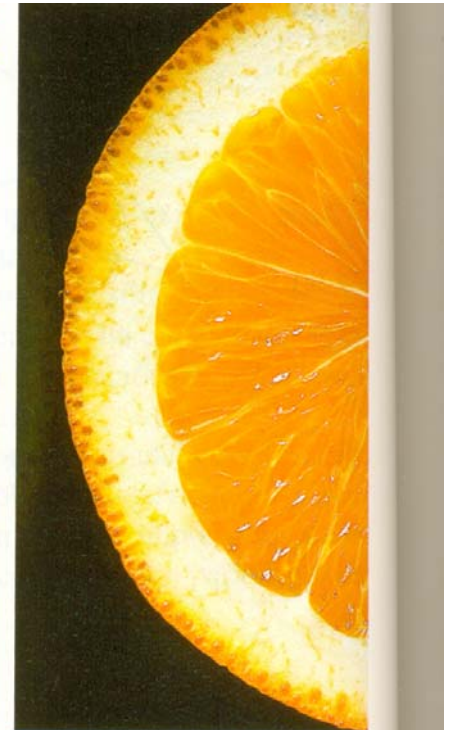
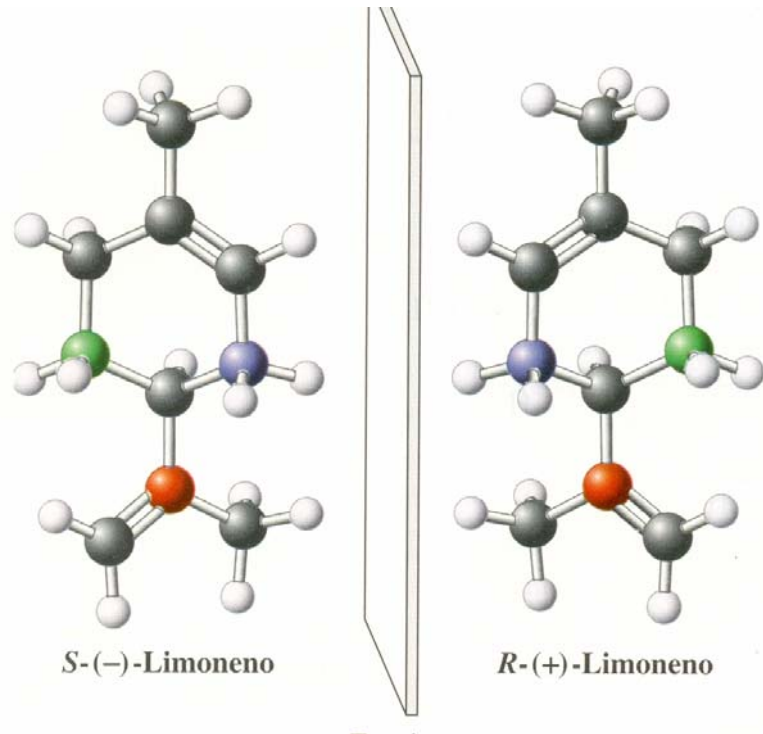


Tema 3: Estereoisomería



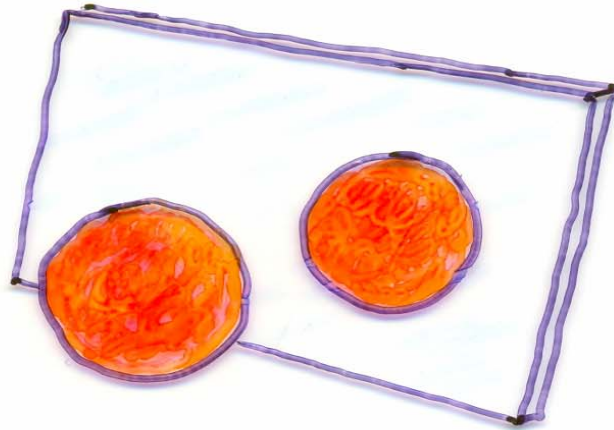
En la portada vemos dos moléculas, una es la imagen especular de la otra. Se trata del hidrocarburo limoneno que puede tener dos configuraciones distintas: una es como **la mano izquierda (S-(-) limonemo)** y la otra es como **la mano derecha (R-(+)-limoneno)**. La molécula **S** se encuentra en las **piñas de los abetos** y su olor recuerda a la trementina. La molécula **R** proporciona a las **naranjas** su aroma característico. Como poseen la misma fórmula molecular, estas moléculas son isómeros, pero distintos a los estudiados hasta el momento. En el tema anterior hablamos de los dos tipos de isomería:

Isomería estructural (o constitucional).- se refiere a compuestos que, aun teniendo la misma fórmula molecular, difieren en el orden en que sus átomos están conectados entre sí.

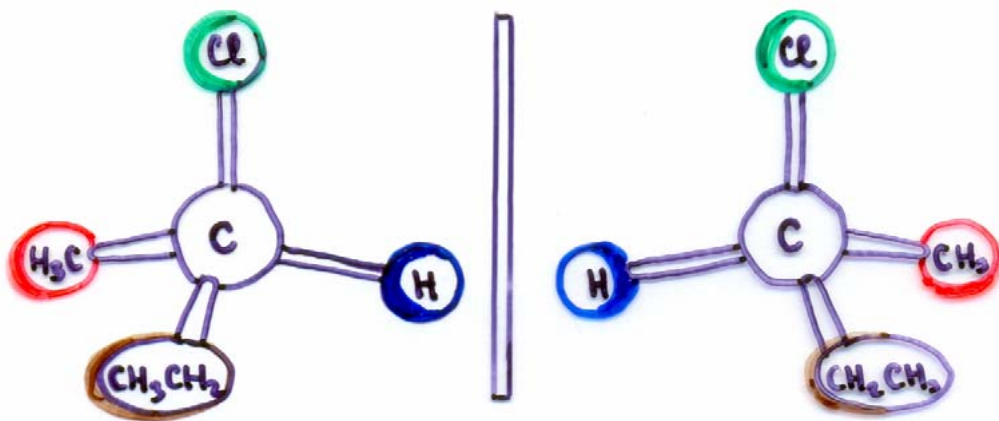
Estereoisomería.- se refiere a compuestos cuyos átomos están conectados en el mismo orden pero con disposición espacial diferente. Como ejemplo de estereoisómeros se incluyen los **isómeros conformacionales**, que se equilibran con rapidez, los **isómeros cis-trans**, relativamente estables, y ahora incluimos un tercer tipo de estereoisomería que incluye aquellas moléculas que guardan entre sí una **relación de imagen especular**. Las moléculas de este tipo se dice que son **quirales**, en referencia al hecho de que la mano derecha es la imagen especular de la izquierda pero ambas no son superponibles. La quiralidad es una propiedad muy importante en la naturaleza, ya que la mayoría de los compuestos biológicos son quirales.



OBJETO
QUIRAL

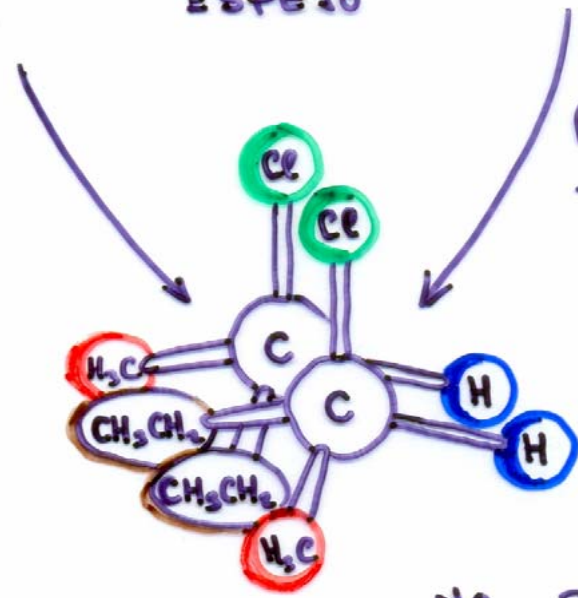


OBJETO
AQUIRAL



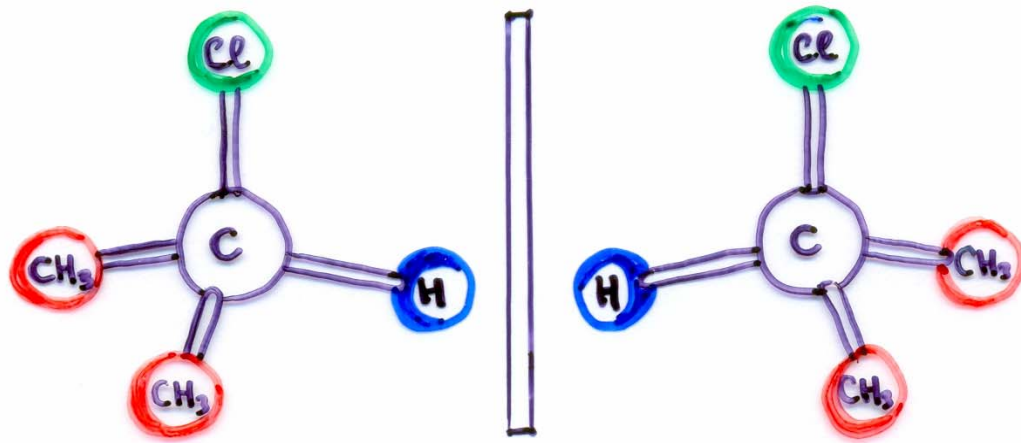
MOLECULA
QUIRAL

ESPEJO



Rotación de 180° en
torno al enlace C-Cl

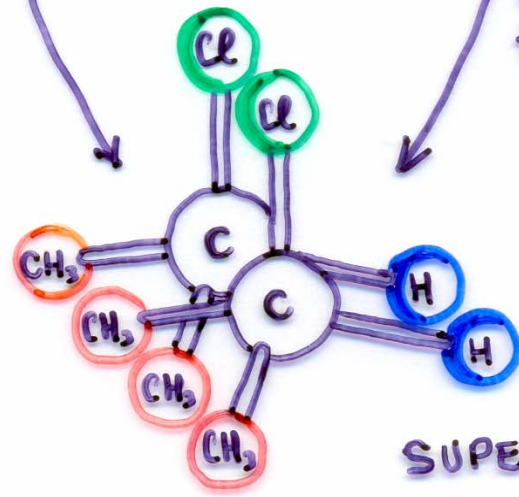
NO SUPERPONIBLES



MOLECULA
QUIRAL

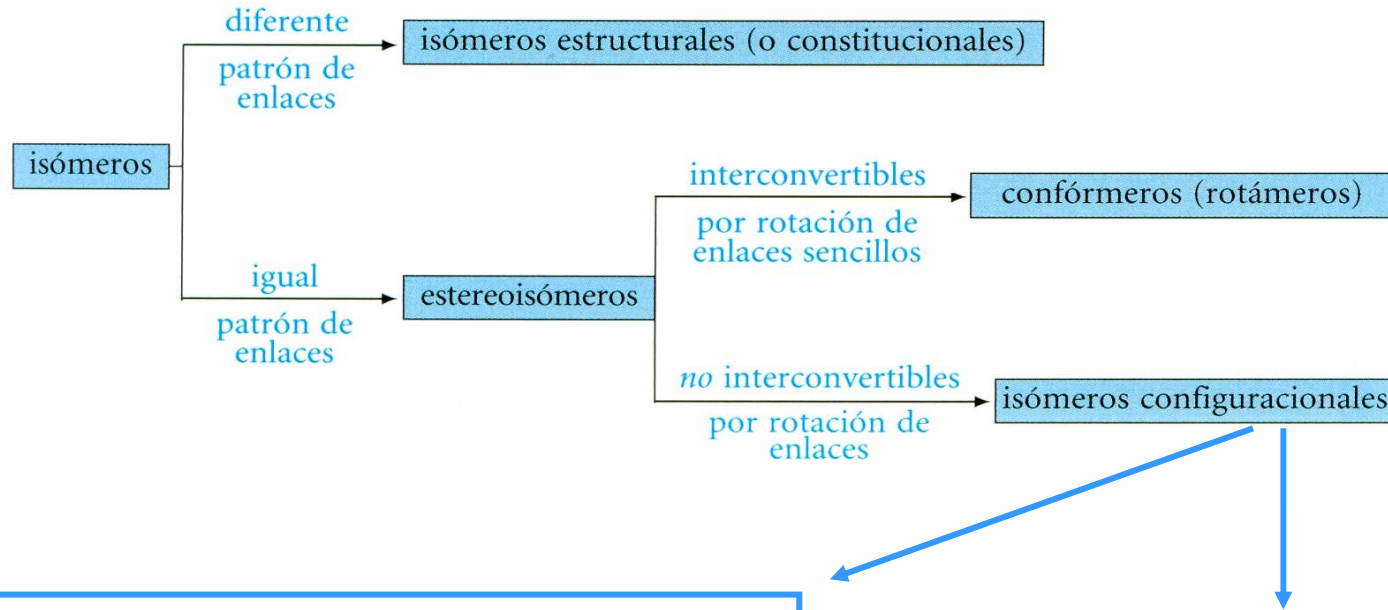
ESPEJO

Rotación de 180° en
torno al enlace C-Cl



SUPERPONIBLES

Resumen de isomería

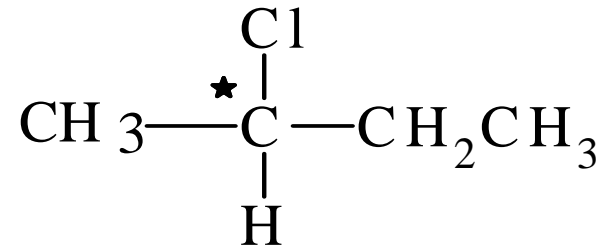


En este tema vamos a estudiar un nuevo tipo de estereoisomería, que incluye aquellas moléculas que guardan entre sí una relación de imagen especular. **Enantiómeros**

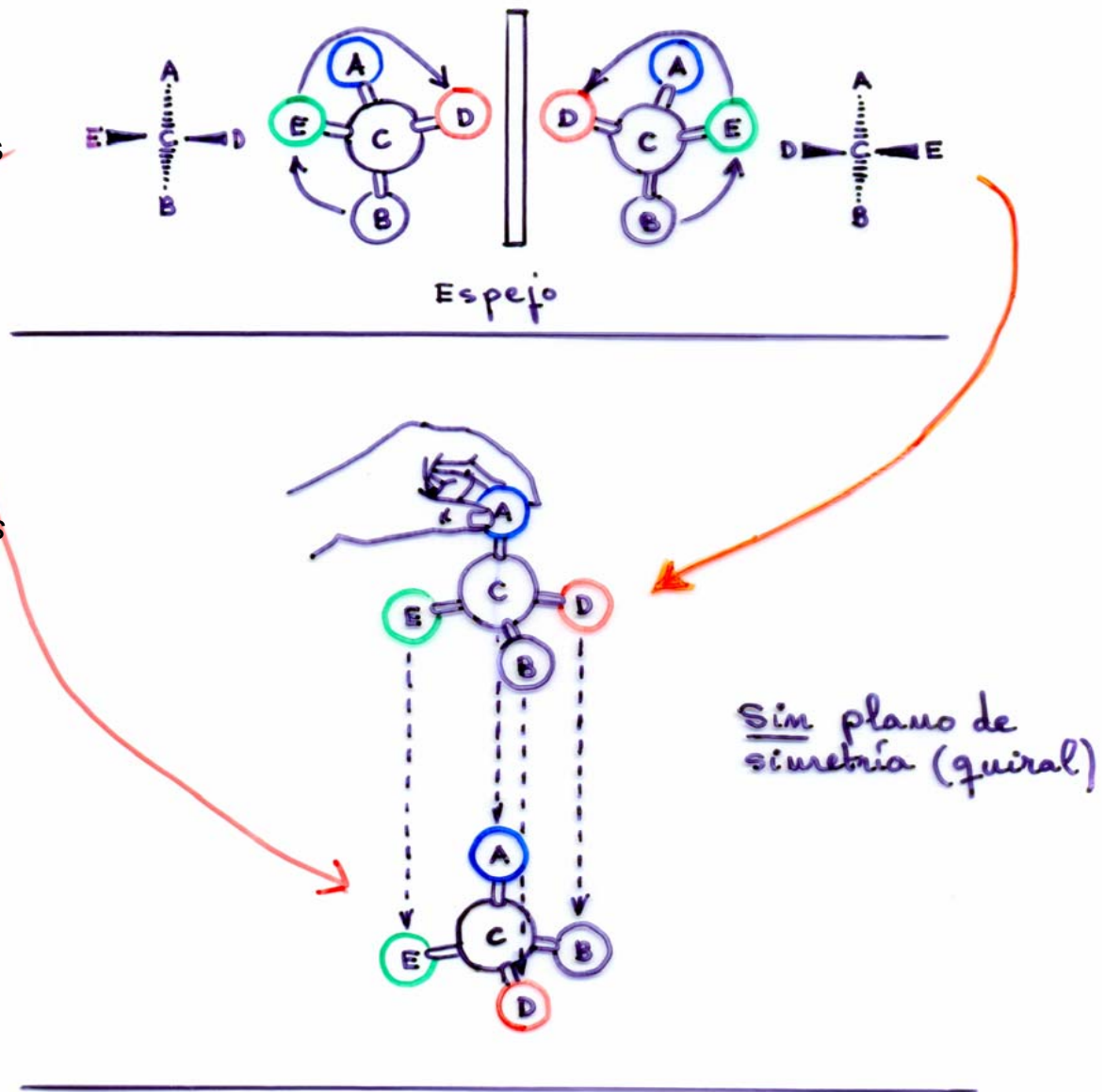
Isómeros cis-trans
Diastereómeros

Centros **estereogénicos**: El átomo de carbono **estereogénico** o **quiral**

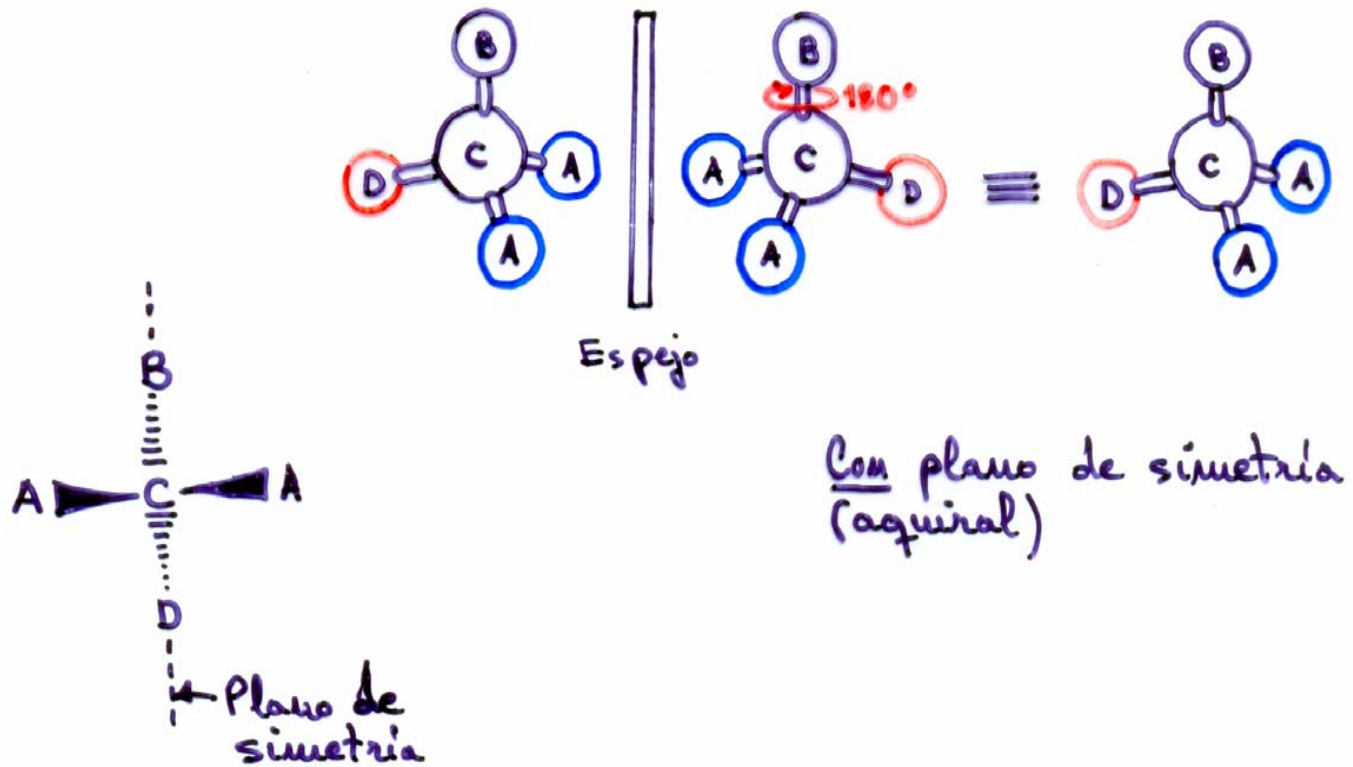
- ¿Qué hay en las estructuras del 2-clorobutano y en la del 2-cloropropano para que la primera presente quiralidad y la segunda no?
- Un átomo de carbono **estereogénico**, es decir un átomo de carbono con cuatro grupos diferentes.



Aquí se examina el caso más general de un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes; a estos cuatro grupos se les llama A, B, D y E. La figura muestra esta molécula y su imagen especular. En la figura también se pone de manifiesto que las moléculas a cada lado del espejo son imágenes especulares no superponibles (**enantiómeros**). Es importante el uso de modelos moleculares para el estudio de este capítulo. Muchas veces es difícil visualizar estructuras tridimensionales cuando se representan en una superficie de dos dimensiones, aunque con la experiencia, la capacidad espacial mejora. En la figura, también se evidencia mediante flechas, el orden de los grupos en el sentido de las agujas del reloj o en sentido contrario (podría llamarse ordenamiento según la mano derecha o según la mano izquierda).

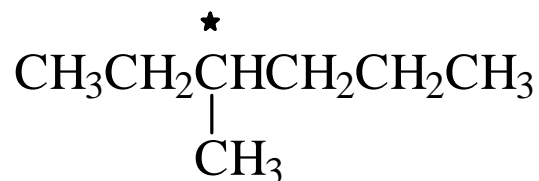


Cualquier molécula con un plano de simetría es aquiral



Ejemplo 3.1 Localice el centro estereogénico del 3-metilhexano.

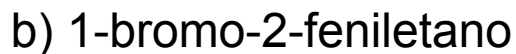
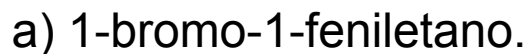
Solución: dibuje la estructura y busque un átomo de carbono con cuatro sustituyentes distintos. Todos los carbonos excepto el átomo de carbono 3 tienen al menos dos hidrógenos (dos sustituyentes idénticos) y, por lo tanto, no pueden ser centros estereogénicos. Pero el carbono 3 tiene enlazados cuatro grupos diferentes (H, CH₃-, CH₃CH₂- y CH₃CH₂CH₂-) y es, por lo tanto, un centro estereogénico. Por convenio, estos centros se suelen marcar con un asterisco.



Problema 3.1 Localice los centros estereogénicos de:



Problema 3.2. ¿Cuál de los siguientes compuestos es quiral?



Ejemplo 3.2 Dibuje los dos enantiómeros del 3-metilhexano.

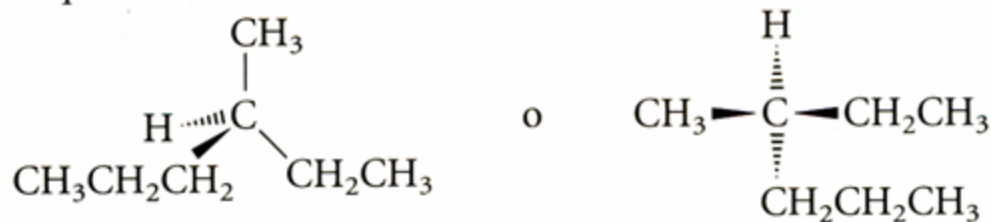
SOLUCIÓN Existen varias formas de hacerlo. Aquí se presentan dos de ellas. Primero se dibuja el carbono 3 con los cuatro enlaces según las direcciones de un tetraedro.



A continuación, se disponen los cuatro grupos diferentes, en cualquier orden.



Luego, se dibuja su imagen especular o se intercambian las posiciones de dos grupos cualesquiera.



Problema 3.3 Dibuje las estructuras tridimensionales para los dos enantiómeros del compuesto quiral del problema 3.2.

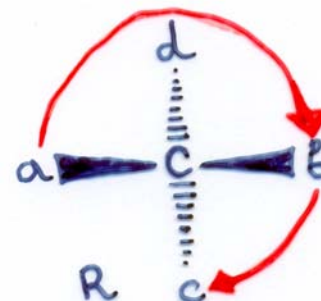
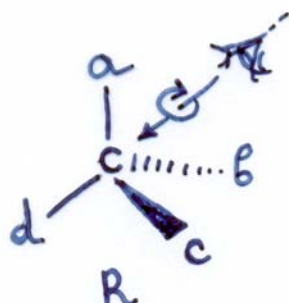
Configuración y convenio R-S

Los enantiómeros se diferencian en la disposición de los grupos unidos al centro estereogénico. Esta ordenación de los grupos se conoce como **configuración** del centro estereogénico. Los enantiómeros son un tipo de isómeros configuracionales; se dice que tienen configuraciones opuestas.

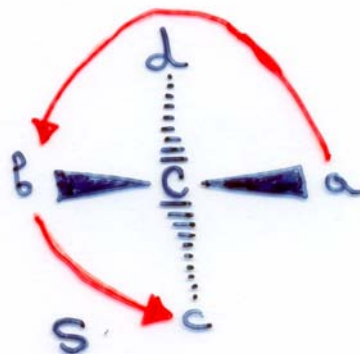
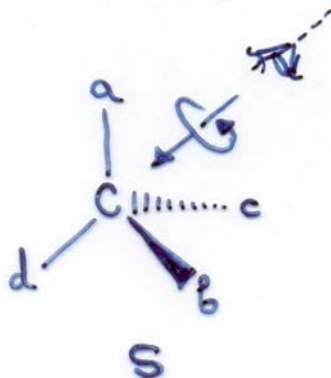
Cuando se habla de un enantiómero en particular, hay que saber especificar su configuración sin necesidad de dibujar la estructura. La convención para lograrlo se conoce como sistema R-S o Cahn-Ingold-Prelog (CIP).

Se colocan los cuatro grupos unidos al centro estereogénico con un orden de prioridad (por un sistema que se describe después). Se observa entonces el centro estereogénico *del lado contrario al grupo de menor prioridad, (d)*. Si los tres grupos restantes ($a \rightarrow b \rightarrow c$) se disponen en el sentido de las agujas del reloj, la configuración se denomina R (del latín *rectus*, derecho). Si se disponen en el sentido contrario a las agujas del reloj, la configuración se denomina S (del latín *sinister*, izquierdo).

