

ISOMERIA



33

74.9216
±3,5

As

[Ar]3d¹⁰4s²p³
Arsenic

5.78

34

958
494

Se

[Ar]3d¹⁰4s²p⁴
Selenium

4.79

78.96
-2,4,6

52

Te

Sb

121.757
±3,5

53

35

331.85
265.95

3.12

L'**isomeria** è una proprietà tipica dei composti organici, che comporta l'esistenza di molecole con la stessa formula chimica ma con diverse proprietà chimiche e/o fisiche. Gli isomeri sono quindi composti che, pur avendo la stessa formula molecolare e la stessa massa molecolare, mostrano comportamenti differenti in termini di reattività e proprietà fisiche.

Gli isomeri si classificano in due categorie principali: **isomeri costituzionali** e **stereoisomeri**. Gli isomeri costituzionali, anche noti come isomeri di struttura, si distinguono per la sequenza in cui i loro atomi sono collegati, risultando in diverse formule strutturali. Gli stereoisomeri, al contrario, hanno la stessa sequenza di collegamento tra gli atomi, ma differiscono nella disposizione spaziale degli atomi, dando luogo a diverse conformazioni tridimensionali.

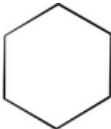
ISOMERIA COSTITUZIONALE

Questo tipo di isomeria si può ulteriormente suddividere in base a tre cause principali: **isomeria di catena**, **isomeria di posizione** e **isomeria di gruppo funzionale**.

Isomeria di catena

I due composti differiscono nella **configurazione delle loro catene di carbonio**: il primo ha una catena lineare, mentre il secondo presenta una catena ramificata. Pur avendo la stessa formula molecolare, si distinguono nella disposizione dei legami tra gli atomi di carbonio e sono quindi classificati come isomeri di catena. La stessa forma di isomeria può verificarsi quando gli atomi di carbonio formano una struttura ciclica, come ad esempio nei composti con formula molecolare

C₆H₁₂ che hanno una catena ciclica.

Metil ciclopentano	cicloesano
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array}$	

Isomeria di posizione

Ora esaminiamo due composti con la formula molecolare C₃H₈O.

Si nota che il gruppo ossidrilico è situato in posizioni differenti. Pertanto, questi due composti possono essere descritti come isomeri di posizione poiché condividono la stessa formula bruta ma differiscono solo nella posizione del gruppo OH.

Un ragionamento analogo si applica all'1-butene e al 2-butene, che hanno la formula bruta C₄H₈ ma si distinguono per la posizione del doppio legame.

1-propanolo	2-propanolo
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$

1-butene	2-butene
$\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$	$\text{CH}_3 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_3$

Isomeria di gruppo funzionale

Si tratta di composti che condividono la stessa formula molecolare ma possiedono gruppi funzionali distinti. Questa categoria comprende esempi come l'etanolo (con il gruppo funzionale -OH) e il dimetil-etero (con il gruppo funzionale -O-), entrambi aventi la formula molecolare C₂H₆O.

Etanolo	Etere dimetilico
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$\text{CH}_3 - \text{O} - \text{CH}_3$

In tutti i tipi di isomeria discussi finora, ciò che varia è la **struttura di base della molecola**, ovvero come alcuni atomi sono collegati tra loro. Tuttavia, esistono isomeri in cui la struttura di base rimane la stessa, ma cambia la disposizione spaziale di determinati atomi o gruppi di atomi. Questo fenomeno è noto come **stereoisomeria**, che esplora la molecola in tutte le tre dimensioni dello spazio.

STEREOMERIA

La **stereoisomeria** riguarda quindi quegli isomeri che differiscono per la loro **disposizione nello spazio tridimensionale**. Si divide principalmente in isomeria conformazionale e isomeria configurazionale, a seconda della maniera in cui gli stereoisomeri possono teoricamente essere trasformati l'uno nell'altro.

Isomeria Conformazionale

In questa forma di isomeria, gli isomeri possono essere convertiti l'uno nell'altro semplicemente ruotando attorno a un legame singolo C-C, senza necessità di rompere legami chimici. Questi isomeri spaziali, noti anche come conformeri o rotameri, sono presenti in miscele e non possono essere separati fisicamente.

Isomeria Configurazionale

Questa è un'altra forma di isomeria spaziale in cui la trasformazione tra gli isomeri richiede la rottura e la formazione di nuovi legami chimici. Questi isomeri sono fisicamente separabili.

ISOMERIA CONFORMAZIONALE

Questa forma di isomeria sorge dalla possibilità di rotazioni attorno al **legame singolo carbonio-carbonio**. Gli stereoisomeri che ne risultano sono detti **conformeri** o **rotameri** e possono essere convertiti l'uno nell'altro senza rompere legami, attraverso rotazioni attorno al legame singolo C-C. Essi non sono separabili fisicamente.

La figura sottostante illustra la molecola di etano

(C₂H₆) vista in due diverse prospettive spaziali: la **proiezione a cavalletto** (saw-horse) e la **proiezione di Newman**.



Se non vi sono impedimenti di tipo "energetico", intorno al legame σ vi è libera rotazione.

Per questo motivo la struttura dell'etano può assumere tutte le possibili posizioni intermedie tra due conformazioni limite: la **sfalsata** e la **eclissata**.

Conformazioni limite dell'Etano			
Conformero	Struttura a legame cuneo/tratteggiato	Struttura a cavalletto (sawhorse)	Proiezione di Newman
Eclissato			
Sfalsato			

La **conformazione sfalsata** è più stabile rispetto alla conformazione eclissata, avendo un'energia potenziale inferiore di circa 3 kcal/mol. Questo implica che la molecola di etano tende a rimanere prevalentemente nella conformazione sfalsata.

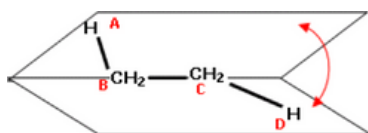
Dato che la "barriera energetica" è relativamente bassa, la molecola di etano può ruotare liberamente attorno al legame carbonio-carbonio. Questa rotazione avviene attraverso un transito rapido da una conformazione sfalsata all'altra, passando per tutte le conformazioni intermedie possibili. L'energia richiesta per passare da una conformazione limite all'altra è co-

-noscita come energia torsionale, che per l'etano è appunto di 3 kcal/mol.

Si pensa che la conformazione sfalsata sia più stabile principalmente a causa della **repulsione tra le nuvole elettroniche** dei legami C-H, che cercano di posizionarsi il più distante possibile l'una dall'altra.

In generale, gli orbitali di legame tra atomi di carbonio adiacenti tendono a favorire una conformazione sfalsata. Qualsiasi rotazione che diverge da questa disposizione introduce una tensione torsionale, rendendo la conformazione meno stabile.

Ogni conformazione è definita da un angolo di torsione specifico. Quando quattro atomi A-B-C-D sono legati in sequenza, l'angolo di torsione è l'angolo diedro tra il piano A-B-C e il piano B-C-D, rappresentando quindi la rotazione intorno al legame B-C.



Alla temperatura ambiente, le molecole di etano hanno abbastanza energia per ruotare continuamente, rendendo impraticabile l'isolamento di un singolo conformero.

In realtà, data la loro rapida mutazione reciproca, le diverse conformazioni di una molecola non dovrebbero essere classificate come veri e propri isomeri. Il termine più appropriato da utilizzare sarebbe "conformazioni molecolari" piuttosto che "isomeri conformazionali".

Per quanto riguarda il n-butano, la barriera torsionale è abbastanza bassa da permettere una libera rotazione attorno al legame tra i carboni C2 e C3. In questo caso, le possibili conformazioni sono più numerose.

Angolo	-30 +30	+30 +90	+90 +150	+150 +210	+150 +270	+270 +330
Nome	Sinperiplanare Eclissata	+ Sinclinale + Gauche	+ Anticlinale Eclissata	Antiperiplanare Anti	- Anticlinale Eclissata	- Sinclinale - Gauche
Sigla	sp	+sc	+ac	ap	-ac	-sc

La variazione energetica tra diverse conformazioni è influenzata non solo dalla **tensione torsionale** ma anche dalla **tensione sterica**, generata dall'ingombro dei gruppi metilici. Ad esempio, non tutte le conformazioni eclissate sono equivalenti in termini di stabilità. Quella in cui i gruppi metilici sono allineati (sinperiplanare) è meno stabile rispetto a quando si allineano con atomi di idrogeno (anticlinale), a causa della tensione sterica che si verifica quando i due gruppi metilici si avvicinano più della somma dei loro raggi di Van der Waals (0,200 nm).

Nel caso in cui i sostituenti fossero più grandi o fortemente polarizzati, come bromo o cloro, la rotazione libera sarebbe limitata sia dall'ingombro sterico che dalle interazioni elettrostatiche. La molecola avrebbe quindi una tendenza a mantenere una conformazione di tipo "anti".

I composti ciclici saturi possono avere diverse conformazioni, e sono particolarmente rilevanti quelle con anelli a 5 (ciclopentano) e 6 (cicloesano) atomi di carbonio, dato il loro ruolo come blocchi costruttivi in molti composti biologici.

La stabilità di queste conformazioni cicliche è dettata principalmente da tre fattori: **tensione torsionale**, **tensione sterica** e **tensione angolare**. Dei primi due abbiamo già parlato.

