Soaijeva reakcija

Matasović, Lujo

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:941923

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-05**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Lujo Matasović

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

SOAIJEVA REAKCIJA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Zagreb, 2019. godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:	5. srpnja 2019.
Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:	20. rujna 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Kodrin Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK VIII
§ 1. UVOD 1
§ 2. SOAIJEVA REAKCIJA 3
2.1. Asimetrična autokataliza 3
2.1.1. Otkriće asimetrične autokatalize s amplifikacijom kiralnosti 3
2.1.2. Gotovo idealna asimetrična autokataliza s amplifikacijom kiralnosti 7
2.1.3. Utjecaj pirimidinskog supstituenta na položaju 2 na amplifikaciju kiralnosti 9
2.2. Kinetički modeli Soaijeve reakcije 10
2.2.1. Frankov model 11
2.2.2. Spontana asimetrična sinteza 11
2.2.3. Nelinearni efekt 13
2.2.4. Model spremnika 14
2.2.5. ML_n modeli 15
2.2.6. ML_2 model 16
2.2.7. Kinetička mjerenja Soaijeve reakcije 19
2.2.8. Praćenje reakcijske kinetike pomoću HPLC-a 21
2.3. NMR mjerenja Soaijeve reakcije 22
2.3.1. Struktura Soaijevog katalizatora u otopini 22
2.3.2. NMR istraživanja vezanja dialkilcinka 26
2.3.3. Utjecaj otapala na autokatalizu 28
2.3.4. NMR analiza u spontanoj asimetričnoj sintezi 29
2.4. Računalne metode 30
2.4.1. DFT računi 30
2.4.2. Simulacija slamanja zrcalne simetrije 32
2.5. Neke specifičnosti Soaijeve reakcije 34
2.6. Dobivanje oligomernih struktura Zn-alkoksida difrakcijom rentgenskih zraka na monokristalnom uzorku 36
2.6.1. Strukture tetramera 38
2.6.2. Oligomerne strukture 39
2.6.3. Strukturne promjene pod utjecajem otapala 40
2.7. Primjene Soaijeve reakcije 41
2.7.1. Enantioselektivna sinteza enantiomerno čistih organskih spojeva asimetričnom autkoatalizom pokrenutom CPL-om 42

2.7.2. Enantiomorfni anorganski kristali kao izvor kiralnosti u asimetričnoj autokatalizi 45

2.7.3. Visoko osjetljiva metoda određivanja apsolutne konfiguracije aminokiselina asimetričnom autokatalizom 46

2.7.4. Razlikovanje kriptokiralnosti asimetričnom autokatalizom 48

2.8. Kratki osvrt na dosadašnja istraživanja Soaijeve reakcije 50

§ 3. LITERATURNI IZVORI.....LII

§ Sažetak

Soaijeva reakcija je organometalna reakcija alkiliranja pirimidin-5-karbaldehida diizopropilcinkom i do danas je jedinstveni praktični primjer reakcije asimetrične autokatalize s amplifikacijom kiralnosti. U reakciji dolazi do samoumnažanja kiralne vrste u reakcijskoj smjesi koja je ujedno i produkt i katalizator reakcije. Počevši od katalizatora s malenim enantiomernim viškom reakcijom dolazi do nastajanja velikog enantiomernog viška produkta, odnosno samog katalizatora.

Rasvjetljavanje mehanizma Soaijeve reakcije pokazalo se izuzetno zahtjevnim i on do danas još nije potpuno riješen. Međutim, različitim strategijama eksperimentalnog mjerenja Soaijeve reakcije, od mikrokalorimetrijskih mjerenja, NMR analiza, DFT računa i difrakcije rentgenskih zraka na monokristalnome uzorku opisane su razne specifičnosti same reakcije i znanstvena je zajednica jedan korak bliže odgovoru na pitanje zašto je Soaijeva reakcije još uvijek jedinstven primjer asimetrične autokatalize s amplifikacijom kiralnosti. Također, kako je priroda bioloških spojeva izrazito kiralna (biološki važni šećeri su u pravilu D, a aminokiseline su L), postavlja se pitanje o podrijetlu biološke homokiralnosti. Teorija ne nedostaje, međutim, njihovo dokazivanje je praktički nemoguće. Razumijevanje mehanizma Soaijeve reakcije i njenih specifičnosti moglo bi pomoći u potvrđivanju nekih od tih teorija.

Soaijeva reakcija pronašla je i konkretnu primjenu u kiralnom raspoznavanju različitih kemijskih vrsta, od aminokiselina i kiralnih anorganskih kristala do kriptokiralnih ugljikovodika (kojima je ponudila prvu eksperimentalnu metodu kiralne diskriminacije). Kako je odvajanje i analiza kiralnih spojeva vrlo važno u raznim područjima industrije i znanosti, metode kemijske diskriminacije enantiomera različitih kemijskih vrsta vrijedna su tema za daljnje istraživanje, osobito s osjetljivošću kakvu nudi Soaijeva reakcija.

§ 1. UVOD

Općenito, objekt se smatra kiralnim ukoliko se on i njegova zrcalna slika ne mogu preklopiti. Takvi se objekti općenito nazivaju enantiomorfima, a ukoliko se radi o kiralnim molekulama nazivamo ih enantiomerima. Poznato je da dva enantiomera posjeduju identična fizikalna i kemijska svojstva, izuzev optičke aktivnosti. To znači da otopina koja se sastoji od samo jednog enantiomera zakreće ravninu polarizirane svjetlosti u jednu ili drugu stranu. Kiralnost molekula otkrio je Louis Pasteur još 1848. godine zamijetivši da otopina sintetski dobivene vinske kiseline ne zakreće ravninu polarizirane svjetlosti, za razliku od prirodno dobivene otopine vinske kiseline. Međutim, kada je sintetizirana kiselina kristalizirala, opazio je razlike u nastalim kristalima koji su bili u zrcalnom odnosu. Nakon što ih je uspio fizički razdvojiti, primijetio je kako je jedna otopina zakretala polariziranu svjetlost u lijevu, a druga u desnu stranu. Pasteur je zaključio da je zakretanje polarizirane svjetlosti rezultat unutrašnjeg rasporeda atoma, čime je prvi demonstrirao molekularnu kiralnost i ponudio prvo objašnjenje izomerije.[1]

Većina organskih molekula i biomolekula je kiralna. Iako kiralne molekule posjeduju oba enantiomera, uz nekolicinu iznimaka, biokemijski svijet koristi samo jedan od njih. Razlog zbog kojeg su molekule u prirodi toliko enantiospecifične, prilično je jasan. Da je odabir enantiomera aminokiselina koje grade proteine u prirodi nasumičan, proteini ne bi mogli zauzimati ispravne konformacije i mnoge biološki važne reakcije kao što je, primjerice, sjedanje proteina u aktivno mjesto enzima ne bi bile moguće. Pitanje koje je već dugo, međutim, veliki predmet interesa znanstvene zajednice je kako je tolika homokiralnost biomolekula nastala. Zašto u prirodi na Zemlji imamo L-aminokiseline i D-šećere, a ne njihove zrcalne molekule? Homokiralnost spojeva vjerojatno je prethodila nastanku života, a homogenost biomolekula usko je povezana s evolucijom života na Zemlji. Kako i kada su točno biomolekule postigle visoku enantiospecifičnost, zanimljivo je i danas aktualno pitanje.

Predložene su razne teorije podrijetla molekularne kiralnosti na Zemlji. Međutim, sve od predloženih teorija uspijevaju u pravilu objasniti isključivo prevladavanje jednog od enantiomera s jako malenim enantiomernim viškom, ali ne i homokiralnost biološki važnih spojeva. Stoga, da bi se ostvarila kiralna jednostranost bioloških spojeva određeni proces amplifikacije konkretnih enantiomera je nužan. Asimetrična autokataliza s amplifikacijom

kiralnosti, ukoliko takva reakcija postoji, najjednostavnije bi objasnila toliku kiralnu jednostranost prirode na molekularnoj razini. Kako u reakciji asimetrične autokatalize dolazi do samoumnažanja kiralne vrste, asimetrična autokataliza ima nekoliko fundamentalnih prednosti pred običnom asimetričnom katalizom:

- visoku efikasnost, jer se radi o procesu samoreplikacije
- porast količine katalizatora tijekom reakcije, jer je produkt reakcije ujedno i katalizator
- katalizator i produkt nije potrebno odvajati, jer se radi o istom spoju.

Takva reakcija, međutim, ostala je isključivo predmet teoretiziranja dok Soai i suradnici 1989. godine nisu pronašli da se pri adiciji diizopropilcinka na pirimidin-5-karbaldehid dobiveni alkanol ponaša kao autokatalizator.[2] Ta reakcija potaknula je niz istraživanja s različito supstituiranim karbaldehidima. Reakcija adicije diizopropilcinka na pirimidin-5-karbaldehid naziva se Soaijevom reacijom i do danas je jedinstveni primjer asimetrične autokatalize s amplifikacijom kiralnosti. Ova reakcija, iako je po svojim svojstvima i dalje endem u svijetu organometalne kemije, pronašla je cijeli niz primjena, uglavnom u području diskriminacije gotovo racemičnih smjesa kemijskih vrsta i razlikovanja kiralnosti kriptokiralnih spojeva.[3]

Ovaj rad u grubo je podijeljen na tri dijela. U prvom dijelu detaljno je opisano otkriće Soaijeve reakcije. Drugi dio bavi se specifičnostima asimetrične autokatalize i daje uvid u pokušaje osvjetljavanja njezinog još uvijek neriješenog mehanizma. Zadnji dio bavi se obradom nekih od primjena Soaijeve reakcije u svijetu analitičke i organometalne kemije.

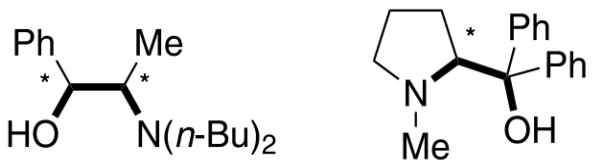
§ 2. SOAIJEVA REAKCIJA

2.1. Asimetrična autokataliza

2.1.1. Otkriće asimetrične autokatalize s amplifikacijom kiralnosti

Da bi se dobro opisala pojava asimetrične autokatalize, prvo valja opisati nešto općenitiju pojavu asimetrične katalize. Kao što samo ime govori, to je tip reakcije u kojoj asimetrični, kiralni katalizator osigurava stvaranje produkta koji je obogaćen jednim od dva enantiomera. Slikovit primjer asimetrične katalize daje reakcija alkiliranja aldehida pomoću dialkilcinkovih komplekasa. Pritom reakciju katalizira β-aminoalkohol koji ima funkciju kiralnog liganda te pritom nastaje *sec*-alkohol (Slika 1).[4] Koordinacija kisikovih i dušikovih atoma na atom cinka aktivira dialkilcinkov kompleks i ubrzava nukleofilni napad alkilne grupe na nukleofil. Stvaranje kompleksa između dialkilcinka i aminoalkohola omogućeno je stvaranjem C–C veze. Ukoliko se koriste ispravni kiralni aminoalkoholi kao kiralni ligandi, ostvariva je asimetrična kataliza. Primjeri takvih aminoalkohola su *N*,*N*-dibutilnorefedrin (DBNE **1**)[5] i difenil-(1-metilpirolidin-2-il)-metanol (DPMPM **2**)[6] (Slika 2). Alkiliranje katalizirano ovim spojevima rezultira visokim iskorištenjem i velikim enantiomernim viškom.[7,8]

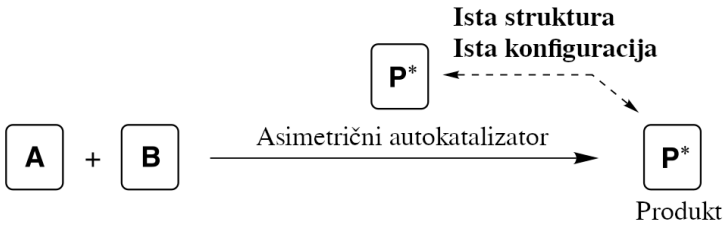
Slika 1. Kiralni aminoalkohol kataliziran asimetričnom adicijom dialkilcinka na aldehid



DBNE **1** DPMPM **2**

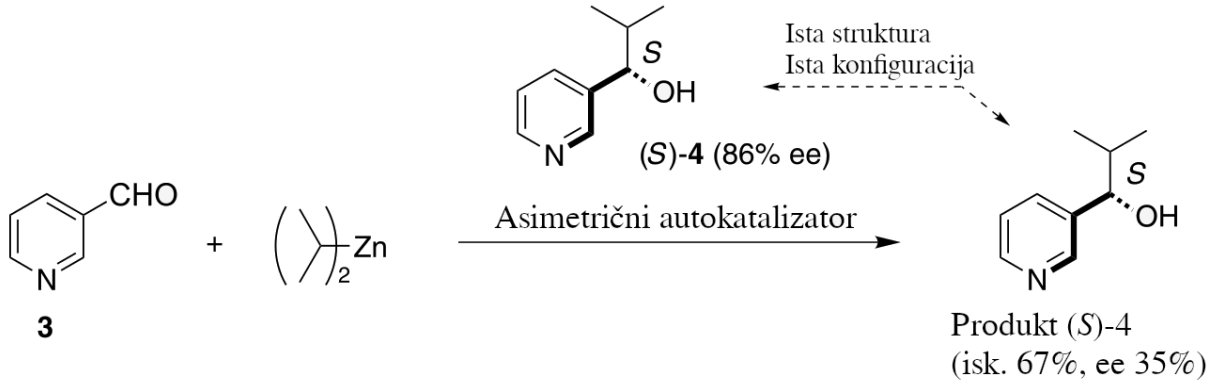
Slika 2. Primjeri dobrih katalizatora u asimetričnoj katalizi adicije dialkilcinka na aldehide

U konvencionalnoj asimetričnoj katalizi asimetrični katalizator osigurava produkt obogaćen jednim od enantiomera čija je struktura u pravilu različita od samog katalizatora. Asimetrična autokataliza, međutim, podrazumijeva da katalizator i produkt imaju istu strukturu uključujući i istu apsolutnu konfiguraciju. Dakle, produkt koji nastaje reakcijom ujedno je i katalizira. Slika 3 prikazuje ideju asimetrične autokatalize: samoumnažanje kiralne tvari P* u kojoj se ona ujedno ponaša i kao katalizator za vlastito stvaranje.



Slika 3. Koncept asimetrične autokatalize

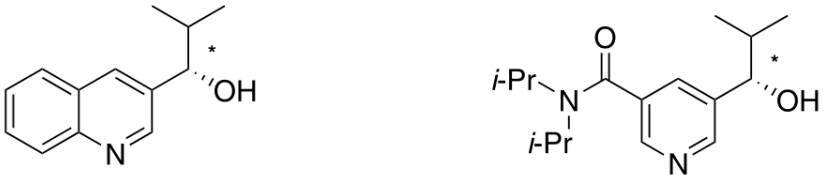
Kako u reakcijama alkiliranja aldehida dialkilcinkom nastaje *sec*-alkohol, a reakciju katalizira aminoalkohol, logično je pretpostaviti da bi se, ukoliko produkt bude sekundarni aminoalkohol, on mogao ponašati kao autokatalizator. U istraživanju enantioselektivne adicije dialkilcinka na aldehide koji posjeduju dušik, Soai i suradnici pokazali su da se kiralni 3-piridil-alkanol **4** ponaša kao asimetrični autokatalizator pri adiciji diizopropilcinka (*i*-Pr_2Zn) na piridin-3-karbaldehid **3** (Slika 4).[2]



Slika 4. Asimetrična autokataliza kiralnog piridil alkohola

Ova enantioselektivna adicija *i*-Pr_2Zn na piridin-3-karbaldehid **3**, s (*S*)-3-piridil-alkanolom **4** s enantiomernim viškom od 86% kao katalizatorom prvi je eksperimentalno opaženi primjer

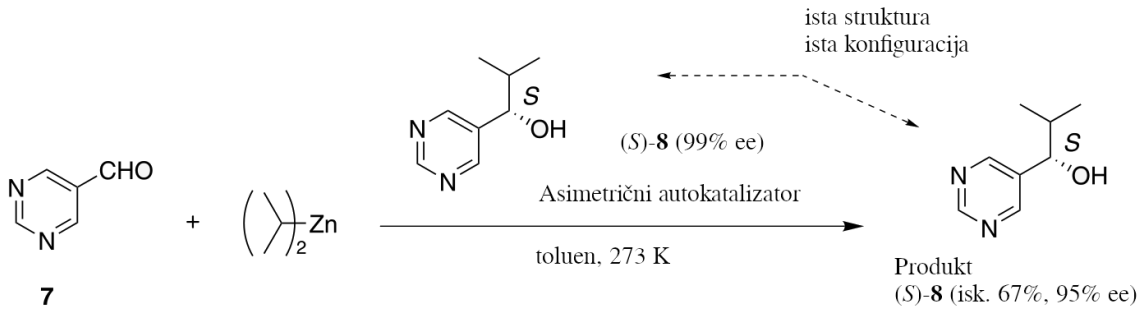
asimetrične autokatalize, jer je dobiven (*S*)-produkt iste strukture kao i katalizator, s enantiomernim viškom od 35% i reakcijskim iskorštenjem od 67%. Ova reakcija potaknula je Soaija i suradnike na detaljno istraživanje alkiliranja različitih spojeva koji sadrže dušik s *i*-Pr_2Zn. Tako su pronašli da 2-metil-1-(3-kinolil)propan-1-ol **5** i 5-karbamoil-3-piridil alkanol **6** uspješno kataliziraju enantioselektivno stvaranje samih sebe, odnosno, ponašaju se kao asimetrični autokatalizatori pri alkiliranje njihovih karbaldehida *i*-Pr_2Zn-om (Slika 5). Posebnost navedenih spojeva leži u izrazito visokom enantiomernom višku dobivenih produkata; *ee* spoja **5** doseže 94%, a spoja **6** 86%.[9,10]



5 (do 94% ee) **6** (do 86% ee)

Slika 5. Asimetrična autokataliza alkanola kinolinskim i karbamoilpiridinskim prstenom u reakciji *i*-Pr_2Zn-a i njihovih aldehida

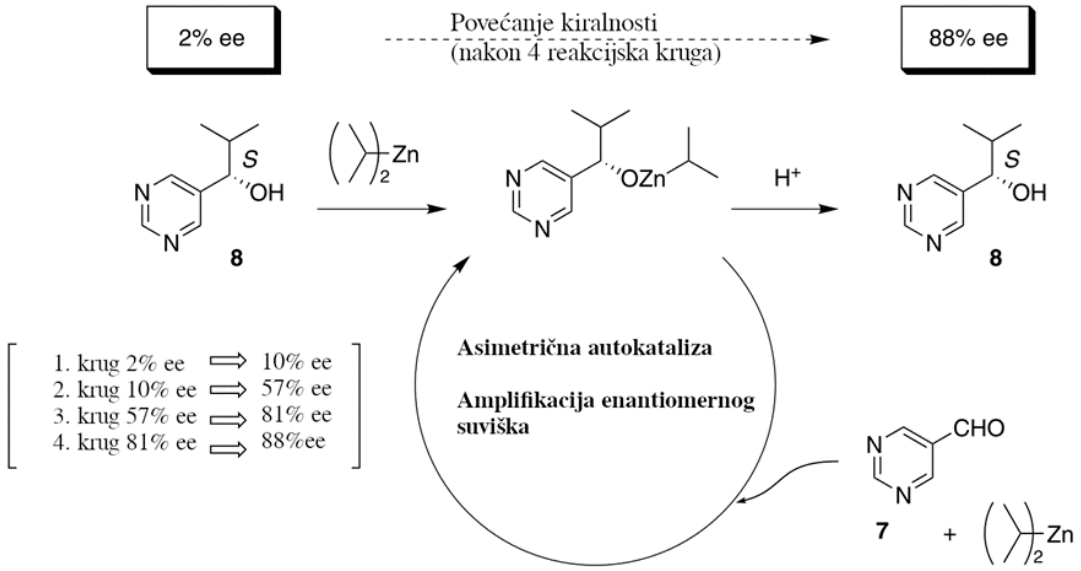
Enantiomerni višak dobivenog produkta u do sada spomenutim reakcijama asimetrične autokatalize obavezno je manji od enantiomernog viška upotrijebljenog katalizatora. Soai i suradnici opazili su, međutim, da kiralni 2-metil-1-(5-pirimidil)propan-1-ol **8** u reakciji pirimidin-5-karbaldehida **7** s diizopropilcinkom posjeduje izvanredno enantioselektivno autokatalitičko djelovanje. U reakciji spoja **7** s *i*-Pr_2Zn-om uz (*S*)-pirimidil alkanol **8** s velikim enantiomernim viškom (*ee* od 99%) kao katalizatorom, dobiven je (*S*)-produkt **8** s *ee* od 95%, koji je sadržavao kombinaciju novostvorenog i na početku reakcije dobivenog spoja **8** (Slika 6). Iz dobivenih podataka izračunato je da uz iskorištenje reakcije od 67% *ee* isključivo novostvorenog produkta **8** iznosi čak 93%.[11]



Slika 6. Asimetrična autokataliza pirimidil alkanola u enantioselektivnoj adiciji *i*-Pr_2Zn-a

Tolika enantioselektivnost pirimidinskog sustava potaknula je Soaija i suradnike da spoj **8** upotrijebe kao početni autokatalizator s malenim enantiomernim viškom od svega 2%. Upotrebom (*S*)-pirimidil alkanola s *ee* od 2% u reakciji asimetrične autokatalize, dobiven je (*S*)-produkt s *ee* od 10% uz reakcijsko iskorištenje od 46%, u vidu smjese novostvorenog i početnog spoja **8**. Iz ovoga se vidi da je enantiomerni višak nove smjese bio veći od *ee* početnog katalizatora. Važnost ovog rezultata teško je prenaglasiti, jer je uz dovoljno veliko reakcijsko iskorištenje moguće reakciju provesti više puta, svaki put počevši od veće početne množine katalizatora.

