

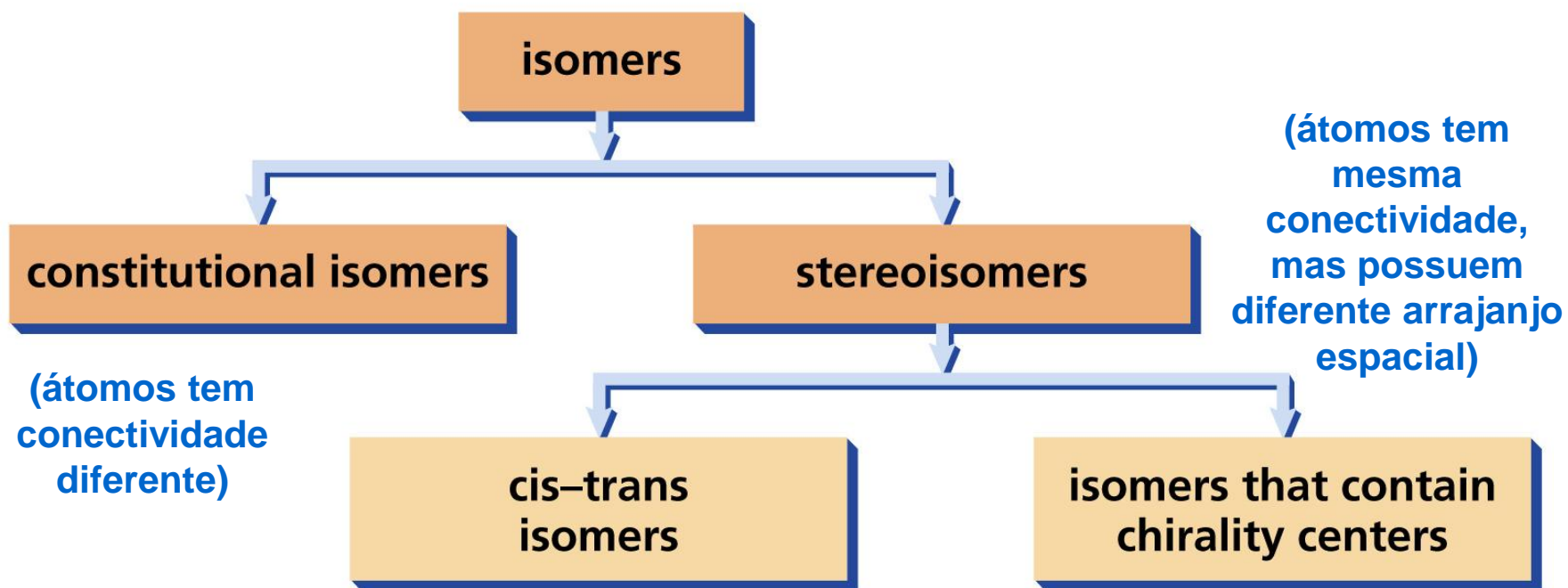
Estereoquímica



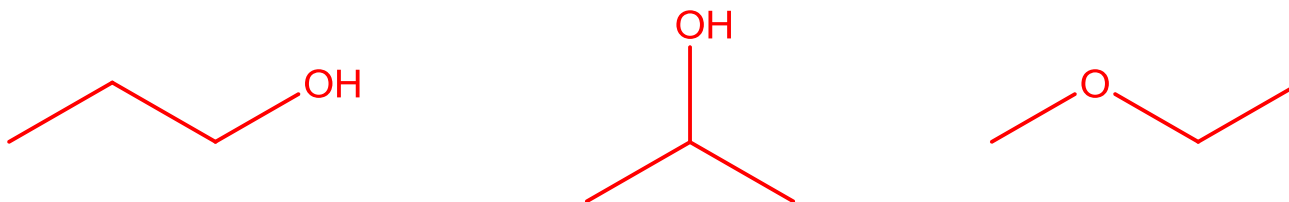
Prof. Gustavo Pozza Silveira
gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Isômeros

Compostos diferentes com a mesma fórmula molecular

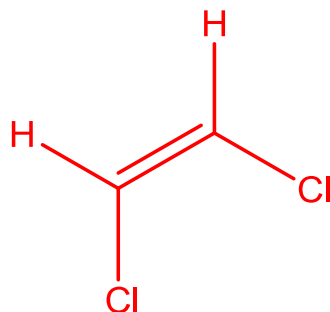


Isômeros Constitucionais



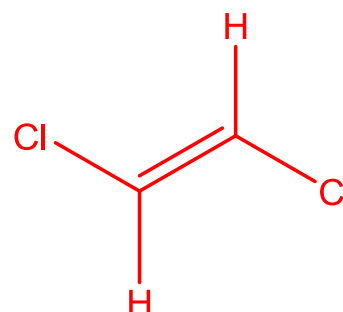
Chemical Formula: C₃H₈O
Molecular Weight: 60,0950

Estereoisômeros cis (*Z*) e trans (*E*)



(*Z*)-1,2-dichloroethene

isômero cis

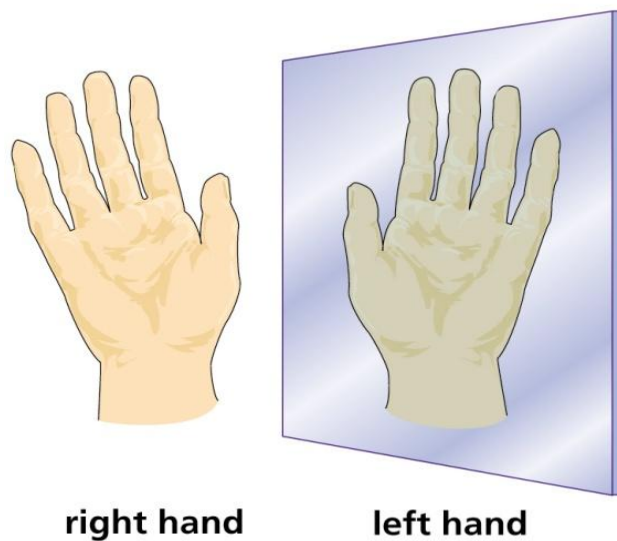


(*E*)-1,2-dichloroethene

isômero trans

Quiralidade

Um objeto quiral tem imagem especular não sobreponível.



Alguns Exemplos



Luvas - quirais



meias - quirais

Alguns Exemplos



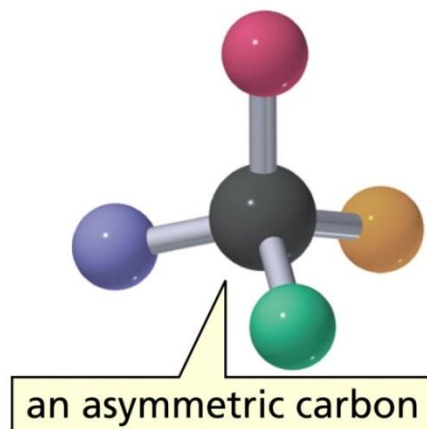
Egípcios – faraó com duas mãos esquerdas!



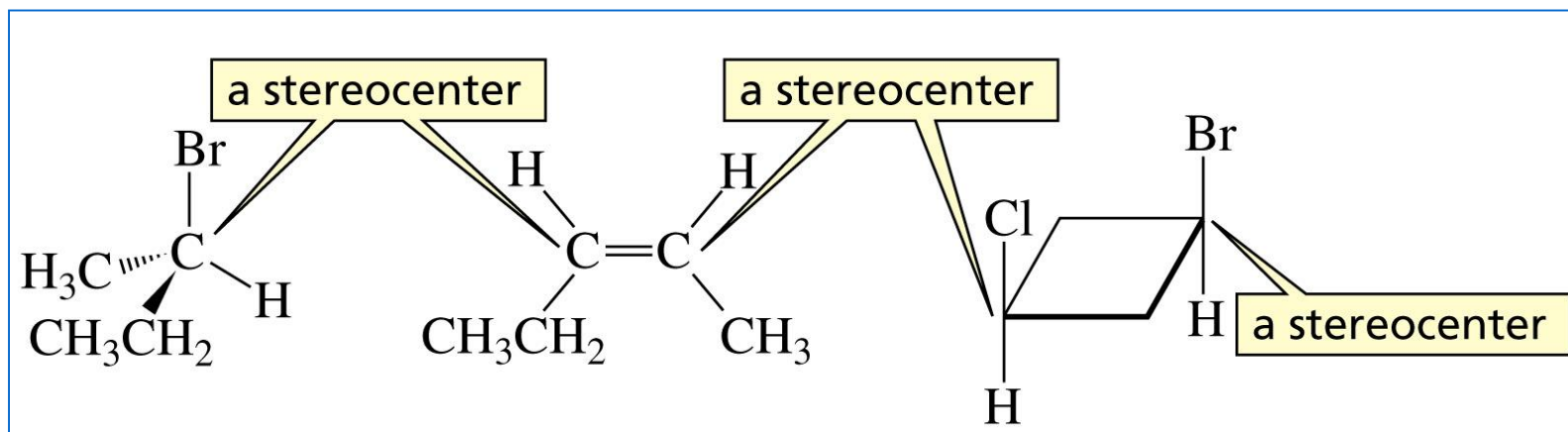
Raquete de tênis possui plano de simetria – aquiral. O taco de golf não possui – quiral.

Carbonos assimétricos, centros quirais e estereocentros

Um carbono assimétrico é aquele que está ligado a quatro substituintes diferentes.

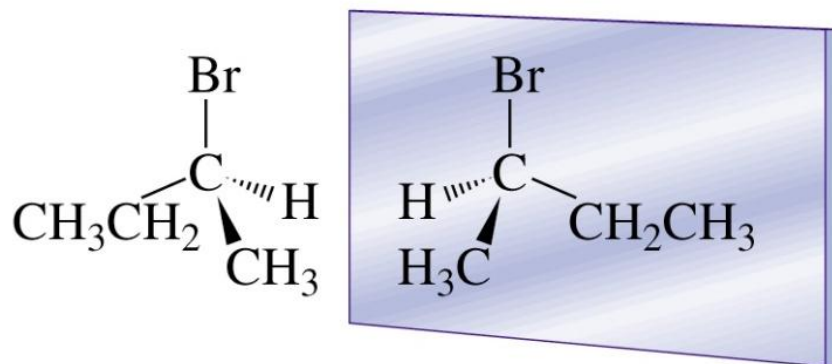


Estereocentro: átomo contendo grupos aos quais quando permutados levarão a um novo estereo isômero



Isômeros com um carbono assimétrico

Um substância com um carbono assimétrico pode existir como dois diferentes estereoisômeros. Os dois isômeros são análogos à mão direita e à esquerda.



