

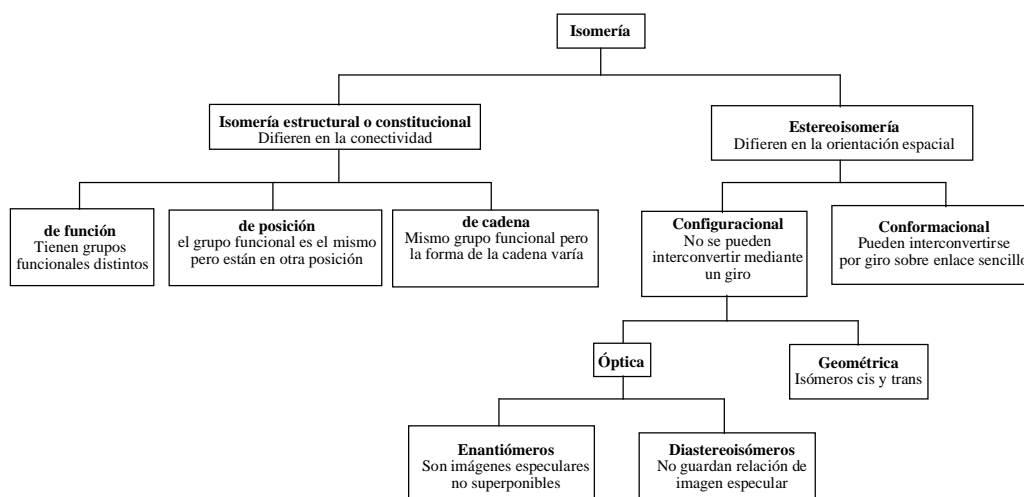
TEMA 4

ESTEREOQUÍMICA

1. Estereoisomería.
2. Isomería geométrica (*cis/trans*).
3. Isomería óptica.
4. Configuración del estereocentro: Nomenclatura R y S.
5. Proyecciones de Fisher.
6. Moléculas con más de un centro quiral. Diastereoisómeros.
7. Compuestos meso.
8. Reactividad y estereoquímica.
9. Resolución de racematos.

1. Estereoisomería.

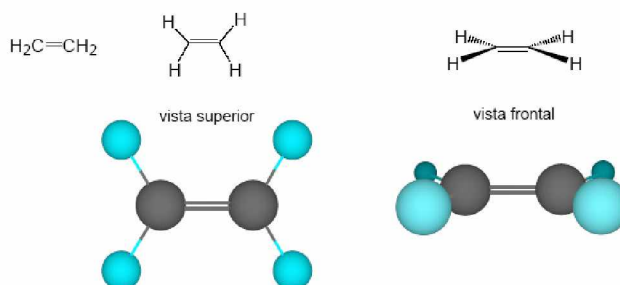
Dos compuestos con igual fórmula molecular pero con propiedades físicas y/o químicas diferentes se denominan isómeros. La palabra isómero se emplea, a modo de término general, para designar aquellos compuestos que están relacionados entre sí de alguna de las siguientes formas: como isómeros estructurales o como estereoisómeros.



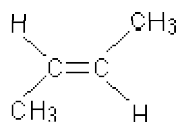
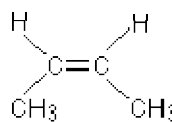
Estereoisómeros son sustancias cuyas moléculas tienen el mismo número y tipo de átomos colocados en el mismo orden, diferenciándose únicamente en la disposición espacial que ocupan.

2. Isomería geométrica (*cis/trans*)

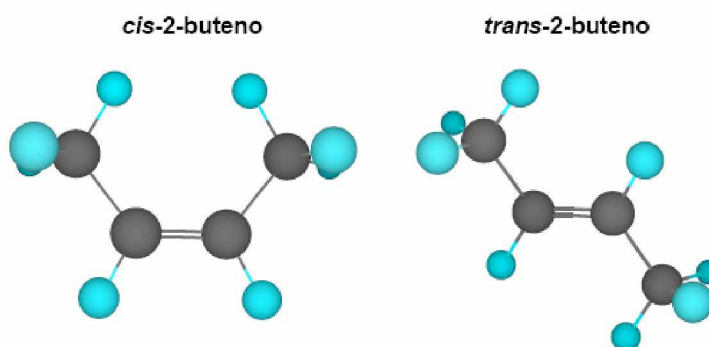
El doble enlace de los alquenos se representa mediante una doble línea que une a los dos átomos de carbono olefínicos. La orientación de los orbitales sp^2 y el solapamiento de los orbitales p en el etileno obliga a colocar a los cuatro átomos que componen esta olefina en el mismo plano. En el esquema que aparece a continuación se indican varias representaciones de Lewis del etileno, así como las correspondientes representaciones en el modelo de varillas y bolas. La vista superior pone de manifiesto la planaridad de este compuesto.



Si observamos otro hidrocarburo olefínico como es el 2-buteno nos damos cuenta de que podemos dibujar las siguientes estructuras:

*trans*-but-2-ene*cis*-but-2-ene

Los denominados *cis*-2-buteno y *trans*-2-buteno no son isómeros estructurales entre sí, puesto que ambos tienen la misma secuencia de átomos enlazados covalentemente. La diferencia entre ellos estriba en la posición relativa en la que se encuentran dispuestos los grupos metilo y los átomos de hidrógeno y esta clase de isómeros, que se forman como consecuencia de la distinta orientación espacial de átomos o grupo de átomos alrededor de un enlace doble, se denominan isómeros geométricos. En el denominado *cis*-2-buteno los dos grupos metilo están del mismo lado del doble enlace, mientras que en el *trans*-2-buteno estos dos grupos metilo están situados en lados opuestos del doble enlace. A continuación, se dan las representaciones en los modelos de varillas y bolas de *cis*- y *trans*-2-buteno.



¿Cómo se explica la existencia de dos isómeros diferentes del 2-buteno? La respuesta reside en la rotación restringida a lo largo del doble enlace carbono-carbono. La energía de disociación del doble enlace C=C es aproximadamente de 146 kcal/mol y la energía de disociación de un enlace simple C-C es de 83 kcal/mol. Por tanto, la energía de disociación del enlace π debe ser de 63 kcal/mol. Los extremos de la molécula de 2-buteno no pueden torcerse entre sí, porque para ello se debería romper el enlace π . Por tanto, a diferencia de lo que ocurre en los enlaces simples, en los enlaces dobles C=C no hay libre rotación.

Para que exista isomería geométrica se deben cumplir dos condiciones:

- 1.- Rotación impedida (por ejemplo con un doble enlace)
- 2.- Dos grupos diferentes unidos a un lado y otro del enlace

Nomenclatura de los isómeros geométricos.

