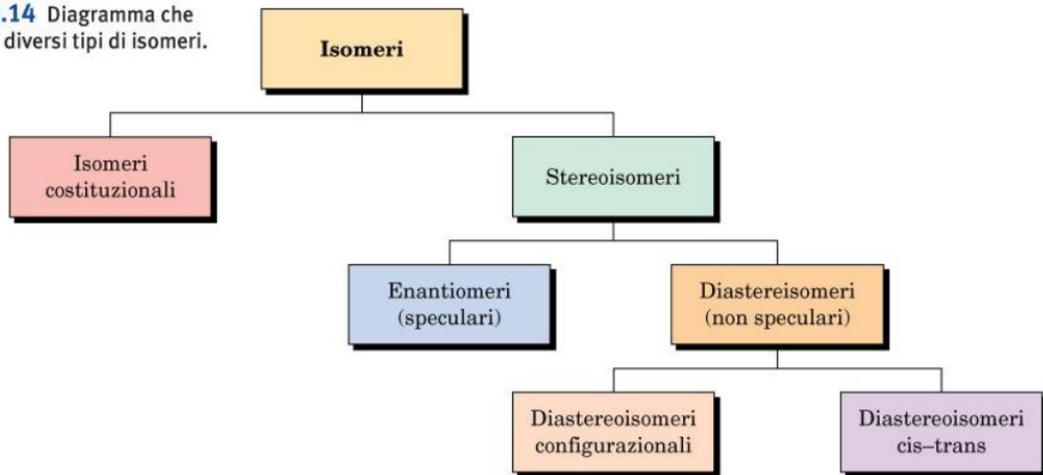


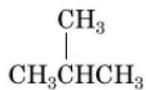
STEREOCHIMICA

- La stereochimica studia la struttura molecolare nelle tre dimensioni, cioè nello spazio.
- Un aspetto della stereochimica è la STEREOISOMERIA.

FIGURA 9.14 Diagramma che riassume i diversi tipi di isomeri.



Scheletro diverso



Isobutano

e



Butano

Gruppi funzionali diversi



Alcol etilico

e



Dimetil etere

Posizioni dei gruppi funzionali diverse



Isopropilammina

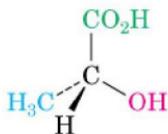
e



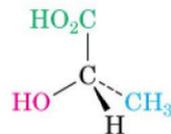
Propilammina

Enantiomeri

(stereoisomeri speculari non sovrapponibili)

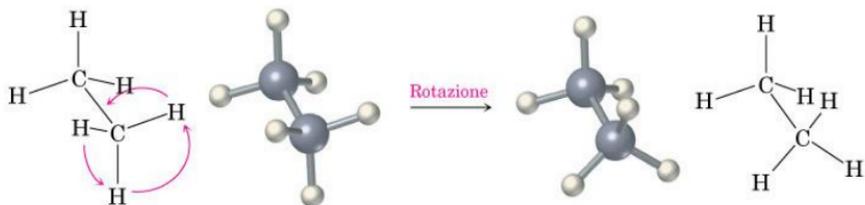


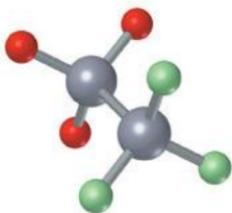
Acido (*R*)-lattico



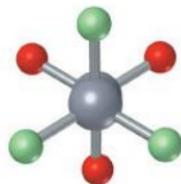
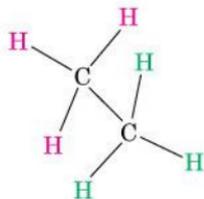
Acido (*S*)-lattico

FIGURA 4.1 Due conformazioni dell'etano. I differenti conformeri si interconvertono per rotazione attorno al legame C—C.

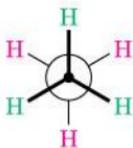
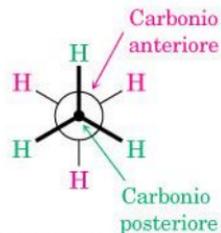




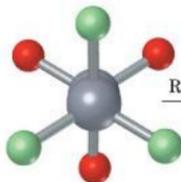
**Rappresentazione
a cavalletto**



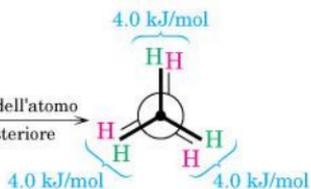
**Proiezione
di Newman**



**Etano: conformazione
sfalsata**



Rotazione di 60° dell'atomo
di carbonio posteriore



**Etano: conformazione
eclissata**

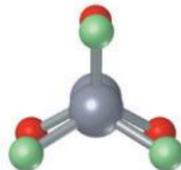


FIGURA 4.3 Grafico dell'energia potenziale in funzione dell'angolo diedro nell'etano. Le conformazioni sfalsate sono più stabili delle conformazioni eclissate di 12 kJ/mol.