Doista, navedena reakcija je sukcesivno izvođena tako da se u svakom novom reakcijskom krugu kao autokatalizator koristio pirimidil alkanol dobiven prethodnom reakcijom. U 4 kruga reakcije enantiomerni višak porastao je (od početne vrijednosti *ee* = 2%) sve do 88% i to bez korištenja ikakvog drugog kiralnog pomagača. Taj kemijski proces prvi je zabilježeni primjer asimetrične autokatalize s amplifikacijom kiralnosti (Slika 7).[12]

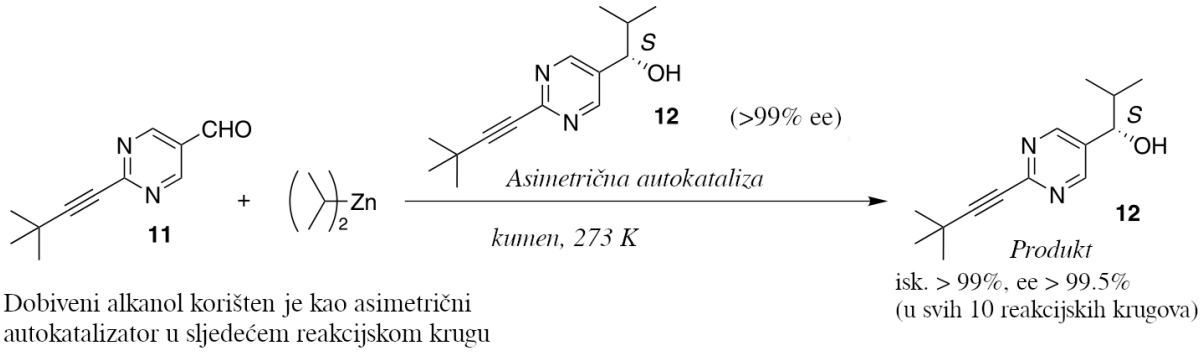


Slika 7. Asimetrična autokataliza s izrazitom amplifikacijom kiralnosti od malog (2%) do velikog (88%) enantiomernog viška

2.1.2. Gotovo idealna asimetrična autokataliza s amplifikacijom kiralnosti.

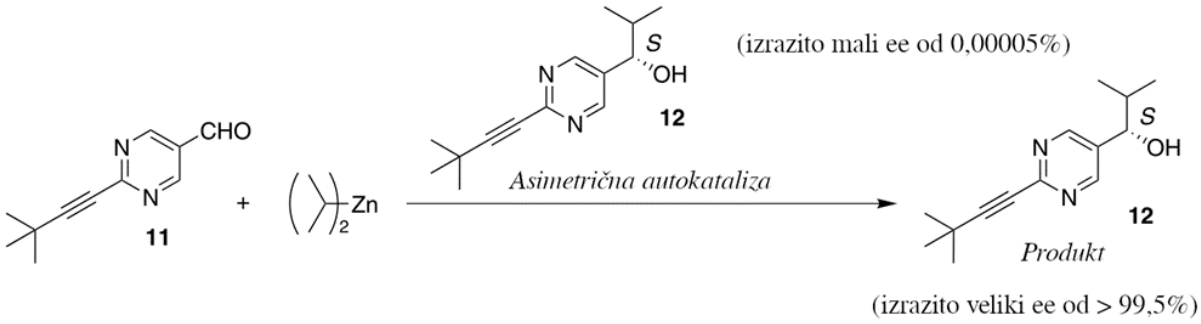
Detaljno je ispitano kako supstituenti na pirimidinskom prstenu utječu na uspješnost asimetrične autokatalize s amplifikacijom kiralnosti, osobito na položaju 2 na prstenu. Kada je reakcija provedena s metilnom skupinom kao supstituentom, došlo je do porasta enantiomerne obogaćenosti produkta (uz (*S*)-2-metil-1-(5-pirimidil)-propan-1-ol postignut je enantiomerni višak od 0,28% *ee* početnog katalizatora do 87% *ee* u konačnoj reakcijskoj smjesi).[13]

Daljnim istraživanjima potom je ustanovljeno da etinilna grupa na položaju 2 pirimidinskog prstena čini pirimidil-5-karbaldehid još boljim katalizatorom. Slika 8 pokazuje autokatalitičku reakciju u kojoj je kao autokatalizator upotrijebljen (*S*)-2-(tert-butiletinil)-5-pirimidil alkanol **12** s početnim enantiomernim viškom od preko 99,5%. Provedeno je 10 reakcijskih krugova, gdje je u svakom reakcijskom krugu kao autokatalizator korišten produkt dobiven u prethodnoj reakciji. Iskorištenje reakcije u svakom je reakcijskom krugu iznosilo više od 99%, a enantiomerni višak produkta **12** u svakom je reakcijskom krugu iznosio više od 95%; dakle, enantiomerna čistoća (*S*)-**12** katalizatora nije pala usprkos samoumnažanju produkta **12** od približno 60 000 000. Produkt **12** u ovoj je reakciji, stoga, poslužio kao gotovo idealan autokatalizator.[14]



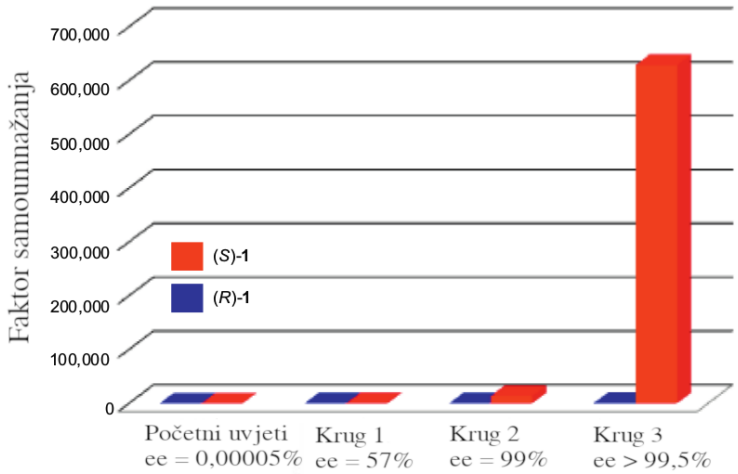
Slika 8. Gotovo idealna asimetrična autokataliza kiralnog pirimidil alkanola izvedena u 10 uzastopnih reakcijskih krugova

Ovi rezultati nadalje su potaknuli Soaija i suradnike da pokušaju ponoviti ovu posljednju reakciju uz isti autokatalizator **12**, no ovog puta uz početni enantiomerni višak od svega 0,00005%, kako bi ispitali dolazi li uz asimetričnu autokatalizu i do amplifikacije kiralnosti. Doista, već u prvom reakcijskom krugu, došlo je do povećanja enantiomernog viška produkta **12** od svega 0,00005% do čak 57% uz 96% iskorištenje! U drugom krugu, autokatalizator s *ee* od početnih 57% dao je (*S*)-produkt **12** s *ee* od 99%, da bi na kraju, u trećem, posljednjem reakcijskom krugu produkt **12** dosegao *ee* od preko 99,5% (Slika 9).[15]



Slika 9. Izrazita amplifikacija kiralnosti od enantiomernog viška od 0,00005% do približno enantiočistog spoja putem asimetrične autokatalize

Tijekom ove tri uzastopne asimetrične autokatalize, jedva prevladavajući (*S*)-enantiomer spoja **12** samoumnožio se za faktor od 630 000, dok se (*R*)-enantiomer samoumnožio za manje od 1,000. Ovo pokazuje kako je minimalna neravnoteža u omjeru enantiomera od 0,00005% *ee*, što je ekvivalentno razlici od svega nekoliko molekula (*S*)-enantiomera više u gotovo racemičnoj smjesi od 10 000 000 molekula, doista dovoljna za gotovo potpunu amplifikaciju kiralnosti (Slika 10).[15]

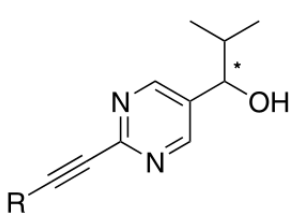


Slika 10. Porast (*S*)- i (*R*)- izomera tijekom uzastopnih reakcija asimetrične autokatalize sa značajnom amplifikacijom kiralnosti[8]

2.1.3. Utjecaj pirimidinskog supstituenta na položaju 2 na amplifikaciju kiralnosti

Ista reakcija adicije *i*-Pr_2Zn na derivate pirimidil-5-karbaldehida isprobana je s nizom supstituenata na položaju 2 pirimidinskog prstena. Slika 11 pokazuje derivate na kojima je provedena asimetrična autokataliza s amplifikacijom kiralnosti. Kiralnost alkanola **12** i **14** (s *t*-Bu i trimetilsilil supstituentima) efikasno je amplificirana s početnog *ee* od 5,5% i 8,4% na *ee* od 70%, odnosno 74%. Fenilna skupina **14** također se pokazala efikasnom u amplifikaciji kiralnosti, iako je efekt amplifikacije bio slabiji nego kod *t*-Bu **12** i trimetilsilil **14** grupa.

Uspješno je provedena i sinteza kiralnog pirimidil alkanola s ferocenom kao supstituentom **16** korištenjem asimetrične autokatalize. Pritom je dobiven enantiomerno čisti produkt kiralnom amplifikacijom nizom uzastopnih autokatalitičkih reakcija (Slika 11).



12: R = *t*-Bu
13: R = *n*-Bu
14: R = TMS
15: R = fenil
16: R = ferocenil

Slika 11. Asimetrični autokatalizatori s različitim supstituentima na 2-poziciji pirimidinskog prstena

Navedeni primjeri pokazuju koliko je amplifikacija kiralnosti putem asimetrične autokatalize moćno oruđe u postizanju velikog enantiomernog viška počevši od gotovo nezamjetnog enantiomernog nesrazmjera. Također, navedena metoda primjenjiva je u sintezi kiralno čistih alkanola te je jedno od glavnih svojstava asimetrične autokatalize upravo mogućnost korištenja dobivenog produkta kao katalizatora u slijedećim reakcijskim krugovima. Kako je pritom *ee* dobivenog produkta veći od početnog *ee* katalizatora, uzastopnim ponavljanjem reakcije korištenjem produkta dobivenog u prethodnom reakcijskom krugu može se dobiti praktički čisti enantiomer.[14,16,17]

2.2. Kinetički modeli Soaijeve reakcije

Izvanredno je da nakon skoro 30 godina od otkrića Soaijeve reakcije i iscrpnog istraživanja provedenog na tom području, ona i dalje ostaje jedinstveni primjer asimetrične autokatalize s amplifikacijom kiralnosti. To ukazuje na izrazitu specifičnost Soaijeve reakcije i njezinog mehanizma u čije su rasvjetljavanje uloženi veliki napori. Sam mehanizam još nije objašnjen te se pokazao znatno kompliciranijim nego što je isprva pretpostavljeno i jako teškim za eksperimentalno praćenje. Ipak, neke osobitosti reakcije su uspješno ispitane i teorijski modeli koje tek treba dokazati postavljeni. Ovo poglavlje opisuje neke od kinetičkih modela Soaijeve reakcije.

2.2.1. Frankov model

Prvi teorijski model spontane pojave homokiralnosti predložio je Frank 1953. godine.[18] Model pokazuje kako autokatalitički proces u kojem produkt katalizira samostvaranje reakcijom općenitih reaktanata može dovesti do amplifikacije jednog enantiomera, ukoliko stvaranje jednog enantiomera ujedno i inhibira stvaranje drugog. Njegov model je iz kemijske perspektive potpuno općenit i može se opisati skupom zavisnih diferencijalnih jednadžbi:

$$\frac{\mathrm{d}n_1}{\mathrm{d}t} = (k_1 - k_2 n_2) n_1 \quad (1)$$

$$\frac{\mathrm{d}n_2}{\mathrm{d}t} = (k_1 - k_2 n_1) n_2 \quad (2)$$

Gdje su n_1 i n_2 množine nastalih enantiomera, $k_1 n_1$ i $k_2 n_2$ predstavljaju članove odgovorne za opisivanje autokatalize reakcije, a $-k_2 n_1 n_2$ opisuje proces obostrane inhibicije između enantiomera, odnosno međusobne inhibicije između n_1 i n_2 u kojoj nastaje neaktivan produkt. Ovdje valja zamijetiti jedno zanimljivo svojstvo Frankovog jednostavnog modela: upotrebom istih koeficijenata brzine reakcije za oba enantioselektivna procesa reakcija je potpuno simetrična za stvaranje oba enantiomera te opisuje amplifikaciju enantiomernog viška bez obzira na omjer n_1 / n_2 . To znači da bez obzira na to koliko je u početku *ee* malen, amplifikacija kiralnosti u teoriji je ostvariva sve do *ee* od 100%.

Ključan aspekt ovog modela leži u međusobnoj inhibiciji. Kada nje ne bi bilo, enantiomerni višak bi u najboljem slučaju eventualno ostao jednak početnome te amplifikacija ne bi bila moguća.

2.2.2. Spontana asimetrična sinteza

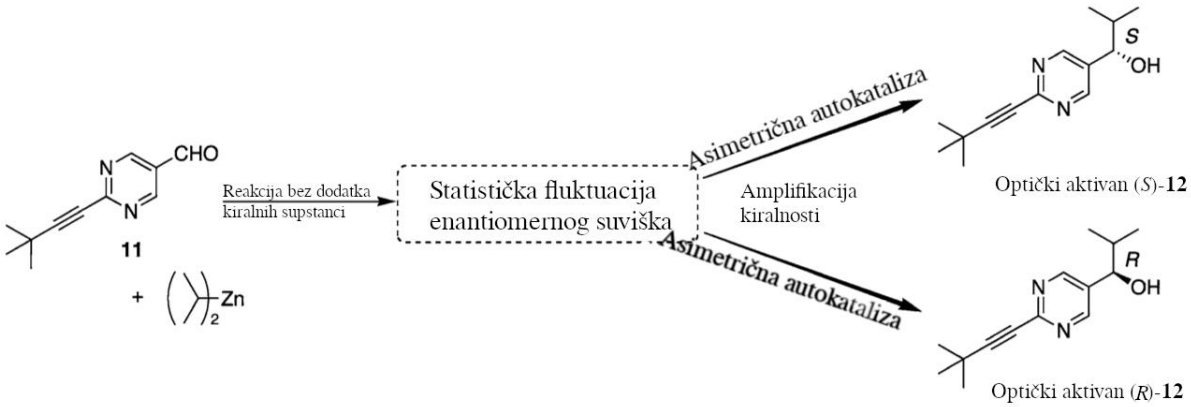
Prema Mislowu, spontano stvaranje optičke aktivnosti u kiralno autokatalitičkim sustavima već je na statističkoj bazi praktički neizbježno.[19] Iako kontraintuitivno, Mills je pokazao kako trivijalne statističke devijacije racemičnog stanja postaju značajne kada je populacija kiralne vrste u sustavu malena, jer je očekivani enantiomerni višak malenog uzorka proporcionalan recipročnom korijenu broja molekula u sustavu.[20] To znači da će racemična smjesa u pravilu uvijek sadržavati maleni enantiomerni višak:

$$ee_{očekivani} = \frac{0{,}6743}{\sqrt{N}} \quad (3)$$

gdje je *N* broj molekula u sustavu, a 0,6743 odgovara površini pod polovinom krivulje Gaussove raspodjele vjerojatnosti. Kako se smatra da su sitne fluktuacije u omjeru dvaju enantiomera u pravilu uvijek prisutne u racemičnim smjesama, može se očekivati da će se tijekom klasične asimetrične sinteze amplituda tih fluktuacija smanjivati, jer $ee_{očekivani}$ opada kako broj nastalih kiralnih molekula raste. Međutim, ukoliko se radi o asimetričnoj autokatalizi, nastali produkt reakcije katalizira nastanak enantiomera u suvišku, te zapravo dolazi do amplifikacije *ee*. Takav sustav najosjetljiviji je u početnom stadiju reakcije, jer tada je koncentracija kiralnih molekula dovoljno malena da statističke fluktuacije postanu značajne i sustav nije sasvim racemičan. Dominantni enantiomer tada je nemoguće predvidjeti.

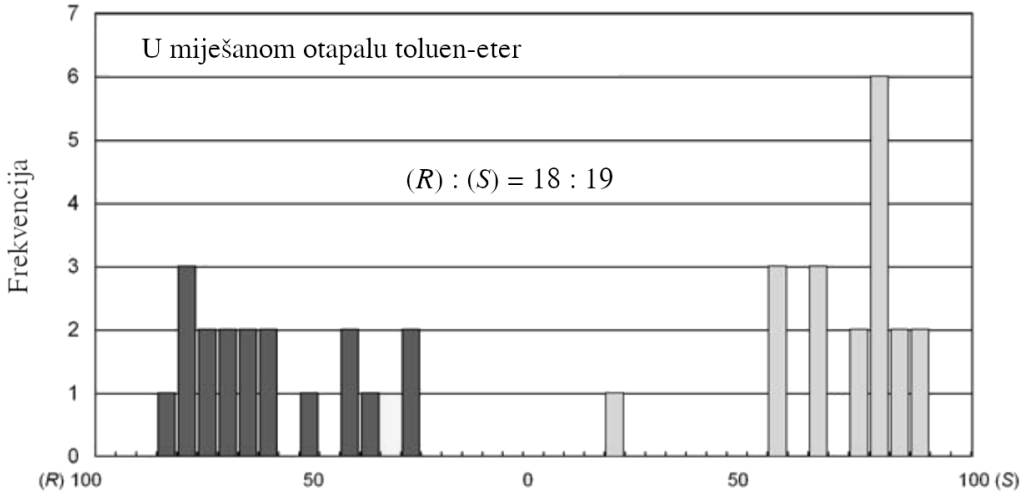
Soai i suradnici provjerili su ovu tezu. Pretpostavka je bila da će, budući da se radi o reakcijskom sustavu koji uključuje asimetričnu autokatalizu s amplifikacijom *ee*, doći do spontane amplifikacije jednog od dva enantiomera, s vjerojatnošću od 50%. Kada dolazi do miješanja akiralnih reaktanata, u početnom stadiju reakcije dolazi do nastajanja racemične smjese, u kojoj spontano, iz gore opisanih razloga, statistički biva inducirano nastajanje jednog od dva enantiomera. Amplifikacijom tog procesa dobiva se enantiomerno obogaćen produkt.

