

Isomeria configurazionale (stereoisomeria)

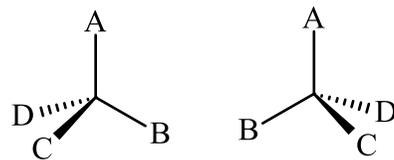
L'isomeria configurazionale (stereoisomeria) descrive isomeri che non sono interconvertibili tra loro per semplice rotazione attorno ad un legame semplice. Al contrario, gli stereoisomeri configurazionali sono interconvertibili solo attraverso la rottura di legami esistenti e formazione di nuovi legami.

Stereoisomeri che sono convertibili nello spazio attraverso rotazioni attorno al legame semplice sono detti stereoisomeri conformazionali.

Stereoisomeri che non sono convertibili nello spazio attraverso rotazioni attorno al legame semplice sono detti stereoisomeri configurazionali.

Diventa importante rappresentare nello spazio, tridimensionalmente, le molecole.

Consideriamo le due molecole (con gruppi generici):



Se almeno due gruppi sono uguali allora le due molecole sono sovrapponibili.

Se i 4 sostituenti sono diversi, allora le due molecole non sono sovrapponibili nello spazio. Le due molecole sono diverse. In particolare, le due molecole sono l'una l'immagine speculare dell'altra.

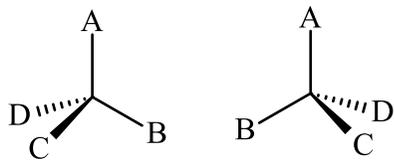
Queste molecole sono **chirali**.

Il termine chirale deriva da Kairos, mano. Infatti, le mani sono immagini speculari e non sono sovrapponibili tra di loro.

Le molecole che non sono sovrapponibili alla loro immagine speculare si dicono chirali.

Una molecola che è sovrapponibile alla propria immagine speculare è detta **achirale**. Una molecola è achirale quando ha un elemento di simmetria interno.

Due molecole che sono l'una l'immagine speculare dell'altra e non sono sovrapponibili sono dette **enantiomeri**.



Queste due molecole sono enantiomeri

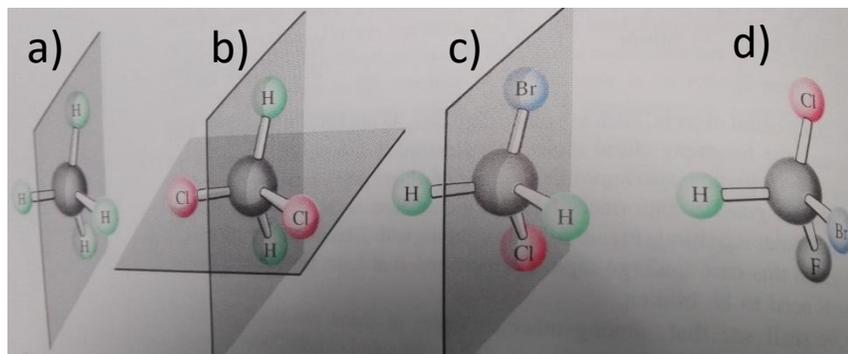
Una molecola è chirale quando non è sovrapponibile con la propria immagine speculare. Questa è la definizione più completa. Quando ho un carbonio ibridato sp^3 con 4 sostituenti diversi, sarà sempre chirale. Il C in questione è detto **stereocentro** o carbonio stereogenico.

Tuttavia, posso avere molecole chirali che non hanno stereocentri.

Quando una molecola ha 1 stereocentro, la molecola è asimmetrica (dissimmetrica), esiste in due forme che sono l'una l'immagine speculare dell'altra: formano una coppia di enantiomeri.

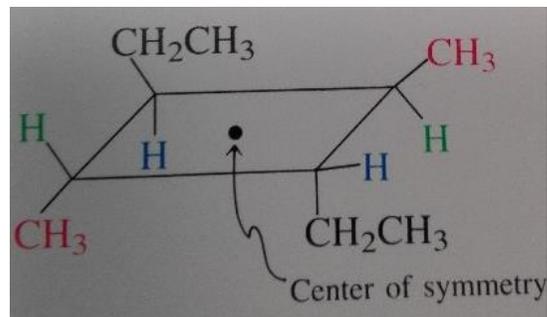
E' importante riconoscere a prima vista se una molecola è o meno chirale. E' sempre possibile disegnare le due immagini speculari della molecola e verificare se sono sovrapponibili. Tuttavia, può essere molto più semplice verificare se la molecola contiene specifici elementi di simmetria. Se la molecola contiene un **piano di simmetria** o un **centro di simmetria**, la molecola non è chirale.

