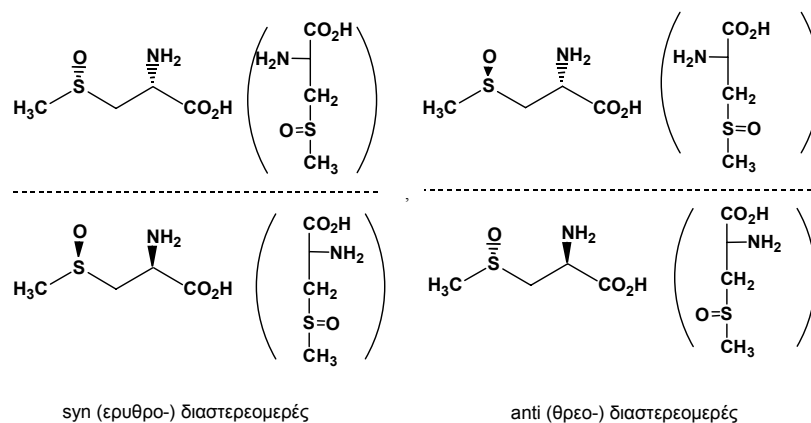


## Στεreoχημικοί συσχετισμοί. Απόλυτη και σχετική στερεοχημεία.

### Σύγκριση δυο χειρικών κέντρων στο ίδιο μόριο.

Έστω για παράδειγμα η διαπίστωση της στερεοχημείας ενός απλού μορίου με δυο χειρικά κέντρα, όπως το φυσικό προϊόν (+)-σουλφοξείδιο της S-μεθυλοκουστεΐνης, με συντακτικό τύπο  $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{CHNH}_2\text{CO}_2\text{H}$ . Τα δυο χειρικά κέντρα (άτομο S και άτομο  $\alpha$ -άνθρακα) ασφαλώς δίνουν τη δυνατότητα στο μόριο να υπάρχει σε δυο διαστεροϊσομερείς μορφές και η καθεμία εξ αυτών ως δυο εναντιομερείς μορφές. (Σχήμα 1)

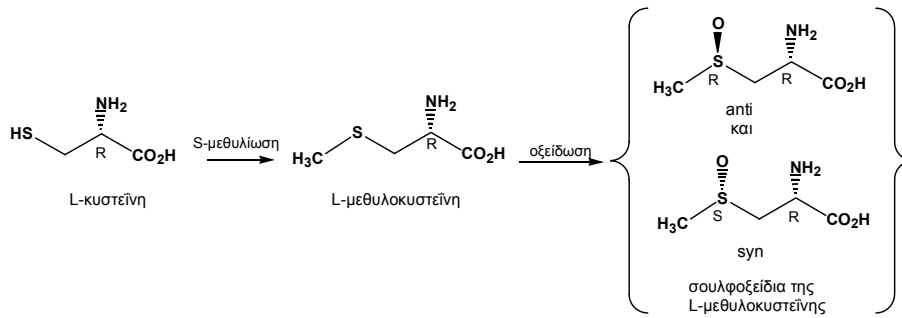
Η πλέον αδιαμφισβήτητη φυσική μέθοδος για τη διαπίστωση μιας δομής είναι η ανάλυση περίθλασης ακτίνων X. Η μέθοδος αυτή παρέχει (όταν βέβαια είναι δυνατό να διεξαχθεί) τις σχετικές θέσεις των ατόμων / ή υποκαταστατών στη δομή δηλαδή διακρίνει μεταξύ διαστερομερών μορφών οι οποίες διαφέρουν ακριβώς σε αυτό. Τις σχετικές θέσεις (γωνίες) των δεσμών. Η ανάλυση ακτίνων X, λοιπόν έδωσε ότι το εν λόγω δεξιόστροφο σουλφίδιο έχει τη δομή syn (είτε ερυθρο- σε τύπο Fischer) και όχι τη δομή anti ( είτε θρεο- σε τύπο Fischer) Σχήμα 1.



