

# **Stereoisomeria**

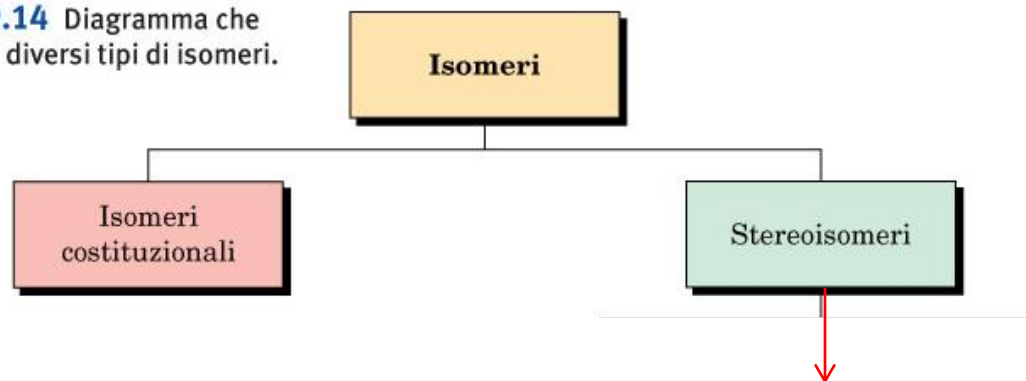
**Isomeri costituzionali**  
(differenti connessioni  
tra gli atomi)



**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**



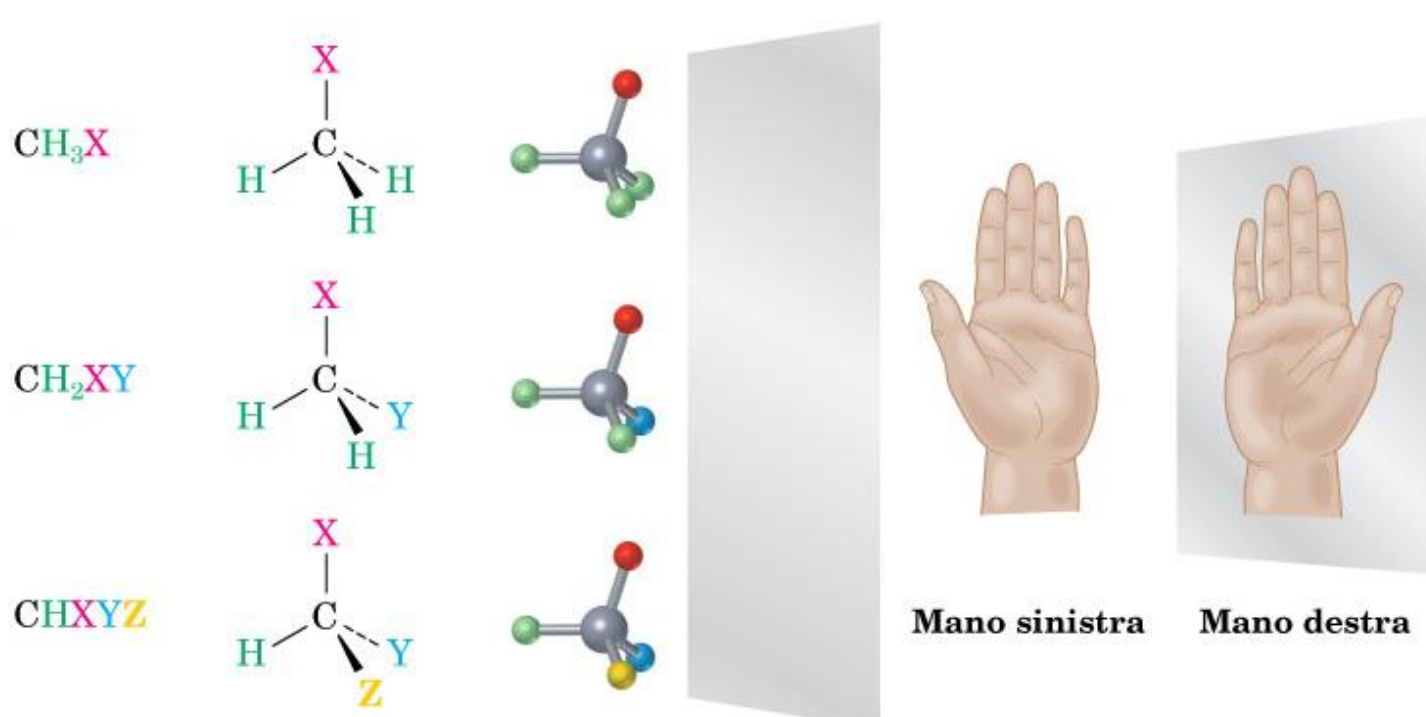
Legata all'asimmetria delle molecole

**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  $\text{CH}_3\text{X}$  e  $\text{CH}_2\text{XY}$  sono identiche alle loro immagini speculari, ma una molecola del tipo  $\text{CHXYZ}$  non lo è. Una molecola  $\text{CHXYZ}$  ha con la sua immagine speculare la stessa relazione che c'è tra una mano destra e una mano sinistra.

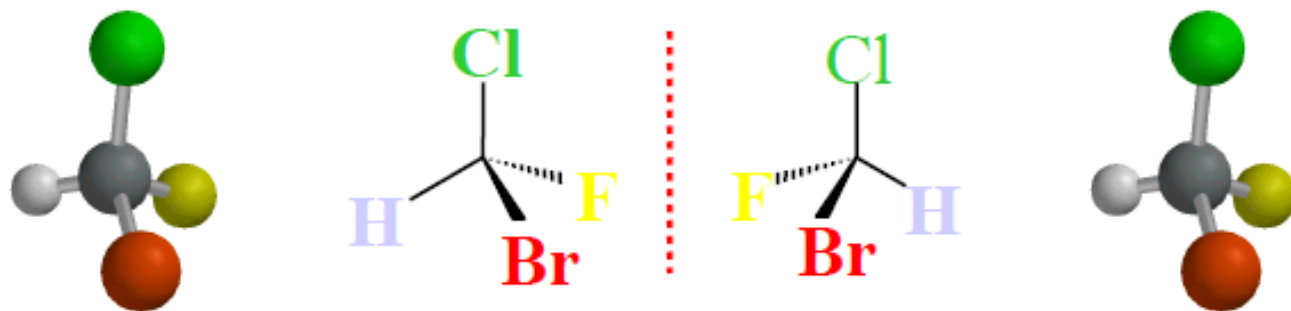


Un carbonio TETRAEDRICO ( $\text{sp}^3$ ) sostituito da 4 gruppi diversi è fonte di chiralità. Esso viene definito:

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

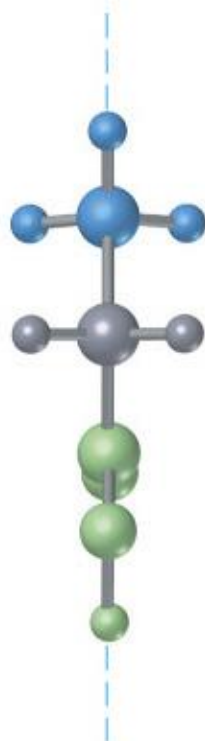
# Carbonio stereogenico o stereocentro

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

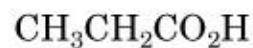
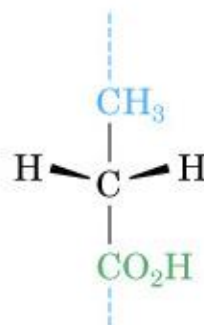


# Chirale o achirale?

**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.

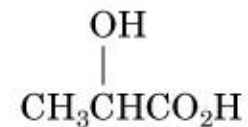
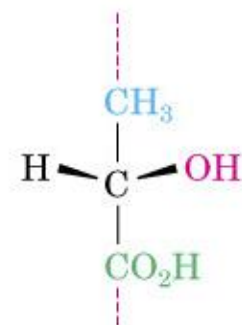


Piano di simmetria



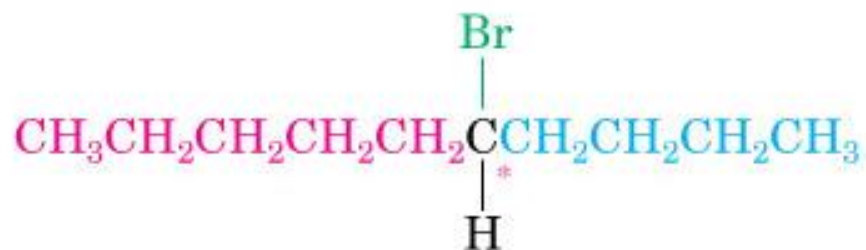
**Acido propanoico**  
(achirale)

*Piano NON di simmetria*



**Acido lattico**  
(chirale)

# Chirale o achirale?



**5-Bromodecano (chirale)**

Sostituenti del carbonio 5

—H

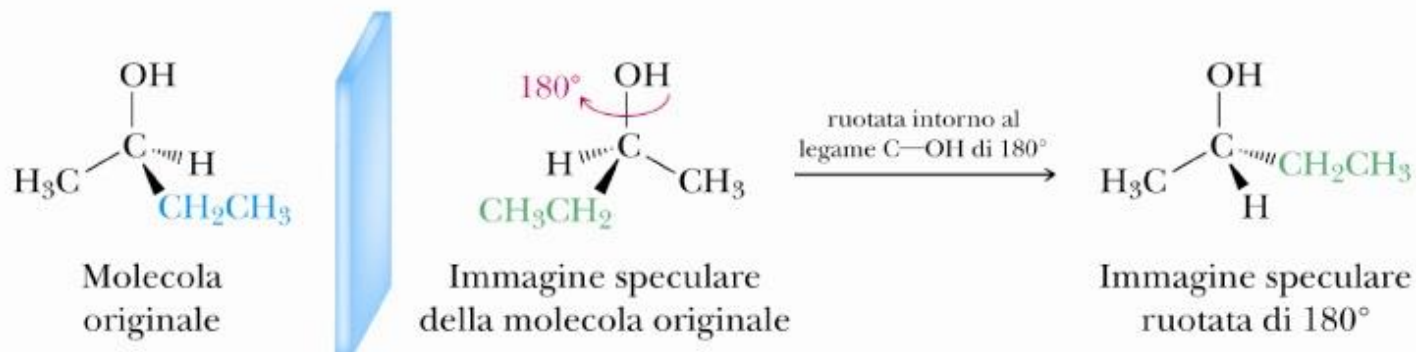
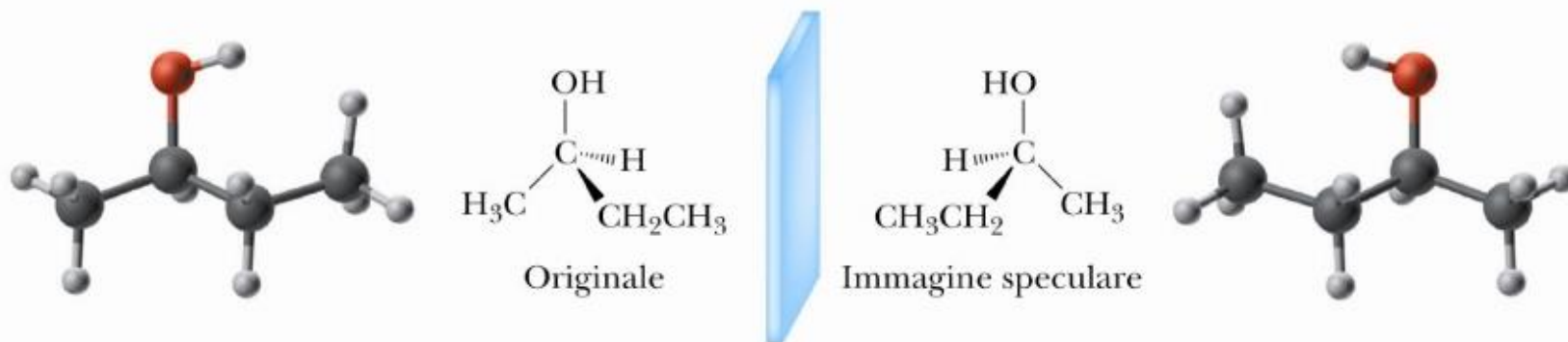
—Br

—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (butile)

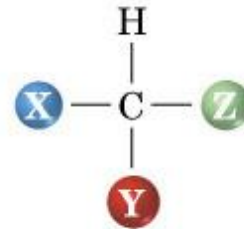
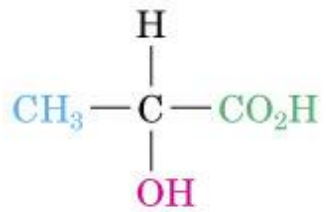
—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (pentile)

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

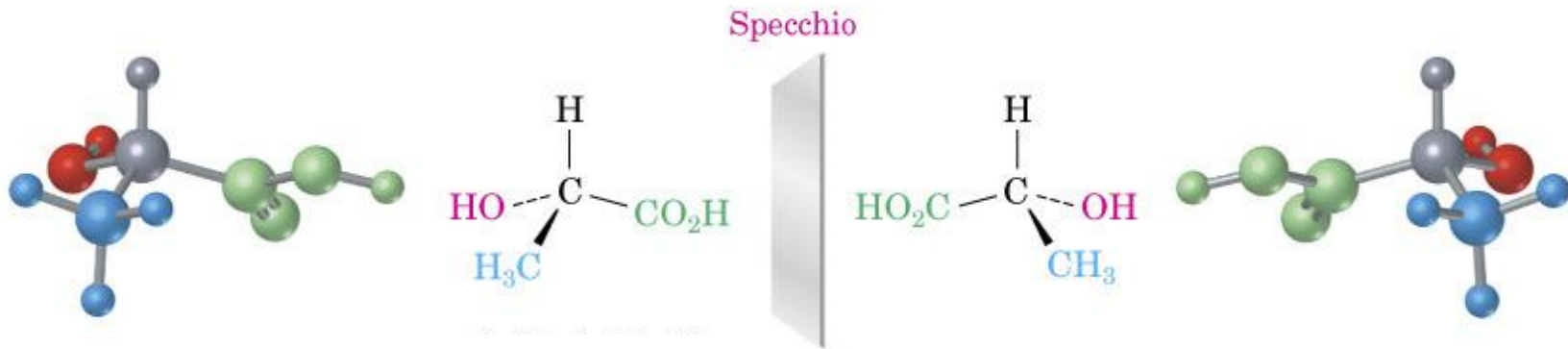
## ENANTIOMERIA







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.

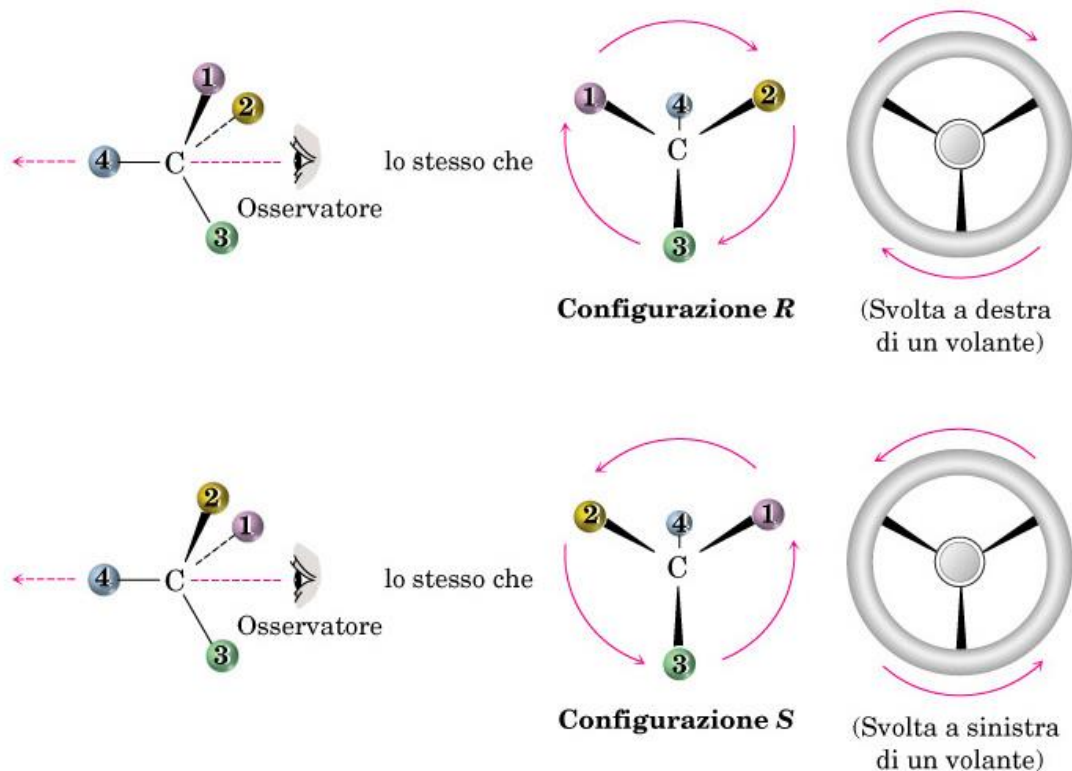
In questo modo si possono assegnare nomi univoci a ciascuno dei due enantiomeri

# **Nomenclatura R/S**

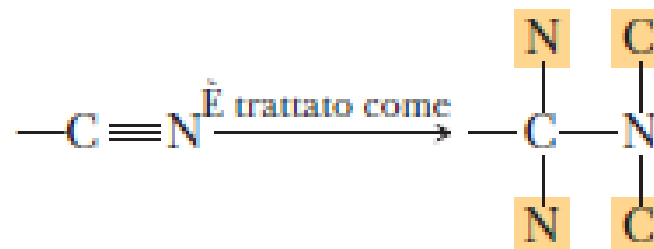
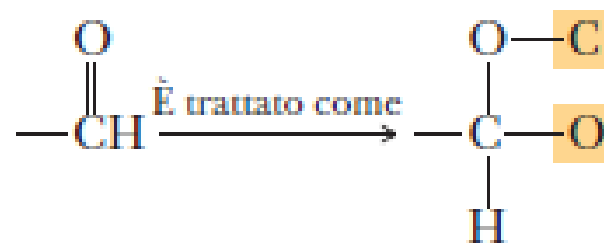
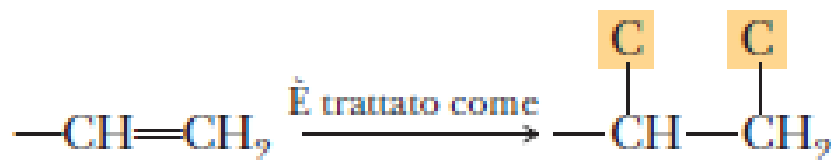
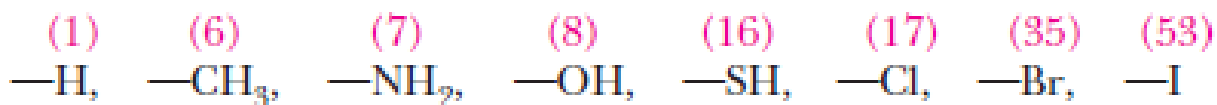
# Assegnazione della configurazione AGLI STEREOCENTRI

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

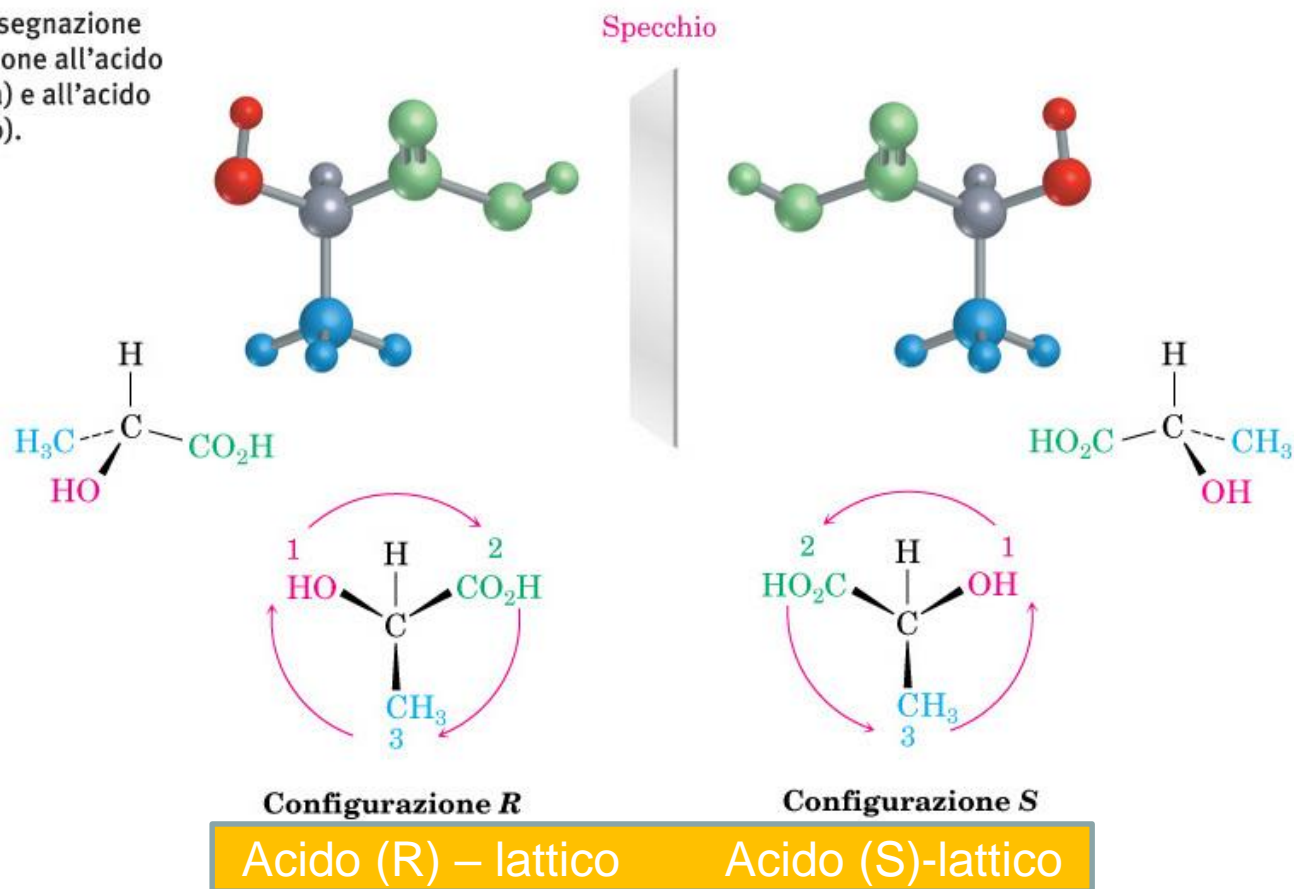
**FIGURA 9.7** Assegnazione della configurazione a un centro chirale. Quando la molecola è orientata in modo tale che il gruppo a più bassa priorità (4) sia rivolto verso il retro, i tre gruppi restanti sono diretti verso l'osservatore come le razze di un volante. Se il verso del percorso  $1 \rightarrow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



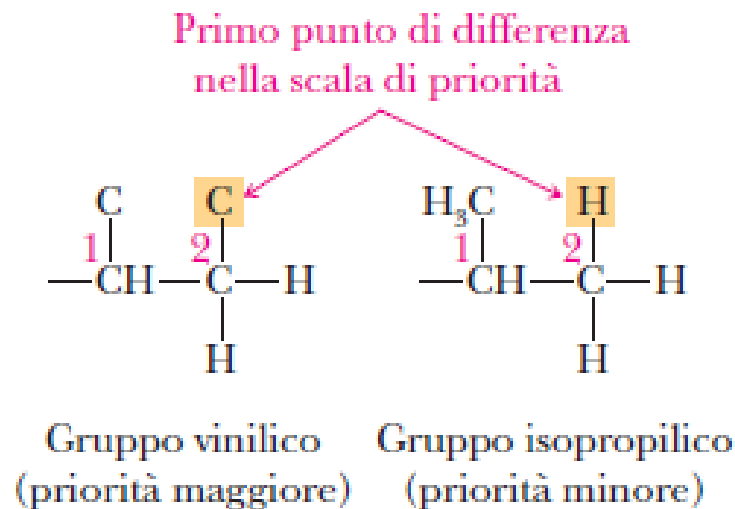
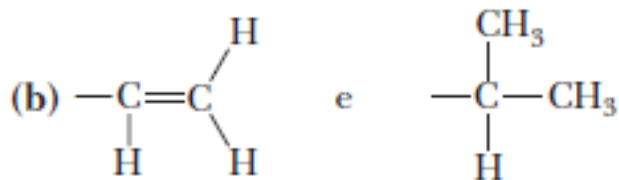
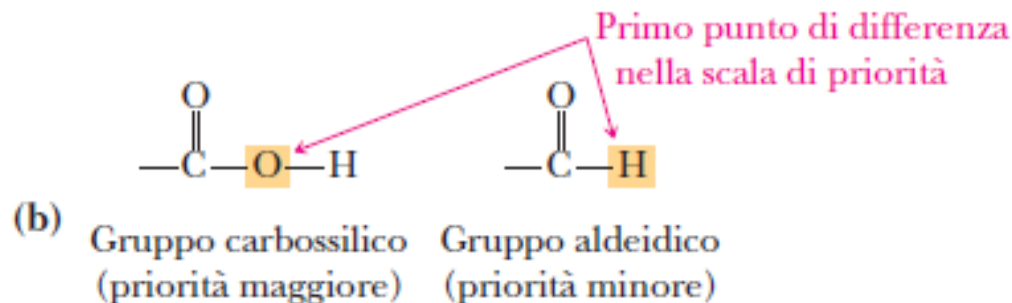
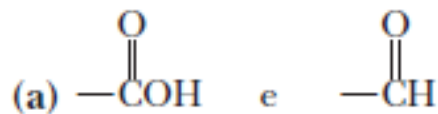
# Regole di priorità



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



# Regole di priorità

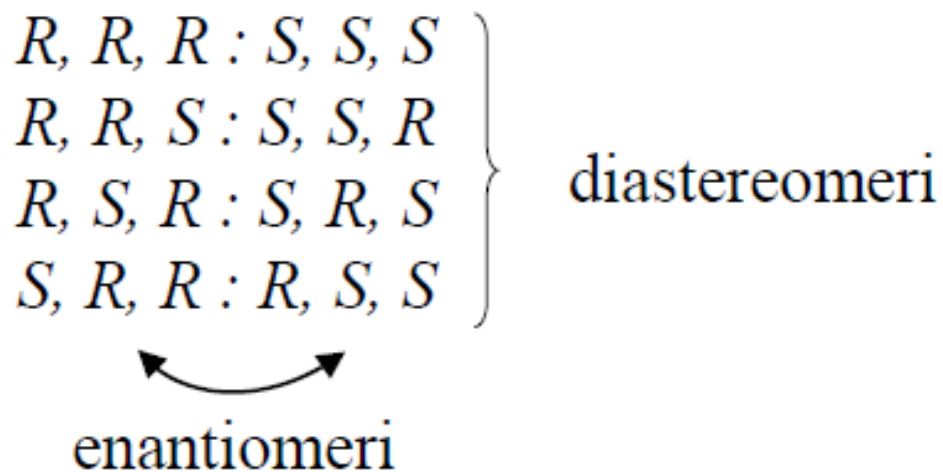


# Composti con due o più stereocentri

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

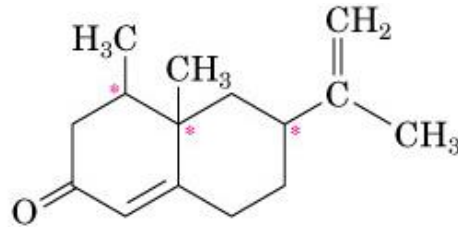
# Composti con *più* stereocentri

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

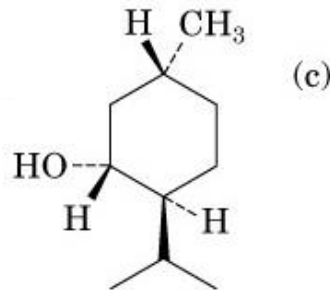




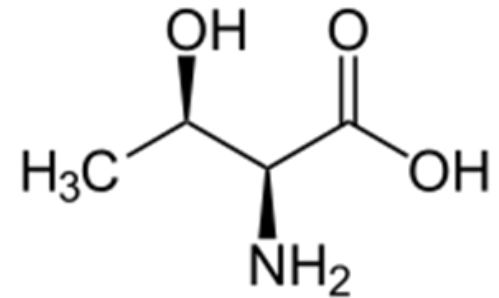
# COMPOSTI NATURALI CHIRALI CON DUE O PIU' STEREOCENTRI: esempi



**Nootkatone**  
(olio essenziale di pompelmo)

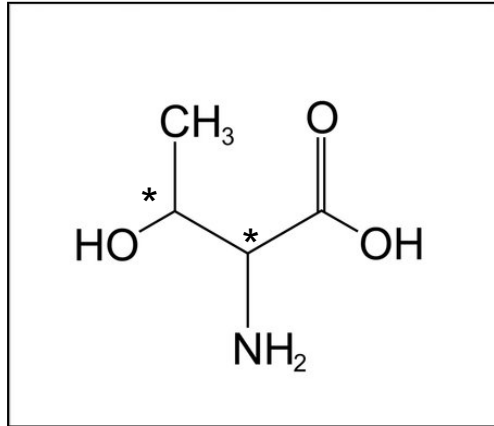


**Mentolo**  
(agente aromatizzante)



**Treonina**  
(amminoacido)

# Acido 2-ammino-3-idrossibutanoico



**Composto con 2 stereocentri  
Esistono 4 stereoisomeri**

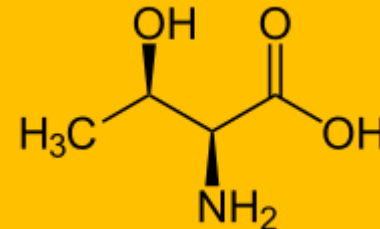
## Amminoacido

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

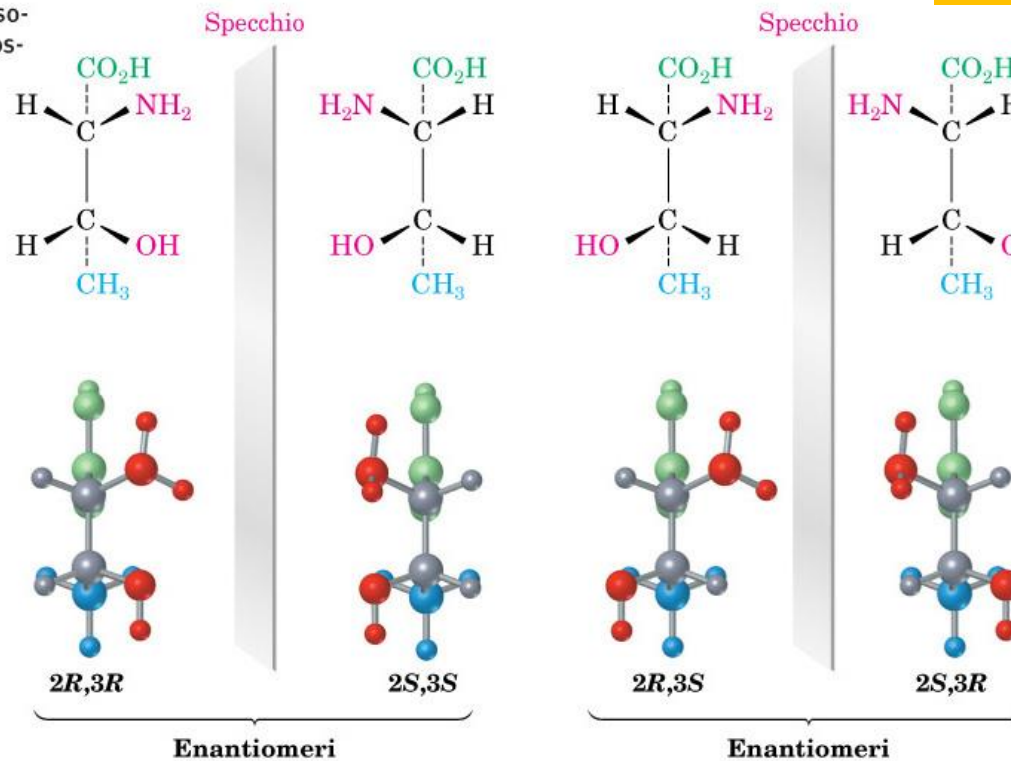
**TREONINA**



# 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

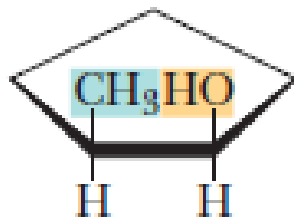
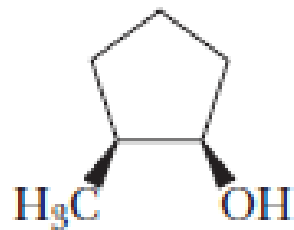
LA RELAZIONE TRA LE COPPIE DI ENANTIOMERI E' DI DIASTEREOISOMERIA

# Composti con due o più stereocentri

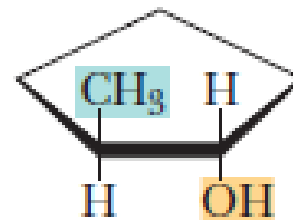
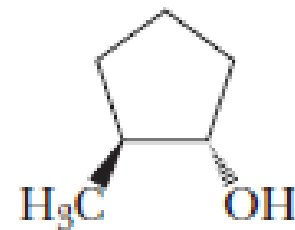
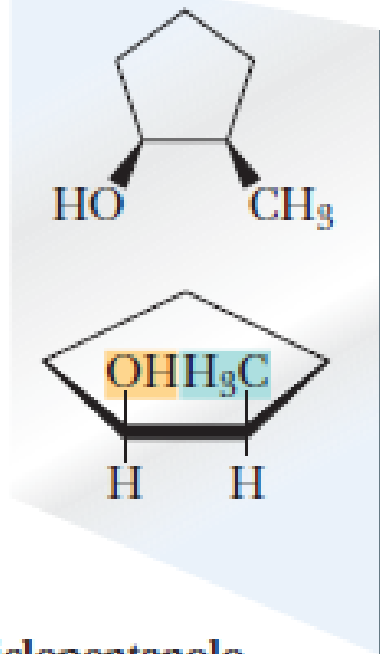
- Diastereomeri o diastereoisomeri: stereoisomeri che non sono immagini speculari.
- I diastereomeri hanno **differenti proprietà fisiche.**

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

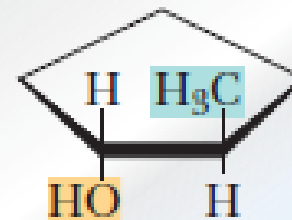
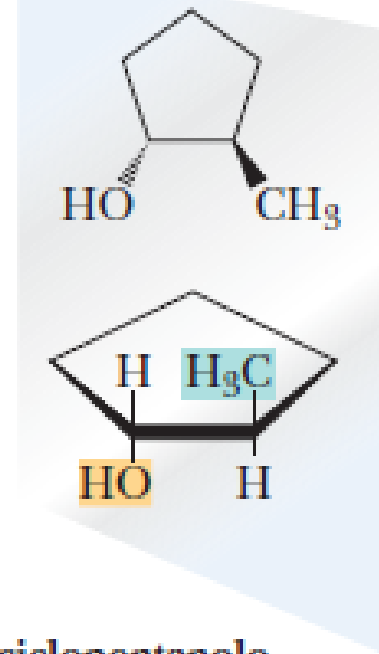
## Chiralità nei cicloalcani sostituiti:



*cis*-2-Metilciclopentanol  
(una coppia di enantiomeri)

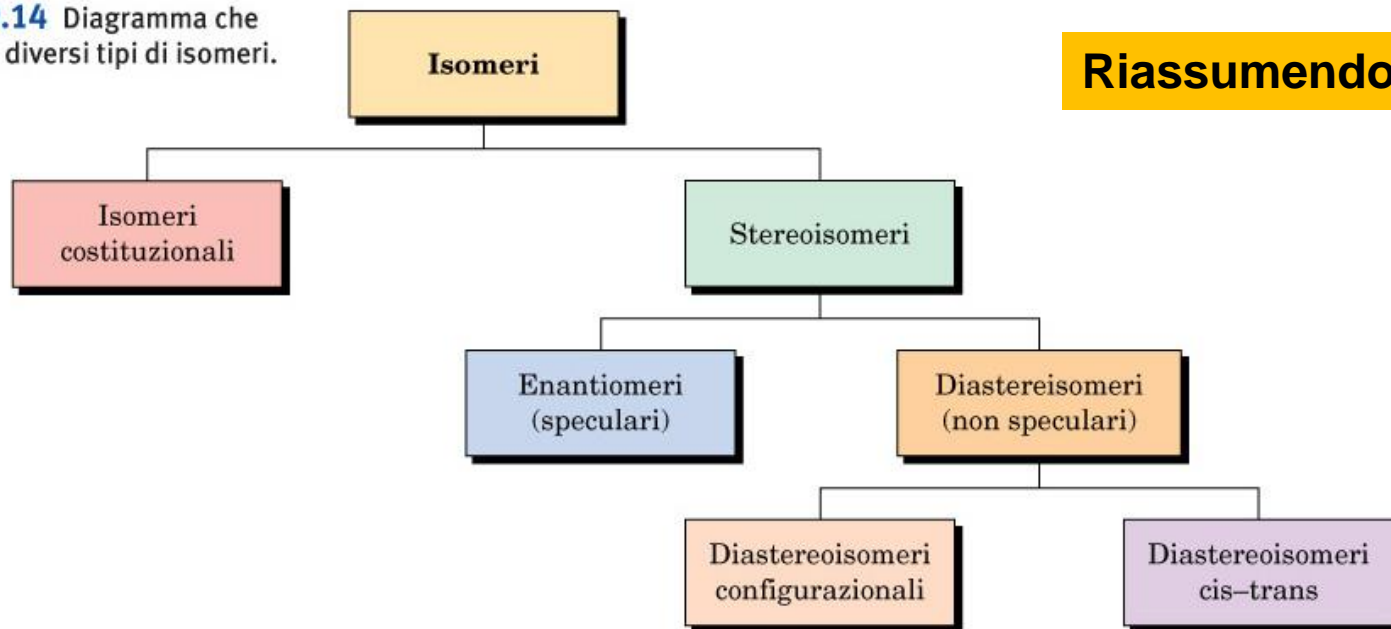


*trans*-2-Metilciclopentanol  
(una coppia di enantiomeri)



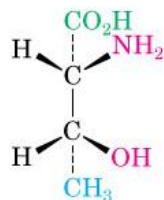
**FIGURA 9.14** Diagramma che riassume i diversi tipi di isomeri.

**Riassumendo:**

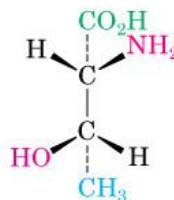


**Diastereoisomeri**  
(stereoisomeri non speculari, non sovrapponibili)

Diastereoisomeri configurazionali

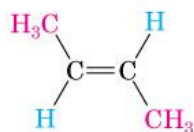


**Acido 2R,3R-2-Ammino-3-idrossibutanoico**



**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

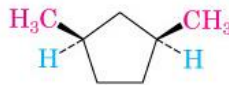


**cis-2-Butene**



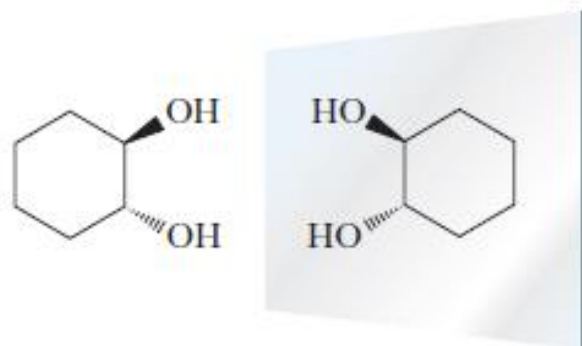
**trans-1,3-Dimetilciclopentano**

e

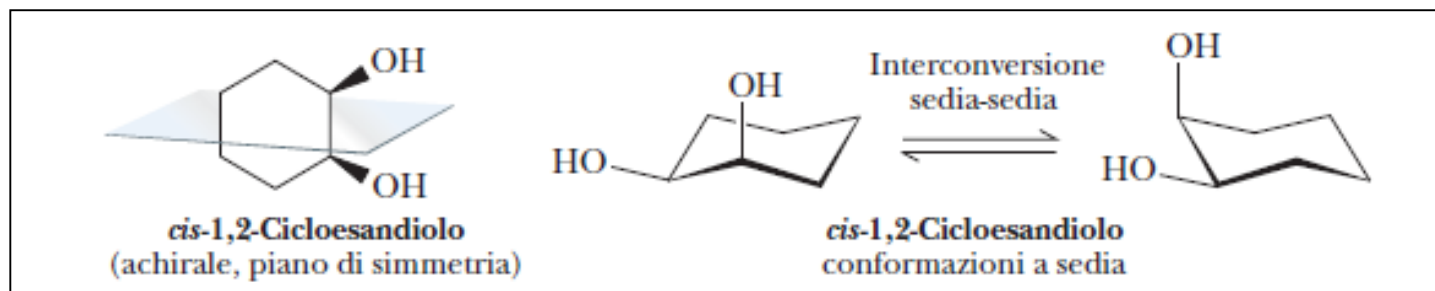


**cis-1,3-Dimetilciclopentano**

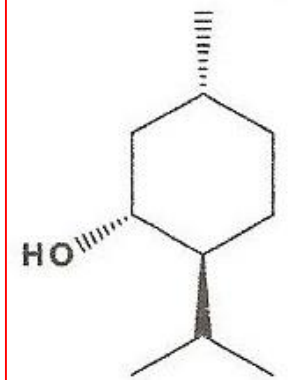
# Chiralità nei cicloalcani sostituiti



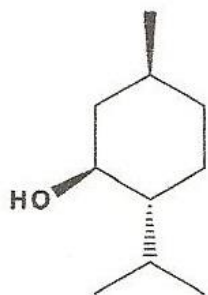
*trans*-1,2-Cicloesandiolo  
(un paio di enantiomeri)



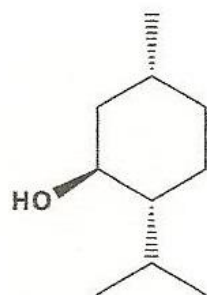
**Forma meso (achirale)**



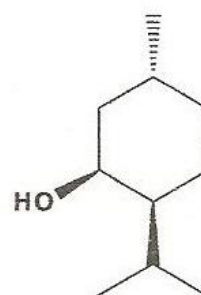
(-)-menthol



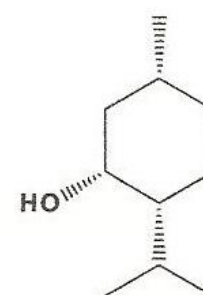
(+)-menthol



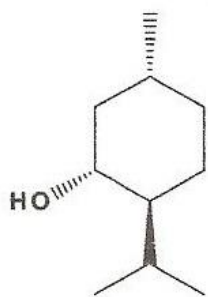
(+)-isomenthol



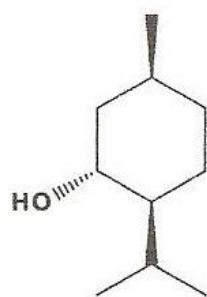
(+)-neomenthol



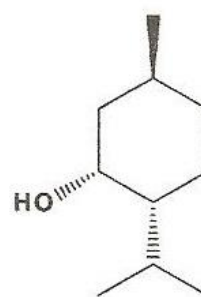
(+)-neoisomenthol



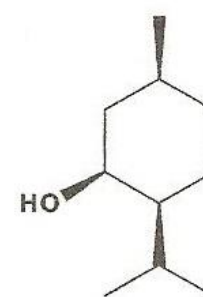
(-)-isomenthol



(-)-menthol



(-)-neomenthol



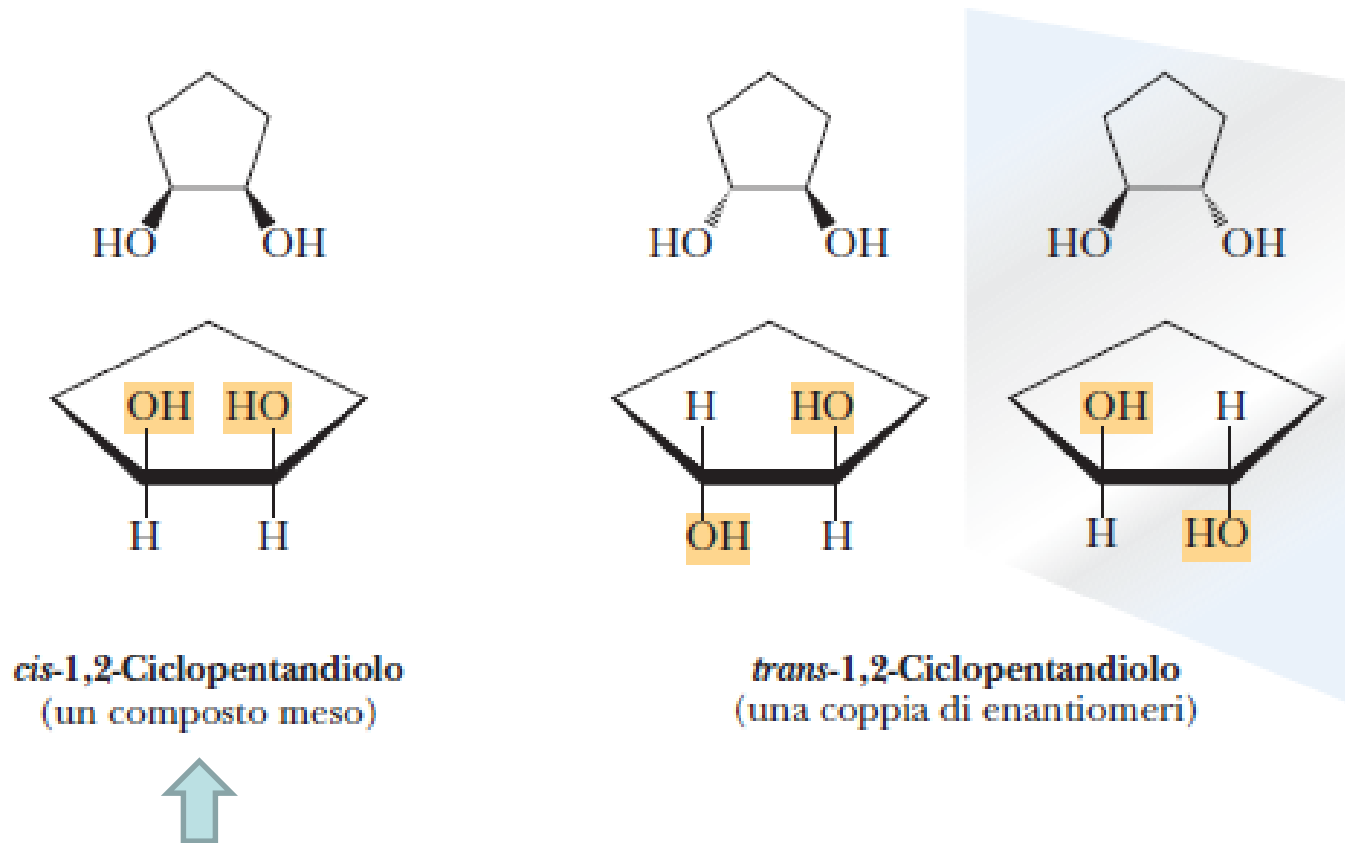
(-)-neoisomenthol

From the eight possible isomers, only the natural (-)-  
(1R,3R,4S) isomer is suitable as a flavourant.

Estimated world production of menthol: **11 800 tons**.

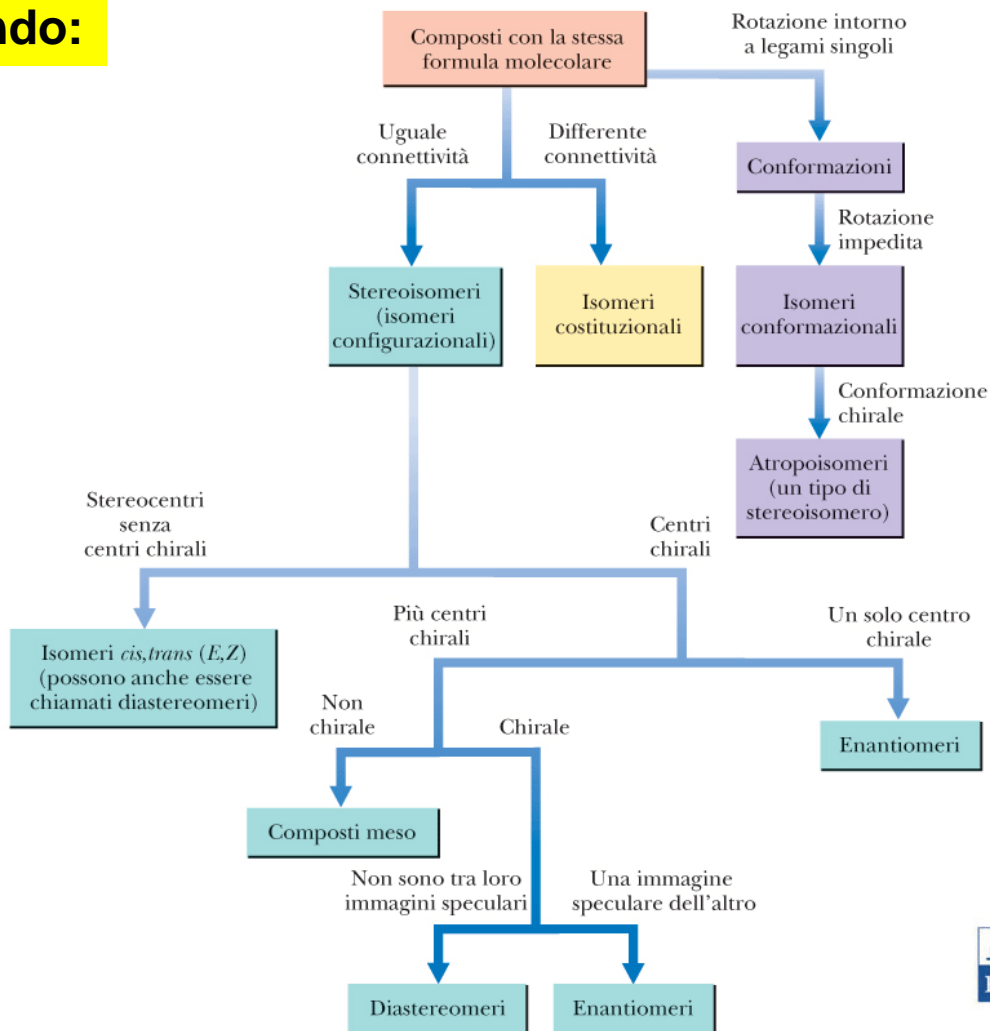


## Chiralità nei cicloalcani sostituiti:



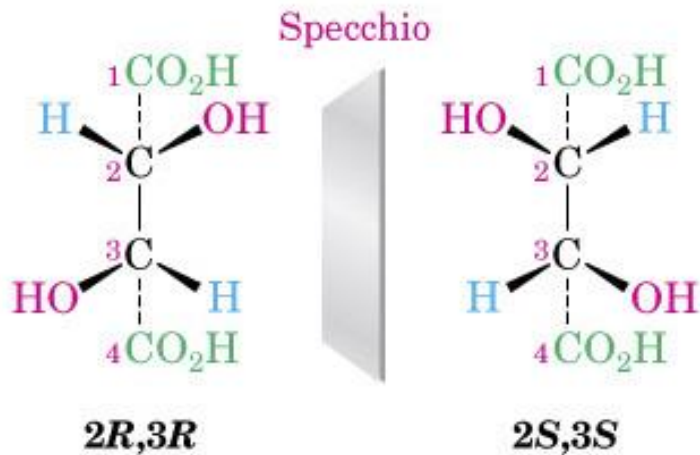
**MESO: composto ACHIRALE che possiede CENTRI CHIRALI (tipicamente ha più carboni chirali ma è simmetrico)**

## Riassumendo:

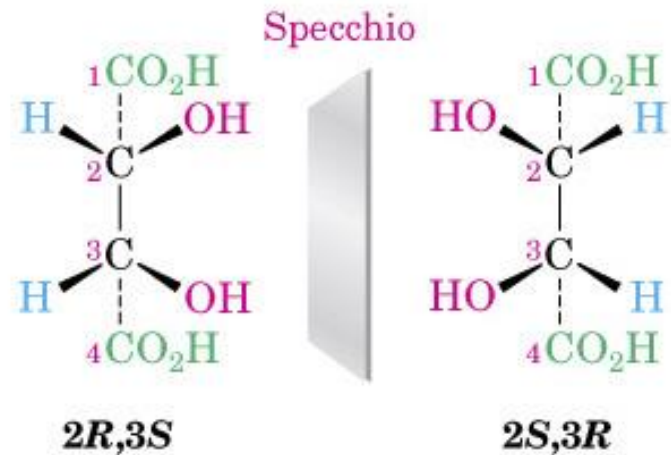


**Figura 3.5**  
Relazioni tra isomeri.

# Forme meso: l'acido tartarico



Coppia di enantiomeri: chirali



Forma meso (achirale) dell'acido tartarico

Pur avendo C chirali la molecola nel suo insieme è simmetrica, quindi achirale

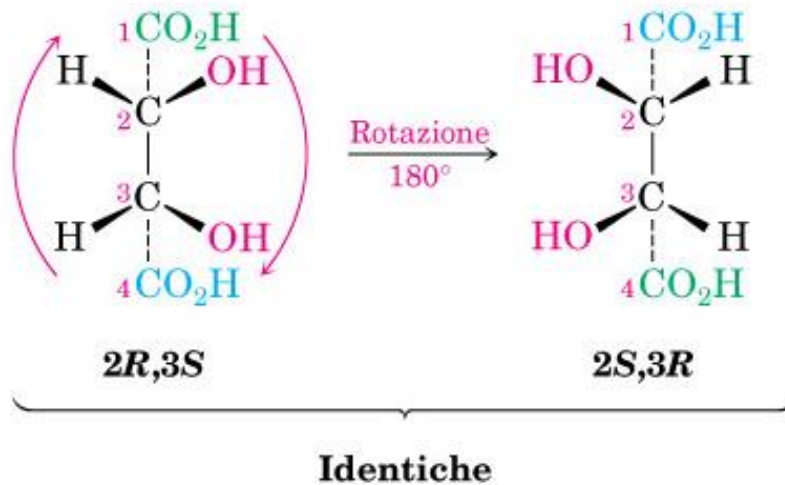
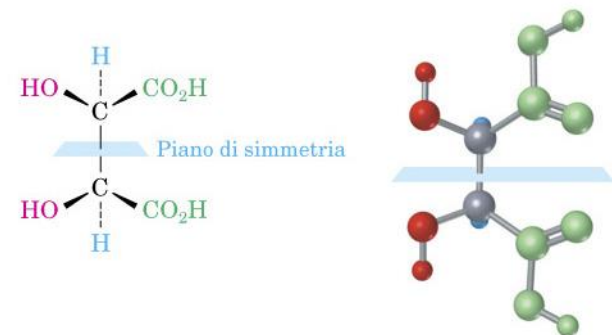
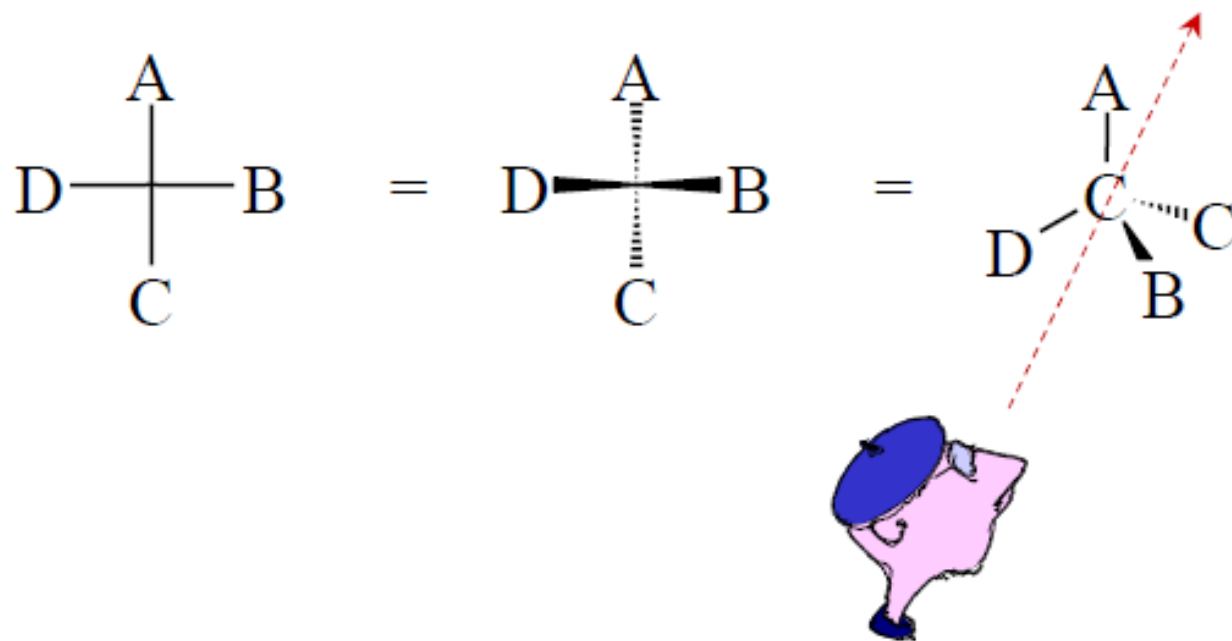


FIGURA 9.11 Un piano di simmetria attraverso il legame  $C_2-C_3$  dell'acido *meso*-tartarico rende la molecola achirale.



Forma meso (achirale) dell'acido tartarico

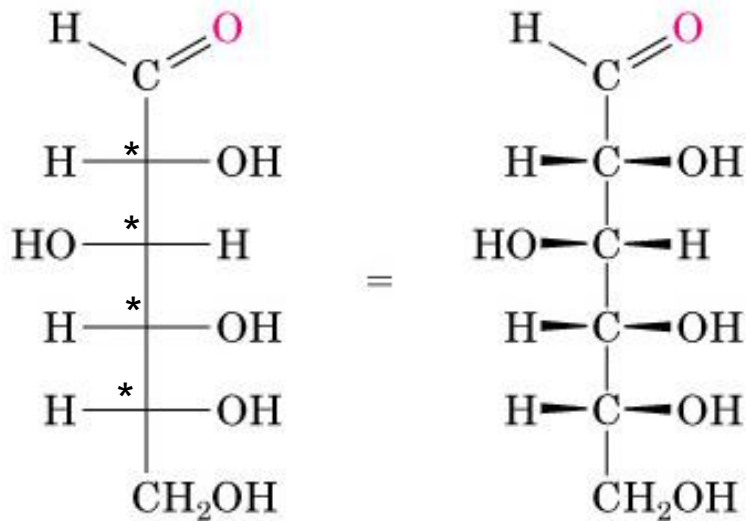
# Proiezioni di Fischer



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

# Chiralità degli zuccheri e proiezioni di Fischer

## Proiezioni di Fischer e carboni chirali nel glucosio

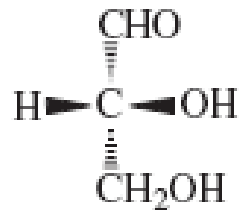
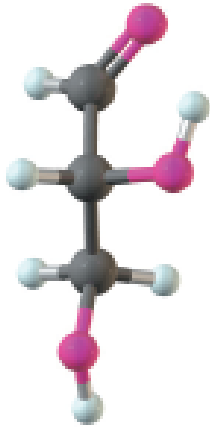


**Glucosio**  
(il gruppo carbonilico è posto in alto)

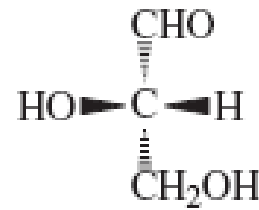
## Regole di Fischer

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

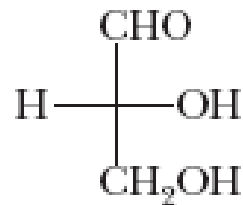
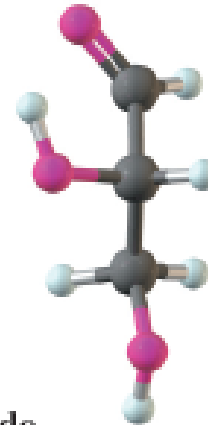
# Chiralità degli zuccheri e proiezioni di Fischer



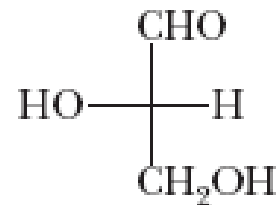
(*R*)-Gliceraldeide



(*S*)-Gliceraldeide



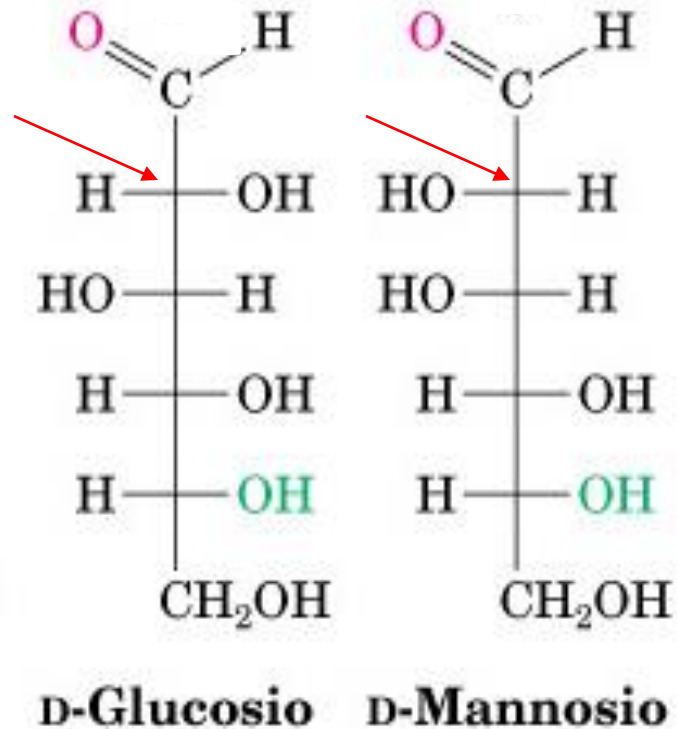
D-Gliceraldeide



L-Gliceraldeide

Gliceraldeide: 1 C chirale

## Chiralità degli zuccheri e proiezioni di Fischer



**Sono diastereoisomeri (NO enantiomeri)**

**Differiscono per la configurazione di un solo C chirale**

**Non sono uno l'immagine speculare dell'altro**

# **Chiralità ed attività ottica**

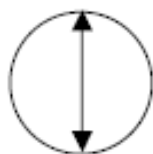


# Attività ottica

- 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

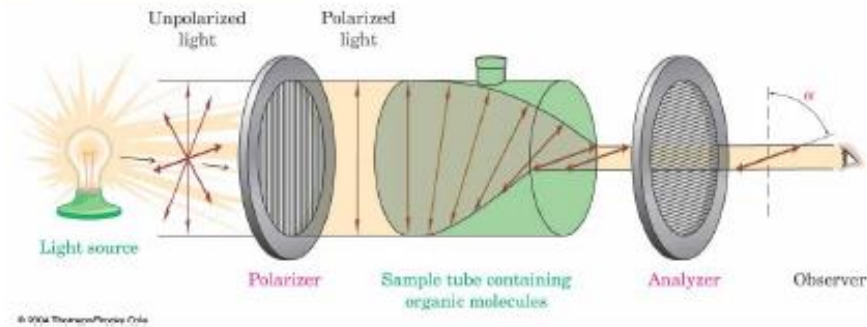
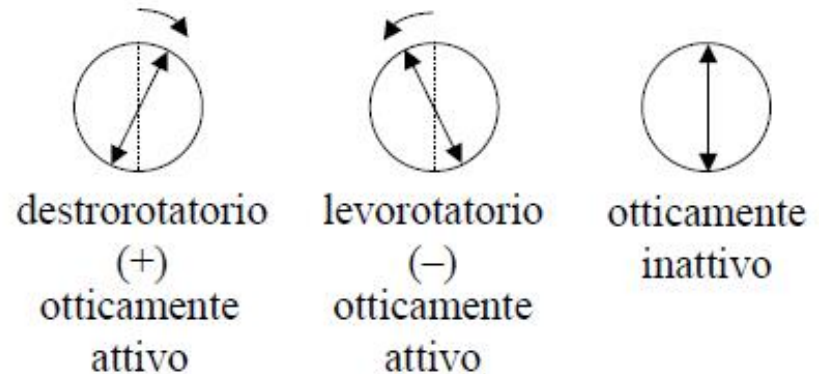
- **Luce ordinaria** consiste di onde che vibrano in tutti i piani perpendicolari alla direzione di propagazione.
- **Luce piano polarizzata** consiste di onde che vibrano in un solo piano.



piano-  
polarizzata

# Polarimetro

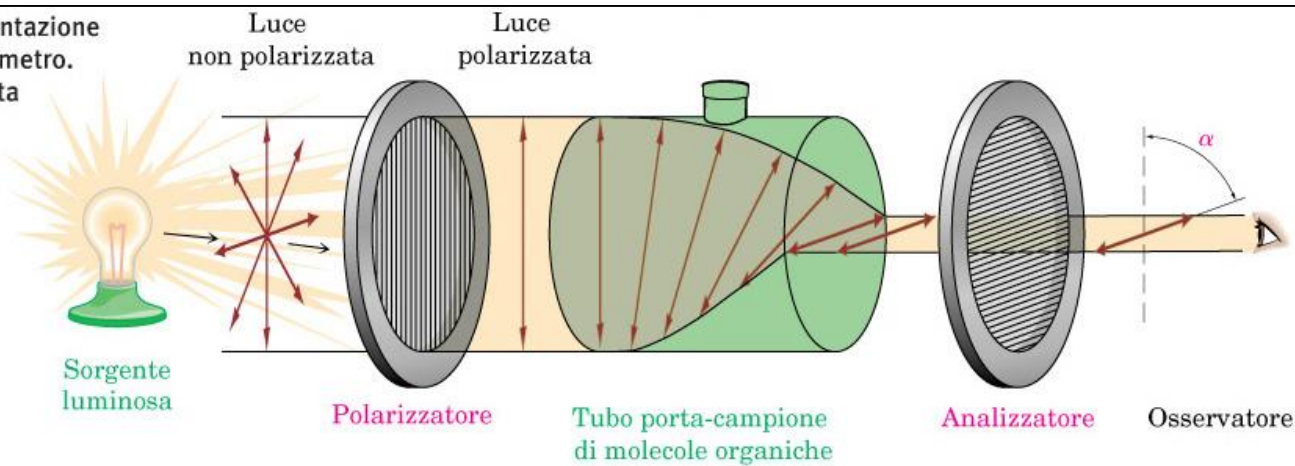
- È lo strumento che misura il grado di rotazione del piano della luce piano polarizzata.



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  $[\alpha]_D^T$

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

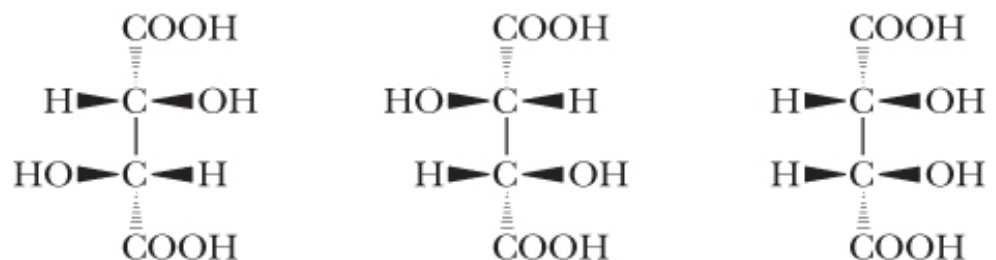
Diagram illustrating the formula for specific rotation  $[\alpha]_D^T$  with arrows pointing to the variables:

- temperatura (points to  $T$ )
- rotazione osservata ( $^\circ$ ) (points to  $\alpha$ )
- 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 <sup>3</sup> )	1.7598	1.7598	1.660
Solubilità in acqua a 20°C (g/100 mL)	139	139	125
p <i>K</i> <sub>1</sub> (25°C)	2.98	2.98	3.23
p <i>K</i> <sub>2</sub> (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

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 (ee %)**

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.**

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

ee % = 100  $\Rightarrow$  composto otticamente puro

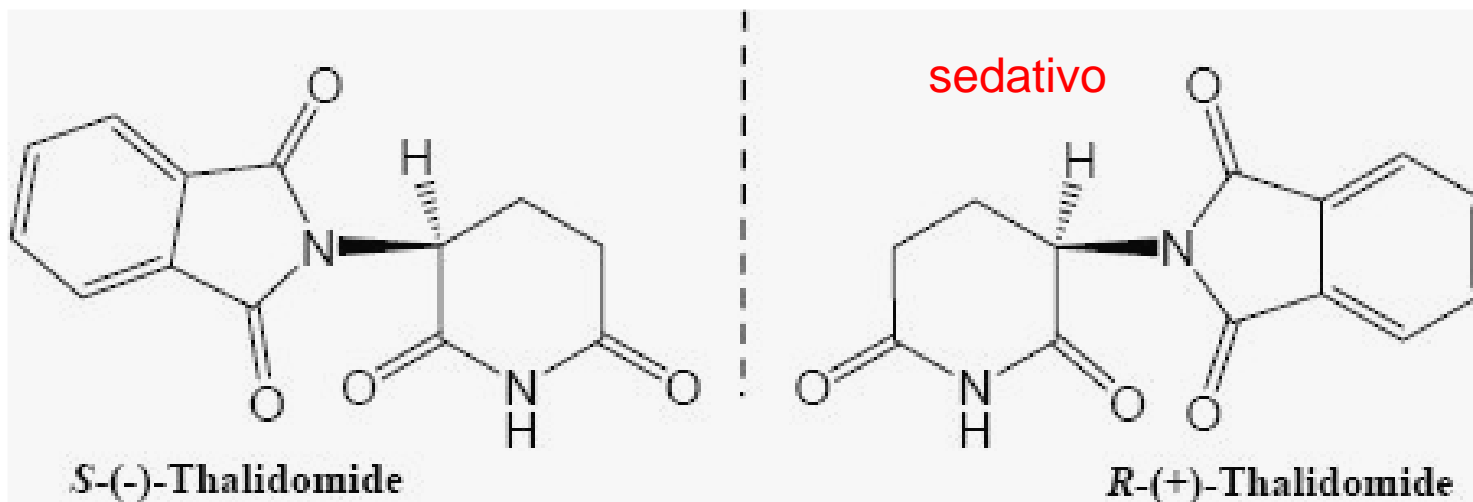
## Attività biologica di coppie di enantiomeri

Sostanza	Enantiomero (S)	Enantiomero (R)
<b>Atenololo</b>	$\beta$ -bloccante	inattivo
<b>Cloramfenicolo</b>	antibatterico	inattivo
<b>Penicillamina</b>	trattamento per avvelenamento da rame	tossico
<b>L-Dopa</b>	trattamento del morbo di Parkinson	effetti collaterali
<b>Propanololo</b>	$\beta$ -bloccante	100 volte meno attivo

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



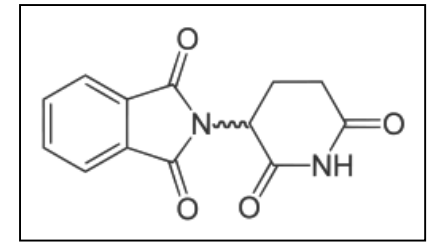
## CHIRALITA' E FARMACI



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



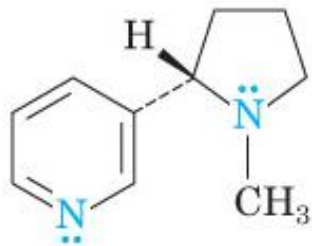
Fin dall'inizio degli anni '60 si osservò un incremento di neonati con malformazioni congenite degli arti e fu ipotizzata una correlazione con l'assunzione materna di Talidomide in corso di gravidanza. Il farmaco venne pertanto ritirato dal commercio nel 1961; l'incidenza di malformazioni degli arti 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.

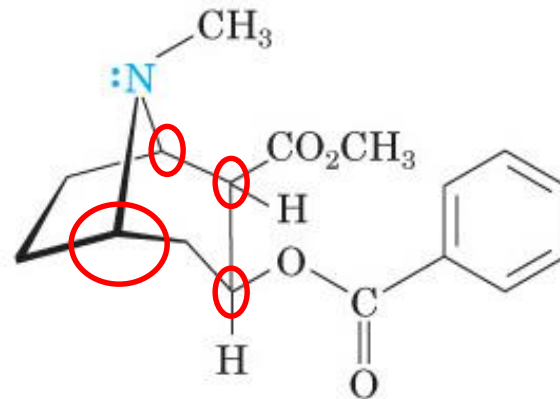
Studi ad hoc su animali di laboratorio (conigli e primati non umani) hanno inoltre confermato **l'effetto teratogeno** del farmaco, osservando il medesimo pattern malformativo osservato nell'uomo; il farmaco non è tuttavia risultato teratogeno in alcune specie animali (tra cui topi e ratti). Tale episodio 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.

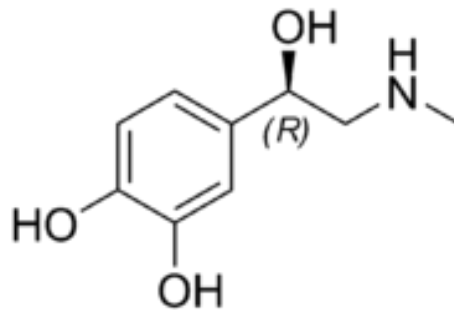
# Composti biologicamente attivi naturali



Nicotina

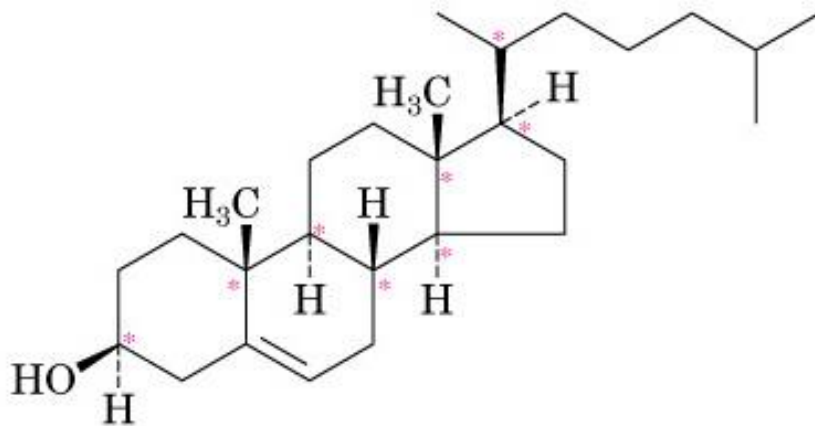


Cocaina



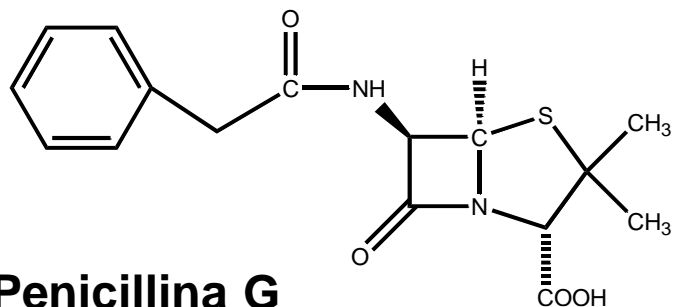
(*R*)-(-)-adrenalina

- 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



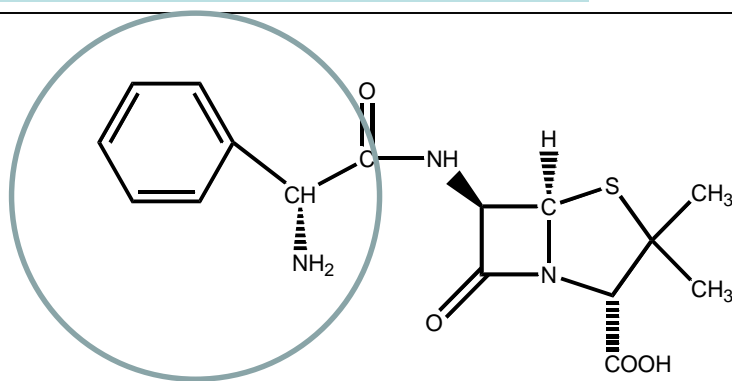
**Colesterolo**  
**(otto centri chirali)**

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

# Risoluzione di racemi in chimica farmaceutica

Nella sintesi organica occorre sviluppare tecnologie che permettano di separare gli enantiomeri sintetizzati sotto forma di miscele racemiche

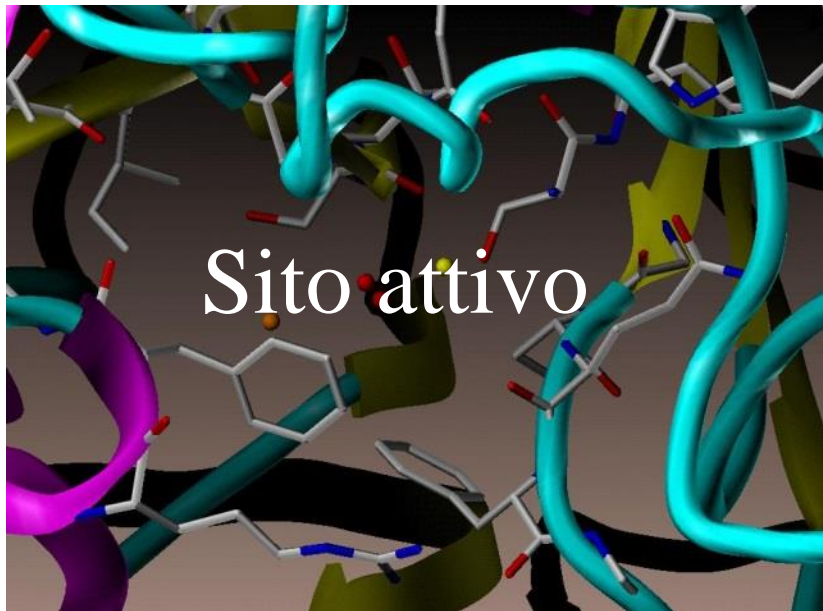
a) Formazione di *Sali diastereoisomerici*:

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

b) **Biocatalisi**:

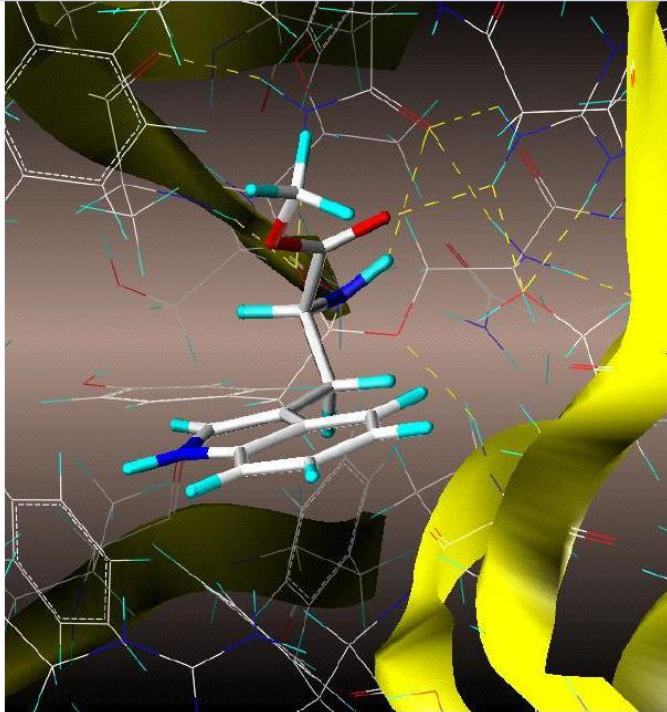
gli enzimi (proteine costituite da amminoacidi chirali) riconoscono e trasformano in maniera enantioselettiva uno solo degli enantiomeri

**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 e ne catalizza la trasformazione**

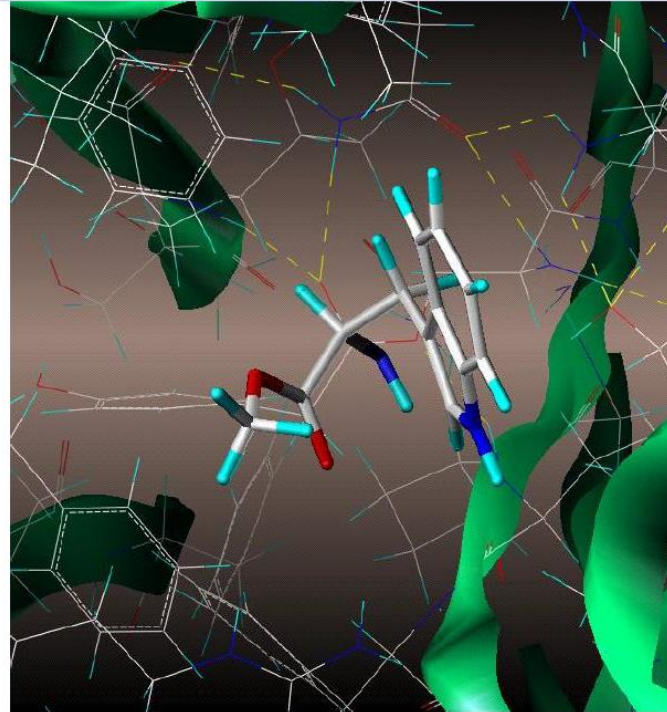




I due enantiomeri vengono riconosciuti in maniera diversa: le interazioni con gli aminoacidi chirali del sito attivo determina diverse energie di legame



**S-triptofano**



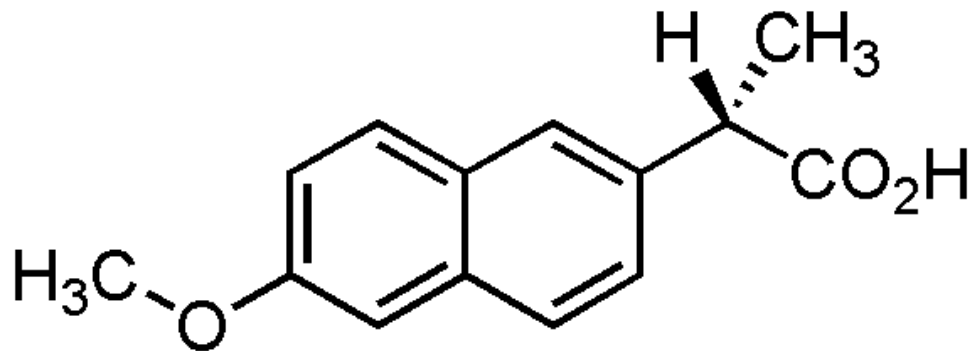
**R-triptofano**

L'enantiomero S stabilisce interazioni stabilizzanti (legami H)

**L'enzima catalizza la trasformazione solo dell'enantiomero S**

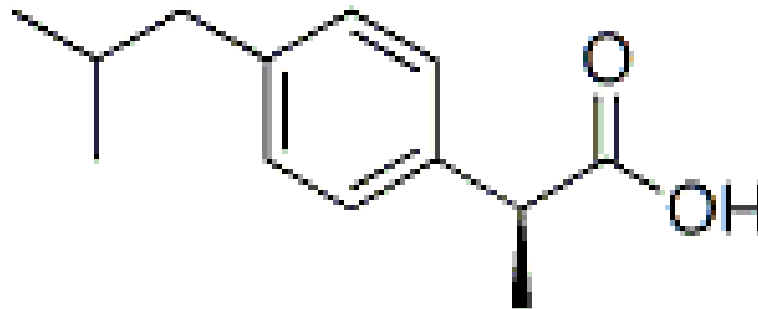


# Antiinfiammatori non steroidei derivati dell'acido propanoico: configurazione (S)



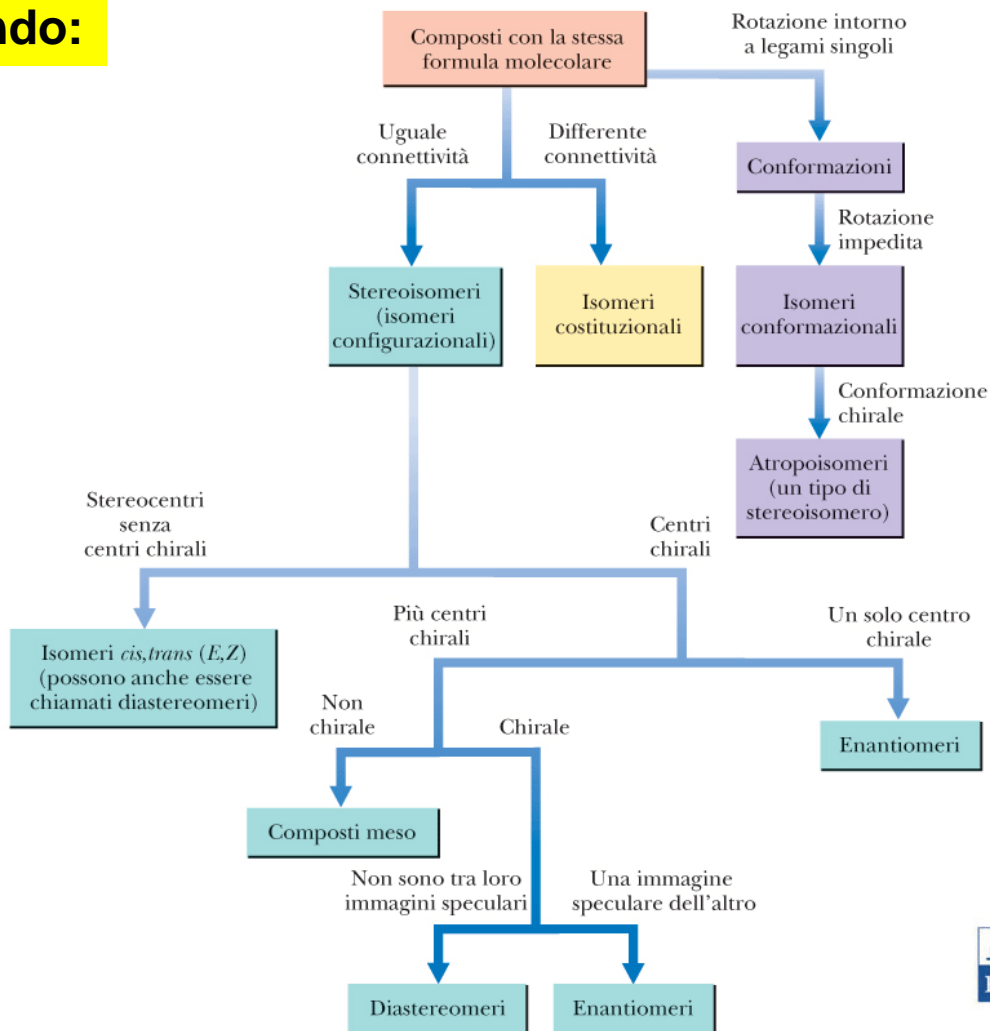
naprossene

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



(S)-(+)-Ibuprofene

## 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

