

CHIRALITA'

Una molecola è **chirale** quando non è sovrapponibile alla sua immagine speculare

Immagine speculare = entità distinta

Chiralità: proprietà PSEUDOSCALARE

Resta invariata con un'operazione di simmetria del I ordine

Cambia di segno con un'operazione di simmetria del II ordine

Forme Enantiomorfe:

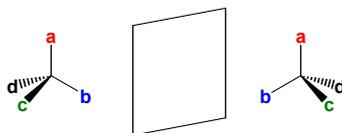
due forme non sovrapponibili di una struttura chirale

STRUTTURA ACHIRALE

Struttura sovrapponibile alla sua immagine speculare

Nel gruppi puntuale deve comparire almeno un elemento di simmetria del II ordine

Consideriamo due modelli enantiomorfi:

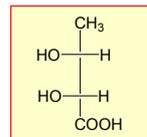


- Stessa composizione chimica
- Stessa connettività
- Le strutture possono essere scambiate da un'isometria (riflessione)
- Sono **isometriche** (identiche per forma e dimensione)
- Possono anche essere definite **isomere** (fatte delle stesse parti)

Due isomeri enantiomorfi sono detti enantiomeri

Relazioni di Isomeria

Due strutture isomere
sono isometriche?



SI

NO

Sono correlate da un'isometria del
primo ordine?

Hanno la stessa
costituzione?

SI

NO

SI

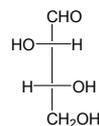
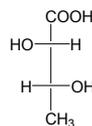
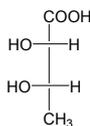
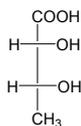
NO

omomeri

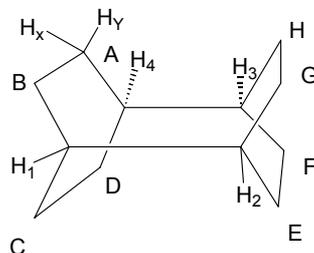
enantiomeri

diastereoisomeri

**isomeri
costituzionali**



Relazioni di Topicità



D_{2h}
 $3C_2, \sigma_h, 2\sigma, i$

1H NMR

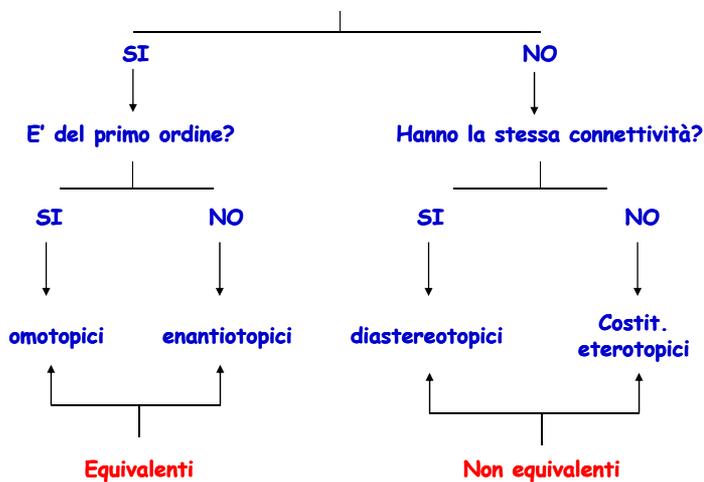
1 segnale per CH (4)
 1 segnale per CH_x (8)
 1 segnale per CH_y (8)

^{13}C NMR

1 segnale per CH (4)
 1 segnale per CH_2 (8)

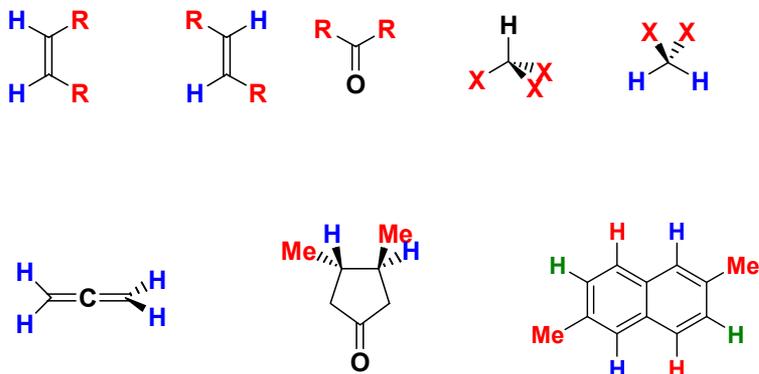
Relazioni di Topicità

Due atomi o gruppi di atomi in una molecola
 sono correlati da un'operazione di simmetria?