Σχήμα 1. Τα τέσσερα στερεοϊσομερή μιας ένωσης με 2 χειρικά κέντρα.

Η μέθοδος δηλαδή προσδιόρισε τη σχετική θέση (σχετική στερεοχημεία) των δυο υποκαταστατών. Την ίδια όμως σχετική θέση έχουν οι υποκαταστάτες και στην εναντιομερή δομή του ίδιου διαστερομερούς όπως φαίνεται καθαρά στο σχήμα, ώστε δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί για ποιό από τα δυο εναντιομερή πρόκειται. Αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να το προσδιορίσει η τεχνική της ανώμαλης περίθλασης ακτίνων X (μέθοδος Bijvoet) αλλά όχι η απλή ανάλυση ακτίνων X.

Επί πλέον της κρυσταλλογραφικής ανάλυσης, διαπιστώθηκε ότι η υπό διερεύνηση ουσία, μπορεί να παρασκευασθεί από το αμινοξύ L-κουστεΐνη μέσω των αντιδράσεων της μεθυλίωσης και της οξειδωσης ως ένα εκ των δυο διαστερομερών σουλφοξειδίων που παράγονται από την αντίδραση οξειδωσης.



Σχήμα 2. Η ενδομοριακή syn ή anti σχέση ενός χειρικού κέντρου προς ένα άλλο γνωστής στερεοχημείας, το προσδιορίζει απόλυτα.

Εφόσον η φυσική L-κυστεΐνη που χρησιμοποιήθηκε είναι γνωστό ότι έχει R-στερεοχημεία στον α-άνθρακα θα πρέπει και στα δυο σουλφοξειδία προϊόντα να διατηρείται η ίδια στερεοχημεία του α-άνθρακα, αφού οι αντιδράσεις που χρησιμοποιήθηκαν δεν αφορούν τον α-άνθρακα. Επειδή επιπλέον πρέπει το σουλφοξειδίο να είναι και δομής syn, έπεται πως η απόλυτη στερεοχημεία του ατόμου θείου είναι S. Δηλαδή προσδιορίσθηκε επακριβώς το εναντιομερές που αντιπροσωπεύει την υπό εξέταση ουσία, μέσω συσχετισμού του κέντρου του θείου με το γνωστό κέντρο του α-άνθρακα στο ίδιο μόριο.

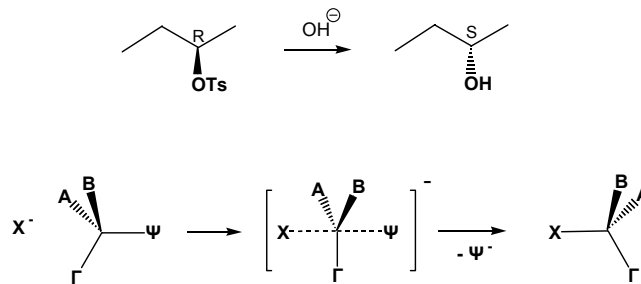
### Σύγκριση δυο χειρικών κέντρων σε διαφορετικά μόρια.

Στο προηγούμενο παράδειγμα των σουλφοξειδίων ο συσχετισμός βασίστηκε στην ενδομοριακή σύγκριση αγνώστου με γνωστό χειρικό κέντρο. Σύγκριση όμως μπορεί να γίνει και ανάμεσα σε κέντρα που ανήκουν σε διαφορετικά μόρια υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει αντίδραση που να μετατρέπει ένα από τα δύο μόρια στο άλλο και ότι ο μηχανισμός αυτής της αντίδρασης είναι απόλυτα γνωστός και διευκρινισμένος.

