

# Stereochimica

Molecole nelle tre dimensioni

**Isomeri**  
Composti differenti con la stessa formula molecolare

**Isomeri costituzionali**  
Isomeri i cui atomi hanno una diversa connettività

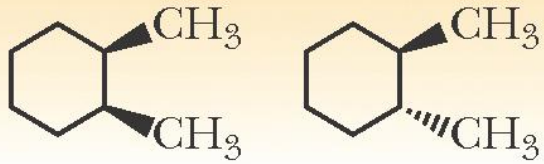


**Stereoisomeri**  
Isomeri i cui atomi hanno la stessa connettività, ma un diverso orientamento nello spazio

**Enantiomeri**  
Stereoisomeri le cui molecole sono immagini speculari non sovrapponibili



**Diastereoisomeri**  
Stereoisomeri le cui molecole non sono immagini speculari



# Stereoisomeri: definizioni

- 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.

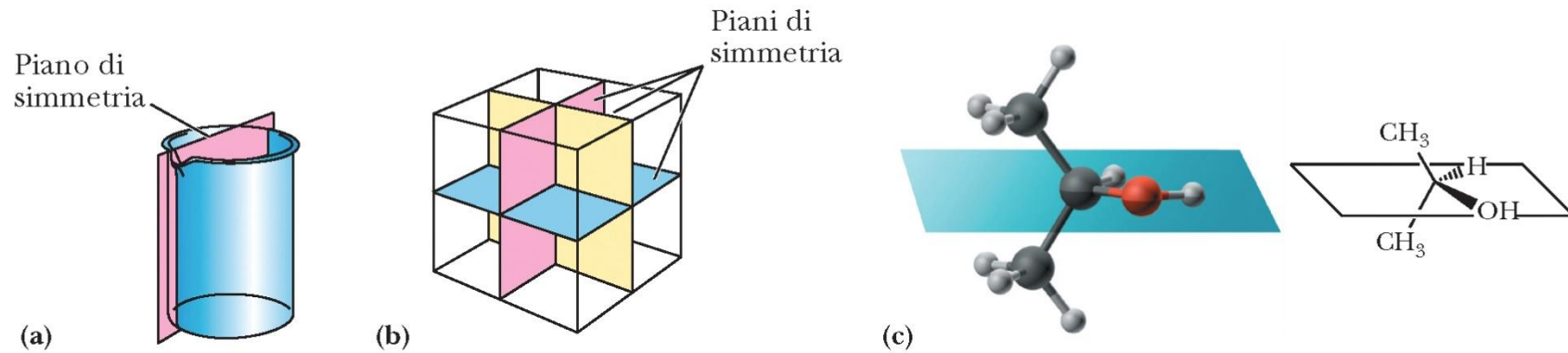
# Stereoisomeria configurazionale

## CHIRALITA'

- Ogni oggetto ha un'immagine speculare: le due immagini speculari possono o non possono essere sovrapponibili
- Alcune molecole sono come le mani. La mano destra e la sinistra sono immagini speculari, ma non sono identiche: non sono sovrapponibili



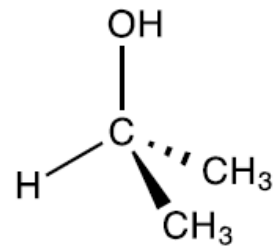
# Achiralità



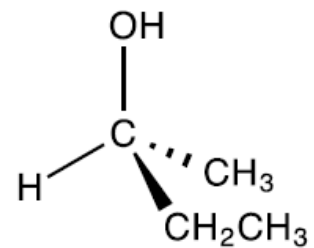
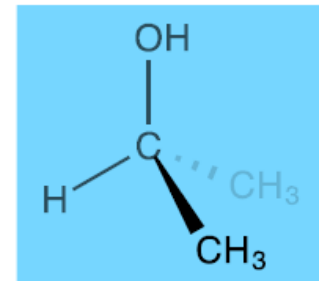
**FIGURA 6.2** Piani di simmetria in (a) un beaker, (b) in un cubo e (c) nel 2-propanolo. Il beaker e il 2-propanolo hanno un solo piano di simmetria; il cubo ha diversi piani di simmetria, dei quali sono mostrati solo tre in figura.

Se un oggetto o una molecola ha un piano di simmetria, è achirale e le due immagini speculari sono sovrapponibili, sono identiche, sono lo stesso oggetto

# Chiralità e Simmetria



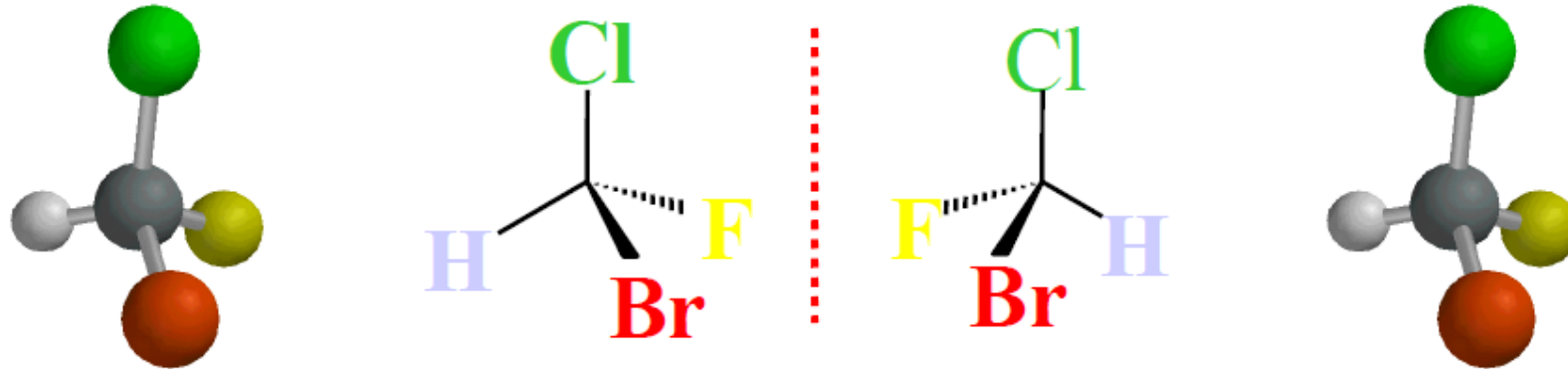
ha un piano di simmetria:  
**achirale**



non ha piani di simmetria  
**chirale**

# Carbonio stereogenico o stereocentro

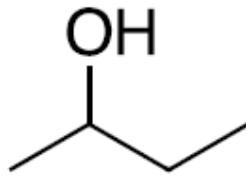
- Un carbonio stereogenico è *tetraedrico* ( $sp^3$ ) ed ha quattro sostituenti diversi:



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

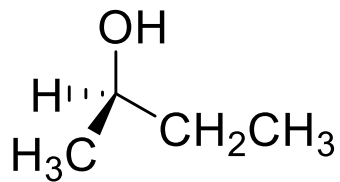


# Enantiomeri

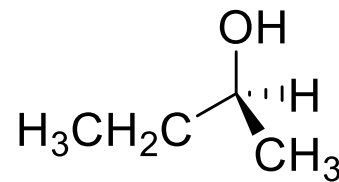


2-butanolo

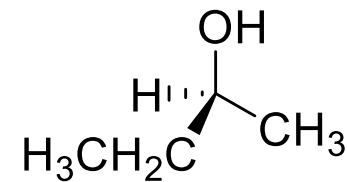
specchio



Enantiomero 1

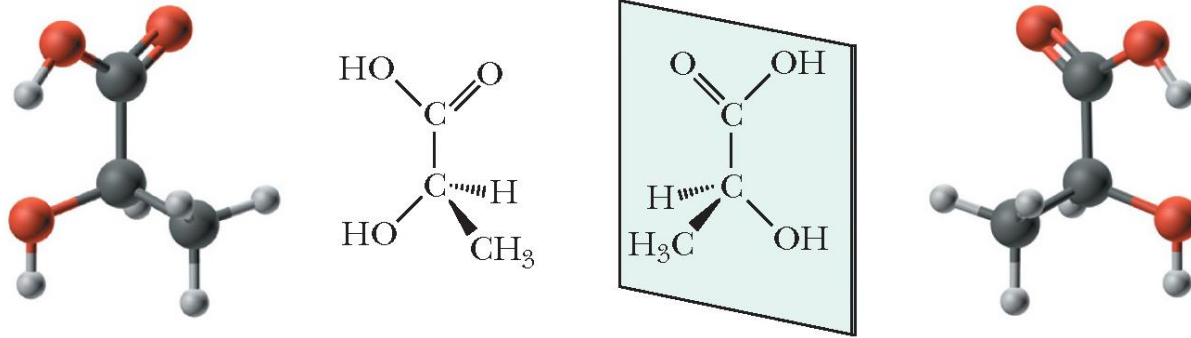


Enantiomero 2

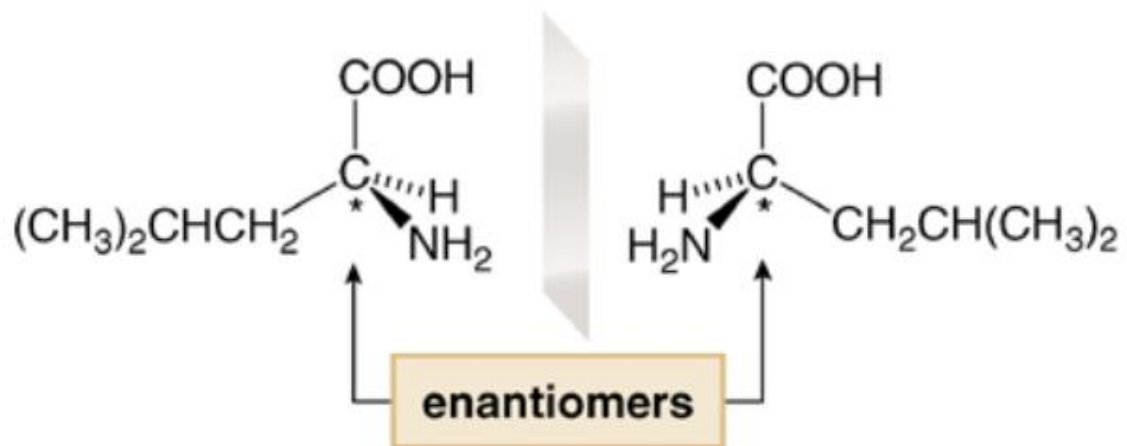


Quale enantiomero è?