Piano di simmetria: è un piano che attraversa la molecola in modo che la struttura che sta da una parte del piano è l'immagine speculare dell'altra parte di struttura.



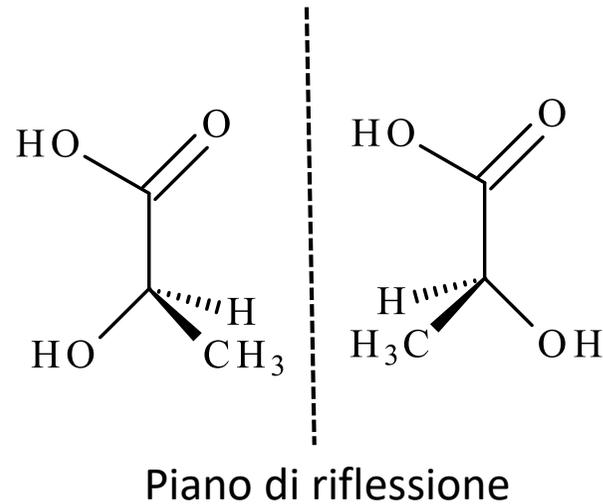
a), b) e c) presentano un piano di simmetria e non sono chirali. d) non presenta piani di simmetria ed è chirale.

Un **centro di simmetria** è un punto in una molecola che divide ogni linea dritta che lo attraversa in due parti che presentano lo stesso intorno chimico. In una molecola ci può essere solo uno di questi punti.



I due enantiomeri della molecola chirale con 1 stereocentro hanno una diversa disposizione spaziale dei gruppi attorno allo stereocentro. Questo può comportare anche proprietà farmacologiche diverse: ad esempio un enantiomero può essere farmacologicamente attivo mentre l'altro essere del tutto inefficace (o addirittura dannoso: talidomide).

Esempio di enantiomeri: acido lattico che ha 1 centro chirale e quindi esiste come due enantiomeri che sono immagini speculari non sovrapponibili.



Devo trovare dei descrittori che mi permettano di distinguere queste molecole.

Configurazione assoluta R,S degli stereoisomeri

La discriminazione tra gli stereocentri avviene, secondo la nomenclatura IUPAC, utilizzando i descrittori **R** e **S**. Per assegnare la configurazione assoluta agli stereocentri secondo questi descrittori devo seguire le regole di priorità C.I.P. (Cahn, Ingold, Prelog)

I regola:

Regole di Priorità (Cahn, Ingold, Prelog)

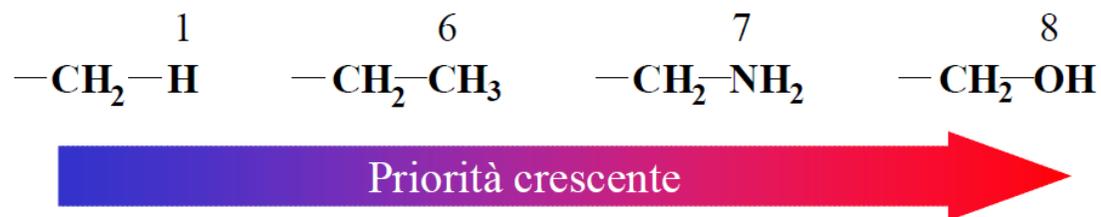
- Ad ogni *atomo* legato direttamente allo stereocentro viene assegnata una priorità, sulla base del **numero atomico**. Più alto è il numero atomico, più alta la priorità.

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



II regola:

- 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.



