

Definizione di Chiralità

I call any geometric figure, or group of points, chiral, and say it has chirality, if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself. Two equal and similar right hands are homochirally similar. Equal and similar right and left hands are heterochirally similar. These are also called "enantiomorphs". Any chiral object and its image in a plane mirror are heterochirally similar

Sir W. Thompson (Later Lord Kelvin), 1893

L'etimologia di CHIRALITA' origina dal termine greco χείρ 'mano'. Poichè le mani di un dato individuo sono identiche e non sovrapponibili, tutti gli oggetti che possiedono questa proprietà sono simili alle mani, quindi chirali e hanno un senso (handedness) destro o sinistro, quindi una chiralità

STEREOCHIMICA

due concetti fondamentali

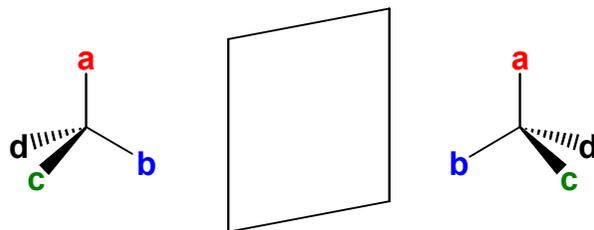
CHIRALITA'

STEREOGENICITA'



SIMMETRIA

Consideriamo due modelli enantiomorfi:



- Stessa composizione chimica
- Stessa connettività
- Le strutture possono essere scambiate con riflessione
- Sono **isometriche** (identiche per forma e dimensione)
- Possono anche essere definite **isomere** (fatte delle stesse parti)

Due isomeri enantiomorfi sono detti enantiomeri

..of the 2,704 Ph.D. chemists who graduated in **2016, about 41% were never married**, 36% were married, and 10% were in a “marriage-like relationship.”

Finding true love is hard for chemists and lefty snails



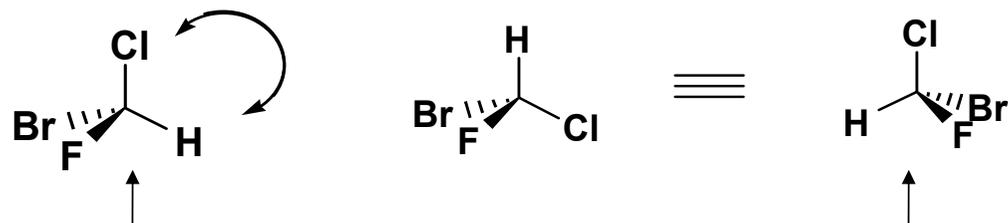
Jeremy & Lefty *One in a million love*

On Nottingham’s blog, Davison said he estimates that as many as 1.9 billion people around the world heard about Jeremy. “It is amazing to think that a fairly straightforward idea that I had one afternoon, while wondering what to do with a rare ‘lefty’ snail, could have such a massive worldwide impact—and also to help me communicate my science.”

Happily, before he departed to that great lettuce patch in the sky, **Jeremy dated two other lefty snails, called Lefty and Tomeu. Lefty** was found by an Ipswich gardener, whereas **Tomeu** was rescued from a cooking pot in Majorca. Davison says his research continues with Tomeu’s offspring—which are right-winding and now four months old—that resulted from encounters with both Lefty and Jeremy.

<https://www.youtube.com/watch?v=WX2YQDPRZyM&app=desktop>

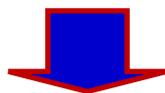
<https://www.bbc.com/news/uk-england-nottinghamshire-41595706>



Una permutazione di due leganti all'atomo di carbonio della struttura originale ha generato una struttura non coincidente con l'originale e da essa distinguibile

Non è un isomero costituzionale, ha le stesse connettività ma diversa disposizione nello spazio

ENANTIOMERI O DIASTREOISOMERI

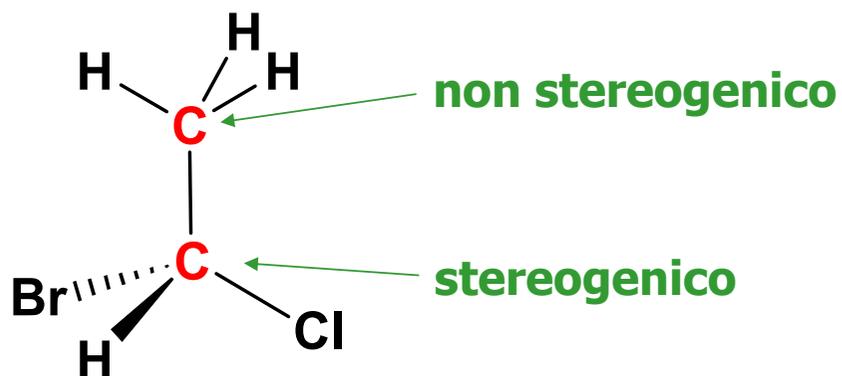


STEREOISOMERI

isomeri per disposizione spaziale

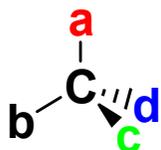
UNITA' STEREOGENICA

E' una struttura semplice per la quale una permutazione di leganti trasforma la struttura in un suo stereoisomero



LA CHIRALITÀ È UNA PROPRIETÀ PERVASIVA
ogni punto della molecola è in un intorno chirale

STEREOCENTRI O CENTRI STEREOGENICI

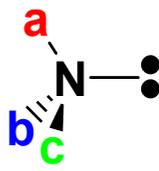
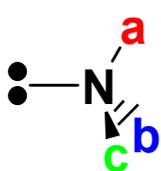


Atomi di carbonio tetrasostituiti in maniera diversa

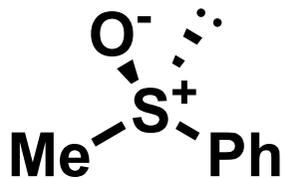
Altri elementi che possono essere stereocentri:

Si, Ge, Sn, Pb tetrasostituiti

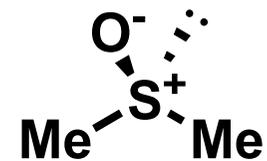
N, P, As, Sb, S, Se trisostituiti



N – azoto stereogenico

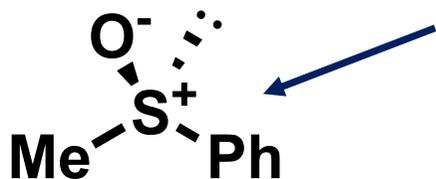


Metil fenil solfossido



Dimetilsolfossido (DMSO)

