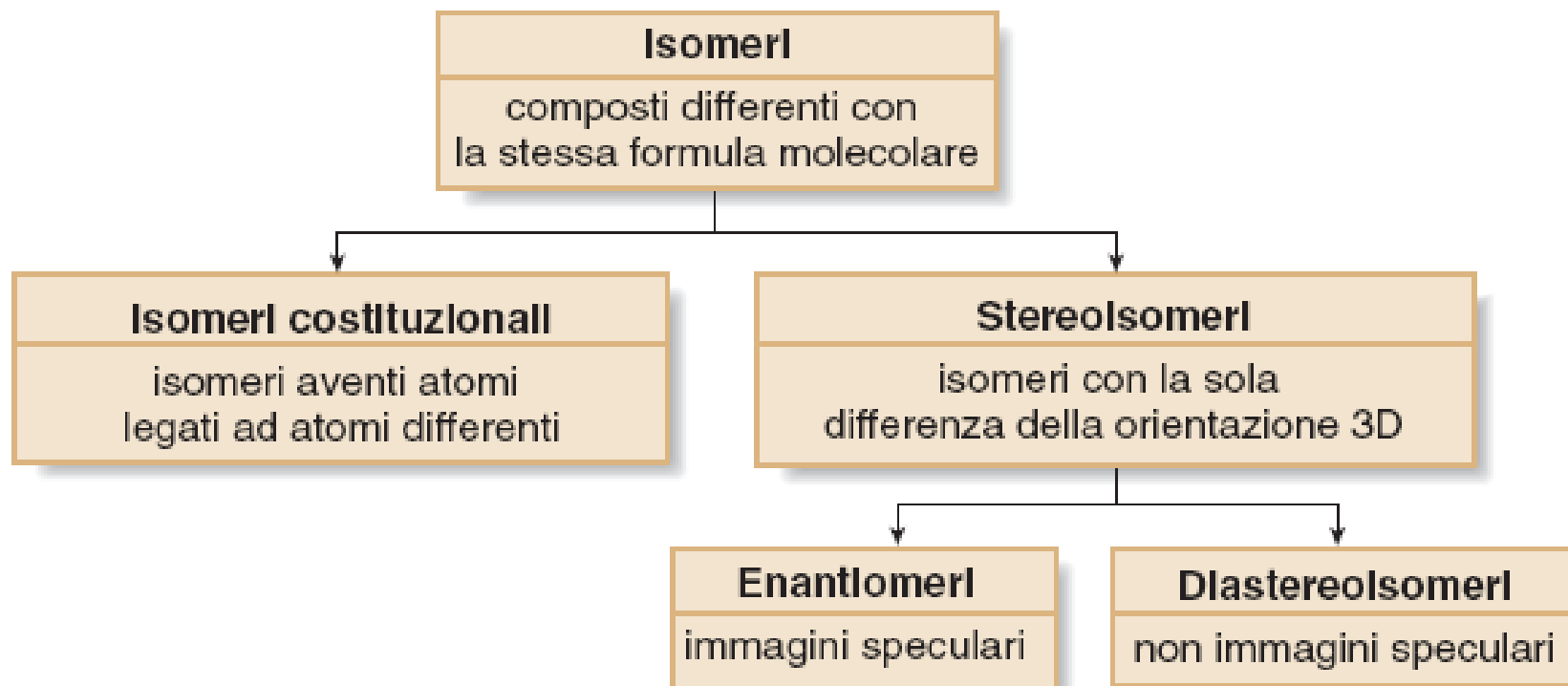


Stereochimica - Chiralità

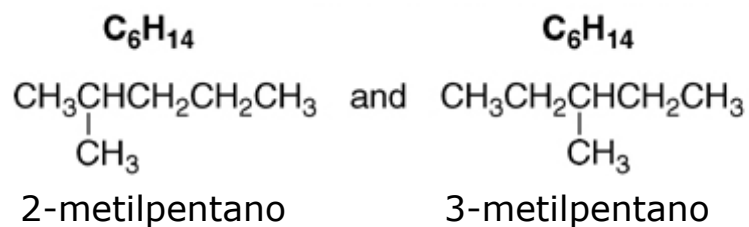
Isomeria

- Le due classi principali di isomeri sono gli **isomeri costituzionali** e gli **stereoisomeri**.
 - ➡ **Isomeri costituzionali/strutturali** hanno diversi nomi IUPAC, diverse proprietà fisiche e chimiche, e possono avere diversi gruppi funzionali.
 - ➡ **Stereoisomeri** differiscono solo per il modo in cui gli atomi sono orientati nello spazio. Essi hanno nomi IUPAC identici tranne che per un prefisso (es.: *cis* o *trans*). Essi hanno sempre gli stessi gruppi funzionali.
- Un particolare arrangiamento 3D rispetto a un centro di rigidità (ciclo, doppio legame o atomo centrale) è chiamato **configurazione**. **Gli stereoisomeri differiscono per la configurazione.**

Stereoisomeri



Stereoisomeri



Stessa formula molecolare
Nomi diversi

Isomeri costituzionali



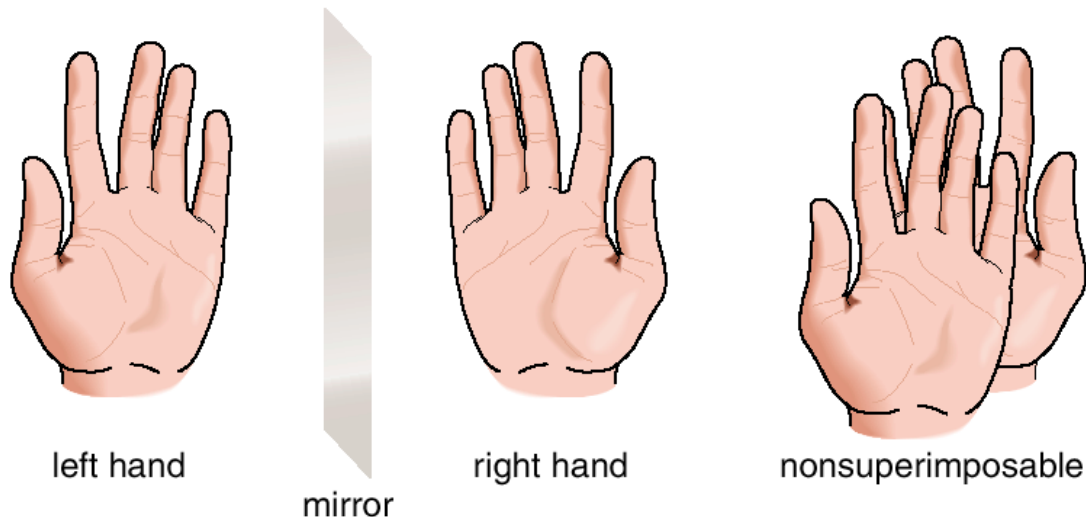
Stessa formula molecolare
Stesso nome
diverso prefisso

Stereoisomeri

Diastereoisomeri (Isomeri geometrici)

Chiralità

- Ogni oggetto ha una sua immagine speculare: però due immagini speculari possono essere o meno **sovrapponibili**.
- Le mani destra e sinistra sono immagini speculari, ma non sono **sovrapponibili**.



Un oggetto che non è sovrapponibile alla sua immagine speculare è detto **chirale**.

Il termine "Chirale" deriva dal greco **χείρ** (Cheir) che significa **mano**

Chiralità

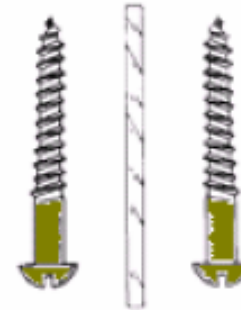
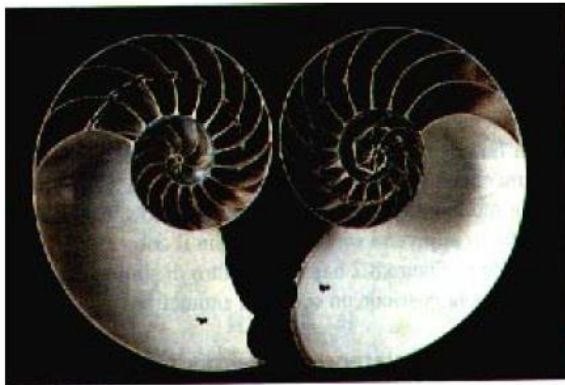


Chiralità e simmetria

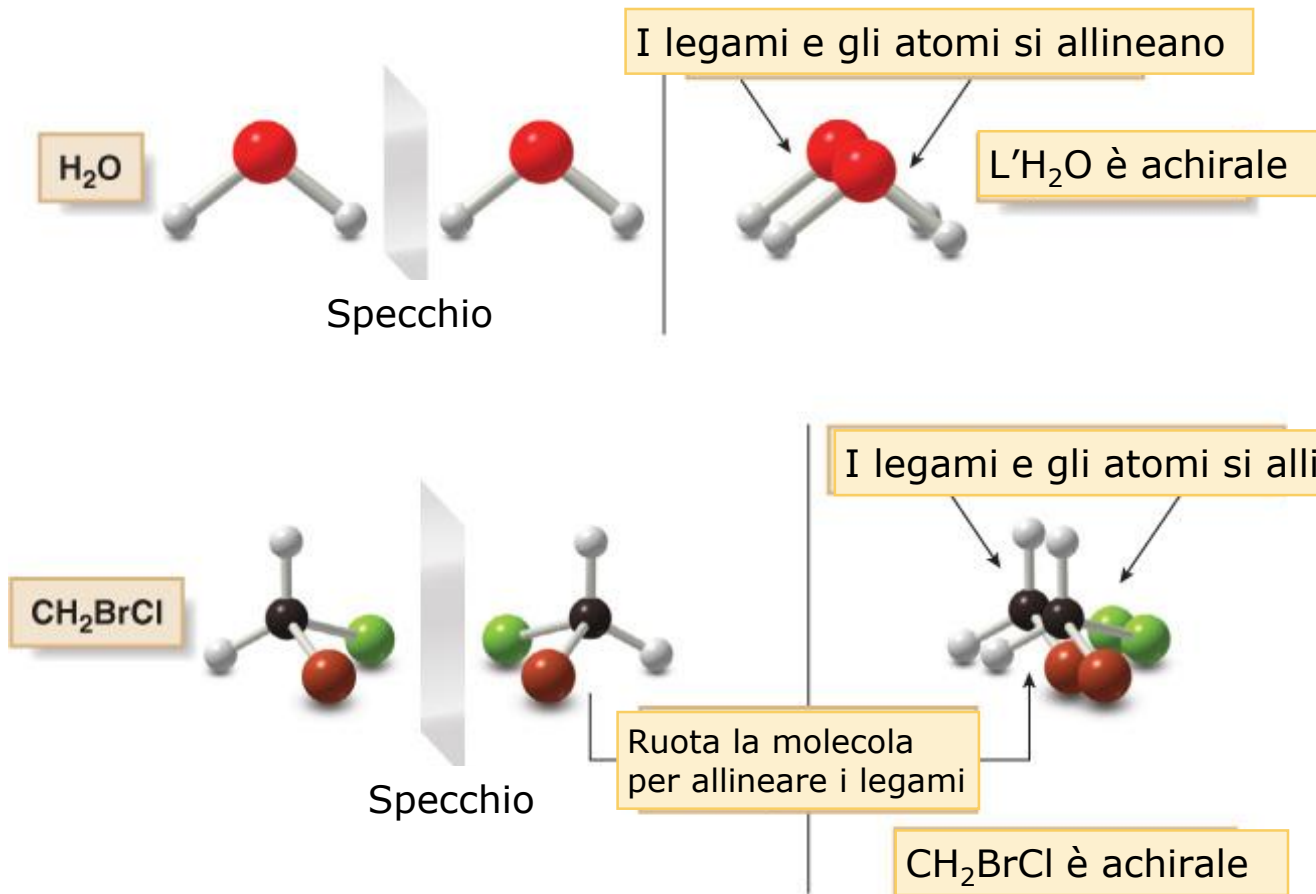
Oggetti **achirali** hanno almeno un piano di simmetria



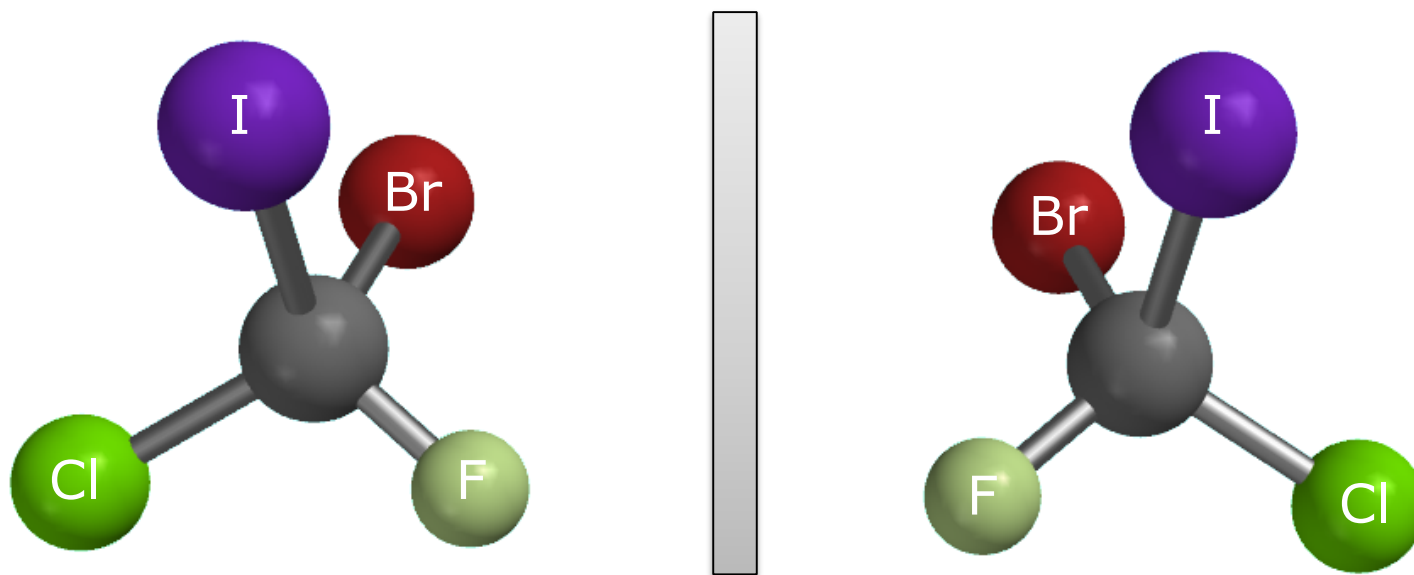
Oggetti **chirali** non hanno elementi di simmetria



Chiralità



Enantiomeri



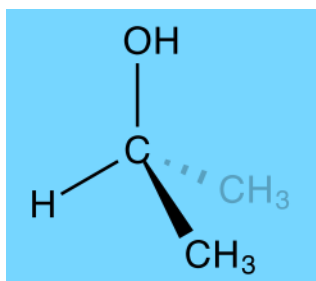
[modelli](#)

Chiralità e Simmetria

Piano di simmetria



Ha un piano di
simmetria



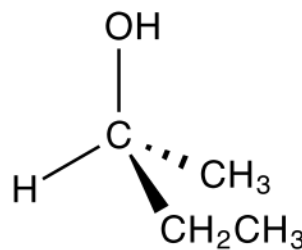
achirale

2-propanolo

Non c'è piano di simmetria



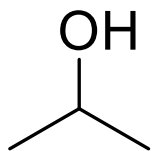
Non ha un piano
di simmetria



chirale

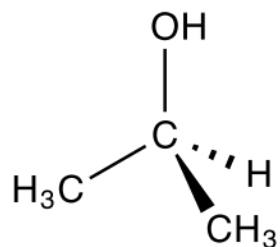
2-butanolo

Chiralità e Simmetria

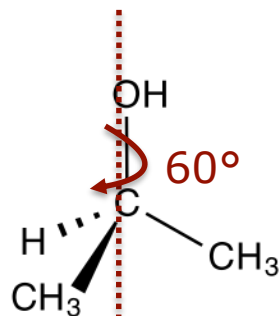


2-propanolo

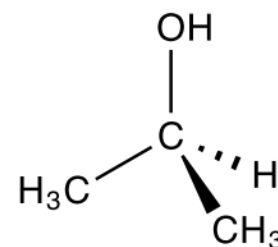
specchio



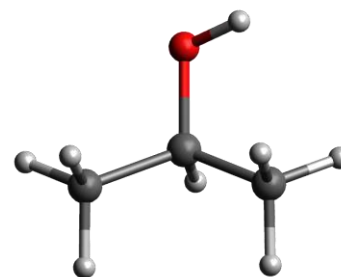
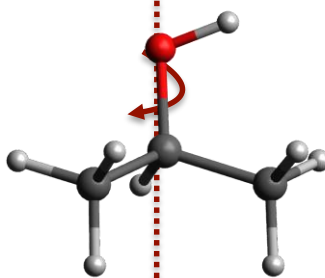
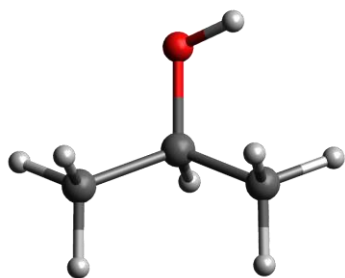
immagini speculari



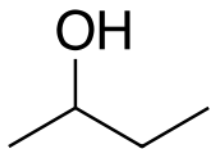
=



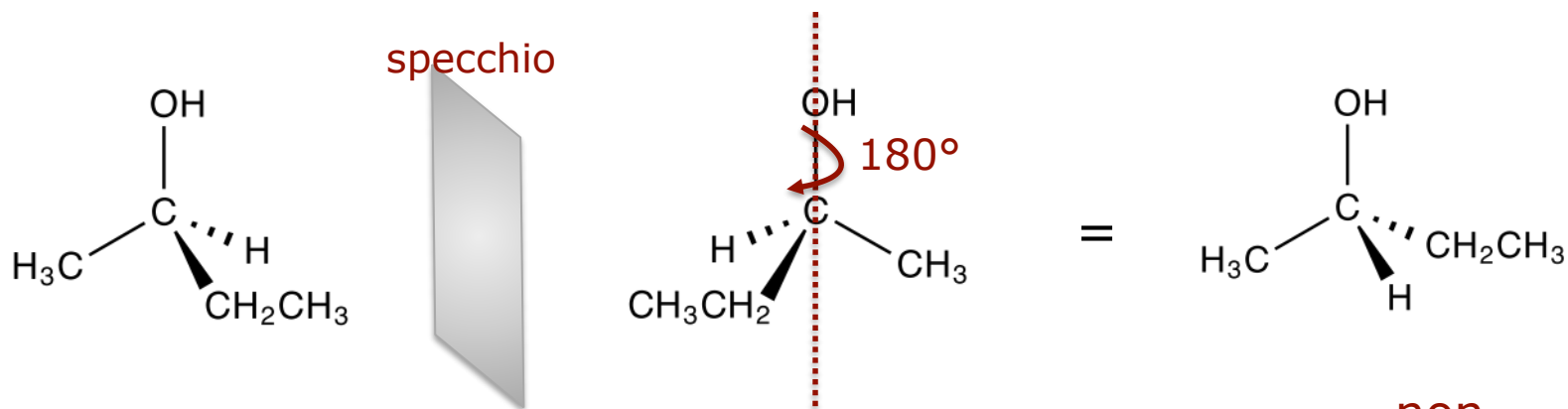
sovrapponibili



Enantiomeri

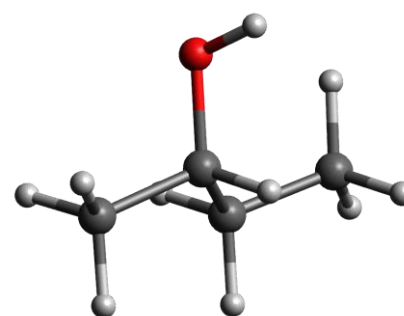
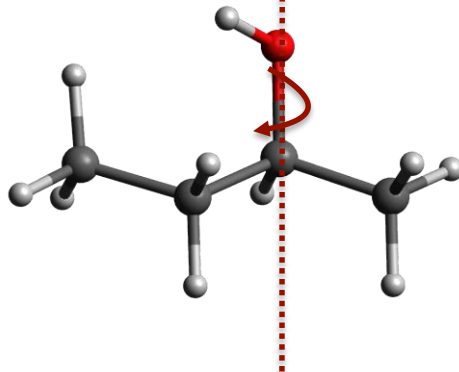
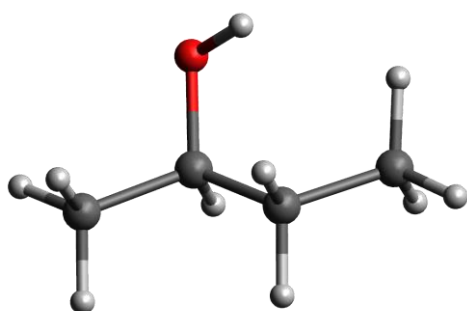


2-butanolo



immagini speculari

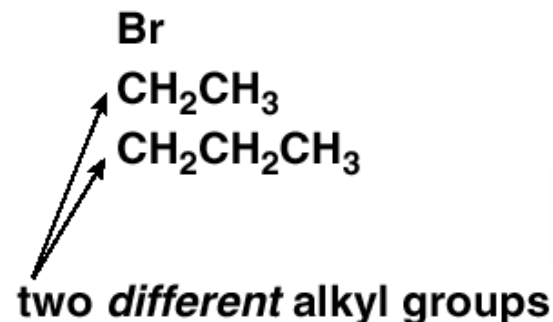
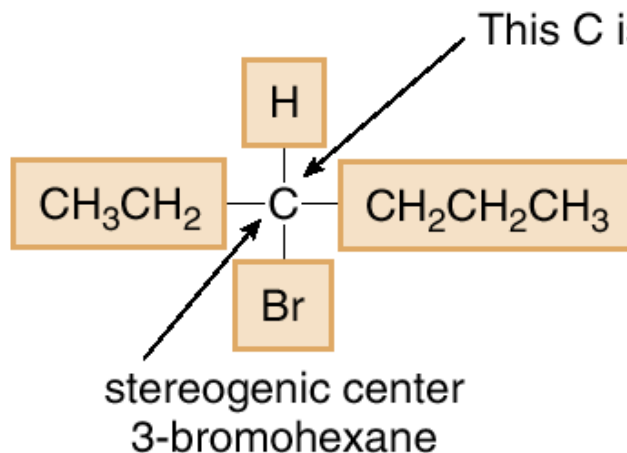
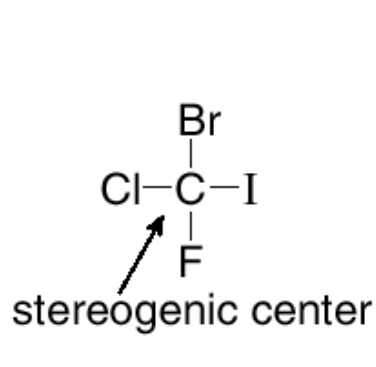
non
sovrapponibili



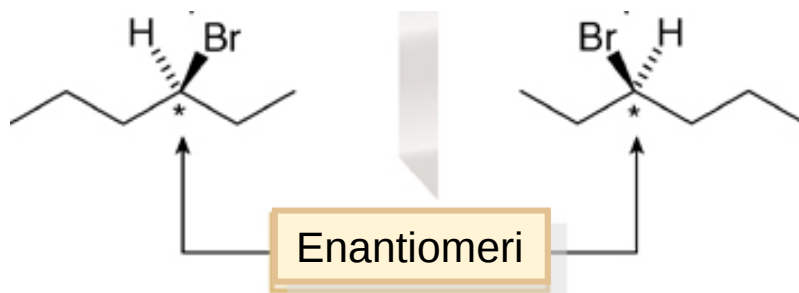
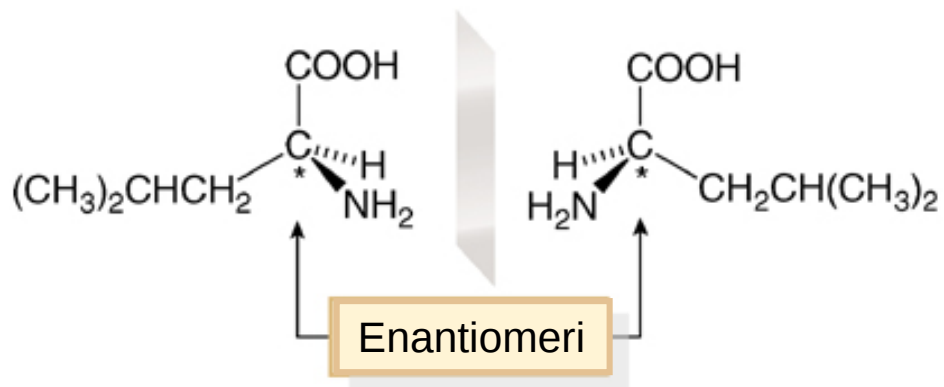
modelli

Centri Stereogenici

- Centro (atomo) stereogenico: centro (atomo) che genera stereoisomeria.
- Un carbonio sp^3 con 4 sostituenti diversi è stereogenico
- Per individuare un centro stereogenico, bisogna esaminare ogni atomo di C tetraedrico (sp^3) della molecola, e guardare i quattro gruppi — non i quattro atomi — legati ad esso.
- Ci sono atomi che **non possono mai** essere centri tetraedrici stereogenici, come ad esempio:
 - ➡ Gruppi CH_2 e CH_3
 - ➡ Ogni C ibridato sp o sp^2

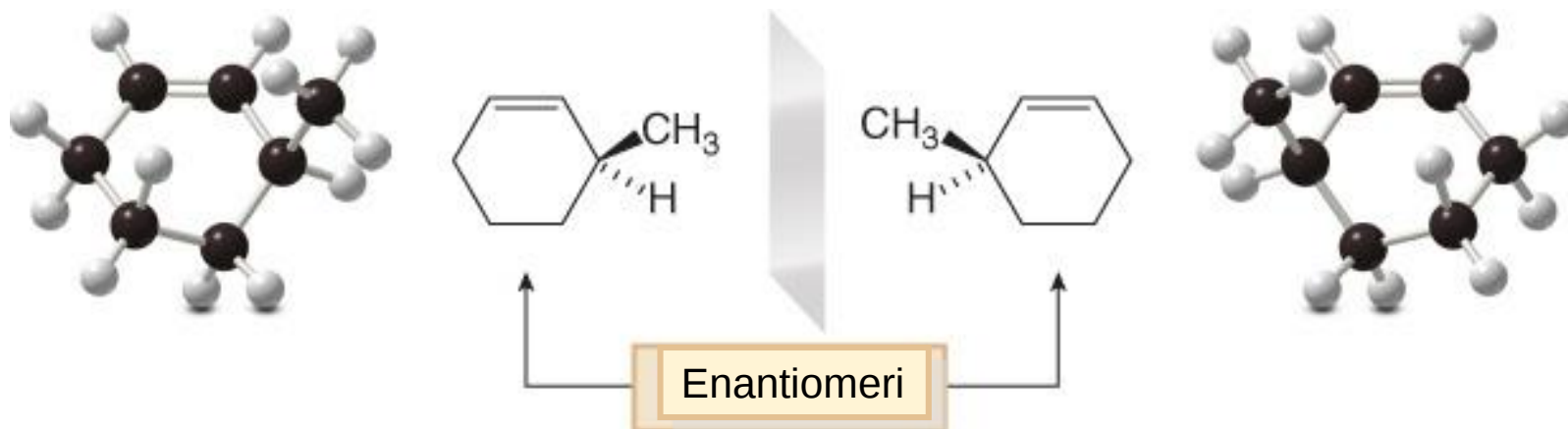


Centri Stereogenici



C* atomo di carbonio stereogenico

Centri stereogenici in composti ciclici



Chiralità e Simmetria

- In generale, una molecola che non ha centri stereogenici non è chirale.
- Una molecola con **UN** centro stereogenico è sempre chirale.
- Con due o più centri stereogenici, una molecola può essere o no chirale.
- Molecole achirali generalmente contengono un **piano di simmetria**.
- Molecole chirali non contengono un piano di simmetria.
- Molecole chirali sono asimmetriche.
- Un piano di simmetria è un **piano speculare** che divide la molecola in due metà che si riflettono una nell'altra.

Nomenclatura R,S

Sistema Cahn Ingold Prelog (C.I.P.)

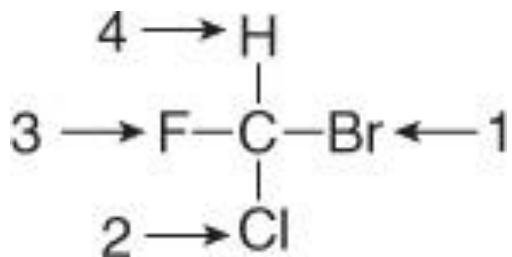
Il Sistema **Cahn-Ingold-Prelog** identifica i due enantiomeri con i prefissi **R** e **S**.

Procedimento

A) Bisogna innanzitutto assegnare un ordine di priorità ai gruppi legati al carbonio stereogenico secondo le seguenti regole:

- **Regola di priorità 1.** Ha priorità maggiore l'atomo con il più alto numero atomico.

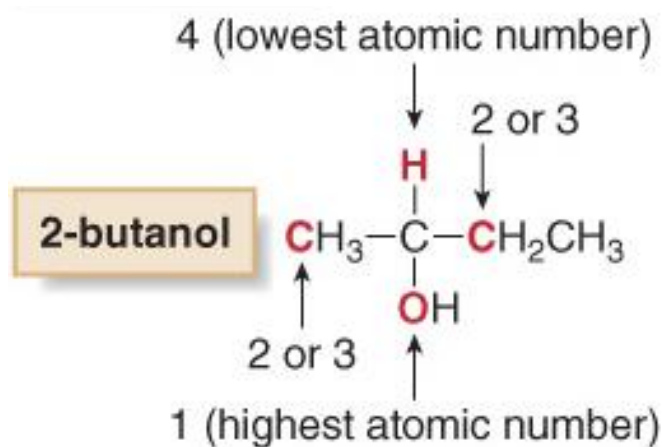
$-I(53) > -Br (35) > -Cl (17) > -SH (16) > F(9) > -OH (8) > NH_2 (7) > -CH_3 (6) > -H (1)$



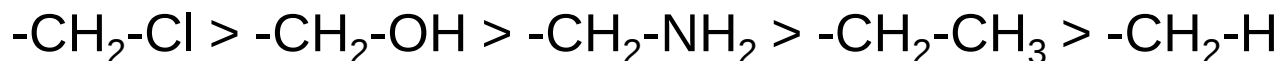
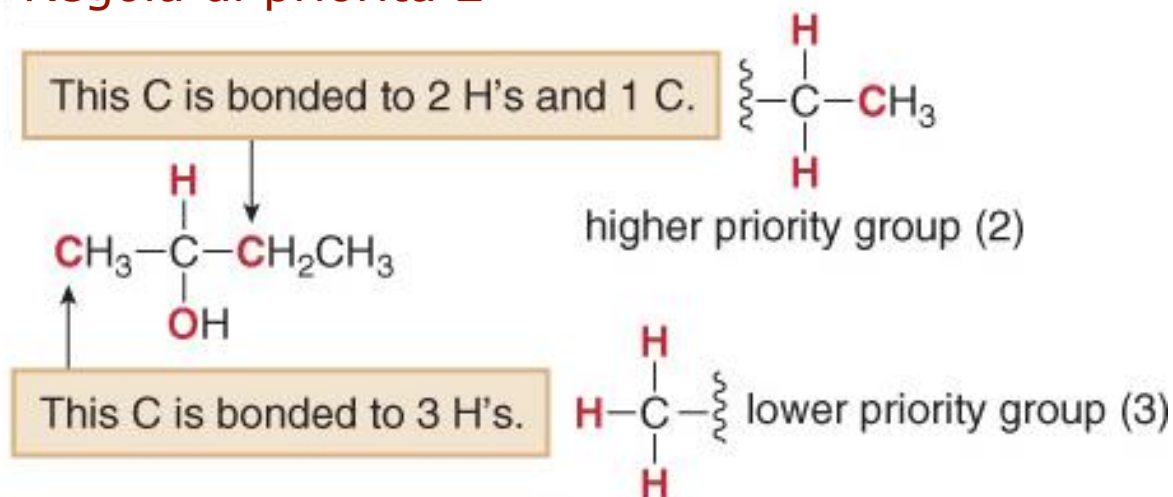
Sistema Cahn-Ingold-Prelog

- **Regola di priorità 2.** Se il numero atomico di due atomi legati al centro stereogenico è lo stesso, si assegna la priorità sulla base del numero atomico degli atomi che seguono. Il primo atomo con numero atomico maggiore determina la priorità.

Regola di priorità 1



Regola di priorità 2



Sistema Cahn-Ingold-Prelog

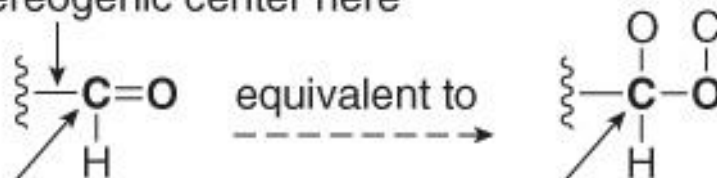
- **Regola di priorità 3.** Se due isotopi sono legati al centro stereogenico, si assegna l'ordine di priorità sulla base del numero di massa. Per esempio, nel confronto fra i tre isotopi dell'idrogeno l'ordine di priorità è:

	Mass number	Priority
T (tritium)	3 (1 proton + 2 neutrons)	1
D (deuterium)	2 (1 proton + 1 neutron)	2
H (hydrogen)	1 (1 proton)	3

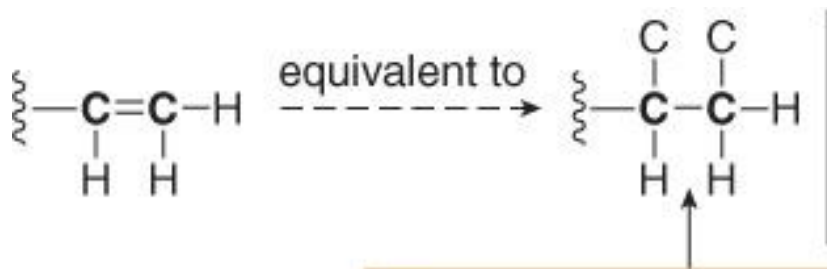
Cahn-Ingold-Prelog System

- **Regola di priorità 4.** Per assegnare la priorità a un atomo legato tramite legame multiplo, lo si considera come legato a un equivalente numero di atomi tramite legami singoli. Per esempio, il C di un $C=O$ è considerato legato a due atomi di O.

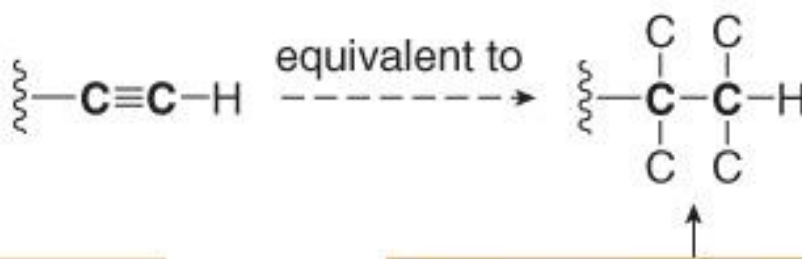
bonded to a stereogenic center here



Consider this C bonded to 2 O's.



Each atom in the **double** bond is drawn **twice**.



Each atom in the **triple** bond is drawn **three** times.

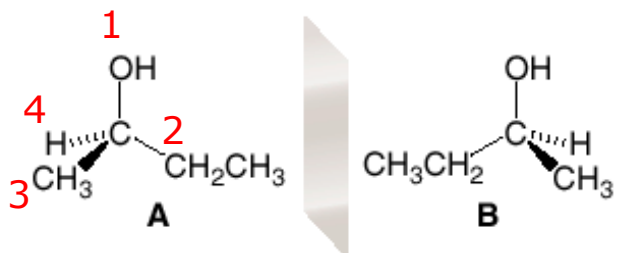
Sistema Cahn-Ingold-Prelog

Nomenclatura R,S

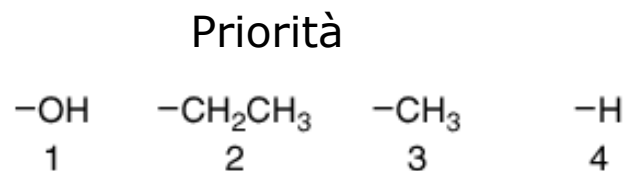
Procedimento (continuazione)

B) Dopo aver assegnato le priorità ai quattro sostituenti, bisogna orientare la molecola in modo che il gruppo a priorità minore sia dalla parte opposta rispetto all'osservatore.

Esempio:



I due enantiomeri del 2-butanolo



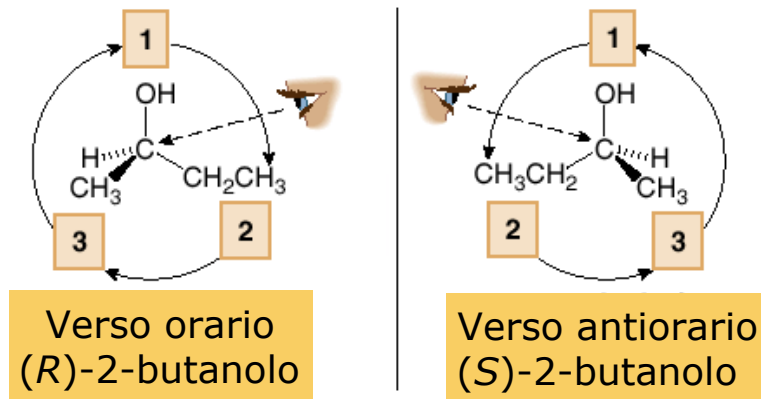
priorità decrescente

In questo caso l' H (priorità 4) è già dalla parte opposta rispetto all'osservatore

Sistema Cahn-Ingold-Prelog

Nomenclatura R,S

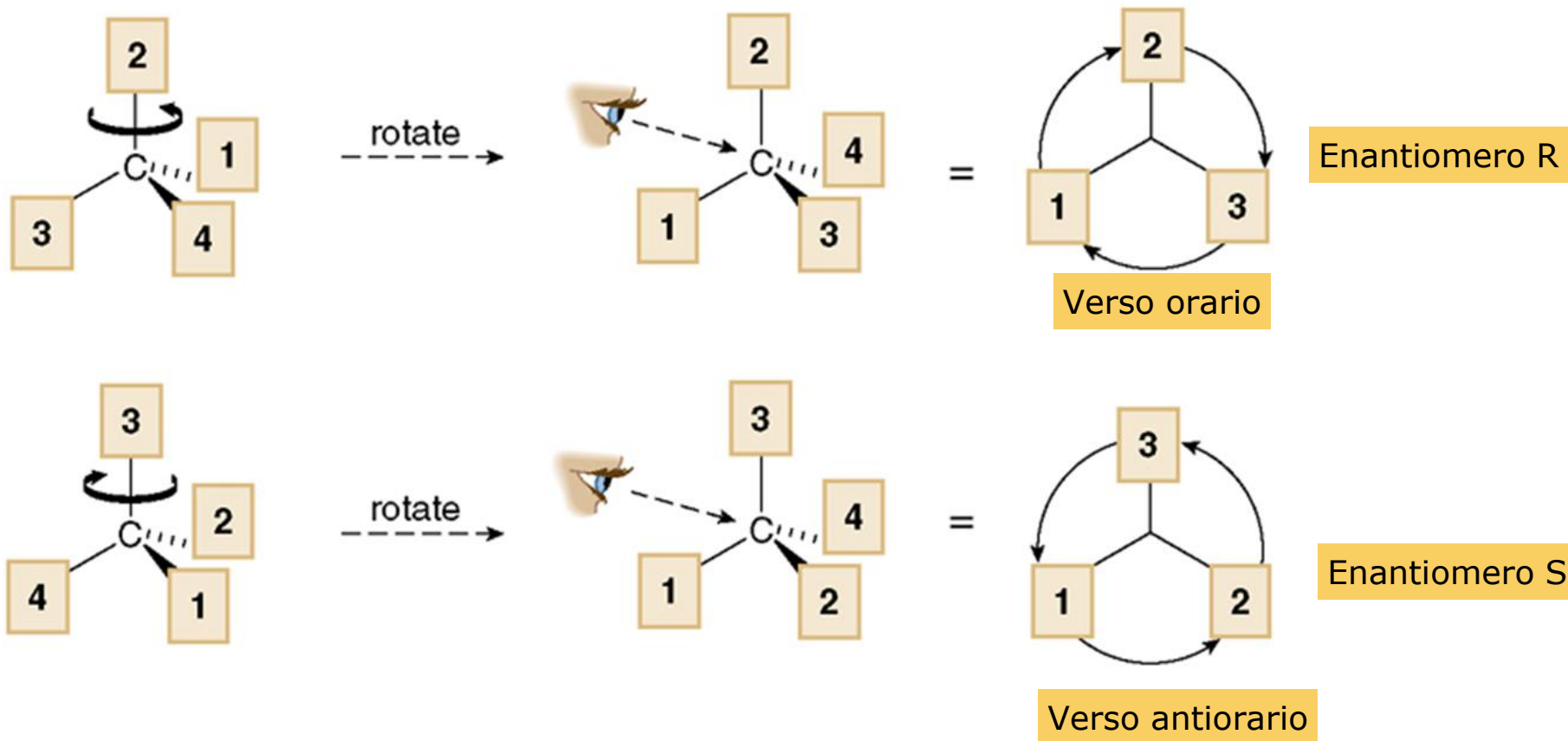
- C) Congiungere idealmente i gruppi da 1 a 2 a 3:
se il verso del circolo è destrogiro (orario) l'enantiomero ha configurazione **R**
se il verso del circolo è levogiro (antiorario) l'enantiomero ha configurazione **S**.



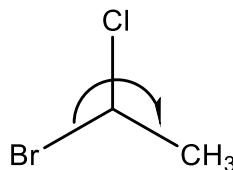
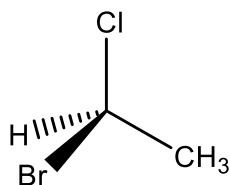
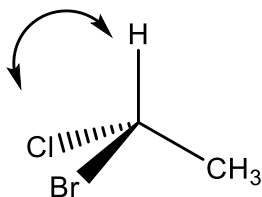
Il simbolo *R* o *S* deve comparire nel prefisso del nome IUPAC

Nomenclatura R,S

Se il gruppo a priorità più bassa non è dalla parte opposta all'osservatore:

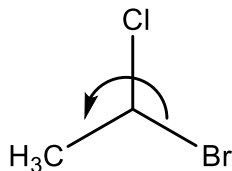
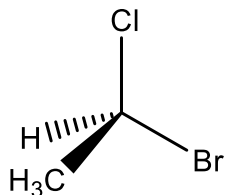
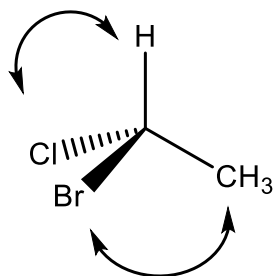


Nomenclatura R,S



Con 1 scambio di sostituenti
la configurazione si inverte!

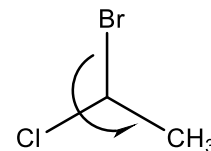
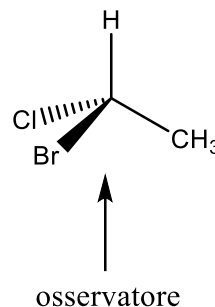
Uno scambio di sostituenti: Configurazione **R**



Con 2 scambi di
sostituenti
la configurazione resta
quella originale!

Due scambi di sostituenti: Configurazione **S**

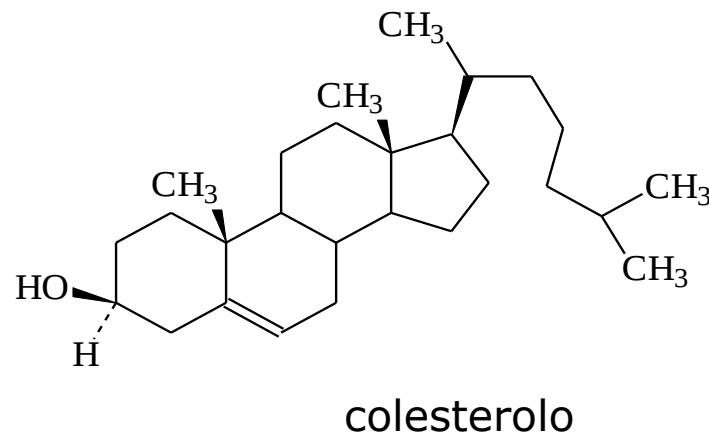
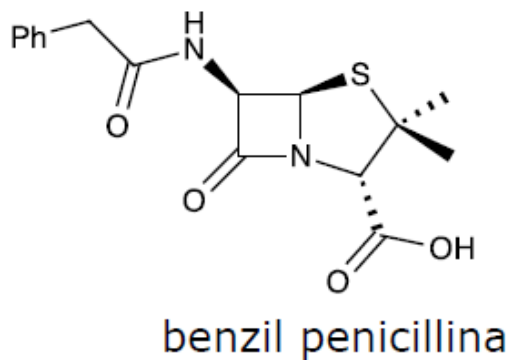
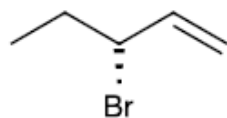
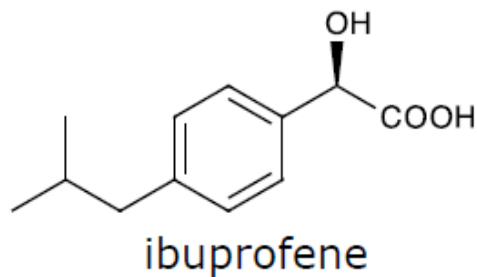
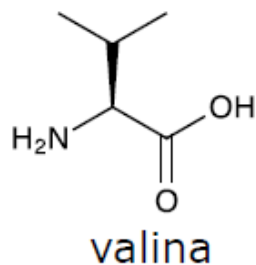
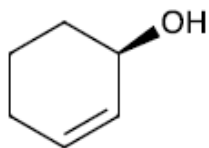
Fare due scambi (o un numero pari di scambi)
equivale a determinare la configurazione così:



Configurazione **S**

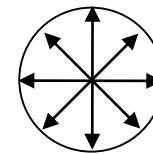
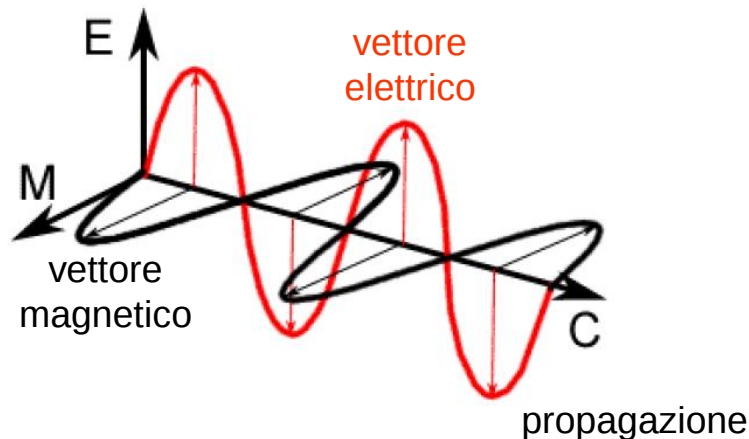
Nomenclatura R,S

Esercizi: determinare la configurazione dei centri stereogenici:

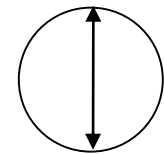


Attività ottica

- Le proprietà fisiche di due enantiomeri sono identiche tranne per il modo in cui essi interagiscono con la luce piano polarizzata.
- Nella **luce ordinaria** il vettore campo elettrico oscilla in tutti i piani perpendicolari alla direzione di propagazione
- Nella **luce piano polarizzata** il vettore oscilla in un unico piano. La luce piano polarizzata si ottiene facendo passare la luce ordinaria attraverso un filtro polarizzatore.



Luce non polarizzata

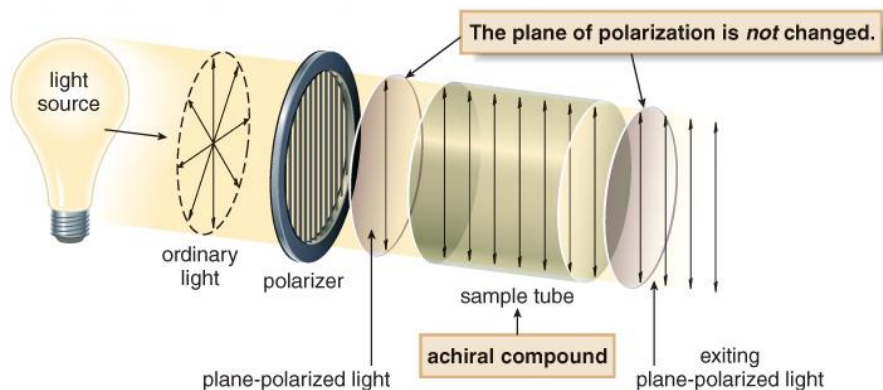


Luce piano-polarizzata

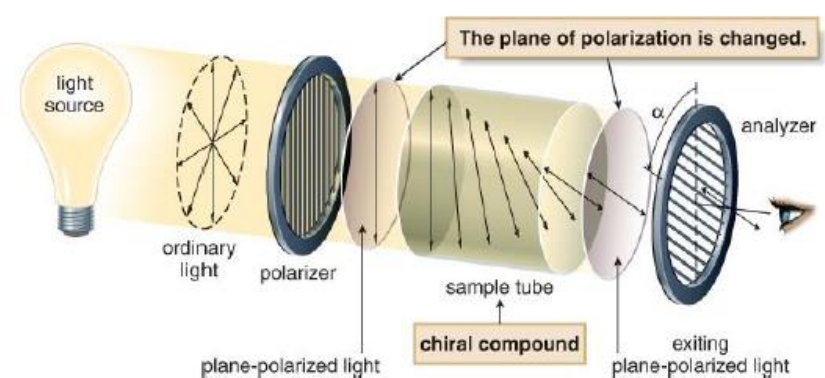
Attività ottica

- In un **polarimetro** la luce polarizzata passa lungo una cella che contiene il campione da analizzare.
- Con composti **achirali**, la luce attraversa il campione senza che il suo piano di oscillazione venga deviato. In questo caso il composto si dice **otticamente inattivo**.
- Gli enantiomeri di un composto chirale ruotano il piano della luce polarizzata e si dicono **otticamente attivi**.

otticamente inattivo

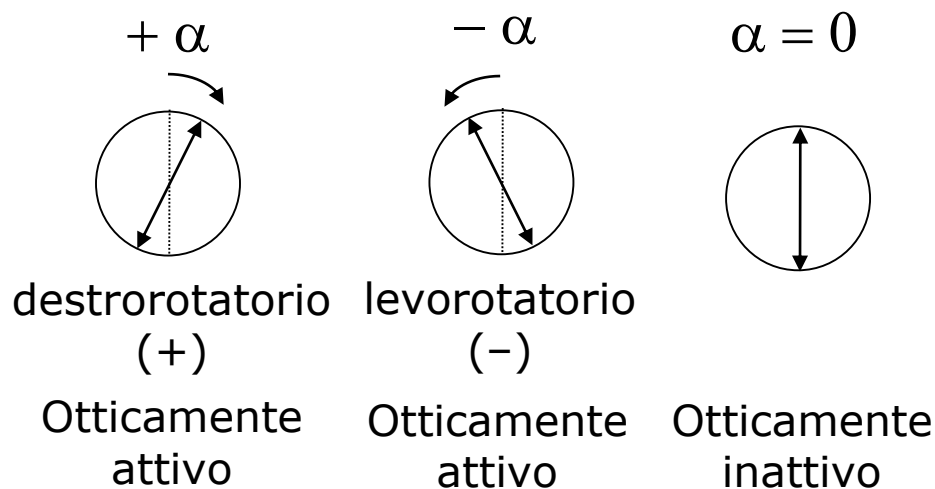


otticamente attivo

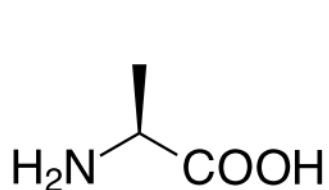


Attività ottica

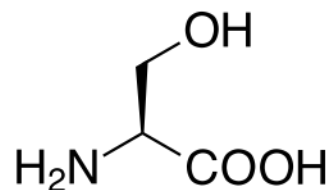
- I due enantiomeri ruotano la luce piano polarizzata dello stesso angolo ma in **direzioni opposte**.



- Non c'è relazione** fra i prefissi *R* ed *S* e i segni (+) e (-) che indicano la rotazione ottica.



(S)-(+)



(S)-(-)

Attività ottica

- Il polarimetro misura una **rotazione osservata** α (in gradi) che dipende da solvente, concentrazione, temperatura e lunghezza d'onda della radiazione. Questa grandezza deve essere normalizzata per trasformarla in una costante fisica, chiamata **rotazione specifica**.
- La **rotazione specifica** $[\alpha]$ è definita per una specifica lunghezza della cella (cammino ottico l , in dm), concentrazione (c in g/mL; temperatura (generalmente 20 o 25 °C) e lunghezza d'onda (generalmente 589 nm).

$$\text{rotazione specifica} = [\alpha] = \frac{\alpha}{l \times c}$$

α = rotazione osservata (°)

λ = lunghezza del cammino ottico (dm)

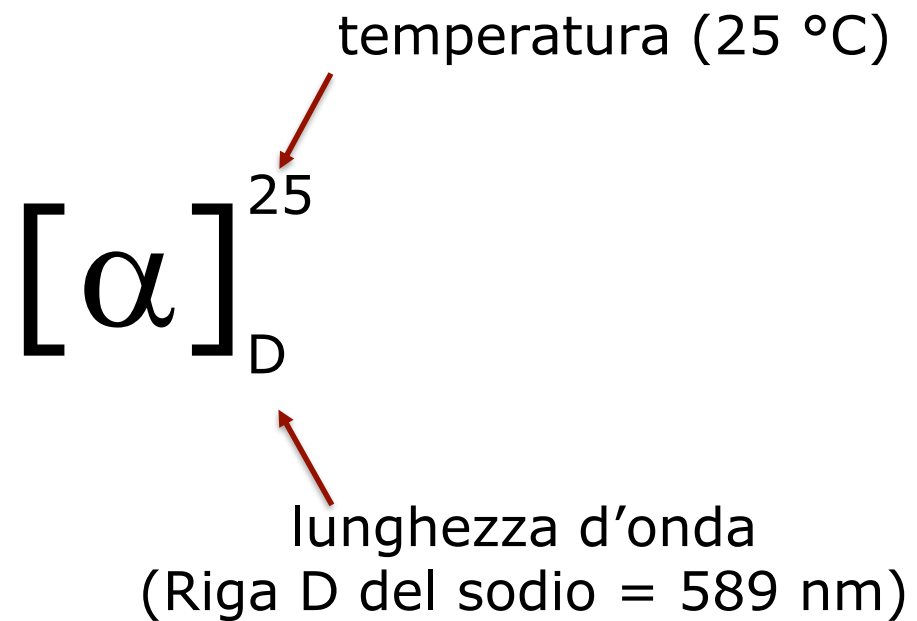
χ = concentrazione (g/ml)

Attività ottica

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$$

temperatura (25 °C)

lunghezza d'onda
(Riga D del sodio = 589 nm)

The diagram shows the notation for optical activity, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$. A red arrow points from the text "temperatura (25 °C)" to the superscript "25". Another red arrow points from the text "lunghezza d'onda (Riga D del sodio = 589 nm)" to the subscript "D".

Miscela raceme

- Una **miscela racema** o **racemato** è una miscela 1:1 dei due enantiomeri. Siccome i due enantiomeri ruotano il piano della luce polarizzata di un uguale angolo ma in due direzioni opposte, la miscela racema risulta otticamente inattiva.

Proprietà	Enantiomero (+)	Enantiomero (-)	Racemo
Punto di fusione	identico		Può essere diverso
Punto di ebollizione	identico		Può essere (leggermente) diverso
Rotazione ottica	$+\alpha$	$-\alpha$	0

Eccesso enantiomerico - Purezza ottica

- L'eccesso enantiomerico (purezza ottica) è la misura dell'eccesso di un enantiomero rispetto alla miscela racema.

$ee = \% \text{ di un enantiomero} - \% \text{ dell'altro enantiomero.}$

- L'e.e. di una miscela di enantiomeri può essere anche calcolato conoscendo la rotazione specifica $[\alpha]$ dell'enantiomero puro, e misurando la rotazione specifica $[\alpha]$ della miscela.

$$ee = ([\alpha]_{\text{miscela}} / [\alpha]_{\text{enantiomero puro}}) \times 100.$$

Eccesso Enantiomerico

Esempi:

100% (+) 0% (-) ee = 100% singolo enantiomero

50% (+) 50% (-) ee = 0% miscela racema

95% (+) 5% (-) e.e. = 90% miscela 95/5

corrisponde a: 90% (+) 10% (±)

$$\text{e.e.} = [\alpha]_{(\text{mix})} / [\alpha]_{(+)} = 0.9$$

↓ ↓
misurato tabulato

Esercizi

1. Una soluzione di 400 mg di testosterone in 10,0 mL di etanolo è posta in una cella lunga 10,0 cm.

La rotazione osservata per questo campione a 25°C, usando la riga D del sodio è +4.36°.

Calcolare la rotazione specifica del testosterone.

$$[\alpha] = \alpha / l \cdot c$$

$$\alpha = +4.36^\circ; \quad l = 1 \text{ dm}; \quad c = 0.4 \text{ g}/10 \text{ mL} = 0.04 \text{ g/mL}$$

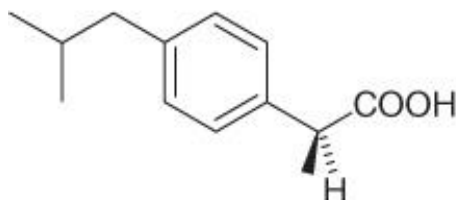
$$[\alpha] = +4.36^\circ / 1 \times 0.04 = +109^\circ$$

2. Una soluzione di un campione di canfora ottenuta sciogliendo 2.5 g del campione in 5 mL di metanolo ha una rotazione $\alpha = +10.5^\circ$, misurata in una cella di 5 cm. Sapendo che la rotazione specifica della (+) canfora è $[\alpha] = +44^\circ$, calcolare l'eccesso enantiomerico del campione.

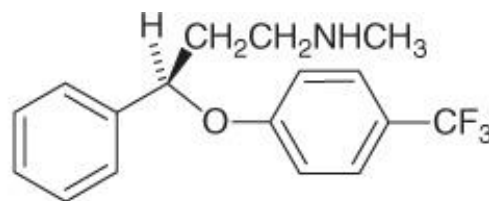
$$[\alpha] = \alpha / l \cdot c = 10.5^\circ / (0.5 \times 2.5 / 5) = +42^\circ; \quad \text{e.e} = +42 / +44 = 95\%$$

Proprietà chimiche di due enantiomeri

- Due enantiomeri hanno esattamente le stesse proprietà chimiche eccetto che per la loro reattività con composti chirali non-racemi.
- Molti farmaci sono chirali e spesso sono attivi perchè reagiscono con un recettore chirale o un enzima (chirale). Un enantiomero di un farmaco può essere effettivamente attivo e l'altro può essere inattivo o addirittura dannoso.

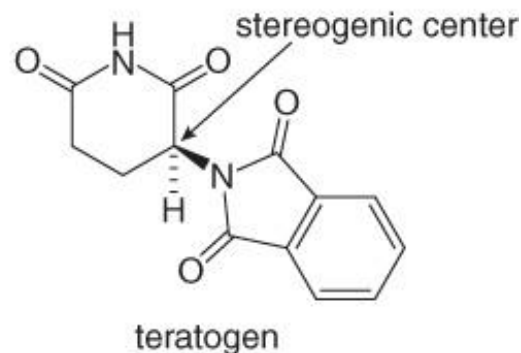
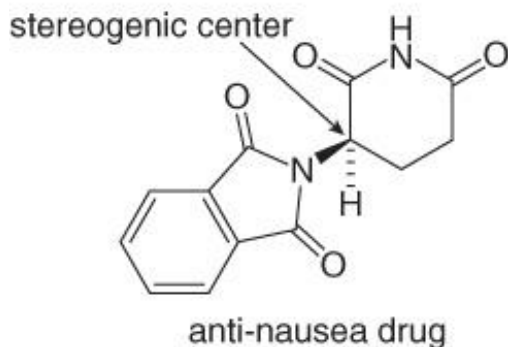


(S)-ibuprofen
anti-inflammatory agent



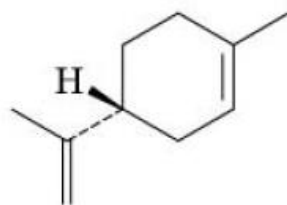
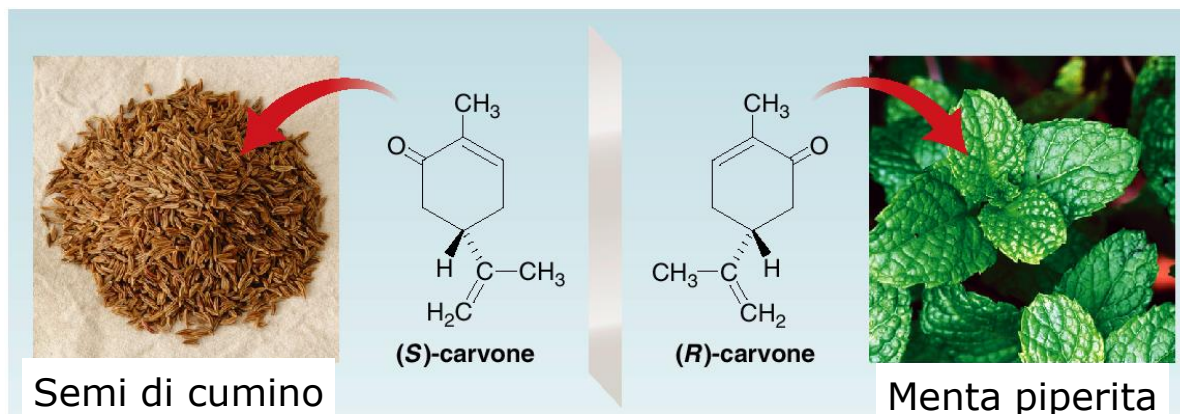
(R)-fluoxetine
antidepressant

Two enantiomers of thalidomide

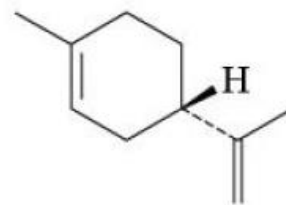


Proprietà chimiche di due enantiomeri

Siccome gli enantiomeri di alcune molecole interagiscono con recettori dell'odore (e del sapore) che sono chirali, in certi casi i due enantiomeri hanno diversi odori (e sapori).



(+)-Limonene
(nelle arance)

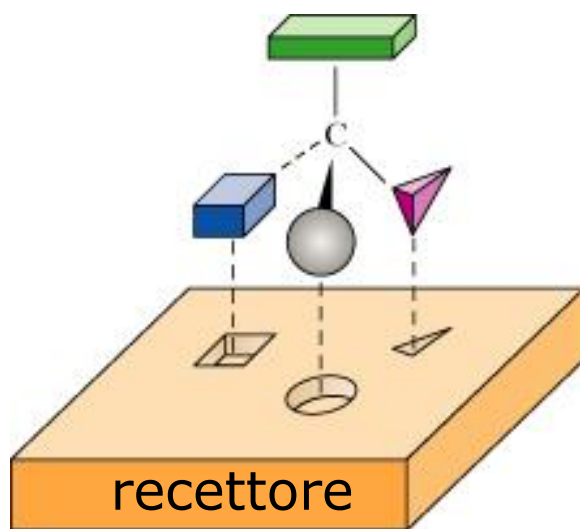


(-)-Limonene
(nei limoni)

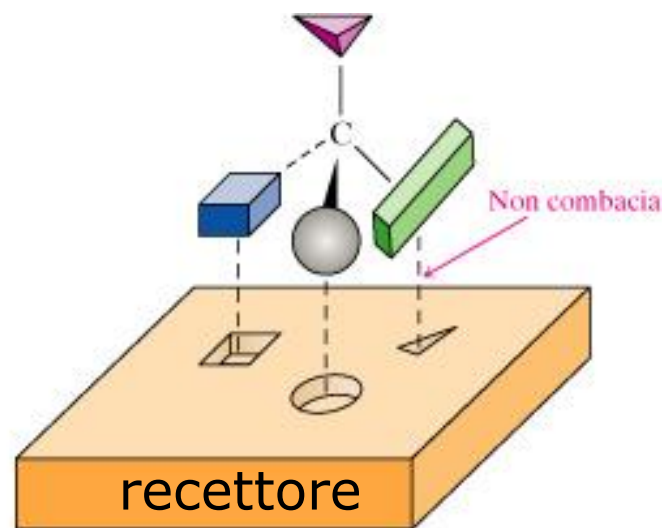


Riconoscimento Chirale

Teoria dei tre punti :



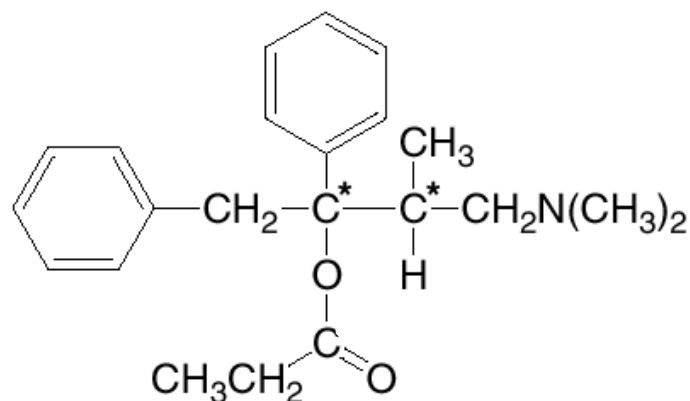
(a)



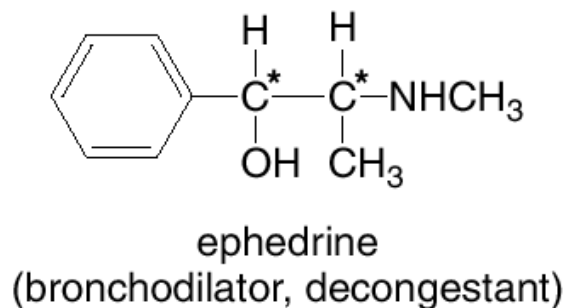
(b)

Molecole con più di un centro stereogenico

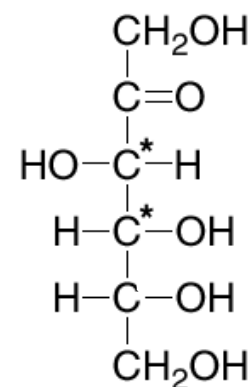
- Molecole organiche più grandi e complesse possono avere due, tre... centinaia di centri stereogenici.



propoxyphene
Trade name: Darvon
(analgesic)

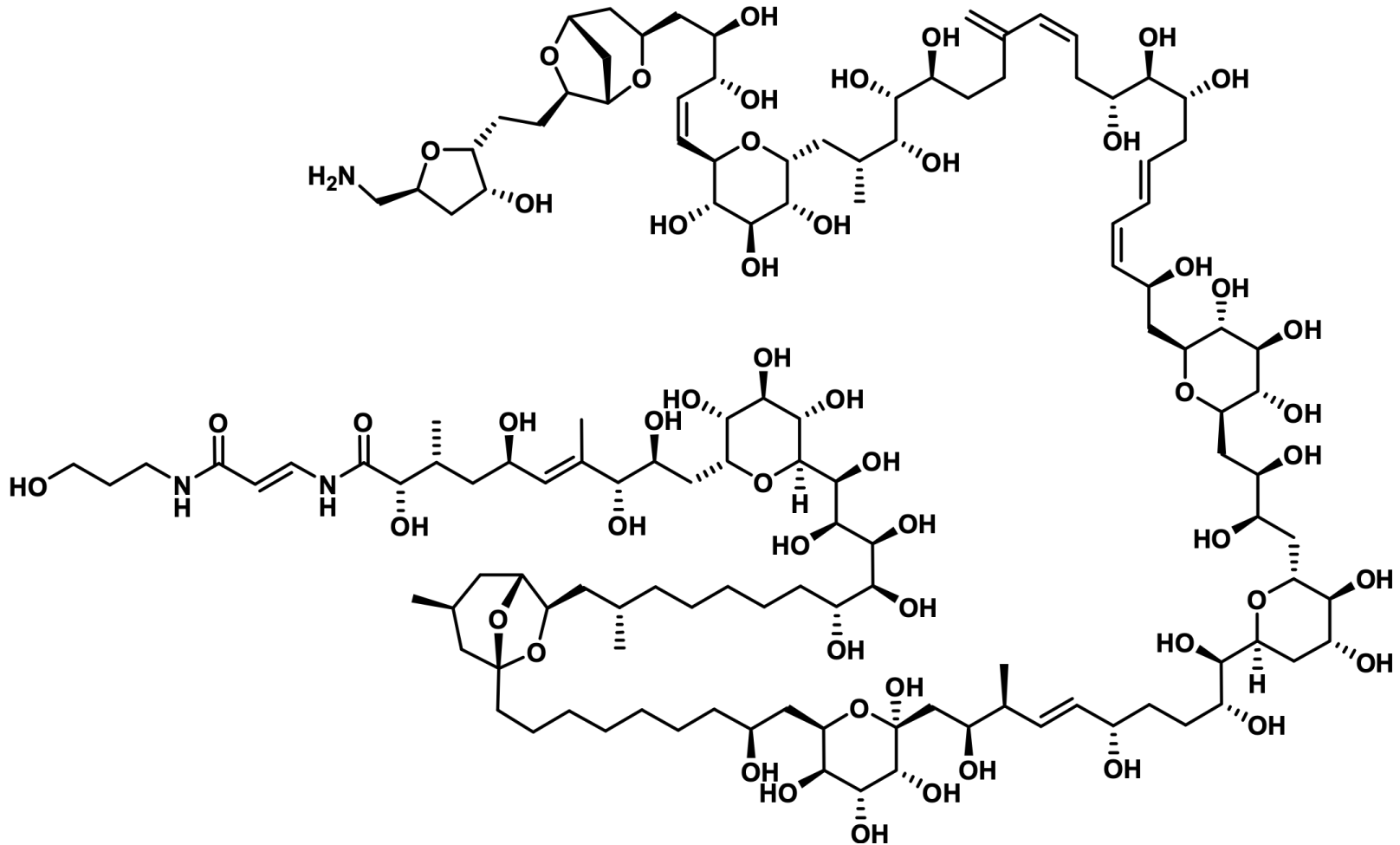


[* = stereogenic center]



fructose
(a simple sugar)

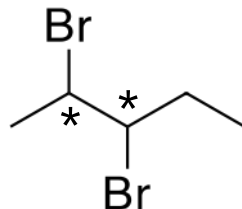
Centri Stereogenici



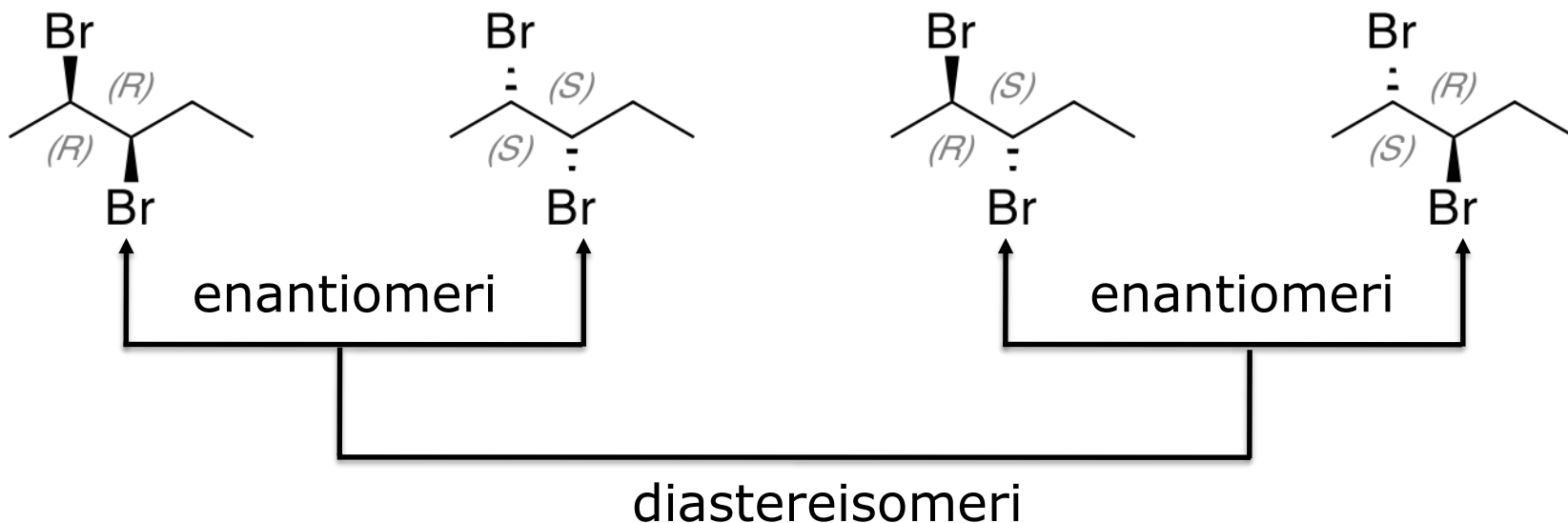
Palitossina: 64 centri stereogenici

Diastereoisomeri

Caso 1: molecola con due centri stereogenici non-equivalenti



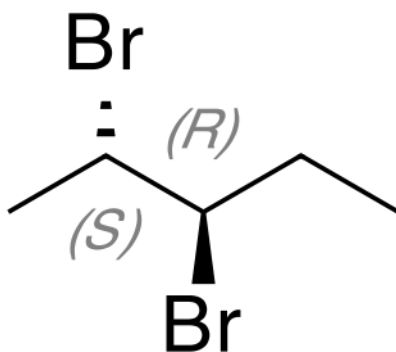
4 stereoisomeri:



Diastereoisomeri

Nomenclatura IUPAC:

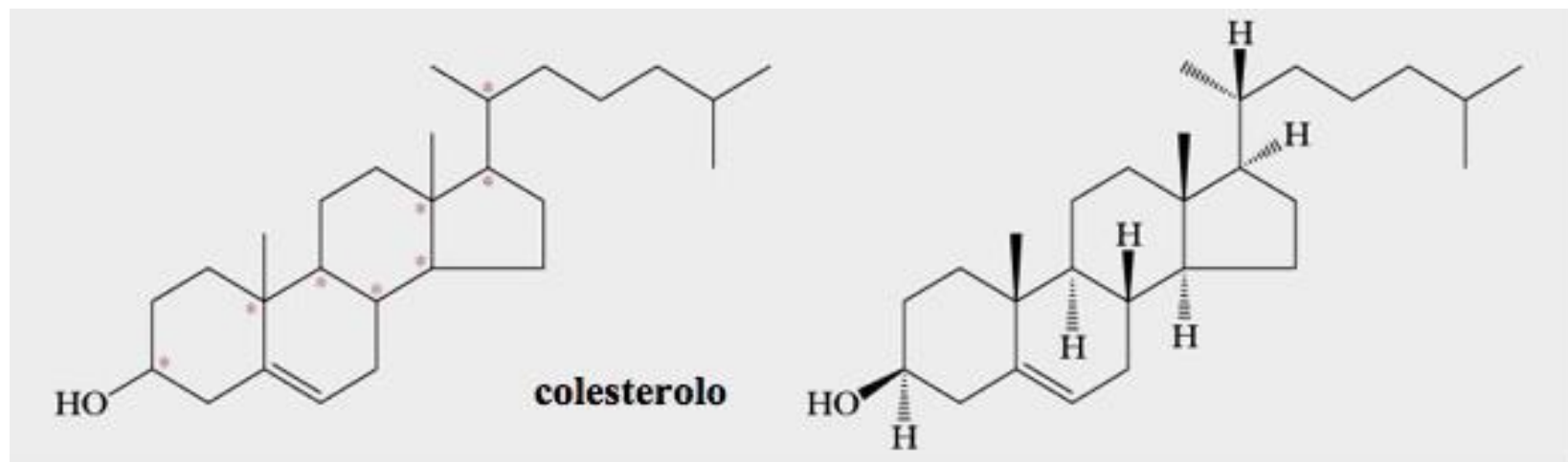
Quando un composto ha più di un centro stereogenico si assegna la configurazione R ed S a ognuno di essi



NOME IUPAC: (2S,3R)-2,3-dibromopentano

In generale: n centri stereogenici $\Rightarrow 2^n$ stereoisomeri (al massimo)

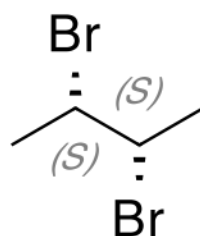
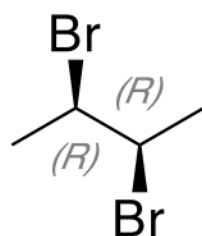
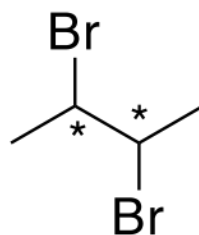
Molecole con n centri stereogenici



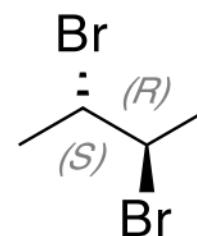
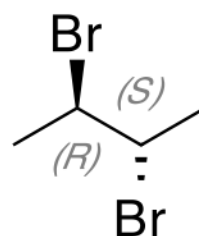
8 centri stereogenici non equivalenti: 256 stereoisomeri
(128 diastereoisomeri, ognuno come coppia di enantiomeri)

Composti Meso

Caso 2: molecola con due centri stereogenici equivalenti



enantiomeri



identici

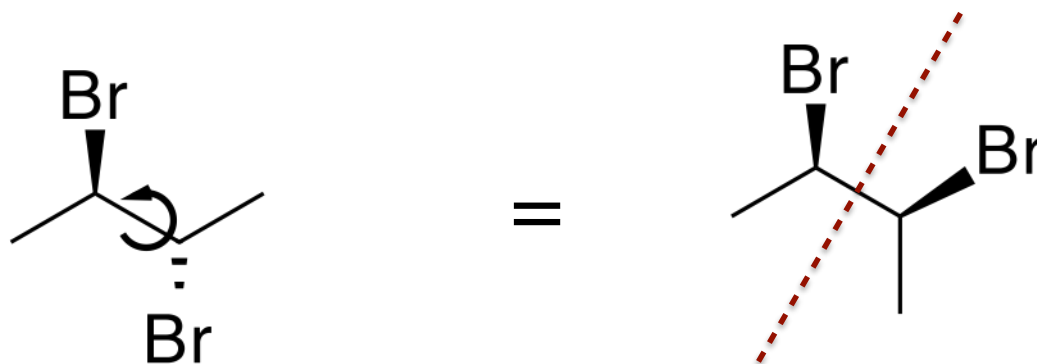
Diastereoisomeri

(2R,3R)- e (2S,3S)-2,3-dibromobutano

(2R,3S)-2,3-dibromobutano₅₀

(Perché R > S)

Composti Meso



Conformazione sfalsata anti
(tutti i gruppi uguali in anti)

Conformazione eclissata sin
(tutti i gruppi uguali in sin)

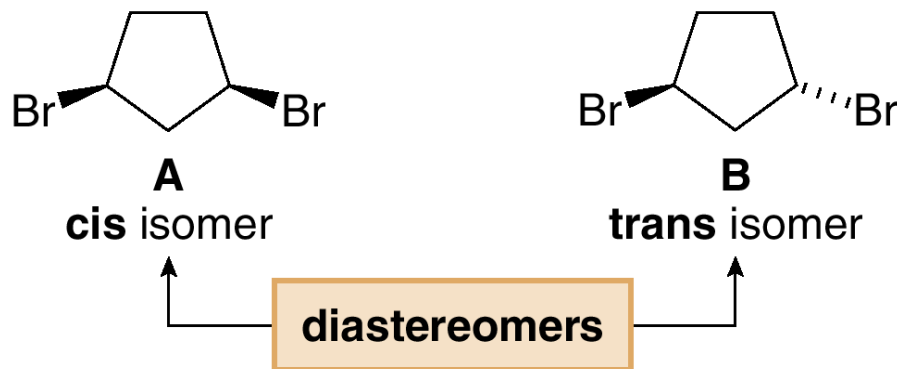
- I composti meso hanno un piano di simmetria e sono achirali.

Diastereoismeri

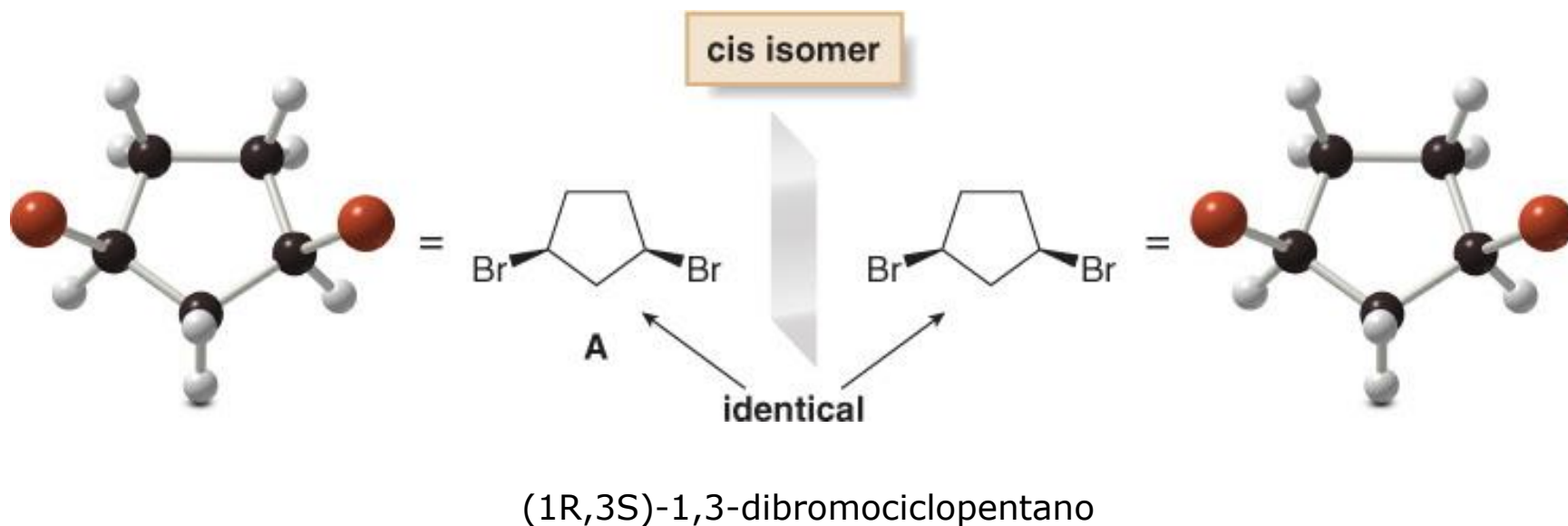


1,3-dibromociclopentano

- Due centri stereogenici, al massimo quattro stereoisomeri
- Gli stereoisomeri *cis* (A) e *trans* (B) non sono immagini speculari, sono diastereoisomeri.

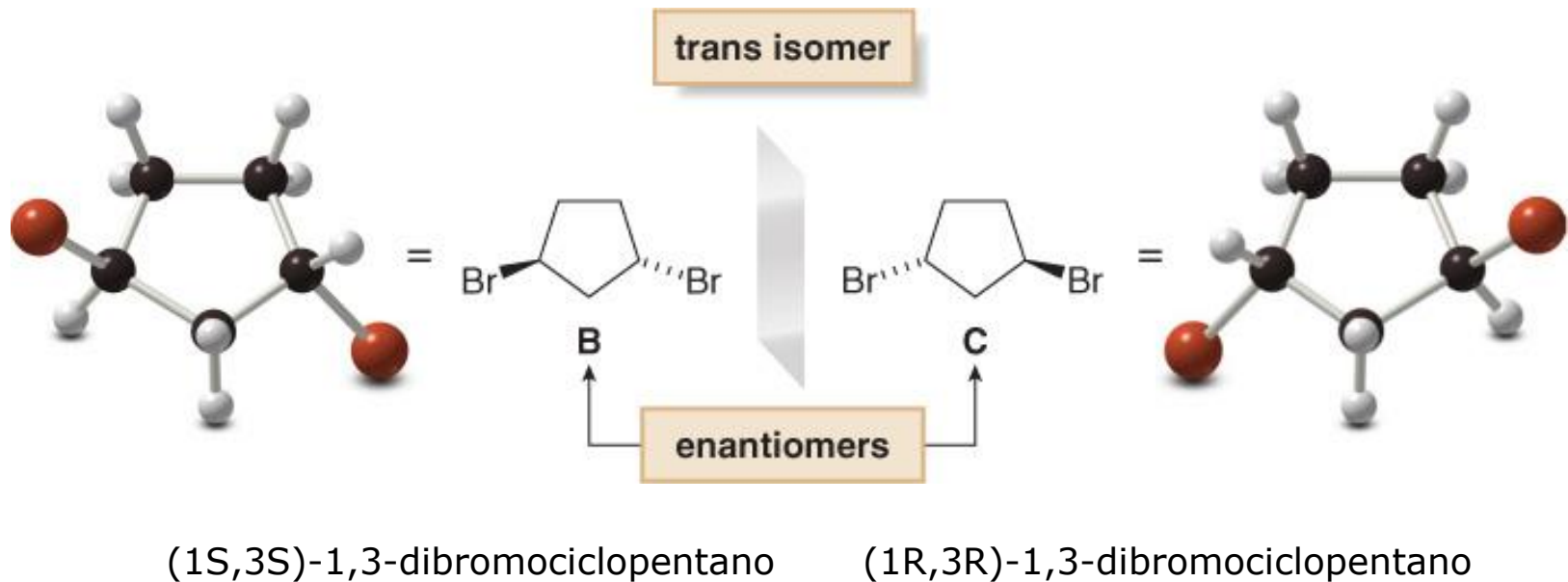


Diastereoisomeri



- L'isomero cis è sovrapponibile alla sua immagine speculare. Le immagini speculari sono identiche. Perciò A è un composto meso achirale.

Diastereoisomeri

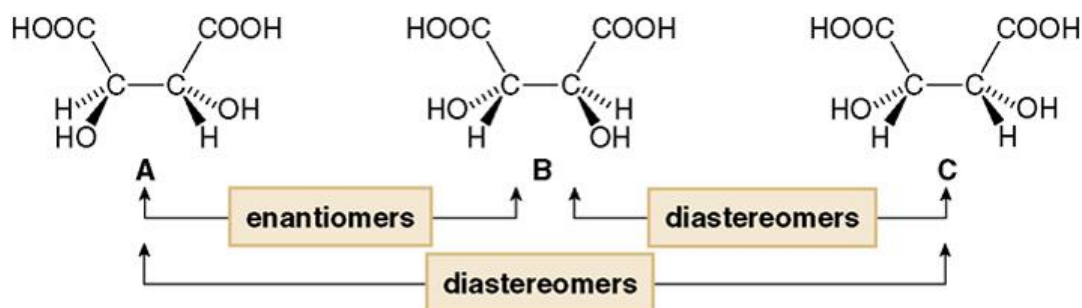


- L'isomero trans B non è sovrapponibile alla sua immagine speculare C, perciò B e C sono composti diversi. B e C sono enantiomeri.

Diastereoisomeri

- I diastereoisomeri hanno diverse proprietà fisiche, perciò possono essere separati mediante tecniche fisiche comuni.

Acido tartarico

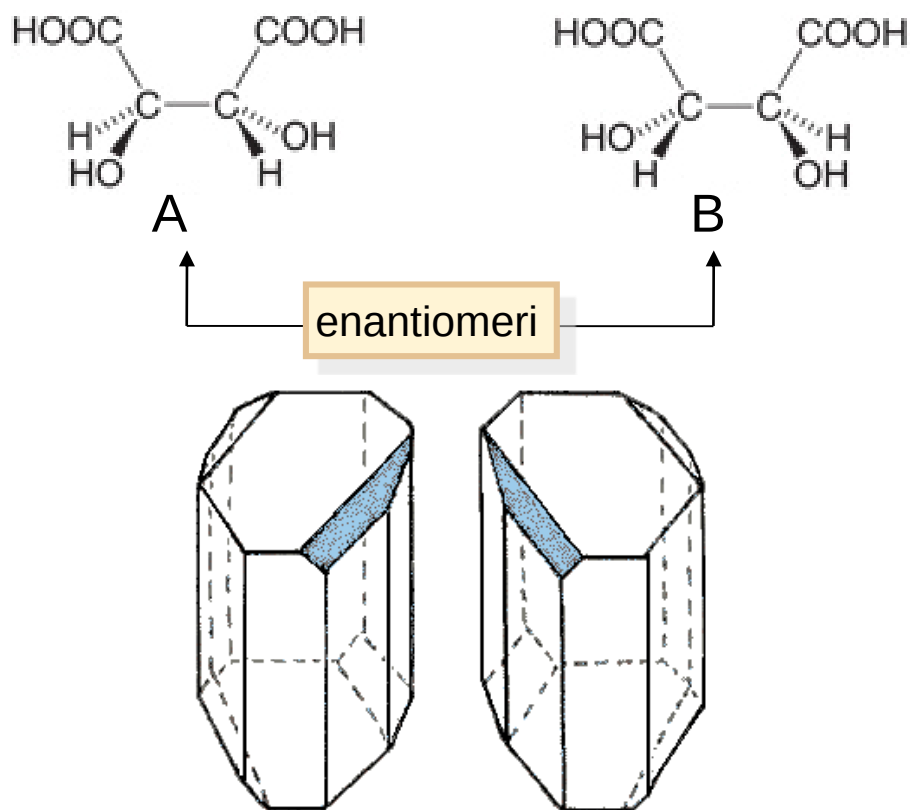


Property	A	B	C	A + B (1:1)
melting point (°C)	171	171	146	206
solubility (g/100 mL H ₂ O)	139	139	125	139
[α]	+13	-13	0	0
<i>R,S</i> designation	<i>R,R</i>	<i>S,S</i>	<i>R,S</i>	—
<i>d,l</i> designation	<i>d</i>	<i>l</i>	none	<i>d,l</i>

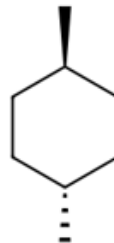
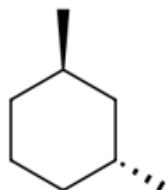
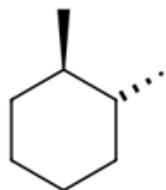
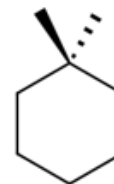
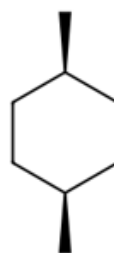
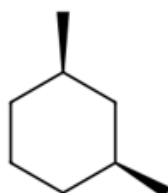
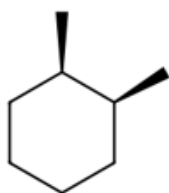
- The physical properties of **A** and **B** differ from their diastereomer **C**.
- The physical properties of a racemic mixture of **A** and **B** (last column) can also differ from either enantiomer and diastereomer **C**.
- C** is an achiral meso compound, so it is optically inactive; [α] = 0.

Acido Tartarico

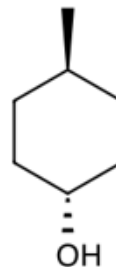
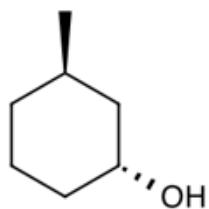
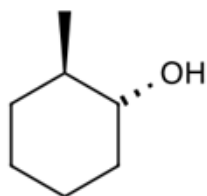
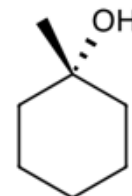
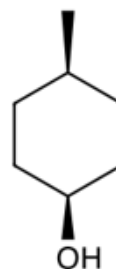
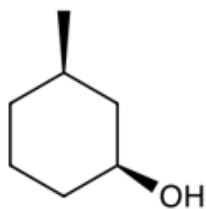
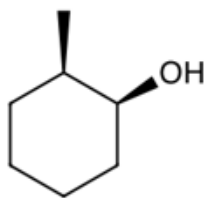
Louis Pasteur



Chirale o achirale?



Chirale o achirale?

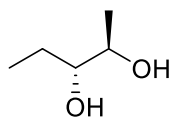
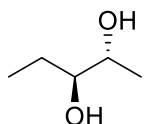
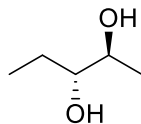
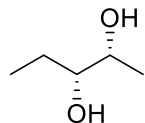
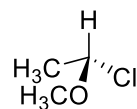
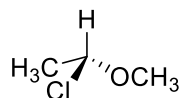
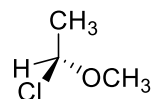
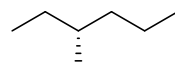
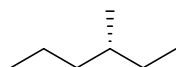
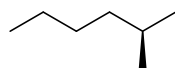
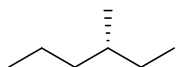


Isomeri

Esercizio:

indicare la relazione fra le molecole di queste coppie

(Enantiomeri, diastereoisomeri, stessa molecola, isomeri costituzionali)



More About Stereochemistry

[ChemTube3D - Stereochemistry](#)