III regola:

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



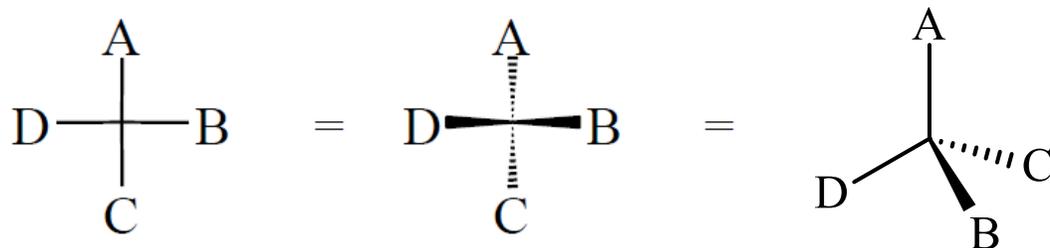
Sulla base delle regole di priorità posso determinare la configurazione assoluta dello stereocentro attraverso questi passaggi:

- 1) Assegnare la priorità ai quattro sostituenti secondo le Regole di priorità;
- 2) Orientare la molecola in modo che il gruppo a priorità più bassa sia lontano dall'osservatore
- 3) Determinare l'orientamento (precessione) dei restanti tre gruppi secondo l'importanza dei gruppi.

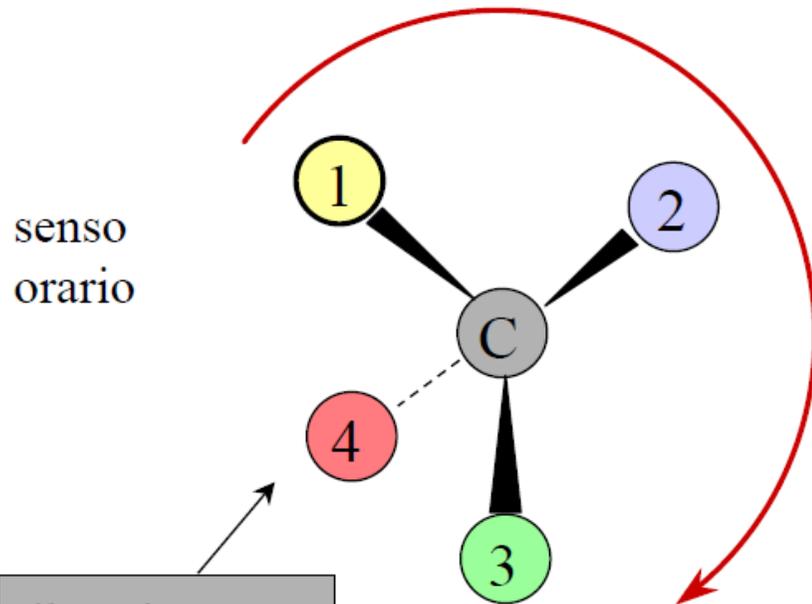
Se la sequenza dei tre gruppi dal più importante (1) al secondo meno importante (3) è in senso orario, allora la configurazione dello stereocentro è **R** (rectus);

Se la sequenza dei tre gruppi dal più importante (1) al secondo meno importante (3) è in senso antiorario, allora la configurazione dello stereocentro è **S** (sinister).

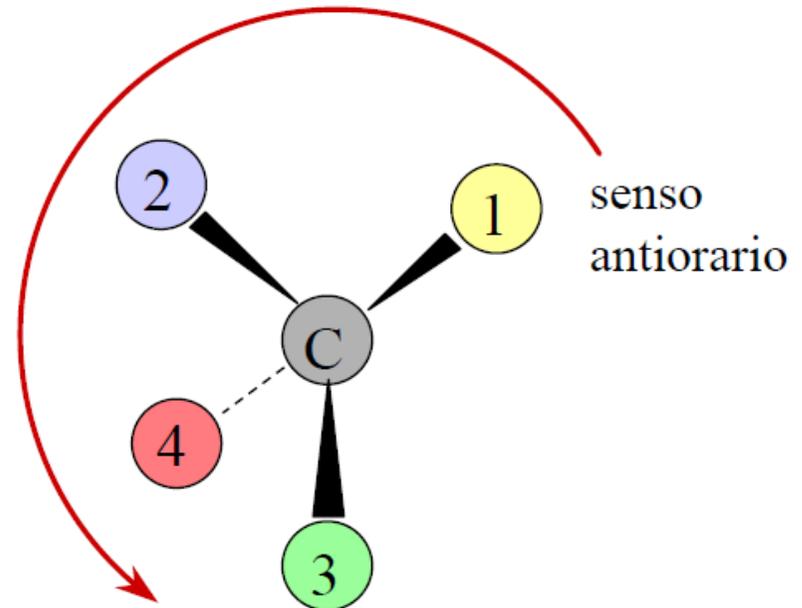
Per la rappresentazione nello spazio delle molecole posso utilizzare la rappresentazione di Fisher