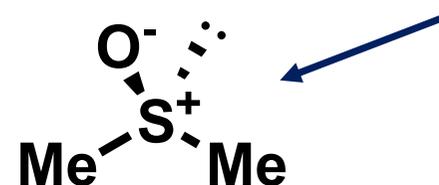
**Stereocentro,
S stereogenico**



Metil fenil solfossido

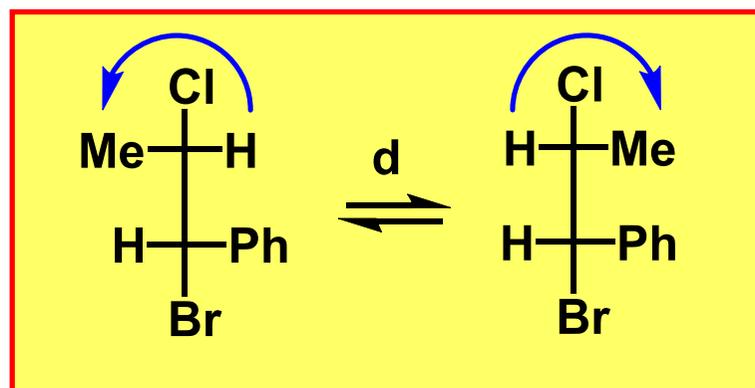
Chirale

**No stereocentro,
S non stereogenico**



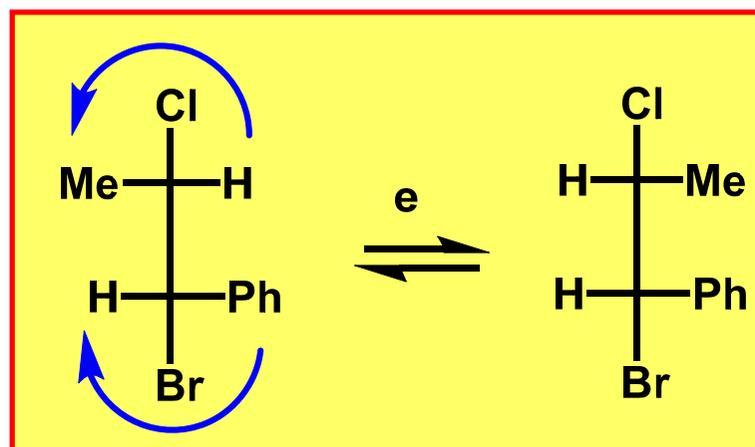
Dimetilsolfossido (DMSO)

Achirale



EPIMERI

Diastereoisomeri che differiscono per la configurazione di un solo stereocentro



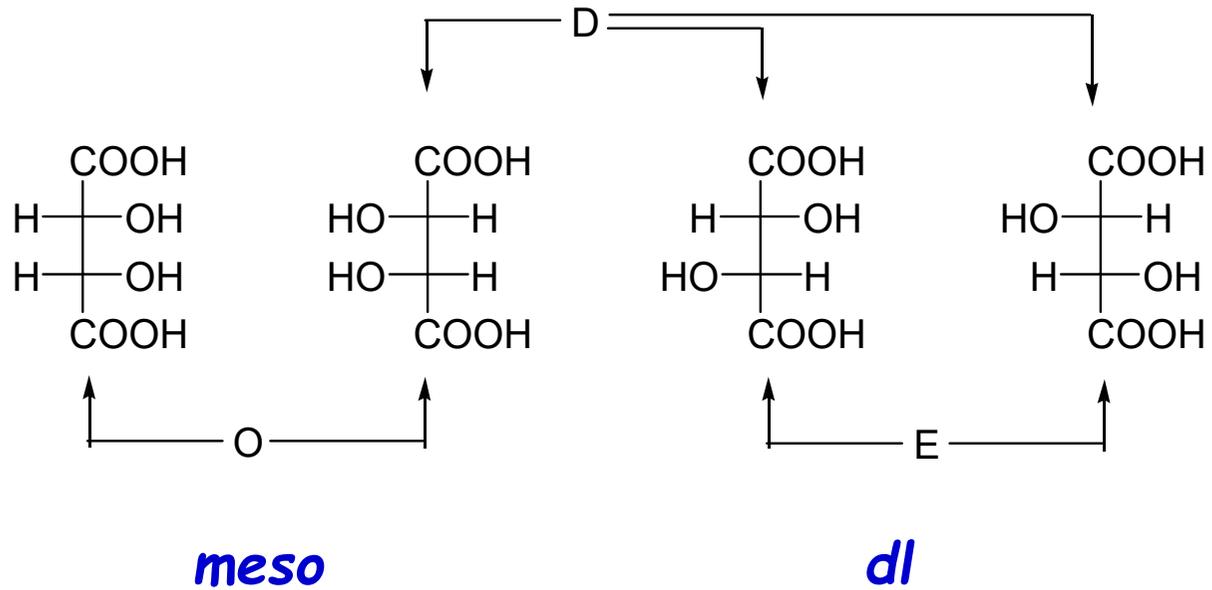
In presenza di n stereocentri:

2ⁿ STEREOISOMERI

Una molecola *meso* è una molecola in cui è presente un piano di simmetria che correla i carboni con quattro sostituenti diversi

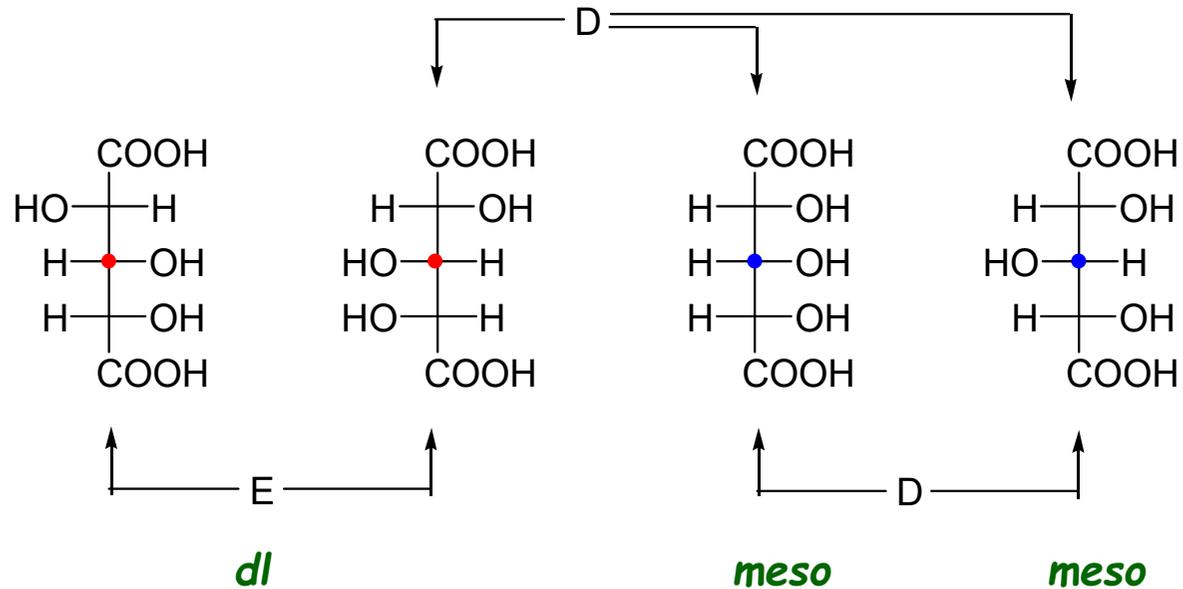
Struttura *meso* è uno stereoisomero achirale di un set di stereoisomeri che ne contiene di chirali

