
Metodologie sintetiche ed analitiche in chimica farmaceutica

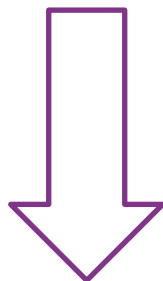
METODI OTTENIMENTO EPC
(Enantiomerically Pure Compounds)

SINTESI ASIMMETRICA

OTTENIMENTO EPC

RISOLUZIONE DI UN RACEMO

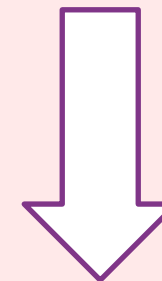
(processo di separazione degli enantiomeri)



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

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

SINTESI ASIMMETRICA



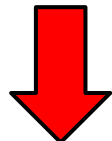
- ✓ AUSILIARI CHIRALI
- ✓ REAGENTI CHIRALI
- ✓ CATALIZZATORI CHIRALI

OTTENIMENTO EPC

SINTESI ASIMMETRICA

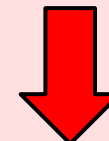
Una **sintesi asimmetrica** coinvolge una **asimetrizzazione di un substrato achirale** (prevede quindi un passaggio enantioselettivo)

Reazione fra substrato PROchirale
+ **reagente achirale**



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

Reazione fra **substrato PROchirale**
+ **reagente chirale**

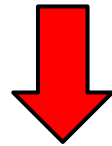


Formazione **enantioselettiva**
= eccesso enantiomerico (ee)

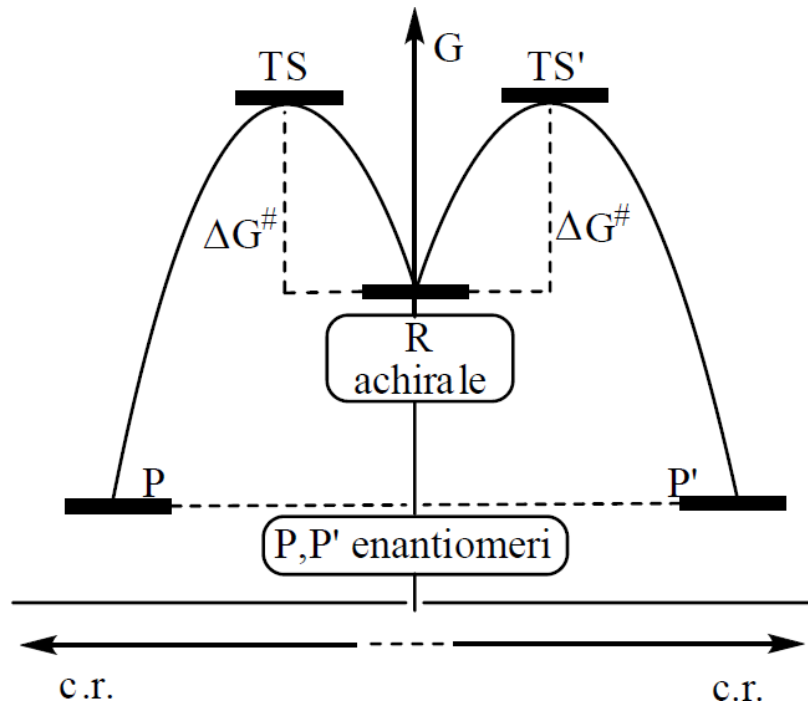
Se una **molecola enantiomericamente pura** è presente nel corso della reazione ed **interagisce con lo stato di transizione**, si dirige la formazione del nuovo centro stereogenico

OTTENIMENTO EPC

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



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

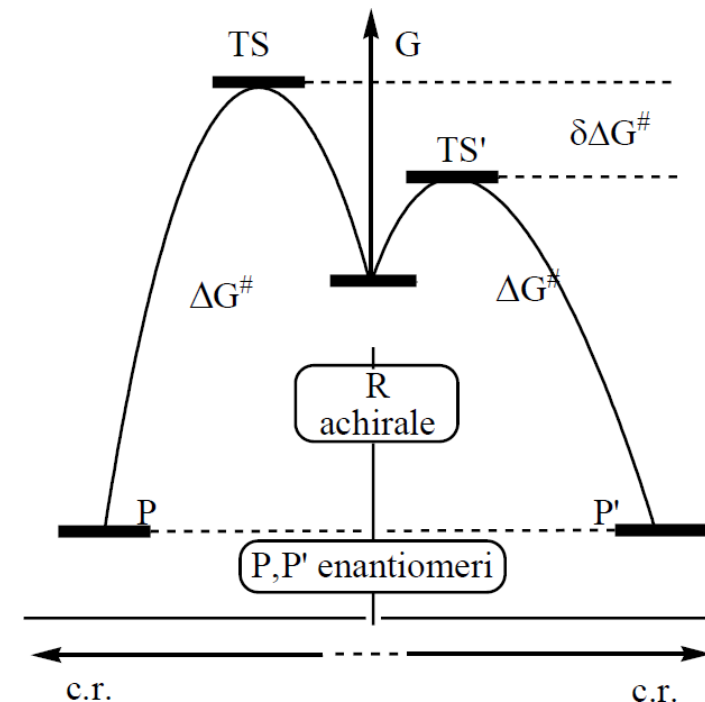


SELETTIVITÀ

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



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



OTTENIMENTO EPC

SINTESI ASIMMETRICA

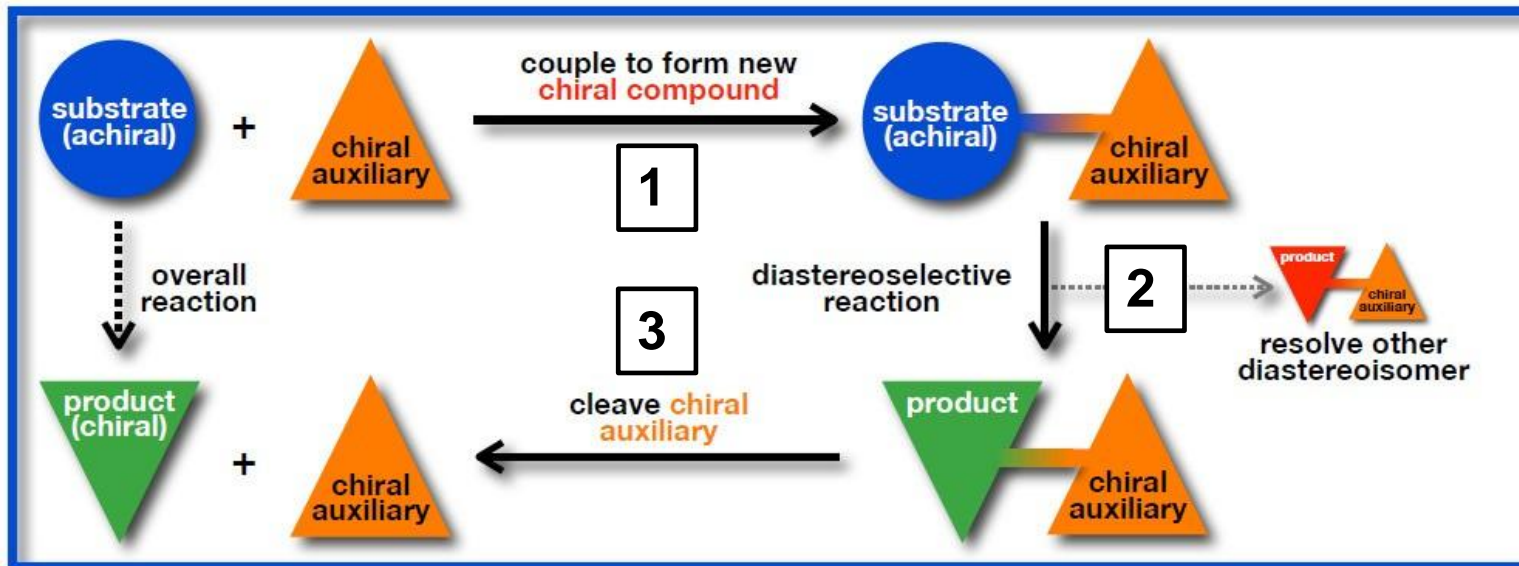
Una **sintesi asimmetrica** coinvolge una **asimetrizzazione di un substrato achirale** (prevede quindi un passaggio enantioselettivo)

Reazione fra **substrato PROchirale** + **reagente chirale**

- **AUSILIARE CHIRALE** (molecola legata covalentemente al substrato prochirale)
- **REAGENTE CHIRALE**
- **CATALIZZATORE CHIRALE**

OTTENIMENTO EPC

AUSILIARE CHIRALE



*Il substrato è prochirale

1. Un composto enantiomericamente puro, chiamato **ausiliario chirale** viene legato al substrato.
2. Si esegue una reazione diastereoselettiva che, a causa della purezza enantiomerica dell'ausiliario chirale, dà un solo enantiomero del prodotto.
3. L'ausiliario chirale viene rimosso (per esempio, per idrolisi), lasciando il prodotto di reazione come enantiomero singolo.

STRATEGIA AUSILIARE CHIRALE:

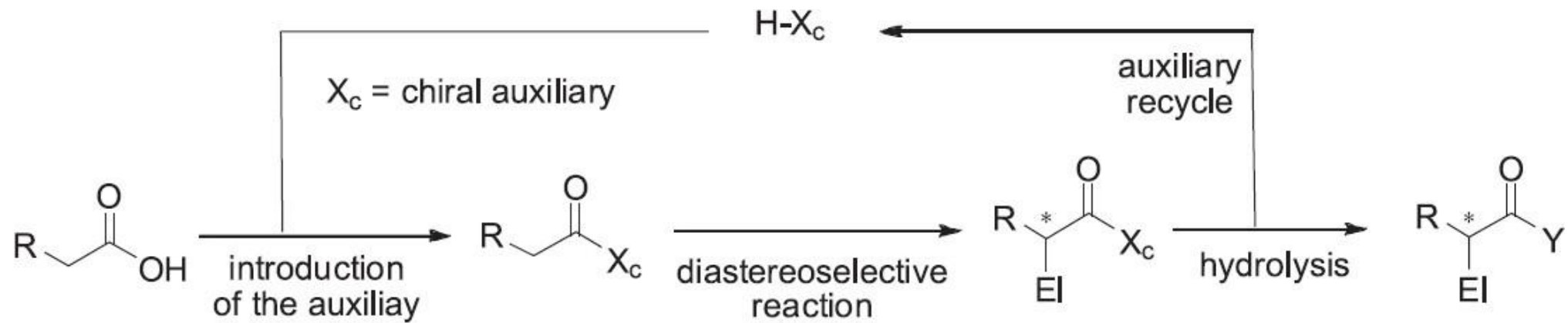
- L'ausiliario chirale è una molecola enantiomericamente pura che viene covalentemente legata al substrato achirale e rimossa alla fine del processo.
- Il substrato da trasformare è achirale ma ha facce enantiotopiche (o gruppi enantiotopici) **che diventano diastereotopiche** dopo la funzionalizzazione 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'AUSILIARE CHIRALE:

- ✓ L'ausiliario chirale è una molecola enantiomericamente pura, commercialmente disponibile a basso costo.
- ✓ Spesso deriva dal «pool chirale» (l'insieme dei composti enantiomericamente puri di origine naturale, facilmente disponibili in grande quantità a basso costo)
- ✓ 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.

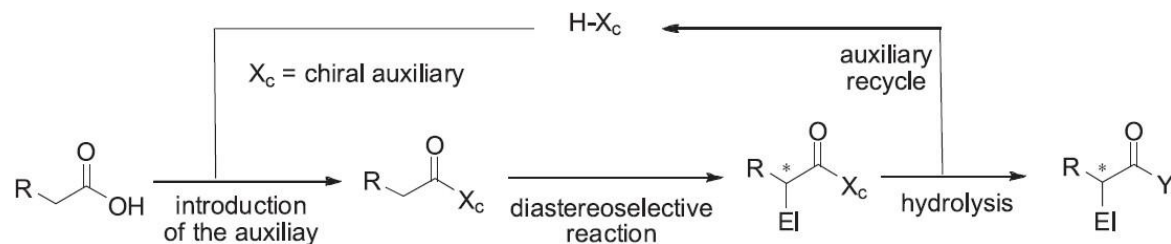
OTTENIMENTO EPC

AUSILIARE CHIRALE

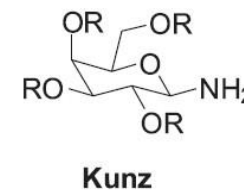
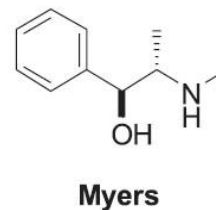
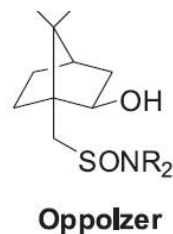
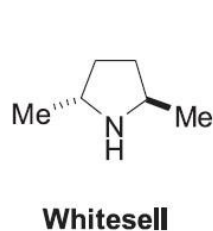
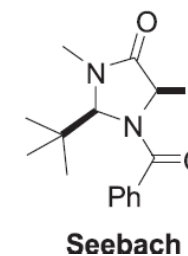
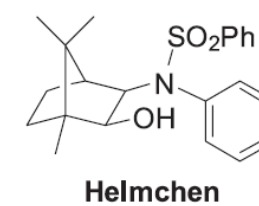
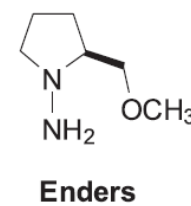
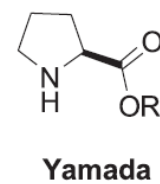
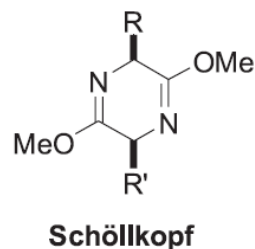
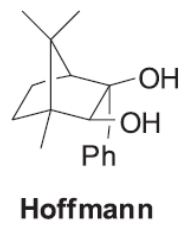
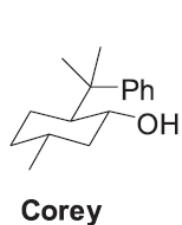
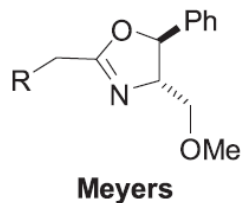


OTTENIMENTO EPC

AUSILIARE CHIRALE



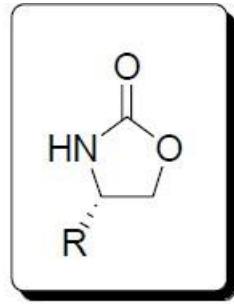
Alcuni degli ausiliari chirali più utilizzati in sintesi asimmetrica:



OTTENIMENTO EPC

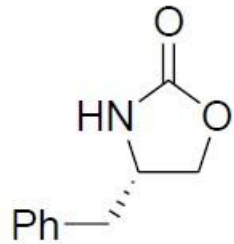
AUSILIARE CHIRALE

AUSILIARE CHIRALE: OSSAZOLIDINONI

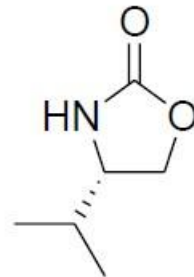


OSSAZOLIDINONI DI EVANS

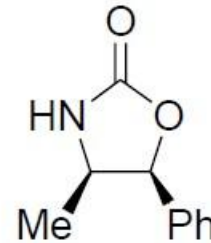
Uno dei tipi di ausiliari più utilizzati è la classe degli **ossazolidinoni chirali** inizialmente sviluppate dal gruppo di **Evans**.



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



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

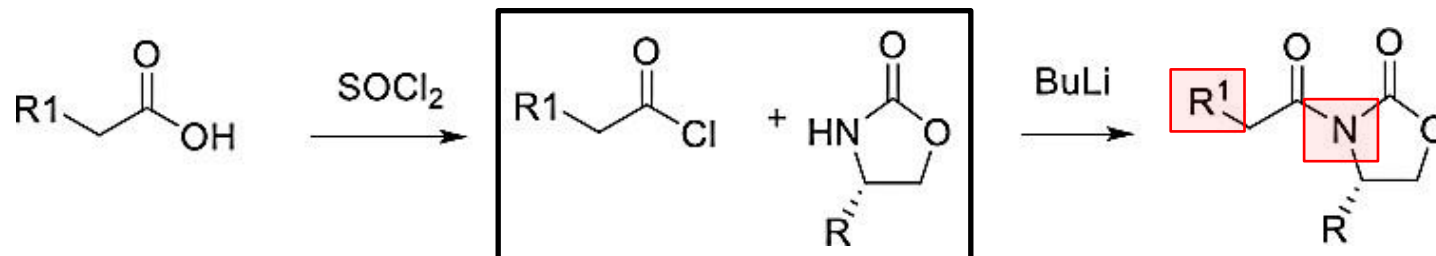
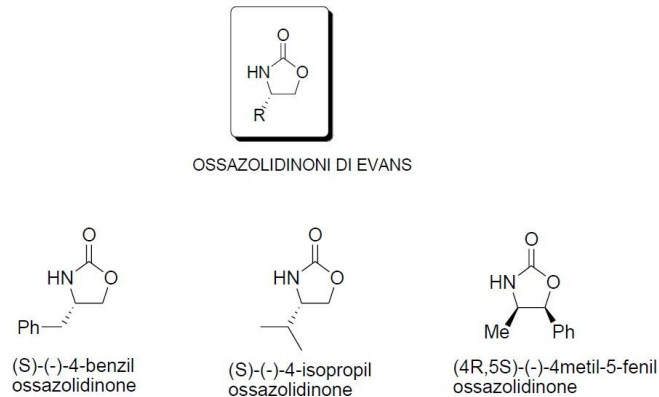


(4R,5S)-(-)-4metil-5-fenil
ossazolidinone

OTTENIMENTO EPC

AUSILIARE CHIRALE

AUSILIARE CHIRALE: OSSAZOLIDINONI



- ① **PRIMO STEP:** L'acido carbossilico viene legato all'ossazolidinone (ammide chirale/derivato acilico con conformazione di **R1 in anti all'azoto**)

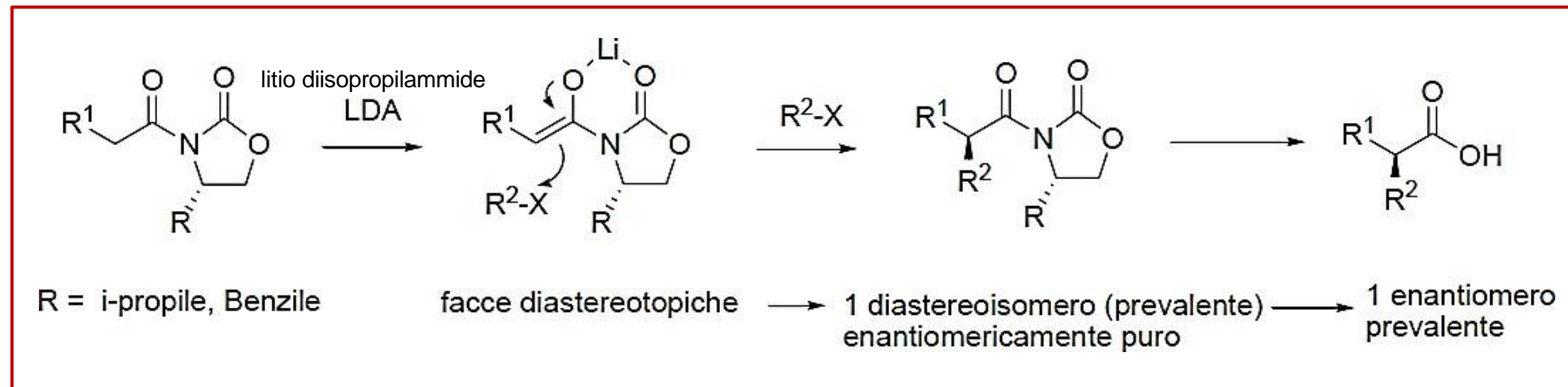
Uno dei tipi di ausiliari più utilizzati è la classe degli **ossazolidinoni chirali** inizialmente sviluppate dal gruppo di **Evans**.

Uso degli ossazolidinoni come ausiliare chirale:

- **α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI**
- **REAZIONI ALDOLICHE**
- **DIELS-ALDER**

AUSILIARE CHIRALE:

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI



2

Enolizzazione con LDA

LDA, sodium amide, dibutyl boryl trifluoro sulfonate = **selective enolization to form the Z enolates**

3

Alchilazione diastereoselettiva

4

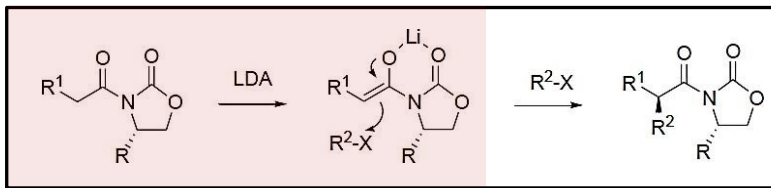
Rimozione ausiliare

OTTENIMENTO EPC

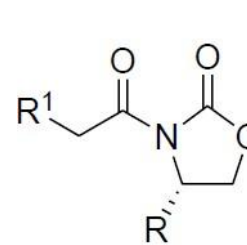
AUSILIARE CHIRALE

AUSILIARE CHIRALE:

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI

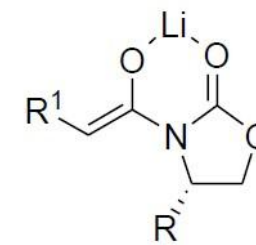


②

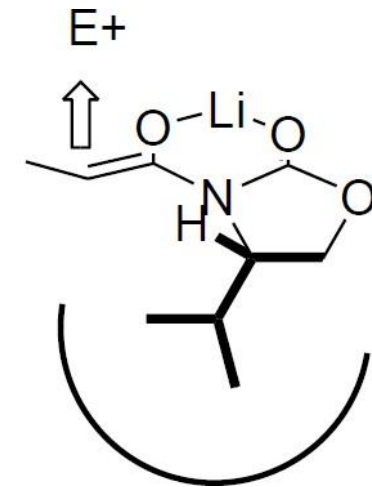


Conformazione anti
(R¹ e N)

LDA



configurazione cis
(R¹ e OLi)



RUOLO DELL'OSSAZOLIDINONE CHIRALE

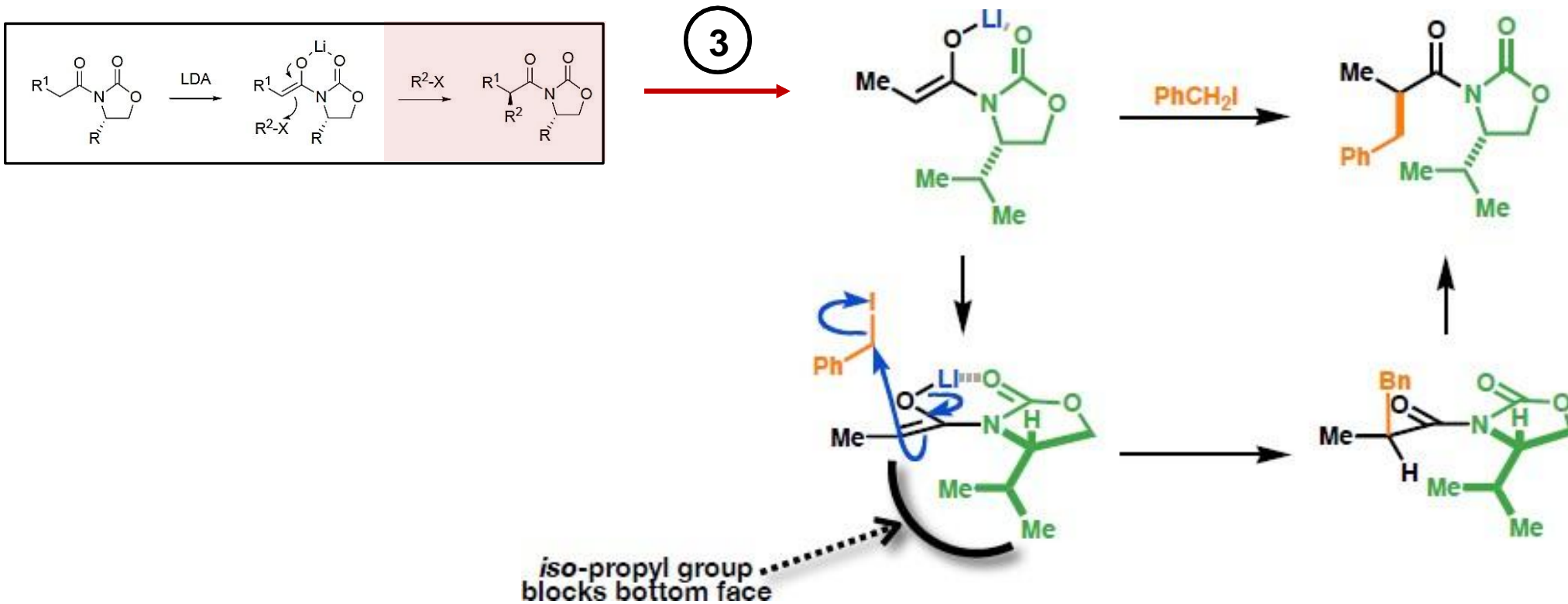
- ✓ Costringe il litio enolato nella configurazione CIS
- ✓ La chelazione forma una struttura rigida ingombrata
- ✓ "Schermo" una faccia dell'enolato, dirigendo l'elettrofilo sulla faccia superiore

OTTENIMENTO EPC

AUSILIARE CHIRALE

AUSILIARE CHIRALE:

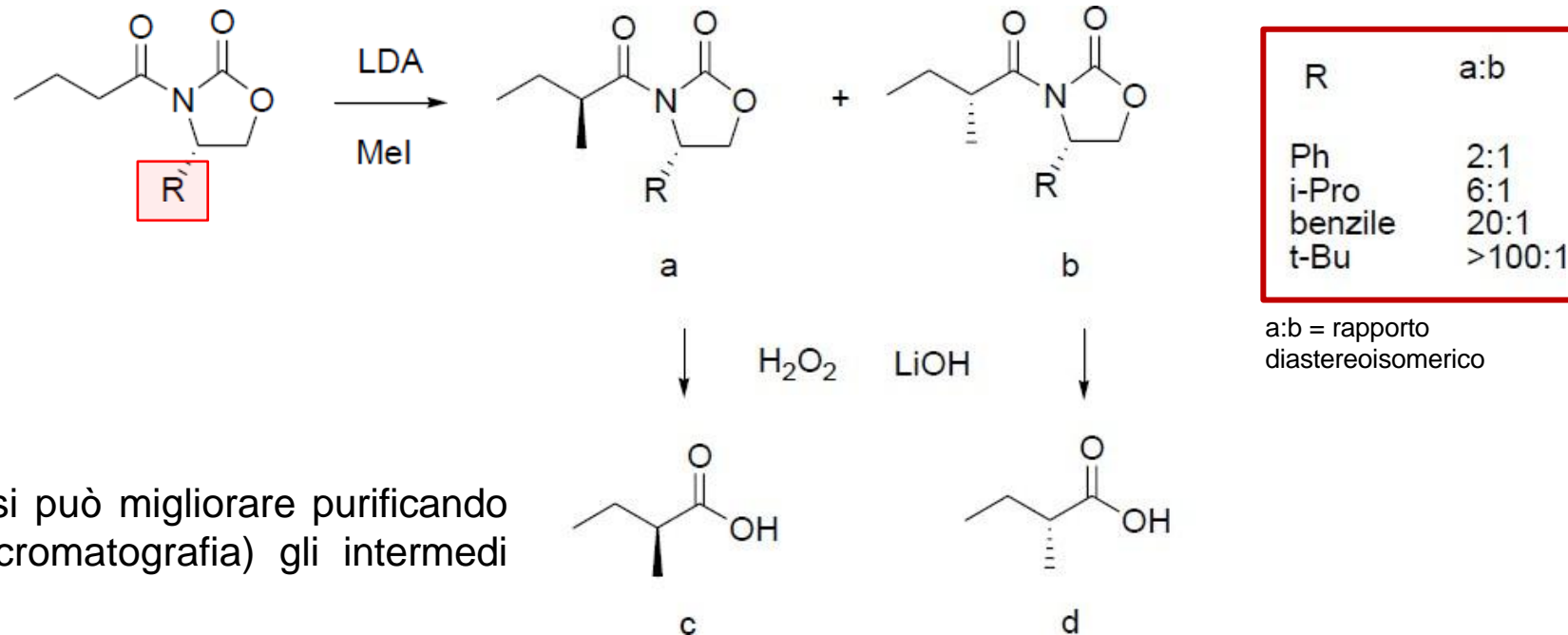
OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI



AUSILIARE CHIRALE:

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI

- Variazione del sostituente R dell'ossazolidinone



L'enantioselettività si può migliorare purificando (ricristallizzazione, cromatografia) gli intermedi diastereoisomerici

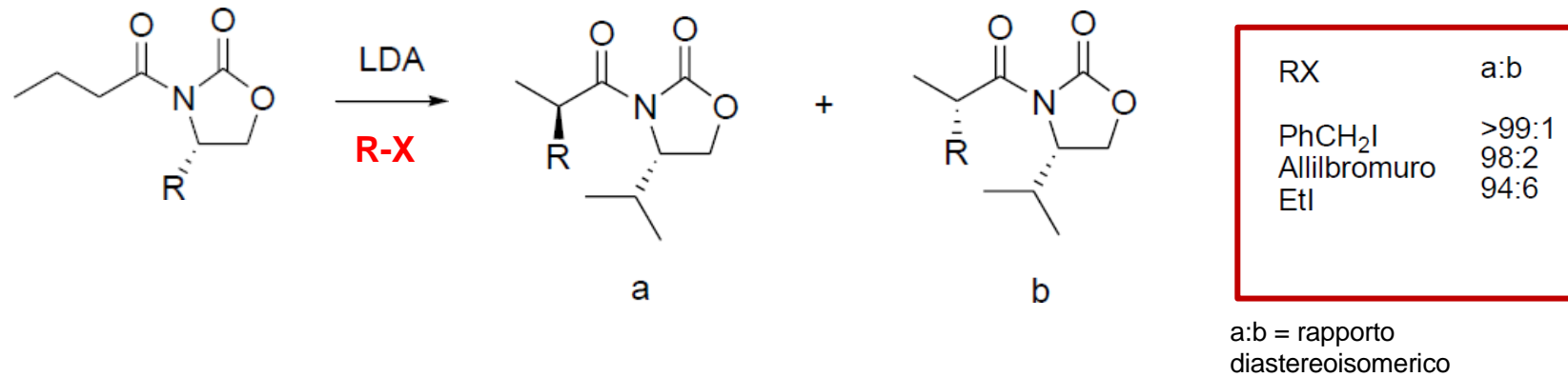
OTTENIMENTO EPC

AUSILIARE CHIRALE

AUSILIARE CHIRALE:

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI

- **Variazione della catena su R-X**



OTTENIMENTO EPC

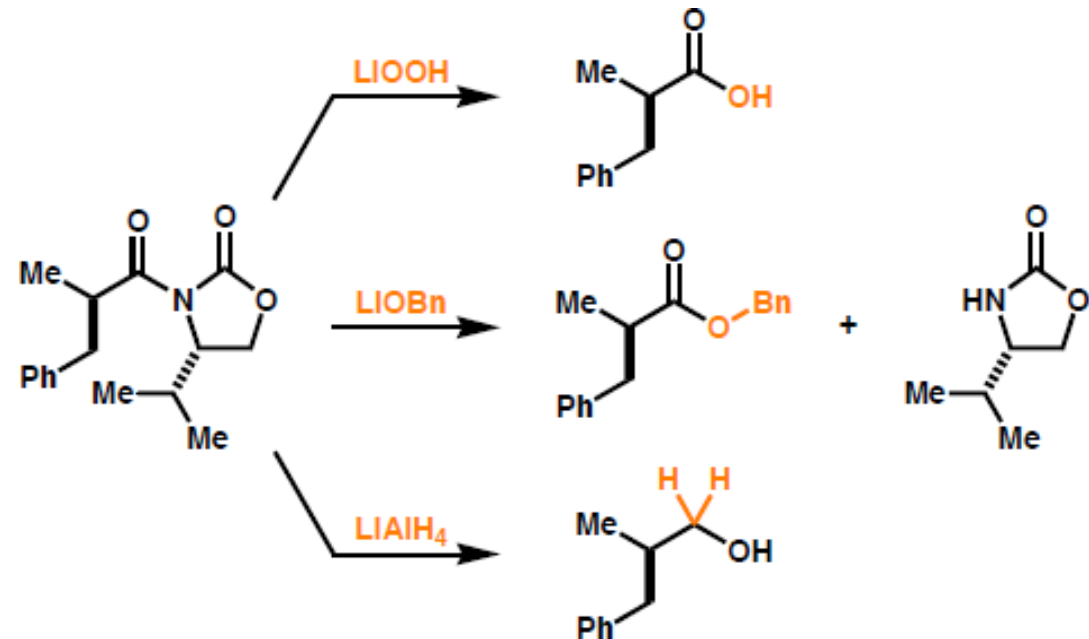
AUSILIARE CHIRALE

AUSILIARE CHIRALE:

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI

RIMOZIONE AUSILIARE CHIRALE

In base alla reazione scelta si possono ottenere acidi carbossilici, esteri, alcoli

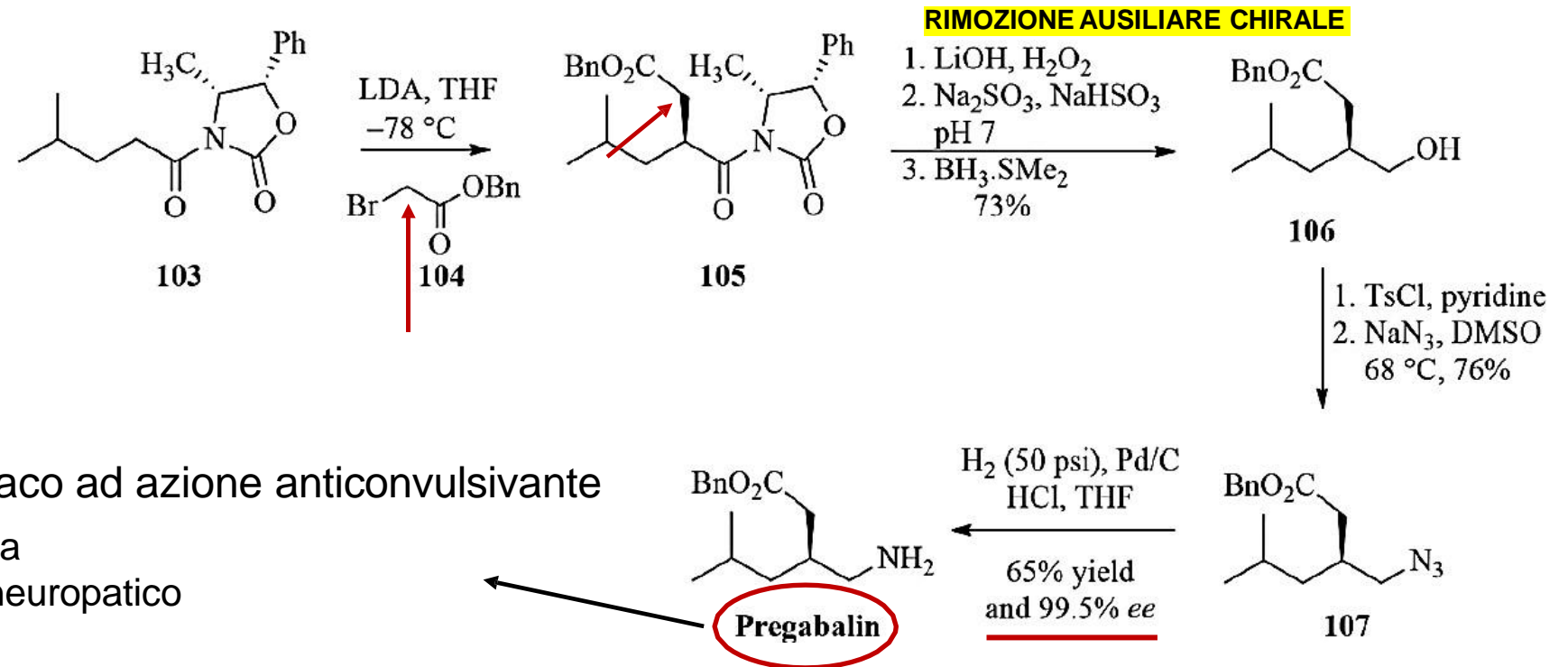


OTTENIMENTO EPC

AUSILIARE CHIRALE

AUSILIARE CHIRALE:

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α -ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI



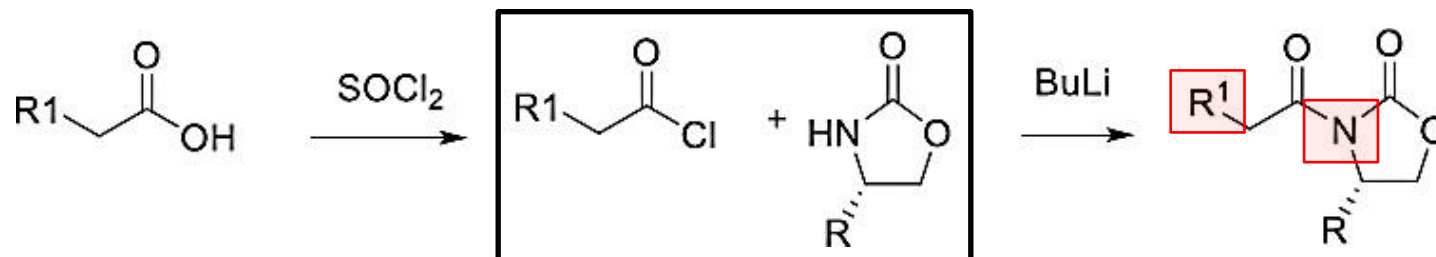
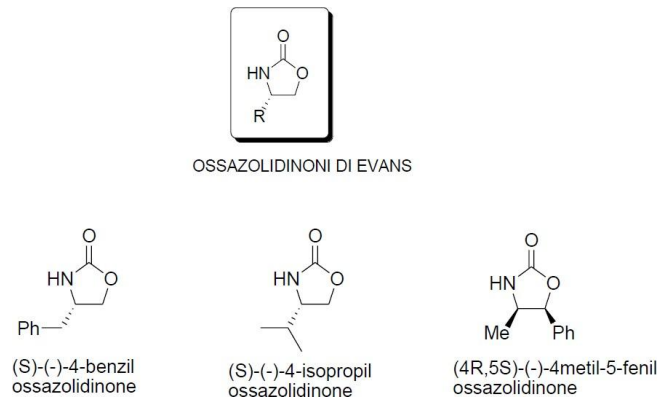
Il **pregabalin** è un farmaco ad azione anticonvulsivante

- trattamento dell'epilessia
- trattamento del dolore neuropatico
- trattamento dell'ansia

OTTENIMENTO EPC

AUSILIARE CHIRALE

AUSILIARE CHIRALE: OSSAZOLIDINONI



- ① **PRIMO STEP:** L'acido carbossilico viene legato all'ossazolidinone (imide chirale/derivato acilico con conformazione di **R1 in anti all'azoto**)

Uno dei tipi di ausiliari più utilizzati è la classe degli **ossazolidinoni chirali** inizialmente sviluppate dal gruppo di **Evans**.

Uso degli ossazolidinoni come ausiliare chirale:

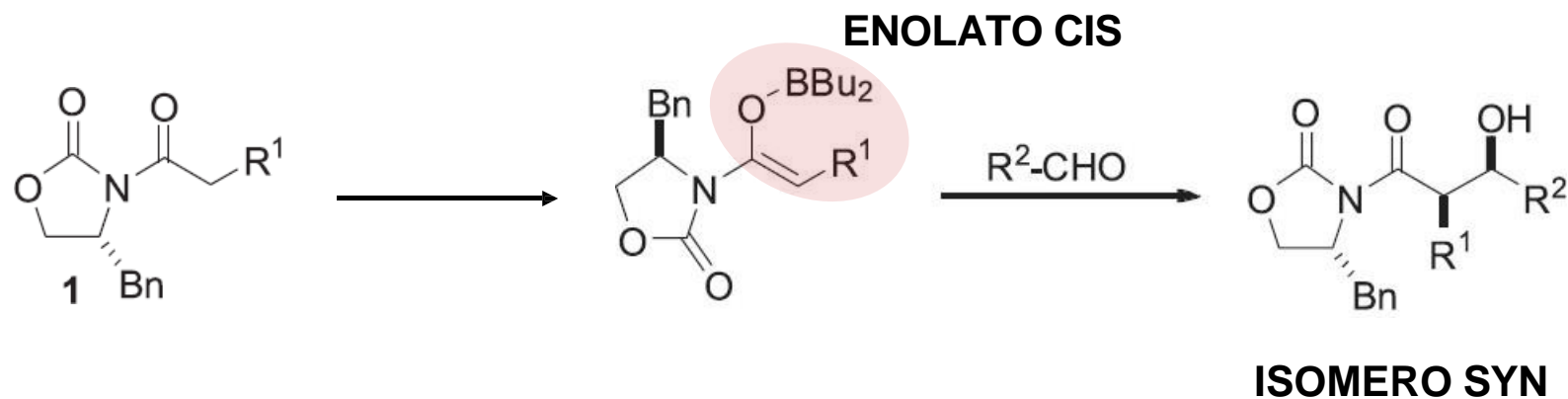
- **α-ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI**
- **REAZIONI ALDOLICHE**
- **DIELS-ALDER**

OTTENIMENTO EPC

AUSILIARE CHIRALE

AUSILIARE CHIRALE:

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE REAZIONI ALDOLICHE

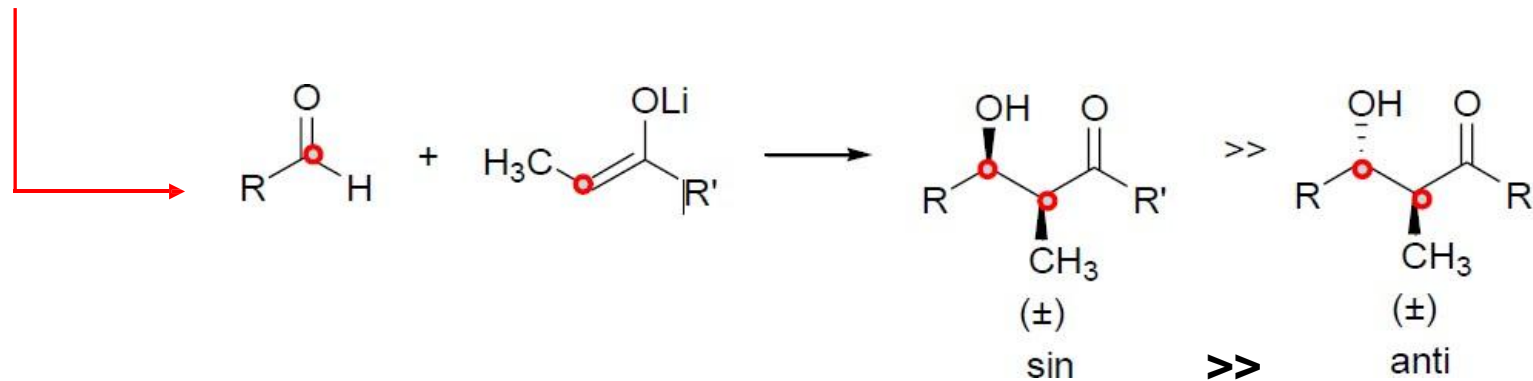


- **DIASTEREOSELETTIVITÀ**

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



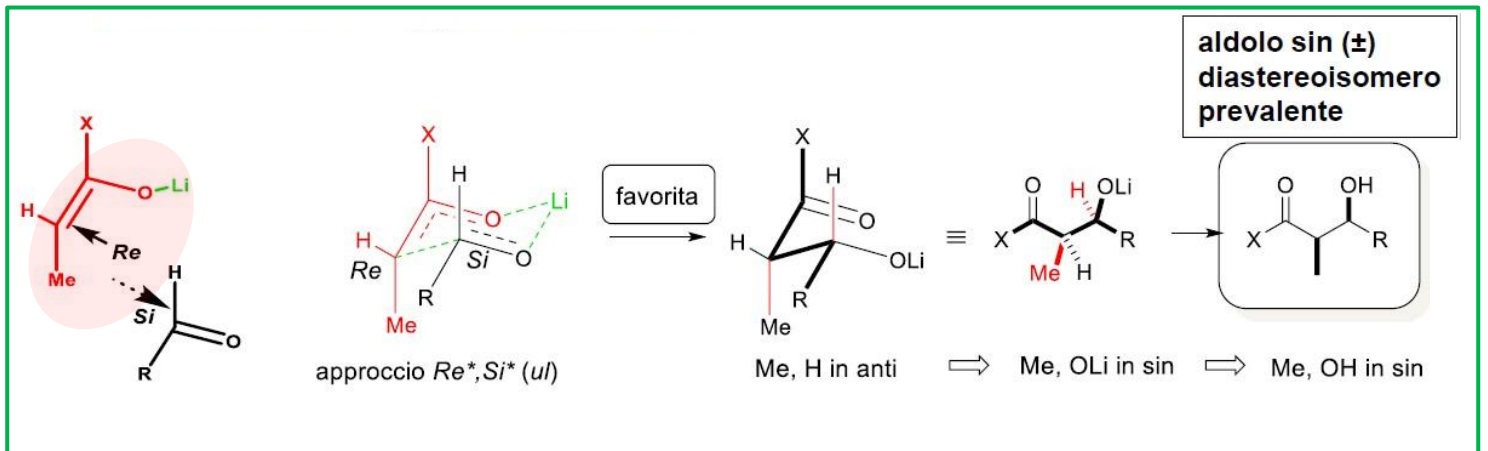
REAZIONI ALDOLICHE

- CONTROLLO STEREOCHIMICA RELATIVA

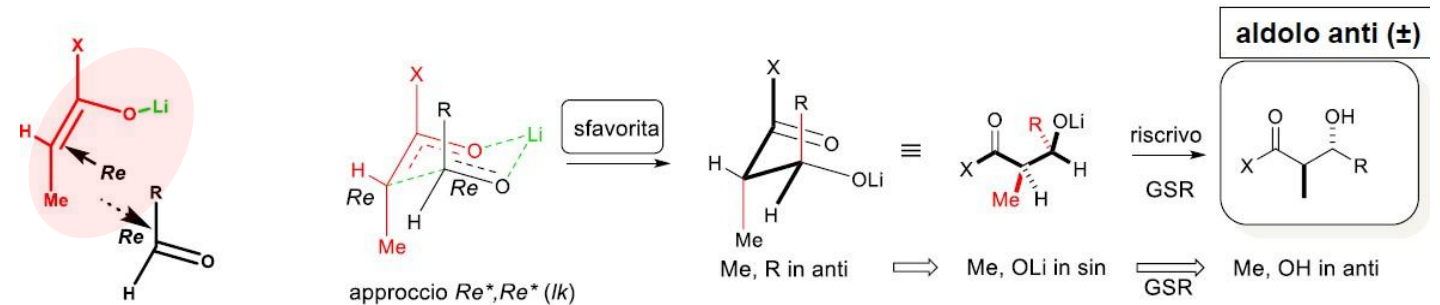
Il controllo della stereochimica deriva dallo stato di transizione ciclico:

Stato di transizione di Zimmermann-Traxler

ENOLATO **CIS**: approccio **favorito**



ENOLATO **CIS**: approccio **sfavorito**



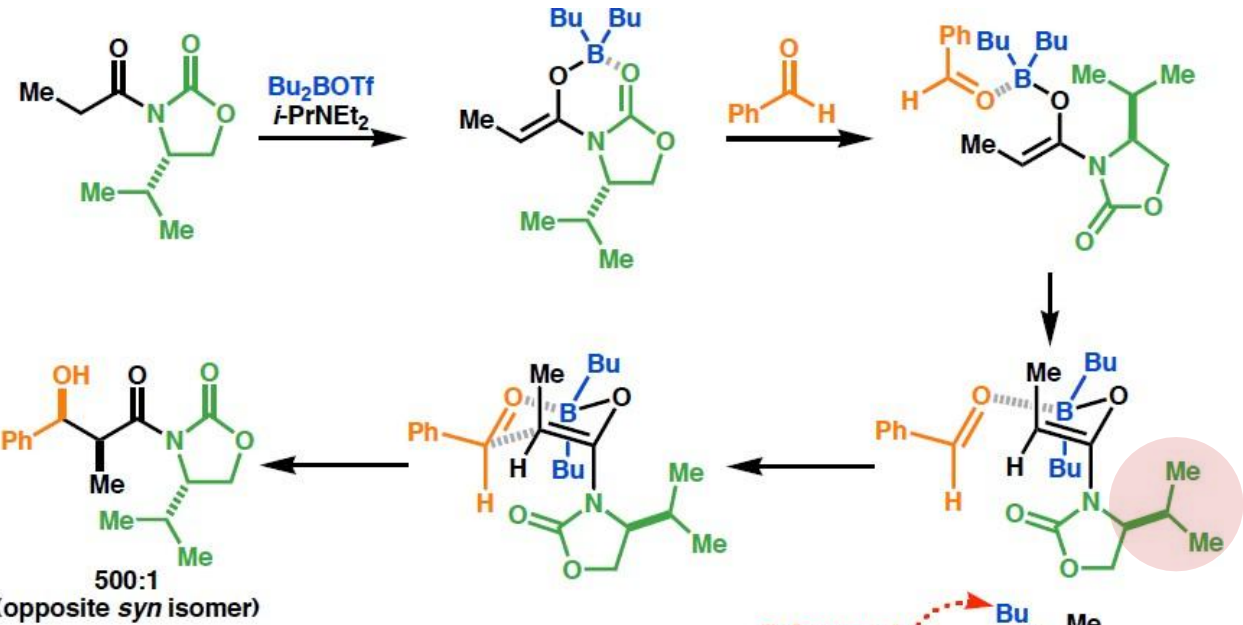
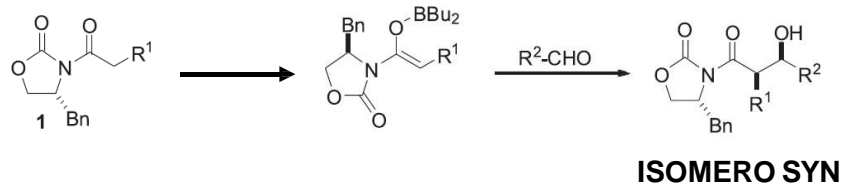
GSR: Group Swap by Rotation

OTTENIMENTO EPC

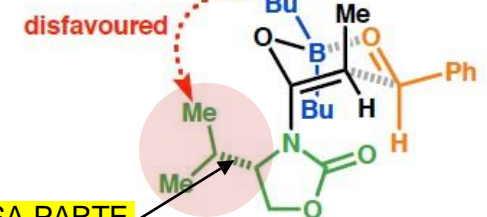
AUSILIARE CHIRALE

AUSILIARE CHIRALE:

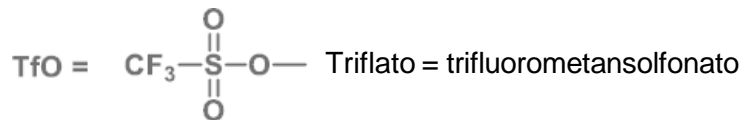
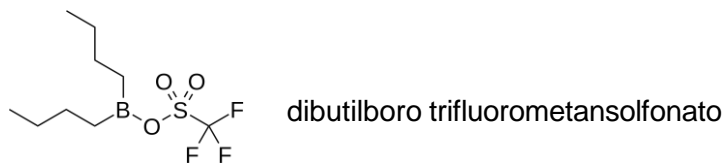
OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE REAZIONI ALDOLICHE



ECCESSO TRA I DUE Enantiomeri SYN

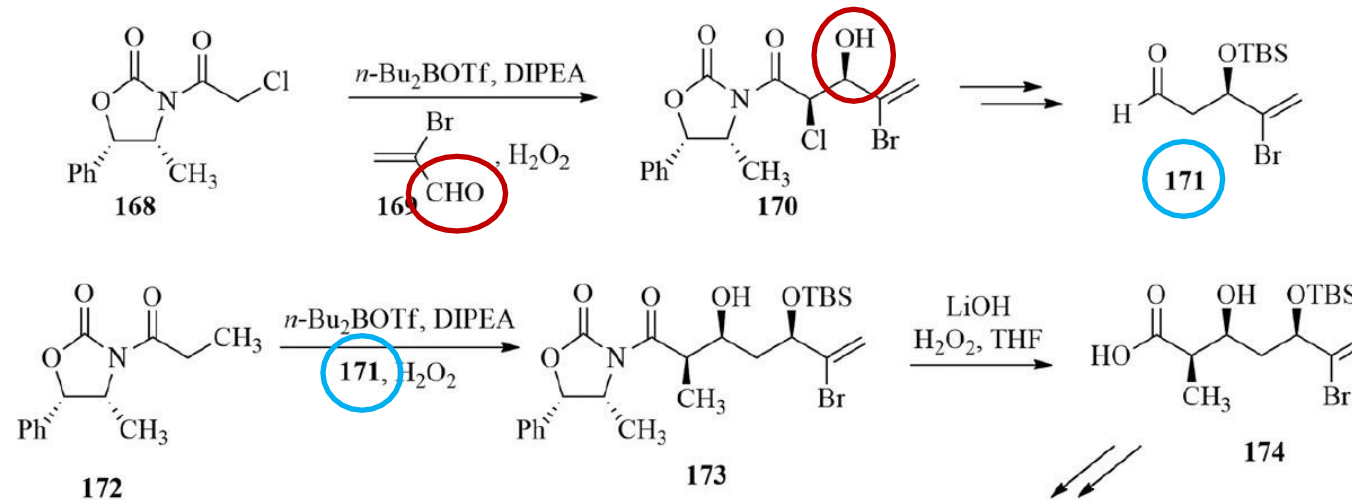


DALLA STESSA PARTE



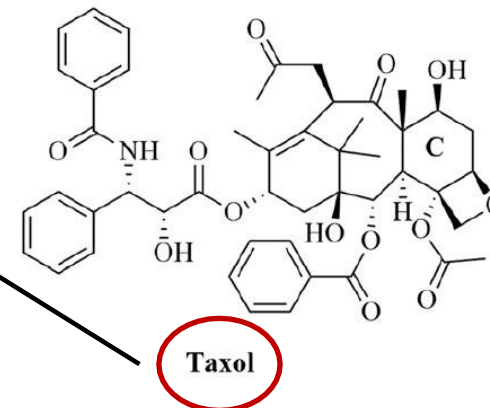
AUSILIARE CHIRALE:

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE REAZIONI ALDOLICHE

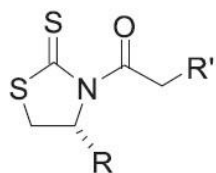


Il **TAXOL** ha una **potente attività antitumorale**

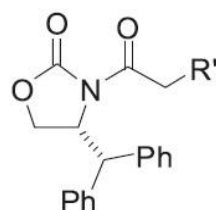
- trattamento cancro ovarico
- trattamento cancro alla mammella
- trattamento cancro ai polmoni



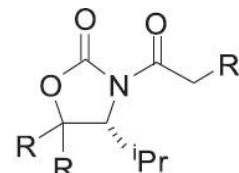
AUSILIARE CHIRALE: OSSAZOLIDINONI



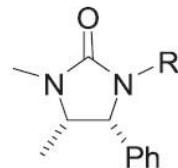
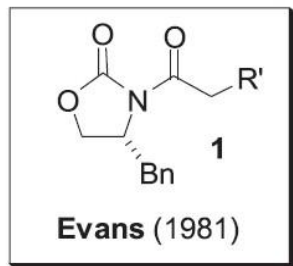
Fujiata/Nagao (1985)
Crimmins (1997)



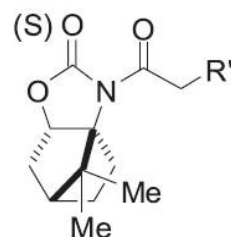
Sibi (1995)



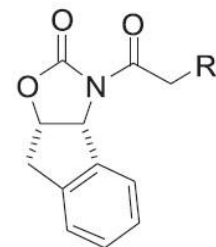
Davies (1995)
Seebach (1998)



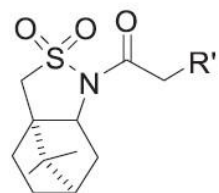
Helmchen (1984)



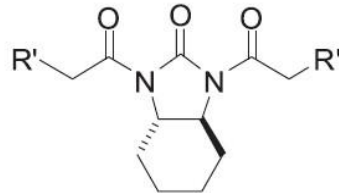
Yan (1991)



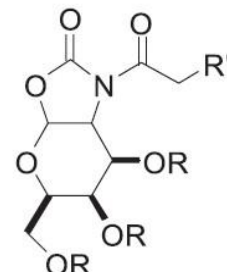
Ghosh (1998)



Oppolzer (1983)



Davies (1991)



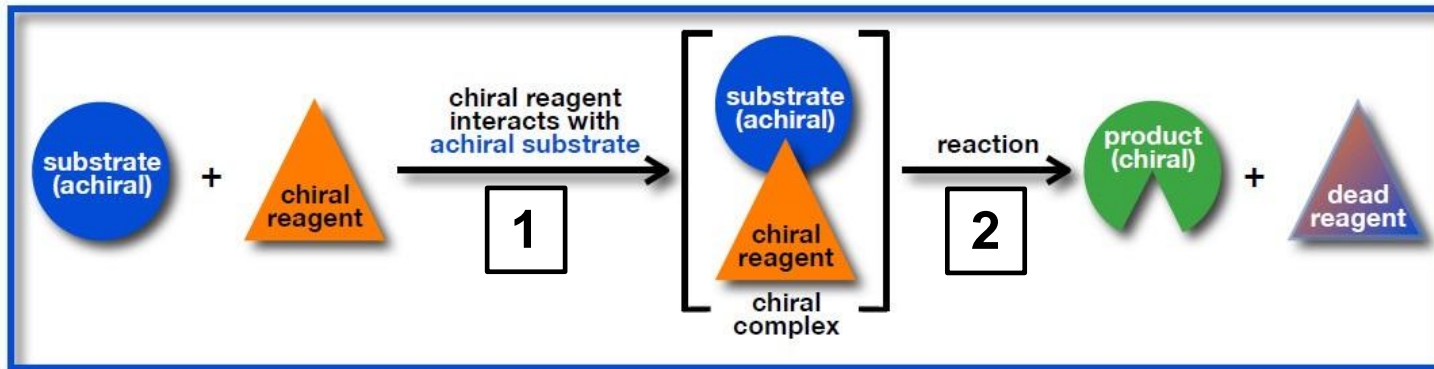
Kunz (1992)

Figure 2
Selected succeeding
variations of chiral
N-acyloxazolidinone 1.

Successivamente sono state sviluppate molte varianti strutturali che presentano diverse reattività di cleavage o diastereoselettività complementare rispetto a quelle di Evans

OTTENIMENTO EPC

REAGENTE CHIRALE



*Il substrato è prochirale

Vantaggi:

- Non sono richiesti gli stadi di legame e rimozione con il substrato
- Spesso operano in condizioni più blande e danno stereoselettività migliori.