Convenzione R,S



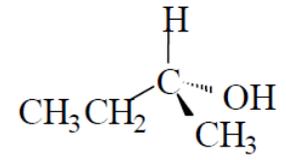
R
(*rectus*)



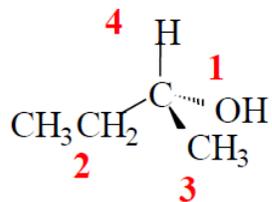
S
(*sinister*)

il sostituito
a minor
priorità
viene posto
dietro

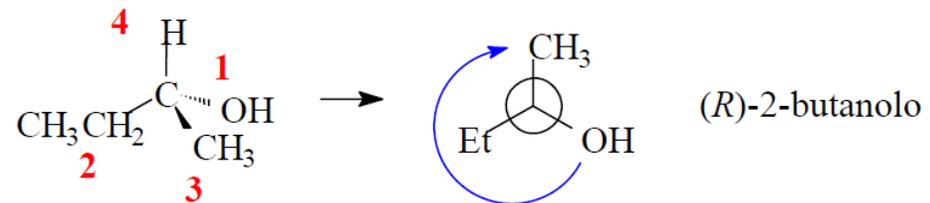
Convenzione *R,S*



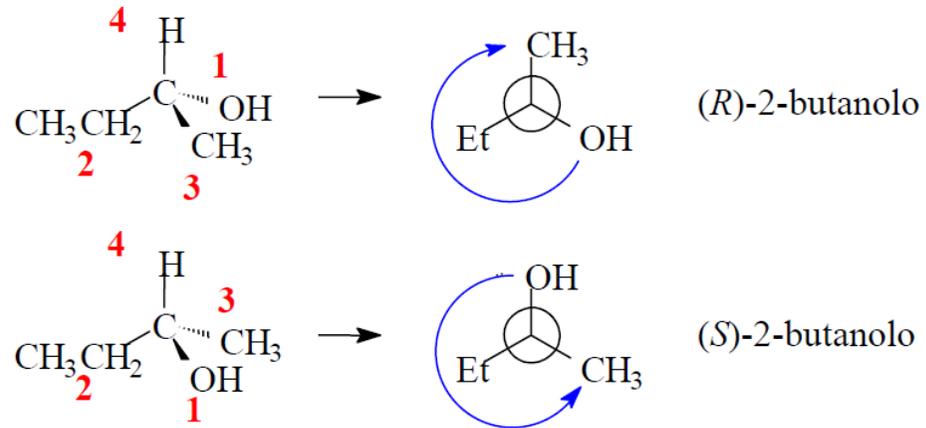
Convenzione *R,S*



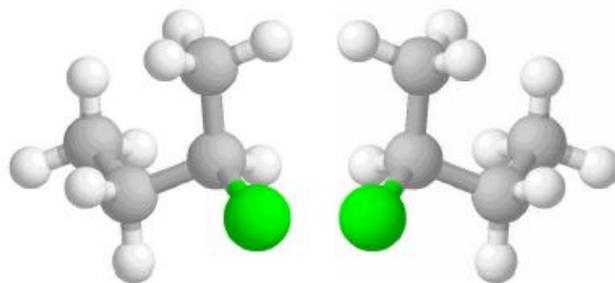
Convenzione *R,S*



Convenzione *R,S*



(R)- e (S)- butanolo sono enantiomeri, sono immagini speculari

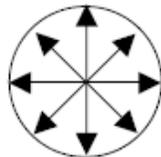


Attività ottica

Gli enantiomeri presentano, tra loro, **proprietà fisiche identiche** (punto di ebollizione, punto di fusione, densità, indice di rifrazione etc) **tranne** che per la direzione di **rotazione del piano della luce polarizzata**.

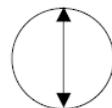
Gli enantiomeri sono **isomeri ottici**.

La luce è una radiazione elettromagnetica quindi generata da un campo elettrico e un campo magnetico oscillanti. Tuttavia, nella luce ordinaria (luce non polarizzata) i campi elettrico e magnetico oscillano in tutti i possibili piani perpendicolari alla direzione di propagazione della radiazione.



