

Stereoisomeria

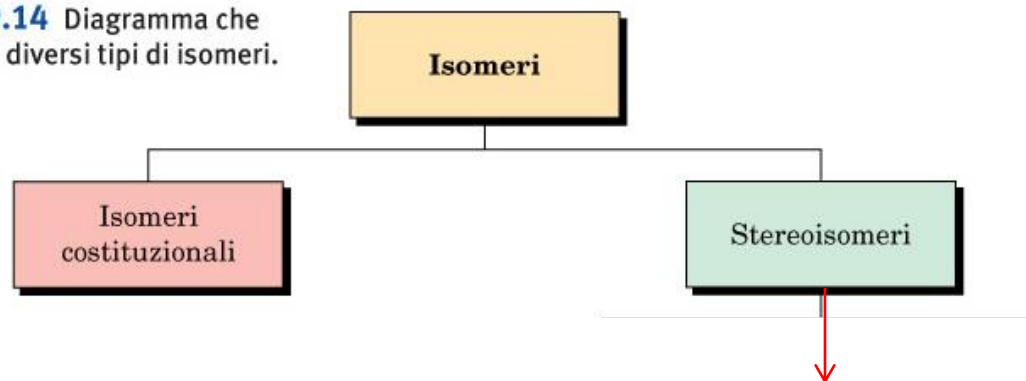
Isomeri costituzionali
(differenti connessioni tra gli atomi)



Stereoisomeri
(stesse connessioni tra gli atomi ma differente orientamento tridimensionale)



FIGURA 9.14 Diagramma che riassume i diversi tipi di isomeri.



Isomeri i cui atomi sono legati nello stesso ordine ma sono orientati in modo diverso nello spazio

Non sono in equilibrio tra loro, **non** sono diversi conformeri ma sono **STEREoisomeri**

Oltre alla
stereoisomeria cis / trans
ci possono essere altri tipi di
stereoisomerie

ENANTIOMERIA



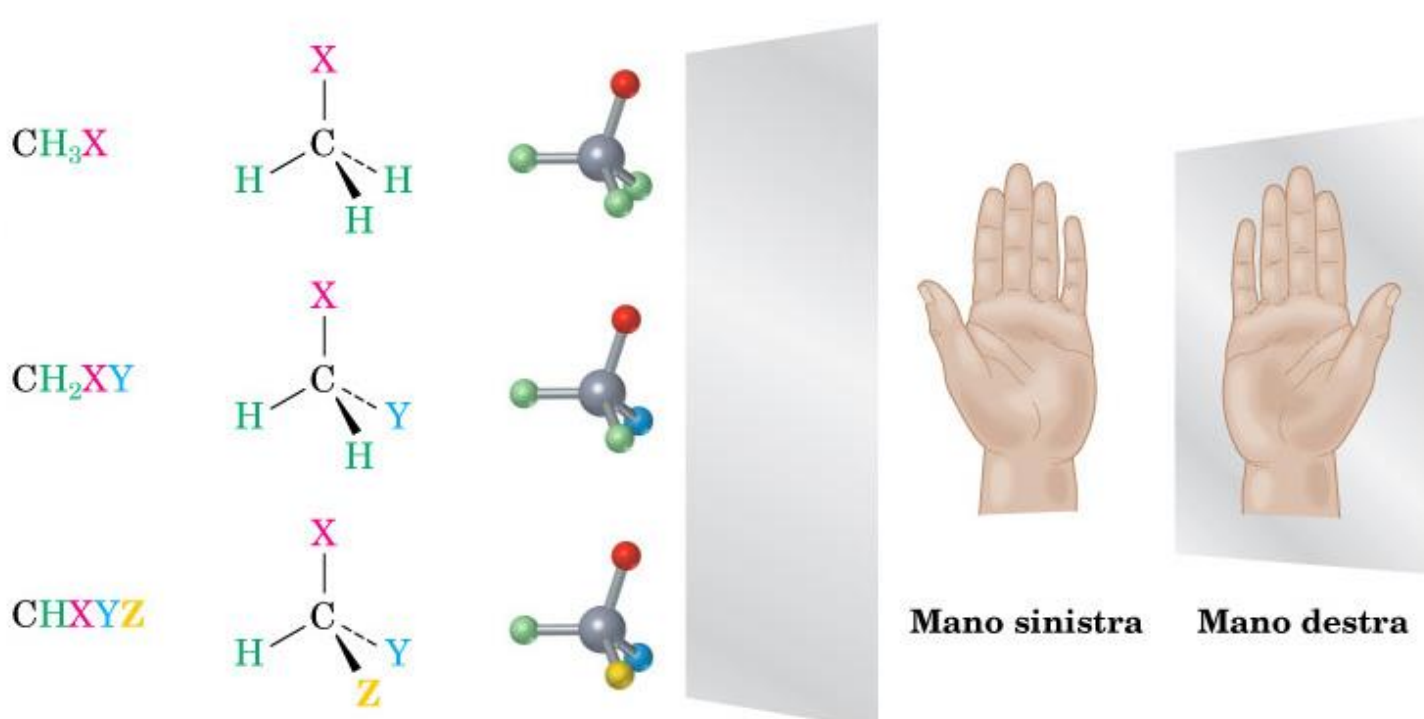
Legata all'asimetria delle molecole

**Due molecole che sono
l'immagine speculare l'una
dell'altra e che non sono
sovrapponibili sono
stereoisomeri e in
particolare sono
ENANTIOMERI**

Asimmetria e Chiralità

Oggetti che non hanno assi o centri di simmetria e non sono sovrapponibili alla propria immagine speculare sono chirali.

FIGURA 9.1 Atomi di carbonio tetraedrici e loro immagini speculari. Le molecole del tipo CH_3X e CH_2XY sono identiche alle loro immagini speculari, ma una molecola del tipo CHXYZ non lo è. Una molecola CHXYZ ha con la sua immagine speculare la stessa relazione che c'è tra una mano destra e una mano sinistra.

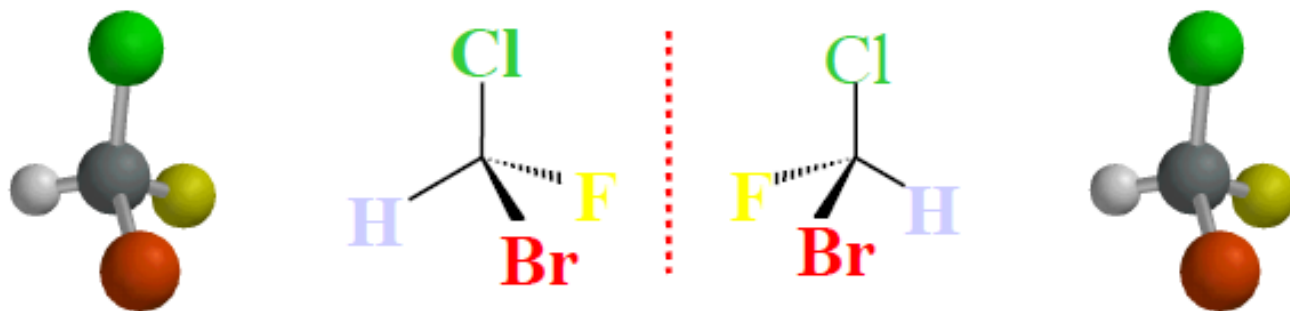


Un carbonio TETRAEDRICO (sp^3) sostituito da 4 gruppi diversi è fonte di chiralità. Esso viene definito:

- Stereocentro
- Centro stereogenico
- Carbonio chirale
- Centro chirale
- Carbonio asimmetrico

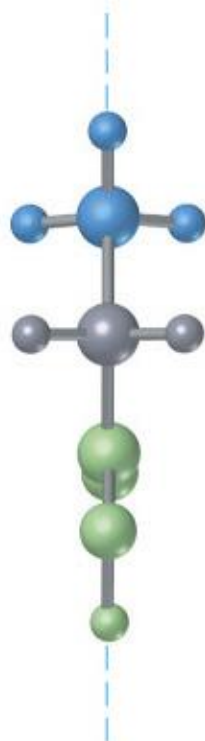
Carbonio stereogenico o stereocentro

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

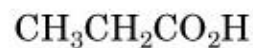
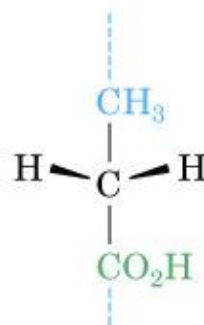


Chirale o achirale?

FIGURA 9.4 La molecola achirale dell'acido propanoico a confronto con la molecola chirale dell'acido lattico. L'acido propanoico possiede un piano di simmetria che rende una parte della molecola l'immagine speculare dell'altra parte. L'acido lattico non possiede un analogo piano di simmetria.

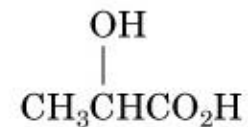
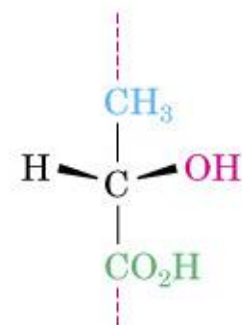


Piano di simmetria



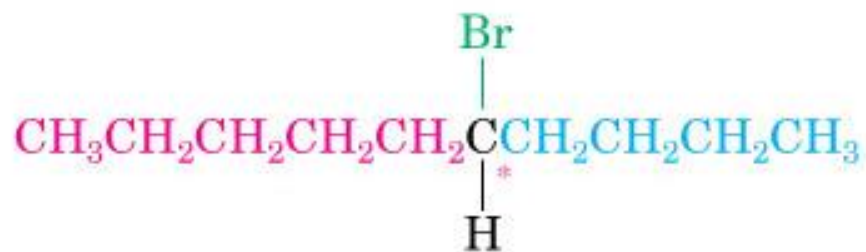
Acido propanoico
(achirale)

Piano NON di simmetria



Acido lattico
(chirale)

Chirale o achirale?



