



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano

Chiralità

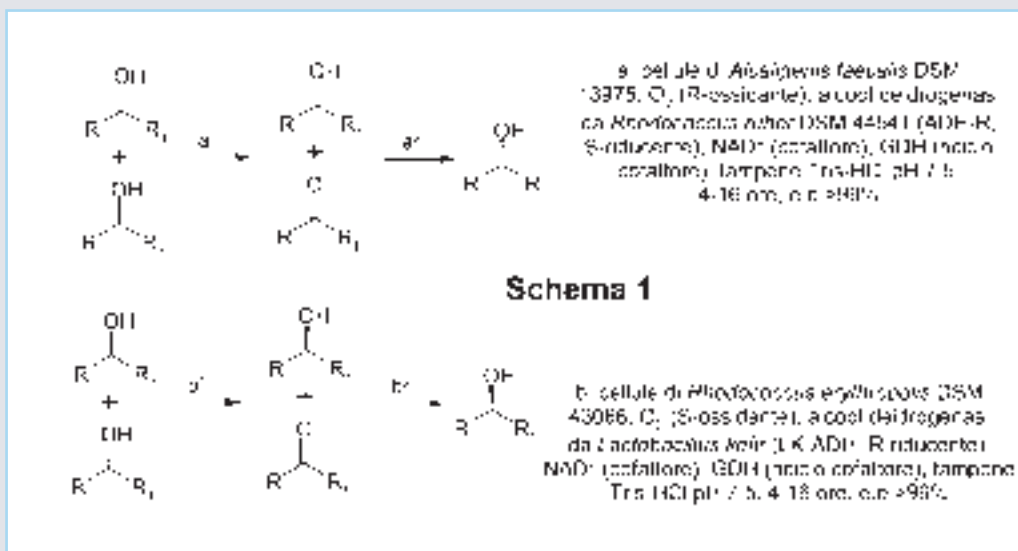
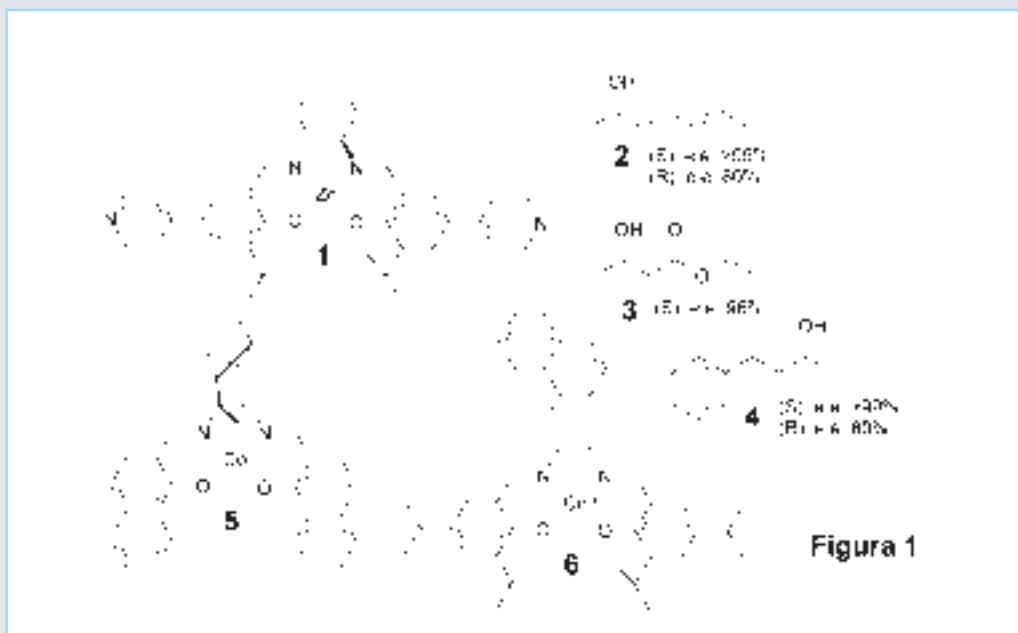
Fra la moltitudine di lavori recenti che trattano di questo argomento, ne ho selezionati alcuni che spero possano dare un'idea di quanto l'innovazione e le nuove tecnologie contribuiscano all'ottenere risultati importanti nella sintesi di composti otticamente attivi, nella risoluzione di loro miscele racemiche, o nella rilevazione di enantiomeri o di racemati in vari ambienti.

Iniziamo oggi dalla risoluzione di miscele racemiche, o più in generale dall'ottenimento di composti otticamente puri a partire da precursori racemici. La risoluzione può avvenire attraverso complessazione con un metallosalen complesso, stabile all'aria sotto forma di cristalli gialli, e formato da 4 unità di **1** (Fig. 1, da Y. Cui *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 1245) in presenza di sali di zinco in miscele dimetilformammide/acetoneitrile. Trattando questo complesso con 2-butanolo racemico come solvente in fiala chiusa a 40 °C per 48 ore, si ottengono cristalli di addotto fra **1** e l'alcoole (rapporto 1:1) isostrutturali a quelli di partenza, ma contenenti ognuno una molecola di (R)-2-butanolo. L'analisi dell'(R)-2-butanolo per gascromatografia dopo rilascio dall'addotto verifica un e.e. molto elevato, pari al 99,8%.

La risoluzione può avvenire attraverso un tandem di reazioni che prima rendono achirale una miscela racemica e poi la ritrasformano in uno solo dei due enantiomeri iniziali. Ad esempio, l'uso di un microrganismo bioossidativo R-selettivo e di un'alcool deidrogenasi S-selettiva porta con alti e.e. e con rese molto elevate alla for-

mazione di S-alcooli secondari come **2-4** (Fig. 1) dai corrispondenti racemati seguendo il processo mostrato nello Schema 1 in alto (W. Kroutil, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 741); un altro microorganismo S-selettivo (seppur meno di quello sopra mostrato), accoppiato con un'alcool deidrogenasi S-selettiva, porta con rese alte ed e.e. da buoni a moderati agli R-alcooli secondari come **2-4** (Schema 1, in basso).

La risoluzione può anche avvenire usando metodi propriamente combinatoriali, e cioè valutando contemporaneamente più di





simultanea racemizzazione del composto disciolto, il che conduce ad un graduale aumento dell'e.e. del solido fino a valori che si avvicinano al 100% a tempi fra 5 (e.e. iniziale del 10%) e 10 (e.e. iniziale del 3%) giorni! Lo stesso fenomeno è osservabile a partire da un racemato, aggiungendo fino allo 0,1% di un additivo chirale in soluzione (e.e. intorno a 100% dopo 20 giorni). Alla prossima puntata, allora, in cui parleremo anche di extra-terrestri...

Per finire (altri esempi seguiranno nel prossimo appuntamento), una tecnica di risoluzione un po' diversa è stata riportata da Blackmond (*J. Am. Chem. Soc.* 2008, **130**, 1158). Gli autori hanno preso una miscela quasi-racemica dell'immina **11** (Schema 3, e.e. di (S) dal 3% al 10%; succede lo stesso per (R)) e l'hanno sospesa in metanolo o acetonitrile in presenza di biglie vetrose sotto agitazione magnetica, stabilendo un equilibrio solido-soluzione per **11**. L'azione di sfregamento e macinamento costante sui cristalli da parte delle biglie ne provoca la costante ri-dissoluzione con concomitante ri-precipitazione di altri cristalli (a, Schema 3), mentre l'aggiunta di una base (DBU, b, Schema 3) come agente racemizzante in soluzione provoca, lentamente ma inesorabilmente, la precipitazione dell'enantiomero in eccesso e la