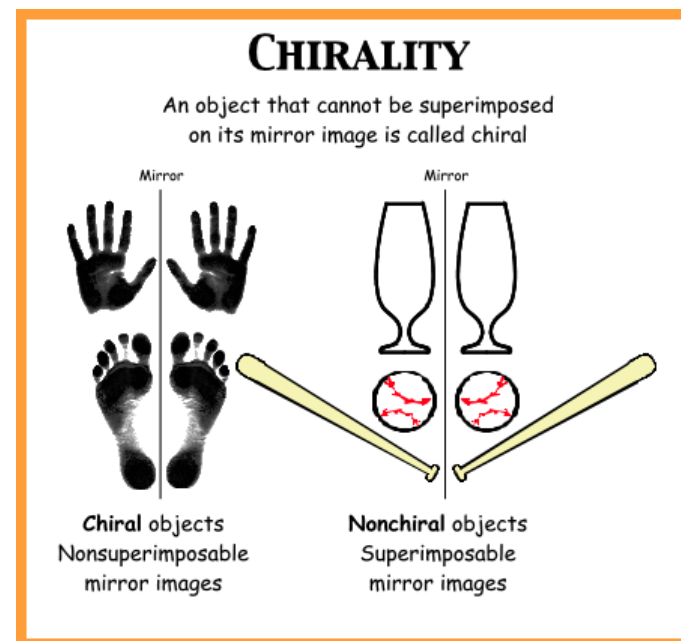
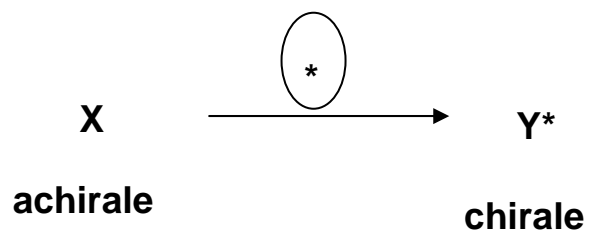


# ***LA SINTESI ASIMMETRICA ED ESPERIENZE DI LABORATORIO***



# LA SINTESI ASIMMETRICA

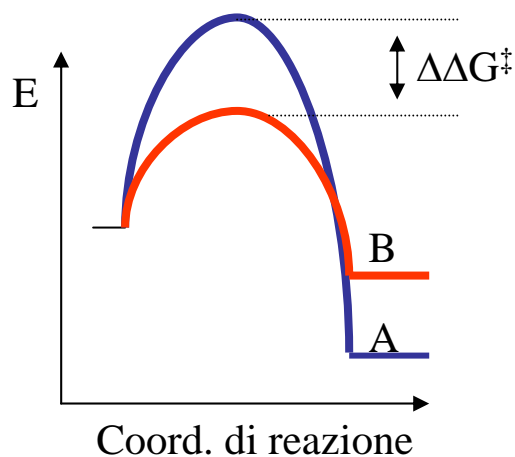
## Introduzione



$$\text{r.d.} = \frac{A}{B}$$

$$\text{e.e.\%} = \frac{R - S}{R + S} * 100$$

L'interazione di due entità chirali porta alla formazione di TS diastereomerici.  
La differenza di energia degli stati di transizione  $\Delta\Delta G^\ddagger$  determina la selettività della trasformazione.



**Catalisi: condizioni cinetiche.** Il percorso con energia di attivazione inferiore produrrà lo stereoisomero maggioritario (B) anche se l'altro fosse il termodinamicamente favorito (A). Minime variazioni di temperatura possono influenzare significativamente la selettività della reazione.

# LA SINTESI ASIMMETRICA

## Perché eseguire processi stereoselettivi”””

La sintesi stereoselettiva è molto importante in quanto noi siamo chirali (“**l’univers est dissymétrique**, L. Pasteur 1858”).

Molti dei nostri recettori (molecole chirali) interagiscono in modo diverso con i due enantiomeri della stessa molecola: (*R*)-Asparagina DOLCE, (*S*)-Asparagina AMARA. (*R*)-Talidomide innocuo sonnifero, (*S*)-Talidomide potente agente Teratogeno (provoca alterazioni genetiche nei feti).

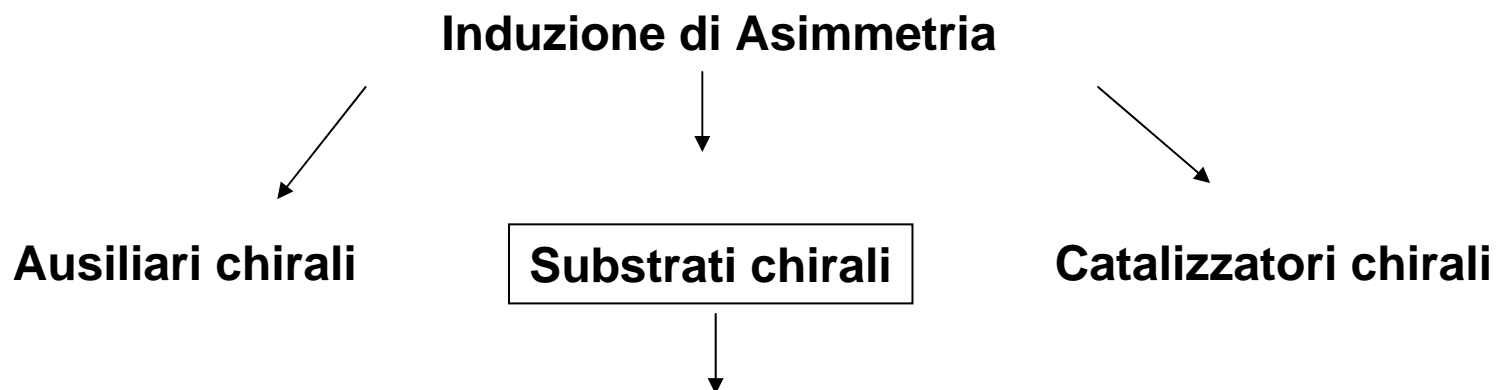


Molto importanti quindi in campo farmacologico sono l'analisi e la purificazione delle miscele di reazione ottenute.

