

CHIMICA ORGANICA

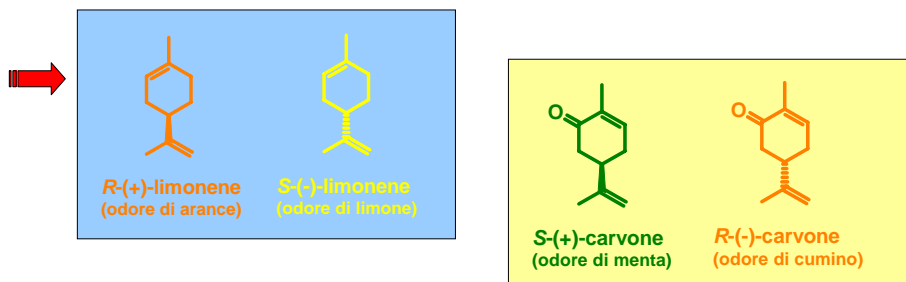
Laurea Magistrale
BIOTECNOLOGIE INDUSTRIALI
A.A. 2000-2010



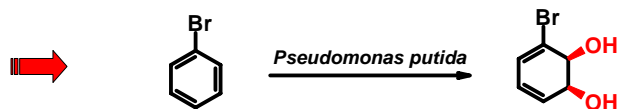
L'univers est dissymetrique

Louis Pasteur, 1860



La natura ha una destra ed una sinistra ed è in grado di distinguerle.

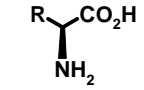


Anche i batteri sono capaci di distinguere la destra dalla sinistra.

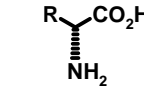


Gli enantiomeri sono chimicamente identici:
come può il nostro naso distinguerli?
come possono i batteri produrli selettivamente?



**Gli enantiomeri sono chimicamente identici
FINO A CHE NON SONO POSTI IN UN INTORNO CHIRALE**




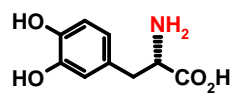
(S)- α -amminoacido



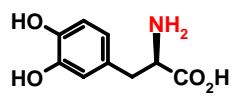
(R)- α -amminoacido

Alcuni batteri costruiscono la loro parete cellulare con amminoacidi R, in modo da renderle resistenti agli enzimi usati dagli esseri superiori per idrolizzare i peptidi



Il problema della sintesi asimmetrica diventa vitale quando si tratta di farmaci.

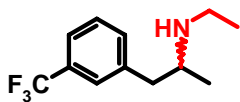


L-dopa
3-(3,4-diidrossifenil)alanina
commercializzato come enantiomero puro

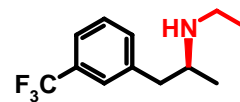


D-dopa
tossico




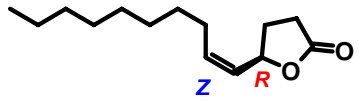


fenfluramina racemica
ha effetti collaterali indesiderati





dexfenfluramina
farmaco antifame


Il problema della sintesi asimmetrica non riguarda solo i farmaci.

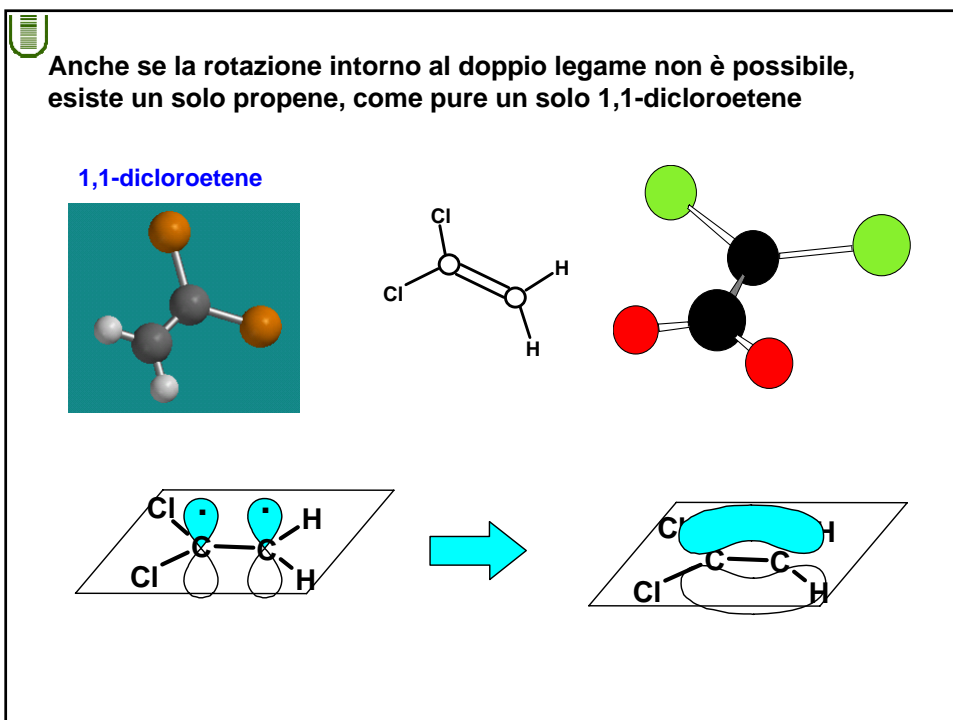
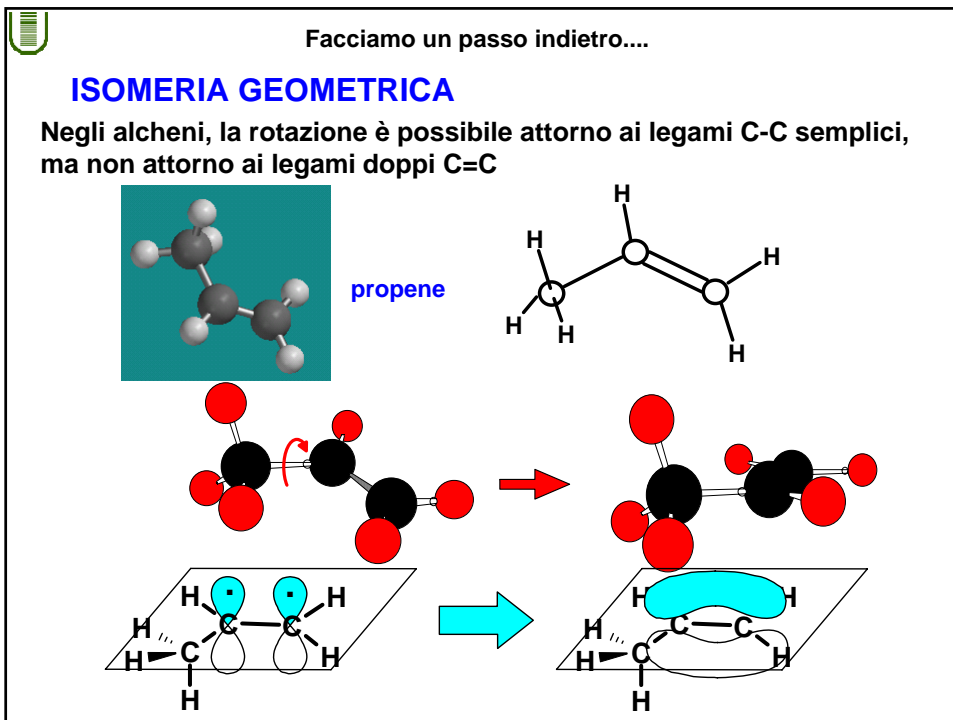


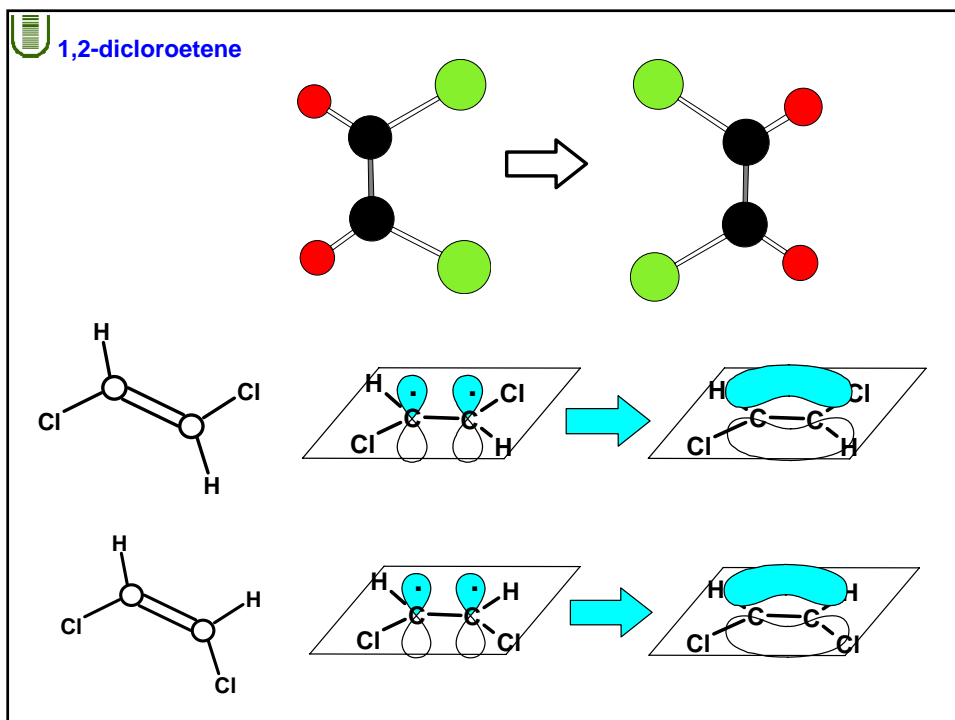
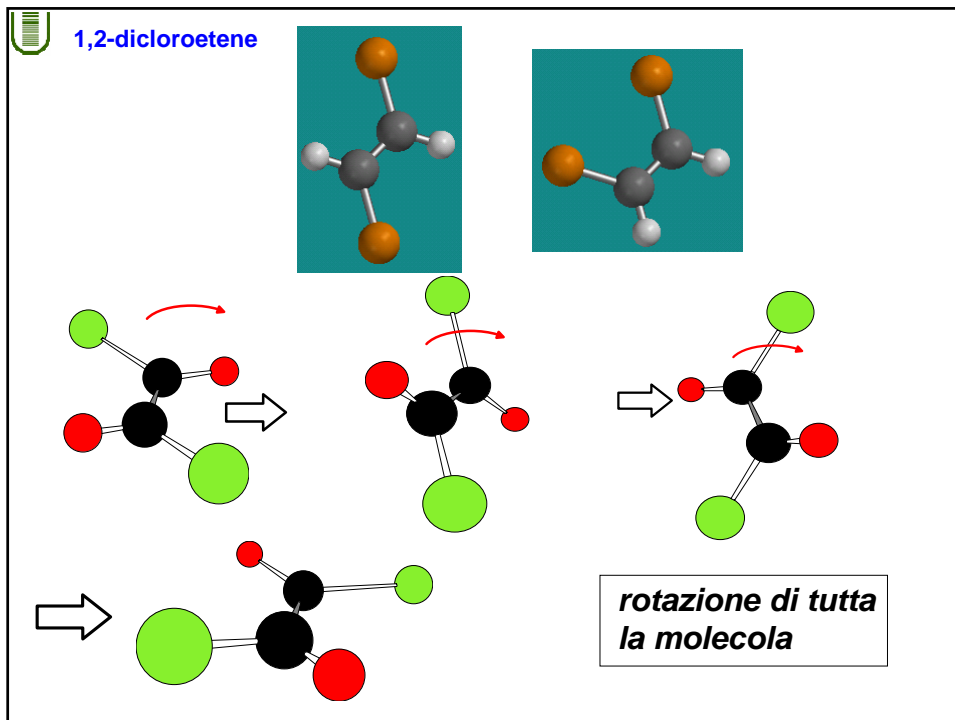
feromone del coleottero giapponese
Popillia Japonica


 isomero Z: bastano 25 μg per catturare migliaia di coleotteri
 isomero E: solo 10% attivit 


 enantiomero S: **inefficace** nell'attrazione dei coleotteri
inibitore dell'R (basta 1% S per distruggere l'attivit  del feromone)

E' ora possibile (e, con le nuove leggi, necessario) preparare:
farmaci enantiomericamente puri
sostanze "naturali" in modo meno costoso rispetto all'estrazione





Il doppio legame C=C è un elemento rigido, attorno al quale NON C'E' POSSIBILITA' DI ROTAZIONE

$\text{CH}_3\text{-CH=CH}_2 \rightarrow$ è possibile una sola disposizione dei gruppi attorno al doppio legame
gli H sono tutti uguali e quindi indistinguibili

$\text{CH}_2=\text{CCl}_2 \rightarrow$ è possibile una sola disposizione dei gruppi attorno al doppio legame
gli H e i Cl sono tutti uguali e quindi indistinguibili

$\text{CH}_3\text{-CH=CCl}_2 \rightarrow$ è possibile una sola disposizione dei gruppi attorno al doppio legame
i Cl sono tutti uguali e quindi indistinguibili

$\text{CHCl=CHCl} \rightarrow$ attorno al doppio legame sono possibili DUE diverse disposizioni

Le due strutture dell'1,2-dicloroetene NON sono interconvertibili (a meno di rompere il legame π). Rappresentano perciò DUE COMPOSTI (isomeri) ISOLABILI, con diverse proprietà fisiche e chimiche e con una GEOMETRIA diversa.

ISOMERIA GEOMETRICA

STEREoisOMERIA \rightarrow Isomeria che nasce da una diversa distribuzione dei gruppi nello spazio

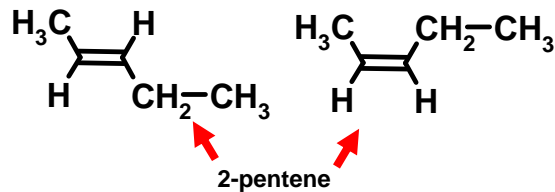
Tutte le volte che si hanno strutture NON interconvertibili senza rompere almeno un legame chimico si parla di:

CONFIGURAZIONI

Gli stereoisomeri dovuti all'isomeria geometrica sono **isomeri configurazionali**



Il requisito più semplice per avere isomeria geometrica negli alcheni è che **CIASCUN CARBONIO DEL DOPPIO LEGAME ABBA LEGATI DUE GRUPPI DIVERSI**



Per distinguere i due isomeri geometrici (stereoisomeri) SI CERCA SE FRA I GRUPPI LEGATI AI DUE C DEL DOPPIO LEGAME CE NE SONO DUE UGUALI e si considera la loro posizione *rispetto all'elemento rigido* della molecola (il doppio legame, nel caso degli alcheni).

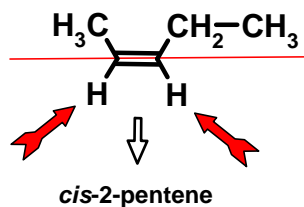
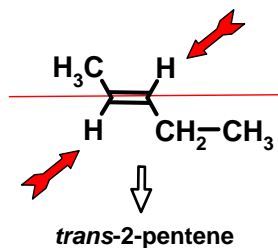


Se i due gruppi (o atomi) UGUALI si trovano DALLA STESSA PARTE l'isomero prende il prefisso


CIS

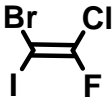
Se i due gruppi (o atomi) UGUALI si trovano DA PARTI OPPOSITE l'isomero prende il prefisso

TRANS



PROBLEMA: 1-bromo-2-cloro-2-fluoro-1-iodoetene



l'altro stereoisomero è:
 

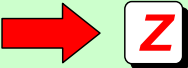
COME SI POSSONO DISTINGUERE?

Per ovviare ai limiti della notazione *cis,trans*, gli isomeri geometrici degli alcheni si identificano con una notazione, che si basa su un sistema di **PRIORITA'**, assegnate AI GRUPPI LEGATI AGLI ATOMI DI CARBONIO del doppio legame.

REGOLE

1. Si esaminano i gruppi legati a ciascun atomo di C del doppio legame e si assegna in ciascun caso la priorità, sulla base di alcuni criteri (*v. dopo*).
2. Rispetto al doppio legame, i gruppi a priorità maggiore su ciascun C del doppio legame possono trovarsi o dalla stessa parte, o da parti opposte.

Quando i due gruppi a priorità maggiore si trovano **DALLA STESSA PARTE** rispetto al doppio legame, allo stereoisomero si assegna la lettera



dal tedesco *zusammen* = insieme

Quando i due gruppi a priorità maggiore si trovano **DA PARTI OPPOSITE** rispetto al doppio legame, allo stereoisomero si assegna la lettera

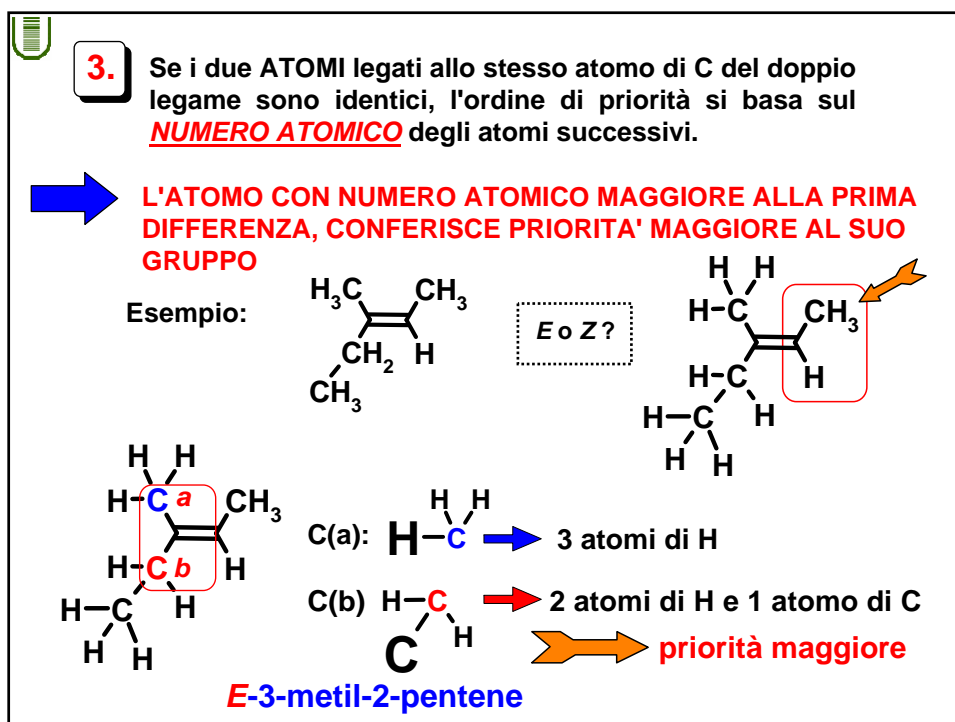
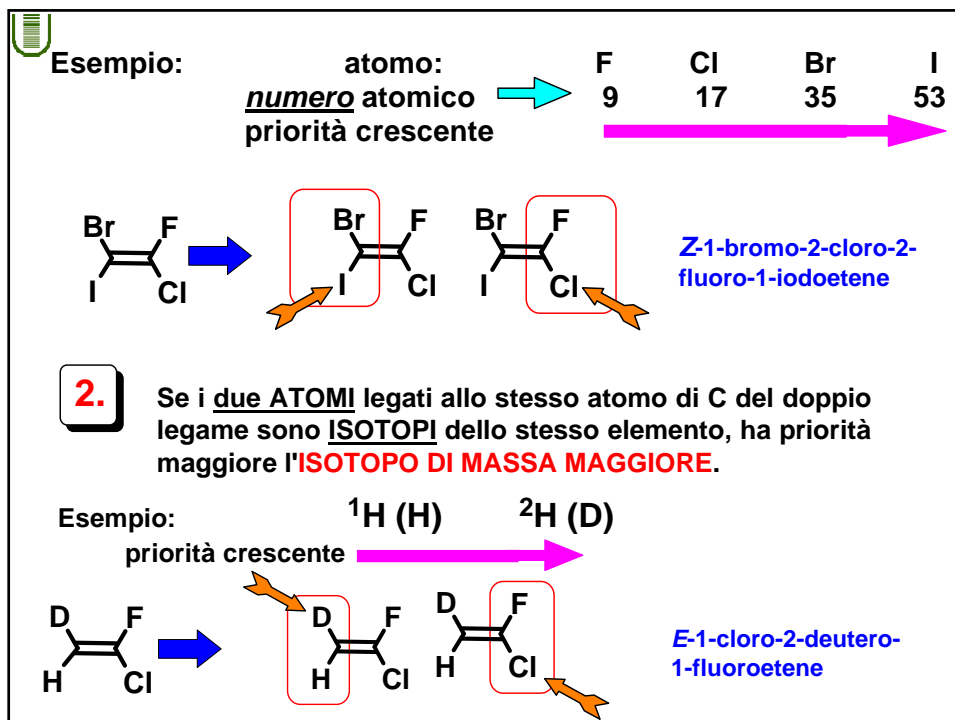


