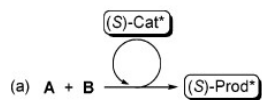
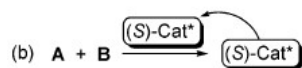


Catalisi verso Autocatalisi Stereoselettiva



Catalisi stereoselettiva

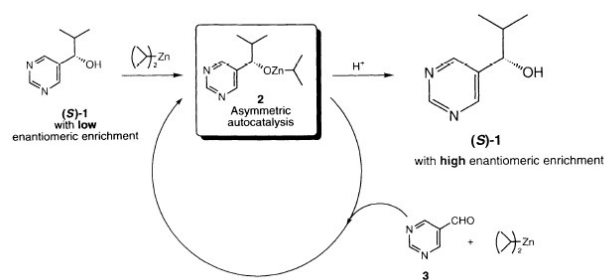
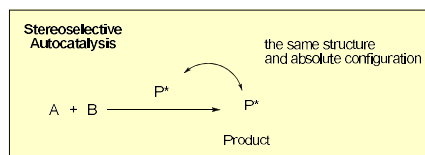
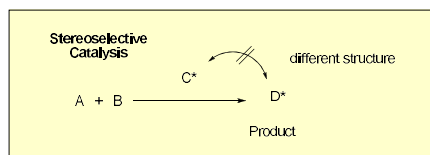


Autocatalisi stereoselettiva

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

1

Autocatalisi stereoselettiva

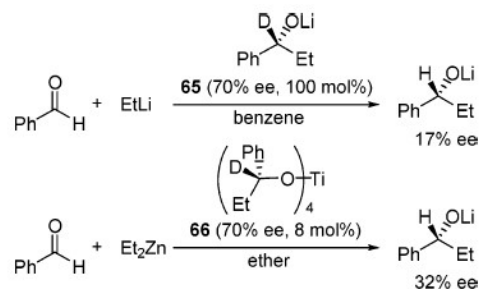


Kenso Soai

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

2

Autocatalisi stereoselettiva – primi esempi Alchilazione di carbonili



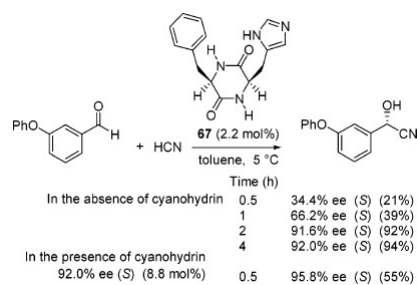
ee prodotto inferiore all'ee legante iniziale

(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.

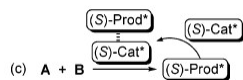
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

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

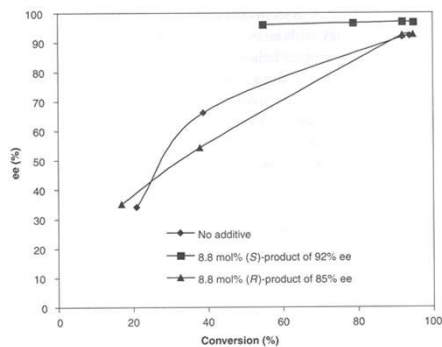


Figure 11.37. Conversion and ee data for the reaction in Equation 11.14 catalyzed by the (*R,R*)-dipeptide catalyst (◆) with no additive, (■) with 8.8 mol% added (*S*)-product of 92% ee, and (▲) with 8.8 mol% added (*R*)-product of 85% ee. Product ee has been corrected for the addition of the initially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

La reazione porta all'enantiomero (S)

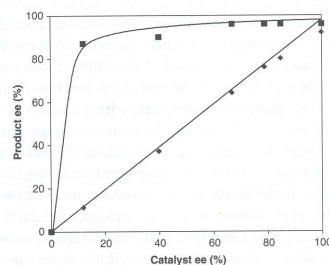
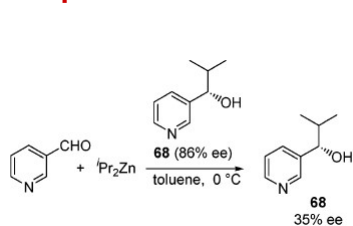


Figure 11.38. Plot of catalyst ee vs. product ee (◆) without added product and (■) with 8.8 mol% added (*S*)-product of 92% ee (Equation 11.14).