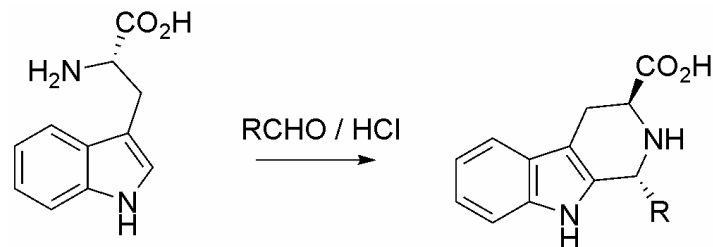
Informazioni sul Premio Nobel per la Chimica (2001) vedi:

[www. nobel.se/chemistry/educational/poster/2001/credits.html](http://www.nobel.se/chemistry/educational/poster/2001/credits.html)

# LA SINTESI ASIMMETRICA



Si ha uno "starting material" (**SM**) in grado di controllare la stereochimica delle successive trasformazioni. Si può attingere dal **Chiral pool**. Questo approccio è limitato dal numero di composti disponibili e dal loro prezzo. A volte il materiale naturale di partenza viene convertito in un derivato più efficace con alcuni passaggi sintetici al fine di aumentare l'induzione asimmetrica.



# AUSILIARI CHIRALI

L'ausiliario chirale **ideale** (aux) deve poter essere introdotto in alte rese, deve avere un basso costo e deve essere largamente presente in commercio.

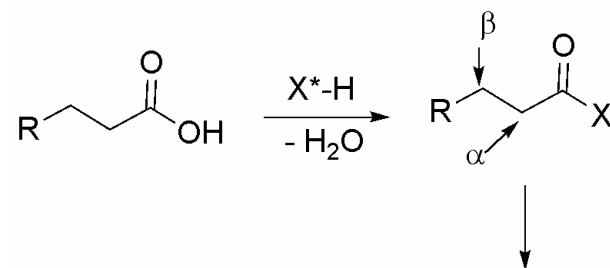
Infine, caratteristiche importanti sono anche la stabilità nelle condizioni di reazione, la facile rimozione e la possibilità di recupero e riutilizzo.

Gli ausiliari chirali si possono dividere in tre categorie:

- ❖ **Persistenti**: dopo lo sblocco si ottengono intatti;
- ❖ **Rigenerabili**: sono richieste alcune trasformazioni per riottenere l'ausiliario di partenza;
- ❖ **Sacrificali**: si decompongono con la rimozione.

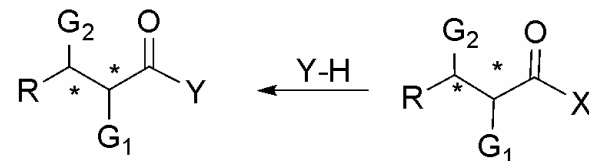
**pro**

- Interazioni covalentemente, quindi buoni stereocontrolli;
- Possibilità di recupero.



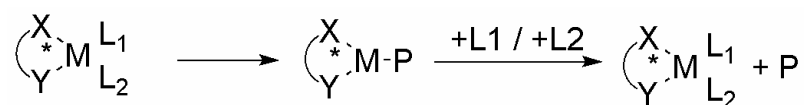
**contro**

- Quantità stechiometriche;
- Facile da introdurre e rimuovere;
- Relativamente stabile;



# CATALIZZATORI CHIRALI

❑ Catalizzatori Organometallici: sono complessi molecolari costituiti da una molecola organica chirale (lengante) ed una specie metallica (sito attivo)



❑ Catalizzatori Organici: sono molecole organiche a basso peso molecolare chirali.

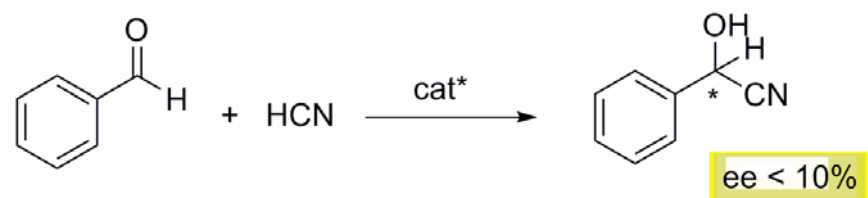
Caratteristiche:

Utilizzo di quantità sub-stechiometriche; formazione complessi labili substrato/catalizzatore; stereocontrollo a volte minore rispetto ad ausiliari.

- **TON:** *turn over number*, numero di molecole chirali prodotte per ogni molecola di catalizzatore.
- **TOF:** *turn over frequency*, numero di cicli che il catalizzatore garantisce nell'unità di tempo.

