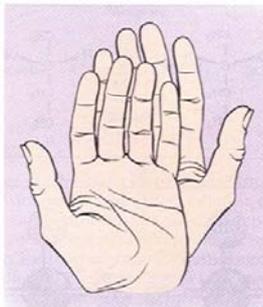


Le due mani sono **enantiomere**, infatti sono l'una l'immagine speculare dell'altra non sovrapponibile

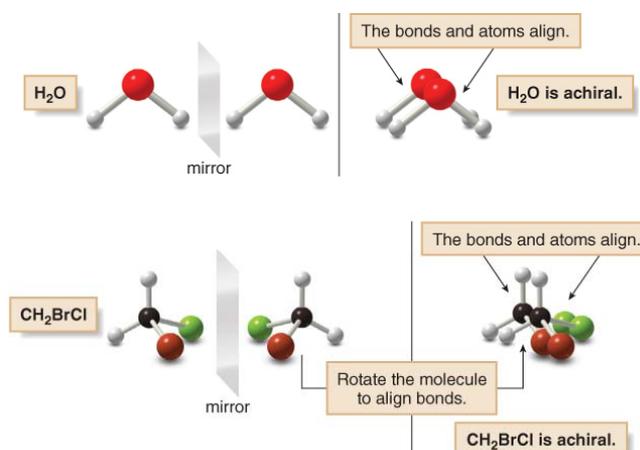


**Gli oggetti sovrapponibili alla loro immagine speculare sono achirali**

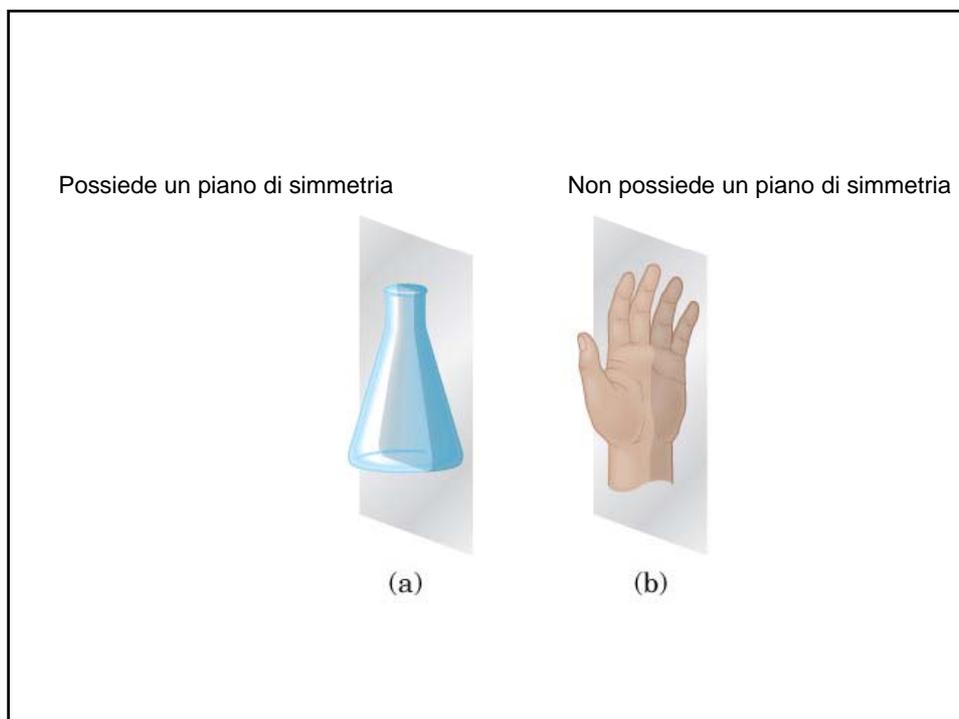
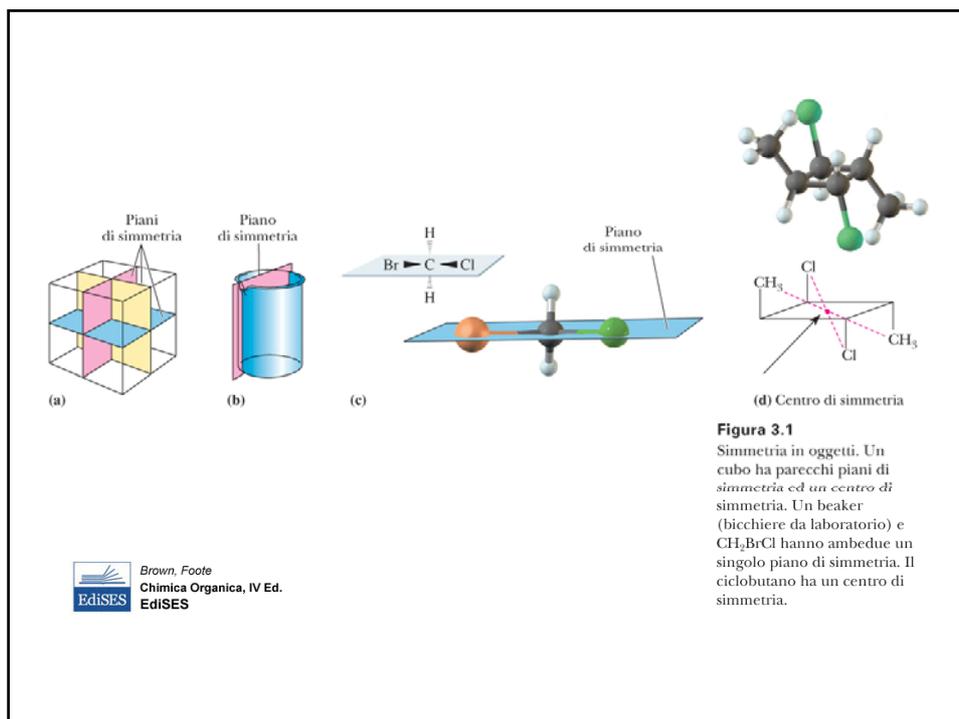
**La chiralità è una proprietà pervasiva che pervade e influenza tutte le parti di una molecola chirale**

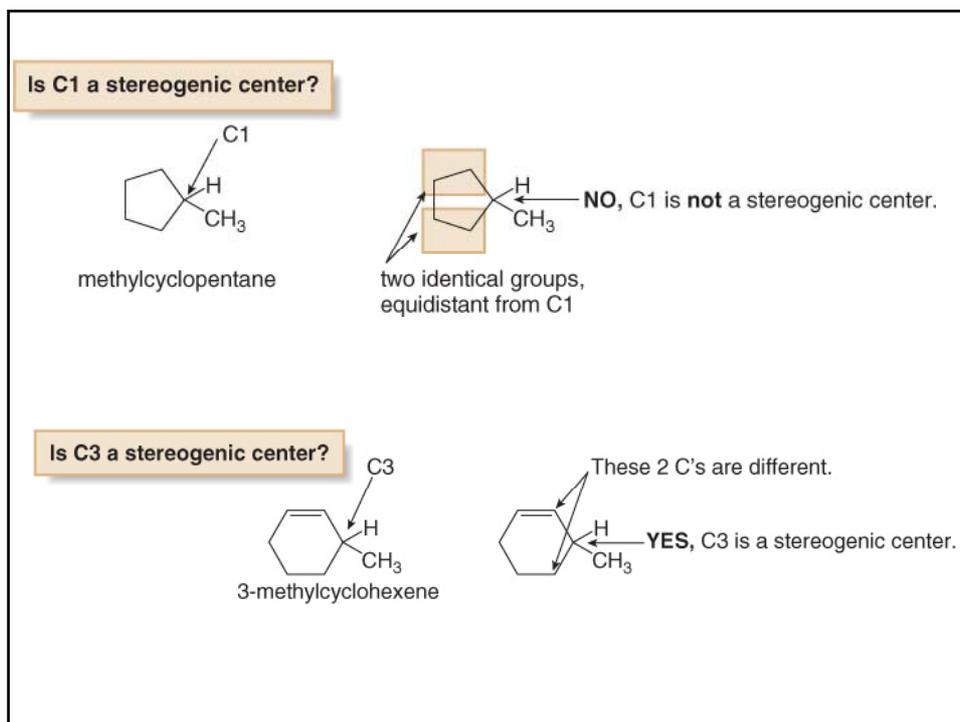
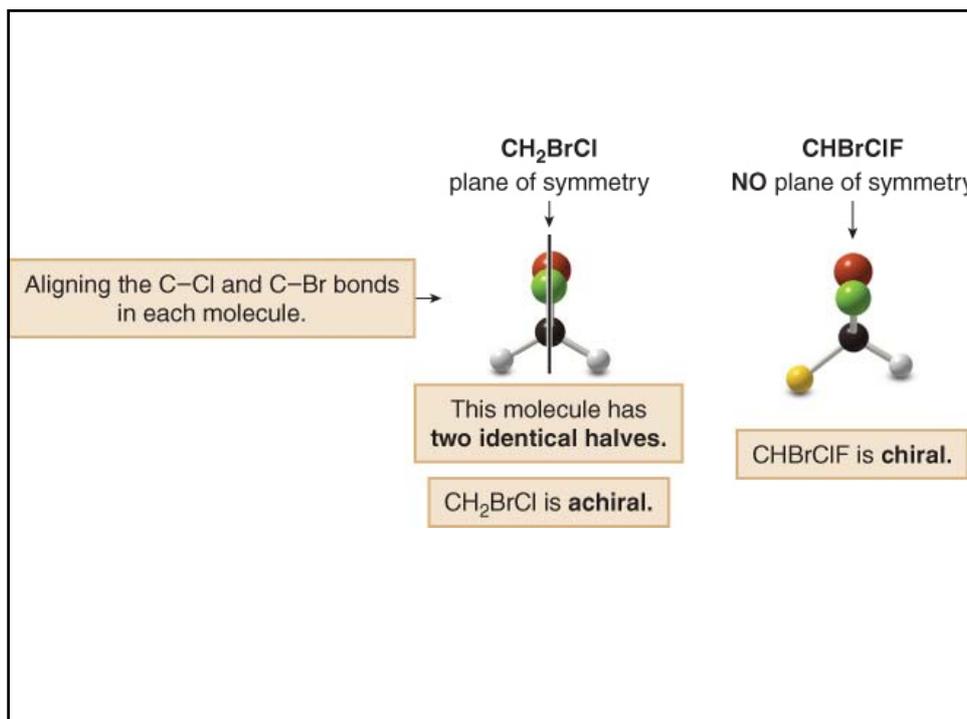
## Molecole Chirali e Achirali

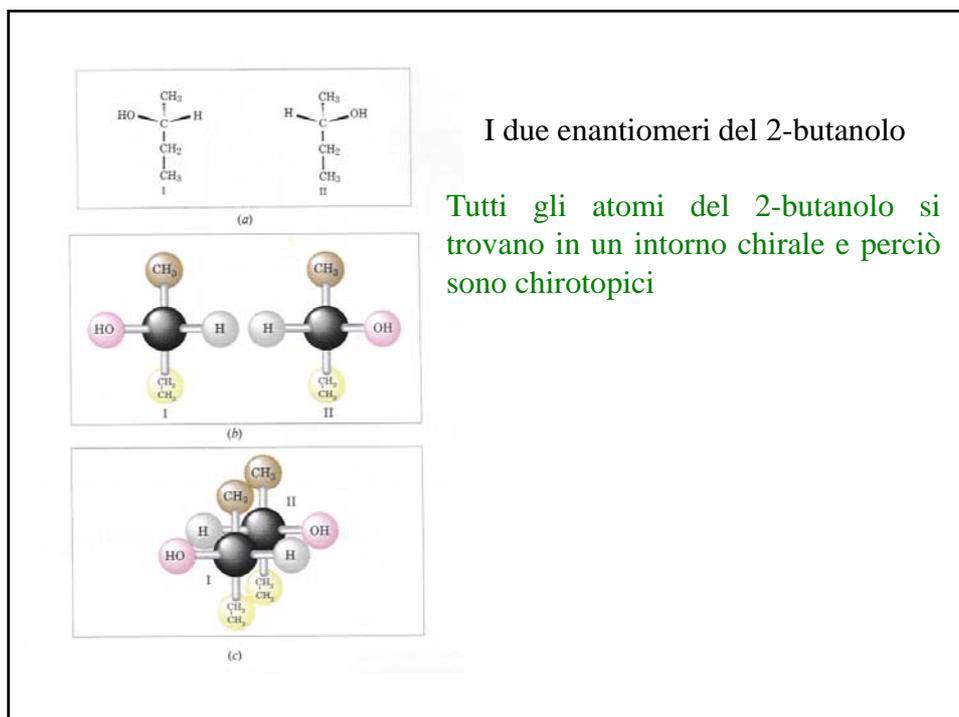
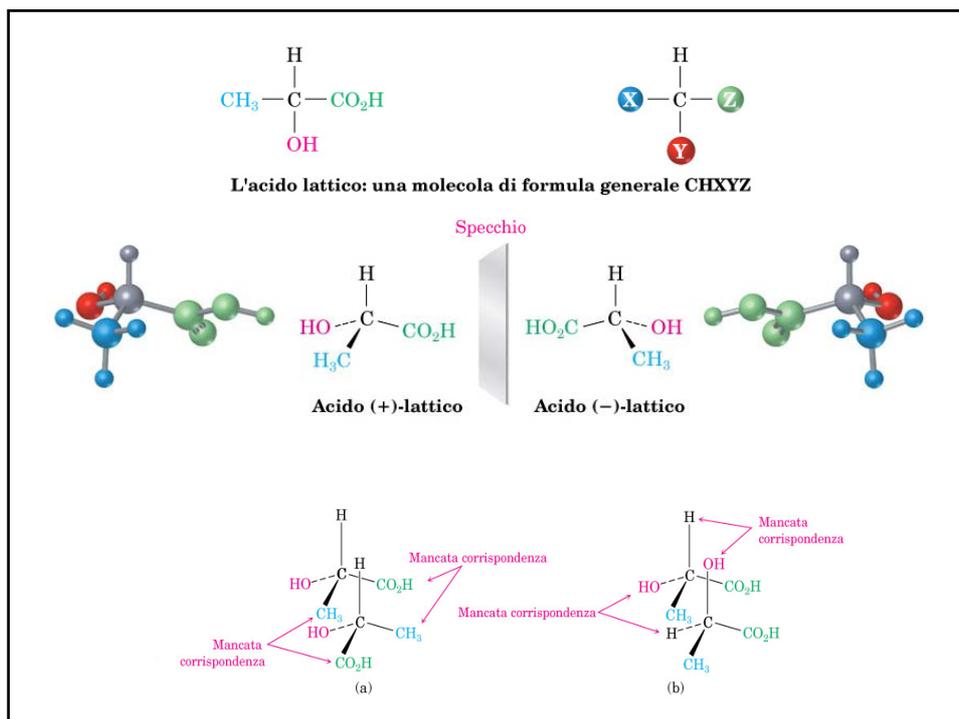
- Consideriamo alcune molecole per determinare se sono o non sono **chirali**.





