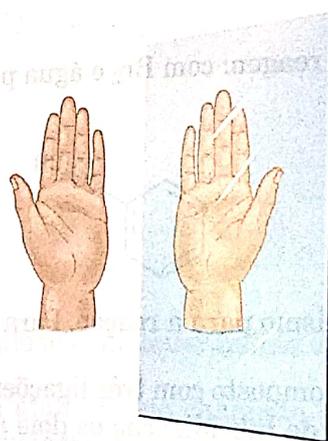


Estereoquímica

Você é canhoto ou destro? Embora não pense muito sobre isso, a questão sobre a quiralidade tem um papel muito importante em suas atividades diárias. Muitos instrumentos musicais, como clarinetas e 3oboés, apresentam a quiralidade; a luva de beisebol, cada vez mais moderna, encaixa-se na mão errada; os canhotos escrevem de um modo “engraçado”. A razão fundamental para essas dificuldades é que suas mãos não são idênticas, pelo contrário, elas são a imagem especular uma da outra. Quando você levanta a mão *esquerda* na frente de um espelho, a imagem que você vê é idêntica à da mão *direita*. Faça esse experimento.



Mão esquerda Mão direita

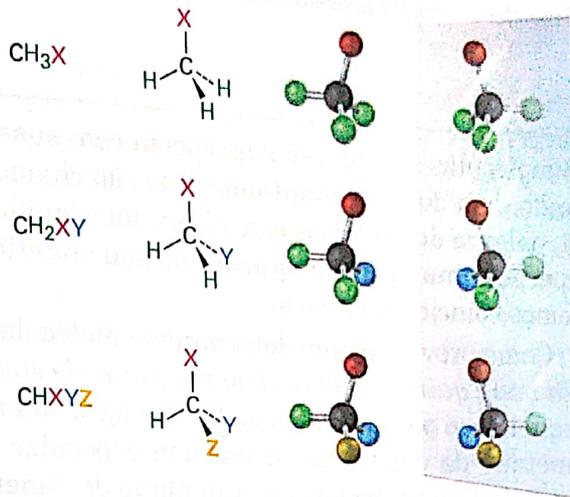
QUAL A RAZÃO DESTE CAPÍTULO?

A quiralidade também é muito importante na química orgânica e na biológica, nas quais surge basicamente como consequência da estereoquímica tetraédrica dos átomos de carbono com hibridização sp^3 . Quase todas as moléculas em nosso organismo e muitos medicamentos, por exemplo, são quirais. Além disso, a quiralidade molecular é responsável por muitas das interações específicas entre as enzimas e seus substratos, tão importantes para o funcionamento da enzima. Veremos neste capítulo a quiralidade e suas consequências.

9.1 Enantiômeros e o carbono tetraédrico

O que causa a quiralidade molecular? Observe as moléculas do tipo CH_3X , CH_2XY e CHXYZ mostradas na Figura 9.1. À sua esquerda estão as três moléculas e à direita, as imagens refletidas no espelho. As moléculas CH_3X e CH_2XY são idênticas às suas imagens especulares e, dessa maneira, não se superpõem. Se você montar modelos moleculares dessas moléculas e de suas imagens especulares, descobrirá que pode superpor uma a outra. Ao contrário das moléculas de CH_3X e CH_2XY , a molécula de CHXYZ não é idêntica à sua imagem especular. Você não consegue superpor o modelo da molécula com o de sua imagem especular pela mesma razão que não consegue superpor a mão direita com a mão esquerda. Elas simplesmente não são as mesmas.

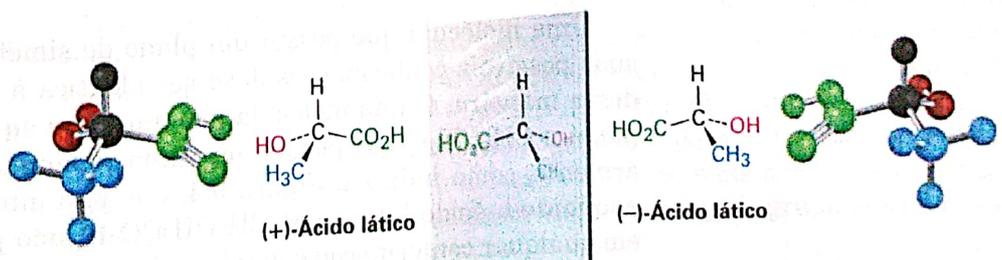
FIGURA 9.1 Os átomos de carbono tetraédricos e suas imagens especulares. As moléculas do tipo CH_3X e CH_2XY são idênticas às suas imagens especulares, contrariamente à molécula do tipo CHXYZ . A molécula CHXYZ pode ser relacionada à sua imagem especular da mesma maneira que a mão direita está relacionada à mão esquerda.



As moléculas que não são idênticas às suas imagens especulares são tipos de isômeros denominados **enantiômeros** (derivado do grego *enantio*, que significa "oposto"). Os enantiômeros assemelham-se uns aos outros da mesma maneira que a mão direita se assemelha à mão esquerda. Os enantiômeros são o resultado da presença de um carbono tetraédrico ligado a quatro substituintes diferentes. Por exemplo, o ácido láctico (ácido 2-hidroxipropânico) existe como um par de enantiômeros porque possui quatro grupos diferentes ligados ao átomo de carbono central ($-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$). Os enantiômeros são chamados (+)-ácido láctico e (-)-ácido láctico. Os dois são encontrados no leite azedo, mas apenas o enantiômero (+) ocorre no tecido muscular.



Ácido láctico: uma molécula de fórmula geral CHXYZ



Não importa o quanto tente, você não conseguirá superpor a molécula do (+)-ácido lático com a molécula do (-)-ácido lático: as duas não são idênticas, como mostra a Figura 9.2. Se dois dos grupos se superpõem, digamos -H e -CO₂H, os outros dois grupos restantes não se superpõem.

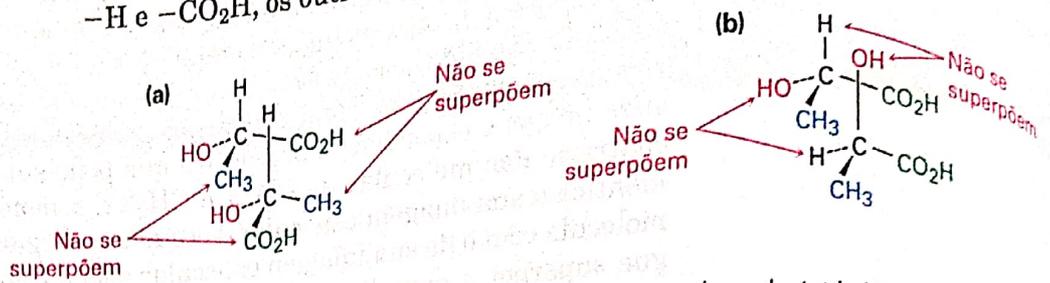


FIGURA 9.2 Tentativas de superposição das imagens especulares do ácido lático: (a) quando os substituintes -H e -OH se superpõem, os substituintes -CO₂H e -CH₃ não se superpõem. Independentemente da maneira como as moléculas estejam orientadas, elas não são idênticas.

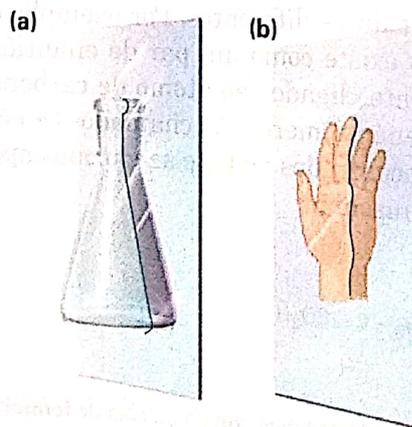
9.2

O motivo da quiralidade nas moléculas

As moléculas que não se superpõem com suas imagens especulares, originando duas formas enantioméricas são chamadas moléculas **quirais** (quiral, palavra de origem grega, *cheir*, que significa “mão”). Você não consegue superpor uma molécula quiral com seu enantiômero de forma que todos os átomos coincidam entre si.

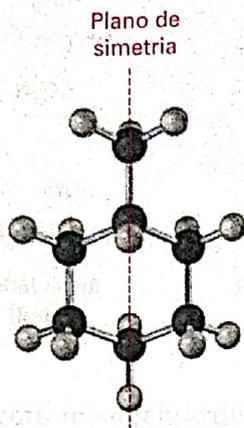
Como prever se uma determinada molécula é ou não quiral? *Uma molécula não é quiral se ela contém um plano de simetria.* Um plano de simetria é aquele que passa pelo meio de um objeto (ou uma molécula) de forma que a metade do objeto seja a imagem especular da outra. Por exemplo, um frasco de laboratório possui um plano de simetria. Se você pudesse cortar o frasco ao meio, uma metade seria a imagem especular da outra. Uma mão, ao contrário, não possui plano de simetria. Uma “metade” da mão não é a imagem especular da outra metade (Figura 9.3).

FIGURA 9.3 O significado do plano de simetria. Um frasco de laboratório (a) possui um plano de simetria que separa o objeto em duas partes, que são imagens especulares uma da outra. Um objeto – assim como uma mão – (b) não possui plano de simetria; a metade “direita” da mão não é a imagem especular da metade “esquerda”.

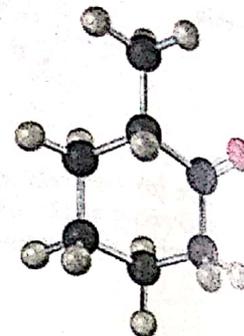
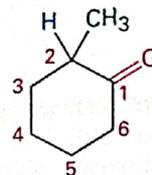
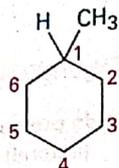


Uma molécula que possui um plano de simetria em qualquer uma de suas possíveis conformações deve ser idêntica à sua imagem especular e, dessa maneira, é uma molécula não quiral ou **aquiral**. Assim, o ácido propanoico CH₃CH₂CO₂H possui um plano de simetria quando disposto linearmente, como indica a Figura 9.4, e é, portanto, uma molécula aquiral, enquanto o ácido lático, CH₃CH(OH)CO₂H, não possui plano de simetria em qualquer conformação e, por isso, é uma molécula quiral.

A situação é diferente para a molécula 2-metilcicloexanona. Essa molécula não possui plano de simetria e é quiral porque o C2 está ligado a quatro grupos diferentes: um grupo $-CH_3$, um átomo $-H$, uma ligação $-COCH_2$ no anel (C1) e uma ligação $-CH_2CH_2-$ no anel (C3).

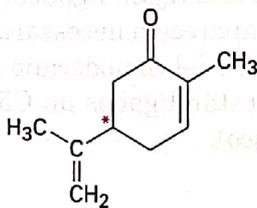


Metilcicloexano (aquiral)

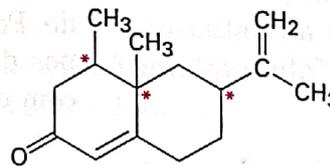


2-Metilcicloexanona (quiral)

Vários exemplos de moléculas quirais são apresentados a seguir. Verifique você mesmo que os carbonos marcados com um asterisco são centros de quiralidade. Podemos perceber que os átomos de carbono nos grupos $-CH_2-$, $-CH_3$, $C=C$, $C=O$ e $C\equiv C$ não podem ser centros de quiralidade (por quê?)



