

Estereoquímica



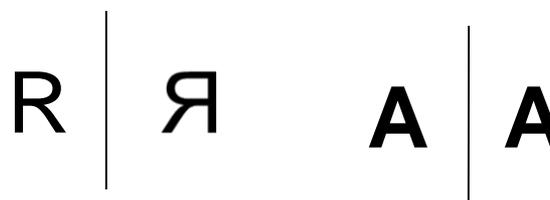
Prof. Juliano B. Azeredo

Quiralidade



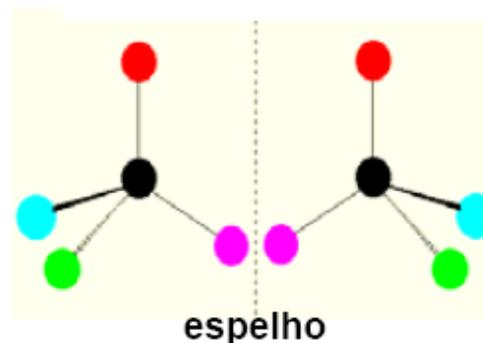
(Grego)
Cheir = mão

Um objeto quiral é aquele que não é superponível a sua imagem especular.



“Não têm plano de simetria”

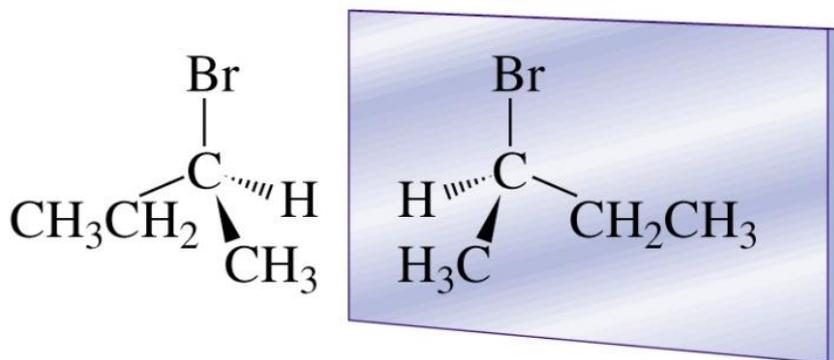
Molécula quiral



Ex.
CH₃X
CH₂XY
CHXYZ

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.



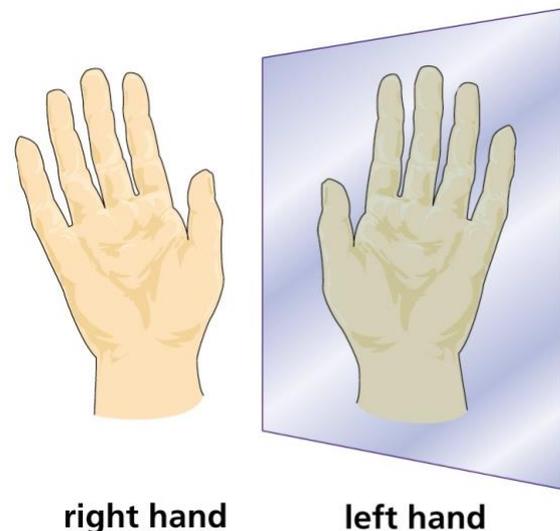
a chiral
molecule

nonsuperimposable
mirror image

enantiomers



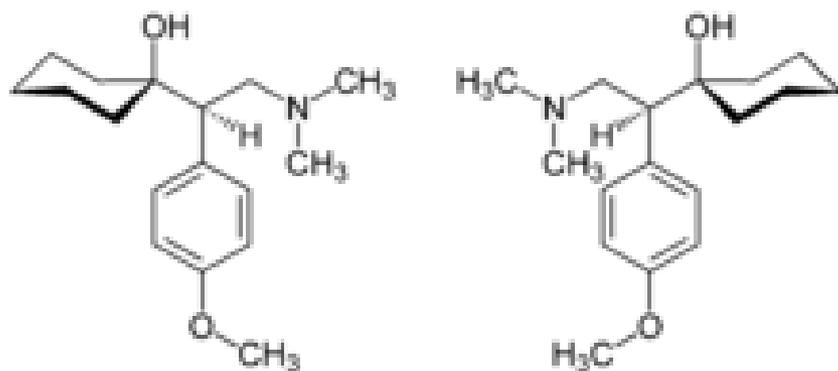
Moléculas de imagem especular não sobreponível são chamadas de **enantiômeros**.



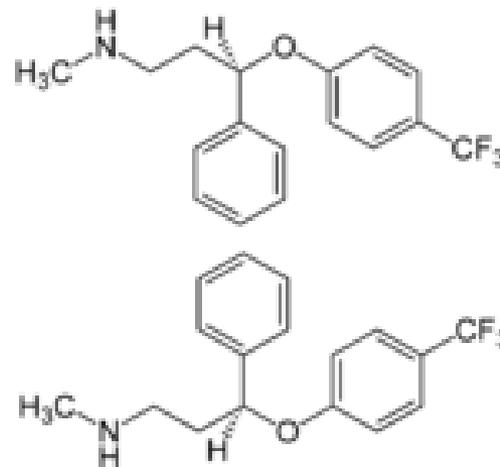
right hand

left hand

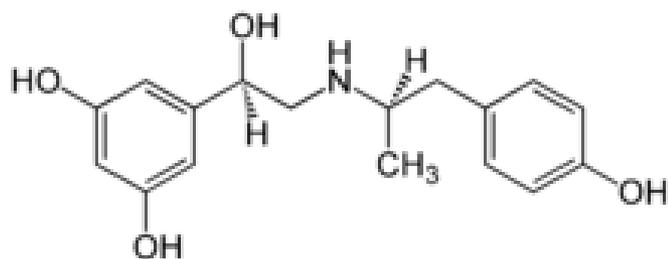
Alguns fármacos tem ação na sua forma racêmica...



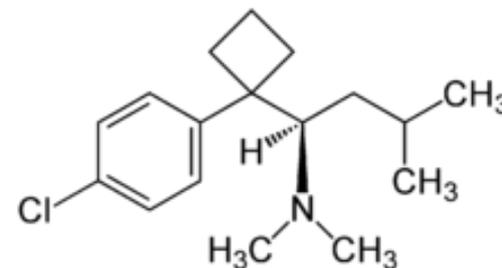
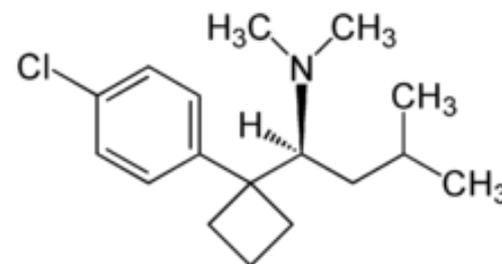
Venlafaxina



Fluoxetina

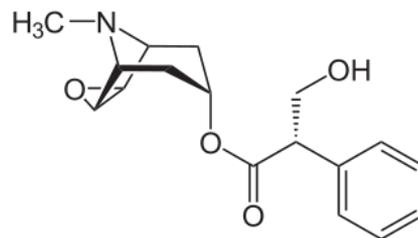
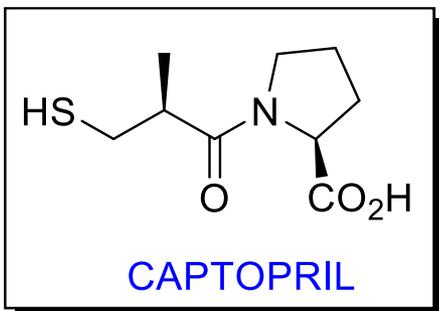


Berotec

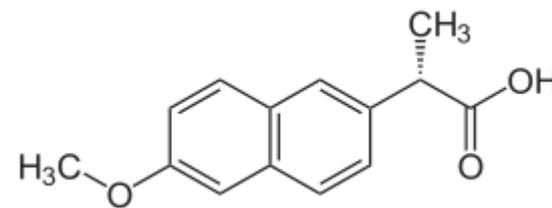


Sibutramina

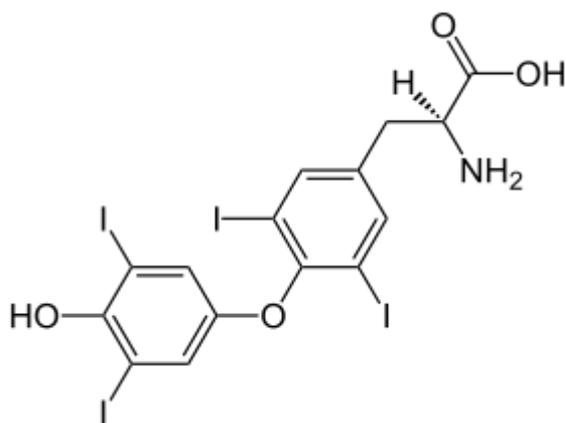
... outros tem ação na forma enantiomericamente pura



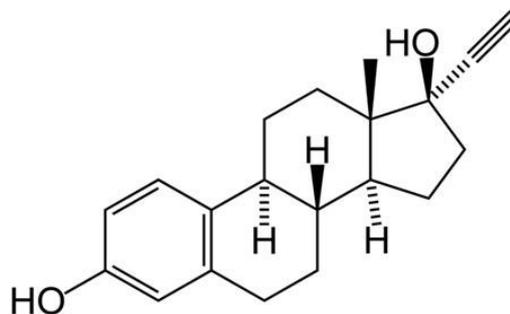
**Escopolamina
(Buscopan)**



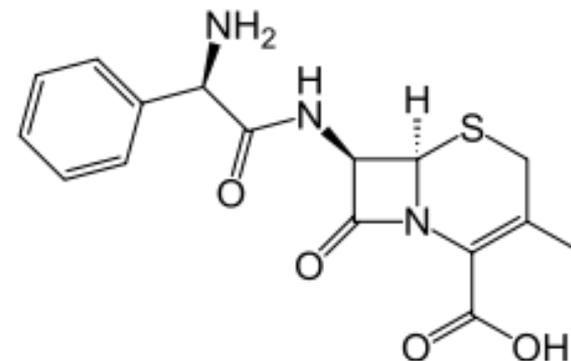
Naproxeno



**Tetraiodotironina
(Puran T4)**

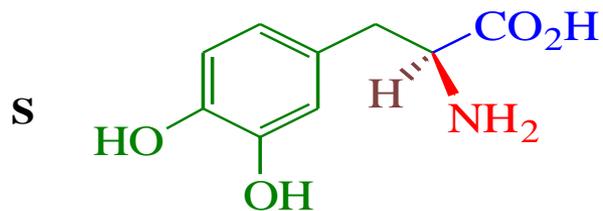


Etinilestradiol



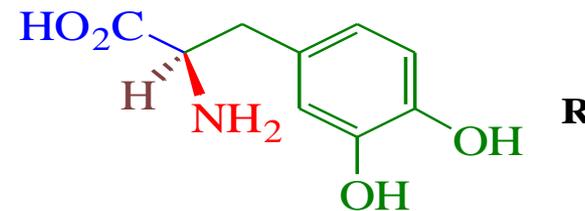
cefalexina

A IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA DA QUIRALIDADE

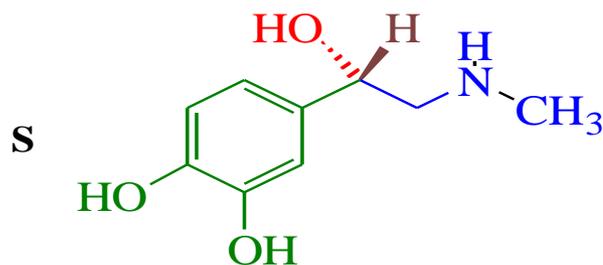


ANTI-PARKINSON

LEVODOPA

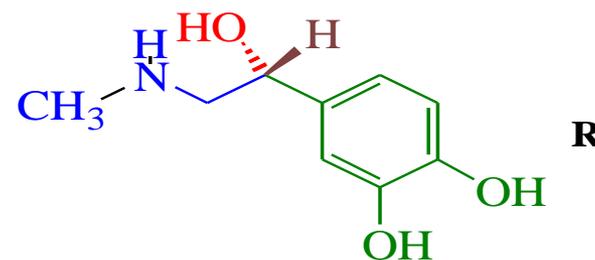


TÓXICO

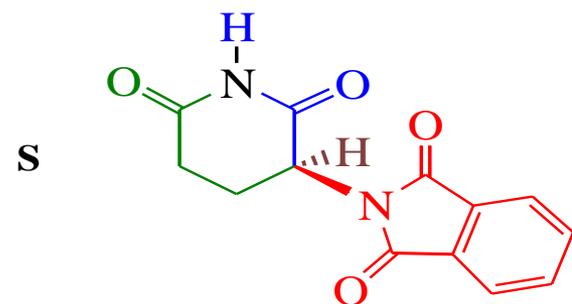


TÓXICO

EPINEFRINA
(adrenalina)

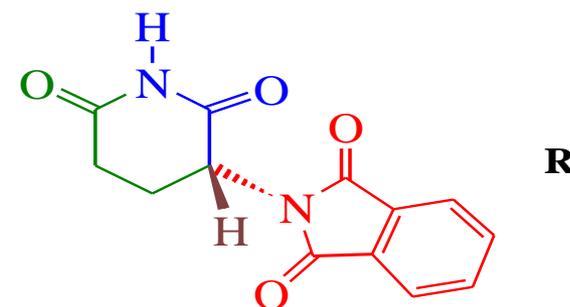


HORMÔNIO



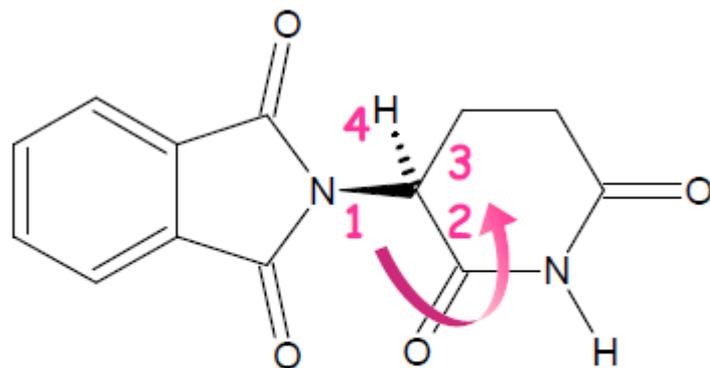
ATIVIDADE TERATOGÊNICA

TALIDOMIDA

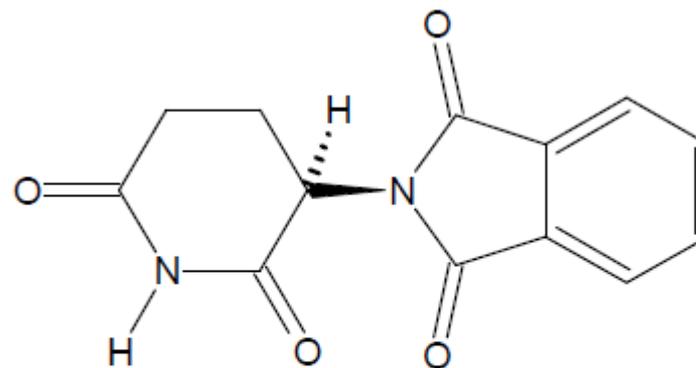


SEDATIVO

A IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA DA QUIRALIDADE



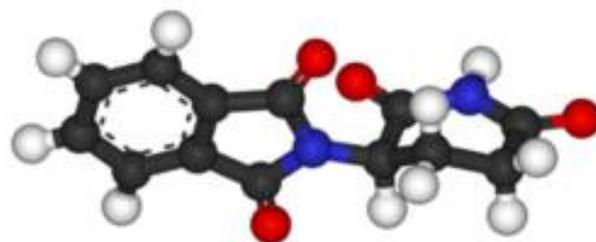
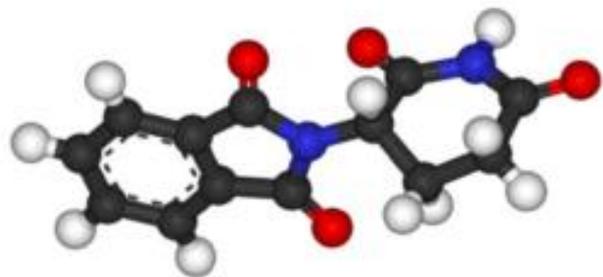
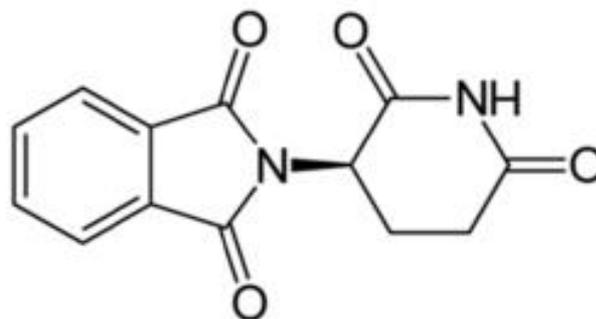
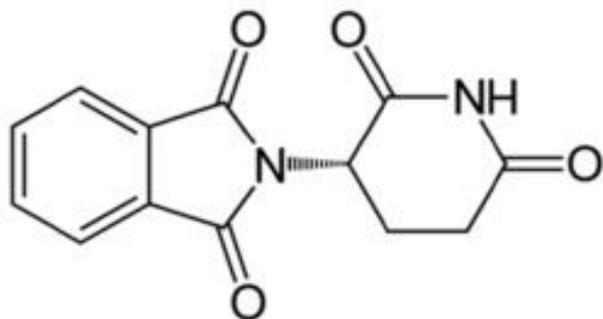
(S)-(-)-Talidomida
teratogênico



(R)-(+)-Talidomida
sedativo



A verdade sobre a Talidomida

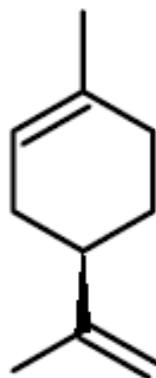


Teratogênico



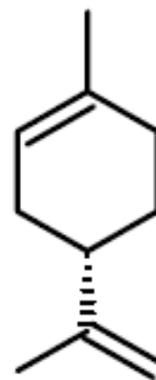
Enjoo

A Natureza é Assimétrica



R-(+)-limoneno

Odor de laranja



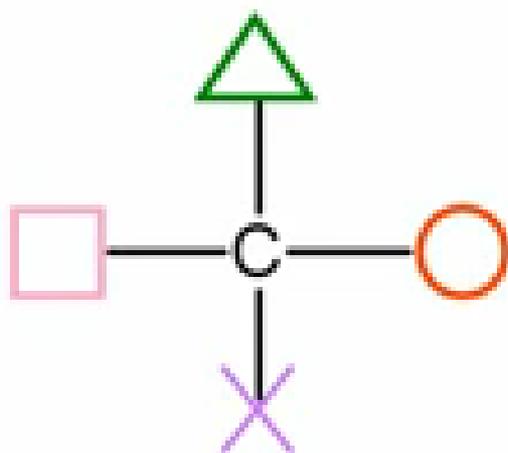
S(-)-limoneno

Odor de limão



Centro Estereogênico ou Quiral

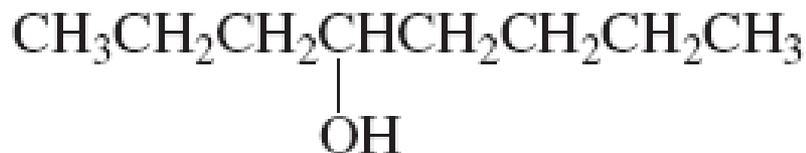
Uma molécula com um carbono assimétrico (sp^3) é quiral.



an asymmetric carbon

Um átomo que contém 4 substituintes diferentes ligados a ele é chamado de centro estereogênico ou centro assimétrico.

Quais são os carbonos assimétricos?



4-octanol

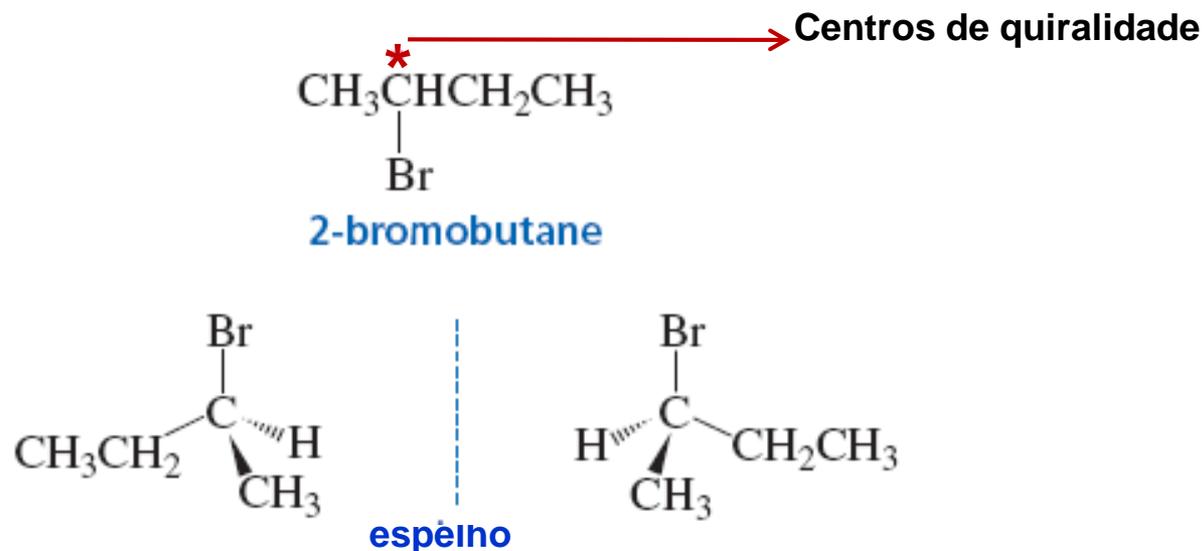


2-bromobutane

Enantiômeros

Um composto que tem um centro assimétrico pode existir como dois diferentes estereoisômeros.

Diferente geometria espacial → imagens especulares → não se superpõem.



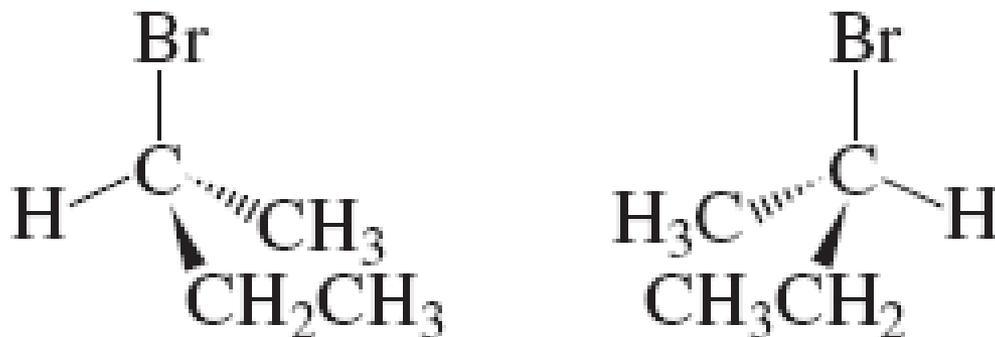
dois estereoisômeros do 2-bromobutano

enantiômeros

Duas moléculas que são a imagem especular não sobreponível uma da outra constituem um par de **enantiômeros**.

Desenhando Enantiômeros

- Fórmula em perspectiva:



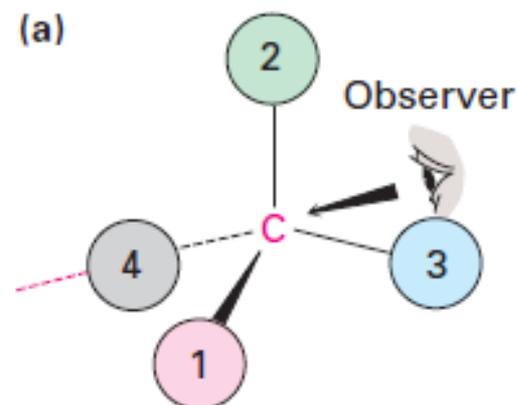
Fórmulas em perspectiva dos dois enantiômeros do **2-bromobutano**

- As cunhas sólidas: representam ligações que estão para fora do plano do papel.
 - As cunhas tracejadas: representam ligações que estão para dentro do plano do papel.
 - As ligações em linha: estão no mesmo plano do papel.
- OBS:** as duas ligações no plano devem estar adjacentes entre si.

Nomeando Enantiômeros - Sistema R,S

O método consiste em atribuir uma ordem de prioridade a cada substituinte em torno do carbono estereogênico (sistema Cahn-Ingold-Prelog). ➡ Número atômico

1. A cada um dos grupos ligados ao centro estereogênico é atribuída uma prioridade (1, 2, 3 ou 4);
2. Gira-se a fórmula (ou modelo), de modo que o grupo de prioridade mais baixa fique afastado do observador;

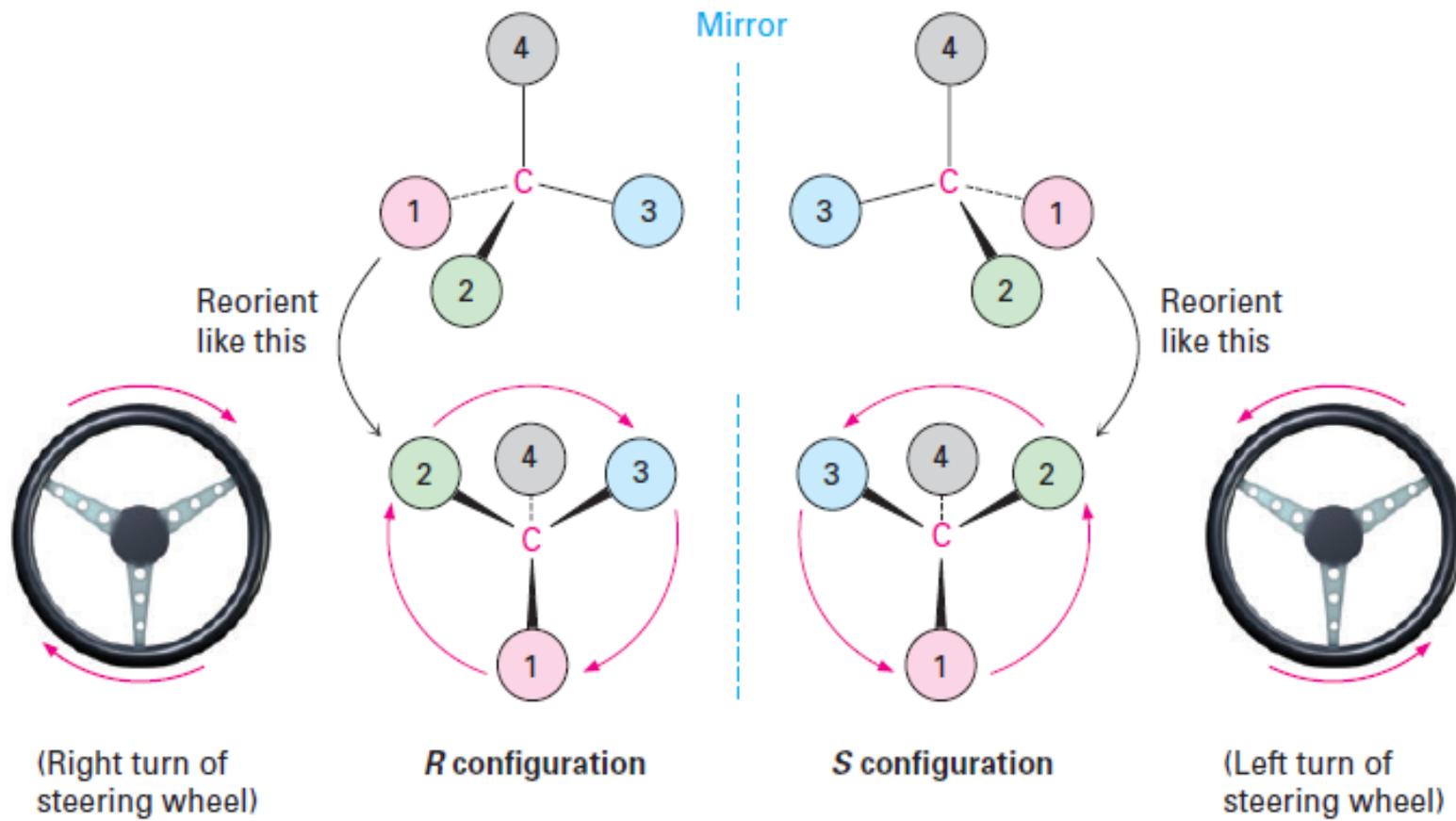


→ **RELÓGIO**

(latim)

(*R*) ⇒ *rectus* (direito)

(*S*) ⇒ *sinister* (esquerdo)



