

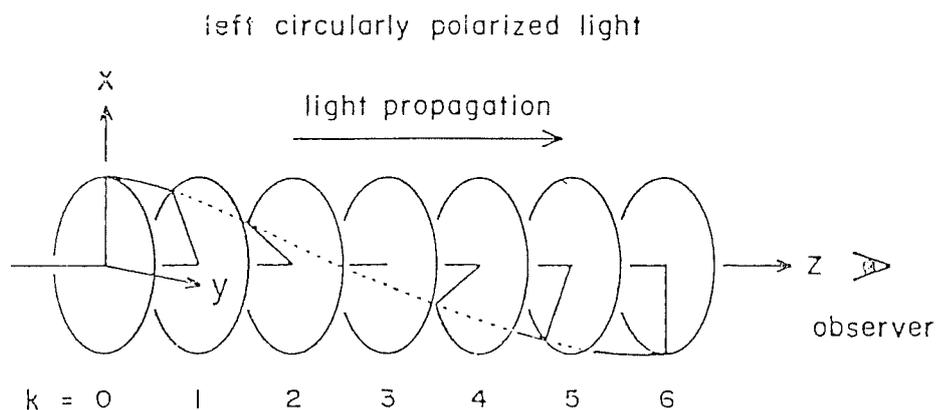
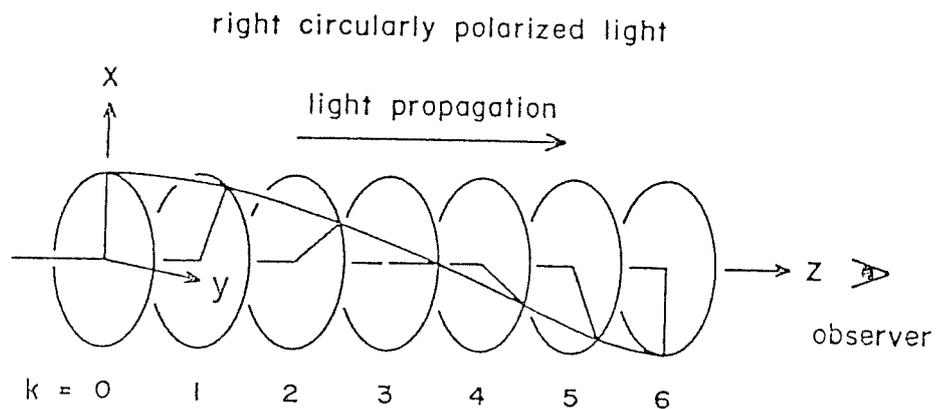
Seconda Parte

Fenomeni chirottici e composizione enantiomerica

La più notevole proprietà fisica di sostanze chirali é la "attività ottica" o potere ottico rotatorio. Prima di spiegare teoricamente il verificarsi del fenomeno, faremo una brevissima digressione sulla natura della luce piano polarizzata che é quella cui si fa riferimento nel contesto dei fenomeni chirottici (Per un' estesa discussione del fenomeno fisico dell' attivita' ottica si veda: Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy*, 1983). Il fenomeno e' complesso ed a noi bastera' sapere quanto segue.

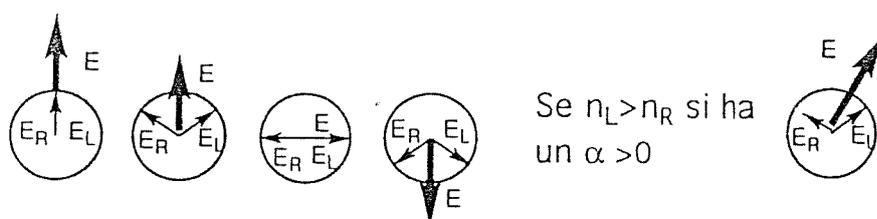
La luce piano polarizzata é fisicamente la risultante della combinazione di due raggi di luce circolarmente polarizzati, che sono in fase ed hanno la stessa frequenza. I vettori campo elettrico E associati a ciascuno dei due raggi sono E_R ed E_L , tracciano percorsi elicoidali di opposta chiralita'. Di fatto sono assimilabili a due spirali enantiomorfe che procedono simultaneamente lungo uno stesso asse.

La figura mostra l'andamento del raggio E_R ; il raggio descrive una spirale destrorsa. L'osservatore vede il raggio descrivere una rotazione secondo il movimento delle lancette dell'orologio in quanto vede il vettore campo elettrico nell'ordine $6 > 5 > 4 > 3 > 2 > 1 > 0$, dal momento che la luce viaggia verso di lui. Al contrario per un raggio di vettore campo elettrico E_L .

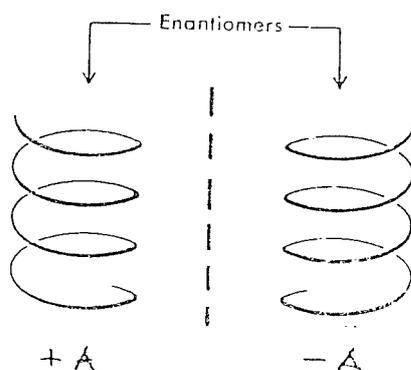


La sovrapposizione dei raggi di luce circolarmente polarizzati R e L dà un raggio di luce polarizzata in un piano.

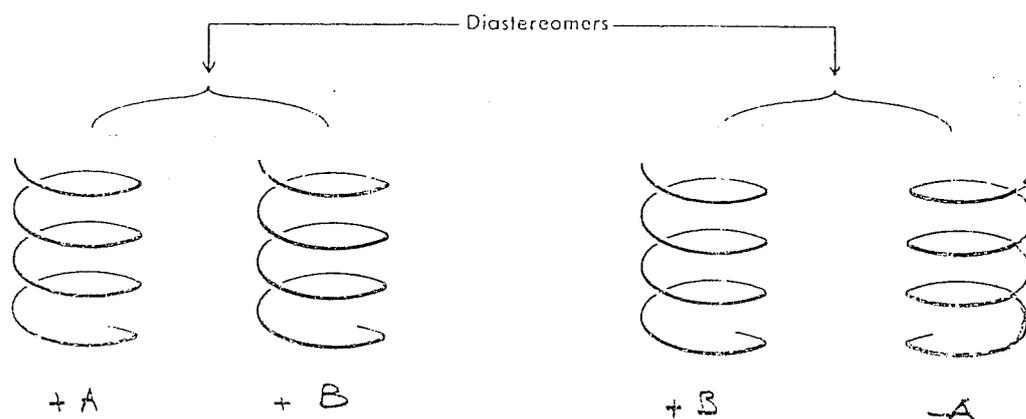
Se non si osserva rotazione, $\alpha = 0$. Se $\alpha > 0$, un osservatore vede E ruotato in senso orario di un angolo α , e il mezzo che ha fatto avvenire questa rotazione è detto destrorotatorio. Se $\alpha < 0$ il piano è ruotato in senso antiorario e il mezzo è levorotatorio. In pratica la rotazione dipende da un "rallentamento" di uno dei due raggi che attraversa un mezzo chirale; il rallentamento si fa avvertire con un maggiore valore dell'indice di rifrazione per il raggio rallentato ($n_L > n_R$ porta ad $\alpha > 0$). La figura illustra il fenomeno in un altro modo.



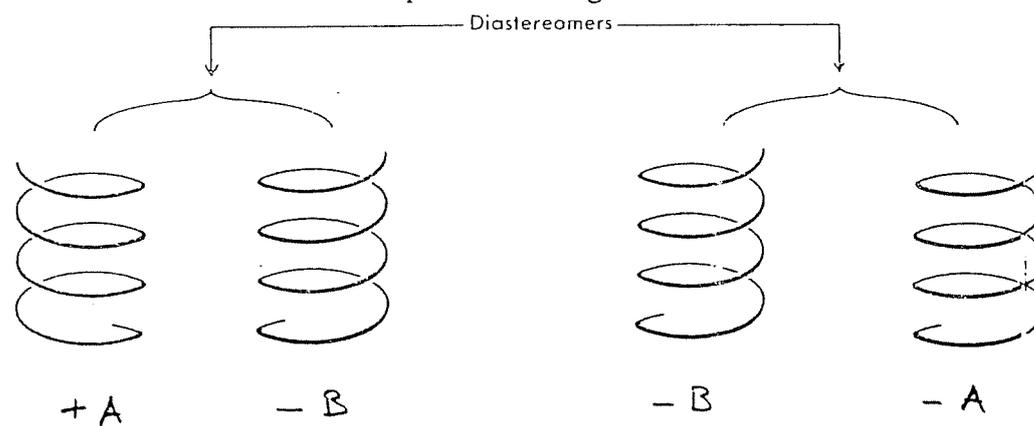
Ricordo che la chiralità del mezzo non si ha solo quando tutto il mezzo è costituito di molecole omochirali: al contrario basta che il mezzo contenga un certo numero di molecole chirali (ed in particolare di un certo numero di molecole di un enantiomero in eccesso rispetto a quelle dell'enantiomero opposto) perché si possa avvertire rotazione (si veda più avanti per i fattori che determinano quantitativamente la rotazione): in altre parole, la chiralità delle molecole contenute nel mezzo pervadono il mezzo stesso con questa loro proprietà, "informandolo" di loro stesse. A parità di condizioni un uguale numero di molecole in eccesso dell'altro enantiomero provoca esattamente una rotazione uguale per ampiezza, ma di segno opposto. Ritorniamo però alla spiegazione teorica del fenomeno. Per fare questo consideriamo le due spirali cui possiamo associare i due raggi componenti la luce piano polarizzata: le due spirali sono chirali ed enantiomorfe come i due raggi



Consideriamo ora le interazioni tra le due spirali enantiomorfe e una terza spirale diversa considerata come prototipo di un oggetto chirale. Ho due combinazioni possibili:



Se considero l'enantiomero della terza spirale ho le seguenti relazioni:



Paragoniamo ora le quattro coppie ottenute e vediamo che l'insieme (+A+B/-A+B) é enantiomorfo all'insieme (+A-B/-A-B). Quindi i due enantiomeri +B e -B mi danno interazioni isometriche ed enantiomorfe con la luce piano polarizzata: in altre parole osservo un fenomeno di uguale intensità (isometrico), ma di segno opposto (enantiomorfo), che vale a dire che a parità di condizioni due enantiomeri danno rotazioni del piano della luce circolarmente polarizzata di uguale ampiezza ma di segno opposto. Consideriamo ora in dettaglio l'interazione +A+B/-A+B: come sono le due coppie? Non sono certo isometriche, ma hanno la stessa costituzione, cioè sono diastereoisomere. Vediamo qui affermato per la prima volta uno dei principi fondamentali della stereochimica: **solo interazioni diastereoisomeriche mi consentono di differenziare tra loro due enantiomeri.** Infatti l'interazione di +A con +B é diversa da quella di -A con +B. Nel fenomeno ottico si hanno differenze a livello degli indici di rifrazione n e dei coefficienti di estinzione molare e di ciascuno dei due raggi con l'enantiomero in esame. Il rallentamento di uno dei due raggi, che agisce sull'indice n , si chiama birifrangenza circolare ed é responsabile della rotazione ottica vera e propria. L'angolo di rotazione $\alpha = 180/\lambda (n_L - n_R)$ dipende da vari fattori: la lunghezza d'onda λ , la natura del mezzo attraverso cui passa il raggio di luce piano polarizzata, la temperatura a cui avviene la misura, ed é ovviamente proporzionale al numero di molecole chirali che il raggio incontra nel

suo cammino. Quest'ultima dipendenza é data dal prodotto della lunghezza del cammino ottico moltiplicata per la concentrazione del campione nel solvente, oppure per la densità del campione, se questo é un liquido puro.

Sperimentalmente si osserva un angolo $[\alpha]$ detto rotazione specifica espressa da:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \alpha \times 100/l \times c$$

in cui λ é la lunghezza d'onda del raggio di luce piano polarizzata

T é la temperatura di osservazione

α é l'angolo di rotazione

l é la lunghezza del cammino ottico in decimetri

c é la concentrazione del campione in g/100 ml di un dato solvente.

Commentiamo brevemente la dipendenza della rotazione specifica da queste variabili.

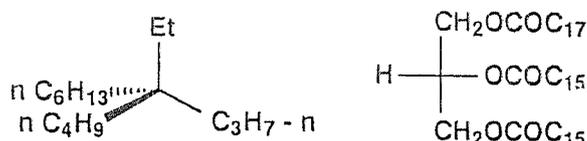
Solvente. La dipendenza dell'ampiezza e del segno della rotazione dal solvente é facilmente compresa qualora si consideri che le molecole in soluzione hanno diversa solvatazione in diversi solventi e che la luce piano polarizzata interagisce con tutto l'insieme molecolare soluto/solvente. Uno stesso enantiomero in solventi diversi puo' dare rotazioni diverse, talora anche di segno opposto .

Temperatura. Questa variabile influenza le associazioni molecolari soluto/solvente e la densità del mezzo, e quindi valgono le considerazioni viste prima per il solvente.

Lunghezza d'onda. Dal momento che la rotazione α é inversamente proporzionale a λ (si veda l'equazione di prima), é chiaro che α cresce al diminuire di λ o, se si vuole, al crescere dell'energia della radiazione incidente. La dipendenza di α da λ é responsabile dei fenomeni di dispersione ottica rotatoria (ORD) che vedremo più avanti. Generalmente si fa riferimento per la misura standard della rotazione ottica alla λ di 589 nm corrispondenti alla riga D del sodio. Tuttavia i polarimetri sono dotati di luci piano polarizzate a diverse lunghezze d'onda usando le λ 578, 546, 436, e 365 del mercurio. Poteri rotatori bassi a 589 nm possono divenire ben più forti a λ minori. Per altro non é sempre vero che la rotazione cresca al diminuire di λ , e la possibilità di variazioni del segno del potere ottico rotatorio in corrispondenza di massimi di assorbimento UV a certe λ va sempre tenuto presente (vedi oltre).

Un altro fatto essenziale perché si possa effettuare la misura della rotazione ottica di un certo campione non solo é che il prodotto in esame sia chirale e che uno dei due enantiomeri componenti sia in eccesso rispetto all'altro, ma anche che tale preponderanza sia mantenuta per tutto il tempo necessario alla misurazione, cioè che il campione sia configurazionalmente stabile e non ci siano interconversioni di un enantiomero nell'altro (é ovvio che una miscela equimolecolare di due enantiomeri ha rotazione nulla per compensazione interna). Questa stabilità configurazionale é spesso stata chiamata stabilità ottica proprio perché é soprattutto con il potere ottico rotatorio che ci si accorge della stabilità configurazionale. Così ammine con tre sostituenti diversi all'azoto ipoteticamente isolate come singoli enantiomeri daranno sempre rotazioni nulle a temperatura ambiente proprio perché i due enantiomeri interconvertono tra loro con estrema facilità. Ci sono

tuttavia alcune molecole enantiomericamente pure e configurazionalmente stabili che danno poteri ottici rotatori nulli a causa della scarsissima differenza, sia sterica che di polarizzabilità, dei leganti all'unità stereogenica. Questi casi di criptochiralità (Mislow e Bickart, *Israel Journal of Chemistry*, 1976-77) sono esemplificati da due molecole che, ancorché singoli enantiomeri, non hanno permesso l'osservazione del loro potere ottico rotatorio.



È chiaro che il limite è nell'osservatore e nei suoi strumenti, non nell'argomento di simmetria e nei presupposti fisici che garantiscono l'esistenza del fenomeno.

Da quanto abbiamo appena detto è evidente che il potere ottico rotatorio è legato alla composizione enantiomerica di un campione espressa dal rapporto:

moli di forma *l*-moli di forma *d*/moli di forma *l*+moli di forma *d*

Si noti tuttavia che l'estrapolazione alla purezza enantiomerica della cosiddetta purezza ottica (cioè la valutazione della composizione enantiomerica valutata per potere ottico rotatorio) non sempre è corretta, ma anzi ci sono diverse deviazioni dalla linearità (vedi oltre).

Quello che è certo è che l'osservabilità dell'attività ottica garantisce la chiralità del campione in esame, ma non è vero il contrario, dal momento che, come appena visto, non tutte le molecole chirali enantiomericamente arricchite presentano potere ottico rotatorio: ancora una volta l'argomento di simmetria è condizione necessaria ma non sufficiente per l'osservabilità del fenomeno.

Concludendo queste considerazioni sull'attività ottica va detto che non esiste alcuna relazione tra i simboli configurazionali e il segno del potere ottico: ci sono sostanze *R* che sono sia destro [(*d*) oppure (+)] che levo [(*l*) oppure (-)] rotatorie. Perciò la nomenclatura *R/S* è chiaramente da preferire rispetto alle vecchie notazioni di Fischer *D/L*, se non altro per evitare indebite associazioni *D/d* e *L/l* (ovviamente anche *R/D* o *R/L* sono associazioni totalmente prive di senso). In generale estrapolazioni tra valori e segni di potere ottico e configurazione assoluta sono da evitare: il fatto che l'acido tartarico *R,R* sia destrogiro non mi garantisce assolutamente che il suo estere metilico sia anch'esso destrogiro. La relazione tra segno di potere ottico e configurazione assoluta costituisce un capitolo a parte di questo corso e verrà trattato a tempo debito.

Esaminiamo ora il comportamento di enantiomeri puri o di miscele di enantiomeri a diversa composizione, non solo nei confronti dell'attività ottica ma anche da un punto di vista più generale. A tale proposito consideriamo due miscele composte dagli stessi due enantiomeri ma in percentuale differente, cioè due miscele a diversa composizione enantiomerica. Che relazioni ci saranno tra le

due miscele? Non certo di isometria, ma piuttosto di anisometria: ne consegue che le due miscele avranno comportamento, cioè proprietà chimico fisiche differenti. Particolarmente notevole sarà il comportamento di una miscela equimolecolare dei due enantiomeri, che come è noto è definita **forma racemica o racemo**.

