

Esterеоquímica

Prof^a Miriam Sannomiya



Isômeros

Definição:

Dois ou mais compostos diferentes que apresentam a mesma fórmula molecular.

Os isômeros se dividem em:

- Isomeria plana/Isomeria constitucional

Estereoisomeria

- Isomeria geométrica;
- Isoméria ótica

Isomeria constitucional/plana

1

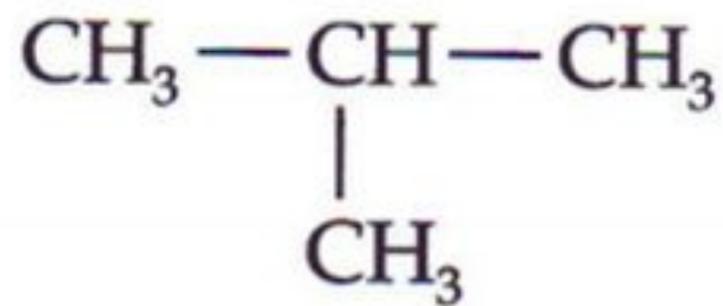
Pode ser percebida observando-se a fórmula estrutural plana dos compostos.

2

Isômeros que diferem na maneira com que seus átomos estão conectados.

Isomeria constitucional/ isomeria plana

✓ Exemplo 2:



Cadeia ramificada



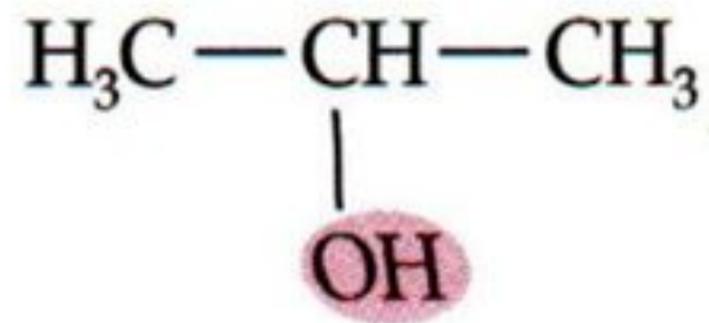
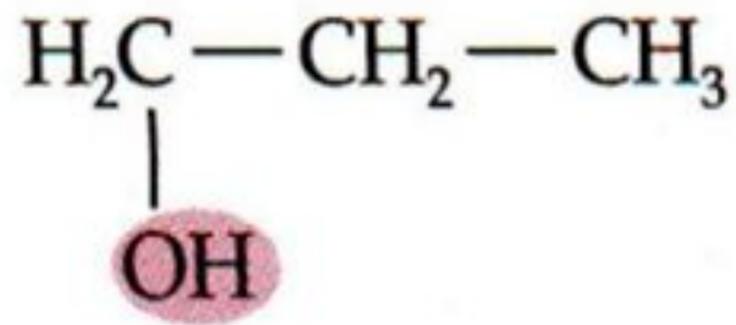
Cadeia normal

• **Isômeros de fórmula molecular: C_4H_{10} .**

• **Diferem na classificação da cadeia carbônica.**

Isomeria constitucional ou isomeria plana

✓ Exemplo 3:

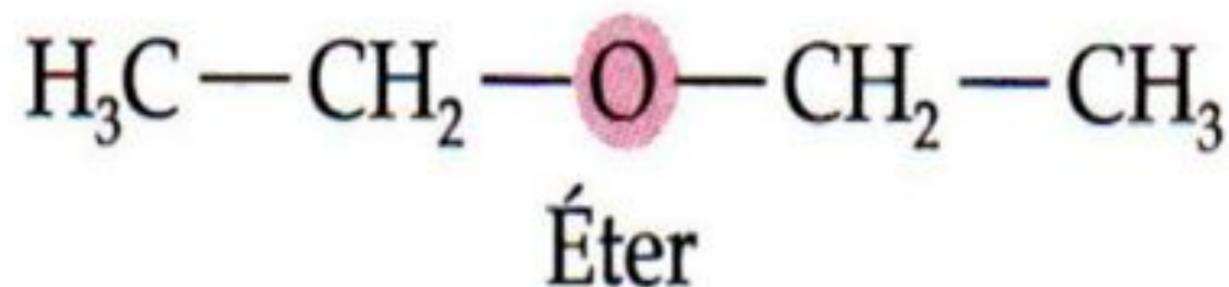
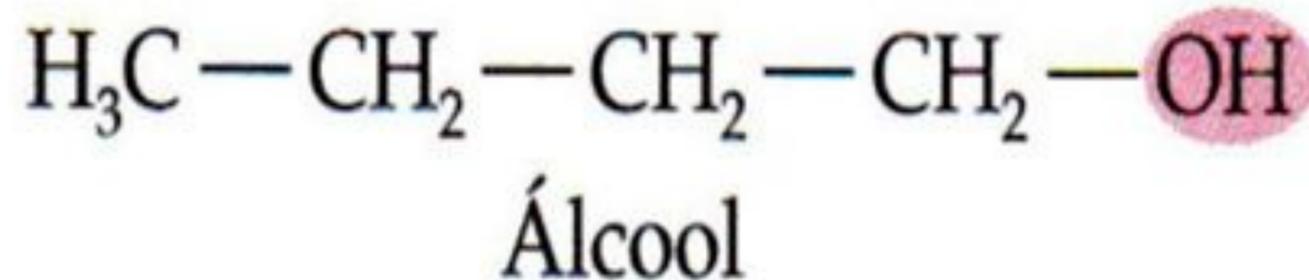


• **Isômeros de fórmula molecular: $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$.**

• **Diferem na posição do grupo - OH.**

Isomeria constitucional/ isomeria plana

✓ Exemplo 1:



• **Isômeros de fórmula molecular: $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$.**

• **Não pertencem à mesma classe funcional.**

Isomeria espacial ou estereoisomeria

1

Caracteriza-se pela existência de diferentes compostos, que embora apresentem **fórmulas moleculares e estruturais idênticas**, apresentam diferentes arranjos espaciais dos átomos.

2

Classificação:

- **Isomeria geométrica** (ou *cis-trans*);
- **Isomeria ótica**

Isomeria espacial ou estereoisomeria

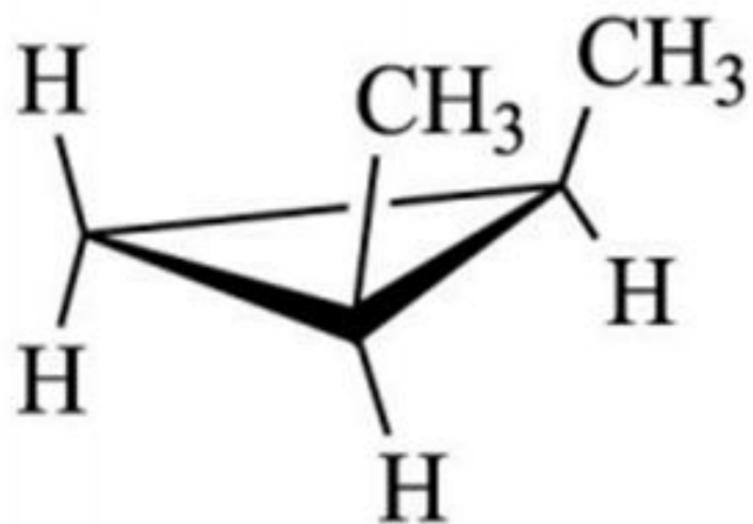
Isomeria geométrica (cis-trans ou E/Z)

- Diferente disposição espacial dos átomos em cadeias insaturadas ou cíclicas.
- Fórmulas estruturais planas idênticas, mas **diferentes propriedades físicas e químicas.**

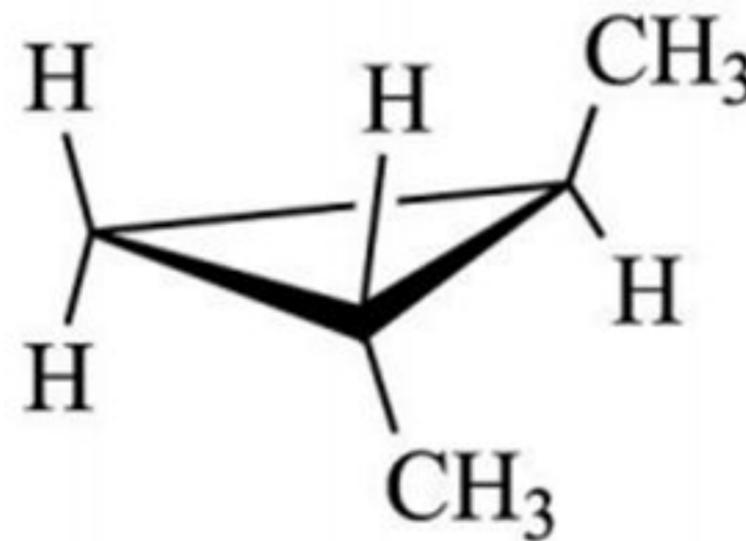
Isomeria geométrica (cis/trans)

Compostos cíclicos

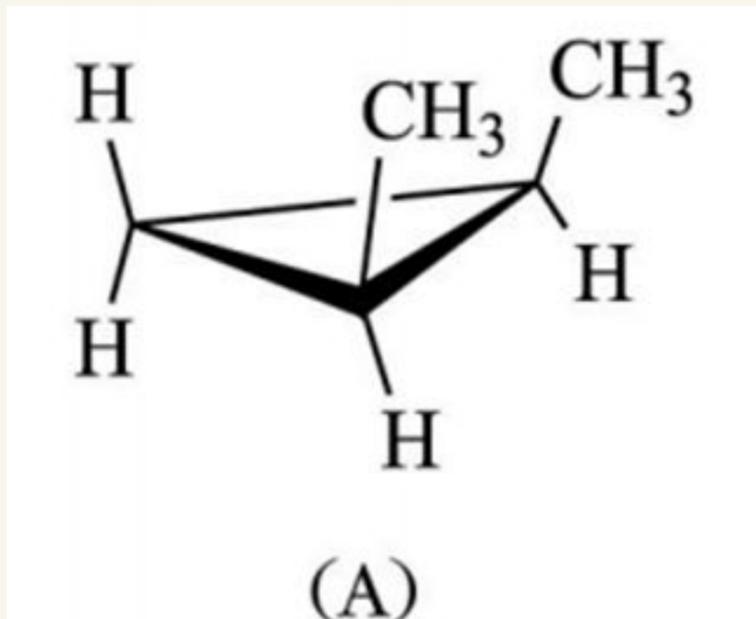
Compostos cíclicos substituídos podem apresentar isômeros conforme ilustrado para as moléculas do 1,2-dimetilciclopropano:



(A)

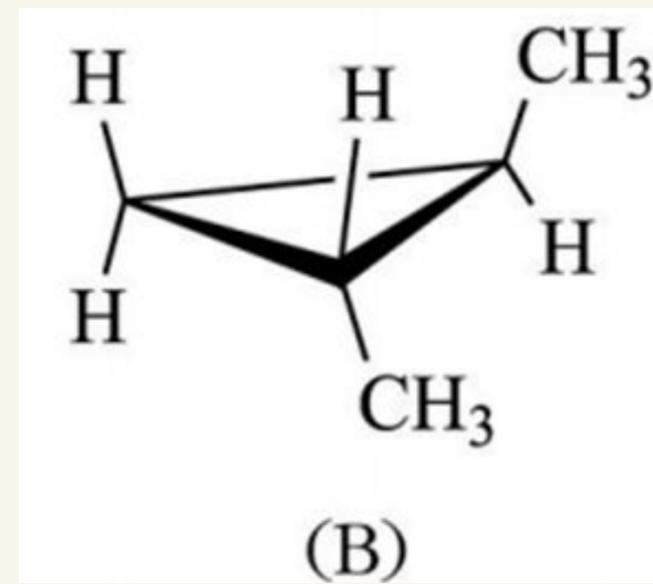


(B)



Prefixo *cis* antes do nome do composto

cis-1,2-dimetilciclopropano



Prefixo *trans* para designar tal isômero

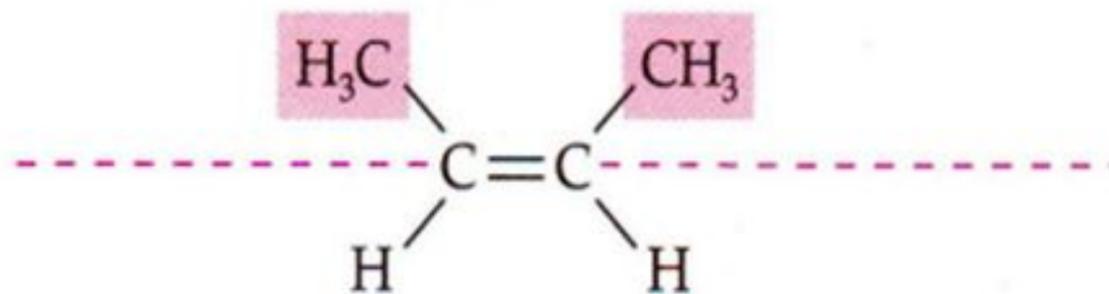
trans-1,2-dimetilciclopropano

Isomeria geométrica (cis-trans)

Compostos com Ligação Dupla C = C

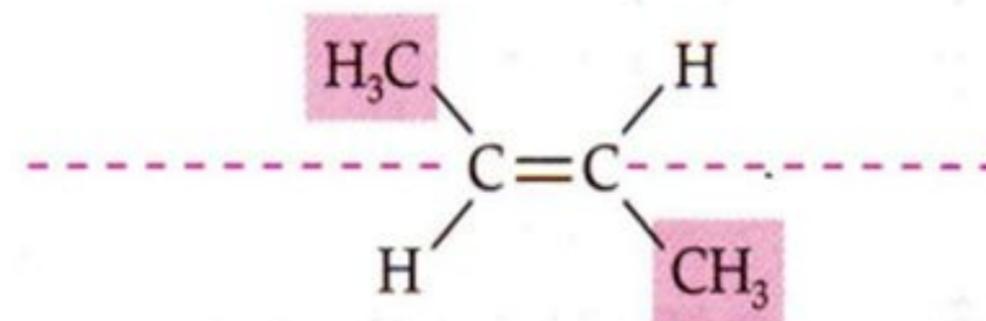
Presença de uma ligação dupla, que cada um dos carbonos da dupla apresente dois ligantes diferentes entre si.

✓ **Exemplo 1:** but-2-eno ($\text{H}_3\text{C} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_3$)



cis-but-2-eno

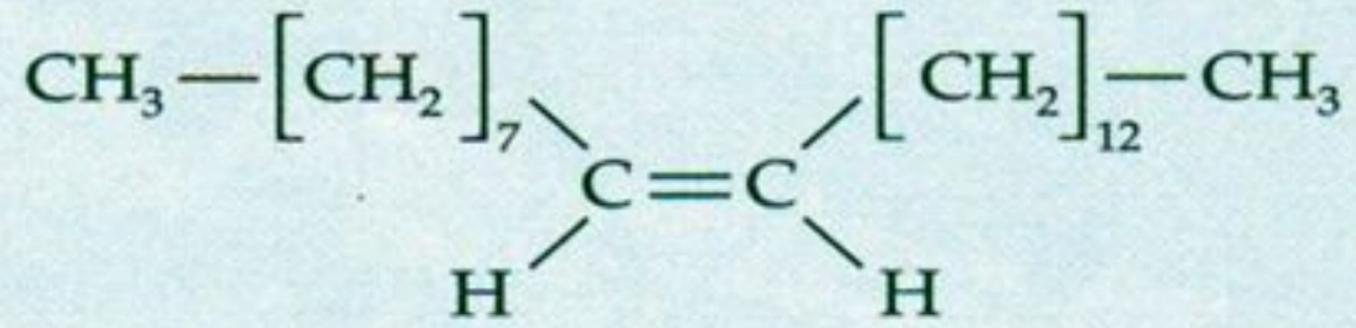
TF = - 139°C
TE = 3,7°C



trans-but-2-eno

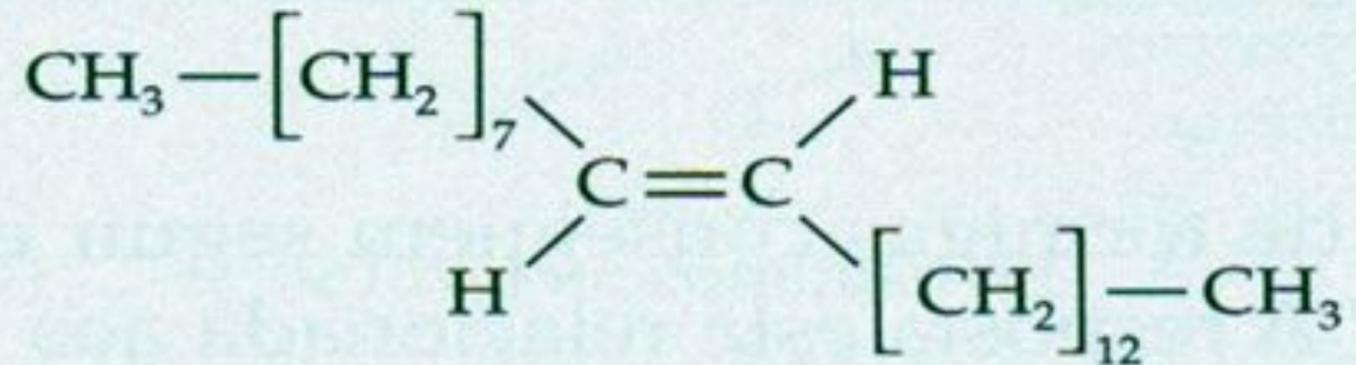
TF = - 105°C
TE = 1°C

Isomeria geométrica (cis-trans)



cis

Feromônio sexual produzido pela mosca-doméstica



trans

Composto produzido pelo pesquisador

Isomeria ótica

1

Tipo de isomeria em que uma molécula é imagem especular da outra.

2

Ocorre em moléculas que não apresentam plano de simetria (moléculas assimétricas).

3

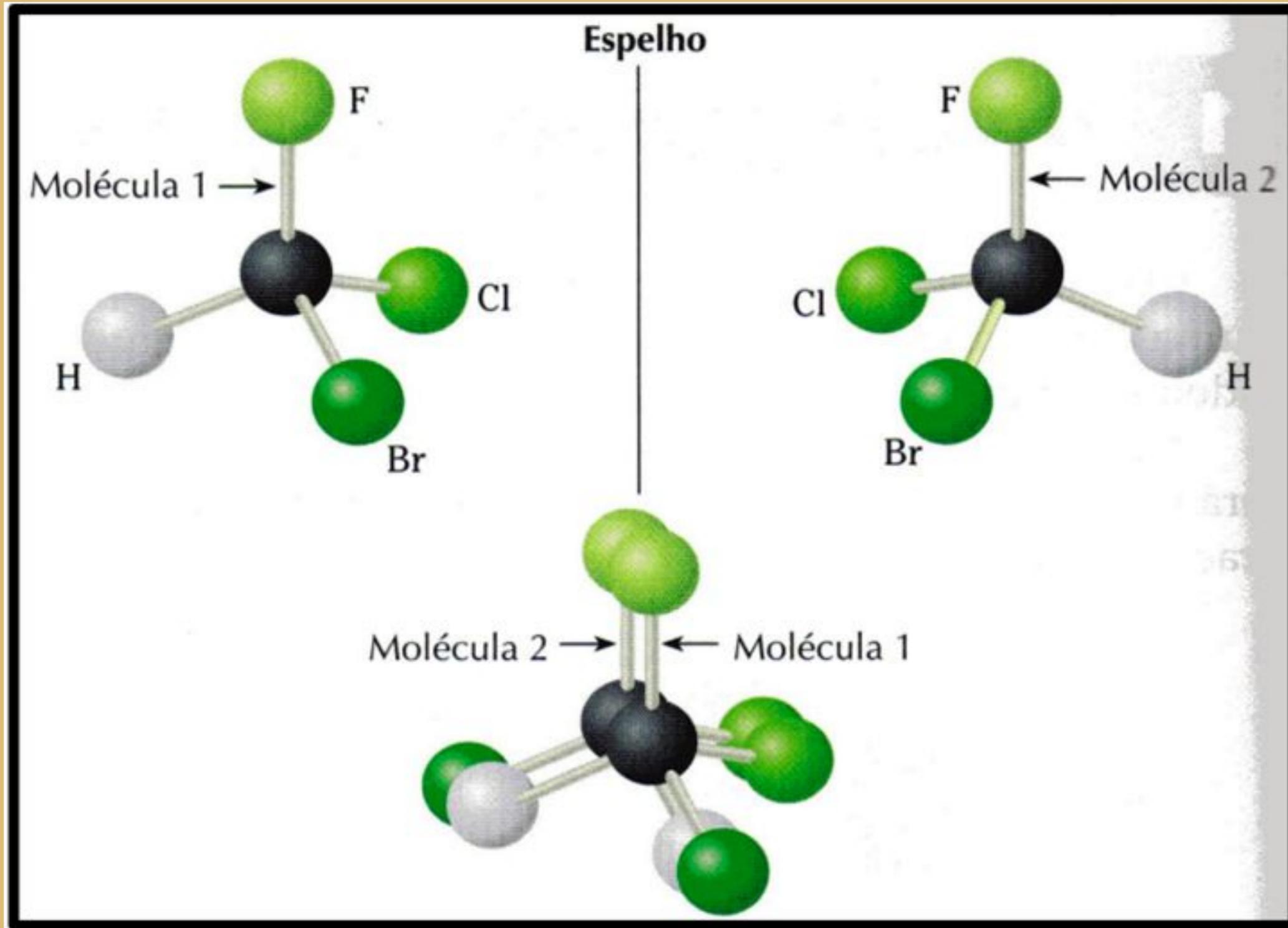
Isômeros Óticos ou Enantiômeros.

Isomeria ótica

EXEMPLO: molécula de CHBrClF.

- Esta molécula **não** apresenta nenhum plano de simetria.
- É denominada molécula assimétrica ou molécula quiral.
- Se a colocarmos diante de um espelho, sua imagem especular será **diferente** dela.