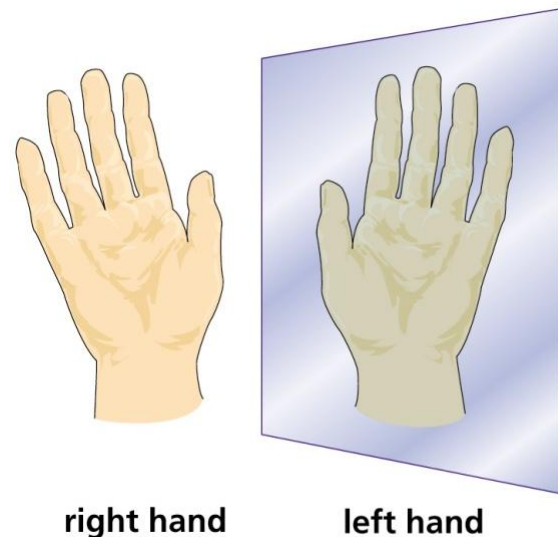
a chiral
molecule

nonsuperimposable
mirror image

enantiomers



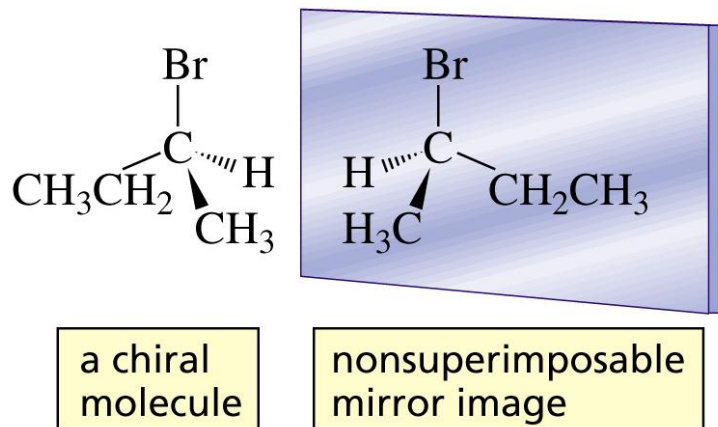
Moléculas de imagen especular não sobreponível são chamadas de enantiômeros.



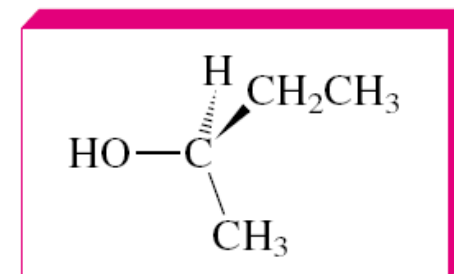
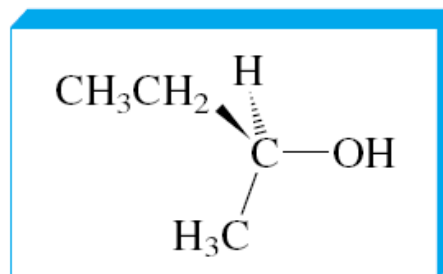
right hand

left hand

- Compostos quirais têm imagem especular não sobreponível

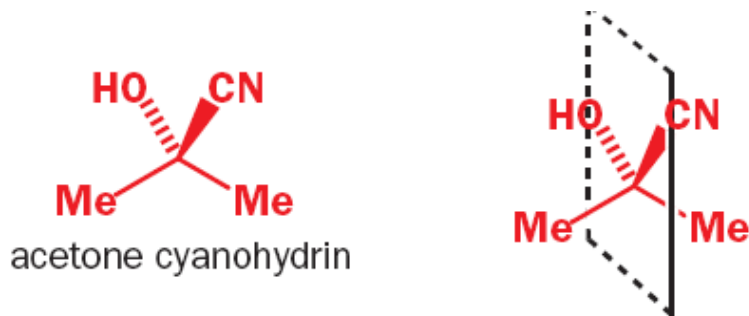


enantiomers

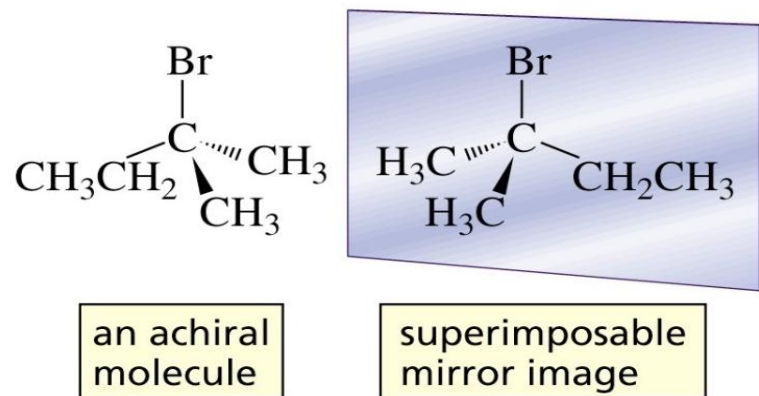


enantiômeros

- Compostos não quirais (aquirais) têm imagem especular sobreponível e plano de simetria



Plano de simetria atravessa o carbono central separando OH e CN

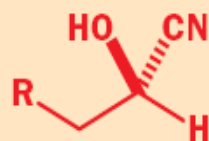
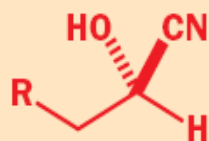


identical molecules

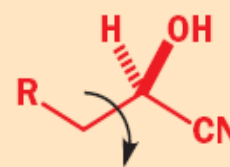
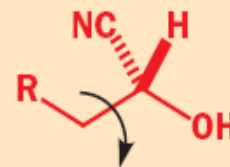
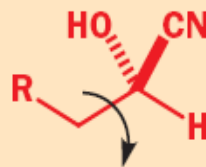
Diferença entre configuração e conformação:

● Configuration and conformation

- Changing the *configuration* of a molecule always means that bonds are broken
- A different configuration is a different molecule
- Changing the *conformation* of a molecule means rotating about bonds, but not breaking them
- Conformations of a molecule are readily interconvertible, and are all the same molecule



two configurations: going from one enantiomer to the other requires a bond to be broken

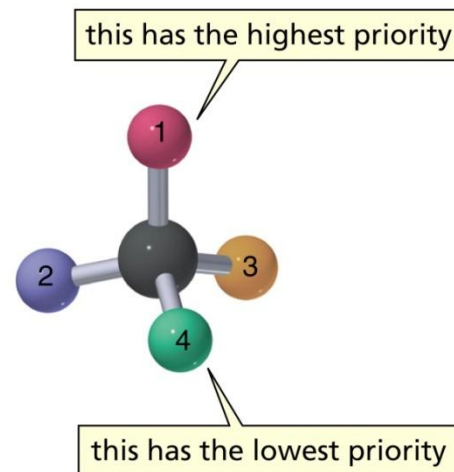
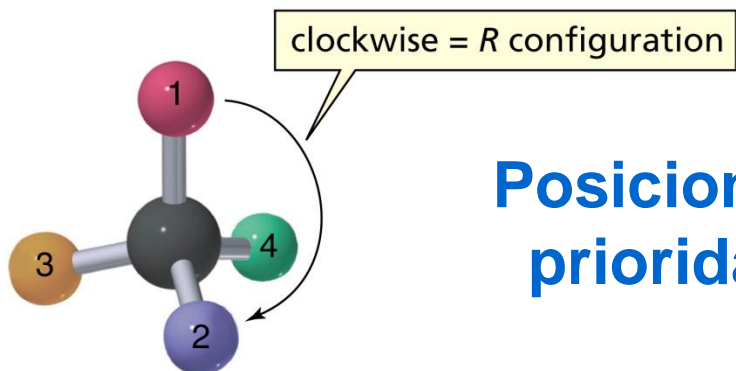


three conformations of the same enantiomer: getting from one to the other just requires rotation about a bond: all three are the same molecule

Nomeando Enantiômeros

A nomenclatura do sistema *R,S* (Kahn-Prelog-Ingold)

Primeiramente liste os substituintes do centro quiral, em ordem de prioridade, conforme feito para o sistema *E,Z*

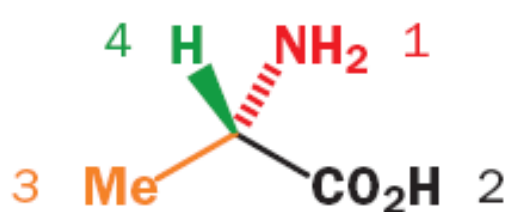
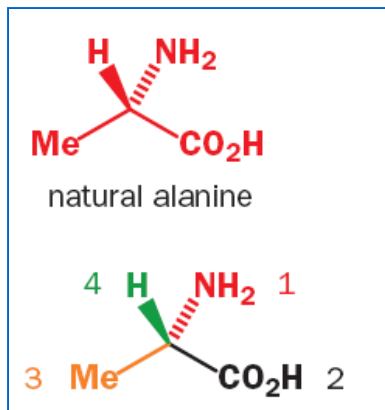


Posicione o grupo de menor prioridade (4) para trás

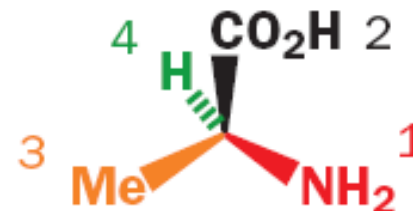
Movimento horário = Configuração *R* (*rectus*)

Movimento anti-horário = Configuração *S* (*sinister*)

Nomeando o aminoácido *L*-alanina



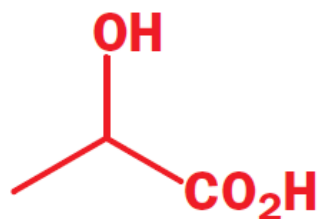
rotate so that H points into the paper



2



Exercício: desenhar a estrutura tridimensional para o ácido láctico.

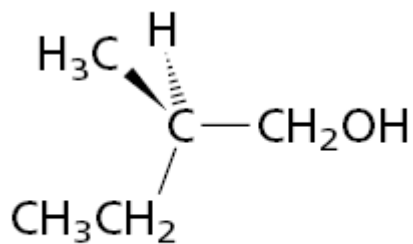


lactic acid

Dica: desenhar primeiro os dois enantiômeros possíveis.

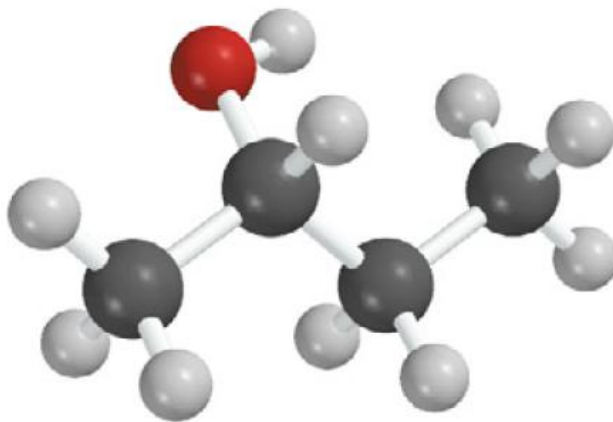
Exercícios

Atribuir a configuração absoluta (*R* ou *S*) para a molécula abaixo:



(+)-2-Methyl-1-butanol

PROBLEM 7.6 Does the molecular model shown represent (+)-2-butanol or (–)-2-butanol?

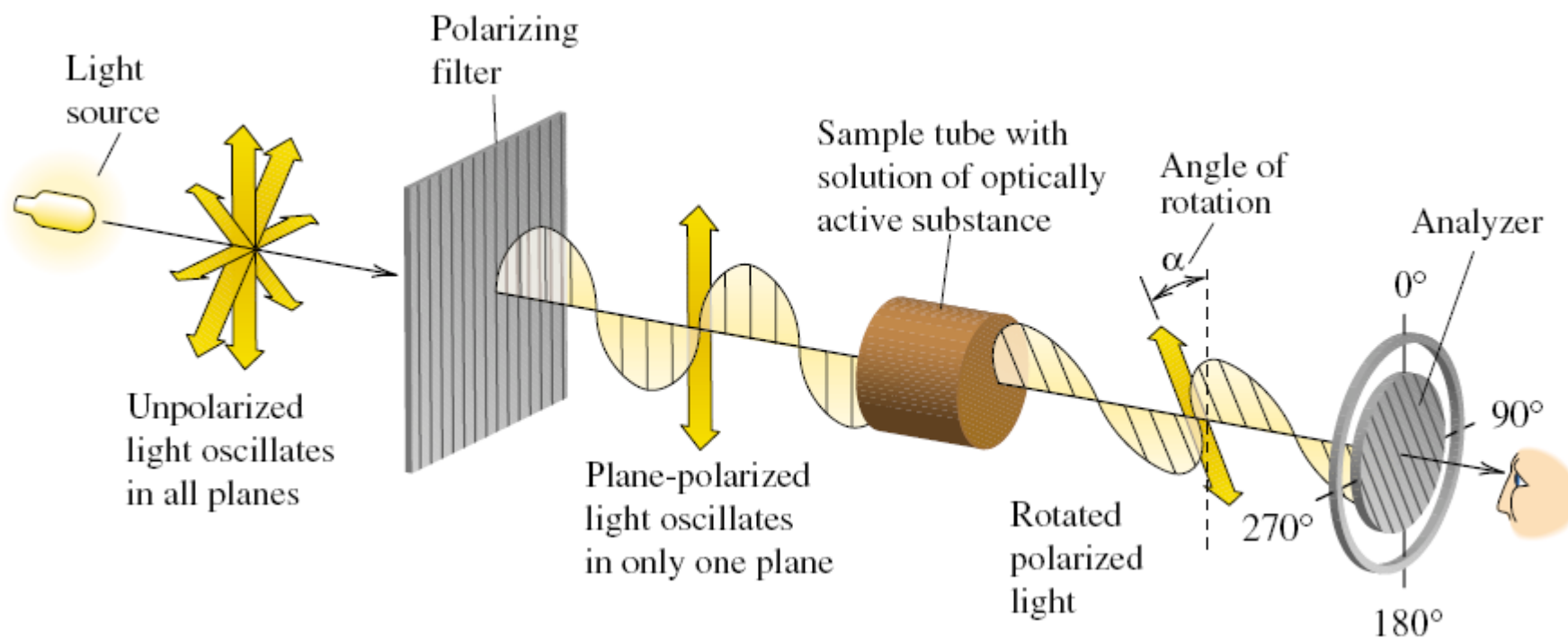


Exercícios

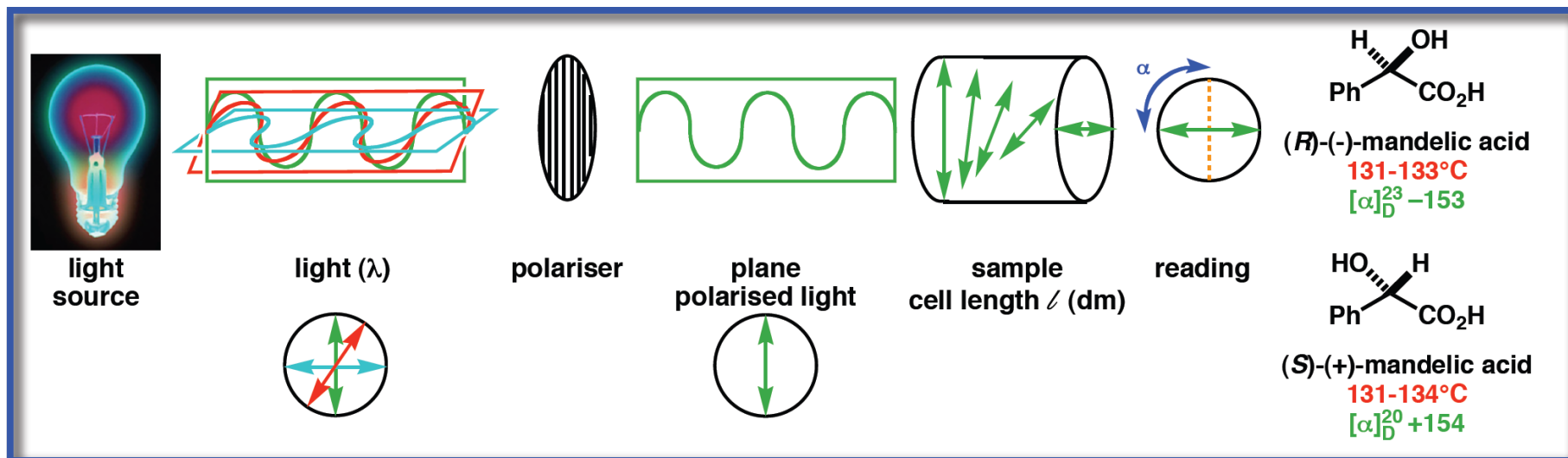
- Quais das moléculas abaixo possuem centros estereogênicos e quais não possuem? Escreva formas tridimensionais para as moléculas quirais atribuindo as respectivas nomenclaturas *R* e *S*.
 - 2-propanol
 - 2-metilbutano
 - 2-clorobutano
 - 2-metil-1-butanol
 - 2- bromopentano
 - 3-metilhexano
 - 1-cloro-2-metilbutano

Atividade ótica

Enantiômeros compartilham muitas das mesmas propriedades – eles têm o mesmo ponto de ebulição, o mesmo ponto de fusão e a mesma solubilidade. Entretanto, a maneira com que enantiômeros interagem com a luz polarizada é diferente.



Atividade ótica



dextrorrotatória

levorrotatória

horário (+) ou *d*

anti-horário (-) ou *l*

diferem da configuração *R,S*

O polarímetro mede o desvio óptico de um determinado composto: **rotação observada (α)**

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

$[\alpha]_{\lambda}^T$ = rotação específica

T é a temperatura em °C

λ é o comprimento de onda

α é a medida da rotação em graus

l é o tamanho da cela em decímetros

c é a concentração em mg/L

Cada composto opticamente ativo tem uma rotação específica característica

Pureza ótica

(S)-bromobutane apresenta rotação específica de +23.1. Qual a pureza ótica de uma mistura de enantiômeros do 2-bromobutano a qual apresenta rotação específica de - 9.2? Qual dos enantiômeros é o majoritário da mistura?

$$\text{pureza ótica} = \frac{\text{rotação específica observada}}{\text{rotação específica do enantiômero puro}}$$

Qual a quantidade de cada enantiômero na mistura?

Qual seria a pureza optica se a rotação específica medida fosse +18.4° ?

Excesso enantiomérico

$$\text{excesso enantiomérico (ee)} = \frac{\text{excesso do enantiômero}}{\text{soma da mistura enantiomérica}}$$

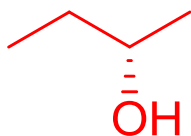
Exemplo: qual o ee para uma mistura de enantiômeros cuja razão enantiomérica (*re*) é 70:30%?

Ex: 70% e 30%
em uma mistura

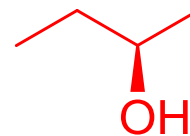
→ = $\frac{40\%}{100\%} = 40\%$

Obs.: Uma mistura racêmica que contém quantidades iguais dos enantiômeros é opticamente inativa

Exercícios

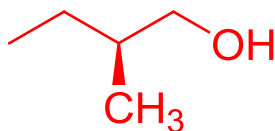


(S)-2-butanol
 $\alpha_D = + 13,52$

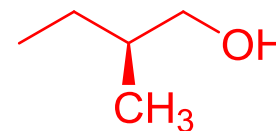


(R)-2-butanol
 $\alpha_D = -13,52$

Calcule a composição estereoisomérica para uma mistura com $\alpha_D = + 6,76$? Qual o enantiômero está em excesso (*R*) ou (*S*)?



(S)-2-metil-butanol
 $\alpha_D = - 5,756$



(R)-2-metil-butanol
 $\alpha_D = + 5,756$

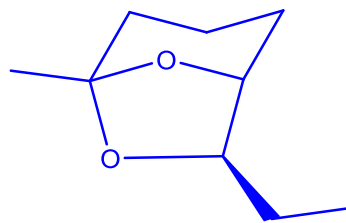
Calcule a pureza enantiomérica para uma mistura com $\alpha_D = + 1,151$? Qual o enantiômero está em excesso (*R*) ou (*S*)?

Observações Importantes

A magnitude da rotação específica observada deve ser comparada com a obtida para o mesmo composto dissolvido no mesmo solvente.

No caso de substâncias com α_D pequenos, uma pequena quantidade de impureza contendo alto valor de α_D pode acarretar em erros enormes em determinações ópticas polarimétricas.

Muitas vezes, é difícil saber se o valor de α_D reportado está correto. Por exemplo, o α_D para *exo*-brevicomina ainda apresenta discrepâncias em seu valor mesmo após ter sido reportado em 17 artigos diferentes no mesmo solvente (éter): +50,3; +60,6; -66; -66,5; -67,5; +69,3; -69,7; +70; +72,4; -73; -73,4; -73,6; +74; -80; +80,9; +81,1; +81,5; +81,6; +82,4 e 84,1.



***exo*-brevicomina**

Kenji Mori, *Tetrahedron* **1989**, 3233.

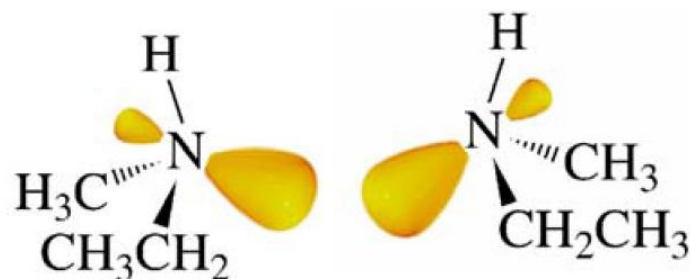
Estereoquímica relativa e absoluta

Configuração Relativa: relaciona-se à medida ótica realizada. Ou seja, um enantiômero pode ser levógeno (*l* ou $-$) ou destrógeno (*d* ou $+$). Essa determinação é experimental.

