

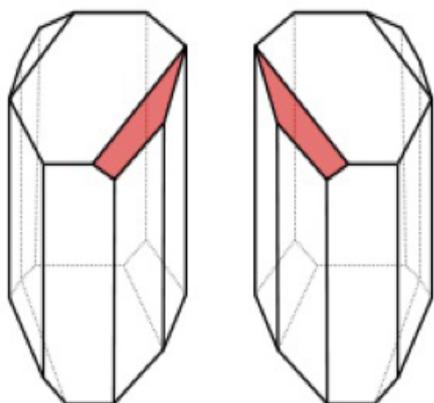
LA LEZIONE

Struttura molecolare e chiralità: Le reazioni chimiche asimmetriche

La catalisi asimmetrica è fra i procedimenti più efficaci al fine di ottenere composti enantiomericamente puri. Questa strategia consente di sintetizzare nuove molecole chirali, garantendo innumerevoli vantaggi sia economici che ambientali.

*"L'univers est un ensemble dissymétrique. Je suis porté à croire que la vie, telle qu'elle se manifeste à nous, doit être fonction de la dissymétrie de l'univers ou des conséquences qu'elle entraîne. **L'univers est dyssimétrique**". Louis Pasteur*

I termini *chirale* e *chiralità*, entrambi derivati dal greco $\chiείρ$ (mano), sono comuni nella chimica moderna. Nel 1848 Louis Pasteur, esaminando con una lente d'ingrandimento i cristalli dell'acido tartarico racemico, osservò la presenza di due tipi di cristallo asimmetrici, ciascuno dei quali era l'immagine speculare dell'altro.



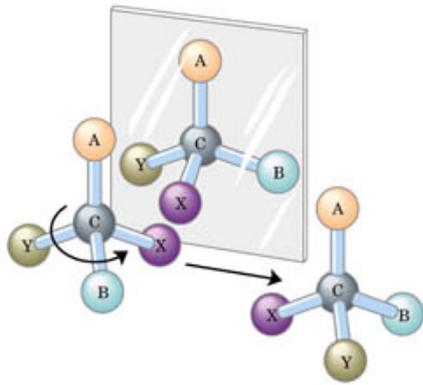
Il comportamento ottico delle soluzioni ottenute separando i due tipi di cristallo, produceva la rotazione della luce polarizzata di angoli uguali, ma con direzione opposta. Questa esperienza, insieme alla consapevolezza che l'acido racemico non mostrava nel suo complesso attività ottica, portò Pasteur a ipotizzare che le due forme cristalline fossero costituite da molecole che avevano una diversa struttura spaziale. La spiegazione moderna del fenomeno osservato da Pasteur si avvale al fatto che l'acido racemico è composto da molecole "chirali".

fig.1 Cristalli enantiomorfi di acido tartarico racemico

La chiralità è la proprietà più importante delle molecole. Una molecola possiede tale proprietà quando non è sovrapponibile alla sua immagine speculare. L'immagine speculare di una molecola chirale pertanto esiste come entità distinta.

Le proprietà e il comportamento stereochimico di una molecola derivano dalla sua simmetria. Un modello molecolare possiede un certo elemento di simmetria (*piano, asse o punto*) se eseguendo un'operazione di simmetria si ottiene un modello del tutto indistinguibile dall'originale come ad esempio una rotazione attorno ad un asse o una riflessione rispetto ad un piano.

L'esistenza di un elemento di simmetria di riflessione (un punto o un piano di simmetria) è sufficiente per assicurare che l'oggetto sia *achirale*. Gli oggetti chirali, quindi, non hanno alcun elemento di simmetria di riflessione, ma possono avere assi di simmetria rotazionale.



[fig.2](#) Una molecola chirale non è sovrapponibile alla sua immagine speculare

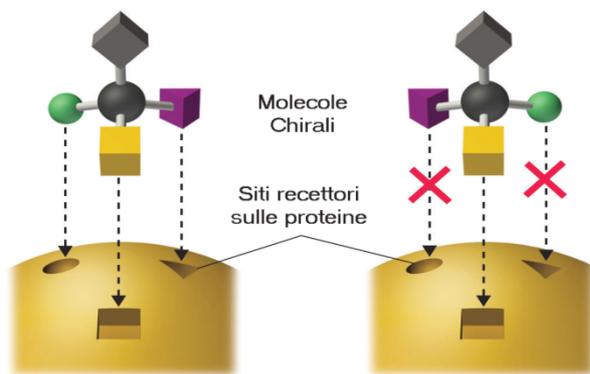
Consideriamo una molecola con l'atomo di carbonio tetravalente al centro di un *tetraedro*. Il caso più semplice è il metano CH₄ simmetrico e achirale.

La sostituzione dei diversi atomi di idrogeno con altri sostituenti, diminuisce la simmetria della molecola. Quando il carbonio è legato a quattro atomi o gruppi differenti diventa *asimmetrico*.

La configurazione di una tale unità è chirale, e la struttura può esistere in entrambe le conformazioni sinistrorsa e destrorsa: le coppie con immagini speculari non identiche che ne risultano sono chiamate *enantiomeri*.

Proprietà degli enantiomeri

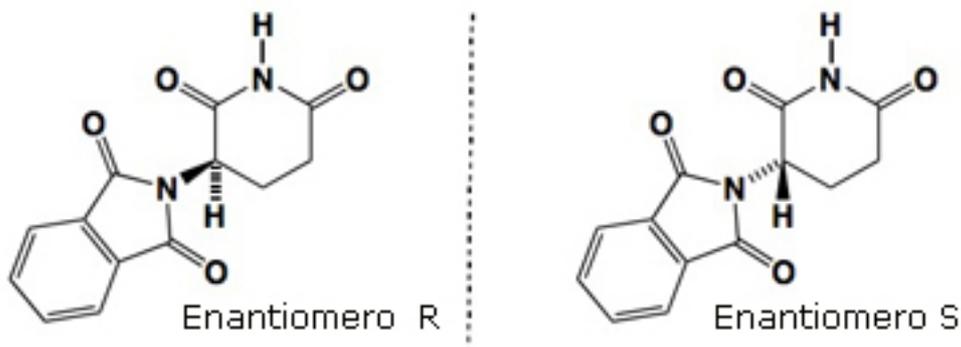
Due enantiomeri interagiscono esattamente nello stesso modo con le sostanze achirali, mentre si comportano in modo differente con le sostanze chirali.



[fig.3](#) Interazione di due enantiomeri con un recettore biologico chirale

Forme enantiomere si trovano in molte sostanze organiche e inorganiche e in quasi tutte le biomolecole, ad esempio le proteine, che sono responsabili della struttura e della regolazione chimica delle cellule, e il DNA, la molecola contenente l'informazione genetica. La capacità catalitica delle proteine enzimatiche dipende notevolmente dalla loro struttura tridimensionale, la quale a sua volta deriva dalla sequenza degli amminoacidi chirali.

Sequenze sintetiche di amminoacidi formate da enantiomeri diversi non si avvolgono nel modo corretto per svolgere l'attività catalica. Quindi i processi biochimici, a causa della chiralità delle molecole coinvolte, sono molto sensibili a differenze enantiomeriche. Quando un farmaco è chirale, i suoi due enantiomeri possono avere attività molto differente. Un esempio diventato tragicamente celebre è quello della talidomide, un farmaco utilizzato come sonnifero per le donne in gravidanza negli anni Cinquanta e Sessanta in Germania, in cui erano presenti come miscela di quantità uguali di due enantiomeri della stessa molecola (*miscela racemica*).

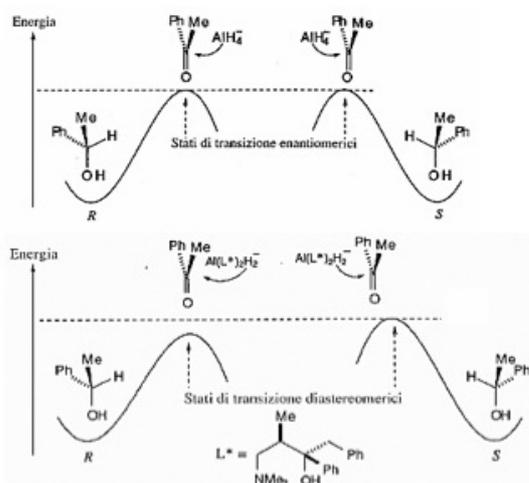


[fig.4](#) Enantiomeri della talidomide

L'enantiomero R (+) del principio attivo della talidomide ha effetti sedativi e antinausea, mentre enantiomero S (-) è molto tossico per il feto, tanto da provocare la nascita di bambini con gravi malformazioni (effetto teratogeno). Esiste perciò la necessità di trovare metodi di preparazione di composti chirali come singoli enantiomeri.

Metodi di ottenimento di enantiomeri puri

Storicamente, l'arricchimento di componenti enantiomerici era ottenuto attraverso trasformazioni chimiche di precursori strutturalmente vicini al prodotto desiderato, derivati da enantiomeri puri, oppure mediante risoluzione di miscele racemiche di due enantiomeri. Un terzo tipo di strategia è quella della *sintesi asimmetrica*, che utilizza almeno un componente chirale. L'efficienza di una sintesi asimmetrica viene misurata in termini di eccessi enantiomerici, che rappresentano le differenze fra le percentuali dei due enantiomeri.



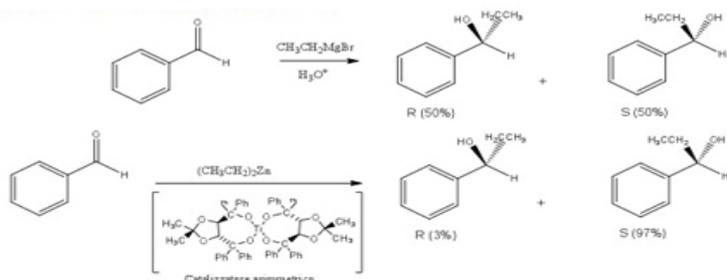
L'uso di un *reagente chirale* determina stati di transizione diversi e quindi rese enantiomeriche diverse (vedi figura 5).

Oppure un *ausiliario chirale*, legato alla molecola reagente, ne condiziona il processo di reazione in modo da determinare la chiralità; infine l'utilizzo di catalizzatori chirali favorisce la trasformazione di molecole di partenza, prochirali o in miscela racema, in prodotti enantiopuri.

Nonostante sia ormai da tempo noto che in natura composti enantiomericamente ricchi sono prodotti per trasferimento di chiralità da parte di catalizzatori biologici o enzimi (biocatalisi), è solo recente la scoperta che complessi di metalli di transizione

fig.5 In alto, in assenza di un reagente chirale non vi è preferenza per gli stati di transizione dei due stereoisomeri e si forma una miscela racemica. In basso, con un reagente chirale le differenze delle energie di attivazione degli stati di transizione determina un eccesso enantiomerico

(catalizzatori sintetici) possano condurre ad eccessi enantiomerici con percentuali molto elevate. Nella figura 6 sono confrontate le diverse rese della reazione di un'aldeide in alcoli. Nella prima reazione che non impiega un reagente chirale si ottiene una miscela racemica (50:50), mentre nel caso di una catalisi asimmetrica si ha una resa del 97% di enantiomero S.



La catalisi asimmetrica, in cui ogni molecola di catalizzatore, in virtù del fatto di poter essere continuamente rigenerata, può produrre molte molecole di prodotto chirale, ha vantaggi sulle più tradizionali procedure.

I processi catalitici sono in genere meno dannosi per l'ambiente

fig.6 Esempio di reazione asimmetrica: la presenza di un catalizzatore chirale determina un eccesso dell'enantiomero S

rispetto ai normali processi stechiometrici. In primo luogo, infatti, un catalizzatore diminuisce l'energia di attivazione di una reazione, che quindi può procedere in condizioni di temperatura e pressione inferiori rispetto a quelle necessarie per far avvenire la reazione in assenza di catalizzatore. Inoltre, l'uso di particolari catalizzatori può garantire il controllo della stereoselettività di una reazione, il che comporta notevoli benefici per l'ambiente, in quanto si riduce la produzione di sottoprodotti di scarto, il numero dei processi di separazione e l'uso di sostanze ausiliarie.

Il contributo dato da premi Nobel per la Chimica 2001 Knowles, Noyori e Sharpless per i loro studi sui catalizzatori chirali è stato in tal senso molto significativo.

William S. Knowles ha scoperto che è possibile usare metalli di transizione per ottenere catalizzatori chirali per un tipo importante di reazioni chiamata idrogenazione. La sua ricerca ha portato alla realizzazione di un processo industriale per la produzione di L-DOPA (97,5%), un'importante molecola che viene usata nel trattamento della sindrome di Parkinson.

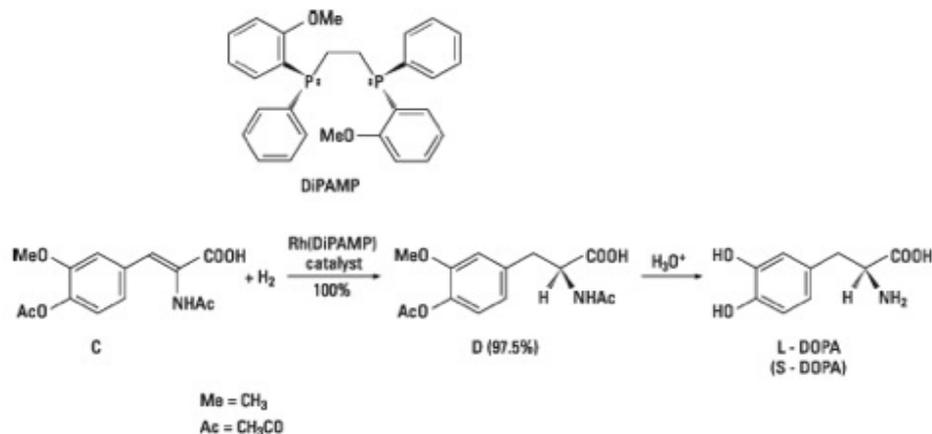


fig.7 Sintesi industriale dell' L-DOPA. Nell'idrogenazione è utilizzato un enantiomero (DiPAMP). Dopo l'idrolisi si ottiene l'enantiomero L-DOPA con una resa del 97%

Ma come lavora il catalizzatore chirale nella reazione di idrogenazione? 1) Il metallo di transizione, per esempio il Rodio, legato alla difosfina chirale, ha la capacità di legare simultaneamente l'idrogeno al substrato. 2) Il complesso ottenuto successivamente reagisce e l'idrogeno è addizionato al doppio legame del substrato. 3) A questo punto il prodotto chirale viene rilasciato dal complesso chirale e il catalizzatore può iniziare un nuovo ciclo catalitico. Così, partendo da un substrato che non è chirale, la chiralità viene trasferita dal catalizzatore al prodotto finale. Il prodotto contiene una quantità superiore di un enantiomero e quindi si è avuta una sintesi asimmetrica.

Ryoji Noyori ha sviluppato catalizzatori chirali per reazioni di idrogenazione più generali ed efficienti, mentre K. Barry Sharpless, ha studiato catalizzatori chirali per un altro importante tipo di reazione, l'ossidazione di un doppio legame carbonio-carbonio per formare un epossido chirale.

Un esempio è la reazione di epossidazione enantioselectiva di alcoli allilici prochirali. L'induzione asimmetrica è ottenuta aggiungendo un derivato dell'acido tartarico arricchito enantiomericamente.

Il grande valore delle reazioni di epossidazione di Sharpless risiede nel fatto che gli epossidi possono essere facilmente convertiti in una grande varietà di prodotti di sintesi e dall'alta resa enantiomerica ottenuta, frequentemente > 90%.

La catalisi asimmetrica, in questi ultimi anni, ha cambiato drasticamente le procedure impiegate nella sintesi chimica. Questo approccio ha avuto un progresso tale che oggi la sintesi chimica si avvicina, e, in alcuni casi, amplia persino quella presente nei

processi biologici naturali, nei quali i sistemi enzimatici non possono produrre entrambi gli enantiomeri.