Piani di oscillazione del campo elettrico in una luce non polarizzata

Nella luce polarizzata, attraverso l'utilizzo di specifici cristalli, il campo elettrico (e magnetico) oscilla su un unico piano. In questo caso la luce è pianopolarizzata

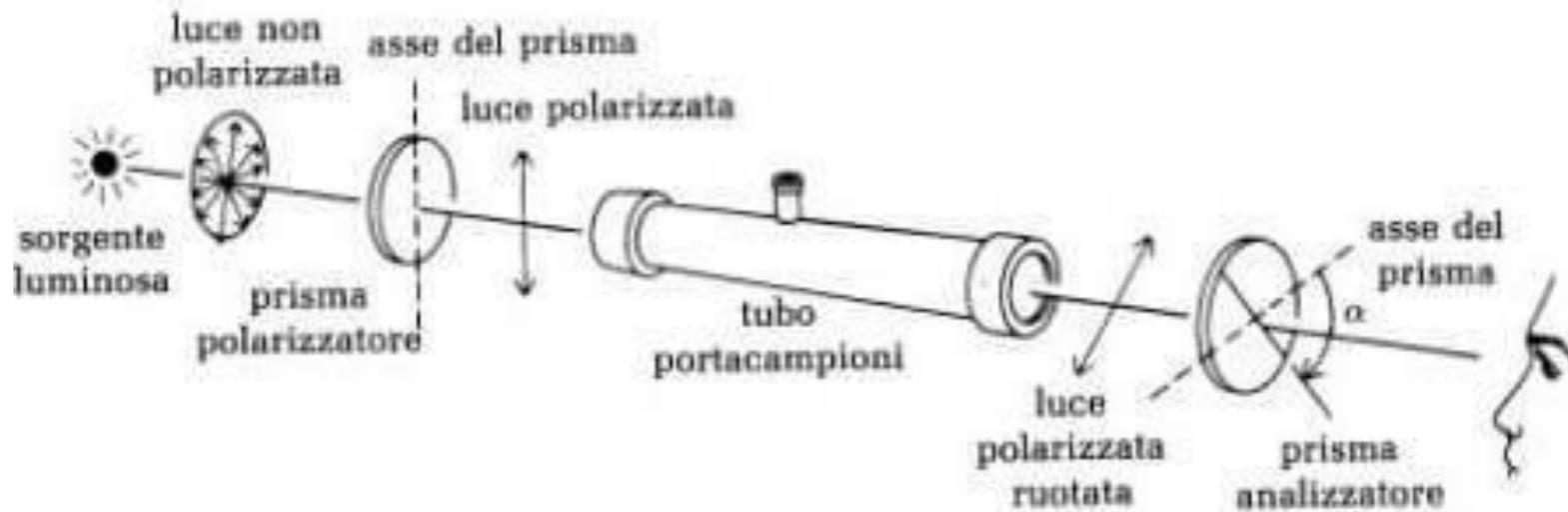


piano-
polarizzata

L'attività ottica di un composto si misura con il Polarimetro.

Un polarimetro utilizza come sorgente di luce una luce non polarizzata. La sorgente di luce è monocromatica, tipicamente viene utilizzata la linea D del sodio (589 nm)

La luce non polarizzata attraversa un prisma polarizzatore e diventa una luce pianopolarizzata con il campo elettrico che oscilla solo su un piano



La luce pianopolarizzata attraversa il campione. Se questo è otticamente attivo, la luce dopo aver interagito con il campione sarà sempre pianopolarizzata, ma il campo elettrico oscillerà su un piano diverso che, rispetto alla luce pianopolarizzata incidente, sarà ruotato di un angolo α .

Se il piano di rotazione della luce pianopolarizzata ruota in senso orario (rispetto alla luce incidente), allora il composto si dice destrogiro e si indica con un (+) davanti al nome.

Se il piano di rotazione della luce pianopolarizzata ruota in senso antiorario (rispetto alla luce incidente), allora il composto si dice levogiro e si indica con un (-) davanti al nome.

L'attività ottica del composto si misura valutando l'angolo di rotazione della luce pianopolarizzata, α . Questa è una grandezza estensiva che dipende dalla concentrazione della specie in analisi ma anche dal cammino ottico.

Posso trasformare questa grandezza in una grandezza intensiva che indico come **rotazione specifica**, $[\alpha]_D^T$

Dove T è la temperatura a cui viene effettuata la misura, D è la lunghezza d'onda della radiazione monocromatica utilizzata (se si indica D vuol dire che si utilizza la radiazione corrispondente alla linea D del sodio, 589 nm). Definisco:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha}{c \cdot l}$$

α è l'angolo di rotazione osservato

c è la concentrazione del campione (es. g/mL di soluzione)

l è in cammino ottico (in dm)

Il valore di $[\alpha]_D^T$ così determinato è caratteristico della molecola otticamente attiva.

Due enantiomeri hanno la caratteristica di avere valori uguali ed opposti in segno della rotazione specifica.

Se un enantiomero è destrogiro, la sua immagine speculare sarà levogira.

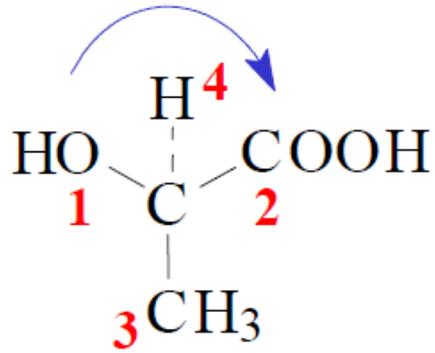
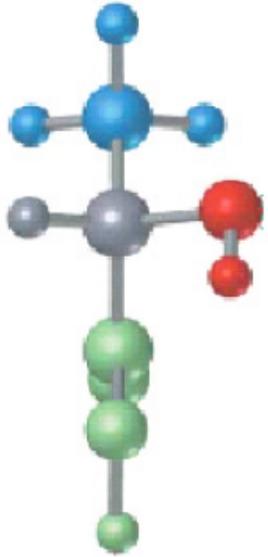
Non c'è però alcuna relazione tra la configurazione assoluta (R o S) e il verso di rotazione della luce pianopolarizzata. (Non ci sarà nessuna relazione neanche con gli indicatori D e L in zuccheri e amminoacidi).

La rotazione specifica permette anche di valutare la purezza ottica (eccesso enantiomerico) di una miscela di enantiomeri come: eccesso di un enantiomero – eccesso dell'altro enantiomero.

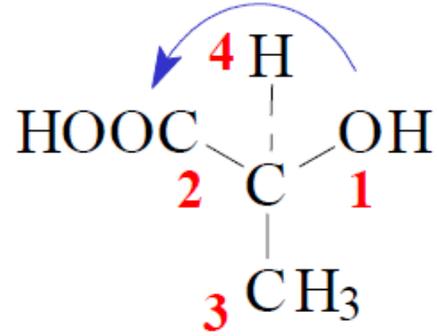
ES 80 % di un enantiomero e 20 % dell'altro → eccesso enantiomerico = 60%.

Se ho una soluzione in cui non c'è una variazione del piano di oscillazione della luce pianopolarizzata, allora:

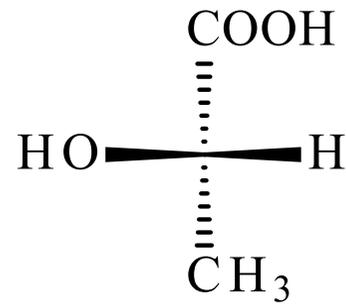
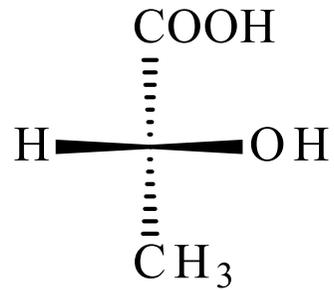
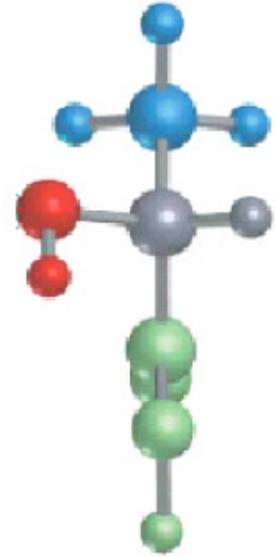
- i) La molecola che sto analizzando è otticamente inattiva
- ii) La soluzione in analisi è una **miscela racema**, costituita cioè dal 50 % di un enantiomero e dal 50 % dell'altro enantiomero.



