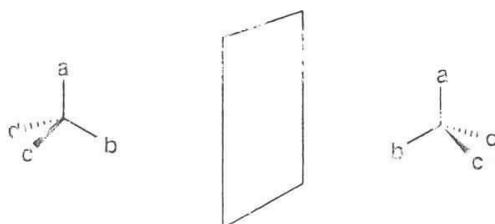


Relazioni tra la simmetria di una molecola e le sue proprietà

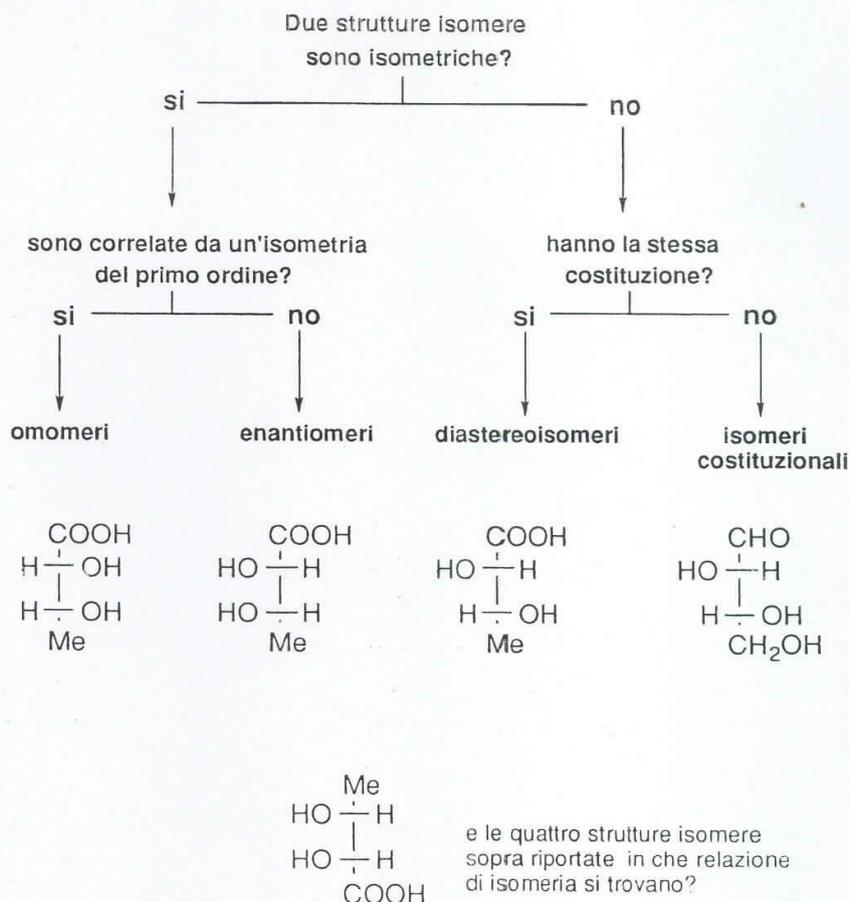
La proprietà più importante delle molecole che deriva direttamente dalla loro simmetria è la **chiralità**: una molecola possiede tale proprietà quando non è sovrapponibile alla sua immagine speculare. L'immagine speculare di una molecola chirale pertanto esiste come entità distinta. La chiralità è una proprietà **pseudoscalare**, cioè resta invariante in seguito ad un'operazione di simmetria del primo ordine, ma cambia di segno in seguito ad un'operazione di simmetria del secondo ordine. Da quanto detto è chiaro quindi che questa proprietà è compatibile solo con quelle molecole che non contengono nel loro gruppo puntuale elementi del secondo ordine, quindi solo con molecole asimmetriche (gruppo puntuale C_1) o dissimmetriche (gruppi puntuali C_n , D_n , T). Le due forme non sovrapponibili di una struttura chirale (come è noto l'etimologia della parola è nel termine greco $\chi\epsilon\iota\rho$, mano) sono dette **enantiomorfe**, un altro termine greco in cui si combinano le parole opposto e forma.

Al contrario, quando una struttura è sovrapponibile alla sua immagine speculare è definita **achirale** e nel suo gruppo puntuale deve comparire almeno un elemento di simmetria del secondo ordine.

Consideriamo ora i due modelli enantiomorfi di una struttura chirale: come vediamo le due molecole hanno la *stessa composizione chimica* (cioè sono fatte degli stessi atomi) e la stessa *connettività* (quegli atomi sono legati tra loro allo stesso modo). Le due strutture sono scambiate da un'isometria (una riflessione attraverso ad un piano esterno alle strutture) e quindi sono isometriche cioè identiche per forma e dimensioni. Queste due strutture per la loro costituzione sono anche definite **isomere**, un altro termine greco che vuol dire "fare delle stesse parti". La disposizione spaziale di queste parti (gli atomi, di fatto) è tale da soddisfare le proprietà di chiralità e di enantiomorfismo. Due isomeri enantiomorfi sono detti **enantiomeri**.

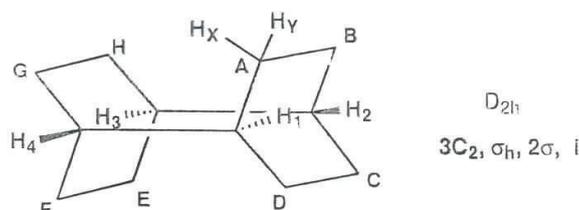


Ora e' ovvio che non tutte le molecole isomere sono enantiomere. Le molecole isomere, cioe' quelle fatte dalle stesse parti, possono essere classificate in base al seguente schema che sfrutta come concetto teorico la simmetria e come concetto operativo l'isometria (ricordo che un'isometria e' un'operazione di simmetria che conserva forma e dimensioni di un oggetto). Di seguito allo schema c'e' un esempio di classificazione di quattro strutture isomere rispetto ad una struttura di riferimento.



Come si vede il criterio base di classificazione e' la simmetria. In modo del tutto analogo considerazioni di simmetria ci permettono di riconoscere le relazioni esistenti tra atomi gruppi di atomi uguali di una stessa molecola. Desidero trattare a questo punto del corso questo problema perche' ci permette di applicare immediatamente i concetti di simmetria che abbiamo visto finora e nello stesso tempo di valutare l'importanza e di riconoscere i limiti degli argomenti di simmetria. Un esempio serve ad illustrare questo punto.

Supponiamo di avere registrato lo spettro NMR del protone e del carbonio di questa molecola, la cui simmetria è D_{2h} : quanti segnali è logico attendersi in base alla simmetria della molecola?



I quattro H metinici sono tutti uguali per simmetria essendo scambiati per rotazione intorno ad uno degli assi (anche da riflessioni e inversioni, ma la rotazione è prioritaria). È logico che tutti diano lo stesso segnale essendo tutti equivalenti per simmetria. Consideriamo ora i metileni come gruppo, cioè nella loro interezza: anche questi sono tutti scambiati da un elemento di simmetria e saranno quindi equivalenti tra loro per simmetria. Si noti però che non tutte le situazioni sono identiche. Per esempio consideriamo A: è scambiato con H, F, e C da parte di un asse; è scambiato con B, G, e H da parte di un piano; è scambiato con E da parte del centro di inversione. Indipendentemente da questo, è logico che tutti i metileni mi diano lo stesso segnale. Consideriamo infine i due idrogeni interni al metilene: non ci sono operazioni di simmetria che permettano di scambiare questi protoni tra loro, né del primo né del secondo ordine. Ne consegue che avrò due segnali diversi per questi due protoni, intuitivamente uno per l'idrogeno "interno" ed uno per l'idrogeno "esterno" alla molecola. Così nello spettro protonico ci sarà:

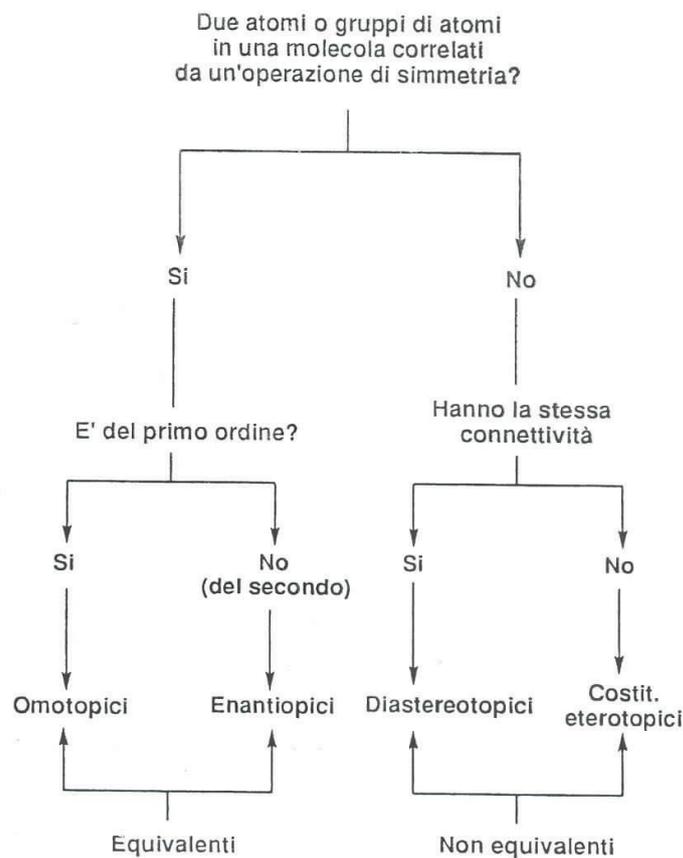
- 1 segnale per i 4 metini
- 1 segnale per gli 8 protoni interni
- 1 segnale per gli 8 protoni esterni

mentre nello spettro del carbonio avrò:

- 1 segnale per il carbonio metinico
- 1 segnale per il carbonio metilenico

Come si vede semplici considerazioni di simmetria mi hanno permesso di prevedere che tipo di spettri era logico attendersi per la molecola vista prima. È ovvio che posso di molto

semplificarmi la vita applicando uno schema del tipo di quello precedente che non riguarda più molecole diverse, ma gruppi di atomi uguali all'interno di una stessa molecola ed in particolare il luogo ($\tau\pi\sigma$) che occupano nella molecola.



Quelle che erano relazioni di isomeria diventano relazioni di **topicità** o **topismo**. Così, dati due atomi o gruppi di atomi uguali in una stessa molecola, cercheremo di classificarli paragonandoli tra loro in base alle relazioni di simmetria intercorrenti tra di essi.

In generale si osserva che in assenza di condizioni particolari che esamineremo più avanti atomi o gruppi di atomi omotopici (che giacciono nello stesso intorno) o enantiotopici (che giacciono in intorni enantiomorfi, speculari) sono equivalenti chimicamente: cioè non solo daranno lo stesso segnale nell' NMR ma avranno uguale comportamento chimico (stessa reattività nell'accezione più generale del termine). Al contrario gruppi diastereotopici (che giacciono in intorni che non sono né uguali né enantiomorfi, ma semplicemente diversi), o costituzionalmente eterotopici (un Me su azoto ed uno su ossigeno) sono diversi chimicamente: cioè danno differenti segnali e hanno diversa reattività. Vedremo ora una lunga serie di esempi che ci permetteranno di

apprezzare la potenza degli argomenti di simmetria (e di conoscerne i limiti), e nello stesso tempo di imparare ad usare correttamente la terminologia appena introdotta.

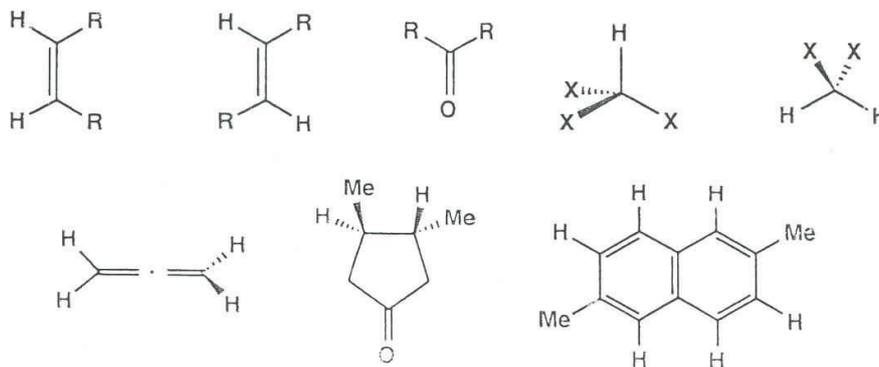
Gruppi omotopici

Atomi o gruppi di atomi in una molecola sono definiti **omotopici** se le loro posizioni possono essere scambiate (interconvertite) da una rotazione intorno ad un asse di rotazione semplice C_n con $1 < n < \infty$, che porta ad una molecola indistinguibile dall'originale.

L'esistenza di gruppi omotopici e' compatibile con una grande varieta' di gruppi puntuali: e' infatti sufficiente che nel gruppo puntuale sia presente un asse di rotazione semplice perche' esistano gruppi omotopici in quella molecola. In una stessa molecola ci possono essere piu' gruppi omotopici. La molecola puo' essere chirale e contenere gruppi omotopici, ma in questo caso, per definizione, deve essere dissimmetrica.

Al contrario, se nel gruppo puntuale non ci sono assi di rotazione semplice allora la molecola non puo' contenere gruppi omotopici: e' il caso delle molecole con un solo piano σ , o il solo centro di inversione, cioe' delle molecole S_1 ed S_2 . Ricordo che per assi rotoriflessivi S_n con $n > 2$ l'asse e' coestensivo con un $C_{n/2}$ e quindi la molecola puo' contenere gruppi omotopici.

Prendiamo ora come esempio le due olefine cis e trans riportate nel lucido e consideriamo il loro gruppo puntuale, con particolare riguardo a dove giacciono gli assi che rendono omotopici i gruppi. Facciamo ora un piccolo sforzo di astrazione e consideriamo le porzioni di spazio, in altre parole gli intorni, di queste molecole.