5-Bromodecano (chirale)

Sostituenti del carbonio 5

—H

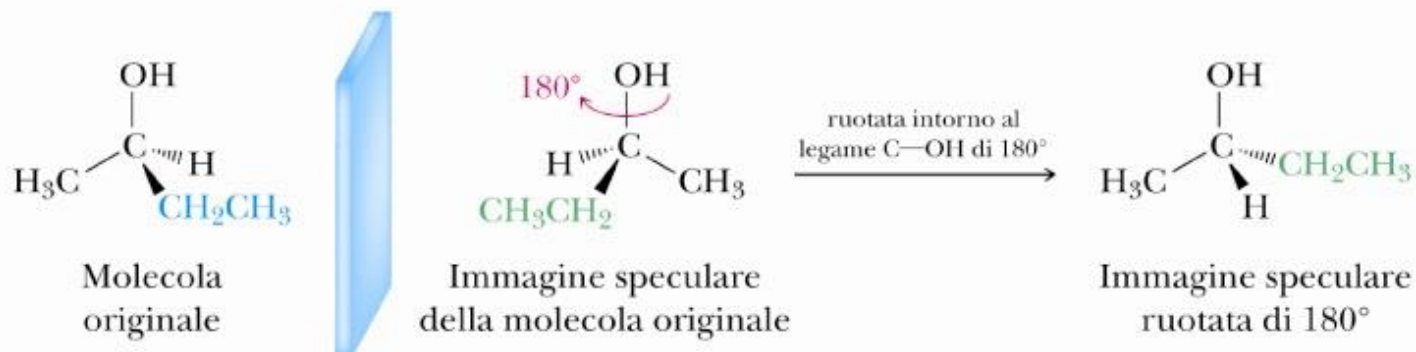
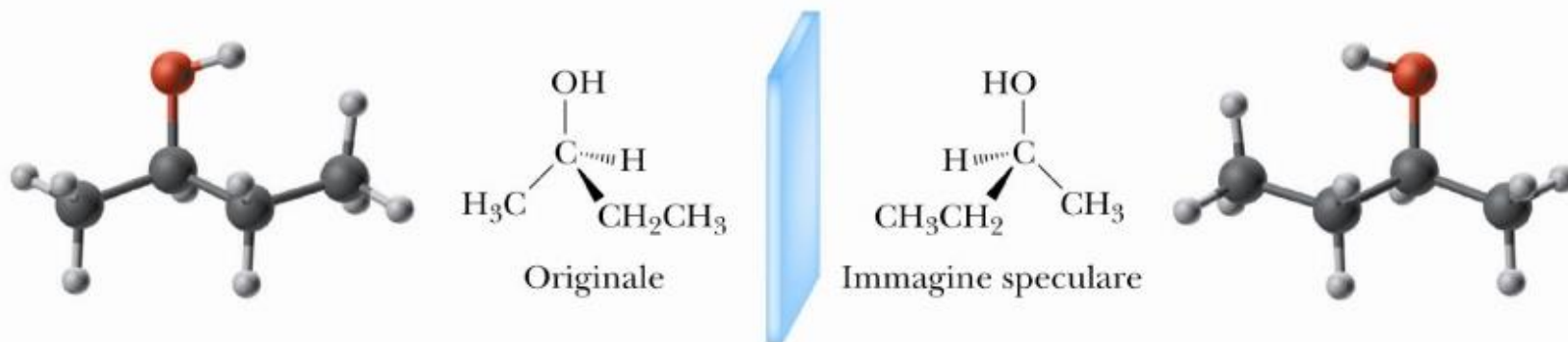
—Br

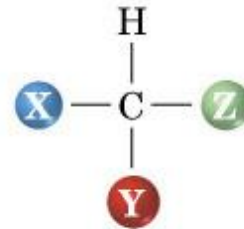
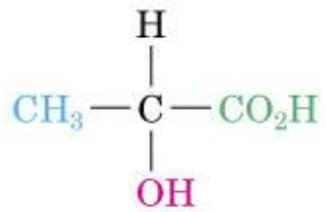
—CH₂CH₂CH₂CH₃ (butile)

—CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ (pentile)

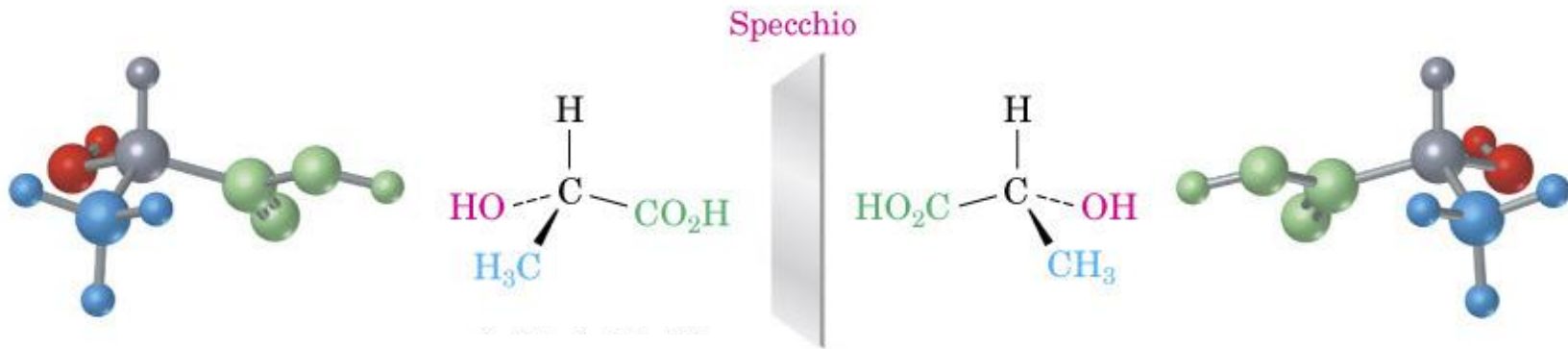
Due molecole che sono l'immagine speculare l'una dell'altra e che non sono sovrapponibili sono stereoisomeri e in particolare sono **ENANTIOMERI**

ENANTIOMERIA





L'acido lattico: una molecola di formula generale CHXYZ



Coppia di enantiomeri dell'acido lattico.

Il nome IUPAC dell'acido lattico è acido 2-idrossi propanoico

Ma il nome è incompleto perché dobbiamo poter distinguere tra i due enantiomeri.

Per questo è stata introdotta la nomenclatura (R) ed (S) che permette di assegnare la configurazione agli stereocentri.

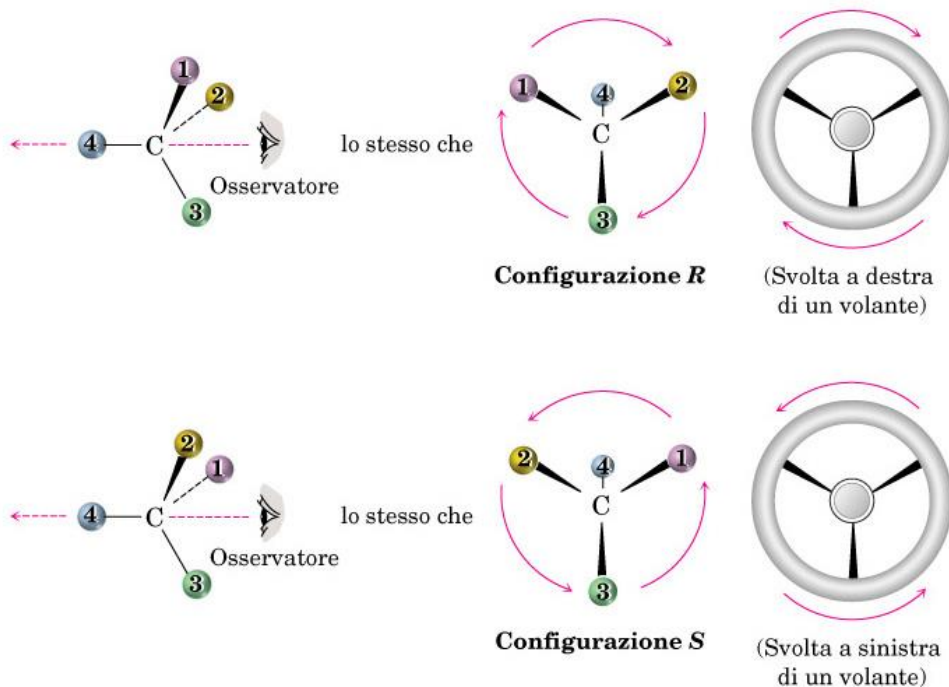
In questo modo si possono assegnare nomi univoci a ciascuno dei due enantiomeri

Nomenclatura R/S

Assegnazione della configurazione AGLI STEREOCENTRI

1. Ai gruppi legati a C chirali va assegnata una priorità
2. Il gruppo con minima priorità va posto dalla parte opposta all'osservatore (dietro al foglio)
3. Va quindi osservato il verso del percorso partendo dal gruppo con massima priorità

FIGURA 9.7 Assegnazione della configurazione a un centro chirale. Quando la molecola è orientata in modo tale che il gruppo a più bassa priorità (4) sia rivolto verso il retro, i tre gruppi restanti sono diretti verso l'osservatore come le razze di un volante. Se il verso del percorso $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ è orario (svolta a destra), il centro ha configurazione *R*. Se il verso del percorso $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ è antiorario (svolta a sinistra), il centro è *S*.