REGLAS DE SECUENCIA:- Cahn - Ingold - Prelog (CIP)

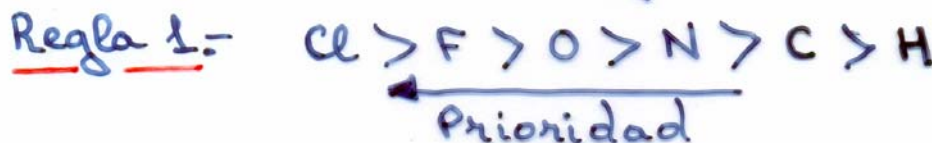


$a \rightarrow b \rightarrow c$ Sentido de las manecillas del reloj.



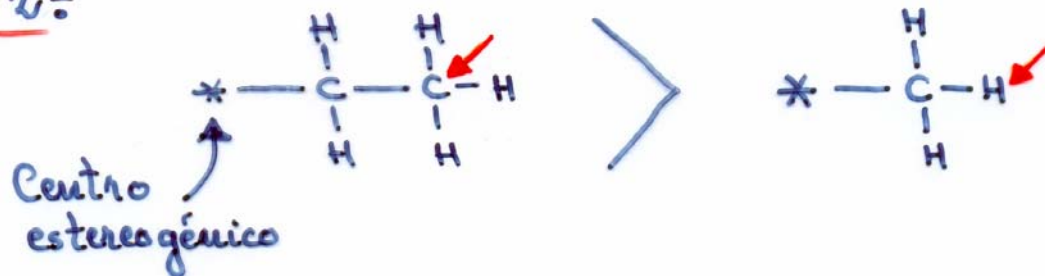
$a \rightarrow b \rightarrow c$ Sentido contrario de las manecillas del reloj.

El orden de prioridad de los cuatro grupos se determina de la siguiente manera:

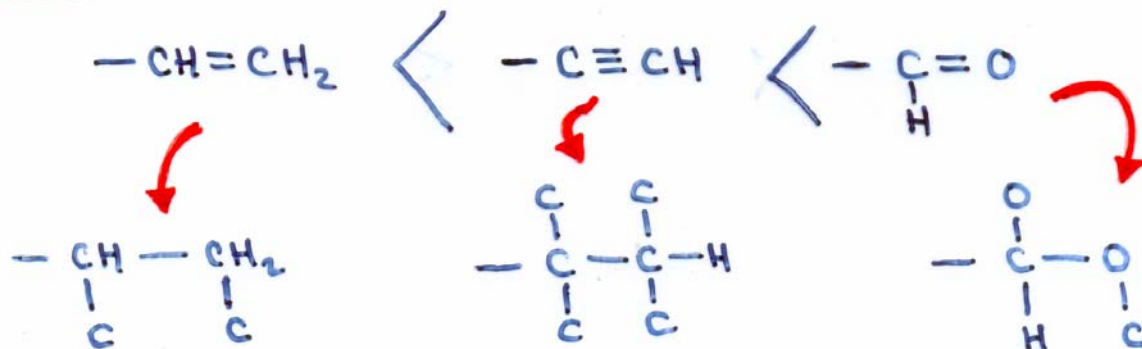


El de mayor número atómico será el de mayor prioridad.

Regla 2:-



Regla 3:-



Si no se puede alcanzar una decisión sobre las prioridades con la regla 1 (esto ocurre cuando dos o más de los átomos directamente unidos son los mismos), se continúan revisando los átomos siguientes en ambas cadenas desde el centro estereogénico hasta que se encuentre una diferencia.

Los enlaces múltiples son tratados como un número equivalente de enlaces sencillos

Ejemplo 3.3

Asigne el orden de prioridad a los grupos siguientes: —H, —Br, —CH₂CH₃ y —CH₂OCH₃.

SOLUCIÓN —Br > —CH₂OCH₃ > —CH₂CH₃ > —H

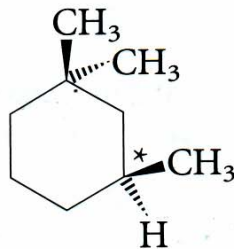
Los números atómicos de los átomos directamente unidos se ordenan así: Br > C > H. La prioridad de los dos carbonos se determina avanzando a través de los enlaces hasta encontrar una diferencia.



Problema 3.4 Asigne el orden de prioridad a cada uno de los siguientes grupos de átomos:

- CH₃, —CH(CH₃)₂, —H, —NH₂.
- OH, —F, —CH₃, —CH₂OH.
- OCH₃, —NHCH₃, —CH₂NH₂, —OH.
- CH₂CH₃, —CH₂CH₂CH₃, —C(CH₃)₃, —CH(CH₃)₂.

Para asignar el orden de prioridad en centros estereogénicos de compuestos cíclicos se sigue la misma regla. Por ejemplo, en el 1,1,3-trimetilciclohexano, el orden de prioridad de los cuatro grupos unidos al carbono 3 es —CH₂C(CH₃)₂CH₂ > —CH₂CH₂ > —CH₃ > —H.

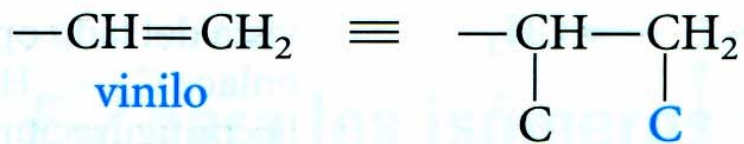


1,1,3-trimetilciclohexano

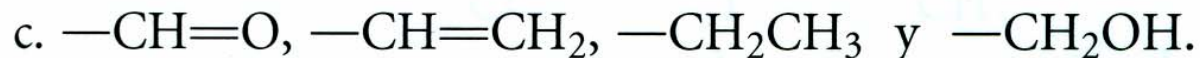
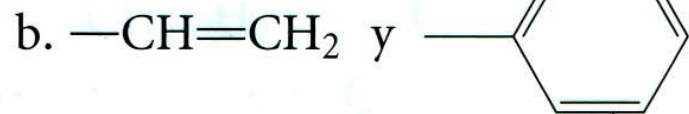
Ejemplo 3.4

¿Qué grupo tiene mayor prioridad, el isopropilo o el vinilo?

SOLUCIÓN El grupo vinilo tiene mayor prioridad. Se avanza hasta encontrar una diferencia, mostrada en color.

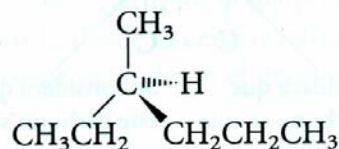


Problema 3.5 Asigne un orden de prioridad a:



Ejemplo 3.5

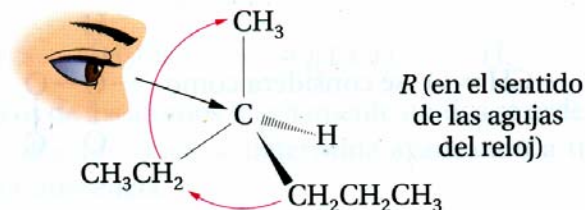
Asigne la configuración (*R* o *S*) a los siguientes enantiómeros del 3-metil-hexano



SOLUCIÓN Primeramente, se asigna el orden de prioridad a los cuatro grupos diferentes unidos al centro estereogénico.

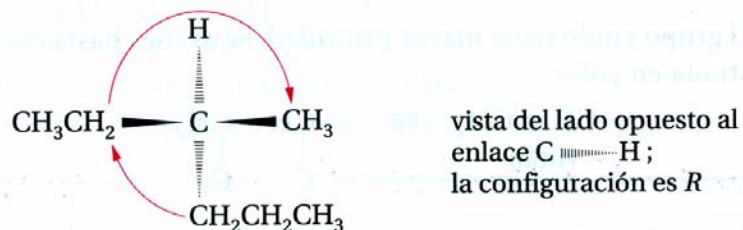


A continuación, se observa la molécula *del lado opuesto al grupo de prioridad más baja* ($-\text{H}$) y se determina si los tres grupos restantes, se disponen de mayor a menor prioridad, en el sentido de giro de las agujas del reloj (*R*) o en sentido contrario al giro de las agujas del reloj (*S*).



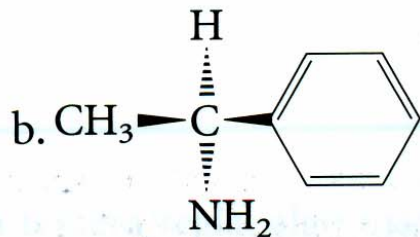
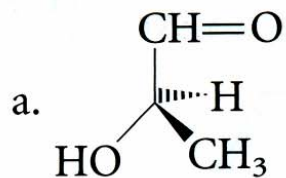
Se nombra como (*R*)-3-metilhexano.

Si se estudia la otra representación de la molécula mostrada en el Ejemplo 3.2 se llega a la misma conclusión.



Problema 3.6

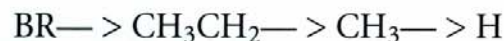
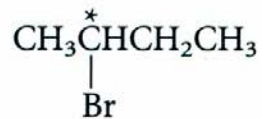
Determine la configuración (*R* o *S*) del centro estereogénico en:



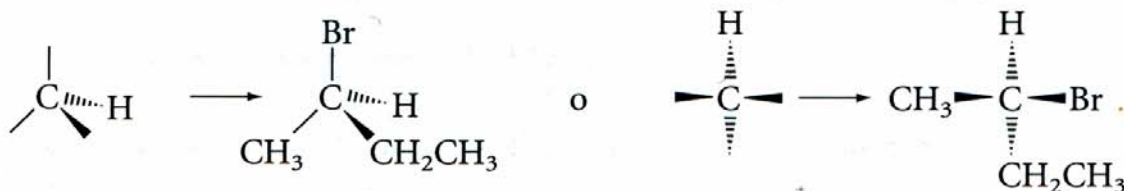
Ejemplo 3.6

Dibuje la estructura del (*R*)-2-bromobutano.

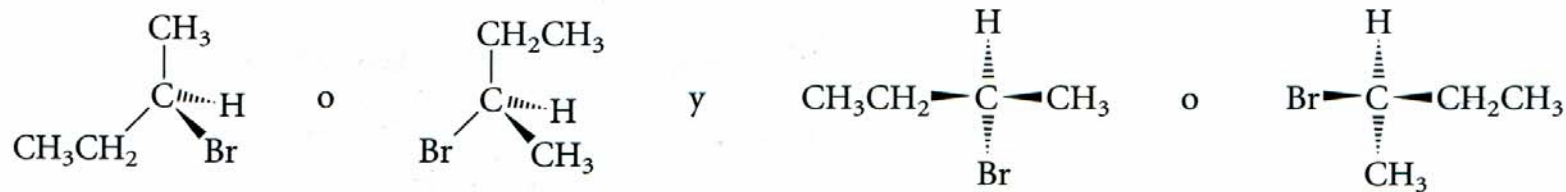
SOLUCIÓN En primer lugar, se escribe la estructura y se priorizan los grupos unidos al centro estereogénico.



A continuación, se dibuja la molécula con el H (el grupo de menor prioridad) orientado hacia atrás, y se colocan los tres grupos restantes (Br— > CH₃CH₂— > CH₃) en el sentido de giro de las agujas del reloj (*R*).



También se puede comenzar con el grupo de mayor prioridad en cualquiera de las otras dos posiciones para dar las siguientes estructuras, que son equivalentes a la anterior:



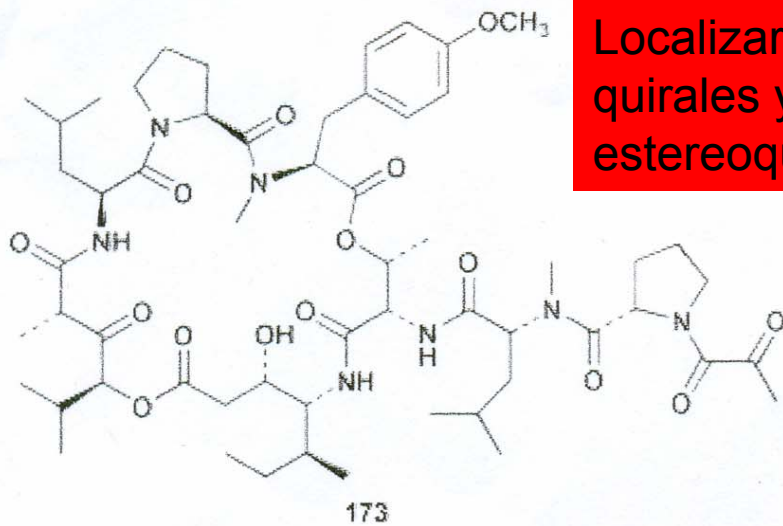
Problema 3.7 Dibuje la estructura de:

a. (*S*)-2-fenil-butano.

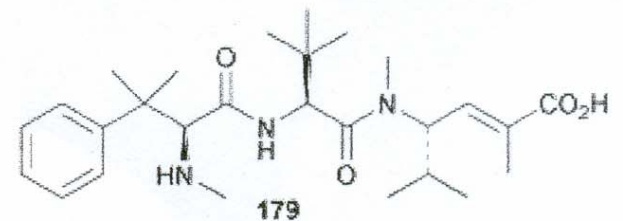
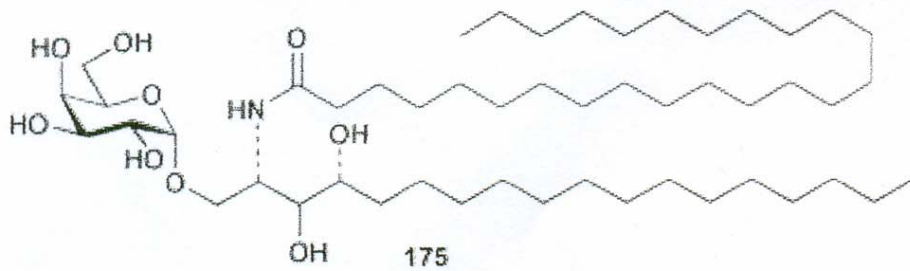
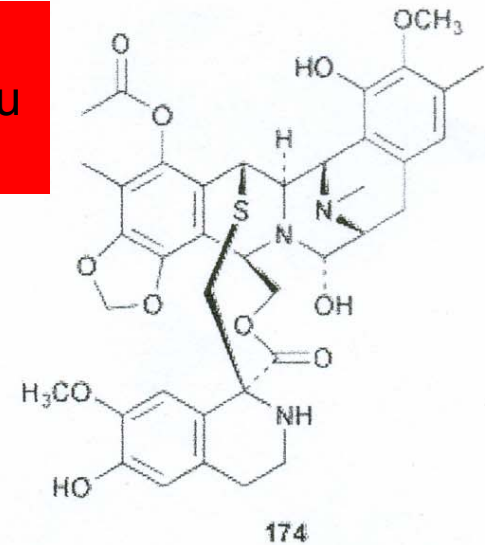
b. (*R*)-3-metil-1-penteno.

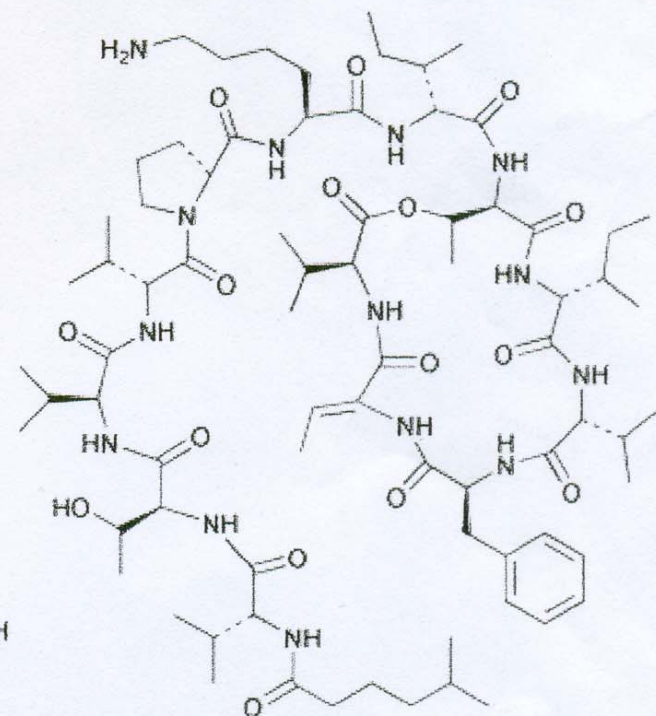
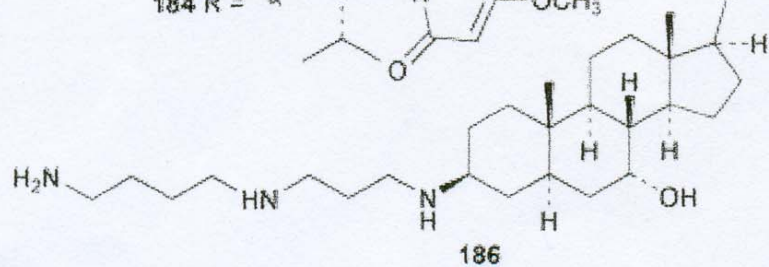
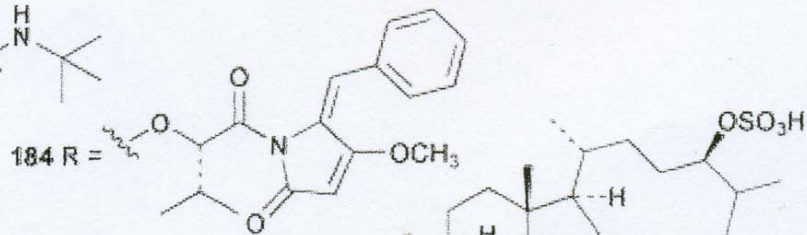
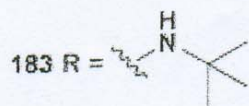
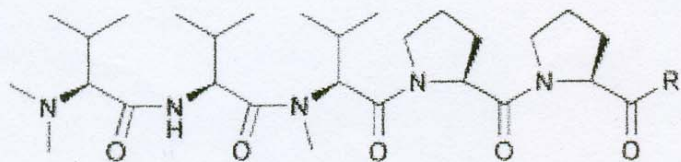
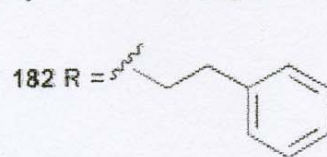
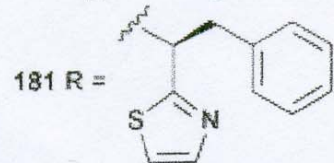
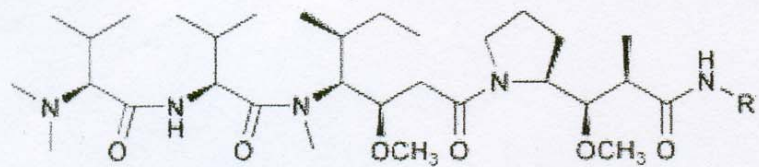
c. (*S*)-3-metilciclopenteno.

Compuestos de origen marino para el tratamiento del cáncer.

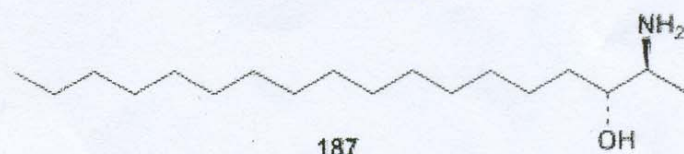


Localizar centros quirales y determinar su estereoquímica R ó S





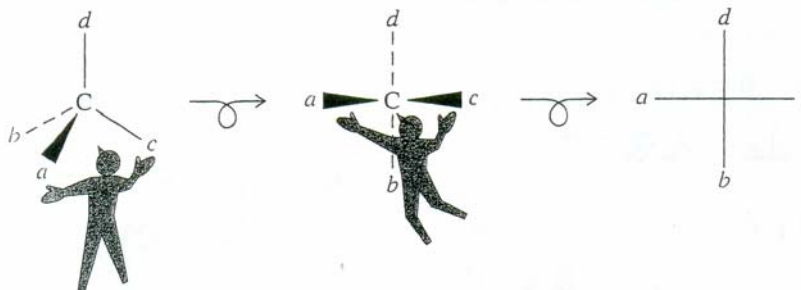
185



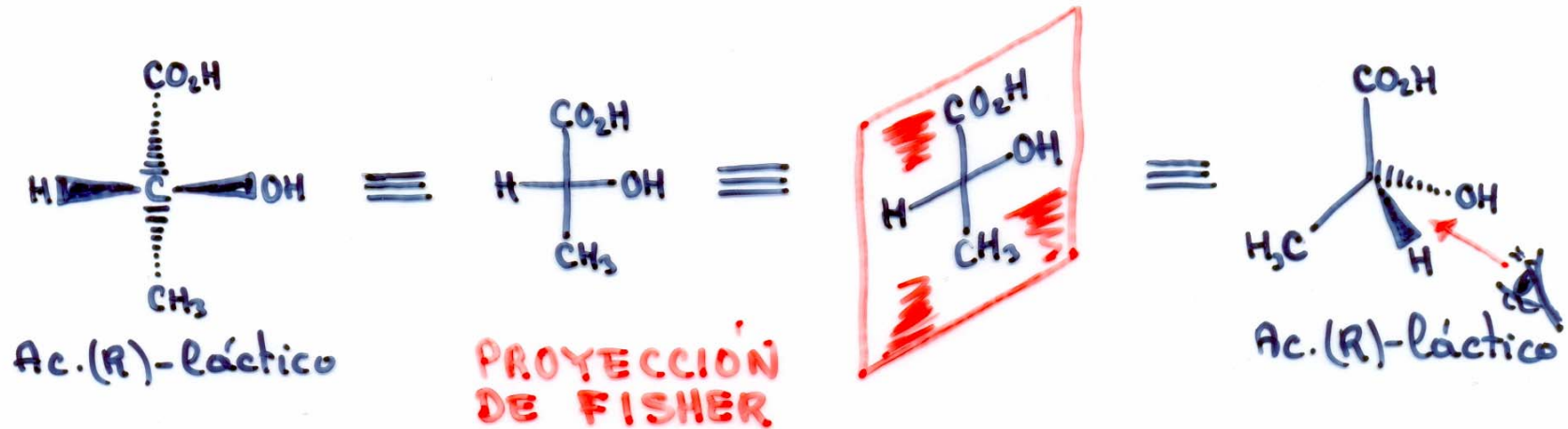
Proyección de Fischer

- 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 átomo central en el punto de intersección. Las líneas horizontales representan enlaces dirigidos hacia el observador; las líneas verticales representan enlaces que se alejan del observador.

Transformación de fórmulas en perspectiva a proyecciones de Fischer



Por convenio en las proyecciones de Fischer, la cadena carbonada más larga que contiene el átomo o átomos quirales, se dibuja en la vertical.

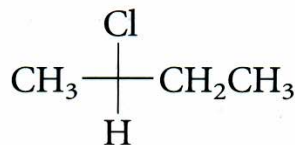


- Sobre una proyección de Fischer podemos calcular la configuración “R” ó “S”:
- 1º asignamos prioridades, 2º si el menos prioritario está en la vertical se encuentra hacia atrás (alejado del observador) y puedo unir $a \rightarrow b \rightarrow c$ para determinar si es “R” ó “S”. 3º Si está en la horizontal, la realidad es la contraria a la que se deduce.

Problema 3.8 Dibuje la fórmula de proyección de Fischer para el ácido (S)-láctico.

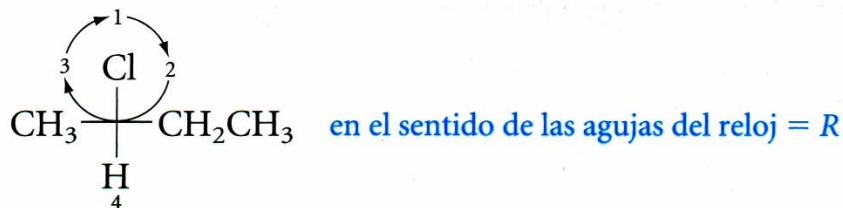
Ejemplo 3.7

Determine la configuración absoluta (*R* o *S*) del estereoisómero del 2-clorobutano, cuya proyección de Fischer es la siguiente:



SOLUCIÓN

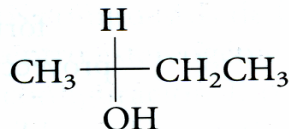
Primero hay que priorizar los cuatro grupos unidos al carbono central de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog:



Sabiendo que los átomos enlazados por la vertical se alejan del observador, se puede determinar, entonces, si la secuencia 1→2→3 sigue el sentido de las agujas del reloj o el contrario. En este caso, es el sentido de las agujas del reloj, por lo que la configuración absoluta de este enantiómero del 2-clorobutano es la *R*.

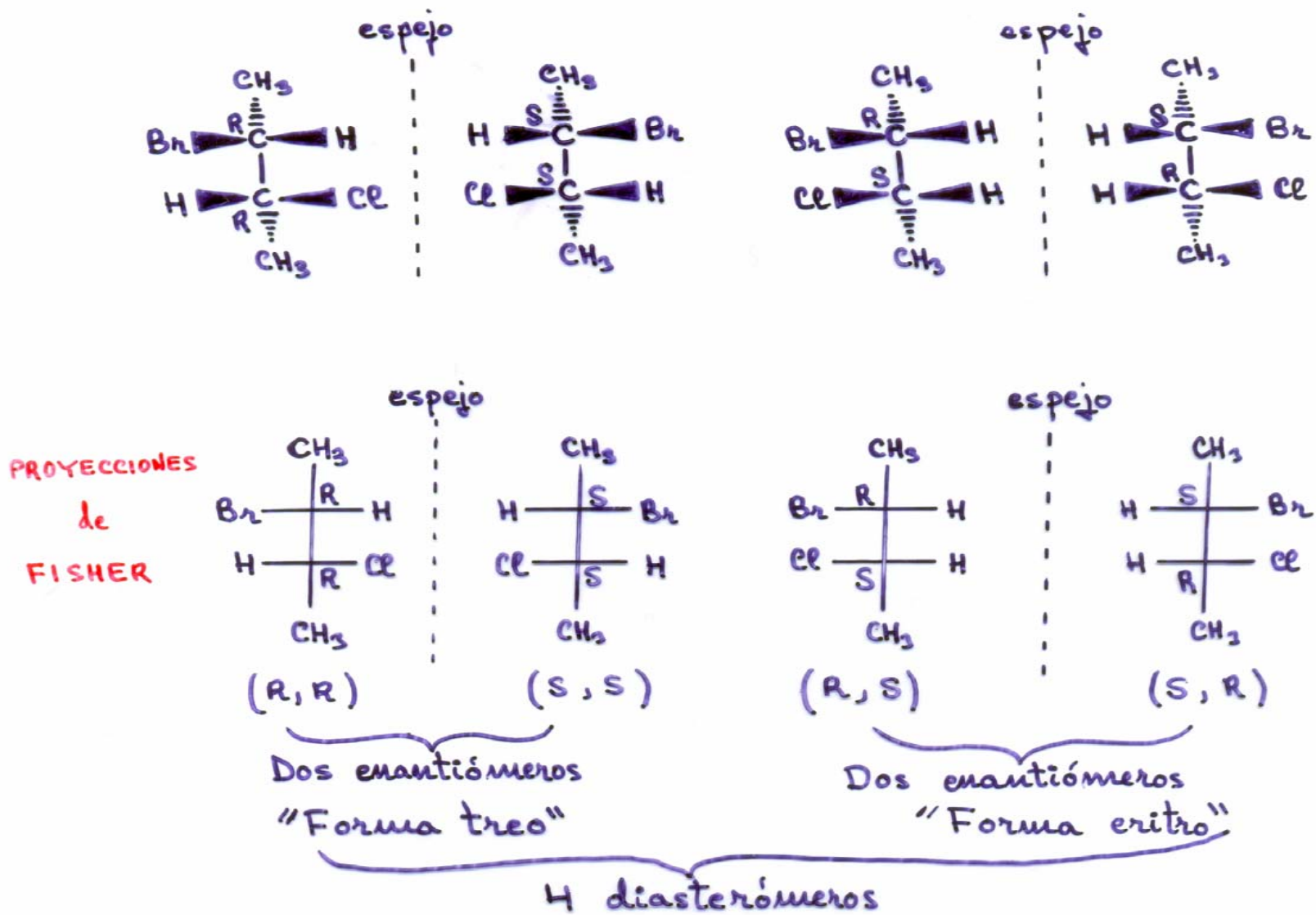
Problema 3.9

Determine la configuración absoluta de la siguiente proyección de Fischer del 2-butanol:



Compuestos con más de un centro estereogénico: Diastereómeros

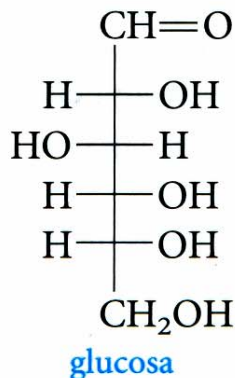
- El número máximo de estereoisómeros posibles con n centros quirales es 2^n y las proyecciones de Fischer resultan muy útiles para representarlos.
- Si $n = 2$, tendremos 4 posibles estereoisómeros (R,R), (S,S), (R,S) y (S,R).
- Veamos el ejemplo del 2-bromo-3-clorobutano.



El término diastereómero se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí

Existe una diferencia fundamental entre enantiómeros y distereómeros. Debido a que los enantiómeros son imágenes especulares, se diferencian únicamente en propiedades en las que interviene la imagen especular (quirales). Tienen las mismas propiedades aquirales, como el punto de fusión, el punto de ebullición y la solubilidad en disolventes comunes. Los enantiómeros no se pueden separar por métodos que dependen de propiedades aquirales, como la recristalización o la destilación. Por otro lado, los diastereómeros no son imágenes especulares. Difieren en todas las propiedades, quirales o aquirales. Por consiguiente, los diastereómeros pueden presentar diferentes puntos de fusión, puntos de ebullición o solubilidades. En resumen, se comportan como dos sustancias químicas diferentes.

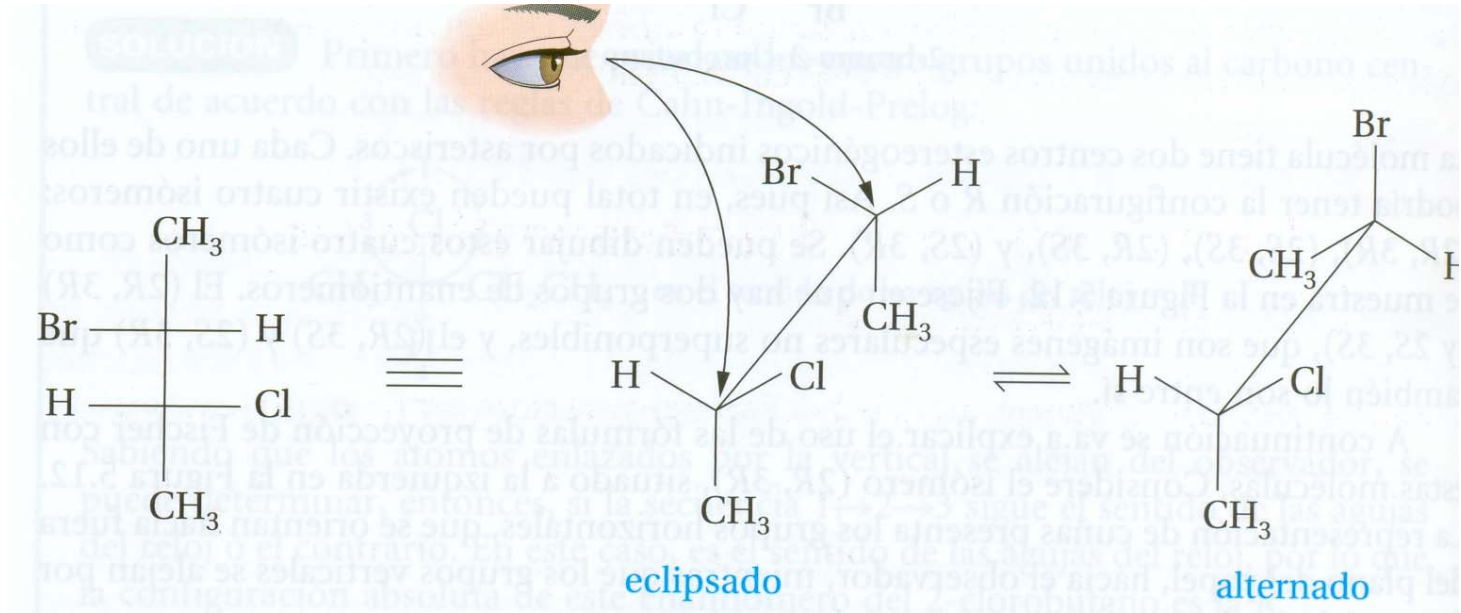
Problema 3.10 La fórmula de proyección de Fischer para la glucosa (azúcar de la sangre) es:



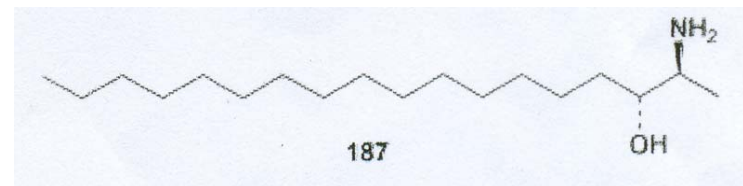
¿Cuántos centros estereogénicos tiene la glucosa?

¿Cuántos estereoisómeros totales presenta este azúcar?

Vamos a practicar cómo pasar de una proyección de Fischer a proyección en caballete y viceversa, lo haremos con el 2-bromo-3-clorobutano. Las proyecciones de Fischer de esta molécula, que ya vimos con anterioridad, provienen de una conformación eclipsada de la molécula, vista desde arriba para que los grupos horizontales se orienten hacia el observador. La molécula real es una mezcla en equilibrio de varias conformaciones alternadas, una de las cuales se muestra en la parte inferior. Las fórmulas de Fischer se usan para representar la configuración correcta, pero no necesariamente la conformación de mínima energía de la molécula.



Problema 3.11 Intente pasar a proyección de Fischer la siguiente molécula marina: Spisulosine (187).

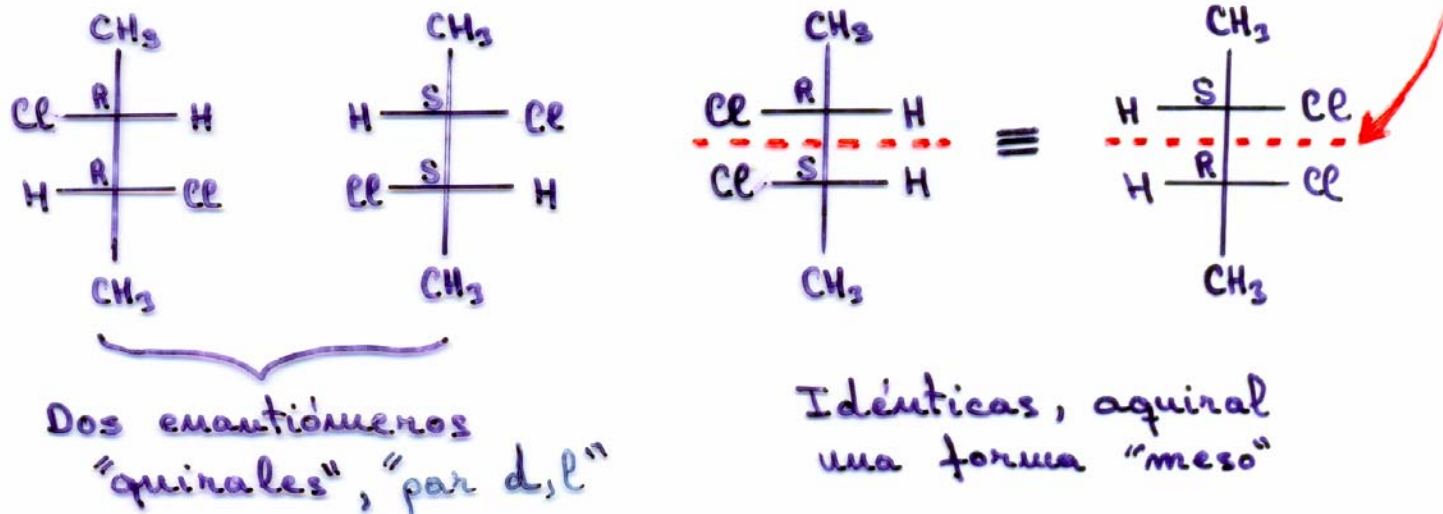


Compuestos meso

Considere los estereoisómeros del 2,3-diclorobutano. Hay dos centros estereogénicos. Los isómeros (R,R) y (S,S) constituyen un par de imágenes especulares no superponibles, o enantiómeros. Sin embargo, las otras "dos" estructuras (R,S) y (S,R) representan, de hecho, un solo compuesto que no es quiral debido a la presencia de un plano de simetría que es perpendicular al plano del papel y bisecta el enlace C-C central. Este tipo de estructura se conoce como un **compuesto meso**.

