

## 7. Estereoquímica

- 7.1. Estereoisômeros e Moléculas Quirais
- 7.2. Atividade Óptica
- 7.3. Configuração Absoluta
- 7.4. Compostos Meso
- 7.5. Obtenção de Moléculas Enantiomericamente Puras
- 7.6. Quiralidade no Mundo Biológico

Leitura Recomendada:

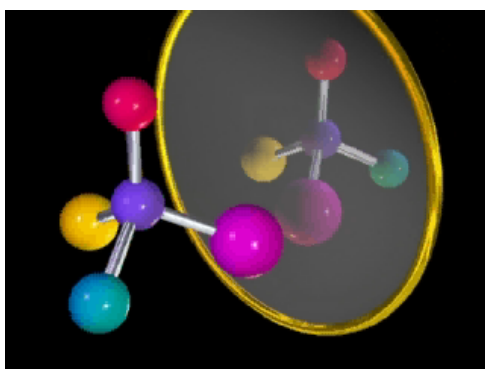
1) Organic Chemistry – Structure and Function, K. P. C. Vollhardt e N. E. Schore, 3a ed., Freeman, New York, 2000, cap. 5.

2) Organic Chemistry, J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, Oxford, Oxford, 2001, cap. 16.

### 7.1. Estereoisômeros e Moléculas Quirais

Estereoisômeros são isômeros que possuem a mesma conectividade, mas diferem um do outro na disposição dos átomos no espaço. Estereoisômeros podem ser enantiômeros ou diastereoisômeros.

**Enantiômeros:** Imagens especulares não são sobreponíveis.



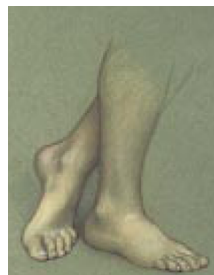
Um par de imagens especulares não idênticas é chamada de um **par de enantiômeros**.

### Moléculas Quirais

✓ Uma molécula que **não é** sobreponível a sua imagem no espelho é chamada de **quiral**. Uma molécula que **é** sobreponível é chamada de **aquiral**.

✓ Um átomo ligado a quatro grupos diferentes é chamado de **centro estereogênico**. Moléculas contendo um único **centro estereogênico** são sempre quirais.

Quiral:



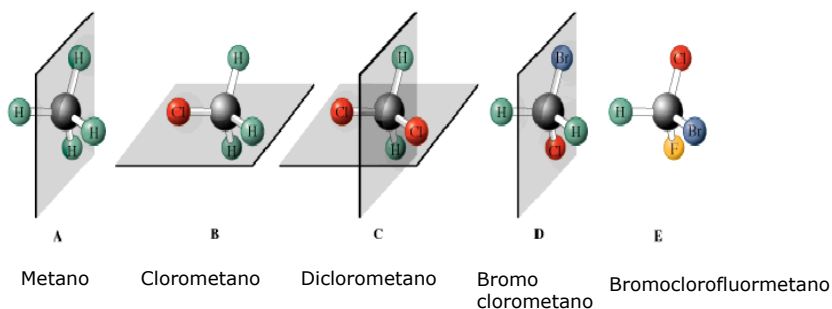
Aquiral:



### Como determinar se uma molécula é quiral ou não?

i) construindo modelos moleculares.

ii) verificando a presença de planos de simetria na molécula: moléculas quirais não tem um plano de simetria. Exemplos:



**Plano de simetria** é um plano imaginário que corta uma molécula de maneira que as duas metades da molécula sejam uma imagem especular da outra.

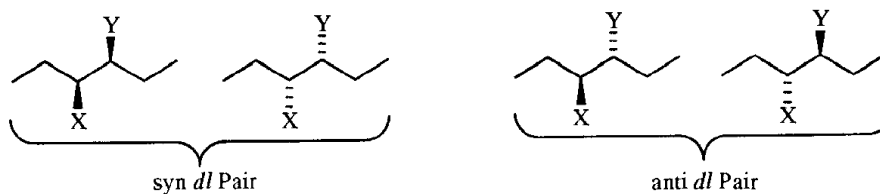
Lembrar sempre:

- i) o único critério para quiralidade é que a molécula e sua imagem especular não são sobreponíveis.
- ii) Para transformar um enantiômero em outro seria preciso a quebra de ligações.

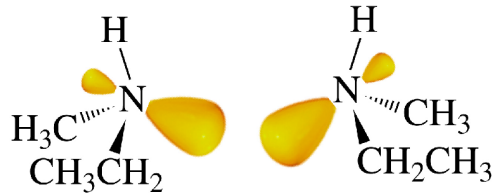


### Sin e Anti

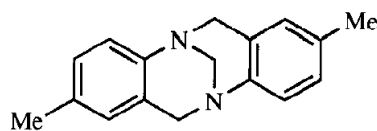
A cadeia principal da molécula é desenhada pelo zig-zag tradicional. Se os dois substituintes estiverem do mesmo lado do plano definido pela cadeia principal, a designação é *sin*. Se estiverem em lados opostos será *anti*.



Qual a relação estereoquímica entre as estruturas abaixo? Seria possível isolar os dois composto acima?



O composto abaixo foi resolvido.



1815 Some naturally occurring compounds are shown to rotate plane-polarized light by Jean Baptiste Biot

1848 Enantiomers of tartaric acid are separated by Louis Pasteur

1874 A saturated carbon atom is proposed to be tetrahedral by Jacobus van 't Hoff

1893 A chiral object and chirality are defined by Lord Kelvin

1953 The chiral DNA double-helix is discovered by James Watson and Frances Crick

1956 CIP rules for naming enantiomers by Richard Cahn, Sir Christopher Ingold, and Vladimir Prelog

1975 Nobel Prize in Chemistry for work in stereochemistry awarded to Sir John Cornforth and Vladimir Prelog

2001 Nobel Prize in Chemistry for developing new synthetic approaches to enantiomers (such as asymmetric hydrogenation reactions) awarded to William Knowles, Ryoji Noyori, and K. Barry Sharpless

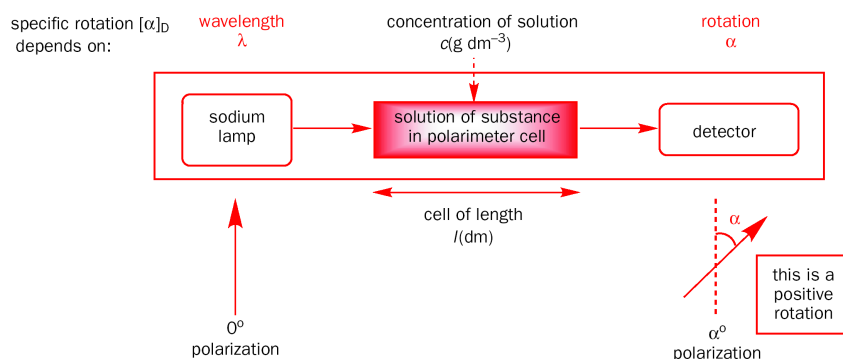
DNA is a chiral molecule. Chiral nucleotide building blocks (composed of chiral sugars, phosphates, and heterocyclic organic bases) link together to form the spiral-shaped double helix structure. The DNA in our bodies turns in a right-handed manner—as you look down the DNA it coils in a clockwise direction (see Section 25.4, p.1149).

◀ Van't Hoff publicized his ideas on stereochemistry using three-dimensional paper models of tetrahedral molecules.

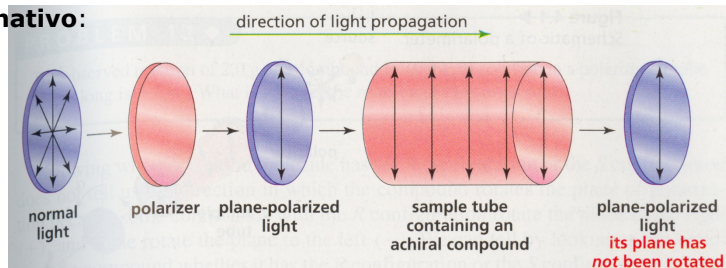
◀ A chiral catalyst for asymmetric hydrogenation reactions

## 7.2. Atividade Óptica

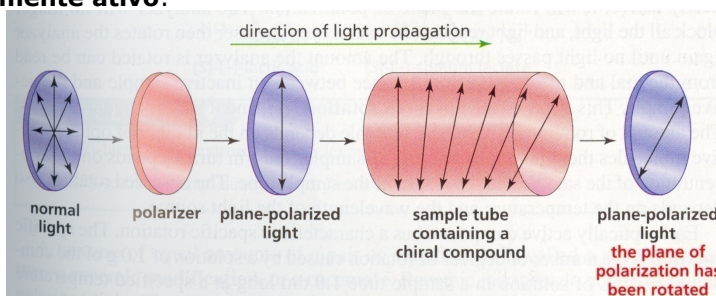
- ✓ Enantiômeros possuem propriedades físicas idênticas, exceto sua interação com a luz polarizada (atividade óptica).
- ✓ Atividade óptica foi descoberta em 1815, tendo sido um aspecto importante na proposta do modelo tetraédrico para o carbono, divulgado no final do século XIX.
- ✓ O aparelho utilizado para medir a atividade óptica é o **polarímetro**.



Um composto **quiral** não roda o plano de polarização. É **opticamente inativo**:



Um composto **quiral** pode rodar o plano de polarização, sendo **opticamente ativo**:

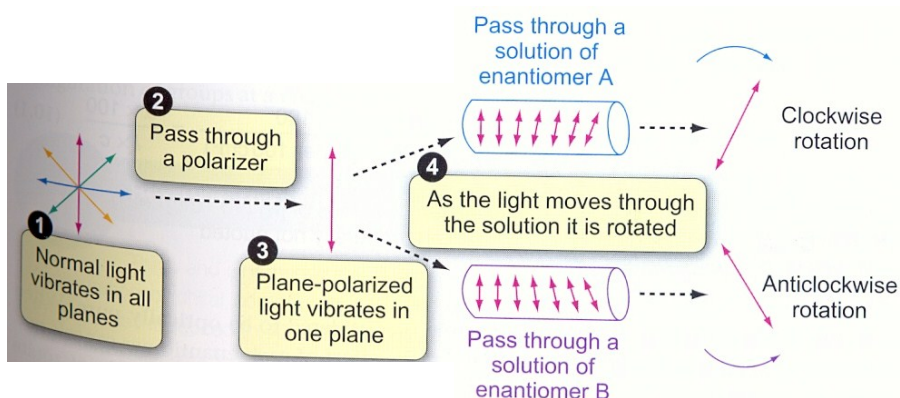


**Mais alguns aspectos da atividade óptica:**

i) Em um par de enantiômeros:

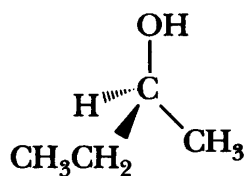
Sentido horário: dextrorrotatória; (+)-enantiômero.

Sentido anti-horário: levorrotatória; (-)-enantiômero.

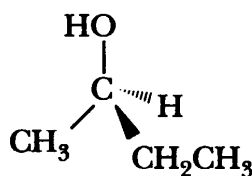


**Mais alguns aspectos da atividade óptica:**

ii) Devido ao seu efeito sobre a luz plano-polarizada, enantiômeros separados são ditos compostos opticamente ativos.



(S)-(+)-2-Butanol  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13.52$



(R)-(-)-2-Butanol  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13.52$

### Rotação Específica

Rotação específica é uma constante física característica de uma molécula.

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{c \cdot l}$$

onde  $[\alpha]$  = rotação específica  
 $\alpha$  = rotação observada  
 $c$  = concentração da solução em gramas por mililitro de solução (ou densidade em  $\text{g mL}^{-1}$  para líquidos puros)  
 $l$  = comprimento do tubo em decímetros (1 dm = 10 cm)

$$[\alpha]_D^{25} = +3,12^\circ$$



25: temperatura em graus Celsius.

D: comprimento de onda de 589 nm. A linha D de uma lâmpada de sódio.

### Rotação Específica

Fatores que afetam a rotação óptica observada:

- concentração
- estrutura da molécula
- comprimento da cela
- comprimento de onda da luz
- solvente
- temperatura

Rotação específica é uma constante física possível somente para moléculas quirais.

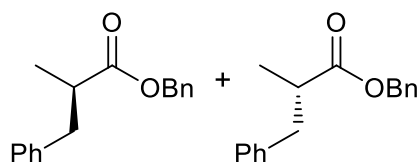
A pureza óptica de um enantiômero pode ser determinada através da medida do  $\alpha$ , segundo a fórmula mostrada a seguir. Contudo, neste caso deve-se conhecer o  $\alpha$  de um dos enantiômeros na forma pura. Uma limitação do método é o fato de que o valor de  $\alpha$  é sensível a uma série de parâmetros, o que pode tornar o erro bastante grande. Deste modo, métodos analíticos mais confiáveis, como CLAE e CG utilizando colunas quirais, têm sido mais utilizados.

$$\text{Percent optical purity} = \frac{[\alpha]_{\text{obs}}}{[\alpha]_{\text{max}}} \times 100$$

### Excesso Enantiomérico

$$\text{Enantiomeric excess, ee (\%)} = \% \text{ of the major enantiomer} - \% \text{ of the other enantiomer}$$

Exemplo:



Uma proporção de 98:2 significa um excesso enantiomérico (ee) de 96%.



### Mistura Racêmica

- ✓ Uma mistura 1:1 dos enantiômeros é chamada de mistura racêmica.
- ✓ Esta mistura é opticamente inativa e é muitas vezes designada como ( $\pm$ ).
- ✓ Uma mistura racêmica tem (quase sempre) propriedades físicas diferentes dos correspondentes enantiômeros puros.
- ✓ Se um enantiômero equilibra com a sua imagem especular, dizemos que ocorreu uma racemização.

### Mistura Racêmica

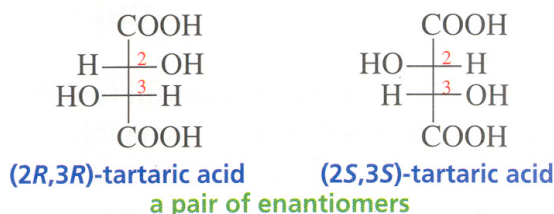
As propriedades no estado líquido ou gasoso ou em solução são normalmente as mesmas, mas aquelas envolvendo estado sólido, como ponto de fusão e solubilidade são geralmente diferentes, como no clássico exemplo do ácido tartárico.

( $\pm$ )-Ácido tartárico: pf = 204-206 °C

solubilidade: 206 g/L

(+)- ou (-)-Ácido tartárico: pf = 170 °C

solubilidade: 1390 g/L

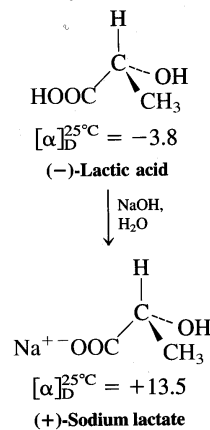


### 7.3. Configuração Absoluta

Fatos Importantes:

- Não existe correlação entre o sinal da rotação óptica e o arranjo espacial dos grupos substituintes.
- Não é possível determinar a estrutura de um enantiômero medindo o valor de  $[\alpha]$ .
- Não existe correlação necessária entre a designação (R) e (S) e a direção da rotação da luz plano-polarizada.

Exemplo:



Determinação da configuração absoluta:

- Método direto: análise de raio-X.
- Método indireto: correlação com um composto cuja configuração absoluta já foi determinada.

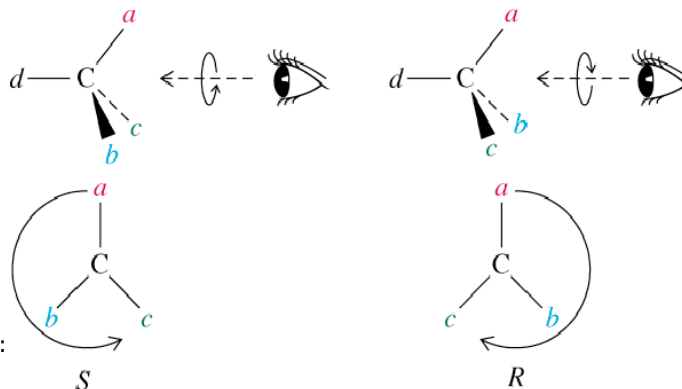
### Nomenclatura R e S (Nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog)

Como designar a nomenclatura R e S:

- Ordenar os substituintes segundo uma ordem de prioridade.
- Posicionar a molécula de modo que o substituinte com a menor prioridade seja colocado o mais distante do observador.
- Ler os grupos em ordem decrescente de prioridade:

Anti-horário: S

Horário: R



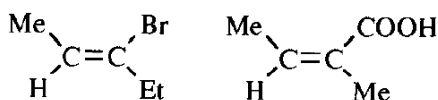
### Como determinar a ordem de prioridade?

- i) Verificar o número atômico de cada átomo ligado ao centro estereogênico: quanto maior o número atômico, maior a prioridade;
- ii) Se dois (ou mais) substituintes ligados diretamente ao centro estereogênico têm o mesmo número atômico, percorremos as cadeias até encontrar o primeiro ponto de diferença;
- iii) Ligações duplas (e triplas) são tratadas como se fossem simples e os átomos são duplicados (ou triplicados).

### Regras de Cahn-Ingold-Prelog em Alquenos

Os dois grupos de cada carbono são classificados de acordo com as regras de prioridade. Quando os dois grupos de maior prioridade estiverem do mesmo lado, a ligação dupla é chamada de Z. E quando os grupos estiverem em lados opostos de E.

As duplas a seguir são Z ou E?



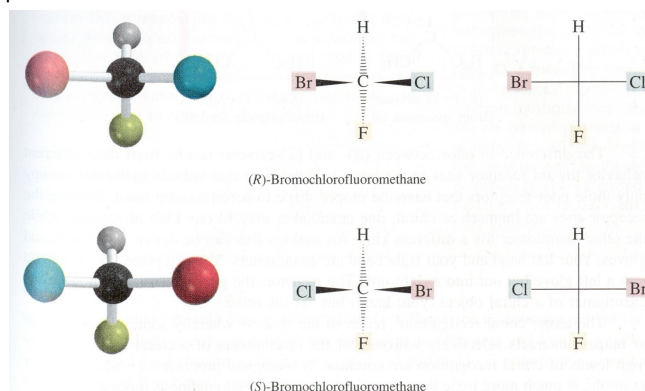
### Projeção de Fischer

**Projeção de Fischer** é um modo simplificado de representar um átomo de carbono tetraédrico e seus substituintes.

Linha horizontal significa ligações direcionadas para fora do plano do papel.

Linha vertical significa ligações direcionadas para trás do plano do papel.

Exemplo:

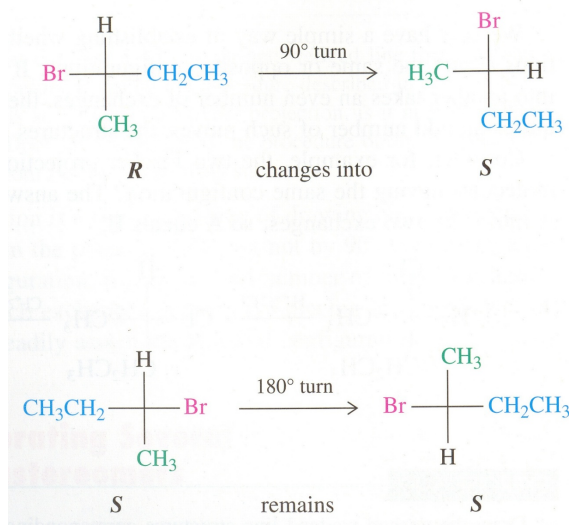


### Rotação de Projeções de Fischer

Rotação de 90°: muda a configuração do centro estereogênico.

Rotação de 180° (no plano do papel): não muda a configuração do centro estereogênico.

Exemplos:

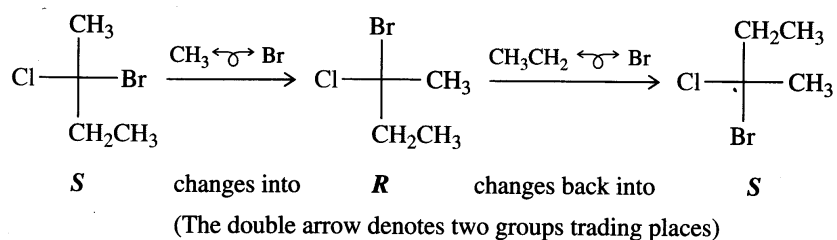


### Alterando os Grupos Substituintes de uma Projeção de Fischer

Número **Par** de Mudanças: Estruturas **Idênticas**

Número **Ímpar** de Mudanças: **Enantiômeros**

Exemplo:

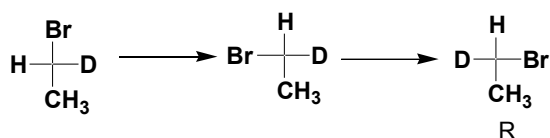


### Determinação da Configuração Absoluta utilizando Projeções de Fischer

Procedimento:

- i) Desenhar a projeção de Fischer da molécula.
- ii) Aplicar as regras de prioridade para ordenar os substituintes.
- iii) Troque dois grupos de modo que o de menor prioridade fique acima.

Exemplo:

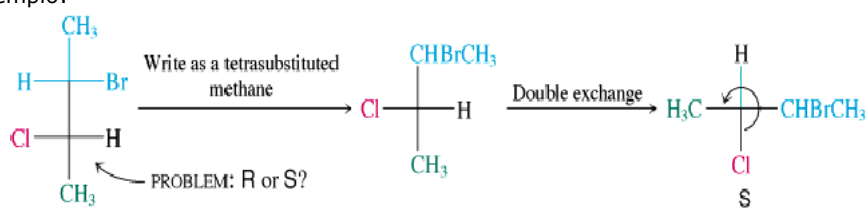


### Moléculas com mais de um Centro Estereogênico

Uma molécula com  $n$  centros estereogênicos pode ter até  $2^n$  estereoisômeros. Determinação da configuração absoluta de moléculas com dois centros estereogênicos:

- i) Tratar cada centro estereogênico separadamente.
- ii) O grupo contendo o outro centro estereogênico é considerado como um substituinte.

Exemplo:



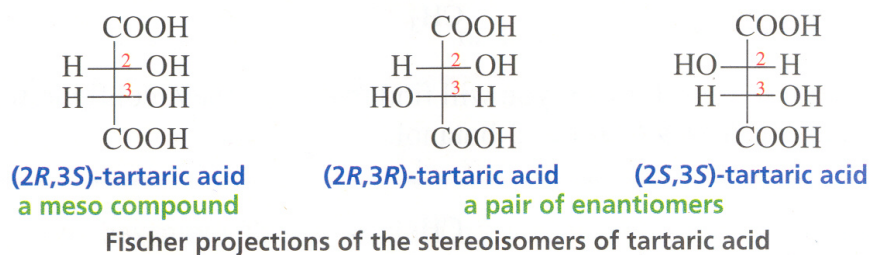
SOLUTION: The center under scrutiny is S.

### 7.4. Compostos Meso

Um composto que contém mais de um centro estereogênico, mas é sobreponível à sua imagem especular é chamado de **composto meso**. Um composto meso possui propriedades físicas diferentes dos enantiômeros, bem como da mistura racêmica.

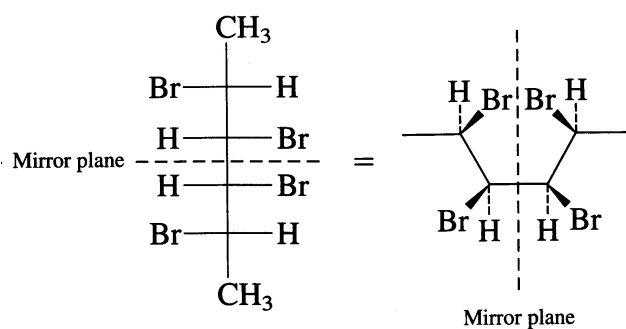
TABLE 4.1 Physical Properties of the Stereoisomers of Tartaric Acid

	Melting Point, °C	$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$	Solubility, g/100 g H <sub>2</sub> O at 15 °C
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-(+)-tartaric acid	170	+11.98°	139
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-(–)-tartaric acid	170	–11.98°	139
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-tartaric acid	140	0°	125
(±)-tartaric acid	206	0°	20.6



Qual é a relação isomérica entre os ácidos tartáricos?

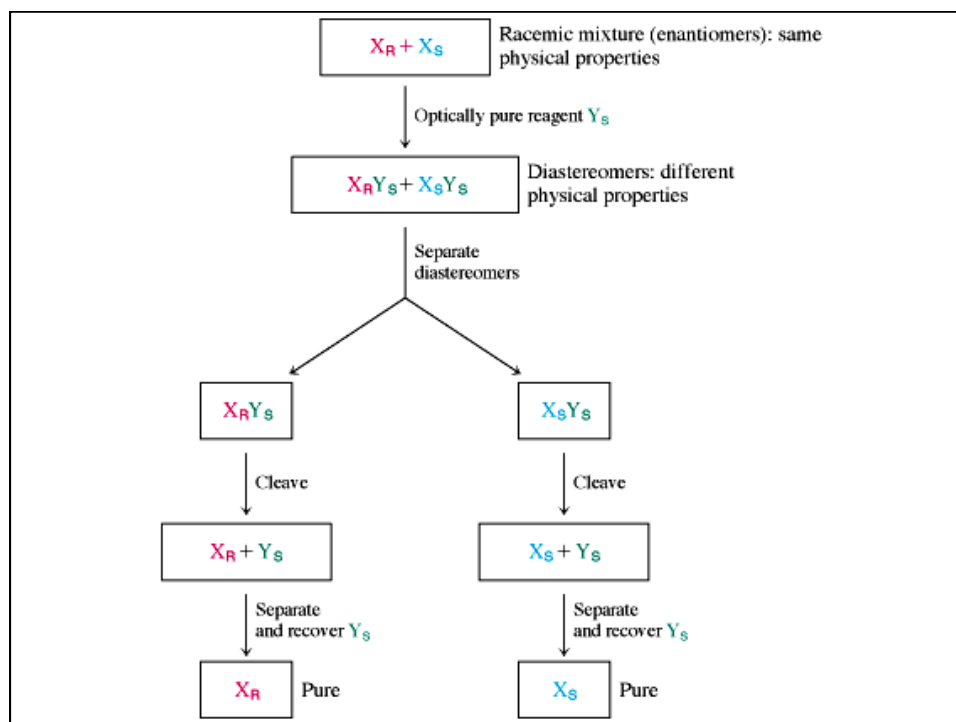
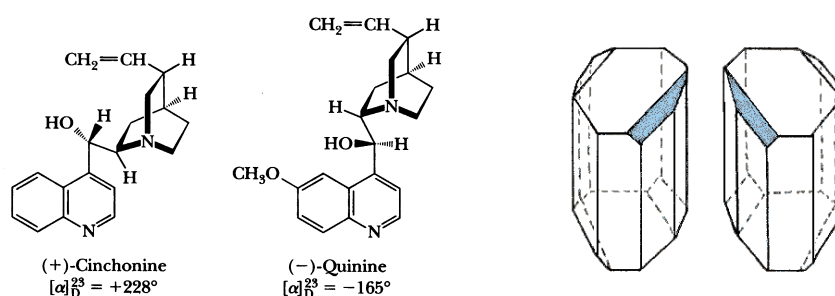
Compostos meso podem ocorrer em moléculas com mais de dois centros estereogênicos. Exemplo:



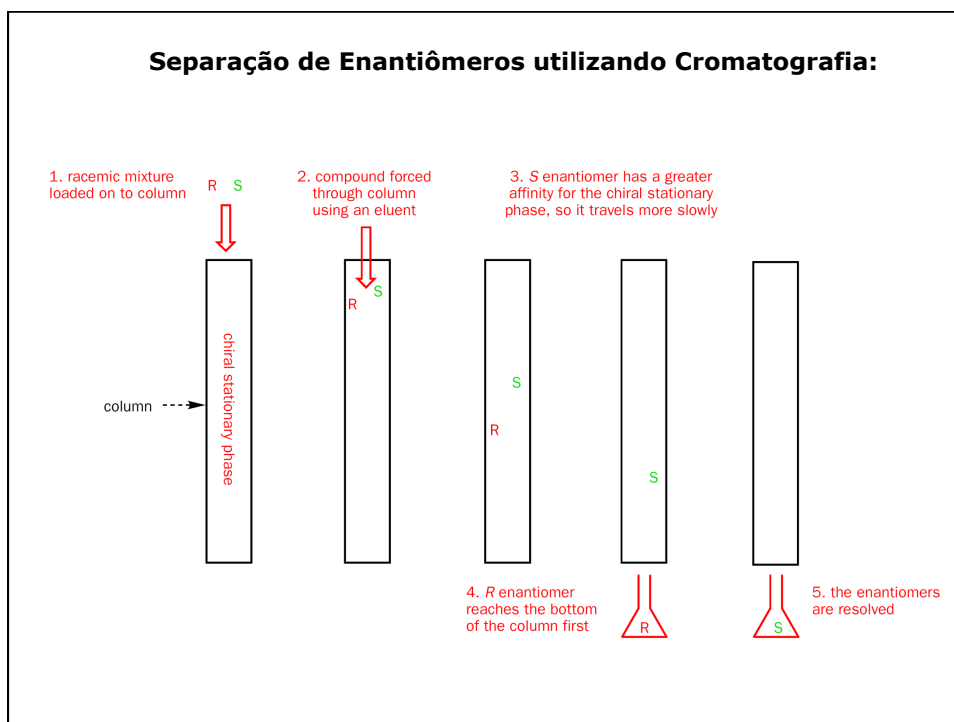
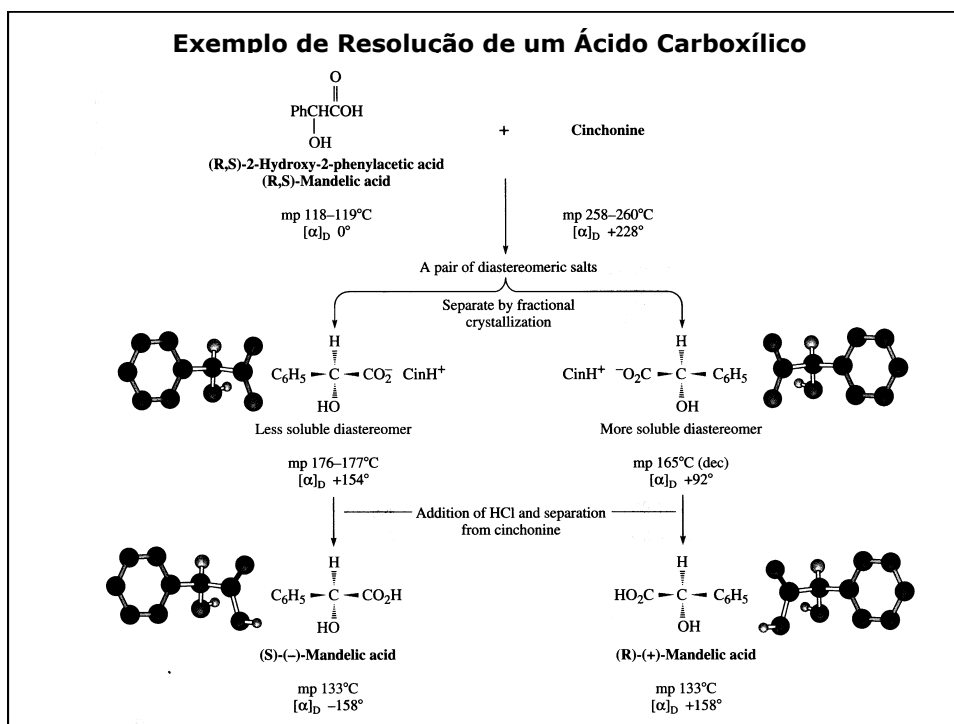
### 7.5. Obtenção de Moléculas Enantiomericamente Puras

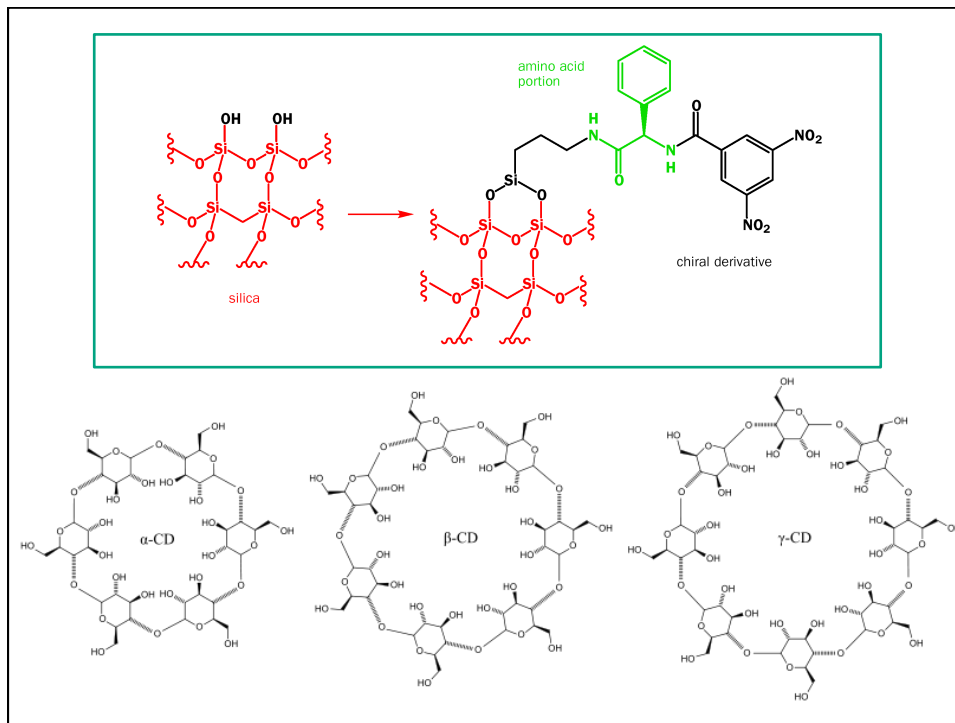
#### 1) Resolução

- i) O processo de separação dos enantiômeros de um racemato é chamado de resolução;
- ii) Estratégia: diferença de propriedades físicas entre diastereoisômeros;
- iii) Primeira resolução: Pasteur, ácido tartárico, 1848.









## 2) Síntese Seletiva

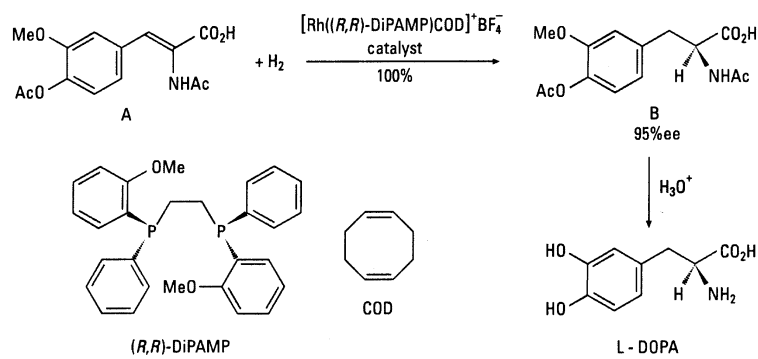
<http://nobelprize.org/>

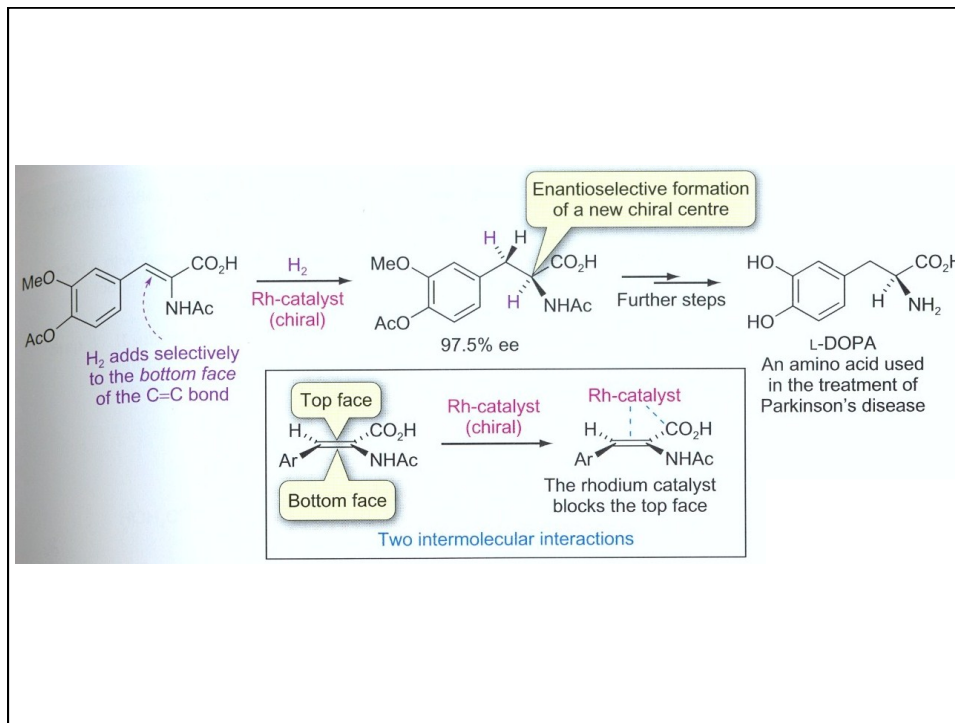
### Prêmio Nobel de 2001:

William S. Knowles, Ryoji Noyori e K. Barry Sharpless

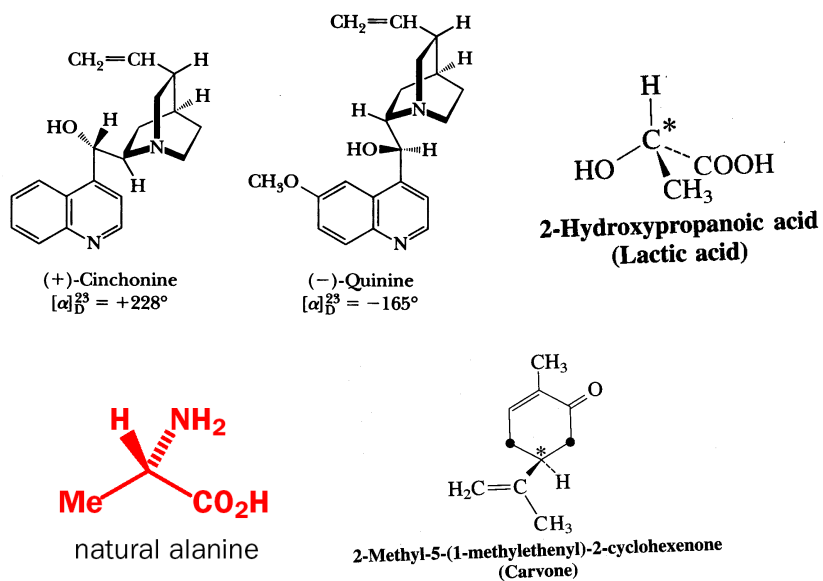
**“Desenvolvimento de catalisadores quirais que permitiram a síntese de moléculas opticamente ativas.”**

Knowles (Monsanto): produção de L-DOPA via hidrogenação:





### 3) Diretamente da Natureza



### Moléculas da Natureza:

i) Metabolismo primário:

- a) São encontrados em todos os tipos de organismos;
- b) Proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos e amino ácidos;

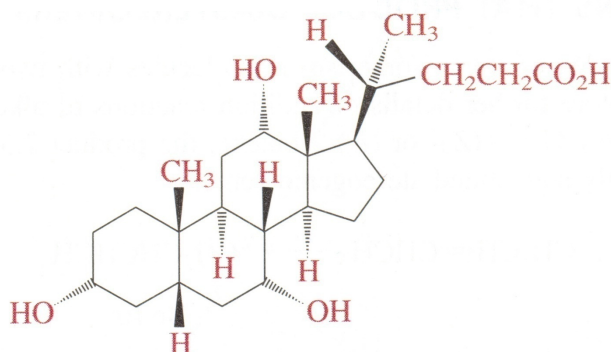
ii) Metabolismo secundário:

- a) Ocorrem de forma mais restrita.
- b) A Química de Produtos Naturais se refere a este tipo de moléculas.

### 7.6. Quiralidade no Mundo Biológico

A maioria das moléculas nos seres vivos são quirais. Além disso, quase sempre são isoladas como um único estereoisômero dos muitos possíveis.

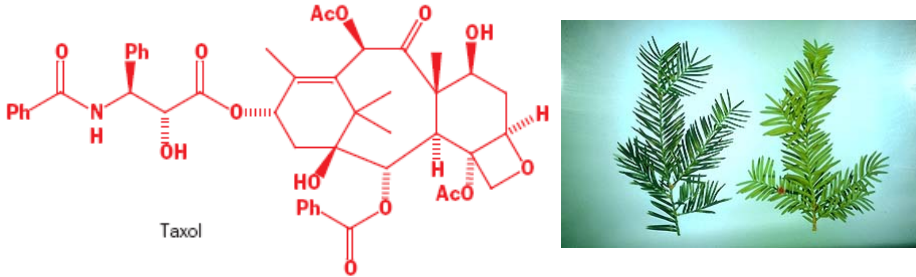
Exemplo:



Ácido Cólico: 11 estereocentros.

Número possível de estereoisômeros: 2048!

**Taxol**




The image displays the chemical structure of Taxol, a complex polycyclic diterpene with multiple stereocenters, and a photograph of a branch from the tree *Taxus brevifolia*. The chemical structure is shown in red, highlighting its intricate ring system, including a decalin core, a cyclohexane ring, and a tetrahydropyran ring, along with various functional groups like hydroxyl, acetoxy, and phenyl groups.

1962: Isolado das cascas da árvore *Taxus brevifolia* (florestas da costa do pacífico dos EUA)

1992: Aprovado pelo FDA americano no tratamento de câncer de ovário.

1994: 1ª síntese total: Holton e colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599.

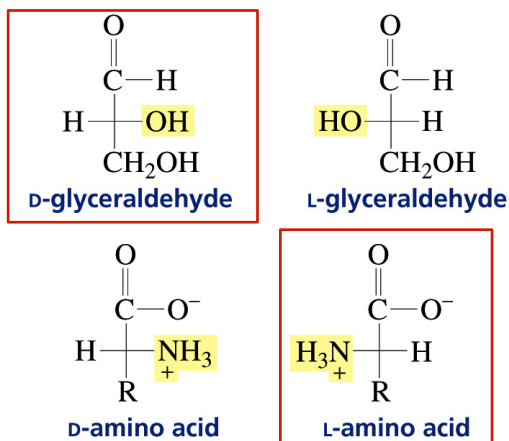
Faturamento atual: US\$ 2 bilhões/ano.



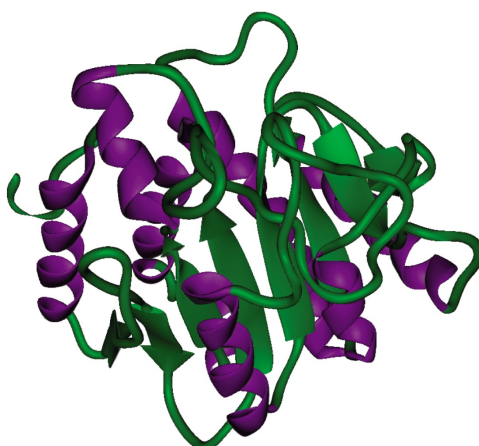
The image shows a close-up of a snail, *Helix pomatia*, with its brown, spiraling shell and extended eye stalks. The shell's spiral is a classic example of a chiral building block in nature.

The use of chiral building blocks to form the shell of the edible snail (*Helix pomatia*) results in 99.995% of these snails having a shell that spirals in the same direction (right-handed shells). The shells of the remaining 0.005% of the snails spiral in the opposite direction (left-handed shells).

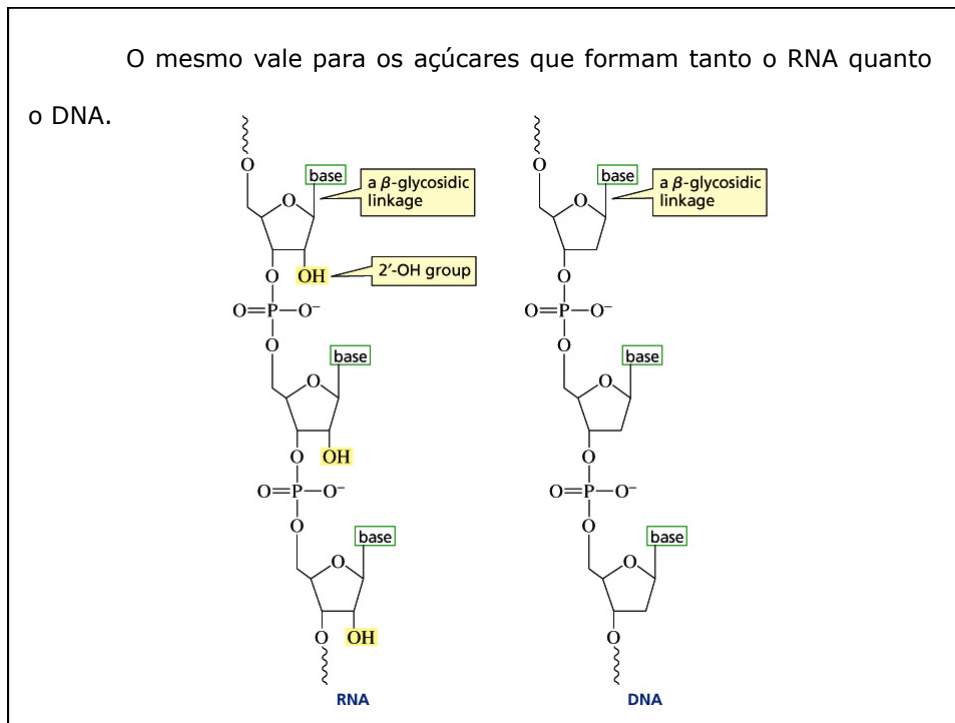
O carbono  $\alpha$  de todos os amino ácidos de ocorrência natural na Terra, exceto glicina, é um centro quiral. Assim, os amino ácidos podem existir como enantiômeros. Contudo, na natureza quase todos os amino ácidos são encontrados na forma L. No caso dos carboidratos, somente a forma D é observada.



A configuração absoluta dos amino ácidos é vital para o arranjo tridimensional das proteínas, o que, por sua vez, é crítico para a sua função.

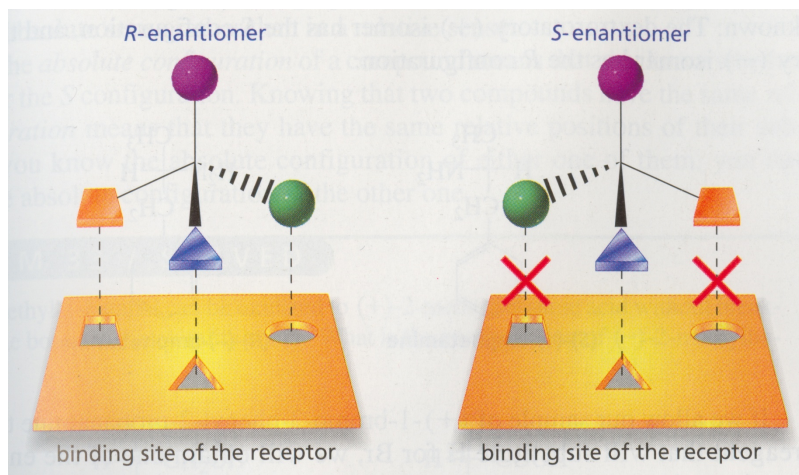


Estrutura da Carboxipeptidase A, que participa do processo digestivo

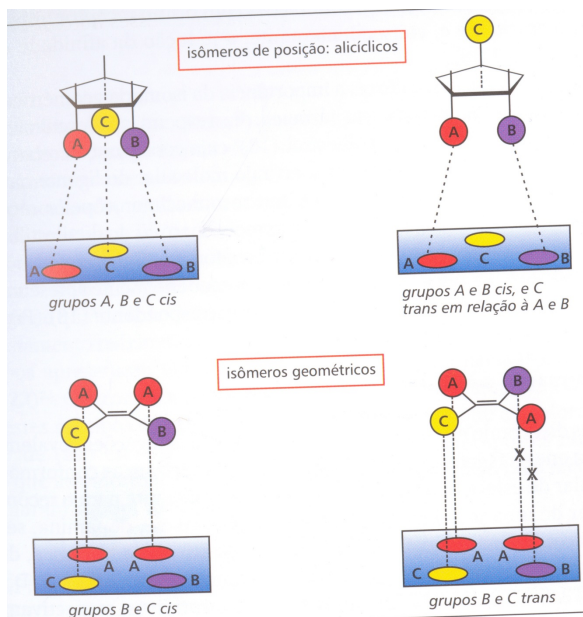


Por que Cada um dos Enantiômeros Teria uma Atividade Biológica Diferente?

**Interação de um Par de Enantiômeros com um Sítio Ativo:  
Reconhecimento Molecular Ligante-Receptor**



**Configuração Relativa e o Reconhecimento Molecular Ligante-Receptor**



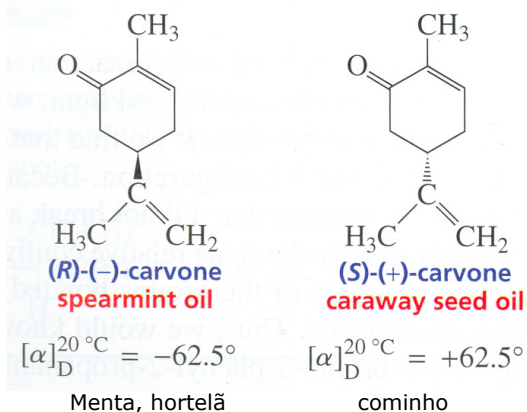


### Conseqüências da Quiralidade dos Receptores

Enantiômeros podem ter:

- i) Mesma atividade biológica.
- ii) Diferentes graus da mesma atividade.
- iii) Atividade completamente diferente.

Exemplo:



Problemas relacionados com o uso de drogas quirais na forma racêmica:

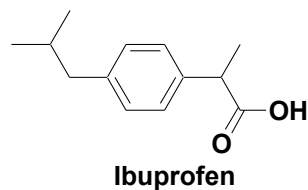
- i) Em muitos casos, um dos enantiômeros de uma droga pode bloquear o sítio receptor, diminuindo a atividade do outro enantiômero.
- ii) Um dos enantiômeros pode ter uma atividade biológica completamente diferente.

Exemplos:

**Ibuprofen** (Advil, Motrin, Nuprin): vendido na forma racêmica.

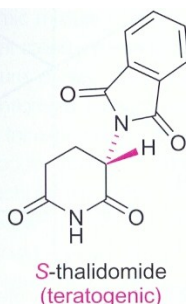
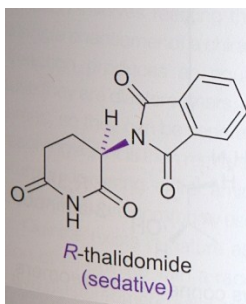
Isômero (S): anti-inflamatório, analgésico.

Isômero (R): não tem ação.



**Mistura de Enantiômeros como Fármacos:  
Um Marco Histórico**

Talidomida: A partir do final da década de 1950 foi usado na forma racêmica para aliviar a náusea matinal e insônia em mulheres grávidas. Resultado: cerca de 12.000 crianças com deformações congênitas!

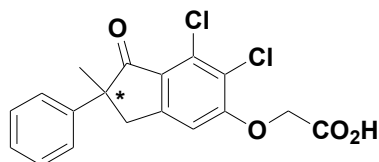


Agente teratogênico tudo aquilo capaz de produzir dano ao embrião ou feto durante a gravidez

**Mistura de Enantiômeros como Fármacos:  
Um Exemplo Positivo**

**Indacrinona:**

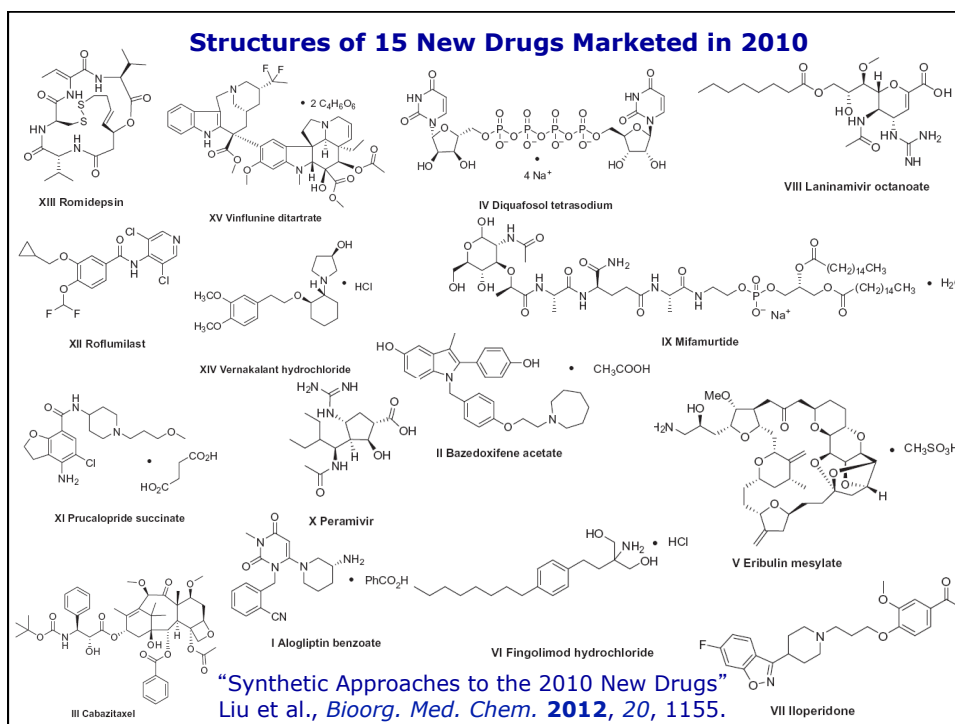
- ✓ (+)-Indacrinona: agente diurético. Efeito colateral: retenção de ácido úrico.
- ✓ (-)-Indacrinona: reduz o nível de ácido úrico.
- ✓ Solução encontrada: mistura enriquecida com o isômero (+).



(+/-)-Indacrinona

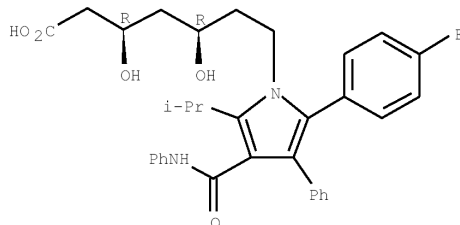
### Mercado de Drogas Quirais

- ✓ Metade das drogas quirais possuem um ou mais centros de quiralidade.
- ✓ Em 1998, o mercado de fármacos quirais não racêmicos atingiu o total de 90 bilhões de dólares, representando 21% do mercado farmacêutico mundial (Outra fonte: 1997, 40 bilhões).
- ✓ The global market of chiral technology (drugs for treating diseases, hair sprays, clothes and other several materials) was USD 4.75 billion by 2010.

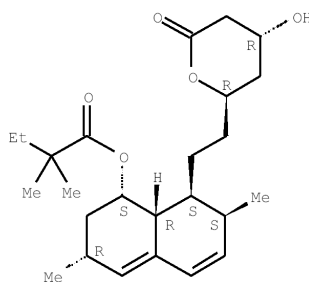


### Fármacos mais Vendidos

Fonte: [http://www.forbes.com/technology/2004/03/16/cx\\_mh\\_0316bestselling.html](http://www.forbes.com/technology/2004/03/16/cx_mh_0316bestselling.html)



Lipitor (Pfizer), reduz colesterol, 10,3 Bilhões



Zocor (Merck), reduz colesterol, 6,1 Bilhões

### *Quiralidade e a Origem da Vida:*

#### *Definição do Problema*

Nos seres vivos, as moléculas quirais são originadas em reações mediadas por enzimas e, assim, são obtidas de forma enantiomericamente pura.

A geração de amino ácidos na configuração L e da ribose na configuração D, ambos de forma homoquiral não pode ter ocorrido de maneira espontânea a partir de formaldeído, amônia, HCN e água, pois **reações químicas produzem uma mistura racêmica em um ambiente aquiral.**

*Quiralidade e a Origem da Vida:*

*Definição do Problema*

A quiralidade tinha que ser selecionada em um estágio inicial da evolução ou que a disponibilidade de moléculas quirais enantiomericamente enriquecidas foi um pré-requisito para o avanço da evolução química.

Sabendo que o ambiente pré-biótico seria certamente aquiral, como a homoquiralidade pode ter surgido?

E por que haveria um favorecimento de L-amino ácidos e D-açúcares?