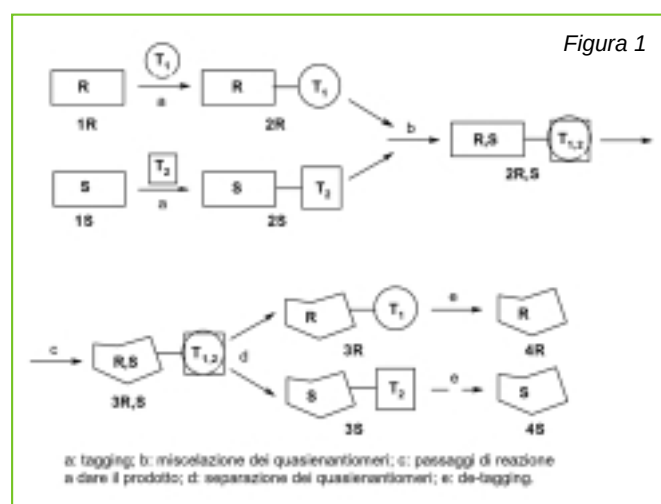


● **Riprendiamo oggi la separazione** di enantiomeri usando metodiche e tecnologie innovative, facendo seguito alla rubrica di due mesi fa. Nell'esempio oggi descritto (Q. Zhang *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 5774) gli autori introducono un terzo metodo sintetico per ottenere sostanze enantiopure, che va ad affiancare la ben nota sintesi asimmetrica e l'altrettanto popolare sintesi racemica seguita dalla risoluzione della miscela racemica ottenuta.

Questo metodo, denominato sintesi quasiracemica, sfrutta i vantaggi di ambedue i metodi classici di sintesi di composti chirali: infatti, si effettua una sola serie di passaggi sintetici, come nella sintesi racemica, però sempre trattando composti enantiopuri (quasienantiomeri) che in ogni momento possono essere separati senza ricorrere a tecniche di risoluzione chirale. Ciò avviene poiché i due quasienantiomeri sono etichettati (tagged) con due gruppi non chirali diversi che ne permettono la separazione. L'approccio di sintesi quasiracemica è illustrato in Figura 1.



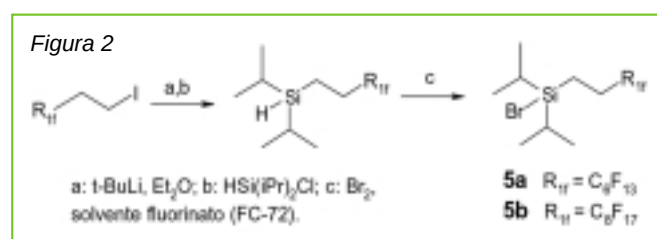
I due enantiomeri **1R** ed **1S** vengono "etichettati" con due tags simili (**T1** e **T2**, Figura 1, step a) usando la stessa procedura sperimentale, e formando i due quasienantiomeri **2R** e **2S**. Questi ultimi sono in gran parte l'immagine speculare l'uno dell'altro, variando solo per la natura di **T1** e **T2**; i due quasienantiomeri risultanti mostrano la stessa stabilità, la stessa reattività e caratteristiche chimico-fisiche estremamente simili. Essi sono quindi miscelati fra loro a dare la miscela quasiracemica **2R,S** (step b), poi elaborata alla miscela quasiracemica di prodotti **3R,S** (step c); durante queste reazioni la miscela quasiracemica si comporta come se fosse una miscela racemica.

Le proprietà dei due tags sono tali per cui in una particolare condizione di separazione essi determinano una differenza fra i due quasienantiomeri **3R** e **3S**, permettendone la semplice ed efficiente separazione (step d). Infine, le etichette sono rimosse (step e) e i due enantiomeri **4R** e **4S** sono ottenuti come prodotti enantiopuri.

La coppia di tags dovrebbe essere totalmente neutra durante i passaggi di reazione e non alterare il comportamento dei due quasienantiomeri, ma al tempo stesso dovrebbe determinarne una differenza significativa in una specifica modalità separativa. Un'etichetta ideale non esiste, ma un compromesso praticamente applicabile può essere identificato. Il gruppo di Curran, coinvolto nella cosiddetta "sintesi fluorina-

ta" e nello sviluppo di tecniche separative ad essa collegate (vedi D.P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 1175), ha scelto come tags/etichette residui polifluorinati di diversa lunghezza: essi non provocano differenze di reattività, e perfino in TLC i composti etichettati con tags diversi hanno lo stesso R_f . Quando però sottoposti ad Hplc semipreparativo o preparativo con fase mobile fluorosa i composti etichettati divengono separabili poiché la natura dell'etichetta (numero di atomi di fluoro) determina la ritenzione su colonna del composto. Le etichette selezionate sono i due silil bromuri **5a** e **5b** la cui sintesi è riportata in Figura 2. La differenza di due atomi di carbonio (e, quindi, di quattro atomi di fluoro) nei tags è più che sufficiente per permetterne la separazione cromatografica in miscele di solventi fluorurati.

Vediamo più in dettaglio un esempio di applicazione di sintesi quasiracemica, utilizzato per la preparazione di un prodotto naturale, la (S)-mappicina, e del suo enantiomero (R)-mappicina. La sintesi quasiracemica richiede un accesso ad



entrambi gli enantiomeri del prodotto di partenza; in questo caso ciò è assicurato dalla disponibilità dei due enantiomeri **6S** e **6R**, poi trattati rispettivamente con **5a** e **5b** (step a,b, Figura 3) a dare due quasienantiomeri poi miscelati a dare la miscela quasiracemica **7R,S** (step c). Iodurazione e demetilazione della miscela (steps d,e) originano la miscela **8R,S**, poi alchilata e sottoposta a una reazione di anellazione radicalica (step f,g) che origina una miscela quasiracemica di mappicina O-protetta e al tempo stesso polifluorurata (**9R,S**). La separazione cromatografica di questa miscela è molto semplice (step h, 8 minuti di differenza nella ritenzione in colonna!), e produce i due quasienantiomeri separati **9R** e **9S**; essi sono, per finire, deprotetti a dare i due enantiomeri **10S** ((S)-mappicina, enantiomero naturale) e **10R** ((R)-mappicina) con ee>98% e con rese totali accettabili (step i, Figura 3).

