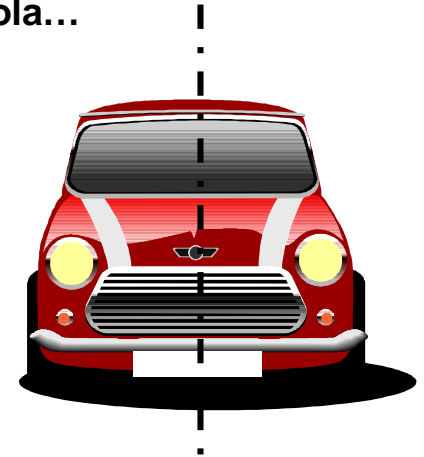
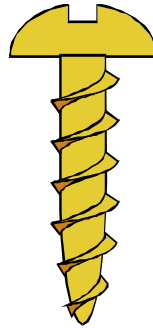
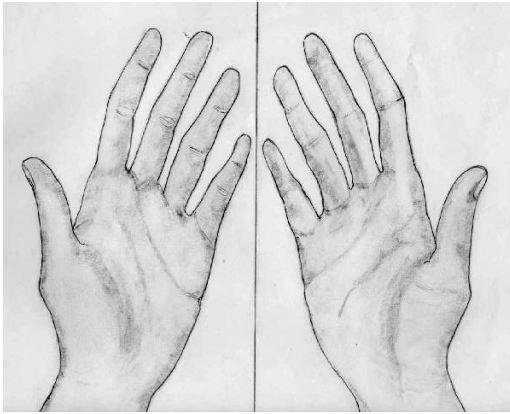


CHIRALITÀ

È la proprietà di alcune molecole (oggetti) di non essere sovrapponibili alla propria immagine speculare

Il termine deriva dal greco *cheir* ovvero *mano* che è l'oggetto chirale appunto a noi più vicino

altri oggetti chirali a noi familiari sono : la vite, la spirale, l'elica, una chiocciola...



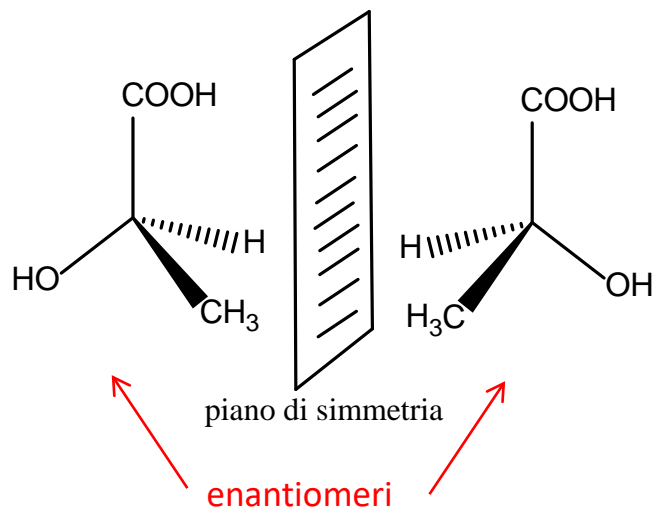
È un concetto molto importante in C.O. e soprattutto in Biologia. Infatti un gran numero di sostanze naturali presenti nei sistemi biologici è chirale (zuccheri, DNA, enzimi, proteine). Molte di queste sono anche presenti in una sola delle due immagini speculari.

Un oggetto è **achirale** (privo di chiralità) quando è sovrapponibile alla sua immagine speculare.

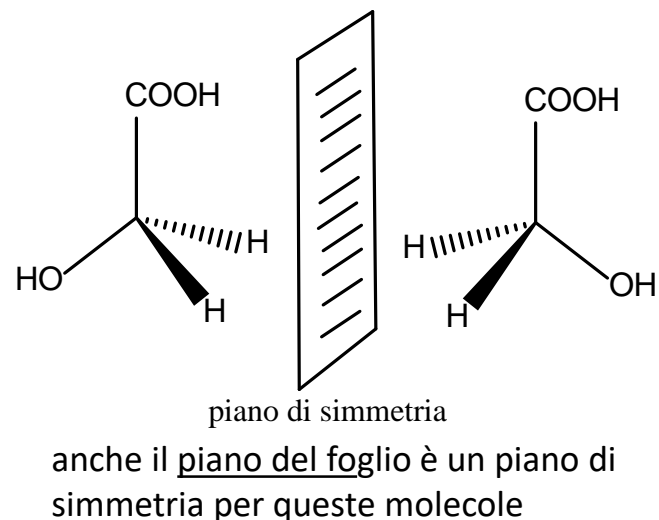
Un oggetto è **achirale** se possiede un **piano di simmetria**



molecole chirali

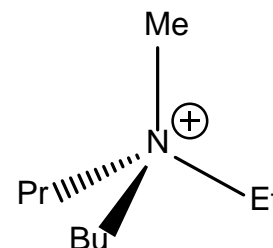
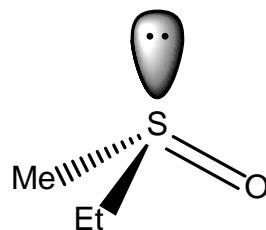
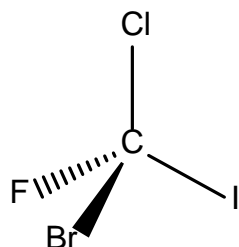
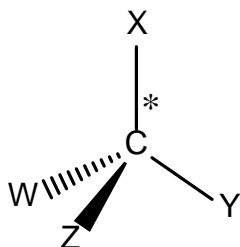


molecole achirali



La più comune (ma non unica) causa di chiralità nei composti organici è la presenza di uno **stereocentro**, anche detto **centro stereogenico** o **centro chirale** o **centro asimmetrico**.

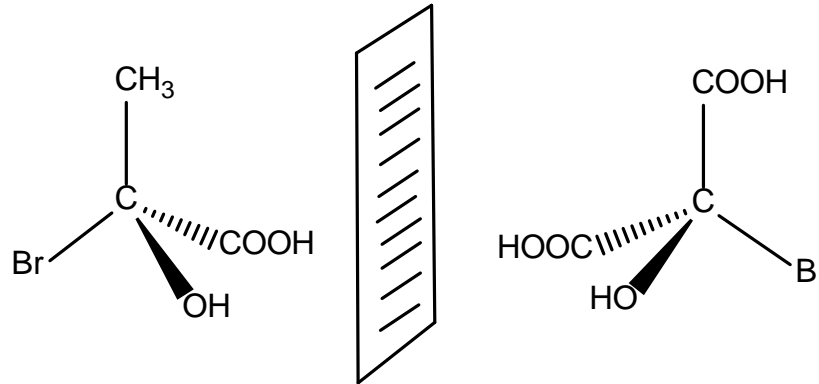
Il più comune stereocentro è un atomo tetraedrico (ibridato sp^3) generalmente un Carbonio con 4 differenti sostituenti.



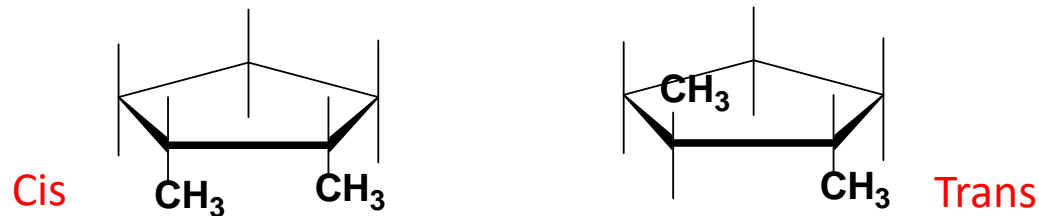
Stereoisomeri

Stessa formula molecolare, stesso modo con cui sono legati tra loro gli atomi, ma **diversa orientazione tridimensionale degli atomi nello spazio**.

Gli **enantiomeri**: stereoisomeri che **sono immagini speculari** uno dell'altro

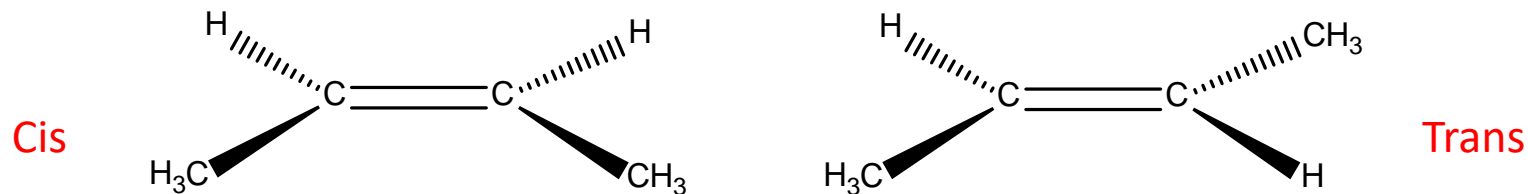


Anche gli isomeri **cis-trans** sono stereoisomeri, ma si dicono **diastereoisomeri**