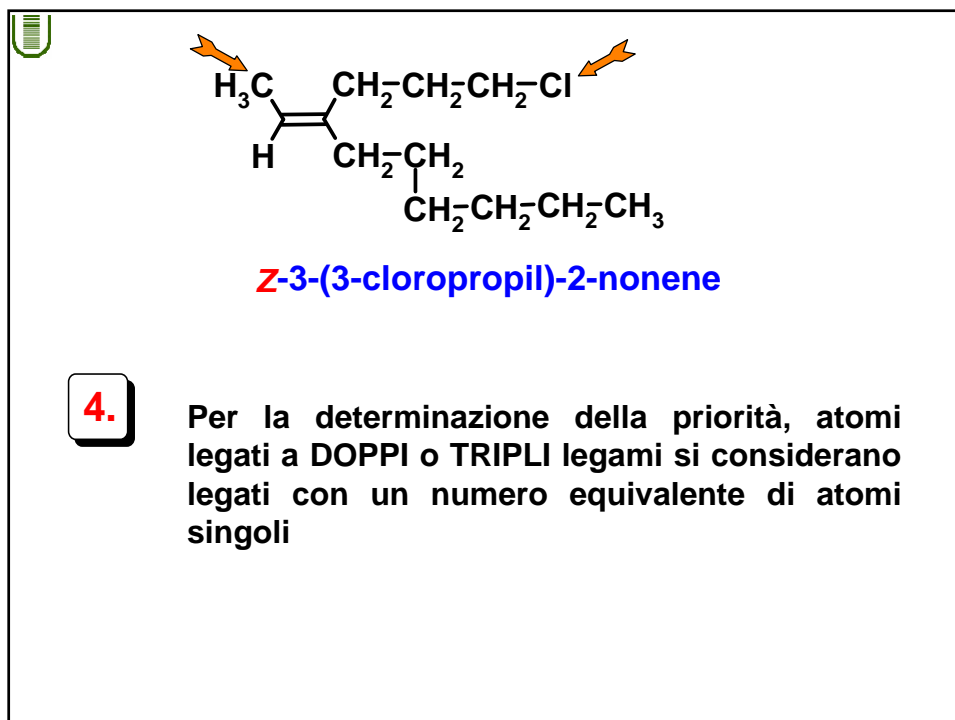
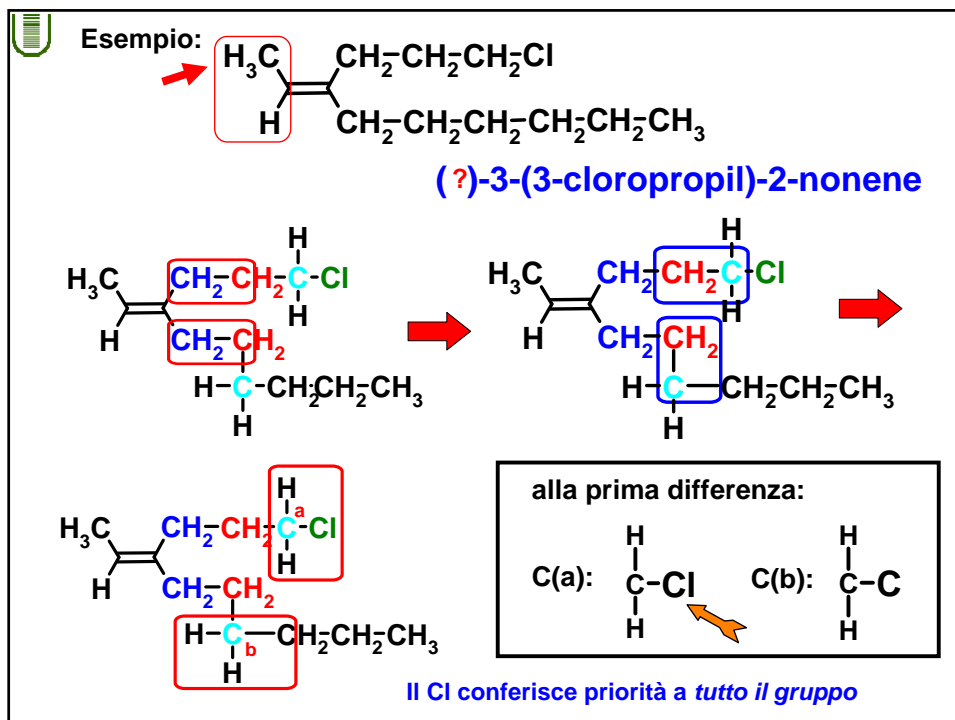
dal tedesco *entgegen* = contro

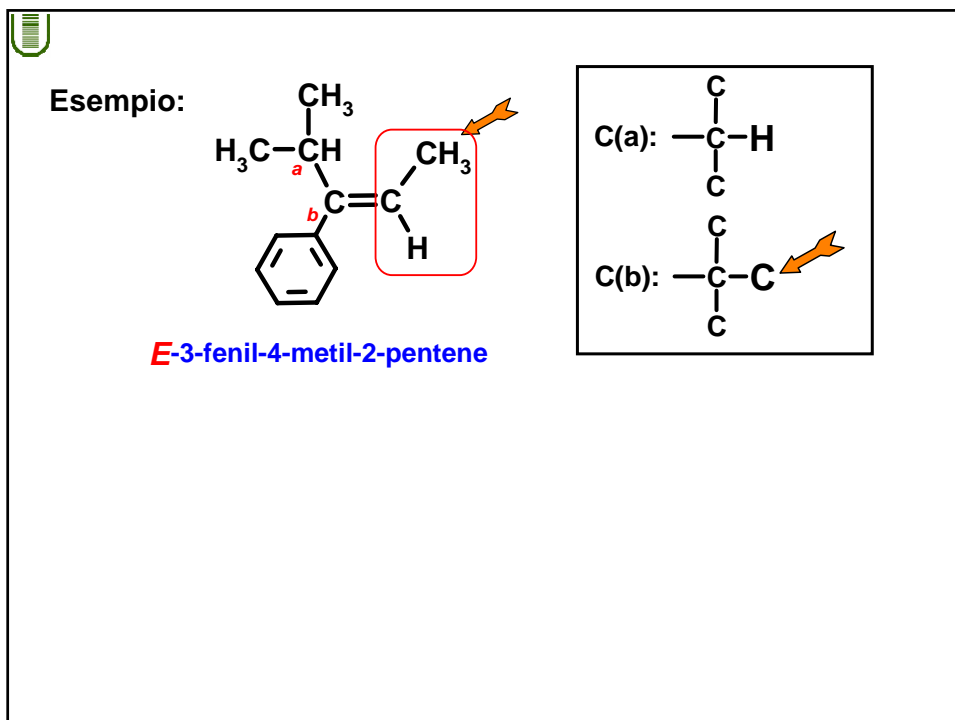
CRITERI PER L'ASSEGNAZIONE DELLA NOTAZIONE E,Z

1. Se i due **ATOMI** legati allo stesso atomo di C del doppio legame sono **diversi**, l'ordine di priorità si basa sul **NUMERO ATOMICO** dei singoli atomi direttamente legati al C del doppio legame.

 **NUMERO ATOMICO MAGGIORE SIGNIFICA PRIORITA' MAGGIORE**







ISOMERIA OTTICA

Qualunque oggetto, messo davanti ad uno specchio, riflette la propria immagine. L'immagine riflessa mantiene l'alto ed il basso, ma scambia sinistra e destra


Acuni oggetti risultano sovrapponibili alla propria immagine speculare, altri no



Oggetti **privi** di elementi di simmetria non sono sovrapponibili alla propria immagine speculare. Oggetti **con** elementi di simmetria sono sovrapponibili (e quindi identici) alla propria immagine speculare

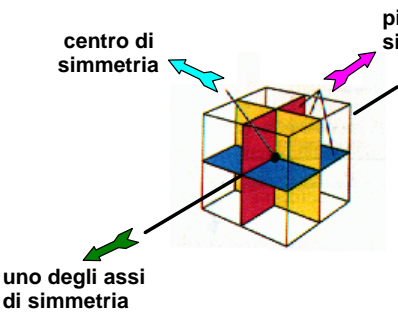


non ha un piano di simmetria, né altri elementi di simmetria



ha un piano di simmetria

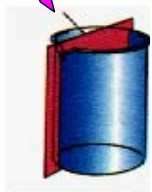
Oggetti con elementi di simmetria (piani, assi, centro) si dicono **simmetrici**



centro di simmetria

piani di simmetria

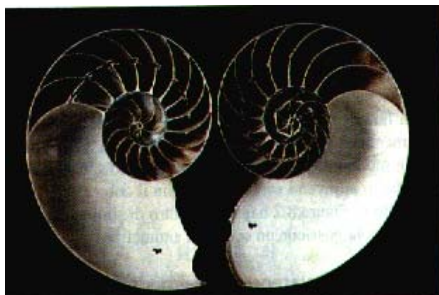
uno degli assi di simmetria



piano di simmetria



Oggetti senza elementi di simmetria si dicono **asimmetrici** o **chirali**



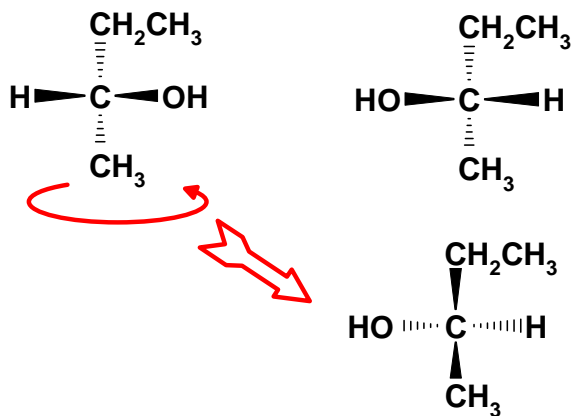
ANCHE LE MOLECOLE, QUANDO **NON HANNO** ELEMENTI DI SIMMETRIA, SONO **NON SOVRAPPONIBILI** ALLA PROPRIA IMMAGINE SPECULARE



Il 2-butanolo può essere scritto con due diverse distribuzioni dei gruppi nello spazio. *Le due strutture non sono sovrapponibili e quindi sono due isomeri distinti*

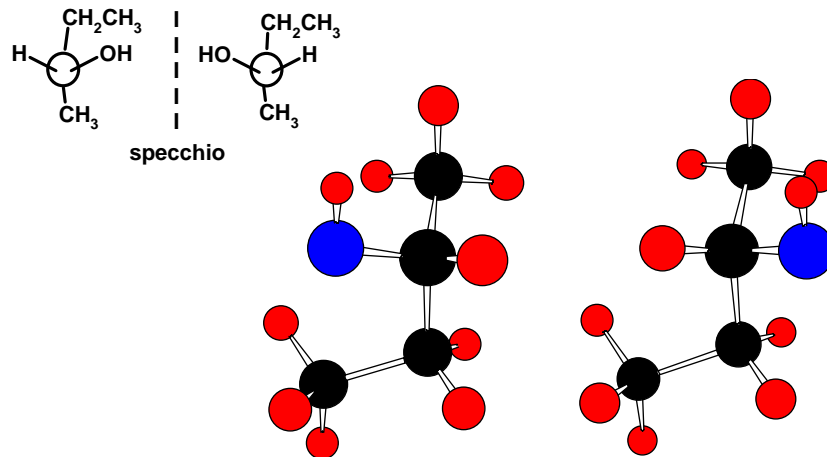
Si tratta perciò di **STEREoisomeri**

2-butanolo

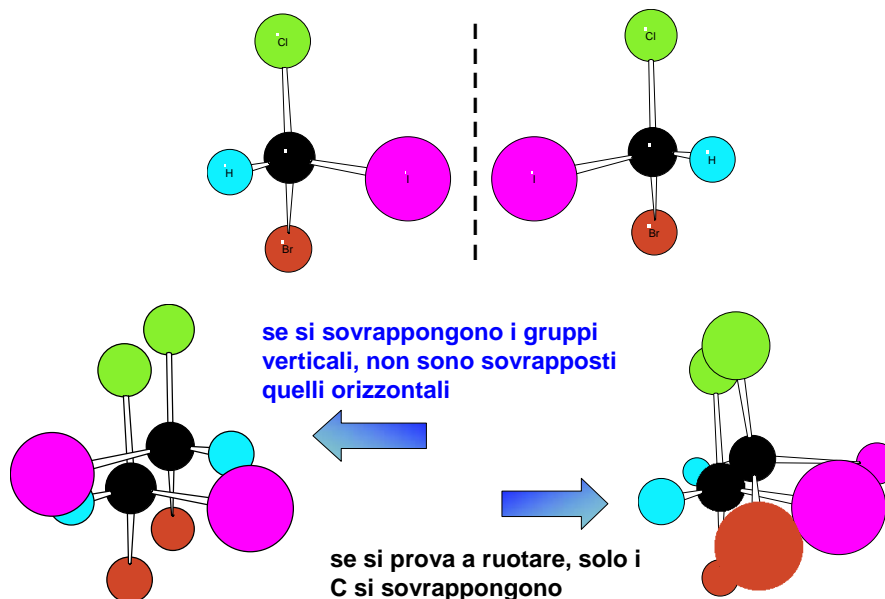


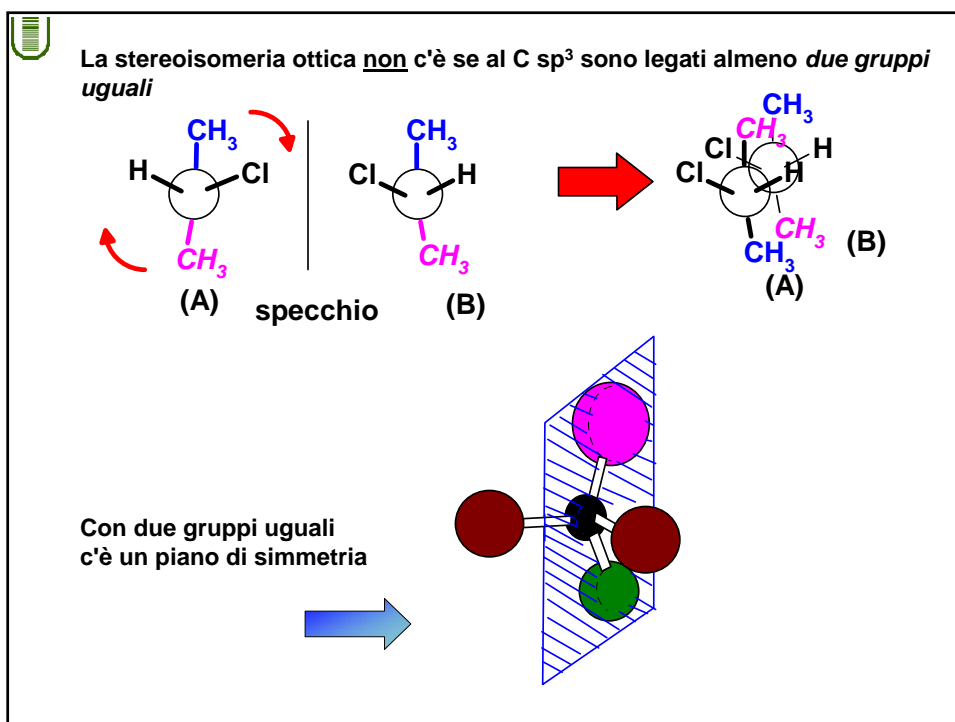
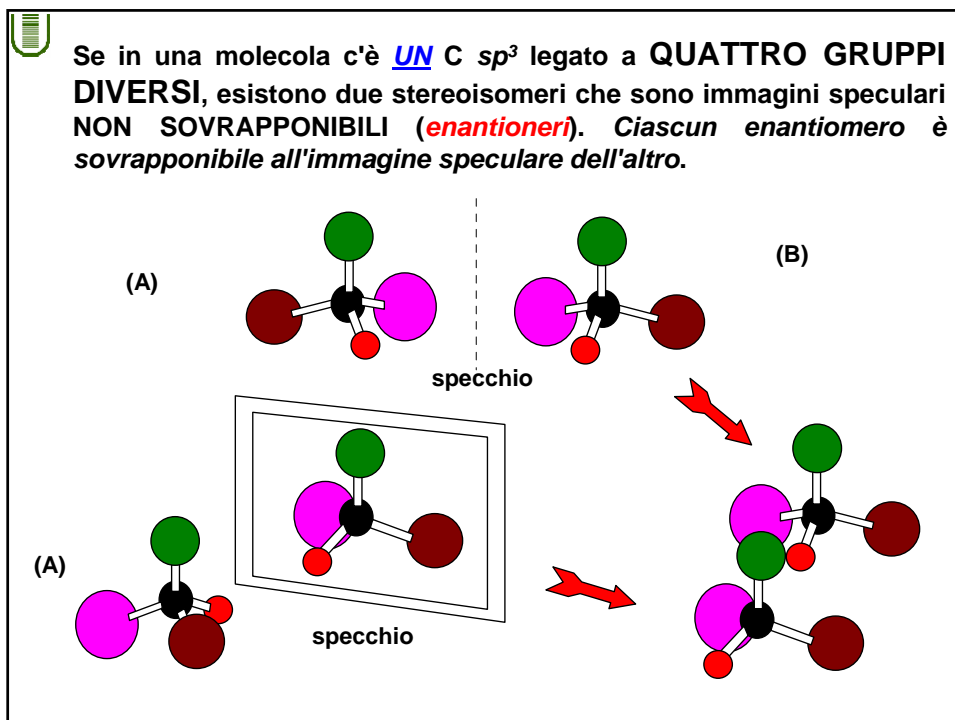
Stereoisomeri che sono immagini speculari **NON SOVRAPPONIBILI** si chiamano

ENANTIOMERI

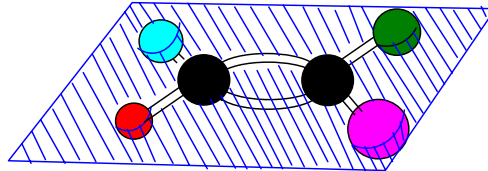


Anche con un solo C si possono avere enantiomeri. Ad esempio, il **bromocloriodometano**

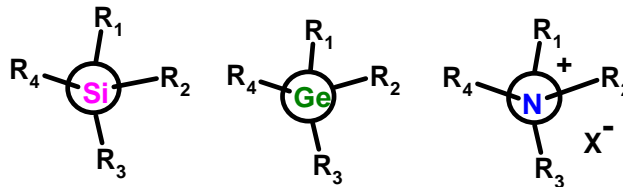




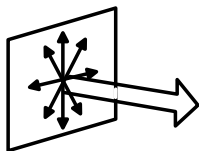
La stereoisomeria ottica non c'è se il C è ibridato sp^2 :
c'è sempre almeno un piano di simmetria (quello che
passa per il piano individuato dai legami sp^2)



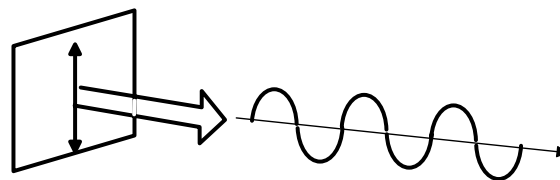
Qualunque atomo tetraedrico legato a quattro gruppi diversi è un
atomo **asimmetrico (chirale)** e rende asimmetrica la molecola



Perché si chiama "Isomeria Ottica"?

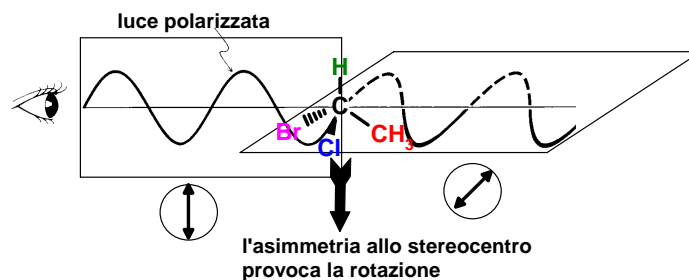


luce ordinaria

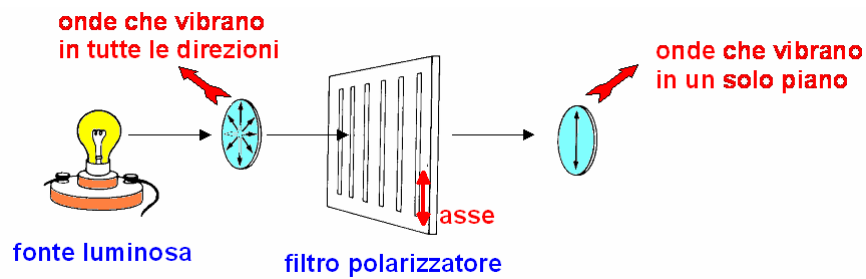


luce polarizzata

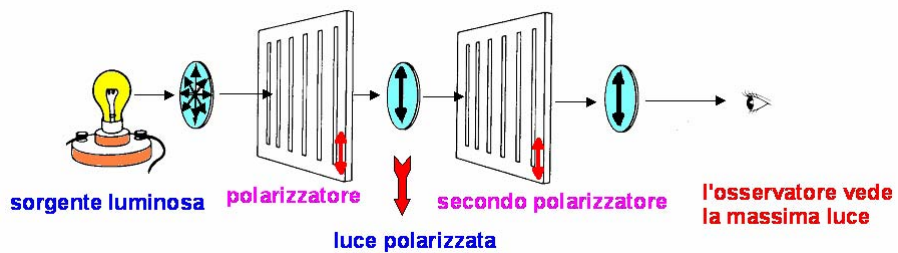
Quando la luce polarizzata attraversa un composto chirale, il piano
di polarizzazione viene deviato



Quando la luce non polarizzata attraversa un filtro polarizzatore, le onde luminose che vibrano in tutte le direzioni vengono filtrate e la luce che passa vibra in una sola direzione

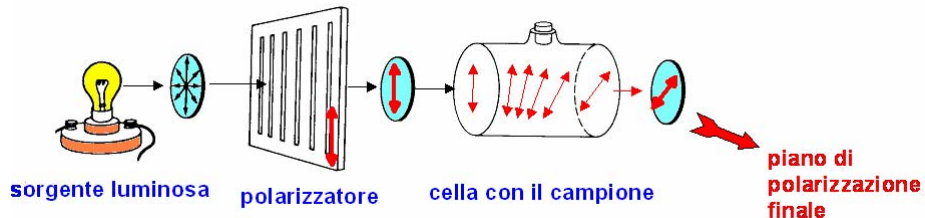


Quando l'asse di un secondo polarizzatore è parallela a quella del primo, la luce passa anche attraverso il secondo polarizzatore e l'osservatore vede il massimo della luce



Quando i due filtri polarizzatori hanno assi che formano angoli tra 0° e 90° , passa una quantità di luce intermedia tra il massimo e zero.

Quando la luce polarizzata attraversa una soluzione contenente il composto chirale, questo provoca la rotazione del piano della luce polarizzata



La rotazione del piano della luce polarizzata venne chiamata **attività ottica** e le sostanze capaci di ruotare il piano della luce polarizzata si chiamarono "**otticamente attive**".

