

RISOLUZIONE* di RACEMI (o racemati)

- Enzimi (risoluzione cinetica)
- Derivatizzazioni (formazione di derivati diastereomerici)
 - Composti
 - Sali
 - Complessi
- Sintesi stereoselettiva

*significa separazione dei due enantiomeri

TIPI di CATALIZZATORI

Ricordiamo che i catalizzatori non fanno altro che abbassare l'energia dello stato di transizione (TS). Ora vedremo l'uso di enzimi per risolvere un racemo. Alla fine della lezione vedremo i catalizzatori stereoselettivi per le sintesi stereoselettive (che studieremo durante le prossime lezioni)

- ☺ Applicabilità generalmente ampia all'interno di classi di reazioni

Catalizzatori organometallici

- ☹ possono essere tossici

- ☺ Non rimane contaminazione da parte di metalli

- ☺ Biodegradabili

Catalizzatori organici

- ☹ Applicabilità ristretta a poche classi di reazioni

- ☺ Generalmente altamente chemo, regio, distereo- ed enantioselettivi
- ☺ Richiedono condizioni blande
- ☺ L'elevata selettività rende possibili reazioni *one-pot*
- ☺ Non sono tossici

Enzimi

- ☹ Scarsa applicabilità a sostanze diverse
- ☹ Scarsa stabilità in vitro

RISOLUZIONE* di RACEMI (o racemati)

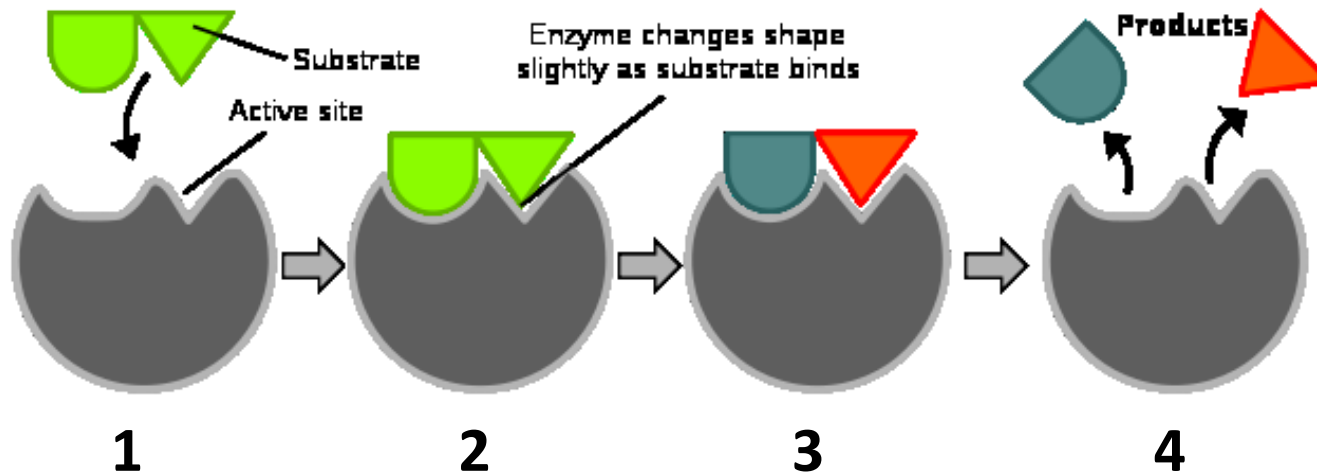
- Enzimi (risoluzione cinetica)
- Derivatizzazioni (formazione di derivati diastereomerici)
 - Composti
 - Sali
 - Complessi
- Sintesi stereoselettiva

*significa separazione dei due enantiomeri

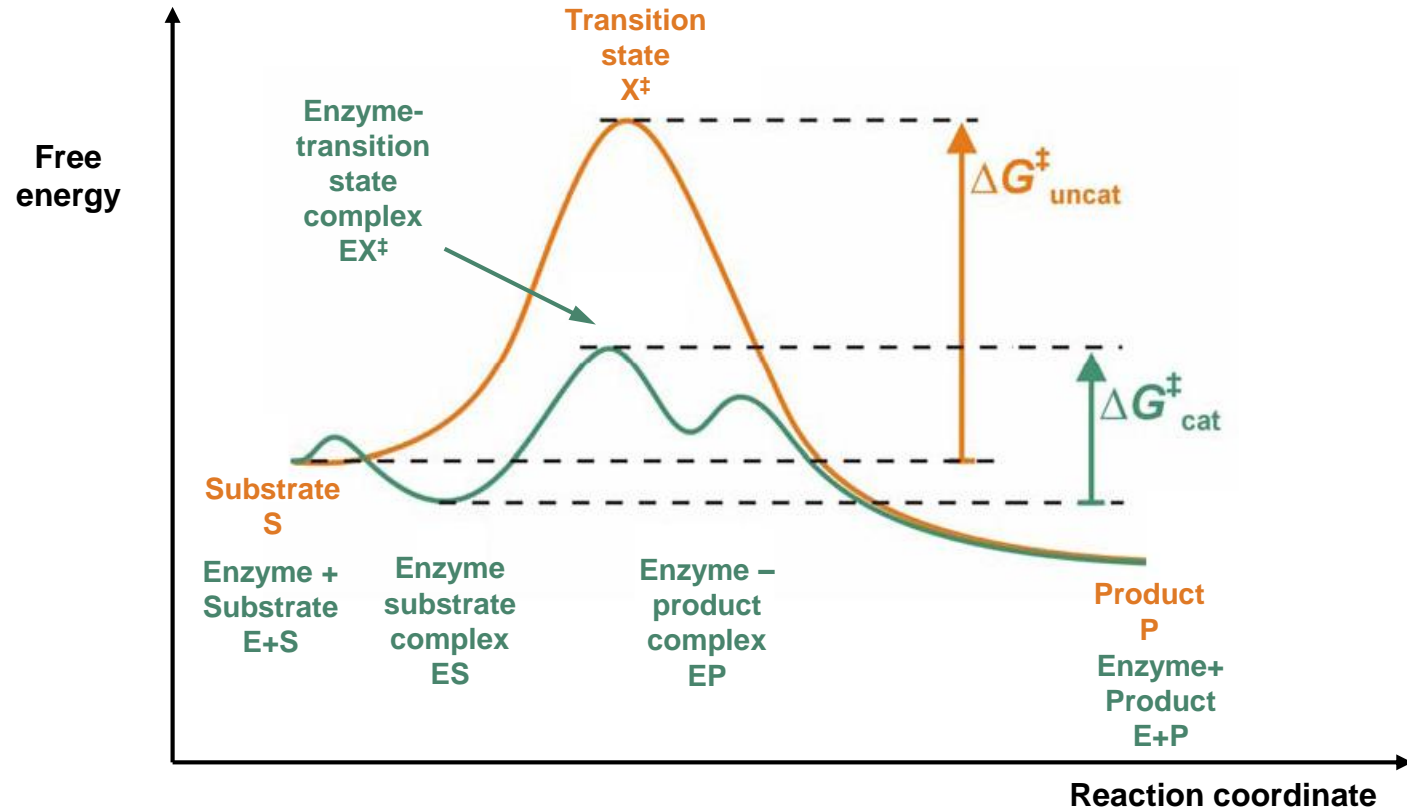
ENZIMI

Il modello classico prevede:

1. l'avvicinamento del substrato al sito attivo
2. la formazione del complesso enzima-substrato
3. la trasformazione del substrato nei prodotti
4. la loro dissociazione dall'enzima

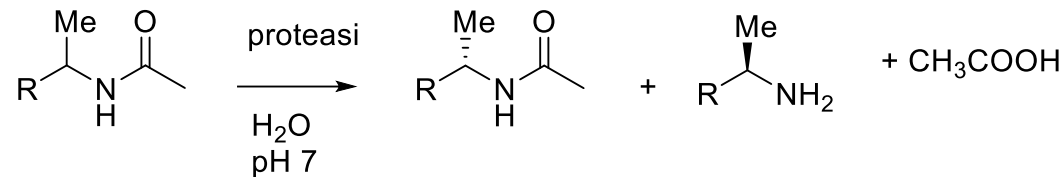


ENZIMI

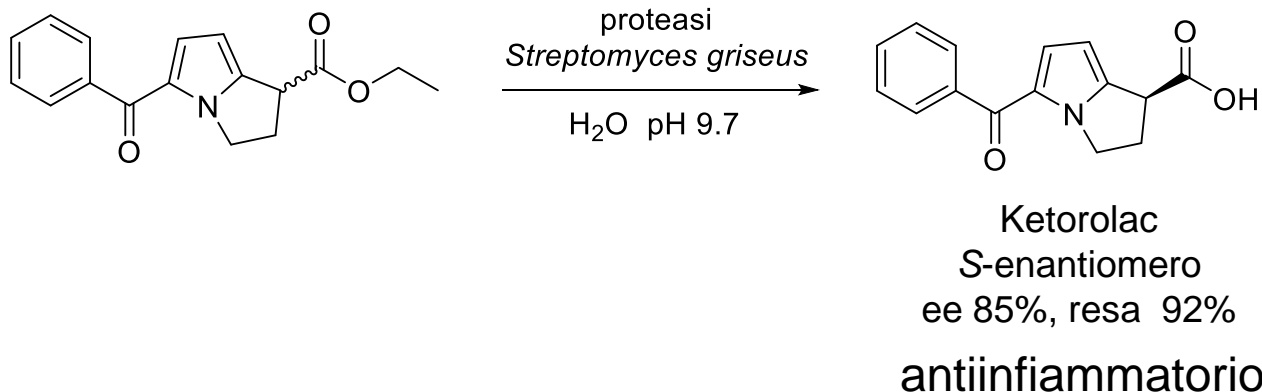


ENZIMI

L'uso di un enzima per risolvere un racemo si chiama **DERACEMIZZAZIONE** ed è una **RISOLUZIONE CINETICA** (detta così perché in realtà 1 enantiomero reagisce velocemente, mentre l'altro molto lentamente). In condizioni ottimali, l'enzima riconosce la chiralità del substrato e converte solo 1 enantiomero nel prodotto. Ad es. idrolisi di ammidi chirali:



Es. di un composto bioattivo:



ENZIMI

Svantaggi:

1. Massima resa del 50%
2. Separazione del prodotto dal substrato è necessaria
3. ee dei prodotti può non essere ottimale

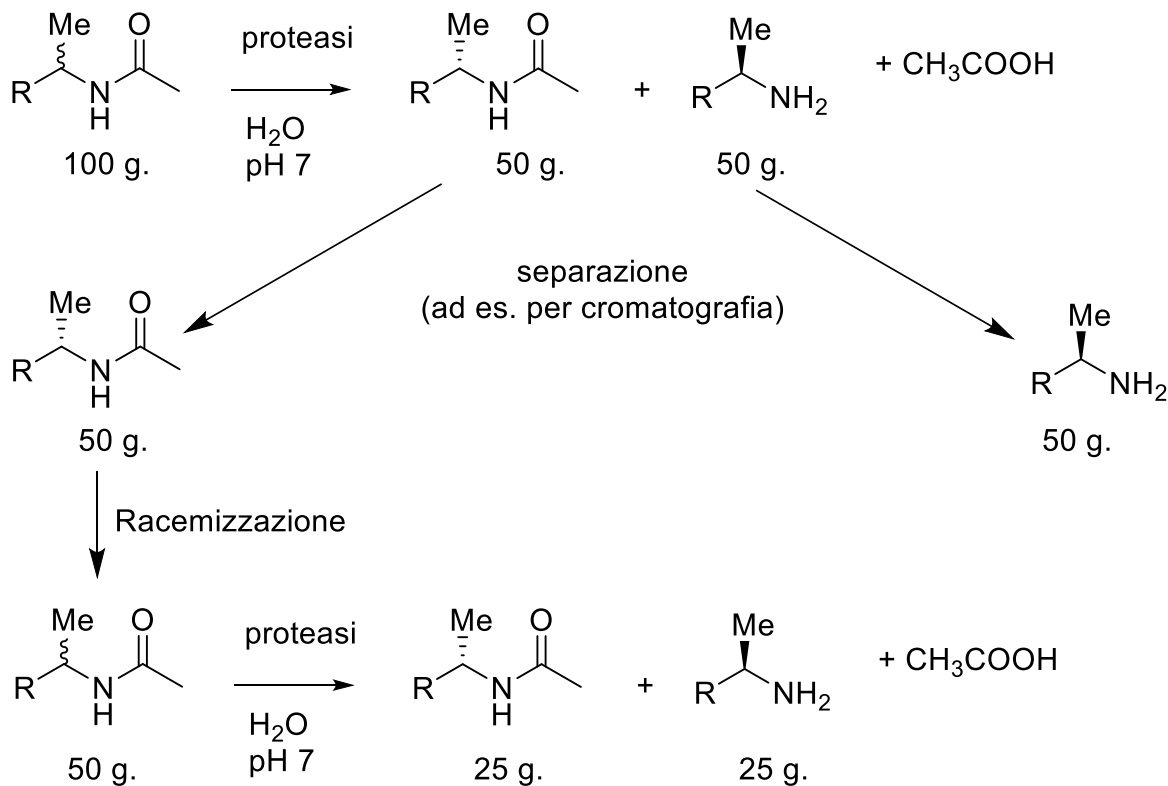


possibili soluzioni

Risoluzione ripetuta
Inversione *in-situ*
Risoluzione dinamica

ENZIMI + RISOLUZIONE RIPETUTA

Il prodotto viene separato dal reagente, il quale viene racemizzato e poi il processo viene ripetuto. Ad es.:

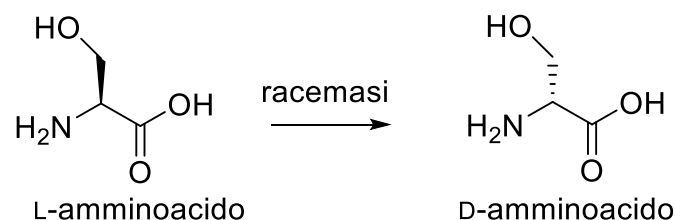


Continuo a ripetere gli stessi passaggi finchè ottengo abbastanza prodotto. Dopo 2 cicli ho una resa teorica del 75%, dopo 4 cicli oltre il 90%.

