CAPITOLO

2

La stereochimica

Una mano destra e una sinistra hanno le stesse dita, nello stesso ordine: eppure nessun guanto le veste entrambe. Le molecole fanno lo stesso.

OBIETTIVI

1. Classificare gli isomeri e distinguere conformazioni, enantiomeri e diastereoisomeri.
2. Rappresentare le conformazioni con le proiezioni di Newman e il cicloesano a sedia, e confrontarne la stabilità.
3. Assegnare le priorità CIP e i descrittori *E*/*Z* e *R*/*S*, anche da proiezioni di Fischer.
4. Contare gli stereoisomeri di una molecola e riconoscere le forme meso.
5. Calcolare rotazione specifica ed eccesso enantiomerico e spiegare il funzionamento del polarimetro.
6. Spiegare perché enzimi, recettori e farmaci distinguono gli enantiomeri.

INDICE DEL CAPITOLO

2.1 Isomeri e conformazioni 2
2.2 Gli anelli: tensione e cicloesano a sedia 5
2.3 La geometria del doppio legame: la notazione E/Z 7
2.4 La configurazione assoluta degli stereocentri 8
2.5 Più stereocentri e attività ottica 12
2.6 La stereochimica della vita 16

Scienze naturali 5 · Parte I · La chimica organica: struttura, reattività, materiali · versione 1.0
Capitolo 2: La stereochimica · pagine 47–70 del volume completo · estratto per lo studio

L'anno scorso, studiando le molecole organiche, hai incontrato le due forme speculari del carvone: una odora di menta, l'altra di carvi (il cumino dei prati). Il naso le distingue, eppure hanno la stessa formula, gli stessi legami, la stessa temperatura di ebollizione. Che cosa le rende diverse? Solo il modo in cui i quattro gruppi attorno a un atomo di carbonio sono disposti nello spazio.

La **stereochimica** è lo studio della disposizione tridimensionale degli atomi nelle molecole e delle sue conseguenze sulle proprietà e sulla reattività. In questo capitolo imparerai a guardare le molecole in tre dimensioni: a seguirne le rotazioni attorno ai legami semplici, a dare un nome inequivocabile alla geometria di un doppio legame e di uno stereocentro, a disegnare le proiezioni con cui si rappresentano zuccheri e amminoacidi, a misurare l'attività ottica. Sono strumenti indispensabili per capire i meccanismi dei prossimi capitoli e le molecole della vita della Parte II.

2.1 Isomeri e conformazioni

DA RICORDARE

Richiamo: isomeri e stereoisomeri

Gli *isomeri* hanno la stessa formula molecolare e struttura diversa. Negli isomeri di struttura gli atomi sono collegati in ordine diverso; negli stereoisomeri sono collegati nello stesso ordine ma disposti diversamente nello spazio. Conosci già due tipi di stereoisomeria: quella geometrica (*cis*/*trans*) attorno al doppio legame e quella ottica delle molecole chirali, con un carbonio legato a quattro gruppi diversi, lo stereocentro (vedi *Scienze naturali 4*, cap. 6).

Per orientarsi conviene una mappa (Figura 2.1). La prima domanda è sempre la stessa: gli atomi sono collegati nello stesso ordine? Se no, si tratta di **isomeri costituzionali**, come il butan-1-olo e l'etossietano ($C_4H_{10}O$). Se sì, sono stereoisomeri, e la seconda domanda è: per passare dall'uno all'altro basta ruotare attorno a legami semplici, o bisogna rompere qualche legame? Nel primo caso parliamo di **conformazioni** (o conformeri), che a temperatura ambiente si trasformano l'una nell'altra moltissime volte al secondo e non si possono separare. Nel secondo caso parliamo di **isomeri configurazionali**, sostanze distinte che si possono isolare. Questi ultimi, a loro volta, sono **enantiomeri** se sono l'uno l'immagine speculare dell'altro, **diastereoisomeri** in tutti gli altri casi.

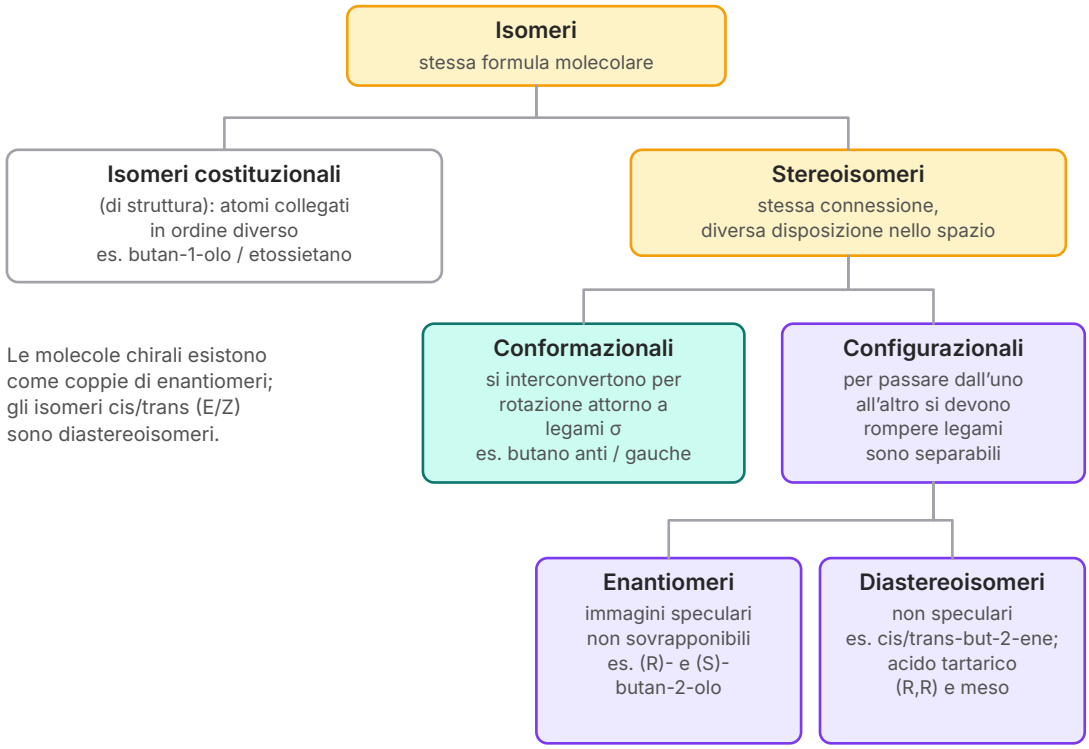


Figura 2.1 La mappa dei tipi di isomeria. Ogni coppia di isomeri si classifica con due domande: gli atomi sono collegati nello stesso ordine? Per passare da una forma all'altra basta una rotazione attorno a legami σ, o bisogna rompere legami?

Una conseguenza della mappa sorprende spesso: gli isomeri *cis* e *trans* del but-2-ene sono diastereoisomeri. Non sono immagini speculari l'uno dell'altro, e infatti hanno proprietà fisiche diverse (temperature di ebollizione 3,7 °C e 0,9 °C, dati CRC). Gli enantiomeri, invece, hanno proprietà fisiche identiche, tranne il verso in cui ruotano la luce polarizzata.

2.1.1 Le conformazioni dell'etano

Attorno a un legame σ la rotazione è possibile perché la sovrapposizione degli orbitali lungo l'asse del legame non cambia ruotando. Ma non tutte le posizioni hanno la stessa energia. Per vederlo si usa la **proiezione di Newman**: si guarda la molecola lungo il legame C–C, il carbonio anteriore è un punto da cui partono i suoi tre legami, quello posteriore un cerchio da cui sporgono gli altri tre (Figura 2.2a). L'**angolo diedro** è l'angolo fra due legami, uno per carbonio, visti in proiezione.

Nella conformazione **sfalsata** ogni legame C–H anteriore cade a metà fra due legami posteriori (diedro 60°); nella conformazione **eclissata** i legami si coprono (diedro 0°). La sfalsata è la

più stabile: nell'eclissata le coppie di elettroni dei legami C–H si trovano più vicine e si respingono (tensione torsionale). La differenza di energia, la **barriera di rotazione**, è di circa 12 kJ/mol: poco rispetto all'energia termica disponibile a temperatura ambiente, tanto che la rotazione avviene di continuo. In ogni istante, però, la maggior parte delle molecole si trova vicino alla conformazione sfalsata.

2.1.2 Le conformazioni del butano

Nel butano si guarda lungo il legame C2–C3: ogni carbonio porta un gruppo CH_3 e due H. Ora le conformazioni non sono più tutte equivalenti (Figura 2.2b). La più stabile è la conformazione **anti** (diedro 180°), con i due metili il più lontano possibile. Nelle due conformazioni **gauche** (diedro 60° e 300°) i metili sono sfalsati ma vicini: la loro repulsione, una forma di tensione sterica, alza l'energia di circa 3,8 kJ/mol. Le conformazioni eclissate sono i massimi: circa 16 kJ/mol quando un metile copre un H, circa 19 kJ/mol quando i due metili si coprono (valori indicativi della letteratura, che variano di qualche kJ/mol secondo il metodo di misura).

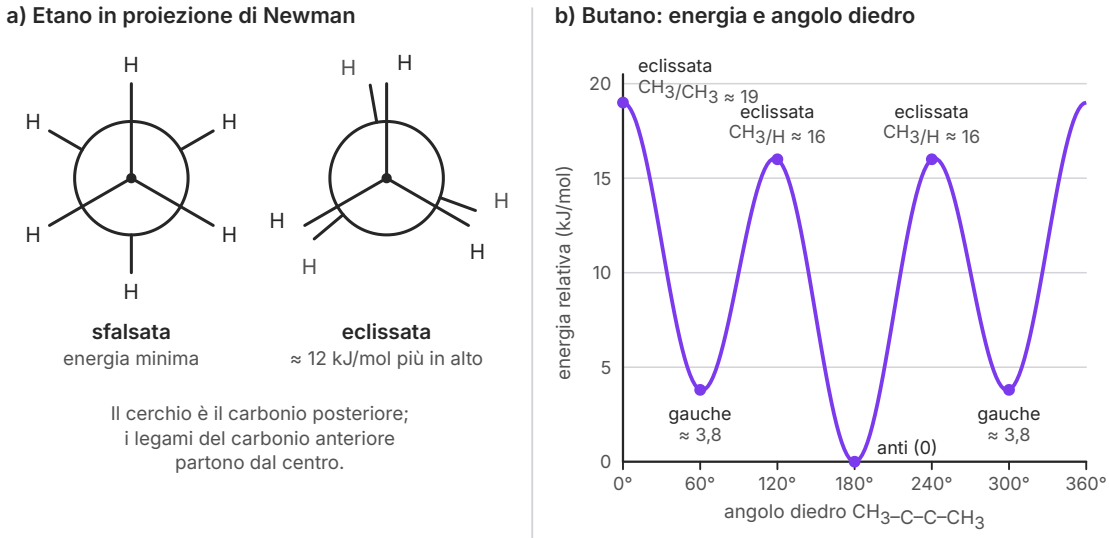


Figura 2.2 a) Le conformazioni sfalsata ed eclissata dell'etano in proiezione di Newman (nell'eclissata i legami posteriori sono leggermente spostati per renderli visibili). b) Energia del butano in funzione dell'angolo diedro fra i due CH_3: curva calcolata con un modello a coseni che passa per i valori indicativi riportati nel testo; andamento qualitativo.

Le catene di carbonio, quindi, non sono rigide ma nemmeno del tutto libere: preferiscono la disposizione a zig-zag, tutta anti, che è quella che disegni nelle formule topologiche. È anche la ragione per cui le code degli acidi grassi saturi si impacchettano bene (lo vedrai nel capitolo 7).

2.2 Gli anelli: tensione e cicloesano a sedia

Nel 1885 Adolf von Baeyer cercò di spiegare perché in natura si trovano soprattutto anelli a cinque e a sei atomi. Supponendo gli anelli piani, confrontò i loro angoli (60° nel ciclopropano, 90° nel ciclobutano, 108° nel ciclopentano, 120° nel cicloesano) con l'angolo tetraedrico di 109,5°. Più grande lo scostamento, maggiore la **tensione d'anello**, cioè l'energia in più rispetto a una catena aperta senza tensione.

Le misure delle entalpie di combustione confermano in parte l'idea. La tensione è di circa 115 kJ/mol nel ciclopropano, 110 kJ/mol nel ciclobutano, 26 kJ/mol nel ciclopentano e praticamente zero nel cicloesano (valori arrotondati). Il ciclopropano, unico anello obbligatoriamente piano, è il più teso: i suoi orbitali non puntano l'uno verso l'altro e formano legami «a banana», piegati e più deboli, e in più tutti i suoi legami C–H sono eclissati. Ma il cicloesano senza tensione contraddice l'ipotesi di Baeyer: se fosse piano, avrebbe angoli di 120° e sei coppie di legami eclissati. La soluzione, intuita da Hermann Sachse nel 1890 e accettata solo decenni dopo, è che l'anello non è piano.

2.2.1 La conformazione a sedia

Il cicloesano assume la **conformazione a sedia** (Figura 2.3a): tre atomi di carbonio alternati stanno un po' sopra il piano medio dell'anello, gli altri tre un po' sotto. Gli angoli di legame sono vicinissimi a quello tetraedrico (circa 111°) e, guardando lungo ogni legame C–C, i legami sono tutti sfalsati. Per questo la sedia non ha tensione. Esistono altre conformazioni, come quella a barca, ma sono più alte in energia e poco popolate.

Nella sedia i dodici legami C–H sono di due tipi. Sei sono **legami assiali**: paralleli all'asse perpendicolare all'anello, puntano alternativamente in su e in giù, uno per carbonio. Gli altri sei sono **legami equatoriali**: puntano verso l'esterno, quasi nel piano medio, inclinati leggermente in verso opposto all'assiale dello stesso carbonio. Ogni carbonio ha un legame assiale e uno equatoriale.

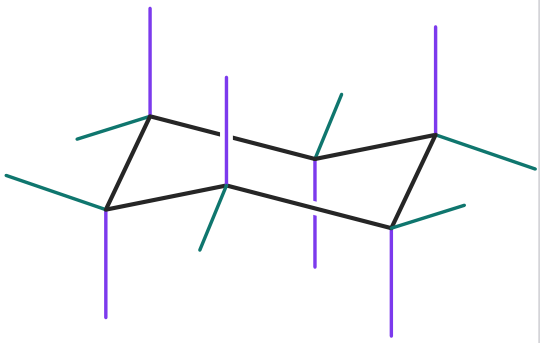
La sedia non è bloccata. Con un movimento coordinato di torsione, l'**inversione dell'anello** (in inglese *ring flip*), i carboni che stavano sopra il piano medio vanno sotto e viceversa, e **ogni legame assiale diventa equatoriale e ogni equatoriale assiale**. La barriera è di circa 42 kJ/mol: a temperatura ambiente l'inversione è rapidissima.

2.2.2 Assiale o equatoriale?

Nel cicloesano le due sedie sono identiche. Nel metilcicloesano no: in una il CH_3 è equatoriale, nell'altra assiale (Figura 2.3b). Un gruppo assiale è vicino ai due H assiali dello stesso lato dell'anello, sui carboni 3 e 5 contando dal suo: sono le interazioni 1,3-diassiali, una repulsione sterica simile a quella della conformazione gauche del butano. Un gruppo equatoriale punta

verso l'esterno e non ha questo problema. Per questo i sostituenti preferiscono la posizione equatoriale, tanto più quanto sono voluminosi.

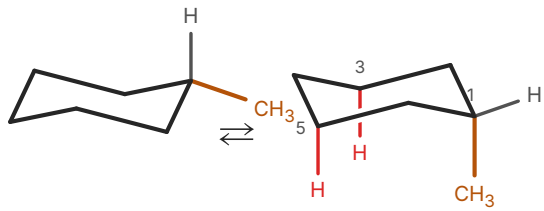
a) Cicloesano a sedia



legami assiali (6): paralleli all'asse dell'anello, alternativamente in su e in giù

legami equatoriali (6): verso l'esterno, quasi nel «piano medio» dell'anello

b) Metilcicloesano: inversione dell'anello



CH_3 equatoriale
≈ 95 % a 25 °C

CH_3 assiale
≈ 5 %

Nell'inversione ogni legame assiale diventa equatoriale e viceversa. Il CH_3 assiale è vicino agli H assiali dei carboni 3 e 5 (in rosso): interazioni 1,3-diassiali.

Figura 2.3 a) Il cicloesano a sedia, disegnato a partire da un modello tridimensionale: in viola i sei legami assiali, in verde acqua i sei equatoriali; dove due legami si incrociano, quello più vicino a chi guarda passa davanti. b) Nell'inversione dell'anello il CH_3 del metilcicloesano passa da equatoriale ad assiale; nella forma assiale è vicino agli H assiali dei carboni 3 e 5 (in rosso). Percentuali a 25 °C calcolate nell'Esempio svolto.

ESEMPIO SVOLTO

Quanto metilcicloesano ha il metile equatoriale?

La conformazione equatoriale del metilcicloesano è più stabile dell'assiale di circa 7,3 kJ/mol ($\Delta G°$, valore di letteratura). Quale frazione delle molecole ha il metile equatoriale a 25 °C?

Soluzione. Le due sedie sono in equilibrio: assiale ⇄ equatoriale. Dalla relazione $\Delta G° = -RT \ln K$ (vedi *Scienze naturali 4*, cap. 3), con $\Delta G° = -7300$ J/mol per il passaggio da assiale a equatoriale e $T = 298$ K:

$$K = \frac{[\text{equatoriale}]}{[\text{assiale}]} = e^{7300/(8{,}314 \cdot 298)} = e^{2{,}95} \approx 19$$

Su 20 molecole, circa 19 hanno il metile equatoriale: la frazione è 19/20 ≈ **95 %**, e il 5 % ha il metile assiale. Una differenza di energia di pochi kJ/mol basta a rendere una conformazione nettamente prevalente.

Con due sostituenti sull'anello entra in gioco anche la stereoisomeria *cis*/*trans*: nell'1,4-dimetilcicloesano *trans* i due metili possono essere entrambi equatoriali, nel *cis* uno dei due è sempre

assiale. I due composti sono diastereoisomeri, e il *trans* è il più stabile. Le stesse regole decidono la forma degli zuccheri ad anello: nel β-D-glucosio, lo zucchero più abbondante della Terra, tutti i gruppi diversi dall'H sono equatoriali.

ERRORE FREQUENTE

L'esagono non è l'anello

L'esagono che disegni nelle formule topologiche è una convenzione grafica, non la forma della molecola. Il cicloesano non è piatto: è una sedia, con angoli di circa 111°. E le due sedie di un cicloesano sostituito non sono isomeri separabili ma conformazioni dello stesso composto, che si interconvertono di continuo; invece l'isomero *cis* e il *trans* di un cicloesano disostituito sono composti diversi, e nessuna inversione dell'anello trasforma l'uno nell'altro.

2.3 La geometria del doppio legame: la notazione E/Z

Lo scorso anno hai chiamato *cis* l'isomero del but-2-ene con i due CH_3 dallo stesso lato del doppio legame. La notazione funziona quando ciascun carbonio del C=C porta un H e un gruppo uguale, ma che cosa è «cis» nell'1-bromo-1-cloropropene, CH_3–CH=CBrCl, dove su un carbonio ci sono un Br e un Cl e nessun gruppo si ripete? Serve una regola che stabilisca, su ciascun carbonio, quale gruppo «conta di più».

2.3.1 Le regole di priorità CIP

Le **regole di Cahn–Ingold–Prelog** (CIP), proposte da Robert Cahn, Christopher Ingold e Vladimir Prelog fra il 1956 e il 1966, assegnano una priorità a ogni gruppo legato a un atomo. Sono le stesse regole che userai per gli stereocentri:

1. **Numero atomico.** Si confrontano gli atomi legati direttamente all'atomo in esame: ha priorità maggiore quello di numero atomico più alto. Quindi I > Br > Cl > S > F > O > N > C > H. Fra due isotopi conta la massa: D (^{2}H) > H.
2. **Primo punto di differenza.** Se i primi atomi sono uguali, si confrontano gli insiemi dei tre atomi legati a ciascuno di essi, ordinati per numero atomico decrescente, e si decide al primo punto in cui differiscono. Il gruppo –CH_2OH (O, H, H) batte il gruppo –$CH(CH_3)_2$ (C, C, H), perché O > C al primo confronto: non conta quanti atomi ci sono, ma chi vince per primo. Se anche questi sono uguali, si procede di un altro legame lungo la catena.
3. **Legami multipli.** Un doppio legame si conta come se l'atomo fosse legato due volte all'atomo partner, un triplo legame tre volte. Così –CH=O vale (O, O, H) e batte –CH_2OH (O, H, H); –C≡CH vale (C, C, C) e batte –$CH=CH_2$ (C, C, H).

Stabilite le priorità su ciascun carbonio del doppio legame, si guarda dove stanno i due gruppi di priorità più alta. Se sono dallo stesso lato, l'isomero è **Z** (dal tedesco *zusammen*, insieme); se

sono da lati opposti è **E** (*entgegen*, opposto). La lettera si scrive in corsivo, fra parentesi, davanti al nome: (*E*)-but-2-ene, (*Z*)-1-bromo-1-cloropropene.

ESEMPIO SVOLTO

Assegnare E o Z

a) Nell'1-bromo-1-cloropropene, CH_3–CH=CBrCl, il Br e il CH_3 stanno dallo stesso lato del doppio legame. Sul C1: Br (Z = 35) > Cl (Z = 17). Sul C2: CH_3 (C) > H. I due gruppi prioritari, Br e CH_3, sono dallo stesso lato: isomero **(*Z*)**.

b) Nel 2-bromobut-2-ene, CH_3–CBr=CH–CH_3, i due CH_3 sono dallo stesso lato. Molti lo chiamerebbero «cis». Sul C2: Br > CH_3. Sul C3: CH_3 > H. I due gruppi prioritari sono il Br del C2 e il CH_3 del C3, che stanno da lati opposti (perché il CH_3 del C2 è dallo stesso lato di quello del C3): isomero **(*E*)**. «Cis» e *Z* non sono sinonimi: *cis*/*trans* descrive due gruppi scelti da noi, *E*/*Z* i gruppi scelti dalle regole.

La notazione *E*/*Z* vale anche nei composti naturali. Nei grassi insaturi i doppi legami sono quasi sempre *Z* (cis), e la piega che introducono impedisce alle catene di impacchettarsi; i grassi *trans* prodotti nell'idrogenazione parziale degli oli hanno catene diritte, come quelle dei grassi saturi. Nell'occhio, l'assorbimento di un fotone trasforma l'11-*cis*-retinale nella forma tutta-*trans*: è il primo passo della visione.

2.4 La configurazione assoluta degli stereocentri

Due enantiomeri hanno lo stesso nome IUPAC: butan-2-olo indica tutti e due. Per distinguerli serve un descrittore che dica, senza ambiguità, come sono disposti nello spazio i quattro gruppi attorno allo stereocentro. Questa disposizione si chiama **configurazione assoluta**, e le regole CIP la esprimono con le lettere **R** (dal latino *rectus*, destro) e **S** (*sinister*, sinistro).

2.4.1 Riconoscere uno stereocentro

Uno stereocentro tetraedrico è un atomo con quattro gruppi diversi, e la diversità va controllata sull'intero gruppo, non solo sul primo atomo. Nel butan-2-olo il C2 porta H, OH, CH_3 e CH_2CH_3: quattro gruppi diversi. Nel pentan-3-olo il C3 porta due gruppi etile uguali: niente stereocentro. Una prova rapida della chiralità è cercare un piano di simmetria: una molecola che ne ha uno (in una qualsiasi delle sue conformazioni) coincide con la propria immagine speculare ed è achirale.

2.4.2 Assegnare R o S

La procedura ha tre passi (Figura 2.4):

1. si assegnano le priorità 1, 2, 3, 4 ai quattro gruppi con le regole CIP;

2. si orienta la molecola (con il modello o con l'immaginazione) in modo che il gruppo di priorità 4, il più basso, punti lontano da chi guarda;
3. si percorre il cammino 1 → 2 → 3: se gira in senso orario la configurazione è *R*, se gira in senso antiorario è *S*.

Il caso più comodo è quello in cui il gruppo 4 è già sul legame tratteggiato. Se invece è sul cuneo pieno, verso di te, non serve ridisegnare la molecola: leggi il verso 1 → 2 → 3 come appare e **invertì la risposta**, perché guardare dalla parte sbagliata scambia orario e antiorario. Se il gruppo 4 è nel piano, puoi scambiarlo con il gruppo che sta sul tratteggiato: ogni scambio di due gruppi produce l'enantiomero, quindi leggi il descrittore della molecola scambiata e invertilo.

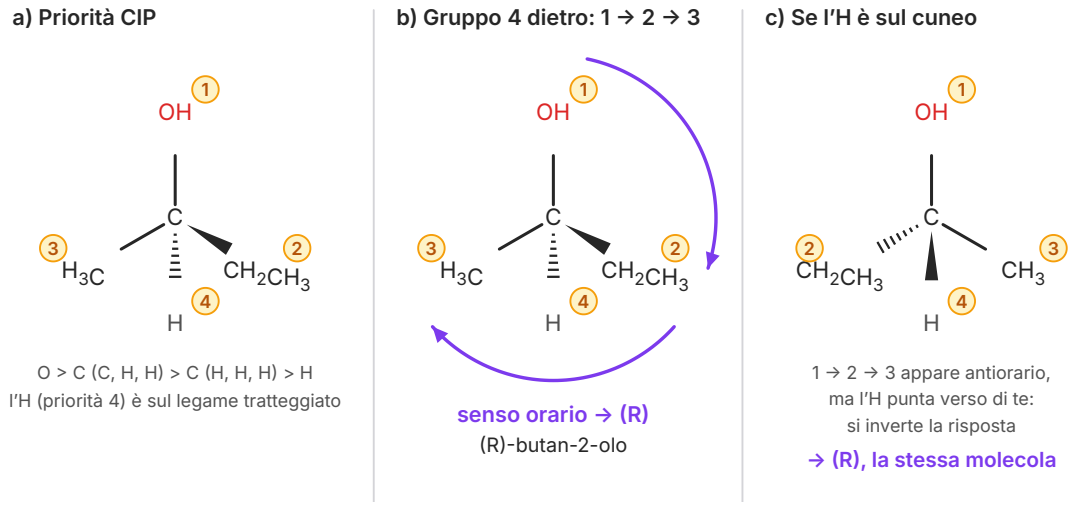


Figura 2.4 Assegnare la configurazione al butan-2-olo. a) Priorità CIP: OH (O, il numero atomico più alto) > CH_2CH_3 (C legato a C, H, H) > CH_3 (C legato a H, H, H) > H. b) Con l'H dietro il foglio, il cammino 1 → 2 → 3 gira in senso orario: (*R*). c) La stessa molecola disegnata con l'H sul cuneo: il cammino appare antiorario, ma poiché il gruppo 4 punta verso chi guarda la risposta si inverte, e si ottiene di nuovo (*R*).

IN SINTESI

Regole CIP e descrittori

Priorità: numero atomico più alto del primo atomo; se c'è parità, primo punto di differenza negli insiemi di atomi successivi; i legami multipli si contano come legami ripetuti.

Doppio legame: gruppi prioritari dallo stesso lato = (*Z*); da lati opposti = (*E*).

Stereocentro: gruppo 4 lontano, 1 → 2 → 3 orario = (*R*), antiorario = (*S*). Gruppo 4 verso chi guarda: si inverte la lettura. Lo scambio di due gruppi qualsiasi trasforma *R* in *S*.

2.4.3 Le proiezioni di Fischer

Per le molecole con molti stereocentri, come gli zuccheri, disegnare cunei e tratteggi diventa scomodo. Nel 1891 Emil Fischer, che stava ricostruendo la configurazione del glucosio, introdusse una rappresentazione piana che porta il suo nome. La **proiezione di Fischer** si costruisce così (Figura 2.5a): la catena di carbonio si dispone in verticale, con il carbonio più ossidato (il gruppo –CHO o –COOH) in alto; ogni stereocentro è l'incrocio di due segmenti; i **legami orizzontali escono dal foglio verso chi guarda**, quelli **verticali vanno dietro il foglio**. È come guardare la molecola mentre ti abbraccia, con le braccia verso di te.

Una proiezione di Fischer è un disegno con regole rigide, e solo alcuni movimenti la lasciano invariata:

- una rotazione di **180°** nel piano del foglio dà la **stessa** molecola: i legami orizzontali restano orizzontali, i verticali verticali;
- una rotazione di **90°** dà l'**enantiomero**: i legami che venivano verso di te ora vanno dietro, e viceversa;
- lo **scambio di due gruppi qualsiasi** dà l'enantiomero; due scambi successivi riportano alla molecola di partenza.

Leggere *R* o *S* su una proiezione di Fischer è facile, se si ricorda la regola dei legami. Se il gruppo 4 (spesso l'H) è su un legame **verticale**, è già dietro il foglio: il verso 1 → 2 → 3 letto sul disegno dà direttamente il descrittore. Se è su un legame **orizzontale**, verso di te, il verso letto va invertito.

ESEMPIO SVOLTO

R o S dalla proiezione di Fischer

Nella proiezione di Fischer della D-gliceraldeide (2,3-diidrossipropanale) il –CHO è in alto, il –CH_2OH in basso, l'OH a destra e l'H a sinistra.

Priorità. –OH (O) = 1; –CHO (O, O, H) = 2; –CH_2OH (O, H, H) = 3; –H = 4. Fra –CHO e –CH_2OH il primo confronto è O contro O, il secondo O contro H: vince il –CHO.

Lettura. Sul disegno, da OH (destra) a CHO (alto) a CH_2OH (basso) il cammino gira in senso antiorario. L'H è su un legame orizzontale, verso chi guarda: si inverte. La D-gliceraldeide è la **(*R*)-gliceraldeide**.

L'alanina. Nell'alanina (acido 2-amminopropanoico) l'atomo più pesante legato al C2 è N: –NH_2 è 1. Fra –COOH e –CH_3 il primo atomo è C in entrambi; si confrontano (O, O, O), con il doppio legame C=O contato due volte, e (H, H, H): –COOH è 2, –CH_3 è 3, –H è 4. Nella L-alanina in proiezione di Fischer il –COOH è in alto, il –CH_3 in basso e l'–NH_2 a sinistra. Da NH_2 (sinistra) a COOH (alto) a CH_3 (basso) il cammino è orario; l'H è orizzontale, si inverte: la L-alanina è la **(*S*)-alanina**, acido (*S*)-2-amminopropanoico.

2.4.4 La convenzione D/L

Prima che si potesse determinare la disposizione reale degli atomi, i chimici avevano bisogno di un riferimento. Nel 1891 Fischer aveva disegnato il glucosio destrogiro con l'OH del C5 a destra: una scelta arbitraria, perché non c'era modo di sapere quale dei due enantiomeri fosse quale. Nel 1906 Martin Rosanoff propose di riferire zuccheri e composti affini a una molecola più semplice, la gliceraldeide, e di chiamare D l'enantiomero destrogiro, (+), con l'OH a destra nella proiezione di Fischer, coerente con la scelta di Fischer; il levogiro fu chiamato L. Per questo si parla di convenzione di Fischer–Rosanoff. Nel 1951 Johannes Bijvoet, con una tecnica di diffrazione dei raggi X, determinò la configurazione assoluta di un sale dell'acido tartarico e mostrò che la scelta arbitraria era quella giusta: per fortuna, i disegni dei libri non dovettero essere rovesciati.

La **convenzione D/L** si applica alle proiezioni di Fischer di zuccheri e amminoacidi. Per uno zucchero conta lo stereocentro **più lontano** dal carbonio più ossidato, quello che sta più in basso: se il suo OH è a destra lo zucchero è D, se è a sinistra è L. Per un amminoacido, con il –COOH in alto e la catena laterale in basso, conta la posizione del gruppo $–NH_2$: a sinistra L, a destra D. Quasi tutti gli zuccheri naturali sono D, e gli amminoacidi delle proteine sono L.

D/L e *R*/*S* sono due sistemi diversi, e non esiste una regola generale per passare dall'uno all'altro. La D-gliceraldeide è *R*; gli L-amminoacidi delle proteine sono tutti *S*, tranne la **cisteina**, che è *R*. La sua disposizione nello spazio è la stessa degli altri: cambia solo la priorità, perché nella catena laterale $–CH_2SH$ il carbonio è legato a uno zolfo ($Z = 16$), che batte i tre ossigeni del carbossile già al primo confronto (S > O).

ERRORE FREQUENTE

R non vuol dire destrogiro, D non vuol dire (+)

Ci sono tre coppie di simboli che sembrano dire la stessa cosa e non la dicono. **(*R*)/(*S*)** descrive la disposizione degli atomi secondo una convenzione di nomenclatura. **D/L** confronta la disposizione con quella della gliceraldeide in una proiezione di Fischer. **(+)/(−)** è un dato sperimentale: il verso in cui la sostanza ruota la luce polarizzata, che si conosce solo misurandolo.

Gli esempi bastano a convincersene: la (*R*)-gliceraldeide è (+), il (*R*)-butan-2-olo è (−); il D-glucosio è (+), il D-fruttosio è (−). Nemmeno il segno della rotazione è una proprietà immutabile di una configurazione: può cambiare con il solvente, il pH o la trasformazione di un gruppo lontano dallo stereocentro.

2.5 Più stereocentri e attività ottica

2.5.1 Quanti stereoisomeri?

Ogni stereocentro può avere due configurazioni. Una molecola con n stereocentri ha quindi **al massimo 2^n stereoisomeri**. Il 3-amminobutan-2-olo, con due stereocentri, ne ha quattro: (2*R*,3*R*), (2*S*,3*S*), (2*R*,3*S*) e (2*S*,3*R*). Le prime due forme sono enantiomeri, perché in ciascuno stereocentro una configurazione è l'opposta dell'altra; anche le ultime due lo sono. Ma la (2*R*,3*R*) e la (2*R*,3*S*) non sono immagini speculari: differiscono in un solo stereocentro, e sono diastereoisomeri. Il glucosio in forma aperta ha quattro stereocentri e quindi $2^4 = 16$ stereoisomeri: otto zuccheri D e i loro otto enantiomeri L.

A differenza degli enantiomeri, i diastereoisomeri hanno proprietà fisiche e chimiche diverse: temperature di fusione, solubilità, velocità di reazione. Per questo si possono separare con le tecniche comuni, come la cristallizzazione e la distillazione.

2.5.2 Le forme meso

Il numero 2^n è un massimo e non sempre si raggiunge. L'acido tartarico (acido 2,3-diidrossibutandioico), che si deposita come cremor tartaro nelle botti di vino, ha due stereocentri ma soltanto tre stereoisomeri (Figura 2.5b). Le forme (2*R*,3*R*) e (2*S*,3*S*) sono una coppia di enantiomeri: la prima è l'acido tartarico naturale, destrogiro. La forma (2*R*,3*S*) invece ha un piano di simmetria interno, che passa fra C2 e C3: la metà superiore della molecola è l'immagine speculare di quella inferiore. La sua immagine speculare è la molecola stessa: la (2*S*,3*R*) non è un quarto isomero, ma la stessa molecola disegnata capovolta.

Un composto che ha stereocentri ma è achirale per una simmetria interna si chiama **forma meso**. È otticamente inattivo, perché è achirale, ed è un diastereoisomero delle due forme chirali: fonde a una temperatura diversa (valori indicativi della letteratura, che variano con la forma cristallina: circa 165 °C per la meso anidra contro circa 170 °C delle forme enantiomere). Si forma una meso quando i due stereocentri portano gli stessi quattro gruppi e hanno configurazioni opposte.

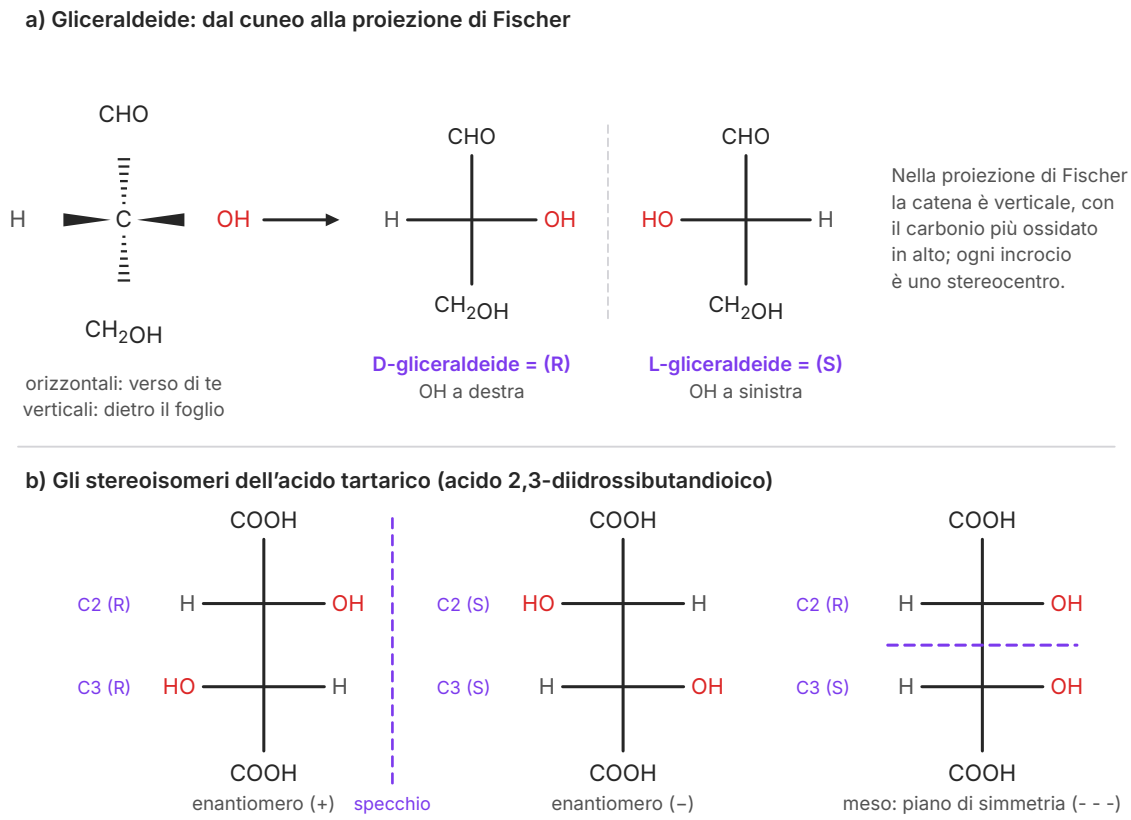


Figura 2.5 Le proiezioni di Fischer. a) La D-gliceraldeide, disegnata «a farfalla» con cunei e tratteggi (i legami orizzontali escono dal foglio, i verticali vanno dietro) e in proiezione di Fischer, accanto al suo enantiomero L. b) I tre stereoisomeri dell'acido tartarico con le configurazioni di C2 (in alto) e C3 (in basso): una coppia di enantiomeri e la forma meso, con il piano di simmetria interno (tratteggiato).

ERRORE FREQUENTE

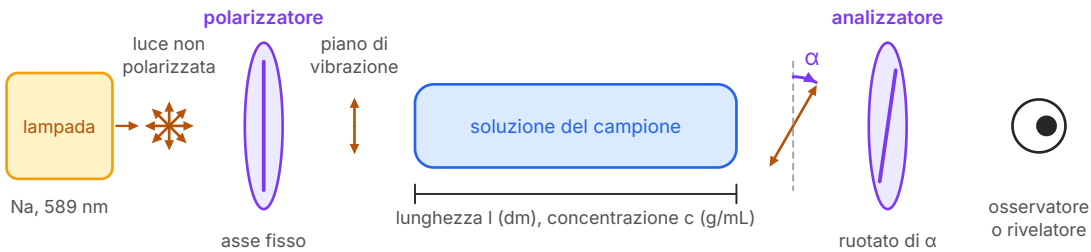
Stereocentri non vuol dire chiralità

Una molecola con un solo stereocentro è sempre chirale; una molecola con due o più stereocentri può non esserlo. Prima di contare 2^n stereoisomeri, cerca le forme con un piano di simmetria interno. Nel butan-2,3-diolo, CH_3–CH(OH)–CH(OH)–CH_3, i due stereocentri portano gli stessi gruppi: gli stereoisomeri sono tre, una coppia di enantiomeri e una forma meso. Nel pentan-2,3-diolo i due stereocentri sono diversi, e gli stereoisomeri sono davvero quattro.

2.5.3 L'attività ottica e il polarimetro

La luce ordinaria è formata da onde elettromagnetiche il cui campo elettrico oscilla in tutte le direzioni perpendicolari a quella di propagazione. Un filtro polarizzatore lascia passare solo la

componente che oscilla lungo un piano: la luce in uscita è **polarizzata** (vedi *Fisica 5*, cap. 5). Una soluzione di un composto chirale ruota questo piano di un angolo α, che si misura con il **polarimetro** (Figura 2.6). La luce di una lampada al sodio (λ = 589 nm, la «riga D») passa nel polarizzatore, attraversa un tubo che contiene la soluzione e arriva a un secondo filtro, l'analizzatore, che si ruota fino a ritrovare il massimo di luce: l'angolo di cui lo si è ruotato è α.



Il campione ruota di α il piano di vibrazione; si ruota l'analizzatore fino al massimo di luce (o al buio). Rotazione oraria per chi guarda verso la sorgente: destrogiro (+); antioraria: levogiro (−).

Figura 2.6 Schema di un polarimetro (non in scala). Il polarizzatore seleziona un piano di vibrazione del campo elettrico; la soluzione chirale lo ruota di un angolo α, che si legge sull'analizzatore. Le doppie frecce indicano il piano di vibrazione della luce.

Se, per chi guarda verso la sorgente, la rotazione è oraria, la sostanza è **destrogira** (+); se è antioraria, **levogira** (−). L'angolo osservato è proporzionale al numero di molecole incontrate dalla luce, cioè alla concentrazione c e alla lunghezza l del tubo. Dividendo per questi due fattori si ottiene una proprietà della sostanza, la **rotazione specifica**:

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \cdot c} \qquad \text{con } l \text{ in dm e } c \text{ in g/mL}$$

La rotazione specifica dipende anche dalla lunghezza d'onda, dalla temperatura e dal solvente, che si indicano accanto al valore. Per il saccarosio in acqua, a 20 °C e con la riga D del sodio, [α] = +66,4 (dati CRC; l'unità, °·mL·g^{-1}·dm^{-1}, di solito si sottintende). Due enantiomeri hanno rotazioni specifiche uguali e opposte: il (*R*)-carvone ha [α] = −61, il (*S*)-carvone +61.

2.5.4 Miscele racemiche ed eccesso enantiomerico

Una miscela con quantità uguali dei due enantiomeri si chiama **miscela racemica** (o racemo) e si indica con il prefisso (±) o *rac*-. Non ha attività ottica: per ogni molecola che ruota il piano in un verso ce n'è una che lo ruota nell'altro. Le reazioni che formano uno stereocentro a partire

da reagenti non chirali, senza catalizzatori chirali, danno sempre un racemo, perché i due enantiomeri si formano con la stessa probabilità.

Quando un enantiomero prevale, la composizione si esprime con l'**eccesso enantiomerico** (*ee*), la differenza fra le percentuali dei due enantiomeri. Si ricava dalla rotazione specifica osservata e da quella dell'enantiomero puro:

$$ee = \frac{[\alpha]_{\text{osservata}}}{[\alpha]_{\text{enantiomero puro}}} \times 100\ \% \qquad \%\ \text{enantiomero prevalente} = \frac{100\ \% + ee}{2}$$

ESEMPIO SVOLTO

Rotazione specifica ed eccesso enantiomerico

a) Una soluzione contiene 5,00 g di saccarosio in 50,0 mL. In un tubo da 2,00 dm, quale angolo si osserva?

Soluzione. c = 5,00 g / 50,0 mL = 0,100 g/mL. Da $[\alpha] = \alpha / (l \cdot c)$: $\alpha = [\alpha] \cdot l \cdot c = 66{,}4 \times 2{,}00 \times 0{,}100$ = **+13,3°**.

b) Un campione di carvone ottenuto per sintesi ha [α] = +36,6. Qual è la sua composizione?

Soluzione. Il segno + indica che prevale il (*S*)-carvone, che puro ha [α] = +61. *ee* = 36,6 / 61 × 100 % = **60 %**. Le percentuali dei due enantiomeri differiscono di 60 punti e sommano a 100: (*S*) = (100 + 60)/2 = **80 %**, (*R*) = **20 %**. Si può pensare il campione come 60 % di (*S*) puro più 40 % di racemo.

2.5.5 Separare gli enantiomeri

Separare i due enantiomeri di un racemo si chiama **risoluzione**, ed è difficile proprio perché hanno le stesse proprietà fisiche. Pasteur, nel 1848, ci riuscì con una pinzetta, scegliendo uno per uno i cristalli speculari di un sale dell'acido tartarico (vedi *Scienze naturali 4*, cap. 6): un caso fortunato e raro. Il metodo generale sfrutta i diastereoisomeri. Se si fa reagire un acido racemo con una base chirale pura, si ottengono due sali diastereoisomeri, (*R*)-acido·(*S*)-base e (*S*)-acido·(*S*)-base, che hanno solubilità diverse e si separano per cristallizzazione; poi si riottiene l'acido da ciascun sale. Oggi si usa spesso la cromatografia con una fase stazionaria chirale.

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · Van 't Hoff, Le Bel e il carbonio tetraedrico

Pasteur aveva capito che l'attività ottica delle soluzioni doveva nascere da un'asimmetria delle molecole stesse, perché persiste anche quando il cristallo si scioglie; ma non sapeva quale. Nel 1874, a pochi mesi di distanza, il ventiduenne olandese Jacobus Henricus van 't Hoff e il francese Joseph-Achille Le Bel diedero la risposta: i quattro legami del carbonio sono diretti verso i vertici di un tetraedro. Un carbonio con quattro gruppi diversi può allora esistere in due forme speculari non sovrapponibili, e tutte le sostanze otticamente attive allora note contenevano un atomo del genere.

L'ipotesi spiegava anche ciò che non si osservava: se il carbonio fosse piano, con i legami verso i vertici di un quadrato, il diclorometano CH_2Cl_2 dovrebbe esistere in due isomeri, con i due Cl adiacenti o opposti; se ne conosce uno solo. Hermann Kolbe, uno dei chimici più autorevoli del tempo, la derise come fantasia; nel 1901 van 't Hoff ricevette il primo premio Nobel per la chimica (per i suoi lavori sulla dinamica chimica e la pressione osmotica). La geometria che hai studiato con la teoria VSEPR (vedi *Scienze naturali 3*) era nata come un'ipotesi per spiegare la luce polarizzata.

COLLEGAMENTI

Fisica e Matematica: luce polarizzata e conteggi

Fisica. La legge di Malus, $I = I_0 \cos^2 \theta$, studiata in *Fisica 4* e ripresa in *Fisica 5* (cap. 5), spiega come funziona l'analizzatore del polarimetro: l'intensità trasmessa è massima quando il suo asse è parallelo al piano di vibrazione della luce e nulla quando è perpendicolare. Per questo misurare α significa cercare la posizione di massimo (o di buio). Gli schermi a cristalli liquidi e le lenti degli occhiali da sole polarizzati usano gli stessi filtri: un vecchio schermo LCD, che emette luce polarizzata, può fare da sorgente per un polarimetro casalingo.

Matematica. Il conteggio 2^n è un caso del principio di moltiplicazione del calcolo combinatorio: n scelte indipendenti fra due possibilità. Le forme meso mostrano che cosa succede quando le scelte non sono più indipendenti: una simmetria rende uguali due combinazioni diverse, e il conteggio si riduce.

2.6 La stereochimica della vita

Le molecole dei viventi sono quasi tutte chirali e quasi sempre presenti come un solo enantiomero: L-amminoacidi, D-zuccheri, il DNA che si avvolge in un'elica destrorsa. Questa preferenza, l'omochiralità, ha una conseguenza decisiva: gli enzimi e i recettori, fatti di L-amminoacidi, sono a loro volta chirali, e un ambiente chirale distingue i due enantiomeri di una molecola come una mano destra distingue un guanto destro da uno sinistro.

Un modello semplice spiega come avviene il riconoscimento. Se una molecola si lega a un sito con tre punti di contatto diversi, un enantiomero può collocare i suoi tre gruppi nei tre siti giusti, mentre l'altro, comunque lo si ruoti, ne fa combaciare al massimo due (Figura 2.7). È il **modello dei tre punti**: un'approssimazione, perché i siti reali sono tasche tridimensionali con molti contatti, ma coglie il principio.

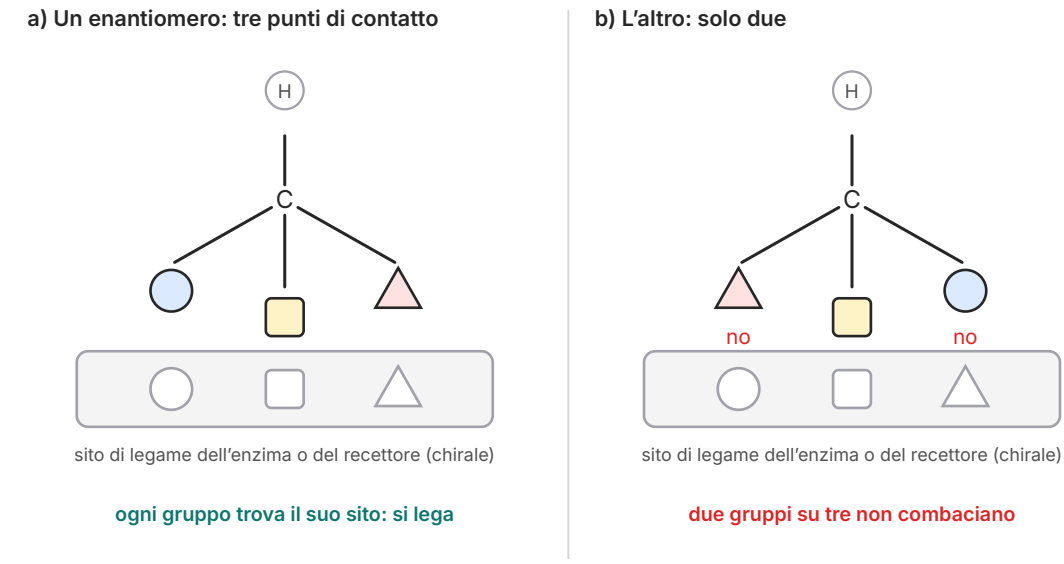


Figura 2.7 Il modello dei tre punti (schema). a) Un enantiomero orienta i suoi tre gruppi (cerchio, quadrato, triangolo) verso i tre siti complementari del recettore, mentre il quarto gruppo (H) resta lontano. b) Nell'enantiomero due gruppi sono scambiati: comunque si ruoti la molecola, al massimo due dei tre gruppi trovano il sito giusto.

2.6.1 Odori, sapori e farmaci

Il riconoscimento chirale spiega le differenze di odore del carvone: il (*R*)-(−)-carvone ha l'odore della menta verde (*spearmint*), il (*S*)-(+)-carvone quello del cumino dei prati (carvi), perché attivano in modo diverso i recettori olfattivi del naso, che sono proteine. Lo stesso vale per i farmaci, che agiscono legandosi a enzimi e recettori.

L'ibuprofene (acido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico) ha uno stereocentro ed è venduto per lo più come racemo. L'attività antinfiammatoria si deve soprattutto all'enantiomero (*S*); l'enantiomero (*R*) è poco attivo, ma l'organismo ne trasforma una parte nell'(*S*) grazie a un enzima. Esistono anche preparati con il solo (*S*)-ibuprofene. La talidomide, prescritta alla fine degli anni Cinquanta come sedativo anche in gravidanza e responsabile di gravi malformazioni in migliaia di neonati, è spesso citata come il caso di un «enantiomero buono» e di uno «cattivo». La storia è più complessa: nell'organismo i suoi due enantiomeri si trasformano l'uno nell'altro, quindi nemmeno un farmaco con un solo enantiomero sarebbe stato sicuro.

La tragedia della talidomide cambiò comunque le regole: oggi le agenzie dei farmaci chiedono di studiare separatamente gli enantiomeri di un nuovo farmaco chirale, e molti farmaci recenti sono commercializzati come singolo enantiomero. Per produrli si usano la risoluzione o, sempre più spesso, la sintesi asimmetrica, che usa catalizzatori chirali (anche enzimi) per formare quasi soltanto l'enantiomero voluto.

ESPERIENZA DI LABORATORIO

Modelli di uno stereocentro e un polarimetro con lo zucchero

Scopo. Verificare con i modelli che due enantiomeri non si sovrappongono e assegnarne la configurazione; misurare l'angolo di rotazione di soluzioni di saccarosio e verificarne la proporzionalità alla concentrazione.

Materiali. Kit di modelli molecolari (quattro sfere di colori diversi per ogni stereocentro); saccarosio da cucina, bilancia, matracci da 100 mL, acqua distillata; un polarimetro da laboratorio con tubo da 2 dm, oppure, per la versione casalinga, due filtri polarizzatori in foglio, un goniometro di carta, una torcia a LED o lo schermo di un vecchio telefono come sorgente, un cilindro di vetro alto con fondo piatto.

Procedimento. 1) Costruisci uno stereocentro con quattro sfere diverse, assegna le priorità ai colori (per esempio rosso 1, blu 2, verde 3, bianco 4) e stabilisci se è *R* o *S*. 2) Costruisci la sua immagine speculare, prova a sovrapporle, poi scambia due sfere di un modello e controlla che ora i due modelli coincidano. 3) Prepara soluzioni di saccarosio a 0,050, 0,100, 0,150 e 0,200 g/mL e una prova in bianco con sola acqua. 4) Per ogni soluzione, ruota l'analizzatore fino al buio (o alla luce massima) e leggi l'angolo; sottrai la lettura del bianco.

Sicurezza. Le sostanze usate sono innocue; occhiali comunque indossati, come in ogni attività di laboratorio. Non guardare direttamente una sorgente intensa, e non assaggiare le soluzioni preparate con la vetreria del laboratorio.

Risultati attesi e domande. Lo scambio di due sfere trasforma un enantiomero nell'altro. Con il tubo da 2 dm gli angoli crescono in proporzione alla concentrazione, circa +13° ogni 0,1 g/mL, verso destra. Il grafico di α in funzione di c è una retta che passa per l'origine? Dalla pendenza ricava [α]. Con il polarimetro casalingo l'altezza della soluzione nel cilindro è l: come cambia α se raddoppi l'altezza? Perché serve la prova in bianco?

SINTESI

- Gli isomeri sono costituzionali o stereoisomeri; gli stereoisomeri sono conformazionali (si interconvertono per rotazione attorno a legami σ) o configurazionali; questi ultimi sono enantiomeri (immagini speculari non sovrapponibili) o diastereoisomeri.
- Nella proiezione di Newman la conformazione sfalsata dell'etano è più stabile dell'eclissata di circa 12 kJ/mol. Nel butano la conformazione anti è la più stabile, la gauche è più alta di circa 3,8 kJ/mol, le eclissate sono i massimi.
- La tensione d'anello è massima nel ciclopropano e nulla nel cicloesano, che assume la conformazione a sedia, con sei legami assiali e sei equatoriali; l'inversione dell'anello scambia assiali ed equatoriali. I sostituenti preferiscono la posizione equatoriale (il 95 % del metilcicloesano a 25 °C).
- Le regole CIP danno la priorità in base al numero atomico, al primo punto di differenza e contando due o tre volte gli atomi dei legami multipli.
- In un doppio legame, gruppi prioritari dallo stesso lato = (*Z*), da lati opposti = (*E*); *cis* e *Z* non sono sinonimi.
- La configurazione assoluta di uno stereocentro è (*R*) se, con il gruppo 4 lontano, il cammino 1 → 2 → 3 è orario, (*S*) se è antiorario.
- Nella proiezione di Fischer i legami orizzontali vengono verso chi guarda e i verticali vanno dietro; una rotazione di 180° la lascia invariata, una di 90° o uno scambio di due gruppi dà l'enantiomero.
- D/L confronta una configurazione con quella della gliceraldeide; gli zuccheri naturali sono D, gli amminoacidi delle proteine L (e *S*, tranne la cisteina, *R*). *R*/*S*, D/L e (+)/(−) sono tre informazioni indipendenti.
- Con n stereocentri gli stereoisomeri sono al massimo 2^n; le forme meso hanno stereocentri ma un piano di simmetria interno e sono achirali.
- Il polarimetro misura la rotazione α del piano della luce polarizzata; $[\alpha] = \alpha/(l \cdot c)$. Una miscela racemica ha rotazione nulla; l'eccesso enantiomerico è $[\alpha]_{oss}/[\alpha]_{puro}$. La risoluzione separa gli enantiomeri, di solito attraverso diastereoisomeri.
- Enzimi e recettori sono chirali e distinguono gli enantiomeri (modello dei tre punti): per questo due enantiomeri possono avere odori e attività farmacologiche diverse.

ESERCIZI

Comprendere e ricordare

1. ● Le conformazioni sfalsata ed eclissata dell'etano sono:
   - **A.** isomeri di struttura
   - **B.** enantiomeri
   - **C.** conformazioni dello stesso composto, che si trasformano l'una nell'altra per rotazione attorno al legame σ
   - **D.** diastereoisomeri separabili per distillazione

2. ● Nel cicloesano a sedia i legami assiali:
   - **A.** sono paralleli all'asse perpendicolare all'anello e puntano alternativamente in su e in giù
   - **B.** giacciono tutti nel piano medio dell'anello
   - **C.** sono tutti rivolti verso l'alto
   - **D.** sono tre, uno ogni due atomi di carbonio

3. ●● Quale serie è in ordine di priorità CIP decrescente?
   - **A.** $-CH_3 > -OH > -Br > -H$
   - **B.** $-Br > -OH > -NH_2 > -CH_3$
   - **C.** $-OH > -Br > -CH_3 > -NH_2$
   - **D.** $-NH_2 > -OH > -CH_3 > -H$

4. ●● Quale gruppo ha la priorità CIP più alta?
   - **A.** $-CH(CH_3)_2$
   - **B.** $-CH{=}CH_2$
   - **C.** $-C{\equiv}CH$
   - **D.** $-CH_2OH$

5. ● In una proiezione di Fischer i legami orizzontali:
   - **A.** vanno dietro il foglio
   - **B.** escono dal foglio verso chi guarda
   - **C.** giacciono nel piano del foglio
   - **D.** indicano sempre legami con atomi di idrogeno

6. ●● Quanti stereoisomeri ha l'acido 2,3-diidrossibutandioico (acido tartarico)?
   - **A.** 4
   - **B.** 2
   - **C.** 3
   - **D.** 1

7. ● Due diastereoisomeri:
   - **A.** hanno in generale proprietà fisiche diverse e si possono separare con le tecniche comuni
   - **B.** sono sempre immagini speculari l'uno dell'altro
   - **C.** ruotano la luce polarizzata di angoli uguali e opposti
   - **D.** hanno configurazione opposta in tutti gli stereocentri

8. ● Una miscela racemica:
   - **A.** ruota la luce polarizzata del doppio rispetto all'enantiomero puro
   - **B.** contiene un composto meso
   - **C.** si separa nei due enantiomeri per distillazione
   - **D.** non ha attività ottica perché le rotazioni dei due enantiomeri si compensano

Vero o falso

9. ● Il cicloesano è un anello piano con angoli di legame di 120°.

10. ●● Un composto con configurazione (*R*) è sempre destrogiro.

11. ●● Una molecola con due stereocentri può essere achirale.

12. ● Due enantiomeri hanno la stessa temperatura di fusione e la stessa solubilità in acqua.

13. ●● In una proiezione di Fischer lo scambio di due gruppi legati allo stesso stereocentro produce l'enantiomero.

14. ● Nel metilcicloesano, a 25 °C, la maggior parte delle molecole ha il gruppo metile in posizione assiale.

Applicare

15. ●● Assegna la configurazione *E* o *Z*: a) 1-bromo-1-cloropropene, CH_3–CH=CBrCl, con il Cl e il CH_3 dallo stesso lato; b) 3-metilpent-2-ene, CH_3–CH=C(CH_3)–CH_2CH_3, con i due gruppi CH_3 legati al doppio legame dallo stesso lato.

16. ●●● Nella proiezione di Fischer dell'acido lattico (acido 2-idrossipropanoico) il –COOH è in alto, il –CH_3 in basso, l'–OH a sinistra e l'H a destra. a) Assegna le priorità CIP. b) La configurazione è *R* o *S*? c) È la forma D o L?

17. ●●● Nelle proiezioni di Fischer della L-serina (catena laterale –CH_2OH) e della L-cisteina (–CH_2SH) il –COOH è in alto, la catena laterale in basso e l'–NH_2 a sinistra. Assegna a ciascuna la configurazione *R* o *S* e spiega perché sono diverse, anche se la disposizione dei gruppi nello spazio è la stessa.

18. ●● Quanti stereoisomeri hanno: a) il pentan-2,3-diolo, CH_3–CH(OH)–CH(OH)–CH_2CH_3; b) il butan-2,3-diolo, CH_3–CH(OH)–CH(OH)–CH_3; c) il pentan-3-olo; d) il 2,3,4,5,6-pentaidrossiesanale (il glucosio in forma aperta)?

19. ●● 2,00 g di un composto chirale sono sciolti in acqua fino a 25,0 mL di soluzione. In un tubo lungo 10,0 cm si misura $\alpha = -3{,}46°$. Calcola la rotazione specifica. Il composto è destrogiro o levogiro?

20. ●● Una soluzione di saccarosio ($[\alpha] = +66{,}4$) dà $\alpha = +9{,}96°$ in un tubo da 2,00 dm. Calcola la concentrazione in g/mL e in g/L.

21. ●●● Un campione di carvone ha $[\alpha] = -48{,}8$ (il (*R*)-carvone puro ha $[\alpha] = -61$). Calcola l'eccesso enantiomerico e la percentuale di ciascun enantiomero. Che odore prevale?

22. ●●● Disegna la proiezione di Fischer della (*S*)-gliceraldeide con il –CHO in alto. a) È la D- o la L-gliceraldeide? b) Ruota il disegno di 180° nel piano del foglio e assegna di nuovo la configurazione. c) Ruotalo invece di 90°: che cosa ottieni?

23. ●●● Spiega quale fra l'1,4-dimetilcicloesano *cis* e il *trans* è più stabile, descrivendo le posizioni (assiali o equatoriali) dei due metili nelle due sedie di ciascun isomero. I due isomeri si possono trasformare l'uno nell'altro con un'inversione dell'anello?

Leggere dati e figure

24. ●● Osserva la Figura 2.2b. a) Quale conformazione del butano è la più popolata a temperatura ambiente? b) Quanta energia serve, circa, per passare dalla conformazione anti a quella con i due metili eclissati? c) Le due conformazioni gauche hanno la stessa energia: perché? (Suggerimento: che relazione c'è fra le due?)

25. ●●● In laboratorio una classe misura, con un tubo da 2,00 dm, l'angolo di rotazione di soluzioni di saccarosio: $c = 0{,}050$ g/mL, $\alpha = +6{,}7°$; 0,100 g/mL, +13,2°; 0,150 g/mL, +20,0°; 0,200 g/mL, +26,5°. a) I dati confermano che α è proporzionale a c? b) Calcola $[\alpha]$ dalla pendenza della retta passante per l'origine e confrontalo con il valore di letteratura (+66,4).

26. ●●● La tabella riporta dati sulle quattro «forme» dell'acido tartarico (temperature di fusione: dati di letteratura, arrotondati): acido (+)-tartarico, fusione circa 170 °C, rotazione destrogira; acido (−)-tartarico, circa 170 °C, levogira; acido *meso*-tartarico (anidro), circa 165 °C, nessuna rotazione; acido racemico, circa 206 °C, nessuna rotazione. a) Quali due forme sono enantiomeri, e quale dato lo conferma? b) Meso e racemico non ruotano la luce polarizzata, ma per ragioni diverse: quali? c) Il racemico contiene le stesse molecole dei due enantiomeri: perché fonde a una temperatura diversa?

Indagare e argomentare

27. ●● Progetta un esperimento per verificare che l'angolo di rotazione di una soluzione di saccarosio è proporzionale alla lunghezza del tubo. Indica la variabile indipendente, quella dipendente, le variabili da tenere costanti, il controllo e le misure di sicurezza.

28. ●●● Nel 1874 van 't Hoff e Le Bel proposero che il carbonio fosse tetraedrico. Spiega perché un carbonio planare quadrato prevederebbe due isomeri per CH_2Cl_2 e nessun enantiomero per CHFClBr, e perché le osservazioni sperimentali sostenevano invece il modello tetraedrico.

29. ●●● Molti farmaci chirali sono oggi venduti come singolo enantiomero. Discuti vantaggi e limiti di questa scelta, usando gli esempi dell'ibuprofene e della talidomide e il modello dei tre punti.

Verso l'esame

30. ●●● **Dal documento al colloquio.** In *Through the Looking-Glass* (1871) di Lewis Carroll, Alice, prima di attraversare lo specchio, dice alla sua gattina: «How would you like to live in Looking-glass House, Kitty? I wonder if they'd give you milk in there? Perhaps Looking-glass milk isn't good to drink—» («Ti piacerebbe vivere nella Casa dello Specchio, Kitty? Chissà se lì ti darebbero il latte. Forse il latte dello specchio non è buono da bere...»). a) Il latte contiene lattosio, grassi e proteine: quali di queste molecole sono chirali, e come sarebbero nel «latte dello specchio»? b) Perché il nostro organismo potrebbe non digerirlo? Usa il modello dei tre punti. c) (Fisica) L'immagine in uno specchio piano è invertita: quale proprietà geometrica degli oggetti chirali la rende diversa dall'originale, e come la si misura per le molecole con la luce? d) (Storia della scienza) Il romanzo di Carroll è del 1871: che cosa si sapeva allora della chiralità delle molecole, e che cosa sarebbe stato scoperto pochi anni dopo?

31. ●●● **Collegare.** Spiega come la stereochimica di questo capitolo ti servirà per capire gli zuccheri e le proteine: la serie D degli zuccheri e la forma ad anello del glucosio (vedi il capitolo 7), la configurazione L degli amminoacidi e la specificità degli enzimi (vedi il capitolo 8 e *Scienze naturali 2*, cap. 5). Perché un organismo costruito con un solo enantiomero di ogni molecola ha bisogno di enzimi chirali?

PER APPROFONDIRE

- [CLA] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*: i capitoli sull'analisi conformazionale e sulla stereochimica, con molti disegni di sedie e proiezioni.
- [LEH] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*: le pagine sulla chiralità di zuccheri e amminoacidi e sulla convenzione D/L, utili come ponte verso la Parte II.
- [STR] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*: come gli enzimi riconoscono un solo enantiomero del loro substrato.

Glossario del capitolo

Angolo diedro
Angolo fra due legami di due atomi adiacenti, visto lungo il legame che li unisce (ingl. *dihedral angle*).

Configurazione assoluta
La disposizione nello spazio dei gruppi attorno a uno stereocentro, espressa con i descrittori *R* e *S* (ingl. *absolute configuration*).

Conformazione a sedia
Conformazione del cicloesano, non piana, con angoli di legame vicini a quello tetraedrico e tutti i legami sfalsati (ingl. *chair conformation*).

Conformazioni
Disposizioni spaziali di una molecola che si trasformano l'una nell'altra per rotazione attorno a legami semplici, senza rompere legami; non si possono separare (ingl. *conformations*).

Convenzione D/L
Classificazione di zuccheri e amminoacidi per confronto con la gliceraldeide, in base alla posizione dell'OH (o dell'NH_2) nella proiezione di Fischer (ingl. *D/L convention*).

Diastereoisomeri
Stereoisomeri configurazionali che non sono immagini speculari l'uno dell'altro; hanno proprietà fisiche diverse (ingl. *diastereomers*).

E/Z
Descrittori della geometria di un doppio legame: *Z* se i gruppi di priorità più alta sono dallo stesso lato, *E* se sono da lati opposti (ingl. *E/Z notation*).

Eccesso enantiomerico
Differenza fra le percentuali dei due enantiomeri in un campione; si ricava come $[\alpha]_{oss}/[\alpha]_{puro} \times 100\ \%$ (ingl. *enantiomeric excess*).

Forma meso
Composto con due o più stereocentri che è achirale per un piano di simmetria interno (ingl. *meso compound*).

Inversione dell'anello
Passaggio da una conformazione a sedia all'altra, in cui i legami assiali diventano equatoriali e viceversa (ingl. *ring flip*).

Isomeri configurazionali
Stereoisomeri che si trasformano l'uno nell'altro solo rompendo legami; sono sostanze distinte e separabili (ingl. *configurational isomers*).

Legame assiale
Nel cicloesano a sedia, legame parallelo all'asse perpendicolare all'anello; ce n'è uno per carbonio, alternativamente in su e in giù (ingl. *axial bond*).

Legame equatoriale
Nel cicloesano a sedia, legame diretto verso l'esterno dell'anello, quasi nel suo piano medio (ingl. *equatorial bond*).

Miscela racemica
Miscela di quantità uguali dei due enantiomeri; non ha attività ottica (ingl. *racemic mixture*).

Proiezione di Fischer
Rappresentazione piana degli stereocentri: catena verticale con il carbonio più ossidato in alto, legami orizzontali verso chi guarda e verticali dietro il foglio (ingl. *Fischer projection*).

Proiezione di Newman
Rappresentazione di una molecola vista lungo un legame C–C: il carbonio anteriore è un punto, quello posteriore un cerchio (ingl. *Newman projection*).

Regole di Cahn–Ingold–Prelog
Regole che assegnano la priorità ai gruppi legati a un atomo in base al numero atomico, al primo punto di differenza e ai legami multipli contati più volte (ingl. *Cahn–Ingold–Prelog rules*).

Rotazione specifica
Angolo di rotazione della luce polarizzata riferito a un tubo di 1 dm e a una concentrazione di 1 g/mL: $[\alpha] = \alpha/(l \cdot c)$ (ingl. *specific rotation*).

Stereochimica
Lo studio della disposizione tridimensionale degli atomi nelle molecole e delle sue conseguenze su proprietà e reattività (ingl. *stereochemistry*).

Tensione d'anello
Energia in più di un composto ciclico rispetto a un composto senza tensione, dovuta ad angoli di legame deformati e a legami eclissati (ingl. *ring strain*).

Soluzioni

1. C. Sono conformeri: basta una rotazione attorno al legame C–C, senza rompere legami.

2. A. Sei assiali, uno per carbonio, paralleli all'asse, alternati in su e in giù.

3. B. Br (35) > O (8) > N (7) > C (6).

4. D. Tutti i primi atomi sono C; al primo punto di differenza $–CH_2OH$ ha (O, H, H), gli altri solo C e H: O batte C.

5. B. Orizzontali verso chi guarda, verticali dietro il foglio.

6. C. Due stereocentri con gli stessi gruppi: una coppia di enantiomeri, (*R*,*R*) e (*S*,*S*), più la forma meso.

7. A. Non sono speculari: le loro proprietà fisiche differiscono.

8. D. Quantità uguali dei due enantiomeri: rotazioni uguali e opposte.

9. F. Assume la conformazione a sedia, con angoli di circa 111° e senza tensione.

10. F. *R*/*S* è una convenzione di nomenclatura; il segno della rotazione si misura e non si deduce dalla configurazione (il (*R*)-butan-2-olo è levogiro).

11. V. È il caso delle forme meso, come l'acido *meso*-tartarico.

12. V. Gli enantiomeri differiscono solo per il verso della rotazione della luce polarizzata e per il comportamento verso altre molecole chirali.

13. V. Un solo scambio inverte la configurazione; due scambi la ripristinano.

14. F. Circa il 95 % ha il metile equatoriale, che evita le interazioni 1,3-diassiali.

15. a) C1: Br > Cl; C2: CH_3 > H. Se il Cl è dalla parte del CH_3, il Br è dalla parte opposta: (*E*)-1-bromo-1-cloropropene. b) C2: CH_3 > H; C3: CH_2CH_3 (C, H, H) > CH_3 (H, H, H). Il CH_3 del C2 è dalla parte del CH_3 del C3, quindi dalla parte opposta all'etile: (*E*)-3-metilpent-2-ene.

16. a) –OH (1) > –COOH (2) > $–CH_3$ (3) > –H (4). b) Da OH (sinistra) a COOH (alto) a CH_3 (basso): senso orario; l'H è orizzontale, verso chi guarda, quindi si inverte: (*S*). c) L'OH dello stereocentro è a sinistra: è l'acido L-lattico, cioè l'acido (*S*)-2-idrossipropanoico.

17. L-serina: $–NH_2$ > –COOH (O, O, O) > $–CH_2OH$ (O, H, H) > –H; NH_2 (sinistra) → COOH (alto) → CH_2OH (basso) è orario, H orizzontale, si inverte: (*S*). L-cisteina: $–CH_2SH$ ha (S, H, H) e batte –COOH (O, O, O) perché S > O al primo confronto; ora l'ordine è NH_2 → CH_2SH (basso) → COOH (alto), antiorario, H orizzontale, si inverte: (*R*). La disposizione è la stessa (entrambe L); cambia solo l'ordine delle priorità.

18. a) Due stereocentri diversi (C2 e C3): $2^2 = 4$. b) Due stereocentri con gli stessi gruppi: 3 (una coppia di enantiomeri e la forma meso). c) Nessuno stereocentro (il C3 porta due etili uguali): 1, achirale. d) Quattro stereocentri (C2–C5): $2^4 = 16$.

19. c = 2,00 g / 25,0 mL = 0,0800 g/mL; l = 10,0 cm = 1,00 dm. [α] = −3,46 / (1,00 × 0,0800) = **−43,3**. Il composto è levogiro.

20. $c = \alpha / ([\alpha] \cdot l) = 9{,}96 / (66{,}4 \times 2{,}00)$ = **0,0750 g/mL** = **75,0 g/L**.

21. *ee* = 48,8 / 61 × 100 % = **80 %** a favore del (*R*)-carvone (il segno è −). (*R*) = (100 + 80)/2 = **90 %**, (*S*) = **10 %**. Prevale l'odore di menta verde.

22. Con –CHO in alto e $–CH_2OH$ in basso, la (*S*)-gliceraldeide ha l'OH a sinistra e l'H a destra. a) È la L-gliceraldeide. b) Dopo una rotazione di 180° il –CHO è in basso e l'OH a destra, ma la molecola è la stessa: la lettura dà ancora (*S*) (una rotazione di 180° è permessa). c) Una rotazione di 90° porta legami orizzontali in verticale: il disegno rappresenta ora l'enantiomero, la (*R*)-gliceraldeide.

23. Nel *trans* i metili sono uno «su» e uno «giù» rispetto all'anello; in una sedia sono entrambi equatoriali, nell'altra entrambi assiali: prevale nettamente la sedia diequatoriale. Nel *cis*, in entrambe le sedie un metile è assiale e l'altro equatoriale. Il *trans* è quindi più stabile, perché può evitare del tutto le interazioni 1,3-diassiali dei metili. L'inversione dell'anello non trasforma il *cis* nel *trans*: scambia assiali ed equatoriali ma non sposta i gruppi da una faccia all'altra; per passare da uno all'altro bisognerebbe rompere legami (sono diastereoisomeri).

24. a) La conformazione anti (minimo di energia). b) Circa 19 kJ/mol. c) Le due gauche (60° e 300°) sono una l'immagine speculare dell'altra: hanno la stessa energia, come due enantiomeri.

25. a) Sì: α/c vale 134, 132, 133 e 132,5 °·mL/g, praticamente costante, e i punti stanno su una retta per l'origine. b) Pendenza (minimi quadrati con la retta per l'origine) = $\Sigma c\alpha/\Sigma c^2 \approx 132{,}7$ °·mL/g; $[\alpha] = 132{,}7 / 2{,}00 \approx$ **+66,4**, in ottimo accordo con il valore di letteratura (lo scarto è inferiore all'1 %).

26. a) L'acido (+)- e il (−)-tartarico: hanno la stessa temperatura di fusione e rotazioni opposte. b) La forma meso è un composto achirale (piano di simmetria interno); il racemico è una miscela di due composti chirali in quantità uguali, le cui rotazioni si compensano. c) Nel cristallo del racemico le molecole (+) e (−) si impacchettano insieme in un reticolo diverso da quello di ciascun enantiomero puro: le interazioni fra le molecole sono diverse, e con esse la temperatura di fusione. In soluzione, invece, il racemico si comporta come una miscela 1 : 1 dei due enantiomeri.

27. *Traccia.* Variabile indipendente: lunghezza del tubo (per esempio 1, 2 e 4 dm, o l'altezza del liquido nel polarimetro casalingo); dipendente: α. Costanti: concentrazione (una sola soluzione, ad esempio 0,100 g/mL), temperatura, lunghezza d'onda della sorgente. Controllo: tubo pieno di sola acqua (lettura dello zero). Più misure ripetute per ogni lunghezza; grafico α–l, che deve essere una retta per l'origine. Sicurezza: occhiali, attenzione alla vetreria, niente assaggi.

28. *Traccia.* In un quadrato i due Cl possono essere adiacenti (a 90°) o opposti (a 180°): due isomeri distinguibili. In un tetraedro tutte le posizioni sono adiacenti fra loro: un solo CH_2Cl_2, come si osserva. Un carbonio planare con quattro gruppi diversi coincide con la propria immagine speculare (il piano della molecola è un piano di simmetria): niente enantiomeri. Il tetraedro con quattro gruppi diversi, invece, è chirale e spiega l'attività ottica dei composti con un tale carbonio e l'esistenza di coppie di enantiomeri.

29. *Traccia.* Vantaggi: si somministra solo la forma attiva, dosi minori, meno effetti dovuti all'enantiomero inutile o dannoso; i recettori chirali (modello dei tre punti) distinguono le due forme. Limiti: costi di produzione (risoluzione, sintesi asimmetrica); il vantaggio sparisce se gli enantiomeri si interconvertono nell'organismo (talidomide) o se l'organismo trasforma l'uno nell'altro (l'(*R*)-ibuprofene in parte diventa (*S*)). Ogni caso va studiato sperimentalmente.

30. *Traccia di risposta.* a) Il lattosio è formato da D-galattosio e D-glucosio, molecole chirali; le proteine (caseine, sieroproteine) sono fatte di L-amminoacidi; anche i trigliceridi possono avere un carbonio chirale nel glicerolo. Nello specchio diventerebbero L-zuccheri e D-amminoacidi, gli enantiomeri. Le molecole achirali, come l'acqua, resterebbero uguali. b) Gli enzimi digestivi (lattasi, proteasi) sono chirali: come nel modello dei tre punti, legano un solo enantiomero del substrato, e le molecole speculari non si adatterebbero ai loro siti attivi; il latte dello specchio sarebbe in gran parte non digeribile. c) Un oggetto chirale non è sovrapponibile alla sua immagine speculare; per le molecole la chiralità si rivela con l'attività ottica, misurata al polarimetro con luce polarizzata (legge di Malus, *Fisica 5*). d) Nel 1871 si conosceva l'attività ottica e la separazione dei cristalli di tartrato di Pasteur (1848), ma non la sua spiegazione: il carbonio tetraedrico di van 't Hoff e Le Bel è del 1874. Possibili collegamenti con l'Inglese: il gioco del rovesciamento nella letteratura vittoriana e il nonsense.

31. *Traccia di risposta.* Gli zuccheri si classificano in D e L dalla proiezione di Fischer (OH dello stereocentro più lontano dal carbonile); la ciclizzazione del glucosio crea un nuovo stereocentro (anomeri α e β), e nella sedia del β-D-glucosio tutti i sostituenti sono equatoriali. Gli amminoacidi delle proteine sono L (quasi tutti *S*); la forma di una proteina dipende dalla configurazione di tutti i suoi residui. Gli enzimi, fatti di L-amminoacidi, hanno siti attivi chirali e quindi riconoscono un solo enantiomero del substrato (adattamento indotto, *Scienze naturali 2*): un organismo omochirale ha bisogno di enzimi chirali per trattare selettivamente le sue molecole, e produce a sua volta un solo enantiomero, perché gli enzimi controllano la stereochimica delle reazioni che catalizzano.