

Lezione 4

Reazioni selettive e specifiche

Le reazioni specifiche (stereo specifiche) hanno sempre un vincolo meccanicistico, cioè il meccanismo di reazione vincola la formazione dei prodotti.

Le reazioni selettive (regio e stereo selettive) non hanno nessun vincolo meccanicistico ma producono per via preferenziale un isomero tra i possibili.

Stereospecificità

Una reazione viene definita stereospecifica quando due stereoisomeri reagiscono portando alla formazione di prodotti diversi. Alla base di una reazione stereospecifica c'è sempre un vincolo meccanicistico.

In generale gli enzimi sono stereospecifici. L'enzima, attraverso il coordinamento del substrato ed attraverso il meccanismo di reazione specifico catalizzato dalle catene laterali degli amminoacidi, pone alla reazione un vincolo meccanicistico.

La specificità si può perdere quando l'enzima lavora su substrati non naturali. L'enzima si è evoluto per rendere estremamente specifica la reazione che catalizza, catalizzando la formazione di prodotti diversi in base allo stereoisomero di partenza.

In una reazione specifica catalizzata da biocatalizzatori, lo stereoisomero E darà sempre il prodotto Pe, mentre l'isomero Z darà sempre il prodotto Pz.

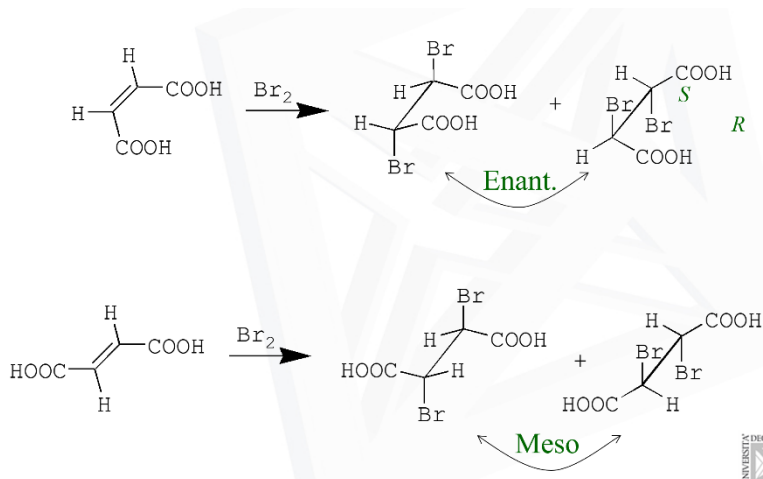
Se partiamo dai due isomeri Z ed E dell'alchene in figura, che porta due gruppi carbossilici, e ne facciamo la reazione di bromurazione con il Bromo molecolare Br_2 otterremo la coppia di enantiomeri o il composto meso, in base all'isomero di partenza (reazione di alogenazione fatta su quaderno).

Gli alogeni molecolari hanno la capacità di dissociarsi rompendo il legame in maniera eterolitica. Br_2 può dissociare in

Br e Br (rottura omolitica), oppure in ^-Br e ^+Br (bromuro e bromonio rispettivamente, rottura eterolitica).

Br è un elemento del settimo gruppo. Come tale in forma molecolare Br_2 ogni atomo Br ha tre doppietti elettronici non condivisi. Nella rottura eterolitica uno dei due Br tratterrà il doppietto elettronico di legame (^-Br), mentre l'altro Br rimarrà con solo i 3 doppietti elettronici (^+Br).

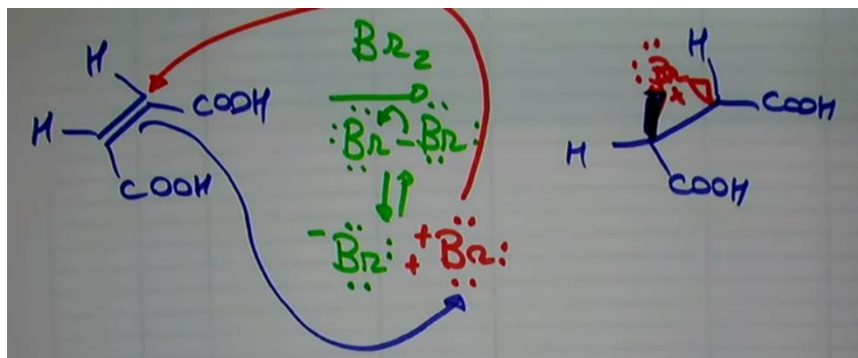
Il doppio legame dell'alchene è una specie elettronicamente ricca, per via del legame π . Il doppio legame reagirà quindi bene con specie elettronicamente povere.



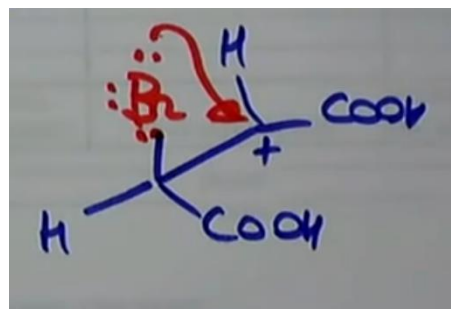
Se il nostro reagente è il Br_2 che si è dissociato in maniera eterolitica, si formerà la specie elettronepovera ^+Br .

Succede che gli elettroni π del doppio legame attaccano la specie elettronepovera ^+Br .