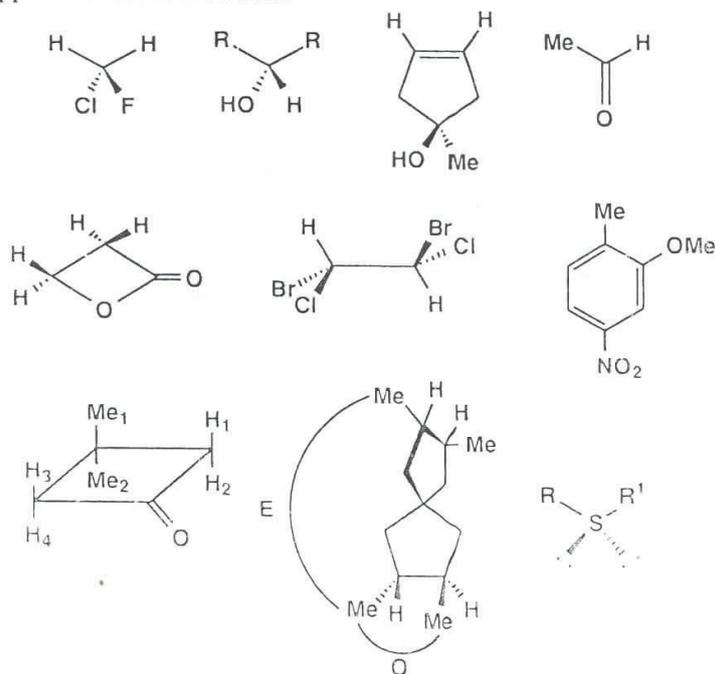
Nel caso dell'alchene cis l'asse C_2 e' nel piano del foglio, mentre nel caso dell'alchene trans e' perpendicolare al foglio. Consideriamo ora i due semispazi sopra e sotto al piano molecolare, o,

in altre parole, le due facce del doppio legame. Nel caso dell'olefina cis la rotazione intorno all'asse nel piano scambia i due semispazi, le due facce dell'alchene, che così potremo definire omotopiche. Cio' non avviene nel caso dell'alchene trans perche' l'asse e' in questo caso perpendicolare al foglio: quindi in questo caso le due facce non sono omotopiche, e vedremo tra breve come possono essere definite. Anche molecole chirali (purché dissimmetriche) possono contenere facce omotopiche, come il chetone ciclico C_2 che non contiene un piano di simmetria coincidente col piano del carbonile.

Gruppi enantiotopici

Atomi o gruppi di atomi in una molecola sono definiti **enantiotopici** se possono venire scambiati solo da un operazione di simmetria del secondo ordine cioè da un piano, da un centro di inversione, o da un asse di rotoriflessione. Gli esempi illustrano vari casi possibili. Se solo un elemento del secondo ordine può dare origine a gruppi enantiotopici, ne consegue che solo molecole achirali possono avere gruppi enantiotopici. L'identificazione del gruppo puntuale ovviamente aiuta nel determinare la presenza o meno di gruppi enantiotopici, nel lucido indicati con lo stesso colore. E' chiaro che ci sono molecole che contengono solo gruppi enantiotopici e molecole che contengono gruppi omo- ed enantiotopici.

Uno stesso gruppo può essere in relazione di enantiotopicità con un gruppo e di omotopicità con un altro gruppo della stessa molecola.

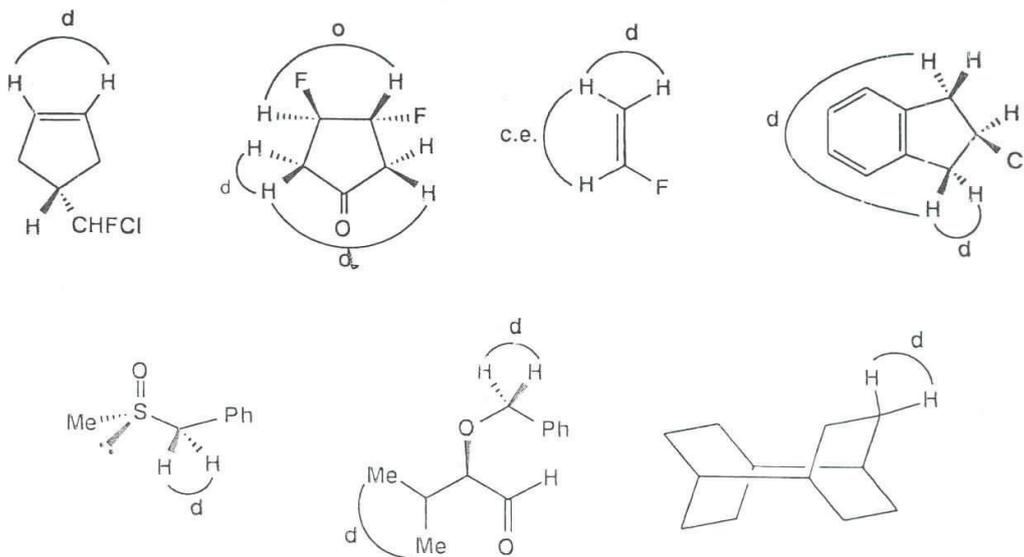


Nello spirano di McCasland i metili di uno stesso anello sono omotopici, e quelli di anelli diversi enantiotopici.

In modo analogo a prima possiamo definire enantiotopiche le porzioni di spazio sopra e sotto il piano molecolare di quelle molecole che non contengono nel piano assi di rotazione e per cui il piano costituisce piano di simmetria (come nel caso dell'alchene trans visto prima, o dell'acetaldeide i cui doppi legami hanno facce enantiotopiche). Anche i due doppietti spaiati di un etere o di un tioetere con due sostituenti diversi sono considerati gruppi enantiotopici.

Gruppi diastereotopici

Atomi o gruppi di atomi in una molecola vengono definiti **diastereotopici** quando non sono scambiati da alcuna operazione di simmetria. Qualunque gruppo puntuale è compatibile con l'esistenza di gruppi diastereotopici, tranne quelli lineari: quindi le molecole asimmetriche, che non possono contenere né gruppi omotopici né gruppi enantiotopici, possono avere gruppi diastereotopici. Come si vede dagli esempi, la diastereotopicità può coesistere con l'enantiotopicità o con l'omotopicità o esistere di per sé stessa come nelle molecole asimmetriche. Ovviamente una molecola può contenere gruppi che appartengono a tutte e tre le categorie come quella molecola D_{2h} che abbiamo visto all'inizio di questa sezione. Passando come al solito ad esaminare gli intorni delle molecole, cioè le facce di alcheni e carbonili ecc. ecc., vediamo che se due porzioni di spazio non sono scambiate da alcuna operazione di simmetria del gruppo puntuale molecolare, allora vengono definite diastereotopiche.



Consideriamo come utile paragone il ciclopentanone dissimmetrico, l'acetaldeide, e l'alcolaldeide riportata nel lucido. Il ciclopentanone e' chirale e dissimmetrico, e presenta due facce del carbonile omotopiche perche' scambiate dalla rotazione intorno al C_2 (se uno immagina di "atterrare" sul doppio legame vede esattamente lo stesso paesaggio sia arrivando da sopra che da sotto il piano medio dell'anello). L'alcolaldeide e' chirale ma asimmetrica, e le due facce del carbonile aldeidico sono ben diverse e non scambiabili da alcuna operazione di simmetria e percio' diastereotopiche. Non cosi' nell'acetaldeide in cui le facce del $C=O$ sono scambiate dalla riflessione attraverso il piano molecolare e percio' sono enantiotopiche. Facendo l'esperimento mentale di prima ed immaginando di atterrare sul carbonile dell'acetaldeide, provenendo da sopra da sotto vedo paesaggi enantiomorfi (il metile una volta e' a destra, una volta a sinistra).

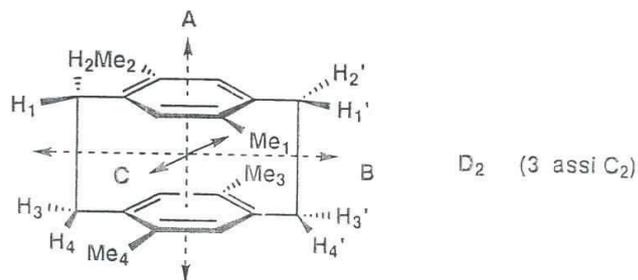
Prima di concludere questo argomento voglio ricordare che nello schema della topicita' c'e' un'altra classe che e' banalmente comprensibile e cioe' quella dei gruppi costituzionalmente eterotopici, cioe' di quei gruppi evidentemente diversi per connettivita'. Il discorso della connettivita' e' assai importante perche' e' l'unico che permette di distinguere tra gruppi diastereotopici e costituzionalmente eterotopici, dal momento che per questi ultimi il discorso della simmetria e' del tutto identico a quello dei gruppi diastereotopici. Voglio pero' far notare come dallo schema si evidenzi bene la maggiore affinita' esistente tra le coppie omotopico/enantiotopico da una parte e diastereotopico/costituzionalmente eterotopico dall'altra, che non tra i due partners della stessa famiglia della vecchia definizione stereochimica, cioe' enantiotopico/diastereotopico. Questa tabella puo' essere utile per attribire la topicita' in base ai gruppi puntuali.

Topicita' relativa	Criterio di Simmetria	Gruppi non compatibili
Omotopicita' Enantiotopicita'	Scambiati da C_n Scambiati solo da S_n	$C_{\infty v}$, C_1 , C_s , C_i $C_{\infty v}$, $D_{\infty h}$ e tutti i gruppi chirali
Diastereotopicita'	Non sono scambiati da alcun elemento	$C_{\infty v}$, $D_{\infty h}$

Riassumendo, abbiamo cercato di classificare molecole, ed atomi o gruppi di atomi di una molecola in base alle loro relazioni di simmetria. Che validita' ha il criterio di simmetria? La validita' e' del tutto generale, ma non si puo' non ricordare che considerazioni di simmetria sono condizione necessaria per l'esistenza del fenomeno, ma non sono sufficienti per garantirne l'osservabilita', ne' per prevederne l'intensita'. Cosi' due idrogeni diastereotopici per definizione restano tali indipendentemente dal fatto che diano o meno due segnali distinti nello spettro NMR.

Elementi di stereochimica

Come esercizio su quanto ora visto si valutino le relazioni tra i vari gruppi di questa molecola, specificando quanti segnali posso attendermi dallo spettro NMR del protone e del carbonio.

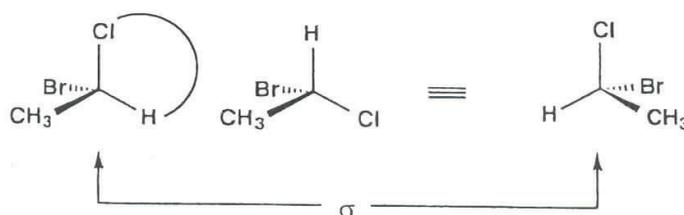


La molecola e' D_2 . I tre assi dividono la molecola in quattro parti uguali.

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - 5 segnali nel carbonio - 1 segnale per gli H aromatici - 1 segnale per gli H 2, 4, 1', 3' - 1 segnale per gli H 1, 3, 2', 4' - 1 segnale per gli H dei Me | <p>Asse A scambia Me₁/Me₂ Me₃/Me₄
H₁'/H₂ H₂'/H₁ H₃'/H₄ H₃/H₄'</p> <p>Asse B scambia Me₁/Me₃ Me₂/Me₄
H₁/H₁' ecc.</p> <p>Asse C scambia Me₂/Me₃ Me₁/Me₄
H₁/H₄' H₁'/H₄ H₂/H₃' H₂'/H₃</p> |
|---|---|

secondo ordine. In entrambi i casi tutti gli altri punti dei modelli, cioè quelli esterni ai due elementi, sono chirotopici esattamente come i punti del modello asimmetrico. In altre parole, come posso riconoscere la chirotopicità di un punto di una molecola? Semplicemente basandomi sul fatto che quel punto giaccia o meno su un elemento di simmetria del secondo ordine. Così avremo molecole che possono contenere solo punti achirotopici, come le molecole planari (formaldeide, etilene, benzene) in cui il piano di simmetria contiene tutti i punti della molecola. Non così sarà per l'acetaldeide che sarà a simmetria C_s nella sua disposizione spaziale a simmetria maggiore, ma che possiede due atomi di idrogeno chirotopici, quelli del metile che sono fuori dal piano e vengono scambiati da esso (infatti sono enantiotopici). Ovviamente tutti i gruppi enantiotopici sono chirotopici, mentre non sempre è vero il contrario, e semplici considerazioni di simmetria lo possono dimostrare.

Il fatto che in una molecola chirale tutti i punti del modello siano ugualmente chirotopici, ci dice che è sbagliato localizzare la chiralità in uno o più punti di una molecola, sia che siano occupati da un atomo o da un legame o che non lo siano. **Una molecola chirale è totalmente chirale in tutti i suoi punti**, e questi potranno avvertire questa loro proprietà in tutte le loro manifestazioni. Riprendiamo ora in esame un modello di molecola chirale così fatto:



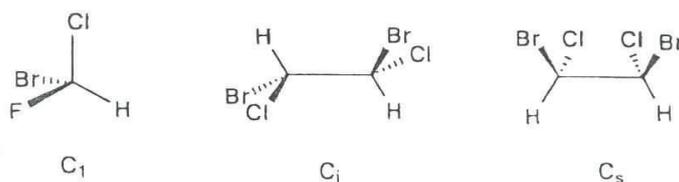
La molecola è asimmetrica (C_1) e tutti i suoi punti sono ugualmente chirotopici come tutti i suoi atomi. Con un'operazione mai fatta finora interveniamo sulla struttura del modello (che era sempre stato rigido ed immutabile) e scambiamo tra loro due leganti dell'atomo di carbonio, per esempio cloro con idrogeno. Otteniamo un nuovo modello isometrico al precedente e costituito dalle stesse parti. Che operazione di simmetria, che isometria, mi correla le due strutture che ho ottenuto (ovviamente paragonate esternamente l'una all'altra)? È chiaro che ho due modelli distinti, dal momento che ho alterato la struttura di quello originale: le due strutture non sono sovrapponibili ma sono una l'immagine speculare dell'altra essendo interconvertite da un piano. In altre parole le due molecole sono isomere, isometriche, scambiate da un piano e non sovrapponibili: in base alla loro simmetria sono entrambe chirali e vengono definite enantiomere l'una dell'altra. Una permutazione di due leganti a quell'atomo di carbonio nella mia struttura originale ha generato una struttura non coincidente con l'originale e da essa distinguibile. Ma, attenzione, non un isomero

Chirotopicita' e stereogenicita'

Abbiamo considerato nelle ultime lezioni gli intorni dei vari atomi e dei vari gruppi di atomi nelle molecole, e siamo arrivati a definire gruppi omotopici, enantiotopici, diastereotopici, e costituzionalmente eterotopici basandoci essenzialmente sulle relazioni di simmetria che intercorrono tra loro. Consideriamo ora non più gli intorni dei gruppi di una molecola, ma piuttosto le conseguenze della simmetria della molecola sul suo intorno. Supponiamo di prendere una molecola e di valutarne la simmetria: sappiamo che, a seconda della presenza o meno nella molecola di elementi di simmetria del secondo ordine, la molecola può essere definita chirale o achirale. La chiralità o l'achiralità di una molecola si riflette (si fa avvertire) nel suo intorno. In una naturale, ancorché rilevante, estensione della terminologia relativa alla topicità che abbiamo finora visto, Mislow e Siegel nel 1984 definiscono **chirotopico** ogni punto (atomo, segmento, parte, gruppo) di una molecola che risiede in un intorno chirale, ed **achirotopico** ogni punto che giace in un intorno achirale.

Si può pertanto parlare di atomi, gruppi, facce, spazi chirotopici, e sarà ancora la simmetria che ci consente di stabilire in modo certo quando un punto di una molecola è chirotopico o achirotopico: in una molecola chirale tutti i punti sono chirotopici; in una molecola achirale almeno un punto deve essere achirotopico. Questa distinzione deriva dal fatto che la chiralità è un proprietà che influenza totalmente la molecola e il suo intorno, cioè la chiralità è una proprietà pervasiva.

Come esempio prendiamo una molecola chirale, e verificiamo che tutti i suoi punti sono in un intorno chirale, e che ciò non succede per molecole achirali. Nessun punto di CHBrClF giace su un elemento di simmetria del secondo ordine, poiché la simmetria C_1 non ammette al suo interno tali elementi: perciò ogni punto di questa molecola è chirotopico.



Lo stesso non vale per gli altri due modelli che rappresentano disposizioni diverse di una stessa molecola achirale. Il 1,2-dibromo-1,2-dicloroetano: in quella centro simmetrica C_i , il centro di inversione è l'unico punto achirotopico del modello perché è l'unico a giacere su un elemento di simmetria del secondo ordine (di fatto coincidono); in quella piano simmetrica C_s tutti i punti del piano sono achirotopici proprio perché giacciono su quel piano, un elemento di simmetria del

costituzionale ma un isomero con una differente disposizione dei gruppi nello spazio. Nello schema classificativo appena visto, ci sono due classi di isomeri che differiscono solo per la differente posizione dei gruppi nello spazio: gli enantiomeri e i diastereoisomeri. Fin dagli inizi della stereochimica queste due classi di isomeri sono state accumulate nella definizione di stereoisomeri o isomeri per disposizione spaziale (στερεοσ=volume). La tendenza a mettere concettualmente assieme enantiomeri e diastereoisomeri e' pero' in netto contrasto con la nostra concezione della stereochimica basata essenzialmente sulla simmetria, che tiene ben distinti enantiomeri e diastereoisomeri proprio perche' non isometrici. Di fatto noi abbiamo dovuto far ricorso alla definizione di stereoisomeria solo quando abbiamo dovuto operare sul modello della molecola alterandone la struttura con una permutazione di leganti.

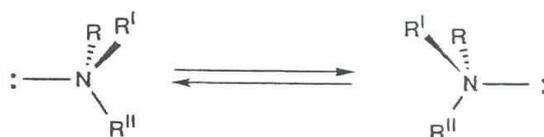
In base alla definizione di stereoisomeri, la permutazione di leganti ha generato uno stereoisomero della struttura originale. L'atomo di carbonio su cui ho operato la permutazione e' definito **unita' stereogenica** ed e' chiaramente diverso in questo dagli altri atomi a lui legati nella molecola, non ostante il fatto che siano tutti ugualmente chirotopici.

In generale verranno definite unita' stereogeniche strutture semplici per le quali una permutazione di leganti trasforma la struttura in un suo stereoisomero cioe' in un enantiomero o in un diastereoisomero. Molte strutture base possono essere unita' stereogeniche e verranno esaminate a tempo debito. Tornando al nostro esempio l'atomo di carbonio del metile della molecola di prima e' chirotopico ma non stereogenico: infatti scambiando tra loro due suoi leganti (H con H ma anche H con CHBrCl) ottengo una struttura identica all'originale, un suo omomero.

La distinzione tra chiralita' e stereogenicita' e' fondamentale per una corretta impostazione della stereochimica: non ostante la sua stringente logicita', che vedremo affermarsi sempre piu' chiaramente nel prosieguo del corso, ci sono voluti circa centodieci anni perche' venisse finalmente portata alla luce da Mislow e Siegel. Una ragione fondamentale per questo si trova nella unicit' della struttura tetraedrica dell' atomo di carbonio che e' il mattone fondamentale della chimica organica. Il tetraedro e' l'unica struttura base per cui uno scambio di leganti porta come conseguenza alla inversione del senso della chiralita' dell'insieme. E' quindi nel tetraedro che chiralita' e stereogenicita' sono legati in modo assolutamente unico: ma questo fatto non deve impedirci di tenerle concettualmente distinte. La chiralita' deriva dalla geometria e dalla simmetria del modello, la stereogenicita' dalla costituzione molecolare, e dalla permutazione dei leganti. Sara' bene pertanto tenere distinti questi concetti lasciando a ciascuno un suo dominio ben preciso e definito. Esaminiamo ora le varie unita' stereogeniche, cioe' quelle strutture per cui uno scambio di leganti genera stereoisomeri.

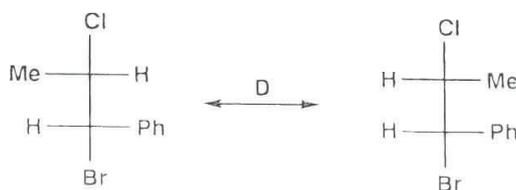
Centri stereogenici

Un atomo che porta quattro sostituenti diversi nelle posizioni assimilabili ai vertici di un tetraedro e' un **centro stereogenico** o in breve uno **stereocentro**. Come detto, la permutazione di due leganti genera l'enantiomero della struttura originale. E' evidente che parecchi atomi possono essere stereocentri: oltre ai classici tetraleganti tetraedrici (C, Si, Ge, Sn, Pb) anche vari atomi trileganti (N, P, As, Sb, S, Se) per i quali il doppietto spaiato e' assimilabile al quarto legante, per non parlare di vari metalli di transizione negli opportuni stati di ossidazione. Va ricordato che nel caso dell'azoto e' assai rapida la tendenza dell'atomo centrale della struttura tetraedrica ad invertire la disposizione dei leganti per un processo di inversione piramidale che richiede una ridottissima quantita' di energia (circa 6 kcal/mole).



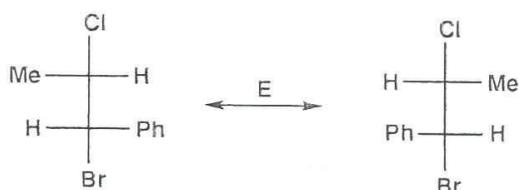
In questo caso la struttura rimane chirale per definizione (mancanza di elementi di simmetria del secondo ordine nel gruppo puntuale) ma i leganti permutano continuamente, e di fatto la simmetria mediata del sistema e' C_s . Solo un impedimento strutturale all'inversione rallenta notevolmente o impedisce del tutto tale processo. L'impedimento puo' essere sterico, come nel caso della base di Troger, o stereoelettronico, come nel caso delle ossaziridine o delle N-Cl aziridine in cui l'azoto e' ha come sostituito un atomo piu' elettronegativo.

In presenza di un solo stereocentro, la permutazione di due leganti ad esso causa la generazione dell'enantiomero della struttura originale. Cio' non e' il caso se consideriamo molecole in cui coesistono piu' stereocentri come nell'esempio qui riportato.

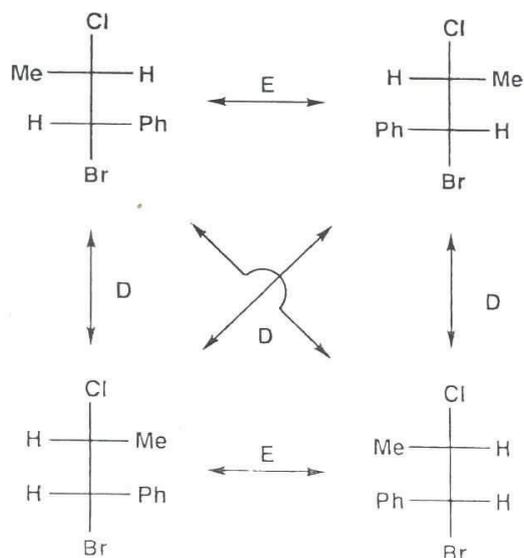


Elementi di stereochimica

Lo scambio di leganti ad un solo stereocentro ha generato come e' ovvio uno stereoisomero, ma non certo l'enantiomero dell'originale, dal momento che le due molecole non sono correlate da un'operazione di simmetria del secondo ordine. In base alla definizione dello schema di classificazione le due strutture sono diastereoisomere. E' altrettanto ovvio che la molecola originale essendo chirale possiede il suo enantiomero, ma questo e' ottenibile solo per permutazione simultanea di due leganti ai due stereocentri, come qui indicato.



Così la molecola dell'esempio che ha due stereocentri può esistere in quattro forme stereoisomere a due a due enantiomere tra di loro. Nello schema successivo si ha la situazione completa con tutte le relazioni tra le varie strutture possibili.



Come notazione di nomenclatura, ricordo che due diastereoisomeri che differiscono solo per la disposizione spaziale dei leganti ad uno stereocentro vengono definiti epimeri.

Una proliferazione delle unita' stereogeniche provoca un ovvio aumento delle strutture possibili, e del numero degli stereoisomeri. Il numero degli stereoisomeri e' espresso dalla formula 2^n in cui n e' il numero delle unita' stereogeniche (non necessariamente stereocentri). E' ovvio che il tipo di sostituzione agli stereocentri puo' far diminuire il numero degli stereoisomeri. Consideriamo il classico caso dell'acido tartarico in cui i due stereocentri recano i medesimi sostituenti. Avremo due strutture chirali e solo apparentemente "due" achirali: di fatto le "due" forme achirali (simmetria C_s o C_i) sono omomeri e coincidenti, mentre le due chirali (simmetria C_2) sono ovviamente tra loro enantiomere. La relazione di ciascuna di queste con la forma achirale e' di diastereoisomeria. La struttura achirale e' detta forma meso. La definizione di forma meso della stereochimica classica parla della presenza di un piano di simmetria nella molecola che correla i carboni con i quattro sostituenti diversi (percio' c'e' persino chi parla di piano "meso", che non si capisce bene cosa voglia dire). Una definizione piu' moderna definisce **una struttura meso come uno stereoisomero achirale di un set di stereoisomeri che ne contiene di chirali**. E' chiaro che nel caso di sostituzioni particolari come quelle che danno adito a forme meso le formule per il computo degli stereoisomeri richiede che si tenga conto del numero (n) degli stereocentri.

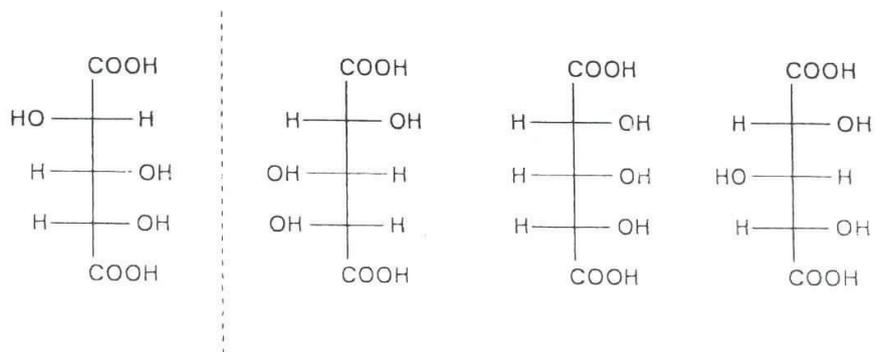
Le formule sono pertanto:

$$2^{n-1} \text{ per } n \text{ dispari}$$

$$2^{n-1} + 2^{n-2/2} \text{ per } n \text{ pari.}$$

Un caso concettualmente assai rilevante e' quello classico dell'acido triidrossiglutarico. Questa molecola puo' evidentemente esistere come meso forma, ed in particolare il computo degli stereoisomeri porta ad un totale di 4 forme (n dispari, $2^{3-1}=4$). Scriviamo le strutture possibili e verificiamo che 2 sono achirali e 2 chirali ed enantiomere tra loro.

Occupiamoci ora specificatamente dell'atomo C-3. Nelle due strutture achirali esso giace con i suoi sostituenti H e OH su un piano di simmetria (in questa forma meso non c'e' centro di inversione) ed e' quindi achirotopico per definizione.



Per altro uno scambio di leganti (H con OH) genera l'altra forma achirale cioè un diastereoisomero della prima: quell'atomo di carbonio C-3 è perciò *achirotopico* (giacendo su un elemento di simmetria del secondo ordine) ma *stereogenico* (poiché scambiando due suoi leganti si genera uno stereoisomero).

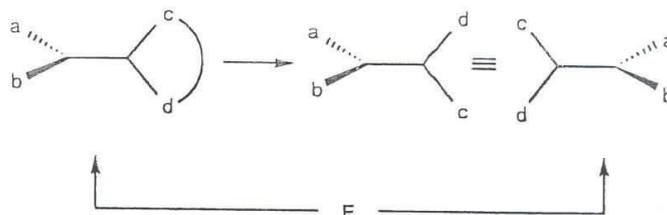
Al contrario il C-3 delle due forme chirali è sicuramente *chirotopico* (non ci sono elementi del secondo ordine nella molecola chirale) ma *non è stereogenico* perché se scambio i due residui CHOHCOOH tra loro ottengo un omomero dell'originale. Così quanto a considerazioni di simmetria il C-3 della forma achirale è identico al C-2 dell'isopropanolo (porta due gruppi enantiotopici e giace su un piano di simmetria); quanto a stereogenicità è uguale a qualunque atomo tetraedrico tetraleato con 4 sostituenti diversi come CHBrClF. Il C-3 della forma chirale è invece chirotopico come il C di CHBrClF ma non è stereogenico come il C-2 dell'isopropanolo. Quindi solo tenendo opportunamente separate chiralità e stereogenicità noi possiamo descrivere correttamente la natura del C-3 degli acidi triidrossiglutarici. Storicamente il C-3 delle forme achirali del triidrossiglutarico è stato definito atomo **pseudoasimmetrico**, un termine che la nuova impostazione di Mislow e Siegel dimostra totalmente privo di qualsivoglia fondamento teorico ed assolutamente scorretto. Le due forme achirali non sono asimmetriche ed il C-3 è solo stereogenico, dimostrando ancora una volta che una coincidenza o una prevalenza della stereogenicità sulla chiralità è totalmente arbitraria e fuorviante. Nel concludere questo capitolo voglio far rilevare come semplici considerazioni di simmetria sono assai più utili nel valutare il numero degli stereoisomeri e il loro riconoscimento di altri metodi basati sulla permutazione dei leganti.

Altre unità stereogeniche

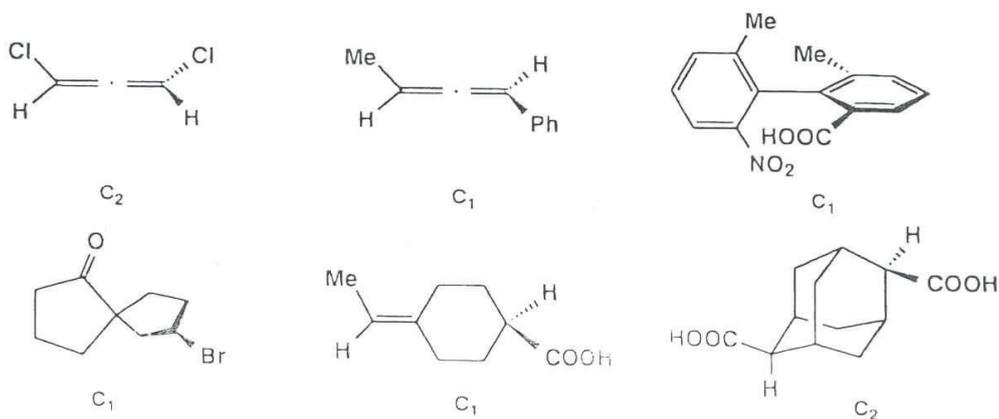
Abbiamo finora esaminato gli stereocentri, cioè quelle unità stereogeniche assimilabili ad una struttura tetraedrica con quattro leganti diversi e per cui uno scambio di leganti genera stereoisomeri. Supponiamo ora di "stirare" il tetraedro allungandolo lungo una retta intersezione di due piani che contengono spigoli opposti. Mettiamo ora quattro leganti diversi ai vertici del tetraedro originale e ripetiamo l'operazione.



E' chiaro che il tetraedro deformato in seguito ad uno scambio di leganti che giacciono sullo stesso piano viene trasformato in un enantiomero della struttura originale (attenzione: uno scambio di leganti non coplanari genera un isomero costituzionale).



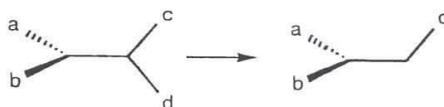
Si noti tuttavia che la deformazione del tetraedro originale (se non era sostituito o se lo fosse stato con quattro leganti uguali viene desimmetrizzato per stiramento da T_d a D_{2d}) consente che i leganti possano essere a due a due uguali pur conservando la stereogenicita' e la chiralita' del sistema, a patto che i leganti sullo stesso carbonio siano diversi. Ovviamente cio' non vale per il tetraedro normale: il cloruro di metilene, per esempio, e' C_{2v} , mentre l'1,3-dicloro allene e' C_2 . Tutta una serie di strutture chimiche possono essere assimilate a questi tetraedri allungati: gli alleni, i bifenili, gli spirani, gli alchilidencicloalcani e gli adamantani sostituiti a metileni opposti (posizioni 2,6). Esempi:



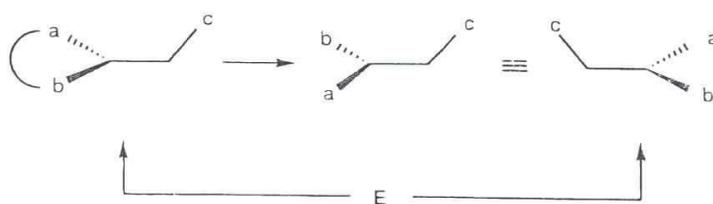
Il fatto che il tetraedro originale sia stato allungato lungo un asse ed abbia mantenuto la chiralita' se opportunamente sostituito, ha indotto alcuni stereochimici (Prelog e la sua scuola piu' osservante) a riferirsi a questi sistemi come a *composti a chiralita' assiale*. Al solito chiralita' e stereogenicita' vengono confuse in questa espressione: cosi' come lo stereocentro non e' l'unico punto chirale della molecola (che e' tutta fatta di punti chirotopici in ugual misura), qui non sono solo gli atomi giacenti sull'asse ad essere chirali, ne' la molecola e' chirale perche' c'e' un ipotetico asse di chiralita' (l'asse identificato dai tre carboni del cumulene e' elemento stereogenico e nulla piu'). Pertanto rifiutiamo assolutamente le espressioni come centro chirale, asse chirale e, come vedremo piu' avanti, piano chirale, in quanto totalmente prive di fondamento teorico e fonte di grave confusione. Altri esempi serviranno ad illustrare questo punto.

Al contrario della chiralita', proprieta' eminentemente pervasiva, la stereogenicita' e' invece ben localizzabile: dei 5 atomi del CHBrClF, tutti ugualmente chirotopici, colo C e' stereogenico. Il discorso riferito all'asse di un allene e' esattamente lo stesso: l'asse cumulenico e' unita' stereogenica.

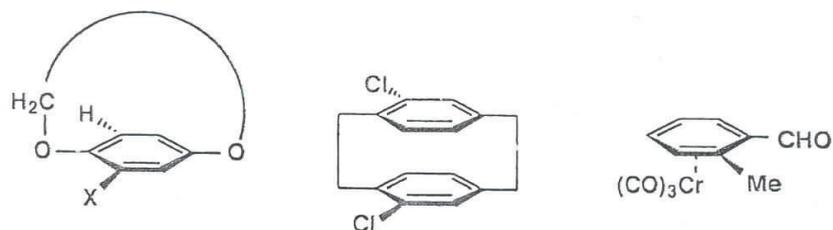
Consideriamo ora il tetraedro allungato visto prima ed eliminiamo uno dei due leganti ad una coppia coplanare.



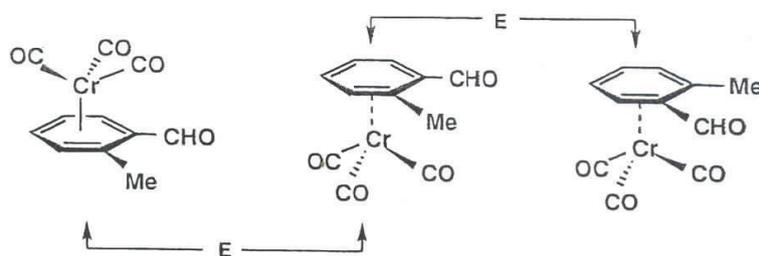
Anche la struttura cosi' ottenuta e' un elemento stereogenico. Infatti se scambio a con b ottengo uno stereoisomero (enantiomero) dell'originale.



Esempi classici di molecole contenenti questa unita' stereogenica sono i composti ad ansa ed i para-ciclofani opportunamente sostituiti o gli aren cromotricarbonili opportunamente sostituiti



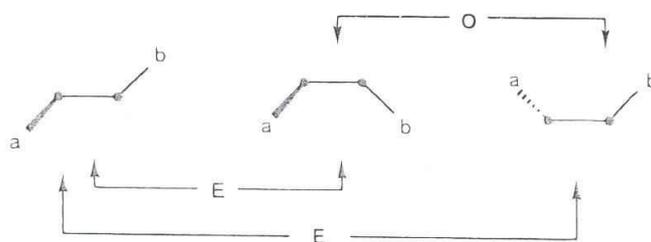
Le strutture enantiomeriche si ottengono o scambiando H con X nel caso del composto ad ansa, oppure Me con CHO nel cromcarbonile, oppure ancora più semplicemente spostando l'ansa o il $\text{Cr}(\text{CO})_3$ dall'altra parte del piano.



Un caso particolare correlato a questi ultime unità stereogeniche è quello di strutture assimilabili alle eliche: abbiamo già incontrato alcune di queste strutture come l'esalicene, i triarilmetani e i triarilborani. La disposizione spaziale è quella di un tetraedro allungato privo di due leganti ai due termini dell'asse di allungamento:

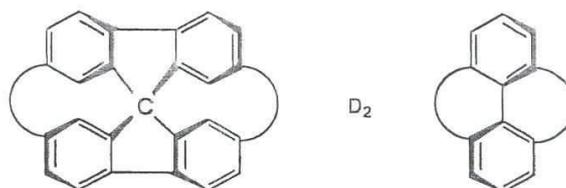


Tale struttura che ha il suo esempio più semplice nella molecola dell'acqua ossigenata monodeuterata. Lo scambio di leganti (H con D) genera la stessa struttura, e solo scambio della posizione (dentro/fuori, oppure sopra/sotto il piano di scrittura) produce l'enantiomero.



Prima di concludere questa sezione voglio mostrare un esempio che illustra ancora una volta come l'espressione "elemento di chiralità" sia sbagliata, ed in particolare come l'identificazione dell'elemento di chiralità non dipenda, sorprendentemente, dalla simmetria.

Consideriamo due molecole a simmetria D_2 come il vespirene e il bifenile pontato.



In entrambe le molecole l'unico punto a simmetria D_2 è quello di intersezione dei tre assi C_2 perpendicolari tra loro. Nel caso del vespene questo punto coincide con l'atomo di carbonio centrale; nel caso del bifenile col punto medio del legame bifenilico. Nel vespene si dice che sia presente un centro di chiralità, mentre per il bifenile si parla di asse di chiralità, per lo stesso punto ad uguale simmetria. È chiaro che due punti geometricamente identici non possono avere due "chiralità" diverse: è chiaro che il carbonio del vespene è definito centro chirale, ma in realtà questa espressione significa solo che la stereogenicità della molecola si origina in quel punto. È quindi l'espressione "elemento di chiralità" ad essere assolutamente fuorviante e fonte di grave confusione; per questo viene abbandonata totalmente nel prosieguo del corso, e considerata scorretta.

Per concludere la discussione sugli elementi stereogenici, non ci resta che trattare il caso delle strutture stereogeniche che possono generare solo diastereoisomeri. Queste strutture sono assai diffuse in chimica organica e non necessitano spiegazioni particolari.

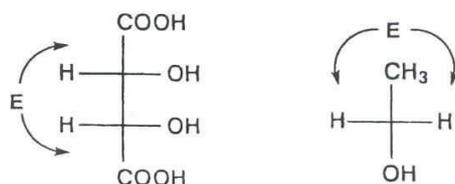
I doppi legami opportunamente sostituiti appartengono a questa classe di unità stereogeniche, fatte salve le richieste fatte precedentemente per la stereogenicità dei tetraedri allungati, e cioè la non identità dei sostituenti ad un termine del doppio legame. Così il vinilcloruro non esiste in forme stereoisomere, ma l'1,2-dicloroetilene ha due forme dette E e Z. Ossime, immine, idrazoni sono esempi di doppi legami stereogenici, il doppietto spaiato dell'azoto costituendo il secondo legante a tale atomo.

Anche strutture cicliche possono dare adito ad unità stereogeniche che creano diastereoisomeri per permutazione di leganti: così cicloesani monosostituiti assialmente sono diastereoisomeri degli analoghi con sostituenti equatoriali, e questo vale indipendentemente dalla rigidità della struttura ciclica, che ovviamente non deve essere planare.

Prochiralità e prostereogenicità

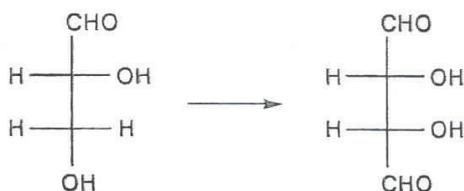
Un altro concetto di larga diffusione in chimica organica, specie con riguardo alle sintesi stereoselettive, ed in biochimica, in relazione alle trasformazioni enzimatiche, è quello di **prochiralità**.

La prima definizione di questo termine è dovuta appunto ad un biochimico, Hanson, e dice che *"la prochiralità è la proprietà di una struttura achirale di diventare chirale se uno dei suoi leganti è sostituito da uno nuovo"*. Già in base alle conoscenze finora accumulate vediamo che questa definizione si muove nel campo minato della sovrapposizione non giustificata tra il regno della simmetria e quello della connettività, cioè sovrappone chiralità e stereogenicità. Ulteriore confusione è stata aggiunta dall'uso che viene generalmente fatto in pratica del termine prochirale, un termine usato spesso a sproposito. Consideriamo per esempio l'acido meso tartarico e l'etanolo.



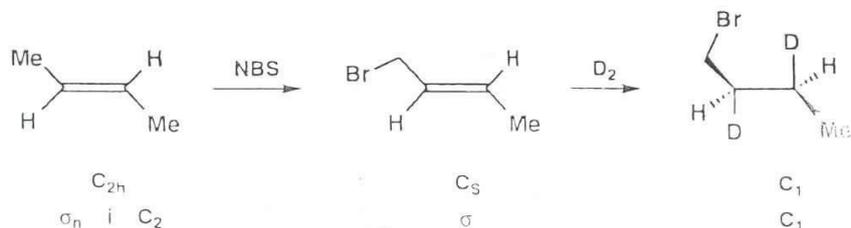
Secondo l'uso comune l'etanolo è molecola prochirale, mentre l'acido meso tartarico non lo è. In base alla definizione di Hanson devo cercare gruppi uguali, la sostituzione di uno solo dei quali con uno "nuovo" mi fa diventare chirale la molecola. Nell'etanolo posso identificare come possibili candidati i due protoni enantiotopici, ma certo l'uso comune non andrà a riconoscere che anche i due protoni su due C diversi dell'acido meso tartarico sono esattamente enantiotopici come quelli dell'etanolo e possono essere ugualmente sfruttati con lo stesso risultato. Ancora più clamorosa è la contraddizione insita nel termine centro prochirale che viene attribuita al carbonio chirotopico C-3 o addirittura al carbonio carbonilico della gliceraldeide, molecola chirale che contiene solo atomi chirotopici.

(Si noti fra l'altro che c'è una sostituzione di uno dei due H al C-3 che fa diventare la molecola achirale, anche se soddisfa l'operazione di "chiralizzazione" della definizione di Hanson: H con CHO !!!).

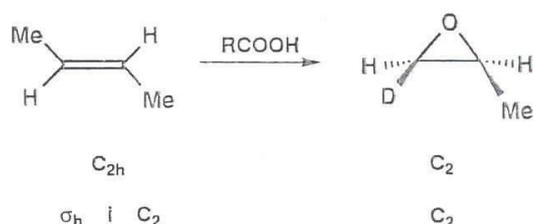


E' ovvio che la solita sovrapposizione chiralita'/stereogenicita' e' responsabile della confusione cui ci troviamo di fronte, e che la proprieta' definita da Hanson e' piuttosto la **prostereogenicita'**. Cio' non di meno il concetto di prochiralita' e' certamente utile in stereochimica e viene usato comunemente. Per definirlo correttamente dobbiamo basarci su quelle proprieta' di simmetria che sole possono chiarire la questione: determinazione del gruppo puntuale ed eliminazione degli elementi di simmetria del secondo ordine, in modo da far diventare chirale una struttura achirale. Secondo Mislow e Siegel allora definiremo **(pro)P-chirale** (con $p=1,2,3$) ogni oggetto finito achirale che puo' essere desimmetrizzato a dare un oggetto chirale con un numero massimo p di sostituzioni di un suo punto con uno diverso dal primo, e **(pro)P-chiralita'** la proprieta' corrispondente.

E' evidente che le varie sostituzioni, che di fatto sono desimmetrizzazioni, avranno un senso solo se mirate alla distruzione di elementi di simmetria del secondo ordine del gruppo puntuale della molecola prochirale da rendere chirale. Quindi la sostituzione deve intervenire su quei punti che non sono invarianti ad una operazione di simmetria del secondo ordine e quindi fuori da piani, centri di inversione ed assi roto-riflessivi. E' chiaro che la desimmetrizzazione puo' richiedere piu' passaggi (ma non piu' di p) o anche avvenire in un solo colpo. Come esempio consideriamo il trans butene, che come sappiamo ha simmetria C_{2h} , e proviamo a vedere i vari cammini di desimmetrizzazione. Nel gruppo puntuale coesistono un C_2 , un σ_h ed un i ; la distruzione degli ultimi due e' un passaggio produttivo. Ogni sostituzione nel piano distrugge centro (produttiva) e asse (improduttiva) dando una molecola C_s ; una successiva sostituzione fuori dal piano porta ad una molecola asimmetrica.

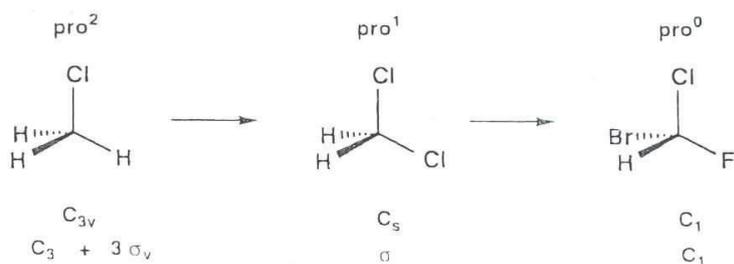


E' chiaro pero' che posso trovare una sostituzione che trasforma in un solo colpo il trans butene in una molecola chirale, distruggendo piano e centro e lasciando intatto l'asse binario: un'epossidazione risponde a questi requisiti.



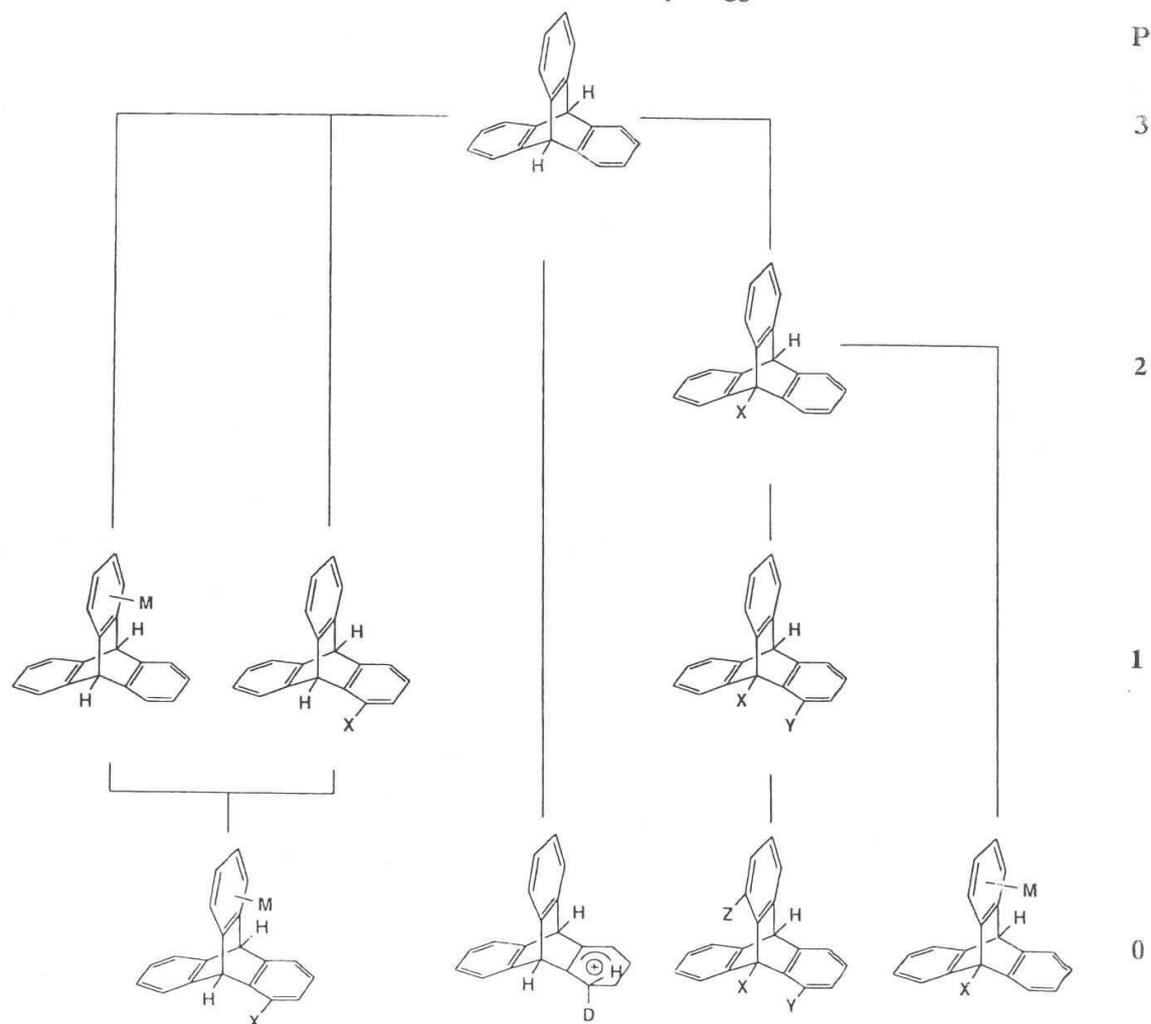
Ho trovato due cammini possibili ma in base alla definizione sono interessato al numero massimo p di passaggi utili di desimmetrizzazione per definire la classe di prochiralita', e percio' il trans butene, come tutte le molecole C_{2h} , e' (pro)²-chirale. Vediamo ora altri esempi che ci servono per classificare i livelli di prochiralita' delle molecole in base alla appartenenza di queste ad un certo gruppo puntuale. L'acetaldeide illustra il caso delle molecole C_s . La molecola ha due facce enantiotopiche e solo una sostituzione esterna al piano e' passaggio utile. Ma, attenzione, non tutte le sostituzioni sono utili: cioe' anche la scelta del gruppo di sostituzione e' ovviamente fondamentale, e deve essere tale da soddisfare il criterio della distruzione del piano.

In generale tutte le molecole con solo un elemento di simmetria del secondo ordine nel point group sono (pro)¹-chirali. Venendo a molecole a simmetria piu' elevata vediamo il caso di molecole C_{nv} . Il cloruro di metile e' C_{3v} . Lo si puo' desimmetrizzare in due passaggi utili come qui indicato:



Il primo passaggio distrugge l'asse e due piani, il secondo il piano residuo. Si noti che si puo' passare da C_{3v} a C_{2v} ma questo ovviamente non e' un passaggio utile, cosi' come non lo era la riduzione con idruri dell'acetaldeide. Le molecole C_{nv} con $(1 < n < \infty)$ sono (pro)²-chirali come

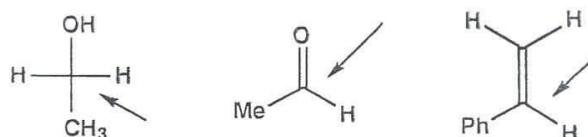
quelle C_{nh} . C'è un solo livello superiore di (pro)P-chiralità, $p=3$, che compete alle molecole D_{nd} , D_{nh} ed ai solidi platonici ed assimilati. Un esempio onnicomprensivo è quello del tripticene D_{3h} per cui sono possibili vari cammini a diversi numeri di passaggi.



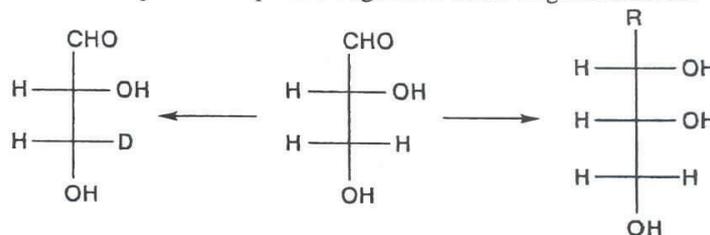
Uno di questi è diretto da D_{3h} a C_1 . Il più lento, richiede tre passaggi utili: da D_{3h} a C_{3v} a C_s a C_1 . Negli esempi, la formazione di complessi organometallici illustra il concetto che sono *punti* del modello ad essere coinvolti nella desimmetrizzazione e non necessariamente atomi o comunque leganti. In base a considerazioni del tutto analoghe tutti i gruppi puntuali possono essere classificati in base alla loro (pro)P-chiralità. È quello che vediamo nel lucido successivo con i vari cammini che partono da quelli ad alta simmetria e scendono a quelli chirali a stadi successivi, con le varie interconnessioni possibili. Solo quelli verso il basso sono passaggi utili, cioè solo quelli che abbassano il valore dell'indice p .

Prostereogenicità

Come e' rilevante conoscere la prochiralita' di una molecola e' altrettanto utile identificarne la prostereogenicita': modificando opportunamente la definizione di Hanson definiremo **unita' prostereogenica** una struttura che puo' venire convertita in unita' stereogenica per opportuna sostituzione di un suo legante. Cosi' l'etanolo ha un centro prostereogenico come l'acetaldeide o lo stirene:

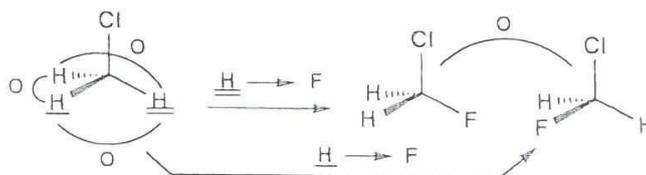


Ci sono molecole che hanno piu' unita' prostereogeniche come la gliceraldeide:

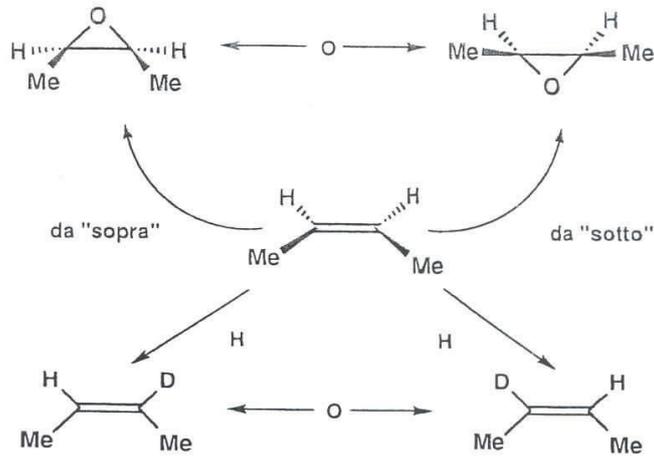


Ovviamente ci sono molecole che contengono unita' non immediatamente riconducibili a unita' stereogeniche, e cosi' parleremo di diversi livelli di prostereogenicita', come nel caso del cloruro di metile, che diviene stereogenico solo dopo due sostituzioni. Ma e' chiaro che il concetto e' in un certo modo meno rilevante di quello di prochiralita', e non ci dilungheremo su altri esempi. Cerchiamo piuttosto di capire le conseguenze della sostituzione sulle molecole dal punto di vista del tipo e del numero degli isomeri prodotti dalle sostituzioni. Ancora una volta saranno le relazioni di simmetria che intercorrono tra i vari gruppi della molecola che chiariranno il discorso in modo inequivocabile. A tale proposito rifacciamoci alle definizioni di topicita' che abbiamo gia' visto, applichiamo un criterio di sostituzione dei gruppi in paragone, e vediamo quali e quanti isomeri vengono prodotti dal processo.

Sostituzione di gruppi omotopici non genera stereoisomeri: in altre parole sostituzione di gruppi omotopici con il medesimo gruppo produce molecole identiche. Il cloruro di metile offre un esempio palese.

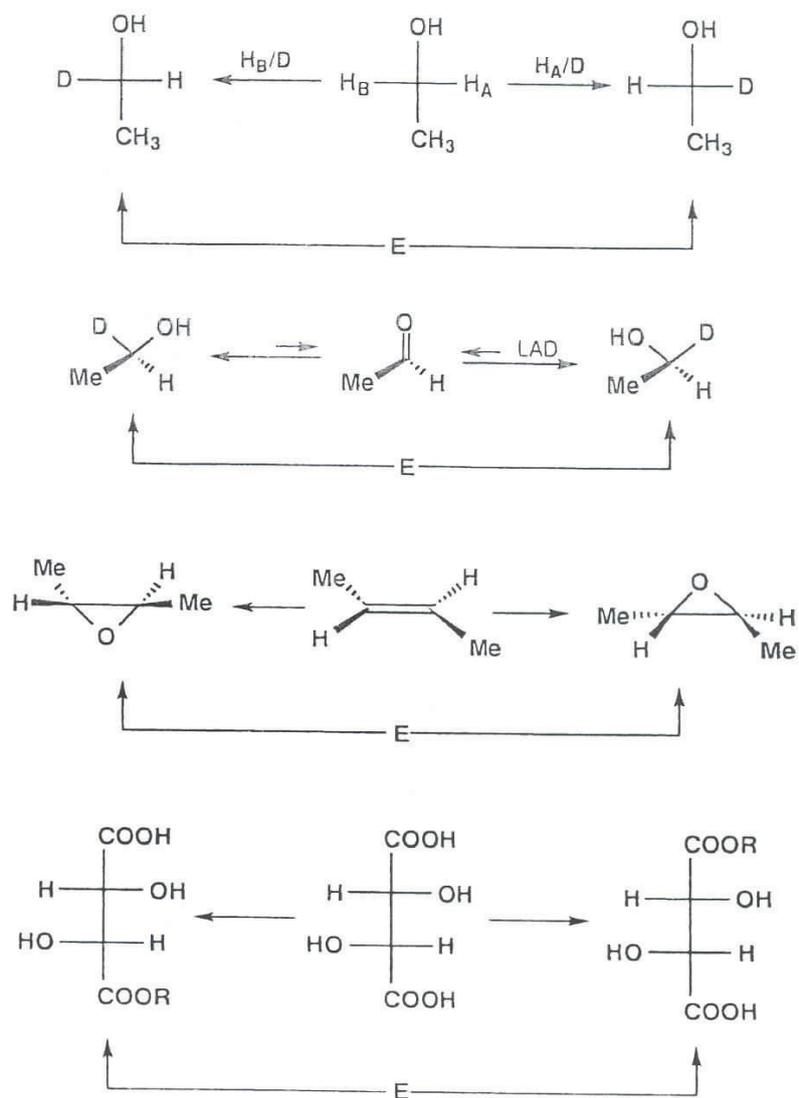


Sostituzione su facce omotopiche non genera isomeri, così l'attacco da sotto e da sopra il piano molecolare del cis butene con lo stesso gruppo dà esattamente lo stesso prodotto, e i due attacchi sono detti equivalenti. Quindi sostituendo gruppi omotopici non si cambia il livello di stereogenicità, non si generano stereoisomeri, ma si abbassa la simmetria della molecola.



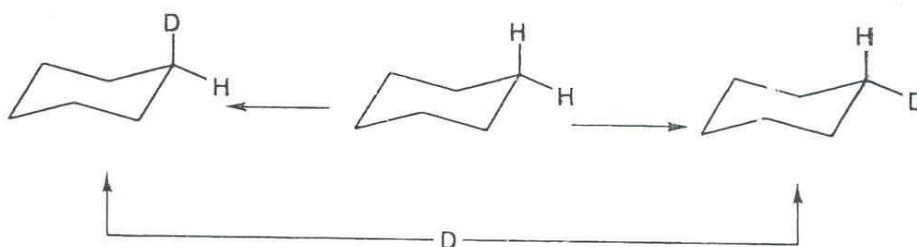
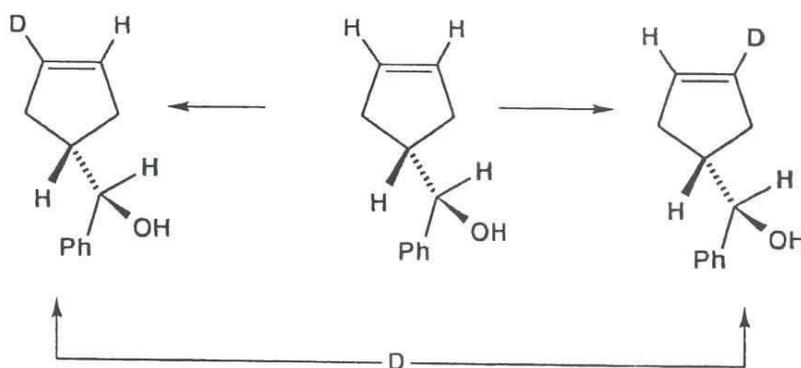
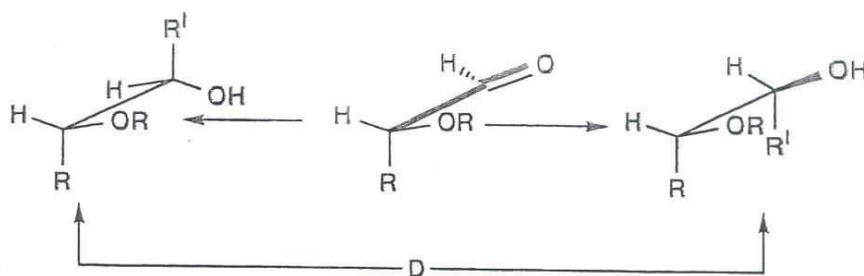
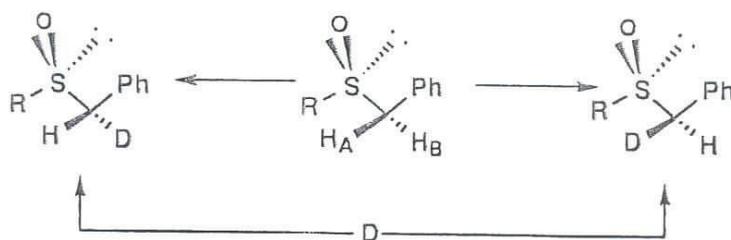
Sostituzione di gruppi enantiopici genera enantiomeri, trasforma un'unità prostereogenica in un'unità stereogenica (ovviamente le unità stereogeniche restano tal.), e ovviamente abbassa la simmetria della molecola.

Elementi di stereochimica



Sostituzione di gruppi diastereotopici genera diastereoisomeri, trasforma un'unità prostereogenica in una stereogenica (se non lo era già), e, se possibile, abbassa la simmetria della molecola.

Elementi di stereochimica



Descrittori di configurazione

Ci occuperemo per alcune lezioni dei descrittori di configurazione, cioè di quelle notazioni che si usano in stereochimica per classificare una molecola in base alla posizione relativa nello spazio degli atomi che la compongono. E' chiaro che non siamo più nel campo della simmetria e della geometria, ma piuttosto ci stiamo occupando di connettività e di disposizione topografica dei gruppi intorno alle unità stereogeniche.

Prima di fare questo dobbiamo affrontare brevemente lo spinoso problema della definizione dei termini configurazione e conformazione. Secondo Mislow (*Introduction to Stereochemistry*, 1965) si definisce **configurazione** la posizione relativa degli atomi nello spazio che caratterizza un particolare stereoisomero. Così, mentre si dice che enantiomeri hanno configurazione opposta, diastereoisomeri hanno semplicemente configurazione diversa.

La **conformazione** sempre secondo Mislow è invece una particolare geometria della molecola (o una descrizione della disposizione degli atomi nello spazio) che dipende da certi valori di lunghezza di legame, e di angoli, semplici o diedri, fra i legami. Quindi una molecola può avere infinite conformazioni, che differiscono in energia, all'interno di una data configurazione (questo però non è strettamente necessario: l'etano ha infinite conformazioni ma non si parla di configurazione dell'etano).

Un approccio diverso alla definizione di conformazione parla di diverse geometrie che interconvertono tra loro per rotazione intorno a legami semplici, mentre l'interconversione delle configurazioni richiede rottura di legami. Basta l'esempio dei bifenili o delle olefine push/pull per dimostrare tutti i limiti di questa definizione. E' altresì ovvio che non si può mettere un limite energetico per tenere separate configurazioni e conformazioni (cioè chiamare conformazioni quelle disposizioni la cui interconversione richiede meno di un certo valore di energia, per esempio 20 kcal/mole e configurazioni quelle che richiedono più energia per interconvertire), perché ancora il caso dei bifenili, ma in generale di tutte le rotazioni impedito, fa cadere la validità di questo discorso. In conclusione possiamo dire che, mentre il problema non è facilmente risolvibile, è estremamente comodo usare il termine conformazione ancorché non bene definito, e i termini conseguenti come *conformer*, *rotamer* ecc.ecc., purché si tenga sempre ben presente il lato energetico del discorso, cioè l'energia richiesta per eventuali interconversioni e il tempo necessario per l'osservazione del fenomeno in esame (cioè se su quella scala di tempi sono rilevanti o meno i fenomeni conformazionali).

Torniamo ora al problema dei descrittori configurazionali: dobbiamo creare una serie di simboli che siano associati in modo univoco ed inequivocabile ad una certa struttura e la identifichino stereochimicamente. Questi simboli sono di uso comune ed alcuni di essi non richiedono alcuna spiegazione, come i descrittori delle unità stereogeniche per cui scambio di leganti porta alla

generazione di diastereoisomeri: così i simboli E/Z o cis/trans, o i termini assiale/equatoriale o endo/eso non vengono qui discussi.

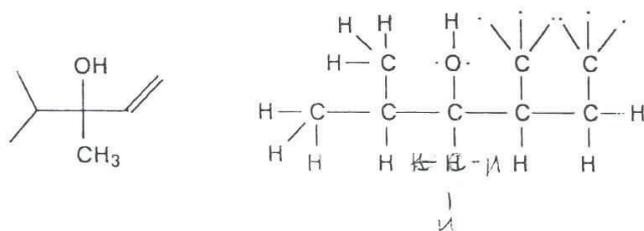
E' pero' necessario trattare piu' estesamente i descrittori delle unita' stereogeniche per cui scambio di leganti genera enantiomeri, che come si sa sono inquadrati nelle cosiddette **regole di Cahn, Ingold e Prelog**.

In una serie di articoli, il primo dei quali risale al 1951, CIP hanno costruito un enorme castello mentale che, almeno apparentemente, permette di assegnare notazioni configurazionali ad ogni struttura immaginabile (di fatto ci sono strutture, anche semplici, non assegnabili) che puo' esistere in forme enantiomeriche. Il loro schema si e' "evoluto" dalla semplicita' degli obiettivi iniziali fino a volere "descrivere" la chiralita' molecolare, e pertanto si basa sulla identificazione dei cosiddetti "elementi di chiralita'". Abbiamo gia' dimostrato che non di elementi di chiralita' si tratta ma di elementi stereogenici, e di fatto le regole CIP servono solo a descrivere la disposizione dei leganti intorno alle unita' stereogeniche.

La sequenza logica che si deve seguire per applicare le regole CIP e' comune ai vari elementi stereogenici ed e' la seguente:

- A) Identificare quali e quanti elementi stereogenici sono presenti nella molecola in esame.
- B) Costruire un grafico ramificato intorno agli elementi stereogenici che rappresenti la connettivita' degli atomi legati all'elemento partendo da questo per andare a coprire tutta la molecola.
- C) Determinare in base a regole la prioritarieta' dei leganti.
- D) Attribuire alla configurazione l'appropriato descrittore in base alle regole di prioritarieta', facendo riferimento ad uno standard esterno arbitrario.

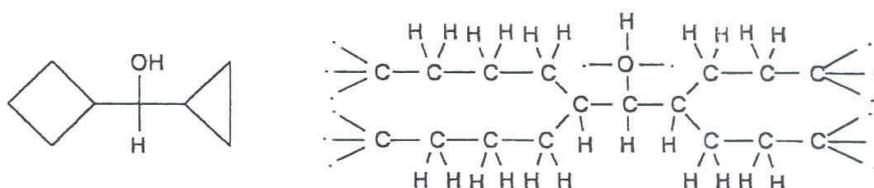
Mentre il punto A non presenta problemi faremo un paio di esempi che dimostrano la costruzione del grafico. Consideriamo il 4-metil-1-penten-3-olo nella configurazione qui riportata e costruiamo il grafico ramificato relativo.



Come si vede si parte dal centro stereogenico e si ricoprono col grafico tutti gli atomi della molecola trasformando quegli atomi che non siano idrogeni in atomi quadrileganti con l'introduzione di atomi fantasma. Così l'ossigeno ha due leganti reali (H e C) e due leganti fantasma. Si noti la particolare situazione degli atomi di C del doppio legame che sono uplicati

(se fosse triplo, triplicati) con l'atomo cui sono legati col legame multiplo. Questi atomi aggiuntivi non sono fantasma ma contano a tutti gli effetti: infatti hanno a loro volta leganti fantasma.