La tensione angolare è un altro fattore critico, che si manifesta quando gli atomi sono costretti ad angoli di legame che differiscono dai loro angoli di legame na-

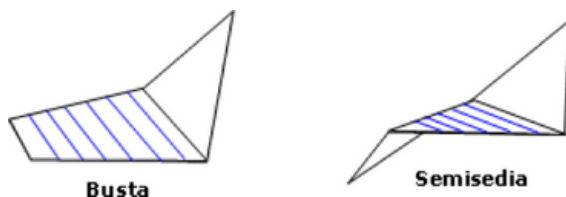
-turali. Ad esempio, per un carbonio ibridato sp^3 , qualsiasi deviazione da un angolo tetraedrico è accompagnata da tensione angolare. Quindi, le conformazioni cicliche con angoli interni diversi dal tipico angolo tetraedrico (109.5°) saranno meno stabili. Nel caso del ciclopentano, una conformazione planare avrebbe angoli di legame di 108° , vicini all'angolo tetraedrico ideale. Tuttavia, questa conformazione sarebbe notevolmente instabile a causa della tensione torsionale generata dai legami C-H eclissati adiacenti.

Il ciclopentano presenta due conformazioni non planari stabili con energie molto simili: la **conformazione a busta** (envelope) e la **conformazione a semisedia** (half-chair) o twist.

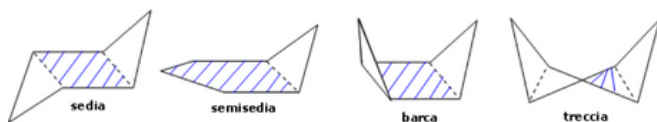
Nella conformazione a busta, quattro atomi di carbonio giacciono sullo stesso piano, mentre il quinto sporge. Nella conformazione a semisedia, tre atomi formano un piano, uno sta sopra e uno sta sotto.

La differenza di energia tra queste due conformazioni è così minima che a temperatura ambiente avviene un continuo passaggio da una all'altra, un fenomeno noto come flusso conformazionale. Questo flusso conformazionale fa sembrare che le pieghe formate dagli atomi al di fuori del piano si muovano costantemente lungo il bordo dell'anello pentagonale, dando luogo a una sorta di "pseudorotazione dell'anello".

Durante questo ciclo di pseudorotazione, si possono formare dieci diverse conformazioni a busta e dieci diverse conformazioni a semisedia.



Per quanto riguarda il cicloesano, sono note quattro diverse conformazioni in equilibrio reciproco: la **conformazione a sedia** (chair), la **conformazione a semisedia** (half-chair), la **conformazione a barca** (boat) e la **conformazione a treccia** (twist) o barca obliqua (skew boat).



La conformazione a sedia è la più stabile in quanto elimina le tensioni torsionali, grazie alla disposizione sfalsata di ogni coppia di legami carbonio-idrogeno adiacenti. Nella figura successiva, questa conformazione viene visualizzata dalle prospettive individuate dai legami carbonio-carbonio C2-C3 e C6-C5. Queste viste sono rappresentate tramite proiezioni di Newman, che mettono in evidenza la disposizione sfalsata di tutti i legami carbonio-idrogeno, contribuendo alla sua stabilità.

Inoltre, gli atomi di carbonio posizionati alle due estremità opposte (C1 e C4) dell'anello del cicloesano sono separati al massimo, evitando qualsiasi tipo di interferenza sterica.

La conformazione a forma di barca si ottiene flettendo una delle estremità della conformazione a sedia. Nonostante sia priva di tensioni angolari, la conformazione a barca è meno stabile rispetto a quella a sedia. Questo è dovuto alla maggiore tensione torsionale causata dalla disposizione eclissata dei legami carbonio-idrogeno adiacenti. Inoltre, in questa conformazione si verifica una tensione sterica a causa della vicinanza degli idrogeni, noti come "asta di bandiera", che si trovano a una distanza di 0,183 nm, considerevolmente inferiore alla somma dei loro raggi di van der Waals (0,250 nm).

La conformazione a barca, in realtà, non rappresenta un minimo di energia, ma un massimo. Pertanto, non dovrebbe essere considerata un isomero conformazionale, ma piuttosto una forma di transizione tra due minimi nella conformazione a treccia.

Nel passaggio alla conformazione a treccia, la barca attenua sia la tensione torsionale che quella sterica. La conformazione a treccia (twist) o barca obliqua (skew boat) si trova in una posizione intermedia, ma è comunque più vicina alla conformazione a barca che a quella a sedia in termini di energia potenziale.

Infine, la semisedia (half-chair) si trova in un punto di massima energia potenziale e rappresenta una forma di transizione ad alta energia tra la conformazione a sedia e quella a treccia.

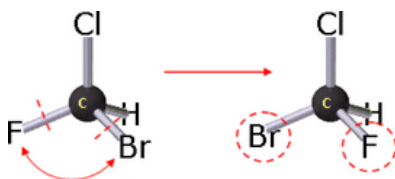
Le conformazioni a sedia e twist si trovano in corrispondenza di due minimi di energia potenziale, e quindi sono considerate isomeri conformazionali. A temperatura ambiente, il rapporto tra le conformazioni a sedia e twist è di 10.000 a 1.

ISOMERIA CONFIGURAZIONALE

L'**isomeria configurazionale** è un sottotipo di stereoisomeria, una forma di isomeria spaziale, che si suddivide in **enantiomeria** e **diastereoisomeria**. Gli enantiomeri sono isomeri configurazionali che sono *chirali*, ovvero molecole non sovrapponibili con la loro immagine speculare. Il termine "chirale" deriva dal greco "cheir," che significa mano. I diastereoisomeri, d'altro canto, sono isomeri configurazionali che sono achirali e non sono immagini speculari l'uno dell'altro.

Alcune fonti includono i conformeri come una categoria di diastereoisomeri, definendo diastereoisomeri come tutti gli stereoisomeri che non sono enantiomeri.

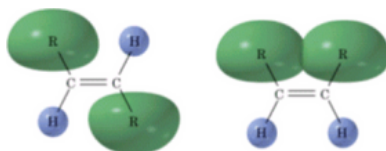
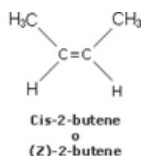
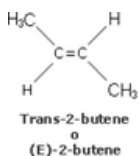
Gli isomeri configurazionali hanno la stessa connettività atomica, il che significa che l'ordine in cui gli atomi sono collegati è identico. Tuttavia, per trasformare un isomero configurazionale nell'altro è necessario rompere e riformare legami chimici, spostando i gruppi attaccati a un determinato atomo.



ISOMERIA GEOMETRICA

L'**isomeria geometrica** è un tipo specifico di isomeria configurazionale che emerge a causa di un elemento di **rigidità** nella molecola, come un doppio legame carbonio-carbonio o un anello ciclico. Questi elementi limitano la libera rotazione attorno a un legame carbonio-carbonio. Gli isomeri geometrici mostrano diverse proprietà fisiche come punto di fusione, punto di ebollizione, densità e indice di rifrazione, e quindi possono essere separati fisicamente. Sono una forma di **diastereoisomeri**, che sono isomeri configurazionali non sovrapponibili come immagini speculari.

Un doppio legame carbonio-carbonio, costituito da un legame sigma e un legame pi, conferisce alla molecola una struttura planare e impedisce la rotazione attorno all'asse del legame. Questo comporta l'esistenza di isomeri che variano nella loro disposizione spaziale. Ad esempio, due gruppi sostituenti possono essere posizionati dalla stessa parte del doppio legame, formando un isomero cis, o su lati opposti, risultando in un isomero trans. Un esempio classico è rappresentato dai due isomeri geometrici del 2-butene.



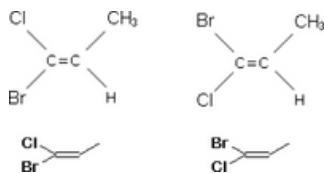
Ogni composto ha la formula molecolare C₄H₈, ma la configurazione spaziale dei gruppi attorno ai due atomi di carbonio coinvolti nel doppio legame varia. Nell'isomero *cis*, entrambi i gruppi metilici si situano dallo stesso lato del doppio legame, mentre nell'isomero *trans*, si collocano su lati opposti. Analogamente, la disposizione degli atomi di idrogeno segue la stessa logica spaziale.

Vale la pena notare che il butene ha anche altri due tipi di isomeri che non sono geometrici: un **isomero di posizione**, noto come 1-butene, e un **isomero di catena**, chiamato isobutene.

Entrambi questi isomeri non possono essere classificati come isomeri geometrici. Questo accade quando uno dei due atomi che compongono il doppio legame è legato a due gruppi identici.

Gli isomeri geometrici presentano due configurazioni differenti e il passaggio da una all'altra richiede la rottura del doppio legame.

Tuttavia, esistono alcuni isomeri geometrici che non possono essere distinti utilizzando il tradizionale sistema *cis/trans*, come quelli in cui entrambi gli atomi di carbonio legati al doppio legame sono connessi a quattro sostituenti diversi. A titolo di esempio, consideriamo i due isomeri del 1-bromo-1-cloro-1-propene.



Per affrontare la questione di quale tra gli alogeni, bromo o cloro, debba essere considerato in posizione *trans* o *cis* rispetto al metile, la IUPAC ha introdotto la **nomenclatura E/Z** basata sugli stereodescrittori. Questo metodo utilizza le regole di Cahn-Ingold-Prelog (regole CIP) per assegnare priorità ai sostituenti.