# UN POCO DI STORIA....

## Primo esempio di catalisi asimmetrica non enzimatica



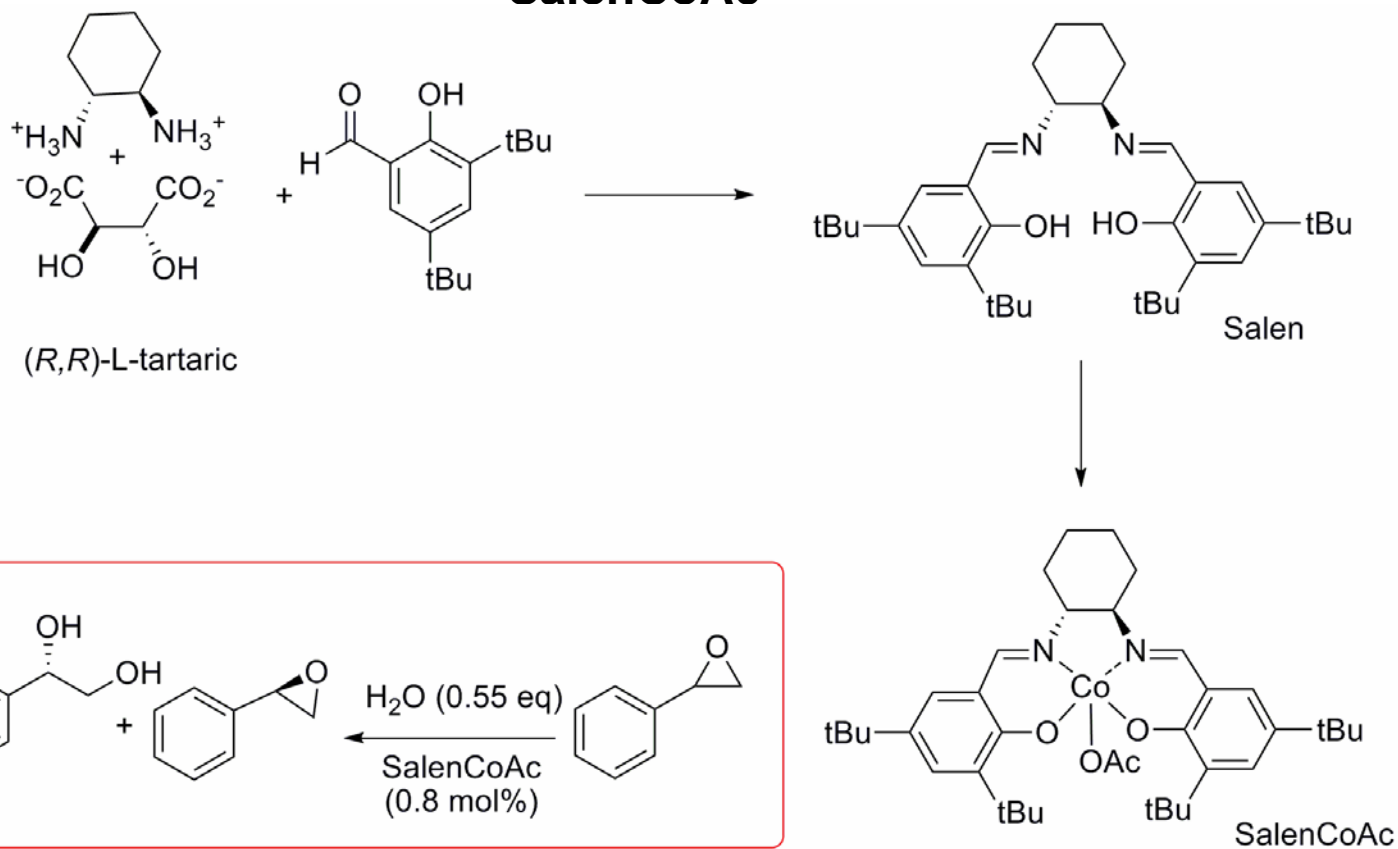
cat\*: Alcaloide

Bredig, G.; Fiske, P.S. *Biochem.* **1910**, *46*, 7



# ESPERIENZA 1

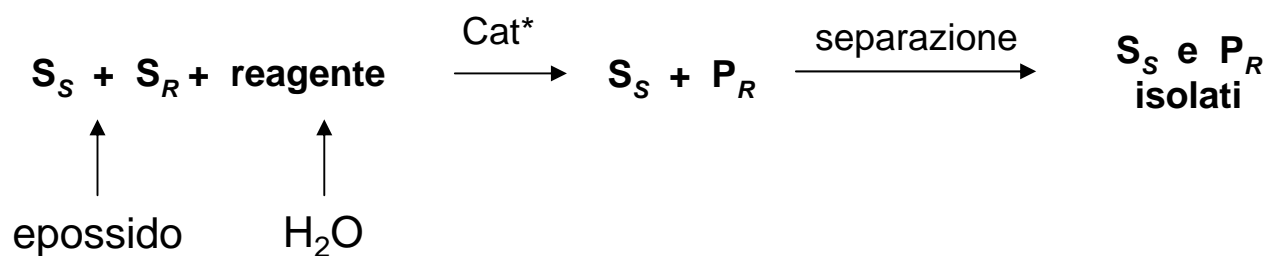
## Risoluzione cinetica idolitica di epossidi SalenCoAc





# ESPERIENZA 1

## La risoluzione cinetica



- ❑ Serve un agente chirale (catalizzatore, enzima) in grado di promuovere selettivamente la reazione di uno dei due enantiomeri di una molecola chirale.
- ❑ Possibilità di modulare l'eccesso enantiomerico del prodotto non reagito modificando le conversioni delle reazioni. In teoria si possono ottenere composti enantiomericamente puri.
- ❑ Resa massima nel prodotto non reagito 50%.