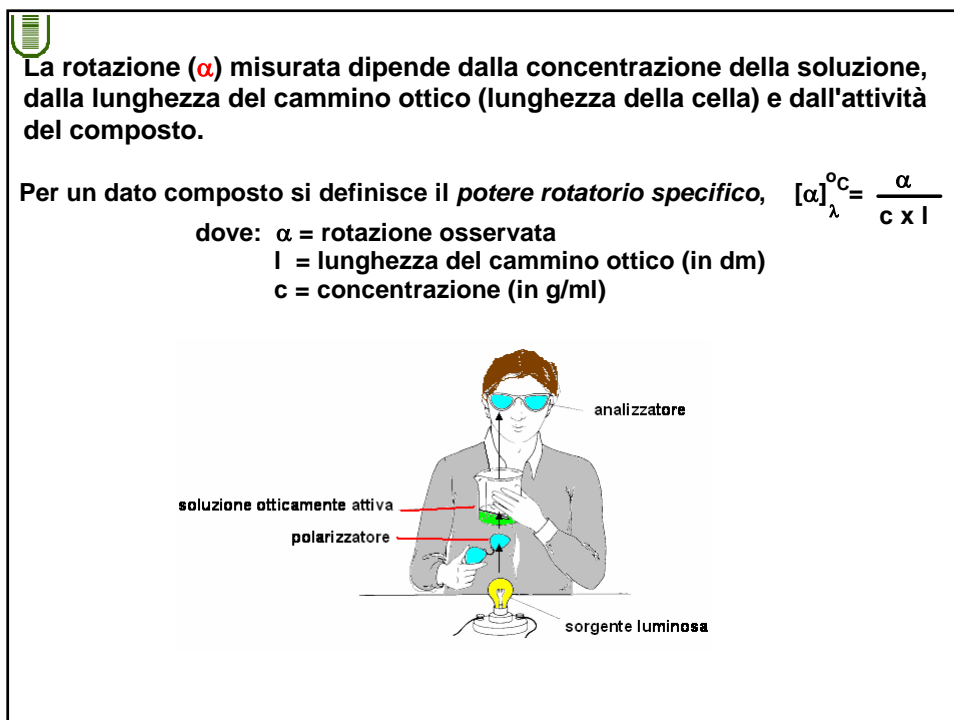
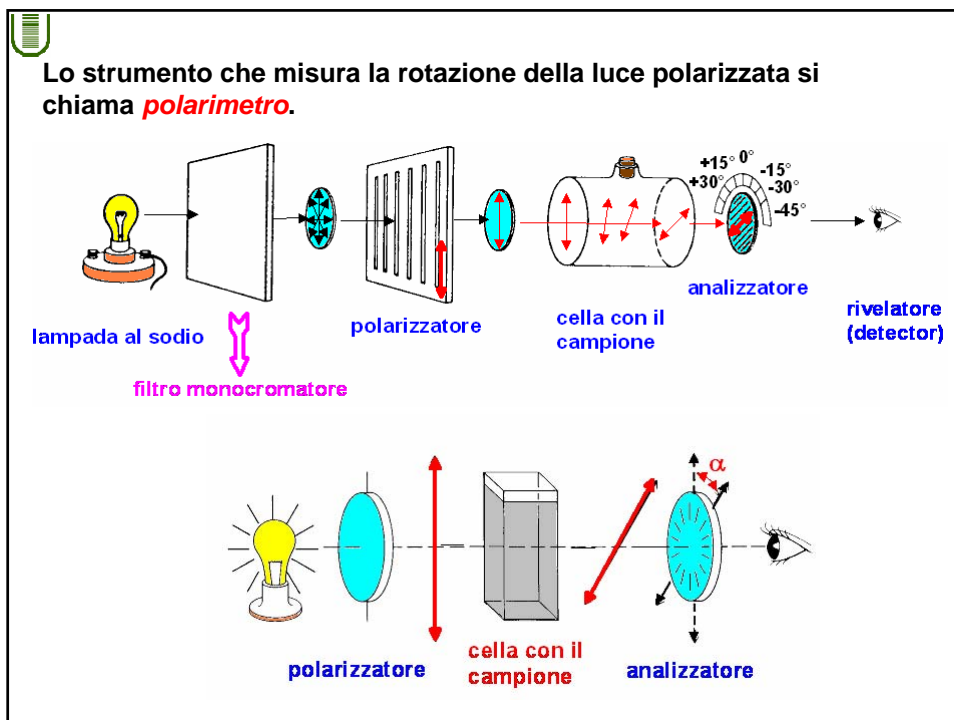
Gli enantiomeri hanno tutte le proprietà fisiche identiche, tranne la DIREZIONE in cui ruotano il piano della luce polarizzata

L'enantiomero che ruota verso destra il piano della luce polarizzata si dice "**destrorigiro**" e si indica con (+) (una volta con **d**), quello che lo ruota verso sinistra si dice "**levogiro**" e si indica con (-) (una volta con **l**)

Gli enantiomeri ruotano il piano della luce polarizzata esattamente della stessa quantità, ma in direzione opposta

Una miscela in parti uguali di due enantiomeri (**miscela racemica**) ha potere rotatorio ZERO.

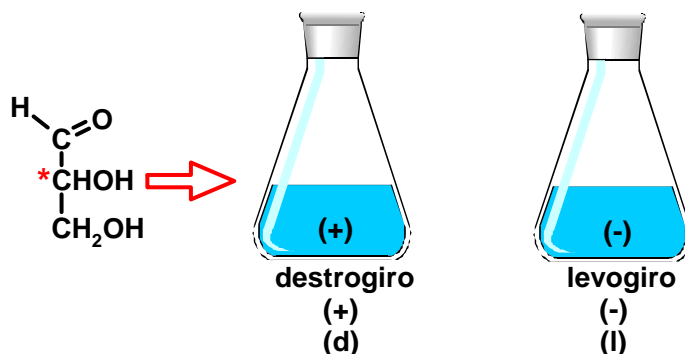
Non è possibile prevedere in che direzione un dato enantiomero ruoterà il piano della luce polarizzata: direzione e grandezza della rotazione sono proprietà fisiche che devono essere misurate.



 **PROBLEMA**  Come si possono identificare i due enantiomeri?

Notazione di FISCHER

Si basa sul lavoro di Fischer con l'ALDEIDE GLICERICA
(2,3-diidrossipropanale)



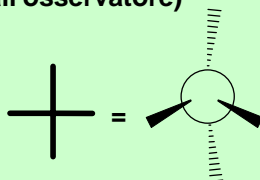
Quale struttura assegnare all'enantiomero destrogiro? Quale al levogiro?

 si usano delle formule proiettive

PER SCRIVERE LE FORMULE PROIETTIVE DI FISCHER

REGOLE

1. Si orienta la molecola in modo che solo il C chirale appartenga al piano di scrittura
2. I legami del C chirale si proiettano a croce sul piano di scrittura, con la convenzione che i segmenti **ORIZZONTALI** indicano legami **al di qua** del piano di scrittura (verso l'osservatore) ed i segmenti **VERTICALI** indicano legami **al di là** del piano di scrittura (lontano dall'osservatore)

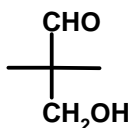


3. La catena più lunga di atomi di carbonio si mette verticale.

PER ATTRIBUIRE LA NOTAZIONE D,L

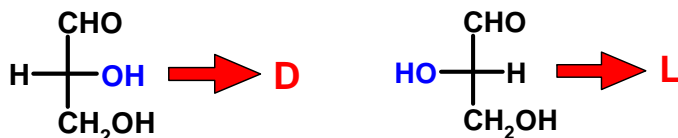
1. Si scrive la molecola secondo la proiezione di Fisher, con la catena più lunga di atomi di C in verticale e CON L'ESTREMITA' PIU' OSSIDATA IN ALTO.

nell'aldeide glicerica, al C chirale sono legati: **-CHO, -H, -OH, -CH₂OH**



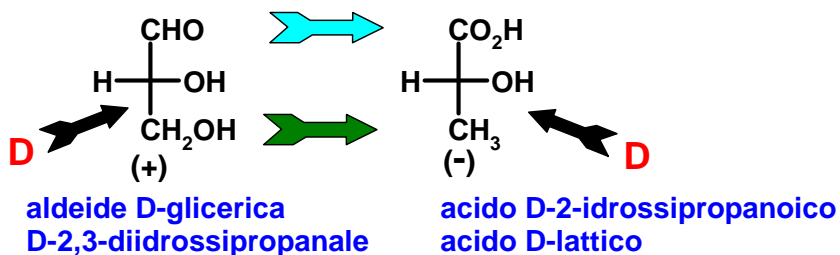
2. Si guardano i legami orizzontali.

- ➔ Se il gruppo diverso da H si trova a *sinistra*, si assegna la notazione L e si dice che l'enantiomero è "*di serie L*".
- ➔ Se il gruppo diverso da H si trova a *destra*, si assegna la notazione D e si dice che l'enantiomero è "*di serie D*".



Fischer ha assegnato (in modo arbitrario) la configurazione D all'enantiomero destrogiro dell'aldeide glicerica.

A partire dall'aldeide glicerica è stata assegnata la struttura agli altri composti, partendo da quelli che sono in relazione strutturale con l'aldeide glicerica





La convenzione di Fischer permette di assegnare una

CONFIGURAZIONE RELATIVA

Non c'è NESSUNA RELAZIONE tra il SEGNO del potere rotatorio (dato sperimentale) di un enantiomero e la sua CONFIGURAZIONE.

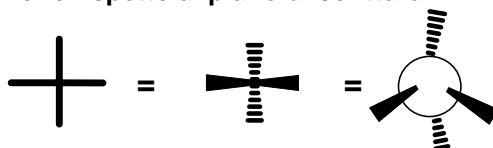
Dobbiamo essere in grado di scrivere le strutture D e L degli enantiomeri di un composto, ma non possiamo dire quale enantiomero è destrogiro e quale levogiro, se non misurando sperimentalmente il potere rotatorio.

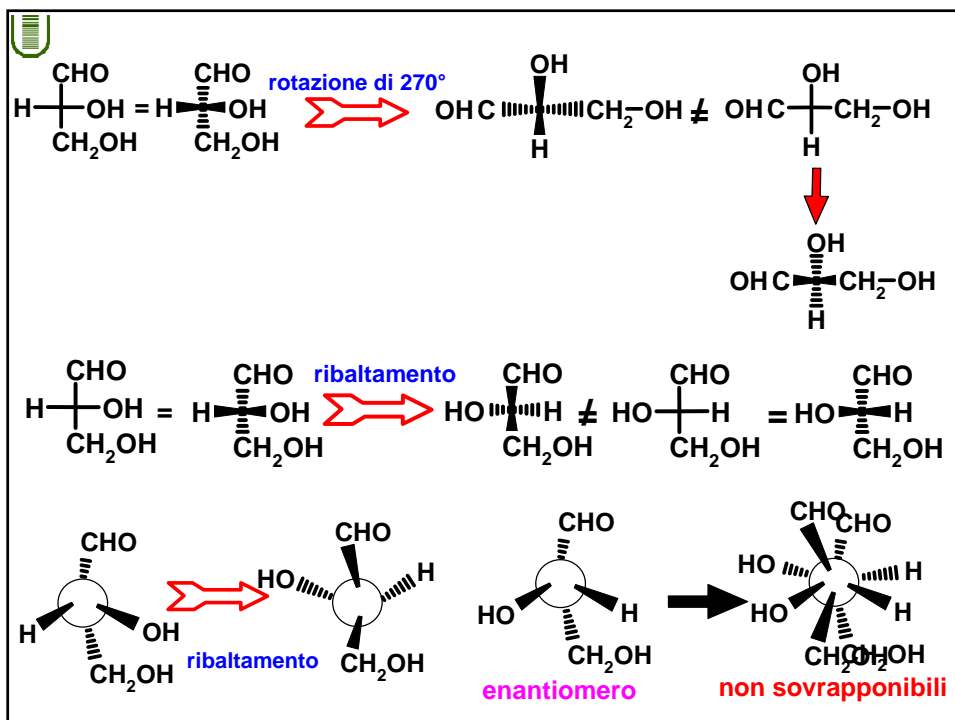
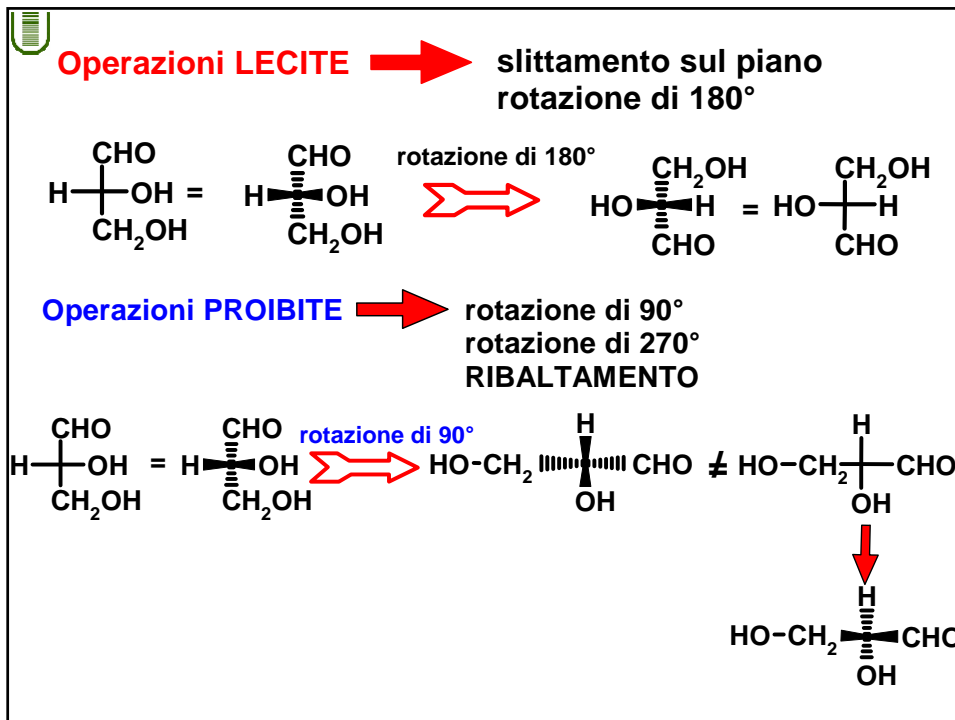


CON LE FORMULE PROIETTIVE SI PERDONO (APPARENTEMENTE) LE INFORMAZIONI SULLA TRIDIMENSIONALITA'

In realtà le informazioni si conservano, se si ricorda la convenzione con cui si proiettano i legami

Una volta che i legami del C chirale sono stati proiettati a croce, le sole operazioni lecite sono quelle che *mantengono i legami nella stessa situazione* rispetto al piano di scrittura

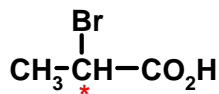




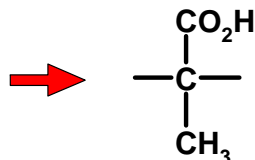


Esempio

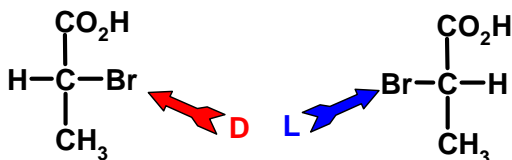
acido 2-bromopropanoico



si scrive la catena di C verticale, con il gruppo più ossidato in alto



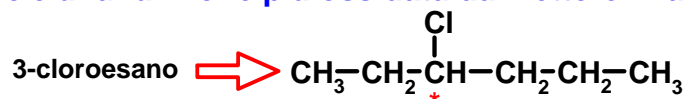
ai due enantiomeri si assegna la notazione guardando dove si trova il gruppo diverso da H (in questo caso, Br)



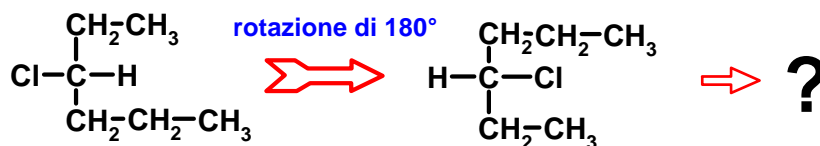
La notazione D,L non si può applicare:

1. Se non c'è una funzione più ossidata da mettere in alto

esempio



si può sempre scrivere la forma proiettiva



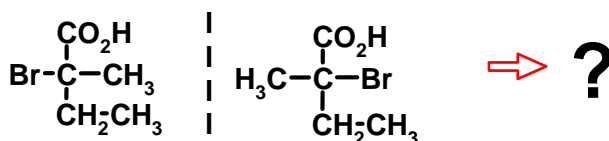
lo STESSO enantiomero ha il Cl a sinistra e a destra, perché non c'è un'estremità più ossidata da mettere in alto

2. Se non c'è un atomo di H legato al C chirale

esempio



si può sempre scrivere la forma proiettiva



Quando non è possibile assegnare la notazione D,L si ricorre ad una notazione più generale, sempre applicabile

\Rightarrow **Notazione R,S**

ATTRIBUZIONE DELLA NOTAZIONE R,S

REGOLE

1. Si elencano i quattro gruppi (o atomi) legati allo stereocentro (C chirale), in ordine di priorità decrescente.
2. Si orienta la molecola, in modo da guardarla DALLA PARTE OPPOSTA, RISPETTO AL GRUPPO A PRIORITA' PIU' BASSA.
3. Partendo dal gruppo a priorità più alta, si disegna una freccia curva in direzione del gruppo successivo in ordine di priorità.
4. Se la freccia è in senso orario (cioè se si va dal primo gruppo al secondo ed al terzo in senso orario), la configurazione è **R** (= *recte*), se la freccia è in senso antiorario, la configurazione è **S** (= *sinister*).

esempio:

2-butano $\text{CH}_3-\overset{*}{\underset{\text{OH}}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ \rightarrow

- 1) -OH
- 2) -CH₂CH₃
- 3) -CH₃
- 4) -H

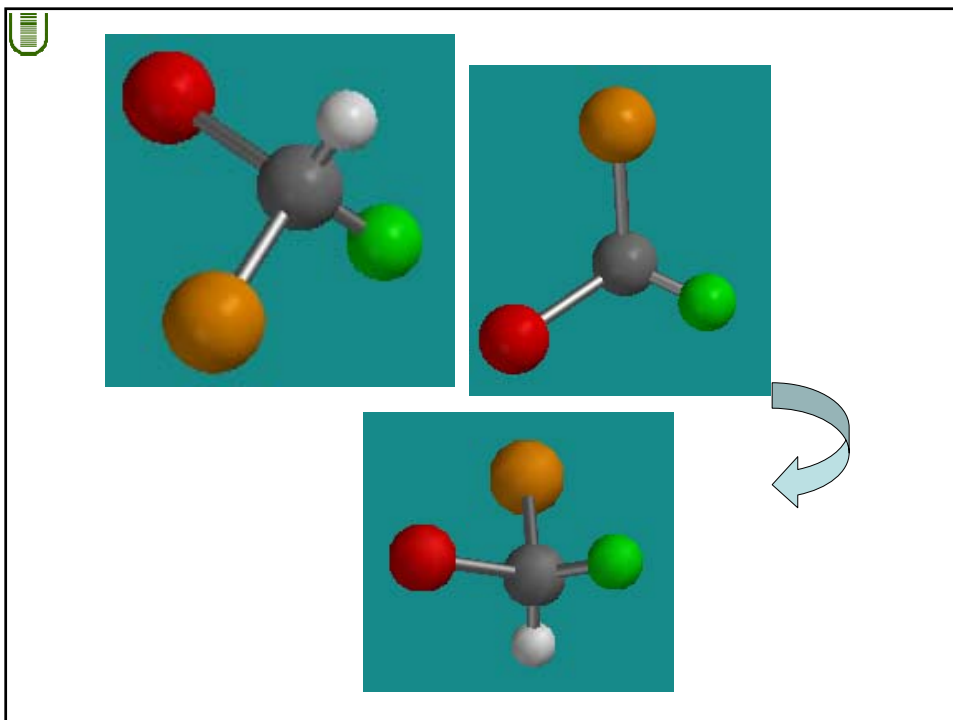
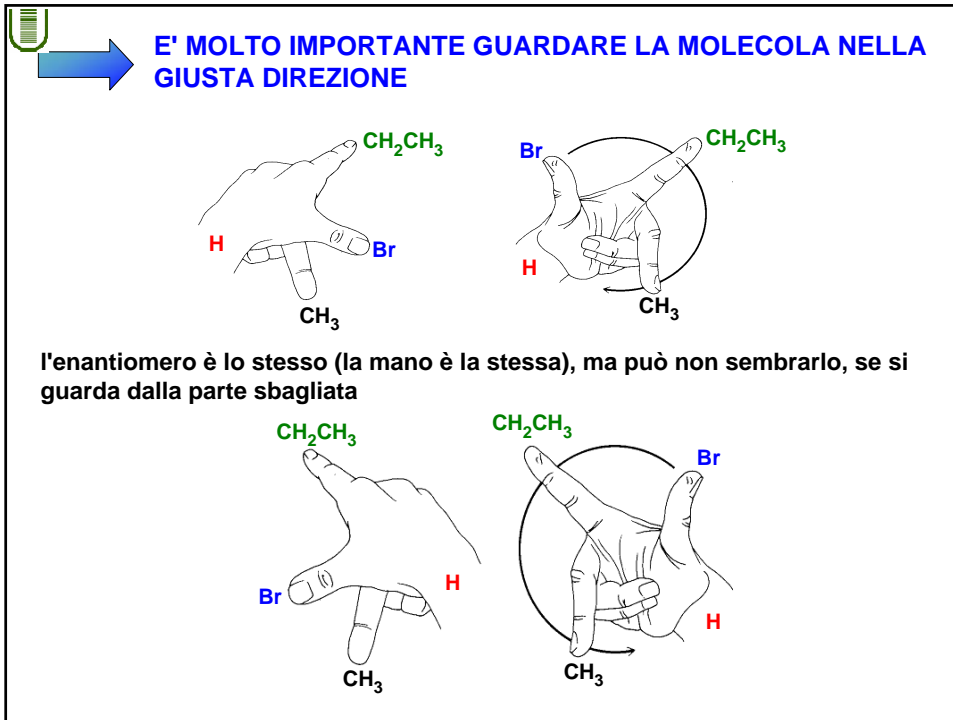
ATTENZIONE!!! Quando la molecola è rappresentata in modo tridimensionale, può essere orientata in modo qualsiasi.