Configuração Absoluta: determinada através de regras e definições como a de Fischer (D- e L-) e Kah-Prelog-Ingold (*R* e *S*).

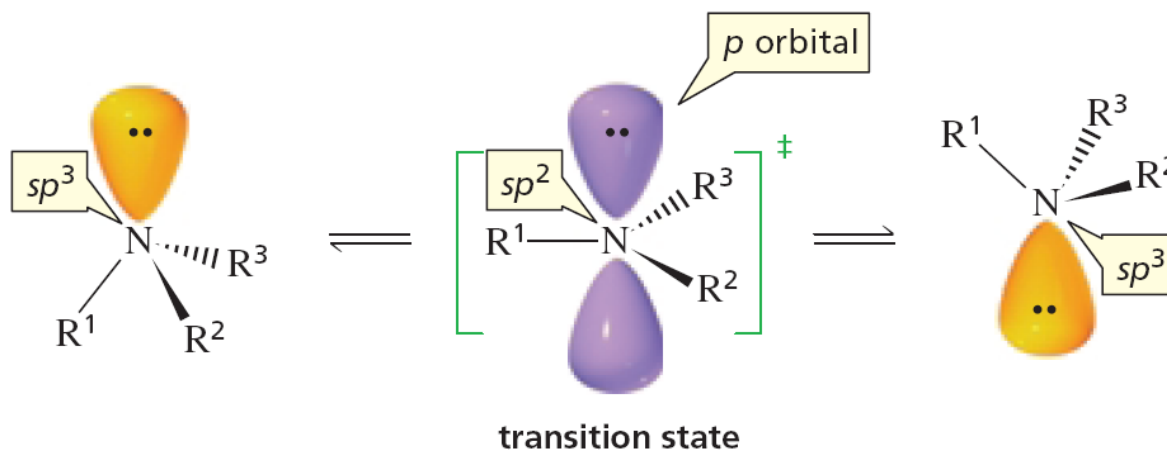
Quiralidade em Aminas

Qual a relação estereoquímica dos compostos abaixo?



Seria possível isolar os dois compostos acima?

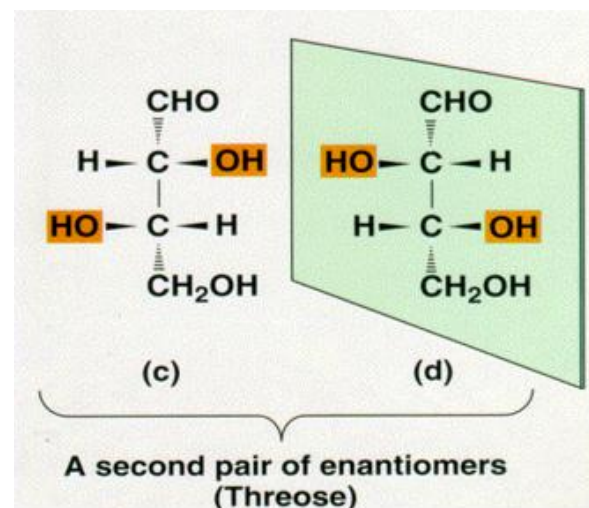
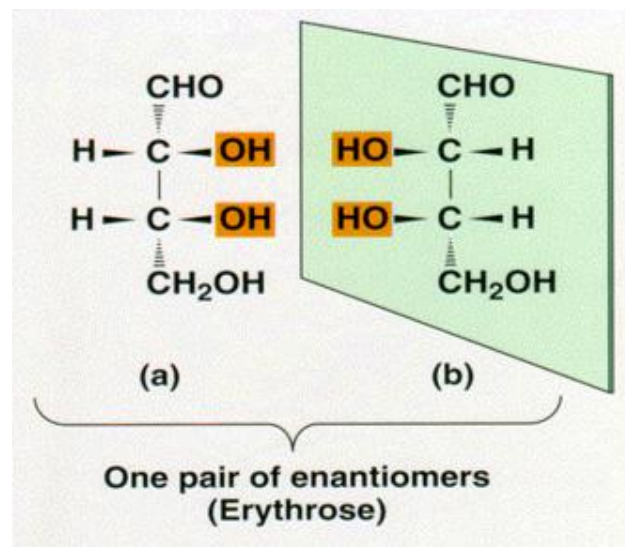
Não: ocorre uma rápida isomerização, como pode ser visto abaixo:



Efeito guarda chuva.

Isômeros com mais de um carbono quiral - Diastereosseletividade

Enantiômeros têm propriedades físicas e químicas iguais.

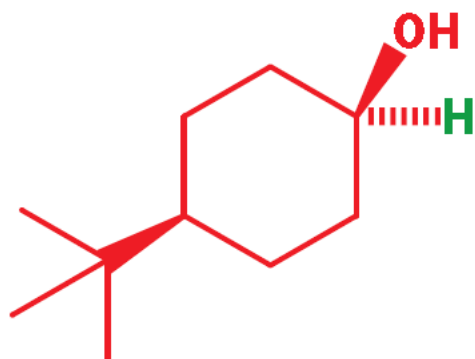


Diastereoisômeros têm propriedades físicas e químicas diferentes. Ex.: (a) e (c), (a) e (d), (b) e (c), (b) e (d).

Diastereoisômeros Cíclicos

Diastereoisômeros também podem ser cíclicos. Perceba que os isômeros *cis* e *trans* do 4-*t*-butilciclohexanol possuem propriedades físicas diferentes.

4-*t*-butylcyclohexanol

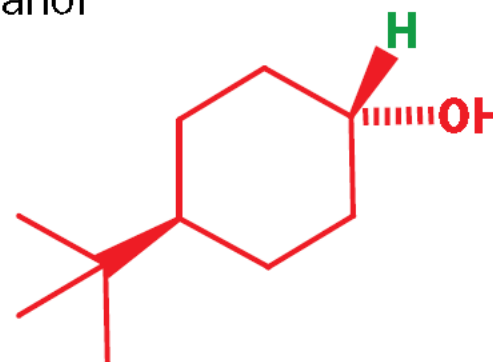


cis isomer

cis 4-*t*-butylcyclohexanol

mp 82–83 °C

$^1\text{H NMR}$: δ_{H} of green proton 4.02



trans isomer

trans 4-*t*-butylcyclohexanol

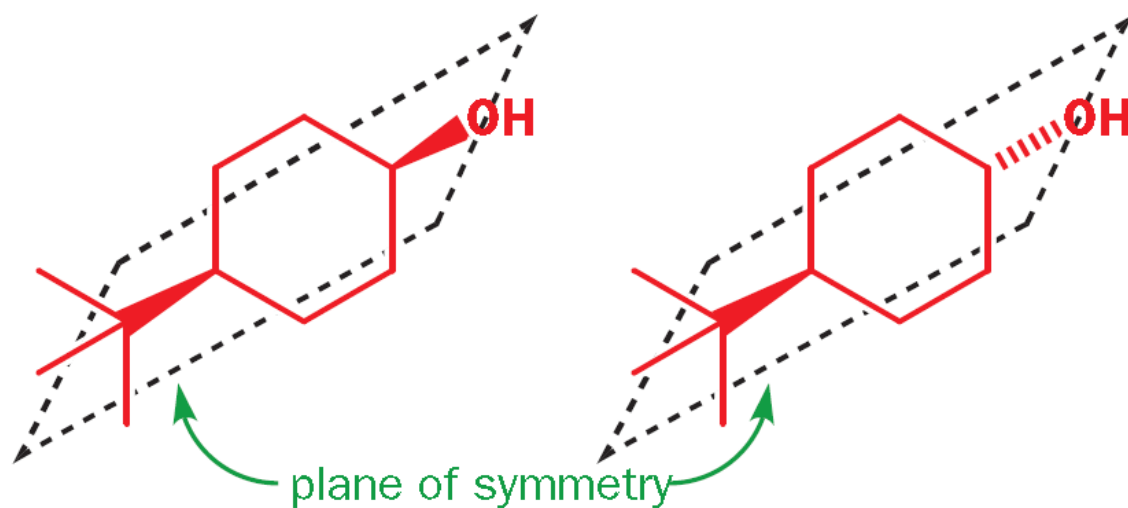
mp 80–81 °C

$^1\text{H NMR}$: δ_{H} of green proton 3.50

Diastereoisômeros Aquirais

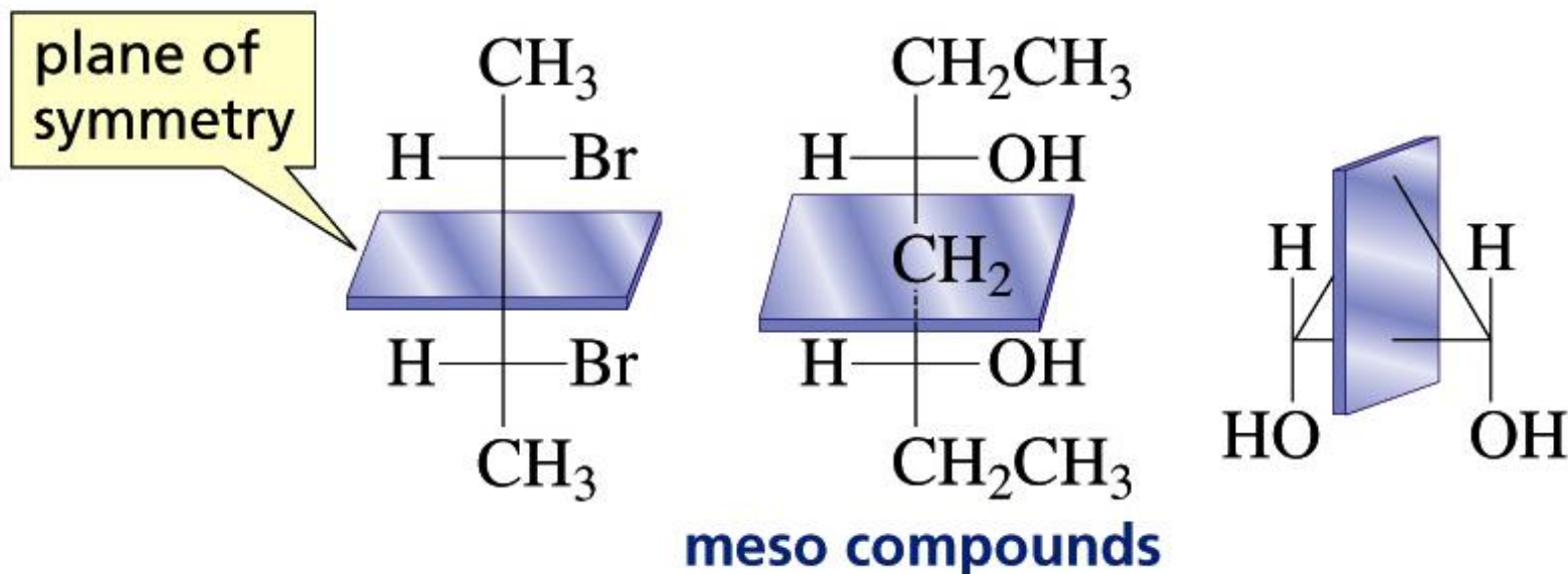
(cíclicos)

Os diastereoisômeros do 4-*t*-butilcicloexanol possuem plano de simetria. Portanto, não apresentam quiralidade (não desviam a luz plano polarizada). São chamados de compostos meso.



Compostos Meso

Compostos meso têm dois ou mais carbonos quirais e um plano de simetria.



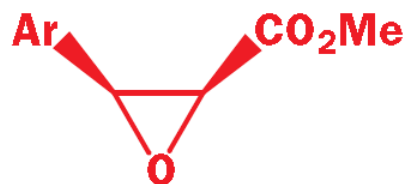
São moléculas aquirais

Se houver um plano de simetria o composto não é quiral!

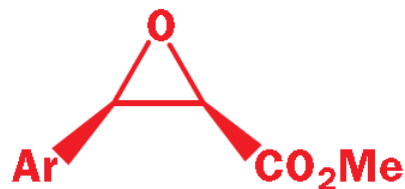
Diastereoisômeros Quirais

(cíclicos)

Como identificar planos de simetria?



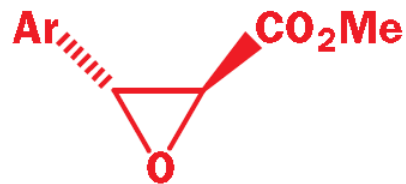
structures have no plane of symmetry, so they must be chiral



mirror plane

just to check, reflect two structures in mirror plane

two new structures are nonsuperimposable on original structures



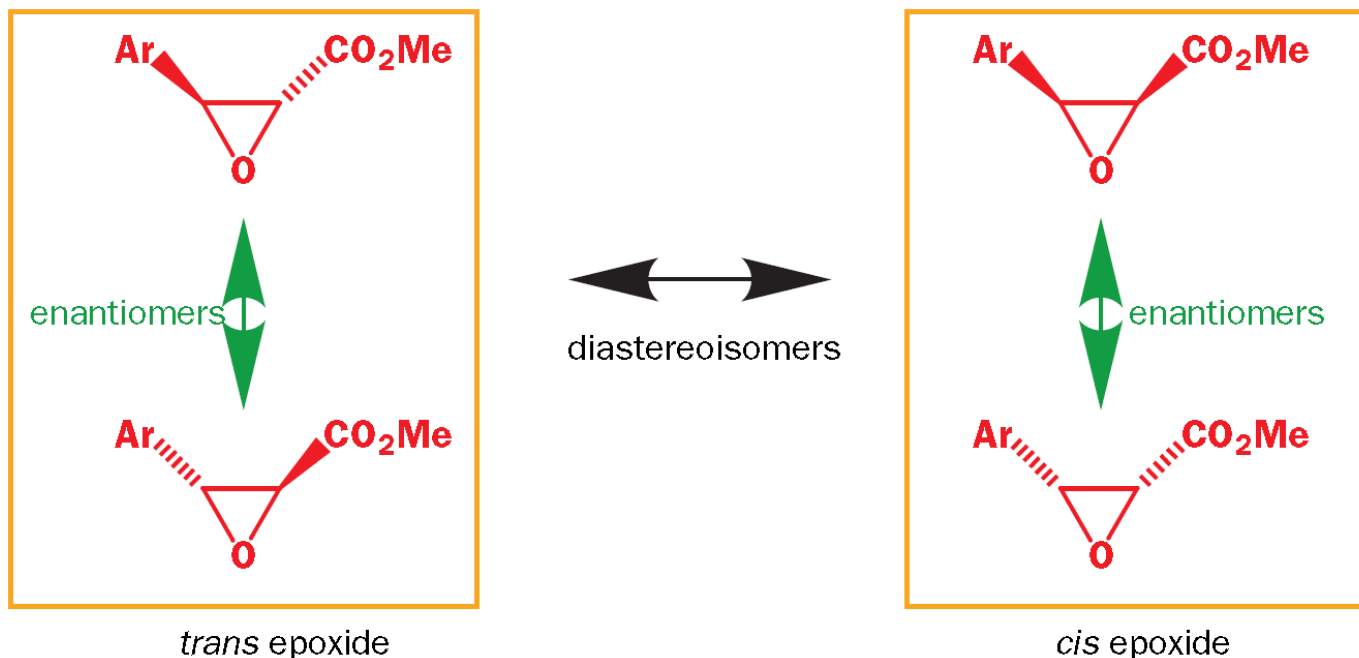
again, just to check, turn new structures over to superimpose on original structures

not superimposable on original structures

Diastereoisômeros Quirais

(cíclicos)

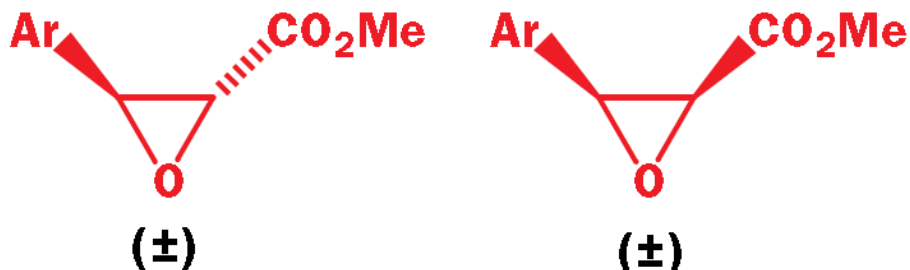
O conjunto desses quatro compostos contém dois pares de diastereoisômeros que possuem propriedades físicas diferentes e dois pares de enantiômeros que são somente distinguidos pela luz plano polarizada.



Diastereoisômeros Racêmicos

(cíclicos *Syn* e *Anti* e \pm)

Utiliza-se a notação (\pm) para referir-se a mistura racêmica. Assim, nas representações abaixo tem-se a mistura racêmica *anti* e a *syn*.



A representação abaixo refere-se a um enantiômero específico *anti*.

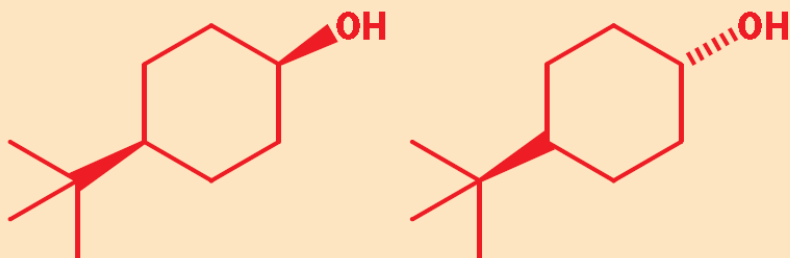


Resumo

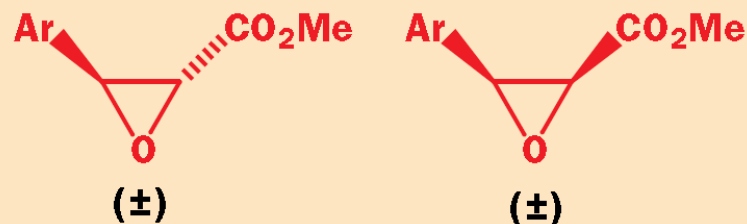
● Enantiomers and diastereoisomers

- **Enantiomers** are stereoisomers that are mirror images. A pair of enantiomers are mirror-image forms of the same compound and have opposite **absolute stereochemistry**
- **Diastereoisomers** are stereoisomers that are not mirror images. Two diastereoisomers are different compounds, and have different **relative stereochemistry**

Diastereoisomers may be achiral (have a plane of symmetry); for example,

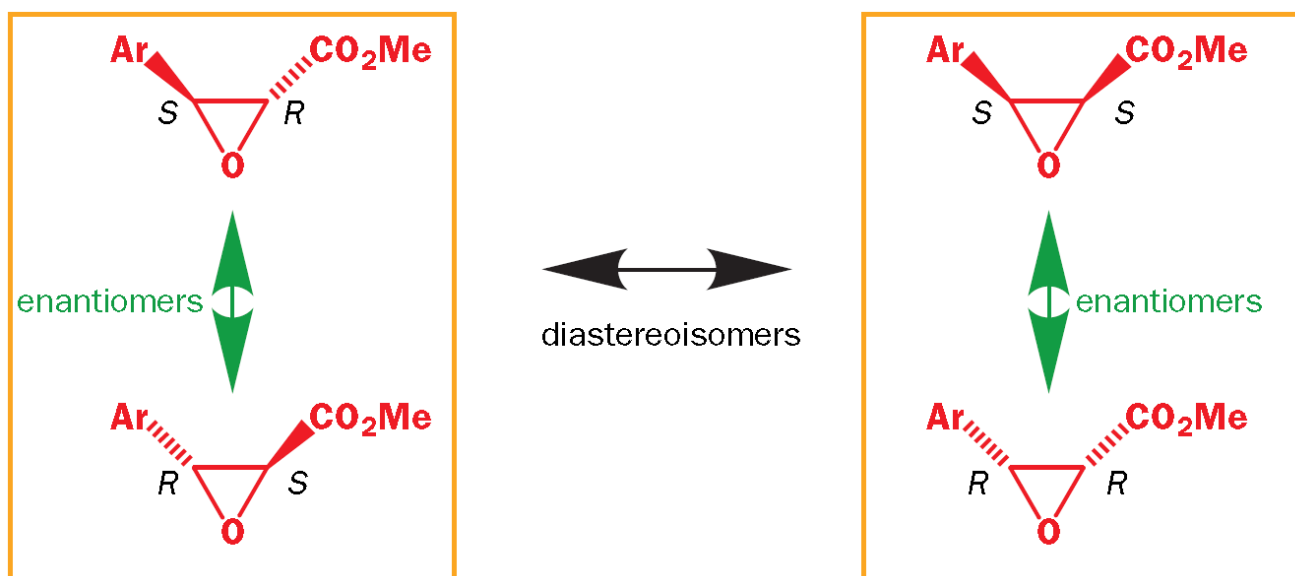


Or they may be chiral (have no plane of symmetry); for example,



Estereoquímica

As regras para atribuir a estereoquímica de compostos com dois centros quirais segue a mesma lógica da feita para um centro.



Os enantiômeros terão ambos centros invertidos, enquanto que os diastereoisômeros apresentarão um centro igual e outro oposto.

