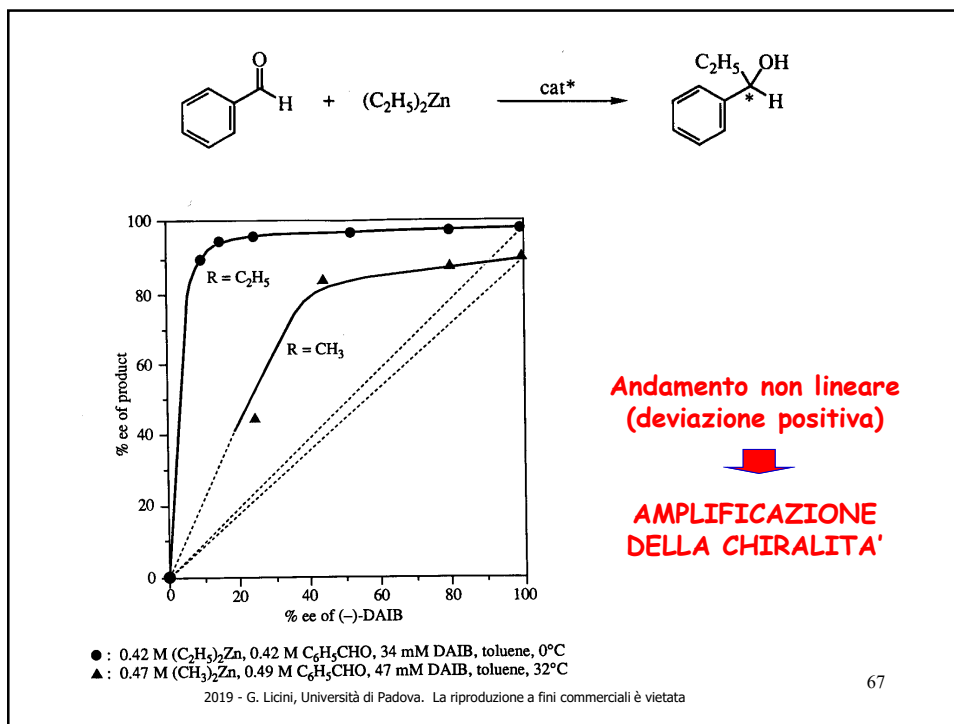


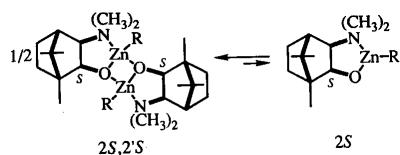
cat*		product	
structure	% ee	% ee	confign
	100	98	S
	15	95	S
	100	98	R
	11	82	R

Perché non è lineare se la specie attiva ha solo una molecola di legante coordinata?

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

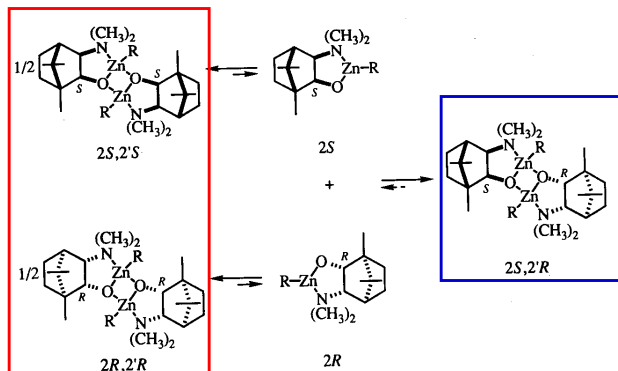
66





**Legante enantiopuro:
dimero omochirale enantiopuro**

Legante racemo: dimero omochirale racemo + dimero eterochirale

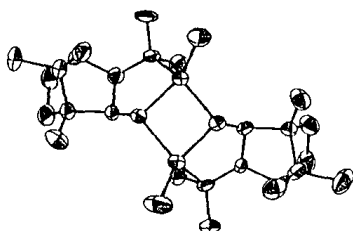


69

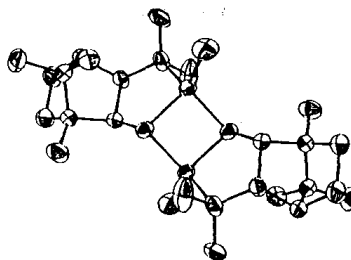
2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

Dimero omochirale (C_2) e eterochirale (C_i , meso)