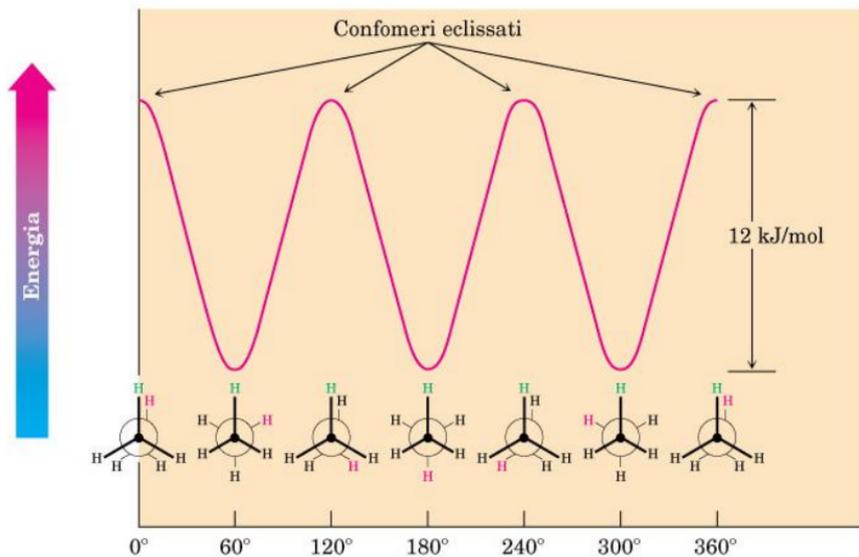


FIGURA 4.4 Conformazioni sfalsate ed eclissate del propano in proiezione di Newman. La conformazione sfalsata è più stabile di quella eclissata di 14 kJ/mol.

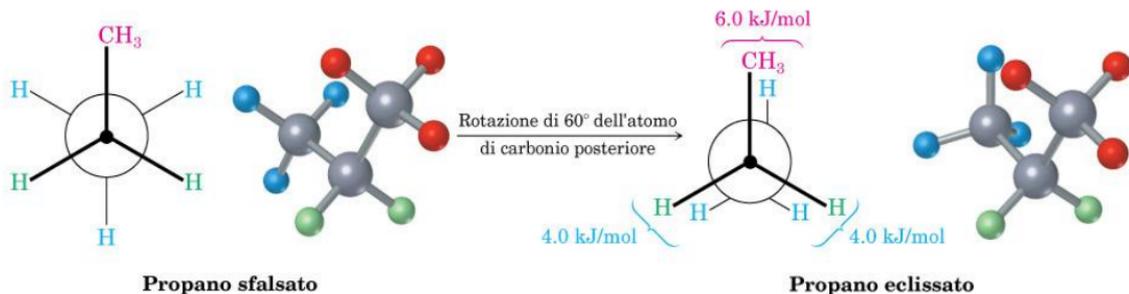
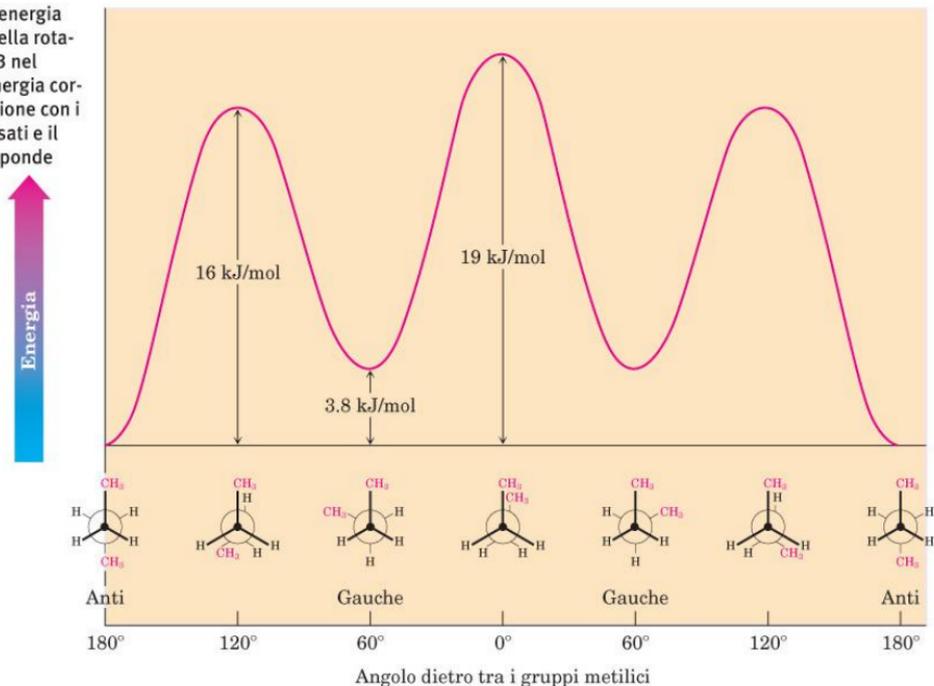
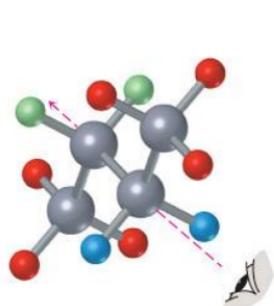
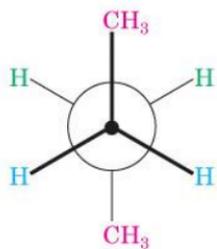


FIGURA 4.5 Grafico di energia potenziale in funzione della rotazione del legame C2—C3 nel butano. Il massimo di energia corrisponde alla conformazione con i due gruppi metilici eclissati e il minimo di energia corrisponde alla situazione in cui i due metili sono a 180° (assetto anti).