Contemporaneamente il ^+Br , che ha 3 doppietti elettronici non condivisi tende ad attaccare la lacuna elettronica che si sta formando sui carboni della molecola.

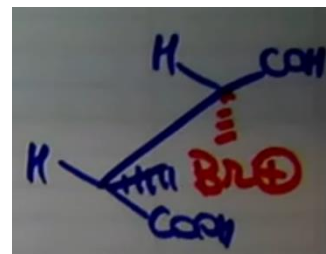


Nell'intermedio che si forma, il ^+Br condividerà uno dei suoi doppietti elettronici con i Carboni che facevano il doppio legame, facendo un legame con ognuno dei due carboni. Il Br manterrà una carica positiva, e verrà definito **bromonio ponte**. Questa è la struttura di risonanza più stabile che si può formare in queste condizioni, perché tutti gli atomi hanno l'ottetto completo, e si contrappone alla struttura di risonanza in cui il Br si lega solo ad uno dei carboni della struttura, lasciando un carbocatione sull'altro carbonio.



Lo ione bromonio ponte garantisce quindi a tutti gli atomi un ottetto completo.

Da notare che il ^+Br può attaccare anche da sotto il piano, in questo caso avremo la seguente struttura.



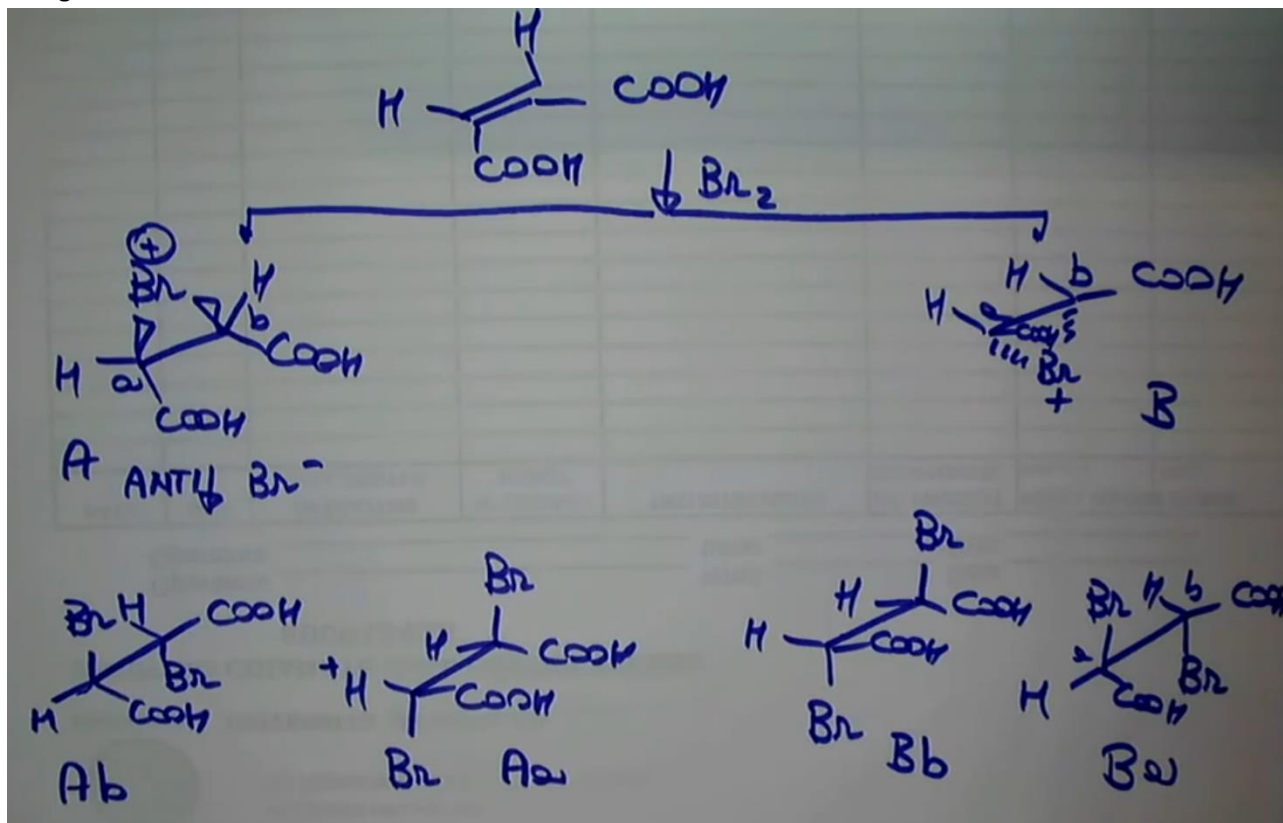
Sia nel caso in cui il ^+Br attacchi da sopra, sia che attacchi da sotto il doppio legame, si formeranno intermedi cationici che devono essere stabilizzati.

Verranno stabilizzati dallo ione bromuro ^-Br , che attaccherà la molecola dalla parte opposta rispetto al bromonio ponte, per ingombro sterico.