# ESPERIENZA 1

## La risoluzione cinetica: considerazioni teoriche

In risoluzione cinetica, le costanti di velocità relative sono generalmente espresse come  $K_{rel} = K_{fast} / K_{slow}$  che sono legate al  $DDG^\ddagger$  delle reazioni dei due enantiomeri in presenza del cat chirale. **Selettività = s =  $K_{rel}$ .**

$$K_{rel} = \ln[(1-c)(1-ee_{SM})] / \ln[(1-c)(1+ee_{SM})]$$

(c = conversione, ee = eccesso enantiomerico)

H.W. Anthonsen, B.H. Hoff, T. Anthonsen, *Tetrahedron:Asym.* **1995**, 6, 3015.

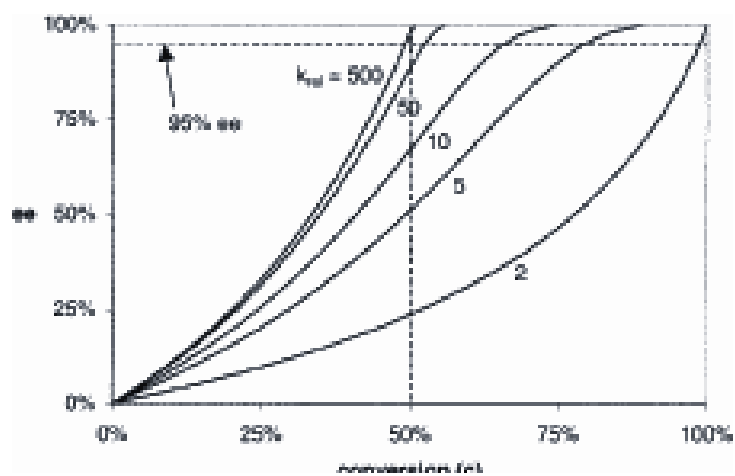
Tutto è analogo alle reazioni in presenza di substrati prochirali, ma mentre in queste ultime ee è costante per tutta la durata della reazione, nelle risoluzioni cinetiche ee è funzione della conversione della trasformazione.

Enzimi hanno selettività circa 500 a cui corrisponde un  $DDG^\ddagger$  di circa 3-4 Kcal/mol.

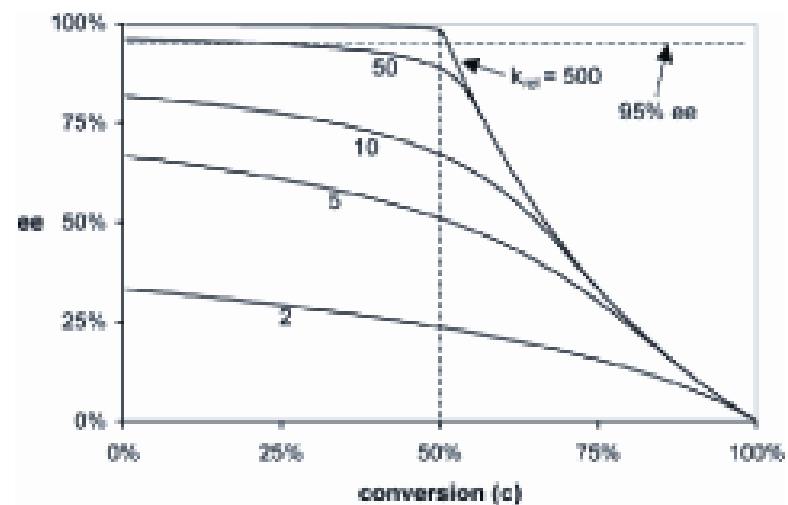
M.E. Furrow, S.E. Schaus, E.N. Jacobsen, *J.Org.Chem.* **1998**, 63, 6776.