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



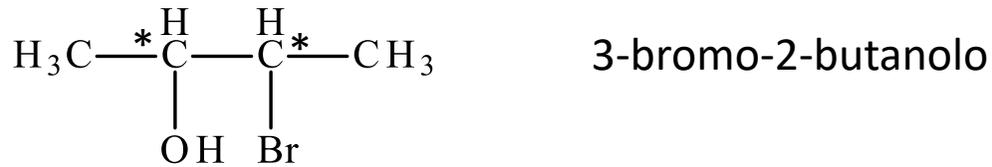
acido (*S*)-(+)-lattico



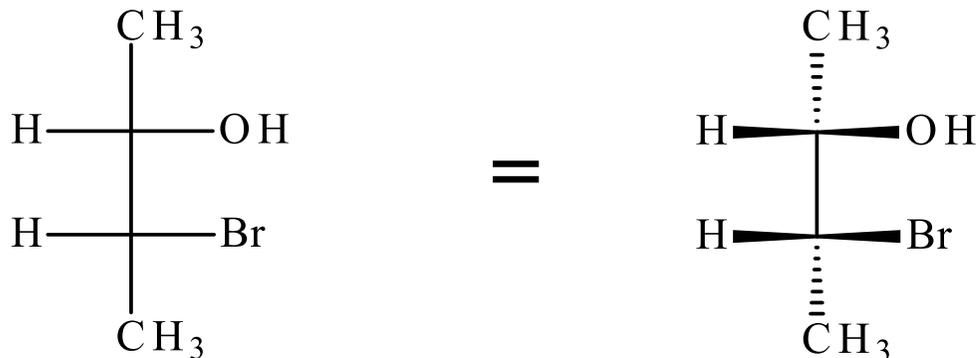
Acido sarcolattico

Consideriamo ora una molecola con due centri chirali. Per questa molecola potrò scrivere al massimo 4 stereoisomeri. In generale, se la molecola ha n centri chirali, posso avere al massimo 2^n stereoisomeri.

Consideriamo la seguente molecola con due centri chirali (indicati con *)



Per rappresentare la molecola nello spazio utilizziamo la rappresentazione di Fisher. Ad esempio:

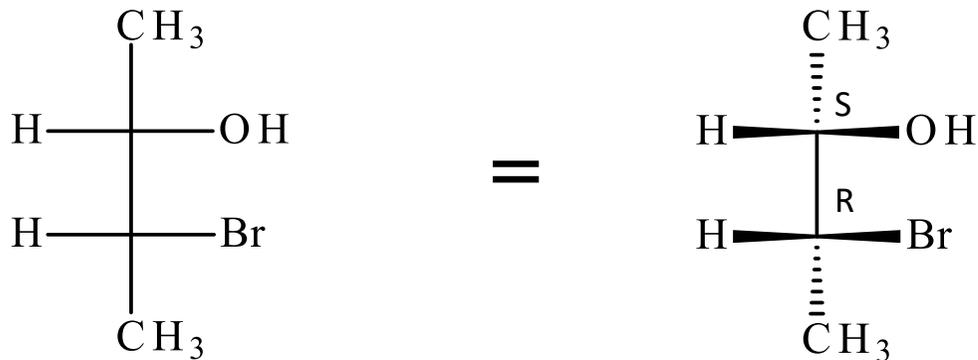


Consideriamo ora una molecola con due centri chirali. Per questa molecola potrò scrivere al massimo 4 stereoisomeri. In generale, se la molecola ha n centri chirali, posso avere al massimo 2^n stereoisomeri.

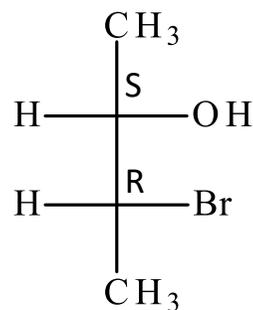
Consideriamo la seguente molecola con due centri chirali (indicati con *)



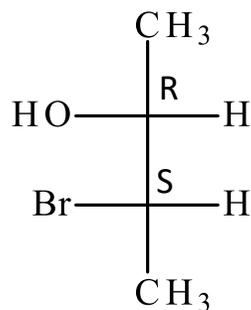
Per rappresentare la molecola nello spazio utilizziamo la rappresentazione di Fisher. Ad esempio:



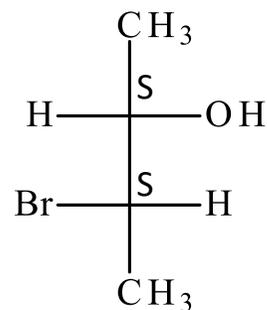
Per il 3-bromo-2-butanol posso scrivere 4 stereoisomeri



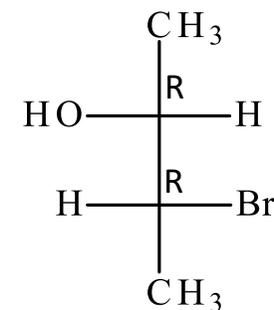
A



B



C



D

A e B sono immagini speculari non sovrapponibili, sono due enantiomeri.