Nel metodo E/Z:

- Ogni estremità del doppio legame è considerata separatamente.
- Utilizzando le regole CIP, si identifica il gruppo di maggiore priorità tra i due gruppi a destra e quello di maggiore priorità tra i due gruppi a sinistra del doppio legame. È necessario che i gruppi ai due estremi del doppio legame siano diversi tra loro per avere isomeria geometrica.
- Lo stereoisomero in cui i gruppi di maggiore priorità sono posizionati su lati opposti del doppio legame riceve il prefisso (E) (da "entgegen", che significa "opposti").
- Lo stereoisomero in cui i gruppi di maggiore priorità sono dallo stesso lato del doppio legame riceve il prefisso (Z) (da "zusammen", che significa "insieme").

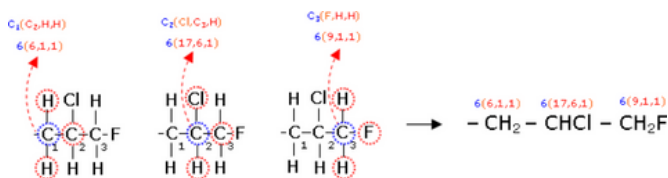
Regole di Cahn-Ingold-Prelog:

- La priorità è determinata dal numero atomico: più elevato è il numero atomico, più alta è la priorità. Per esempio, $17\text{Cl} > 8\text{O} > 7\text{N} > 6\text{C} > 1\text{H}$.
- Se il numero atomico è lo stesso (come nel caso degli isotopi), la priorità va all'isotopo con la massa atomica maggiore. Ad esempio, il trizio ha priorità maggiore rispetto al deuterio.
- Se le prime due regole non risolvono l'assegnazione della priorità, ciò indica che gli atomi confrontati so-

-no identici. In questo caso, si devono esaminare gli atomi adiacenti a cui sono legati. Si prosegue con la comparazione degli atomi successivi nelle catene utilizzando le regole precedenti, fino a quando non si identifica una differenza di priorità.

Nell'analisi delle catene atomiche, può essere vantaggioso semplificare il confronto associando a ciascun atomo della catena il suo numero atomico, seguito tra parentesi dai numeri atomici decrescenti dei tre atomi a cui è connesso.

Per esempio, considerando la catena -CH₂-CHCl-CH₂F, possiamo rappresentarla come:



In questo processo, i legami multipli vengono convertiti in equivalenti legami singoli, e a questi si aggiunge una replica dell'atomo precedentemente connesso, solitamente indicata tra parentesi quadre.

Se due sostituenti sono costituzionalmente identici ma differiscono solo nella loro disposizione spaziale, le seguenti regole di priorità vengono applicate:

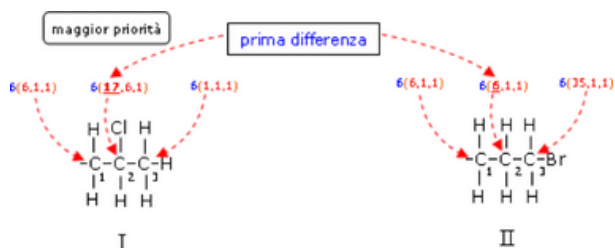
- Un sostituito con configurazione assoluta R ha la precedenza su uno con configurazione assoluta S.
- Un sostituito con configurazione assoluta R,R è prioritario rispetto a uno con configurazione assoluta S,S.
- Sostituenti con configurazioni assolute (R, R) e (S, S) sono prioritari rispetto a quelli con configurazioni (R, S) e (S, R).
- Un sostituito con configurazione Z è prioritario rispetto a uno con configurazione E.

- Un sostituito con configurazione *cis* è prioritario rispetto a uno con configurazione *trans*.

Esempio

Sostituente I -CH₂-CHCl-CH₃

Sostituente II -CH₂-CH₂-CH₂Br



Nell'assegnazione di priorità seguendo le regole di Cahn-Ingold-Prelog (CIP), associamo ad ogni atomo della catena il suo numero atomico, seguito tra parentesi dai numeri atomici dei tre atomi a cui è legato, elencati in ordine decrescente. Nel confronto tra i due sostituenti, il primo carbonio (C1) è identico in entrambe le catene, essendo rappresentato come 6(6,1,1) in entrambi i casi. Procedendo al carbonio successivo (C2), troviamo la prima differenza: nel Sostituente I, C2 è descritto come 6(17,1,1) a causa della presenza di un atomo di cloro con numero atomico 17, mentre nel Sostituente II è descritto come 6(6,1,1). Questa differenza è sufficiente per assegnare la priorità al Sostituente I, senza la necessità di procedere oltre nel confronto.

È interessante notare che, se avessimo continuato il confronto al carbonio C3, il Sostituente II avrebbe ottenuto la priorità grazie alla presenza di un atomo di bromo. Tuttavia, questa informazione diventa irrilevante poiché la priorità è già stata determinata al livello del carbonio C2.

ENANTIOMERIA E DIASTEREOISOMERIA

L'**enantiomeria**, conosciuta anche come **isomeria ottica**, è una forma di isomeria configurazionale che si verifica in **molecole chirali**. Una molecola è definita come chirale se non può essere sovrapposta alla sua immagine riflessa nello specchio.

Se una molecola è chirale, la sua immagine riflessa non è sovrapponibile ad essa stessa e le due formano una coppia di stereoisomeri chiamati enantiomeri. È da notare che, se l'immagine riflessa di una molecola fosse sovrapponibile alla molecola stessa, si tratterebbe della stessa molecola e non di un nuovo stereoisomero.

Il concetto di chiralità può anche essere discusso in termini più rigorosi attraverso le proprietà di simmetria della molecola, un tema che verrà esaminato più dettagliatamente in seguito.

Gli stereoisomeri che non sono enantiomeri sono definiti come diastereoisomeri. In altre parole, i diastereoisomeri sono quegli isomeri configurazionali che non sono immagini speculari l'uno dell'altro e, naturalmente, non sono nemmeno sovrapponibili.

Enantiomeria o Isomeria ottica

Gli enantiomeri hanno proprietà fisiche e chimiche molto simili, con alcune importanti eccezioni. Differiscono nell'attività ottica e nell'interazione con reagenti chirali.

L'attività ottica è la capacità di una molecola di deviare il piano di luce polarizzata. Quando la luce polarizzata, che vibra lungo un unico piano, attraversa una soluzione di una molecola chirale, il piano della luce viene ruotato di un angolo specifico. Questo angolo, indicato come $[\alpha]$, dipende da vari fattori, tra cui la

concentrazione della soluzione, la lunghezza d'onda della luce, la temperatura, il solvente e la lunghezza del percorso ottico attraverso il quale la luce viaggia.

Per standardizzare le misurazioni delle attività ottiche, viene utilizzato il concetto di **rotazione specifica** (o potere rotatorio specifico) indicato come $[\alpha]_t$, misurato a una temperatura specifica, solitamente $t = D25^\circ\text{C}$, e a una determinata lunghezza d'onda, spesso $\lambda = 589 \text{ nm}$ (corrispondente alla linea D nello spettro di emissione del sodio). Questa standardizzazione è rappresentata come $[\alpha]_{25^\circ}$:

$$[\alpha]_t = \frac{\alpha}{l \cdot c} = \frac{\text{rotazione osservata}}{\text{lunghezza tubo di saggio (dm)} \times \text{concentrazione (g/ml)}}$$

Misure dell'Attività Ottica e Miscela Racemica

Misurare l'attività ottica è un modo comune per distinguere tra enantiomeri. Gli enantiomeri, sotto le stesse condizioni, ruotano il piano della luce polarizzata dello stesso angolo ma in direzioni opposte. L'enantiomero che ruota la luce in senso orario è indicato con il simbolo (+) e chiamato destrogiro, mentre quello che la ruota in senso antiorario è indicato con il simbolo (-) e chiamato levogiro. Questi due enantiomeri sono anche noti come antipodi ottici. Una miscela che contiene quantità uguali di entrambi gli enantiomeri è chiamata miscela racemica e non mostra attività ottica. Questo stato è rappresentato dal simbolo (\pm). Tuttavia, se uno degli enantiomeri è presente in quantità maggiore, la miscela mostrerà una rotazione ottica proporzionale all'eccesso dell'enantiomero. Questa percentuale in eccesso è chiamata eccesso enantiomerico.

Separazione di Enantiomeri

La separazione di una miscela racemica può essere complicata, in quanto i metodi fisici standard come la distillazione o la cristallizzazione non sono efficaci. Solitamente si utilizzano reagenti o enzimi chirali che interagiscono in modo diverso con ciascun enantiomero. In sistemi biologici, ad esempio, gli enzimi possono metabolizzare uno degli enantiomeri, lasciando l'altro inalterato.

Chiralità e Stereogenicità

La **stereogenicità** è la capacità di una struttura atomica, detta struttura stereogenica, di produrre stereoisomeri diversi a seguito dello scambio tra due atomi o gruppi chimici legati ad essa. Non tutte le strutture stereogeniche rendono una molecola chirale; la chiralità è una proprietà della molecola nel suo insieme e non di una sua parte specifica. Le strutture che possono conferire chiralità a una molecola sono note come centri stereogenici, assi stereogenici e piani stereogenici.