# ESPERIENZA 1

## La risoluzione cinetica: considerazioni teoriche



epossido

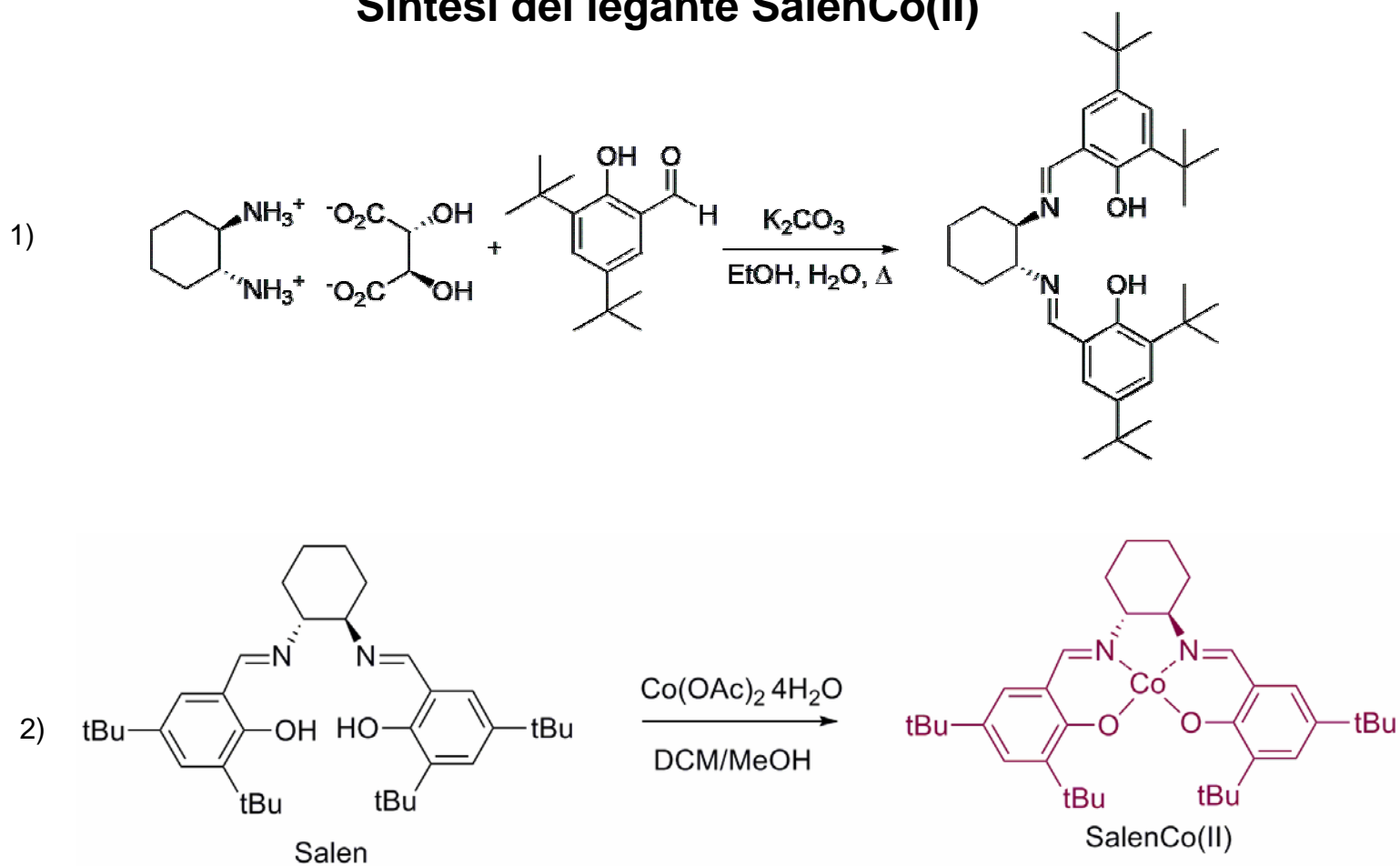


diolo

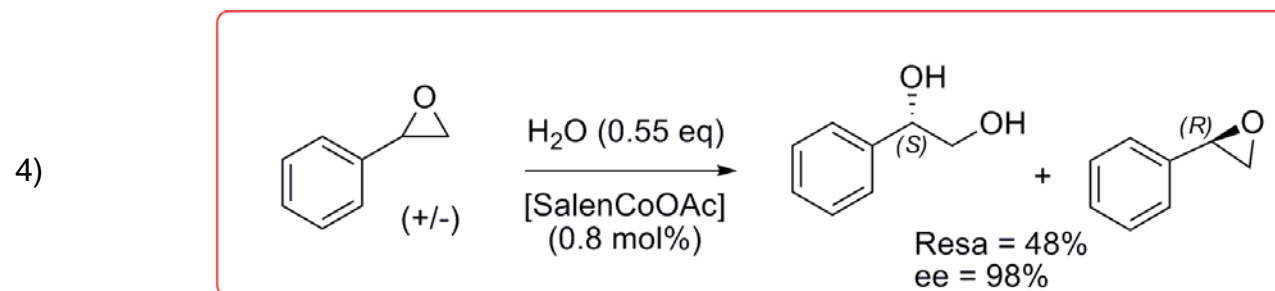
J.M. Keith, J.F. Larrow, E.N. Jacobsen, *Adv.Synth.Catal.* **2001**, 343, 5-26

# ESPERIENZA 1

## Sintesi del legante SalenCo(II)



# ESPERIENZA 1



S.E. Schaus, B.D. Brandes, J.F. Larrow, M. Tokunaga, K.B. Hansen, A.E. Gould, M.E. Furrow, E.N. Jacobsen, *J.Am.Chem.Soc.* **2002**, 124, 1307.

# CATALIZZATORI CHIRALI

## La Catalisi Organica

Gli **enzimi** sono catalizzatori generalmente molto chemo-, regio- e stereoselettivi. Grazie a queste caratteristiche ed alle blande condizioni di reazioni in cui operano, generalmente non è necessario l'uso di gruppi protettori. Siccome quasi tutti gli enzimi operano nelle stesse condizioni fisiologiche (ambiente acquoso, pH = 7) molti processi sono fra loro compatibili: **multistep one-pot**.

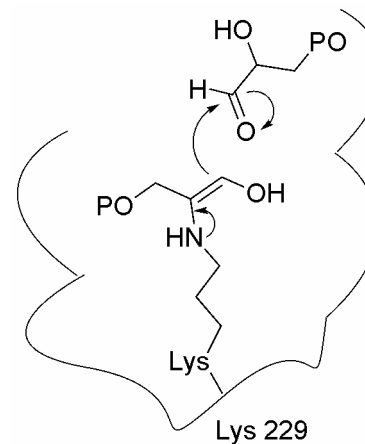
Il loro uso è catalogato nella **chimica verde** grazie all'assenza di metalli pesanti la loro bio-degradabilità ed all'uso di acqua come solvente.

