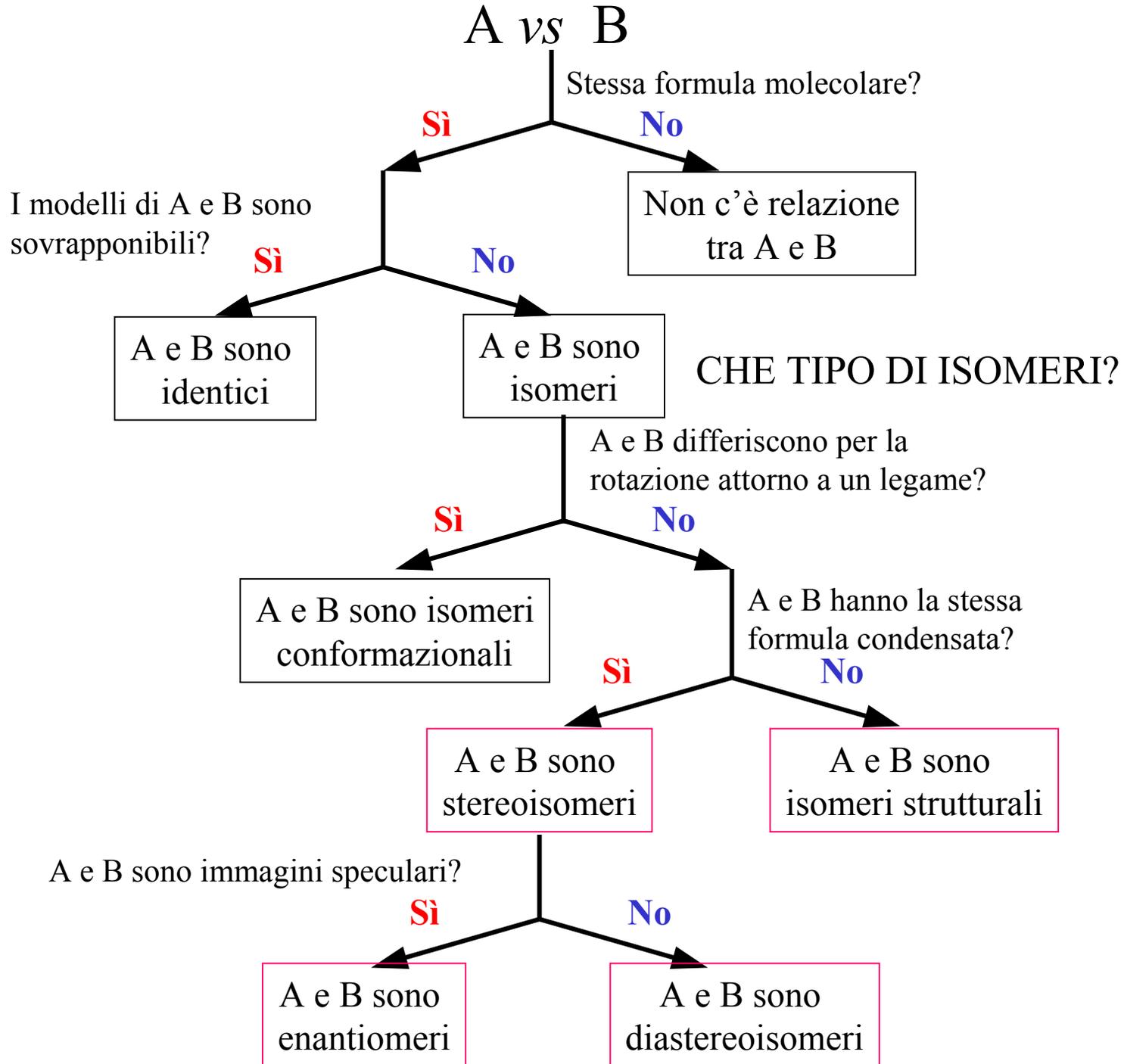


# Stereochimica

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.



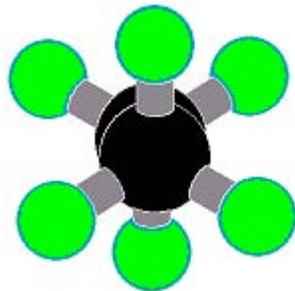
# Isomeri conformazionali

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

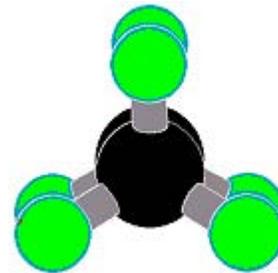
- Possono differire in energia.
- Prevalde il conformero a energia più bassa.

Le molecole ruotano costantemente attraverso tutte le conformazioni possibili.

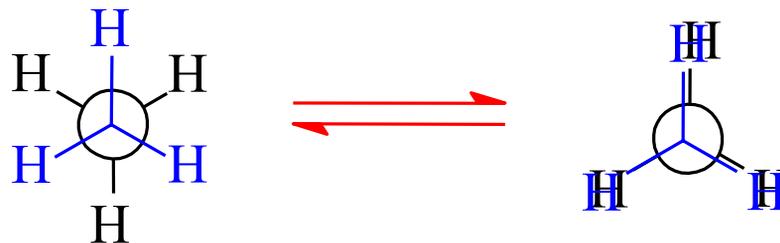
# Conformazioni limite dell'etano



staggered  
sfalsata

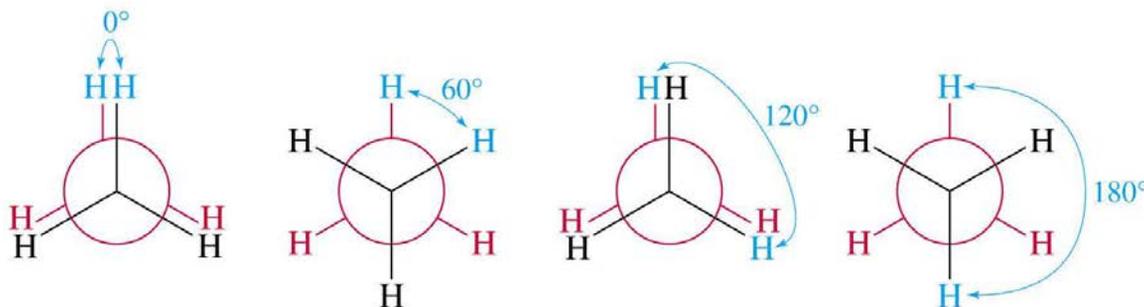
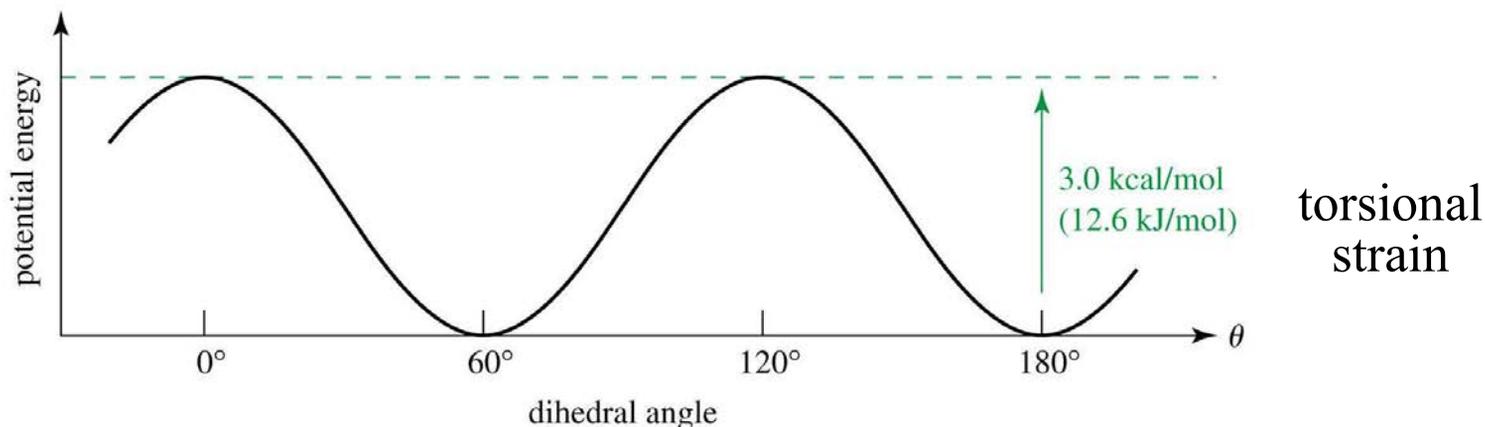


eclissata



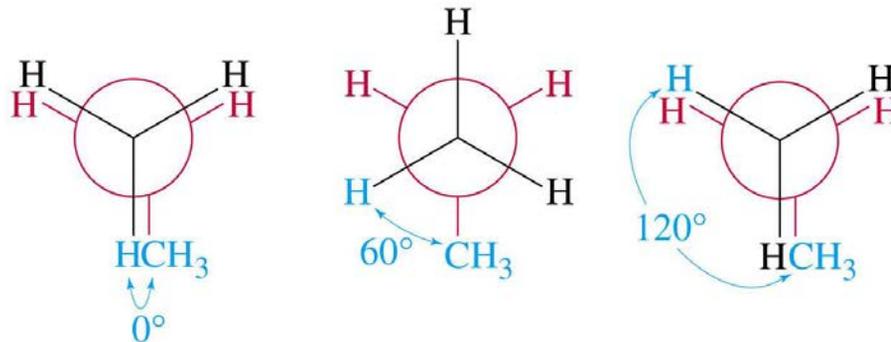
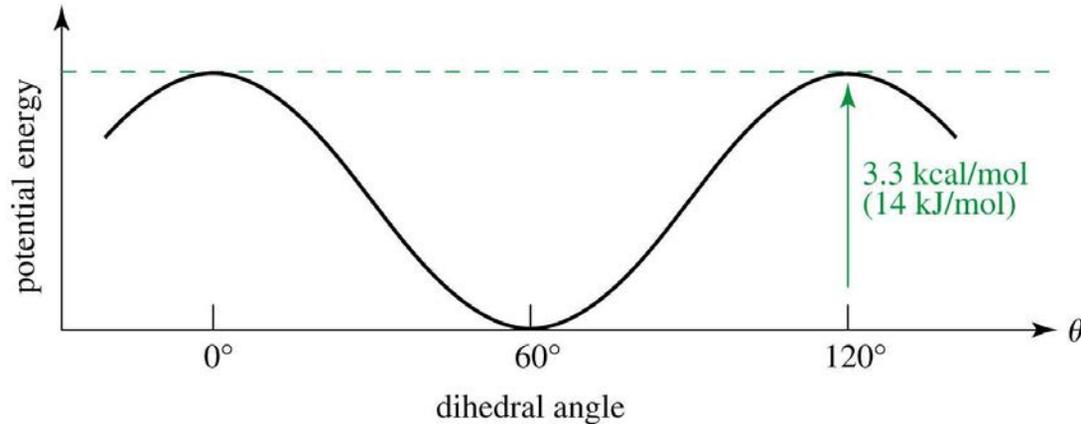
Proiezioni di Newman

# Etano



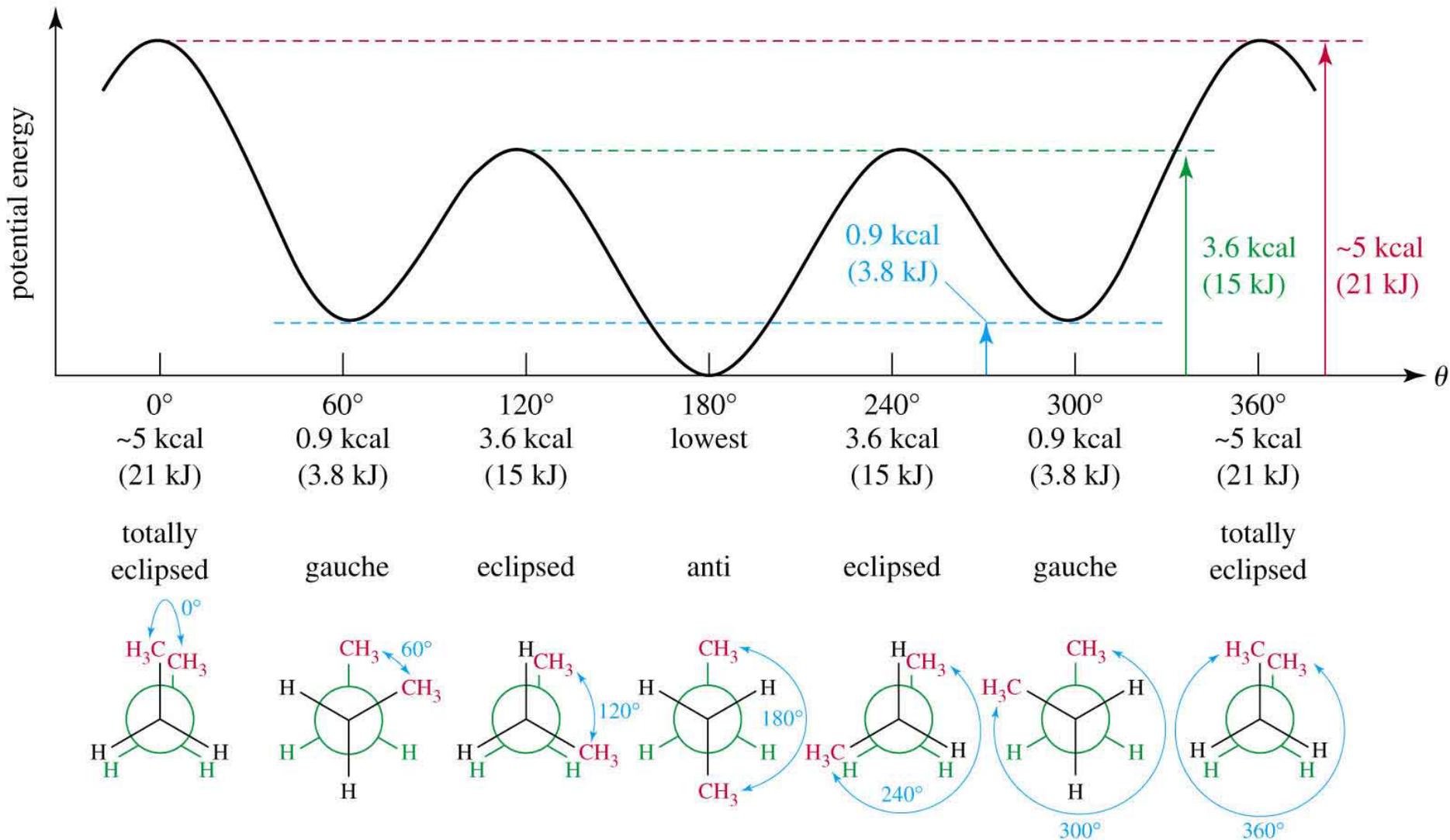
**Torsional strain:** la forza che si oppone alla rotazione di una parte della molecola per portarla in eclissamento. L'eccesso di energia presente nella conformazione eclissata.

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

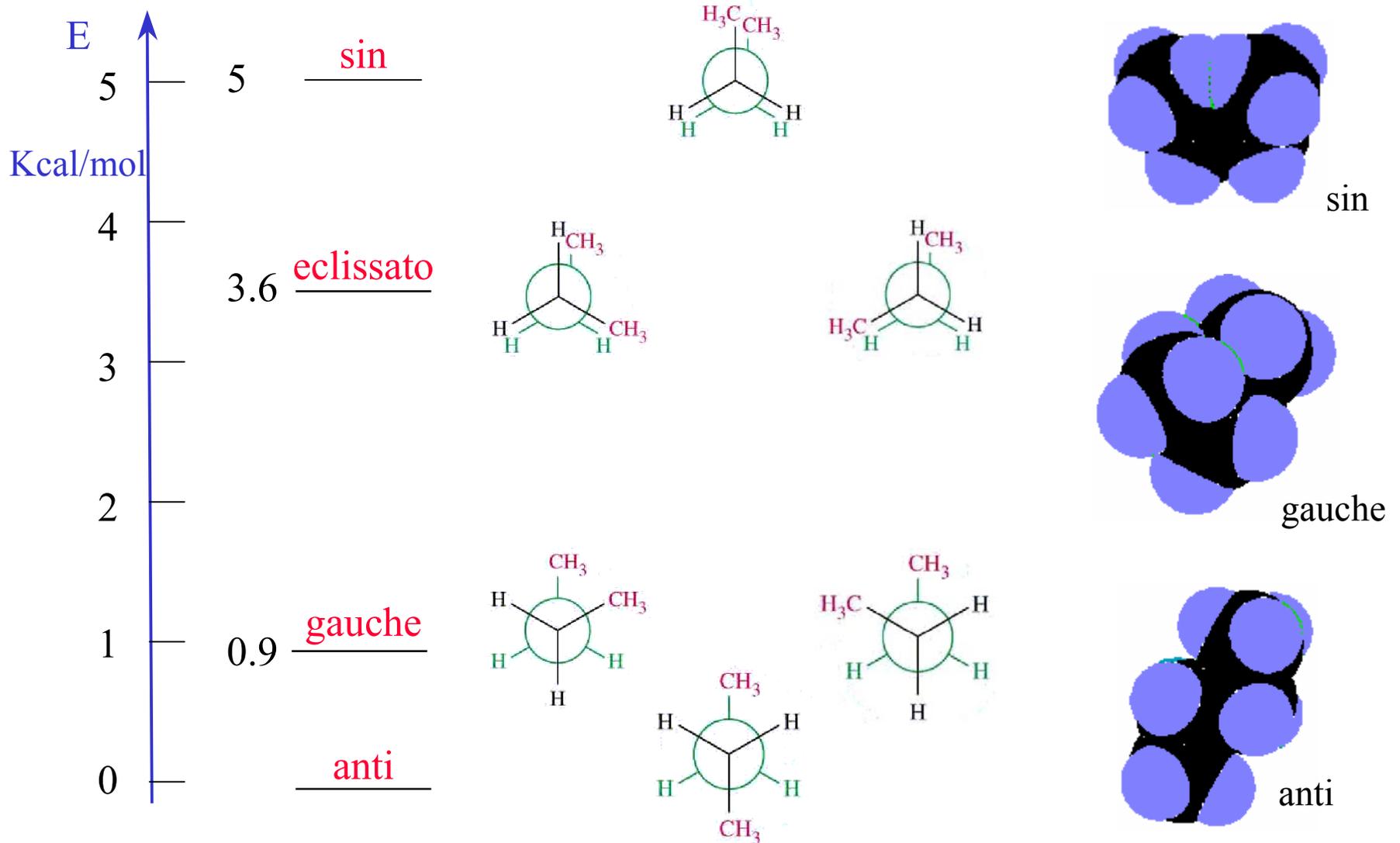


**Strain torsionale:** 3.3 kcal/mole per il maggior ingombro del metile (rispetto all'idrogeno nell'etano)

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



# Energie relative

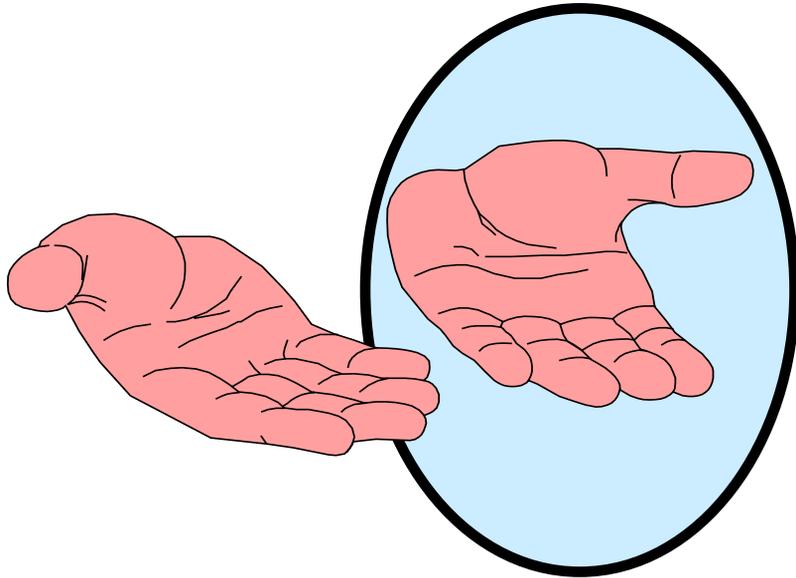


# Stereoisomeria Configurazionale

# Chiralità

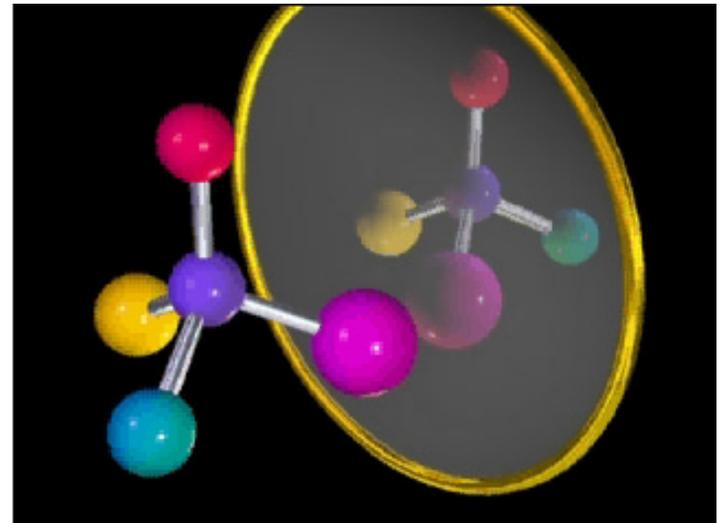
- Oggetti che *non* sono sovrapponibili alla loro immagine speculare sono detti **chirali**.
- Oggetti che sono sovrapponibili alla loro immagine speculare sono detti **achirali**.
- Un oggetto achirale ha almeno un elemento di simmetria.

# Chiralità

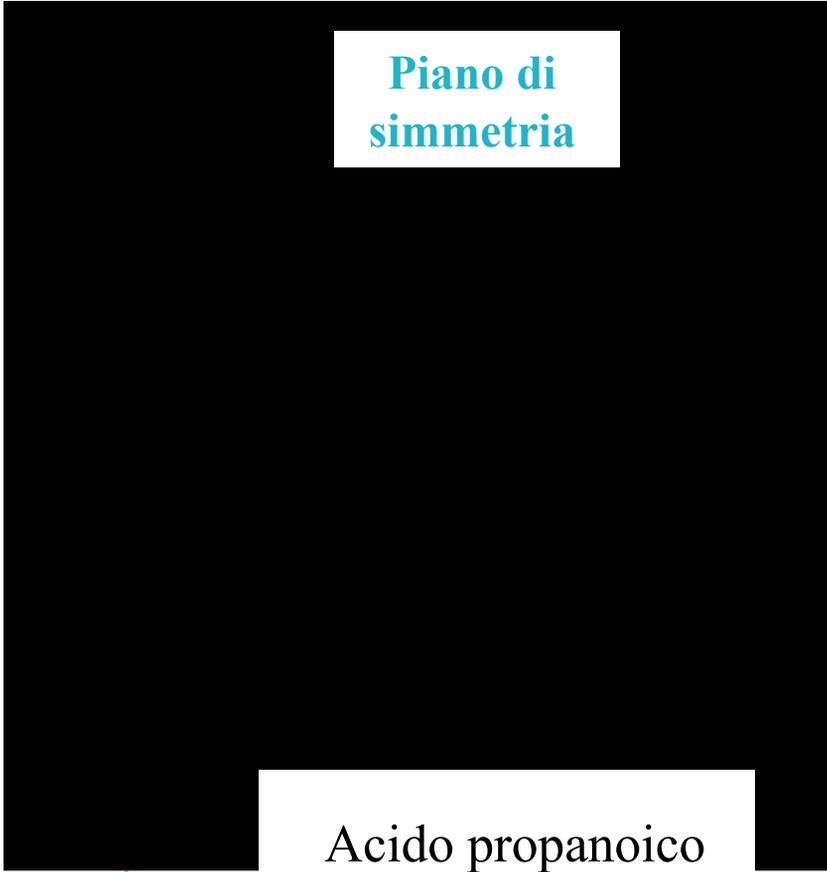


La mano destra non è sovrapponibile alla mano sinistra, che è la sua immagine speculare

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



# Piano di simmetria

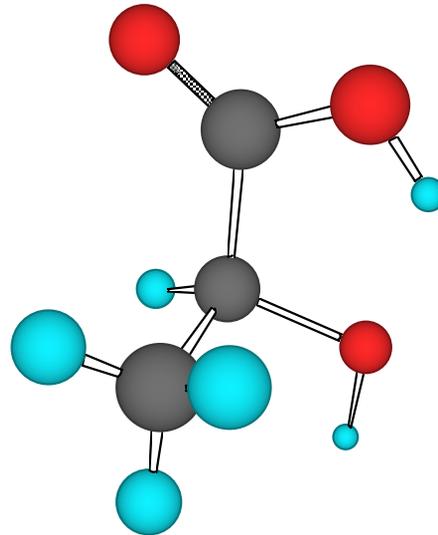
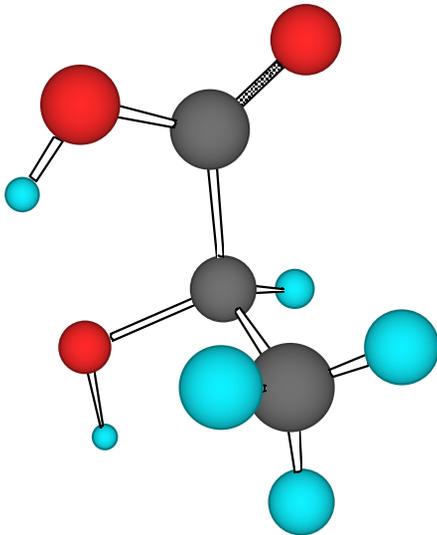
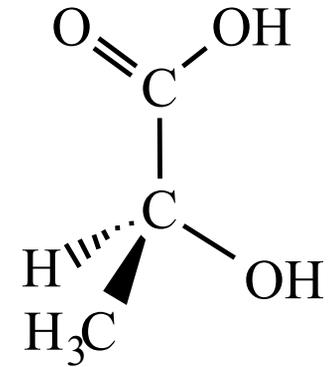
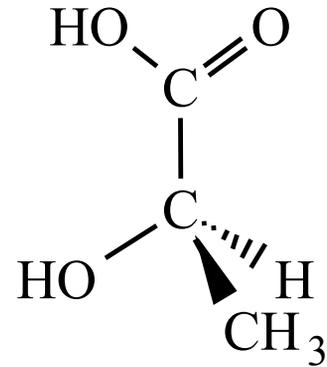


Piano di  
simmetria

Acido propanoico  
(achirale)

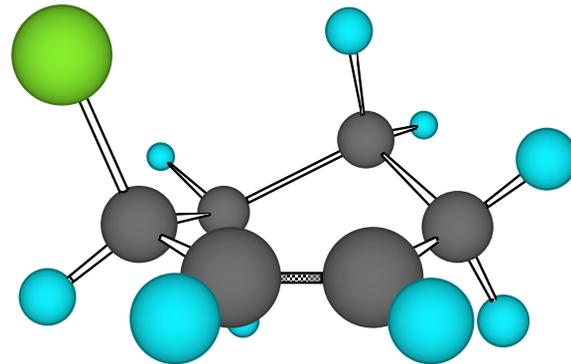
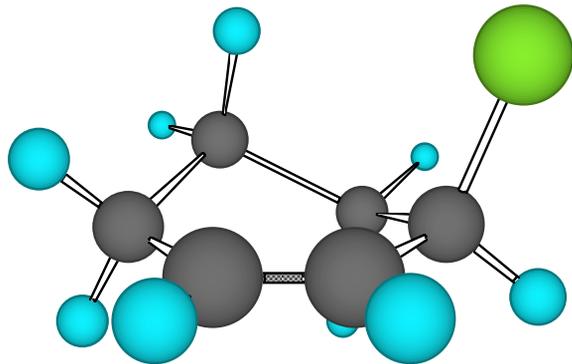
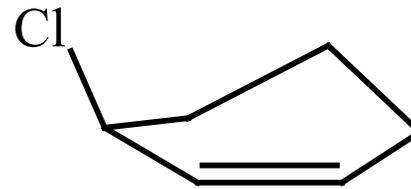
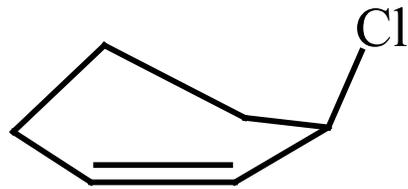
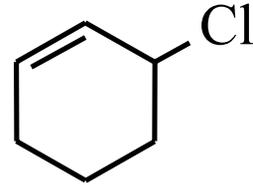
# Enantiomeri

- Acido lattico



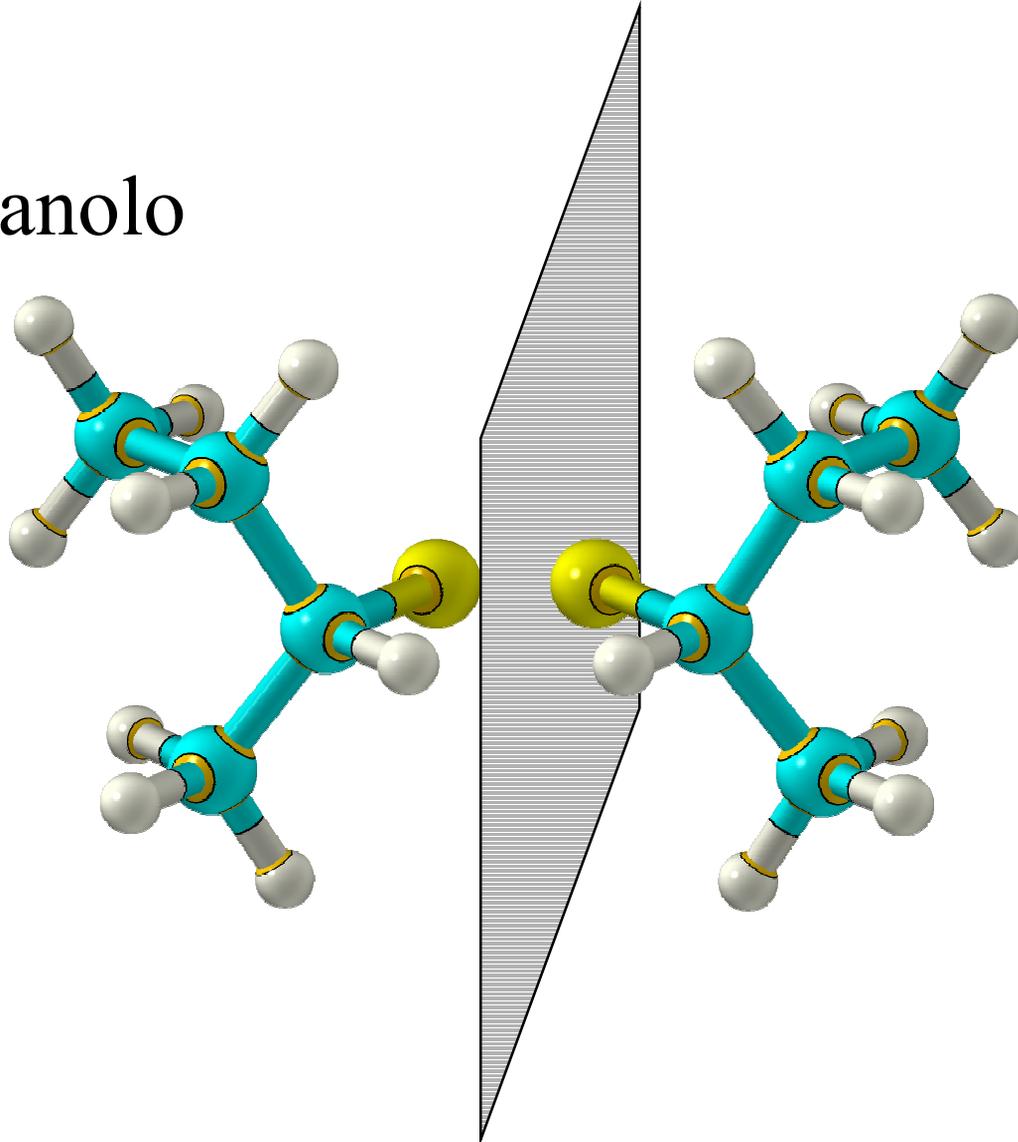
# Enantiomeri

- 3-clorocicloesene



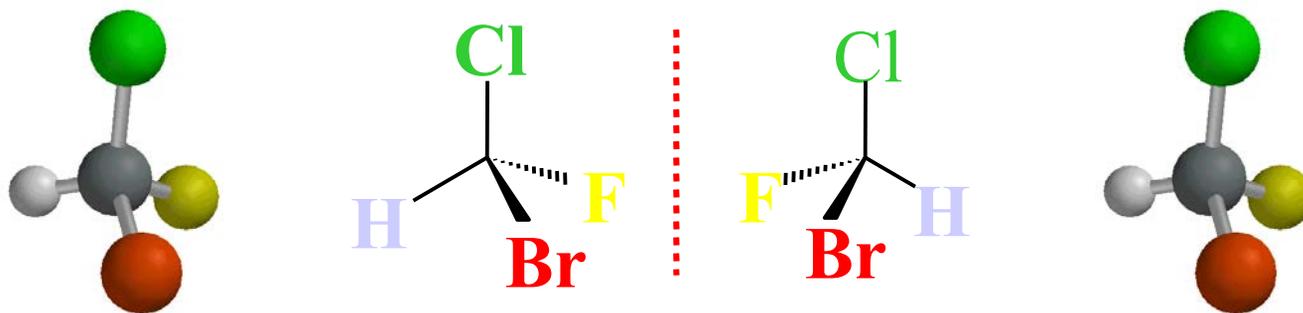
# Enantiomeri

- 2-butanolo



# Carbonio stereogenico o stereocentro

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



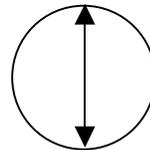
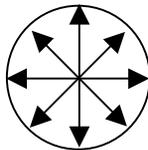
- Una molecola chirale ha uno stereocentro, è *dissimmetrica*.
- Esiste in due forme, immagini speculari non sovrapponibili, che formano una *coppia di enantiomeri* (isomero destro e sinistro).

# 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

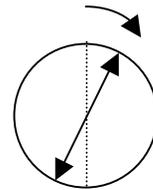
- **Luce ordinaria** consiste di onde che vibrano in tutti i piani perpendicolari alla direzione di propagazione.
- **Luce piano polarizzata** consiste di onde che vibrano in un solo piano.



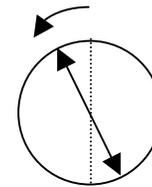
piano-  
polarizzata

# Polarimetro

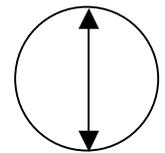
- È lo strumento che misura il grado di rotazione del piano della luce piano polarizzata.



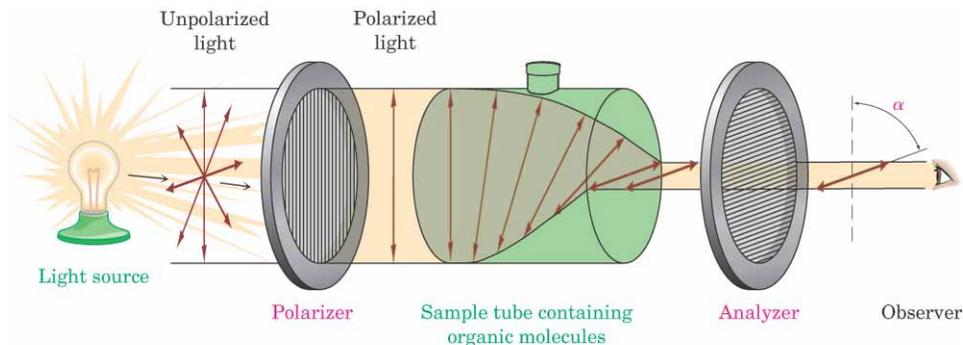
destrorotatorio  
(+)  
otticamente  
attivo



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  $\alpha$ .
- 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.

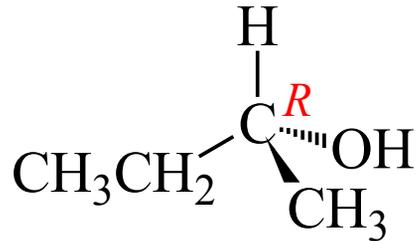
# Rotazioni specifiche di composti bioattivi

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
$\beta$ -D-glucosio	+ 18.7
$\alpha$ -D-glucosio	+ 112

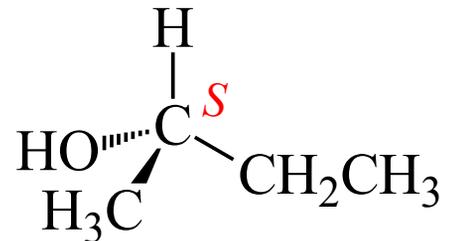
# Configurazioni *R* e *S*

- *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.

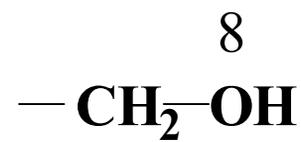
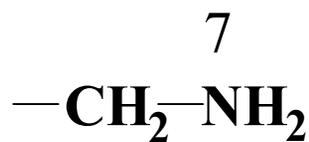
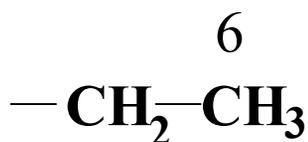
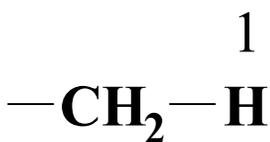
1	6	7	8	16	17	35	53
—H	—CH <sub>3</sub>	—NH <sub>2</sub>	—OH	—SH	—Cl	—Br	—I

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.

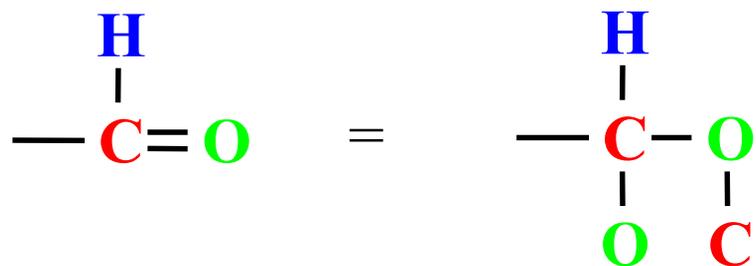


Priorità crescente



# Convenzione *R,S*

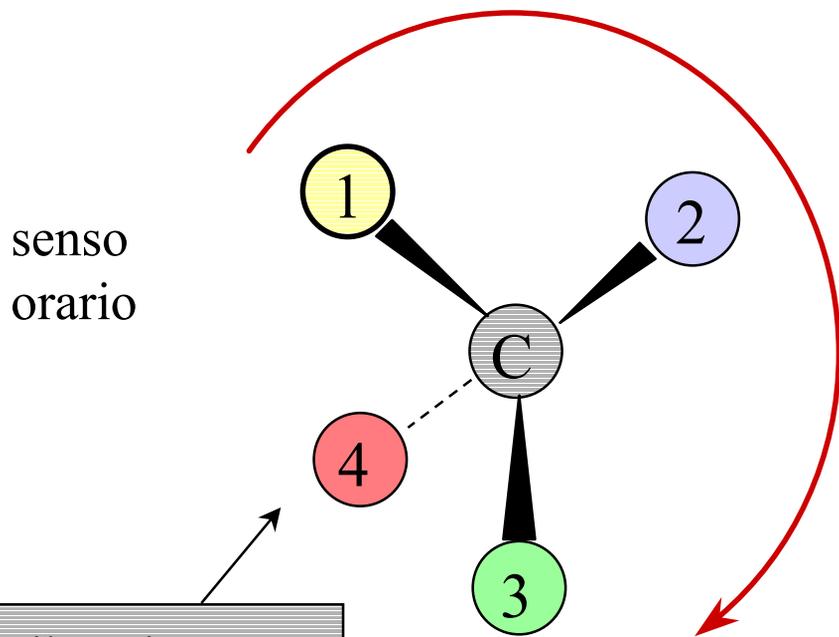
- Gli atomi che possiedono doppi o tripli legami sono considerati legati ad un numero equivalente di atomi simili con legami singoli.



# Convenzione *R,S*

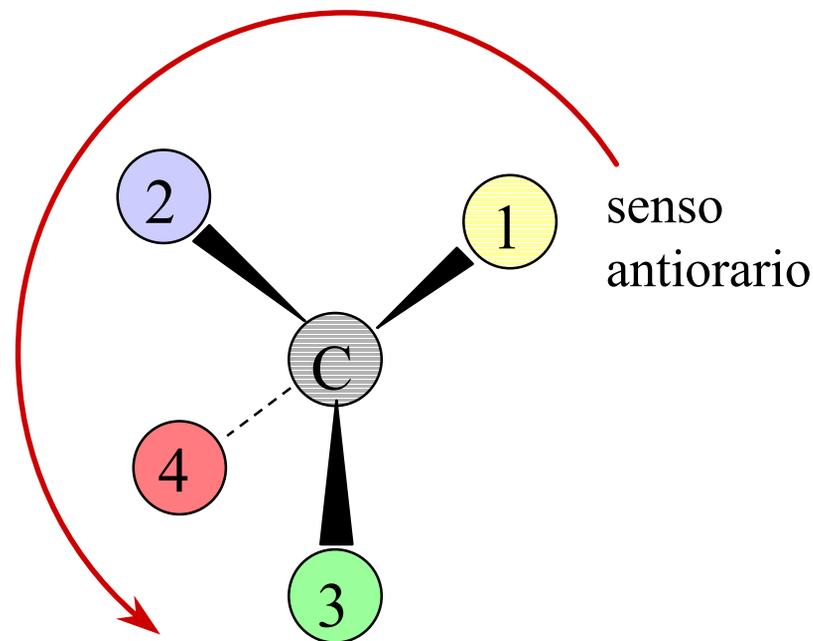
- Assegnare la priorità ai quattro sostituenti secondo le Regole di Priorità.
- Orientare la molecola in modo che il gruppo a priorità più bassa sia lontano dall'osservatore.
- Determinare la direzione di precessione degli altri tre gruppi cominciando da quello con la massima priorità:
  - senso orario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

# Convenzione R,S



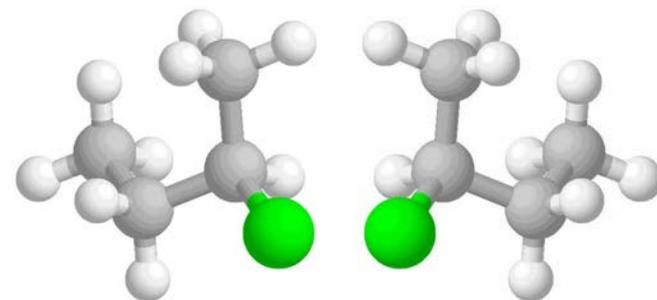
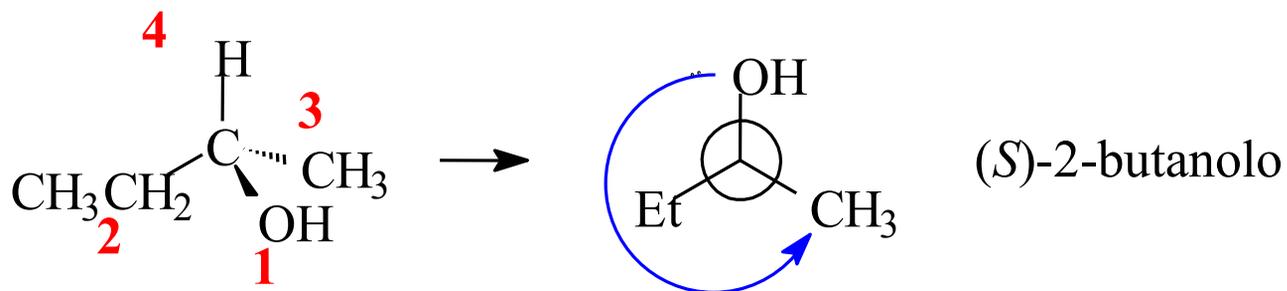
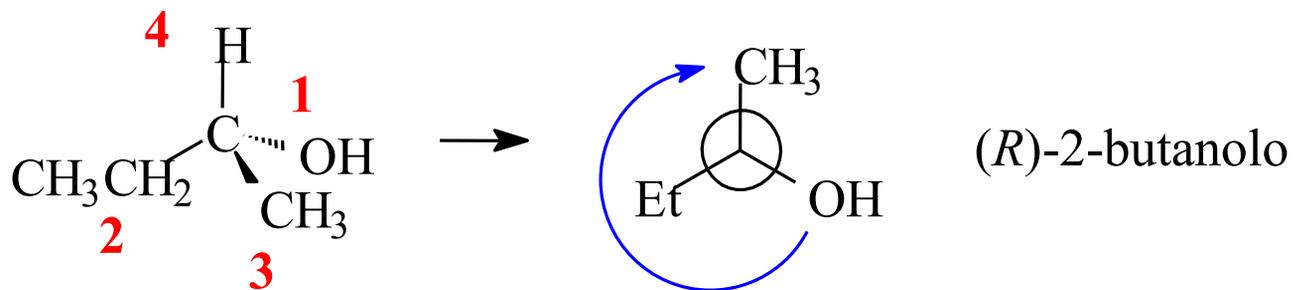
il sostituito  
a minor  
priorità  
viene posto  
dietro

**R**  
(*rectus*)

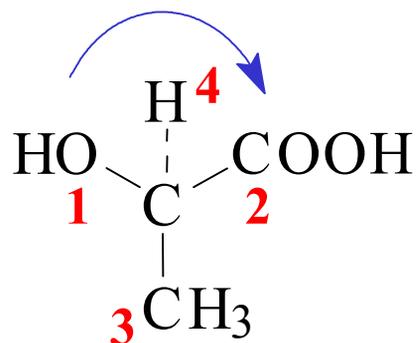
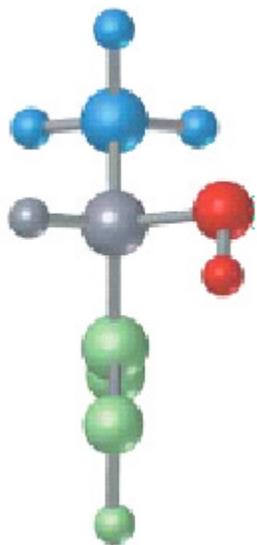


**S**  
(*sinister*)

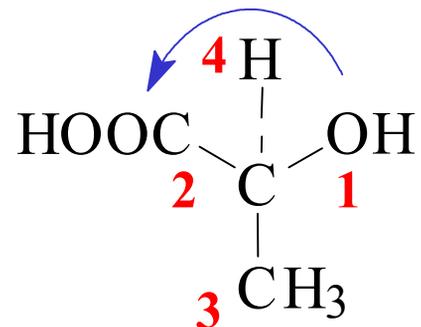
# Convenzione *R,S*



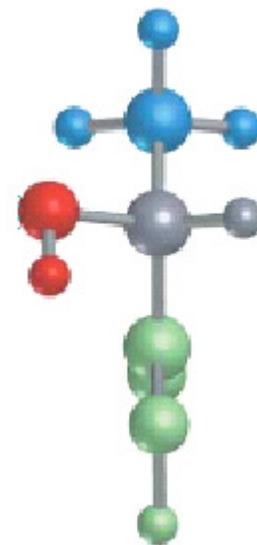
# Convenzione *R,S*



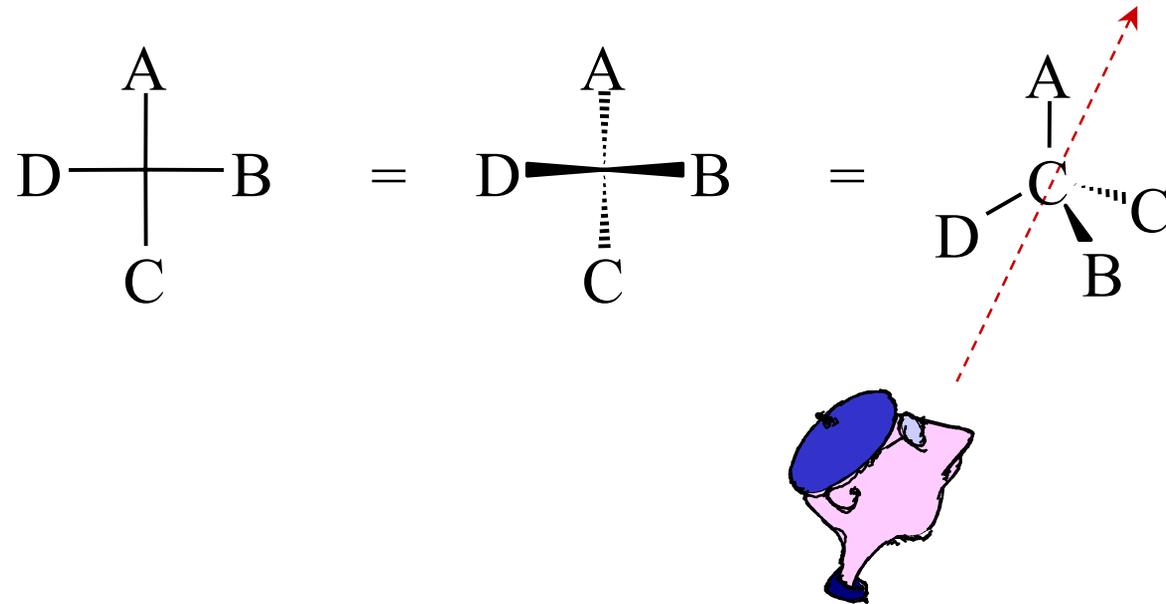
acido (*R*)-(-)-lattico



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

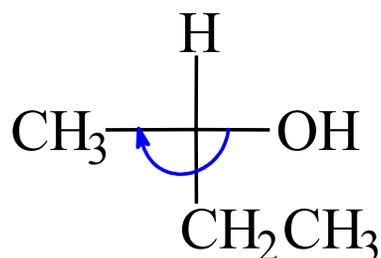


# Proiezioni di Fischer



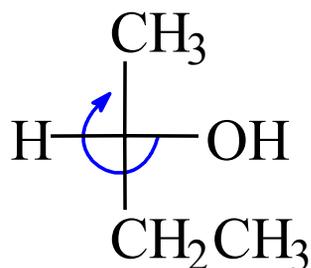
# Proiezioni di Fischer

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



## *(R)*-2-butano

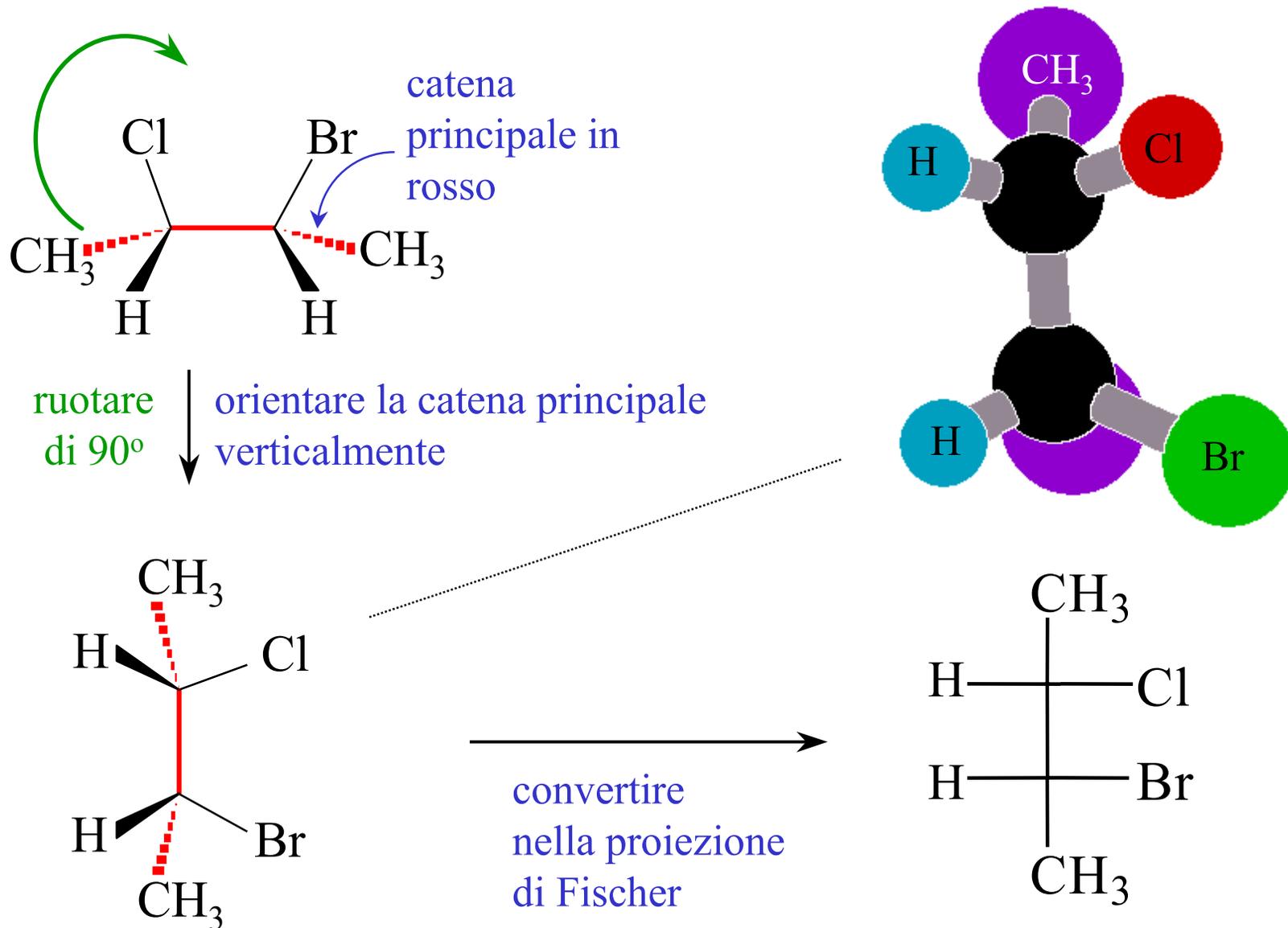
- quando il gruppo a priorità minore è sulla *verticale* (legame dietro): leggere normalmente



## *(S)*-2-butano

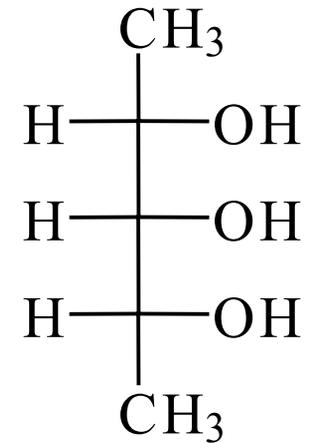
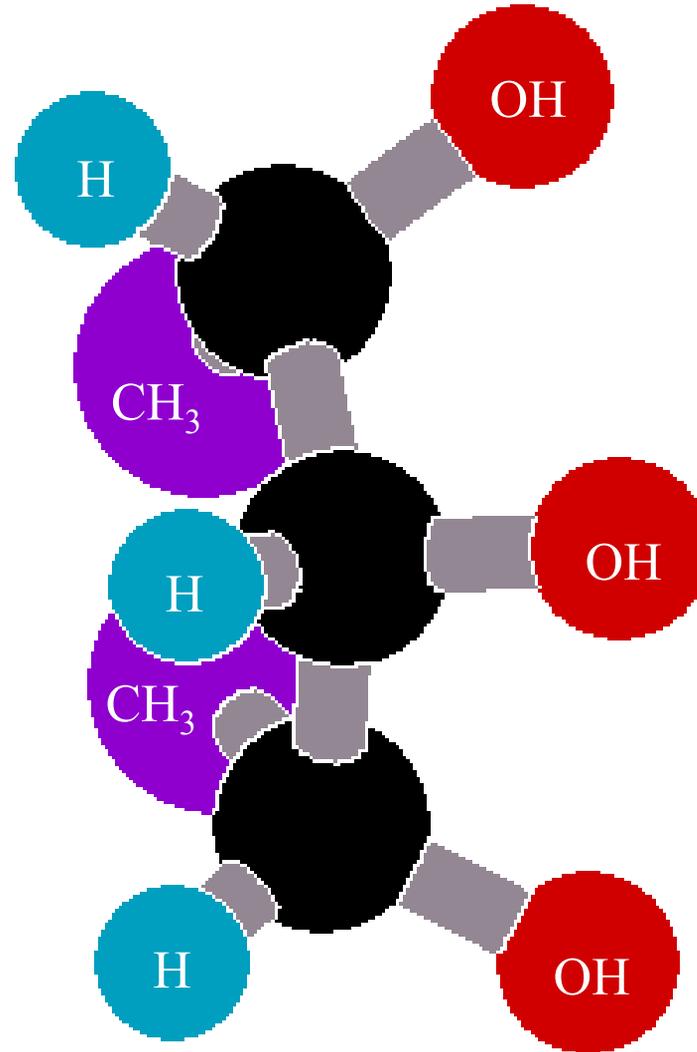
- quando il gruppo a priorità minore è *orizzontale* (legame davanti): leggere all'indietro (o leggere normalmente e invertire *R* con *S*)

# Proiezioni di Fischer



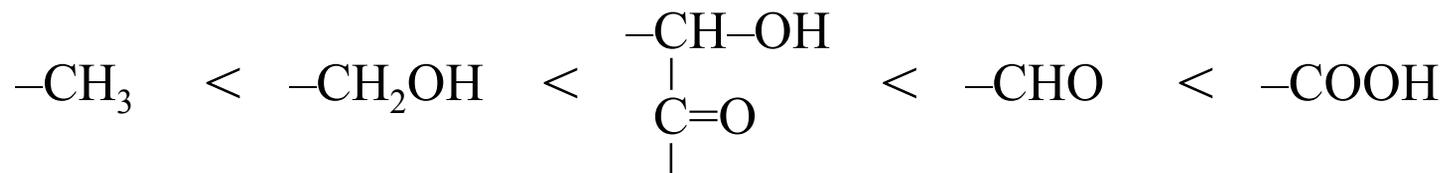
# Proiezione di Fischer

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.



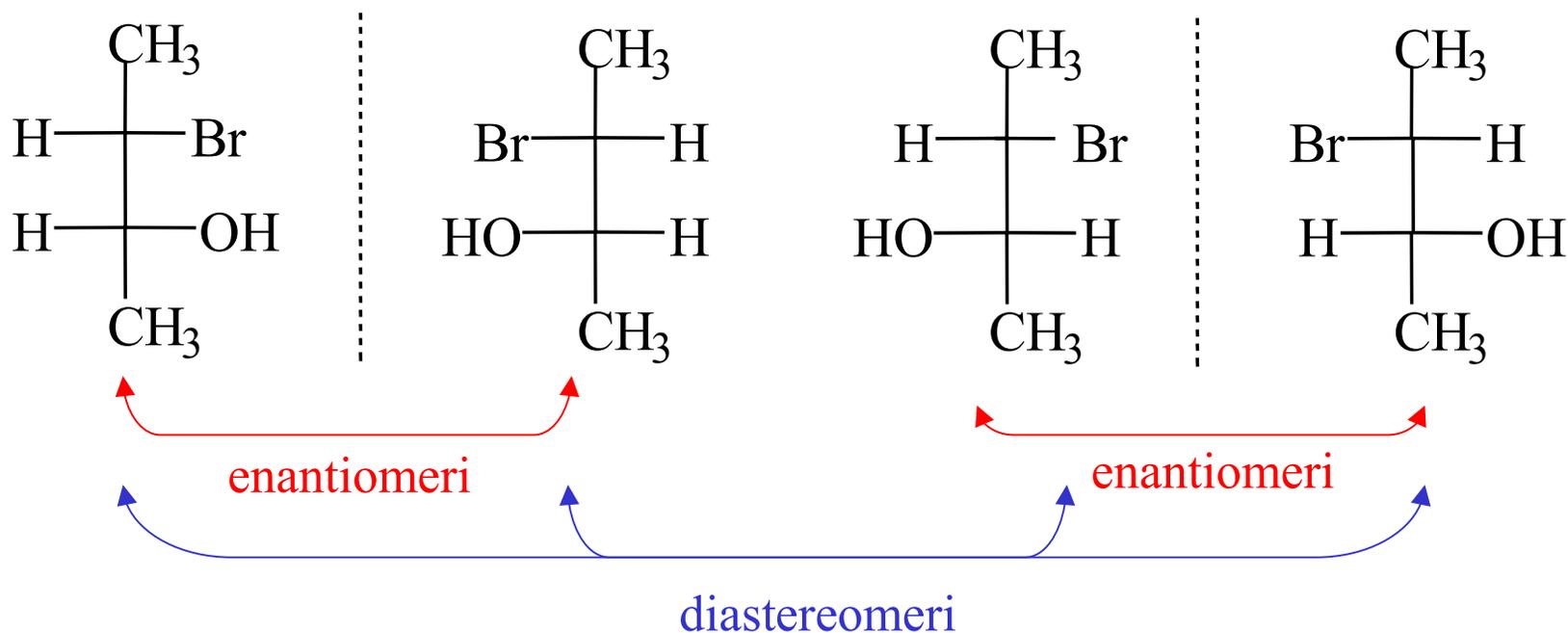
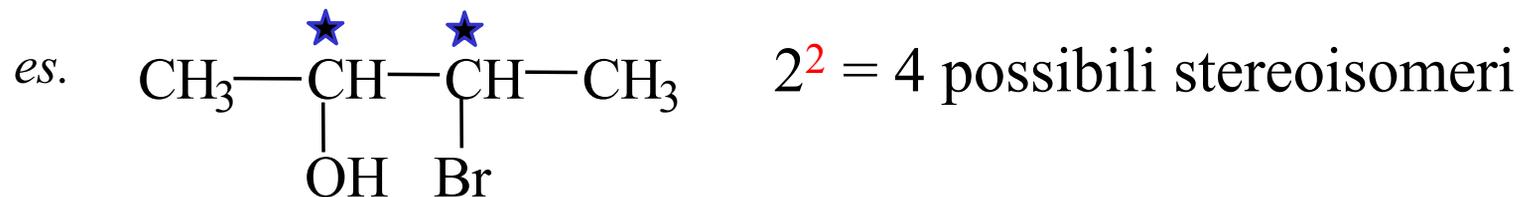
- Una rotazione di  $180^\circ$  nel piano non cambia la molecola.
- **Non ruotare di  $90^\circ$ !**
- **Non ruotare fuori dal piano!**

# Composti con due o più stereocentri

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

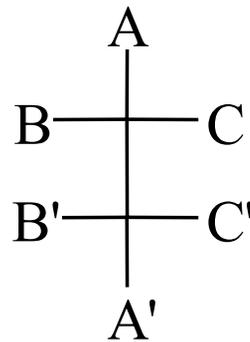
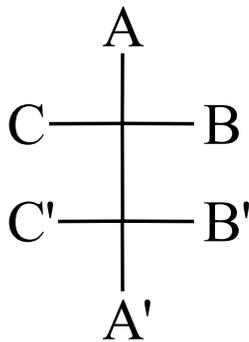
*n* carboni chirali  $\Rightarrow 2^n$  possibili stereoisomeri

# Composti con due stereocentri

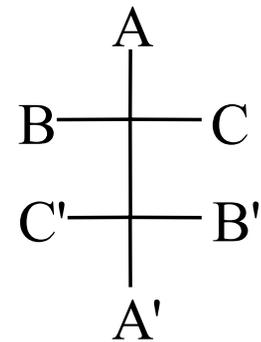
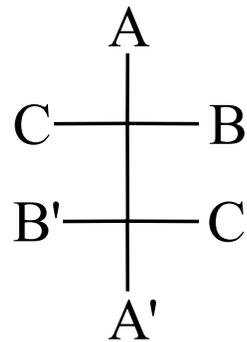


# Composti con *due* stereocentri

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



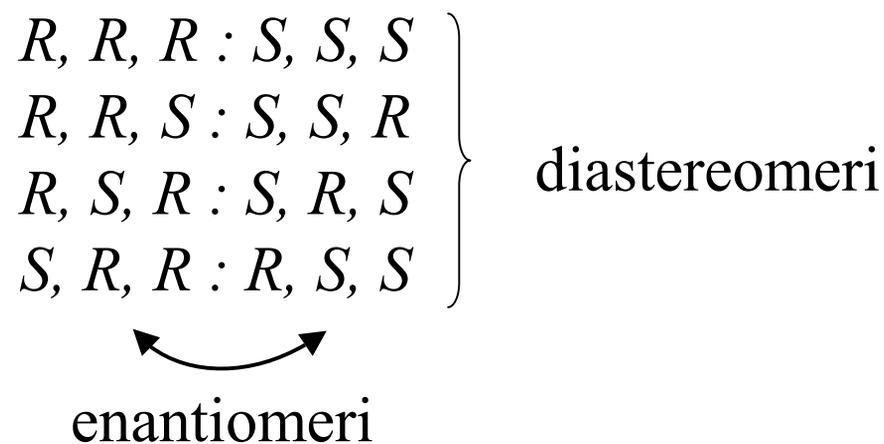
diastereomero eritro



diastereomero treo

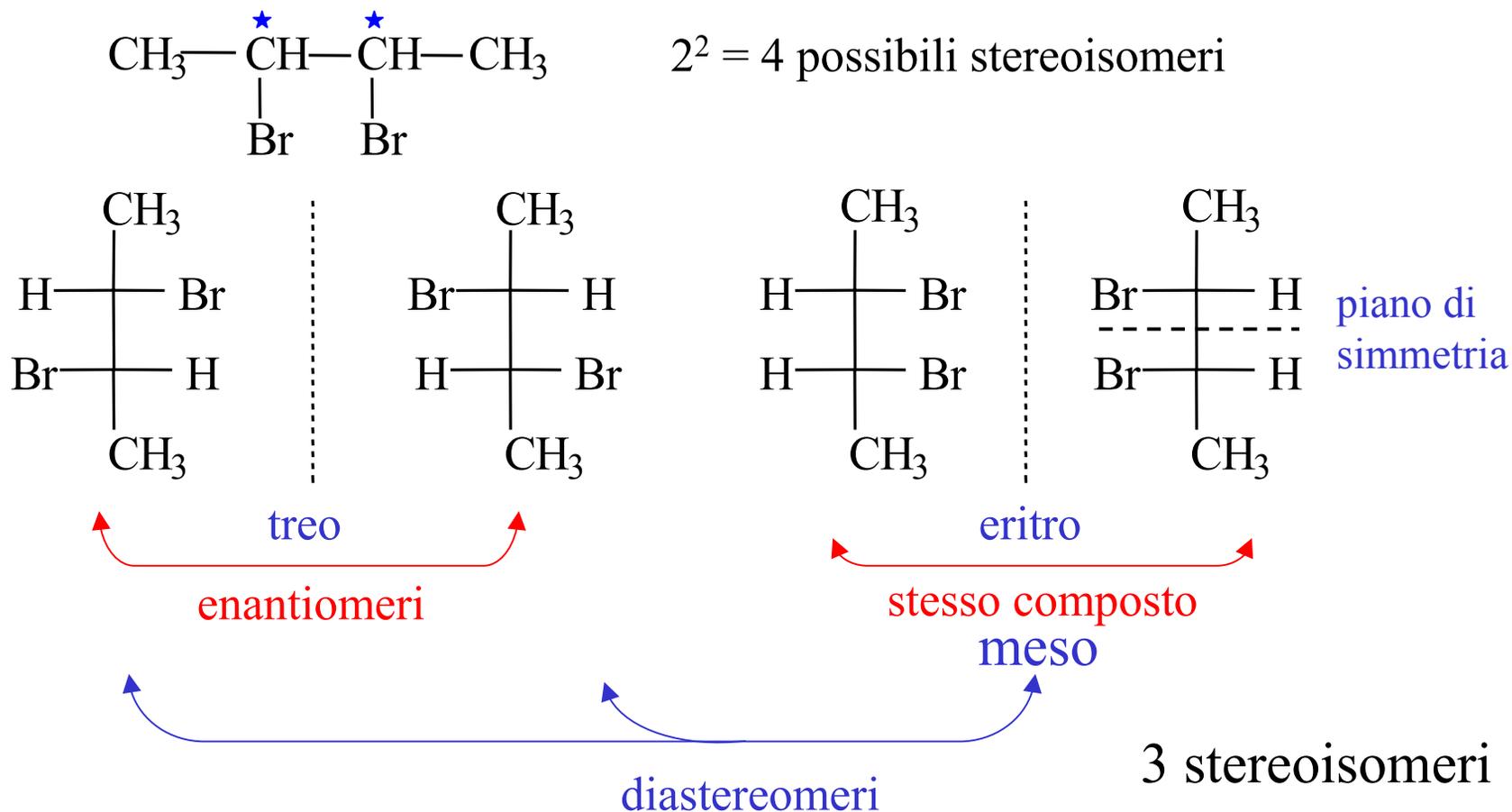
# Composti con *più* stereocentri

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

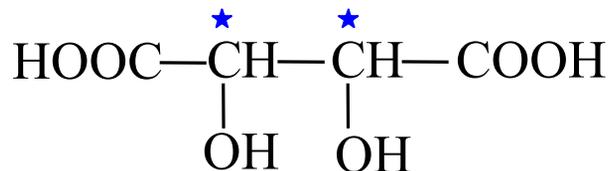


# Composti con due o più stereocentri *uguali*: composti **meso**

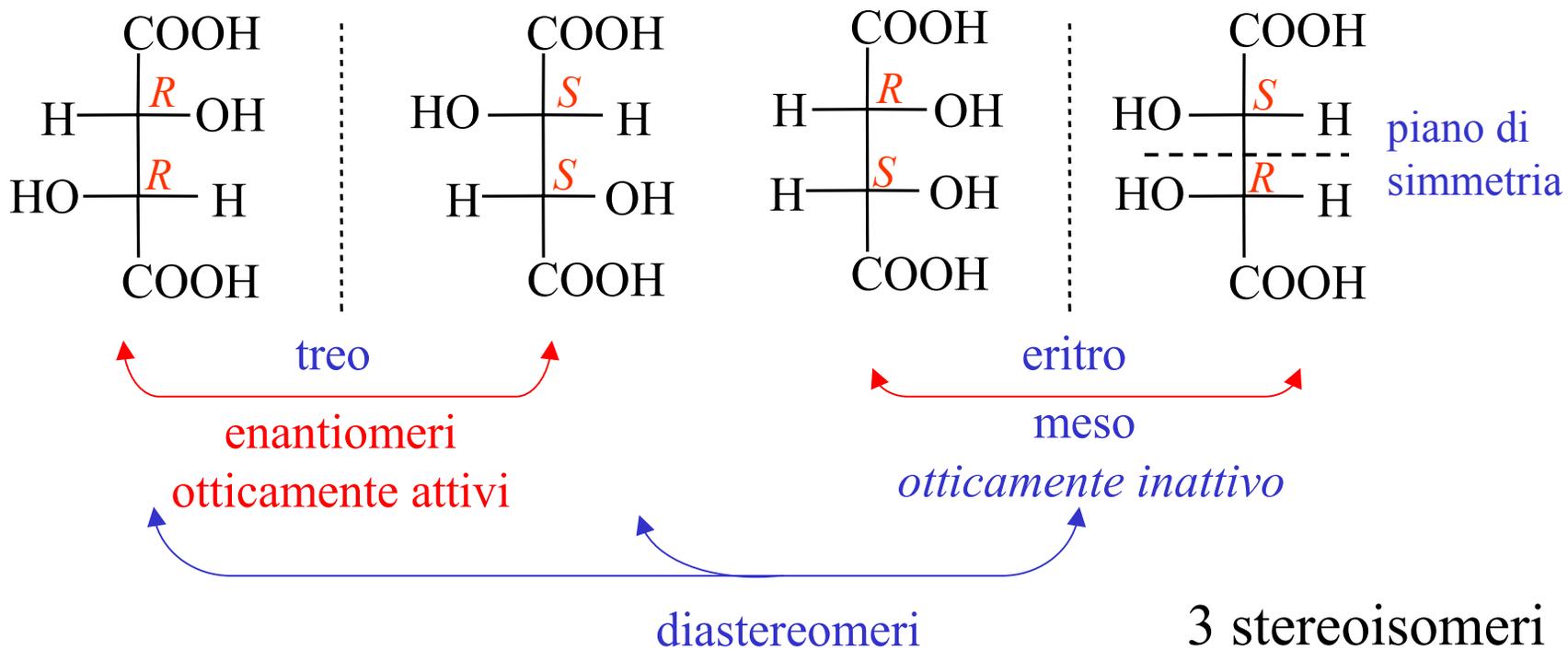
Contengono carboni chirali ma sono *achirali*



# 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 H<sub>2</sub>O

1.7 mL metanolo

250 mL etere

insolubile in CHCl<sub>3</sub>

d = 1.758 g/mL

acido (+)-tartarico

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

pf 168 – 170 °C

solubilità di 1 g

0.75 mL H<sub>2</sub>O

1.7 mL metanolo

250 mL etere

insolubile in CHCl<sub>3</sub>

d = 1.758 g/mL

acido *meso*-tartarico

$$[\alpha]_D = 0$$

pf 140 °C

solubilità di 1 g

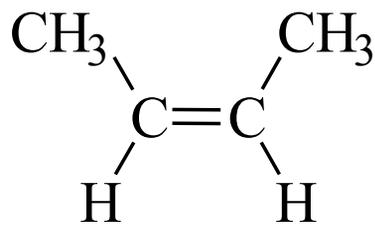
0.94 mL H<sub>2</sub>O

insolubile in CHCl<sub>3</sub>

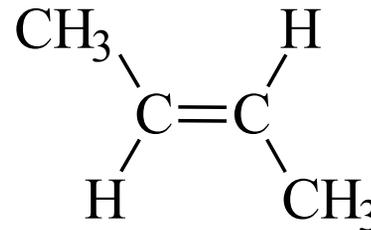
d = 1.666 g/mL

# Stereoisomeria geometrica negli alcheni

- Notazione *cis* and *trans* negli alcheni



*cis*-2-butene

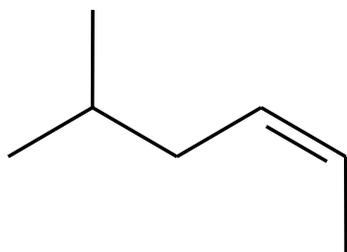


*trans*-2-butene

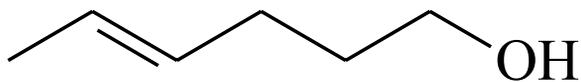
isomeri geometrici  
**diastereomeri**

la rotazione non è possibile

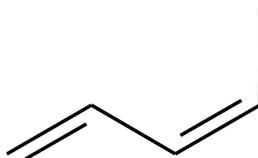
# Esempi



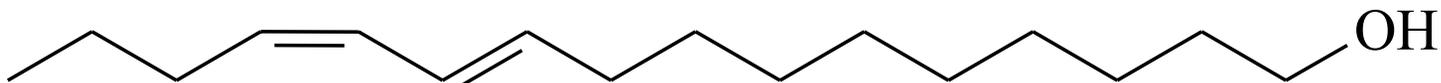
*cis*



*trans*



*cis*

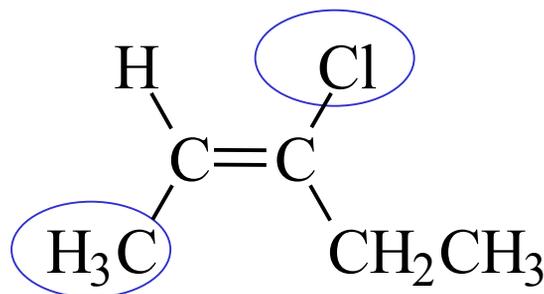
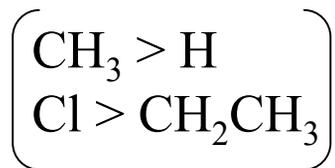


*cis*

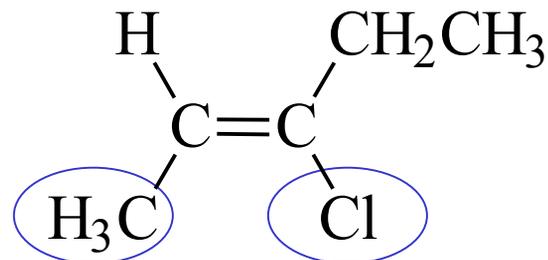
*trans*

# 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

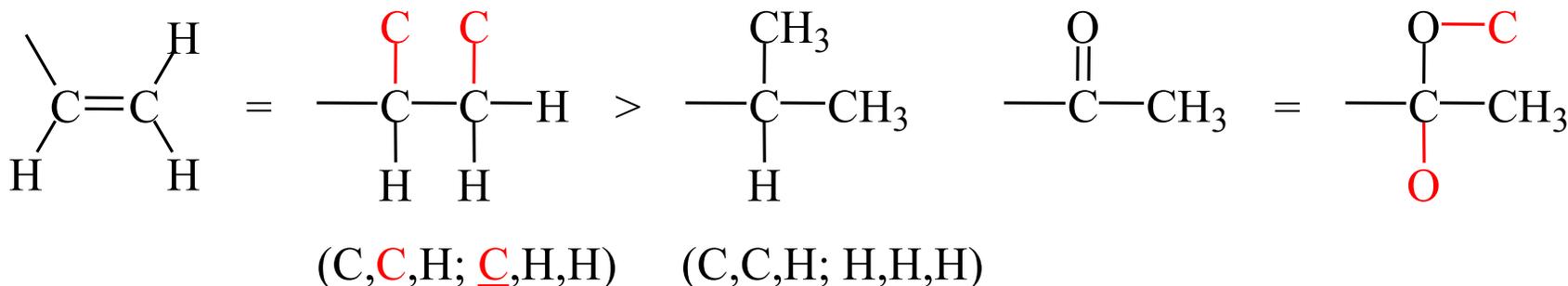
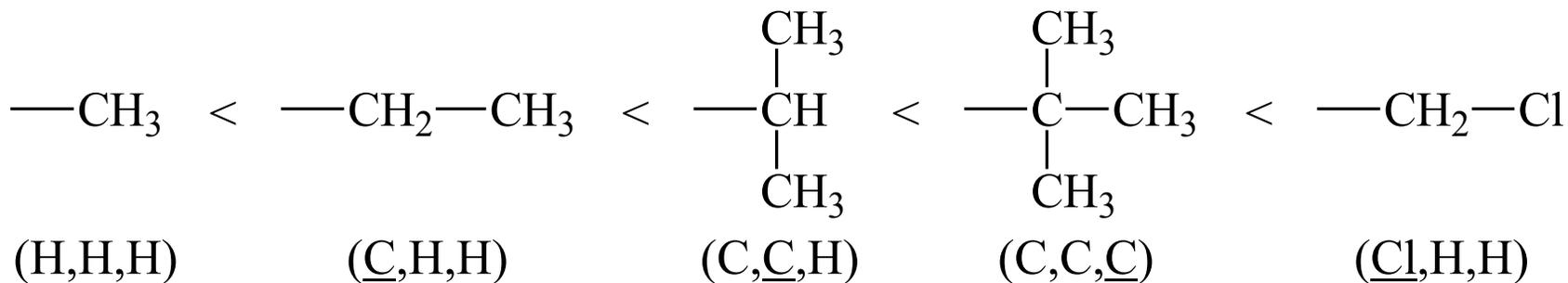


(*Z*)-3-cloro-2-pentene

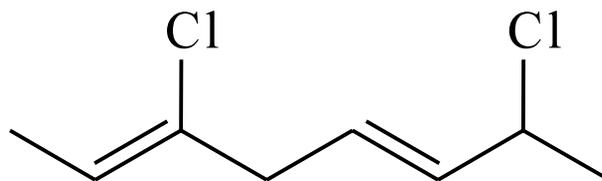
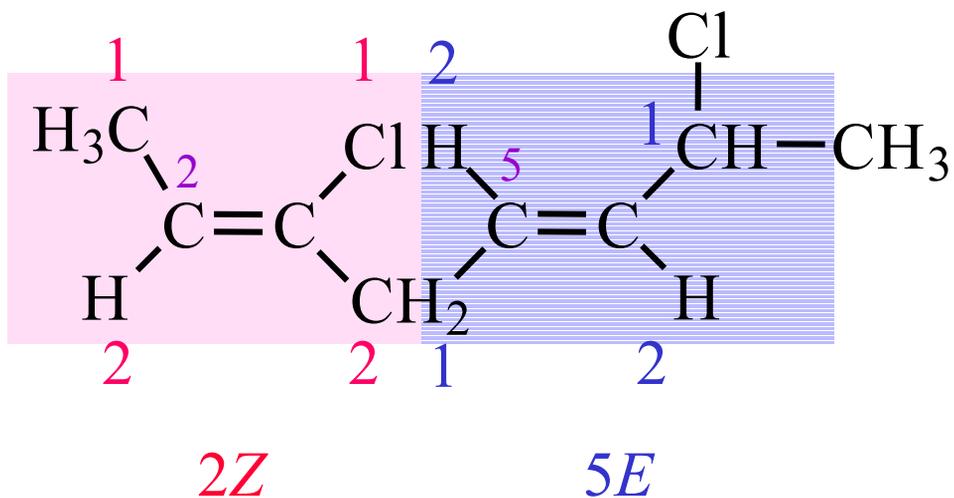
# Notazione *E-Z* per gli alcheni

## 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



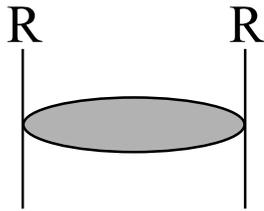
# Esempio



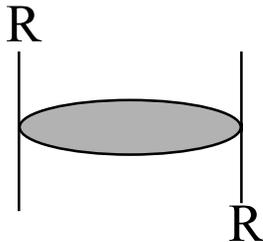
(2*Z*,5*E*)-3,7-dicloro-2,5-ottadiene

# Stereoisomeria geometrica negli anelli

## Anelli disostituiti

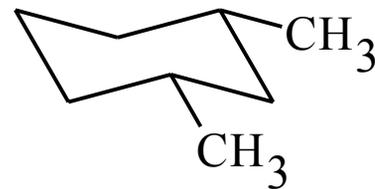
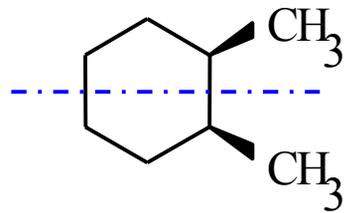


entrambi i sostituenti dalla stessa parte  
del piano medio dell'anello: *cis*

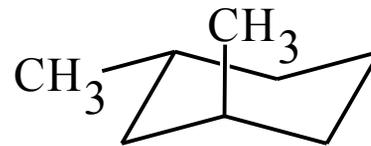
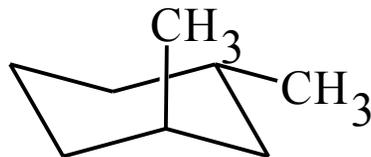
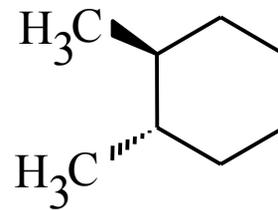
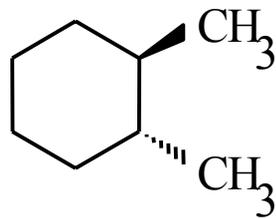


sostituenti da parti opposte del piano  
medio dell'anello: *trans*

# Esempi



*cis*



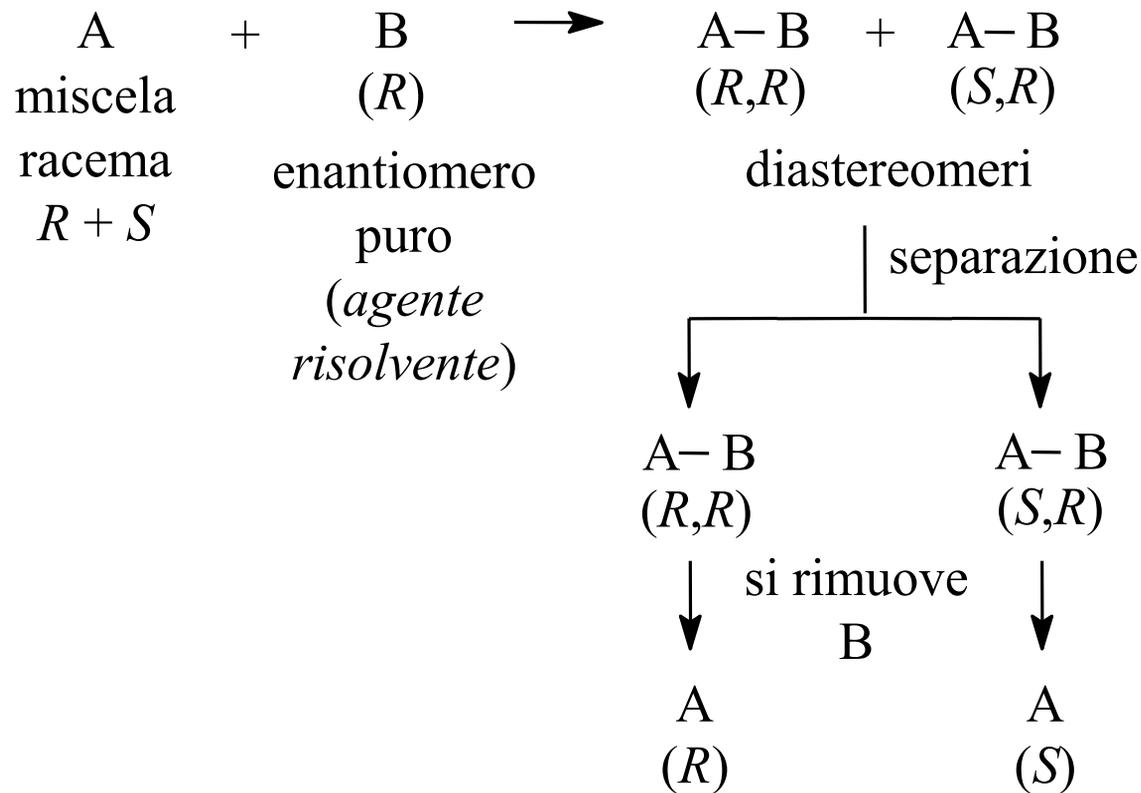
*trans*

# *Risoluzione di Enantiomeri*

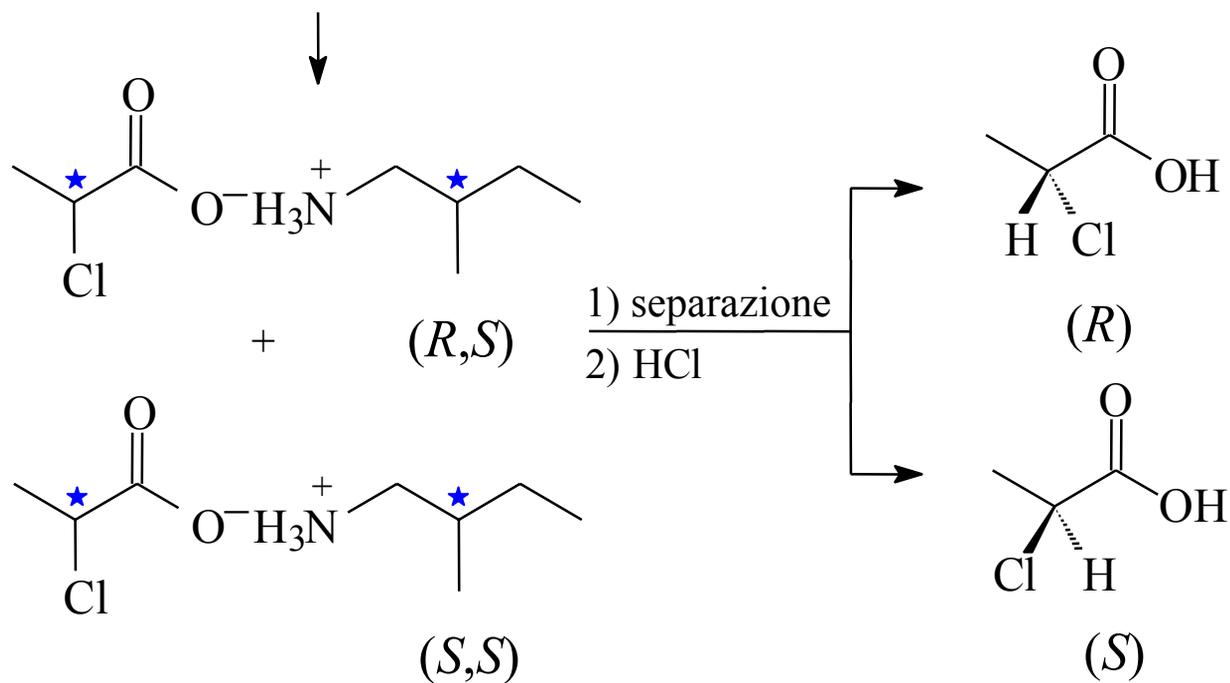
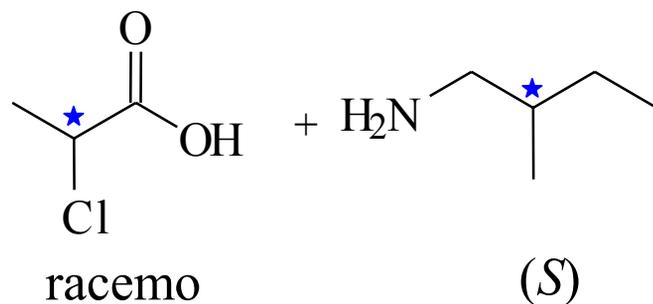
**Enantiomeri:** identiche proprietà fisiche;  
*non* possono essere separati.

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

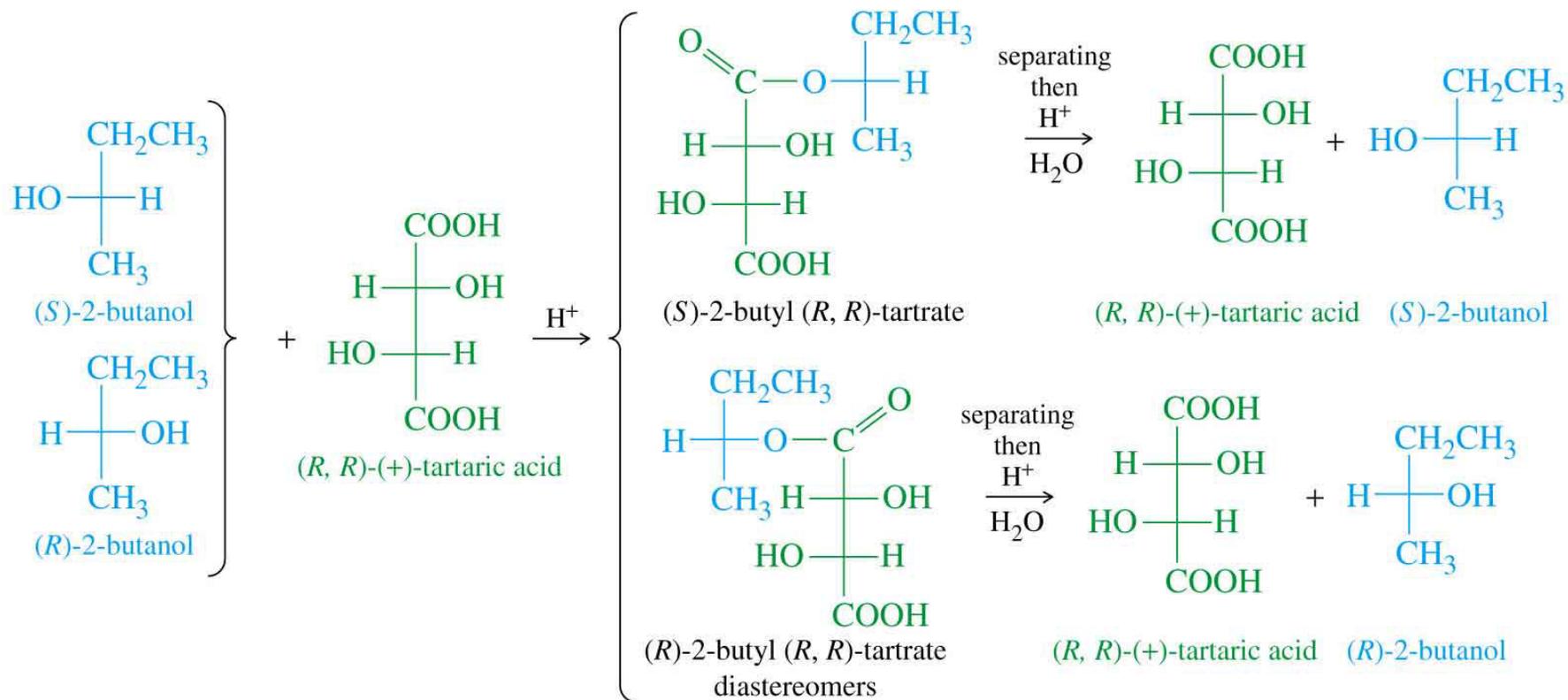
# *Risoluzione di Enantiomeri*



# *Risoluzione di Enantiomeri*



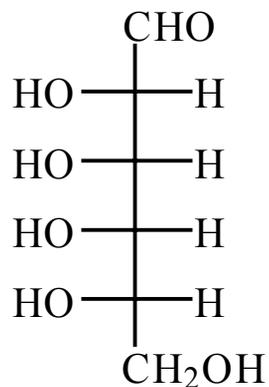
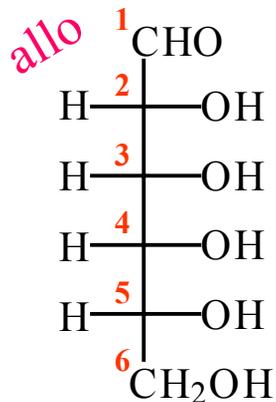
# Risoluzione di Enantiomeri



# Presenza di molti stereocentri

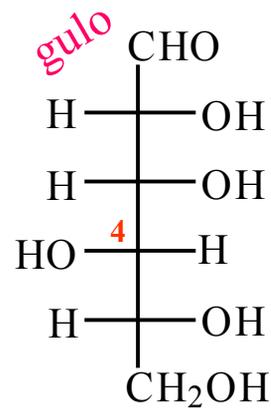
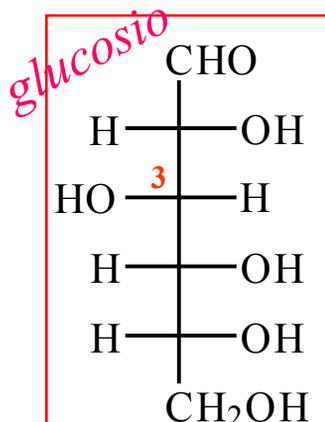
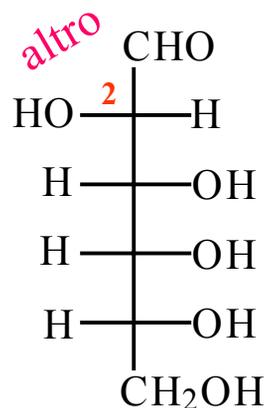
## Enantiomeri? Diastereomeri? Meso?

- 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.



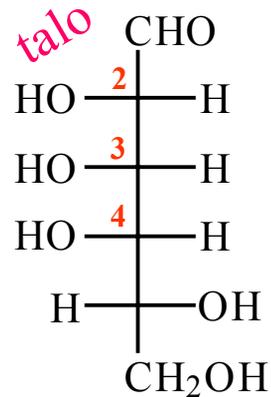
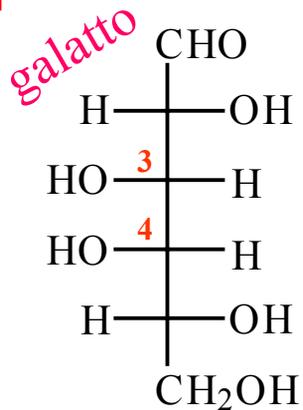
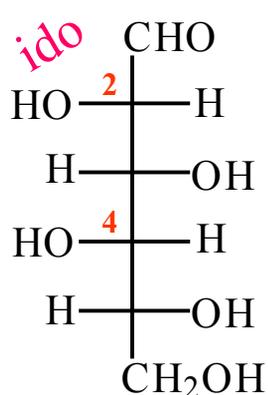
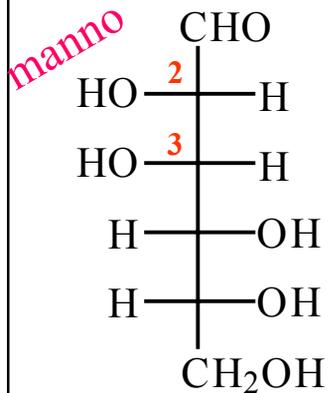
## ENANTIOMERI

tutti gli stereocentri  
sono stati invertiti



## DIASTEREOMERI

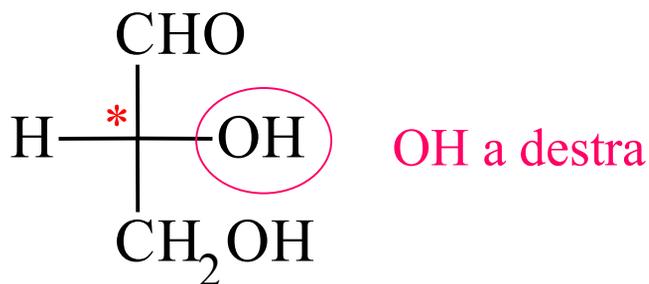
solo alcuni  
stereocentri  
sono stati invertiti



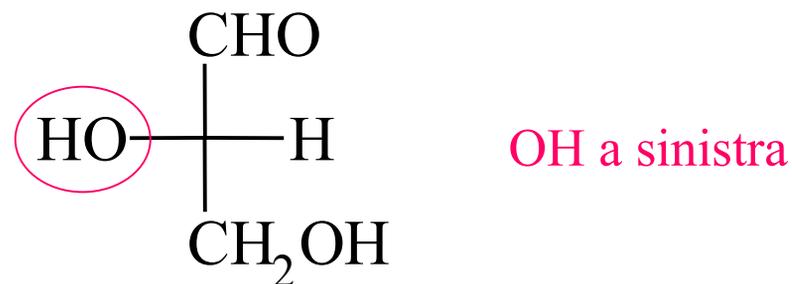
# Convenzione di Fischer-Rosanoff

- 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.**

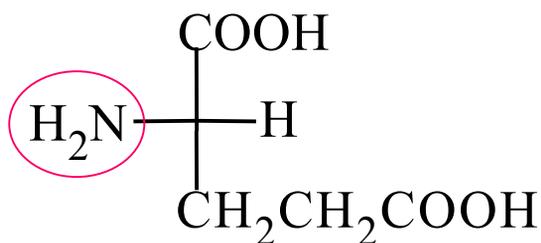
# Assegnazioni D e L



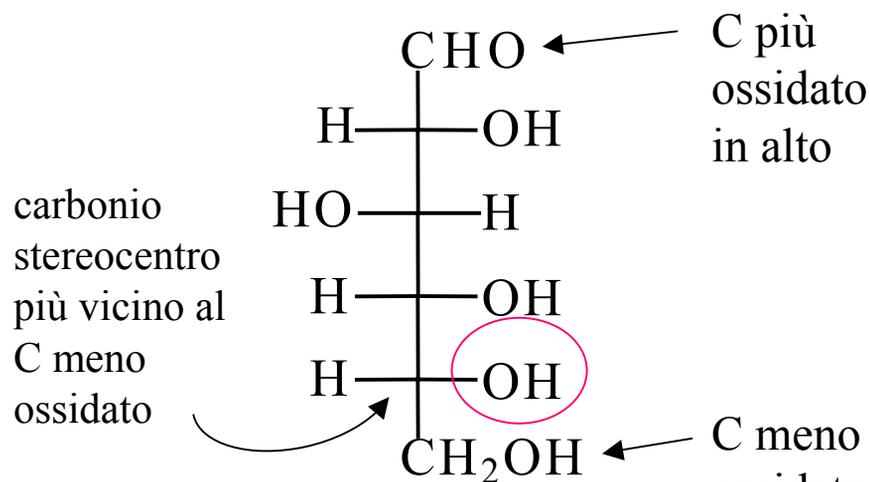
D-(+)-gliceraldeide  
(R)-(+)-gliceraldeide



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



acido L-(+)-glutammico



D-(+)-glucosio