

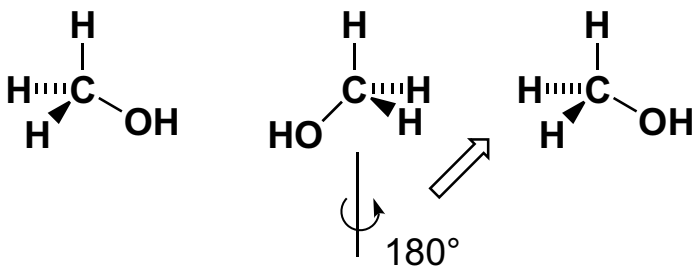
STEREOCHIMICA

STEREOISOMERI

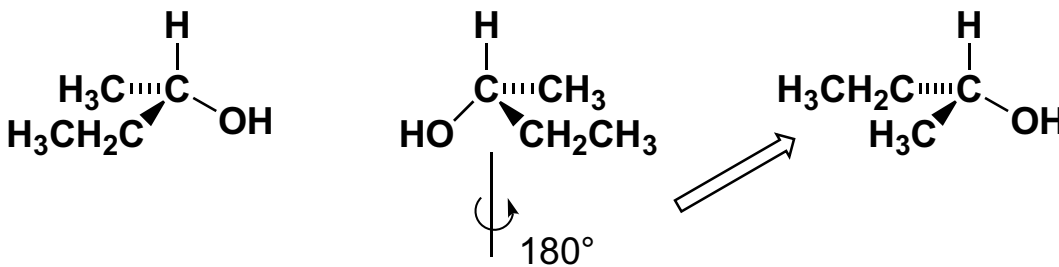
Due stereoisomeri sono sostanze diverse che hanno in comune sia la formula bruta che la formula di costituzione. Cosa li rende diversi allora? **Una differente orientazione tridimensionale dei loro atomi nello spazio**

DIVERSITA' DI DUE SOSTANZE

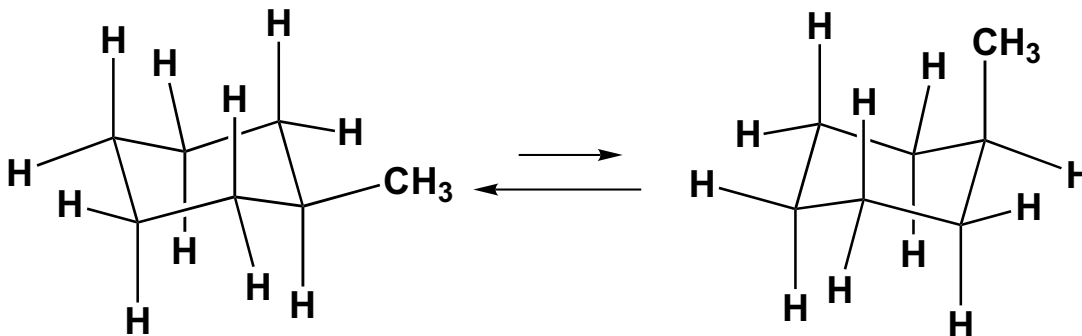
Per capire bene questo concetto dobbiamo per prima cosa capire cosa sono due sostanze diverse: sono due sostanze **non sovrapponibili e non facilmente interconvertibili**.



anche se scritte così sembrano due sostanze diverse, in realtà sono sovrapponibili. Basta ruotare la molecola di destra di 180° lungo l'asse indicato per vederlo



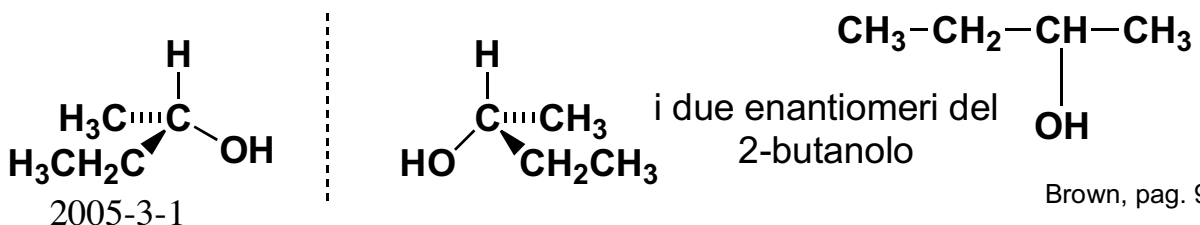
in questo caso nessuna rotazione è in grado di far sovrapporre perfettamente le due strutture



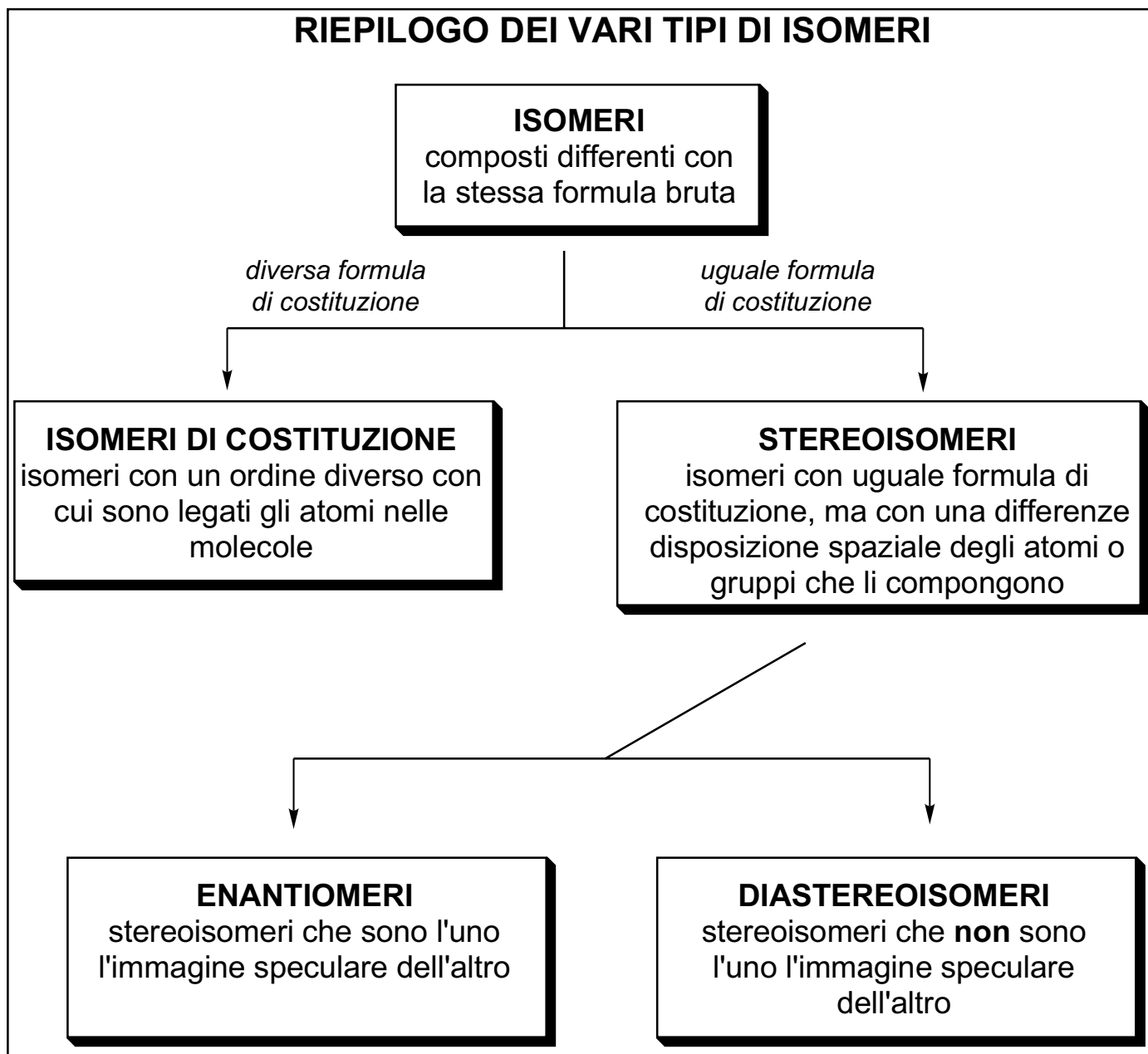
Queste due strutture non sono sovrapponibili, ma si interconvertono velocemente l'una nell'altra. Sono pertanto due **conformeri** e non due composti differenti

ENANTIOMERI E DIASTEREISOMERI

Se due stereoisomeri sono l'uno l'immagine speculare dell'altro sono detti **enantiomeri**. Altrimenti sono detti **diastereoisomeri**.



RIEPILOGO DEI VARI TIPI DI ISOMERI



CHIRALITA'

Qualunque oggetto (e quindi qualunque molecola) ha un'immagine speculare (con l'eccezione dei vampiri).

Alcuni oggetti sono però **identici** (sovrapponibili) alla propria immagine speculare. Altri oggetti non sono **identici** (sovrapponibili) alla propria immagine speculare.

I primi vengono detti **achirali**

I secondi vengono detti **chirali**

Solo le molecole chirali possono avere un enantiomero.

La presenza di **un piano di simmetria** è condizione sufficiente affinché un oggetto (o una molecola) sia achirale.

Tuttavia (anche se non molto frequentemente) vi sono oggetti o molecole achirali prive di un piano di simmetria

Esempi di oggetti achirali

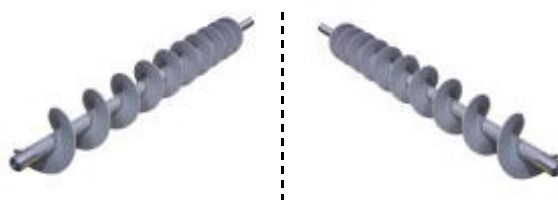
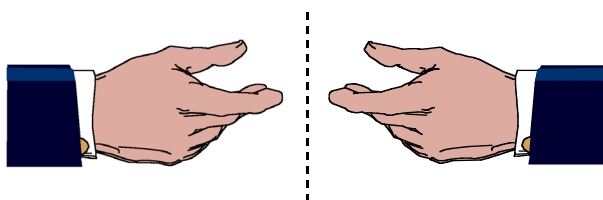


ha infiniti piani di simmetria



ha un piano di simmetria

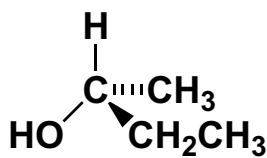
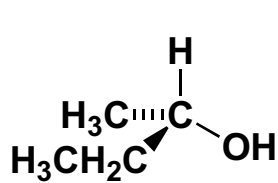
Esempi di oggetti chirali



Ma quando una molecola è chirale?

La più comune causa di chiralità è la presenza di un **centro stereogenico** (o **stereocentro**).

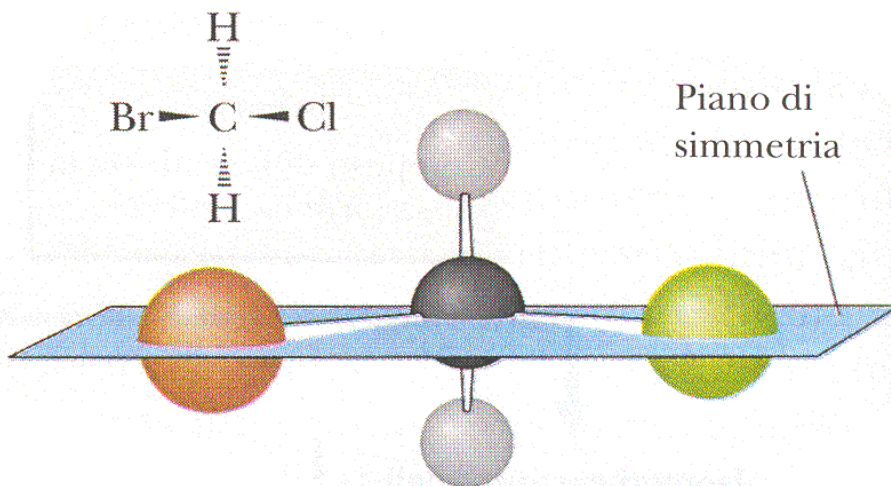
Uno stereocentro è di solito un atomo di carbonio **tetradrico** portante **4 sostituenti diversi**.



il carbonio in 2 del 2-butano è un carbonio stereogenico. Infatti porta 4 sostituenti diversi:

- 1 idrogeno
- 1 gruppo OH
- 1 gruppo CH₃
- 1 gruppo CH₂CH₃

Si noti che basta che 2 dei 4 sostituenti ad un carbonio tetraedrico siano uguali per avere un piano di simmetria



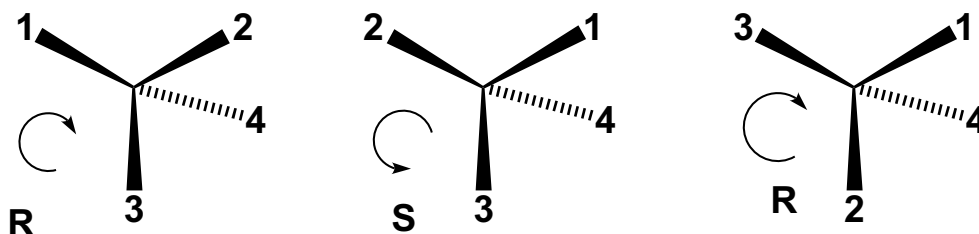
Ad es. nel clorobromometano vi è un piano di simmetria che passa per i due carboni, per l'ossigeno e che biseca i due idrogeni. Il clorobromometano ha un piano di simmetria ed è perciò **achirale**

NOTAZIONI DI CONFIGURAZIONE ASSOLUTA: IL SISTEMA R,S

Due stereoisomeri, avendo la stessa formula di costituzione, avranno lo stesso nome IUPAC. Per distinguerli e designarli in modo univoco è necessario utilizzare una nomenclatura specifica.

Il sistema più razionale ed universalmente accettato è quello di Cahn, Ingold e Prelog.

- A) Dare un ordine di priorità ai 4 gruppi legati allo stereocentro. Si opera secondo queste regole
- 1) Si guarda il primo atomo legato allo stereocentro. Ha maggiore priorità il gruppo con l'atomo con il più alto numero atomico ($H < C < N < O < F < P < S < Cl < Br < I$)
 - 2) In caso di parità, si guardano i set di atomi legati al primo atomo. Ogni set sarà dato da tre atomi. I set vengono messi in ordine inverso di numero atomico e confrontati fino al primo punto di differenza.
 - 3) In caso di ulteriore parità si procede ad esaminare i set di atomi legati al primo membro dei set equivalenti e così via.
 - 4) Un caso speciale è rappresentato dai carboni coinvolti in un doppio o triplo legame. In questo caso il set di atomi legati non ha 3 membri. Per convenzione si "raddoppia" l'atomo legato con doppio legame e si "triplica" quello legato con triplo legame.
- B) Si dispone la molecola in modo che il gruppo con priorità più bassa sia diretto lontano dall'osservatore. I rimanenti tre verranno tutti verso l'osservatore
- C) Si esegue una rotazione per passare dal gruppo 1 al 2 e poi al 3. Se la rotazione è **oraria**, la notazione sarà **R** (*rectus*, destra). Se **antioraria** la notazione sarà **S** (*sinister*, sinistra)



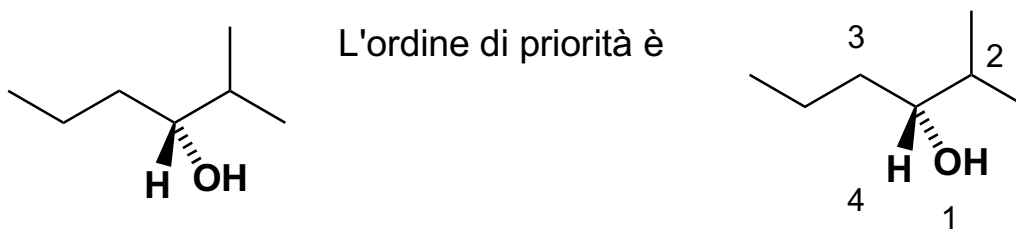
CONFIGURAZIONE

Con il termine **configurazione** si intende la disposizione spaziali dei sostituenti intorno allo stereocentro. Per ogni stereocentro esistono solo 2 configurazioni

IMPORTANTE

- Se si scambiano di posto due sostituenti, la configurazione si inverte.
- Se si eseguono due scambi la configurazione rimane la stessa

Esempi

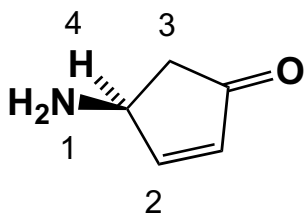
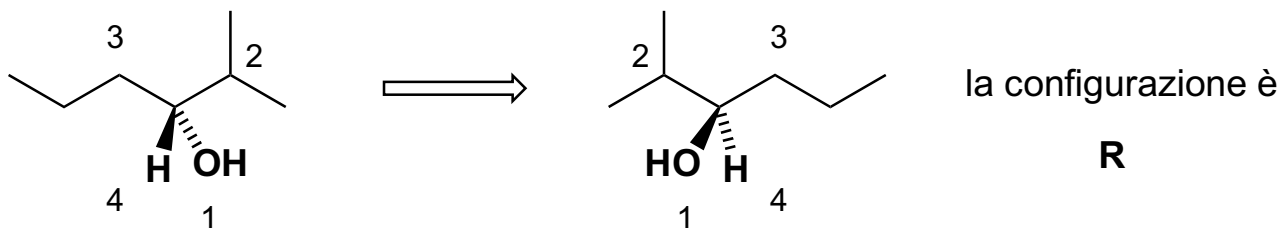


Infatti gli atomi legati allo stereocentro sono: $O > C = C > H$
 Per decidere la priorità tra i gruppi 2 e 3 dobbiamo osservare i set di atomi legati al carbonio:

Carbonio di destra: C C H

Carbonio di sinistra: C H H

Stabilita la priorità bisogna ruotare la molecola in modo che l'idrogeno (priorità più bassa) vada dietro:

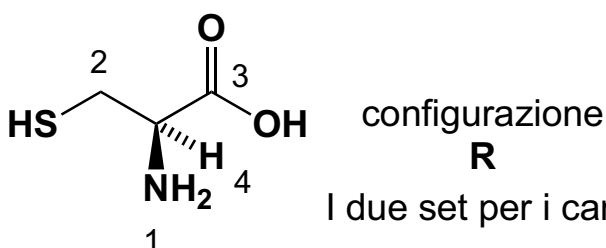
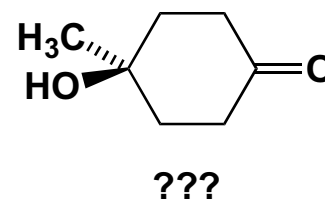
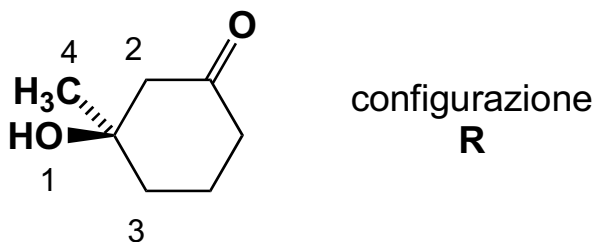


I due set per i carboni legati al centro stereogenico sono

Carbonio in alto: C H H

Carbonio in basso: C C H ← "vince" questo set

la configurazione è **S**

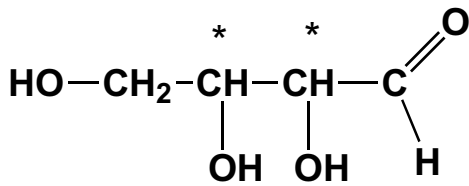


I due set per i carboni legati al centro stereogenico sono

Carbonio di destra: O O O

Carbonio di sinistra: S H H ← "vince" questo set

MOLECOLE CON DUE O PIU' CENTRI ASIMMETRICI



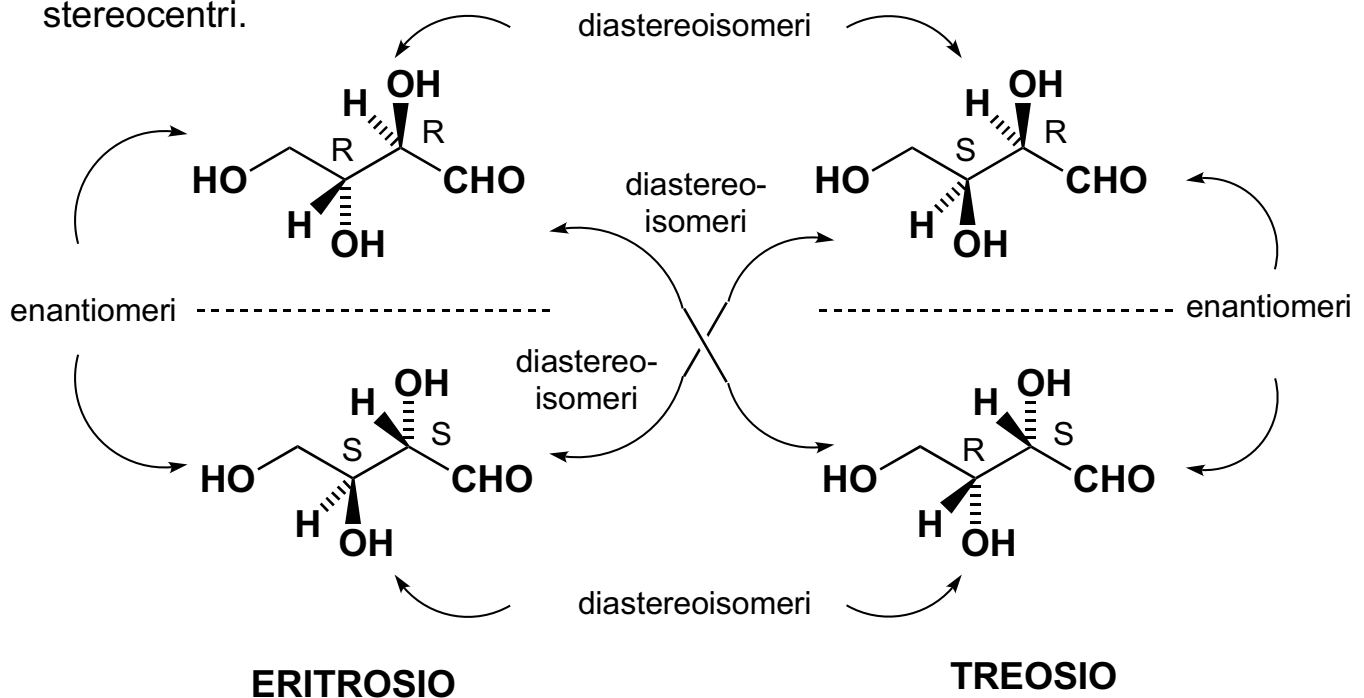
Semplicemente osservando la formula di costituzione possiamo individuare i centri stereogenici, indicati con asterischi.

2,3,4-Triidrossibutanale

Ogni centro stereogenico può avere 2 configurazioni.

Le combinazioni possibili saranno perciò 4: 2R,3R 2R,3S 2S,3R 2S,3S

In generale, il numero degli stereoisomeri è pari a 2^n dove n è il numero di stereocentri.



importante: 2 enantiomeri devono avere tutte le configurazioni opposte!

Il nome IUPAC è lo stesso per tutti e 4 (2,3,4-Triidrossibutanale). Vengono identificati con le notazioni configurazionali.

Queste sostanze hanno però anche un nome usuale, anzi due.

*Quando una sostanza è biologicamente importante, tanto da meritare un nome usuale, è **consuetudine dare lo stesso nome a due enantiomeri.***

Questo fatto ha una spiegazione logica.

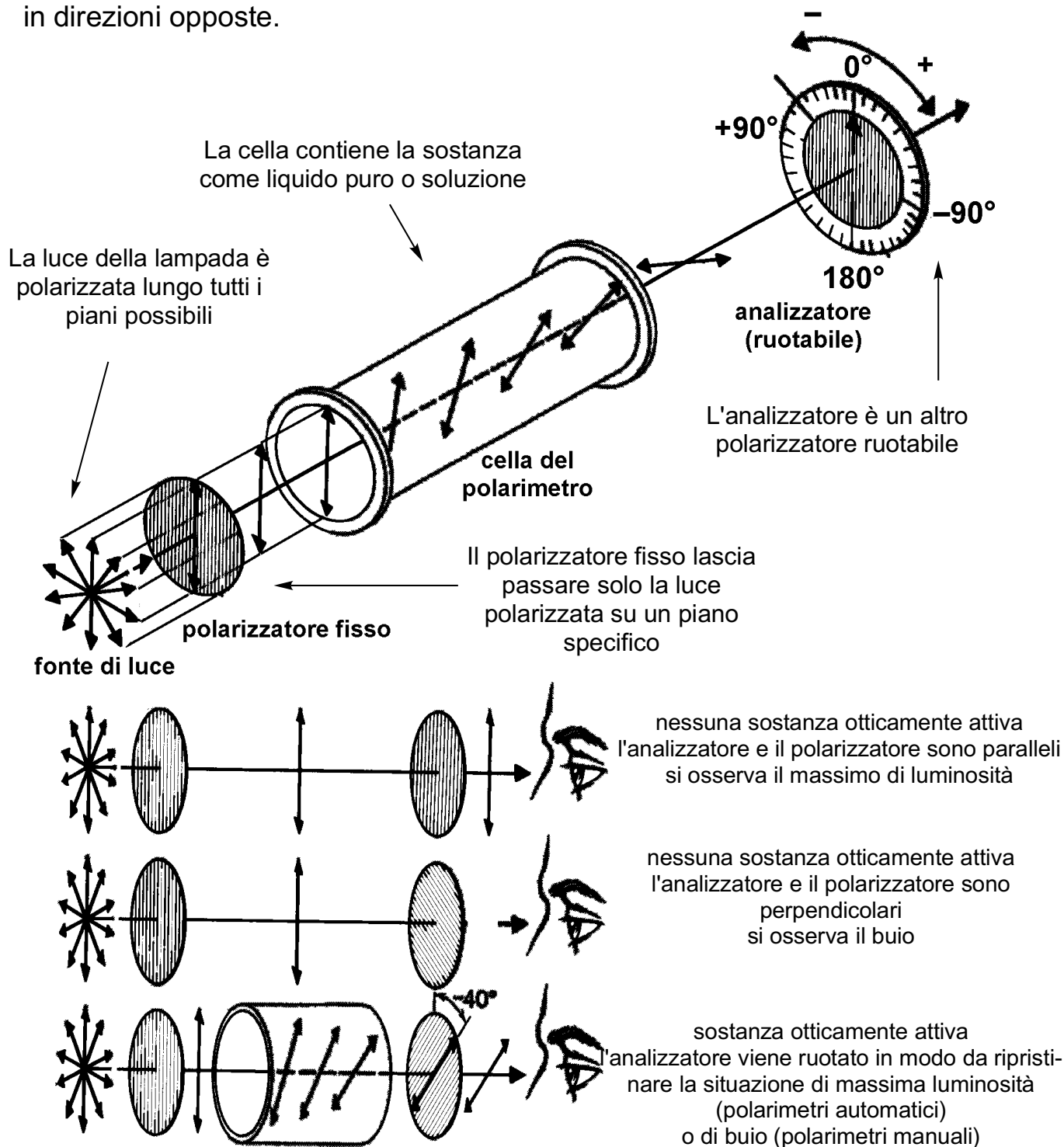
Due **enantiomeri** hanno infatti in comune quasi tutte le **proprietà fisiche**: energia, solubilità, punto di fusione, punto di ebollizione, pK_a , etc. Danno identici **spettri** con le comuni tecniche di analisi strumentale. Hanno identico comportamento cromatografico.

Invece, due **diastereoisomeri** hanno diverse proprietà fisiche

ATTIVITA' OTTICA

Esiste però una proprietà fisica che consente di distinguere due enantiomeri: la **rotazione del piano della luce polarizzata**. Ciascun enantiomero, preso separatamente dall'altro, ha questa proprietà ed è perciò detto **otticamente attivo**.

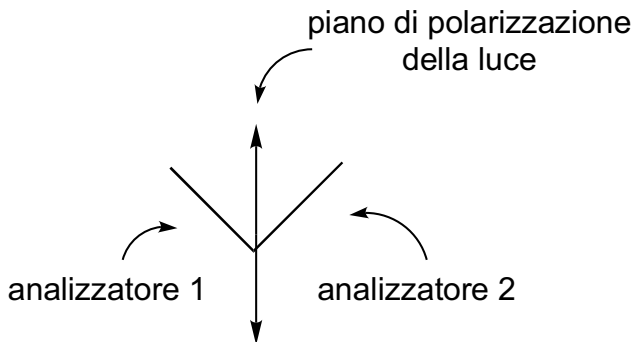
Due enantiomeri ruotano il piano della luce polarizzata di un angolo identico, ma in direzioni opposte.



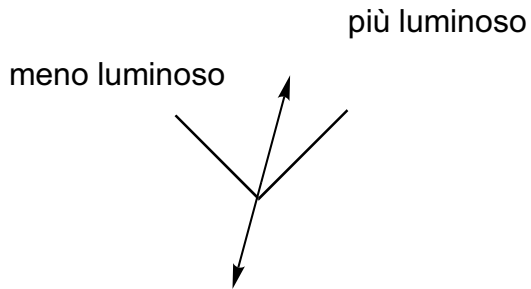
In questo esempio la rotazione necessaria per ripristinare la situazione iniziale è antioraria. Il segno del potere ottico sarà negativo.

POLARIMETRO MANUALE A DOPPIO ANALIZZATORE

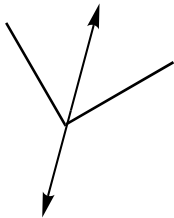
I polarimetri manuali a singolo raggio utilizzano il metodo del minimo passaggio di luce (buio). Per avere maggiore sensibilità sono stati realizzati polarimetri a doppio analizzatore. In essi, grazie ad un opportuno sistema di lenti, il fascio di luce polarizzata, dopo aver attraversato la cella, viene sdoppiato, passando così per due analizzatori, posti a 90° tra di loro. I due analizzatori vengono ruotati insieme, mantenendo fisso l'angolo di 90° tra di loro.



I due analizzatori hanno lo stesso angolo (45°) con il piano di polarizzazione: l'intensità della luce che fuoriesce da essi è identica



La sostanza otticamente attiva ha ruotato il piano di polarizzazione di 15° in senso orario. Ora la luminosità che fuoriesce dai due analizzatori non è più identica

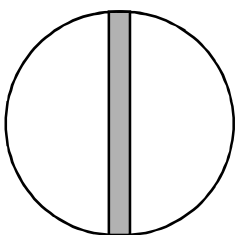


Ruotando gli analizzatori di 15° , la luminosità che fuoriesce da essi torna ad essere uguale

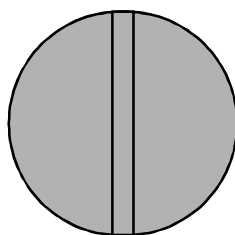
L'angolo di rotazione del piano della luce polarizzata a di una sostanza chirale enantiomericamente pura dipende da:

1. La lunghezza d'onda della radiazione luminosa impiegata.
2. Il solvente utilizzato.
3. La temperatura.
4. La concentrazione del campione (vi è una relazione di proporzionalità diretta).
5. La lunghezza della cella che contiene il campione (vi è una relazione di proporzionalità diretta).

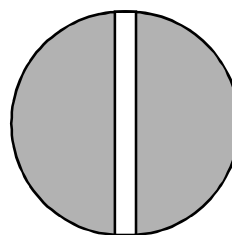
immagine a due semicampi visibile nel polarimetro



regolazione sbagliata



regolazione esatta



regolazione sbagliata

per maggiore chiarezza, nel polarimetro Zeiss, la luce che fuoriesce dai due analizzatori viene visualizzata in un campo interno ed in un campo esterno

La rotazione che viene determinata sperimentalmente al polarimetro è detta **rotazione osservata** (espressa in gradi).

Per una maggiore uniformità è utile:

- Indicare le variabili non proporzionali (λ , Temp., solvente)
- Trasformare la **rotazione osservata** in una grandezza indipendente dalla concentrazione e dalla lunghezza della cella

ROTAZIONE SPECIFICA $[\alpha]_{\lambda}^t$

⇒ dipende dalla lunghezza d'onda, dal solvente, dalla temperatura

⇒ non dipende dalla concentrazione e dalla lunghezza della cella

Caso di un liquido puro:

Ad una data λ ed a una data T, è $[\alpha] = \frac{\alpha}{d \cdot l}$

dove l = lunghezza della cella in dm d = densità del liquido

Ad esempio per l'(S)-2-Butanolo si ha
Temperatura di misura

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 13,9 \text{ (liquido puro)}$$

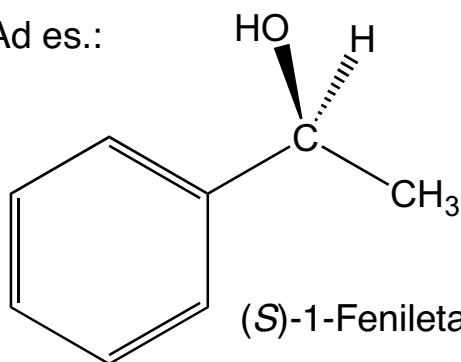
Lunghezza d'onda
D = riga D del sodio = 589 nm

Caso di una soluzione:

In questo caso, ad una data T e a una data λ , è

$$[\alpha] = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l} \quad \text{dove } c = \text{concentr. in g / 100 ml} \\ l = \text{lunghezza cella in dm}$$

Ad es.:



α misurato = - 1,07°

l cella = 1 dm

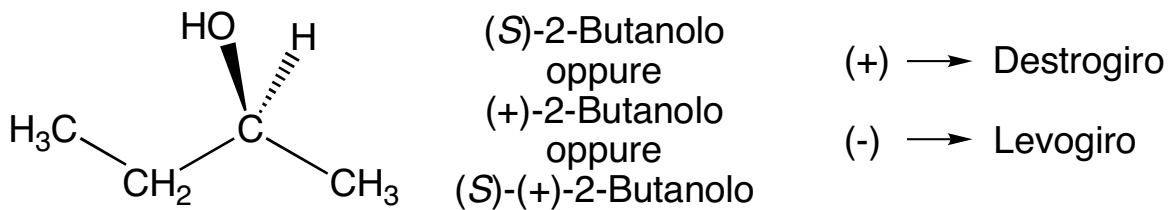
c = 2.5 (= 2.5 g / 100 ml)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 42,8 \text{ (c 2.5, etanolo)}$$

Quando si misura un potere ottico rotatorio in soluzione, è essenziale determinare con precisione la concentrazione, facendo uso di bilancia di precisione (analitica) e matracci volumetrici tarati (pipette graduate, siringhe, etc. non sono sufficientemente precise).

Due enantiomeri hanno rotazioni specifiche **identiche come valore assoluto**, ma **di segno opposto**.

Oltre che con le notazioni (*R*) ed (*S*), due enantiomeri possono essere identificati tramite il segno del potere ottico rotatorio.



Importante differenza

- La notazione *R/S* necessita di conoscere la struttura, ma può essere stabilita semplicemente guardando la rappresentazione spaziale della molecola (senza condurre esperimenti)
- La notazione (+)/(-) non necessita di conoscere la struttura e viene stabilita sperimentalmente

Non esiste alcuna relazione tra i due tipi di notazione: non è possibile dedurre la configurazione *R/S* dal segno del potere ottico rotatorio

MISCELE DI ENANTIOMERI

Cosa succede se ho una miscela di due enantiomeri? Si possono presentare due casi:

A) I due enantiomeri sono presenti in uguale quantità

*In tal caso si dice che si ha una **miscela racemica**. La rotazione specifica sarà = 0, come per una sostanza achirale:*

Una miscela racemica ha in generale le stesse proprietà fisiche dei singoli enantiomeri. Oltre al potere ottico rotatorio, un'altra eccezione è costituita dal punto di fusione. Una miscela racemica può avere p.f. più alto o più basso rispetto ai singoli enantiomeri.

B) I due enantiomeri sono presenti in diverse quantità

In tal caso la miscela è ancora otticamente attiva, ma il potere ottico rotatorio specifico sarà più basso, in valore assoluto, rispetto a quello di un enantiomero puro. Dal potere ottico rotatorio specifico è possibile ricavare la proporzione dei due enantiomeri.

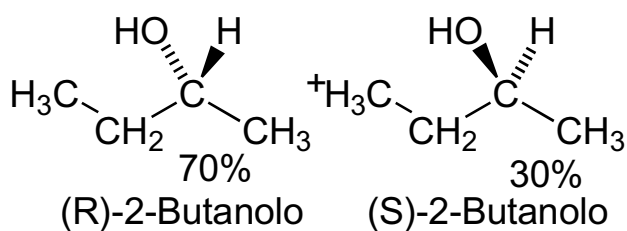
$$\text{P.O.} = \left| \frac{[\alpha]_{\text{osservato}}}{[\alpha]_{\text{enant. puro}}} \right| = \text{e.e.} = \frac{[A] - [B]}{[A] + [B]}$$

dove A è l'enantiomero più abbondante e B è quello meno abbondante

$$\% A = \frac{1 + \text{ee}}{2} \cdot 100 = \frac{1 + \text{P.O.}}{2} \cdot 100$$

P.O. = purezza ottica
e.e. = eccesso enantiomerico

esempio



$$[\alpha]_D^{20} (\text{mix}) = -5,56^\circ$$

$$[-13,9(0,7) + 13,9(0,3)]$$

$$[\alpha]_D^{20} = -13,9^\circ \quad [\alpha]_D^{20} = +13,9^\circ$$

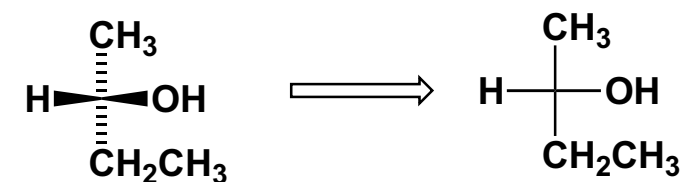
$$\text{e.e.} = \text{P.O.} = \left| \frac{[\alpha]_{\text{osservato}}}{[\alpha]_{\text{enant. puro}}} \right| = \frac{5,56}{13,9} = 0,40 \quad (40\%)$$

$$\% R = \frac{1 + \text{ee}}{2} \cdot 100 = 70\%$$

PROIEZIONI DI FISCHER

E' una convenzione per rappresentare molecole chirali, utile soprattutto per sostanze acicliche con vari centri stereogenici (come i carboidrati)

Bisogna orientare lo stereocentro in modo che due legami siano **verticali e diretti lontano dall'osservatore** e due legami siano **orizzontali e diretti verso l'osservatore**



(S)-2-butanol

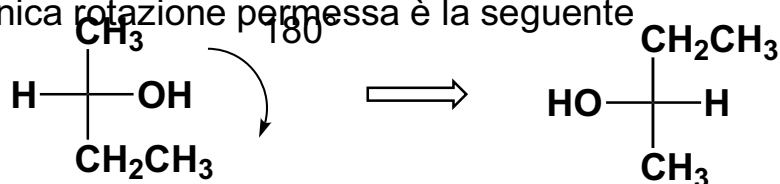
(S)-2-butanol
nella rappresentazione di Fischer

La determinazione della configurazione R/S partendo dalle Fischer è più difficile. Ci viene però in aiuto una regoletta

- Stabilire l'ordine di priorità dei sostituenti.
- Passare da 1 a 2 a 3 e determinare, dal verso di rotazione, una notazione R o S
- Se il sostituito a priorità minore (4) è sulla linea verticale, la configurazione coincide con quella ottenuta in b). Altrimenti è opposta.

ATTENZIONE: le proiezioni di Fischer non possono essere ruotate arbitrariamente.

L'unica rotazione permessa è la seguente



rotazione di 180° lungo un asse perpendicolare al foglio

Invece, rotazioni di 90°, o di 180° lungo gli altri due assi, porterebbero i legami orizzontali dietro e quelli verticali davanti

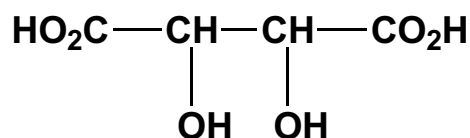
CENTRI STEREOGENICI EQUIVALENTI

Esiste un caso in cui l'equazione:

$$n^{\circ} \text{ stereoisomeri} = 2^n \quad (n = \text{numero di stereocentri})$$

non è rispettata.

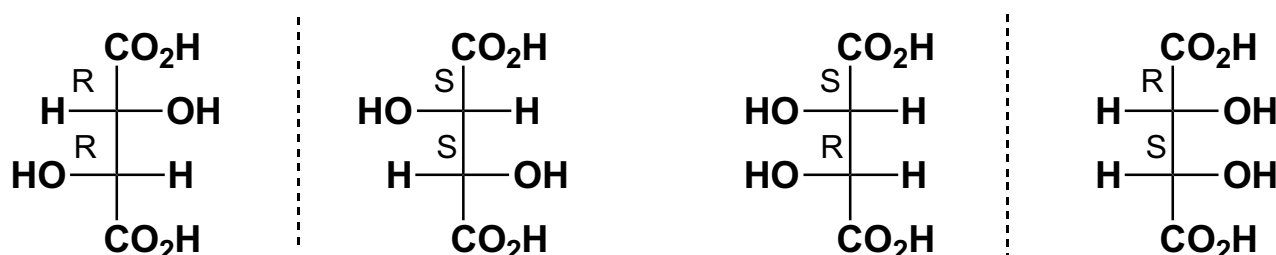
Ciò si verifica quando due stereocentri sono **equivalenti**, ovvero quando i 4 sostituenti diversi legati a ciascuno di essi sono gli stessi



formula di costituzione
dell'acido tartarico

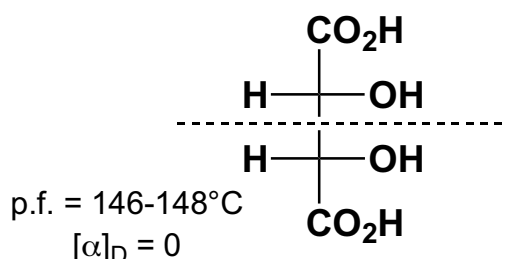
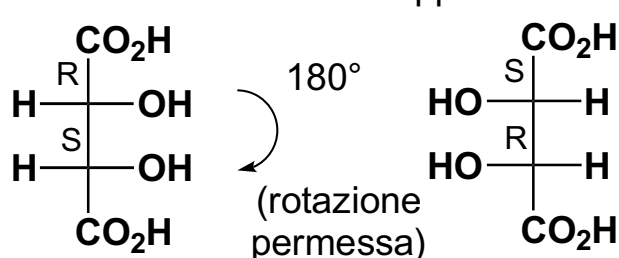
(ac. 2,3-diidrossibutandioico)

disegniamo nelle proiezioni di Fischer i 4 stereoisomeri teorici



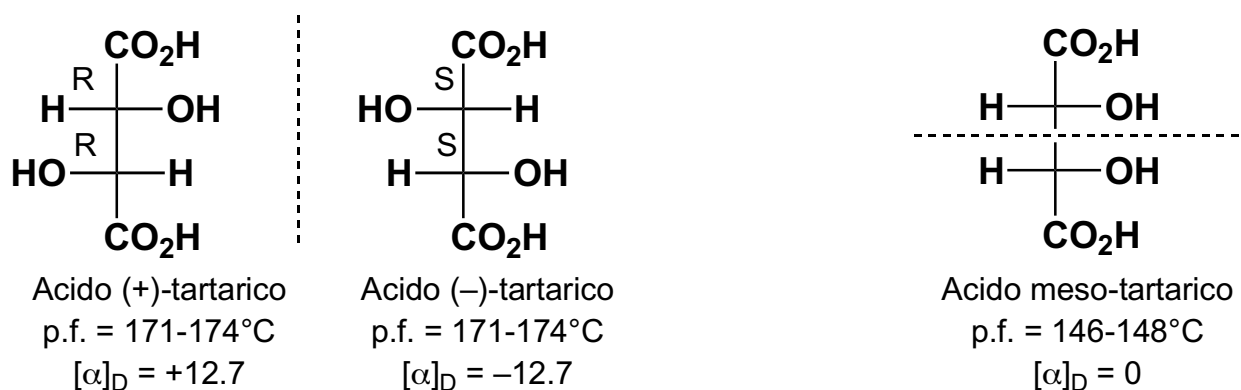
Le ultime due strutture sono speculari, ma sono anche sovrapponibili!

c'è in effetti un piano di simmetria



Questo stereoisomero, achirale, è detto **composto meso**.

L'acido tartarico ha quindi solo 3 stereoisomeri (anziché 4): una coppia di enantiomeri ed il composto meso, che è diastereoisomero degli altri due

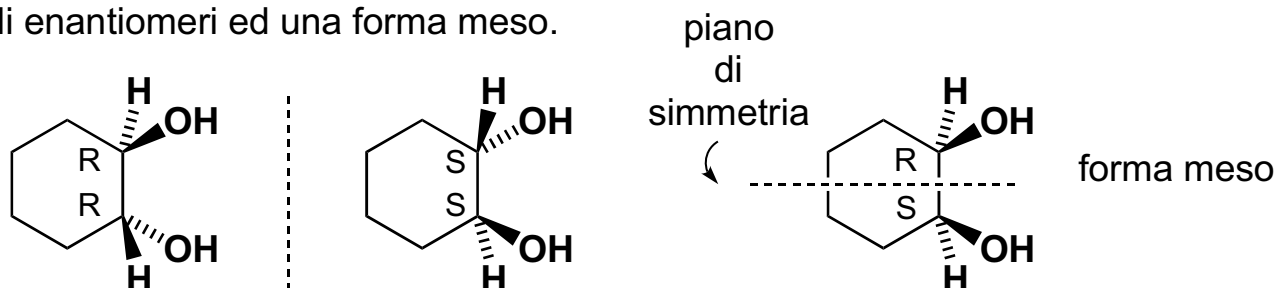


Dei tre, il composto naturale è l'acido (+) tartarico, che si forma nelle botti o nelle bottiglie di vino ed è presente nel tartaro dei denti.

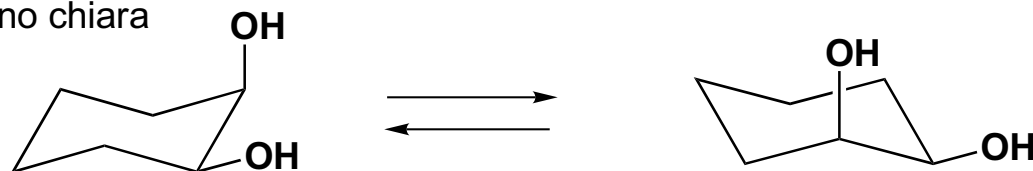
MOLECOLE CICLICHE CON PIU' STEREOCENTRI

Caso dell'1,2-cicloesandiolo

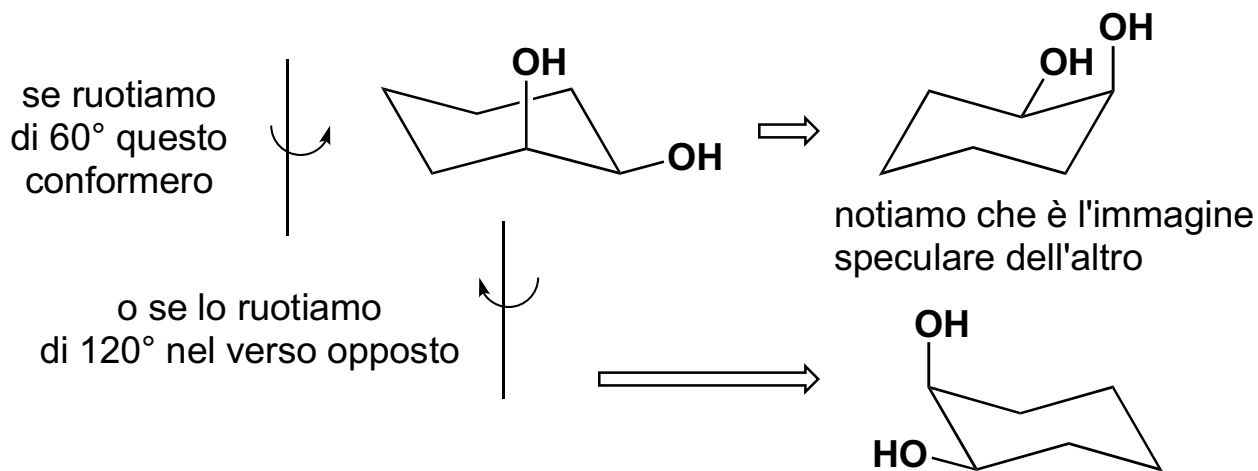
anche qui abbiamo due centri stereogenici equivalenti. Avremo quindi una coppia di enantiomeri ed una forma meso.



Se però osserviamo le conformazioni a sedia, la situazione appare a prima vista meno chiara

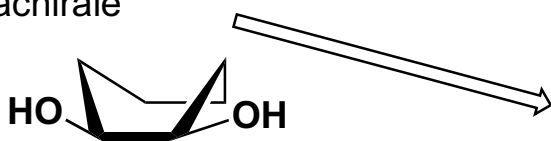


Entrambe le due conformazioni della forma meso non hanno piani di simmetria e sono perciò chirali,.....**ma**.....



Quindi: i due conformeri sono immagini speculari non sovrapponibili (enantiomeri), ma **si interconvertono molto velocemente** ed hanno la stessa energia (cioè sono equimolari all'equilibrio). Pertanto la forma meso è otticamente inattiva.

In conclusione: basta che l'equilibrio conformazionale comprenda almeno un conformero in cui è presente un piano di simmetria, affinché la molecola sia achirale



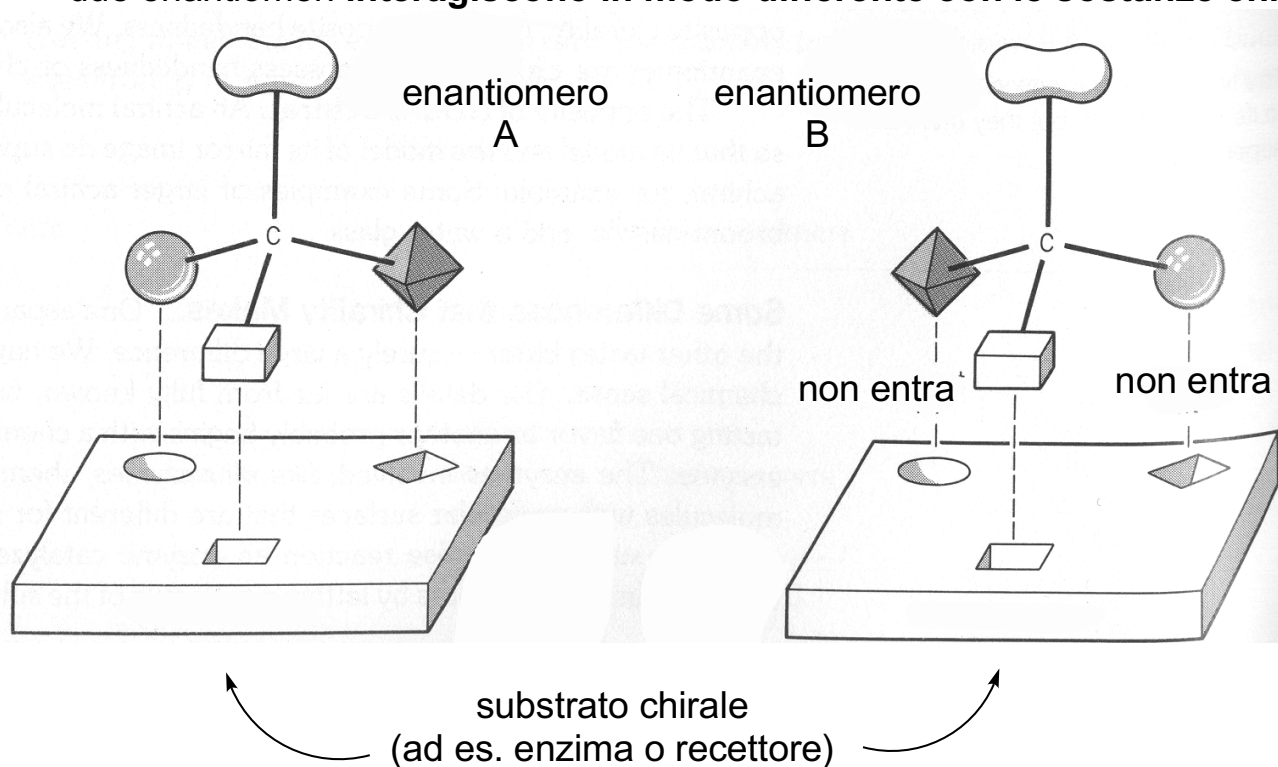
Quando si ha a che fare con composti ciclici, è meglio, dal punto di vista stereochimico, lavorare sulle proiezioni planari.

PROPRIETA' CHIMICHE DI ENANTIOMERI

Due **diastereoisomeri** hanno energie diverse e strutture non speculari. Pertanto interagiscono in modo differente con altre sostanze e presentano perciò **differente reattività**.

Per gli **enantiomeri** è necessario fare una distinzione:

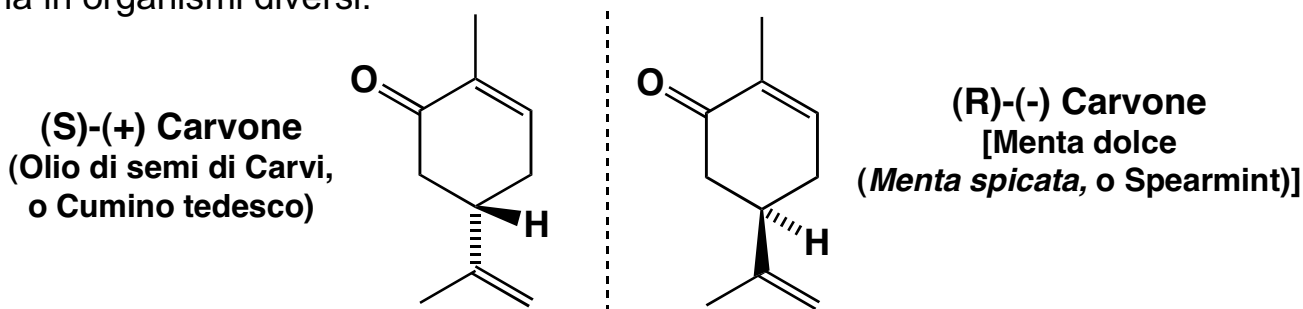
- due enantiomeri **interagiscono esattamente nello stesso modo con le sostanze achirali**
- due enantiomeri **interagiscono in modo differente con le sostanze chirali**

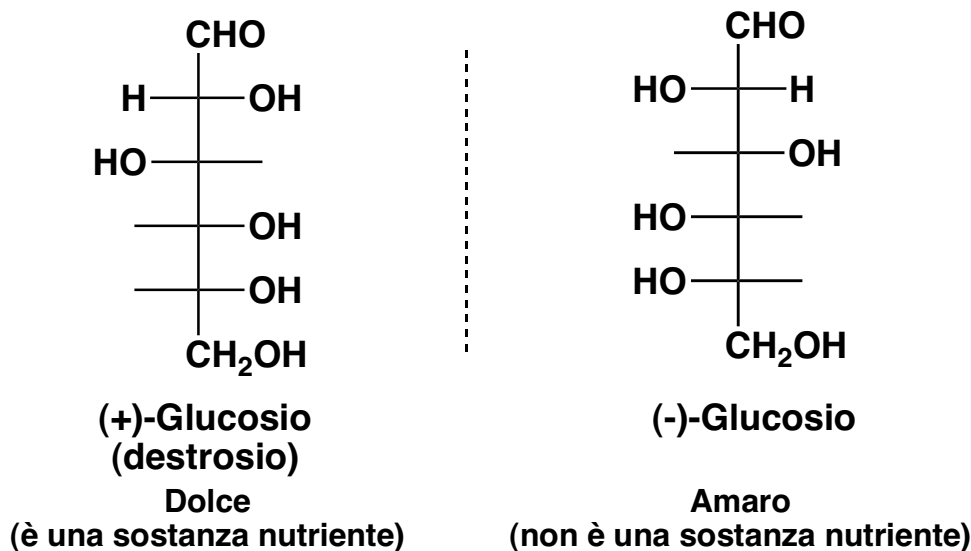


Quindi due enantiomeri presenteranno la stessa reattività con i comuni reagenti di laboratorio (che sono in genere achirali), ma reagiranno in modo differente (anche **molto** differente) con catalizzatori biologici come gli enzimi.

Allo stesso modo due enantiomeri non verranno distinti dalle comuni tecniche analitiche di laboratorio, ma verranno distinti molto bene dai recettori biologici (ad es. quelli dell'olfatto e del gusto, le antenne degli insetti, etc.)

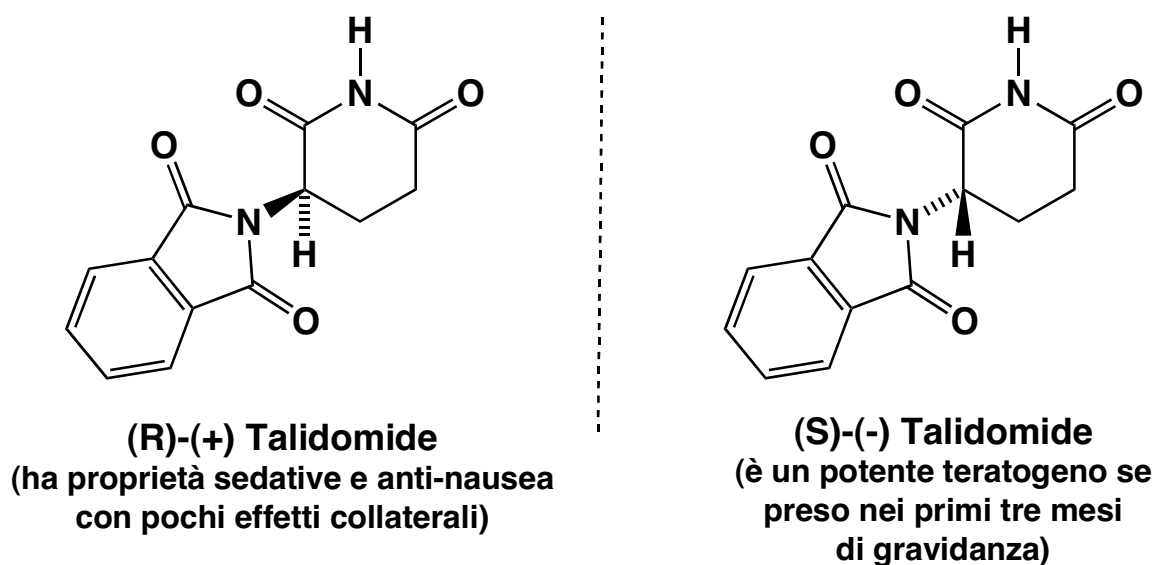
In natura le sostanze chirali sono quasi sempre presenti in forma enantiomericamente pura. Talvolta si trovano in natura entrambi gli enantiomeri, ma in organismi diversi:





FARMACI CHIRALI

Quando un farmaco è chirale, i suoi due enantiomeri possono avere attività molto differente. Pertanto, non solo devono essere messi in commercio in forma **enantiomericamente pura**, ma si deve evitare la presenza anche di solo tracce dell'enantiomero indesiderato.



Alcuni farmaci sono prodotti naturali e vengono quindi ricavati già in forma enantiomericamente pura per estrazione o per produzione microbiologica. In molti altri casi, però, i farmaci chirali non sono naturali e non sono ottenibili per via microbiologica.

La sintesi di farmaci (o loro intermedi) enantiomericamente puri costituisce pertanto un campo di ricerca molto importante, in cui le biotecnologie industriali rivestono un ruolo sempre più rilevante.

Gli enantiomeri puri possono essere ottenuti per **sintesi asimmetrica** o mediante **risoluzione**

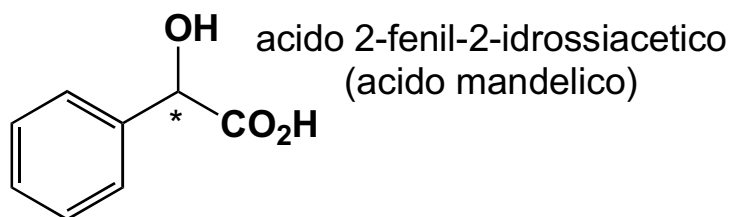
RISOLUZIONE MEDIANTE SALI DIASTEREOISOMERICI

Due enantiomeri hanno uguali proprietà fisiche e non possono essere separati per cristallizzazione, distillazione o cromatografia.

Al contrario due diastereoisomeri possono essere separati per cristallizzazione, distillazione o cromatografia.

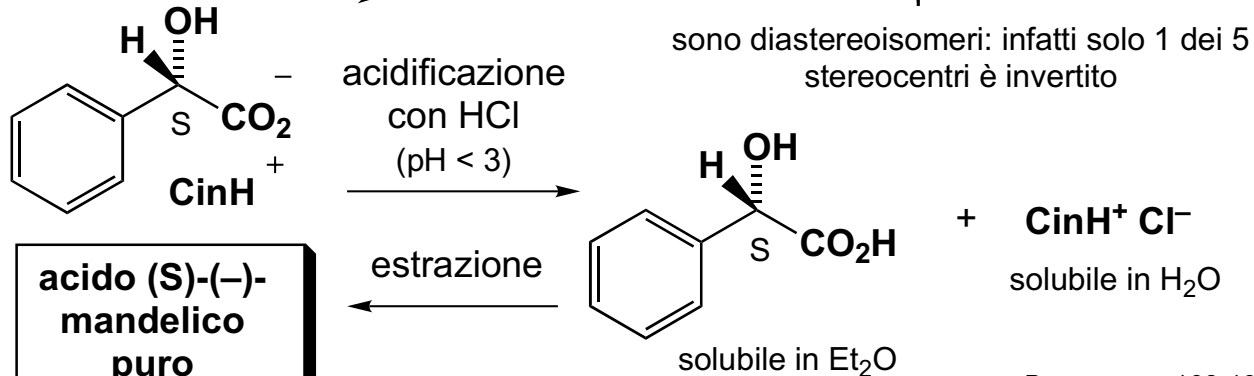
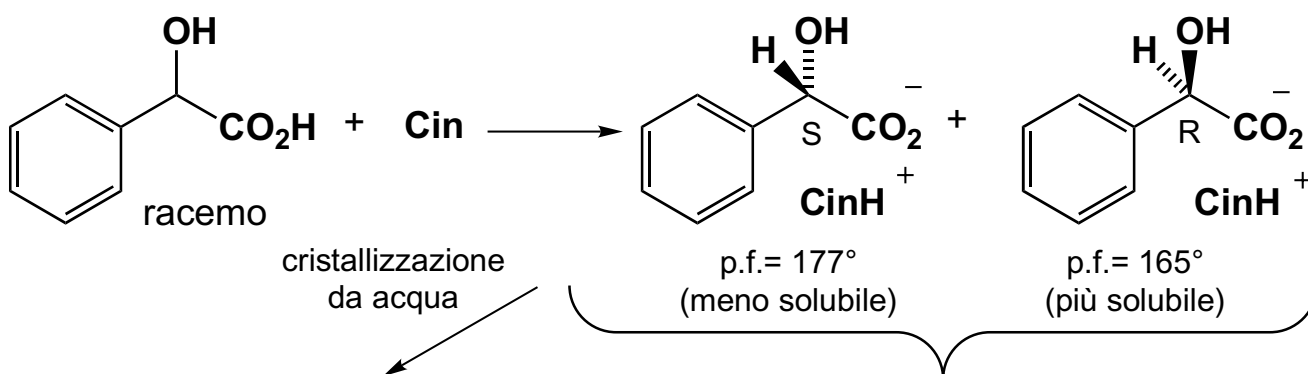
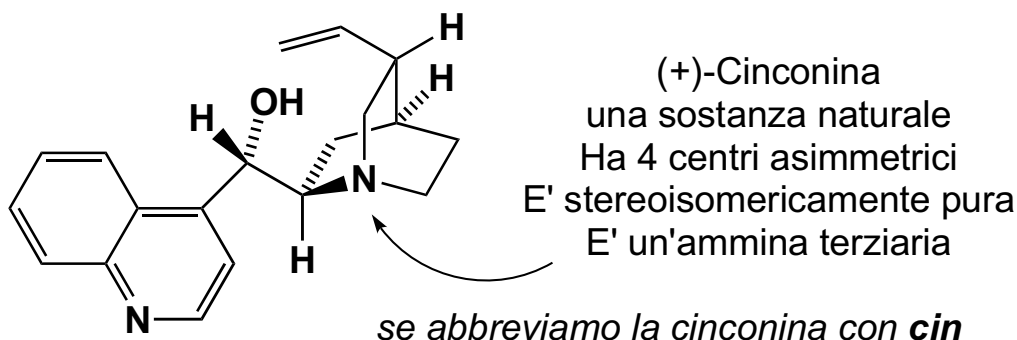
La **risoluzione classica** consiste nel trasformare una coppia di enantiomeri in una coppia di diastereoisomeri, per reazione con un **agente risolvente**, cioè una sostanza enantiomericamente pura (in genere una sostanza naturale di basso costo).

La reazione chimica più semplice da realizzare è una reazione acido-base

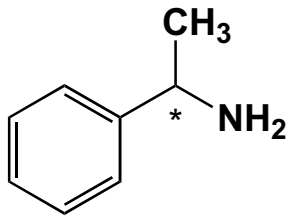


- ha un centro stereogenico
- ha proprietà acide come tutti gli acidi carbossilici ($pK_a =$ circa 5)

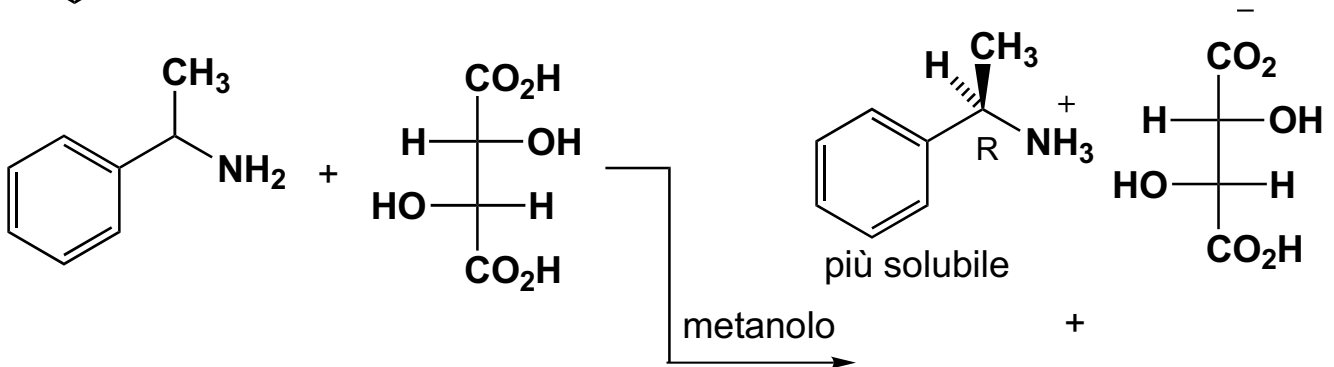
Se posto a reagire con un'ammina (pK_a dell'acido coniug. = circa 10) darà una reazione acido-base completamente spostata a destra. Con un'ammina chirale otterremo due **sali diastereoisomerici**.



RISOLUZIONE DELL' α -METILBENZILAMMINA

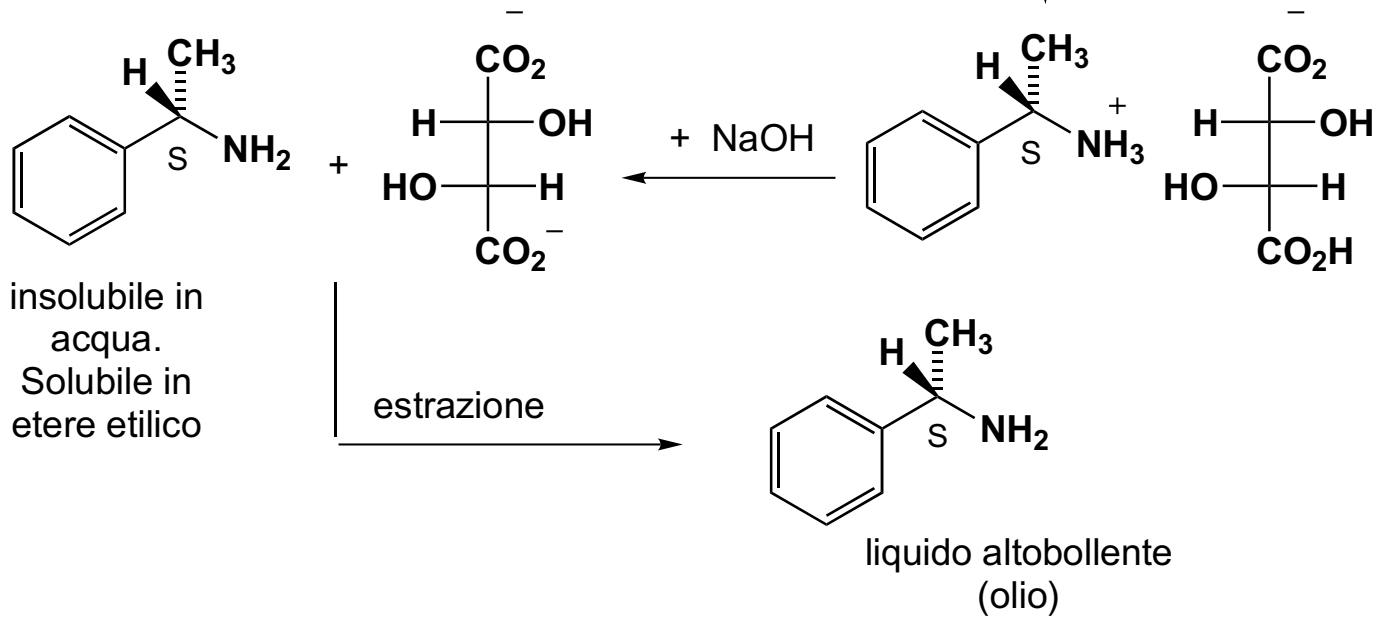


In questo caso faremo uso di un acido carbossilico chirale enantiomericamente puro, l'acido (+)-tartarico

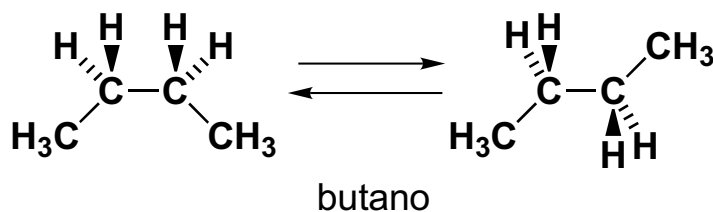


Note

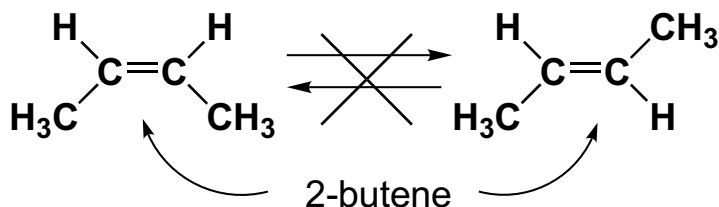
- A) Bisogna usare una stechiometria 1:1. Usando 2 equivalenti di ammina la situazione si complica: si possono formare ben tre sali doppi
- B) Per recuperare l'ammina risolta, bisogna impiegare almeno 2 equivalenti di NaOH. Il primo equivalente reagisce infatti con il secondo gruppo carbossilico dell'acido tartarico



ISOMERIA E/Z (cis/trans) NEGLI ALCENI



queste due strutture non sono stereoisomeri, ma **conformeri**. Infatti la rotazione intorno ad un legame singolo ha una bassa barriera energetica ed avviene quindi molto rapidamente anche a basse temperature



in questo caso si tratta invece di **stereoisomeri**. Infatti la barriera energetica per la rotazione di un doppio legame è molto alta (si deve rompere il legame π). Pertanto la rotazione è impedita anche ad alte temperature

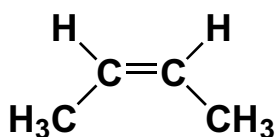
I due stereoisomeri del 2-butene non sono chiaramente speculari. Si tratta pertanto di due **diastereoisomeri**. Sono entrambi achirali. Infatti non vi sono centri stereogenici ed è presente in essi un piano di simmetria.

REQUISITI PER L'ESISTENZA DI ISOMERIA E/Z

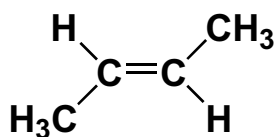
Esistono 2 possibili configurazioni quando **ciascuno dei due atomi di C che formano il doppio legame porta due sostituenti diversi**.

NOTAZIONI DI CONFIGURAZIONE

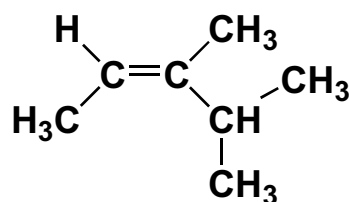
- Si mette in ordine di priorità ciascuna coppia di sostituenti legati ai due carboni del doppio legame. Le regole di priorità sono le stesse delle notazioni R/S.
- Se i due sostituenti a maggiore priorità sono dalla stessa parte, la notazione è **Z** (dal tedesco *zusammen*). Se sono da parti opposte è **E** (dal tedesco *entgegen*).



Z-2-butene



E-2-butene



Z-3,4-dimetil-2-pentene

In casi particolari, i diastereoisomeri **Z** sono anche detti *cis*. I diastereoisomeri **E** sono detti *trans*.

In generale gli stereoisomeri **E** sono più stabili degli **Z**. Infatti negli **Z** sono presenti maggiori **interazioni steriche**. Le interazioni steriche sono interazioni di non legame destabilizzanti dovute ad un'eccessiva vicinanza delle nuvole elettroniche degli atomi.