Gli svantaggi degli enzimi risiedono nella **specificità**, nelle difficoltà di recupero dei prodotti dalla fase acquosa e nella loro scarsa reperibilità in commercio a costi accessibili.

# CATALIZZATORI CHIRALI

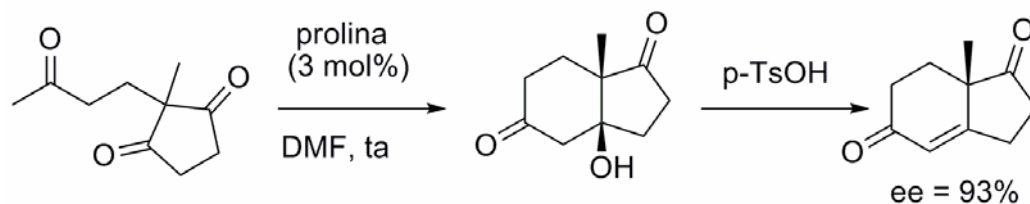
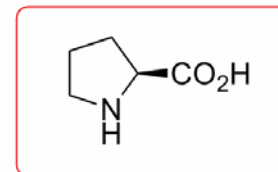
## Gli enzimi come modello

Imitare la natura è uno degli obiettivi della catalisi asimmetrica, cercando di ottenere, con molecole più piccole e semplici, stesse stereoselezioni su un numero maggiore di substrati.



## La prolina

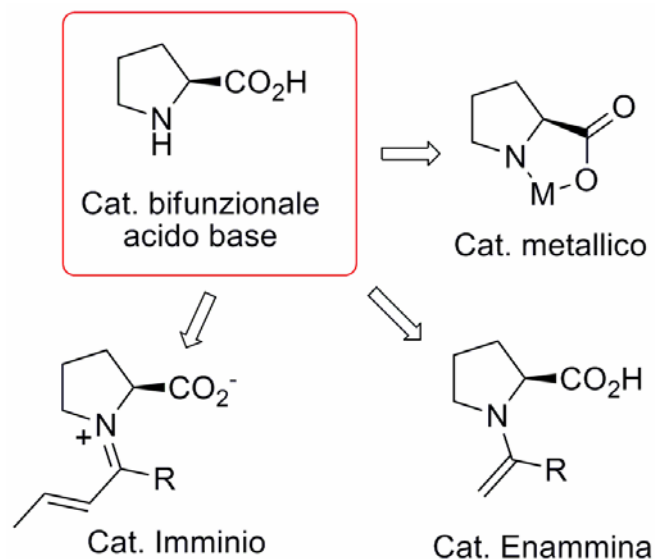
Viene impiegata per la prima volta come catalizzatore organico nella reazione



*Acc.Chem.Res.*1976, 9, 412-417.

# CATALIZZATORI CHIRALI

## La Catalisi Organica: La prolina



La prolina è molto utilizzata da alcuni anni in catalisi asimmetrica.

E' economica, reperibile in commercio in larga scala in entrambe le configurazioni. La prolina è un catalizzatore bifunzionale. Entrambi i gruppi funzionali possono agire sia da acidi e sia da basi e questo simula le proprietà dei siti attivi degli enzimi. La principale differenza della prolina rispetto agli altri amminoacidi è la sua facilità nel formare enammine o ioni imminio con aldeidi e chetoni, essendo una ammina ciclica (pirrolidina).

Infine, la funzione carbossilica contribuisce alla ammino-catalisi della prolina agendo come **co-catalizzatore di Brønsted**.

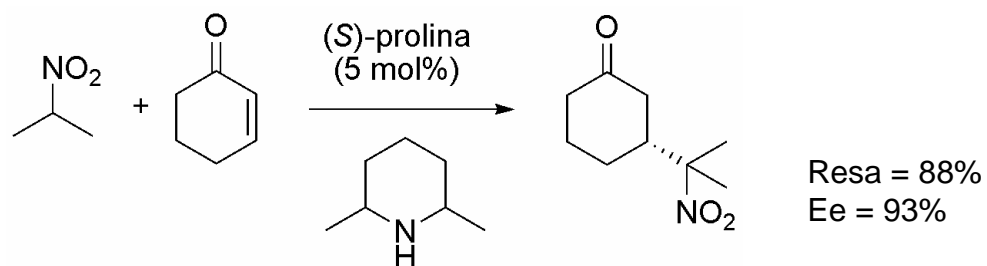
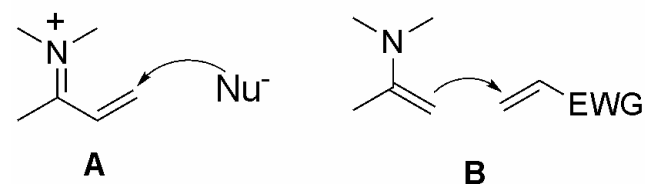
A. Erkkila, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470.  
P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171