Doista, nizom paralenih reakcija *i*-Pr_2Zn i 2-alkinilpirimidin-5-karbaldehida u otapalu eter-toluen dobiveni su enantiomerno obogaćeni produkti pirimidil alkanola **12** daleko iznad granice određivanja (Slika 12).[21]



Slika 12. Spontana apsolutna asimetrična sinteza pirimidil alkanola bez dodatka kiralnih supstanci

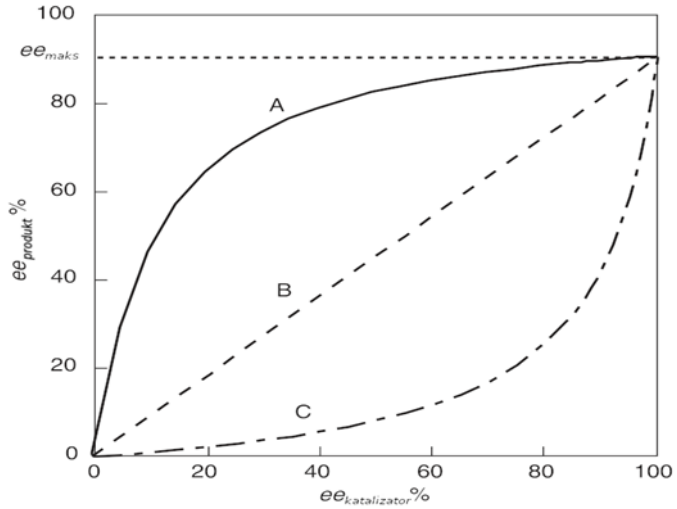
Apsolutne konfiguracije dobivenih produkata približno su stohastičke raspodjele između *S* i *R* enantiomera. Devetnaest je puta formiran pretežito *S*, a 18 puta *R* enantiomer (Slika 13).



Slika 13. Histogram apsolutne konfiguracije i enantiomernog viška pirimidil alkanola **12** u miješanom otapalu[8]

2.2.3. Nelinearni efekt

Nelinarni efekt je ponekad prisutna pojava u katalitičkim reakcijama, a odnosi se na nelinearni odnos između enantiomernog viška produkta katalitičke reakcije i enantiomernog viška katalizatora. Efekt može biti pozitivan, s povećanjem *ee* ili negativan s njegovim smanjenjem (Slika 14). Veliki doprinos u razumijevanju važnosti i općenitosti nelinearnog efekta dao je Kagan, čime je uvelike pomogao u osvjetljavanju mehanizma takvih katalitičkih reakcija.[22,23] Izvrstan primjer katalitičkih reakcija koje pokazuju nelinearni efekt upravo su reakcije adicije dialkilcinkovih spojeva na aldehide katalizirane β-aminoalkoholima, čiji se mehanizam danas relativno dobro razumije. Intenzivnim radom Noyorijeve grupe otkrivena su ključna svojstva ovog tipa reakcija i poveznica s nelinearnim efektom. Reakcija slijedi takozvani 'model spremnika'.[25,26]



Slika 14. Prikaz pozitivnog (A) i negativnog (B) nelinearnog efekta gdje je enantiomerni višak produkta veći ili manji od enantiomernog viška katalizatora[24]

2.2.4. Model spremnika

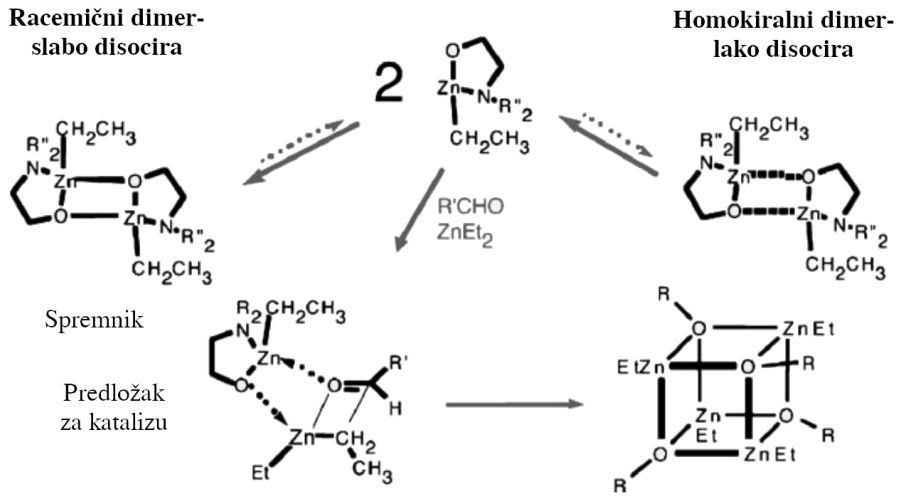
U modelu spremnika katalizator formira dimerni adukt s alkilcinkom koji sam po sebi nema katalitičko djelovanje. Aktivni katalizator je monomer koji se oslobađa disocijacijom homo- i heterodimera. Monomerni katalizator s alkilcinkom može dimerizirati na tri načina: (*S*,*S*)-homodimer, (*R*,*R*)-homodimer i (*R*,*S*)-heterodimer.

$$\begin{aligned} r + r &\rightleftharpoons [r \cdot r] \\ s + s &\rightleftharpoons [s \cdot s] \\ r + s &\rightleftharpoons [r \cdot s] \end{aligned} \qquad (4)$$

Kako je racemični dimer puno stabilniji od homodimera, homodimer će lakše disocirati i oslobađati monomerni aktivni katalizator. U slučaju kada aminoalkohol nije enantiomerno čist, stabilniji heterodimer iscrpljuje ravnotežnu koncentraciju enantiomera kojeg je manje u otopini, što rezultira pozitivnim nelinearnim efektom tj. *ee* produkta tada može biti veći od *ee* katalizatora. Stabilniji heterodimer ovdje služi kao spremnik manje zastupljenog enantiomera i indirektno rezultira kataliziranim nastankom enantiomera u suvišku.

U konkretnoj reakciji, monomerni katalizator s cinkom tvori kelat koji služi kao predložak i za alikilcink i za aldehid (alkilnu grupu donosi vanjski alkilcink). Do opažene enantioselektivnosti dovodi niz steričkih i elektronskih efekata. Otkriven je veći broj kiralnih

aminoalkohola koji funkcioniraju kao katalizatori za reakcije asimetričnog alkiliranja, a opisano kelatiranje smatra se ključnom komponentom mehanizma (Slika 15).[27]



Slika 15. Stvaranje monomera – aktivnog katalizatora od dietilcinka i β-aminoalkohola; u ravnotežnoj smjesi dolazi do disocijacije i homo- i heterodimera čime se oslobađa aktivni katalizator. Disocijacija homodimera pritom mora biti povoljnija.[27]

2.2.5. ML_n modeli

Enantiomerni višak dobivenog produkta može se opisati jednostavnim izrazom:

$$ee_{produkt} = f \cdot ee_{max} \cdot ee_{katalizator} \qquad (5)$$

gdje se u jednadžbu umeće korekcijski faktor *f* da se postigne što bolje slaganje $ee_{produkt}$ s kinetikom promatrane reakcije. Nažalost, navedena jednostavna jednadžba daleko je preopćenita za primjenu na realnim kemijskim sustavima. Zbog toga su Kagan i suradnici razvili niz jednostavnih matematičkih modela kojima se može opisati ponašanje katalizatora koje vodi do nelinearnog efekta.[24,]

Općenito, u ML_n modelu se pretpostavi da reakcijska smjesa sadrži neki ML_n kompleks, gdje je M metal koji na sebe veže *n* enantiomernih liganada L. Tip ML_n modela varira od reakcije do reakcije, ovisno o tome koliko je dobro poklapanje eksperimentalno dobivenih i izračunatih podataka.[28,29]

2.2.6. ML_2 model

ML_2 model koji se često još naziva i dimerni model najjednostavniji je od ML_n modela, a podrazumijeva kompleksiranje metala s dva kiralna liganda, L_R i L_S. Identično modelu spremnika, model podrazumijeva da su vezane i nevezane vrste u ravnoteži i da vrste mogu kompleksirati na tri načina: dva homokiralna kompleksa (ML_SL_S i ML_RL_R) i heterokiralni kompleks (ML_RL_S). Pretpostavka je da je konstanta ravnoteže *K* koja opisuje spomenutu ravnotežu nezavisna o katalitičkoj reakciji.[24]

Kako bi matematički opisali ML_2 model, Kagan i suradnici proširili su prethodno spomenutu jednadžbu uvođenjem dva nova parametra:[28]

$$ee_{produkt} = ee_{max} \cdot ee_{katalizator} \frac{(1+\beta)}{(1+g\beta)} \tag{6}$$

gdje parametri g i β predstavljaju koncentraciju i aktivnost triju mogućih dimera u donosu jednih na druge, a β predstavlja relativnu koncentraciju heterokiralnog dimera:

$$\beta = \frac{c_{RS}}{c_{SS} + c_{RR}} \tag{7}$$

Parametar g je ovdje definiran kao relativna reaktivnost heterokiralnog dimera s obzirom na reaktivnost homodimera. Kao što to pokazuje slijedeća jednadžba, relativna reaktivnost može se opisati pomoću koeficijenata brzine reakcije:

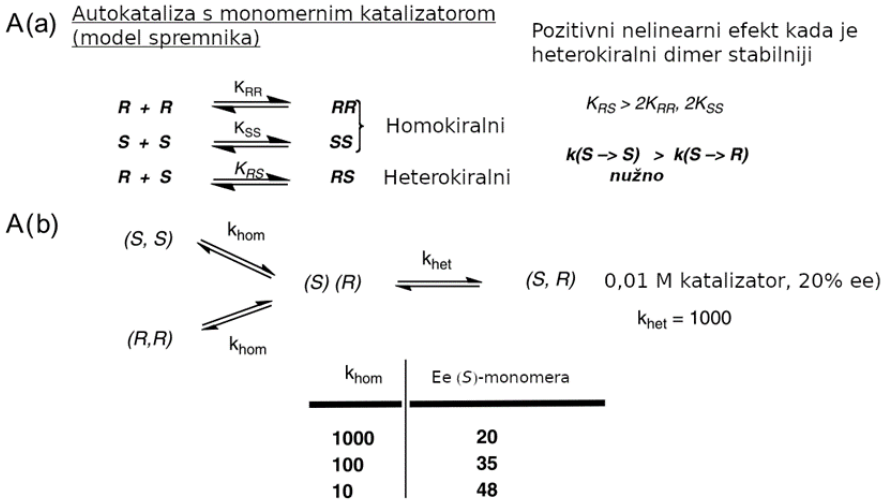
$$g = \frac{k_{RS}}{k_{SS/RR}} \tag{8}$$

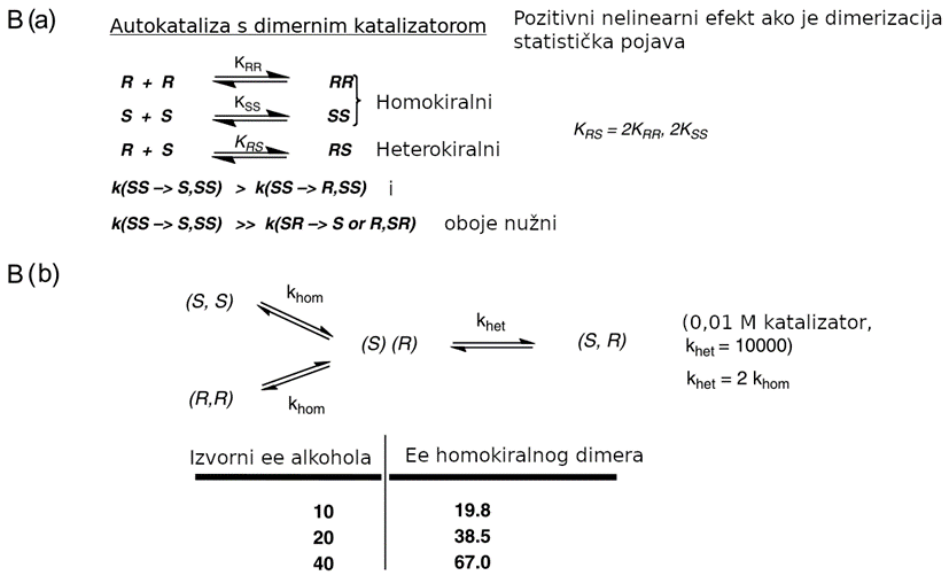
Važno je primijetiti da je konstanta ravnoteže *K* nezavisna i o β i o g. Kako koeficijenti brzine reakcije nastajanja homodimera moraju biti identični i za nastajanje (*S, S*)- i (*R, R*)- dimera, g se definira kao omjer koeficijenata nastajanja mezodimera i (*S, S*)- ili (*R, R*)- homodimera.

Iz navedenih jednadžbi može se zaključiti slijedeće:

- Za $\beta = 0$ ili $g = 1$, u reakciji ili nema prisutnog *meso* katalizatora ili on nije aktivan i odnos između $ee_{produkt}$ i $ee_{katalizator}$ je linearan.
- Za $f > 1$, reakcija pokazuje asimetričnu amplifikaciju, odnosno pozitivni nelinearni efekt. Po ML_2 modelu, f faktor veći od 1 znači da je heterodimer manje reaktivan. Također, da bi došlo do amplifikacije kiralnosti, u smjesi mora biti prisutna relativno velika koncentracija heterodimera.
- Za $f < 1$, dolazi do negativnog nelinearnog efekta, odnosno heterodimer je reaktivniji od homodimera i $ee_{produkt}$ je manji od $ee_{katalizator}$.

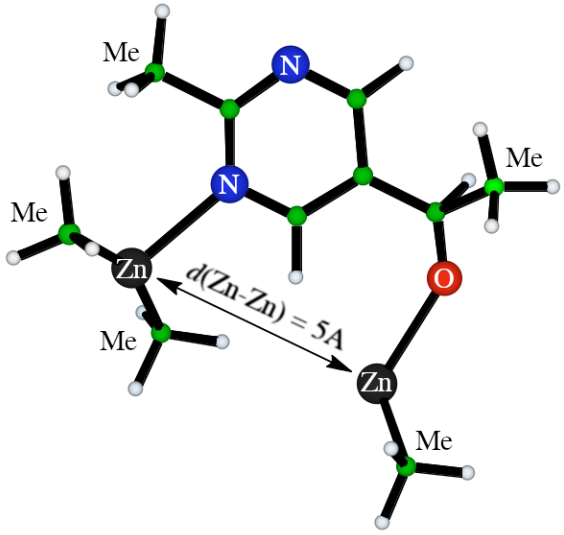
Ukratko, ML_2 model vrlo je sličan modelu spremnika, samo što u slučaju ML_2 modela nema *a priori* razlike u termodinamičkoj stabilnosti između homokiralnih i heterokiralnih dimera, već su sami dimeri umjesto monomera pretpostavljeni katalizatori. Homo- i heterodimeri posjeduju različito katalitičko djelovanje, gdje heterokiralni dimeri kataliziraju reakciju bez enantioselektivnosti. Slika 16 sumira sličnosti i razlike između slučaja kad se radi o monomernom i dimernom katalizatoru.





Slika 16. Ograničenja autokatalize u slučajevima: A- monomernog (model spremnika) i B-dimernog katalizatora gdje je homokiralni dimer jedina katalitički aktivna vrsta. Ovdje *a* pokazuje uvjete, a *b* tipične ishode ovih modela.[27]

Po samoj definiciji nelinearnog efekta, svaka enantioselektivna reakcija čiji kiralni produkt katalizira vlastito stvaranje mora pokazivati pozitivni nelinearni efekt, stoga je za očekivati da će se Soaijeva reakcija odvijati jednim od gore spomenutih mehanizama. Međutim, kako je u modelu spremnika amplifikacija kiralnosti direktan rezultat kelatiranja s cinkom, a tipičan reaktant u Soaijevoj reakciji je kruta molekula γ-aminoalkohola koja s cinkom ne tvori kelate, očito je da se Noyorijev mehanizam mora nekako prilagoditi (Slika 17). ML_n također ne može biti ispravan, jer je maksimalni amplifikacijski efekt objašnjiv ovim modelom još uvijek daleko premalen u odnosu na amplifikaciju kiralnosti opaženu u Soaijevoj reakciji. To pokazuje kako je potrebno dobro poznavanje i reakcijske kinetike i osnovnog stanja katalizatora za rasvjetljavanje mehanizma Soaijeve reakcije.[27]

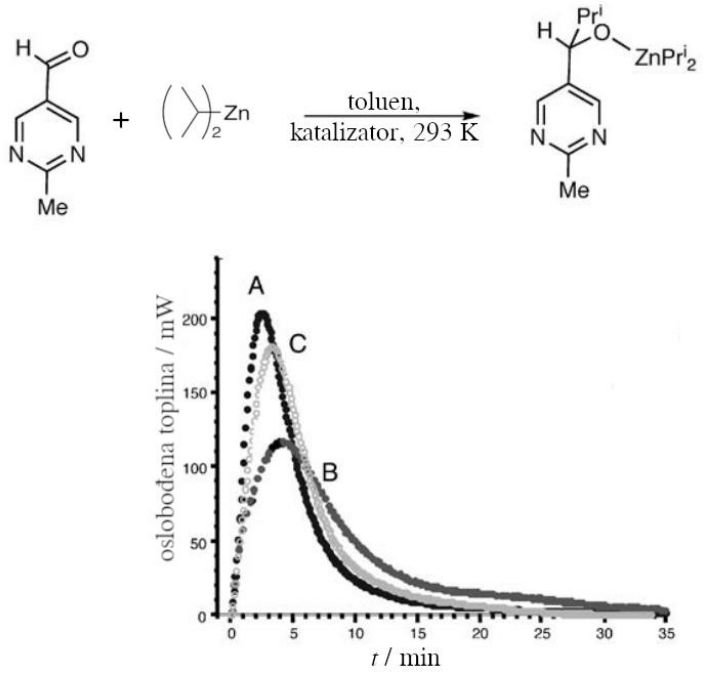


Slika 17. Nemogućnost stvaranja monomernog kelata u Soaijevoj reakciji[27]

2.2.7. Kinetička mjerenja Soaijeve reakcije

Proteklih godina primijenjeno je više različitih kinetičkih strategija u pokušaju boljeg razumijevanja Soaijeve reakcije. Mikrokalorimetrijske metode su se pokazale idealnima za proučavanje autokatalitičkih reakcija. Dok klasične katalitičke reakcije pokazuju ili konstantno oslobađanje topline (nulti red reakcije za reaktante) ili opadanje oslobođene topline u vremenu (konačni red reakcije za reaktante), u autokatalitičkoj reakciji količina oslobođene topline prvo bi trebala rasti do određenog maksimuma, kako raste i koncentracija katalizatora u sustavu, a potom utrnuti zbog potrošnje supstrata i reaktanata.

Prva mikrokalorimetrijska mjerenja na autokatalitičkim sustavima primijenili su Blackmond i Brown. Slika 18 prikazuje rezultate nezavisnih mjerenja na skalemičnim, racemičnim i enantiočistim alkanolima. Dobivene krivulje jasno pokazuju autokatalitičko ponašanje promatranih sustava. Vrijednost ovih rezultata leži u mogućnosti numeričkog integriranja dobivenih krivulja i uspoređivanja istih s raznim modelima mehanizama.[30]



Slika 18 Mikrokalorimetrijska mjerenja autokatalitičke reakcije za enantiočistu (*A*), racemičnu (*B*) i skalemičnu (*C*) smjesu[27]

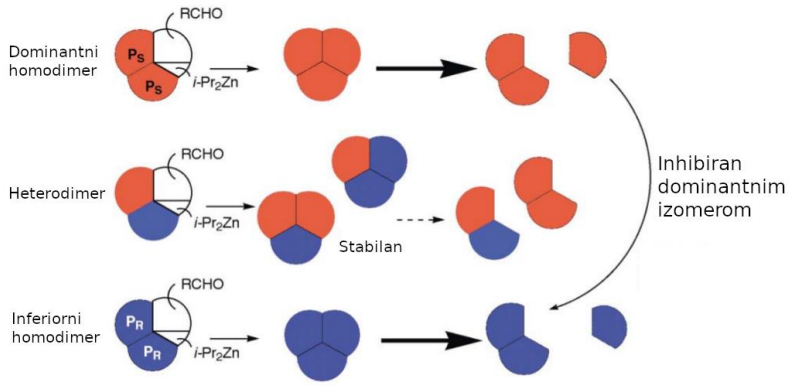
Najbolje slaganje s teorijskim modelom postignuto je za vjerojatno najjednostavniji slučaj Kaganovog ML_2 modela. Pretpostavka je da je katalizator dimer i da nema razlike u konstantama vezanja između homokiralnih i heterokiralnih formi, ali heterokiralni dimer je nereaktivan. U tom slučaju dolazi do pozitivnog nelinearnog efekta, a selektivnost je isključivo rezultat kinetičkog efekta. Amplifikacija kiralnosti rezultat je razlike u statističkoj raspodjeli između homo- i heterokiralnih oblika koja stvara suvišak jednog homokiralnog dimera u odnosu na drugi. Daljnjom analizom ovog modela pokazano je da se porast enantiomernog viška u vremenu dobro slaže s idejom o dimernom katalizatoru.