Regole di priorità

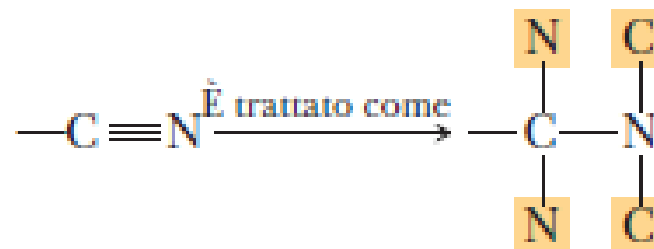
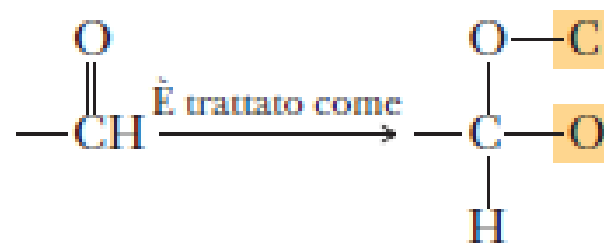
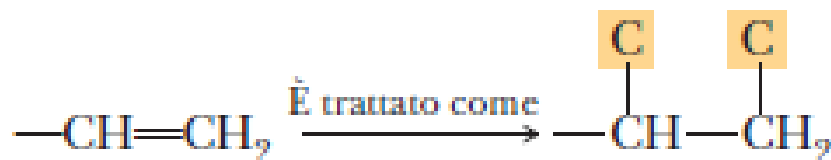
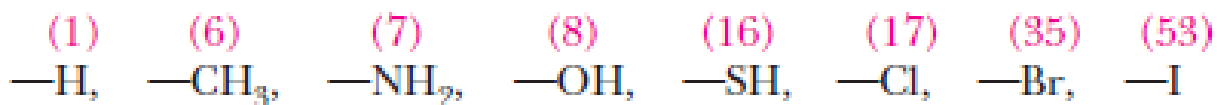
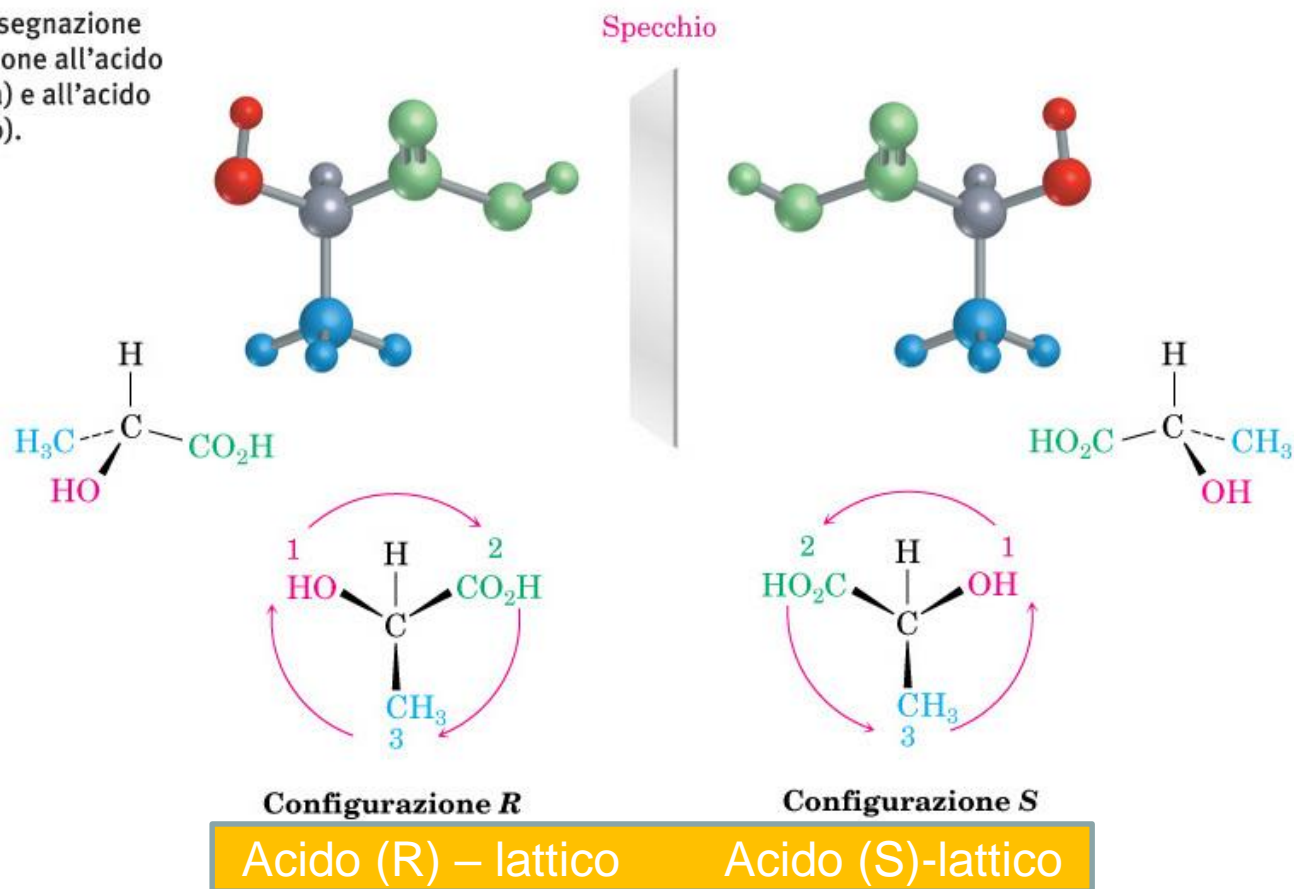
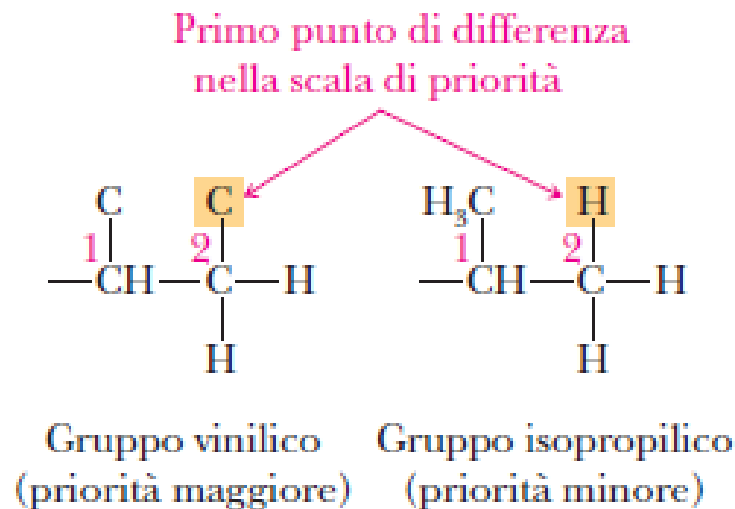
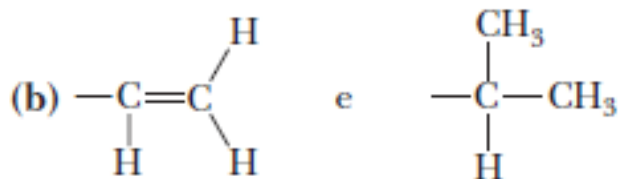
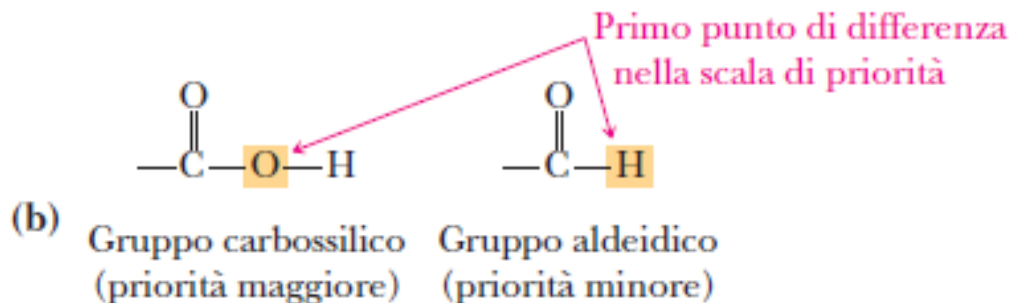
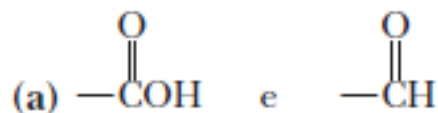


FIGURA 9.8 Assegnazione della configurazione all'acido (*R*)-(-)-lattico (a) e all'acido (*S*)-(+)-lattico (b).



Regole di priorità

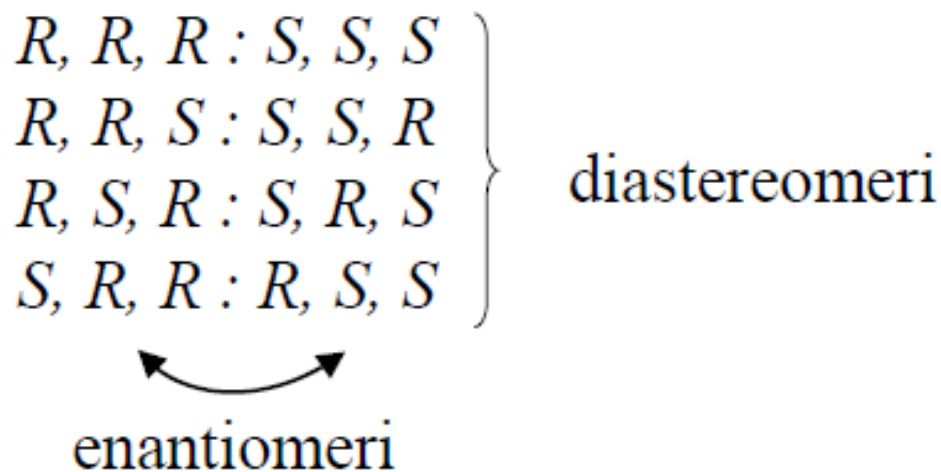


Composti con due o più stereocentri

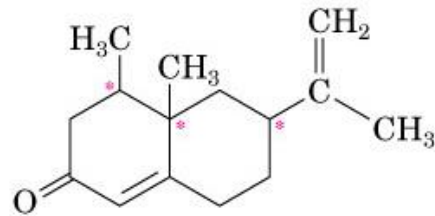
n carboni chirali $\Rightarrow 2^n$ possibili stereoisomeri

Composti con *più* stereocentri

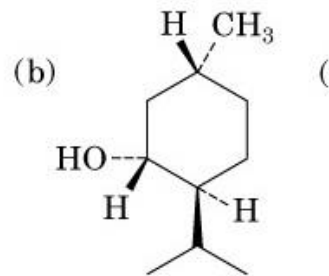
3 carboni chirali $\Rightarrow 2^3 = 8$ possibili stereoisomeri



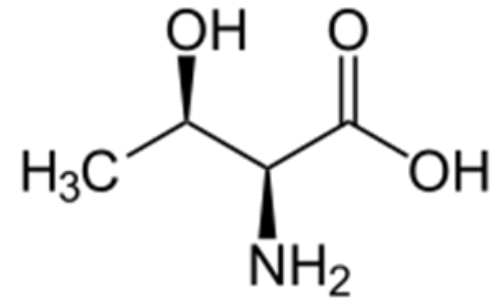
COMPOSTI NATURALI CHIRALI CON DUE O PIU' STEREOCENTRI: esempi



Nootkatone
(olio essenziale di pompelmo)

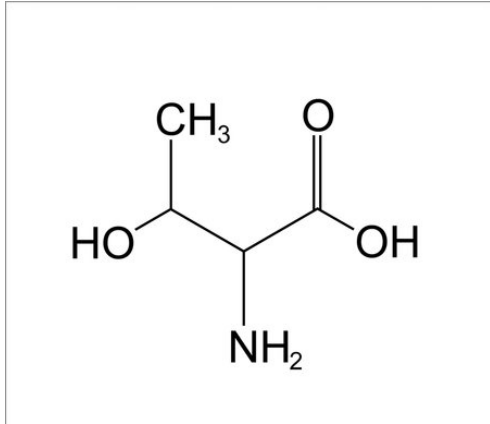


Mentolo
(agente aromatizzante)



Treonina
(amminoacido)

**Composto con 2 stereocentri
Esistono 4 stereoisomeri**



acido 2-ammino-3-idrossibutanoico

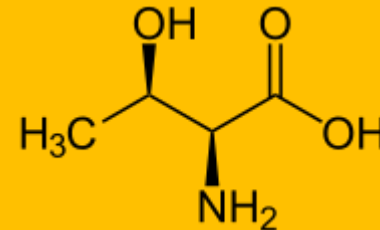
Amminoacido

Questa rappresentazione non indica la posizione tridimensionale dei legami e quindi non permette di assegnare alcuna configurazione agli stereocentri

In natura questo amminoacido esiste esclusivamente sotto forma dello stereoisomero:

acido 2(*S*)-ammino-3(*R*)-idrossibutanoico

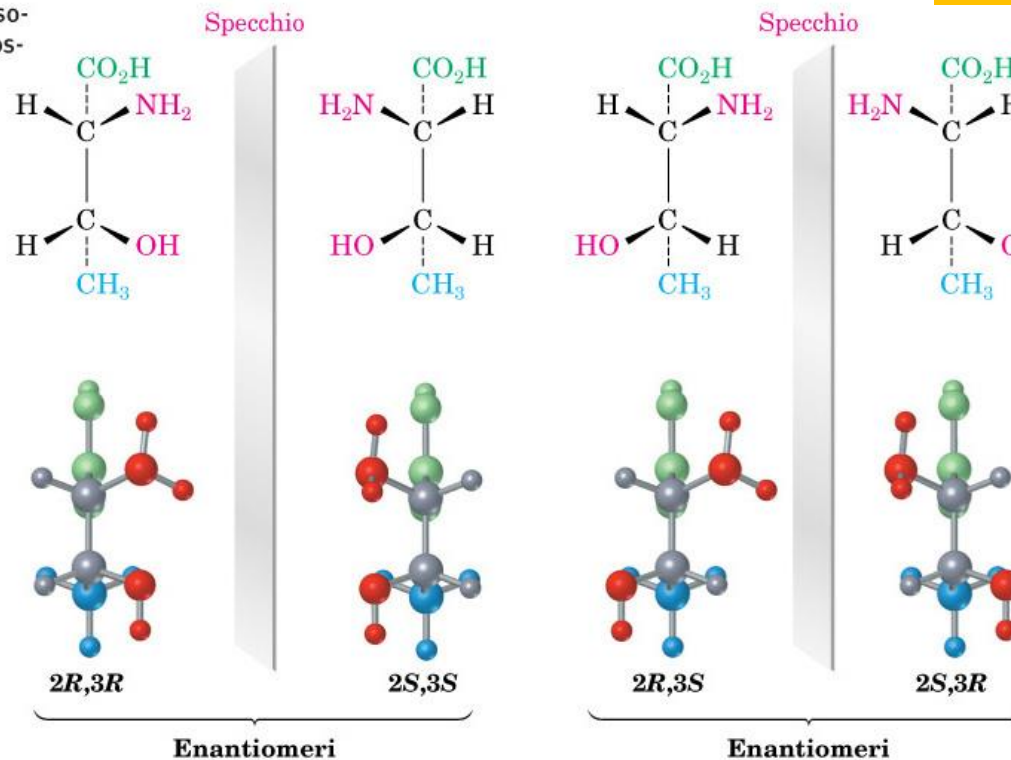
TREONINA



Diastereoisomeria

Treonina
AMMINOACIDO
NATURALE

FIGURA 9.10 I quattro stereoisomeri dell'acido 2-ammino-3-idrossibutanoico.



