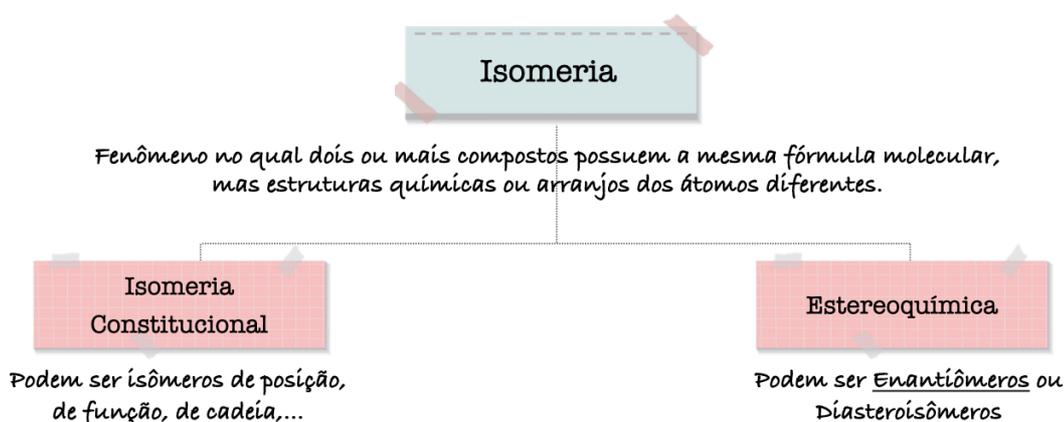
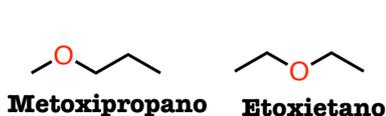


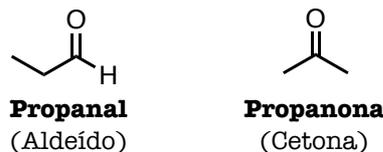
A estereoquímica é o ramo da química que estuda os aspectos tridimensionais das moléculas. Para se entender o que é estereoquímica, deve-se entender o que é isomeria e como ela se divide. A isomeria é o fenômeno que leva dois ou mais compostos a compartilharem a mesma fórmula estrutural, mas apresentarem estruturas químicas ou arranjo dos átomos diferentes. Um fluxograma sobre a divisão da isomeria pode ser observado abaixo.



A **isomeria constitucional** abrange o estudo de moléculas que possuem a mesma fórmula molecular, mas diferem no tipo de grupo funcional presente, na posição de um determinado grupo funcional na cadeia, ou mesmo no tipo de cadeia (normal ou ramificada). Dois exemplos podem ser observados abaixo.



Isômeros de posição: possuem o mesmo tipo de cadeia, a mesma função química e diferem na posição do grupo funcional.



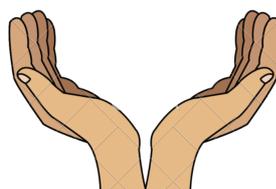
Isômeros de função: possuem o mesmo tipo de cadeia, mas diferem no tipo de grupo funcional.

A **estereoisomeria** trata dos casos de isomeria em que as moléculas possuem a mesma fórmula molecular, o mesmo tipo de cadeia, o mesmo grupo funcional e a mesma posição para esse, diferindo somente no arranjo espacial dos átomos ou grupos.

Portanto, **estereoisômeros** diferem na forma com que seus átomos estão organizados no espaço e, dividem-se em Enantiômeros e Diastereoisômeros. **Enantiômeros**, são isômeros cujas moléculas são imagens especulares (um composto é a imagem no espelho do outro composto) e não são sobreponíveis (não podem ser sobrepostas integralmente), sendo dois compostos diferentes. Já **diastereoisômeros**, são estereoisômeros cujas moléculas não são imagens especulares uma da outra.

Antes de começar a falar com mais detalhes sobre os tipos de estereoisomeria deve-se entender o conceito de quiralidade.

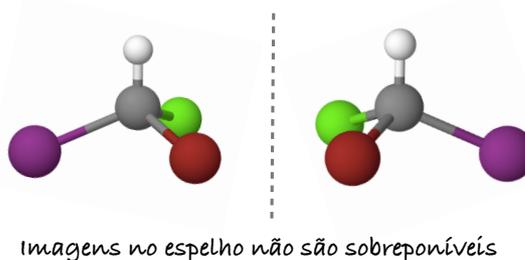
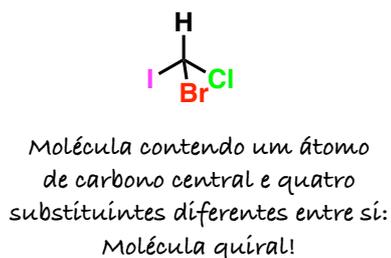
Quando um objeto não é sobreponível a sua imagem especular, diz-se que esse objeto é **QUIRAL**. Um exemplo, são nossas mãos. Elas são imagens especulares, mas não se sobrepõem perfeitamente. Ao tentar colocar as palmas da mão para baixo, por exemplo, percebe-se que os dedos não coincidem. Podemos pensar ainda que, luvas da mão direita que possuem a palma e o dorso diferenciados, não servem na mão esquerda.



No entanto, quando o objeto se sobrepõe a sua imagem no espelho dizemos que este objeto é **AQUIRAL**. Exemplos de objetos aquirais são, bolas, copos, dentre outros.



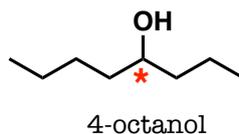
Em química orgânica a quiralidade, geralmente, ocorre em moléculas que contêm um átomo de carbono ligado a quatro grupos diferentes. Este tipo de molécula, não se sobrepõem a sua imagem no espelho. Com isto, sua imagem no espelho é uma outra molécula.



Um átomo de carbono tetraédrico que tem quatro substituintes diferentes é, muitas vezes, referido como **CENTRO** ou **CARBONO QUIRAL**, **CENTRO** ou **CARBONO ASSIMÉTRICO**, ou ainda, **CENTRO** ou **CARBONO ESTEREOGÊNICO**.

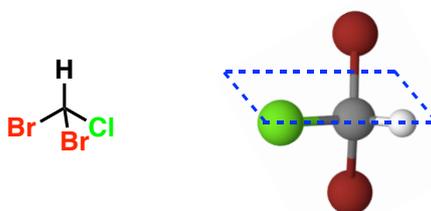
OBSERVAÇÃO: O mais correto é se referir a esse tipo de carbono como centro ou carbono estereogênico, visto que, conforme será visto mais adiante nesse material, algumas vezes as moléculas possuem um centro estereogênico, mas não são quirais.

O carbono estereogênico é frequentemente marcado por um * (**asterisco**). No exemplo abaixo, o carbono marcado com asterisco possui como substituintes um grupo hidroxila, uma propila, uma butila e um átomo de hidrogênio (que não está desenhado, mas é subentendido).



Observar a presença de um centro estereogênico na molécula é, na maioria dos casos, uma maneira rápida de determinar sua quiralidade.

Moléculas **quirais não** tem **plano de simetria**. Moléculas **aqurais** tem. O **plano de simetria** corta a molécula de tal forma que uma metade é imagem da outra. O exemplo abaixo é uma molécula aquiral, pois um plano que corta a molécula em duas metades iguais pode ser desenhado.



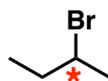
Molécula aquiral: Possui plano de simetria, indicado em azul pontilhado

1. Enantiômeros

Os estereoisômeros que são objeto e imagem não sobreponíveis são chamados ENANTIÔMEROS.

Qualquer estrutura que não tenha plano de simetria, ou seja, qualquer estrutura quiral, pode existir como duas imagens especulares ou enantiômeros. No exemplo abaixo, o 2-bromobutano tem um carbono estereogênico (com 4 substituintes diferentes), sendo quiral. Como é quiral, o 2-bromobutano existe como um par de enantiômeros e cada enantiômero é quiral (já que não tem plano de simetria).

OBSERVAÇÃO: Cada composto pode ter somente um enantiômeros, pois existe somente uma imagem sua no espelho. Sendo assim, enantiômeros existem aos pares.



2-bromobutano



Não é possível sobrepor perfeitamente os dois enantiômeros e, **Enantiômeros** são moléculas diferentes: não podem ser convertidos sem quebra de ligações. Tem **Configurações Diferentes**.

Lembrar que: Configuração É DIFERENTE de Conformação!!!!

Uma mistura de enantiômeros em quantidades equimolares é conhecida como **mistura racêmica ou racemato** (50% de um enantiômero e 50% do outro). Quando se realiza no laboratório uma reação química que leva a um composto quiral como produto e, não se induz a preferência por um dos enantiômeros, obtêm-se uma mistura racêmica. Existem formas de induzir a produção majoritária ou exclusiva de um dos enantiômeros e isso será discutido mais adiante.

Quando um dos enantiômeros está em maior quantidade do que outro na mistura, dizemos que existe um **Excesso Enantiomérico (ee)**. Pode-se calcular o *ee* através da fórmula abaixo.

$$ee = \% \text{ do enantiômeros em maior quantidade} - \% \text{ do outro}$$

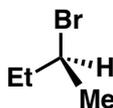
Com isso, se há 50% de *ee*, há 75% de um enantiômero e 25% do outro. Ou seja, um dos enantiômeros está em 50% a mais na mistura do que o outro.

Quando somente um enantiômero for produzido em uma reação, dizemos que o produto é **enantioméricamente puro ou enantiopuro**.

1.1. Desenhando os enantiômeros

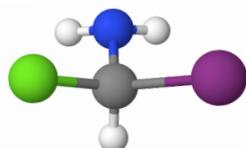
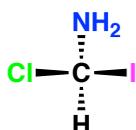
Fórmulas em perspectiva

O mais comum é desenhar-se: Duas ligações no plano do papel, uma ligação para frente do plano do papel (cunha preenchida) e uma ligação para trás do plano do papel (cunha tracejada).

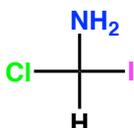


Projeção de Fischer

Neste caso, o carbono estereogênico é representado como um ponto de intersecção de duas linhas perpendiculares. As linhas horizontais representam as ligações para frente do plano do papel e as linhas verticais, as ligações para trás do plano do papel. Geralmente, a cadeia carbônica é desenhada verticalmente com o C₁ no topo.



(I) Deve-se imaginar a molécula com duas ligações para frente e duas ligações para trás. O Carbono estereogênico deve ficar no meio.



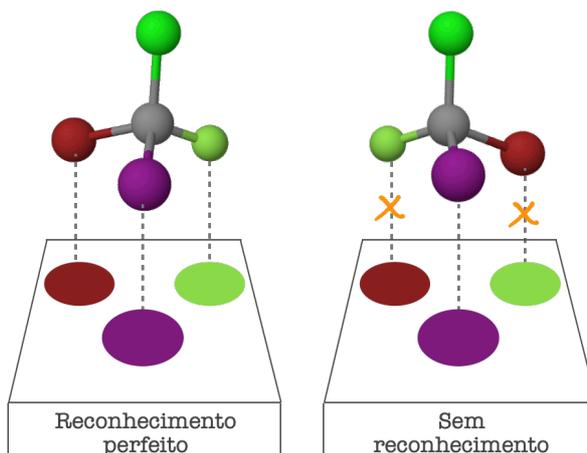
(II) Depois transforma-se em uma cruz, com o carbono estereogênico no centro, os grupos que estavam para frente, na horizontal e o restante na vertical.

1.2. Propriedades dos Enantiômeros

As propriedades usuais como densidade, solubilidade, ponto de fusão e ponto de ebulição são idênticas para ambos enantiômeros.

Os enantiômeros tem **diferença nas propriedades que dependem do arranjo espacial** dos átomos. Portanto, enantiômeros podem ser diferenciados por outra substância quiral, ou melhor, em um ambiente quiral, como alguns dos receptores do nosso organismo. A essa diferenciação dá-se o nome de reconhecimento quiral e o receptor quiral interage de maneira diferente com cada um dos enantiômeros.

Para melhor ilustrar podemos observar a figura abaixo. Imagine que os retângulos mostrados sejam receptores quirais específicos, com sítios de ligação específicos. Enquanto o primeiro enantiômero se encaixa perfeitamente no receptor, o segundo não é reconhecido, pois seu arranjo espacial é diferente do primeiro.



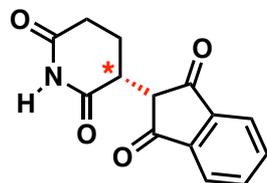
A quiralidade é um elemento importante na natureza e também exerce um papel fundamental em ciência e tecnologia. Uma grande variedade de processos biológicos é realizada através do reconhecimento perfeito de um substrato. Com base nisso, funções metabólicas e respostas biológicas ocorrem porque enzimas, receptores celulares e outros sítios de ligação naturais reconhecem os substratos com estereoespecificidade.¹

A atividade biológica de substâncias quirais, geralmente, depende de sua estereoquímica, uma vez que um organismo vivo é um ambiente altamente quiral. No caso de moléculas com atividade biológica, o efeito desejado está quase sempre presente em um dos enantiômeros, o outro enantiômero não contribui com a atividade desejada e pode levar a efeitos colaterais graves.

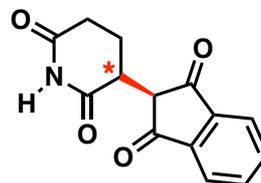
Um exemplo é o caso da Talidomida, uma droga que era utilizada por mulheres grávidas. Esta droga, administrada como mistura

¹ Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. (John Wiley & Sons, Inc., 1994).

racêmica, causou a má formação de fetos, pois um dos enantiômeros diminuía os sintomas como o enjoo, enquanto o outro causava teratogênese.



(S)-Talidomida
Teratogênico

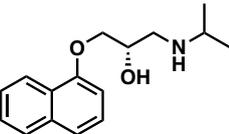
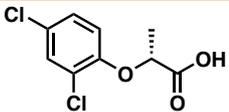
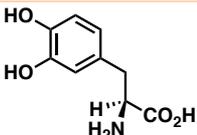


(R)-Talidomida
Sedativo e hipnótico

Atualmente, não se administra uma mistura de enantiômeros sem testá-los e, geralmente utiliza-se somente um deles. Este controle é realizado por órgãos como a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), no caso do Brasil, ou o FDA (*Food and Drug Administration*) no caso dos Estados Unidos.

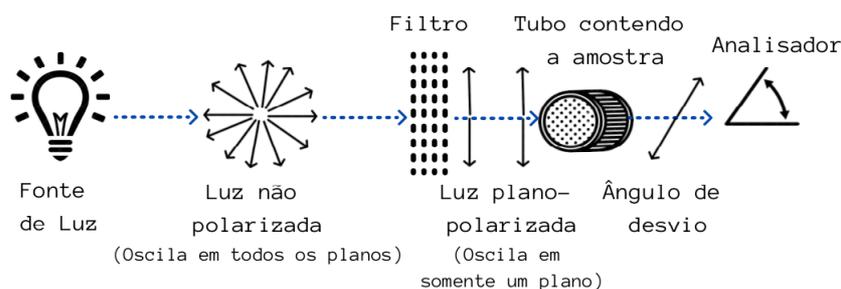
Outros exemplos de fármacos quirais podem ser observados na tabela abaixo.

Tabela 1- Compostos quirais e os principais efeitos relacionados aos seus enantiômeros.

| Composto Quiral | Comentário |
|--|--|
|  (S)-Propranolol | Bloqueador β -adrenérgico utilizado como anti-hipertensivo. O enantiômero (<i>S</i>) é 98 vezes mais ativo que o (<i>R</i>). |
|  (R) - Dichlorpropene | O (<i>R</i>)-Diclorpropene é empregado como herbicida, enquanto o enantiômero (<i>S</i>) é inativo. |
|  (S)-DOPA | Administrado juntamente com a dopamina no tratamento da doença de Parkinson. O enantiômero <i>R</i> não é metabolizado no organismo, e seu acúmulo pode ser prejudicial. |

Outra propriedade que diferencia os enantiômeros é a **ATIVIDADE ÓPTICA**. A atividade óptica é a habilidade que uma substância quiral tem de desviar o plano da luz plano-polarizada em um polarímetro.

O funcionamento resumido de um polarímetro pode ser observado abaixo.



Antes de passar pelo filtro, a luz derivada da lâmpada é como qualquer outra, e o plano do vetor do campo elétrico pode ter qualquer orientação no espaço (não-polarizada). Ao passar pelo filtro a luz fica plano-polarizada, o que significa a remoção das ondas exceto as ondas em que o vetor elétrico está em um plano determinado. Esta luz plano-polarizada passa através do compartimento contendo a substância a ser analisada em solução. O solvente escolhido é, geralmente, água, etanol ou clorofórmio, mas varia de acordo com a solubilidade da amostra. Se a substância é opticamente ativa ela desvia o plano da luz. A direção e a magnitude do desvio são medidas por um analisador e leva a **rotação observada** (que é observada no leitor do equipamento).

Moléculas aquirais são inativas, ou seja, não desviam o plano da luz plano-polarizada. Substâncias quirais podem ser ativas. Para isto, a amostra deve conter **um enantiômero em excesso**. Enantiômeros

causam o desvio de mesma magnitude, mas em direções opostas, por isto uma **mistura racêmica é inativa**.