U kasnijim kinetičkim istraživanjima Blackmond i Buono su pokazali da je reakcija kinetički ipak složenija, te da unutar odabranih uvjeta reakcija bolje slijedi kinetiku modela gdje je parcijalni red reakcije s obzirom na R_2Zn nultog reda, s obzirom na dimer prvog, a s obzirom na aldehid drugog reda.[31]

Nažalost, kako su sva od navedenih kinetičkih istraživanja provedena samo na 2-metilpirimidil-5-alkanolu, kad su Soai i suradnici uspjeli ostvariti autokatalitički proces vrlo velike enantioselektivnosti s enantiomernim viškom od preko 99% koji se održao u više krugova autokatalize, postalo je jasno da je mehanizam takvih reakcija daleko složeniji i da jednostavni prethodno pretpostavljeni dimerni modeli ne mogu objasniti takve rezultate.

2.2.8. Praćenje reakcijske kinetike pomoću HPLC-a

Soaijev vlastiti rad također je pridonio kinetičkoj analizi reakcije, iako pod drastično različitim uvjetima od onih prethodno opisanih. Reakcije su provedene s 2-alkinil-5-pirimidil alkanolom **12**. 2-Alkinilpirimidin-5-karbaldehid **11** reagirao je s *i*-Pr_2Zn na temperaturi od −25˚C. Napredovanje reakcije praćeno je HPLC uređajem korištenjem naftalena kao unutrašnjeg standarda. Rezultati su pokazali iznimno brzi proces koji nastaje odmah početkom reakcije, u vremenu dok je još koncentracija dimera u odnosu na monomere u otopini izrazito malena, a pretpostavljeni model uključuje dva Zn alkoksida iste kiralnosti koji su u prijelaznom stanju u tandemu. Također, rezultati istraživanja pokazali su veći enantiomerni višak produkta od simuliranih. Kako bi to objasnili, Soai i suradnici pretpostavili su nastanak trimernih komplekasa kao neposrednih produkata autokatalitičke reakcije. Heterotrimerni kompleks je stabilniji od homotrimernog kompleksa i dolazi do inhibicije nastajanja manje zastupljenog homotrimera (Slika 19).[32,33]



Slika 19. Shematski prikaz inhibicije produkta u asimetričnoj autokatalizi s amplifikacijom *ee*. Veća stabilnost heterotrimera u odnosu na homotrimer rezultira slijedećim: 1. katalitički aktivan kompleks manjeg izomera je inhibiran dominantim homotrimerom, 2. Akiralni reakcijski put je ograničen.[32]

Navedeni primjeri pokazuju kako su različita kinetička istraživanja rezultirala različitim predloženim modelima te da je potrebno daljnje detaljno proučavanje kinetike ove reakcije.

2.3. NMR mjerenja Soaijeve reakcije

U prethodnom poglavlju pokazano je kako, iako sofisticirana, kinetička mjerenja limitirana su u svojoj sposobnosti rasvjetljavanja mehanizama. Potreba za NMR analizom izrasla je iz želje za karakterizacijom struktura Soaijevog katalizatora, međuprodukata Soaijeve reakcije i razmatranja interakcija između katalizatora i reaktanata. Provedena mjerenja mogu se podijeliti u dvije glavne skupine: (*a)* karakterizacija autokatalitičkih vrsta u otopini bez izazivanja autokatalitičkog djelovanja i (*b)* dinamička mjerenja Soaijeve reakcije tijekom njezinog odvijanja.

2.3.1. Struktura Soaijevog katalizatora u otopini

NMR spektar u THF-d_8

Karakterizacija autokatalitičkih vrsta u otopini pokazala se teškom. Naime, pri koncentracijama pogodnima za NMR analizu (red veličine 0,1 moldm^{-3}) topljivost u C_7D_8 je premalena i reakcijske komponente gotovo trenutno talože. Problem je riješen dodatkom diizopropilcinka u suvišku. U tetrahidrofuranu-d_8 problema s taloženjem nema, a i snimanje u tom otapalu redovito daje oštri spektar kojeg je lako interpretirati. Međutim, u THF-u autokataliza nije efektivna. [27]

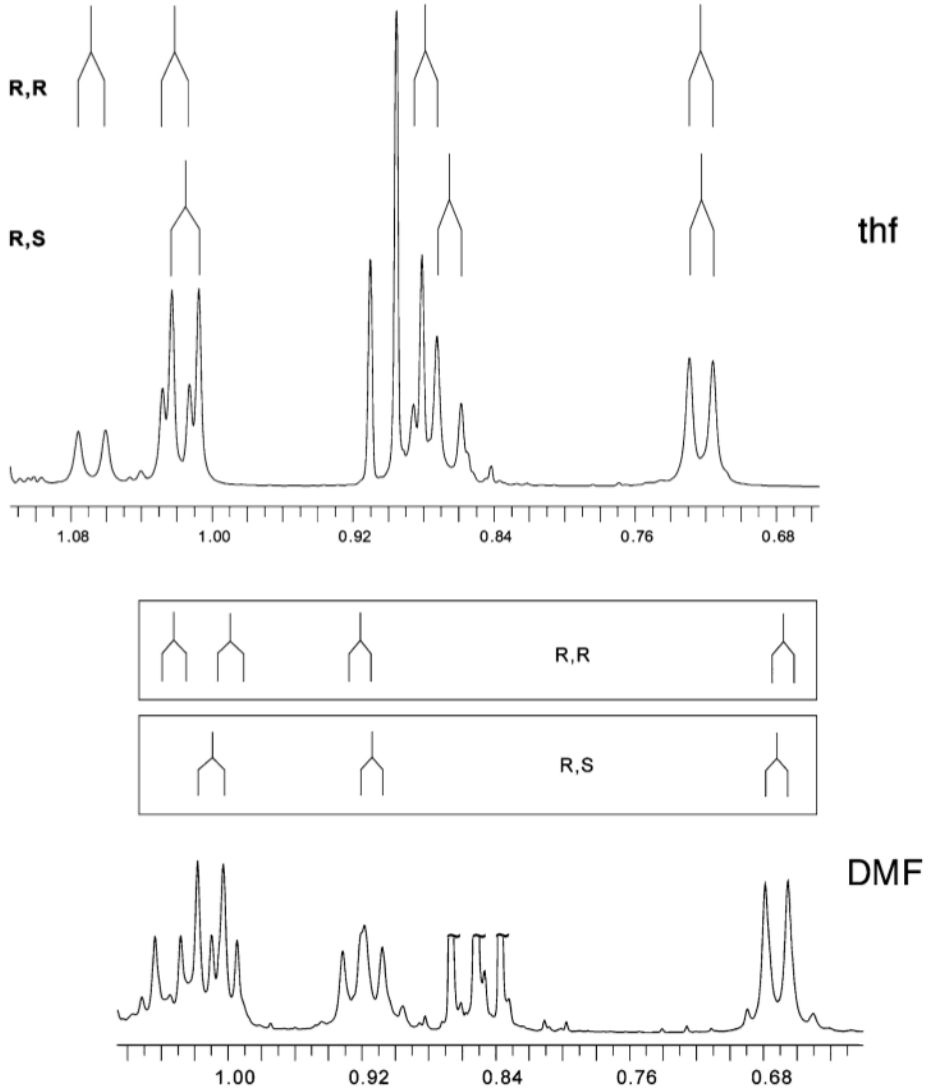
Bez obzira na to, stukture katalizatora u stanju mirovanja moguće je odrediti. *In situ* su pripremljeni racemični i enantiočisti cinkovi alkoksidi reakcijom alkohola i diizopropilcinka u THF-u i DMF-u te su im uspoređeni spektri. Asignirani su signali za sljedeće vrste:

−CH aromatičan

−CH alkoksida

−C metila s prstena

U enantiočistom uzorku za navedene vrste primijećen je jedan signal, dok je racemična otopina dala dvostruke signale koji očito odgovaraju homo- i heterokiralnim vrstama u otopini (Slika 20).

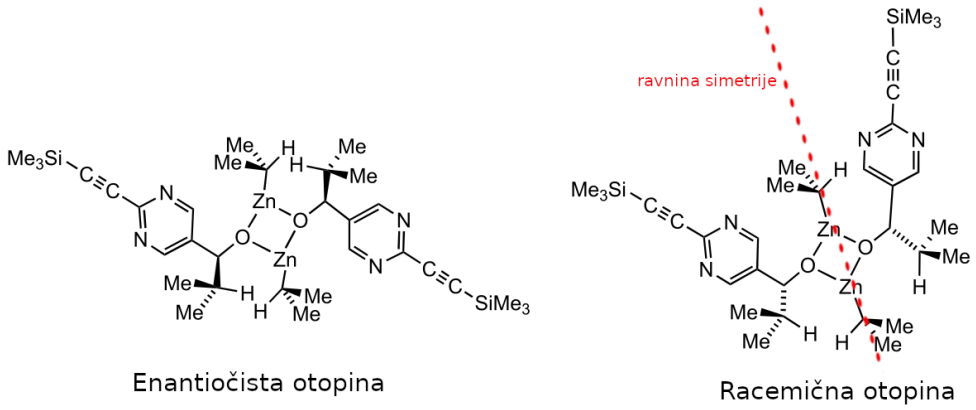


Slika 20 NMR spektar $ZnCHMe_2$ i $OCHMe_2$ područja enantiočistih i racemičnih cinkovih alkoksida snimljenih u THF-d_8 i DMF-d_7. Dvostruki signali prisutni u racemičnoj smjesi očito odgovaraju homo- i heterokiralnim oblicima alkoksida.[27]

Činjenica da su dobivena samo dva skupa signala ukazuje na nastajanje (*R*, *S*)- i [(*R*, *R*), (*S*, *S*)]-dimera u usporedivim količinama, što potvrđuje rezultate dobivene mikrokalorimetrijskim mjerenjima. Nastajanje viših oligomera rezultiralo bi većim brojem signala. Teško je zamisliti trimere i tetramere koji posjeduju jedinstveni aromatski ili alkoksidni proton čija je okolina

specifična za homo- i heterokiralnu formu, a u isto vrijeme izostavljene sve ostale stereoizomere.

Kombinacijom rezultata dobivenih NMR analizom alkoksida i DFT računalnim metodama, određene su strukture homo- i heterokiralnih dimera alkoksida. Promatrane su rezonancije *i*-Pr skupina u THF-d_8 spektru. U enantiočistoj formi dva su različita Me signala koja se mogu povezati s *i*-Pr vezanim na cink i dva Me signala asocirana s alkoksidnim *i*-Pr skupinama. Kako postoje samo dvije moguće okoline za −CH skupinu izopropila, 4 različita signala ukazuju na dva neekvivalentna para izopropilnih skupina, gdje svaki par pokazuje dijastereotopnost. U racemičnoj smjesi Zn alkoksida spektar pokazuje dva nova Me signala za Me (*R*,*S*)-izopropilnih skupina vezanih na alkoksid, ali samo jedan signal dvostruko većeg intenziteta za Me skupinu izopropila vezanog na Zn. To upućuje na os simetrije kroz CZn−ZnC veze. Jedina kemijski relevantna struktura dimera koja se slaže s ovim rezultatima je kvadratni Zn−O cinkov alkoksid prikazan na Slici 21.[27,34]



Slika 21 Argument za kvadratnu planarnu strukturu dimera[34]

NMR spektar u toluenu-d_8

Napravljene su dinamičke analize ponašanja cinkovih alkoksida u toluenu-d_8 pri različitim temperaturama. Na spektru racemičnog dimera, izravno priređenog iz aldehida bez dodatka katalizatora, dva proširena singleta su primijećena na 298 K, koja odgovaraju homo- i heterokiralnim oblicima. Porastom temperature dolazi do daljnjeg širenja singleta do njihovog međusobnog srastanja na temperaturi od 348 K. U kemijskoj kinetici, dobro je poznata Arrheniusova jednadžba, koja povezuje koeficijent brzine neke reakcije i termodinamičku temperaturu pri kojoj se reakcija odvija:

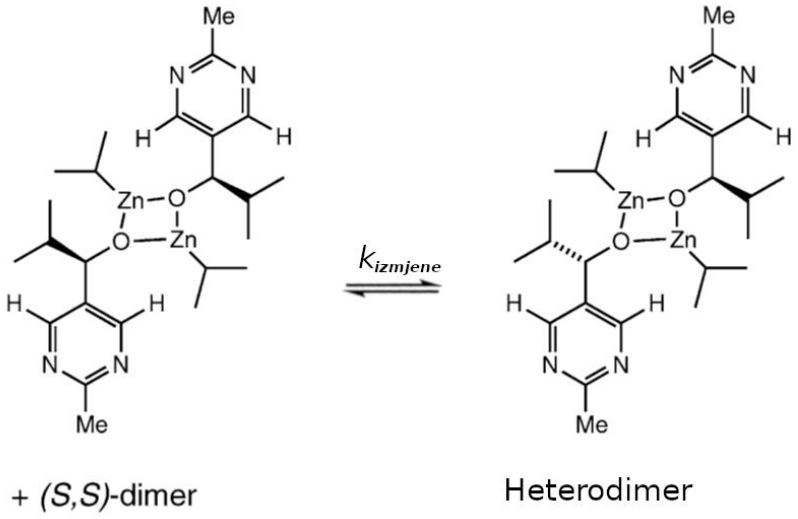
$$k = Ae^{\frac{-Ea}{k_B T}} \tag{9}$$

gdje je *k* koeficijent brzine reakcije, *A* predeksponencijalni faktor, *Ea* energija aktivacije, a *T* apsolutna temperatura. Jednadžbu nije teško linearizirati:

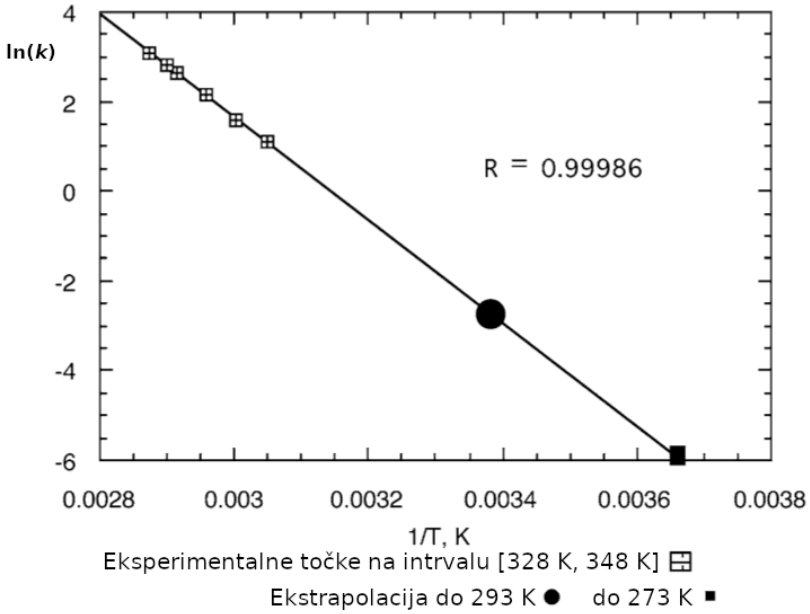
$$ln(k) = ln(A) - \frac{Ea}{R}\left(\frac{1}{T}\right) \tag{10}$$

gdje je *R* opća plinska konstanta. Uzme li se recipročna temperatura za elemente domene, a prirodni logaritam koeficijenta brzine reakcije za elemente kodomene, mjerenjem brzine reakcije pri više različitih temperatura moguće je konstruirati pravac čiji je nagib jednak *−Ea / R*, što omogućava ekstrapolaciju na temperaturne intervale pri kojima mjerenja, primjerice, nisu moguća.[27]

Analizom arilnih protona u temperaturnom intervalu [313, 353] K i ekstrapolacijom nagiba ln($k_{izmjena}$) na sobnu temperaturu dobivena su vremena poluživota individualnih dimera s obzirom na dinamičku izmjenu između homo- i heterokiralnih formi i ona iznose ~ 15 s. U ovim uvjetima postojanje monomera u smjesi nije opaženo, iako bi male promjene u kemijskom pomaku mogle indicirati disocijativne strukturne promjene.[27]



Slika 22 Dinamička izmjena između homo- i heterokiralnog dimera u području arilnih protona snimljenih ^{1}H NMR-om



Slika 22 Arrheniusov pravac. Ekstrapolacijom je dobiveno vrijeme poluživota jednog dimera od ~15 s pri 20°C.[27]

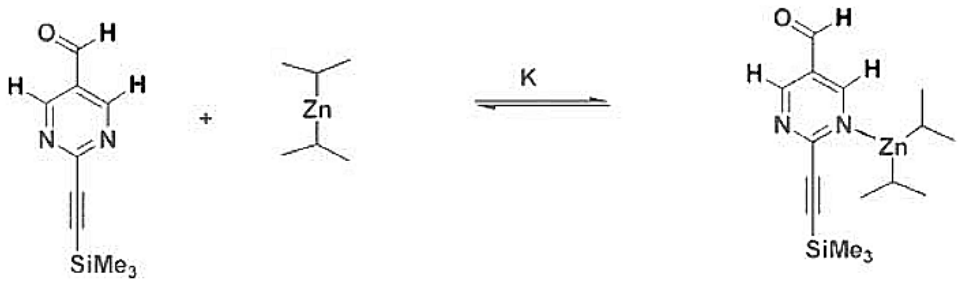
Snimljen je spektar homokiralnog trimetilsilil-alkinil dimera. Hlađenjem uzorka dolazi do značajnog širenja signala; vrste prisutne na niskim temperaturama teško je identificirati. Dobiveni spektri upućuju na prisutnost viših oligomera niske razine simetrije. [27]

2.3.2. NMR istraživanja vezanja dialkilcinka

Odvojeno su određivane konstante vezanja dialkilcinka na aldehid i na cinkov alkoksid praćenjem kemijskih pomaka ^{1}H, ^{13}C i ^{15}N NMR spektroskopijom uz variranje početnih koncentracija diizopropilcinka. Da bi se dobili značajni kemijski pomaci, mjerenja su izvršena pri niskoj temperaturi (213 K za određivanje K_b za aldehid i 308 K za određivanje K_b za Zn alkoksid). Prvo su napravljena mjerenja gdje je varirana koncentracija diizopropil cinka uz stalnu koncentraciju aldehida. Mjerenje konstante vezanja ^{1}H, ^{13}C i ^{15}N nuklearnim probama dalo je dosljedan rezultat:

$$[\text{aldehid}]_2 + \text{ZnR}_2 \rightleftarrows \text{R}_2\text{Zn} \cdot [\text{aldehid}]_2; K_b = 4{,}5\ (213\ \text{K})$$

Kako su mjerenja sa svim nuklearnim probama dala dosljedne rezultate, sa sigurnošću se može reći da je mjesto vezanja pirimidinski N, a ne karbonilna skupina (Slika 23).

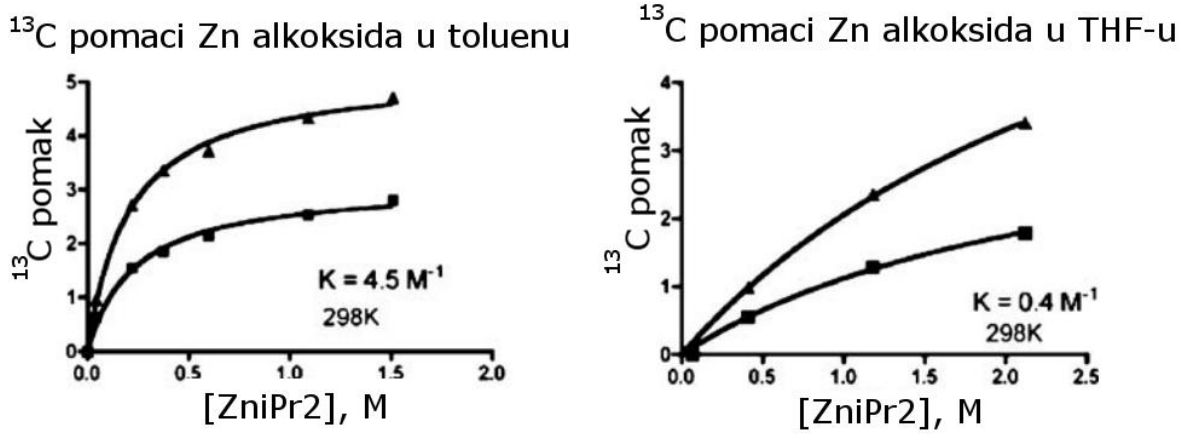


Slika 23. Vezanje diizopropil cinka na pirimidin aldehid. Mjesto vezanja je pirimidinski dušik.

Također, uspoređene su konstante vezanja Zn alkoksida na dialkilcink u toluenu i THF-u; K_b u THF-u je značajno manji (Slika 24).

$$[\mathrm{RZnOR}]_2 + \mathrm{ZnR}_2 \rightleftarrows \mathrm{R}_2\mathrm{Zn} \cdot [\mathrm{RZnOR}]_2$$

$$K_\mathrm{b} = 30\ (C_7D_8);\ K_\mathrm{b} = 0{,}5\ (\mathrm{THF})$$



Slika 24. Zn vezanje na homokiralni Zn alkoksid, praćen ^{13}C pomacima dvaju alkinskih skupina. Grafovi demonstriraju veći stupanj asocijacije u toluenu u usporedbi s THF-om.[27]

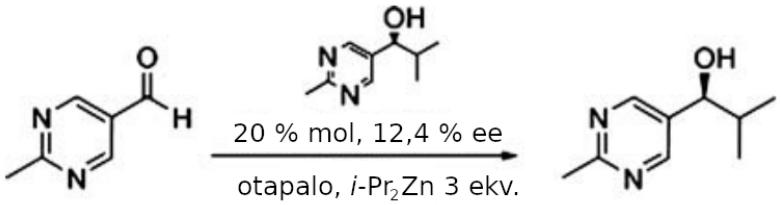
Rezultati ovih eksperimenata pokazuju da je interakcija katalizatora i reaktanata vrlo važna u ostvarenju asimetrične autokatalize. Ovime se otvara mogućnost da je pravi katalizator zapravo asocijacijski kompleks $\mathrm{R}_2\mathrm{Zn} \cdot [\mathrm{RZnOR}]_2$.

NMR istraživanja Soaijevog katalizatora u otopini pokazala su sljedeće:

- Autokatalizator je u stanju mirovanja bez odvijanja autokatalize dimerni kompleks kvadratne Zn_2O_2 geometrije. Moguće je u otopini razlikovati homo- i heterokiralne oblike koje su u jednakih koncentracija.
- Najoštriji spektar dobiven je u THF-u. U toluenu je spektar teže interpretirati.
- U otopini je prisutna brza izmjena između *i*-Pr_2Zn i *i*-PrZn grupe dimera u oba otapala.
- Za razliku od Zn alkoksida koji s lakoćom veže *i*-Pr_2Zn, aldehid ga veže nerado.
- Homokiralni i heterokiralni dimeri izmjenjuju se preko monomera. Pri niskim temperaturama prisutna je i daljnja asocijacija dimera u više oligomere što rezultira proširenim spektrom presloženim za detaljnu analizu.[27]

2.3.3. Utjecaj otapala na autokatalizu

Već je prije spomenuto kako THF, iako daje najbolji NMR spektar autokatalizatora, nije dobro otapalo za autokatalizu, vjerojatno zbog prejakog vezanja reaktanata. Toluen je, u usporedbi s THF-om, dobar medij za autokatalizu, no ne daje jasne spektre. Kako bi se omogućila uspješnija NMR analiza Soaijeve autokatalitičke reakcije, ispitana je uspješnost autokatalize u različitim medijima. Tablica 1. pokazuje utjecaj otapala na parametre reakcije 2-metilpirimidil-5-karbaldehida s diizopropilcinkom uz pripadni autokatalizator (Slika 25).



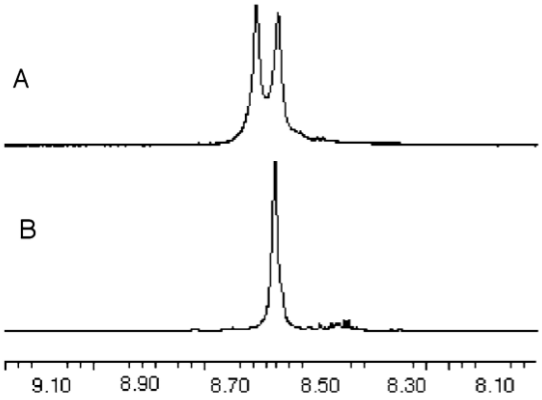
Slika 25. Reakcija 2-metilpirimidil-5-karbaldehida s diizopropilcinkom kojom je mjeren utjecaj otapala na autokatalitičku moć Soaijeve reakcije

Tablica 1. Utjecaj otapala na autokatalitičku reakciju prikazanu na Slici 25 (ref. 27):

Otapalo	Iskorištenje / %	*ee* / %	$ee_{produkt}$ / %
Toluen	99	59	68
CH_2Cl_2	40	24	–
Toluen / CH_2Cl_2 (11 : 9)	98	52	60
Toluen / CH_2Cl_2 (8 : 12)	95	46	53
Toluen / CH_2Cl_2 (6 : 14)	70	36	–

2.3.4. NMR analiza u spontanoj asimetričnoj sintezi

^{1}H NMR-om mjerena je reakcija 2-TMS-alkinilpirimidin-5-karbaldehida s diizopropilcinkom u C_7D_8. Reaktanti su direktno pomiješani na niskoj temperaturi te potom ostavljeni da se griju do završetka reakcije. Opaženo je nastajanje dimernog produkta – bilo je za očekivati da će nastati racemična smjesa homo- i heterokiralnog dimera jer na reakcijski sustav nije djelovala nikakva "kiralna sila". Međutim, primijećen je značajni nesrazmjer u korist nastajanja homokiralnog dimera u odnosu na heterokiralni (Slika 26).[27]

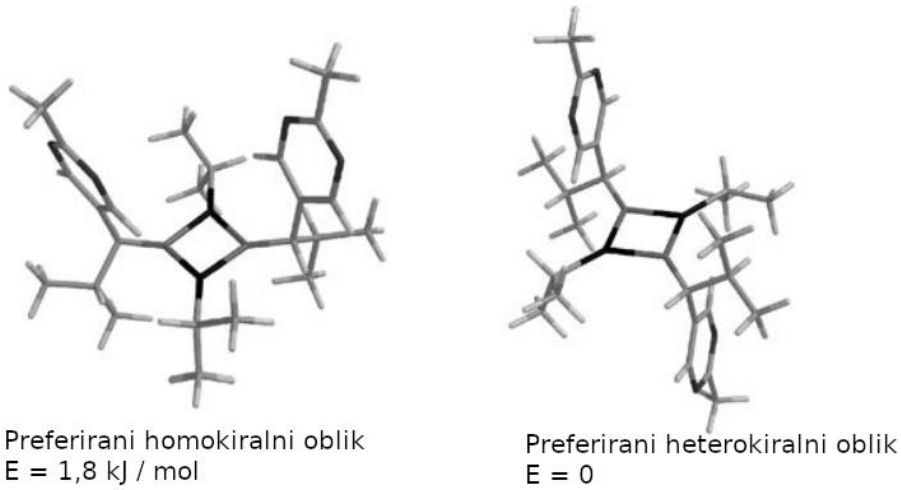


Slika 26. Apsolutna asimetrična sinteza promatrana ^{1}H NMR-om. Odvojeni signali (*R*, *S*)- i (*R*, *R*)- dimera dobiveni mjerenjem racemičnog dimera u toluenu-d_8 (A). Konačni produkt autokatalize (B) bez početnog dodavanja katalizatora s konačnim *ee* produkta od preko 80%.[27]

2.4. Računalne metode

2.4.1. DFT računi

Kombinacijom DFT izračuna i konformacijskim variranjem rotirajućih veza bočnih lanaca alkoksida i izopropilnih skupina vezanih na cink nađeni su pravi minimumi na plohi potencijalne energije. Uočena je malena, ali važna razlika, u stabilnosti između homokiralnog i heterokiralnog dimera − struktura heterodimera više je energije (za oko 8,4 $kJmol^{-1}$). Na osnovi toga, preferirane konformacije homo- i heterodimera jasno se razlikuju u tome da homokiralni dimer posjeduje *syn*, a heterokiralni dimer *anti* usmjerene pirimidine. U ovim konformacijama značajan dipolni moment posjeduje isključivo homokiralni dimer. Primijećena razlika mogla bi biti ključan uzrok autokatalitičkog djelovanja homodimera ukoliko se pretpostavi model u kojem heterodimer nema katalitičko djelovanje (Slika 27).

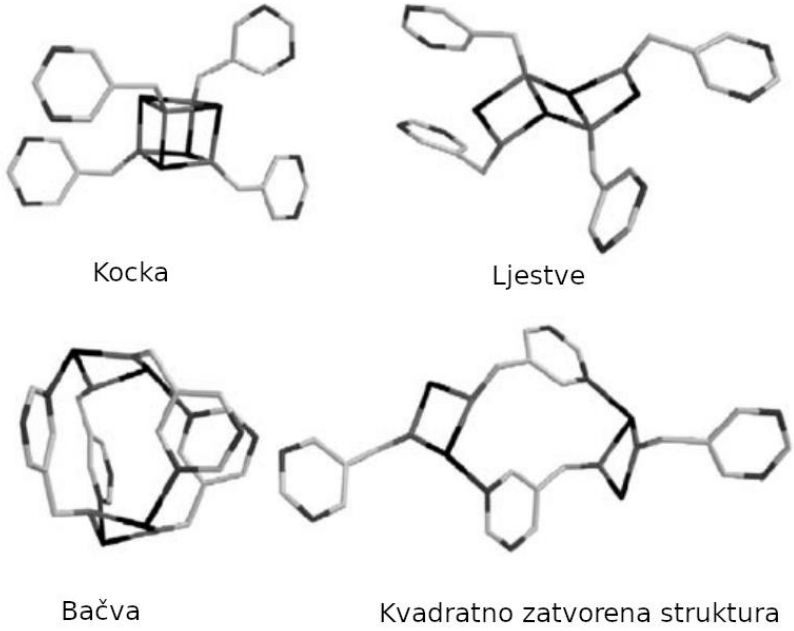


Slika 27. Preferirane konformacije osnovnog stanja homokiralnih dimera diizopropilcinkovih komplekasa dobivene DFT računom[27]

Gore su opisani rezultati NMR analize homodimera snimljenog u toluenu-d_8 koji upućuju na daljnje kompleksiranje diizopropilcinka na homokiralni dimer. Kako bi se te tvrdnje provjerile, napravljen je DFT izračun na mogućim strukturama. Opažena su dva različita stabilna minimuma, od kojih je jedan kemijski intuitivan cinkom vezan adukt, a drugi neobični klaster u kojem je dodani cinkov alkil direktno vezan na Zn_2O_2 kvadrat.

Konformacijska razlika između homo- i heterokiralnog oblika može objasniti zašto je za uspješno autokatalitičko djelovanje u Soaijevoj reakciji neophodan upravo diizopropilni

kompleks cinka i zašto je ona još uvijek jedinstvena reakcija na području kemijske sinteze. U ranije spomenutim Oguni-Noyori katalitičkim reakcijama alkiliranja aldehida raznim cinkovim kompleksima (ponajviše Me_2Zn-om) nastali cinkov alkoksid stvara stabilan kubični tetramer i nema nikakvu ulogu u daljnjoj reakciji. Međutim, u Soaijevoj reakciji dobiveni produkt po definiciji mora posjedovati katalitičko djelovanje, znači, ne smije tvoriti stabilni nereaktivni tetramer. Stoga su DFT računom istražene strukture i entalpije 4 moguća tetramera s izopropilcinkom. Ustanovljena je značajna razlika u odnosu na metilcink komplekse, zbog jednostavne činjenice da veća alkilna grupa uvjetuje razinu interakcija između klastera. Čak i nakon optimizacije energije svi (*S*)- i (*R*,*R*,*S*,*S*)-tetrameri nastali daljnjim kompleksiranjem dimera s izopropilcinkom pokazuju snažne i neizbježne H−H nevezne interakcije (Slika 28).



Slika 28. Žičanim modelom prikazane strukture 4 zatvorena tetramera dobivena DFT računom. Alkilni supstituenti su uklonjeni radi preglednosti.[27]

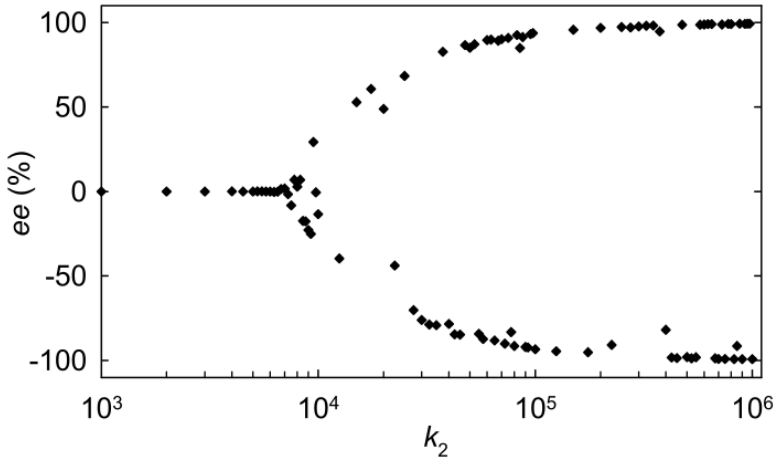
Za razliku od stabilnih metilcinkovih tetramera, izopropilcink strukture su zbog steričkog naprezanja nestabilne. Ostatak [Zn−O_2] struktura izopropilcinka čak je manje stabilan od izoliranih monomera. Izuzetak su kvadratno zatvorena makrociklička struktura izopropila, s tek nešto većim steričkim naprezanjem od MeZn makrocikla i bez izraženih H−H neveznih interakcija (struktura sadrži samo dva H−H kontakta s udaljenošću manjom od 2,3 Å). Iz ove posljednje strukture moguće je dobivanje i bačvastog makrocikla formiranjem dviju dodatnih Zn−N veza. Međutim, udaljenosti između protona u toj strukturi se u tom slučaju smanjuju zbog

njenog zatvaranja, pa je kvadratno zatvorena struktura najvjerojatnija tetramerna vrsta. Također, ova vrsta zadržava i trigonsku koordinativno nezasićenu geometriju cinka, što ju čini potencijalnim aktivnim autokatalizatorom.

Cijela ova potraga za modeliranjem uvjerljivog višeg oligomera Soaijevog katalizatora motivirana je činjenicom da amplifikacija enantiomernog viška ostvarenog pri niskim temperaturama u reakcijama 2-alkinilpirimidina koje su Soai i suradnici u kasnijim istraživanjima uspjeli provesti nije objašnjiva jednostavnim kinetički postavljenim dimernim modelima. Povezivanje dimera u složenije katalitički aktivne strukture omogućava modele kojima je tolika amplifikacija objašnjiva. Također, ^{1}H NMR analizom pri −25ºC dokazana je prisutnost viših oligomera u reakcijskoj smjesi, a poznato je da glomazni ligandi u pravilu pokazuju tendenciju moduliranja dimer-tetramer ravnoteže. Od svih DFT računom proučavanih struktura, kvadratno zatvoreni tetramer pokazao se najvjerojatnijim tetramerom koji bi mogao posjedovati autokatalitičko djelovanje.[27]

2.4.2. Simulacija slamanja zrcalne simetrije

Spontana generacija enantiomernog viška u potpuno akiralnim početnim uvjetima jedno je od zanimljivijih svojstva Soaijeve reakcije. Na Slici 29 prikazana je numerička simulacija kinetičkog modela koji dovodi do slamanja zrcalne simetrije. U simulaciji je radi jednostavnosti korišten minimalni model, no kako su ovdje proučavana općenita svojstva ovakvih modela, i složeniji modeli daju slične rezultate. Na apscisi je kao bifurkacijski parametar odabran koeficijent brzine reakcije obostrane inhibicije k_2.



Slika 29. Numerička simulacija kinetike koja pokazuje svojstvo slamanja zrcalne simetrije. k_2 ovdje djeluje kao bifurkacijski parametar. Svaka točka na grafu predstavlja završni enantiomerni višak produkta u zasebnoj računalnoj simulaciji. Za $k_2 > 6 \times 10^3$ $M^{-1}s^{-1}$ sustav postaje optički aktivan, a pozitivne i negativne vrijednosti rezultantnog *ee* su jednako vjerojatne.[35]

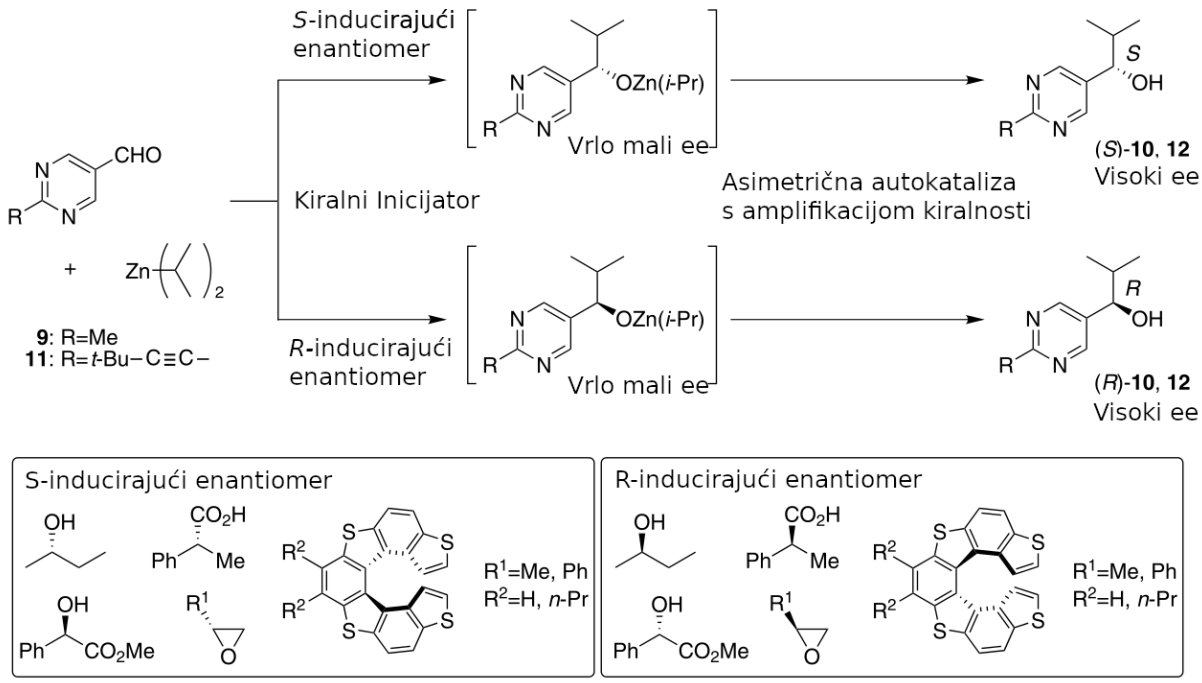
Budući da su računalne simulacije deteriminirane, za očekivati je da će simetrični početni uvjeti (akiralna smjesa) dati simetrične rezultate (racemični produkt). Međutim, ukoliko se dopusti da k_2 pređe graničnu vrijednost od $k_2 \approx 6 \times 10^3$ $M^{-1}s^{-1}$, svaka računalna simulacija, počevši od potpuno akiralnih uvjeta daje optički aktivne produkte. Analogno laboratorijskim eksperimetnima, predznak kiralnosti (na Slici 28 prikazan na ordinati pozitivnim ili negativnim *ee*) ostao je potpuno nepredvidljiv za svaku individualnu simulaciju, no ukupni broj (*R*)- i (*S*)-produkata u ukupnom broju simulacija bio je jednak. Ova nepredvidljivost simulirana je malenim promjenama u računskim parametrima, te je, bez obzira na stohastičku prirodu simulacije, svaka simulacija s identičnim računskim parametrima i početnim uvjetima bila reproducibilna.[35]

Ovo ukazuje kako je slamanje zrcalne simetrije unutar simulacije izazvano intrinzičnom nestabilnosti samog autokatalitičkog modela. Reproducibilnost svake simulacije uz identično postavljene uvjete i parametre pokazuje kako je stohastičko ponašanje sustava svojstvo kinetičkog modela, a nestabilnost sustava dinamičko je svojstvo modela nezavisno o računalnoj metodi. [35]

2.5. Neke specifičnosti Soaijeve reakcije

2.5.1. Asimetrična autokataliza pokrenuta kiralnim organskim spojevima

Već je spomenuto kako asimetrična autokataliza može amplificirati na početku reakcije dodani asimetrični autokatalizator, npr. pirimidil alkanol malenog enantiomernog viška (0,00005% *ee*), do gotovo enantiomerno čistog produkta (> 99,5 % *ee*) nizom uzastopnih reakcija. Soai i suradnici pretpostavili su da bi se asimetrična autokataliza mogla pokrenuti ne samo asimetričnim autokatalizatorom, već i drugim kiralnim spojevima. Ideja je da, kada se u akiralnu reakcijsku smjesu unese malena količina kiralnog organskog spoja, organski spoj inducira blagu asimetriju koja biva amplificirana asimetričnom autokatalizom što dovodi do visoko enantiomerno obogaćenog pirimidil alkanol produkta. Dakle, apsolutna konfiguracija organskog kiralnog inicijatora izravno bi trebala biti korelirana s konfiguracijom dobivenog kiralnog produkta Soaijeve reakcije. Na Slici 29 prikazane su strukture organskih spojeva koji se ponašaju kao kiralni inicijatori asimetrične autokatalize. Tako je (*S*)-butan-2-ol s *ee* od ~0,1 % inducirao amplifikaciju (*S*)-pirimidil alkanola **10**. Dobiven je *ee* produkta od 73 %, a (*R*)-butan-2-ol s istim *ee* doveo je do (*R*)-pirimidil alkanola **10** sličnog konačnog *ee* od ~76 %. Također, (*S*)- i (*R*)-enantiomeri metil mandelata i kiralne karboksilne kiseline izazivaju nastajanje (*R*)- i (*S*)-pirimidil alkanola. Znači, u nekim slučajevima kiralni organski spojevi dovode do nastajanja pirimidil alkanola iste, a ponekad suprotne apsolutne konfiguracije. Zanimljivo je da se i (*P*)- i (*M*)-tioheliceni koji posjeduju uzvojničnu kiralnost ponašaju kao kiralni inicijatori u stvaranju kiralnog alkanola **12** uz dobru korelaciju između apsolutnih konfiguracija. Svi eksperimenti provedeni na kiralnim spojevima sažetima na Slici 30 provedeni su više puta s oba enantiomera i u svim je slučajevima došlo do amplifikacije kiralnosti, ponekad sa, a ponekad bez inverzije kiralnosti između kiralnih inicijatora i dobivenog kiralnog produkta (valja primijetiti da je, primjerice, *S*-inducirajući enantiomer na Slici 30 zapravo (*R*)-metil mandelat).



