

*Metodi per lo studio della chiralità, 4CFU*

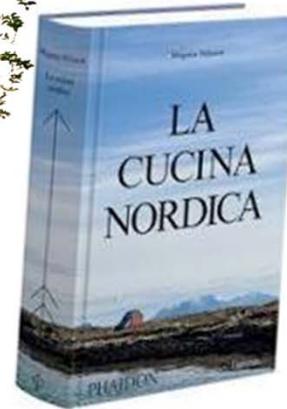
*o*

*Metodi innovativi della chimica organica nello studio del farmaco C.I.*

[HTTPS://WWW.UNIBO.IT/IT/DIDATTICA/INSEGNAMENTI/INSEGNAMENTO/2019/388629](https://www.unibo.it/it/didattica/insegnamenti/insegnamento/2019/388629)

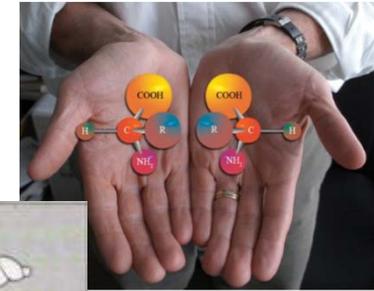
(32 ore, 2° ciclo)

Stefano Masiero  
stefano.masiero@unibo.it





Louis Pasteur “L’univers est dissymétrique”  
(1822-1895)

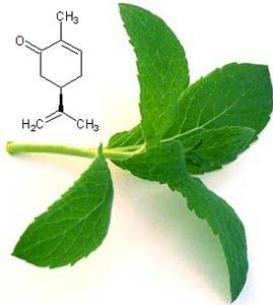


*La preferenza tra sinistra e destra esiste in natura a molti livelli.*

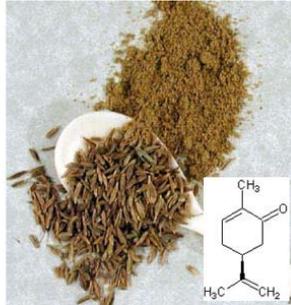
CONCHIGLIE MARINE ELICOIDALI		
PIANTE ELICOIDALI		
BATTERI ELICOIDALI		
PROTEINE E DNA	MOLTO RARI IN NATURA	
AMMINOACIDI		

Le sostanze otticamente attive hanno un impatto rilevante sulla vita di tutti i giorni. I **costituenti fondamentali della materia vivente** (carboidrati, amminoacidi, nucleotidi, ...) sono presenti in natura in forma enantiomericamente pura.

Inoltre molti **farmaci, additivi alimentari, aromi e fragranze, cosmetici, prodotti agrochimici, etc.** sono chirali e spesso l'attività biologica dei due enantiomeri risulta diversa (p.es. L-carvone e D-carvone)



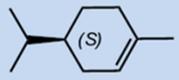
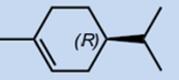
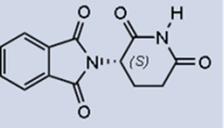
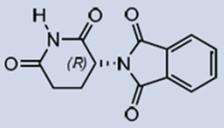
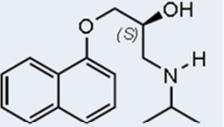
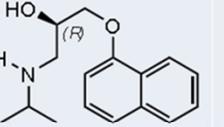
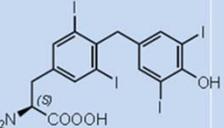
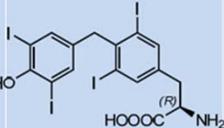
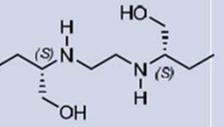
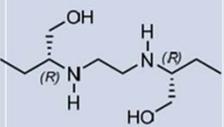
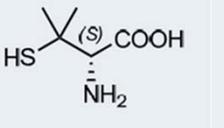
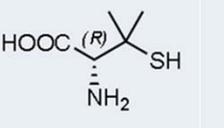
R-(-)



S-(+)



