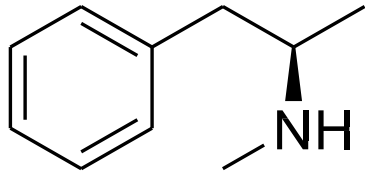


---

Metodologie sintetiche ed analitiche  
in chimica farmaceutica

**QUESTIONE DI CHIRALITÀ**

# CHIRALITÀ

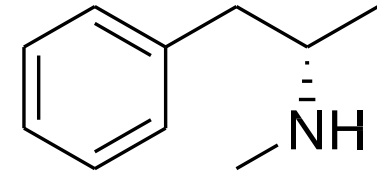


(*R*)-methamphetamine

Usato in spray nasali; attiva un processo che porta alla facilitazione dell'apertura dei seni nasali



Alain Baxter; ex sciatore alpino britannico



(*S*)-methamphetamine

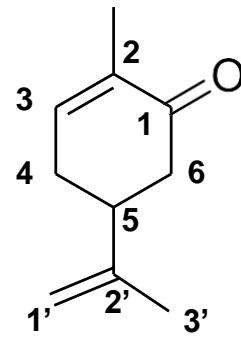
Potente stimolante, a lungo termine induce dipendenza e danni cerebrali

Positivo al controllo antidoping per la metanfetamina

=

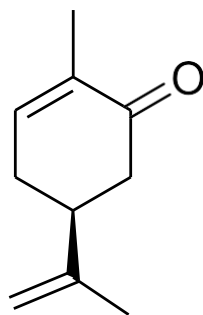
Revoca medaglia di bronzo

# CHIRALITÁ

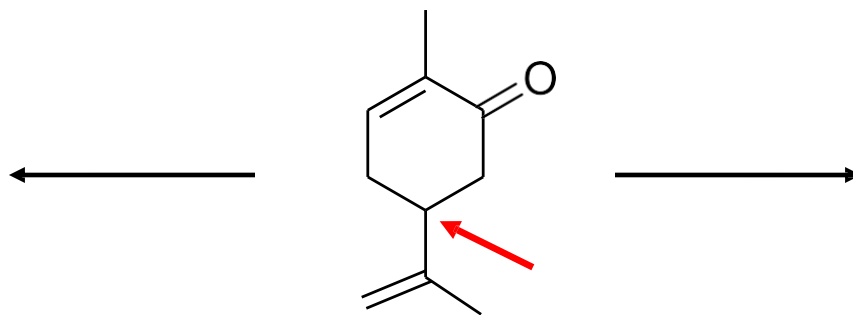


CARVONE

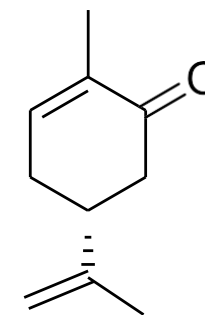
# CHIRALITÀ



(S)-CARVONE  
Odore di  
**cumino/liquirizia**

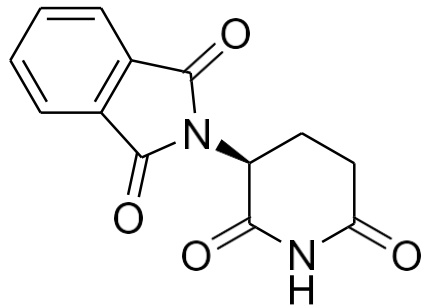


CARVONE  
Estratto dal cumino;  
presenta **odori diversi a seconda dell'enantiomero**



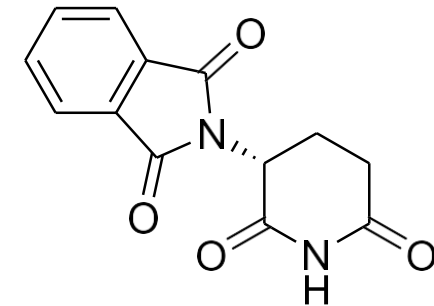
(R)-CARVONE  
Odore simile alla  
**menta**

# CHIRALITÀ



(S)-TALIDOMIDE  
TERATOGENO

La **talidomide** è un farmaco che fu venduto negli anni '50 e '60 del secolo scorso come sedativo e antiemetico, rivolto soprattutto **alle donne in gravidanza**



(R)-TALIDOMIDE  
NO TOSSICO

**Venduto sotto forma di racemo**

=

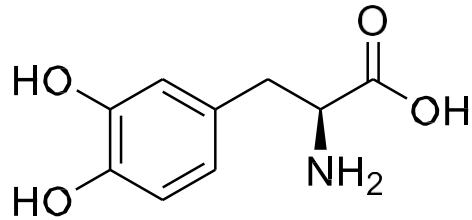
decine di migliaia di casi di focomelia e amelia nei nascituri

una volta assunto nel corpo umano **può essere trasformato nell'enantiomero S**, quindi ne è stato vietato l'uso alle donne in gravidanza

La talidomide è stata reintrodotta in commercio nel 2008 come farmaco orfano per il trattamento contro il mieloma multiplo in pazienti che rispondono a determinati requisiti

# CHIRALITÀ

## 3,4-diidrossifenilalanina

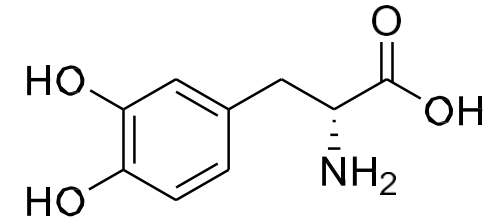


(S)-3,4-diidrossifenilalanina

=

L-DOPA

La levodopa è stata introdotta nella pratica clinica alla fine degli anni sessanta e rimane tuttora il **farmaco più efficace e utilizzato per la terapia della malattia di Parkinson**