C e D sono immagini speculari non sovrapponibili, sono due enantiomeri.

A e D sono stereoisomeri che non sono immagini speculari. Si definiscono **diastereoisomeri**.

Anche B e D sono tra loro diastereoisomeri.

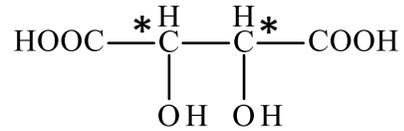
In questa molecola con 2 centri chirali ho 4 stereoisomeri: 2 coppie di enantiomeri e 2 coppie di diastereoisomeri.

Gli enantiomeri hanno le stesse proprietà fisiche tranne la rotazione del piano della luce polarizzata. Se un enantiomero ruota il piano della luce in senso orario, la sua immagine speculare lo ruota in senso antiorario.

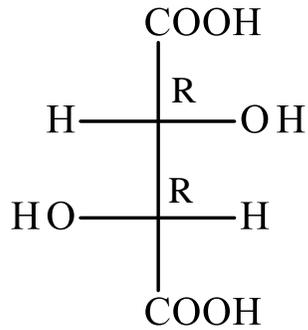
I diastereoisomeri hanno proprietà fisiche diverse (p. di fusione, solubilità ecc..). Se un enantiomero ruota il piano della luce in senso orario, la sua immagine speculare lo ruota in senso antiorario.

Non c'è relazione tra la rotazione del piano della luce pianopolarizzata di due diastereoisomeri.

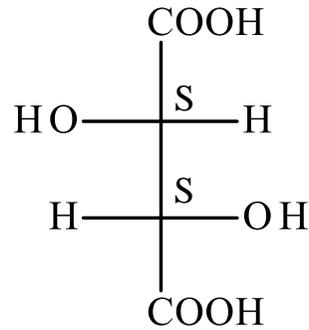
Consideriamo un'altra molecola con due centri chirali. Acido tartarico



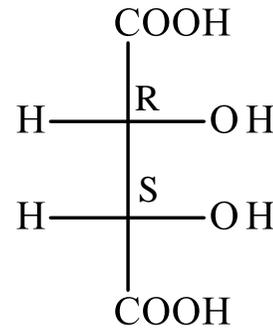
La molecola ha 2 centri chirali, quindi posso scriverla potenzialmente come 4 stereoisomeri (riportati di seguito)



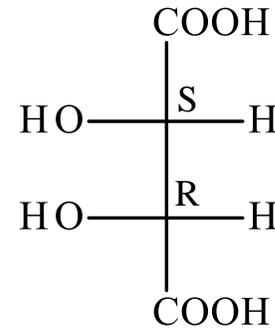
A



B



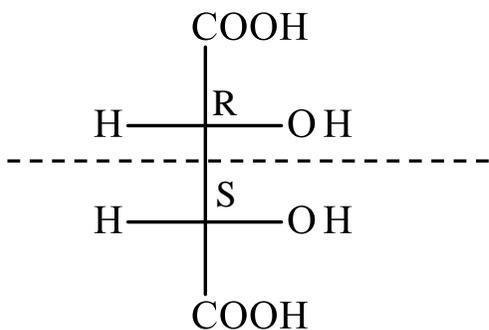
C



D

A e B sono due enantiomeri, immagini speculari non sovrapponibili.

C e D sono la stessa molecola! Sono due immagini speculari sovrapponibili. Quindi la molecola è otticamente inattiva.



Questa molecola ha due centri chirali ma ha anche un piano di simmetria interno. Il risultato è una molecola che non è otticamente attiva. E' un composto MESO.

L'acido tartarico ha 3 stereoisomeri, due enantiomeri e un composto meso

acido (-)-tartarico

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

pf 168 – 170 °C

acido (+)-tartarico

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

pf 168 – 170 °C

acido *meso*-tartarico

$$[\alpha]_D = 0$$

pf 140 °C