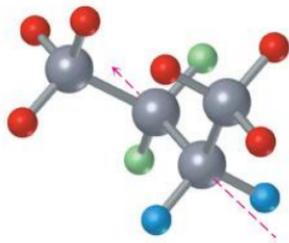




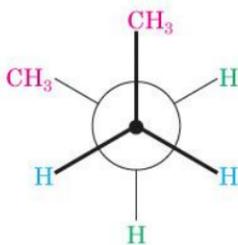
Osservatore



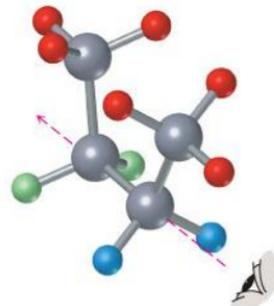
Anti



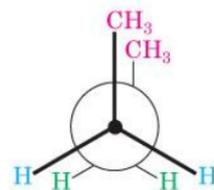
Osservatore



Gauche

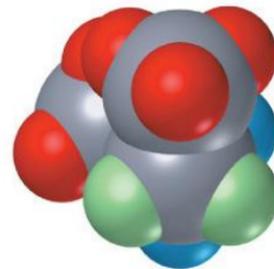
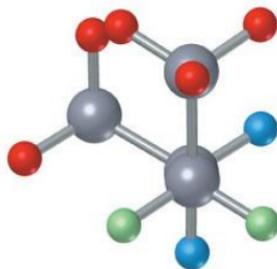
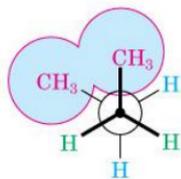


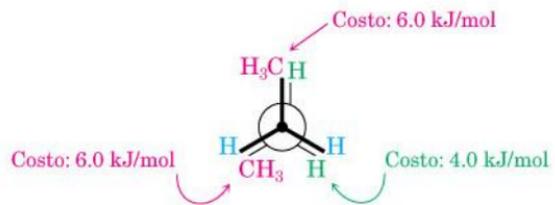
Osservatore



Eclissato meno stabile

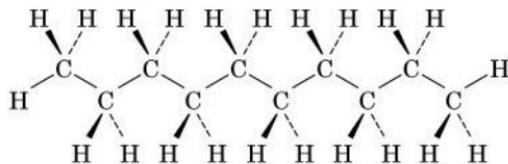
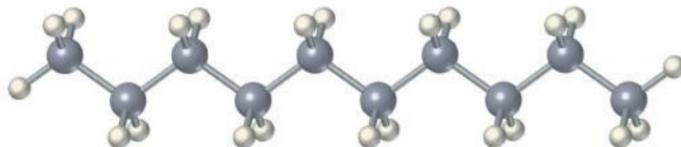
FIGURA 4.6 Interazione fra gli atomi di idrogeno metilici nel butano gauche. La tensione sterica deriva dal fatto che i due gruppi metilici sono troppo vicini fra loro.

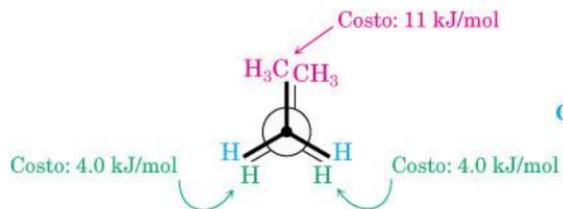




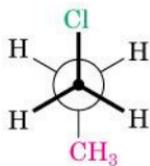
Costo energetico totale: 16 kJ/mol

FIGURA 4.7 La conformazione più stabile di un alcano è quella totalmente sfalsata in cui i legami carbonio-carbonio presentano un assetto anti, come mostrato in questo modello del decano.

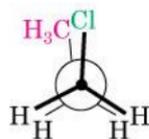




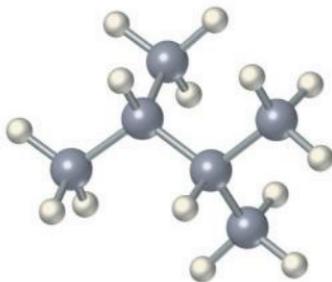
Costo energetico totale: 19 kJ/mol



Più stabile (sfalsata)



Meno stabile (eclissata)



Gli stereoisomeri sono composti che differiscono per la disposizione di atomi o gruppi nello spazio

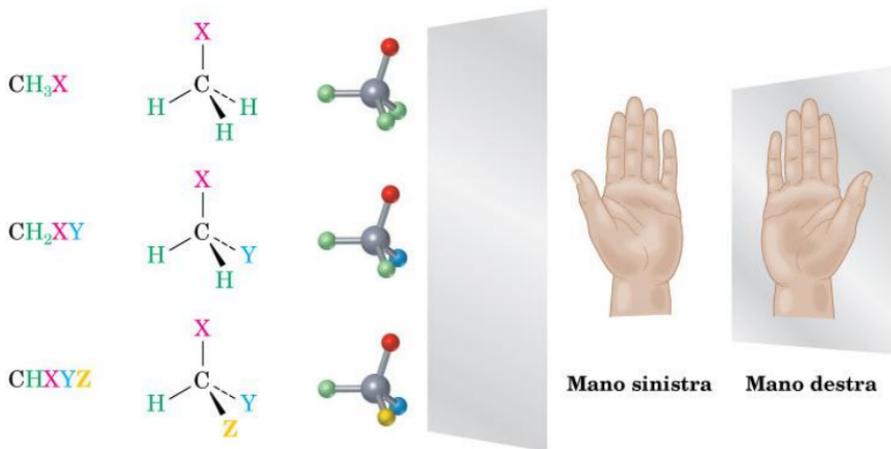
Enantiomeri:

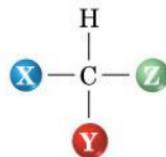
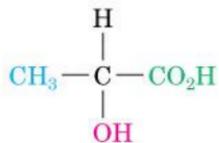
sono l'uno l'immagine speculare dell'altro e rispondono al criterio della non sovrapponibilità;

sono diversi e si possono trasformare l'uno nell'altro SOLO attraverso una reazione chimica;

possiedono un almeno un centro chirale (o stereocentro), che è un Carbonio con 4 sostituenti diversi.

