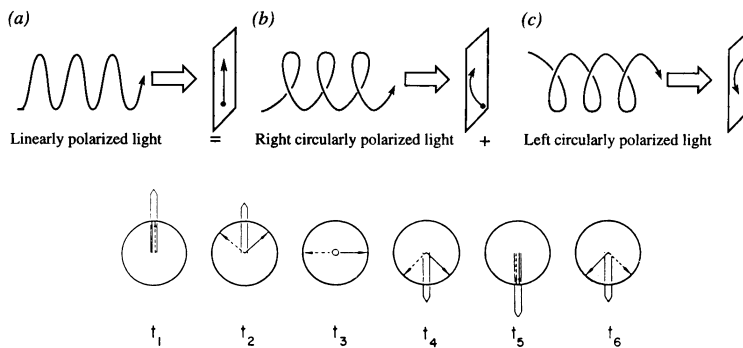


## Molecola chirale: esiste in due forme enantiomorfe

La molecola chirale può mostrare "attività ottica" cioè può ruotare il piano della luce polarizzata

La luce polarizzata è costituita da due raggi (destrorso **R** e sinistrorso **L**) che percorrono cammini elicoidali enantiomorfi.



2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

1

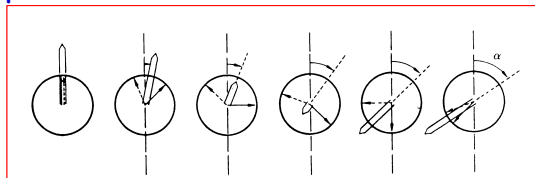
Quando i due raggi interagiscono con un enantiomero di una data molecola si creano interazioni

raggio R/enantiomero (+)

raggio L/enantiomero (+)

Queste interazioni sono tra di loro **diastereoisometriche** e quindi **non equivalenti per simmetria**.

Fisicamente uno dei raggi è rifratto più dell'altro e quindi il piano polarizzato della luce subisce una rotazione di un certo angolo  $\alpha$ , misurabile sperimentalmente.

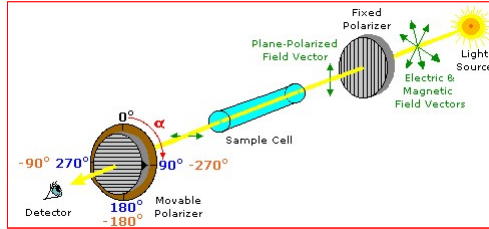


L'interazione della luce con l'altro enantiomero genera un fenomeno di uguale intensità ma di segno opposto

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

2

## Polarimetro - Misura dell'attività ottica



$$\alpha = 180(n_D - n_L)/\lambda,$$

$\lambda$  = lunghezza d'onda del raggio

$\alpha > 0$  se il raggio L viene rifratto più di R

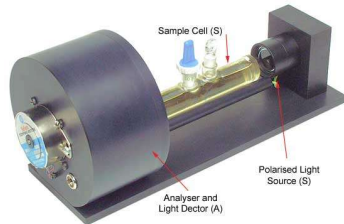
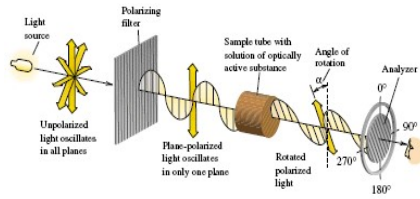
L'enantimero con  $\alpha > 0$  viene definito **destrorotatorio**

L'enantimero con  $\alpha < 0$  viene definito **levorotatorio**

$$\text{Rotazione specifica } [\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha \times 100}{l \times c}$$

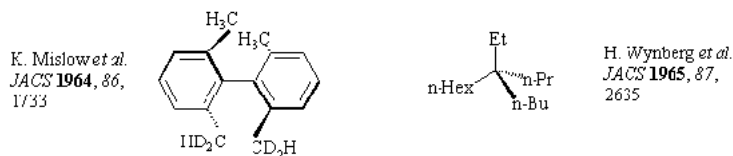
T = temperatura  
 $\lambda$  = lunghezza d'onda  
 (di solito D (589 nm), luce da una lampada al sodio)  
 l = lunghezza cella (dm)  
 c = concentrazione (g/100 ml)

## Polarimetro



Ca 1900

## Attività ottica latente - Molecole criptochirali



Quindi in una molecola chirale enantiomericamente arricchita  
l'attività ottica può non essere osservata

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

5

**Enantiomeri puri**

vs

**Miscela di enantiomeri in percentuale diversa**

Relazione di anisometria



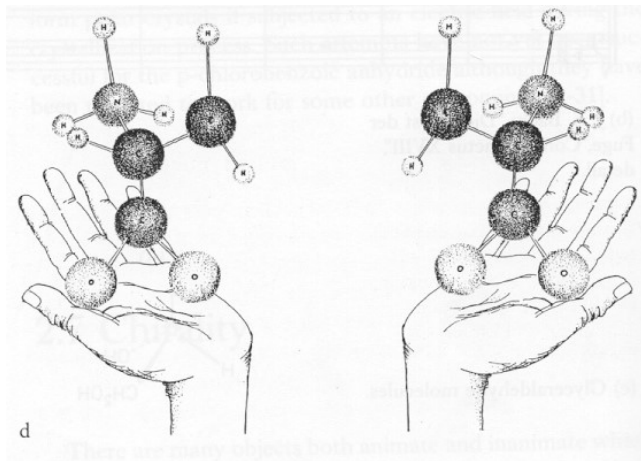
Proprietà chimico fisiche differenti

Miscela equimolare di due enantiomeri:

**Forma racemica o racemo**

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

6



2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

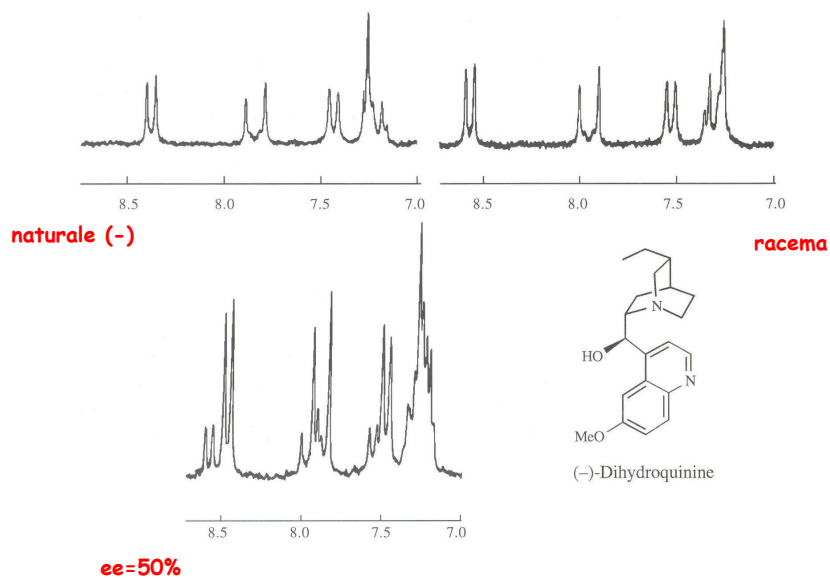
7



2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

8

## Diidrochinina naturale (-); racema



2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

9

## Proprietà di forme racemiche solide

**Interazione preferenziale**

**Conglomerati:**

**RR e SS**

**Racemati:**

**RS**

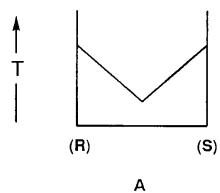
**Soluzioni solide racemiche:**

**RR e SS = RS**

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

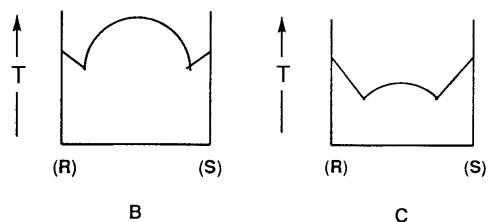
10

## CONGLOMERATI



Miscela dei cristalli formati dai singoli enantiomeri

## RACEMATI

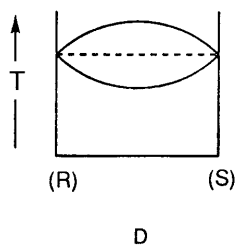


In ogni cristallo coesistono i due enantiomeri

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

11

## SOLUZIONI SOLIDE RACEME

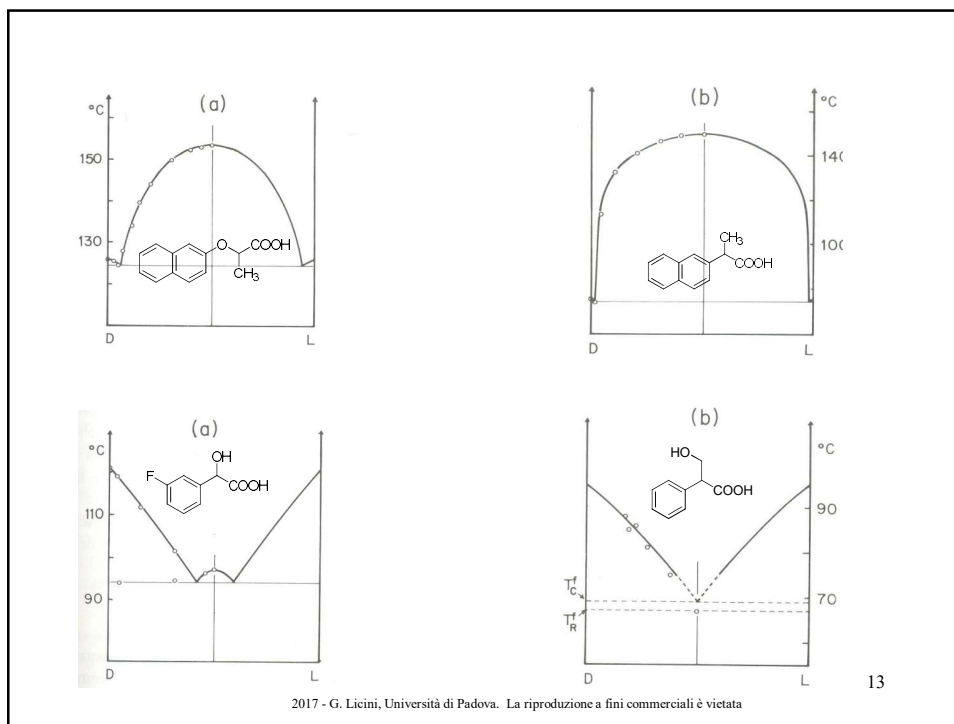


Scarse differenze in affinità tra molecole omomere ed enantiomere

Punti di fusione quasi identici a quelli dei singoli enantiomeri

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

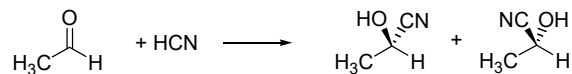
12



13

## Formazione di composti racemi

### 1. Sintesi di un prodotto chirale in assenza di influenze chirali



### 2. Mescolamento di quantità equimolari di enantiomeri

Processo favorito entropicamente

$$\Delta S_{\text{mix}} = -R \ln 1/2 = R \ln 2 = 1.4 \text{ cal/K}^*\text{mol a } 25^\circ\text{C}$$

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

14

## Formazione di composti racemi

### 3. Racemizzazione

Processo energeticamente favorito poiché la concentrazione dell'enantiomero di partenza si dimezza durante il processo

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ$$

$\Delta H^\circ = 0$  minima interazione intermolecolari in soluzione

$$\Delta S^\circ = -R x_1 \ln x_1 - R \ln x_2 \ln x_2$$

Per un racemato  $x_1 = x_2 = 1/2$  all'equilibrio

$$\Delta S^\circ = -1/2R \ln 1/2 - 1/2R \ln 1/2 = -R \ln 1/2 = R \ln 2$$

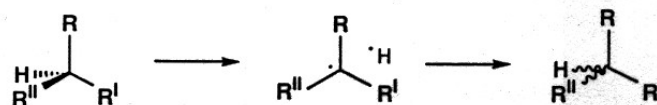
$$\Delta G^\circ = -T \Delta S = -RT \ln 2 = -0.41 \text{ Kcal/mol a } 25^\circ\text{C}$$

15

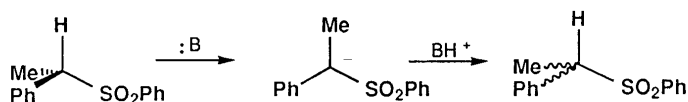
2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

## Meccanismi di racemizzazione

### 1. Rottura omolitica di un legame a dare intermedi radicalici



### 2. Formazione di carbanioni



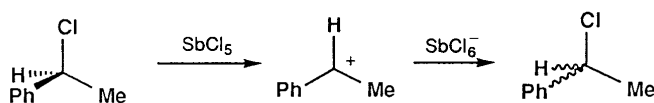
16

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

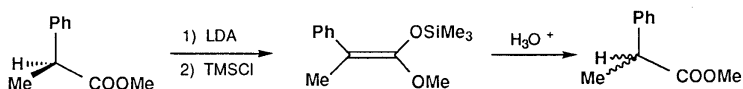


## Meccanismi di racemizzazione

### 2'. Formazione di carbocationi



### 3. Formazione di intermedii stabili achirali

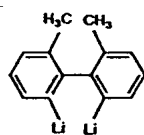
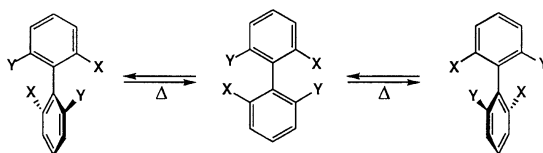


2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

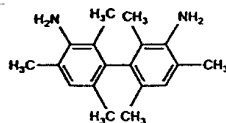
17

## Meccanismi di racemizzazione

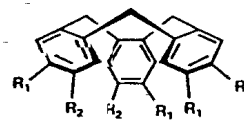
### 4. Racemizzazione termica per abbassamento di barriera



Stabile a  $-10^\circ\text{C}$



$\Delta G_{\text{rac}} = 30 \text{ Kcal/mol}$

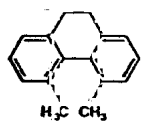


Racemizza a  $50-70^\circ\text{C}$

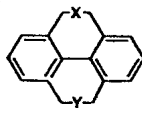
2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

18

## Racemizzazione termica

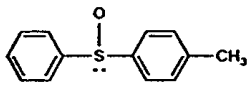


223

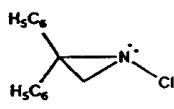


224

	$E_a$	
	(kcal mol <sup>-1</sup> )	(kJ mol <sup>-1</sup> )
X = Y = C=O	31.2	130.5
X = Y = O, S	24.0; 35.0	100.4; 146.4
X = O, Y = S	30.6	128.0



$$\Delta G_{\text{rac}} = 38.6 \text{ Kcal/mol}$$



$$\Delta G_{\text{rac}} = 24.4 \text{ Kcal/mol}$$

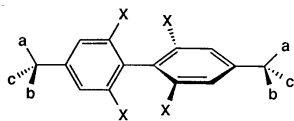


$$\Delta G_{\text{rac}} = 27.1 \text{ Kcal/mol}$$

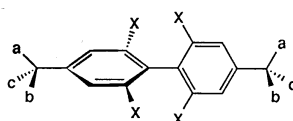
2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

19

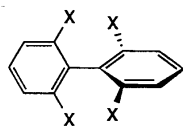
## Racemizzazione termica



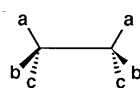
E



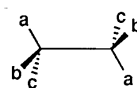
Conformazioni achirali  
delle due unità stereogeniche terminali