Composto con 2 stereocentri

4 stereoisomeri

2 COPPIE DI ENANTIOMERI

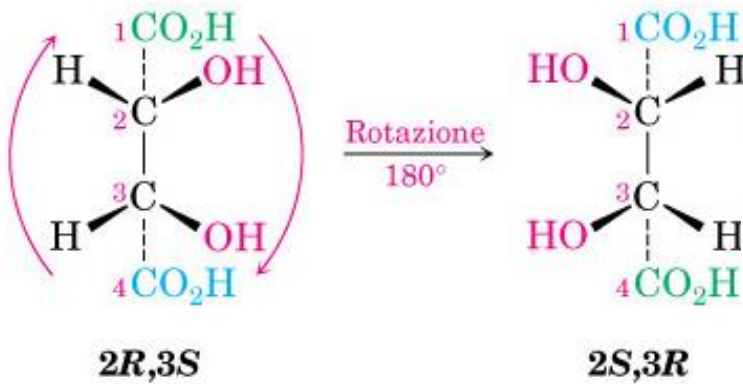
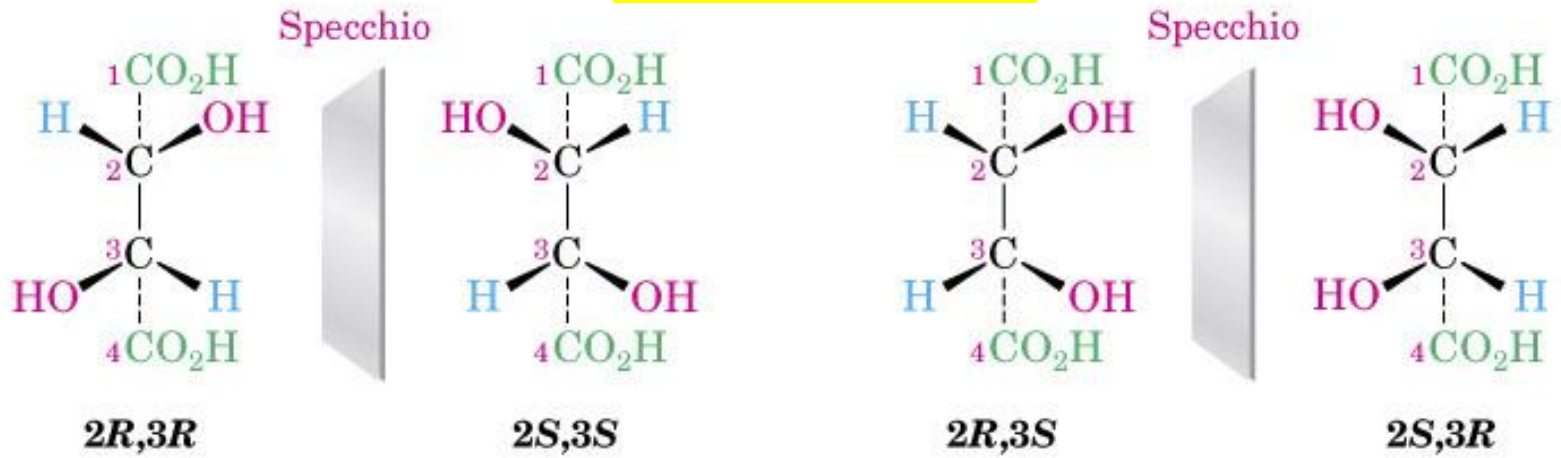
LA RELAZIONE TRA LE COPPIE DI ENANTIOMERI E' DI DIASTEREOISOMERIA

Composti con due o più stereocentri

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

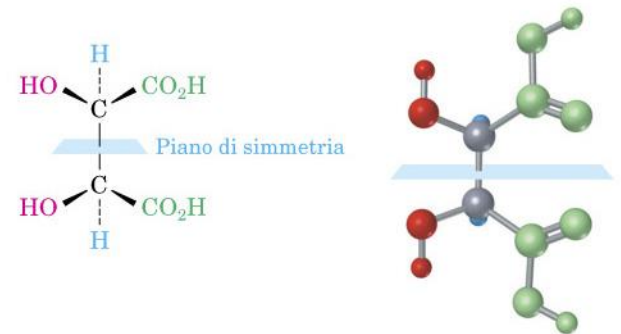
n carboni chirali $\Rightarrow 2^n$ possibili stereoisomeri

Forme meso

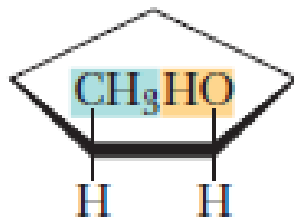
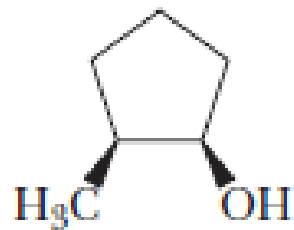


Identiche

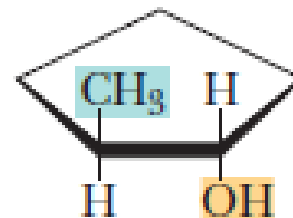
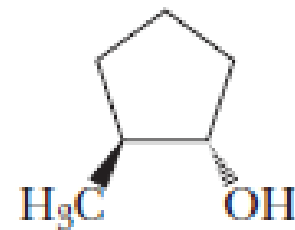
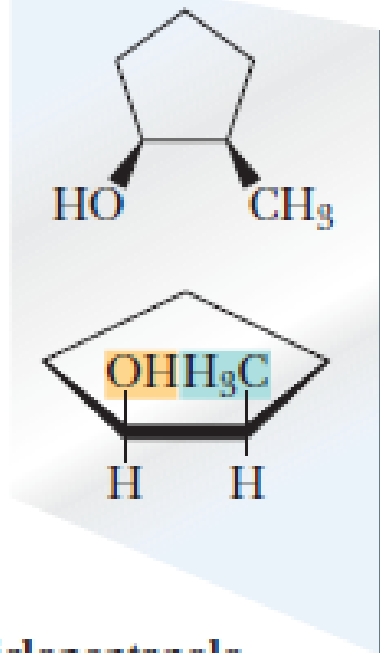
FIGURA 9.11 Un piano di simmetria attraverso il legame C_2-C_3 dell'acido *meso*-tartarico rende la molecola achirale.



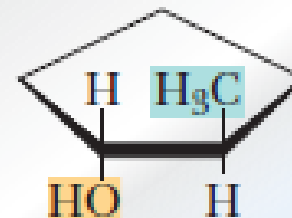
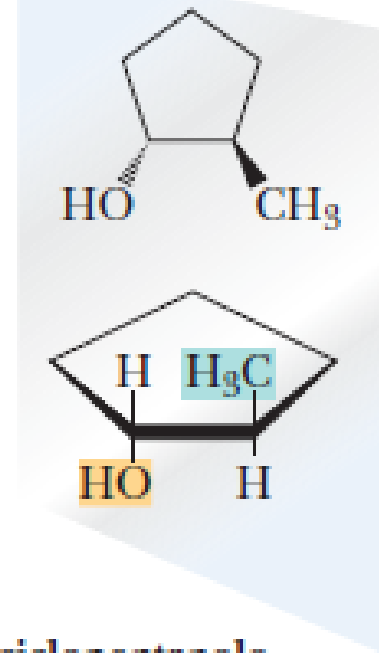
Chiralità nei cicloalcani sostituiti:



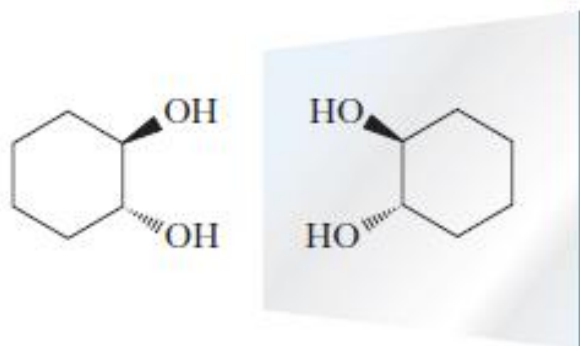
cis-2-Metilciclopentanol
(una coppia di enantiomeri)



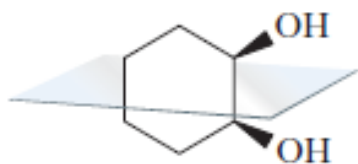
trans-2-Metilciclopentanol
(una coppia di enantiomeri)



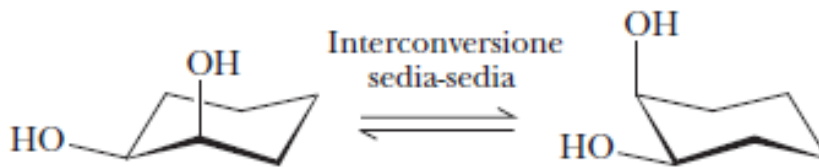
Chiralità nei cicloalcani sostituiti



trans-1,2-Cicloesandiolo
(un paio di enantiomeri)

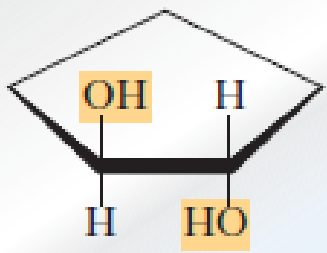
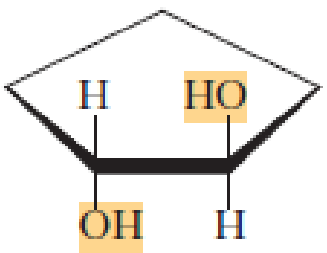
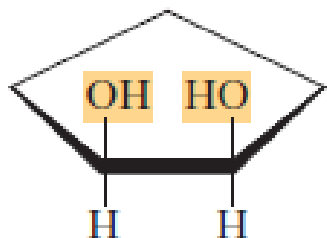
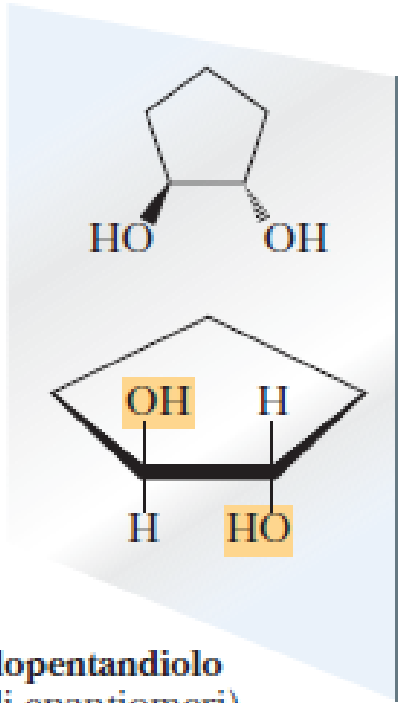
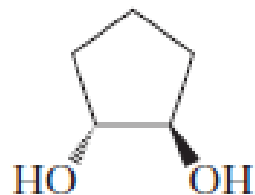
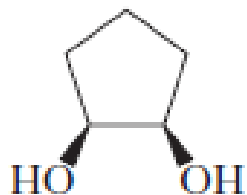


cis-1,2-Cicloesandiolo
(achirale, piano di simmetria)



cis-1,2-Cicloesandiolo
conformazioni a sedia

Chiralità nei cicloalcani sostituiti:

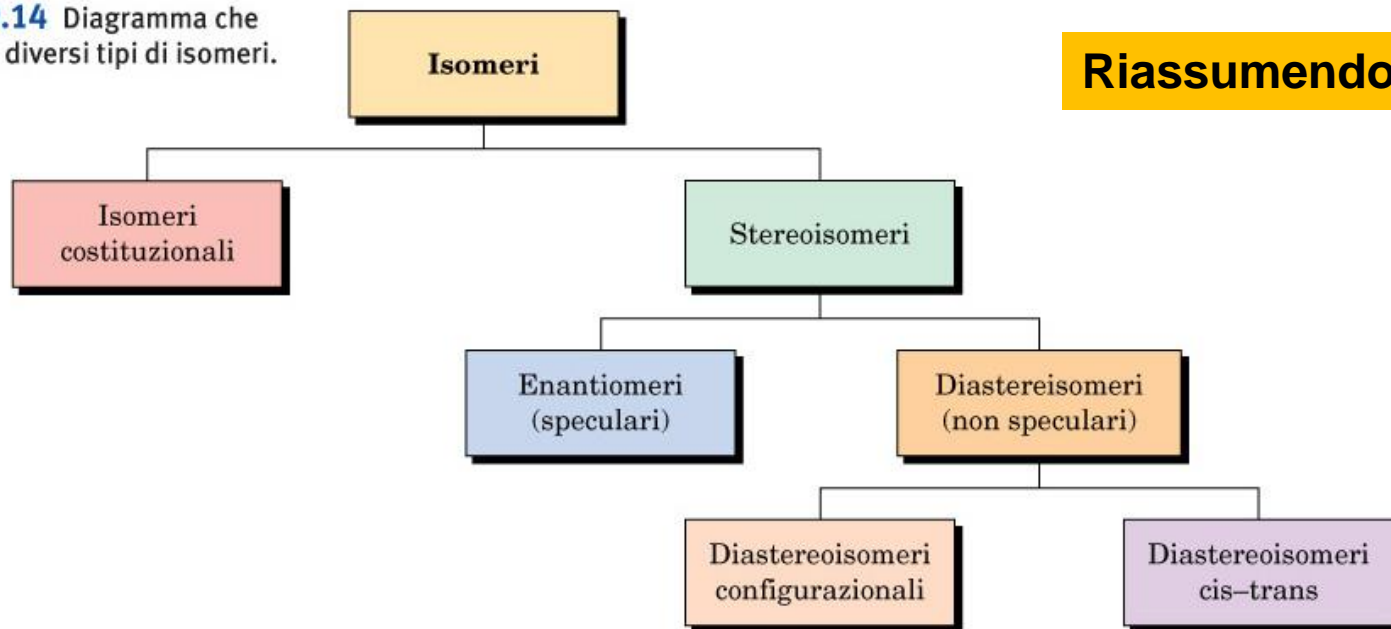


cis-1,2-Ciclopentandiolo
(un composto meso)

trans-1,2-Ciclopentandiolo
(una coppia di enantiomeri)

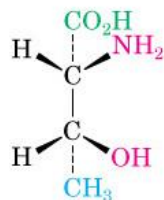
FIGURA 9.14 Diagramma che riassume i diversi tipi di isomeri.

Riassumendo:

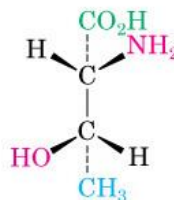


Diastereoisomeri
(stereoisomeri non speculari, non sovrapponibili)

Diastereoisomeri configurazionali

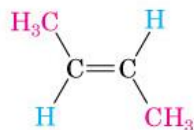


Acido *2R,3R*-2-Ammino-3-idrossibutanoico



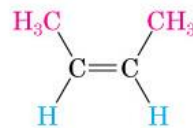
Acido *2R,3S*-2-Ammino-3-idrossibutanoico

Diastereoisomeri cis-trans
(sostituenti sullo stesso lato o sul lato opposto di un doppio legame o di un anello)

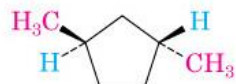


***trans*-2-Butene**

e

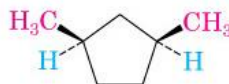


***cis*-2-Butene**



***trans*-1,3-Dimetilciclopentano**

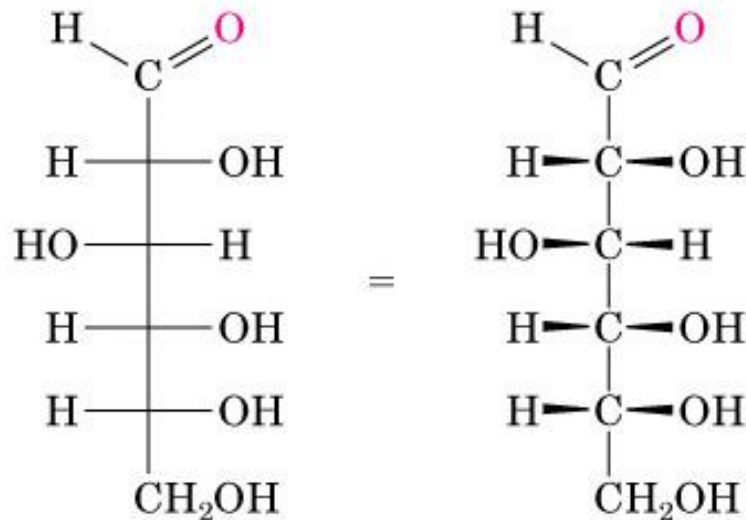
e



***cis*-1,3-Dimetilciclopentano**

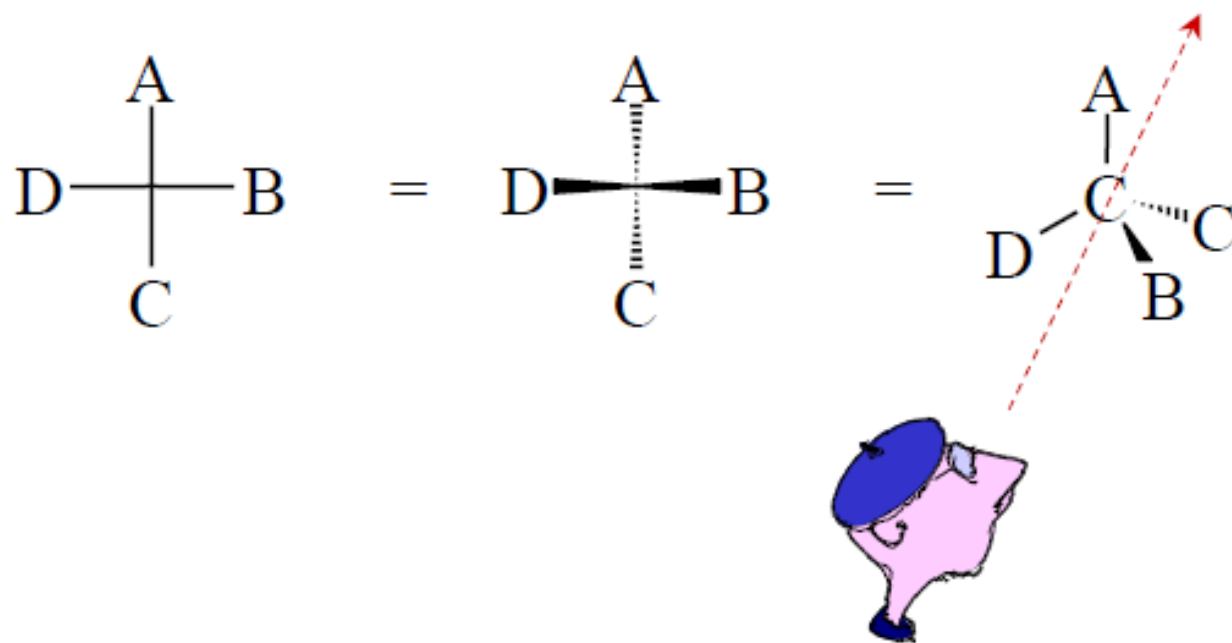
Chiralità degli zuccheri e proiezioni di Fischer

Proiezioni di Fischer e carboni chirali nel glucosio



Glucosio
(il gruppo carbonilico è posto in alto)

Proiezioni di Fischer

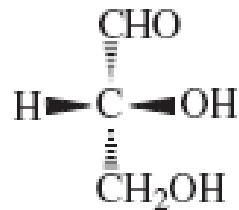
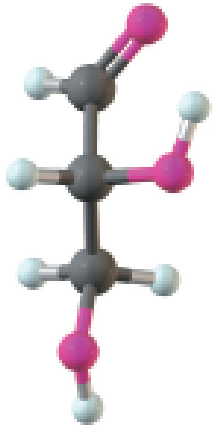


Per rappresentare molecole lineari dotate di diversi centri chirali (per es. zuccheri) si usano spesso le proiezioni di Fischer

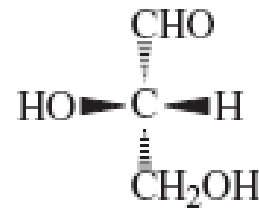
Regole di Fischer

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

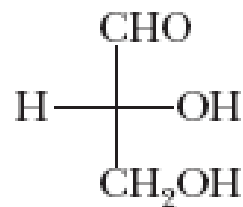
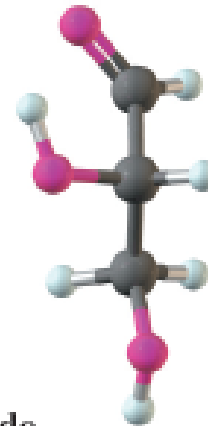
Chiralità degli zuccheri e proiezioni di Fischer



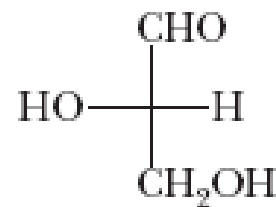
(*R*)-Gliceraldeide



(*S*)-Gliceraldeide



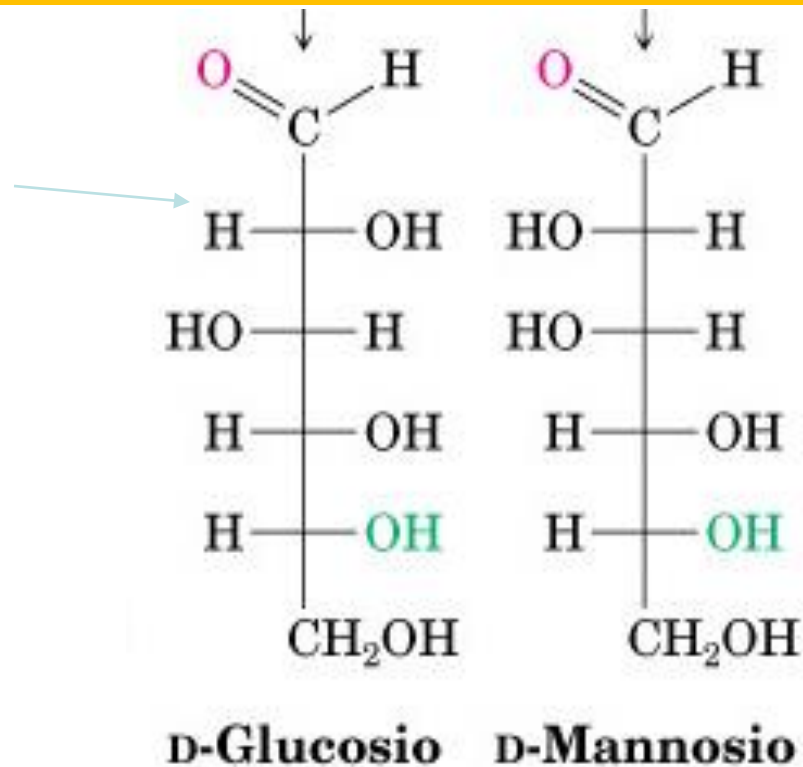
D-Gliceraldeide



L-Gliceraldeide

Gliceraldeide: 1 C chirale

Chiralità degli zuccheri e proiezioni di Fischer



Sono diastereoisomeri (NO enantiomeri)

Differiscono per la configurazione di un C chirale

Non sono uno l'immagine speculare dell'altro

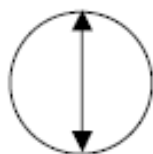
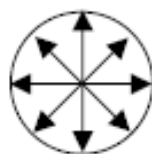
Chiralità ed attività ottica

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

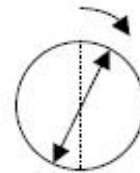
- **Luce ordinaria** consiste di onde che vibrano in tutti i piani perpendicolari alla direzione di propagazione.
- **Luce piano polarizzata** consiste di onde che vibrano in un solo piano.



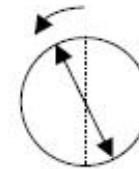
piano-
polarizzata

Polarimetro

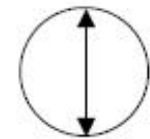
- È lo strumento che misura il grado di rotazione del piano della luce piano polarizzata.



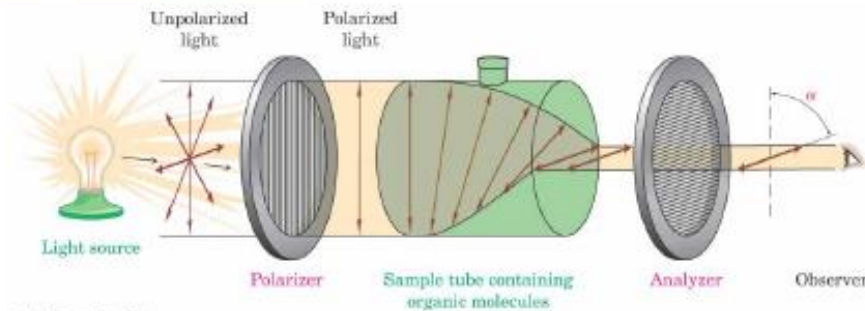
destrorrotatorio
(+)
otticamente
attivo



levorotatorio
(-)
otticamente
attivo



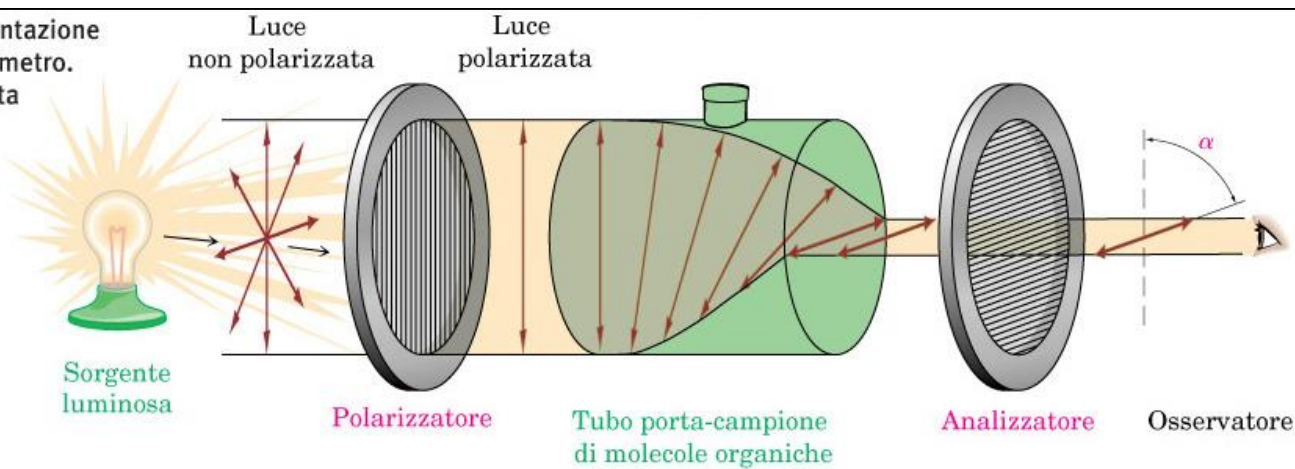
otticamente
inattivo



La misura **dell'attività ottica** è molto comune e serve a distinguere gli enantiomeri fra di loro.

Tutti i composti che ruotano il piano della luce polarizzata si definiscono **otticamente attivi** ed il senso di rotazione del piano della luce polarizzata si indica con il segno più (+) o meno (-).

FIGURA 9.5 Rappresentazione schematica di un polarimetro. La luce piano-polarizzata passa attraverso una soluzione di molecole otticamente attive, che ruotano il piano di polarizzazione.



Il polarimetro è usato per misurare la rotazione della luce polarizzata nel piano al suo passaggio attraverso un campione.

Attività ottica

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

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

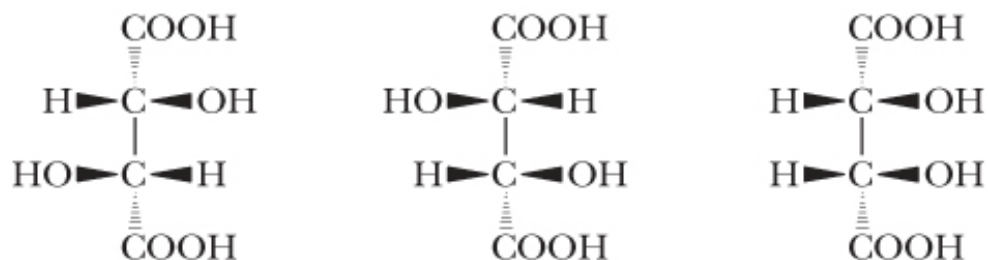
Diagram illustrating the formula for specific rotation $[\alpha]_D^T$ with labels and arrows:

- temperatura (points to T)
- rotazione osservata ($^\circ$) (points to α)
- cammino ottico (dm) (points to l)
- concentrazione (g/mL soluzione) (points to c)
- riga D del sodio (points to 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.

Tabella 3.1 Alcune proprietà fisiche degli stereoisomeri dell'acido tartarico



Acido (*R,R*)-tartarico Acido (*S,S*)-tartarico Acido meso-tartarico

Rotazione specifica*	+12.7	-12.7	0
Punto di fusione (°C)	171-174	171-174	146-148
Densità a 20°C (g/cm ³)	1.7598	1.7598	1.660
Solubilità in acqua a 20°C (g/100 mL)	139	139	125
p <i>K</i> ₁ (25°C)	2.98	2.98	3.23
p <i>K</i> ₂ (25°C)	4.34	4.34	4.82

- Le proprietà fisiche degli enantiomeri sono identiche tranne per la direzione in cui ruotano la luce polarizzata (attività ottica)
- I diastereoisomeri presentano diverse proprietà fisiche

CALCOLO DELL'ECCESSO ENANTIOMERICO MEDIANTE POLARIMETRIA

Miscele racemiche ed eccessi enantiomerici.

Una **miscela racemica** contenente una concentrazione uguale di molecole dei due enantiomeri **non presenta attività ottica**, e viene contraddistinta dal simbolo (\pm) posto davanti al nome del composto.

ha un potere rotatorio specifico $[\alpha]= 0$.

Se abbiamo una miscela in cui uno dei due enantiomeri è presente in maggiore quantità, la miscela mostrerà una rotazione ottica proporzionale alla percentuale della specie in eccesso.

La percentuale dell'enantiomero in eccesso viene indicata come **eccesso enantiomerico** ed è **calcolata mediante una formula che tiene conto della rotazione misurata per la miscela in esame e del potere rotatorio specifico dell'enantiomero puro.**

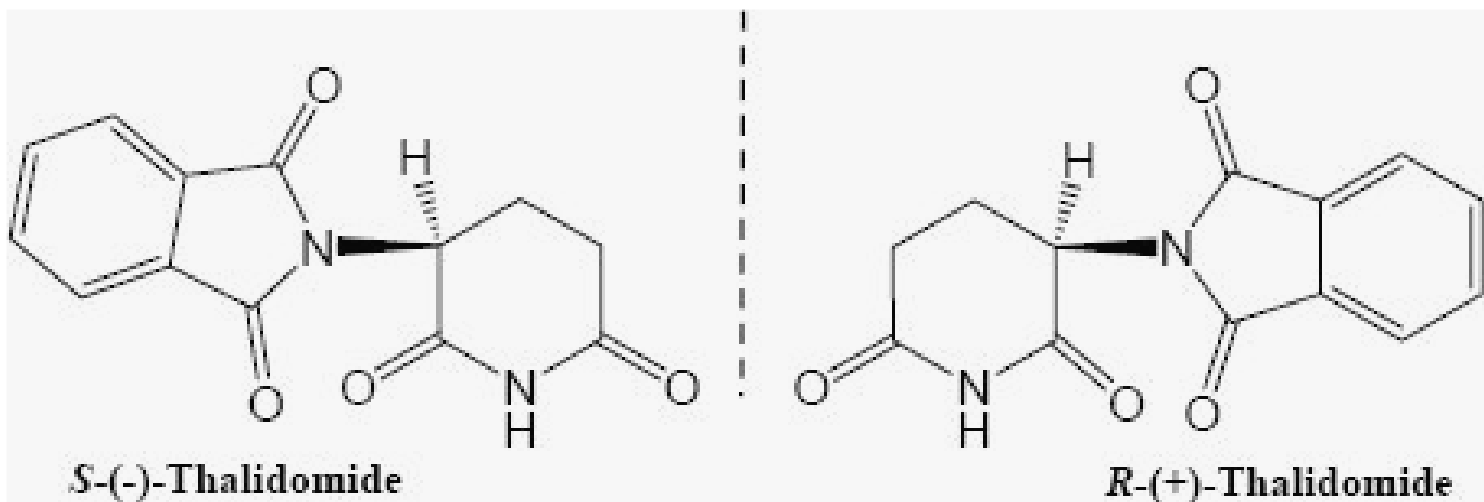
$$\frac{\text{potere rotatorio misurato della miscela}}{\text{potere rotatorio specifico dell'enantiomero puro}} \times 100 = \% \text{ eccesso enantiomerico}$$

Attività biologiche di coppie di enantiomeri

Sostanza	Enantiomero (S)	Enantiomero (R)
Atenololo	β -bloccante	inattivo
Cloramfenicolo	antibatterico	inattivo
Penicillamina	trattamento per avvelenamento da rame	tossico
L-Dopa	trattamento del morbo di Parkinson	effetti collaterali
Propranololo	β -bloccante	100 volte meno attivo

Oltre all'inattività farmacologica e alla tossicità associabili ad uno degli enantiomeri, esistono dei casi in cui uno dei componenti presenta un differente comportamento farmacocinetico rispetto l'altro, andandone quindi a decretare una maggiore o minore attività.

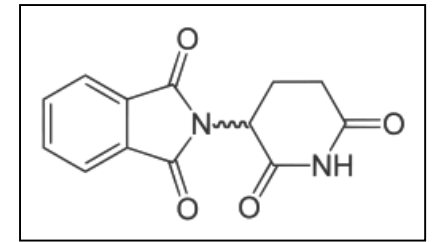
CHIRALITA' E FARMACI



La Thalidomide è un farmaco con proprietà ipnotico-sedative che è stato commercializzato per la prima volta in Germania nel 1956 per la terapia dell'influenza, e successivamente, in 46 Paesi, per la terapia dell'insonnia. È stato inoltre ampiamente utilizzato in donne in gravidanza nella terapia delle nausee mattutine grazie anche ad una pubblicità che sottolineava la "sicurezza" del prodotto.

I test preclinici su roditori ed i trial clinici non avevano infatti evidenziato effetti collaterali. La vendita di Thalidomide incrementò drasticamente in pochi anni e, entro il 1960, solo in Germania vennero prodotte circa 15 tonnellate di farmaco. In USA la Thalidomide non ottenne l'autorizzazione all'immissione in commercio per una presunta associazione tra il farmaco e lo sviluppo di neuropatie periferiche.

La Talidomide



Fin dall'inizio degli anni '60 si osservò un incremento di neonati con malformazioni congenite degli arti e fu ipotizzata una correlazione con l'assunzione materna di Talidomide in corso di gravidanza. Il farmaco venne pertanto ritirato dal commercio nel 1961; l'incidenza di malformazioni degli arti è ritornata nei limiti dopo il ritiro dal commercio, confermando l'effetto teratogeno della Talidomide.

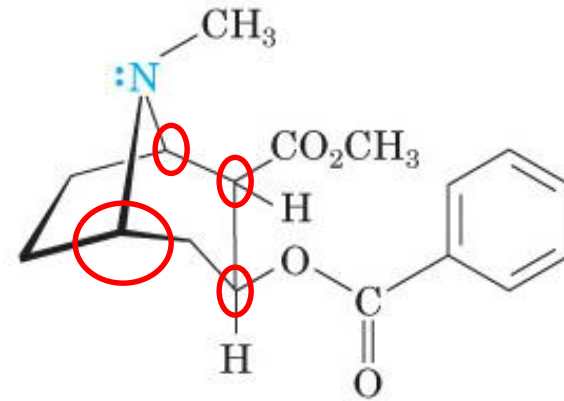
È stato stimato che più di 6000 bambini (senza contare i casi di aborto spontaneo e morti fetali endouterine) siano nati con un'embriopatia da Talidomide, caratterizzata da difetti di riduzione degli arti di vario grado ed altri tipi di malformazioni congenite.

Studi ad hoc su animali di laboratorio (conigli e primati non umani) hanno inoltre confermato **l'effetto teratogeno** del farmaco, osservando il medesimo pattern malformativo osservato nell'uomo; il farmaco non è tuttavia risultato teratogeno in alcune specie animali (tra cui topi e ratti). Tale episodio ha dimostrato che l'ambiente gioca un ruolo significativo nel determinare malformazioni congenite, ha demolito l'ipotesi che il feto sia protetto dalla "barriera placentare" rispetto ai farmaci assunti dalla madre ed ha confermato che l'effetto teratogeno è specie-specifico.

Le conseguenze pratiche furono un incremento della ricerca di base ed epidemiologica nell'ambito della teratogenesi ambientale e dei controlli per contenere l'introduzione di nuovi agenti chimici, con possibile effetto teratogeno.

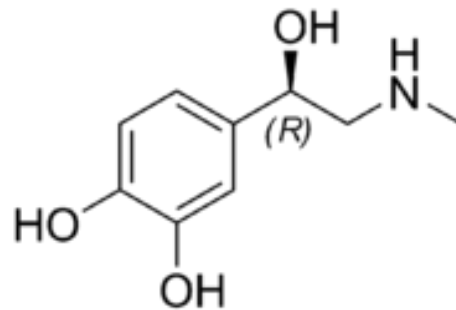


Nicotina



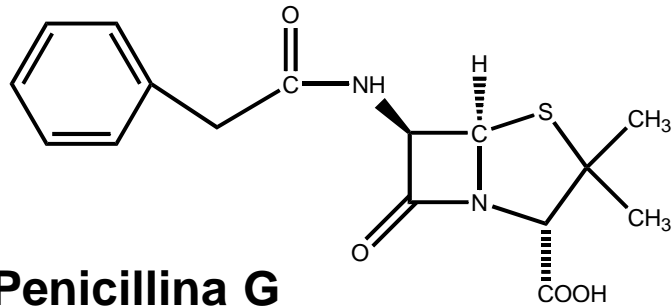
Cocaina

Composti biologicamente attivi naturali



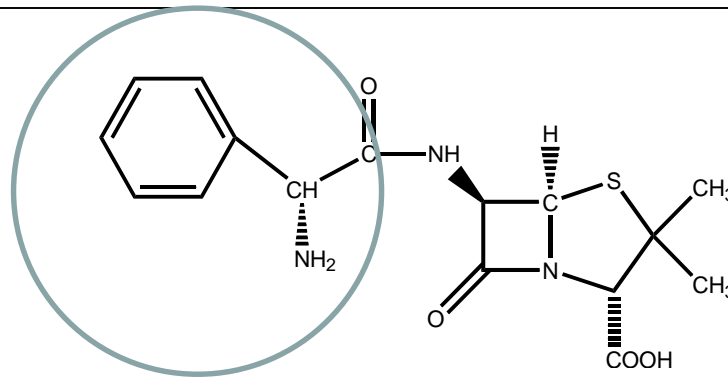
(R)-(-)-adrenalina

I farmaci ottenuti per fermentazione sono enantiomericamente puri
Antibiotici beta-lattamici: penicilline



Penicillina G

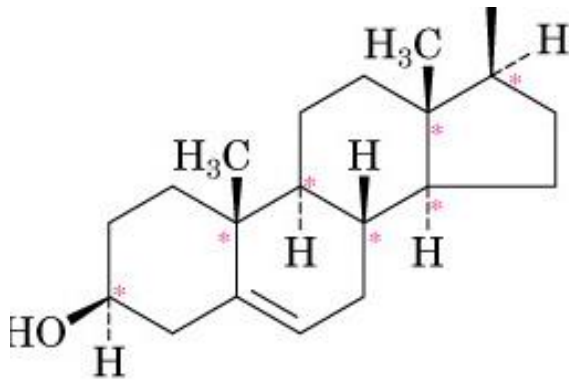
Prodotto naturale (metabolita secondario) da fermentazione: forma enantiomericamente pura da precursori amminoacidici chirali



Ampicillina

Molecola da semisintesi: la porzione aggiunta mediante metodi sintetici deve essere sintetizzata in forma enantiomericamente pura

- I prodotti bioattivi naturali sono enantiomericamente puri grazie alla selettività dei percorsi biosintetici che coinvolgono enzimi enantioselettivi
- Nella sintesi organica occorre invece sviluppare tecnologie che permettano di produrre molecole in forma enantiomericamente pura



Colesterolo
(otto centri chirali)

Risoluzione di racemi in chimica farmaceutica

Nella sintesi organica occorre invece sviluppare tecnologie che permettano di produrre molecole in forma enantiomericamente pura

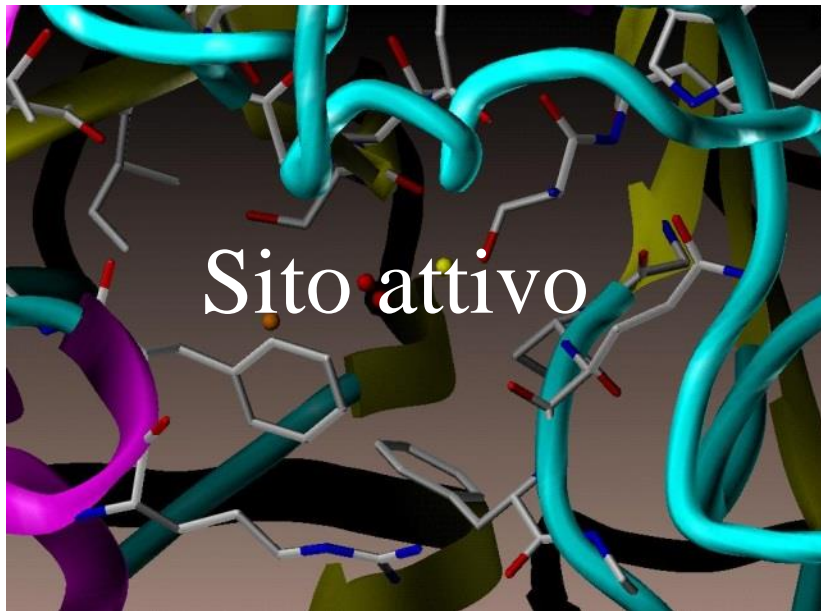
-Formazione di *Sali diastereoisomerici*:

i diastereoisomeri hanno proprietà fisiche diverse (e.g. solubilità) e possono essere separati più agevolmente

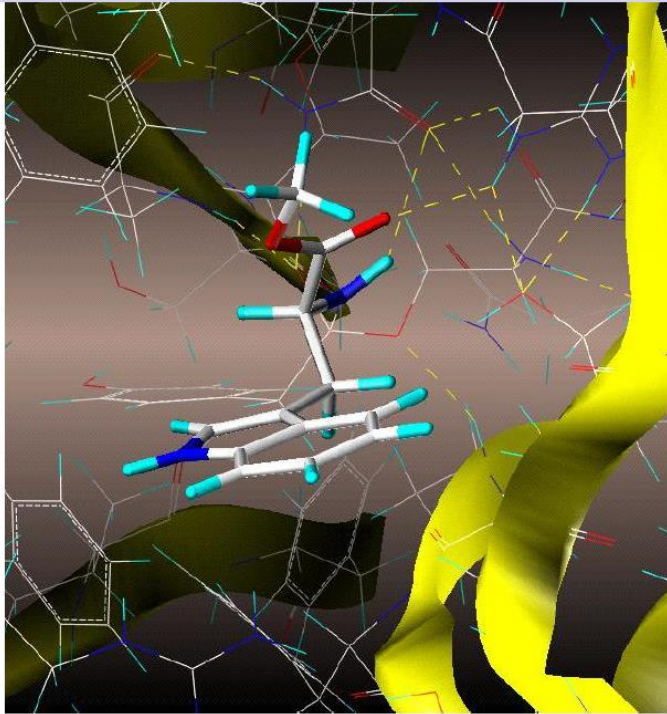
- **Biocatalisi:**

gli enzimi riconoscono e trasformano in maniera enantioselettiva uno solo degli enantiomeri

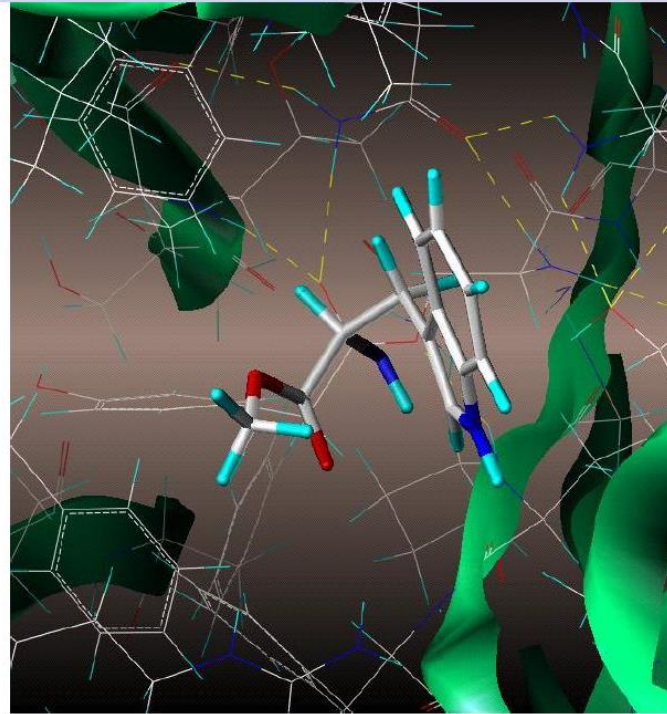
Una proteina è una macromolecola composta da unità dotate di centri chirali. Quindi il sito attivo di un enzima o di un recettore è un «ambiente» chirale che riconosce molecole chirali in maniera selettiva



I due enantiomeri vengono riconosciuti in maniera diversa: le interazioni con gli aminoacidi chirali del sito attivo determina diverse energie di legame



S-triptofano

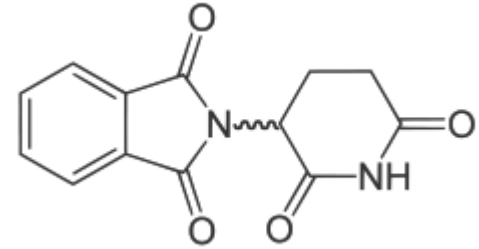


R-triptofano

L'enantiomero S stabilisce interazioni stabilizzanti (legami H)

CHIRALITA' E FARMACI

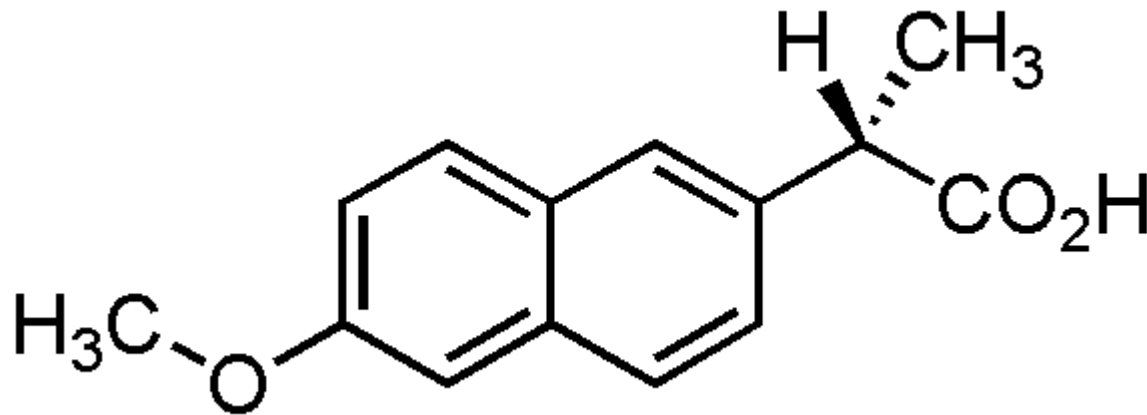
- linee guida della F.D.A* da seguire per la **produzione dei farmaci in forma chirale.**
- Dei nuovi farmaci immessi sul mercato tra il 2000 ed il 2004, il 56% è costituito da singoli enantiomeri.



thalidomide

*Food and drug administration (USA)

Antiinfiammatori non steroidei derivati dell'acido propanoico: configurazione (S)

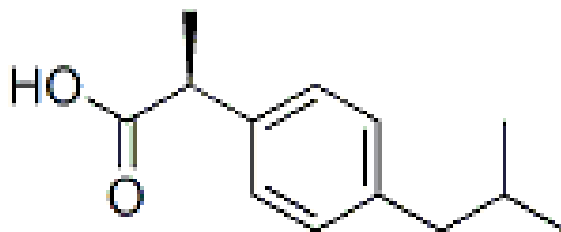


naprossene

acido (+)-(S)-2-(6-metossinaftalen-2-il)propanoico

Anti-infiammatori non steroidei derivati dell'acido propanoico: configurazione (S)

(S)-(+)-Ibuprofen



α : 57 ° (c=2, EtOH)

Riassumendo:

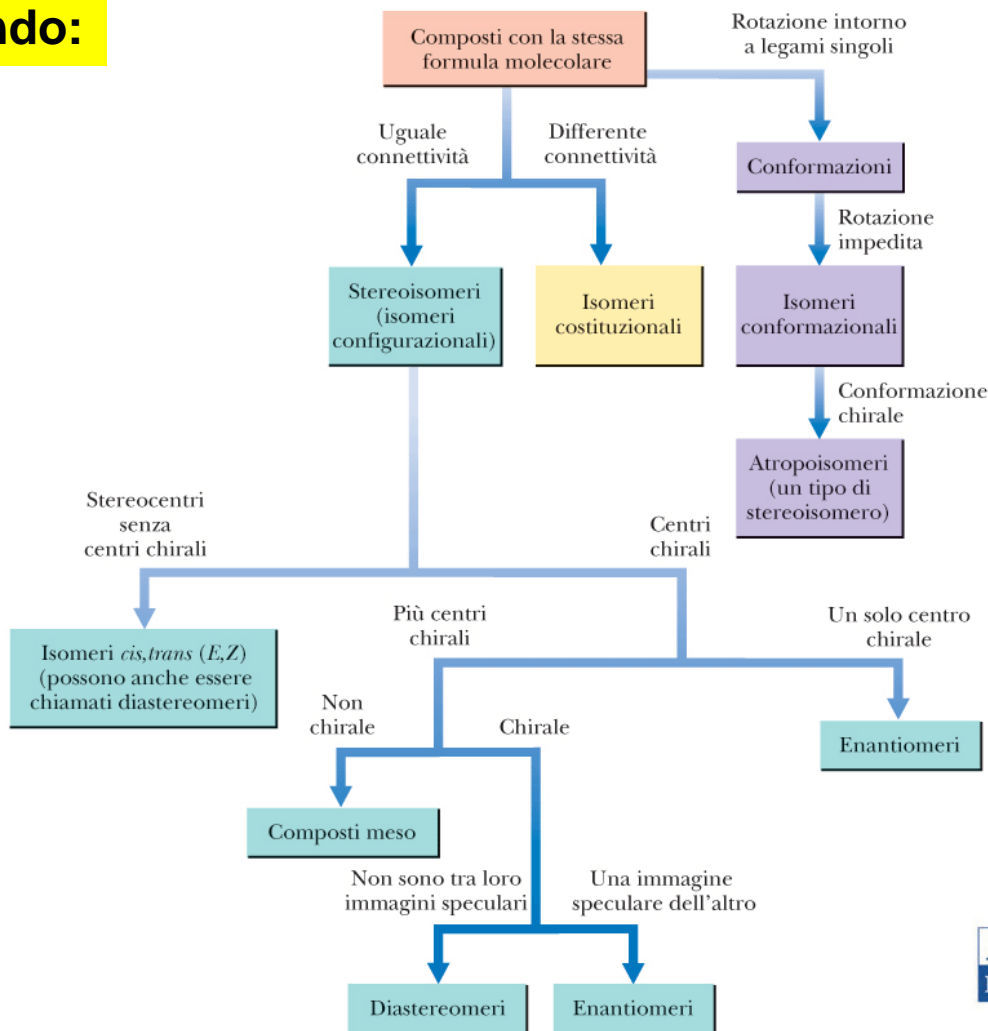
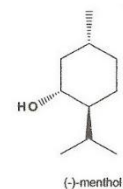
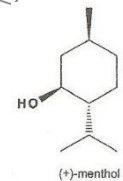
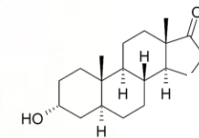
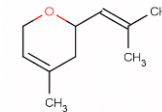
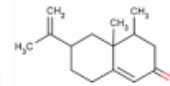
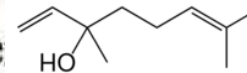
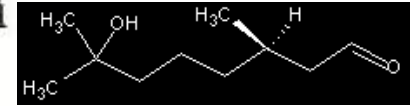
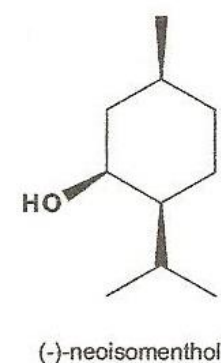
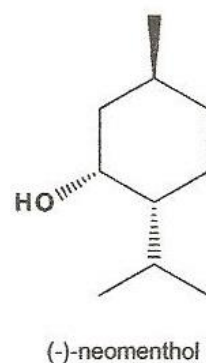
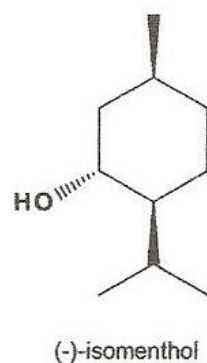
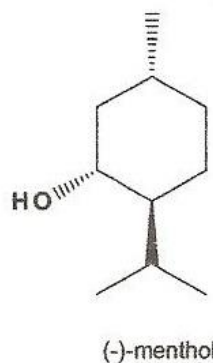
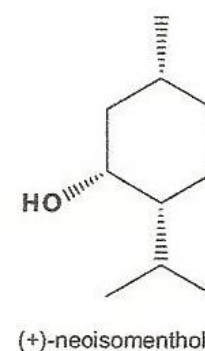
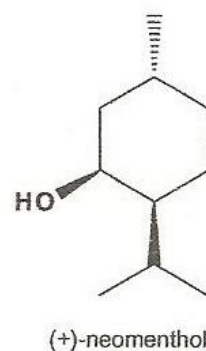
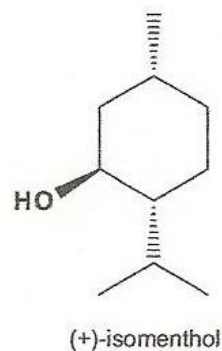
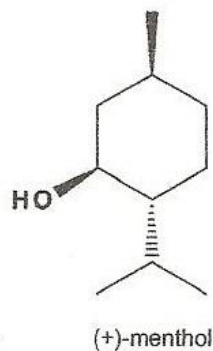
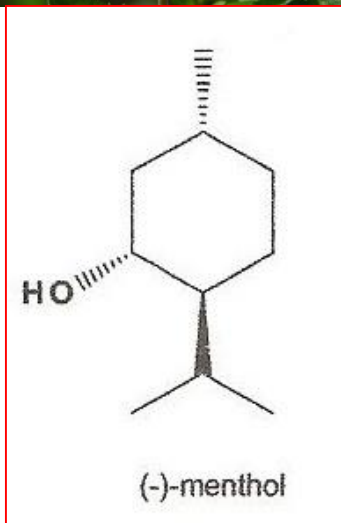


Figura 3.5
Relazioni tra isomeri.

Chiralità e profumi

Compound	Odour description
7-Hydroxy-6,7-dihydro-citronellal	(+): Lily of the valley with green minty notes (-): Sweet lily of the valley note
Linalool	(+): Sweet, petigrain (-): Woody, lavende
Nootkatone	(+): Grapefruit (-): Woody, spicy
Nerol oxide	(+): Green, floral (-): Green, spicy, geranium
Androstenone	(+): Odourless (-): Sweaty, urine, strong, musky
Menthol	(-): Sweet, fresh, minty, strong cooling effect (+): Dusty, vegetable, less minty, less cooling





The desired organoleptic properties of this monoterpene are related to its absolute configuration and from the eight possible isomers, only the natural (-)-(1R,3R,4S) isomer is suitable as a flavourant. In 1998, the estimated world production of menthol was **11 800 tons**.