Carvona (essência de menta)



Nootkatona (essência de laranja)

PROBLEMAS PARA PRATICAR 9.1

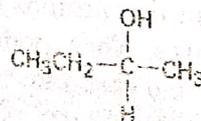
Desenhando a estrutura tridimensional de uma molécula quiral

Desenhe a estrutura de um álcool quiral.

Estratégia

Um álcool é um composto que contém o grupo funcional $-OH$. Para fazer um álcool quiral, precisamos encontrar quatro grupos diferentes ligados a um átomo de carbono simples, digamos $-H$, $-OH$, $-CH_3$ e $-CH_2CH_3$.

Solução



2-Butanol (quiral)

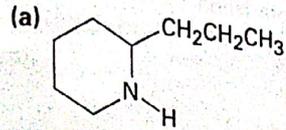
PROBLEMA 9.1

Quais dos seguintes objetos são quirais?

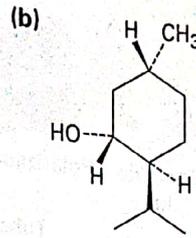
- (a) Uma chave de fenda
- (b) Um parafuso
- (c) O caule de um pé de feijão
- (d) Um sapato

PROBLEMA 9.2

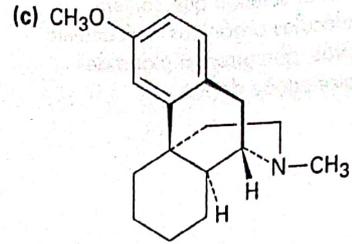
Identifique os centros de quiralidade nas seguintes moléculas. Construa modelos moleculares, se necessário.



Cocüna
(extrato tóxico da
cicuta venenosa)



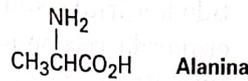
Mentol
(agente de sabor)



Dextrometorfano
(calmante da tosse)

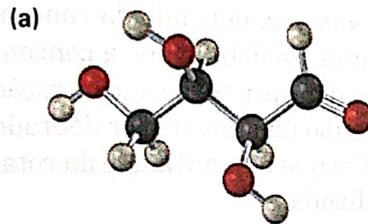
PROBLEMA 9.3

A alanina, um aminoácido encontrado em proteínas, é uma molécula quiral. Represente os dois enantiômeros da alanina utilizando a convenção padrão de linhas sólidas, grossas e pontilhadas.

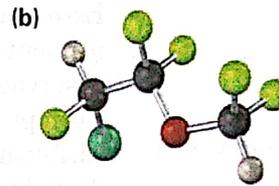


PROBLEMA 9.4

Identifique os centros de quiralidade nas seguintes moléculas (verde = Cl, verde-limão = F):



Threose
(açúcar)



Enflurano
(anestésico)

93

Atividade óptica

O estudo da estereoquímica tem sua origem no trabalho do químico francês Jean Baptiste Biot, no século XIX, na natureza da luz plana-polarizada. Um feixe de luz comum consiste em ondas eletromagnéticas que oscilam em um número infinito de planos perpendiculares à direção de propagação da luz. Quando um feixe de luz comum passa através de um aparelho chamado polarizador, somente as ondas luminosas que oscilam em um determinado plano atravessam o polarizador e, por isso, dizemos que a luz é plana-polarizada. As ondas luminosas que oscilam em todos os outros planos são bloqueadas.

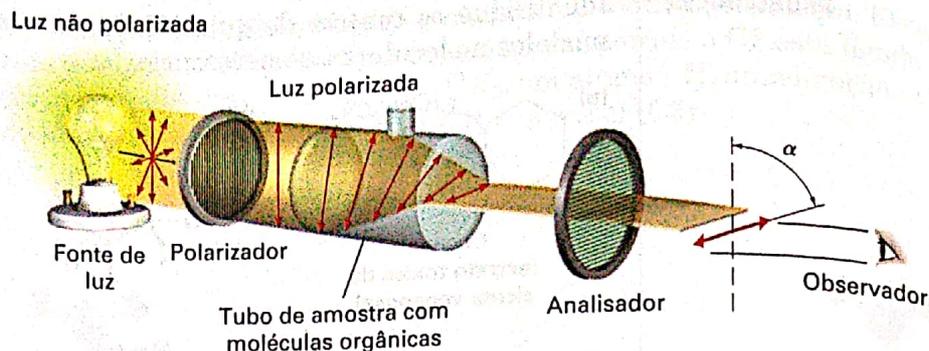
Biot fez uma extraordinária observação: quando um feixe de luz plana-polarizada passa através de uma solução de certas moléculas orgânicas, como o açúcar ou a cânfora, o plano de polarização sofre rotação. Nem todas as substâncias orgânicas apresentam essa propriedade, mas aquelas que o fazem são denominadas **opticamente ativas**.

O ângulo de rotação pode ser medido por meio de um instrumento conhecido como *polarímetro*, representado na Figura 9.5. Uma solução que contenha moléculas opticamente ativas é colocada em uma cubeta, a luz plana-polarizada passa através desse tubo, ocorrendo uma rotação do plano de polarização. A luz então passa através de um segundo polarizador intitulado *analisador*. Podemos determinar o novo plano de polarização girando o analisador até que a luz passe através dele.

JEAN BAPTISTE BIOT

Jean Baptiste Biot (1774-1862) nasceu em Paris, França. Estudou na École Polytechnique. Em 1800, Biot foi indicado para lecionar física matemática no Collège de France. Seu trabalho na determinação da rotação óptica de moléculas de origem natural incluíu um experimento com o óleo essencial turpentina. Esse experimento pegou fogo e quase queimou o prédio da igreja que estava sendo utilizado como laboratório.

FIGURA 9.5 Representação esquemática de um polarímetro. A luz polarizada passa através de uma solução que contém moléculas orgânicas opticamente ativas, que giram o plano de polarização da luz.



Além de determinar o ângulo de rotação, podemos também descobrir o sentido da rotação. Do ponto de vista de um observador que olha diretamente pelo ângulo do analisador, algumas moléculas opticamente ativas giram a luz polarizada para a esquerda (no sentido anti-horário) e são denominadas **levógiras**, outras giram a luz polarizada para a direita (no sentido horário) e são chamadas **dextrógiras**. Por convenção, a rotação para a esquerda recebe o sinal de menos (-) e a rotação para a direita recebe o sinal de mais (+). A (-)-morfina, por exemplo, é uma substância levógira, enquanto a (+)-sacarose é uma substância dextrógira.

O ângulo de rotação obtido em um experimento de polarimetria depende do número de moléculas opticamente ativas encontradas pelo feixe de luz. Esse número, por sua vez, depende da concentração da amostra e do comprimento do caminho. Se dobrarmos a concentração da amostra, a rotação observada também dobrará. Se a concentração for mantida constante, mas o comprimento do tubo da amostra for dobrado, a rotação observada dobrará. Acontece também que a quantidade da rotação depende do comprimento de onda da luz utilizada.

Para expressarmos os valores de rotação óptica de uma forma significativa para que possam ser feitas comparações, é necessário padronizar as condições da medida. A **rotação específica**, $[\alpha]_D$, de um composto é definida como a rotação observada quando a luz de comprimento de onda de 589,6 nanômetros (nm; $1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) é usada com um comprimento de caminho da amostra l de 1 decímetro ($1 \text{ dm} = 10 \text{ cm}$), a uma concentração da amostra C de 1 g mL^{-1} . (A luz de comprimento de onda de 589,6 nm, conhecida como linha D do sódio, é a luz amarela emitida pelas lâmpadas de sódio comuns.)

$$[\alpha]_D = \frac{\text{Rotação observada (graus)}}{\text{Caminho óptico, } l \text{ (dm)} \times \text{Concentração, } C \text{ (g mL}^{-1}\text{)}} = \frac{\alpha}{l \times C}$$

Quando os dados de rotação óptica são expressos na forma padronizada, a rotação específica, $[\alpha]_D$, é uma constante física característica de um determinado composto opticamente ativo. Por exemplo, o (+)-ácido láctico tem $[\alpha]_D = +3,82$, e o (-)-ácido láctico tem $[\alpha]_D = -3,82$. Isto é, os dois enantiômeros giram a luz polarizada no plano exatamente na mesma extensão, expressa como um número adimensional. Alguns exemplos adicionais são apresentados na Tabela 9.1.

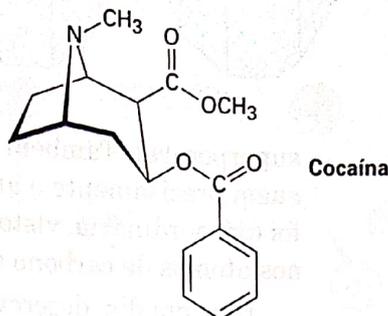
TABELA 9.1 Rotação específica para algumas moléculas orgânicas

Composto	$[\alpha]_D$	Composto	$[\alpha]_D$
Penicilina V	-233	Colesterol	-31,5
Sacarose	+66,47	Morfina	-132
Cânfora	+44,26	Cocaína	-16
Clorofórmio	0	Ácido acético	0

PROBLEMAS PARA PRATICAR 9.2

Calculando uma rotação óptica

Uma amostra de cocaína de 1,20 g, $[\alpha]_D = -16$, foi dissolvida em 7,50 mL de clorofórmio e colocada em uma cubeta de 5,00 cm. Qual foi a rotação observada?



Estratégia

A rotação α observada é igual à rotação específica $[\alpha]_D$ vezes a concentração da amostra, C , vezes o comprimento da cubeta, l : $\alpha = [\alpha]_D \times C \times l$, em que $[\alpha]_D = -16$, $l = 5,00 \text{ cm} = 0,500 \text{ dm}$ e $C = 1,20 \text{ g}/7,50 \text{ mL} = 0,160 \text{ g mL}^{-1}$.

Solução

$$\alpha = -16 \times 0,500 \times 0,160 = -1,3^\circ$$

PROBLEMA 9.5

A cocaína (Problemas para praticar 9.2) é dextrógira ou levógira?

PROBLEMA 9.6

Um grama e meio de uma amostra de coniina, o extrato tóxico da cicuta venenosa, foi dissolvido em 10,0 mL de etanol e colocado em uma cubeta de comprimento igual a 5,00 cm. A rotação observada na linha D do sódio foi de $+1,21^\circ$. Calcule o valor de $[\alpha]_D$ para a coniina.

9.4

A descoberta dos enantiômeros por Pasteur

LOUIS PASTEUR

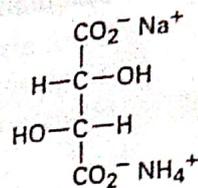
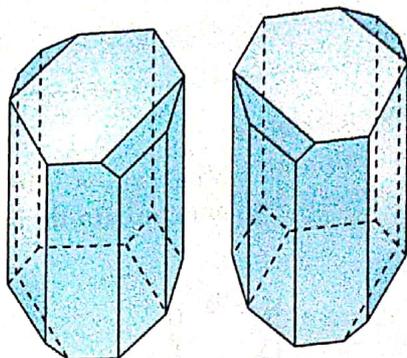
Louis Pasteur (1822-1895), nasceu em Dôle, na região de Jura, na França, e era filho de tingidores de couro. Sua descoberta lendária sobre os enantiômeros do ácido tartárico ocorreu um ano depois de receber o título de doutor pela École Normale Supérieure, aos 25 anos. Pasteur é mais conhecido por seus estudos em bacteriologia e pela descoberta de vacinas contra o antrax e a raiva.