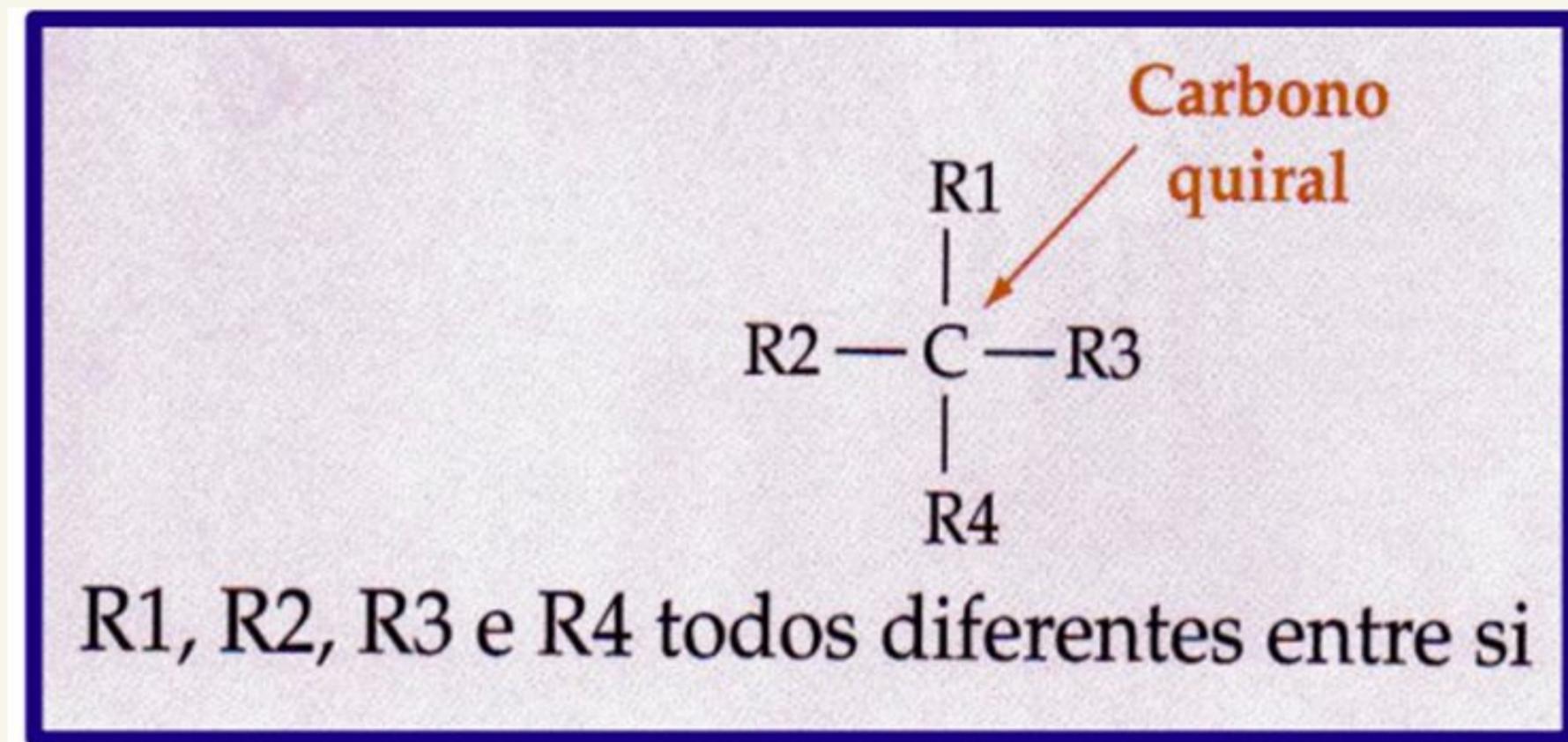
Isomeria óptica



Isomeria ótica

Condição para haver isômeros óticos:

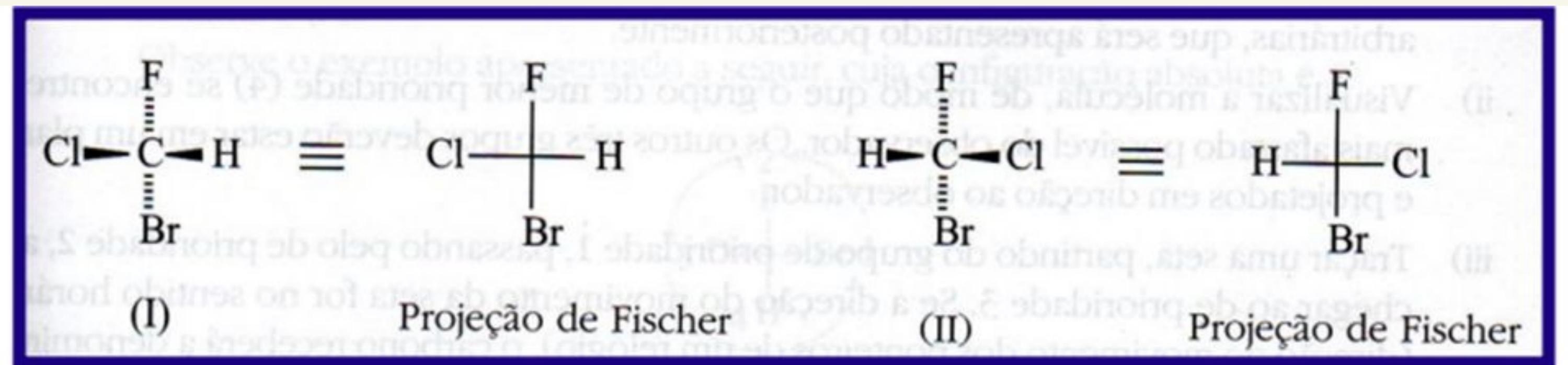
- Presença de carbono quiral, assimétrico ou centro estereogênico.



Representação de enantiômeros

Projeção de Fisher

Nessas projeções, as linhas na horizontal representam grupos que estão na frente do plano do papel e as linhas na vertical, os grupos que estão atrás do plano.



ISÔMEROS

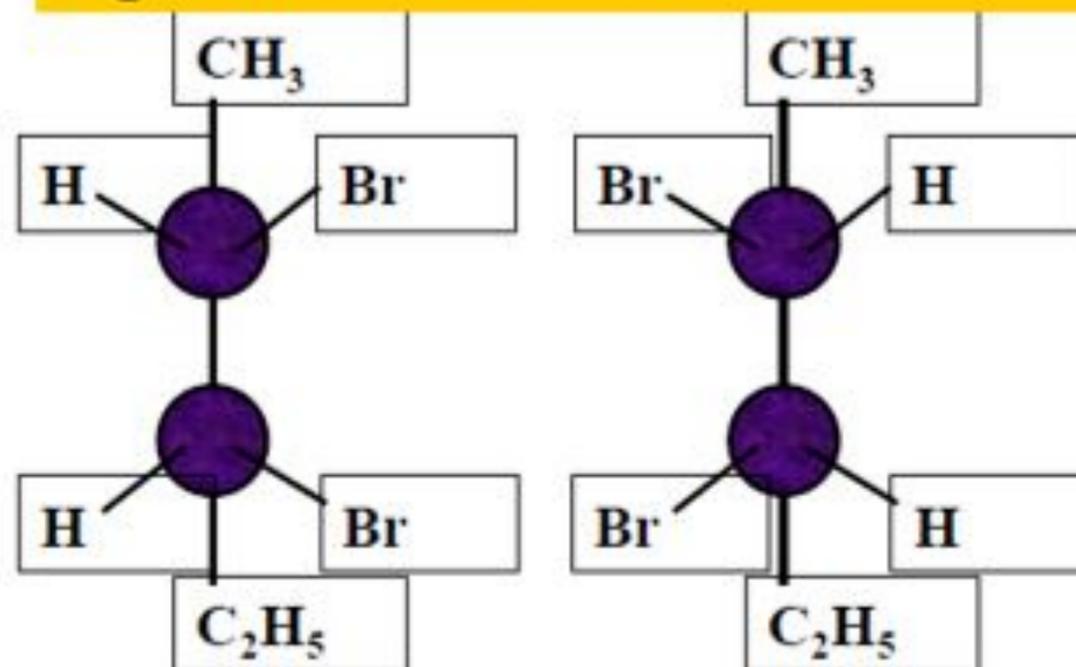
ISÔMEROS CONTITUCIONAIS



2,3 dibromo-pentano

ESTEREISÔMEROS

apresentam diferença no arranjo espacial de seus átomos



ESTEREISÔMEROS

ENANTIÔMEROS

São estereoisômeros
cujas moléculas são
imagem especular
uma da outra

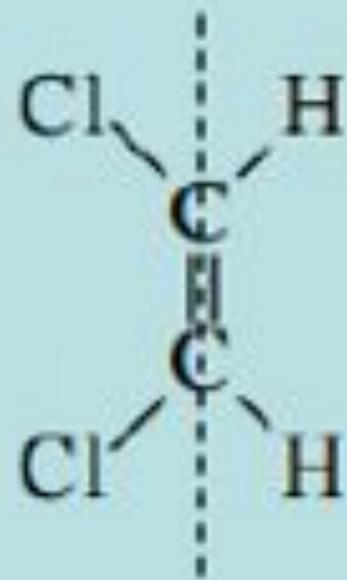
DIASTEREISÔMEROS

São estereoisômeros
cujas moléculas não são
imagem especular uma
da outra

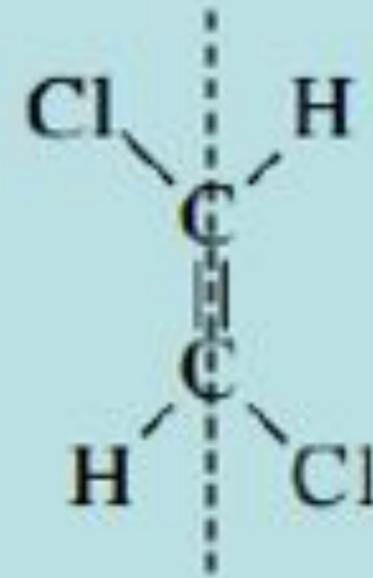
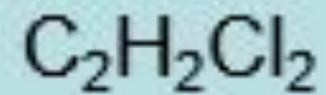
Diastereoisômeros

Estereoisômeros

- São isômeros que diferem apenas no arranjo de seus átomos no espaço.



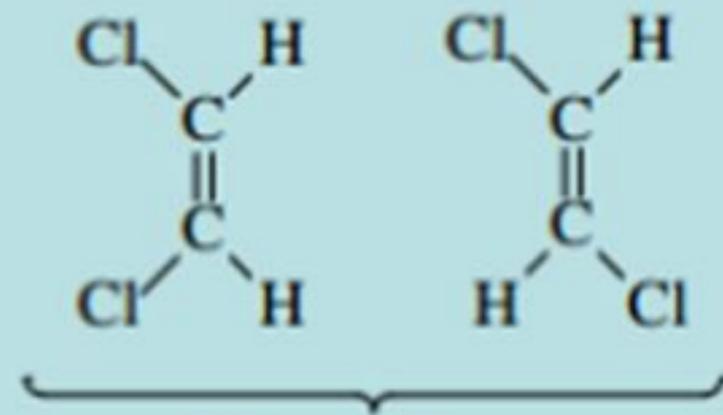
Cis-1,2-dicloroeteno



Trans-1,2-dicloroeteno

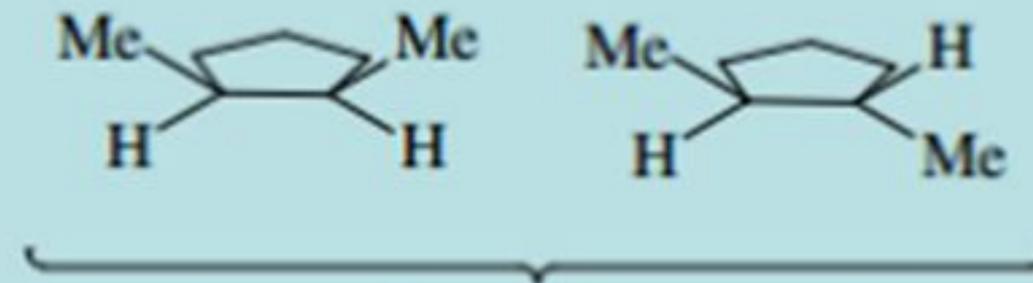
Estereoisômeros: Diastereômeros

- São isômeros cujas moléculas não são imagens especulares umas das outras



Diastereômeros

Não são imagens especulares
um do outro



Diastereômeros

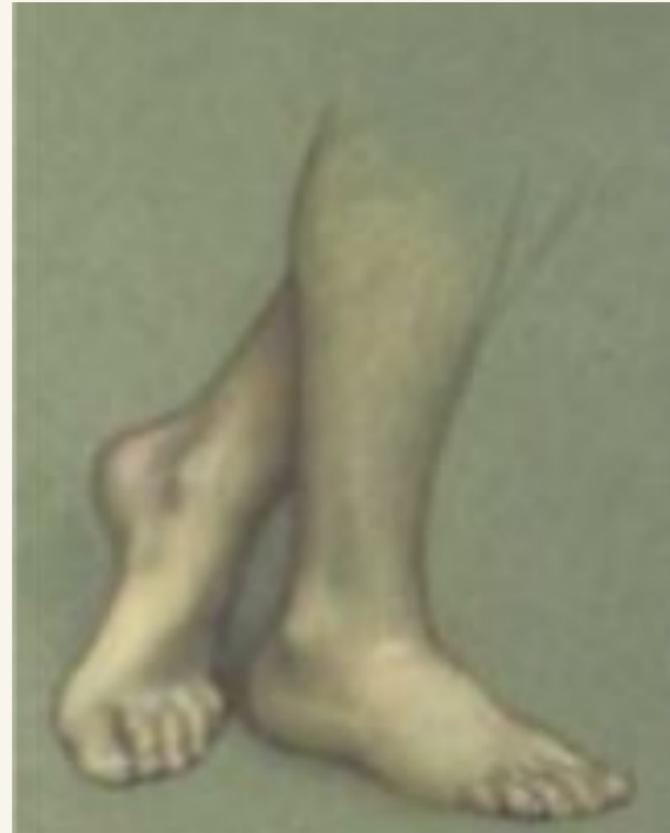
Não são imagens especulares
um do outro

Moléculas Quirais

Definição:

- Uma molécula que não é sobreponível a sua imagem no espelho é chamada de quiral. Uma molécula que é sobreponível é chamada de aquiral.
- Um átomo ligado a quatro grupos diferentes é chamado de centro estereogênico/ carbono assimétrico/carbono quiral ou centro quiral.
- Moléculas contendo **um único** centro estereogênico são sempre quirais.

Quiral



Aquiral



Como determinar se uma molécula é quiral ou não?



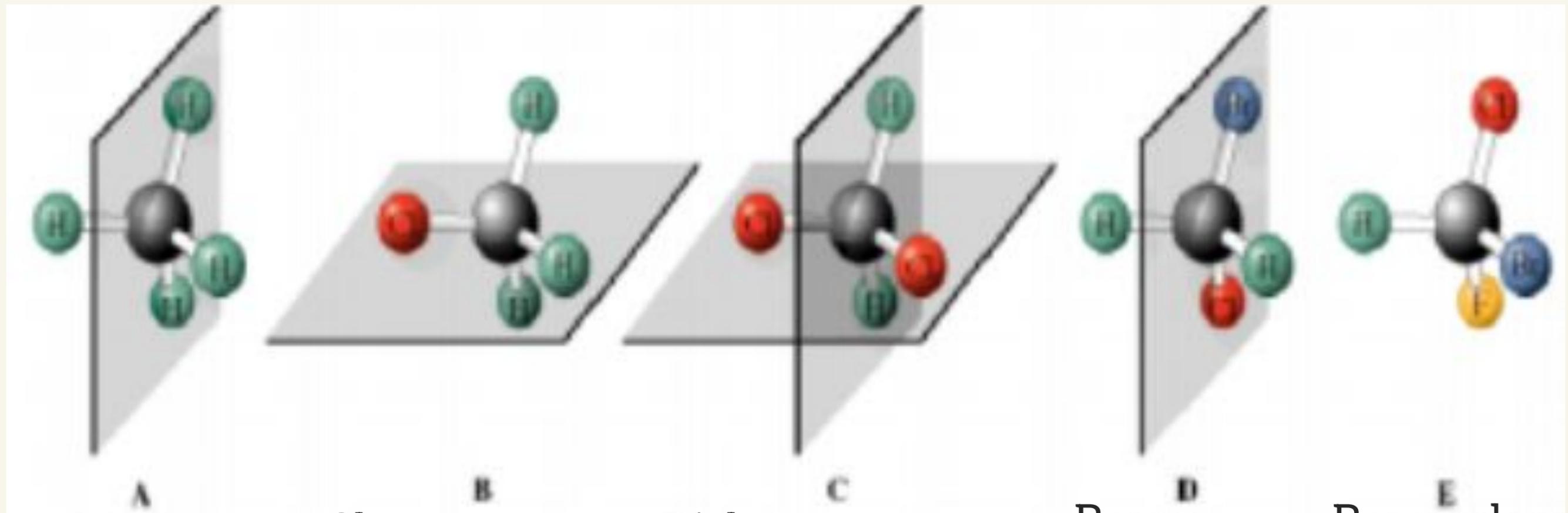
Construindo modelos moleculares.



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

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

Como determinar se uma molécula é quiral ou não?



Metano

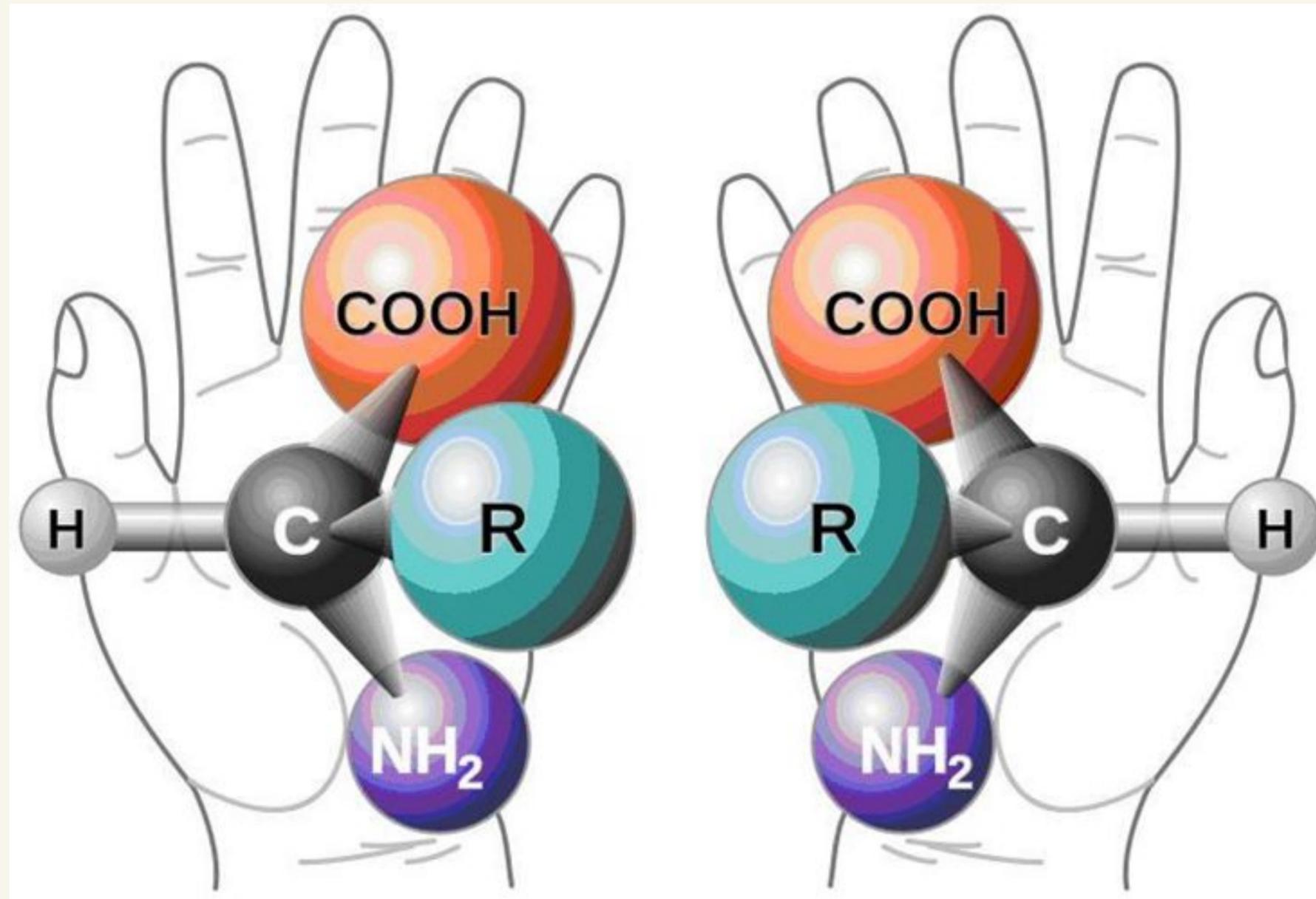
Clorometano

Diclorometano

Bromo-
clorometano

Bromocloro-
fluorometano

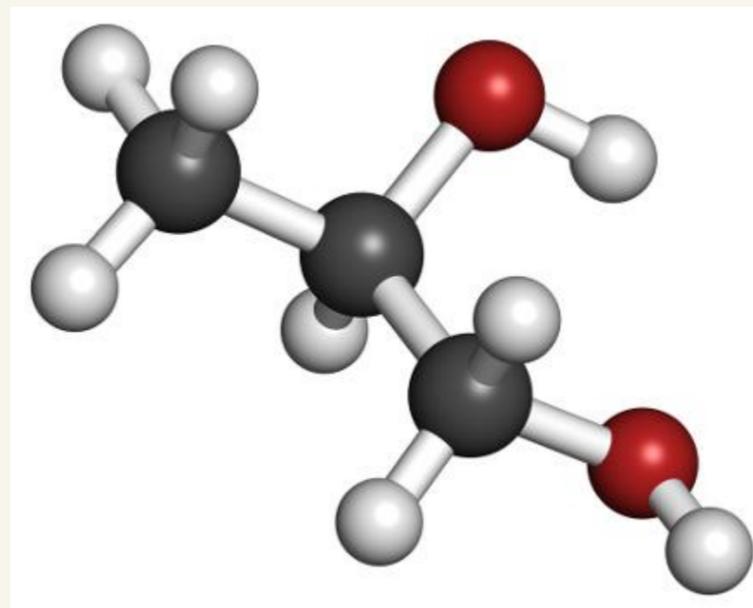
Imagem especular?



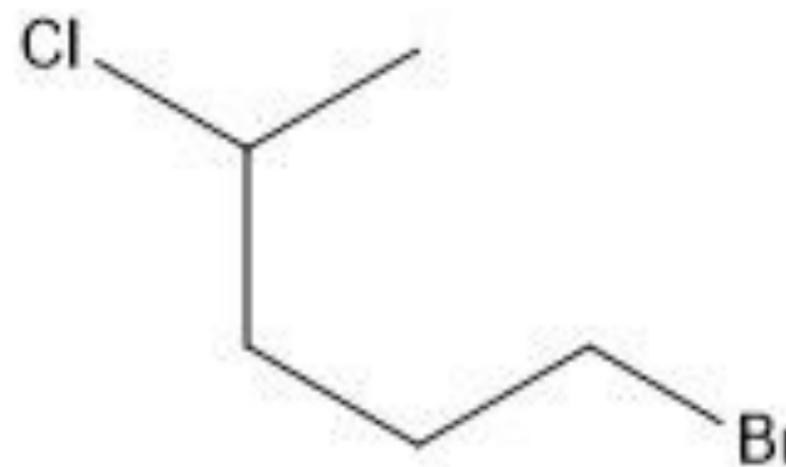
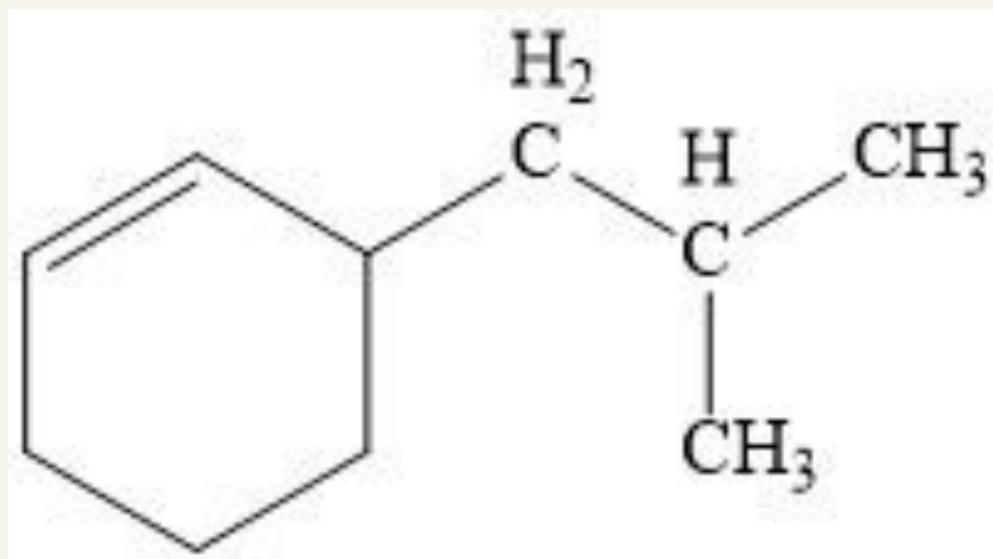
Centro estereogênico

Definição:

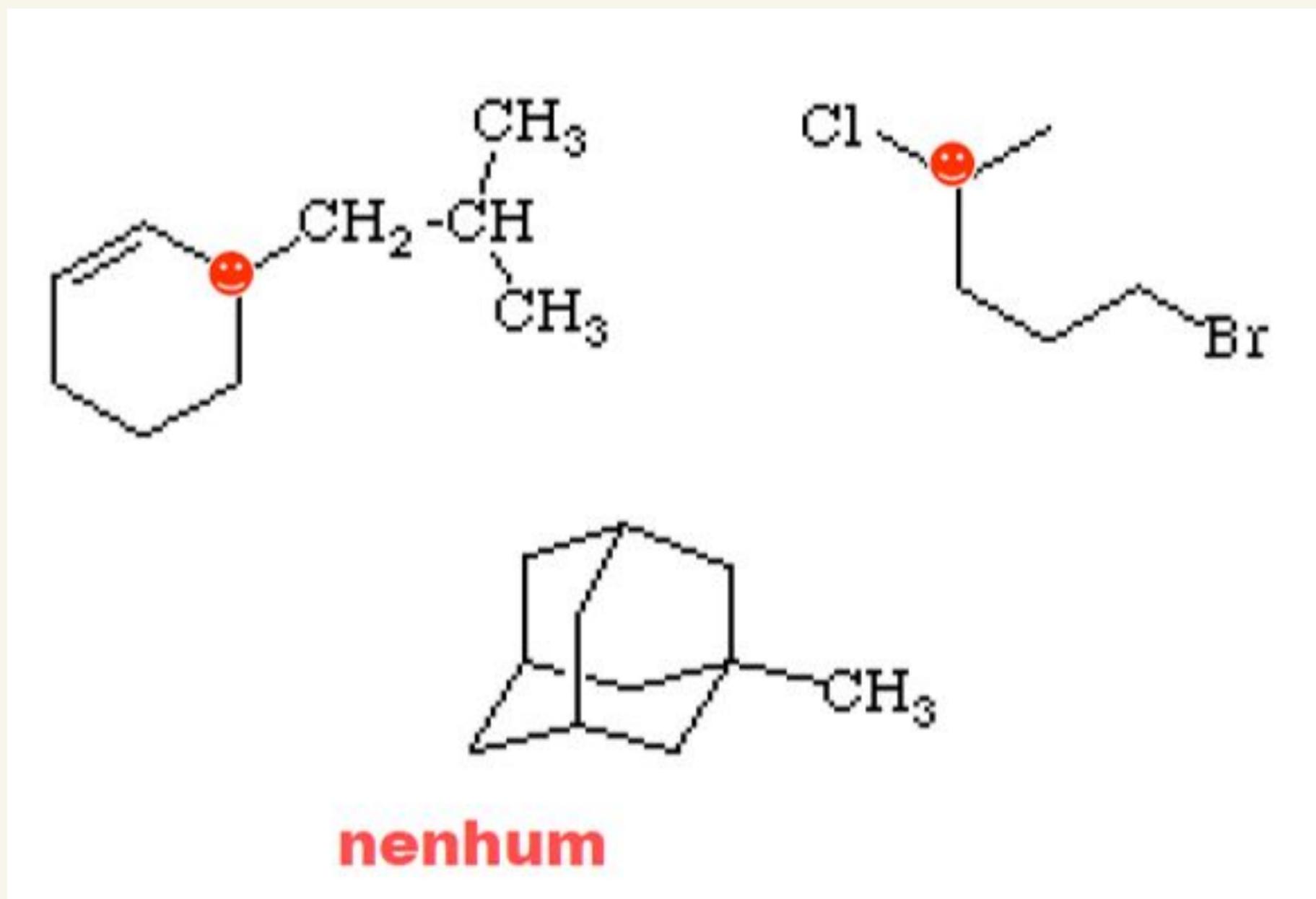
O carbono que contém quatro substituintes diferentes ligados a ele



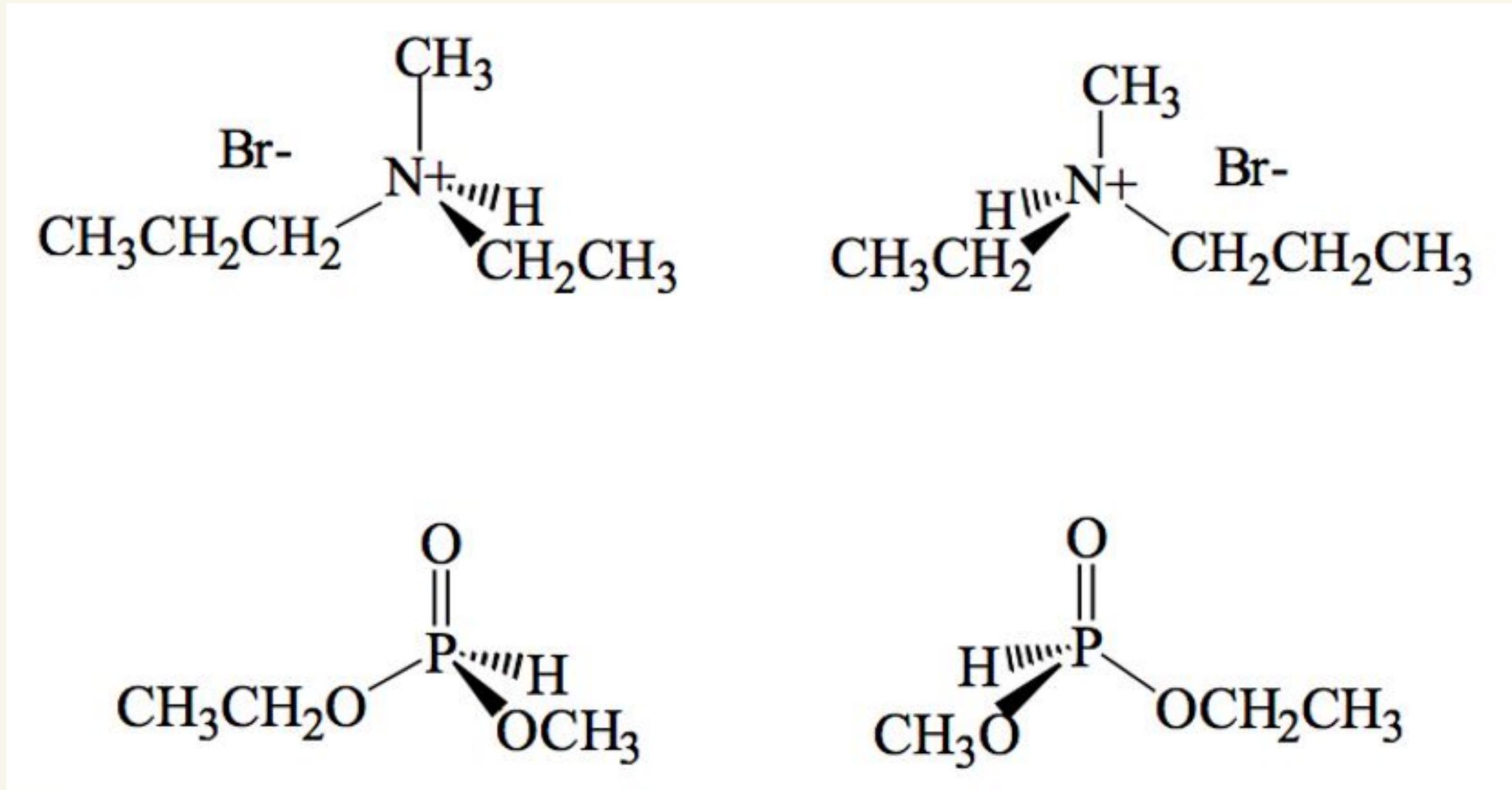
Encontrar os átomos de carbono estereogênico



Encontrar os átomos de carbono estereogênico



Átomos diferente de carbono podem ser assimétricos



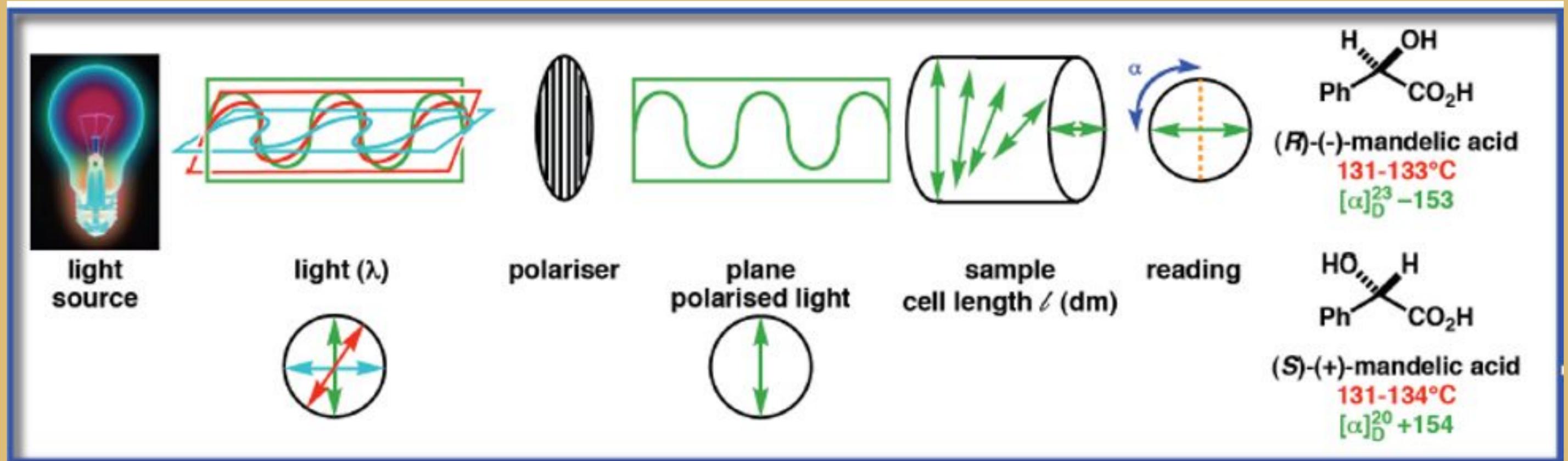
Propriedades dos enantiômeros

Um par de enantiômeros apresentam as mesmas propriedades

físicas:

Propriedades físicas	(R)-2-butanol	(S)-2-butanol
Ponto de ebulição (1 atm)	99,5° C	99,5° C
Densidade (20°C / 4°C)	0,808	0,808
Índice de refração (20° C)	1,397	1,397

Atividade ótica



Dextrorrotatória
horário (+) ou d

Levorrotatória
anti-horário (-) ou l

DIFEREM DA CONFIGURAÇÃO R, S

Polarímetro e desvio da luz polarizada

Dextrorrotatório (ou dextrógiro):

Desvia o plano da luz polarizada no sentido horário. É indicado como (+).

Levorrotatório (ou levógiro):

Desvia o plano da luz polarizada no sentido anti-horário. É indicado como (-).

Atividade ótica

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

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

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

T é a temperatura em °C

é o comprimento de onda

α é a medida da rotação em graus

l é o tamanho da cela em decímetros

c é a concentração em g/L

Cada composto opticamente ativo tem uma rotação específica

característica

Mistura racêmica



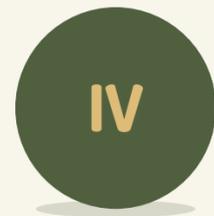
Uma mistura 1:1 dos enantiômeros é chamado de mistura racêmica



Esta mistura é opticamente inativa e é muitos vezes designada como (\pm)



Uma mistura racêmica tem (quase sempre) propriedades físicas diferentes dos correspondentes enantiômeros puros.



Se um enantiômero equilibra com a sua imagem especular, dizemos que ocorreu uma racemização.

Excesso enantiomérico

Definição:

- É a solução na qual estão presentes dois enantiômeros em quantidades NÃO equimolares. Esta mistura é OTICAMENTE ATIVA.



- Apresenta rotação específica diferente da rotação específica de qualquer um dos enantiômeros puros.

$$\text{excesso enantiomérico (e.e.)} = \frac{\alpha \text{ da mistura}}{[\alpha]_D^t \text{ do enantiômero puro}} \times 100$$

Nomenclatura R e S

(nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog)

Como designar a nomenclatura R e S:



Ordenar os substituintes segundo uma ordem de prioridade.

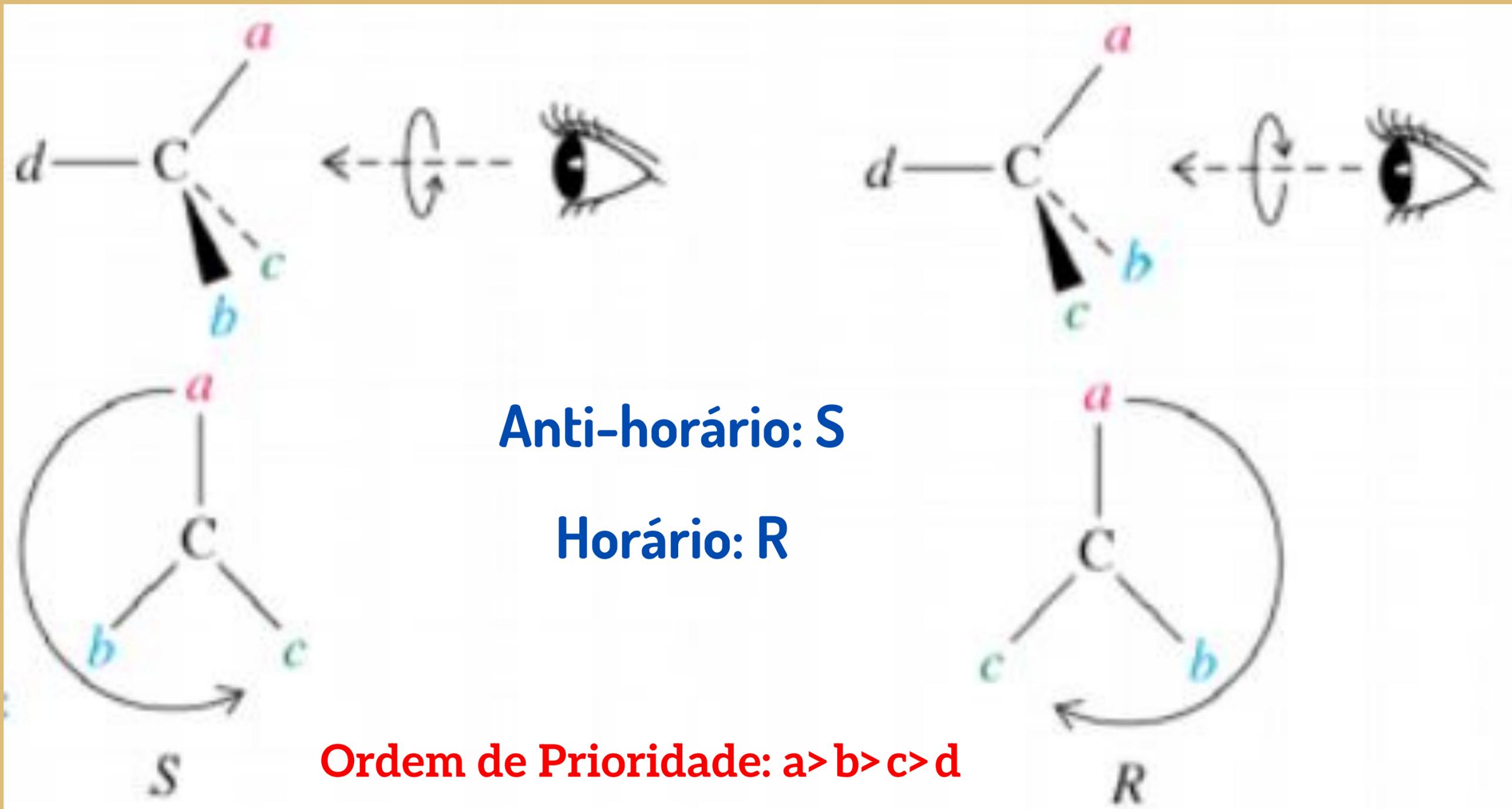


Posicionar a molécula de modo que o substituinte com a menor prioridade seja colocado o mais distante do observador.



Ler os grupos em ordem decrescente de prioridade:

Nomenclatura R e S

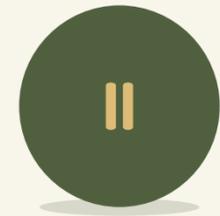


Configuração absoluta

Fatos importantes:



Não existe correlação entre o sinal da rotação óptica e arranjo espacial dos grupos substituintes.



Não é possível determinar a estrutura de um enantiômero medindo o valor de $[\alpha]$.



Não existe correlação necessária entre a designação (R) e (S) e a direção da rotação da luz plano-polarizada

Determinação da configuração absoluta



Método direto: análise de raio-X

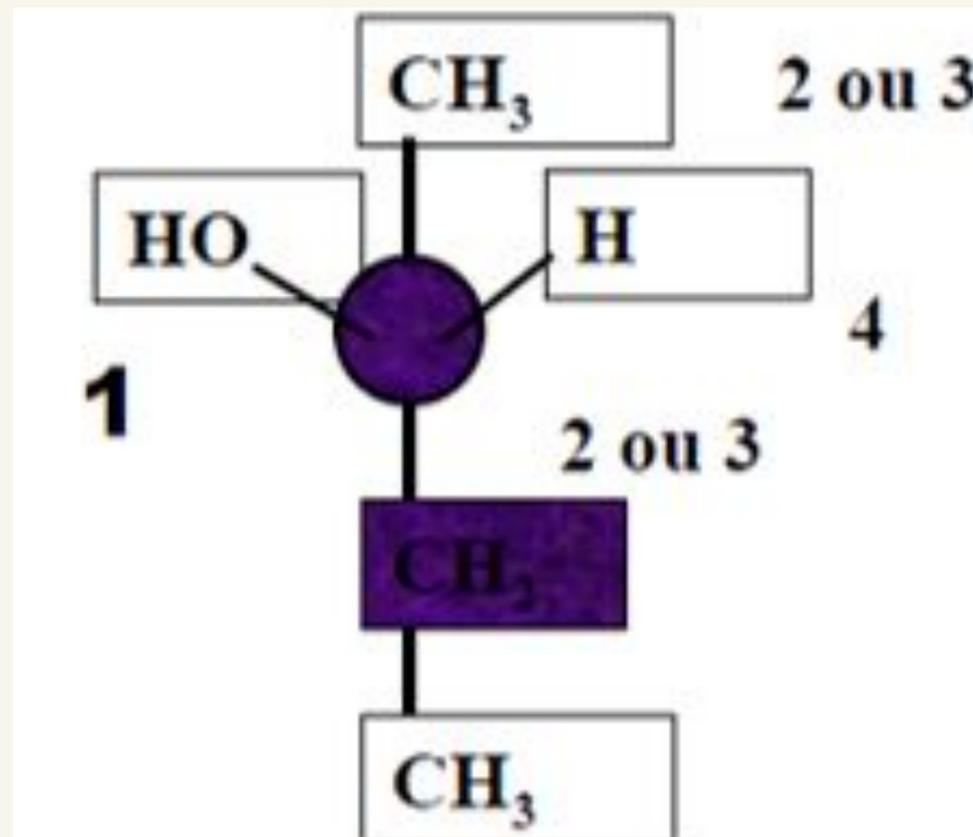


Método indireto: correlação com um composto cuja configuração absoluta já foi determinada

Sistema R, S

Regra 1:

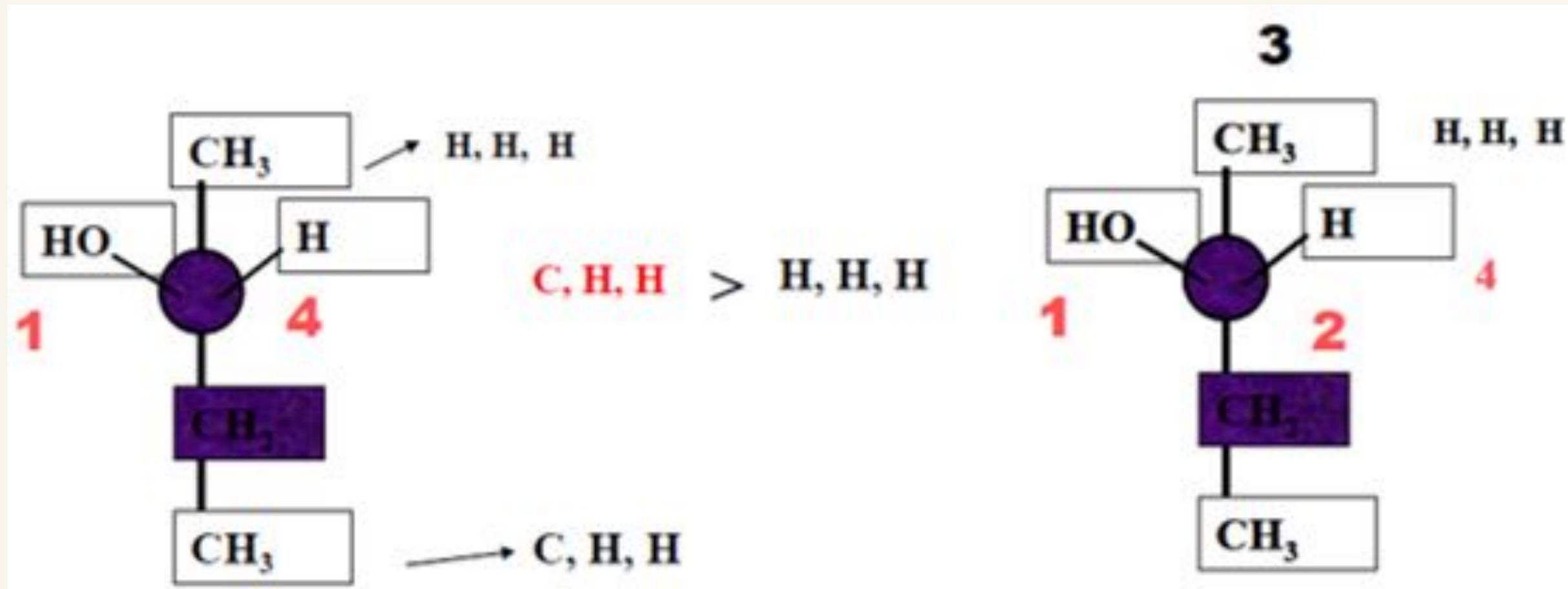
A prioridade é determinada com base no número atômico do átomo ligado diretamente ao átomo de carbono estereogênico. Quanto menor o número atômico menor será a prioridade, ou seja, o grupo com o mais baixo número atômico é o de menor prioridade (4) e o grupo de maior número atômico é o de maior prioridade (1).



Sistema R, S

Regra 2:

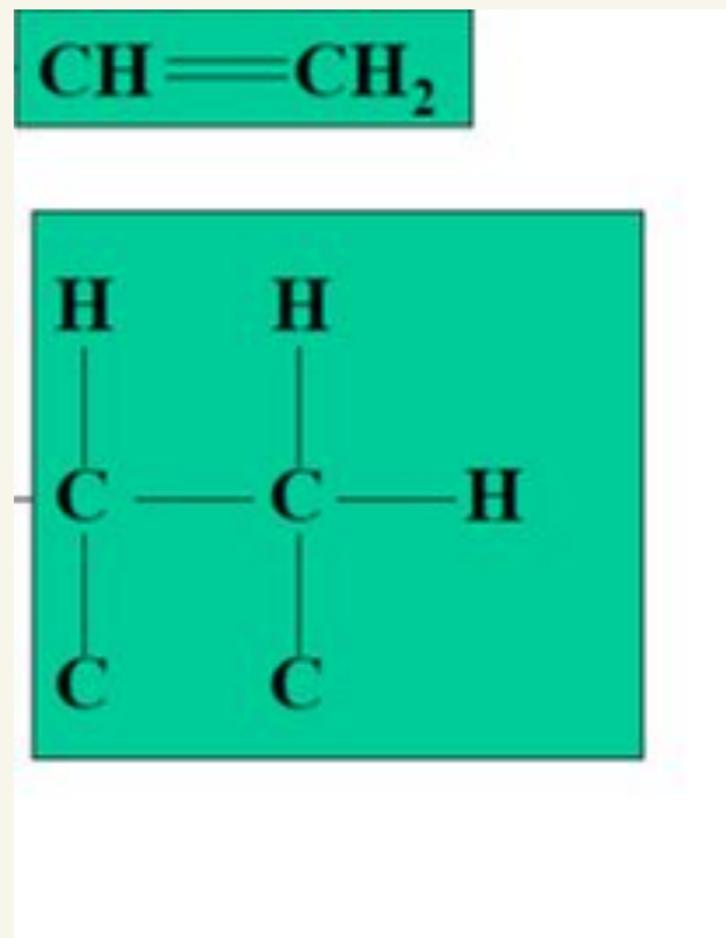
Quando a ordem de prioridade não pode ser determinada com base no **número atômico** que está ligado diretamente ao carbono estereogênico, a prioridade é determinada pelo primeiro ponto de diferença.



Sistema R, S

Regra 3:

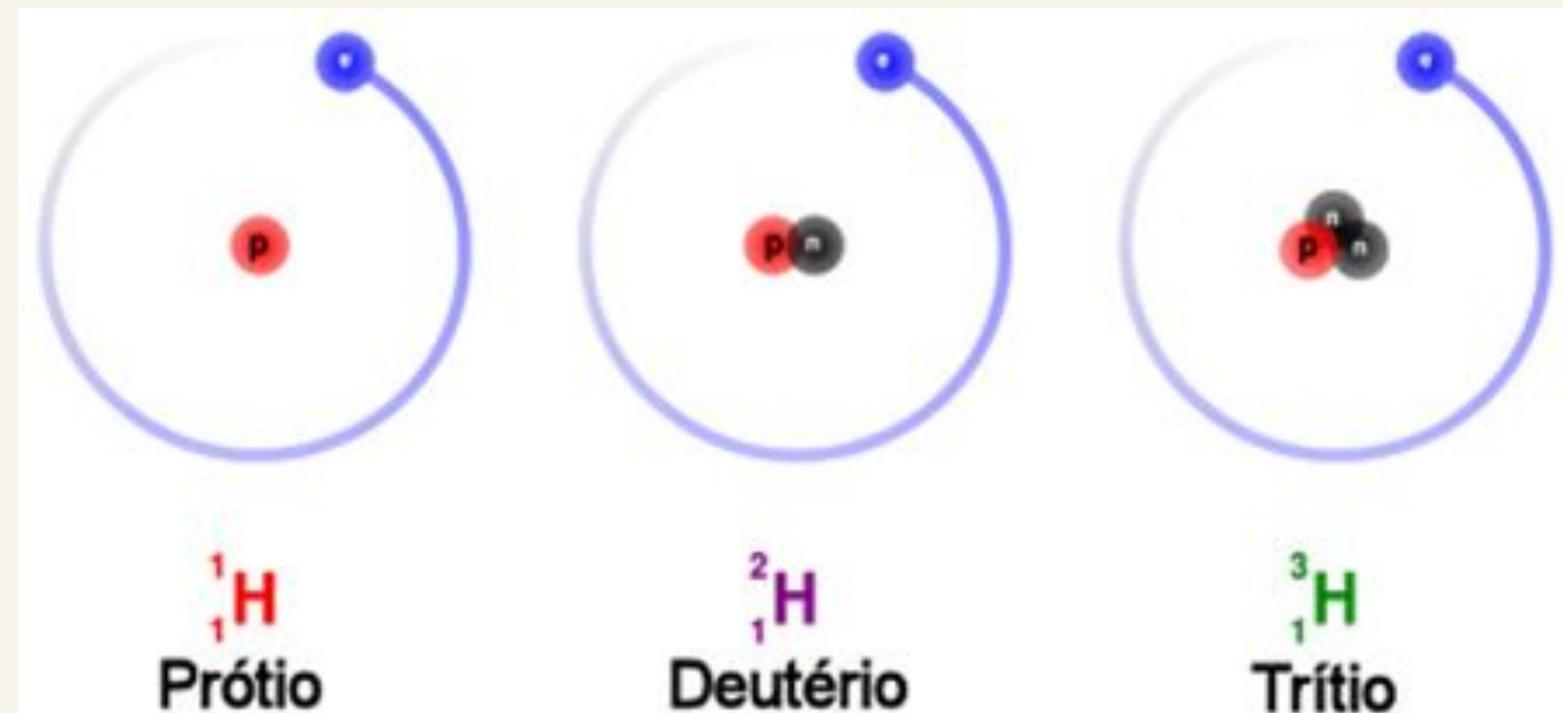
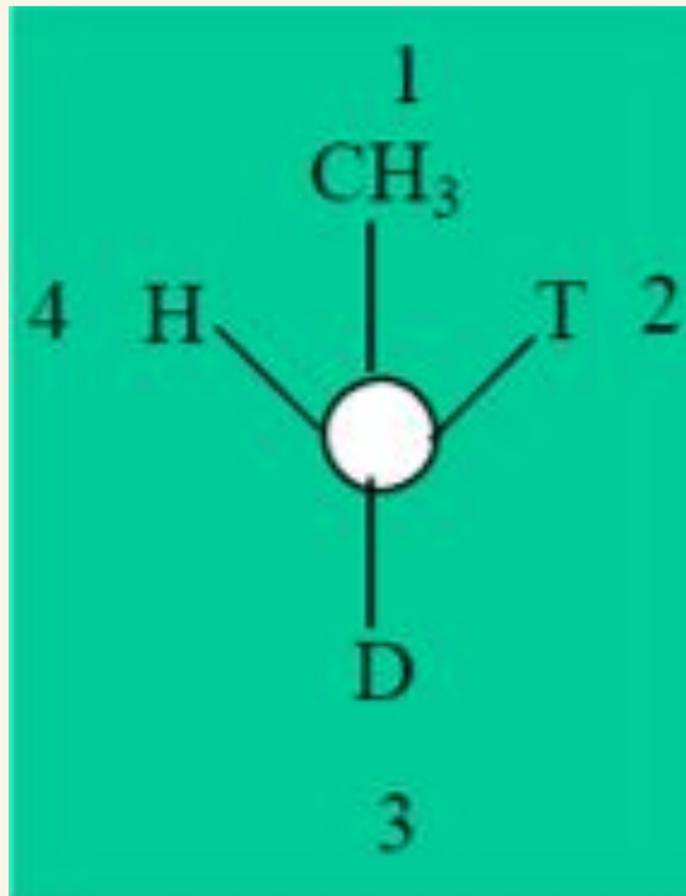
Quando o grupo ligado ao carbono estereogênico possuir duplas ou triplas ligações a ordem de prioridade é determinada como se ambos os átomos estivessem duplicados ou triplicados.



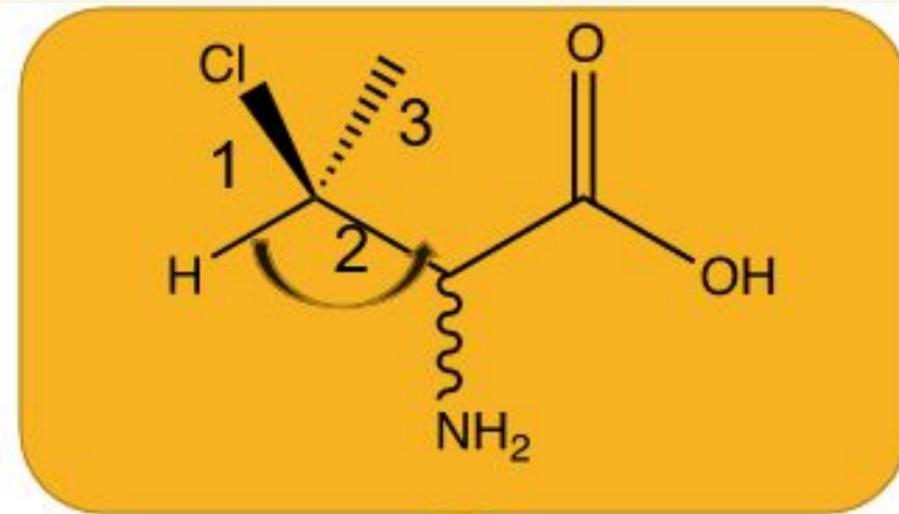
Sistema R, S

Regra 4:

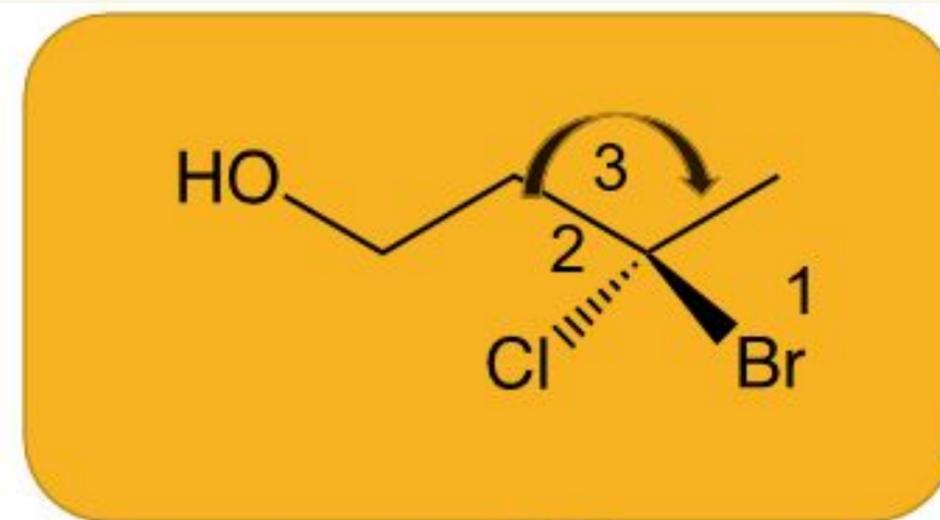
Quando temos isótopos do mesmo elemento ligados ao carbono estereogênico, o átomo de maior número de massa tem prioridade.



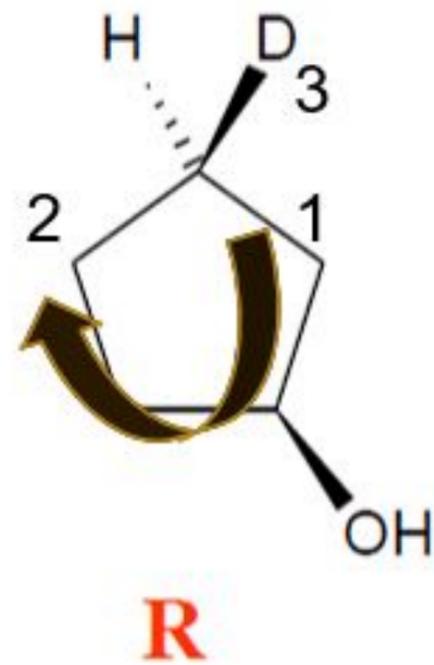
Nomear as seguintes substâncias através da nomenclatura R, S:



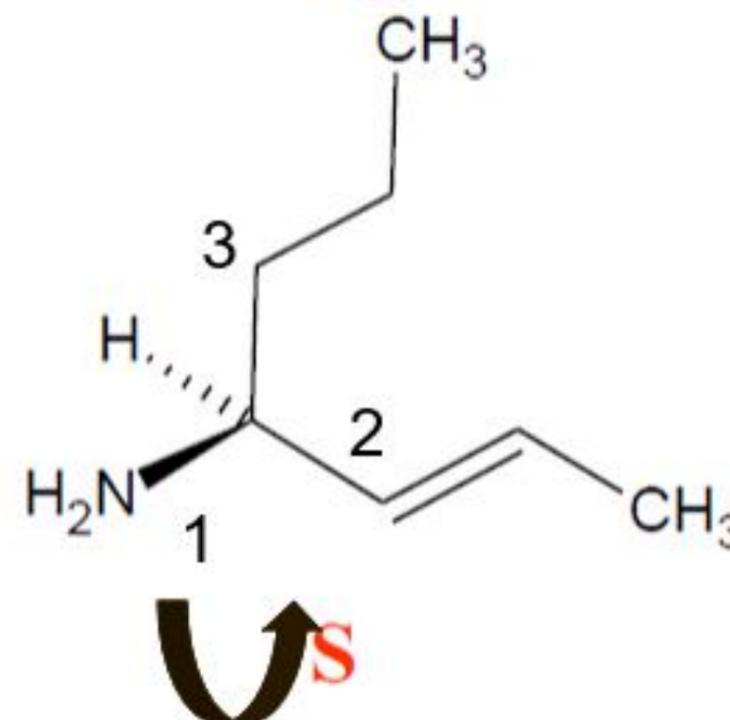
S



R

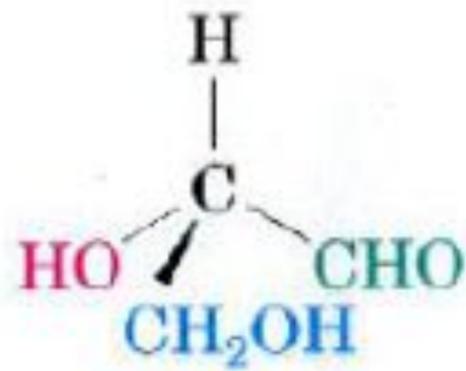


R

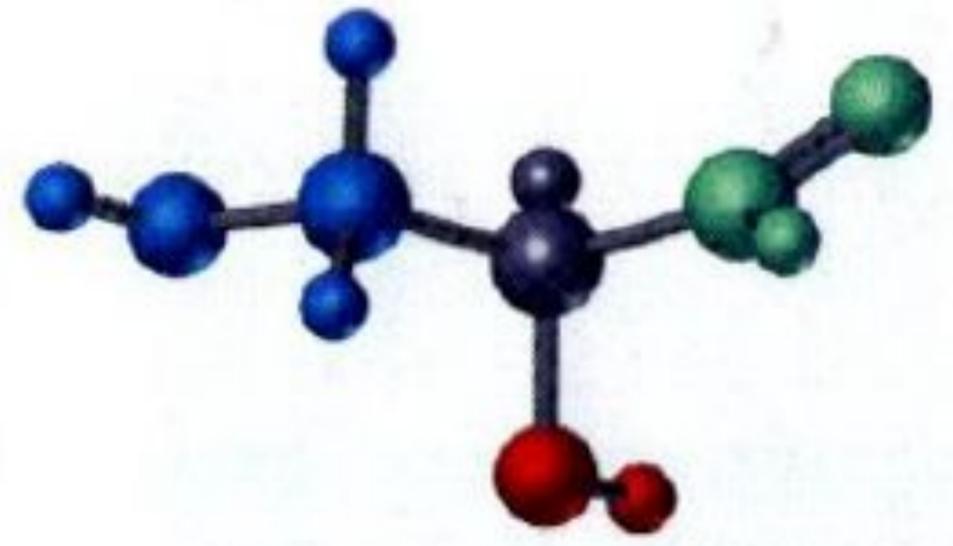
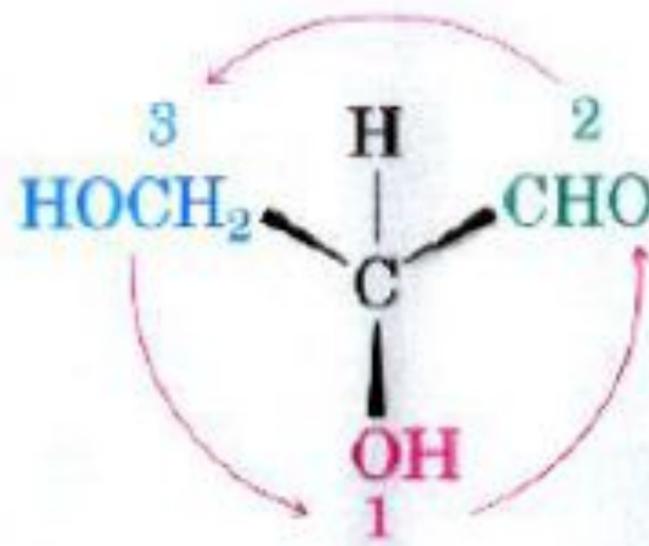


S

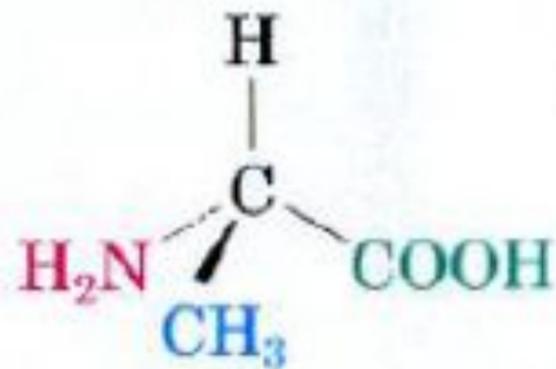
(a)



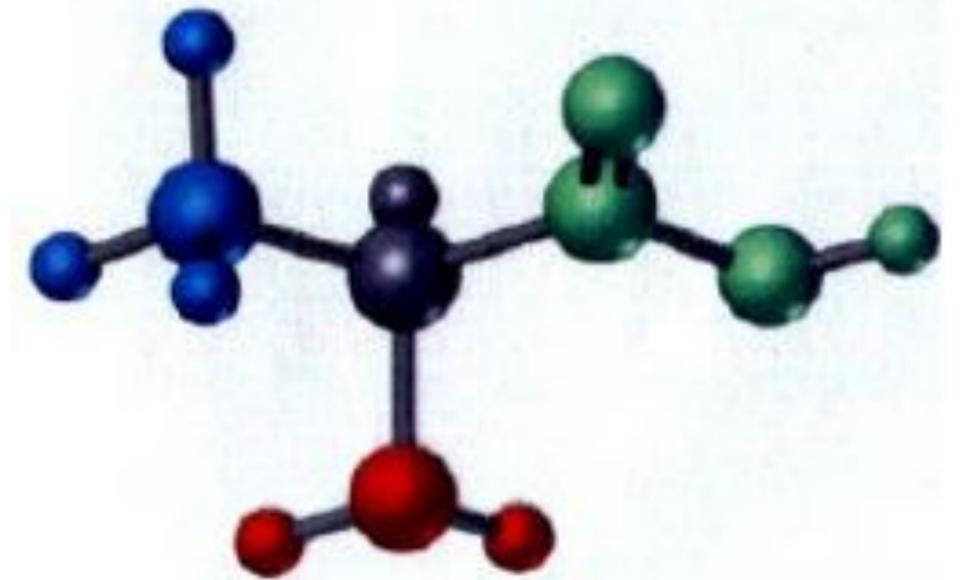
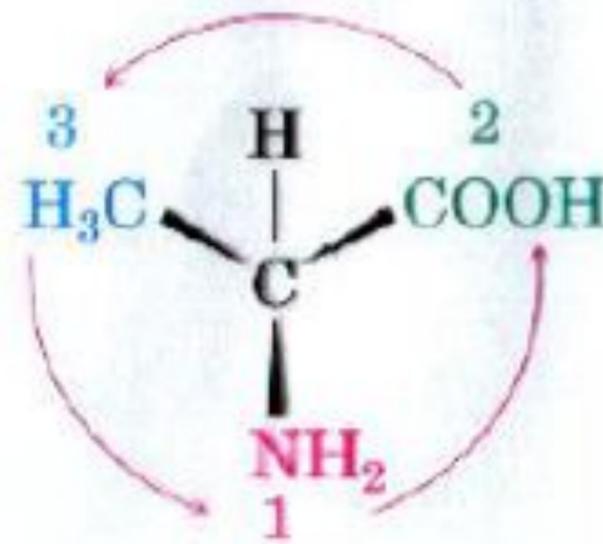
(S)-Glyceraldehyde
[(S)-(-)-2,3-Dihydroxypropanal]
 $[\alpha]_D = -8.7^\circ$



(b)

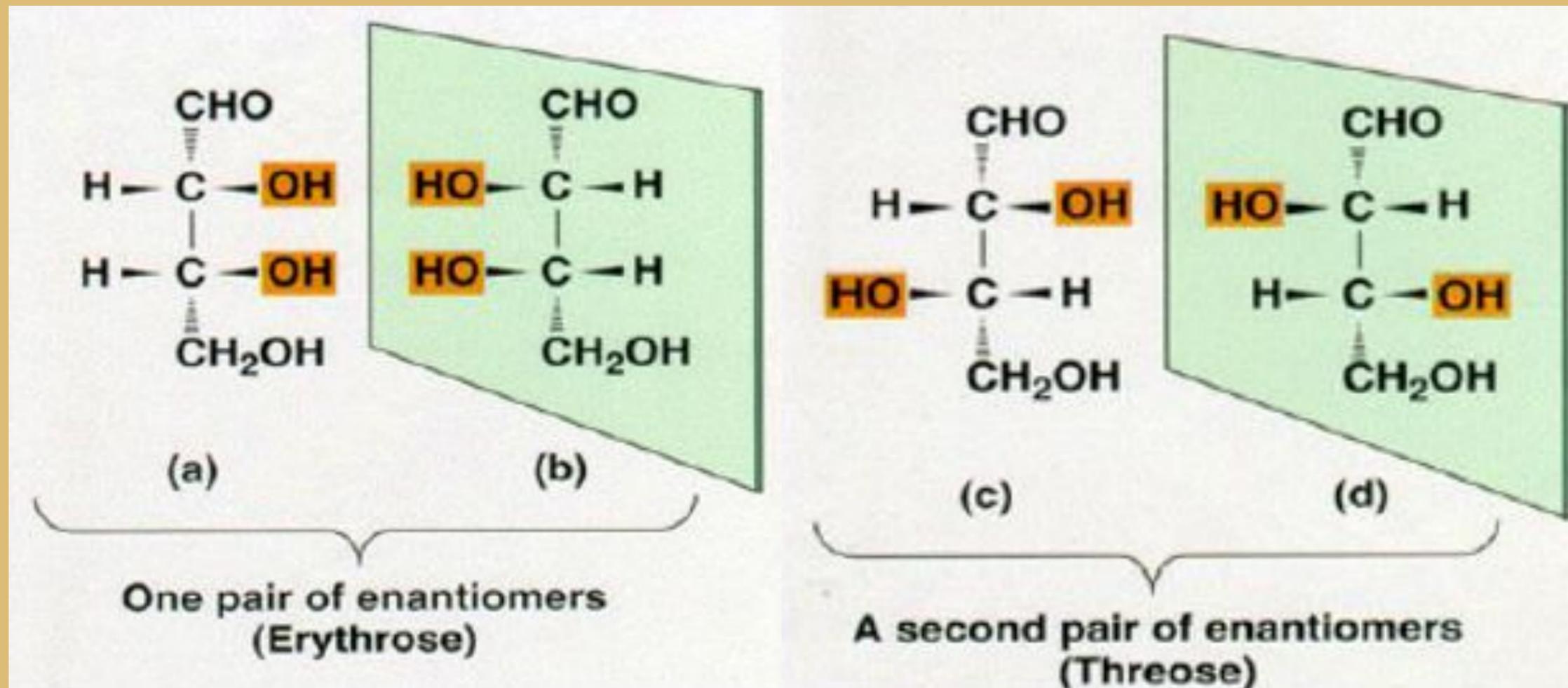


(S)-Alanine
[(S)-(+)-2-Aminopropanoic acid]
 $[\alpha]_D = +8.5^\circ$



Isômeros com mais de um carbono quiral

Enantiômeros têm propriedades físicas e químicas iguais



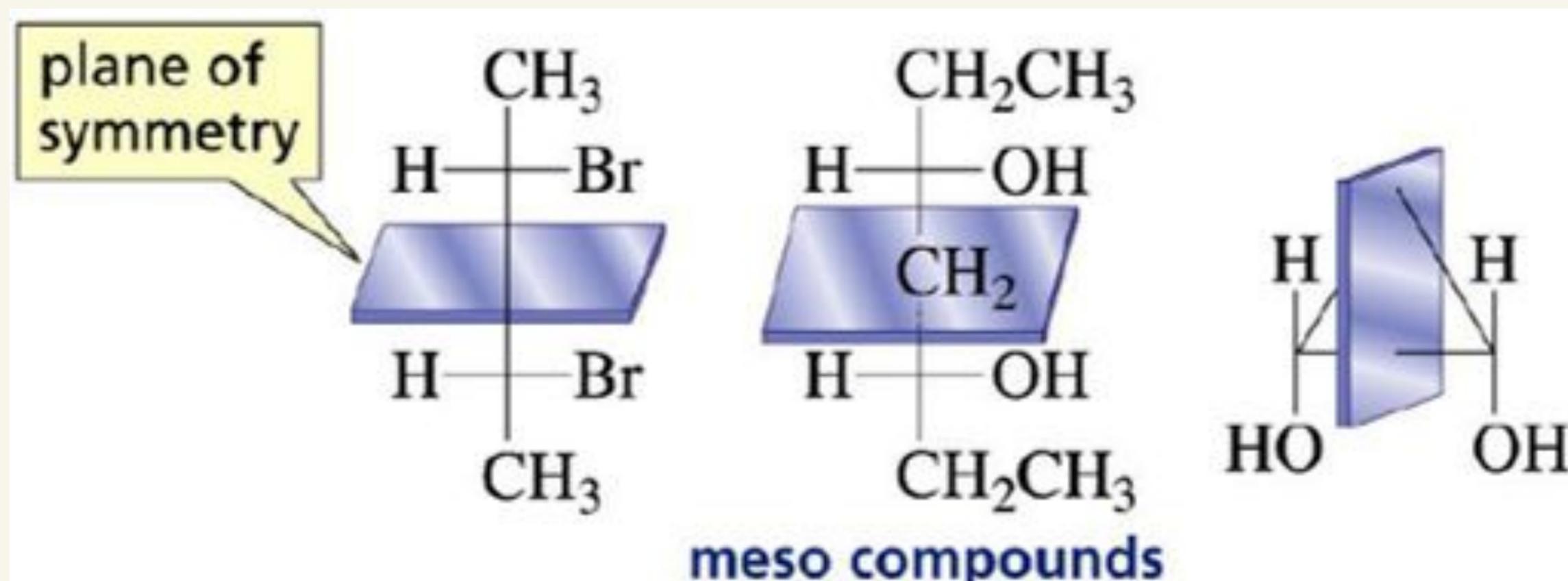
Diastereoisômeros têm propriedades físicas e químicas diferentes.

Ex: (a) e (c), (a) e (d), (b) e (c), (b) e (d).

Toda molécula que tem centro quiral é quiral?

Compostos Meso

Possuem dois ou mais carbonos quirais e um plano de simetria:

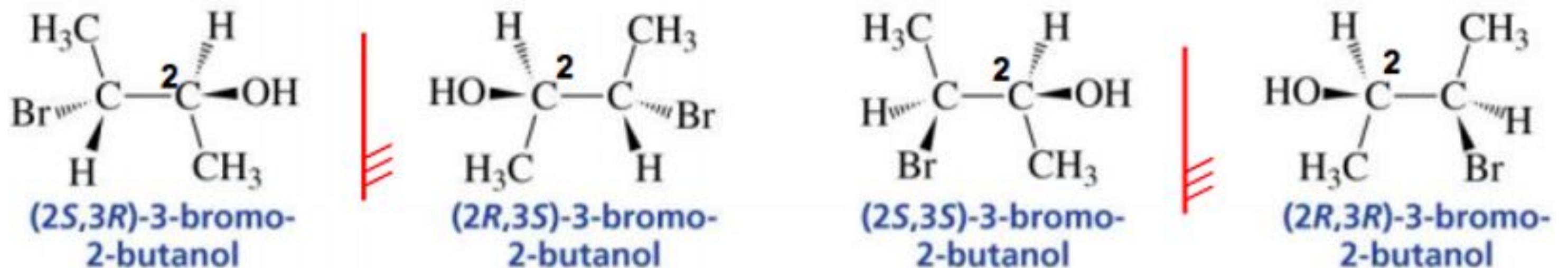


São moléculas aquirais

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

Nomenclatura R, S continuação

A nomenclatura R,S de isômeros com mais de um carbono assimétrico



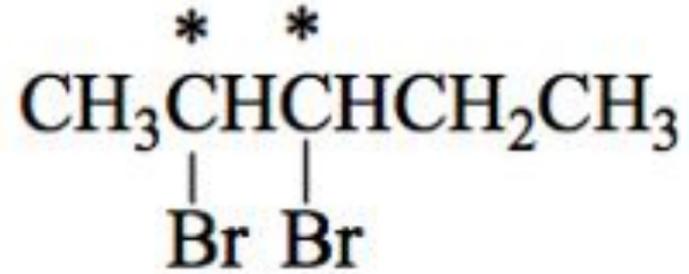
Veja que enantiômeros têm configuração oposta em ambos os carbonos

assimétricos, enquanto os diastereoisômeros têm a mesma configuração em um dos carbonos assimétricos e configuração oposta no outro.

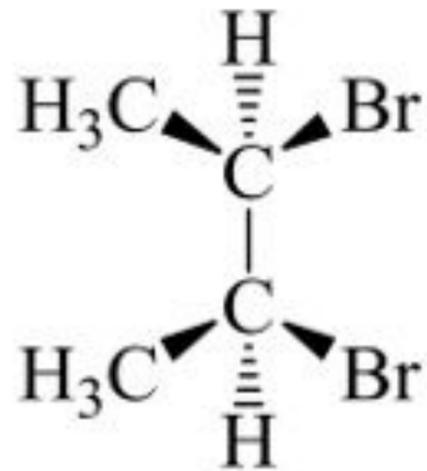
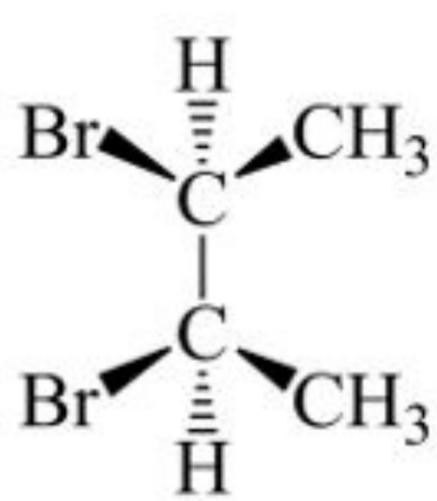
Diastereoisômeros são estereoisômeros que não são enantiômeros. 1 e 4, 1 e 3, 2

e 3, 2 e 4.

Nomenclatura R, S continuação



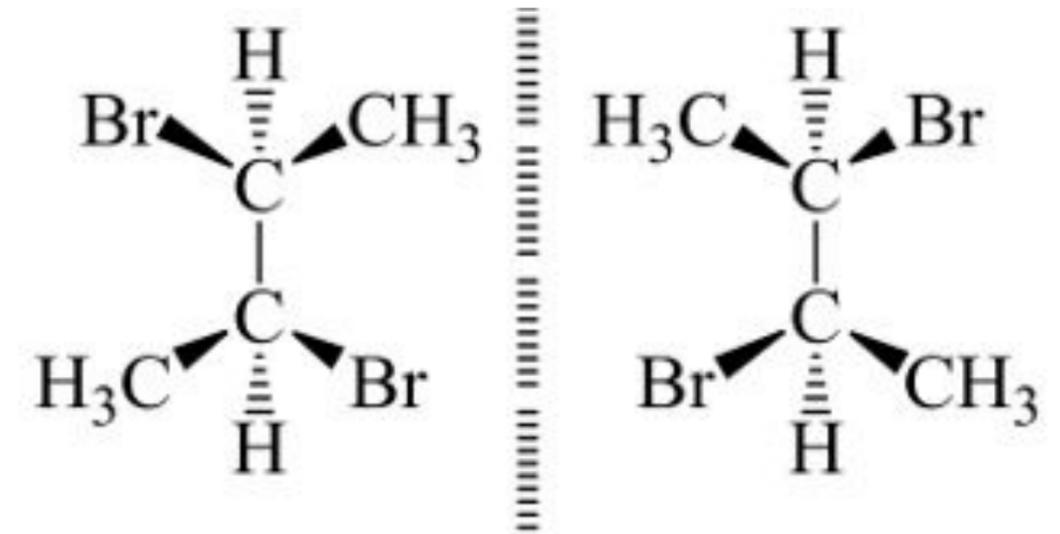
2 C*: Número de estereoisômeros $<2^2 < 4$



Imagens especulares sobreponíveis

Mesmo compostos

COMPOSTO MESO É AQUIRAL



ENANTIÔMEROS

Apresenta PLANO DE SIMETRIA

• Número de estereoisômeros = 3.

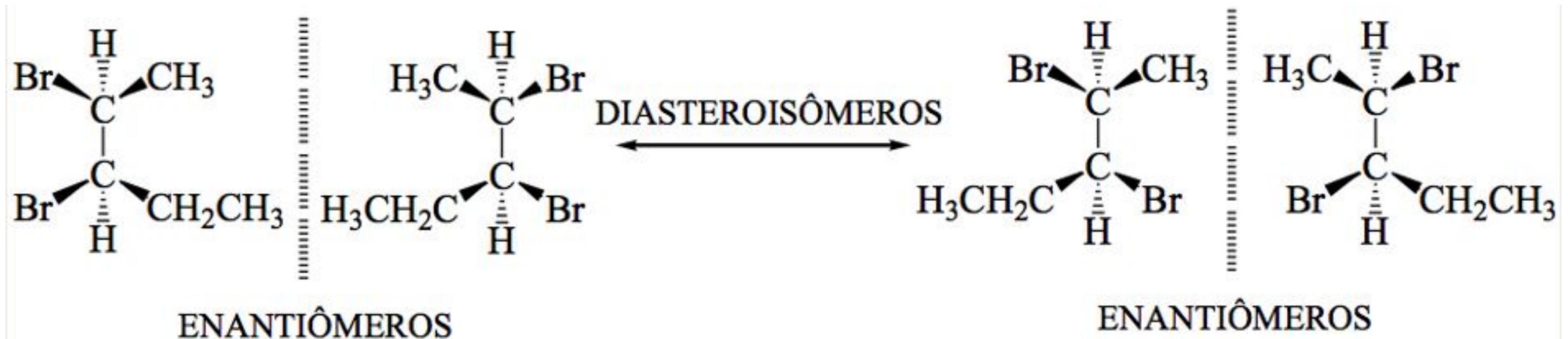
○ 1 par de enantiômeros / 1 composto (meso)

Nomenclatura R, S continuação

Se uma molécula possuir mais do que 1 CARBONO TETRAÉDRICO ESTEREOGÊNICO, o número de estereoisômeros possíveis é $\leq 2^n$, onde n = número de C^* .

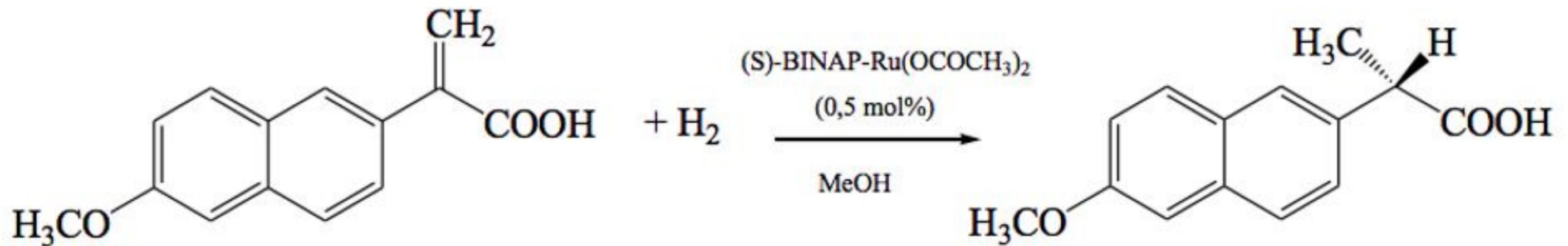


2 C^* : Número de estereoisômeros $< 2^2 < 4$



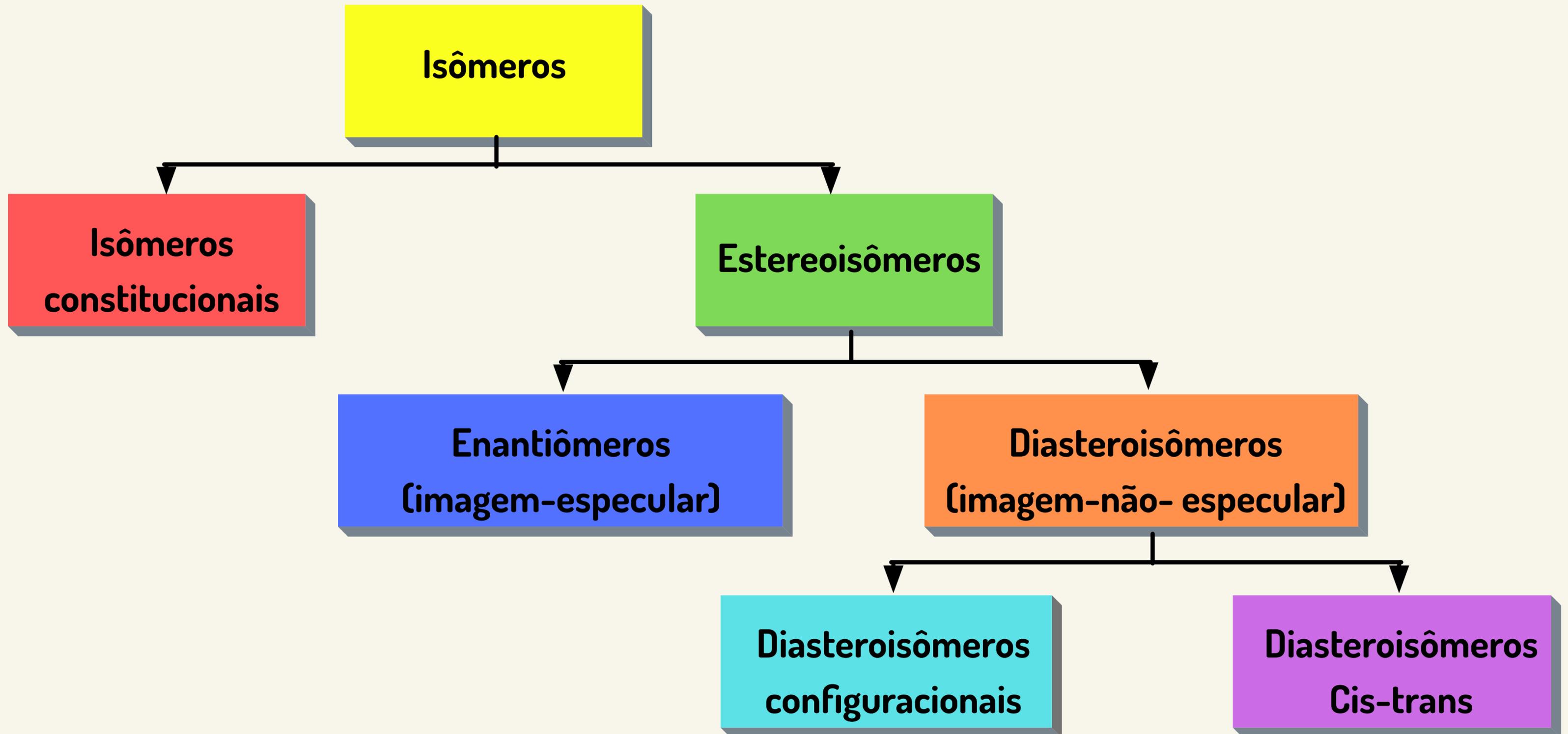
Reação Estereosseletiva

É aquela que leva à obtenção predominante, ou exclusiva, de um ESTEREOISÔMERO, independentemente da estereoquímica do substrato ou reagente.

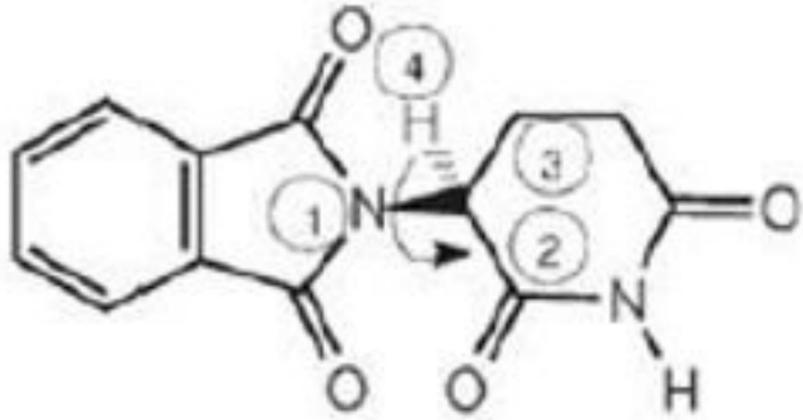


(S)-Naproxeno
(um agente anti-inflamatório
(92% de rendimento, 97% de ee)

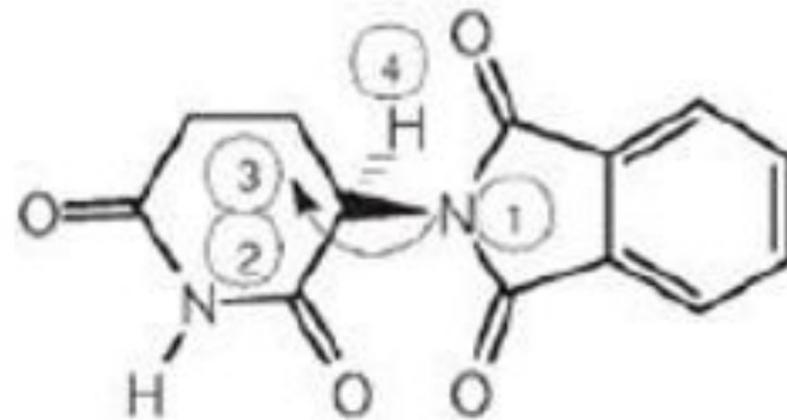
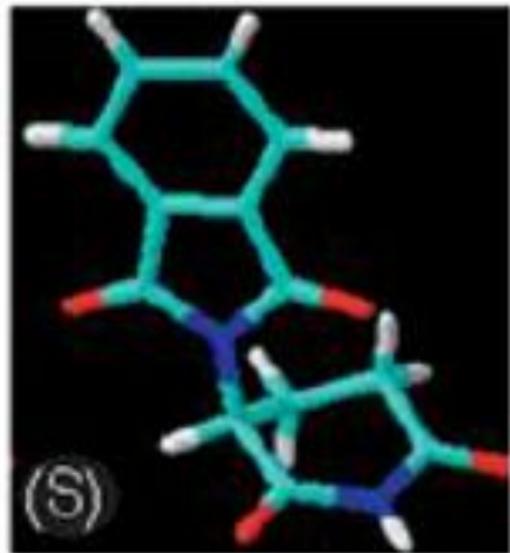
Sumário de Estereoisomeria



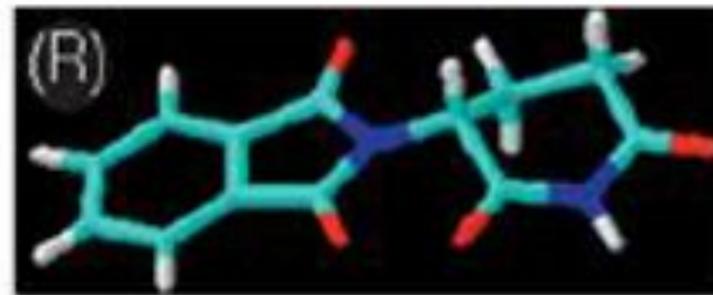
Talidomida



(S)-Talidomida
teratogênico



(R)-Talidomida
sedativo



Importância da síntese assimétrica

Estudo da estereoquímica das reações e das moléculas



Perfumaria



Agroquímica



Cristais líquidos



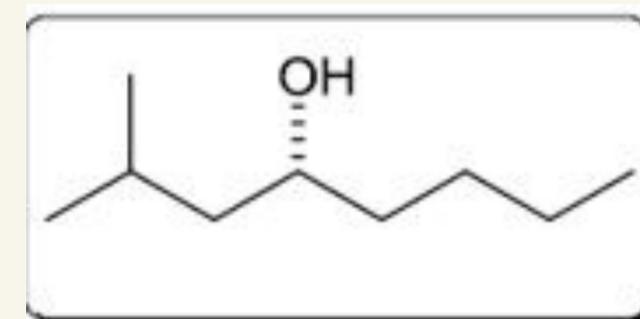
Flavorizantes



Feromônios



Feromônio



Importância da síntese assimétrica

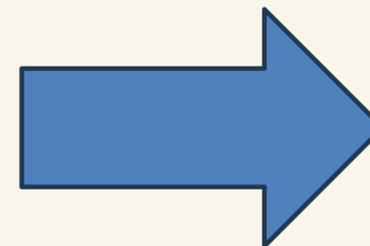
Estudo da estereoquímica das reações e das moléculas

Fármacos

2002 - Drogas enantioméricas puras

Vendas mundiais: US\$ 159 bilhões

EUTÔMERO



Tratamento da hipertensão

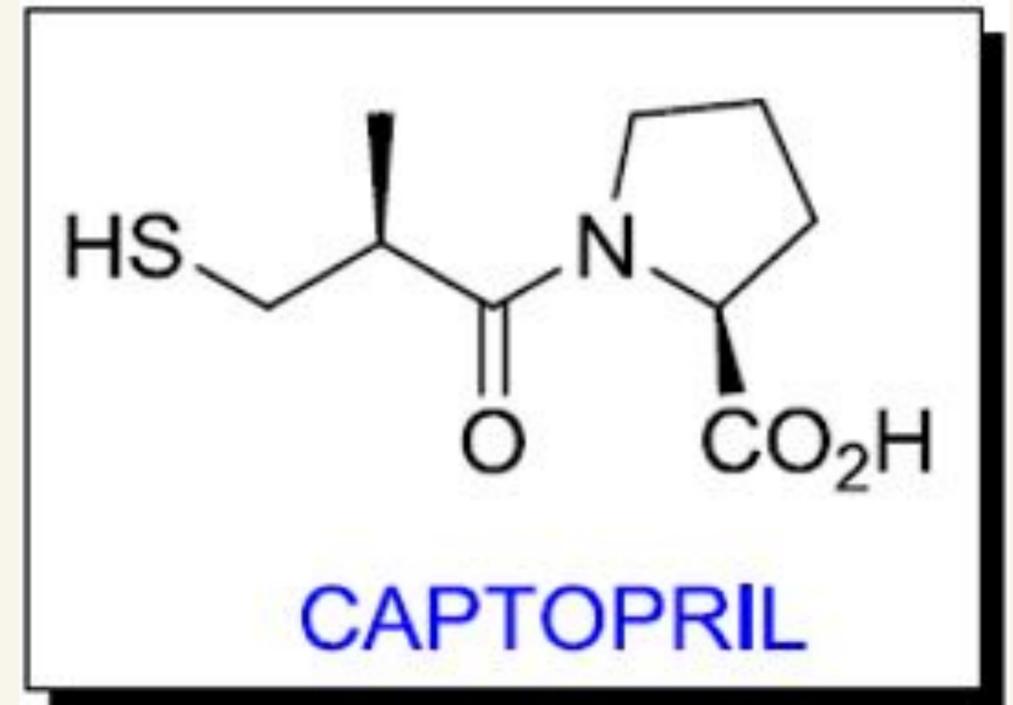
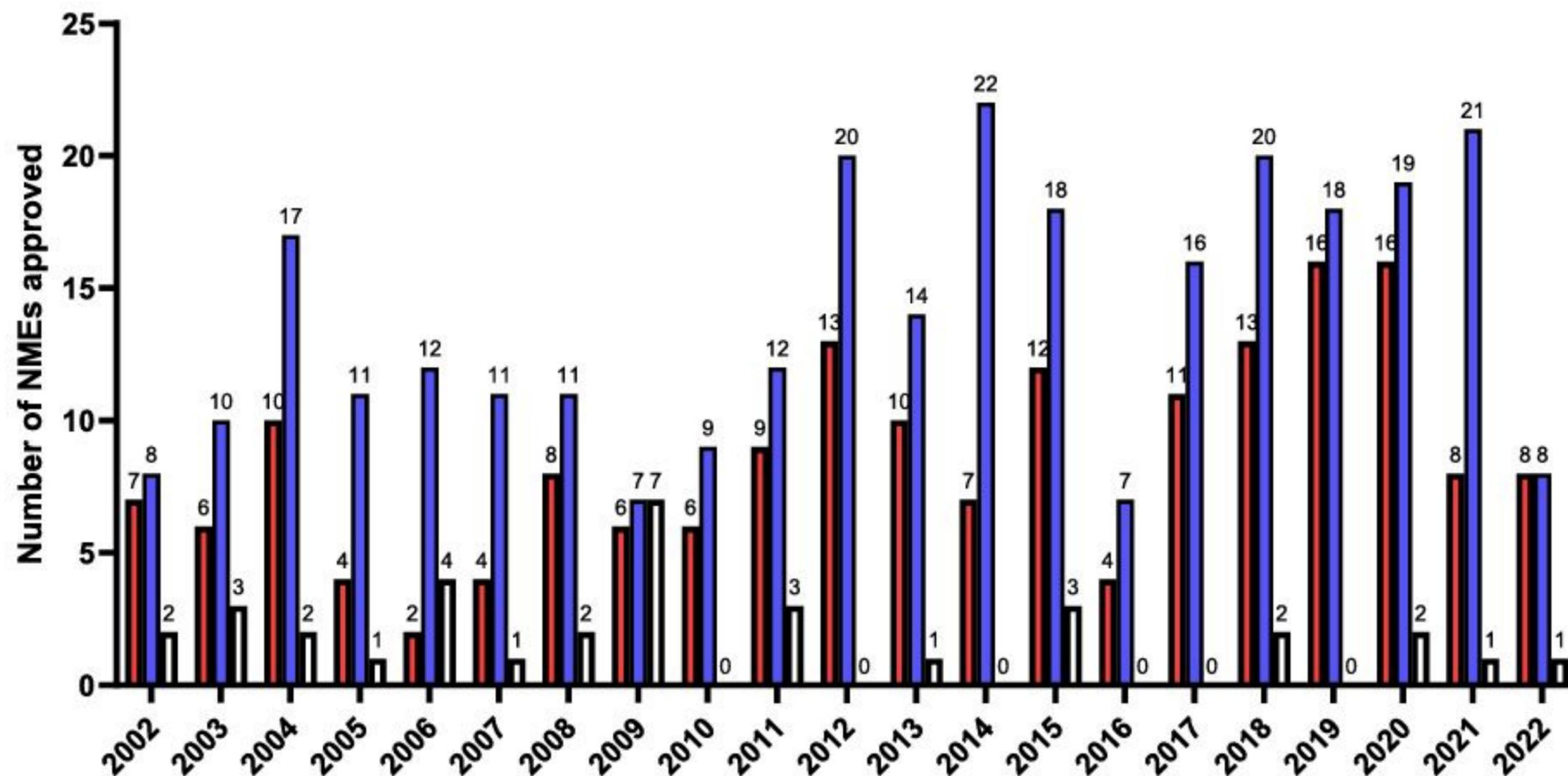
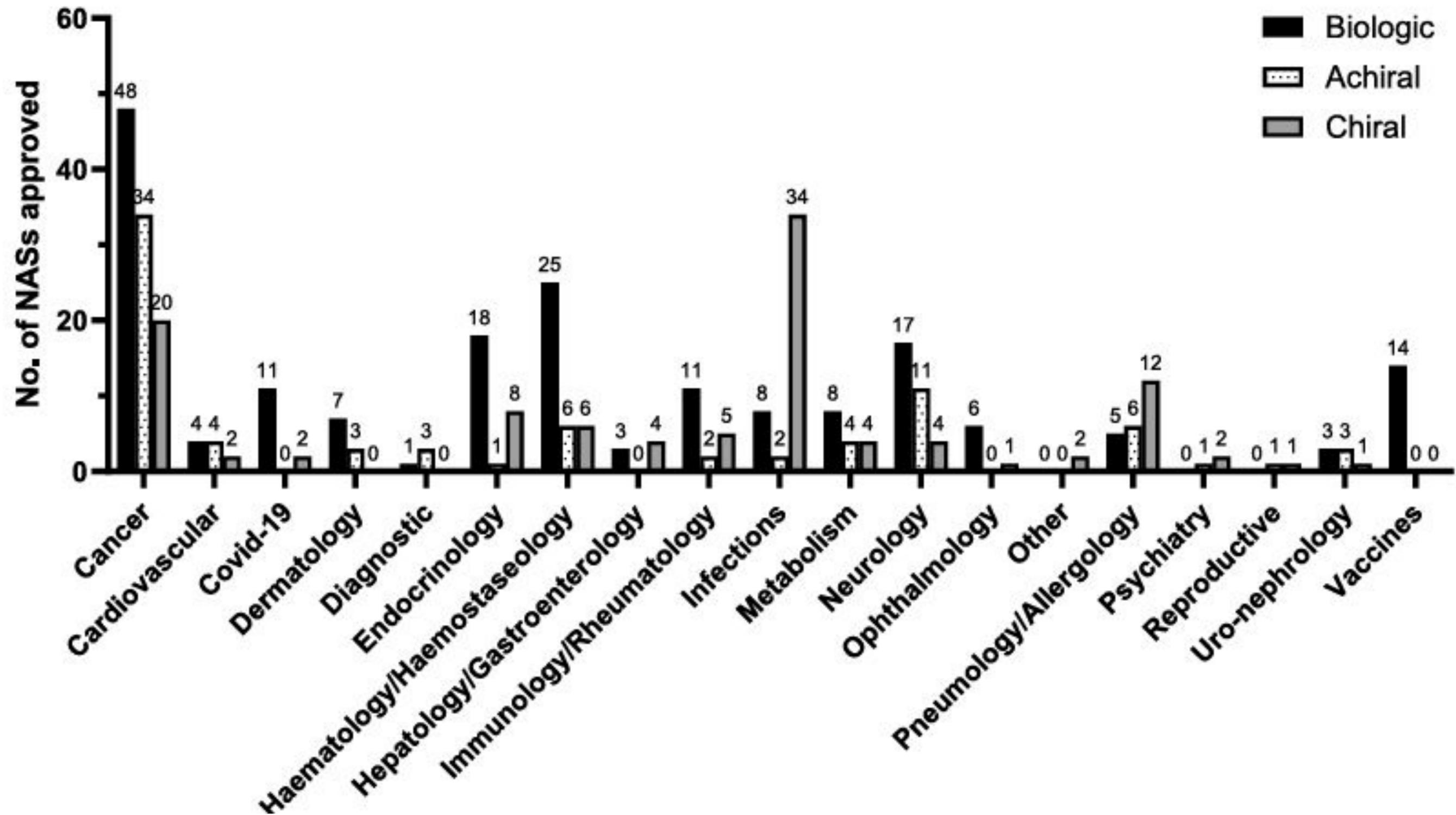


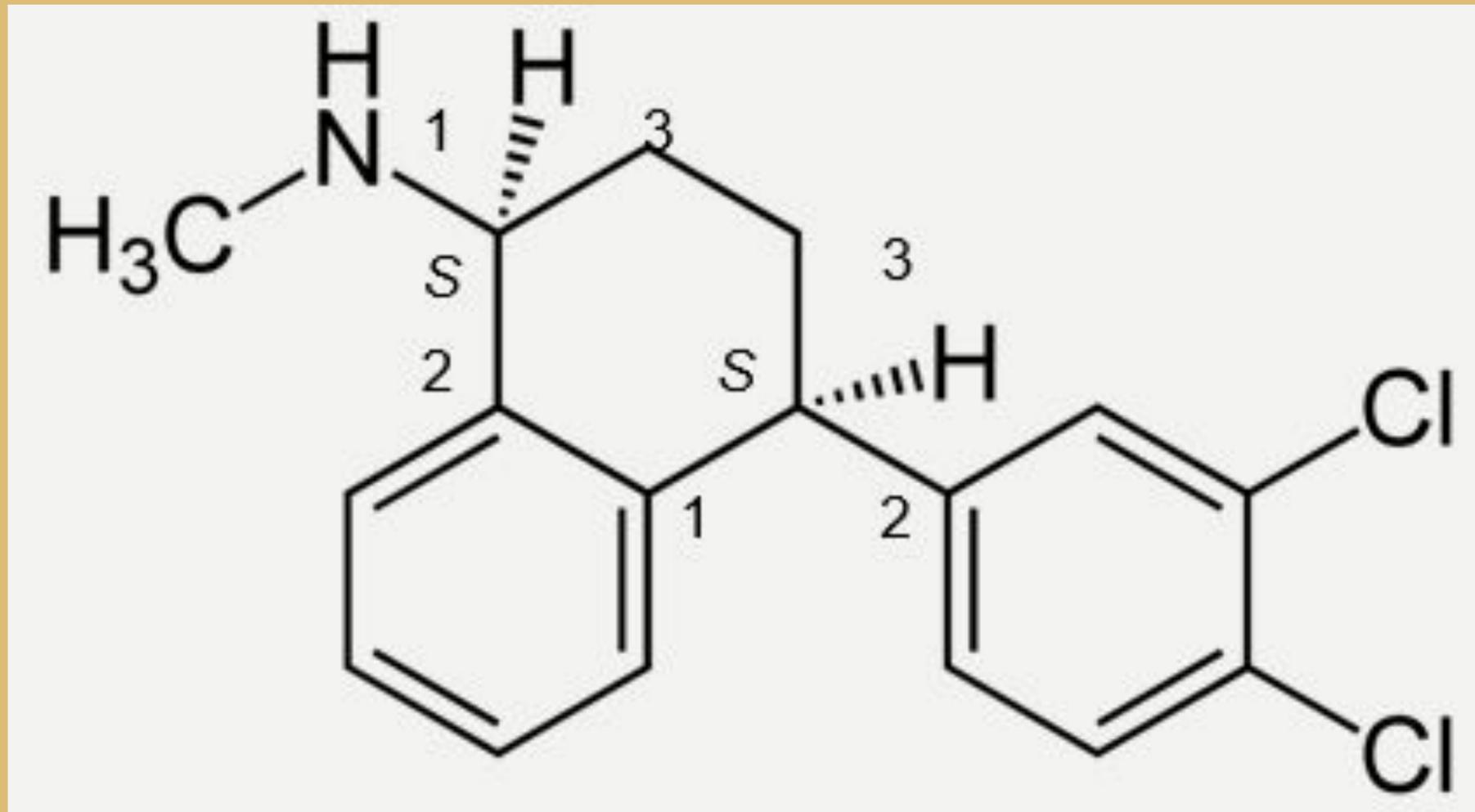
Figura: Comparação do número de NMEs de moléculas pequenas aquirais (vermelho), de enantiômero único (azul) e racêmicas (branco) aprovadas pela FDA entre 2002 e 2022.

Food and Drug Administration

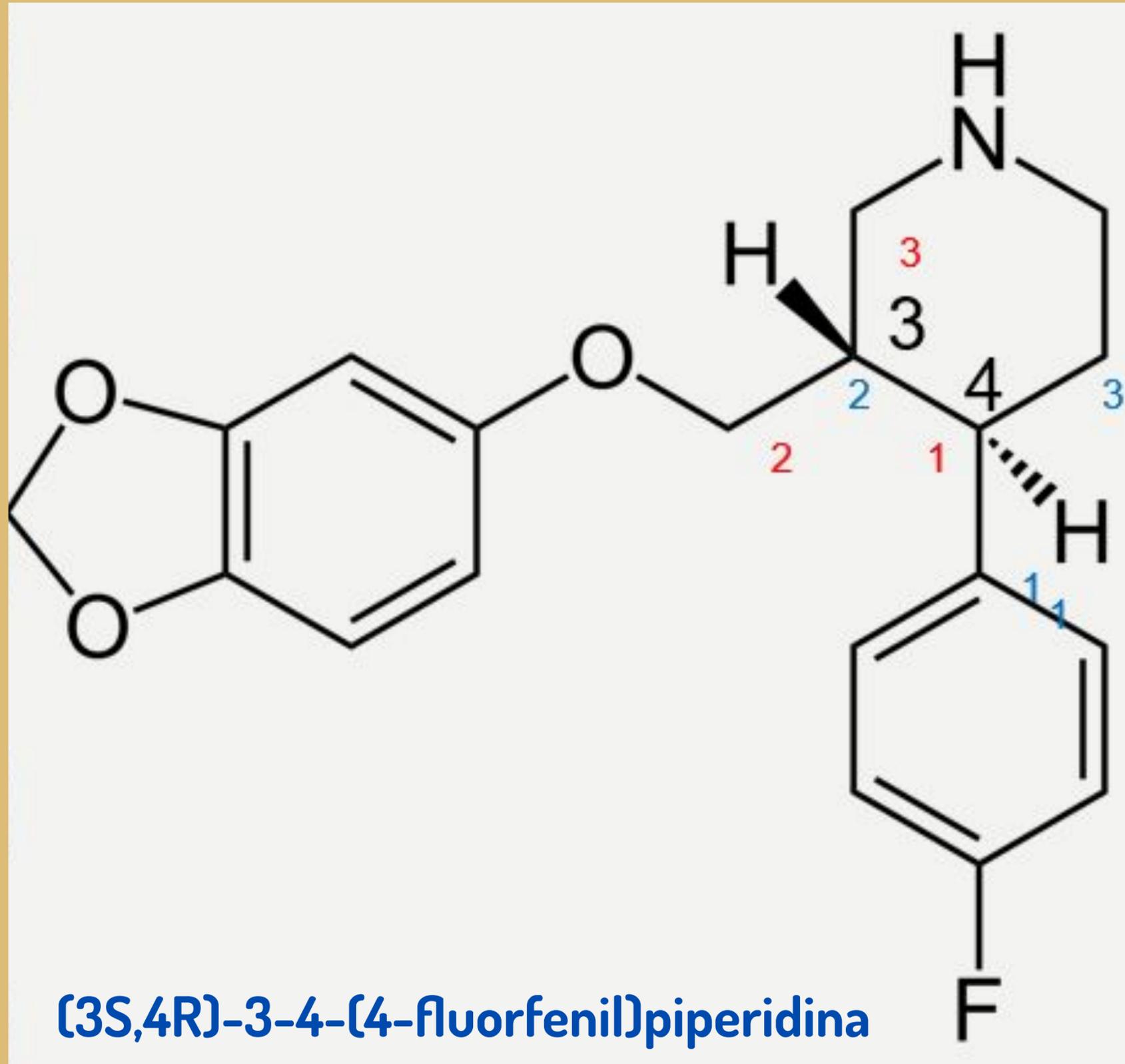




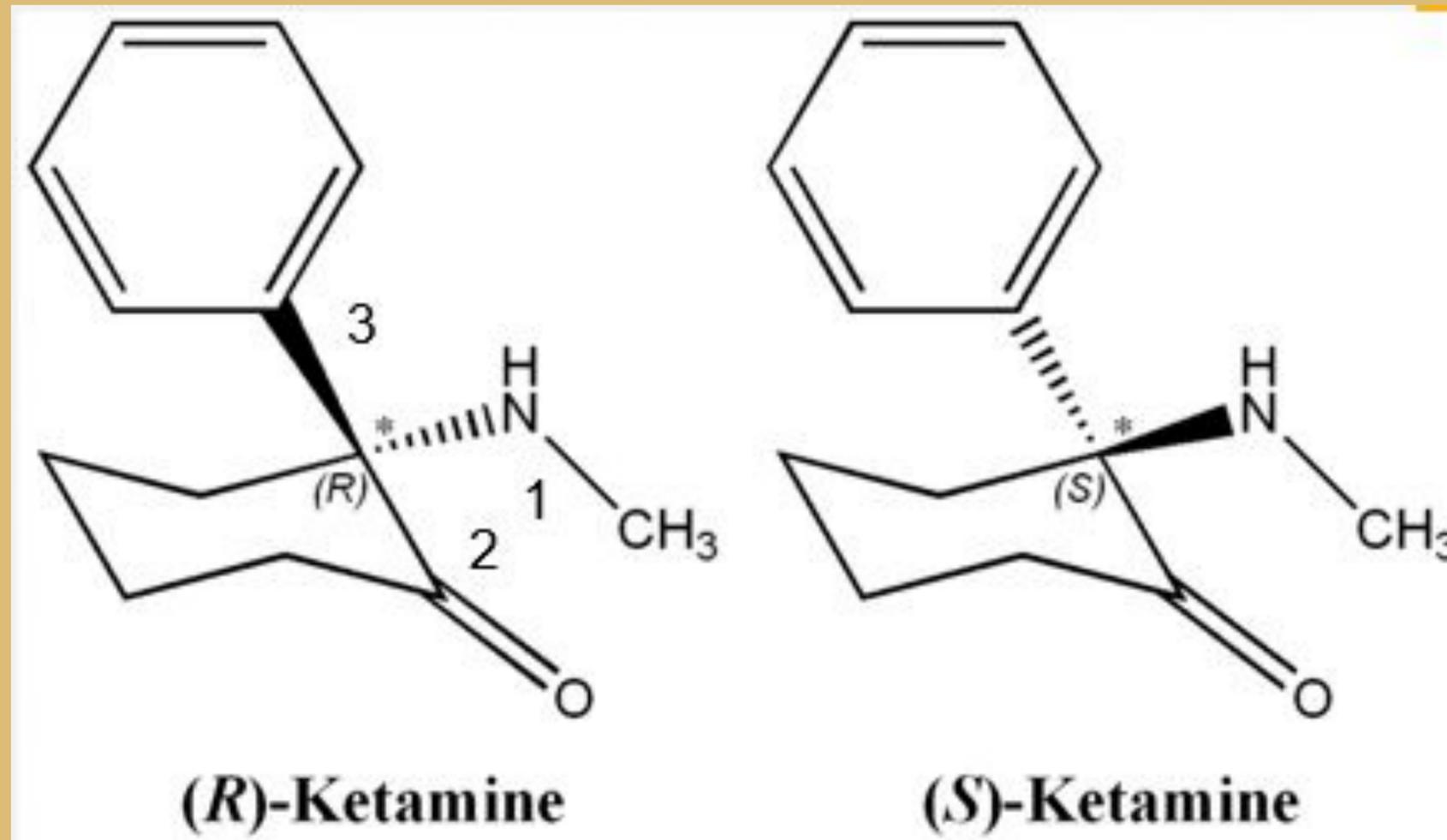
Ex: : Zorlof (sertralina) usado como antidepressivo



Ex: Paxil usado como antidepresivo



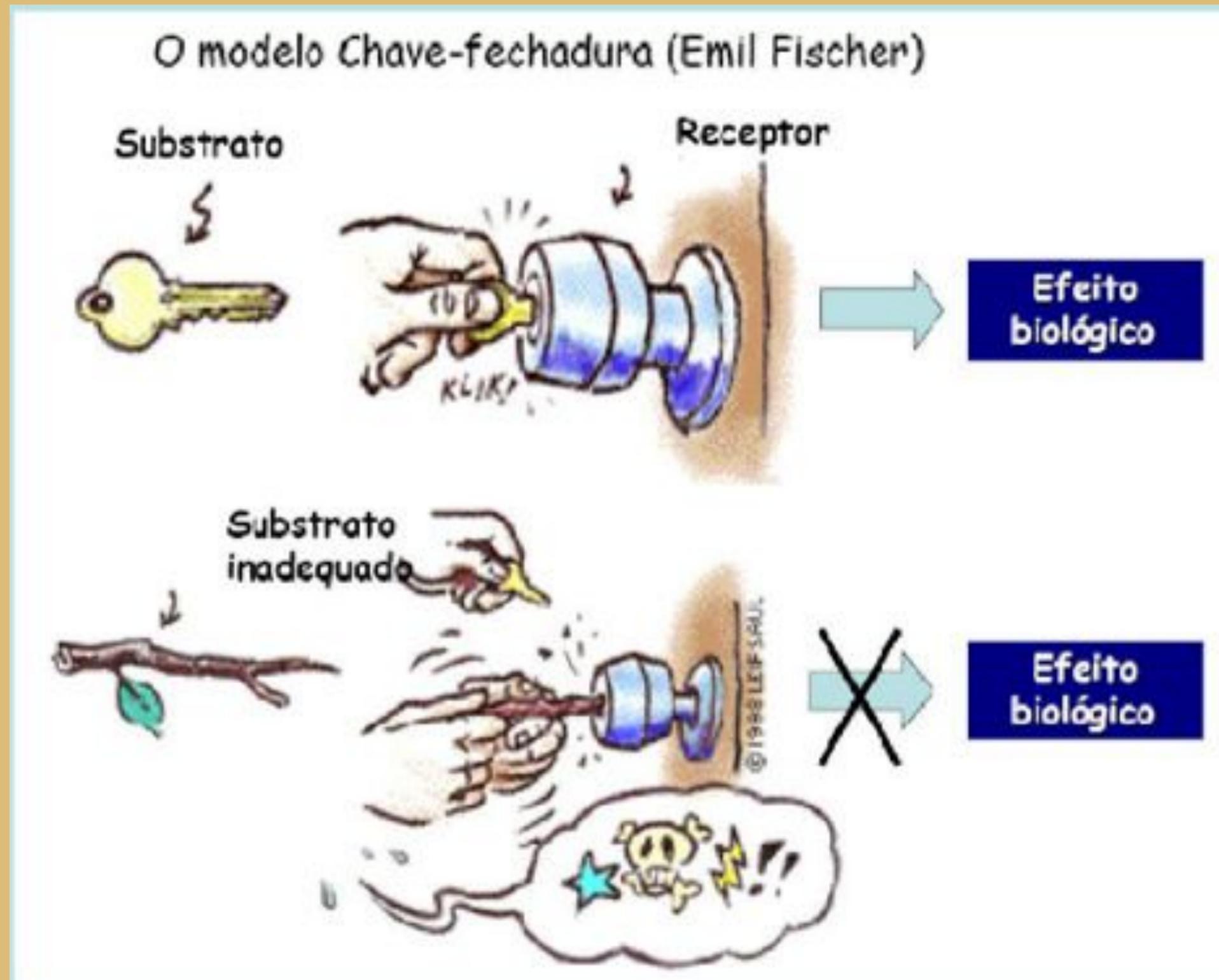
A maioria das drogas são vendidas na forma de racemato, pois é muito mais barata a sua obtenção. No entanto, o FDA (Food and Drug Administration) exige avaliação dos dois enantiômeros.



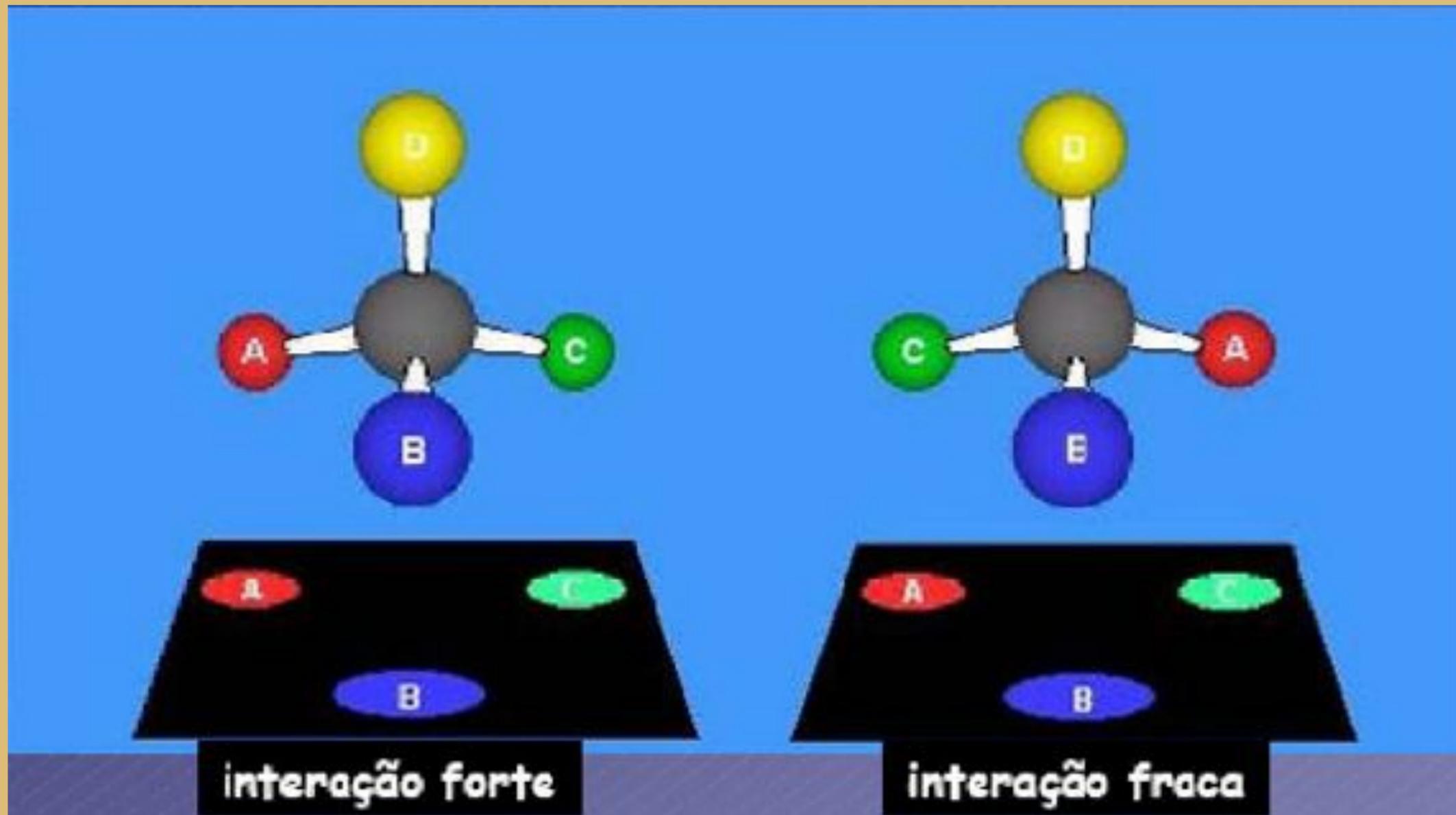
O enantiômero (S) é 4 x mais ativo que o (R)

Os efeitos colaterais do fármaco está associado ao enantiômero (R)

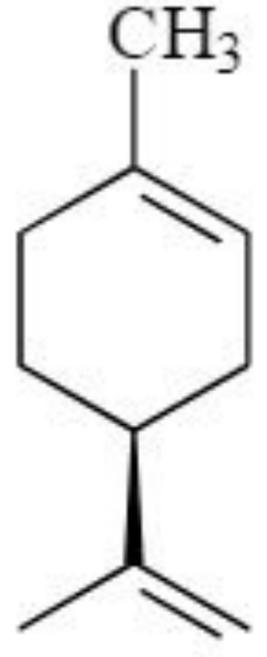
Efeito dos fármacos quirais



1933- Easson e Stedman propõem o modelo de três pontos

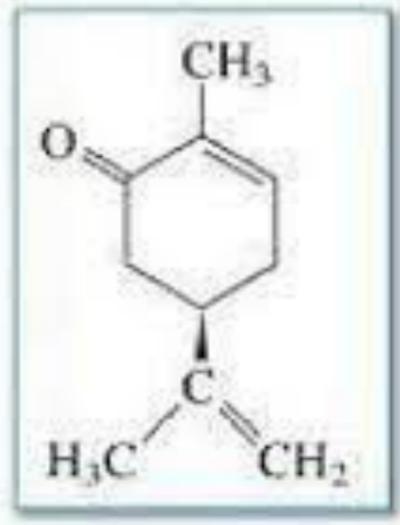


Para que o efeito biológico ocorra, em toda a sua intensidade a interação entre os pontos tem que ser completa.

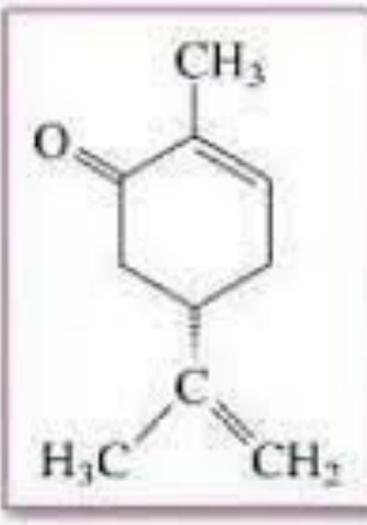


R-limoneno

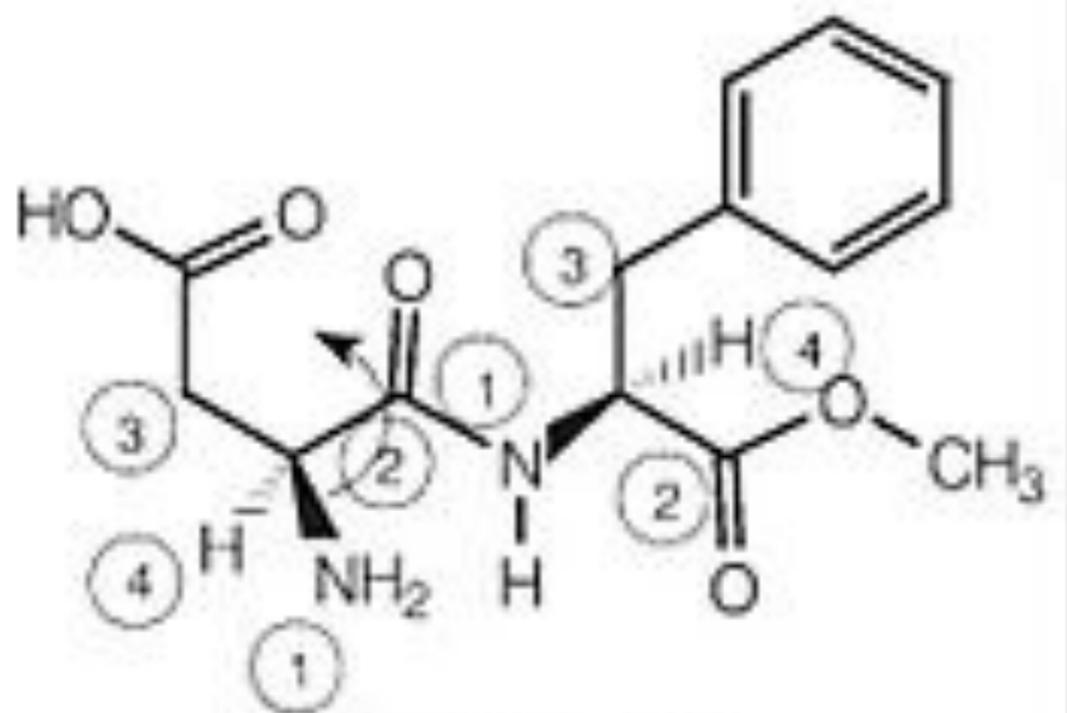
S-limoneno



(R)-(-)-Carvona
(do óleo de hortelã)



(S)-(+)-Carvona
(do óleo da semente de alcaravia)



(S,S)-Aspartamo
sabor doce



(R,R)-Aspartamo
sabor amargo



DESAFIO

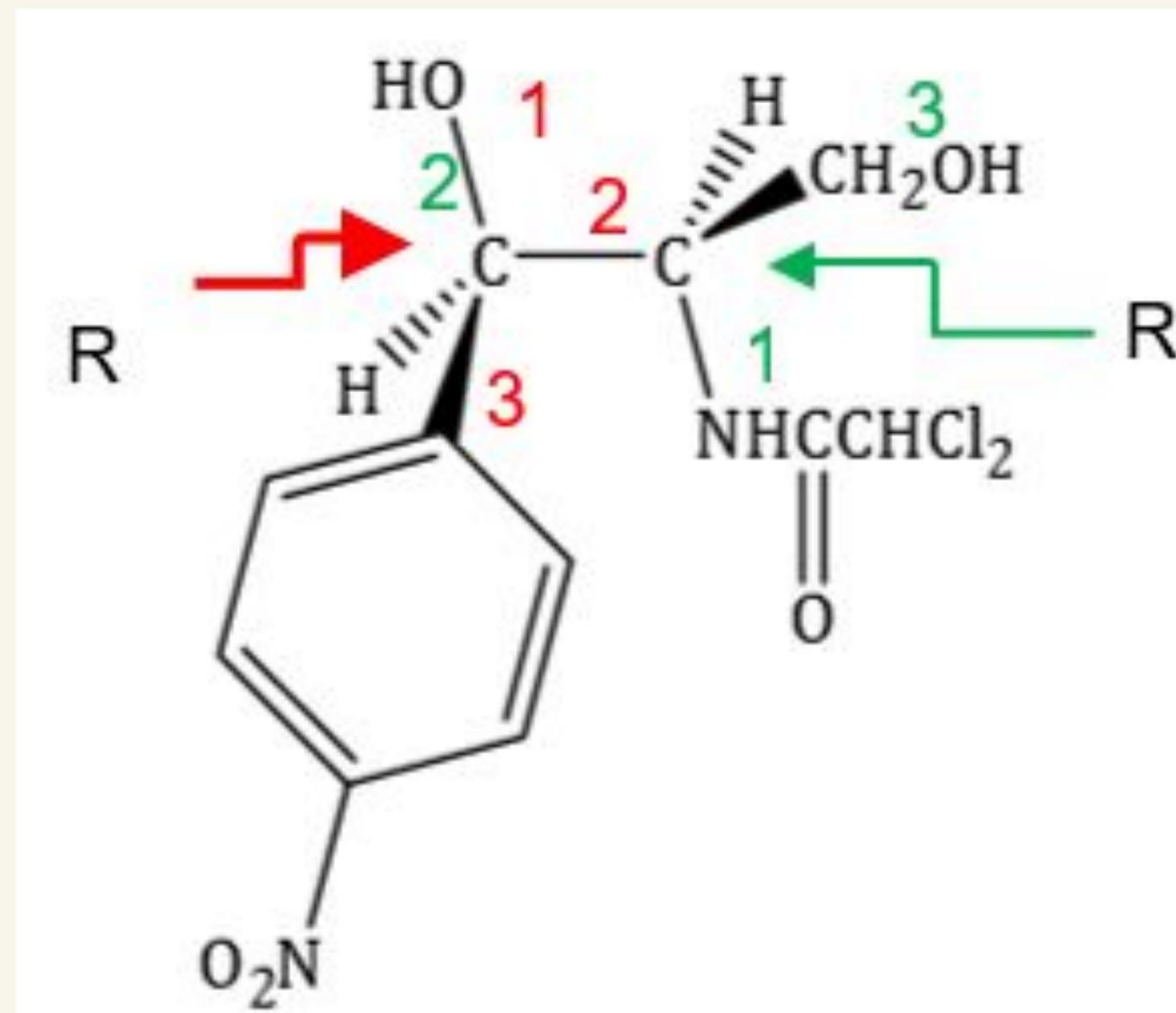
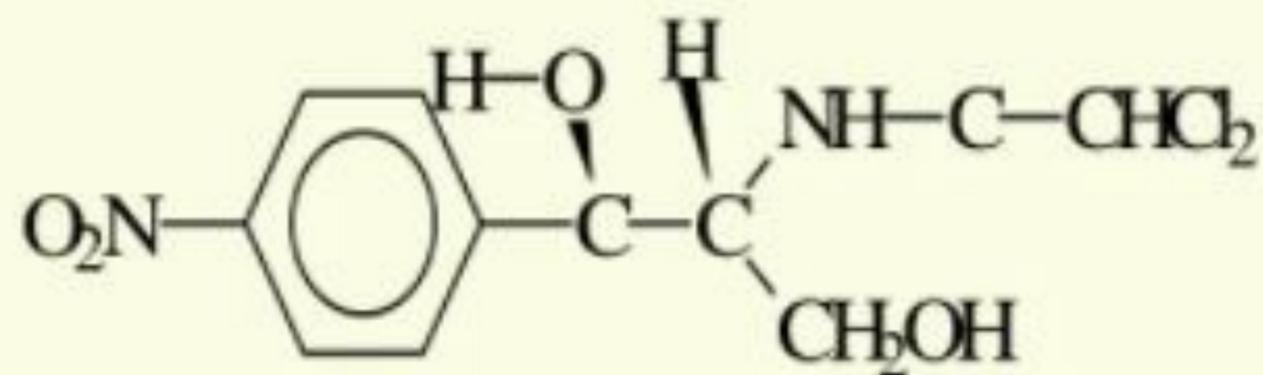