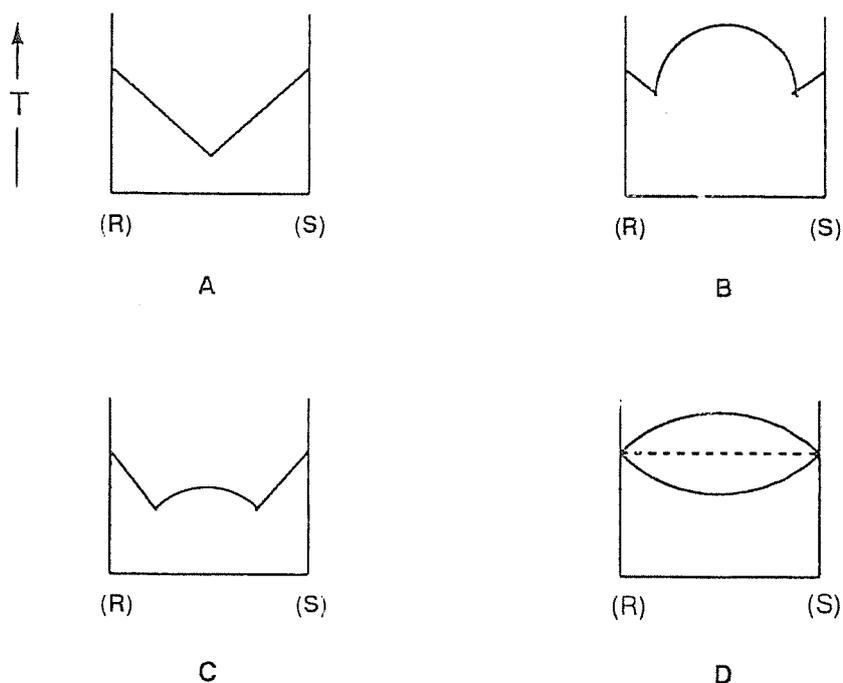
(Faccio qui un breve inciso: sostanze racemiche sono chirali a tutti gli effetti; il termine racemo non può e non deve essere associato con l'achiralità. L'acido meso tartarico è achirale come l'acetaldeide o il metano, non è racemo. Analogamente definire chirale solo un prodotto otticamente attivo o enantiomericamente arricchito è sbagliato. Ovviamente una sostanza otticamente attiva è chirale, ma l'attività ottica è una conseguenza della chiralità, non è la chiralità).

La differenza tra una sostanza in forma enantiomericamente pura e in forma racemica (indicata come *rac.* o coppia (*d,l*) o coppia (\pm)), è evidente, così come è chiara la differenza tra una scatola che contiene un paio di scarpe o due scarpe entrambe destre. L'impaccamento sarà diverso, l'energia di interazione sarà diversa, così come è diverso mettersi la scarpa destra sul piede destro o sul piede sinistro. Le proprietà dei due insiemi saranno quindi diverse. Chimicamente queste differenze si faranno avvertire molto di più allo stato solido che in quello liquido o gassoso: racemi ed enantiomeri puri avranno diversi punti di fusione e diversa solubilità, cioè quelle proprietà che più direttamente dipendono dall'impaccamento dei cristalli. Allo stato liquido le differenze tra i punti di ebollizione, gli indici di rifrazione e la densità saranno assai meno evidenti, ancorché possibili.

Esaminiamo brevemente le differenti proprietà di forme racemiche solide, laddove le forze di impaccamento specifiche dello stato cristallino sono molto sensibili a variazioni nella struttura e le molecole di un enantiomero interagiranno in modo differente con una molecola omomera o enantiomera. Di fatto si osservano tre situazioni differenti.

Se la forma racemica è una miscela dei cristalli formati dai singoli enantiomeri si parlerà di **conglomerati** in cui ogni enantiomero ha più affinità con molecole omomere che enantiomere, e quindi ogni cristallo è enantiomericamente puro. Il punto di fusione del conglomerato è più basso di quello degli enantiomeri puri e cresce al crescere della purezza enantiomerica secondo il grafico A. Se alternativamente un enantiomero ha più affinità per l'enantiomero opposto che per sé stesso parleremo di **racemati**: in questo caso in ogni cristallo coesistono i due enantiomeri e si avrà un ugual numero di molecole R ed S. Il grafico dei punti di fusione può essere del tipo B o C, con il racemato che può fondere a T maggiore, minore, o uguale rispetto agli enantiomeri puri.

Un caso particolare è quello assai raro delle **soluzioni solide racemiche**, in cui la formazione del racemo modifica di pochissimo le proprietà fisiche del composto, e ci sono pochissime differenze in affinità tra molecole omomere o enantiomere. Il risultato è molto simile alla idealità, cioè alle soluzioni estremamente diluite di enantiomeri puri e forme racemiche, che presentano scarsissime differenze. Soluzioni solide racemiche avranno perciò punti di fusione quasi identici a quella degli enantiomeri puri (grafico D).

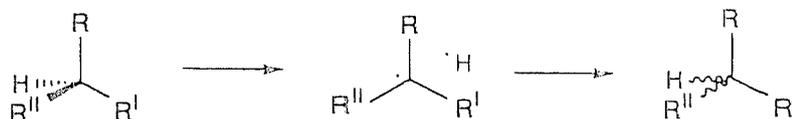


La ridotta differenza che si riscontra tra racemi ed enantiomeri puri in soluzione porta come conseguenza che, per esempio, gli spettri ed altre proprietà fisiche (tranne ovviamente l'attività ottica), sono di fatto identiche, anche se la **perfetta** identità si potrebbe avere solo per diluizioni infinite. Analogamente soluzioni di miscele enantiomeriche differientemente arricchite sono indistinguibili tra di loro in assenza di interazioni diastereoisomeriche indotte dall'esterno (cioè di interazioni con entità chirali).

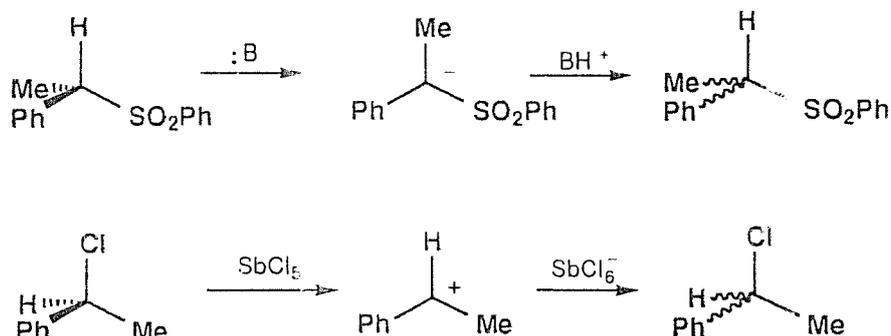
Per concludere la discussione sui racemi ricordiamo che questi si formano:

- 1) Ogni volta che si fa una sintesi di un prodotto chirale in assenza di influenze chirali.
- 2) Mescolando quantità equimolecolari di enantiomeri, un processo che è entropicamente favorito con un $\Delta G^\ddagger = -0.4$ kcal/mol a 25 °C.
- 3) Per **racemizzazione**, processo definito come la formazione irreversibile di un racemo per interconversione reversibile degli enantiomeri. Il risultato operativo della racemizzazione è la completa perdita dell'attività ottica nel tempo. I principali meccanismi della racemizzazione, processo che può fornire tutta una serie di interessanti informazioni stereochemiche, sono i seguenti:

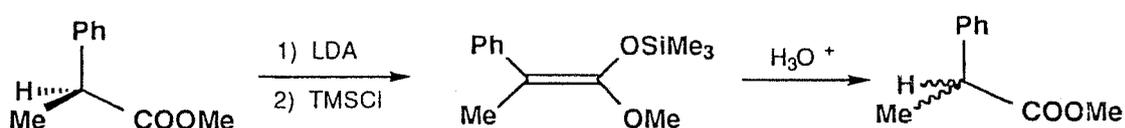
A) Rottura omolitica di un legame a dare intermedi radicalici achirali



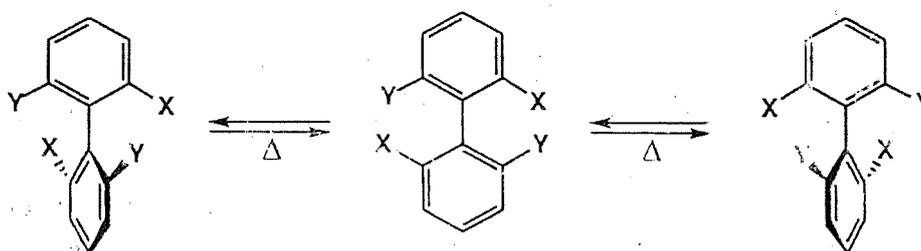
B) Formazione di carbanioni o carbocationi.



C) Formazione di intermedi stabili achirali.

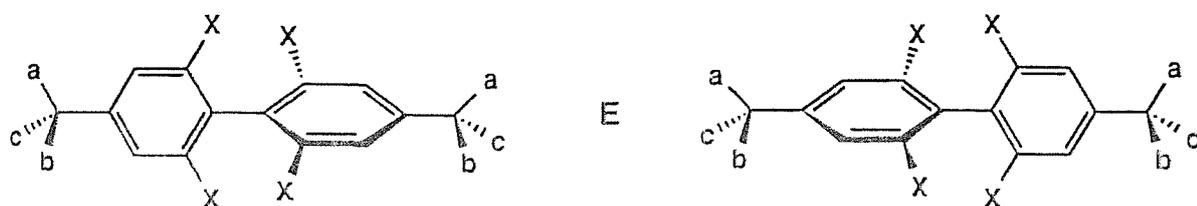


D) Racemizzazione termica per abbassamento di barriera.

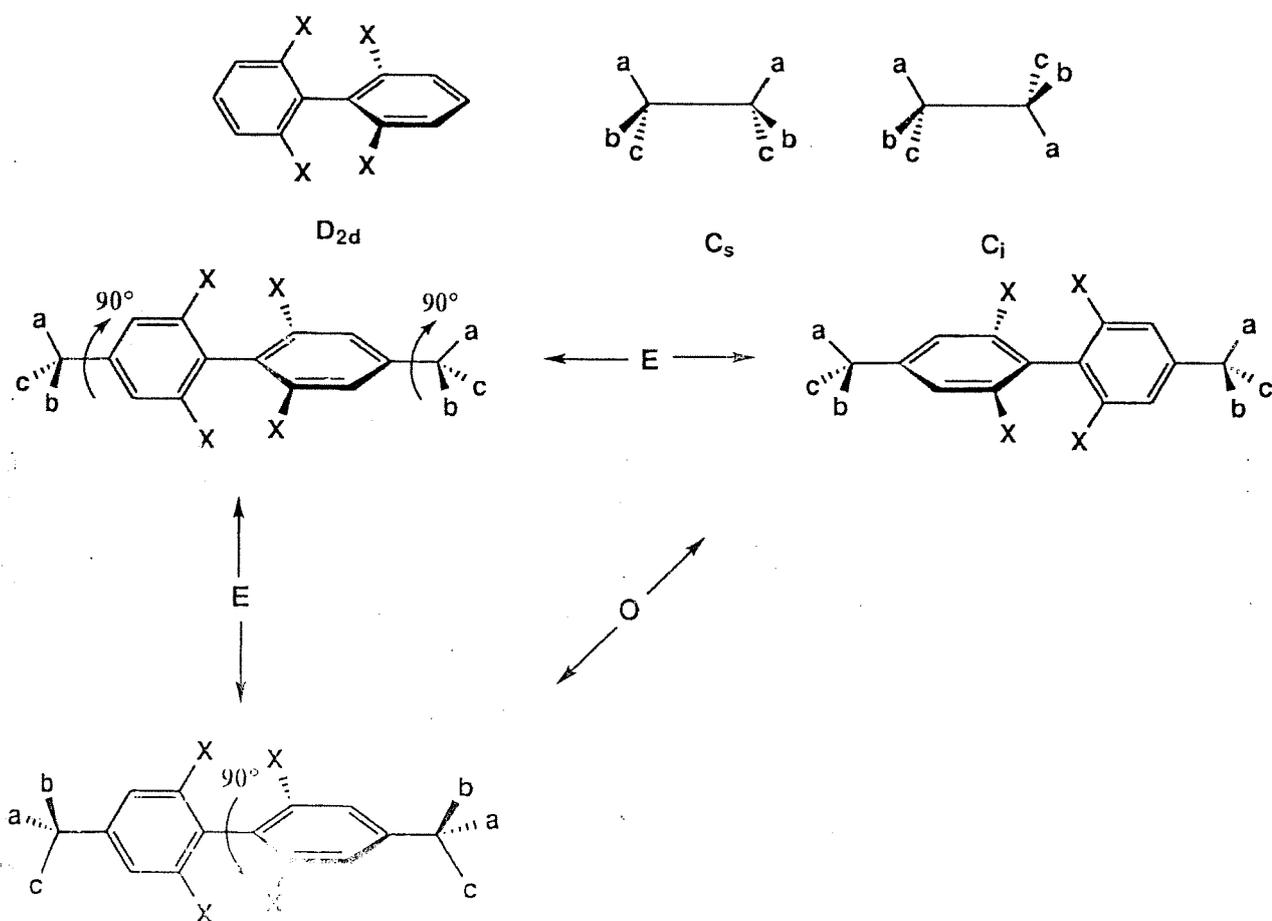


Si noti tuttavia che non é necessario il passaggio definitivo o transiente attraverso "intermedi" o stati di transizione che posseggono simmetria riflessiva per dare racemizzazione. Questa affermazione é illustrata da uno stupefacente esempio di Mislow (JACS, 1955) che illustra, se ce ne fosse ancora bisogno, la potenza degli argomenti di simmetria. Consideriamo le due forme enantiomere di un bifenile con in orto/orto' sui due anelli quattro sostituenti uguali X (nella molecola reale gruppi nitro), e in 4/4' due gruppi stereogenici enantiomorfi. Per gruppi X sufficientemente ingombranti i due anelli aromatici non possono essere coplanari in condizioni di

stato fondamentale, e perciò la sola conformazione achirale della unità bifenilica presa di per sé é a simmetria D_{2d} , con i piani σ che identificano l'asse costensivo col legame bifenilico.



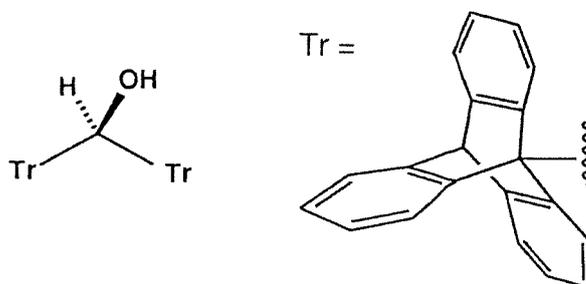
Allo stesso tempo però, le uniche conformazioni achirali delle due unità stereogeniche terminali prese da sole sono una C_s pianosimmetrica ed una C_i centrosimmetrica.



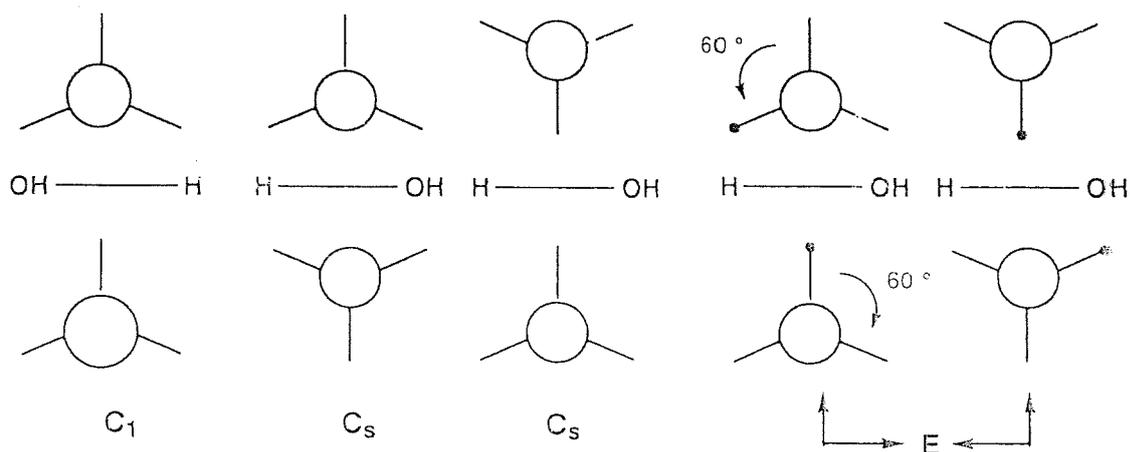
Ora noi sappiamo che nel gruppo puntuale D_{2d} non esistono né un piano perpendicolare all'asse bifenilico, né un centro di inversione. Ne segue che la molecola in esame é sempre e comunque chirale (C_1) in tutte le sue conformazioni. I due enantiomeri però, interconvertono per semplice

rotazione intorno al legame Ar-C(a,b,c). Ad esempio ognuno dei due enantiomeri si ottiene dall'altro per conrotazione di 90° di entrambi i gruppi terminali (processo energeticamente assai facile). Quindi questa molecola esiste come coppia transiente di forme *d* ed *l* che interconvertono tra loro in un modo soddisfacente la definizione di racemizzazione. Si noti tuttavia che questa racemizzazione non richiede il passaggio attraverso intermedi achirali, che non sono possibili per la molecola in esame. Ovviamente questa racemizzazione non è operativa, cioè non si osserva la perdita dell'attività ottica perché la molecola non può esistere in forma otticamente attiva dal momento che l'interconversione degli enantiomeri è rapida a temperatura ambiente.