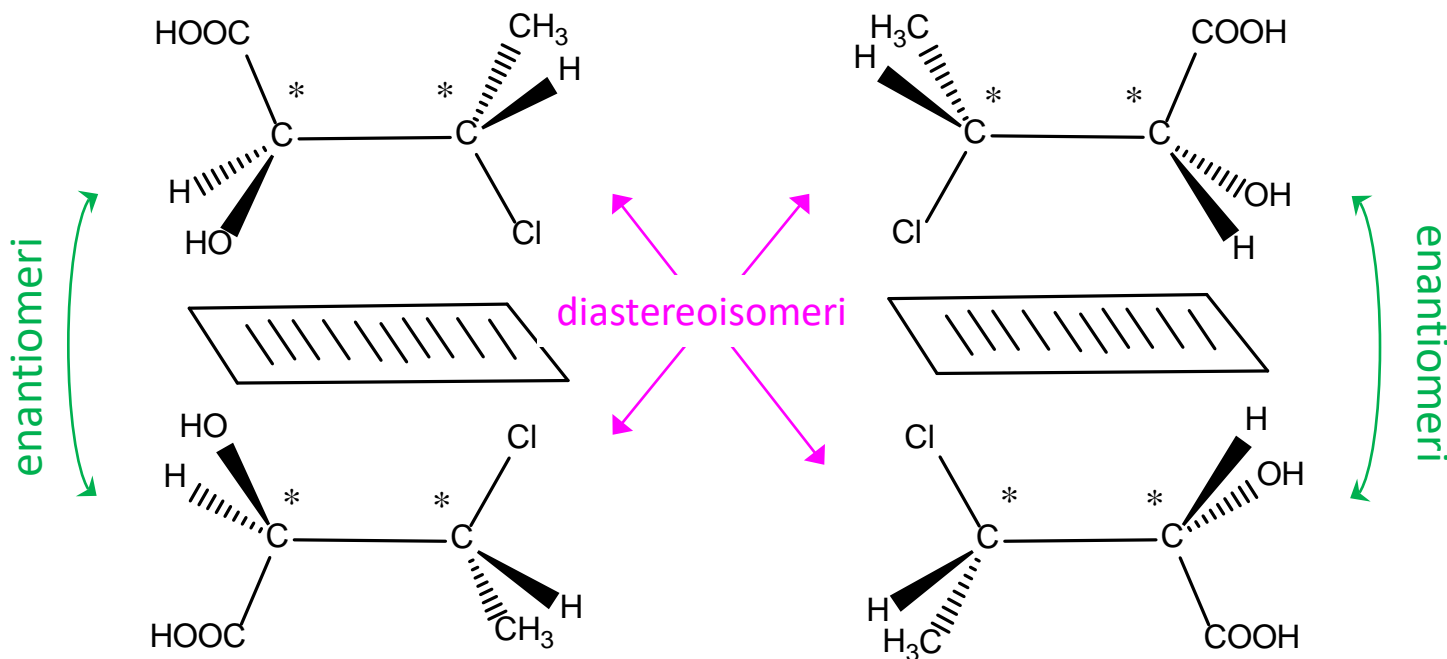


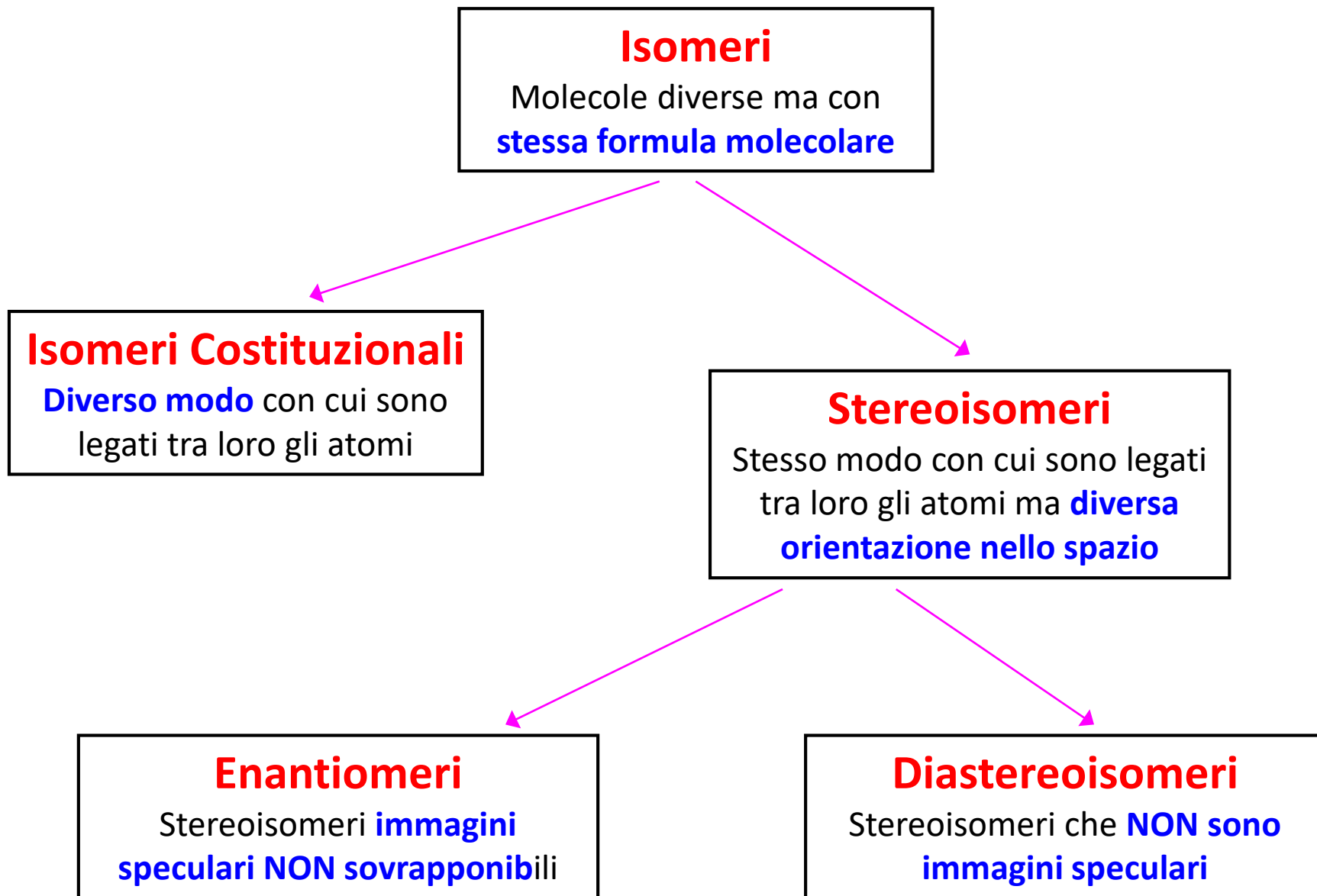
Diastereoisomeri: sono stereoisomeri che **NON sono** immagine speculare uno dell'altro.

Anche gli isomeri **cis-trans** degli alcheni sono diastereoisomeri (sebbene NON contengano stereocentri)

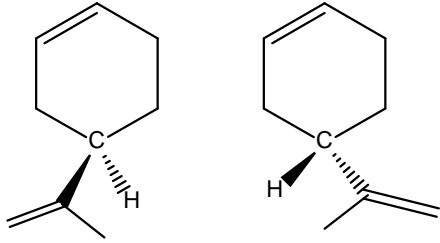


Quando in una molecola ci sono due o più centri chirali, oltre alle coppie di enantiomeri sono presenti **coppie di diastereoisomeri**

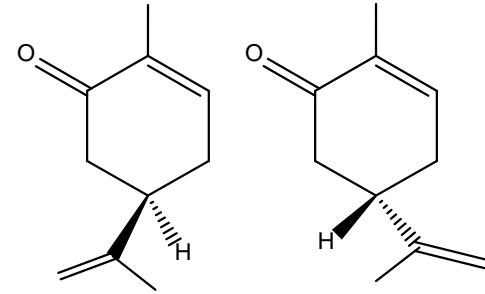




Così, i **recettori biologici** (olfatto, sapore), sono in grado di discriminare tra gli enantiomeri di un composto per odore, sapore etc..

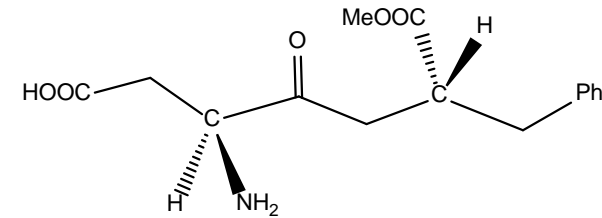
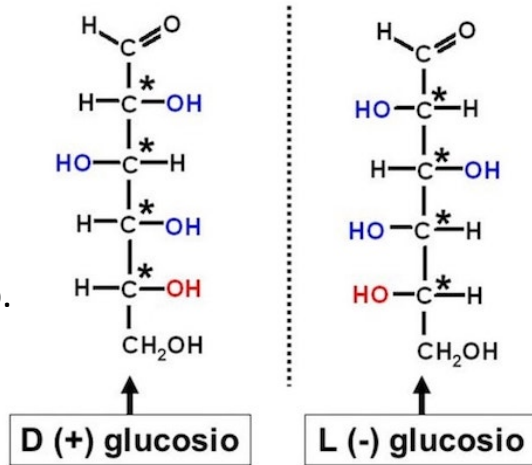


(R)-(+) **Limonene** (aroma arancia)
 (S)-(-) **Limonene** (aroma limone)

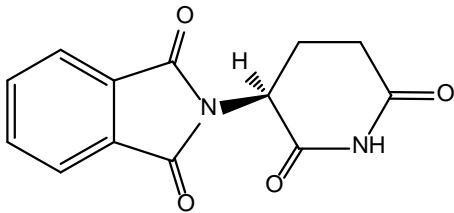


(R)-(-) **Carvone** (aroma menta)
 (S)-(+) **Carvone** (aroma cumino)

L-Glucosio (sintesi) ha stesso potere dolcificante del D-Glucosio (naturale) ma non viene metabolizzato. Dolcificante ipocalorico



L,L-Aspartame 100 volte più dolce del saccarosio
L,D-Aspartame amaro!



(S)-(-) : sedativo e antinausea
 (R)-(+) : teratogeno ! amaro!

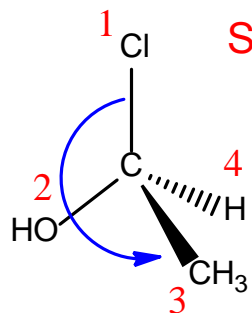
Farmaci: enantiometri e racemi possono avere diverse attività!!!
 caso della **Talidomide**

Designazione degli Stereocentri R/S

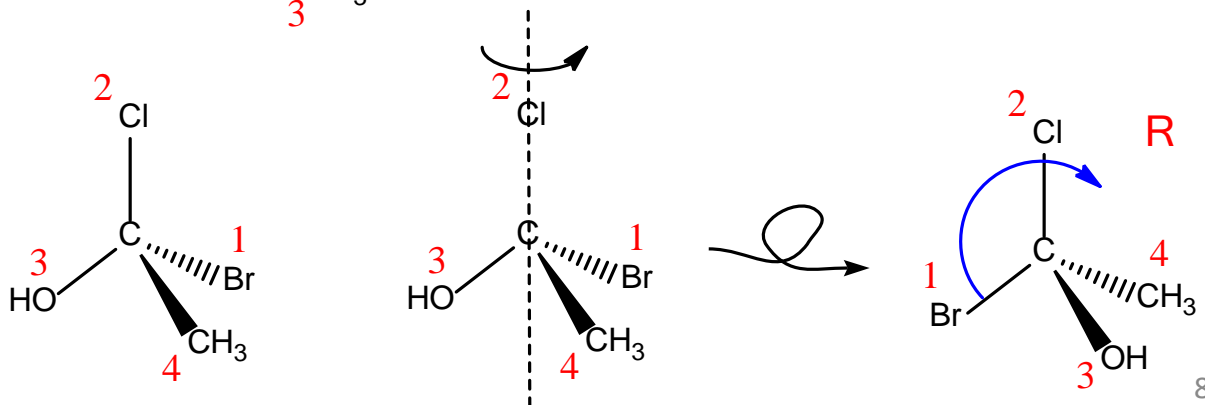
Regole di Cahn-Ingold-Prelog - CIP (adottate dalla IUPAC)

- Assegnare la priorità** agli atomi attaccati allo stereocentro:
più alto numero atomico più alta la priorità (da 1...2...3...4)
- Orientare la molecola** con sostituente a più bassa priorità (4), lontano
- Vedere il senso in cui ruota** andando da 1...2...3
se ruota in senso **orario** → **R (Rectus)**
se ruota in senso **antiorario** → **S (Sinister)**

molecola orientata
correttamente (sostituente a
più bassa priorità è **lontano**)



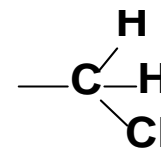
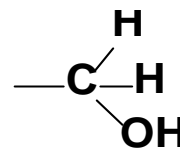
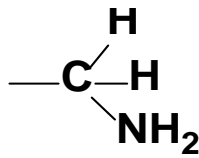
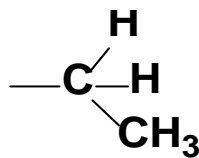
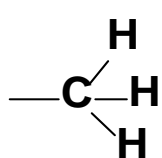
molecola orientata NON
correttamente (sostituente a
più bassa priorità è **vicino**)



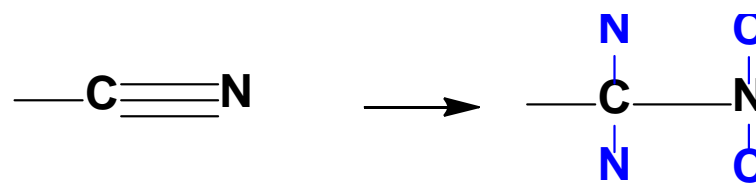
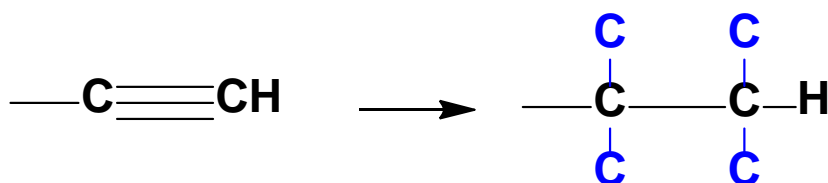
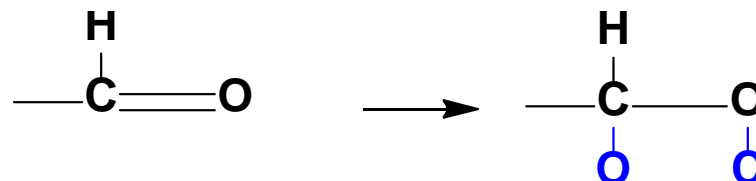
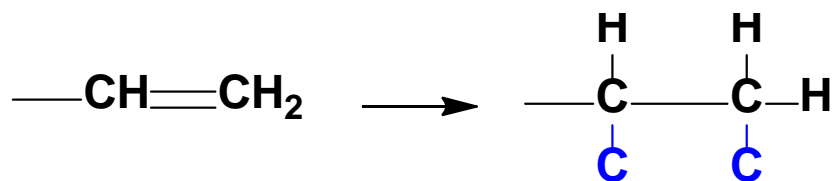
Come assegnare priorità

quando ci sono gruppi e non singoli atomi

- Se non si riesce ad assegnare le priorità guardando i primi atomi attaccati si esaminano quelli successivi