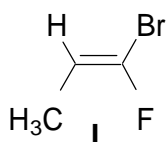
El *cis*-2-buteno se denomina así porque los dos grupos iguales, como los dos grupos metilo (CH₃), están del mismo lado del doble enlace. Por el contrario, en el *trans*-2-buteno los dos grupos iguales (CH₃) están en lados opuestos del doble enlace. Por tanto, la configuración *cis*

de los enlaces dobles se asigna en aquellos isómeros geométricos que contienen grupos iguales o similares del mismo lado del doble enlace y la denominación *trans* se aplica en aquellos isómeros geométricos que contienen grupos iguales o similares de lados opuestos del doble enlace.

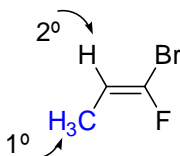
El problema de la nomenclatura *cis/trans* es que presenta muchas ambigüedades ya que muy a menudo se hace complicado elegir cuáles son los grupos iguales o similares situados en los carbonos olefínicos.

Para evitar las ambigüedades que se producen en el sistema de nomenclatura *cis/trans* la I.U.P.A.C. ha propuesto un sistema de nomenclatura basado en las reglas de Cahn-Ingold-Prelog, que establecen un orden de prioridad según el número atómico.

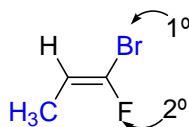
Por ejemplo, si se dese asignar la configuración E o Z del isómero I 1-bromo-1-fluoro-propeno se procede del siguiente modo:



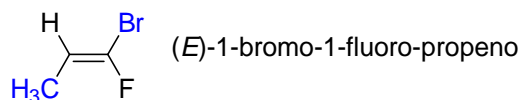
1. El carbono sp^2 de la izquierda de la figura está unido a CH_3 y a H. Como el C tiene mayor número atómico que el H se le asigna a este átomo, y por tanto al grupo CH_3 , la prioridad:



2. El carbono sp^2 de la derecha de la figura está unido a Br y a F. Como el Br tiene mayor número atómico que el F se le asigna a este átomo la prioridad.

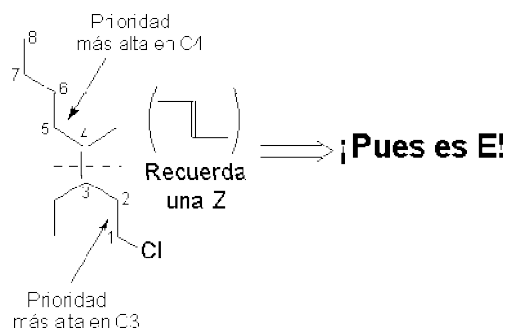
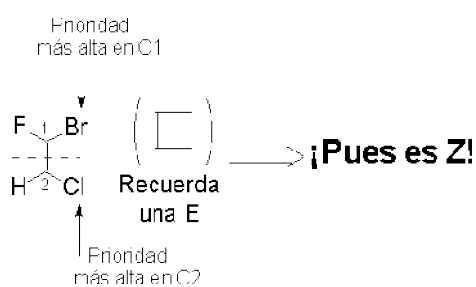


3. Como los dos átomos o grupos de átomos prioritarios están de lados opuestos del doble enlace éste tiene configuración E.



Si el doble enlace presenta los dos grupos de mayor prioridad del mismo lado del plano de referencia se le asigna la configuración **Z** (del alemán **zusammen**).

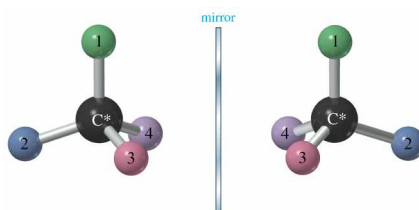
Si el doble enlace presenta los dos grupos de mayor prioridad de lados opuestos del plano de referencia se le asigna la configuración **E** (del alemán **entgegen**).



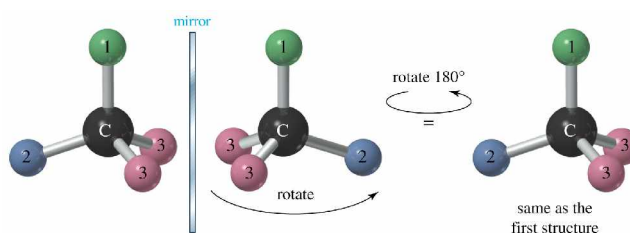
3. Isomería óptica.

El tipo de estereoisomería más interesante es el que da lugar a la actividad óptica. A principios de siglo XIX Biot señaló que algunas sustancias orgánicas de origen natural poseían la propiedad de girar el plano de la luz polarizada. Este fenómeno consiguió explicarse cuando los químicos comenzaron a considerar la disposición tridimensional de las moléculas en el espacio y la configuración tetraédrica del átomo de carbono. Las propiedades geométricas de un carbono con hibridación sp^3 hacen que, en el caso de que esté unido a cuatro átomos o grupos de átomos diferentes, la molécula no tenga plano de simetría y que existan dos maneras diferentes de ordenar a los cuatro átomos o grupos de átomos. Estas dos ordenaciones o configuraciones generan dos formas isoméricas denominadas **enantiómeros**, que son imágenes especulares entre sí pero que no son superponibles.

Cuando esto ocurre se dice que la molécula es quiral y óptimamente activa, puesto que es capaz de desviar el plano de la luz polarizada. Dos enantiómeros desvían el plano de la luz polarizada en la misma magnitud pero en sentidos opuestos. Al carbono con hibridación sp^3 que está unido a cuatro átomos o grupos de átomos diferentes se le denomina **estereocentro** o **centro estereogénico**. Los centros de este tipo suelen identificarse con un asterisco. Las moléculas que contienen un solo centro quiral son siempre quirales.



Cuando una molécula es superponible con su imagen especular se dice que no es ópticamente activa y por tanto es incapaz de desviar el plano de la luz polarizada. Normalmente esto ocurre cuando la molécula presenta un plano de simetría.



La quiralidad no es una propiedad exclusiva de las moléculas orgánicas que contienen estereocentros. En la vida ordinaria se pueden encontrar objetos quirales, y por tanto, no superponibles con su imagen especular, como la mano derecha y la mano izquierda, el pie derecho y el izquierdo, el zapato derecho y el izquierdo, etc.

¿Cómo sabemos si una molécula es quiral o no?

Si una molécula no tiene plano o centro de simetría la molécula es quiral.

Podemos decir también lo contrario, si una molécula presenta plano de simetría en cualquiera de sus conformaciones es molécula es aquiral.

Teniendo en cuenta la gran similitud estructural que presentan los enantiómeros, se plantea la cuestión de cómo distinguir uno de otro. Ello no es tarea fácil, ya que la mayoría de las propiedades físicas de los enantiómeros son idénticas. Una excepción importante es la interacción con la luz polarizada. Los puntos de ebullición, de fusión o la densidad son idénticos en los enantiómeros porque sus enlaces y por tanto sus contenidos energéticos son idénticos. Sin embargo, si se investiga el efecto que ejerce una muestra de uno de los enantiómeros sobre la luz polarizada, se observará que el plano de polarización de la luz incidente gira en sentido horario o antihorario. Si el mismo experimento se repite con el otro enantiómero, el plano de la luz polarizada girará el mismo valor, pero en sentido opuesto.

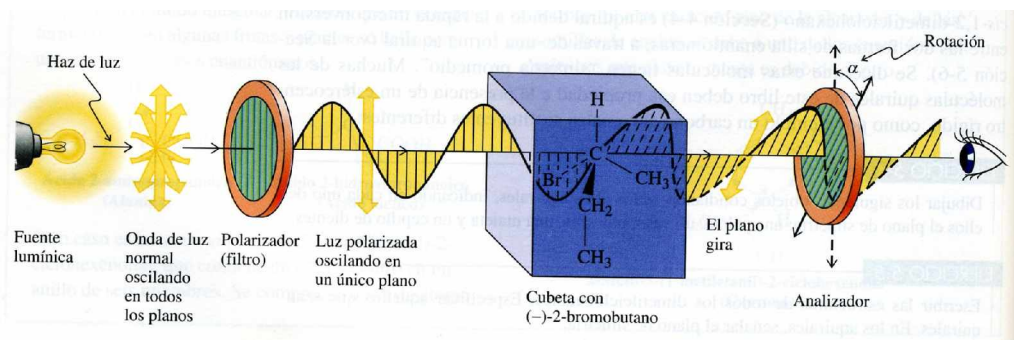
Un enantiómero que gira el plano de la luz polarizada en sentido horario, con el observador mirando la fuente de luz, es dextrógiro se identifica por (+)-enantiómero y

el otro enantiómero es levógiro, se identifica por (-)-enantiómero. Debido a esta interacción especial con la luz, los enantiómeros suelen denominarse **isómeros ópticos**, y el fenómeno **actividad óptica**.

¿Qué es la luz polarizada y cómo se mide su rotación?

La luz es una radiación electromagnética, cuyos vectores campo magnético y eléctrico oscilan en todos los planos perpendiculares a la dirección de propagación. Cuando la luz ordinaria incide sobre un polarizador, sólo la radiación que oscila en un determinado plano logra atravesarlo, es lo que se llama la **luz polarizada plana**. Cuando una sustancia interacciona con la luz y el plano de la luz polarizada gira se denomina **ópticamente activa**.

Las rotaciones ópticas se miden con un **polarímetro**. En estos instrumentos la luz se polariza en primer lugar y luego atraviesa la cubeta que contiene la muestra. El analizador mide el ángulo de la luz polarizada. La rotación medida (en grados) es la **rotación óptica observada**, α , de la muestra. Su valor depende de la concentración y de la estructura de la molécula activa, de la longitud de la cubeta que contiene la muestra, de la longitud de onda de la luz incidente, del disolvente y de la temperatura.



Para evitar ambigüedades, se estableció el convenio de usar un valor estándar de α , la **rotación específica** $[\alpha]$, característica de cada compuesto. Este valor depende también del disolvente y se define como:

$$[\alpha]_{\lambda}^{\circ} = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

donde:

t = temperatura en °C.

λ = longitud de onda de la luz incidente; para la lámpara de sodio D, se indica simplemente D: corresponde a 589 nm, la raya de emisión amarilla del vapor de sodio.

A = rotación óptica observada.

L = longitud de la cubeta que contiene la muestra, en decímetros; su valor suele ser 1 (es decir, 10 cm).

C = concentración (g ml^{-1})

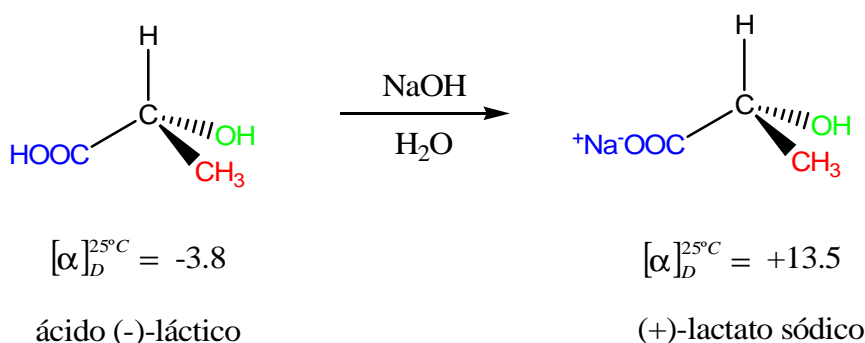
Los enantiómeros giran el plano de polarización de la luz el mismo ángulo pero en sentidos opuestos. Ej: para el 2-bromobutano el enantiómero (-) gira el plano 23.1° en sentido antihorario y su imagen especular el (+)-2-bromobutano lo hace 23.1° en sentido horario. Por lo tanto una mezcla 1:1 de enantiómeros no presenta rotación óptica y es por tanto ópticamente inactiva. Este tipo de mezclas se denominan **mezclas racémicas**. Si un enantiómero se equilibra con su imagen especular mediante algún proceso se dice que sufre **racemización**.

Un **racémico** es un cristal que tiene 50% de molécula (+) y 50% de molécula (-).

4. Configuración del estereocentro: Nomenclatura R y S.

¿Cómo se puede establecer la estructura de un enantiómero puro en un compuesto quiral?

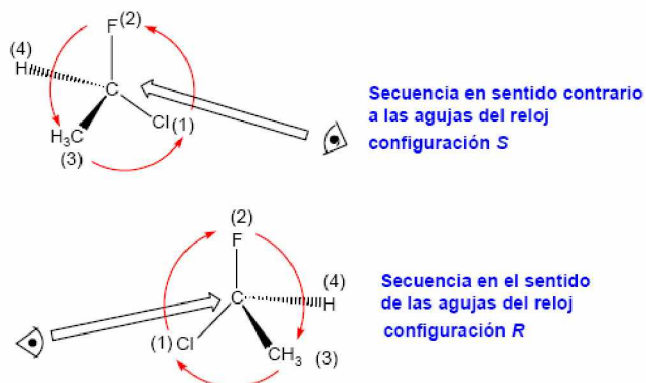
Prácticamente todas las propiedades físicas de un enantiómero son idénticas a las de su imagen especular, excepto el signo de la rotación óptica. Por otro lado, no existe correlación directa entre el signo de la rotación óptica y la estructura de un enantiómero en particular. Si el signo de la rotación no indica nada acerca de la estructura ¿cómo se sabe qué enantiómero se corresponde con qué estructura? Esta información se puede obtener del análisis por difracción de rayos X de monocristales. Esto no significa que cada compuesto quiral deba ser analizado por rayos X. Por ejemplo, si partimos del (-)-ácido láctico $[\alpha] = -3.8$ y conocemos su configuración por rayos X, sabemos también la configuración del (+)-lactato sódico $[\alpha] = +13.5$.