# CATALIZZATORI CHIRALI

## La Catalisi Organica: La prolina

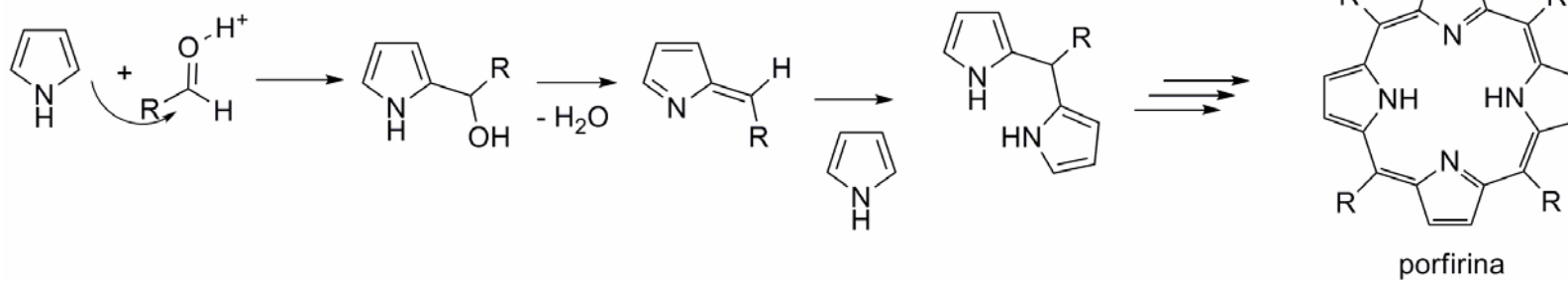
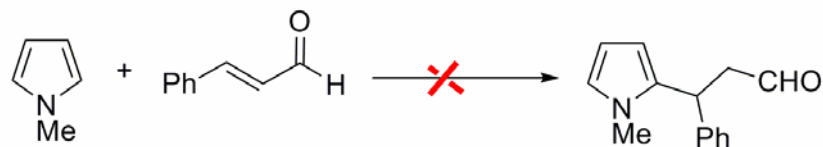
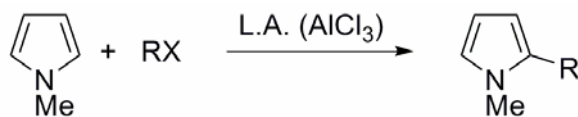
La prolina formando cationi imminio può anche attivare la posizione  $\beta$  nell'addizione coniugata di nucleofili a sistemi C=C elettron-poveri (addizione di Michael **A**).