$D_{2d}$



$C_s$



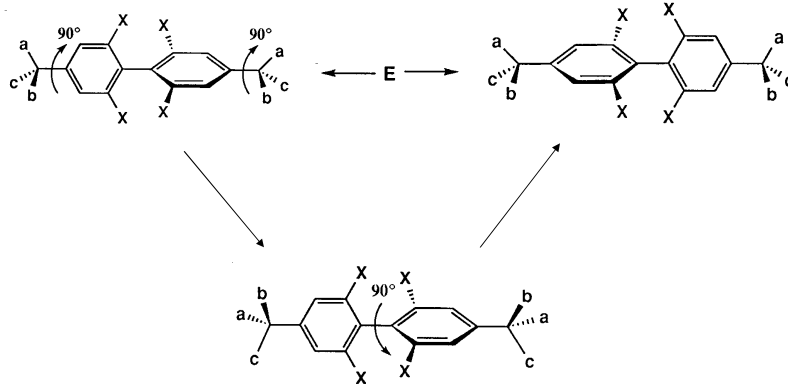
$C_i$

**Molecola sempre  $C_1$ , sempre chirale**

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

20

## Come racemizza?



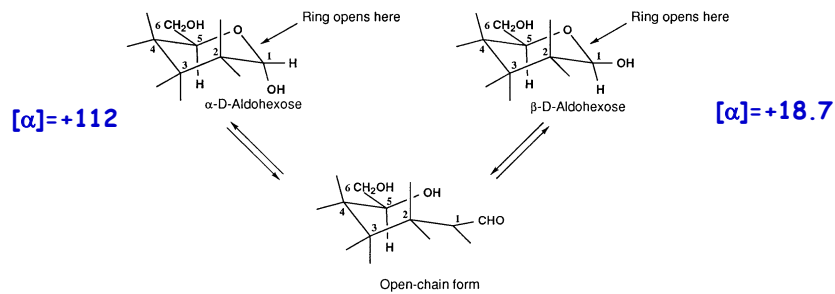
**Racemizza senza passare attraverso intermedi achirali**

21

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

**Epimerizzazione:** racemizzazione di uno stereocentro  
in molecole che ne contengono più di uno

## Stereomutazione del glucosio



**In acqua, all'equilibrio:  $[\alpha] = +52.3$ ,  $\alpha:\beta = 36:64$**

22

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

## Ottenimento di un singolo enantiomero

Sostanze **isometriche** possono essere differenziate solo mediante interazioni con altri agenti che le rendano **anisometriche**

**1. RISOLUZIONE (SF)**

**2. SINTESI (ST)**

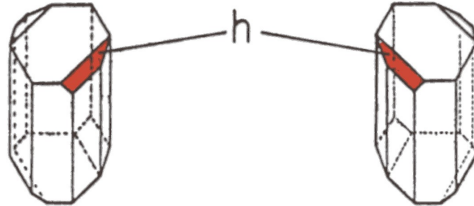
## Risoluzione

La separazione fisica di due enantiomeri può essere fatta nei seguenti modi:

1. Risoluzione spontanea
2. Risoluzione di liquido soprafuso
3. Risoluzione per trascinamento
4. Risoluzione per inclusione
5. Risoluzione per riconoscimento enantiomerico
6. Risoluzione classica
7. Risoluzione per cromatografia su fase stazionaria chirale

I metodi 6 e 7 sono i più importanti  
60% dei farmaci enantiopuri vengono ottenuti per risoluzione

## RISOLUZIONE SPONTANEA DI UN CONGLOMERATO



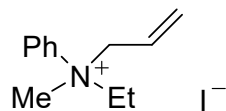
Tartrato monosodico e monoammonico  
**PASTEUR**  
Separazione manuale dei cristalli

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

25

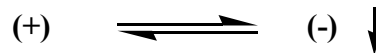
## RISOLUZIONE SPONTANEA DI UN CONGLOMERATO

Risoluzione spontanea assoluta



Ioduro di allil metil etil fenil ammonio

I due enantiomeri sono in equilibrio in soluzione



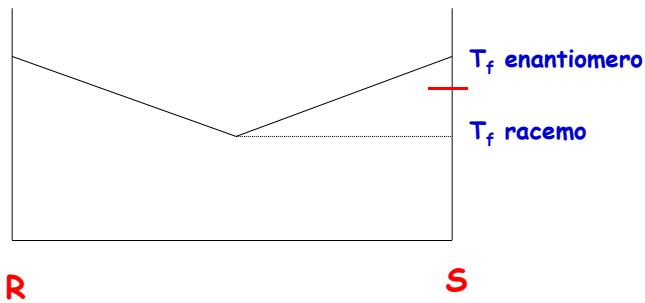
Lenta evaporazione (mesi) del solvente ( $\text{CHCl}_3$ )  
precipitano i cristalli di un singolo enantiomero

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

26

## RISOLUZIONE SPONTANEA DI UN CONGLOMERATO

### Risoluzione spontanea di liquido soprafuso



Temperatura intermedia,  $>T_f$  racemo  
si innesca la cristallizzazione con l'enantiomero puro

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

27

## RISOLUZIONE SPONTANEA DI UN CONGLOMERATO

### Risoluzione per trascinamento

#### 4.2.1 History and First Examples

The first observation showing the way to resolution by entrainment is due to Gernez, who was a student of Pasteur. The discovery was announced in all of 12 lines in a letter<sup>1</sup> addressed to Pasteur in 1866:

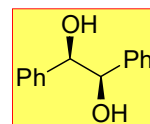
I have observed that a supersaturated solution of levorotatory double salt sodium ammonium tartrate does not crystallize in the presence of a fragment of this salt which is hemihedric in the dextrorotatory sense; and vice versa, the supersaturated solution of the dextrorotatory salt yields no crystals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

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

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

28

## RISOLUZIONE SPONTANEA DI UN CONGLOMERATO Risoluzione per trascinamento



**Table 1** Resolution of (±)-hydrobenzoin by entrainment<sup>a</sup>

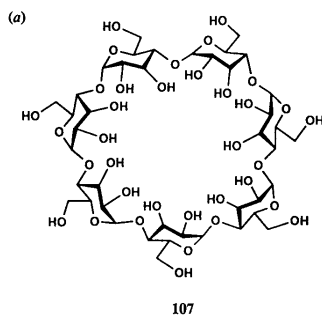
Run No.	Hydrobenzoin added (g)		Yield of Resolved Hydrobenzoin (g)	
	Racemic	(-)	(-) <sup>b</sup>	(+) <sup>b</sup>
1	11.0	0.37	0.87	
2	0.9			0.9
3	0.9	(+ 10mg (+))	0.8	
4	0.8			0.75
5	0.7		0.7	
6	0.7			0.75
7	0.75		0.8	
8	...	...	...	...
9	...	...	...	...
Total (15 runs)	23.5 <sup>c</sup>	0.37	6.5	5.7

in EtOH 95%

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

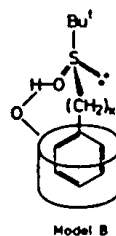
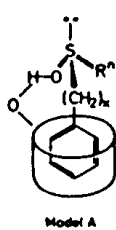
29

## Risoluzione per inclusione



$\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ -CD; cycloheptaamylose)

Risoluzione solfossidi

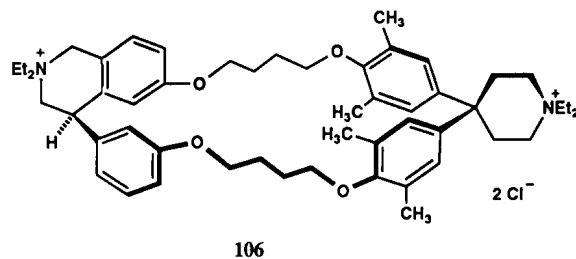


$x = 0,1$

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

30

**Risoluzione per riconoscimento enantiomerico**  
**Molecole ospite enantiopure - molecole ospitate raceme**



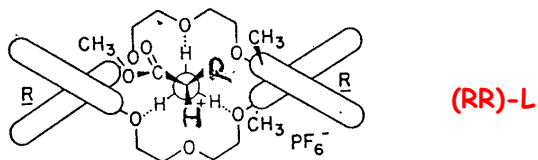
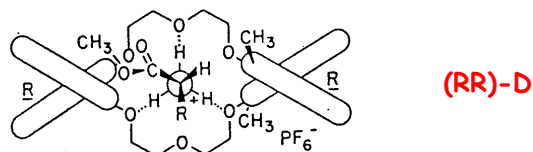
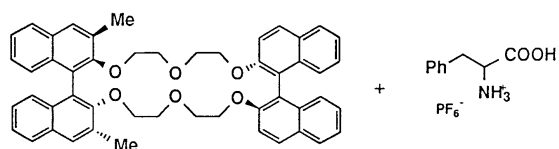
**Interazioni con legami idrogeno, interazioni polari, interazioni tra elettroni  $\pi$  di sistemi aromatici**