ACIDO TARTARICO



Due stereocentri - tre stereoisomeri

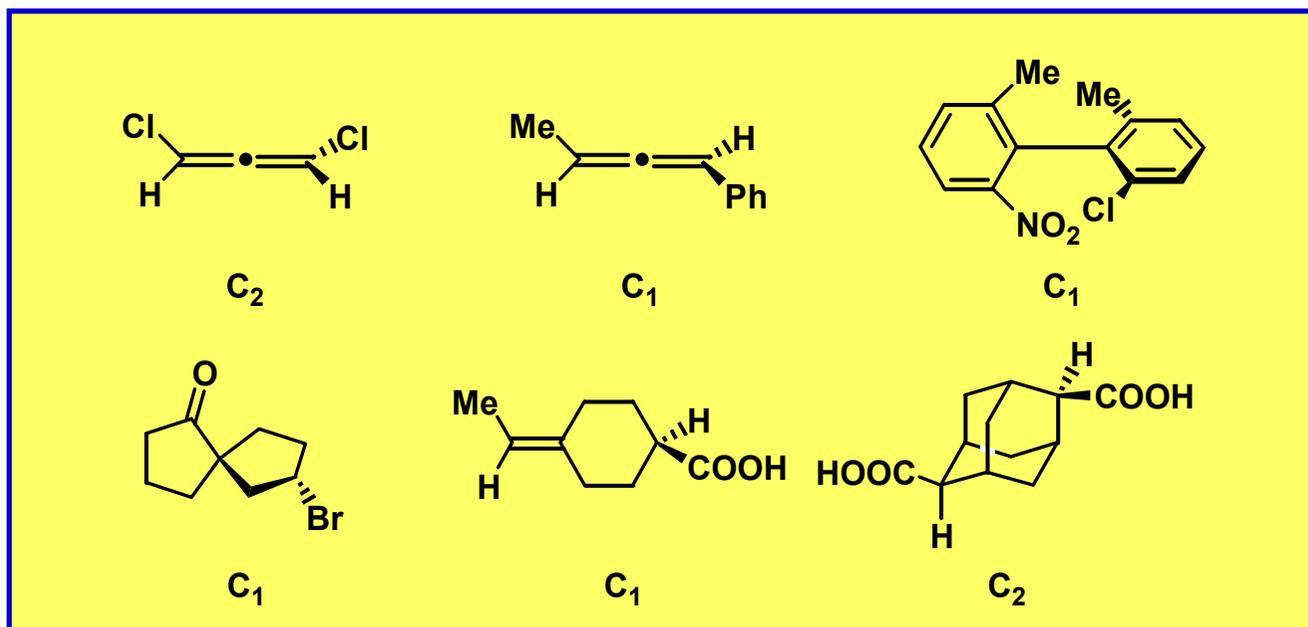
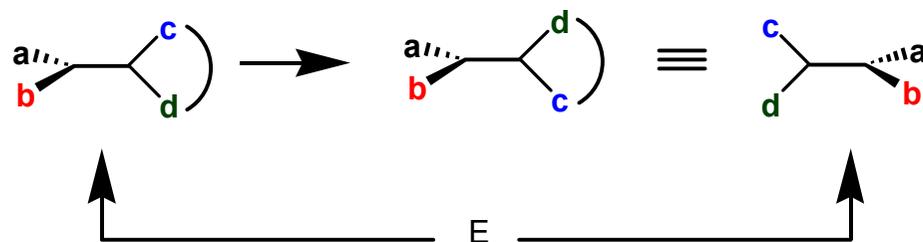
ACIDO TRIIDROSSIGLUTARICO



Tre stereocentri - quattro stereoisomeri

- non stereogenico, molecola chirale
- stereogenico, molecola achirale

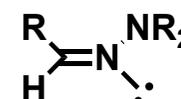
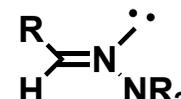
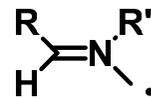
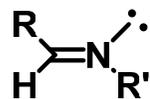
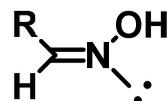
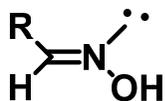
ALTRI ELEMENTI STEREOGENICI



ELEMENTI STEREOGENICI che generano solo diastereoisomeri



Alcheni



Ossime

Immine

Idrazoni



Cicloesani sostituiti

ELEMENTI STEREOGENICI

- **Strutture (atomi, assi piani) per le quali una permutazione di leganti trasforma la struttura in un suo stereoisomero**
- **Possono essere presenti in molecole chirali e achirali**

LA CHIRALITÀ È UNA PROPRIETÀ PERVASIVA

- **ogni punto della molecola è in un intorno chirale, per cui è corretto definire un centro chirale (in realtà si tratta di una unità stereogenica)**

STRUTTURA *meso* è uno stereoisomero achirale di un set di stereoisomeri che ne contiene di chirali

STEREIOSOMERI: isomeri per disposizione spaziale (enantiomeri e diastereoisomeri)

Configurazione

(Mislow, 1965)

Posizione relativa degli atomi nello spazio che caratterizza un particolare stereoisomero

Enantiomeri: configurazione opposta

Diastereoisomeri: configurazione diversa

Conformazione

(Mislow, 1965)

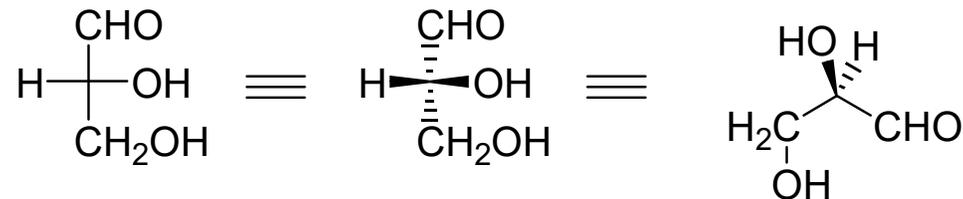
Particolare geometria di una molecola che dipende da certi valori di lunghezza di legame e di angoli, semplici o diedri, fra i legami

Infinite conformazioni all'interno di una determinata configurazione

Descrittori di configurazione

CONVENZIONE DI FISHER

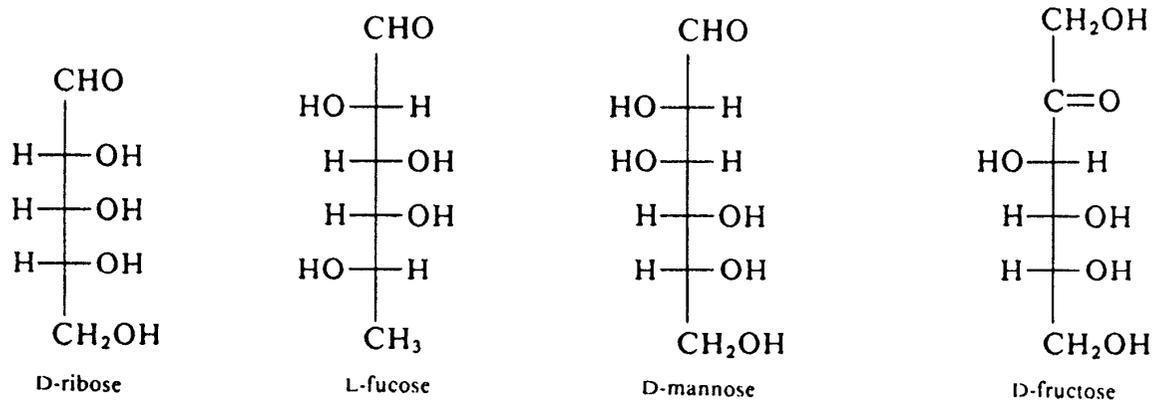
Convenzione arbitraria



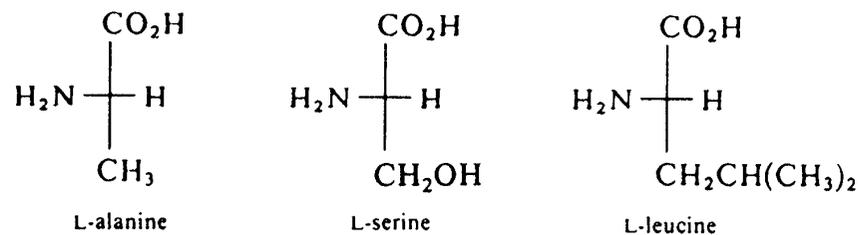
(+)-D-GLICERALDEIDE

utilizzata per gli zuccheri e aminoacidi

CONVENZIONE DI FISHER - Utilizzi attuali



All of the amino acids found in proteins have the L-configuration as illustrated for alanine, serine, and leucine.