Muito pouco foi feito após a descoberta da atividade óptica por Biot, até 1848, quando Louis Pasteur iniciou seu estudo sobre os sais de ácido tartárico cristalinos derivados do vinho. Ao cristalizar uma solução concentrada de tartarato de sódio e amônio abaixo de 28°C , ele fez a surpreendente observação: a precipitação de dois tipos de cristais diferentes. Pasteur também observou que esses cristais eram a imagem especular um do outro e estavam relacionados entre si do mesmo modo que a mão direita se relaciona com a esquerda.

Trabalhando cuidadosamente com uma pinça, Pasteur foi capaz de separar os cristais em duas porções, uma de cristais “destros” e outra de cristais “canhotos”, como mostra a Figura 9.6. Muito embora a amostra original, uma mistura 50:50 de destros e canhotos, fosse opticamente inativa, as soluções contendo somente os cristais de cada uma das porções separadas eram opticamente ativas e suas rotações específicas iguais, porém com sinais opostos.

Pasteur estava muito à frente de seu tempo. Embora a teoria estrutural de Kekulé ainda não tivesse sido proposta, Pasteur explicou seus resultados falando em termos moleculares: “Não há dúvida de que [no ácido dextro-tartárico] existe um arranjo assimétrico que possui uma imagem não

FIGURA 9.6 Desenhos dos cristais de tartarato de amônio e sódio tirados dos rascunhos originais de Pasteur. Um dos cristais é "destro" e o outro, "canhoto".



Tartarato de amônio e sódio

superponível. Também é certo que os átomos do ácido levo-tartárico possuem precisamente o arranjo assimétrico inverso". A concepção de Pasteur foi extraordinária, visto que somente 25 anos depois suas ideias em relação aos átomos de carbono assimétricos foram confirmadas.

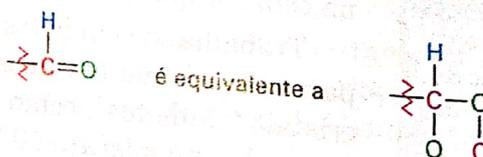
Hoje em dia, descreveríamos o trabalho de Pasteur dizendo que ele descobriu o fenômeno da enantiomeria. Os enantiômeros, também chamados de *isômeros ópticos*, possuem propriedades físicas idênticas, como ponto de fusão e ponto de ebulição, mas diferem no sentido no qual suas soluções giram a luz polarizada no plano.

9.5

Regras de sequência para especificar a configuração

Os desenhos fornecem uma representação visual da estereoquímica, porém se faz necessário um método verbal que indique o arranjo tridimensional dos átomos no centro de quiralidade, ou **configuração**, dos substituintes. O método padrão emprega as mesmas regras de sequência mostradas na Seção 6.5 para especificar a estereoquímica dos alcenos *E* e *Z*. Vamos fazer uma breve revisão das regras de sequência e ver como elas são usadas para especificar a configuração de um centro de quiralidade. Para uma revisão mais detalhada, leia novamente a seção mencionada.

- REGRA 1** Observe os quatro átomos ligados diretamente ao centro de quiralidade e atribua prioridades em ordem decrescente de número atômico. O átomo com número atômico mais alto é o primeiro da série; o átomo com número atômico mais baixo (geralmente o hidrogênio) é o quarto da série.
- REGRA 2** Se não puder chegar a uma decisão pela classificação dos primeiros átomos nos substituintes, olhe o segundo, o terceiro ou o quarto átomo mais externo até encontrar a diferença.
- REGRA 3** Os átomos com ligações múltiplas são equivalentes ao mesmo número de átomos com ligações simples. Por exemplo:



Tendo decidido a ordem de prioridade dos quatro grupos ligados ao carbono quiral, descrevemos a configuração estereoquímica ao redor do carbono orientando a molécula de maneira que o grupo de mais baixa prioridade (4) esteja apontando para trás, afastado do leitor. Em seguida, olhamos os três substituintes restantes que agora apontam para o leitor, como os raios de um volante (Figura 9.7). Se a seta curva que parte do substituinte de maior para o substituinte de menor prioridade (1 → 2 → 3) estiver no sen-

tido horário, então o centro de quiralidade apresenta **configuração R** (proveniente do latim, *rectus*, que significa "direito"). Se a seta curva 1 → 2 → 3 estiver no sentido anti-horário, então o centro de quiralidade apresenta configuração S (derivado do latim, *sinister*, que significa "esquerdo"). Para lembrar dessas atribuições, pense no volante de um carro quando gira para a direita (sentido horário) e quando gira para a esquerda (sentido anti-horário).

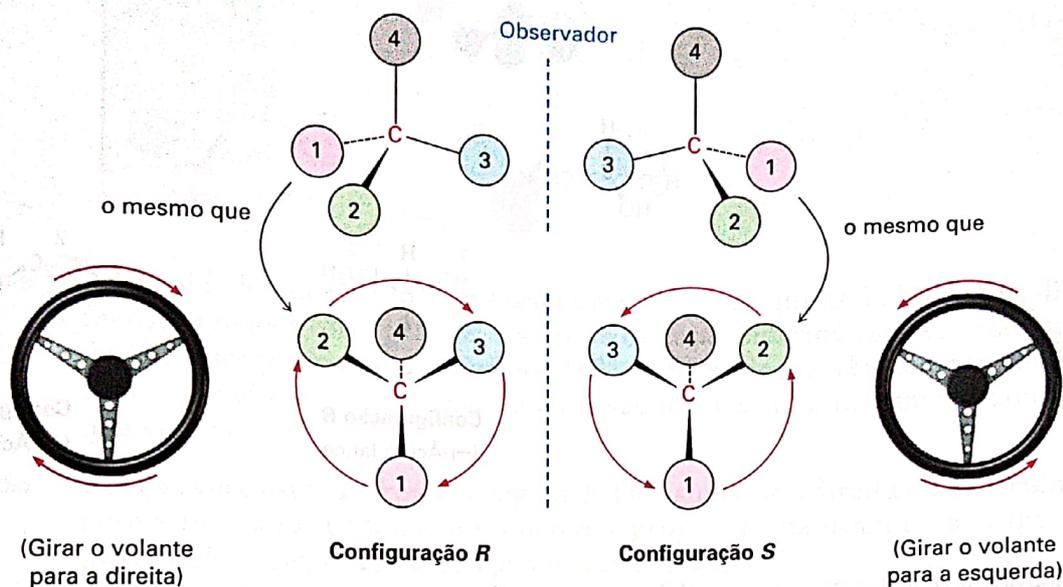


FIGURA 9.7 Atribuição da configuração de um centro de quiralidade. Quando a molécula é orientada de maneira que o grupo de mais baixa prioridade (4) esteja situado na parte posterior da molécula, os três grupos restantes apontam na direção do observador, como os raios de um volante. Se o giro 1 → 2 → 3 for no sentido horário (para a direita), o centro de quiralidade apresenta configuração R. Se o giro 1 → 2 → 3 for no sentido anti-horário (para a esquerda), o centro de quiralidade apresenta configuração S.

Observe o (-)-ácido láctico na Figura 9.8 para um exemplo de como atribuir a configuração. A regra de sequência número 1 diz que o grupo -OH tem prioridade 1 e que -H tem prioridade 4, mas não permite a distinção entre os grupos -CH₃ e -CO₂H, uma vez que ambos os grupos têm o carbono como o primeiro átomo. Entretanto, a regra de sequência número 2 informa que o grupo -CO₂H tem prioridade mais alta que o grupo -CH₃, porque o átomo de oxigênio (o segundo átomo no -CO₂H) tem número atômico maior que o átomo de hidrogênio (o segundo átomo no -CH₃). Agora gire a molécula de maneira que o grupo de mais baixa prioridade (-H) permaneça na parte posterior da molécula, afastado do observador. Uma vez que a seta curva de 1 (-OH) para 2 (-CO₂H) para 3 (-CH₃) está no sentido horário (gire o volante para a direita), o (-)-ácido láctico apresenta configuração R. O mesmo procedimento pode ser aplicado para o (+)-ácido láctico, o que conduz a uma atribuição inversa.

Exemplos adicionais são fornecidos pelos (-)-gliceraldeído e (+)-alanina naturais, ambos tendo a configuração S, como mostrado na Figura 9.9. Observe que o sinal da rotação óptica, (+) ou (-), não está relacionado com a designação R,S. O composto (S)-gliceraldeído é levógiro (-), enquanto a (S)-alanina é dextrógiro (+). Não existe uma relação simples entre a configuração R,S e o sentido ou grandeza da rotação óptica.

FIGURA 9.8 Atribuição da configuração para (a) *R*-(-)-ácido láctico e (b) *S*-(+)-ácido láctico.

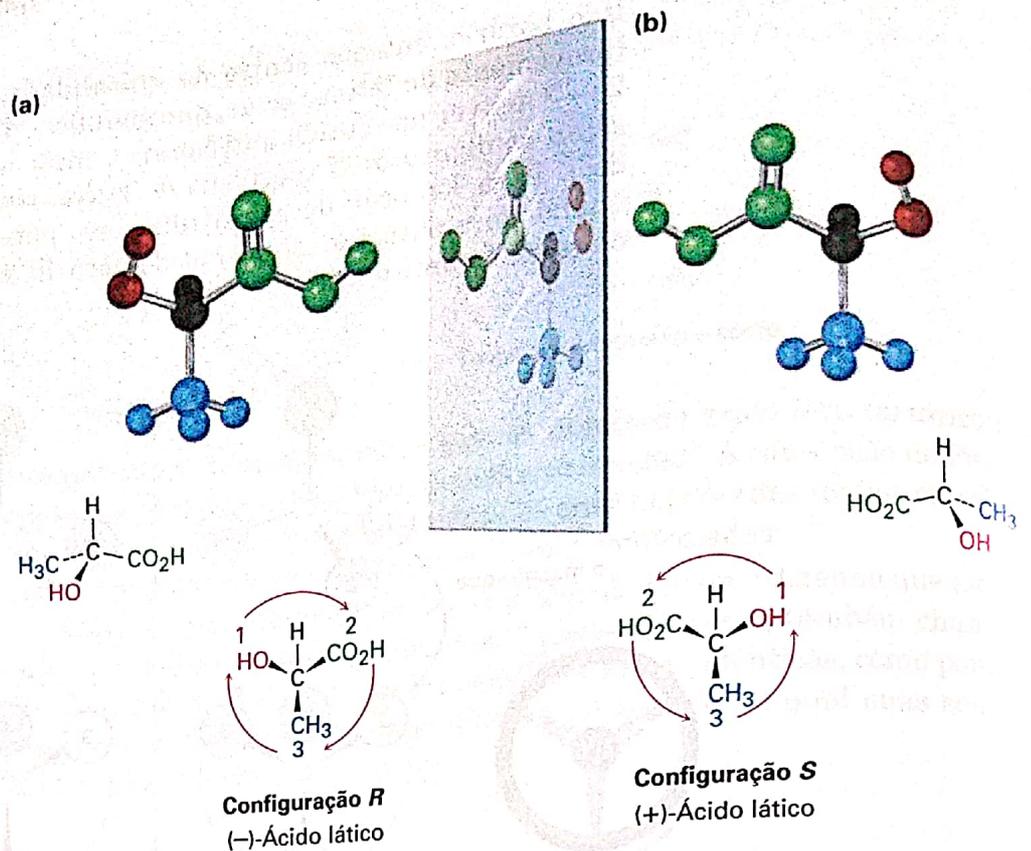
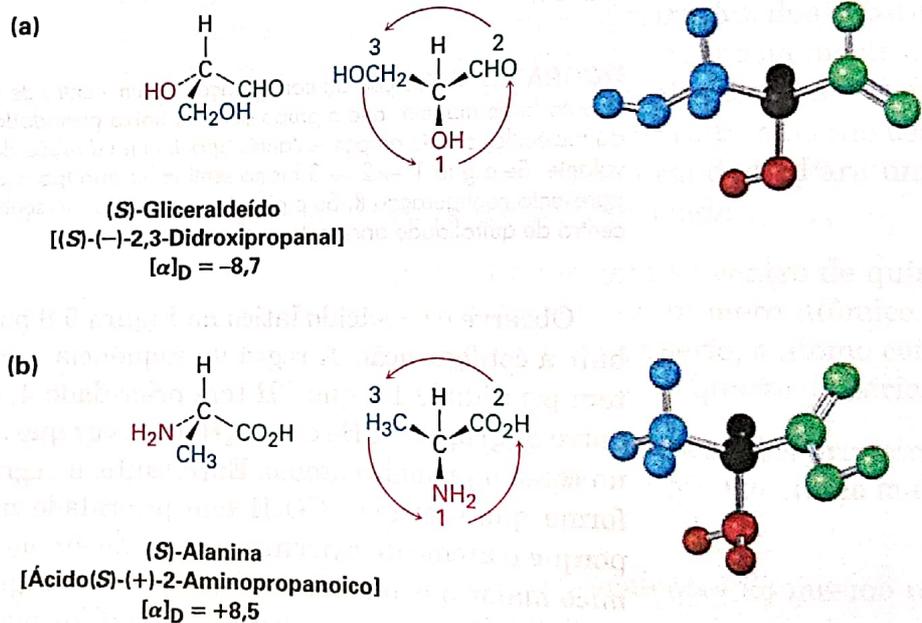