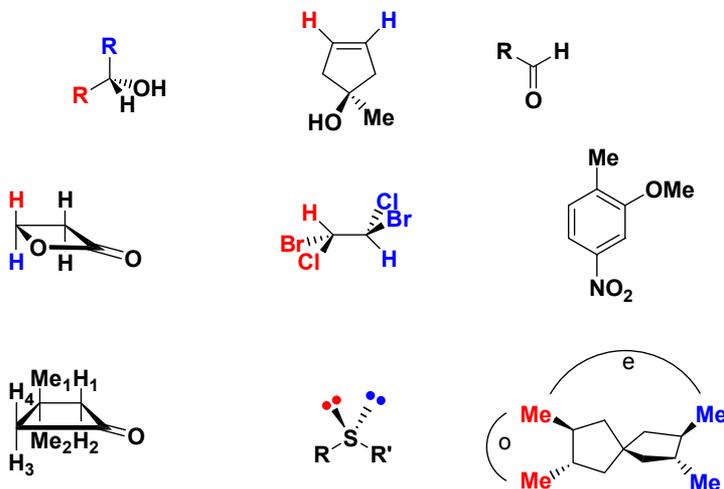
Gruppi Omotopici

Devono essere presenti assi C_n ($n > 1$) - no C_1 , S_1 , S_2



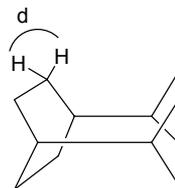
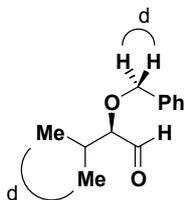
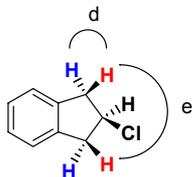
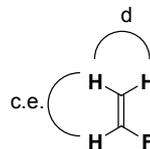
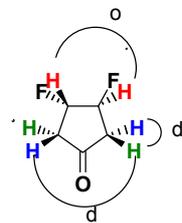
Gruppi Enantiotopici

Devono essere presenti elementi di simmetria del II ordine



Gruppi Diastereotopici

Comprendono tutti i gruppi puntuali

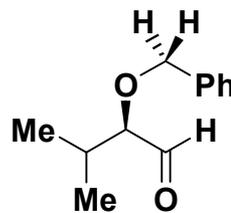
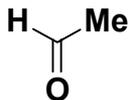
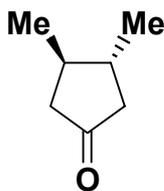


2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

9

Intorno di Molecole

Carbonili



2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

10

Topicità relativa	Criterio di simmetria	Gruppi puntuali non compatibili
Omotopicità	$C_n (1 < n < \infty)$	$C_{\infty v}, C_1, C_s, C_i$
Enantiotopicità	S_n	$C_{\infty v}, D_{\infty h}$ e gruppi chirali
Diastereotopicità	Non sono scambiati da alcun elemento	$C_{\infty v}, D_{\infty h}$

ATOMI, GRUPPI, FACCE, SPAZI CHIROTOPICI

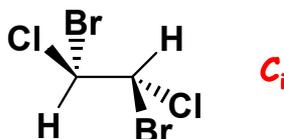
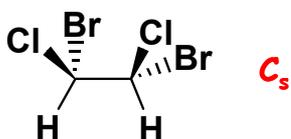
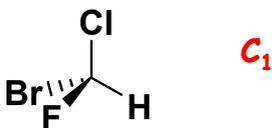
CHIROTOPICO: ogni punto (atomo, segmento, parte, gruppo) di una molecola che risiede in un intorno **chirale**.

ACHIROTOPICO: ogni punto (atomo, segmento, parte, gruppo) di una molecola che giace in un intorno **achirale**.

In una molecola **chirale** tutti i punti sono **chirotopici**, in una **achirale** almeno un punto deve essere **achirotopico**

LA CHIRALITA' E' UNA PROPRIETA' PERVASIVA

PUNTI CHIROTOPICI/ACHIROTOPICI

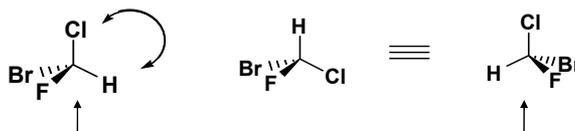


Come possiamo riconoscere la **CHIROTOPICITA'**
di un punto di una molecola?

**Basandoci sul fatto che esso giaccia o meno su
un elemento di simmetria del II ordine**

MOLECOLE PLANARI: ACHIROTOPICHE

GRUPPI ENANTIOTOPICI: CHIROTOPICI



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

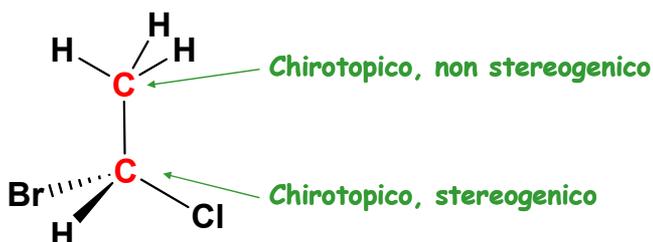


STEREOISOMERI

isomeri per disposizione spaziale

UNITA' STEREOGENICA

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



CHIRALITA' deriva dalla struttura e dalla geometria di una molecola

STEREOGENICITA' deriva dalla costituzione molecolare e dalla permutazione di leganti

STEREOCENTRI O CENTRI STEREOGENICI



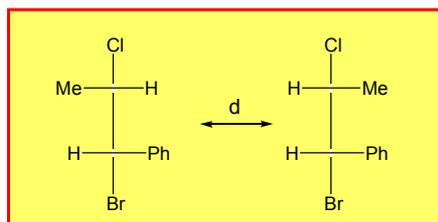
Atomi di carbonio tetrasostituiti in maniera diversa

Altri elementi che possono essere stereocentri:

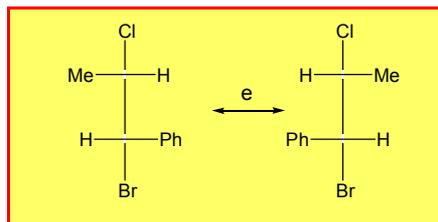
Si, Ge, Sn, Pb tetrasostituiti

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





EPIMERI



In presenza di n stereocentri:

2^n STEREOISOMERI

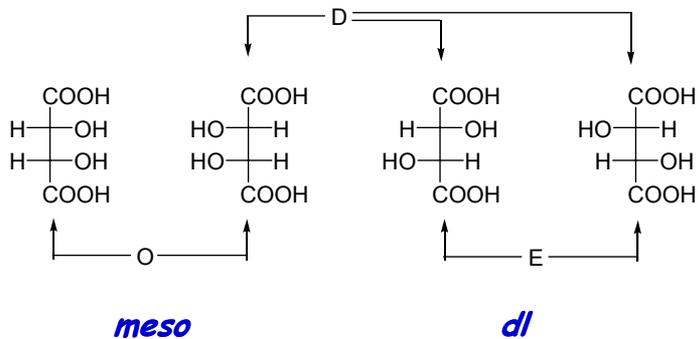
Una molecola *meso* è una molecola in cui è presente un piano di simmetria che correla i carboni con quattro sostituenti diversi

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

2^{n-1}
n dispari

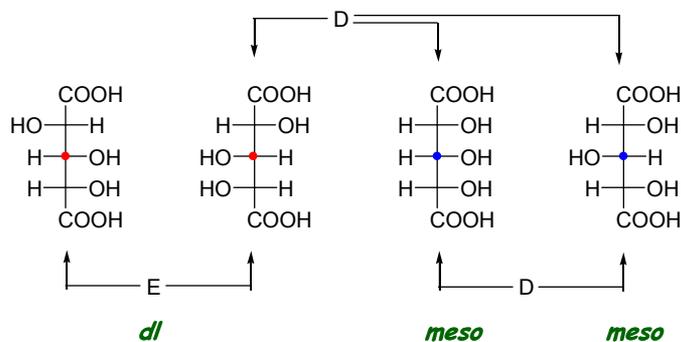
$2^{n-1} + 2^{(n-2)/2}$
n pari

ACIDO TARTARICO



Due stereocentri - tre stereoisomeri

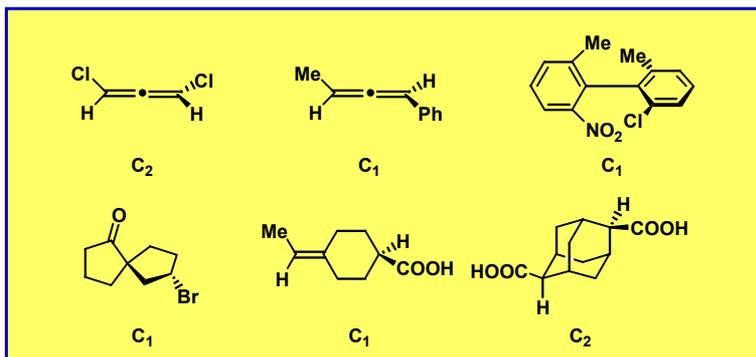
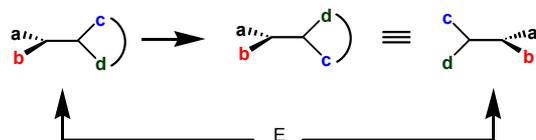
ACIDO TRIIDROSSIGLUTARICO



Tre stereocentri - quattro stereoisomeri

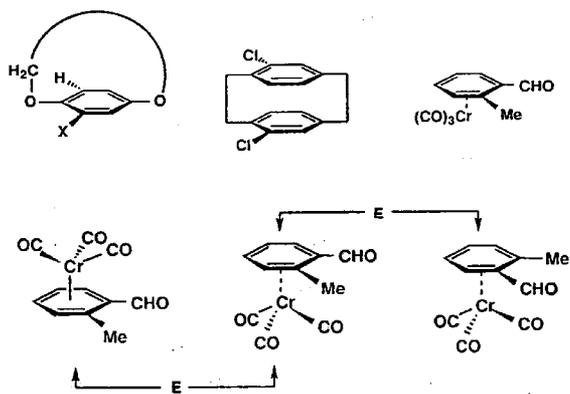
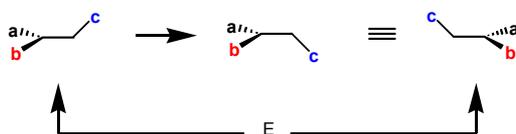
- **chirotopico, non stereogenico**
- **achirotopico, stereogenico**

ALTRI ELEMENTI STEREOGENICI



23

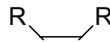
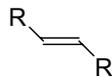
ALTRI ELEMENTI STEREOGENICI



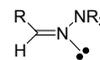
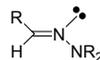
2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

24

ELEMENTI STEREOGENICI che generano solo diastereoisomeri



Alcheni



Ossime

Immine

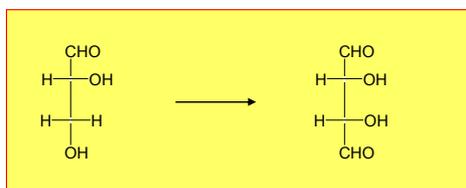
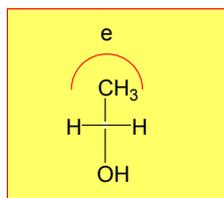
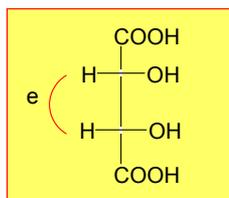
Idrazoni



Cicloesani sostituiti

PROCHIRALITA' E PROSTEREOGENICITA'