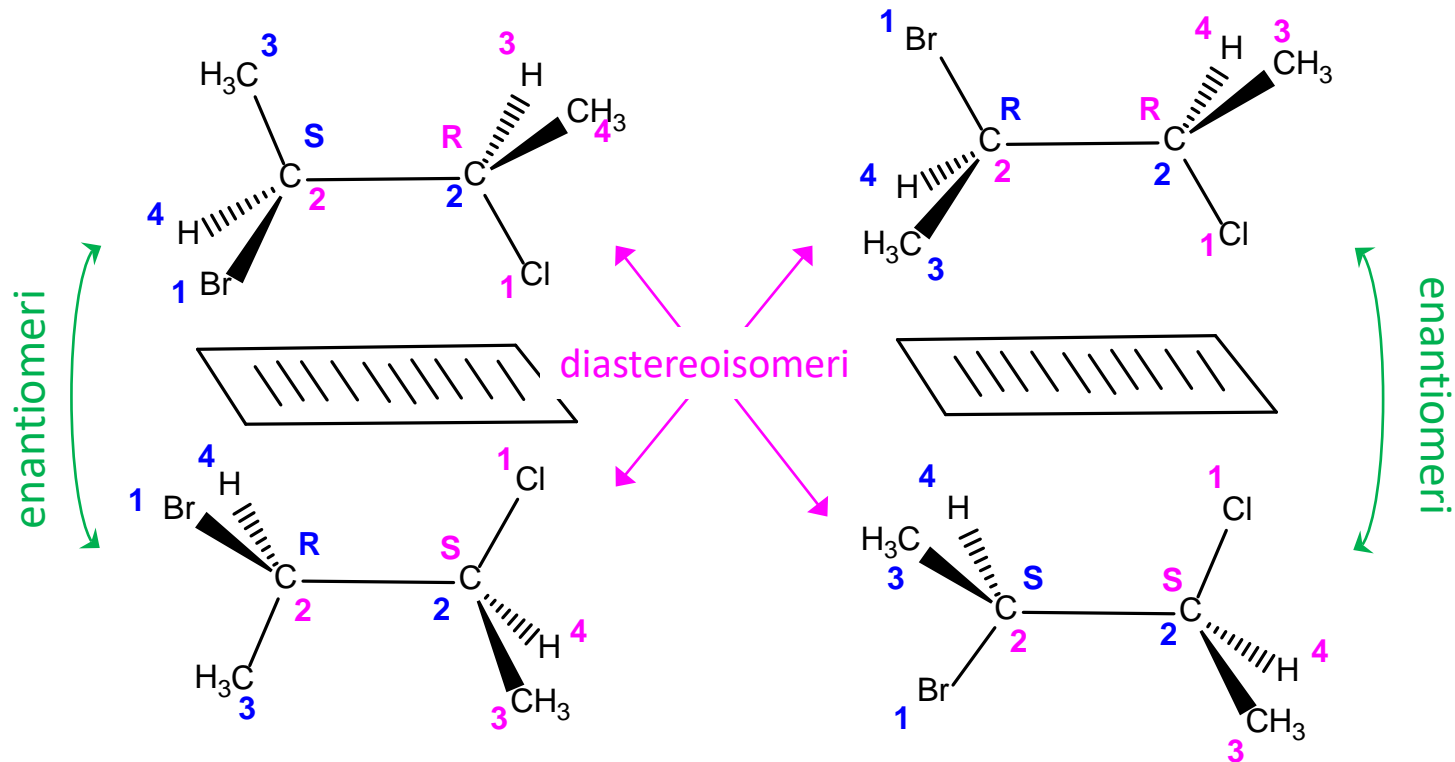
- Atomi che hanno doppi o tripli legami



Molecole con 2 o più stereocentri

numero max di stereoisomeri = 2^N con N numero di stereocentri

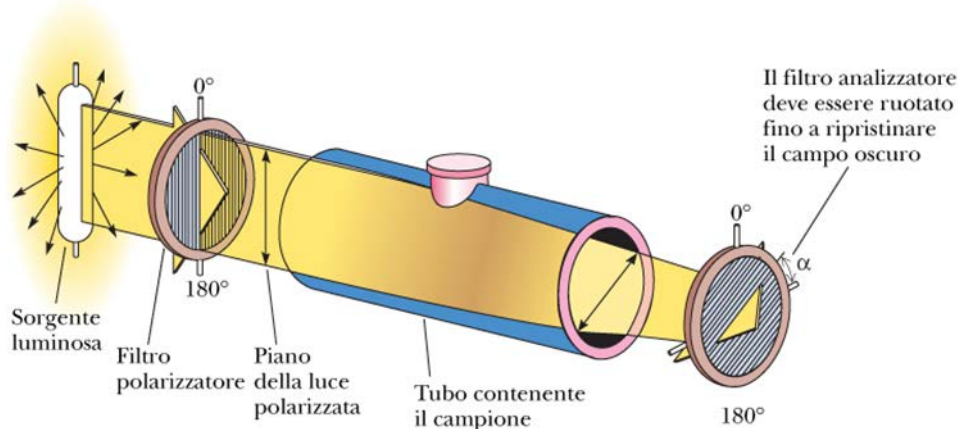
Es: 2-bromo-3-cloro butano



proiezioni a cavalletto

Luce linearmente polarizzata nel piano e POLARIMETRO

- Il **polarimetro** è uno strumento che consente di misurare α , **rotazione osservata**, ovvero l'angolo in gradi di cui risulta essere ruotato il piano della luce polarizzata dopo essere passata attraverso un tubo **lungo 1 dm** contenente la sol.ne del campione.



α dipende alla T, Solvente, Concentrazione, λ , lunghezza della cella.

se $\alpha > 0$: composto destrogiro (d)
 se $\alpha < 0$: composto levogiro (l)

rotazione specifica

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha_{\text{osservata}}}{l \text{ (dm)} \times \text{conc (g/ml)}}$$

$[\alpha]_D$ rotazione specifica con linea D del Na $\lambda = 589 \text{ nm}$

$$[\alpha]_D^{25}$$

rotazione specifica a 25°C e 589 nm. Stessa cosa di

$$[\alpha]_{589}^{25}$$

$$[\alpha]_{546}^{20}$$

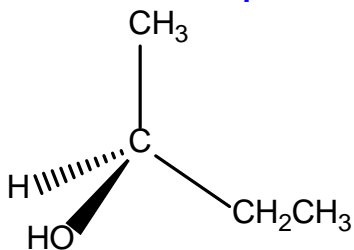
rotazione specifica a 20°C e 546 nm

PROPRIETÀ DEGLI STEREOISOMERI

- Gli **enantiomeri** hanno **stesse** proprietà chimico-fisiche in intorni **achirali**: stesso p.fus., p.eb., indice di rifrazione, densità, solubilità... stessa reattività con reagenti achirali.
- Differiscono solo per l' **attività ottica**. Hanno **opposto potere ottico rotatorio**.
- I **diastereoisomeri** hanno proprietà chimiche e fisiche tutte **differenti** anche in intorni (ambienti) achirali.

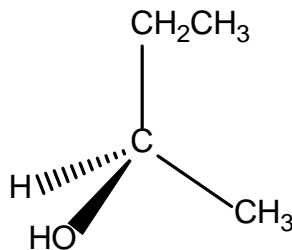
Attività ottica

- Ciascun termine di una coppia di enantiomeri ruota il piano della luce polarizzata. Per questo si dicono **otticamente attivi**
- Un enantiomero ruota il piano della luce polarizzata di un angolo α uguale in valore assoluto ma di **segno opposto** a quello del suo enantiomero (per questo si dicono **antipodi ottici**)



(S)-(+)-2-butanolo

$$[\alpha]_D^{25} = +13,5$$



(R)-(-)-2-butanolo

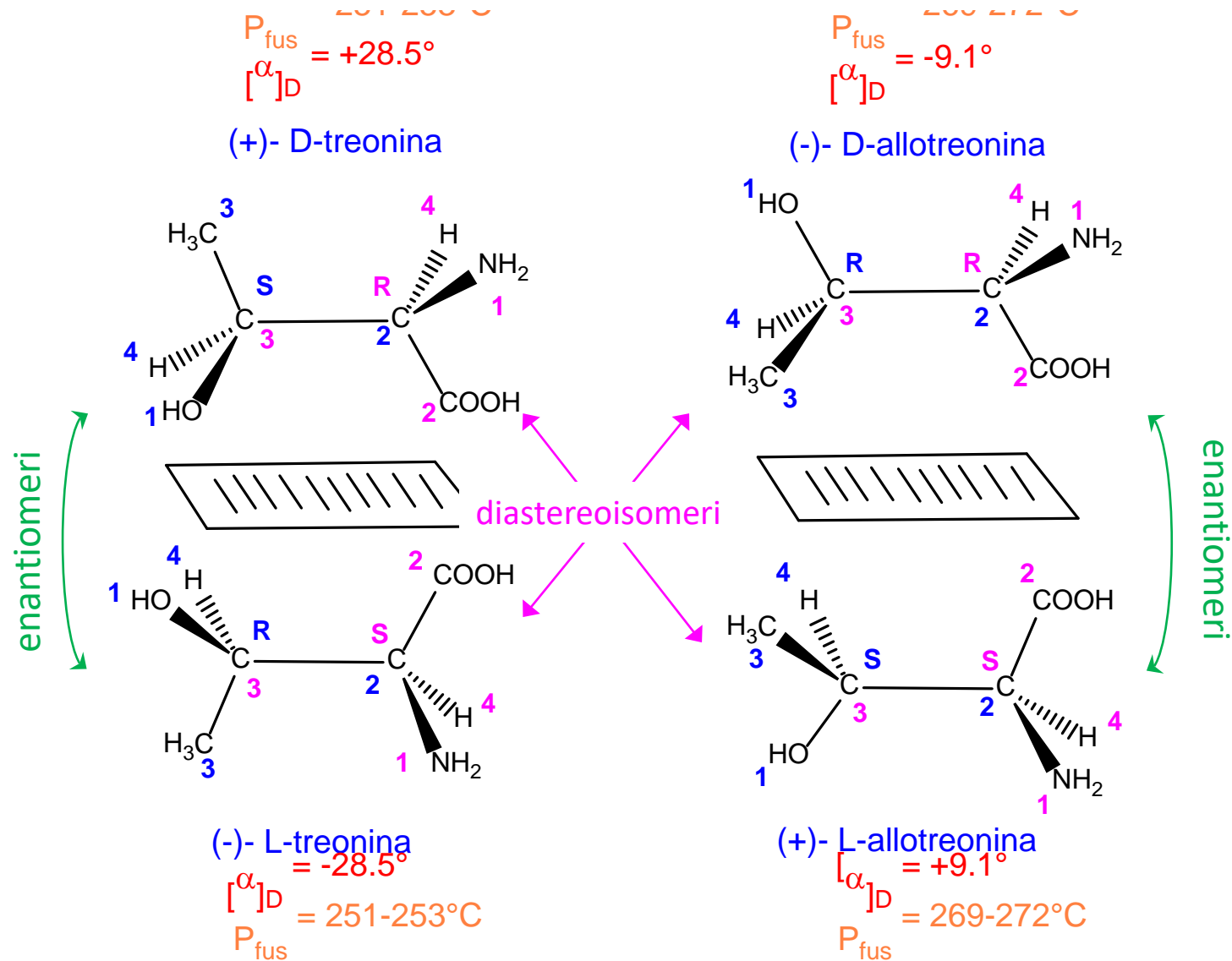
$$[\alpha]_D^{25} = -13,5$$

destrogiro $d \Leftrightarrow +$
levogiro $l \Leftrightarrow -$

non confondere con L/D
(si riferiscono semplicemente alla confronto con gliceraldeide)

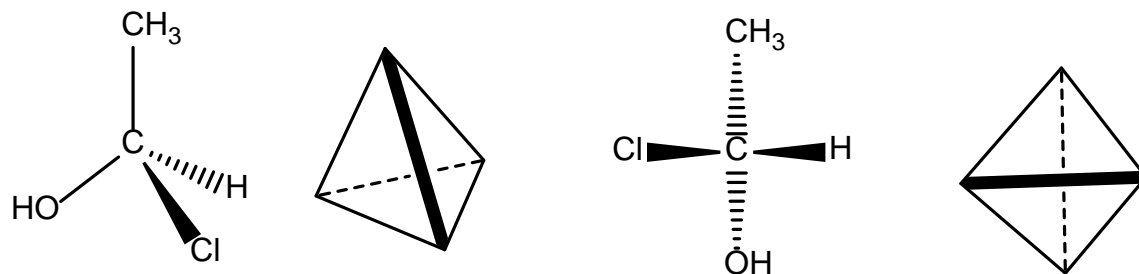
NON vi è invece alcuna relazione
tra R/S e d/l o (+)/(-) o L/D

Stereoisomeri con 2 stereocentri: Acido 2-ammino-3-idrossi butanoico

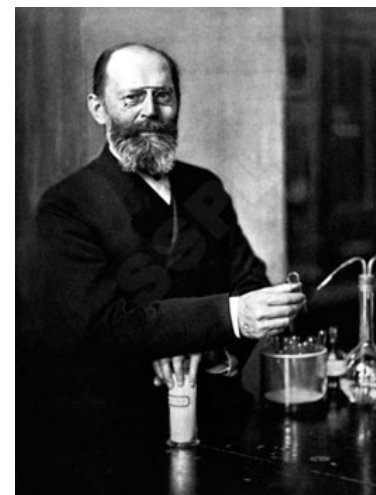


Due enantiomeri hanno proprietà uguali tranne l'opposta rotazione specifica
 Due diastereoisomeri hanno diversa proprietà e diverse rotazioni specifiche

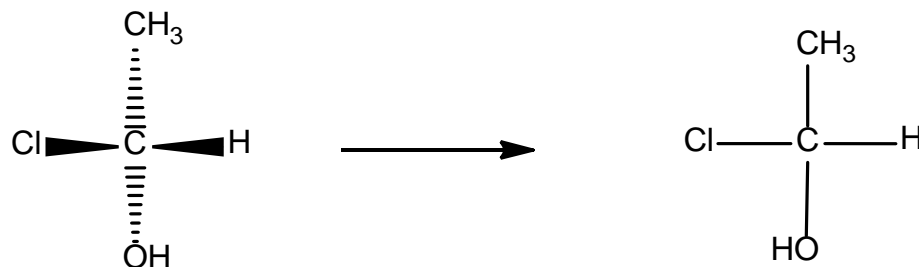
Proiezioni di Fischer



visioni prospettiche del carbonio tetraedrico



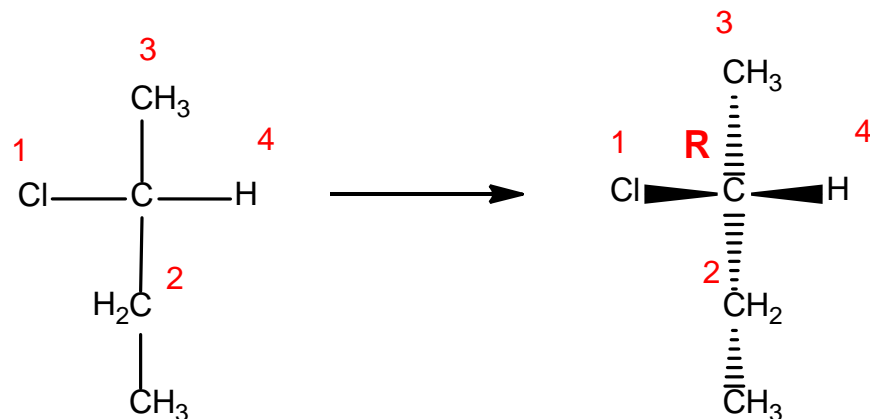
Emil Fischer, Università di Berlino, Nobel 1902