Desvio:

(+) ou dextrógiro: sentido horário

(-) ou levógiro: sentido anti-horário

A rotação observada (α) é valor observado no aparelho para desvio da luz, causado pela amostra. Para a mesma substância ou mistura, varia de acordo com o solvente utilizado, a temperatura de medida e a concentração da amostra. **A rotação específica $[\alpha]$** é calculada a partir da observada (fórmula abaixo). É uma propriedade física da substância e junto com o valor de **$[\alpha]$** são indicados a temperatura e comprimento de onda utilizados na medida.

$$[\alpha] = \frac{\alpha_{\text{obs}}}{C \cdot l}$$

C = Concentração da amostra em g/mL

l = Tamanho do caminho óptico (dm, 1 dm = 10 cm)

Quando um dos enantiômeros está em maior quantidade na mistura, tem-se uma amostra ativa. Caso um dos enantiômeros puro seja analisado, haverá um desvio também. Para saber qual é o *ee* na amostra, podemos utilizar o α_{obs} e o α_{esp} . Dividindo o α_{obs} no equipamento pelo α_{esp} do composto puro e multiplicando por 100, o valor de *ee* em porcentagem é obtido:

$$ee = (\alpha_{\text{obs da mistura}} / [\alpha]_{\text{puro}}) \times 100$$

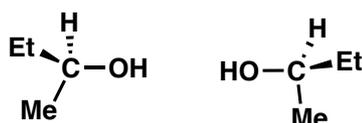
Assim, podemos saber a pureza óptica da amostra.

1.3. Configuração Absoluta x Configuração Relativa

O arranjo espacial dos substituintes ao redor do centro estereogênico é a sua **configuração absoluta**. Nem o sinal, nem a

magnitude da rotação nos falam sobre a configuração absoluta de uma substância.

Por exemplo, uma das estruturas abaixo é (+)-2-butanol e a outra é (-)-2-butanol, mas sem informação adicional não se pode dizer que estrutura é qual.



Portanto, (+)/(-) ou destrógiro/levógiro são **configuração relativas** e, não se pode desenhar a estrutura somente baseado nestas informações.

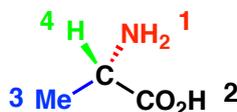
Para desenhar as estruturas precisa-se de mais informações. Estas informações vêm da nomenclatura! **Utiliza-se as letras *R* ou *S*** (maiúsculas e em itálico) **antes do nome químico do composto** e, assim, pode-se saber de qual dos enantiômeros se está falando.

R = Rectus – Movimento horário

S = Sinister – Movimento anti-horário

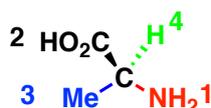
As regras para utilização desta nomenclatura estão listadas a seguir:

I) Enumera-se a prioridade de cada substituinte ligado ao centro estereogênico. Átomos com números atômicos maiores tem prioridade. Olha-se o átomo diretamente ligado ao centro estereogênico e, em caso de empate, segue-se em ordem, avaliando o restante do grupo. O número 1 deve ser dado ao átomo de maior número atômico/menor prioridade e, assim por diante.

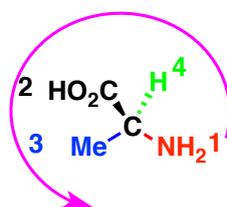


II) Deve-se girar a molécula para que o átomo de menor prioridade fique para trás do plano da página (o mais distante do observador).

Dica para girar: manter uma das ligações desenhadas no plano (fixa) e girar as outras três ligações. No exemplo acima a metila e o grupo ácido carboxílico estavam no plano. A metila foi mantida, os outros três grupos foram girados deixando o hidrogênio (de menor prioridade) para trás. Simplesmente o H tomou o lugar do NH₂, este tomou o lugar do CO₂H, que ficou no lugar que era do H. O giro deu origem a figura abaixo.



III) Desenha-se uma seta marcando o caminho em ordem do substituinte 1, passando pelo 2 e terminando no substituinte 3. Se a seta tiver sentido **horário** a letra **R** aparecerá antes do nome. Se, tiver sentido **anti-horário**, a letra **S** aparecerá antes do nome.



(S)-Alanina

IV) Quando os **átomos diretamente ligados ao carbono são iguais** a ordem vem do primeiro ponto de diferença (similarmente ao que é empregado para dar a nomenclatura *E/Z* em alquenos).

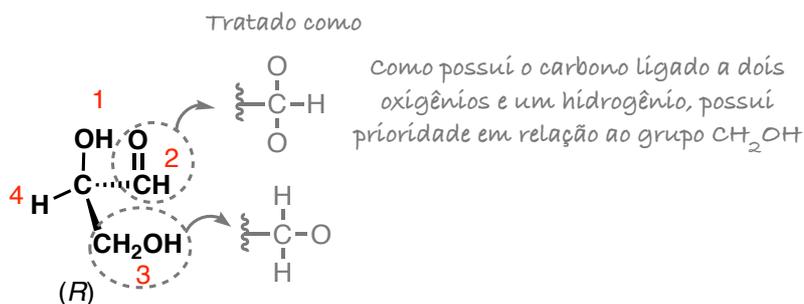
V) Quando se tem ligações múltiplas, consideram-se várias ligações simples. Sendo assim,

C=O é tratada como O-C-O

C=C é tratada como C-C-C

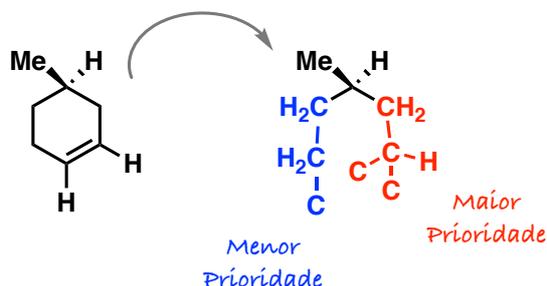
C≡C é tratada como $\begin{array}{c} \text{C}-\text{C}-\text{C} \\ | \\ \text{C} \end{array}$

Aplicando isso, pode-se dizer que o composto abaixo possui configuração absoluta *R*.



* para a correta atribuição da configuração absoluta, deve-se girar o desenho e colocar o grupo de menor prioridade para trás (nesse caso o hidrogênio). Esse procedimento foi realizado para atribuir a configuração absoluta, mas não está mostrado aqui.

VI) Ciclos também podem ser quirais e ter enantiômeros. Eles podem ser tratados como cadeias abertas para atribuição da configuração absoluta. Para facilitar os grupos/átomos envolvidos podem ser copiados como se estivessem em uma cadeia aberta, lembrando como as insaturações devem ser tratadas (item V).

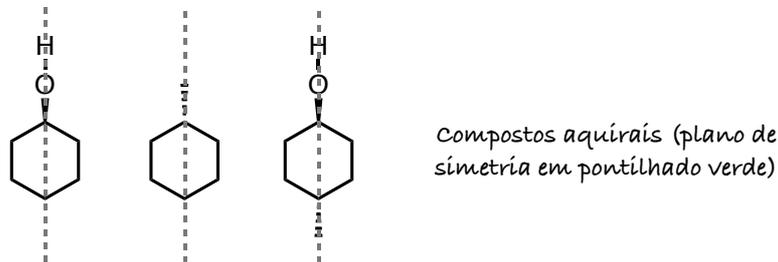


Seguindo essas regras de nomenclaturas, é possível atribuir a configuração a cada um dos centros estereogênicos de uma molécula. Sendo assim, as letras que *R* ou *S* indicam a CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA do centro estereogênico, ou seja, é possível desenhar corretamente a estrutura química do enantiômero com essa informação.

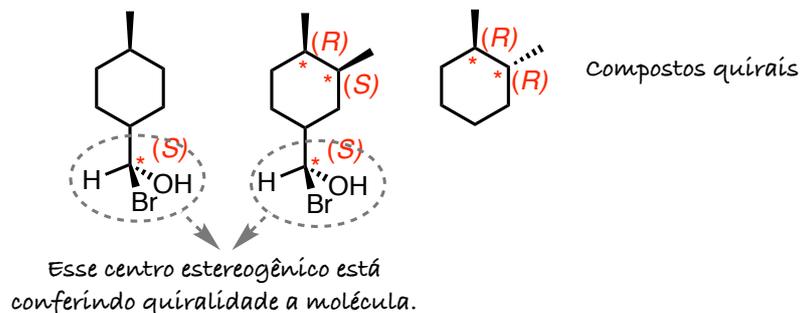
OBSERVAÇÃO 1: CUIDADO!!!!