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

5

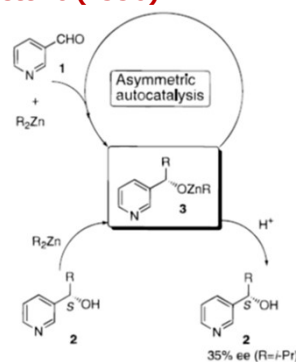
Il primo processo autocatalitico stereoselettivo (1990)



Addizione stereoselettiva di *i*-Pr₂Zn 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*.

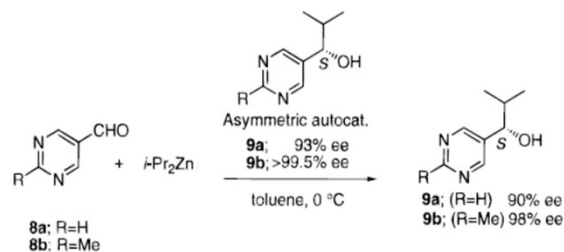
Si ipotizza che l'isopropilzinco alcossido **3** che si forma in situ da **1** e *i*-Pr₂Zn catalizzi l'addizione stereoselettiva di *i*-Pr₂Zn all'aldeide formando **se stesso**



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

6

Alcoli Pirimidilici: I primi autocatalizzatori altamente stereoselettivi

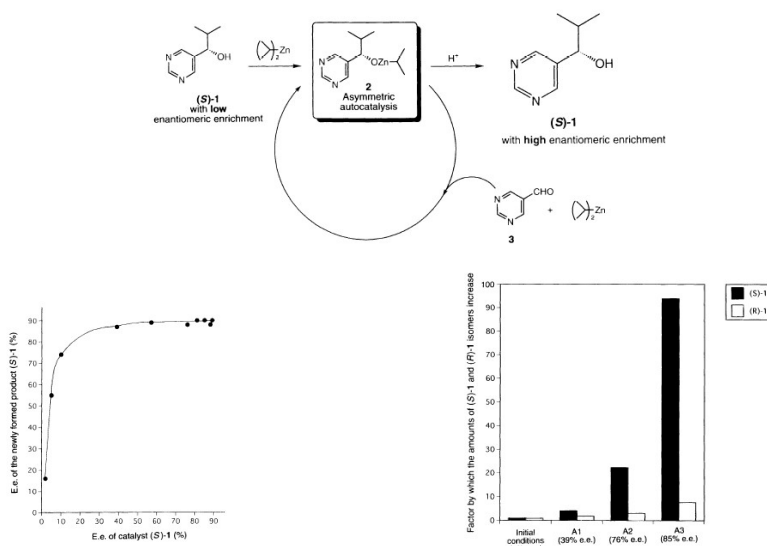


- (1) l'uso di un catalizzatore differente dal prodotto non è necessario.
- (2) Il prodotto chirale si **auto-moltiplica** esponenzialmente in accordo con l'ammontare dell'eccesso enantiomerico del prodotto chirale, che serve da catalizzatore stereoselettivo per la sua produzione
- (3) L'autocatalizzatore 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

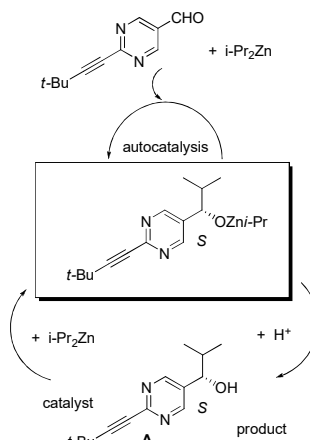
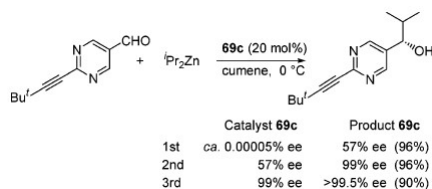


