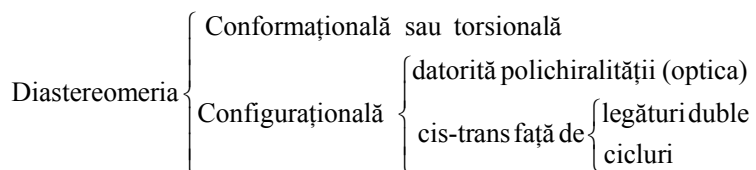


Capitolul 6

DIASTEREOIZOMERIA

Așa cum s-a arătat în capitolul 1, orice izomerie sterică ce nu poate fi desemnată drept enantiomerie este diastereo(izo)merie. La fel ca și enantiomeria, diastereomeria este determinată atât de factori conformaționali cât și de factori configuraționali, ceea ce duce la următoarea clasificare:



6.1. Diastereoizomeria torsională

Diastereoizomeria torsională este tipul de diastereoizomerie care poate să apară ca urmare a torsiunii sau rotației (mai mult sau mai puțin libere) atomilor (împreună cu liganzii lor) legați între ei printr-o legătură simplă. Se caracterizează deci prin existența izomerilor torsionali (torsioneri) numiți și izomeri rotaționali (rotameri).

În figura 45 sunt prezentate conformațiile stabile ale butanului:

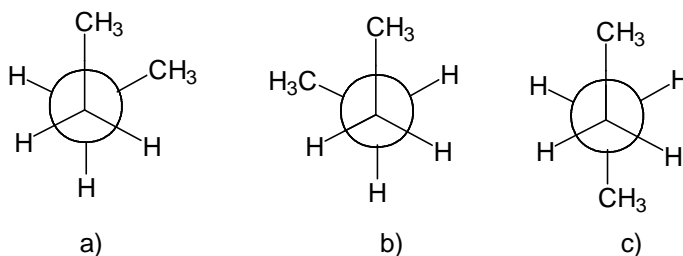


Fig.45 Conformeri intercalați ai butanului

Se vede că distanțele dintre atomii nelegați direct unul de altul ($d_{CH_3-CH_3}; d_{H-CH_3}; d_{H-H}$) nu sunt aceleași în toți conformerii. Varierea unghiului de torsiune ϕ poate duce astfel la cea mai simplă formă de diastereoizomerie, diastereoizomeria torsională sau rotațională. Acest tip de diastereoizomerie corespunde atropizomeriei derivaților de difenil scindalibi în enantiomeri. În cazul prezentat în figura 45, conformerii a) și b) sunt enantiomeri, în timp ce oricare dintre aceștia este cu c) diastereoizomer. Lipsa activității optice la substanțe de acest fel se datorează prezenței de cantități egale din formele enantiomere, prin transformarea rapidă a unui conformer în altul.

Un caz particular de diastereoizomerie torsională este cel al rotației restrânse în jurul unei legături simple cuprinse între două duble legături conjugate adică torsiunea sp^2-sp^2 . Datorită conjugării $\pi-\pi$, posibilă doar în cazul coplanarității legăturilor duble, obligă molecula, butadienei de exemplu, să adopte conformațiile planare a) și b) reprezentate în figura 46 denumite conformație s-trans sau transoidă respectiv conformație s-cis sau cisoidă:

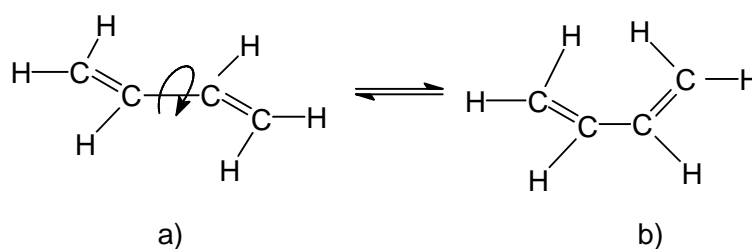


Fig.46 Conformațiile planare ale butadienei

Forma s-trans, a) este mai stabilă decât forma s-cis, b). La temperatura camerei, majoritatea moleculelor butadienei se află deci în forma s-trans, dar proporția de formă s-cis crește cu temperatura.

Numărul diastereizomerilor, pentru cazul general al unei substanțe cu n posibilități de localizare a izomeriei "torsionale" în moleculă, este egal cu 2^n . În cazul 2,4-hexadienei $n = 3$ (2 posibilități pentru cele două legături duble și una pentru legătura simplă) și deci ar trebui să existe $2^3 = 8$ diastereoizomeri.

Datorită simetriei moleculei, există doar 6 diastereoizomeri, cei prezenți în figura 47:

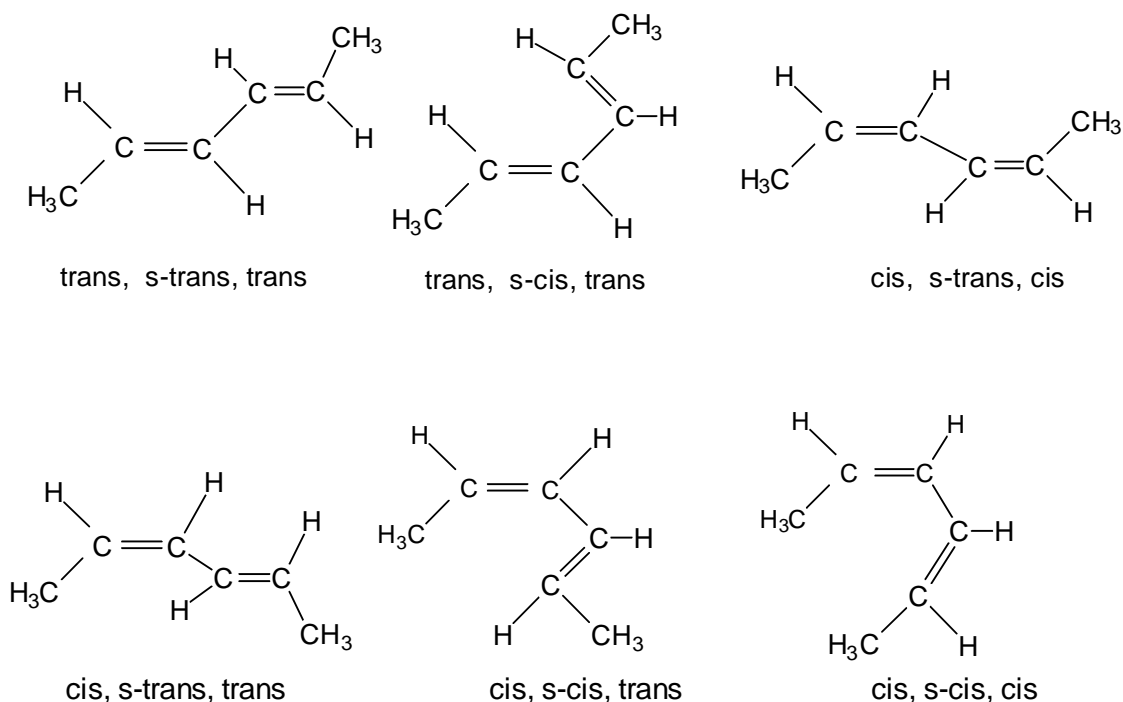


Fig.47 Izomerii torsionale ai 2,4-hexadienei

Deși diastereoizomerii torsionali nu pot fi izolați aranjamentul rotațional al grupărilor în jurul legăturilor simple are totuși uneori o influență marcantă asupra reactivității chimice.

6.2. Diastereoizomeria compușilor cu doi sau mai mulți atomi de carbon chirali

Structurile care conțin două sau mai multe (în general n) centre de chiralitate pot exista sub forma a 2^n izomeri optici, reprezentând $2^n/2$ sau 2^{n-1} perechi de enantiomeri. Din cei 2^n izomeri optici, toți cei care nu se află unul față de altul în relație de enantiomerie sunt diastereoizomeri. Fiecare izomer are deci $2^n - 2$ diastereoizomeri. Fiecare pereche de enantiomeri formează un amestec

racemic. Vor exista deci 2^{n-1} amestecuri racemice posibile pentru o structură cu n atomi asimetrici.

Molecula cu un singur carbon asimetric are $2^1 = 2$ stereoizomeri, adică doar o pereche de enantiomeri.

6.2.1. Diastereoizomeria compușilor aciclici cu două elemente de chiralitate

Compușii cu două elemente de chiralitate prezintă două situații distincte: Compuși în care elementele de chiralitate sunt diferite și compuși cu elemente identice.

6.2.1.1. Compuși cu doi atomi de carbon asimetrici constitutivi diferiți

Într-o moleculă cu doi atomi de carbon asimetrici constitutivi diferiți (fig. 48) fiecare atom de carbon poate avea fie configurație *R* fie *S* așa că sunt posibile următoarele configurații ale moleculei:

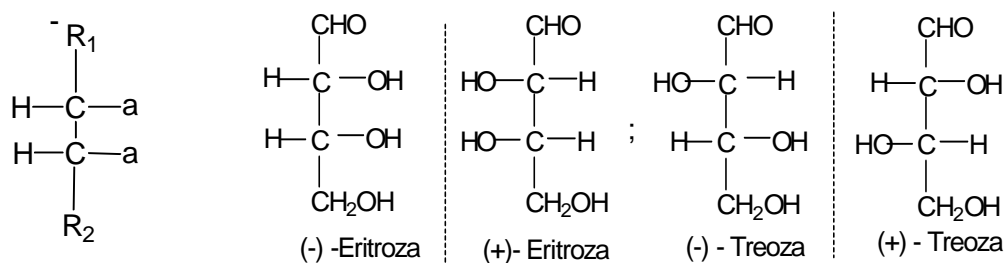


Fig.48 Configurațiile celor doi atomi de carbon ai eritrozei și tetrozei

Stereoizomerii 1 cu 2 alcătuiesc o pereche de enantiomeri și deci un amestec racemic la fel și stereoizomerii 3 cu 4. Formele 1 și 2 nu sunt enantiomerii formelor 3 sau 4, fiindcă nu se comportă față de ele ca obiectul și imaginea în oglindă. Izomerii 1 și 2 sunt deci diastereoizomerii formelor 3 și 4.

Fiecare izomer va avea $2^2 - 2 = 2$ diastereoizomeri (1 are ca diastereoizomer pe 3 și 4; 2 pe 3 și 4; 3 pe 1 și 2; 4 pe 1 și 2).

Convențional, așa cum s-a arătat în 5.3.1, stereoizomerii 1 și 2 sunt numite forme *eritro*, iar stereoizomerii 3 și 4 forme *treo*.

Tabel nr.4. Configurațiile celor doi atomi de carbon asimetrici ai eritrozei și treozei

Carbon asimetric	Configurație			
*C ²	R	S	S	R
*C ³	R	S	R	S
Izomer	1	2	3	4

În timp ce enantiomerii au proprietăți fizice și chimice identice (cu excepția sensului rotației optice), diastereoizomerii se deosebesc prin proprietățile lor, întocmai ca izomerii de structură obișnuite.

6.2.1.2. Compuși cu doi atomi de carbon asimetrici constitutiv identici

Moleculele cu doi atomi de carbon asimetrici vecini, având fiecare trei substituenți identici cu ai celuilalt atom, $R - C_{ab}^* - C_{ab}^* - R$, prezintă numai trei stereoizomeri separabili: 2 enantiomeri +,– sau (*d*, *l*) și izomerul **mezo**.

Un exemplu clasic de moleculă cu două centre chirale având cei doi atomi de carbon asimetrici substituiți identic, îl reprezintă acidul tartric.

În figura 49 sunt reprezentați cei doi enantiomeri, acidul (–)-tartric sau 2 (S), 3(S) -dihidroxi-1,4-butandioic respectiv acidul (+)-tartric sau 2 (R), 3 (R) -dihidroxi-1,4-butandioic alături de acidul mezotartric, 2(R), 3(S)-dihidroxi-1,4-butandioic. Deși posedă doi atomi de carbon asimetrici, acidul mezotartric nu prezintă activitate optică deoarece molecula sa are un plan de simetrie (C_s). Din analiza configurației celor doi atomi de carbon asimetrici identici rezultă că aceștia au configurații opuse și deci rotația dextropiră provocată de unul din ei

este compensată (anulată) de rotația levogiră a celui de-al doilea. Ne aflăm de fapt în fața unui caz de inactivitate optică prin **compensație intermoleculară**.

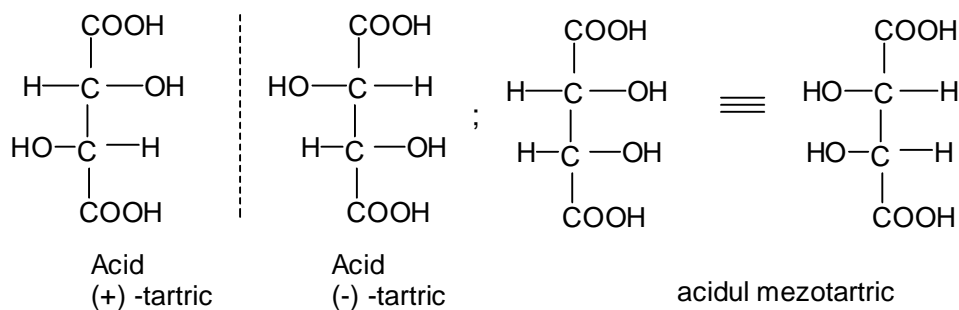


Fig.49 Diastereoizomerii trei și eritro (mezo) ai acidului tartric

Configurațiile atomilor de carbon asimetrici sunt date în tabelul 5.

Tabelul nr.5. Configurațiile celor doi atomi de carbon asimetrici ai acidului tartric

Carbon asimetric	Configurație		
*C ²	R	S	R
*C ³	R	S	S
Izomer	1	2	3

Enantiomerii au toate proprietățile fizice și chimice identice, (cu excepția rotației specifice), pe când la racemici și la izomerul mezo aceste proprietăți diferă.

6.2.2. Diastereoizomeria compușilor aciclici cu trei elemente de chiralitate

Se diferențiază și în acest caz două situații:

a) când cele trei centre de chiralitate sunt diferite și în această situație numărul izomerilor optici este $2^3 = 8$.

b) când grupările nechirale de la capetele moleculei sunt identice, având ca rezultat existența în moleculă a doi atomi de carbon chirali identici, care aduc după sine apariția unui atom de carbon **pseudoasimetric** (pseudochiral). Numărul izomerilor optici scade sub 8.

În cazul a) cei 8 izomeri optici sunt alcătuiți din 4 perechi de enantiomeri și fiecare enantiomer ai unei perechi este diastereoizomer în raport cu ceilalți izomeri.

Se diferențiază un caz special de diastereoizomeri: **epimeri**. Doi diastereoizomeri care diferă ca și configurație la un singur centru asimetric se numesc epimeri. În figura 50 sunt date formulele de proiecție Fischer pentru trei stereoizomeri (din cei 8) ai unei alopentoze:

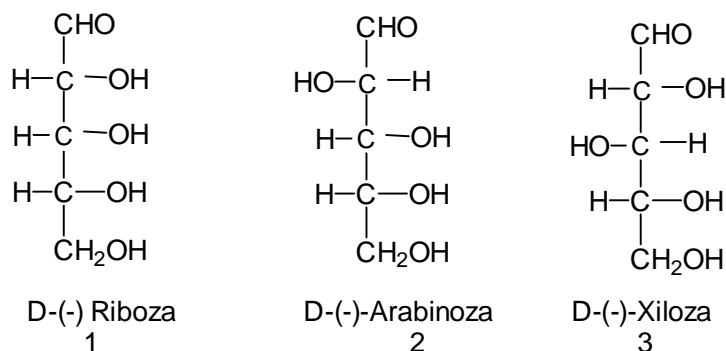


Fig. 50 Stereoizomeri ai unei alopentoze

Perechile de compuși 1 și 2, 1 și 3, 2 și 3 sunt exemple de epimeri.

Acidul trihidroxiglutaric, exemplu tipic pentru cazul b), prezintă 4 stereoizomeri: 2 enantiomeri și 2 izomeri inactivi sau două mezoforme (figura 51):

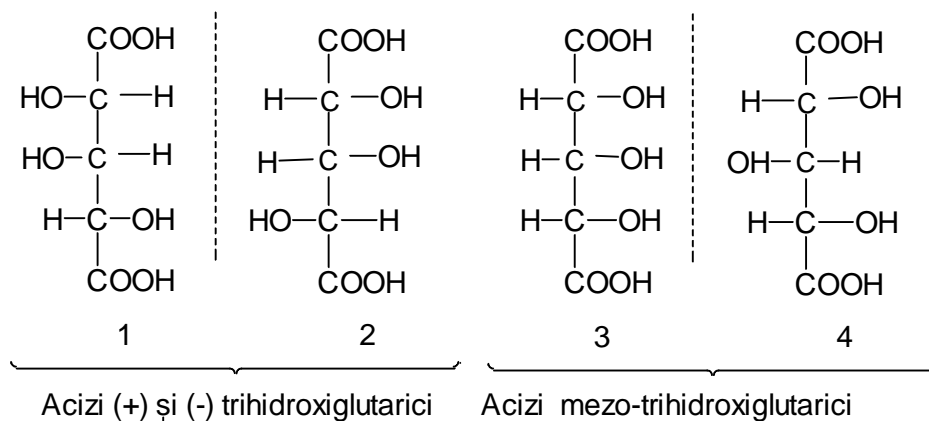


Fig.51 Stereoizomerii acidului trihidroxiglutaric

Atomul de carbon mijlociu poate fi asimetric atunci când configurațiile atomilor 2 și 4 sunt diferite ca în stereoizomerii 1 și 2 și simetrice când

configurațiile carbonilor 2 și 4 sunt aceleași ca în cazul izomerilor 3 și 4. Acest atom de carbon se numește **pseudoasimetric**, iar configurațiile lui se notează cu *r* sau *s*, spre a le deosebi de simbolurile *R* și *S* folosite pentru atomii asimetrici (Tabelul nr.6).

Tabelul nr.6. Configurațiile celor trei atomi de carbon asimetrici ai acidului hidroxiglutaric

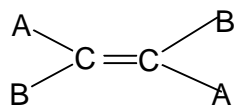
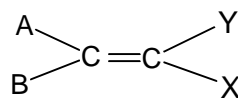
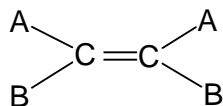
Carbon asimetric	Configurație			
*C ²	R	S	R	R
*C ³	-	-	s	r
*C ⁴	R	S	S	S
Izomer	1	2	mezo 3	mezo 4

6.3. Diastereoizomeria cis-trans

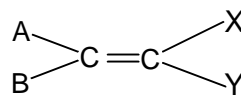
Diastereoizomeria cis-trans sau geometrică este generată fie de existența unei legături duble fie a unui ciclu. Izomeria cis-trans datorată legăturii duble poate fi considerată ca și un caz limită al diastereoizomeriei torsionale, deoarece însăși legătura dublă poate fi considerată ca un caz extrem de împiedicare a torsionii (liberei rotații). Diastereoizomeria cis-trans mai este numită de unii autori diastereoizomerie fără liberă rotație.

6.3.1. Diastereoizomeria cis-trans (*Z-E*) a compușilor cu legături duble

Pentru ca o dublă legătură să poată prezenta izomerie cis-trans (geometrică), ea trebuie să aibă la fiecare capăt doi substituenți diferiți între ei, ca în cazurile de mai jos:



Doi izomeri

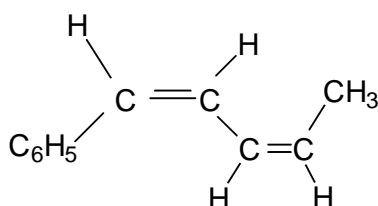


Doi izomeri

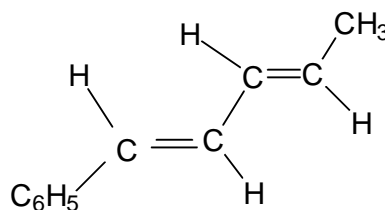
Numărul de izomeri geometrici care au aceeași structură de bază crește cu numărul de duble legături care îndeplinesc condiția de mai sus Π este dat de relația:

Număr de izomeri geometrici = 2^n , unde: n = numărul de duble legături cu substituenți diferiți la fiecare capăt.

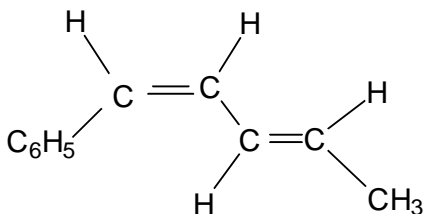
De exemplu, 1-fenil-1,3-pentadienă, $C_6H_5 - CH = CH - CH = CH - CH_3$, va prezenta 4 izomeri geometrici ($2^2 = 4$) și sunt reprezentați prin formulele:



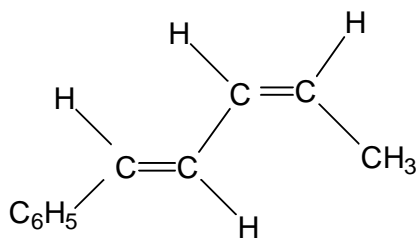
cis, cis - 1 -fenil -1,3 -pentadiena



trans, trans - 1 -fenil- 1,3-pentadiena



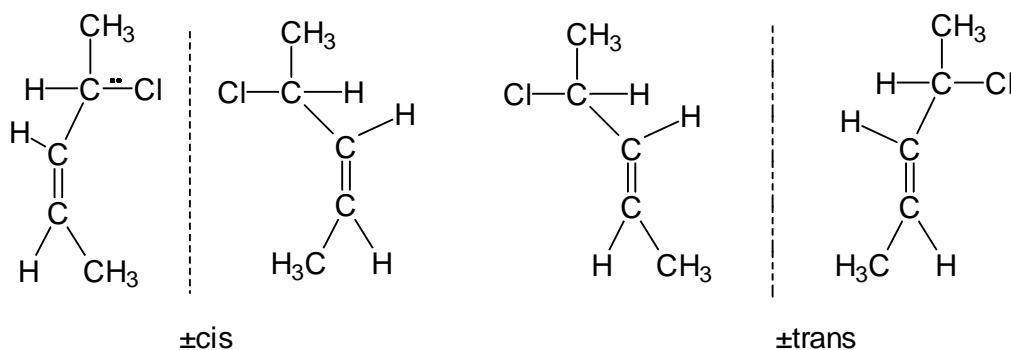
cis, trans -1- fenil-1,3-pentadiena



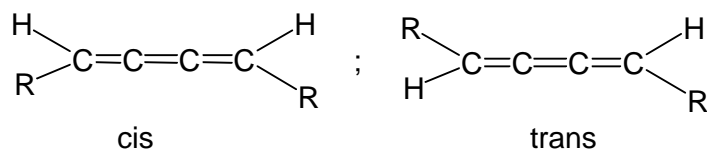
trans, cis -1- fenil-1,3-pentadiena

Numărul izomerilor scade la trei dacă cei doi radicali din moleculă sunt identici (în exemplul dat C_6H_5 - se înlocuiește cu $-CH_3$ sau invers), deoarece izomerul trans-cis devine identic cu cel cis-trans. Izomerii cis-trans nu se comportă unul față de altul ca obiectul și imaginea sa de oglindire, ei sunt deci diastereoizomeri.

În cazul izomeriei cis-trans, dacă unul dintre substituenți conține un element de chiralitate, pe lângă izomeria cis-trans se manifestă și fenomenul de enantiomerie care duce la dublarea numărului de stereoizomeri. De exemplu 4 - cloro - 2 - pentena; $H_3C - CH = CH - \underset{\text{Cl}}{\underset{|}{CH}} - CH_3$ va prezenta 4 stereoizomeri:



Cumulenele cu număr impar de legături duble, având ca și etena substituenții de la capetele dublelor legături în același plan, pot da naștere la izomeri cis-trans:



Desemnarea configurației atomilor dublu legați s-a făcut pentru compușii conținând duble legături carbon-carbon cu ajutorul prefixelor stereochemice cis, desemnând aranjarea a două grupe de aceeași parte a dublei legături și trans, aranjarea opusă a grupelor față de dubla legătură așa cum se poate vedea și din exemplele de mai sus. Folosirea acestui sistem de desemnare a configurației devine ambiguă pentru alchenele trisubstituite și imposibilă pentru alchenele tetrasubstituite cu substituenți diferiți $R^1R^2C=CR^3R^4$. S-a propus (Blackwood ș.a., 1968) un sistem nou, lipsit de ambiguități, bazat pe regula secvenței Cahn-Ingold-Prelog, cunoscut ca sistemul *E-Z* (entgegen- zusammen). Regulile pentru desemnarea configurației *Z* sau *E* sunt următoarele:

- 1) pentru fiecare dublă legătură ce trebuie descrisă configurativ se determină care dintre cele două grupe atașate la fiecare dintre atomii dublu legați au prioritatea cea mai înaltă, potrivit regulii secvenței Cahn-Ingold-Prelog;

- 2) acea configurație în care cele două grupe de rang cel mai mare sunt de aceeași parte a dublei legături este desemnată drept *Z*; acea configurație în care cele două grupe sunt de părți opuse este *E*.

În figura 52 este indicată aplicarea acestui sistem:

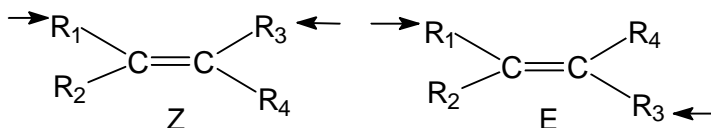
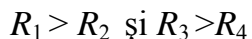
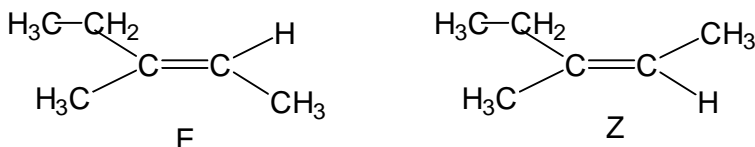


Fig. 52 Sistemul *Z-E*. Descreșterea rangului substituenților



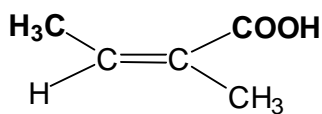
Avantajele convenției *Z-E*:

- 1) elimină ambiguitatea desemnării configurației alchenelor trisubstituite, cum ar fi 3-metil-2-pentena:

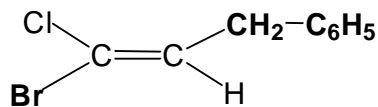


În cazul folosirii sistemului *cis-trans*, alchena *E* a fost desemnată drept *cis* (indicarea poziției celor doi substituenți identici).

- 2) permite desemnarea configurativă a alchenelor tetrasubstituite cu toți substituenții diferiți între ei, pentru care nu existau reguli de desemnare a configurației în literatura mai veche. În exemplele următoare s-au subliniat substituenții cu prioritate de la fiecare capăt al legăturii duble:

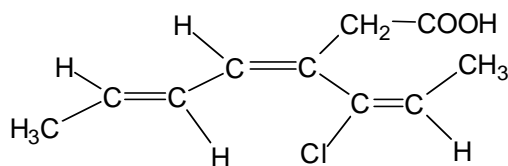


Acid – (*Z*)- 2 – metil – 2- butenoic



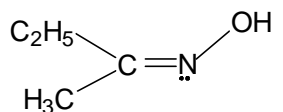
(*E*) – 1 bromo-1-cloro-3-fenilpropenă

3) permite indicarea fără ambiguități a geometriei fiecărei duble legături din compușii polienici:



Acid 3- (E-1-cloro-1-propenil) -3Z, 5E -heptadienoic

4) se poate aplica și în nomenclatura oximelor, eliminând prefixele sin și anti care duceau la două alternative de nomenclatură, cum se observă din exemplul următor:



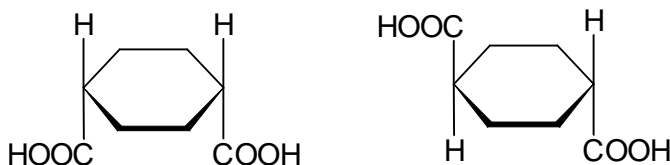
(Z) - Butanon oxima

- denumiri vechi: metil-sin-etilcetoximă sau anti-metil-etilcetoximă

Diastereoizomerii cis și trans se deosebesc între ei atât prin proprietățile lor fizice, cât și chimice, aceste diferențieri putând fi utilizate pentru stabilirea configurației lor.

6.3.2. Diastereoizomeria cis-trans (Z-E) a compușilor cu structură ciclică

Sunt posibili izomeri cis-trans și atunci când molecula conține în locul unei duble legături un ciclu saturat. Acesta împiedică libera rotație, întocmai ca și dubla legătură, și determină în moleculă un plan, față de care sunt așezați substituenții. Sunt deci posibili și aici izomeri cis și trans. În cazul acidului ciclohexan-dicarboxilic aceștia sunt:



Acizii cis si trans-ciclohexan -1,4 -dicarboxilici

Atât la compușii liniari, cât și la compușii ciclici, se aplică aceleași principii stereochemice. Prezența unui singur substituent la un inel carbociclic saturat (de exemplu metilciclohexan) nu poate crea o moleculă asimetrică, pe când doi substituenți convenabil plasați pot da naștere la stereoizomeri. Astfel în compușii ciclici disubstituiți cei doi substituenți pot fi orientați cis sau trans unul față de altul în raport cu planul moleculei. Izomerul cis este diastereoizomer față de izomerul trans, deoarece ei nu se află în raport de obiect și imaginea în oglindă (figura 53):

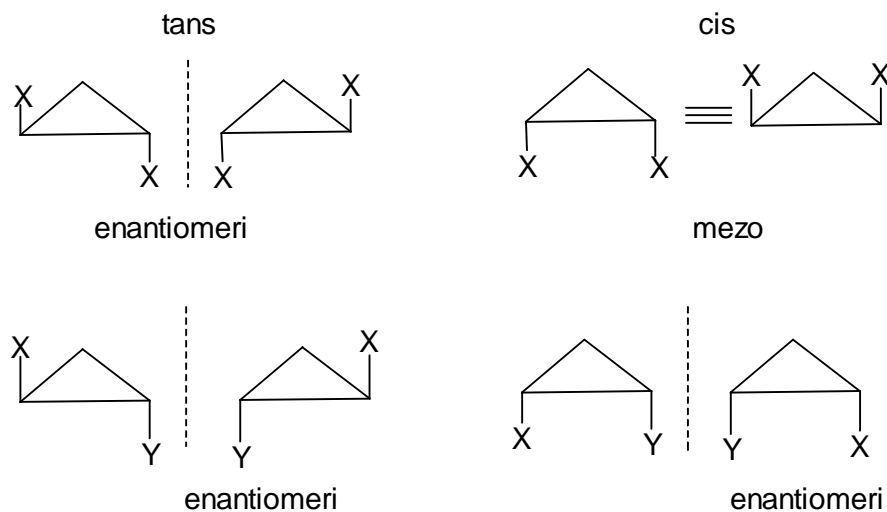
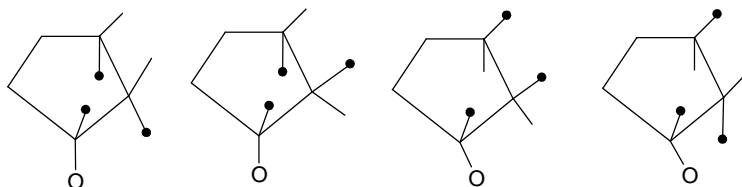


Fig.53 Chiralitatea diastereoizomerilor cis și trans ciclici

Într-un ciclu de trei atomi (figura 53) cei doi atomi de carbon substituiți sunt chirali. Dacă cei doi substituenți sunt diferiți, numărul de enantiomeri este egal cu 2^n . Izomerul trans va da doi enantiomeri și un racemic; izomerul cis va da cea de-a doua pereche de enantiomeri și racemicul respectiv.

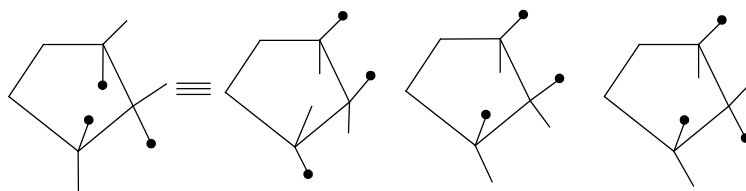
Dacă cei doi substituenți ai inelului ciclopropanic sunt identici, diastereoizomerul trans va avea doi enantiomeri (și un racemic), iar diastereoizomerul cis va corespunde formei mezo, deci va exista un singur izomer. În cazul în care în moleculă există mai mulți atomi de carbon asimetrici numărul total de stereoizomeri va fi 2^{n-1} .

Spre exemplu, în cazul 1,2,3-tricloro-1-metilciclopentanului apar trei atomi asimetrici și deci vor exista $2^{3-1} = 4$ izomeri:



Moleculele constituțional simetrice prezintă o reducere a numărului de diastereoizomeri datorită superpozabilității unora dintre ei.

Astfel 1,2,3-triclorociclopentanul va avea doar trei diastereoizomeri având atomii 1,3 constituțional identici:

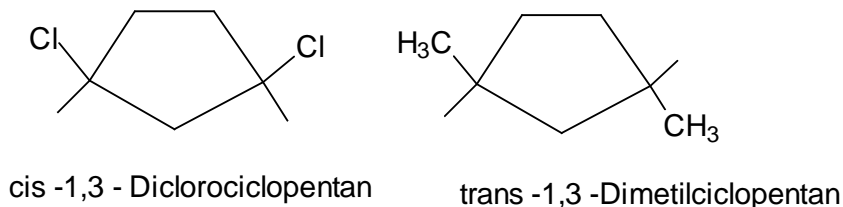


Dacă vreunul dintre diastereoizomeri este chiral, atunci el se prezintă sub forma a doi enantiomeri.

Revenind la exemplul 1,2,3-tricloro-1-metilciclopentanului, toți cei patru diastereoizomeri sunt chirali, deci în realitate vor exista patru perechi de enantiomeri, prin urmare în total 8 stereoizomeri. Între aceste perechi există o relație de diastereoizometrie.

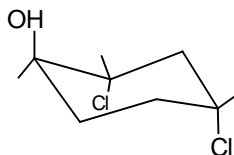
În cazul 1,2,3-triclorociclopentanului însă, numai primul dintre diastereoizomeri este chiral (izomerul 1) el prezentând doi enantiomeri. În total vor fi deci 4 stereoizomeri.

În ce privește specificarea configurației în cazul sistemelor ciclice, disubstituite se utilizează descriptorii cis și trans. Astfel, denumirea de cis 1,3-diclorociclopentan sau trans 1,3-dimetilciclopentan este univocă;



Dacă însă apar mai mulți de doi substituenți la un astfel de sistem ciclic, se desemnează un substituent de referință și se aplică descriptorii cis-trans relativ la acest ligand. Substituentul de referință este cel care în cadrul sistemului de nomenclatură internațional (IUPAC) este prioritar.

Astfel în cazul diclorociclohexanolului, substituentul de referință este grupa hidroxil (în desemnarea configurației se folosește *r*):



trans - 2, trans - 4 - Diclorociclohexan - r -1- ol