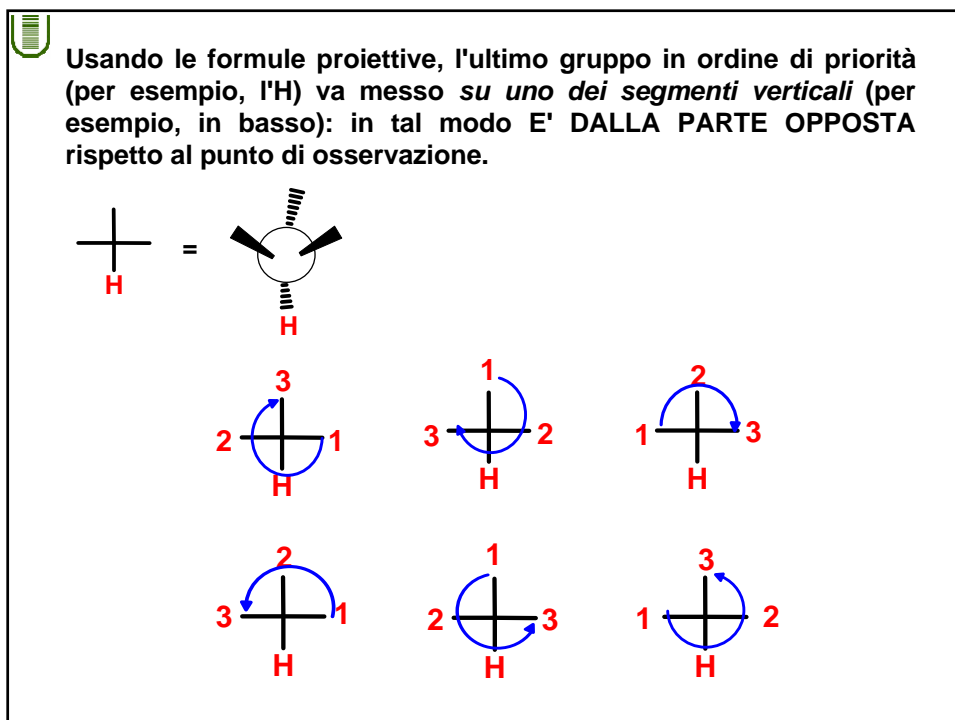
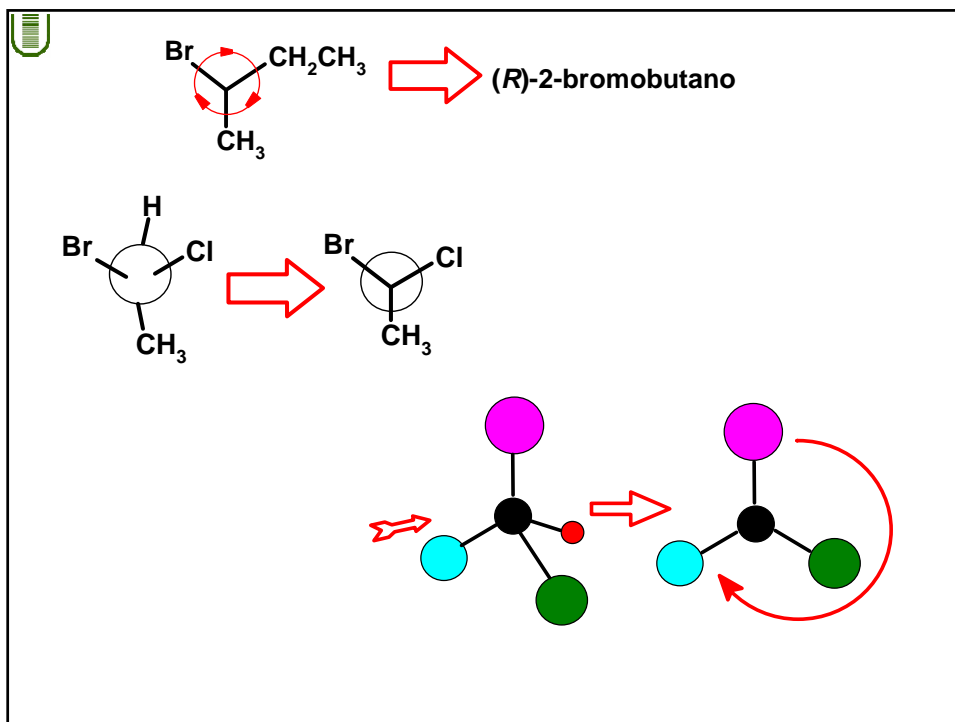
Per assegnare la notazione, bisogna **GUARDARE LA MOLECOLA DALLA PARTE OPPOSTA** RISPETTO **ALL'ULTIMO GRUPPO IN ORDINE DI PRIORITA'**

Esempio:

va guardato da dietro

sono tutte rappresentazioni dell' (S)-2-bromobutano

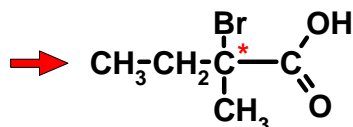






ESEMPIO: Scrivere l'acido (S)-2-bromo-2-metilbutanoico

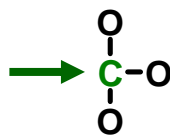
1. Si scrive la formula (individuando il C chirale)



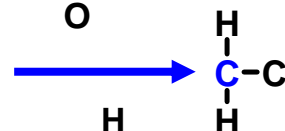
2. Si elencano i gruppi, in ordine di priorità decrescente

1) -Br

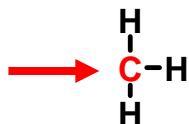
2) -CO₂H



3) -CH₂CH₃



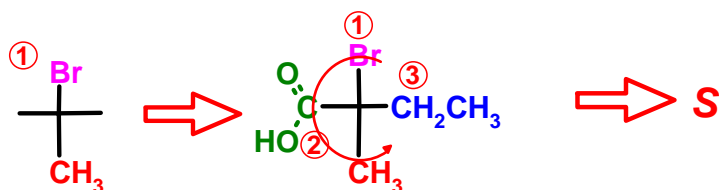
4) -CH₃

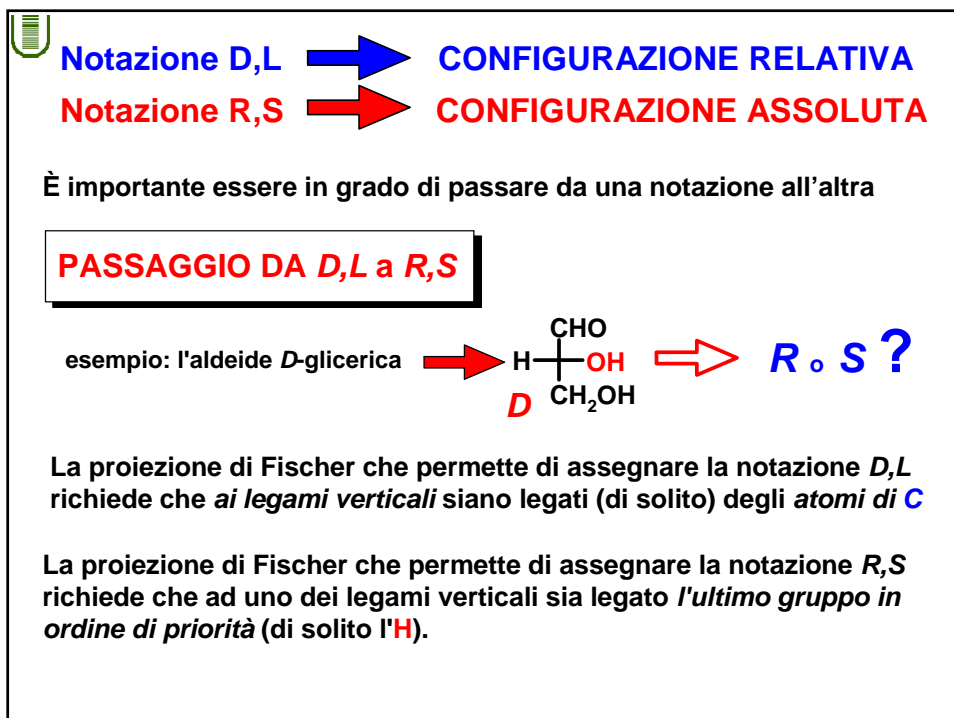
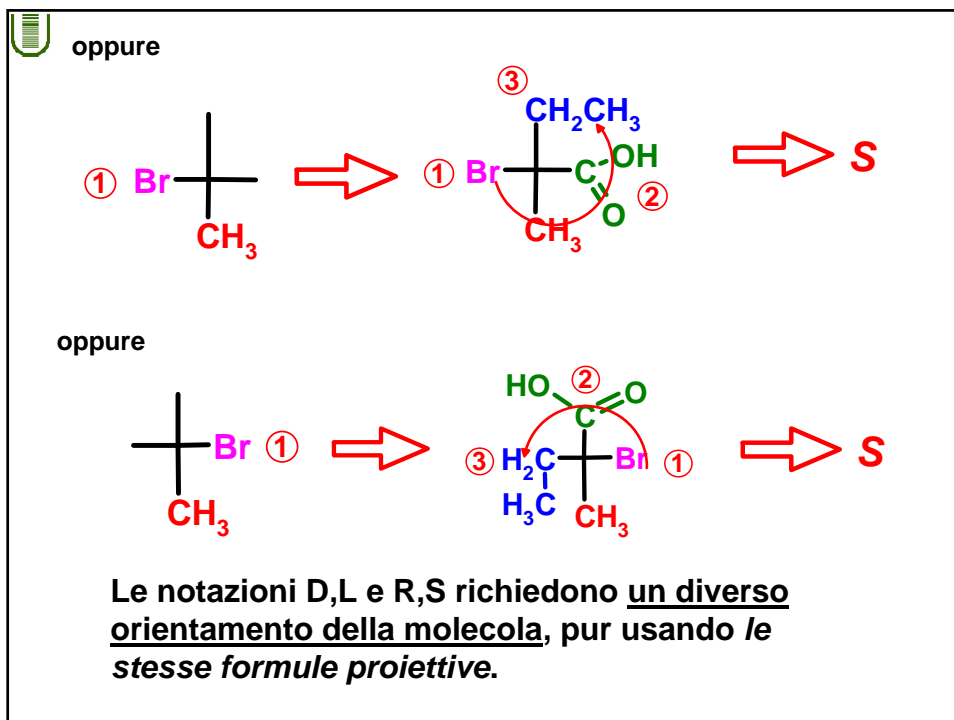


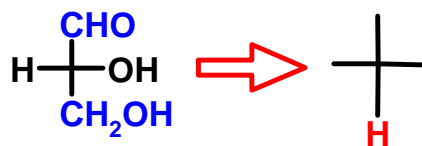
3. Si scrive la formula proiettiva (legami a croce) con l'ultimo gruppo in ordine di priorità DIETRO (ad esempio, in BASSO)



4. Il 1° gruppo in ordine di priorità si mette DOVE SI VUOLE; il 2° gruppo va messo in modo da essere raggiunto in senso ANTIORARIO





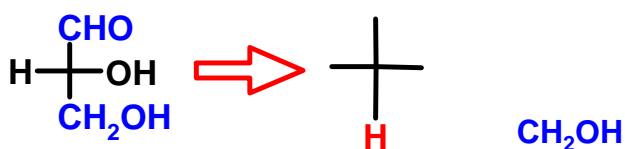


Il passaggio da una formula proiettiva all'altra NON PUO' ESSERE OTTENUTO PER ROTAZIONE: la rotazione di 90° (o di 270°) è una operazione proibita, perché non mantiene il significato tridimensionale dei legami proiettati a croce.

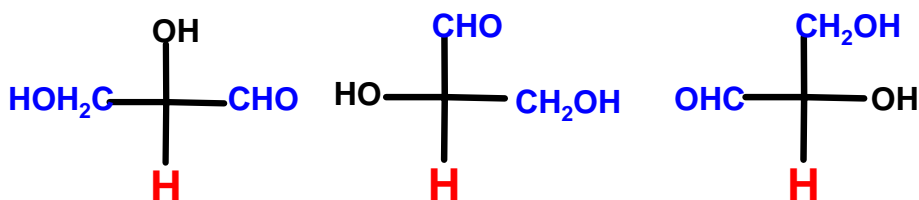
Data una configurazione, un **QUALSIASI** scambio di legami comporta l'**INVERSIONE** della configurazione.

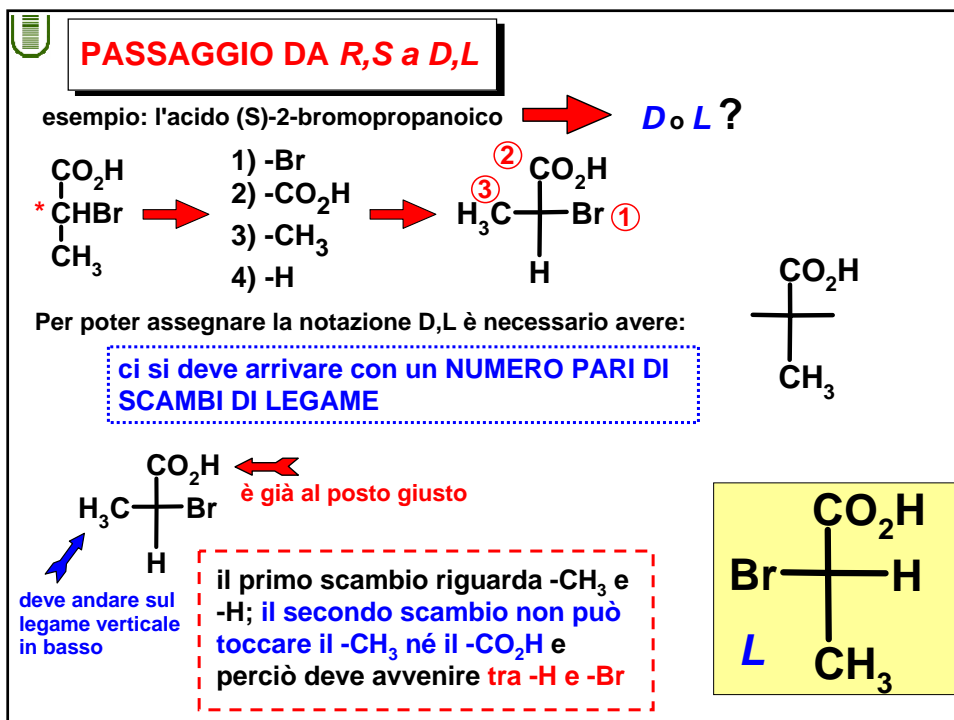
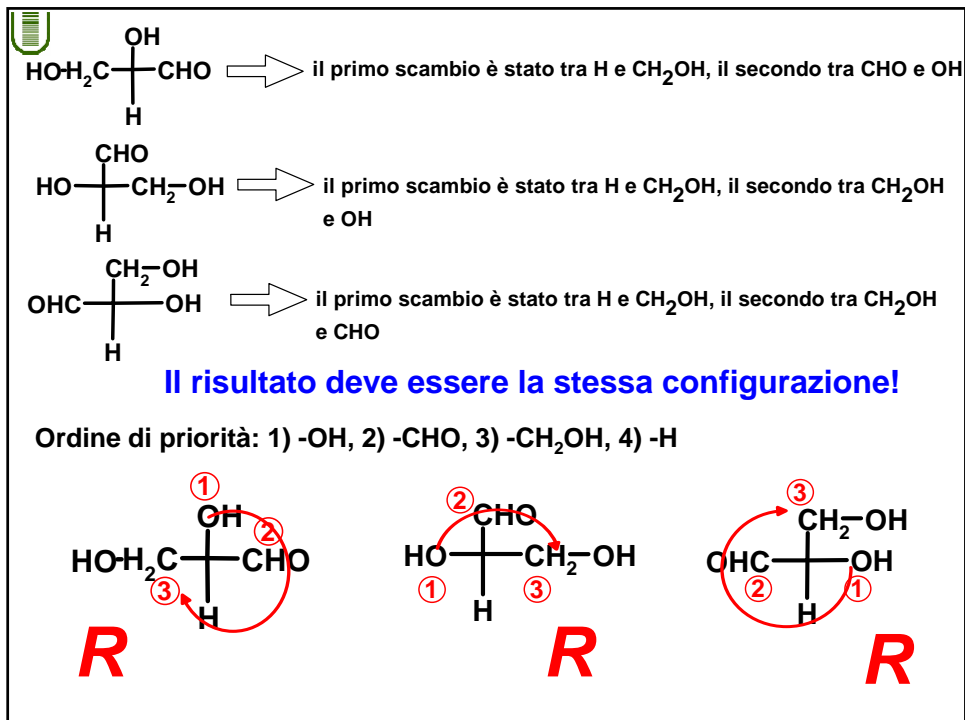
Per passare da una formula proiettiva ad un'altra con la stessa configurazione, basta effettuare un **NUMERO PARI** di scambi di legame

il primo scambio deve necessariamente portare *l'ultimo gruppo in ordine di priorità* (in questo caso H), *su un legame verticale* (per es., in basso)



Il secondo scambio può riguardare *due qualsiasi degli altri legami*:





MOLECOLE CON PIU' DI UNO STEREOCENTRO

Esempio:

$$\begin{array}{ccccccc} & & * & & * & & \\ & & \text{CH}_2 & - & \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{CHO} \\ & | & & | & & | & & & \\ & \text{OH} & & \text{OH} & & \text{OH} & & & \end{array}$$

I C chirali sono due

C2: -CHO, -H, -OH, -CHOHCH₂OH
 C3: -CH₂OH, -OH, -H, -CH(OH)-CHO

Si usano le formule proiettive; si hanno *due legami a croce*

il legame C-C appartiene al piano di scrittura

viene proiettata una conformazione **ECLISSATA**

L'orientamento della catena è lo stesso: verticale, con l'estremità più ossidata (se c'è) in ALTO.

$$\begin{array}{c} \text{CHO} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$$

I legami orizzontali dei due C possono avere il gruppo diverso da H dalla stessa parte o da parti opposte rispetto alla catena verticale.

| | | | |
|--|--|--|--|
| $\begin{array}{c} \text{CHO} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{CHO} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{CHO} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{CHO} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ |
| enantiomeri | | enantiomeri | |

➡ Quattro stereoisomeri, a due a due enantiomeri

Se si confronta la struttura di uno qualsiasi degli enantiomeri della prima coppia con quella di uno qualsiasi degli enantiomeri della seconda coppia, si vede che non sono sovrapponibili, ma non sono neppure immagini speculari

Stereoisomeri non enantiomeri si chiamano **DIASTEREOMERI**

➡ Hanno proprietà fisiche diverse
DIASTEREOMERI

La notazione *D,L* si assegna guardando la configurazione **DELL'ULTIMO ATOMO DI CARBONIO CHIRALE IN BASSO**, una volta orientata la molecola con l'estremità più ossidata in alto.

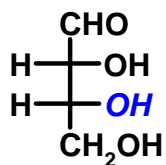
E' necessario avere un modo per distinguere i due stereoisomeri di serie *D* ed i due di serie *L*.

Quando i due gruppi diversi da H si trovano dalla stessa parte del legame C-C nella formula proiettata, lo stereoisomero si chiama

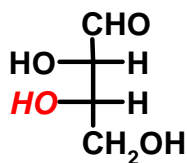
ERITRO

Quando i due gruppi diversi da H si trovano da parti opposte del legame C-C nella formula proiettata, lo stereoisomero si chiama

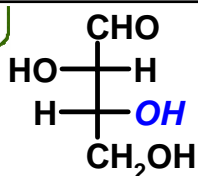
TREO



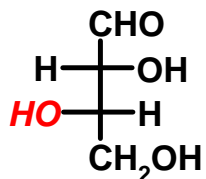
D-eritro-2,3,4-triidrossibutanale
(D-eritrosio)



L-eritro-2,3,4-triidrossibutanale
(L-eritrosio)



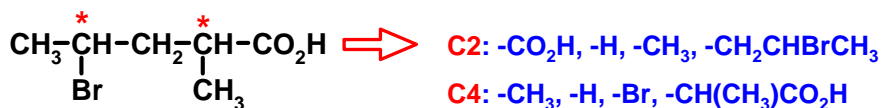
D-treo-2,3,4-triidrossibutanale
(D-treosio)



L-treo-2,3,4-triidrossibutanale
(L-treosio)

Se gli stereocentri non sono consecutivi, si scrivono le proiezioni a croce per ciascuno di essi. *Non si scrivono legami a croce per i C non chirali.*

esempio:





Gli stereocentri possono essere anche più di due

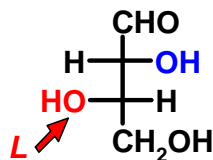
In generale, se n è il numero degli stereocentri in una molecola, il numero massimo di stereoisomeri possibili è

$$\Rightarrow 2^n$$

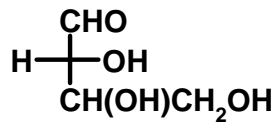
La notazione R,S si assegna dicendo se è R o S CIASCUN C CHIRALE presente nella molecola

Per passare dalla notazione D,L alla notazione R,S si seguono le regole già viste per molecole con un solo stereocentro.

Esempio: **L-treo-2,3,4-triidrossibutanale** \rightarrow **R o S ?**

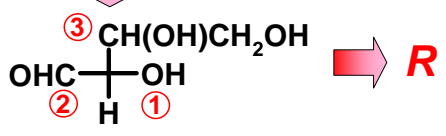


C2

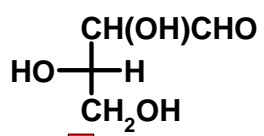


- 1) -OH
- 2) -CHO
- 3) -CH(OH)CH₂OH
- 4) -H

due scambi di legame

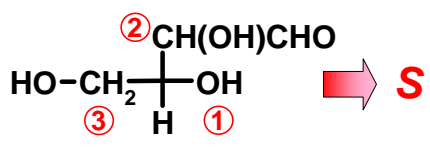


C3



- 1) -OH
- 2) -CH(OH)CHO
- 3) -CH₂OH
- 4) -H

due scambi di legame



(2R,3S)-2,3,4-triidrossibutanale

Esempio: Scrivere l'acido **(2S,3S)-2,3-diclorobutanoico** e dire se è di serie *D* o *L*

1 Si scrive la formula, individuando i C chirali \Rightarrow $\text{CH}_3-\overset{*}{\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}}-\overset{*}{\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}}-\text{CO}_2\text{H}$

2 Si scrivono gli stereocentri secondo la configurazione richiesta

C2: 1) -Cl, 2) -CHClCH₃, 3) -CO₂H 4) -H

2S \Rightarrow $\text{H}_3\text{C}-\overset{\textcircled{2}}{\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}}-\overset{\textcircled{1}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\overset{\textcircled{3}}{\text{CO}_2\text{H}}$

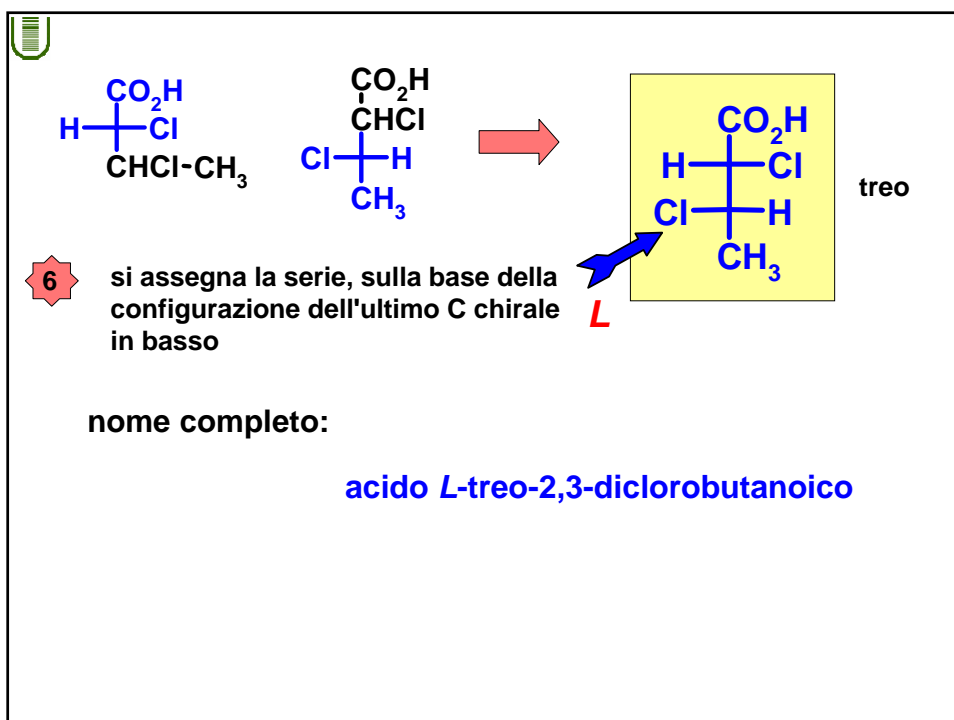
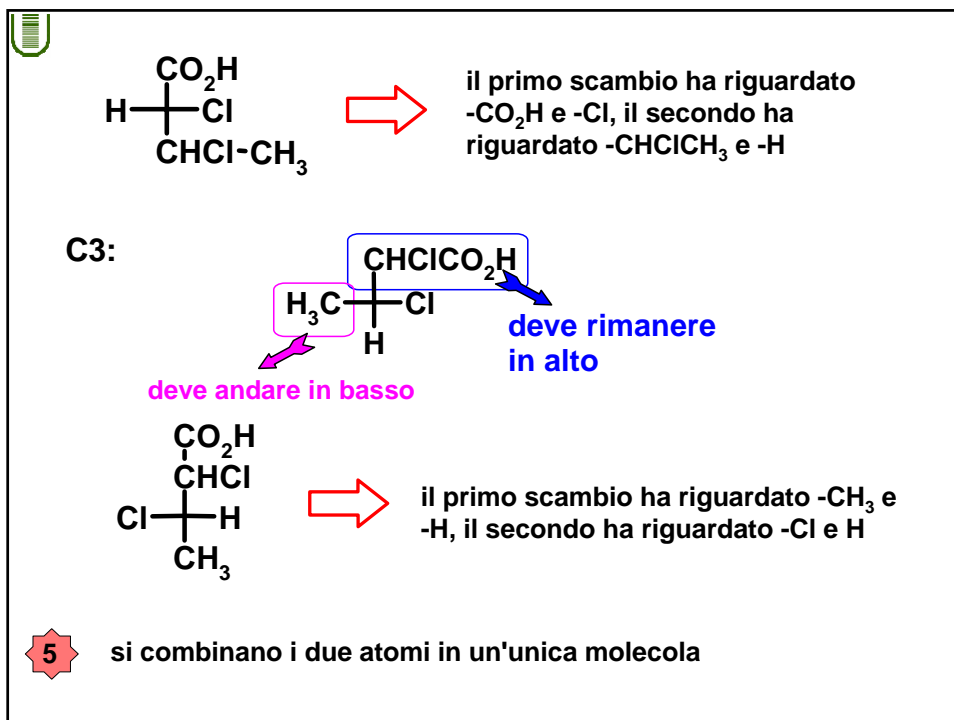
C3: 1) -Cl, 2) -CHClCO₂H, 3) -CH₃ 4) -H

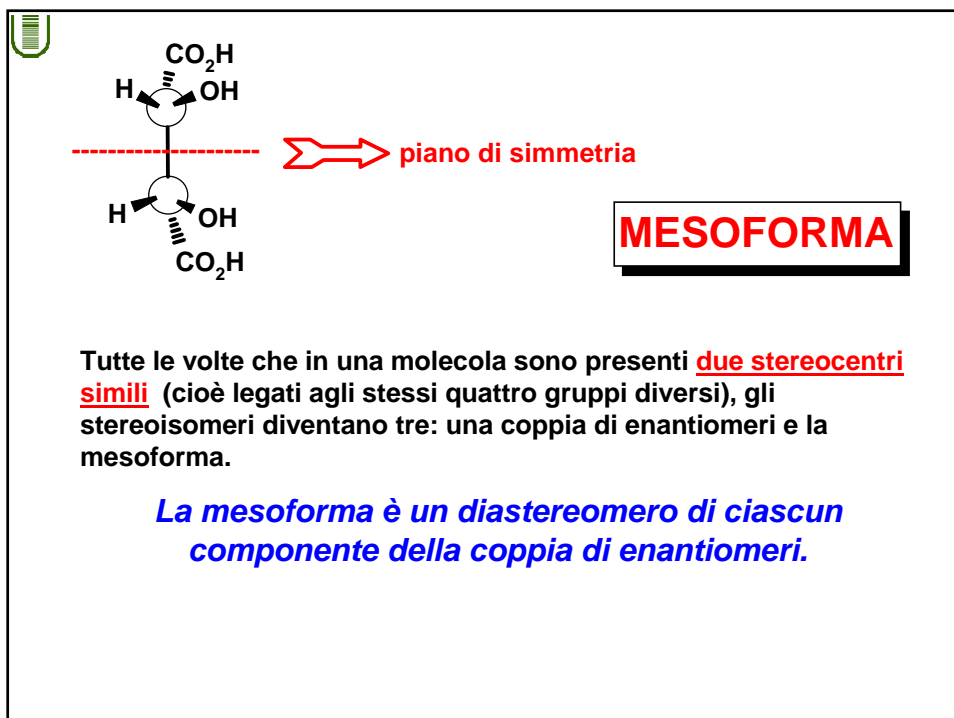
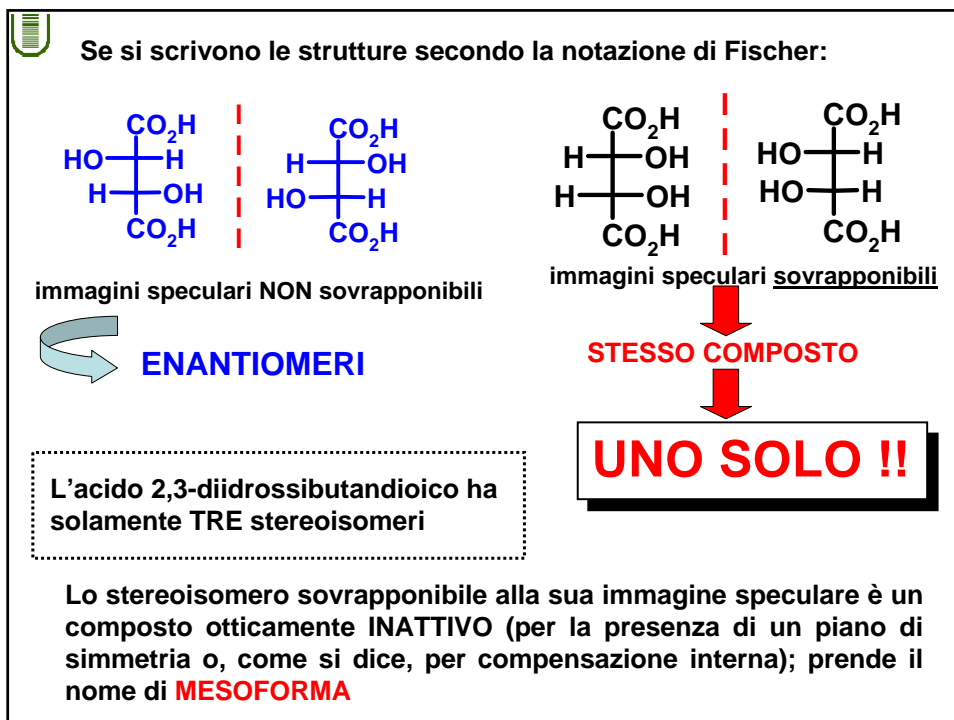
3S \Rightarrow $\text{H}_3\text{C}-\overset{\textcircled{2}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\overset{\textcircled{1}}{\text{Cl}}-\overset{\textcircled{3}}{\text{CHClCO}_2\text{H}}$

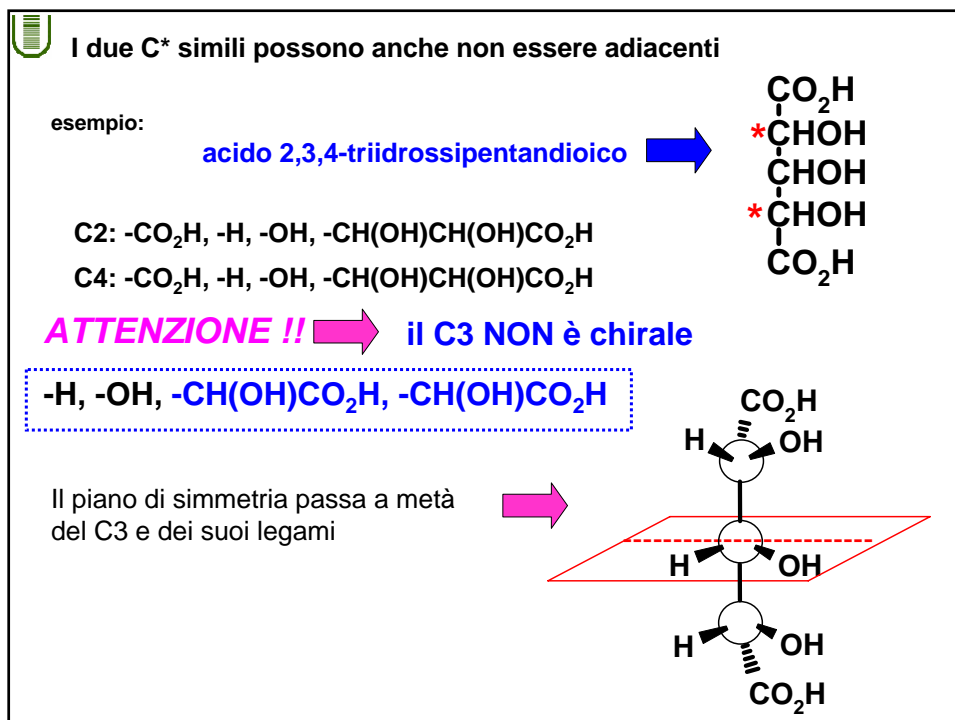
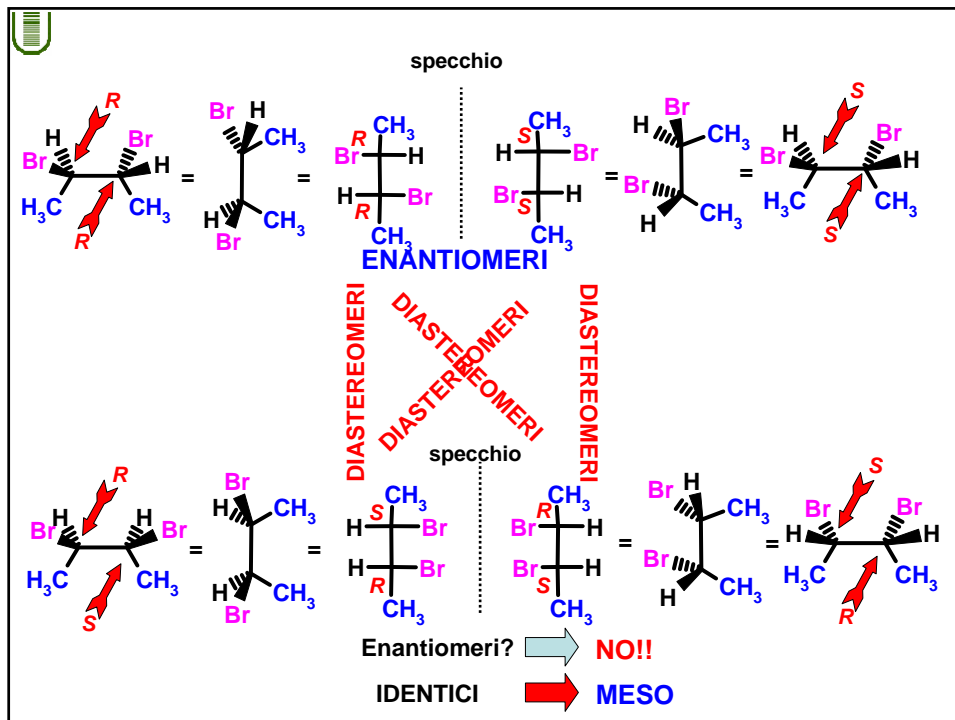
3 Si scrive la proiezione adatta per assegnare la notazione *D,L* \Rightarrow


4 si mettono i gruppi sui legami orizzontali, ricordandosi in ogni caso di fare un numero pari di scambi di legame

C2: $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{Cl}}{\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}}-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CO}_2\text{H}$








 Nello scrivere le formule proiettive di Fischer, è bene scrivere a croce solo i legami dei C chirali


$$\begin{array}{c}
 \text{CO}_2\text{H} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{---} \text{CHOH} \text{---} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{CO}_2\text{H}
 \end{array}$$

mesoforma

$$\begin{array}{c}
 \text{CO}_2\text{H} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{CHOH} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\
 | \\
 \text{CO}_2\text{H}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{CO}_2\text{H} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\
 | \\
 \text{CHOH} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{CO}_2\text{H}
 \end{array}$$


enantiomeri *treo*



Glucosio: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ \rightarrow poliidrossialdeide con 6 atomi di C

$\text{HOCH}_2\text{-}^*\text{CH}(\text{OH})\text{-}^*\text{CH}(\text{OH})\text{-}^*\text{CH}(\text{OH})\text{-}^*\text{CH}(\text{OH})\text{-CHO}$ 2,3,4,5,6-pentaidrossiesanale

Aldosio con 5 C chirali \rightarrow UNO di 2^n ($=2^5 = 32$) possibili stereoisomeri!


 Notazione di Fischer: \rightarrow

$$\begin{array}{c}
 \text{CHO} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{CH}_2\text{OH}
 \end{array}$$

serie D \rightarrow D-glucosio

Notazione R,S:

C2

$$\begin{array}{c}
 \text{H} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{CHO} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{CH}_2\text{OH}
 \end{array}$$

R

C3

$$\begin{array}{c}
 \text{CHO} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{HO}_2\text{HC} - (\text{HO})\text{HC} - (\text{HO})\text{HC} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{H}
 \end{array}$$

S

(2R,3S,4R,5R)- 2,3,4,5,6-pentaidrossiesanale

e l' L-glucosio? \rightarrow **(2S,3R,4S,5S)- 2,3,4,5,6-pentaidrossiesanale**

$$\begin{array}{c}
 \text{CHO} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\
 | \\
 \text{CH}_2\text{OH}
 \end{array}$$

E' ora possibile (e, con le nuove leggi, necessario) preparare:
farmaci enantiomericamente puri
sostanze "naturali" in modo meno costoso rispetto all'estrazione

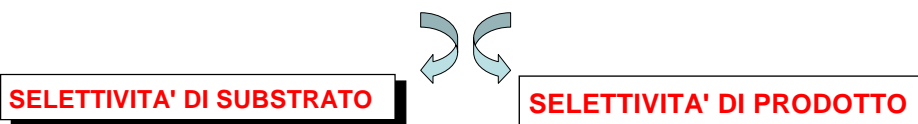
SELETTIVITA' NELLA SINTESI ORGANICA

La **SELETTIVITA'** si può definire come la discriminazione osservata in una reazione

- che comporta attacco competitivo su due o più substrati
- che comporta attacco competitivo su due o più posizioni, gruppi o facce nello stesso substrato.

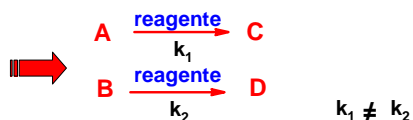
➡ Si possono identificare diversi tipi di selettività e, di conseguenza, diversi livelli di controllo sull'esito delle reazioni organiche

Per prima cosa, consideriamo due situazioni in cui, in alternativa, ha origine la selettività

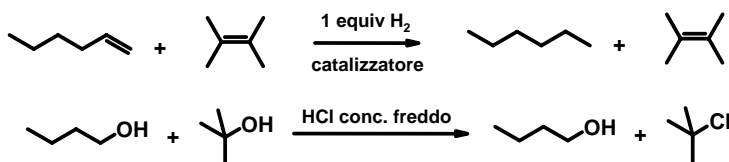


1. Reazioni che discriminano tra substrati diversi

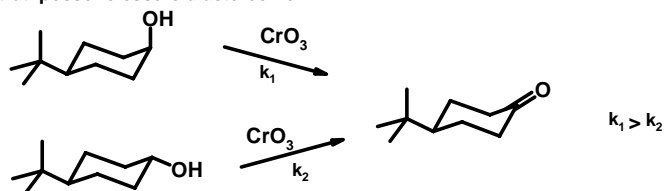
Si ha **selettività di substrato** quando un reagente trasforma due diversi substrati, A e B, nelle stesse condizioni, nei prodotti C e D con velocità diverse.

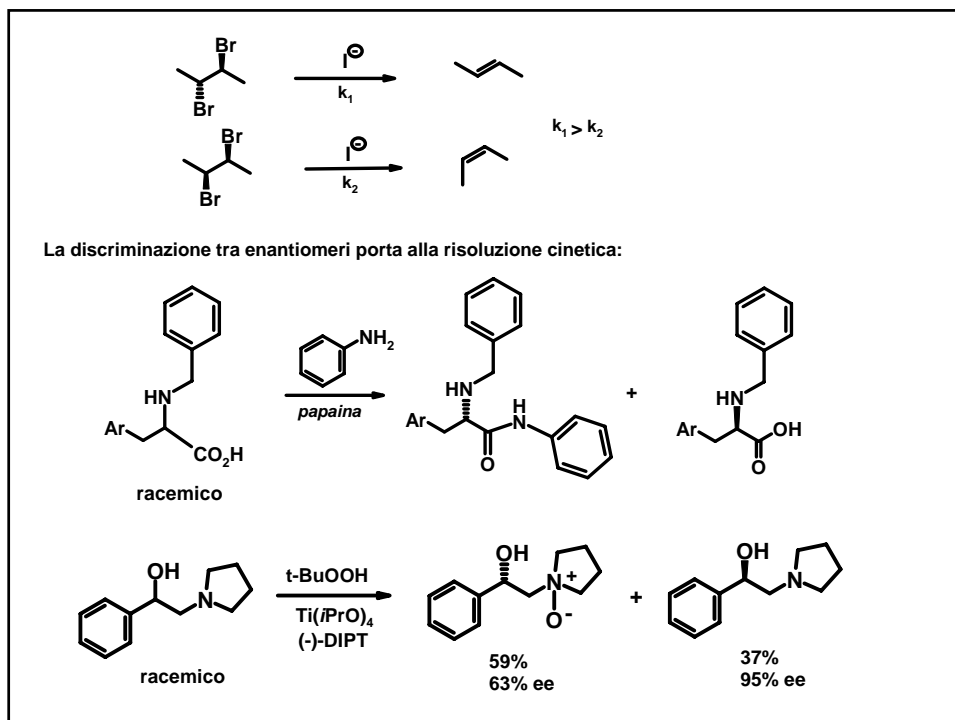


I due substrati possono essere isomeri strutturali:



I due substrati possono essere diastereomeri:





2. Reazioni che discriminano tra siti diversi nello stesso substrato

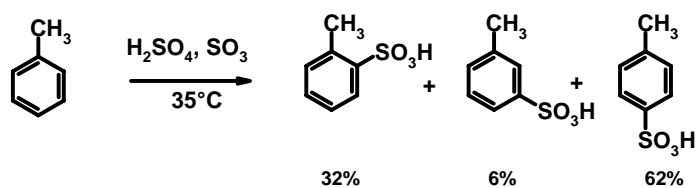
Si ha *selettività di prodotto* quando in una reazione, in cui si possono formare più prodotti, questi si formano in rapporto diverso da quello statistico.



La discriminazione tra le diverse posizioni all'interno di una molecola può portare alla formazione preferenziale di uno o più isomeri



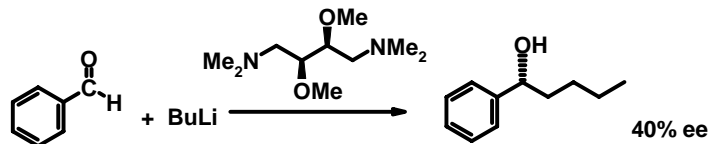
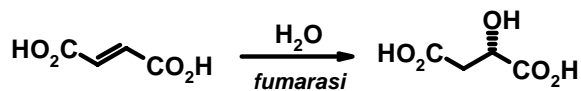
REGIOSELETTIVITA'



In certe situazioni la discriminazione tra diversi gruppi o facce porta alla formazione preferenziale di un enantiomero

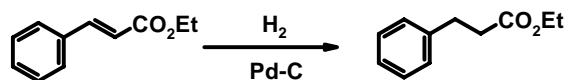
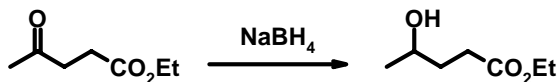


ENANTIOSELETTIVITA'



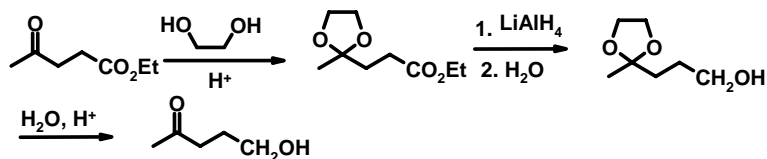
DEFINIZIONI DI SELETTIVITA'

La **CHEMIOSELETTIVITA'** è la reazione preferenziale di un gruppo funzionale rispetto ad un altro, nelle condizioni di reazione usate.



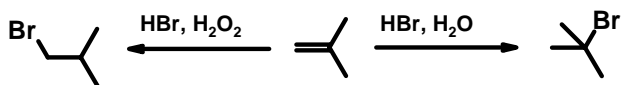
Siamo abituati a dare per scontata la chemioselettività. Però il nostro controllo della chemioselettività è imperfetto, come dimostrato dall'uso esteso dei gruppi protettori

per esempio, non è possibile ridurre direttamente l'estere in presenza del chetone

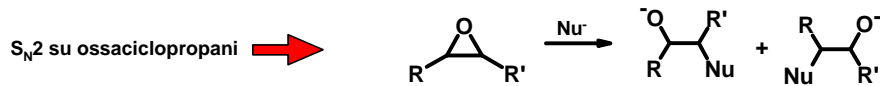
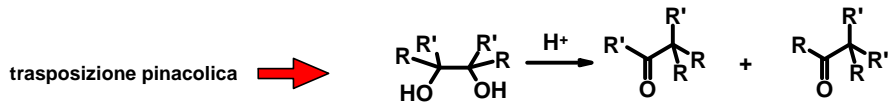
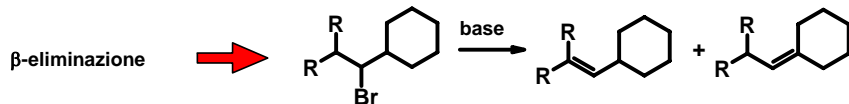
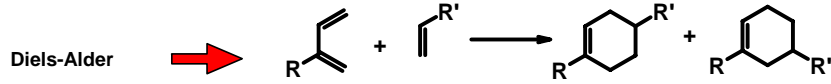


La **REGIOSELETTIVITA'** è la reazione preferenziale su uno (o più) dei possibili siti in una molecola, con conseguente formazione preferenziale di uno (o più) isomeri strutturali.

può dipendere dalle condizioni di reazione (meccanismi diversi)



più spesso i regioisomeri si formano con lo stesso meccanismo

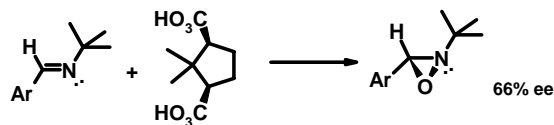
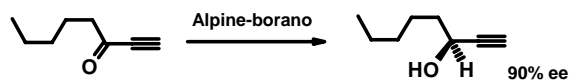


in questi casi il controllo della regiochimica è più difficile, anche se si può provare cambiando le condizioni di reazione

La **STEREOSELETTIVITA'** è la formazione preferenziale di uno (o più) prodotti, che differiscono solo per la configurazione. Si può a sua volta suddividere in

enantioselettività e diastereoselettività

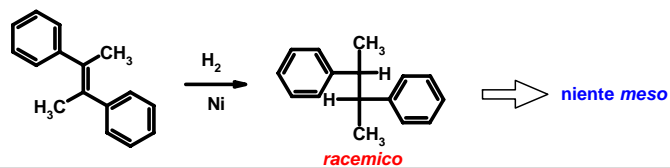
Si ha **ENANTIOSELETTIVITA'** quando i prodotti stereomerici che si possono formare sono enantiomeri

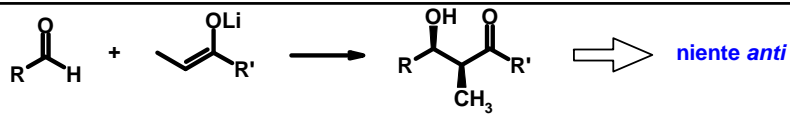


Si ha **DIASTEREOSELETTIVITA'** quando i prodotti stereomerici che si possono formare sono diastereomeri.

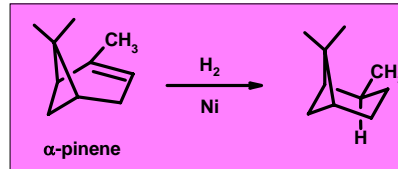
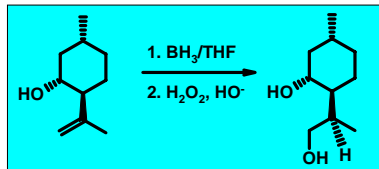
La diastereoselettività può essere di due tipi, che si indicano con "**diastereoselettività semplice**" e "**diastereoselettività assoluta**".

Si può avere **diastereoselettività semplice** in una reazione in cui si formano due o più nuovi centri stereogenici (anche con substrato achirale e reagente achirale)

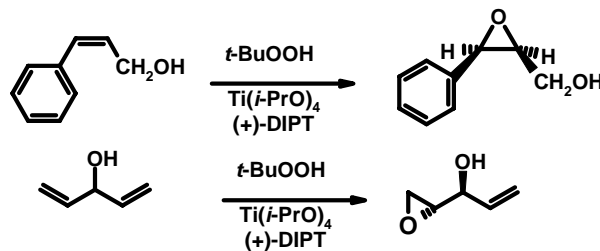




Si può avere **diastereoselettività assoluta** nella reazione di un substrato chirale con un reagente achirale (Se il substrato è non racemico, anche il prodotto può essere non racemico).



E' possibile che una reazione comporti sia enantioselettività che diastereoselettività



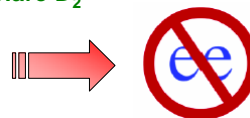
L'enantioselettività viene espressa come eccesso enantiomerico

$$\text{e.e.} = \frac{\text{frazione molare } R - \text{frazione molare } S}{\text{frazione molare } R + \text{frazione molare } S} \times 100 = \frac{[\alpha]_{\text{oss}}}{[\alpha]_{\text{max}}} \times 100$$

La diastereoselettività viene espressa come eccesso diastereomerico

$$\text{d.e.} = \frac{\text{frazione molare } D_1 - \text{frazione molare } D_2}{\text{frazione molare } D_1 + \text{frazione molare } D_2} \times 100$$

Alcuni anni fa c'è stata una discussione sull'opportunità di abbandonare l'uso di e.e.,



Kagan, 1996 "Is there a preferred expression for the composition of a mixture of enantiomers? The use of *enantiomeric ratio* should be encouraged"

L'eccesso enantiomerico è stato introdotto perché la polarimetria era praticamente il solo modo per determinare la composizione enantiomerica. La sua utilità è svanita con lo sviluppo delle tecniche spettroscopiche e cromatografiche come metodi principali di determinazione degli enantiomeri.

Oggi i termini e.e. e d.e. non sono appropriati per la descrizione della stereoselettività.

Il modo più conveniente è esprimere il rapporto degli enantiomeri (e.r.) come percentuale o come frazione molare

La stereoselettività di una reazione si riflette sul rapporto dei prodotti. In condizioni di controllo cinetico, il rapporto dei prodotti è determinato dalle velocità relative. In condizioni di controllo termodinamico, è determinato dalle costanti di equilibrio.

Il rapporto dei prodotti (**e.r.** o **d.r.**) è il descrittore migliore della stereoselettività, perché riflette *direttamente* le costanti relative di velocità o di equilibrio.

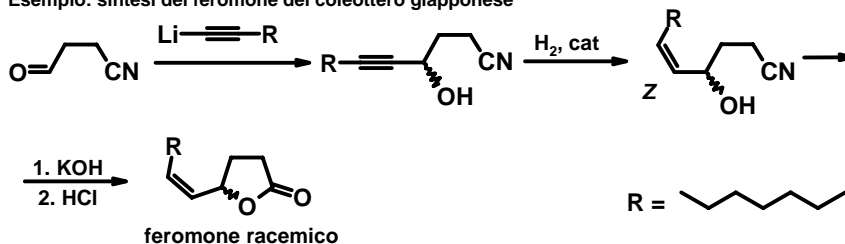
METODI PIU' COMUNI PER AVERE UN SINGOLO ENANTIOMERO

1. RISOLUZIONE DELLA MISCELA RACEMICA

Qualunque sbilanciamento nella formazione di enantiomeri deriva, in ultima analisi, dalla Natura.

Una sintesi di laboratorio, a meno che non comporti substrati o reagenti enantiomericamente puri, darà sempre una miscela racemica.

Esempio: sintesi del feromone del coleottero giapponese



E' relativamente facile avere il controllo sulla configurazione del doppio legame, ma non c'è controllo stereochimico sulla formazione del centro stereogenico.

Se vogliamo solo il feromone *R*, dobbiamo tentare la risoluzione della miscela racemica.



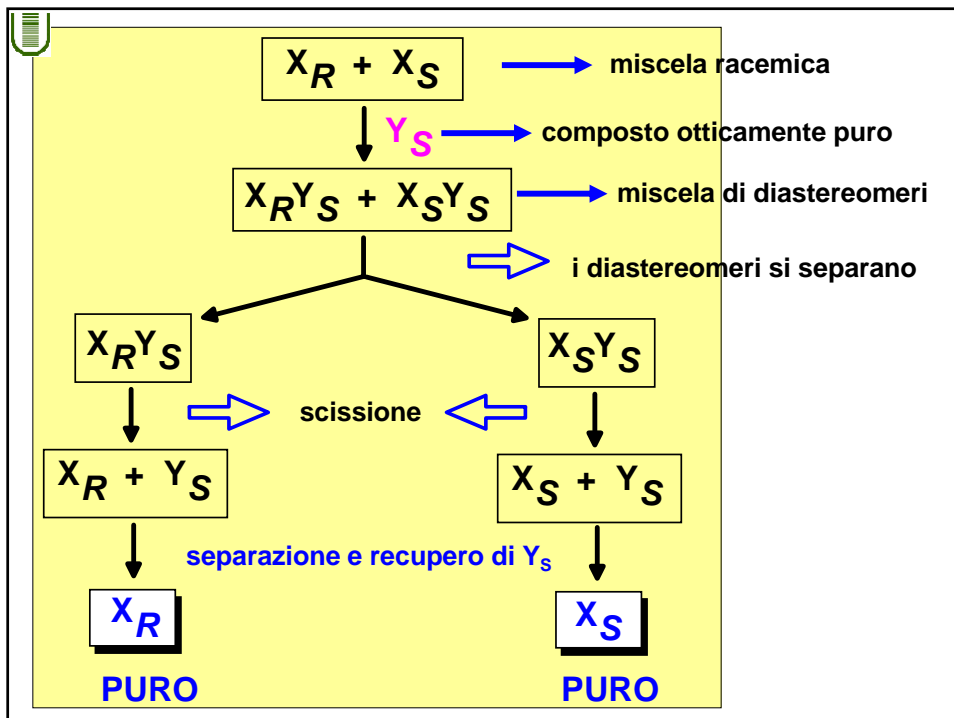
La risoluzione è stata effettuata sull'alcool precursore del feromone.

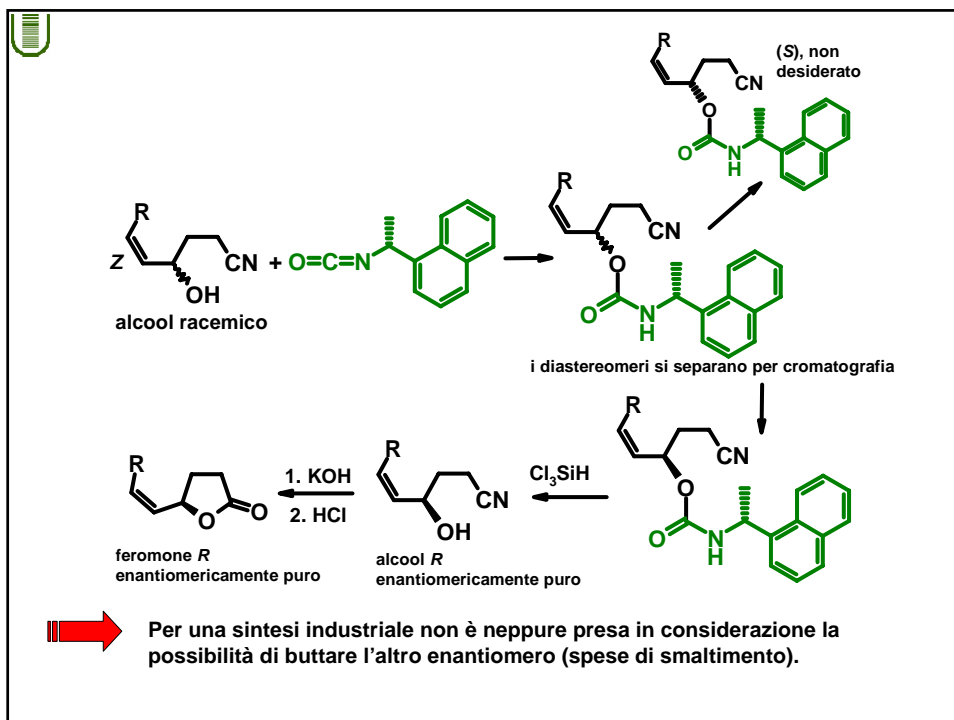
RISOLUZIONE DI UNA MISCELA RACEMICA

Per separare una miscela di enantiomeri (**risolvere una miscela racemica**) non si può sfruttare nessuna proprietà fisica o chimica, perché SONO IDENTICHE.

1. Si trasforma la coppia di enantiomeri in una coppia di diastereomeri, facendo una reazione con un composto otticamente puro.
2. I diastereomeri si separano, sfruttando le diverse proprietà fisiche.
3. Dopo la separazione dei diastereomeri, si ripristinano gli enantiomeri iniziali

E' necessario che il composto che introduciamo sia chirale e otticamente puro (*da sostanze naturali*), si introduca facilmente (*rese alte*) e venga rimosso facilmente (*reazione reversibile*)





2. STRATEGIA DELLA "RISERVA CHIRALE"

Un modo più economico di preparare enantiomeri puri è farli da materiali di partenza enantiomericamente puri.

LA "RISERVA CHIRALE": I CENTRI CHIRALI "PRONTI PER L'USO" DELLA NATURA

Si basa sulla possibilità di trovare un un composto naturale enantiomericamente puro, adatto ad essere trasformato nel prodotto desiderato.

zuccheri, amminoacidi

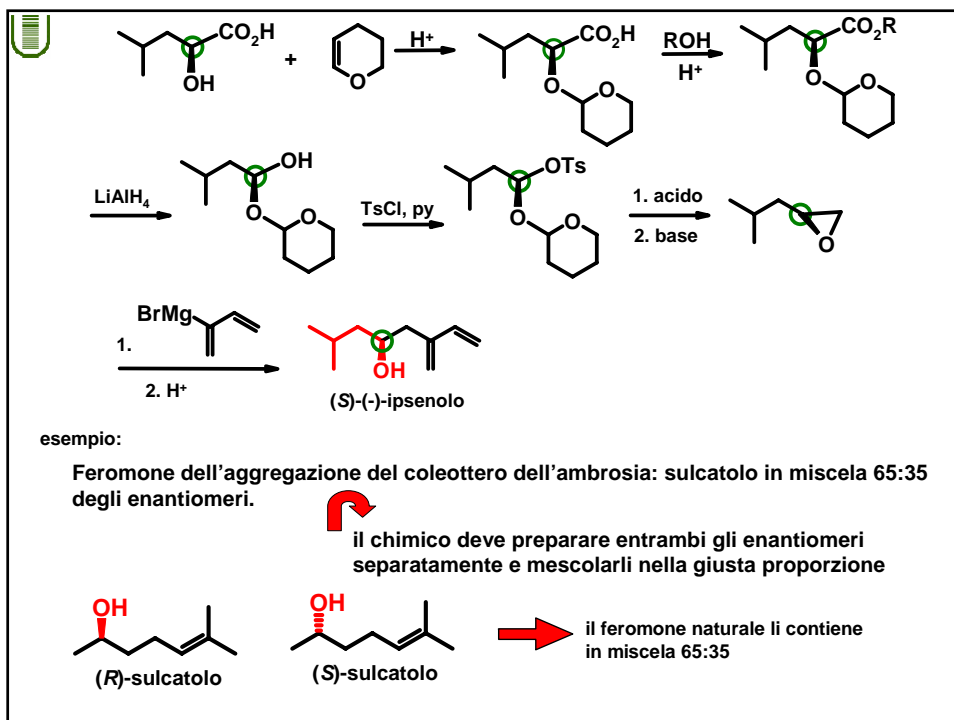
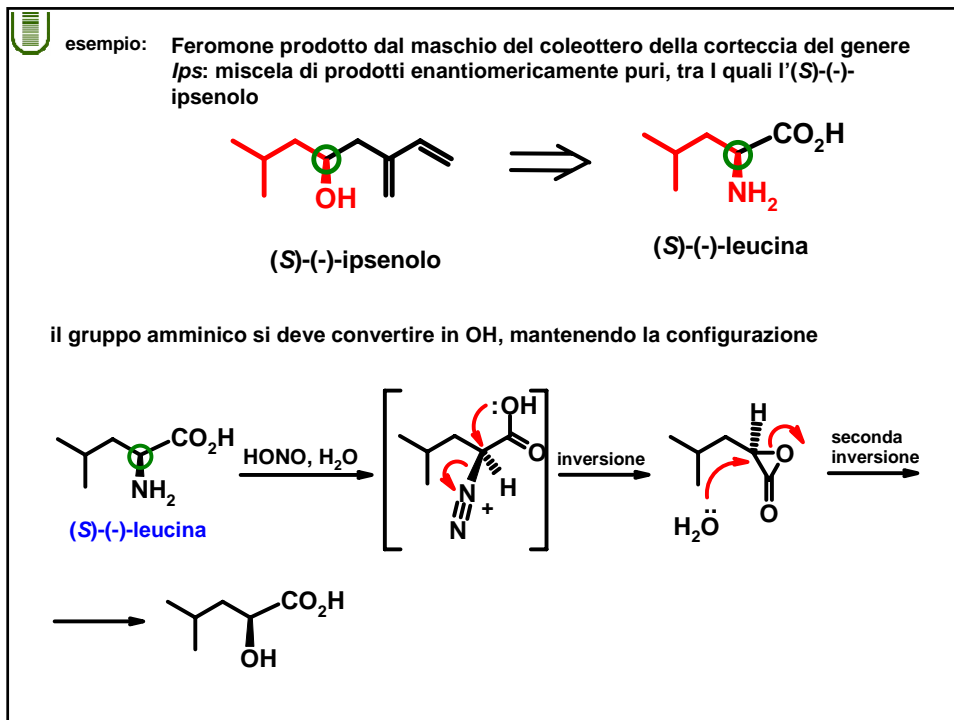
esempio:

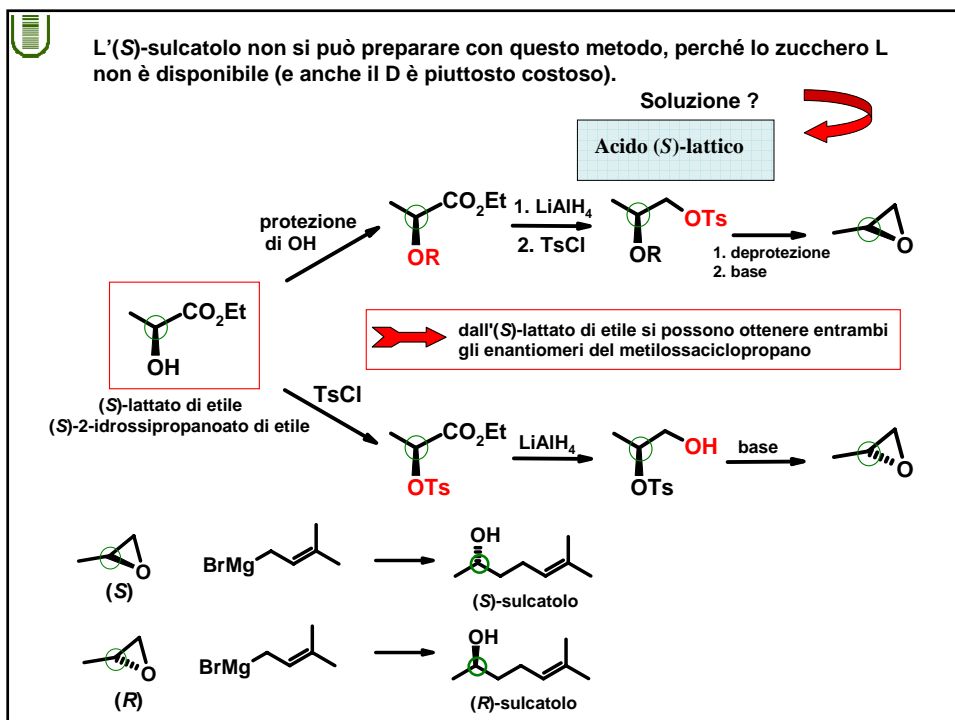
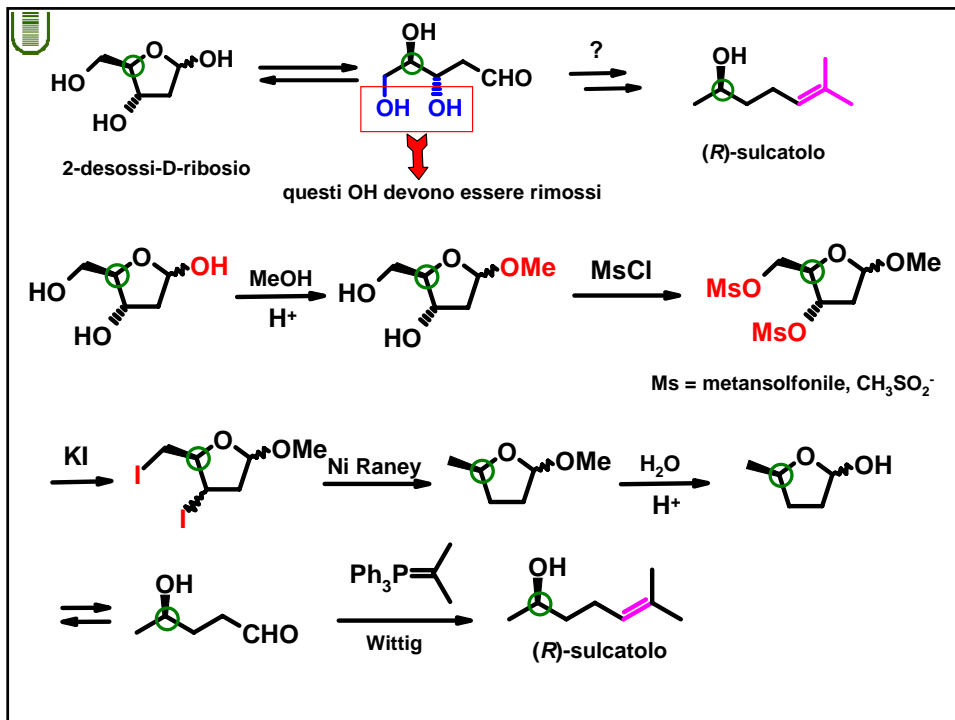
aspartame

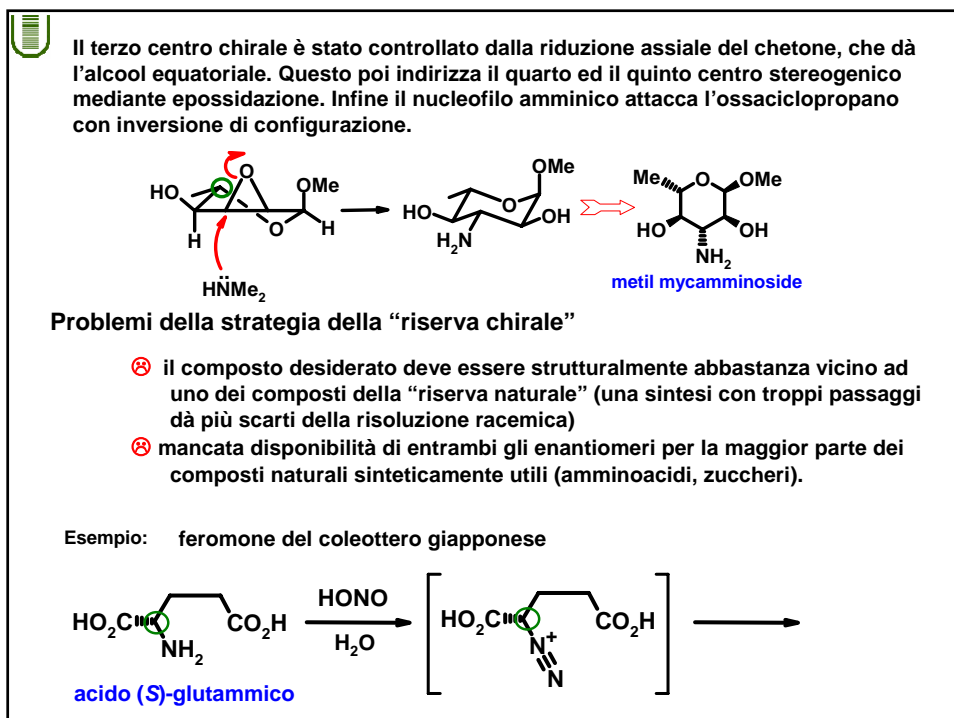
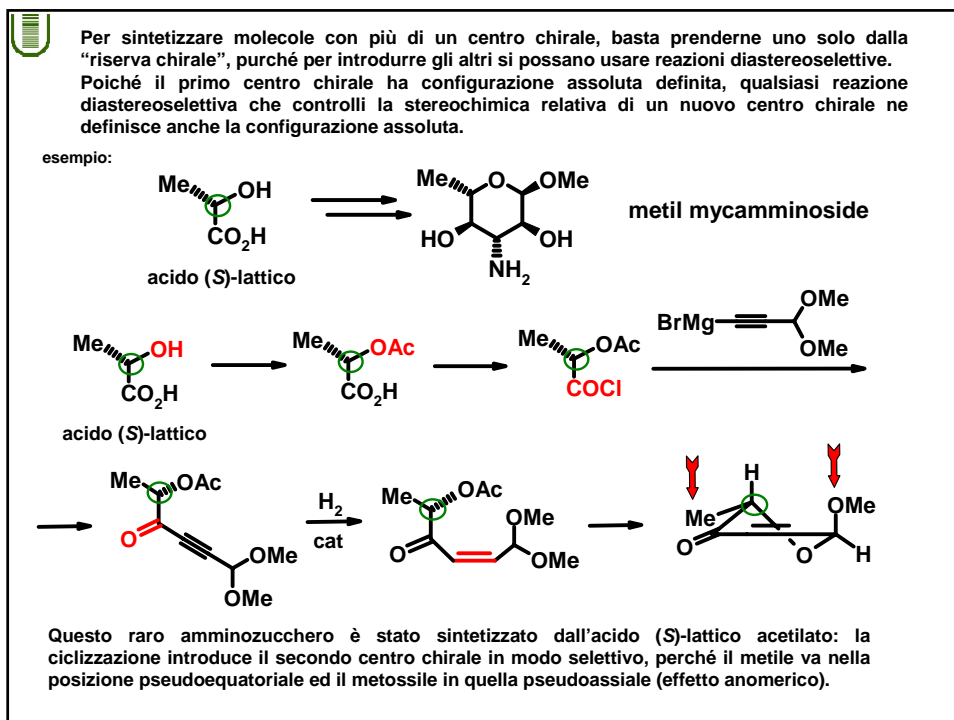
estere metilico dell'(S)-fenilalanina

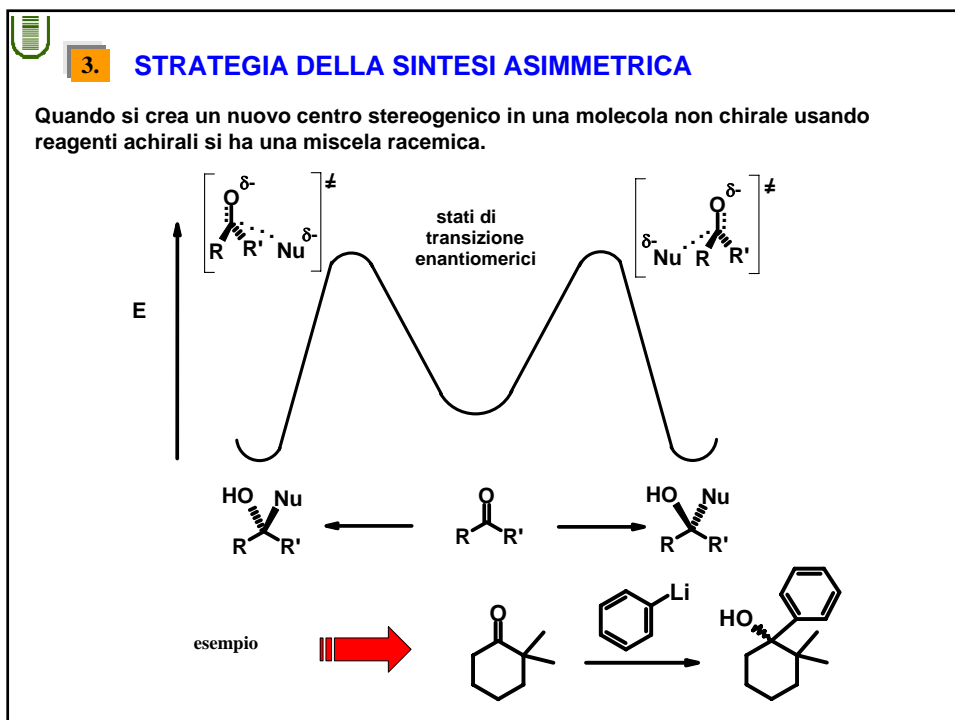
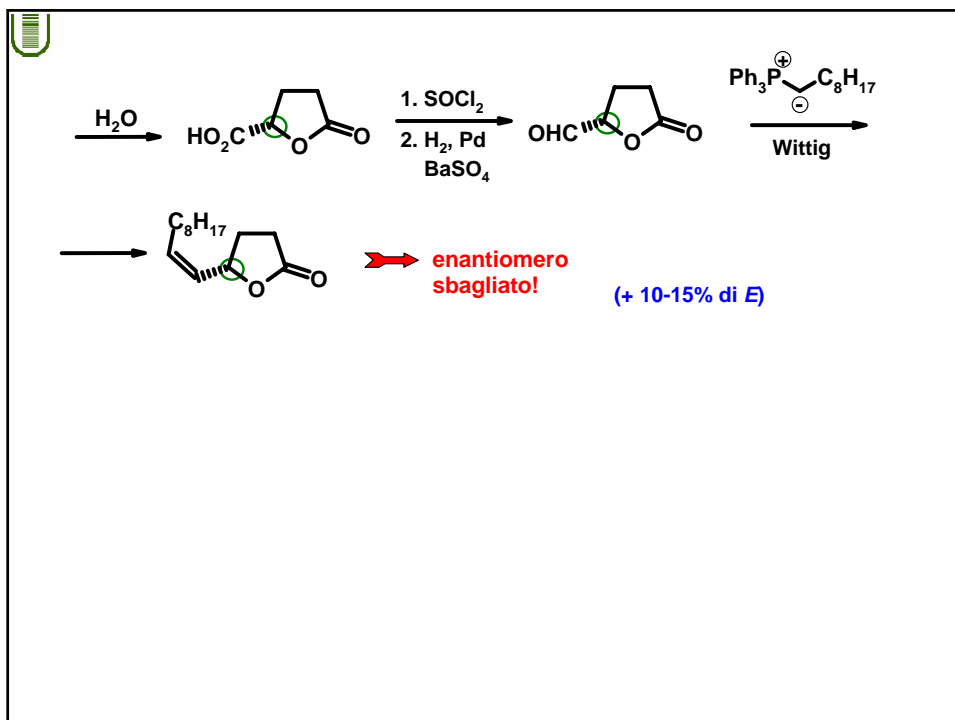
acido (S)-aspartico

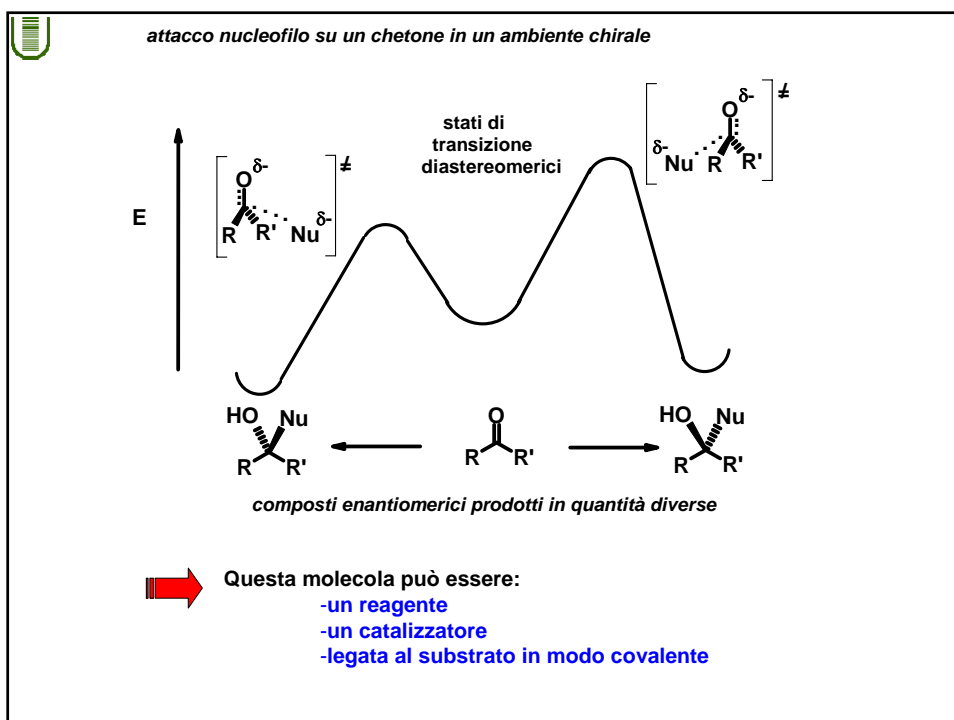
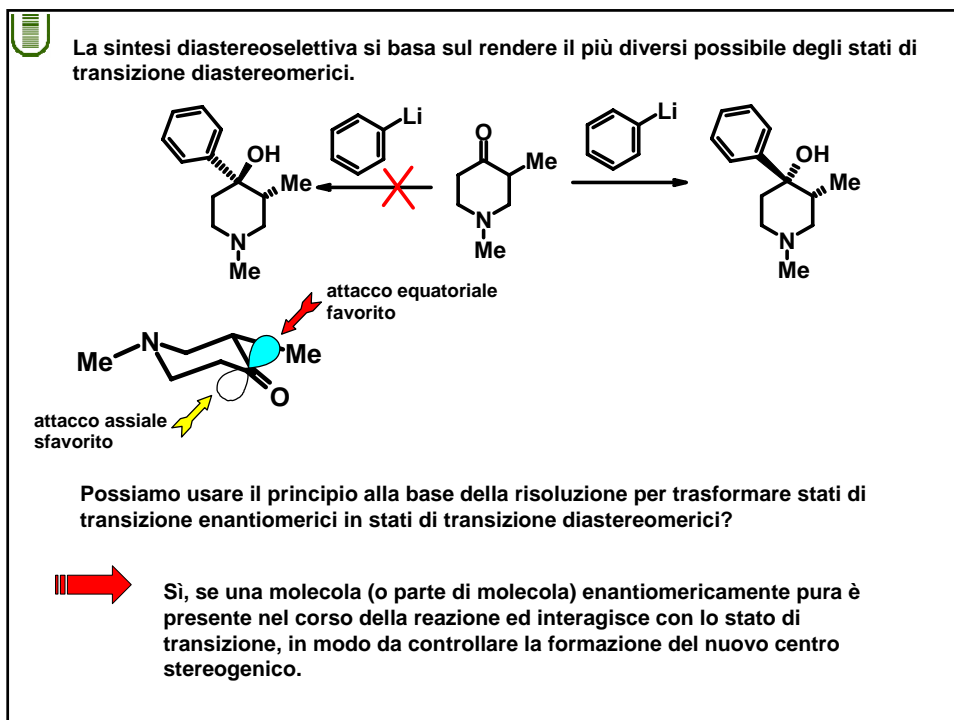
La maggior parte delle sintesi asimmetriche richiede più di uno-due passaggi dai composti della "riserva chirale".











AUSILIARI CHIRALI

☺ CHE COSA SI INTENDE PER STRATEGIA DELL'AUSILIARIO CHIRALE

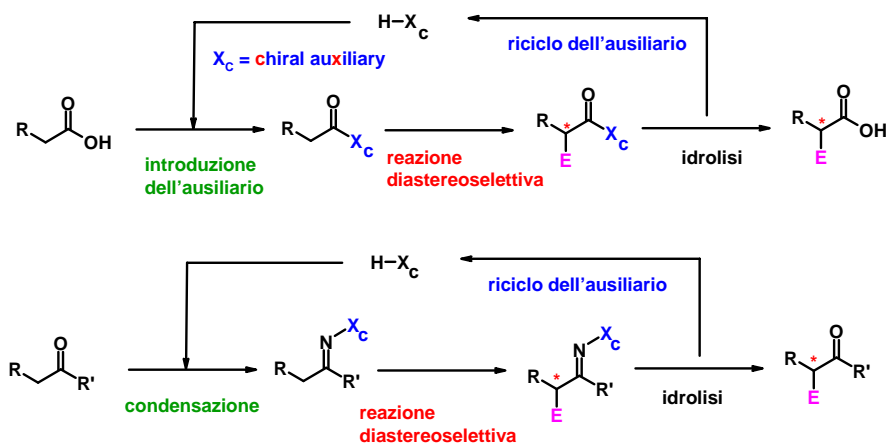
⇒ Un composto enantiomericamente puro (di solito derivato di un prodotto naturale semplice), chiamato **ausiliario chirale** viene legato al substrato.

⇒ Si esegue una reazione diastereoselettiva che, a causa della purezza enantiomerica dell'ausiliario chirale, dà un solo enantiomero del prodotto.

⇒ L'ausiliario chirale viene rimosso (per esempio, per idrolisi), lasciando il prodotto di reazione come enantiomero singolo.

Gli ausiliari chirali migliori si possono riciclare: anche se servono quantità stechiometriche, non c'è scarto.

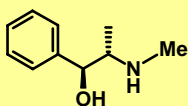
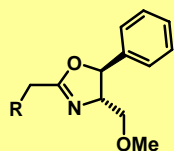
L'uso degli ausiliari chirali è stato sviluppato soprattutto per derivati chirali di enolati, con ausiliari chirali facilmente disponibili e facilmente recuperabili.



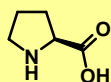
L'ausiliario chirale deve:

- essere facile da introdurre
- predisporre la molecola ad un'enolizzazione altamente selettiva
- indirizzare la costruzione diastereoselettiva del nuovo legame
- essere staccato in condizioni blande, non distruttive, senza racemizzazione del prodotto

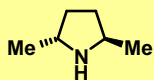
Ausiliari chirali usati con più successo nella sintesi asimmetrica



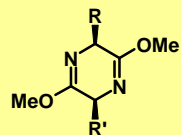
Meyers



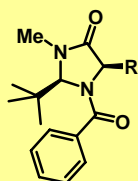
Yamada



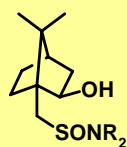
Whitesell



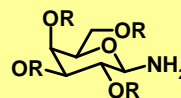
Schöllkopf



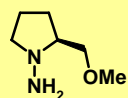
Seebach



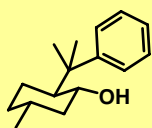
Oppolzer



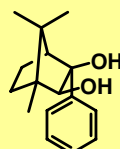
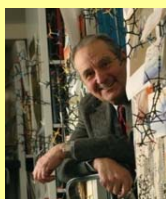
Kunz



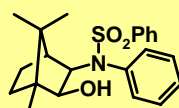
Enders



Corey



Hoffmann

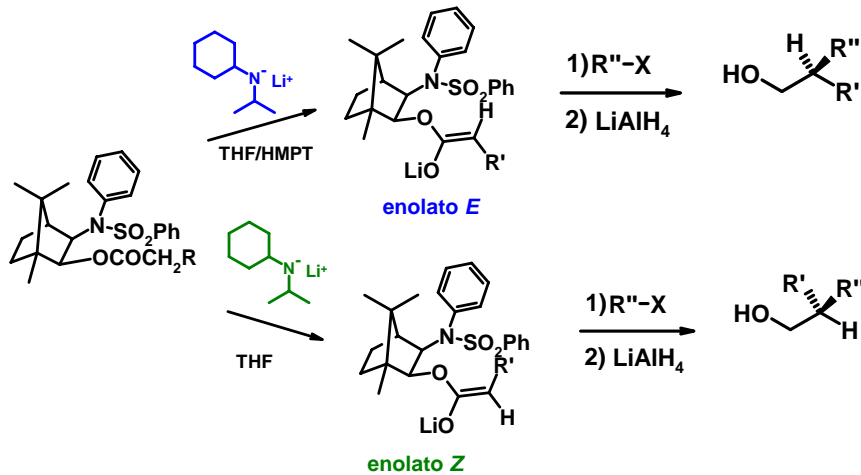


Hemlechen



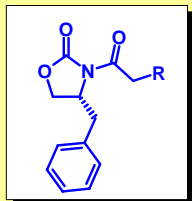
Gli ausiliari chirali sono stati usati soprattutto nella reazione di Diels-Alder asimmetrica, nell'alchilazione asimmetrica e nella condensazione aldolica asimmetrica

esempio:  **ALCHILAZIONE DI ENOLATI CHIRALI**

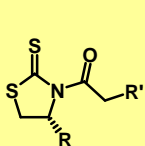
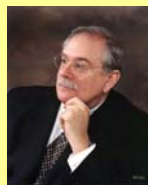


La deprotonazione selettiva porta al corrispondente enolato dell'estere E o Z semplicemente cambiando il solvente e questo porta ai due diversi diastereomeri a partire dallo stesso ausiliario chirale

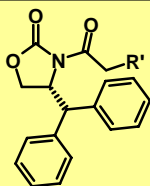
Tra i più usati  **ossazolidinoni chirali**



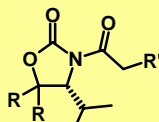
**Evans
(1981)**



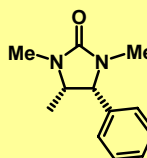
**Fujiata/Nagao (1985)
Crimmins (1997)**



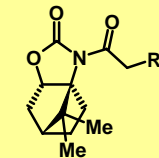
Sibi (1995)



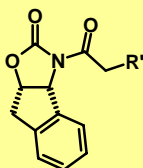
**Davies (1995)
Seebach (1998)**



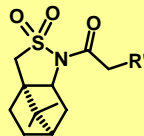
Helmchen (1984)



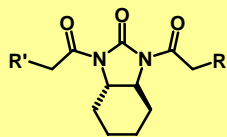
Yan (1991)



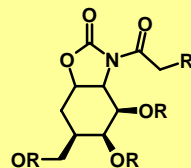
Gosh (1998)



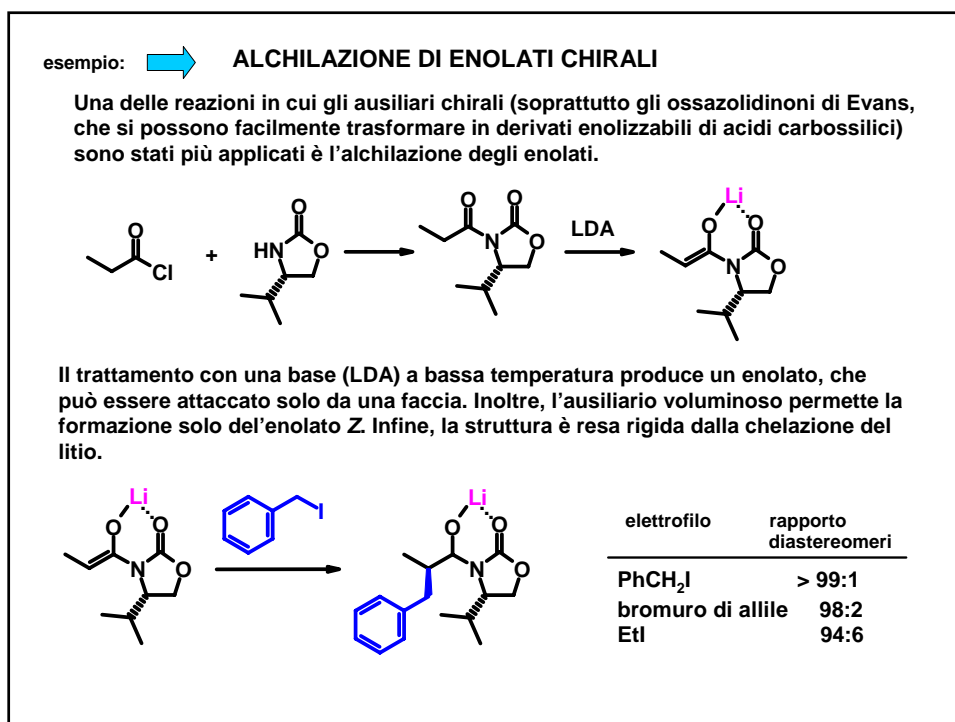
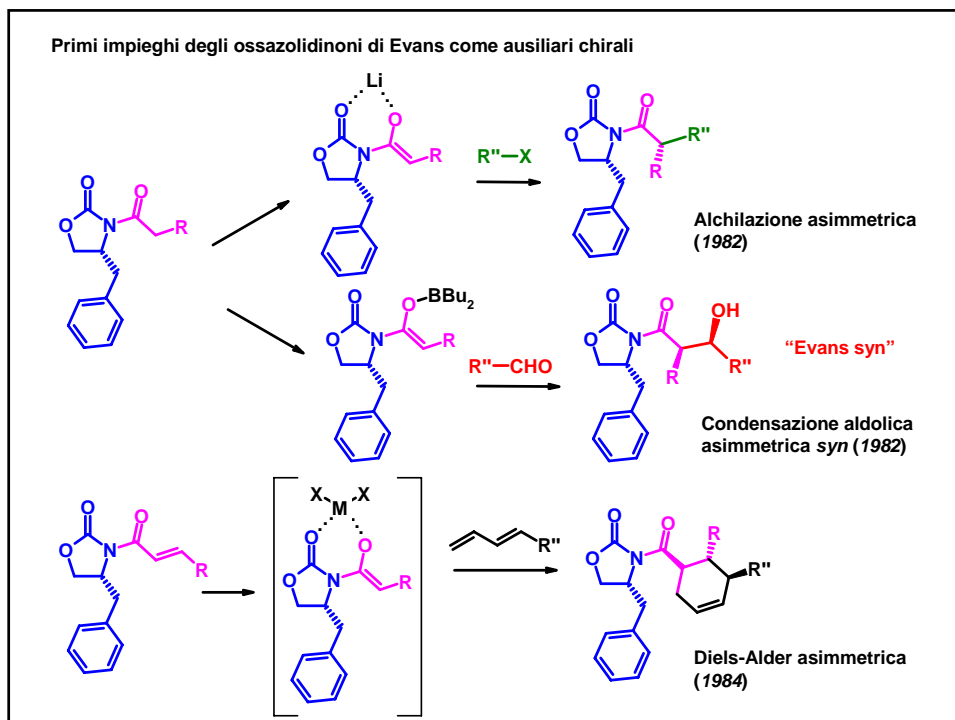
Oppolzer (1983)



Davies (1991)



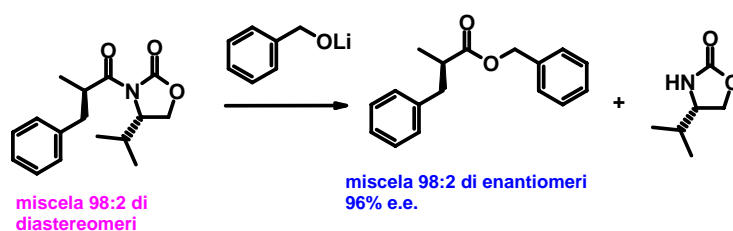
Kunz (1992)





Come si può vedere, la reazione è diastereoselettiva al 100%. Il problema è che, quando si rimuove l'ausiliario chirale, il prodotto finale può essere contaminato da un po' dell'altro enantiomero.

ECCESSO ENANTIOMERICO



Il modo più semplice di determinare l'eccesso enantiomerico è misurare l'angolo di rotazione del piano della luce polarizzata. Però non sempre si conosce il potere rotatorio dell'enantiomero puro.

Le misure al polarimetro dipendono

dalla **temperatura**,

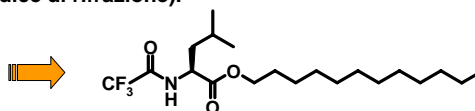
dal **solvente**,

dalla **concentrazione**

e possono essere affette da errori grossi se ci sono piccole quantità di impurezze con elevata attività ottica.

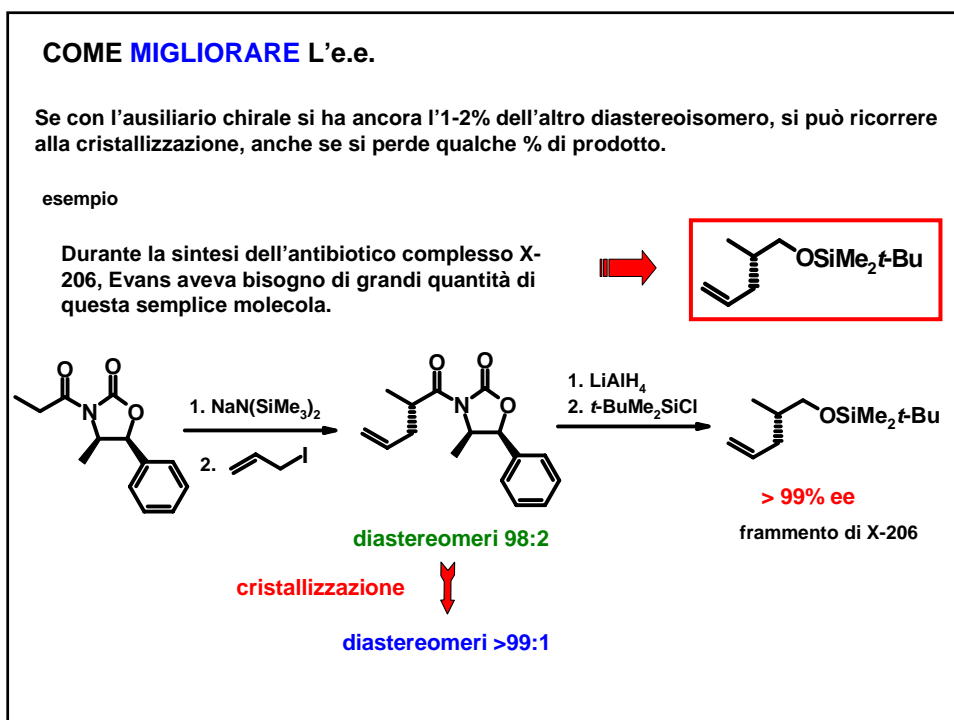
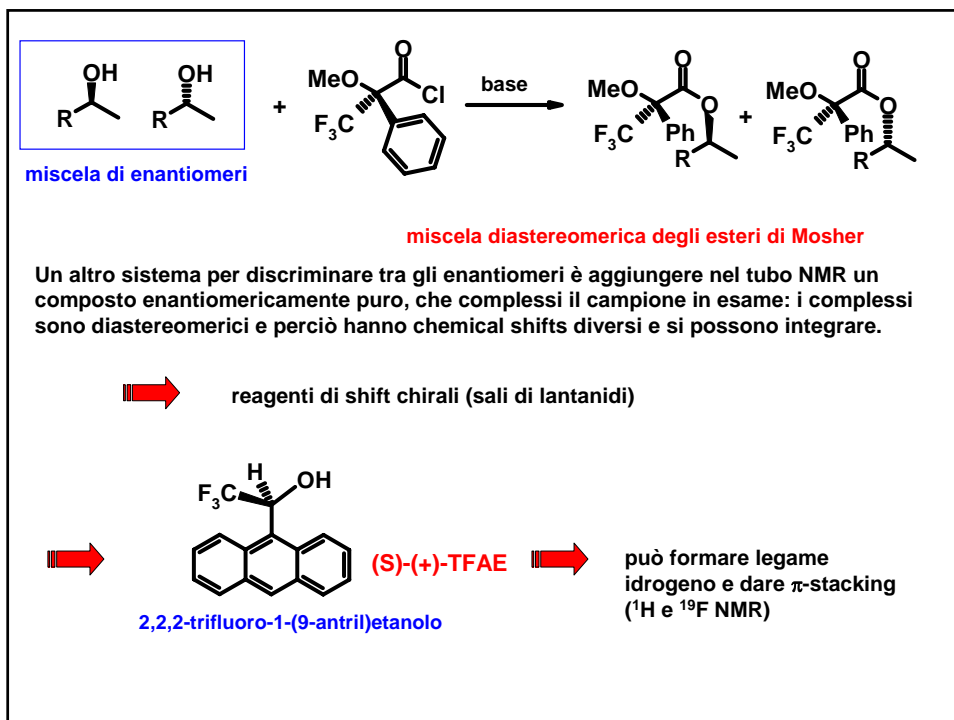
HPLC: usando una fase stazionaria chirale. Gli enantiomeri si separano e si determinano quantitativamente (uv o indice di rifrazione).

GC: si usano colonne impaccate con una fase stazionaria chirale come questo derivato dell'isoleucina

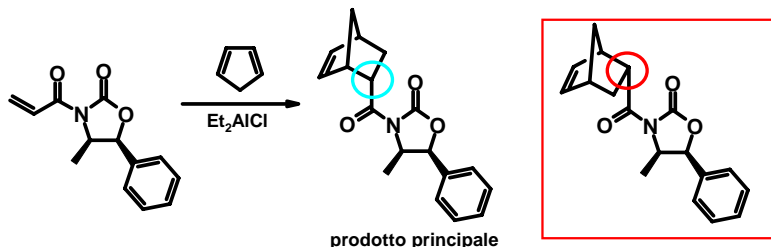


NMR: per separare gli enantiomeri spettroscopicamente bisogna metterli in un intorno chirale, per esempio legandoli ad un reagente enantiomericamente puro.

Uno dei più usati è quello noto come alogenuro acilico di Mosher, che permette di determinare l'eccesso enantiomerico dall'integrazione dei segnali sia nello spettro ¹H NMR, sia in quello ¹⁹F.



Per esempio, nell'addizione di Diels-Alder i diastereomeri si formano in rapporto 93:7, ma basta una ricristallizzazione per avere 81% di prodotto diastereomericamente puro > 99%.



si forma anche 7% di questo addotto

➡ 😊 Uno dei grandi vantaggi degli ausiliari chirali è di rendere più facile anche la purificazione finale.

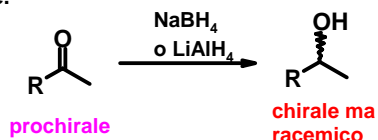
😞 Ci sono anche degli svantaggi:

-Devono essere legati durante la costruzione della molecola e devono essere rimossi alla fine della sintesi. I migliori ausiliari chirali si possono riciclare, ma nella sintesi ci sono almeno due passaggi "improduttivi".

- Scoprire un ausiliario chirale che funzioni richiede laboriose ricerche. spesso ausiliari chirali potenzialmente promettenti danno in realtà bassi ee.

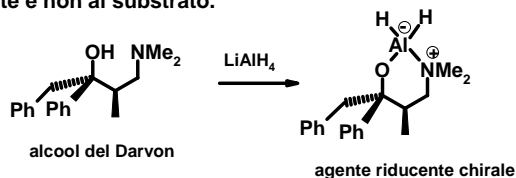
REAGENTI CHIRALI E CATALIZZATORI CHIRALI

Una delle reazioni più semplici per trasformare un'unità prochirale in una chirale è la riduzione di un chetone.

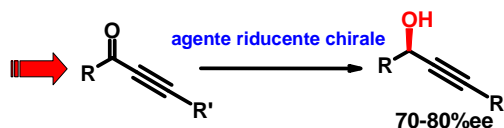


E' stata usata la strategia dell'ausiliario chirale, ma è concettualmente più semplice tentare di ottenere un singolo enantiomero usando un reagente chirale: in altre parole, legare "l'influenza" chirale al reagente e non al substrato.

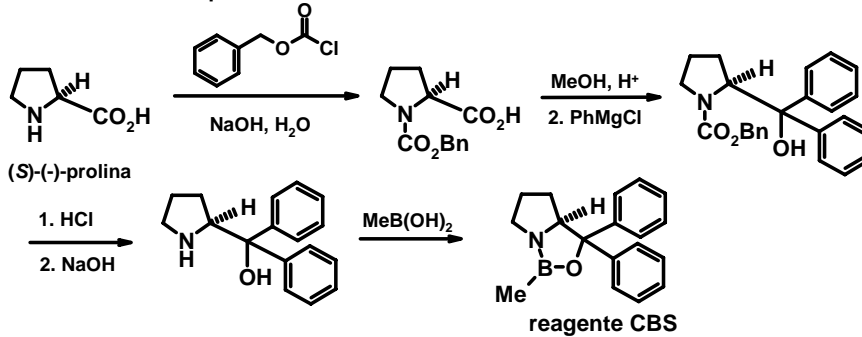
Uno dei primi tentativi di realizzare questa strategia è stato di legare un alcool chirale (alcool del Darvon: il suo estere è il medicinale Darvon) al riducente LiAlH_4 .



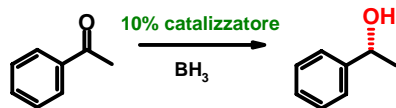
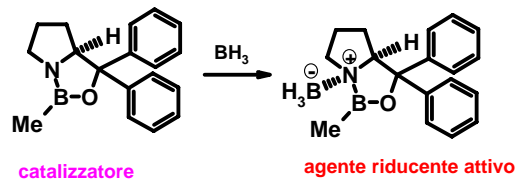
Sfortunatamente, questo reagente non ha dato grandi risultati: funziona discretamente solo per avere alcoli propargilici.



Più efficace è il “**reagente CBS**”, derivato chirale del boroidruro sviluppato da **Corey, Bakshi e Shibita**, che si basa su un eterociclo stabile del B ottenuto da un alcool derivato dalla prolina.



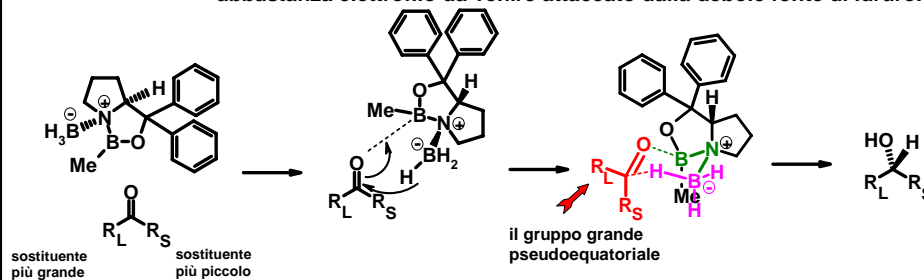
L'agente riducente attivo si fa complessando l'eterociclo con il borano.



Bastano quantità catalitiche del boro-eterociclo, perché il borano è in grado di ridurre i chetoni solo se è coordinato all'N.

Le riduzioni con CBS funzionano meglio quando i due gruppi legati al CO sono stericamente differenziati.

Solo quando l'O del CO è complessato con il B dell'eterociclo il C è abbastanza elettrofilo da venire attaccato dalla debole fonte di idruro.



L'idruro viene trasferito in uno stato di transizione ciclico a sei termini, dove il gruppo più voluminoso preferisce disporsi in posizione pseudoequatoriale.

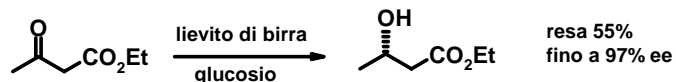
Il CBS è uno dei migliori agenti di riduzione asimmetrica ideato dai chimici.

➡ **La Natura effettua riduzioni in continuazione, ogni volta con 100% ee, usando gli enzimi.**

L'uso di enzimi come reagenti chimici ha il problema che gli enzimi di solito sono "substrato-specifici".

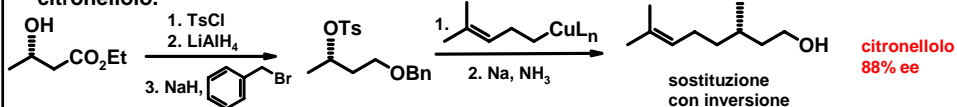
➡ Si usano sistemi multienzimatici: le cellule viventi.

Particolarmente efficace per ridurre i chetoni è il lievito, soprattutto quando si tratta di β -chetoesteri. La reazione si effettua agitando il chetone con una sospensione acquosa di lievito vivo, che perciò deve essere alimentato con zucchero.



Per quanto riguarda i sostituenti grande e piccolo del chetone, la selettività del lievito di birra è opposta a quella del reagente CBS.

Un'importante applicazione della riduzione con lievito di birra è nella sintesi del citronellolo.



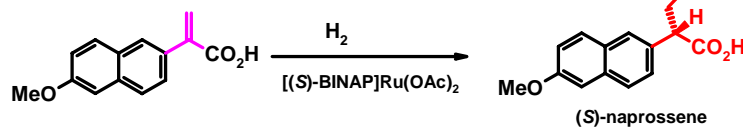
Dopo riduzione dell'estere, protezione e sostituzione nucleofila ad opera dell'opportuno cuprato, si ottiene citronellolo con ee migliore di quello naturale, la cui purezza enantiomerica varia notevolmente a seconda della pianta da cui è stato estratto.

Il modo più studiato di effettuare una riduzione enantioselectiva è l'idrogenazione in presenza di un catalizzatore chirale.

L'idrogenazione catalitica di un carbonile non dà grandi risultati.

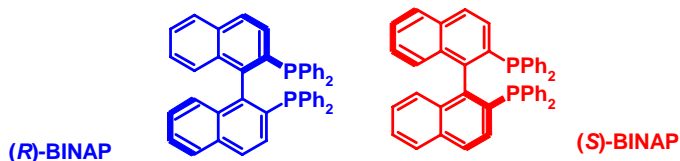
Migliori sono le enantio-selettività nell'idrogenazione catalitica di doppi legami C=C, soprattutto quelli con nelle vicinanze eteroatomi in grado di coordinare il metallo del catalizzatore (OH, NHR).

esempio: ➡ sintesi del farmaco analgesico **Naprossene**



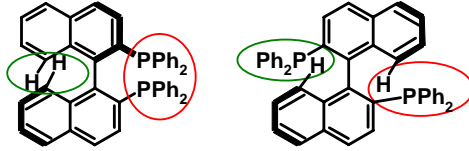
➡ Il principio è semplice: il catalizzatore sceglie una delle facce enantiotopiche del doppio legame e a quella addiziona idrogeno.

Il catalizzatore contiene un metallo (Ru) ed un legante.

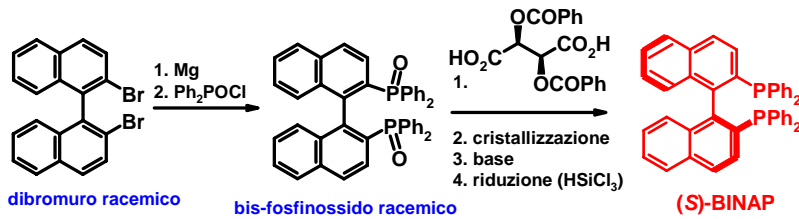


Come molti altri leganti per l'idrogenazione asimmetrica, BINAP è una difosfina chelante: il metallo sta tra i due atomi di fosforo, in un intorno chirale.

Il BINAP ha "*chiralità assiale*" per l'impossibilità di rotazione intorno al legame C-C che unisce le due unità naftaleniche.



Il BINAP si sintetizza in laboratorio e si risolve.



Questo processo rende il BINAP piuttosto caro, ma ne basta molto poco:



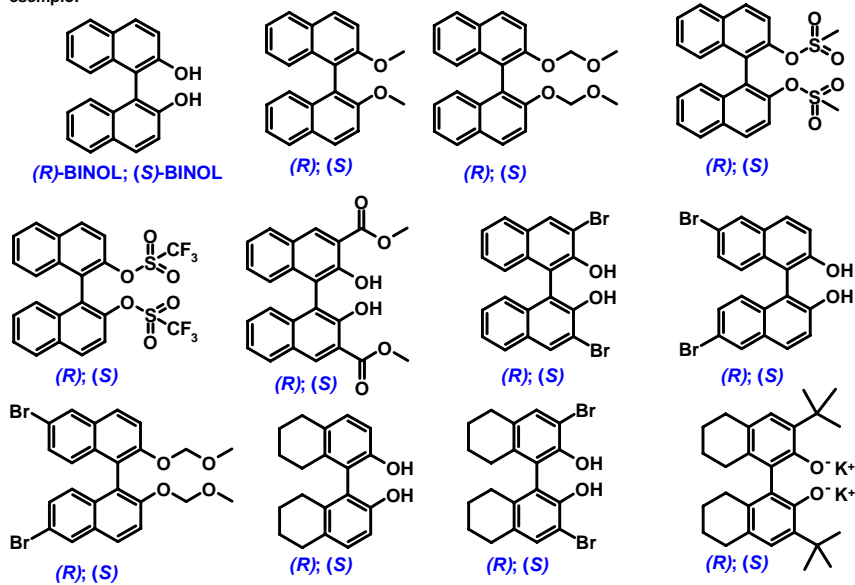
CBS
BINAP

10% mol
0.0002% mol

uso industriale

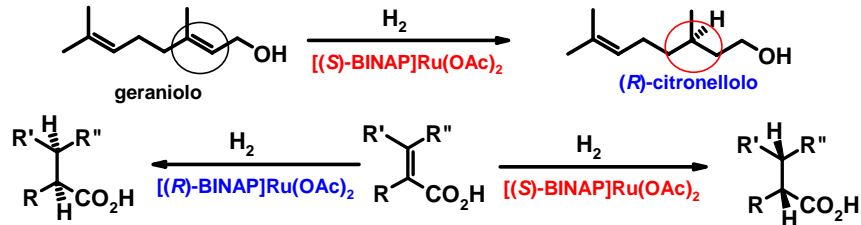
Composti derivati dal binaftile, per esempio i BINOLs sono oggi disponibili commercialmente, per essere usati come leganti chirali

esempio:

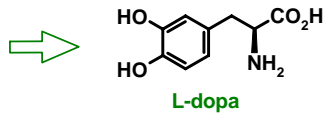
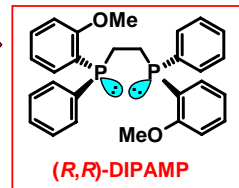
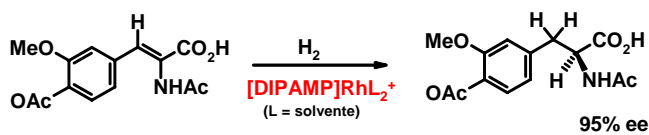


J. M. Brunel, *Chem. Rev.* (2005), 105, 857

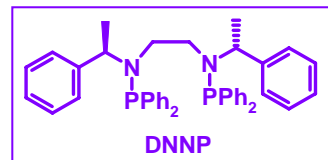
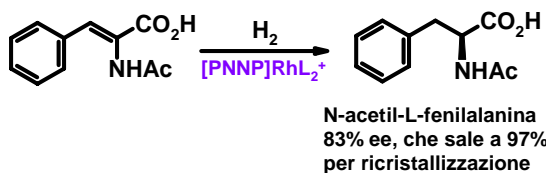
BINAP-Ru(II) funziona particolarmente bene nell'idrogenazione di alcoli allilici e di acidi carbossilici α,β -insaturi.



Se il doppio legame porta anche un gruppo amminico, si formano aminoacidi. In questo caso è meglio un catalizzatore di Rh.



Le idrogenazioni catalizzate da Rh sono di enorme importanza industriale per la domanda di aminoacidi (naturali e non).



Il processo industriale usa la difosfina DNNP. Il prodotto inizialmente ottenuto ha ee 83%, che sale a 97% dopo ricristallizzazione.

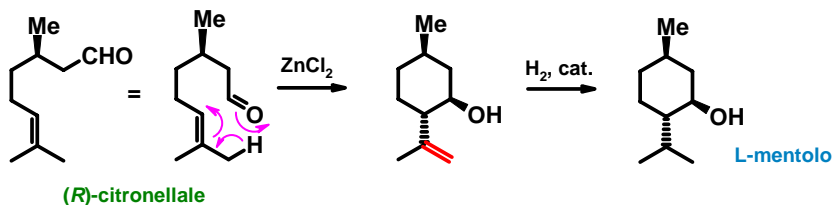
Nella manifattura dell'aspartame, l'accoppiamento con l'acido aspartico naturale (100% ee) trasforma l'1.5% dell'enantiomero minore in un'impurezza diastereomerica rimuovibile per cristallizzazione.

La ricristallizzazione di campioni di circa 85% ee ha buone probabilità di migliorare l'ee. Campioni con ee molto minori tendono a diminuire l'ee per ricristallizzazione. Molto dipende dalla struttura del cristallo.

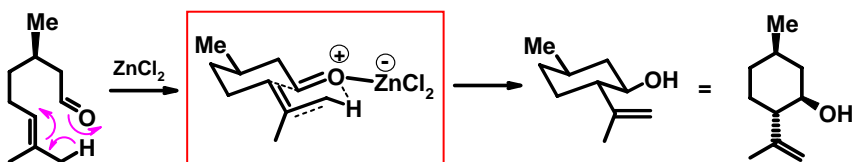
La difficoltà di aumentare bassi ee per ricristallizzazione è uno degli svantaggi della tecnica dei reagenti chirali.

Un altro processo collegato alla riduzione ha acquistato notevole importanza, per la sua applicazione industriale.

La compagnia giapponese Takasago prepara circa il 30% delle 3500 tonnellate/anno di L-mentolo dal citronellale.

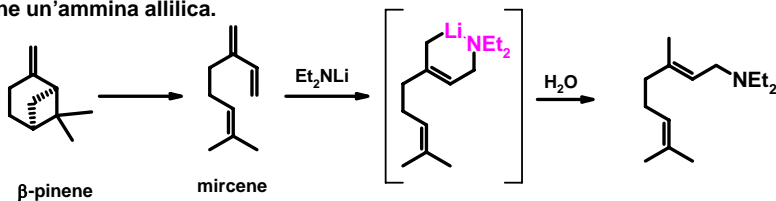


nella reazione di trasposizione intramolecolare il metile nello stato di transizione ciclico preferisce essere equatoriale ed indirizza la formazione dei due nuovi centri chirali. La reazione è accelerata dalla coordinazione dell'acido di Lewis con l'ossigeno.

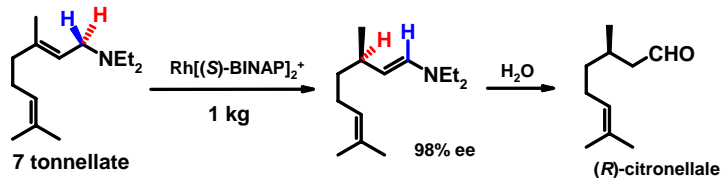


Quello che rende notevole la sintesi, però, è un altro passaggio.

Il pinene (un terpene prodotto con e.e. bassi dagli alberi di pino) è usato come substrato economico, enantiomericamente impuro, per formare mircene (terpene achirale), da cui si ottiene un'ammina allilica.



Nel passaggio chiave, il BINAP di Rh catalizza la trasposizione dell'ammina allilica ad enammina, creando un nuovo centro chirale con 98% ee.



La reazione richiede solo 0.01 % mol



Come funziona esattamente questa reazione e che cosa renda di successo il catalizzatore non è chiaro: non siamo in grado di dire come la chiralità del legante indirizzi la formazione del nuovo centro stereogenico.

| RIEPILOGO DEI METODI DI SINTESI ASIMMETRICA | | | |
|---|---|---|--|
| Metodo | Vantaggi ☺ | Svantaggi ☹ | Esempi |
| risoluzione | entrambi gli enantiomeri disponibili | massima resa 50% | sintesi di BINAP |
| chiral pool | 100% ee garantito | spesso disponibile un solo enantiomero | sintesi derivate da amminoacidi e zuccheri |
| ausiliario chirale | spesso ee eccellenti, migliorabili per cristallizzazione | passaggi extra per introdurre e rimuovere l'ausiliario | ossazolidinoni |
| reagente chirale | spesso ee eccellenti, migliorabili per cristallizzazione | solo pochi reagenti hanno successo e spesso per pochi substrati | enzimi, agente riducente CBS |
| catalizzatore chirale | economico: usate solo piccole quantità di materiale riciclabile | solo poche reazioni sono veramente di successo; la ricristallizzazione può aumentare ee solo già alti | idrogenazione asimmetrica, epossidazione, diossidrilazione |