La **chiralità** può essere categorizzata in base al tipo di struttura stereogenica coinvolta:

- **Chiralità Centrale:** Si verifica quando un atomo centrale (spesso chiamato centro stereogenico o stereocentro) è legato a quattro gruppi diversi, risultando in una molecola che non è sovrapposta alla sua immagine speculare.
- **Chiralità Assiale:** Riguarda la disposizione spaziale di gruppi attorno a un asse.
- **Chiralità Planare:** In questo caso, la chiralità è dovuta alla disposizione di atomi o gruppi in un piano.
- **Elicità:** Alcune molecole sono chirali a causa della loro struttura elicoidale.

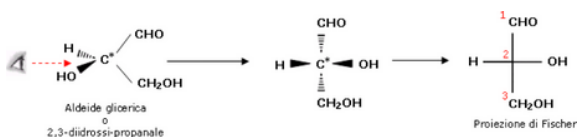
Ognuna di queste categorie contribuisce alla complessa natura della chiralità nelle molecole e ai diversi modi in cui queste molecole possono interagire con la luce e con altri composti.

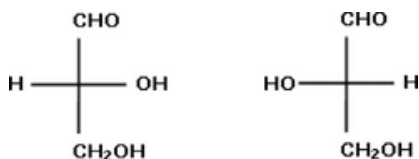
Il tipo di stereocentro più comune è un **atomo di carbonio tetraedrico asimmetrico**, che è un carbonio ibridato sp^3 legato a quattro diversi gruppi chimici. Questo tipo di carbonio asimmetrico è frequentemente denotato con un asterisco sovrapposto (C^*). Tuttavia, esistono anche stereocentri che sono costituiti da atomi diversi dal carbonio, come azoto, zolfo e fosforo. Inoltre, esistono stereocentri che non hanno una geometria tetraedrica, e questi sono particolarmente comuni nei composti di coordinazione, noti anche come complessi metallici.

Stereocentri tetraedrici

Il carbonio stereogenico

L'aldeide glicerica serve come esempio di molecola chirale, grazie alla presenza di un centro stereogenico, ovvero un carbonio asimmetrico (indicato come C^*). Per visualizzare molecole con centri stereogenici, come ad esempio i monosaccaridi, le proiezioni di Fischer sono spesso utilizzate. Quando si rappresenta una molecola con un singolo stereocentro utilizzando questa proiezione, la catena di carbonio più lunga dovrebbe essere disposta verticalmente. Inoltre, il carbonio con il numero di posizione più basso secondo la nomenclatura IUPAC dovrebbe essere posizionato nella parte superiore della proiezione.





Per determinare se due proiezioni di Fischer sono sovrapponibili, le molecole devono essere fatte scorrere mantenendole nel piano del foglio. Se le proiezioni sono sovrapponibili, rappresentano la stessa molecola.

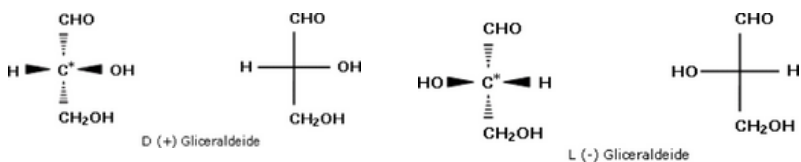
Identificazione della configurazione di una molecola

chirale: I due enantiomeri di una molecola chirale differiscono solo nella disposizione spaziale dei loro gruppi attorno al centro stereogenico, avendo quindi diverse configurazioni. Benché l'attività ottica di molti composti naturali fosse già conosciuta nel XIX secolo, la determinazione della configurazione assoluta è rimasta un problema complicato per più di un secolo. Infatti, non esiste una correlazione diretta tra la configurazione di enantiomeri e la direzione in cui ruotano il piano della luce polarizzata. Ad esempio, la gliceraldeide, il più semplice degli zuccheri otticamente attivi con un solo stereocentro, esiste come coppia di enantiomeri: (+)-gliceraldeide e (-)-gliceraldeide. Non c'è un modo diretto per collegare queste due forme agli specifici disegni di Fischer che le rappresentano.

In altre parole, la configurazione assoluta di un composto, che riguarda la disposizione reale degli atomi attorno allo stereocentro, non può essere determinata solo sulla base del segno del potere rotatorio.

Configurazione relativa: Si è scelto arbitrariamente di assegnare le configurazioni ai due enantiomeri della gliceraldeide. Alla forma destrorotante, con il gruppo ossidrilico sul carbonio asimmetrico (C*) posizionato a

destra nella proiezione di Fischer, è stata attribuita la designazione "D". Allo stesso modo, la forma levogira, con il gruppo ossidrilico posizionato a sinistra, è stata etichettata come "L". È importante notare che i termini "D" e "L" si riferiscono alla posizione del gruppo ossidrilico legato al carbonio asimmetrico e non alla direzione in cui la molecola ruota il piano della luce polarizzata.



La decisione su come assegnare le configurazioni aveva una probabilità del 50% di essere corretta. Quando J.M. Bijvoet nel 1951 determinò sperimentalmente la configurazione assoluta dell'acido (-)-tartarico attraverso la diffrazione a raggi X, confermò che le configurazioni assegnate agli enantiomeri della gliceraldeide erano effettivamente corrette.

D e L sono descrittori stereochimici che indicano la configurazione relativa di una molecola.

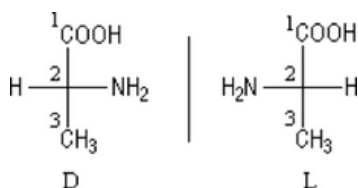
È possibile determinare la relazione di configurazione tra due composti otticamente attivi attraverso processi chimici di conversione, che non comportano la rottura di legami in uno stereocentro. In altre parole, la configurazione di una molecola chirale rimane invariata a meno che non venga rotto un legame nello stereocentro. Ad esempio, partendo dalla D(+) gliceraldeide, è possibile ottenere tramite sintesi chimica l'acido (-)-tartarico, la forma meno abbondante di acido tartarico in natura. Questo ha permesso di assegnare alla forma levogira dell'acido tartarico la configurazione relativa D(-)-tartarico. Questa metodologia ha facilitato l'assegnazione delle configurazioni relative per una vasta gamma di com-

-posti organici.

È importante sottolineare che non esiste una correlazione diretta tra i descrittori D e L e i segni (+) e (-) del potere rotatorio di una molecola. Alcuni composti della serie D possono essere levogiri, e viceversa.

Stereodescrittori D/L per gli amminoacidi

Nel caso degli amminoacidi, l'assegnazione dei descrittori D/L segue una convenzione che coinvolge la proiezione di Fischer, specificamente il gruppo amminico legato al primo atomo di carbonio asimmetrico. Se il gruppo amminico si trova a destra, l'amminoacido è classificato come appartenente alla serie D; se si trova a sinistra, rientra nella serie L. L'alanina naturale, ad esempio, è l'acido (2S)-2-aminopropanoico ed è considerato un amminoacido della serie L.

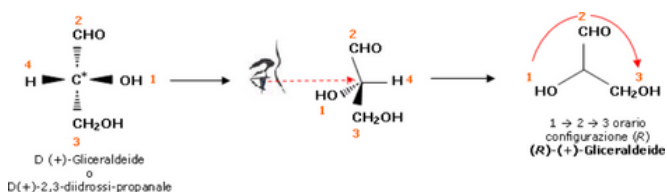


L'avvento della diffrattometria a raggi X ha reso possibile determinare la **configurazione assoluta di molecole chirali** senza la necessità di correlarle ad altre sostanze. In questo contesto, sono stati introdotti i descrittori stereochimici R e S per indicare la configurazione assoluta.

Per attribuire in modo inequivocabile il nome e la configurazione assoluta a ciascun enantiomero, si utilizzano le regole di Cahn-Ingold-Prelog, precedentemente discusse nel contesto dell'isomeria geometrica. Queste regole permettono di classificare i

vari sostituenti legati a uno stereocentro, assegnando loro una priorità. In base a questa classificazione, la configurazione dello stereocentro viene definita come R (dall'abbreviazione del latino 'rectus', che significa 'destrorso') o S (dall'abbreviazione del latino 'sinister', che significa 'sinistrorso').

Dopo aver assegnato le priorità CIP ai gruppi attaccati allo stereocentro, si orienta la molecola in modo che il gruppo con la priorità più bassa (4) sia rivolto in direzione opposta all'osservatore, mentre i gruppi con priorità più alta (1,2,3) siano visibili all'osservatore. A questo punto, se la sequenza da 1 a 2 a 3 procede in senso orario, la configurazione dello stereocentro è R. Se la sequenza procede in senso antiorario, la configurazione è S. È importante notare che i descrittori R e S vanno scritti in corsivo.



È chiaro che gestire formule spaziali su un piano bidimensionale come un foglio di carta può essere complicato. Tuttavia, utilizzando le proiezioni di Fischer, la task diventa più maneggevole se si seguono alcune regole specifiche:

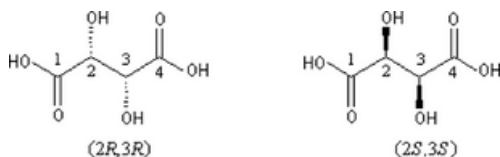
- Si determina la priorità dei quattro gruppi attaccati al centro chirale, come già discusso in precedenza.
- Si posiziona il gruppo con la priorità più bassa (4) su uno dei due assi verticali della croce di Fischer. In questo modo, si è certi che il gruppo si trovi dietro al piano del foglio, lontano dall'osservatore.
- Una volta soddisfatte le prime due condizioni, se la rotazione va dal gruppo 1 al 2 al 3 in senso orario, la configurazione è R. Se la rotazione è in senso antio-

- -rario antiorario, la configurazione è S.
- Nel caso in cui il gruppo con la priorità più bassa si trovi su uno degli assi orizzontali (quindi in una posizione non ideale, perché più vicina all'osservatore), è necessario aggiustare la proiezione di Fischer prima di assegnare la configurazione. Questo è cruciale perché:
- Un numero dispari di scambi tra qualsiasi due sostituenti inverte la configurazione dello stereocentro, portando alla formazione dell'enantiomero. Al contrario, un numero pari di scambi mantiene la configurazione dello stereocentro inalterata.

Seguendo queste linee guida, si può assegnare con precisione la configurazione assoluta di uno stereocentro utilizzando le proiezioni di Fischer.

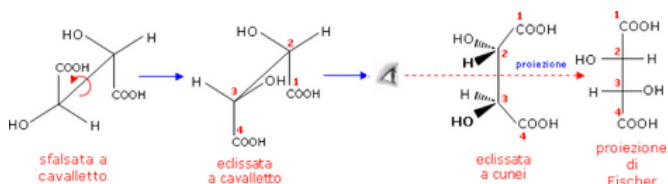
Molecole con più di un atomo di carbonio asimmetrico

Determinare la configurazione assoluta di una molecola con più stereocentri non è complicato. È sufficiente esaminare ogni centro chirale separatamente e assegnargli una configurazione R o S, accompagnata da un numero che indica a quale atomo di carbonio nella catena si riferisce la configurazione. Ad esempio, le seguenti formule rappresentano i due enantiomeri dell'acido tartarico: acido (2R,3R)-2,3-diidrossibutan-1,4-dioico e acido (2S,3S)-2,3-diidrossibutan-1,4-dioico.



Per assegnare più agevolmente la configurazione assoluta, è comune utilizzare le proiezioni di Fischer. In queste rappresentazioni, i punti in cui le linee si incrociano sono gli stereocentri. I legami rappresentati dalle linee verticali si estendono dietro il piano del foglio, lontano dall'osservatore, mentre quelli indicati dalle linee orizzontali sono rivolti verso di lui. In pratica, una proiezione di Fischer mostra la molecola nella sua conformazione eclissata.

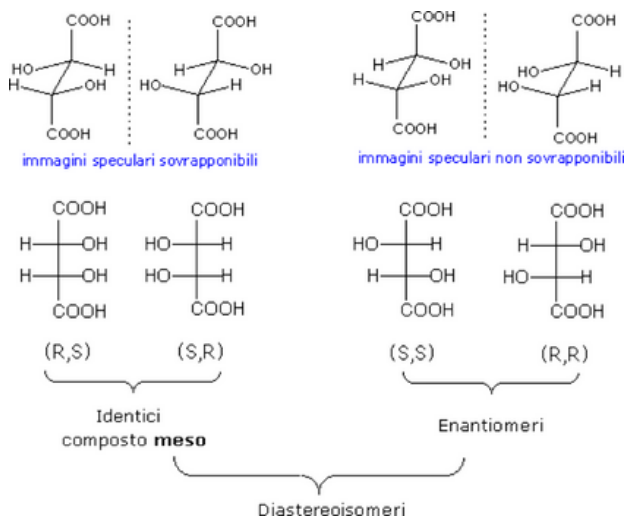
Per esempio, se si desidera convertire una rappresentazione a cavalletto sfalsato di uno degli stereoisomeri dell'acido tartarico in una proiezione di Fischer, si dovrebbe procedere nel seguente modo. Ruotare la molecola attorno al legame C2-C3 per allinearla in una conformazione eclissata. Posizionare la catena lineare più lunga in modo da allontanarla dall'osservatore e proiettare la molecola sul piano. Non dimenticare di collocare l'atomo di carbonio C1 nella parte superiore della proiezione.



Composti meso e pseudoasimmetria

In alcuni casi, il numero di stereoisomeri è minore rispetto al massimo possibile. Questo scenario è più comune con i cosiddetti composti meso. Un composto meso è una molecola che possiede due o più centri stereogenici, ma che ha un'immagine speculare sovrapponibile a se stessa, rendendola quindi achirale e otticamente inattiva. Per identificare un composto meso in una proiezione di Fischer, è sufficiente verificare se la metà superiore della molecola è suffi-

-ciente l'immagine speculare della metà inferiore. Un esempio di composto meso è l'acido mesotartarico.



L'**acido mesotartarico** è un esempio di composto meso, che è otticamente inattivo a causa della compensazione intramolecolare delle sue proprietà ottiche. I suoi due centri chirali, pur essendo identici, presentano configurazioni opposte. Di conseguenza, i loro effetti sulla rotazione del piano della luce polarizzata si annullano a vicenda.

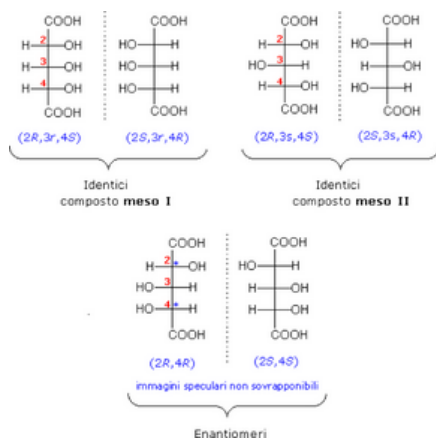
Per l'acido mesotartarico, che ha due stereocentri, la teoria suggerirebbe l'esistenza di $2^2 = 4$ stereoisomeri. Tuttavia, in realtà, esistono solo 3 stereoisomeri perché le forme (R,S) e (S,R) rappresentano lo stesso composto meso.

In contrasto, per l'acido 2,3,4,5-tetraidrossiesandioico (conosciuto anche come acido glucarico), che ha 4 stereocentri, la teoria suggerirebbe l'esistenza di $2^4 = 16$ possibili stereoisomeri. Tuttavia, solo 14 stereoisomeri effettivamente esistono, dato che due paia di questi sono in realtà composti meso e quindi non contano come stereoisomeri distinti.

Pseudoasimmetria: Quando un composto meso è composto da un numero dispari di atomi di carbonio, il piano che divide la molecola in due parti speculari passa attraverso l'atomo centrale di carbonio. Inizialmente, sembra che quest'atomo non sia asimmetrico, poiché ha due sostituenti identici.

Tuttavia, è importante notare che l'atomo di carbonio centrale può comunque presentare una sorta di asimmetria poiché i due sostituenti identici possono essere disposti in configurazioni opposte, cioè R ed S o S ed R. In questo caso, l'atomo centrale è definito "pseudoasimmetrico," e la sua configurazione è rappresentata con le lettere minuscole r ed s. Per assegnare la configurazione all'atomo pseudoasimmetrico, si seguono le regole CIP (Cahn-Ingold-Prelog), secondo le quali un sostituyente con configurazione R ha priorità su un sostituyente con configurazione S.

Un esempio di composto che presenta questa pseudoasimmetria è l'acido 2,3,4-triidrossipentandioico (acido arabinarico), che ha quattro stereoisomeri: una coppia di enantiomeri con un atomo centrale achirale e due forme meso con un atomo centrale pseudoasimmetrico.



In alcune situazioni, il numero di stereoisomeri possibili può essere inferiore al numero massimo previsto, e ciò può accadere per motivi diversi dalla presenza di molecole achirali, come i composti meso. Una ragione possibile è la presenza di ostacoli sterici che impediscono la formazione di certe configurazioni. Un esempio tipico si riscontra nei sistemi "a ponte", ovvero molecole cicliche fuse insieme attraverso atomi non adiacenti.

Prendiamo in considerazione la canfora o 1,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]eptan-2-one. In questa molecola, gli atomi di carbonio in posizione "testa di ponte" (C1 e C4) sono chirali. Anche se la canfora presenta due stereocentri, ha solo due stereoisomeri possibili, che sono enantiomeri tra loro, con configurazioni (1R,4R) e (1S,4S). Questo è dovuto alla rigidità della struttura a ponte, che impedisce l'inversione della configurazione di un solo stereocentro, mantenendo l'altro invariato. Di conseguenza, non sono possibili gli stereoisomeri con configurazioni (1R,4S) e (1S,4R).

Configurazioni relative di molecole con due stereocentri

Come abbiamo discusso in precedenza riguardo agli stereodescrittori D/L, la configurazione relativa si riferisce alla disposizione di uno stereocentro in relazione a un altro stereocentro di una molecola diversa o, come vedremo ora, in relazione a un altro stereocentro nella stessa molecola. In alcune situazioni, specialmente quando sono presenti solo due stereocentri, può essere più rilevante conoscere la configurazione relativa di uno stereocentro rispetto all'altro, anziché la configurazione assoluta di ciascuno. Gli stereodescrittori di configurazione relativa "like" e

"unlike" sono spesso utilizzati in molecole con due stereocentri. In particolare:

- Se entrambi gli stereocentri condividono lo stesso descrittore di configurazione assoluta (cioè entrambi sono R o entrambi sono S), la molecola viene definita "like" (indicata anche come l o RR).
- Se gli stereocentri hanno descrittori di configurazione diversi (uno è R e l'altro è S, o viceversa), la molecola viene definita "unlike" (indicata anche come u o RS).

Gli enantiomeri (R, R) e (S, S) costituiscono una coppia "like", mentre gli enantiomeri (R, S) e (S, R) costituiscono una coppia "unlike".

