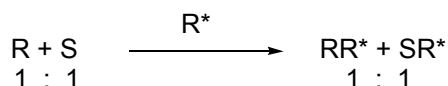


ΗΜΙΕΜΠΕΙΡΙΚΟΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΗΣ ΣΤΕΡΕΟΕΚΛΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑΣ ΧΕΙΡΙΚΩΝ ΑΛΚΟΟΛΩΝ ΚΑΙ α-ΥΔΡΟΞΥΟΞΕΩΝ

A. Διαχωρισμός μίγματος εναντιομερών. Κινητική ανάλυση.

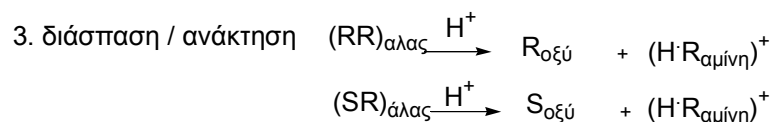
Για να επιτευχθεί μέσω αντιδράσεως ο φυσικός διαχωρισμός δύο εναντιομερών από το ισομοριακό τους μίγμα (ρακεμικό) πρέπει αυτά να αντιδράσουν με ένα χειρικό, μη ρακεμικό αντιδραστήριο έστω R^* :



Επειδή τα προϊόντα RR^* και SR^* είναι διαστερομερή με διαφορετικές χημικές και φυσικές ιδιότητες (διαλυτότητα, σ.ζ., R_f κ.λ.π.) μπορούν κατ' αρχήν να διαχωρισθούν από το μίγμα τους και ακολούθως με μια κατάλληλη αντίδραση διάσπασης να ανακτηθούν τόσο η R όσο και η S υπομονάδες του αντιστοίχου διαστερομερούς. Με ένα τέτοιο κύκλο τριών βημάτων (σχηματισμός, διαχωρισμός, διάσπαση) μπορούν (εφόσον έχουν βρεθεί και λειτουργούν ικανοποιητικά τα αναγκαία βήματα) να παραληφθούν σε καθαρή ή σχετικά καθαρή μορφή τα δύο εναντιομερή R και S π.χ. ένα χειρικό καρβοξυλικό οξύ μπορεί να αναλυθεί μετατρέποντάς το σε διαστερομερή άλατα με μια χειρική μη ρακεμική αμίνη.



2. διαχωρισμός π.χ. εκλεκτική κρυστάλλωση



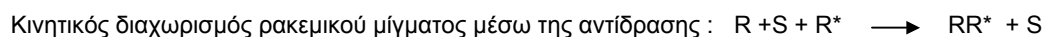
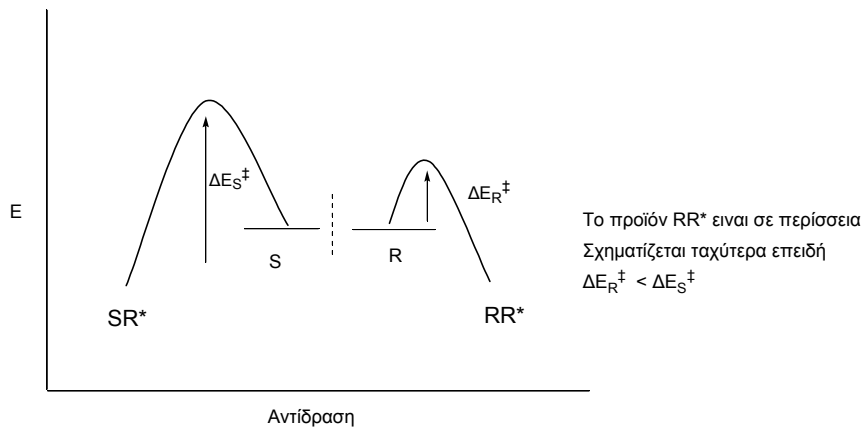
Οι αντιδράσεις πρέπει να είναι κατά το δυνατόν ποσοτικές και το χειρικό αντιδραστήριο πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε τουλάχιστον στοιχειομετρική αναλογία. Συχνά, είναι επίσης εφικτή η ανάκτηση και του αντιδραστήριου (αμίνης εδώ) ώστε να ξαναχρησιμοποιηθεί σε επόμενο διαχωρισμό.

Με τον προηγούμενο τρόπο εργασίας η ενσωμάτωση σε ένα προϊόν των εναντιομερών υπομονάδων R και S γίνεται στον ίδιο βαθμό (είναι πλήρης) επειδή υπάρχει επαρκής ποσότητα αντιδραστήριου R^* και παρέχεται αρκετός χρόνος για την ολοκλήρωση της αντίδρασης. Είναι δυνατόν όμως να επιτευχθεί ο διαχωρισμός των εναντιομερών R από S από το ρακεμικό τους μίγμα και με άλλο τρόπο:

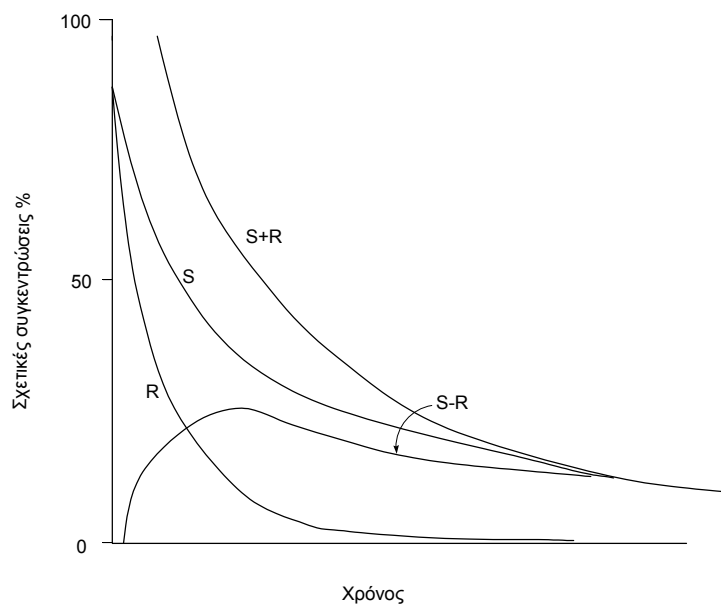
Εάν χρησιμοποιηθεί ανεπαρκής ποσότητα αντιδραστήριου R^* (ή αν η αντίδραση διακοπεί πριν την ολοκλήρωσή της, που είναι το ίδιο ουσιαστικά) τότε τα δύο διαστερομερή προϊόντα θα προκύψουν σε άνισες ποσότητες. Ένα εκ των εναντιομερών θα μετατραπεί σε προϊόν κατά προτίμηση έναντι του άλλου και συνεπώς το υπολειπόμενο μίγμα R και S που

δεν αντέδρασε θα είναι εμπλουτισμένο με το εναντιομερές που αντιδρά αργά. Δηλαδή, η ενσωμάτωση υπομονάδων R και S σε προϊόν γίνεται σε διαφορετικό βαθμό.

Αυτό συμβαίνει επειδή τα διαστερομερή RR^* και SR^* έχουν προκύψει με παράλληλες ανταγωνιστικές αντιδράσεις από αντίστοιχες διαστερομερείς μεταβατικές καταστάσεις διαφορετικής σταθερότητας και θα υπερτερεί εκείνο που προήλθε από τη σταθερότερη ΜΚ με τη μικρότερη ενέργεια ενεργοποίησης που συνεπάγεται μεγαλύτερη ταχύτητα σχηματισμού του.

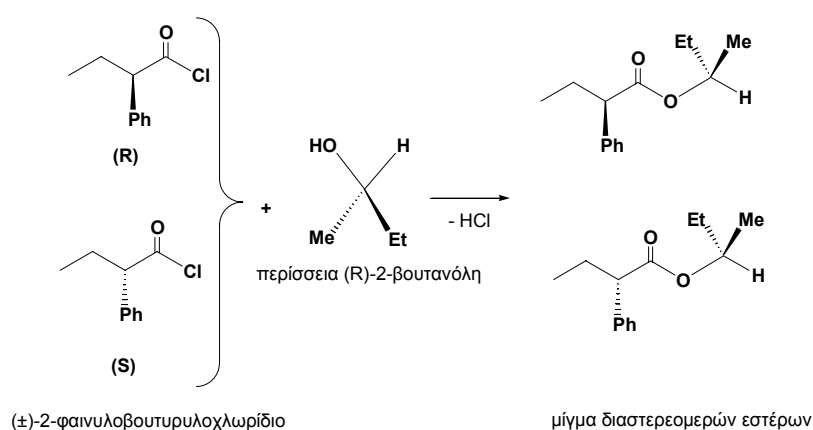


Τα εναντιομερή R και S του ρακεμικού ανταγωνίζονται κατά την αντίδρασή τους με το R^* ενώ ταυτόχρονα το R^* εξαντλείται από το χώρο της αντίδρασης δεσμευόμενο από το R (κυρίως) προς προϊόν RR^* . Η εξέλιξη των συγκεντρώσεων των R και S ενός (αρχικά) ρακεμικού μίγματος που αντιδρά με επαρκή ποσότητα αντιδραστήριου R^* (τουλάχιστον στοιχειομετρική) χωρίς χρονικό περιορισμό μπορεί να παρασταθεί ενδεικτικά ως ακολούθως:



Μεταβολή των συγκεντρώσεων των εναντιομερών κατά την κινητική διάσπαση του ρακεμικού μίγματος. Ενδεικτικό διάγραμμα με κινητική πρώτης τάξεως και πρώτης τάξεως με $K_R > K_S$.

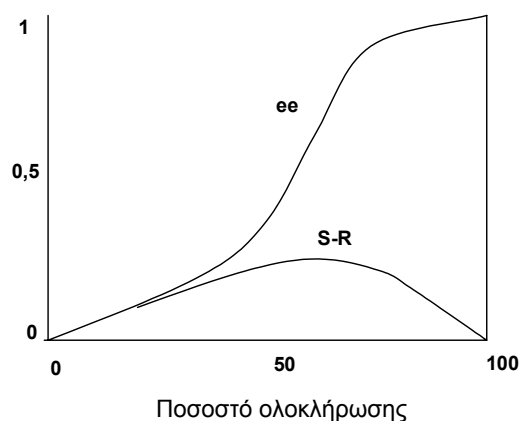
Οι καμπύλες R και S που σχεδιάστηκαν πιο πάνω αφορούν συναρτήσεις του τύπου **συγκέντρωση = σταθ e^{-kt}** , δηλαδή μονομοριακή μετατροπή των R και S προς προϊόντα με κινητική πρώτης τάξης όπου η ταχύτητα σε κάθε στιγμή εξαρτάται από τη συγκέντρωση μόνο του εναντιομερούς και όχι του αντιδραστήριου R*. Τέτοιες συνθήκες θα ίσχυαν προσεγγιστικά σε μια αντίδραση όπου το αντιδραστήριο R* είναι σε μεγάλη περίσσεια ώστε η συγκέντρωσή του να θεωρείται σταθερή (ψευδοπρώτης τάξης) π.χ. αλκοόλυση ενός ρακεμικού ακυλοχλωριδίου με σπικτικά ενεργή αλκοόλη ως διαλύτη.



(Οι συνήθεις αντιδράσεις που χρησιμοποιούνται δε γίνονται σε κινητικές συνθήκες πρώτης τάξης αλλά η γενική εικόνα παραμένει ποιοτικά η ίδια).

Από το διάγραμμα συγκέντρωσης/χρόνου φαίνεται πως οι συγκεντρώσεις των R και S είναι ίσες μόνο κατά την έναρξη της αντίδρασης. Με την εξέλιξη της αντίδρασης διαφοροποιούνται αλλά τείνουν ασυμπτωτικά και οι δύο προς το μηδέν. Αν η αντίδραση διακοπεί πριν την ολοκλήρωσή της το διάλυμα θα περιέχει άνισες ποσότητες R και S δηλαδή έχει επιτευχθεί κινητικός διαχωρισμός του ρακεμικού. Το υπολειπόμενο μίγμα των εναντιομερών περιέχει το S εναντιομερές σε περίσσεια ενώ ταυτόχρονα το επικρατέστερο προϊόν της αντίδρασης περιέχει ως δομική υπομονάδα το R εναντιομερές. Η συνολική μάζα των R και S βεβαίως ελαττώνεται με τη πάροδο του χρόνου και τείνει προς το μηδέν, ενώ η διαφορά των συγκεντρώσεων των R και S, δηλαδή η συγκέντρωση καθαρού εναντιομερούς S πέραν του ρακεμικού, φαίνεται ότι αυξάνεται μέχρι ενός σημείου και ακολούθως τείνει και αυτή ασυμπτωτικά προς το μηδέν. Αυτό προκύπτει μαθηματικά από αφαίρεση των δυο συναρτήσεων αλλά έχει και το φυσικό νόημα ότι μέχρι εκείνη τη χρονική στιγμή το ταχύτερα αντιδρών εναντιομερές είναι το R και το μίγμα εμπλουτίζεται σε S. Όταν όμως η συγκέντρωση του R μειωθεί αρκετά μειώνεται και η ταχύτητα αντίδρασης του μέχρις ότου οι ταχύτητες των R και S γίνουν ίδιες (μέγιστο της καμπύλης S—R). Από εκεί και πέρα το S γίνεται το ταχύτερα αντιδρών και η σχετική περίσσεια του S μειώνεται διαρκώς και τείνει προς το μηδέν. Ο λόγος των συγκεντρώσεων δηλαδή το S / R έχει τη τιμή 1 στην αρχή της αντίδρασης και αυξάνεται διαρκώς με το χρόνο (όπως φαίνεται από τις καμπύλες R και S).

Θα πρέπει λοιπόν να αποφευχθεί η ολοκλήρωση της αντίδρασης των συστατικών του ρακεμικού με το χειρικό αντιδραστήριο και αυτό μπορεί να γίνει είτε χρησιμοποιώντας εξ αρχής περίσσεια του ρακεμικού είτε διακόπτοντας την αντίδραση πριν την ολοκλήρωσή της, με το ίδιο αποτέλεσμα. Το βέλτιστο ποσοστό ολοκλήρωσης προσδιορίζεται γενικά με δοκιμές, επειδή ο μεν λόγος των εναντιομερών που δεν αντέδρασαν αυξάνει (η εναντιομερική περίσσεια ee αυξάνει) η διαφορά τους όμως (παρασκευαστική χρησιμότητα) μειώνεται από κάποια χρονική στιγμή και πέρα.



Ενδεικτικό διάγραμμα εξάρτησης εμπλουτισμού και απόδοσης από το ποσοστό μετατροπής κατά τις κινητικές αναλύσεις ρακεμικών.