Atenção para cicloexanos substituídos, principalmente os monossustituídos e dissustituídos. Eles podem parecer quirais e, no entanto, apresentar plano de simetria, sendo aquirais. Nos exemplos abaixo podem ser

observados ciclohexanos monossustituídos e 1,4-dissustituídos. Em todos os exemplos, há plano de simetria, representado pela linha tracejada.

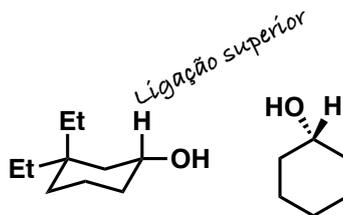


Claro que também existem exemplos de ciclohexanos substituídos e quirais. Os exemplos abaixo mostram isso. Os dois primeiros exemplos são 1,4-dissustituídos, mas um dos grupos substituintes é assimétrico e confere quiralidade a molécula como um todo. Não há como traçar uma linha que divide a molécula ao meio. O último exemplo é um composto 1,2-dissustituído. Nesse caso, os substituintes são metilas, mas uma está para a frente do plano e outra para trás, conferindo quiralidade. Se elas estivessem para o mesmo lado do plano, o composto seria aquiral.

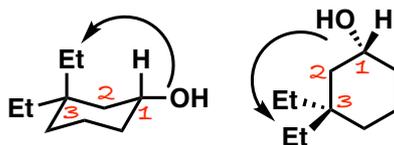


OBSERVAÇÃO 2: Atribuição de configuração absoluta em ciclohexanos desenhados na forma de cadeia.

1) Deve-se Desenhar a estrutura planar ao lado da estrutura em cadeia. O grupo que se encontra na ligação superior do centro estereogênico deve ser colocado para frente.



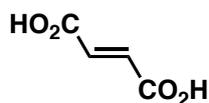
2) Uma seta deve ser desenhada do centro estereogênico até os substituintes do ciclo pelo caminho mais curto e deve-se observar o sentido da seta. Isto deve ser replicado no desenho planar. Na forma planar é mais fácil atribuir a configuração absoluta, conforme mostrado anteriormente. Nesse exemplo, somente o carbono 1 é centro estereogênico. O carbono 4 possui dois substituintes iguais, as duas etilas.



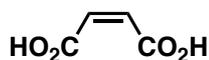
2. Diastereoisômeros

Os Diastereoisômeros são estereoisômeros que tem propriedades químicas e físicas diferentes entre si e, não tem relação objeto-imagem.

Um exemplo é a isomeria *CIS/TRANS* ou *E/Z*.



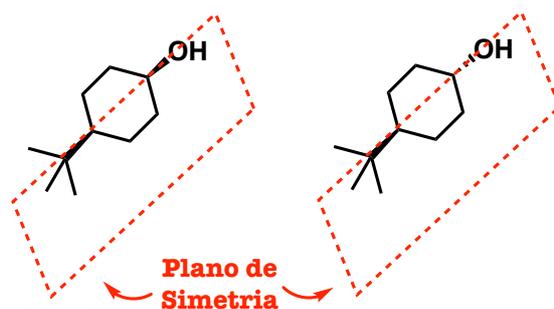
Ácido Fumárico
(*Trans*)



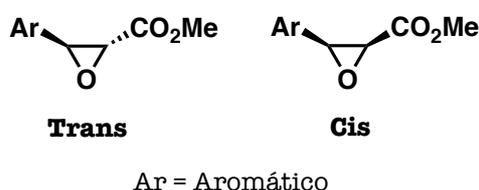
Ácido Maleico
(*Cis*)

Compostos Aquirais cujos planos de simetria são o plano da página.

Os diastereoisômeros podem ser QUIRAIS ou AQUIRAIS. Os exemplos acima e abaixo são aquirais, pois tem plano de simetria. O exemplo de cima, possui como plano de simetria o plano da página e, o plano de simetria do exemplo abaixo está indicado em vermelho.



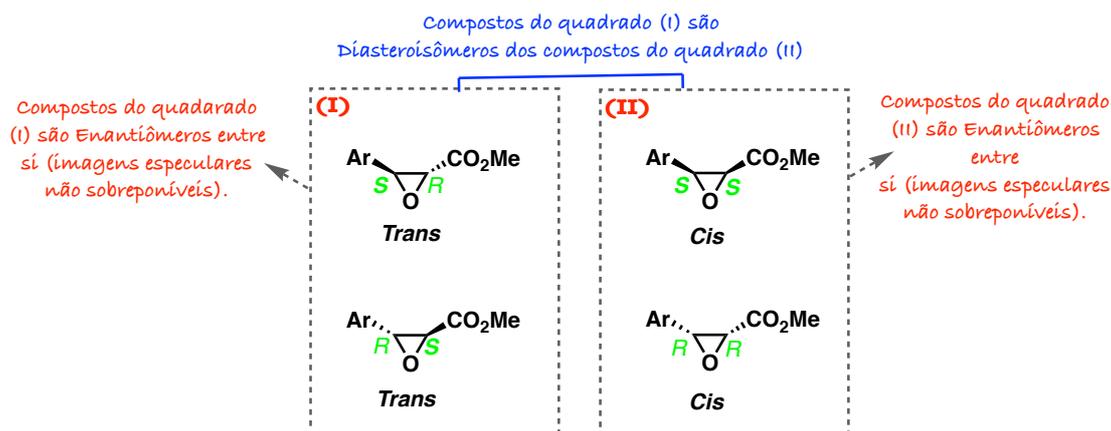
Mas existem também exemplos de diastereoisômeros quirais, como os epóxidos abaixo.



Nesse caso, há dois centros estereogênicos nos compostos e, por isto, são quirais. **Só há a possibilidade de existir diastereoisômeros em compostos quirais, quando o composto possuir dois ou mais centros estereogênicos.**

Outro ponto a ser observado é que se um composto é quiral, este pode existir como dois enantiômeros. O desenho abaixo prova isto, cada diastereoisômero desenhado acima tem um enantiômero. Existem compostos com propriedades diferentes, o *cis* e *trans* (diastereoisômeros entre si) e cada um pode existir como um par de enantiômeros.

Portanto, pode-se separar os compostos *cis* dos compostos *trans* por cromatografia, mas após a separação tem-se na verdade uma mistura racêmica.

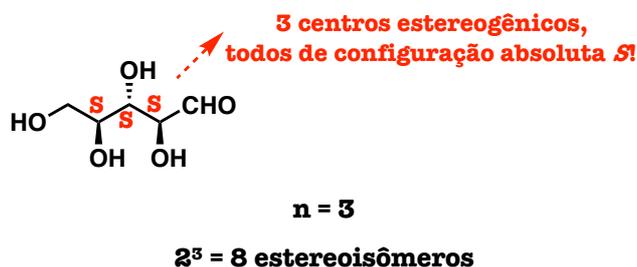


Quando os compostos possuem dois ou mais centros estereogênicos, ocorre a possibilidade de existência de enantiômeros e diastereoisômeros. Quando, comparando as duas moléculas, se todos os centros de uma molécula têm configuração absoluta invertida em relação a outra, estas são enantiômeros (imagens especulares). Se pelo menos um dos centros quirais não tem configuração invertida, são diastereoisômeros (sem relação objeto-imagem). Na imagem acima, as configurações absolutas (*R* ou *S*) de cada centro estão indicadas em verde, assim, pode-se observar a inversão ou não de todos os centros. A inversão ocorre dentro de cada quadrado. Por exemplo, a primeira molécula do quadrado (I) tem a configuração absoluta de seus centros estereogênicos como sendo *S* e *R*, respectivamente. A segunda molécula tem a configuração invertida para os dois centros, sendo *R* e *S*, respectivamente. As moléculas são, portanto, imagens especulares não sobreponíveis, ou seja, enantiômeros. Se compararmos a primeira molécula do quadrado (I) com a primeira do quadrado (II), vemos que pelo menos a configuração de um dos centros estereogênicos permanece igual. O centro que tem o aromático ligado é *S* em ambas as moléculas. Somente o outro centro estereogênico foi invertido. Estas moléculas não possuem relação objeto-imagem, sendo diastereoisômeras.