Para identificar los enantiómeros de forma inequívoca necesitamos dotarnos de un sistema que indique la quiralidad de la molécula. La notación R y S fue desarrollado por Cahn, Ingold y Prelog.

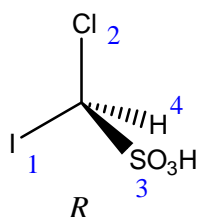
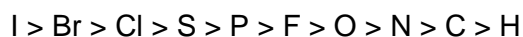
1. Debo establecer reglas de prioridad, para ver cuál tiene más prioridad y cuáles le siguen en menor prioridad.
2. Miro la molécula desde la parte opuesta al átomo con menor prioridad.

3. Después muevo desde el sustituyente de mayor a menor prioridad. Si estoy describiendo un movimiento que es el de las agujas del reloj entonces la notación es *R*. Si el movimiento es contrario al de las agujas del reloj, la notación es *S*.

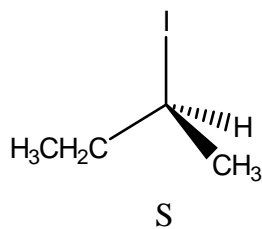


Antes de aplicar la nomenclatura hay que asignar prioridades a los sustituyentes mediante el uso de reglas de secuencia.

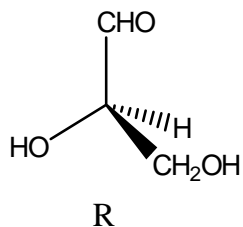
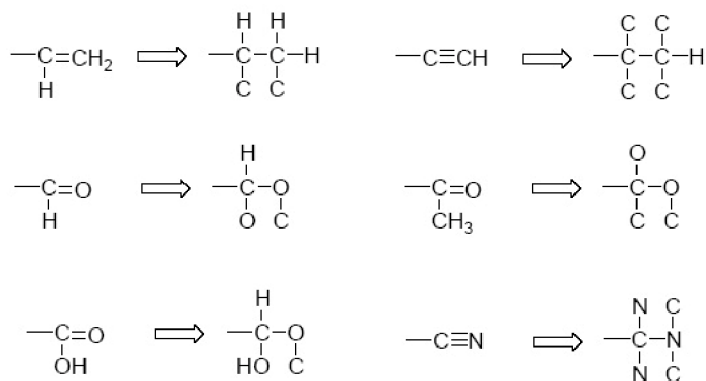
Regla 1. En primer lugar se consideran los átomos unidos directamente al estereocentro. Un sustituyente con mayor número atómico tiene preferencia sobre los de número atómico inferior. Por lo tanto, el sustituyente con menor prioridad es el hidrógeno. En caso de isótopos prevalece la masa atómica.



Regla 2. Si la regla 1 no puede decidir la prioridad de los grupos, ésta se determina por una comparación similar de los átomos siguientes en cada grupo. La decisión sobre la prioridad se toma en el primer punto de diferencia a lo largo de la cadena de dos sustituyentes. Una vez alcanzado este punto, la constitución del resto de la cadena no se tiene en cuenta.



Regla 3. Los enlaces dobles y triples se tratan como si fueran sencillos, duplicando o triplicando los átomos de la cadena.

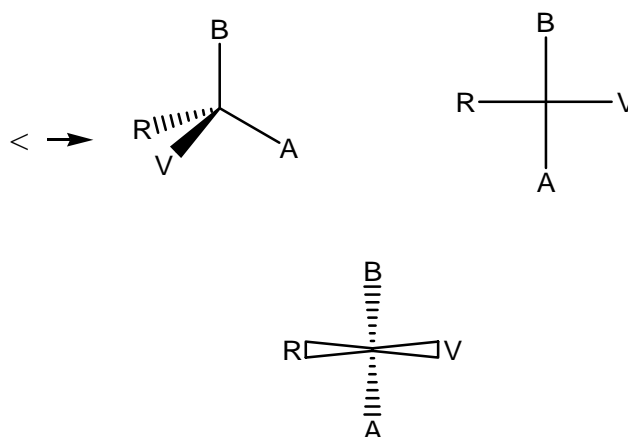


Regla 4. Cuando tenemos un centro quiral unido a dos alquenos iguales, el cis tiene preferencia sobre el trans.

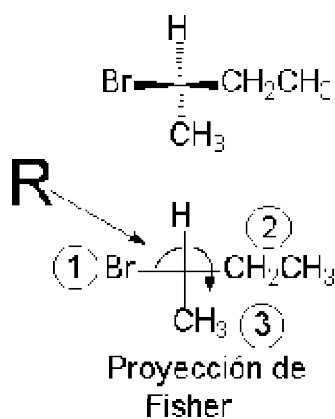
Regla 5. Si un carbono asimétrico está unido a dos carbonos asimétricos iguales el de la configuración R tiene preferencia sobre el de la configuración S.

5. Proyecciones de Fisher.

Una proyección de Fischer es una forma simplificada de dibujar en dos dimensiones átomos de carbono tetraédricos con sus sustituyentes. La molécula se dibuja en forma de cruz, con el carbono asimétrico en el punto de intersección. Las líneas horizontales representan enlaces dirigidos hacia el observador; las líneas verticales representan enlaces que se alejan del observador.



Para asignar la configuración *R* o *S* en las proyecciones de Fischer se determina primero el orden de prioridad según la convención Cahn-Ingold-Prelog.



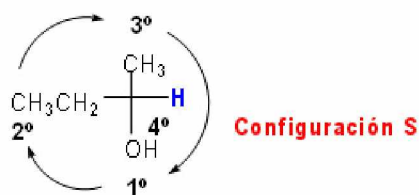
Se unen los tres grupos prioritarios en el orden $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ y se observa si está unión va en el sentido de reloj o en el sentido contrario.

Si el último grupo en prioridad está en la vertical y la unión $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ va en sentido *R* la configuración del estereocentro será *R*.

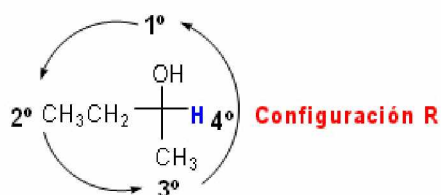
Si el último grupo en prioridad está en la vertical y la unión $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ va en sentido *S* la configuración del estereocentro será *S*.

Por ejemplo, en la proyección de Fischer anterior la unión $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ va en sentido *R* y como el hidrógeno (último en prioridad) está en la vertical la configuración correcta del estereocentro es *R*.

Si el último grupo en prioridad está en la horizontal y la unión $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ va en sentido *R* la configuración del estereocentro es opuesta, o sea, *S*.

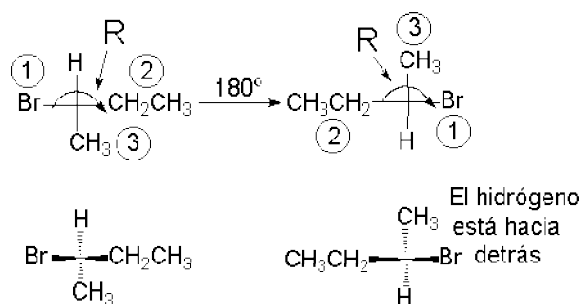


Si el último grupo en prioridad está en la horizontal y la unión $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ va en sentido S la configuración del estereocentro es opuesta, o sea, R.

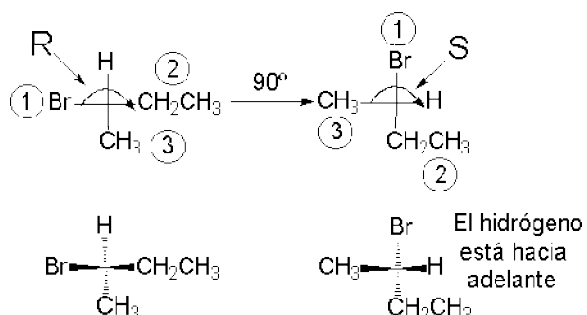


Propiedades de las proyecciones de Fischer.

Las proyecciones de Fischer pueden ser movidas 180° en el plano sin que cambie la configuración del estereocentro, por ejemplo:



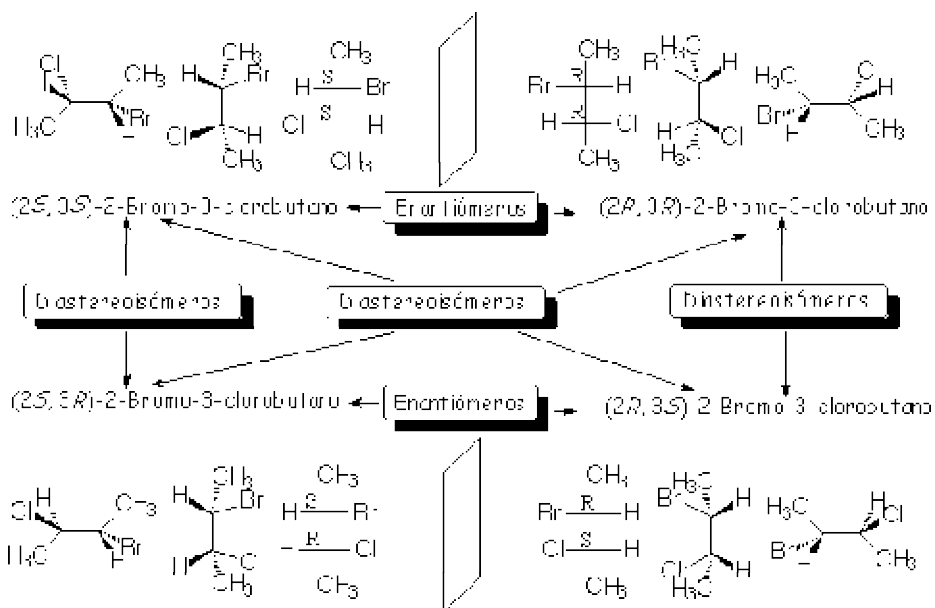
Si una proyección de Fischer se gira 90° se cambia la configuración del estereocentro.



6. Moléculas con más de un centro quiral. Diastereoisómeros.

Cuando un compuesto orgánico contiene dos o más centros estereogénicos son posibles un máximo de 2^n estereoisómeros. A continuación, se indican las

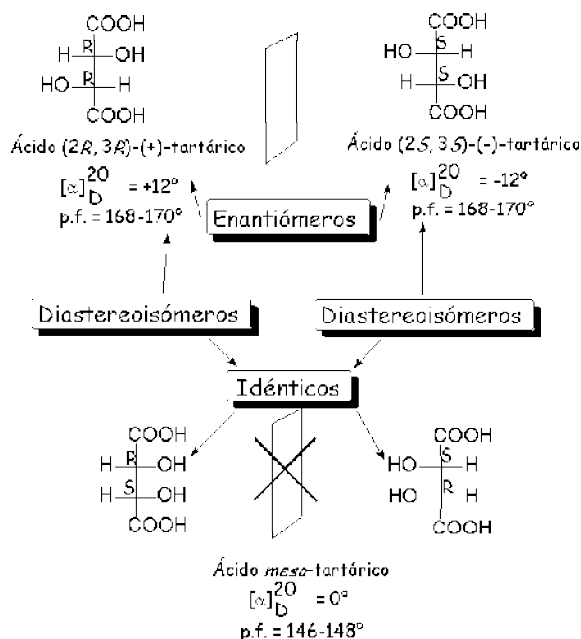
proyecciones de Fischer de los cuatro posibles estereoisómeros del 2-bromo-3-clorobutano y las relaciones de estereoisomería que se establecen entre ellos.



Una pareja de diastereoisómeros no tienen ni las propiedades físicas, ni químicas iguales, ni siquiera el poder rotatorio de uno y otro tienen algo que ver, ni en número ni en signo.

7. Compuestos meso.

En la siguiente figura se describen las proyecciones de Fischer de los cuatro posibles estereoisómeros del ácido tartárico (ácido 2,3-dihidroxibutanoico):



En la proyección de Fischer se observa que los estereoisómeros $2R,3S$ y $2S,3R$ presentan un plano de simetría y, aunque aparentan ser imágenes especulares uno del otro, en realidad son el mismo compuesto porque son superponibles. Este tipo de estereoisómeros que carecen de actividad óptica, a pesar de contener en su estructura centros estereogénicos, se denominan **compuestos meso**.

Por lo tanto, una forma **meso** es un compuesto que contiene dos o más estereocentros y es superponible con su imagen especular.

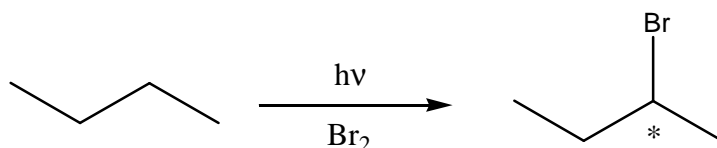
Los compuesto *meso* contienen un plano de simetría que divide la molécula en dos, de tal forma que una mitad es la imagen especular de la otra.

8. Reactividad y estereoquímica.

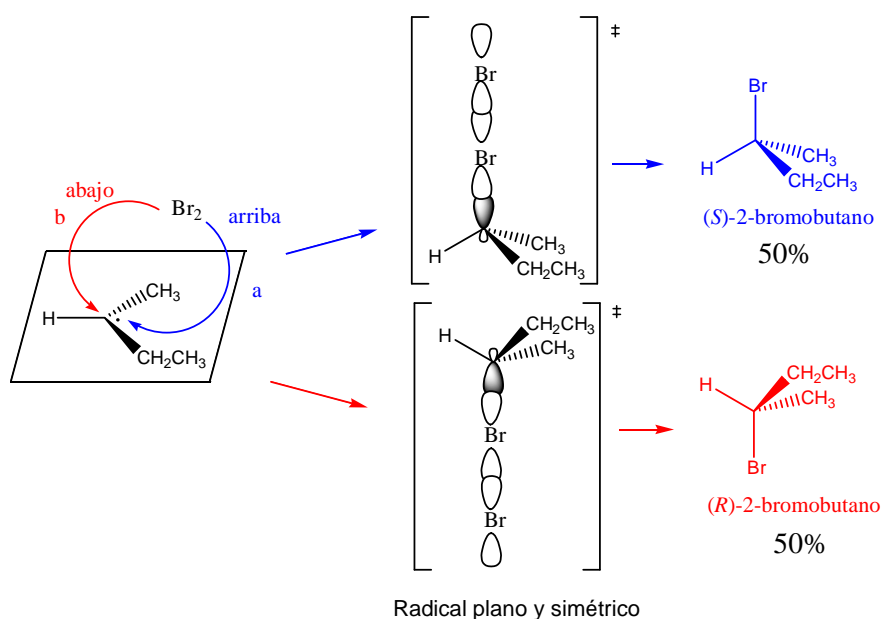
8.1. Partimos de un compuesto ópticamente inactivo.

Estudiamos el caso de la bromación del butano.

En la bromación radicalaria del butano se crea un carbono asimétrico, porque uno de los hidrógenos metilénicos es sustituido por un nuevo grupo, es decir tenemos un carbono con cuatro sustituyentes distintos. Sin embargo, cuando se mide el poder rotatorio se observa que es cero, por lo tanto se ha formado una mezcla racémica.



Este hecho se debe a que el radical es plano (hibridación sp^2) y puede atacar tanto por arriba como por abajo. Porque los estados de transición son enantiómeros y por tanto energéticamente equivalentes. Las velocidades de formación de los productos R y S son iguales y se obtiene una mezcla racémica.



A partir de compuestos ópticamente inactivos se obtienen productos ópticamente inactivos aunque se forme un centro quiral. (Se verá más adelante que se pueden obtener compuestos ópticamente activos partiendo de sustancias ópticamente inactivas si se utiliza algún reactivo ópticamente activo).

El carbono secundario que sufre la reacción no es quiral, pero se le denomina **proquiral** porque al reaccionar da lugar a un centro quiral o estereogénico

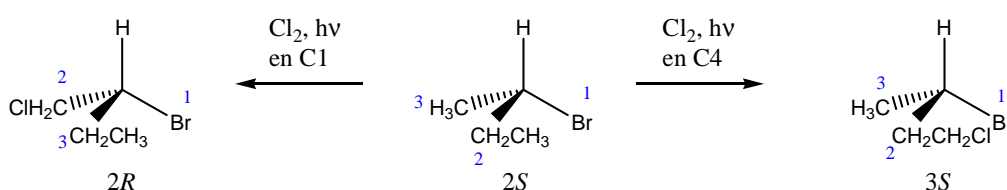
8.2. Partimos de un compuesto quiral pero no se afecta el centro quiral.

Consideramos la cloración del 3-bromobutano. Puede reaccionar en los metilos terminales C-1 y C-2, en el carbono 2 o en el carbono 3.

Si reacciona en C-4 se cambia la numeración para que los localizadores sean los más bajo posibles. Pero la secuencia de prioridades es la misma y se mantiene la configuración S.

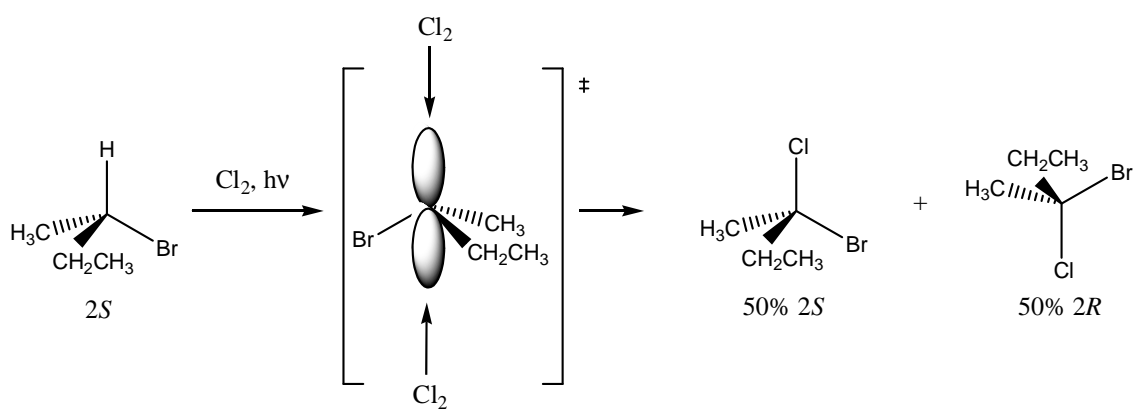
Si reacciona en C-1 cambia la secuencia de prioridades y aunque el centro estereogénico no participa en la reacción cambia la designación de su configuración de S a R, (**¡ojo! cambia la notación pero no la configuración**).

Ambos compuestos son ópticamente activos porque el estereocentro original queda inalterado.



8.3. Partimos de un compuesto quiral pero se afecta el centro quiral.

Seguimos considerando la cloración del 3-bromobutano, pero ahora la reacción se produce en el carbono 2. Se observa que la molécula sigue siendo quiral. Sin embargo, al medir el poder rotatorio se observa que es nulo, por lo tanto la halogenación conduce a una mezcla racémica. Esto ocurre porque al igual que en la bromación del butano se forma un radical aquiral y plano con hibridación sp^2 . Por lo tanto la cloración puede ocurrir por los dos lados a velocidades iguales y se obtiene una mezcla racémica. En este caso, a partir de un compuesto ópticamente activo obtenemos un producto ópticamente inactivo.