visione prospettiche

proiezioni di Fischer

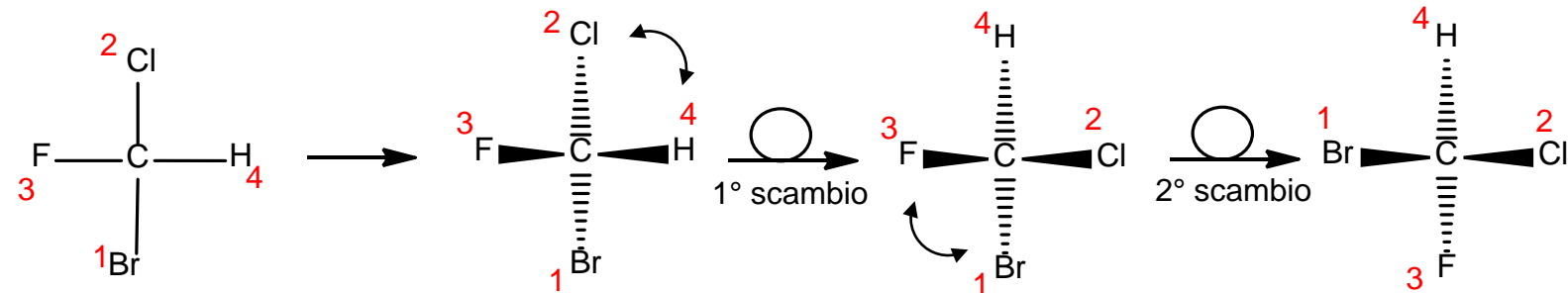
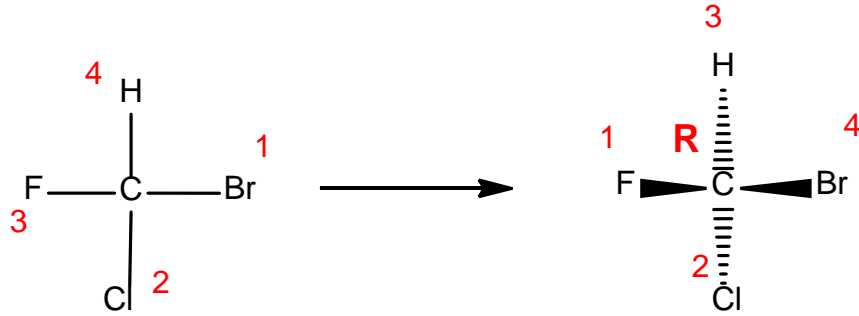
Convenzione (non scritta)
legami **orizzontali escono** dal piano
legami **verticali entrano** nel piano



La rotazione oraria o antioraria dipende dal punto di osservazione. Se vedo una rotazione **S**, ma sto osservando con H vicino invece che lontano, devo pensare che se andassi a vedere da dietro vedrei.....**R**

Alternativamente devo riorientare la molecola mettendo sostituito a più bassa priorità lontano da osservatore (su legame verticale).

Una rotazione equivale a due scambi (o un numero pari di scambi)



sembra S ma H in
posizione sbagliata

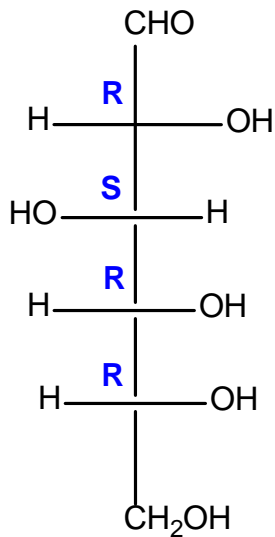
un numero pari di
scambi mi fa leggere
senso rotazione opposto
leggo **S** **(sbagliato!)**

ora H è lontano (OK)
leggo **R** **(giusto)**

Regola: - un numero pari di scambio fa ruotare correttamente la molecola
- un numero dispari di scambi inverte la stereochimica (scrivo altro enantiomero)

CONVENZIONE DI FISCHER-ROSANOFF

- Prima del 1951 si potevano conoscere solo le configurazioni relative
- Zuccheri e amminoacidi con la stessa configurazione della (+)-gliceraldeide venivano chiamati D e quelli con la configurazione della (-)-gliceraldeide, L.
- Con la cristallografia a raggi X adesso possiamo conoscere la configurazione assoluta: D corrisponde a (R) e L ad (S).
- Non c'è nessuna relazione con destrogiro o levogiro

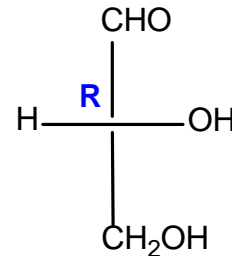


D-Glucosio, della serie D perché nelle proiezioni di Fischer, ha penultimo carbonio con sostituente a Destra come la D-Gliceraldeide (composto di riferimento)

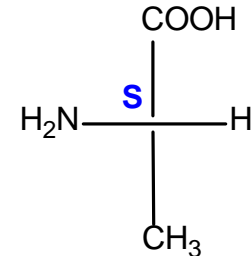
(tutti gli zuccheri naturali sono D)

Per leggere direttamente la stereochimica, le proiezioni di Fischer devono avere il gruppo a più bassa priorità su un legame verticale.

Però per convenzione le proiezioni di Fischer si DEVONO scrivere mettendo la **catena di atomi di carbonio in verticale**



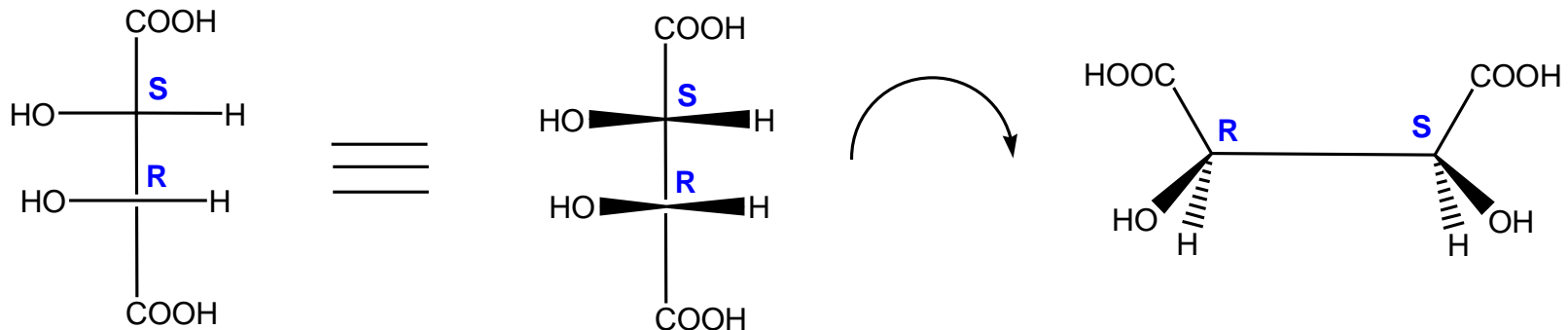
D-Gliceraldeide



L-Alanina amminoacido della serie S perché gruppo $-\text{NH}_2$ a sinistra nelle proiezioni di Fischer (posizione opposta a D-Gliceraldeide)

(tutti gli amminoacidi naturali sono L)

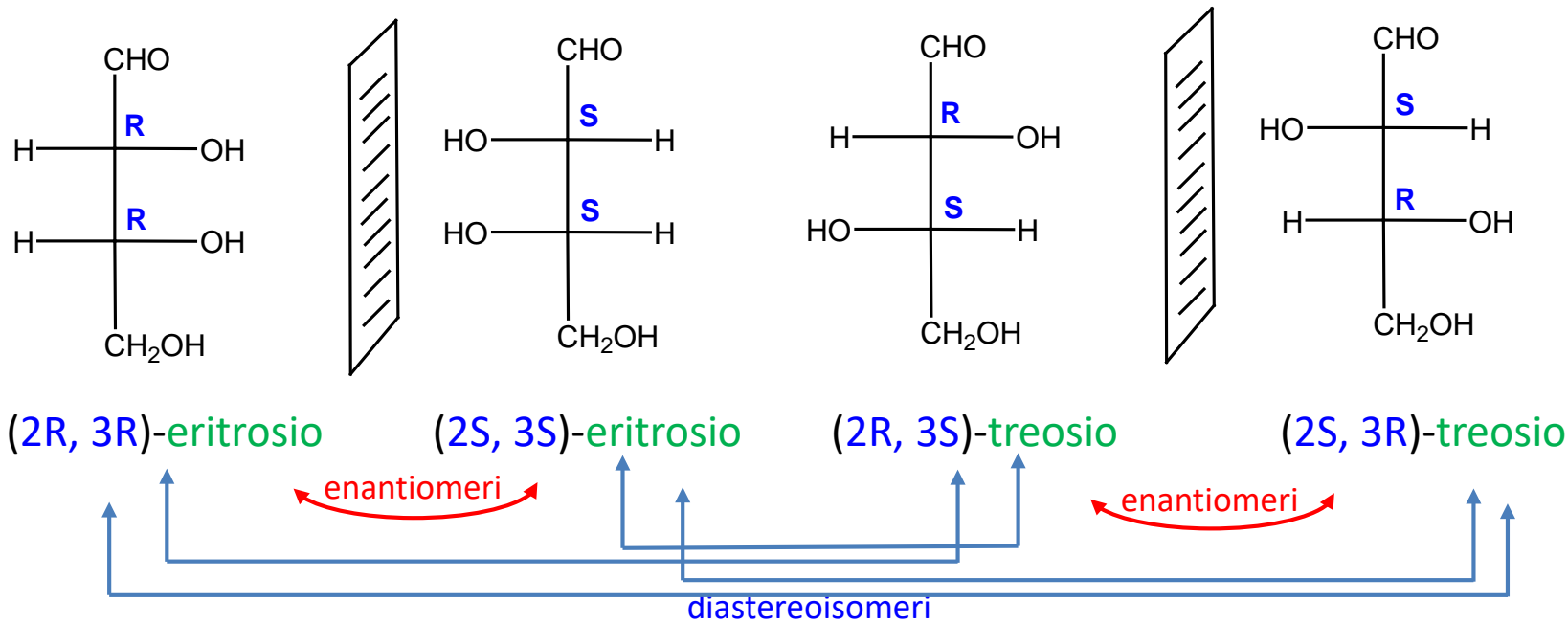
Es.: acido tartarico (R,S)



Molecole con DUE stereocentri, proiezioni di Fischer

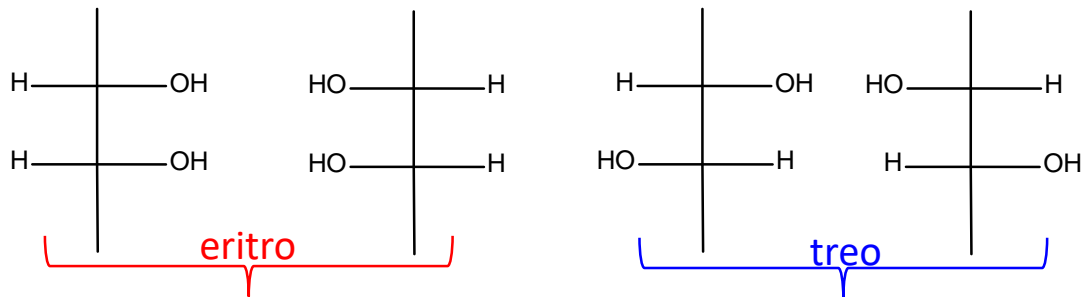
n° max di stereoisomeri = $2^n = 2^2 = 4$

es.: 2,3,4-triidrossi butanale



relazione fra stereoisomeri

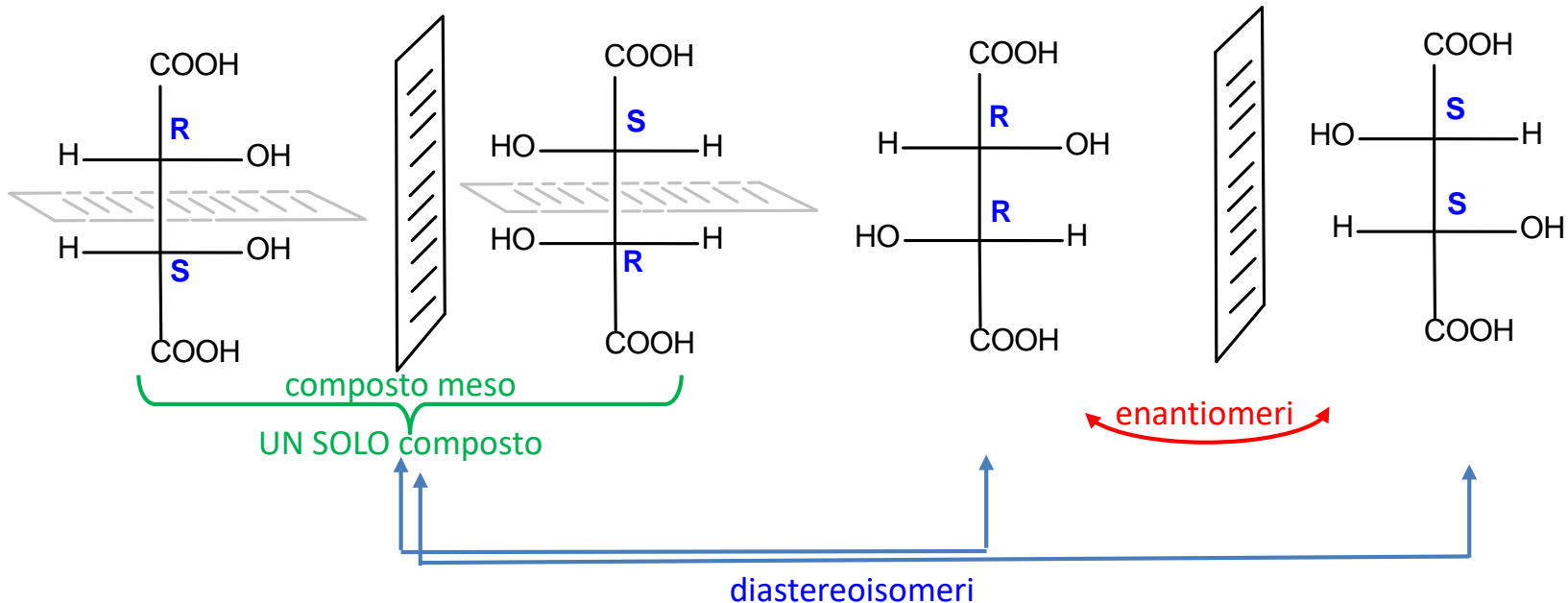
Eritrosio e treosio sono carboidrati (zuccheri). Eritrosio perché sintetizzato da eritrociti.