La prochiralità è la proprietà di una struttura achirale di diventare
chirale se uno dei suoi leganti viene sostituito da uno nuovo
(secondo Hanson)



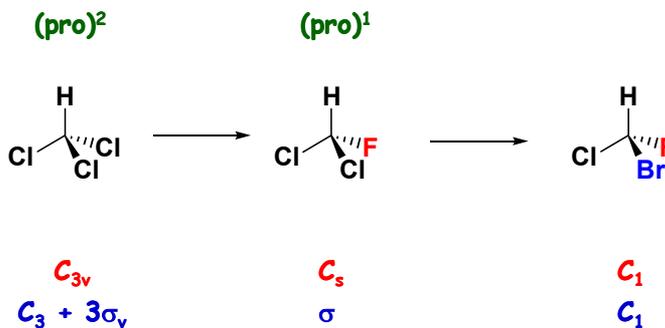
(pro)^p-CHIRALE (Mislow e Siegel)

(pro)^p-Chirale (con p=1,2,3) è ogni oggetto finito achirale che può essere desimmetrizzato a dare un oggetto chirale con un numero massimo p di sostituzioni di un suo punto diverso dal primo

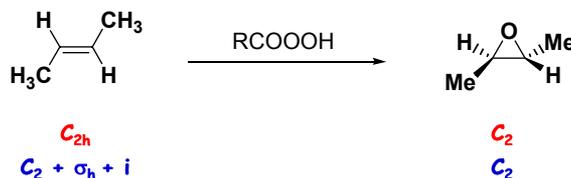
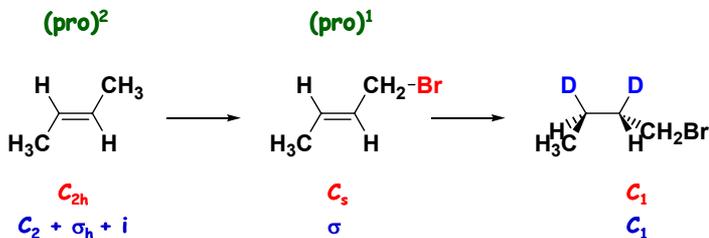
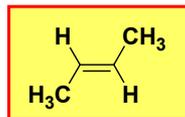
Le sostituzioni sono mirate alla distruzione degli elementi di simmetria del II ordine

C_s, C_i, S_{2n}	(pro) ¹ -chirale
C_{nh}, C_{nv}	(pro) ² -chirale
$D_{nd}, D_{nh},$ solidi platonici	(pro) ³ -chirali

(pro)²-chirale

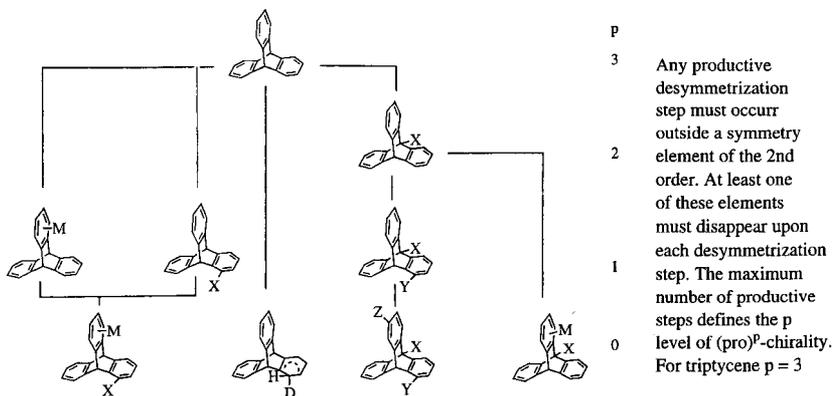


(pro)²-chirale



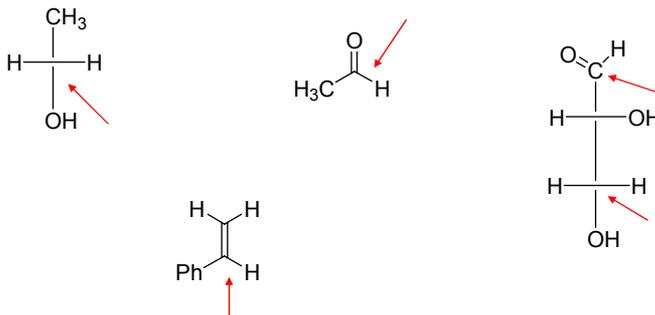
Prochirality according to Mislow & Siegel

Any finite, achiral object that can be desymmetrized into a chiral object by at most p stepwise replacements of a point by a differently labeled one is defined (pro) ^{p} -chiral ($p=1, 2, 3$), and (pro) ^{p} -chirality is the corresponding property. (Pro)⁰-chiral is chiral (*JACS* **1984**, *106*, 3319).