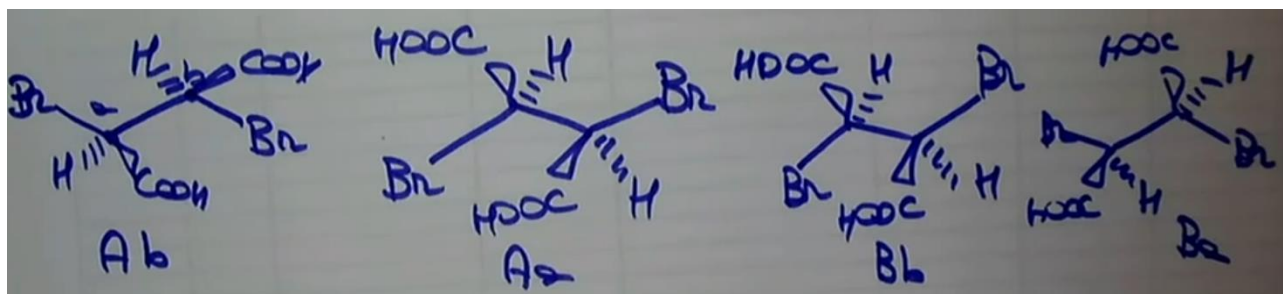
L'attacco del nucleofilo (^-Br) è quindi vincolato e specifico in *anti* rispetto al ponte.

Il ^-Br può legarsi indifferentemente ad uno dei due carboni che formano il ponte con il bromonio.

Disegniamo le strutture che si formano ed analizziamole.



Passiamo prima alle strutture segmentate.

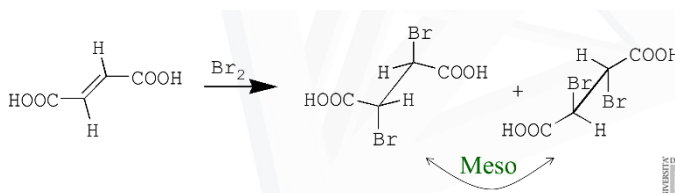


Da questa rappresentazione ci accorgiamo Aa e Bb sono sovrapponibili, quindi omomeri, cioè sono la stessa cosa.

Anche Ab e Ba sono tra loro omomeri.

Analizziamo Ab ed Aa e vediamo che sono speculari. Sono quindi enantiomeri.

La stessa cosa in questo caso non vale per l'alkene E, dove ci accorgiamo che tutti i prodotti danno luogo ad una singola molecola.



In questo caso comunque già i due intermedi con ponte bromonio sopra e sotto erano sovrapponibili. Nel caso in analisi, in cui i sostituenti dei carboni coinvolti erano uguali, avremmo potuto utilizzare solo una delle due strutture. Abbiamo analizzato però il caso generale, che vale sempre anche quando i sostituenti dei carboni coinvolti sono diversi.

Ci sono altre reazioni stereospecifiche:

- Sostituzione nucleofila bimolecolare SN_2
- Reazioni di β -eliminazione E_2

Sostituzioni nucleofile

Le sostituzioni nucleofile sono di due tipi:

- SN_1

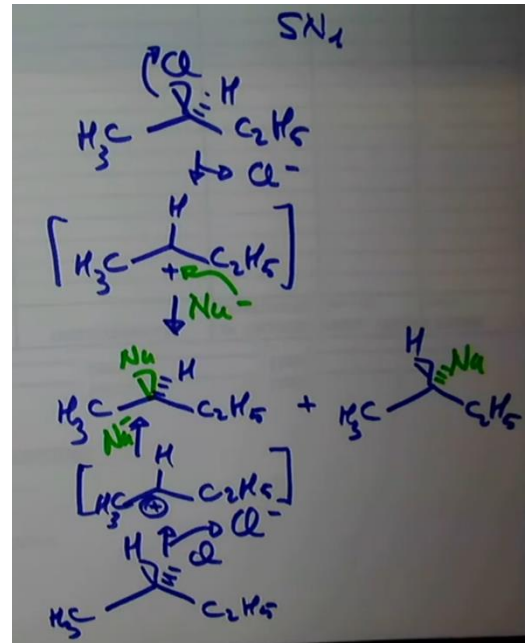
Sostituzioni nucleofile mono-molecolari.

Sono sostituzioni **non stereo-specifiche**.

Abbiamo un intermedio di reazione nelle sostituzioni nucleofile, il cui il primo stadio prevede la rottura del legame carbonio-alogeno. Esce quindi l'alogeno e si forma un intermedio cationico (carbocatione). Il carbocatione formatosi è ibridato sp^2 , per cui è planare.

L'attacco del nucleofilo potrà avvenire al di sopra o al di sotto del piano. Questo darà luogo ad una miscela di prodotti, che saranno una coppia di enantiomeri. Quello che si può cercare di fare è spostare la reazione verso la produzione di uno dei due enantiomeri.

Siamo quindi nelle condizioni di **reazione stereoselettive**.

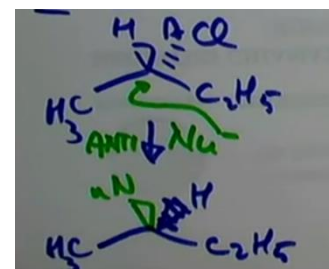
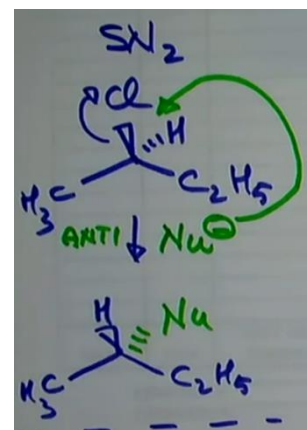


- SN_2

Sostituzioni nucleofile bi-molecolari.