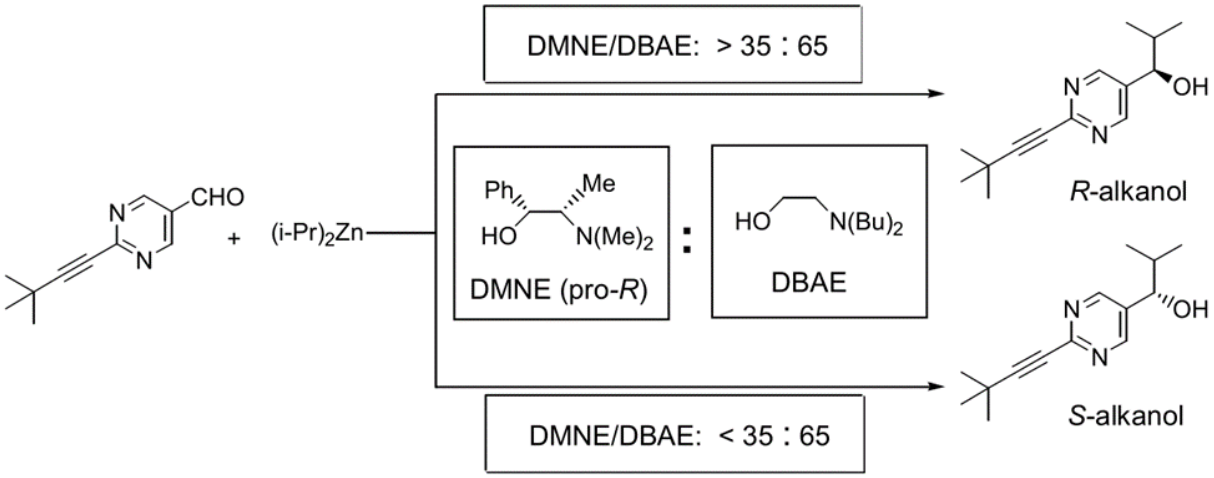
Slika 30. Asimetrična autokataliza inicirana kiralnim organskim spojevima[8]

Podrijetlo ovih aditivnih efekata još je uvijek nepoznato, no uzme li se u obzir široka raznolikost kiralnih inicijatora Soaijeve reakcije i osjetljivost kojom utječu na njezin ishod, vjerojatnije je da dolazi do nespecifičnih nego do specifičnih interakcija između inicijatora i kemijskih vrsta uključenih u njezin mehanizam. Zbog izrazito velike amplifikacijske snage Soaijevog sustava ovakvi nespecifični efekti mogu izazivati vrlo malene kiralne perturbacije bez gubitka enantiomernog usmjerenja.[36-38]

2.5.2. Obrtanje enantioselektivnosti

Lutz i suradnici izveli su niz reakcija uz istovremenu prisutnost parova kiralnih i akiralnih β-aminoalkohola, katalizatora slične kemijske strukture.[39] Autori su pronašli da pri određenom omjeru koncentracija kiralnog i akiralnog katalizatora dolazi do izmjene enantioselektivnosti kiralnog katalizatora. Upotreba pro-*R* katalizatora ((1*R*, 2*S*)-DMNE) koji obično dovodi do produkta s *R* konfiguracijom, stvara produkt *S* konfiguracije ukoliko akiralni dodatak (DBAE) prijeđe određenu koncentraciju. Do istog ishoda dovodi i korištenje pro-*S* katalizatora uz jednaku kritičnu koncentraciju DBAE. Također, valja napomenuti da, kako se mijenja omjer koncentracija katalizatora i akiralnog dodatka, što rezultira promjenom apsolutne konfiguracije

produkta, i *ee* produkta se naglo mijenja dosezanjem iste kritične koncentracije DBAE; nema međuvrijednosti *ee* (Slika 31).



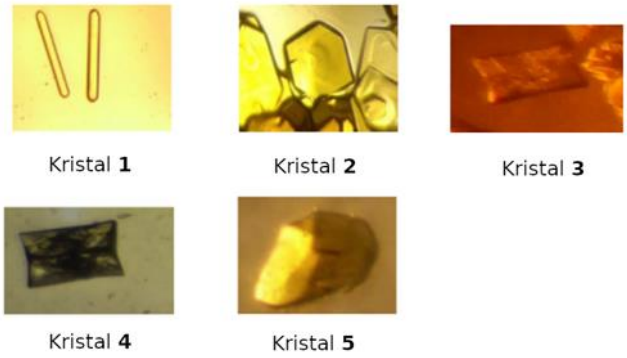
Slika 31. Obrtanje enantioselektivnosti Soaijeve reakcije u prisutnosti kiralnog katalizatora DMNE i akiralnog dodatka DBAE[35]

Obrtanje enantioselektivnosti može se objasniti na više načina, a značajan doprinos dali su Matsumoto i suradnici.[40]

2.6. Dobivanje oligomernih struktura Zn-alkoksida difrakcijom rentgenskih zraka na monokristalnom uzorku

Matsumoto i suradnici 2015. godine su uspješno proveli difrakciju rentgenskih zraka na monokristalu asimetričnog autokatalizatora i konačno time riješili strukture njegovih kristala izoliranih pri različitim uvjetima.[41]

Jedinični kristali cinkovih alkoksida dobiveni su miješanjem ili racemičnog ili enantiočistog (*S*)-pirimidil alkanola i *i*-Pr_2Zn u suvišku na sobnoj temperaturi. Izolirano je pet različitih vrsta kristala ovisno o uvjetima u kojima su pripravljeni. Svi su alkoksidi otopljeni zagrijavanjem smjese na 80°C. Smjese su potom ostavljene nekoliko dana na sobnoj temperaturi dok nije došlo do kristalizacije. Enantiočisti cinkov alkoksid kristalizirao je u obliku svjetložutih štapića (kristal **1**), dok je racemični cinkov alkoksid dao pločaste kristale (kristal **2**). Smanjenjem količine diizopropilcinka u reakcijskoj smjesi dobiveni su kristali **3** u reakciji s enantiočistim (*S*)-alkanolom i kristali **4** za racemični alkanol. U prisutnosti THF-a enantiočisti alkoksid dao je kristal **5** koji u svojoj strukturi sadrži molekule THF-a.[42]



Slika 32. Mikroskopske snimke različitih monokristala cinkovih alkoksida dobivenih mijenjanjem kristalizacijskih uvjeta[42]

Snimljeni su difraktogrami dobivenih kristala i analizirane su im strukture. Sažetak analize svakog kristala dan je u Tablici 2.

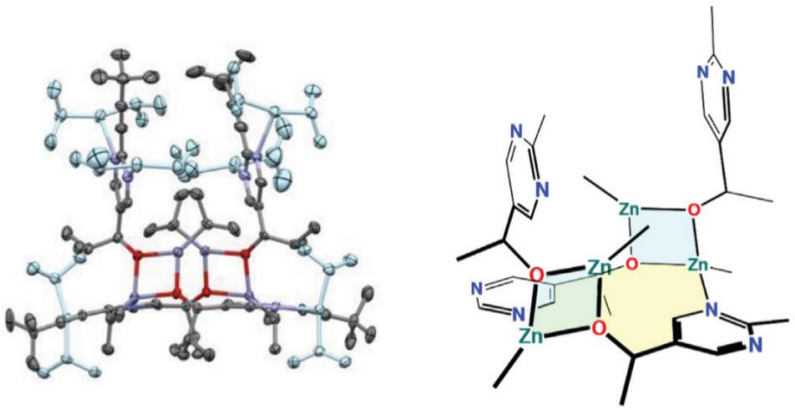
Tablica 2. Sažetak analize difrakcije na monokristalnom uzorku kristala cinkovog alkoksida (**1**-**5**):

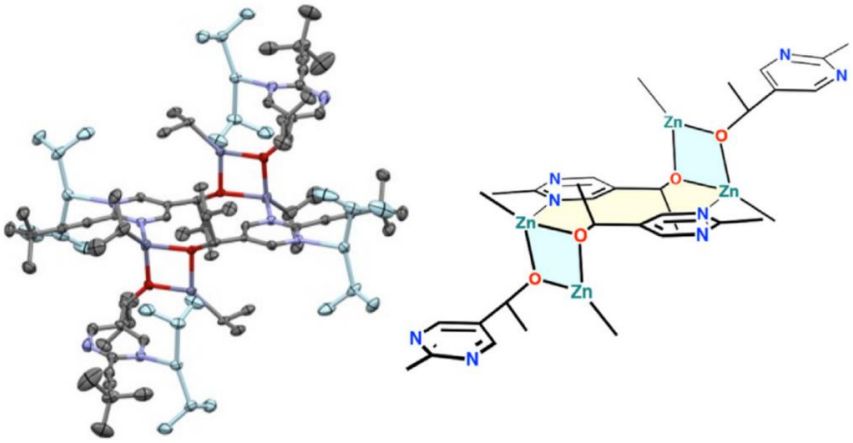
	kristal **1**	kristal **2**	kristal **3**	kristal **4**	kristal **5**
Formula	$C_{104}H_{188}N_8O_4Zn_{10}$	$C_{92}H_{160}N_8O_4Zn_8$	$C_{34}H_{52}N_4O_2Zn_2$	$C_{34}H_{52}N_4O_2Zn_2$	$C_{112}H_{204}N_8O_6Zn_{10}$
Aps. konf.	enantiočisti tetramer *S*	*meso* tetramer	enantiočisti oligomer *R*	*meso* oligomer	enantiočisti tetramer *R* s THF-om
Z	4	4	2	4	2
Prostorna grupa	$P2_12_12_1$	$C2/c$	$P2_1$	$P2_1/c$	$P2_1$
a / Å	16,8592	29,93	6,2846	6,3721	11,4499
b / Å	21,3576	10,151	10,9782	10,7370	25,1924
c / Å	33,1066	34,38	25,3989	25,601	22,7023
α / º	90	90	90	90	90
β / º	90	104,154	95,355	96,730	103,4220
γ / º	90	90	90	90	90
Zračenje	Cu Kα	Mo Kα	Mo Kα	Mo Kα	Mo Kα
T / K	100	100	100	100	100

2.6.1. Strukture tetramera

U kristalu **1** i **2** cinkov alkoksid tvori tetramernu strukturu. Dva alkoksida tvore kvadratni Zn_2O_2 dimer. Jedan od alkoksidnih kisikovih atomaa u takvom Zn_2O_2 dimeru je povezan s drugim dimerom dvjema Zn−N koordinacijskim vezama i tvori 12-eročlanu makrocikličku strukturu. Dva preostala Zn atoma koja ne tvore makrocikličku strukturu ostaju u nezasićenom trikoordiniranom stanju, što ukazuje da bi nezasićeni cink trebao imati veću katalitičku aktivnost. U kristalu **2** Zn_2O_2 dimeri su sastavljeni od (*R*)- i (*S*)-alkoksida, kao i navedeni 12-eročlani makrocikl. Valja primijetiti kako su prethodno spomenuti DFT računi predvidjeli veću stabilnost *meso* tetramernih struktura.

Najvažnija razlika između enantiočistih i racemičnih tetramera leži u konformacijskoj razlici između makrocikala. U enantiočistom tetrameru Zn_2O_2 kvadrat je pozicioniran na istoj strani 12-eročlanog makrocikla i pirimidinski prstenovi su usmjereni na istu stranu. U racemičnoj tetramernoj strukturi, međutim, Zn_2O_2 kvadrat smješten je na različitim stranama makrocikla. Za razliku od racemočnog tetramera, enantiočisti tetramer razlikuje se od struktura predviđenih prethodnim računalnim metodama. Zbog steričkih smetnji izazvanih prstenovima koji gledaju na istu stranu, Zn−N udaljenost u makrociklu enantiočistog tetramera je produžena za vrijednost od 2,26 Å, što indicira manju stabilnost u usporedbi s racemičnom strukturom. Ova razlika u stabilnosti potvrđena je i ranije opisanim DFT izračunom, iako, valja imati na umu kako se kristalne strukture u pravilu ne smiju izravno uspoređivati sa strukturama u otopini jer u kristalu nema prisutnih solvatacijskih efekata. Slika 32 prikazuje razliku između enantiočistog i racemičnog tetramera, odnosno razliku u strukturi između kristala **1** i **2**.



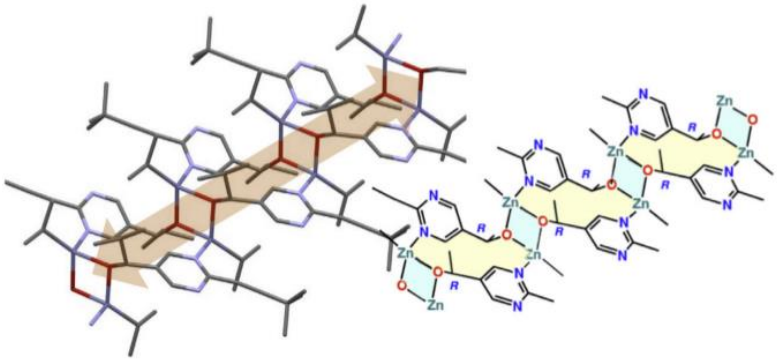


Slika 33. Strukture tetramera kristala **1** i **2** dobivene analizom difraktograma difrakcije rentgenskih zraka na monokristalnom uzorku[42]

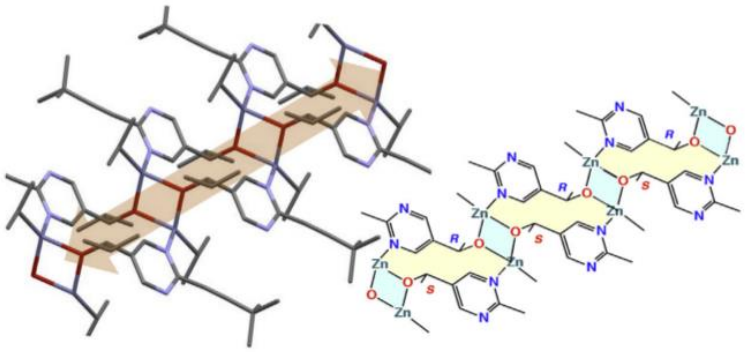
2.6.2. Oligomerne strukture

Smanjivanjem količine diizopropilcinka prilikom kristalizacije enantiočistog alkoksida dobiven je kristal **3**. I ovdje je došlo do stvaranja Zn_2O_2 dimera povezanih Zn−N koordinacijom čime su formirani 12-eročlani makrocikli. Kada je u reakcijskoj smjesi manja količina *i*-Pr_2Zn, u strukturi više nema diizopropilcinka, pa se preostali dušikov atom pirimidinskog prstena veže na novi dimer i tvori novu makrocikličku strukturu. Nastaje jednodimenzijska oligomerna struktura u kojoj alterniraju Zn_2O_2 kvadrati i 12-eročlani makrocikli. Takvu linearnu strukturu tvori i racemični cinkov alkoksid kristala **4** koji nastaje u sličnim uvjetima. Za razliku od tetramernih struktura, Zn_2O_2 kvadrati i racemičnih i enantiočistih oligomera uvijek su orijentirani prema suprotnoj strani makrocikla i oba oligomera imaju sličnu konformaciju.

Zaista, ukoliko se zanemari stereokemija izopropilne skupine, racemični i enantiočisti oligomer mogu se preklopiti. Ovi rezultati predlažu kako u reakcijskoj smjesi doista može doći do nastajanja viših oligomera cinkovih alkoksida, ovisno o koncentraciji reaktanata.



Struktura enantiočistog oligomera kristala **3**



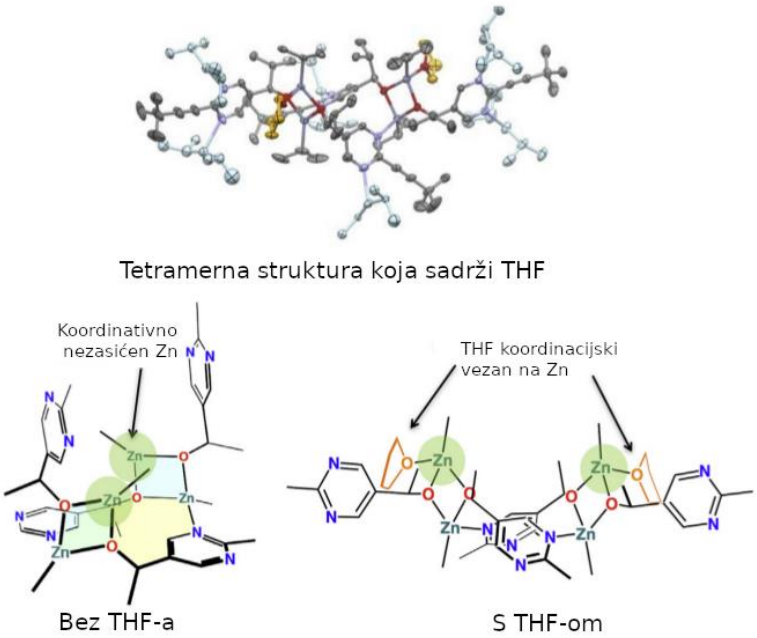
Struktura racemičnog oligomera kristala **4**

Slika 34. Strukture oligomera kristala **3** i **4** dobivene analizom difraktograma difrakcije rentgenskih zraka na monokristalnom uzorku[42]

2.6.3. Strukturne promjene pod utjecajem otapala

Još jedna zanimljiva strukturna promjena u kristalu je rezultat djelovanja otapala. Kristalizacijom enantiočistog cinkovog alkoksida u tetrahidrofuranu, dobiven je tetramerni kristal **5** koji sadrži molekule THF-a u svojoj strukturi. Struktura je slična strukturi tetramera kristala **1**. I ovdje je prisutan Zn_2O_2 kvadrat i 12-eročlana makrociklička struktura s kvadratnim dimerom smještenim na istoj strani 12-eročlanog prstena. Međutim, molekule tetrahidrofurana koordinirane su na jednom od Zn atoma Zn_2O_2 kvadrata što znači da tetramer ne posjeduje koordinativno nezasićene cinkove atome, koji su uzrok velikoj reaktivnosti alkoksida. Ovo

svojstvo nudi odgovor na pitanje zašto se asimetrična autokataliza reakcije pirimidil-5-alkanola ne odvija uspješno u prisutnosti THF-a.