(R)-3,4-diidrossifenilalanina

=

D-DOPA

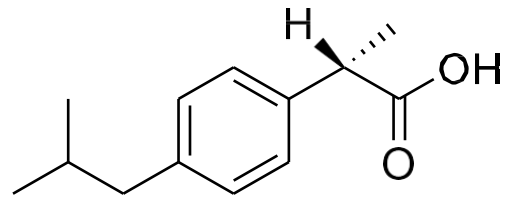
**INATTIVO** VERSO IL  
PARKINSON

# CHIRALITÀ

## IBUPROFENE

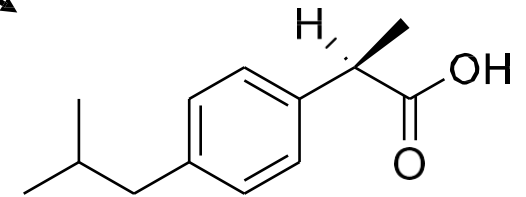
Si tratta di un farmaco FANS, antiinfiammatorio di natura non steroidea, che rappresenta **uno dei farmaci più venduti al mondo**. L'attività farmacologica di questa molecola si evidenzia in un effetto antinfiammatorio, un effetto antidolorifico ed un effetto antipiretico

**VENDUTO IN FORMA RACEMICA**



(S)-acido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico

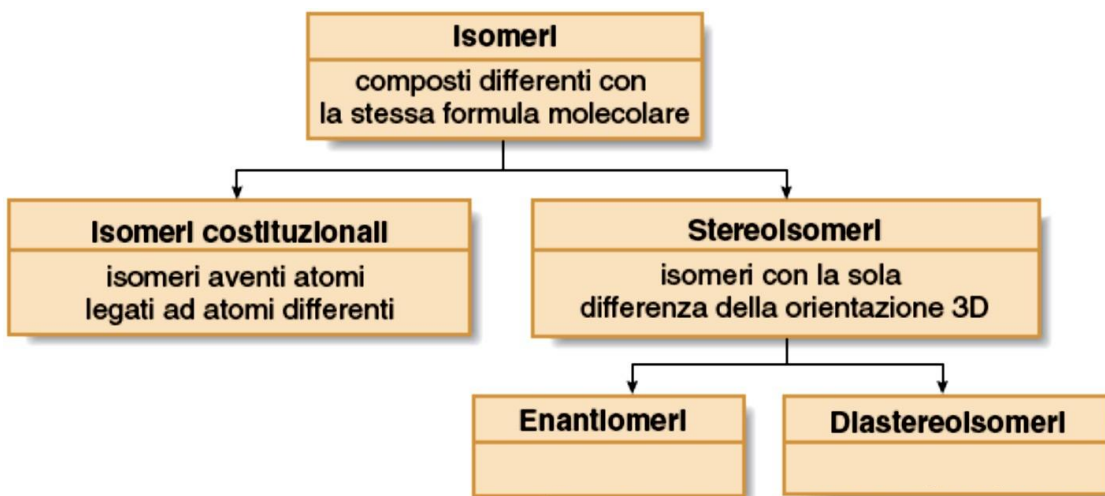
I dati di letteratura suggeriscono che **soltanto l'enantiomero S** sia responsabile dell'azione farmacologica



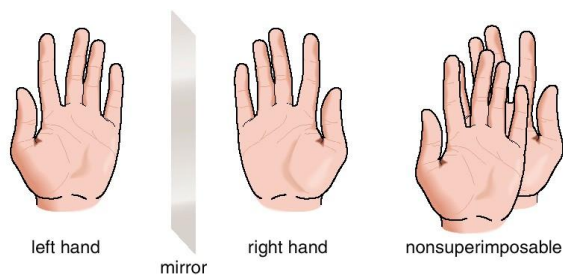
(R)-acido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico

L'enantiomero **R** appare **privo di attività farmacologica**

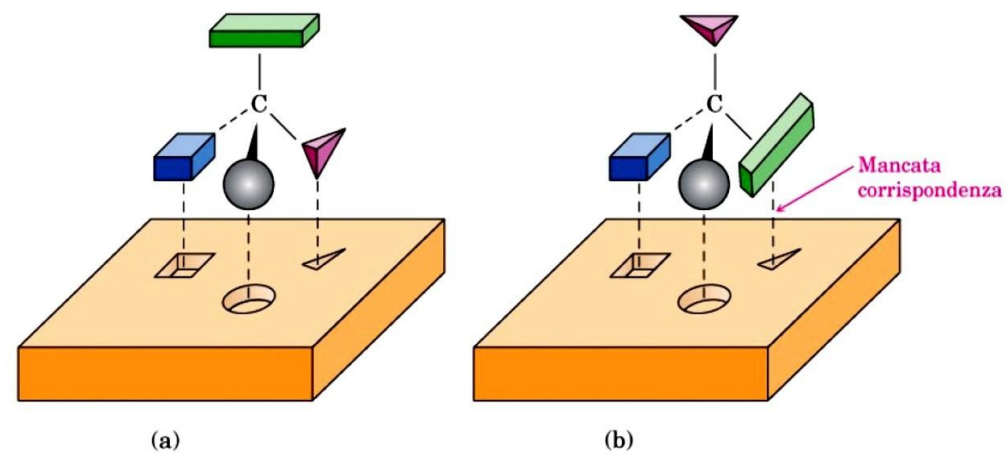
# CHIRALITÀ



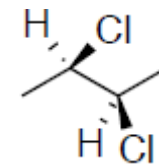
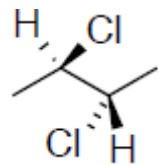
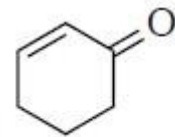
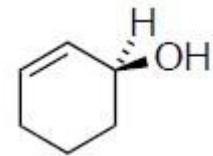
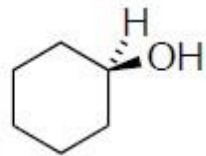
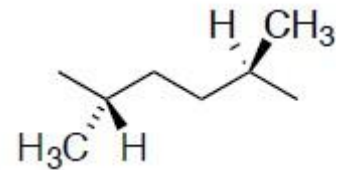
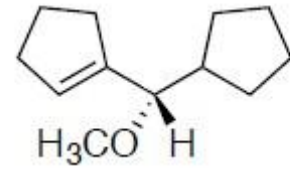
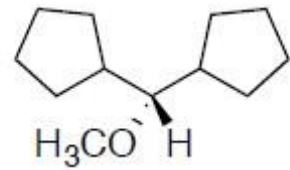
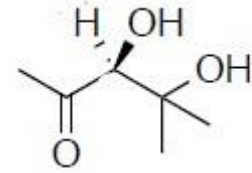
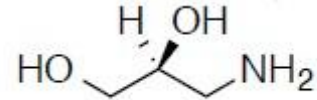
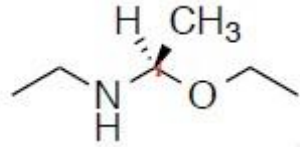
- ISOMERI GEOMETRICI: alcheni cis e trans
- MOLECOLE CON N CENTRI STEREOGENICI che non sono immagini speculari l'uno dell'altro