*Org.Lett.* **2000**, 2, 2975-2978  
*Acc.Chem.Rev.* **2004**, 34, 548

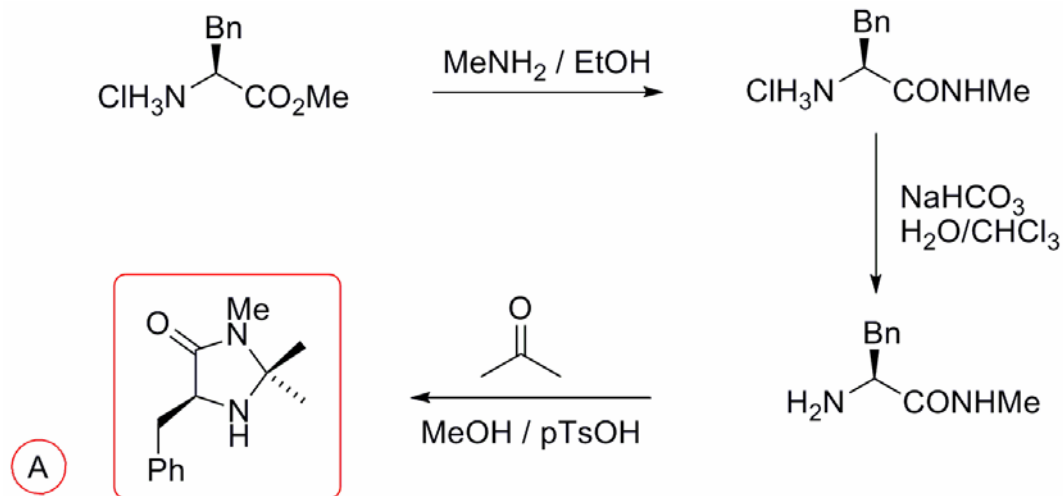


## ESPERIENZA 2



# ESPERIENZA 2

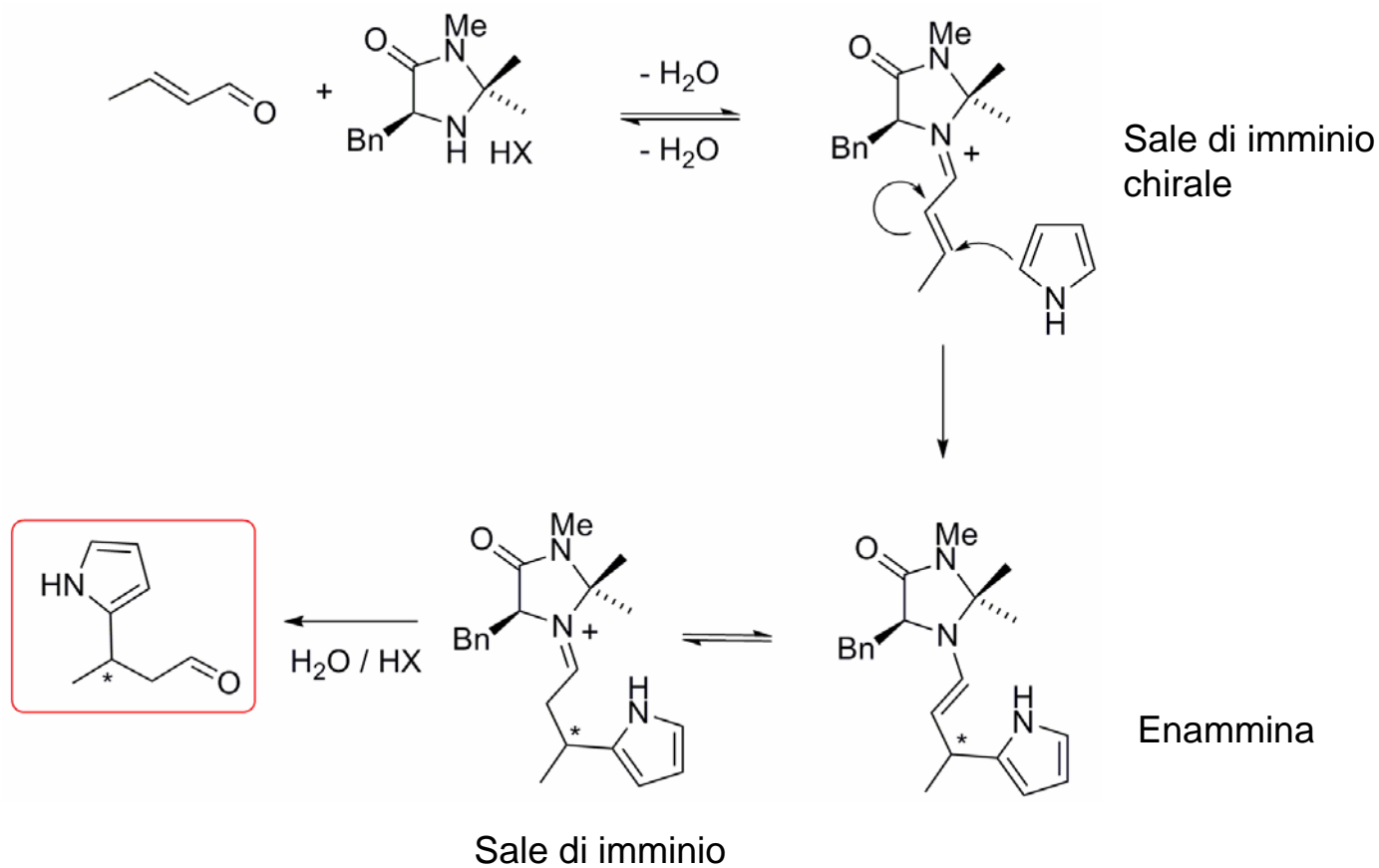
## Sintesi del Catalizzatore A



K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan, *J.Am.Chem.Soc.* **2000**, 122, 4243.

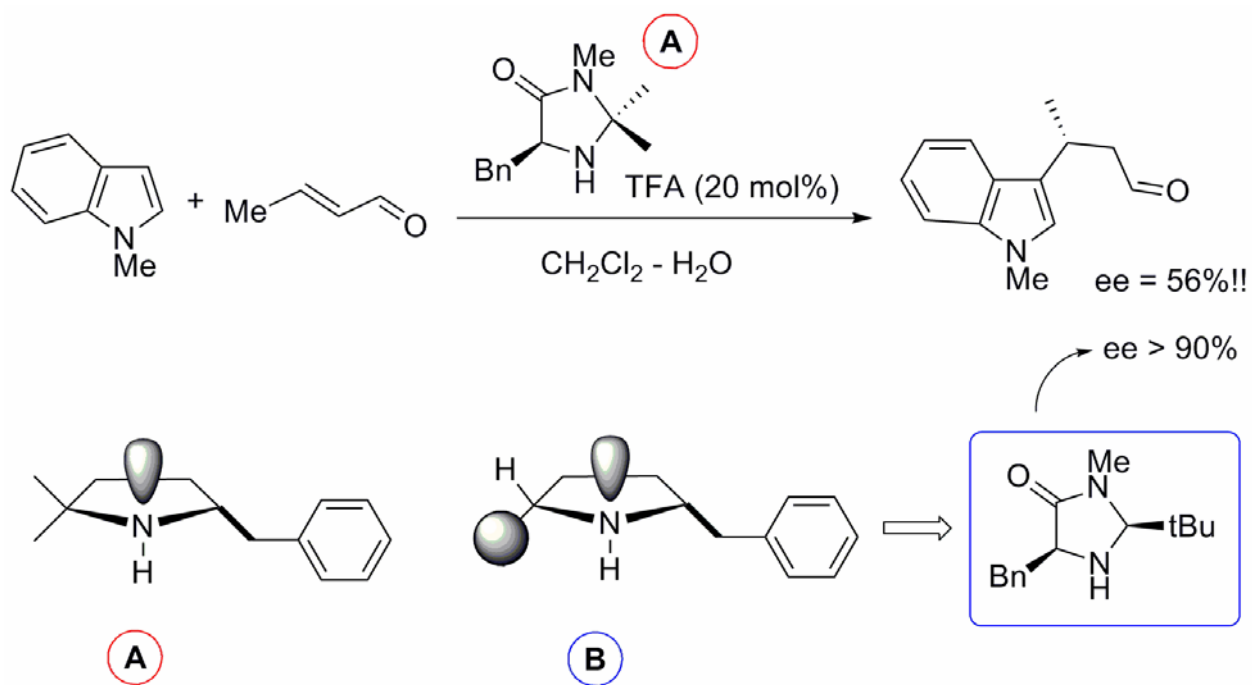
# ESPERIENZA 2

## Ipotesi di meccanismo



## ESPERIENZA 2

### Friedel-Crafts con indoli: il catalizzatore B



J.F. Austin, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172-1173.