Unita' Prostereogeniche

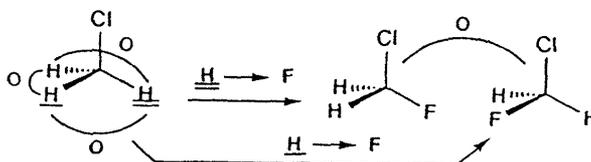
Una struttura che può venire convertita in unità stereogenica per opportuna sostituzione di un suo legante



2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

31

Gruppi Omotopici



La sostituzione non genera isomeri



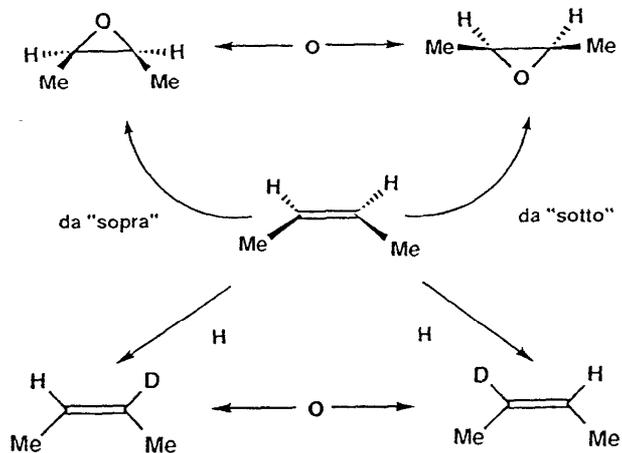
Non cambia il livello di stereogenicità

Si abbassa semplicemente la simmetria della molecola

2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

32

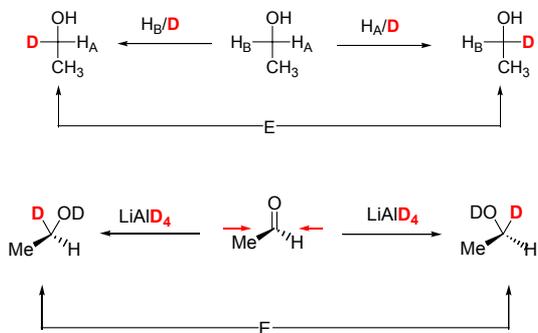
Gruppi Omotopici



2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

33

Gruppi Enantiotopici



La sostituzione genera enantiomeri

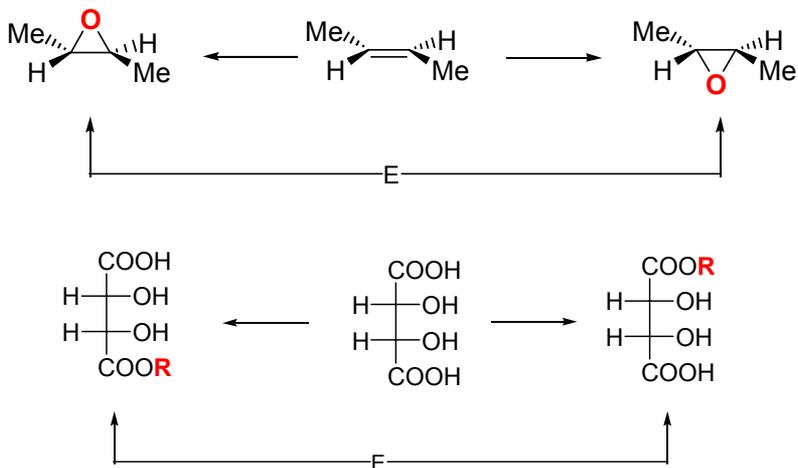


Trasforma unità prostereogeniche in stereogeniche

2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

34

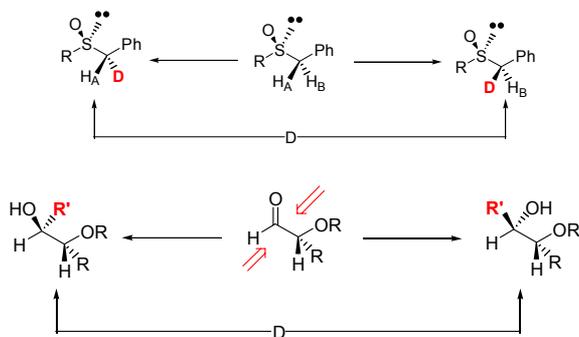
Gruppi Enantiotopici



2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

35

Gruppi Diastereotopici



La sostituzione genera diastereoisomeri



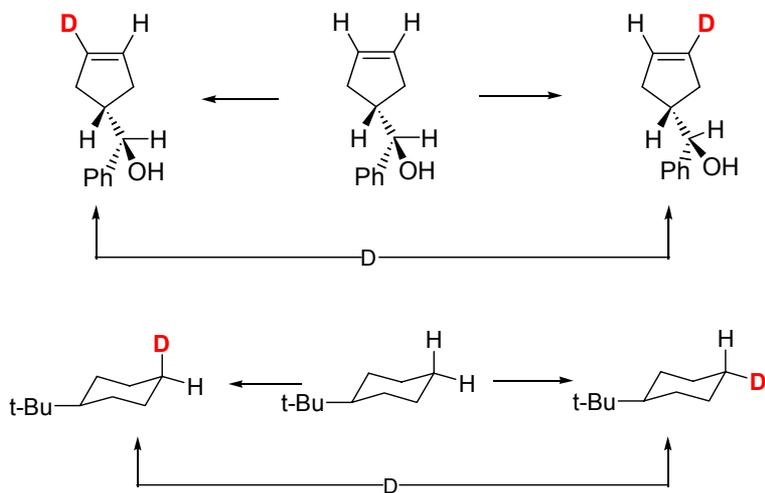
Trasforma unità prostereogeniche in stereogeniche

Se possibile abbassa la simmetria del sistema

2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

36

Gruppi Diastereotopici



2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

37

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

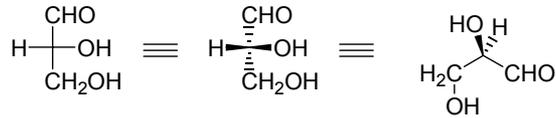
Infinite conformazioni all'interno di una determinata configurazione