### Different biological properties of enantiomers

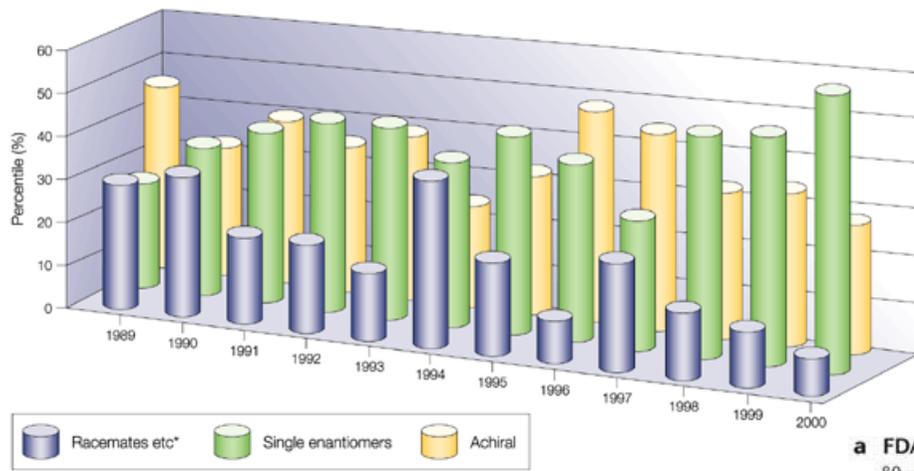
<b>Lemmon odor</b>		<b>Limonene</b>		<b>Orange odor</b>
<b>Antiemetic</b>		<b>Talidomide</b>		<b>Teratogen</b>
<b>β-Blocker</b>		<b>Propranolol</b>		<b>Contra-ceptive</b>
<b>Thyroid gland hormone</b>		<b>Thyroxine</b>		<b>Antihypocholesterinic</b>
<b>Tuberculostatic</b>		<b>Ethambutol</b>		<b>Blindness</b>
<b>Anti arthritic</b>		<b>Penicillamine</b>		<b>Highly toxic</b>



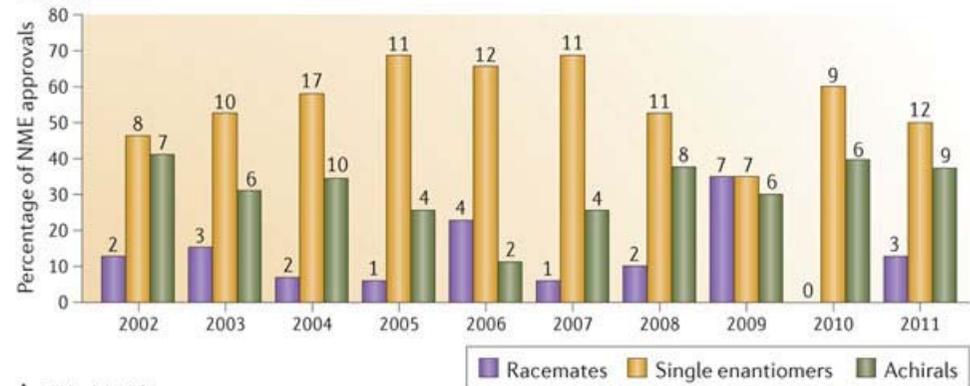
# Chiral Blockbuster Drugs - (US, 2006)

**Nine of the top 10 drugs have chiral active ingredients**

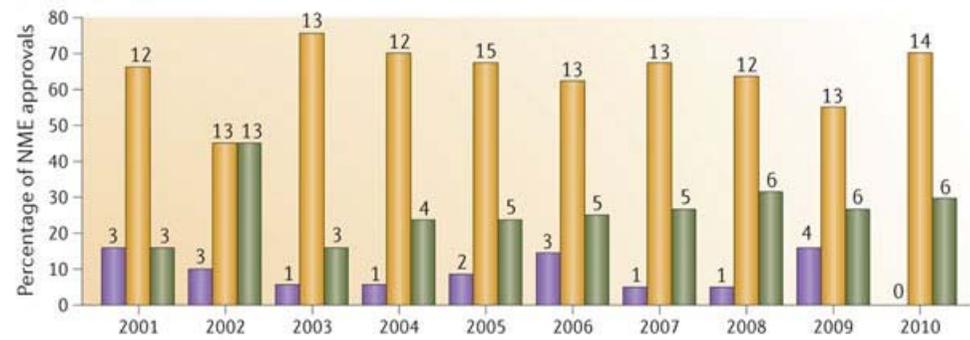
	GLOBAL 2004 SALES (\$ BILLIONS)	ACTIVE INGREDIENT(S)	FORM OF ACTIVE INGREDIENT(S)	THERAPY CLASS
Lipitor	\$12.0	Atorvastatin	Single enantiomer	Cholesterol reducer
Zocor	5.9	Simvastatin	Single enantiomer	Cholesterol reducer
Plavix	5.0	Clopidogrel	Single enantiomer	Antithrombotic
Nexium	4.8	Esomeprazole	Single enantiomer	Antiulcerant
Zyprexa	4.8	Olanzapine	Achiral	Antipsychotic
Norvasc	4.8	Amlodipine	Racemate	Antihypertensive
Seretide/Advair	4.7	Salmeterol	Racemate	Bronchodilator
		Fluticasone	Single enantiomer	Anti-inflammatory
Erypo	4.0	Epoetin alpha	Protein	Red blood cell stimulant
Ogastro	3.8	Lansoprazole	Racemate	Antiulcerant
Effexor	3.7	Venlafaxine	Racemate	Antidepressant
<b>TOTAL</b>	<b>\$53.5</b>			