Separação de misturas quirais

(HPLC)

1. racemic mixture loaded on to column



column ---->

2. compound forced through column using an eluent



3. S enantiomer has a greater affinity for the chiral stationary phase, so it travels more slowly



4. R enantiomer reaches the bottom of the column first

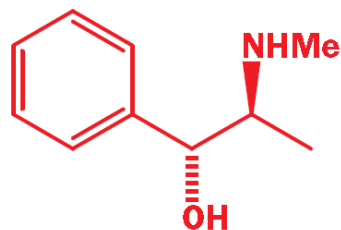


5. the enantiomers are resolved

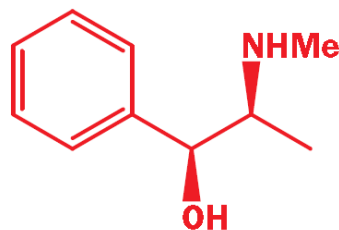


Exemplos

(Química Medicinal)

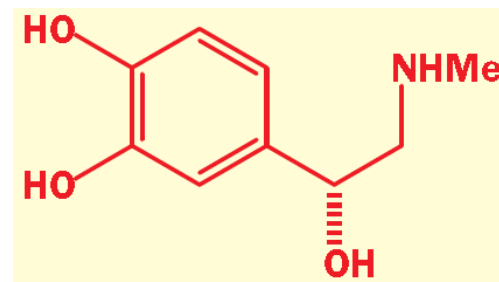


ephedrine



pseudoephedrine

Estimulantes da classe das anfetaminas (anorético, descongestionante). Efeito semelhante a adrenalina.

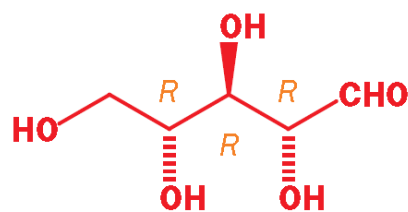


Adrenalina – efedrina: apenas um centro quiral. Sem diastereoisômeros.

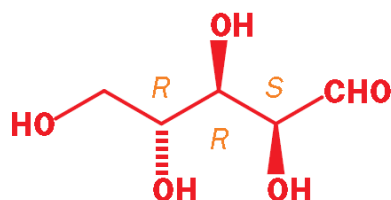
Quais os centros quirais na efedrina e na pseudoefedrina?

Carboidratos

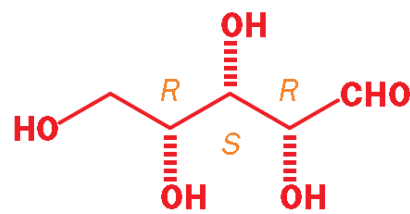
Pentoses



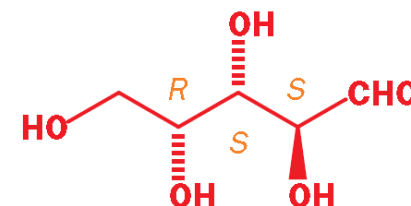
(D)-ribose



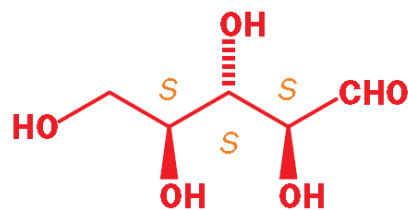
(D)-arabinose



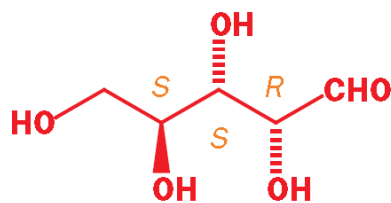
(D)-xylose



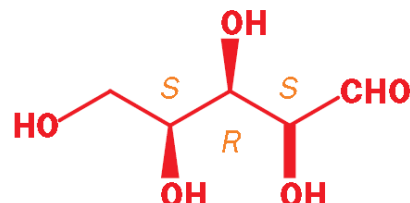
(D)-lyxose



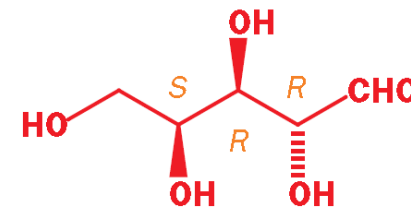
(L)-ribose



(L)-arabinose



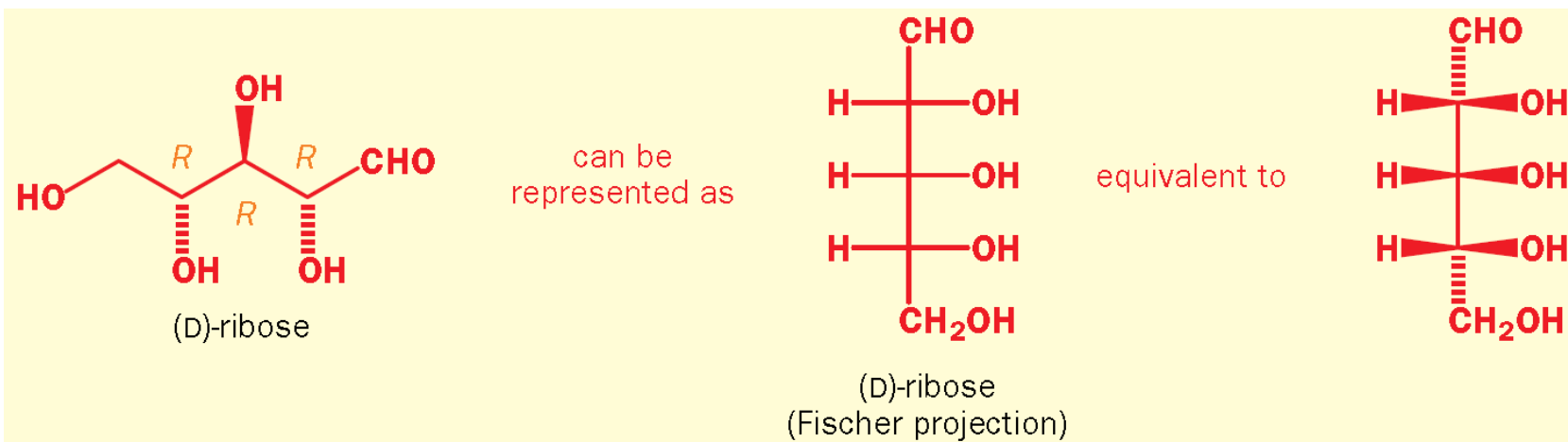
(L)-xylose



(L)-lyxose

O número de estereoisômeros é calculado por 2^n (n = centros estereogênicos). Porém, muito cuidado! (Ver caso do ácido tartárico)

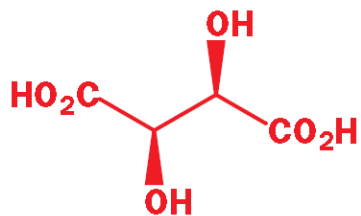
Projeção de Fischer



D- (letra maiúscula pequena) corresponde a configuração do carbono quiral mais afastado da carbonila. D = direita e L = esquerda.

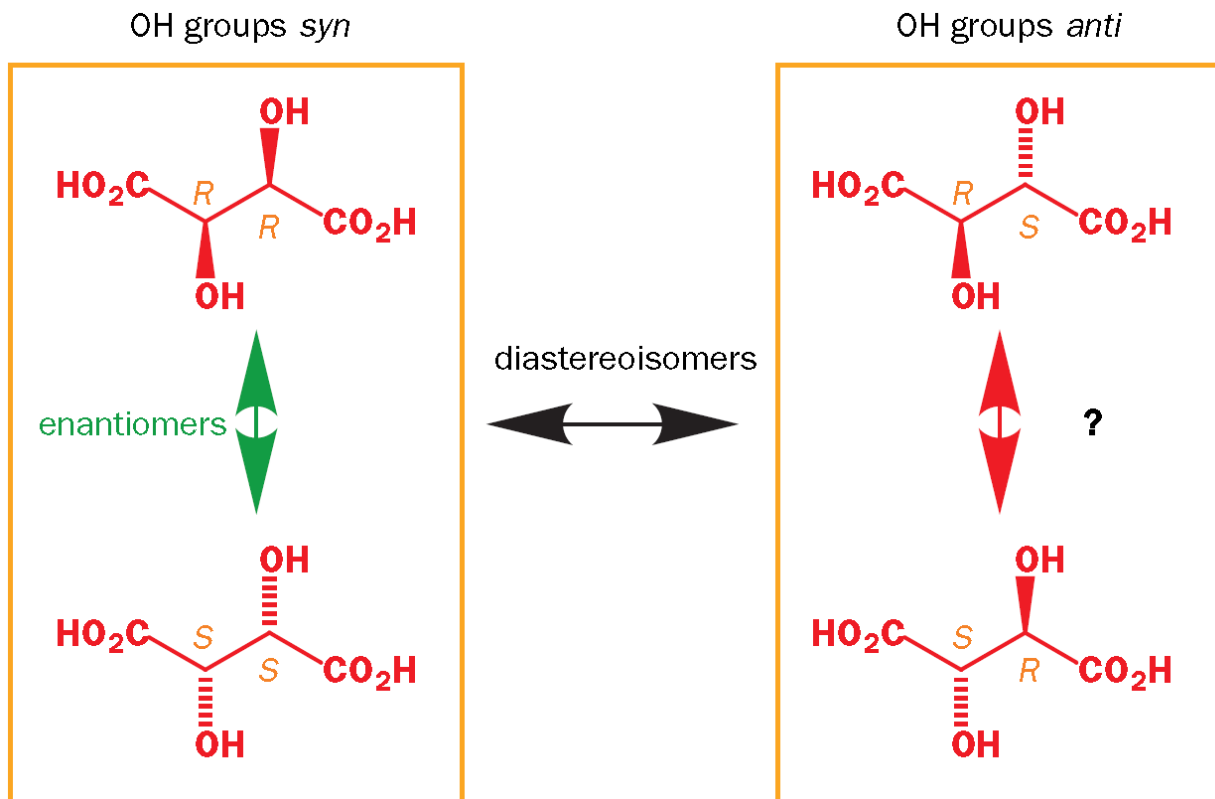
Projeção antiga (Fischer), porém ainda encontrada em livros de bioquímica.

Ácido tartárico

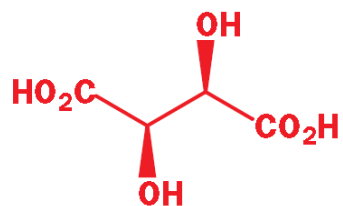


(+)-tartaric acid

Quantos estereoisômeros existem para o ácido tartárico?

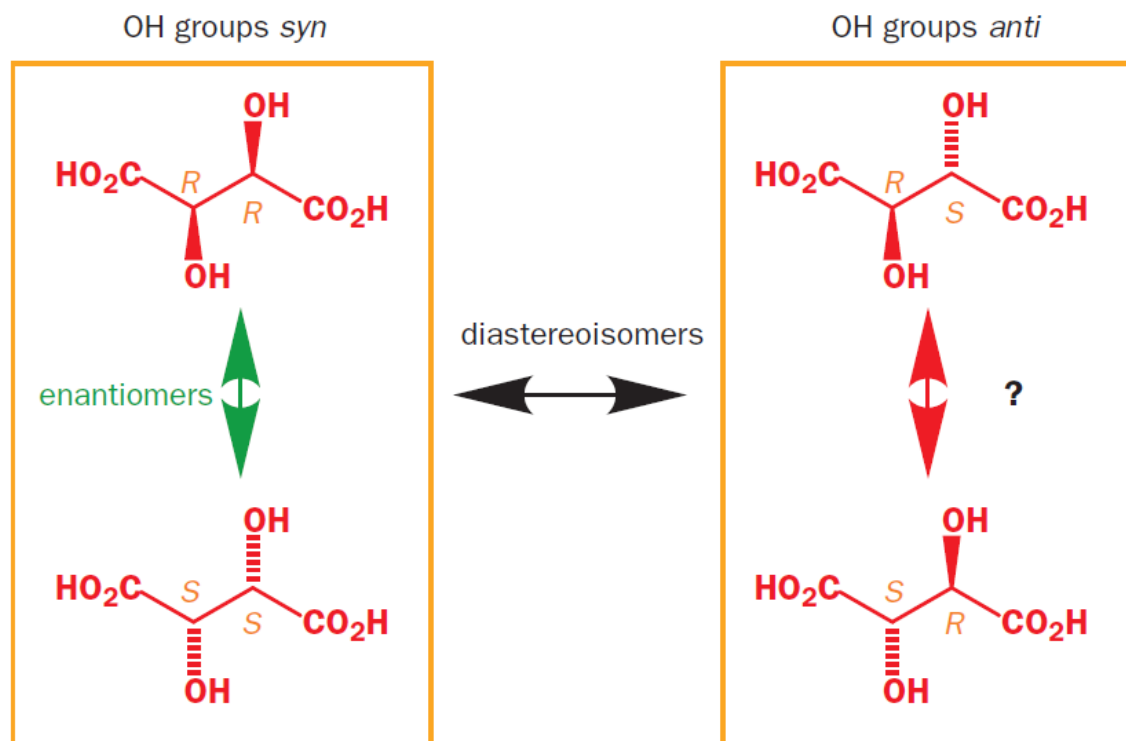


Ácido tartárico



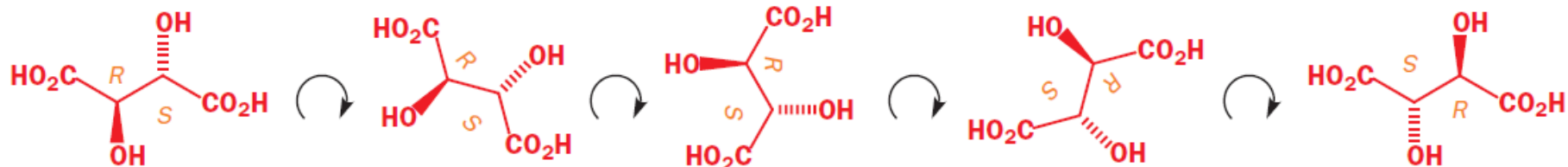
(+)-tartaric acid

Primeiro observa-se o número de diastereoisômeros para uma moléculas pela fórmula 2^{n-1}

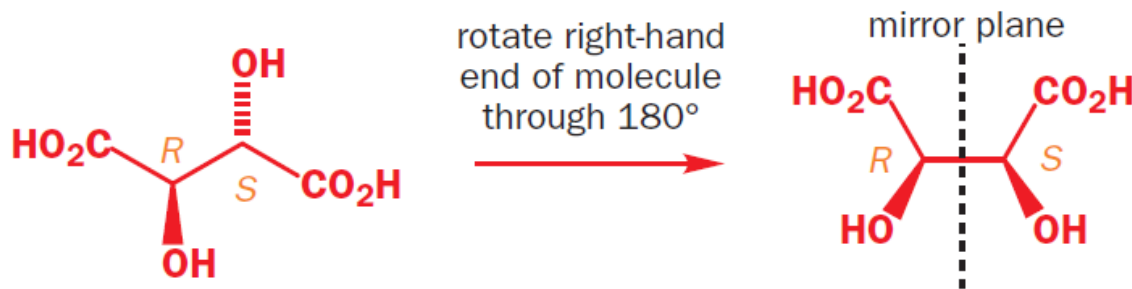


Ácido tartárico

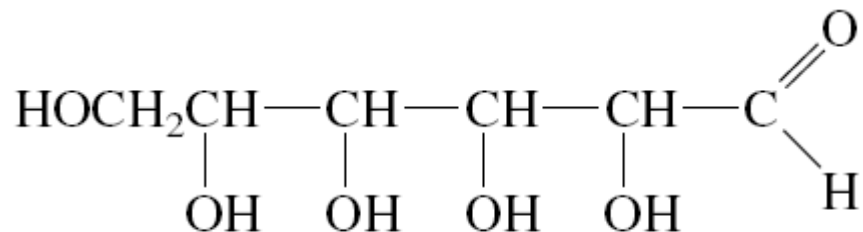
Para o isômero anti, tem-se:



Perceba que o isômero *RS* se transforma no isômero *SR* por simples rotação. Portanto, o isômero *anti* possui plano de simetria.

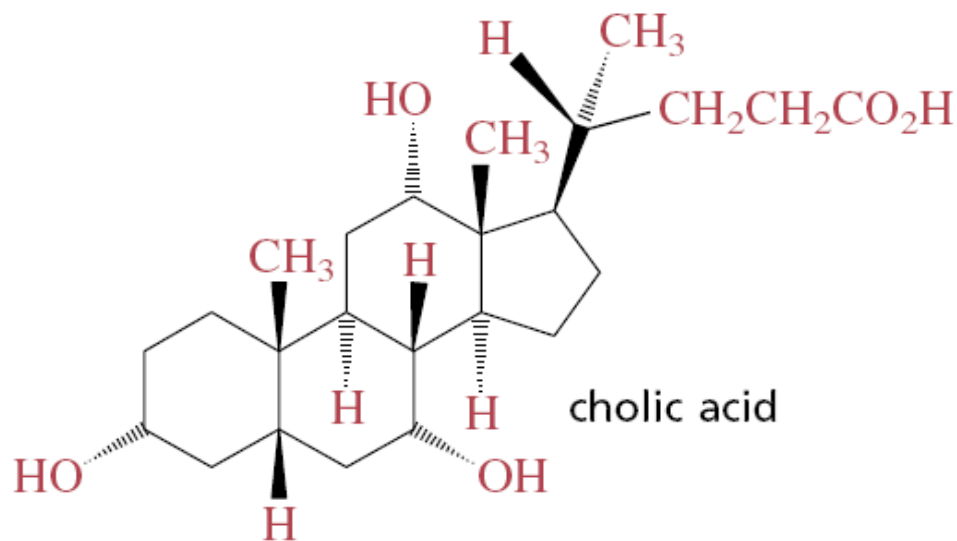


Exercício: 1. Quantos estereoisômeros o carboidrato abaixo (hexose) possui?

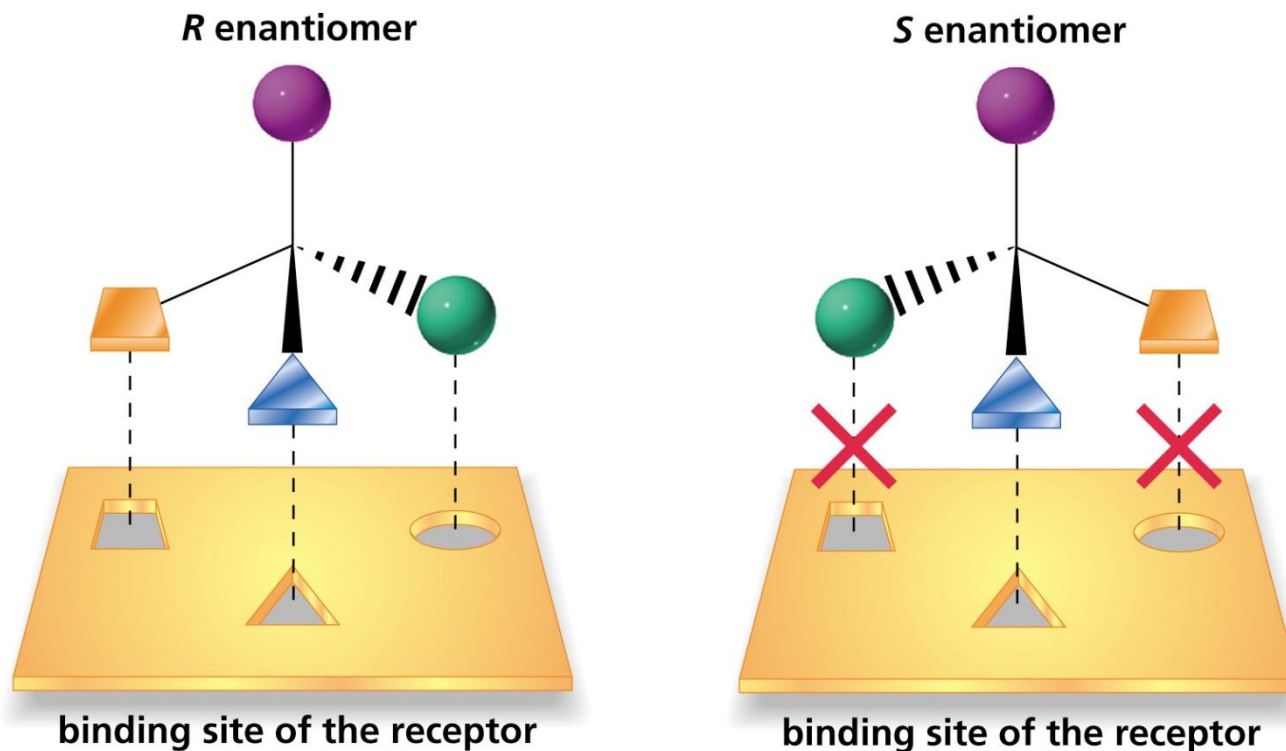


A hexose

2. Quantos centros estereogênicos o esteróide abaixo (ácido cólico) possui?



Discriminação de Enantiômeros por Moléculas Biológicas



Porém, um enantiômero pode interagir em outro receptor. Ex. Talidomida, ethambutol.

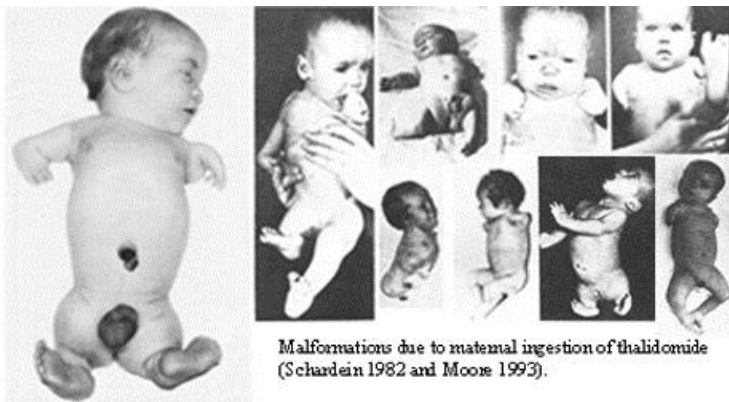
Talidomida

Fármaco utilizado nos anos 60-70 como sedativo, tratamento de insônia e para diminuir o desconforto causado por enjôos matinais em grávidas.

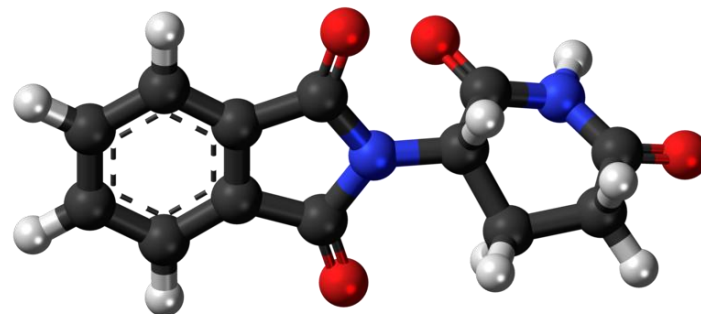
Uma das primeiras drogas onde comprovou-se a passagem pela placenta.

Vendida em sua forma racêmica. Responsável por modificações nas leis de aprovações de novas drogas – FDA.

Vários estudos mostram grande atividade para tratamento de várias formas de cancer e AIDS.

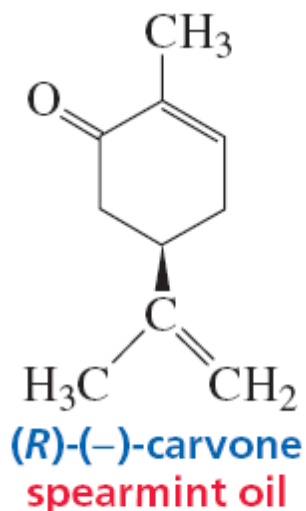


Focomélia causada por talidomida
(teratogenia)



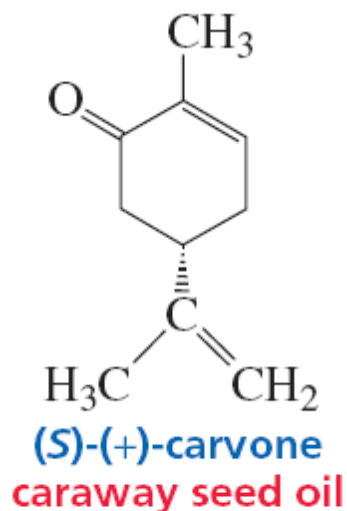
Molécula quiral racemiza no
organismo

Ambos Enantiômeros Ativos



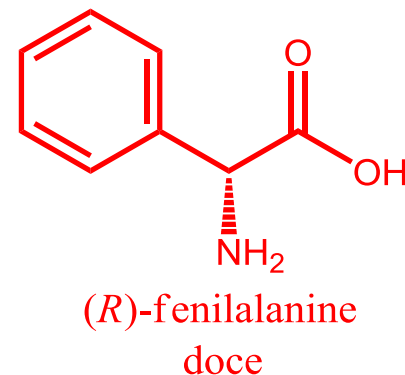
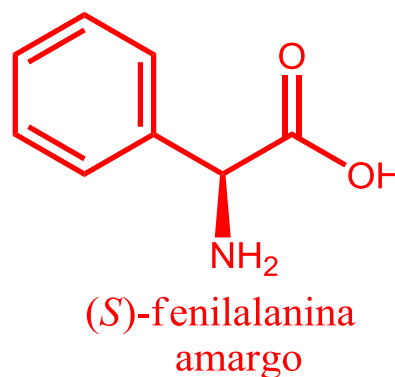
$$[\alpha]_D^{20\text{ }^\circ\text{C}} = -62.5^\circ$$

menta



$$[\alpha]_D^{20\text{ }^\circ\text{C}} = +62.5^\circ$$

cuminho



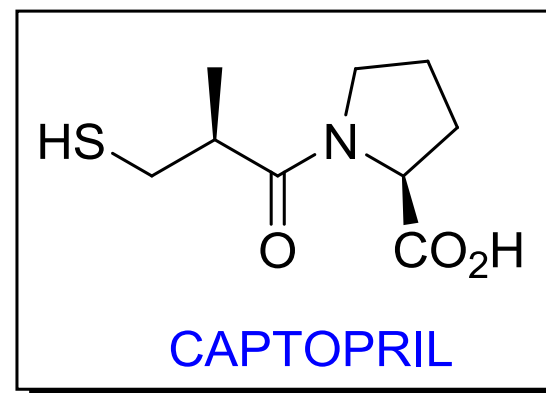
IMPORTÂNCIA DA SÍNTESE ASSIMÉTRICA

FARMOQUÍMICA

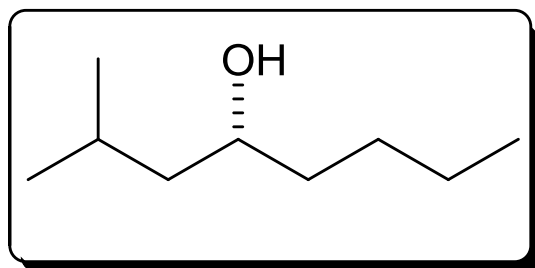
2002 – drogas enantiomericamente puras: vendas mundiais alcançaram US\$ 159 bi.

1987 – 57% dos fármacos eram quirais, porém apenas 2% vendidos como um único enantiômero.

2006 – 80% dos fármacos aprovados pelo FDA eram quirais. 75% vendidos como único enantiômero.



FEROMÔNIOS



PERFUMARIA

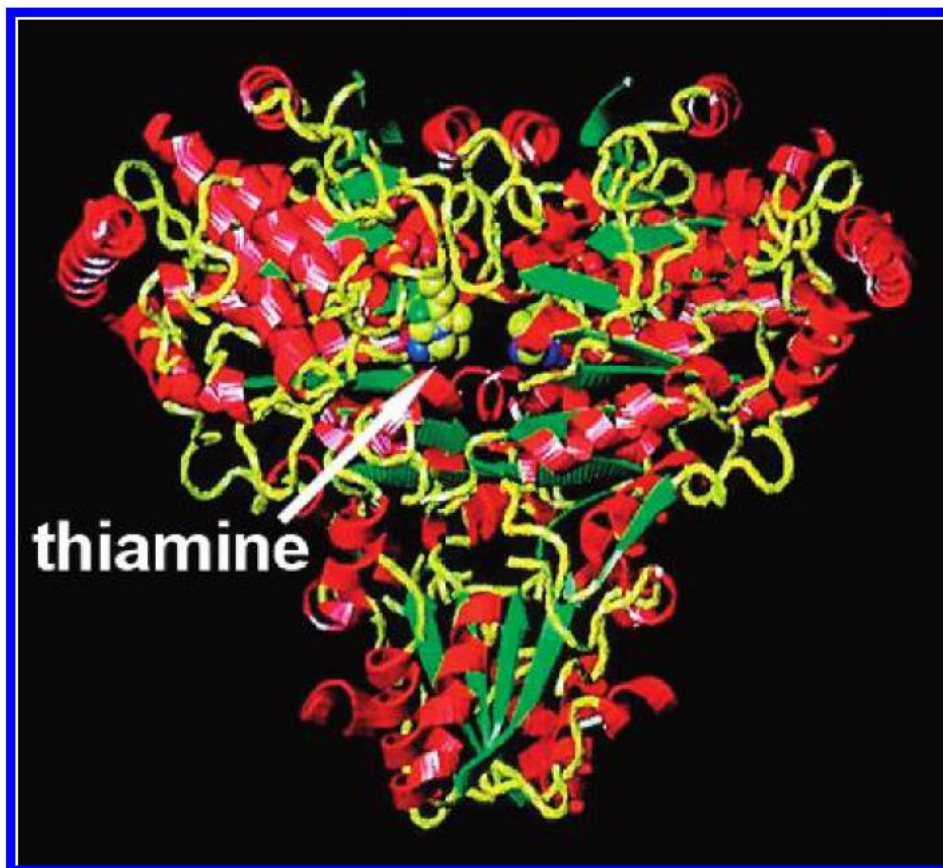
AGROQUÍMICA

CRISTAIS LÍQUIDOS

FLAVORIZANTES

ORGANOCATÁLISE

Reações são catalisadas com alta enantiosseletividade dentro do sítio ativo de enzimas



O objetivo de muitos Químicos Orgânicos é o desenvolvimento de catalisadores sintéticos que mimetizem o sitio ativo de enzimas.

PRÊMIO NOBEL EM QUÍMICA - 2001

(consequência)

“ pelo desenvolvimento de catalisadores quirais que permitiram a síntese de moléculas opticamente ativas”



KNOWLES

**(Hidrogenação -
Monsanto - L-Dopa)**



NOYORI

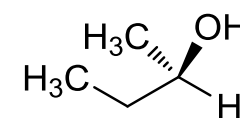
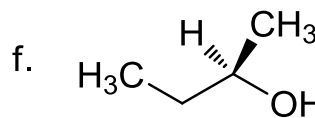
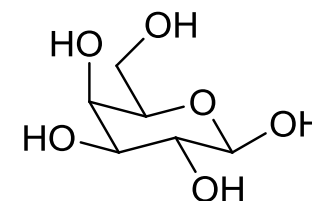
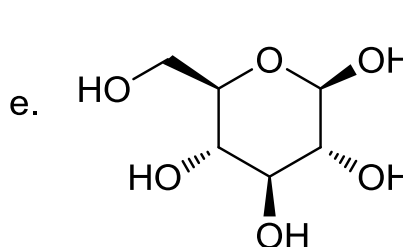
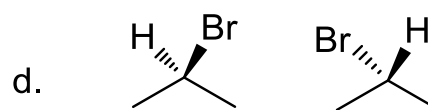
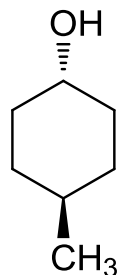
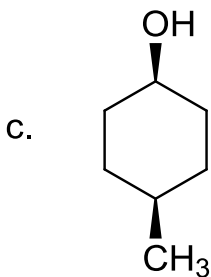
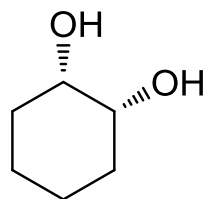
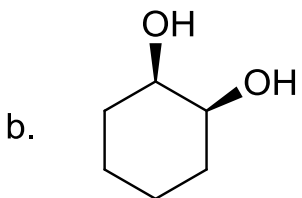
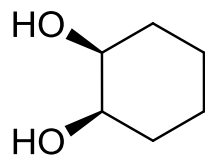
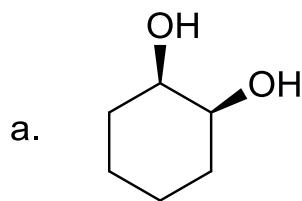
**(Redução
Enantiosseletiva)**



SHARPLESS

(Oxidação)

Exercício: indique, nos pares de compostos abaixo, qual a relação existente: enantiômeros, diastereoisômeros ou idênticos.



Exercício: atribua a configuração absoluta para cada um dos centros estereogênicos abaixo