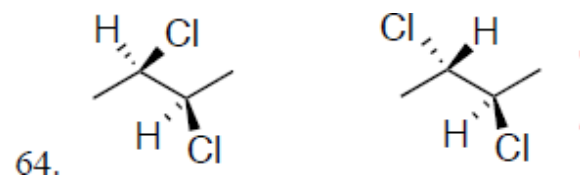
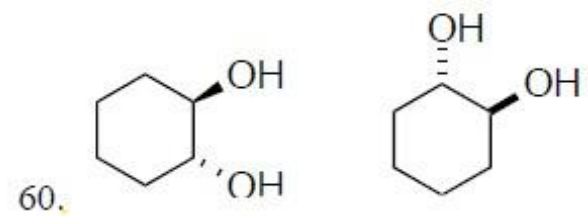
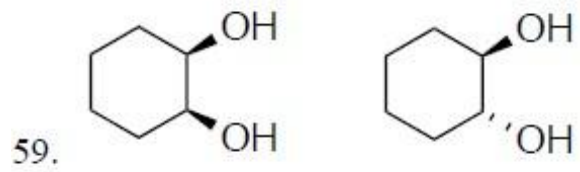
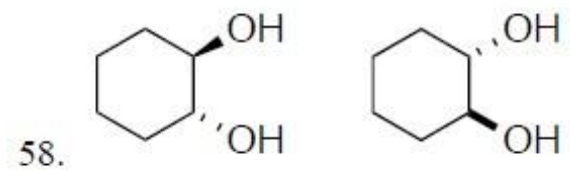
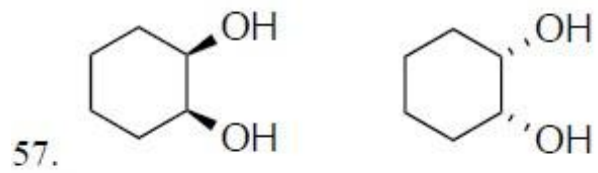
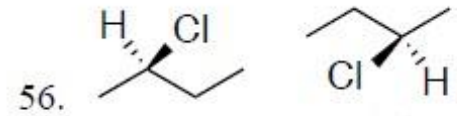
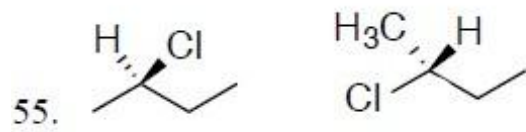
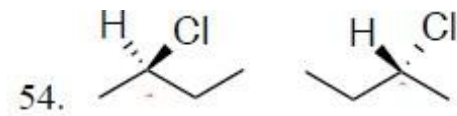
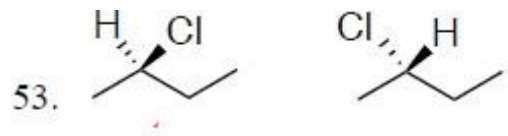
• A molecule (or object) that is *not* superimposable on its mirror image is said to be *chiral*.



# CHIRALITÁ



# CHIRALITÁ



---

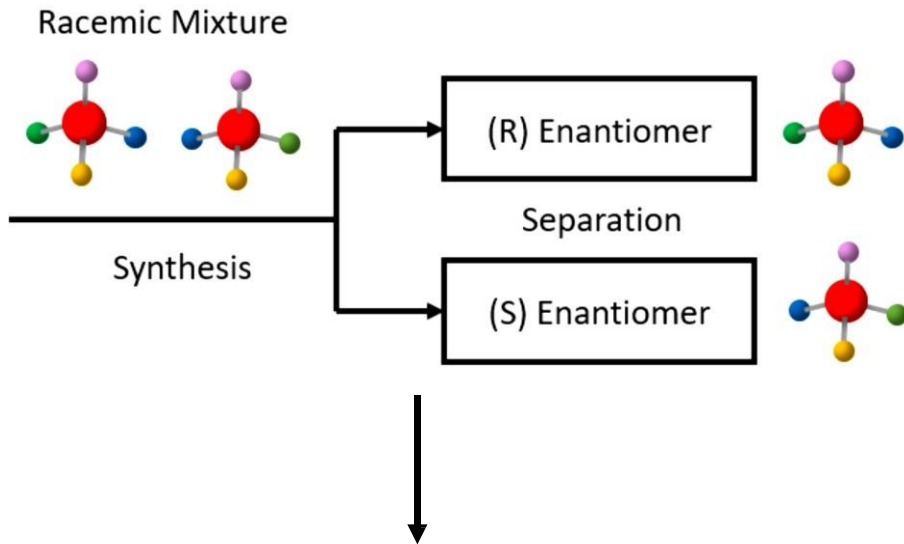
Metodologie sintetiche ed analitiche  
in chimica farmaceutica

**METODI OTTENIMENTO EPC  
(Enantiomerically Pure Compounds)**

Anno accademico 2023/2024

# OTTENIMENTO EPC

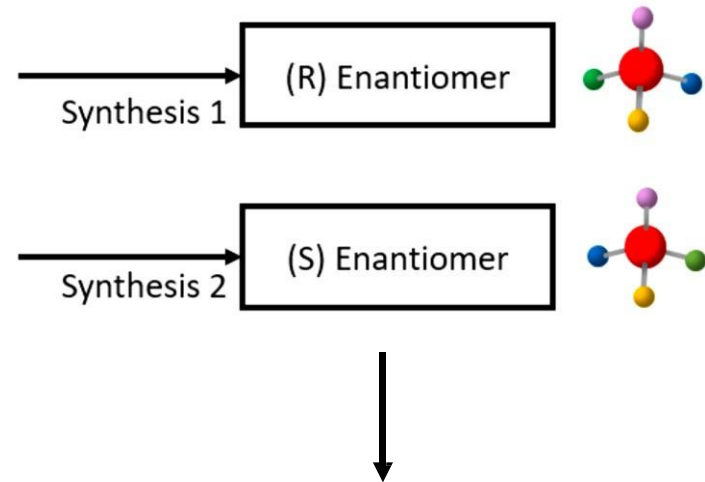
## Racemic Route Racemic Synthesis



**RISOLUZIONE DI UN RACEMO**  
(processo di separazione degli enantiomeri)

## Chiral Route Stereoselectivity

(la stereoselettività è la proprietà di una reazione di produrre preferenzialmente un particolare stereoisomero)

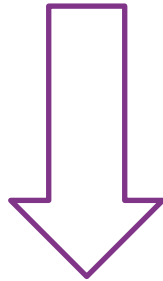


**SINTESI ASIMMETRICA**

# OTTENIMENTO EPC

## RISOLUZIONE DI UN RACEMO

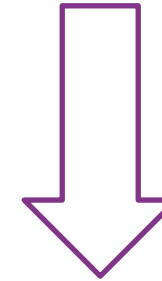
(processo di separazione degli enantiomeri)



- identiche proprietà fisiche
- non possono essere separati con tecniche convenzionali (distillazione, cristallizzazione, etc)

- ✓ RISOLUZIONE CLASSICA
- ✓ RISOLUZIONE CINETICA
- ✓ RISOLUZIONE CINETICA DINAMICA

## SINTESI ASIMMETRICA



- ✓ AUSILIARI CHIRALI
- ✓ REAGENTI CHIRALI
- ✓ CATALIZZATORI CHIRALI

**OTTENIMENTO EPC**

**STEREOSPECIFICITÀ**

**SELETTIVITÀ**

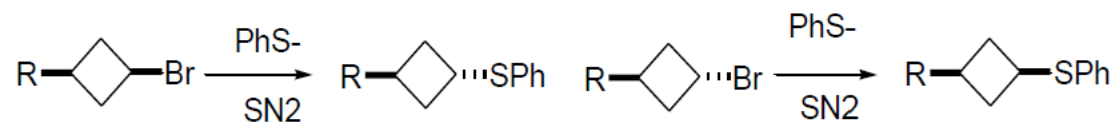
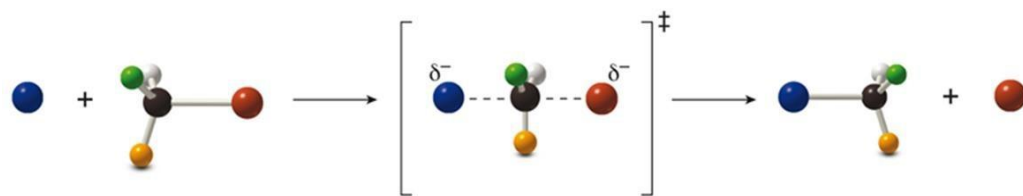
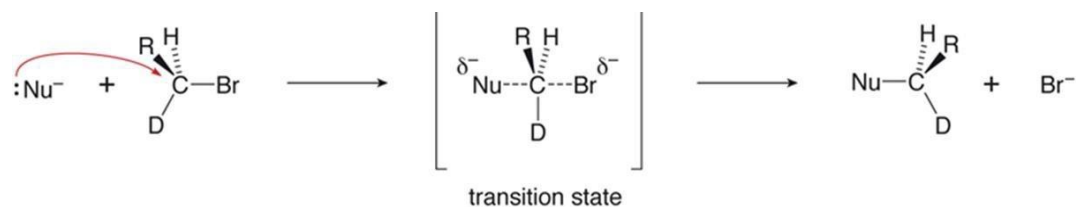
**STEREOSELETTIVITÀ**

# OTTENIMENTO EPC

# SELETTIVITÀ

## STEREOSPECIFICITÀ

Una reazione **stereospecifica** è una reazione in cui il meccanismo fa sì che la **stereochemica del composto di partenza determina la stereochemica del prodotto finale**

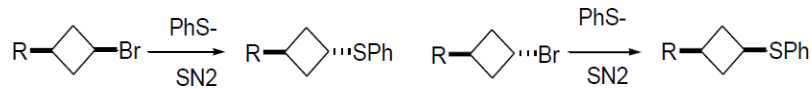
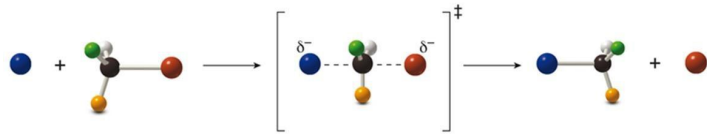
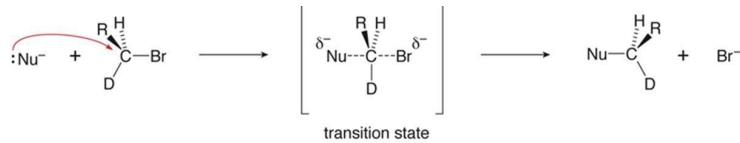


## STEREOSELETTIVITÀ

# OTTENIMENTO EPC

## STEREOSPECIFICITÀ

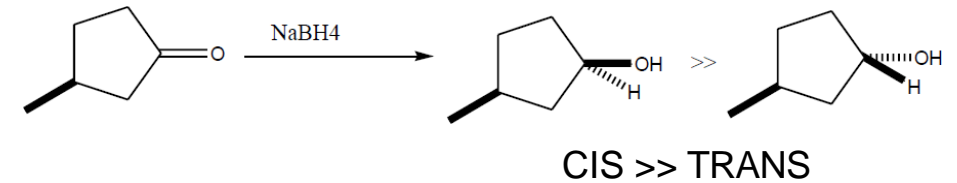
Una reazione **stereospecifica** è una reazione in cui il meccanismo fa sì che la **stereochemica del composto di partenza determina la stereochemica del prodotto finale**



# SELETTIVITÀ

## STEREOSELETTIVITÀ

Una reazione è **stereoselettiva** quando **si ha la formazione preferenziale di uno stereoisomero del prodotto rispetto ad un altro**. Il meccanismo non impedisce la formazione di due (o più stereoisomeri), ma uno predomina.