Composti Meso

Quando all'interno della molecola si presenta un **piano di simmetria** tra i due stereocentri, c'è il **composto meso**. (i gruppi attaccati ad uno stereocentro devono essere uguali ai gruppi attaccati all'altro stereocentro)

Es.: **Acido tartarico** (acido 2,3-diidrossibutandioico)

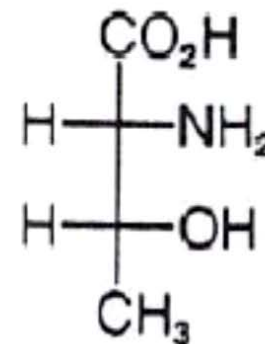
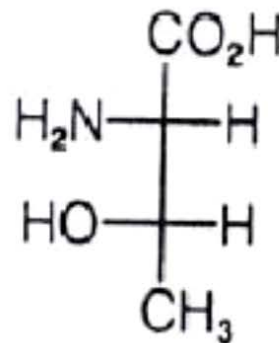
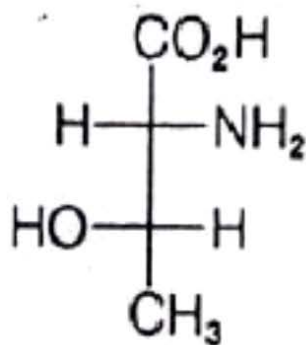
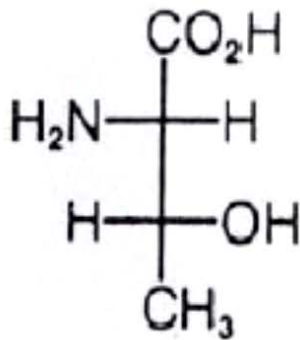


quindi in questo caso ci sono SOLO 3 stereoisomeri: il composto meso e una coppia di enantiomeri
Il numero totale di stereoisomeri si abbassa da 4 ---> 3

Il composto meso, pur avendo due stereocentri, è **ACHIRALE** perché ha un piano di simmetria al suo interno

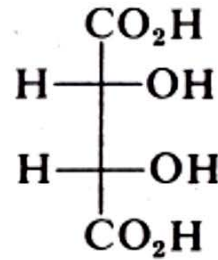
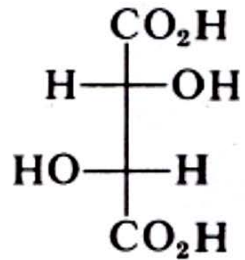
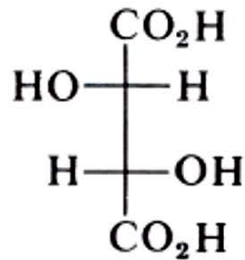
Per $n = 2 \rightarrow 4$ stereoisomeri - Es.: Treonina e allotreonina (ciascuno in coppia enantiomerica) sono diastereoisomeri

Acido 2-amino-3-idrossi butanoico

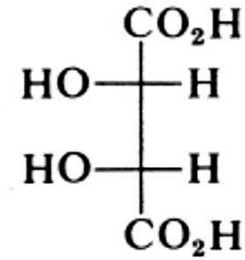


| Nome | L-treonina | D-treonina | L-allotreonina | D-allotreonina |
|-------------------|------------|------------|----------------|----------------|
| P_f °C | 251-253 | 251-252 | 268-272 | 269-272 |
| $[\alpha]_D^{20}$ | -28,5° | +28,5° | +9,6° | -9,1° |

ACIDO TARTARICO: STEREOISOMERI



=



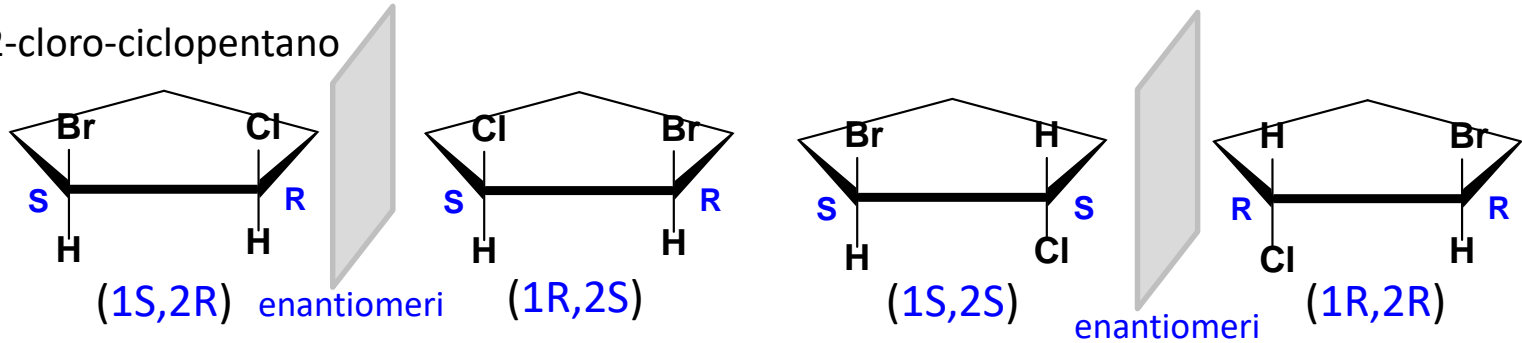
ENANTIOMERI

COMPOSTO MESO

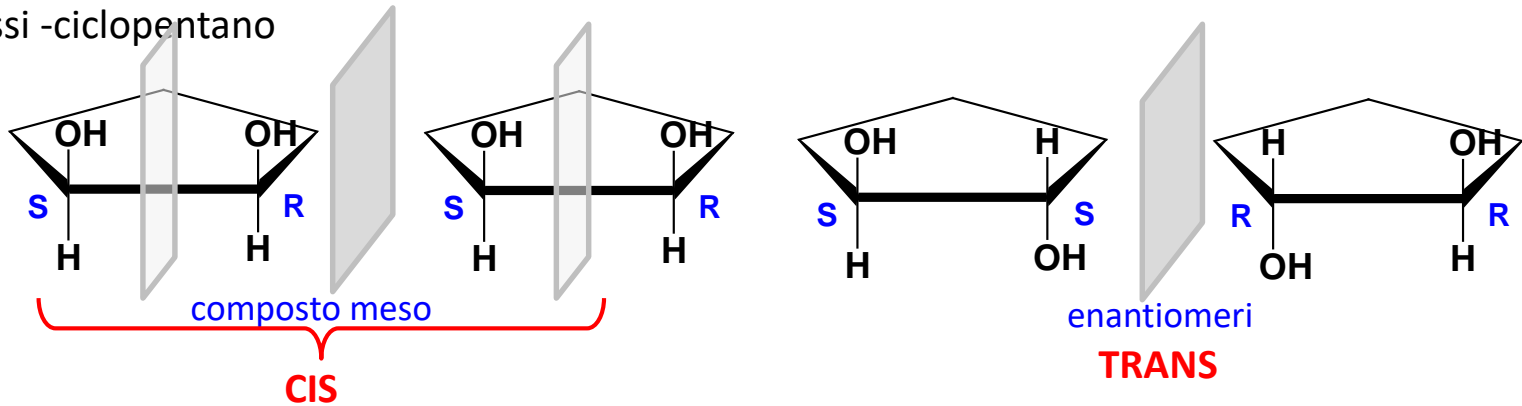
| COMPOSTO | $[\alpha]_D^{20}$ | P_f °C | DENSITA' g/ml | SOLUBILITA' H2O (25°C) |
|----------|-------------------|----------|---------------|------------------------|
| meso | | 140 | 1,666 | 120 |
| - | -11,98 | 170 | 1,76 | 147 |
| + | +11,98 | 170 | 1,76 | 147 |

Stereocentri nei cicloalcani

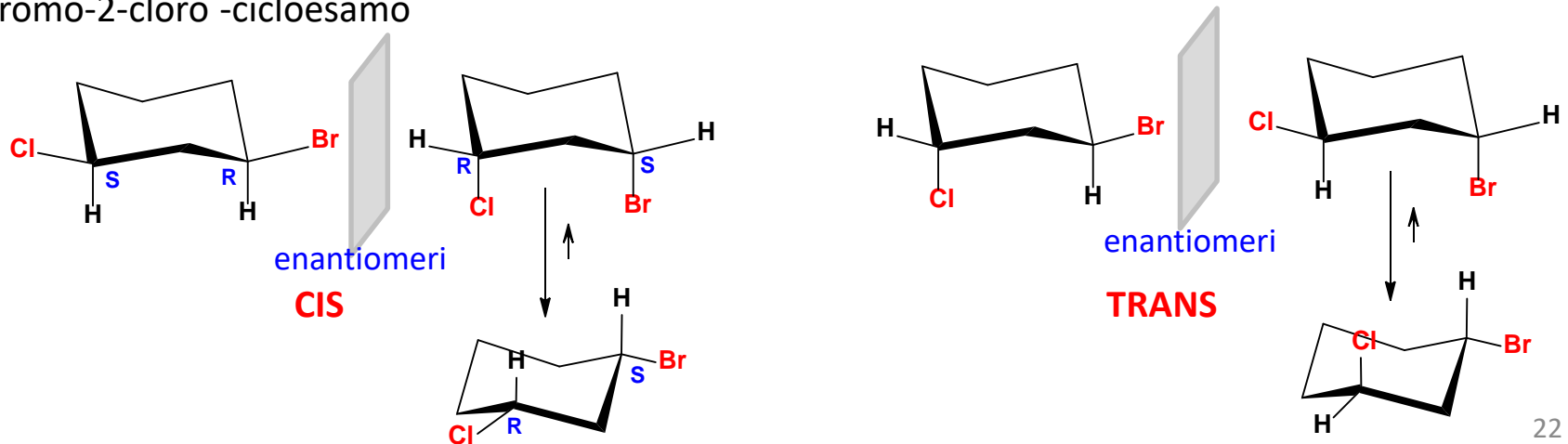
1-bromo-2-cloro-ciclopentano



1,2-diidrossi -ciclopentano

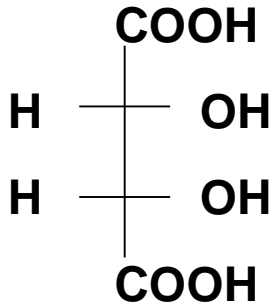


1-bromo-2-cloro -cicloesamo

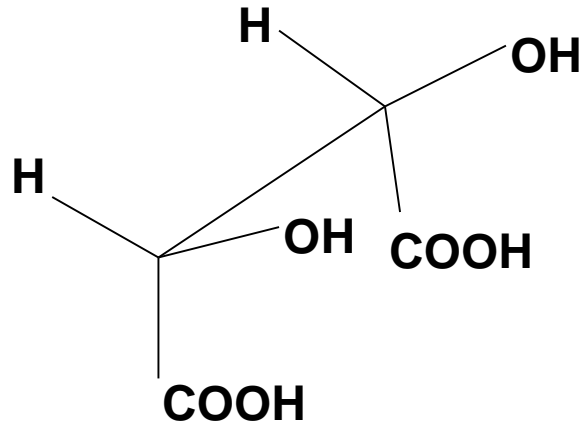


ASPETTI NOTAZIONALI

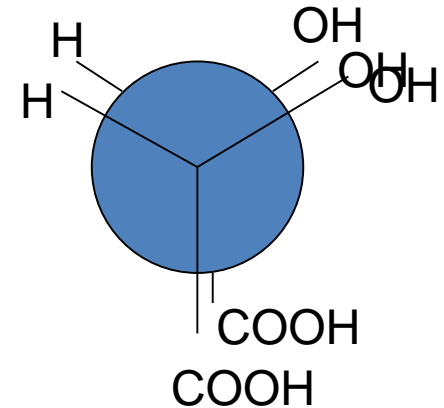
proiezioni di Newman- formule di Fischer- strutture a cavalletto