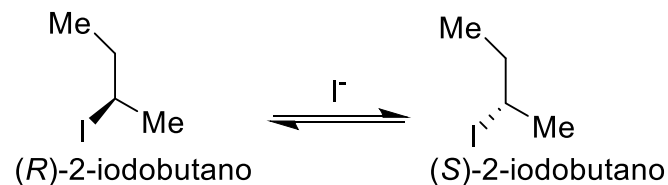
ENZIMI + RISOLUZIONE RIPETUTA

Come si può fare la racemizzazione per effettuare la risoluzione ripetuta? Ci sono diverse possibilità, ad es.:

1. Uso di enzimi come le epimerasi o racemasi, che convertono 1 enantiomero nell'altro (ad es. l'amminoacido racemasi convertirà 1 L-amminoacido naturale nel suo enantiomero D-amminoacido)



2. Racemizzazione chimica. Ad es.

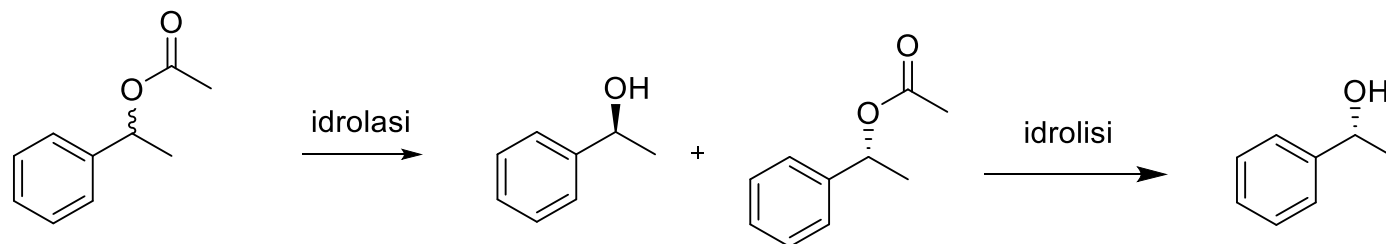


Oppure passando tramite intermedio sp^2 (ad es. ossido un alcol chirale a chetone, poi lo riduco ad alcol racemo).

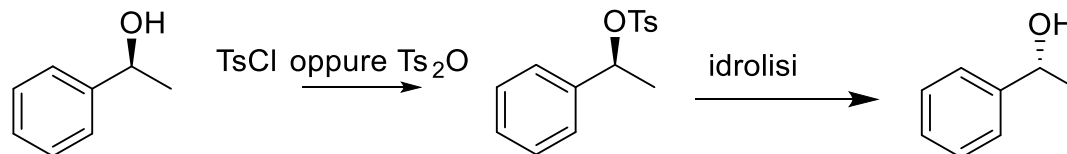
ENZIMI + INVERSIONE *in-situ*

In questo caso la reazione enzimatica è accoppiata alla inversione di stereoconfigurazione dell'enantiomero non desiderato tramite le stesse condizioni di reazione (*in-situ*). Ad es.

1. Posso avere un enzima che idrolizza solo 1 derivato acetilato (estere). L'enantiomero acetilato può essere idrolizzato con ritenzione di configurazione (NB: nell'idrolisi dell'estere, il Nü OH⁻ attacca il carbonile dell'estere)



2. Nelle stesse condizioni posso fare un'inversione di stereoconfigurazione tramite sostituzione nucleofila (NB: nell'idrolisi del tosilato, il Nü OH⁻ attacca il C e TsO⁻ è il gruppo uscente)



Per cui facendo le 2 reazioni insieme trasformo l'estere racemo nell'alcol enantiopuro.

RISOLUZIONE* di RACEMI (o racemati)

- Enzimi (risoluzione cinetica)

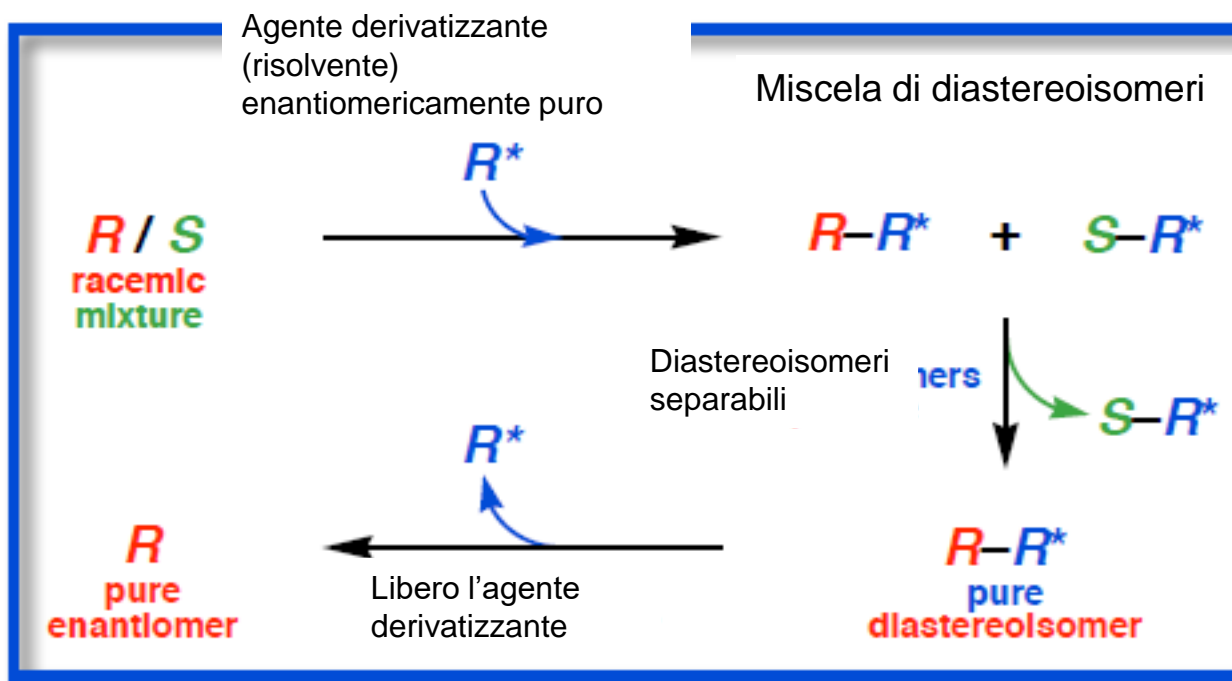
- Derivatizzazioni (formazione di derivati diastereomerici)
 - Composti
 - Sali
 - Complessi