**Molecole ospitate cariche o neutre**

31

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

**Molecole ospitate cariche**

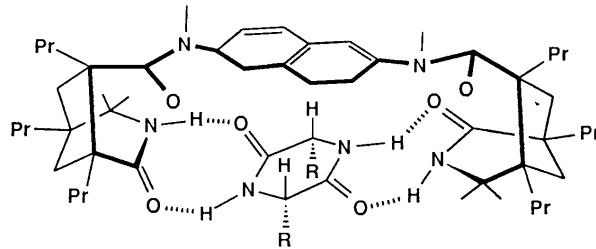


32

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata



### Molecole ospitate neutre

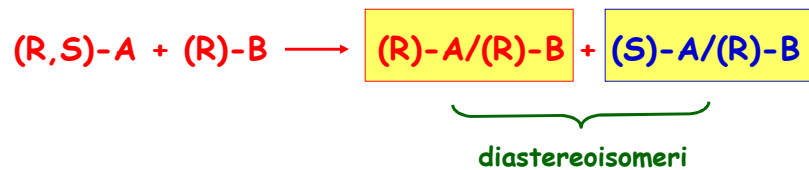


Enantioselettività 100:1  $\Delta\Delta G=2.5$  Kcal/mol

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

33

### RISOLUZIONE CLASSICA Formazione e separazione di diastereoisomeri

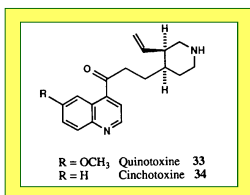
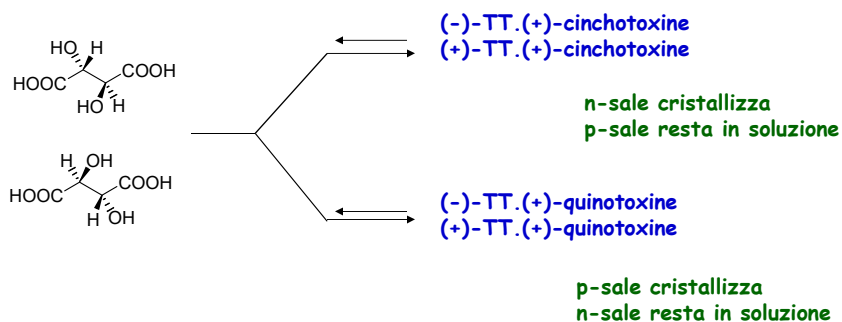


$(R)\text{-}B$  = Agente risolvente, può anche essere l'enantiomero

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

34

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



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

35

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

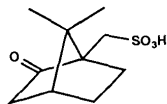
**Caratteristiche di un buon agente risolvente:**

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

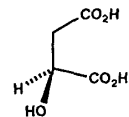
36

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

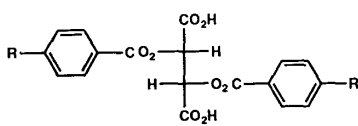
## Agenti risolvanti - acidi



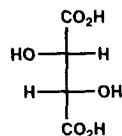
**64a**  
(+)-10-Camphorsulfonic acid



**58**  
(S)-(-)-Malic acid



**57**  
R = H *O,O'*-Dibenzoyltartaric acid  
R = CH<sub>3</sub> *O,O'*-di-*p*-Toluoyltartaric acid

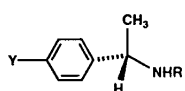


**56**  
(2*R*,3*R*)-(+)-Tartaric acid

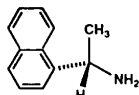
2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

37

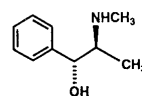
## Agenti risolvanti - basi



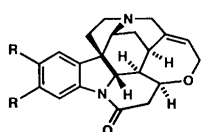
(S)-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamine



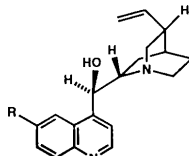
**46**  
(S)-(-)- $\alpha$ -(1-Naphthyl)ethylamine



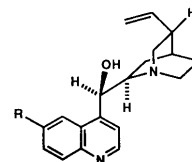
(1*R*,2*S*)-(-)-Ephedrine **38**



R = OCH<sub>3</sub> Brucine **27**  
R = H Strychnine **28**



R = OCH<sub>3</sub> Quinidine **29**  
R = H Cinchonine **30**



R = OCH<sub>3</sub> Quinine **31**  
R = H Cinchonidine **32**

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

38

## Risoluzione di aminoacidi (D)-fenilglicina

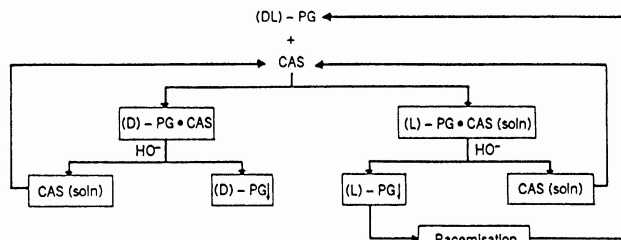
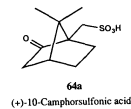
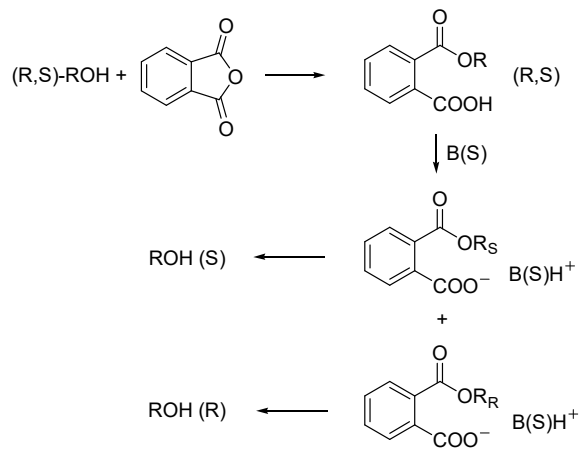
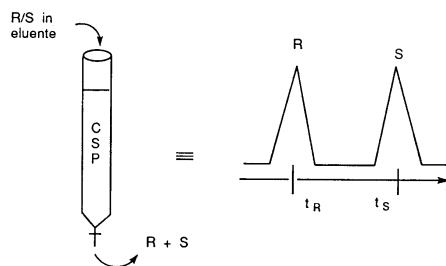


Figure 7.70. Commercial resolution of phenylglycine (PG) with (+)-10-camphorsulfonic acid (CAS) [Reproduced with permission from Sheldon, R.A., Porskamp, P.A. and ten Hoeve, W. (1985) in *Biocatalysts in Organic Syntheses*, Tramper, J., van der Plas, H.C. and Linko, P., Eds., Elsevier Science Publishers,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

## Risoluzione di alcoli racemi via ftalato acido



## Risoluzione per cromatografia Fasi stazionarie chirali (CSP)

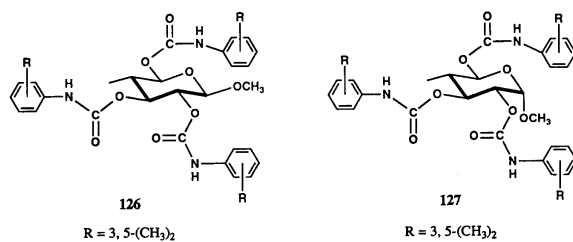


Interazioni tra la fase stazionaria enantiopura e il racemo contenuto nella fase mobile