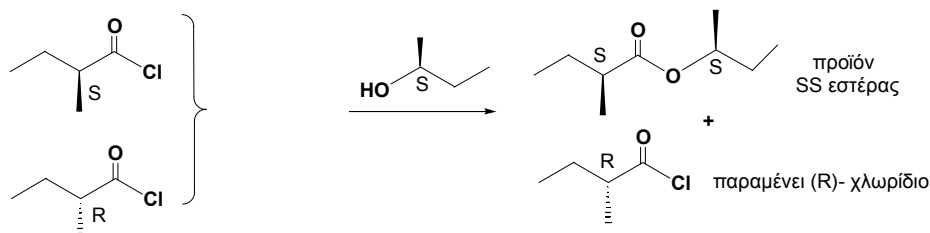
Η αδυναμία της μεγιστοποίησης ταυτοχρόνως τόσο της εναντιομερικής περιόσσειας του εμπλουτιζόμενου ρακεμικού όσο και της απόδοσης σε εμπλουτισμένο προϊόν φαίνεται από το διάγραμμα. Η ακριβής μορφή των καμπύλων που υπολογίζονται θεωρητικά εξαρτάται όπως ήδη αναφέρθηκε πιο πριν από το λόγο των σταθερών ταχύτητας k_R και k_S για την αντίδραση των αντίστοιχων εναντιομερών (ανταγωνιζόμενες αντιδράσεις). Ο λόγος $k_R / k_S = s$ ονομάζεται και συντελεστής στερεοεκλεκτικότητας και συνήθως είναι μικρότερος του 10.

Παραδείγματα κινητικών διασπάσεων ρακεμικών μιγμάτων

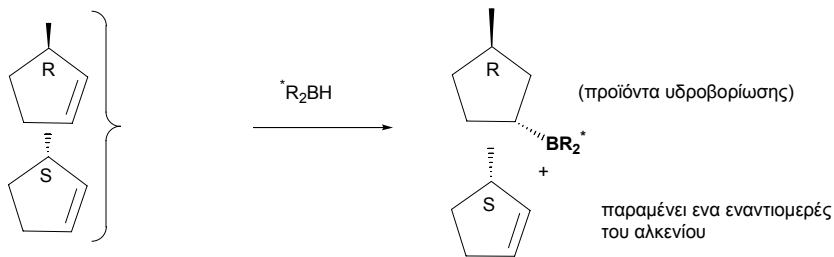
A. Διασπάσεις ρακεμικών με στοιχειομετρική ποσότητα αντιδραστήριου.

Ρακεμικό υπόστρωμα αντιδραστήριο μίγμα αντίδρασης

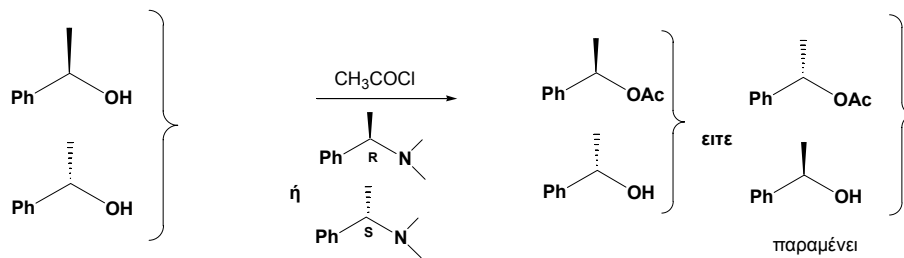
► εστεροποίηση



► υδροβορίωση



► εστεροποίηση



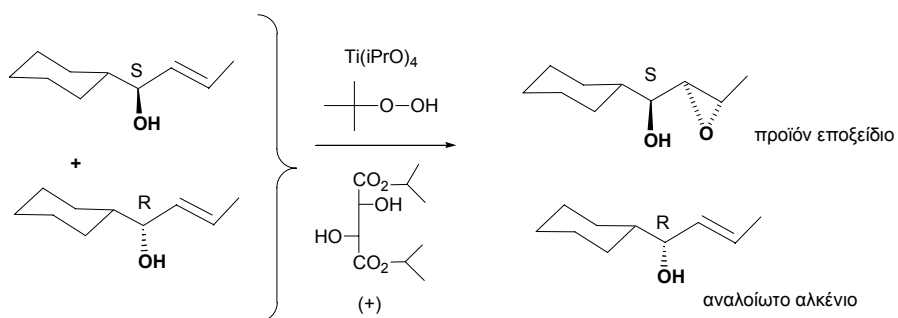
B. Καταλυτικές κινητικές διασπάσεις ρακεμικών.

Ρακεμικό υπόστρωμα

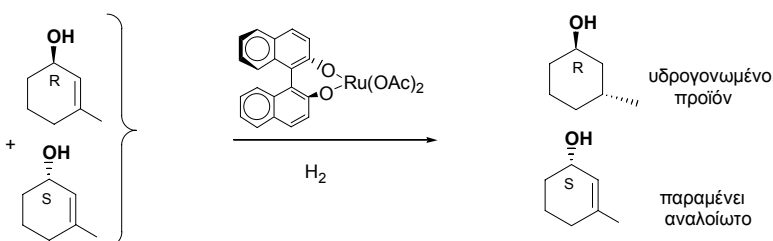
αντιδραστήριο

μίγμα αντίδρασης

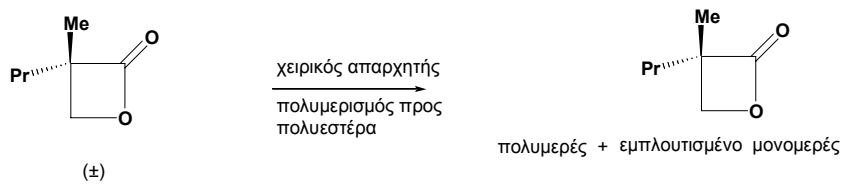
► εποξειδίωση δ.δ.



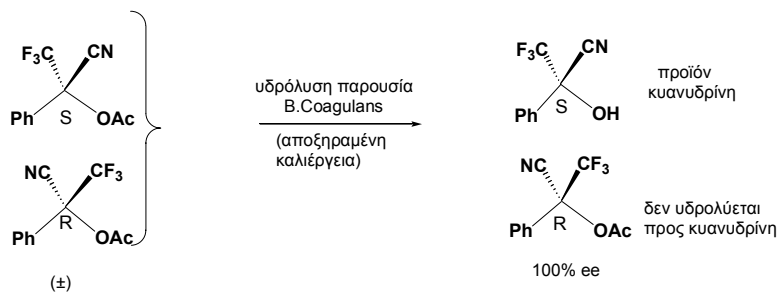
► υδρογόνωση δ.δ.