In queste sostituzioni si ha un meccanismo concertato in cui il nucleofilo attacca obbligatoriamente in *anti* rispetto al gruppo uscente, che è uno alogenuro.

Significa che il prodotto che si ottiene ha inversione di configurazione se si ha uno stereocentro. Il nucleofilo si attacca dalla parte opposta rispetto al gruppo uscente.



Altre reazioni stereospecifiche sono le reazioni di β -eliminazione E_2 , che prevedono un vincolo meccanicistico in cui il gruppo uscente deve essere in anti rispetto al protone in posizione β che viene eliminato.

Da ricordare è la definizione di reazione stereospecifica, ed un esempio di reazione da disegnare

Reazioni selettive

La reazione selettiva può essere:

- Regio-selettiva
Se l'enzima seleziona un regioisomero rispetto ad un altro (isomeri costituzionali).
- Enantio-selettiva
Se l'enzima distingue tra enantiomeri.
- Diastereo-selettiva
Se distingue tra diastereoisomeri.

La condizione affinché una reazione possa essere selettiva è che gli stati di transizione abbiano sempre energia differente.

Gli stati di transizione devono avere energia diversa e devono essere in relazione diastereoisomerica.

Si devono scegliere le condizioni di reazione, o reagenti, tali per cui gli stati di transizione siano ad energia diversa.

Reazioni regioselettive

Le reazioni regioselettive sono quelle reazioni in cui vengono generati regioisomeri in quantità diverse.

I regioisomeri sono isomeri costituzionali, cioè stessa composizione atomica ma connettività differente.

Esempio

Idroalogenazione di doppi legami.

Immaginiamo di partire da un alchene terminale.

Il meccanismo di idroalogenazione, ad esempio l'addizione di HCl, prevede prima l'addizione di H^+ con formazione di un intermedio carbocationico.

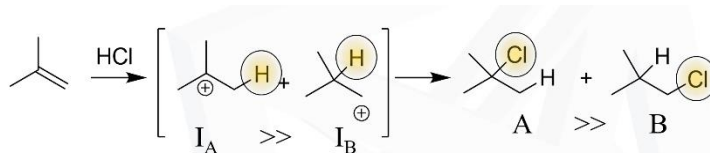
In un secondo stadio si ha la formazione dello ione alogenuro per legame dell'alogeno.

Studiare idroalogenazione!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

L'addizione del protone porta a due carbocationi differenti. A seconda che il protone si leghi al carbonio terminale o al carbonio terziario.

Il legame dell'idrogeno al carbonio terminale dà luogo ad un carbocatione terziario, mentre il legame dell'idrogeno al carbonio terziario dà luogo ad un carbocatione primario.

Si formerà in maggiore quantità il carbocatione terziario rispetto al carbocatione primario, perché il carbocatione terziario è più stabile del primario.



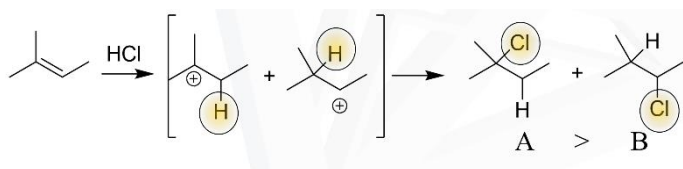
Questo perché le catene carboniose hanno un effetto induttivo elettrondonatore. Stabilizzano quindi la carica positiva del protone. Più effetto induttivo c'è e maggiore è la stabilizzazione.

Sul carbocatione terziario ci sono 3 catene carboniose elettrondonatrici che sommano i loro effetti induttivi, mentre sul primario c'è solo una catena elettrondonatrice.

Il carbocatione più stabile avrà energia più bassa e sarà quindi favorito. La reazione sarà quindi selettiva per l'intermedio più stabile, e quest'ultimo sarà presente in maggiori quantità come prodotto.

Esempio 2

Anche in un secondo esempio in seguito alla idroalogenazione si formeranno due prodotti, con selettività diversa.

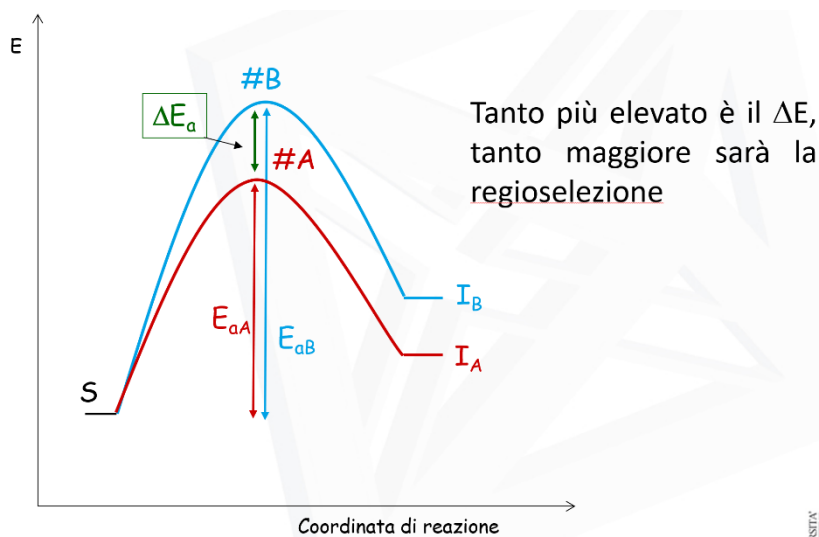


In questo caso si formeranno come intermedi un carbocatione terziario ed un carbocatione secondario. Il carbocatione terziario sarà più stabile sempre per effetto induttivo, perché ha tre catene carboniose che lo stabilizzano, mentre il secondario ne ha solo due. La differenza di energia tra le due forme favorisce il carbocatione terziario.