FIGURA 9.9 Atribuição da configuração para (a) (-)-gliceraldeído e (b) (+)-alanina. Ambos apresentam configuração *S*, embora um seja levógiro e o outro, dextrógiro.

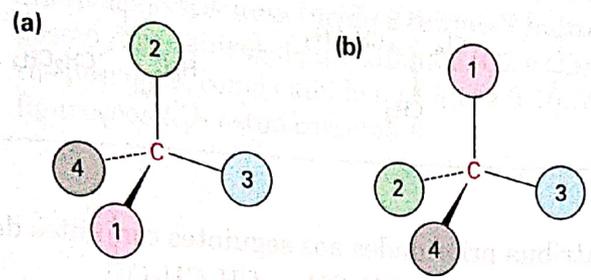


Uma questão adicional merece ser mencionada – a importância da **configuração absoluta**. Como podemos saber se nossa designação da configuração *R,S* está correta em termos absolutos em vez de relativos? Uma vez que não podemos enxergar as moléculas, como sabemos que a configuração *R* pertence ao enantiômero dextrógiro do ácido láctico? Essa difícil questão foi finalmente resolvida em 1951, quando J. M. Bijvoet, da University of Utrecht, publicou um método espectroscópico de raios X para a determinação do arranjo espacial absoluto dos átomos em uma molécula. Com base em seus resultados, podemos dizer com certeza que as convenções *R,S* estão corretas.

PROBLEMAS PARA PRATICAR 9.3

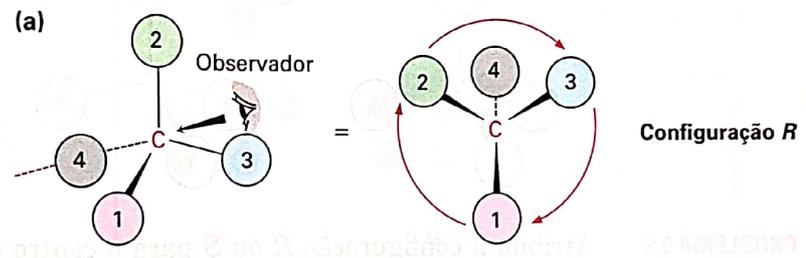
Determinando a configuração R ou S para os centros de quiralidade nas moléculas

Oriente cada um dos seguintes desenhos de maneira que os grupos de mais baixa prioridade estejam situados na parte posterior da molécula e, então, atribua a configuração R ou S.

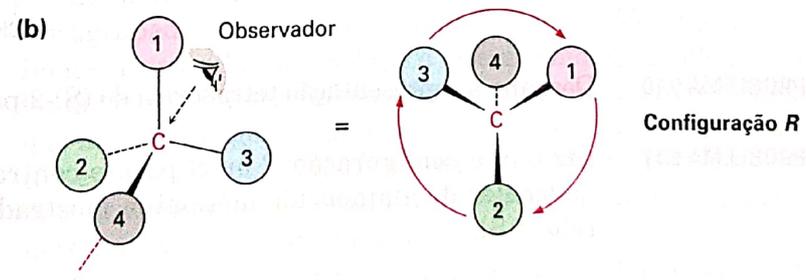


Estratégia A habilidade para visualizar e orientar o centro de quiralidade em três dimensões requer certa prática. Você deve começar indicando onde o observador deve ser posicionado – afastado 180° do grupo de mais baixa prioridade. Agora imagine-se na posição do observador e desene novamente aquilo que você vê.

Solução Em (a) você está em frente à página do lado superior à direita da molécula, observando o grupo 2 à sua esquerda, o grupo 3 à sua direita e o grupo 1 abaixo. Essa disposição corresponde à configuração R.



Em (b) você está atrás da página do lado superior à esquerda da molécula. Do seu ponto de observação você vê o grupo 3 à sua esquerda, o grupo 1 à sua direita e o grupo 2 abaixo. Essa disposição também corresponde à configuração R.



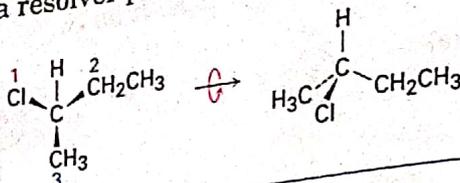
PROBLEMAS PARA PRATICAR 9.4

Desenhando a estrutura tridimensional de um enantiômero específico
 Desenhe a representação tetraédrica do (R)-2-clorobutano.

Estratégia Comece atribuindo as prioridades para os quatro substituintes ligados ao centro de quiralidade: (1) -Cl, (2) -CH₂CH₃, (3) -CH₃, (4) -H. Para desenhar

uma representação tetraédrica da molécula, oriente o grupo -H de prioridade mais baixa, de maneira que ele fique afastado de você e então imagine que os outros três grupos estão saindo da página em sua direção. Então, coloque os três grupos restantes de maneira que o giro 1 → 2 → 3 seja no sentido horário (para a direita) e incline a molécula em 90° para deixar o átomo de hidrogênio à vista. A utilização de modelos moleculares é de grande ajuda para resolver problemas desse tipo.

Solução



(R)-2-Clorobutano

PROBLEMA 9.7

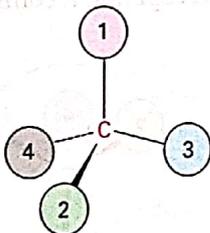
Atribua prioridades aos seguintes conjuntos de substituintes:

- (a) -H, -OH, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH
- (b) -CO₂H, -CO₂CH₃, -CH₂OH, -OH
- (c) -CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -NH₂
- (d) -SH, -CH₂SCH₃, -CH₃, -SSCH₃

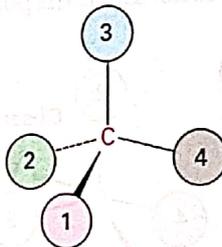
PROBLEMA 9.8

Oriente cada um dos seguintes desenhos de maneira que o grupo de mais baixa prioridade esteja situado na parte posterior da molécula e, então, atribua a configuração R ou S.

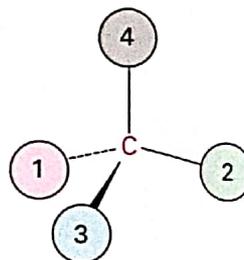
(a)



(b)



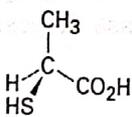
(c)



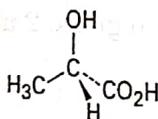
PROBLEMA 9.9

Atribua a configuração R ou S para o centro de quiralidade de cada uma das seguintes moléculas:

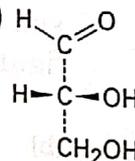
(a)



(b)



(c)

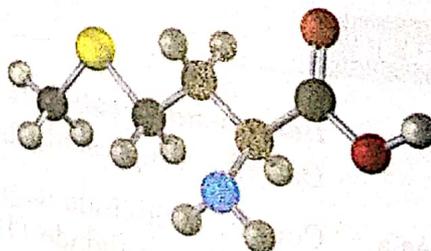


PROBLEMA 9.10

Desenhe a representação tetraédrica do (S)-2-pentanol (2-hidroxipentano).

PROBLEMA 9.11

Atribua a configuração R ou S para o centro de quiralidade do modelo molecular do aminoácido metionina mostrado a seguir (azul = N, amarelo = S).



9.6 Diastereoisômeros

Moléculas como o ácido láctico, a alanina e o gliceraldeído são relativamente simples porque cada uma delas possui apenas um centro de quiralidade e dois estereoisômeros. A situação torna-se mais complexa, entretanto, com moléculas que possuem mais de um centro de quiralidade. Como regra, uma molécula com n centros de quiralidade pode ter até 2^n estereoisômeros (embora ela possa ter menos, como veremos a seguir). Vejamos o exemplo do aminoácido treonina (ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico). Como a treonina possui dois centros de quiralidade (C2 e C3), existem quatro estereoisômeros possíveis, como exibido na Figura 9.10. Verifique você mesmo se as configurações R,S estão corretas.

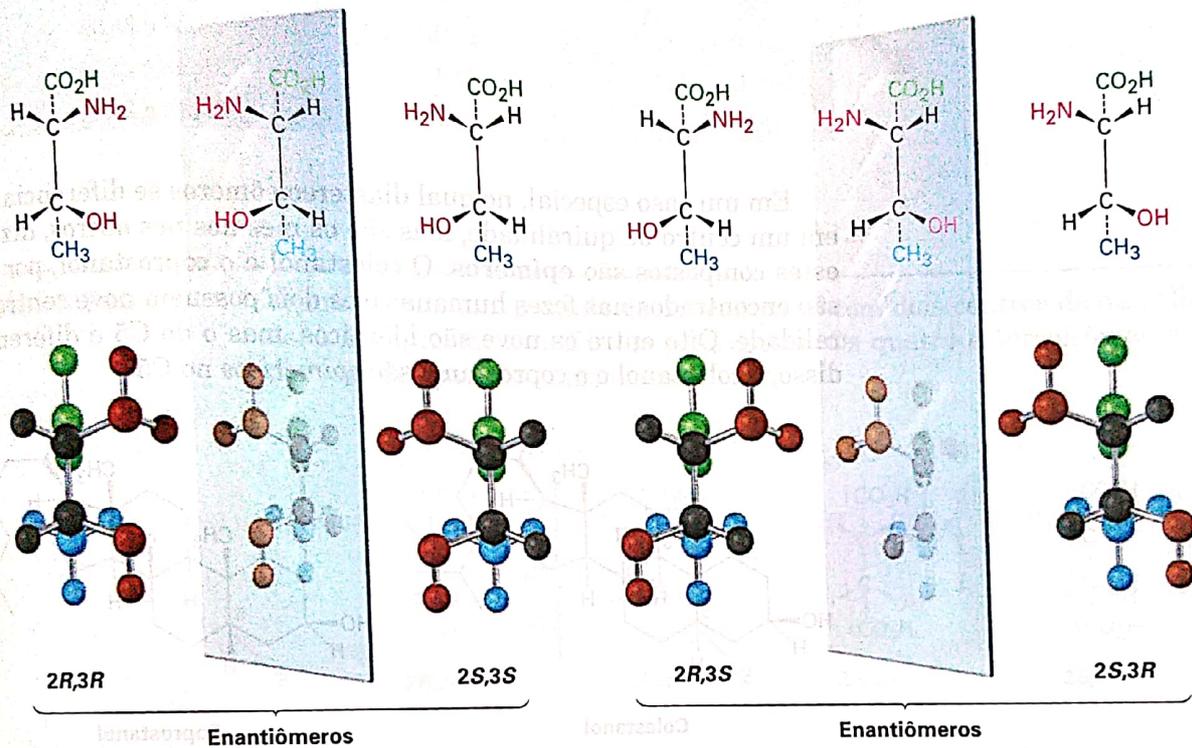


FIGURA 9.10 Os quatro estereoisômeros do ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico.

