

PREFAȚĂ

Stereochimia, cu implicații în domeniul chimiei organice (menționând în mod obligatoriu și importanța acesteia în studiul complexilor metalici aparținând chimiei anorganice, sau a celei organometalice), își are originea încă de la începutul secolului al XIX-lea când Biot a constatat experimental (bazat pe descoperirea luminii plan polarizate de către fizicianul Malus în 1809) că unele substanțe organice rotesc planul luminii polarizate și în soluție (1815, 1817). Cauza este însăși structura spațială internă a unor molecule organice, cea care determină fenomenul activității optice. Celebrele experimente ale lui Pasteur (1848) și concluziile trase ulterior (1858, 1860) de către el, alături de statuarea conceptului referitor la orientarea spațială spre vârfurile unui tetraedru a valențelor atomului de carbon (van't Hoff și Le Bel, 1874) au impus obligația necondiționată de a privi întreaga chimie a carbonului sub aspect tridimensional, steric. Cu atât mai mult cu cât structura compușilor organici se reprezintă în mod convențional în planul hârtiei cu ajutorul formulelor de proiecție Fischer care au la bază o convenție ce nu ține cont de aranjamentul spațial real, tridimensional al moleculelor organice posedând mai mult de trei atomi de carbon.

Structura reală a moleculelor implică trei nivele de organizare: constituția, configurația (d/l sau cis/trans) și conformația; ori tocmai aceasta din urmă (care determină stabilitatea relativă a conformerilor și corelarea acestora cu proprietățile lor fizice și chimice sub forma analizei conformaționale), nu poate fi vizualizată cu ajutorul formulelor plane redată de formulele de proiecție Fischer. Sau cu alte cuvinte, aceste formule nu reprezintă structura reală, tridimensională a compușilor organici.

Dacă bazele stereochemiei au fost puse odată cu recunoașterea pe cale experimentală a veridicității principiilor înnoitoare enunțate de van't Hoff și Le Bel, conceptele analizei conformaționale enunțate apoi de Sir Derek Barton (1950) și rezultatele spectaculoase acumulate în continuare pe baza acesteia, pot fi considerate ca și a doua epocă a stereochemiei. Punerea în evidență a importanței factorului stereoelectronic în mecanismele de reacție a avut un rol deosebit de important și în dezvoltarea chimiei fizice organice, în elucidarea mersului unor reacții stereoselective sau stereospecifice. S-au făcut progrese uriașe în domeniul sintezei totale stereocontrolate a unor molecule cu structuri chirale complexe sau a unor sinteze asimetrice totale prin utilizarea de catalizatori chirali cu ajutorul unor complecși ai metalelor tranziționale, făcând uz de fenomenul inducției asimetrice.

Se poate considera că ne aflăm acum în cursul celei de a treia ere a stereochemiei dominată de modul de abordare stereochemică a fenomenelor specifice și chimiei anorganice, științei materialelor chimice, a polimerilor, a topologiei moleculare și bineînțeles mai cu seama al biochimiei cu procesele biosintetice, biomimetice, a reacțiilor enzimatică, a biologiei moleculare, a deslușirii interacțiunilor medicament – receptor, atât de importante în industria farmaceutică.

Noua versiune, total revizuită a *Stereochemiei compușilor organici* (față de cea anterioară a editurii Dacia, 1984) cu o bibliografie adusă la zi, scoate în evidență și strădania noastră de a răspunde îndemnului atât de justificat,

imortalizat pe placa de marmură a amfiteatrului C.D. Nenițescu din clădirea Politehnicii bucureștene, adresat de inegalabilul Magistru adevăraților dascăli, acela de a se strădui să fie nu numai transmițători de informații științifice ci să încerce, cel puțin, să devină și creatori de știință. În acest context menționăm faptul că în cadrul unor capitole ale cărții sunt prezentate și numeroase rezultate originale, publicate de autori în peste 80 de articole științifice, majoritatea în prestigioase reviste internaționale (*Eur. J. Org. Chem.*, *J. Org. Chem.*, *J. Am. Chem. Soc.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, *Liebigs Annalen/Recueil*, *Org. Lett.*, *Tetrahedron*, *Tetrahedron Lett.*, *Chirality*, *Struct. Chem.*, *Org. Mass. Spectrom.*, *Acta Chem. Scand.*, *Heterocycl. Commun.*, *Monatsh. Chem.*) și unele în reviste din țară (*Rev. Roum. Chim.*, *Revista de Chimie*, *Studia Univ. "Babeș-Bolyai", Chem.*)

Exemplele concrete menționate în carte scot în evidență condiționarea spectaculoaselor progrese realizate în domeniul stereochemiei de dezvoltarea fără precedent în ultimul timp a aparatului destinat rezonanței magnetice nucleare (care prin varianta dinamică furnizează informații cantitative referitoare la comportamentul conformațional al moleculelor în soluție) și al spectroscopiei de raze X care permite stabilirea geometriei moleculelor și a rețelei formate de acestea în stare cristalină.

Referitor la structura și extinderea capitolelor menționăm că în cadrul celui referitor la sinteza asimetrică au fost amintite doar câteva considerații generale deoarece o tratare mai extinsă a subiectului ar cere elaborarea unui alt volum.

Cartea poate constitui un excelent exemplu de evidențiere a strânsei corelări dintre trei discipline specifice chimiei organice: stereochemie, analiză structurală organică și mecanisme de reacție care pot interesa deopotrivă studenții, cadrele didactice, cercetătorii interesați nu numai de domeniul propriu al chimiei ci și de cel al științelor înrudite .

Textul cărții beneficiază și de experiența autorilor câștigată de-a lungul anilor prin introducerea în planul de învățământ al Facultății de Chimie și Inginerie Chimică din cadrul Universității "Babeș-Bolyai", acum aproape 30 de ani, a disciplinei *Stereochemie* predată neîntrerupt studenților licențiați în chimie sau inginerie chimică, și în ultimul timp și celor implicați în cadrul masteratului și al școlii doctorale.

Autorii așteaptă cu interes părerile și comentariile cititorilor și mai cu seamă semnalarea eventualelor neclarități sau interpretări discutabile ale textului.

CUPRINS

1. Scurt istoric al stereochemiei	1
2. Structura compușilor organici	7
2.1. Introducere	7
2.2. Aspecte legate de constituția moleculelor	9
2.3. Aspecte legate de configurația moleculelor	13
2.4. Aspecte legate de conformația moleculelor	15
2.5. Relația configurație/conformație	16
2.6. Metode de investigare în stereochemie	18
2.6.1. <i>Rezonanța magnetică nucleară</i>	19
2.6.2. <i>Spectroscopia IR</i>	30
2.6.3. <i>Metode cromatografice</i>	35
2.6.4. <i>Măsurători de dipolmoment</i>	38
2.6.5. <i>Determinarea căldurilor de ardere</i>	39
2.6.6. <i>Difracția razelor X</i>	40
2.7. Tipuri de izomerie. Clasificare.	43
2.8. Formule moleculare	45
2.9. Modele moleculare	55
3. Elemente și operații de simetrie. Grupuri punctuale de simetrie	65
3.1. Elemente și operații de simetrie	65
3.2. Grupuri punctuale de simetrie	70
3.2.1. <i>Definiții. Clasificare</i>	70
3.2.2. <i>Grupuri punctuale de simetrie ce implică molecule chirale</i>	73
3.2.3. <i>Grupuri punctuale de simetrie ce implică molecule achirale</i>	76
3.2.4. <i>Grupuri punctuale ce corespund solidelor platonice</i>	81
3.2.5. <i>Simetrie medie</i>	82
3.2.6. <i>Desimetrizarea</i>	83
4. Enantiomeria	87
4.1. Generalități	87
4.2. Chiralitate și asimetrie	89
4.3. Configurație relativă și absolută	93
4.3.1. <i>Determinarea configurației absolute</i>	97
4.3.1.1. <i>Metoda difracției razelor X</i>	97
4.3.1.2. <i>Metode chiroptice</i>	98
4.3.1.3. <i>Alte metode</i>	108
4.4. Tipuri de chiralitate moleculară	109
4.4.1. <i>Chiralitatea centrală</i>	109
4.4.1.1. <i>Nomenclatura R/S a compușilor cu chiralitate centrală</i>	110
4.4.1.2. <i>Chiralitatea centrală datorată heteroatomilor</i>	117
4.4.2. <i>Chiralitatea axială</i>	119
4.4.3. <i>Chiralitatea planară</i>	125
4.4.4. <i>Chiralitatea elicoidală</i>	130
4.4.5. <i>Chiralitate supramoleculară</i>	136
4.4.6. <i>Chiralitate topologică</i>	137
4.4.7. <i>Chiralitatea de tip "gheată" și "cartof"</i>	138

4.4.8. Chiralitatea spiranilor	139
4.4.8.1. Spirani dioxanici	139
4.4.8.2. Spirani cu heteroatomi diferiți	157
4.4.9. Chiralitatea conformațională. Atropizomeria	164
4.4.9.1. Atropizomeria bifenililor și a altor compuși cu legături de tip sp^2-sp^2 și sp^2-sp^3	165
4.4.9.2. Racemizarea atropizomerilor	176
4.5. Prochiralitate și prostereoizomerie	181
4.5.1. Noțiuni preliminare	181
4.5.2. Homotopicitate	184
4.5.3. Enantiotopicitate	186
4.5.4. Diastereotopicitate	191
4.5.5. Nomenclatura pentru specificarea prochiralității	197
4.6. Racemici (forme racemice)	200
4.6.1. Tipuri de racemici în stare solidă	201
4.6.2. Proprietățile racemicilor și ale enantiomerilor	207
4.6.3. Formarea racemicilor. Racemizarea	214
4.6.4. Determinarea compoziției enantiomerice	225
4.6.4.1. Metode chiroptice	225
4.6.4.2. Metode RMN	226
4.6.4.2.1. Agenți chirali de solvatare	227
4.6.4.2.2. Agenți chirali de derivatizare	229
4.6.4.2.3. Agenți chirali de deplasare chimică	232
4.6.4.3. Metode cromatografice	233
4.6.4.3.1. Cromatografie cu faze staționare diastereoselective	234
4.6.4.3.2. Cromatografie cu faze staționare enantioselective	237
4.6.5. Scindarea racemicilor	240
4.6.5.1. Separarea mecanică	241
4.6.5.2. Transformarea în diastereoizomeri	243
4.6.5.3. Metoda biochimică	252
4.7. Selectivitate și specificitate. Sinteze asimetrice.	253
5. Diastereoizomeria	281
5.1. Diastereoizomeria conformațională (rotațională)	283
5.1.1. Generalități	284
5.1.2. Analiza conformațională la compuși aciclici	291
5.1.2.1. Conformație și stabilitate	291
5.1.2.1.1. Compuși aciclici saturați	291
5.1.2.1.2. Compuși aciclici nesaturați	304
5.1.2.2. Conformație și chiralitate	313
5.1.2.3. Diastereoizomerie și reactivitate	314
5.1.3. Analiza conformațională la compuși aliciclici	322
5.1.3.1. Generalități	322
5.1.3.2. Ciclopropanul (cicluri triatomice)	330
5.1.3.3. Ciclobutanul (cicluri tetraatomice)	331
5.1.3.4. Ciclopentanul (cicluri pentaatomice)	333
5.1.3.5. Ciclohexanul	336

5.1.3.5.1. Generalități	336
5.1.3.5.2. Conformații nescaun ale derivaților ciclohexanului	341
5.1.3.5.3. Derivați monosubstituiți	344
5.1.3.5.4. Derivați disubstituiți	354
5.1.3.5.5. Conformație și proprietăți fizice	362
5.1.3.5.6. Conformație și reactivitate	365
5.1.3.5.7. Stereochimia și reactivitatea mentolilor	376
5.1.3.5.8. Stereochimia și reactivitatea ciclitolilor	378
5.1.3.6. Ciclohexena și ciclohexadiena	381
5.1.3.7. Ciclohexanona și ciclohexandionele	386
5.1.3.8. Cicluri medii și mari	391
5.1.3.9. Hidrocarburi saturate cu cicluri condensate	398
5.1.3.9.1. Stereochimia decalinelor	400
5.1.3.9.2. Perhidrofenantrenul și steroidele	404
5.1.3.10. Compuși policiclici cu punte	410
5.2. Analiza conformațională a compușilor heterociclici saturați	423
5.2.1. Considerații generale	424
5.2.2. Heterocicluri hexaatomice cu azot	429
5.2.3. Heterocicluri hexaatomice cu oxigen	433
5.2.3.1. Heterocicluri cu mai mulți atomi de oxigen	433
5.2.3.2. Configurația și conformația glucidelor	448
5.3. Stereoizomeria compușilor cu mai multe elemente de chiralitate (plichiralitatea)	459
5.3.1. Diastereoizomeria compușilor cu două elemente de chiralitate	459
5.3.1.1. Compuși cu doi atomi de carbon chirali	459
5.3.1.1.1. Compuși cu doi atomi de carbon chirali constitutiv echivalenți	461
5.3.2. Diastereoizomeria compușilor cu trei elemente de chiralitate	463
5.3.3. Diastereoizomeria compușilor cu patru centre de chiralitate	465
5.3.4. Axe și plane de pseudoasimetrie	467
5.4 Diastereoizomeria cis/trans (Z/E) a compușilor cu legături duble	468
5.4.1. Stabilitatea și reactivitatea diastereoizomerilor cis-trans etilenici	482
5.4.2. Izomeria cis-trans a ciclohexilidenciclohexanilor	493
6. Ciclostereoizomeria	507
Index de subiecte	513

SUMMARY

1. Short history of stereochemistry	1
2. Structure of organic compounds	7
2.1.-2.4. Constitution, configuration and conformation of molecules	9
2.5. Investigation methods in stereochemistry: NMR and IR Spectroscopy, Chromatography, Dipole moment measurements, Heats of Combustion, X-rays diffraction	18
2.6. Types of isomerism. Classification	43
2.7. Molecular formulae and models	55
3. Symmetry elements and operations	65
3.1. Symmetry operations	65
3.2. Symmetry points groups	70
3.3. Medium symmetry	82
3.4. Desymmetrisation	83
4. Enantiomerism	87
4.1. General considerations	87
4.2. Chirality and asymmetry	89
4.3. Relative and absolute configuration. Determination by chiroptic and X-rays diffraction methods	93
4.4. Molecular chirality: central, axial, planar, helicoidal chirality	109
4.5. Chirality of mono- and polispiranes: 1,3-dioxanes, 1,3-oxathianes, perhydro-1,3-oxazines	139
4.6. Conformational chirality. Atropisomerism. Types of atropisomers and their racemisation	164
4.7. Prochirality and prostereoisomerism: homo-, enantio- and diastereotopicity	181
4.8. Racemics (Racemic forms)	200
4.8.1. <i>Types of racemics in solide state</i>	201
4.8.2. <i>Properties of racemics and enantiomers</i>	207
4.8.3. <i>Formation and racemization of racemics</i>	214
4.8.4. <i>Determination of enantiomer composition</i>	225
4.8.5. <i>Separation (Resolution) of racemics: mechanical, transformation in diastereomers, biochemical method</i>	240
4.9. Selectivity and specificity. Asymmetric synthesis	253
4.9.1. <i>Diastereo- and enantioselective reactions</i>	256
4.9.2. <i>Diastereo- and enantiospecific reactions</i>	263
4.9.3. <i>Absolute asymmetric synthesis</i>	268
5. Diastereoisomerism	281
5.1. Conformational (Rotational, Torsional) diastereoisomerism	283
5.1.1. <i>General considerations</i>	284
5.1.2. <i>Conformational analysis of saturated and unsaturated acyclic compounds: stability, chirality, reactivity</i>	291
5.1.3. <i>Conformational analysis of alicyclic compounds</i>	322
5.1.3.1. <i>General considerations</i>	322
5.1.3.2.-5.1.3.4. <i>Tri- tetra- pentacycles</i>	330

5.1.3.5. Cyclohexane: Generalities, mono- di- polisubstituted derivatives (including menthols and cyclitols), stereochemistry, stability, reactivity	336
5.1.3.6. Cyclohexene and cyclohexadiene	361
5.1.3.7. Cyclohexanone and cyclohexandione	386
5.1.3.8. Medium and large cycles	391
5.1.3.9. Saturated hydrocarbons with condensed cycles: stereochemistry of decalines, phenanthrene and steroids	398
5.1.3.10. Bridged polycyclic compounds	410
5.2. Conformational analysis of saturated heterocyclic compounds	423
5.2.1. General considerations	424
5.2.2. Hexatomic saturated heterocycles with nitrogen	429
5.2.3. Hexatomic saturated heterocycles with oxygen	433
5.2.3.1. Heterocycles with more oxygen atoms	433
5.2.3.2. Configuration and conformation of glucides	448
5.3. Stereoisomerism of compounds with two, three, four chirality elements	459
5.4. Cis/trans (Z/E) diastereoisomerism of compounds with double bonds	468
6. Cyclostereoisomerism	507
Subject Index	513