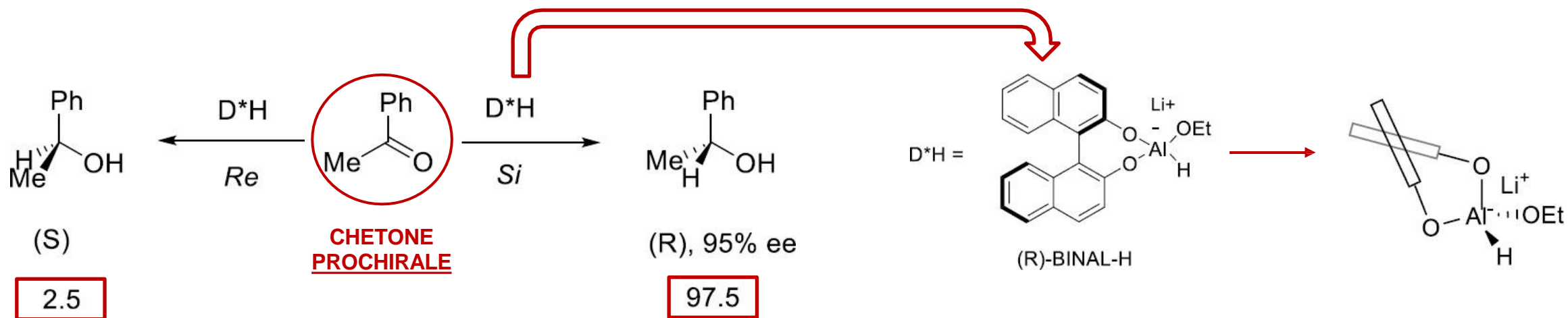
Svantaggi:

- Più costosi
- Talvolta work up complicati
- Si devono usare in quantità stechiometrica

OTTENIMENTO EPC

REAGENTE CHIRALE

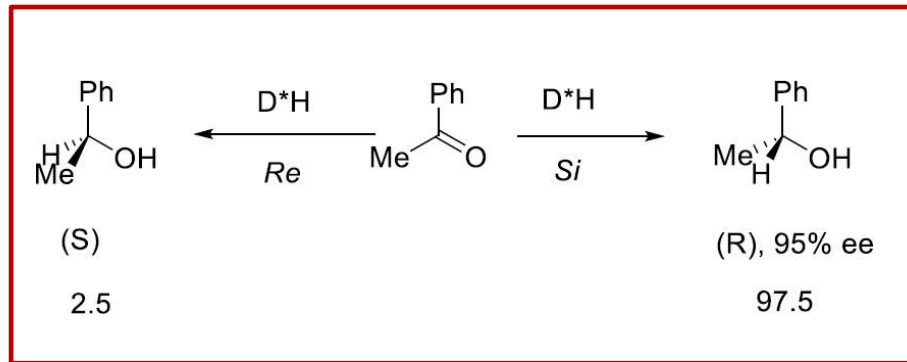
- RIDUZIONE ASIMMETRICA DI CHETONI PROCHIRALI con idruri chirali



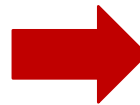
OTTENIMENTO EPC

REAGENTE CHIRALE

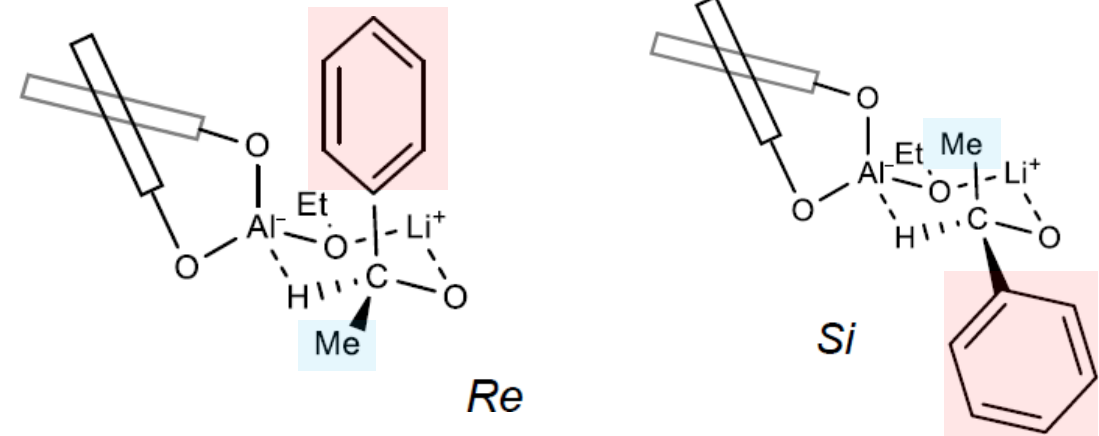
- RIDUZIONE ASIMMETRICA DI CHETONI PROCHIRALI con idruri chirali



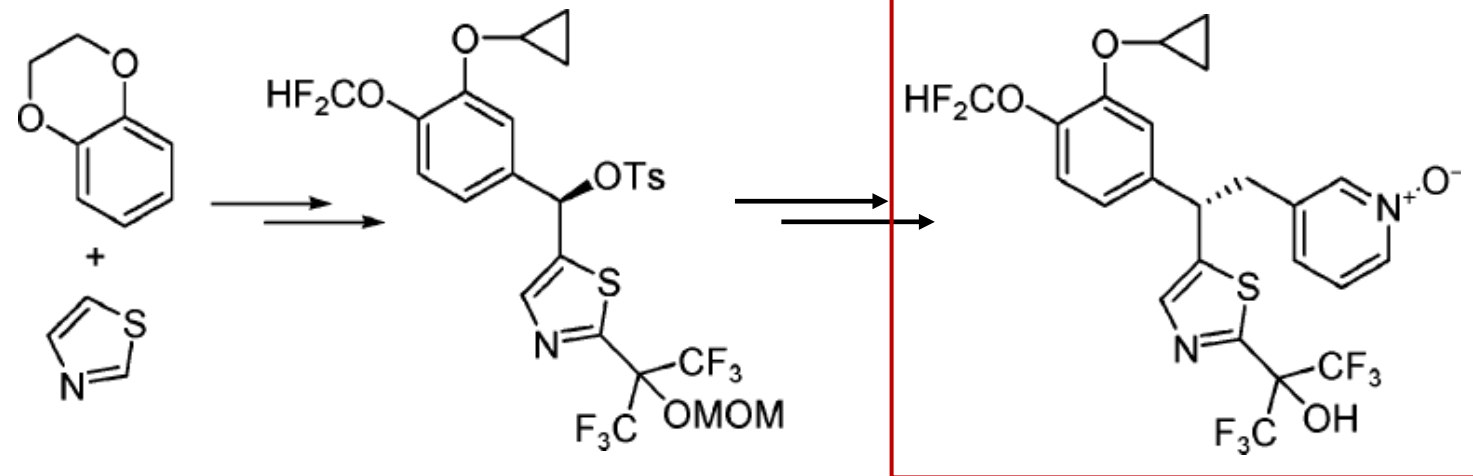
Stati di transizione diastereoisomerici



- 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 sostituente **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 con idruri chiral**



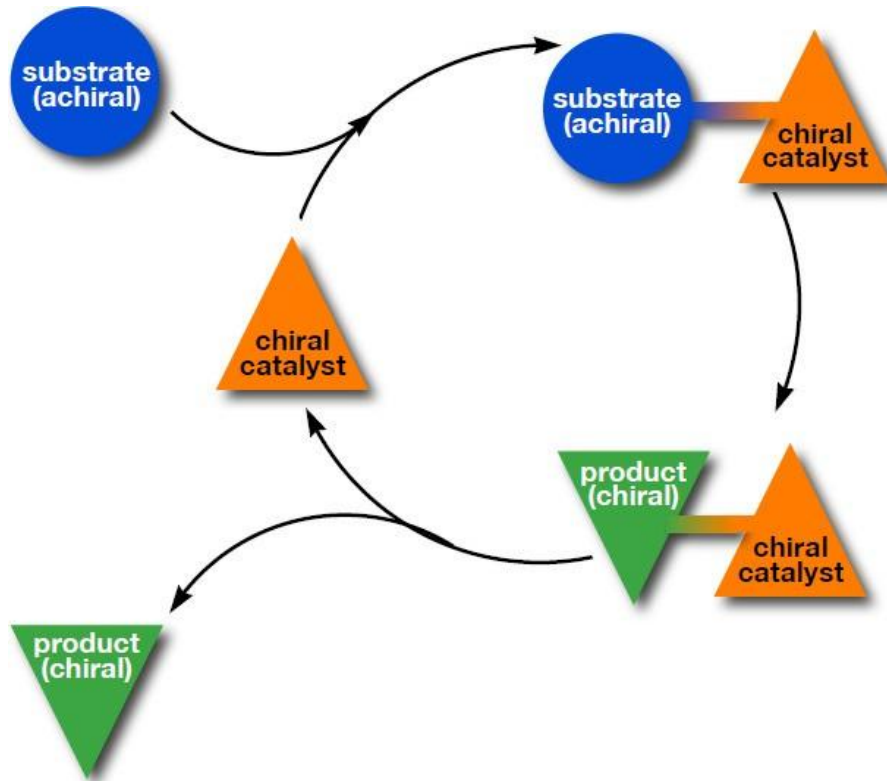
L-869298

Classe: inibitori delle
fosfodiesterasi-4

**potenziali agenti terapeutici per
il trattamento di malattie come
l'asma e la broncopneumopatia
cronica ostruttiva (BPCO)**

OTTENIMENTO EPC

CATALIZZATORE CHIRALE



*Il substrato è prochirale

Sia la strategia basata sugli ausiliari chirali, sia quella del reagente chirale prevedono l'uso di quantità stechiometriche di reagenti (anche se l'ausiliario in linea di principio può essere recuperato e riciclato in una nuova reazione).

Nella **catalisi asimmetrica** il composto enantiopuro (il catalizzatore) è **usato in quantità substechiometrica** per promuovere la reazione enantioselectiva.