Raggi X



$2S,2'S$ dimer
 C_2 chiral

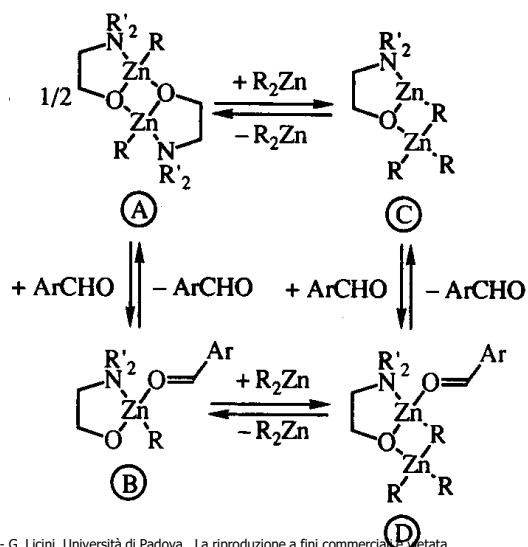


$2S,2'R$ dimer
 C_i meso

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

70

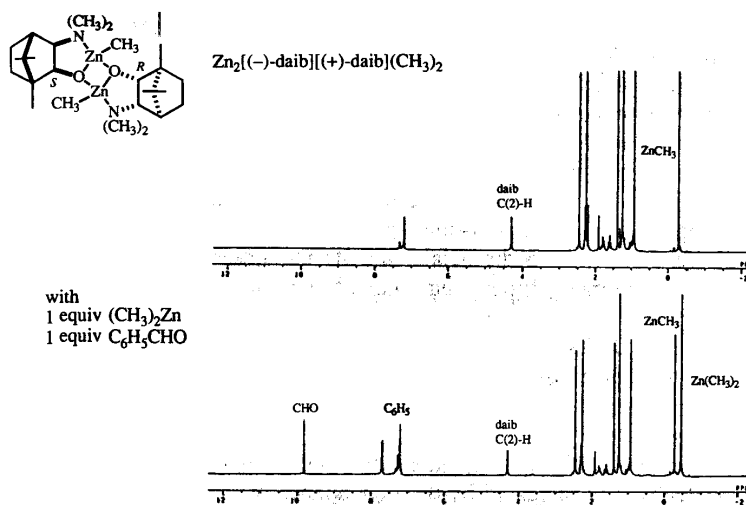
Dimero omochirale + dimero eterochirale:
reazione con $R_2Zn/ArCHO$



2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

71

Dimero eterochirale + $R_2Zn/ArCHO$ (1H NMR)

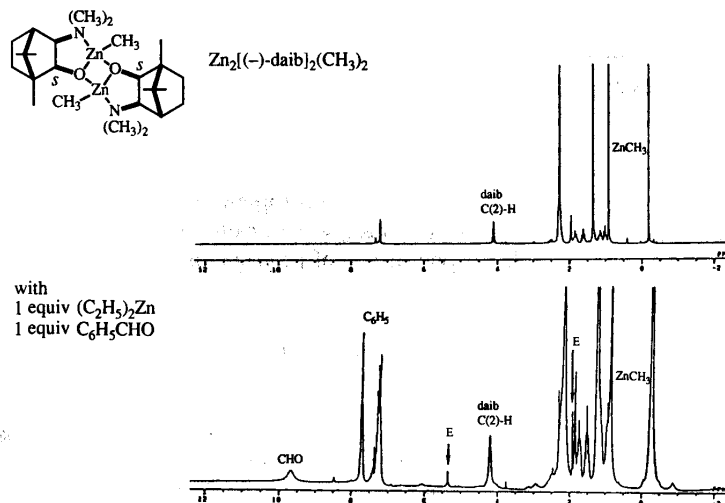


Scarsa reattività

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

72

Dimero omochirale + $R_2Zn/ArCHO$ (1H NMR)

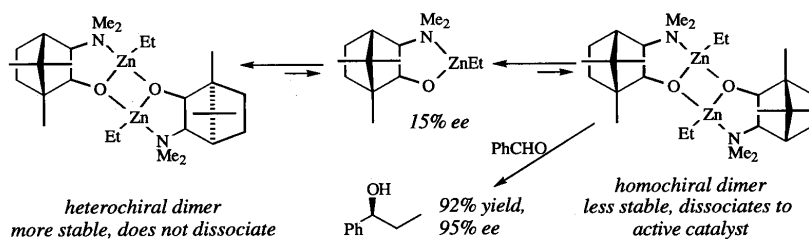


Più reattivo

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

73

Legante non enantiopuro ($ee=15\%$)



L'enantiomero minoritario viene 'sequestrato' come dimero eterochirale che non dissocia. Il legante enantiopuro in eccesso fornisce il catalizzatore via formazione del dimero omochirale

2019 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

74