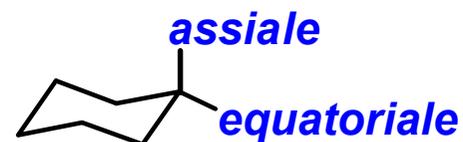


Descrittori di Configurazione di Unità Stereogeniche

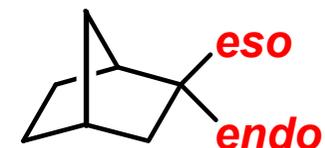
Unità stereogeniche per le quali scambio di legante genera diastereoisomeri



Trans o E
(entgegen, opposto in tedesco)



Cis o Z
(zussamen, insieme in tedesco)



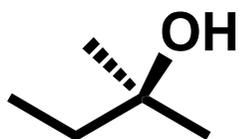
Descrittori di Configurazione di Unità Stereogeniche

Unità stereogeniche per le quali scambio di legante genera enantiomeri

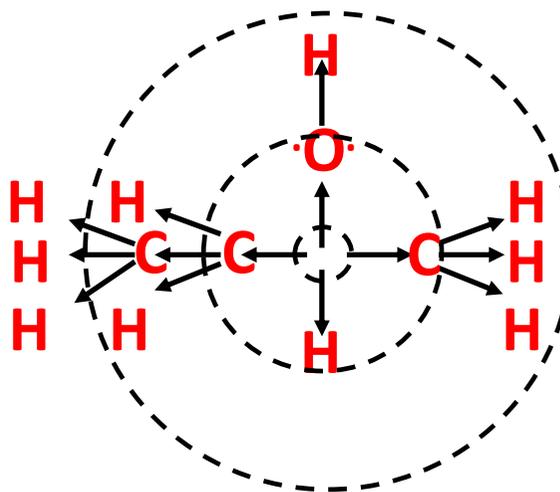
REGOLE CIP, 1951 (CIP = Chan, Ingold e Prelog)

1. Identificazione di quali e quanti elementi stereogenici sono presenti
2. Costruzione del grafico ramificato intorno agli elementi stereogenici che rappresenti la connettività degli atomi legati all'elemento.
3. Determinare in base alle regole le priorità dei leganti
4. Attribuire alla configurazione l'appropriato descrittore sulla base delle priorità facendo riferimento ad uno standard esterno arbitrario

Grafico Ramificato



2-butanolo



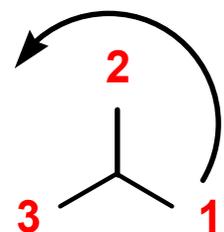
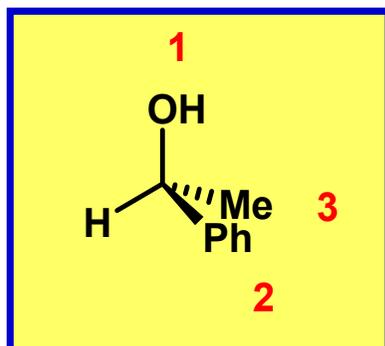
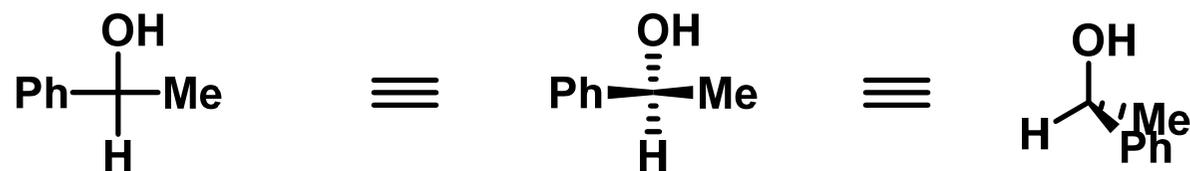
• = atomo fantasma

<https://www.acdlabs.com/iupac/nomenclature/>

Sottoregole REGOLE CIP

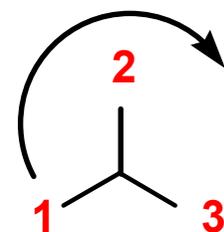
1. Atomi a numero atomico maggiore precedono atomi a numero atomico minore
2. Atomi a numero di massa maggiore precedono atomi a numero di massa minore
3. Doppi legami cis precedono doppi legami trans
4. Se nei leganti ci sono degli stereocentri quelli R precedono quelli S. Se ci sono più stereocentri: RR > SS; RS > SR.

Descrittori di Configurazione di Centri Stereogenici



Antiorario

S
sinistrus

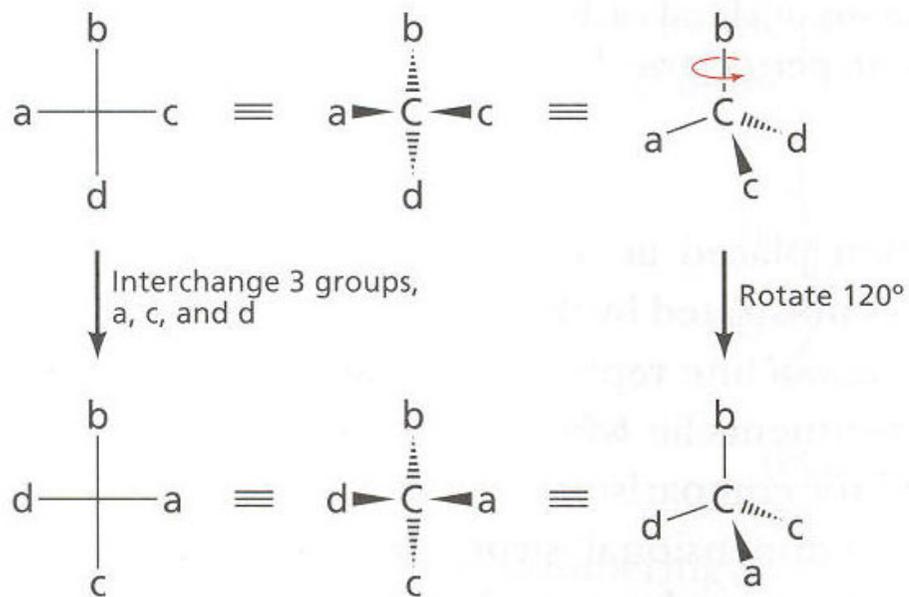


Orario

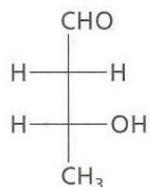
R
rectus

Proiezioni di Fisher

Assegnazione configurazione assoluta (CIP)

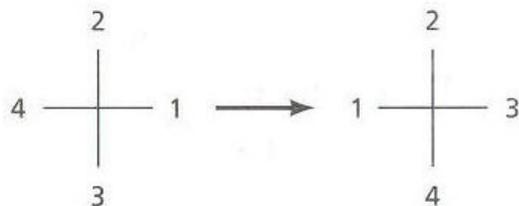
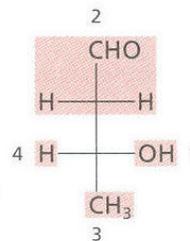


Assegnazione la configurazione assoluta allo stereocentro presente nella molecola rappresentata (3-idrossi-butanale)

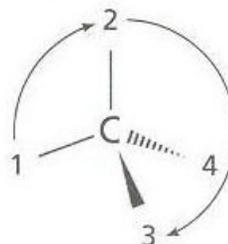
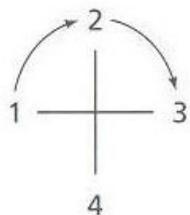


3-Hydroxybutanal

The first step is to assign priorities to each of the substituents, as shown at the right.

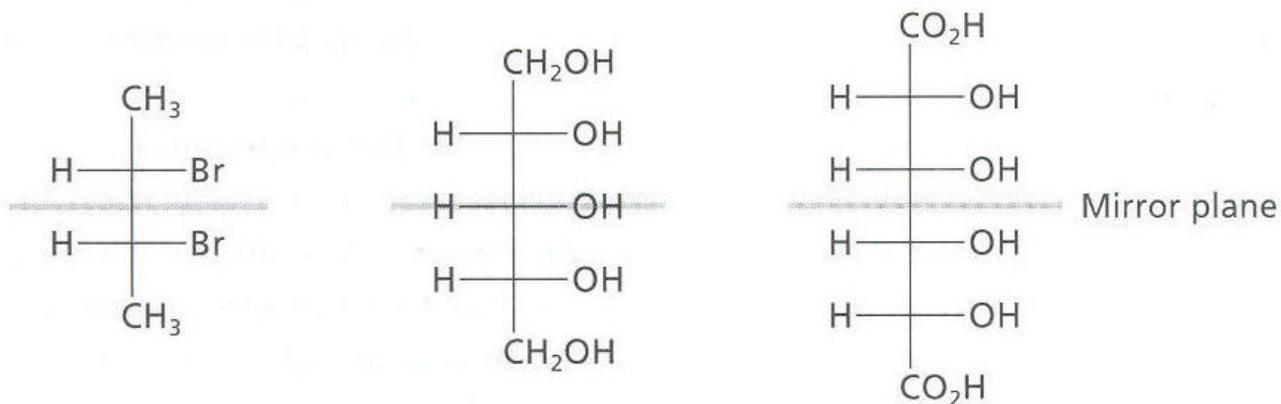


Interchange three groups (1, 3, and 4) to place 4 in the vertical position, which is toward the rear.



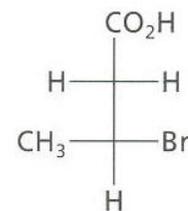
Clockwise = (R)

Le proiezioni di Fisher si usano quasi esclusivamente per i carboidrati, più raramente per gli amminoacidi. Consentono di verificare la presenza di elementi di simmetria nelle molecole abbastanza agevolmente

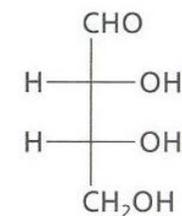


Esercizio: Assegnare la configurazione assoluta agli stereocentri delle seguenti molecole

a.



b.

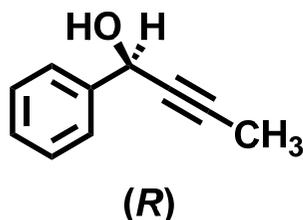
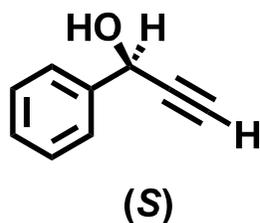


Chiralità e stereogenicità sono proprietà differenti

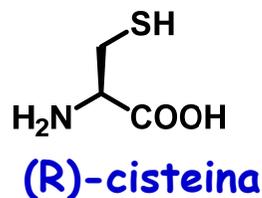
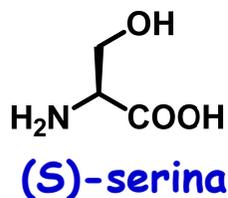
Le regole CIP tendono a creare confusione tra chiralità e stereogenicità.

Il lavoro che riguardava le regole CIP si intitolava: *Specification on Molecular Chirality*, cose se la definizione di descrittori stereochimici, quali R o S intendesse definire la chiralità piuttosto che la stereogenicità.

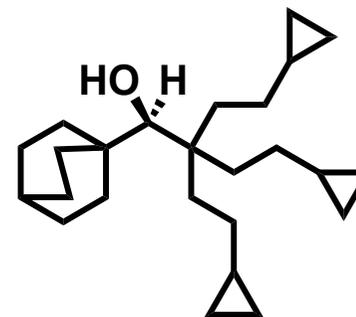
La simbologia R e S definisce le posizioni dei gruppi intorno ad un elemento stereogenico, mentre la chiralità non dipende dalla priorità di un gruppo o un altro ma semplicemente dal fatto che le due immagini speculari non sono sovrapponibili (o l'assenza di simmetria del secondo ordine nella molecola).



Per esempio molecole con la stessa disposizioni di leganti strutturalmente simili possono avere differenti descrittori CIP

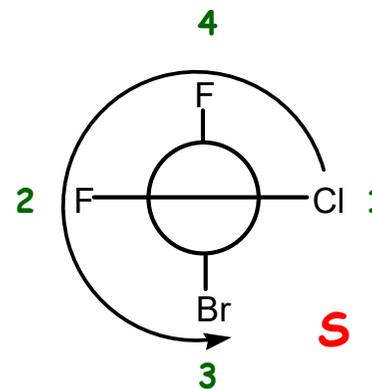
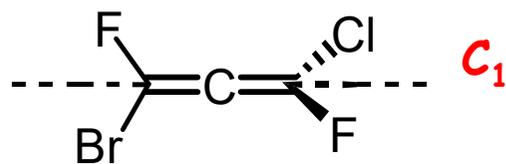
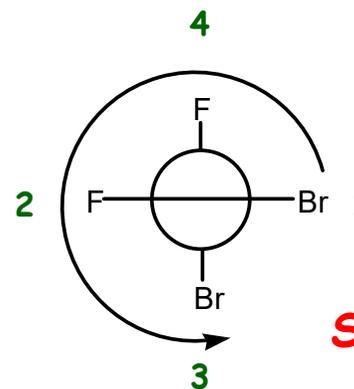
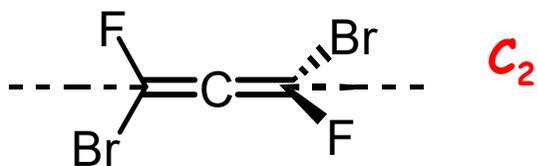


Oppure gruppi chiaramente differenti possono avere la stessa priorità e quindi il descrittore CIP non può essere assegnato



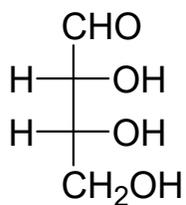
Descrittori di Configurazione di Altri Elementi Stereogenici (asse stereogenico)

Alleni (R,S o M,P)

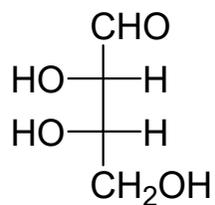


DESCRITTORI DI CONFIGURAZIONE RELATIVA

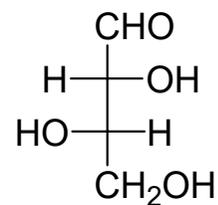
treo e eritro



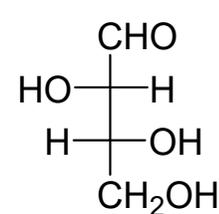
D-ERITROSIO



L-ERITROSIO



L-TREOSIO



D-TREOSIO



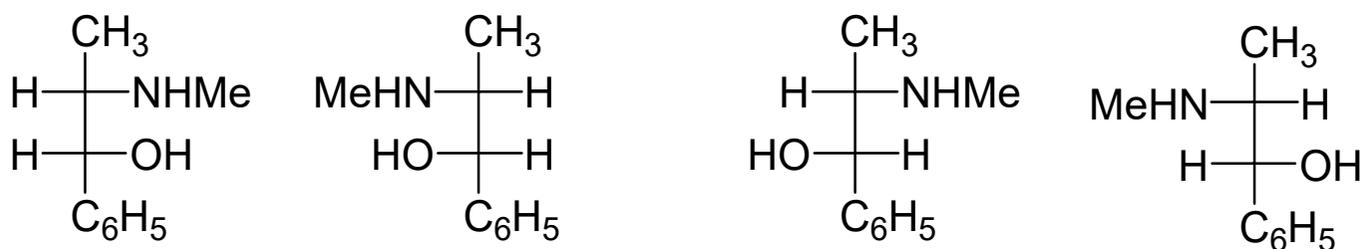
eritro



treo

DESCRITTORI DI CONFIGURAZIONE RELATIVA

efedrina



Simile α

D-ERITROSIO

L-ERITROSIO

L-TROSIO

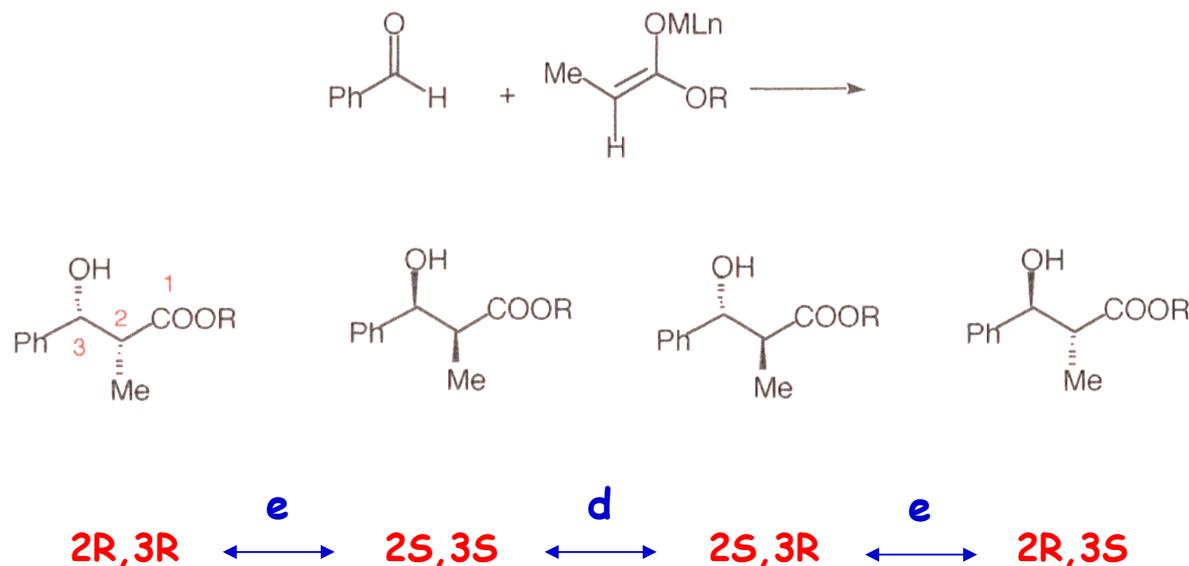
D-TROSIO

eritro

treo

CONVENZIONE IUPAC

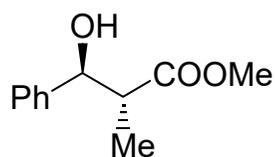
Si definiscono le configurazioni relative dei singoli stereocentri



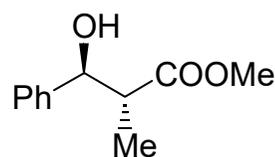
Se abbiamo molecole raceme possiamo indicarle come:

(RR/SS) - (RS/SR) o (R*,R*) - (R*,S*)

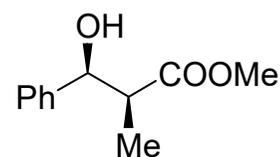
METODO di MASAMUNE (1980)



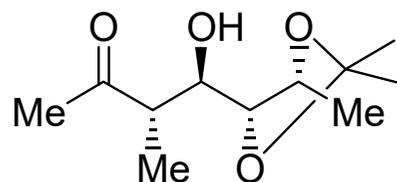
anti



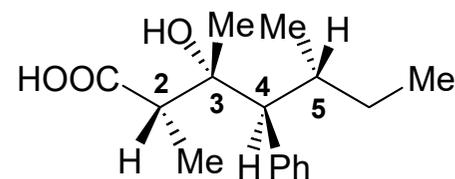
anti



sin

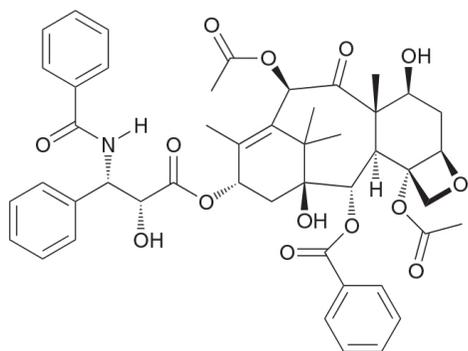
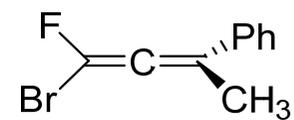
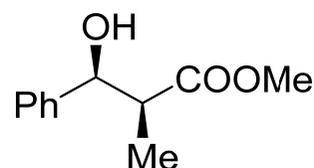
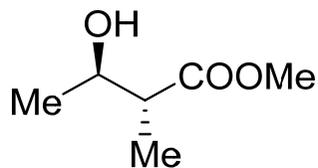
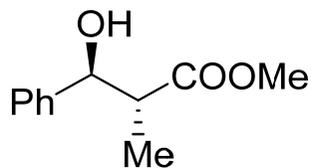


2,3-anti-3,4-anti-4,5-syn
2,4-syn//3,5-anti

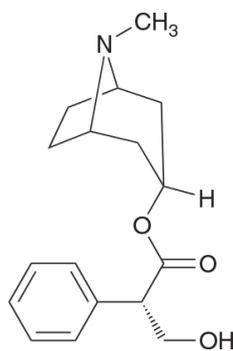


2S 2,3-syn-3,4-anti-4,5-anti
2,4-anti//3,5-syn

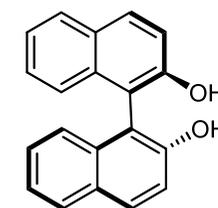
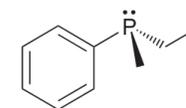
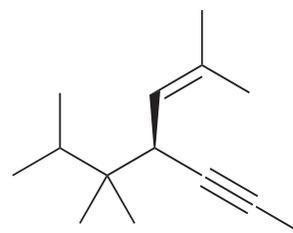
Determinare gli elementi stereogenici nelle seguenti molecole e assegnarne la configurazione con il corretto descrittore



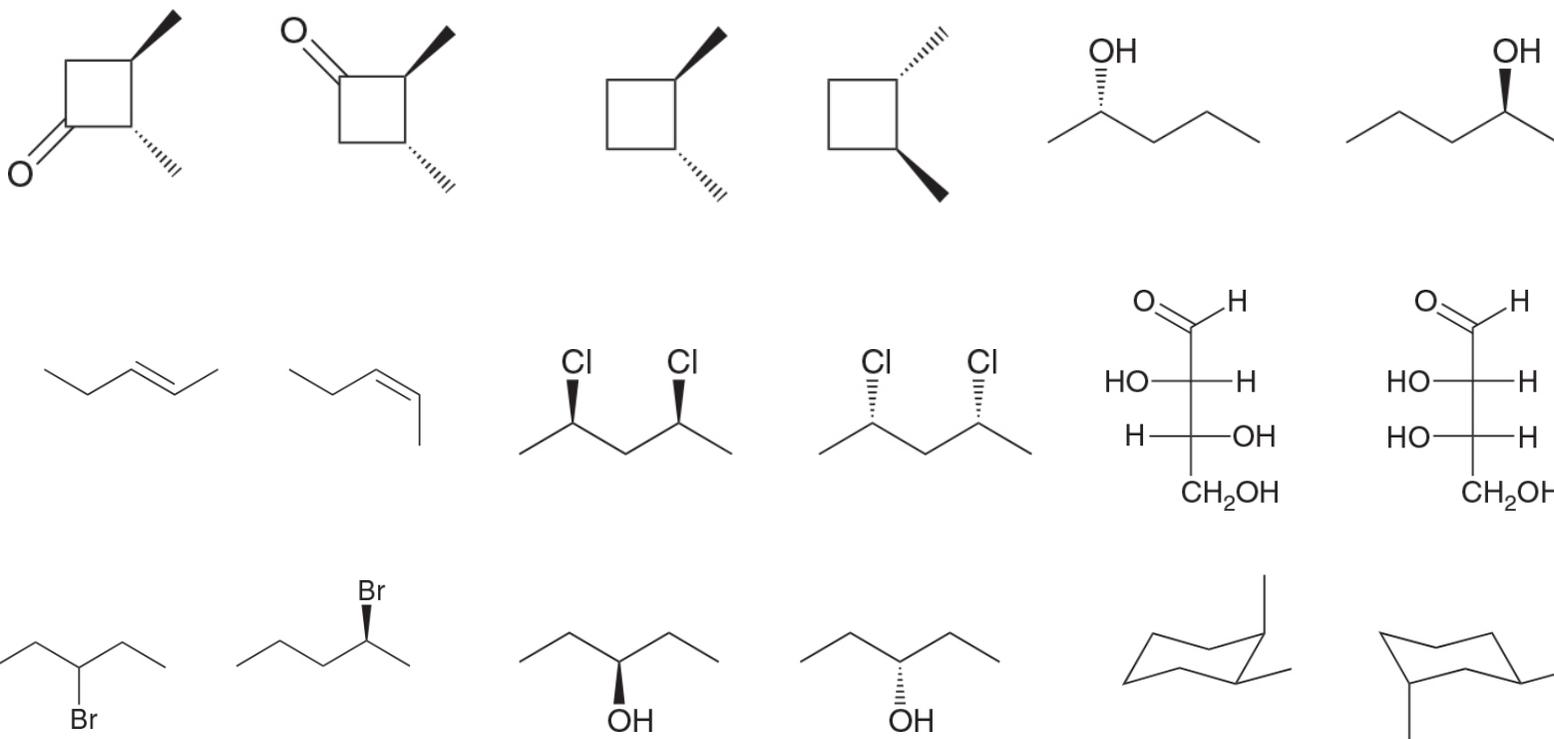
Taxol



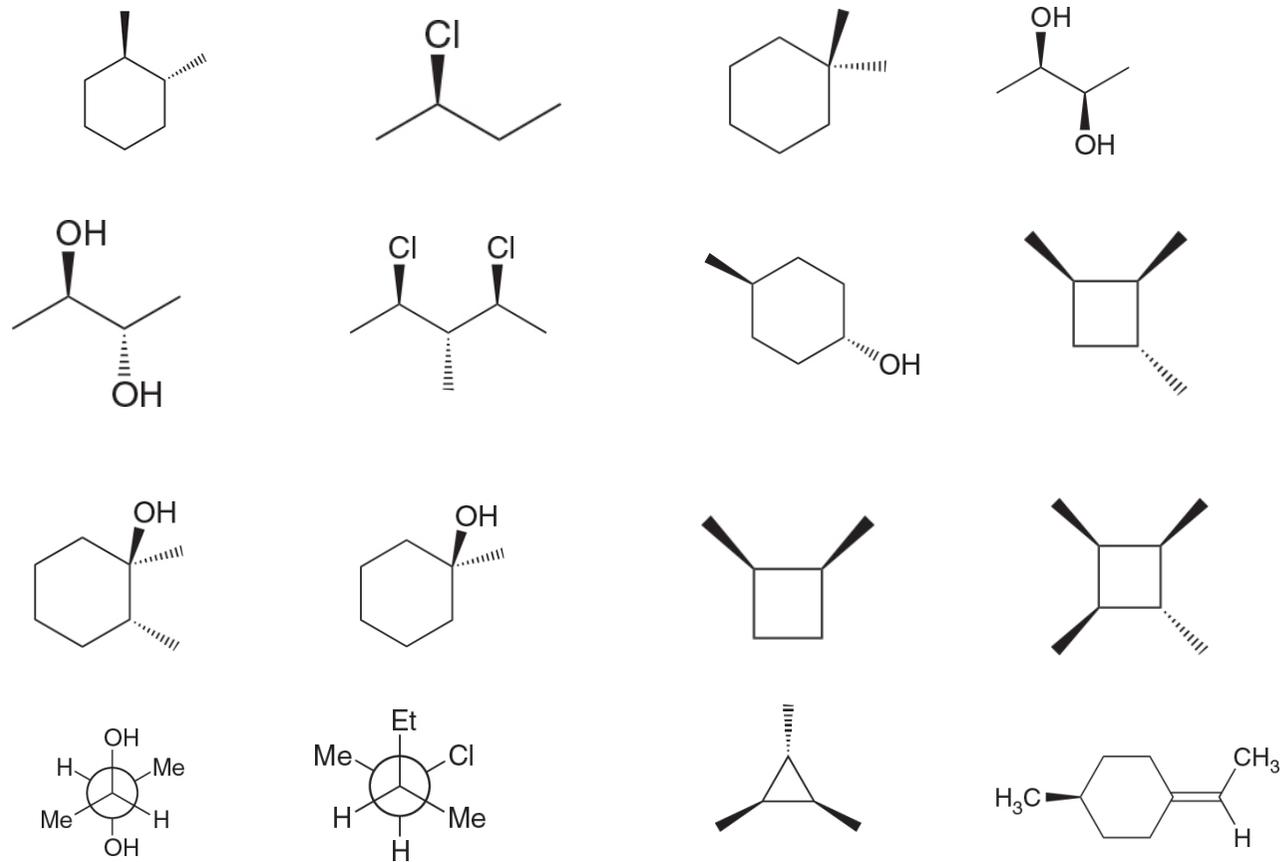
atropina



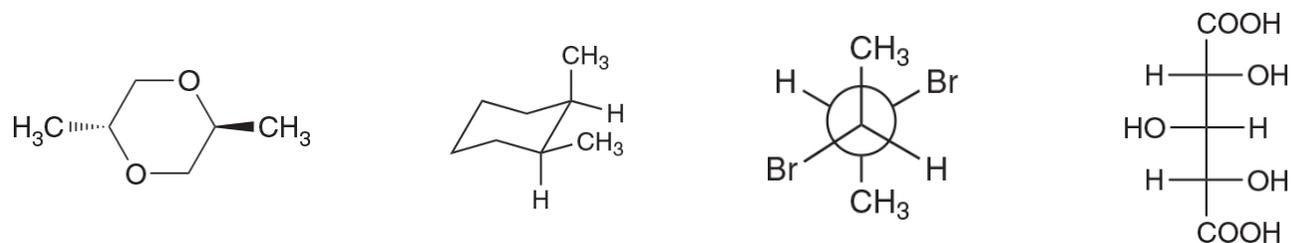
Indicare che relazione c'è tra le coppie di molecole indicate. Sono chirali?
 Indicare gli elementi stereogenici e i corretti descrittori di configurazione



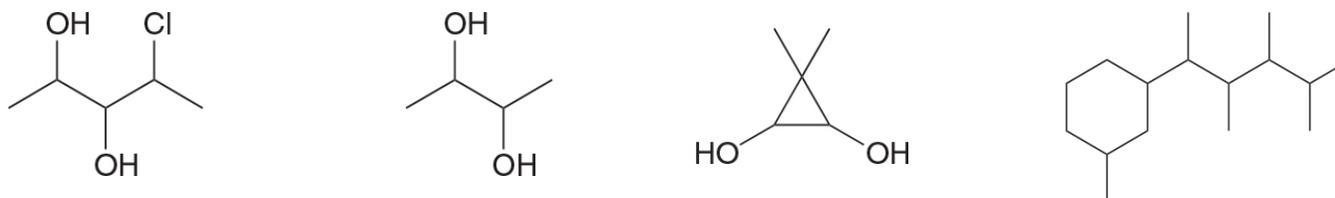
Quali di questi composti sono chirali?



Quali di questi composti sono chirali?



Quali e quanti stereoisomeri vi attendete per i seguenti composti? Quali sono chirali?



**Il valore di rotazione specifica ottenuto dipenderà dal rapporto tra i due enantiomeri in soluzione.
Viene definito eccesso enantiomerico (e.e.)**

Può essere espresso in percentuale

$$e.e. = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]}$$

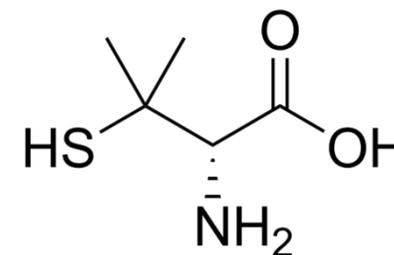
Se non conosciamo il rapporto tra due enantiomeri ma possiamo misurare la rotazione specifica, si può risalire all'eccesso enantiomerico

$$\% ee = \frac{|\text{observed } \alpha|}{|\alpha \text{ of pure enantiomer}|} \times 100\%$$

Una miscela di due enantiomeri in rapporto 1:1 non mostra rotazione ottica così come un composto achirale

Misurazione dell'attività ottica specifica

0.075 g of penicillamina vengono solubilizzati in 10.0 mL of piridina e posti in una cella di lunghetta di 10.0 cm. Si osserva una rotazione di -0.47° (a 20°C alla riga D del sodio) Calcolate la rotazione specifica della penicillamina



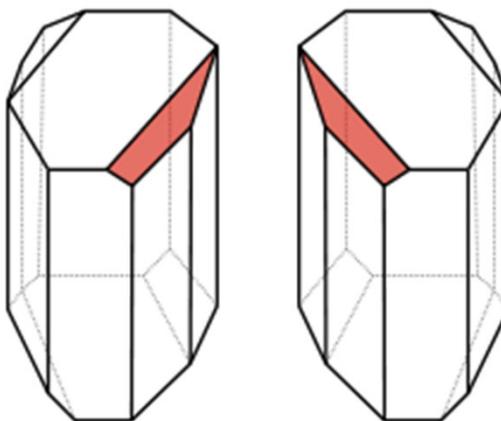
La rotazione specifica dell'(*S*)-carvone ($+20^\circ\text{C}$) è $+61$ ($c=1$, CHCl_3). Viene preparato una miscela non enantiopura di carvone e la miscela mostra una rotazione specifica, nelle stesse condizioni di -55° .

(a) Che rotazione specifica ha l'(*R*)-Carvone?

(b) Calcolate l'*ee* della miscela

(c) Quanto (*S*)-carvone e (*R*)-carvone è presente in percentuale nella miscela?

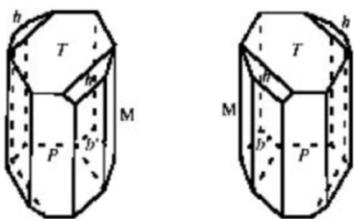
In rari caso si può avere la risoluzione spontanea di una miscela racema (lavorando a $T < 26^{\circ}\text{C}$)



Tartrato monosodico e monoammonico
PASTEUR
(acido paratartarico)
Separazione manuale dei cristalli (1847)

Acido tartarico: acido dell'uva

L'acido tartarico (L(+)) è presente nell'uva e in altri frutti. La sua chiralità fu scoperta da Jean-Baptiste Biot (1832). Pasteur, ripetendo il lavoro di Biot (1847), scoprì che una forma di acido tartarico, chiamato paratartarico, non ruotava la luce polarizzata ed era composta da una miscela 1:1 di acido tartarico destrogiro e levogiro. Chiamò questa miscela acido racemo, dal latino racemus (grappolo, grappolo d'uva)



**Cristalli di bis-tartrato
di potassio
cristallizzati dal mosto**



***Paratartaric acid labelled samples from Pasteur, received by industrialist Kestner.
Lie in his lab at the Pasteur Institute in Paris***

G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata