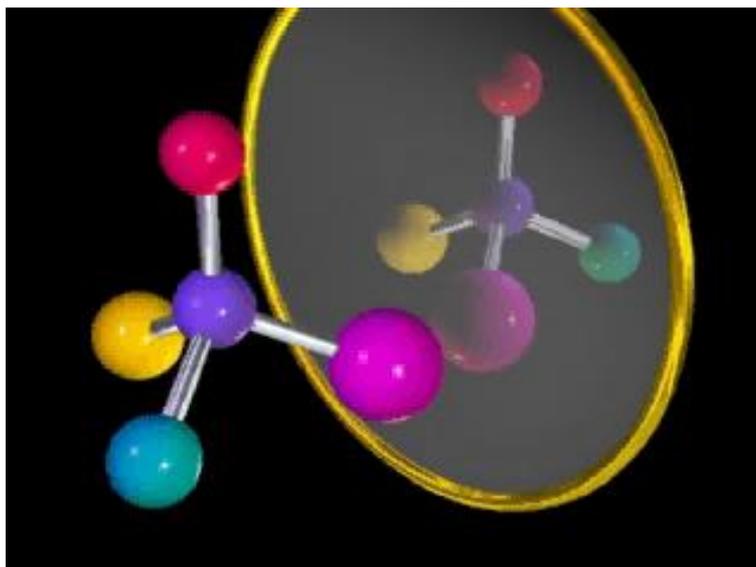


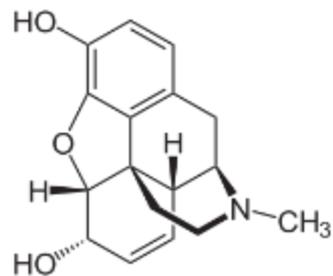
QFL-0341 Estrutura e reatividade de compostos orgânicos

2019 (05/novembro)

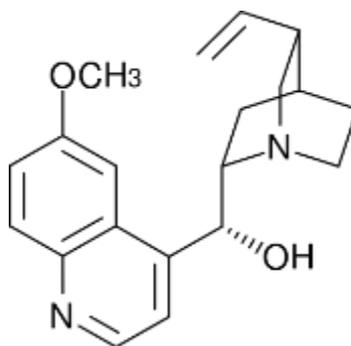
Estereoquímica



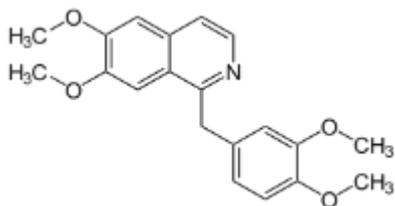
Produtos naturais são quirais!



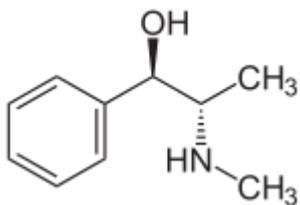
Morfina: Sertürner, 1805



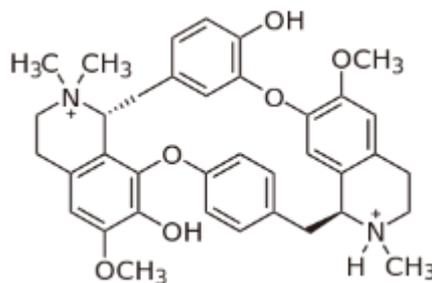
Quinina: Pelletier e Magendie, 1820



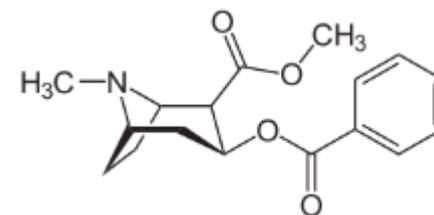
Papaverina: Merck, 1848.



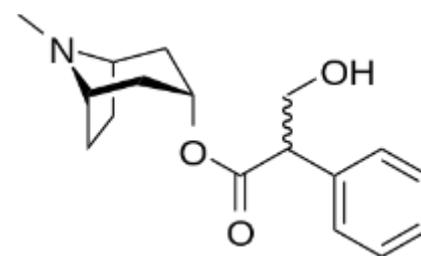
Efedrina: Nagai, 1885.



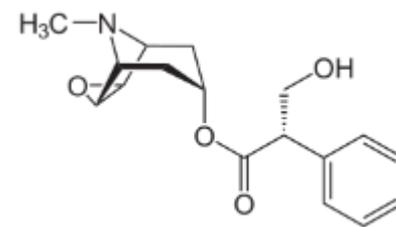
Tubocurarina: Boehm, 1895.



Cocaína: Wöhler, 1859.



Atropina: Mein, 1831.



Escopolamina:
Landenburg, 1881.

Estereoquímica

1. Estereoisômeros e Moléculas Quirais
2. Quiralidade no Mundo Biológico
3. Atividade Óptica
4. Configuração Absoluta
5. Nomenclatura *R* e *S*
6. Compostos Meso
7. Obtenção de substâncias Enantiomericamente Puras

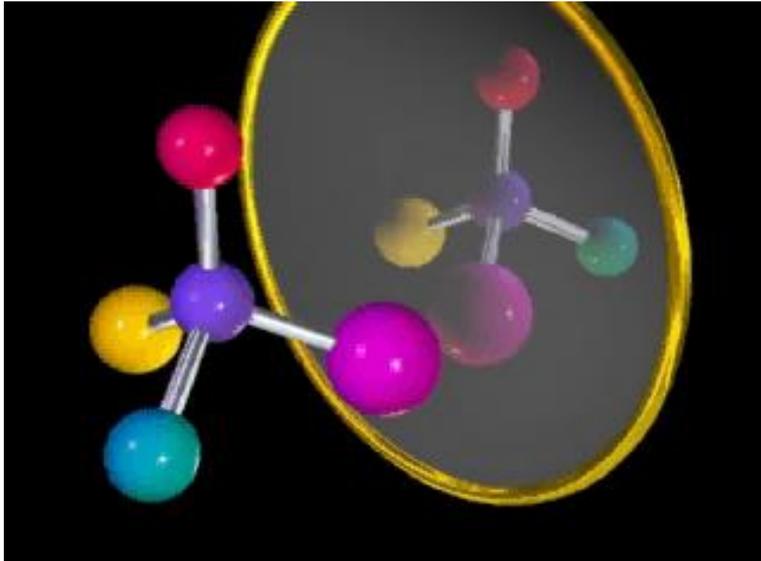
Estereoquímica

Leitura Recomendada:

- 1) J. McMurry (2000) *Organic Chemistry*, Chapter 9. Stereochemistry, Brooks Cole.
- 2) P. Y. Bruice (2001) *Organic Chemistry*, Chapter 4, Stereochemistry
- 3) P. C. Vollhardt e N. E. Schore (2013) *Organic Chemistry – Structure and Function*, 6a ed., Brookman, Chapter 5.
- 2) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers (2001) *Organic Chemistry*, Oxford, Oxford, Chapter 16.

1. Estereoisômeros e Moléculas Quirais

- ✓ Estereoisômeros são isômeros que possuem a mesma conectividade, mas diferem um do outro na disposição dos átomos no espaço.
- ✓ Estereoisômeros podem ser enantiômeros ou diastereoisômeros.
- ✓ **Enantiômeros**: Estereoisômeros que são imagens especulares, mas não são sobreponíveis.



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

Isômeros

(Mesma fórmula molecular
Mas estruturas diferentes)



Isômeros constitucionais

(diferem na conectividade)

Estereoisômeros constitucionais

(mesma conectividade mas
Com orientação espacial diferente)



enantiômeros

(são objeto e imagem especular
e não se sobrepõem)

diastereoisômeros

(não se relacionam como objeto
e imagem especular)

Moléculas Quirais

- ✓ Uma molécula que **não é** sobreponível a sua imagem especular é denominada de **quiral**.
- ✓ Uma molécula que **é** sobreponível é chamada de **aquiral**.
- ✓ Um átomo ligado a quatro grupos diferentes é chamado de **centro estereogênico**.
- ✓ Moléculas contendo um único **centro estereogênico** são sempre quirais.

Quiral:



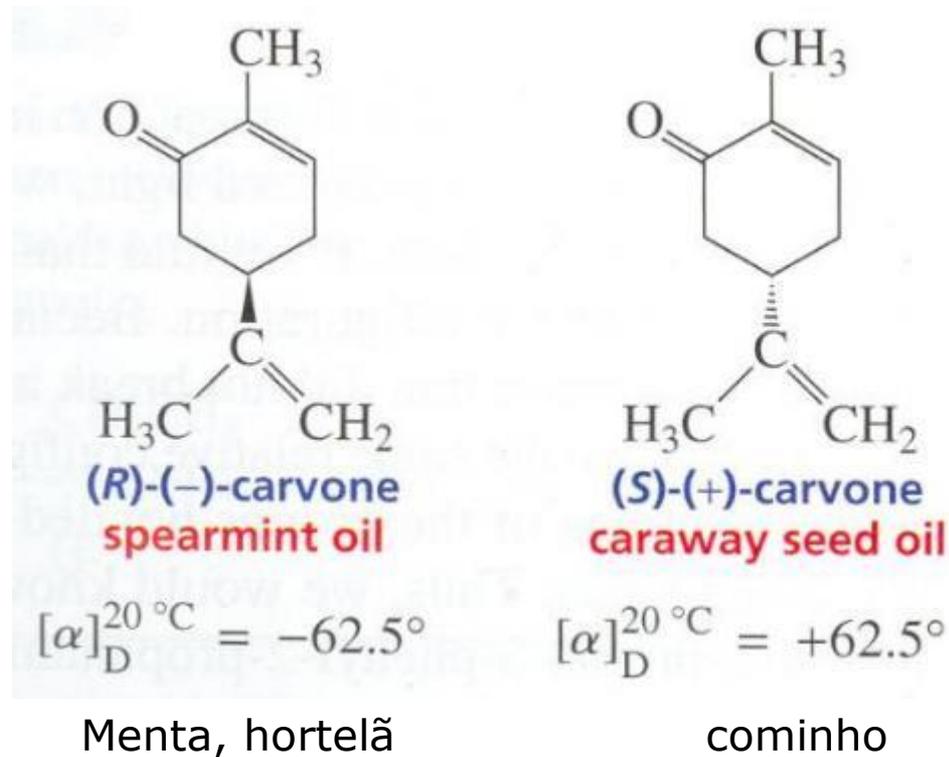
Aquiral:



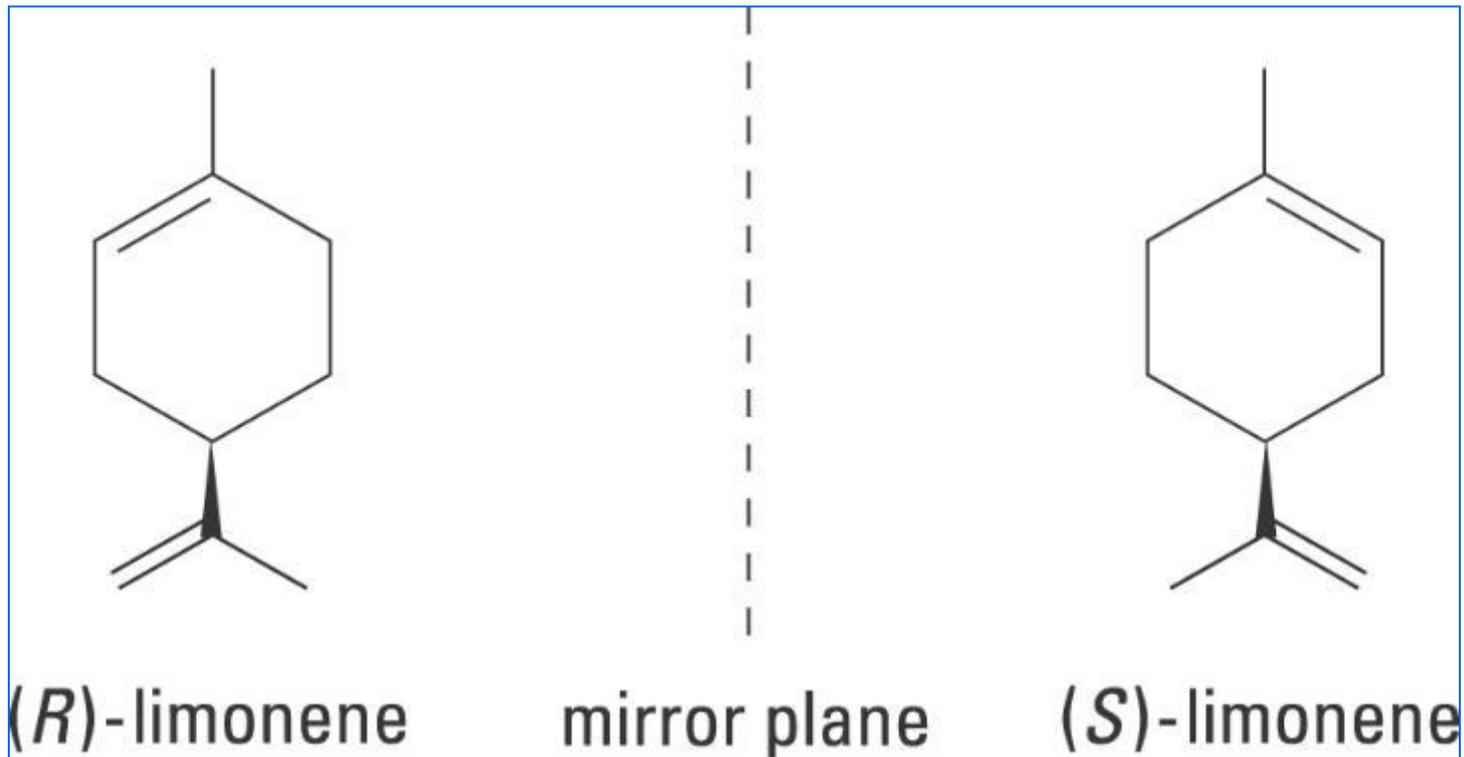
Quiralidade e propriedades biológicas

Enantiômeros podem ter:

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



Quiralidade e propriedades biológicas



Odor de laranja

(+)-limonene

Odor de limão

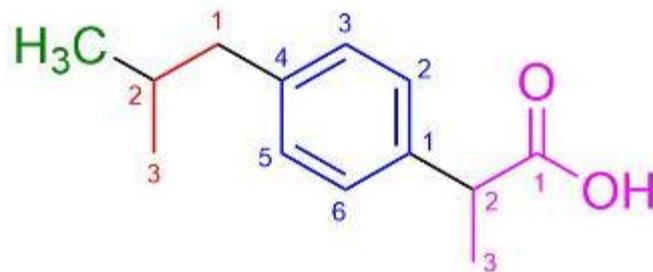
(-)-limonene

Mistura de Enantiômeros como Fármacos

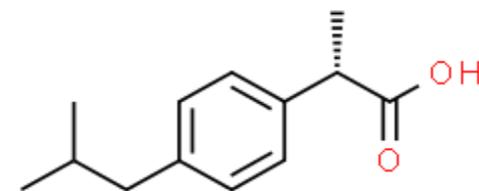
Ibuprofen (Advil, Motrin, Nuprin): vendido na forma racêmica

Isômero (*S*): anti-inflamatório, analgésico.

Isômero (*R*): não tem ação.



(RS)-2-(4-(2-methylpropyl)phenyl)propanoic acid

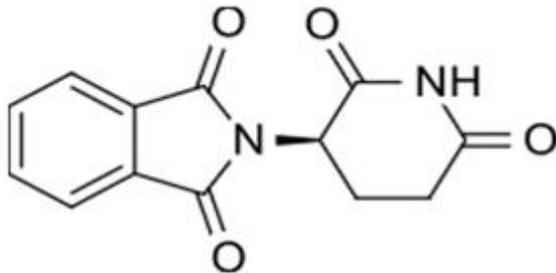


(*S*)-

Ibuprofen

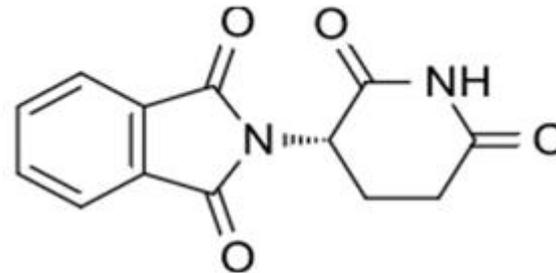
Mistura de Enantiômeros como Fármacos: desastres da humanidade

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



(R)-thalidomide

anti-nausea and sedative drug

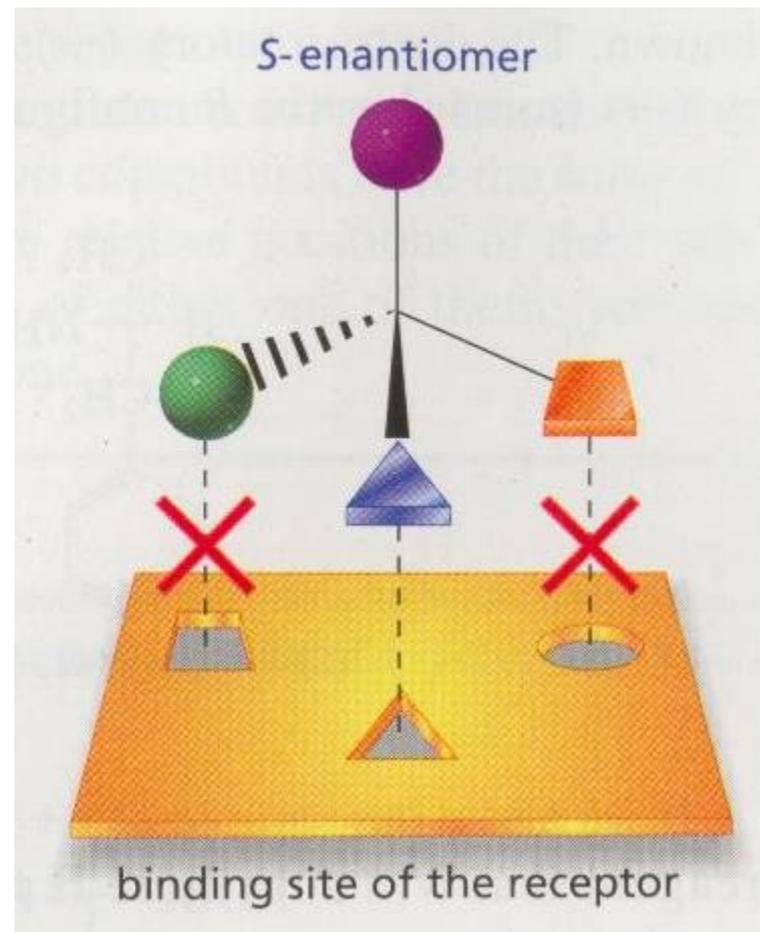
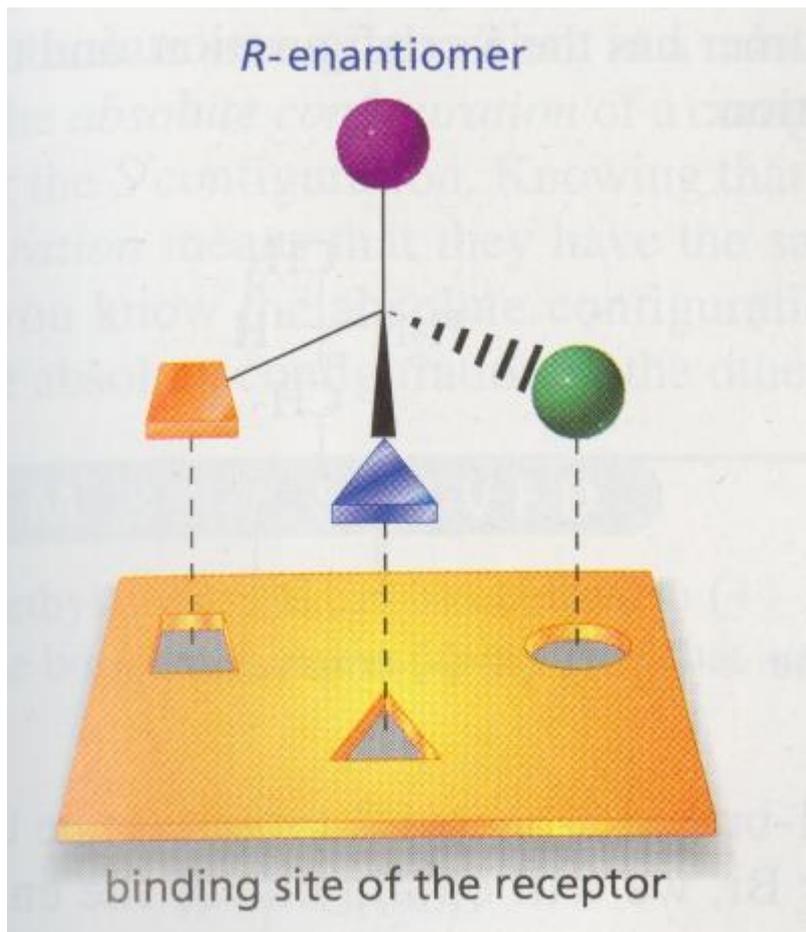


(S)-thalidomide

Teratogenic

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

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

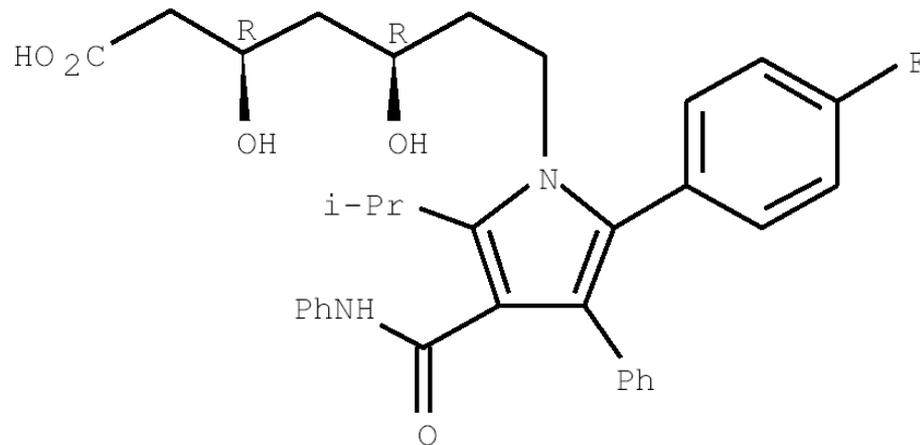


Mercado de Drogas Quirais

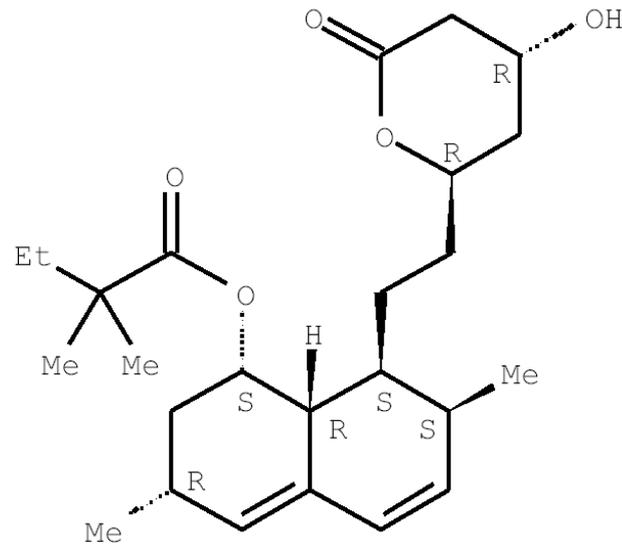
- ✓ Metade das drogas quirais possuem um ou mais centros de quiralidade.
- ✓ Em 1998, o mercado de fármacos quirais não-racêmicos atingiu o total de 90 bilhões de dólares, representando 21% do mercado farmacêutico mundial (Outra fonte: 1997, 40 bilhões).
- ✓ O mercado global de tecnologias quirais (especialmente de medicamentos) foi de USD 4.75 billion em 2010.

Fármacos mais Vendidos

Fonte: http://www.forbes.com/technology/2004/03/16/cx_mh_0316bestselling.html



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

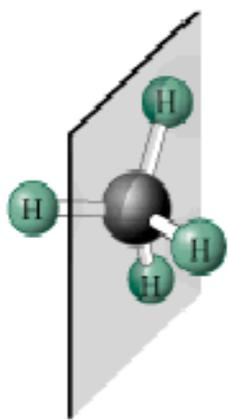


Zocor (Merck), reduz colesterol, 6,1 Bilhões

Como determinar se uma molécula é quiral ou não?

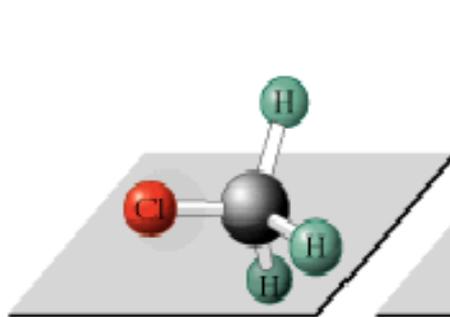
i) Construindo modelos moleculares.

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



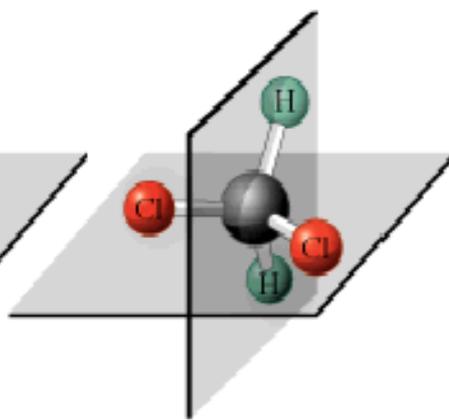
A

Metano



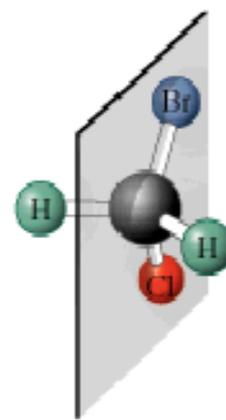
B

Clorometano



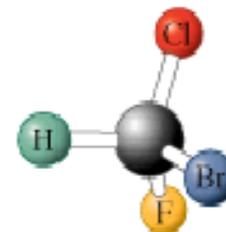
C

Diclorometano



D

Bromo
clorometano



E

Bromoclorofluormetano

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

3. Atividade Óptica

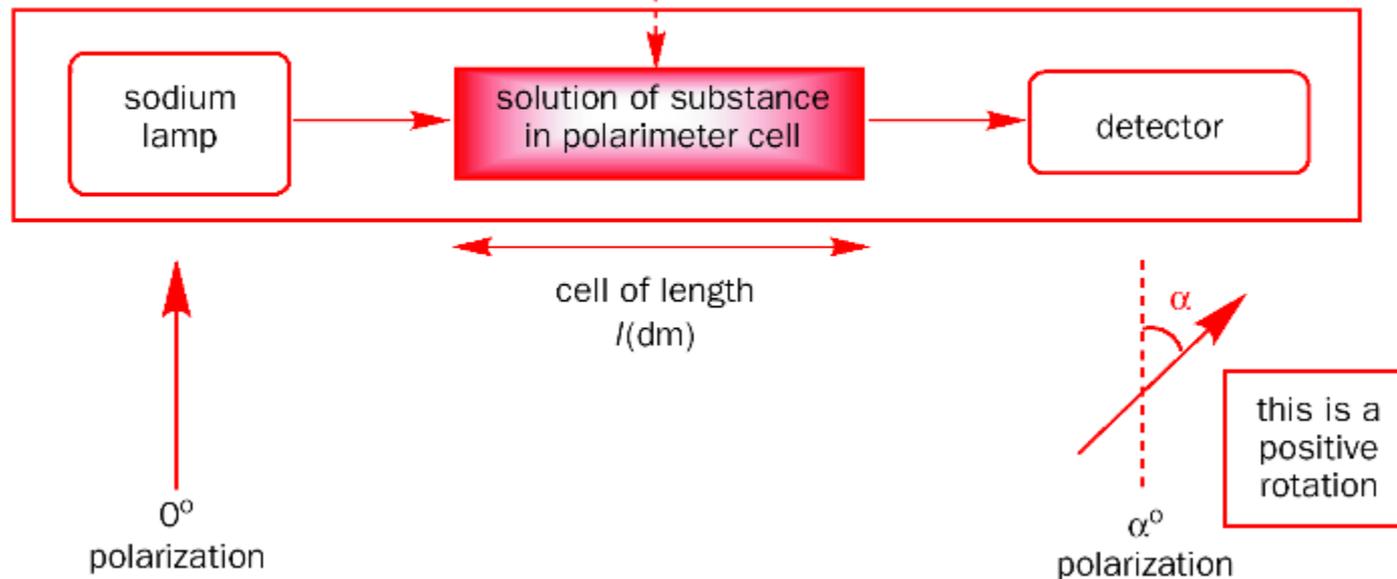
- ✓ Enantiômeros possuem propriedades físicas idênticas, exceto sua interação com a luz polarizada (atividade óptica).
- ✓ Atividade óptica foi descoberta em 1815, tendo sido um aspecto importante na proposta do modelo tetraédrico para o carbono.
- ✓ O aparelho utilizado para medir a atividade óptica é o **polarímetro**.

specific rotation $[\alpha]_D$
depends on:

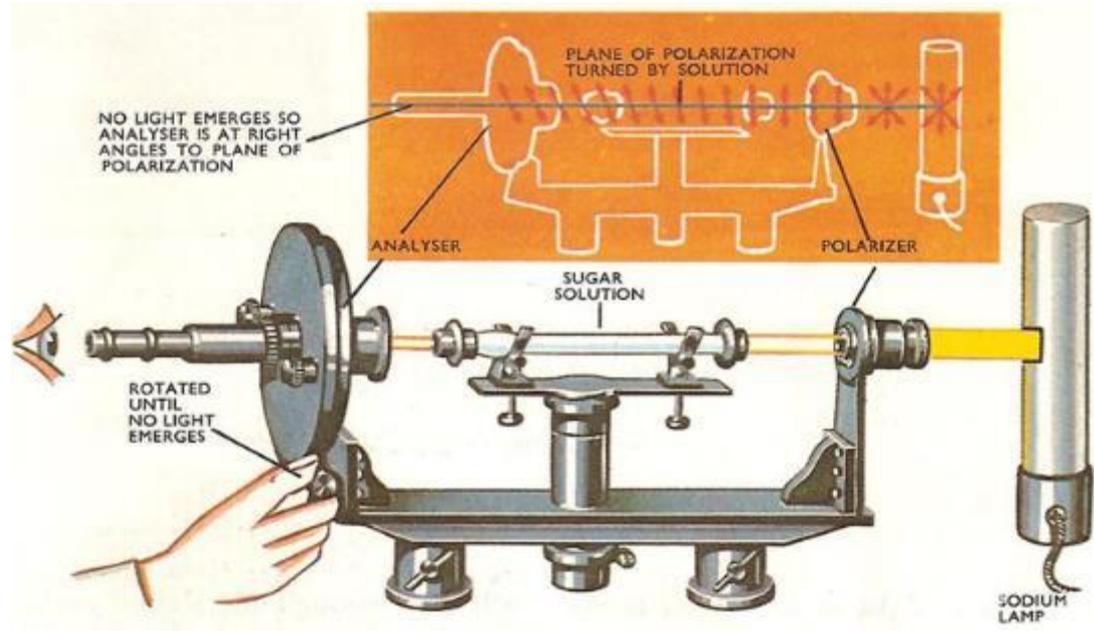
wavelength
 λ

concentration of solution
 $\alpha(\text{g dm}^{-3})$

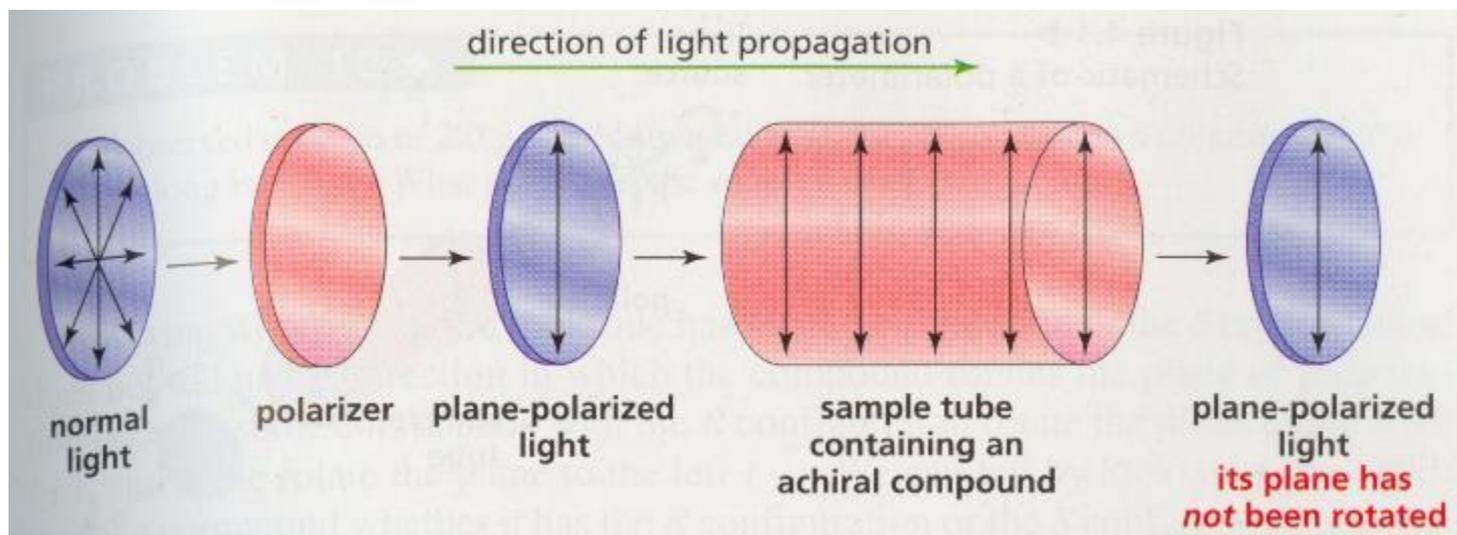
rotation
 α



Polarímetros



- ✓ Um composto **aquiral** não gira o plano de polarização.
- ✓ É **ópticamente inativo**:

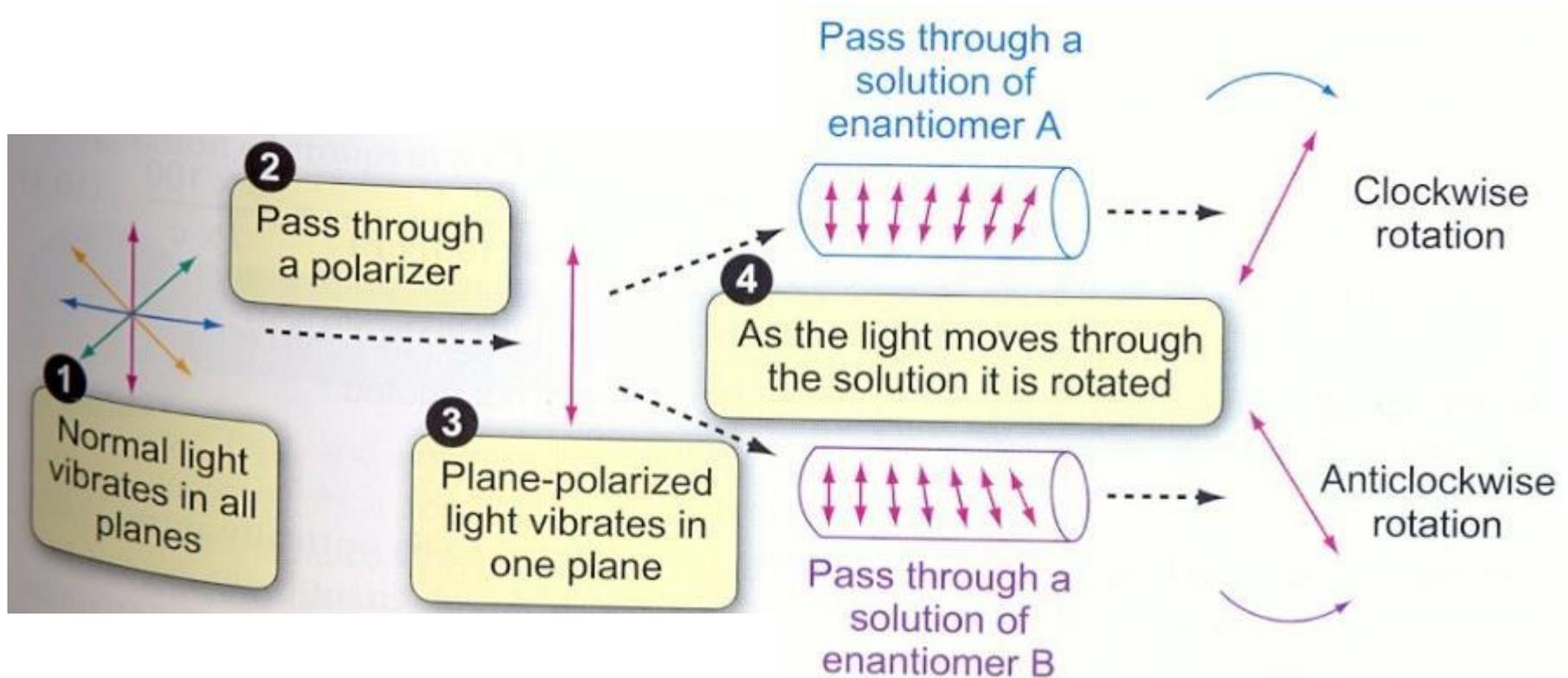


Atividade Óptica: Dextrorrotatória e Levorrotatória

✓ Em um par de enantiômeros:

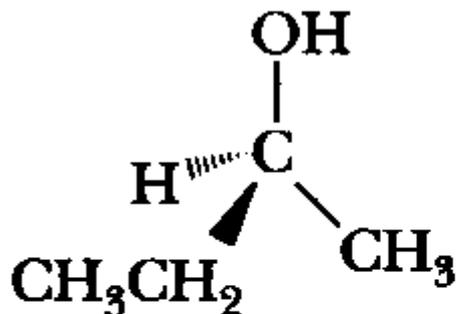
Sentido horário: dextrorrotatória; (+)-enantiômero.

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

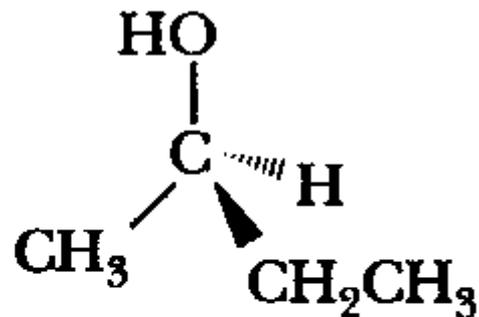


Atividade Óptica: Opticamente Ativos

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



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



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

Propriedades em comum:

Ponto de ebulição: 100 ° C

Massa molar: 74,122 g/mol

Densidade: 806 kg/m³

Rotação Específica

Rotação específica: constante física característica de uma substância pura.

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

onde $[\alpha]$ = rotação específica

α = rotação observada

c = concentração da solução em gramas por mililitro de solução (ou densidade em g mL^{-1} para líquidos puros)

l = comprimento do tubo em decímetros ($1 \text{ dm} = 10 \text{ cm}$)

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



25: temperatura em graus Celsius.

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

Mistura Racêmica

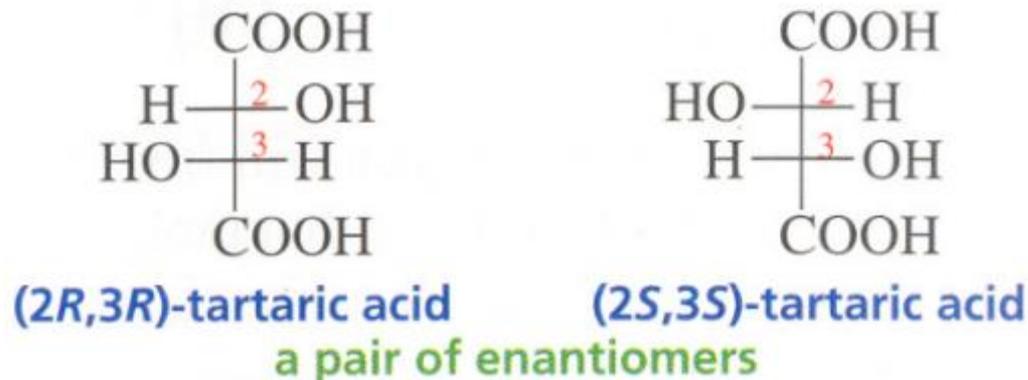
- ✓ Uma mistura 1:1 dos enantiômeros é denominada de mistura **racêmica**.
- ✓ Esta mistura opticamente inativa é designada como (\pm).
- ✓ Uma mistura racêmica tem (quase sempre) propriedades físicas diferentes dos correspondentes enantiômeros puros.
- ✓ Se um enantiômero equilibra com a sua imagem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

Mistura Racêmica

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

(±)-Ácido tartárico: pf = 204-206 °C solubilidade: 206 g/L

(+)- ou (-)-Ácido tartárico: pf = 170 °C solubilidade: 1390 g/L

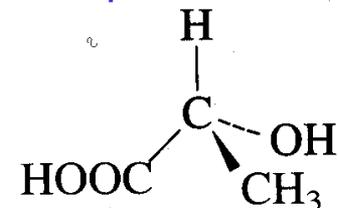


4. Configuração Absoluta

Fatos Importantes:

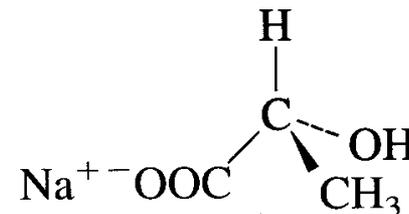
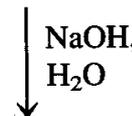
- i) Não existe correlação entre o sinal da rotação óptica e o arranjo espacial dos grupos substituintes.
- ii) Não é possível determinar a estrutura de um enantiômero medindo o valor de $[\alpha]$.
- iii) Não existe correlação necessária entre a designação (*R*) e (*S*) e a direção da rotação da luz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

Exemplo:



$$[\alpha]_{\text{D}}^{25^{\circ}\text{C}} = -3.8$$

(-)-Lactic acid



$$[\alpha]_{\text{D}}^{25^{\circ}\text{C}} = +13.5$$

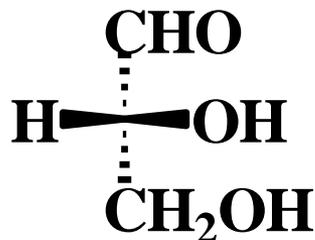
(+)-Sodium lactate

Determinação da configuração absoluta:

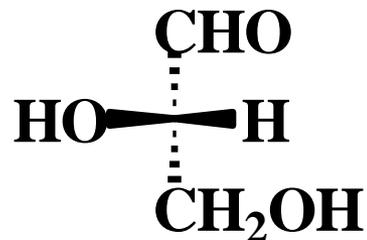
- i) Método direto: análise de raio-X.
- ii) Método indireto: correlação com um composto cuja configuração absoluta já foi determinada.

Configurações D e L

Latin *Dexter* and *Laevus*
(direita e esquerda)

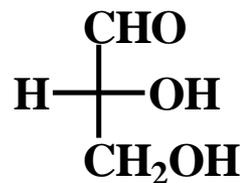


(D)-gliceraldeído
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +13,5^{\circ}$

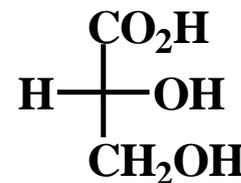


(L)-gliceraldeído
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -13,5^{\circ}$

D e L, ou R e S indicam a configuração de um centro quiral, **mas não podem ser associados a rotação ótica (+) ou (-).**

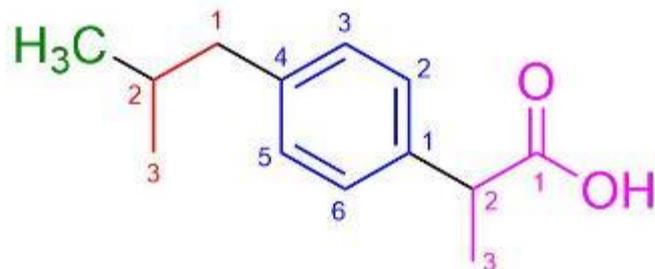


D-(+)-gliceraldeído

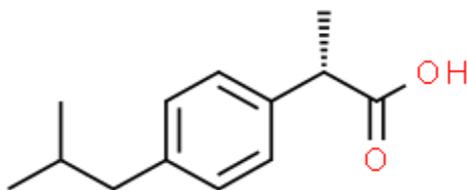


ácido D-(-)-lático

5. Nomenclatura *R* e *S* (Nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog)



(*R*S)-2-(4-(2-methylpropyl)phenyl)propanoic acid



(*S*)-2-(4-(2-methylpropyl)phenyl)propanoic acid

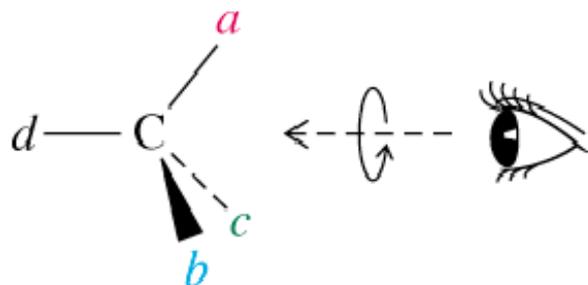
5. Nomenclatura R e S (Nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog)

Como designar a nomenclatura R e S: *Rectus*, ou *Sinister*.

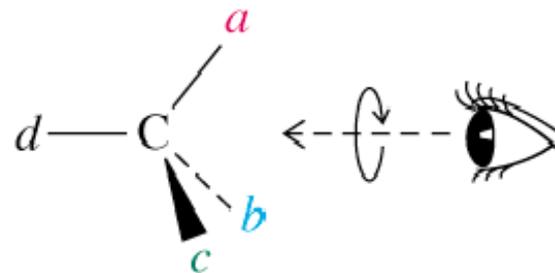
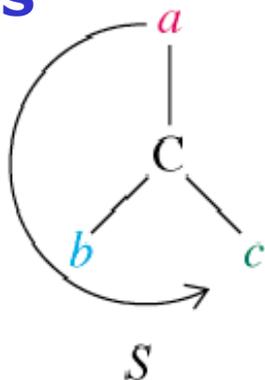
- Ordenar os substituintes segundo uma ordem de prioridade.
- Posicionar a molécula de modo que o substituinte com a menor prioridade seja colocado o mais distante do observador.
- Ler os grupos em **ordem decrescente de prioridade**:

Ordem de Prioridade:

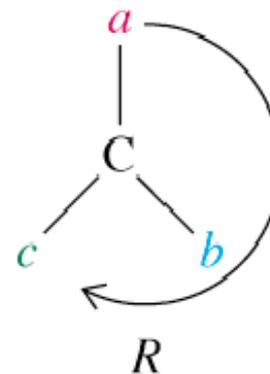
a>b>c>d



Anti-horário: S



Horário: R



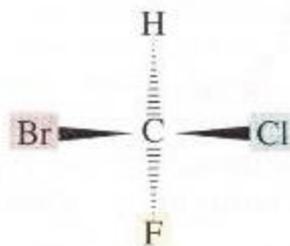
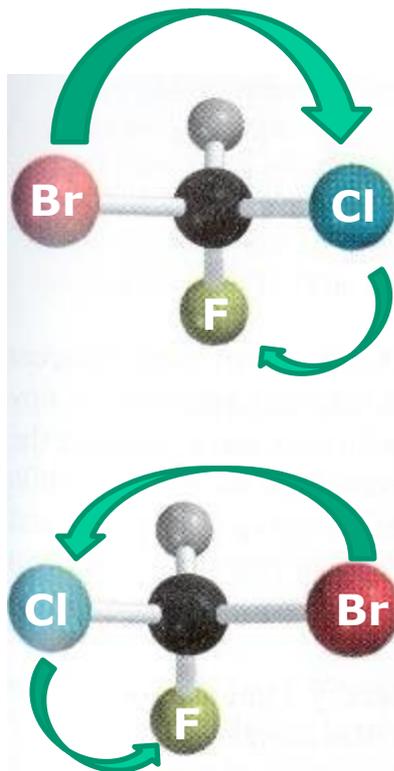
Como determinar a ordem de prioridade?

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

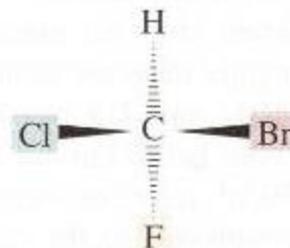
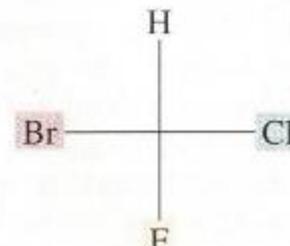
Projeção de Fischer (Hermann Emil Fischer, 1891)

- ✓ **Projeção de Fischer** é um modo simplificado de representar um átomo de carbono tetraédrico e seus substituintes.
- ✓ Linha horizontal significa ligações direcionadas para fora do plano do papel.
- ✓ Linha vertical significa ligações direcionadas para trás do plano do papel.

Exemplo:



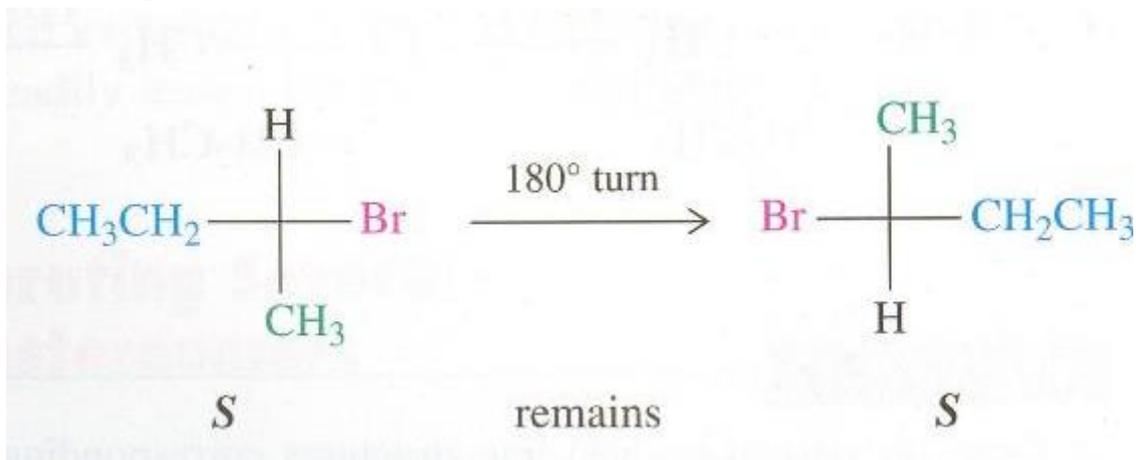
(*R*)-Bromochlorofluoromethane



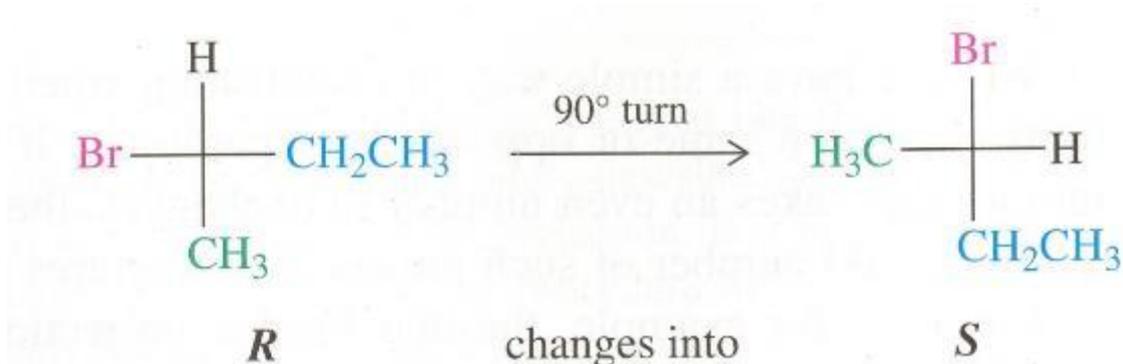
(*S*)-Bromochlorofluoromethane

Rotação de Projeções de Fischer

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



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

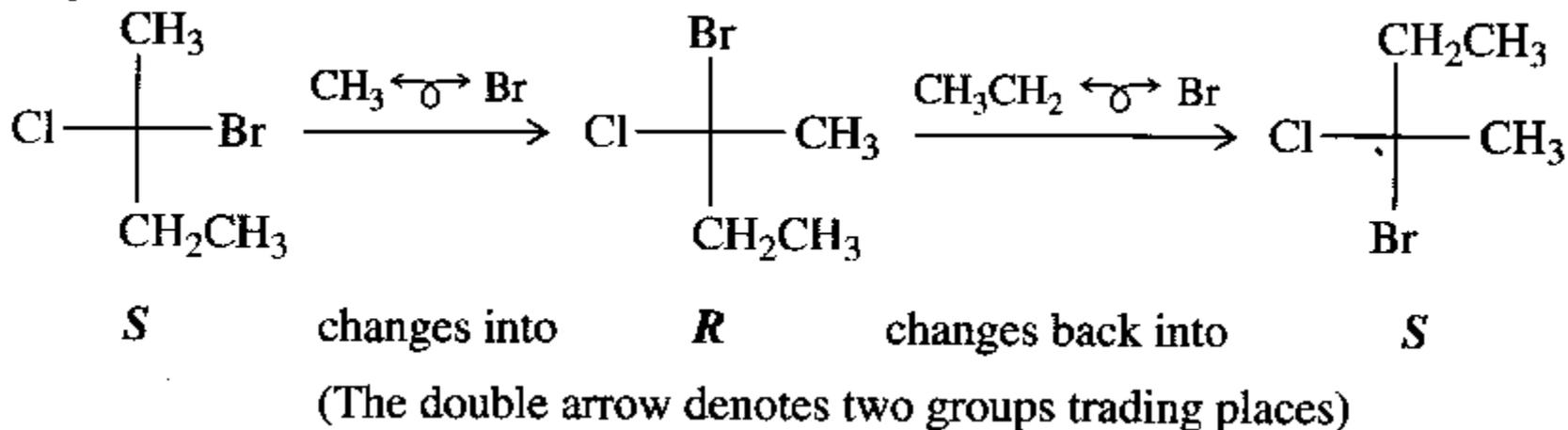


Alterações nas representações dos grupos substituintes em uma Projeção de Fischer

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

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

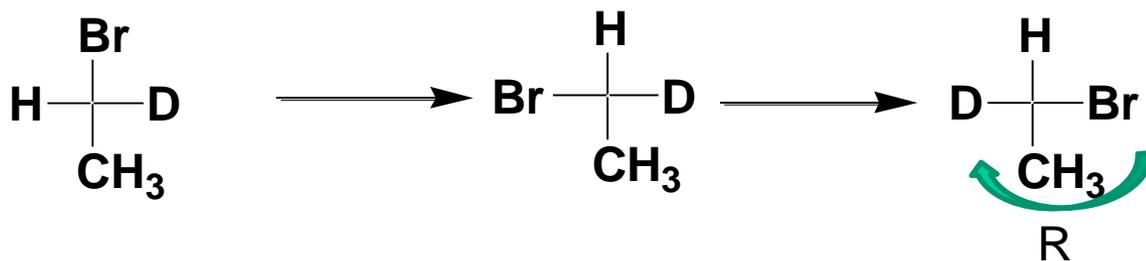
Exemplo:



Determinação da Configuração Absoluta utilizando Projeções de Fischer

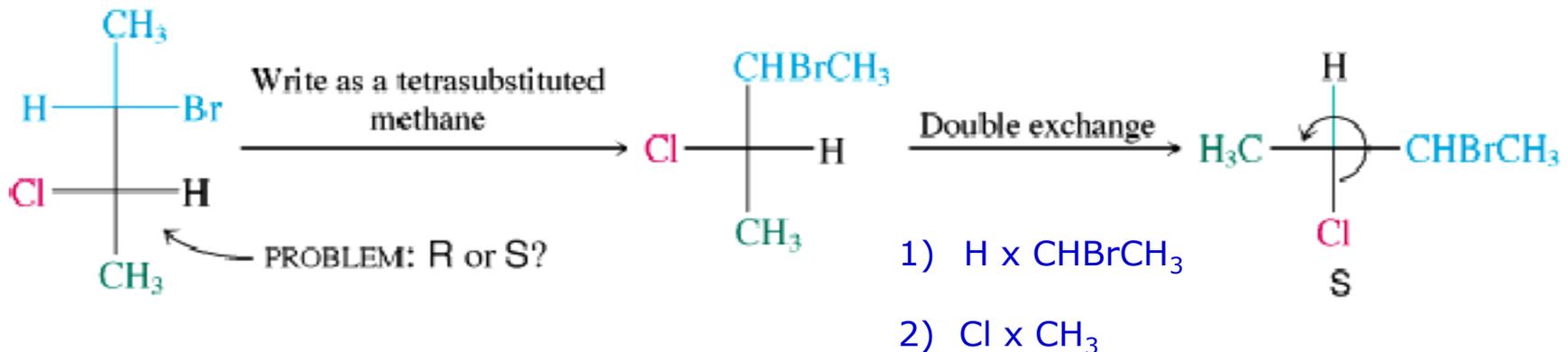
- i) Desenhar a projeção de **Fischer** da molécula.
- ii) Aplicar as regras de prioridade para ordenar os substituintes.
- iii) Troque dois grupos de modo que o de menor prioridade fique acima.

Exemplo:

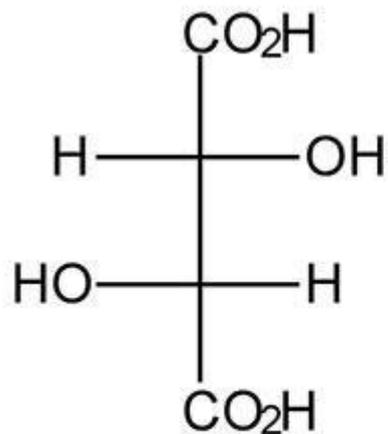


Moléculas com mais de um Centro Estereogênico

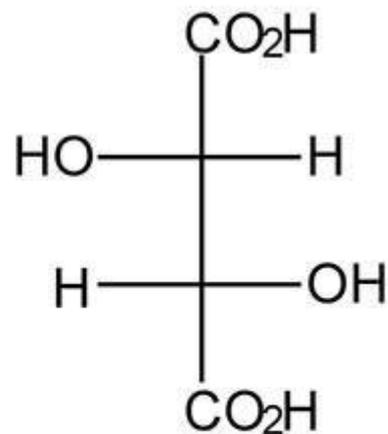
- ✓ Uma molécula com n centros estereogênicos pode ter até 2^n estereoisômeros.
- ✓ Determinação da configuração absoluta de moléculas com dois centros estereogênicos:
 - i) Tratar cada centro estereogênico separadamente.
 - ii) O grupo contendo o outro centro estereogênico é considerado como um substituinte.



SOLUTION: The center under scrutiny is S.



L(+) tartaric acid



D(-) tartaric acid

2D Fischer representation
of the two enantiomeric isomers of tartaric acid

Compostos *Meso*

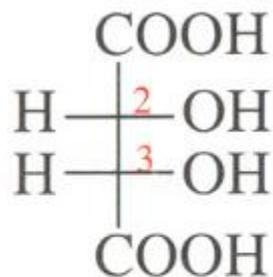
- ✓ Um composto que contém mais de um centro estereogênico, mas é sobreponível à sua imagem especular é chamado de **composto meso**.
- ✓ Um composto **meso** possui propriedades físicas diferentes dos enantiômeros, bem como da mistura racêmica.

Greek *mésos* middle, in the middle;
akin to Latin *medius*; see mid

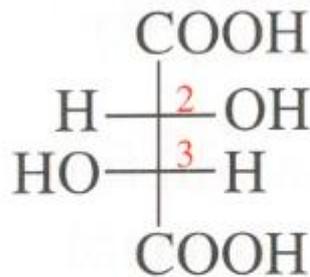
Exemplos de compostos Meso

TABLE 4.1 Physical Properties of the Stereoisomers of Tartaric Acid

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

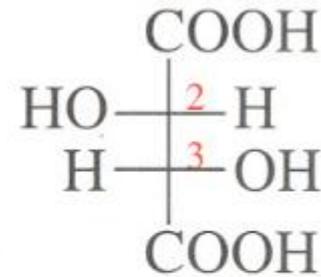


(2*R*,3*S*)-tartaric acid
a meso compound



(2*R*,3*R*)-tartaric acid

a pair of enantiomers

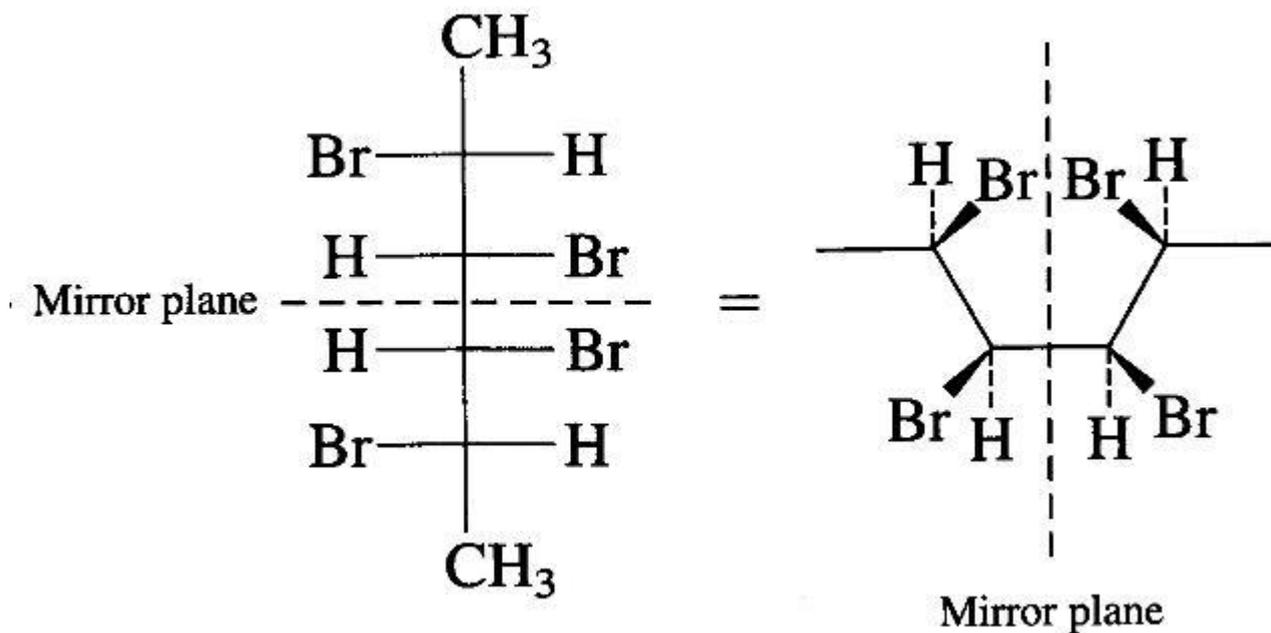


(2*S*,3*S*)-tartaric acid

Fischer projections of the stereoisomers of tartaric acid

Compostos *Meso*

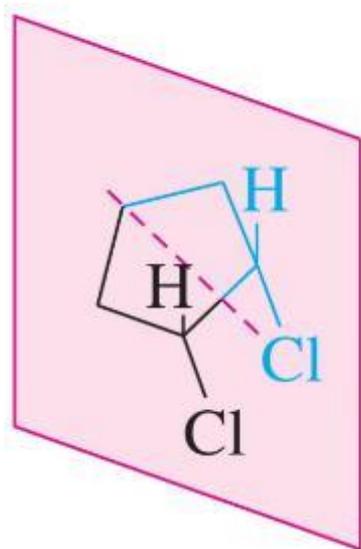
- ✓ Compostos *meso* podem ocorrer em moléculas com mais de dois centros estereogênicos. Exemplo:



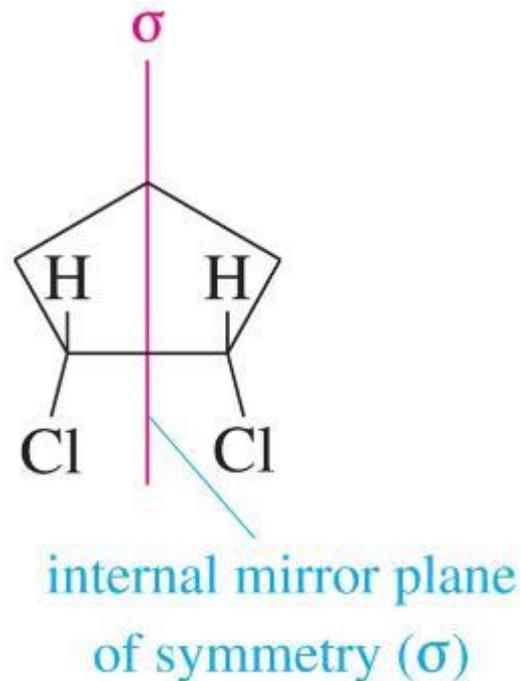
Cis Cyclic Compounds

- *Cis*-1,2-dichlorocyclohexane: chiral or achiral?

Cis Cyclic Compounds



© 2013 Pearson Education, Inc.



- *Cis-1,2-dichlorocyclohexane* is achiral because the molecule has an internal plane of symmetry.

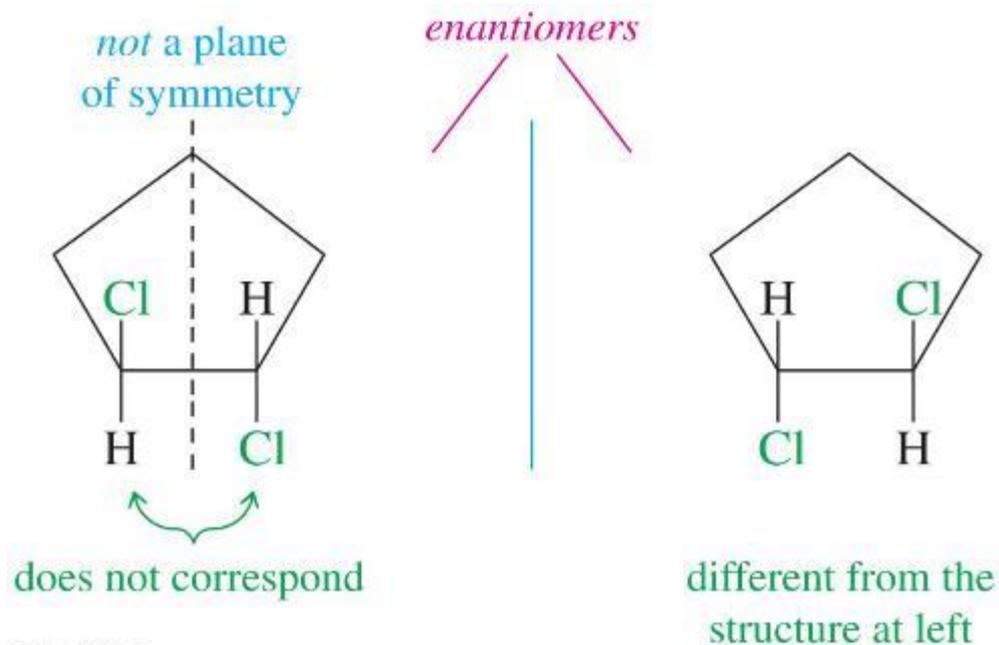
Both structures above can be superimposed (they are identical to their mirror images).

trans cyclic compounds

What about
***trans*-1,2-dichlorocyclohexane?**

Chiral or achiral?

Trans Cyclic Compounds

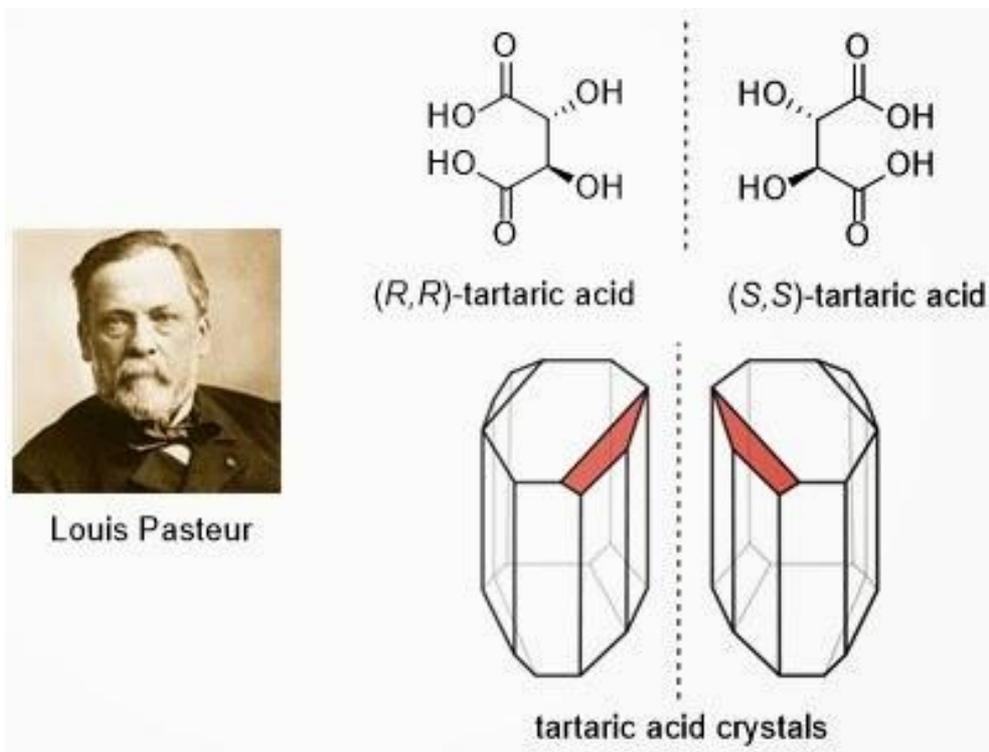


- *Trans*-1,2-dichlorocyclohexane does not have a plane of symmetry so the images are non-superimposable and the molecule will have two enantiomers.

Obtenção de Moléculas Enantiomericamente Puras

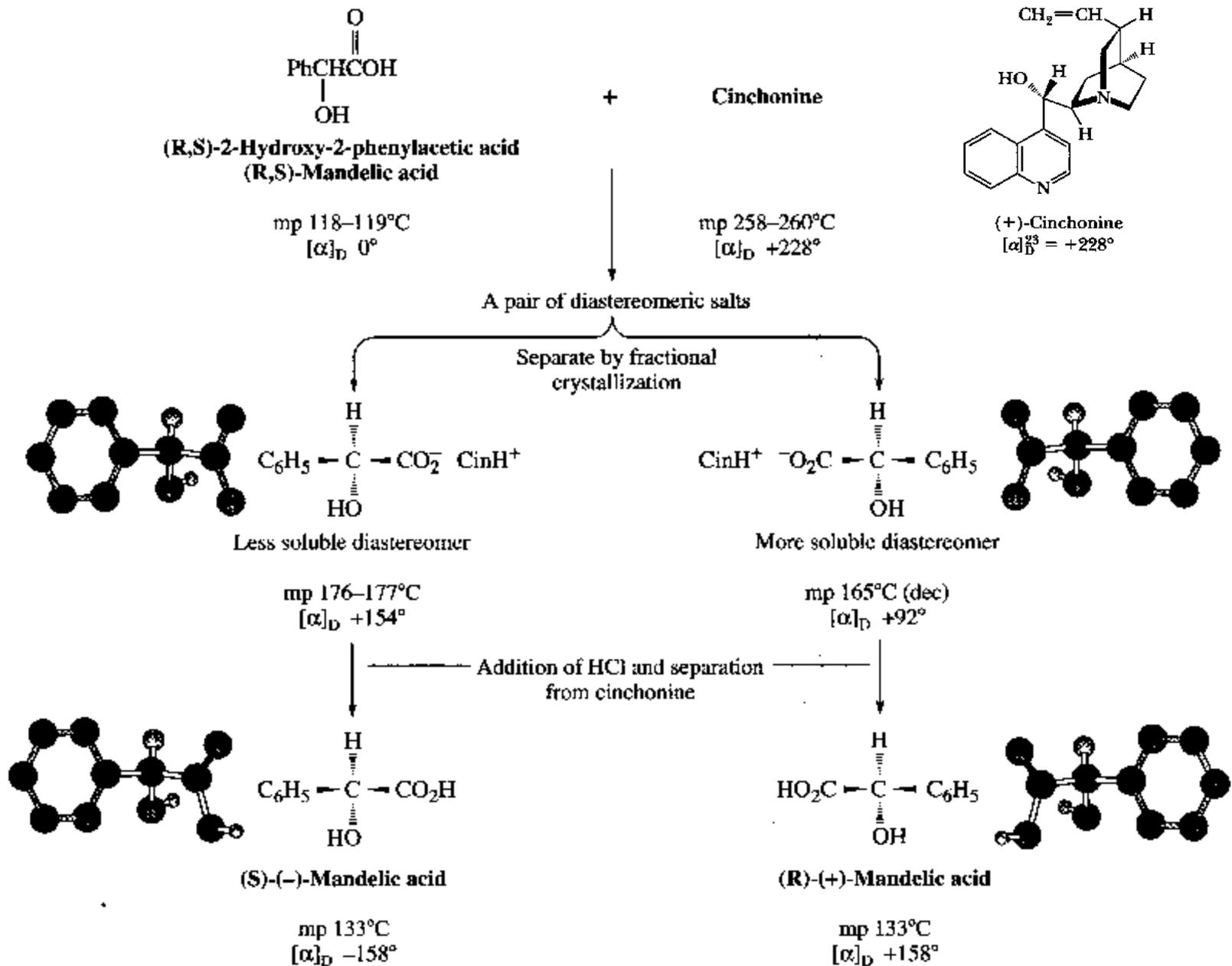
1) Resolução

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



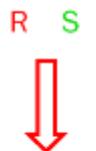
**Resolução
Espontânea!**

Exemplo de Resolução de um Ácido Carboxílico

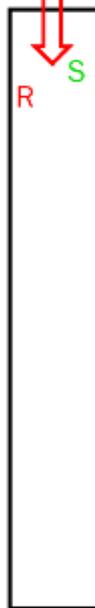


Separação de Enantiômeros utilizando Cromatografia Quiral

1. racemic mixture loaded on to column



2. compound forced through column using an eluent



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

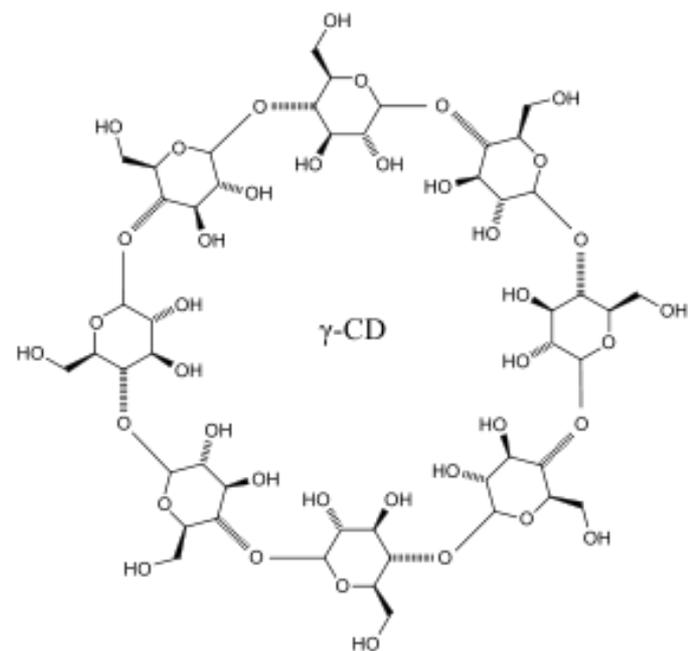
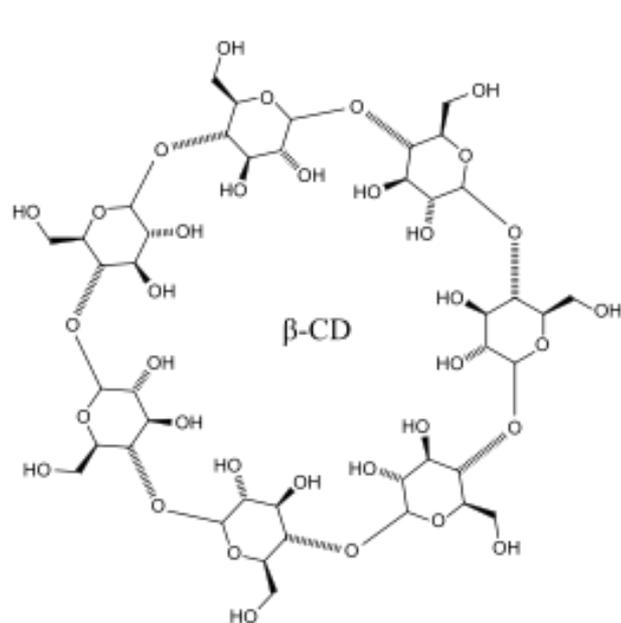
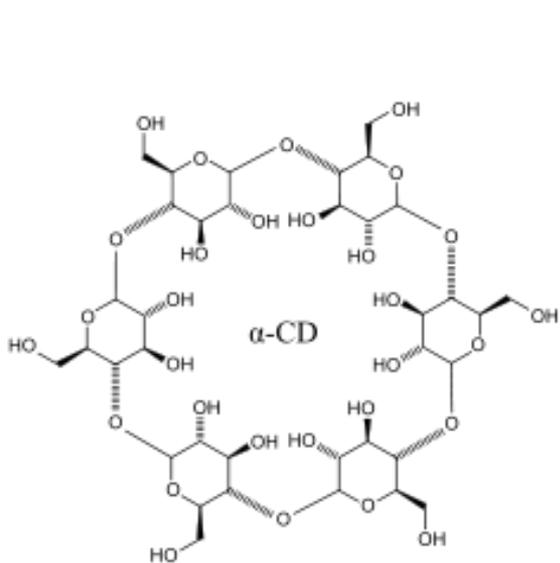
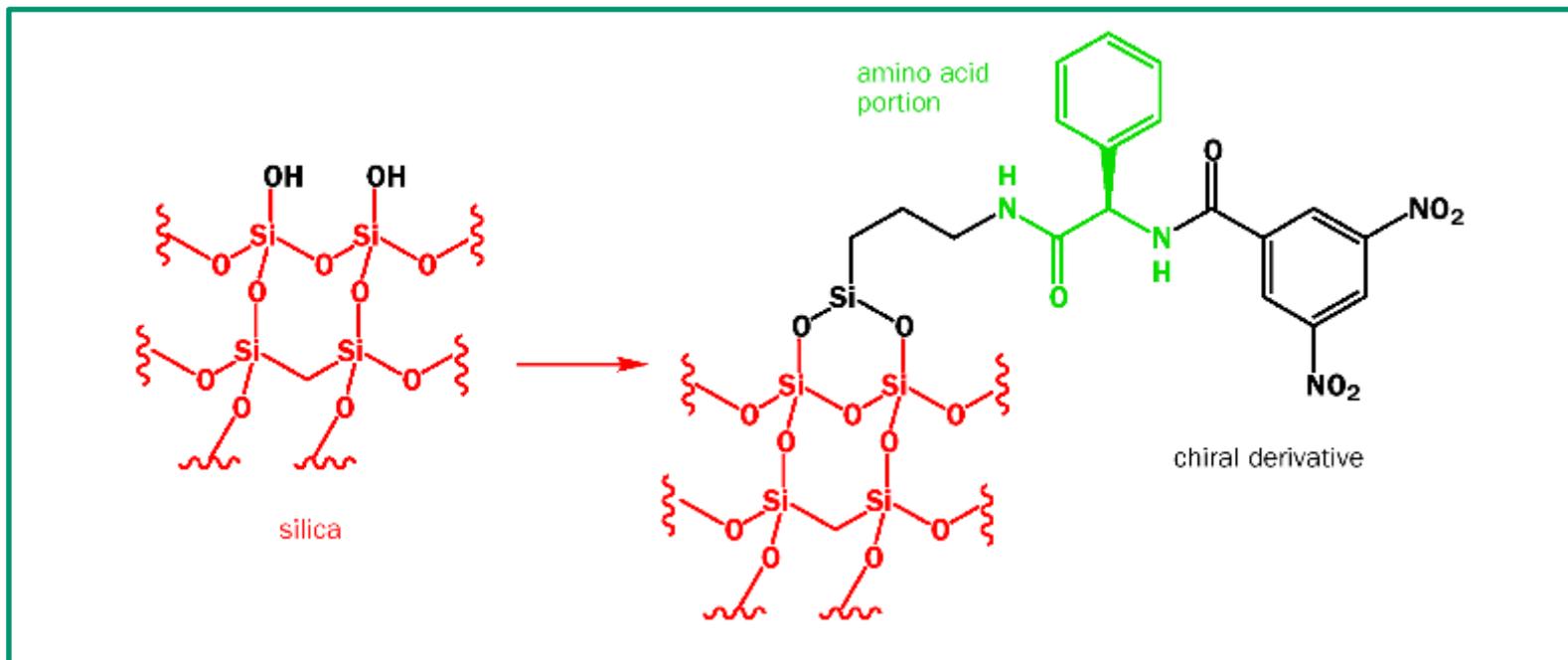


4. R enantiomer reaches the bottom of the column first



5. the enantiomers are resolved



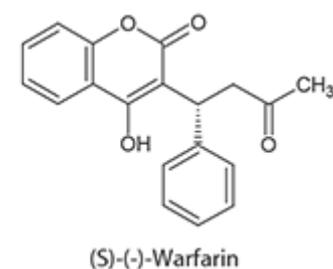
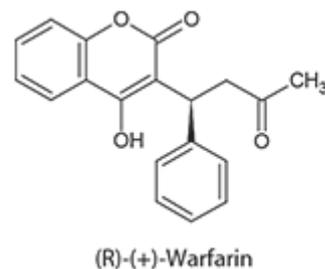
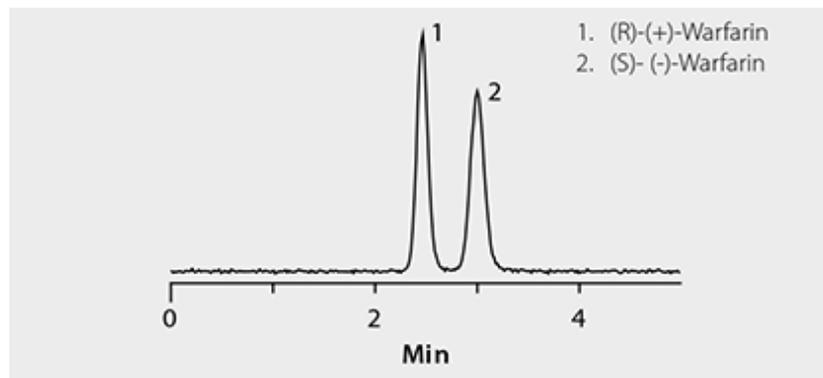


Chiral HPLC analysis of a drug

Warfarin (Coumadin®, Jantoven®) the most widely prescribed oral anticoagulant for treatment and prevention of thrombosis and thromboembolism.

Warfarin reduces the circulating levels of vitamin K which is required in the clotting process (*processo de coagulação*).

(S)-Warfarin is considerably more potent and pharmacologically active than (R)-Warfarin.



LC-MS system: Agilent® 1290, 6210 TOF; column: Astec CHIROBIOTIC V, 10 cm x 4.6 mm I.D., 5 µm (Product No. 11022AST); mobile phase: (A) 0.1% formic acid (pH unadjusted); (B) acetonitrile, 75:25 (A:B); flow rate: 1 mL/min; column temp.: 35 ° C; detection: ESI+, 100-1000 m/z; sample: Warfarin standard, 300 ng/mL in 75:25 (1% formic acid acetonitrile:water); injection: 2 µL

2) Síntese enantiosseletiva

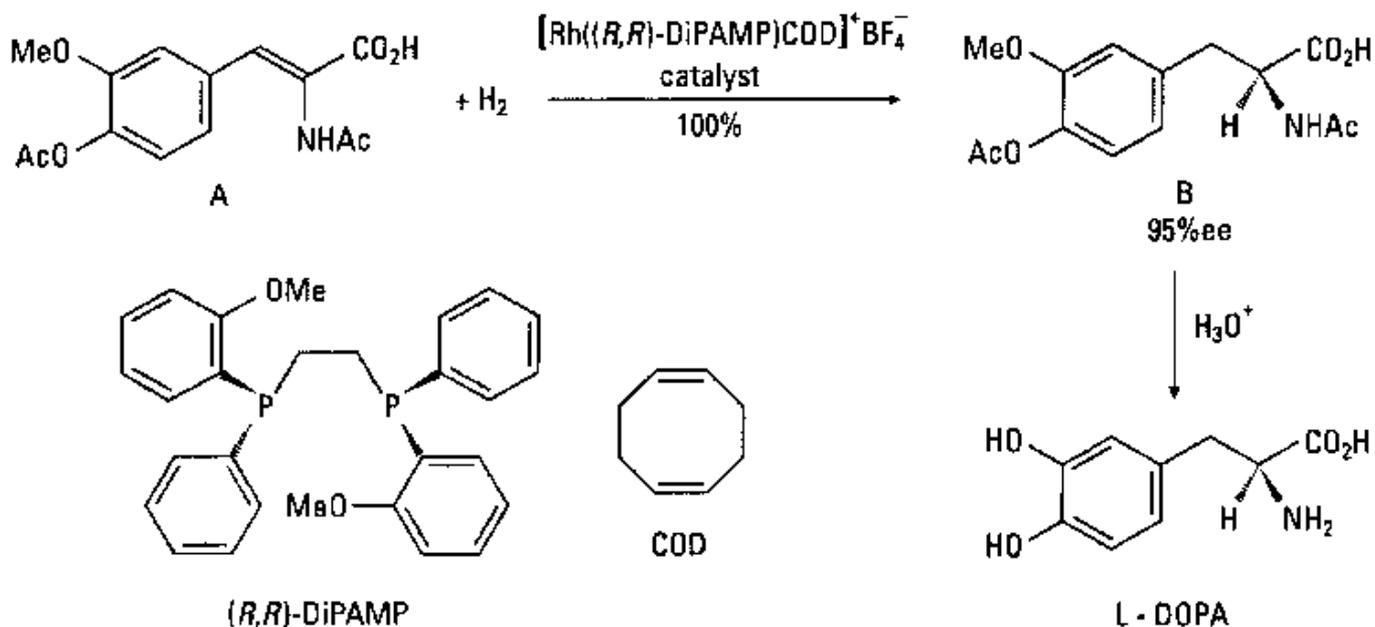
<http://nobelprize.org/>

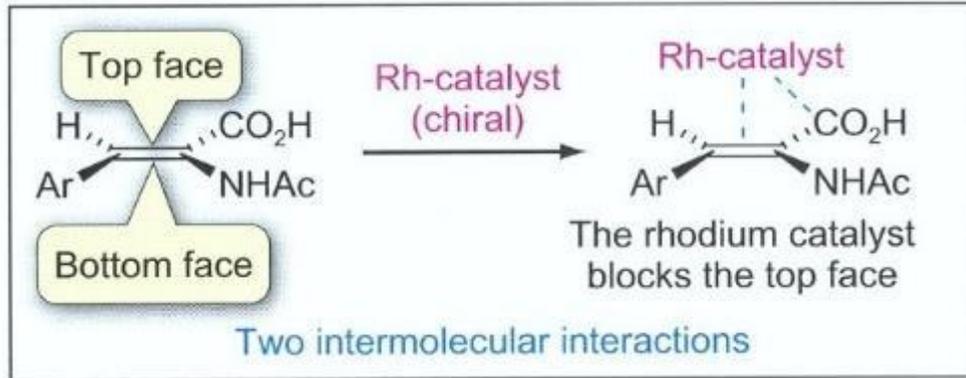
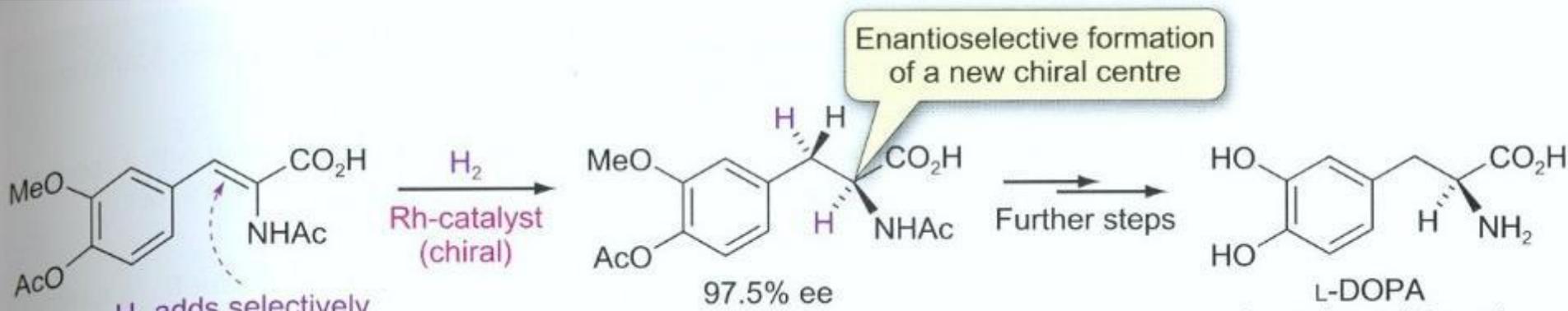
Prêmio Nobel de 2001:

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

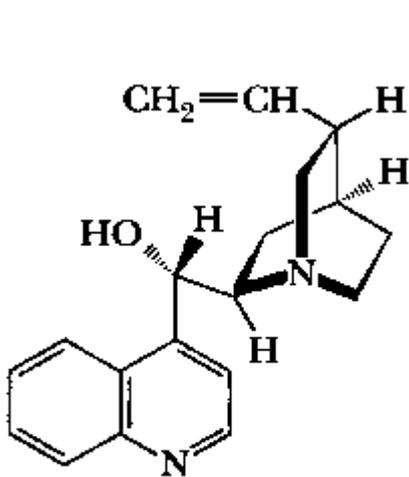
“Desenvolvimento de catalisadores quirais que permitiram a síntese de moléculas opticamente ativas.”

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

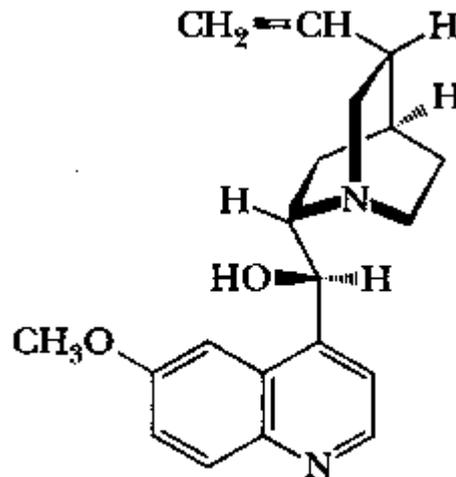




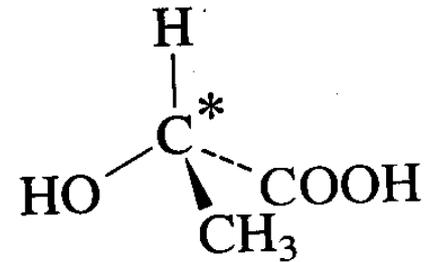
3) Diretamente da Natureza



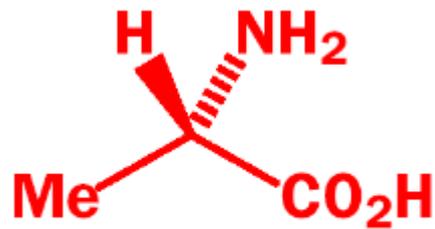
(+)-Cinchonine
 $[\alpha]_D^{23} = +228^\circ$



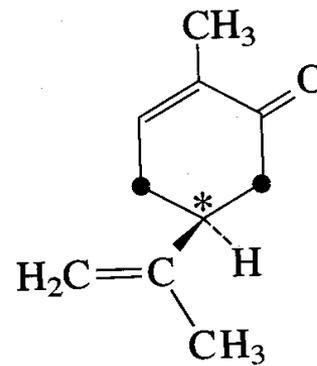
(-)-Quinine
 $[\alpha]_D^{23} = -165^\circ$



**2-Hydroxypropanoic acid
(Lactic acid)**



natural alanine



**2-Methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexenone
(Carvone)**

6. Quiralidade no Mundo Biológico

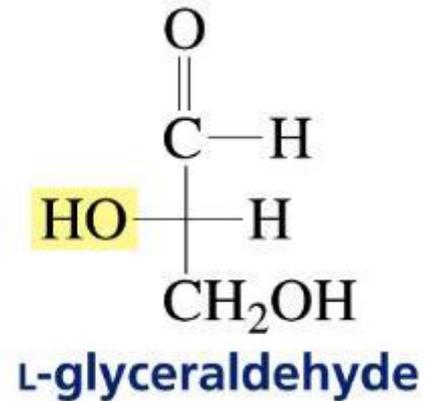
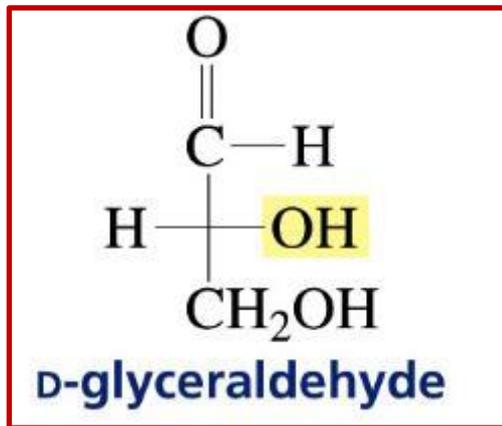
Moléculas da Natureza:

- ✓ A maioria das moléculas nos seres vivos são quirais.
- ✓ Quase sempre são isoladas como um único estereoisômero dos muitos possíveis.

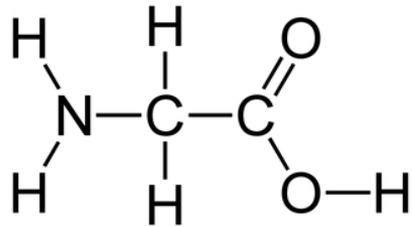
- ✓ **Metabolismo primário:**
 - a) São encontrados em todos os tipos de organismos;
 - b) Proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos e amino ácidos;

- ✓ **Metabolismo secundário** (Química de Produtos Naturais)
 - a) Ocorrem de forma mais restrita.
 - b) Possuem vias metabólicas complexas, enzimaticamente controladas a partir de precursores primários simples.

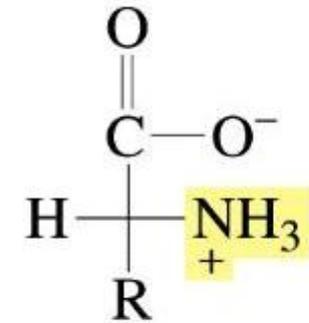
Todos os carboidratos naturais são encontrados somente na forma D.



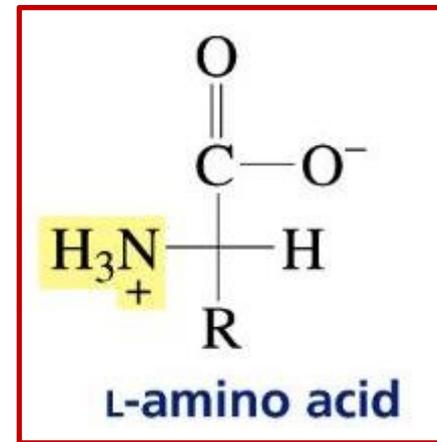
Os carbonos α de todos os amino ácidos de ocorrência natural na Terra, exceto glicina, são centros quirálicos. Os amino ácidos podem existir como enantiômeros, mas na natureza quase todos os amino ácidos são encontrados na forma L.



glicina

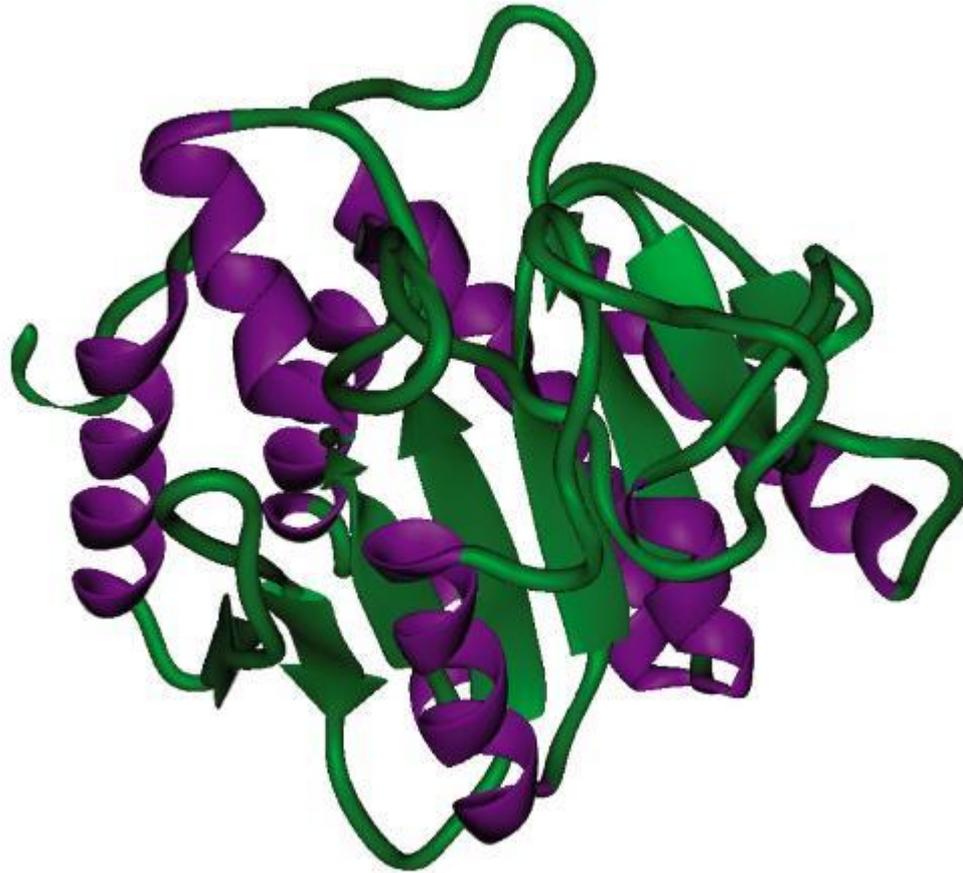


D-amino acid



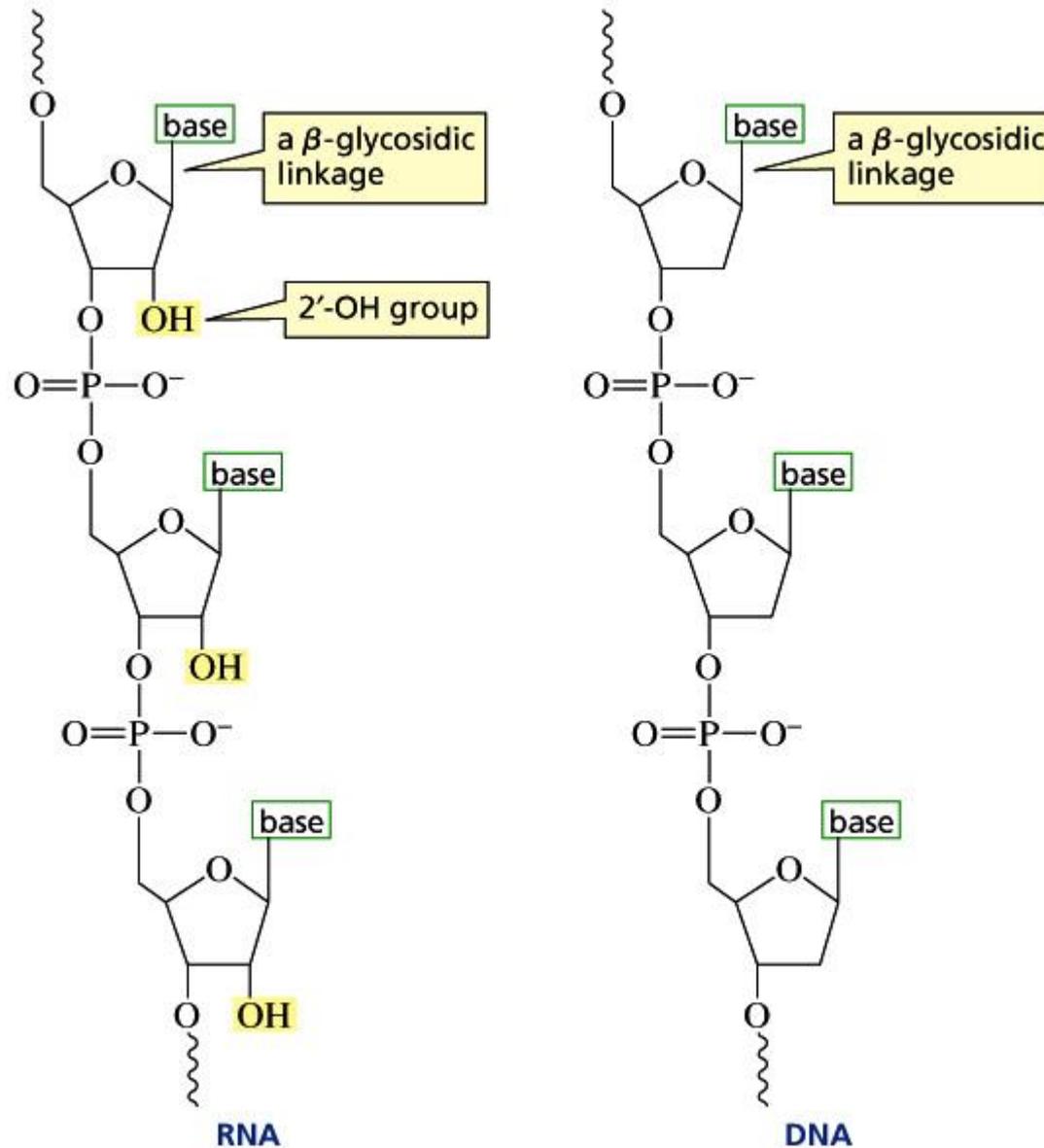
L-amino acid

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



Estrutura da Carboxipeptidase A, que participa do processo digestivo

O mesmo vale para os açúcares que formam tanto o RNA quanto o DNA.



Quiralidade e a Origem da Vida:

Definição do Problema

- ✓ Nos seres vivos, as moléculas quirais são originadas em reações mediadas por enzimas e, assim, são obtidas de forma enantiomericamente pura.
- ✓ A geração de amino ácidos na configuração L e da ribose na configuração D, ambos de forma homoquiral (mesma quiralidade) não pode ter ocorrido de maneira espontânea a partir de formaldeído, amônia, HCN e água, pois **reações químicas produzem uma mistura racêmica em um ambiente aquiral.**

Quiralidade e a Origem da Vida:

Definição do Problema

- ✓ A quiralidade tinha que ser selecionada em um estágio inicial da evolução ou que a disponibilidade de moléculas quirais enantiomericamente enriquecidas foi um pré-requisito para o avanço da evolução química.
- ✓ Sabendo que o ambiente pré-biótico seria certamente aquiral, como a homoquiralidade pode ter surgido?
- ✓ E por que haveria um favorecimento de *L*-amino ácidos e *D*-açúcares?