La differenza di energia può essere studiata su un diagramma energetico in funzione della coordinata di reazione.

In questo caso l'intermedio A avrà energia più bassa dell'intermedio B, ed anche l'energia di transizione dell'intermedio A sarà minore.

La selettività sarà maggiore tanto quanto è maggiore la differenza di energia nello stato di transizione. Il prodotto ad energia minore sarà favorito.



Reazioni stereoselettive

Si definiscono reazioni stereoselettive quelle reazioni in cui viene generato, modificato o distrutto un elemento stereogenico con conseguente formazione, trasformazione o distruzione di stereoisomeri in quantità diverse.

Le reazioni che vedremo potranno essere:

- Enantioselettive
- Diastereoselettive

Partendo da un substrato, in seguito alla reazione si avrà la formazione di stereoisomeri. Uno di questi stereoisomeri sarà preferito dall'enzima rispetto agli altri e sarà ottenuto in maggiore quantità.

Per capire se la reazione è stereoselettiva bisogna considerare:

- Relazioni stereoisomeriche di partenza tra:
 - Substrati di partenza
 - Stati di transizione
 - Prodotti

È importante conoscere le relazioni isomeriche, perché da queste si deducono le

- Relazioni energetiche tra:
 - Substrati di partenza
 - Stati di transizione
 - Prodotti.

Due enantiomeri hanno uguale energia, mentre due distereoisomeri hanno energia diversa.

Esistono diversi tipi di reazioni stereoselettive ed enantioselettive, noi ne vedremo due: un caso di reazione diastereoselettiva ed uno di reazione enantioselettiva.

Reazioni diastereoselettive

Prevedono un substrato chirale con elemento prostereogenico che diventa stereogenico.

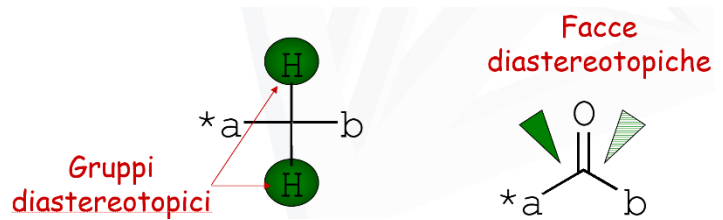
Si utilizza un reagente achirale

Si otterranno due stereoisomeri.

Se il substrato è chirale e possiede un elemento stereogenico (carbonio sp^3 oppure carbonio sp^2 che diventa sp^3).

Se l'elemento prostereogenico è ibridato sp^3 avremo all'interno della struttura due gruppi diastereotopici. Se l'elemento prostereogenico è un carbonio ibridato sp^2 , ad esempio un carbonile, avremo delle facce diastereotopiche.

Affinché si possa avere la selezione si deve passare attraverso stati di transizione ad energia diversa.



Immaginiamo di partire da una anidride ciclica.

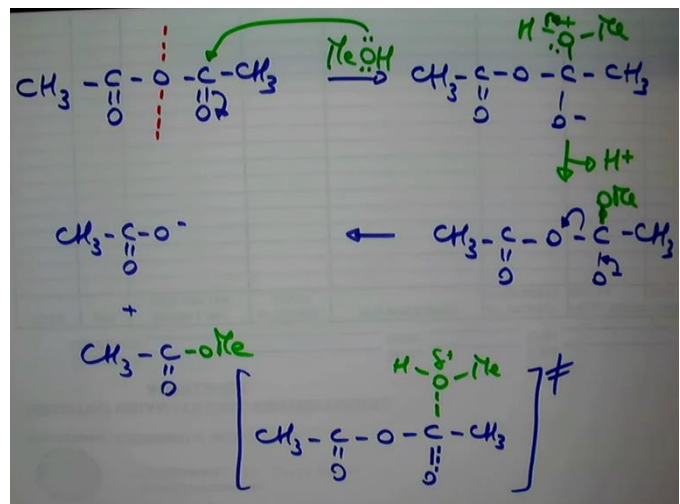
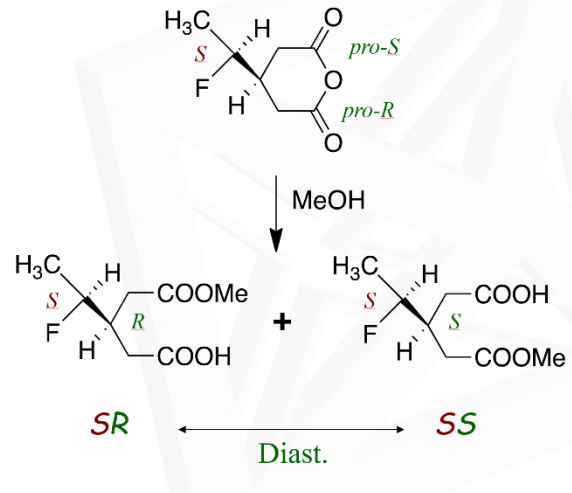
Il substrato di partenza è chirale. C'è uno stereocentro con configurazione S.