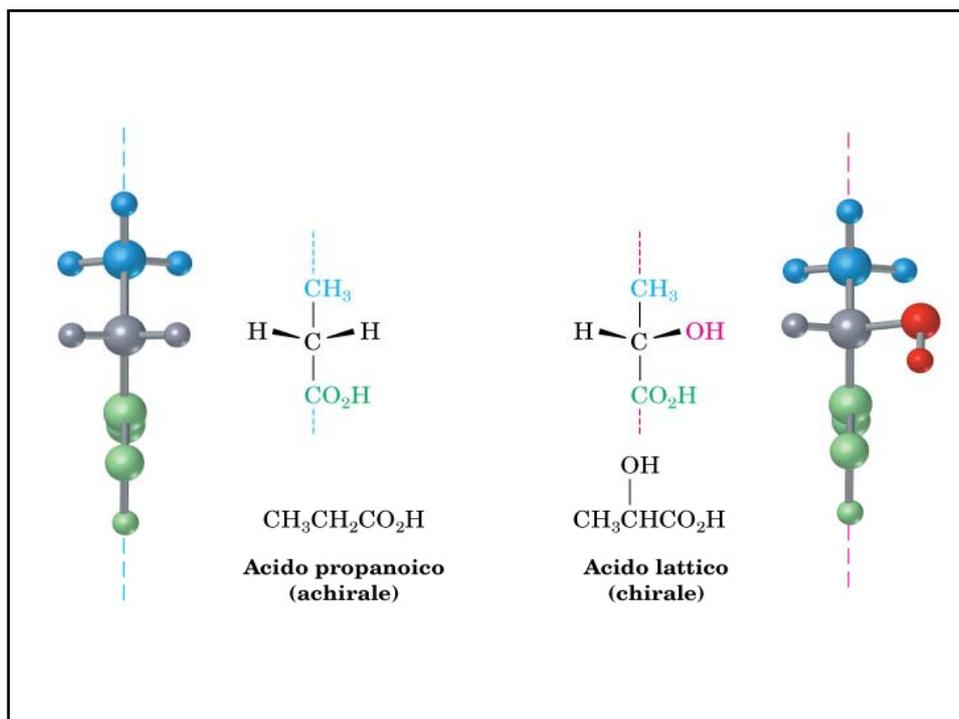






**I due enantiomeri del 2-butanolo**

Tutti gli atomi del 2-butanolo si trovano in un intorno chirale e perciò sono chirotopici



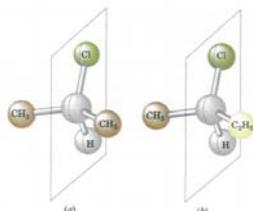
Una proprietà importante degli enantiomeri è che lo scambio di due gruppi qualsiasi dell'atomo tetraedrico converte un enantiomero nell'altro

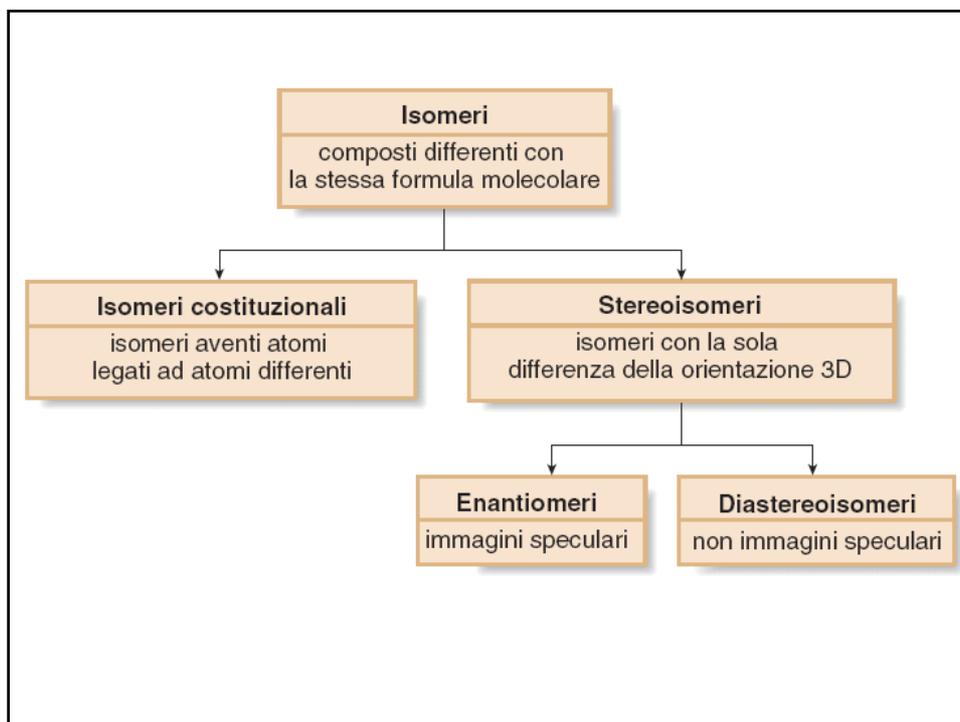
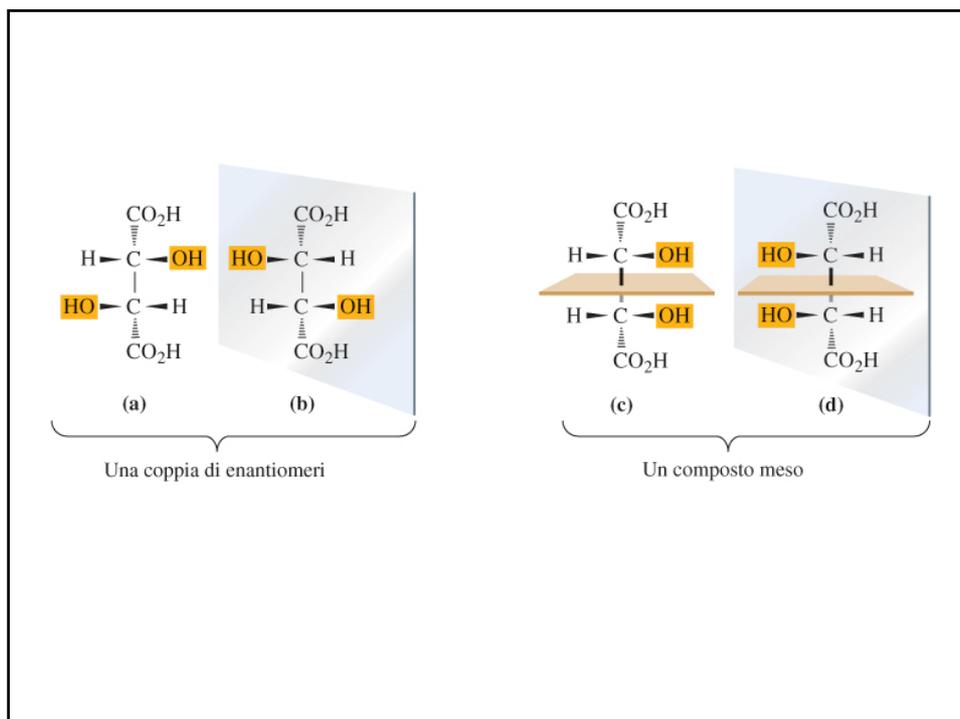
Uno stereocentro è definito come un atomo che lega gruppi di tale natura che lo scambio di due gruppi qualsiasi produce uno stereoisomero

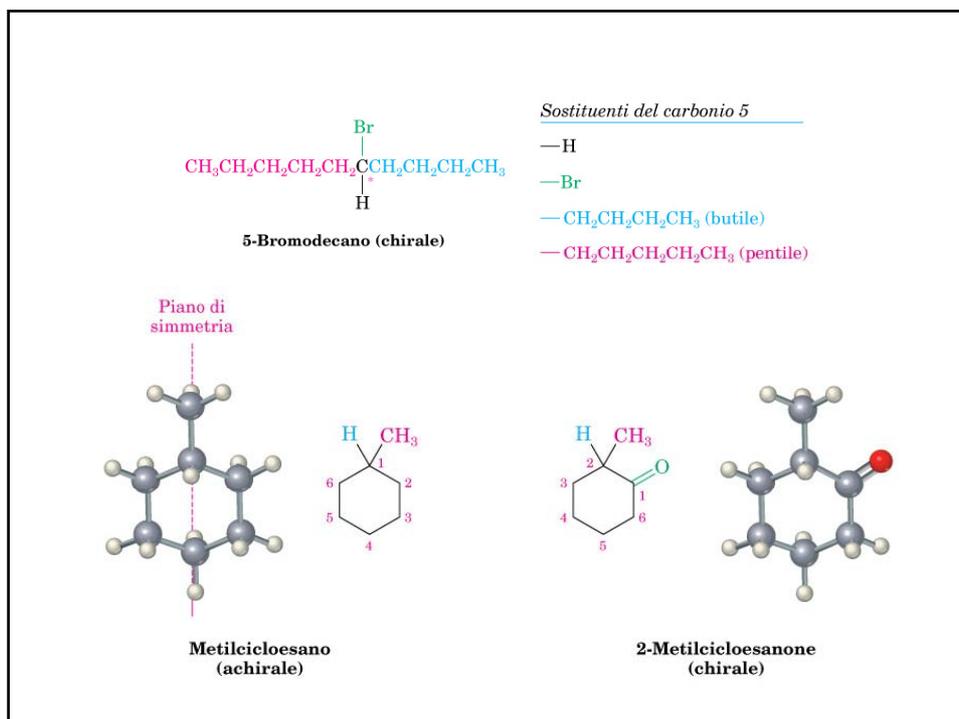
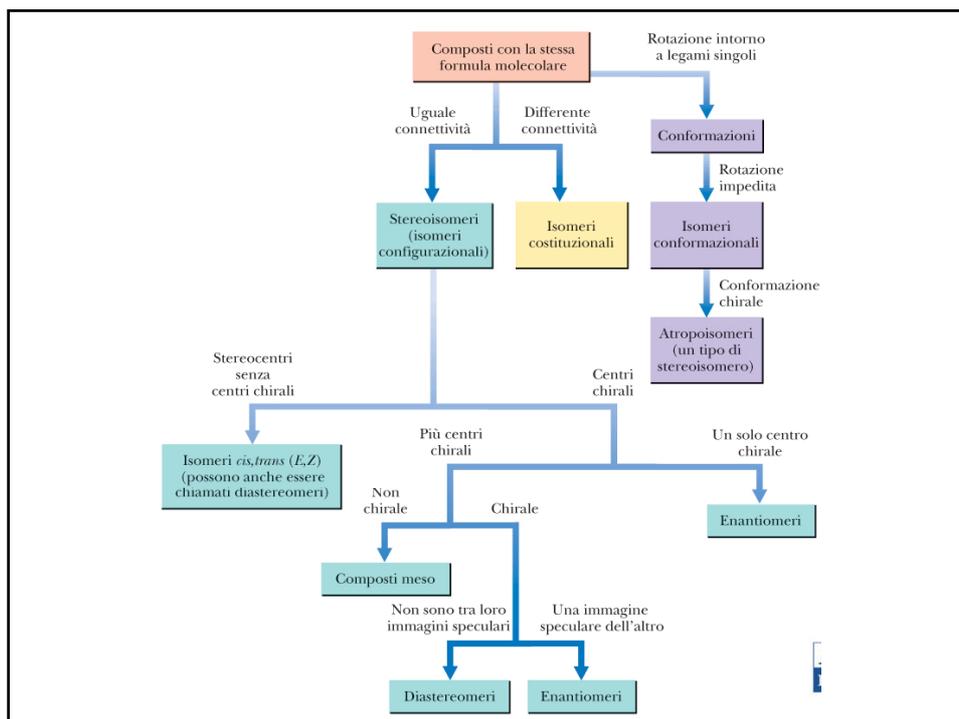
**Il C2 del 2-butanolo è un esempio di stereocentro tetraedrico**