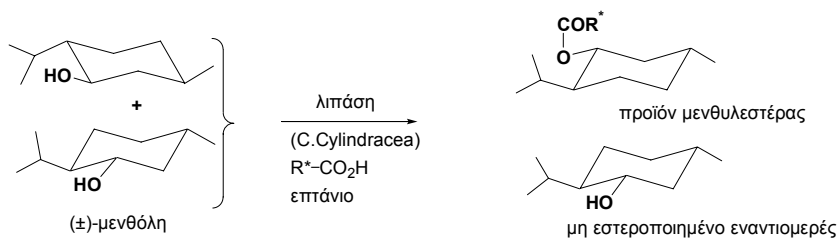
► πολυμερισμός λακτόνης



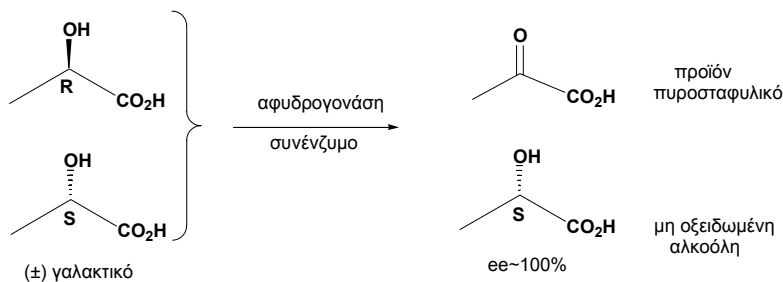
► υδρόλυση εστέρα



► εστεροποίηση



► οξείδωση αλκοόλης προς κετόνη



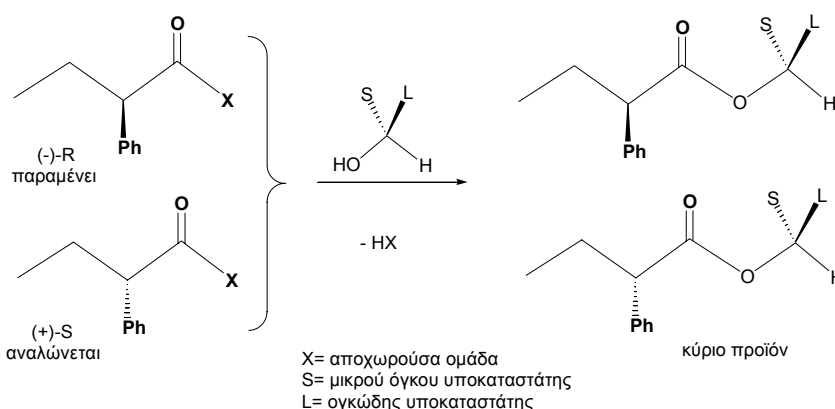
Στα παραπάνω παραδείγματα από διάφορες κατηγορίες αντιδράσεων, είναι φανερή η μεγάλη στερεοεκλεκτικότητα στη δράση των ενζύμων, τα οποία συχνά αφήνουν άθικτο το ένα εναντιομερές ενώ μετατρέπουν ποσοτικά προς προϊόν τον αντίποδά του. Ιστορικά η πρώτη διάσπαση ρακεμικού έγινε ενζυμικά. Συγκεκριμένα, από ρακεμικό τρυγικό αμμώνιο στο οποίο προστέθηκε καλλιέργεια *Penicillium Glaucum* ανακτήθηκε καθαρό αριστερόστροφο τρυγικό οξύ, με αποκλειστική διάσπαση (προς προϊόντα) του δεξιόστροφου αντίποδα από τα ένζυμα του μικροοργανισμού.

Οι κινητικές διασπάσεις ρακεμικών μειγμάτων όπως περιγράφηκαν προηγουμένως, εκτός από τη συνθετική – παρασκευαστική σημασία τους έχουν χρησιμοποιηθεί και για τη

διακρίβωση της στεreoχημείας διαφόρων κατηγοριών χειρικών ενώσεων όπως εξηγείται στη συνέχεια.

Μέθοδος Horeau για τον προσδιορισμό της στεreoχημείας χειρικών δευτεροταγών αλκοολών.

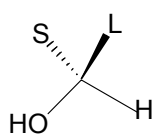
Στη μέθοδο Horeau, η άγνωστης στεreoχημείας αλκοόλη, που όμως έχει παραληφθεί σε μη ρακεμική, εμπλουτισμένη μορφή (ένα εναντιομερές επικρατεί) χρησιμοποιείται ως αντιδραστήριο για τη κινητική διάσπαση ενός πρότυπου ρακεμικού μίγματος και από την ανάλυση που προκαλεί στο ρακεμικό μίγμα εξάγεται συμπέρασμα για τη δομή της.



Κινητική εστεροποίηση ρακεμικού 2-φαινυλοβουτυρικού οξέος (μέθοδος Horeau)

Το ρακεμικό που χρησιμοποιείται στη μέθοδο είναι το 2-φαινυλοβουτυρικό οξύ (ως χλωρίδιο), και η αντίδραση είναι η εστεροποίηση με την υπό εξέταση αλκοόλη. Όπως φαίνεται και στο παράδειγμα 1, του πίνακα η S αλκοόλη αντιδρά προς εστέρα κατά προτίμηση με το (+) -S εναντιομερές του ρακεμικού χλωριδίου αφήνοντας το (-) -R εναντιομερές στο μίγμα αντίδρασης. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (το ρακεμικό χρησιμοποιείται σε περίσσεια) το χλωρίδιο που δεν έχει αντιδράσει υδrolύεται προς το οξύ και προσδιορίζεται η στροφική του ικανότητα, η οποία θα έχει στη συγκεκριμένη περίπτωση αρνητικό πρόσημο (το R-εναντιομερές που έμεινε αναλλοίωτο είναι αριστερόστροφο).

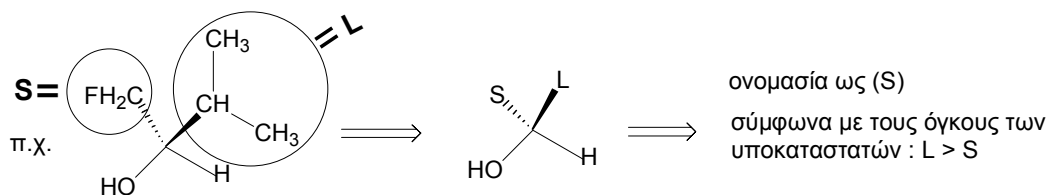
Η ίδια συμπεριφορά, δηλαδή υπόλειμμα αριστερόστροφο έχει παρατηρηθεί για ένα μεγάλο αριθμό χειρικών δευτεροταγών αλκοολών και συνεπώς γενικεύοντας διατυπώνεται ο κανόνας του Horeau ως εξής. “ Κατά την εστεροποίηση περίσσειας ρακεμικού 2-φαινυλοβουτυρικού οξέος με δευτεροταγείς χειρικές αλκοόλες το υπόλειμμα θα είναι αριστερόστροφο εάν η στεreoχημική δομή της αλκοόλης είναι όπως εικονίζεται ”.



Τα S και L συμβολίζουν αντίστοιχα τον μικρό (Small) και τον ογκώδη (Large) υποκαταστάτη του στερεογονικού άνθρακα. Συνηθέστατα, η ογκωδέστερη ομάδα έχει και μεγαλύτερη προτεραιότητα στο σύστημα C.I.P. (αλλά όχι πάντα !) και συνεπώς η παραπάνω δομή αλκοόλης (συνήθως) θα ονομάζεται (S).

Με αυτή την προϋπόθεση ο κανόνας διατυπώνεται σε συμπυκνωμένη μορφή και ως εξής. Horeau: “ Μια χειρική δευτεροταγής αλκοόλη αντιδρά ταχύτερα με το ομώνυμο εναντιομερές του 2-φαινυλοβουτυρικού οξέος ”.

Μια περίπτωση, που η ονοματολογία C.I.P. θα ευρεθεί σε ασυμφωνία με την προηγούμενη απλουστευμένη διατύπωση είναι π.χ. η ακόλουθη φθοροαλκοόλη :

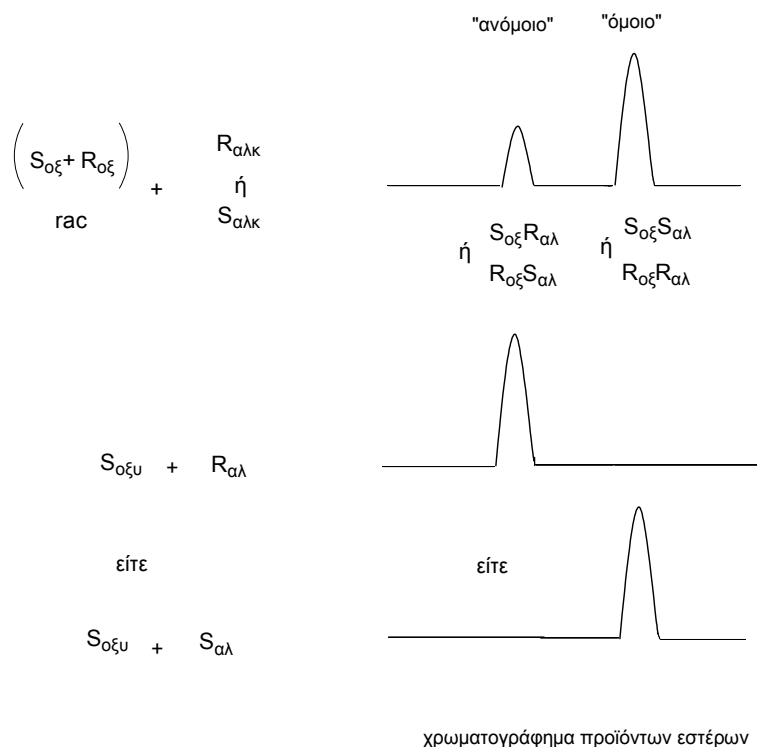


Η παρουσία όμως του ετεροατόμου F οδηγεί σε ονομασία ως (R) κατά C.I.P .

Στη μέθοδο Horeau το οξύ χρησιμοποιείται υπό τη μορφή δραστικού χλωριδίου ή ανυδρίτη. Το χλωρίδιο είναι βεβαίως ρακεμικό μίγμα αλλά ο ανυδρίτης υπάρχει ως μίγμα δύο διαστερεοϊσομερών [ρακεμικό μίγμα (RR,SS) + μεσομορφή (RS)]. Διαπιστώθηκε όμως ότι το κάθε στερεογονικό κέντρο του ανυδρίτη λειτουργεί στην αντίδραση ανεξάρτητα από το άλλο και πάντα σύμφωνα με τον κανόνα που διατυπώθηκε και έτσι ο ανυδρίτης χρησιμοποιείται ως έχει (μίγμα) χωρίς όμως αυτό να επηρεάζει το αποτέλεσμα. Το υπόλειμμα απομονώνεται αφού προηγηθεί υδρόλυση της περίσσειας ανυδρίτη και μετράται η στροφική ικανότητα του ελεύθερου οξέος.

Παρά τη μεγάλη ειδική στροφική ικανότητα του 2-φαινυλοβουτυρικού οξέος ($[\alpha] = 100^\circ$) που διευκολύνει στις μετρήσεις απαιτούνται σχετικά μεγάλες ποσότητες αλκοόλης για την εφαρμογή της μεθόδου και έτσι αναπτύχθηκαν παραλλαγές σε μικροκλίμακα.

Αντί της πολωσιμέτρησης του υπολειπόμενου οξέος μετράται ο λόγος των ποσοτήτων (συγκεντρώσεων) των παραγόμενων διαστερομερών εστέρων με χρήση μιας κατάλληλης αναλυτικής τεχνικής (NMR, HPLC, GC). Σύμφωνα με τον κανόνα, γρήγορα θα σχηματίζεται ο εστέρας S,S ή R,R, άρα από τις 2 κορυφές στο χρωματογράφημα HPLC (που αντιστοιχούν στους δύο εστέρες) η μεγαλύτερη θα είναι η ομοχειρική (S,S ή R,R ανάλογα με τη στερεοχημεία της αλκοόλης) και μικρότερη η ετεροχειρική (S,R ή R,S) . Σ' ένα δεύτερο παράλληλο πείραμα, επίσης σε μικροκλίμακα, εστεροποιείται το ίδιο δείγμα αλκοόλης με εναντιομερικά καθαρό οξύ, (έστω το S) και το μίγμα της αντίδρασης χρωματογραφείται όπως και προηγουμένως. Το προϊόν στη δεύτερη περίπτωση προφανώς θα αποτελείται από τον S,S εστέρα εάν η αλκοόλη είναι S στερεοχημείας ή από τον S,R εστέρα αν είναι R στερεοχημείας. Οι σχετικές θέσεις όμως των S,S και S,R είναι γνωστές από το πρώτο χρωματογράφημα.

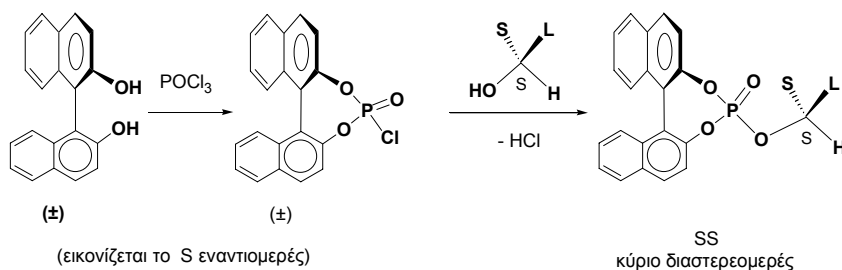


Στερεοχημεία και σχετικές ποσότητες των 2-φαινυλοβουτυρικών εστέρων της μεθόδου Horeau με χρωματογραφική ανάλυση του μίγματος.

Είναι επίσης δυνατόν η μέτρηση των σχετικών ποσοτήτων των διαστερομερικών εστέρων να γίνει και με χρήση της φασματοσκοπίας μάζας (MS) εάν το ένα εναντιομερές του οξέος είναι ισοτοπικά επισημασμένο π.χ. με μονοδευτερίωση σε α ή β θέση (ή και σε άλλο σημείο του μορίου). Τότε, στο φάσμα μάζας του παραγόμενου εστέρα, το κύριο θραύσμα $[CH_3CH_2CHPh]^+$ θα έχει μάζα αυξημένη κατά μια μονάδα ($m/z = 120$ αντί $m/z = 119$) αν ο εστέρας περιέχει το δευτεριωμένο εναντιομερές του οξέος. Εάν π.χ. έχει χρησιμοποιηθεί το (R)-δευτεριωμένο οξύ (ως μίγμα με ισομοριακή ποσότητα κοινού S οξέος) και ο λόγος εντάσεων των κορυφών $m/z = 119$ προς $m/z = 120$ είναι μεγαλύτερος της μονάδας τότε η αλκοόλη ήταν S στερεοχημείας. Αν αντίθετα η αλκοόλη ήταν R θα αντιδρούσε ταχύτερα με το δευτεριωμένο R εναντιομερές και ο λόγος $m/z = 119$ προς $m/z = 120$ θα ήταν μικρότερος της μονάδας.

Η φασματοσκοπία κυκλικού διχρωϊσμού (CD) μπορεί επίσης να χρησιμεύσει για τη διάγνωση της R ή S δομής της υπομονάδας της αλκοόλης που ενσωματώνεται κατά προτίμηση στον εστέρα κατά την αντίδραση εστεροποίησης. Συγκεκριμένα ο κυκλικός φωσφορικός διεστέρας- χλωρίδιο που παραλαμβάνεται από επίδραση οξυχλωριούχου

φωσφόρου επί β- διναφθόλης είναι ρακεμικό μίγμα δυο σταθερών εναντιομερών (λόγω της διφαινυλικής ατροποϊσομέρειας της διναφθόλης).



Κινητική διάσπαση του ρακεμικού διναφθυλιδενοφωσφοχλωριδίου κατά τη μετατροπή του σε φωσφορικό εστέρα.

Όπως και προηγουμένως, το ρακεμικό χλωρίδιο του φωσφόρου, υποβάλλεται σε κινητική ανάλυση μέσω της αντίδρασης εστεροποίησης του με την υπό εξέταση χειρική αλκοόλη. Ο φωσφορικός τριεστέρας που προκύπτει αποτελείται από ένα κύριο διαστερομερές στο οποίο είναι δυνατόν να προσδιορισθεί η στερεοχημεία του διναφθυλικού τμήματος με τη χρήση φασματοσκοπίας κυκλικού διχρωϊσμού, όπου παρατηρούνται έντονες χαρακτηριστικές απορροφήσεις στο υπεριώδες. Διαπιστώθηκε έτσι μια εμπειρική συσχέτιση μεταξύ της στερεοχημείας του διναφθυλικού τμήματος και της δομής της αλκοόλης με την οποία αντιδρά κατά προτίμηση. Συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι το S εναντιομερές φωσφοχλωρίδιο αντιδρά ταχύτερα με S- δομής αλκοόλες.

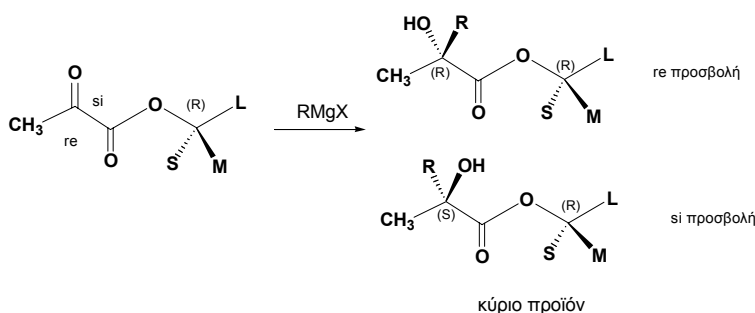
Πρόβλημα

Είναι γνωστό ότι το τετραεδρικό άτομο φωσφόρου σε ενώσεις του τύπου $\text{O}=\text{P}\text{X}\text{Y}\text{Z}$ (τριεστέρες, διεστέρες- χλωρίδια κ.λ.π.) μπορεί να είναι χειρικό κέντρο όταν $\text{X} \neq \text{Y} \neq \text{Z}$. Εάν ισχύει αυτό θα έπρεπε το χλωρίδιο του φωσφοδιεστέρα με διναφθόλη να υπάρχει σε διαστερομερείς μορφές, ενώ προηγουμένως αναφέρθηκε (σωστά) ως απλό ρακεμικό μίγμα.

- Εξηγήστε γιατί στην περίπτωση αυτή ο φωσφόρος δεν είναι στερεογονικός.
- Εξετάστε αν η στερεοχημεία του τριεστέρα που προκύπτει από αντίδραση του διεστέρα-χλωριδίου με μια αλκοόλη εξαρτάται από το μηχανισμό της αντίδρασης (αντικατάσταση χλωρίου με διατήρηση είτε αναστροφή της στερεοχημείας του ατόμου του φωσφόρου).

Κανόνας Prelog

Ο κανόνας αυτός συσχετίζει τη στεreoχημεία ενός νέου χειρικού κέντρου που δημιουργείται σε ένα ήδη χειρικό μόριο με τη στεreoχημεία του προϋπάρχοντος χειρικού κέντρου. Η αντίδραση που χρησιμοποιεί είναι η προσθήκη ενός αντιδραστήριου Grignard στο κετονικό καρβονύλιο του πυροσταφυλικού εστέρα μιας χειρικής αλκοόλης: HO—CSML.

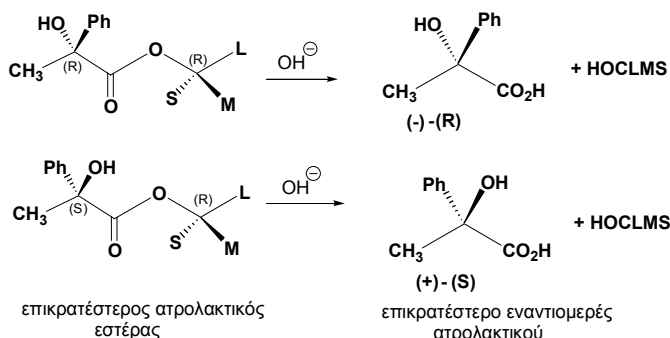


Ο παραγόμενος εστέρας α-υδροξυοξέος δημιουργείται ως μίγμα δύο διαστερεοϊσομερών σε άνισες ποσότητες. Η επικράτηση της μιας ή της άλλης στεreoχημείας του α- άνθρακα του υδροξυοξέος σε μια τέτοια αντίδραση, εξαρτάται κυρίως από τη διαφορετική ευκολία προσέγγισης του οργανομεταλλικού αντιδραστήριου στη μια ή την άλλη πλευρά του καρβονυλίου (διαστερεοτοπικές όψεις του καρβονυλίου). Η διαστερεοτοπικότητα προκαλείται από τη γειτνίαση του χειρικού κέντρου της αλκοόλης το οποίο λέγεται ότι “επτάγει ασυμμετρία” στο καρβονύλιο, διαφοροποιώντας την εμπρός (re) πλευρά από την πίσω (si). Στους τύπους που σχεδιάστηκαν για το πιο πάνω παράδειγμα έγιναν οι ακόλουθες δυο παραδοχές : α) ότι η νεοεισαγόμενη ομάδα R του Μαγνησιακού έχει C.I.P προτεραιότητα ως προς το μεθύλιο και β) ότι η σειρά προτεραιότητων στο χειρικό άνθρακα της αλκοόλης με βάση τους όγκους των υποκαταστατών (L>M>S) αντιστοιχεί στις προτεραιότητες C.I.P ώστε το εικονιζόμενο κέντρο να ονομασθεί (R) . Όπως έχει ήδη αναφερθεί η αντιστοίχιση αυτή συνήθως ισχύει, όχι όμως πάντα.

Ο ημιεμπειρικός λοιπόν κανόνας που προτάθηκε από τον Prelog μετά από μελέτη διάφορων χειρικών αλκοολών έχει ως εξής : “ Η προσέγγιση του αντιδραστήριου Grignard γίνεται από τη si όψη του καρβονυλίου όταν η αλκοόλη είναι R ” (και φυσικά το αντίστροφο όταν η αλκοόλη είναι S). Επειδή στην αντιστοίχιση πλευράς si με κέντρο R τα si και R μπορούν να θεωρηθούν “ανόμοια”, ο κανόνας μπορεί να διατυπωθεί και ως εξής : “ Μια χειρική αλκοόλη οδηγεί την προσθήκη του αντιδραστήριου στην “ανόμοια” πλευρά του κετονικού καρβονυλίου του εστέρα”.

Το στεreoχημικό αποτέλεσμα της προσθήκης εξετάζεται με πολωσιμέτρηση του υδροξυοξέος που παραλαμβάνεται μετά από απομόνωση, καθαρισμό και σαπωνοποίηση του μίγματος εστέρων που έχει παραχθεί αρχικά. Συνήθως ως αντιδραστήριο προσθήκης χρησιμοποιείται το PhMgBr και συνεπώς το υδροξυοξύ που προκύπτει από τέτοια αντίδραση είναι πάντα το

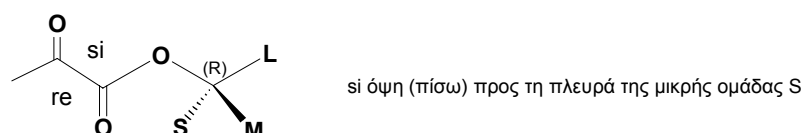
ατρολακτικό οξύ (2-φαινυλογαλακτικό οξύ) ως μίγμα των εναντιομερών του (+)-S και (-)-R σε διάφορες αναλογίες.



Έτσι, εύρεση π.χ. αριστερόστροφου οξέος μετά την υδρολυτική απομάκρυνση της αλκοόλης σημαίνει R οξύ, δηλαδή προσβολή της re όψης του κετονικού καρβονυλίου και άρα η αλκοόλη της εστερομάδας ήταν S.

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση για τη μέθοδο Prelog είναι η ακόλουθη: Επειδή οι εστέρες που προκύπτουν από την αντίδραση είναι διαστερομερείς ενώσεις θα υδρολύονται κατ' αρχήν με διαφορετικές ταχύτητες. Έτσι, είναι δυνατόν ο επικρατέστερος εστέρας να υδρολύεται με μικρότερη ταχύτητα και αν η υδρόλυση δε γίνει πλήρης, η αναλογία των εστέρων δε θα αντανakλάται σε μια ίδια αναλογία εναντιομερών ατρολακτικών οξέων (θα λειτουργήσει δηλαδή κινητική διαφοροποίηση) ίσως δε σε ακραίες περιπτώσεις να συμβεί ακόμη και αναστροφή της αναλογίας η οποία θα οδηγήσει σε λανθασμένη απόδοση στερεοχημείας στην υπό εξέταση αλκοόλη.

Σε μια από τις χρησιμότερες παραλλαγές της μεθόδου Prelog ως κετονοξύ χρησιμοποιείται το φαινυλογλυοξυλικό οξύ και ως οργανομαγνησιακό αντιδραστήριο το CH_3MgI ώστε τελικά μετά την υδρόλυση των εστέρων προκύπτουν και πάλι τα εναντιομερή του ατρολακτικού. Εν τούτοις η συσχέτιση του αποτελέσματος της πολωσιμέτρησης του ατρολακτικού οξέος που προκύπτει τελικά με τη στερεοχημεία της αλκοόλης δεν είναι αναγκαστικά η ίδια με προηγουμένως αλλά πρέπει να επαναδιατυπωθεί χρησιμοποιώντας βεβαίως και πάλι τη βασική παραδοχή ότι η προσέγγιση του αντιδραστήριου Grignard γίνεται πάντα κατά προτίμηση από τη λιγότερο παρεμποδισμένη όψη του καρβονυλίου η οποία είναι η si όψη για (R) αλκοόλες (το εστερικό καρβονύλιο θα έχει C.I.P προτεραιότητα έναντι του άλλου υποκαταστάτη της κετόνης).



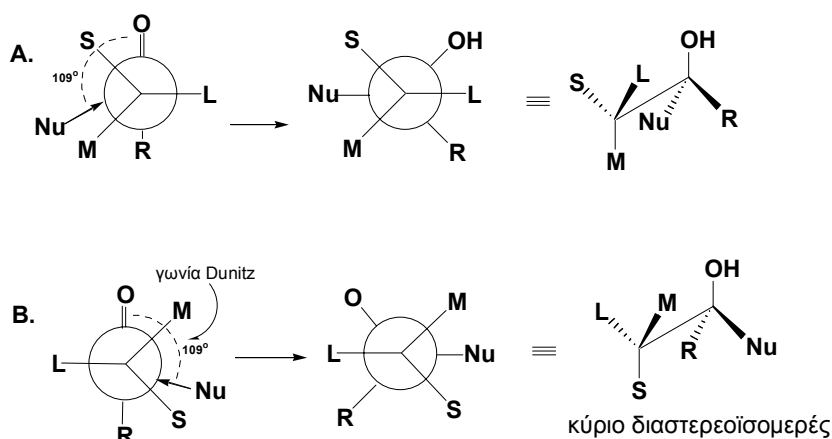
Οι δυο διαστεροτοπικές πλευρές του καρβονυλίου των κετοεστέρων με χειρικές αλκοόλες.

Πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι κατά την ανάπτυξη που προηγήθηκε χρησιμοποιήθηκαν τύποι zig-zag για την ανεπτυγμένη αλυσίδα των μορίων. Μολονότι αυτό επιτρέπει εύκολα την εποπτική διαφοροποίηση δυο πλευρών στο μόριο, δεν είναι βέβαιο ότι τα μόρια αυτά

ευρίσκονται αποκλειστικά με τη μορφή της ανεπτυγμένης αντιπαράλληλης αλυσίδας. Επιπλέον η κινητική διαφοροποίηση λειτουργεί μέσω των δομών των ΜΚ και όχι των δομών των ελεύθερων αντιδρώντων, ο οποίος μπορεί να είναι σημαντικά διαφορετικές. Η έλλειψη επακριβούς θεωρητικής θεμελίωσης δε μειώνει την πρακτική αξία ενός εμπειρικού κανόνα με ευρύ πεδίο εφαρμογής.

Μοντέλο Felkin – Ahn

Το μοντέλο αφορά τη στερεοχημική έκβαση της κινητικά ελεγχόμενης προσθήκης ενός πυρηνόφιλου σε καρβονύλιο άκυκλης χειρικής αλδεΐδης ή κετόνης στην οποία το προϋπάρχον στερεογονικό κέντρο είναι σε άμεση γεινίαση με το καρβονύλιο (ασύμμετρη επαγωγή).



Μοντέλο Felkin – Ahn για την πυρηνόφιλη προσθήκη στο καρβονύλιο α-χειρικών κετονών.

Στο μοντέλο αυτό ενσωματώνονται οι ακόλουθες υποθέσεις οι οποίες είναι γενικά παραδεκτές για τις πυρηνόφιλες προσβολές σε καρβονύλιο :

α) Η ογκωδέστερη ομάδα του στερεογονικού κέντρου υιοθετεί ορθογωνική σχεδόν θέση προς το καρβονύλιο.

β) Το πυρηνόφιλο Nu προσεγγίζει το επίπεδο του καρβονυλίου από την αντίθετη πλευρά (σχεδόν αντιπαράλληλα) προς τη μεγαλύτερη (ογκωδέστερη) ομάδα του στερεογονικού κέντρου .

γ) Η τροχιά προσέγγισης του πυρηνόφιλου Nu προς το επίπεδο του καρβονυλίου σχηματίζει γωνία μεγαλύτερη της ορθής (απομάκρυνση από το οξυγόνο του καρβονυλίου), η οποία υπολογίζεται ότι είναι 109° (γωνία Dunitz)

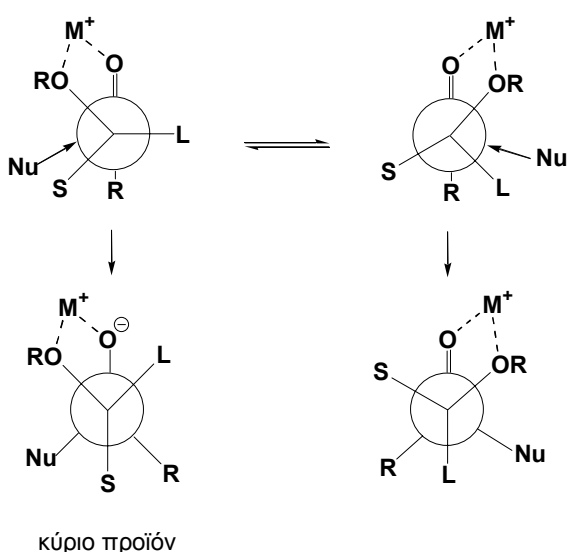
δ) Η διαστεροτοπικότητα των πλευρών του καρβονυλίου προκαλείται από τη διαφορετική στερεοχημική παρεμπόδιση που ασκούν οι υποκαταστάτες του γεινιάζοντος χειρικού κέντρου (S,M,L).

Η πρόγνωση της στερεοχημείας στο νέο χειρικό άνθρακα που θα προκύψει από την προσθήκη διατυπώνεται ως εξής:

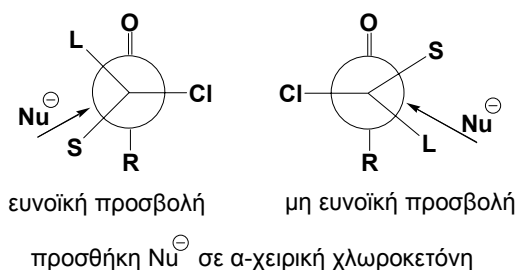
“ Η πρόσδεση του πυρηνόφιλου θα γίνει από την πλευρά όπου αναγκάζεται να πλησιάσει τη μικρότερη ομάδα”. Η ενεργειακά ευνοϊκότερη αλληλεπίδραση $Nu \leftrightarrow S$, έναντι της $Nu \leftrightarrow M$, εικονίζεται στην προβολή Newman B.

Κανόνας Cram

Ο κανόνας αυτός προβλέπει τη στεreoχημεία της προσθήκης οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων σε χειρικές καρβονυλικές ενώσεις του τύπου $RCOCHXR$ (όπου $X = OH, OR, NR_2$ κ.λ.π). Η ύπαρξη τέτοιων πολικών ομάδων στην α -θέση του καρβονυλίου οδηγεί στη δημιουργία σταθερών χηλικών συμπλόκων με το μεταλλικό ιόν του αντιδραστηρίου προσθήκης (μείωση της διαμορφωτικής ελευθερίας του υποστρώματος κετόνης)

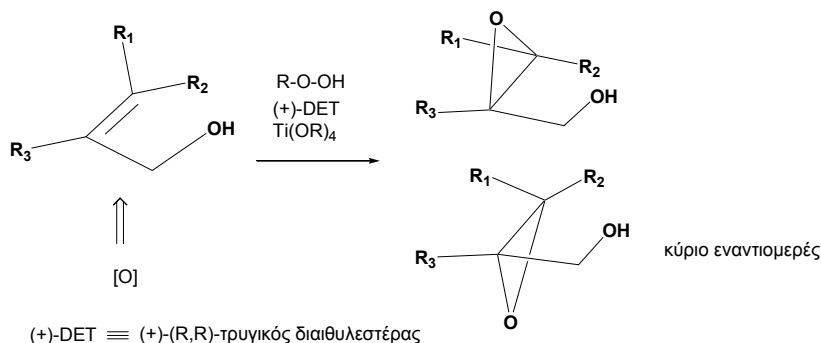


Για ιδιαίτερα πολικούς υποκαταστάτες με μικρή όμως συμπλεκτική ικανότητα, όπως είναι τα αλογόνα, ο καθοριστικός παράγοντας είναι στερεοηλεκτρονικός, δηλαδή το αλογόνο υιοθετεί ορθογωνική θέση ως προς το καρβονύλιο ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ηλεκτροστατική άπωση με το εισερχόμενο ανιονικό πυρηνόφιλο. Σε τέτοιες περιπτώσεις θεωρείται ότι το άτομο αλογόνου παίρνει τη θέση του μεγάλου υποκαταστάτη L.



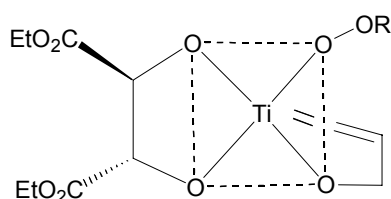
Κανόνας Sharpless - Katsuki

Ο κανόνας προβλέπει τη στεreoχημεία των χειρικών εποξειδίων που σχηματίζονται κατά την οξειδωση αλλυλικών αλκοολών με υπεροξειδικά αντιδραστήρια παρουσία καταλλήλου χειρικού καταλύτη.



Η προσέγγιση του οξυγόνου (και ο σχηματισμός του οξιρανικού δακτυλίου) γίνεται κατά προτίμηση από τη “κάτω” πλευρά του δ.δ της ακόρεστης αλκοόλης όταν αυτή σχεδιασθεί όπως φαίνεται στο σχήμα και εφ’ όσον ο καταλύτης είναι το φυσικό (+)-τρυγικό οξύ. Η γενικότητα της αντίδρασης για ποικίλα R_1 , R_2 , R_3 δεν επιτρέπει την αναφορά σε συγκεκριμένες πλευρές του δ.δ ως Re και Si .

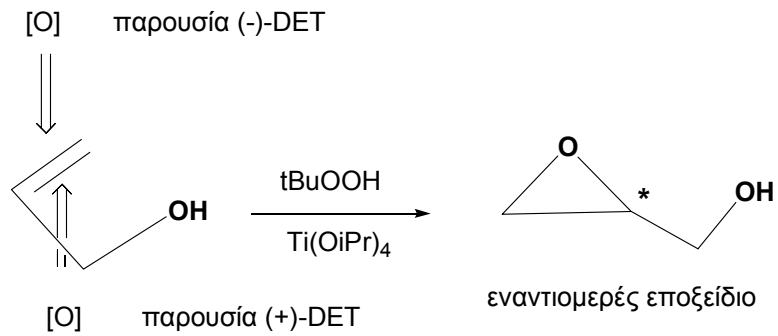
Όταν η αρχική ακόρεστη αλκοόλη ως αλκένιο είναι αχειρική (εάν τα R_1 , R_2 , R_3 δεν περιέχουν στερεογονικά κέντρα) επειδή οι δύο νέοι δεσμοί C-O σχηματίζονται με καθορισμένη την μεταξύ τους σχέση (syn, από την ίδια πλευρά και ταυτόχρονα) το προϊόν εποξειδίου προκύπτει ως απλό μίγμα εναντιομερών, ακόμα και όταν ο άνθρακας C_3 του δ.δ είναι και αυτός προχειρικός, $R_2 \neq R_3$. Στο παραγόμενο μίγμα εναντιομερών επικρατεί το ένα εξ αυτών και η αντίδραση συνιστά μια εναντιοεκλεκτική μετατροπή. Η στερεοεπιλογή που παρατηρείται οφείλεται στη συμμετοχή της αλκοόλης σε ένα χειρικό σύμπλοκο του Τιτανίου το οποίο ενσωματώνει εκτός από την αλλυλική αλκοόλη, το υπεροξειδίο, και το τρυγικό διεστέρα, ο οποίος και προσδίδει τη χειρικότητα στο σύμπλοκο.



Σχηματική αναπαράσταση του χειρικού συμπλόκου που μεσολαβεί στην εναντιοεκλεκτική εποξειδίωση Sharpless με (+)-DET, της αλλυλικής αλκοόλης

Από το σχέδιο φαίνεται ότι ο δύο εναντιοτοπικές πλευρές του αλκενίου γίνονται διαστερεοτοπικές όταν συμπληρωθεί μέσω του υδροξυλίου με το μέταλλο.

Η αντίδραση είναι καταλυτική ως προς το τρυγικό εστέρα DET ο οποίος συνήθως χρησιμοποιείται σε ποσότητα μικρότερη από τη στοιχειομετρικά απαιτούμενη. Ο φυσικός (+)-DET μπορεί να αντικατασταθεί και από το εναντιομερές του οπότε η στερεοεπιλογή αντιστρέφεται και το οξυγόνο προστίθεται από την άλλη πλευρά του δ.δ.



Εναντιοεκλεκτική εποξειδίωση της αλλυλικής αλκοόλης κατά Sharpless.

Η μέθοδος Sharpless εκτός από τη στερεοχημική πρόβλεψη έχει κυρίως συνθετική αξία. Π.χ.