Il substrato di partenza possiede un elemento pro-stereogenico.

Facendo reagire l'anidride con il metanolo in ambiente achirale, si ottengono due stereoisomeri.

Lo stato di transizione tra i due prodotti ha energia diversa.

Lo stato di transizione ci dice quali legami si stanno rompendo e quali legami si stanno formando.



Reazioni enantioselettive

Nelle reazioni enantioselettive si parte da un substrato achirale, che possiede un elemento prostereogenico che diventerà stereogenico.

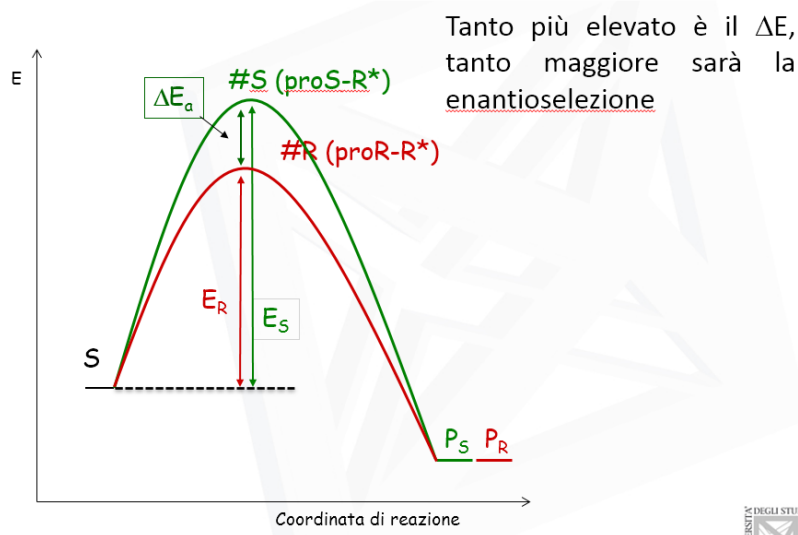
Il reagente è generalmente chirale.

I due prodotti sono enantiomeri, che hanno energia uguale.

Si riesce ad avere selettività della reazione solo se gli stati di transizione avranno energia diversa, se saranno cioè in relazione diastereoisomerica.

Importante è il ΔG tra gli stati. Maggiore è la differenza di energia tra gli stati di transizione, maggiore è l'enantioselezione della specie ad energia minore.

Nelle reazioni enantioselettive si devono quindi creare le condizioni per cui durante lo stato di transizione si abbiano energie diverse



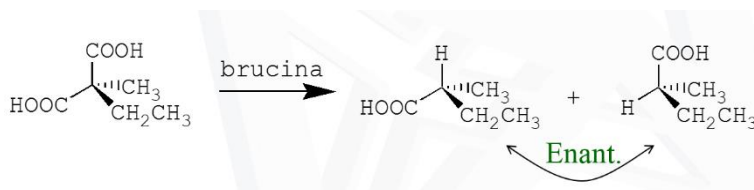
Nello stato di transizione avrò l'elemento prostereogenico che inizia a modificarsi ed a diventare stereogenico. A questo elemento si potrà attribuire una configurazione, ad esempio R o S.

Il reagente è chirale, ed è importante perché crea un intorno chirale nello stato di transizione, che porta gli stati di transizione in relazione diastereoisomerica. Il reagente è un enantiomero puro.

Non tutte le reazioni passano da uno stato di transizione diastereoisomerico.

Esempio di reazione enantioselettiva

È una reazione di decarbossilazione che avviene su un acido dicarbossilico, con un carbonio sp³ pro-stereogenico



La modifica di uno dei due gruppi carbossilici identici fa sì che si crei uno stereocentro.

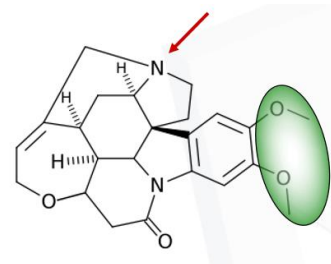
La decarbossilazione selettiva rimuove uno dei due gruppi carbossilici e lo sostituisce con un atomo di idrogeno. A seconda di quale gruppo carbossilico è substrato della reazione abbiamo la formazione di due enantiomeri.

La reazione può avvenire anche per riscaldamento; senza un intorno chirale la diastereoisomeria dello stato di transizione non è distinguibile, ed i prodotti saranno enantiomeri in quantità circa equimolare.

Per poter distinguere la diastereoisomeria dello stato di transizione e rendere la reazione enantioselectiva si aggiunge un agente chirale, in questo caso la **brucina**.

La brucina è un alcaloide molto simile alla stricnina.

La brucina è una molecola chirale utilizzata al livello industriale per effettuare reazioni enantioselective in presenza di acidi carbossilici o aminoacidi. L'utilizzo della brucina per la risoluzione di molecole chirali fu introdotto da Fischer nel 1899.



Queste molecole danno luogo a sali cristallini, che possono poi essere facilmente purificati nella risoluzione dei racemi. L'N basico è quello indicato in freccia nella figura.

In questa molecola entrambi gli N sono ibridati sp^3 , con 3 legami ed un doppietto elettronico non condiviso. La basicità è la capacità di donare elettroni. L'atomo di N in basso (senza freccia) ha un doppietto elettronico occupato nella risonanza col carbonile adiacente e l'anello aromatico. Il doppietto è delocalizzato e quindi non disponibile.