Come catalizzatori chirali tradizionalmente sono stati usati enzimi (biocatalisi) e complessi metallici (catalisi organometallica);

OTTENIMENTO EPC

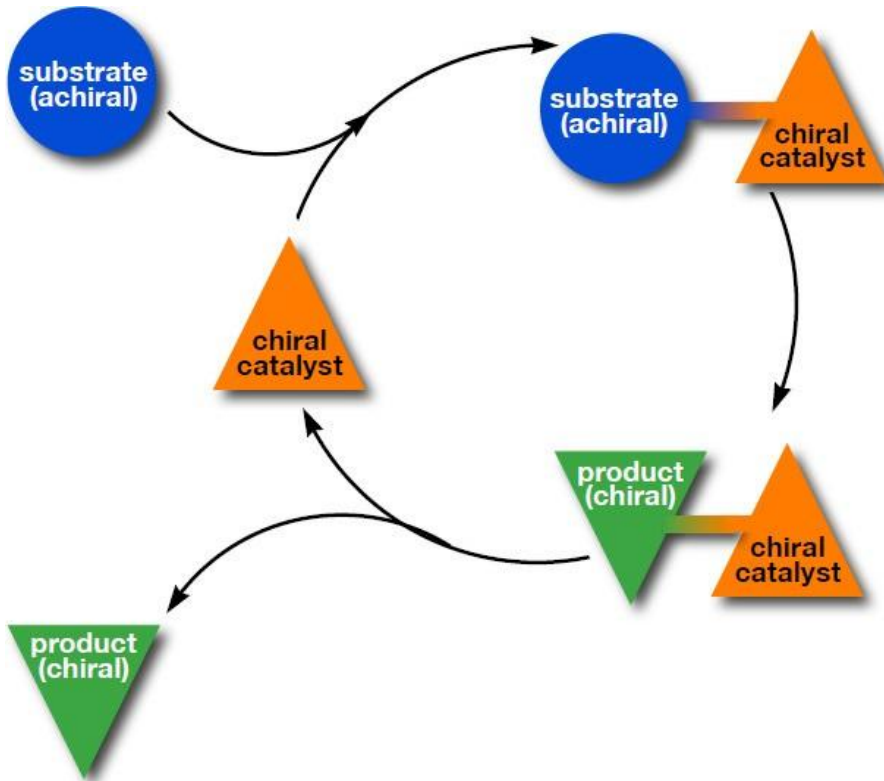
CATALIZZATORE CHIRALE



Fra gli innumerevoli aspetti che confermano e sottolineano l'importanza della catalisi come una scienza di frontiera e di eccellenza non si può non menzionare la legge delle "3-S", in quanto aspetti chiave per le filiere produttive mondiali, **Sostenibilità**, **Semplicità** e **Selettività** sono efficacemente e simultaneamente coniugati in questa metodologia

OTTENIMENTO EPC

CATALIZZATORE CHIRALE



*Il substrato è prochirale

Come catalizzatori chirali tradizionalmente sono stati usati enzimi (biocatalisi) e complessi metallici (catalisi organometallica)

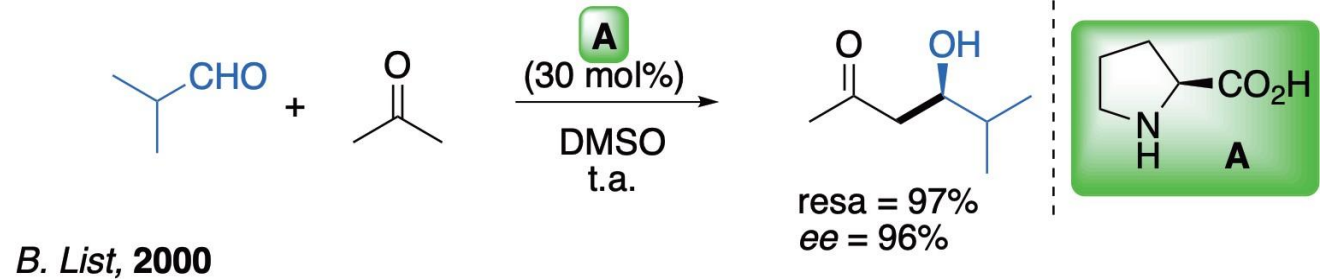


I premi Nobel per la Chimica, Benjamin List e David William Cross MacMillan, hanno contribuito in maniera decisiva a dimostrare che un'altra classe di catalizzatori poteva essere impiegata con successo:

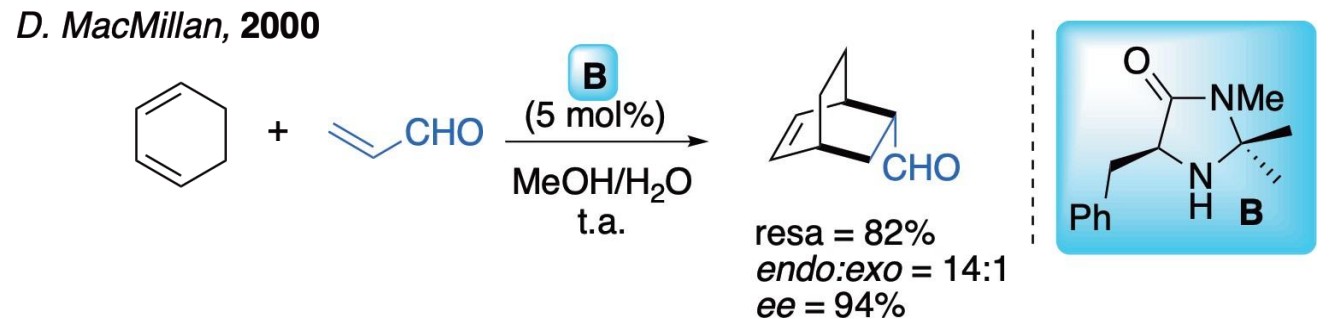
I CATALIZZATORI ORGANICI

OTTENIMENTO EPC

List dimostra come l'attività catalitica in processi di **condensazione aldolica esplicita dalle classe-I degli enzimi aldolasi poteva essere mimata** ed ampliata in termini di applicabilità, impiegando semplicemente **la α -prolina (A)**



Analogamente, MacMillan ipotizza e dimostra sperimentalmente il parallelismo chiave **nell'attivazione elettrofila di composti carbonilici tramite l'impiego di semplici ammine secondarie** chirali (imidazolidinoni, **B**)




OTTENIMENTO EPC

ORGANOCATALISI

Materiali di partenza disponibili su larga scala a basso costo

ORGANOCATALIZZATORI:
Molecole organiche a basso peso molecolare

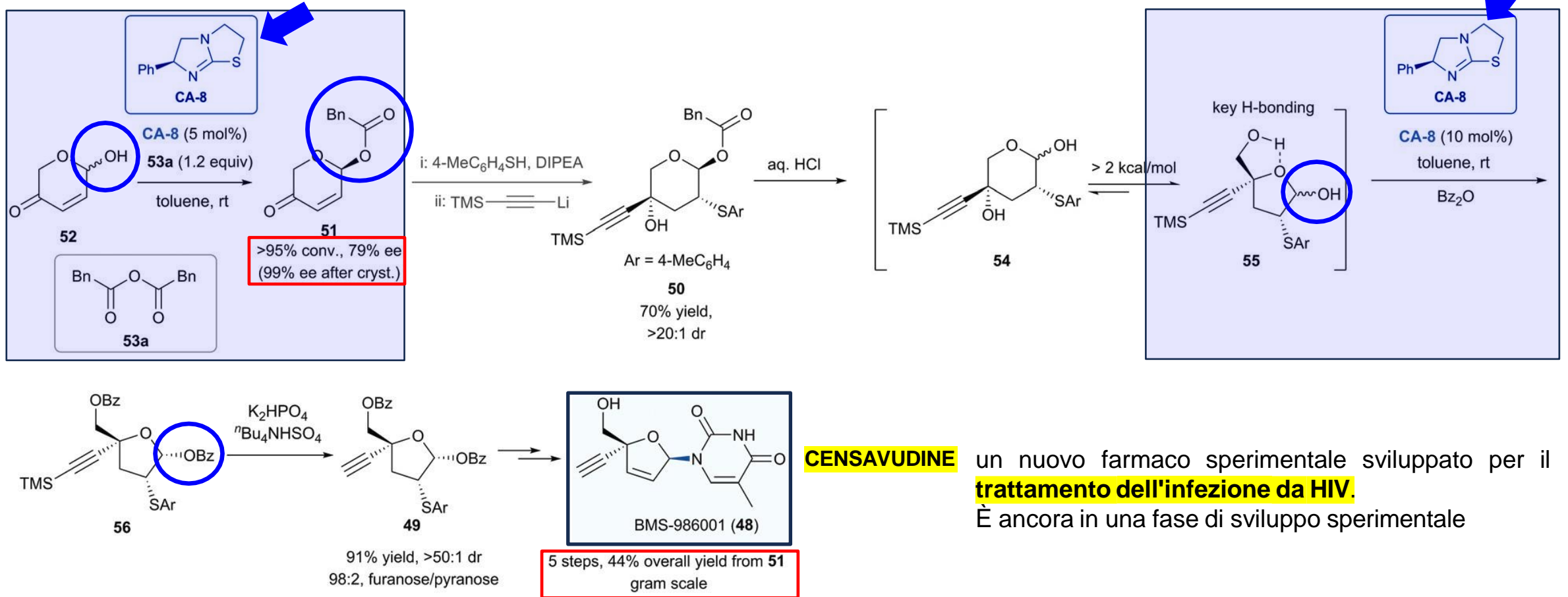


Building block chirali enantioarricchiti e molecole a complessità crescente



- Condizioni di reazione semplici e di facile applicabilità (es. no ambienti inerti)
- Reagenti e catalizzatori poco costosi, disponibili su larga scala
- Purificazioni semplici
- prodotti esenti da tracce di metalli ad elevata tossicità

Strategie organocatalitiche nello sviluppo di processi per la preparazione del Censavudine



CENSAVUDINE un nuovo farmaco sperimentale sviluppato per il **trattamento dell'infezione da HIV**. È ancora in una fase di sviluppo sperimentale

Strategie organocatalitiche nello sviluppo di processi per la preparazione del Letermovir

Il **Letermovir**, nome commerciale **Prevymis**, è un profarmaco utilizzato per la profilassi in pazienti adulti sottoposti a trapianto e a **rischio di infezione e malattia da citomegalovirus (CMV)**

È stato approvato per contrastare la riattivazione del CMV, in pazienti CMV positivi sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche e può anche essere utile per altri pazienti con un sistema immunitario compromesso come quelli con trapianti di organi o infezioni da HIV. Il farmaco è stato sviluppato da Merck & Co