Non interessa qui entrare nel merito della logicita' o della necessita' dell'introduzione di atomi duplicati o di atomi fantasma: il sistema va accettato per quello che é, e si deve imparare ad usarlo perche la scienza deve avere linguaggi comuni. Un esempio ugualmente interessante e' quello di leganti ciclici, che sono a loro volta dipanati in grafici opportuni. Cosi' il ciclobutilciclopropilcarbinolo da' il grafico riportato, in cui le varie catene sono replicate fino a tornare all'atomo del ciclo da cui si era partiti.



Non e' il caso di esaminare in grande dettaglio molecole molto complesse: nell'ultimo articolo Prelog ha fatto di tutto per non lasciare carenze nelle regole. Veniamo piuttosto alle sotto-regole del punto C che servono per stabilire la priorita' vera e propria tra i leganti.

- 1) Atomi a numero atomico maggiore precedono atomi a numero atomico minore.
- 2) Atomi a numero di massa maggiore precedono atomi a numero di massa minore.
- 3) Doppi legami cis precedono doppi legami trans.
- 4) Se nei leganti ci sono stereocentri quelli R precedono quelli S. Se ci sono piu' stereocentri coppie uguali (RR>SS) precedono coppie diverse (RS>SR). Lo stesso vale per le altre notazioni configurazionali isolate o combinate.

Quindi in pratica:

A) Identifico l'elemento stereogenico

B) Costruisco il grafico

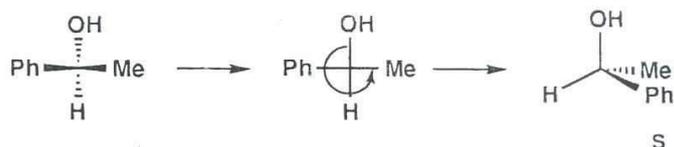
C) Partendo dall'elemento stereogenico esamino atomi ad uguale distanza finche' sono in grado di dare una sequenza in base alle regole di priorita'

Cosi' per il primo alcol la sequenza e' $\text{OH} > \text{CH}=\text{CH}_2 > \text{Pr-i} > \text{H}$, e per il secondo e' $\text{OH} > \text{C}_4 > \text{C}_3 > \text{H}$.

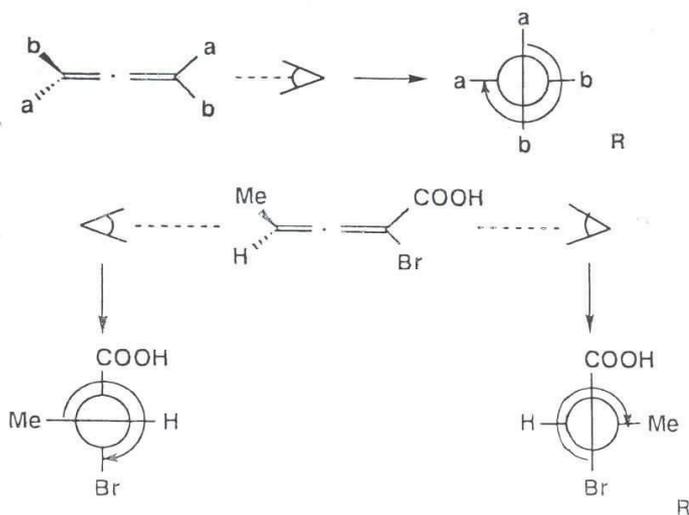
Veniamo ora all'attribuzione dei descrittori: per fare questo si osserva il modello tenendo il gruppo a priorita' minore piu' lontano e partendo da quello a priorita' maggiore si va verso il terzo in priorita' passando per il secondo. Se in questo percorso circolare ci si muove in senso orario (lo standard esterno arbitrario) allora il descrittore associato alla struttura e' R (*rectus*); se in senso

antiorario allora il descrittore e' S (*sinister*). I due alcoli degli esempi sono R ed S, rispettivamente.

E' chiaro che il ricorso al grafico ramificato sara' necessario solo in casi complessi. Nella grande maggioranza dei casi l'attribuzione e' assai semplice. Di fatto la consueta rappresentazione a croce di Fischer e' perfettamente adatta allo scopo, considerando la posizione in basso come quella piu' lontana dall'osservatore (cioe' quella che dovra' essere occupata dal gruppo minore in priorita'). Bisognera' solo ricordare che nella Fischer i bracci orizzontali della croce escono dal piano di scrittura verso l'osservatore, mentre quelli verticali stanno sotto il piano stesso. Di fatto questo vuol dire che non si possono fare rotazioni di 90° o 270° della proiezione di Fischer nel tentativo di portare in basso il legante piu' piccolo (minore in priorita'). E' chiaro che si possono fare invece scambi di leganti, ma, dal momento che uno scambio di leganti allo stereocentro genera l'enantiomero, e' chiaro che si puo' fare solo un numero pari di scambi.

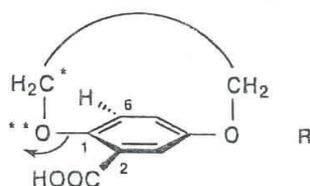


Se in una molecola ci sono piu' stereocentri questi verranno esaminati separatamente, costruendo se necessario i vari grafici per ogni stereocentro. Prima di entrare nel merito dei descrittori di configurazione relativa, vediamo l'attribuzione della configurazione delle altre unita' stereogeniche. Come esempio delle unita' assiali prendiamo un allene dissimmetrico.



La regola dice di scegliere un verso di osservazione, dare priorit  ai due sostituenti pi  vicini all'osservatore, ordinarli tra loro, ed infine passare a quello dei due pi  lontani che   primo in priorit . Cos  se nell'esempio di prima per la priorit  $a > b$, l'allene   R. Si noti che il senso di osservazione non conta. Questa regola vale anche per alleni (o congeneri: bifenili, spirani, ecc.) asimmetrici.

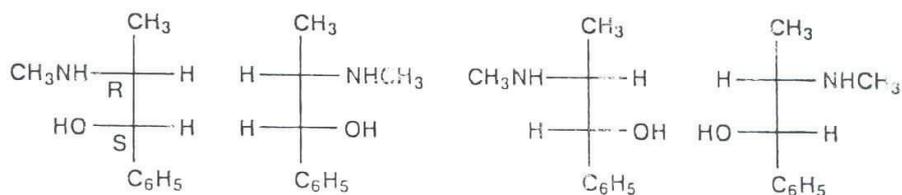
Per le unit  planari, prendiamo come esempio un composto ad ansa:



Bisogna individuare un atomo pilota, fuori dal piano, ed osservare i sostituenti sul piano partendo dall'atomo legato al pilota. Cos  nell'esempio il pilota   CH_2^* , l'atomo legato al pilota sul piano   l' O^{**} e la sequenza   $\text{C1} > \text{C2-COOH}$ che precede la sequenza $\text{C1} > \text{C6-H}$. La presenza dei sostituenti sul piano (ed eventualmente la loro priorit ) serve per individuare da che parte dell'ansa stia l'atomo pilota.

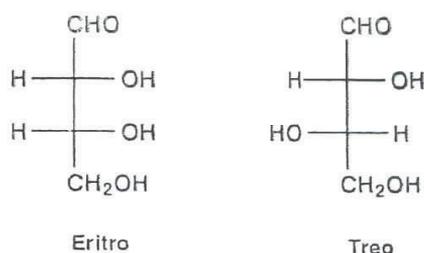
  chiaro che non avremo molte occasioni di attribuire la configurazione ad un bifenile o ad un composto ad ansa; sara' molto pi  utile discutere dei cosiddetti descrittori di configurazione relativa che si incontrano quando sono presenti pi  unit  stereogeniche (essenzialmente pi  stereocentri) sulla stessa molecola.

Come gi  detto, l'attribuzione alle singole unit  non presenta problemi di sorta considerando i vari stereocentri separatamente. Ad esempio si considerino le quattro efedrine stereoisomere qui riportate: assegnata la configurazione ad una di esse, conosco automaticamente la configurazione di tutte le altre.



Pi  interessante   avere dei descrittori che diano subito non la configurazione assoluta, ma piuttosto quella relativa di due o pi  stereocentri: in altre parole dei descrittori che permettano di scrivere formule di composti diastereoisomeri a pi  stereocentri in modo semplice e con la

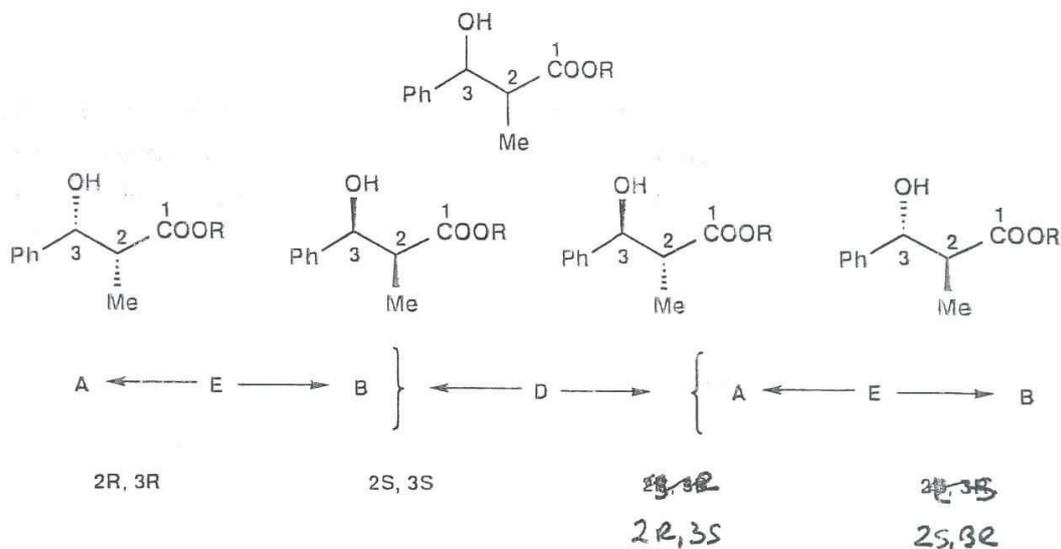
stereochimica relativa corretta. Casi particolarmente semplici sono quelli dei composti meso, in cui questo termine, ancorche' non univoco, indica almeno la achiralita' della struttura. Ancora abbastanza semplici sono i casi in cui si puo' applicare la nomenclatura eritro/treo derivata dalla chimica degli zuccheri. In particolare ricordo che gli aldotetrosi eritrosio e treosio hanno le seguenti formule, con la proiezione di Fischer che pone dalla stessa parte o da parte opposta i due sostituenti uguali agli stereocentri:



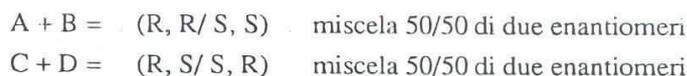
La nomenclatura eritro/treo e' stata estesa anche ad altre molecole come le efedrine che hanno solo due sostituenti uguali (non due coppie). Cosi' le prime due efedrine sono anche dette eritro e le seconde treo. Questa estensione e' gia' arbitraria, come lo e' quella di tutta la nomenclatura propria degli zuccheri a strutture di altre molecole. Aumentando l'interesse per la sintesi stereoselettiva e cioe' per la produzione di un solo stereoisomero tra i molti possibili per una data struttura, e' parimenti cresciuta la necessita' di avere dei descrittori di uso immediato e di facile comprensione. Purtroppo non si ha al momento un linguaggio comune, ma piuttosto si sono accavallate numerose proposte, creando piu' confusione che chiarezza. Queste verranno qui esaminate brevemente in modo critico.

Consideriamo come esempio un prodotto di condensazione aldolica fra un propionato e la benzaldeide: $\text{Ph-CH(OH)-CH(Me)-COOR}$ per un totale di $2^2 = 4$ stereoisomeri

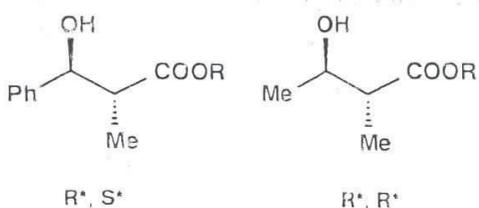
Per prima cosa vediamo come si puo' scrivere questa molecola. Proiezioni di Fischer sono comode ma impensabili per strutture anche di limitata complessita'. Generalmente si usano scritture a zig/zag evidenziando la catena principale degli atomi di carbonio che puo' essere opportunamente numerata alle varie posizioni. Nel nostro caso la molecola, nelle sue quattro forme stereoisomeriche, viene scritta cosi':



La nomenclatura IUPAC che si basa sulle regole CIP identifica le varie forme in questo modo:

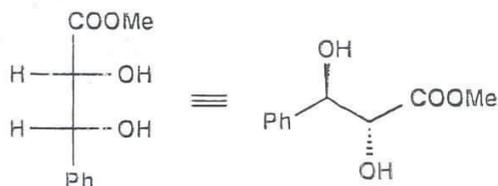


Alternativamente sempre la IUPAC chiama la coppia (A + B) R^*, R^* e la coppia (C + D) R^*, S^* assumendo arbitrariamente la configurazione R allo stereocentro a numerazione più bassa. La nomenclatura è ineccepibile ma non risponde al bisogno di un descrittore preciso e veloce di stereochimica relativa; quel che è peggio, la nomenclatura non è indipendente dalla priorità dei sostituenti. Infatti se considero le due molecole:

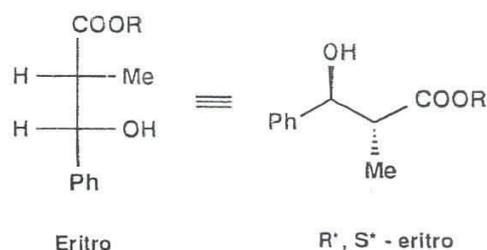


per la IUPAC e la CIP sono descritte con due notazioni diverse anche se appartengono alla stessa serie stereica. Questo difetto è proprio delle regole CIP visto che per esempio i due aminoacidi naturali serina e cisteina, che appartengono ovviamente alla stessa serie stereica, hanno descrittori diversi.

