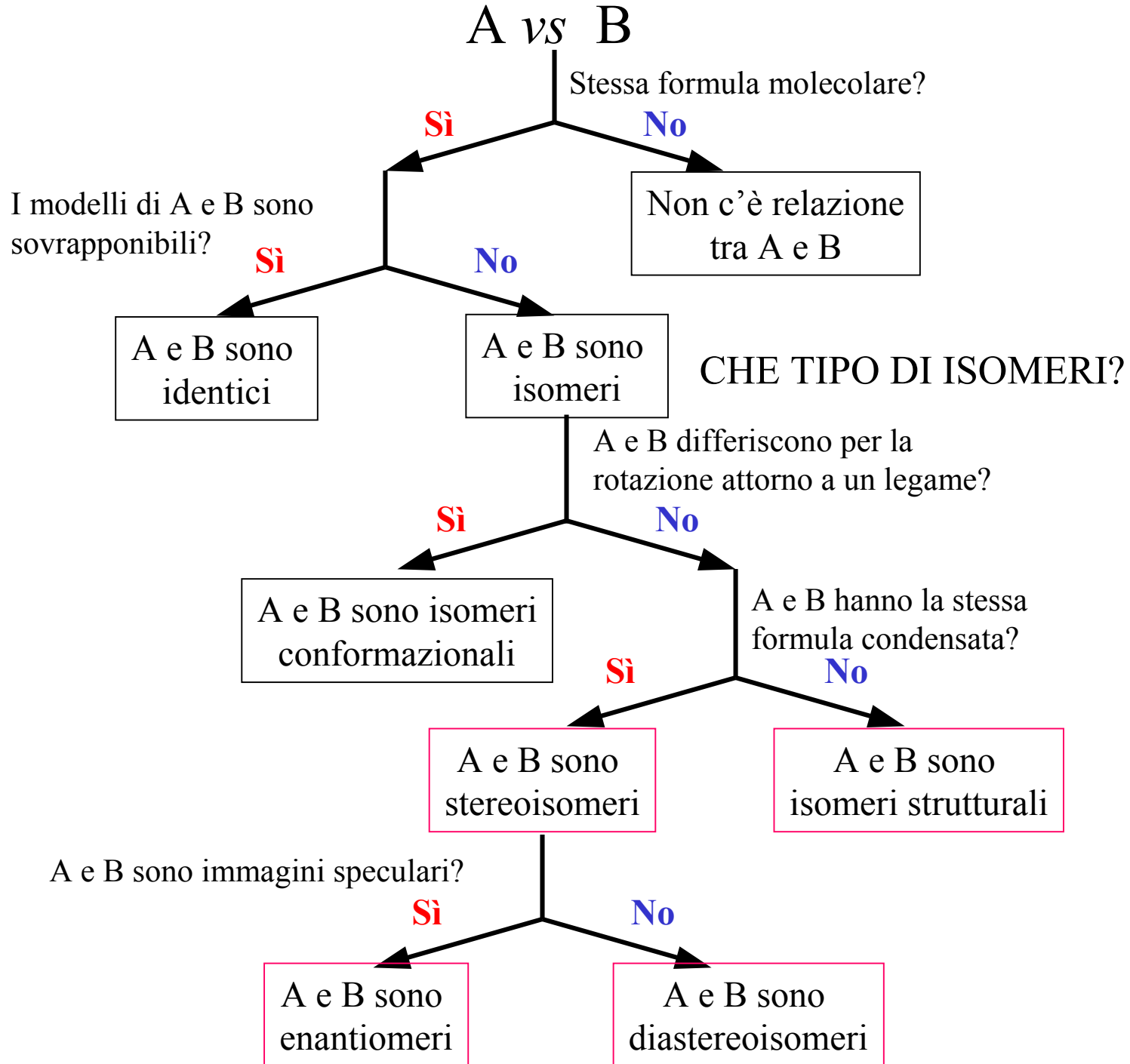


Stereochimica

Molecole nello spazio

Stereoisomeri: definizioni

- **Stereoisomeri**: isomeri che hanno la medesima connettività tra gli atomi ma differente orientazione 3D degli atomi nello spazio.
- **Stereoisomeri conformazionali**: si interconvertono per rotazione attorno a un legame.
- **Stereoisomeri configurazionali**: non possono interconvertirsi senza rompere legami:
 - **Enantiomeri**: stereoisomeri che sono immagini speculari *non* sovrapponibili.
 - **Diastereomeri**: stereoisomeri che non sono immagini speculari.



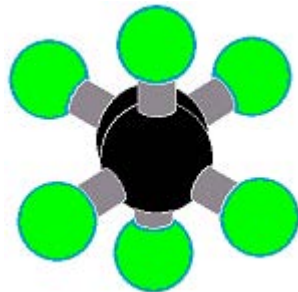
Isomeri conformazionali

Sono strutture che risultano dalla libera rotazione attorno a un legame singolo.

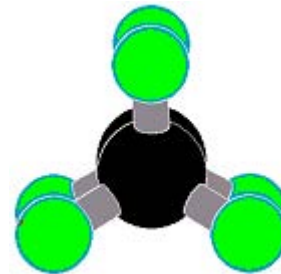
- Possono differire in energia.
- Prevalde il conformero a energia più bassa.

Le molecole ruotano costantemente attraverso tutte le conformazioni possibili.

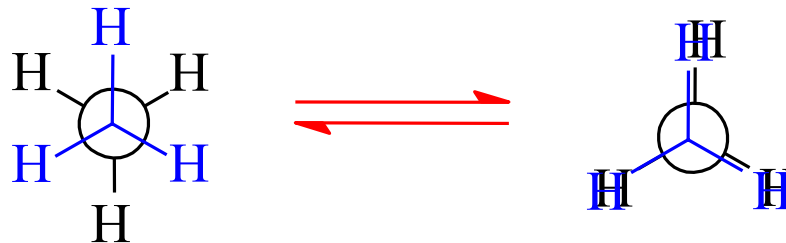
Conformazioni limite dell'etano



staggered
sfalsata

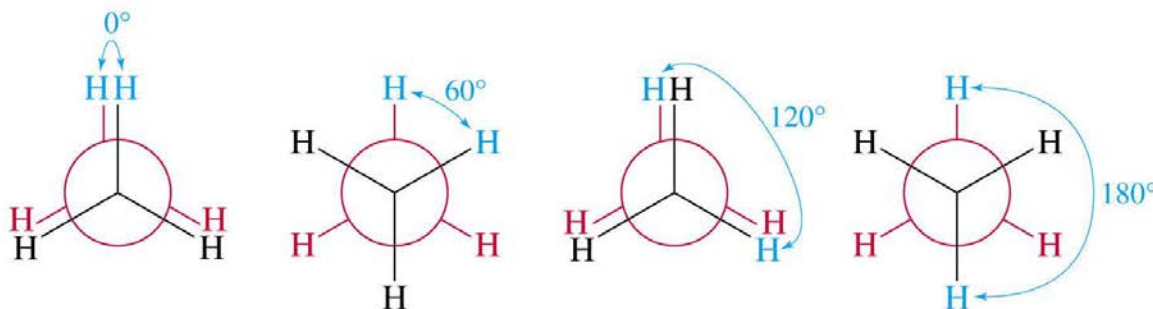
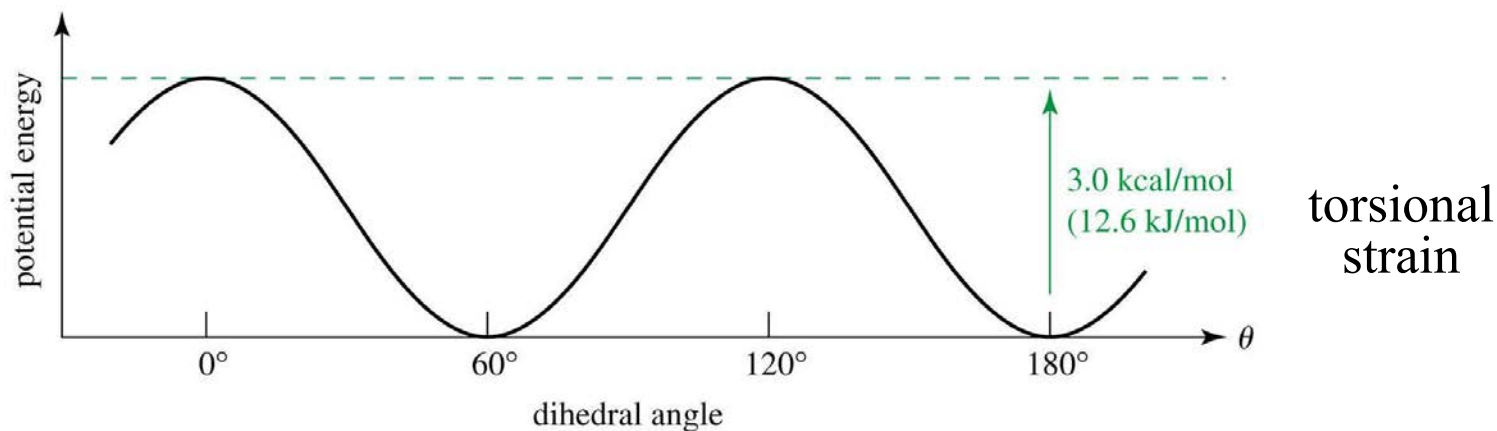


eclissata



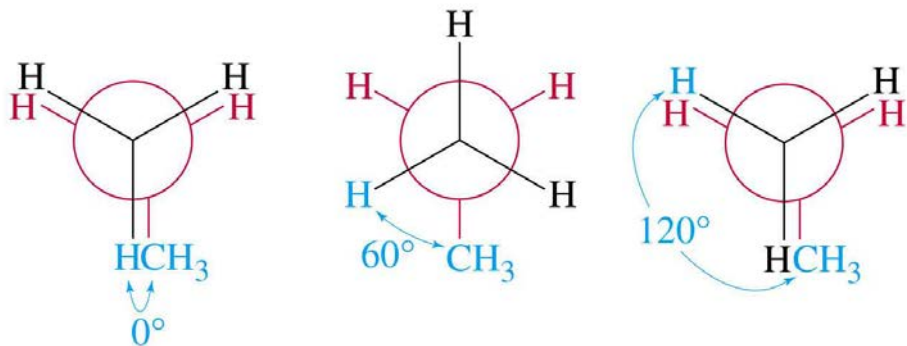
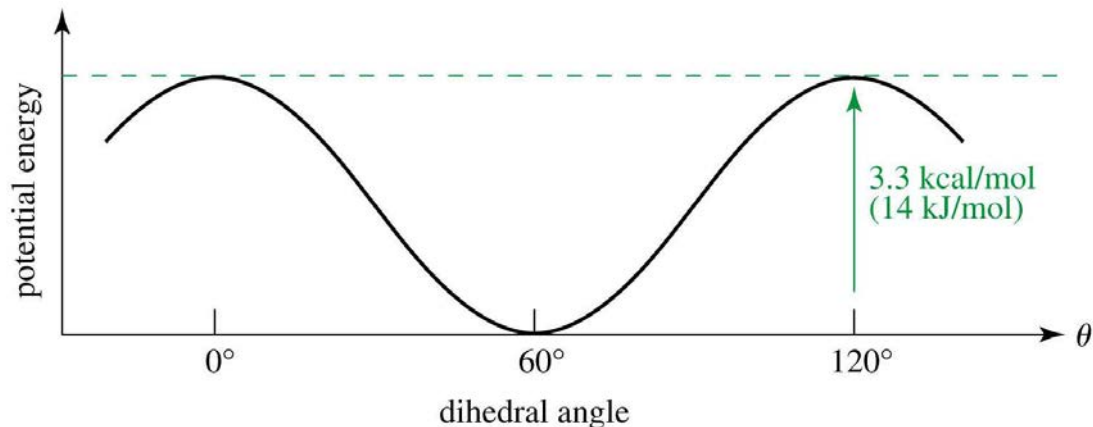
Proiezioni di Newman