2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

38

CONVENZIONE DI FISHER

Convenzione arbitraria

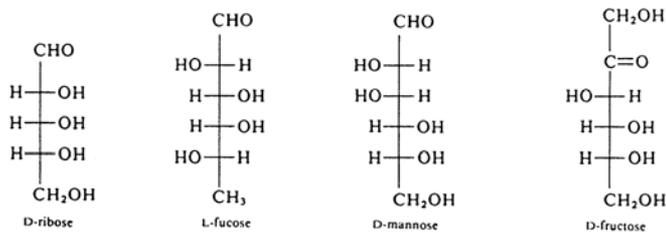


(+)-D-GLICERALDEIDE

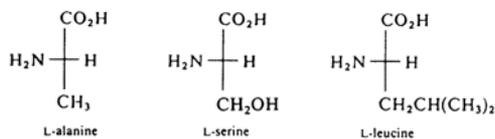
utilizzata per gli zuccheri e amminoacidi

2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

39



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



2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

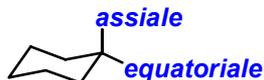
40

Descrittori di Configurazione di Unità Stereogeniche

Unità stereogeniche per le quali scambio di legante genera diastereoisomeri



trans, E



cis, Z



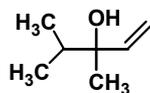
Descrittori di Configurazione di Unità Stereogeniche

Unità stereogeniche per le quali scambio di legante genera enantiomeri

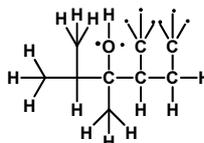
REGOLE CIP, 1951 (CIP = Chan, Ingold e Prelog)

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

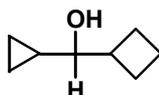
Grafico Ramificato



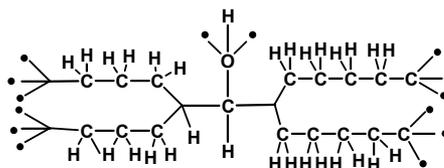
4-metil-1-penten-3-olo



• = atomo fantasma



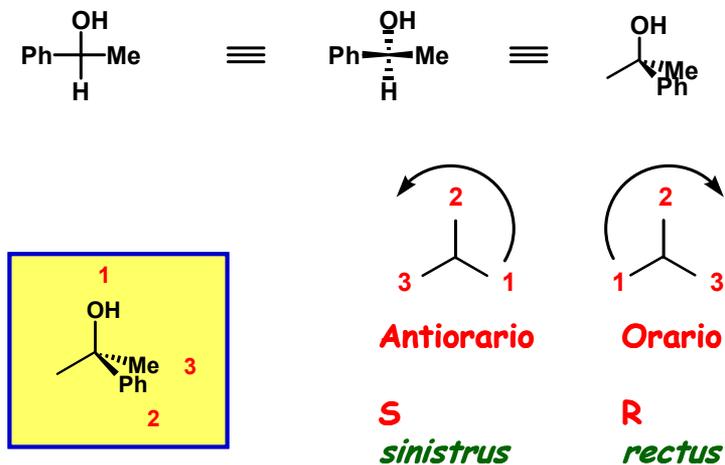
Ciclopropil ciclobutil carbinolo



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.

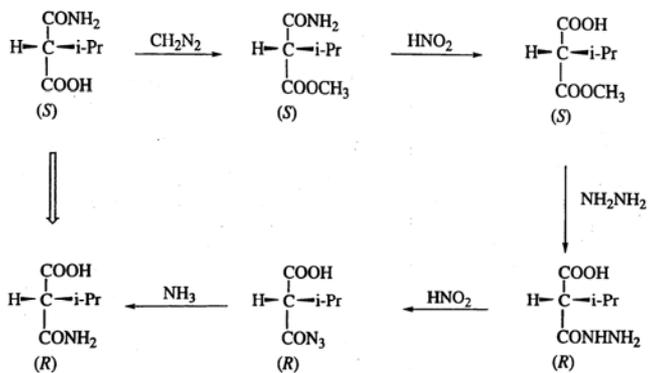
Descrittori di Configurazione di Centri Stereogenici



2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

45

CIP stereodescriptors do not describe chirality



E. Fischer, *Ber.d.D.Chem.Gesellsch.* 1914, 47, 3181

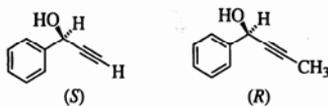
On passing from (+)- to (-)-isopropylmalonamic acid the ligands at the stereogenic center maintain their relative "position". Still the stereodescriptor changes from (S) to (R).

2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

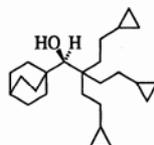
46

Chirality and stereogenicity are different properties of the molecule

Also Cahn, Ingold, and Prelog strongly and "authoritatively" contributed to the confusion between chirality and stereogenicity. They entitled their 1966 paper on the CIP rules: "Specification of Molecular Chirality", as if the stereochemical descriptors *R* and *S* (and the like) were intended to describe chirality rather than stereogenicity. Obviously, the symbols *R* and *S* solely describe the relative disposition of ligands around a stereogenic unit. The chirality of the molecular ensemble does not depend on the ligands' "priority" or "sequence order", but exclusively on the absence of symmetry. Indeed, chiral molecules sharing the same disposition of structurally similar ligands around structurally identical units can have different CIP descriptors, as in:

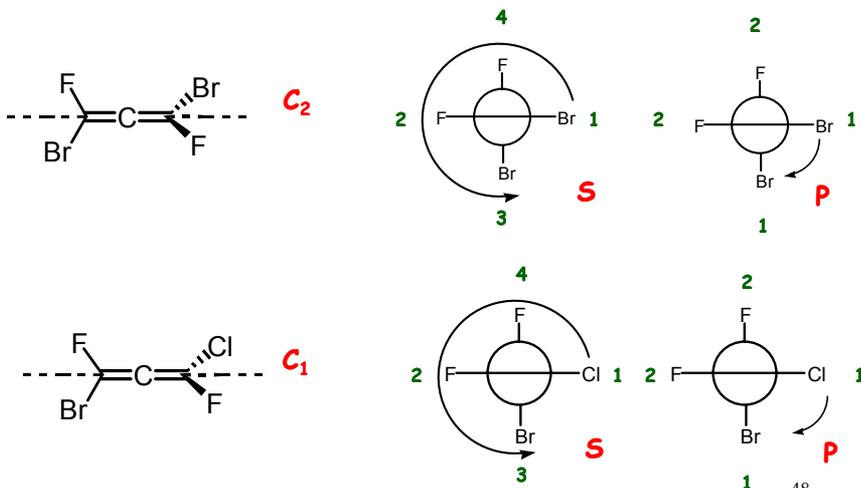


In addition chiral structures do exist to which the *R/S* symbols cannot be assigned:



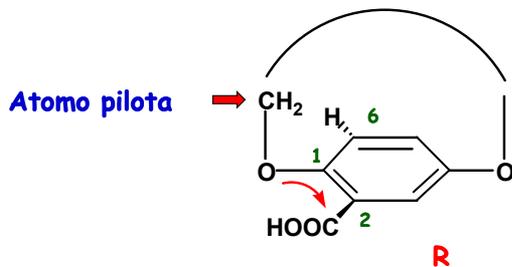
Descrittori di Configurazione di Altri Elementi Stereogenici

Alleni (*R,S* o *M,P*)



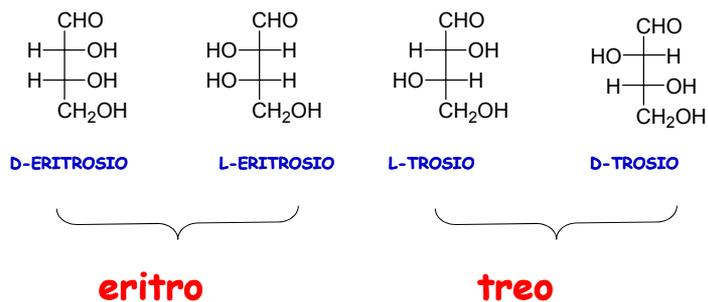
Descrittori di Configurazione di Altri Elementi Stereogenici

Composti ad ansa



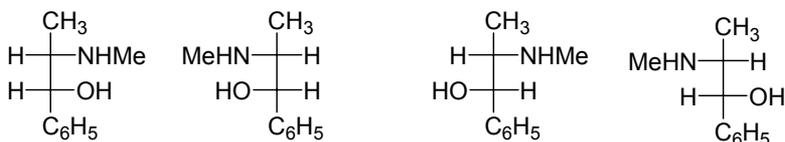
DESCRITTORI DI CONFIGURAZIONE RELATIVA

treo e eritro



DESCRITTORI DI CONFIGURAZIONE RELATIVA

efedrina



Simile a

D-ERITROSIO

L-ERITROSIO

L-TROSIO

D-TROSIO

eritro

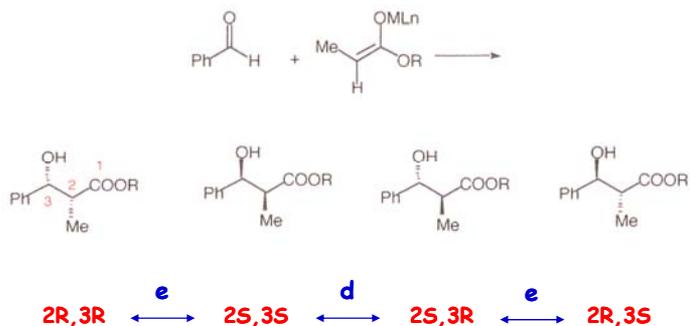
treo

2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

51

CONVENZIONE IUPAC

Si definiscono le configurazioni relative dei singoli stereocentri

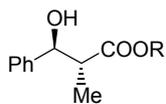


Se abbiamo molecole raceme possiamo indicarle come:

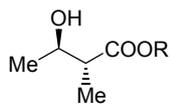
(RR/SS) - (RS/SR) o (R*,R*) - (R*,S*)

2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

52

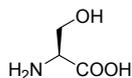


(R*,S*)

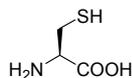


(R*,R*)

Notazioni diverse - stessa serie sterica!