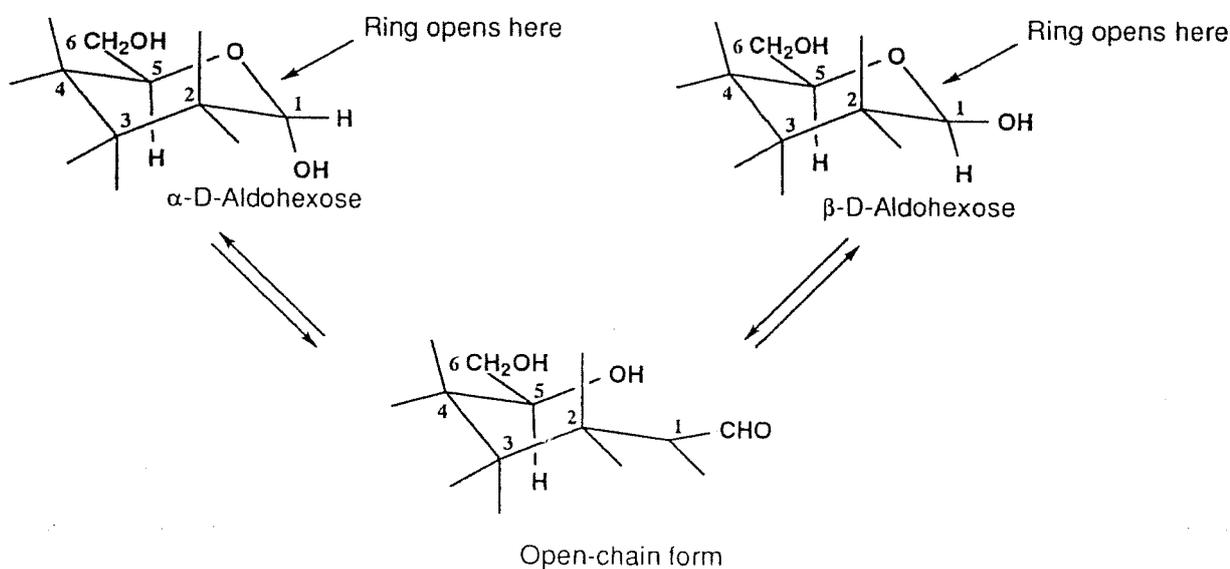
Oltre a questo esempio che è del 1955, ne abbiamo un altro assai più recente che è concettualmente analogo al primo e si deve ancora a Mislow (PNAS, 1980). La molecola del bis-9-tripticilcarbinolo rappresenta una rarità stereochimica in quanto è una molecola di formula RCHOHR che è sempre e comunque chirale in ogni conformazione. Nello stato fondamentale la molecola è chirale perché i residui triptilicili si incastrano come le ruote dentate di un ingranaggio. Conformazioni achirali come le due rappresentate sono enormemente sfavorite da un punto di vista energetico e di fatto non accessibili alla molecola.



D'altra parte il movimento a ingranaggio dei due residui triptilicili richiede meno di 1 kcal/mol e così le conformazioni più stabili interconvertono tra loro in modo estremamente rapido per semplice disrotazione dei due residui di 60° . Anche questo processo interconverte i due enantiomeri senza che la molecola raggiunga strutture achirali. Si noti che per ospitare l'enorme ingombro sterico dei triptiliceni l'angolo interno Tr-C-Tr è di ben 129° , un record mondiale per carboni tetraedrici.



Per concludere il discorso sulla racemizzazione, consideriamo molecole che contengono più stereocentri e subiscono perdono identità stereochimica ad uno solo di essi. Questo fenomeno genera un epimero e perciò è detto epimerizzazione. Di fatto porta alla formazione di due diastereoisomeri che restano otticamente attivi e che possono (ma non devono) essere presenti in quantità differenti all'equilibrio. Un classico esempio di epimerizzazione è la stereomutazione del glucosio, per cui partendo da glucosio con l'ossidrile anomero in β ($[\alpha] = +18.7$) si ottiene in acqua una miscela di forma α e β in rapporto 36 : 64; con un $[\alpha] = +52.3$. Occasionalmente i poteri ottici dei due epimeri sono additivi (la forma α del glucosio ha $[\alpha] = +112$). I due prodotti non sono presenti in quantità uguali all'equilibrio proprio perché diastereoisomeri: si formano a velocità diverse, hanno contenuto energetico diverso, epimerizzano a velocità diverse. La variazione fino alla costanza del valore del potere ottico misura l'andamento cinetico della epimerizzazione.



Ottenimento di prodotti stereoisomericamente arricchiti

Questo capitolo fondamentale della stereochimica, sicuramente uno dei campi in cui oggi la ricerca è più attiva, si basa su un principio fondamentale che abbiamo già visto nelle lezioni precedenti. Questo principio afferma che, mentre sostanze anisometriche possono sempre essere differenziate, sostanze isometriche possono essere differenziate solo facendo ricorso ad interazioni che le rendano anisometriche, cioè a interazioni diastereoisomeriche. I termini "differenziate" e "interazioni" sono volutamente non definiti proprio per essere onnicomprensivi. I diastereoisomeri, ed in generale gli intermedi correlati diastereoisomericamente, in quanto anisometrici, hanno diverse interazioni intramolecolari di legame e di non legame, hanno diverso contenuto energetico, si formano e reagiscono a diversa velocità; tutto questo si riflette in differenti proprietà chimico-fisiche che ne permettono la differenziazione, e la separazione fisica. Quindi mentre la preparazione di diastereoisomeri arricchiti stereoisomericamente e la loro separazione non richiede interventi di "agenti chirali" esterni, la sintesi preferenziale di un enantiomero e la separazione dei due enantiomeri costituenti un racemo è un problema più complesso che richiede necessariamente il ricorso ad un "agente" esterno chirale e non racemico. Cominciamo ad interessarci della differenziazione degli enantiomeri.

Come già accennato parlando dell'ottenimento di racemi, la sintesi di un prodotto chirale in assenza di agenti chirali esterni porta alla formazione di una miscela equimolecolare dei due enantiomeri. Supponiamo ora di volere uno dei due enantiomeri in eccesso rispetto all'altro, o, al limite, uno dei due enantiomeri puro, non contaminato dall'altro. Evidentemente ci sono due possibilità: o cercare di **separare** i due componenti della forma racemica (processo che potenzialmente non può dare un rendimento superiore al 50%), oppure cercare di **sintetizzare** l'enantiomero puro sotto l'influenza di un agente chirale (potenzialmente si può ottenere in questo caso fino al 100% del prodotto desiderato). I due processi sono basati sullo stesso principio (l'instaurazione di interazioni diastereoisomeriche tra i due enantiomeri o altre due entità stereochimiche enantiomericamente correlate), ma sono operativamente differenti. La separazione sfrutta interazioni diastereoisomeriche allo stato fondamentale, mentre la sintesi stereoselettiva sfrutta le interazioni diastereoisomeriche allo stato di transizione.

Separazione di enantiomeri allo stato fondamentale: risoluzione

La separazione dei due componenti un racemo è detta risoluzione. Questo processo è tanto più facile quanto più affini tra loro sono gli omomeri, cioè nel caso dei conglomerati, al punto che in alcuni, rarissimi casi si osserva il fenomeno della risoluzione spontanea. Un caso classico della risoluzione di conglomerati è la separazione manuale di cristalli enantiomorfi di tartrato monosodico monopotassico di Pasteur: è chiaro che i cristalli sono "evidentemente" enantiomorfi, ed è ovvio

che questa separazione non è nulla più di una fortunata coincidenza, dovuta alla differenza macroscopica nei cristalli evidente per un osservatore conscio della chiralità. Più interessante, ancorché sempre a livello di curiosità teorica, è il fenomeno della risoluzione spontanea di enantiomeri di un conglomerato. Si distinguono diversi casi:

1) Risoluzione spontanea assoluta: è la cristallizzazione spontanea di un enantiomero da una miscela di due enantiomeri che si equilibrano tra loro in soluzione. La molecola in questione è lo ioduro di allil etil metil fenilammonio, ed il fenomeno fu osservato da Havinga nel '54 (*Biochim. Biophys. Acta* 1954, 13, 171).

2) Risoluzione spontanea di liquido soprafuso: processo che avviene in assenza di solvente nell'intervallo di temperatura di fusione tra enantiomeri puri e conglomerato. Di fatto si aggiunge un enantiomero puro alla miscela fusa del racemo tenuta ad una temperatura superiore a quella di fusione del racemo, ma inferiore a quella di fusione degli enantiomeri puri. Si induce di fatto la precipitazione di più sostanza di un enantiomero puro di quanta se ne sia aggiunta (innesco). Questo sistema è stato applicato alla risoluzione del bifenile da Pincock nel 1971 (*Science* 1971, 174, 1018), lavorando ad una temperatura di 150° alla quale la racemizzazione del binaftile è rapida.

3) Risoluzione per trascinamento: è l'induzione della precipitazione di un enantiomero da una soluzione soprassatura di racemo per aggiunta di piccole quantità di uno dei due enantiomeri puri. Questo, precipitando, trascina con sé altro materiale dello stesso enantiomero. Si riequilibra in peso la miscela aggiungendo tanto racemo quanto è il precipitato e si ripete l'operazione con altro enantiomero puro. Questo processo è stato applicato industrialmente alla risoluzione di solfonati di amminoacidi con efficienza superiore al 92% (si noti che l'aggiunta di cristalli di una sostanza enantiomericamente pura, strutturalmente quasi identica alla molecola da risolvere, provoca la precipitazione del quasi enantiomero del drogante perché viene bloccato il processo di crescita dei cristalli omomorfi).

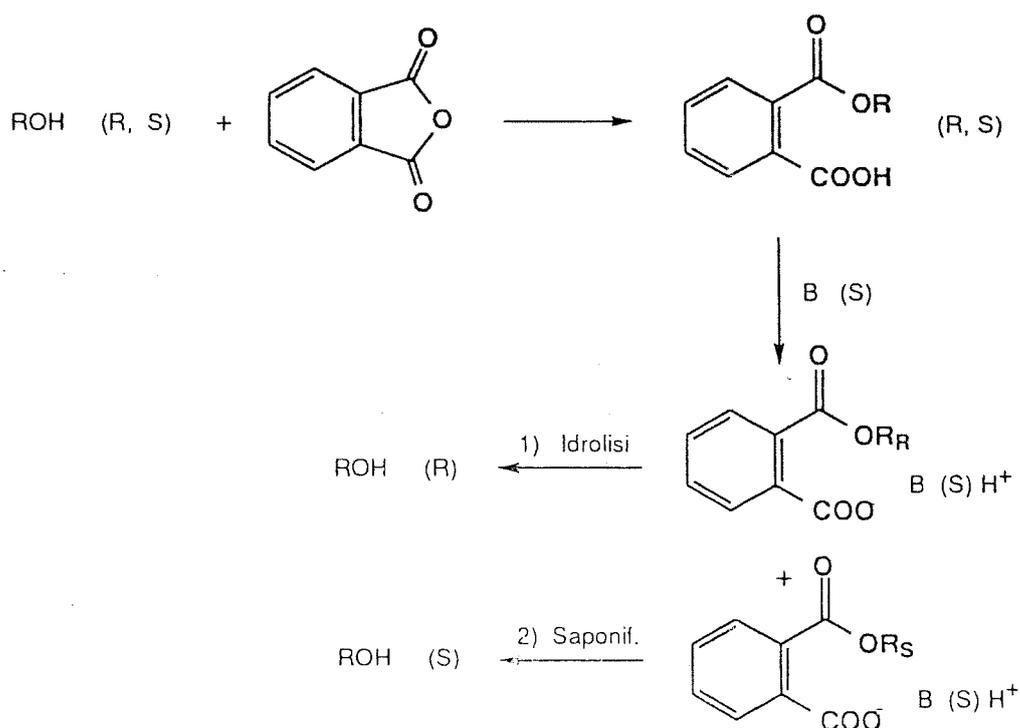
Per altri esempi più o meno curiosi (ma assai rilevanti per esempio per l'annoso, ma irrisolto, problema della comparsa dell'attività ottica nell'universo in generale e sulla terra in particolare), si veda la cristallizzazione spontanea indotta da agitazione magnetica di cristalli enantiomorfi di sodio clorato (*ACIE* 1991, 30, 293), e gli esempi citati nella bibliografia di tale articolo.

Risoluzione classica.

Passando dalle curiosità teoriche ai problemi pratici della separazione degli enantiomeri, esaminiamo il metodo più comune per la risoluzione di una coppia R,S di una sostanza chirale racema. Dato un racemo (R,S)-A lo faccio reagire con una sostanza chirale ed enantiomericamente pura (R)-B (ovviamente l'enantiomero andrebbe ugualmente bene). a dare due prodotti diastereoisomeri separabili. Il processo più usato a questo scopo è certamente la formazione di sali diastereoisomerici separabili possibilmente per cristallizzazione. Sia A un acido e B la base che funge da agente risolvente: li mescoliamo in quantità equimolecolari a dare i due sali diastereoisomeri (R)-A/(R)-B e (S)-A/(R)-B. Il solvente viene scelto in modo opportuno perché

uno dei due sali precipitati in modo preferenziale e, possibilmente, cristallizzi. Filtrazione e successive cristallizzazioni mi permetteranno in linea di principio di ottenere il diastereoisomero meno solubile come precipitato, per esempio (R)-A/(R)-B, lasciando quello più solubile in soluzione da cui potrà essere recuperato. Dai sali così separati si potranno liberare gli acidi corrispondenti enantiomericamente arricchiti, o, se abbiamo operato correttamente, enantiomericamente puri. È chiaro che la scelta della formazione di sali è fatta esclusivamente nell'ottica della facile cristallizzazione degli addotti diastereoisomerici per cui si può sperare di trovare differenza di solubilità nei solventi organici. È anche chiaro che la natura della sostanza da risolvere ci indica quale agente risolvente usare. Così acidi saranno risolti da (ed a loro volta risolveranno) basi, facendo generalmente ricorso ad agenti risolventi a basso costo e facilmente reperibili. Tra i più comuni agenti risolventi abbiamo gli acidi: tartarico, malico, mentossiacetico, canforico, canforsolfonico; e le basi: efedrina, anfetamina, feniletilammina, naftiletilammina, stricnina, brucina, chinina, chinidina, cinconina, cinconidina.

La formazione di sali accoppiata alla cristallizzazione frazionata è sicuramente una delle tecniche più popolari per la risoluzione classica, al punto che si ricorre a tale processo anche per risolvere sostanze che naturalmente non darebbero sali. Così gli alcoli vengono convertiti negli ftalati acidi corrispondenti per fornire un aggancio chimico alla risoluzione per formazione di sali.

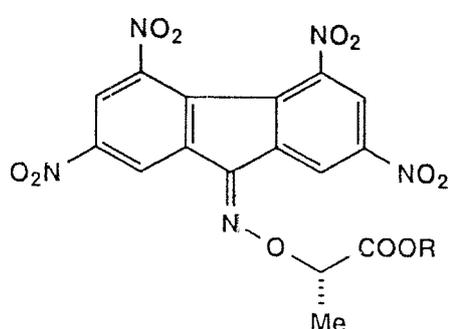


È chiaro che si può anche formare un estere facendo reagire l'alcol con il cloruro di un acido enantiomericamente puro, per poi separare i due prodotti diastereoisomerici con i metodi più

opportuni, e saponificare l'estere diastereoisomericamente puro a ridare l'alcol enantiomericamente puro. Mentossiacetil cloruro e canforsolfonilcloruro sono spesso usati a questo scopo. Si noti tuttavia che spesso gli esteri sono liquidi o solidi bassofondenti, e quindi non cristallizzabili, ma separabili con tecniche più complesse o costose. La separazione dei liquidi è chiaramente meno agevole, questi non avendo quelle forti differenze di solubilità e di interazioni che sostanze solide e cristalline di solito presentano.

Quando si può essere certi che la separazione è completa, cioè ha fornito il sale diastereoisomericamente puro? Di solito si opera fino a costanza del punto di fusione e del potere ottico rotatorio, ma esistono metodi assai più sofisticati per il controllo della purezza stereoisomerica. Per altro, se dopo un paio di cristallizzazioni non crescono né il punto di fusione né la rotazione ottica, è ben difficile che successive cristallizzazioni li facciano aumentare.

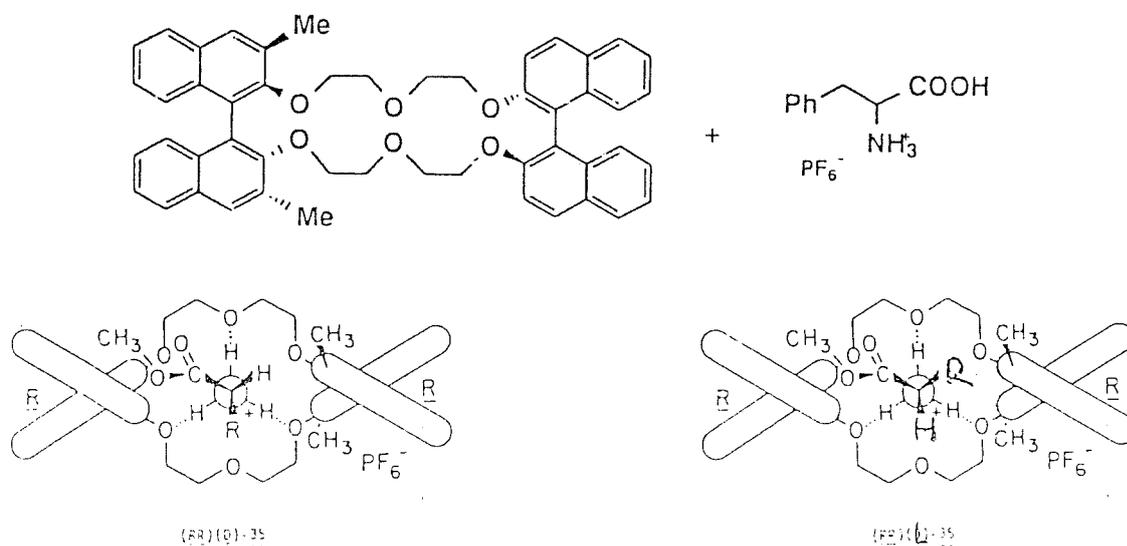
La formazione di prodotti diastereoisomeri e la loro separazione è ben più generale della formazione di sali. Di solito si fa ricorso ad una funzionalità reattiva della molecola, si effettua la reazione con l'opportuno agente derivatizzante chirale ed enantiomericamente puro, si separano i prodotti diastereoisomeri con un qualunque metodo analitico e si ripristina la funzionalità originale. È chiaro che la presenza di funzionalità reattive facilita le cose, ma la loro assenza non è certo di ostacolo. Così chetoni ed aldeidi vengono risolte con idrazine enantiomericamente pure a dare i corrispondenti idrazoni diastereoisomerici; separazione di questi e blanda idrolisi, ripristinano la funzionalità originale. Le risoluzioni classiche hanno sfruttato qualunque tipo di interazioni molecolari, purché sufficientemente forti. Ad esempio, idrocarburi aromatici elettronricchi come l'esalicene, privi di evidenti funzionalità, sono stati risolti con l'agente risolvente TAPA, un tetranitro fluorenone trasformato in ossima chirale.



Il principio della separazione è del tutto identico a quello visto prima, ed è anche stato applicato ad ammine aromatiche troppo poco basiche per formare sali, ma sufficientemente elettronricche per dare complessi a trasferimento di carica.

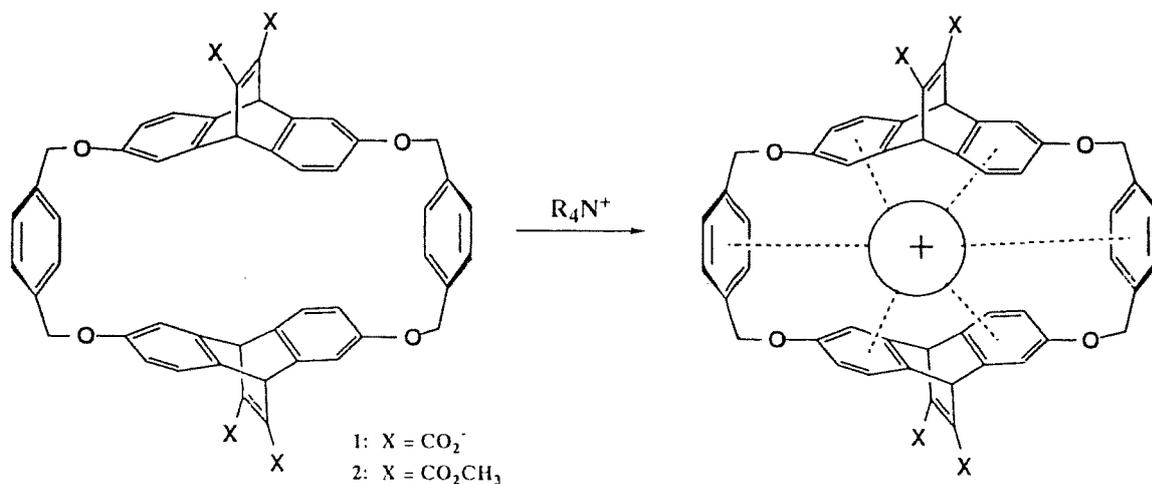
Risoluzione per riconoscimento enantiomerico

Questo tipo di risoluzione, che si può considerare una moderna versione della vecchia risoluzione per inclusione (uree, ciclodestrine, triortotimotide come includenti che formano cavità chirali per piccole molecole chirali che vengono incluse preferenzialmente in una delle due forme enantiomeriche), rappresenta uno dei campi di ricerca di frontiera della chimica organica. Il concetto base è relativamente semplice (riconoscimento molecolare) e si basa sulla sintesi di una molecola ospite, generalmente un macrociclo, in grado di complessare un ospitato in modo enantioselectivo: è ovvio che le strutture interagenti devono essere "complementari" nel senso che l'ospite deve fornire degli agganci cui l'ospitato si possa legare opportunamente. Gli agganci non devono essere logicamente legami chimici covalenti, ma piuttosto legami ad idrogeno, interazioni polari, interazioni tra elettroni π di sistemi aromatici. Così un ospite ricco di molti eteroatomi con doppietti disponibili (O, N) potrà legare molecole cariche positivamente o con disponibilità di idrogeni acidi che possono dare legami ad idrogeno con quegli atomi accettori. I principi non sono quindi dissimili da quelli degli eteri corona e dei criptandi: si tratterà di sintetizzare ospiti enantiomericamente puri e progettarli razionalmente perché si leghino preferenzialmente ad uno dei due enantiomeri dell'ospitato racemico. Questi si possono dividere in due grandi categorie: ionici e neutri. È chiaro che il primo caso è più semplice e indica da solo che tipo di interazioni si possono sfruttare per ottenere complessazione: ioniche e di legami ad idrogeno. Un pioniere della ricerca in questo campo è certamente Cram che nel 1978 pubblica un articolo in cui eteri corona derivati da binaftoli opportunamente modificati complessano selettivamente sali di ammonio chirali (per esempio derivati da amminoacidi) con $\Delta\Delta G$ di complessazione tra i complessi dei due enantiomeri che arrivano fino a 2.0 kcal/mol (una capacità di riconoscimento enantiomerico molto elevata).

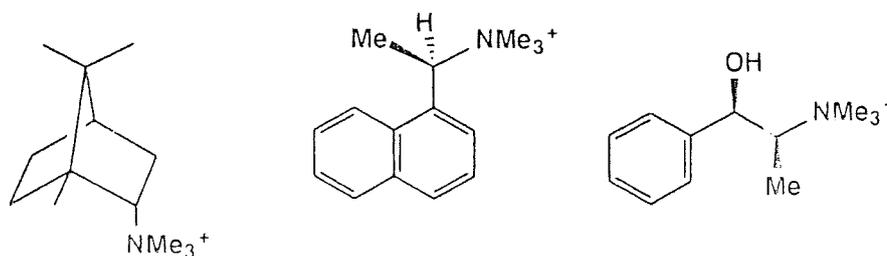


Fattore decisivo per un'elevata efficienza del riconoscimento enantiomerico é la presenza dei due metili che "marcano" una faccia della cavità interagendo col residuo neutro del sale di onio per effetti sterici. É chiaro che solo la parte ionica del sale entra nella cavità del complessante, i cui ossigeni mimano la sfera di solvatazione delle molecole di acqua intorno all'azoto carico positivamente, e tengono saldamente inchiodati ospite ed ospitato in un solvente aprotico (cioé non competitivo per la solvatazione) come il cloroformio. Importante secondo Cram é pure una interazione polare/ π tra il carbonile estereo e un anello naftalenico, e probabilmente pure un legame a idrogeno tra l'H del metino e uno degli ossigeni dell'ospitato. Ne risulta la struttura soprindicata, che accomoda tutte le interazioni e rende conto della configurazione assoluta dello ione complessato preferenzialmente. Prove spettroscopiche (NMR, Rx) sono in accordo con la razionalizzazione proposta (*JACS* 1978,100, 8190).

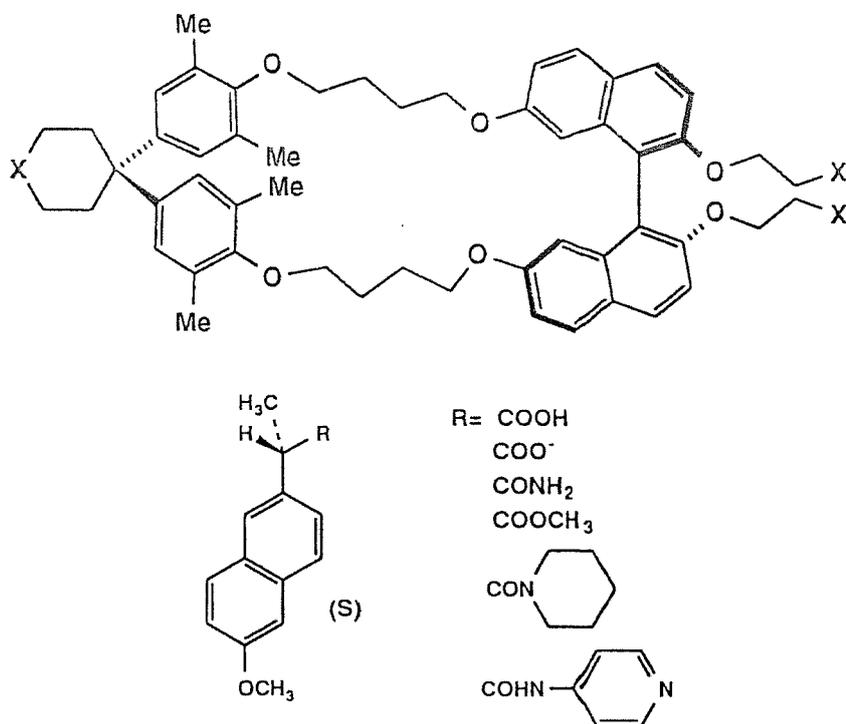
Altro caso di ospite adatto a molecole ioniche é rappresentato dal macrociclo di Dougherty qui riportato che complessa bene sali di onio essenzialmente attraverso interazioni polari/ π tra sistemi aromatici ricchi di elettroni e la carica positiva dell'azoto quaternario. Infatti, se le pareti laterali dell'ospite sono rimpiazzate da sistemi cicloesanicici la complessazione perde molto in efficienza.



Come si vede la molecola é chirale non solo "esternamente", ma anche nella sua macrostruttura. Tuttavia la capacità di discriminare tra enantiomeri é piuttosto scarsa, non ostante la gran varietà di sali onio provati, tra cui:

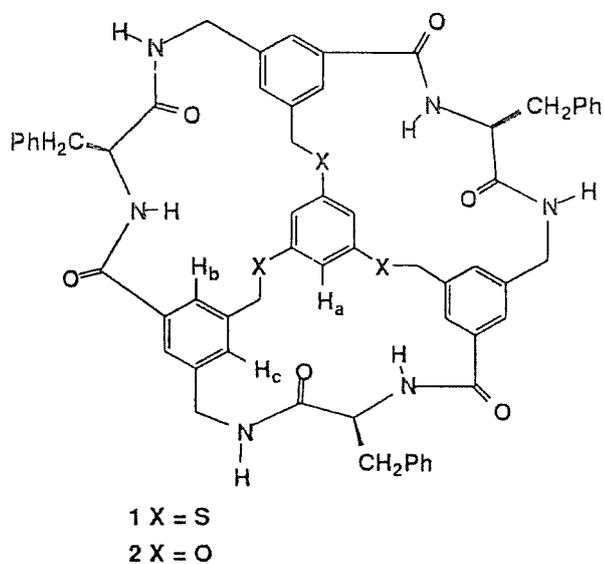


Così, la complessazione avviene bene, ma non è in grado di distinguere tra gli enantiomeri ($\Delta\Delta G$ di circa 0.6 kcal/mol, un enantiomero complessato solo 3 volte più dell'altro). La mancanza di interazioni steriche forti dentro la cavità è responsabile dell'inefficienza del legante (fra l'altro non ci sono strutture a Rx che ci dicano quanto l'ospitato "entri" nella cavità; *Science* 1990, 250, 1558).



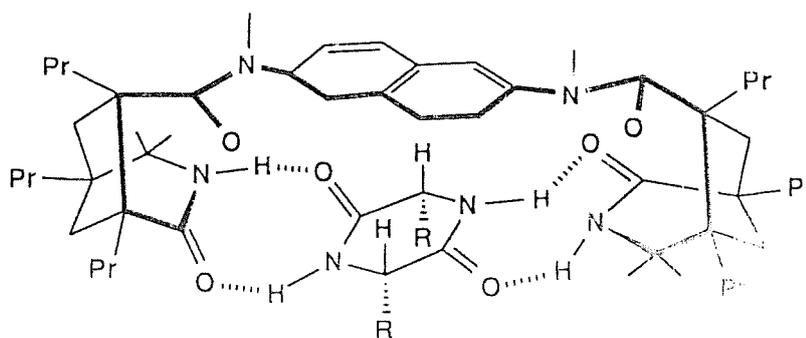
Passando a processi di riconoscimento molecolare enantiomerico di molecole neutre (ovviamente più interessanti), gli esempi diventano molto rari. Poco efficiente è per esempio il macrociclo di Diederich soprariportato che complessa derivati dell'acido naproxen (un potente antiinfiammatorio non steroideo) con $\Delta\Delta G$ per i complessi dei due enantiomeri compresi tra 0.15 e 0.33 kcal/mol. Legami a idrogeno e interazioni π/π sono alla base del fenomeno di complessazione che è efficiente (circa 4 kcal/mol di guadagno dalla formazione del complesso), ma non stereoselettivo.

Gli ultimi due casi che vediamo sono più interessanti e decisamente migliori. Il primo è una specie di cestino aromatico/ammidico a simmetria C_3 (la dissimmetria è una costante di tutti questi sistemi) che ingloba residui peptidici all'interno del bordo superiore. Attraverso legami a idrogeno è in grado di complessare derivati ammidici (N-Boc e N-Ac) di N-alchilamminoacidi con enantio-selettività (espresse come $\Delta\Delta G = \Delta G_R - \Delta G_S$) comprese tra 1.0 e 3.0 kcal/mol (Still, *JACS*, 1991, 113, 5111).



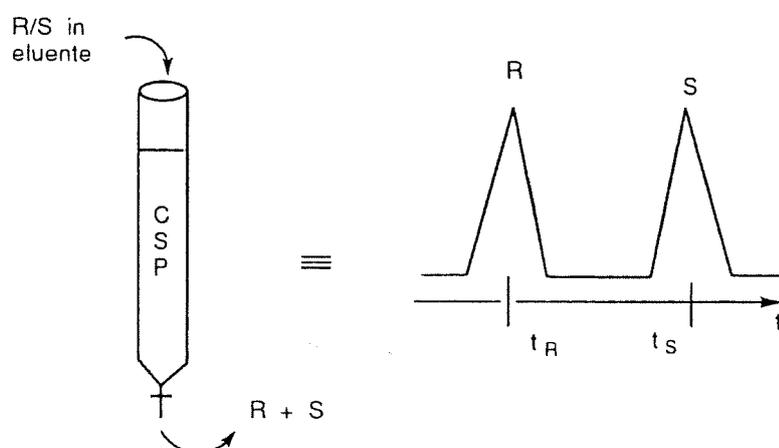
peptide substrate	$\Delta\Delta G$ kcal/mol	
	1	2
<i>N</i> -Boc-D-Ala-NHMe		
<i>N</i> -Boc-L-Ala-NHMe	2.2	1.7
<i>N</i> -Boc-L-Ala-NHBn		
<i>N</i> -Boc-L-Ala-NHtBu		
<i>N</i> -Boc-D-Val-NHMe		
<i>N</i> -Boc-L-Val-NHMe	2.9	2.5
<i>N</i> -Boc-D-Leu-NHMe		
<i>N</i> -Boc-L-Leu-NHMe	2.6	2.2
<i>N</i> -Boc-D-Ser-NHMe		
<i>N</i> -Boc-L-Ser-NHMe	>2.3	>1.8
<i>N</i> -Boc-L-Ser(OBn)-NHMe		
<i>N</i> -Boc-D-Thr-NHMe		
<i>N</i> -Boc-L-Thr-NHMe	>3.0	
<i>N</i> -Ac-D-Ala-NHMe		
<i>N</i> -Ac-L-Ala-NHMe	1.2	
<i>N</i> -Ac-D-Ala-NHtBu		
<i>N</i> -Ac-L-Ala-NHtBu	1.0	

Sempre su legami a idrogeno si basa la capacità di dare riconoscimento molecolare enantioselettivo di un'amide derivata dall'acido di Kemp che complessa dichetopiperazine (dimeri di α -amminoesteri) con una enantioselettività tra i due enantiomeri di circa 100:1, a fronte di un $\Delta\Delta G = 2.5$ kcal/mol (Rebek, *JACS* 1991, 113, 201).