Gli stereodescrittori "like" e "unlike" sono stati proposti dall'IUPAC come alternative alla vecchia nomenclatura "eritro" e "treo". Quest'ultima nomenclatura aveva origine dalla chimica dei carboidrati, in particolare dagli stereoisomeri del 2,3,4-triidrossibutanale, che sono raggruppati in due coppie di enantiomeri chiamate "eritrosio" e "treosio".

La nomenclatura "eritro" viene utilizzata per composti che derivano dall'eritrosio o che presentano una disposizione simile dei sostituenti sugli atomi di carbonio asimmetrici. Allo stesso modo, il prefisso "treo" è utilizzato per composti che derivano dal treosio o che hanno una disposizione analoga dei sostituenti sugli atomi di carbonio asimmetrici.

L'uso delle proiezioni di Fischer semplifica la comprensione di questa nomenclatura. Nei composti eritro, i due sostituenti a maggiore priorità (in accordo con le regole CIP) sono posizionati dalla stessa parte dell'asse verticale che rappresenta la catena carboniosa. Nei composti treo, i due sostituenti a maggiore priorità sono posizionati da parti opposte

dell'asse verticale.

Le proiezioni di Fischer, sebbene utili per confrontare configurazioni di stereoisomeri in composti correlati come i carboidrati, presentano una conformazione eclissata poco realistica. Pertanto, quando si rappresentano molecole con più stereocentri, molti chimici preferiscono utilizzare una rappresentazione a zig-zag per la catena principale di atomi di carbonio, con i sostituenti degli stereocentri collegati tramite legami a forma di cuneo.

In questa rappresentazione, la catena principale di atomi di carbonio a zig-zag giace sul piano del foglio, mentre i sostituenti si estendono sopra o sotto il piano. In questo contesto, spesso vengono adottati gli stereodescrittori di configurazione relativa "sin" e "anti", ispirati alla notazione utilizzata nei composti biciclici.

Nel caso in cui i sostituenti a maggiore priorità su due atomi di carbonio asimmetrici siano situati sullo stesso lato del piano definito dalla catena carboniosa principale, i due stereocentri sono in configurazione relativa "sin". D'altra parte, se i sostituenti sono posizionati su lati opposti del piano, i due stereocentri si trovano in configurazione relativa "anti".

È importante notare che la notazione eritro/treo corrisponde alla notazione sin/anti (dove treo equivale a sin e eritro a anti). Tuttavia, vi è una differenza nella posizione dei due sostituenti di maggiore priorità rispetto alla catena principale di atomi di carbonio tra la proiezione di Fischer e la rappresentazione a cunei, che potrebbe portare a confusione.

Un esempio di questa differenza può essere osservato nel caso del 2,3-diclorobutano. Nella proiezione a cunei del composto treo, i due sostituenti di cloro con maggiore priorità si trovano dallo stesso lato del piano del foglio, mentre nella formula di Fischer si trovano su

lati opposti della catena. Nel caso del composto eritro, la proiezione a cunei porta i due sostituenti di parti opposte del piano del foglio, mentre la formula di Fischer li dispone sullo stesso lato della catena.

Gli stereodescrittori di configurazione relativa *sin/anti* ed *eso/endo* vengono utilizzati anche per definire l'orientamento dei sostituenti legati ad atomi di carbonio situati tra due atomi "testa di ponte" in sistemi biciclici fusi.

Nei sistemi biciclici fusi, come i composti con anelli bridged, i sostituenti possono essere orientati verso diversi atomi dell'anello a seconda della loro posizione. Gli stereodescrittori *eso/endo* e *sin/anti* vengono utilizzati per indicare tali orientamenti.

Per i sostituenti legati all'anello di numerazione più bassa (anello più grande), si usano gli stereodescrittori *eso/endo*:

Eso: il sostituito è orientato verso l'anello di numerazione più alta (anello più piccolo).

Endo: il sostituito è orientato dalla parte opposta.

Per i sostituenti legati all'anello di numerazione più alta (anello più piccolo), si usano gli stereodescrittori *sin/anti*:

Sin: il sostituito è orientato verso l'anello di numerazione più bassa.

Anti: il sostituito è orientato dalla parte opposta.

Questi stereodescrittori sono utilizzati per descrivere l'orientamento spaziale dei sostituenti in sistemi biciclici fusi, aiutando a comprendere meglio la struttura tridimensionale di tali molecole complesse.

Centri stereogenici diversi dal Carbonio

Hai fornito una spiegazione accurata sulla natura degli stereocentri e sugli atomi che possono costituire tali

strutture stereogeniche. È importante notare che gli stereocentri, o centri chirali, possono verificarsi non solo in carboni tetraedrici, ma anche in altri atomi come l'azoto, il fosforo, lo zolfo, il silicio e persino alcuni metalli di transizione nei composti di coordinazione o complessi chirali.

In particolare, si menziona l'**azoto stereogenico**. Quando un atomo di azoto è legato a tre sostituenti diversi, può diventare uno stereocentro chirale. In questa configurazione, l'azoto forma una geometria piramidale trigonale, con un doppietto elettronico non condiviso che funge da quarto sostituente. È importante notare che il doppietto elettronico viene considerato un sostituente e viene assegnata la sua priorità CIP più bassa in base alle regole di priorità della sequenza R/S. Questo contribuisce alla determinazione della configurazione chirale dell'atomo di azoto in relazione agli altri tre sostituenti.

Inoltre, qualsiasi disposizione spaziale stabile di atomi che manchi di elementi di simmetria riflessiva può dare origine a molecole chirali e quindi a enantiomeri. Questa è una nozione chiave nella comprensione della chiralità e dell'asimmetria nelle molecole.

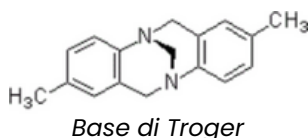
Un esempio di composti chirali di questo tipo comprende **le ammine terziarie**.

Tuttavia, le ammine terziarie, pur essendo chirali, non manifestano attività ottica. Questo fenomeno è attribuibile al fatto che i due enantiomeri si trovano in un equilibrio reciproco, con la capacità di convertirsi l'uno nell'altro. La configurazione subisce una rapida inversione attraverso uno stato di transizione trigonale planare.

I composti ciclici fusi a ponte, come la base di Troger, sono sistemi ciclici che condividono più di due atomi. In queste strutture, l'azoto assume una posizione di "pon-

-te" o "testa di ponte", che lo rende meno suscettibile all'inversione. Questo è dovuto alla rigidità del sistema ciclico e alla limitazione delle rotazioni intorno ai legami. Di conseguenza, l'inversione dell'azoto è impedita e la conformazione chirale risulta stabile.

La **base di Troger** è un esempio particolarmente interessante di molecola chirale con due atomi di azoto in posizioni di testa di ponte. Questa struttura rigida e chiralmente stabile è stata ampiamente studiata per comprendere le proprietà ottiche e chimiche degli enantiomeri.



Fosforo stereogenico:

Il fosforo condivide lo stesso gruppo chimico dell'azoto (Gruppo V A). Può creare una varietà di composti fosfororganici con diversi gradi di coordinazione, come l'azoto.

Tra i composti stereogenici del fosforo, ci sono quelli tricoordinati, che sono analoghi alle ammine terziarie. Questi composti sono noti come fosfine (o fosfani).

Rispetto alle ammine terziarie, la cui barriera energetica per l'inversione dell'ordine varia tra 25 e 40 kJ/mol, le fosfine mostrano un'energia di inversione notevolmente più alta, compresa tra 120 e 140 kJ/mol. A temperatura ambiente, questa elevata barriera energetica impedisce un rapido cambiamento tra le forme enantiomeriche delle fosfine, rendendo possibile la loro separazione. Prendiamo come esempio la fenilmetil-propil-fosfina.

Il fosforo, in modo simile all'azoto, ha la capacità di creare composti chirali tetracoordinati con una struttura tetraedrica.

Inoltre, il fosforo è in grado di formare anche composti chirali pentacoordinati con una struttura bipyramidale trigonale. In questo tipo di configurazione, il fosforo presenta cinque sostituenti e la geometria della molecola è simile a una piramide a base triangolare. Questi composti pentacoordinati possono manifestare una notevole chiralità, contribuendo a una maggiore diversità strutturale e funzionale nei composti del fosforo.

Zolfo stereogenico: i composti di zolfo possono assumere configurazioni chirali sia in forma trivalente, con una geometria piramidale, che tetravalente, con una struttura tetraedrica. Nel caso dei composti trivalenti, la chiralità emerge quando lo zolfo è legato a tre gruppi diversi e un doppietto elettronico agisce come quarto sostituente a priorità più bassa. Esempi di tali composti trivalenti includono solfossidi, solfiti, ioni solfonio e solfinati (o esteri solfinici).

La chiralità nei composti tetravalenti di zolfo si manifesta quando lo zolfo è collegato a quattro gruppi diversi.

Per quanto riguarda i solfossidi, essi hanno una barriera energetica all'inversione particolarmente alta, variabile tra 145 e 185 kJ/mol. Questo rende possibile la separazione dei loro enantiomeri in miscele racemiche anche a temperatura ambiente.

Silicio Stereogenico: Il silicio, simile al carbonio, è in grado di formare composti chirali quando è legato a quattro gruppi distinti, adottando una struttura tetraedrica. In questi casi, il silicio assume un ruolo centrale come stereocentro, contribuendo alla chiralità della molecola.

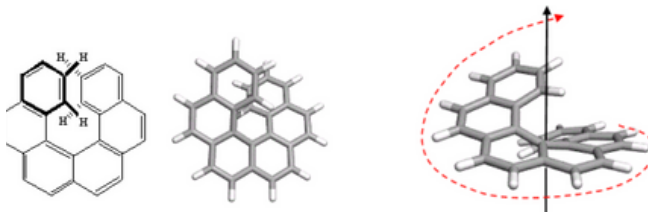
Stereocentri senza atomi centrali: è possibile avere stereocentri senza un atomo centrale. Un esempio di ciò può essere osservato nei due enantiomeri di un adamantano tetrasostituito. In questa situazione, lo stereocentro è localizzato al centro della gabbia molecolare, e la sua configurazione chirale contribuisce all'asimmetria della molecola.

Stereocentri non tetraedrici

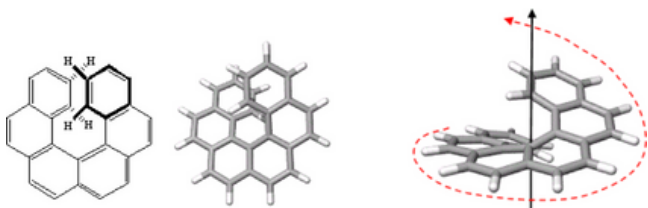
Come accennato in precedenza, **stereocentri non tetraedrici** si trovano comunemente nei composti di coordinazione o complessi. Questa categoria di composti è estremamente diversificata e presenta una vasta gamma di isomerie, ciascuna delle quali contribuisce all'eccezionale complessità di questi composti. Nel nostro percorso, affronteremo approfonditamente i composti di coordinazione in un capitolo successivo. Durante questa trattazione, esploreremo ulteriormente le varie forme di isomeria presenti in queste complesse molecole, fornendo una visione completa delle loro proprietà e dei fenomeni connessi.

Chiralità elicoidale o Elicità

La chiralità in alcune molecole può derivare da una **struttura avvitata o elicoidale**. Tali molecole possono esistere in due forme enantiomeriche, che si differenziano in base alla direzione dell'avvitamento: **destrorso** o **sinistrorso**. Per identificarle, si utilizzano gli stereodescrittori P (*Plus*) per l'avvitamento destrorso e M (*Minus*) per quello sinistrorso. Un esempio paradigmatico di questa tipologia di molecole è l'Elicene.



M - [6] - ellicene (esalicene sinistrotiro)



P - [6] - ellicene (esalicene destrotiro)

Un sistema elicoidale può essere descritto identificando due rette sghembe che non sono perpendicolari tra loro e non giacciono sullo stesso piano. Queste rette condividono una singola perpendicolare. In questo contesto, una delle rette agisce come asse attorno al quale si svolge l'elica all'interno di un cilindro. La seconda retta è tangente al cilindro e serve a stabilire il raggio, il passo e la direzione dell'avvolgimento elicoidale.

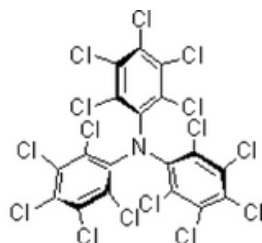
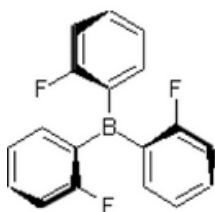
Il raggio dell'elica è determinato dalla distanza tra le due rette, misurata lungo la loro perpendicolare comune.

Il passo dell'elica è la distanza tra due successive spire, calcolata sulla superficie laterale del cilindro seguendo una retta parallela all'asse dell'elica.

La direzione dell'avvolgimento è specificata dall'angolo di torsione, che è l'angolo formato dalle proiezioni delle due rette su un piano. Se l'angolo tra la retta più vicina all'osservatore e quella più lontana è positivo (ossia la retta più vicina è ruotata in senso orario rispetto a quella più distante), l'avvolgimento è **destrorso**. In caso contrario, è **sinistroso**.

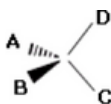
Esempio

Le molecole a forma di elica o "**propeller**" possono essere viste come una generalizzazione dei bifenili a rotazione impedita, che rappresentano un esempio di chiralità assiale. Queste molecole "propeller" sono formate da tre o più unità planari rigide che sono legate a un atomo centrale. La presenza di sostituenti voluminosi ostacola la libera rotazione attorno all'atomo centrale.



Chiralità assiale ed assi stereogenici

La **chiralità assiale** si manifesta quando due coppie di sostituenti diversi all'interno della stessa coppia sono legate alle estremità di una struttura molecolare allungata e rigida, nota come **asse stereogenico** (o, in modo meno preciso, asse chirale). Quando osservati lungo questo asse, i sostituenti appaiono sfalsati. Un asse stereogenico può essere concepito come l'estensione di un centro stereogenico tetraedrico.



Centro Stereogenico

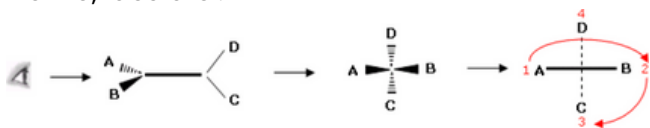


Asse Stereogenico

Mentre un centro stereogenico tetraedrico richiede quattro sostituenti differenti (a, b, c, d) per essere chirale, un asse stereogenico necessita che i due sostituenti in ciascuna coppia siano diversi tra loro.

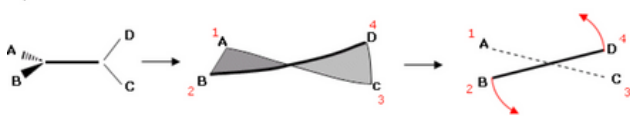
La configurazione assoluta di un enantiomero con chiralità assiale viene determinata utilizzando le regole CIP per assegnare la priorità ai quattro sostituenti, in modo simile a come si fa per la chiralità centrale. Si osserva l'enantiomero lungo l'asse stereogenico, con due sostituenti più vicini all'osservatore e due più lontani. Si assegna prima la priorità ai sostituenti più vicini, che avranno sempre priorità 1 e 2, seguiti dai sostituenti più distanti, che avranno priorità 3 e 4. (Nella chiralità assiale, i sostituenti anteriori hanno sempre priorità maggiore rispetto a quelli posteriori).

Infine, si considera la sequenza $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ (ignorando il sostituito a minor priorità). Se la sequenza segue una direzione oraria, la configurazione viene etichettata come R_a ; se è antioraria, viene etichettata come S_a . La lettera 'a' in pedice agli stereodescrittori R/S indica, ovviamente, 'assiale'.



Un composto con chiralità assiale può anche essere categorizzato utilizzando gli stereodescrittori P/M (Plus/Minus), tipicamente usati per descrivere la chiralità elicoidale. Questo è possibile immaginando una torsione o un avvitamento tra le coppie di sostituenti alle due estremità dell'asse stereogenico. Per determinare la direzione di questo avvitamento, si possono idealmente collegare con due segmenti i sostituenti di priorità simile posizionati alle estremità dell'asse. Si collega quindi il sostituito anteriore di maggior priorità con il sostituito posteriore di maggior priorità (1-3) e il sostituito anteriore di minor priorità con il sostituito posteriore di minor priorità (2-4). Si osserva poi l'angolo di torsione lungo l'asse stereogenico.

Se l'angolo di torsione è positivo, ovvero se il segmento 2-4 appare ruotato in senso orario rispetto al segmento 1-3, il composto viene designato come P. Se, invece, l'angolo di torsione è negativo, cioè il segmento 2-4 è ruotato in senso antiorario rispetto al segmento 1-3, il composto viene etichettato come M.



*Segmento 2-4 ruotato in senso antiorario
- angolo di torsione negativo -
configurazione M*

Alleni

Gli **alleni** sono tipi particolari di dieni cumulati che presentano due doppi legami contigui separati da un atomo di carbonio con ibridazione sp . La loro struttura lineare rigida è definita dall'asse $C=C=C$, con ciascun doppio legame situato su un piano ortogonale rispetto all'altro. Questa disposizione costringe i sostituenti alle estremità dell'asse stereogenico a mantenere una conformazione sfalsata stabile. Un allene è chirale soltanto quando i due sostituenti di ciascuna delle coppie alle estremità sono diversi tra loro.

Se un allene possiede più di un asse stereogenico, cioè più doppi legami cumulati, sarà chirale solo se il numero di doppi legami cumulati è dispari.

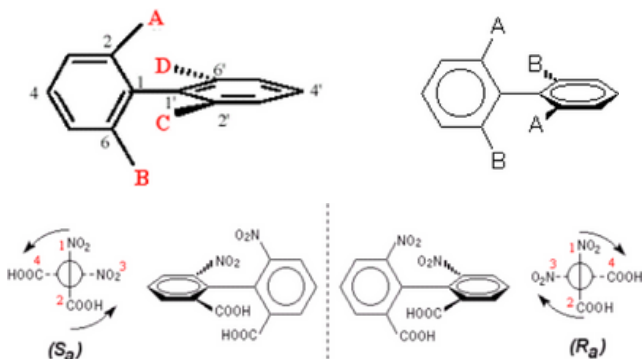
Esempio

I bifenili sono formati da due anelli benzenici uniti da un legame semplice. Se ciascun anello Quando sostituenti di dimensioni considerevoli sono posizionati in posizione orto (sulle posizioni 2,6 e 2',6') sugli anelli benzenici, l'ingombro sterico limita la libertà di rotazione attorno al legame singolo che connette i due anelli. Se i due sostituenti su ciascun anello benzenico

sono diversi, si formano due enantiomeri noti come atropisomeri.