Etano



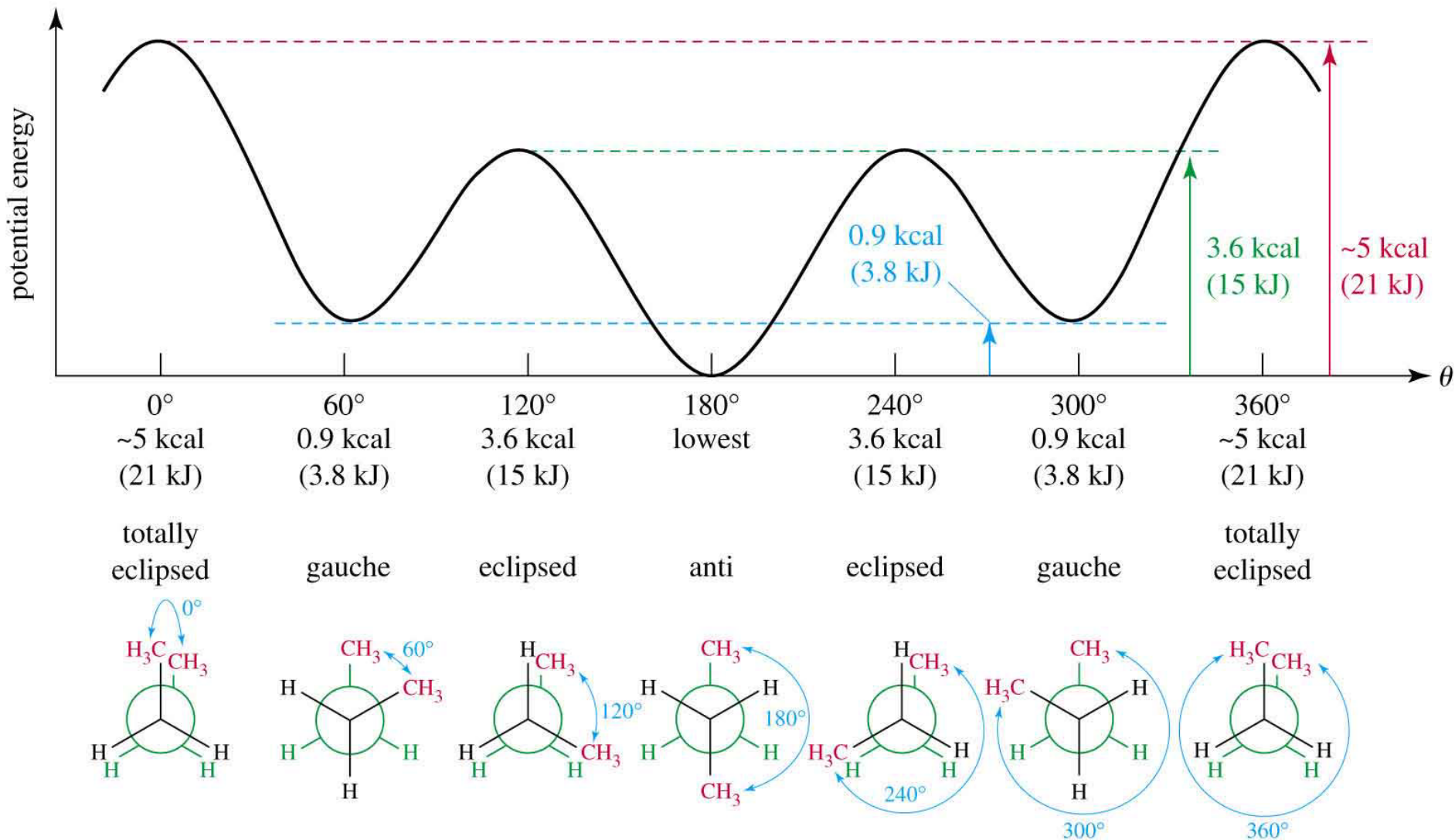
Torsional strain: la forza che si oppone alla rotazione di una parte della molecola per portarla in eclissamento. L'eccesso di energia presente nella conformazione eclissata.

Propano $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

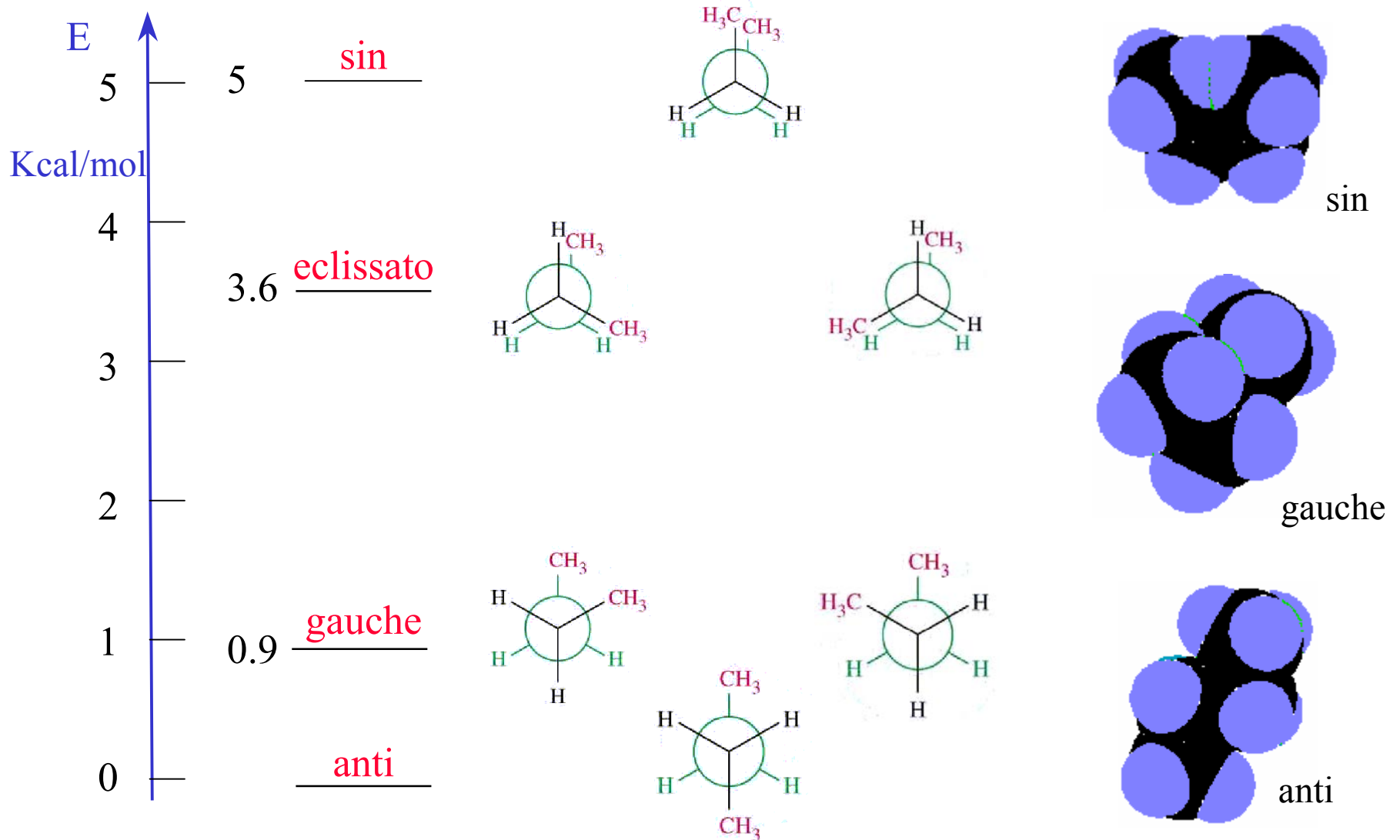


Strain torsionale: 3.3 kcal/mole per il maggior ingombro del metile (rispetto all'idrogeno nell'etano)

Butano $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_3$



Energie relative

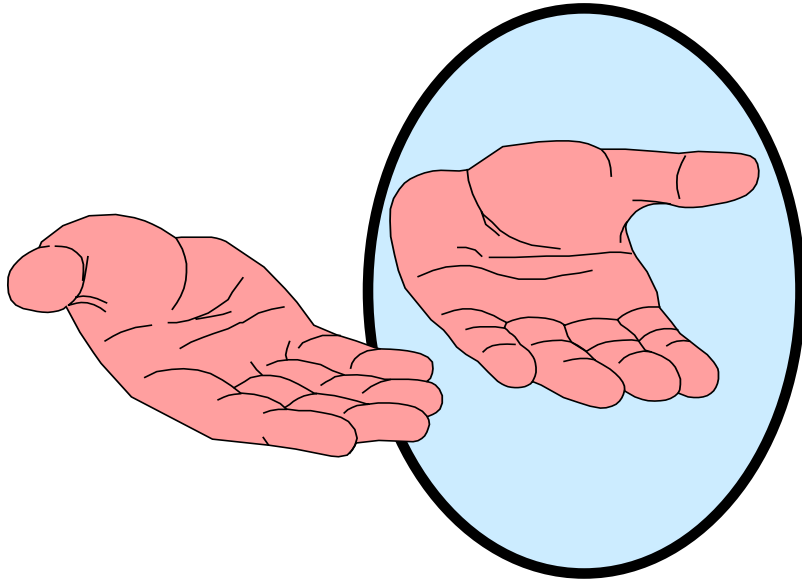


Stereoisomeria Configurazionale

Chiralità

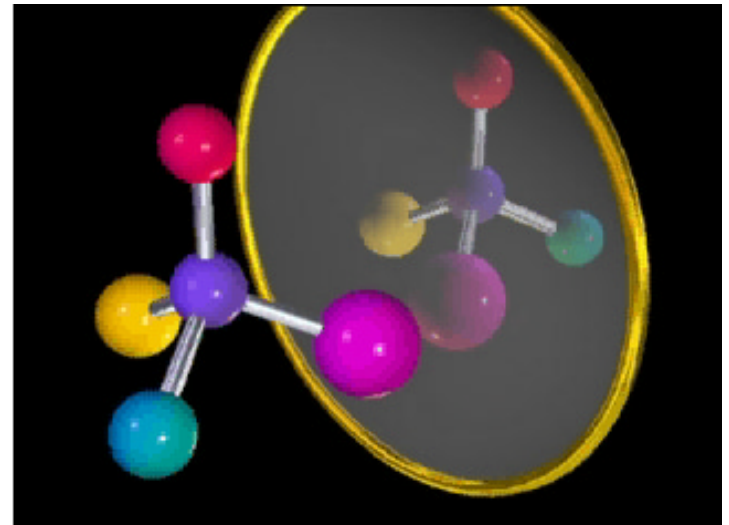
- Oggetti che *non* sono sovrapponibili alla loro immagine speculare sono detti **chirali**.
- Oggetti che sono sovrapponibili alla loro immagine speculare sono detti **achirali**.
- Un oggetto achirale ha almeno un elemento di simmetria.

Chiralità



La mano destra non è sovrapponibile alla mano sinistra, che è la sua immagine speculare

La molecola non è sovrapponibile alla sua immagine speculare: è chirale



Piano di simmetria

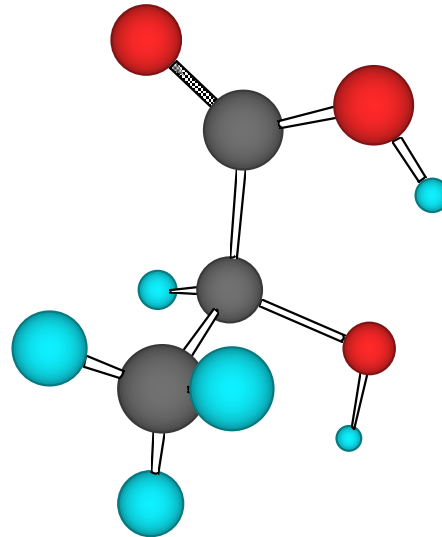
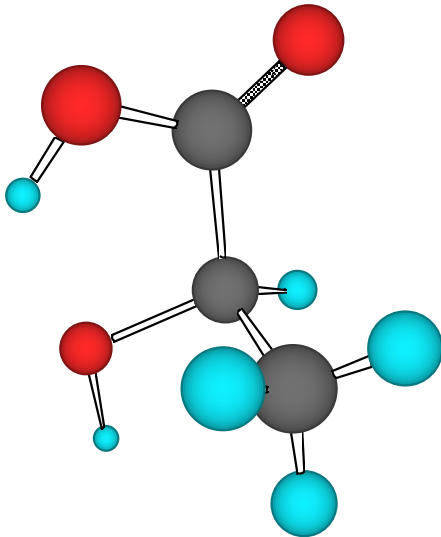
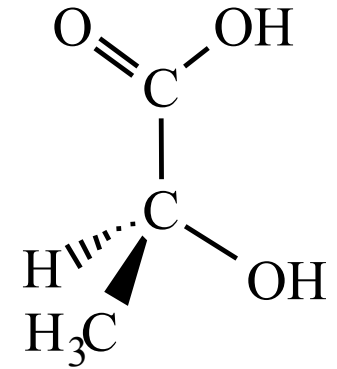
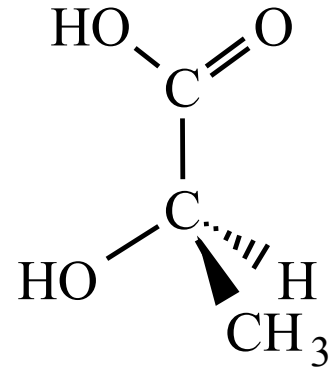


Piano di
simmetria

Acido propanoico
(achirale)

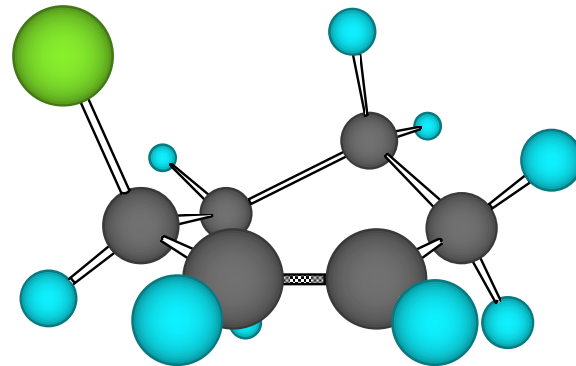
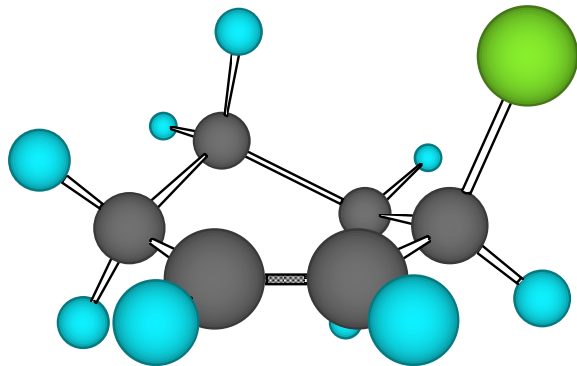
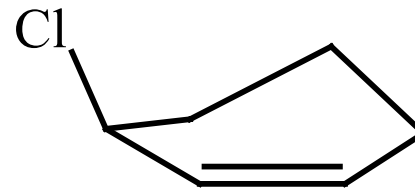
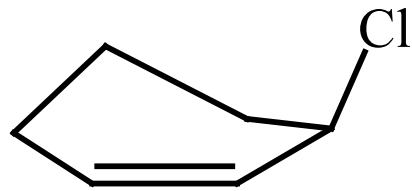
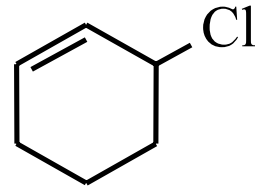
Enantiomeri

- Acido lattico



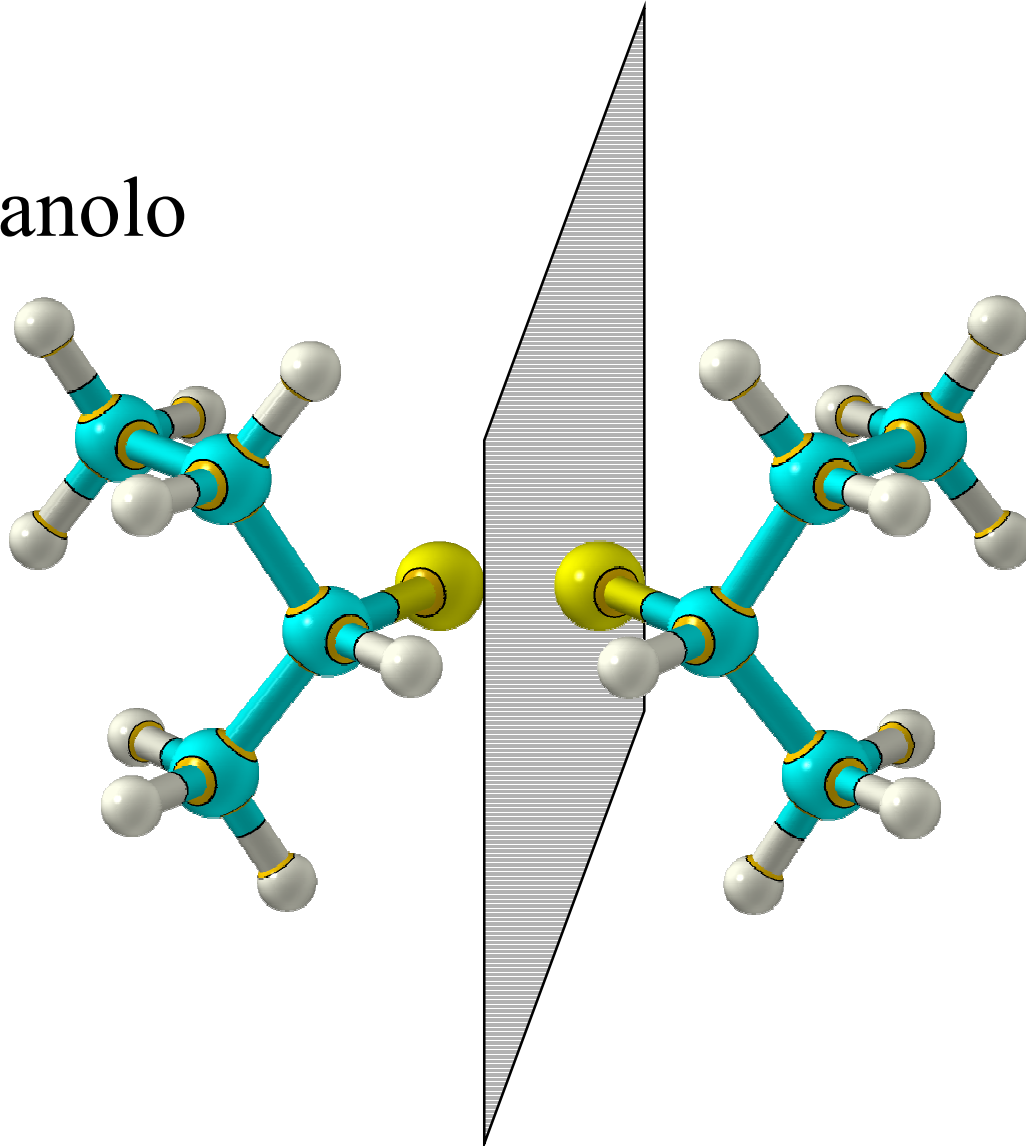
Enantiomeri

- 3-clorocicloesene



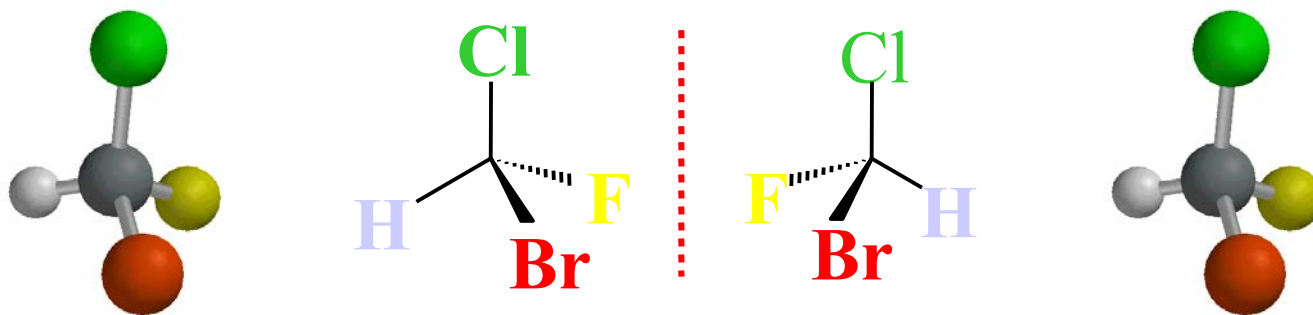
Enantiomeri

- 2-butanolo



Carbonio stereogenico o stereocentro

- Un carbonio **stereogenico** è *tetraedrico* (sp^3) ed ha quattro sostituenti diversi:



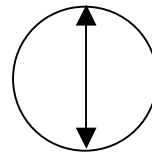
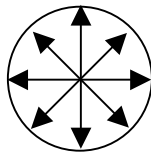
- Una molecola chirale ha uno stereocentro, è *dissimmetrica*.
- Esiste in due forme, immagini speculari non sovrapponibili, che formano una *coppia di enantiomeri* (isomero destro e sinistro).

Attività ottica

- Le proprietà *fisiche* degli enantiomeri sono **identiche** (punto di ebollizione, punto di fusione, densità, indice di rifrazione, etc.) **tranne che** per la direzione in cui ruotano il piano della **luce piano polarizzata**.
- Gli enantiomeri sono **isomeri ottici**.

Tipi di luce

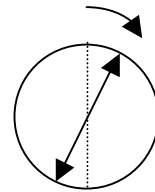
- **Luce ordinaria** consiste di onde che vibrano in tutti i piani perpendicolari alla direzione di propagazione.
- **Luce piano polarizzata** consiste di onde che vibrano in un solo piano.



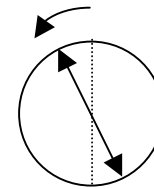
piano-
polarizzata

Polarimetro

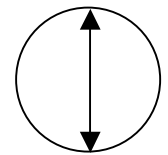
- È lo strumento che misura il grado di rotazione del piano della luce piano polarizzata.



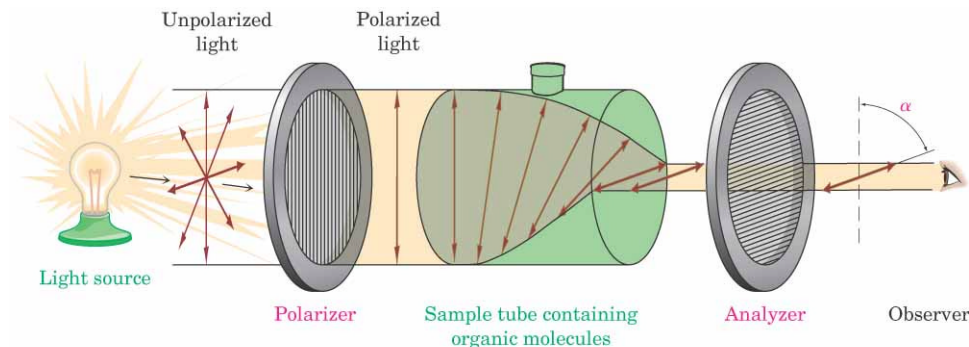
destrorotatorio
(+)
otticamente
attivo



levorotatorio
(-)
otticamente
attivo



otticamente
inattivo



Attività ottica

- **Composto otticamente inattivo:**
 - a. molecola achirale
 - b. miscela racema, (\pm), miscela 50/50 dei due enantiomeri
- **Composto otticamente puro:** 100% di un enantiomero
- **Purezza ottica** (*eccesso enantiomerico, e.e.*)
= per cento di un enantiomero – per cento dell'altro

es. 80% di un enantiomero e 20% dell'altro
= 60% *e.e.* o purezza ottica

Attività ottica

- Rotazione specifica $[\alpha]_D^T$

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha}{cl}$$

Diagram illustrating the components of the specific rotation equation:

- temperatura (temperature) points to the superscript T .
- rotazione osservata ($^\circ$) (observed rotation) points to the numerator α .
- cammino ottico (dm) (optical path length) points to the denominator l .
- concentrazione (g/mL soluzione) (concentration) points to the denominator c .
- riga D del sodio (sodium D line) points to the subscript D .

es. (+)-2-butanolo $[\alpha]_D^{27} = +13.5^\circ$
(-)-2-butanolo $[\alpha]_D^{27} = -13.5^\circ$

La rotazione specifica calcolata in questo modo è una proprietà fisica caratteristica di ogni composto otticamente attivo.

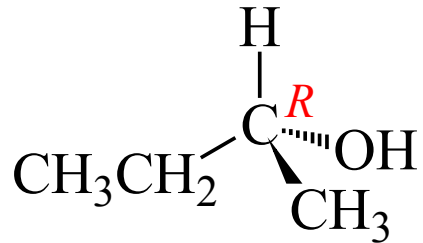
Rotazioni specifiche di composti bioattivi

| COMPOSTO | $[\alpha]_D^T$ |
|----------------------|----------------|
| colesterolo | - 31.5 |
| cocaina | - 16 |
| morfina | - 132 |
| codeina | - 136 |
| eroina | - 107 |
| epinefrina | - 5.0 |
| progesterone | + 172 |
| testosterone | + 109 |
| saccarosio | + 66.5 |
| β -D-glucosio | + 18.7 |
| α -D-glucosio | + 112 |

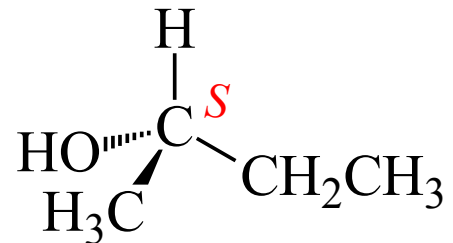
Configurazioni *R* e *S*

- *R* e *S* sono due descrittori che definiscono la configurazione di uno stereocentro attraverso un set di regole.

2-butanolo



(-)



(+)

- Tale assegnazione non dice quale enantiomero è destrogiro e quale levogiro.
- Non c'è relazione tra la configurazione assoluta di una molecola e il segno della sua rotazione ottica.

Convenzione *R,S*

- Regole di Priorità (Cahn, Ingold, Prelog)
 - Ad ogni *atomo* legato direttamente allo stereocentro viene assegnata una priorità, sulla base del **numero atomico**. Più alto è il numero atomico, più alta la priorità.

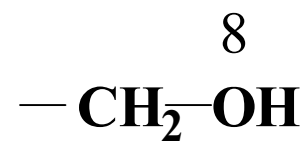
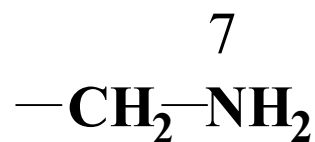
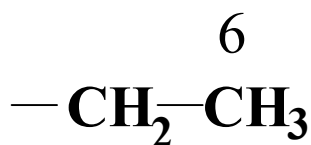
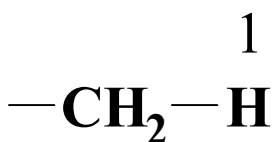
| | | | | | | | |
|----|------------------|------------------|-----|-----|-----|-----|----|
| 1 | 6 | 7 | 8 | 16 | 17 | 35 | 53 |
| —H | —CH ₃ | —NH ₂ | —OH | —SH | —Cl | —Br | —I |

Priorità crescente



Convenzione *R,S*

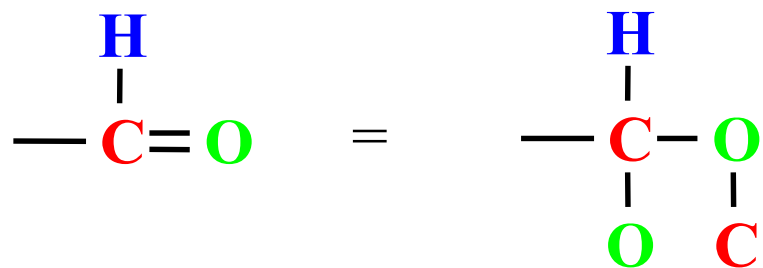
- Se non si può assegnare una priorità sulla base del numero atomico dell'atomo legato allo stereocentro, si va al set di atomi successivi.
- La priorità viene assegnata alla prima differenza.