L'N indicato dalla freccia ha un doppietto elettronico più disponibile ad essere donato.

Decarbossilazione

Le reazioni di decarbossilazione avvengono ogni volta che si ha un gruppo carbossilico che si trovi in posizione relativa β un gruppo carbonilico (C doppio legame O).

Il riscaldamento della soluzione porta alla reazione, con perdita di una molecola di CO_2 .

Osteocalcina e decarbossilazione info.

La decarbossilazione avviene quando il gruppo carbossilico è posizionato rispetto al gruppo carbonilico β in modo tale che si possa formare un legame idrogeno intramolecolare. La struttura deve avere un riarrangiamento conformazionale affinché possa formarsi il legame ad idrogeno.

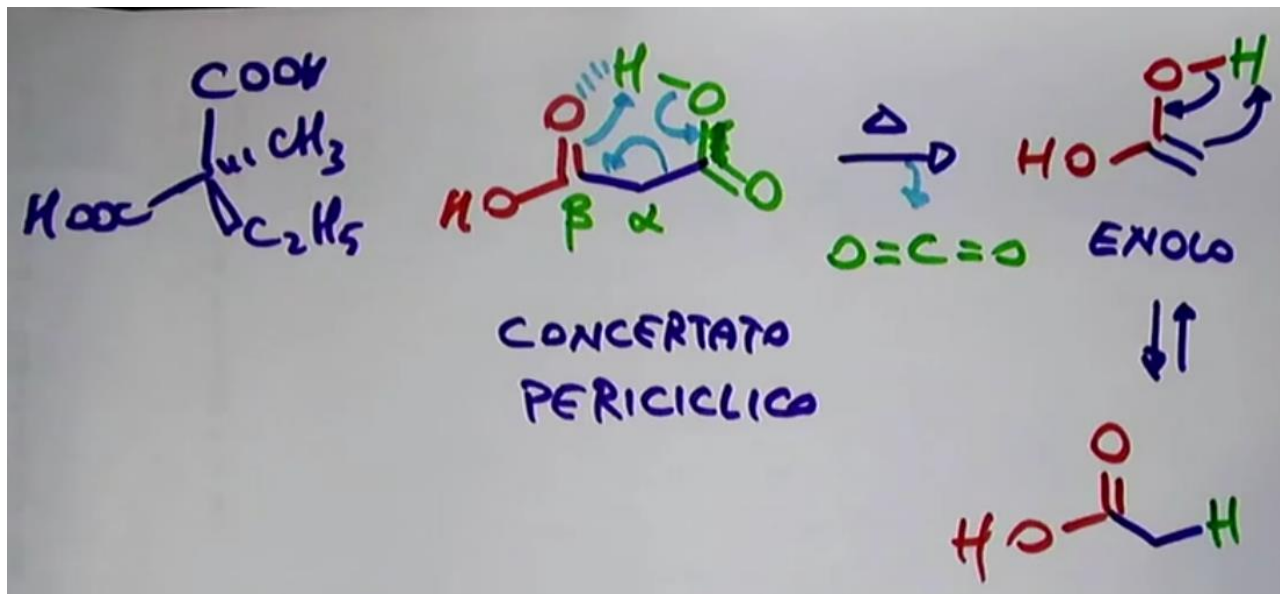
Con un debole riscaldamento si ha un meccanismo concertato periciclico tale per cui si ha uno spostamento concertato di elettroni che porta alla perdita di CO_2 . (Nel meccanismo concertato non si ha formazione di cariche, si ha solo spostamento di elettroni) (ciclico perché gli elettroni si spostano all'interno di un ciclo).

Nella reazione di decarbossilazione si rompe inizialmente il legame più debole del sistema, che è il legame OH del gruppo carbossilico, anche per via del legame idrogeno con l'O del gruppo carbonilico. Gli elettroni si spostano a formare un legame π con lo C carbonilico adiacente.

Si rompe a questo punto il legame del carbonio carbonilico col resto della catena, e si forma un doppio legame tra $C\alpha$ e $C\beta$. Anche qui il carbonio ha già 4 sostituenti, per cui si rompe il legame π del gruppo carbonilico, e si ha la coordinazione dell'O carbonilico con l'H con cui formava un legame idrogeno.

Da questa reazione si produce CO_2 dal gruppo carbossilico, e si forma un derivato, un enolo.

Questo enolo non è stabile, darà quindi **tautomeria cheto-enolica**, in cui gli elettroni π del doppio legame causano la rottura del legame O-H legando l'H. Gli elettroni del legame OH si spostano e danno luogo ad un doppio legame C=O



Fondamentale per la reazione di decarbossilazione è la formazione dell'intermedio ciclico e soprattutto del legame ad idrogeno. Il legame idrogeno indebolisce il legame OH dell'ossidrilico del gruppo carbossilico, e permette la reazione. Se non c'è il legame idrogeno la decarbossilazione non avverrebbe perché richiederebbe troppa energia, tale da rompere un legame (OH) relativamente stabile.

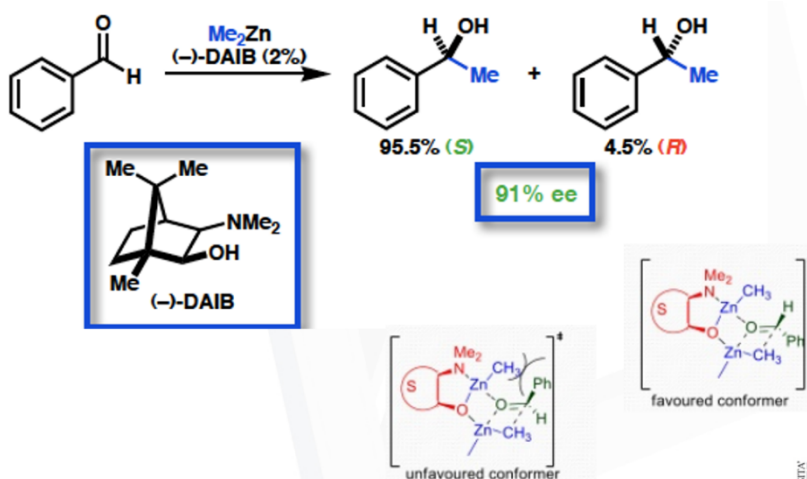
Questo è il motivo per cui le decarbossilazioni avvengono quando si ha un gruppo carbonilico in posizione β rispetto ad un gruppo carbossilico. Ovviamente il gruppo carbossilico deve essere in forma acida, con l'H legato. Importante è che il l'idrogeno si trovi in una posizione tale da favorire la formazione di un ciclo a 6, termodinamicamente stabile.

Dobbiamo quindi fare una reazione di decarbossilazione enantioselettiva. Un metodo è quello di permettere la decarbossilazione solo il gruppo carbossilico in forma acida. Questo perché se si perde l'H la decarbossilazione non può avvenire.

Dato che i gruppi sono enantiotopici servono delle condizioni di intorno chirale, con una base (perché qui abbiamo una molecola acida) in grado di coordinare (o salificare) in maniera selettiva uno dei due gruppi carbossilici, che sarà quello che non potrà essere decarbossilato. Questo permette di spostare la selettività della reazione verso l'enantiomero desiderato.

Un altro tipo di metodo per spostare la selettività è l'uso di molecole che rendono l'ambiente chirale.

Una condizione è quella con substrato prostereogenico achirale ed il reagente dimetilzinco che è achirale. Serve un ambiente chirale aggiungendo un ausiliario chirale, che rende chirale l'ambiente.



Il dimetilzinco cede gruppi metilici con carica negativa, quindi nucleofili. Questi attaccano il carbonio carbonilico che ha una parziale carica positiva. Il prodotto è un alcol, per cui il carbonile viene trasformato in ossidrile, mentre sul carbonio sp^2 che diventa stereocentro sp^3 si attacca il metile.

Siamo in condizioni non chirali, quindi si formerebbero i due enantiomeri in quantità equivalenti. Si trova un ausiliario chirale che rende l'ambiente chirale. Questo succede perché l'ausiliario chirale coordina lo zinco, il quale poi coordina il gruppo carbonilico su una faccia piuttosto che un'altra. L'ausiliario di fatto rende temporaneamente chirale il reagente.

Gli ausiliari chirali sono enantiomeri puri, e come tali costosi da ottenere in forma pura. Spesso scalare le dimensioni di processo che usano ausiliari chirali non è economicamente sostenibile.

Uno strumento più efficiente ed economico sono gli enzimi.

Tert-leucina

La L-tert-leucina è un aminoacido non naturale utile da un punto di vista industriale.

La L-tert-leucina sul carbonio terziario ha un gruppo metilico, in modo da renderlo quaternario. Questo aumenta l'ingombro sterico e riduce l'attività delle proteasi che attaccano il peptide in cui questo aminoacido si trova. L'ingombro sterico di questo aminoacido stabilizza il peptide e riduce a possibilità di rotazione attorno al legame di questo aminoacido. L'aminoacido L è importante perché gli aminoacidi nelle proteine sono L.

Nei peptidi sintetici la L-tert-leucina può essere usata nei peptidi al posto di valina, leucina ed isoleucina. Questo aminoacido dà maggiore stabilità ed idrofobicità al peptide.

Questo aminoacido può anche essere usato come additivo per gli alimenti (azione antimicrobica per resistenza alle proteasi) e nell'industria cosmetica.

In ambito medico farmacologico può essere usato in farmaci inibitori delle proteasi, ad esempio Atazanavir (HIV) e Telaprevir (HCV).

Sintesi di L-tert-leucina

Al livello industriale la L-tert-leucina viene prodotta per mezzo di una biotrasformazione che parte dall'acido trimetilpiruvico, che viene direttamente trasformato in L-tert-leucina dall'enzima Lattato deidrogenasi LDH in presenza di ammoniaca e cofattore NAD^+ .

La reazione che trasforma il gruppo carbonilico in gruppo amminico in maniera enantioselettiva è una reazione di riduzione dell'immina intermedia.

L'acido trimetil piruvico reagisce inizialmente con l'ammoniaca in soluzione dando luogo all'immina. In questa reazione il doppio legame $\text{C}=\text{O}$ viene sostituito da un doppio legame $\text{C}=\text{N}$.

Sull'immina opera la LDH che tramite il suo cofattore dona H^- , ed un H^+ proverrà dal mezzo di reazione.

La reazione è specifica per la produzione di L-tert-leucina.

In questa reazione il cofattore è legato a PEG per il mantenimento del cofattore. Una formiato deidrogenasi rigenera il cofattore.