Se un atomo tetraedrico ha due o più gruppi uguali, questo non è uno stereocentro

**Molecole che possiedono piani e centri di simmetria sono achirali**







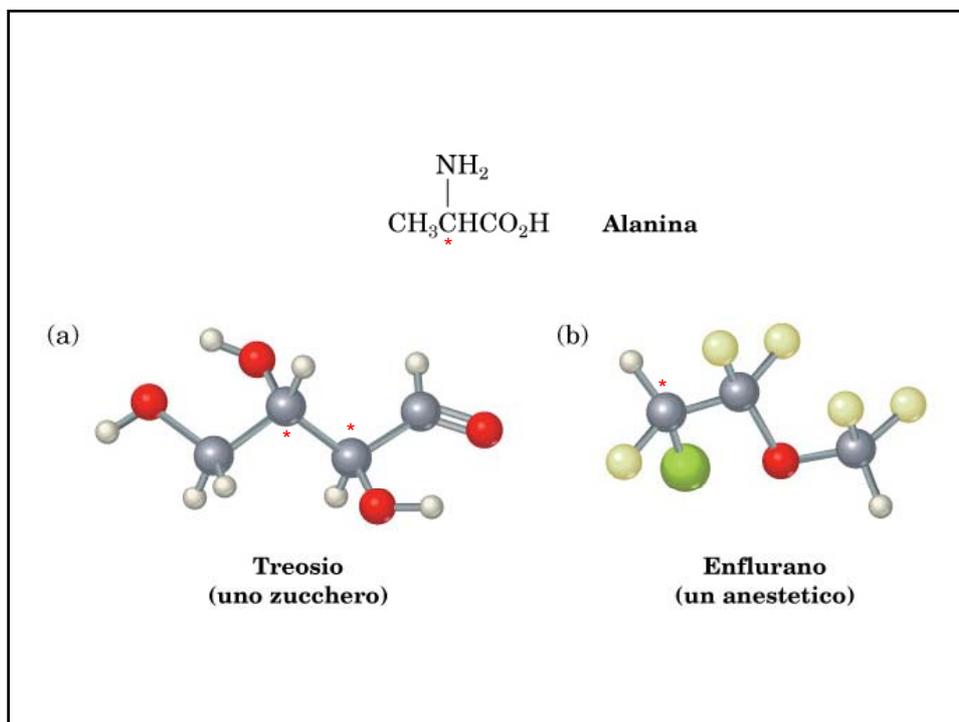
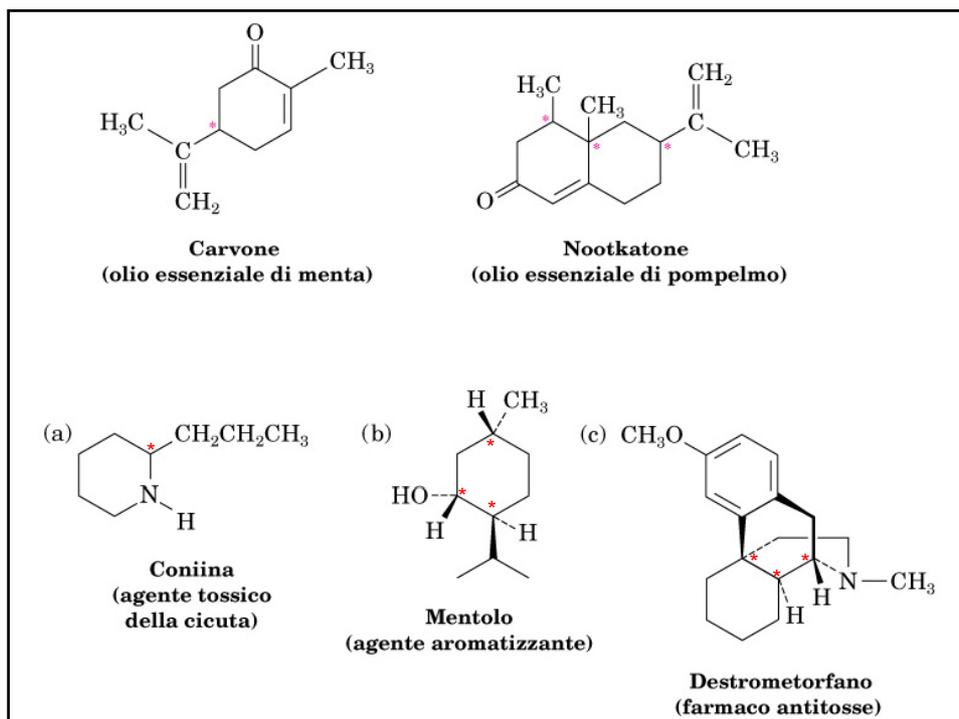


Tabella 3.1 Alcune proprietà fisiche degli stereoisomeri dell'acido tartarico

	Acido ( <i>R,R</i> )-tartarico	Acido ( <i>S,S</i> )-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

\* La rotazione specifica sarà definita nella Sezione 3.7B.

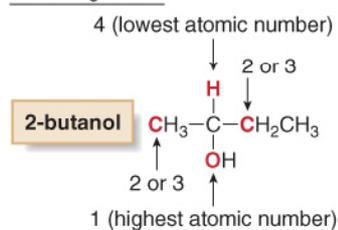


Brown, Foote  
Chimica Organica, IV Ed.  
EdiSES

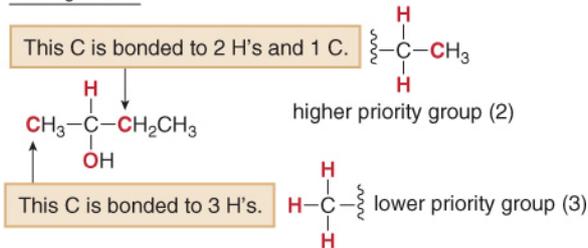
## Disegnare i Centri Stereogenici con *R* o *S*

- Se due atomi su un centro stereogenico sono uguali, assegnare la priorità in base al numero atomico legato a questi atomi. Un atomo a numero atomico maggiore determina priorità maggiore.

Following rule 1:



Adding rule 2:



22

## Disegnare i Centri Stereogenici con *R* o *S*

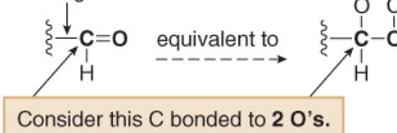
- Se due isotopi sono legati al centro stereogenico, assegnare le priorità secondo il numero di massa decrescente. Confrontando i tre isotopi dell'idrogeno, l'ordine di priorità è:

	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

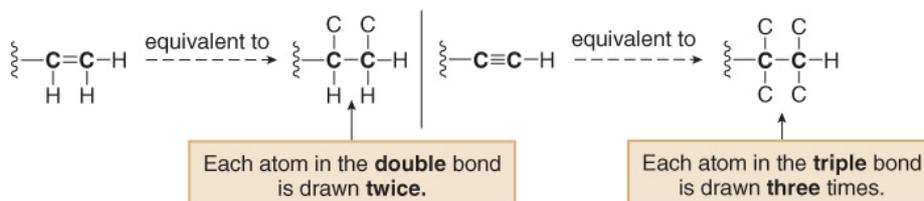
## Disegnare i Centri Stereogenici con *R* o *S*

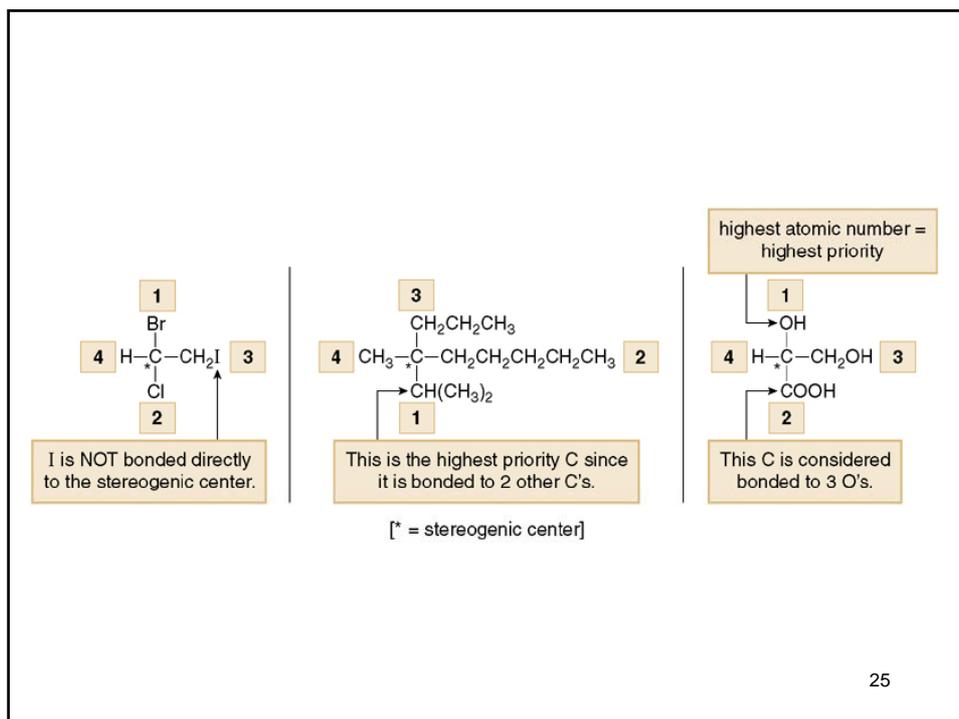
- Per assegnare la priorità ad un atomo che fa parte di legami multipli, considerare come se fosse legato con un equivalente numero di legami singoli. Per esempio, il C di un gruppo C=O è considerato essere legato con un legame singolo a due atomi di O.

bonded to a stereogenic center here



- Altri tipi di legami multipli ricorrenti sono riportati di seguito:





### How To Assign R or S to a Stereogenic Center

**Example** Label each enantiomer as R or S.

two enantiomers of 2-butanol

**Step [1]** Assign priorities from 1 to 4 to each group bonded to the stereogenic center.

- The priorities for the four groups around the stereogenic center in 2-butanol were given in Rule 2, on page 172.

-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
1	2	3	4
highest			lowest

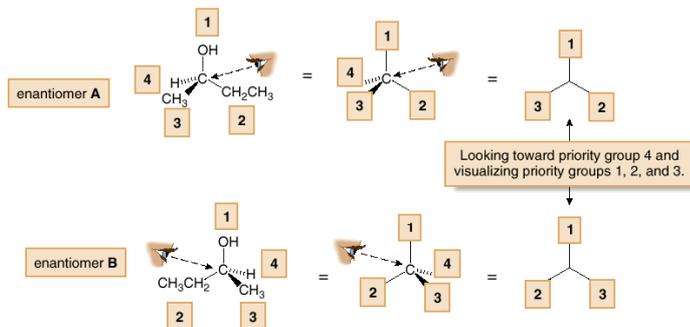
Decreasing priority

26

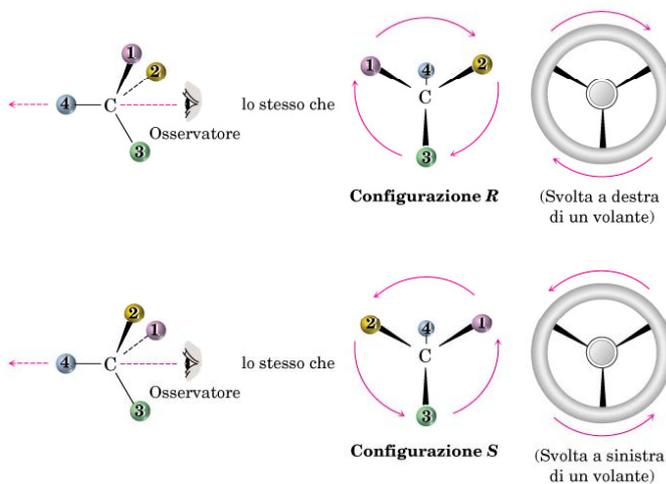
**How To, continued . . .**

Step [2] Orient the molecule with the lowest priority group (4) *back* (on a *dash*), and visualize the relative positions of the remaining three groups (priorities 1, 2, and 3).