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

Autocatalisi Stereoselettiva Praticamente Perfetta

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

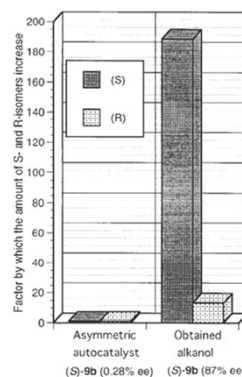
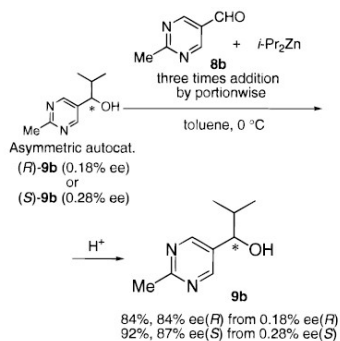
These extremely high yields and ee's may be attributed partly to the moderate electron-withdrawing effect that arises from the alkynyl group and an appropriate degree of steric hindrance of the alkyne. Thus, practically perfect asymmetric autocatalysis was established with (2-alkynyl-5-pyrimidyl)alkanol **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*-Pr₂-Zn:

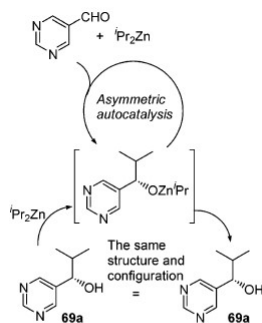
(*R*)-**9b** (ee = 0.18%) then ee = 84%

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

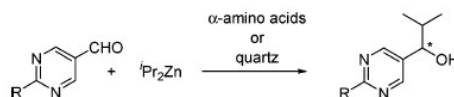
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

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%)



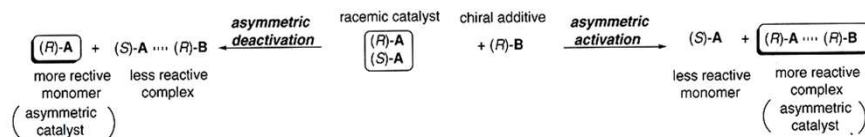
69b: R = Me	L-leucine (5 mol%)	23% ee (R)
	D-leucine (5 mol%)	26% ee (S)
	L-valine (20 mol%)	51% ee (R)
	D-valine (20 mol%)	47% ee (S)
69c: \equiv -tBu	d-quartz	23% ee (S)
	l-quartz	26% ee (R)

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

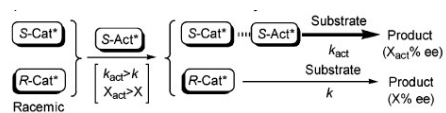


Nella strategia che riguarda l'attivazione/disattivazione stereoselettiva, si ottiene l'attivazione/disattivazione del catalizzatore racemo mediante l'aggiunta di molecole enantiopure (additivi chirali)

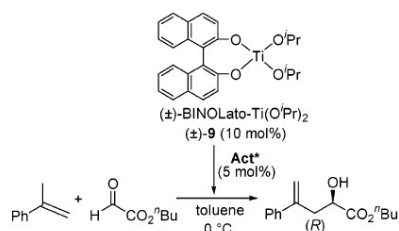
Mikami, K.; Yamanaka, M. Chem. Rev. 2003, 103, 3369-3400

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



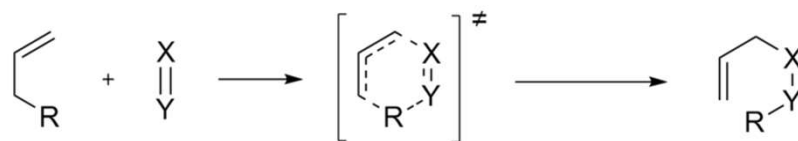
Act*	% yield	% ee
	5.9	0
	20	0
	38	80.8
	52	89.8
	35	80.0 ^a

^a 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



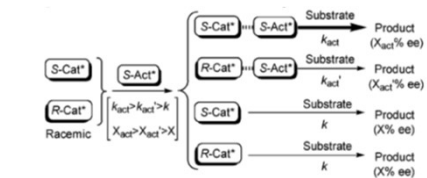
R: H, metal

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

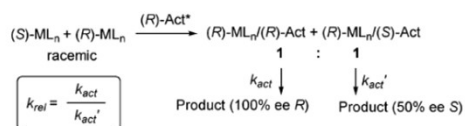
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