Μπορούν να διακριθούν δυο γενικές περιπτώσεις ως προς το κατά πόσον η αντίδραση που χρησιμοποιείται επηρεάζει ή όχι την στερεοχημεία των κέντρων που συγκρίνονται. Στο προηγούμενο παράδειγμα έγινε ήδη χρήση της παραδοχής ότι το προϋπάρχον κέντρο της L-κυστεΐνης παραμένει αμέτοχο (και αναλλοίωτο) τόσο κατά τη διάρκεια της αντίδρασης μεθυλίωσης, όσο και κατά την επόμενη αντίδραση οξείδωσης. Ηδη λοιπόν έχει χρησιμοποιηθεί ένας συσχετισμός των χειρικών κέντρων των μορίων της L-κυστεΐνης, του S-μεθυλοπαραγωγού και του αντίστοιχου σουλφοξειδίου κατά το ότι όλα έχουν την ίδια στερεοχημεία στον α-άνθρακα. (Σχήμα 2)

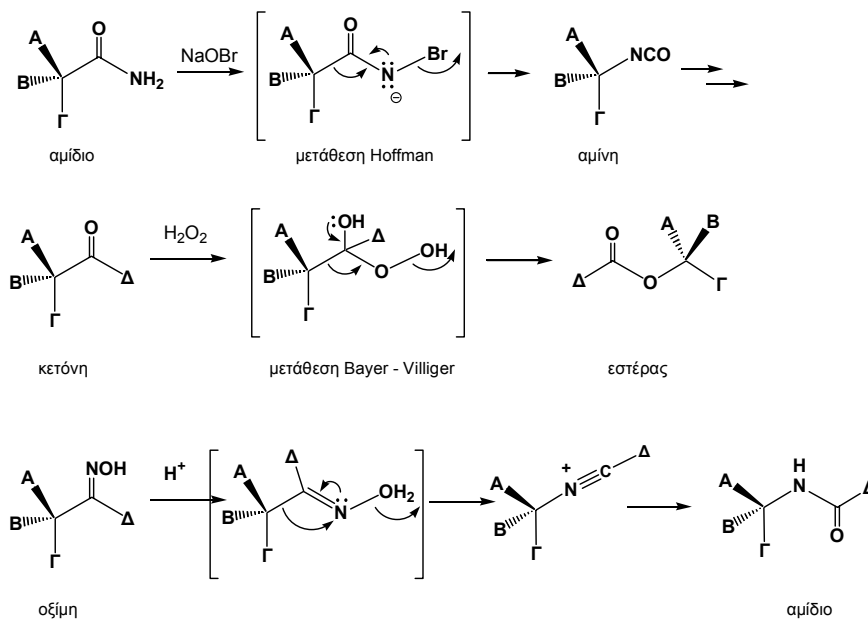
Στην περίπτωση αντιδράσεων που επηρεάζουν το χειρικό κέντρο (δηλαδή σπάει δεσμός του χειρικού κέντρου) πρέπει να είναι γνωστό με ποιό ακριβώς τρόπο το επηρεάζουν. Στην απλούστερη εκδοχή πρόκειται για μια απλή πυρηνόφιλη υποκατάσταση S<sub>N</sub>2 που προχωρά με αναστροφή στη στερεοχημεία του ηλεκτρονιόφιλου χειρικού κέντρου. Για μια μετατροπή λοιπόν που αποδεδειγμένα πραγματοποιείται με μηχανισμό S<sub>N</sub>2 θεωρείται ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των χειρικών κέντρων του υποστρώματος και του προϊόντος και

είναι ετερόπλευρη (ανεστραμμένη στεreoχημεία). (Σχήμα 3) Η συγκεκριμένη αντίδραση, κατά συνέπεια, μπορεί να χρησιμεύσει για να γίνει ο στεreoχημικός συσχετισμός.



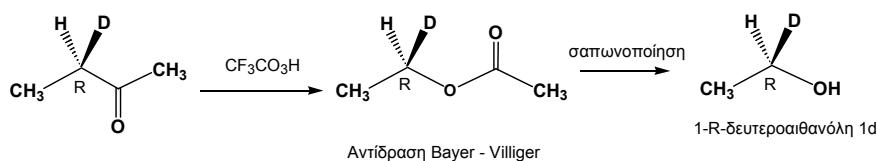
Σχήμα 3. Η στερεοειδίκευση ενός  $S_N2$  μετασχηματισμού προσδιορίζει την σχέση των δομών ως ανεστραμμένη (ετερόπλευρη).

Εκτός από τους σύγχρονους  $S_N2$  μετασχηματισμούς με αναστροφή, έχουν διαπιστωθεί και άλλοι σύγχρονοι μετασχηματισμοί που διατηρούν τη στεreoχημεία του χειρικού κέντρου. Π.χ. οι γνωστές αντιδράσεις μετάθεσης Hoffman, Bayer-Villiger και άλλες. Οι σύγχρονοι μηχανισμοί των εν λόγω αντιδράσεων καθορίζουν τη σχέση των δομών αντιδρώντος- προϊόντος ως ομόπλευρη (διατήρηση της στεreoχημείας). (Σχήμα 4)



Σχήμα 4. Μεταθέσεις χειρικής αλκυλομάδας προς γειτονικό άτομο ελλειμματικό σε ηλεκτρόνια, με διατήρηση της στεreoχημείας του αλκυλίου (ομόπλευροι μετασχηματισμοί).

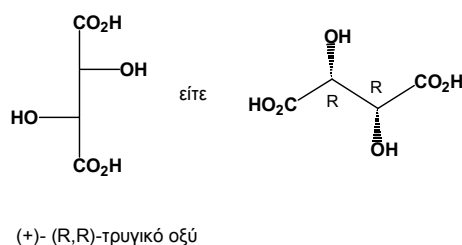
Ωστε τέτοιου τύπου αντιδράσεις μπορούν επίσης να χρησιμεύσουν για τη σύγκριση της στεreoχημείας μεταξύ αρχικής ουσίας και προϊόντος.



Σχήμα 5. Συσχέτιση των χειρικών κέντρων της 3-δευτεριοβουτανόνης και της 1-δευτεροαιθανόλης μέσω αντίδρασης που διατηρεί τη στερεοχημεία.

Πρέπει να επισημανθεί εδώ ότι η συσχέτιση γίνεται μεταξύ δομών στο χώρο και όχι μέσω των χαρακτηρισμών τους ως R ή S. Επειδή είναι δυνατό δυο κέντρα που συσχετίζονται με ομόπλευρη σχέση να ονομάζονται διαφορετικά (R και S) όταν η αλλαγή μιας ομάδας ανατρέπει τη φορά ιεράρχησης.

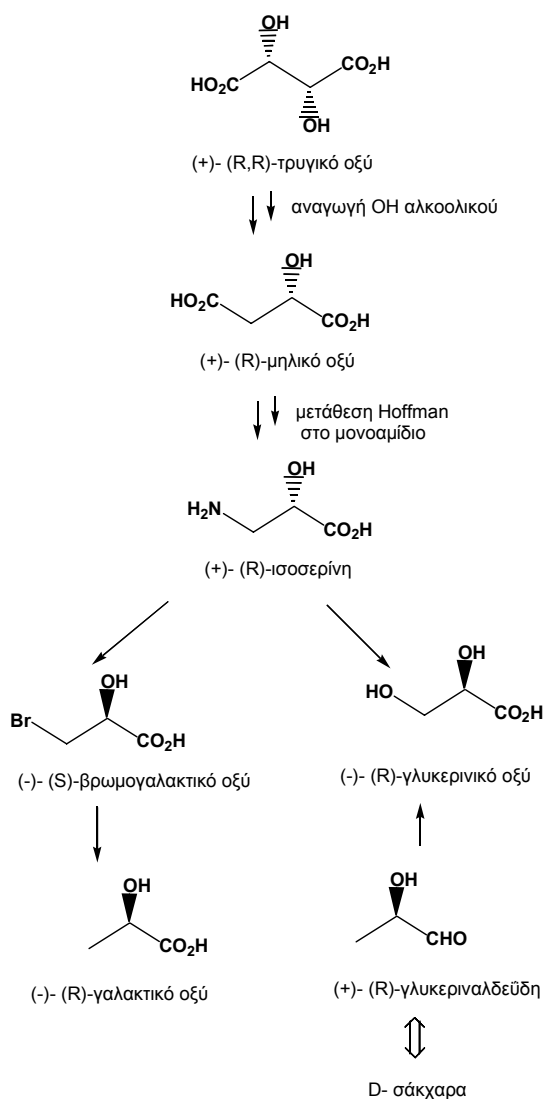
Με στερεοχημικούς συσχετισμούς όπως αυτοί που περιγράφηκαν προηγουμένως έχουν συνδεθεί μεταξύ τους οι δομές διαφόρων ενώσεων όπου αυτό βεβαίως έγινε δυνατό να πραγματοποιηθεί. Το συμπέρασμα κάθε μιας χωριστά απ' όλες αυτές τις συγκρίσεις δομής δυο κέντρων μπορεί να είναι μόνο ένα από τα δυο: "όμοια δομή" είτε "ανεστραμμένη δομή". Το πλέγμα αυτών των δυαδικών σχέσεων που οικοδομείται με τους συσχετισμούς ουσιαστικά συγκρίνει τις δομές μεταξύ τους, δηλαδή κάθε δομή είναι γνωστή μόνο σχετικά με κάποια άλλη, ώστε συνολικά να μπορεί να οικοδομηθεί και να λειτουργήσει η γνωστή χημεία των μηχανισμών και των δομών. Εάν αντιστρέψει κανείς όλες τις προσδιορισμένες δομές αυτό δεν θα επηρεάσει στο ελάχιστο την κατανόηση και ερμηνεία των αντιδράσεων, επειδή αυτή η συνολική αντιστροφή δεν θα επηρεάσει τις μεταξύ των επί μέρους δομών σχέσεις. Βεβαίως είναι επιθυμητό να γνωρίζει κανείς εν τέλει την πραγματική δομή ενός εναντιομερούς στο χώρο, και για να επιτευχθεί αυτό είναι θεωρητικά αρκετό να προσδιορισθεί μια μόνο δομή απ' όλες όσες έχουν συσχετισθεί. Αυτό ακριβώς έγινε για πρώτη φορά περί το 1950 από τον Bijröt με την ανώμαλη περίθλαση Röntgen σε κρυστάλλους του δεξιόστροφου μικτού άλατος με K και Rb του τρυγικού οξέος και βρέθηκε ότι το μόριο έχει την απόλυτη δομή (απόλυτη στερεοχημεία) που απεικονίζεται στο σχήμα 6.



Σχήμα 6. Η απόλυτη δομή του τρυγικού οξέος.

Μετά από αυτό τον προσδιορισμό γίνονται αυτομάτως γνωστές οι απόλυτες δομές όλων των ενώσεων του πλέγματος συσχετισμών στο οποίο συμμετέχει και το (+)- τρυγικό οξύ.

Είναι επιθυμητή βεβαίως η ανεξάρτητη εξακρίβωση της δομής και άλλων ουσιών ώστε να γίνεται επιβεβαίωση και να ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες λάθους. Η εφαρμογή της μεθόδου σε κάθε εναντιομερές που παρασκευάζεται είναι βεβαίως ανέφικτη αφ' ενός μεν γιατί πρέπει η ένωση να κρυσταλλωθεί στην κατάλληλη μορφή αφ' ετέρου δε γιατί η μέθοδος εξακολουθεί να είναι χρονοβόρα και πολύπλοκη. Στο σχήμα 7 παρουσιάζονται οι αντιδράσεις που συσχετίζουν το (+)- τρυγικό με μερικές κρίσιμες (κομβικές ενώσεις) και μέσω αυτών με σημαντικές κατηγορίες ενώσεων όπως π.χ. σάκχαρα. Για λόγους σαφήνειας του σχήματος δεν αναφέρονται λεπτομερώς όλες οι αντιδράσεις που μετατρέπουν το τρυγικό σε ισοσερίνη, με διατήρηση της στεreoχημείας.



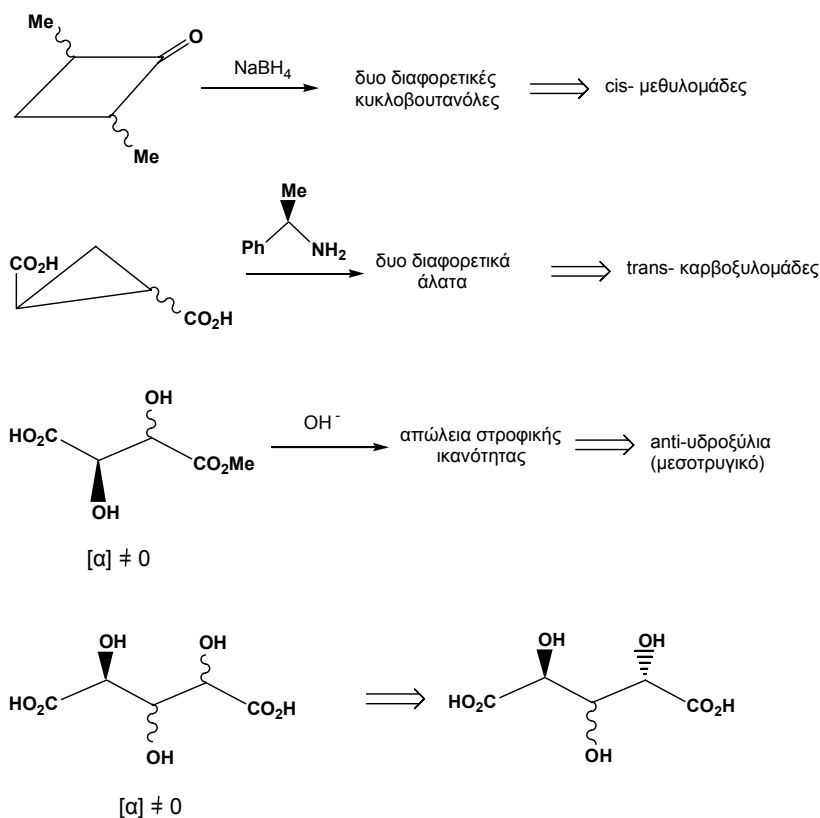
Σχήμα 7. Συσχετισμός της στεreoχημείας της γλυκεριναλδεϋδης και του γαλακτικού οξέος με το τρυγικό οξύ μέσω αντιδράσεων που δεν αφορούν το χειρικό κέντρο (διατήρηση της στεreoχημείας του α-άνθρακα).

Αξίζει ακόμα να επισημανθεί η έλλειψη σαφούς συσχέτισης μεταξύ δομής και πρόσημου της γωνίας στροφής, αλλά και ονομασίας κατά C.I.P. Η δομή του μοναδικού χειρικού κέντρου

διατηρείται σε όλες τις ενώσεις αλλά αυτές μπορεί να είναι δεξιόστροφες ή αριστερόστροφες και να χαρακτηρίζονται ως R είτε S. (Σχήμα 7)

### Μεθοδολογία των συσχετισμών. Ενδομοριακή σύγκριση χειρικών κέντρων (διαστερεοτοπική σχέση των κέντρων).

Οι στερεοχημικοί συσχετισμοί (συγκρίσεις χειρικών κέντρων) σχετίζονται άμεσα με το γενικότερο ζήτημα του προσδιορισμού της δομής των ενώσεων. Για την επίτευξη αυτού του στόχου μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε λογική ακολουθία επεξεργασίας των διαθέσιμων πειραματικών δεδομένων που βασίζεται στις παραδοχές και τη θεωρία της χημείας. Η αλήθεια του τελικού συμπεράσματος προφανώς εξαρτάται από την αλήθεια των δεδομένων αλλά και από την αλήθεια των παραδοχών που γίνονται κατά την επεξεργασία τους. Οι παραδοχές, κατά περίπτωση, μπορεί να κυμαίνονται από απολύτως ασφαλές έως αμφισβητήσιμες, ανάλογα με τις δυσκολίες του επιδιωκόμενου συσχετισμού. Μερικά χαρακτηριστικά παραδείγματα φαίνονται στα σχήματα ακολούθως.



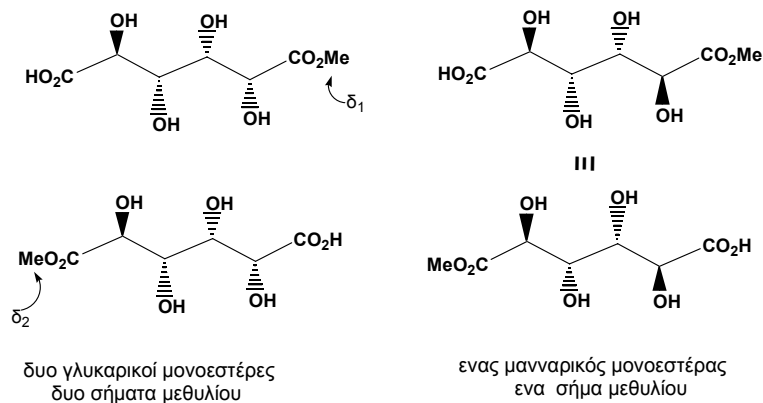
Σχήμα 8. Σύγκριση χειρικών κέντρων με επεξεργασία των πειραματικών δεδομένων βάσει των αρχών συμμετρίας.

Στο τελευταίο παράδειγμα (σχήμα 8), των τριυδροξυγλουταρικών οξέων, όπου γίνεται συσχετισμός των ακραίων χειρικών κέντρων ανεξαρτήτως του κέντρου στον C3, αναγνωρίζει κανείς την περίπτωση του αραβιναρικού οξέος, ενός από τους κρίκους της αλυσίδας των

συμπερασμάτων τέτοιου τύπου που οδήγησαν τον E.Fisher στη διαλεύκανση της σχετικής στερεοχημείας της γλυκόζης.

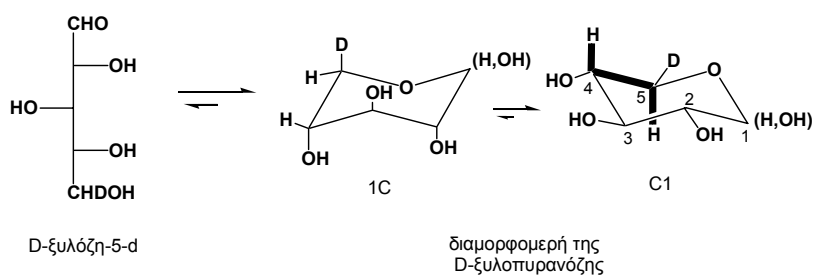
Για τους συλλογισμούς βάσει κανόνων συμμετρίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν και φασματοσκοπικά δεδομένα, όπως  $^1\text{H}$ NMR,  $^{13}\text{C}$ NMR.

Επειδή ομοτοπικοί πυρήνες σε ένα μόριο είναι μαγνητικά ισοδύναμοι έπεται ότι η ύπαρξη  $\text{C}_2$  αξόνων συμμετρίας οδηγεί σε εκφυλισμό τα σήματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ . Έτσι η εξακρίβωση της στερεοχημείας του  $\text{C}_2$  σε εξαιρικά οξέα με την ίδια δομή στους C3, C4, C5 (όπως π.χ μεταξύ μανναρικού και γλυκαρικού οξέος) μπορεί να γίνει αποτιμώντας το  $^1\text{H}$ NMR φάσμα του μονομεθυλεστέρα. Εάν υπάρχουν δυο σήματα για το εστερικό μεθύλιο, αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν 2 είδη μεθυλεστέρα, δηλαδή τα καρβοξύλια είναι διαστερεοτοπικά άρα δεν μπορεί να υπάρχει άξονας  $\text{C}_2$  στο μόριο και άρα η σχέση των χειρικών κέντρων είναι αυτή του γλυκαρικού οξέος. Η δομή του μανναρικού οξέος διαθέτει  $\text{C}_2$  (το μέσο του δεσμού C3—C4) και συνεπώς υπάρχει ένας μοναδικός μονομεθυλεστέρας (ένα μοναδικό σήμα μεθυλομάδας). Αντίστοιχα το  $^{13}\text{C}$ NMR του μανναρικού οξέος θα εμφανίζει 3 μόνο σήματα επειδή οι 6 άνθρακες του μορίου αποτελούν 3 ομοτοπικά ζεύγη. (Σχήμα 9)



Σχήμα 9. Σχετική στερεοχημεία βάσει των χαρακτηριστικών συμμετρίας όπως αυτά διαπιστώνονται από φασματικά δεδομένα NMR.

Ένα τελευταίο πιο σύνθετο, αλλά χαρακτηριστικό παράδειγμα μπορεί να είναι ο προσδιορισμός της απόλυτης στερεοχημείας του άνθρακα C5 της 5-μονοδευτεριο-D-ξυλόζης με βάση μετρήσεις  $^1\text{H}$ NMR. (Σχήμα10)



Σχήμα 10. Στερεοχημικός συσχετισμός βάσει φασματοσκοπικών μετρήσεων (σταθερά σύζευξης  $J_3$ , γειτονικών πυρήνων σε μόριο με διαμόρφωση ανακλίντρου).

Με γνωστές και σχετικά απλές αντιδράσεις της χημείας των σακχάρων παρασκευάστηκε από D-γλυκόζη η D-ξυλόζη εναντιοεκλεκτικά επισημασμένη με δευτέριο στη μεθυλενομάδα C5. Οι συλλογισμοί και οι παραδοχές που οδηγούν στη στερεοχημεία του C5 (ισοτοπικά χειρικός) είναι οι ακόλουθοι:

- ▶ Είναι γνωστό ότι η D-ξυλόζη (πεντόζη) έχει ως σταθερότερη δομή σε διάλυμα αυτή της πεντοπυρανόζης, και μάλιστα σε διαμόρφωση με όλα τα υδροξύλια ισημερινά και την ίδια επικρατέστερη διαμόρφωση δεχόμαστε ότι έχει και το D επισημασμένο ισομερές της.
- ▶ Είναι γνωστό ότι η σταθερά σύζευξης  $J_3$  (πυρήνων που συνδέονται με τρεις δεσμούς) είναι συνάρτηση της δίδερης γωνίας και λαμβάνει μέγιστες τιμές όταν οι πυρήνες είναι αντιπαράλληλοι, ή trans-διαξονικοί εφόσον έχουμε κυκλοεξανικό δακτύλιο πυρανόζης.
- ▶ Μέτρηση του  $J_3$  για τα υδρογόνα των C4 και C5 έδειξε μεγάλη τιμή J.

Συμπέρασμα: τα υδρογόνα των θέσεων 4 και 5 έχουν σχέση trans (διαξονική). Επειδή όμως η στερεοχημεία του C4 είναι απολύτως γνωστή είναι γνωστή (ως αποτέλεσμα της σύγκρισης) και η απόλυτη στερεοχημεία (R) του C5.

Τέτοιοι συσχετισμοί βεβαίως βασίζονται στην παραδοχή ότι το μόριο υιοθετεί μια συγκεκριμένη διαμόρφωση, κατά προτίμηση έναντι άλλων δυνατών διαμορφώσεων, κάτι το οποίο πολύ συχνά δεν είναι καθόλου προφανές, και χρειάζεται ανεξάρτητη επιβεβαίωση.