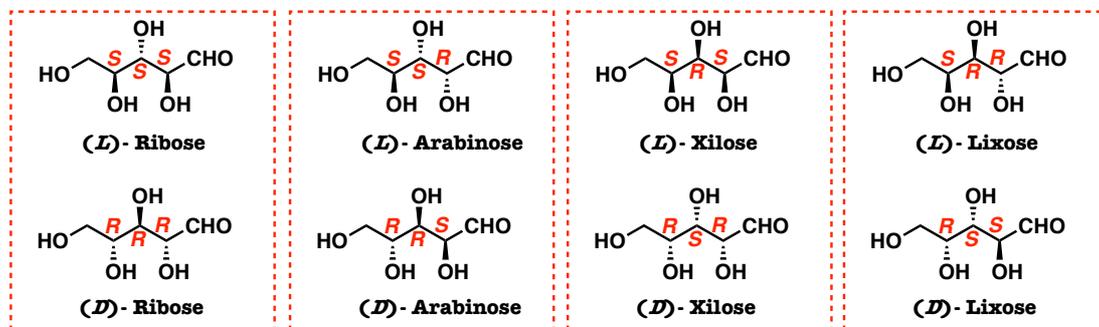
O número de estereoisômeros possíveis (diastereoisômeros + enantiômeros) para cada composto pode ser dado por: 2^n , onde **n** é o **número de carbonos estereogênicos** presentes na estrutura. Sempre lembrando que uma determinada molécula só pode ter **um** enantiômero

(somente há **uma** imagem no espelho), mas pode ter mais do que um diastereoisômero. Podemos observar isso no exemplo dos epóxidos acima, cada composto tem um enantiômero (claro!) e dois diastereoisômeros, sendo no total 04 moléculas que são estereoisômeras entre si ($2^2 = 4$).

Outro exemplo pode ser observado abaixo. A (*L*)-ribose é um açúcar contendo tem três centros esterogênicos. Isso quer dizer que podem ser desenhados oito estereoisômeros (ela e mais 7).



Dos oito estereoisômeros possíveis, somente um será seu enantiômero (existe apenas uma imagem no espelho). Abaixo podem ser observadas as possibilidades (8 estereoisômeros). Dentro de um mesmo quadrado, temos a dupla de enantiômeros, ou seja, compostos que possuem todos os centros estereogênicos invertidos em relação ao outro. Comparando moléculas em quadrados diferentes, temos uma relação diastereoisomérica, ou seja, pelo menos um centro estereogênico não está invertido.



Dica: quando todas as moléculas estão desenhadas com a cadeia principal no plano da página, como nos exemplos dos estereoisômeros da ribose, fica fácil verificar se o centro estereogênico foi

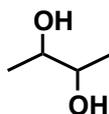
invertido ou não. Por exemplo, o primeiro OH ligado ao carbono estereogênico da (L)-ribose está para frente. Já o primeiro OH da (D)-ribose está para trás, invertido em relação ao do seu enantiômero.

OBSERVAÇÃO: Quando os diastereoisômeros possuem diferença em somente um centro estereogênico eles podem ser chamados de epímeros. Sendo assim, epímeros são diastereoisômeros que possuem somente um centro estereogênico diferente entre si. Um exemplo é a relação da (L)-ribose e da (L)-Arabinose onde somente o centro estereogênico próximo ao aldeído está invertido.

3. Compostos MESO

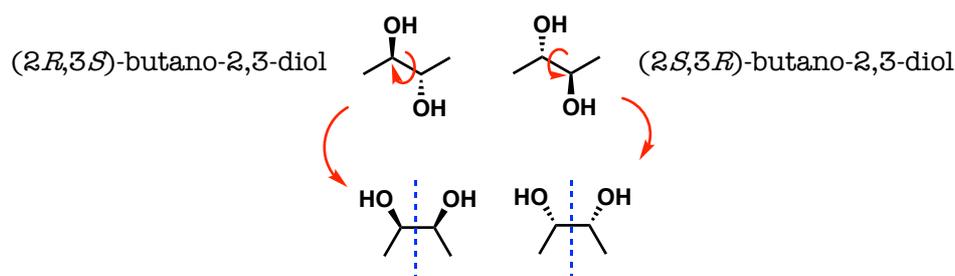
Algumas vezes a simetria em uma molécula pode fazer alguns estereoisômeros serem "cancelados".

Por exemplo, o 2,3-butanodiol (estrutura abaixo), tem dois carbonos estereogênicos e deveria ter $2^2 = 4$ estereoisômeros.



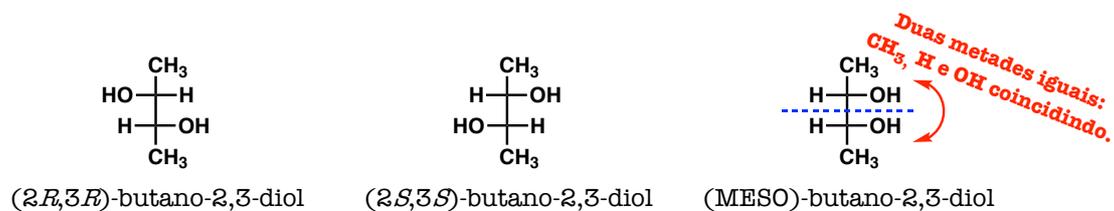
Os compostos **(2R, 3R)** e **(2S, 3S)** são enantiômeros um do outro, mas a terceira e quarta combinação - **(2R, 3S)** e **(2S, 3R)** - são o **mesmo composto**. A terceira e quarta combinação levam a um composto aquiral, com isto, podem se sobrepor e são o mesmo composto.

Quando um composto **possui dois ou mais centros estereogênicos, mas a molécula como um todo é aquiral**, esse composto é chamado **MESO**.

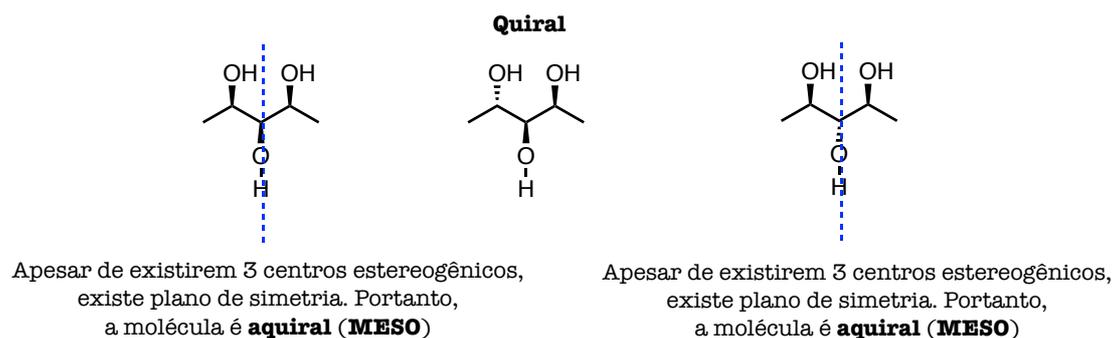


Moléculas com plano de Simetria = AQUIRAL

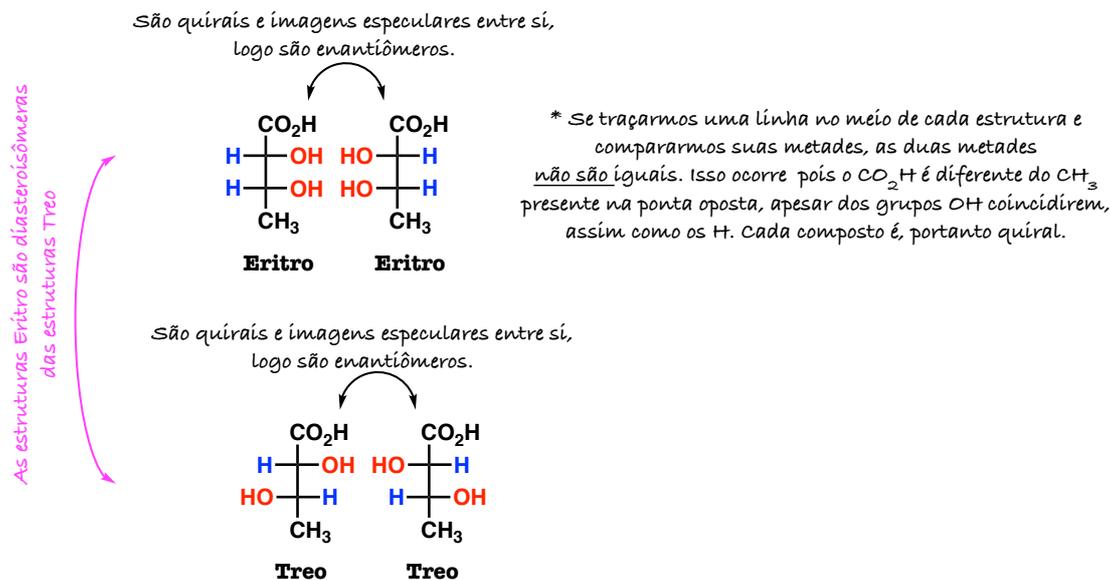
A projeção de Fischer pode facilitar a visualização. Assim, fica fácil de verificar que na verdade existem somente 3 estereoisômeros. Se a opção fosse desenhar as hidroxilas para esquerda e os hidrogênios para a direita, no último compostos, seria o mesmo compostos MESO.



A presença de composto meso também pode ocorrer quando mais carbonos estereogênicos estão presentes.



OBSERVAÇÃO 1:



A nomenclatura baseada na projeção de Fischer classifica os compostos como **Eritro** ou **Treo**.

ERITRO → grupos iguais do mesmo lado.

TREO → grupos iguais em lados opostos.

Sendo que o par Eritro/Treo possui uma relação de Diastereoisômeros e os pares Eritro/Eritro ou Treo/Treo de Enantiômeros, desde que sejam quirais.

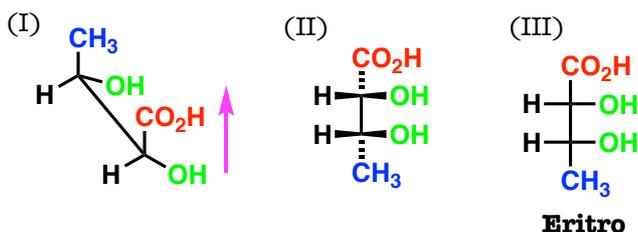
Somente estruturas Eritro podem ser MESO, ou seja, aquirais mesmo possuindo centro estereogênico. No entanto, tome cuidado! Nem sempre elas serão MESO (aquiral). No exemplo a cima, as estruturas Eritro são quirais e, são enantiômeras entre si. Isso ocorre, pois, as extremidades da cadeia central (desenhada na vertical) são diferentes ($\text{CO}_2\text{H} \neq \text{CH}_3$). **Caso fossem aquirais (MESO)**, seriam o mesmo composto, como são quirais, são enantiômeros (imagens especulares não sobreponíveis).

OBSERVAÇÃO 2:

Dicas de uma boa maneira para conseguir desenhar as Projeções de Fischer:

- Desenhe a fórmula em cavalete eclípsada;

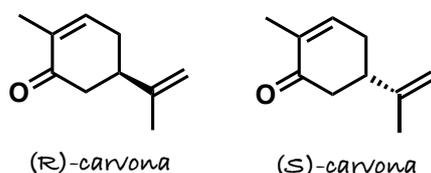
- Imagine ela girando para cima (no exemplo abaixo, com o carbono ligado ao grupo CO_2H indo para cima);
- Os grupos que ficaram para frente são linhas horizontais;
- Os que ficaram trás do plano, são verticais;
- Cada carbono estereogênico é o centro de uma cruz (o C1 na nomenclatura IUPAC fica em cima).



4. Separação de Enantiômeros: Resolução

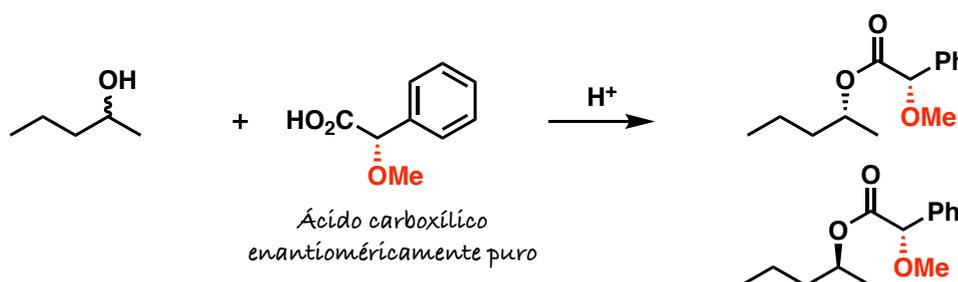
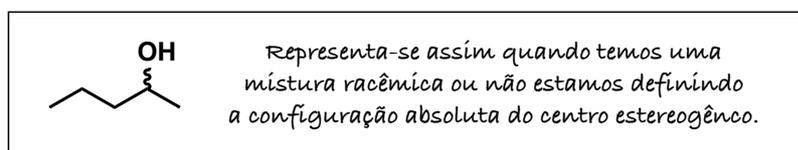
A maioria das moléculas na natureza são quirais e são encontradas como um enantiômero isolado (enantioméricamente puro). Exemplos são a (*R*) e a (*S*)-Carvona (figura abaixo). A (*R*)-Carvona é encontrada nas folhas de hortelã e é o principal contribuidor para o seu odor característico. Já a (*S*)-Carvona é encontrada nas sementes de cominho, que possui um odor bem diferente de menta. Esses dois enantiômeros são prontamente diferenciados pelos nossos receptores olfativos. No entanto, suas propriedades físicas usuais são iguais: ambos são óleos a temperatura ambiente, possuem o ponto de ebulição de 230 a 231 °C, possuem densidade de 0,965 g/mL e são insolúveis em água, por exemplo. Os enantiômeros, conforme já comentado, somente são diferenciados em propriedades que dependam da sua orientação espacial, como quando estão frente a receptores quirais (ambiente quiral), como os receptores olfativos. Outra maneira de diferenciá-los é através do desvio da luz plano polarizada utilizando um polarímetro. Enquanto a (*R*)-Carvona possui $[\alpha] = +61,2^\circ$, a (*S*)-Carvona possui $[\alpha] = -61,2^\circ$. Ou seja, quando puros, os enantiômeros possuem desvio de

mesma magnitude, mas com sinais opostos. Por isso, uma mistura racêmica não gera desvio na luz plano polarizada, sendo inativa.



No laboratório, muitas vezes, ao se realizar uma reação química que leva a um produto quiral, obtêm-se uma mistura racêmica ou uma mistura com diferentes porcentagens dos enantiômeros, sendo necessária a separação desses. Mas **como separar se eles têm as mesmas propriedades físicas usuais?**

Pode-se, por exemplo, realizar uma transformação, através de reação química, gerando diastereoisômeros como produtos. Após a reação, pode ser realizada a separação através da técnica de cromatografia, por exemplo, pois diastereoisômeros tem propriedades físicas diferentes.



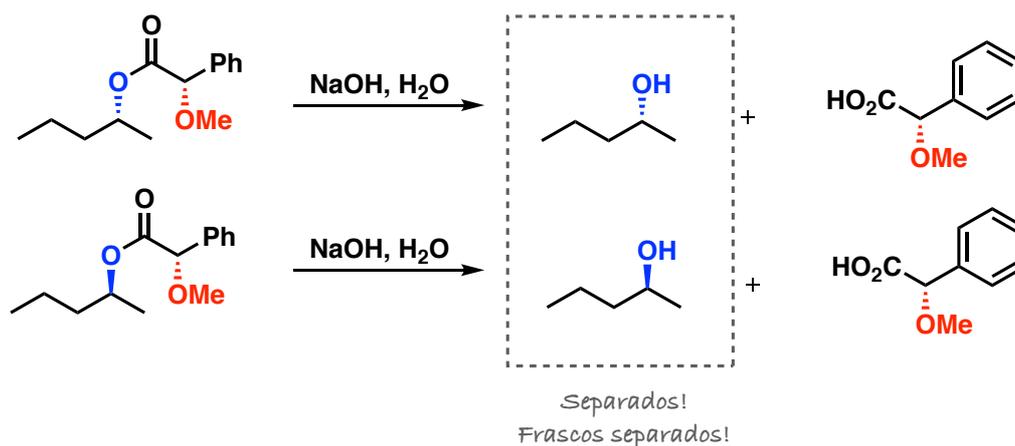
Produtos possuem dois centros estereogênicos e somente um deles tem mesma configuração: diastereoisômeros.

Observação: Aqui o mais importante é focar nos conhecimentos estereoquímicos, observando a transformação de dois compostos contendo apenas um centro estereogênico em produtos com

dois centros estereogênicos. A reação química que ocorre, transformando um álcool e um ácido carboxílico em um éster, é secundária nesse momento.

Ao formar, nos produtos, compostos com dois centros estereogênicos, ocorre a possibilidade de existência de diastereoisomeria. Como um dos centros estereogênico é definido, ou seja, não muda, pois provém de um produto natural e enantiopuro, os produtos formados são, de fato, diastereoisômeros. Como visto, diastereoisômeros possuem propriedades físicas diferentes e podem ser facilmente separados.

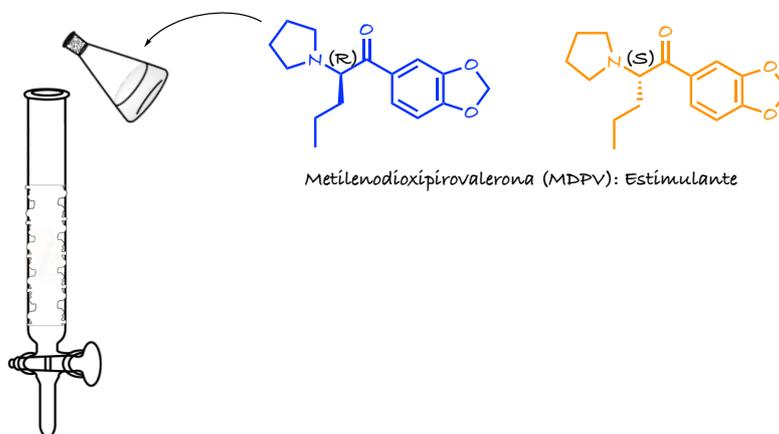
Após a separação, pode-se hidrolisar (transformar o éster em ácido mais álcool, novamente) cada diastereoisômero separadamente e obtêm-se os álcoois enantiomericamente puros. O ácido carboxílico pode ser removido e reutilizado.



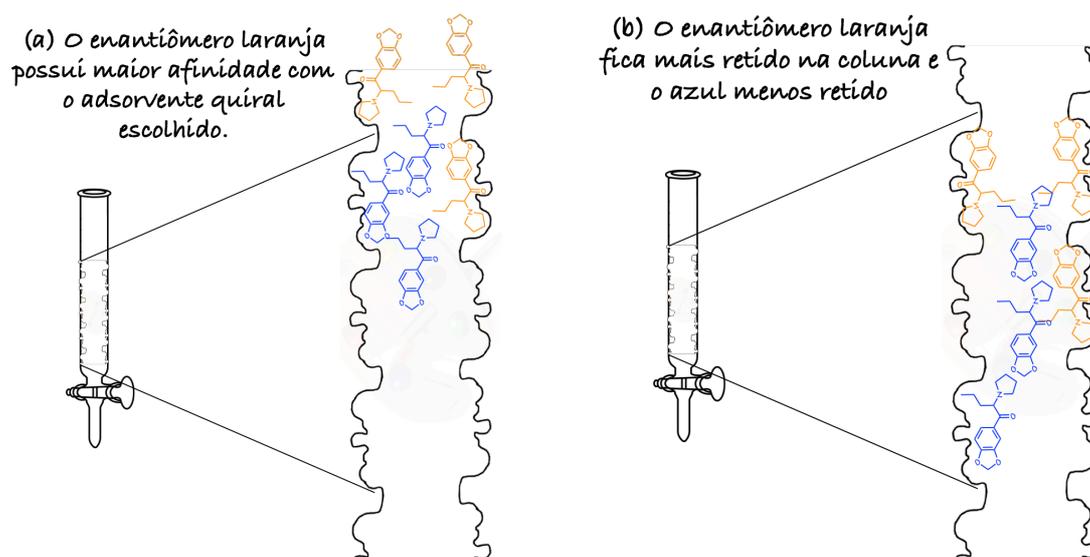
Observação: Novamente, o mais importante é focar na parte estereoquímica. As reações químicas que ocorrem serão abordadas em outros materiais específicos.

Outra opção, é utilizar cromatografia líquida de coluna com a fase estacionária quiral (adsorvente quiral). Um ambiente quiral PODE separar os enantiômeros (diferenciá-los). Não é todo ambiente quiral que consegue diferenciar todos os enantiômeros, mas somente em ambiente quiral podem ser diferenciados.

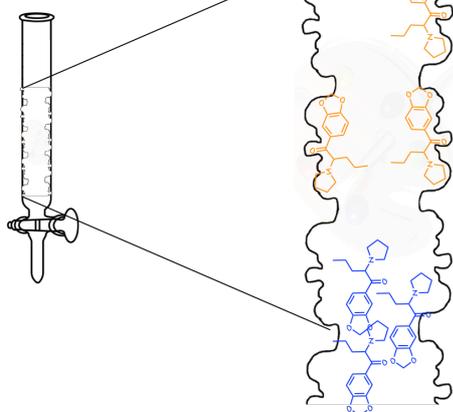
Na figura abaixo uma mistura racêmica de MDPV, um conhecido estimulante, é colocada em solução de solvente apropriado e, é vertida na coluna cromatográfica.



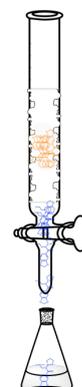
Se o adsorvente quiral apropriado for utilizado, um dos enantiômeros ficará mais retido do que o outro. Por ser um ambiente quiral, pode haver uma diferenciação dos enantiômeros. No exemplo baixo, o enantiômeros em laranja possui maior afinidade com o adsorvente. Sendo assim, os enantiômeros em azul acaba passando através da coluna de maneira mais rápida. Após algum tempo, os dois ficam separados e podem ser coletados em frascos separados.



(c) Os enantiômeros vão ficando separados dentro da coluna



(d) O enantiômero em azul sai antes da coluna, pois ficou menos retido



(e) Os dois enantiômeros podem ser coletados separadamente

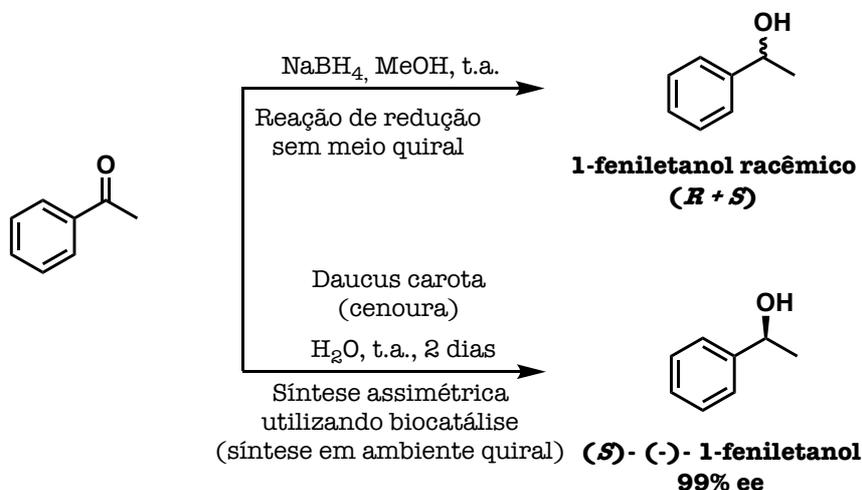


Observação: A cromatografia em coluna (ou cromatografia líquida) é uma das técnicas mais utilizadas para separação de misturas e purificação de reações químicas. Na página www.patyqmc.ufsc.br, há um material complementar sobre a técnica de cromatografia. Caso seja necessário, esse material pode ser consultado.

Outra opção para obtenção de enantiômeros puros ou de excessos enantioméricos é a utilização de catalisadores quirais, que transformam moléculas pró-quirais em compostos quirais com pureza ótica.

Compostos pró-quirais, são compostos não quirais, mas que através de uma transformação química geram um composto quiral. Exemplos de compostos pró-quirais, são as cetonas contendo dois grupos orgânicos diferentes ligados a carbonila.

Quando for utilizado um reagente pró-quiral e um catalisador quiral tem-se uma **síntese assimétrica**. Um exemplo de síntese assimétrica pode ser observado no esquema abaixo. A reação em questão é uma redução de cetona, nesse exemplo a acetofenona, ao álcool correspondente, o 1-feniletanol. Nesse esquema, observa-se a comparação de um método sem catalisador quiral, com um método utilizando uma enzima. As enzimas são catalisadores quirais e naturais e, dá-se o nome de biocatálise às reações química catalisadas por enzimas. No exemplo, foi utilizada a enzima presente na cenoura para proceder a redução de maneira seletiva, levando a um dos enantiômeros somente. Mais detalhes podem ser vistos em *Quim. Nova*, Vol. 35, No. 2, 435-437, 2012.²

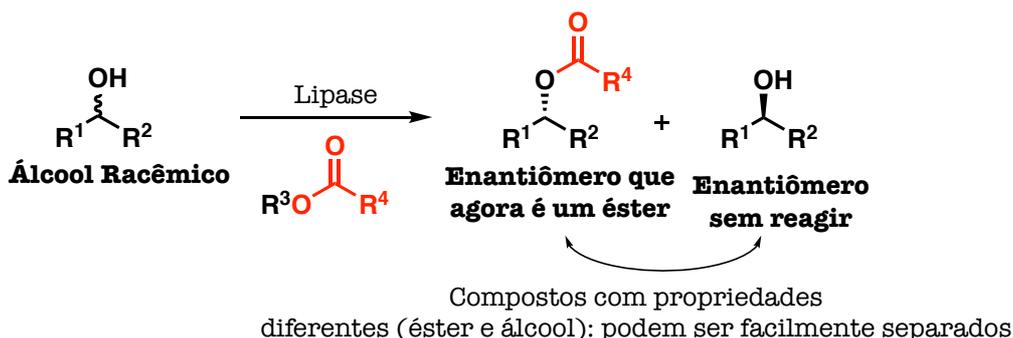


Observação: É usual utilizar 99% de ee ou >99% de ee quando somente um dos enantiômeros é detectado. Evita-se utilizar 100% de ee, pois as técnicas de caracterização e quantificação possuem um limite de detecção. Utilizando-se da primeira forma, leva-se esse limite em consideração.

² Álvaro Takeo Omori, Viviane Barbosa Portas e Camila de Souza de Oliveira. *Quim. Nova*, Vol. 35, No. 2, 435-437, 2012.

Outro meio de obtenção de enantiômeros separados é a realização de resolução cinética. **Resolução cinética** é um processo baseado em velocidades de reação diferentes para os enantiômeros, na presença de um catalisador quiral (enzima ou catalisador orgânico).³

No esquema abaixo, pode ser observado um exemplo de resolução cinética utilizando uma enzima (lipase). A enzima reage muito mais rapidamente com um dos enantiômeros, transformando-o no éster correspondente. Se a diferença de velocidade for suficiente e a reação for parada no momento certo, toda a outra fração (do outro enantiômero) fica sem reagir. No total, o rendimento de transformação máximo é 50%, referente ao enantiômero que reagiu na mistura racêmica original.

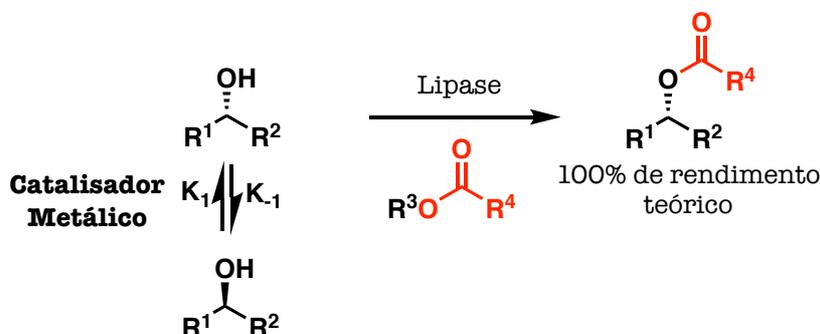


Altos excessos enantioméricos podem ser obtidos. Após a resolução tem-se dois compostos com propriedades diferentes (um álcool sem reagir e um éster) e esses podem ser separados facilmente pelas técnicas usuais de separação de misturas. Outros exemplos e maiores detalhes podem ser vistos em *J. Chem. Educ.*, **2017**, *94* (6), pp 800–805.⁴

³ Moss, G. P. Basic terminology of stereochemistry. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (12), 2193–2222.

⁴ Pamela T. Bandeira, Juliana C. Thomas, Alfredo R. M. de Oliveira, and Leandro Piovan. *J. Chem. Educ.*, **2017**, *94* (6), pp 800–805.

A resolução cinética dinâmica pode levar a um rendimento teórico de 100%. Essa técnica combina a resolução cinética e a utilização de um catalisador para rapidamente racemizar qualquer fração do composto quiral sem reagir (através de um equilíbrio muito rápido).



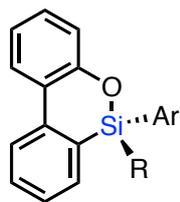
DICA: Apesar de o objetivo desse material não ser o aprofundamento de técnicas de obtenção de produtos enantiopuros ou separação de enantiômeros, esse conhecimento é importante ao estudante que está aprendendo estereoquímica. A sugestão aqui é olhar os artigos citados e procurar mais informações a respeito, principalmente em caso de dúvidas. O importante é, por hora, não se preocupar com reações que ainda não são conhecidas, mas focar nas informações estereoquímicas.

5. Outros centros quirais

Outros átomos, além de carbono, podem ser centros estereogênicos.

Por exemplo, compostos contendo **Silício**. O Silício faz quatro ligações, assim como o carbono, e pode apresentar quatro substituintes diferentes dando origem a um centro estereogênico. Muitos compostos contendo o silício como centro estereogênicos são aplicados na síntese de materiais utilizados nas mais diversas áreas, como por exemplo optoeletrônica.⁵

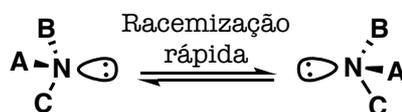
⁵ Cui, Y.; Lin, Y.; Xu, L. *Coord. Chem Review.*, **2017**, *330* (37-52).



Exemplo de um composto quiral contendo silício como centro estereogênico

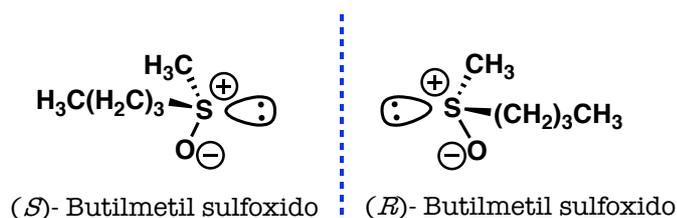
Outros exemplos de centros estereogênicos ocorrem em **compostos piramidais**. Esses podem ser centros estereogênicos quando tem três substituintes diferentes. O par de elétrons não compartilhado é considerado um quarto substituinte. O par de elétrons é o substituinte de menor prioridade quando da atribuição da configuração absoluta.

Cabe ainda ressaltar que a **inversão piramidal**, que interconverte um enantiômero no outro, deve ser **lenta** a temperatura ambiente para que se consiga observar somente um enantiômero sozinho. As aminas, exemplo de compostos piramidais, têm inversão rápida. Com isto, tem-se a mistura racêmica quando em solução. Ou seja, mesmo que uma fração enantiopura seja colocada em solução, rapidamente ela racemiza em um equilíbrio reacional.



3 grupos diferentes, mais o par de elétrons não compartilhado: Quiral!

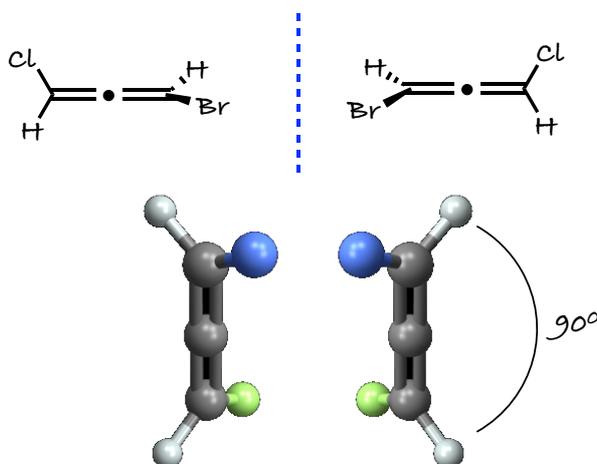
Já compostos contendo enxofre, como os sulfóxidos, podem ser convenientemente separados em enantiômeros. Nesse caso, a interconversão de um enantiômeros em outro é lenta, ou seja, a reação química que transforma um enantiômeros em outro é lenta.



6. Compostos quirais sem centro estereogênico

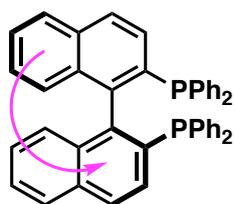
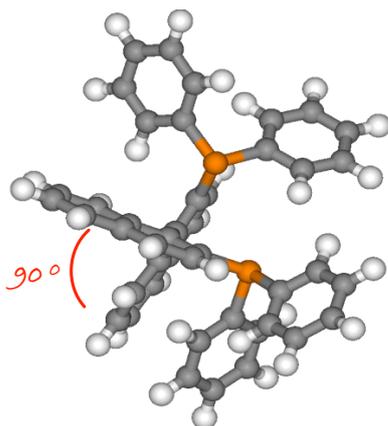
Alguns compostos apresentam quiralidade sem apresentar um centro estereogênico.

Alenos são exemplos de compostos quirais sem centro estereogênico. A quiralidade ocorre, pois alenos não são planares como alquenos, os grupos presentes nas pontas das ligações duplas ficam a 90° um do outro. Se esses grupos forem diferentes em um mesmo carbono, não há plano de simetria.

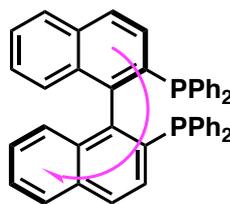


Compostos binaftílicos são outro exemplo. Esses compostos possuem a ligação que une os dois ciclos aromáticos muito impedida estereamente para ter rotação livre, gerando compostos sem plano de simetria. Um sistema nafilítico fica perpendicular ao outro, sem poder rodar. Isso causa a quiralidade observada.

Esses compostos podem ser utilizados como ligantes quirais em complexos aplicados em síntese assimétrica.



Sentido anti-horário
(S)-BINAP



Sentido horário
(R)-BINAP

7. Bibliografia

Material baseado ou retirado de:

