

University of Groningen

Enantioselective copper-catalysed addition of organometallic reagents using phosphoramidite ligands

Pizzuti, Maria Gabriella

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2008

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Pizzuti, M. G. (2008). *Enantioselective copper-catalysed addition of organometallic reagents using phosphoramidite ligands*. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

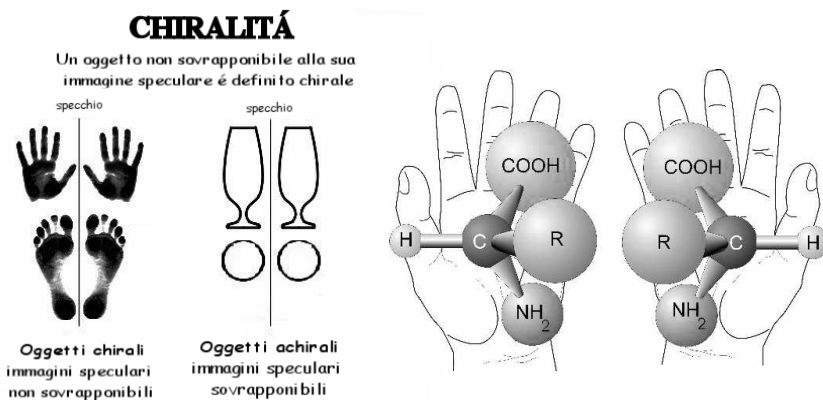
Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Discussione generale

Il termine chiralità indica quella proprietà per cui un oggetto e la sua immagine speculare non sono sovrapponibili. L'etimologia della parola fornisce una più chiara esemplificazione del suo significato. Di derivazione greca ($\chi\epsilon\iota\rho$, cheir), il termine chiralità vuol dire "proprio della mano", forse il più comune esempio di oggetto chirale. Guardando le proprie mani ci si rende immediatamente conto che esse sono in relazione speculare l'una con l'altra. Non è possibile, tuttavia, disporle in alcun modo in cui esse si sovrappongano. Questo concetto diviene estremamente chiaro quando si prova ad infilare la mano destra in un guanto sinistro e viceversa. Un matematico definirebbe la chiralità come una proprietà pseudoscalare che resta invariata con un'operazione di simmetria del primo ordine e cambia segno con un'operazione di simmetria del secondo ordine. Un oggetto e la sua immagine speculare non sovrapponibile vengono chiamati enantiomorfi. Quando ci si riferisce a molecole chirali, si parla di enantiomeri.



Sistemi chirali fanno parte della vita di ogni giorno. Basti pensare non solo alle mani e ai guanti ma anche ai piedi, alle scarpe, alle orecchie, alle viti, a certe conchiglie, persino alle scale a chiocciola. A livello molecolare, esempi di sistemi chirali sono il DNA, gli enzimi, gli amminoacidi, gli zuccheri. È comunemente noto che la crescita e la sopravvivenza degli organismi viventi di origine animale sono garantite dall'assunzione di amminoacidi (i costituenti di base delle proteine) e zuccheri attraverso la dieta. Meno noto è che tali organismi sono in grado di metabolizzare esclusivamente uno degli enantiomeri. Non a caso, in natura sia gli amminoacidi che gli zuccheri esistono in una sola forma enantiomerica. Il motivo per cui la natura abbia

scelto di creare i costituenti base della vita sulla Terra in una sola forma enantiomerica e il modo in cui tale *homochiralità* si sia sviluppata sono tuttora fonte di dibattito. Sono state proposte diverse teorie accomunate dalla necessità di chiarificare il meccanismo primordiale in grado di discriminare tra le entità molecolari e le rispettive immagini speculari. La fonte di tale asimmetria potrebbe essere ricondotta a fonti extraterrestri di *homochiralità* (luce polarizzata circolarmente proveniente da stelle) o alla cosiddetta *forza nucleare debole*, l'unica delle quattro interazioni fondamentali della natura a violare la simmetria di parità e di carica. Un filosofo potrebbe forse speculare sull'idea di un *Dio* chirale.

Ciò che è noto a livello fenomenologico è che nei sistemi viventi le proprietà chirali di una molecola giocano un ruolo di fondamentale importanza. I possibili enantiomeri di una stessa molecola possono interagire in modo diverso con gli enzimi e i recettori presenti, ad esempio, nel corpo umano determinando una risposta totalmente differente. Un esempio tristemente noto è rappresentato dalla *talidomide*, il principio attivo di un rimedio somministrato a donne incinte contro la nausea mattutina, dal 1957 al 1961, in 40 diverse nazioni. La *talidomide* può esistere in due forme enantiomeriche, di cui la prima agisce contro i sintomi della nausea mentre la seconda ha effetto teratogeno (sostanza in grado di modificare o alterare il normale sviluppo del feto). A causa della somministrazione del principio attivo come miscela dei due enantiomeri, si calcola che un numero di bambini compreso tra 8000 e 12000 siano nati con gravi malformazioni. Di questi circa 5000 sono sopravvissuti oltre l'infanzia. Altri esempi importanti sono rappresentati dall'*etambutolo*, in cui un enantiomero è usato nel trattamento della tubercolosi mentre l'altro causa cecità e dal *naproxen*, in cui una forma enantiomerica ha effetto analgesico e la sua immagine speculare presenta tossicità epatica. Risulta chiaro, da quanto detto, che il controllo della *stereochimica* di molecole chirali è un punto di centrale importanza per le industrie alimentari e farmaceutiche. La necessità di ottenere prodotti *enantio-puri* ha determinato un crescente interesse scientifico verso la sintesi asimmetrica. Tra i metodi a disposizione, particolare attenzione è stata rivolta alla catalisi asimmetrica, in cui un catalizzatore chirale è usato per ottenere preferibilmente solo uno dei possibili enantiomeri del prodotto finale. In generale, un catalizzatore è definito come una sostanza in grado di interagire con i reagenti di una reazione in modo tale da abbassare l'energia di attivazione necessaria perché tali reagenti evolvano nel prodotto finale. Una

minore energia di attivazione risulta in una maggiore velocità del processo catalizzato rispetto alla stessa trasformazione eseguita in assenza del catalizzatore. Introducendo una fonte di chiralità nel catalizzatore, tale sostanza è in grado di influenzare in modo diverso la velocità dei processi che portano alla formazione dei diversi enantiomeri. Quando la differenza nella velocità di tali processi è sufficientemente elevata, la formazione di un enantiomero (processo più veloce) sarà favorita rispetto all'altro (processo più lento).

Il tema intorno al quale il presente lavoro di tesi è incentrato riguarda lo studio e lo sviluppo di nuove procedure di catalisi asimmetrica basate sull'utilizzo di un catalizzatore chirale formato da un opportuno sale di rame coordinato a dei leganti chirali. La struttura del legante chirale dimostratosi più efficace nel corso di questa ricerca è delucidata in Fig. 1.

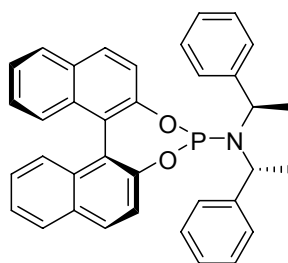


Figura 1 *Phosphoramidita chirale utilizzato come legante in complessi di rame.*