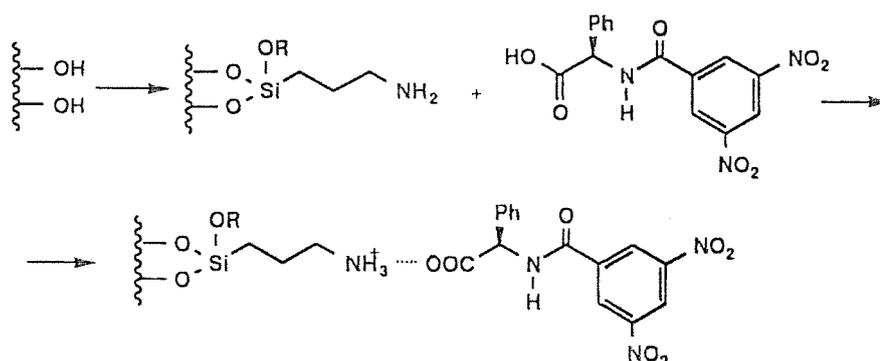
Risoluzione per cromatografia

Le potenzialità di questo metodo sono state riconosciute ben presto, soprattutto a causa della sua estrema semplicità operativa, passibile di automazione una volta messo a punto a dovere. Tra le varie combinazioni possibili ci si è subito orientati verso l'uso di fasi stazionarie chirali (CSP). Queste sono state scelte dapprima più o meno a caso tra materiali poco costosi e disponibili in grande quantità (cellulosa, lattosio, amidi), quindi tra derivati di questi materiali (triacetato di cellulosa e simili) e finalmente tra CSP di sintesi razionalmente progettate. In linea di principio il metodo si basa sulle interazioni diastereoisomeriche che si creano tra i due enantiomeri di un racemo contenuti nella fase mobile e la fase stazionaria che contiene un solo enantiomero di una sostanza chirale. Le interazioni diastereoisomeriche sono diverse per i due enantiomeri e risultano in diversi tempi di ritenzione: maggiore per l'enantiomero più trattenuto, minore per quello meno trattenuto. Schematicamente:

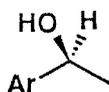


È evidente che, come nella cromatografia classica, l'interesse è duplice, analitico e preparativo, e vedremo applicazioni di entrambe le metodiche chiaramente basate sul medesimo principio. Piuttosto che fornire un lungo elenco dei vari casi noti in letteratura con diverse CSP, studieremo in dettaglio due metodi ben razionalizzati per cercare di trarre da questi considerazioni valide non solo per la risoluzione per cromatografia, ma anche per il riconoscimento enantiomerico in generale. I risultati migliori in questo campo, sia in termini di efficienza che di applicabilità, si devono al gruppo di Pirkle.

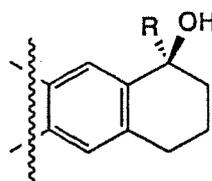
La prima fase stazionaria chirale che vediamo si ottiene silanizzando la silice con un amminosilano e legando in modo ionico a questa fase stazionaria modificata la (R)-N-3,5-dinitrobenzoilfenilglicina.



Con questa CSP si sono potuti separare tutta una serie di composti racemi con un unico passaggio su colonna a condizione che il rapporto tra i tempi di ritenzione dei due enantiomeri, fosse > 1.05 . La fase mobile é una miscela esano/isopropanolo, con percentuali di alcol variabili tra il 5 e il 20%. Con questo sistema sono stati separati i due enantiomeri delle seguenti classi di composti: alcoli benzilici aciclici e ciclici

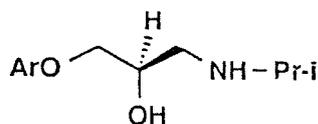


Ar = Ph, α Naft, 9 Antr.
R = Me, Bu-t, CF₃, Bu-n

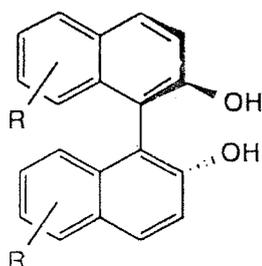


Ar = Ph x 1, 2, 3
R = H, Me, Bu-n

derivati del propanololo (β -blocker importante)

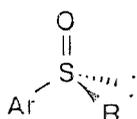


binaftoli



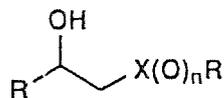
R = H, 6,7 (Me)₂
6 - Br 7 - MeO

diaril- ed arilalchilsolfossidi

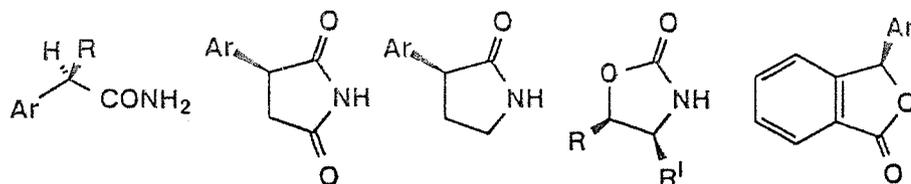


R = Me, Bu - t, Pr - i,
Ar = 2MePh, 4 MePh
9 Anth, 4 MeOPh,
4NO₂Ph

idrossisolfuri, -fosfonati, -solfossidi ($X = S, P$)

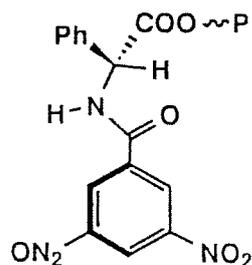


acetammidi, succinimidi, 3-arillattami, ftalidi, ossazolidoni



L'analisi dei prodotti enantiomerici così separati ha anche permesso di correlare la configurazione assoluta dei prodotti ai loro tempi di ritenzione; cioè vuol dire che, dato un grande numero di separazioni di substrati strutturalmente omogenei, t_R è sempre $>$ o sempre $<$ di t_S . Quello che più conta, è che questo permesso di capire le interazioni CSP/substrato responsabili dell'enantioselettività del fenomeno.

Dall'insieme dei dati disponibili in letteratura pare che la CSP assuma in soluzione la seguente conformazione:



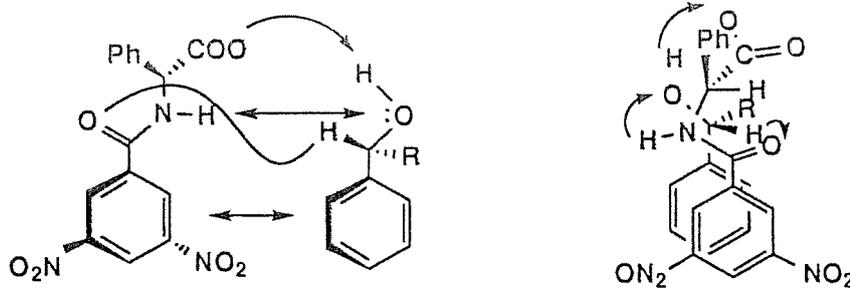
Secondo Pirkle sono necessarie almeno 3 interazioni simultanee per ottenere una risoluzione efficiente. Di queste una deve dipendere dalla stereochimica. Le tre interazioni proposte sono:

- un'interazione attrattiva elettronica tra il gruppo dinitrobenzoico di CSP e un gruppo ricco di elettroni π (come ad esempio un Ar) del racemo.
- un legame a idrogeno tra l'idrogeno ammidico della CSP e un sito basico nel racemo (un eteroatomo con doppietti non condivisi).
- una terza interazione dipendente dalla stereochimica, che può essere o un altro legame a idrogeno tra il carbossilato di CSP e un sito acido del racemo; oppure una repulsione sterica tra il fenile di CSP con un sostituito capace di sentire l'ingombro sterico nel racemo. Si noti tuttavia che le interazioni steriche appaiono meno efficienti di quelle tipo legame a idrogeno nel promuovere

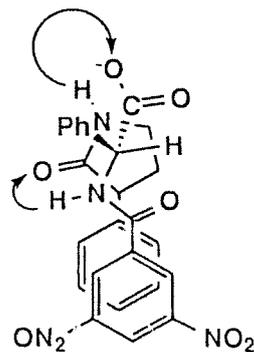
riconoscimento. Così ad esempio le interazioni tra CSP e l'enantiomero più trattenuto di un alcol benzilico sono:

- a) π/π tra Ar dell'alcol e 3,5-di nitro Ar di CSP
- b) CSP--N-H - - - O-R alcol
- c) CSP--NC=O - - - H-C(OH)-Ar alcol

Si noti che Ar di CSP e R dell'alcol sono lontani tra loro e quindi stericamente ben sistemati.

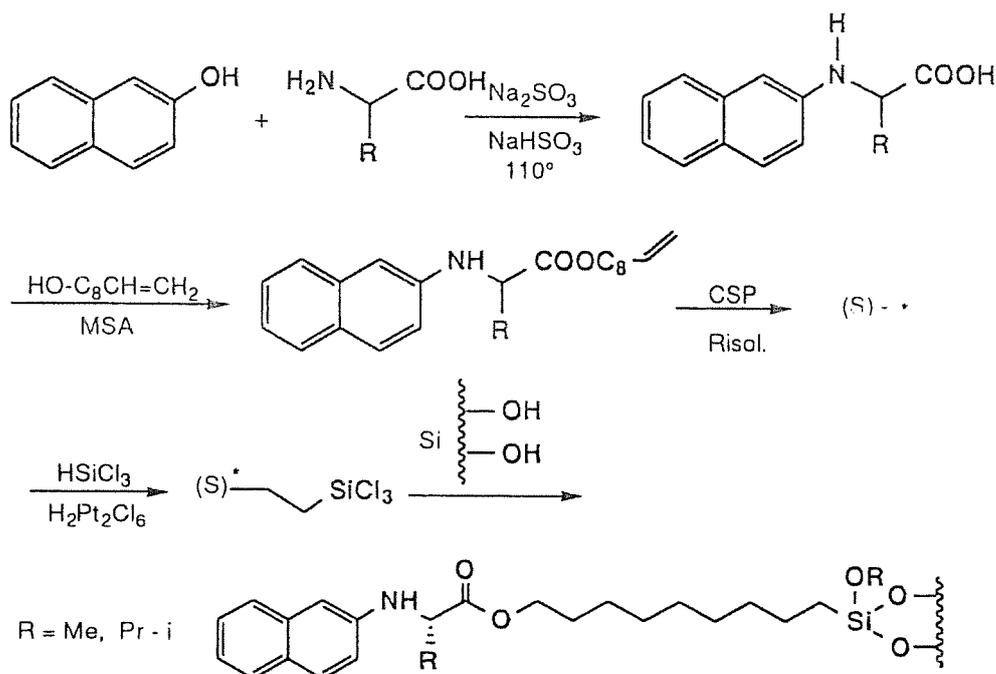


L'inversione della configurazione dell'alcol fa perdere una delle tre interazioni e la favorevole disposizione sterica di cui abbiamo appena parlato: ne consegue una minore stabilità del "complesso" CSP/enantiomero, e un tempo di ritenzione minore. Analoghi modelli sono stati proposti per le classi di prodotti viste prima. Riporto qui le interazioni previste tra CSP e un anello lattamico a 5 termini.



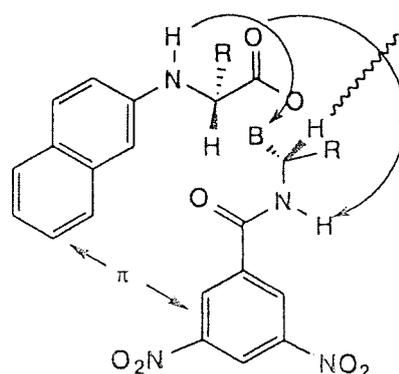
Dalla discussione ora fatta é evidente che ci sono certi requisiti strutturali nel substrato da risolvere che si devono mantenere affinché la separazione sia possibile: in pratica ci devono essere delle funzionalità complementari che forniscano le opportune interazioni. Si noti che il passaggio da una separazione analitica ad una preparativa é in genere possibile solo per rapporti tra i tempi di ritenzione > 1.4 , per ovvi motivi di ordine pratico (lunghezza della colonna, quantità di racemo).

Continuando nei suoi studi Pirkle ha preparato diverse CSP approfondendo nel frattempo la natura delle interazioni diastereoisomeriche responsabili della ricognizione enantiomerica. L'ultima fase stazionaria preparata, che si ottiene come indicato più sotto, é stata utilizzata per la separazione di opportuni derivati di: alcoli, ammine, tioli, α e β amminoacidi ed amminoalcoli.



Nel caso di alcoli e tioli si usano i loro 3,5-dinitrocarbammati; per le ammine le 3,5-dinitrobenzammidi. Le funzionalizzazioni sono introdotte e rimosse in modo blando, non racemizzante, e quantitativo. Anche qui non vediamo un lungo elenco di prodotti risolti, ma piuttosto la razionalizzazione proposta per spiegare i risultati, supportata sperimentalmente (*JACS* 1987, 109, 5975; *JOC* 1986, 51, 4991).

Nel primo disegno vediamo le interazioni tra CSP e una benzammide. Queste sono le solite tre interazioni π/π , CSP-NH --- sito basico del racemo, CSP-COOR---NH del racemo. Analoghe quelle tra CSP e un carbamato di un alcol. Di queste, quella sensibile alla stereochimica é quella CSP NH --- sito basico del racemo. In generale si osserva che questa CSP trattiene di più gli enantiomeri (S) degli amminoacidi, delle arilalchilammine, e degli arilalchilcarbinoli. Si noti che un sito basico puo' essere anche un sistema elettronrico, e che se non ci sono le interazioni CSP NH---sito basico, le interazioni steriche repulsive diventano importanti: in questo caso sarà il gruppo piccolo legato allo stereocentro che entra nella cavità della CSP lontano da R della CSP.



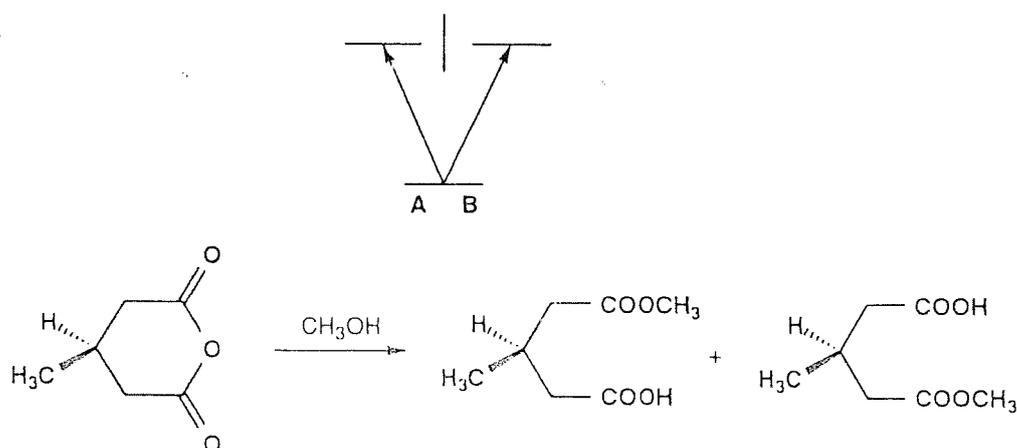
Sintesi stereoselettive

Abbiamo finora esaminato separazioni di enantiomeri mediante formazioni di interazioni diastereoisomeriche allo stato fondamentale, cioè mediante la formazione e l'isolamento di diastereoisomeri. È ovvio che, come diastereoisomeri sono distinguibili, in linea di principio lo possono essere anche stati di transizione diastereoisomericamente correlati. E' ovvio che trattiamo qui processi sotto controllo cinetico, che si basano quindi sulla differenza di velocità di reazione e di velocità di formazione di prodotti diastereoisomeri. Cominceremo con un esame sistematico delle varie possibilità associando diagrammi energetici a vari esempi di un solo tipo di reazione: l'alcolisi di un'anidride (Mislow, Introduction to Stereochemistry, 1965).

Reazioni del primo tipo

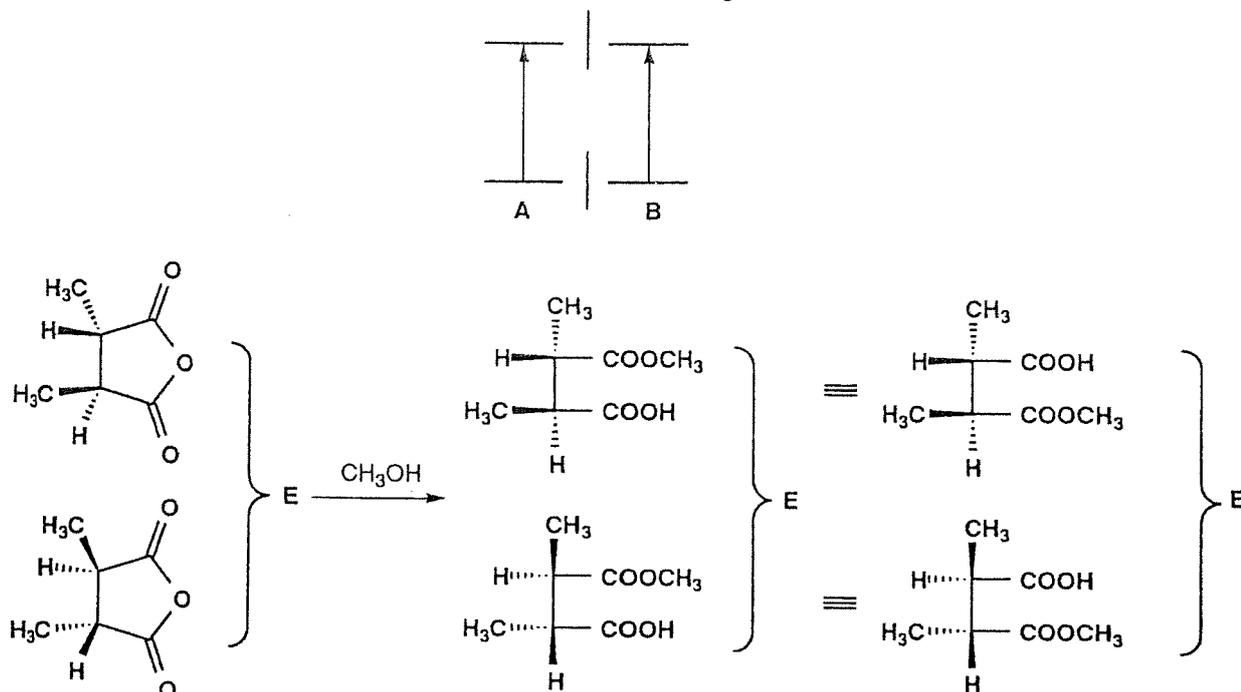
Questi processi sono caratterizzati da $\Delta G^0 = 0$ e da $\Delta\Delta G^\ddagger = 0$. Cio' vuol dire che non ci sono differenze di energia né tra i substrati né tra gli stati di transizione; questi processi non sono stereoselettivi, ma vengono trattati qui per completezza del discorso.