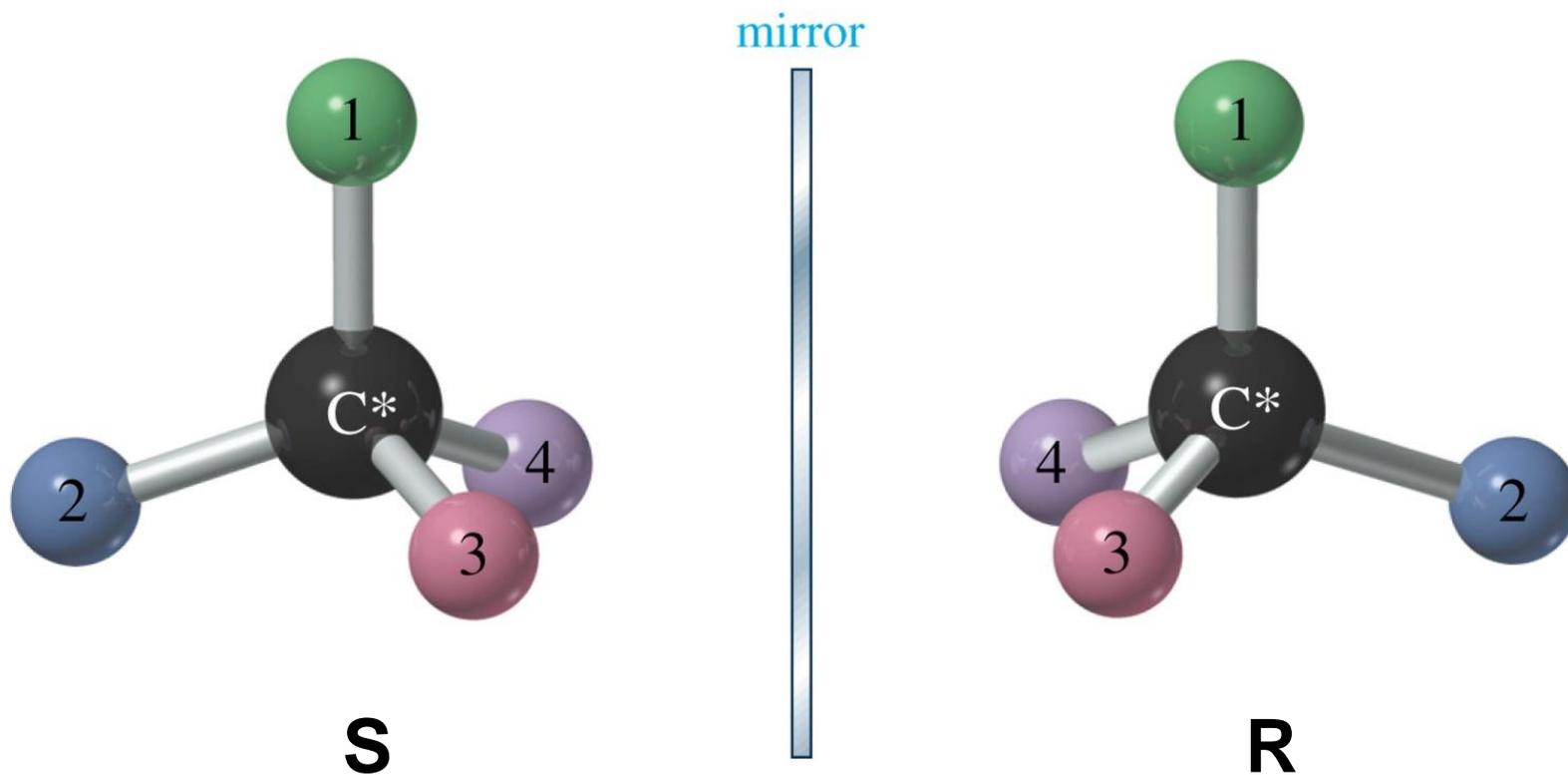
Regras de Seqüência (regras ou sistema de Cahn-Ingold-Prelog)

Regra 1. Analisa-se primeiro os átomos diretamente ligados ao centro estereogênico. O átomo que tem o maior número atômico tem prioridade sobre outro que tenha um menor.

Regra 2. Se dois ou mais substituintes tiverem o mesmo tipo de átomo ligado ao centro estereogênico, use sucessivamente os grupos de átomos mais afastados até encontrar a primeira diferença.

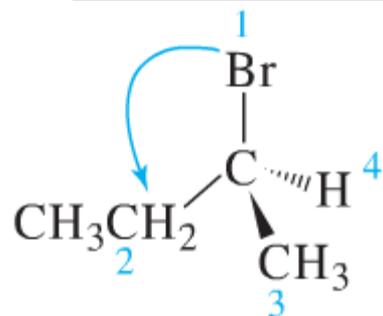
Regra 3. As ligações duplas e triplas são tratadas como se fossem ligações simples, mas os átomos nelas envolvidos são duplicados ou triplicados nos dois átomos das insaturações.

Dê a configuração (R ou S) dos carbonos assimétricos nas moléculas abaixo.

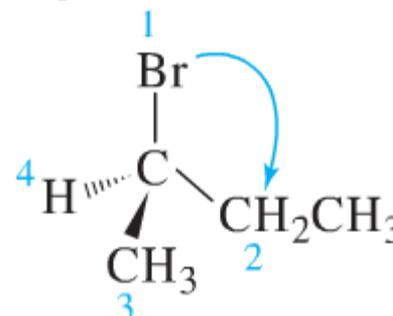


Cuidado!!!

Se o grupo (ou átomo) de menor prioridade está ligado com uma cunha tracejada:



(S)-2-bromobutano

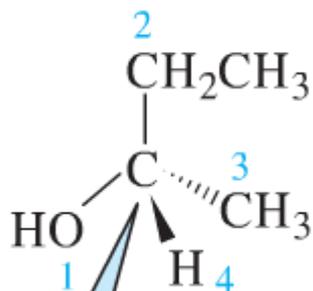


(R)-2-bromobutano

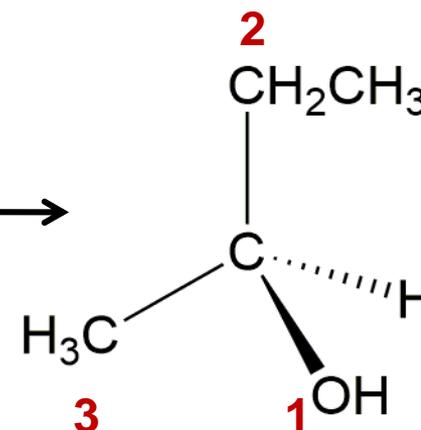
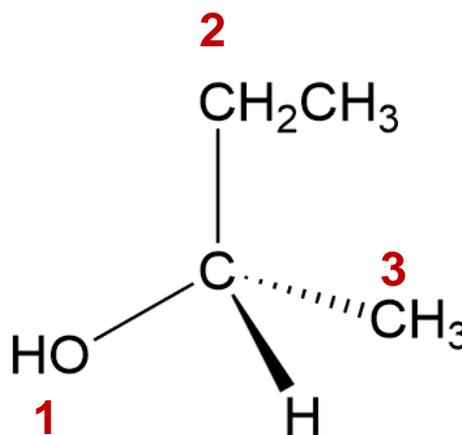


Está para dentro do plano

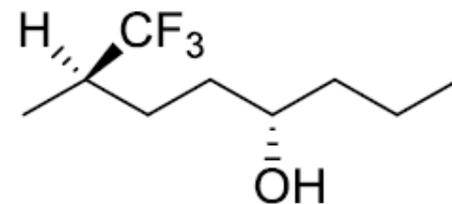
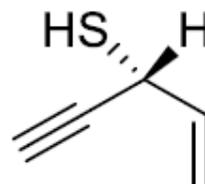
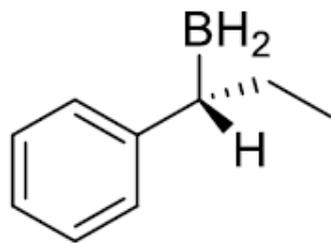
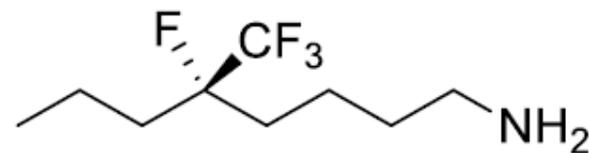
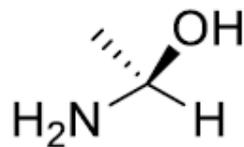
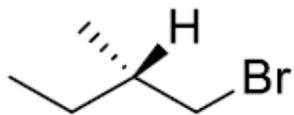
Se o grupo (ou átomo) de menor prioridade NÃO está ligado com uma cunha tracejada:

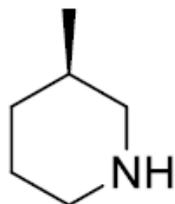
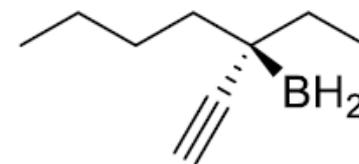
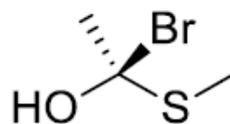
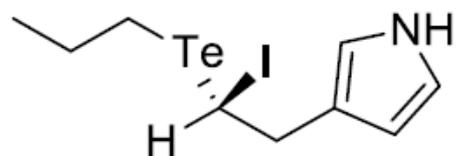


qual é sua configuração?



A molécula tem configuração **S**





Propriedades dos Enantiômeros: Atividade Óptica

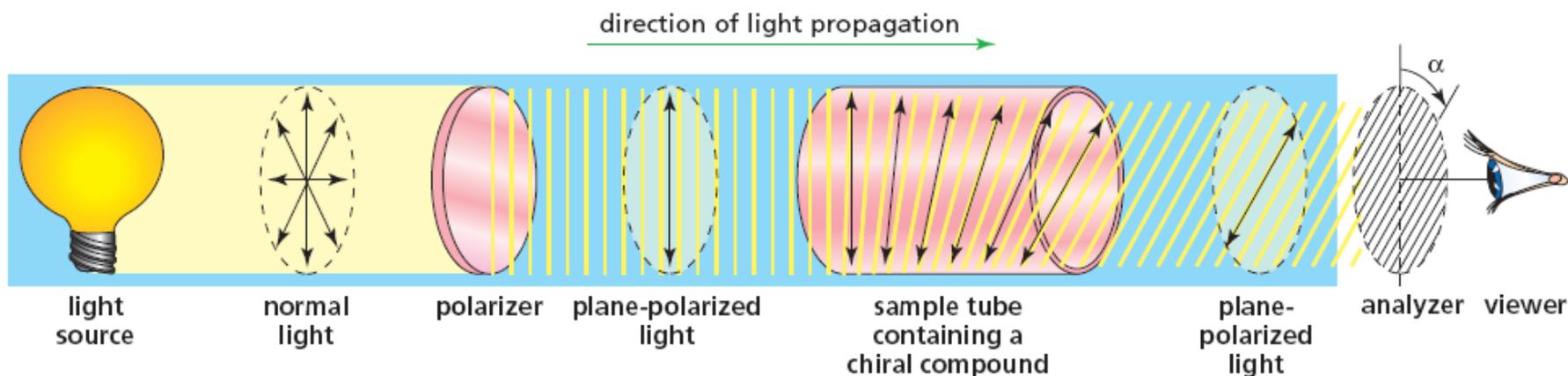
- Um par de enantiômeros apresenta as mesmas propriedades físicas.

Propriedades físicas	(2R)-butanol	(2S)-butanol
ponto de ebulição (1 atm)	99,5 °C	99,5 °C
densidade (g/mL a 20°C)	0,808	0,808
índice de refração (20°C)	1,397	1,397

... exceto a atividade óptica.

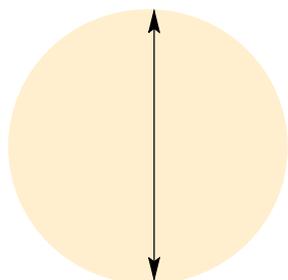
- Moléculas quirais são opticamente ativas, ou seja, giram o plano da luz polarizada.

Propriedades dos Enantiômeros: Atividade Óptica

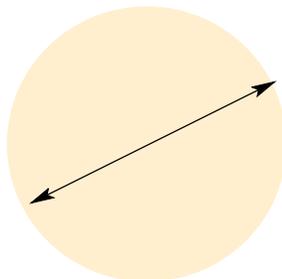


- Uma molécula que gira o plano da luz no sentido horário é chamada **dextrógira (+)** ou (d).
- Uma molécula que gira o plano da luz no sentido anti-horário é chamada **levógira (-)** ou (l).
- Se um enantiômero gira o plano da luz no sentido horário, o outro irá girar o plano da luz com o mesmo ângulo (α), porém no sentido anti-horário.

DESVIO DA LUZ PLANO-POLARIZADA



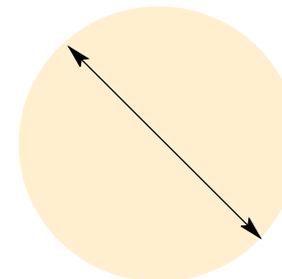
Composto *ópticamente inativo*, pois não girou o plano de vibração da luz polarizada.



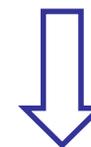
Composto ópticamente ativo e *dextrógiro*, pois girou o plano de vibração da luz polarizada para a *direita* (*SENTIDO HORÁRIO*)



ROTAÇÃO (α)
POSITIVA



Composto ópticamente ativo e *levógiro*, pois girou o plano de vibração da luz polarizada para a *esquerda* (*SENTIDO ANTI-HORÁRIO*)



ROTAÇÃO (α)
NEGATIVA

Propriedades dos Enantiômeros: Atividade Óptica

medida do ângulo de rotação do plano de polarização de uma substância opticamente ativa.



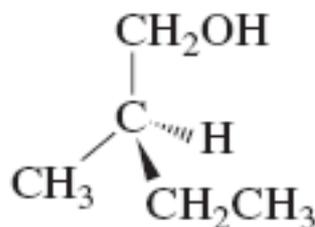
Polarímetro

O ângulo de rotação (α) obtido em um experimento de polarimetria depende do número de moléculas opticamente ativas encontradas pelo feixe de luz.

Propriedades dos Enantiômeros: Atividade Óptica

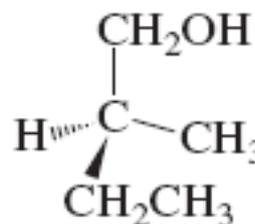
- Assim, o ângulo α depende de vários fatores: comprimento de onda da luz utilizada (λ), temperatura (T), concentração da amostra (c) e comprimento do tubo de amostra (l).
- Para padronizar as condições de medida usa-se a rotação específica $[\alpha]_D$: ângulo observado (α) quando: C = 1 g mL⁻¹, l = 1 dm, T = 20 °C e λ = lâmpada de sódio (D) = 589 nm.

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



(R)-2-methyl-1-butanol

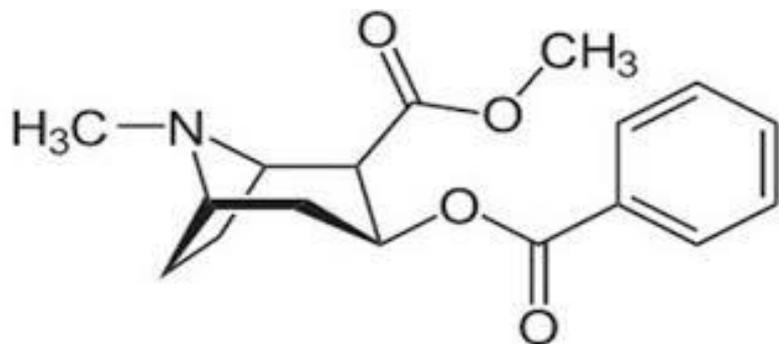
$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +5.75^\circ$$



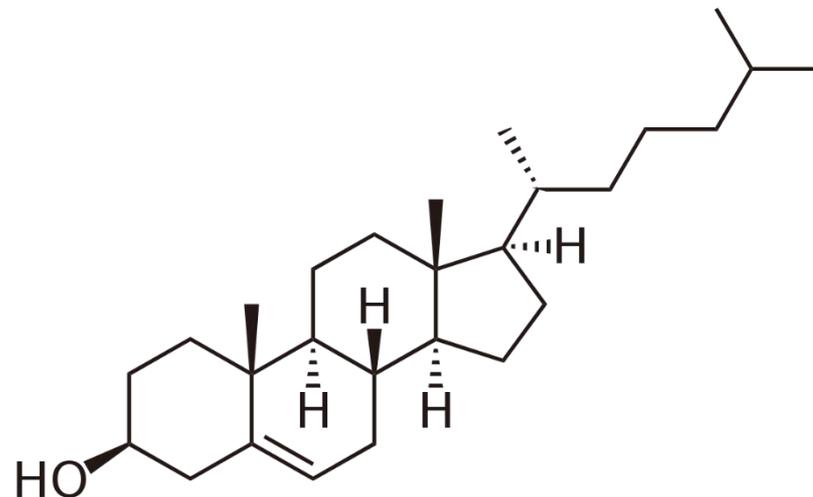
(S)-2-methyl-1-butanol

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -5.75^\circ$$

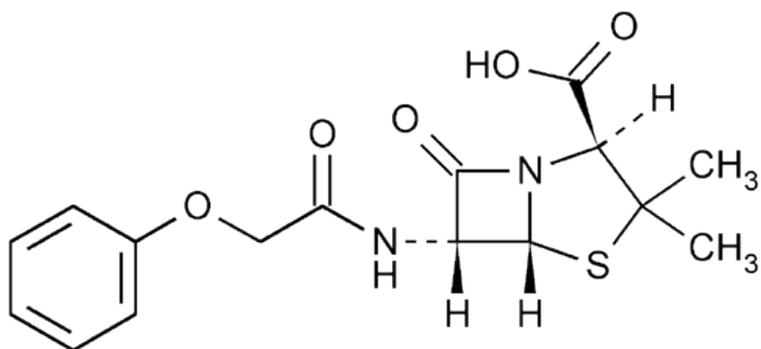
•OBS: $[\alpha]_D$ é uma propriedade física, assim como ponto de ebulição, solubilidade, etc



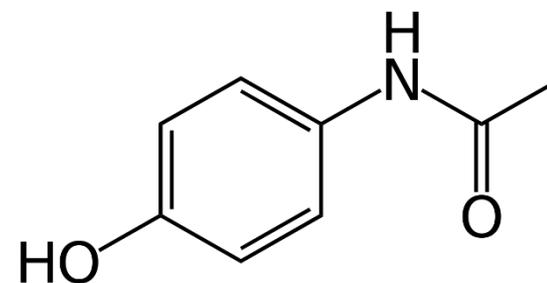
Cocaína
 $[\alpha]_D = -16$



Colesterol
 $[\alpha]_D = -31,5$

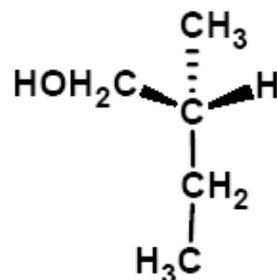


Penicilina V
 $[\alpha]_D = +233$



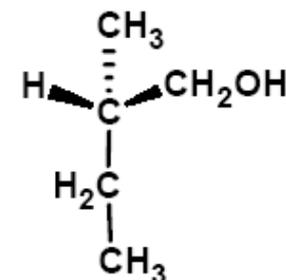
Paracetamol
 $[\alpha]_D = 0$

Não existe correlação direta entre o sinal de rotação da luz plano-polarizada (+)- ou (-)- e a estrutura de um determinado enantiômero (R)- ou (S)-



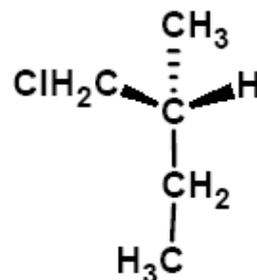
(R)-(+)-2-metil-1-butanol

$$[\alpha]_D^{25} = + 5,756^\circ$$



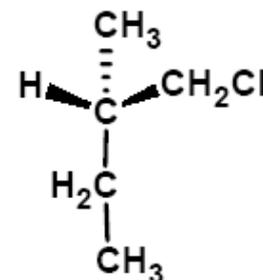
(S)-(-)-2-metil-1-butanol

$$[\alpha]_D^{25} = - 5,756^\circ$$



(R)-(-)-1-cloro-2-metilbutano

$$[\alpha]_D^{25} = - 1,64^\circ$$



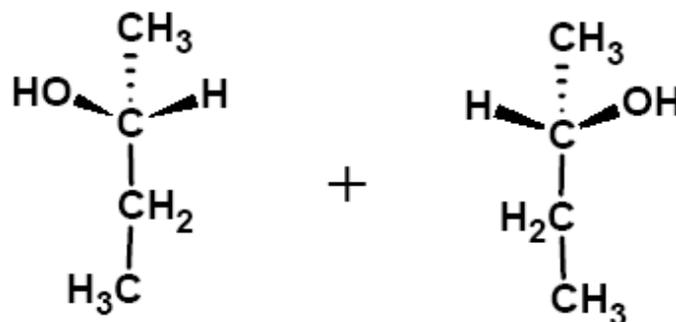
(S)-(+)-1-cloro-2-metilbutano

$$[\alpha]_D^{25} = + 1,64^\circ$$

Mistura Racêmica

- Uma mistura equimolar dos dois enantiômeros é chamada de mistura racêmica ou racemato.

Ex.: (\pm)-2-butanol



50%

50%

Mistura racêmica: rotação óptica igual a zero
(é opticamente inativa) – a rotação de um cancela a rotação do outro.

Excesso Enantiomérico

- Uma mistura de enantiômeros pode ser enriquecida em um dos enantiômeros.

Para medir o excesso enantiomérico (*ee*):

$$\% \text{ do excesso enantiomérico} = \frac{\text{rotação específica observada}}{\text{rotação específica do enantiômero puro}} \times 100$$

Excesso Enantiomérico

(*S*)-2-butanol tem rotação específica de + 13,52° e (*R*)-2-butanol tem rotação específica de - 13,52°.

Se uma mistura desses enantiômeros apresenta rotação específica de + 6,76°:

$$ee = \frac{+6,76^\circ}{+13,52^\circ} \times 100 = 50\%$$

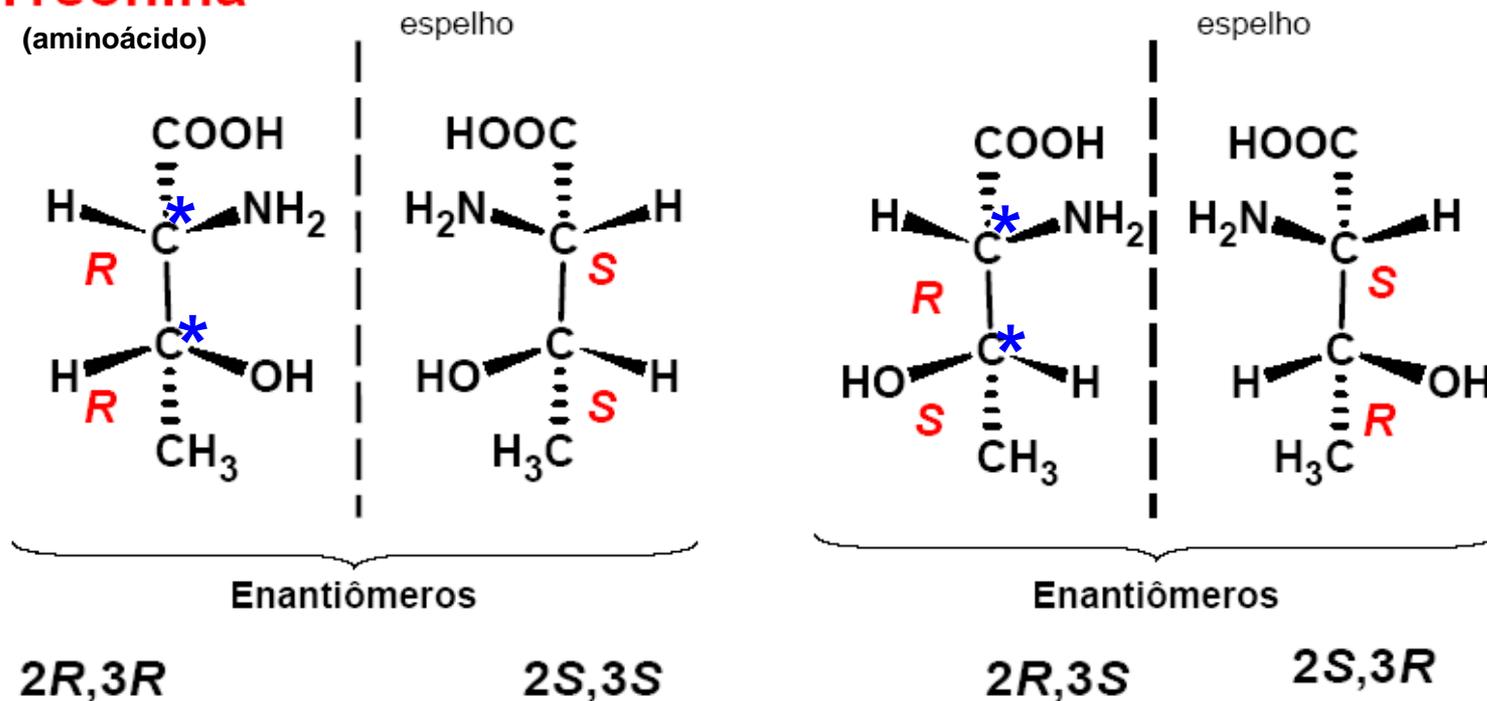
Ou seja, 50% da mistura consistem no enantiômero (+) (o excesso) e os outros 50% consistem na forma racêmica. Consequentemente, a mistura é de 75% do enantiômero (+) e 25% do enantiômero (-).

Moléculas com mais de um carbono assimétrico

Treonina

(aminoácido)

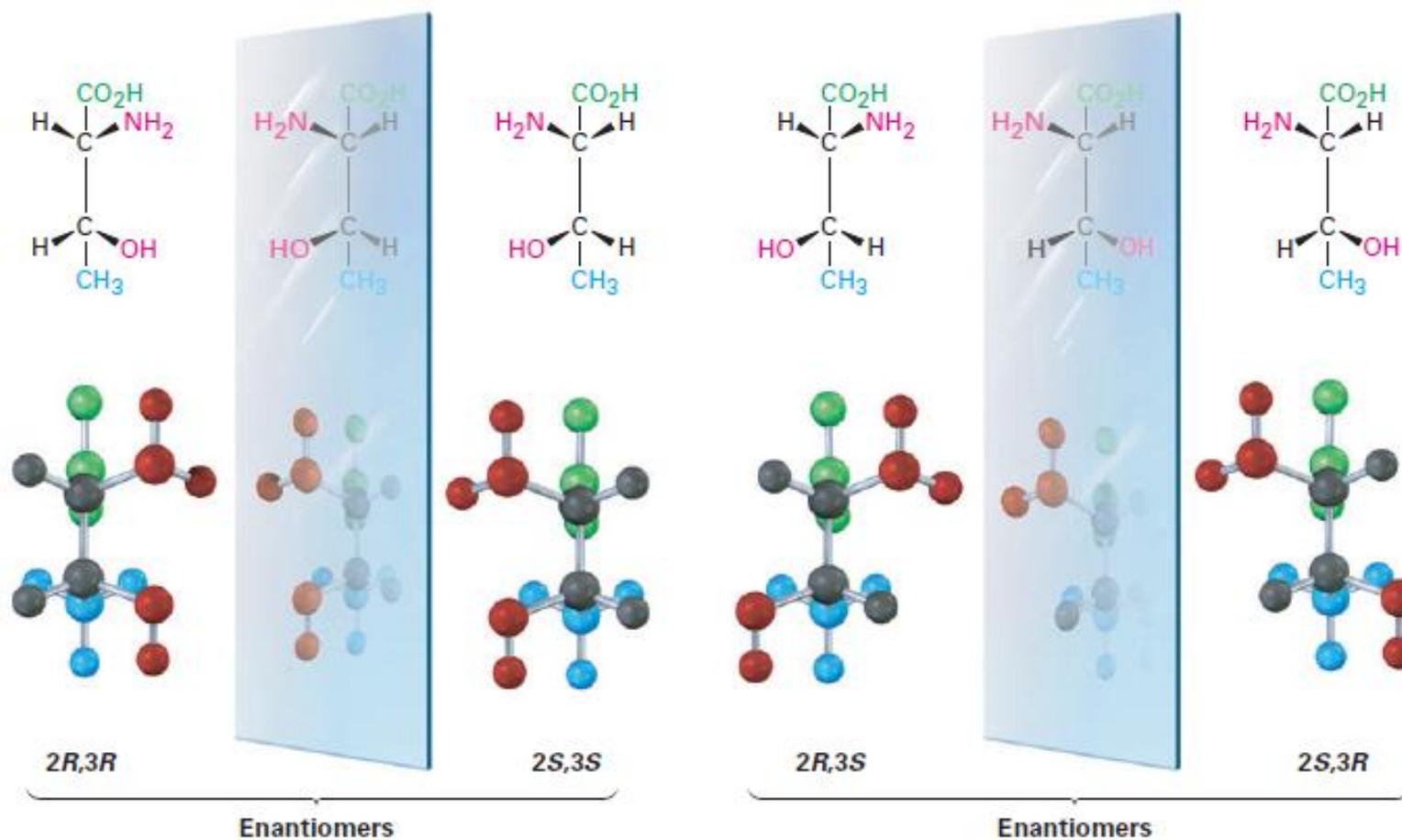
Possui 2 centros de quiralidade = 4 estereoisômeros



Qual a relação entre os isômeros $2R,3R$ e $2R,3S$?
São estereoisômeros, mas não são enantiômeros.

Diastereoisômeros: são estereoisômeros que não são imagens especulares um do outro. Possuem diferentes propriedades químicas e físicas.

DIASTEREOISÔMEROS: não são imagem especulares e não se superpõem.



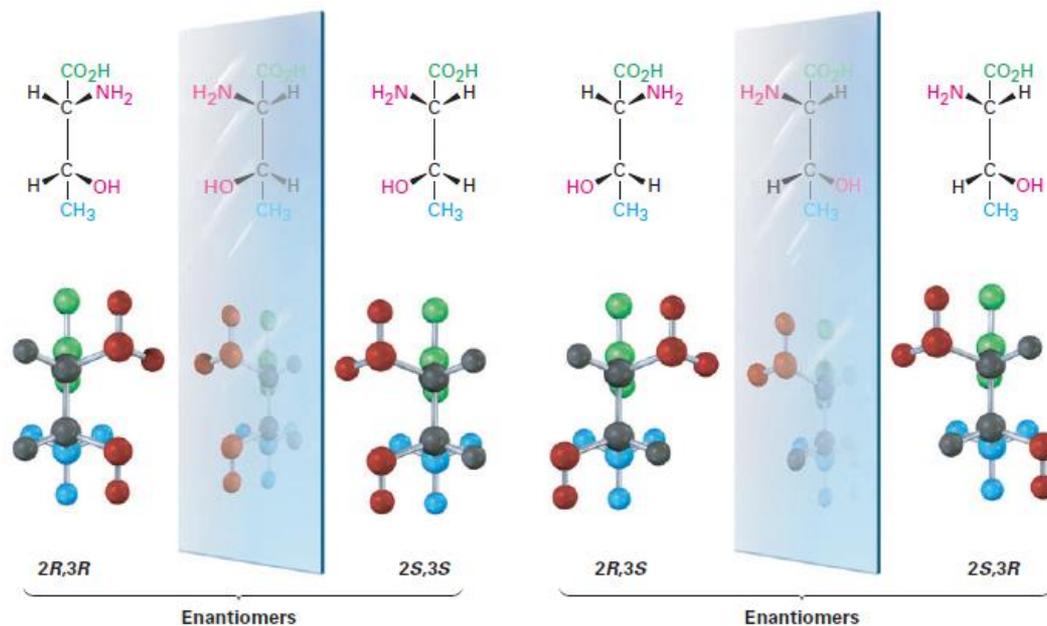
Moléculas com mais de um carbono assimétrico

- O número de estereoisômeros possíveis não irá exceder 2^n , onde n é igual ao número de centros estereogênicos.
- 2^{n-1} pares de enantiômeros.

2 centros estereogênicos ($n = 2$):

$$2^n = 2^2 = 4 \text{ estereoisômeros}$$

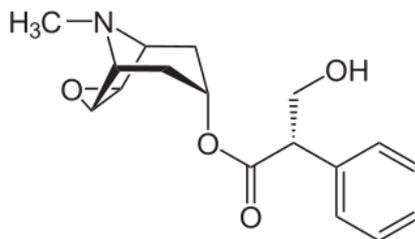
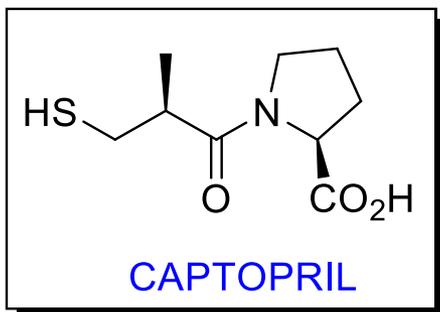
$$2^{n-1} = 2^{2-1} = 2 \text{ pares de enantiômeros}$$



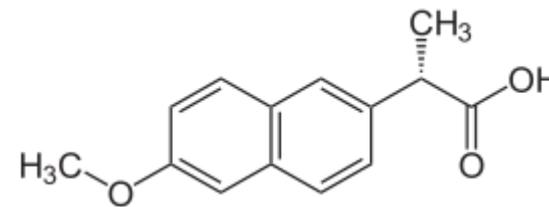
➔ 4 estereoisômeros

➔ 2 pares de enantiômeros

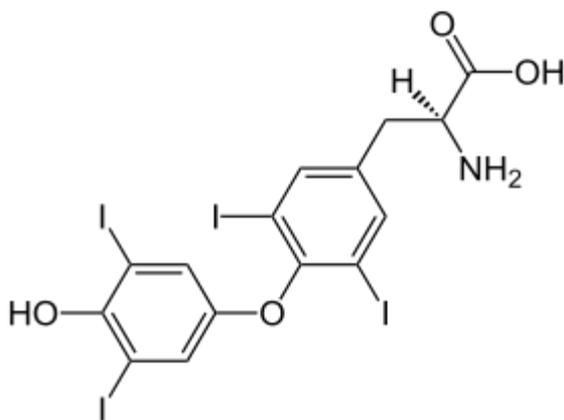
Calcule o nº de estereoisômeros possíveis em cada caso:



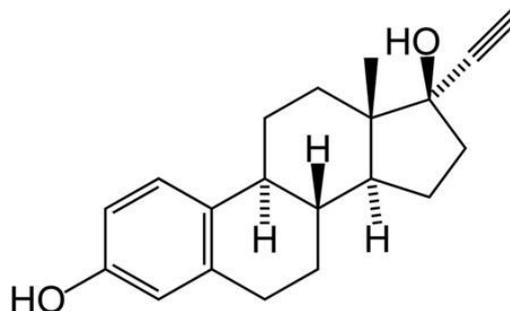
**Escopolamina
(Buscopan)**



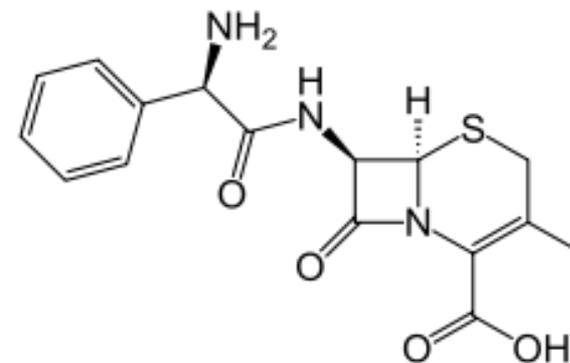
Naproxeno



**Tetraiodotironina
(Puran T4)**



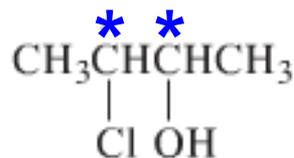
Etilestradiol



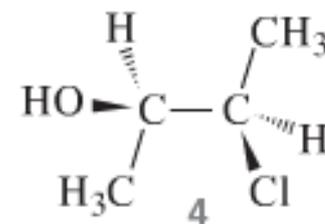
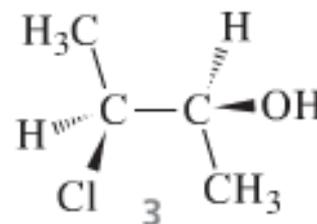
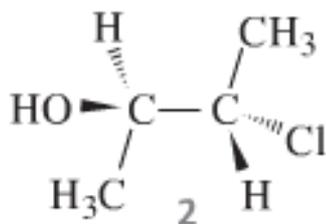
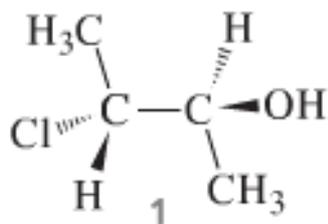
cefalexina

Moléculas com mais de um carbono assimétrico

- Se um composto tem mais de um centro estereogênico, analisamos cada centro separadamente e decidimos se é (*R*) ou (*S*).



3-cloro-2-butanol



Compostos Meso

Substâncias com dois carbonos assimétricos podem ter até quatro estereoisômeros. Entretanto, algumas substâncias com dois carbonos assimétricos têm somente **três estereoisômeros**.



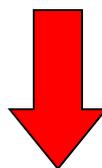
A

B

C

D

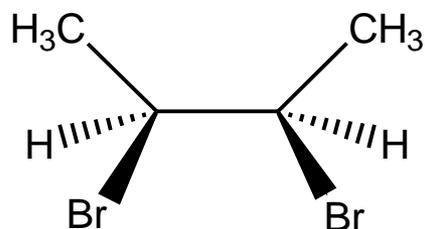
A = B



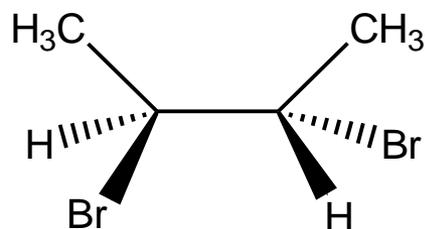
(2*S*,3*R*)-2,3-dibromobutane

(2*S*,3*S*)-2,3-dibromobutane

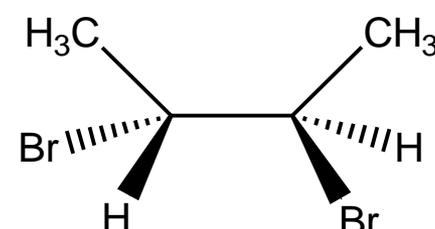
(2*R*,3*R*)-2,3-dibromobutane



Composto meso
(aquiral)

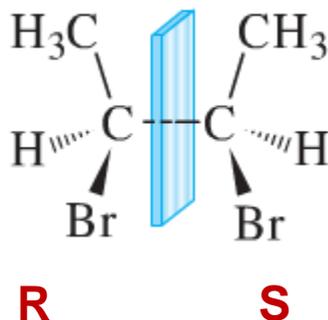


Enantiômeros



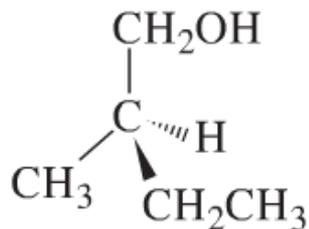
Opticamente inativos: composto meso e mistura racêmica

Composto Meso: 1 só molécula com 2 centros quirais idêntico (+) e (-)



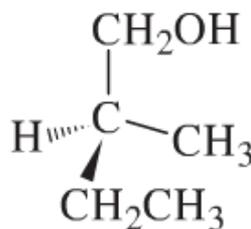
Compensação interna → INTRAmolecular

Mistura Racêmica: 2 compostos diferentes onde um é (+) e outro (-) e temos uma mistura de mesma concentração.



(R)-2-metil-1-butanol

$$[\alpha]_D^{20\text{ }^\circ\text{C}} = +5,75^\circ$$

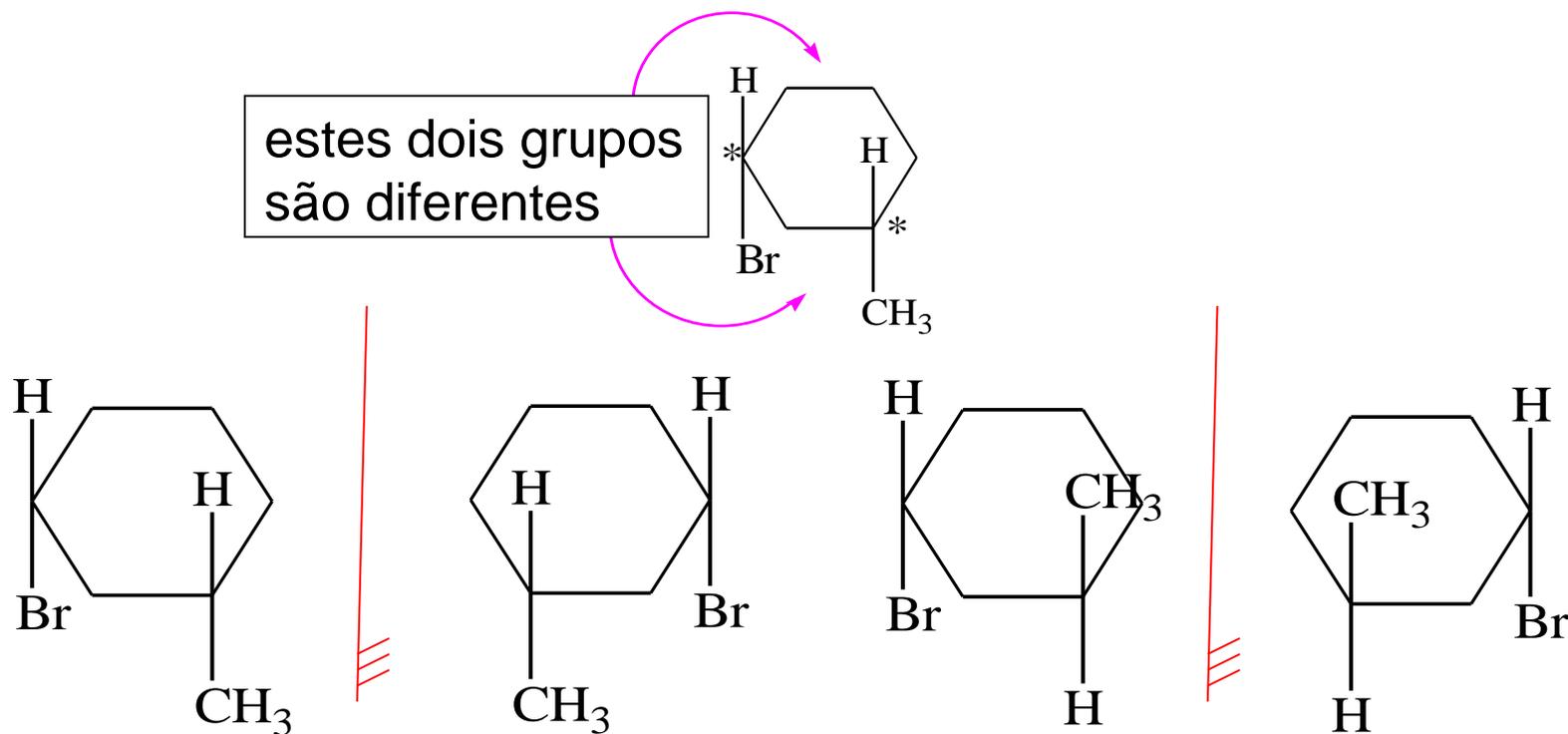


(S)-2-metil-1-butanol

$$[\alpha]_D^{20\text{ }^\circ\text{C}} = -5,75^\circ$$

Compensação externa → INTERmolecular

Identificação de Carbonos Assimétricos em Compostos Cíclicos

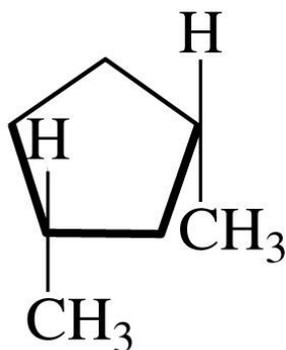


cis-1-bromo-3-metilcicloexano

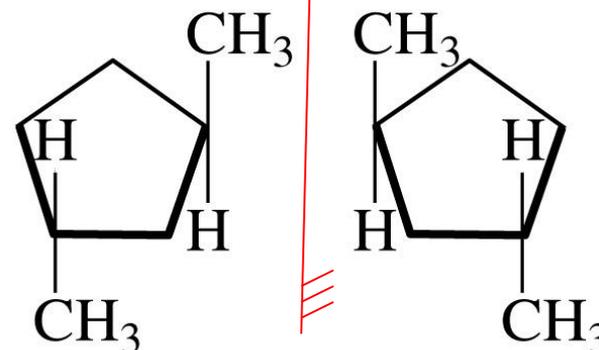
trans-1-bromo-3-metilcicloexano

E quanto a isomeria óptica?

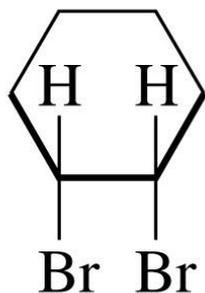
Ex



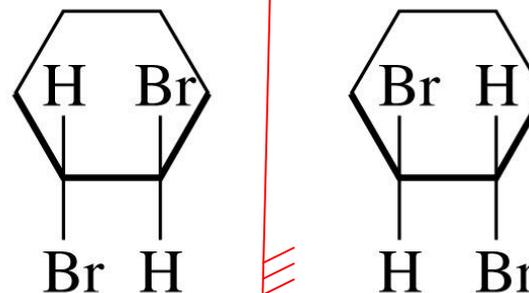
cis-1,3-dimethylcyclopentane
a meso compound



trans-1,3-dimethylcyclopentane
a pair of enantiomers

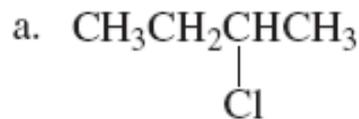


cis-1,2-dibromocyclohexane
a meso compound

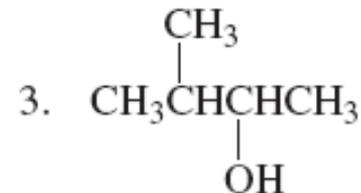
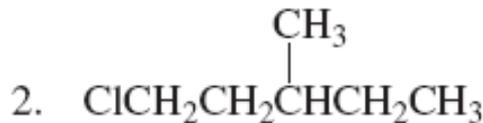
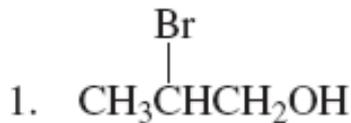


trans-1,2-dibromocyclohexane
a pair of enantiomers

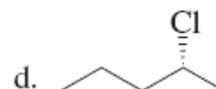
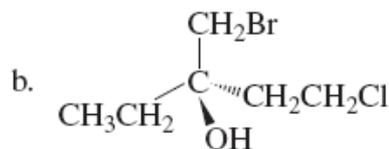
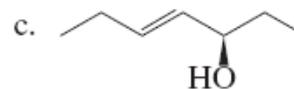
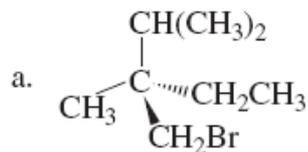
1. Quais dos seguintes compostos tem carbonos assimétricos? Indique-os.



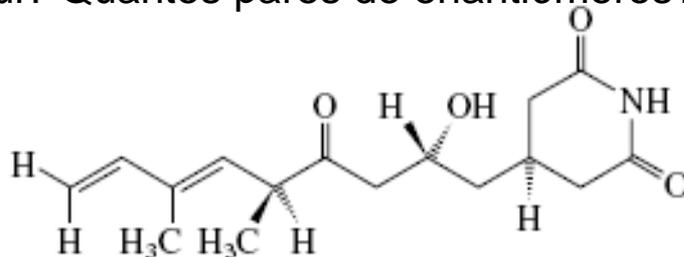
2. Desenhe enantiômeros para cada composto abaixo, usando fórmulas em perspectiva. De a configuração de cada centro assimétrico.



3. Indique se cada um dos seguintes compostos tem configuração R ou S:



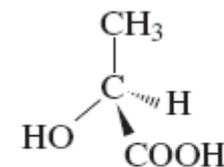
4. Indique todas as configurações de *estereoquímica* (E,Z ou R,S) da estreptimidona. Quantos estereoisômeros possui? Quantos pares de enantiômeros?



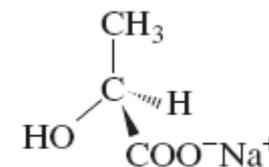
5. Dadas as estruturas ao lado, responda:

a. O (R)-ácido láctico é dextrógiro ou levógiro?

b. O (R)-lactato de sódio é dextrógiro ou levógiro?



(S)-(+)-lactic acid

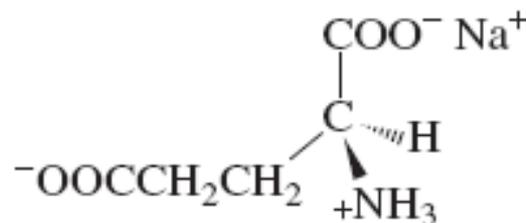


(S)-(-)-sodium lactate

6. O (S)-(+)-glutamato monossódico (MSG) é um realçador de sabor usado em muitas comidas, principalmente em fast food e comida chinesa. O MSG tem rotação óptica específica de + 24°.

a. Qual é a rotação óptica específica do (R)-(-)-glutamato monossódico?

b. Qual é a rotação óptica específica de uma mistura racêmica de MSG?



(S)-(+)-monosodium glutamate

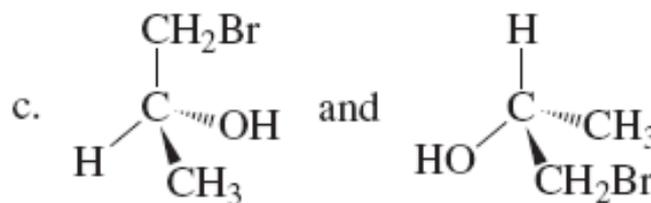
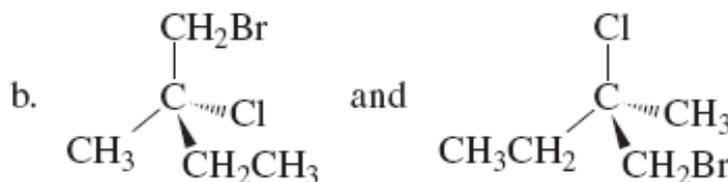
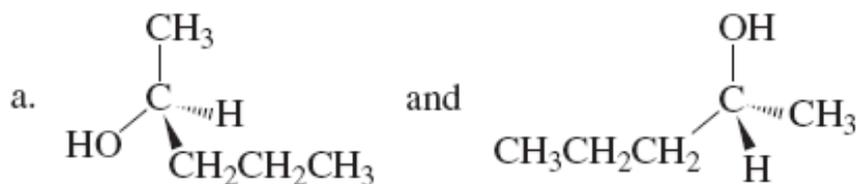
7. Desenhe os estereoisômeros do 2,4-dicloro-hexano. Indique pares de enantiômeros e pares de diastereoisômeros.

8. Desenhe todos os estereoisômeros possíveis do 1,3-dibromopentano.

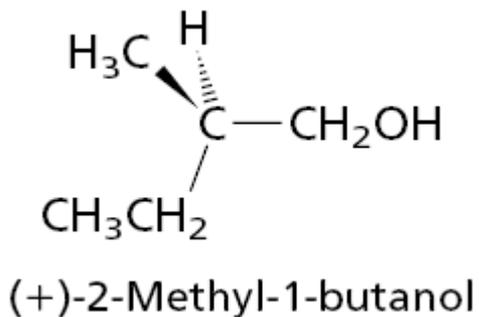
9. Qual dos seguintes compostos tem um estereoisômero que é um composto meso?

- a. 2,3-dimetilbutano b. 3,4-dimetilhexano c. 2-bromo-3-metilpentano
d. 1,3-dimetilciclo-hexano

10. As seguintes estruturas representam a mesma molécula ou enantiômeros?



11. Atribuir a configuração absoluta (R ou S) para a molécula abaixo



12.

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