- Sintesi stereoselettiva

*significa separazione dei due enantiomeri

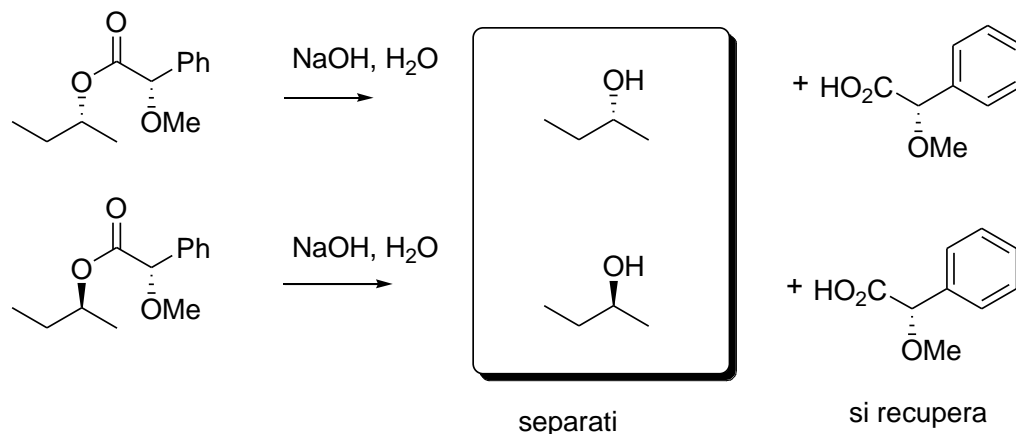
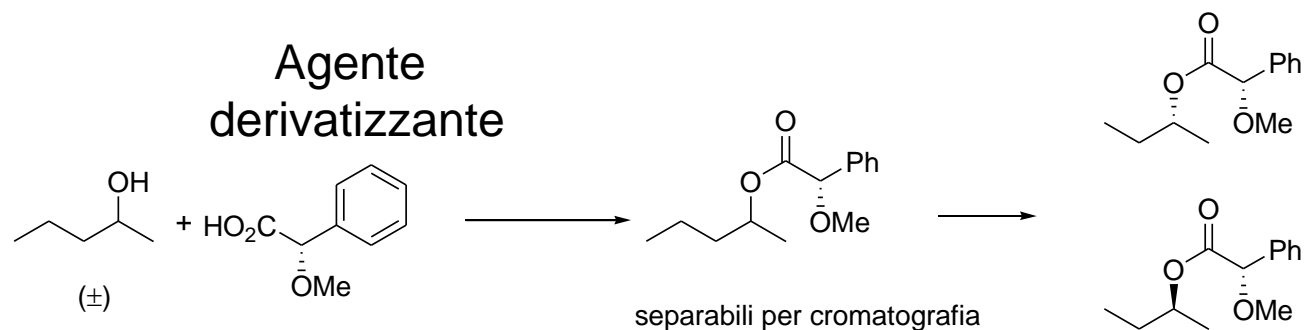
DERIVATIZZAZIONE IN COMPOSTI DIASTEREOMERICI

In questo caso per risolvere un racemo faccio reagire entrambi gli enantiomeri con un composto **CHIRALE ENANTIOPURO**, quindi ottengo 2 diastereomeri che posso separare facilmente:



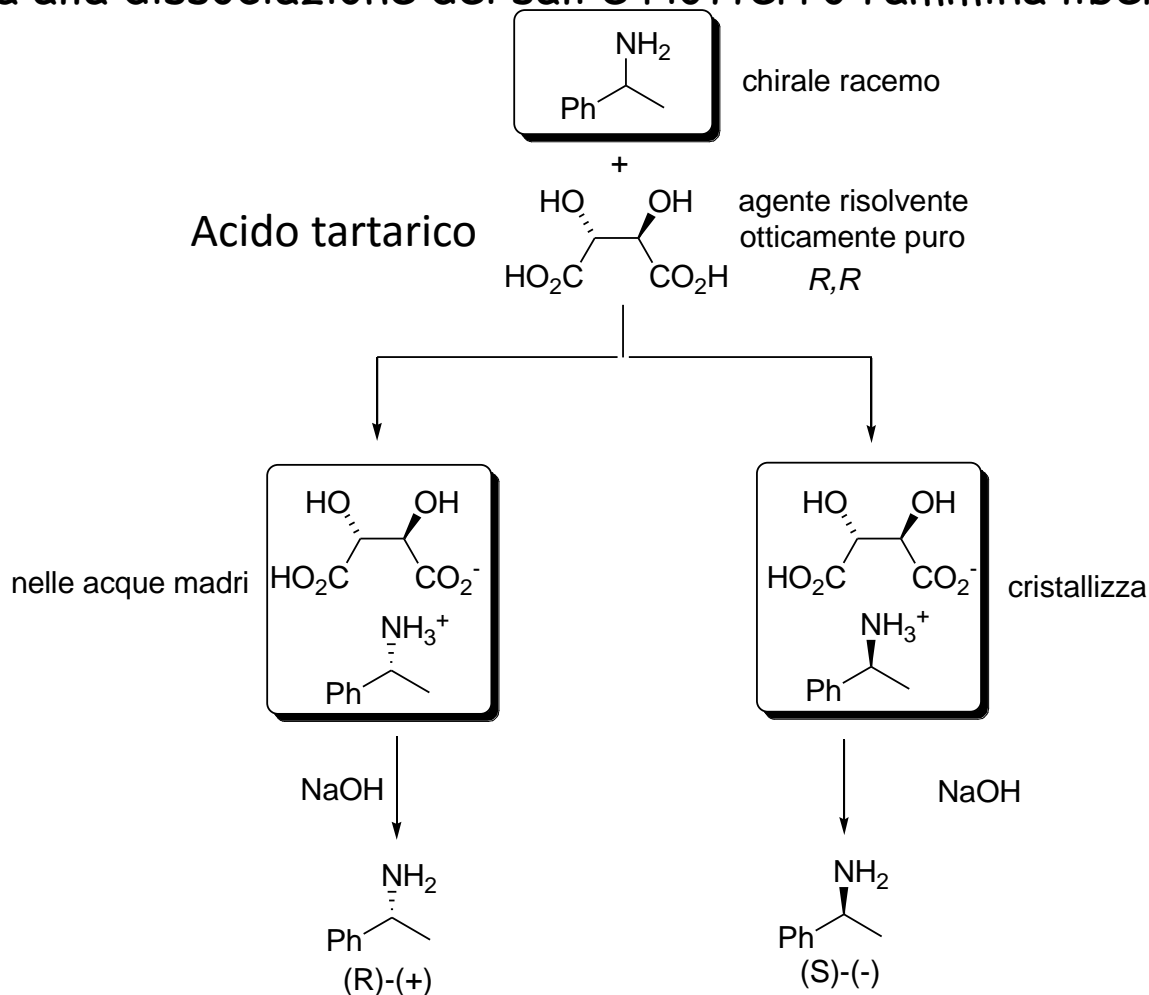
DERIVATIZZAZIONE IN COMPOSTI DIASTEREOMERICI

In questo caso per risolvere un racemo faccio reagire entrambi gli enantiomeri con un composto **CHIRALE ENANTIOPURO**, quindi ottengo 2 diastereomeri che posso separare agevolmente. Es.:



DERIVATIZZAZIONE IN SALI DIASTEREOMERICI

Ad es. se ho un racemo basico (ammina) posso fare dei sali diastereomerici con un acido chirale (ad es. ac. tartarico), che possono essere separati tra loro. Un semplice cambio di pH (in modo che l'ammina si riformi dall'ammonio) mi porterà alla dissociazione dei sali e riotterrò l'ammina libera.



DERIVATIZZAZIONE IN SALI DIASTEREOMERICI

L'acido tartarico è un composto di importanza storica. Pasteur fu il primo a risolvere un racemo (tartrato di sodio e ammonio), tramite separazione manuale dei cristalli. Pasteur nota per primo che il racemo cristallizza formando 2 tipi di cristalli speculari:

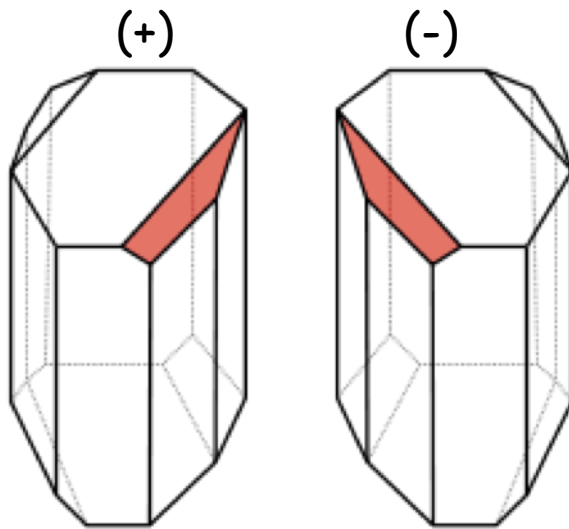


Foto riprodotta da Y. Tobe. Mendeleev Commun. 2003, 13, 93.

Tale separazione fisica è possibile per un **CONGLOMERATO** che è un tipo particolare di **RACEMATO** (vedi slide seguente).

DERIVATIZZAZIONE IN SALI DIASTEREOMERICI

The nature of racemates

1. the racemate is simply a 1:1 mechanical mixture or conglomerate of crystals of the two enantiomers, each crystal being made up of homochiral molecules.
2. the racemate consists of crystals in each of which the (+) and (-) enantiomers are present in a 1:1 ratio down to the unit cell level. This is called a **racemic compound**.
3. the racemate consists of a solid solution of the two enantiomers, that is, a single homogeneous phase in which a 1:1 stoichiometric mixture of the two enantiomers is present unordered in the solid phase. This is called **pseudoracemate**.

DERIVATIZZAZIONE IN SALI DIASTEREOMERICI

Lo studente di Pasteur in una lettera (vedi testo qui sotto) gli comunicò che aveva scoperto un metodo alternativo alla separazione manuale dei cristalli, uno per uno. Il metodo consisteva nell'ottenere la cristallizzazione preferenziale di 1 dei 2 enantiomeri, aggiungendo a una soluzione racema sovrasatura, un piccolo cristallo di 1 dei 2, esso avrebbe spinto la cristallizzazione esclusiva di quell'enantiomero:

4.2.1 History and First Examples

The first observation showing the way to resolution by entrainment is due to Gernez, who was a student of Pasteur. The discovery was announced in all of 12 lines in a letter¹ addressed to Pasteur in 1866:

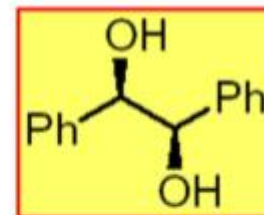
I have observed that a supersaturated solution of levorotatory double salt sodium ammonium tartrate does not crystallize in the presence of a fragment of this salt which is hemihedric in the dextrorotatory sense; and vice versa, the supersaturated solution of the dextrorotatory salt yields no crystals when seeded with levorotatory salt.

This fact led me to study the inactive solution of the double salt sodium ammonium racemate. I prepared a supersaturated solution of this salt from the racemic acid. . . . When seeded by a particle of dextrorotatory salt, it yielded only dextrorotatory crystals. A portion of the same liquid in contact of a levorotatory crystal produced a deposit of levorotatory salt. Here then is a simple means for separating at will one or the other of the two salts which constitute the double salt sodium ammonium racemate.

DERIVATIZZAZIONE IN SALI DIASTEREOMERICI

Dicesi RISOLUZIONE per TRASCINAMENTO quella descritta dallo studente di Pasteur:

cristallizzazione preferenziale



4.2 Resolution by Entrainment

225

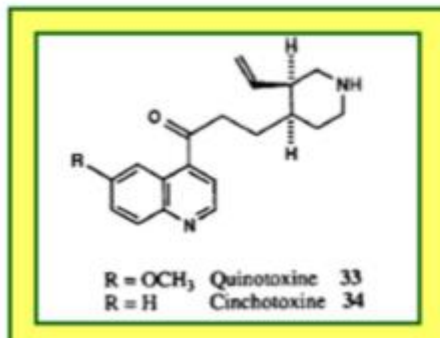
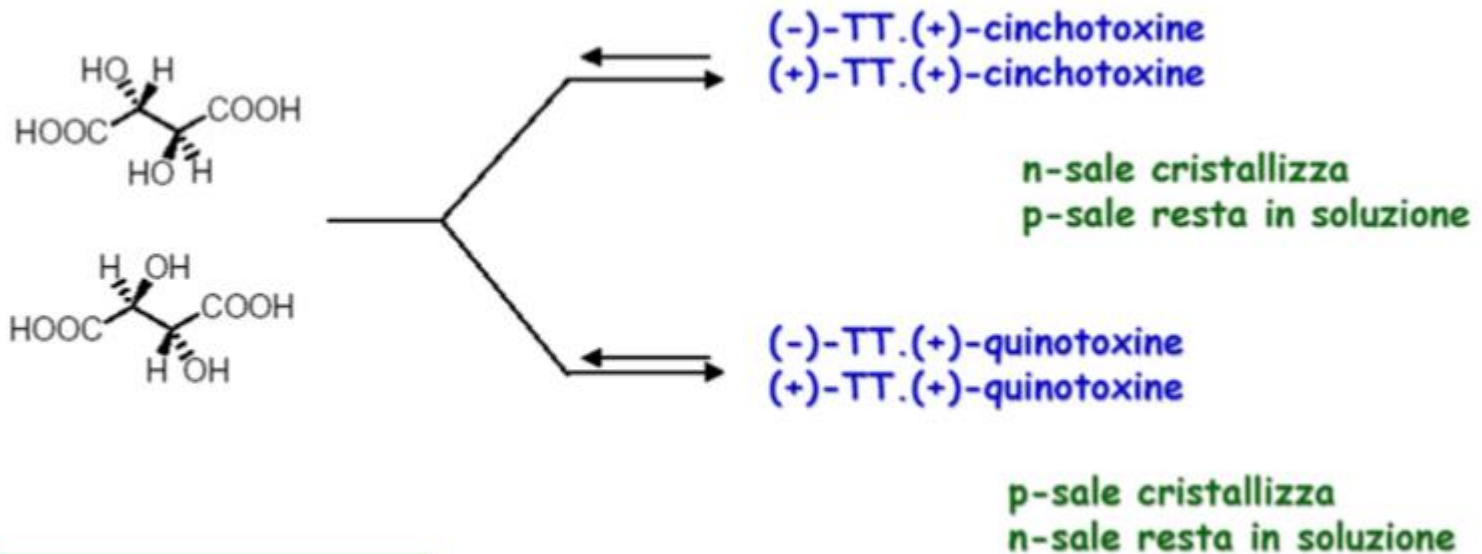
Table 1 Resolution of (\pm)-hydrobenzoin by entrainment^a

Run No.	Hydrobenzoin added (g)		Yield of Resolved Hydrobenzoin (g)	
	Racemic	(-)	(-) ^b	(+) ^b
1	11.0	0.37	0.87	
2	0.9			0.9
3	0.9	(+ 10mg (+))	0.8	
4	0.8			0.75
5	0.7		0.7	
6	0.7			0.75
7	0.75		0.8	
	⋮	⋮	⋮	⋮
Total (15 runs)	23.5 ^c	0.37	6.5	5.7

in EtOH 95%

97% optical purity
after 15 runs

Prima risoluzione via formazione di sale diastereoisomerici (acido tartarico - Pasteur 1853)

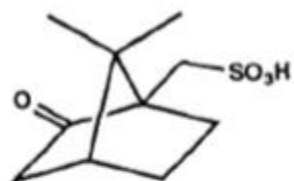


Si definisce un sale diastereoisomerico **p** se i partners acido base della reazione hanno lo stesso segno, **n** se hanno segno opposto

Caratteristiche di un buon agente risolvente:

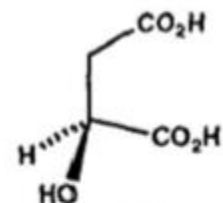
1. Facilmente reperibile
2. Forniture costanti
3. Stabilità nell'uso e stoccaggio
4. Basso prezzo o facilità di sintesi
5. Facile recupero e riutilizzo
6. Basso peso molecolare
7. Elevata purezza enantiomerica
8. Disponibilità di entrambi gli enantiomeri
9. Bassa tossicità
10. Buona solubilità

Agenti risolventi - acidi



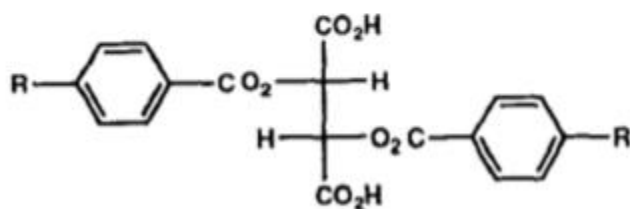
64a

(+)-10-Camphorsulfonic acid



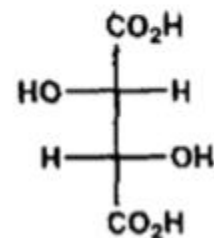
58

(S)-(-)-Malic acid



57

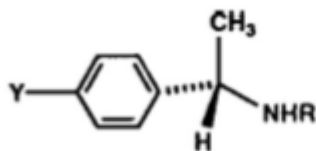
R = H *O,O'*-Dibenzoyltartaric acid
 R = CH₃ *O,O'*-di-*p*-Toluoyltartaric acid



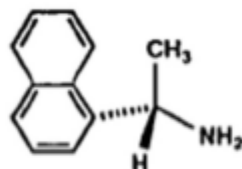
56

(2*R*,3*R*)-(+)-Tartaric acid

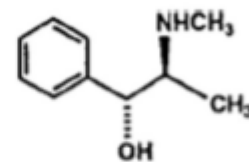
Agenti risolventi - basi



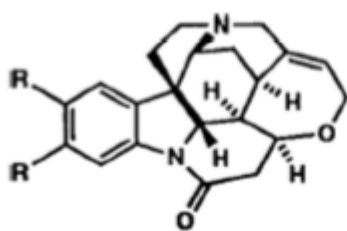
(*S*)-(-)- α -Methylbenzylamine



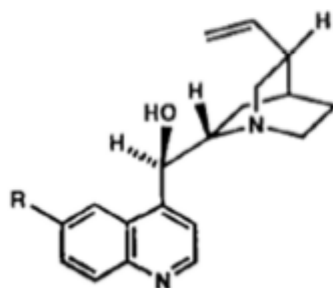
46
(*S*)-(-)- α -(1-Naphthyl)ethylamine



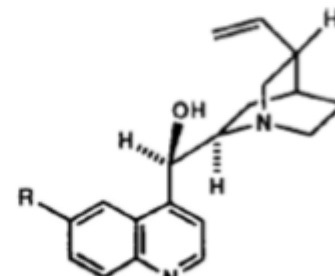
(1*R*,2*S*)-(-)-Ephedrine 38



R = OCH₃ Brucine 27
R = H Strychnine 28



R = OCH₃ Quinidine 29
R = H Cinchonine 30



R = OCH₃ Quinine 31
R = H Cinchonidine 32

Risoluzione di aminoacidi (D)-fenilglicina (PG)

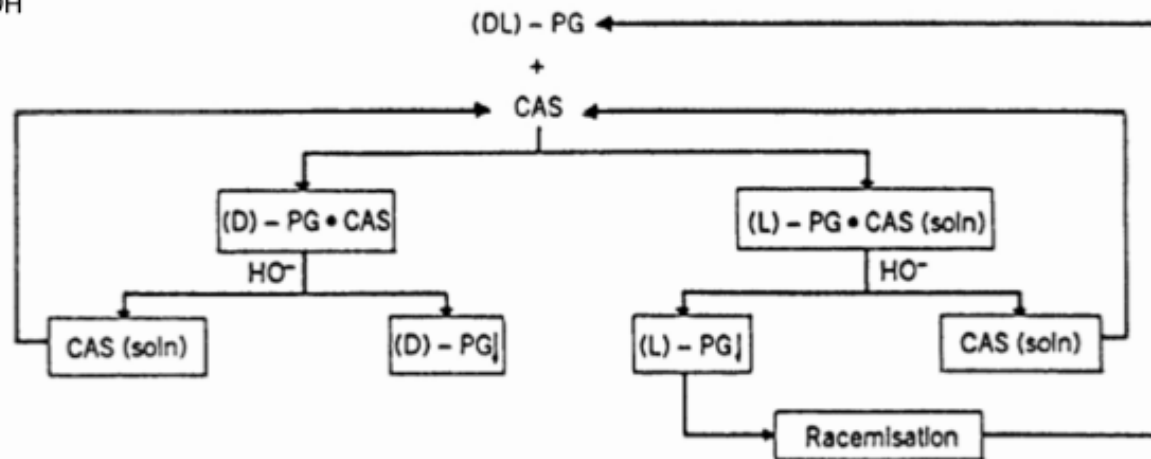
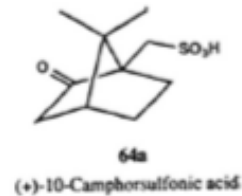
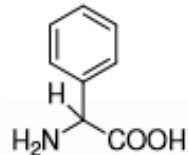


Figure 7.70. Commercial resolution of phenylglycine (PG) with (+)-10-camphorsulfonic acid (CAS) [Reproduced with permission from Sheldon, R.A., Porskamp, P.A. and ten Hoeve, W. (1985) in *Biocatalysts in Organic Syntheses*, Tramper, J., van der Plas, H.C. and Linko, P., Eds., Elsevier Science Publishers, p. 67.]

PG è un intermedio nella sintesi di penicilline semisintetiche (antibiotici ampicillina e cefalosporina)

RISOLUZIONE* di RACEMI (o racemati)

- Enzimi (risoluzione cinetica)
- Derivatizzazioni (formazione di derivati diastereomerici)
 - Composti
 - Sali
 - Complessi

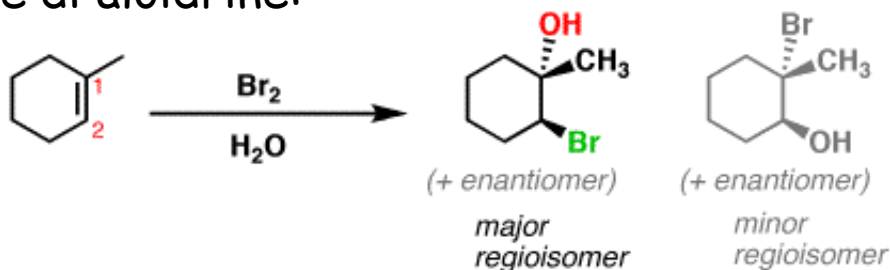
- Sintesi stereoselettiva

*significa separazione dei due enantiomeri

SINTESI STEREOSELETTIVE

Sono importanti per la preparazione di composti organici bioattivi (chirali). La stereoselettività è un tipo particolare di selettività. Esistono infatti:

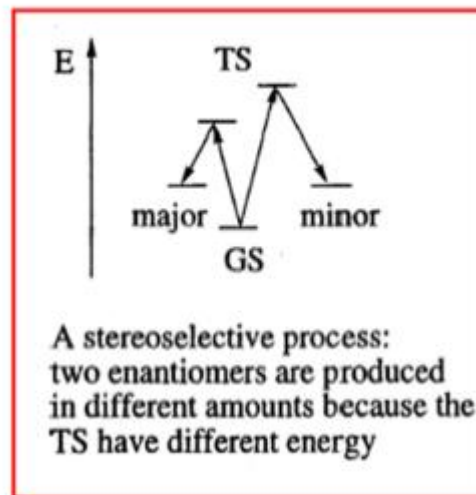
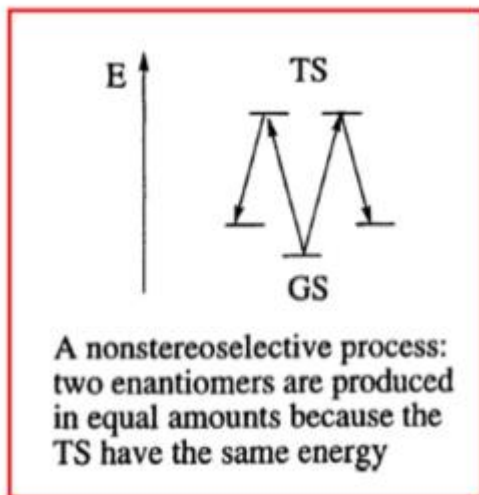
1. **CHEMOSELETTIVITA'**. Reazione preferenziale di un gruppo funzionale rispetto ad un altro. Ad es. Ho una molecola con un C=C e un C=O e riduco selettivamente solo il C=O.
2. **REGIOSELETTIVITA'**. Formazione preferenziale di 1 o + isomeri strutturali per reazione di un gruppo funzionale. Ad es. la formazione di aloidrine:



3. **STEREOSELETTIVITA'**. Formazione preferenziale di 1 o + prodotti che differiscono solo per la stereoconfigurazione.

SINTESI STEREOSELETTIVE

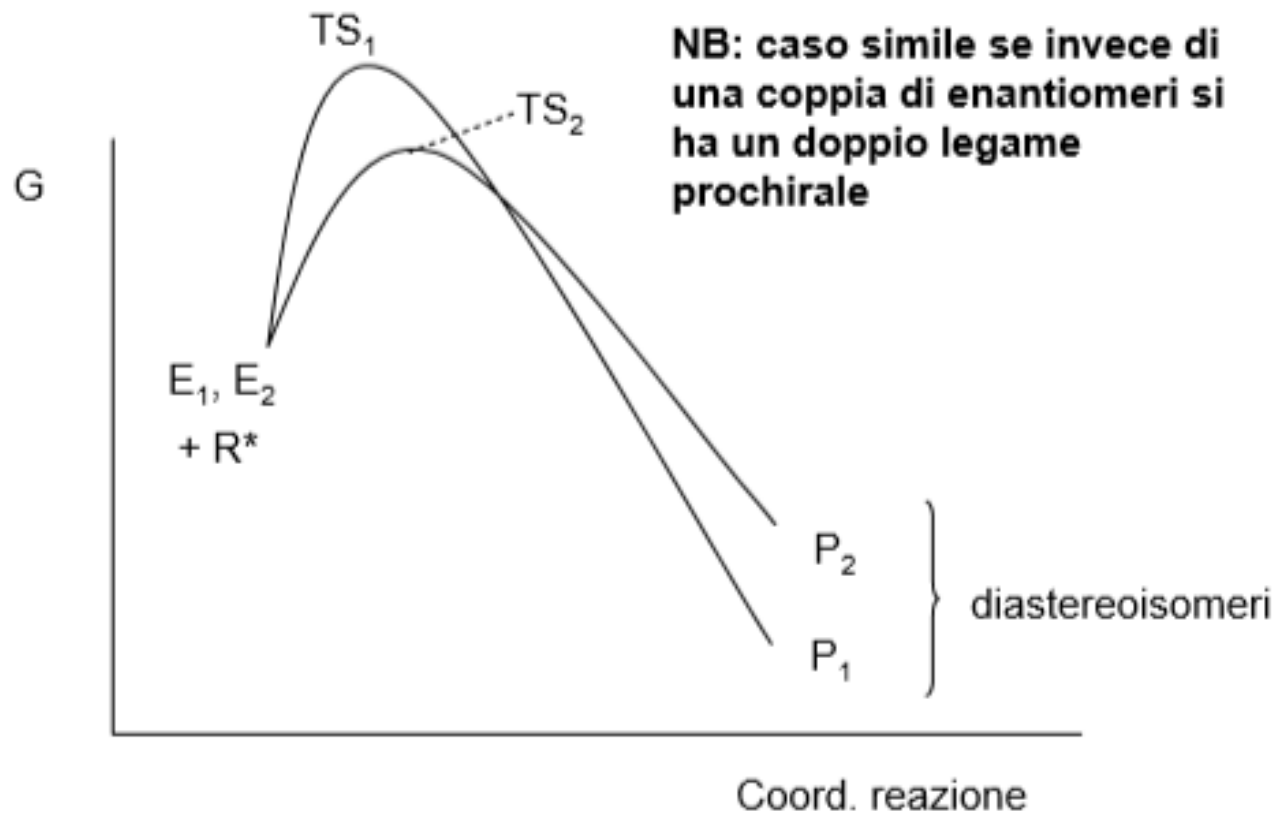
Tipicamente si usa un reagente o un catalizzatore chirale, per cui essenzialmente, come nel caso dell'enzima visto in precedenza, so ha l'abbassamento energetico di 1 stato di transizione che si ottiene per reazione di 1 dei 2 enantiomeri. Ad es.



Sintesi stereoselettiva

Reazione di due enantiomeri con una molecola **chirale**

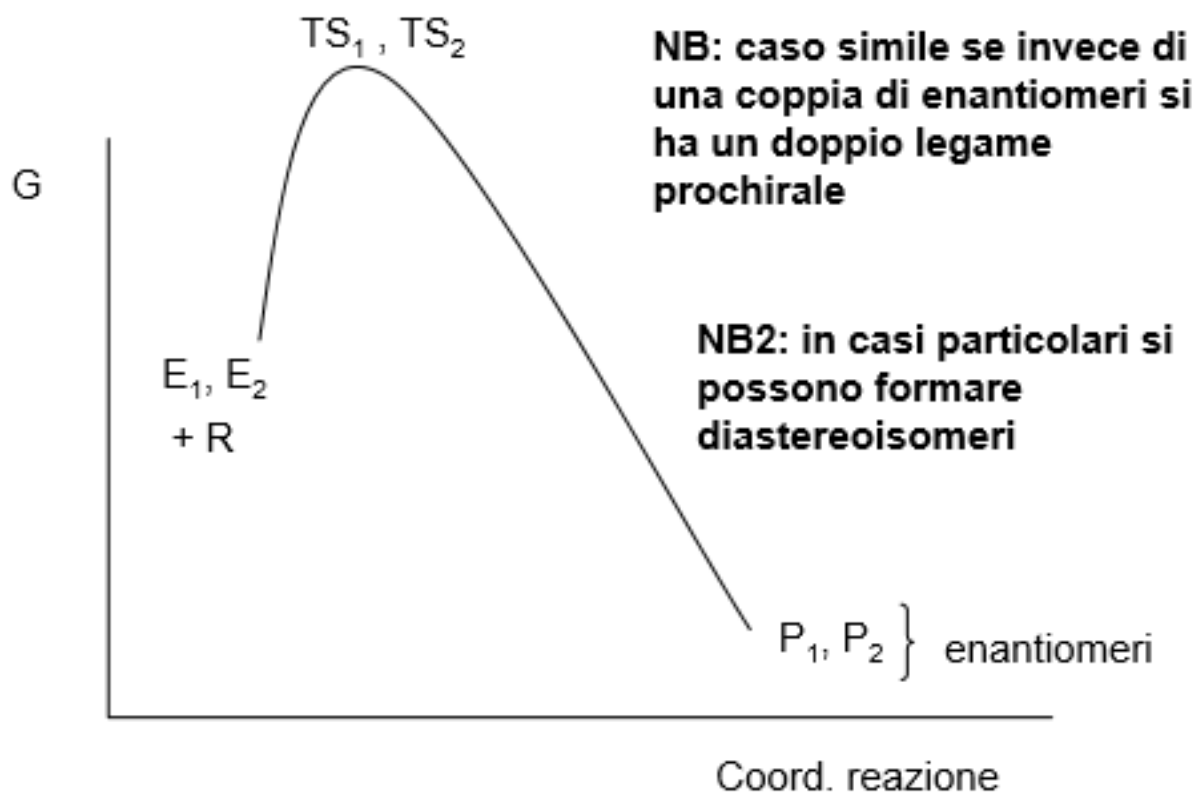
Es. Esterificazione di un acido chirale con un alcol chirale



Sintesi stereoselettiva

Reazione di due enantiomeri con una molecola **achirale**

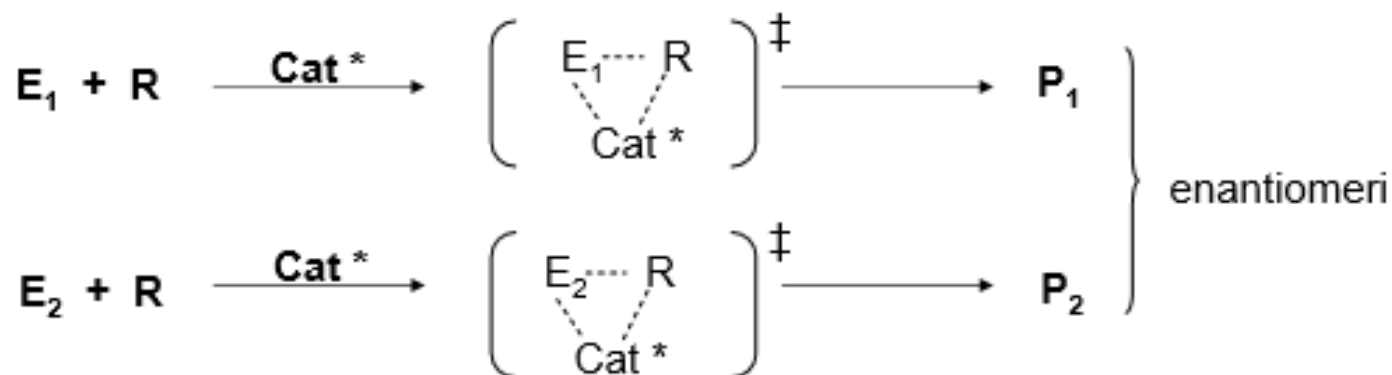
Es. Esterificazione di un acido chirale con un alcol achirale



Catalisi stereoselettiva: utilizzo di un catalizzatore chirale

Il catalizzatore permette cammini alternativi, a basse energie

Se il catalizzatore è chirale, può permettere di differenziare le energie dei cammini di reazione dei due enantiomeri



Stati di transizione diastereoisomerici

Utilizzo di un catalizzatore chirale