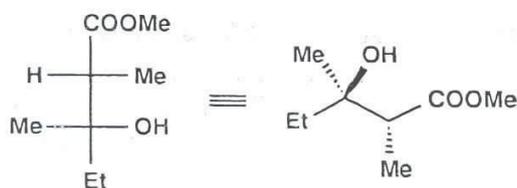
Una possibile soluzione e' l'estensione proposta dalla IUPAC di parte della nomenclatura dei carboidrati ad altre molecole. Così, vista l'equivalenza tra la Fischer e la zig/zag



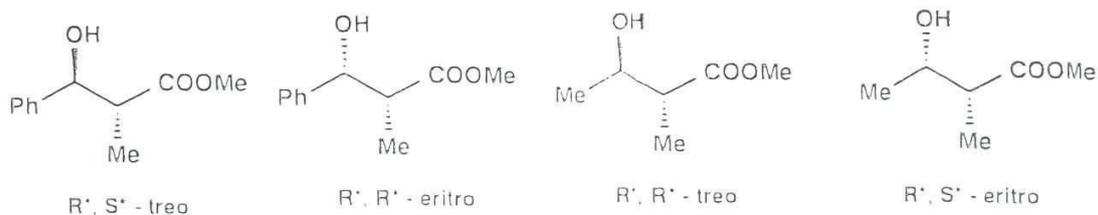
si potrebbe estendere all'aldolo la nomenclatura treo/eritro come visto prima:



In questo caso anche l'aldolo derivato dall'acetaldeide rimane eritro, cioè molecole della stessa serie sterica hanno di fatto lo stesso descrittore. Ma anche qui ci sono dei problemi. Consideriamo la molecola con due gruppi uguali ai due stereocentri:



Questa molecola e' eritro (Me ed OH dalla stessa parte) oppure e' treo (i Me sono opposti nella Fischer)? Un uso piu' elastico (forse troppo) della nomenclatura eritro/treo riferita alla posizione dei sostituenti rispetto alla catena e' stata proposta da Heathcock nel 1981. Così per Heathcock:



2S, 3R, 4S, 5R IUPAC nota la configurazione assoluta

2R*,3S*,4R*,5S* IUPAC nota la configurazione relativa

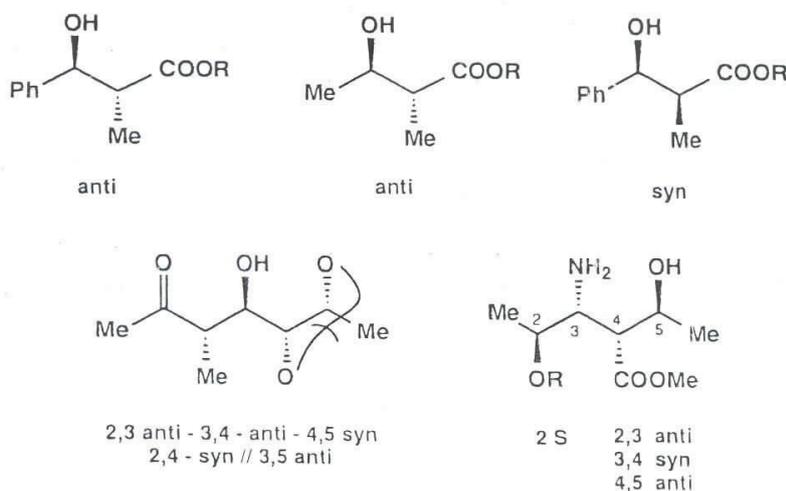
u u u Prelog 1982

2,3-PREF-3,4-PREF-4,5-PREF Carey/Kuehne 1982

2S(2ref, 3u, 4l, 5u) Brewster 1986

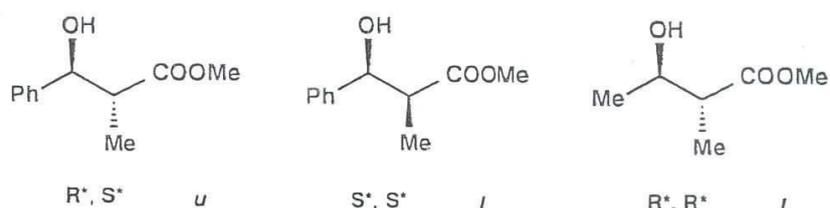
La notazione di Brewster usa lo stereocentro a configurazione nota come riferimento e così risolve il problema di sapere come sono tutti gli altri dato uno di essi (il C2): questo è un risultato ben scarso visto che per fare u/l era già stata fatta tutta la trafila CIP.

In conclusione si può dire che tutti questi sistemi hanno dei difetti più o meno evidenti. Di fatto si va sempre più affermando il metodo proposto da Masamune nel 1980. Secondo questa convenzione bisogna fare riferimento ad una notazione puramente grafica, scrivendo la formula in esame con una catena a zig/zag che rappresenta lo scheletro principale (scelta logica, ma arbitraria) degli atomi di carbonio della molecola. Fatto questo si osserva la posizione relativa dei sostituenti e li si definisce a coppie con i termini *syn* o *anti* a seconda che stiano o meno dalla stessa parte della catena rispetto al piano di scrittura. Tra tutte le proposte questa è la più semplice e risponde bene allo scopo di identificare immediatamente simboli e formule, come si vede dagli esempi qui riportati per una serie di strutture ben diverse tra di loro. La IUPAC tuttavia non ha ancora dato un parere ufficiale, e così attualmente sono valide solo le regole CIP.



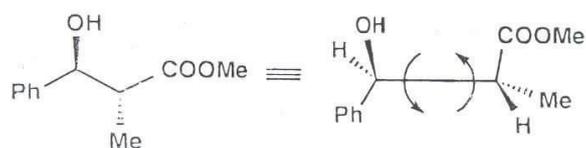
Per finire questa parte sui descrittori veniamo alle unità prostereogeniche: questo argomento non è secondario data l'enorme importanza che la sintesi stereoselettiva, che in gran parte si basa sulla conversione di unità prostereogeniche in stereogeniche, ha assunto recentemente. Già CIP

Purtroppo, l'estensione e' chiaramente in contrasto con la nomenclatura eritro/treo di derivazione da quella dei carboidrati, nel senso che quello che e' treo per Heathcock e' eritro nella IUPAC, ed e' percio' inaccettabile ancorche' molto in voga in anni recenti. Nel 1982, in pieno marasma, sono usciti altri articoli con lo scopo di chiarire le cose e col risultato di complicarle ulteriormente. Uno di questi porta la firma autorevole di Prelog, che inserisce nuovi descrittori nella grande costruzione delle regole CIP. Secondo Prelog non si puo prescindere dalle CIP anche in questo caso; una volta determinati i descrittori allora due stereocentri contigui possono o meno avere la stessa configurazione. Se i due stereocentri hanno la stessa configurazione allora sono definiti *l* per like, altrimenti sono detti *u* per unlike. Ad esempio:



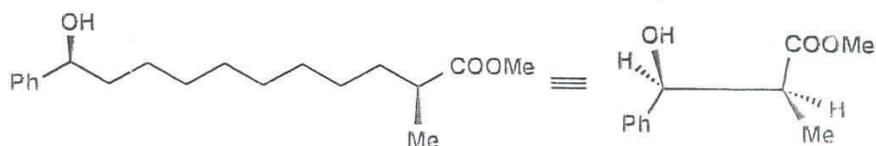
E' ovvio che qui ho due svantaggi: primo, devo trovarmi la prioritarieta' e la sequenza (per dare gli R ed S secondo CIP); secondo ho la solita incongruenza tra descrittore e serie sterica: tanto varrebbe allora usare la convenzione IUPAC e non introdurre nuovi descrittori. E' chiaro che sarebbe l'ideale, trattando la configurazione relativa, non fare tutta la trafila delle CIP. Innegabilmente se uno stereocentro viene generato adiacente ad uno preesistente, gia' noto in modo assoluto, questa simbologia ha dei vantaggi.

Non di meglio hanno fatto Carey e Kuehne proponendo due nuovi descrittori da affiancare alla simbologia CIP. Prendiamo la nostra solita molecola e scriviamola nella formulazione a cavalletto corrispondente.

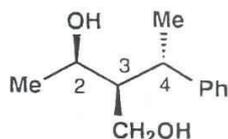


Ordiniamo ora i sostituenti ad ogni stereocentro non considerando la catena ma solo i tre leganti. Sul C2 in base alla prioritarieta' CIP avro' un senso di rotazione $COOMe > Me > H$. Sul C3 sara' $OH > Ph > H$. I due sensi di rotazione sono opposti: in questo caso la stereochimica relativa ai due stereocentri e' definita PARF da prioritarieta' anti riflessiva. Ovviamente l'epimero avra' sensi di rotazione congruenti e la molecola sara' definita PREF da prioritarieta' riflessiva. Il composto in cui al

posto del fenile e' presente un metile (stessa serie sterica) é definito correttamente allo stesso modo. Il metodo si usa anche per stereocentri distanti tra di loro, come nel caso di questo prodotto che e' chiamato 2,11- PERF:



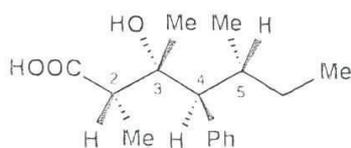
Il problema di questa nomenclatura e' che richiede tutto lo sforzo di una CIP senza arrivare ad avere neppure i descrittori CIP ne' un metodo di facile scrittura dell'isomero corretto. Inoltre se ci sono per esempio tre stereocentri contigui note che siano le relazioni tra le due coppie vicine, non si sa nulla della relazione tra la coppia distante.



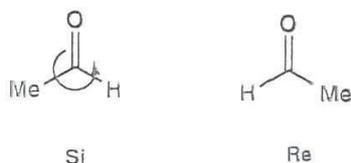
Cioé, il sapere che questa molecola e' 2,3-PARF-3,4-PREF non da' alcuna informazione sulla relazione tra i centri in 2 e 4, né, se si conosce per esempio la configurazione al C2 (R), la terminologia PREF/PARF aiuta a sapere la configurazione al C3 o al C4.

Sulla base di queste stesse critiche Brewster propone di modificare la nomenclatura di Carey/Kuehne accoppiandola con quella di Prelog come qui indicato:

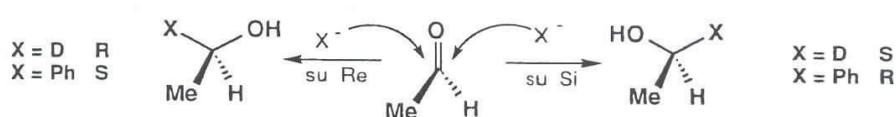
- 1) Numerare la coppia della cui stereochimica relativa ci si occupa.
- 2) Mettere un riferimento esterno che consenta di sapere la configurazione assoluta degli altri centri nota quella di uno di essi. La notazione di Brewster usa lo stereocentro a configurazione nota come riferimento e così' risolve il problema di sapere come sono tutti gli altri dato uno di essi (il C2): questo e' un risultato ben scarso visto che per fare u/l era già' stato fatta tutta la trafila CIP. Così' questa molecola sarebbe chiamata in questo modo:



avevano avvertito la necessita' di descrittori di prostereogenicita' e Prelog nell'82 ha fatto ulteriori passi in questa direzione. Cosi' facce di atomi trigonali chirali in uno spazio bidimensionale sono definite *Re/Si* in base alle regole CIP:



Come estensione di questo concetto, si potra' parlare di attacco di un reagente sulla faccia *Re* o *Si* di un'aldeide da parte di un reagente nucleofilo. Attenzione pero' che un attacco sulla faccia *Re* non significa necessariamente formazione di un prodotto *R*: e' chiaro che il tipo di sostituzione e la relazione tra questo e il reagente determinera' la configurazione del prodotto finale (quindi l'uso di espressioni come "attacco pro-*Re*" sono assai pericolose).



Se all'atomo trigonale ho due sostituenti enantiomorfi si usano i simboli minuscoli *re/si*, e in questo caso l'attacco al prostereocentro genera un atomo achirotopico ma stereogenico che viene definito con i simboli *r/s*.

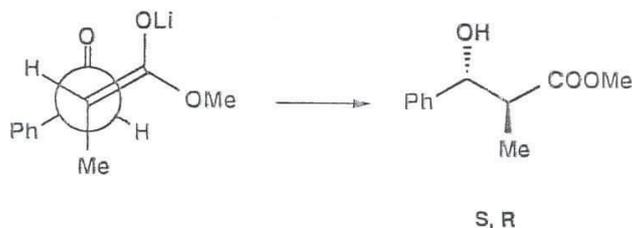
Un alchene puo' avere due centri trigonali chirali in E^2 ciascuno col proprio descrittore, che Prelog classifica *lk* (per like se sono uguali) e *ul* (per unlike se sono diversi).



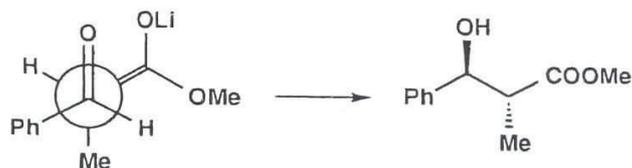
Facce: enantiopiche
Faccia superiore: *Re/Re lk*
Faccia inferiore: *Si/Si lk*

omotopiche
Si/Re ul
Re/Si ul

E' interessante l'uso che Prelog e Seebach fanno dei descrittori della topicità di substrati e reagenti per definire i processi delle sintesi stereoselettive. Per illustrare questo approccio vediamo tutta una serie di reazioni di attacco ad aldeidi.



Attacco della faccia Si dell'enolato sulla faccia Si dell'aldeide: processo *lk*, prodotto *u*.



Attacco della faccia Re dell'enolato sulla faccia Re dell'aldeide: processo *lk*, prodotto *u* enantiomero del precedente. Gli altri casi sono conseguenti:

Enolato Re + Aldeide Si = processo *ul*, prodotto *l*, e viceversa.



Attacco della faccia Si dell'enolato sulla faccia Re di un'aldeide chirale con stereocentro a configurazione assoluta R: il processo *ul* (Aldeide+Enolato), *lk* (Aldeide+stereocentro) e porta ad un prodotto 2R,3S,4R che Prelog chiama *u,u*.

Il caso classico di un attacco di un Grignard sulla faccia Re di un'aldeide chirale con stereocentro R (secondo la regola di Cram) e' un processo *lk* che porta a un prodotto *l*: