

# CURS III

## 10. STEREOCHIMIA 1

### 10.1. ENANTIOMERIA (izomeria de oglindire) 7

10.1.1. Chiralitatea centrala (Chiralitate configurationala, Enantiomerie configurationala) 11

10.1.2. Chiralitatea axiala (Chiralitate configurationala si Chiralitate conformationala) 16

10.1.3. Chiralitatea planara (Chiralitate conformationala, Enantiomerie conformationala) 20

10.1.4. Chiralitatea elicoidala (Enantiomeria elicoidala) 21

### 10.2. DIASTEREO(IZO)MERIA 22

10.2.1. Diastereo(izo)meria datorata polichiralitatii [Diastereo(izo)meria configurationala] 22

10.2.2. Diastereo(izo)meria datorata imposibilitatii liberei rotatii (geometrica, configurationala) 25

10.2.2.1. Diastereo(izo)meria datorata legaturii duble omogene sau heterogene 25

10.2.2.2. Diastereo(izo)meria datorata existentei unui ciclu 28

10.2.3. Diastereo(izo)meria in cazul liberei rotatii (conformationala) 29

*Modificarile ulterioare asupra continutului, operate de catre autor, nu fac obiectul vreunei notificari prealabile.*

## 10. STEREOCHIMIA

**Definitie:** parte a chimiei organice care studiaza **structura spatiala** (gr. Stereos = Spatiu), **tridimensională**, a moleculelor:

- Relatiile spatiale** care se stabilesc intre atomii (grupele de atomi) componenti ai compusilor organici.
- Corelarea acestei organizari spatiale cu proprietatile fizice si chimice** ale compusilor organici.

**Notiunea de izomerie:** doi sau mai multi compusi organici care **au aceeasi formula moleculara** dar care **difera** prin:

- Constitutia** (alcatuirea) lor, adica prin **succesiunea** in care se leaga atomii in molecula.
- Aranjamentul lor spatial** (stereoizomeria lor)

### CLASIFICAREA IZOMERIEI:

- De constitutie - de functiune (e.g. tautomeria ceto-enolica,  $>\text{CH}-\text{CH}=\text{O} \rightleftharpoons >\text{C}=\text{CH}-\text{OH}$ , Curs I si Curs XII)
- de catena (vezi imediat)
- de pozitie (vezi imediat)
- de valenta (e.g. **Benzen Kekulé**  $\rightleftharpoons$  **Benzen Dewar**, Curs II)

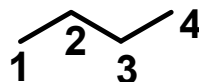
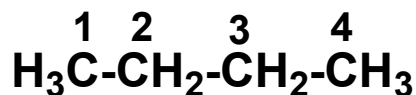
Stereoizomeria - Enantiomeria - **Configuratională**  
- **Conformatională**

- Diastereo(izo)meria - **Configuratională**  
- **Conformatională**

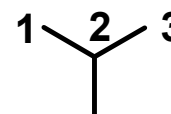
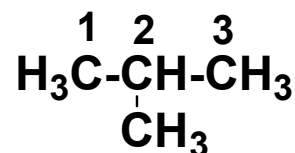


**STEREOCHIMIA**

**Izomeria de catena:** izomerii **difera** prin **succesiunea** in care se leaga (conectivitatea lor).

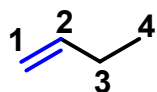
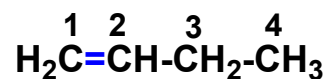


*n*-Butan

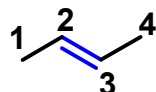
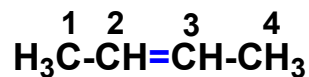


Izobutan

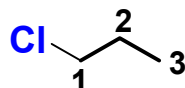
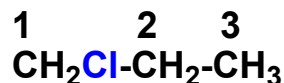
**Izomeria de pozitie:** izomerii (numiti mai departe **Regioizomerii**) se deosebesc prin **plasarea diferita** a uneia sau mai multor **unitati structurale distincte** de la un izomer la altul.



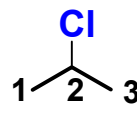
1-Butena



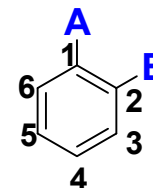
2-Butena



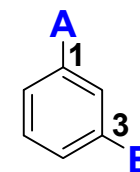
1-Cloropropan



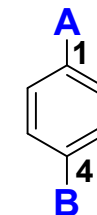
2-Cloropropan



Orto  
(1,2)



Regioizomeri  
Meta  
(1,3)  
A ≡ B    A ≠ B



Para  
(1,4)

### De reținut:

Pentru desemnarea relațiilor de izomerie de mai sus este suficientă scrierea formulelor structurale IN PLAN iar discriminarea izomerilor rezulta din denumirea I.U.P.A.C. a acestora.

### De reținut:

Pentru desemnarea relațiilor de **STEREOIZOMERIE** este necesară scrierea formulelor structurale IN SPATIU iar discriminarea aranjamentelor spațiale rezultate (*Stereoizomeri*) se face în mod SPECIFIC FIECĂRUI CAZ.

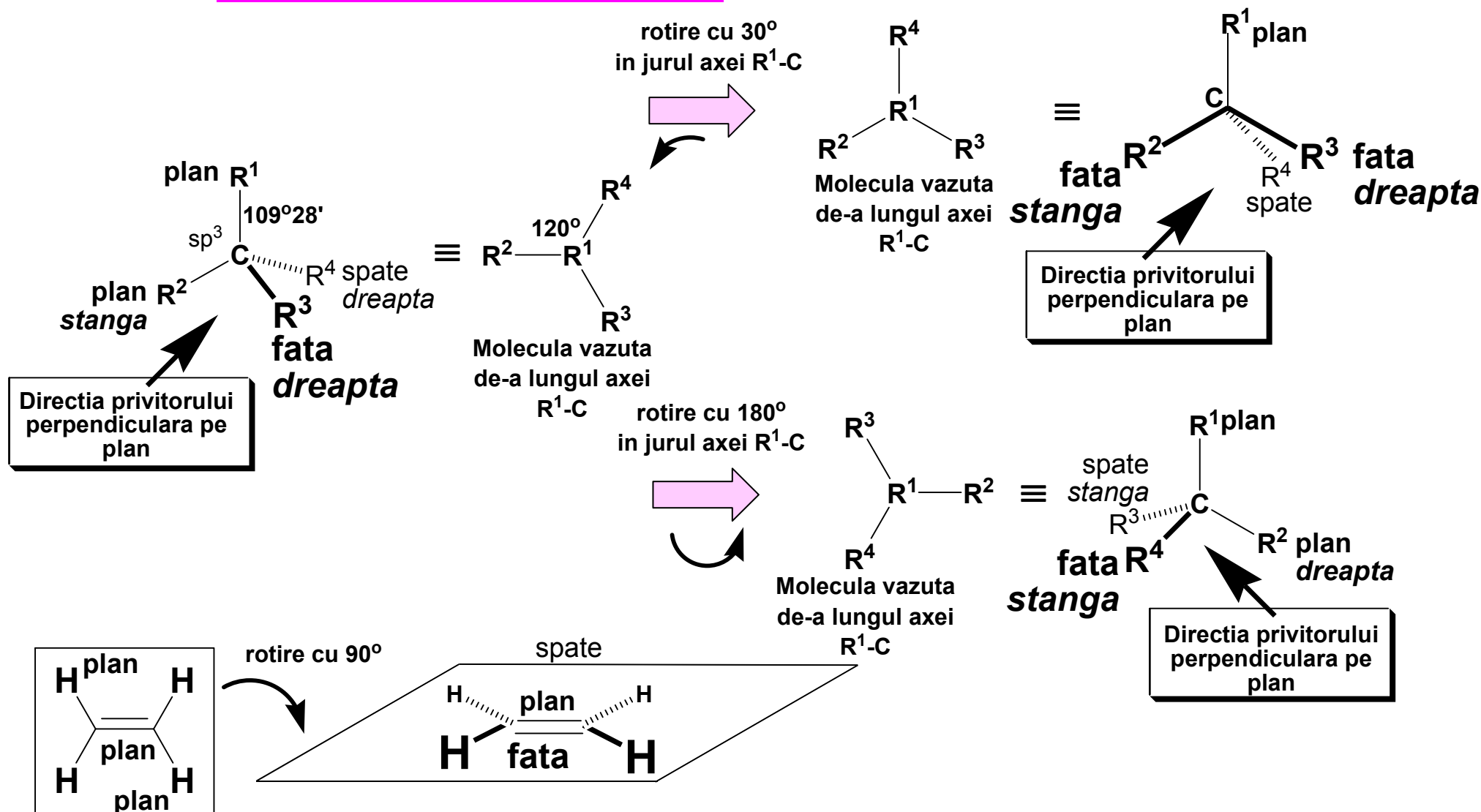
**CONFIGURATIE:** dispunerea *in spatiu* a atomilor și / sau grupelor de atomi care se raportează IN MOD OBLIGATORIU LA O ENTITATE GEOMETRICA DE REFERINTA FIXA: (PUNCT)CENTRU, AXA SAU PLAN). **CONFIGURATIA** este dată de *geometria moleculei* așa cum rezulta ea din orientarea covalentelor și a unghiurilor de legătură între acestea (e.g. datorită hibridizării).

**CONFORMATIA** unei molecule constă din *aranjamentul spațial* al atomilor și / sau grupelor de atomi care definesc **ACEEASI CONFIGURATIE** dar rezulta ca urmare a rotirii (torsionii) în jurul unei axe alese. **Aceasta axa este TOTDEAUNA o legătură simplă σ (sigma).**

Relațiile spațiale utilizate în descrierea stereoizomerilor sunt redată prin:

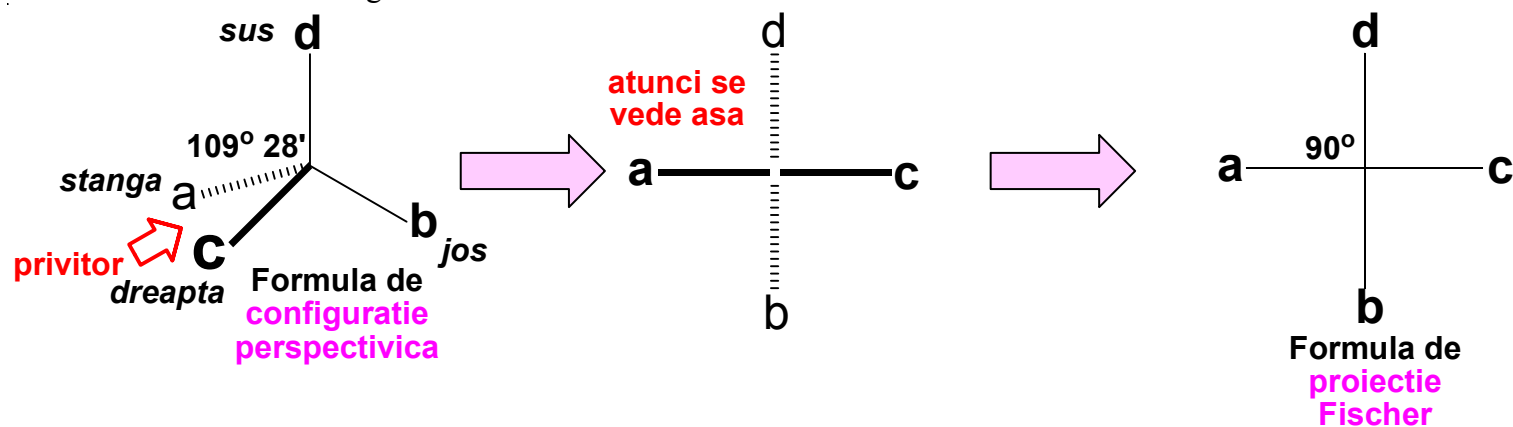
- Formule spațiale de **CONFIGURATIE**
- Formule spațiale de **CONFORMATIE**

### a-1. Formula de CONFIGURATIE PERSPECTIVICA



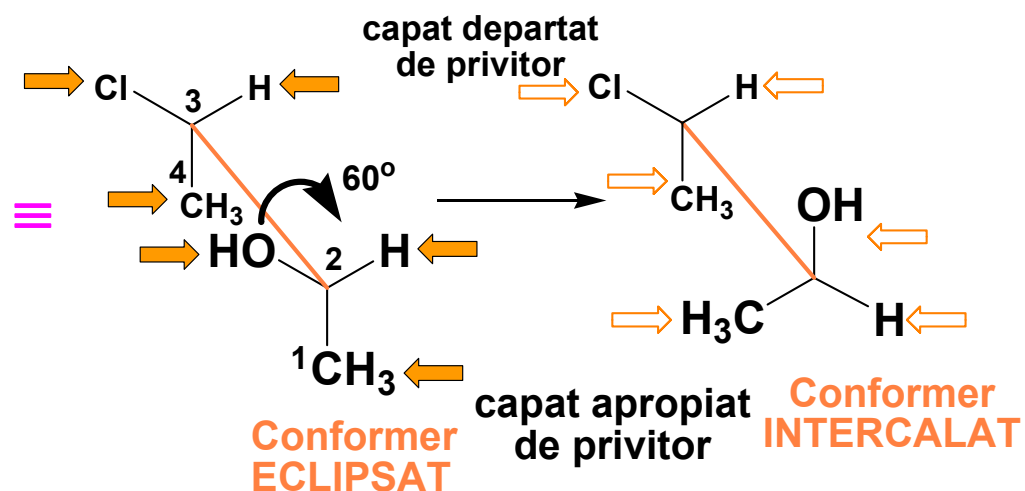
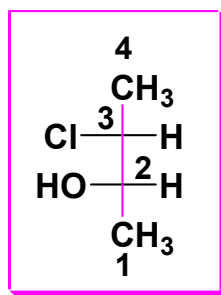
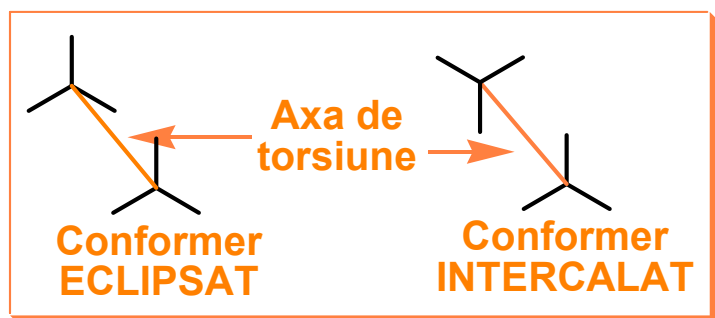
### a-2. Formula de PROIECTIE FISCHER

Se obtine prin proiectarea in plan a formulei de configuratie perspective, deformand unghiurile dintre covalente la 90° iar molecula se priveste pe verticala.

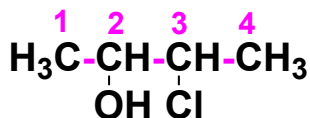


a-3. Formula de **CONFORMATIE „CAPRA”**  
 Formula de **CONFIGURATIE PERSPECTIVICA AXIALA**

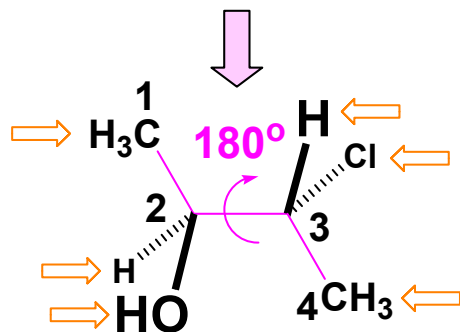
Utile atat pentru a reprezenta atat **configuratiile** cat si **conformatiile** unei molecule.



Algoritm de transformare a unei formule de **configuratie perspectiva** in **formula de proiectie Fischer**

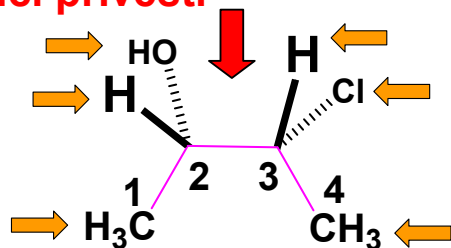


**Pasul 1:** se identifica **cea mai lunga catena (lant)** formata din atomi de carbon.



**Pasul 2:** se scrie un aranjament spatial (**formula perspectivica**) in care, in catena cea mai lunga **C-C (Pasul 1)**, atomii sai de carbon sa fie i) dispusi in zig-zag ii) intr-o **conformatie intercalata**

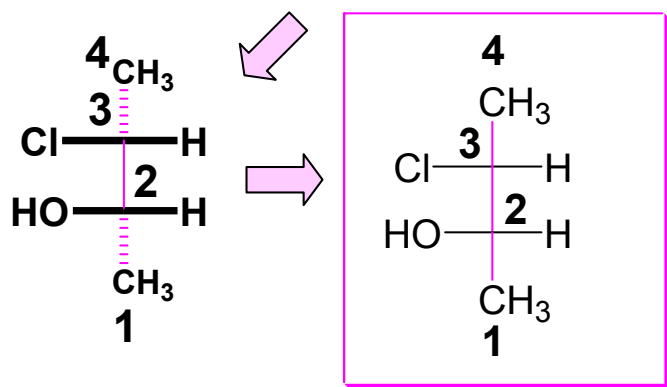
de aici privesti



**Pasul 3:** se scrie un aranjament spatial (**formula perspectivica**) in care lantul cel mai lung **C-C** sa formeze o **linie convexa** iar **grupele terminale** (aici **CH<sub>3</sub>**) sa fie **cat mai apropiate in spatiu**. In acest scop: i) se executa atatea rotatii in jurul legaturilor **C-C** cate este nevoie ca se ajunga la un asemenea aranjament (aici **una**). ii) **conformatia** rezultata in urma rotirii devine **eclipsata** in raport cu fiecare legatura **C-C**.

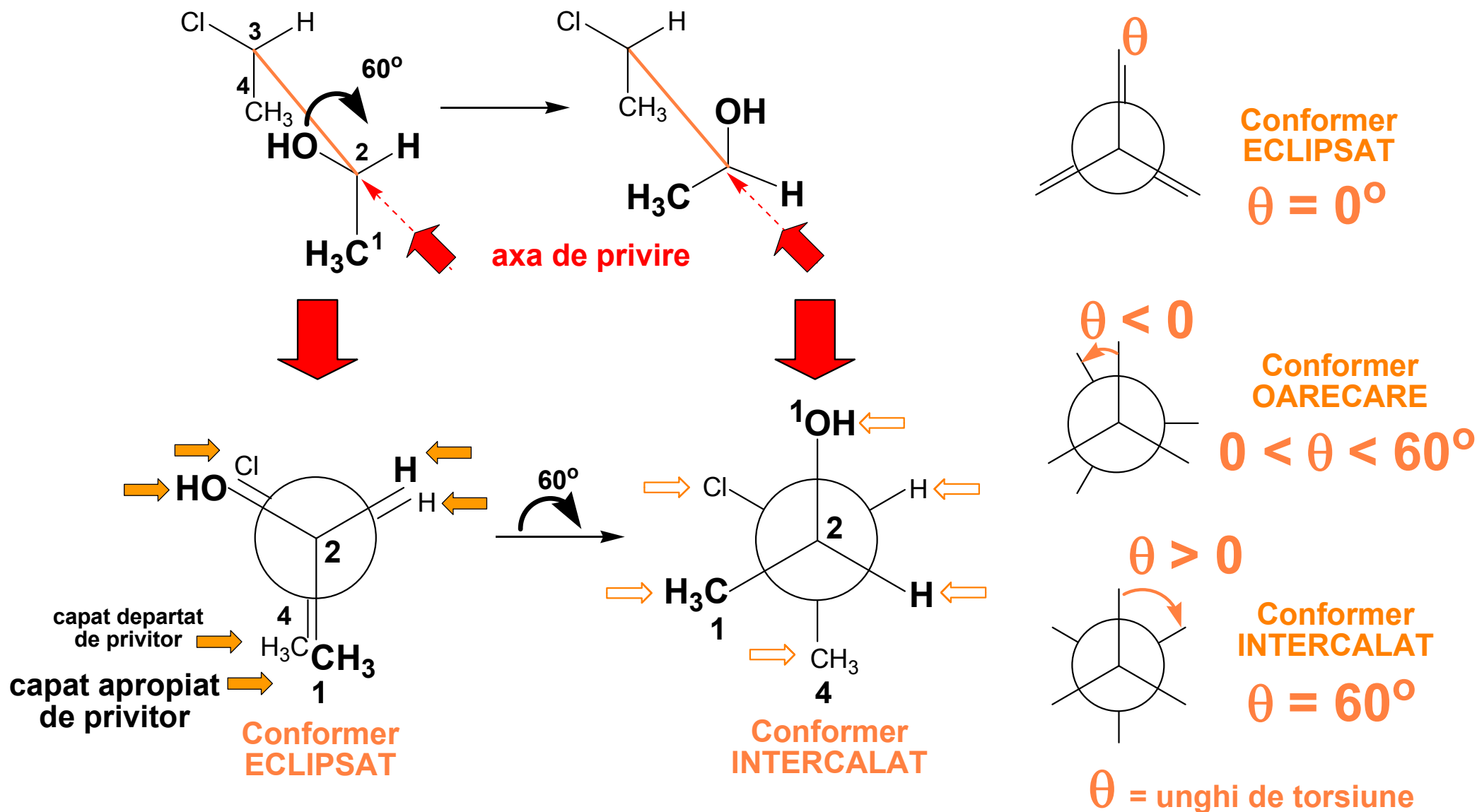
**Pasul 4:** se priveste molecula astfel incat **convexitatea lantului C-C (Pasul 3)** sa fie **orientata inspre privitor**.

**Pasul 5:** se rabat in plan covalentele astfel ca **unghiurile dintre ele sa fie de 90°**; **lantul C-C** apare **pe verticala** iar substituentii plasati in **stanga (Cl, OH)** sau in **dreapta (H, H)** fata de acesta.



### a-4. Formula de PROIECTIE AXIALA NEWMAN

Are avantajul de a pune foarte usor in evidenta unghiul de torsiune  $\theta$  (*diedru*) care diferentiaza conformerii.



**De retinut:**

- i) Stereoizomerii care diferă prin **CONFIGURATIA** lor **sunt** entitati structurale, *uzual*, separabile. Trecerea de la o **CONFIGURATIE** la alta se poate realiza, *de regula*, doar prin ruperea unei legaturi si refacerea alteia.
- ii) Stereoizomerii care diferă prin **CONFORMATIA** lor **nu sunt**, *de regula*, entitati structurale separabile deoarece trecerea de la o **CONFORMATIE** la alta se realizeaza destul de usor, *prin simpla rotire in jurul unei legaturi  $\sigma$  (sigma)*.

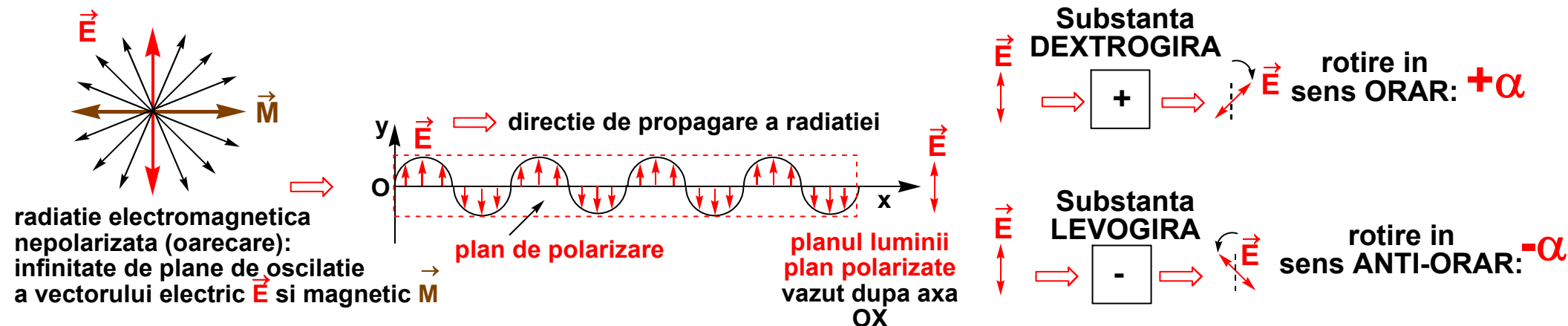
**10.1. Enantiomeria (izomeria de oglindire)**

**Definitie:** este tipul de **stereoizomerie** caracteristic **substantelor care prezinta ACTIVITATE OPTICA**, si anume aceea de a **roti PLANUL LUMINII (radiatiei electromagnetice) PLAN POLARIZATE** atunci cand **sunt strabatute de catre aceasta**.

**LUMINA (radiatia electromagnetica) PLAN POLARIZATA:** are proprietatea de a se propaga in spatiu prin **oscilatii ale vectorului camp electric E intr-un singur plan numit PLAN DE POLARIZARE**.

Din acest punct de vedere:

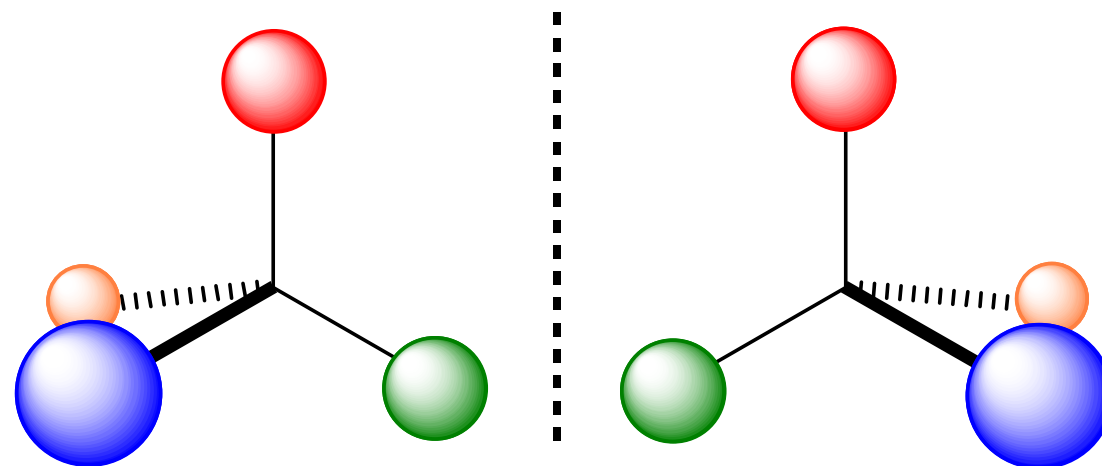
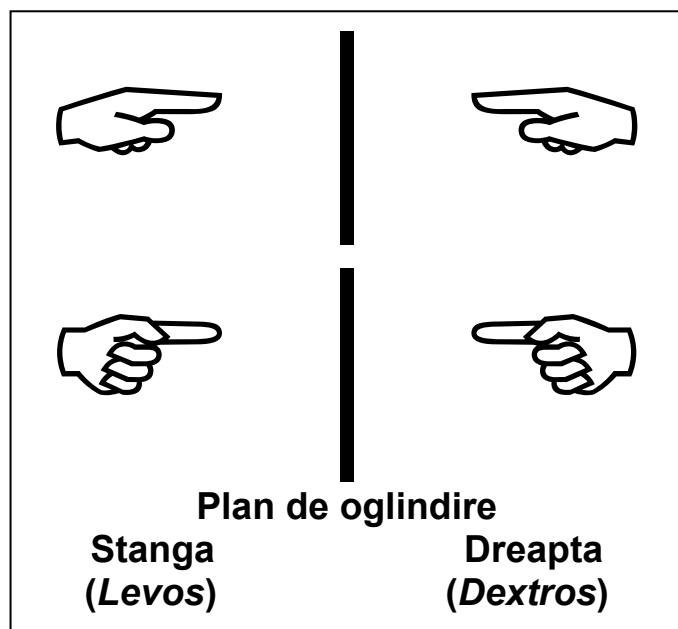
- Substantele care **ca atare (lichide) sau in solutie rotesc in SENS ORAR** planul luminii plan polarizate se numesc **DEXTROGIRE** (notate „+”).
- Substantele care **ca atare (lichide) sau in solutie rotesc in SENS ANTI-ORAR** planul luminii plan polarizate se numesc **LEVOGIRE** (notate „-”).





**CONDITIA NECESARA SI SUFICIENTA PENTRU APARITIA ENANTIOMERIEI. DEFINITII.**

i) ***Doua molecule ale aceleiasi substante care nu sunt superpozabile prin miscari de rotatie translatie cu imaginea lor intr-o oglinda sunt in relatie de ENANTIOMERIE UNA FATA DE CEALALTA.***



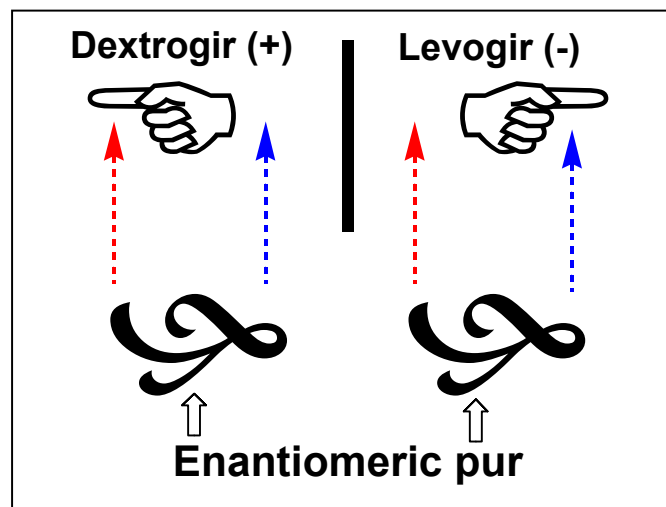
ii) ***Proprietatea de NESUPERPOZABILITATE se numeste CHIRALITATE.***

iii) ***Orice compus organic intre ale carui molecule exista relatia de enantiomerie se numeste CHIRAL (sinonim: substanta organica chirala, molecula chirala).***

iv) ***Orice compus organic care nu are nici un element de simetrie (punct, dreapta sau plan de simetrie) se numeste ASIMETRIC si este automat CHIRAL.***

v) ***Reciproca lui iv) nu este valabila: un compus organic poate sa aiba elemente de simetrie si sa fie chiral, adica moleculele sale sa prezinte proprietatea de nesuperpozabilitate (ii).***

- vi) Orice compus organic chiral exista in 2 (*doua si numai doua*) forme enantiomere numite **ENANTIOMERI** (sinonim: **ANTIPOZI OPTICI**); **FIECARE DINTRE EI ARE PROPRIETATEA DE A ROTI PLANUL LUMINII PLAN POLARIZATE** (cu un unghi „+ $\alpha$ ” sau „- $\alpha$ ”, deoarece unul este **DEXTROGIR**, celalalt **LEVOGIR**).
- vii) Cei doi enantiomeri ai aceleiasi substante au riguros aceleasi proprietati fizice (densitate, p.f., p.t., aspect, etc.) si chimice precum si aceeasi structura (lungimi si unghiuri de legatura, moment dipol, sunt **IZOMETRICI**).
- viii) Starea unui compus (substanta) organic(a) chiral(e) din punct de vedere al enantiomeriei poate fi:
- I. **ENANTIO(MERIC)-PUR(A)**: sunt prezente moleculele **UNUI SINGUR ENANTIOMER** („+” sau „-”).
  - II. **AMESTEC RACEMIC**: sunt prezente moleculele **AMBILOR ENANTIOMERI IN PROPORTIE RIGUROS EGALA (50% + 50 %)**.
  - III. **AMESTEC NON-RACEMIC**: in amestec, unul dintre enantiomeri se afla in exces fata de celalalt.
- ix) Cei doi enantiomeri ai unui compus organic chiral pot fi diferentiati numai in prezenta unui:
- **factor chimic chiral**: in prezenta altui compus organic chiral si enantio(meric) pur.  
in prezenta unui solvent chiral si enantio(meric) pur.  
in prezenta unui catalizator chiral si enantio(meric) pur.



- **factor fizic chiral: LUMINA PLAN POLARIZATA**

In **relatia dintre enantiomeri si LUMINA PLAN POLARIZATA** se defineste notiunea de **ROTATIE SPECIFICA**  $[\alpha]_D^T$

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha}{l \times c}$$

$[\alpha]_D^T$  : **rotatia specifica** (recomandat a fi considerata **ADIMENSIONALA** sau  $10 \times \text{grad} \times \text{cm}^2 \times \text{g}^{-1}$ ).

$\alpha$  : unghiul cu care este rotit planul luminii plan polarizate („+” sau „-”) ( $^\circ$ ).

$l$  : lungimea cuvei (cm) care contine solutia substantei de analizat (uzual **10 cm**).

$c$  : concentratia solutiei (**g substanta chirala / 100 cm<sup>3</sup> solvent ACHIRAL**).

$T$  : temperatura ( $^\circ\text{C}$ ) la care s-a facut masuratoarea.

$D$  : lungimea de unda ( $\lambda = 598 \text{ nm}$ ) a Liniei D a sodiului, radiatia electromagnetic **Plan Polarizata** (mentinuta **constanta**, *sursa de radiatie foarte convenabila*).

**De retinut:**

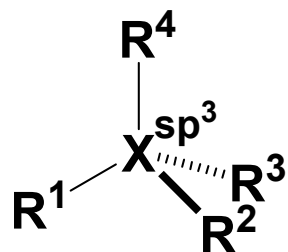
- Solventul** trebuie sa fie **ACHIRAL** (moleculele sale **sunt superpozabile** peste imaginea lor din oglinda).
- $\alpha$  (unghiul de rotatie) depinde de solvent,  $c$ ,  $T$  si  $\lambda$  care **se specifica totdeauna**, de exemplu  

$$[\alpha]_D^{20} = + 35.5 \text{ (2\% CHCl}_3\text{)}$$
- Enantiomerii aceleiasi molecule au aceeasi rotatie specifica** dar, evident, de **semn opus**.
- Un amestec racemic are totdeauna**  $[\alpha]_D^T = 0$
- Evident, **un compus organic ACHIRAL**, nu prezinta activitate optica, deci  $[\alpha]_D^T = 0$
- Pentru un **compus organic presupus ca enantio(meric) pur**,  $[\alpha]_D^T$  este, in mod obligatoriu, **CRITERIU DE PURITATE**.
- Rotatia specifica nu ofera nici un fel de informatie privind natura intima a structurii chirale ci doar prezenta activitatii optice.**
- Separarea completa a unui amestec racemic in cei doi enantiomeri se numeste DEDUBLARE**. Se poate realiza prin metode fizice sau chimice.

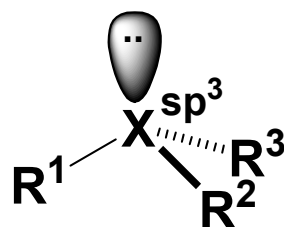
### 10.1.1. Chiralitatea centrala (Chiralitate configurationala, Enantiomerie configurationala)

**Definitie:** o molecula care poseda un **aranjament spatial NEPLAN** a **3 (trei)** sau **4 (patru)** liganzi (substituenti) **D I F E R I T I** in jurul unui atom stabil din punct de vedere configurational, acesta din urma se numeste **CENTRU de ASIMETRIE** sau **CENTRU de CHIRALITATE** (sinonim **CENTRU STEREOGENIC**); drept care molecula este **ASIMETRICA**, deci **CHIRALA** si prezinta **CHIRALITATE CENTRALA**.

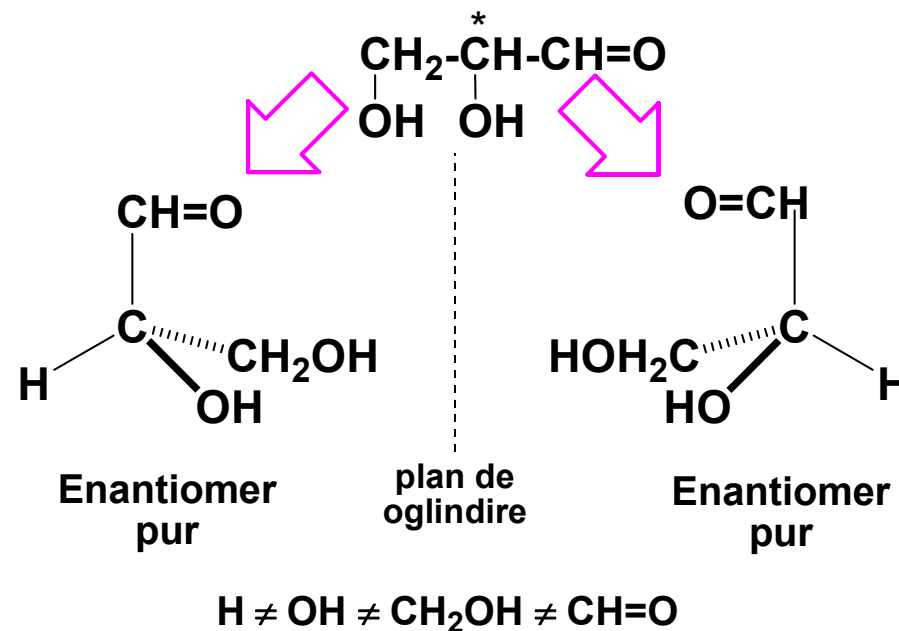
**EXEMPLE:**



**X: centru de chiralitate**  
**TETRACOORDINAT** de ex.  
 C, Si, N<sup>+</sup> (amoniu), P<sup>+</sup> (fosfoniu)  
 R<sup>1</sup> ≠ R<sup>2</sup> ≠ R<sup>3</sup> ≠ R<sup>4</sup> liganzi diferiti



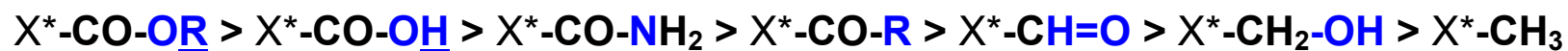
**X: centru de chiralitate**  
**TRICOORDINAT** de ex.  
 C<sup>-</sup>, N (amine), P (fosfine),  
 As (arsine), S<sup>+</sup> (sulfoniu)  
 R<sup>1</sup> ≠ R<sup>2</sup> ≠ R<sup>3</sup> liganzi diferiti



**SPECIFICAREA CHIRALITATII CENTRALE: REGULA "C.I.P."** (1966, **CAHN, INGOLD & PRELOG**; 1982, Prelog & Helmchen)

Regula C.I.P. este o **C O N V E N T I E** unanim acceptata deoarece nu exista nici o legatura intre sensul in care planul luminii Plan Polarizate este rotit si **C o n f i g u r a t i e** (e.g. nu se stie care dintre enantiomeri este LEVOGIR sau DEXTROGIR ???).

1. Este acceptata **ordinea descrescatoare** a prioritatii ("rangului") **liganzilor** (substituentilor) in functie de **numarul atomic Z** al **atomului direct legat de centrul chiral** (acesta din urma este notat mai jos ca **X\***).



2. In cazul **aceluiasi numar atomic Z**, liganzii se ierarhizeaza prin **examinarea atomului urmator** (s.a.m.d.) respectiv **multiplicitatea legarii de un atom** ( $\text{CCl}_3 > \text{CHCl}_2$ ,  $\text{NO}_2 > \text{NO}$ , etc.) cu numar atomic **Z** mai mare.

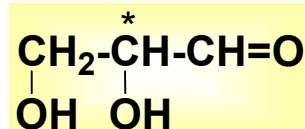
3. **Cea mai mica prioritate** o are **perechea de electroni neparticipanti**, apoi **atomul de hidrogen**.

4. Liganzii configurati **CIS** au prioritate fata de cei configurati **TRANS**.

5. Liganzii configurati **R** au prioritate fata de cei configurati **S** (vezi imediat).

#### SUCCESIUNEA DE OPERATII CARE SE EXECUTA LA SPECIFICAREA CHIRALITATII CENTRALE.

Exemplu:



**Pasul 1:** se stabileste **daca compusul este sau nu chiral**. Se identifica **centrul de chiralitate C\*** si **cei patru liganzi diferiti**.

**Pasul 2:** se stabileste **sensul descrescator de prioritate** (rang) al liganzilor identificati in **Pasul 1**. Avem:

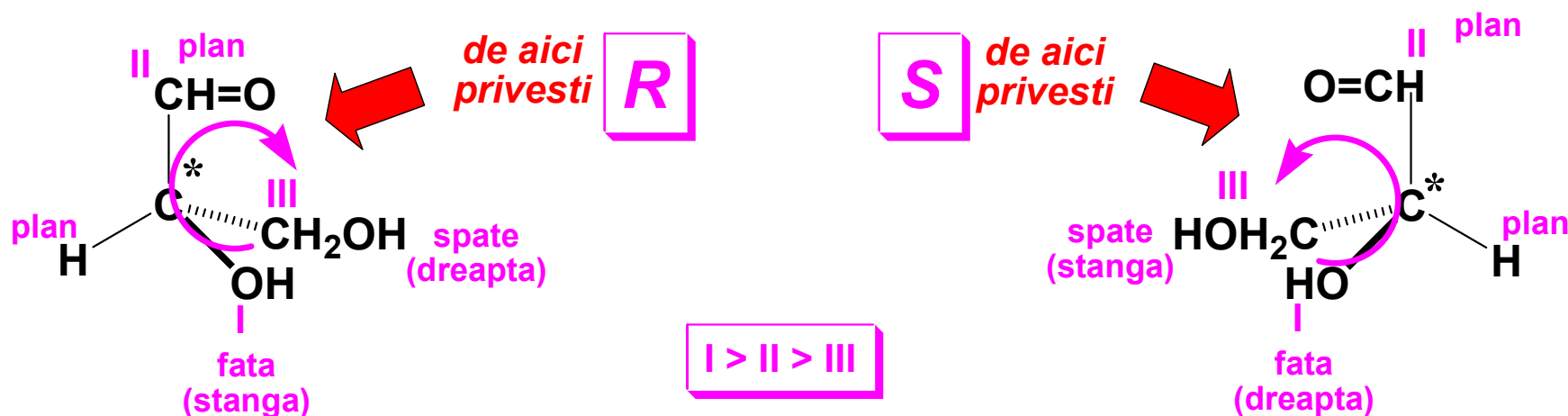


**Pasul 3:** se priveste formula de **CONFIGURATIE PERSPECTIVICA** astfel ca ligandul cu cea mai mica prioritate (de cel mai mic rang, regula C.I.P.) sa fie **CAT MAI DEPARTE** situat de privitor.

**Pasul 4:** Se stabileste **sucesiunea** (ordinea) **DESCRESCATOARE** a prioritatii (regula C.I.P.) a celorlalti 3 (trei) liganzi:

Este ea in sensul rotirii acelor de ceasornic (ORAR) ? DA → Configuratie **R (Rectus)** a **C\***

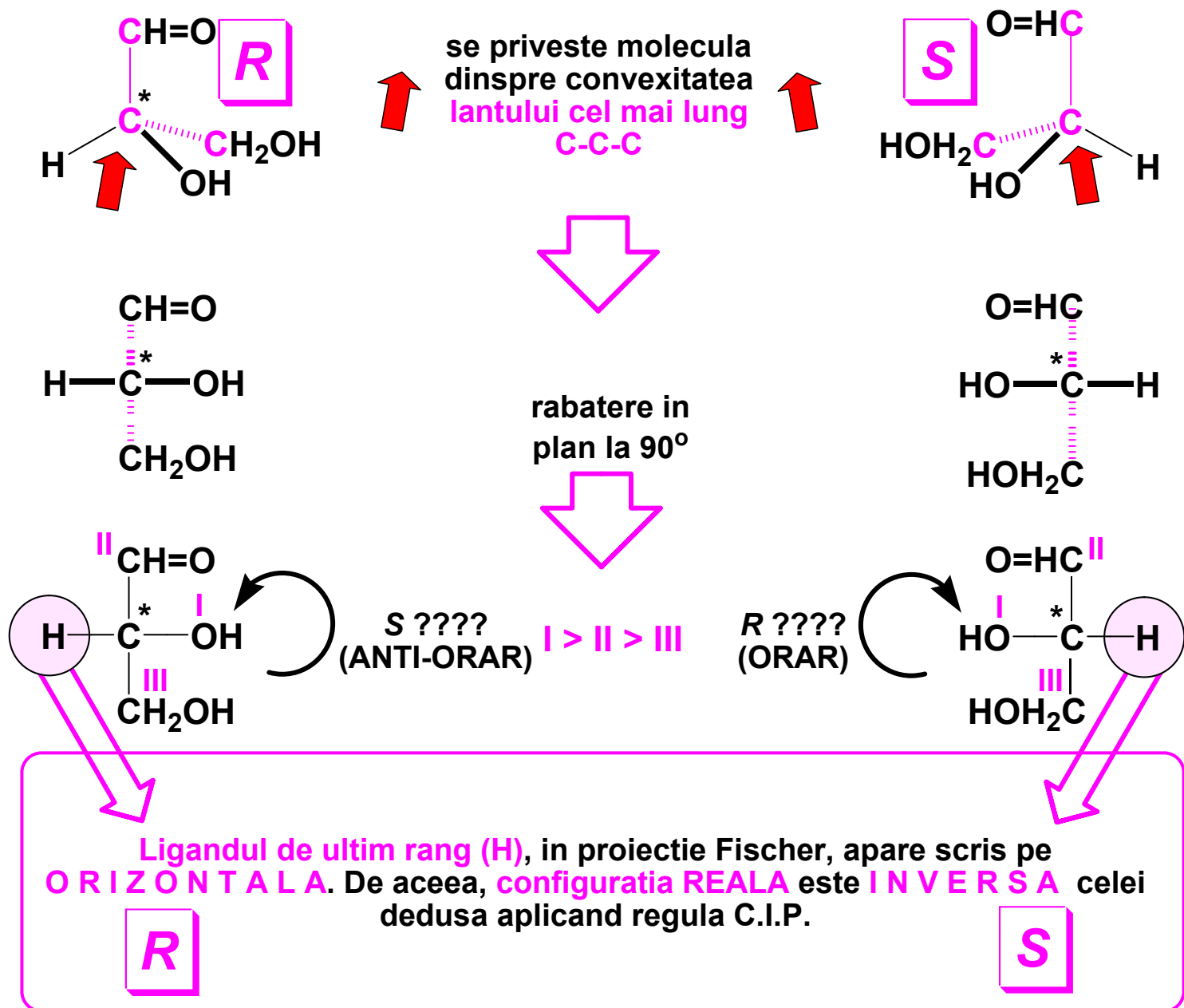
Este ea in sensul *opus* rotirii acelor de ceasornic (ANTI-ORAR) ? DA → Configuratie **S (Sinister)** a **C\***



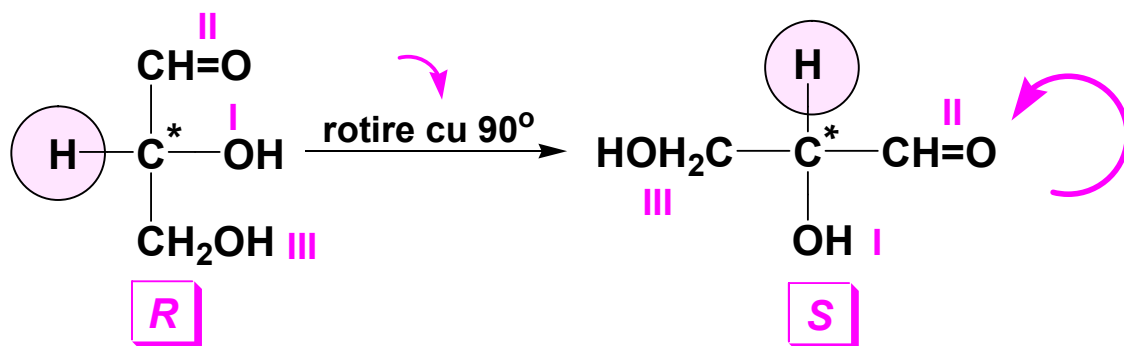
### EVITA CONFUZIILE FRECVENTE !!

- i) Configuratia **R** nu inseamna ca acel enantiomer este **DEXTROGIR**; idem, configuratia **S** nu inseamna ca acel enantiomer este **LEVOGIR** (sau **I N V E R S** !!).
- ii) **DEXTROGIR / LEVOGIR** se refera la **activitatea optica** a unui enantiomer si nu la configuratia lui.
- iii) **R** si **S** sunt niste **DESCRIPTORI STEREOCHIMICI** si redau **CONFIGURATIA RELATIVA** a unui enantiomer fata de altul in scopul de a-i **diferentia formal**.
- iv) **CONFIGURATIA ABSOLUTA** a unui enantiomer se stabileste prin metode care permit **VIZUALIZAREA EFECTIVA A CONFIGURATIEI ACESTUIA** (de ex. Difractometrie RX) si **APOI ACTIVITATEA OPTICA**.

**SPECIFICAREA CHIRALITATII CENTRALE UTILIZAND formula de PROIECTIE FISCHER**

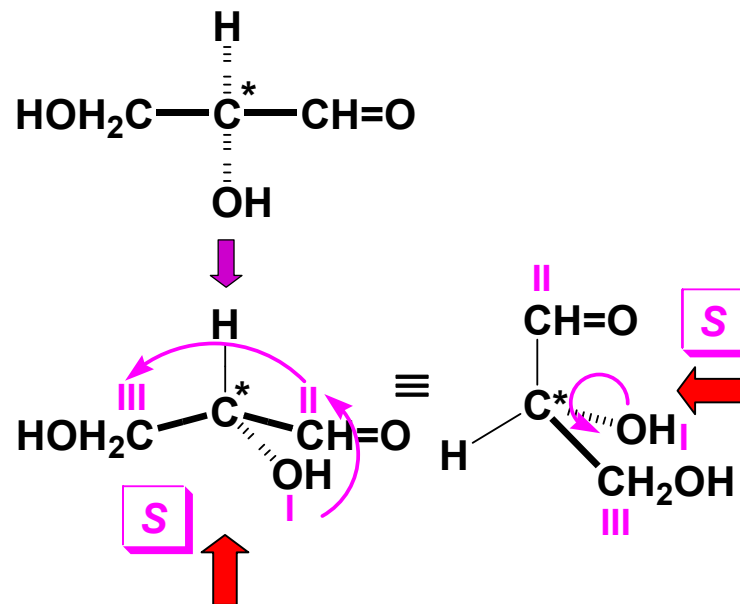
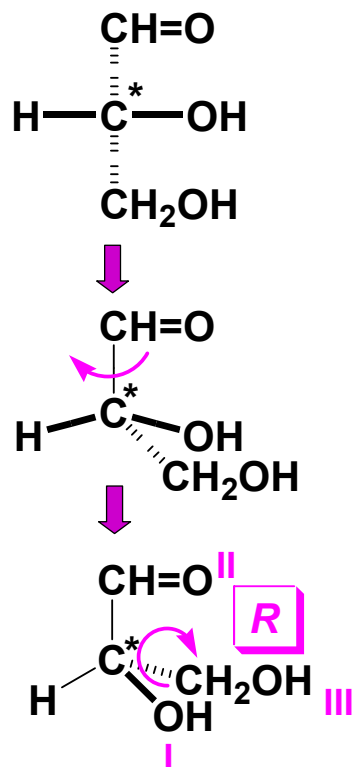


## RESTRICTII LA SPECIFICAREA CHIRALITATII CENTRALE UTILIZAND formula de PROIECTIE FISCHER



Ligandul de ultim rang se afla plasat pe ORIZONTALA

Ligandul de ultim rang se afla plasat pe VERTICALA  
 In acest caz regula C.I.P. aplicata asupra **FORMULEI CONFIGURATIONALE PERSPECTIVICE** si **FORMULEI DE PROIECTIE FISCHER** DAU ACELASI REZULTAT



i) Odata dedusa si reprezentata o **formula de PROIECTIE FISCHER**, nu este permisa rotirea acesteia in plan cu 90° (sau multiplu de 90°) deoarece se ajunge la **formula de PROIECTIE FISCHER** a celuilalt enantiomer (antipod optic).

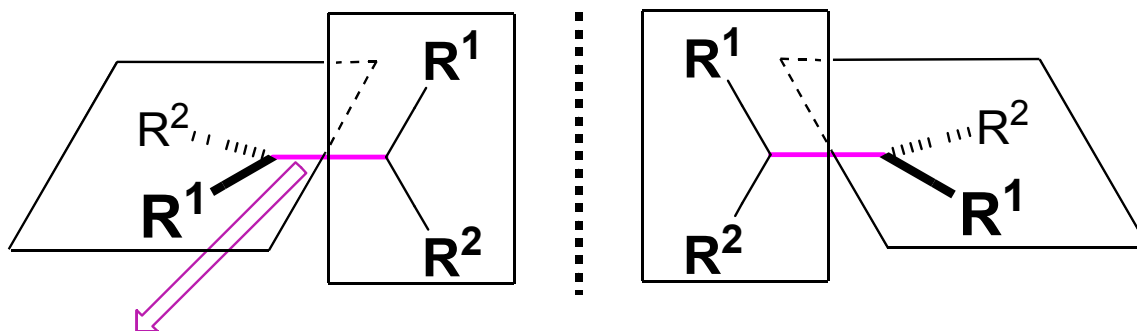
ii) Interschimbarea a doi liganzi in **formula de PROIECTIE FISCHER** duce la **formula de PROIECTIE FISCHER** a celuilalt enantiomer (antipod optic).

iii) Rotirea cu 180° (sau multiplu) a unei reprezentari prin **formula de PROIECTIE FISCHER** conduce la reprezentarea aceluasi enantiomer.



### 10.1.2. Chiralitatea axiala (**Chiralitate configurationala** si **Chiralitate conformationala**)

**Definitie:** prezinta **chiralitate axiala** compusii organici care au un **aranjament chiral** in jurul unei **AXE** numita **AXA DE CHIRALITATE**.



**conexiune liniara** (reala sau virtuala) intre doi atomi care:

- i) **NU PERMITE LIBERA ROTATIE** a liganzilor  $R^1$ ,  $R^2$  de la cele doua capete ale **axei**
- ii) asigura dispunerea substituentilor  $R^1$ ,  $R^2$  in plane **PERPENDICULARE**

**Conditii minime necesare pentru aparitia chiralitatii axiale:**

- i) Vezi **Schema** de mai sus.
- ii) Substituentii  $R^1$  si  $R^2$  sunt **diferiti la fiecare capat** al **axei de chiralitate** (implica si cazurile in care  $R^1 \neq R^2$  la un capat si  $R^3 \neq R^4$  la celalalt precum si  $R^1 \neq R^2$ ,  $R^1 \neq R^3$ )

**Exemple, specificare si descriptori**

**Pasul 1:** se identifica **axa de chiralitate**.

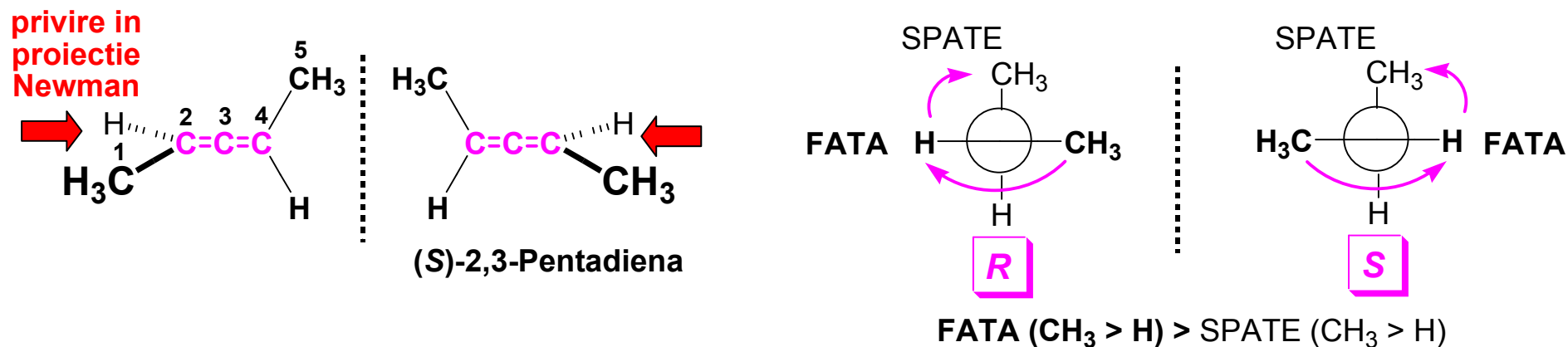
**Pasul 2:** se identifica liganzii (substituentii) de la **fiecare capat** al **axei de chiralitate**.

**Pasul 3:** se stabileste **prioritatea liganzilor (regula C.I.P.)** la **fiecare capat** al **axei de chiralitate**.

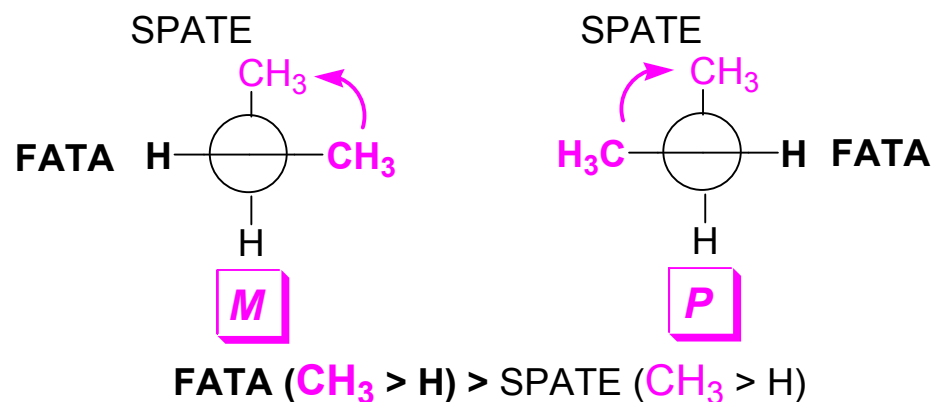
**Pasul 4:** se priveste molecula in **proiectie Newman** de la **unul dintre capetele axei de chiralitate**, **ales arbitrar**. Liganzii de la **acest capat** al **axei de chiralitate** odata ales (apropiat de privitor) **au prioritate** fata de cei de la **capatul departat** al **axei de chiralitate** (sinonim: **capatul apropiat** de privitor al **axei de chiralitate are prioritate** fata de **capatul departat**).

**Pasul 5:** se aplica **regula C.I.P.**

**Exemplul 1: compusi alenici (>C=C=C< Chiralitate Configuratională, vezi Curs I geometria dublelor legaturi cumulate)**



Alternativa: utilizarea descriptorilor stereochemici **P** (*Plus*) si **M** (*Minus*)



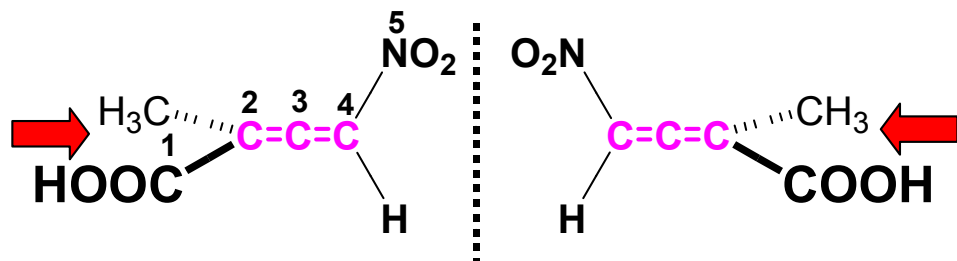
**Pasul 1:** se identifica **axa de chiralitate**.

**Pasul 2:** se stabileste ligandul prioritar (regula C.I.P.) *la fiecare capat* al **axei de chiralitate**: aici CH<sub>3</sub> si CH<sub>3</sub>.

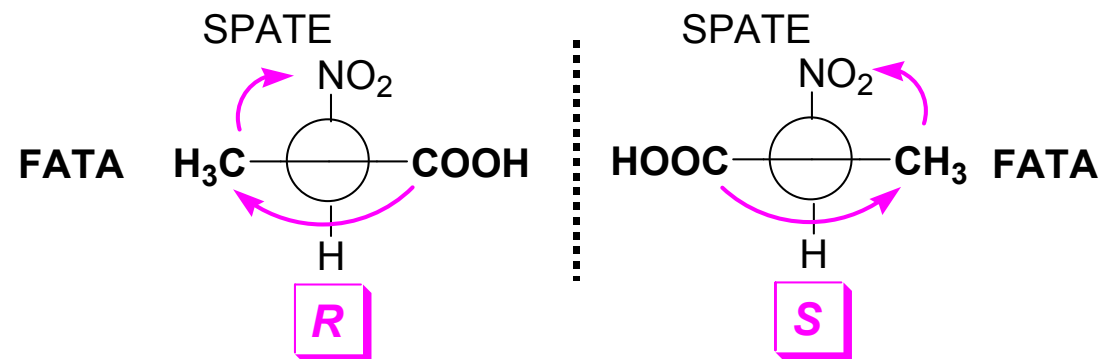
**Pasul 3:** se priveste molecula in proiectie Newman de la unul dintre **capetele axei de chiralitate**, ales *arbitrar*.

**Pasul 4:** pornind de la **capatul apropiat de privitor**, se urmareste **sensul** in care **ligandul de maxima prioritate** (regula C.I.P.) de la **celalalt capat al axei de chiralitate se departeaza de privitor**. In sens ORAR ? → **P (Plus)**; In sens ANTI-ORAR ? → **M (Minus)**.

**OBSERVA CORELATIA PERMANENTA INTRE DESCRIPTORI !!: R se coreleaza totdeauna cu M si S cu P !!!**

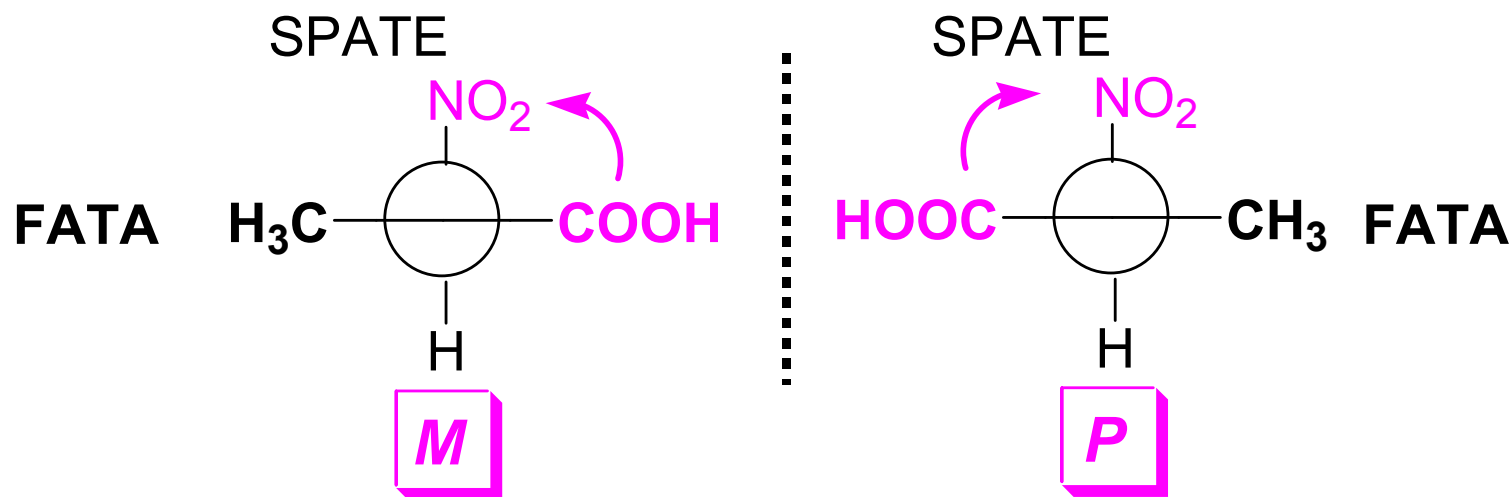


Acid (R)-2-metil-5-nitro-2,3-butadienoic



FATA (COOH > CH<sub>3</sub>) > SPATE (NO<sub>2</sub> > H)

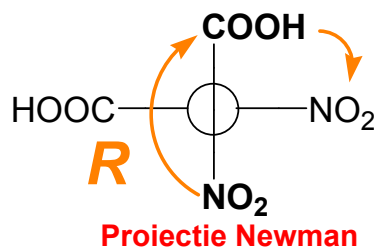
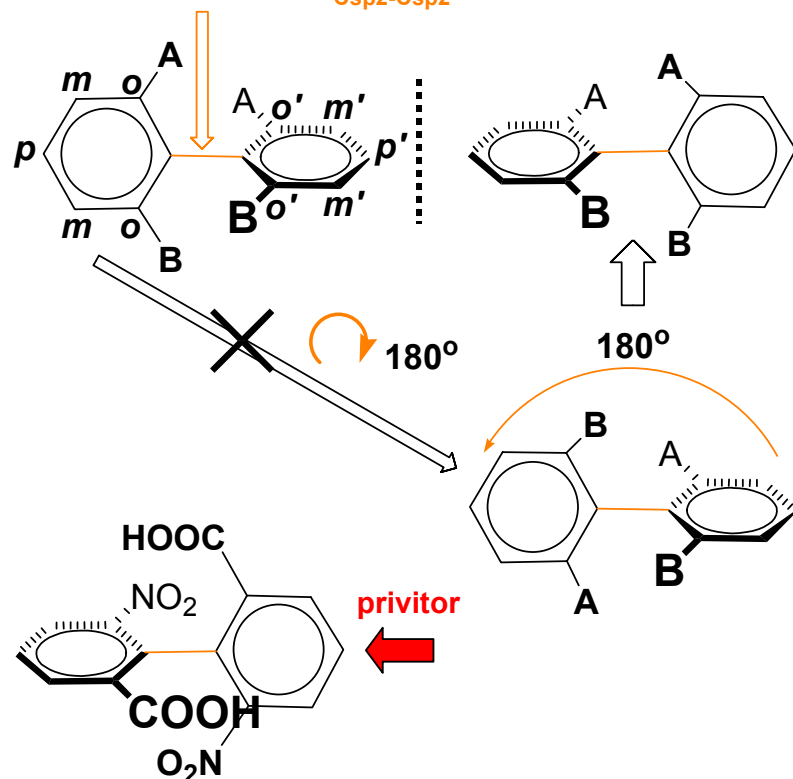
Alternativa: utilizarea descriptorilor stereochemici **P** (Plus) si **M** (Minus)



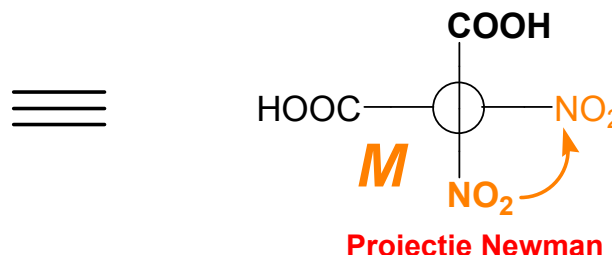
FATA (COOH > CH<sub>3</sub>) > SPATE (NO<sub>2</sub> > H)

**Exemplul 2: axa de chiralitate datorata **impiedecarii (blocarii) liberei rotatii** in jurul unei legaturi formal simple  $\sigma$  Derivatii **o,o'**-disubstituiti ai bifenilului (**Chiralitate Conformationala, Enantiomerie Conformationala**)**

axa de chiralitate  $\sigma_{Csp^2-Csp^2}$



C.I.P.  $NO_2$  (fata) >  $COOH$  (fata) >  $NO_2$  (spate)



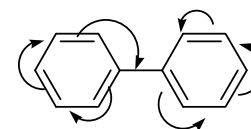
C.I.P.  $NO_2$  >  $COOH$  (fata) >  $NO_2$  >  $COOH$  (spate)

**Nota 1:**

Urmare a faptului ca **substituentii** din pozitiile (*orto*)-(*orto*)' sunt **voluminosi**, cele doua cicluri aromatice **nu sunt coplanare** ci **perpendicularare** pentru a evita repulsiile sterice intre A si B.

**Nota 2:**

Conjugarea  $\pi$ - $\pi$  din bifenilul nesubstituit (care reclama coplanaritatea dintre ciclurile aromatice) este practic anulata.



**Nota 3:**

Condițiile necesare pentru aparitia **chiralitatii axiale** in aceasta clasa sunt: i) **neidentitatea substituentilor voluminosi** in pozitiile **o-o'** adica  $A \neq B$  pe cele **doua cicluri aromatice perpendicularare** ii) **blocarea liberei rotatii** in jurul legaturii bifenilice  $\sigma_{Csp^2-Csp^2}$

**Nota 4:**

Urmare a faptului ca **substituentii A si B sunt voluminosi**, **nu este posibila libera rotatie** in jurul **legaturii dintre cicluri** (de exemplu cu  $180^\circ$ ): **libera rotatie ar duce la transformarea unui enantiomer in celalat.**

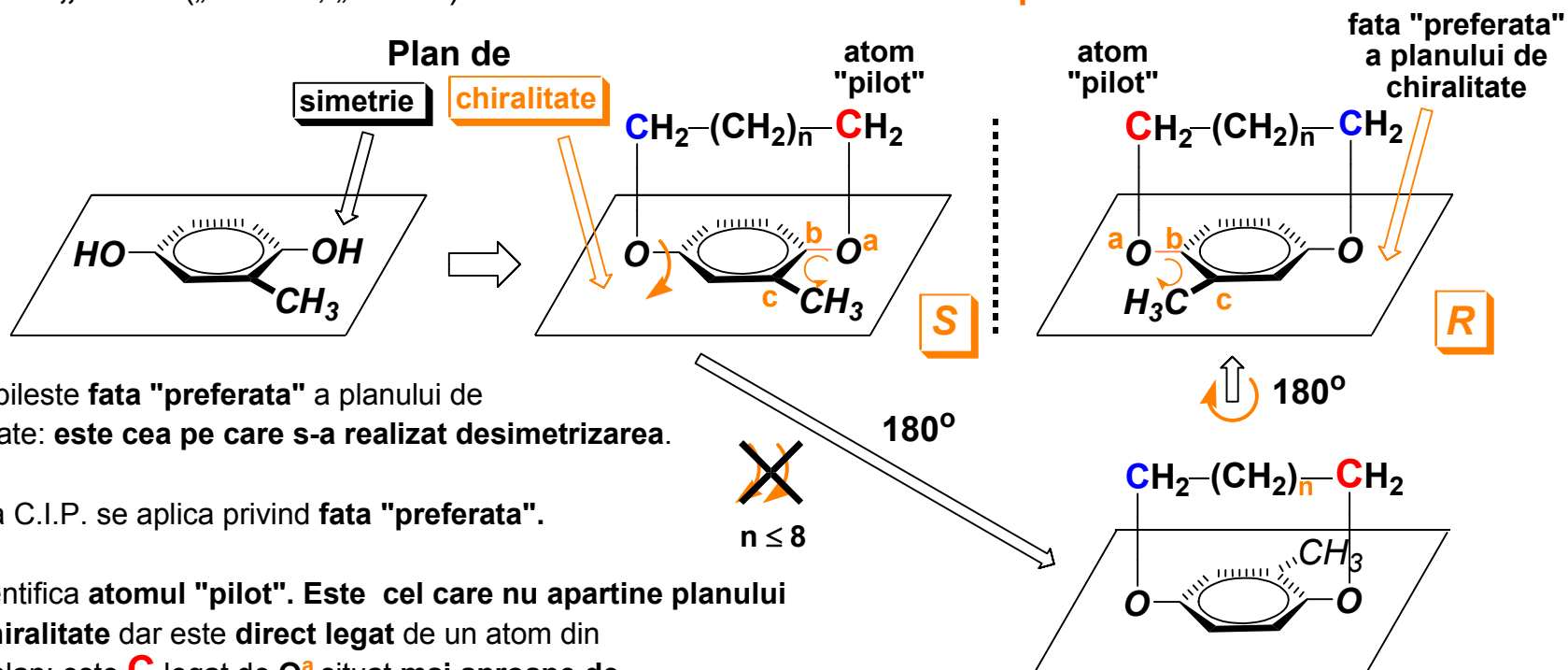
**De retinut:**

**Stereoizomeria** creata ca urmare a **blocarii liberei rotatii** in jurul **unei legaturi simple  $\sigma$  (sigma)** se numeste **ATROPIZOMERIE**.

### 10.1.3. Chiralitatea planara (Chiralitate conformationala, Enantiomerie conformationala)

**Definitie:** prezinta plan de chiralitate (si, implicit, chiralitate planara) compusii organici planari ale caror doua fete ale planului nu sunt echivalente intre ele din punctul de vedere al simetriei.

**Exemplu:** compusii „ansa” („maner”, „toarta”) Chiralitate Conformationala. Atropizomerie.



**Pasul 1:** se stabileste fata "preferata" a planului de chiralitate: este cea pe care s-a realizat desimetrizarea.

**Pasul 2:** regula C.I.P. se aplica privind fata "preferata".

**Pasul 3:** se identifica atomul "pilot". Este cel care nu apartine planului de chiralitate dar este direct legat de un atom din acel plan: este **C** legat de **O<sup>a</sup>** situat mai aproape de gruparea **CH<sub>3</sub>** decat **C**, mai departat de **CH<sub>3</sub>**.

**Pasul 4:** se stabileste ordinea descrescatoare (C.I.P.) a atomilor din planul de chiralitate: **O<sup>a</sup>** > **C<sup>b</sup>** > **C<sup>c</sup>** si se gaseste sensul chiralitatii.

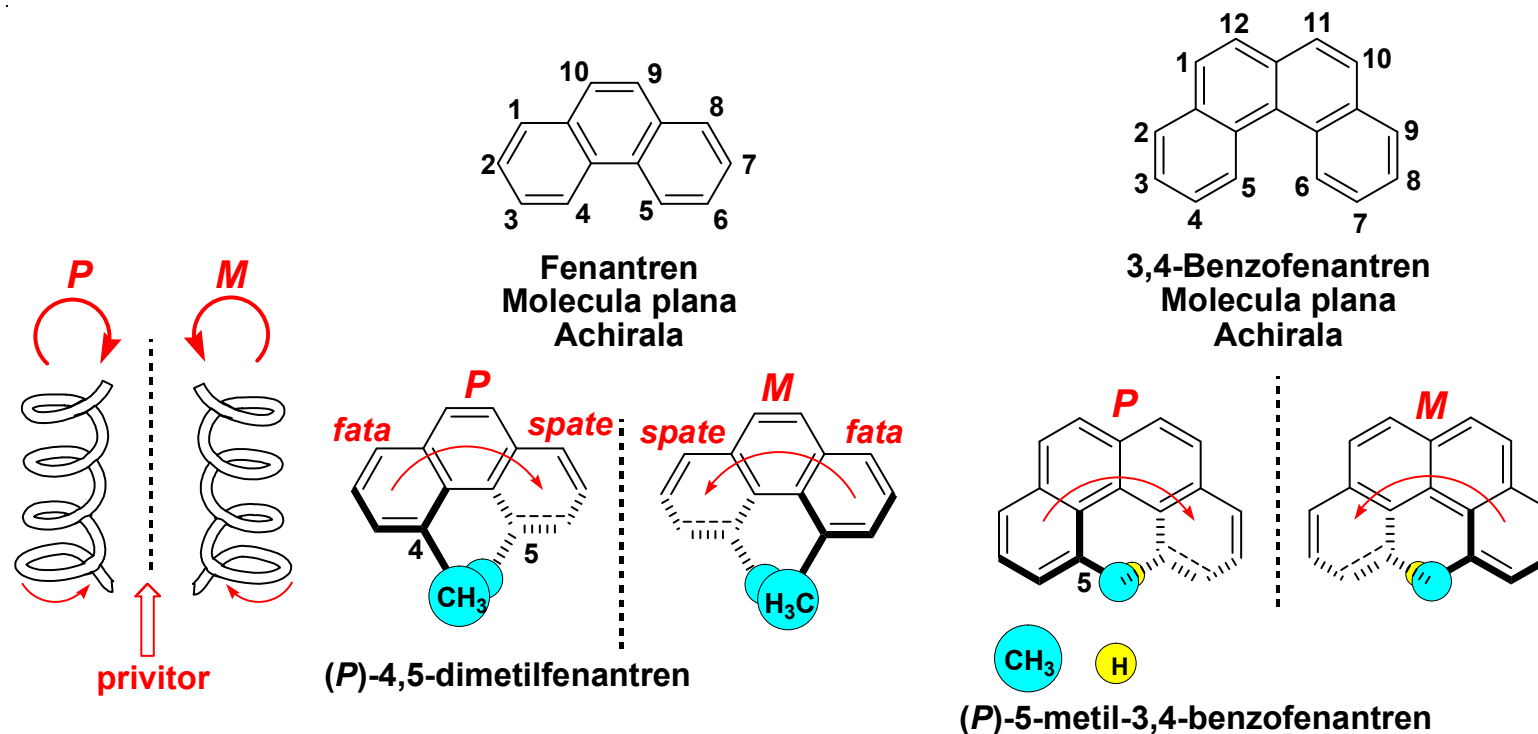
**Nota 1:** pentru ca existenta celor doi enantiomeri sa fie efectiva (substante separabile in conditii normale), este necesar ca libera rotatie in jurul legaturilor  $\sigma_{\text{Csp}^2-\text{O}}$  sa fie blocata prin aceea ca "coarda" exterioara"  $(\text{CH}_2)_n$  atasata este scurta ( $n \leq 8$ ). In caz contrar are loc izomeirizarea, rotatia devenind libera (e.g.  $n = 10$ ).

**Nota 2:** cazul de chiralitate planara reprezentata este, in acelasi timp, si unul de atropizomerie, fiind generata de blocarea libere rotatii in jurul unei legaturi formal simple  $\sigma$  (sigma).

### 10.1.4. Chiralitatea elicoidală (Enantiomeria elicoidală)

**Definiție:** caz special de chiralitate care se datorește formei elicoidale (elicitării) întregului schelet molecular al unui compus organic, modelul macroscopic al acestuia fiind **elicea** (care este inerent chirală, de stânga sau de dreapta).

**Exemplu:**



În acest caz, **coplanaritatea** unor hidrocarburi aromatice policondensate (cerută de conjugarea extinsă  $\pi$ - $\pi$ , Curs II), poate fi alterată prin introducerea de substituenți potriviți în poziții apropiate steric.

**Specificarea chiralității elicoidale:**

**Pasul 1:** se identifică sensul elicei care se îndepărtează de privitor.

**Pasul 2:** pentru sensul orar al elicei se atribuie descriptorul **P (Plus)**, respectiv descriptorul **M (Minus)** în cazul sensului antiorar.

**Alte exemple tipice:** helixurile proteinelor și cele ale acizilor nucleici.

## 10.2. Diastereo(izo)meria

**Definitie:** doi stereoizomeri care nu se afla in relatie de enantiomerie *sunt obligatoriu diastereo(izo)meri*.

**RETINE !!! : DIASTEREO(IZO)MERII DIFERA, TOTDEAUNA, MAI MULT SAU MAI PUTIN, PRIN PROPRIETAILE LOR FIZICE SI CHIMICE.**

### 10.2.1. Diastereo(izo)meria datorata polichiralitatii [Diastereo(izo)meria configurationala]

**DESI** exista foarte multe exceptii, se enunta mai jos urmatoarea regula a polichiralitatii:

**Un compus organic care poseda:**

**1C\***: prezinta  $2^1 = 2$  stereoizomeri intre care exista relatia de enantiomerie (1 pereche de enantiomeri).

**2C\***: prezinta  $2^2 = 4$  stereoizomeri: fiecare stereoizomer este in relatie de enantiomerie cu un singur alt stereoizomer si de diastereo(izo)merie datorita polichiralitatii cu ceilalti 2 ( $2^2-2$ ) stereoizomeri.

**3C\***: prezinta  $2^3 = 8$  stereoizomeri: fiecare stereoizomer este in relatie de enantiomerie cu un singur alt stereoizomer si de diastereo(izo)merie datorita polichiralitatii cu ceilalti 6 (adica  $2^3-2$ ) stereoizomeri.

**nC\***: prezinta  $2^n$  stereoizomeri: fiecare stereoizomer este in relatie de enantiomerie cu un singur alt stereoizomer si de diastereo(izo)merie datorita polichiralitatii cu ceilalti ( $2^n-2$ ) stereoizomeri.

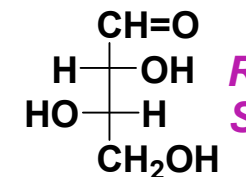
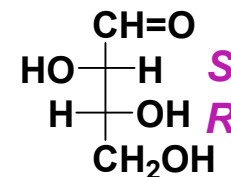
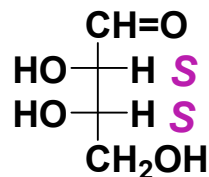
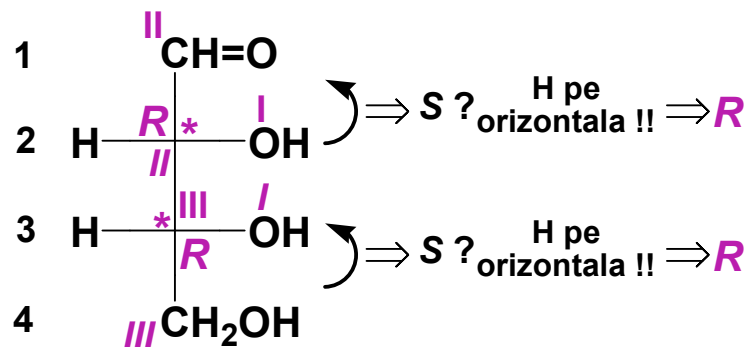


centrele chirale (C\*) au "a" ≠ "b" ca liganzi c o m u n i

centrele chirale (C\*) au liganzii R<sup>1</sup>vs. R<sup>2</sup> si R<sup>1</sup>Cab vs. CabR<sup>2</sup> d i f e r i t i

Reprezentarea stereoizomerilor in **FORMULA DE PROIECTIE FISCHER**

**2<sup>2</sup> = 4 stereoizomeri**



(2R,3R)-2,3,4-trihidroxi butanal

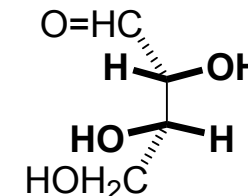
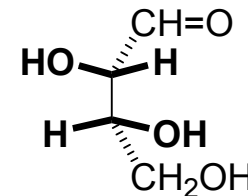
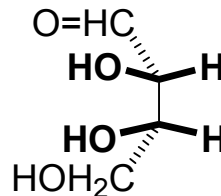
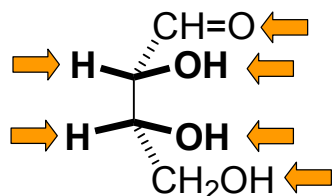
(I)

(II)

(III)

(IV)

Reprezentarea stereoizomerilor in **FORMULA DE CONFIGURATIE PERSPECTIVICA (conformatie eclipsata)**



Relatiile intre stereoizomeri

	(I)	(II)	(III)	(IV)
(I)	-	ec	dc	dc
(II)	ec	-	dc	dc
(III)	dc	dc	-	ec
(IV)	dc	dc	ec	-

**ec:** enantiomeri  
configurationali  
(au configuratii opuse)

**dc:** diastereo(izo)meri  
configurationali

Nomenclatura racemicilor

(I)+(II) pereche **like (l)** deoarece au **aceiasi configuratie** la centrele chirale adiacente ("threo", nomenclatura iesita din uz !)

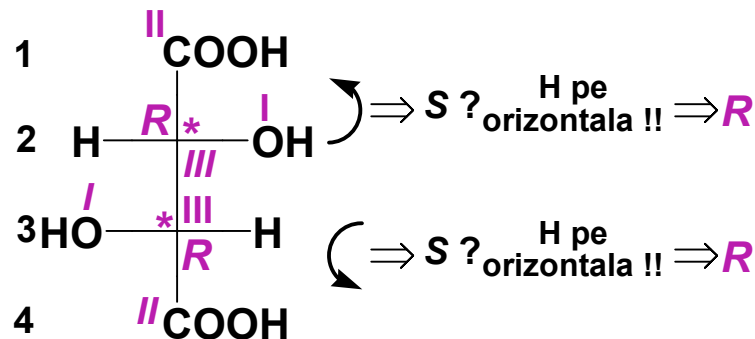
(III)+(IV) pereche **unlike (u)** deoarece au **configuratii diferite** la centrele chirale adiacente ("erythro", iesita din uz !)



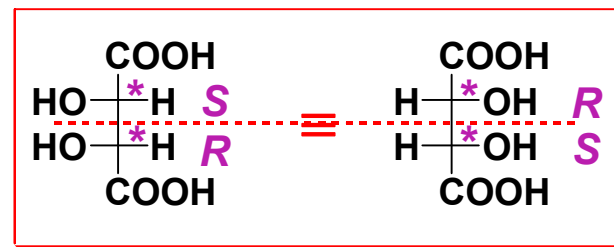
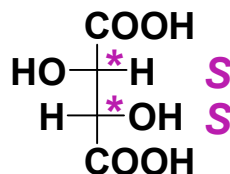
**R-C\*ab-C\*ab-R** centrele chirale (C\*) au toti liganzii: "a", "b", R si CabR *comuni*

Reprezentarea stereoizomerilor in **FORMULA DE PROIECTIE FISCHER**

$2^2 = 4$  stereoizomeri ???



Acid (2R,3R)-2,3-dihidroxi-butandioic



180°

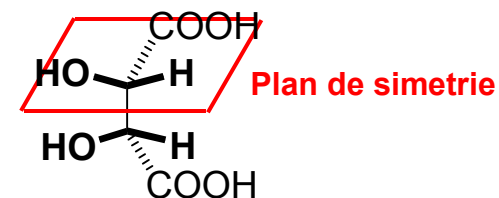
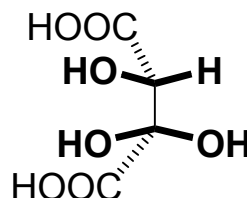
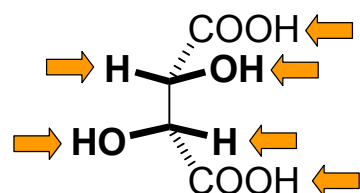
unul si acelasi: **MEZO FORMA (N E C H I R A L A !!)**  
**NU ARE ACTIVITATE OPTICA,  $[\alpha]_D^T = 0$  !**

(I)

(II)

(III)

Reprezentarea stereoizomerilor in **FORMULA DE CONFIGURATIE PERSPECTIVICA (conformatie eclipsata)**



Relatiile intre stereoizomeri

	(I)	(II)	(III)
(I)	-	ec	dc
(II)	ec	-	dc
(III)	dc	dc	-

**ec: enantiomeri configurationali (au configuratii opuse)**

**dc: diastereo(izo)meri configurationali**

**Retine !**

In cazul compusilor cu **doua centre chirale** care au **cei patru liganzi diferiti comuni**, numarul de stereoizomeri se reduce cu o unitate iar numarul de enantiomeri se reduce la jumatate

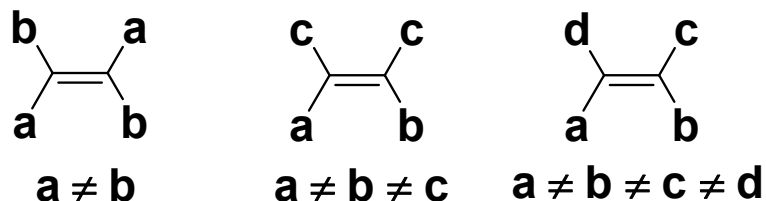
## 10.2.2. Diastereo(izo)meria datorata imposibilitatii liberei rotatii (geometrica, configurationala)

### 10.2.2.1. Diastereo(izo)meria datorata legaturii duble omogene sau heterogene

**Definitie:** tip de stereoizomerie de **configuratie** in care **diastereo(izo)merii** difera prin **distanta in spatiu** care separa **doi sau mai multi substituenti distincti**.

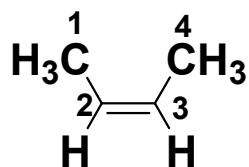
a) Una legatura dubla :

**Conditia necesara si suficienta** de aparitie a **diastereo(izo)meriei geometrice** consta din **neidentitatea liganzilor la acelasi capat al unei legaturii duble**.

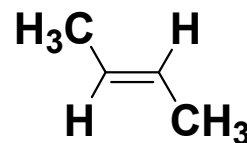


**Specificarea diastereo(izo)meriei in cazul existentei unei singure duble legaturi**

i) Numai in cazul in care  $a \neq b$  nomenclatura „*cis*” si „*trans*” este cea **a d e c v a t a**.



*cis*-2-butena  
p.t. = -139 °C



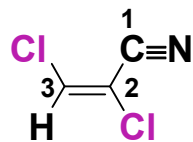
*trans*-2-butena  
p.t. = -106 °C

ii) **Specificarea nomenclaturii** care inglobeaza toate cazurile de mai sus foloseste **REGULA C.I.P.**

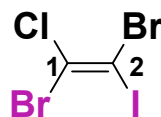
**Pasul 1:** se stabileste, la **fiecare capat** al legaturii duble **ligandul de maxima prioritate**.

**Pasul 2:** daca liganzii de **maxima prioritate sunt APROPIATI in spatiu** se utilizeaza descriptorul **Z** (*zusammen*).  
daca liganzii de **maxima prioritate sunt DEPARTATI in spatiu** se utilizeaza descriptorul **E** (*entgegen*).

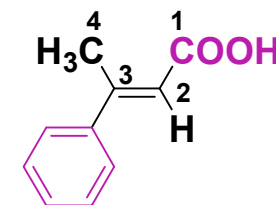
**Exemple:**



(E)-2,3-dicloroacrilonitril

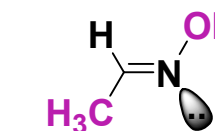


(Z)-1,2-dibromo-1-cloro-2-iodoetena



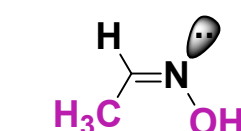
Acid (E)-3-fenil-2-butenic

**De retinut:** nomenclatura *E/Z* poate fi aplicata si in cazul  $a \neq b$ : *cis*-2-butena este (*Z*) iar *trans* este (*E*).  
nomenclatura *E/Z* se aplica **identic** si in cazul in care **dubla legatura** este **heterogena** (e.g.  $>C=N$ ).



(E)-acetaldoxima

↓  
*anti*-acetaldoxima



(Z)-acetaldoxima

↓  
*sin*-acetaldoxima → *iesite din uz*

**b) Doua legaturi duble :**

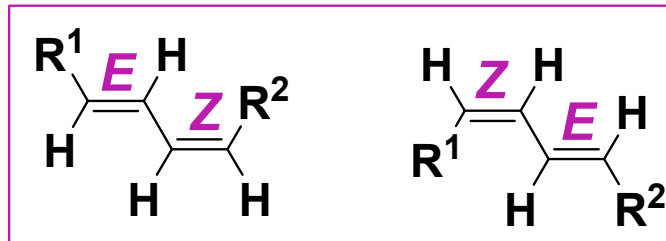
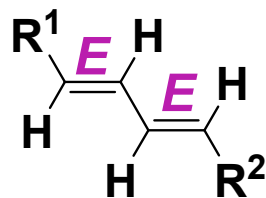
**ATENTIE:** **daca** cele doua duble legaturi sunt **CUMULATE** este cazul **CHIRALITATII AXIALE** (vezi 10.1.2.).

**DACA** cele doua duble legaturi sunt **conjugate** sau **izolate** sunt posibili:

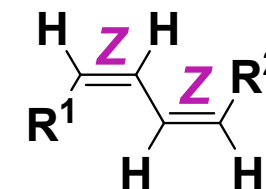
$R^1-CH=CH-CH=CH-R^2$ ,  $R^1 \neq R^2$  prezinta  $2^n$  diastereo(izo)meri geometrici ( $n$  = numarul de legaturi duble)

$R-CH=CH-CH=CH-R$ ,  $R$  acelasi, prezinta  $2^n - 1$  diastereo(izo)meri geometrici

$n = 2$



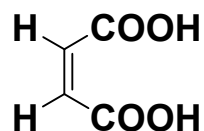
identici **daca**  $R^1 \equiv R^2$



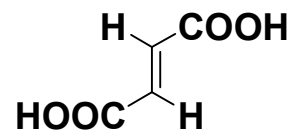
**Diferente notabile intre unele proprietati fizice ale diastereo(izo)merilor geometrici:**

i) **Punctele de topire:** in general, cele ale **diastereo(izo)merilor *trans*** sunt mai mari fata de ***cis*** deoarece, in retelele cristaline, **particulele *trans* configurate se impacheteaza mai bine, fortele de atractie fiind mai mari decat in analogii *cis*.**

ii) **Solubilitatea in acelasi solvent este mai mare pentru diastereo(izo)merii *cis* fata de *trans*.**

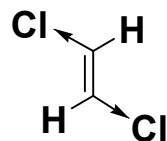


Acid maleic  
78.8 % (H<sub>2</sub>O)

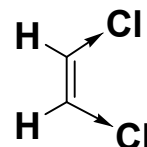


Acid fumaric  
0.7 % (H<sub>2</sub>O)

iii) **Momentul dipol global este mai mare pentru diastereo(izo)merii *cis* decat pentru cei *trans*, mai ales atunci cand sunt implicate grupe polare.**



(*E*)-1,2-dicloroetena  
 $\mu = 0 \text{ D}$



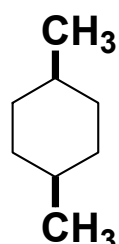
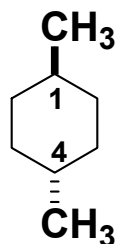
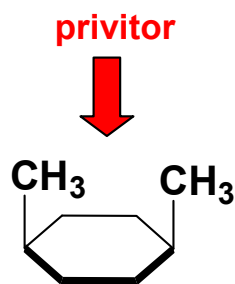
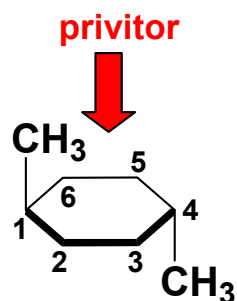
(*Z*)-1,2-dicloroetena  
 $\mu = 1.86 \text{ D}$

iv) **Punctele de fierbere, densitatile, indicii de refractie sunt, de-obicei, mai mari pentru diastereo(izo)merii *cis* fata de cei *trans*.**

### 10.2.2.2. Diastereo(izo)meria datorata existentei unui ciclu

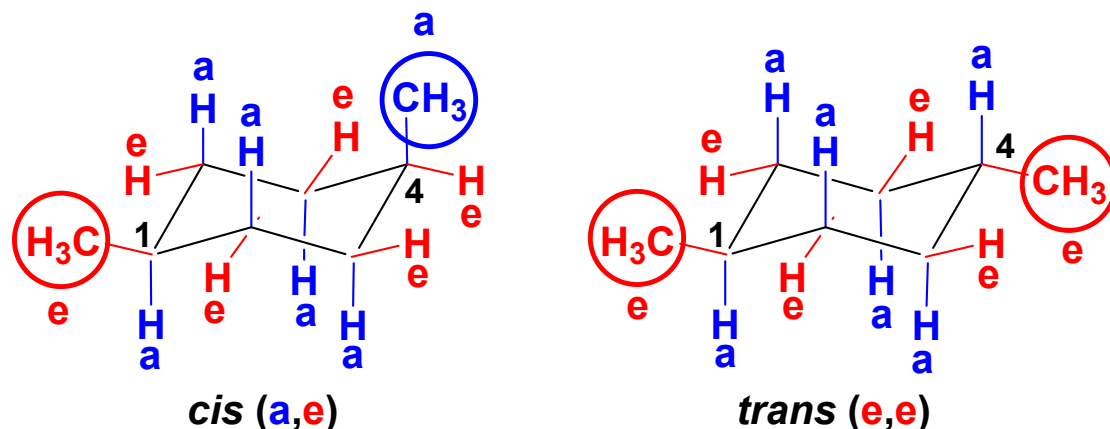
Acest tip de diastereo(izo)merie **configurationala** se refera la cazurile in care, fata de planul unui ciclu (sau considerat plan), doi sau mai multi liganzi pot fi situati de **a c e a s i parte** sau de **parti o p u s e** ale ciclului:

**Exemplu:** ciclohexanul disubstituit



*trans*-1,4-dimetilciclohexan    *cis*-1,4-dimetilciclohexan

In formula de **configuratie perspectiva**  
(atomii de H sunt omisi pentru simplificare)



In formulare care tine cont de aranjamentul spatial cel mai stabil, **NEPLAN, REAL** al ciclohexanului (toti atomii de carbon hibridizati tetraedric  $C^{sp^3}$ )

- legaturi si liganzi cu orientare **AXIALA** (abrev.: "a")
- legaturi si liganzi cu orientare **ECUATORIALA** (abrev.: "e")

**RETINE!!**

- Descriptorii stereochemici si nomenclatura *E/Z* nu se aplica in cazul diastereo(izo)meriei datorate planului unui ciclu.
- Descriptorii stereochemici si nomenclatura *cis/trans* sunt cei recomandati in cazul diastereo(izo)meriei datorate planului unui ciclu.

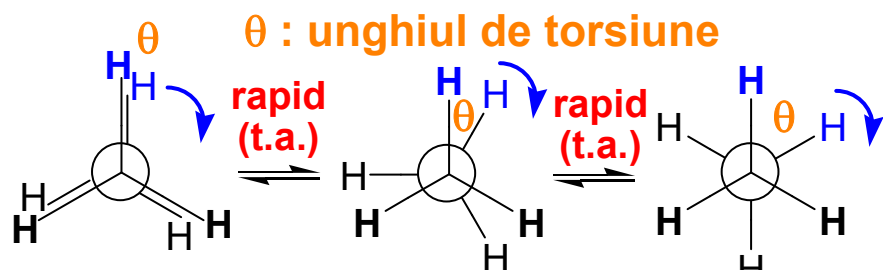
### 10.2.3. Diastereo(izo)meria in cazul liberei rotatii (conformationala)

#### Caracteristici fundamentale:

- Sunt **stereoizomeri** care iau nastere ca urmare a **existentei liberei rotatii in jurul legaturilor  $\sigma$** .
- Se denumesc ca si **conformerii**, **rotameri** sau, mai rar, **torsiomeri**.
- Diferitele aranjamentele spatiale** ale acestora, in cadrul aceleiasi **configuratii** a moleculei, se numesc **conformatii**.
- Uzual, **conformerii** nu sunt entitati structurale izolabile deoarece, in conditii normale, ei se gasesc in echilibru rapid (numit **echilibru conformational**) unul fata de celalalt, urmare a **liberei rotatii** in jurul legaturilor simple  $\sigma$ .
- Relatiile care se pot stabili intre diversii **conformerii** sunt cele de **diastereo(izo)merie conformationala** dar si **enantiomerie conformationala**.

#### Exemplul 1 : ETANUL

Analiza conformationala a  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$  este cea mai ilustrativa in jurul legaturii  $\sigma_{\text{Csp}^3-\text{Csp}^3}$  (axa de torsiune) si utilizand **formulele de proiectie Newman**.



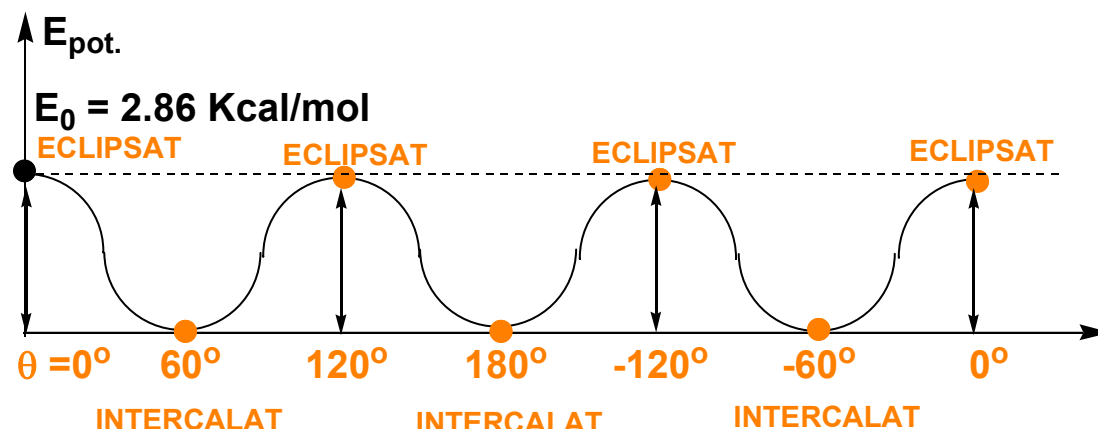
$\theta = 0^\circ$   
conformer  
ECLIPSAT  
MAXIM  
ENERGETIC  
TREI repulsii

$0 < \theta < 60^\circ$   
conformer  
OARECARE

$\theta = 60^\circ$   
conformer  
INTERCALAT  
minim  
energetic

$\sigma_{\text{CH}-\text{CH}}$   
(tensiune  
torsionala Pitzer)

DIASTEREO(IZO)MERI  
CONFORMATIONALI

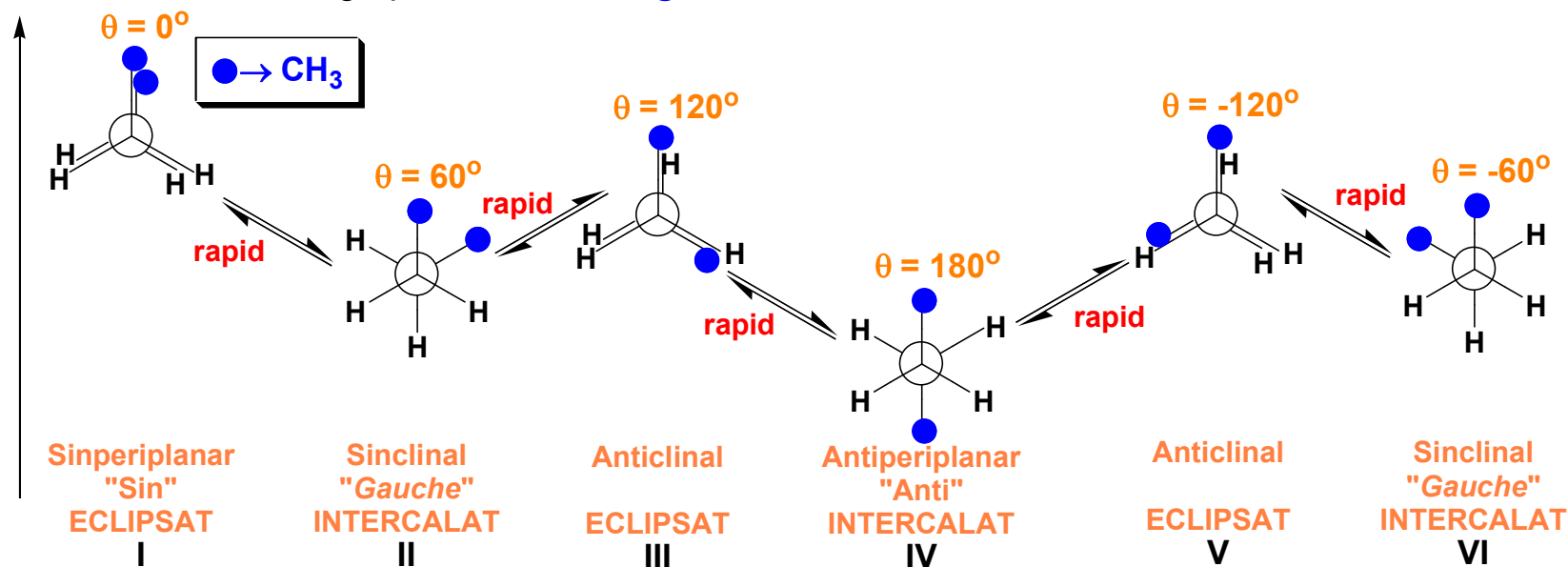


variatiia continutului energetic al conformerilor  $E(\theta) = 0.5E_0(1 + \cos 3\theta)$

$$\frac{N(\text{eclipsat})}{N(\text{intercalat})} = \exp(-\Delta E/RT) = \exp(-2.86/0.82 \times 298) = 1 / 160$$

### Exemplul 2 : *n*-BUTANUL

Analiza conformationala a  $\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  este cea mai relevanta in jurul legaturii  $\sigma_{\text{Csp}^3-\text{Csp}^3}$  (axa de torsiune), utilizand formulele de proiectie Newman si grupele metil ca si liganzi de referinta.

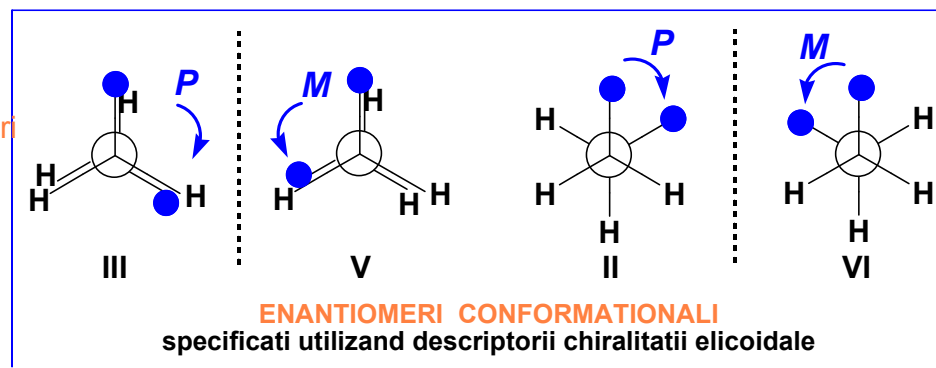


Relatii sterice intre conformeri

	I	II	III	IV	V	VI
I	-	dc	dc	dc	dc	dc
II	dc	-	dc	dc	dc	ec
III	dc	dc	-	dc	ec	dc
IV	dc	dc	dc	-	dc	dc
V	dc	dc	ec	dc	-	dc
VI	dc	ec	dc	dc	dc	-

dc:  
diastereo(izo)meri  
conformationali

ec:  
enantiomeri  
conformationali



De retinut :

- Unghiul de torsiune  $\theta$  se considera totdeauna in sens trigonometric intre liganzii de referinta (aici  $\text{CH}_3$ ).
- Diastereo(izo)merii conformationali (ECLIPSAT / INTERCALAT) nu sunt separabili la temperatura ambianta.

De remarcat:

i) Ordinea crescatoare a stabilitatii conformerilor:

Sinperiplanar	Anticlinar	Sinclinat	Antiperiplanar
4.5 – 6.1 Kcal/mol	3.6 Kcal/mol	0.9 Kcal/mol	0.00 Kcal/mol
a) 4 × $\sigma_{C-H}$ eclipsate (Tensiune Pitzer) b) 1 × $CH_3/CH_3$ eclipsati (Repulsii de nelegatura)	a) 2 × $\sigma_{C-H}$ eclipsate (Tensiune Pitzer) b) 2 × $CH_3/H$ eclipsati (Repulsii de nelegatura)	a) 4 × $\sigma_{C-H}$ intercalate b) 1 × $CH_3$ interactiune <i>gauche</i>	a) 4 × $\sigma_{C-H}$ intercalate b) 2 × $CH_3$ intercalate

ii) La temperatura ambianta, conformerii se gasesc in echilibru conformational rapid:

56% conformer Antiperiplanar  $\rightleftharpoons$  44% conformer Sinclinat

iii) Cu cat continutul energetic al unei conformatii este mai mare, populatiile aferente conformerilor au o pondere mai mica in ansamblul echilibrului conformational.

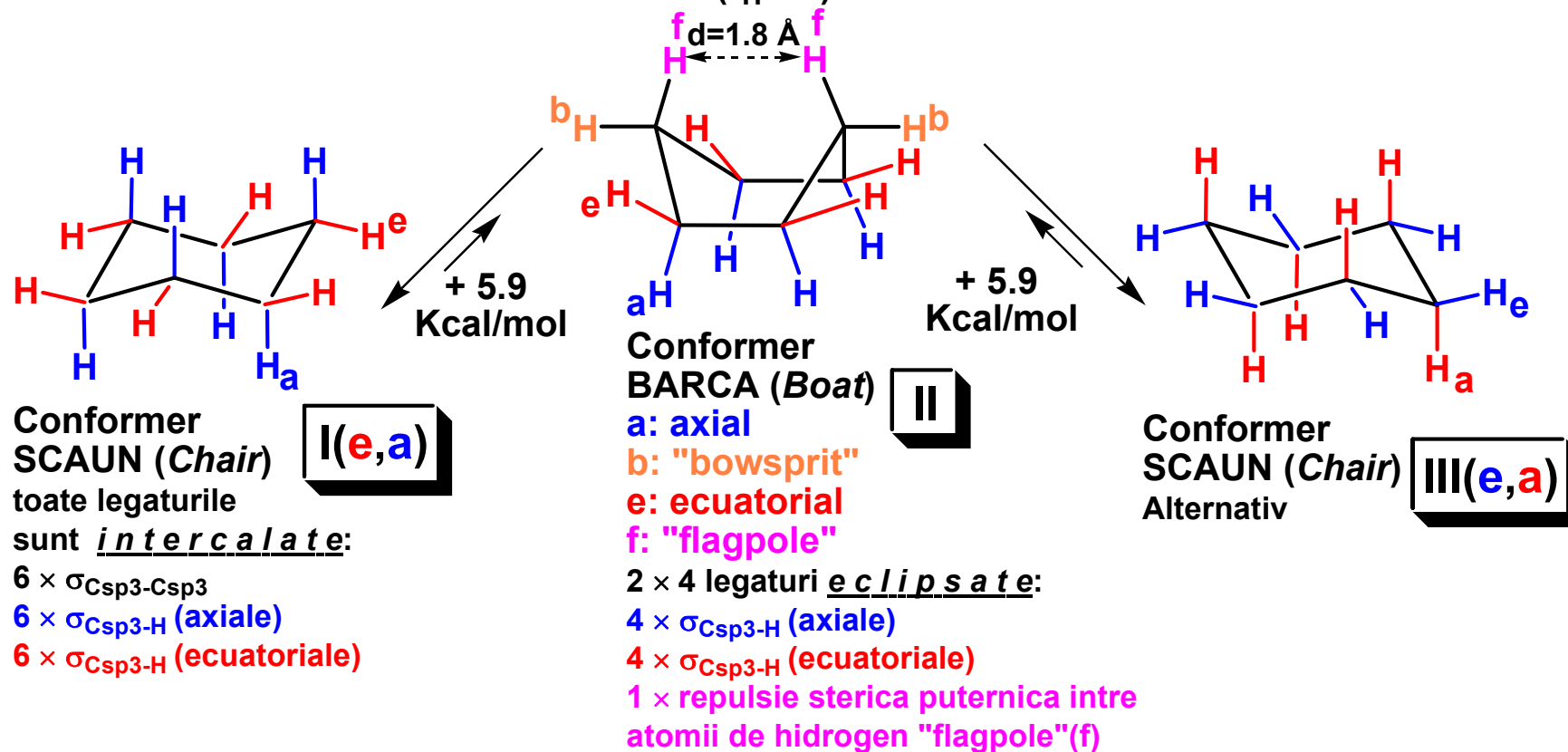
iv) Conformatiile eclipsate, trebuie privite ca stari de tranzitie de la o conformatie intercalata la alta.



## Exemplul 3 : CICLOHEXANUL

distanța H/H este mai mică decât suma razelor lor van der Waals

$$2 \times 1.1 \text{ \AA} (r_{\text{H}}^{\text{vdW}}) = 2.2 \text{ \AA}$$



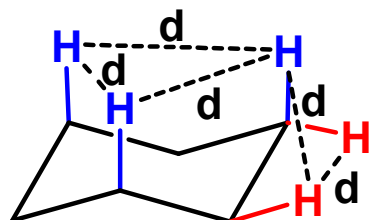
## DE RETINUT:

- La temperatura ambianta, ciclohexanul prezinta *mobilitate conformationala*, ca urmare a rotatiei libere in jurul legaturilor  $\sigma_{\text{Csp}3\text{-Csp}3}$  din ciclu.
- Conformerii stabili, nediferentiabili, sunt cei SCAUN (Chair) care sunt interconvertibili *via* conformer BARCA (Boat) mai INSTABIL cu cca. 5.9 Kcal/mol decat conformerii SCAUN.



- In cazul prezentei unui substituent voluminos in locul hidrogenului, echilibrul conformational poate fi deplasat in favoarea unuia dintre conformeri, *de obicei acela in care substituentul ocupa o pozitie ecuatoriala*.

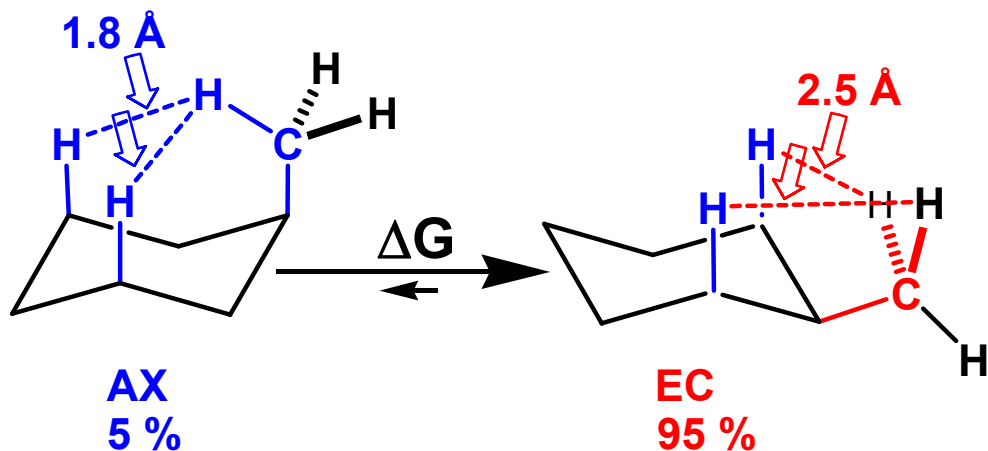
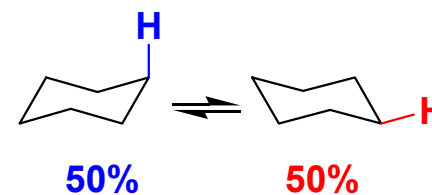
**Exemplul 4 : METILCICLOHEXANUL**



Toate distantele interatomice  $d$  ( $H_a-H_a$ ,  $H_a-H_e$ ,  $H_e-H_e$ ) sunt egale:  $2.5 \text{ \AA}$  si mai mari decat dublul razei van der Waals pentru atomul de hidrogen,  $r_H^{vdW} = 1.1 \text{ \AA}$ .

*Drept care:*

- i) NU EXISTA REPULSII STERICHE.
- ii) NU EXISTA VREO PREFERINTA IN SENSUL ECHILIBRUL CONFORMATIONAL



$$\Delta G = -RT \ln K = -RT \ln \frac{[EC]}{[AX]} = -1.74 \text{ Kcal/mol}$$

Distanța interatomică dintre atomii de **hidrogen axiali** și **gruparea metil axială** (prin **atomul de hidrogen** cel mai apropiat) este mult mai mică decât dublul razei van der Waals pentru hidrogen.

*Drept care:*

- i) Exista **doua repulsii sterice puternice** între **gruparea metil** și cei **doi atomi de hidrogen axiali**, fapt care **destabilizează** acest tip de conformer (**AX**).
- ii) Molecula metilciclohexanului adopta **preferential** conformerul (**EC**) cu **gruparea metil** în poziție **ecuatorială** în care **repulsia sterica** nu se mai manifesta în raport cu **atomii de hidrogen axiali**.