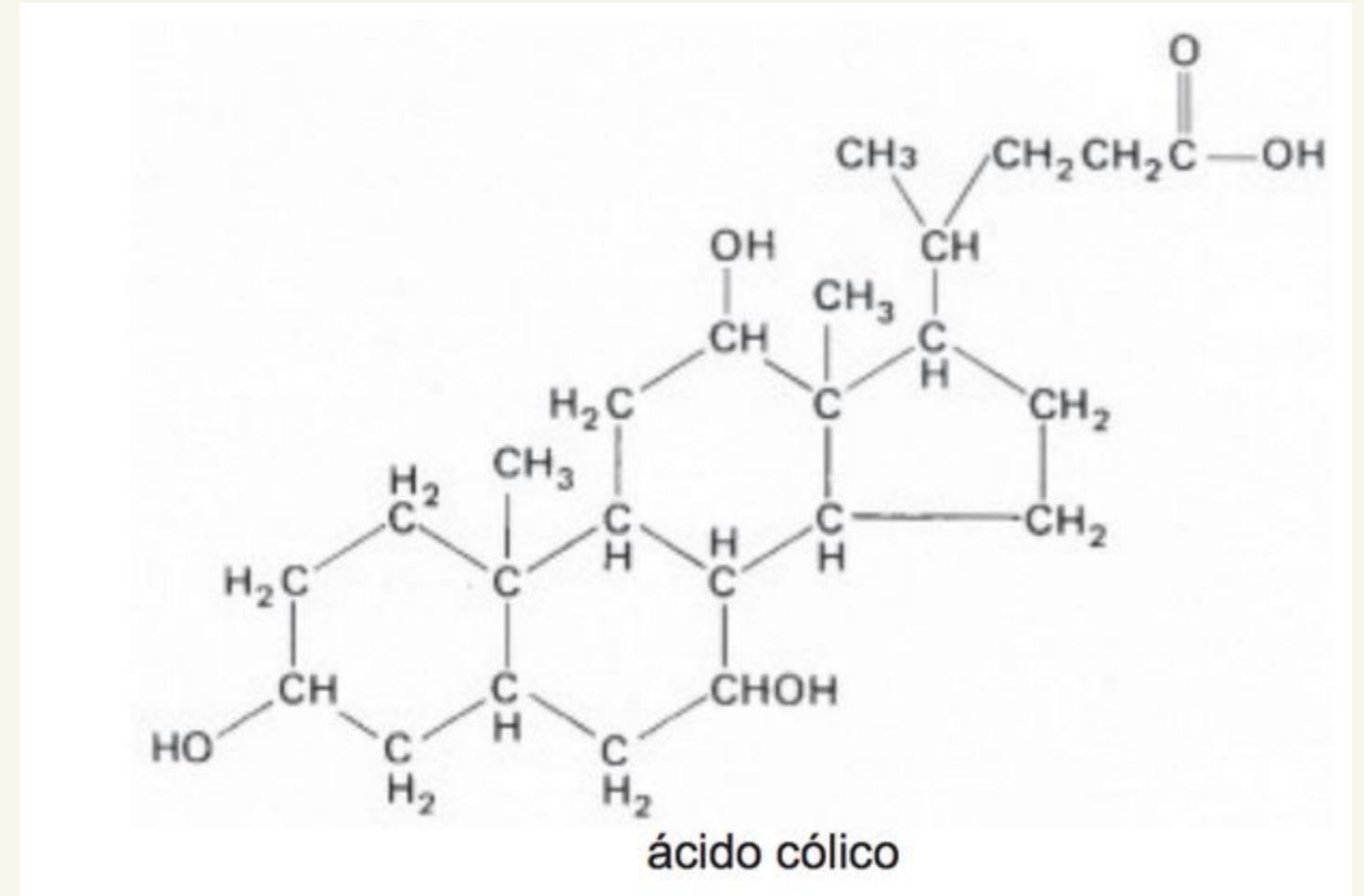
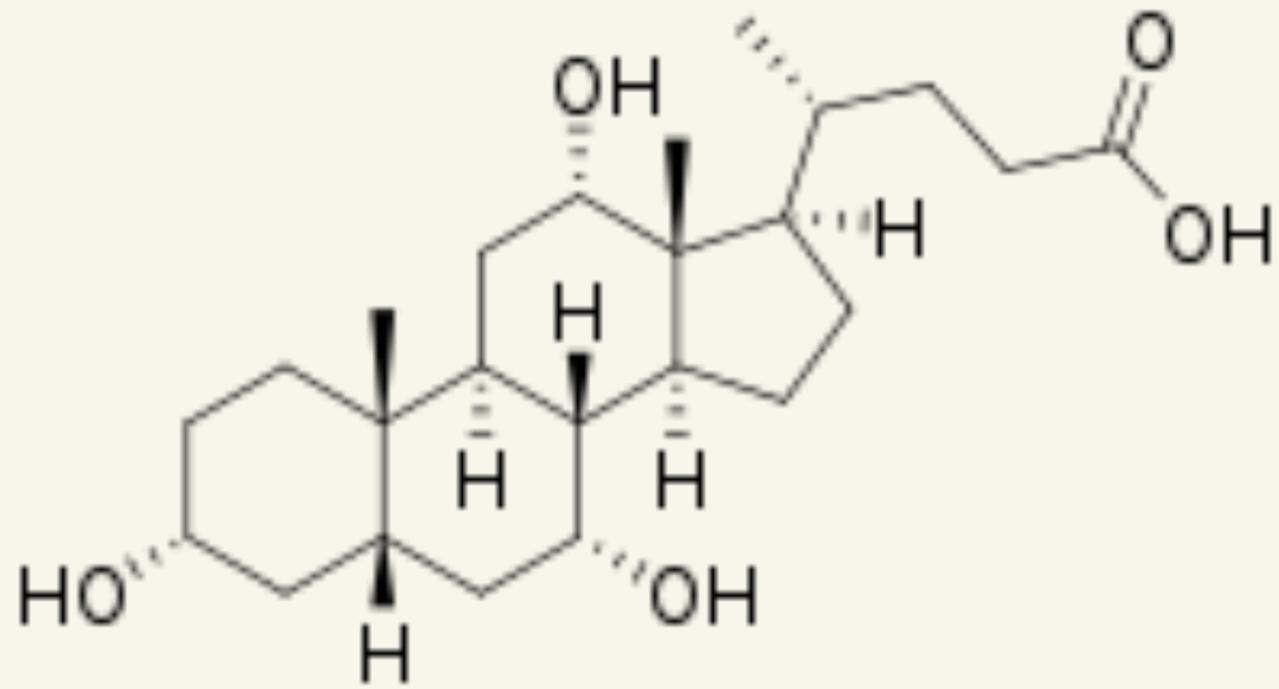
EXERCÍCIOS



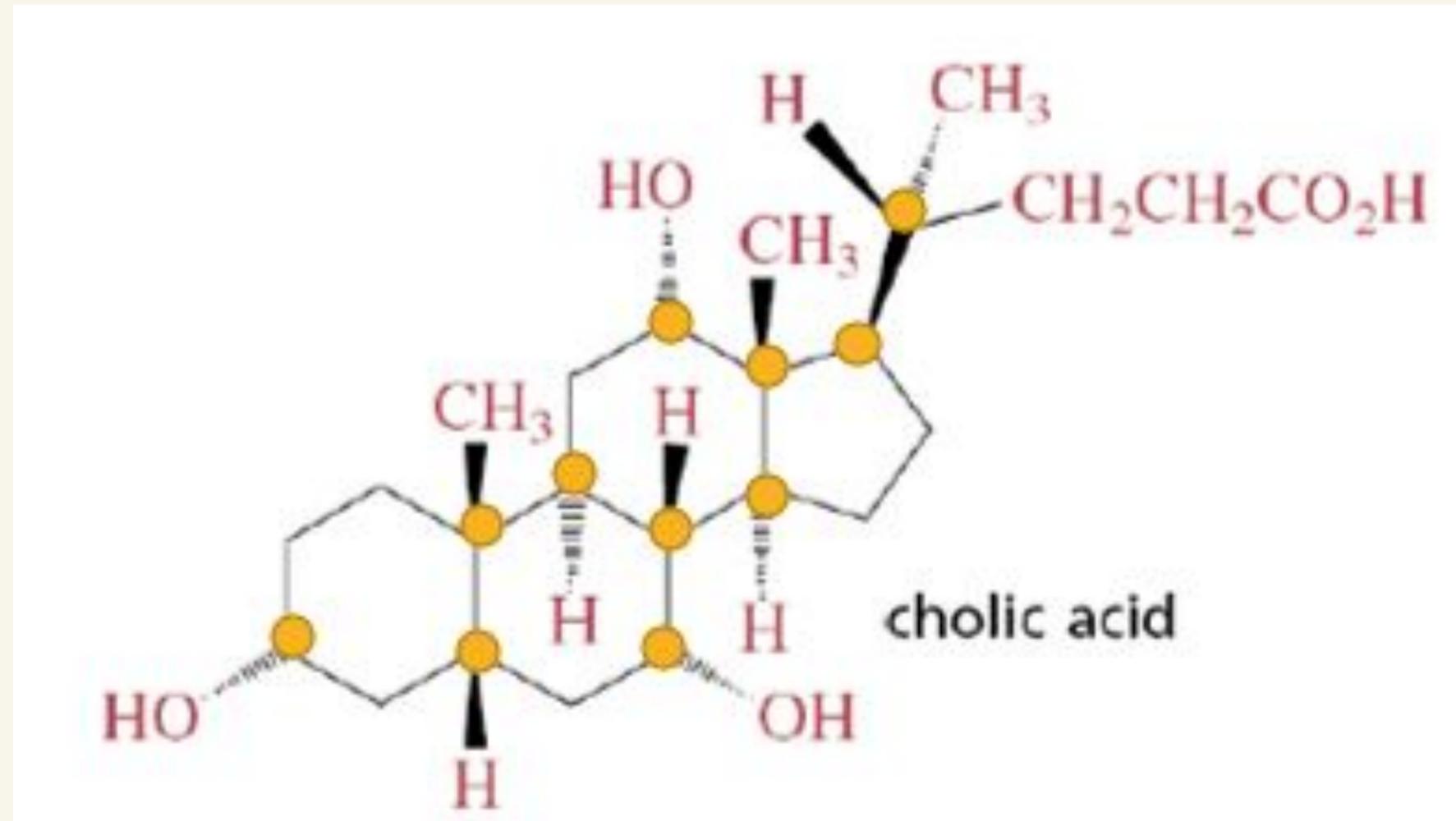
O cloranfenicol é um antibiótico de amplo espectro, particularmente usado contra febre tifóide. Qual a configuração de cada carbono assimétrico do cloranfenicol?



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



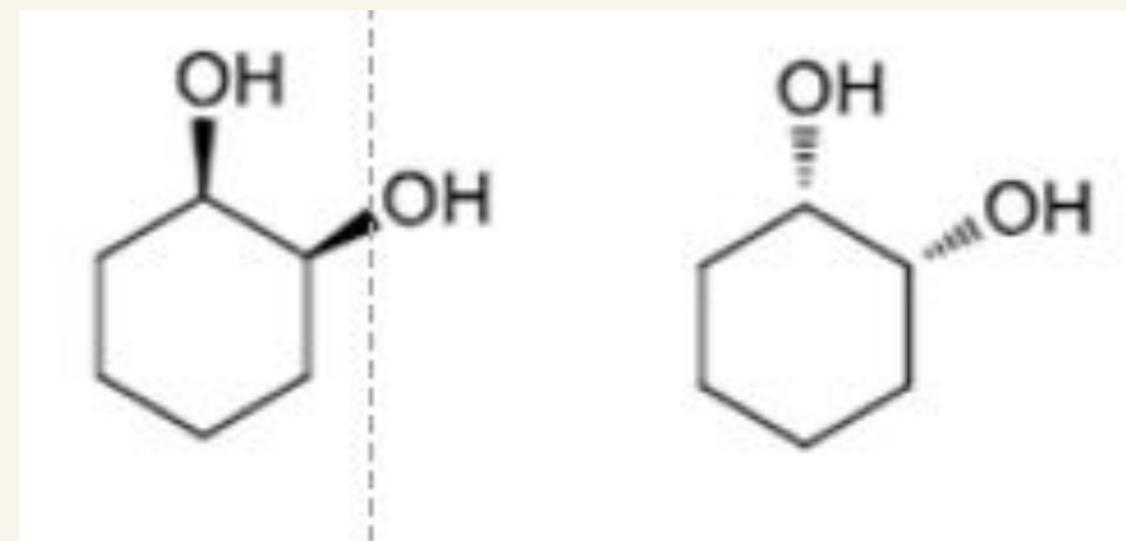
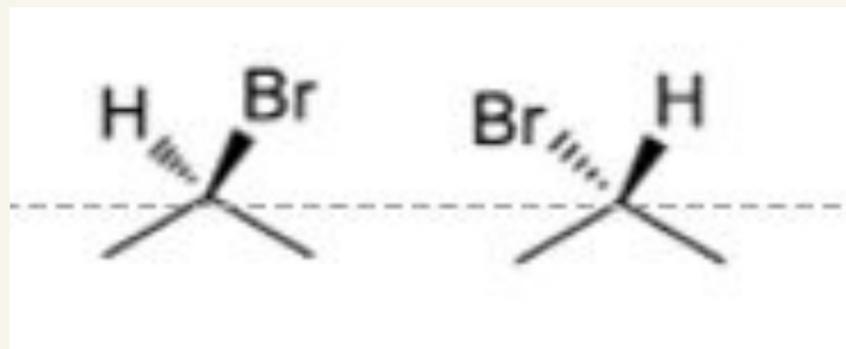
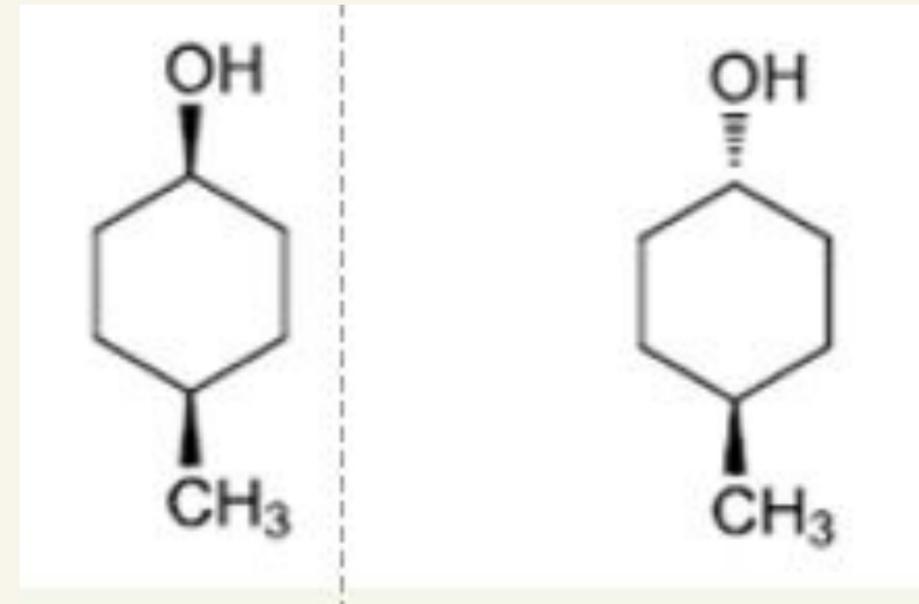
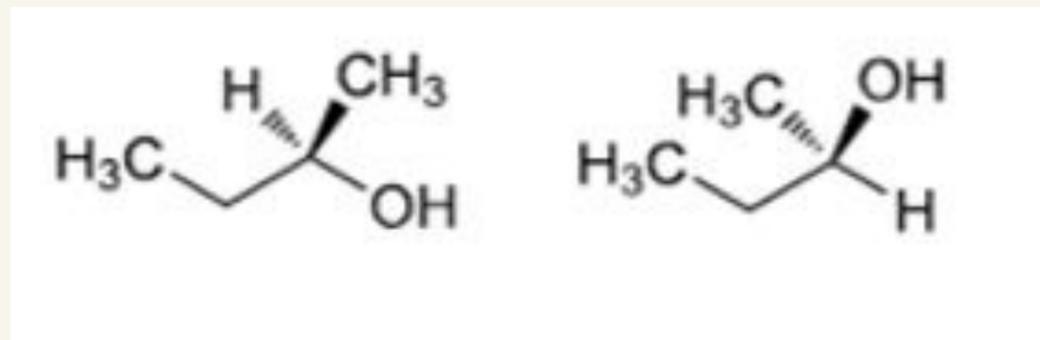
Quantos centros estereogênicos o esteróide abaixo (ácido cólico) possui?



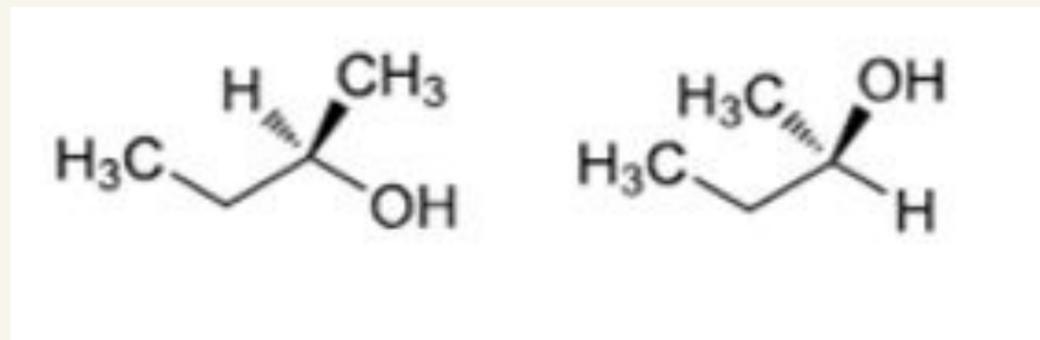
11 carbonos quirais ou centros estereogênicos

Ácido biliar produzido pelo fígado oriundo do colesterol

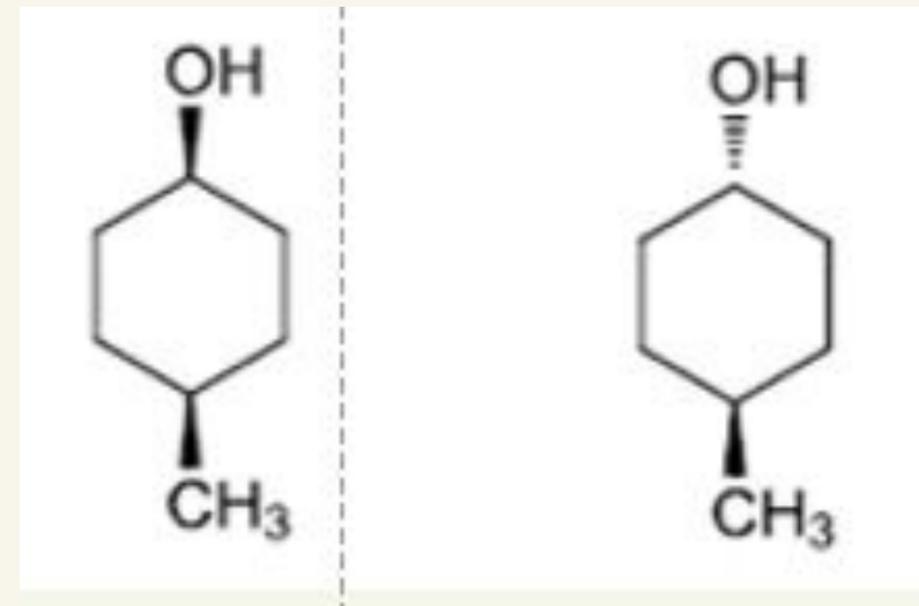
Indique, nos pares de compostos abaixo, qual a relação existente: enantiômeros, diastereoisômeros ou idênticos.



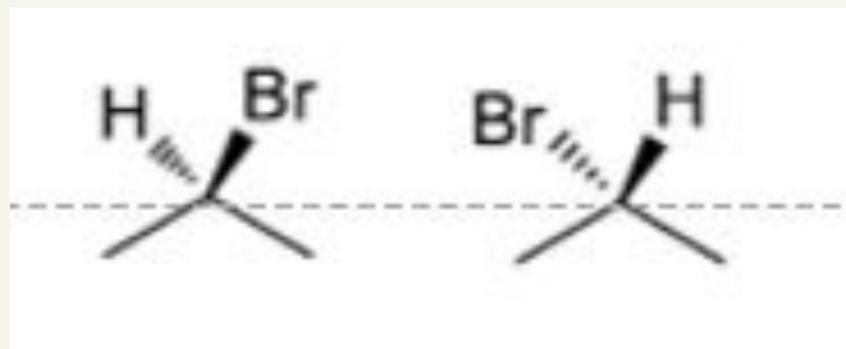
Indique, nos pares de compostos abaixo, qual a relação existente: enantiômeros, diastereoisômeros ou idênticos.



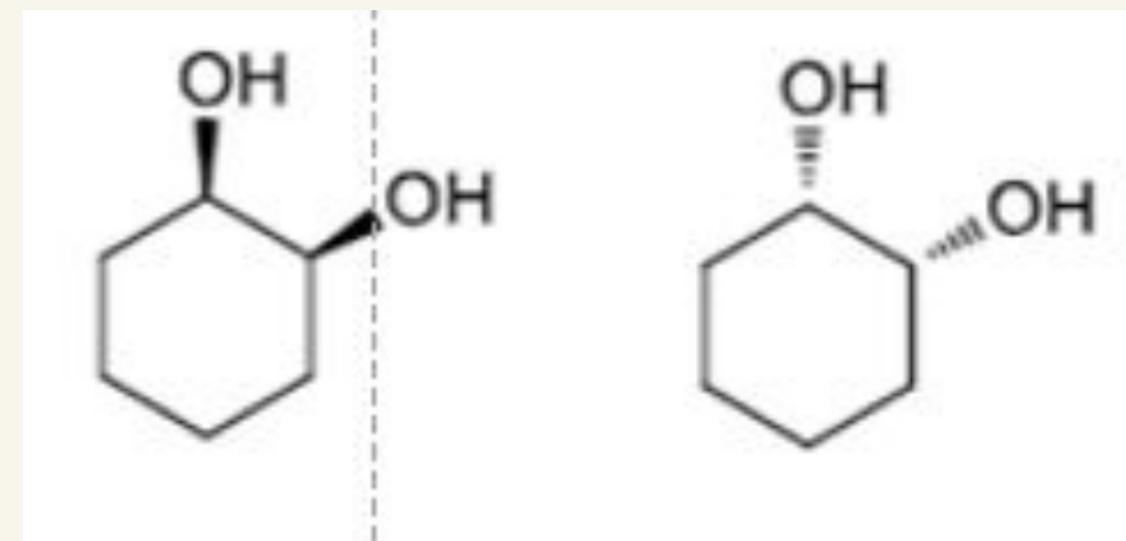
Idêntica



Diastereoisômero



Idêntica



Idêntica