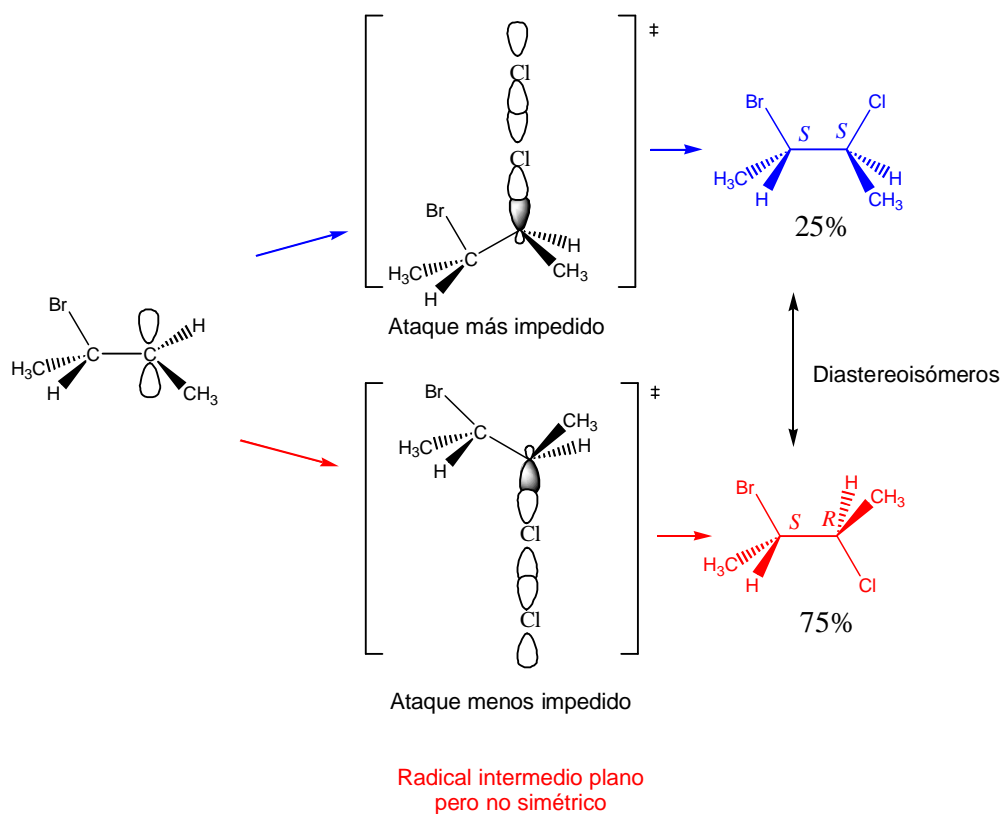


Radical plano y simétrico

8.4. Partimos de un compuesto quiral y se forma un nuevo centro quiral.

Observamos la cloración en posición 3 del (S)-2-bromobutano.

Hay un momento en el que se forma un radical libre que es plano y el carbono tiene hibridación sp^2 . Pero en este caso las dos caras del radical no son imágenes especulares la una de la otra, puesto que el radical retiene la asimetría de la molécula original como resultado de la presencia del centro quiral en C2. Por lo tanto las dos caras del orbital p no son iguales. Los estados de transición que conducen a los productos no son imágenes especulares uno de otro ni son superponibles: son diastereómeros. Tienen por tanto distintas energías y representan caminos de reacción diferentes.

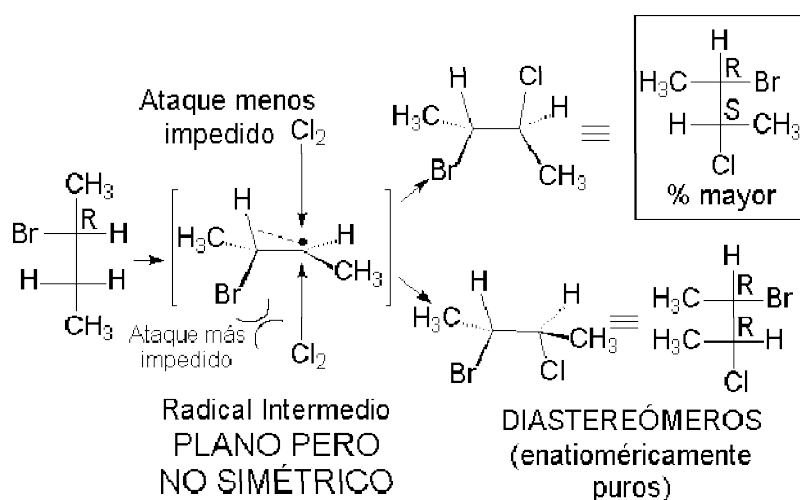


Se forma en menor proporción el resultante del ataque por arriba debido al mayor impedimento estérico del bromo.

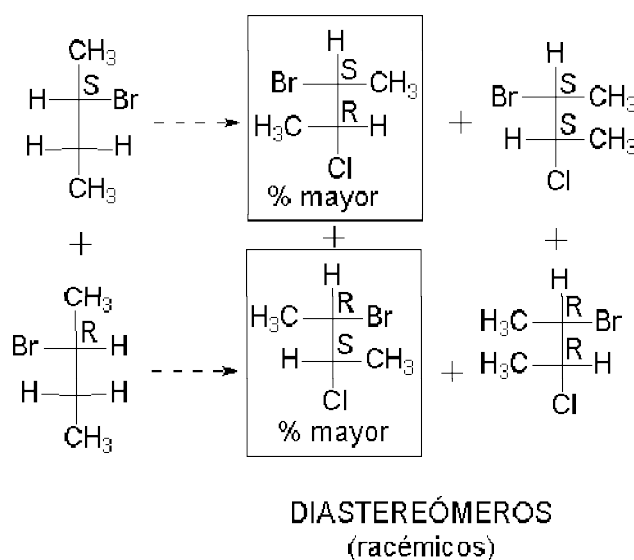
Una reacción que conduce a la formación predominante (o exclusiva) de uno de los varios productos estereoisoméricos posibles es **estereoselectiva**.

El efecto que produce el carbono asimétrico en la reacción se denomina **inducción asimétrica**.

Si partimos del (*R*)-2-bromobutano ópticamente puro el ataque ocurre por arriba, al contrario que en el caso anterior. El diastereoisómero mayoritario en este caso es el *RS*.



Si la cloración la llevamos a cabo sobre el 2-bromobutano racémico, es decir, sobre la mezcla 1:1 del (*S*)- y (*R*)-2-bromobutano, se obtendría una mezcla de diastereoisómeros, de los que uno predomina, pero ahora son racémicos porque partimos de una mezcla racémica.



Cuando ninguno de los productos de partida es enantioméricamente puro y en la reacción se producen estereocentros, el resultado de la misma es siempre un racémico.

9. Resolución de racematos.

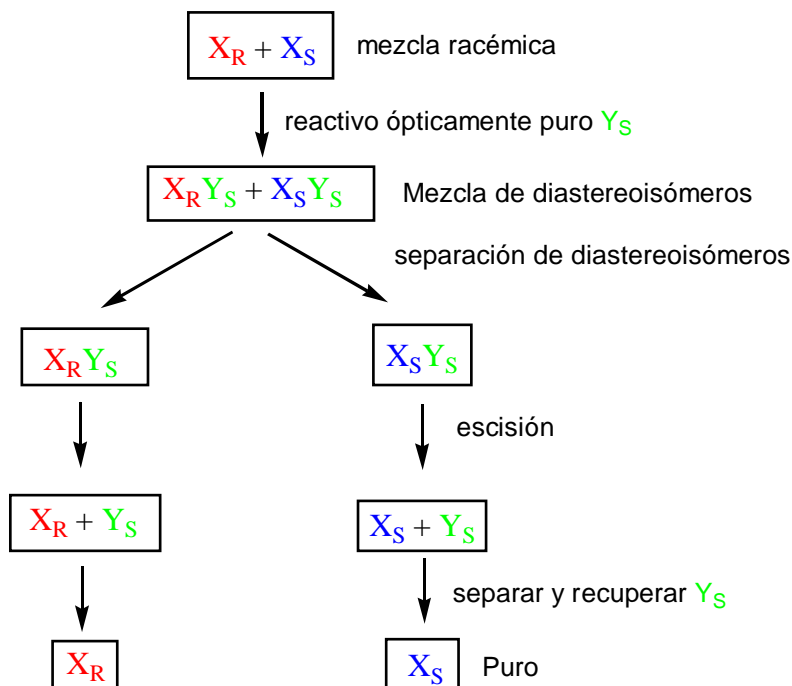
La generación de un compuesto quiral a partir de un reactivo aquiral produce una mezcla racémica. ¿Cómo se obtienen entonces enantiómeros puros?

Si se necesitase uno de los dos enantiómeros en forma pura habría que separarlo de la mezcla racémica. La separación de enantiómeros de mezclas racémicas se denomina **resolución**. Hay diferentes procedimientos para la resolución de mezclas racémicas pero los más utilizados son la resolución química y

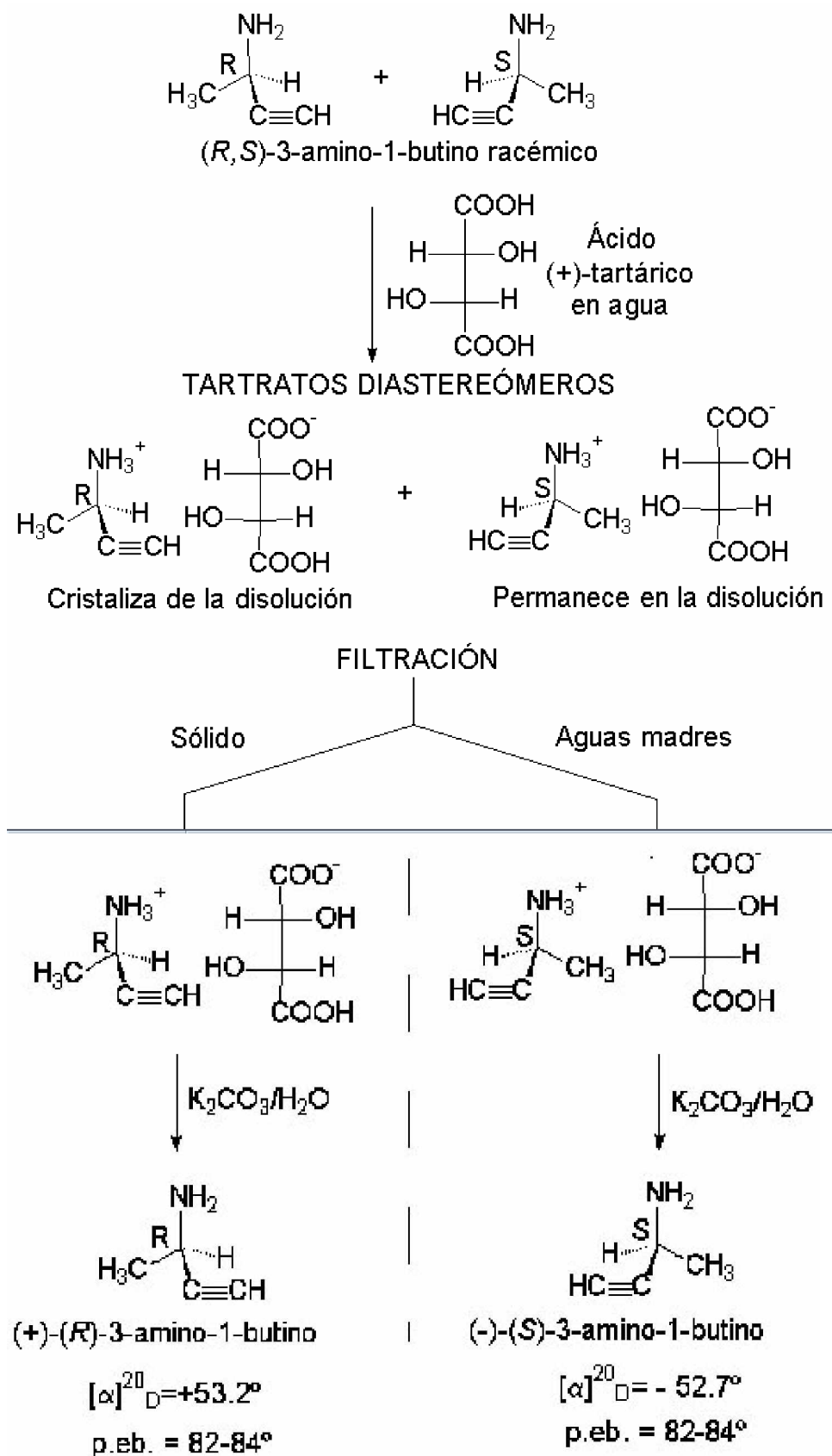
la resolución cromatográfica.

Resolución química. La resolución química consiste en la separación de los enantiómeros de la mezcla racémica mediante su conversión en una mezcla de diastereoisómeros. Para ello, la mezcla de enantiómeros se hace reaccionar con compuesto quiral que recibe el nombre de **agente de resolución**.

El esquema del proceso es el siguiente:



Supongamos que la mezcla racémica formada por el (*R*)-3-amino-1-butino y (*S*)-3-amino-1-butino se hace reaccionar con el ácido (+)-tartárico. La reacción proporciona una mezcla de dos tartratos diastereoisoméricos. El diastereoisómero procedente del enantiómero (*R*) cristaliza en la disolución, mientras que el procedente del enantiómero (*S*) permanece disuelto. Una vez separados los diastereoisómeros se procede a la eliminación del agente de resolución para obtener cada uno de los enantiómeros puros.



Resolución cromatográfica: Este procedimiento de resolución se basa en la utilización de técnicas cromatográficas que emplean como fase estacionaria un

compuesto quiral. El fenómeno que permite explicar la separación cromatográfica de mezclas racémicas se basa en las débiles interacciones que forman los enantiómeros con la fase estacionaria quiral. Estas interacciones forman agregados o complejos diastereoisoméricos que tienen diferentes propiedades físicas y por tanto diferentes energías de enlace y diferentes constantes de equilibrio para el acomplejamiento. El enantiómero que forma complejos más estables con la fase estacionaria quiral se mueve más lentamente a lo largo de la columna, y emerge de ella después del enantiómero que forma complejos menos estables y que, por tanto, se mueve más rápidamente.