Un compuesto meso es un diastereómero aquiral de un compuesto con centros estereogénicos.

Plano de simetría

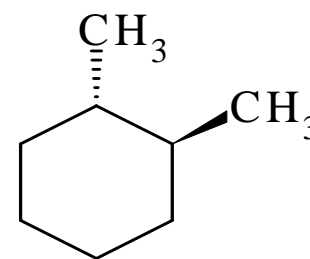
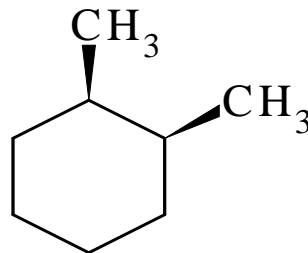


La presencia de un plano de simetría disminuye a tres los estereoisómeros de esta molécula con dos centros quirales.

Moléculas cíclicas con dos centros quirales

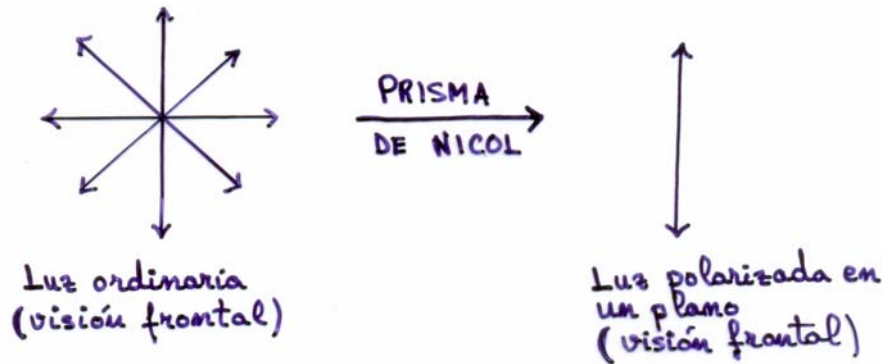
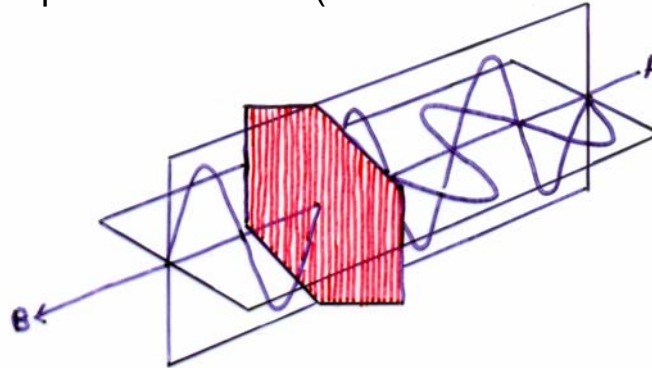
- **Problema 3.12**

Analizar el cis y el trans-1,2-dimetilciclohexano ¿son quirales?. En caso afirmativo, representar los estereoisómeros.



Luz polarizada y actividad óptica. ¿Cómo distinguir dos enantiómeros?

Un haz de luz ordinario se compone de ondas que vibran en todos los planos posibles perpendiculares a su trayectoria. Sin embargo, si este rayo de luz atraviesa ciertos tipos de sustancias, las ondas del rayo transmitido vibrarán en planos paralelos. Este haz de luz se dice que está **polarizado en un plano** y se muestra en la figura. Una forma habitual de polarizar la luz consiste en hacerla pasar por un dispositivo formado por espato de Islandia (carbonato cálcico cristalino) llamado **prisma de Nicol**.



Una sustancia ópticamente activa rota el plano de luz polarizada, mientras que una sustancia ópticamente inactiva no lo hace.

Los enantiómeros son sustancias ópticamente activas y rotan el plano de luz polarizada en sentidos opuestos.

La rotación óptica se mide con un polarímetro

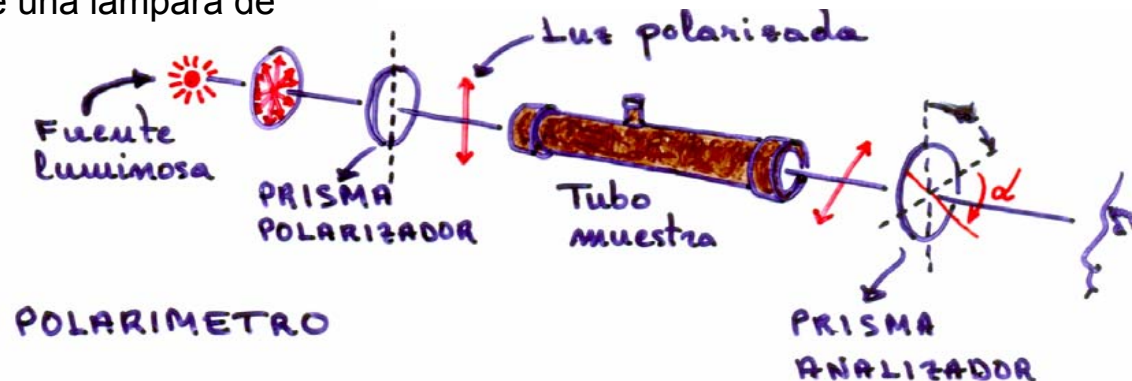
Fórmula para calcular la rotación específica

L es la longitud del tubo que contiene la muestra en decímetros, c es la concentración en gramos por mililitro.

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{l \times c} \text{ (disolvente)}$$

t es la temperatura de la disolución y λ es la longitud de onda de la luz. El disolvente utilizado se indica entre paréntesis. La fuente de luz más común es la correspondiente a la línea D de una lámpara de sodio ($\lambda = 589,3 \text{ nm}$).

La rotación observada α , coincide con el número de grados que la sustancia ópticamente activa hizo girar el plano del rayo de luz polarizada. Si el giro ha sido a la derecha (en el sentido de las agujas del reloj), se dice que la sustancia ópticamente activa es **dextrógira (+)**; si el giro ha sido a la izquierda (en sentido contrario a las agujas del reloj), la sustancia es **levógira (-)**. La rotación observada dependerá de su estructura molecular y, también, del número de moléculas dentro del tubo de la muestra, de la longitud del tubo, de la longitud de onda de la luz polarizada y de la temperatura.



Problema 3.13 La molécula de alcanfor es ópticamente activa. Se disuelve una muestra de alcanfor (1,5 g) en etanol (ópticamente inactivo) hasta un volumen total de 50 ml y se coloca en un tubo de muestra de 5 cm de longitud, siendo la rotación observada de $+0,66^\circ$ a 20°C (se usa la línea D del sodio). Calcule y exprese la rotación específica del alcanfor.

Propiedades de los enantiómeros: Los enantiómeros presentan idénticas propiedades aquirales, como el punto de fusión, el punto de ebullición, la densidad, la solubilidad en disolvente aquirales. Sin embargo, los enantiómeros tienen propiedades quirales diferentes, una de las cuales es la dirección de desviación del plano de luz polarizada (en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario). Dos enantiómeros tendrán la misma rotación específica pero de signos opuestos. Una mezcla al 50 % de dos enantiómeros (*mezcla racémica*) no será ópticamente activa.

¡OJO! no hay ninguna relación obvia entre la configuración (R o S) y el signo de rotación (+ ó -).

Los enantiómeros presentan a menudo un comportamiento biológico diferente debido a que estas propiedades, por lo general, implican una reacción con otra molécula quiral (las enzimas). Un enantiómero puede ser un fármaco, mientras que el otro enantiómero puede ser inactivo. Un enantiómero puede ser tóxico y el otro, inofensivo. Uno puede ser un antibiótico y el otro, no. Uno puede ser un atrayente sexual de insectos y el otro puede no tener efecto o quizás ser un repelente. La quiralidad tiene una importancia suprema en el mundo de la biología.

Resumen de definiciones. Los estereoisómeros pueden ser clasificados de tres modos diferentes: A, B y C

- A** {
- **Confórmeros**: se interconvierten por rotación en torno a enlaces sencillos.
 - **Isómeros configuracionales**: no se interconvierten por rotación sino rompiendo y formando enlaces.
- B** {
- **Quirales**: no superponibles con su imagen especular
 - **Aquirales**: la molécula y su imagen especular son idénticas.
- C** {
- **Enantiómeros**: imágenes especulares no superponibles; tienen configuraciones opuestas en todos los centros estereogénicos.
 - **Diastereómeros**: son estereoisómeros, pero no imágenes especulares. Algunos de sus centros estereogénicos son iguales, pero otros son opuestos.

Problema 3.14 Dibuje los dos estereoisómeros del 1,3-dimetilciclobutano (el cis y el trans), y clasifíquelos según las categorías A, B y C de la anterior lista.