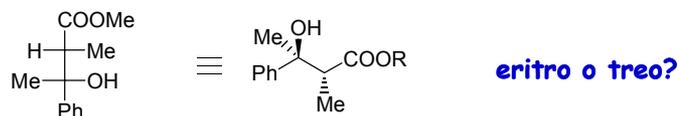
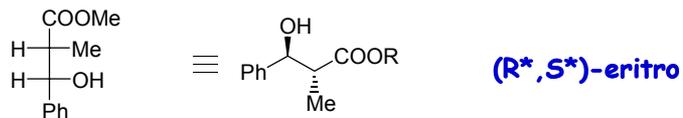
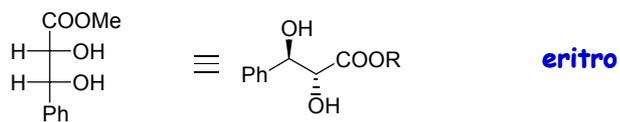


(S)-serina



(R)-cisteina

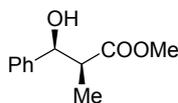
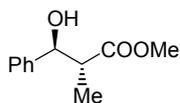
CONVENZIONE IUPAC - nomenclatura carboidrati



Regola di Prelog e Seebach (1982)

l (like)

u (unlike)

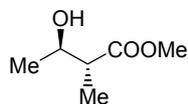


R*, S*

S*, S*

u
CONFIG. OPPOSTA

l
CONFIG. UGUALE



l R*, R*

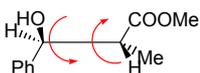
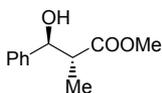
2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

55

Regola di Carey e Kuehne (1982)

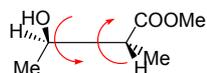
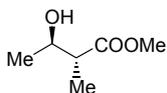
PARF
priorità antiriflessiva

PREF
Priorità riflessiva



COOMe > Me > H
OH > Ph > H

PARF



COOMe > Me > H
OH > Me > H

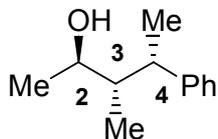
PARF

Notazioni uguali per la stessa serie sterica

2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

56

Regola di Carey e Kuehne

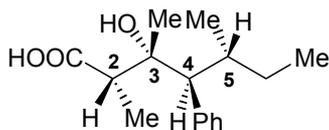


2,3-PARF-3,4-PREF

- Nessun vantaggio rispetto alle regole CIP
- non si risale facilmente al corretto stereoisomero
- non vengono definiti tutti gli stereocentri

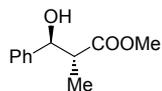
Regola di BREWSTER (1986) (Carey e Kuehne + Prelog)

1. Numerare la coppia di stereocentri interesse
2. Mettere un riferimento esterno per risalire alla stereochimica assoluta

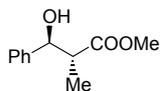


2S, 3R, 4S, 5R (IUPAC, nota la configurazione assoluta)
2S*, 3R*, 4S*, 5R* (IUPAC, nota la configurazione relativa)
u,u,u (Prelog)
2,3-PREF-3,4-PREF-4,5-PREF (Carey/Kuehne)
2S (2ref, 3u,4l,5u) (Brewster)

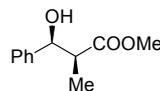
METODO di MASAMUNE (1980)



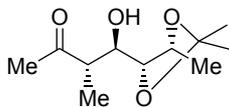
anti



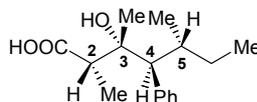
anti



syn



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

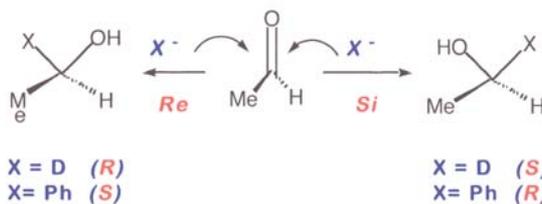
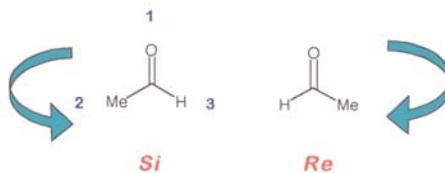


**2S 2,3-syn-3,4-anti-4,5-anti
2,4-anti//3,5-syn**

2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

59

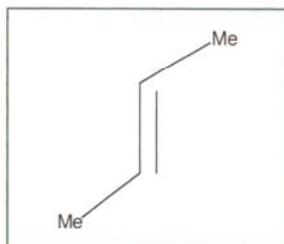
DESCRITTORI DI UNITA' PROSTEREOGENICHE



2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

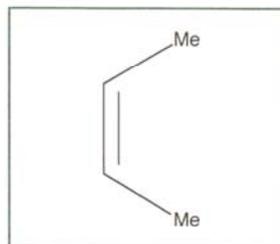
60

ALCHENI



Facce: enantiopiche

Superiore: *Si/Si* lk
Inferiore: *Re/Re* lk



Facce: omotopiche

Superiore: *Si/Re* ul
Inferiore: *Re/Si* ul

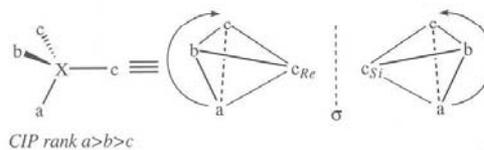
2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

61

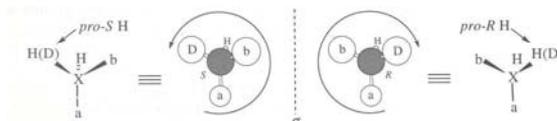
Descrizione di unità prostereogeniche - *Re/Si* vs *pro-R* e *pro-S*

Nel caso di sostituenti enantio o diastereotopici si possono usare i due seguenti descrittori:

Re/Si



pro-R e *pro-S*



Utilizzata principalmente dai biochimici

2011 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

62