

METODI DI OTTENIMENTO DI EPC (Enantiomerically Pure Compounds)



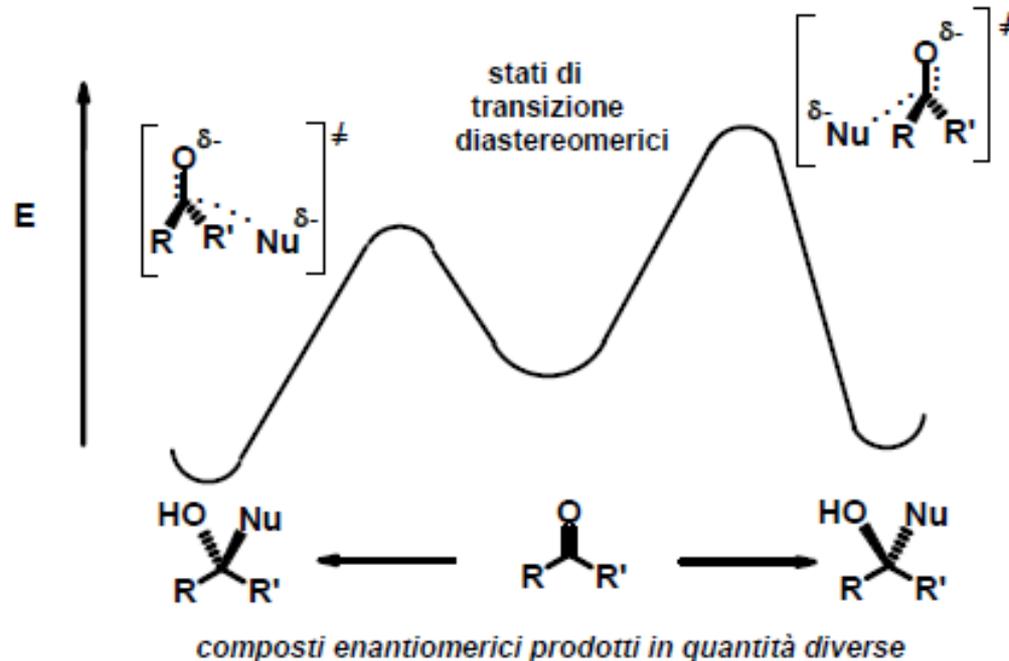
Una sintesi asimmetrica coinvolge una ASIMMETRIZZAZIONE di un substrato achirale. Ci deve essere un passaggio ENANTIOSELETTIVO

ENANTIOSELETTIVITA'

Formazione di molecole chirali non raceme

da un **substrato achirale (PROCHIRALE)** + **reagente o catalizzatore chirale, o mediante ausiliario chirale.**

attacco nucleofilo su un chetone in un ambiente chirale



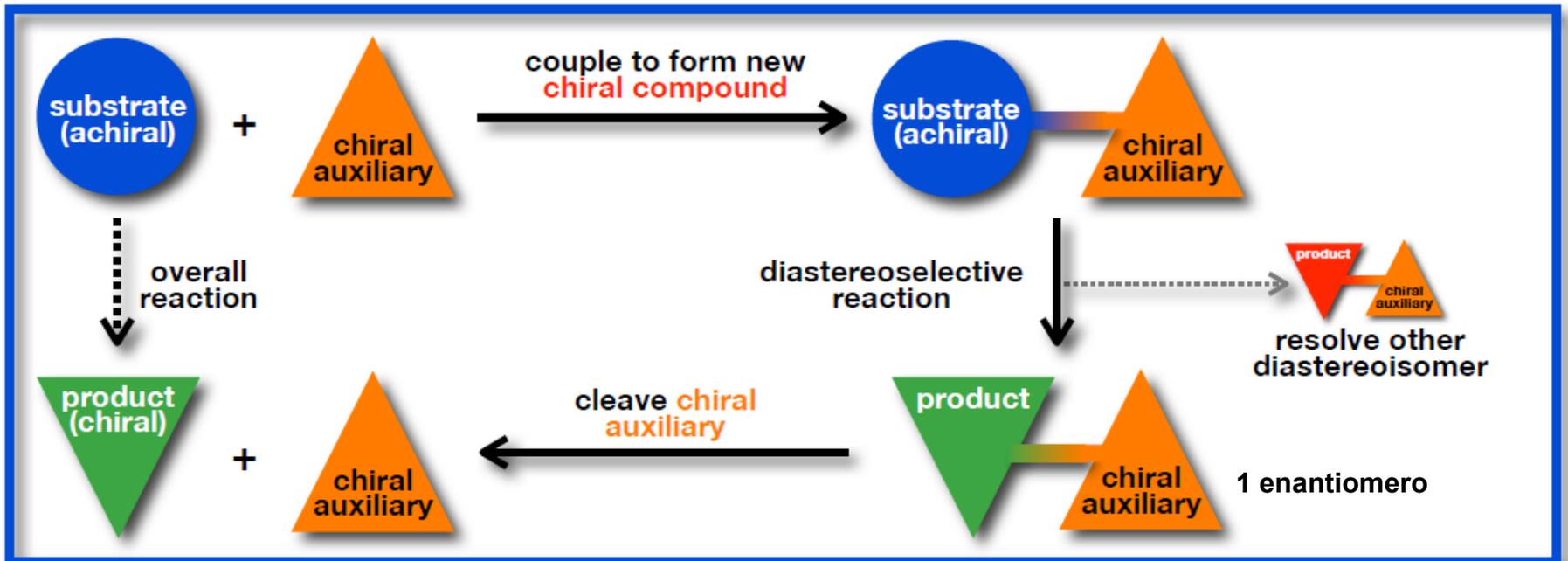
L'ambiente chirale è fornito da una molecola che può essere:

- un reagente
- un catalizzatore
- legata al substrato in modo covalente

SINTESI ASIMMETRICA

1. TRASFERIMENTO DI CHIRALITA' DAL
SUBSTRATO A UNA MOLECOLA ACHIRALE

STRATEGIA dell'AUSILIARIO CHIRALE



Il substrato è prochirale

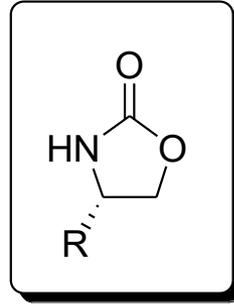
STRATEGIA dell'AUSILIARIO CHIRALE

- L'ausiliario chirale è una molecola enantiomericamente pura che viene covalentemente legata al substrato achirale e rimossa alla fine del processo.
- Il substrato da trasformare è achirale ma ha facce enantiotopiche (o gruppi enantiotopici) che diventano diastereotopiche dopo la funzionalizzazione con l'ausiliario chirale.
- Si procede con una reazione diastereoselettiva (con formazione di un secondo centro stereogenico) che conduce diastereoselettivamente a un prodotto come singolo enantiomero.
- L'ausiliario chirale viene rimosso lasciando il prodotto della reazione con un unico centro stereogenico come singolo enantiomero.
- L'ausiliario chirale viene recuperato e riciclato.

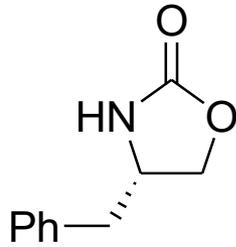
CARATTERISTICHE dell'AUSILIARIO CHIRALE

- L'ausiliario chirale è una molecola enantiomericamente pura, commercialmente disponibile a basso costo.
- Spesso deriva dal «pool chirale»
- Deve essere facile da legare al substrato.
- Deve indurre la formazione diastereoselettiva del nuovo legame.
- Deve essere staccato facilmente alla fine della reazione in condizioni blande, in modo da non racemizzare il prodotto.

OSSAZOLIDINONI DI EVANS

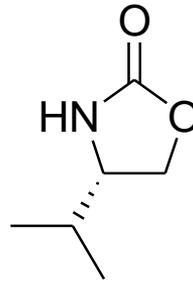


OSSAZOLIDINONI DI EVANS



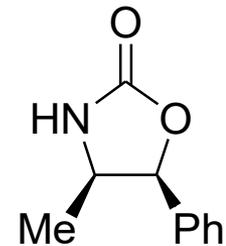
(S)-(-)-4-benzil
ossazolidinone

deriva dalla (S)-fenilalanina



(S)-(-)-4-isopropil
ossazolidinone

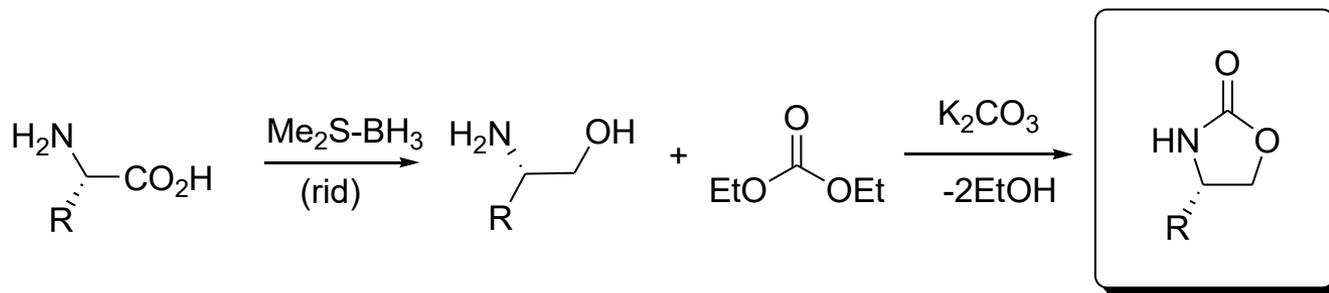
deriva dalla (S)-valina



(4R,5S)-(-)-4metil-5-fenil
ossazolidinone

deriva dalla nor-efedrina

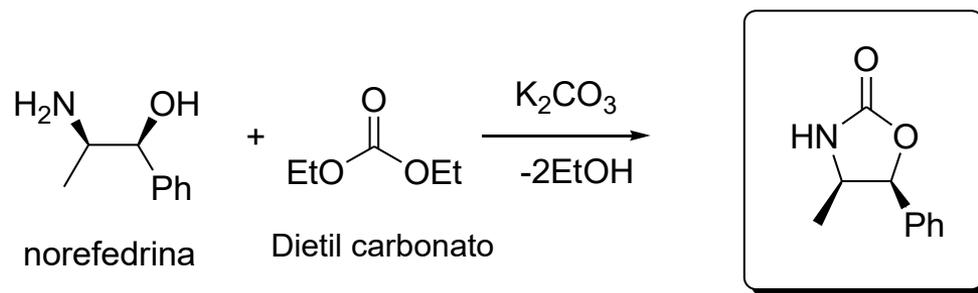
SINTESI DI OSSAZOLIDINONI DI EVANS



R = i-Pro: S-valina
R = PhCH_2 : S-fenilalanina

Dietil carbonato

Ossazolidinoni di Evans

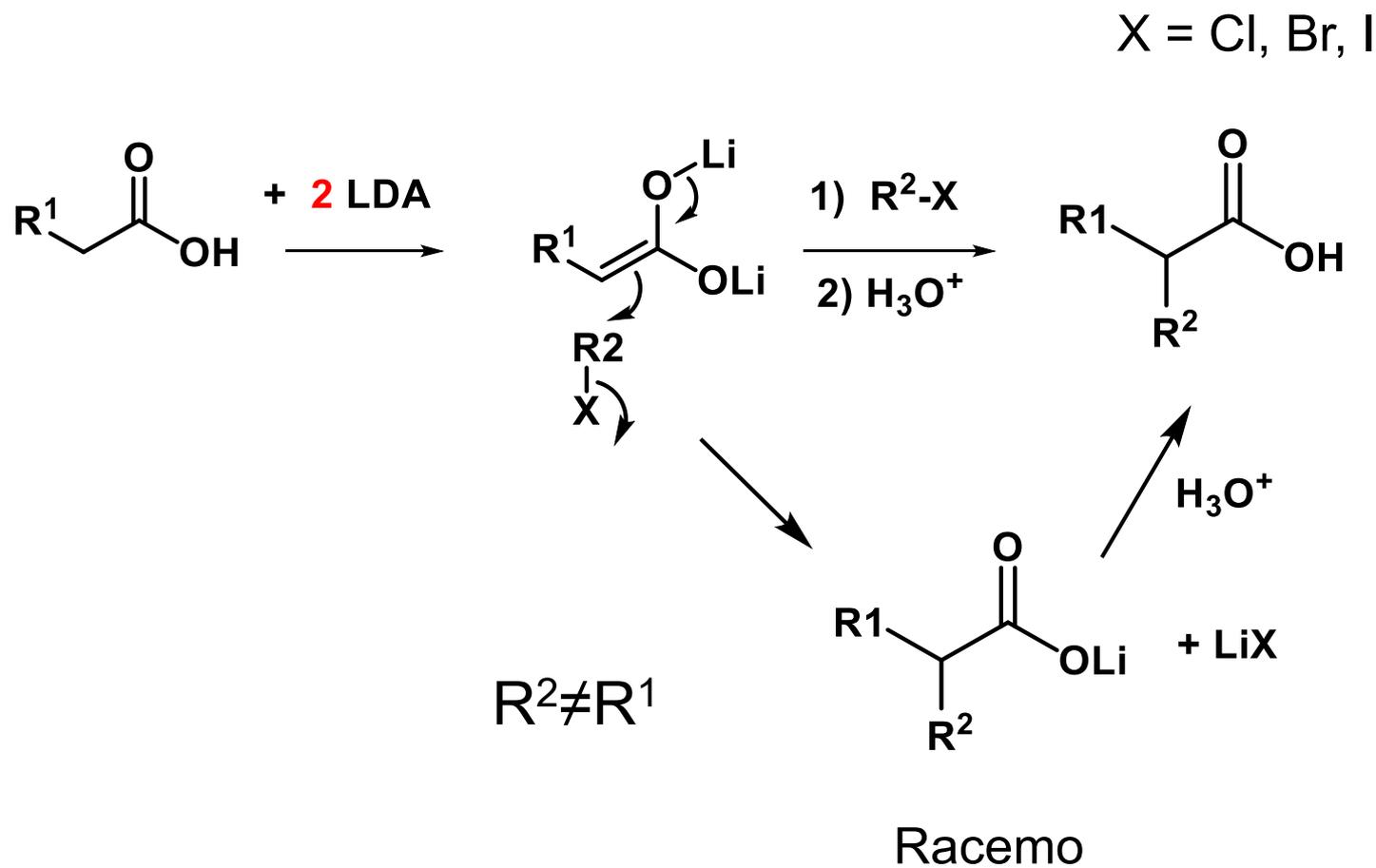


norefedrina

Dietil carbonato

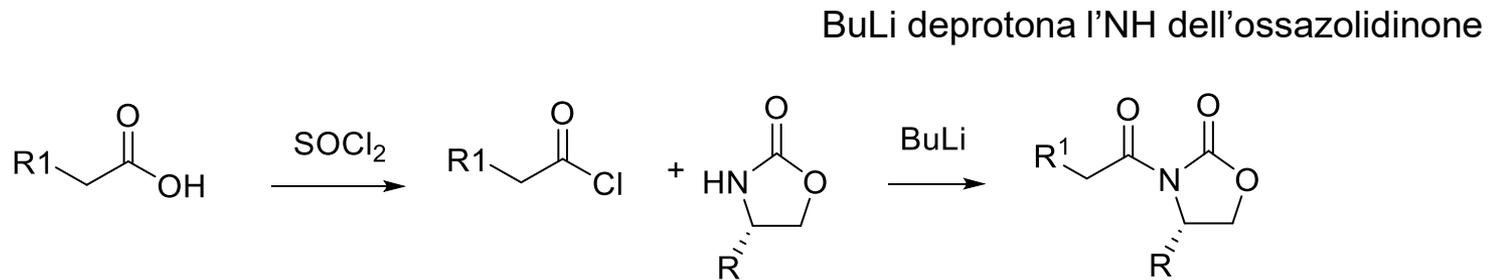
ESEMPI DI UTILIZZO DI AUSILIARI CHIRALI

1. α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI

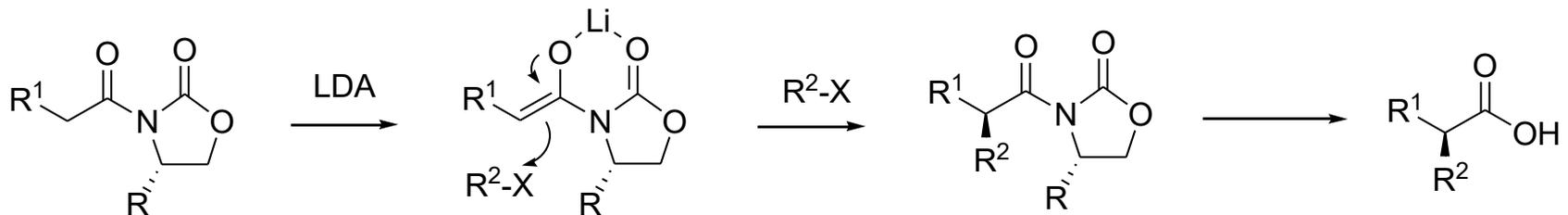


OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI

1. L'acido carbossilico viene legato all'ausiliario chirale.



2. Di seguito si conducono: 1) enolizzazione con LDA 2) l'alchilazione diastereoselettiva 3) si rimuove l'ausiliario



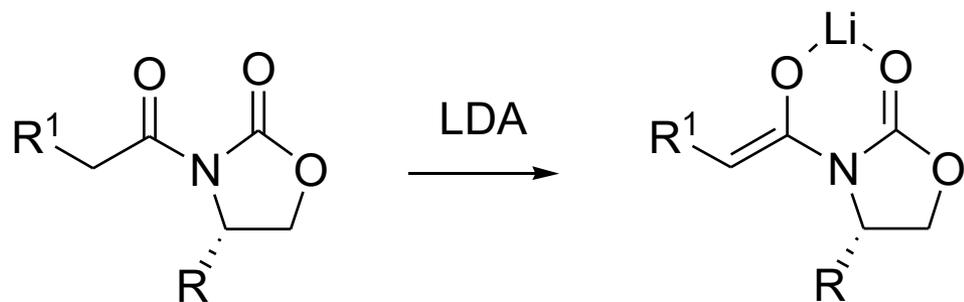
R = i-propile, Benzile

facce diastereotopiche \longrightarrow

1 diastereoisomero (prevalente)
enantiomericamente puro

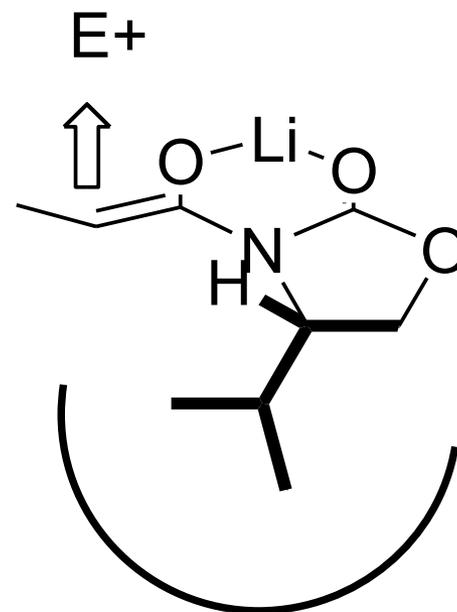
\longrightarrow 1 enantiomero
prevalente

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI



Conformazione anti
(R1 e N)

configurazione cis
(R1 e OLi)

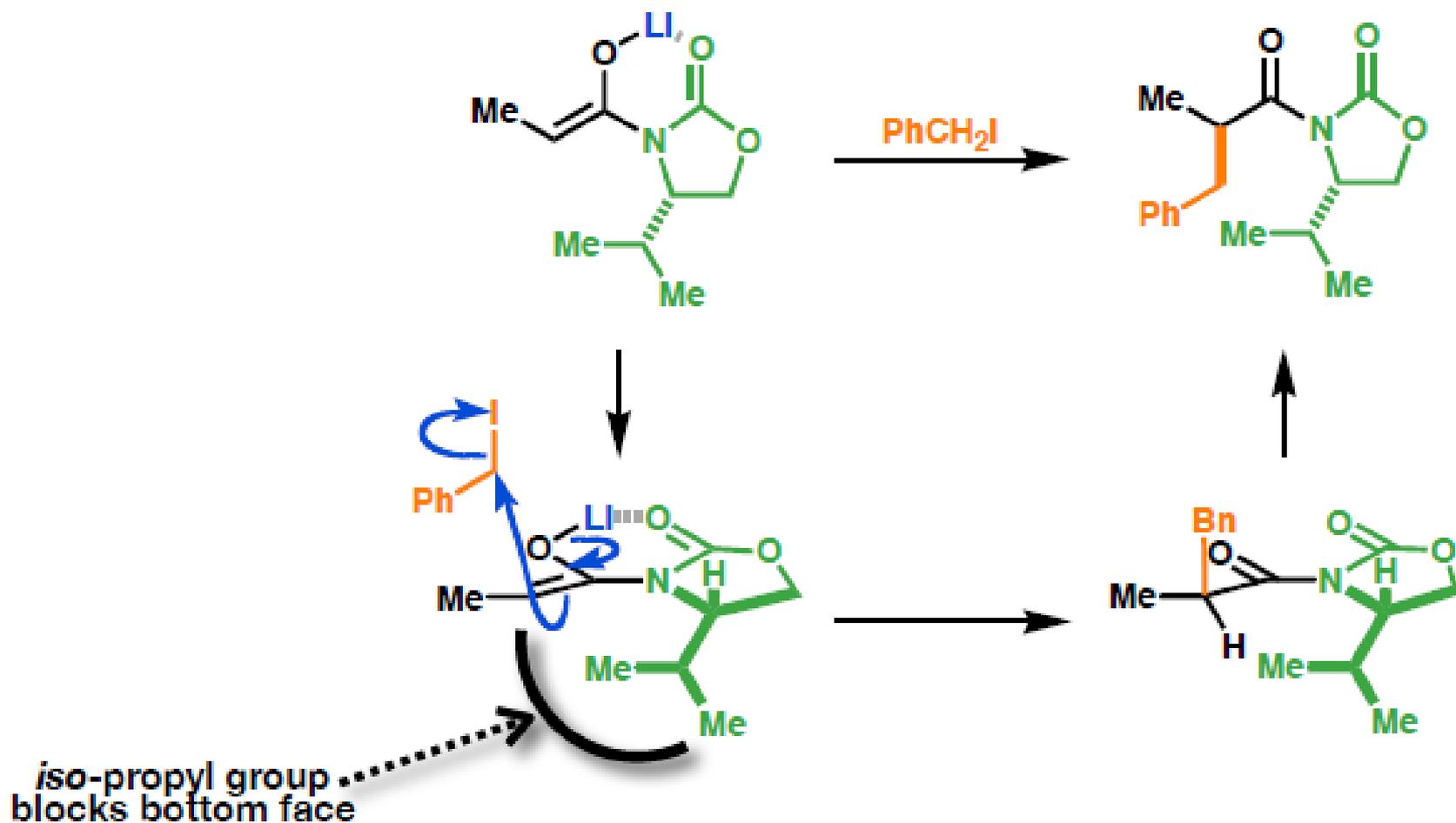


OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI

RUOLO DELL'AUSILIARIO CHIRALE:

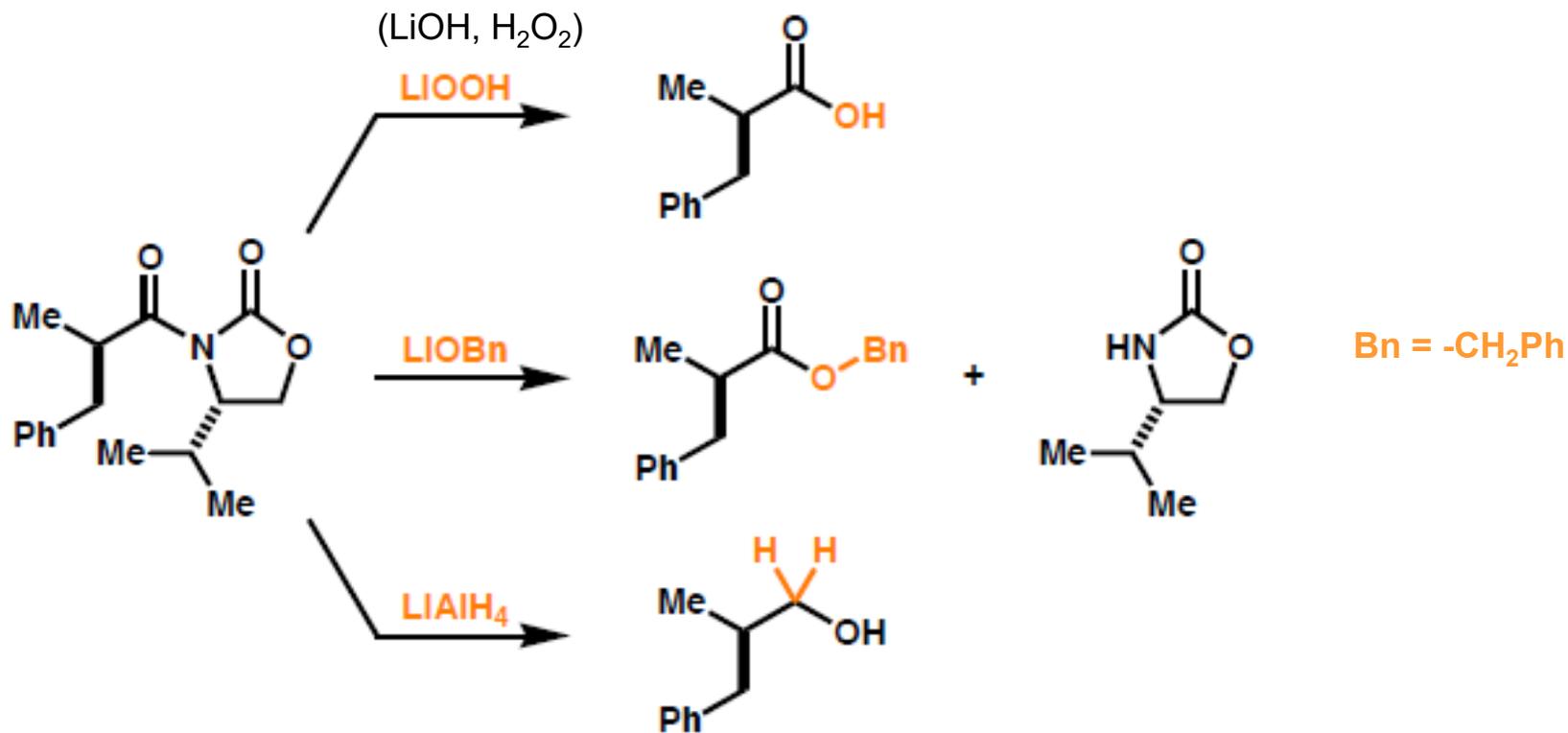
1. FORZA LA CONFORMAZIONE DEL DERIVATO ACILICO CON R¹ IN ANTI ALL'AZOTO.
2. COSTRINGE IL LITIO ENOLATO NELLA CONFIGURAZIONE CIS
 1. LA CHELAZIONE FORMA UNA STRUTTURA RIGIDA INGOMBRATA
 2. "SCHERMA" UNA FACCIA DELL'ENOLATO, DIRIGENDO L'ELETTROFILO SULLA FACCIA SUPERIORE

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI



OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI

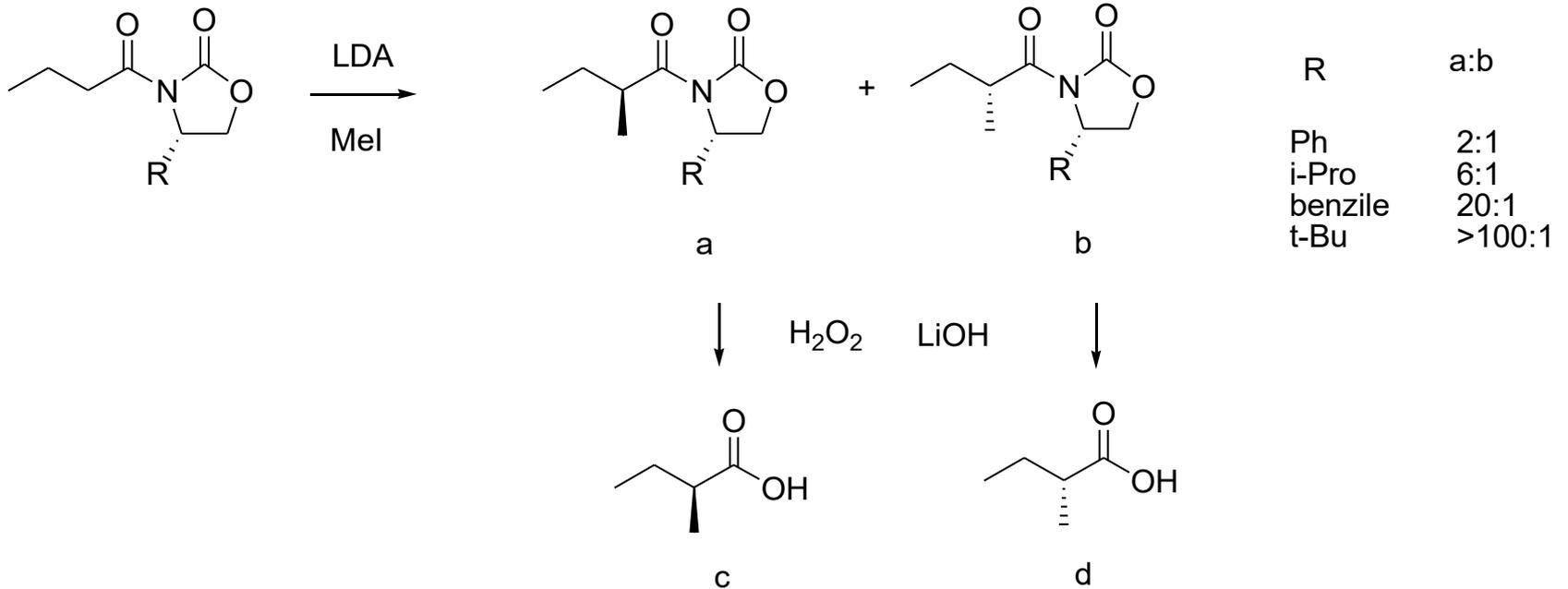
RIMOZIONE DELL'AUSILIARIO



Ossazolidinoni si possono convertire in acidi carbossilici, esteri o alcoli

SELETTIVITA' DELLE ALCHILAZIONI

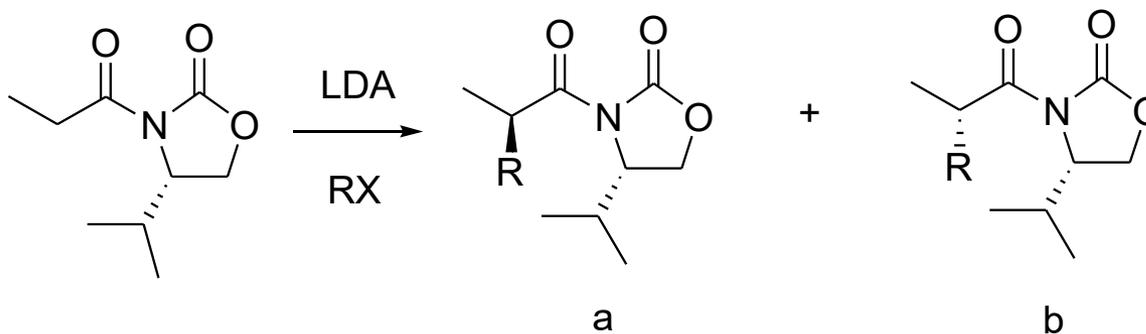
1. Al variare di R



a:b rapporto diastereoisomerico = c:d rapporto enantiomerico
L'enantioselettività si può migliorare purificando (ricristallizzazione, cromatografia) gli intermedi diastereoisomerici

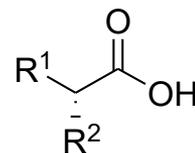
SELETTIVITA' DELLE ALCHILAZIONI

2. Al variare di RX



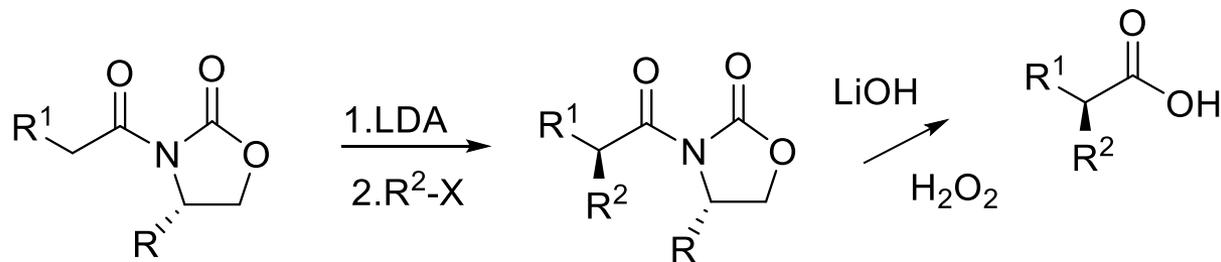
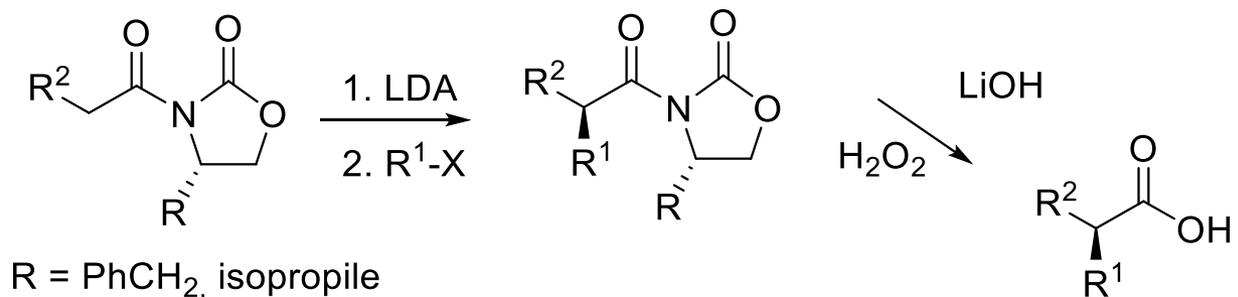
RX	a:b
PhCH ₂ I	>99:1
Allilbromuro	98:2
Etl	94:6

PROBLEMA

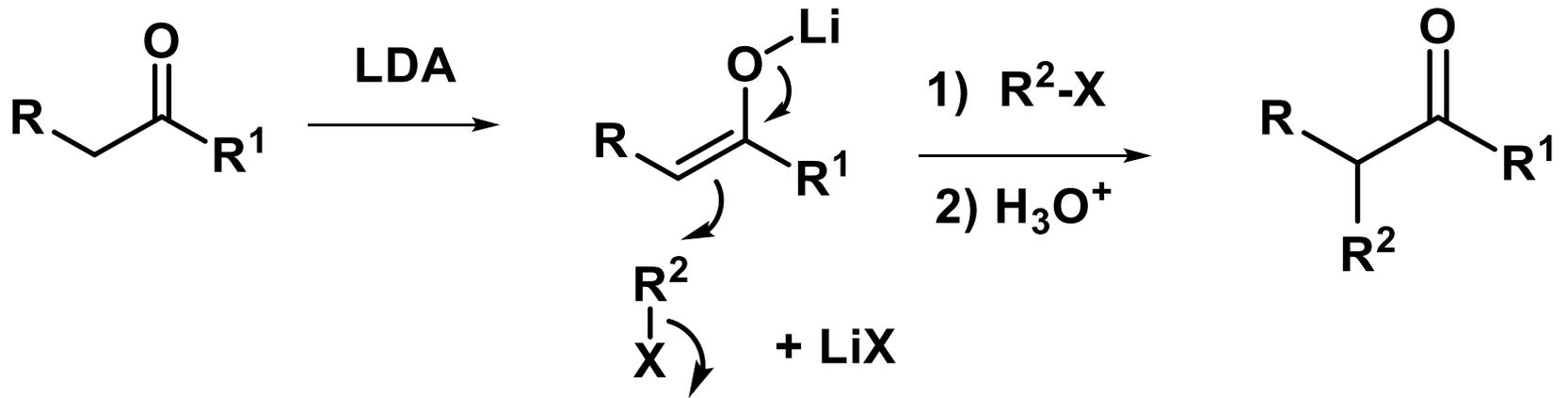


Come ottenere l'enantiomero opposto?

1. Utilizzo degli ossazolidinoni derivati dalla (R)-fenilalanina o dalla (R)-Valina (poco conveniente economicamente)
2. Utilizzo dell'ossazolidinone derivato dalla norefedrina
3. Inversione dell'ordine di introduzione di R^1 e R^2 :



2. α -ALCHILAZIONI DI ALDEIDI E CHETONI

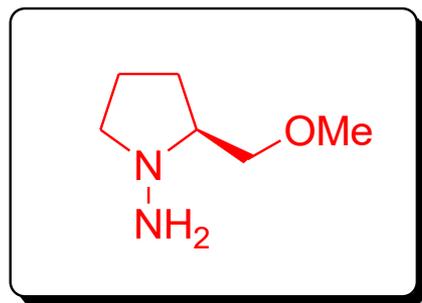


Si utilizza la presenza del C=O per formare una base di Schiff chirale

SAMP e RAMP: AUSILIARI CHIRALI DI ENDERS nelle alchilazioni enantioselettive di aldeidi e chetoni

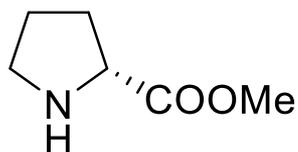


L-prolina

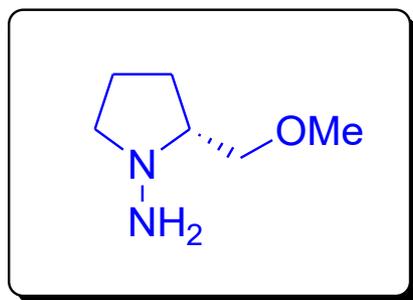


(S)-(-)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidine

SAMP



D-prolina

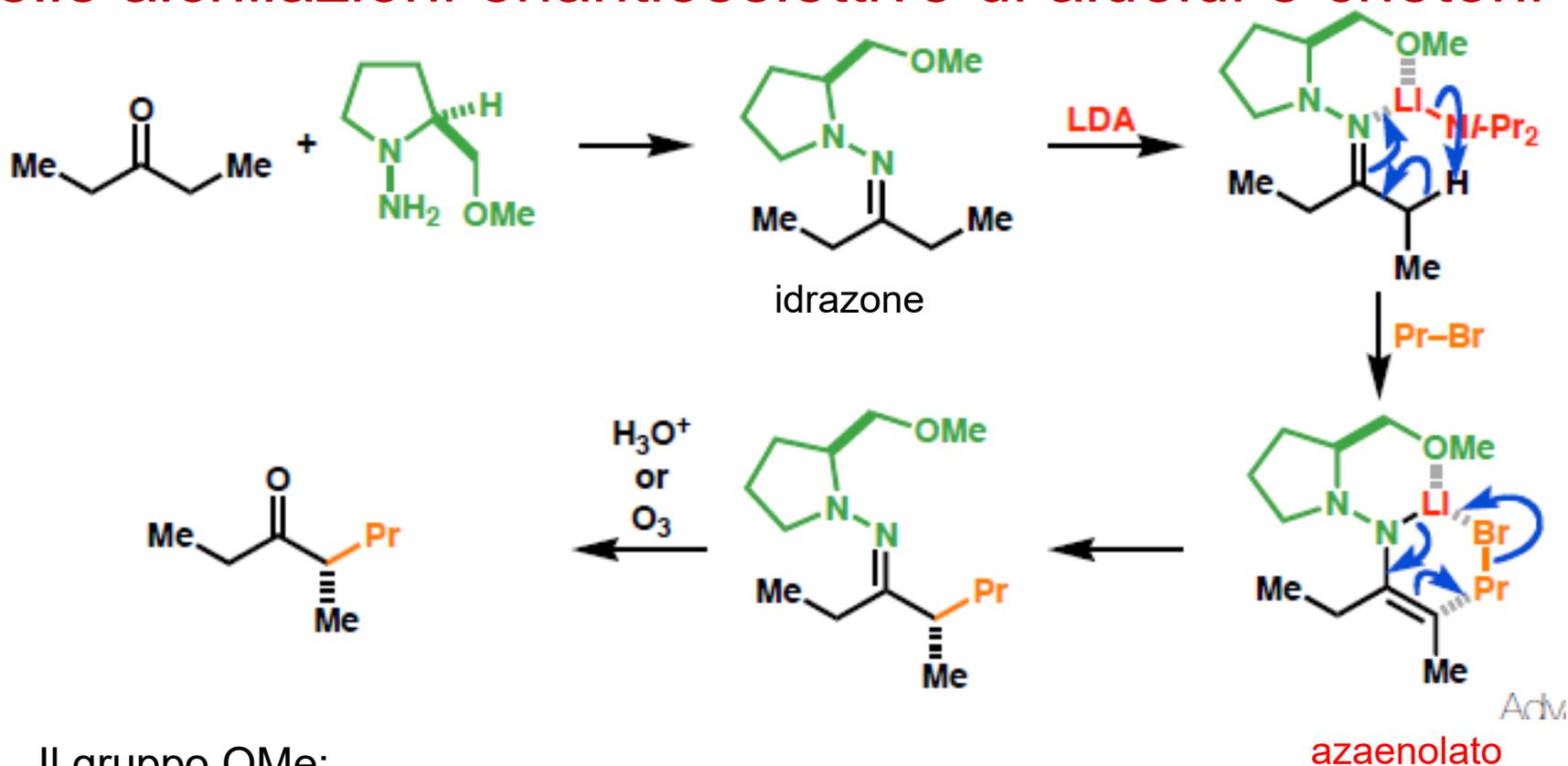


(R)-(+)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidine

RAMP

(non naturale)

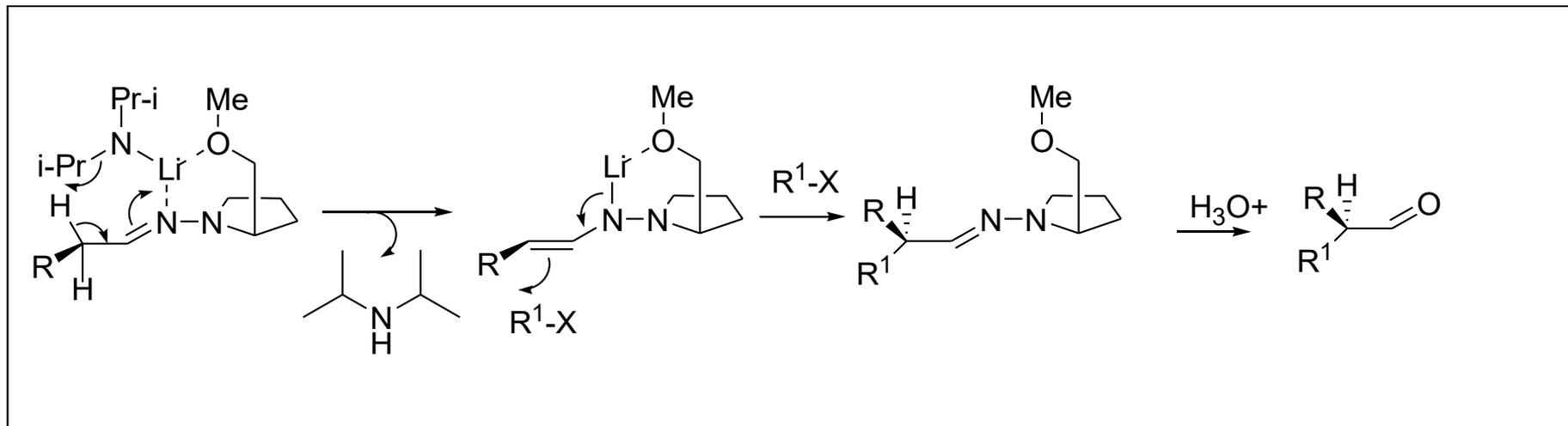
SAMP e RAMP: AUSILIARI CHIRALI DI ENDERS nelle alchilazioni enantioselettive di aldeidi e chetoni



Il gruppo OMe:

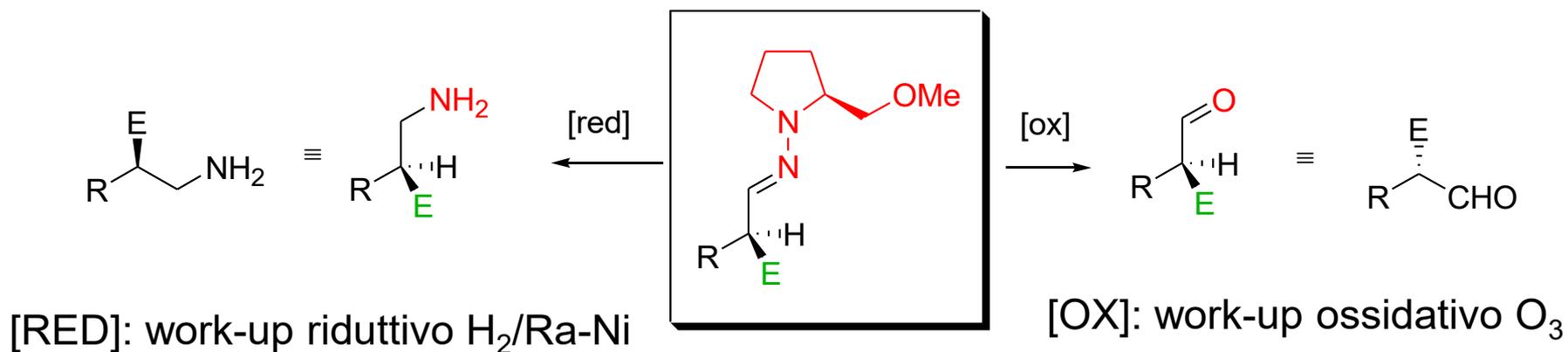
- complessa il Li favorendo la rimozione stereoselettiva di un idrogeno
- impone all'azaenolato una conformazione rigida
- induce l'attacco elettrofilo in anti al Li

SAMP e RAMP: AUSILIARI CHIRALI DI ENDERS nelle alchilazioni enantioselettive di aldeidi e chetoni



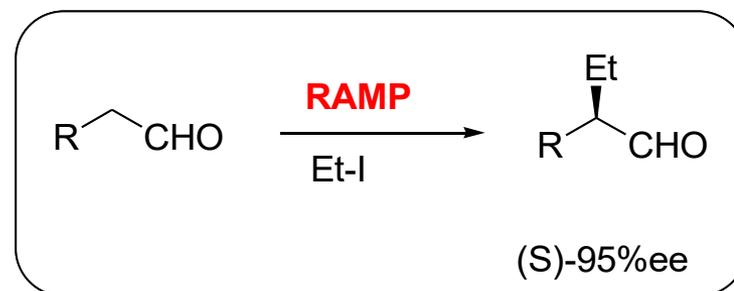
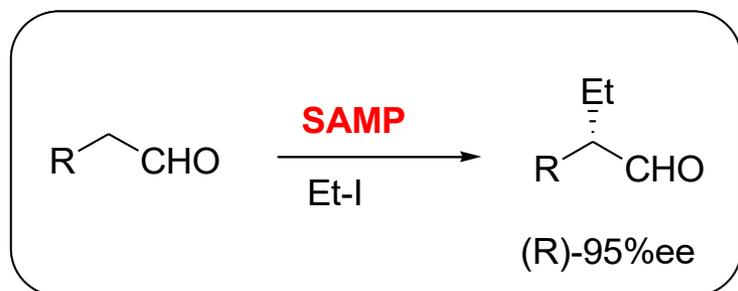
SAMP e RAMP: AUSILIARI CHIRALI DI ENDERS nelle alchilazioni enantioselettive di aldeidi e chetoni

RIMOZIONE DELL'AUSILIARIO CHIRALE



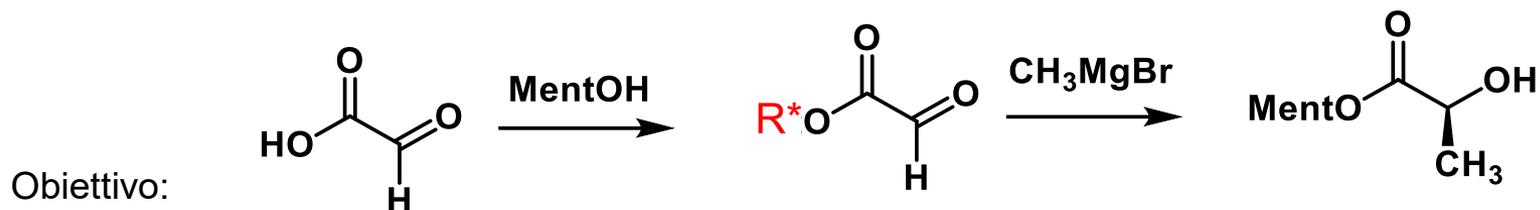
SAMP e RAMP: AUSILIARI CHIRALI DI ENDERS nelle alchilazioni enantioselettive di aldeidi e chetoni

Esempi:



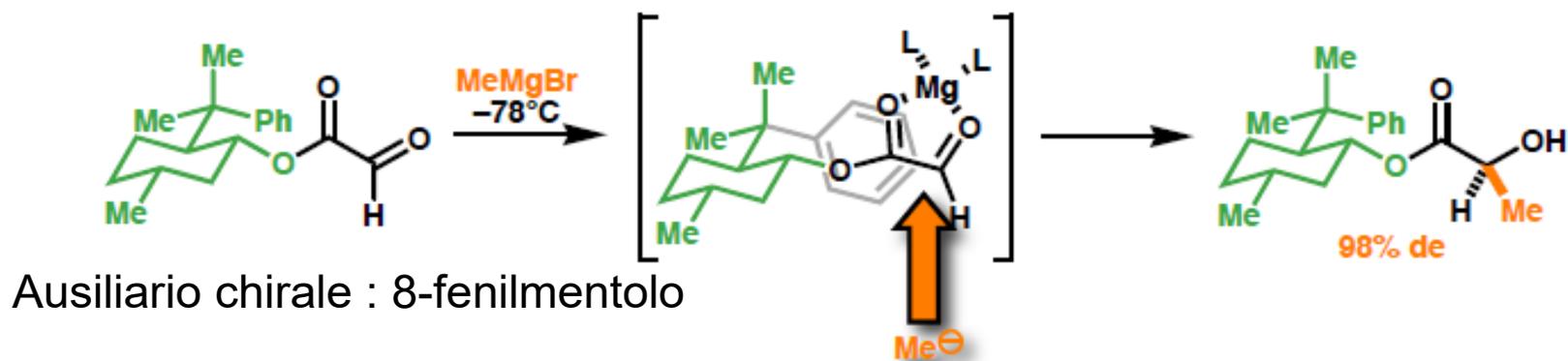
3. ADDIZIONI NUCLEOFILE AL CARBONILE

3. ADDIZIONI NUCLEOFILE A COMPOSTI CARBONILICI CON AUSILIARI CHIRALI

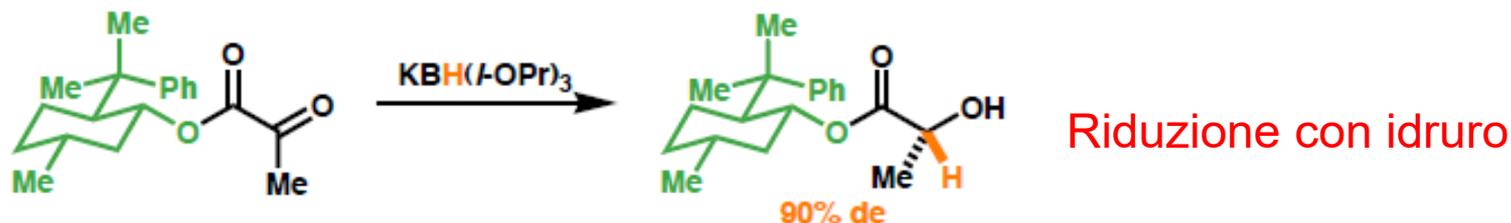


Acido gliossilico

Estere dell'acido
con un ausiliario
chirale R*



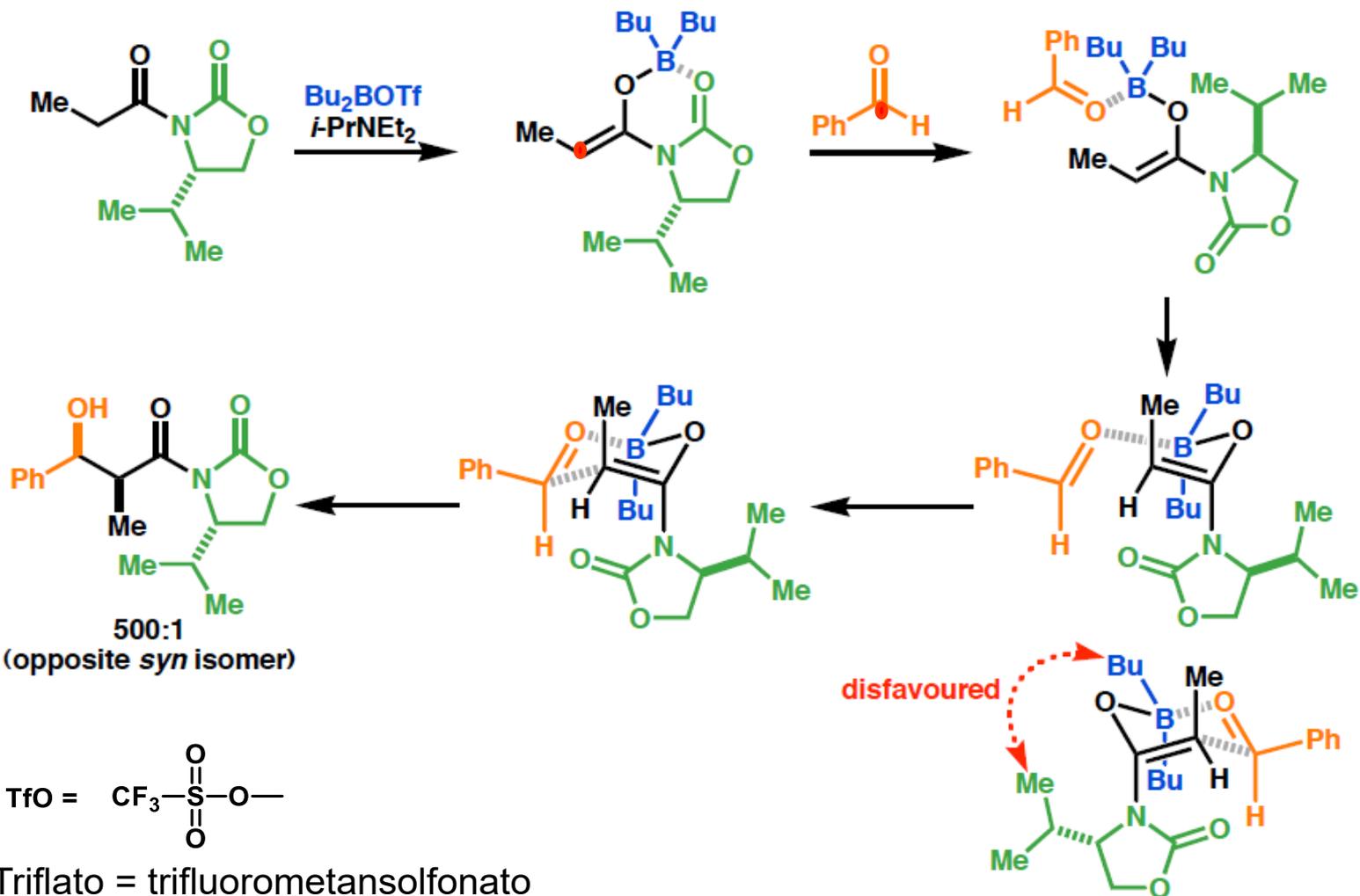
Ausiliario chirale : 8-fenilmentolo



La diastereoselettività è minore nel secondo caso perché H- è più piccolo

4. REAZIONI ALDOLICHE

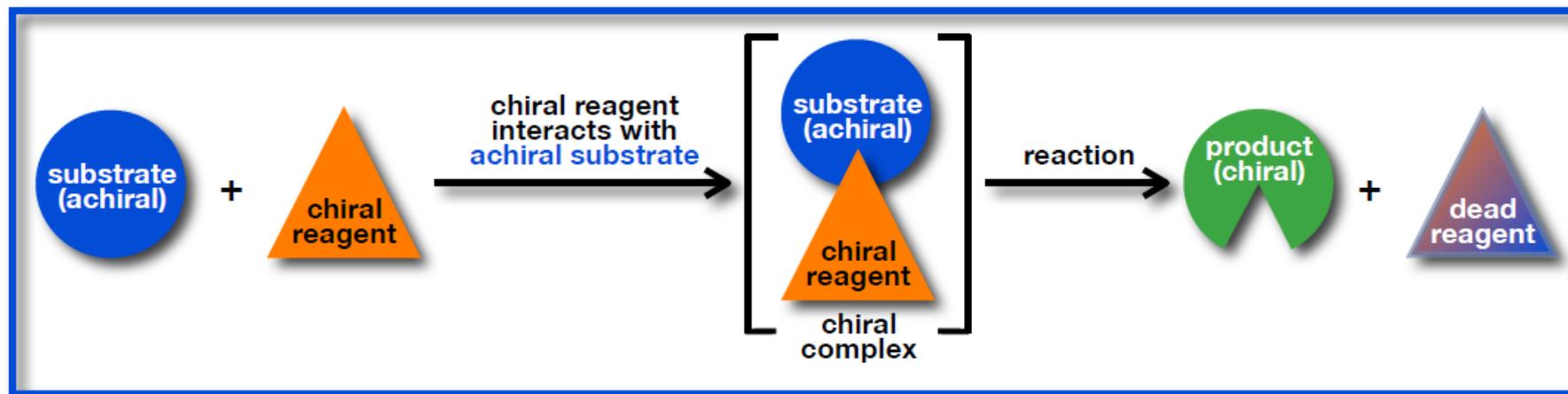
4. OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE REAZIONI ALDOLICHE



SINTESI ASIMMETRICA-2

TRASFERIMENTO DI CHIRALITA'
DAL REAGENTE O DAL
CATALIZZATORE A UNA
MOLECOLOLA ACHIRALE

REAGENTI CHIRALI



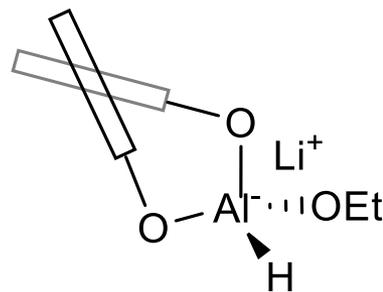
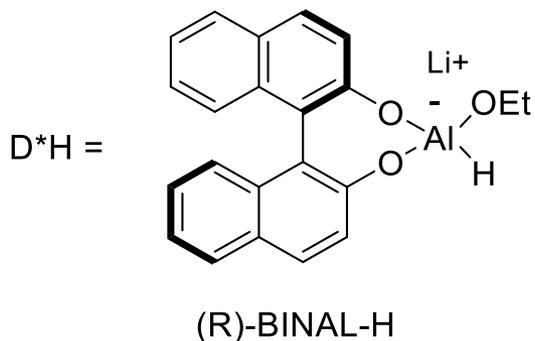
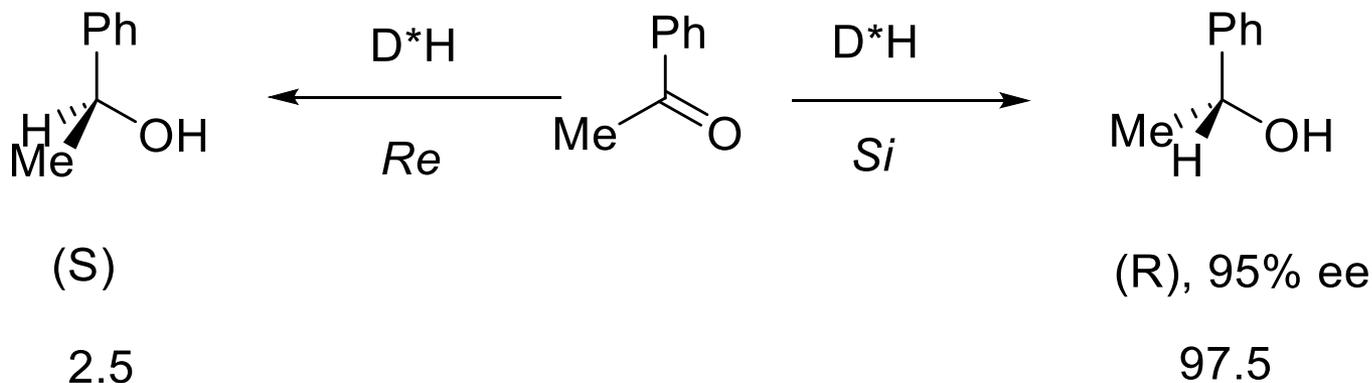
Vantaggi: non sono richiesti gli stadi di legame e rimozione con il substrato
Spesso operano in condizioni più blande e danno stereoselettività migliori

Svantaggi: più costosi, talvolta work up complicati, si devono usare in quantità stechiometrica

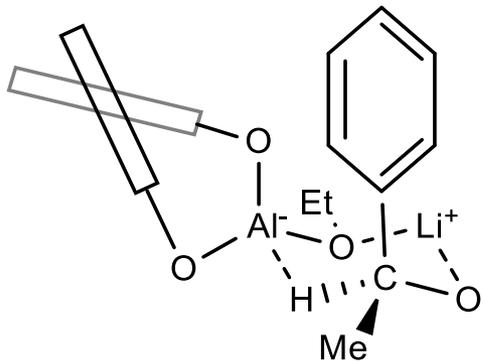
Centro chirale generato da un substrato achirale + REAGENTE CHIRALE.

RIDUZIONE ASIMMETRICA DI CHETONI PROCHIRALI

1-Con idruri chirali

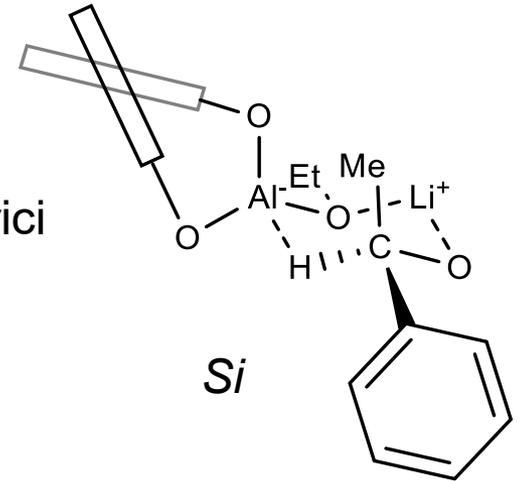


SELETTIVITA' ENANTIOFACCIALE



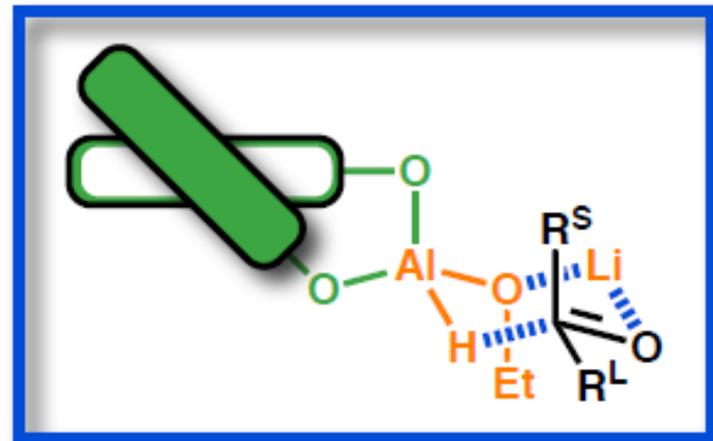
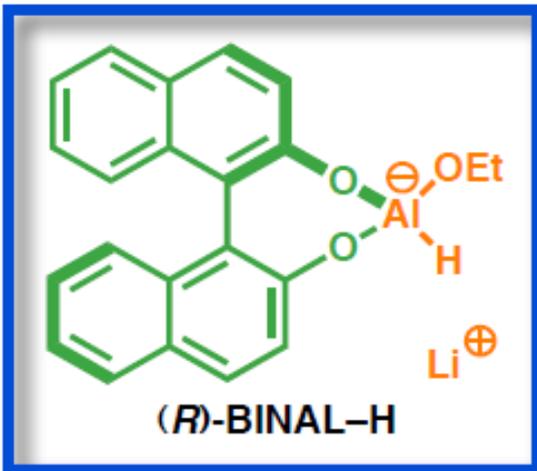
Re

Stati di transizione diastereoisomerici



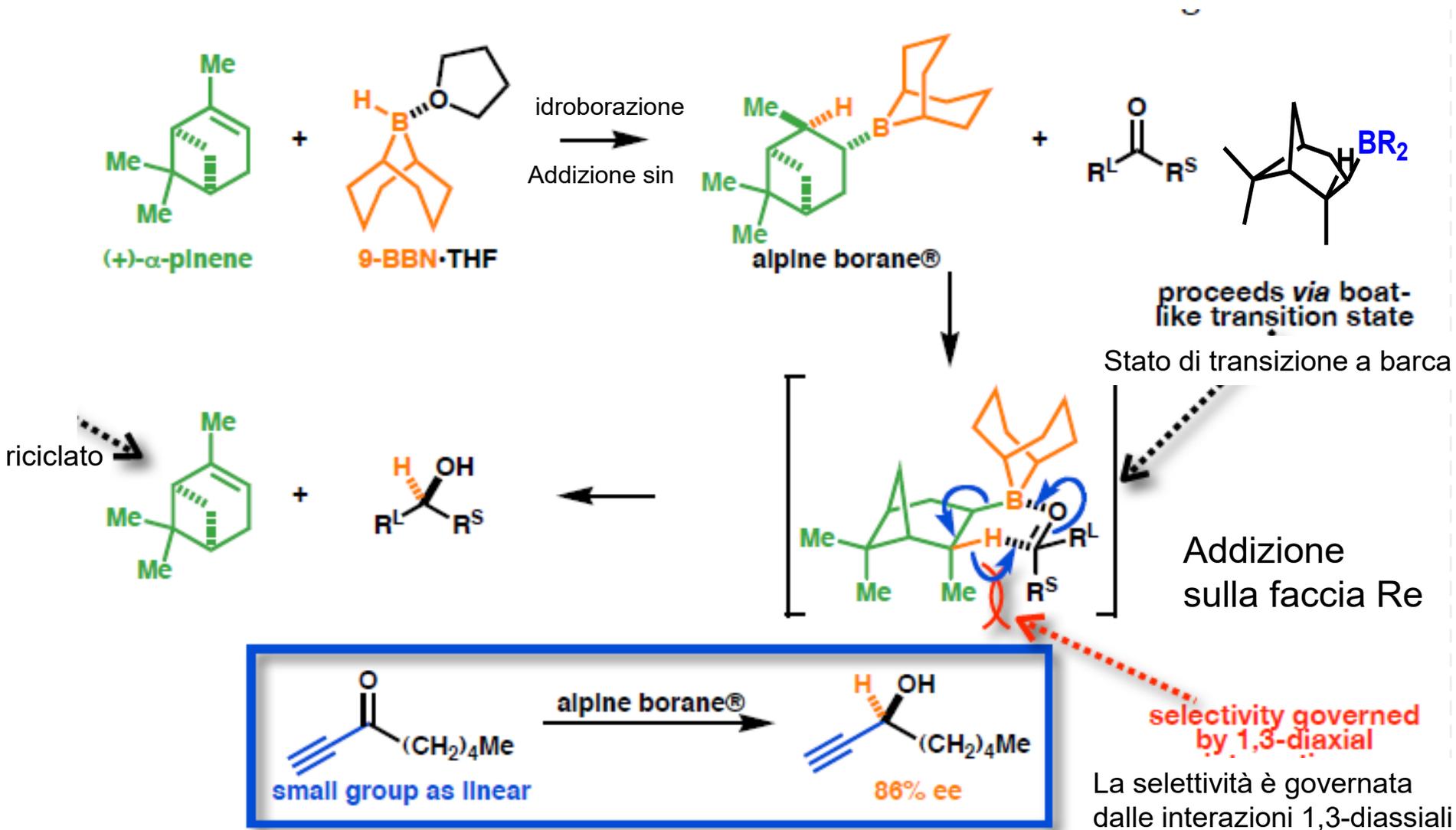
Si

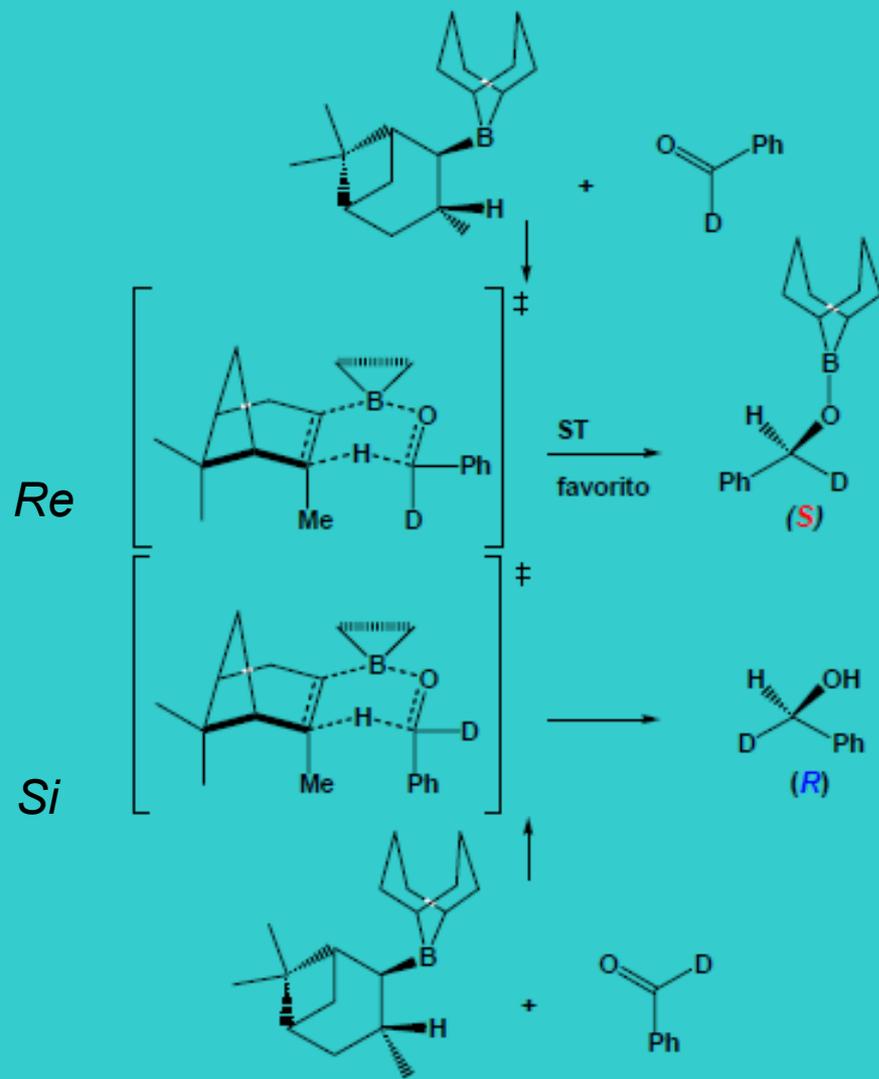
IL BINAL-H è un agente riducente basato sul binaftolo e sul LiAlH_4 ; la selettività deriva da uno stato di transizione a 6 termini; Il sostituito LARGE (R^{L}) si trova in posizione pseudo equatoriale e quello SMALL (R^{S}) adotta la posizione pseudo assiale per minimizzare le Interazioni 1,3-diassiali



RIDUZIONE ASIMMETRICA DI CHETONI PROCHIRALI

2-Con borani chirali





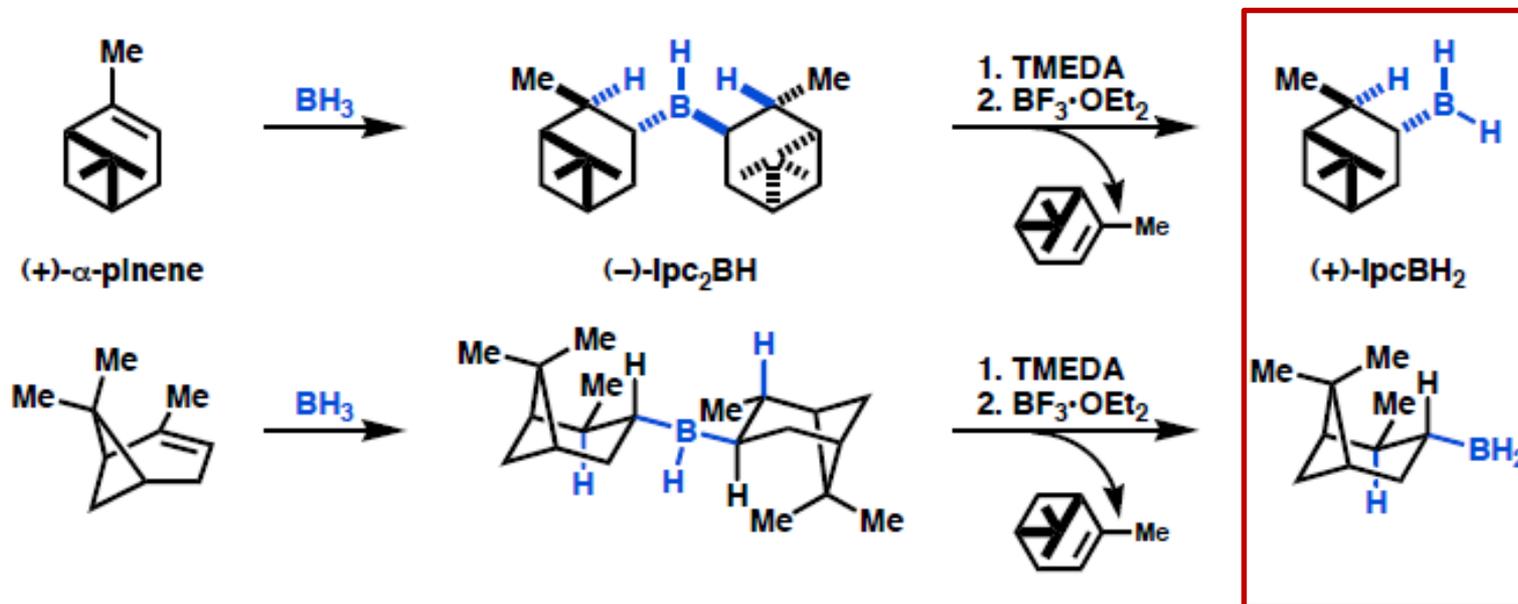
IDROBORAZIONE-OSSIDAZIONE DI ALCHENI



STEREOCHIMICA RELATIVA: SIN ADDIZIONE

2. IDROBORAZIONE-OSSIDAZIONE

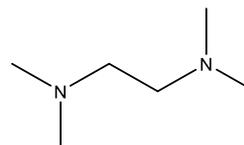
Reagenti chirali: borani enantiomericamente puri



MONOISOCANFENILBORANO (+)-IpcBH₂

E DIISOCANFENILBORANO (-)-Ipc₂BH (DI-PINANILBORANO)

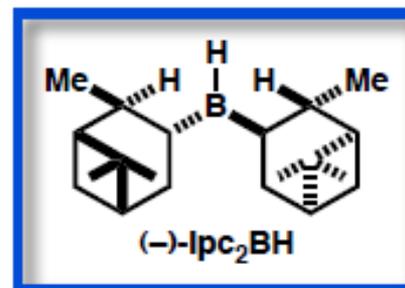
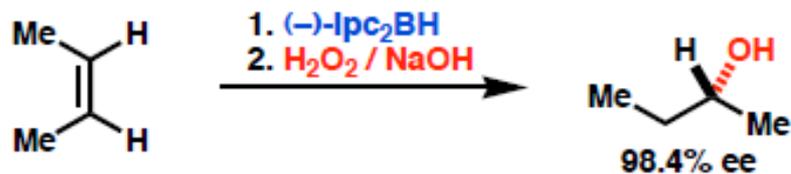
TMEDA = tetrametiletilendiammina



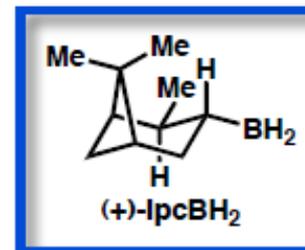
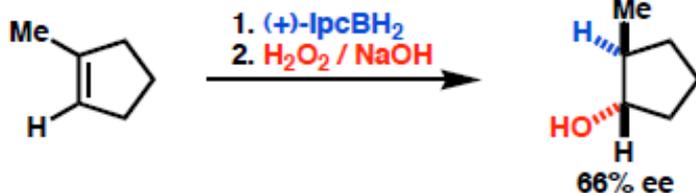
2. IDROBORAZIONE-OSSIDAZIONE

STEREOCHIMICA ASSOLUTA
CONTROLLO DEL REAGENTE ASIMMETRICO

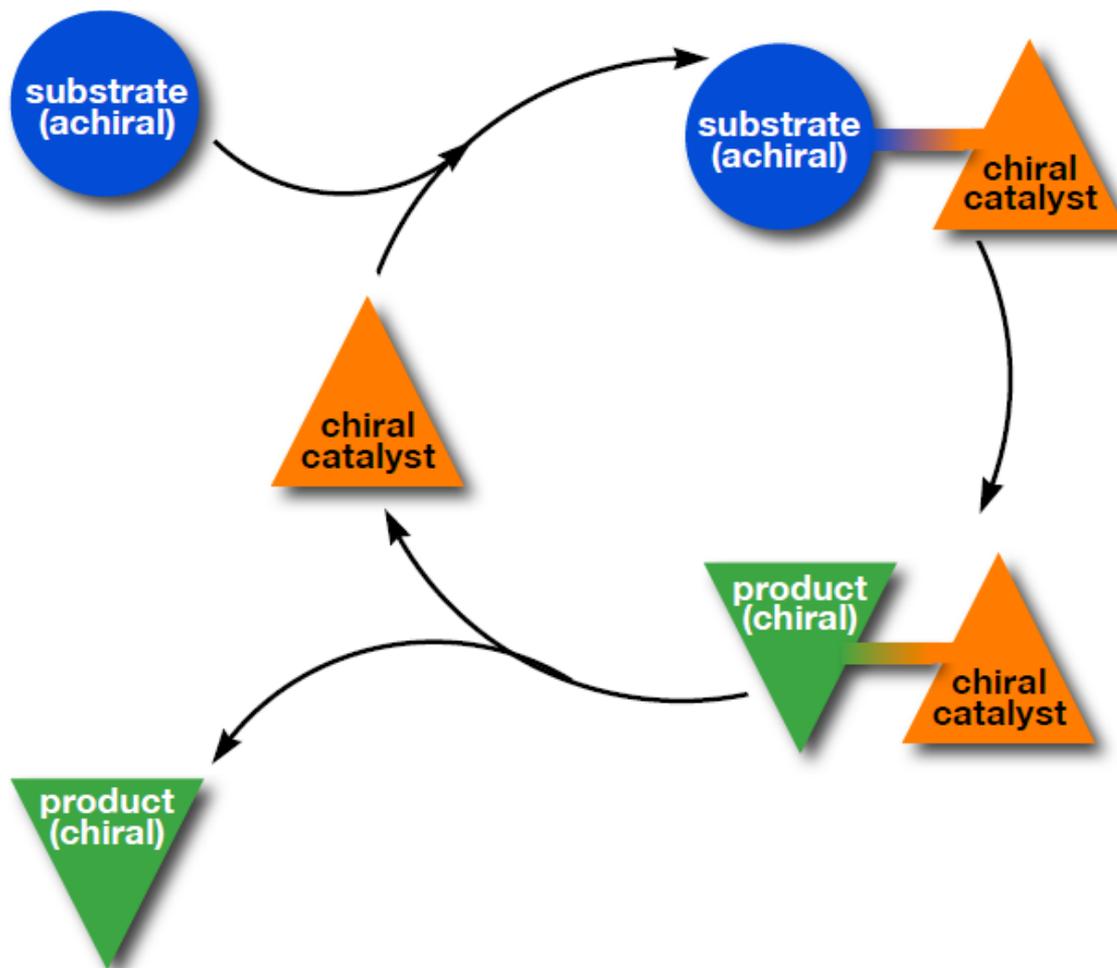
Con alcheni cis



Con alcheni trans e/o con alcheni trisostituiti



CATALIZZATORI CHIRALI



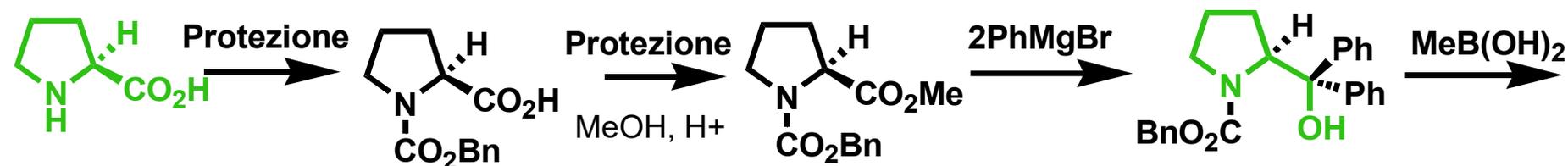
Catalisi asimmetrica: un reagente enantiomericamente puro accelera una reazione (senza essere trasformato) generando milioni di molecole chirali

RIDUZIONE ASIMMETRICA CATALITICA DI CHETONI PROCHIRALI

1. RIDUZIONE CON BORANO

CBS: Corey, Bakshi, Shibita

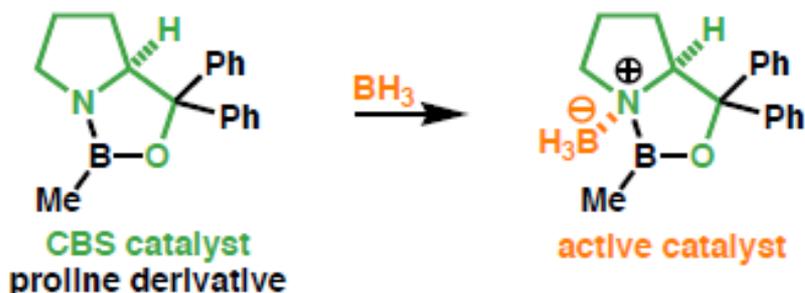
Complessi CBS: borano-ossoazaborolidine



L-prolina

Bn = Benzile = -CH₂Ph

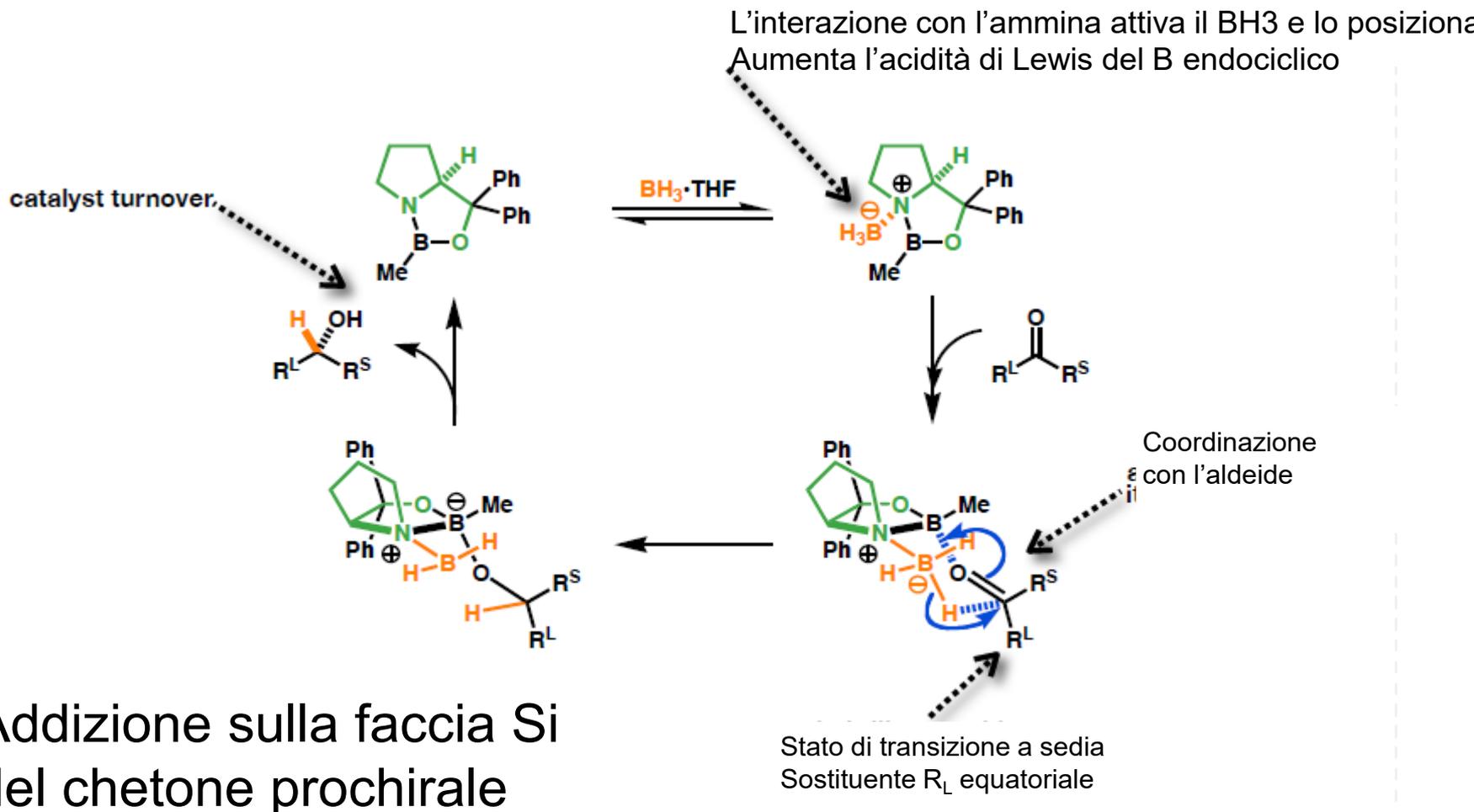
MeB(OH)₂
Acido metilboronico



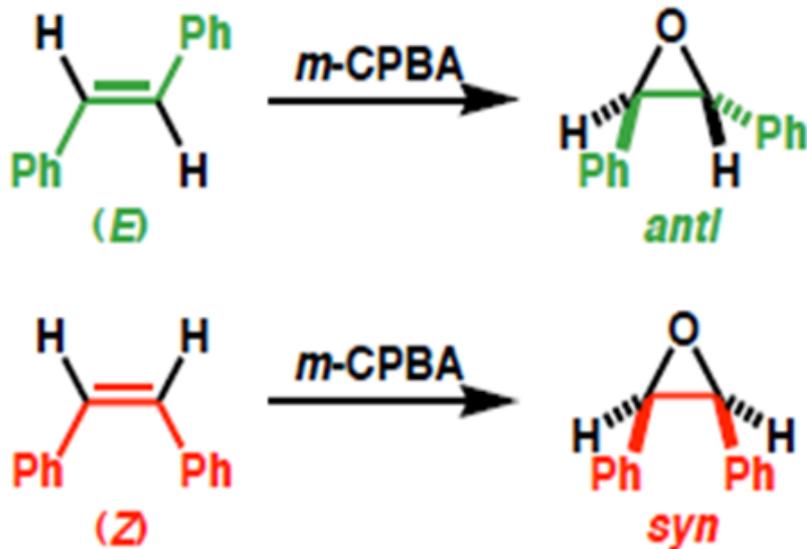
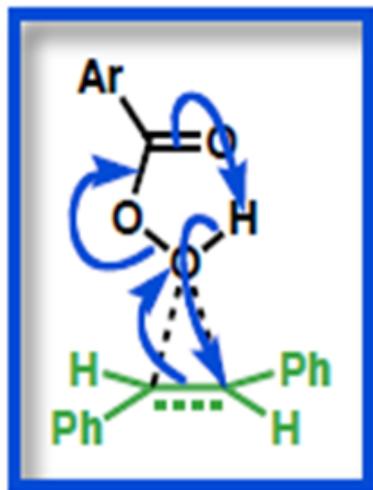
RIDUZIONE ASIMMETRICA CATALITICA DI CHETONI PROCHIRALI

1. RIDUZIONE CON BORANO

Complessi CBS: borano-ossoazaborolidine



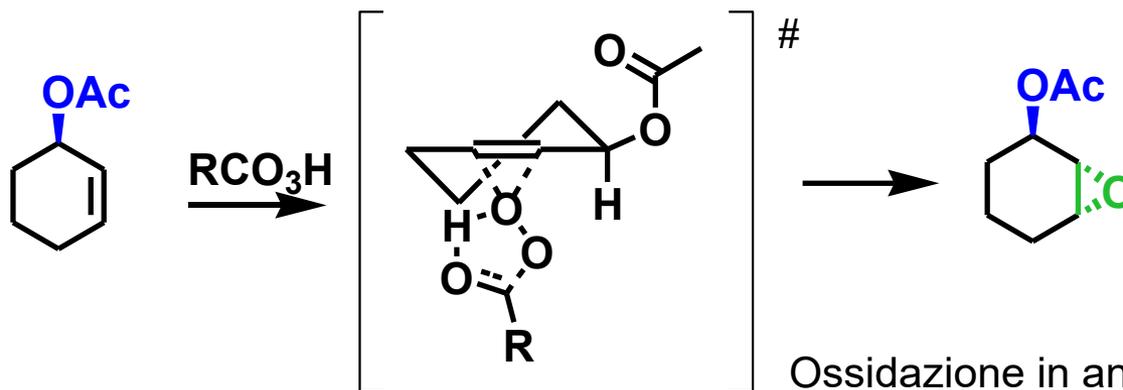
EPOSSIDAZIONE



Reazione diastereospecifica

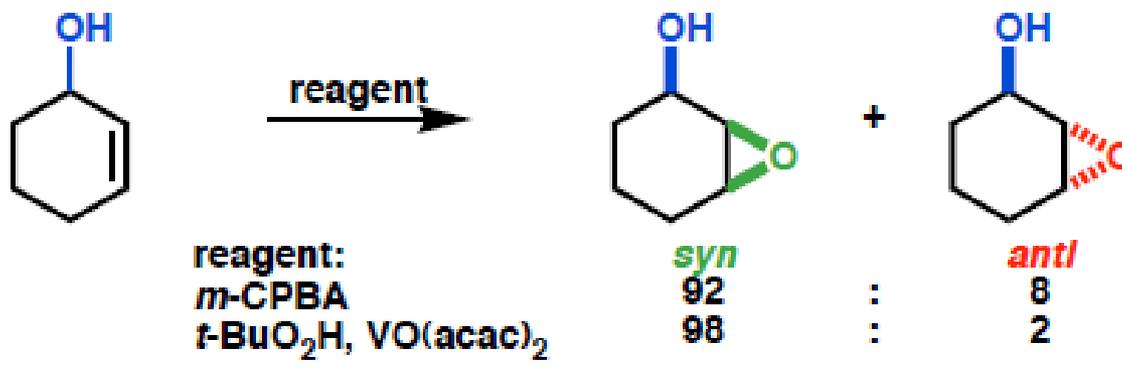
EPOSSIDAZIONI DIASTEREOSELETTIVE

CONFRONTO:

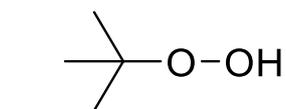


Ossidazione in anti al sostituito sulla faccia meno ingombra

Con **ALCOLI ALLILICI** :

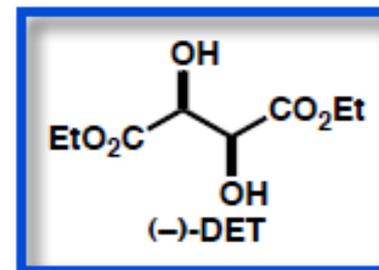
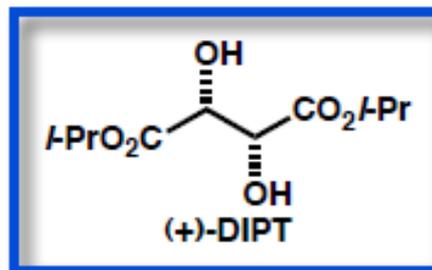
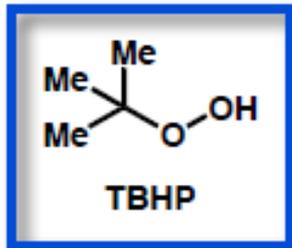
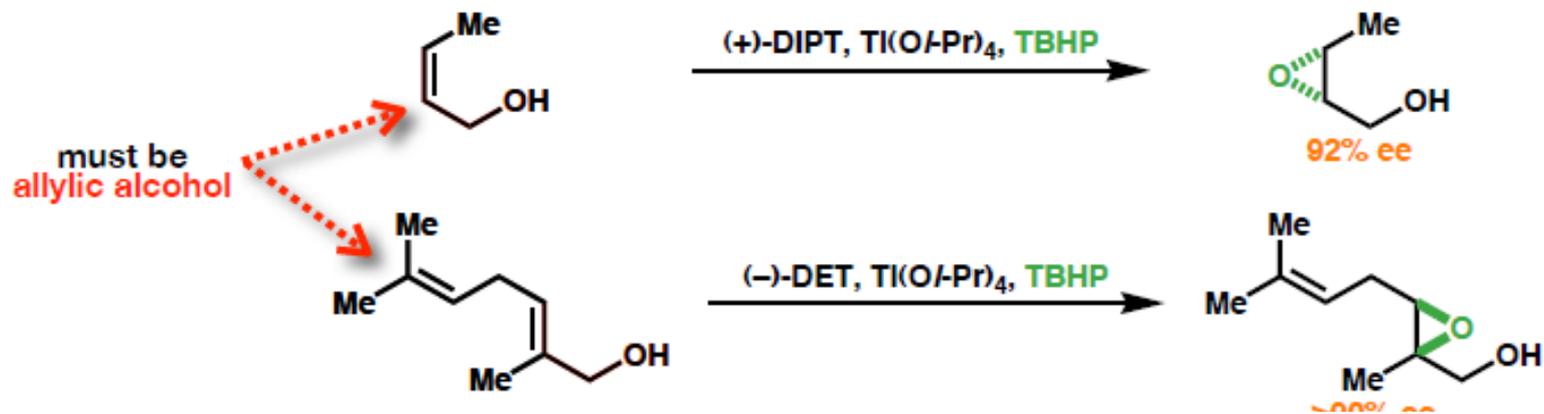


Ossidazione in sin al sostituito sulla faccia meno ingombra



t-BuO₂H: terbutil idroperossido

EPOSSIDAZIONE ASIMMETRICA DI SHARPLESS DI ALCOLI ALLILICI



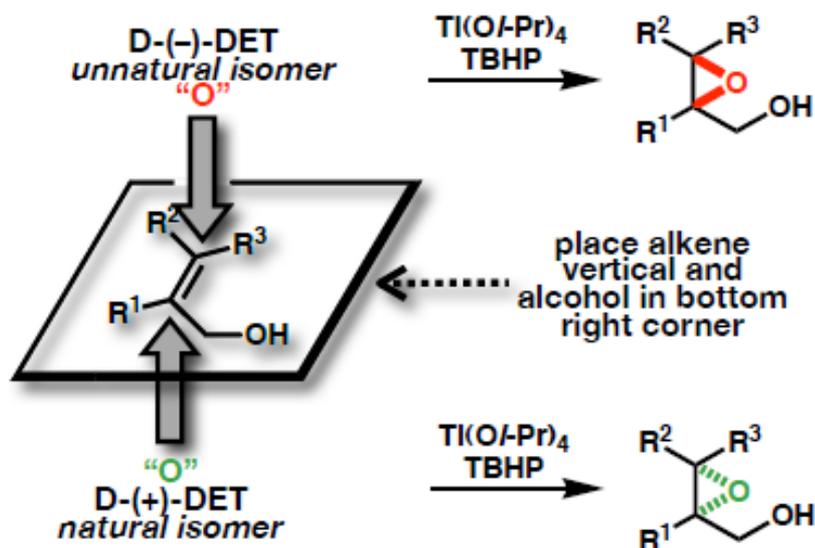
t-BuO₂H: terbutil idroperossido

Diisopropiltartrato

Dietiltartrato

EPOSSIDAZIONE ASIMMETRICA DI SHARPLESS

DECORSO STEREOCHIMICO ALTAMENTE PREVEDIBILE



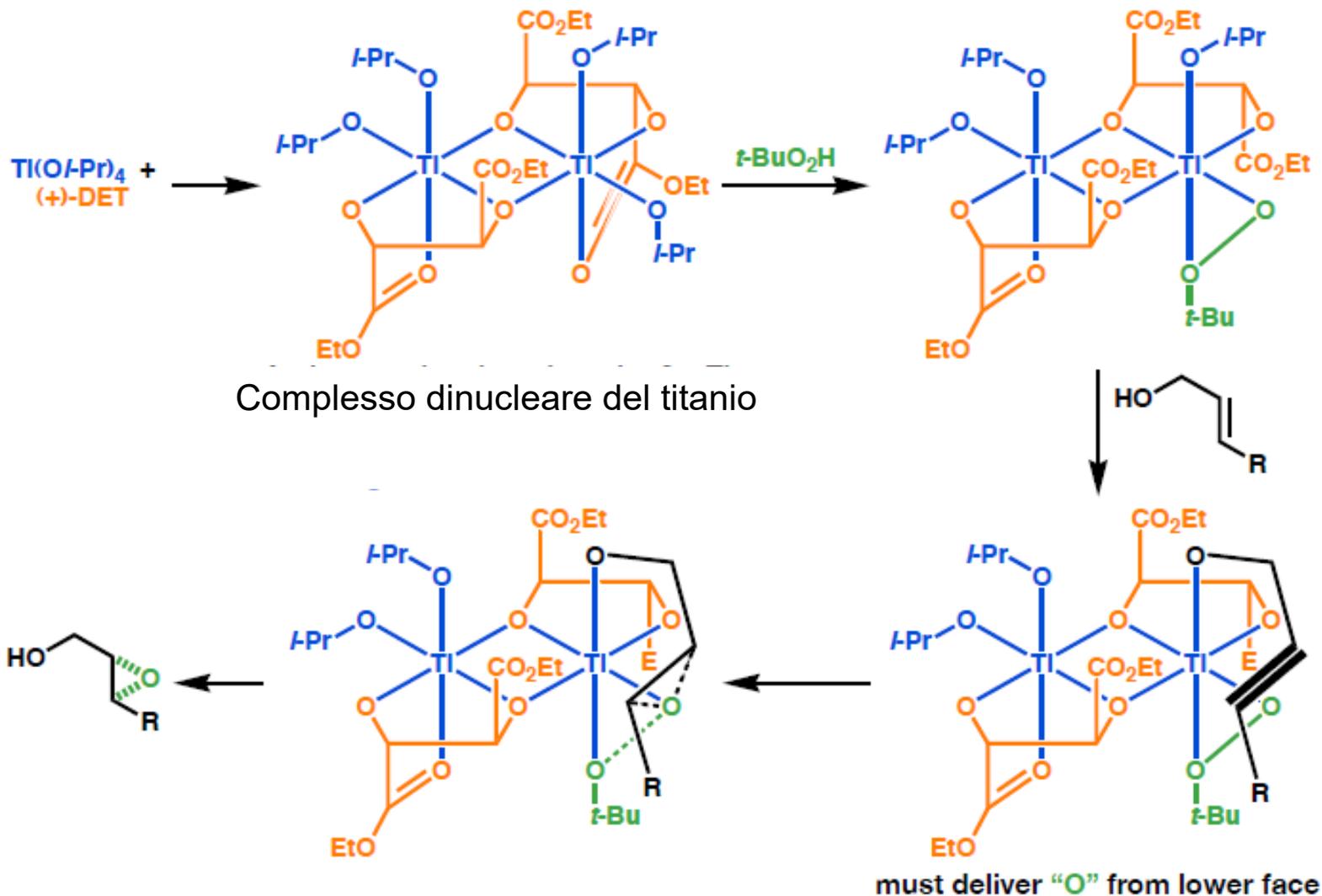
if you want "O" on top its
on your kNuckles so you
use Negative (-)-DET



using your left hand,
the index finger is
the alkene and your
thumb the alcohol

if you want "O" on top its
on your Palm so you use
Positive (+)-DET

EPOSSIDAZIONE ASIMMETRICA DI SHARPLESS



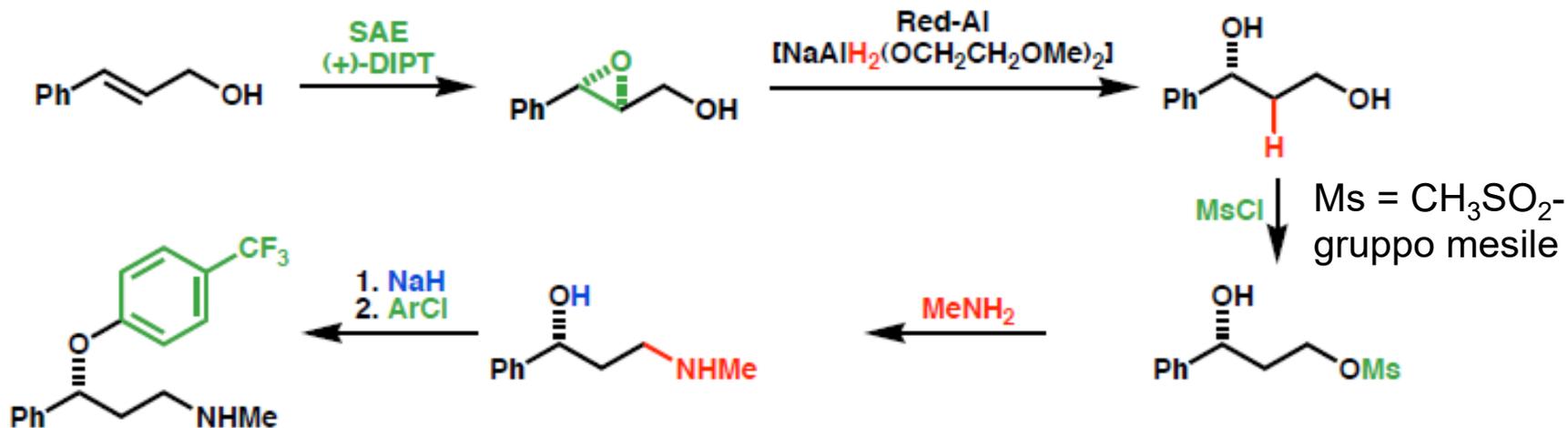
EPOSSIDAZIONE ASIMMETRICA DI SHARPLESS



Attivazione
del perossido

Rilascio dell'ossigeno
Su una sola faccia del $C=C$

APPLICAZIONE DELL'EPOSSIDAZIONE DI SHARPLESS

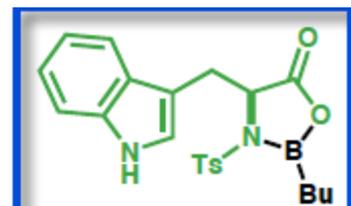


Fluoxetina
antidepressivo

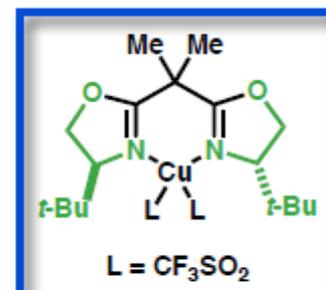
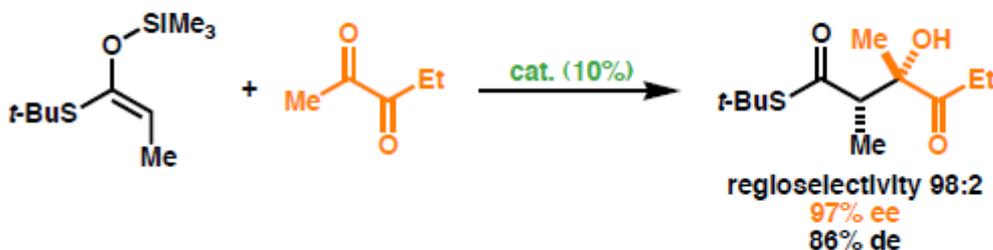
REAZIONI ALDOLICHE CON CATALIZZATORI CHIRALI

REAZIONE ALDOLICA DI MUKAIYAMA

E' la reazione di un sililenoletere con un aldeide
Richiede un acido di Lewis come catalizzatore

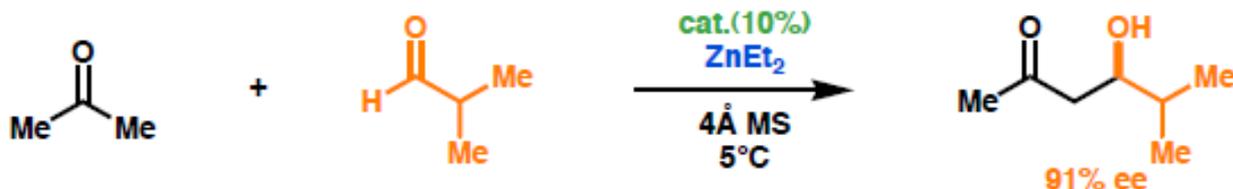


Acido di Lewis
derivato dal triptofano



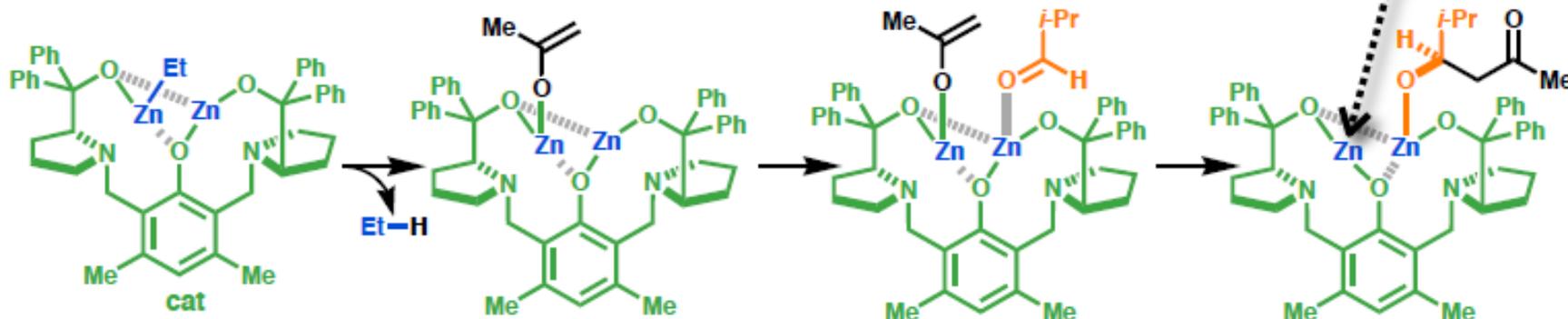
Bis-ossazolona

REAZIONI ALDOLICHE DIRETTE



acetone coordinates to zinc -- proton transfer gives product and generates the enolate

Enolato dell'acetone



Tutti gli esempi visti finora: preparazione dell'enolato prima della reazione
REAZIONE ALDOLICA DIRETTA più conveniente
Catalizzatore binucleare bifunzionale