Caso 1a. È la reazione di un substrato achirale con un reagente achirale.



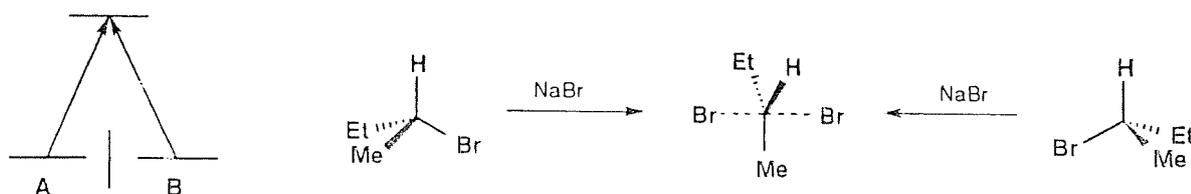
Il substrato ha due carbonili enantiotopici che reagiscono a uguale velocità. Il prodotto è chirale ma racemo; i due stati di transizione (TS) hanno la stessa energia (isometrici) e i due stereoisomeri (qui enantiomeri) del prodotto si formano alla stessa velocità, e necessariamente in quantità identiche. Qualunque formazione di racemo da sostanze achirali è una reazione di questo tipo.

Caso 1 b. È la reazione di un substrato chirale con un reagente achirale.



I due carbonili dell'anidride sono omotopici: si forma un solo prodotto che è costituito da un singolo enantiomero. Il prodotto enantiomorfo si ottiene solo dall'anidride enantiomorfa; quindi la reazione sull'anidride racema dà un prodotto racemo. I due TS sono isometrici, enantiomerici ed ad uguale contenuto energetico: verranno formati alla stessa velocità così come i due prodotti enantiomeri. Un altro esempio di questa reazione è la sostituzione nucleofila bimolecolare condotta con AcONa sul mesitato di un alcol secondario enantiomericamente arricchito.

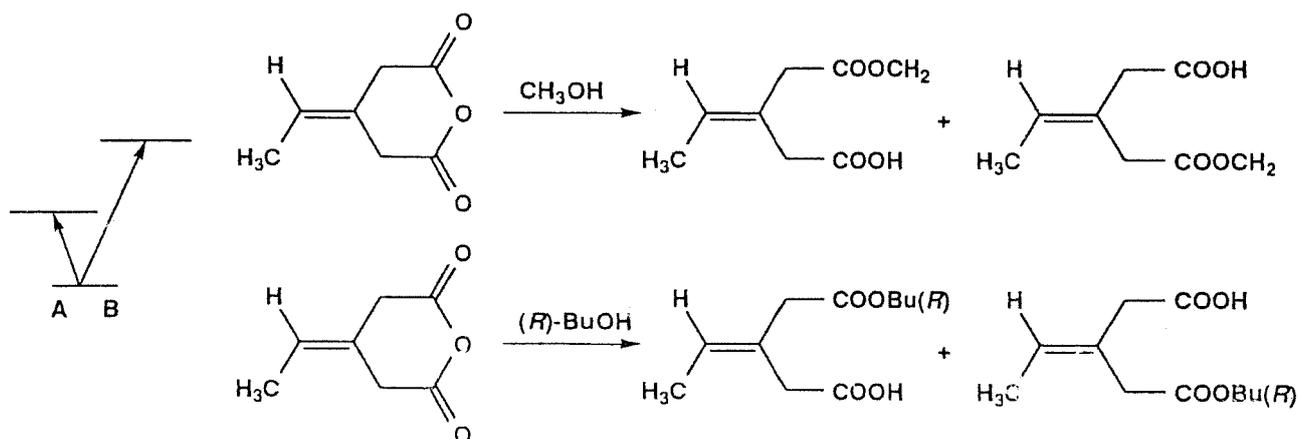
Caso 1 c. Una reazione di racemizzazione che passa attraverso un TS achirale: si ottiene il racemo, passando dallo stesso TS partendo dai due enantiomeri.



Reazioni del secondo tipo

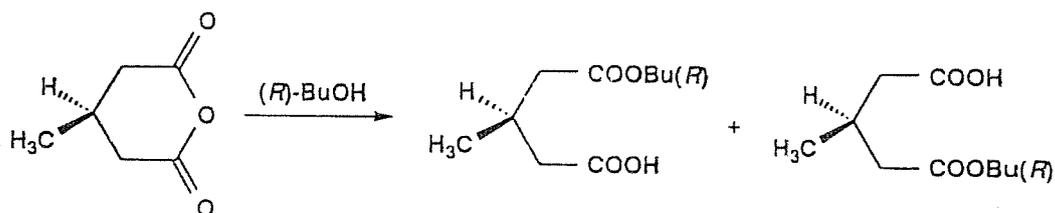
Questi processi sono caratterizzati da $\Delta G^0 = 0$ e da $\Delta\Delta G^\ddagger$ diverso da 0. I substrati sono isoenergetici ma i TS non lo sono. Uno dei due TS sarà ad energia minore ed il prodotto stereoisomerico formato attraverso quel TS sarà formato in quantità preponderante rispetto agli altri: questo fenomeno (la produzione preferenziale di uno stereoisomero) è definito **stereoselettività** e **stereoselettiva** la reazione in cui esso si manifesta. Il grado di stereoselettività (di fatto l'efficienza del processo) dipende dalla differenza tra i ΔG^\ddagger , cioè dal $\Delta\Delta G^\ddagger$. Tanto più sarà elevata tanto più stereoselettivo sarà il processo e tanto più forte sarà l'eccesso in cui uno stereoisomero è prodotto rispetto agli altri. La stereoselettività viene espressa o in percentuale o con il rapporto tra le quantità dei prodotti. Così si può dire che una reazione ha una stereoselettività del 92% a favore dell'isomero x rispetto ad y; oppure che il rapporto x / y è di 24/1 o, meglio, di 96/4 (normalizzato a 100). Se una reazione dà un solo prodotto, si dice che decorre col 100% di stereoselettività, ed è definita *totalmente* o *completamente* stereoselettiva. I casi possibili per questo tipo di processi sono:

Caso 2 a. Il substrato è achirale, il reagente può non esserlo.



I due carbonili sono diastereotopici. La reazione con un reagente achirale porta a due prodotti diastereoisomeri (in questo caso due alcheni E/Z) che si formano in quantità diverse perché i due TS hanno diverso contenuto energetico. Un altro esempio è la reazione altamente stereoselettiva di idrogenazione del 2-butino a dare cis o trans butene.

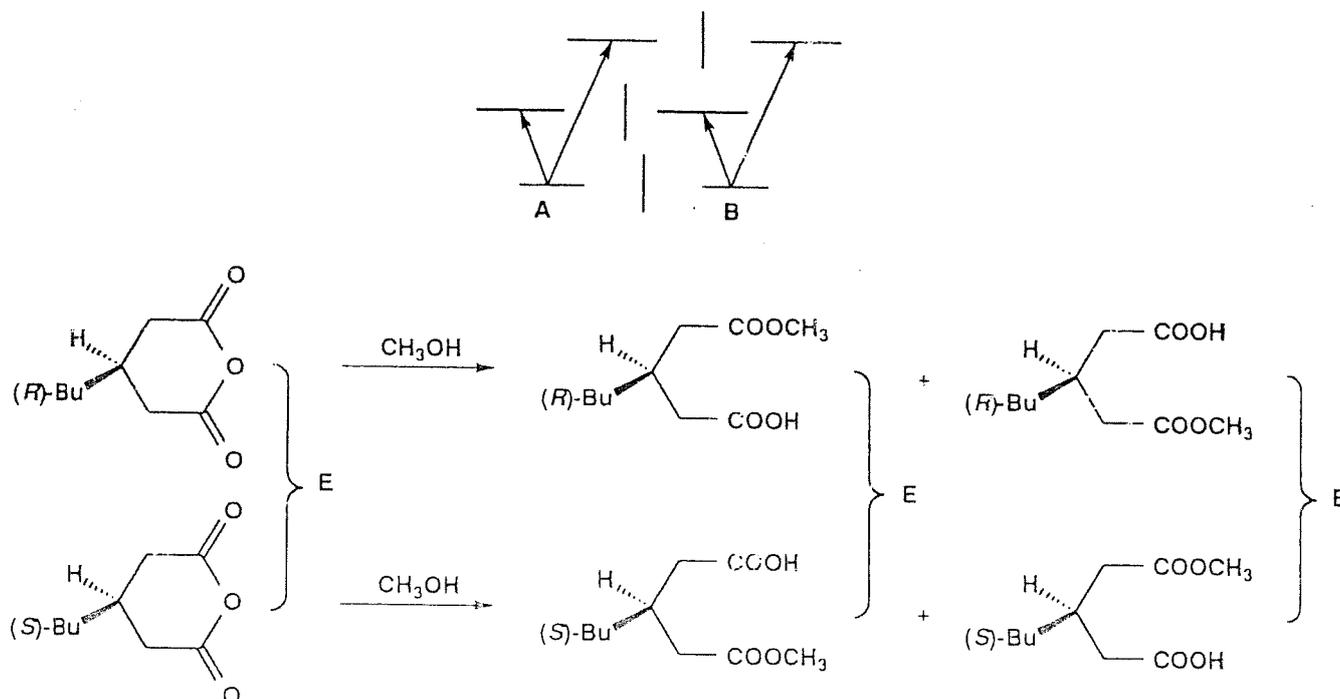
La stessa reazione di alcolisi condotta con un alcol chirale ed enantiomericamente arricchito porta ancora a due diastereoisomeri, che saranno chirali ed enantiomericamente arricchiti, sempre prodotti in quantità diverse. Questo è vero sia per carbonili diastereotopici che per carbonili enantiotopici. Infatti, nel caso di questa molecola con carbonili enantiotopici:



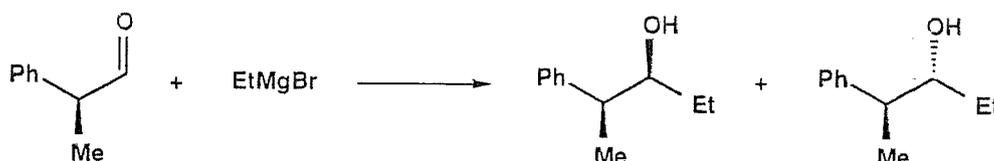
Si ottiene una miscela di due prodotti diastereoisomerici: la configurazione di uno dei due stereocentri é comune ad entrambi i prodotti (quello che viene dall'alcol) che sono pertanto epimeri allo stereocentro in catena.

Una reazione in cui uno stereocentro si forma in modo stereoselettivo é definita anche sintesi asimmetrica, una definizione che non soddisfa e di cui parleremo più avanti. Per ora notiamo solo che le ultime due reazioni che ho mostrato sono concettualmente ed energeticamente identiche.

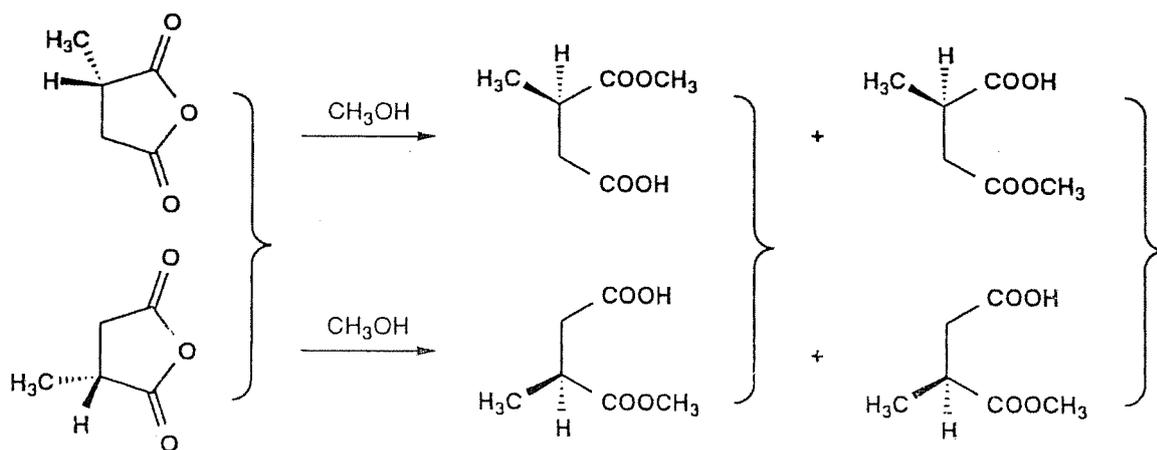
Caso 2 b. I due substrati sono enantiomerici e ciascuno porta a due gruppi di TS diastereoisomerici a due a due enantiomericamente correlati, per attacco su carbonili correlati diastereotopicamente. Ogni enantiomero del substrato dà la stessa miscela di prodotti diastereoisomeri. Ad esempio, l'alcolisi con metanolo di un'anidride non racemica porta a due diastereoisomeri in un certo rapporto. Questi contengono due stereocentri: lo stereocentro preesistente sul substrato governa la stereoselettività del processo e la formazione del nuovo stereocentro.



L'anidride enantiomera dà due prodotti diastereoisomeri in uguale rapporto: si noti che i prodotti sono enantiomeri dei precedenti, ed è proprio per questo motivo che si formano in uguali percentuali relative. Questo processo è definito induzione asimmetrica, perché lo stereocentro preesistente "induce" la formazione di quello che si genera nel corso della reazione; anche qui rimandiamo a dopo ogni discussione su questa espressione. Altri esempi di reazioni 2b sono le reazioni tipo Cram:

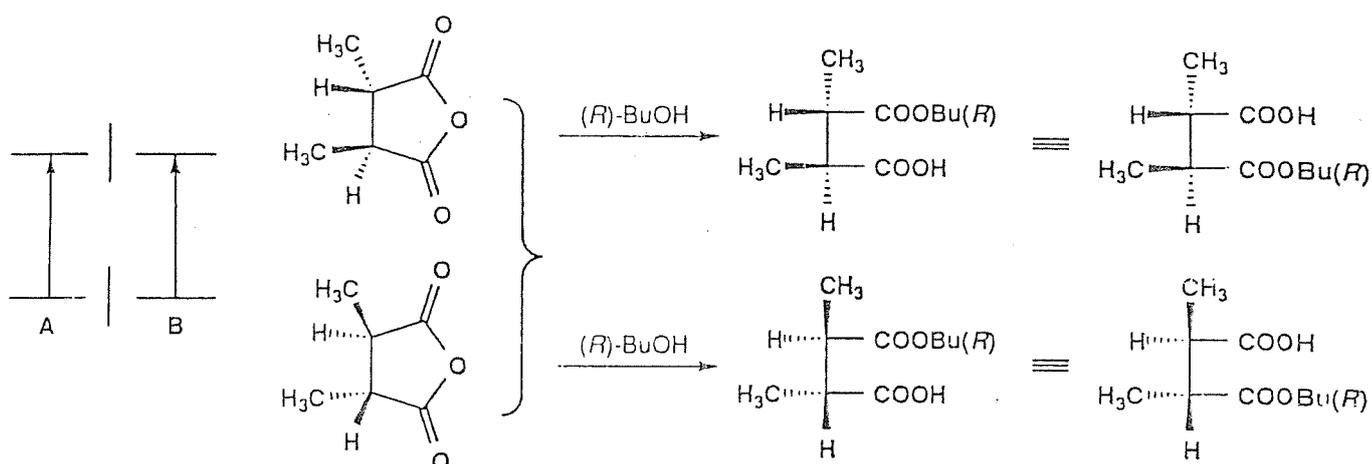


Si noti che non necessariamente reazioni 2b portano a prodotti diastereoisomeri, ma possono anche portare a prodotti isomeri costituzionali (che, con grande previdenza, lo schema di classificazione degli isomeri ha posto dalla stessa parte dei diastereoisomeri). Ad esempio come in questa reazione, che non è stereoselettiva in quanto non genera stereoisomeri:

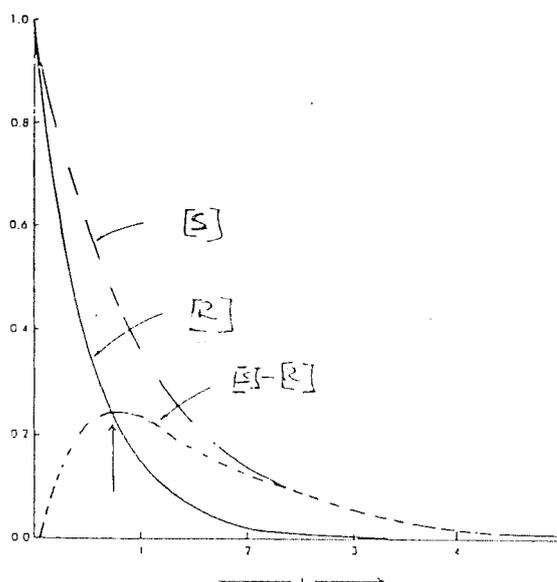


Caso 2 c. I due reagenti sono chirali.

Da un enantiomero si ottiene un solo prodotto (i due carbonili sono omotopici), e dal racemo due diastereoisomeri con uno stereocentro ad uguale configurazione e due a configurazione diversa.