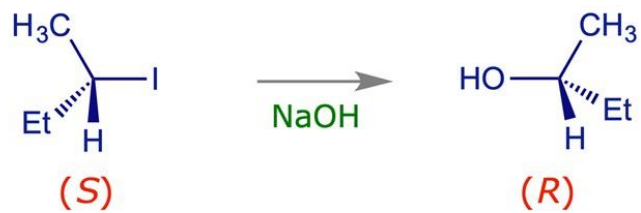
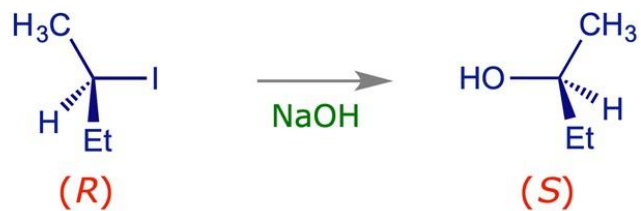


ADDIZIONE AL C=O: può essere STEREOSELETTIVA

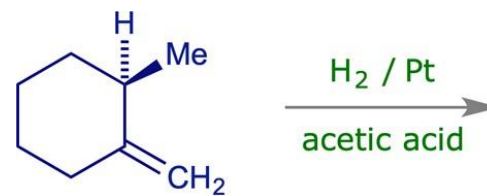
# OTTENIMENTO EPC

# SELETTIVITÀ

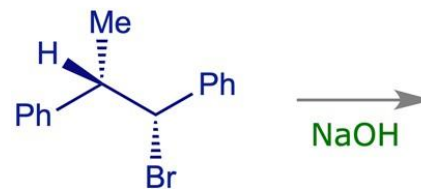
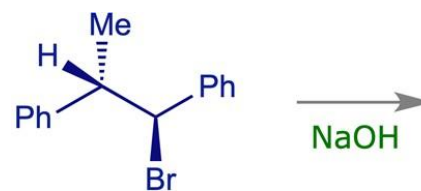
A)



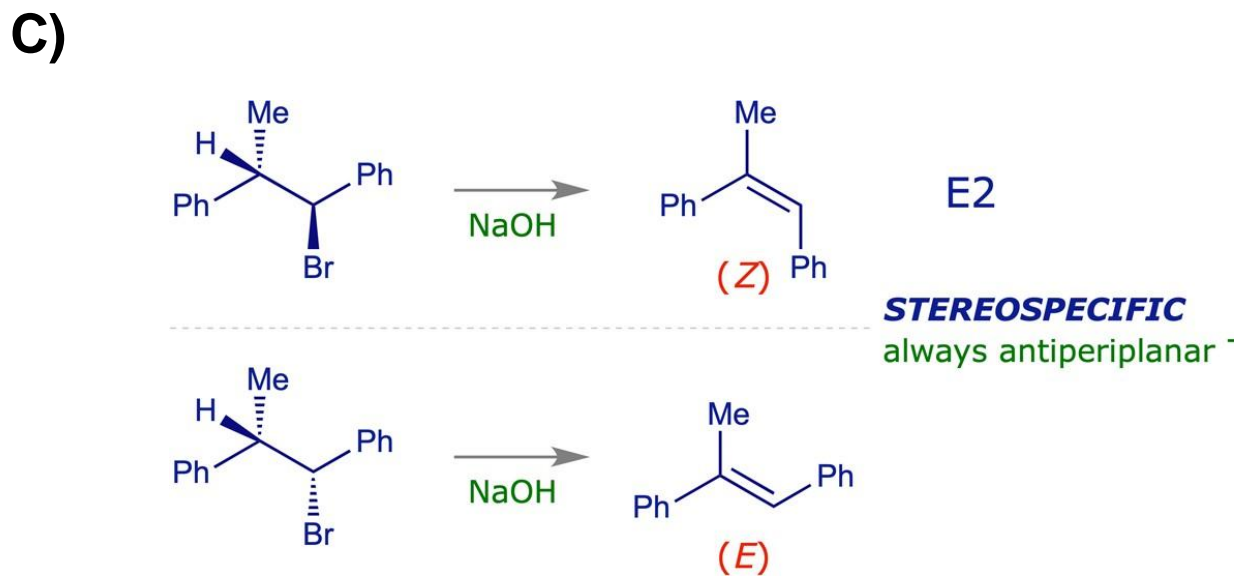
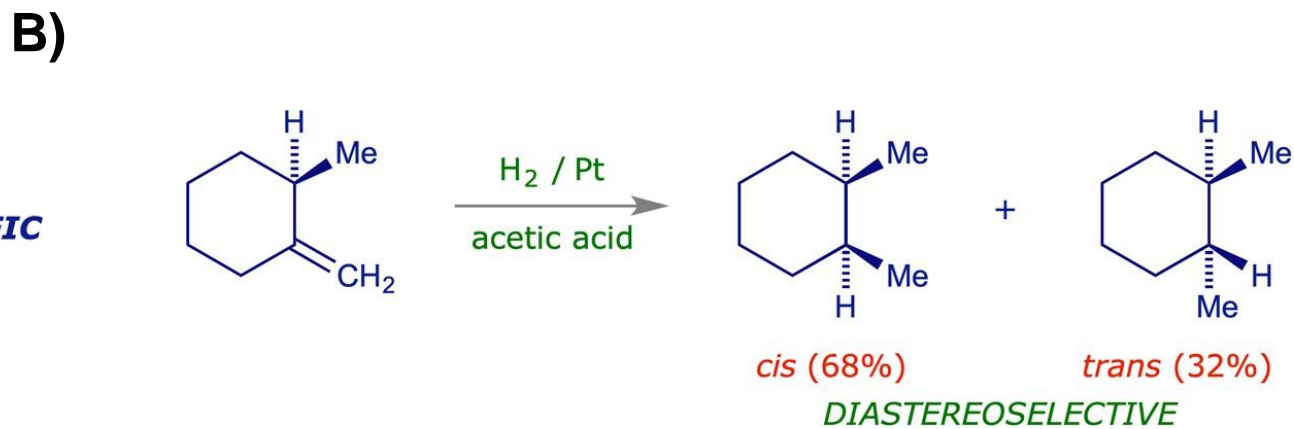
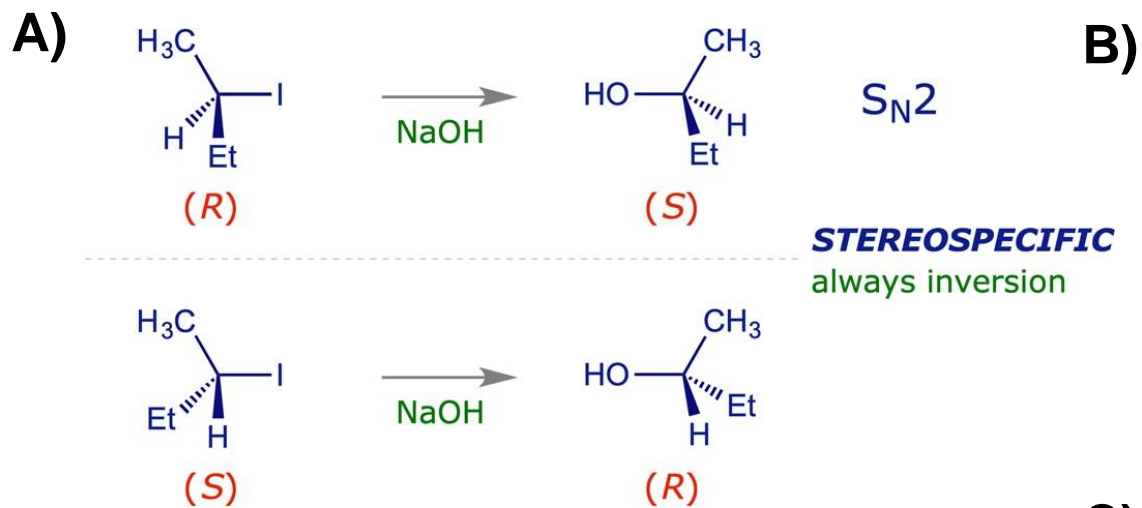
B)



C)



# OTTENIMENTO EPC



## STEREOSELETTIVITÀ

discriminazione fra gruppi o facce di una molecola con formazione preferenziale di un prodotto stereoisomero (tra diversi possibili) a partire da un singolo substrato

### DIASTEREOSELETTIVITÀ

discriminazione fra gruppi diastereotopici o facce diastereotopiche di una molecola con formazione preferenziale di un DIASTEREOISOMERO di più possibili

### ENANTIOSELETTIVITÀ

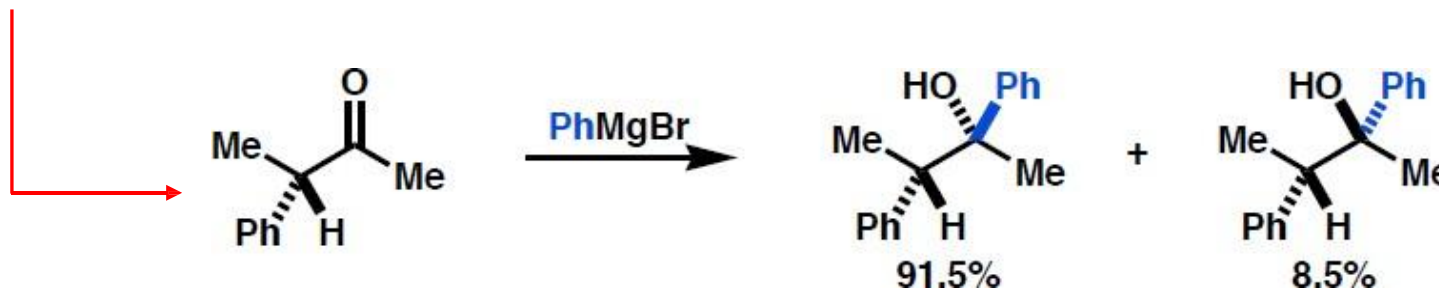
discriminazione fra gruppi enantiotopici o facce enantiotopiche di una molecola con formazione preferenziale di un ENANTIOMERO

- **DIASTEREOSELETTIVITÀ**

Si parla di diastereoselettività in reazioni che implicano la formazione di molecole con due o più centri stereogenici, con **formazione di diastereoisomeri**

## DUE SITUAZIONI POSSIBILI:

1. Viene creato un nuovo centro stereogenico a partire da **una molecola chirale** e un **reagente achirale** con formazione preferenziale di un diastereoisomero.



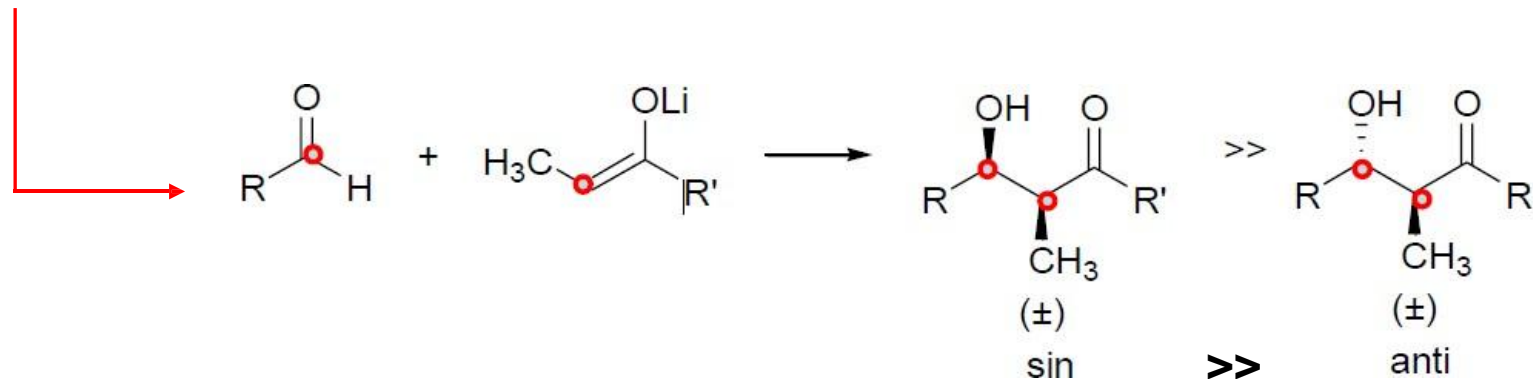
**Addizione a facce diastereotopiche**

- **DIASTEREOSELETTIVITÀ**

Si parla di diastereoselettività in reazioni che implicano la formazione di molecole con due o più centri stereogenici, con **formazione di diastereoisomeri**

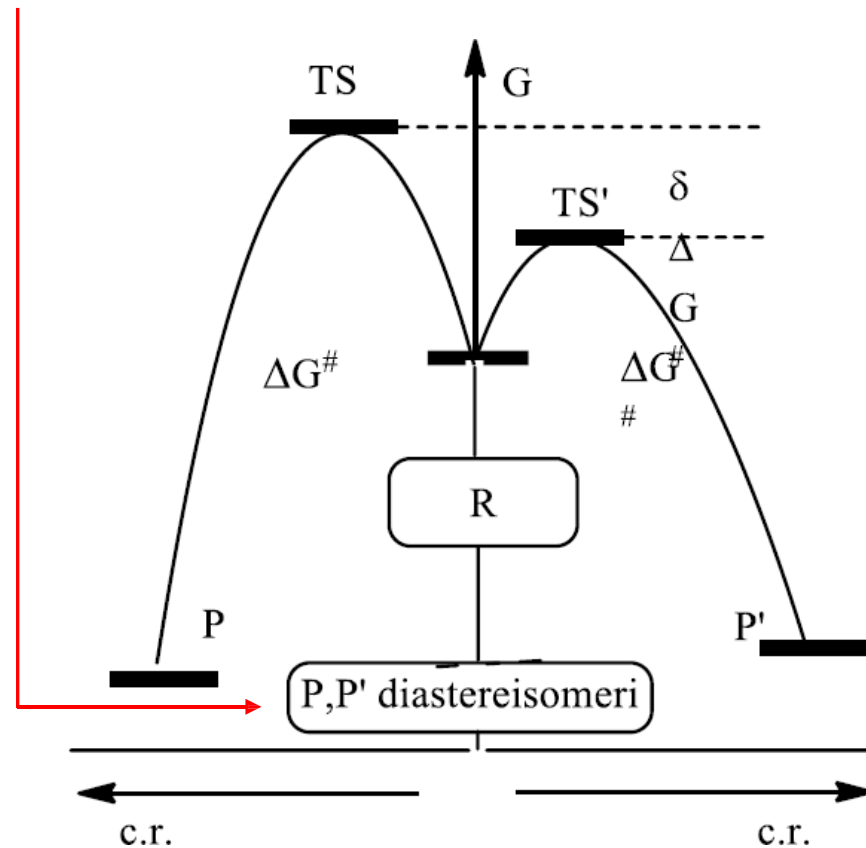
## DUE SITUAZIONI POSSIBILI:

1. Viene creato un nuovo centro stereogenico a partire da **una molecola chirale** e un **reagente achirale** con formazione preferenziale di un diastereoisomero.
2. Vengono creati due nuovi centri stereogenici a partire da **substrato e reagente achirale** con formazione preferenziale di un diastereoisomero



- DIASTEREOSELETTIVITÀ**

Si parla di diastereoselettività in reazioni che implicano la formazione di molecole con due o più centri stereogenici, con **formazione di diastereoisomeri**



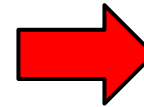
# OTTENIMENTO EPC

# SELETTIVITÀ

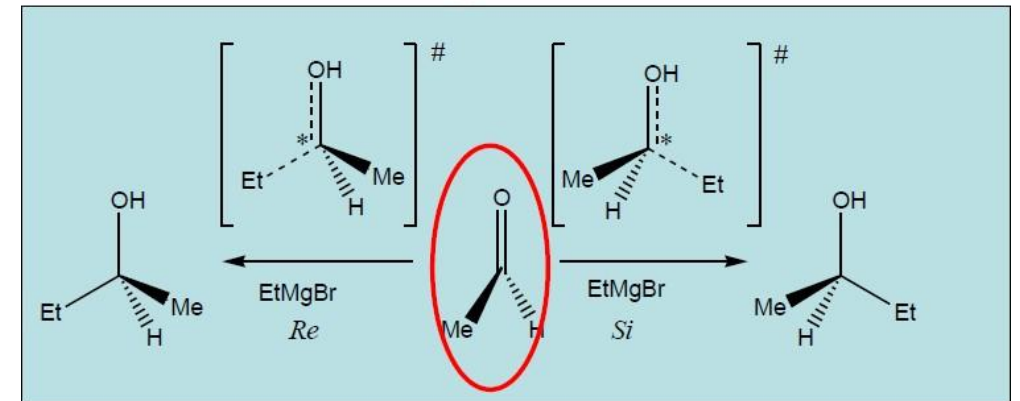
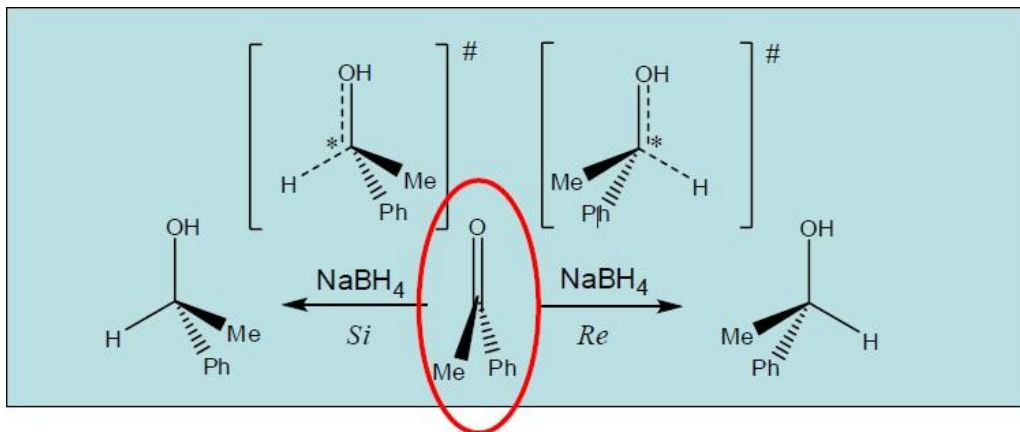
## • ENANTIOSELETTIVITÀ

Si parla di enantioselettività in reazioni che implicano la formazione di molecole con un centro stereogenico (o più centri stereogenici) a partire da un substrato prochirale con **formazione di enantiomeri**

Reazione fra **substrato achirale con facce enantiotopiche (prochirale)** + **reagente achirale**



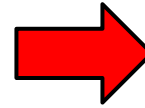
Formazione **NON enantioselettiva**  
= generazione di prodotti racemi



- **ENANTIOSELETTIVITÀ**

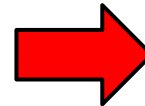
Si parla di enantioselettività in reazioni che implicano la formazione di molecole con un centro stereogenico (o più centri stereogenici) a partire da un substrato prochirale con **formazione di enantiomeri**

Reazione fra **substrato achirale con facce enantiotopiche (prochirale)** + **reagente achirale**



Formazione **NON enantioselettiva**  
= generazione di prodotti racemi

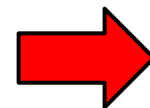
Reazione fra **substrato achirale con facce enantiotopiche (prochirale)** + **reagente chirale**



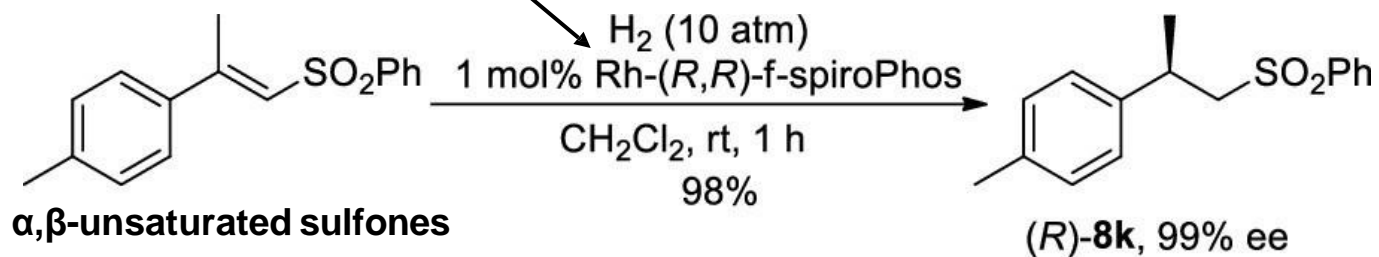
Formazione **enantioselettiva di uno stereocentro**  
= eccesso enantiomerico (ee)

## • ENANTIOSELETTIVITÀ

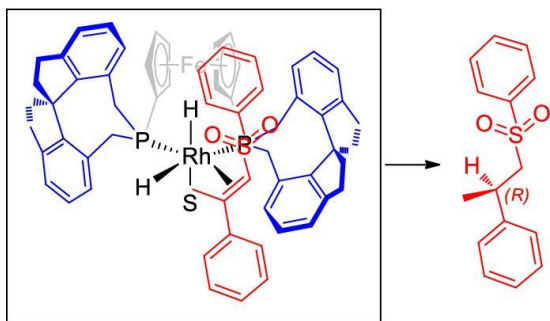
Reazione fra **substrato achirale con facce enantiotopiche (prochirale)** + **reagente chirale**



Formazione **enantioselettiva di uno stereocentro**  
= eccesso enantiomerico (ee)



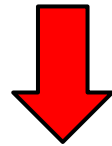
Rh-(R,R)-f-spiroPhos



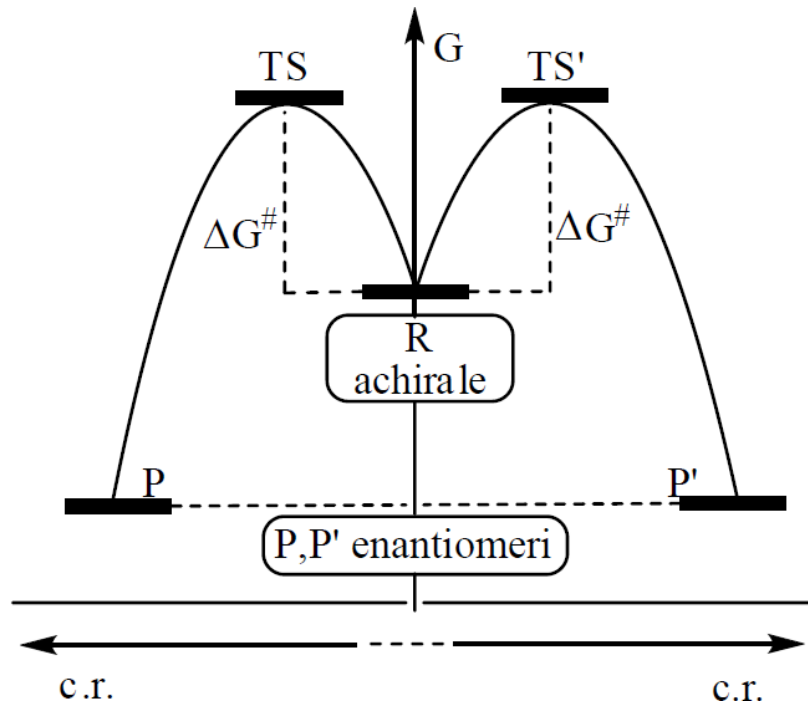
Re face (favor)

# OTTENIMENTO EPC

Reazione fra **substrato achirale con facce enantiotopiche (prochirale)** + **reagente achirale**



Formazione **NON enantioselettiva**  
= generazione di prodotti racemi



# SELETTIVITÀ

Reazione fra **substrato achirale con facce enantiotopiche (prochirale)** + **reagente chirale**



Formazione **enantioselettiva**  
= eccesso enantiomerico (ee)