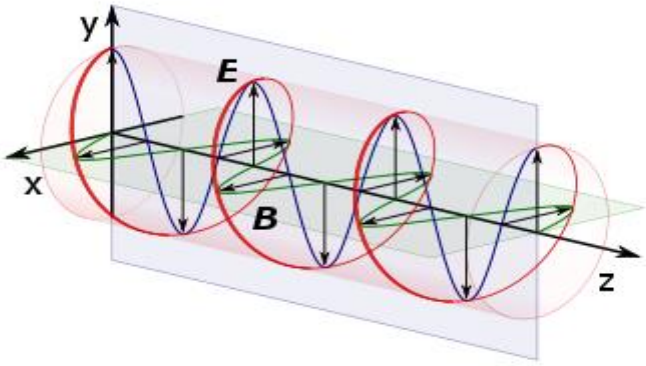
Slika 35. Struktura enantiočistog tetramera kristala **5** dobivenog kristalizacijom Zn alkoksida u THF-u i usporedba tetramera kristala **1** i kristala **5**[42]

2.7. Primjene Soaijeve reakcije

U uvodu je već spomenuto kako teorija o nastanku homokiralnih organskih spojeva u prebiotičkom svijetu ne manjka, te kako sve te teorije, koliko god maštovite bile, vjerojatno nikad neće biti dokazive. Korištenjem Soaijeve reakcije, međutim, moguće je eksperimentalno provjeriti koliko je stvaranje enantiomernog nesrazmjera prema navedenim teorijama uspješno, jer je asimetričnom autokatalizom nezamjetno stvoreni nesrazmjer između enantiomera među kiralnim vrstama moguće značajno amplificirati.

2.7.1. Enantioselektivna sinteza enantiomerno čistih organskih spojeva asimetričnom autkoatalizom pokrenutom CPL-om

Svaki se elektromagnetski val sastoji od električne i magnetne komponente, koje su usmjerene u prostoru i obavezno okomite jedna u odnosu na drugu. Ukoliko se elektromagnetski val kreće u vakuumu, kreće se konstantnom brzinom $c \approx 2{,}99 \times 10^8 ms^{-1}$. Ako vektor električnog polja ima konstantan iznos, no smjer mu se s vremenom mijenja konstantnom brzinom u ravnini okomitoj na smjer gibanja vala, val je cirkularno polariziran (Slika 36). S obzirom na smjer zakretanja električnog polja, elektromagnetski val može biti lijevo ili desno cirkularno polariziran.



Slika 36. Cirkularno polarizirana svjetlost sa zasebno pokazanim komponentama međusobno okomitog električnog i magnetskog polja[45]

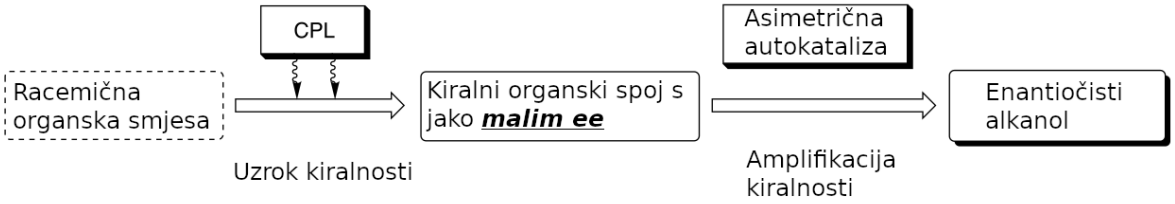
U prirodi je već zamijećeno izrazito lijevo i desno zakrenuto cirkularno polarizirano zračenje. Konkretno, opažena je snažna infracrvena cirkularna polarizacija nastala kao rezultat rasipa svjetlosti na prašini odrazne maglice (engl. *reflection nebulae*), oblaka mežuzvjezdane prašine koja reflektira svjetlost okolnih zvijezda u OMC-1 regiji zviježđa Orion.[46]

Produkti nastali fotokemijskim reakcijama CPL-om moguć su uzrok nastanka L-aminokiselina od kojih je građen živi svijet na Zemlji. Jedan od prijedloga bio je blagi suvišak desnog CPL-a u sunčevoj svijetlosti reflektiran i/ili refraktiran Zemljinim magnetskim poljem kao moguć uzrok optičke asimetrije. Glavni problem ove teorije je potreba za izrazito jakom polariziranom svjetlošću, prejakom da bi mogla dolaziti sa Sunca. Međutim, cirkularna polarizacija na manjim valnim duljinama mogla bi biti važna u induciranju kiralne asimetrije u međuzvjezdanim organskim molekulama koje su mogle biti naknadno donesene na Zemlju

kometima, međuplanetarnom prašinom ili meteorima. To bi moglo objasniti i suvišak L-aminokiselina pronađenih u Murchinsonovom meteoritu.[47,48]

Međutim, zbog malih anizotropnih faktora organskih molekula, zračenje cirkularno polariziranim svjetlom može inducirati isključivo izrazito malene enantiomerne viške. Asimetrična fotodegradacija racemičnog leucina desnim CPL-om (r-CPL, 213 nm) dala je L-leucin s enantiomernim viškom od svega 2%. Organski spojevi s tako malenim *ee*-om očigledno ne mogu biti korelirani s homokiralnošću biomolekula.[49]

U prethodnom je poglavlju pokazano koliko je visoka osjetljivost Soaijeve reakcije na dodatak kiralnih organskih spojeva u reakcijsku smjesu. Soai i suradnici pretpostavili su da bi kiralni organski spojevi s malenim *ee* induciranim cirkularno polariziranom svjetlošću trebali djelovati kao kiralni usmjerivači u enantioselektivnoj adiciji *i*-Pr_2Zn na pirimidil-5-karbaldehide. *In situ* dobiveni alkanol trebao bi biti enantiomerno obogaćen i imati apsolutnu konfiguraciju direktno koreliranu s usmjerenosti CPL-a (Slika 37).

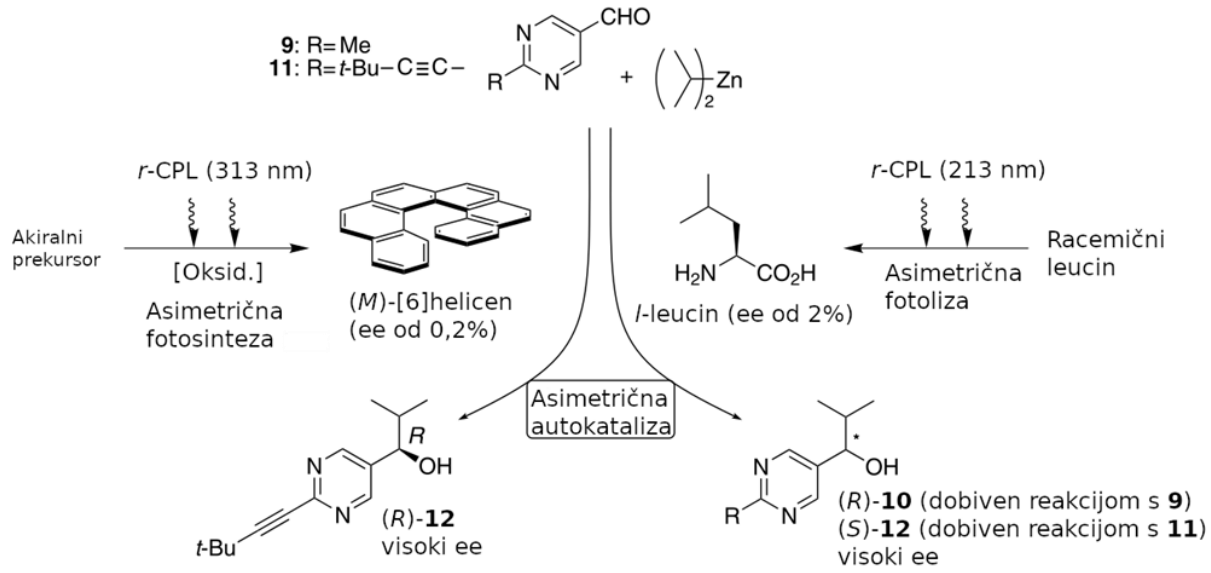


Slika 37. Korelacija između cirkularno polarizirane svjetlosti i organskih molekula s velikim *ee* korištenjem asimetrične autokatalize[8]

Doista, u prisutnosti L-leucina sa svega 2% *ee*, reakcija 2-metilpirimidil-5-karbaldehida **9** s *i*-Pr_2Zn dala je (*R*)-pirimidil alkanol **10** s *ee* od 21%, dok je ista ta reakcija uz D-leucin dala (*S*)-pirimidil alkanol **10** uz *ee* od 26%. Enantiomerni višak dobivenih produkata naknadno je bez poteškoća povećan nizom uzastopnih autokatalitičkih reakcija opisanim ranije. Upotrebom uspješnijeg reaktanta 2-(*tert*-butiletinil)pirimidin-5-karbaldehida **11** uz prisutnost kiralnog leucina dobiven je visoko enantioobogaćen pirimidil alkanol **12**, kiralnosti ponovno korelirane s apsolutnom konfiguracijom upotrijebljenog leucina. Valja ipak napomenuti da je alkanol **12** pokazao obrnutu enantioselektivnost od alkanola **10**, odnosno L-leucin inducirao je nastajanje (*S*)-pirimidil alkanola **12**.[50-52]

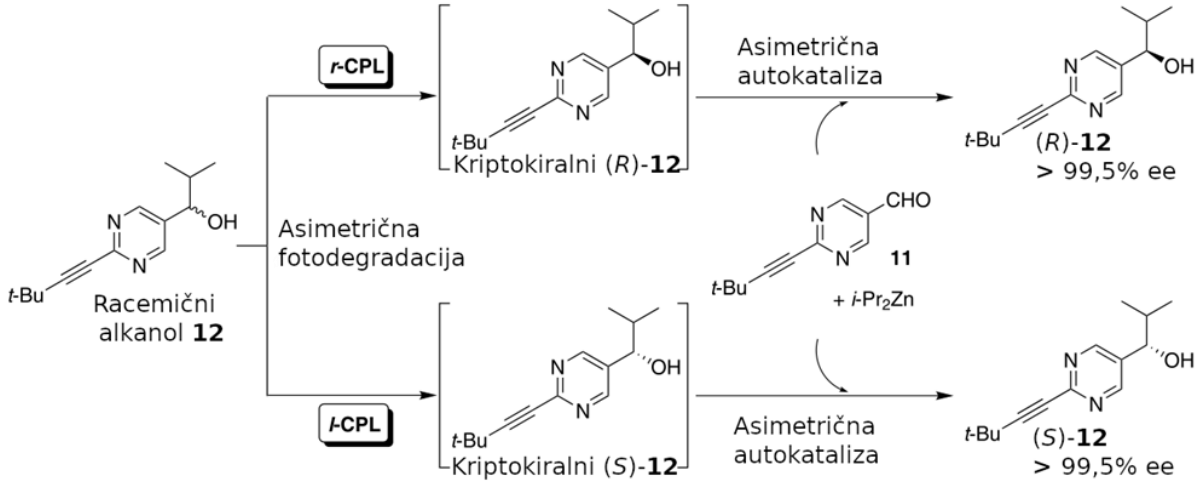
Heksahelicen je kiralni ugljikovodik uzvojnične strukture. Pokazano je da (*P*)-heksahelicen s 0,13 % *ee* može biti inicijator asimetrične autokatalize. Reakcija pirimidin-5-karbaldehida **11** i *i*-Pr_2Zn dala je (*S*)-pirimidil alkanol **12** s *ee* od 56%. Usporedbe radi, kada je kao inicijator

umjesto *P*-heksahelicena upotrijebljen (*M*)-heksahelicen s *ee* od svega 0,54%, dobiven je (*R*)-**12** s enantiomernim iskorištenjem od 62% (Slika 38).[53]



Slika 38. Asimetrična autokataliza s amplifikacijom kiralnosti pokrenuta CPL induciranim organskim molekulama malog *ee*

Sljedeći eksperiment temeljio se na pretpostavci da će izravno zračenje alkanola **12** lijevo orijentiranom cirkularno polariziranom svjetlom inducirati fotodegradaciju (*R*)-pirimidil alkanola **12** i time ostaviti reakcijsku smjesu s malo većom koncentracijom (*S*)-**12**, jer fotodegradacija jednog enantiomera sama po sebi znači maleni disbalans u omjeru koncentracija dvaju enantiomera u smjesi. Zbog izuzetne osjetljivosti Soaijeve reakcije taj maleni nesrazmjer može se potom nizom reakcija amplificirati do nastanka (*S*)-alkanola **12** visoke enantiomerne čistoće. Doista, ozračivanjem reakcijske smjese s *l*-CPL-om dobiven je (*S*)-alkanol **12**, dok je ozračivanje s *r*-CPL-om dalo (*R*)-alkanol. U oba slučaja enantiomerni višak dobivenih enantiomera bio je izuzetno velik (*ee* veći od 99,5%) (Slika 39).



Slika 39. Prikaz dobivanja enantiočistog alkanola iz racemične smjese zračenjem CPL-om uz asimetričnu autokatalizu

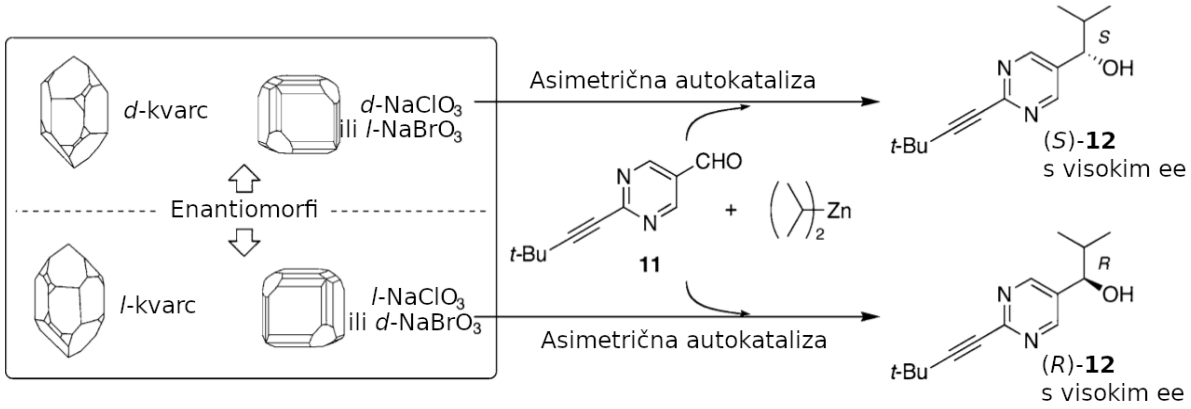
2.7.2. Enantiomorfni anorganski kristali kao izvor kiralnosti u asimetričnoj autokatalizi

U Zemljinoj kori prisutna je velika količina kiralnih minerala, ponajviše oksida i silikata, koji mogu poslužiti kao dobra kiralna okolina u odvijanju enantioselektivnih organskih reakcija.[54] Kako je već od prije poznato da kiralni kristali mogu poslužiti kao povoljna okolina za razlikovanje kiralnih molekula, ideja da se prebiotička evolucija kiralnih organskih spojeva odvijala upravo u njihovom okruženju čini se logičnom. Međutim, iako teorijsko razmatranje predviđa potencijalno veliku razliku u adsorpciji L- i D-molekula na kiralne kristalne površine, osim vrlo malene asimetrične adsorpcije kiralnih molekula na površini kvarca, do sada nikakva ozbiljna asimetrična indukcija nije opažena. Kvarc je jedan od čestih minerala u Zemljinoj kori i u prirodi se javlja u približno jednakom omjeru kao *d*- i *l*-enantiomorf. Zbog toga se učinio logičnim izborom za provođenje asimetrične autokatalize potaknute kiralnom površinom kvarca.[55]

Pirimidil-5-karbaldehid **11** tretiran je *i*-Pr_2Zn u prisutnosti prvo *d*- pa *l*-kvarca. Dobiveni su po redu (*S*)-, odnosno (*R*)-pirimidil alkanoli **12** visokog enantiomernog viška i iskorištenja (97% *ee* i iskorištenjem od preko 95%). Reproducibilnost tih rezultata potvrđuje da apsolutna konfiguracija dobivenog alkanola doista jest regulirana kiralnošću kristala kvarca. Sitni enantiomerni nesrazmjer početno stvorenog pirimidil alkanola cinkovog alkoksida induciran kristalom kvarca amplificiran je do stvaranja pirimidil alkanola visokog *ee* nizom sukcesivnih reakcija.[56]

U sljedećem nizu istraživanja kao usmjerivači kiralnosti korišteni su enantiomorfi kristala $NaClO_3$ i $NaBrO_3$ u svrhu ispitivanja korelacije između organskih spojeva visokog enantiomernog viška i kiralnih anorganskih kristala sastavljenih od akiralnih ionskih komponenti. Za ova ispitivanja odabrani su upravo natrijevi halogenati jer im enantiomorfi kristaliziraju u istoj prostornoj grupi ($P2_13$), no pokazuju suprotnu optičku rotaciju.[57]

U prisutnosti *d*-kristala $NaClO_3$ (*S*)-**12** je formiran, dok je u prisutnosti $NaBrO_3$ dobiven (*R*)-**12**. *l*-Kristali oba halogenata dali su suprotne enantiomere alkanola **12**. Opet, svi navedeni reakcijski sustavi dali su visoko iskorištenje i enantiomernu čistoću produkta **12**. Suprotne konfiguracije produkta **12** dobivene istim enantiomerima kristala halogenata su razumne, budući da *d*-$NaClO_3$ zakreće ravninu polarizirane svjetlosti u suprotnu stranu od *d*-$NaBrO_3$. Ovo pokazuje kako asimetrična autokataliza doista prepoznaje kiralnost enantiomorfa *d*-$NaClO_3$ i *d*-$NaBrO_3$ kristala i redom daje (*S*)- i (*R*) **12** produkte (Slika 40).[58]



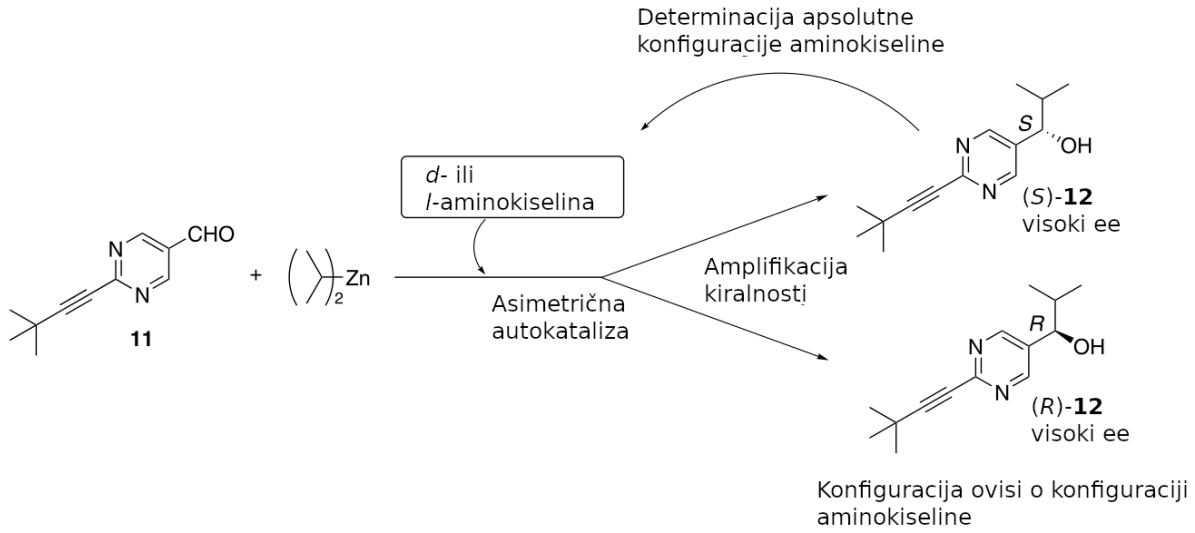
Slika 40. Prikaz dobivanja alkanola visokog *ee* asimetričnom autokatalizom uz upotrebu anorganskih kiralnih kristala kao početnog izvora kiralnosti[8]

2.7.3. Visoko osjetljiva metoda određivanja apsolutne konfiguracije aminokiselina asimetričnom autokatalizom

Aminokiseline su pronađene na ekstraterestrijalnim površinama meteorita i prijedlozi o ekstraterestrijalnom porijeklu kiralnosti sve su uvjerljiviji.[59] Analizom organskih spojeva na meteoritima pronađene su aminokiseline s većim udjelom pojedinog enantiomera. Otkriće L-aminokiselina s malenim *ee* na Murchinsonovom i Murrayevom meteoritu potaknulo je Soaija i suradnike na razvoj pouzdane metode detekcije apsolutne konfiguracije aminokiselina s vrlo malim enantiomernim viškom. Uzorak gotovo racemične aminokiseline ostavi se u reakcijskoj smjesi diizopropilcinka i pirimidil-5-karbaldehida. Kiralnost aminokiseline stvori mali

nesrazmjer u prvotno nastalom cinkovom alkoksidu čija je kiralnost nadalje amplificirana nizom uzastopnih asimetričnih autokataliza. Detekcijom apsolutne konfiguracije gotovo enantiočistog produkta ustanovi se kojeg je enantiomera aminokiseline bilo u početnoj smjesi više.

Soai i suradnici prvo su napravili niz adicija *i*-Pr_2Zn na aldehid **11** u prisutstvu enantiočistih 20 aminokiselina te je time uspostavljena korelacija između apsolutne konfiguracije aminokiseline i dobivenog alkanola (Slika 41).[60]



Slika 41. Asimetrična autokataliza inicirana D- ili L-aminokiselinama

Tablica 3 pokazuje rezultate istraživanja.

Tablica 3 Asimetrična autokataliza započeta kiralnim aminokiselinama:[60]

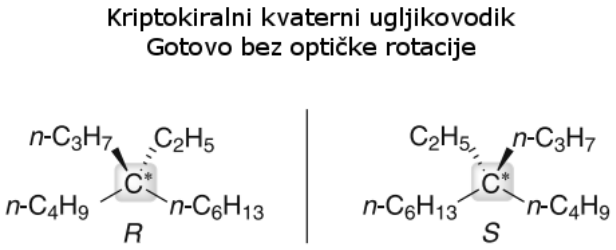
Enantiočista aminokiselina	Alkanol **12** (iniciran L-aminokiselinom)			Alkanol **12** (iniciran D-aminokiselinom)		
	Iskorištenje	*ee*	konfiguracija	Iskorištenje	*ee*	konfiguracija
Alanin	90	92	*S*	83	90	*R*
Valin	85	82	*S*	95	93	*R*
Fenilalanin	93	93	*S*	85	89	*R*
Leucin	95	96	*S*	98	95	*R*
Izoleucin	91	96	*S*	95	96	*R*
Serin	87	73	*S*	91	75	*R*
Treonin	95	91	*S*	91	92	*R*

Metionin	95	95	*S*	93	94	*R*
Lizin	85	85	*S*	92	67	*R*
Cistein	85	73	*R*	80	76	*S*
Cistin	95	95	*S*	93	88	*R*
Tirozin	84	73	*R*	88	75	*S*
Triptofan	96	96	*R*	83	95	*S*
Histidin	92	91	*R*	89	86	*S*
Prolin	83	88	*R*	83	92	*S*
Aspartat	91	81	*S*	91	85	*R*
Glutamat	97	73	*S*	92	75	*R*
Asparagin	87	73	*S*	86	84	*R*
Glutamin	90	70	*R*	96	95	*S*
Arginin	91	77	*R*	89	79	*S*

Reproducibilnost ovih rezultata ponovo jasno pokazuje da konfiguracija aminokiselina izravno određuje konfiguraciju dobivenog 5-pirimidil alkanola. Reakcije su ponovljene, ovoga puta s gotovo racemičnim smjesama aminokiselina vrlo malih enantiomernih višaka reda veličine 0,1%. Dobiveni produkti alkanola **12** ponovno su dali očekivane apsolutne konfiguracije prikazane Tablicom 3 s visokom enantiomernom čistoćom.

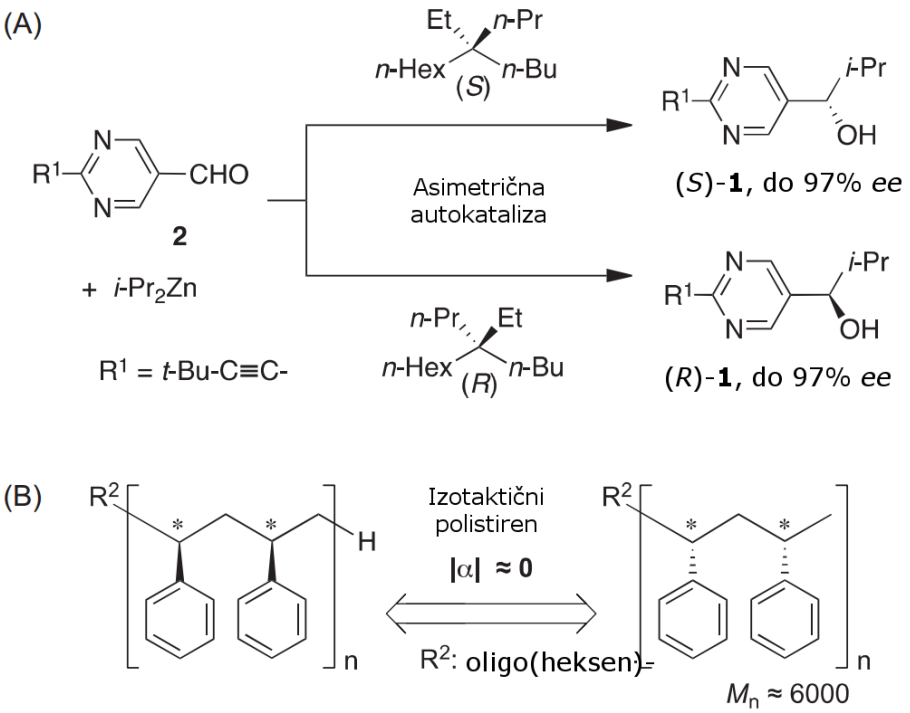
2.7.4. Razlikovanje kriptokiralnosti asimetričnom autokatalizom

Soaijeva reakcija toliko je osjetljiva na nesrazmjer kiralnih spojeva u smjesi da ju je moguće koristiti za razlikovanje kriptokiralnih vrsta. Definirano je da je C atom asimetričan kada su sva 4 supstituenta na tetraedarskom C atomu različita. Osobit slučaj je zasićeni kvaterni ugljikovodik 5-etil-5-propilundekana (Slika 42).[61] Navedeni spoj je kiralan jer su svi supstituenti na kvaternom C atomu različiti. Međutim, spoj neće pokazati optičku aktivnost (optičko skretanje svjetlosti) jer su svi supstituenti izrazito slični. Iz tog razloga eksperimentalno razlikovanje njegovih enantiomera nije bila moguća. Takav skriven oblik kiralnosti Mislow je stoga nazvao kriptokiralnošću.[62]



Slika 42. Strukturne formule enantiomera 5-etil-5-propilundekana[8]

Asimetrična autokataliza inicirana je s (*R*)- i (*S*)-5-etil-5-propilundekanom za dobivanje (*S*)-pirimidil alkanola **1** i (*R*)-**1**, redom.[63] Također, u kasnijem nezavisnom radu, Kawasaki i suradnici ustanovili su da kriptokiralni izotaktični polistiren također može poslužiti kao pokretač asimetrične autokatalize (Slika 43).[64]



Slika 43. Kiralna diskriminacija kriptokiralnih spojeva asimetričnom autokatalizom[3]

2.8. Kratki osvrt na dosadašnja istraživanja Soaijeve reakcije

U prethodnih nekoliko poglavlja napravljen je pregled različitih metoda i strategija razjašnjavanja mehanizma Soaijeve reakcije u pokušaju objašnjavanja njezine jedinstvenosti u vidu autokatalitičkog djelovanja s amplifikacijom kiralnosti. Iz do danas poznatih istraživanja, jasno je kako je temeljni mehanizam Soaijeve reakcije puno složeniji od jednostavnog ML_2 modela ili modela spremnika, stoga je još uvijek predmet intenzivnog istraživanja.

U proteklih 10 godina mehanizam Soaijeve reakcije istraživan je velikim brojem različitih eksperimentalnih i računalnih tehnika u pokušaju njegovog daljnjeg rasvjetljavanja. U potrazi za objašnjenjem jedinstvenih svojstava Soaijeve reakcije razvijen je pregršt teorijskih modela od kojih su oni jednostavniji opisani u prethodnim poglavljima. Realističan mehanizam Soaijeve reakcije vjerojatno uključuje velik broj oligomernih vrsta i prijelaznih stanja koja ispunjavaju principe kiralne kombinatorike.[43] Takvih modela trenutno je mnogo i svi su jednako vjerodostojni, a s vremenom su se kristalizirala dva glavna smjera proučavanja: strukturni pristup zasnovan na DFT izračunima i funkcionalni pristup koji se temelji na numeričkoj integraciji nelinearnih jednadžbi i reprodukciji eksperimentalnih svojstava. U 2017. godini broj kemijski relevantnih pokušaja rekonstrukcije mehanizma Soaijeve reakcije s dobro definiranim vrstama iznosio je čak 16! Mogući predloženi modeli često uključuju složene prijelazne strukture, oligomerne komplekse, jedinstvene zakone brzine reakcije i sl.

Nekoliko je međuprodukata ili uspješno izolirano ili prepoznato NMR spektroskopijom. Kombinacija kinetičkih i strukturnih aspekata Soaijeve reakcije otkrivena kinetičkom analizom i DFT izračunima donekle je doprinijela boljem razumijevanju asimetrične autokatalize. Veliki napredak na ovom području ostvarili su Matsumoto i suradnici difrakcijskom analizom rentgenskog zračenja različitih oligomernih struktura mogućeg Soaijevog katalizatora. Tek će daljnje usavršavanje već postojećih modela u potpunosti iskoristiti vrijednost ovih rezultata. Također, bez obzira na pronađene strukture, novi modeli moraju biti podržani kinetički relevantnim rezultatima. Bez obzira na obilnu količinu eksperimentalnih poteškoća, u bliskoj budućnosti istraživači planiraju napraviti nekoliko dinamičkih NMR mjerenja pri različitim koncentracijama reaktanata i kiralnih dodataka.

Isplati se razmisliti o tome zašto je Soaijeva reakcija još uvijek endem u svijetu organometalne kemije. Jedan od mogućih odgovora svakako je sadržan u izuzetnoj strukturnoj specifičnosti njezinih reaktanata. Soaijeva reakcija zbiva se u aromatičnim otapalima s 2-etinilpirimidil aldehidima koji sadrže supstituente srednje veličine i reagiraju isključivo s

diizopropilcinkom. Iz tog opisa samo po sebi je jasno kako svega nekoliko molekula može posjedovati traženu reaktivnost. Iz te perspektive, ukoliko se zanemari Mannichova reakcija i reverzibilna aldolna kondenzacija, Soaijeva reakcija će, iako nevjerojatno zanimljiva, ostati jedinstven primjer asimetrične autokatalize s amplifikacijom kiralnosti.[44]

Uz mehanističke osobitosti, jedinstvenost Soaijeve reakcije leži i u njenoj izuzetnoj sposobnosti asimetrične amplifikacije kiralnosti koju je moguće potaknuti kiralnim vrstama koje ne sudjeluju u samoj reakciji. Zbog tog je svojstva pronašla niz primjena u razlikovanju raznih kiralnih vrsta potpuno kemijskim putem, što je, kao analitička tehnika, još uvijek rijetkost u svijetu moderne kemije. Zbog izuzetne osjetljivosti Soaijevog sustava, omogućena je i karakterizacija gotovo racemičnih kiralnih smjesa, kao i određivanje kiralnosti kriptokiralnih spojeva, odnono kiralnih jedinki toliko slične strukture da je određivanje njihove stereokemije prije otkrića Soaijeve reakcije bilo nemoguće. Intenzivno se radi na otkrivanju i usavršavanju novih primjena ovog, još uvijek jedinstvenog kemijskog procesa u raznim područjima prirodnih znanosti.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. H. D. Flack, *Acta Crystallographica, Section A*. **65** (2009) 371−389.
2. K. Soai, S. Hori, S. Niwa, *Heterocycles* **29** (1989) 2065−2067.
3. K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto , u G. Palyi, R. Kurdi, C. Zucchi (ur.), *Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topics*, Academic Press, 2017, str. 1−30.
4. K. Soai, S. Niwa, *Chem Rev* **92** (1992) 833−856.
5. K. Soai, T. Hayase, K. Takai, T. Sugiyama, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 7908−7909.
6. K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 7111−7115.
7. T. Mukayama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc*. **101** (1979) 1455−1463.
8. K. Soai, T. Kawasaki, *Top Curr Chem*. **284** (2008) 1−33.
9. T. Shibata, K. Choji, H. Morioka, T. Hayase, K. Soai, *Chem. Commun*. (1996) 751−752.
10. T. Shibata, H. Morioka, S. Tanji, T. Hayase, Y. Kodaka, K. Soai, *Tetrahedron Lett*. **37** (1996) 8783−8786.
11. T. Shibata, H. Morioka, T. Hayase, K. Choji, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 471−472.
12. K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **378** (1995) 767−768.
13. T. Shibata, T. Hayase, J. Yamamoto, K. Soai, *Tetrahedron: Asymm*. **8** (1997) 1717−1719.
14. T. Shibata, S. Yonekubo, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed*. **38** (1999) 659−661.
15. I. Sato, H. Urabe, S. Ishiguro, T. Shibata, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed*. **42** (2003) 315−317.
16. F. Lutz, T. Kawasaki, K. Soai, *Tetrahedron: Asymm*. **17** (2006) 486−490.
17. I. Sato, T. Yanagi, K. Soai, *Chirality*, **14** (2002) 166−168.
18. F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta*, **11** (1953) 459−463.
19. K. Mislow, *Collect. Czech. Chem. Commun*. **68** (2003) 849−864.
20. W. Mills, *Chem. Ind. (London)*, **51** (1932) 750−759.
21. K. Soai, T. Shibata, Y. Kowata, JP Patent 9 268 179, 1997.
22. H. B. Kagan, *Synlett*. (2001) 888−899.
23. C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc*. **108** (1986) 2353−2357.
24. D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc*. **119** (1997) 12934–12939.
25. M. Kitamura, S. Suga, H. Oka, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc*. **120** (1998) 9800–9809.
26. R. Noyori, S. Suga, H. Oka, M. Kitamura, *Chem. Record*. **1** (2001) 85–100.
27. J. M. Brown, I. Gridnev, J. Klankermayer, *Top. Curr. Chem.* **284** (2008) 35–65.

28. H. B. Kagan, *Synlett. (Special Issue)*, (2001) 0888–0899.
29. D. G. Blackmond, *Acc. Chem. Res*. **33** (2000) 402–411.
30. D. G. Blackmond, C. R. McMillan, S. Ramdeehul, A. Schorm, J.M Brown, *J. Am. Chem. Soc*. **123** (2001) 10103–10104.
31. F. G. Buono, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem .Soc.* **125** (2003) 8978–8979.
32. I. Sato, D. Omiya, K. Tskukiyama, Y. Ogi, K. Soai, Tetrahedron:Asymmetry, 12 (2001) 1965–1969
33. I. Sato, D. Omiya, H. Igarashi, K. Kato, Y. Ogi, K. Tsukiyama, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14** (2003) 975–979.
34. I. D. Gridnev, J. M. Serafimov, J. M. Brown, *Angewandte Chemie International* **43** (2004), 4884–4887.
35. D. Lavabre, J. Micheau, J. R. Islas, T. Buhse, *Top. Curr. Chem*. 284 (2008) 67–96.
36. T. Shibata, J. Yamamoto, N. Matsumoto, S. Yonekubo, S. Osanai, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc*. **120** (1998) 12157–12158.
37. T. Kawasaki, M. Shimizu, K. Suzuki, I. Sato, K. Soai, *Tetrahedron: Asymm*. **15** (2004) 3699–3701.
38. T. Kawasaki, K. Suzuki, E. Licandro, A. Bossi, S. Maiorana, K. Soai, *Tetrahedron: Asymm*. **17** (2006) 2050–2053.
39. F. Lutz, T. Igarashi, T. Kawasaki, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 12206–12207.
40. D. Lavabre, J. C. Micheau, J. Rivera Islas, T. Buhse, *J. Phys. Chem. A.* **111** (2007) 281–286.
41. A. Matsumoto, T. Abe, A. Hara, T. Tobita, T. Sasagawa, T. Kawasaki, *Angew. Chem. Int. Ed*. **54** (2015) 15218–15221.
42. A. Matsumoto, T. Kawasaki, K. Soai , u G. Palyi, R. Kurdi, C. Zucchi (ur.), *Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topics*, Academic Press, 2017. str. 183–202.
43. J. Rivera Islas, V. Pimienta, J. C. Micheau, T. Buhse, *Biophys. Chem.* **103** (2003) 201–211.
44. T. Buhse, M. E. Noble-Terán, J. Cruz, J. Micheau, C. Coudret , u G. Palyi, R. Kurdi, C. Zucchi (ur.), *Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topics*, Academic Press, 2017. str. 71–110.
45. https://sciencedemonstrations.fas.harvard.edu/presentations/circular-polarization (datum pristupa 29. srpnja 2019.)
46. J. Bailey, A. Chrysostomou, J. H. Hough, T. M. Gledhill, A. McCall, S. Clark, F. Menard, M. Tamura, *Science* **281** (1998) 672–674.
47. B. L. Feringa, R. A. van Delden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **38** (1999) 3418–3438.
48. M. H. Engel, S. A. Macko, J. A. Silfer, *Nature* **348** (1990) 47–49.

49. H. Nishino, A. Kosaka, G. A. Hembury, F. Aoki, K. Miyauchi, H. Shitomi, H. Onuki, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 11618–11627.
50. T. Shibata, J. Yamamoto, N. Matsumoto, S. Yonekubo, S. Osanai, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 12157–12158.
51. K. Soai, I. Sato, *Enantiomer* **6** (2001) 189–192.
52. I. Sato, Y. Ohgo, H. Igarashi, D. Nishiyama, T. Kawasaki, K. Soai, *J. Organomet. Chem.* **692** (2007) 1783–1787.
53. I. Sato, R. Yamashima, K. Kadowaki, J. Yamamoto, T. Shibata, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed*. **40** (2001) 1096–1098.
54. R. M. Hazen , u G. Palyi, C. Zucchi (ur.), *Progress in biological chirality*, Elsevier, Oxford, 2004, str. 137
55. W. A. Bonner, P. R. Kavasmaneck, F. S. Martin, J. J. Flores, *Science* **186** (1974) 143–144.
56. K. Soai, S. Osanai, K. Kadowaki, S. Yonekubo, T. Shibata, I. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 11235–11236.
57. R. M. Pagni, R. N. Compton, *Cryst. Growth. Des*. **2** (2002) 249–253.
58. I. Sato, K. Kadowaki, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 1510–1512.
59. J. R. Cronin, S. Pizzarello, *Science* **275** (1997) 951–955.
60. I. Satoba, Y. Ohgo, H. Igarashi, D.Nishiyama, T. Kawasaki, K. Soai, *J. Org. Chem.* **692** (2007) 1783–1787.
61. H. Wynberg; J. P. M. Houbiers, H. W. Bosch, *J. Am. Chem. Soc*. **87** (1965) 2635–2639.
62. K. Mislow, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **68** (2003) 849–864.
63. T. Kawasaki, H. Tanaka, T. Tsutsumi, T. Kasahara, I. Sato, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 6032–6033.
64. T. Kawasaki, C. Hohberger, Y. Araki, K. Hatase, K. Beckerle, J. Okuda, *Chem. Commun.* (2009) 5621–5623.