- For each enantiomer of 2-butanol, look toward the lowest priority group, drawn behind the plane, down the C–H bond.

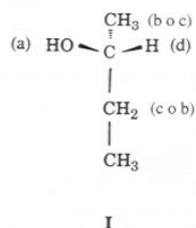


### Assegnazione della configurazione ad uno stereocentro chirale



1. A ciascun gruppo legato allo stereocentro viene assegnata una **priorità** (o **preferenza**), indicata con le lettere *a*, *b*, *c*, e *d*. La priorità è definita sulla base del **numero atomico** dell'atomo che è direttamente legato al carbonio chirale. Al gruppo che si lega con l'atomo a numero atomico più basso è assegnata la priorità più bassa, *d*; al gruppo che è legato al carbonio chirale con l'atomo avente il numero atomico più alto è attribuita la priorità più alta, *a*.

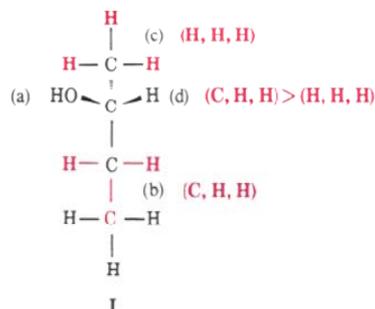
Applichiamo questa regola all'enantiomero **I** del 2-butanolo.



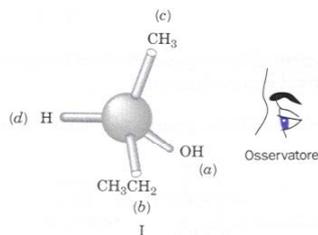
L'ossigeno ha il numero atomico più alto e quindi ha la priorità più alta, *a*. L'idrogeno ha il numero atomico più basso e assume la priorità più bassa, *d*. Non è possibile definire immediatamente la priorità tra il metile e l'etile in quanto entrambi questi gruppi si legano allo stereocentro mediante lo stesso atomo, il carbonio.

2. Quando non è possibile fare una attribuzione di priorità dei gruppi sulla base del numero atomico degli atomi legati direttamente allo stereocentro, si prendono in considerazione i numeri atomici degli atomi successivi, e si continua questo procedimento finché è possibile decidere l'ordine di priorità. *Le priorità si assegnano al primo punto di differenza.*

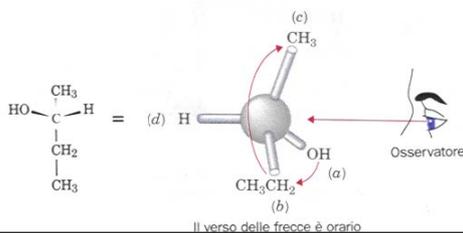
Vediamo come si decide l'ordine di priorità tra metile ed etile nel caso del 2-butanolo. Il metile mostra come set successivo di atomi tre idrogeni (**H, H, H**); nell'etile il set successivo di atomi è costituito da un carbonio e due idrogeni (**C, H, H**). Poiché il numero atomico del carbonio è più grande di quello dell'idrogeno, assegniamo all'etile la priorità più alta, cioè *b*, e al metile la priorità *c*.



la priorità più bassa (*d*) sia diretto nella direzione opposta a quella dell'osservatore.



Congiungiamo ora i tre gruppi rimasti con un cerchio in modo che la successione sia decrescente, cioè il cerchio deve passare da *a* a *b* a *c*. Se, descrivendo questo cerchio, i nostri occhi si muovono *in senso orario*, l'enantiomero è individuato dal prefisso (*R*); se i nostri occhi si muovono *in senso antiorario*, l'enantiomero ha il prefisso (*S*). Si conclude perciò che l'enantiomero I del 2-butano è l'(*R*)-2-butano.

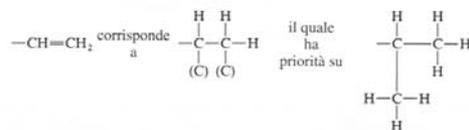


4. Gli atomi che sono legati mediante un doppio o triplo legame si considerano duplicati o triplicati ai fini dell'attribuzione della priorità; cioè,

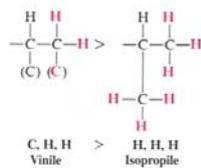


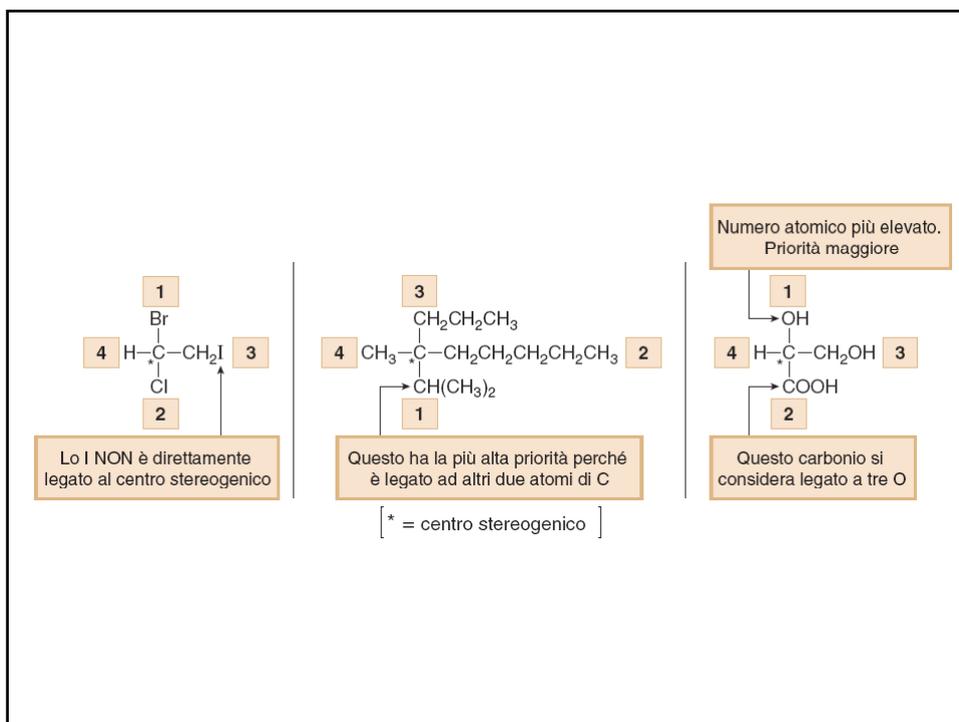
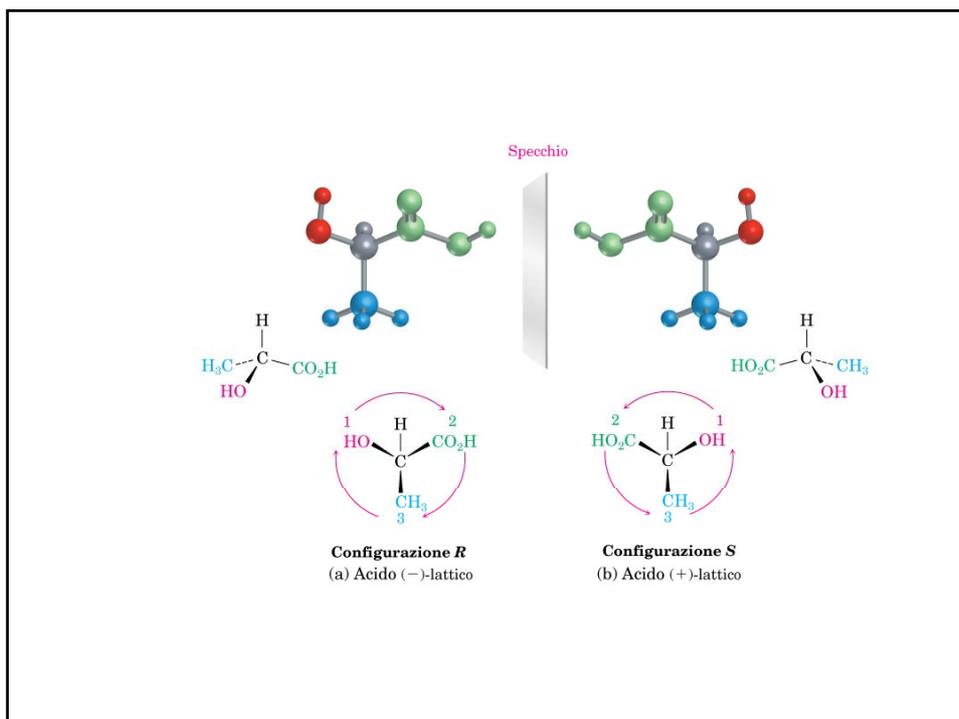
dove i simboli tra parentesi sono rappresentazioni duplicate o triplicate degli atomi all'altro estremo del legame doppio.

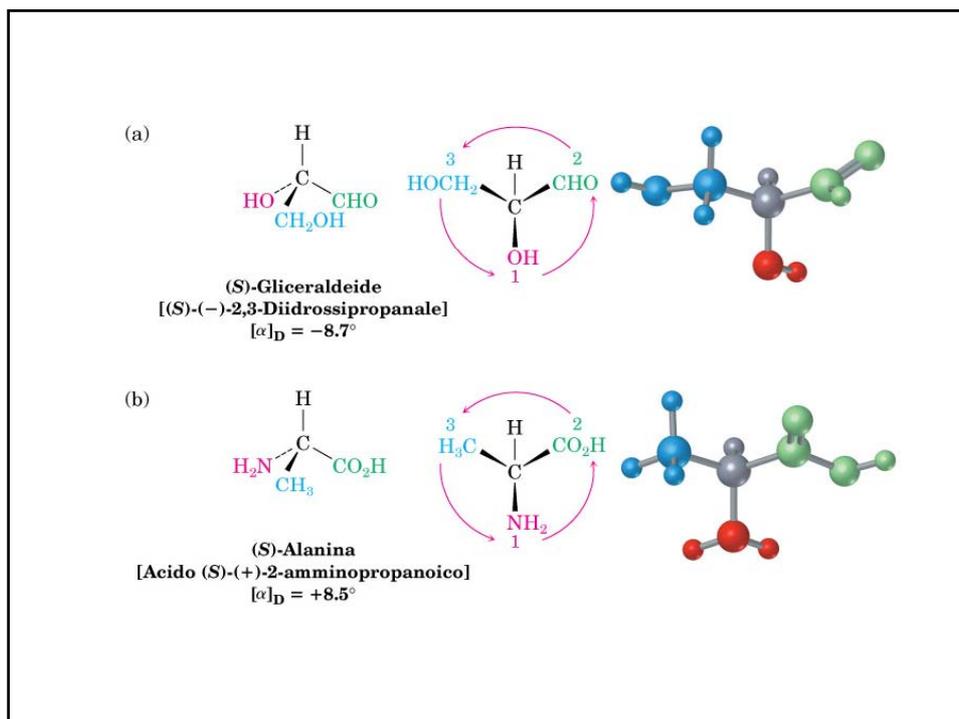
Pertanto, il vinile  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  ha priorità più alta dell'isopropile  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .



Le seguenti formule evidenziano con il colore a quale punto della catena di atomi di carbonio si originano le differenze.





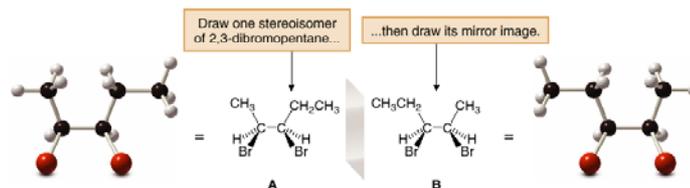


### Diastereoisomeri

- Per una molecola con  $n$  centri stereogenici, il numero massimo di stereoisomeri è  $2^n$ . Consideriamo un procedura a stadi per trovare tutti i possibili stereoisomeri del 2,3-dibromopentano.

#### How To Find and Draw All Possible Stereoisomers for a Compound with Two Stereogenic Centers

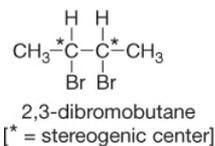
Step [1] Draw one stereoisomer by arbitrarily arranging substituents around the stereogenic centers. Then draw its mirror image.