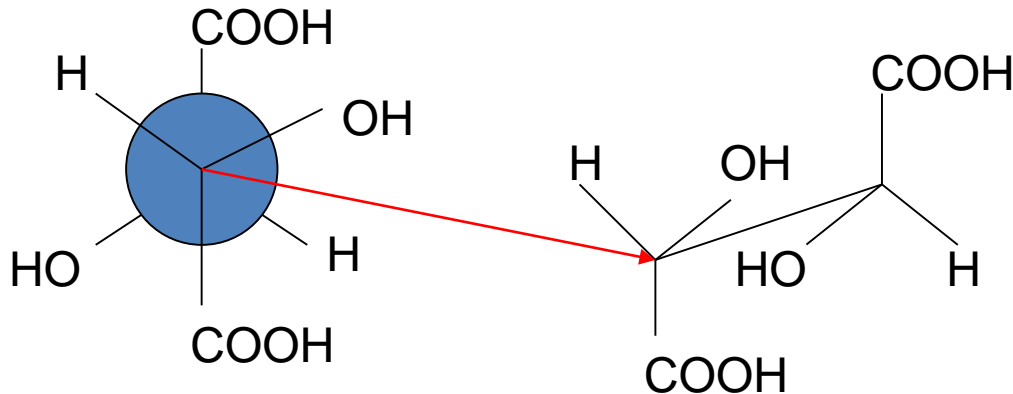
Fischer



Cavalletto



Newman

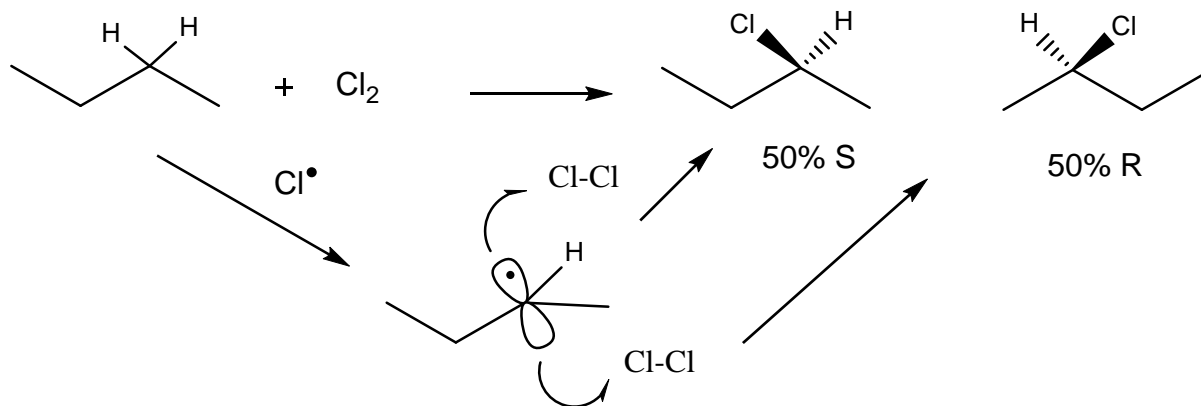


Formazione di centri chirali in reazioni chimiche

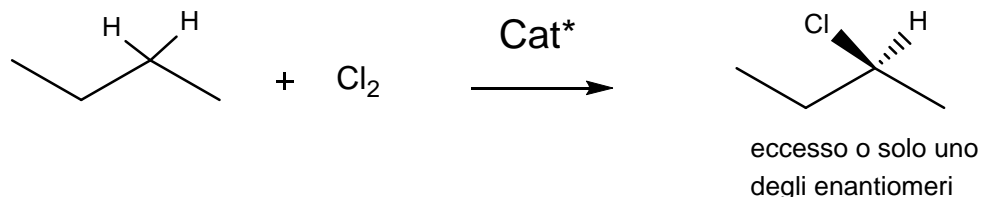
Se in una reazione si formano uno o più stereocentri e se siamo in un «ambiente achirale», si formeranno in quantità uguale tutti gli enantiomeri possibili.

Ovvero non si può formare uno degli enantiomeri in eccesso se partiamo da reagenti, solventi e catalizzatori achirali o chirali ma otticamente attivi (50% dei due enantiomeri).

In una reazione **NON SI PUO'** creare attività ottica (partendo da reagenti, solventi o catalizzatori otticamente inattivi **NON** si può formare un enantiomero in eccesso)

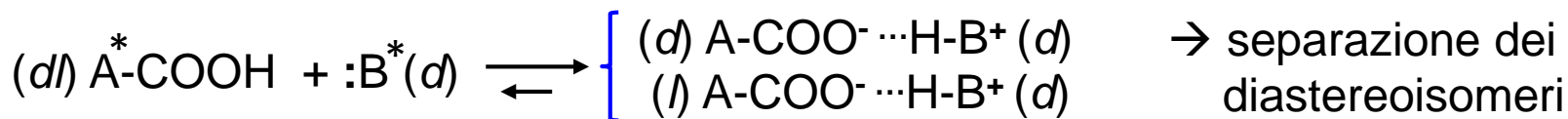


Se invece avessimo un catalizzatore/enzima (Cat*) o un solvente o un reagente chirale e otticamente attivo allora si può pensare di formare solo uno, o in prevalenza uno, dei due enantiomeri



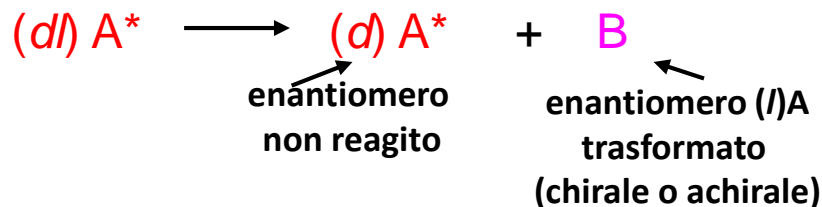
Miscele Racemiche e loro Risoluzione

- **Miscela racema**: miscela equimolecolare di due enantiomeri (50%R + 50%S). È **otticamente inattiva**. Viene indicata con (\pm) o (dl) .
- **Risoluzione**: processo che porta alla separazione dei due enantiomeri.
- **Risoluzione mediante Sali diastereoisomerici**: mediante l'uso di un reagente di risoluzione (chirale e otticamente puro) si trasforma la miscela di enantiomeri in miscela di diastereoisomeri (che si possono separare perché hanno proprietà diverse).



cinconina e chinina come B^* ; acido (+) tartarico, ac. malico o ac. canforico come A^*

Enzimi come catalizzatori per la risoluzione: gli enzimi sono catalizzatori chirali. Forniscono un «intorno» chirale ove la reattività dei due enantiomeri può essere diversa. In presenza dell'enzima un enantiomero può reagire molto più velocemente dell'altro (**Risoluzione cinetica**)



RISOLUZIONE DI ENANTIOMERI con formazione di **sal**i diastereoisomerici

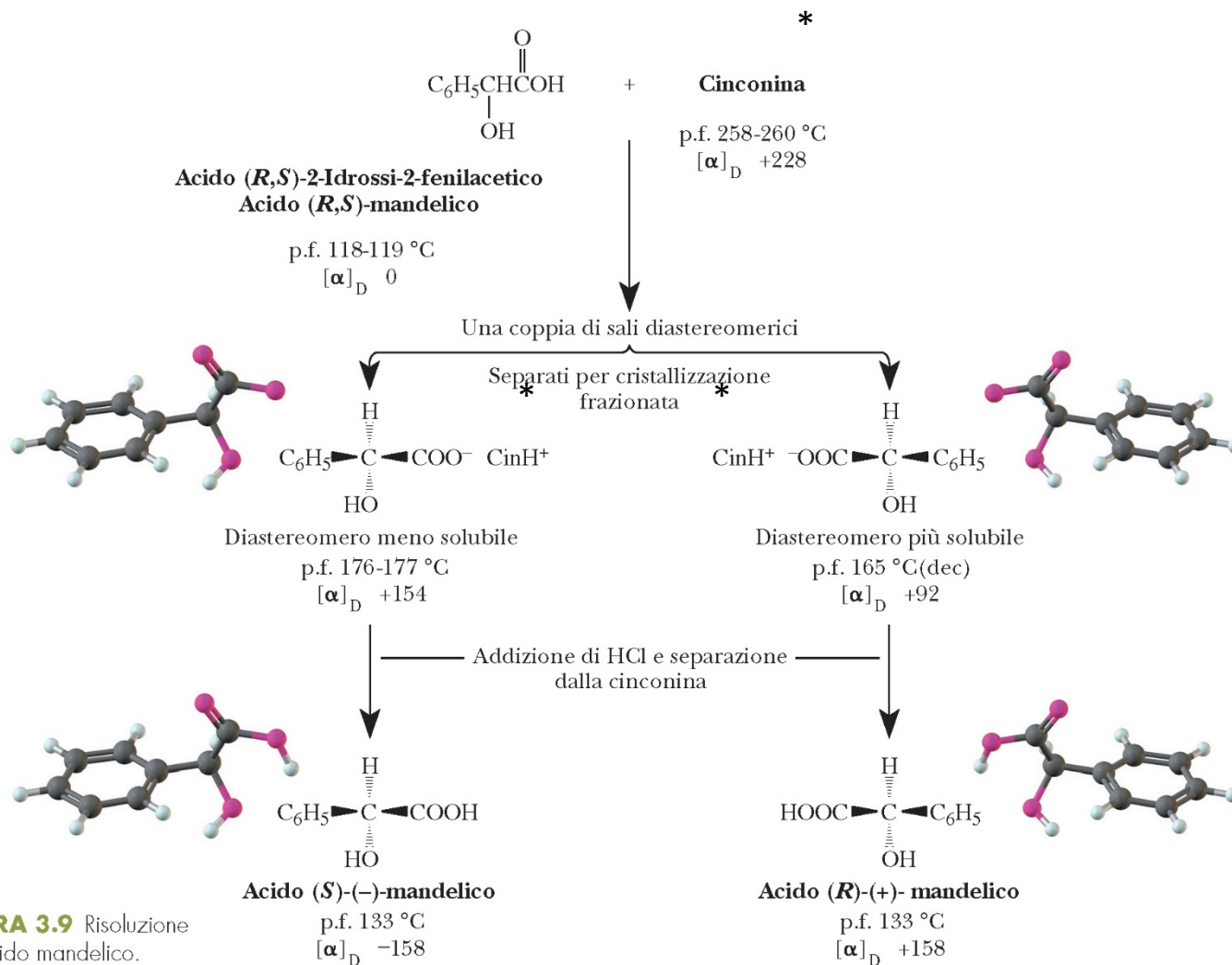
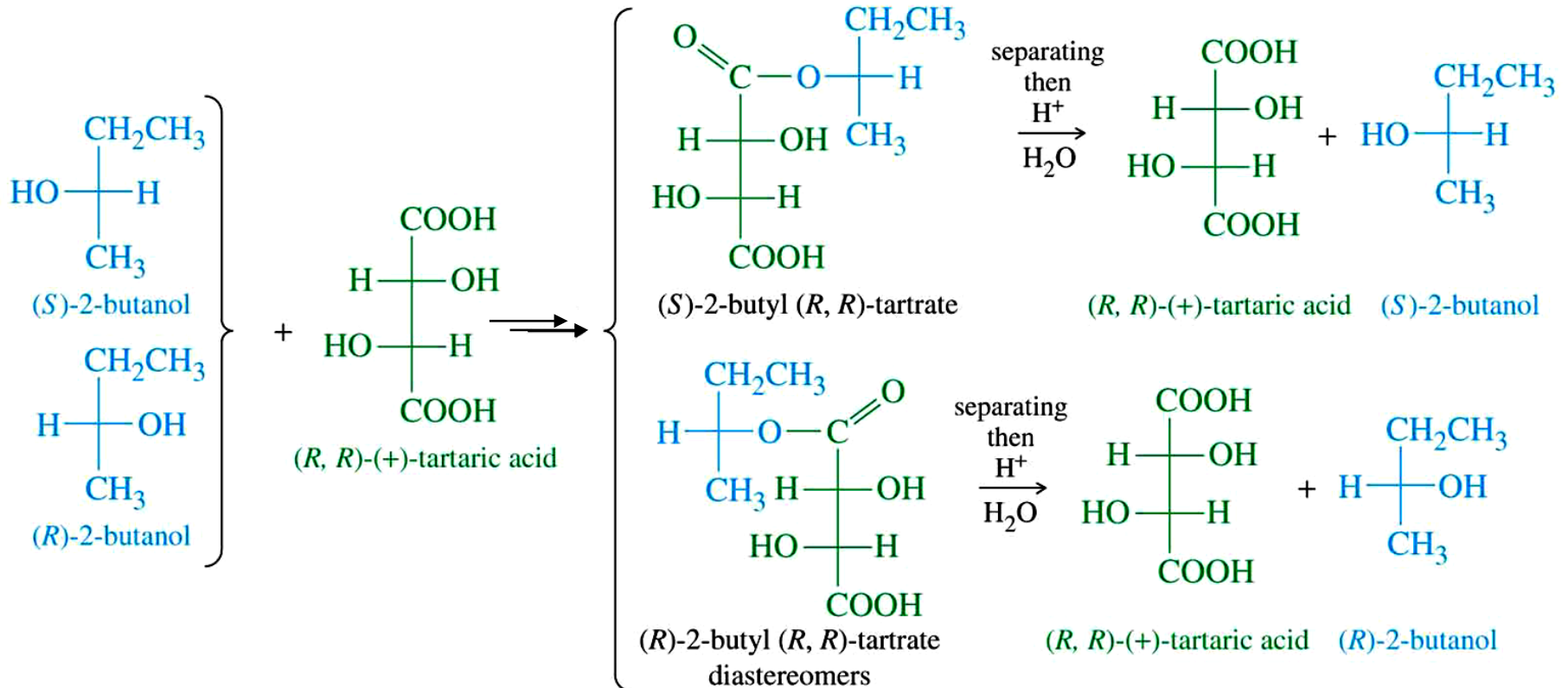


FIGURA 3.9 Risoluzione dell'acido mandelico.