14

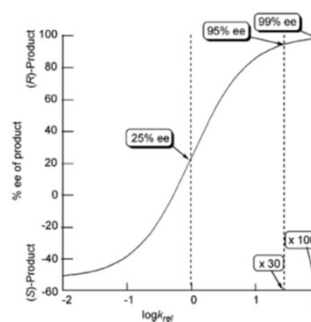
Activation of racemic catalysts by chiral additives



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



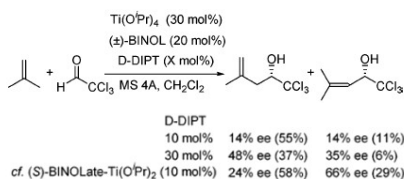
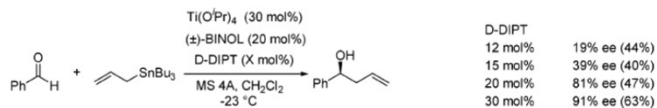
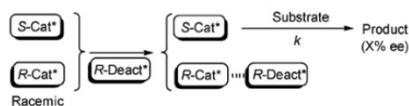
$$k_{act}/k_{act}' > 100$$



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

15

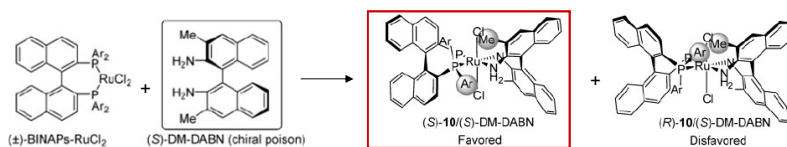
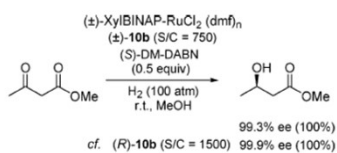
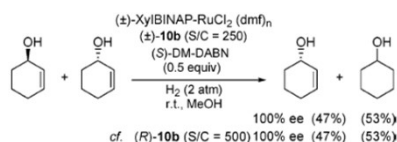
Deactivation of racemic catalysts by chiral additives



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

16

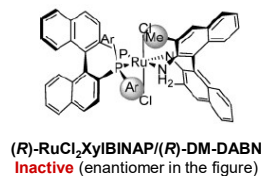
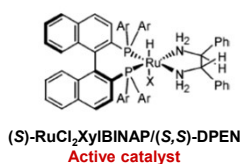
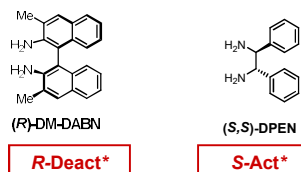
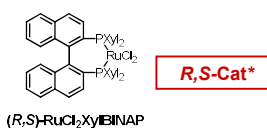
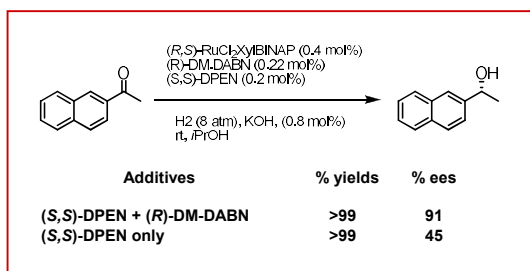
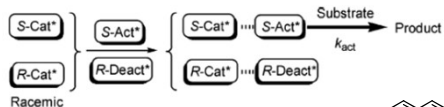
Deactivation of racemic catalysts by chiral additives