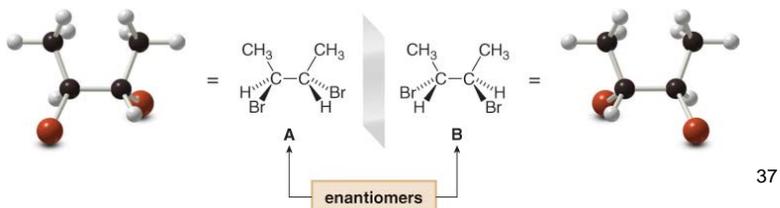
36

### Composti Meso

- Consideriamo gli stereoisomeri del 2,3-dibromobutano. Poichè questa molecola ha due centri stereogenici, il numero massimo di stereoisomeri è 4.

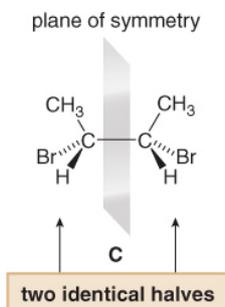


- Per trovare tutti gli stereoisomeri del 2,3-dibromobutano, aggiungere arbitrariamente i gruppi H, Br e CH<sub>3</sub> ai centri stereogenici, formando così lo stereoisomero A, e quindi disegnare la sua immagine speculare B.



### Composti Meso

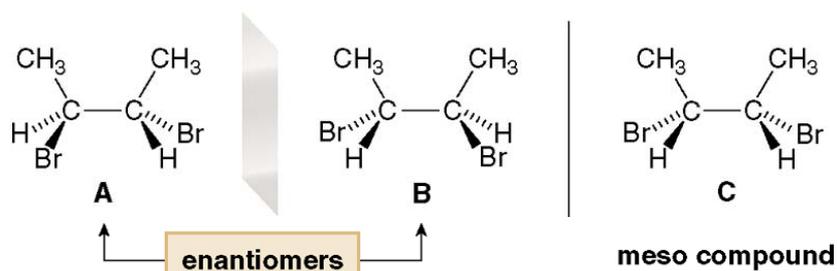
- Il composto C contiene un piano di simmetria, e quindi è achirale.
- I composti meso contengono un piano di simmetria, e perciò sono caratterizzati da due metà identiche.



- Poichè uno stereoisomero del 2,3-dibromobutano è sovrapponibile alla sua immagine speculare, ci sono solo tre stereoisomeri, non quattro.

38

## Composti Meso



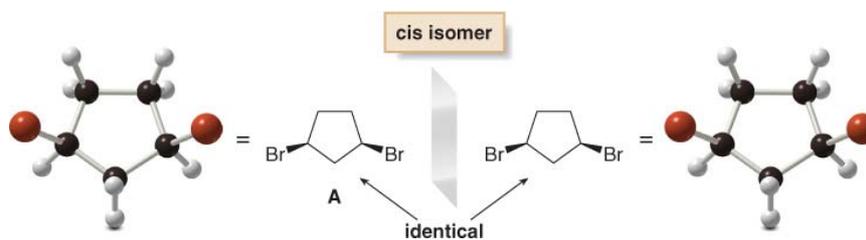
- Pair of enantiomers: **A and B.**
- Pairs of diastereomers: **A and C; B and C.**

**A and B are diastereomers of C.**

39

## Cicloalcani Disostituiti

- Per trovare gli altri due stereoisomeri (se esistono), disegnare l'immagine speculare di ciascun composto e determinare se il composto e la propria immagine speculare sono sovrapponibili.

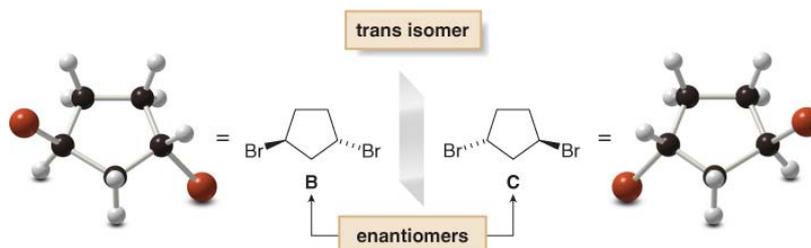


- L'isomero *cis* è sovrapponibile alla sua immagine speculare, e perciò le due molecole sono identiche. Quindi A è un composto achirale meso.

40

## Cicloalcani Disostituiti

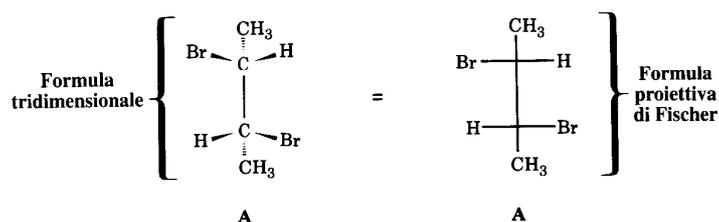
- L'isomero *trans* non è sovrapponibile alla sua immagine speculare, indicata con C, e perciò B e C sono composti differenti. B e C sono enantiomeri.



- Poichè uno stereoisomero dell'1,3-dibromociclopentano è sovrapponibile alla sua immagine speculare, ci sono solo tre stereoisomeri, non quattro.

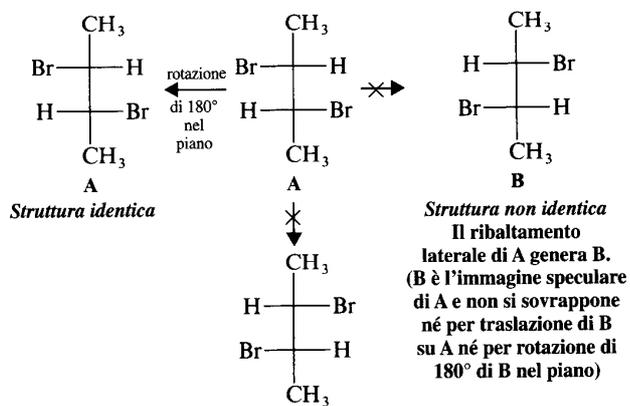
41

**Le formule di proiezione di Fischer offrono una rappresentazione bidimensionale più semplice delle molecole chirali, ma richiedono l'osservazione di convenzioni precise**

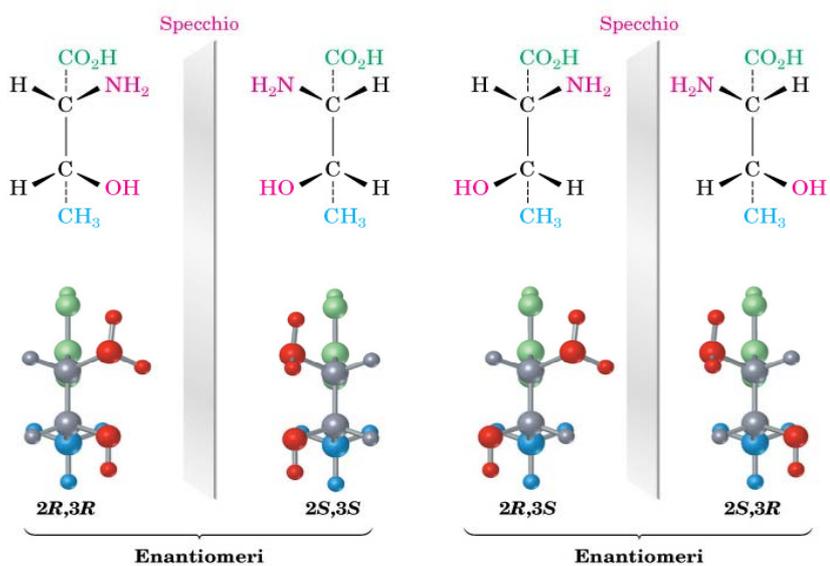


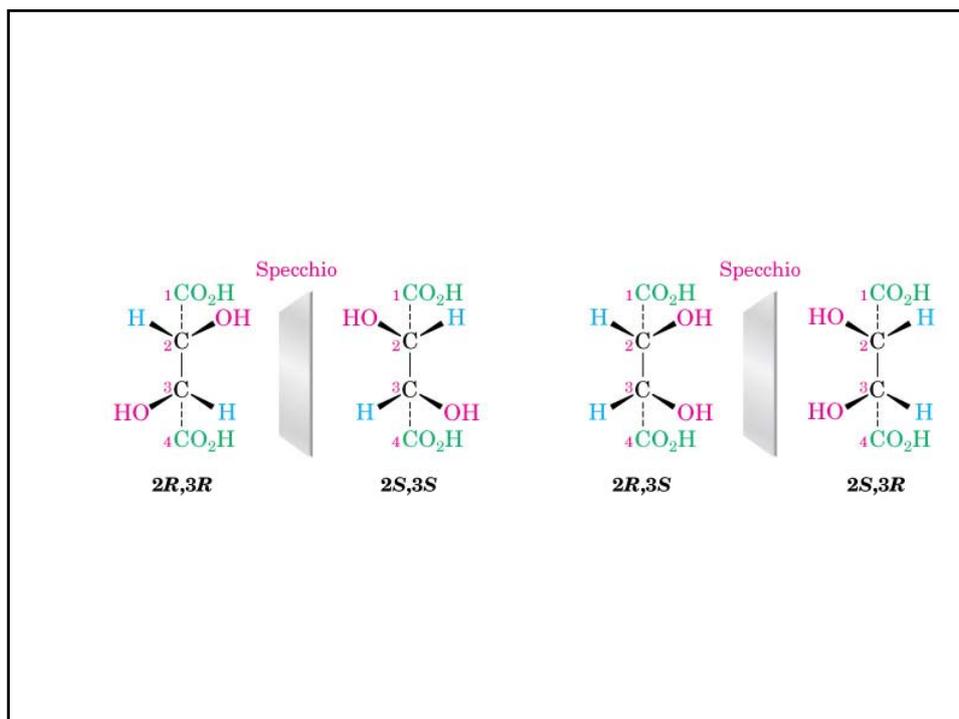
Per convenzione le proiezioni di Fischer sono scritte con la catena principale del carbonio che si estende dall'alto verso il basso e con tutti i gruppi in conformazione eclissata. Le linee verticali rappresentano i legami che si proiettano dietro il piano del foglio (oppure giacciono sul piano del foglio); le linee orizzontali rappresentano i legami orientati sopra il piano del foglio.

Le strutture di Fischer possono essere ruotate, ma devono sempre essere tenute sul piano del foglio.