Priorità crescente

Convenzione *R,S*

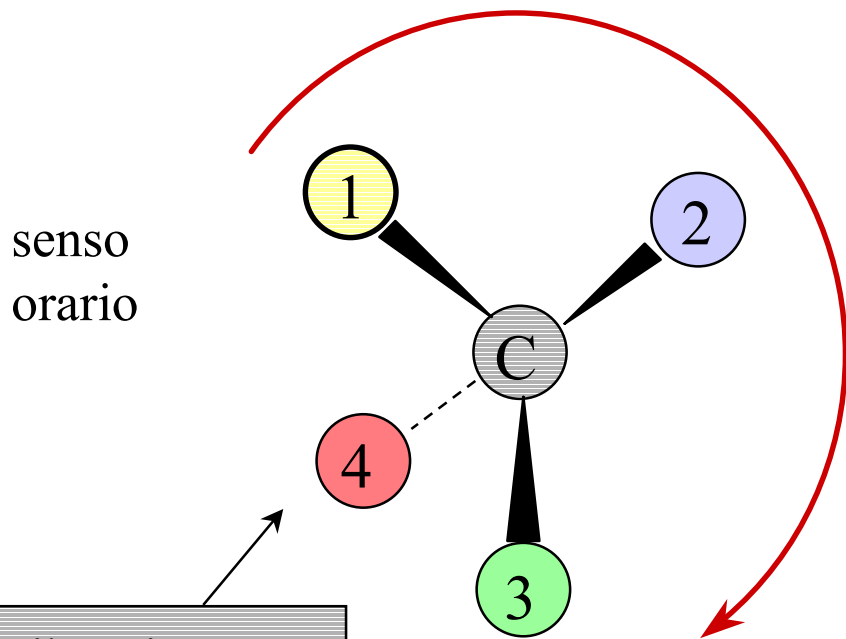
- Gli atomi che possiedono doppi o tripli legami sono considerati legati ad un numero equivalente di atomi simili con legami singoli.



Convenzione *R,S*

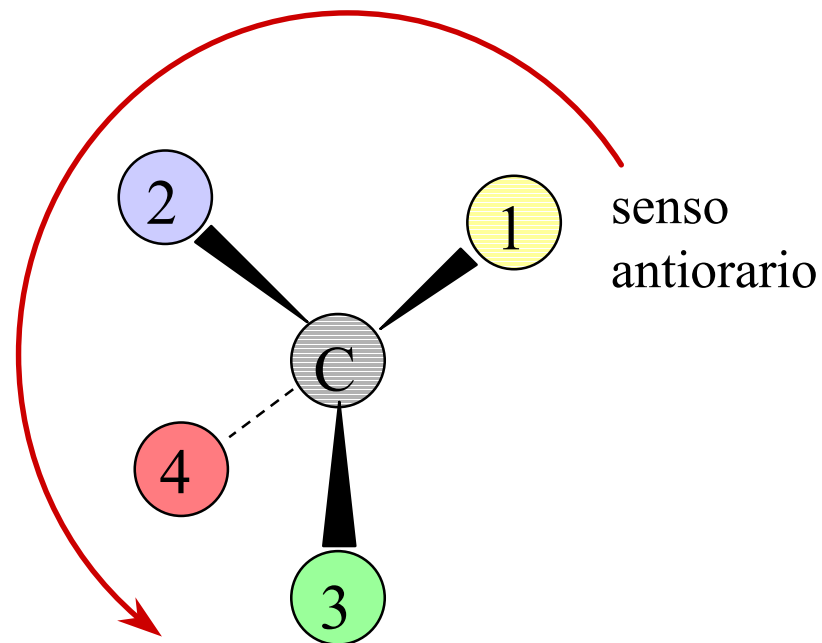
- Assegnare la priorità ai quattro sostituenti secondo le Regole di Priorità.
- Orientare la molecola in modo che il gruppo a priorità più bassa sia lontano dall'osservatore.
- Determinare la direzione di precessione degli altri tre gruppi cominciando da quello con la massima priorità:
 - senso orario = **R** (rectus)
 - senso antiorario = **S** (sinister)

Convenzione *R,S*



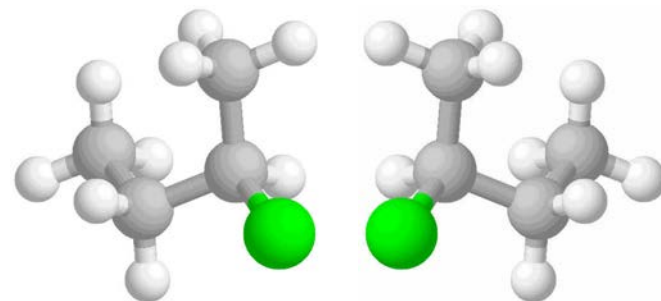
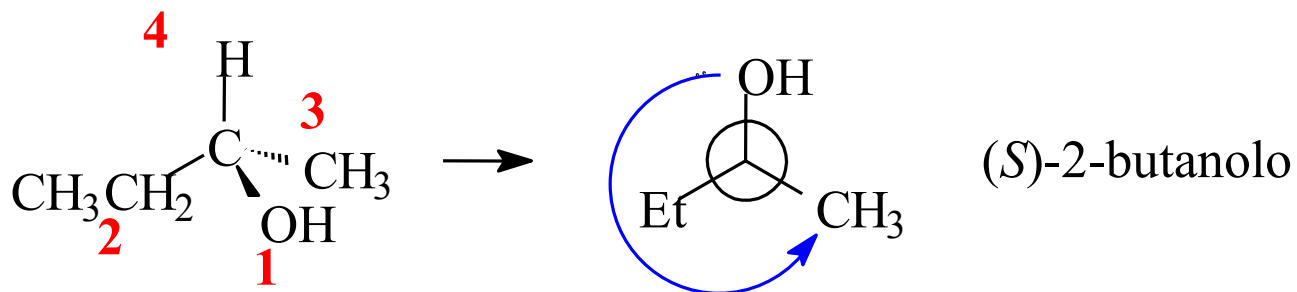
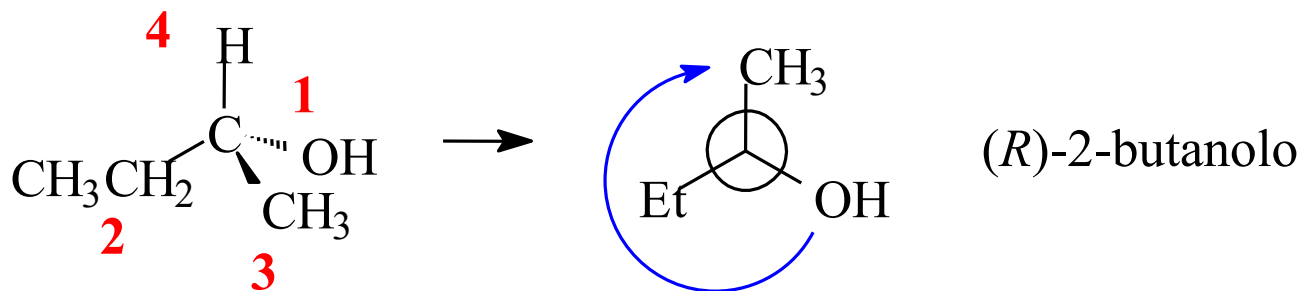
il sostituito
a minor
priorità
viene posto
dietro

R
(*rectus*)

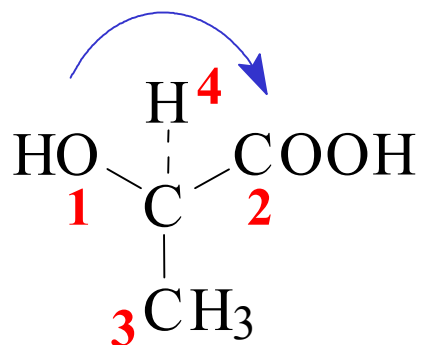
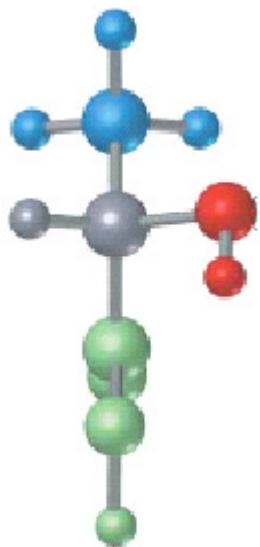


S
(*sinister*)

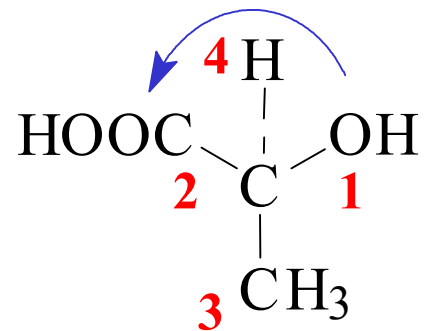
Convenzione *R,S*



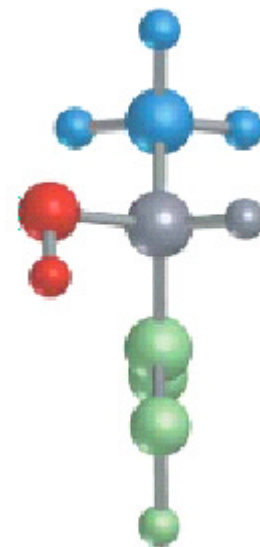
Convenzione *R,S*



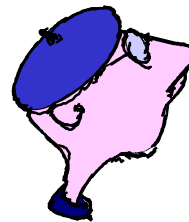
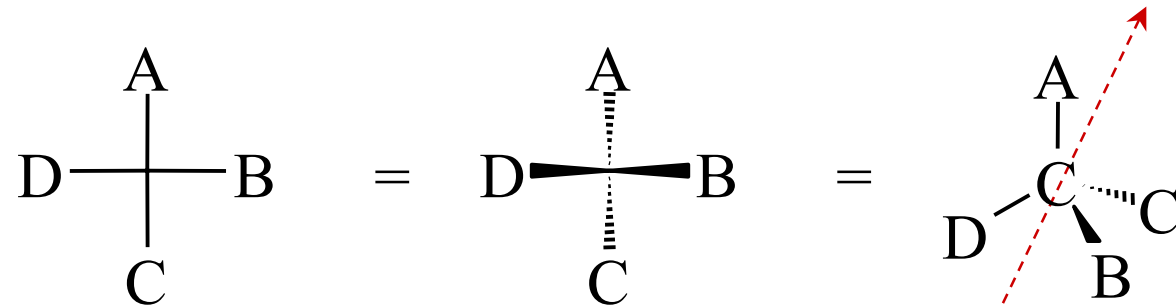
acido (*R*)-(-)-lattico



acido (*S*)-(+)-lattico

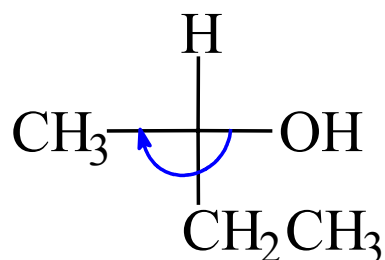


Proiezioni di Fischer



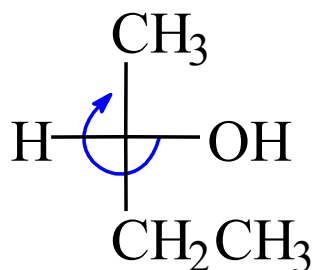
Proiezioni di Fischer

- Determinare *R* e *S* nelle proiezioni di Fischer



(R)-2-butano

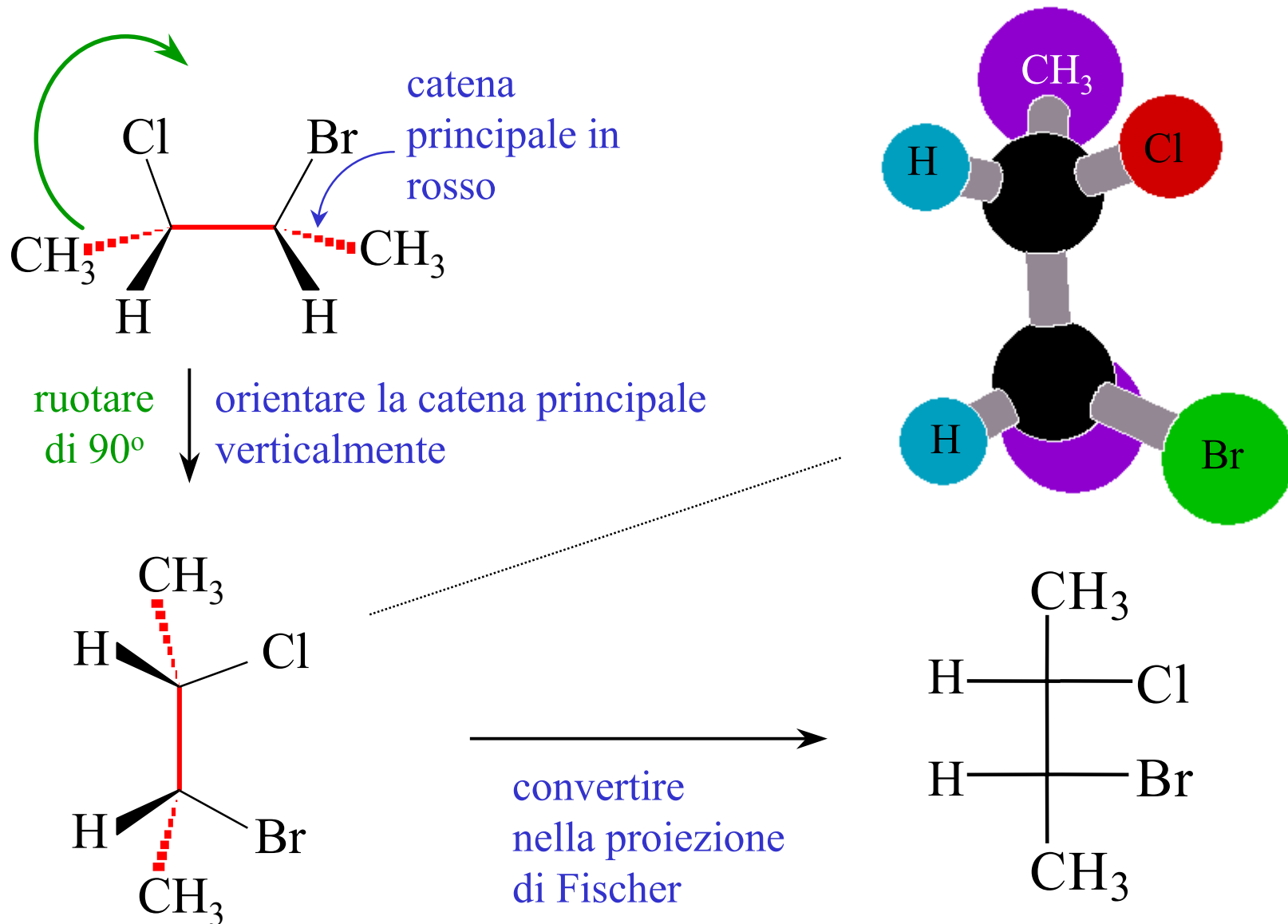
- quando il gruppo a priorità minore è sulla *verticale* (legame dietro): leggere normalmente



(S)-2-butano

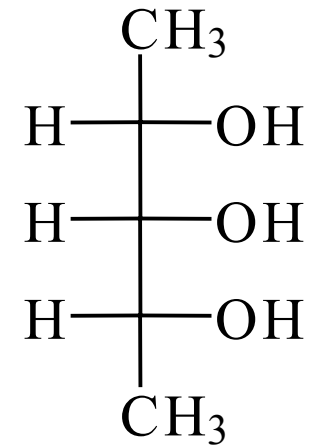
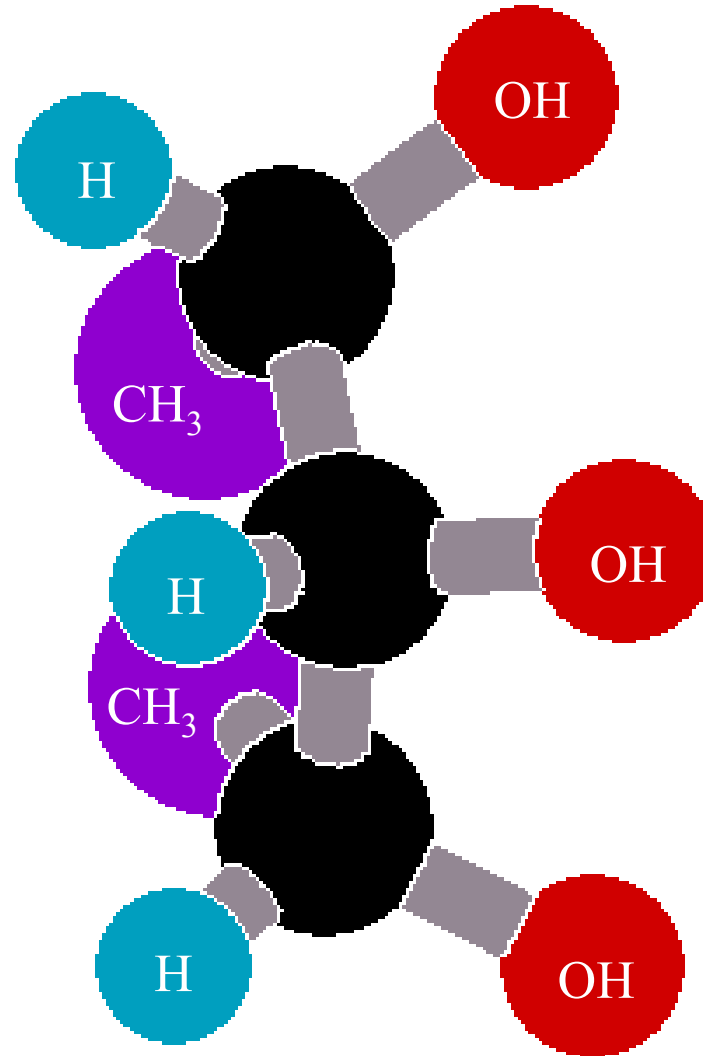
- quando il gruppo a priorità minore è *orizzontale* (legame davanti): leggere all'indietro (o leggere normalmente e invertire *R* con *S*)

Proiezioni di Fischer



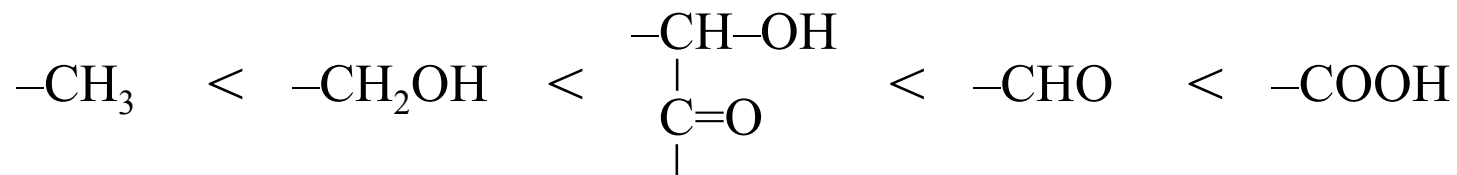
Proiezione di Fischer

orientazione
della
catena principale
e dei sostituenti
nella proiezione
di Fischer



Regole di Fischer

- La catena carboniosa sta sulla linea verticale.
- Il carbonio più ossidato sta in alto.



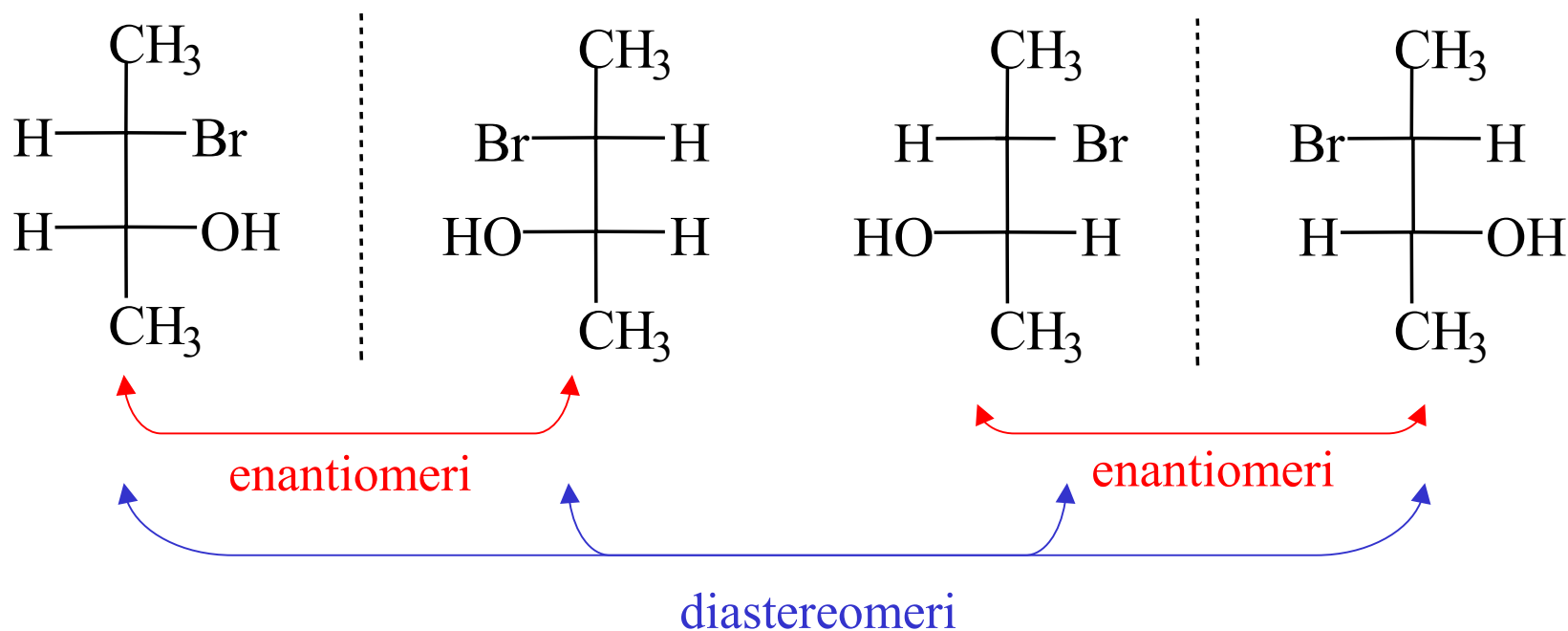
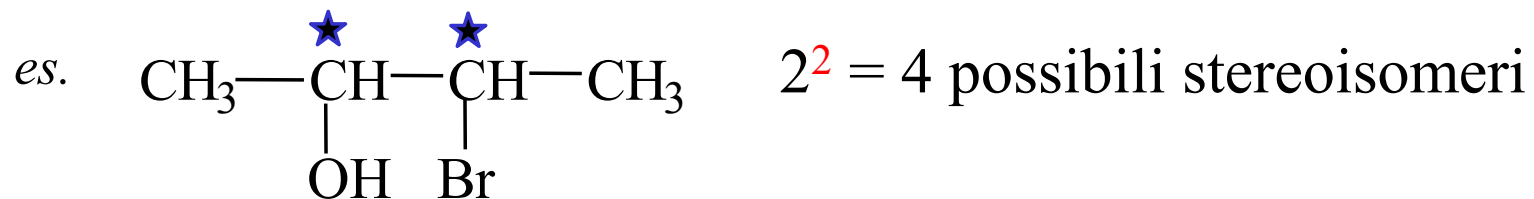
- Una rotazione di 180° nel piano non cambia la molecola.
- Non ruotare di 90° !
- Non ruotare fuori dal piano!

Composti con due o più stereocentri

- Diastereomeri o diastereoisomeri: stereoisomeri che non sono immagini speculari.
- I diastereomeri hanno **differenti proprietà fisiche.**

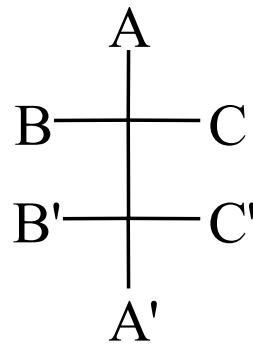
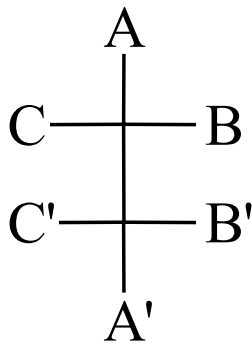
n carboni chirali $\Rightarrow 2^n$ possibili stereoisomeri

Composti con due stereocentri

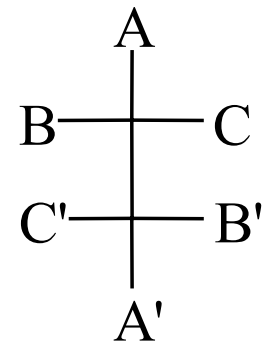
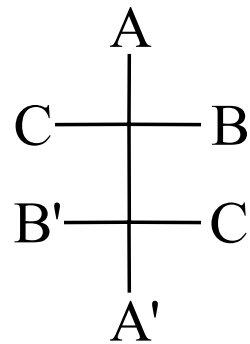


Composti con *due* stereocentri

Diastereomeri: coppie di enantiomeri **eritro** e **treo**



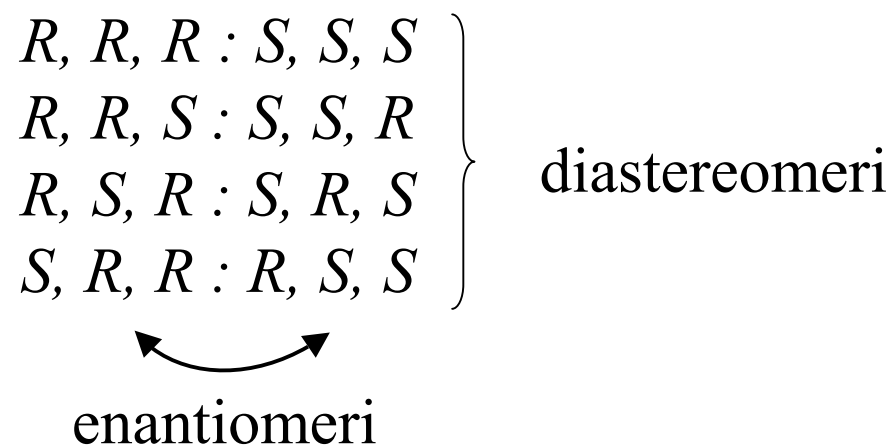
diastereomero eritro



diastereomero treo

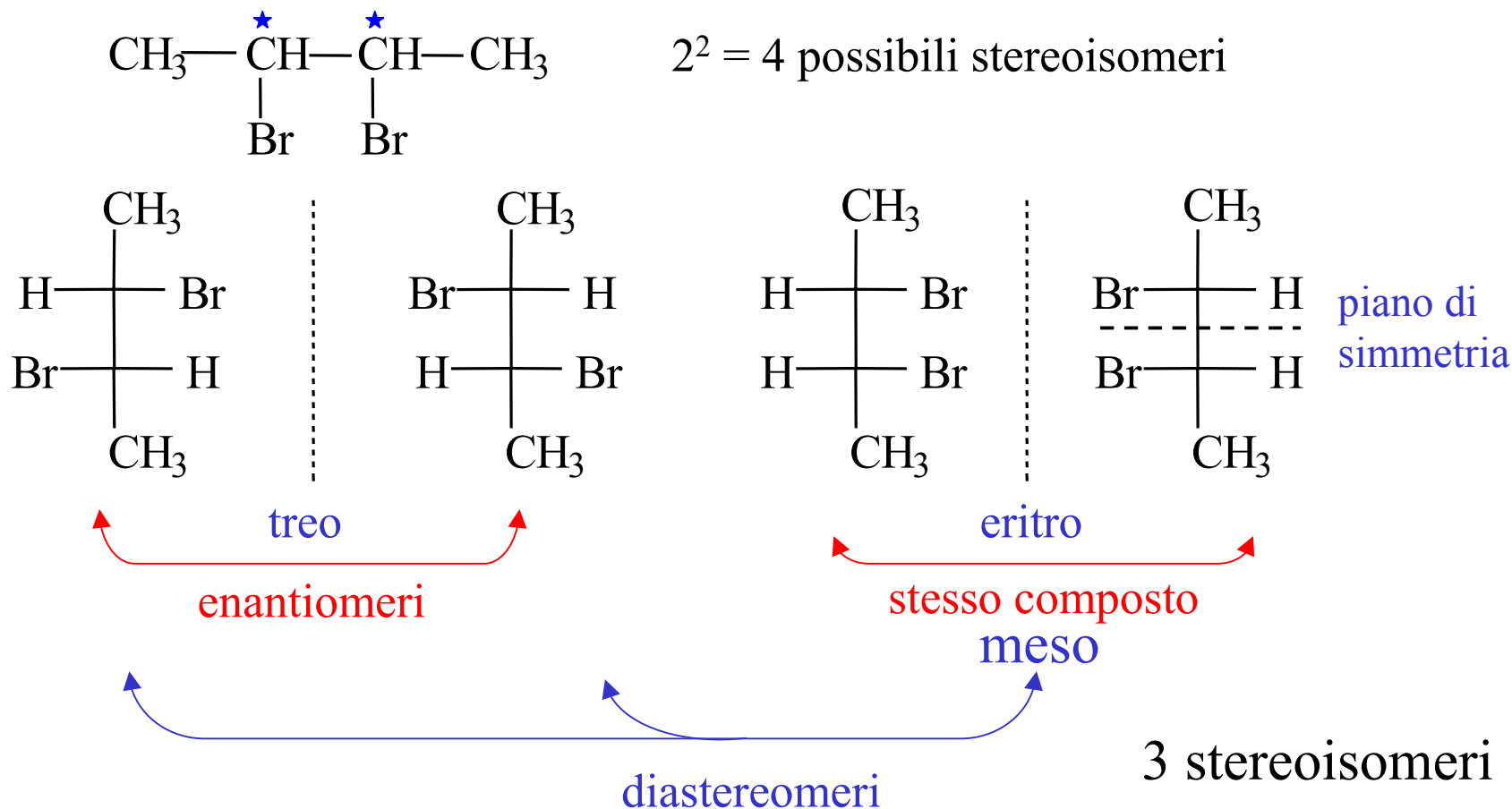
Composti con *più* stereocentri

3 carboni chirali $\Rightarrow 2^3 = 8$ possibili stereoisomeri

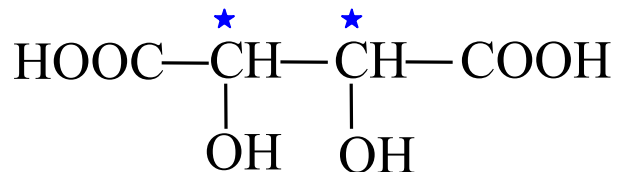


Composti con due o più stereocentri *uguali*: composti **meso**

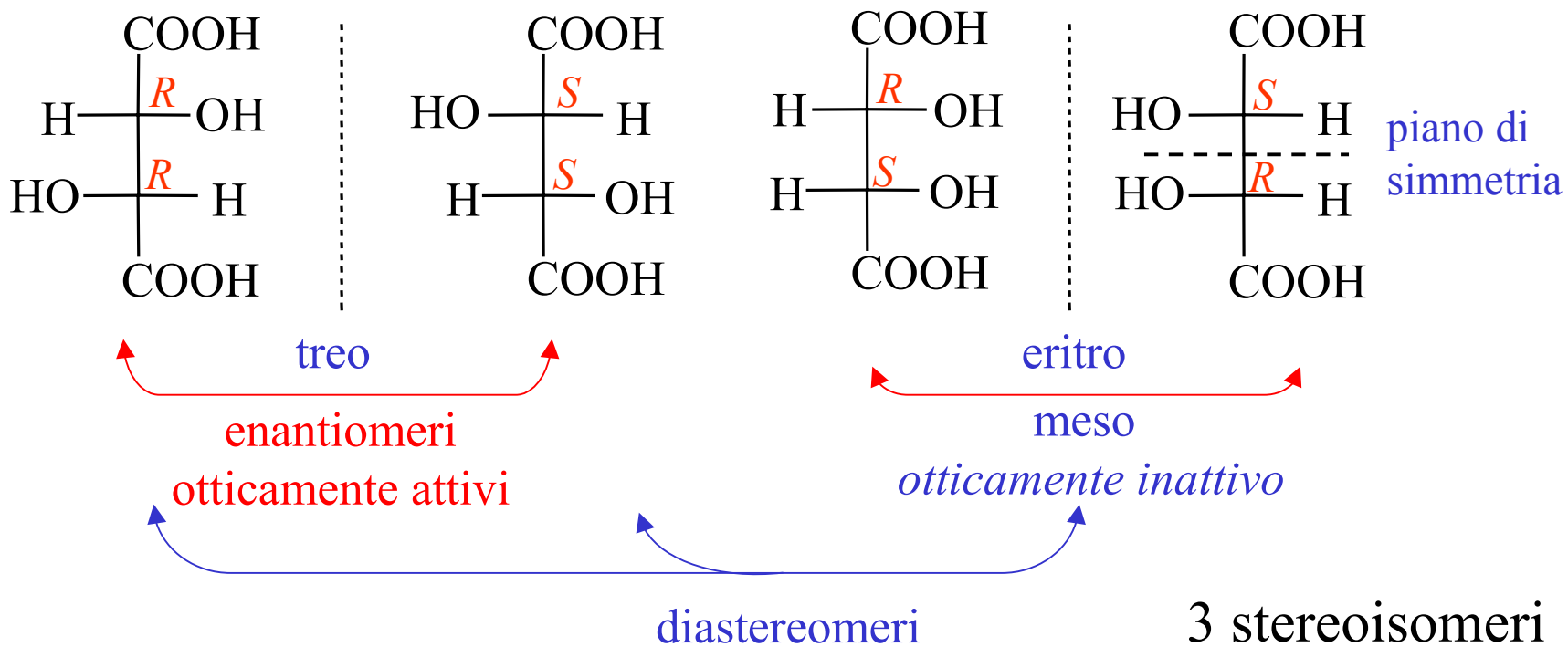
Contengono carboni chirali ma sono *achirali*



Acido tartarico



$2^2 = 4$ possibili stereoisomeri
RR, SS, RS, SR



Acido tartarico

acido (–)-tartarico

$$[\alpha]_D = -12.0$$

pf 168 – 170 °C

solubilità di 1 g

0.75 mL H₂O

1.7 mL metanolo

250 mL etere

insolubile in CHCl₃

d = 1.758 g/mL

acido (+)-tartarico

$$[\alpha]_D = +12.0$$

pf 168 – 170 °C

solubilità di 1 g

0.75 mL H₂O

1.7 mL metanolo

250 mL etere

insolubile in CHCl₃

d = 1.758 g/mL

acido *meso*-tartarico

$$[\alpha]_D = 0$$

pf 140 °C

solubilità di 1 g

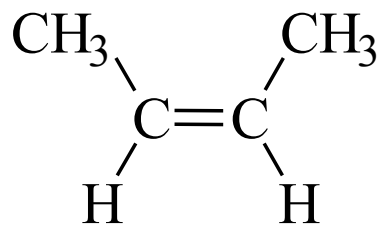
0.94 mL H₂O

insolubile in CHCl₃

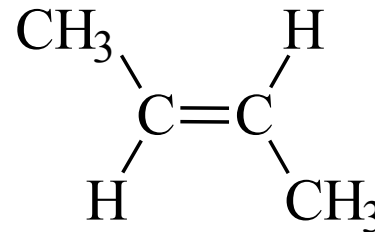
d = 1.666 g/mL

Stereoisomeria geometrica negli alcheni

- Notazione *cis* and *trans* negli alcheni



cis-2-butene

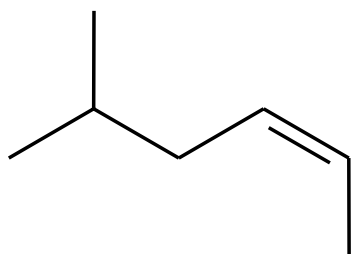


trans-2-butene

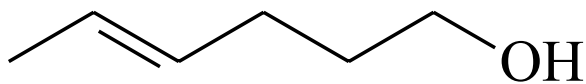
isomeri geometrici
diastereomeri

la rotazione non è possibile

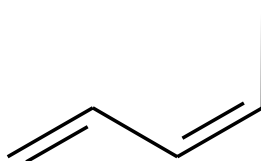
Esempi



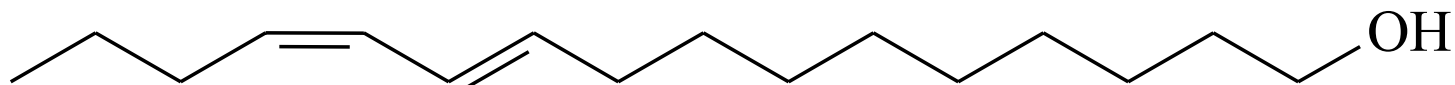
cis



trans



cis

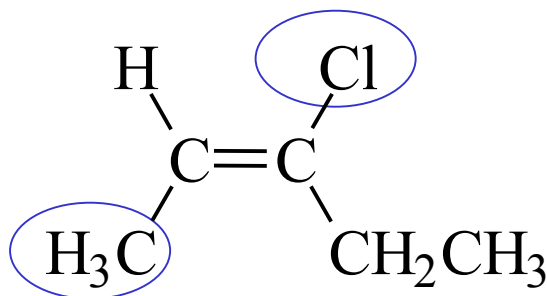
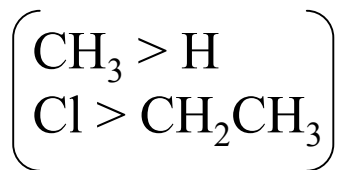


cis

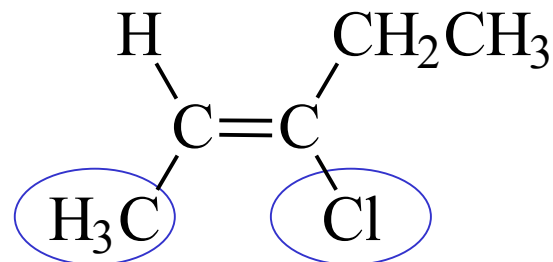
trans

Stereoisomeri geometrici

- Notazione *E-Z* per gli alcheni
 1. Determinare la priorità più alta fra i due gruppi di sostituenti sui carboni olefinici, secondo le regole C.I.P.
 2. Se i gruppi a maggior priorità sono:
 - su lati opposti: **E** (entgegen = opposto)
 - sullo stesso lato: **Z** (zusammen = insieme)



(*E*)-3-cloro-2-pentene

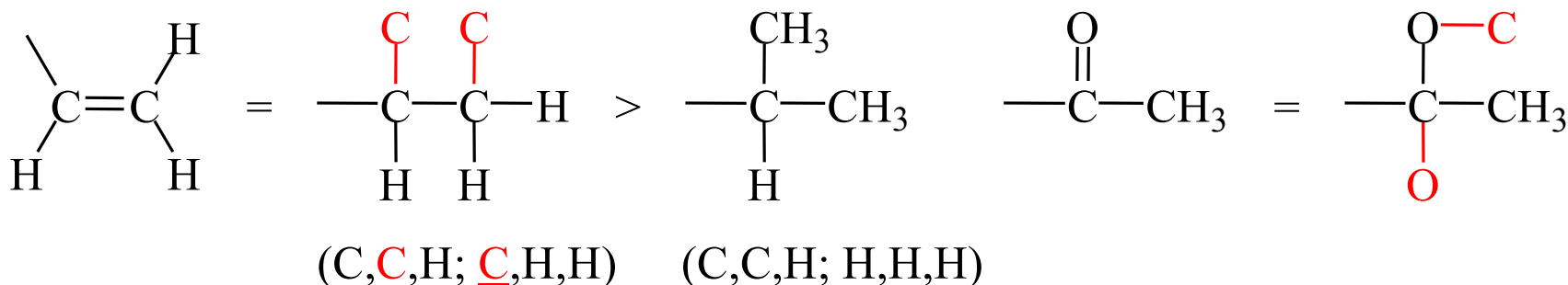
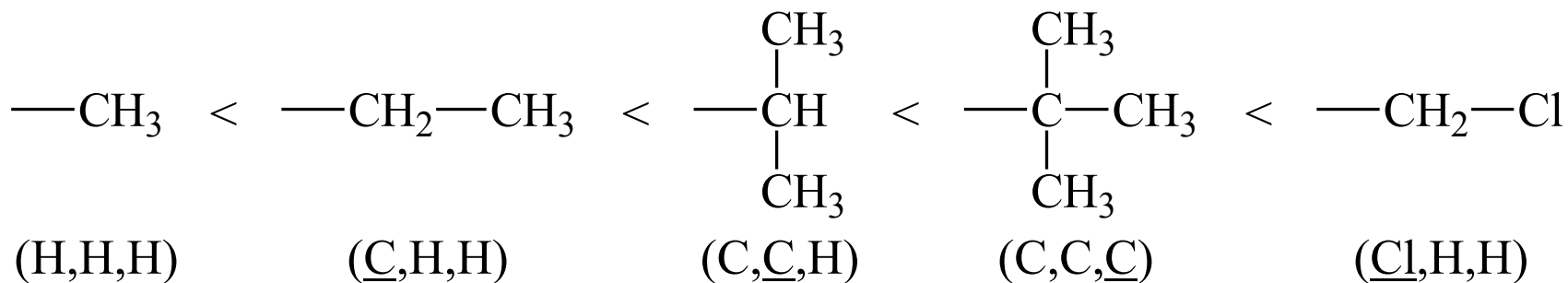


(*Z*)-3-cloro-2-pentene

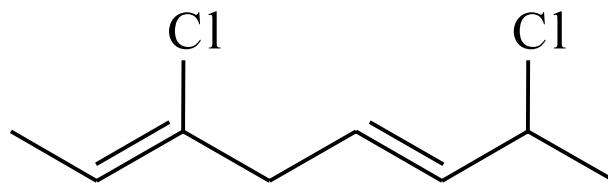
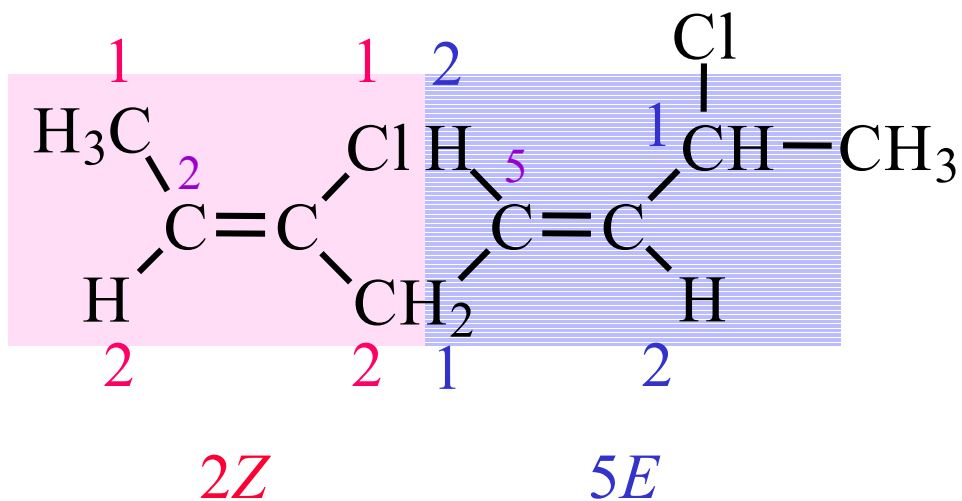
Notazione *E-Z* per gli alcheni

Regole di Priorità:

1. guardare al primo atomo legato al carbonio del doppio legame
2. maggior numero atomico = maggior priorità
3. se gli atomi sono identici, esaminare l'atomo successivo fino alla prima differenza.
4. i legami multipli vanno trattati come 2 o 3 legami singoli



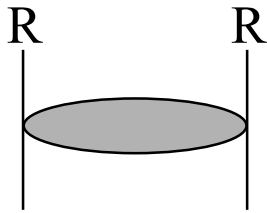
Esempio



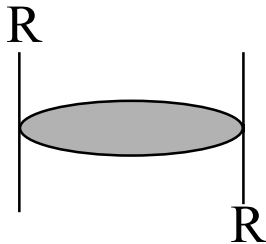
(2*Z*,5*E*)-3,7-dicloro-2,5-ottadiene

Stereoisomeria geometrica negli anelli

Anelli disostituiti

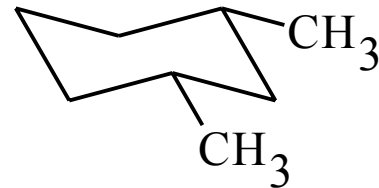
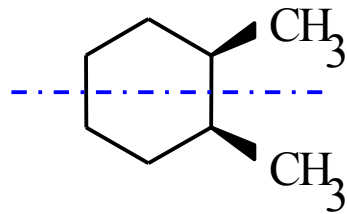


entrambi i sostituenti dalla stessa parte
del piano medio dell'anello: *cis*

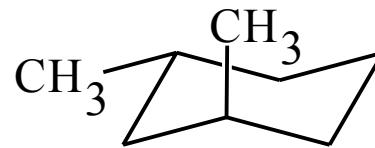
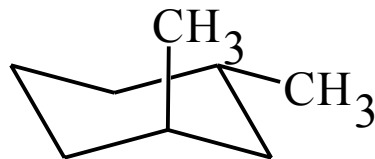
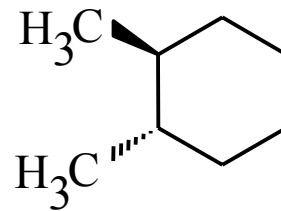
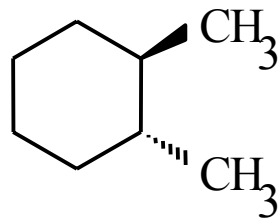


sostituenti da parti opposte del piano
medio dell'anello: *trans*

Esempi



cis



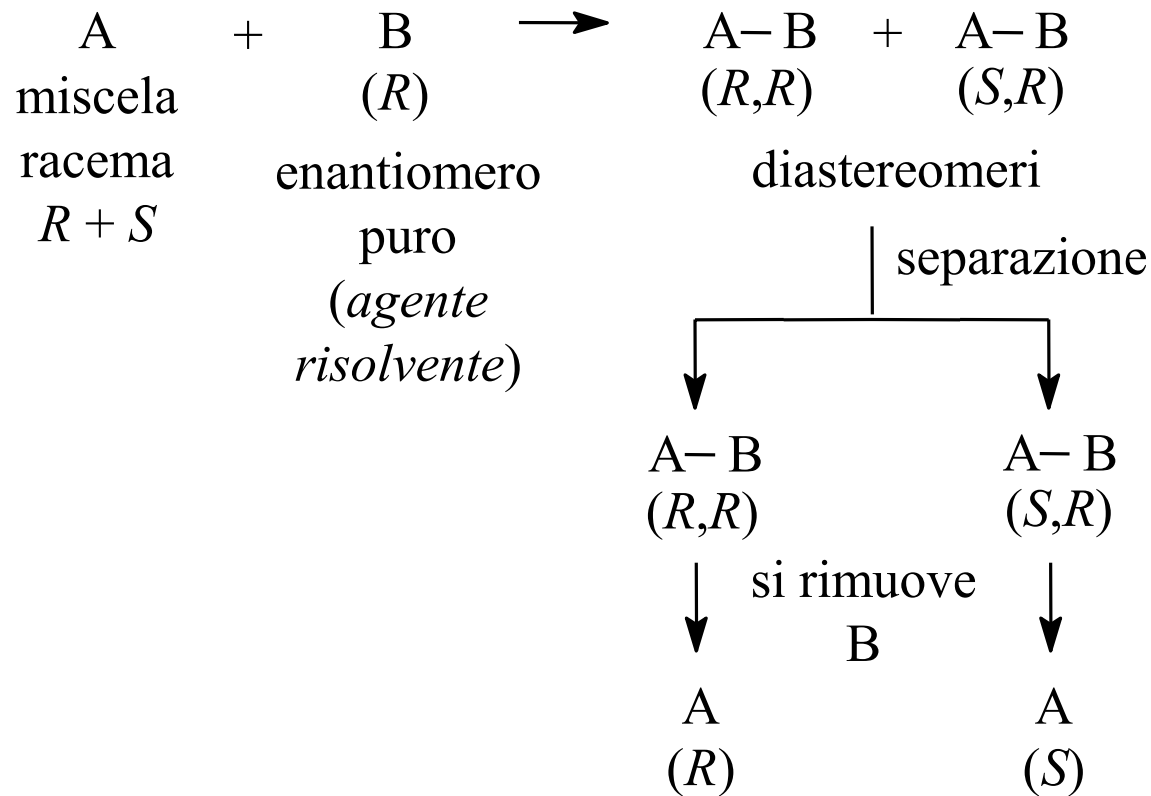
trans

Risoluzione di Enantiomeri

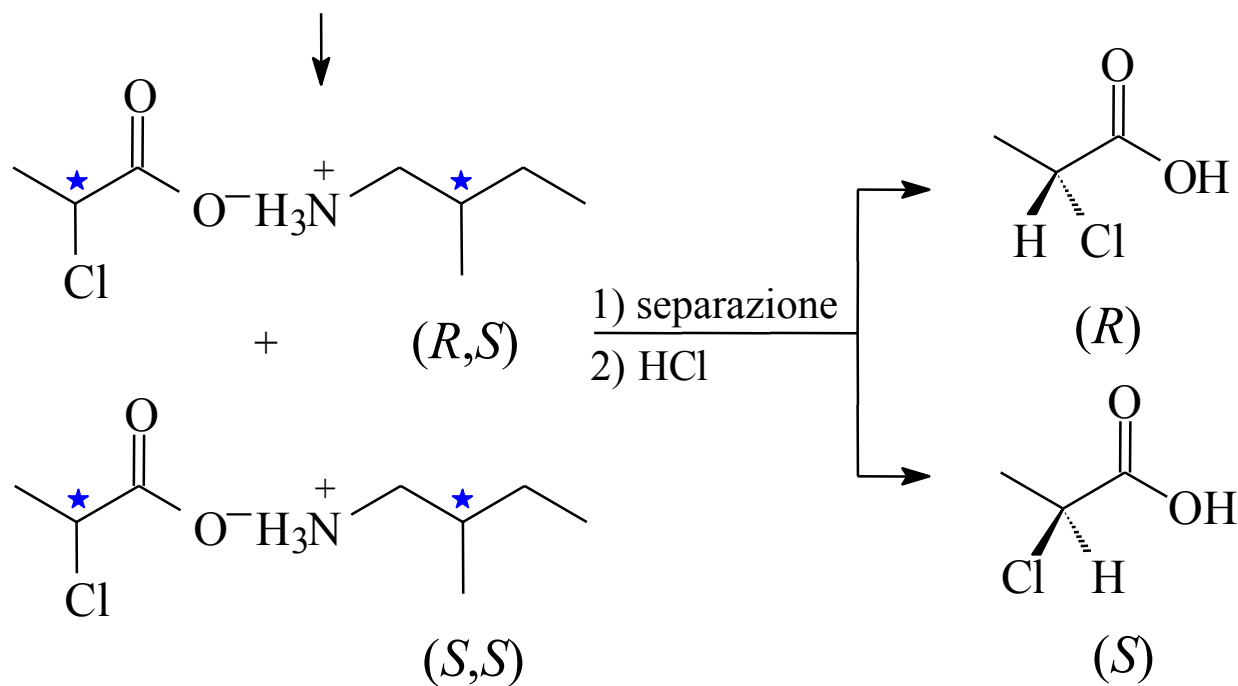
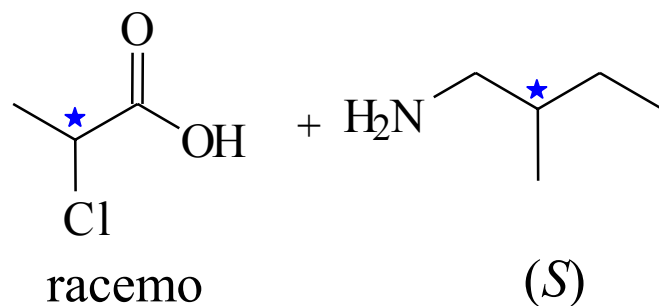
Enantiomeri: identiche proprietà fisiche;
non possono essere separati.

Diastereomeri: differenti proprietà fisiche,
p.f., p.e., solubilità, etc.; possono essere
separati per distillazione, ricristallizzazione,
cromatografia, etc.

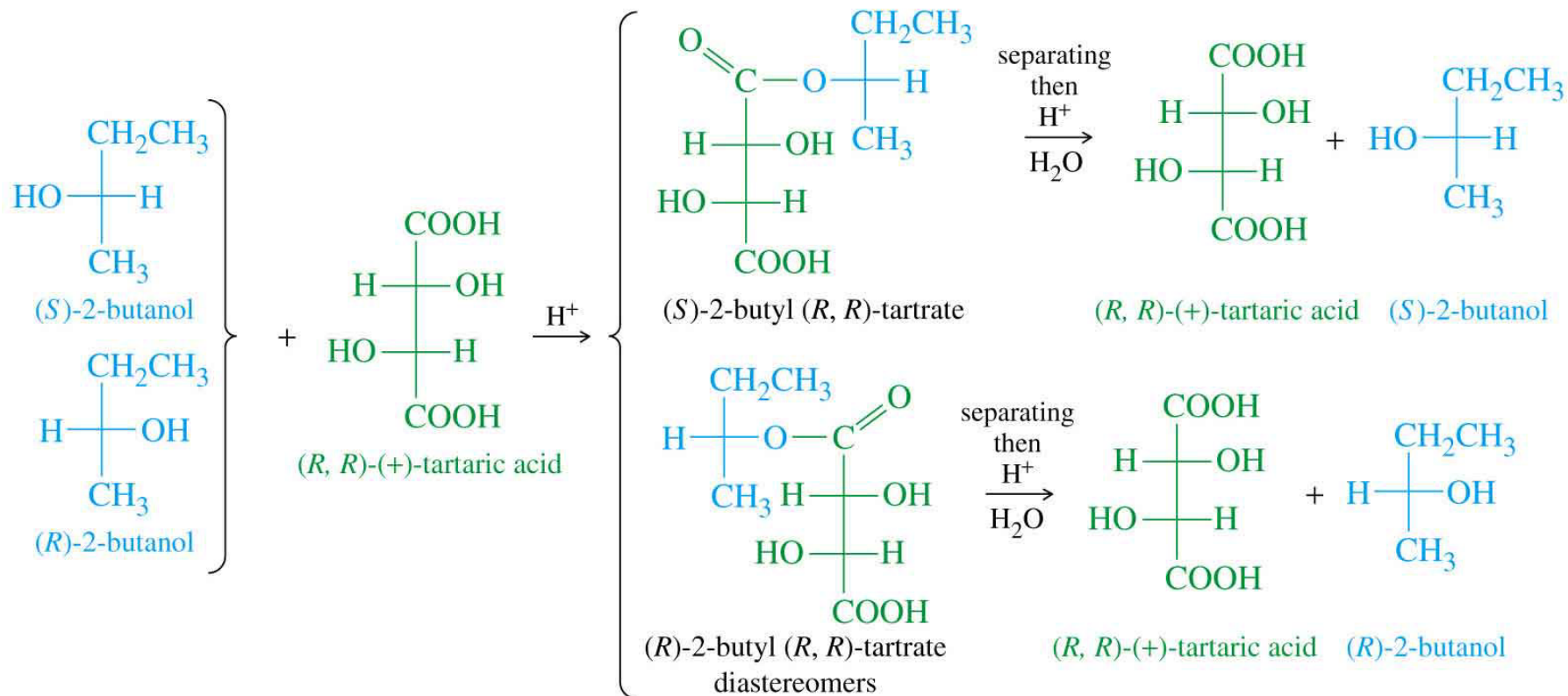
Risoluzione di Enantiomeri



Risoluzione di Enantiomeri



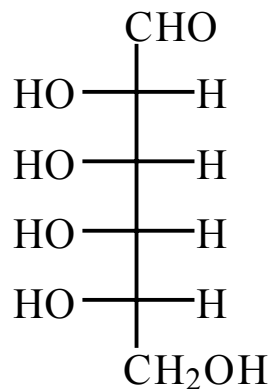
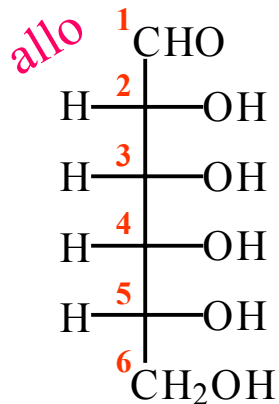
Risoluzione di Enantiomeri



Presenza di molti stereocentri

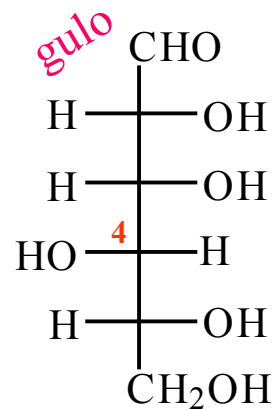
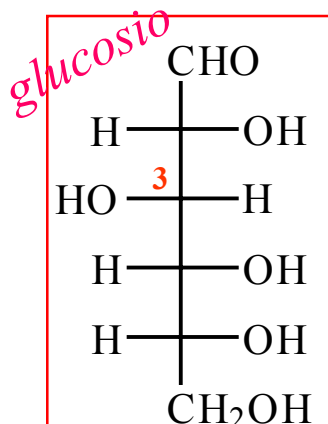
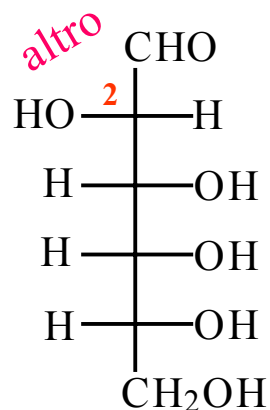
Enantiomeri? Diastereomeri? Meso?

- Assegnare (*R*) o (*S*) a ciascuno stereocentro.
- Gli **enantiomeri** hanno configurazione opposta in **tutti** gli stereocentri corrispondenti.
- I **diastereomeri** hanno qualche stereocentro della stessa configurazione, qualche altro di configurazione opposta.
- I composti **meso** hanno un piano di simmetria interno che riduce il numero di stereoisomeri.
- Il numero *massimo* di stereoisomeri è 2^n , con $n =$ numero di stereocentri.



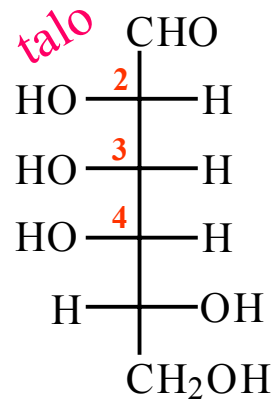
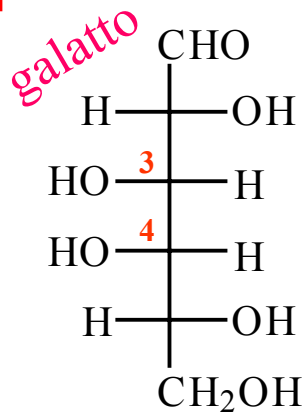
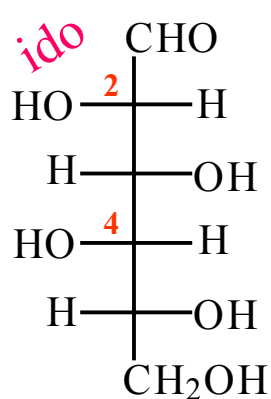
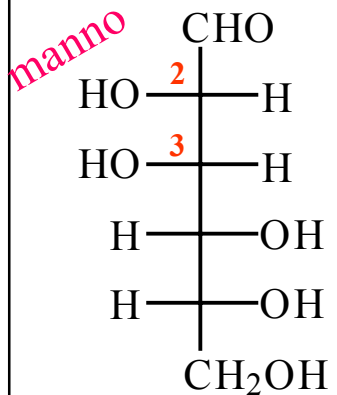
ENANTIOMERI

tutti gli stereocentri
sono stati invertiti



DIASTEREOMERI

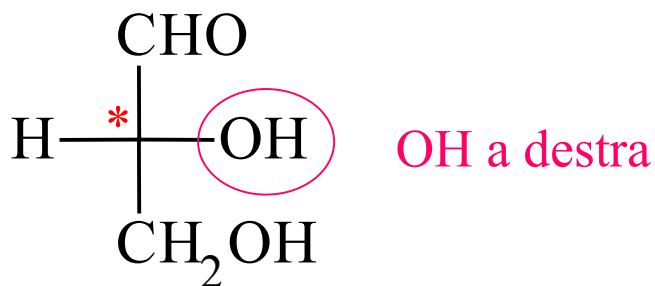
solo alcuni
stereocentri
sono stati invertiti



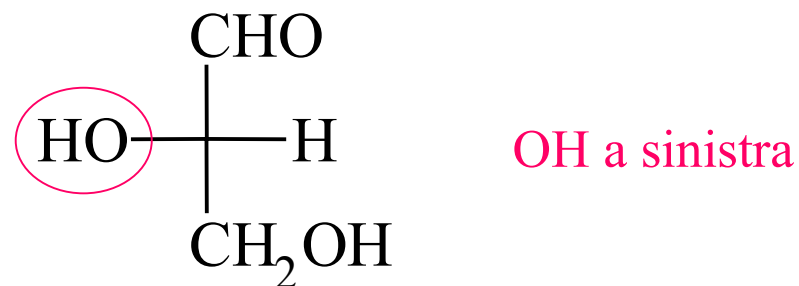
Convenzione di Fischer-Rosanoff

- Prima del 1951, solo le configurazioni relative potevano essere conosciute.
- Gli zuccheri e gli ammino acidi con la stessa configurazione relativa della (+)-gliceraldeide furono chiamati D e quelli con la stessa configurazione relativa della (–)-gliceraldeide furono chiamati L (con assegnazione arbitraria).
- Grazie alla cristallografia a raggi X, ora si conoscono le configurazioni assolute della (+)- e della (–)-gliceraldeide: D è (*R*) e L è (*S*).
- **Non c'è relazione con il segno della rotazione.**

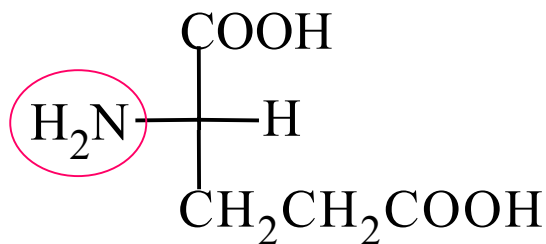
Assegnazioni D e L



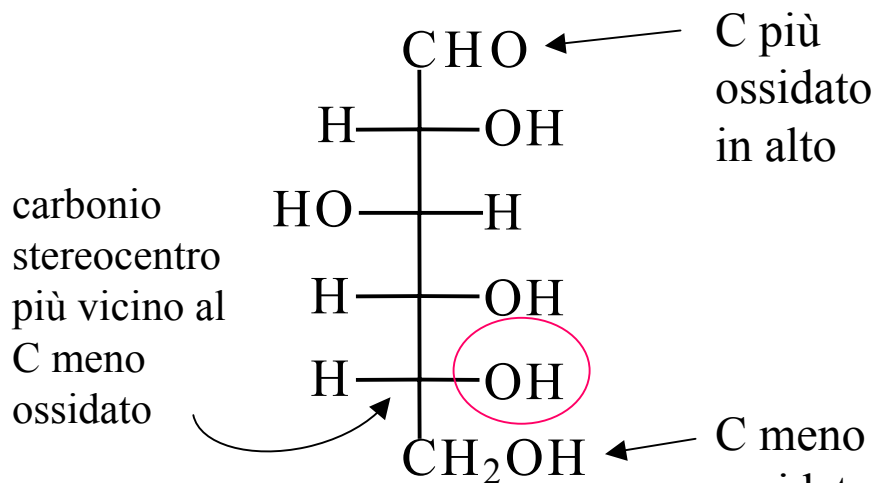
D-(+)-gliceraldeide
(R)-(+)-gliceraldeide



L-(-)-gliceraldeide
(S)-(-)-gliceraldeide



acido L-(+)-glutammico



D-(+)-glucosio