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

41

## Fasi stazionarie chirali (CSP)



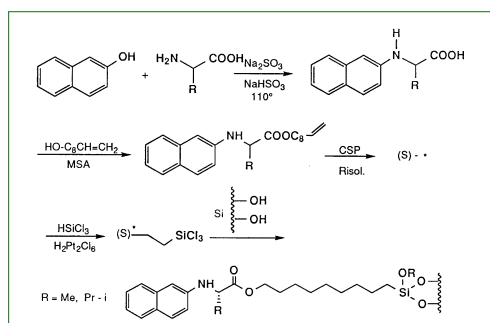
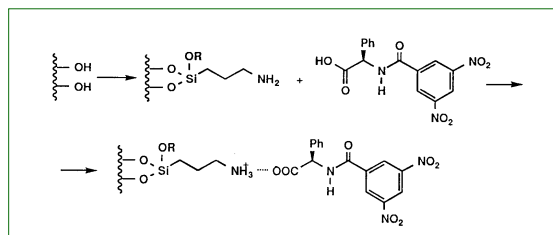
Cellulose-based CSP

Amylose-based CSP

2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

42

## Fasi stazionarie tipo Pirkle



2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

43

## Ottenimento di un singolo enantiomero

Sostanze **isometriche** possono essere differenziate solo mediante interazioni con altri agenti che le rendano **anisometriche**

1. RISOLUZIONE (SF)

2. SINTESI (ST)

## Effetto della chiralità sulla reattività

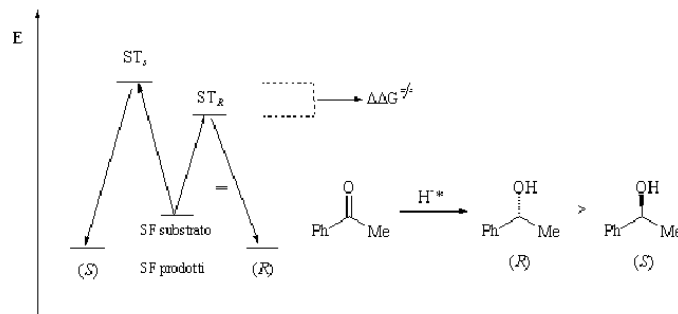
La chiralità di una molecola può influenzare la sua reattività o quella di altre molecole mediante la trasformazione di atomi, gruppi di atomi o doppi legami che non sono equivalenti per simmetria, e che sono quindi distinguibili. Tali atomi, gruppi di atomi o doppi legami sarebbero indistinguibili e equivalenti per simmetria in assenza di informazione chirale

Per poter osservare l'effetto si devono formare due o più stati di transizione non equivalenti per simmetria (diastereoisomerici), ogni uno dei quali porta ad un prodotto stereoisomerico (enantiomero o diastereoisomero) attraverso cammini energeticamente differenti.

**La formazione di diversi stereoisomeri in diverso ammontare è chiamata stereoselezione**

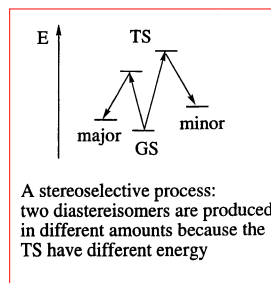
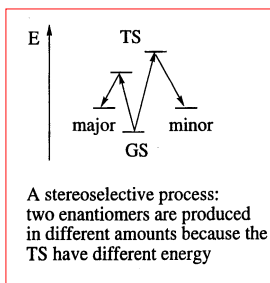
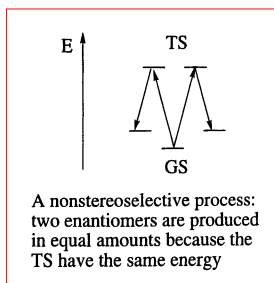
## Sintesi Stereoselettiva

Ha come obiettivo la produzione di enantiomeri in quantità diversa via formazione di stati di transizione diastereoisomerici. Tanto maggiore è la differenza di contenuto energetico degli stati di transizione ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ) tanto di più gli enantiomeri vengono ottenuti in quantità diversa



In linea di principio l'effetto della chiralità sulla reattività non dipende dalla composizione enantiomerica della molecola chirale

Generalmente l'estensione dell'effetto dipende dai diversi contenuti energetici degli stati di transizione



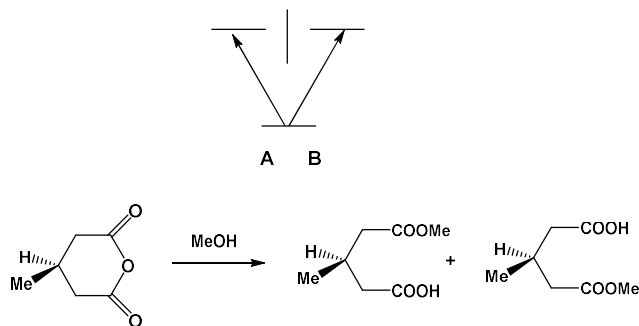
2017 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

47

## Sintesi Stereoselettiva - Alcolisi di un'anidride

REAZIONI DEL PRIMO TIPO  $\Delta G^\circ = 0$   $\Delta \Delta G^\ddagger = 0$

Caso 1a substrato achirale - reagente achirale

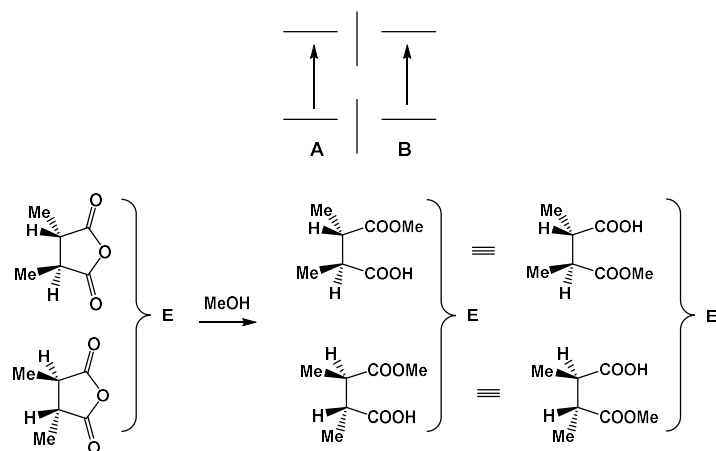




## Sintesi Stereoselettiva - Alcolisi di un'anidride

REAZIONI DEL PRIMO TIPO  $\Delta G^\circ = 0$   $\Delta\Delta G^\ddagger = 0$

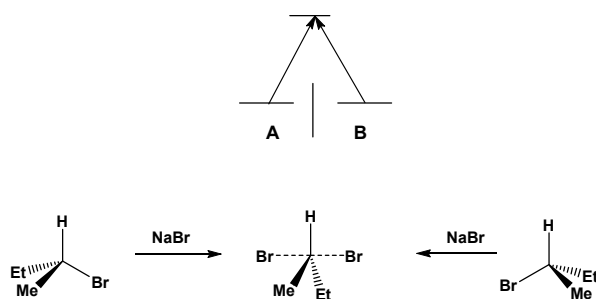
Caso 1b substrato chirale - reagente achirale



## Sintesi Stereoselettiva - Alcolisi di un'anidride

REAZIONI DEL PRIMO TIPO  $\Delta G^\circ = 0$   $\Delta\Delta G^\ddagger = 0$

Caso 1c reazione di racemizzazione attraverso uno ST achirale



## Sintesi Stereoselettiva - Alcolisi di un'anidride

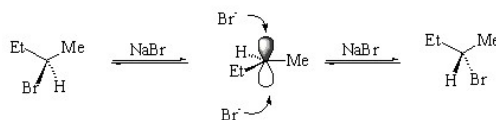
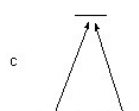
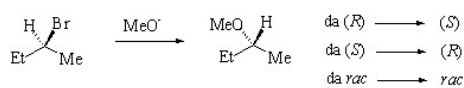
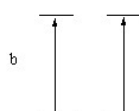
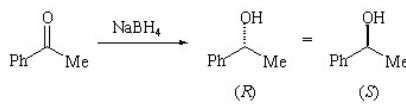
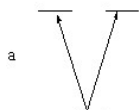
REAZIONI DEL PRIMO TIPO  $\Delta G^\circ = 0$   $\Delta\Delta G^\ddagger = 0$