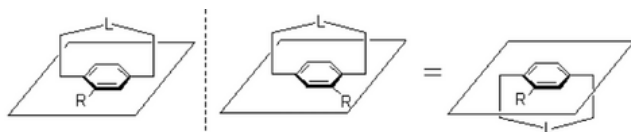
L'**atropisomeria** è una forma specifica di enantiomeria che si verifica quando l'energia necessaria per la rotazione tra due conformeri è abbastanza elevata da ostacolare la loro rapida interconversione. In questo caso, i due conformeri rappresentano immagini speculari non sovrapponibili l'una dell'altra. A causa dell'elevata barriera energetica gli atropisomeri sono isolabili. La risolubilità della miscela racemica dipende ovviamente dall'ingombro sterico dei sostituenti.

Nei bifenili l'asse stereogenico coincide con il legame semplice che tiene uniti i due anelli benzenici (direzione 1-1').

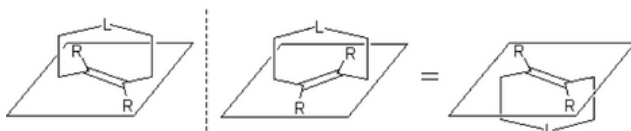


Chiralità planare e piani stereogenici

La **chiralità planare** si genera quando un gruppo di atomi disposti su di un piano (piano stereogenico o, impropriamente, piano chirale) sono connessi ad una struttura rigida (spesso a ponte) che si estende sopra o sotto il piano.

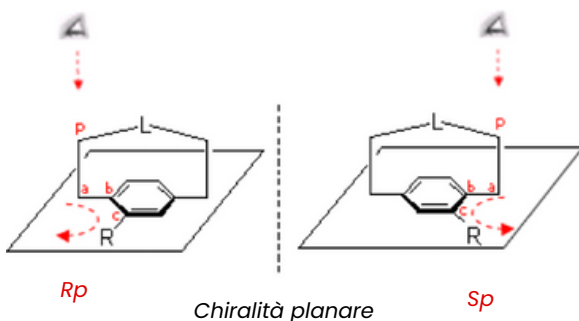


Chiralità planare



Per determinare la configurazione assoluta di un enantiomero con chiralità planare, si utilizzano gli stereodescrittori R_p/S_p , dove la 'p' in sovrapposizione alle lettere R/S indica 'planare'. I seguenti passaggi sono previsti per assegnare questa configurazione:

- Individuazione dell'atomo con la priorità CIP più alta collegato al piano stereogenico ma non facente parte di esso. Questo atomo, chiamato 'atomo pilota' (P), serve come punto di riferimento per osservare il piano stereogenico.
- Stabilimento di un percorso che inizia dall'atomo (a) sul piano stereogenico collegato all'atomo pilota e che include una sequenza di almeno tre atomi adiacenti (a, b, c) situati sullo stesso piano. La selezione di ciascun atomo nella sequenza viene fatta seguendo le regole CIP, dando priorità all'atomo con il ranking più elevato in caso di alternative.
- Osservando dal punto di vista dell'atomo pilota, se il percorso da $a \rightarrow b \rightarrow c$ si muove in senso orario, la configurazione è assegnata come **R_p** . Se il percorso si muove in senso antiorario, la configurazione è **S_p** .



La chiralità planare può essere analizzata utilizzando gli stereodescrittori P/M (Plus/Minus), simili a quelli impiegati per descrivere la chiralità elicoidale. Per eseguire questa classificazione, è necessario esaminare la sequenza di atomi P-a-b-c lungo l'asse che collega i due atomi centrali a-b. Se l'angolo diedro tra il piano Pab e il piano abc è positivo, l'enantiomero sarà classificato come configurazione P; se è negativo, sarà classificato come configurazione M. Questo metodo fornisce un approccio utile per determinare la chiralità in sistemi planari, contribuendo così alla nostra comprensione della stereochemica delle molecole.

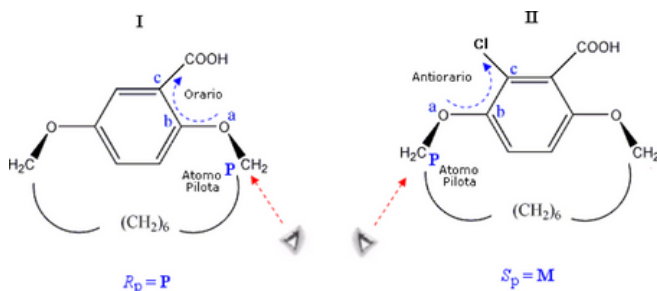
Esempio

Di solito, i **composti ad anello** presentano un anello insaturo che giace in un piano stereogenico. Questo piano è collegato a una catena ciclica satura che, tuttavia, è troppo breve per consentire una libera rotazione del gruppo planare.

Per i composti I e II in esempio, il piano stereogenico è rappresentato dall'anello benzenico e dai suoi sostituenti: i due atomi di ossigeno, il gruppo carbossile e l'atomo di cloro nel caso del composto II. La catena satura composta da otto atomi di carbonio **forma un'ansa**.

Ognuno dei composti ha due atomi di carbonio collegati al piano stereogenico tramite due atomi di ossigeno; uno di questi può servire come "Atomo Pilota". Tra i due, si sceglie l'atomo di carbonio con la priorità CIP più elevata. Nel composto I, l'Atomo Pilota scelto è quello più vicino al gruppo carbossile. Per il composto II, invece, l'Atomo Pilota è quello più prossimo all'atomo di cloro, che ha una priorità maggiore rispetto al carbonio del gruppo carbossile.

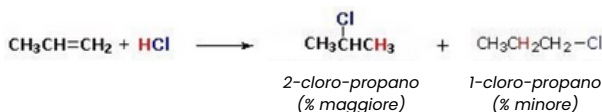
Nel definire il percorso sul piano stereogenico, i primi due atomi (a, b) sono predeterminati. Il terzo atomo (c) è selezionato come l'atomo di carbonio con la priorità CIP più alta tra quelli adiacenti all'atomo b.



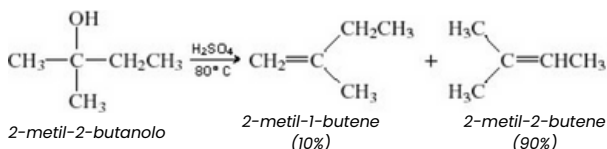
REAZIONI ISOMERO-SELETTIVE

Regioselettività

La **regioselettività** indica la tendenza di una reazione chimica a **produrre prevalentemente un certo isomero costituzionale** rispetto ad altri possibili. Questa caratteristica è comune, ad esempio, nelle reazioni di addizione di un reagente asimmetrico a un alchene asimmetrico.



Prendiamo come caso di studio la reazione di eliminazione del 2-metil-2-butanol, che può subire deidratazione in due direzioni distinte, formando due isomeri costituzionali differenti. Qui, il doppio legame potrebbe svilupparsi tra gli atomi di carbonio C1-C2 o C2-C3. Tuttavia, osservazioni sperimentali mostrano che la reazione è regioselettiva, con la formazione predominante di 2-metil-2-butene. ☒



Una reazione che seleziona esclusivamente uno dei possibili isomeri costituzionali è definita completamente regioselettiva (o al 100% regioselettiva). Va notato che il termine "regiospecifico" è evitato per prevenire confusioni con il termine "stereospecifico", che ha un significato completamente diverso.

Stereoselettività

La **stereoselettività** è la tendenza di una reazione chimica a **produrre preferenzialmente uno stereoisomero** rispetto agli altri. Questa preferenza può essere espressa in termini percentuali o attraverso un rapporto in cui la quantità dello stereoisomero meno abbondante è posta pari a 1, rendendo così più evidente la differenza. Ad esempio, un rapporto di 96:4 potrebbe sembrare simile a 95:5, ma se entrambi sono riferiti all'unità, i rapporti diventano 24:1 e 19:1, che risultano più distintamente differenti.

Una reazione che genera esclusivamente uno degli stereoisomeri possibili è descritta come "completamente stereoselettiva" o "100% stereoselettiva". È importante notare che un errore comune è utilizzare il termine "stereospecifica" per descrivere una reazione che è completamente stereoselettiva; i due concetti, tuttavia, non sono sinonimi.

Ad esempio, l'idrogenazione dell' α -Pinene è una reazione completamente stereoselettiva che produce esclusivamente lo stereoisomero cis.

Stereospecificità

La **stereospecificità** è una caratteristica intrinseca al meccanismo di una reazione chimica, nella quale un determinato stereoisomero del reagente viene convertito esclusivamente in uno specifico stereoisomero del prodotto. È importante distinguere questo concetto da quello di "completamente stereoselettivo," poiché sebbene ogni reazione stereospecifica sia anche stereoselettiva, il contrario non è necessariamente vero.

Un esempio classico di reazione stereospecifica è l'**inversione di configurazione**. Prendiamo come caso di studio la reazione di sostituzione stereospecifica tra il 2-bromobutano e l'anione metiltiolato. In questa reazione, il 2-bromobutano con configurazione R viene convertito esclusivamente nel prodotto con configurazione S, mentre il 2-bromobutano con configurazione S viene convertito esclusivamente nel prodotto con configurazione R.

