UNIVERSITÀ DI PISA

SINTESI ORGANICHE STEREOSELETTIVE

ALESSANDRO MANDOLI

Academic year	2017/18
Course	CHIMICA
Code	207CC
Credits	3

Modules	Area	Type	Hours	Teacher(s)
SINTESI ORGANICHE STEREOSELETTIVE	CHIM/06	LEZIONI	24	ALESSANDRO MANDOLI

Obiettivi di apprendimento

Conoscenze
Al termine del corso lo studente avrà acquisito conoscenze in merito a:

- aspetti e concetti generali in ‘sintesi asimmetrica’;
- fattori che influenzano il decorso stereochimico delle reazioni organiche e modelli per la loro razionalizzazione;
- opzioni per l’ottenimento di sostanze chirali in forma enantiomericamente arricchita;
- principali metodi per l’ossidazione e la riduzione stereocontrollata di substrati organici e per la formazione di legami C-C.

Modalità di verifica delle conoscenze
L‘accertamento delle conoscenze acquisite dal candidato avviene mediante prova orale, che inizia con la richiesta di proporre una via per la sintesi stereo-controllata di un composto organico. La discussione che ne segue ha lo scopo di verificare l’acquisizione da parte dello studente dei concetti di base discussi nel corso, dei fenomeni che conducono a stereoselettività e delle condizioni tipiche nelle quali si effettuano le più importanti trasformazioni asimmetriche organiche.

Capacità
Al termine del corso, lo studente saprà:

- riconoscere e discutere con terminologia appropriata i principali fenomeni che si incontrano nel campo delle reazioni organiche stereoselettive (es. risoluzioni cinetiche, ‘doppia induzione asimmetrica’, influenza delle caratteristiche conformazionali del substrato sul decorso della reazione, ecc.);

progettare adeguate vie sintetiche, anche di rilevanza industriale, per l’ottenimento di prodotti organici in forma stereochimicamente pura.

Modalità di verifica delle capacità
La prova orale, condotta con le modalità descritte sopra, permetterà di valutare la capacità del candidato di:

- far uso delle conoscenze acquisite al fine di risolvere problemi sintetici che presentano rilevanti aspetti stereochimici;
- applicare i modelli discussi nel corso per la previsione, o razionalizzazione, del decorso stereochimico di nuove trasformazioni organiche;
- riconoscere e comprendere schemi generali di reattività nelle trasformazioni che coinvolgono substrati o catalizzatori stereochimicamente definiti.

Comportamenti
In seguito alla discussione e commento di vari esempi, lo studente è atteso acquisire e/o sviluppare sensibilità rispetto a:

- impatto della configurazione relativa e/o assoluta dei composti organici sulle loro proprietà chimico-fisiche, tecnologiche e biochimiche;
- importanza degli aspetti di atom-economy e (stereo)selettività sull’efficienza delle trasformazioni sintetiche dei composti organici.

Modalità di verifica dei comportamenti
Nel corso prova orale, al candidato verrà richiesto di valutare criticamente la strategia sintetica proposta e di considerare eventuali e più efficienti alternative ai protocolli di reazione inizialmente scelti.

Prerequisiti (conoscenze iniziali)

- Concetti di base di termodinamica e cinetica chimica.
- Fondamenti di stereochimica ed analisi conformazionale.
- Chimica organica di base, con particolare riferimento alla struttura e reattività dei composti alifatici e di quelli organometallici.

Indicazioni metodologiche

- Le lezioni sono di tipo frontale, effettuate principalmente con uso della lavagna; quando necessario, è fatto inoltre uso di diapositive e di modelli molecolari.
- Gli strumenti di supporto consistono in copia .pdf delle slide proiettate a lezione e nelle dispense del corso; poiché entrambe sono rese disponibili sul sito di e-learning prima dell'inizio delle lezioni, si suggerisce di scaricare e stampare le diapositive in modo da rendere più semplice la registrazione di note ed appunti.
- Oltre che per lo scaricamento del materiale didattico, il sito di e-learning è utilizzato per comunicare informazioni relative al corso.
- Per qualunque necessità attinente al corso gli studenti possono rivolgersi docente tramite posta elettronica o richiedendo un incontro.
- Non sono previste prove intermedie.
- Su richiesta degli studenti le lezioni potranno essere tenute in inglese.