Reazioni del 1° tipo

$\Delta G^\circ = 0$

$\Delta\Delta G^\ddagger = 0$

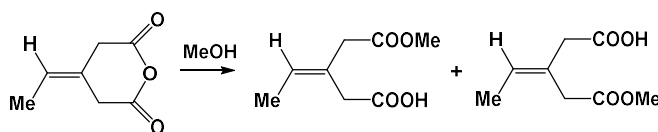
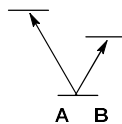
non sono stereoselettive



## Sintesi Stereoselettiva - Alcolisi di un'anidride

REAZIONI DEL SECONDO TIPO  $\Delta G^\circ = 0$   $\Delta\Delta G^\ddagger \neq 0$

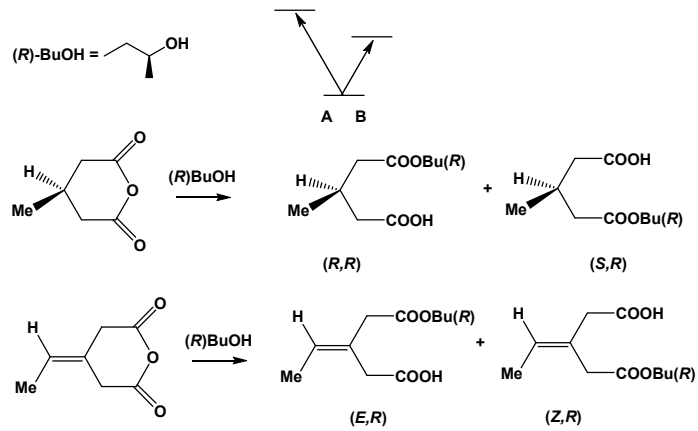
Caso 2a substrato achirale, reagente può non esserlo



## Sintesi Stereoselettiva - Alcolisi di un'anidride

REAZIONI DEL SECONDO TIPO  $\Delta G^\circ = 0$   $\Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$

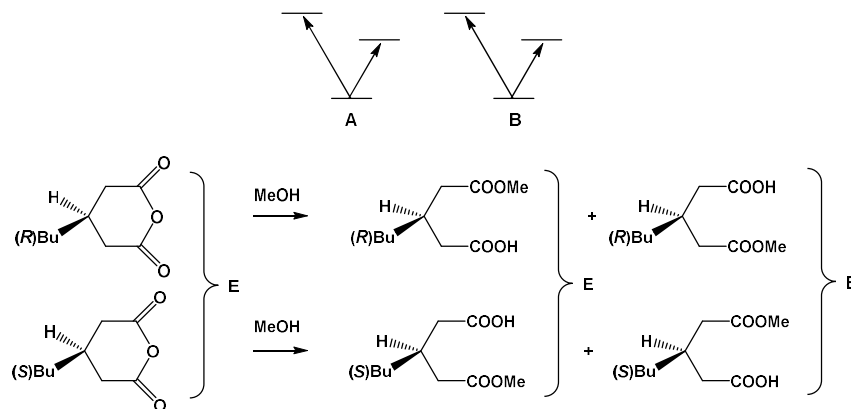
Caso 2a substrato achirale, reagente può non esserlo



## Sintesi Stereoselettiva - Alcolisi di un'anidride

REAZIONI DEL SECONDO TIPO  $\Delta G^\circ = 0$   $\Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$

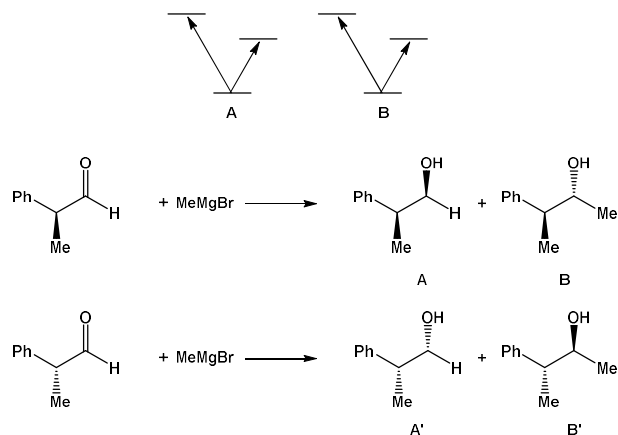
Caso 2b substrati enantiomerici, reagente achirale



## Sintesi Stereoselettiva - Addizione a carbonile

REAZIONI DEL SECONDO TIPO  $\Delta G^\circ = 0$   $\Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$

Caso 2b substrati enantiomerici, reagente achirale

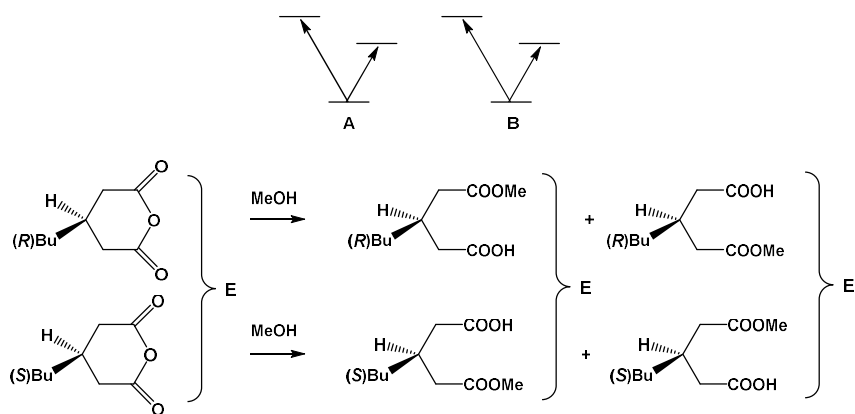


$A/B > 1$ ;  $A/B = A'/B'$ ;  $(A+A')/(B+B')$  praticamente  $= A/B$

## Sintesi Stereoselettiva - Alcolisi di un'anidride

REAZIONI DEL SECONDO TIPO  $\Delta G^\circ = 0$   $\Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$

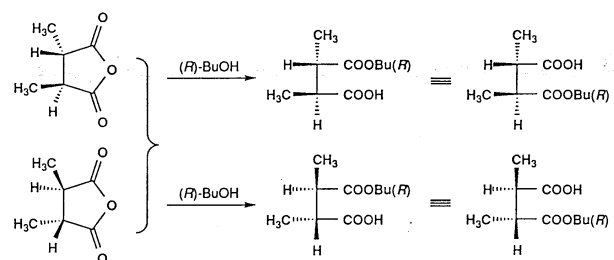
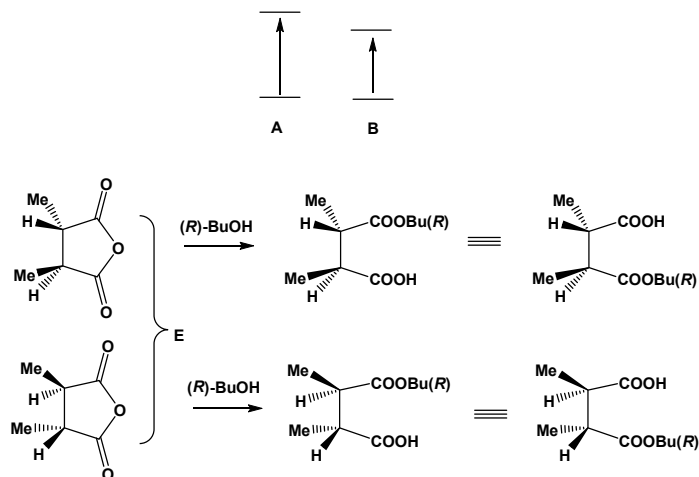
Caso 2b substrati enantiomerici, reagente achirale



## Sintesi Stereoselettiva - Alcolisi di un'anidride

REAZIONI DEL SECONDO TIPO  $\Delta G^\circ = 0$   $\Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$

Caso 2c: substrati chirale, reagente chirale

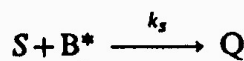
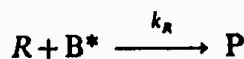


$(RR)+R$  è anisometrico rispetto a  $(SS)+R$

$$k_{(RR)R} \neq k_{(SS)R}$$

**Risoluzione cinetica**

## Risoluzione cinetica



$$k_R > k_S$$

Condizioni iniziali:  $([R]_0 = [S]_0 = 0.5 \text{ at time } t = 0)$

Conversione al tempo  $t$ :  $C (0 < C < 1)$

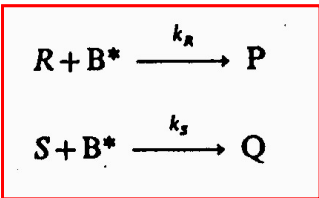
Al tempo  $t$  la quantità di composto sarà:  $[R] + [S] = 1 - C,$

Con un eccesso enantiomerico:  $e.e. = ([S] - [R]) / ([S] + [R])$

Al tempo  $t$  possiamo calcolare le quantità di R e S

$$[S] = \frac{(1 - C)(1 + e.e.)}{2}, \quad [R] = \frac{(1 - C)(1 - e.e.)}{2}$$

Quindi il successo di una risoluzione cinetica ad una data conversione viene espresso dall' ee del reagente non reagito R+S. Questo valore è direttamente associato alla conversione  $C$  e al fattore di selettività  $s = k_R/k_S$ .