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





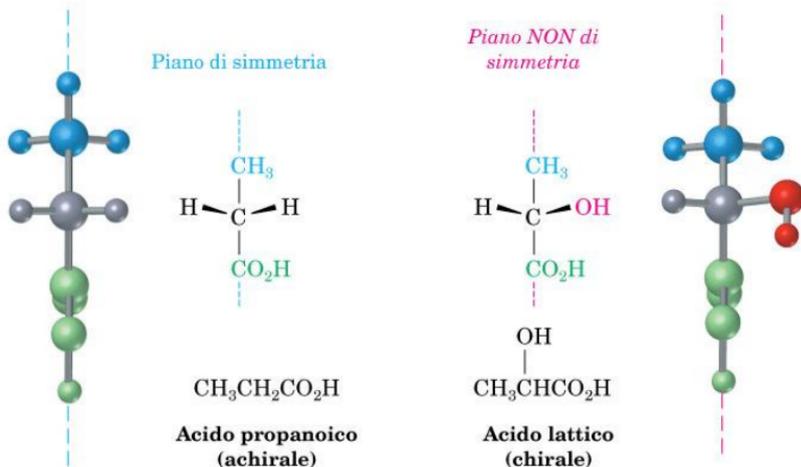
L'acido lattico: una molecola di formula generale CHXYZ



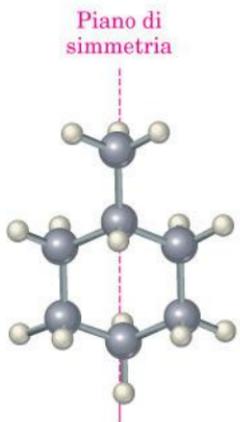
FIGURA 9.2 Tentativi di sovrapporre le forme speculari dell'acido lattico: (a) quando i sostituenti —H e —OH corrispondono, non corrispondono i sostituenti —CO₂H e —CH₃; (b) quando —CO₂H e —CH₃ corrispondono, non corrispondono —H e —OH. Indipendentemente da come sono orientate, le molecole non risultano identiche.



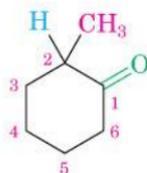
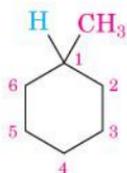
FIGURA 9.4 La molecola achirale dell'acido propanoico a confronto con la molecola chirale dell'acido lattico. L'acido propanoico possiede un piano di simmetria che rende una parte della molecola l'immagine speculare dell'altra parte. L'acido lattico non possiede un analogo piano di simmetria.



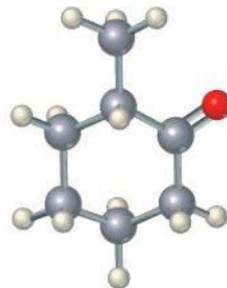
Piano di simmetria



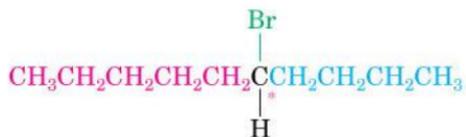
Metilcicloesano
(achirale)



2-Metilcicloesanone
(chirale)



Esempio di stereocentro.



5-Bromodecano (chirale)

Sostituenti del carbonio 5

—H

—Br

—CH₂CH₂CH₂CH₃ (butile)

—CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ (pentile)

CONFIGURAZIONE ASSOLUTA

In un composto chirale l'orientazione nello spazio dei gruppi legati allo stereocentro è definita come **configurazione assoluta**.

L'esatta struttura tridimensionale, e quindi la stereochemica di molte molecole organiche viene spesso determinata mediante tecniche di diffrazione ai raggi x.

E' importante conoscere che la configurazione di un composto chirale resta inalterata a meno che non venga rotto almeno uno dei legami dello stereocentro. Da ciò si evince che per molecole non cristalline in cui non è possibile utilizzare la tecnica ai raggi x la configurazione assoluta può essere accertata per correlazione con composti noti

Per assegnare univocamente il nome e la configurazione degli stereoisomeri si ricorre alle regole di **di Cahn-Ingold-Prelog** che permettono di descrivere la configurazione di uno stereocentro definendola rispettivamente **R** (dal latino *rectus*, quindi “destrorsa”) o **S** (dal latino *sinister*, quindi “sinistrorsa”) in base all'ordine con cui i differenti sostituenti sono disposti intorno allo stereocentro, utilizzando il criterio della priorità.

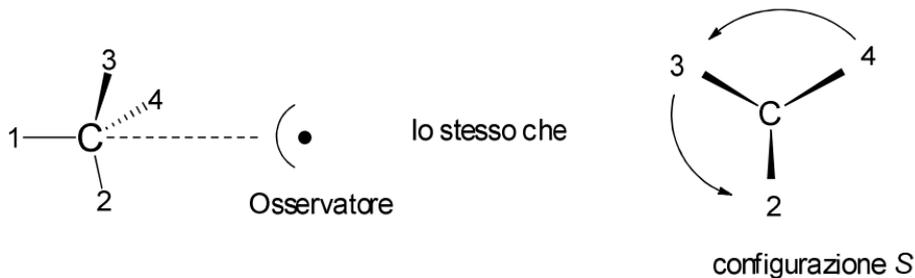
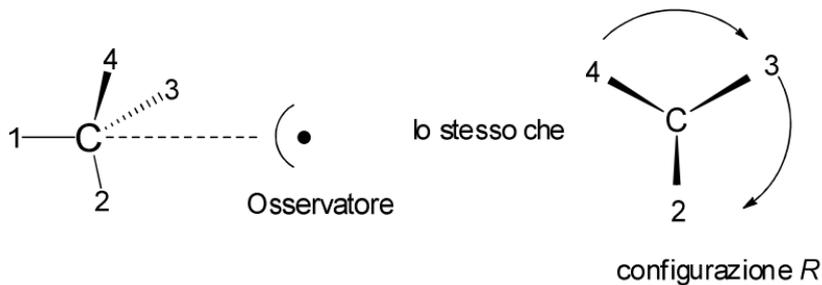
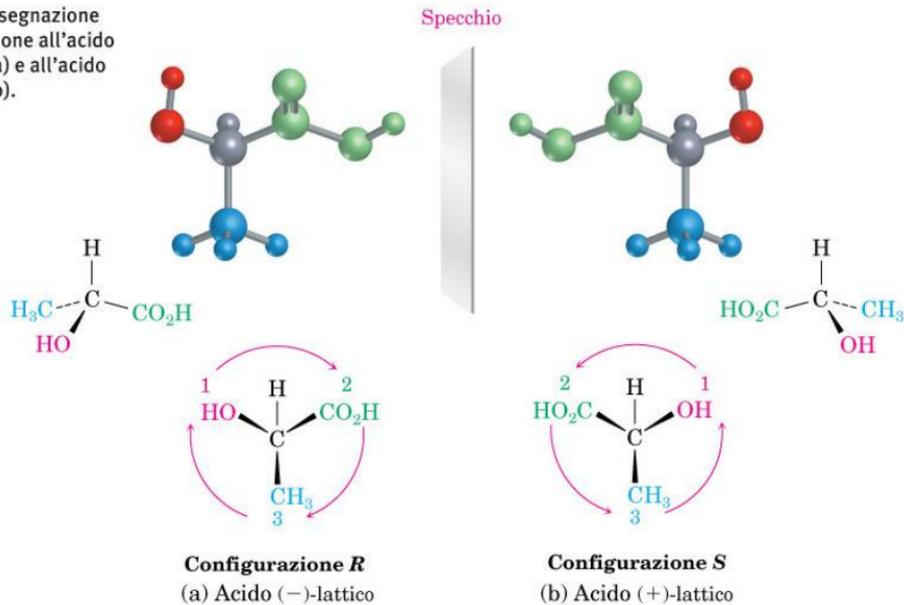


Fig. La molecola si orienta portando il gruppo a priorità più bassa lontano dall'osservatore. In queste condizioni i tre gruppi restanti sono diretti verso l'osservatore come le razze di un volante.

Se il verso del percorso partendo dal gruppo a priorità più alta è orario lo stereocentro presenta una configurazione *R*.

Se il verso è antiorario lo stereocentro avrà una configurazione *S*.

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



Problema : definire la configurazione assoluta del carbonio in a) e b).

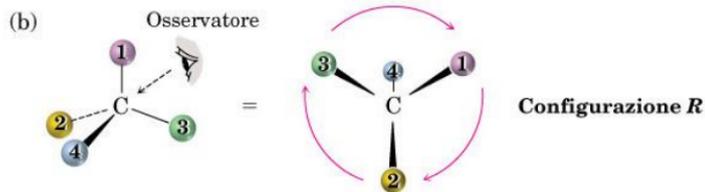
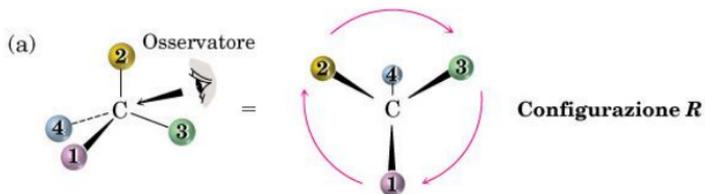
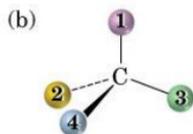
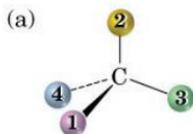
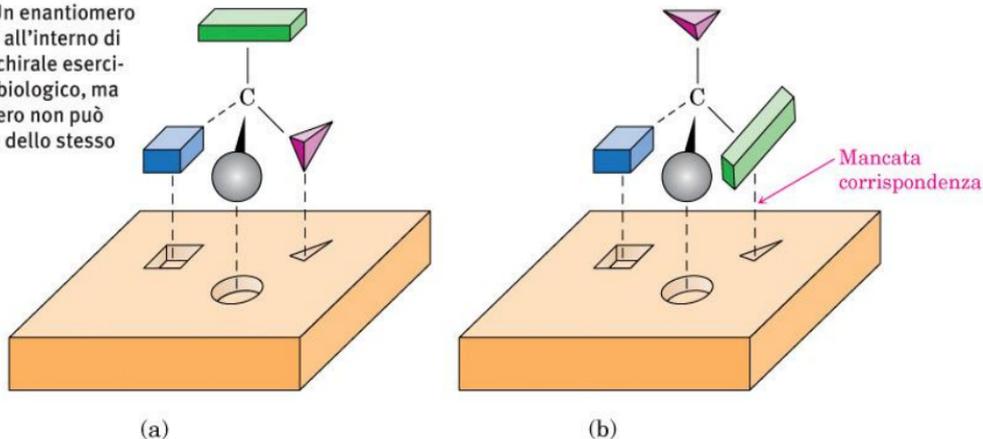


FIGURA 9.19 (a) Un enantiomero si adatta facilmente all'interno di un sito recettoriale chirale esercitando il suo effetto biologico, ma (b) l'altro enantiomero non può adattarsi all'interno dello stesso recettore.



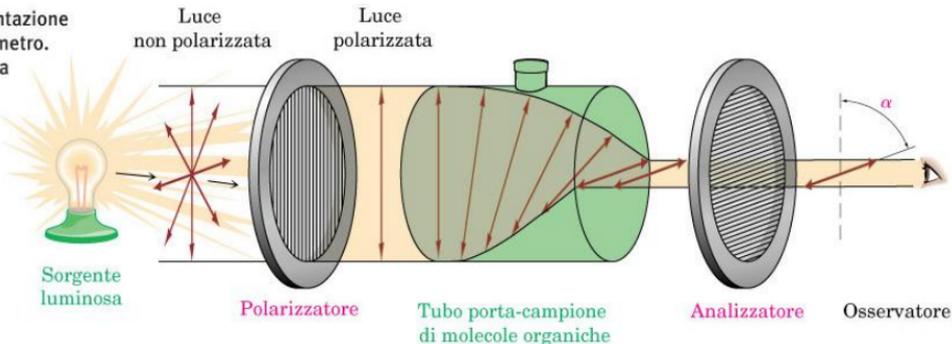
Gli enantiomeri, quando si trovano **in un contesto achirale**, hanno **le stesse proprietà fisiche** (punto di fusione, punto di ebollizione, solubilità, assorbimento della luce ordinaria etc.) e chimiche (velocità di reazione, velocità di formazione etc.) mentre **hanno proprietà e comportamenti differenti in contesti chirali**, come per es. i sistemi biologici e i sistemi ottici che producono la **Luce Polarizzata**.

Gli enantiomeri godono di una proprietà fisica che li caratterizza : FANNO RUOTARE IL PIANO DELLA LUCE POLARIZZATA, in un senso (+ destrogira) o in un altro (- levogira) (OTTICAMENTE ATTIVI).

La rotazione è uguale in valore assoluto, ma di segno opposto (ANTIPODI OTTICI).

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.



In particolare quando una luce polarizzata che vibra lungo un piano attraversa una soluzione contenente una molecola chirale essa viene deviata di un certo angolo $[\alpha]$ che dipende dalla concentrazione, dalla lunghezza d'onda della luce monocromatica, dalla temperatura, dal solvente usato e dalla lunghezza del percorso ottico. Per standardizzare i valori delle attività ottiche si è adottata come unità di misura la rotazione specifica misurata ad una certa temperatura (per es. a 25°C) ed ad una certa lunghezza d'onda (per es. a 589 nm di una lampada al sodio) che è uguale a:

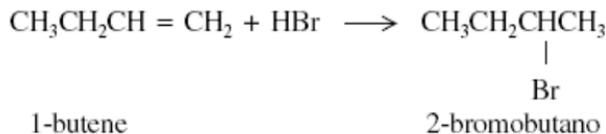
$$[\alpha]_D^{25^\circ} = \frac{\alpha}{l \times c} = \frac{\text{rotazione osservata}}{\text{lunghezza del tubo di saggio (dm) x concentrazione (g/ml)}}$$

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

Miscela racemiche ed eccessi enantiomerici.

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

Per es: il 2-bromobutano, ottenuto come prodotto di addizione dell'acido bromidrico alla molecola dell'1-butene,



ha un potere rotatorio specifico $[\alpha]=0$. Non è otticamente attivo e viene indicato come (\pm)-2-bromobutano. Se abbiamo una miscela in cui uno dei due enantiomeri è presente in maggiore quantità, la miscela mostrerà una rotazione ottica proporzionale alla percentuale della specie in eccesso.

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

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

Es: Un campione di 2-bromobutano presenta a 22° C una rotazione specifica $[\alpha] = +11.5$. Il potere rotatorio specifico del (+)-2-bromobutano a 22 °C è +23.1. Pertanto l'eccesso enantiomerico sarà:

$$\text{e.e.}\% = \frac{11,5}{23,1} 100 = 50\%$$

Una miscela racemica non può essere separata dai suoi componenti mediante i comuni metodi fisici (cristallizzazione, distillazione etc.). Per la separazione si deve prevedere l'uso di specie chirali che interagiscono diversamente con le due molecole di differente chiralità. Nei sistemi biologici, ad esempio, questo ruolo è svolto dagli enzimi che sono in grado di metabolizzare una forma enantiomerica lasciando l'altra inalterata.

Il metodo più usato nei laboratori chimici per la separazione degli enantiomeri o, come si suole dire, per la **risoluzione di una miscela racemica**, consiste nel trasformare, per reazione con un reagente chirale, gli enantiomeri in composti stereochimicamente differenti (diastereoisomeri) che possiedono così proprietà fisiche diverse.

Configurazione relativa.

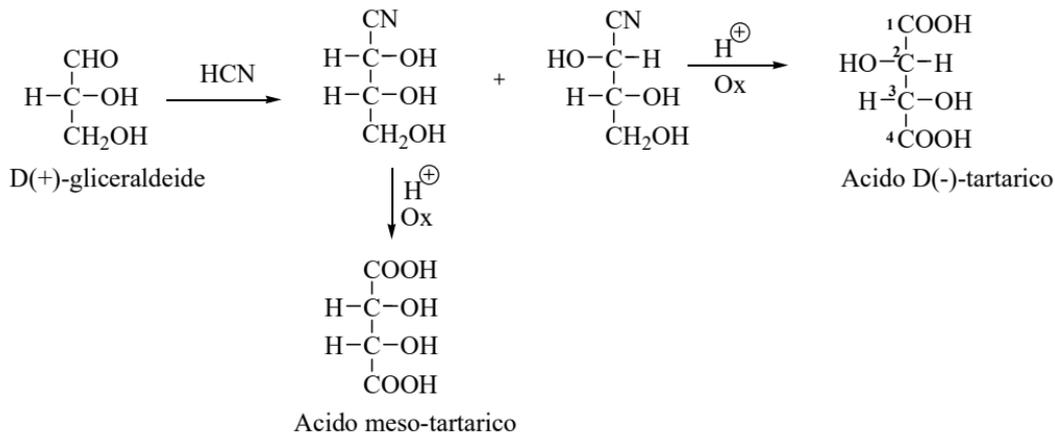
L'attività ottica di molti prodotti naturali, in particolare quella degli zuccheri, era nota ai chimici già nel XIX secolo ma per oltre cent'anni la determinazione della configurazione assoluta risultò un problema di non semplice soluzione. Per esempio, lo zucchero otticamente attivo più semplice, il **2,3-diidrossipropanale**, comunemente **chiamato gliceraldeide**, ha un solo stereocentro ed esiste come coppia di enantiomeri, la (+)-gliceraldeide e la (-)-gliceraldeide. Non esiste alcun modo diretto per distinguere se la (+)-gliceraldeide corrisponda all'enantiomero *R* oppure all'enantiomero *S*.

In altre parole, la reale disposizione degli atomi legati allo stereocentro, che corrisponde alla configurazione assoluta di un composto, *non può essere assegnata* sulla base del segno del potere rotatorio.

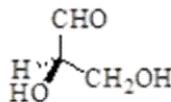
Mediante processi di conversione chimica, è possibile stabilire il rapporto di configurazione tra due composti otticamente attivi, trasformando un composto nell'altro tramite reazioni che non implicano la rottura di un legame di un centro chirale. anche senza conoscerne la configurazione assoluta, applicando l'assioma che *la configurazione di un composto chirale resta inalterata a meno che non venga rotto almeno uno dei legami dello stereocentro*.

Così per es. assegnando arbitrariamente alla D(+) gliceraldeide la configurazione riportata nello schema è possibile partendo da essa ottenere mediante sintesi chimica, l'acido (-)-tartarico che è l'acido tartarico meno abbondante in natura. Così facendo si è assegnata la configurazione all'atomo di carbonio C₂ e di conseguenza si è assegnata la configurazione relativa all'intera molecola.

Correlazione della D(+) gliceraldeide con l'acido (-)-tartarico



In questo modo sono state stabilite le **configurazioni relative** di un grande numero di composti organici. Nel 1951, il chimico olandese J.M. Bijvoet riuscì a determinare la configurazione assoluta dell'acido (+)-tartarico, usando la tecnica di diffrazione dei raggi x. Determinata la configurazione di questo acido si è ovviamente assegnata per confronto la configurazione assoluta dell'acido (-)-tartarico e di conseguenza della D(+)gliceraldeide che risulta essere la (**R**)-(+)-gliceraldeide.



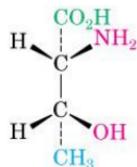
(**R**)-(+)-gliceraldeide

I diastereoisomeri sono stereoisomeri
che NON sono l'uno l'immagine
speculare dell'altro

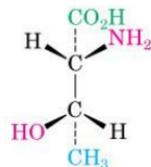
Diastereoisomeri

(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



cis-2-Butene

e



trans-1,3-Dimetil-
ciclopentano



cis-1,3-Dimetil-
ciclopentano

e

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

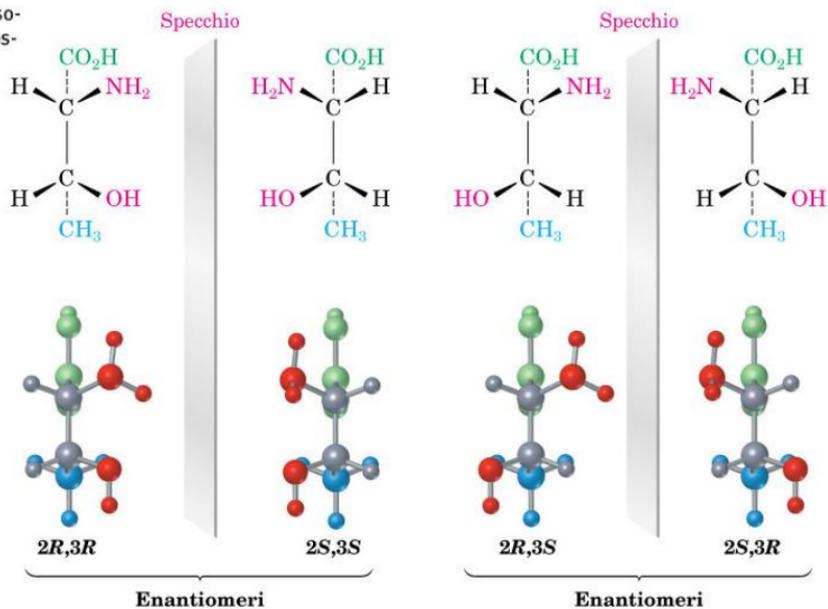
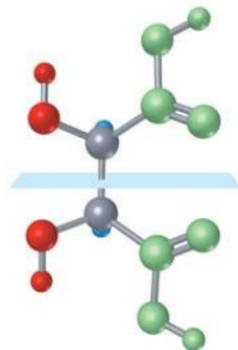
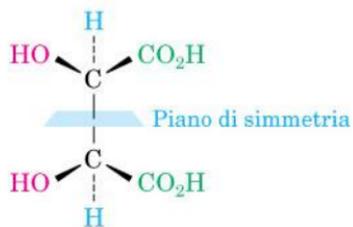
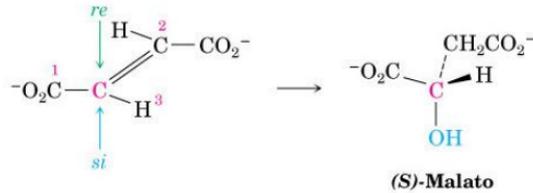
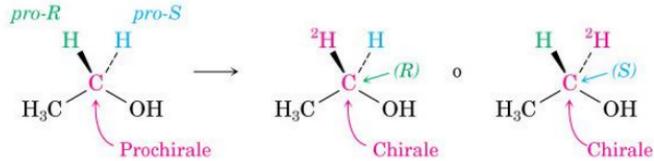


FIGURA 9.11 Un piano di simmetria attraverso il legame C_2-C_3 dell'acido *meso*-tartarico rende la molecola achirale.



Cosa è un centro Prochirale



Cosa è una miscela racemica

FIGURA 9.15 Reazione dell'ione Br^- con il carbocatione *sec*-butile. La reazione "da sopra" porta al prodotto *S* ed è l'immagine speculare della reazione "da sotto", che porta al prodotto *R*. Dato che entrambe sono ugualmente probabili, si forma il prodotto racemico. Nello stato di transizione il legame $\text{C}\cdots\text{Br}$ punteggiato indica la parziale formazione del legame.

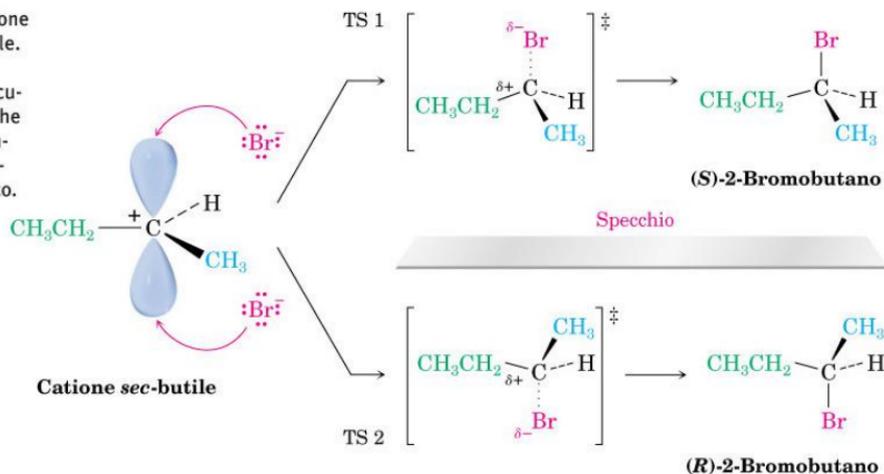
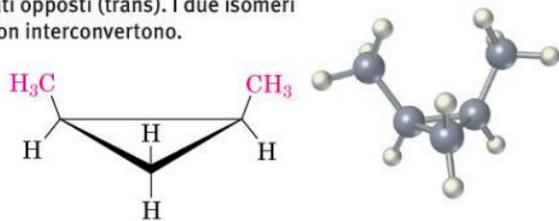
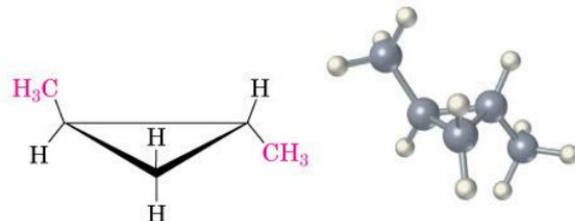


FIGURA 3.9 Esistono due diversi isomeri dell'1,2-dimetilciclopropano, uno con i gruppi metilici dallo stesso lato dell'anello (cis), l'altro con i gruppi metilici sui due lati opposti (trans). I due isomeri non interconvertono.

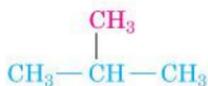


***cis*-1,2-Dimetilciclopropano**

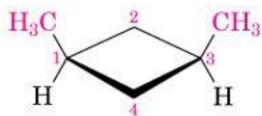


***trans*-1,2-Dimetilciclopropano**

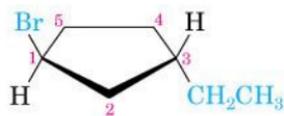
Isomeri costituzionali
(differenti connessioni
tra gli atomi)



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



cis-1,3-Dimetilciclobutano



trans-1-Bromo-3-etilciclopentano