

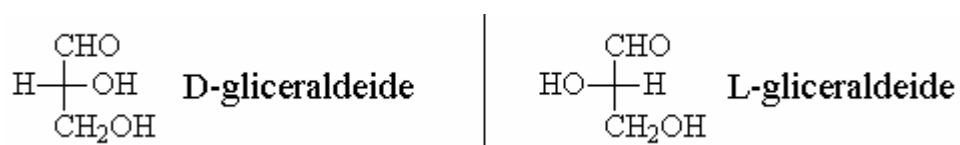
La prova di Fisher

La ricerca di Emil Fisher che permise di chiarire la stereochimica del (+)-glucosio (cioè di chiarire in che modo sono orientati i gruppi funzionali attorno ai carboni chirali dello zucchero) ebbe inizio più di un secolo fa e precisamente nel 1884.

Fisher iniziò il percorso che portò al chiarimento della stereochimica degli zuccheri, studiando lo zucchero più semplice, formato da soli tre atomi di carbonio, la gliceraldeide. La gliceraldeide contiene un carbonio chirale in posizione 2 (C2).

A quel tempo gli strumenti a disposizione di un chimico erano veramente limitati; infatti, lo strumento più elaborato allora disponibile era il polarimetro, lo strumento in grado di misurare il potere rotatorio di un composto (o di una miscela di composti) in base alla rotazione del piano della luce linearmente polarizzata. Questo strumento è in grado di stabilire l'attività ottica di un composto chirale. Oltre al polarimetro altre tecniche note a quei tempi erano alcune tecniche di cristallizzazione (usata a quel tempo solo come metodo di separazione) ed alcuni saggi utili per l'identificazione dei gruppi funzionali.

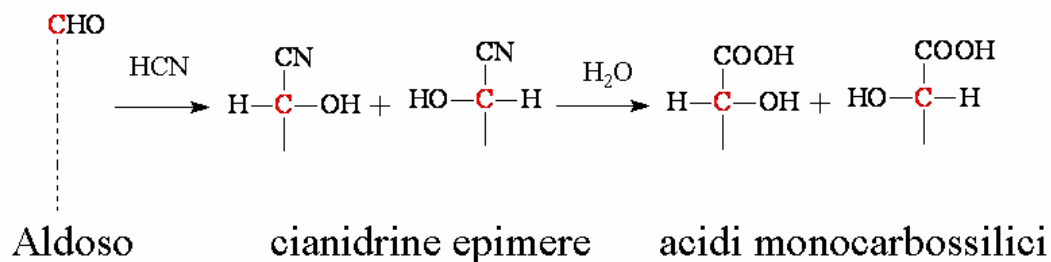
Fisher aveva ben chiaro che, con gli strumenti a sua disposizione, non sarebbe stato in grado di distinguere fra zuccheri enantiomerici. Egli introdusse allora la convenzione secondo cui gli stereoisomeri (+) e (-) della gliceraldeide venivano designati come D-gliceraldeide (lo stereoisomero con l'ossidrile sul C2 a destra) e L-gliceraldeide (lo stereoisomero con l'ossidrile sul C2 a sinistra), rispettivamente ben sapendo che c'era soltanto il 50% delle possibilità che questa assegnazione fosse corretta. Fisher assunse quindi che la configurazione di queste molecole fosse quella riportata in figura.



Più tardi, nel 1954, con l'avvento della diffrazione ai raggi X, Bijvoet determinò la struttura dell'acido D-tartarico determinandone così la configurazione assoluta e constatando che l'assegnazione di Fisher (ossidrile a destra nella (+)-gliceraldeide) era corretta.

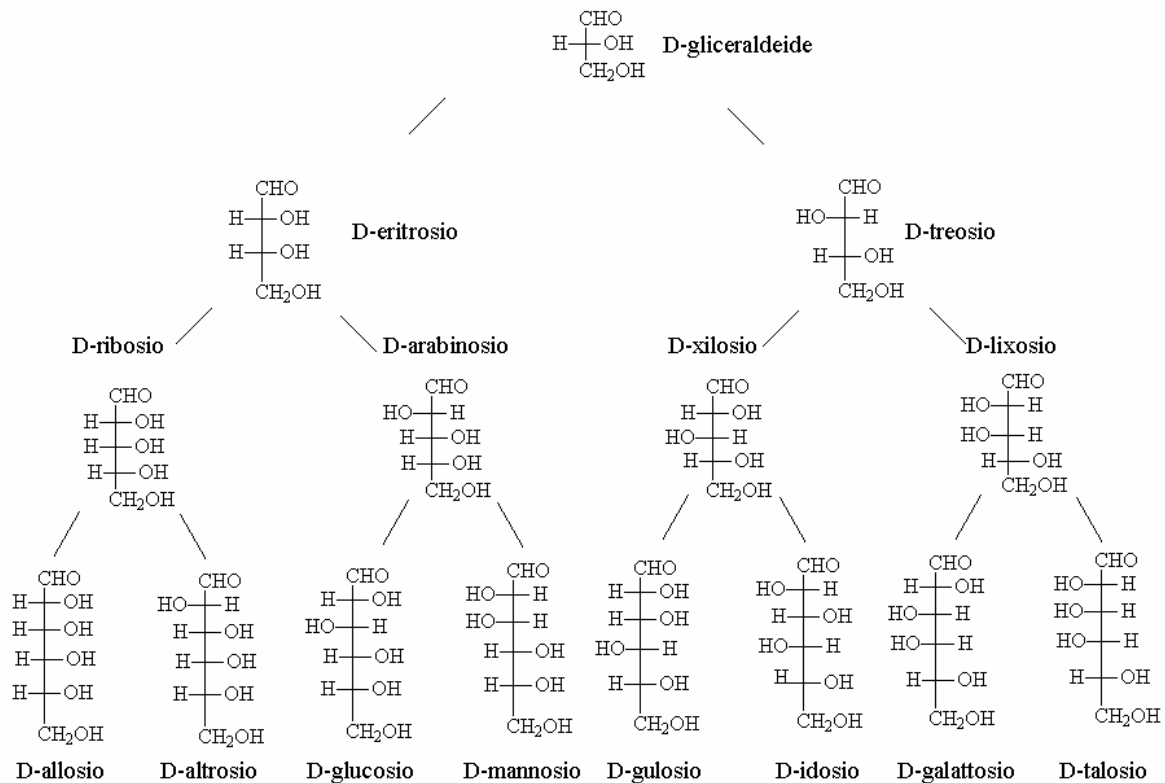
Fisher, grazie ad un procedimento di sintesi chimica, chiamata la sintesi di Kiliani-Fisher [H. Kiliani, Ber. 18, 3066 (1885); E. Fischer, ibid. 22, 2204 (1889)], era in grado di partire da uno dei due stereoisomeri della gliceraldeide (D od L) e sintetizzare gli zuccheri derivanti per aggiunta di un atomo di carbonio.

La reazione di Kiliani-Fisher è la seguente: aldoso + HCN → Cianidrine epimere, che per idrolisi formano un acido monocarbossilico e per seguente riduzione formano lo zucchero all'acido corrispondente.

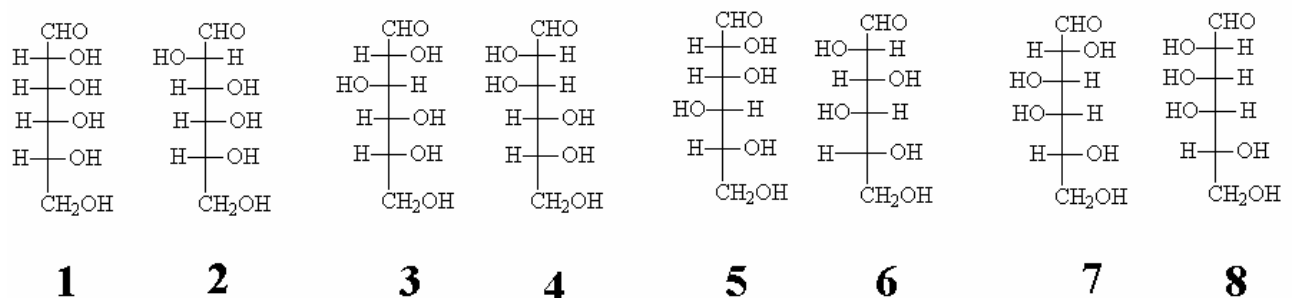


In sintesi la reazione di Kiliani-Fischer non fa altro che aggiungere un atomo di carbonio in più alla catena dell'aldoso. Egli si concentrò solo sugli zuccheri della serie D, cioè quelli derivanti dalla D-gliceraldeide ed aventi quindi l'ossidrile, sul carbonio asimmetrico più lontano dal gruppo aldeidico, a destra (In figura).

SERIE D



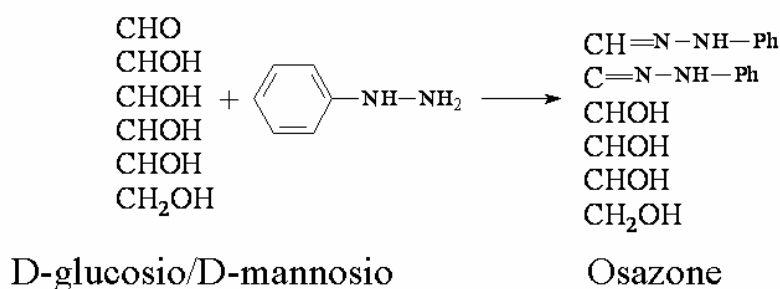
Del D-glucosio era noto che era uno zucchero con uno scheletro a sei atomi di carbonio, 5 gruppi alcolici ed era un composto aldeidico ma non si conosceva niente sulla stereochimica dei carboni costituenti. Quindi il glucosio poteva avere una qualsiasi struttura degli 8 aldosesi derivanti dalla gliceraldeide e riportati sotto.



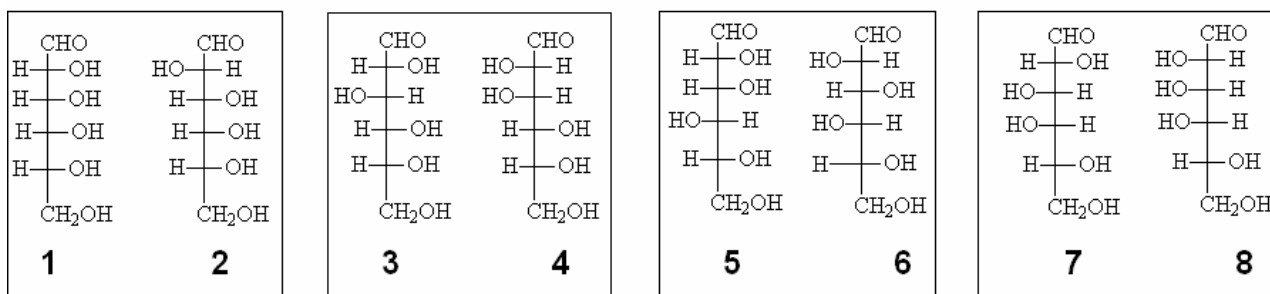
Descriveremo una versione semplificata dell'elegante procedimento che nel 1891 permise a Fisher di determinare la stereochimica non solo del glucosio, ma anche dell'arabinosio e del mannosio. (Fisher, E.(1891) On the configuration of grapes sugar and its isomers. I. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **24**, 1836. Un estratto dell'articolo originale è trovabile al sito <http://classes.yale.edu/02-03/chem125a/125/history99/6Stereochemistry/Fischer/FischerGlucosePrf.pdf>)

Prova di Fisher:

A. Il D-glucosio ed il D-mannosio se fatti reagire con fenilidrazina danno lo stesso osazone.



Questa reazione come si vede rompe la simmetria al C2, quindi il D-glucosio ed il Mannosio devono avere stessa configurazione al C3, C4 ed al C5, e quindi devono essere una delle 4 coppie sotto riportate. Come si vede i membri delle copie differiscono solo per la configurazione al C2.

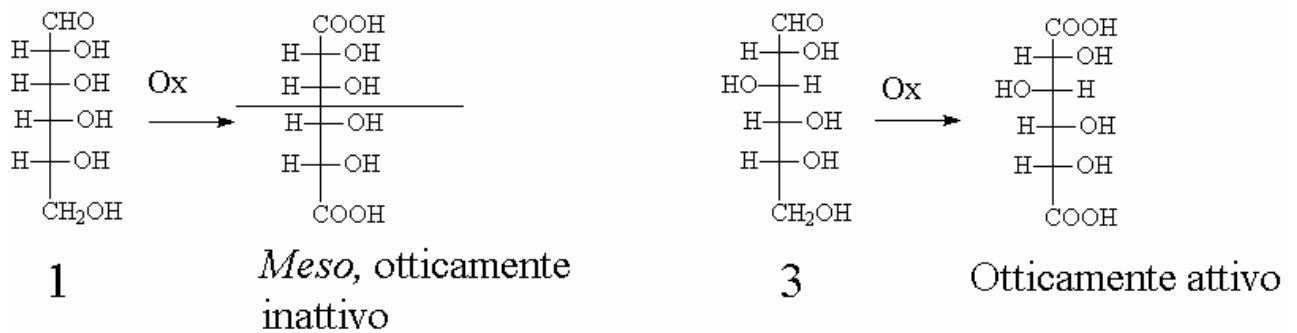


L'ossidazione con acido nitrico porta nel caso del D-glucosio e del D-mannosio ad acidi otticamente attivi.

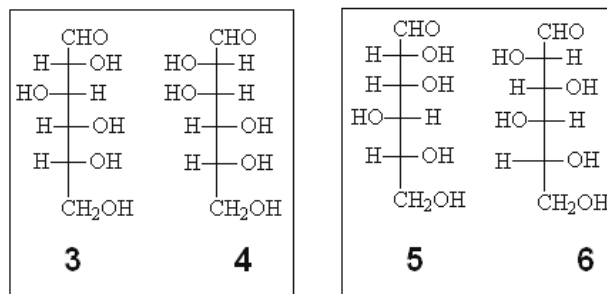


Come si vede solo le coppie 3,4 e 5,6 producono per ossidazione composti otticamente attivi. Mentre nelle coppie 1,2 e 7,8 solo uno dei costituenti di queste coppie produce per ossidazione un composto otticamente attivo. Infatti se, ad esempio, si fa reagire con acido nitrico il composto 1 si produce un acido in forma meso (cioè avente un piano di simmetria e di conseguenza otticamente