RISOLUZIONE DI ENANTIOMERI

con formazione di **composti** diastereoisomerici

Si fa reagire una miscela racema con un composto chirale per formare stereoisomeri che possono essere separati



Eccesso Enantiomerico

- **Miscela di due enantiomeri:**
 - ↳ miscela racemica: 50% (*l*) : 50% (*d*)
 - ↳ miscela non-racemica: (*d*) ≠ (*l*)
 - enantiomericamente ricca (al limite pura)
 - otticamente attiva

La composizione enantiomerica può esser descritta da:

- **Frazione Molare** (o mole percentuale) dell'enantiomero più ricco

es.: 0.7 di R e 0.3 di S; oppure 70% di R e 30% di S

- **Eccesso Enantiomerico (e.e.):** è la % di quanto un enantiomero è in eccesso rispetto alla miscela racemica

$$\text{e.e.} = 100 (X_R - X_S) / (X_R + X_S) \quad \text{se R in eccesso rispetto a S.} \quad X_R = 1 - X_S$$

viceversa se conosco e.e., ricavo $X_R = (\text{e.e.}^R + 100) / 200$

per es.: R : S = 70 : 30. $X_R = 0.7$ e $X_S = 0.3$ ma e.e. = 40% !!

- **Purezza Ottica:** siccome $[\alpha]$ è proporzionale alla % di enantiomero presente in soluzione

$$\text{o.p.} = \frac{[\alpha]_{\text{osservato}}}{[\alpha]_{\text{puro, max}}} \times 100$$

i valori di e.e. e di o.p. dovrebbero coincidere

CHIRALITA' NEL MONDO BIOLOGICO

Quasi sempre in Natura si trova solo uno dei due possibili enantiomeri di una molecola: **OMOGENEITA' CHIRALE**.

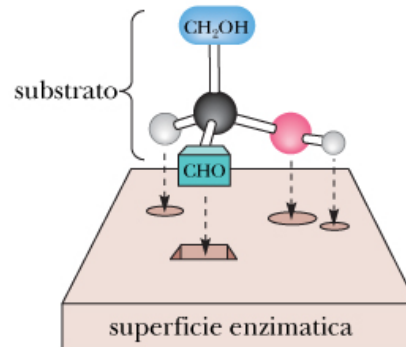
Così i composti presenti in natura presentano la stessa chiralità e sono presenti come un solo enantiomero: gli ammino acidi (serie L), gli zuccheri (serie D) e gli acidi nucleici (destrorsi).

Enzima chimotripsina ha 251 stereocentri: n. possibili stereoisomeri 2^{251} ma ne è presente uno solo. Questo perché l'enzima è formato da ammino acidi che hanno tutti la stessa configurazione (L).

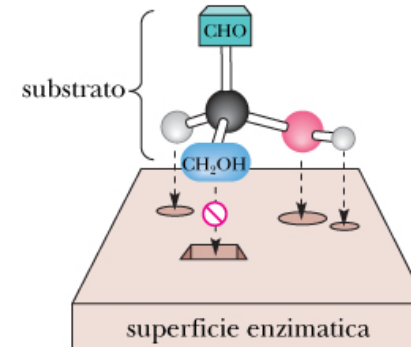
Gli **enzimi** sono in grado di **discriminare** e processare solo un enantiomero di un certo composto. Si spiega col principio dei **tre punti di contatto**

Figura 6.7

Diagramma schematico di una superficie enzimatica capace di interagire con la (R)-(+)-gliceraldeide in tre siti di legame e solo in due di tali siti con la (S)-(-)-gliceraldeide.

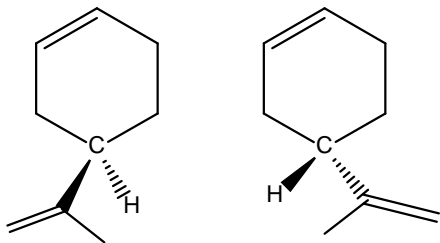


Questo enantiomero della gliceraldeide si adatta ai tre siti specifici di legame sulla superficie dell'enzima

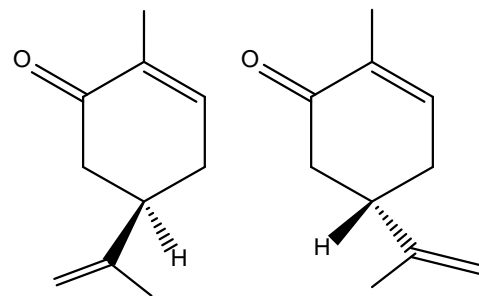


Questo enantiomero della gliceraldeide non si adatta agli stessi siti di legame

Così, i **recettori biologici** (olfatto, sapore), sono in grado di discriminare tra gli enantiomeri di un composto per odore, sapore etc..

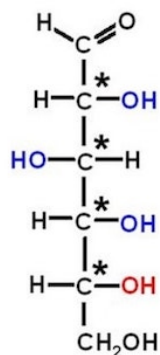


(R)-(+) **Limonene** (aroma arancia)
(S)-(-) **Limonene** (aroma limone)

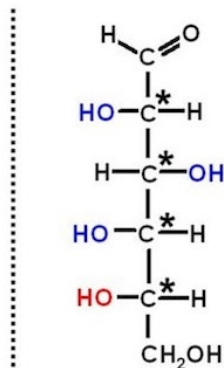


(R)-(-) **Carvone** (aroma menta)
(S)-(+) **Carvone** (aroma cumino)

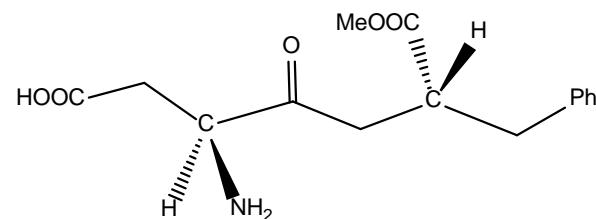
L-Glucosio (sintesi) ha stesso potere dolcificante del D-Glucosio (naturale) ma non viene metabolizzato. Dolcificante ipocalorico



D (+) glucosio



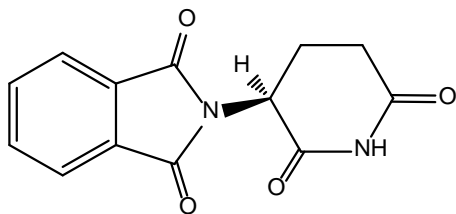
L (-) glucosio



L,L-Aspartame

100 volte più dolce del saccarosio

L,D-Aspartame amaro!



(S)-(-) : sedativo e antinausea
(R)-(+) : teratogeno ! amaro!

Farmaci: enantiometri e racemi possono avere diverse attività!!!
caso della **Talidomide**

Origine dell'omogeneità chirale in Natura

La specificità degli enzimi di processare e/o produrre solo uno degli enantiomeri spiega come mai in Natura sia presente e venga mantenuto solo uno dei due enantiomeri. (spiega omogeneità chirale).

Come mai gli enzimi però sono presenti in Natura in una sola forma enantiomerica? Quando si è originata la prevalenza di questi enantiomeri?

Quando è successo? A che punto dell'Evoluzione la Natura ha scelto gli L-a.a. e i D-zuccheri?

Teoria Biotica

La vita è precedente a questa scelta. Inizialmente c'erano organismi basati sugli L-a.a. e altri sui D-a.a., poi l'evoluzione ha scelto i primi perché più efficienti.

Teoria in parte smentita da esperimenti che dimostrano che enzimi-L sono efficienti come gli enzimi-D.

Teoria Abiotica

La vita si è originata solo dopo che si è stabilito un eccesso enantiomerico degli L-a.a. e dei D-zuccheri

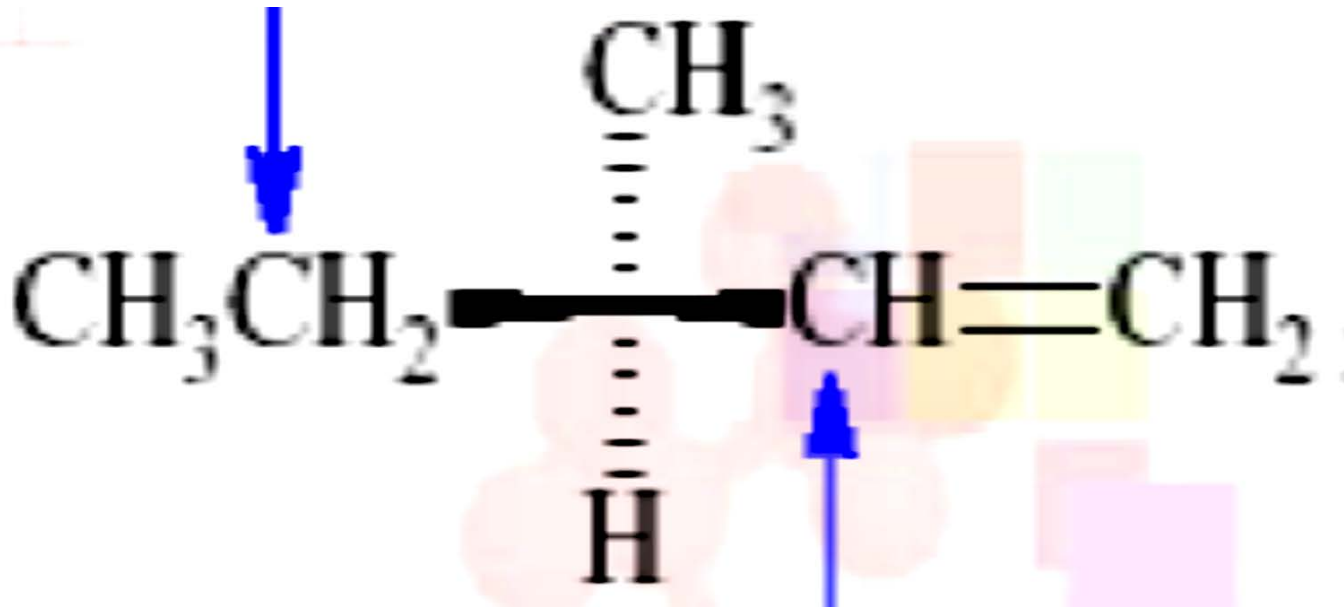
Eccesso enantiomerico

scelta casuale (è cristallizzato un enantiomero e l'altro è rimasto in soluzione, per es.)

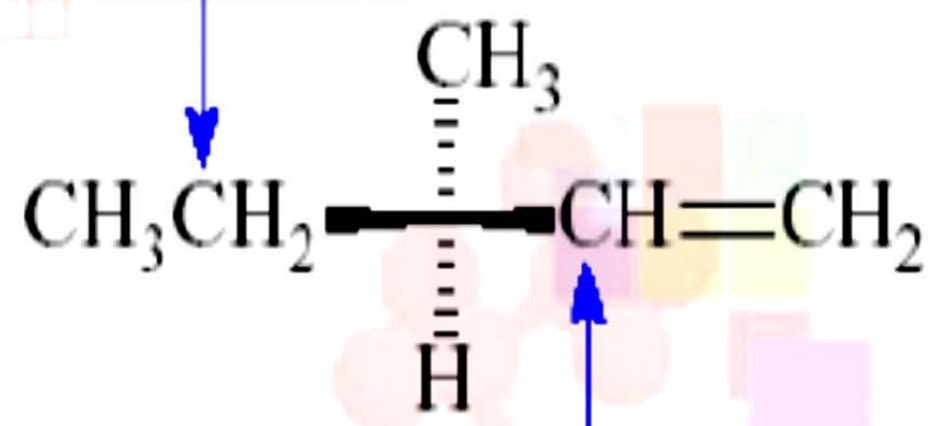
certe forze fisiche sono chirali: decadimento del ^{60}Co genera particelle α (e^-) polarizzate a sinistra. Può aver decomposto un enantiomero più dell'altro.

ESERCIZI

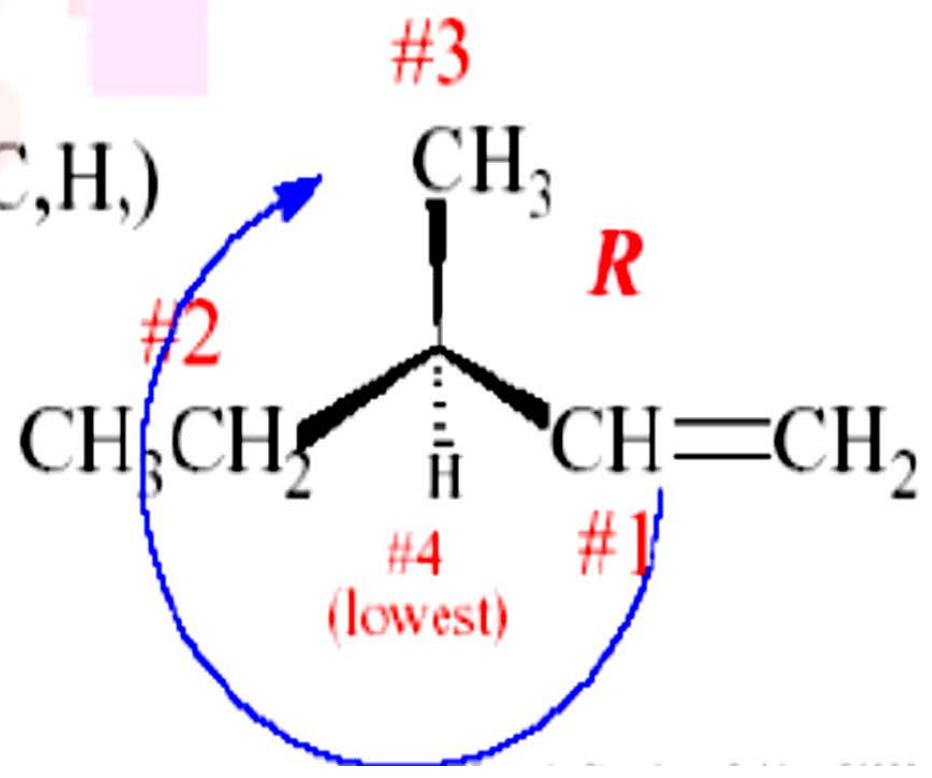
DETERMINA LA CONFIGURAZIONE ASSOLUTA



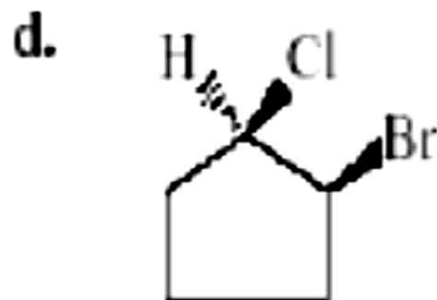
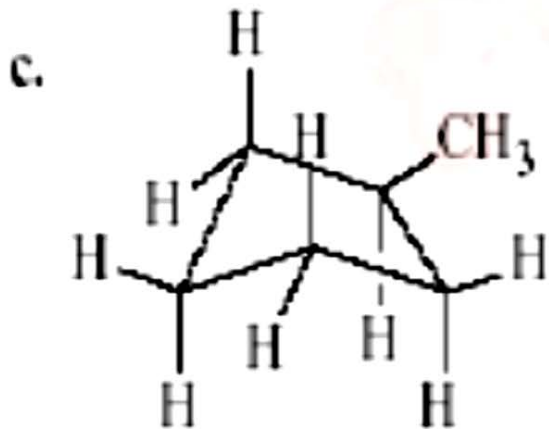
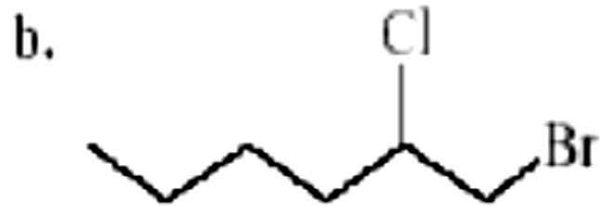
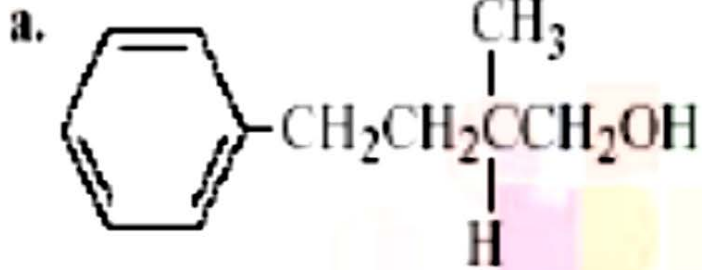
(C,H,H) (H,H,H)



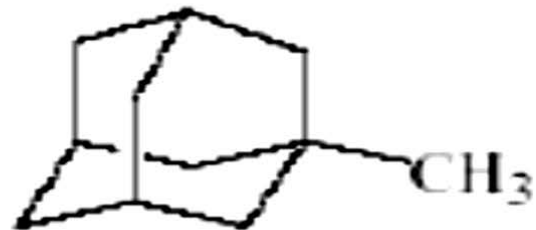
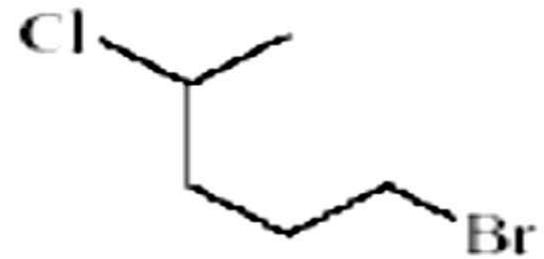
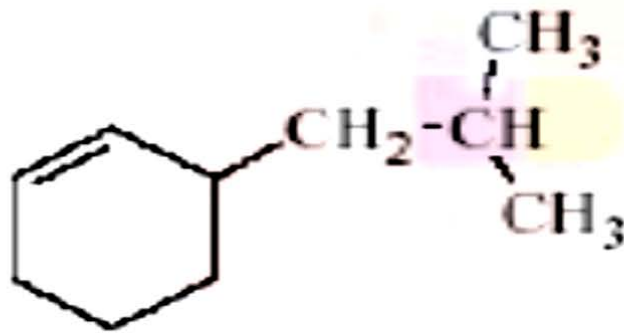
(C,C,H)



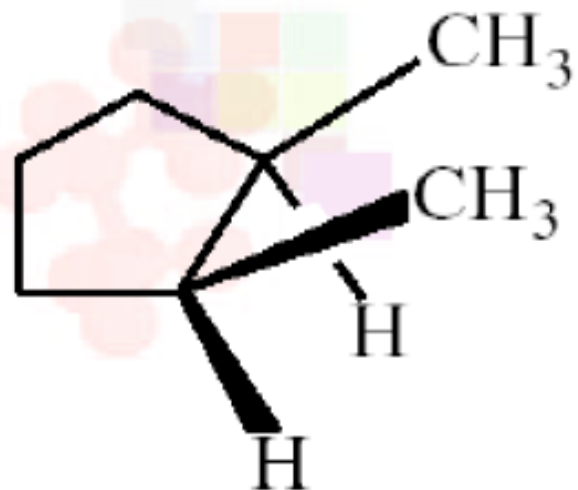
Per ciascuna delle molecole indica, se esistono, i centri chirali (usa un *)



Per ciascuna delle molecole indica, se esistono, i centri chirali (usa un *)



Indica, se esistono, i centri chirali (usa un *). La molecola è chirale?

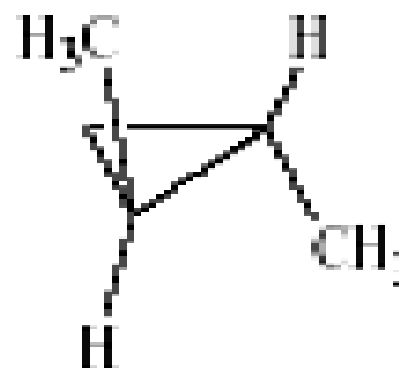
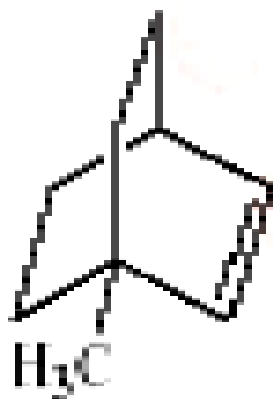


Indica:

1. Il numero di centri chirali

2. Se non ne contiene indica “achirale”

3. Se è un composto meso non indicare i centri chirali ma scrivi “meso”

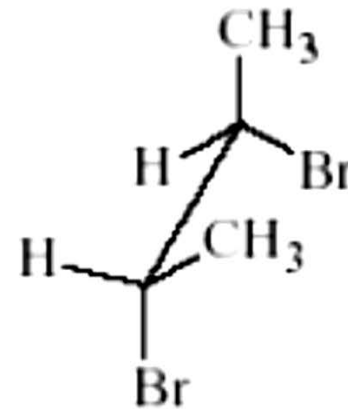
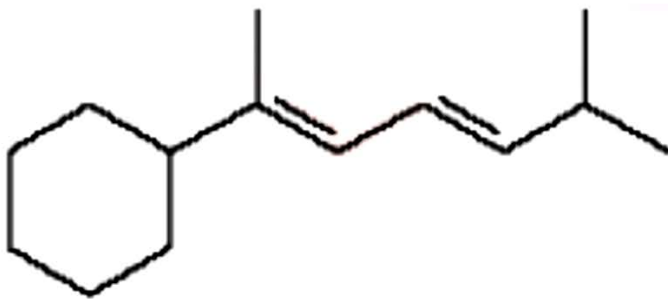


Indica:

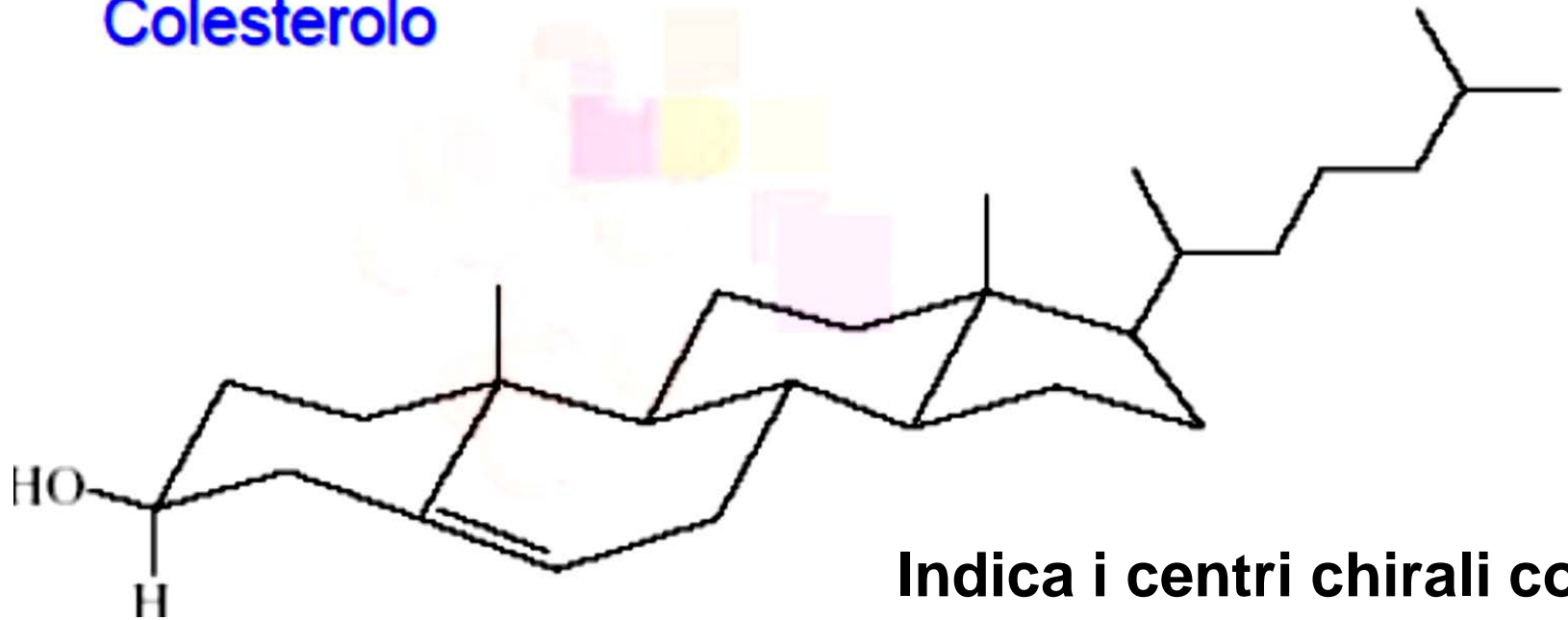
1. Il numero di centri chirali

2. Se non ne contiene indica “achirale”

3. Se è un composto meso non indicare i centri chirali ma scrivi “meso”



Colesterolo



Indica i centri chirali con un asterisco

Individuare, se presenti, i centri stereogeni in queste molecole, gli eventuali diastereoisomeri e le eventuali forme meso.

Tutti gli isomeri aventi formula C_7H_{16} (nove isomeri):

Catena lineare -> 1 isomero

$C_6 + C_1$ -> 2 isomeri (1 chirale)

$C_5 + C_2$ -> 5 isomeri (1 chirale)

$C_4 + C_3$ -> 1 isomero

Tutti gli 1,2-Dimetilcicloesani isomeri ed i rispettivi prodotti di monobromurazione (+ Br_2 - meccanismo radicalico).

ISOMERI

**Composti diversi
con la stessa
formula molecolare**

ISOMERI COSTITUZIONALI

**Isomeri con atomi
attaccati in modo diverso**

STEREoisomeri

**Isomeri con atomi attaccati
nello stesso ordine ma con
una diversa configurazione
spaziale dei gruppi**

ENANTIOMERI

**Stereoisomeri
immagini speculari
uno dell'altro ma
non sovrapponibili**

ISOMERI CIS-TRANS

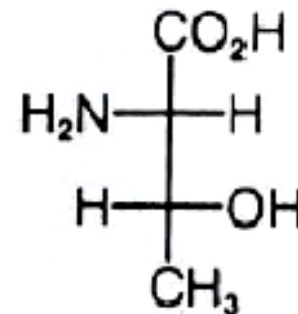
Isomeri geometrici

DIAStereoisomeri

**Stereoisomeri che non
sono l'immagine
speculare l'uno dell'altro**

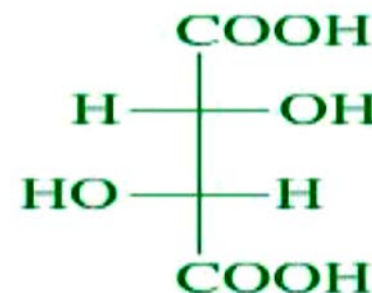
Esercizi sulla nomenclatura R o S di centri stereogeni

Analizzare la chiralità dei due enantiomeri della Treonina e della Allotreonina



L-threonine^a

Analizzare la chiralità dei tre stereoisomeri dell'Acido tartarico (di fianco uno stereoisomero).



Analizzare la chiralità del D-Threose (di fianco uno stereoisomero)