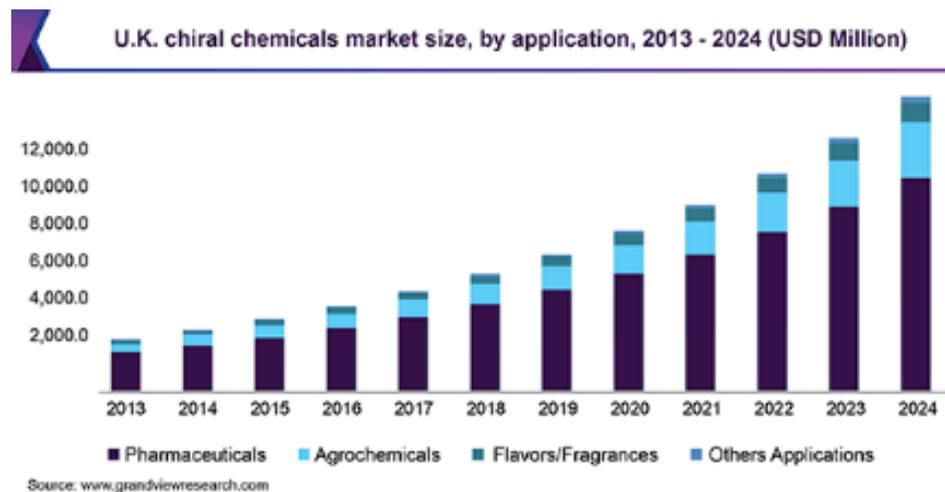
**a FDA**



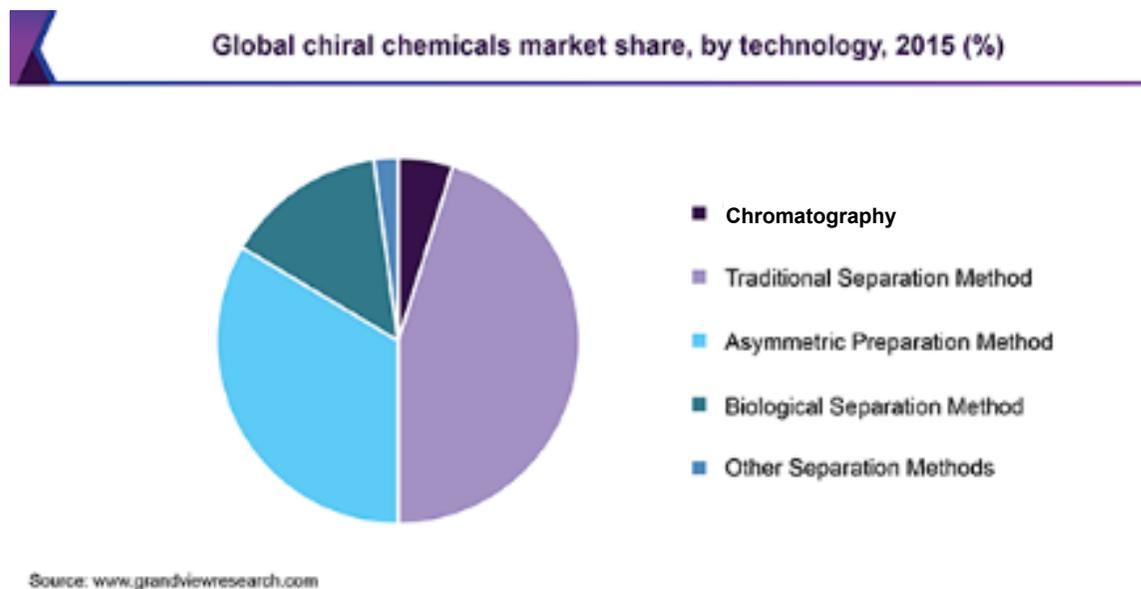
**b Worldwide**



The global chiral chemicals market size was valued at USD 39.79 billion in 2015 and is expected to reach **USD 119.72 billion by 2024** (*Grand View Research, Inc., 2018*)