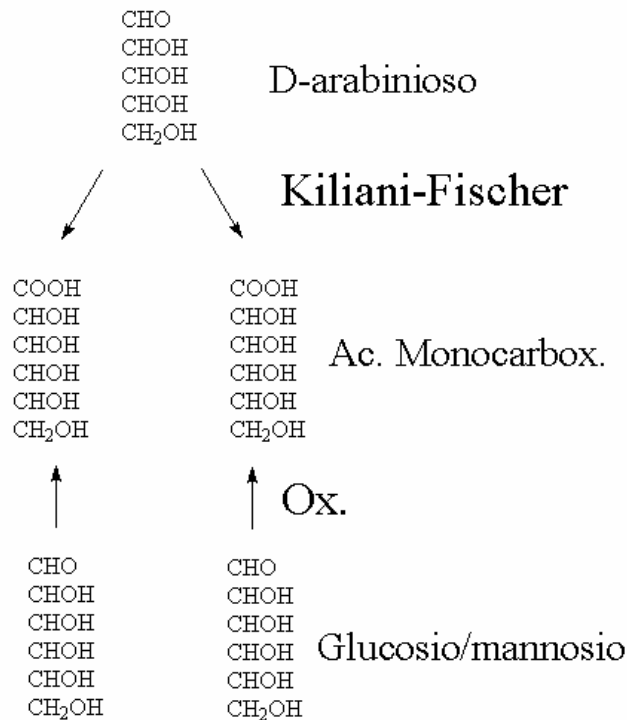
inattivo). Viceversa se si ossida il composto 3, l'acido prodotto è otticamente attivo come Fisher potè confermare grazie all'analisi polarimetrica.



Per cui il D-glucosio/D-mannosio devono essere la coppia 3,4 o 5,6

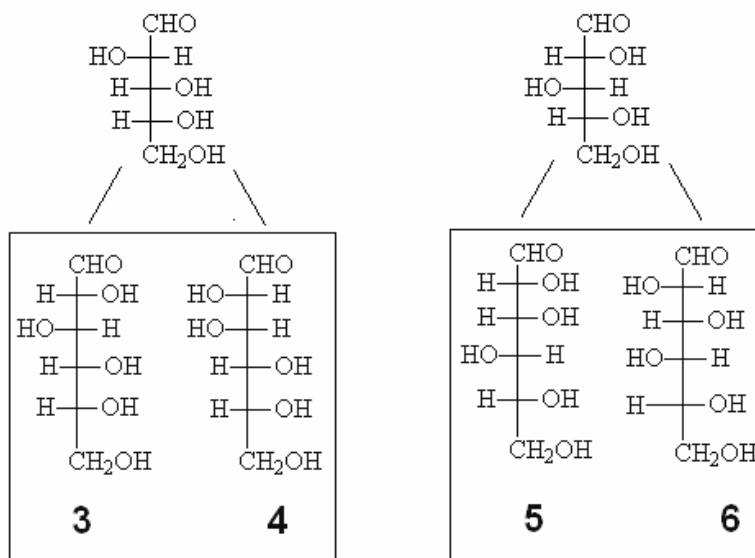


B. La reazione di Kiliani-Fischer applicata al D-arabinosio porta alla formazione degli stessi acidi monocarbossilici, ottenuti per ossidazione del gruppo aldeidico del D-glucosio e dal D-mannosio:

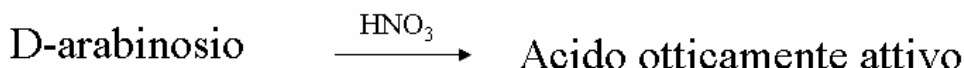


Quindi la coppia D-glucosio/D-mannosio ha come capostipite il D-arabinosio.

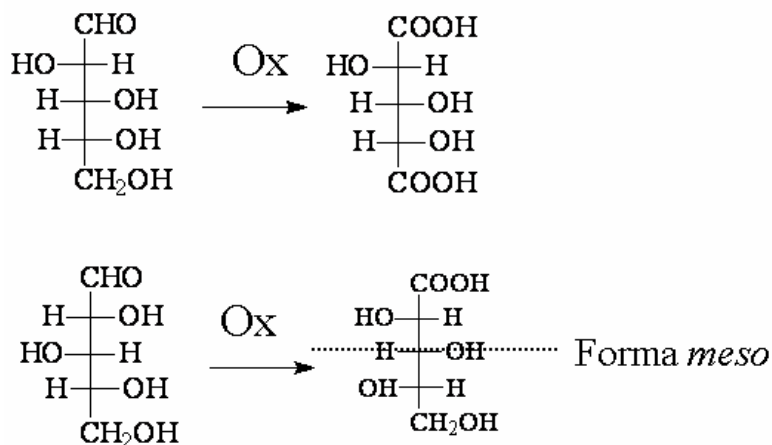
C. Quindi per capire quale tra le coppie 3,4 o 5,6 è la coppia D-glucosio/D-mannosio bisogna definire chi tra i due aldopentosi a monte delle coppie è il D-arabinosio e quindi determinare la sua configurazione relativa.



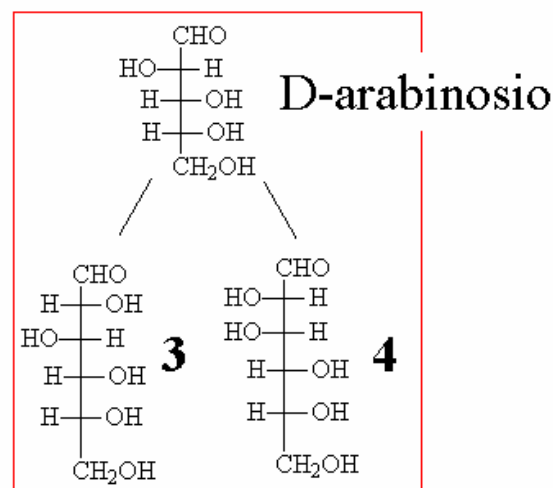
Sperimentalmente si trova che il D-arabinosio per ossidazione con HNO_3 forma un acido otticamente attivo.



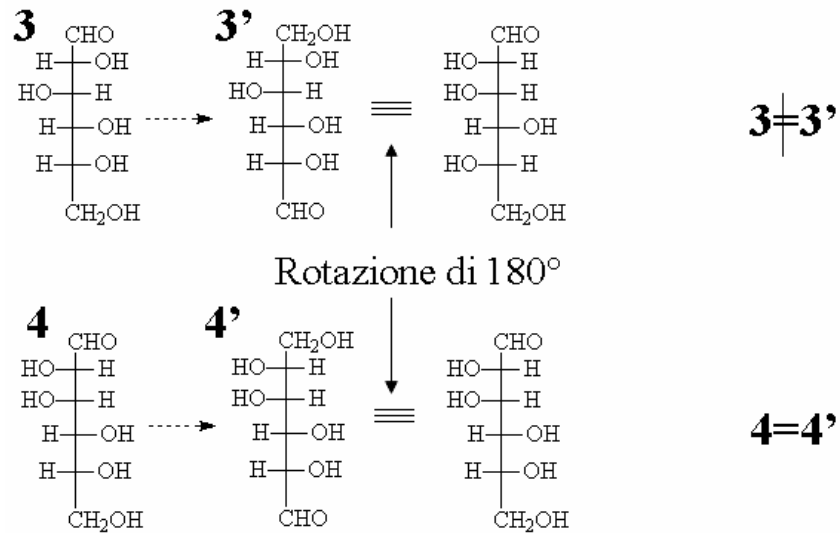
Dei due D-aldopentosi solo uno per ossidazione è in grado di dare un acido otticamente attivo.



Si è individuata la terna giusta, individuando il D-arabinosio.



D. Manca di individuare chi tra 3 e 4 e il D-glucosio e il D-mannosio. Fischer mise a punto un sistema di reazioni, abbastanza complesso (qui non trattato), che gli permise di intercambiare le due estremità della catena di un aldoseso.



Quando C1 e C6 vengono scambiati, il composto 3 forma un aldoseso diverso mentre il composto 4 resta lo stesso prodotto. Fischer applicò questo metodo al D-glucosio che diede un nuovo aldoseso; quindi il D-glucosio deve avere la struttura 3 e il D-mannosio la struttura 4.