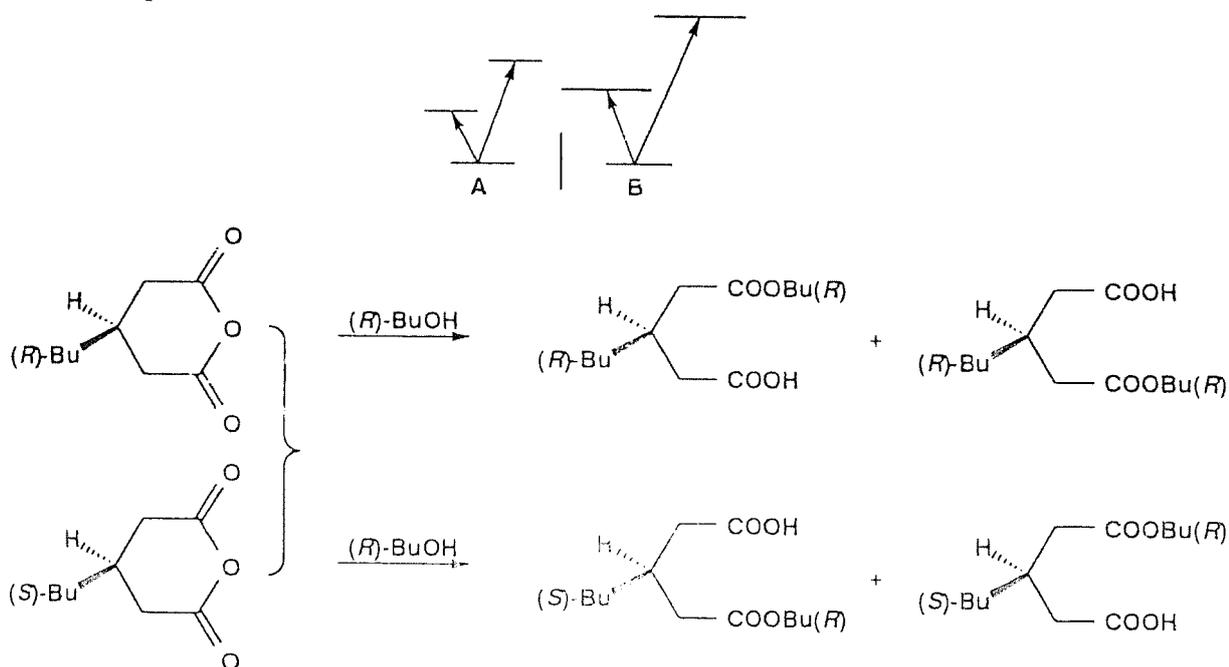
I due enantiomeri "devono" reagire a velocità diversa perché $(RR)+(S)$ è anisometrico rispetto a $(SS)+(S)$. Questa differenza in velocità può dare accesso ad un notevole metodo di arricchimento enantiomerico noto come **risoluzione cinetica** (si veda: Kagan e Fiaud, *Top. Stereochem.* 1988, 18, 249). Consideriamo la reazione 2c e sostituiamo l'alcol chirale con metanolo: è ovvio che i due enantiomeri reagiranno alla stessa velocità con il reagente achirale (caso 1b) a dare un racemo poiché $K_R=K_S$. In 2c però, l'alcol è chirale e $K_{RS} \neq K_{SS}$: la concentrazione di forma (R) è sempre diversa da quella di forma (S), tranne che all'inizio della reazione, t_0 , dove $[R]=[S]$. Analogamente $[RS]$ è sempre diversa da $[SS]$ tranne che alla fine della reazione, cioè al tempo infinito. Tutto questo si può convenientemente riportare su un grafico per cui abbiamo ipotizzato $K_R = 2K_S$; in ordinata abbiamo le $[R]$ e $[S]$ e in ascissa il tempo di reazione; in solido l'andamento della $[R]$, in tratteggio quello di $[S]$ e a puntini la differenza $[S]-[R]$, dal momento che R reagisce più velocemente. Come è evidente dal grafico c'è sempre un eccesso di S su R espresso dal rapporto tra le loro concentrazioni; tale rapporto è massimo al tempo indicato dalla freccia dove la curva $[S]-[R]$ in funzione del tempo ha un massimo. Cineticamente il t_{max} è il punto in cui $K_R[R]=K_S[S]$.

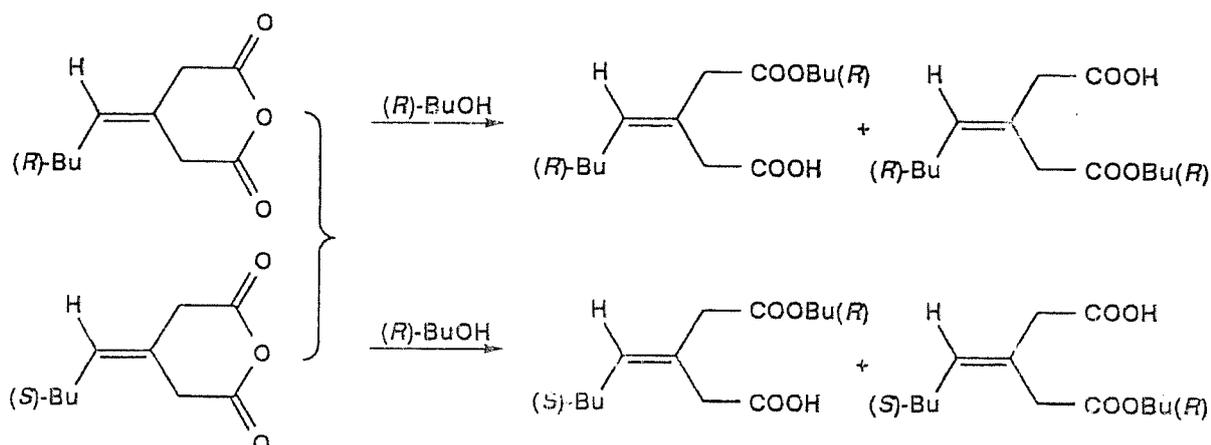


L'esame del grafico illustra cosa succede a vari tempi di reazione. Verso la fine della reazione la risoluzione é poco efficiente come resa in un singolo enantiomero, ma come efficienza stereochimica é ottima (quel prodotto puo' essere molto arricchito). In altre parole: all'inizio c'è una scarsa quantità di un diastereoisomero molto arricchito (perché magari ha reagito solo l'enantiomero più reattivo), ma due enantiomeri pochissimo sbilanciati; alla fine c'è un enantiomero molto arricchito (per lo stesso motivo), ma due diastereoisomeri a concentrazioni virtualmente identiche. Si ricordi che dai due diastereoisomeri separati si possono sempre recuperare i due enantiomeri puri, ma questo riporta ad un caso di risoluzione classica. É chiaro che per avere una risoluzione cinetica efficiente non si deve andare a tempi lunghi, ma piuttosto interrompere la reazione a un certo tempo che deve essere il più possibile vicino al t_{max} .

Alternativamente si puo' operare in difetto di reagente otticamente attivo, l'agente risolvente cinetico, sperando che questo reagisca solo con un enantiomero e non con l'altro, che puo' venire recuperato arricchito o al limite puro. Un tipico reagente che dà efficientissime risoluzioni cinetiche é l'enzima, che é in grado di riconoscere e far reagire solo uno dei due componenti di una miscela di enantiomeri: questa capacità discriminante é definita **stereospecificità**, un termine che indica che due substrati stereoisomericamente differenti danno prodotti diversi in seguito ad una certa reazione stereoselettiva. Torneremo piu' avanti anche su questa definizione.

Caso 2 d. Per completare le reazioni del tipo 2 vediamo la reazione di due enantiomeri che reagiscono a velocità diverse con un alcol chirale, ciascuno dando due stati di transizione diastereoisomerici. I due carbonili sono diastereotopici: i prodotti ottenuti a partire da ciascun enantiomero sono diastereoisomeri tra loro, e diastereoisomeri con quelli ottenuti dall'altro enantiomero. Si genera un nuovo stereocentro sotto l'influenza sia del reagente che dello stereocentro preesistente.





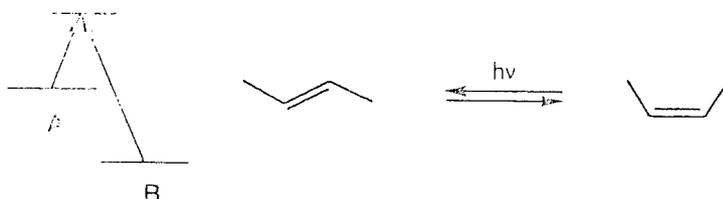
Il rapporto tra i diastereoisomeri ottenuti dalla reazione di un enantiomero non può essere uguale a quello tra i diastereoisomeri ottenuti dalla reazione dell'altro enantiomero, poiché è chiaro che la reazione del substrato (R) con l'alcol (S) è anisometrica a quella del substrato (S) con lo stesso alcol (S). Come vedremo più avanti, in un caso i due reagenti chirali coopereranno nel formare lo stereocentro nuovo in modo molto selettivo, nell'altro caso saranno meno sinergici se non del tutto antitetici, e la stereoselezione del processo ne risentirà. È ovvio che anche facendo reagire l'anidride in forma racemica posso avere risoluzione cinetica, e quindi il risultato stereochimico dipenderà anche dal grado di avanzamento della reazione, o dal rapporto stechiometrico substrato/reagente. Ritourneremo su questo punto quando parleremo della cosiddetta "doppia stereoselezione".

Reazioni del terzo tipo

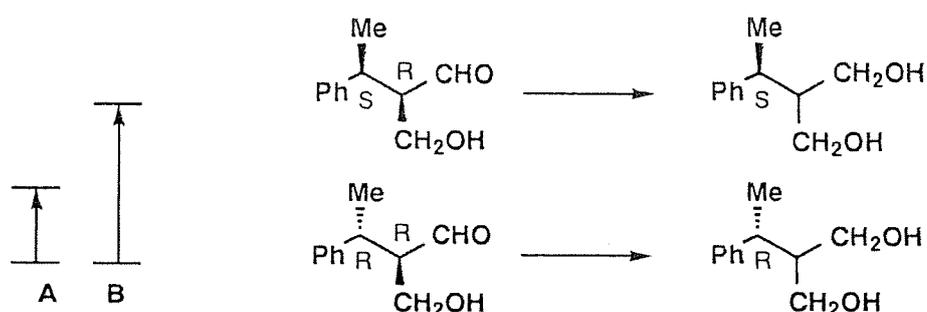
In queste reazioni tanto ΔG^0 che $\Delta\Delta G^\ddagger$ sono \neq da 0.

Si hanno tre casi in ciascuno dei quali abbiamo a che fare con prodotti diastereoisomeri che possono o meno essere a loro volta miscele di enantiomeri.

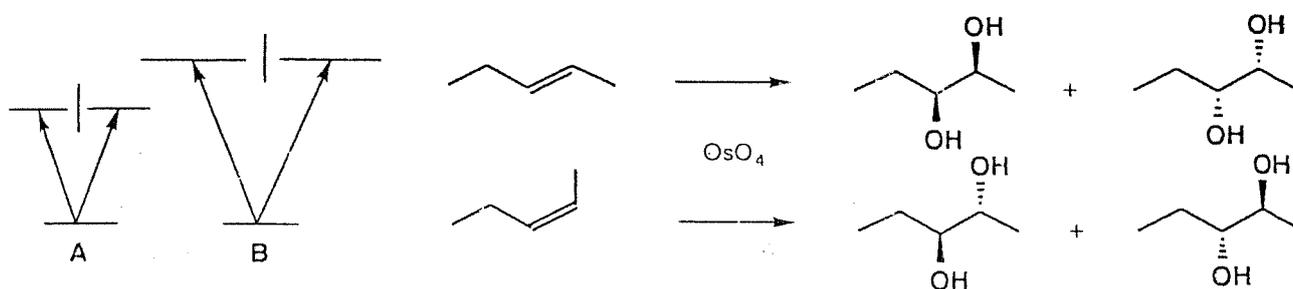
Caso 3 a. Una qualunque stereomutazione che interconverte diastereoisomeri (mutarotazione del glucosio, isomerizzazione cis/trans di un alchene, riarrangiamento di un solfossido allylico) rappresenta questo caso. Si noti che lo stato di transizione è identico, ma viene raggiunto con due cammini energeticamente diversi.



Caso 3 b. I due stati fondamentali sono a diversa energia in quanto diastereoisomerici (la composizione enantiomerica é irrilevante). La riduzione delle due diastereofacce dell'aldeide decorre con TS necessariamente diastereoisomerici. Si noti che il prodotto sarà un racemo o un solo enantiomero a seconda delle configurazioni dei substrati: se reagiscono RR e SR sarà racemo; se reagiscono RR e RS sarà enantiomericamente puro. Cio' vuol dire che i prodotti hanno uguale energia ma comunque i TS sono diversi (perché i due stereocentri insieme influenzano in modo diverso l'attacco sulle diastereofacce).



Caso 3 c. In questo caso due prodotti diastereoisomeri danno due prodotti ciascuno a due a due enantiomeri. Si noti che nell'esempio ogni reazione dà un prodotto diastereoisomericamente puro (solo sin da E; solo anti da Z): anche questa reazione soddisfa la definizione di stereospecificità che abbiamo visto prima.

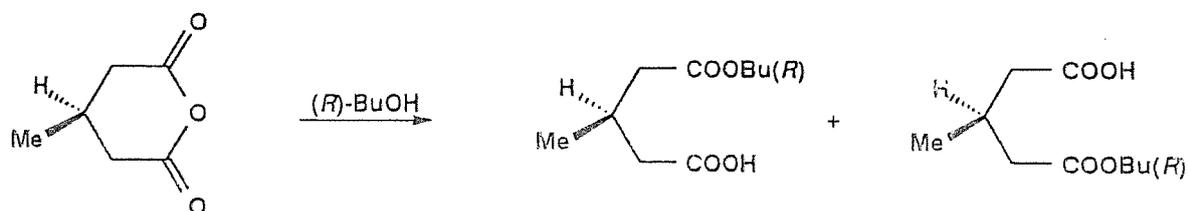


Se la reazione non fosse così selettiva avrei un grafico estremamente complesso con altre quattro frecce, che però non cambia la sostanza delle cose.

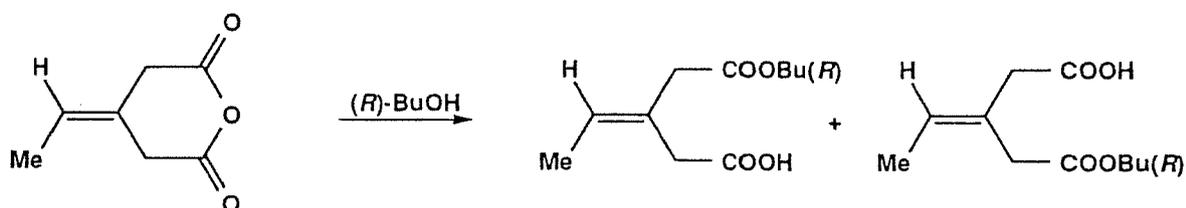
Alcune (personali) riflessioni sulle definizioni delle sintesi stereoselettive.

Sintesi asimmetrica. Originariamente definita da Marckwald (1904) come un processo che produce sostanze otticamente attive partendo da substrati simmetrici mediante l'uso di reagenti otticamente attivi. Ridefinita da Mislow nel 1965 come un processo in cui "carboni asimmetrici" si formano in

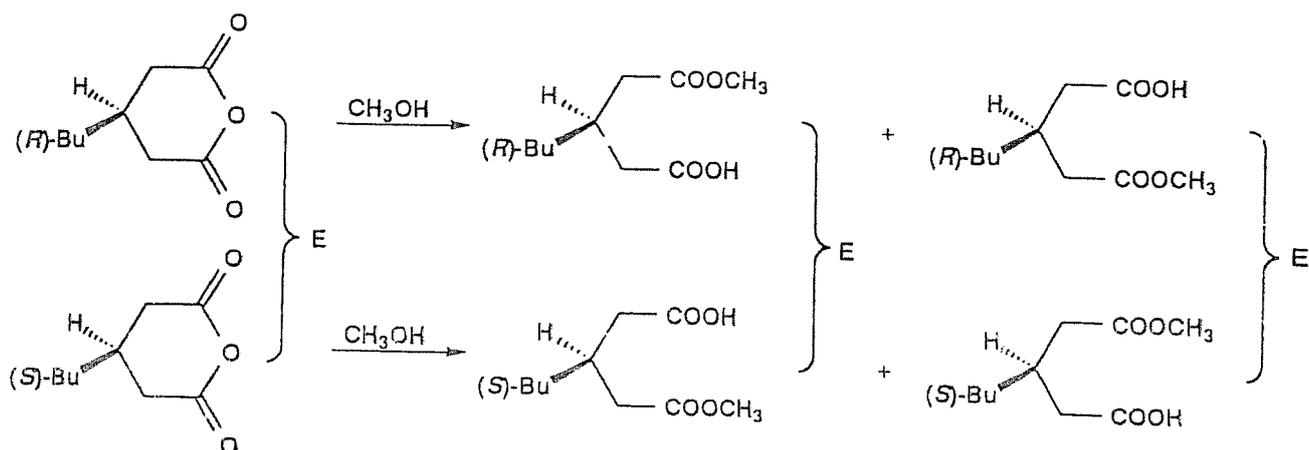
modo stereoselettivo. Questo termine é introdotto per la reazione 2a che effettivamente genera uno stereocentro coincidente con un carbonio che reca quattro sostituenti diversi:



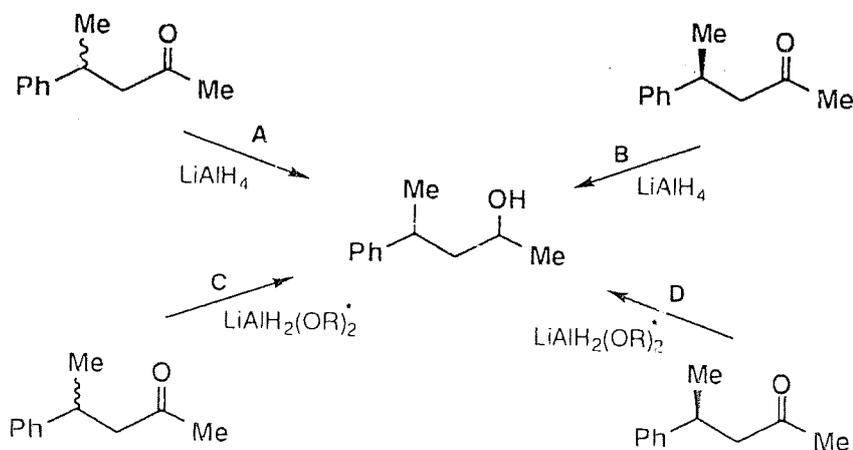
La reazione é del tutto identica al processo 2a che non genera carboni con quattro sostituenti differenti, e che deve essere definito in modo analogo, dal momento che decorre in modo energeticamente identico:



Ne consegue che una sintesi "asimmetrica" non necessariamente genera atomi asimmetricamente sostituiti. Per esempio la sintesi del cis o trans butene da butino puo' essere inquadrata come sintesi asimmetrica. É chiaro che il problema é nel termine asimmetrico che non deve essere associato alla stereogenicit  ed alla natura delle unit  stereogeniche coinvolte, ma il cui uso deve essere confinato a ragionamenti coinvolgenti solo la simmetria. Morrison e Mosher nel 1970 chiamano sintesi asimmetrica una reazione in cui un'unit  achirale   trasformata da un reagente in una chirale in modo che i prodotti stereoisomerici si formino in quantit  diverse. Cos , i requisiti per la sintesi asimmetrica sono la formazione di un "centro chirale" a partire da uno "prochirale", e la sintesi di stereoisomeri in quantit  differente. Questa definizione non distingue tra la produzione di enantiomeri in quantit  diverse o uguali. Quindi le alcolisi delle anidridi achirali con alcoli chirali sono sintesi asimmetriche, ma l'idrogenazione del butino non lo  , con un'ovvia incongruenza. Non migliore   la situazione se si considera il termine induzione asimmetrica, che Mislow esemplifica con la reazione 2b:

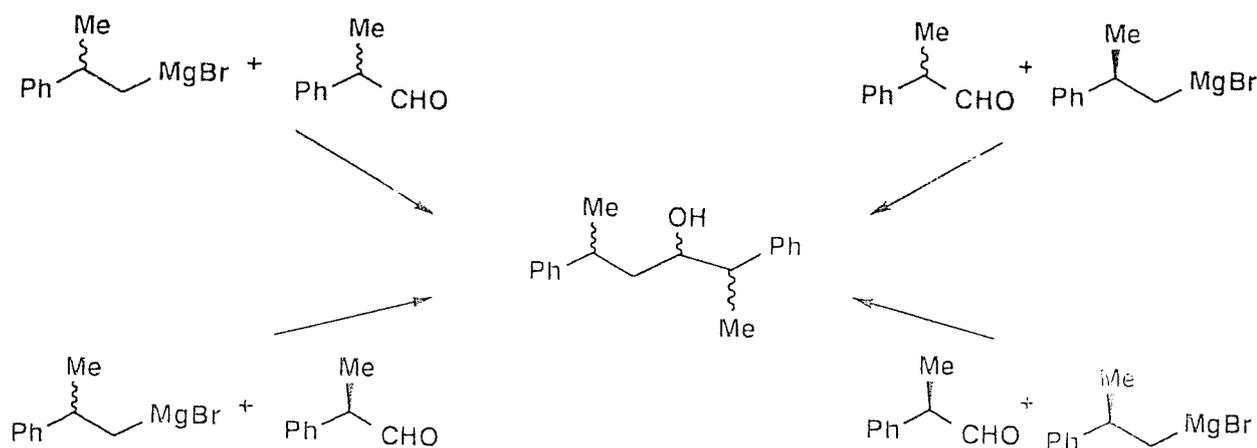


in cui lo stereocentro esociclico governa la formazione del nuovo stereocentro vicinale. Ma qui il substrato é chirale ed asimmetrico ed é ovvio che non si possa indurre asimmetria in una molecola o in parte di una molecola che é già asimmetrica. Qui forse si puo' dire che un'unità stereogenica viene creata in presenza di un'altra preesistente, ma cio' puo' avvenire in assenza di carboni asimmetricamente sostituiti, tanto nei reagenti che nei prodotti. É ancora più evidente l'uso scorretto del termine asimmetrico in un dominio che non gli appartiene. Propongo quindi di usare come unico consentito il termine **sintesi stereoselettiva** per tutti quei processi per cui $\Delta\Delta G^\ddagger \neq 0$, perché l'unico aspetto a loro comune é che le sostanze stereoisomeriche coinvolte si trasformano in modo diverso e selettivo. L'analisi dei substrati e dei prodotti, cioé le loro caratteristiche di simmetria e stereogenicità aiuteranno a valutare il processo ed a capire che tipo di selettività ci si puo' attendere e tra che tipi di stereoisomeri. Per illustrare questo concetto esaminiamo la sintesi di un medesimo prodotto condotta in condizioni differenti.



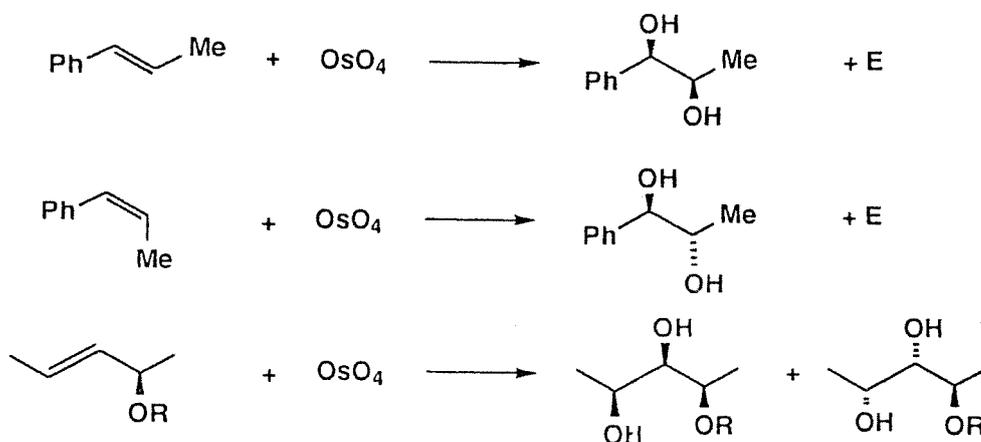
La molecola in questione puo' esistere in quattro forme stereoisomere. Da ognuno dei quattro tipi di approccio ci si aspettano risposte differenti.

La reazione A avviene tra una sostanza racemica ed una achirale: è di tipo 2b e produce due diastereoisomeri racemici in un certo rapporto (p.es. 2:1). Di questa reazione ha senso valutare solo la diastereoselezione ma non certo l'enantioselezione: dal momento che né il reagente né il solvente sono chirali e non racemici, non posso che ottenere una miscela equimolecolare dei due enantiomeri per ciascun diastereoisomero. Anche la reazione B è di tipo 2b: procederà praticamente con la stessa stereoselettività della reazione A; i prodotti sono però enantiomericamente arricchiti e, in assenza di racemizzazioni, avranno la medesima composizione enantiomerica del substrato. Di fatto in questo caso si formano solo due prodotti diastereoisomeri per cui non ha senso valutare l'enantioselezione, ma solo la diastereoselezione. La reazione C è del tipo 2d: il LAH è complessato con un alcol chirale ed enantiomericamente arricchito (puro). Uno dei due enantiomeri del chetone reagirà più facilmente dell'altro attraverso stati di transizione diastereoisomericamente correlati. La diastereoselezione della reazione in linea di principio sarà diversa da quella delle due reazioni precedenti perché il riducente è diverso. Inoltre, all'interno di ciascun diastereoisomero posso avere arricchimento enantiomerico, con un rapporto tra gli enantiomeri non necessariamente uguale per ciascun diastereoisomero. In questo caso parlerò quindi di diastereoselezione (p.es. 3:1) e, all'interno di ciascun diastereoisomero, di enantioselezione. Se la reazione non va a completezza potrò avere anche risoluzione cinetica del chetone che si arricchisce in uno dei due enantiomeri, in particolare in quello meno reattivo nei confronti dell'idruro. Ovviamente la risoluzione cinetica si rifletterà sull'arricchimento stereoisomerico dei prodotti. Il fenomeno della risoluzione cinetica non può avvenire nel caso della reazione D in cui il ruolo del riducente chirale è quello di variare (e possibilmente migliorare) la diastereoselezione del processo. In questo caso valuterò solo la diastereoselezione perché come nella reazione B otterrò solo prodotti enantiomericamente arricchiti come il chetone di partenza. Quindi l'enantioselezione sarà possibile solo in alcuni casi: generalmente ogniqualvolta con un reagente chirale cerco di discriminare tra due enantiotopie correlate enantiotopicamente. Così la riduzione con $\text{LiAlH}_2(\text{OR}^*)_2$ dell'acetofenone è un processo di cui si valuterà esclusivamente l'enantioselettività (benché non possa che decorrere attraverso stati di transizione correlati diastereoisomericamente). Consideriamo ora la combinazione di due partners chirali:



La reazione A fornisce 8 stereoisomeri presenti come 4 diastereoisomeri racemi. La reazione B dà ancora 4 diastereoisomeri tutti enantiomericamente arricchiti come il reagente di Grignard (in assenza di racemizzazioni): se non è completa si può avere risoluzione cinetica dell'aldeide. Praticamente le reazioni A e B procedono con la stessa diastereoselezione solo per rese del 100%. La reazione C è analoga alla B e darà 4 diastereoisomeri ancora enantiomericamente arricchiti come l'aldeide. Infine nell'ultimo caso si ha la formazione di due soli prodotti epimeri al CHO e a configurazione identica agli altri due centri, ed enantiomericamente puri. Il rapporto tra i due epimeri dipende dalla combinazione (consonante od antitetica) dei due reagenti chirali, che possono esaltare o deprimere la stereoselezione della formazione di quello stereoisomero.

Proseguendo nel nostro studio veniamo ora alla definizione del termine **stereospecifico**. La definizione che avevamo data associa questo termine a quelle reazioni che da due substrati stereoisomericamente diversi porta a prodotti diversi stereochimicamente. Così queste reazioni sono stereospecifiche:



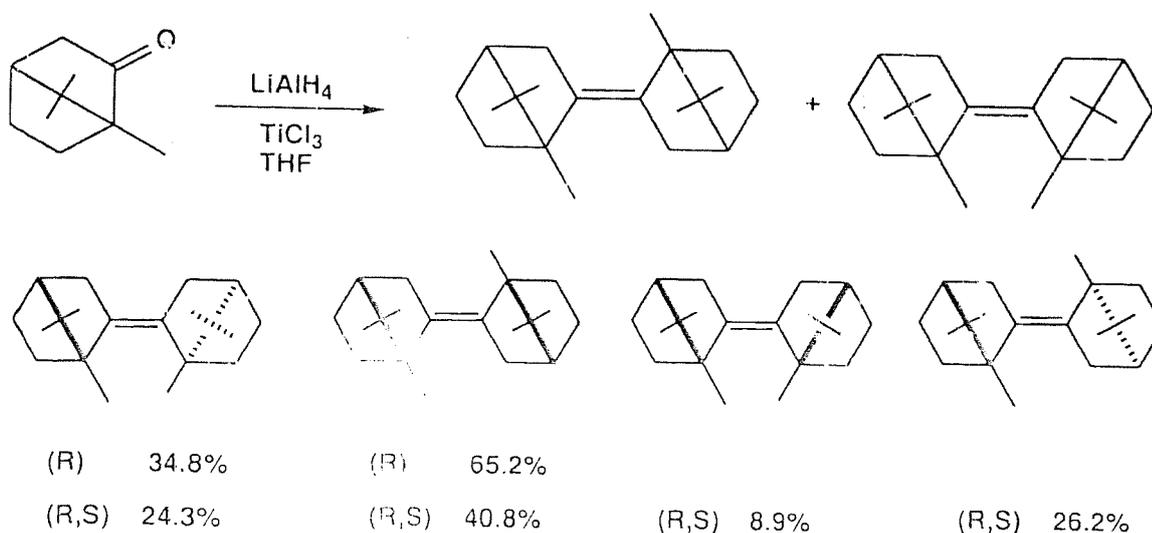
Stiamo quindi parlando di reazioni che possono generare più stereoisomeri ma che di fatto data una certa struttura del substrato danno solo un certo prodotto. È ovvio che la reazione è stereospecifica solo perché il suo meccanismo è di un certo tipo. Leggermente diversa ritengo si possa considerare la stereospecificità dell'enzima che reagisce solo con l'enantiomero naturale di un certo aminoacido o di uno zucchero: qui è il riconoscimento del substrato che è stereospecifico; in altre parole, mentre prima le due olefine venivano osmilate entrambe (seppure con velocità differenti), ora l'enzima reagisce solo con l'isomero naturale del substrato (in questo caso, se si vuole, la differenza di velocità di reazione è enorme). È quindi opportuno tenere ben presente che stereospecifico non vuol dire completamente stereoselettivo. A conferma di questo si noti che una reazione può essere nello stesso tempo stereospecifica e stereoselettiva, come ad esempio l'osmiazione di un etere allilico chirale a configurazione per esempio E al doppio legame: si

ottengono solo dioli sin (stereospecificità), ma miscele di prodotti sin/anti rispetto allo stereocentro preesistente (stereoselettività).

Prima di concludere questa parte bisogna esaminare il fenomeno della ricognizione enantiomerica e delle interazioni antipodali. Riprendiamo a tale scopo la reazione di tipo 2b in cui due enantiomeri reagiscono con un reagente achirale a dare due prodotti diastereoisomeri contenenti due stereocentri. Come abbiamo detto il rapporto tra i diastereoisomeri è praticamente identico sia partendo da enantiomeri puri che da miscele racemiche. Questa affermazione è generalmente vera, ma banali considerazioni di simmetria dimostrano che potrebbe anche non esserlo. Infatti, la reazione (R) + reagente a dare prodotti è anisometrica con quella (R,S) + reagente a dare gli stessi prodotti racemi. Queste possibili deviazioni dal comportamento "normale" sono espresse nel principio che afferma che : "quando una sostanza chirale subisce una reazione, la velocità di reazione e il rapporto tra i prodotti possono dipendere anche dall'eccesso enantiomerico del substrato".

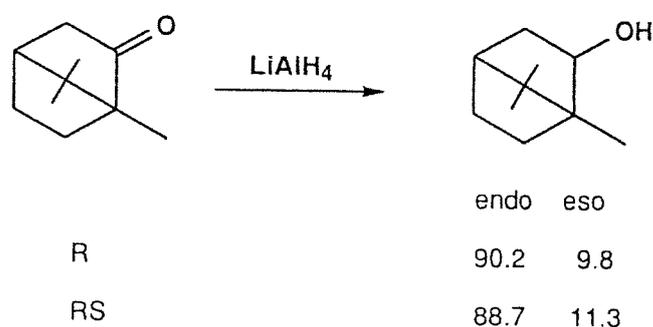
Come detto l'effetto è generalmente trascurabile e le informazioni sulla stereoselezione che si ottengono in reazioni condotte su o con racemi o enantiomeri puri sono del tutto paragonabili. Cio' vuol dire che la differenza $[\Delta G_R^\ddagger - \Delta G_{RS}^\ddagger]$ è di solito molto piccola. Ci sono dei casi in cui ciò non è vero e ne esamineremo in breve qualcuno.

I padri dell'osservazione di questi fenomeni sono due chimici europei: Horeau e Wynberg. Mentre il primo si è interessato ai rari casi di correlazioni non lineari tra potere ottico rotatorio e composizione enantiomerica che vedremo in seguito, il secondo ha studiato differenze di reattività, illustrando due fenomeni: il riconoscimento enantiomerico e le relazioni antipodali (*Tetrahedron* **1976** 31, 2831; si veda anche *TELE* **1987**, 1813). Questi sono esemplificati dalla seguente reazione:



La dimerizzazione secondo McMurry della canfora procede in modo dipendente dall'eccesso enantiomerico del reagente organico. Infatti partendo dal prodotto (R) si ottiene una miscela (R,R)-cis e (R,R)-trans in rapporto di 34.8 a 65.2. Lavorando col racemo si osservano 4 prodotti racemi: (R*,R*)-cis [24.3], (R*,R*)-trans [40.6], (R*,S*)-cis [8.9], e (R*,R*)-trans [26.2]. Con il prodotto (R) quindi si ha un rapporto trans/cis di 1.88; con il racemo il rapporto RR/SS trans/cis è di 1.67: come si vede la diastereoselezione dipende dall'eccesso enantiomerico del reagente. Ancora più notevole è il fatto che nel racemo molecole omomere reagiscono tra loro in modo preferenziale rispetto a molecole enantiomere: la reazione *omo* rende conto del 64.9% dei prodotti, quella *etero* del 35.1%, un chiaro caso di relazione antipodale (per altro già visto in altri casi: esistono conglomerati e racemati).

Vediamo infine la riduzione della canfora racema e enantiomericamente pura con LAH, e valutiamo la differenza della diastereoselezione nei due casi.



Come si vede, le differenze tra le percentuali di borneolo e isoborneolo non sono drammatiche, ancorché confermate da un numero enorme di esperimenti ripetuti nelle medesime condizioni, e valutabili energeticamente nell'ordine delle decine di calorie. In questo caso una possibile spiegazione del fenomeno risiede nel fatto che, col procedere della reazione, si formano idruri complessi con molecole chirali a diversa composizione stereoisomerica, che ovviamente contribuiranno ciascuna a proprio modo alla stereoselezione del processo. Il fatto che la canfora sia una costante delle reazioni in cui il riconoscimento antipodale sia stato osservato, non fa che confermare la limitata importanza del fenomeno.