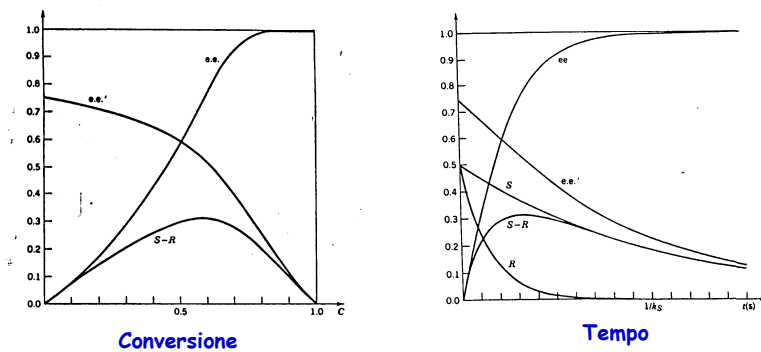
Reazioni pseudo-primo ordine  
in R e S e  $[B^*]_0 \gg [R]_0$

$$\frac{d[R]}{dt} = -k_R[R], \quad \frac{d[S]}{dt} = -k_S[S]$$

$$s = k_R/k_S \quad s = \frac{\ln([R]/[R_0])}{\ln([S]/[S_0])} = \frac{\ln 2[R]}{\ln 2[S]}$$

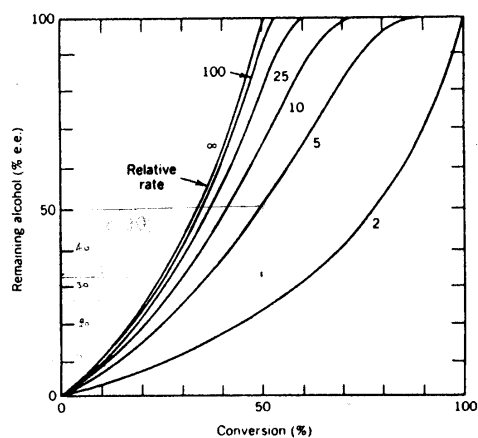
$$s = \frac{\ln[(1-C)(1-e.e.)]}{\ln[(1-C)(1+e.e.)]}$$

Cinetica pseudo-primo ordine in R e S con  $s = k_R/k_S = 7$



L'ee del reagente aumenta nel corso della reazione mentre quello del prodotto cala

**Epossidazione di alcoli allilici racemi con il reagente di Sharpless  
(Ti(IV)-DET-terz-Butil idroperossido)**



**s = relative rate**

**Relazione tra C e s per ottenere elevati ee**

Extent of Reaction C(%) and Stereoselectivity Factor  $s$  ( $\leq 10$ )  
Required for Obtaining Recovered Material with Enantiomeric  
Composition of 99% e.e. in Kinetic Resolution of a Racemic  
Mixture\*

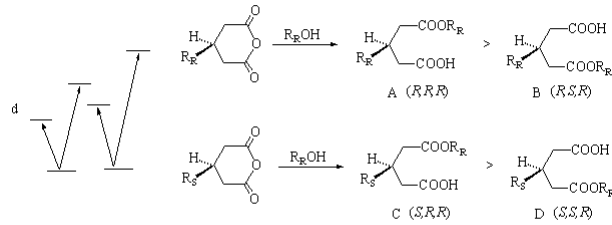
$s$	C	$s$	C	$s$	C	$s$	C
1.5	99.999	2.0	99.7	2.8	97.3	5.0	86.6
1.7	99.97	2.2	99.4	3.0	96.4	7.0	79.2
1.8	99.93	2.4	98.9	3.5	94.0	10.0	72.1
1.9	99.86	2.6	98.2	4.0	91.3		



## Sintesi Stereoselettiva - Alcolisi di un'anidride (doppia stereoselezione)

REAZIONI DEL SECONDO TIPO  $\Delta G^\circ = 0$   $\Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$

Caso 2d substrati chirale, reagente chirale



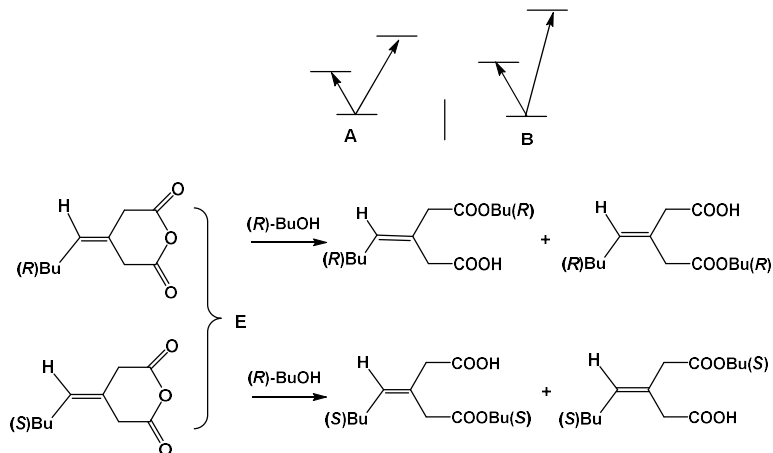
$A/B > 1$ ;  $C/D > 1$   $A/B \neq C/D$

In un caso i due stereocentri cooperano nel generare lo stereocentro nuovo con maggiore stereoselettività, nell'altro si contrastano e la reazione è meno stereoselettiva. I rapporti tra i diastereoisomeri dipendono dalla resa della reazione, perché ovviamente il processo può avvenire con risoluzione cinetica.

## Sintesi Stereoselettiva - Alcolisi di un'anidride

REAZIONI DEL SECONDO TIPO  $\Delta G^\circ = 0$   $\Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$

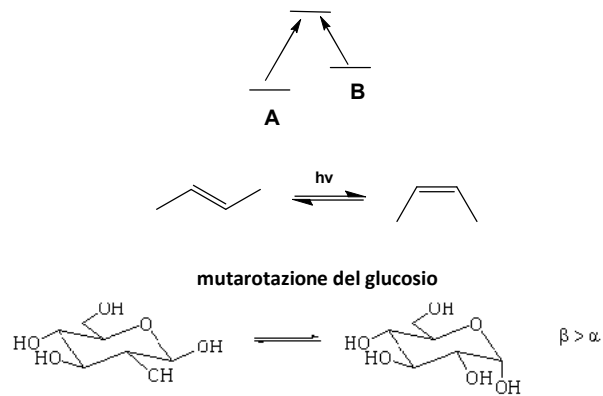
Caso 2d substrati chirale, reagente chirale



## Sintesi Stereoselettiva

REAZIONI DEL TERZO TIPO  $\Delta G^\circ \neq 0$   $\Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$