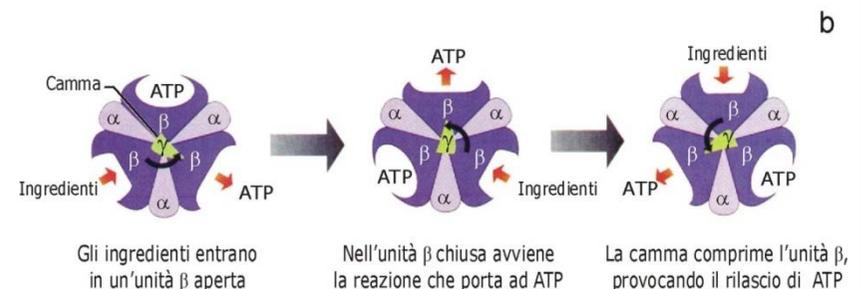
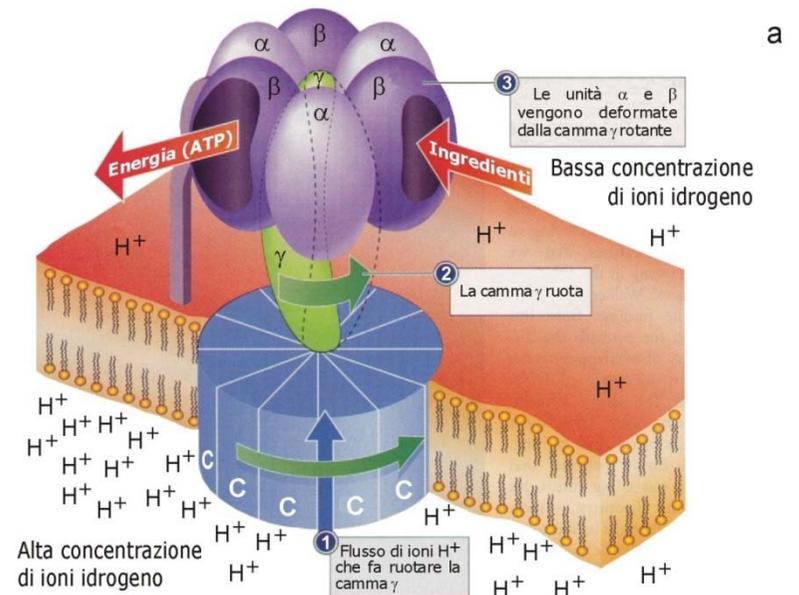
*Come vengono ottenuti?*



Per capire l'intima essenza dei fenomeni che avvengono attorno a noi ed in noi, occorre scendere **a livello atomico e molecolare**.

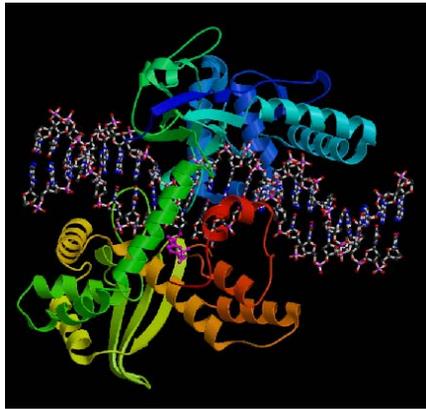
La **complessità** delle molecole presenti nelle cellule viventi e la loro interazione mediante organizzazione in sistemi chiamati supermolecole ha permesso di formare in Natura sistemi molto complessi (gli enzimi) capaci di compiere le funzioni necessarie alla vita.

Come è possibile seguire tali processi ? Uno strumento importante è rappresentato dalle **tecniche strumentali** che ci permettono di caratterizzare le molecole chirali e seguirne l'interazione con altri substrati chirali, di origine biologica o meno.



# Dicroismo circolare: come “vedere” le proteine che cambiano forma!

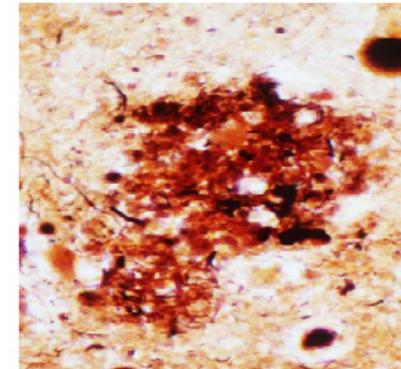
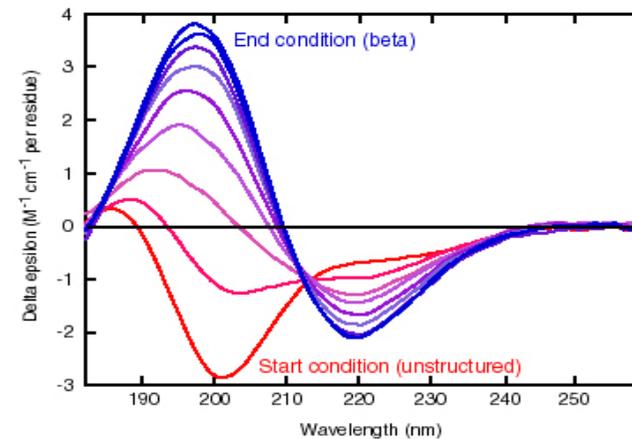
Questa tecnica spettroscopica è sempre più utilizzata nella determinazione della struttura secondaria di proteine che non possono essere cristallizzate, nello studio delle interazioni farmaco-recettore e dei processi dinamici di protein folding e, più in generale, per seguire le variazioni conformazionali di biomolecole.



Le variazioni conformazionali ed i conseguenti processi di formazione di placche amiloidi, associate a malattie come l'**Alzheimer**, possono essere seguite con il **dicroismo circolare**

A number of diseases (e.g. Alzheimer's, CJD, BSE) involve the folding of proteins and peptides into beta-sheet structures which can polymerise, forming insoluble plaques in nerve tissue (below right).

A model for the Alzheimer's peptide is LRRN, which forms spontaneously into gels with a  $\beta$ -sheet structure.

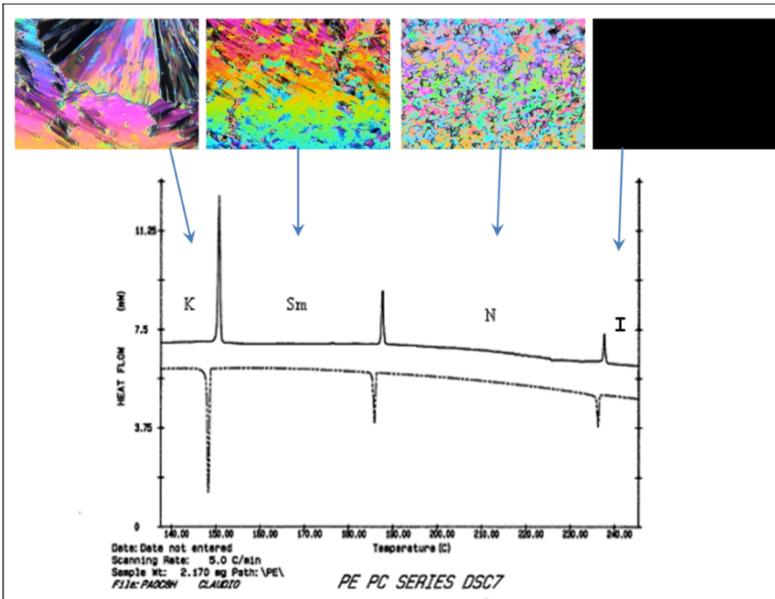


SRCD spectra\* (left) taken during the polymerisation of LRRN peptide show that the rate of polymerisation varies with substitution of a single amino acid residue.

\*Collaboration with N.Gay and M. Symmons, Cambridge University

The SRCD data provide important information about the processes involved in polymerisation, and may lead to the development of drugs to treat these diseases.

# Luce & Materia & Chiralità: i cristalli liquidi



## Programma/Contenuti

- 1) Valutazione della simmetria di una molecola
- 2) Il concetto di chiralita' e di stereogenicita'. Relazioni di topicita'
- 3) Unita' stereogeniche. Prochiralita' e prostereogenicita'
- 4) Descrittori di configurazione
- 5) Manifestazioni fisiche della chiralita'. Importanza della chiralita' nei sistemi biologici
- 6) Arricchimento stereoisomerico (Risoluzioni, Trasformazioni stereoselettive, Cristallizzazione)
- 7) Determinazione dell'eccesso enantiomerico. Metodi diretti e indiretti (Polarimetria, Metodi NMR, Metodi cromatografici)
- 8) Determinazione della configurazione assoluta e relativa (Correlazione chimica e diffrazione dei raggi X, HPLC e NMR, Dicroismo circolare, Metodi basati sui cristalli liquidi)
- 9) Seminari specialistici su aspetti derivati dalla letteratura recente