# Esempi di molecole chirali



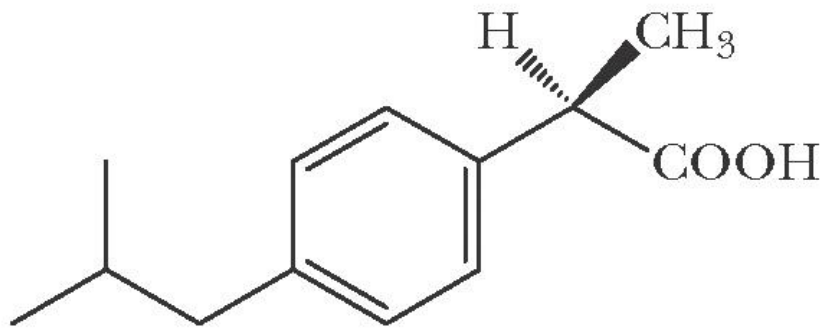
Acido lattico



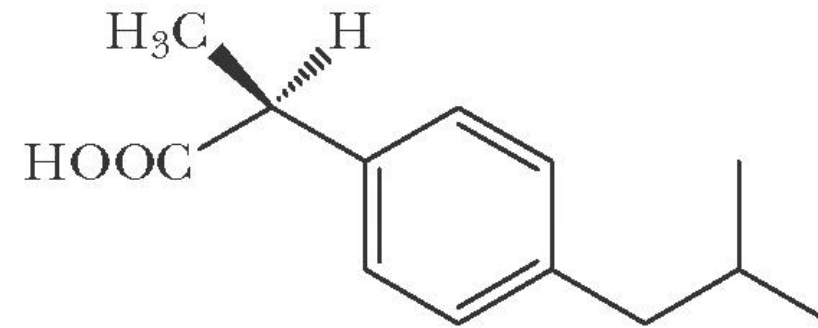
Leucina, un amminoacido

# Esempi di molecole chirali

© Mediablitzimages/Alamy Inc



L'enantiomero inattivo  
dell'ibuprofene



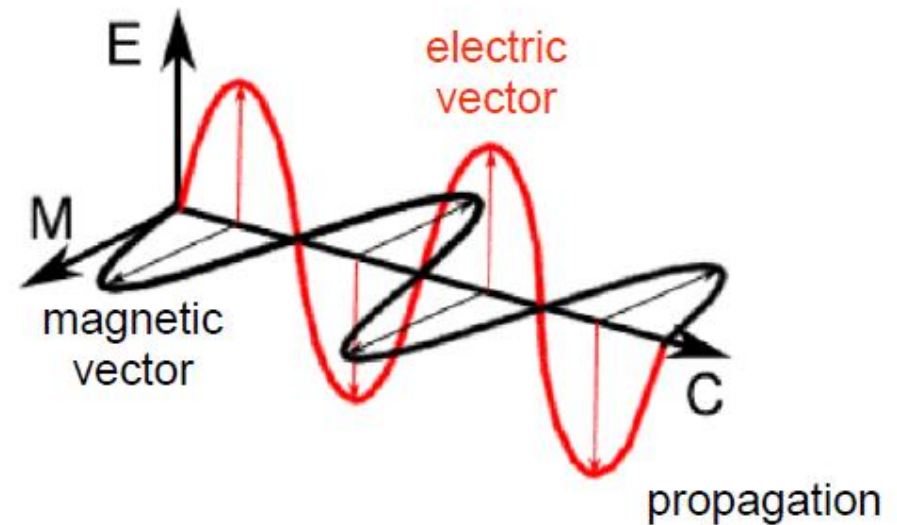
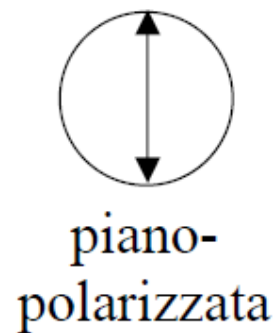
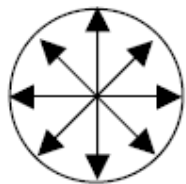
L'enantiomero attivo

# 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 o otticamente attivi

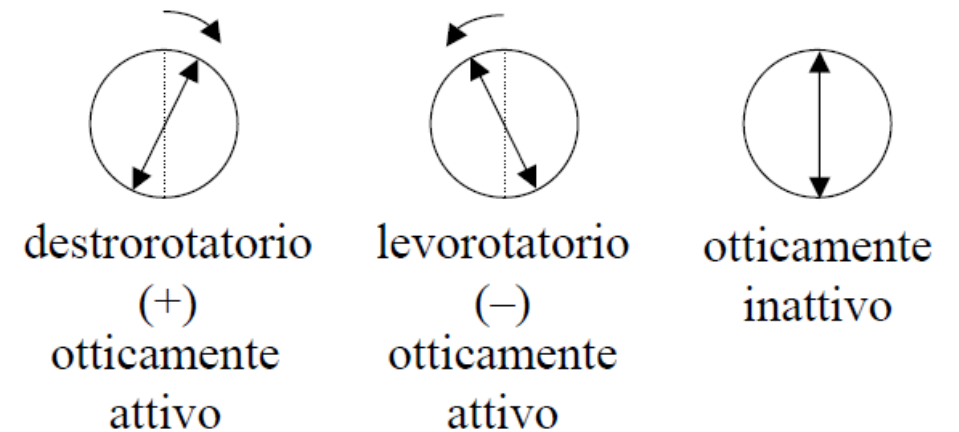
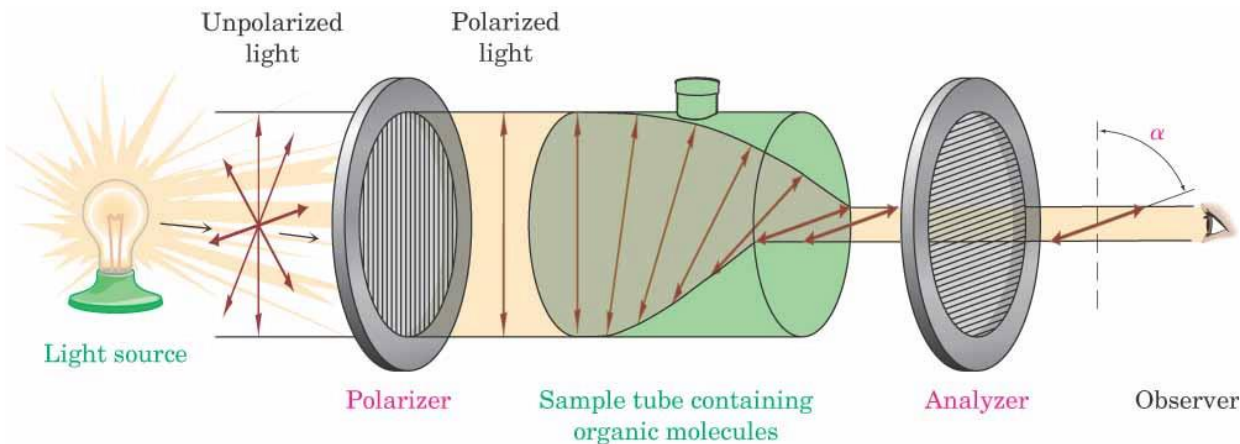
# Tipi di luce

- 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



# Polarimetro

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



# 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  $[\alpha]_D^T$

temperatura

rotazione osservata ( $^\circ$ )

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

cammino ottico (dm)

concentrazione (g/mL soluzione)

riga D del sodio

riga D del sodio = 589 nm

The diagram shows the formula  $[\alpha]_D^T = \frac{\alpha}{cl}$  with arrows pointing to each part: 'temperatura' points to the superscript T; 'rotazione osservata (°)' points to the numerator alpha; 'cammino ottico (dm)' points to the denominator c; 'concentrazione (g/mL soluzione)' points to the denominator l; and 'riga D del sodio' points to the subscript D. A separate note on the left states 'riga D del sodio = 589 nm'.

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.

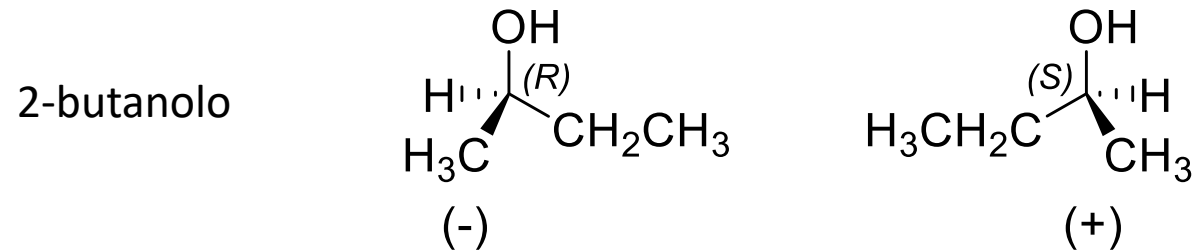


# Rotazioni specifiche di composti bioattivi

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*

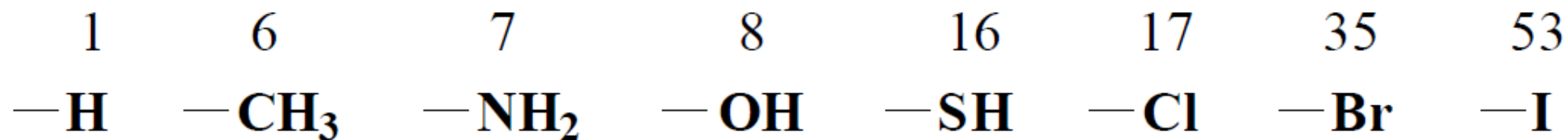
- *R* e *S* sono due descrittori che definiscono la configurazione di uno stereocentro attraverso un set di regole.



- 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.

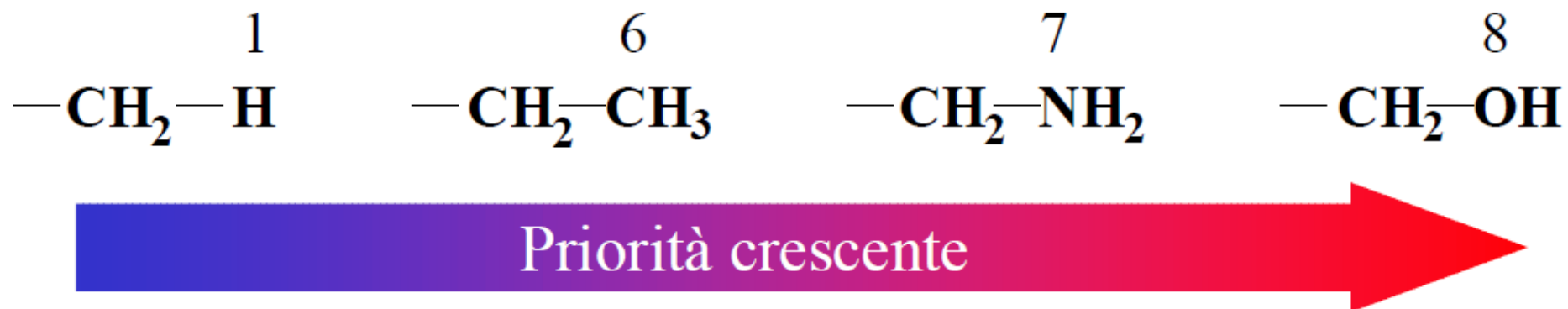
# Convenzione *R,S*

- 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



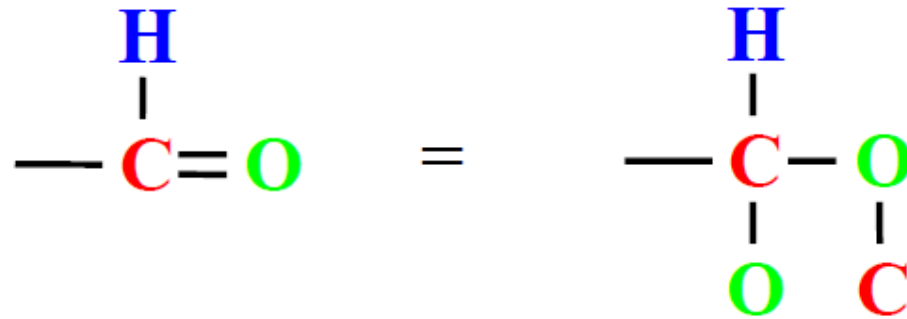
# Convenzione *R,S*

- 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.



# Convenzione R,S

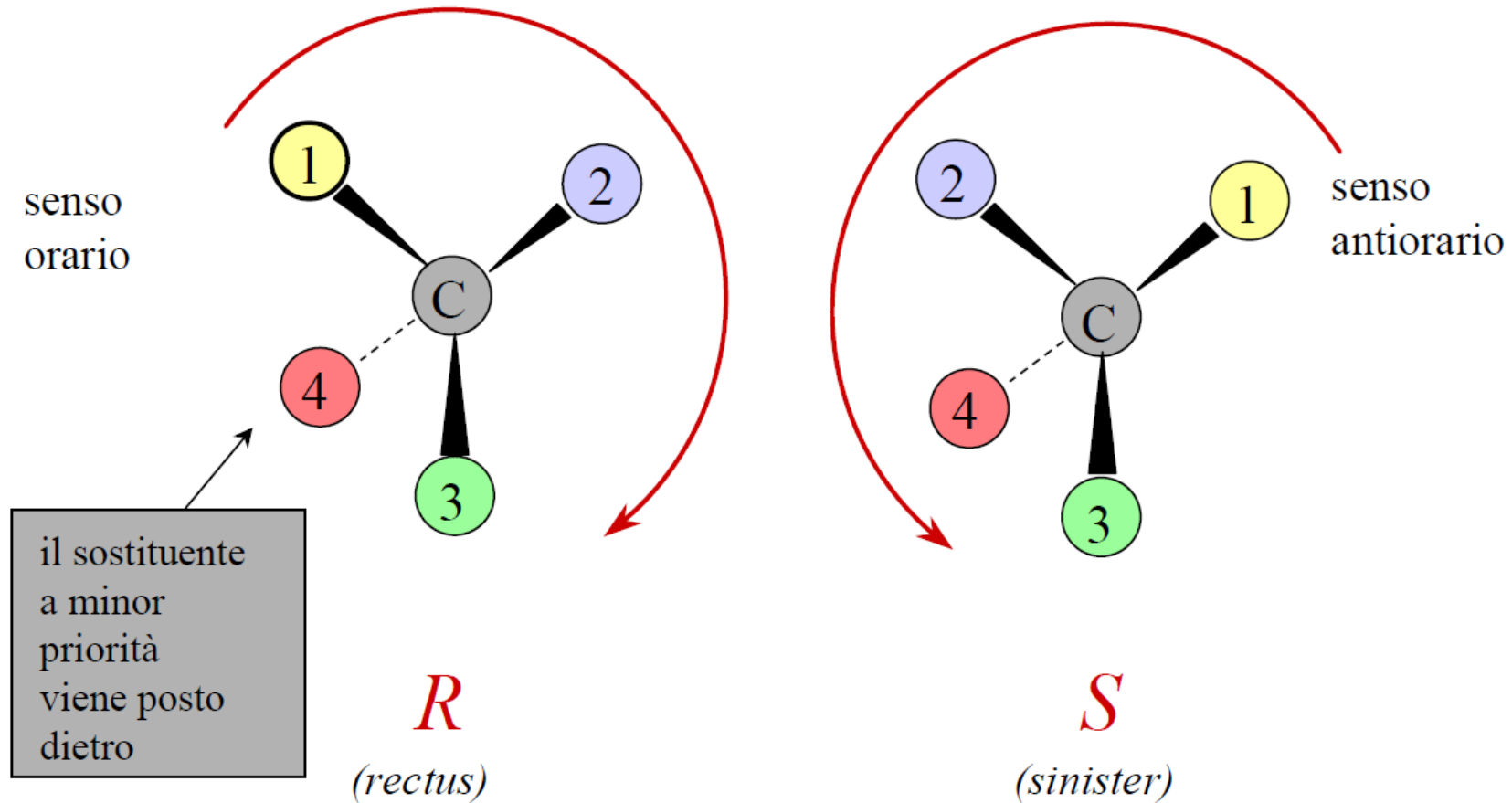
- Gli atomi che possiedono doppi o tripli legami sono considerati legati ad un numero equivalente di atomi simili con legami singoli



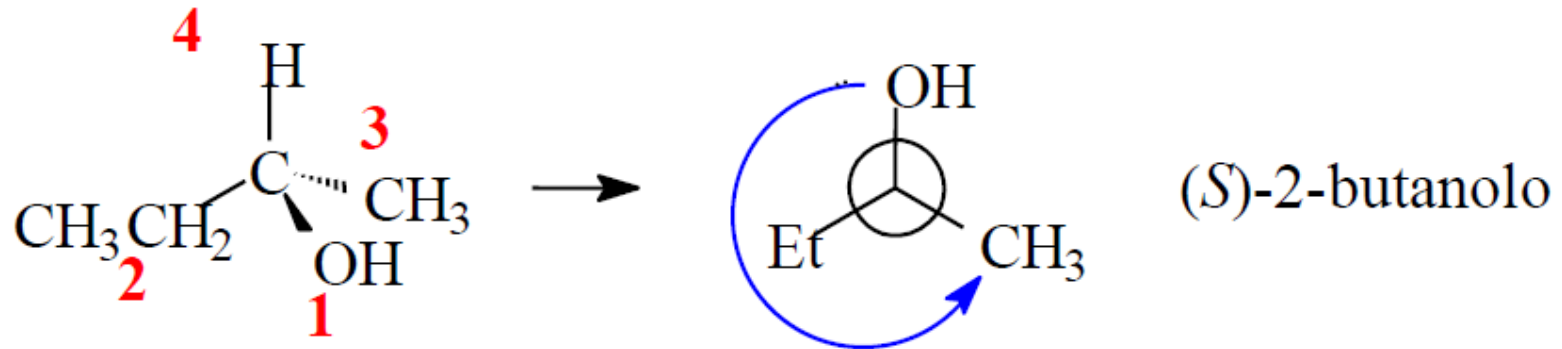
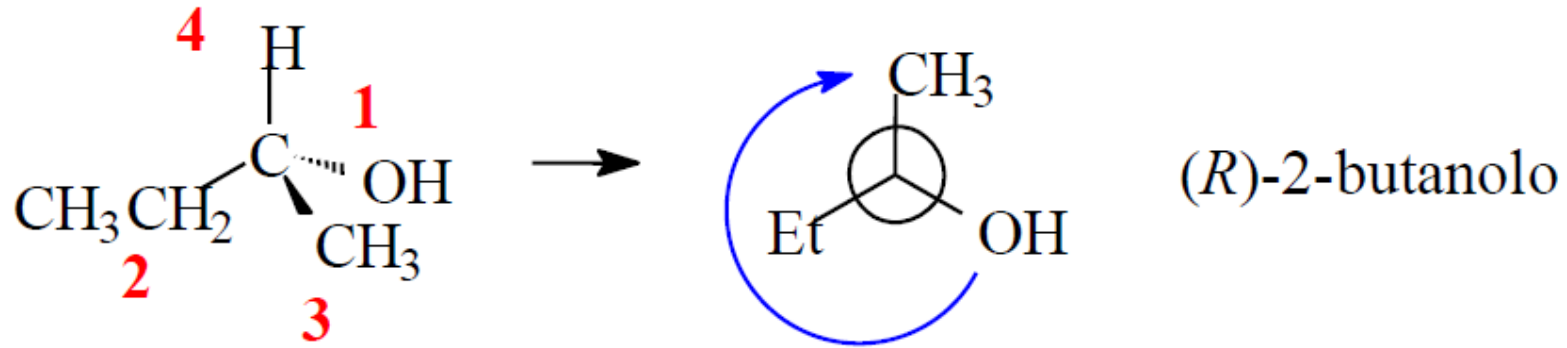
# Convenzione R,S

- 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

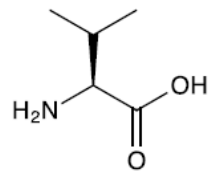
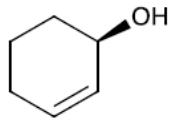


# Esempi

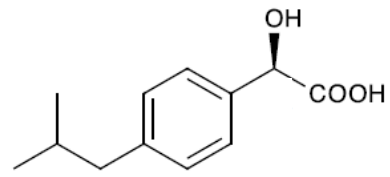




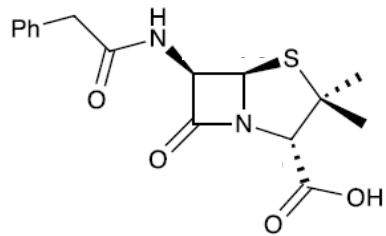
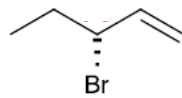
# Esercizi



valina

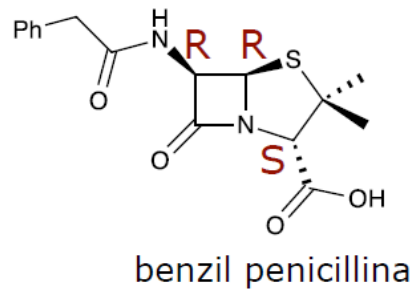
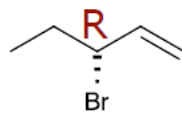
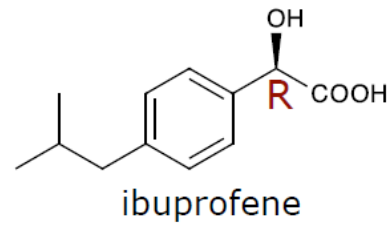
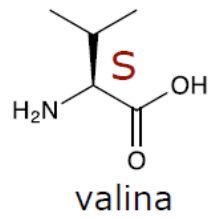
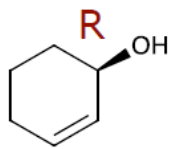


ibuprofene



benzil penicillina

# Esercizi



# Talidomide

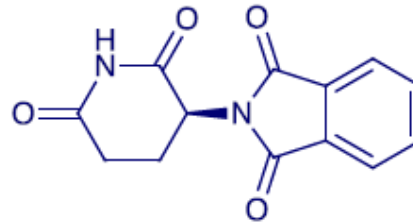
1953: scoperto in Germania

1957: commercializzato come farmaco da banco

1957-1961: ampiamente usato contro le nausee mattutine nelle donne in gravidanza

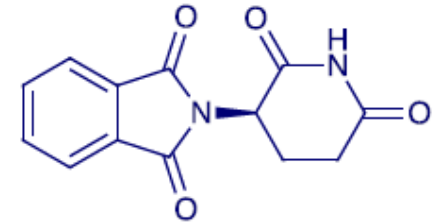
1957-1960: abnorme incidenza di focomelia: 10.000 - 20.000 casi al mondo. 50% mortalità

1961-1962: ritirato dal mercato



(-)

sedativo



(+)

Teratogeno

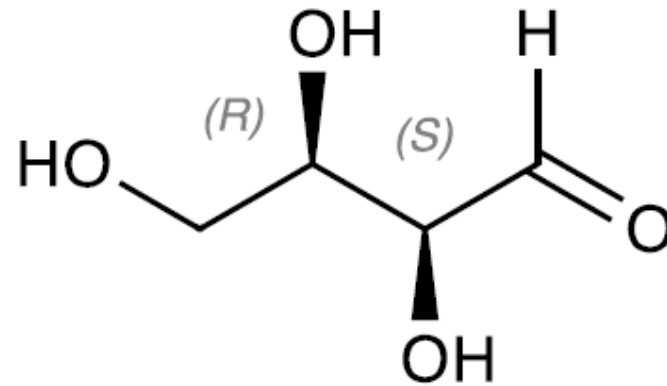
produce anomalie nell'embrione

# 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

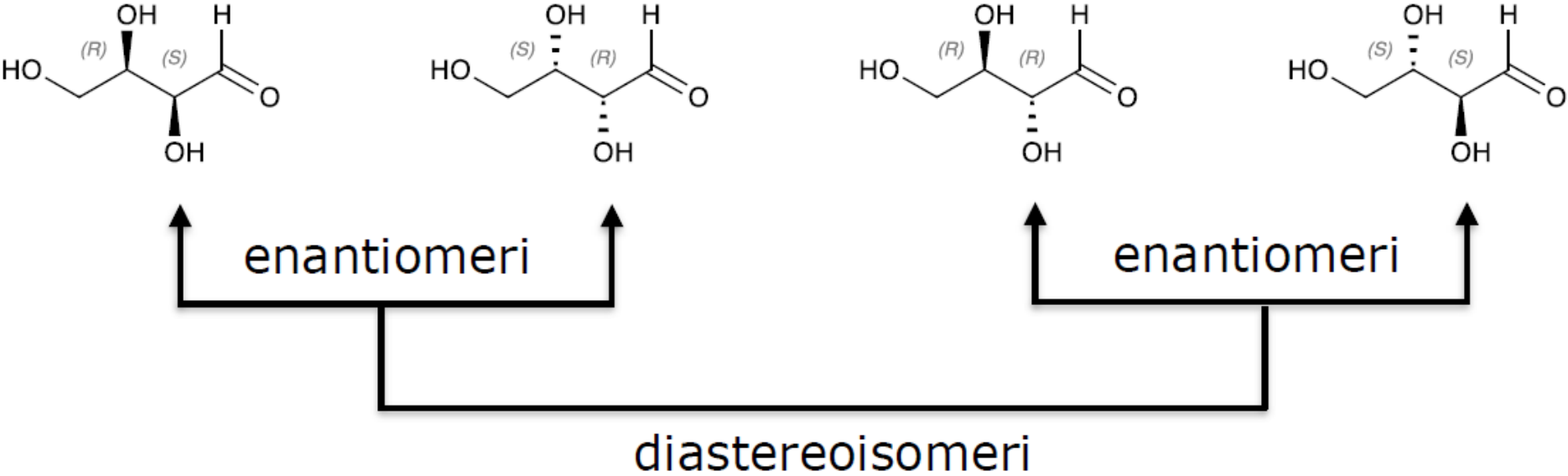
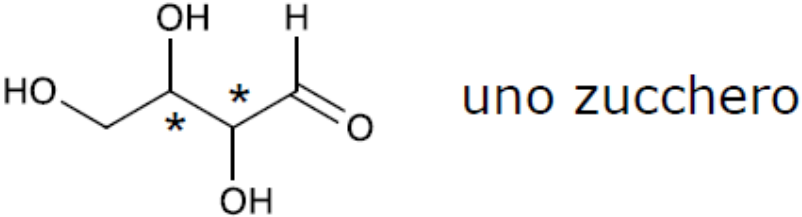
# Diastereoisomeri

- Quando un composto ha più di uno stereocentro, le configurazioni R e S devono essere assegnate a ognuno di essi.



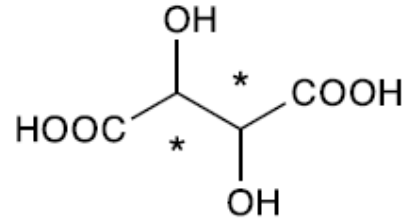
(2S,3R)-2,3,4-triidrossibutanale (treosio)

# Diastereoisomeri

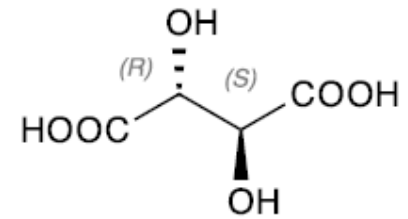
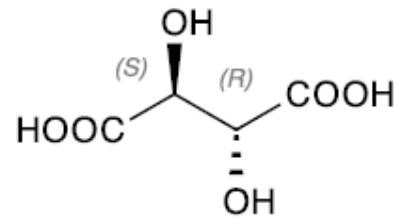
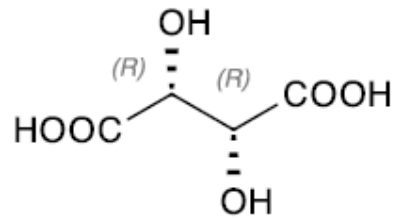
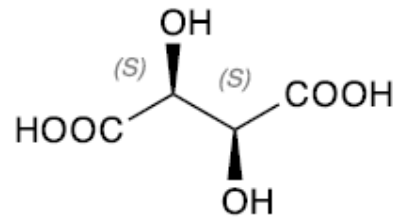


In generale: n centri stereogenici,  $2^n$  stereoisomeri

# Composti meso



acido tartarico

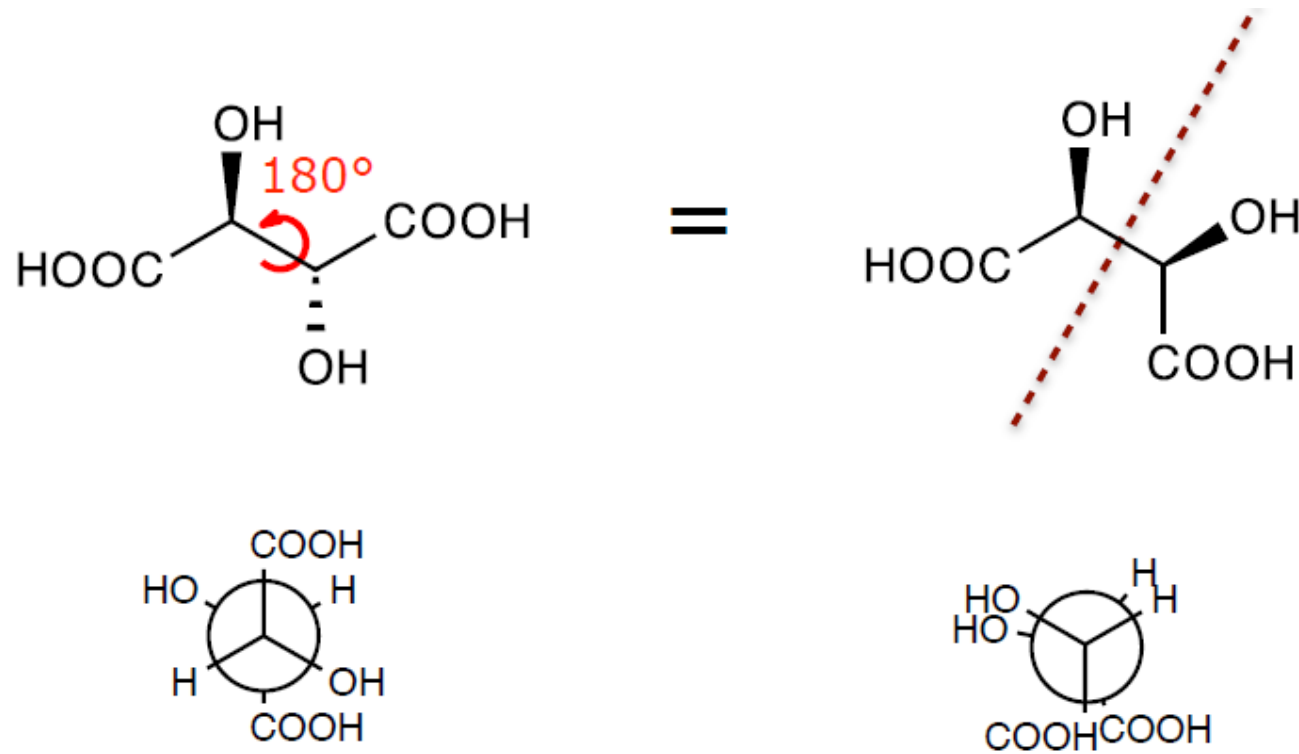


↑ enantiomeri ↑

↑ identici ↑

diastereoisomeri

# Composti meso



I composti meso posseggono un piano di simmetria e sono achirali



# 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

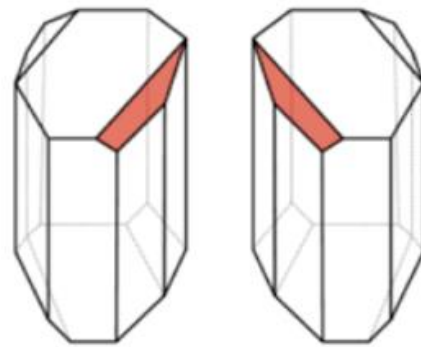
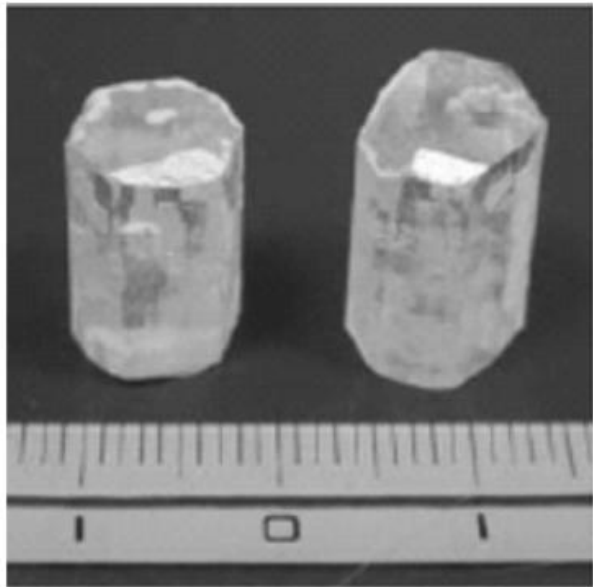
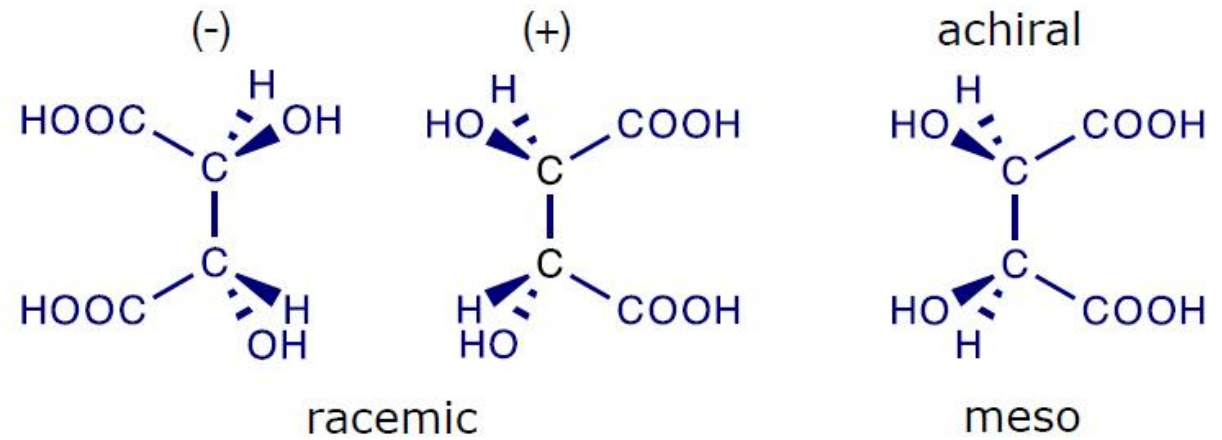
solubilità di 1 g

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

insolubile in CHCl<sub>3</sub>

d = 1.666 g/mL

# Louis Pasteur 1822-1895



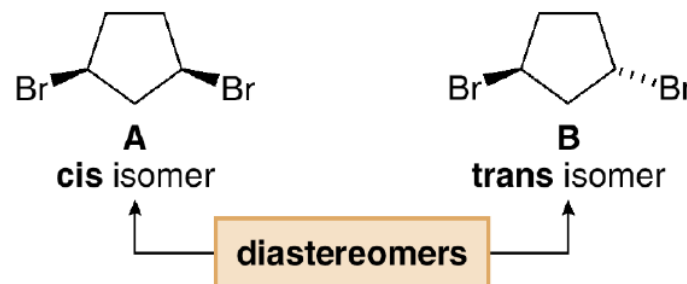
Sali dell'acido tartarico

# Composti ciclici

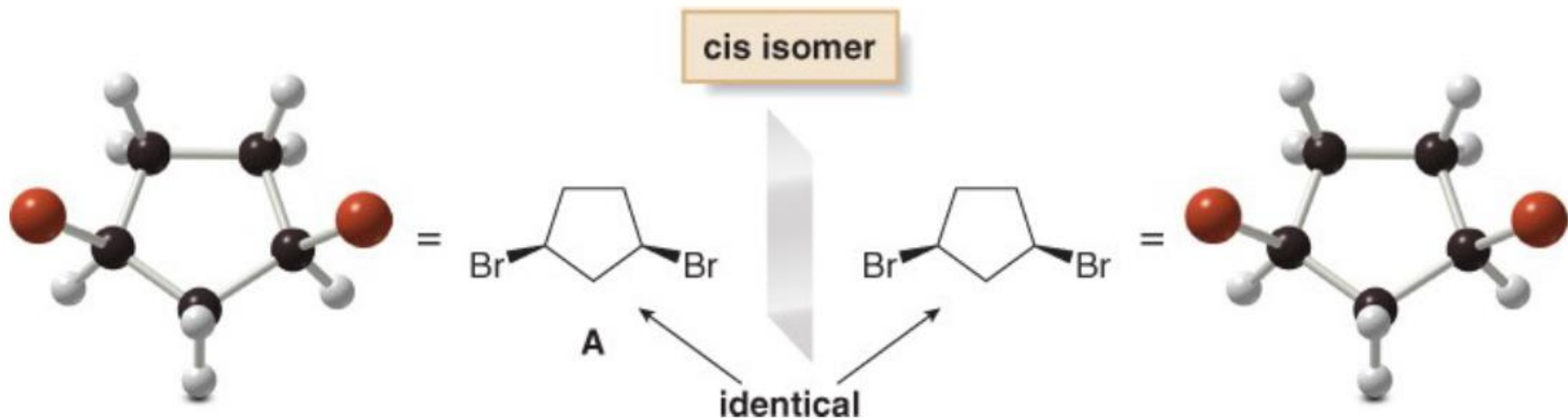
- 1,3-dibromociclopentano, 2 stereocentri, al massimo 4 stereoisomeri ( $2^n$ )



- L'isomero *cis* A e l'isomero *trans* B sono stereoisomeri ma non immagini speculari, sono diastereoisomeri

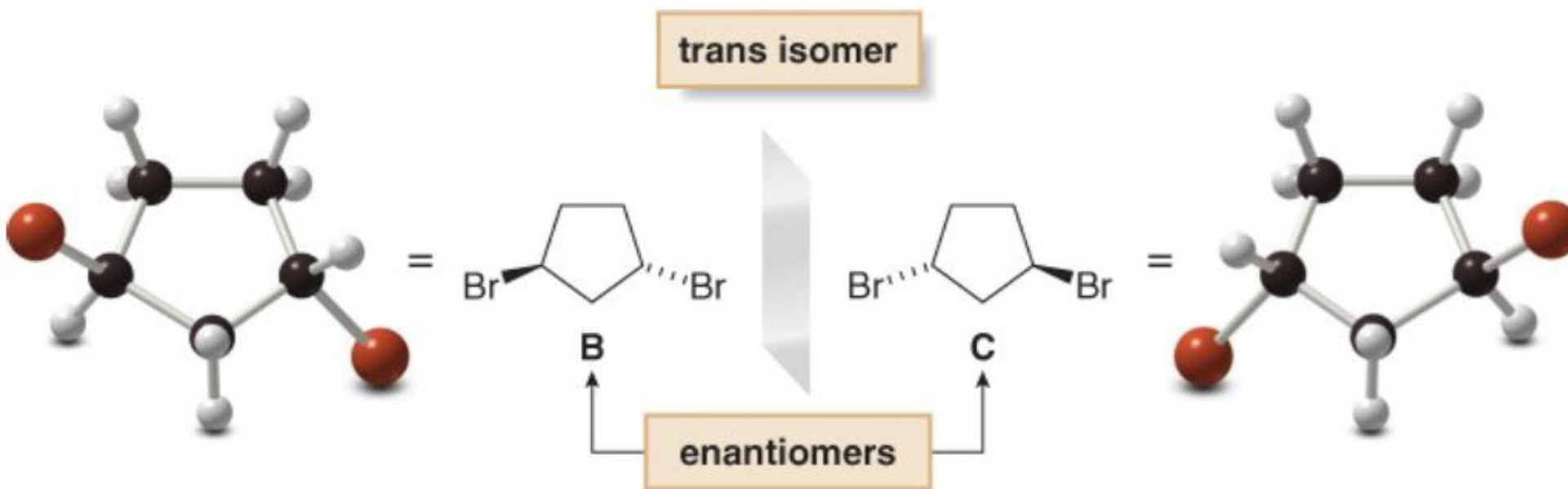


# Composti ciclici



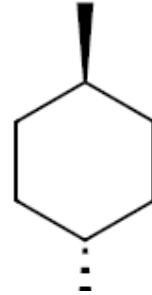
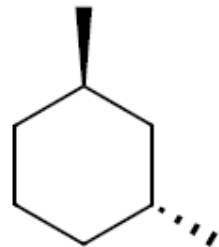
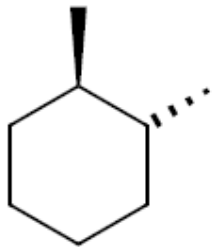
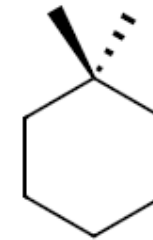
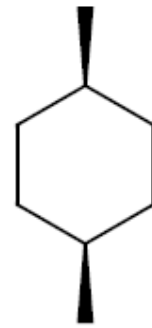
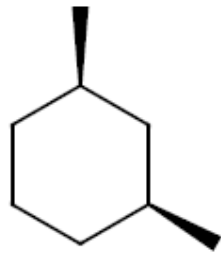
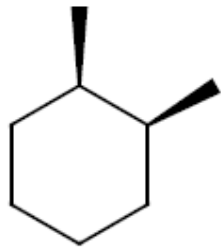
Le due immagini speculari sono identiche, l'isomero *cis* è un composto meso achirale

# Composti ciclici

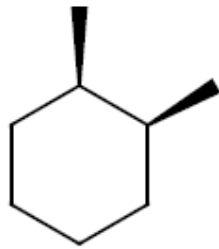


L'omero *trans* (B) non è sovrapponibile alla sua immagine speculare (C),  
(B) e (C) sono enantiomeri

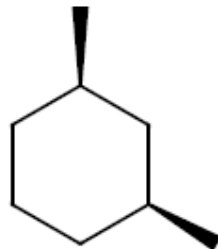
Indica se i seguenti dimetilcicloesani sono  
chirali, achirali o meso



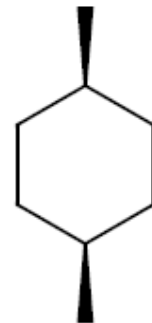
Indica se i seguenti dimetilcicloesani sono  
chirali, achirali o meso



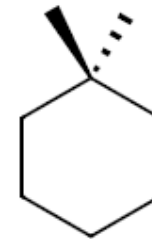
meso



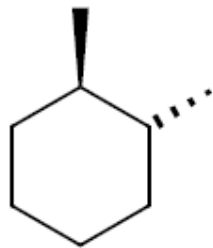
meso



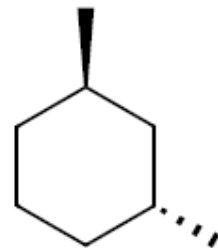
achirale



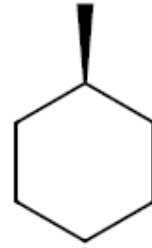
achirale



chirale

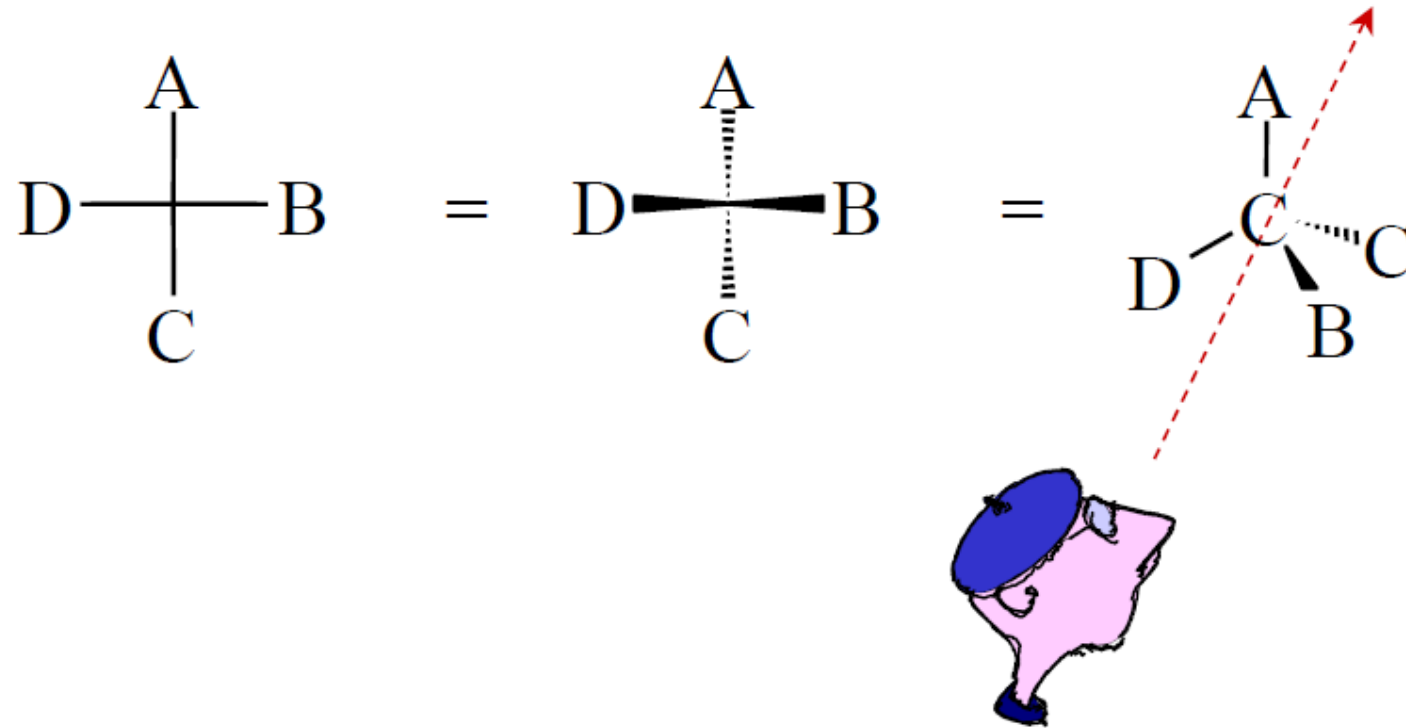


chirale



achirale

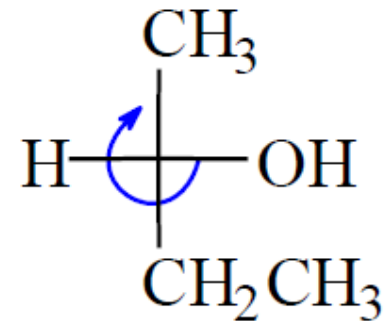
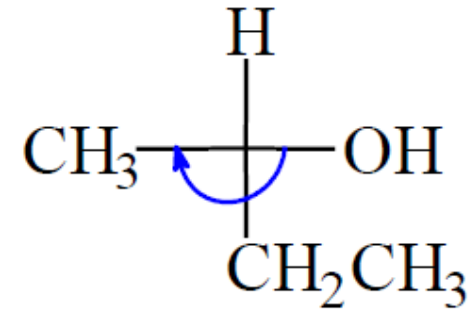
# Proiezioni di Fischer



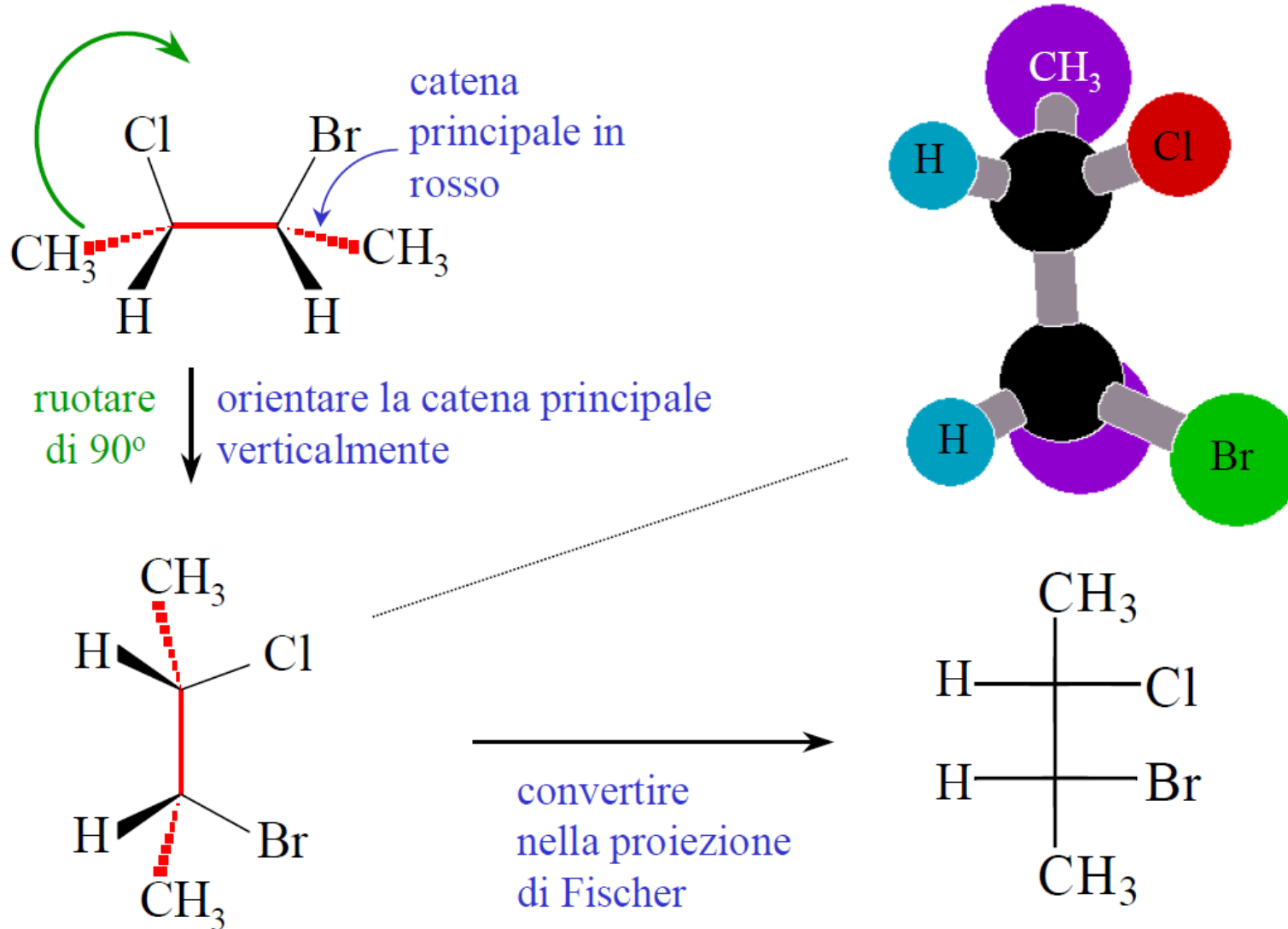


# Proiezioni di Fischer

- Determinare *R* e *S*
- (*R*)-2-butanolo
  - quando il gruppo a priorità minore è sulla *verticale* (legame dietro): leggere normalmente
- (*S*)-2-butanolo
  - quando il gruppo a priorità minore è *orizzontale* (legame davanti): leggere normalmente e invertire *R* con *S*



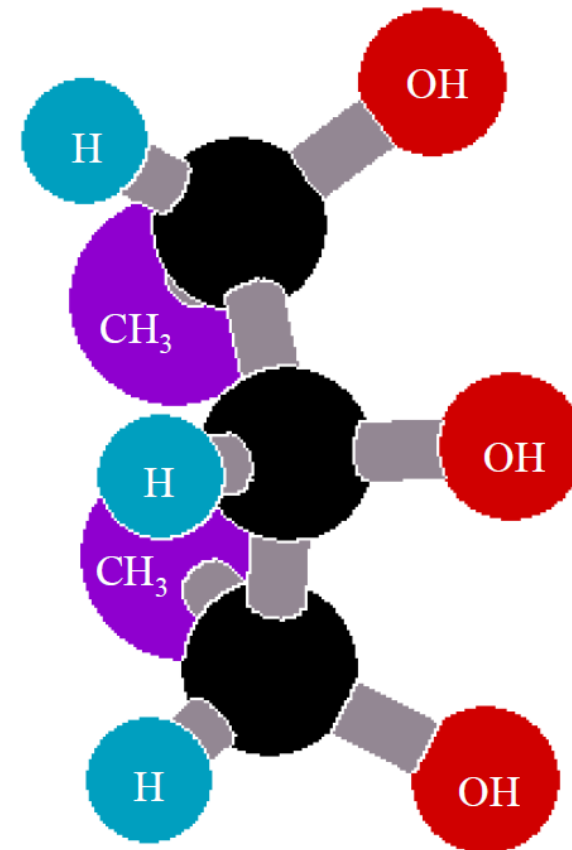
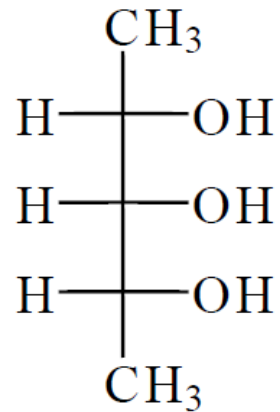
# Proiezioni di Fischer



# Proiezione di Fischer

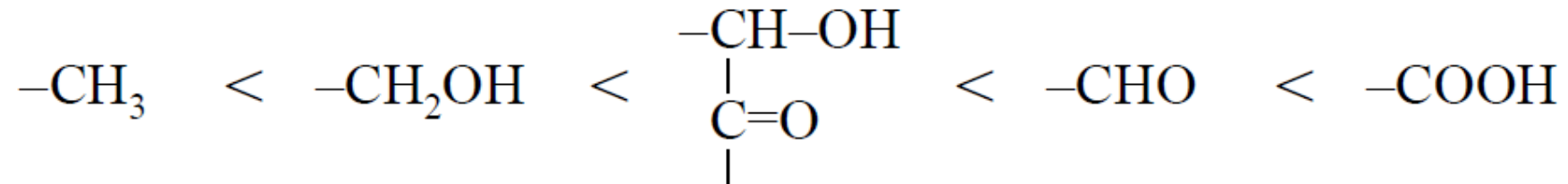
La catena carboniosa sta sulla linea verticale

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



- Le proiezioni di Fischer vengono ancora utilizzate per descrivere i monosaccaridi e gli amminoacidi

# Carboidrati

- Devono il nome alla formula bruta dei più comuni membri della famiglia:  $C_nH_{2n}O_n = C_n(H_2O)_n$
- Vengono chiamati anche saccaridi per il sapore dolce degli zuccheri (*saccharum*)
- Contengono gruppi aldeidici o chetoni e gruppi alcolici
- La gliceraldeide è il più semplice carboidrato:  $HO-CH_2-CH(OH)-CH=O$
- Includono: monosaccaridi, disaccaridi, polisaccaridi

# Carboidrati

- Sono i composti organici più abbondanti nelle piante dove hanno funzioni strutturali (cellulosa) e vengono generati attraverso la fotosintesi:

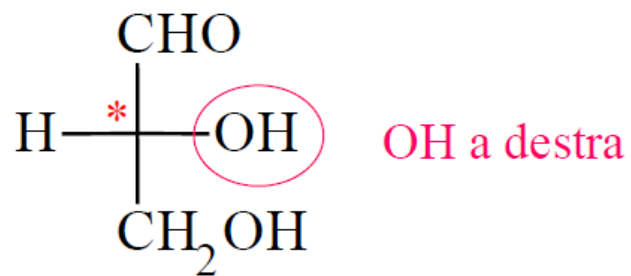


- Rappresentano una importante fonte di energia per gli animali (glucosio, glicogeno):

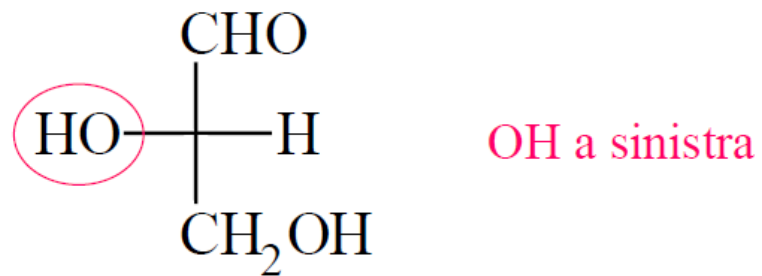


- Sono presenti negli acidi nucleici (ribosio, desossiribosio)
- Sono usati nell'industria alimentare (saccarosio, glucosio, fruttosio), nell'industria tessile (cellulosa: cotone e lino), nell'industria della carta e degli imballaggi (cellulosa) e nell'industria farmaceutica (vitamina C, sintesi di farmaci)

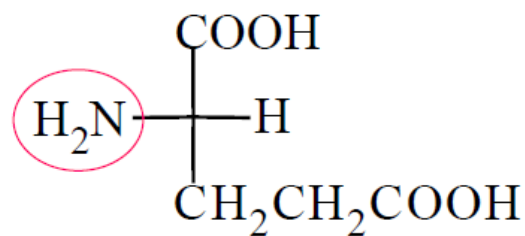
# Assegnazioni D e L



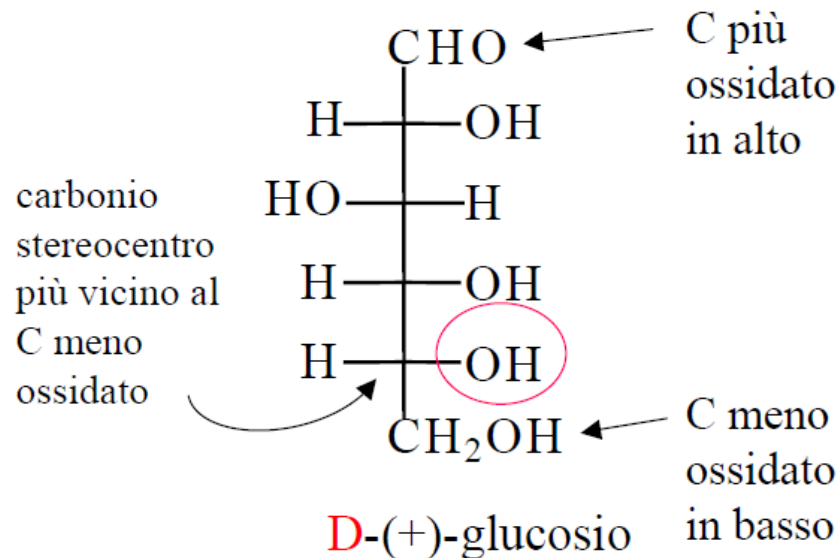
D-(+)-gliceraldeide  
(R)-(+)-gliceraldeide



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



acido L-(+)-glutammico

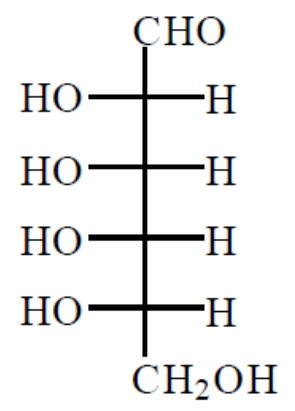
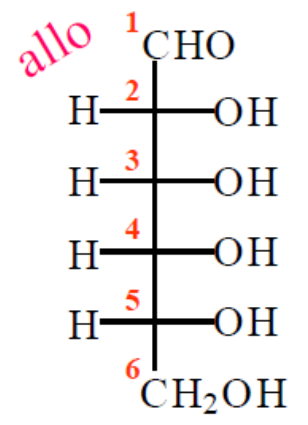


# Convenzione di Fischer-Rosanoff

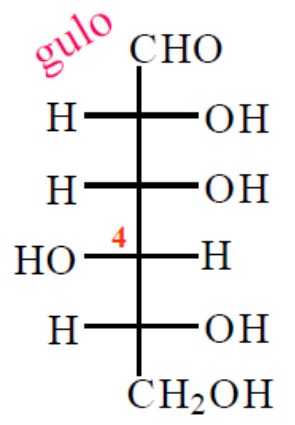
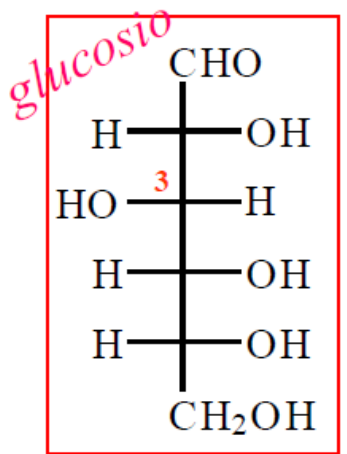
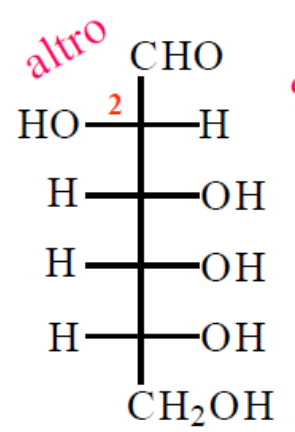
- Prima del 1951, solo le configurazioni relative potevano essere conosciute.
- Gli zuccheri e gli ammino acidi con la stessa configurazione relativa della (+)-gliceraldeide furono chiamati D e quelli con la stessa configurazione relativa della (–)-gliceraldeide furono chiamati L (con assegnazione arbitraria).
- 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.



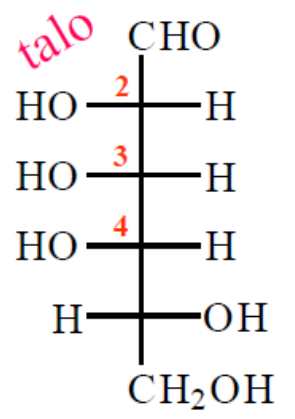
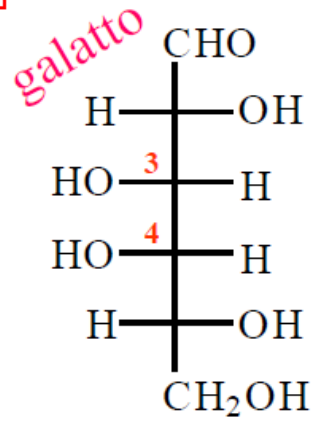
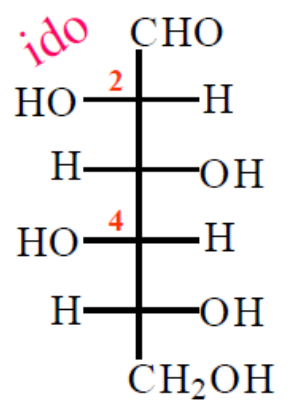
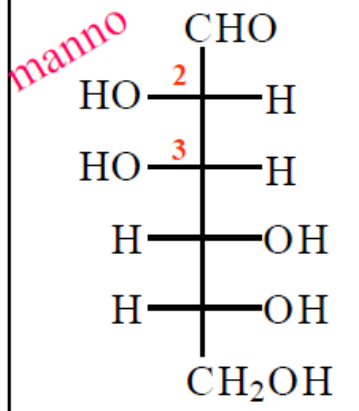




**ENANTIOMERI**  
tutti gli stereocentri  
sono stati invertiti



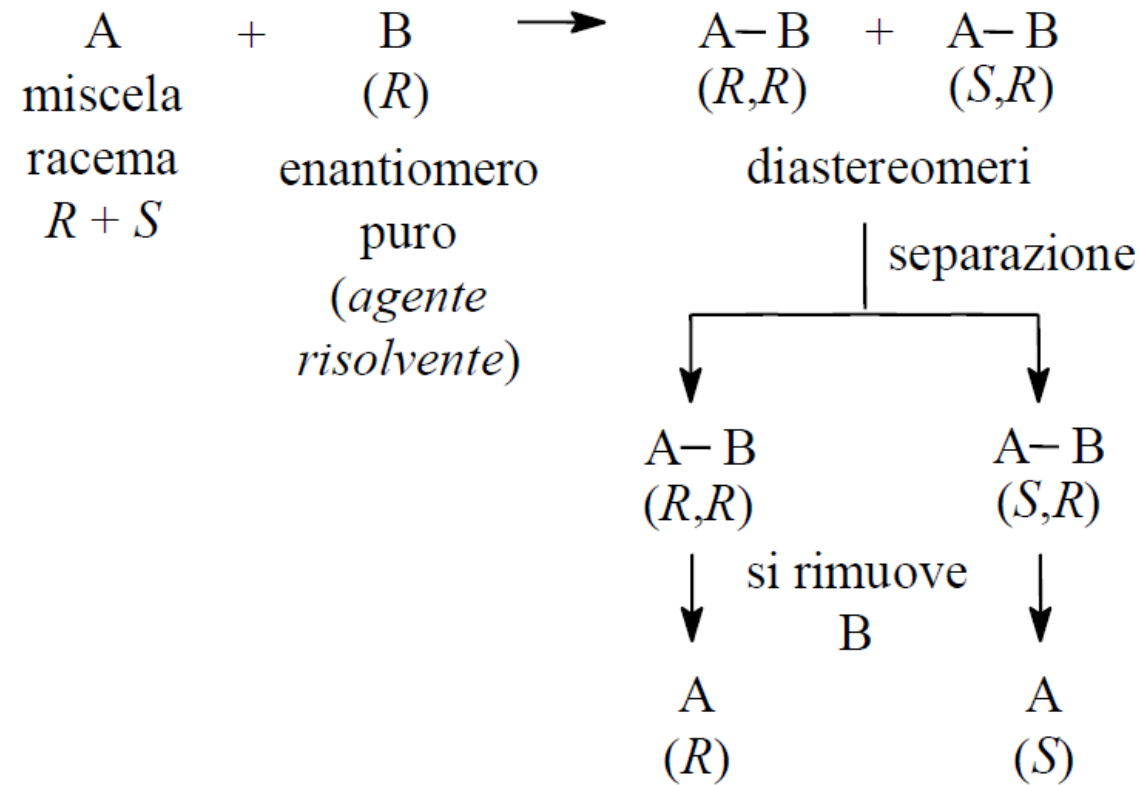
**DIASTEREOMERI**  
solo alcuni  
stereocentri  
sono stati invertiti



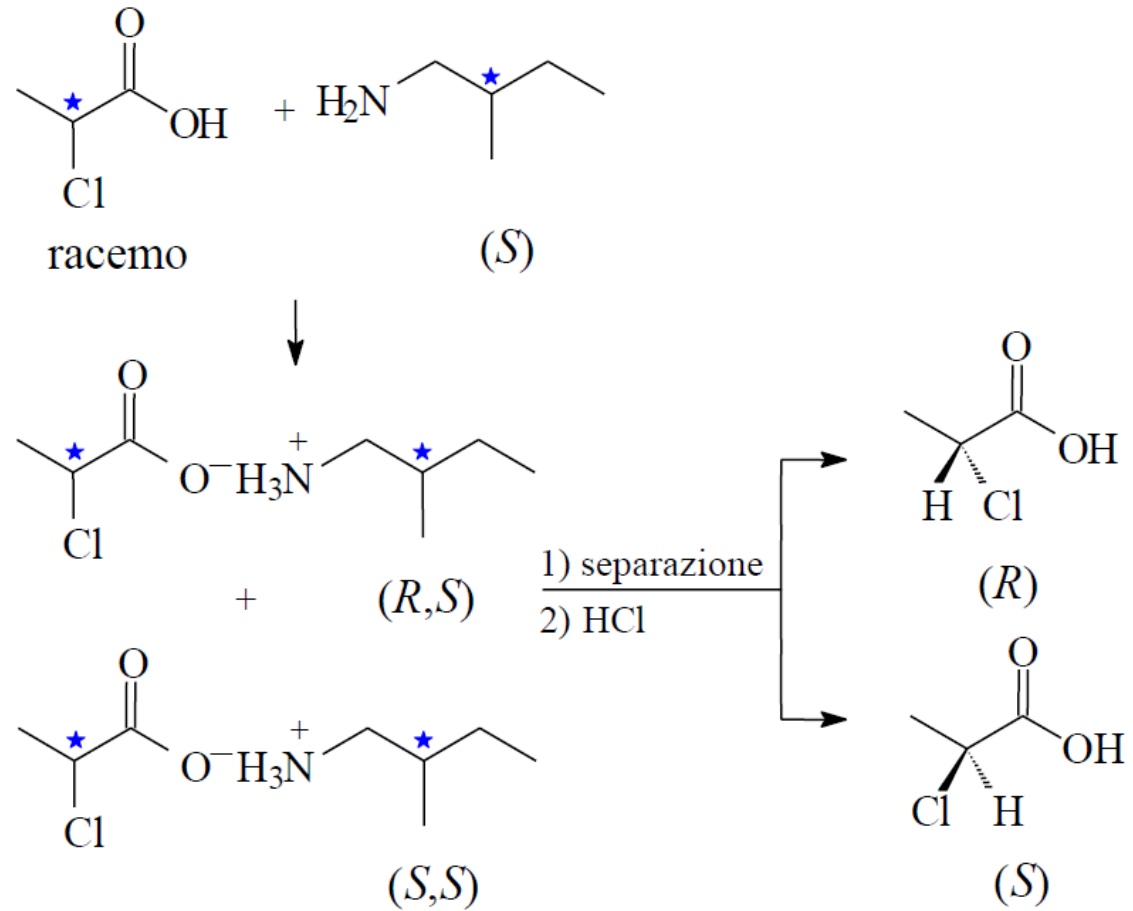
# *Risoluzione* di Enantiomeri

- **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.

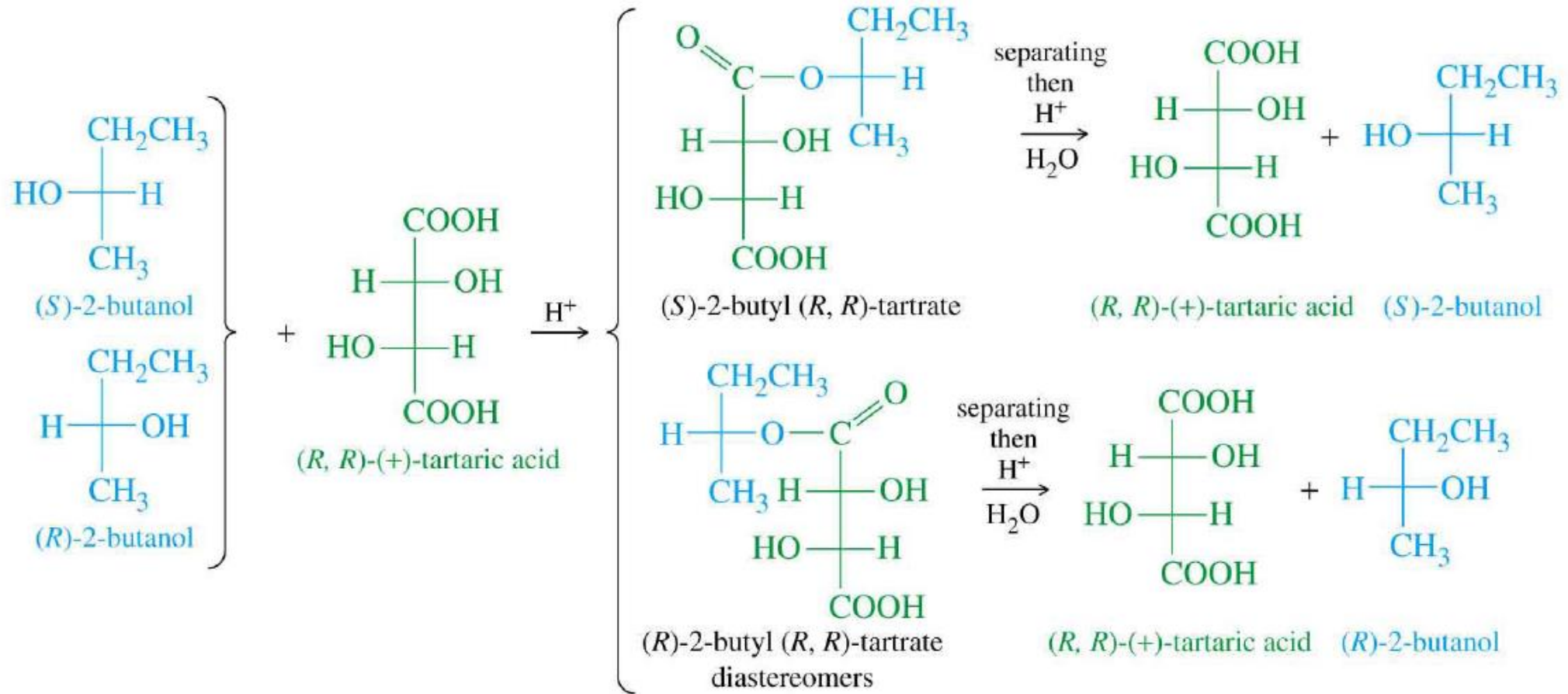
# Risoluzione di Enantiomeri



# 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.