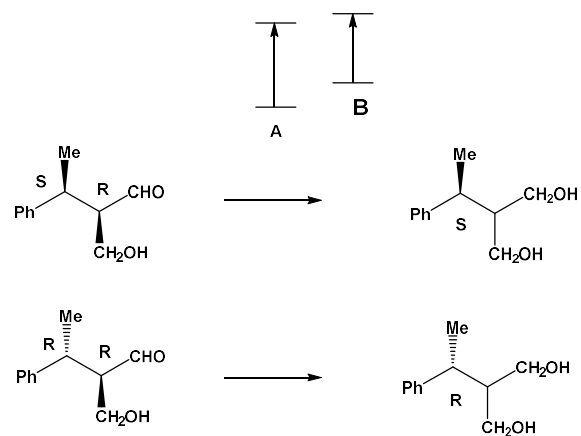
Caso 3A Una qualunque stereomutazione che interconverte stereoisomeri



## Sintesi Stereoselettiva

REAZIONI DEL TERZO TIPO  $\Delta G^\circ \neq 0$   $\Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$

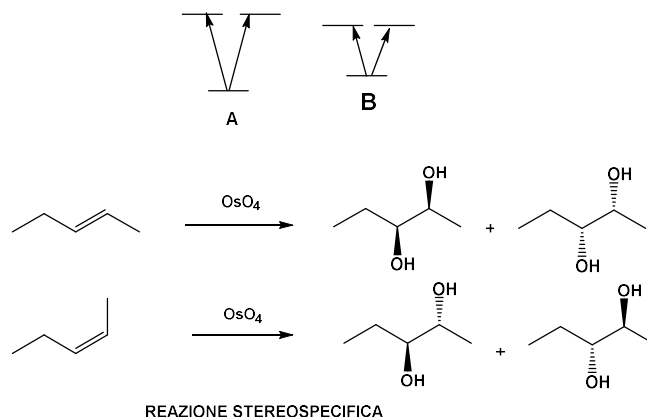
Caso 3b Stati fondamentali diastereoisomerici, stati di transizione diastereoisomerici



## Sintesi Stereoselettiva

REAZIONI DEL TERZO TIPO  $\Delta G^\circ \neq 0$   $\Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$

Caso 3c. reazione stereospecifica



## Stereoselettività

**Stereoselettività: proprietà di una reazione che genera o distrugge uno stereoisomero in modo predominante rispetto ad uno o più altri**

Si valuta percentualmente, ad esempio 92% dello stereoisomero x, o con un rapporto (x/y).

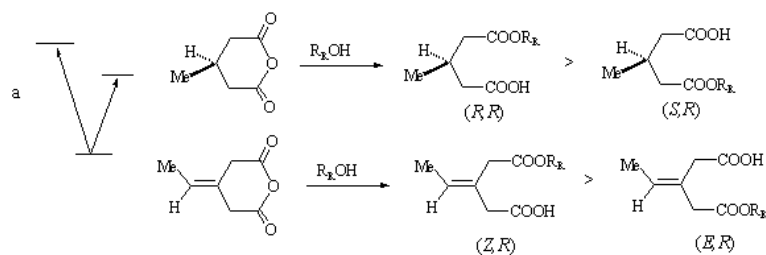
Generalmente il rapporto è normalizzato a 100, come in 96(x): 4(y). Tuttavia un rapporto riferito a 1 (nel nostro caso 24 (x) : 1 (y)), è di solito più informativo. Infatti 95:5 è praticamente identico a 96:4, mentre 19:1 sembra molto peggio di 24:1.

Nel caso della formazione di due enantiomeri la stereoselettività si esprime in termini di **ecceso enantiomerico**, mentre nel caso della formazione di diastereoisomeri in **rapporto diastereoisomerico**.

Una reazione che produce uno solo dei possibili stereoisomeri è definita **completamente stereoselettiva** (non "stereospecifica"!!!).

## Sintesi Asimmetrica

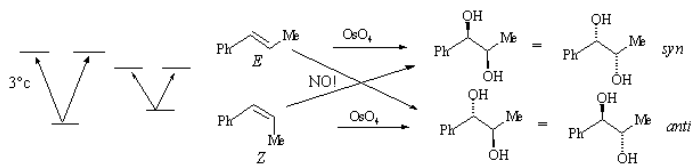
La sintesi asimmetrica viene definita come la formazione di uno o più "atomi asimmetrici" in modo stereoselettivo.



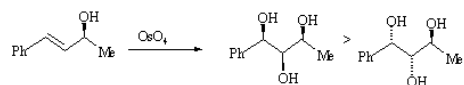
Secondo la definizione, solo la prima reazione è una 'sintesi asimmetrica' laddove la seconda non lo è. Da notare che i due processi hanno un andamento energetico identico, e reagenti e prodotti hanno identici livelli di simmetria. Inoltre entrambi generano una nuova unità stereogenica e prodotti diastereoisomerici. Pertanto, definire in modo diverso questi due processi appare assolutamente privo di fondamento.

## Stereospecificità

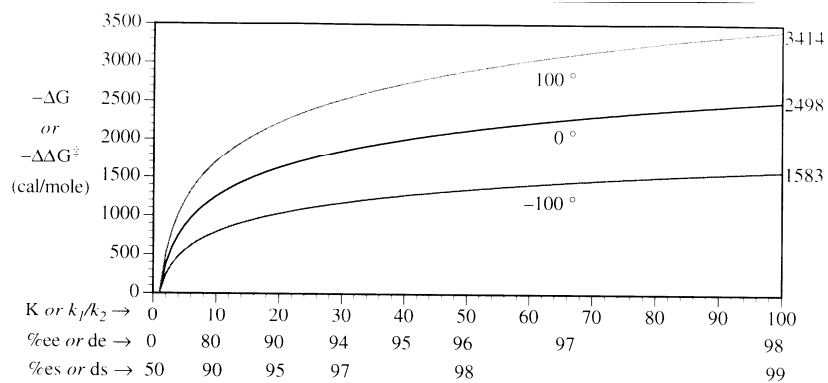
**Stereospecificità** è una proprietà di una reazione che deriva dal suo meccanismo e consente di ottenere solo certi stereoisomeri del prodotto a partire da certi stereoisomeri dei substrati. Ad esempio:



Come già detto, perciò, stereospecifico non può essere usato come sinonimo di "completamente stereoselettivo". Ovviamente le reazioni indicate non sono stereoselettive perché generano quantità identiche dei soli prodotti che si possono formare. È chiaro che una stessa reazione può essere stereospecifica e stereoselettiva, come nel caso:



## Selettività vs Energia Libera



	Reaction temperature (°C)							
	60	40	25	0	-20	-50	-78	-100
0.1	54:46 8% ee	54:46 8	54:46 8	54:46 9	55:45 10	56:44 11	56:44 12	57:43 14
0.2	57:43 15	58:42 16	58:42 17	59:41 18	60:40 20	61:39 22	63:37 25	64:36 28
0.5	68:32 36	69:31 38	70:30 40	72:28 43	73:27 46	76:24 51	78:22 57	81:19 62
1.0	82:18 64	83:17 67	84:16 69	86:14 73	88:12 76	91:9 81	93:7 86	95:5 90
1.4	89:11 78	90:10 81	91:9 83	93:7 86	94:6 88	96:4 92	97:3 95	98:2 97
1.8	94:6 88	95:5 90	95:5 91	97:3 93	97:3 95	98:2 97	99:1 98	99.5:0.5 99
2.2	97:3 93	97:3 94	98:2 95	98:2 97	99:1 98	99.3:0.7 98.6	99.7:0.3 99.4	99.8:0.2 99.6
2.6	98:2 96	99:1 97	99:1 98	99:1 98	99.4:0.6 98.8	99.7:0.3 99.4	99.9:0.1 99.8	99.9:0.1 99.8
3.0	99:1 98	99:1 98	99.4:0.6 98.8	99.6:0.4 99.2	99.7:0.3 99.4	99.9:0.1 99.8	> 99.9:0.1 99.9	> 99.9:0.1 > 99.9
3.4	99.4:0.6 98.8	99.6:0.4 99.2	99.7:0.3 99.4	99.8:0.2 99.6	99.9:0.1 99.8	> 99.9:0.1 99.9	> 99.9:0.1 > 99.9	> 99.9:0.1 > 99.9

**Table 1.1.** Enantiomeric ratios and enantiomeric excesses (%) at different temperatures corresponding to several energy differences ( $\Delta G$ ) between two diastereomeric reaction pathways.