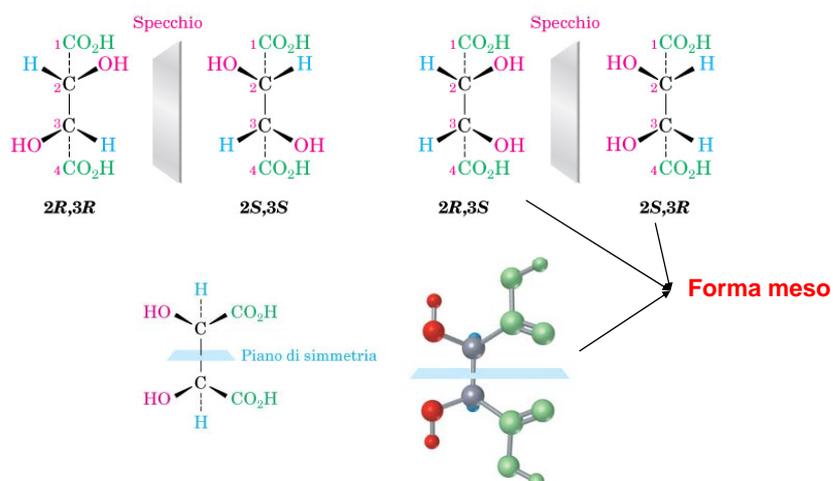
### Diastereoisomeri

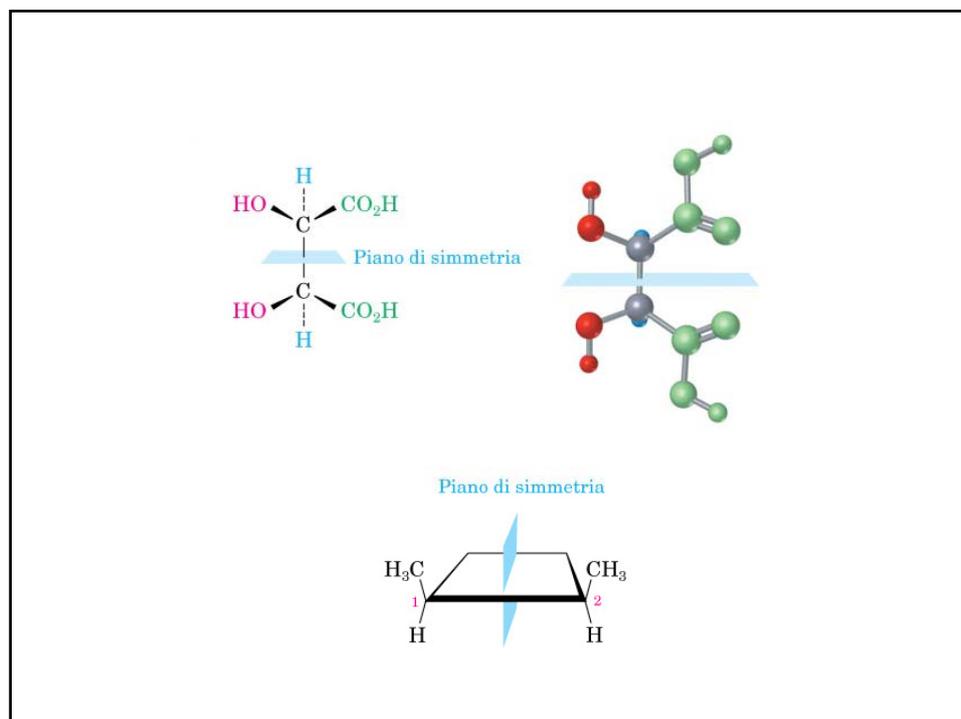
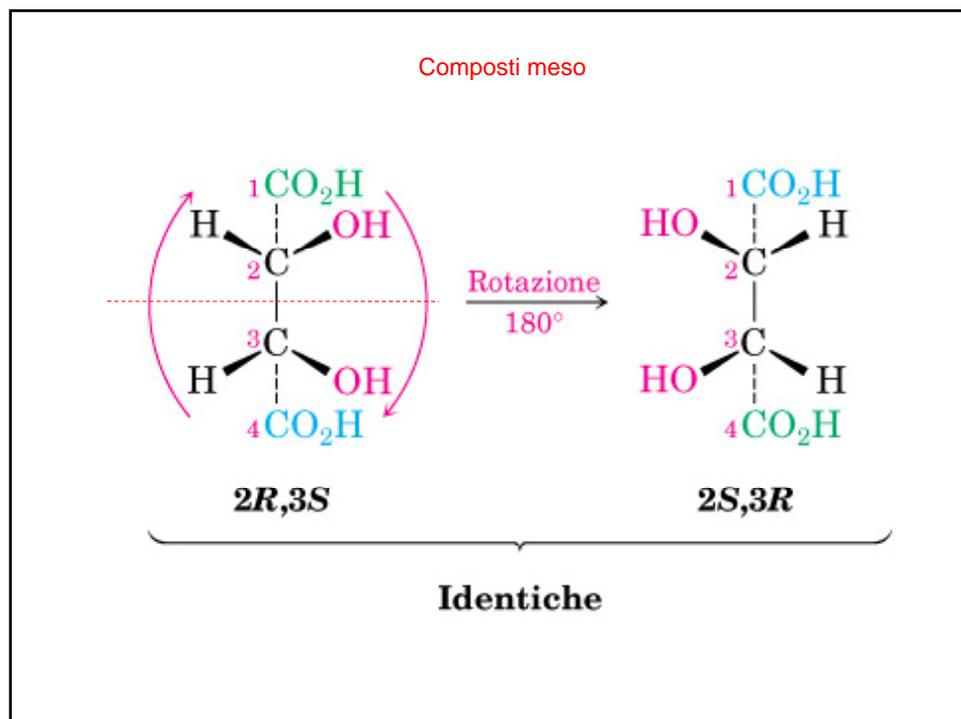


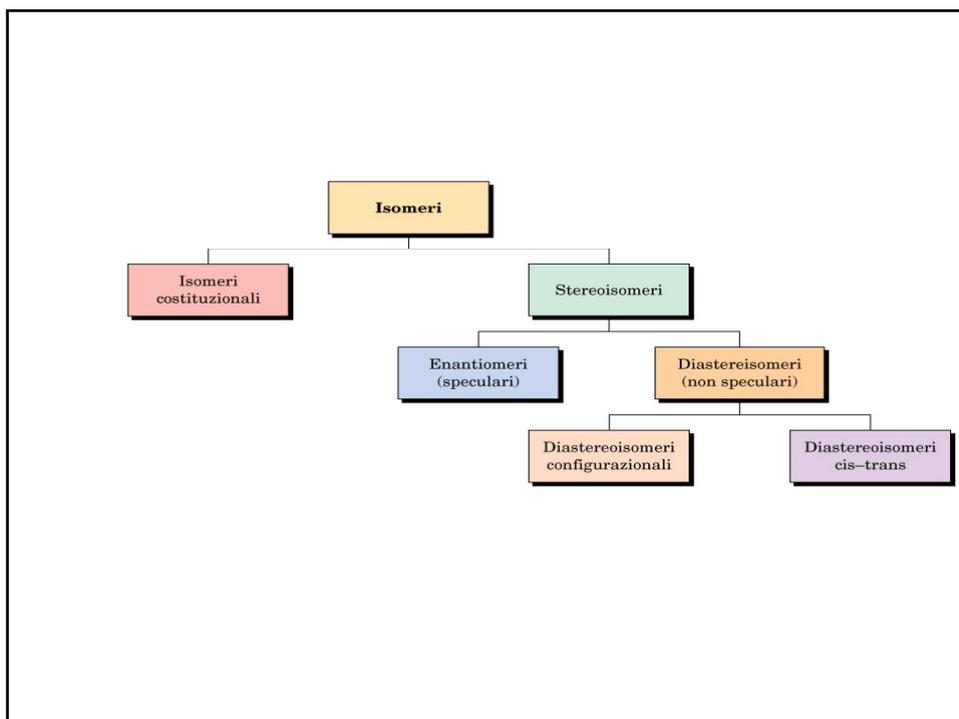


### Molecole con più stereocentri

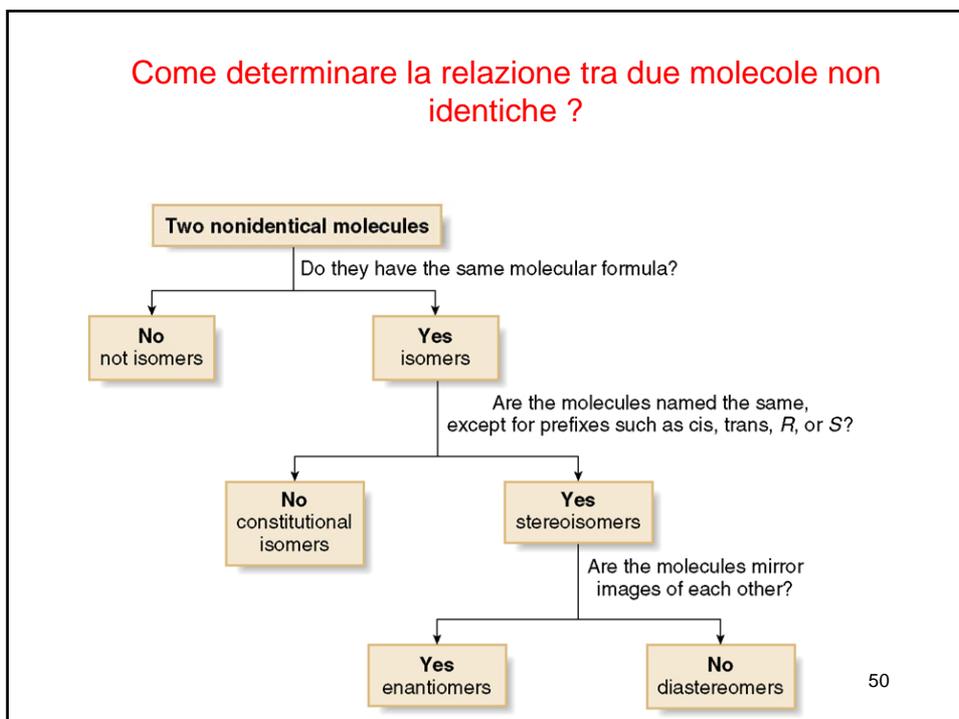
Nei composti in cui la stereoisomeria è originata da stereocentri tetraedrici, il numero totale di stereoisomeri non può superare  $2^n$ , dove  $n$  è il numero di stereocentri tetraedrici



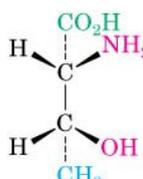
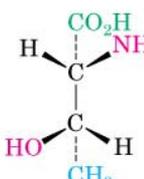
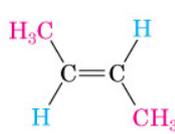
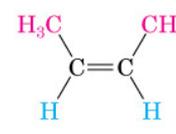
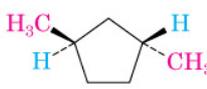
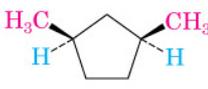




### Come determinare la relazione tra due molecole non identiche ?



<b>Scheletro diverso</b>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \end{array}$ <p><b>Isobutano</b></p>	e	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ <p><b>Butano</b></p>
<b>Gruppi funzionali diversi</b>	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ <p><b>Alcol etilico</b></p>	e	$\text{CH}_3\text{OCH}_3$ <p><b>Dimetil etere</b></p>
<b>Posizioni dei gruppi funzionali diverse</b>	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \end{array}$ <p><b>Isopropilammina</b></p>	e	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ <p><b>Propilammina</b></p>

<b>Diastereoisomeri</b> (stereoisomeri non speculari, non sovrapponibili)			
<b>Diastereoisomeri configurazionali</b>	<b>Acido 2<i>R</i>,3<i>R</i>-2-Ammino-3-idrossibutanoico</b>		<b>Acido 2<i>R</i>,3<i>S</i>-2-Ammino-3-idrossibutanoico</b>
<b>Diastereoisomeri cis-trans</b> (sostituenti sullo stesso lato o sul lato opposto di un doppio legame o di un anello)	 <p><b>trans-2-Butene</b></p>	e	 <p><b>cis-2-Butene</b></p>
	 <p><b>trans-1,3-Dimetil-ciclopentano</b></p>	e	 <p><b>cis-1,3-Dimetil-ciclopentano</b></p>

## Proprietà degli enantiomeri:attività ottica

Gli enantiomeri hanno le stesse proprietà chimiche e fisiche

Le proprietà fisiche sono la risultante delle forze intermolecolari che agiscono tra le molecole, e queste risultanti sono uguali per molecole che sono l'una l'immagine speculare dell'altra

### Proprietà fisiche di (R) e (S)-2-butano

Proprietà fisica	(R)-2-butano	(S)-2-butano
Punto di ebollizione (1 atm)	99,5 °C	99,5 °C
Densità (g mL <sup>-1</sup> a 20 °C)	0,808	0,808
Indice di rifrazione (20 °C)	1,397	1,397

Gli enantiomeri reagiscono diversamente:

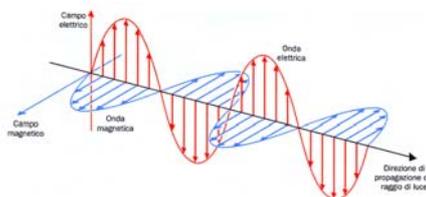
- con reattivi chirali
- con la luce linearmente polarizzata

Gli enantiomeri sono composti otticamente attivi

## La luce polarizzata

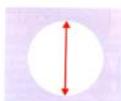
La luce è una radiazione elettromagnetica e consiste di due campi che vibrano in piani tra loro perpendicolari.

I piani in cui avvengono le vibrazioni sinusoidali del campo elettrico e magnetico, oltre a essere tra loro perpendicolari, sono perpendicolari alla direzione di propagazione del raggio

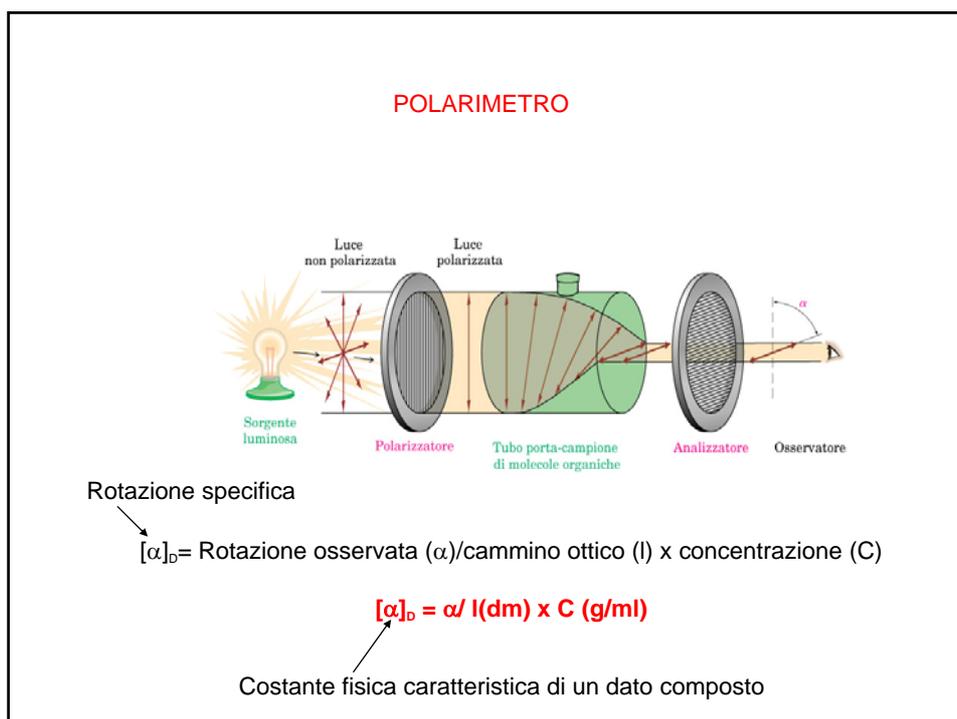


La luce normale consiste di onde che vibrano in tutti i piani perpendicolari alla sua direzione di propagazione

Luce piano-polarizzata



Una lente polaroid lascia passare solo onde luminose che vibrano in un solo piano



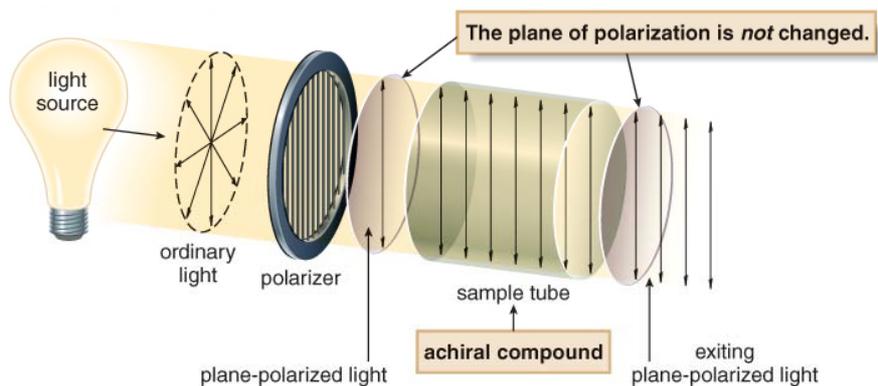
## Stereochimica

### Proprietà fisiche degli stereoisomeri— Attività Ottica

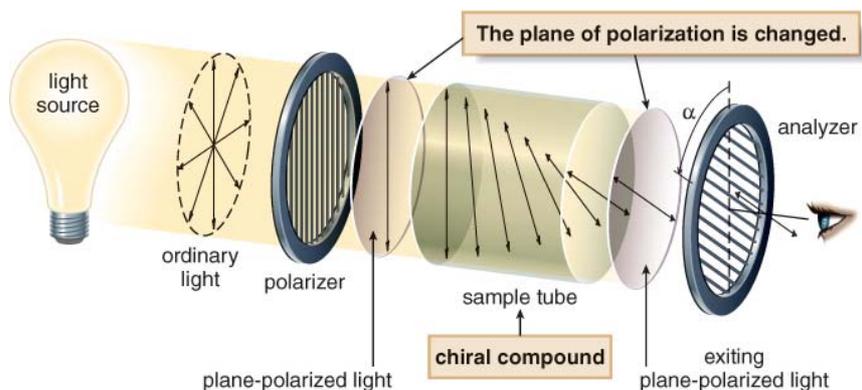
- Le proprietà chimiche e fisiche di due enantiomeri sono identiche eccetto che nella loro interazione con altre sostanze chirali. Hanno identiche proprietà fisiche, eccetto che per il modo con cui interagiscono con la **luce piano-polarizzata**.
- La **luce piano-polarizzata** (o luce polarizzata) è la luce che possiede un vettore elettrico oscillante in un solo piano. La luce piano-polarizzata deriva dal passaggio della luce ordinaria attraverso un polarizzatore.
- Un **polarimetro** è uno strumento che consente alla luce polarizzata di attraversare un tubo porta-campione contenente un composto organico. Permette quindi la misura dell'angolo (in gradi) di cui un composto organico ruota il piano della luce polarizzata.

## Proprietà fisiche degli stereoisomeri— Attività Ottica

- Con composti achirali, la luce che esce dal porta-campione non risulta modificata. Un composto che non modifica il piano della luce polarizzata è detto **otticamente inattivo**.



- Con composti chirali, il piano della luce polarizzata viene invece ruotato di un angolo  $\alpha$ . L'angolo  $\alpha$  è misurato in gradi ( $^\circ$ ), ed è chiamato **rotazione osservata**. Un composto che ruota il piano della luce polarizzata è detto **otticamente attivo**.



- La rotazione della luce polarizzata può essere in senso orario o antiorario.
- Se la rotazione è in senso orario il composto è detto **destrorotatorio**. La rotazione è indicata con  $d$  o (+).
- Se la rotazione è in senso antiorario il composto è detto **levorotatorio**. La rotazione è indicata con  $l$  o (-).
- Due enantiomeri ruotano la luce piano-polarizzata di un valore uguale, ma nella direzione opposta. Perciò, se l'enantiomero A ruota la luce polarizzata di  $+5^\circ$ , allora la stessa concentrazione dell'enantiomero B ruota di  $-5^\circ$ .
- Non esiste nessuna relazione fra i prefissi *R* o *S* e le designazioni (+) e (-), che indicano la rotazione ottica.

59

### Proprietà fisiche degli stereoisomeri-Miscela racemiche

- Una quantità uguale di due enantiomeri è chiamata **miscela racemica** o **racemato**. Una miscela racemica è otticamente inattiva. Poiché due enantiomeri ruotano la luce piano-polarizzata di un valore uguale, ma in direzioni opposte, le rotazioni si annullano, e non viene osservata nessuna rotazione.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

**Table 5.1**

**The Physical Properties of Enantiomers A and B Compared**

Property	A alone	B alone	Racemic A + B
Melting point	identical to B	identical to A	may be different from A and B
Boiling point	identical to B	identical to A	may be different from A and B
Optical rotation	equal in magnitude but opposite in sign to B	equal in magnitude but opposite in sign to A	$0^\circ$

### Proprietà fisiche degli stereoisomeri-Miscele Racemiche

- La **rotazione specifica** è una costante fisica standardizzata ed è funzione della concentrazione. La rotazione specifica è indicata con il simbolo  $[\alpha]$  e tiene conto della lunghezza del tubo portacampione ( $l$ , in dm), della concentrazione ( $c$  in g/mL), della temperatura (25°C) e della lunghezza d'onda della radiazione utilizzata (589 nm).

$$\text{specific rotation} = [\alpha] = \frac{\alpha}{l \times c}$$

$\alpha$  = observed rotation (°)  
 $l$  = length of sample tube (dm)  
 $c$  = concentration (g/mL)

$$\left[ \begin{array}{l} \text{dm = decimeter} \\ 1 \text{ dm} = 10 \text{ cm} \end{array} \right]$$

61

### Proprietà fisiche degli stereoisomeri—Purezza Ottica

- L'**ecceso enantiomerico (purezza ottica)** è una misura di quanto un enantiomero è presente in eccesso rispetto alla miscela racemica. E' indicato con il simbolo  $ee$ .

$ee$  = % di un enantiomero - % dell'altro enantiomero.

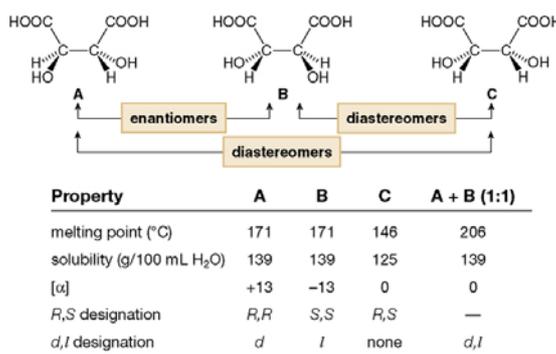
- Esempio: Se una miscela contiene il 75% di un enantiomero e il 25% dell'altro, l'eccesso enantiomerico  $75\% - 25\% = 50\%$ . Perciò, c'è un 50% di eccesso di un enantiomero rispetto alla miscela racemica.
- L'eccesso enantiomerico può essere anche calcolato se sono note la rotazione specifica  $[\alpha]$  di una miscela e la rotazione specifica  $[\alpha]$  dell'enantiomero puro.

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

62

### Proprietà fisiche degli stereoisomeri

- Poichè due enantiomeri hanno identiche proprietà fisiche, essi non possono essere separati mediante le comuni tecniche fisiche, come la distillazione.
- I diastereoisomeri e gli isomeri costituzionali hanno differenti proprietà fisiche, e perciò possono essere separati mediante le comuni tecniche fisiche.

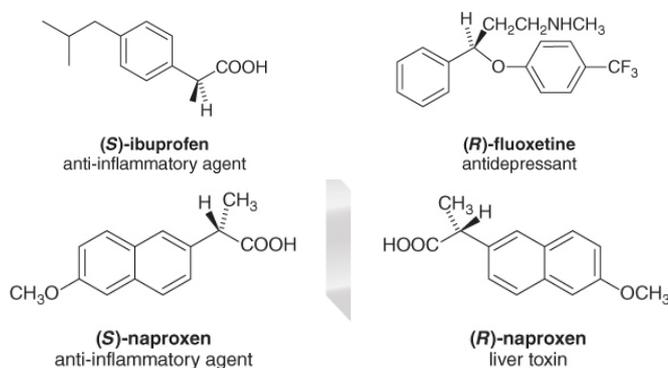


- The physical properties of **A** and **B** differ from their diastereomer **C**.
- The physical properties of a racemic mixture of **A** and **B** (last column) can also differ from either enantiomer and diastereomer **C**.
- **C** is an achiral meso compound, so it is optically inactive; [α] = 0.

63

### Proprietà chimiche degli Enantiomeri

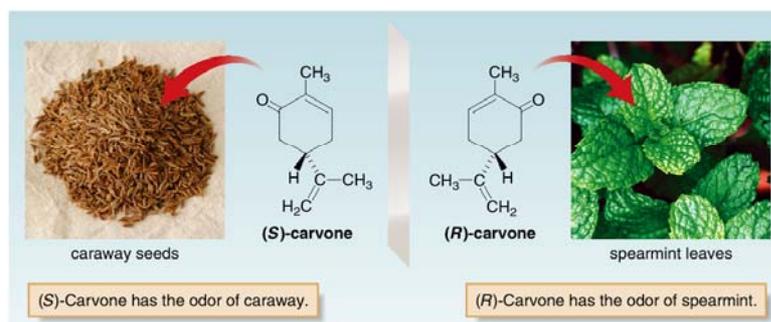
- Due enantiomeri hanno esattamente le stesse proprietà chimiche, eccetto che per le reazioni con reagenti chirali non-racemici.
- Molti farmaci sono chirali e spesso, per svolgere la loro azione terapeutica, devono interagire con recettori o enzimi chirali. Un enantiomero di un farmaco può curare efficacemente una malattia, mentre la sua immagine speculare può essere inefficace o tossica.



64

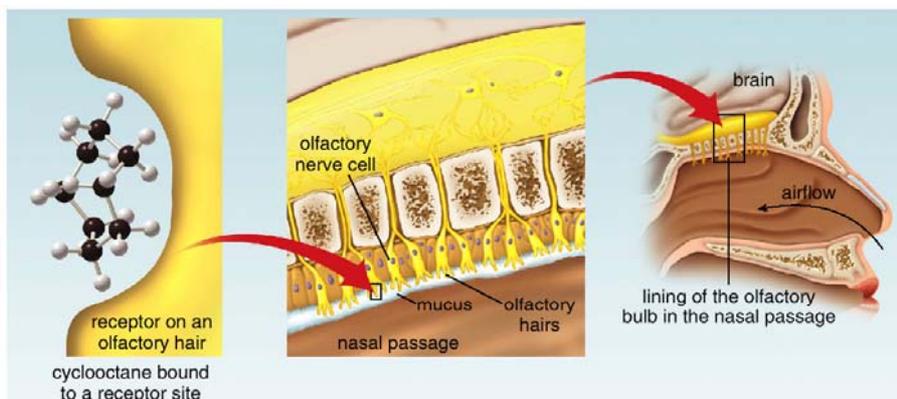
## Enantiomeri e senso dell'olfatto

- La ricerca suggerisce che l'odore di una particolare molecola è determinato più dalla sua forma che dalla presenza di particolari gruppi funzionali.
- Poichè gli enantiomeri interagiscono con i recettori dell'olfatto, alcuni enantiomeri hanno odore diverso.