Programma (contenuti dell'insegnamento)

- Introduzione (1 h)
    1. Richiamo dei principali concetti di stereochimica. Motivazioni per la preparazione stereoselettiva di composti organici. Farmaci chirali e dimensione del mercato delle stereo-tecnologie
- Considerazioni generali sulla stereoselettività (1 h)
    1. Reazioni stereospecifiche e stereoselettive e loro relazione.
    2. Controllo cinetico e termodinamico in reazioni stereoselettive. Racemizzazione come processo spontaneo.
    3. Stati di transizione distereomerici, induzione asimmetrica e grado di enantioselettività.

- Aspetti meccanicistici della stereoselettività (3 h)
    1. Controllo da parte degli orbitali di frontiera. Reazioni SN2' ed SE2' su sistemi allilici.
    2. Stereoselettività dovuta ad interazione di atomi o gruppi non legati: diastereoselettività semplice nella reazioni di allilborani con aldeidi e modello Zimmerman.Traxler. Diastereoselettività in reazioni di allilstannani: stato di transizione 'aperto'.
    3. Diastereoselettività indotta 1,n: definizione e casi tipici. Composti monociclici e policiclici. Diastereoselettività indotta in sistemi aciclici. Induzione 1,2 nell'addizione a gruppi carbonilici: modelli Cram chelato e Felkin-Anh. Effetto anti-periplanare nel modello Felkin-Anh.
    4. Condizioni di quench cinetico e cinetiche Curtin-Hammett. Preferenze conformazionali dei derivati allilici trans- e cis-sostiuiti; A1,3-strain. Modelli per razionalizzare la diastereoselettività indotta 1,2 nelle reazioni di derivati allilici: traiettoria di Houk e di Felkin.
    5. Ruolo attivo di gruppi ossidrilici nella reattività di alcoli allilici.
- Sintesi di composti chirali enantiopuri (EPC synthesis) (2 h)
    1. Esempi di risoluzione, sintesi ex chiral pool e semisintesi. Concetto di 'sintesi asimmetrica'
    2. Impiego di ausiliari chirali 'esterni' in sintesi asimmetrica. Alliborani ed allilboronati chirali.
    3. Auiliari chirali 'interni'. Ossazolidinoni di Evans ed altri casi tipici.
    4. Catalisi asimmetrica: principio generale e possibili vantaggi in termini di atom-economy e riduzione dell'impatto ambientale.

- Ossidazione asimmetrica di substrati organici (9 h)
    1. Considerazioni generali: efficienza e caratteristiche ideali.
    2. Epossidazione asimmetrica (AE) di alcoli allilici: aspetti generali e sviluppo delle condizioni di Sharpless per la AE catalitica. Risultati tipici e limitazioni. Aspetti meccanicistici e ligand acceleration effect (LAE). Modello mnemonico e modello di induzione asimmetrica. AE di alcoli allilici secondari: stereoselettività indotta dal substrato e condizioni di 'doppia induzione asimmetrica'. Casi matched/mismatched. Risoluzione cinetica. Desimmetrizzazione di alcoli allilici secondari meso tramite AE. Elaborazione sintetica dei glicidoli.
    3. AE di olefine non funzionalizzate: aspetti generali e limitazioni dell'uso di metalloporfirine chirali. Sviluppo dei Mn(salen): preparazione dei leganti e condizioni di reazione. Risultati tipici e limitazioni. Aspetti meccanicistici della AE con Mn(salen). Modello di induzione asimmetrica. Esempi di applicazioni sintetiche.
    4. AE con diossirani chirali: preparazione del chetone di Shi e condizioni di reazione. Risultati tipici. Aspetti meccanicistici: ciclo catalitico, stati di transizione planare e spiro e modello di induzione asimmetrica. Cenni alla AE Julià-Colonna.
    5. Diidrossilazione asimmetrica (AD): aspetti generali della reazione di osmilazione e sviluppo della versione catalitica con derivati degli alcaloidi di Cinchona. Condizioni di reazione ottimizzate, risultati tipici e limitazioni. Aspetti meccanicistici: LAE, addizione [3+2] o [2+2]; cicli catalitici principale e secondario; modello mnemonico. Elaborazione sintetica degli 1,2-dioli
- Idrogenazione asimmetrica (AH) di C=C e C=X. (3 h)
    1. AH di olefine polari: sviluppo storico della catalisi con Rh(I) e Ru(II) e relativi leganti al fosforo. Principali classi di

substrati per la AH di olefine polari e risultati tipici. Meccanismo Halpern-Brown nell'idrogenazione di deidroamminoacidi. Aspetti sintetici della AH di alcheni polari.
2. AH di C=O e C=N: aspetti generali. Classi di substrati carbonilici assoggettabili ad AH. Risoluzione cinetica dinamica di 3-chetoesteri 2-sostituiti. Applicazioni sintetiche della AH di C=O e C=N.
3. Riduzione enantioselettiva di C=O con idruri: aspetti generali. Riduzione catalitica enantioselettiva con BH3: sviluppo storico ed ottimizzazione. Ciclo catalitico con ossazaborolidine e modello di induzione asimmetrica. Esempi di applicazione sintetica.

- Metodi catalitici enantioselettivi di formazione di legami C-C. (4 h)
  1. Aspetti generali. Impiego di reagenti diorganozinco e possibili sistemi catalitici per l'addizione 1,2 a C=O. Meccanismo di reazione, effetti non lineari (NLE) e modello ‘effetto serbatoio’, nell'addizione di ZnR2 ad aldeidi con leganti chirali amminoalcolici. Chemo- e diastereoselettività della reazione e risultati tipici con composti alchil-, alchenil-, aril- ed alchinilzinco.
  2. Addizione 1,4 di ZnR2 a composti carbonilici a,b-insaturi con sistemi a base di Cu(I): leganti tipici. Ciclo catalitico, NLE e modello 'ML2' nella reazione che impiega leganti fosforammiditici chirali. Applicazioni sintetiche e processi tandem coinvolgenti enolati di zinco.
  3. Reazione di ZnR2 con epossidi allilici racemi e 'risoluzione cinetica parallela'.
  4. Cenni ai leganti bis-ossazolinici. Importanza dei composti ciclopropanici chirali. Preparazione di derivati ciclopropancarbossilici enantioarricchiti mediante reazione fra diazoacetati ed olefine.
- Cenni al problema della 'omochiralità biologica'. (1 h)
  1. 'Rottura della simmetria' ed amplificazione.
  2. Modello di Franck per sistemi viventi e mutuo antagonismo.
  3. Il sistema di Soai: autocatalisi ed 'amplificazione della chiralità'; impiego di 'iniziatori' chirali; ‘sintesi asimmetrica assoluta' e sua possibile relazione con la fluttuazione statistica della composizione enantiomerica.

Bibliografia e materiale didattico

1. a) I. Ojima (Ed.) «Catalytic Asymmetric Synthesis», 2nd ed, Wiley-VCH (2000)
2. b) E. Jacobsen et al. (Ed.) «Comprehensive Asymmetric Catalysis», Springer (2004)
3. c) AA.VV. « Houben-Weyl Stereoselective Synthesis », Voll. 1 e 8, Thieme
4. d) P. I. Dalko (Ed.) «Comprehensive Enantioselective Organocatalysis», Wiley-VCH (2013)
5. e) Dispense del corso e copia presentazioni

Indicazioni per non frequentanti

Nessuna

Modalità d'esame

- L'esame consiste nella discussione di un problema di sintesi stereoselettiva. Tale colloquio, che ha luogo fra il candidato ed i due membri della commissione con l’ausilio della lavagna, ha una durata media di circa 45 min.
- La prova è superata se il candidato mostra un’adeguata conoscenza dei concetti fondamentali e dei principali protocolli sintetici stereoselettivi esposti nel corso e la capacità di applicarli per la risoluzione del problema proposto.
- Ai fini della valutazione complessiva, risulteranno inoltre importanti:
  1. l’assenza di lacune significative su argomenti fondamentali in Chimica Organica;
  2. la capacità di esprimersi utilizzando la terminologia corretta;
  3. la capacità di riconoscere, anche nel caso di esempi non discussi a lezione, situazioni e fenomeni tipici della sintesi asimmetrica (es. possibilità di risoluzione cinetica, ‘doppia induzione’, ecc.);
  4. la dimostrazione di un’adeguata conoscenza delle condizioni tipiche e delle eventuali limitazioni dei protocolli sintetici discussi.

Ultimo aggiornamento 11/01/2018 19:47