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

17

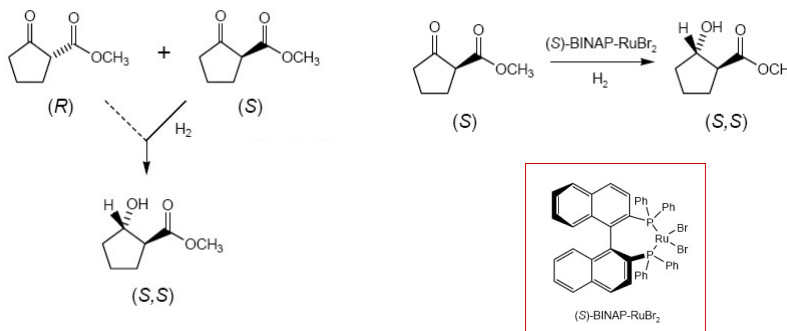
Cooperative Activation/Deactivation



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

18

CH Principle: Dynamic Kinetic Resolution



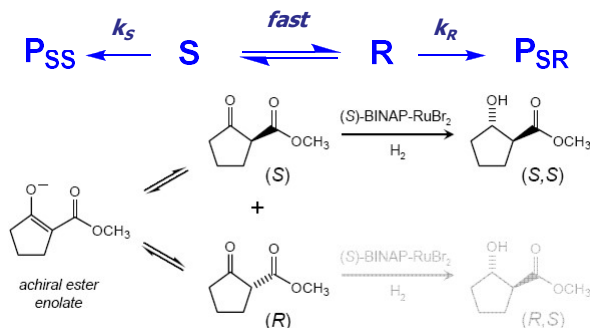
(R) is converted to *(R,S)* much more slowly than *(S)* to *(S,S)*

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*



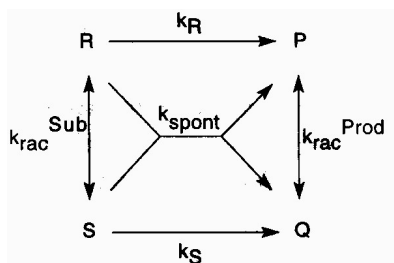
Equilibrate two enantiomeric starting materials through achiral enolate, by tuning Lewis acidity in solvent

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

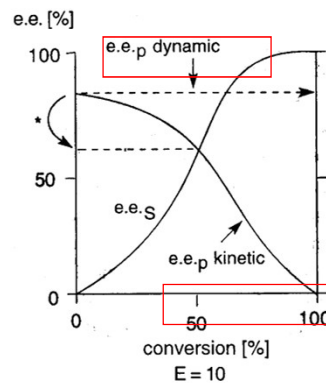
20

Dynamic Kinetic Resolution vs Kinetic Resolution



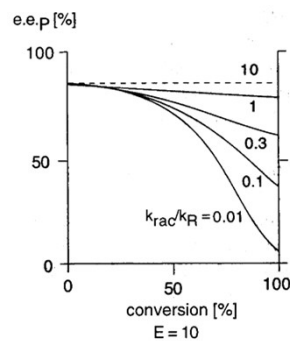
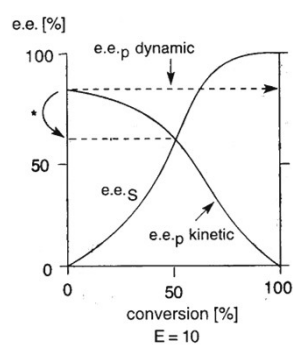
k_R, k_S = enzymatic hydrolysis of enantiomers R, S
 $k_{\text{rac}}^{\text{Sub}}, k_{\text{rac}}^{\text{Prod}}$ = racemisation of substrate, product
 k_{spont} = spontaneous hydrolysis

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



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

Dynamic Kinetic Resolution

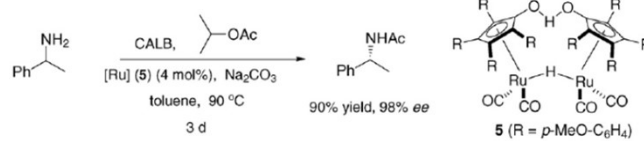
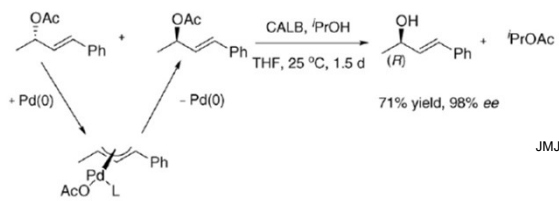


DKR useful only for highly stereoselective processes

E=19 ee_P=90%; E=40 ee_P=95%; E=100 ee_P=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