Os quatro estereoisômeros do ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico podem ser agrupados em dois pares de enantiômeros. O estereoisômero $2R,3R$ é a imagem especular do $2S,3S$, e o estereoisômero $2R,3S$ é a imagem especular do $2S,3R$. Porém, qual é a relação entre qualquer uma das duas moléculas que não são imagens especulares uma da outra? Por exemplo, qual é a relação entre o isômero $2R,3R$ e o isômero $2R,3S$? Elas são estereoisômeros, mas não são enantiômeros. Para descrever essa relação, precisamos de um novo termo – *diastereoisômero*.

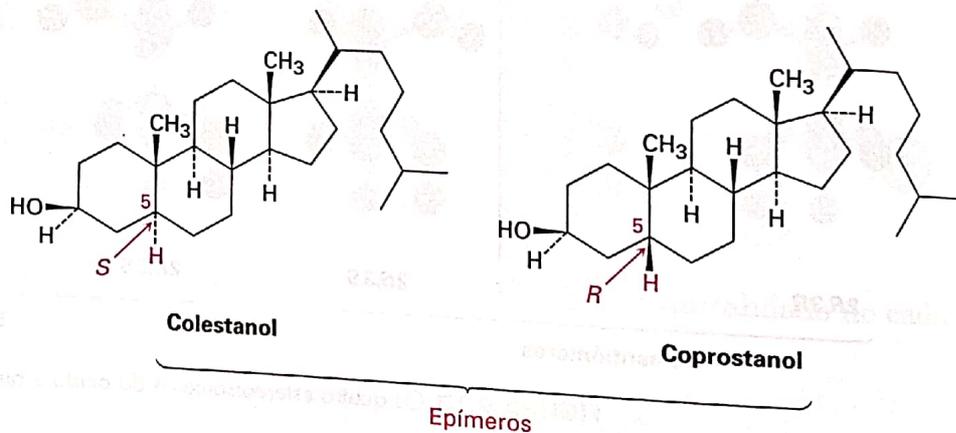
Os **diastereoisômeros** são estereoisômeros que não são imagens especulares um do outro. Já que utilizamos a analogia da mão direita/mão esquerda para descrever a relação entre os dois enantiômeros, podemos estender a analogia dizendo que a relação entre os diastereoisômeros é como a de mãos de pessoas diferentes. Sua mão e a mão de seu amigo são *similares*, mas não são idênticas e não são imagens especulares. O mesmo é verdade para os diastereoisômeros: eles são similares, mas não são idênticos e não são imagens especulares.

Observe cuidadosamente a diferença entre os enantiômeros e diastereoisômeros. Os enantiômeros têm configurações opostas em *todos* os centros de quiralidade, enquanto os diastereoisômeros têm configurações opostas em *alguns* (um ou mais) centros de quiralidade, mas possuem a mesma configuração em outros. Uma descrição completa dos quatro estereoisômeros da treonina é dada na Tabela 9.2. Dos quatro, apenas o isômero 2*S*,3*R*, $[\alpha]_D = -28,3$, ocorre naturalmente em vegetais e animais e é um nutriente humano essencial. Esse resultado é típico: a maioria das moléculas biológicas é quiral e, geralmente, um estereoisômero é encontrado na natureza.

TABELA 9.2 Relações entre os quatro estereoisômeros da treonina

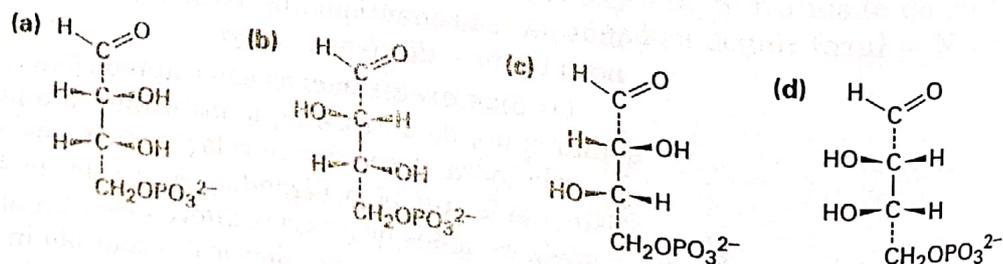
Estereoisômero	Enantiômero com	Diastereoisômero com
2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> e 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> e 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> e 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>
2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> e 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>

Em um caso especial, no qual diastereoisômeros se diferenciam apenas em um centro de quiralidade, mas são os mesmos nos outros, dizemos que estes compostos são **epímeros**. O colestanol e o coprostanol, por exemplo, são encontrados nas fezes humanas e os dois possuem nove centros de quiralidade. Oito entre os nove são idênticos, mas o do C5 é diferente. Além disso, o colestanol e o coprostanol são *epiméricos* no C5.



PROBLEMA 9.12

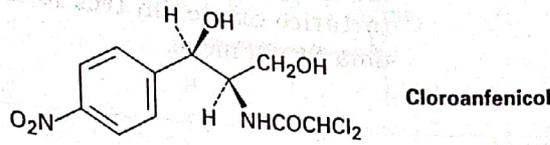
Uma das moléculas a seguir (a)-(d) é a D-eritrose-4-fosfato, um intermediário no ciclo fotossintético de Calvin, através do qual os vegetais incorporam o CO₂ nos carboidratos. Se a D-eritrose-4-fosfato possui estereoquímica *R* estruturas restantes é o enantiômero da D-eritrose-4-fosfato e quais são os diastereoisômeros?



PROBLEMA 9.13

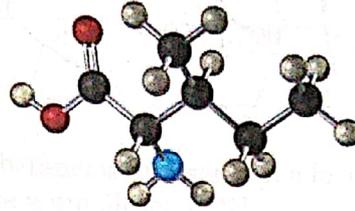
O cloroanfenicol, um antibiótico poderoso isolado em 1949 da bactéria *Streptomyces venezuelae*, é um composto ativo contra vários tipos de infecções

bacterianas e é especialmente valioso contra a febre tifoide. Atribua a configuração *R,S* aos centros de quiralidade no cloroanfenicol.



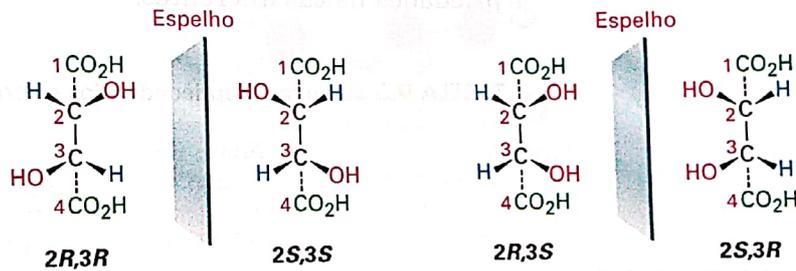
PROBLEMA 9.14

Atribua a configuração *R,S* para cada centro de quiralidade no seguinte modelo molecular do aminoácido isoleucina (azul = N):

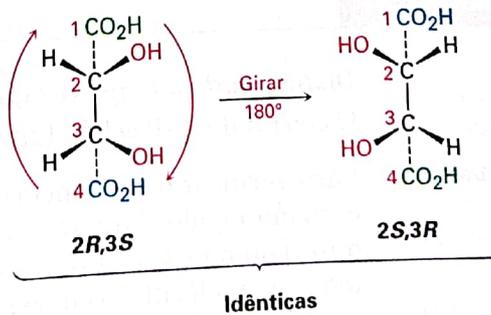


9.7 Compostos meso

Vejam os mais um exemplo de um composto com dois centros de quiralidade: o ácido tartárico utilizado por Pasteur. Os quatro estereoisômeros podem ser desenhados como a seguir:



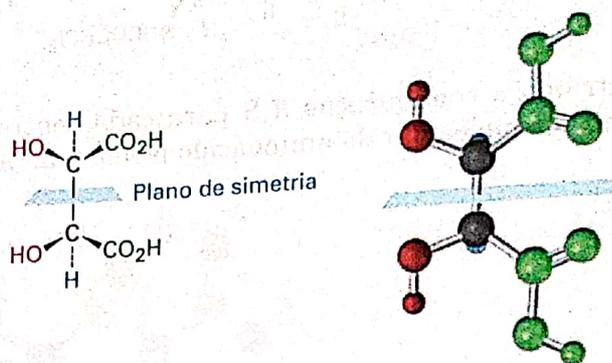
As estruturas *2R,3R* e *2S,3S* que são a imagem especular uma da outra não são idênticas e, portanto, constituem um par de enantiômeros. Uma análise cuidadosa, entretanto, mostra que as estruturas *2R,3S* e *2S,3R* são idênticas, como podemos observar girando 180° uma das estruturas:



Já as estruturas *2R,3S* e *2S,3R* são idênticas porque a molécula possui um plano de simetria e é, portanto, aquiral. O plano de simetria corta a molécula através da ligação C2-C3, fazendo de uma metade da molécula a imagem especular da outra metade (Figura 9.11). Devido ao

plano de simetria, a molécula é aquiral, mesmo com a presença de dois centros de quiralidade. Os compostos aquirais, embora contenham um centro de quiralidade, são chamados de **compostos meso**. Assim, o ácido tartárico existe em três formas estereoisoméricas: dois enantiômeros e uma forma meso.

FIGURA 9.11 Um plano de simetria corta a ligação C2-C3 do mesoácido tartárico e torna a molécula aquiral.



Algumas das propriedades físicas de três estereoisômeros são apresentadas na Tabela 9.3. Como indicado, os ácidos tartáricos (+) e (-) apresentam pontos de fusão, solubilidades e densidades idênticos. Eles diferem apenas no sinal da rotação da luz plano-polarizada. O isômero meso, ao contrário, é diastereoisomérico em relação às formas (+) e (-). Ou seja, ele não possui relação especular com os ácidos tartáricos (+) e (-). Ele é um composto totalmente diferente e, portanto, apresenta propriedades físicas diferentes.

TABELA 9.3 Algumas propriedades dos estereoisômeros do ácido tartárico

Estereoisômero	Ponto de fusão (°C)	[α] _D	Densidade (g cm ⁻³)	Solubilidade a 20 °C (g/100 mL H ₂ O)
(+)	168-170	+12	1,7598	139,0
(-)	168-170	-12	1,7598	139,0
Meso	146-148	0	1,6660	125,0

PROBLEMAS PARA PRATICAR 9.5

Distinguindo compostos quirais de compostos meso

O *cis*-1,2-dimetilciclobutano possui centros de quiralidade? Ele é quiral?

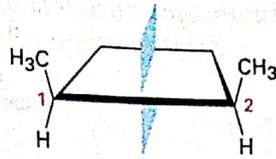
Estratégia

Para verificar a existência de um centro de quiralidade, observe o átomo de carbono ligado a quatro grupos diferentes. Para verificar se a molécula é quiral ou não, veja a presença ou a ausência de um plano de simetria. Nem todas as moléculas com centros de quiralidade são quirais como um todo — os compostos meso constituem uma exceção.

Solução

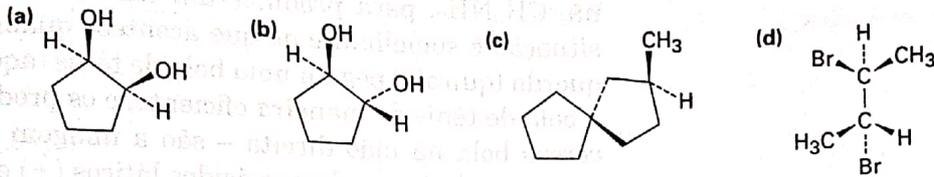
A estrutura do *cis*-1,2-dimetilciclobutano mostra que os dois carbonos ligados aos grupos metila (C1 e C2) são centros de quiralidade. Como um todo, entretanto, o composto é aquiral, porque existe um plano de simetria que corta o anel entre C1 e C2. A molécula é, portanto, um composto meso.

Plano de simetria



PROBLEMA 9.15

Quais das seguintes estruturas representam compostos meso?



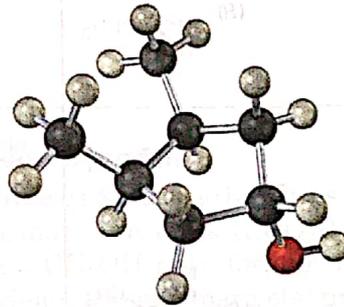
PROBLEMA 9.16

Quais das seguintes substâncias apresentam a forma meso? (Lembre-se de que o sufixo *-ol* refere-se a um álcool, ROH).

- (a) 2,3-Butanediol (b) 2,3-Pentanediol (c) 2,4-Pentanediol

PROBLEMA 9.17

A seguinte estrutura representa um composto meso? Se a resposta for afirmativa, indique o plano de simetria.



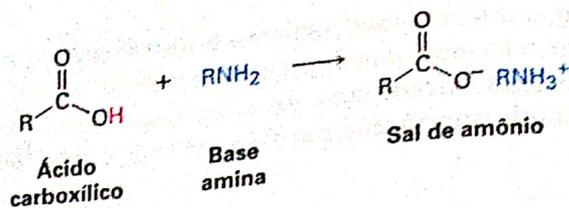
3.8

Misturas racêmicas e a resolução de enantiômeros

Voltemos ao trabalho pioneiro de Pasteur para uma última olhada. Ele usou um sal de ácido tartárico opticamente inativo e descobriu que poderia recristalizá-lo em duas formas opticamente ativas com configurações $2R,3R$ e $2S,3S$. Mas qual era a forma opticamente inativa com a qual ele iniciou sua investigação? Não poderia ter sido o mesoácido tartárico, uma vez que ele é um composto químico diferente e não se pode convertê-lo em dois enantiômeros quirais sem a quebra e a formação de ligações químicas.

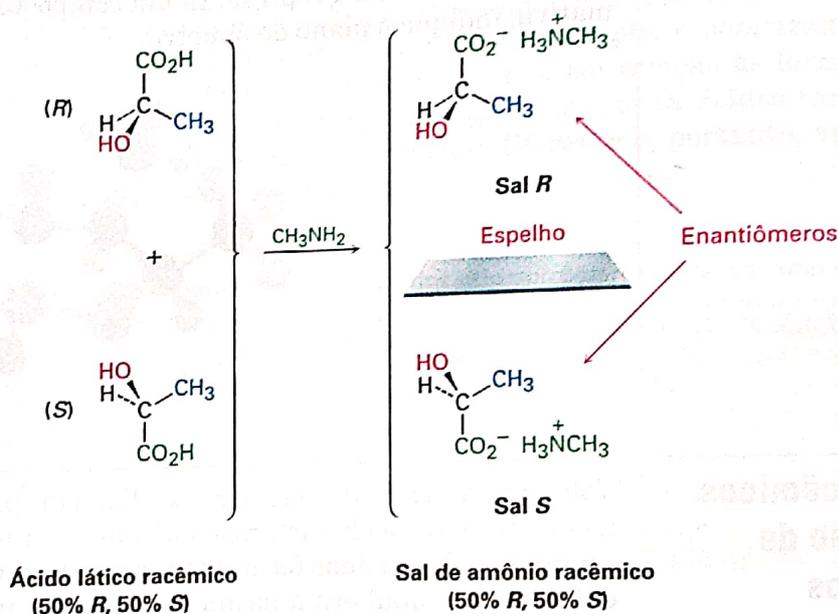
A resposta é que Pasteur iniciou seus estudos com uma mistura 50:50 dos dois enantiômeros quirais opticamente ativos do ácido tartárico. Essa mistura é denominada **mistura racêmica** ou racemato e é especificada com o símbolo (\pm) ou com o prefixo *d,l* para indicar a mistura em partes iguais das formas dextrógiras e levógiras. As misturas racêmicas apresentam rotação óptica igual a zero, porque a rotação (+) de um enantiômero se cancela com a rotação (-) do outro. Por pura sorte, Pasteur foi capaz de separar, ou **resolver**, o ácido tartárico racêmico nos seus enantiômeros (+) e (-) por meio da cristalização fracionada. Infelizmente, esse método não funciona para a maioria das misturas racêmicas; assim, outros métodos são necessários.

O método mais comum para a resolução de misturas racêmicas utiliza uma reação ácido-base entre a mistura racêmica de ácidos carboxílicos quirais (RCO_2H) e uma base amina (RNH_2) para produzir um sal de amônio.



Para compreender como esse método de resolução funciona, vejamos o que acontece quando uma mistura racêmica de ácidos quirais, como os ácidos lácticos (+) e (-), reage com uma base amina aquiral, como a metilamina, CH_3NH_2 , para produzir um sal de amônio. Estereoquimicamente, a situação é semelhante ao que acontece quando a mão direita e a mão esquerda pegam uma bola de tênis (aquiral). Ambas as mãos pegam a bola de tênis de maneira eficiente, e os produtos – bola na mão esquerda versus bola na mão direita – são a imagem especular uma da outra. Da mesma maneira, ambos os ácidos lácticos (+) e (-) reagem com a metilamina eficientemente e o produto é uma mistura racêmica de dois sais que são a imagem especular um do outro, (+)-lactato de metilamônio e (-)-lactato de metilamônio (Figura 9.12).

FIGURA 9.12 Reação do ácido láctico racêmico com a metilamina quiral produzindo uma mistura racêmica de sais de amônio.



Vejamos agora o que acontece quando uma mistura racêmica dos ácidos lácticos (+) e (-) reage com um único enantiômero de uma base amina quiral, por exemplo, a (*R*)-1-feniletilamina. Estereoquimicamente, a situação é semelhante ao que acontece quando uma das mãos (um reagente quiral) calça uma luva da mão direita (também um reagente quiral). As mãos direita e esquerda não calçam a mesma luva da mesma maneira. Os produtos – mão direita na luva direita e mão esquerda na luva direita – não são imagens especulares, são completamente diferentes.

Da mesma forma, os ácidos lácticos (+) e (-) reagem com a (*R*)-1-feniletilamina para formar dois produtos diferentes (Figura 9.13). O (*R*)-ácido láctico reage com a (*R*)-1-feniletilamina para formar o sal *R,R*. O (*S*)-ácido láctico reage com a (*R*)-1-feniletilamina para formar o sal *S,R*. Os dois sais são diastereoisômeros, compostos diferentes e, portanto, com propriedades físicas e químicas diferentes. Assim é possível separá-los por cristalização ou algum outro

método. Uma vez separados, a acidificação dos dois sais diastereoisômeros com um ácido forte permite isolar os dois enantiômeros do ácido láctico em sua forma pura e recuperar a amina quiral.

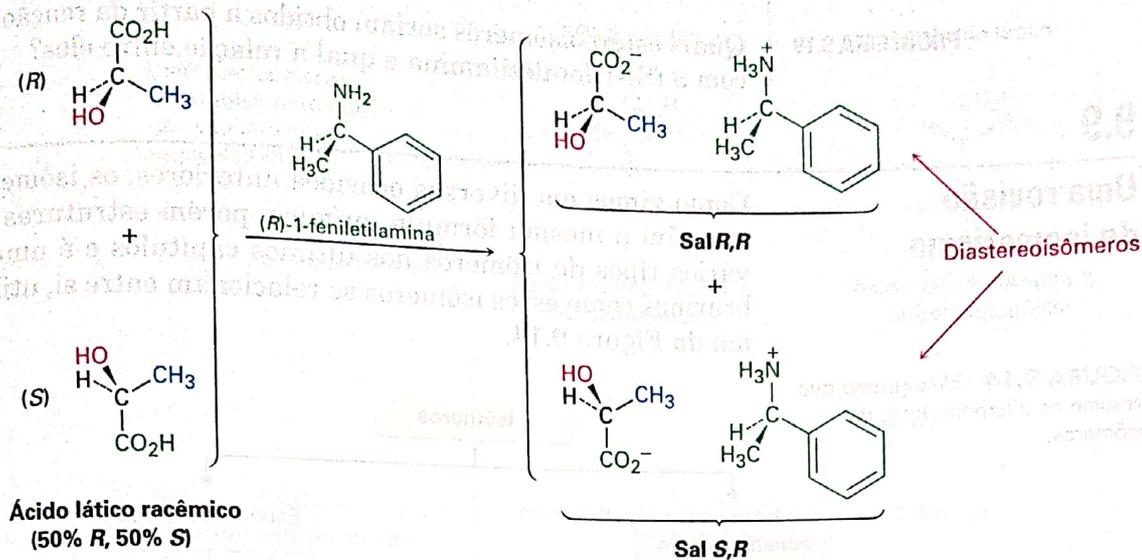
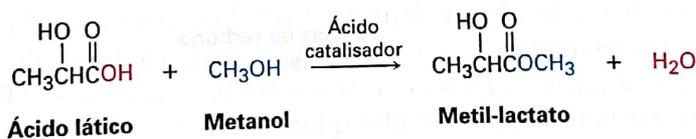


FIGURA 9.13 A reação do ácido láctico racêmico com a (R)-1-feniletilamina que produz uma mistura de sais de amônio diastereoisoméricos.

PROBLEMAS PARA PRATICAR 9.6

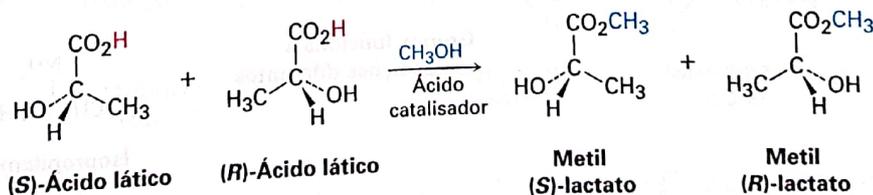
Prevedo a quiralidade de um produto

Veremos na Seção 21.3 que os ácidos carboxílicos (RCO₂H) reagem com os álcoois (R'OH) para formar os ésteres (RCO₂R'). Supondo-se que (±) o -ácido láctico reage com o CH₃OH para formar o éster lactato de metila, qual estereoquímica podemos esperar para o(s) produto(s)? Qual a relação entre eles?



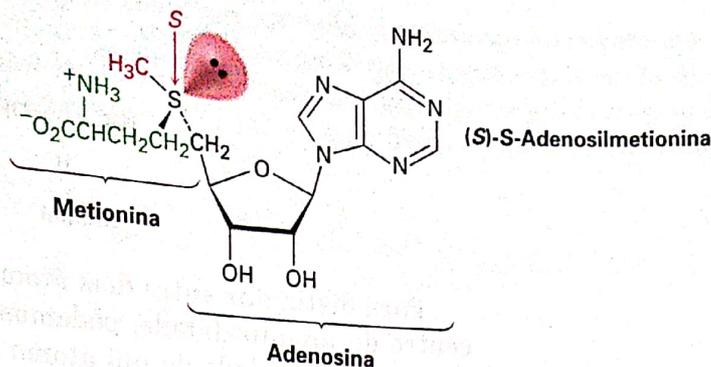
Solução

A reação de um ácido racêmico com um álcool aquiral, como o metanol, produz uma mistura racêmica de produtos (enantioméricos) de imagem especular.



PROBLEMA 9.18

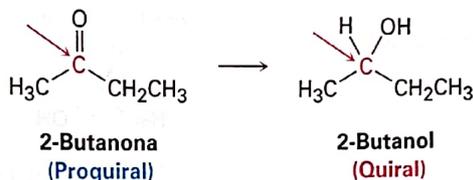
Suponha que o ácido acético (CH₃CO₂H) reaja com o (S)-2-butanol para formar um éster (veja Problemas para Praticar 9.6). Qual estereoquímica pode-se esperar para o(s) produto(s)? Qual a relação entre eles?



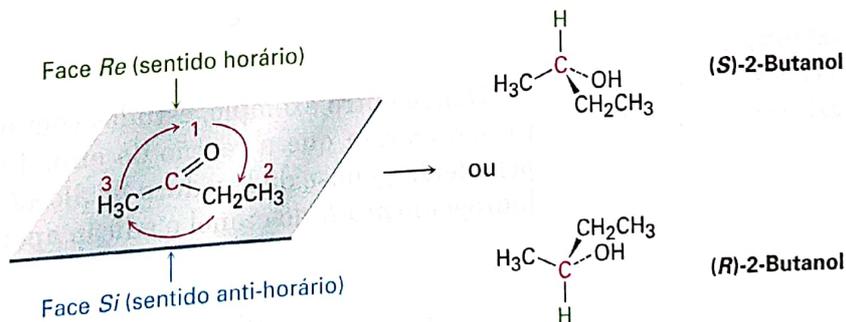
9.13

Proquiralidade

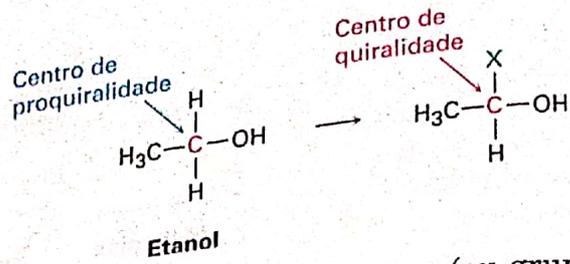
Intimamente relacionada ao conceito de quiralidade e particularmente importante na química biológica é a noção de proquiralidade. Uma molécula é **proquiral** se ela pode ser convertida de uma forma aquiral para uma forma quiral em uma única etapa. Por exemplo, uma cetona assimétrica, como a 2-butanona, é proquiral porque ela pode ser convertida no álcool quiral 2-butanol através da adição de hidrogênio, como veremos com mais detalhes na Seção 17.4.



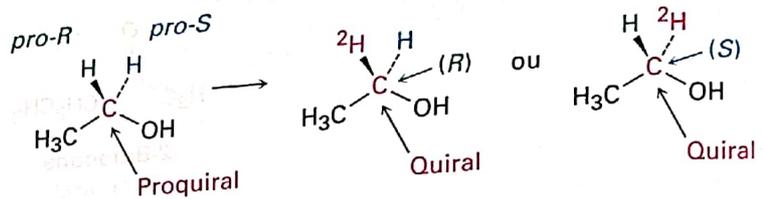
Qual enantiômero do 2-butanol é produzido depende de qual face do grupo carbonílico plano sofre a reação. Para distinguir entre essas possibilidades, usamos as descrições estereoquímicas *Re* e *Si*. Atribua as prioridades aos três grupos ligados ao carbono hibridizado sp^2 trigonal e imagine setas curvas do substituinte de mais alta prioridade para os substituintes de prioridades mais baixas. A face na qual as setas curvas estão no sentido horário é designada como *Re* (semelhante a *R*), e a face em que as setas curvas estão no sentido anti-horário é designada *Si* (semelhante a *S*). Nesse exemplo em particular, a adição de hidrogênio na face *Re* forma o (*S*)-2-butanol, e na face *Si*, o (*R*)-2-butanol.



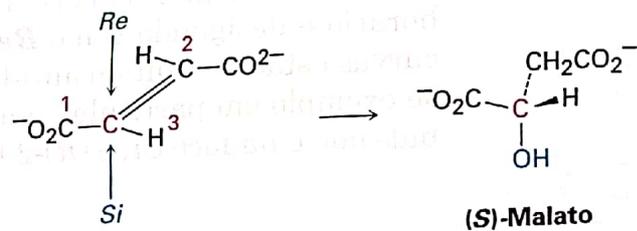
Além dos compostos planos com carbonos sp^2 , os compostos com átomos tetraédricos hibridizados sp^3 também podem ser proquirais. Um átomo com hibridização sp^3 é chamado **centro de proquiralidade**, se um dos seus substituintes, ao ser alterado, se tornar um centro de quiralidade. O átomo de carbono $-CH_2OH$ do etanol, por exemplo, é um centro de proquiralidade, porque, mudando um dos seus átomos $-H$, ele se converte em um centro de quiralidade.



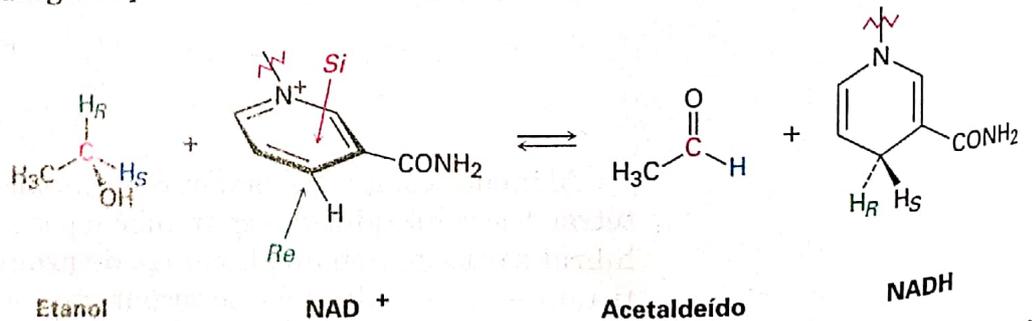
Para distinguir entre dois átomos idênticos (ou grupos de átomos) no centro de proquiralidade, podemos imaginar uma mudança que vai aumentar a prioridade de um átomo em relação a outro, mas sem afetar a sua prioridade em relação aos outros grupos substituintes. No carbono $-\text{CH}_2\text{OH}$ do etanol, por exemplo, podemos imaginar a substituição de átomos de ^1H (próton) por ^2H (deutério). O novo átomo de ^2H introduzido tem prioridade mais alta que os átomos de ^1H restantes, mas ainda permanece com prioridade mais baixa em relação aos outros grupos ligados ao carbono central. Entre os dois átomos idênticos no composto original, o átomo cuja substituição origina um centro de quiralidade *R* é denominado *pro-R* e aquele em que a substituição origina um centro de quiralidade *S* é chamado *pro-S*.



Um grande número de reações biológicas envolve compostos proquirais. Uma das etapas no ciclo do ácido cítrico pelo qual o alimento é metabolizado, por exemplo, é a reação de adição de H_2O ao fumarato para produzir malato. A adição de $-\text{OH}$ ocorre na face *Si* do fumarato e leva à formação do (*S*)-malato como produto.

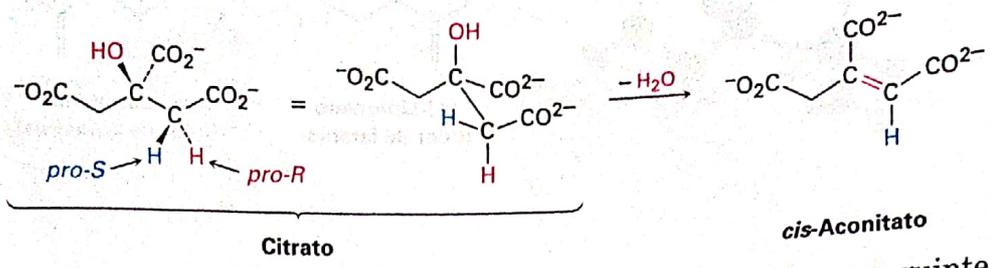


Dando outro exemplo, estudos com os substratos marcados com deutério mostraram que a reação do etanol com a coenzima NAD^+ catalisada pela desidrogenase da levedura do álcool ocorre com a remoção exclusiva do hidrogênio *pro-R* do etanol e adição apenas à face *Re* de NAD^+ .



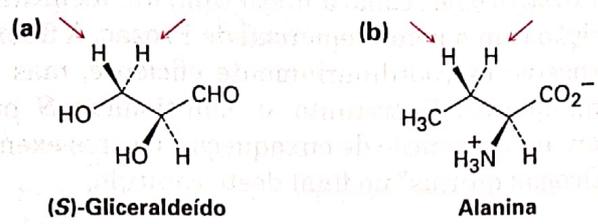
Elucidar a estereoquímica de reação nos centros de proquiralidade é um método poderoso para o estudo detalhado dos mecanismos nas reações bio-

químicas. Apenas como um exemplo, a conversão do citrato em (*cis*)-aconitato no ciclo de ácido cítrico mostrou que ocorre com a perda de hidrogênio *pro-R*, o que implica a ocorrência da reação por um mecanismo de eliminação. Isto é, os grupos OH e H vão para lados opostos da molécula.



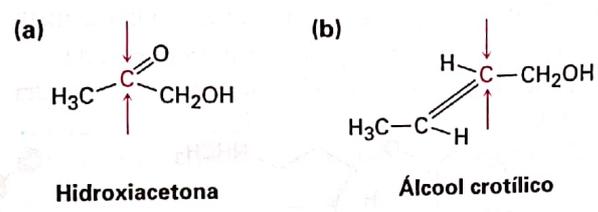
PROBLEMA 9.23

Identifique os hidrogênios indicados como *pro-R* ou *pro-S* nas seguintes moléculas:



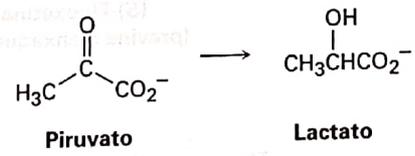
PROBLEMA 9.24

Identifique as faces indicadas dos átomos de carbono nas seguintes moléculas como *Re* ou *Si*:



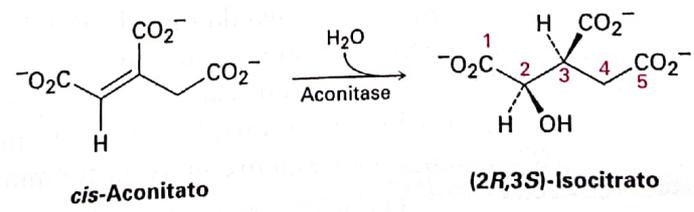
PROBLEMA 9.25

O acúmulo de ácido láctico nos músculos cansados é resultado da redução do piruvato. Se a reação ocorre na face *Re*, qual é a estereoquímica do produto?



PROBLEMA 9.26

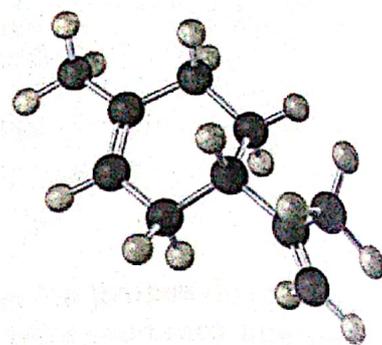
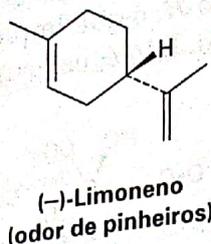
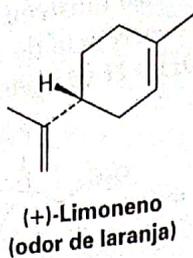
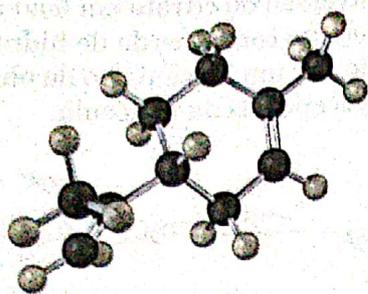
A adição de água catalisada por aconitase ao *cis*-aconitato no ciclo do ácido cítrico ocorre com a seguinte estereoquímica. A adição do grupo OH ocorre na face *Re* ou *Si* do substrato? E a adição do H? A reação possui estereoquímica *syn* ou *anti*?



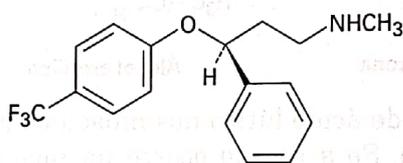
9.14

Quiralidade na natureza e em ambientes quirais

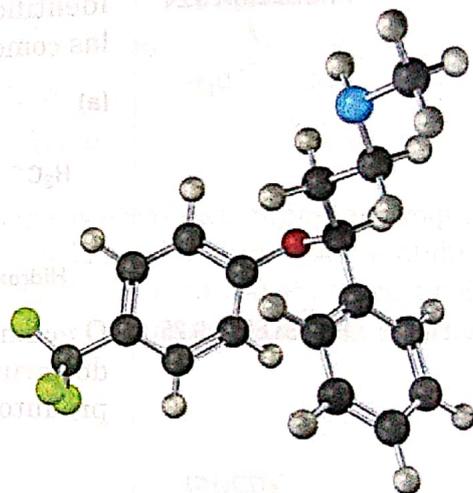
Embora os diferentes enantiômeros de uma molécula quiral tenham as mesmas propriedades físicas, eles geralmente têm propriedades biológicas diferentes. Por exemplo, o enantiômero (+) do limoneno possui o odor de laranjas, mas o enantiômero (-), o odor de pinheiros.



Exemplos mais curiosos de como uma mudança na quiralidade pode afetar as propriedades biológicas de uma molécula são encontrados em muitas drogas, como a fluoxetina, um medicamento forte vendido sob prescrição com o nome comercial de Prozac. A fluoxetina racêmica é um antidepressivo extraordinariamente eficiente, mas não possui atividade contra enxaquecas. Entretanto, o enantiômero *S* puro funciona extremamente bem na prevenção de enxaquecas. Outros exemplos são dados em *Em foco...* “Drogas quirais” no final deste capítulo.



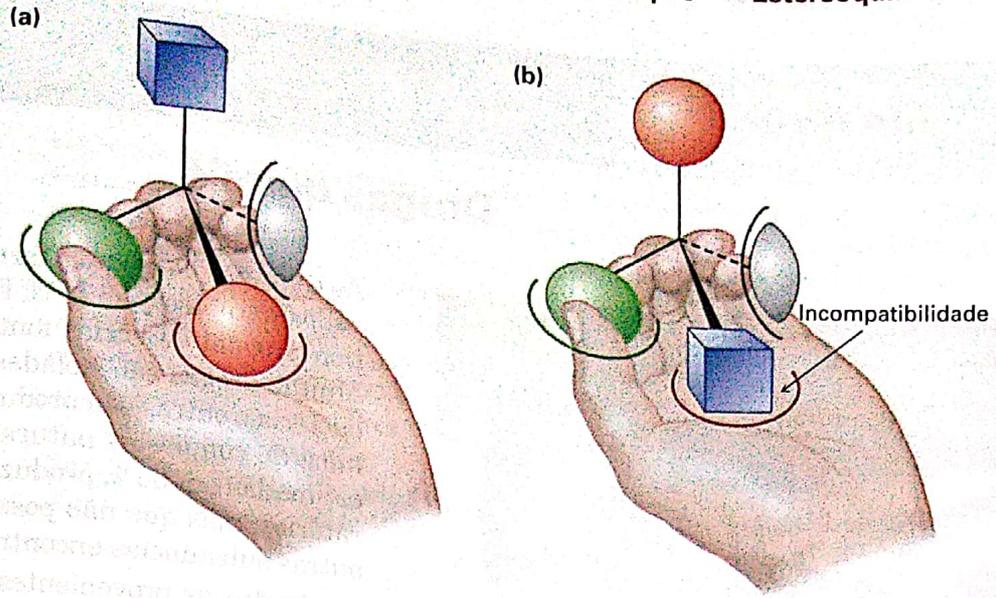
(*S*)-Fluoxetina
(previne a enxaqueca)



Por que diferentes enantiômeros possuem propriedades biológicas diferentes? Para ter efeito biológico, uma substância precisa se encaixar em um receptor adequado que possui o formato complementar exato. Mas, como os receptores biológicos são quirais, apenas um enantiômero de um substrato quiral precisa se encaixar, assim como apenas a mão direita se encaixa na luva da mão direita. O enantiômero da imagem especular não se encaixará bem, assim como uma mão esquerda em uma luva de mão direita. Uma representação da interação entre uma molécula quiral e um receptor biológico quiral é mostrada na Figura 9.17: um enantiômero se encaixa perfeitamente no receptor, mas o outro não.

O encaixe mão e luva de um substrato quiral em um receptor quiral é relativamente direto, mas é menos óbvio como um substrato proquiral pode passar por uma reação seletiva. Veja a reação do etanol com o NAD^+ catalisado pela desidrogenase da levedura do álcool. Como vimos no fim da Seção 9.3, a reação ocorre com a remoção exclusiva do hidrogênio *pro-R* do etanol e apenas com a adição da face *Re* no carbono NAD^+ .

FIGURA 9.17 Imagine que a mão direita interaja com um objeto quiral, da mesma maneira que um receptor biológico interage com uma molécula quiral. (a) Um enantiômero se encaixa perfeitamente na mão: o polegar verde, palma vermelha e dedo mindinho cinza, com um substituinte azul exposto. (b) Entretanto, o outro enantiômero não se encaixa na mão. Quando o polegar verde e o dedo mindinho cinza interagem adequadamente, a palma vermelha segura o substituinte azul e o substituinte vermelho fica exposto.



Podemos entender esse resultado ao imaginar novamente que um receptor de enzima quiral possui três locais de ligação, assim como foi no caso da Figura 9.17 anterior. Entretanto, quando os substituintes verde e cinza de um substrato proquiral são segurados adequadamente, apenas os dois substituintes vermelhos – chamados de *pro-S* – também são segurados, enquanto o outro substituinte, o *pro-R*, fica exposto para a reação.

Descrevemos a situação ao dizer que o receptor provê um **ambiente quiral** para o substrato. Na ausência do ambiente quiral, os dois substituintes vermelhos são quimicamente idênticos, mas, na presença do ambiente quiral, são totalmente distintos (Figura 9.18a). A situação é parecida com o que acontece quando você segura uma caneca de café. Sozinha, a caneca possui uma simetria plana e é aquiral. Você poderia, se quisesse, beber segurando qualquer lado da alça, mas sua mão provê um ambiente quiral, e um lado se torna muito mais acessível e fácil de se beber que o outro (Figura 9.18b).

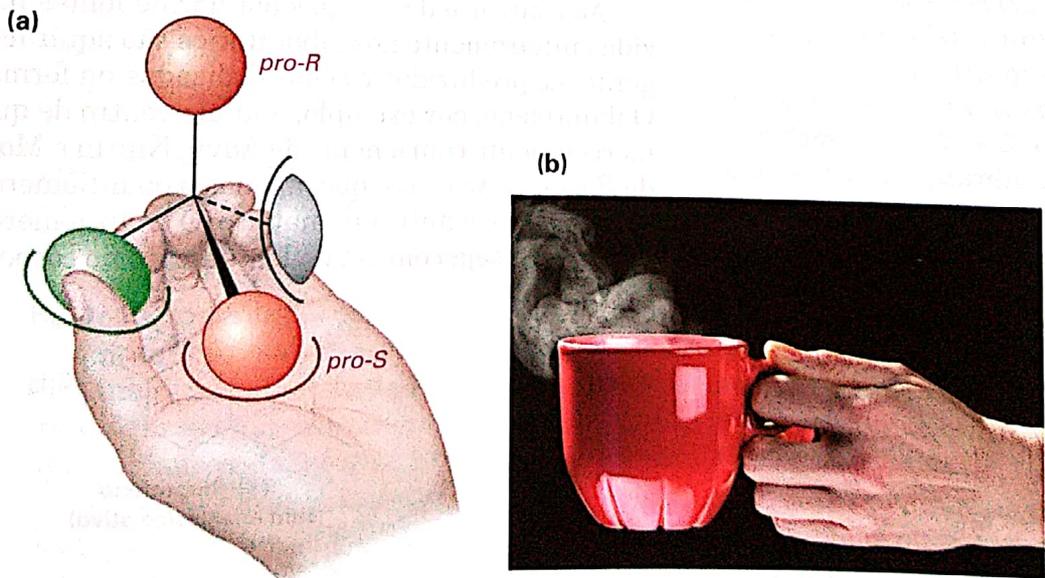


FIGURA 9.18 (a) Quando uma molécula proquiral é segurada em um ambiente quiral, os dois substituintes aparentemente idênticos (vermelho) são distinguíveis. (b) Da mesma maneira, quando uma caneca de café aquiral é segurada pelo ambiente quiral de sua mão, é muito mais fácil beber por um lado do que do outro porque os dois lados da caneca estão distinguíveis agora.

© 2011 Photos.com, uma divisão da Getty Images. Todos os direitos reservados.