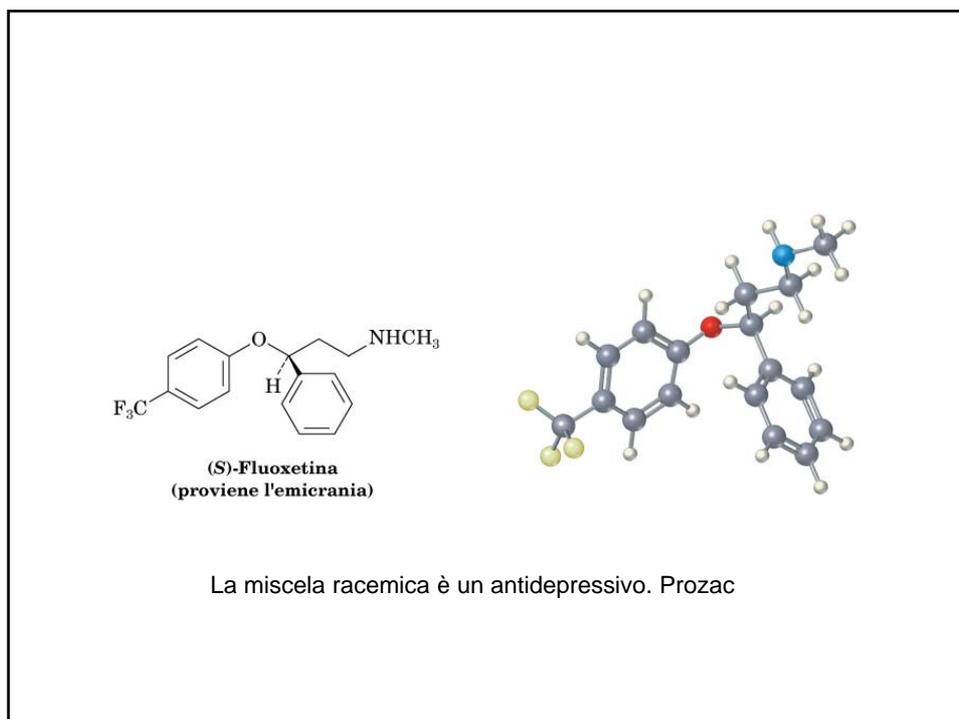
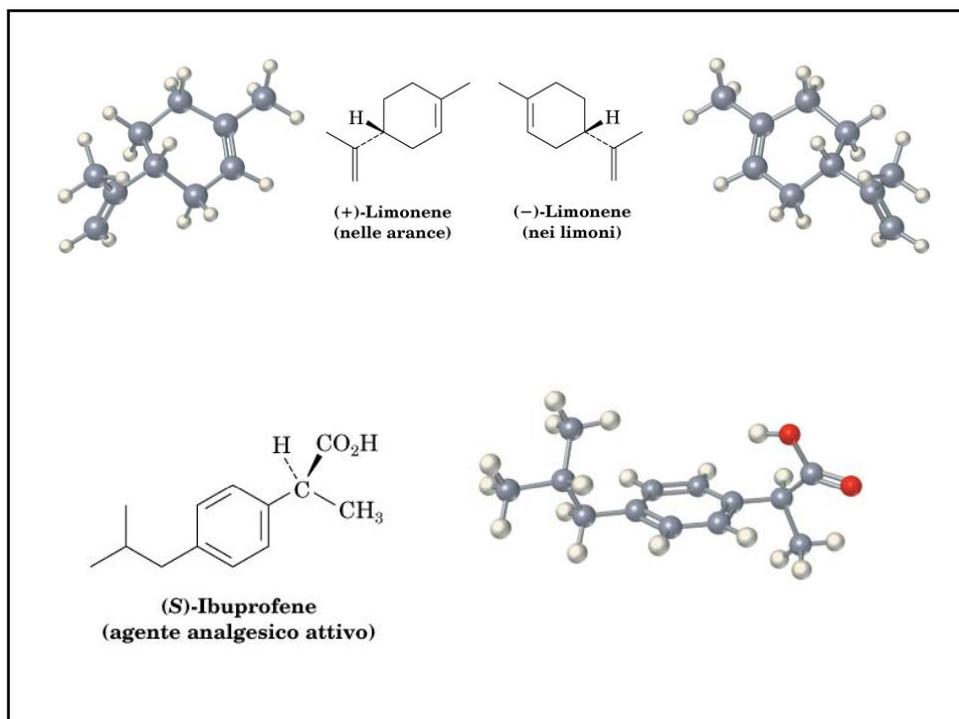


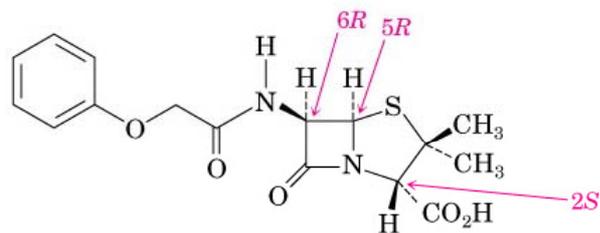
65

## Enantiomeri e Senso dell'Olfatto



Cyclooctane and other molecules similar in shape bind to a particular olfactory receptor on the nerve cells that lie at the top of the nasal passage. Binding results in a nerve impulse that travels to the brain, which interprets impulses from particular receptors as specific odors.

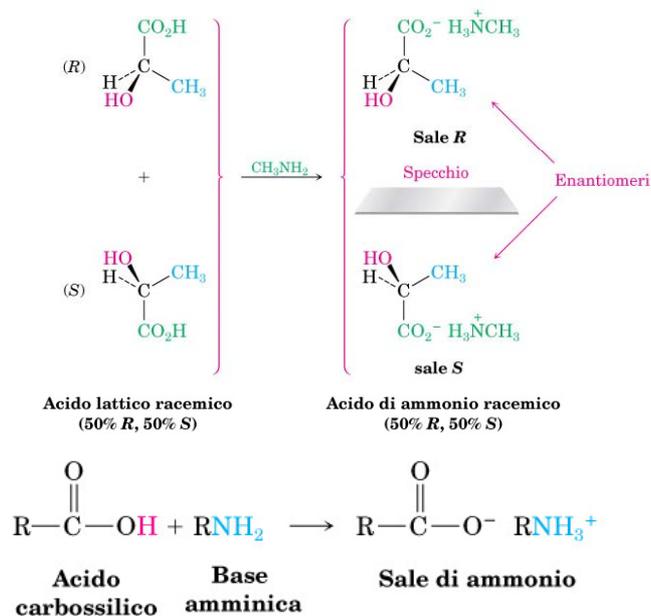


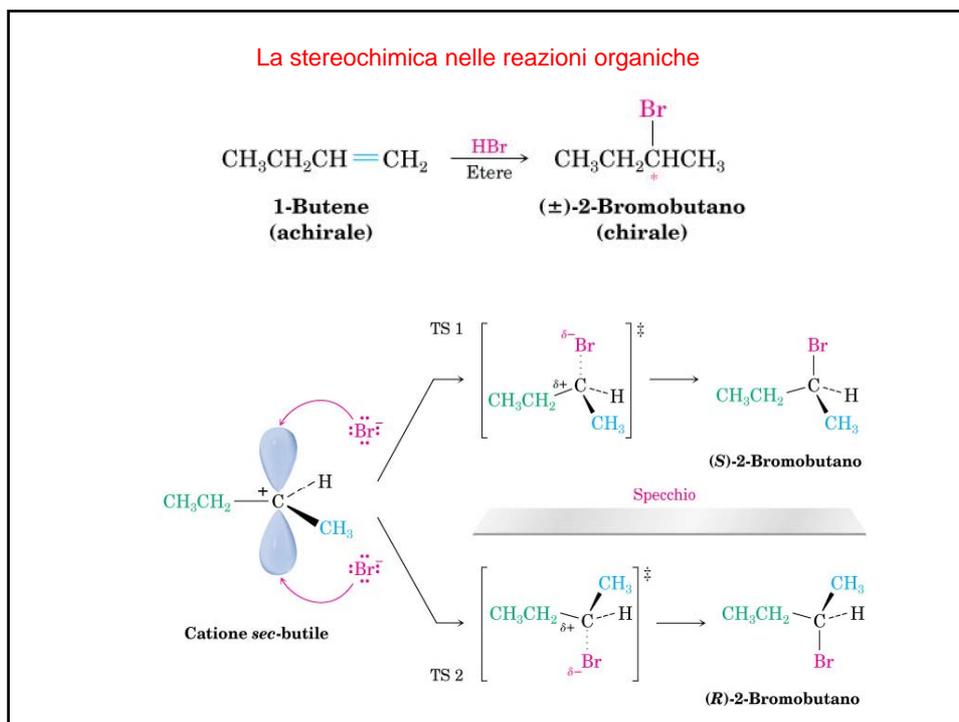
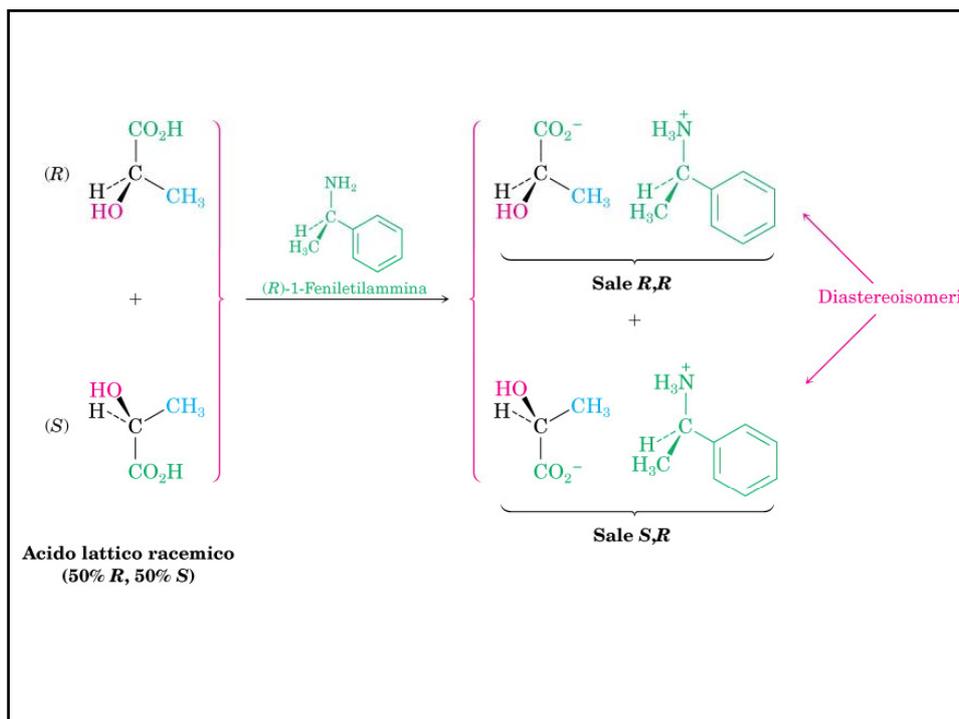


**Penicillina V (configurazione 2S,5R,6R)**

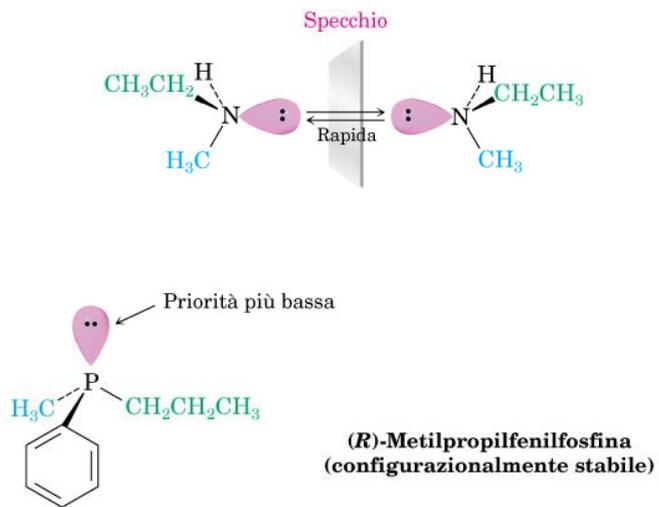
L'enantiomero, che non si trova in natura, ma può essere fatto in laboratorio, è privo di attività biologica

Separazione degli enantiomeri, tramite trasformazione in diastereoisomeri

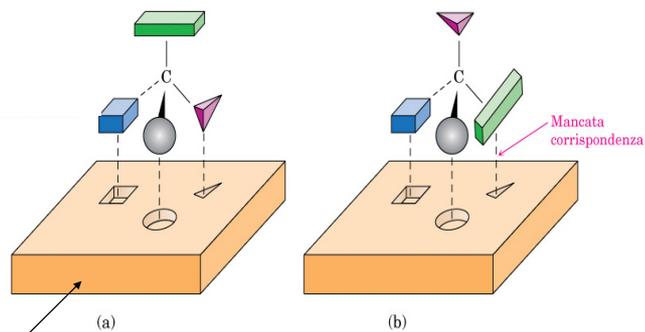




### Chiralità di atomi diversi dal carbonio



Perché stereoisomeri differenti possiedono proprietà biologiche differenti?



Recettore chirale presente su un sito bersaglio

