

TEMA 8

ESTEREOQUIMICA II

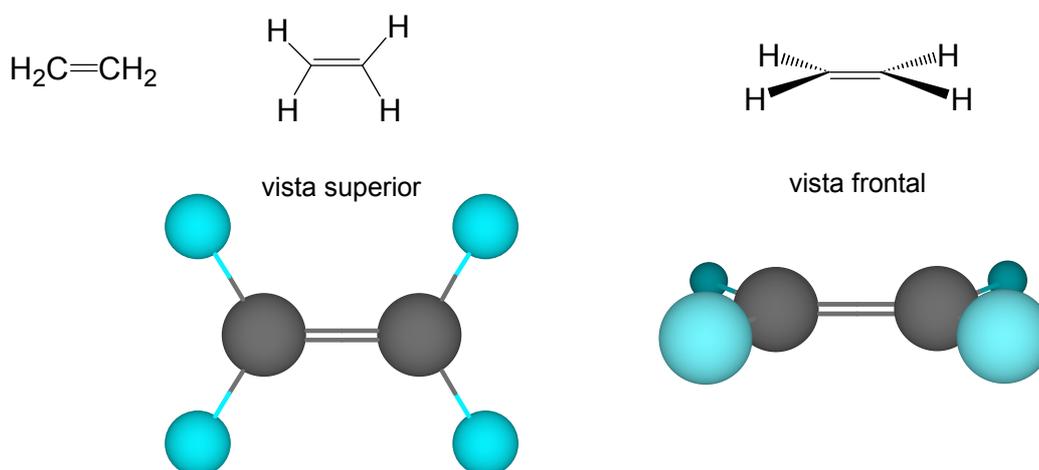
1. Isomería geométrica.
2. Quiralidad: noción de centro esteroquímico.
Nomenclatura R y S.
3. Compuestos con varios carbonos quirales:
diastereoisómeros y compuestos meso.
4. Actividad óptica.
5. Resolución de mezclas racémicas.

TEMA 8: ESTEREOQUIMICA II.

1. Isomería geométrica. 2. Quiralidad: noción de centro estereoquímico. Nomenclatura R y S. 3. Compuestos con varios carbonos quirales: diastereoisómeros y compuestos meso. 4. Actividad óptica. 5. Resolución de mezclas racémicas.

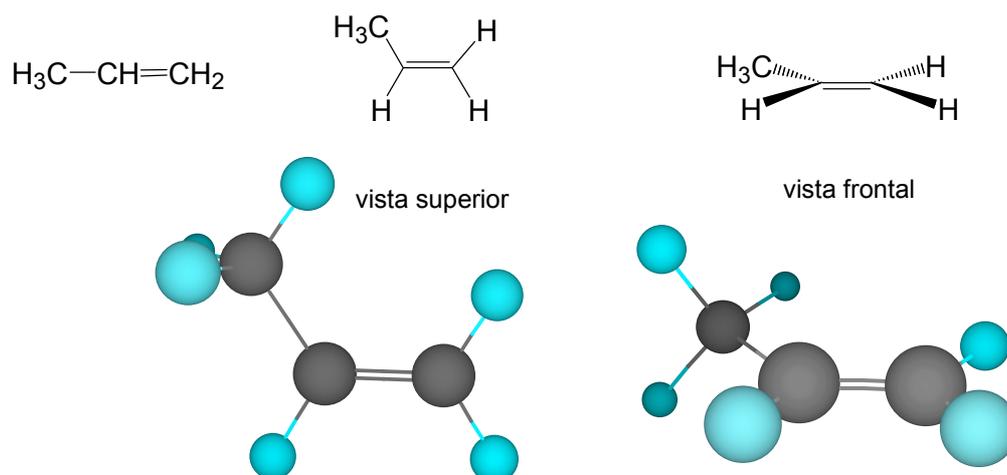
1. Isomería geométrica.

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.



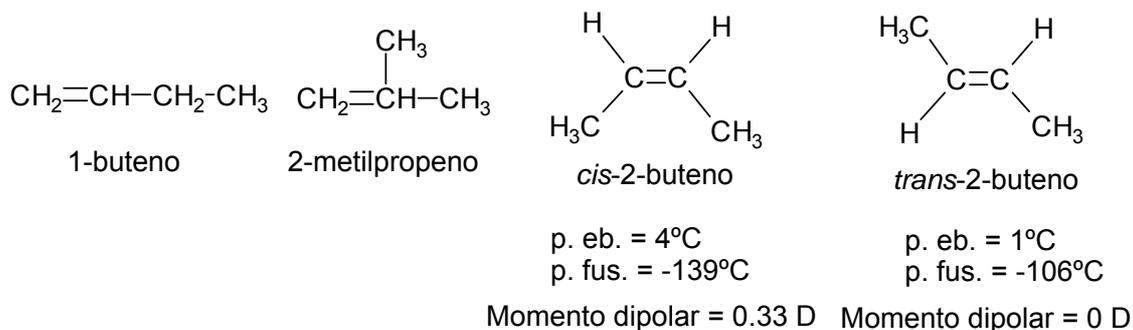
El siguiente alqueno en complejidad estructural, después del etileno, es el propileno, de fórmula molecular C_3H_6 . La representación de este compuesto se da en el siguiente esquema.

Representaciones de la molécula de propileno



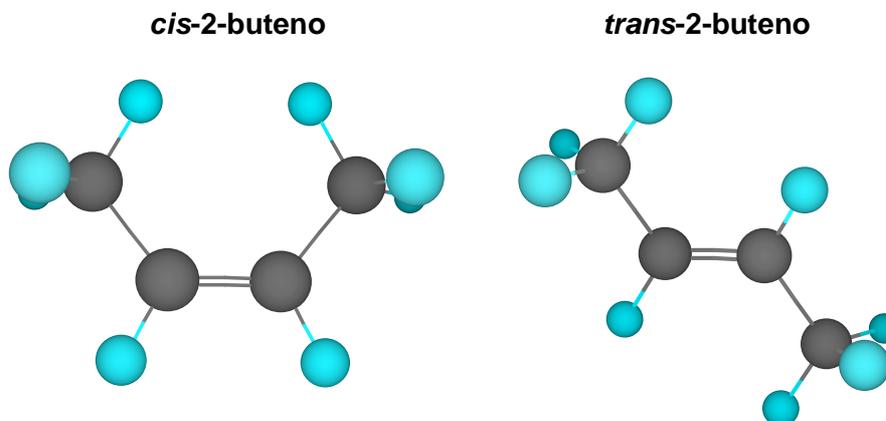
Obsérvese que en la molécula de propileno los tres átomos de carbono y los tres átomos de hidrógeno unidos a los carbonos sp^2 están contenidos en un plano, no así los tres átomos de hidrógeno del grupo metilo (CH_3) que están enlazados a un carbono con hibridación sp^3 .

Después del propileno el siguiente hidrocarburo olefínico es el de fórmula molecular C_4H_8 . Con esta fórmula se pueden dibujar hasta un total de cuatro olefinas diferentes, que son las que se indican a continuación:

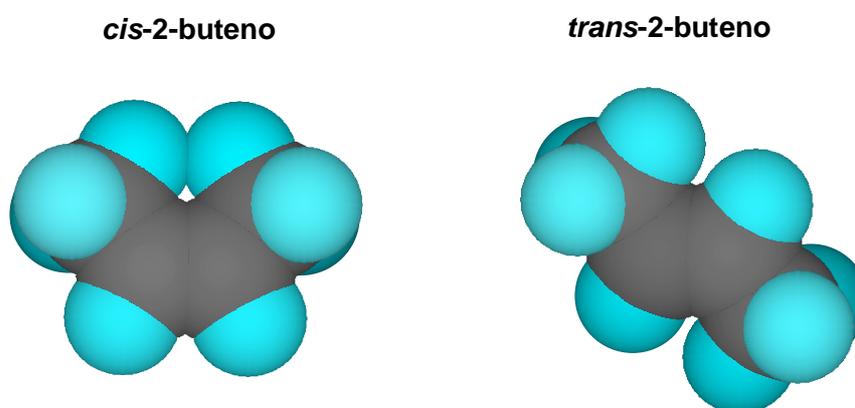


Dos de los isómeros anteriores, los denominados *cis*-2-buteno y *trans*-2-buteno no son isómeros estructurales entre sí, puesto que ambos tienen la misma secuencia de átomos enlazados covalentemente. La diferencia entre ellos estriba en la posición relativa en la que se encuentran dispuestos los grupos 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

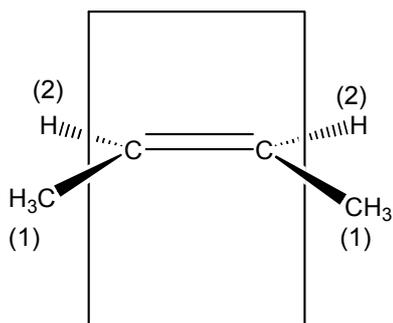
dos grupos metilo están situados en lados opuestos del doble enlace. A continuación, se dan las representaciones en los modelos de varillas y bolas de *cis*- y *trans*-2-buteno.



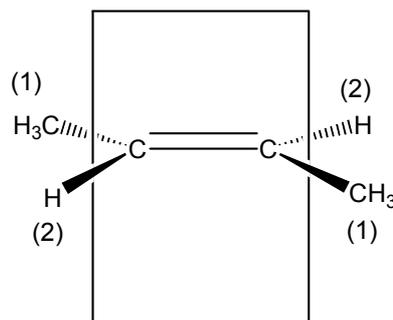
La representación del *cis*- y *trans*-2-buteno en el modelo *space-filling* pone de manifiesto la forma diferente de ambos isómeros:



¿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. Como se ha apuntado antes, este es el origen de la isomería *cis-trans*.

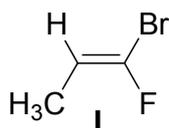


Grupos principales del mismo lado:
doble enlace Z

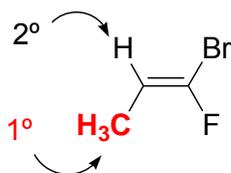


Grupos principales de lados opuestos:
doble enlace E

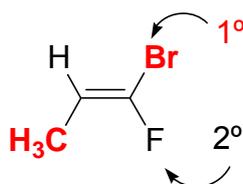
La asignación de prioridades se basa en el número atómico de los átomos directamente unidos a los carbonos sp^2 . Por ejemplo, si se dese asignar la configuración E o Z del isómero I 1-bromo-1-fluoro-propeno se procede del siguiente modo:



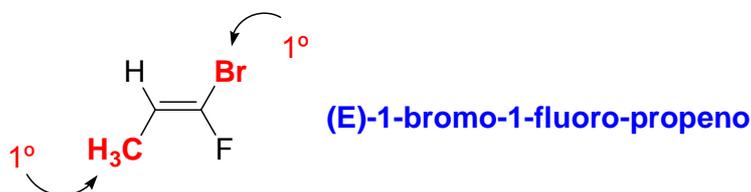
1. El carbono sp^2 de la izquierda de la figura está unido a CH_3 y a H. Como el C tiene mayor número atómico que el H se le asigna a este átomo, y por tanto al grupo CH_3 , la prioridad:



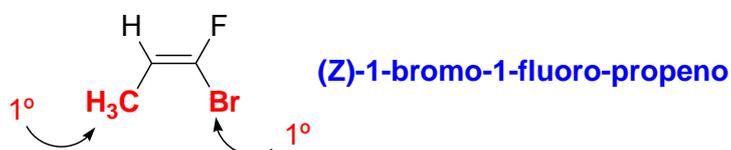
2. El carbono sp^2 de la derecha de la figura está unido a Br y a F. Como el Br tiene mayor número atómico que el F se le asigna a este átomo la prioridad:



3. Como los dos átomos o grupos de átomos prioritarios están de lados opuestos del doble enlace éste tiene configuración E. (Para asignación de prioridades en otros átomos y grupos de átomos ver más adelante).



Aplicando las mismas reglas se puede ver como el estereoisómero II del 1-bromo-1-fluoropropeno es de configuración Z:



2. Quiralidad: noción de centro esteroquímico. Nomenclatura R y S.

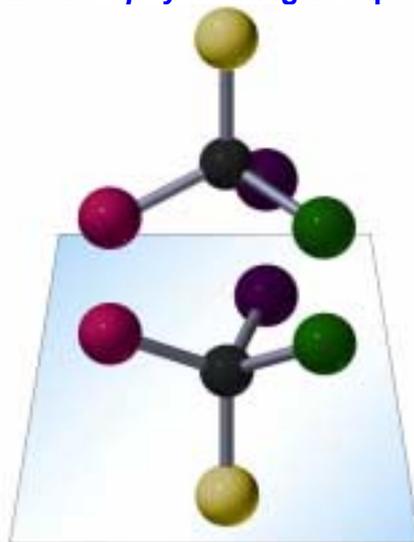
El tipo de estereoisomería más interesante es el que da lugar a la actividad óptica. A principios de siglo XIX Biot señaló que algunas sustancias orgánicas de origen natural poseían la propiedad de girar el plano de la luz polarizada. Este fenómeno consiguió explicarse cuando los químicos comenzaron 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 ópticamente 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**.

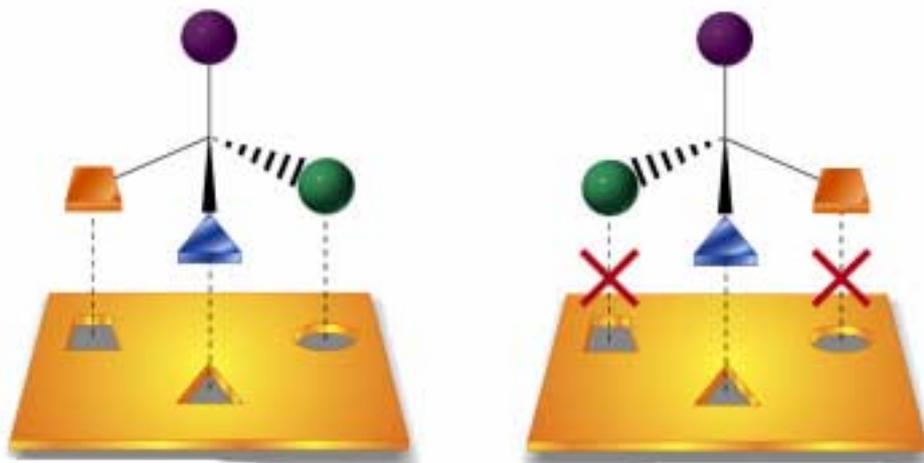
En la siguiente figura se dibuja un compuesto de carbono con hibridación sp^3 unido a cuatro grupos diferentes, representados por cuatro colores distintos. El reflejo de esta estructura genera su enantiómero:

Carbono sp^3 y su imagen especular



En la siguiente representación se indican dos compuestos enantioméricos, cuyo estereocentro está unido a cuatro grupos diferentes simbolizados por dos bolas una de color granate y otra verde, un triángulo de color azul y un rectángulo de color naranja. Se puede observar en el dibujo la imposibilidad de superposición entre los enantiómeros.

Imágenes especulares no superponibles



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.

Objetos quirales: no contienen plano de simetría



objetos aquirales: presentan un plano de simetría



Nomenclatura de los isómeros configuracionales.

El sistema más aceptado para nombrar la configuración de un centro estereogénico es la denominada convención de **Cahn, Ingold y Prelog**, que asigna una letra *R* o *S* a cada centro estereogénico de una molécula quiral.

Las reglas que hay que seguir para asignar una configuración *R* o *S* son las siguientes:

1°. Cada átomo unido al carbono estereogénico recibe un número 1, 2, 3 ó 4. El 1 se asigna al grupo de mayor prioridad y el 4 al de menor prioridad. La prioridad se establece según el número atómico: el átomo de mayor prioridad es el de mayor número atómico.

2°. Una vez asignado el orden de prioridad se mira el carbono estereogénico desde el lado opuesto al grupo de menor prioridad.

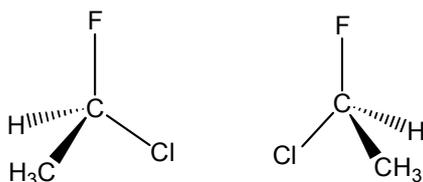
Si el orden de prioridades decreciente de los restantes grupos representa una secuencia en el sentido de las agujas del reloj se asigna al estereocentro la configuración *R* (*rectus*, derecha).

Si la secuencia gira en el sentido opuesto a las agujas del reloj la configuración del estereocentro es *S* (*sinister*, izquierda).

A continuación se aplican estas reglas de prioridad para la asignación de las configuraciones de centros estereogénicos en una serie de compuestos quirales.

Ejemplo 1: Asignación de la configuración *R* o *S* de los dos enantiómeros del 1-cloro-1-fluoroetano.

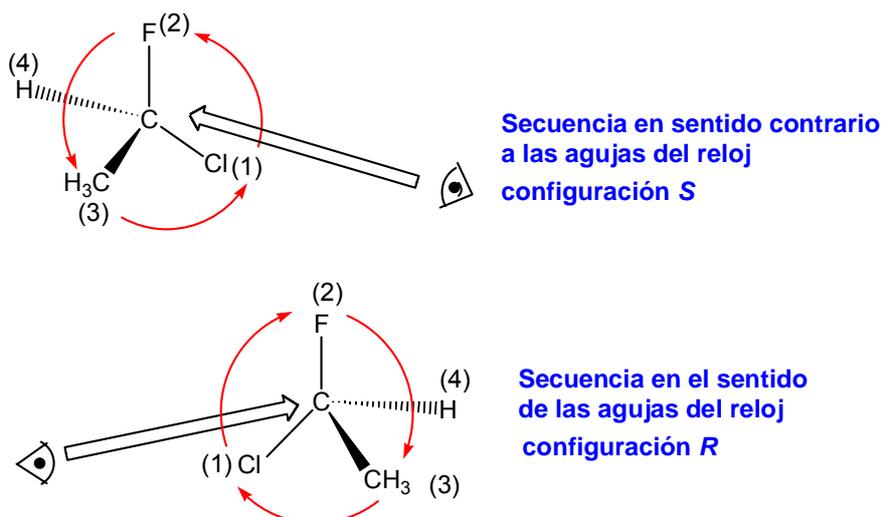
La representación tridimensional de los dos enantiómeros del 1-cloro-1-fluoroetano es la siguiente:



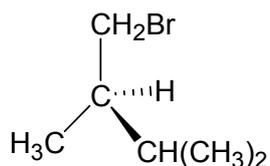
Para asignar las configuraciones de estos dos compuestos se procede del siguiente modo:

1°. El orden de prioridad de los grupos unidos al carbono estereogénico en base al número atómico es, de mayor a menor, $\text{Cl} > \text{F} > \text{C} > \text{H}$. Por tanto, el orden de prioridad será Cl (1°), F (2°), C (3°) y H (4°).

2°. Una vez asignado el orden de prioridad hay que mirar al compuesto quiral desde el lado opuesto al que ocupa el último grupo en prioridad, tal y como se indica en los siguientes esquemas:



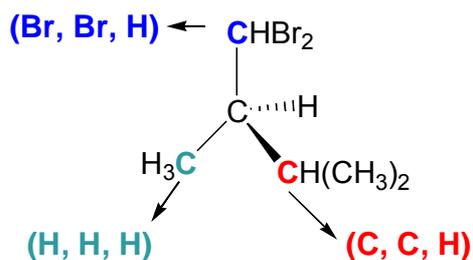
Ejemplo 2: Asignación de la configuración R ó S en estereocentros unidos a más de un átomo igual, como en el compuesto que se da a continuación:



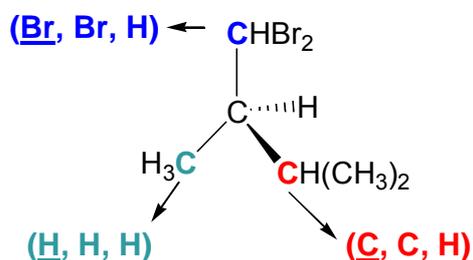
1°. Se asigna el orden de prioridad de los átomos unidos al carbono estereogénico en base al número atómico que es, en este caso, C, C, C > H. Esta claro que el átomo de hidrógeno es el último en prioridad pero no está claro cual es la prioridad del grupo CH₃, del grupo CH(CH₃)₂ y del grupo CHBr₂ puesto que todos estos grupos están unidos al estereocentro por un átomo de carbono.

Para establecer la prioridad entre estos tres grupos se procede del siguiente modo:

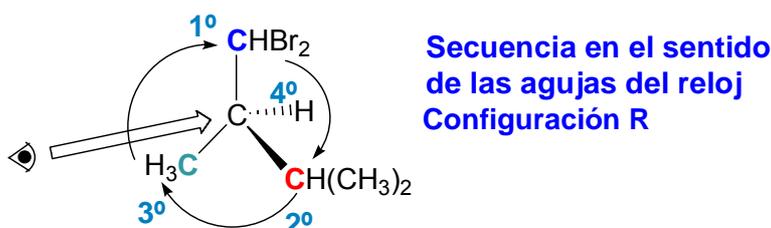
Para cada uno de los átomos de carbono unido directamente al estereocentro se ordenan, de mayor a menor número atómico, los átomos a los que está unido, tal y como se indica en la siguiente figura:



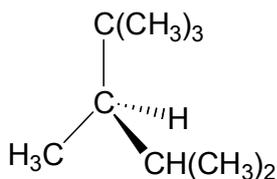
A continuación, se establece la prioridad comparando los tres primeros átomos dentro de cada paréntesis. En el ejemplo que se está considerando estos átomos son Br, C y H, que aparecen subrayados en la siguiente figura:



Como el número atómico es $\text{Br} > \text{C} > \text{H}$ esto hace que la prioridad de los grupos sea $\text{CHBr}_2 > \text{CH}(\text{CH}_3)_2 > \text{CH}_3$. Según esta ordenación la configuración del estereocentro será *R*:

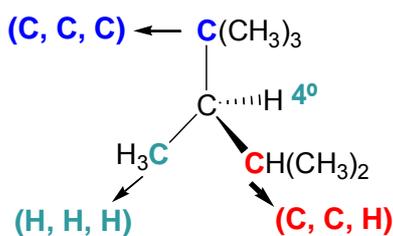


Ejemplo 3: Asignación de la configuración R o S en el siguiente compuesto quiral:

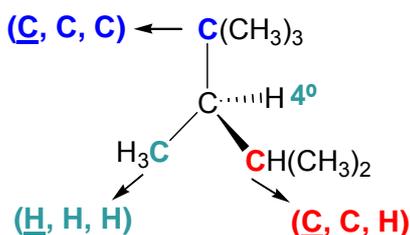


1° . Se asigna el orden de prioridad de los átomos unidos al carbono estereogénico en base al número atómico que es, en este caso, $\text{C}, \text{C}, \text{C} > \text{H}$. Esta claro que el átomo de hidrógeno es el último en prioridad pero no está claro cual es la prioridad del grupo CH_3 , del grupo $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y del grupo $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ puesto que todos estos grupos están unidos al estereocentro por un átomo de carbono.

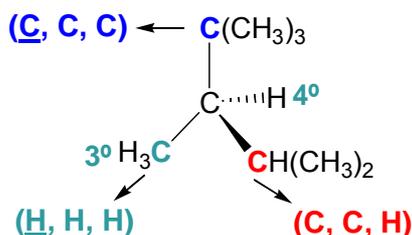
Para establecer la prioridad entre estos tres grupos se procede del siguiente modo: Para cada uno de los átomos de carbono unido directamente al estereocentro se ordenan, de mayor a menor número atómico, los átomos a los que está unido, tal y como se indica en la siguiente figura:



A continuación se establece la prioridad comparando los tres primeros átomos dentro de cada paréntesis. En el ejemplo que se está considerando estos átomos son C, C y H, que aparecen subrayados en la siguiente figura:

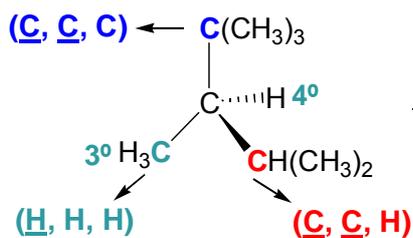


Esta primera comparación permite asignar al grupo CH_3 el número 3 en el orden de prioridad.

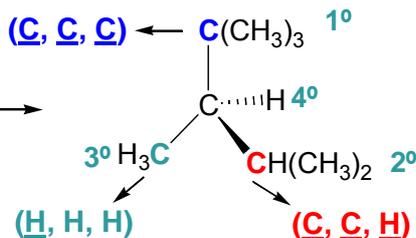


Para diferenciar al grupo $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ del $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ se pasa a comparar el segundo átomo dentro del paréntesis de cada grupo. Como este segundo átomo es en ambos casos el C se pasa a comparar el tercer átomo dentro del paréntesis de cada grupo que en este caso es C y H, lo que determina que el grupo $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ es prioritario sobre el grupo $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

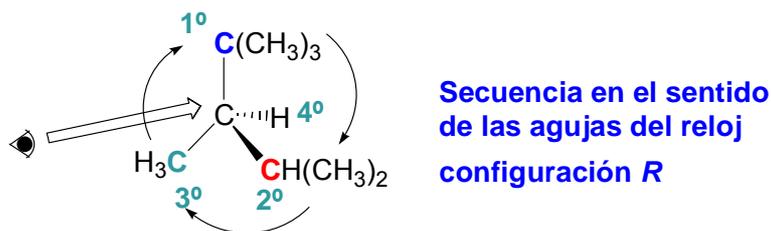
Comparación del segundo átomo:
no hay diferencias



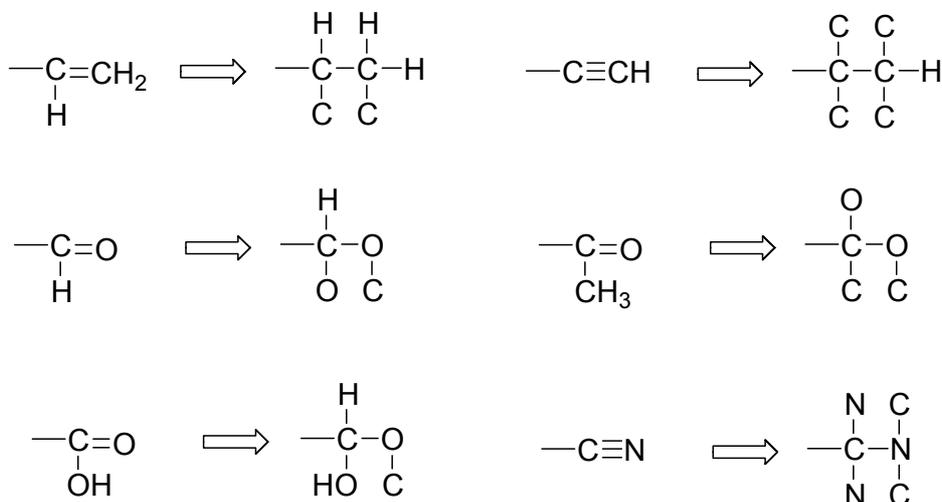
Comparación del tercer átomo:
 $\text{C}(\text{CH}_3)_3 > \text{CH}(\text{CH}_3)_2$



Según la ordenación anterior la configuración del estereocentro será *R*:



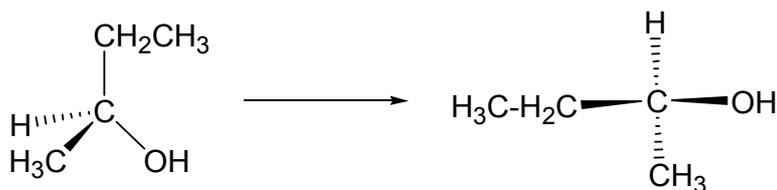
Para asignar la prioridad de átomos unidos mediante enlaces múltiples se considera que cada enlace π equivale a un enlace simple adicional. Las equivalencias de una serie de grupos que contienen enlaces múltiples se da en la siguiente figura.



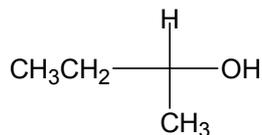
Proyección de Fischer. Configuraciones de los enantiómeros.

La proyección de Fischer es una forma de representar una molécula tridimensional en una superficie bidimensional. Para transformar la representación tridimensional de una molécula con un estereocentro en una proyección de Fischer se siguen los siguientes pasos:

1. Se orienta la estructura de manera que el carbono del estereocentro quede contenido en el plano del papel, dos de los sustituyentes se dirijan hacia el observador y los otros dos sustituyentes se alejen del observador:

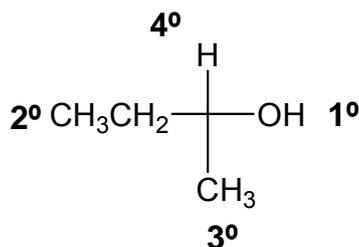


2. Con la orientación correcta se proyectan los dos enlaces que se acercan al observador en la horizontal y los dos enlaces que se alejan del observador en la vertical:



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.

En el caso anterior sería:

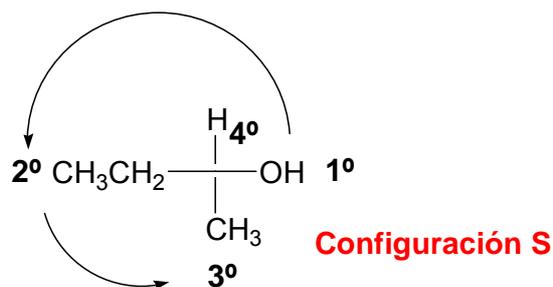


Se unen los tres grupos prioritarios en el orden $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ y se observa si está unión va en el sentido de reloj o en el sentido contrario.

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.

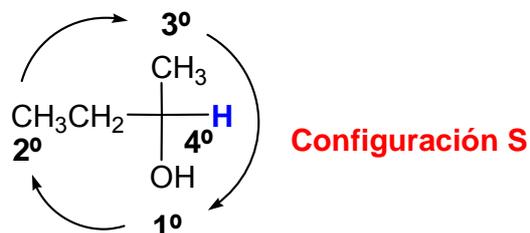
Si el último grupo en prioridad está en la vertical y la unión $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ va en sentido S la configuración del estereocentro será S.

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



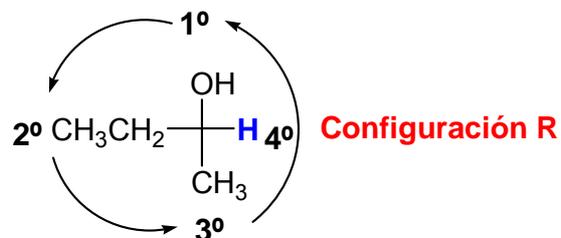
Si el último grupo en prioridad está en la horizontal y la unión 1→ 2→ 3 va en sentido R la configuración del estereocentro es opuesta, o sea, S.

Por ejemplo,



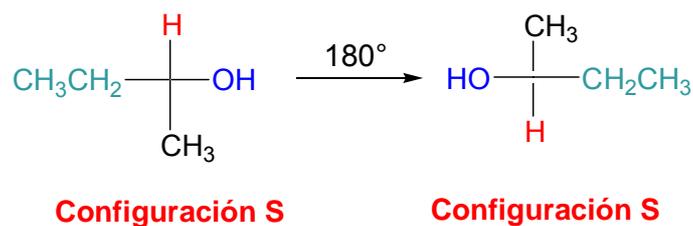
Si el último grupo en prioridad está en la horizontal y la unión 1→ 2→ 3 va en sentido S la configuración del estereocentro es opuesta, o sea, R.

Por ejemplo:



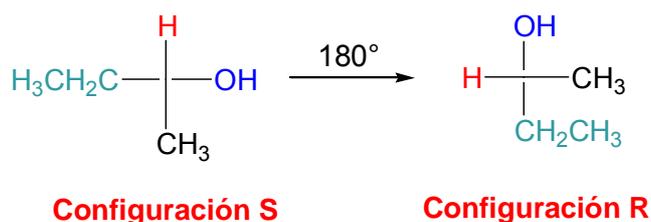
Propiedades de las proyecciones de Fischer.

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



Este giro de 180° en el plano en una proyección de Fischer equivale a un número par de intercambios de grupos, lo que permite deducir que un número par de intercambios en una proyección de Fischer deja la configuración del estereocentro inalterada y, por tanto, un número impar de intercambios cambia la configuración del estereocentro.

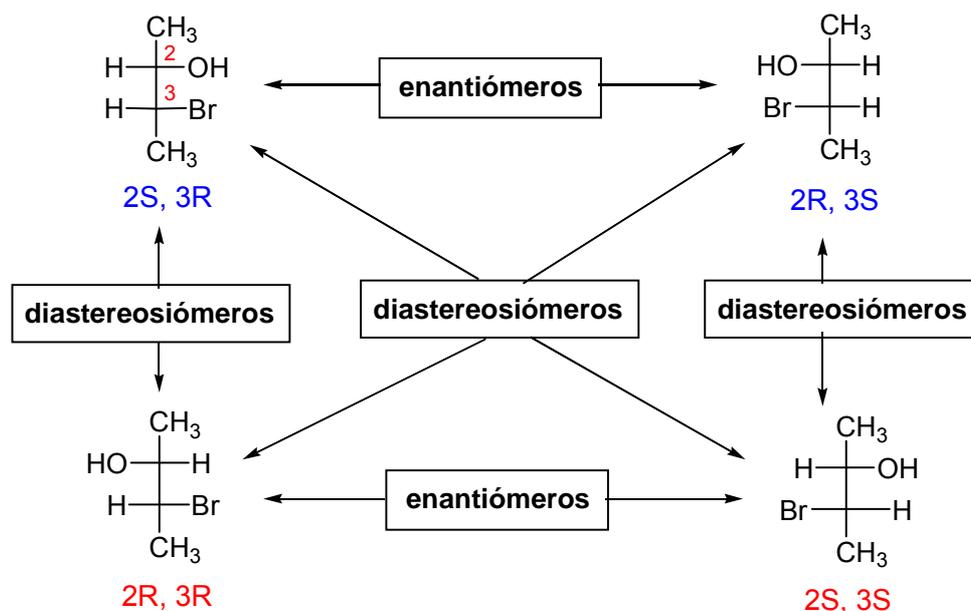
Si una proyección de Fischer se gira 90° se cambia la configuración del estereocentro, porque un giro de 90° equivale a un número impar de intercambios (un total de tres interconversiones).



3. Compuestos con varios carbonos quirales: diastereoisómeros y compuestos meso.

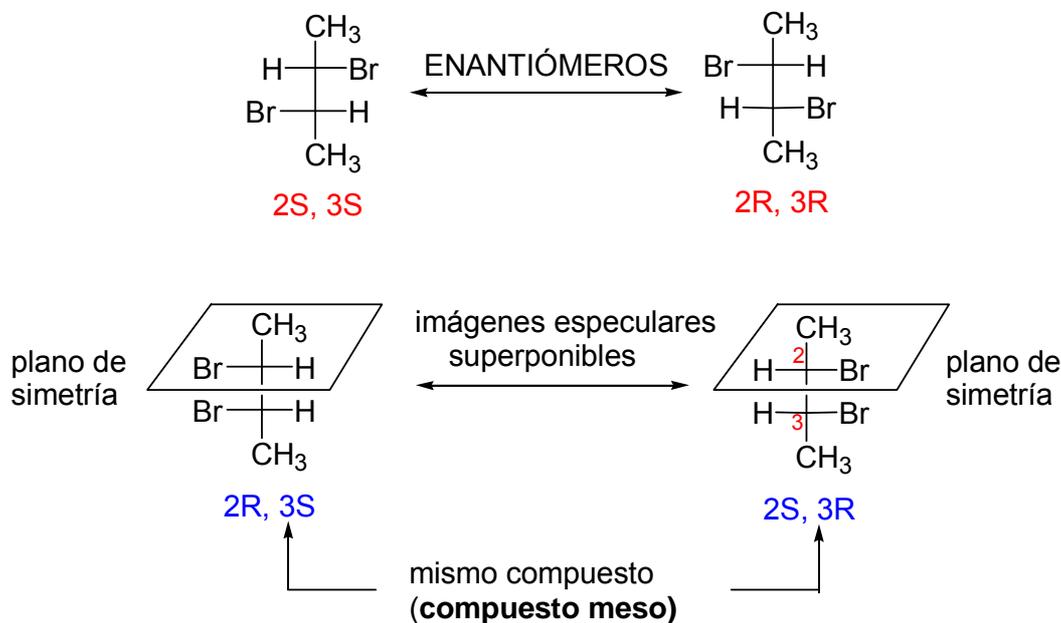
Cuando un compuesto orgánico contiene dos o más centros estereogénicos son posibles un máximo de 2^n estereoisómeros. A continuación, se indican las proyecciones de Fischer de los cuatro posibles estereoisómeros del 3-bromobutan-2-ol y las relaciones de estereoisomería que se establecen entre ellos.

Esteroisómeros del 3-bromo-butan-2-ol



Compuestos meso.

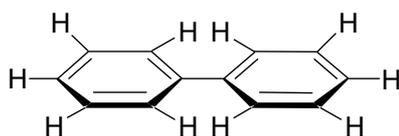
En la siguiente figura se describen las proyecciones de Fischer de los cuatro posibles estereoisómeros del 2,3-dibromobutano:



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**.

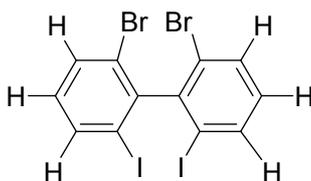
Enantiomerismo conformacional

El bifenilo es un compuesto que no contiene centros estereogénicos y es ópticamente inactivo.



Bifenilo

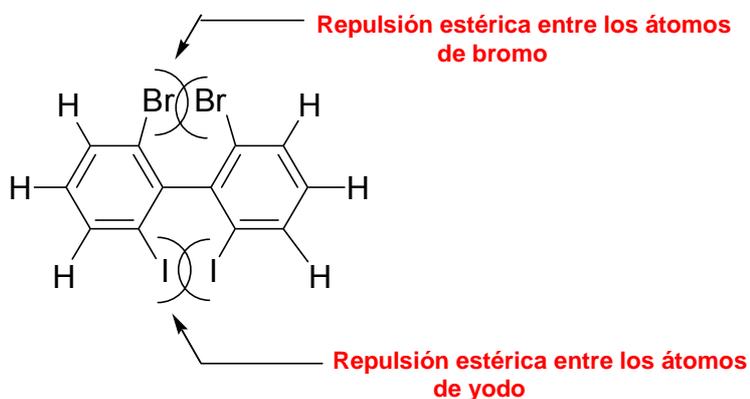
Sin embargo, el 6,6'-dibromo-2,2'-diyodobifenilo, cuya estructura se indica a continuación, existe en dos formas enantioméricas, a pesar de que el compuesto no contiene centros estereogénicos.



6,6'-Dibromo-2,2'-diyodo-bifenilo

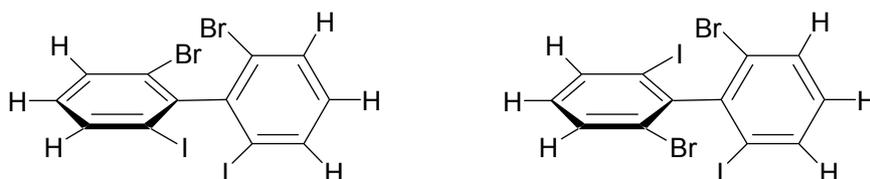
Si la estructura fuese totalmente plana, tal y como se indica en la figura anterior, habría que concluir que el compuesto sería ópticamente inactivo y por tanto incapaz de existir en dos formas enantioméricas. Sin embargo, la conformación plana del 6,6'-dibromo-2,2'-diyododifenilo no puede existir porque colocaría los voluminosos átomos de bromo y de yodo en una situación de enorme repulsión estérica.

Interacciones estéricas en una hipotética conformación plana del 6,6'-dibromo-2,2'-diyodo-bifenilo



Para evitar la interacción estérica entre los átomos de halógeno la molécula adquiere una conformación que coloca a los dos anillos aromáticos mutuamente perpendiculares. De acuerdo con esta disposición de los anillos aromáticos es posible dibujar dos conformaciones alternativas que son las que se indican a continuación:

Conformaciones enantioméricas del 6,6'-dibromo-2,2'-diyodobifenilo

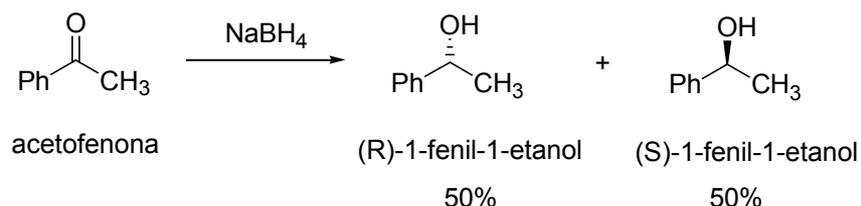


Estas dos conformaciones, que carecen de plano de simetría, son entre sí imágenes especulares no superponibles. Son por tanto dos conformaciones

enantioméricas. Además, como estas dos conformaciones no se pueden interconvertir se puede afirmar, por tanto, que estas dos conformaciones corresponden a dos compuestos enantioméricos que desviarán el plano de la luz polarizada en igual magnitud pero en direcciones opuestas.

5. Resolución de mezclas racémicas.

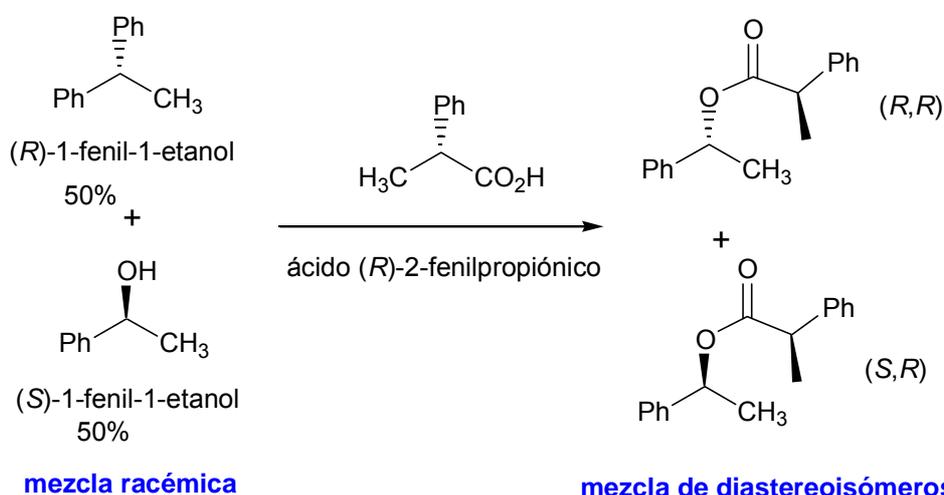
Cuando la acetofenona se reduce con NaBH_4 se genera una mezcla racémica de (*R*)-1-fenil-1-etanol y (*S*)-1-fenil-1-etanol



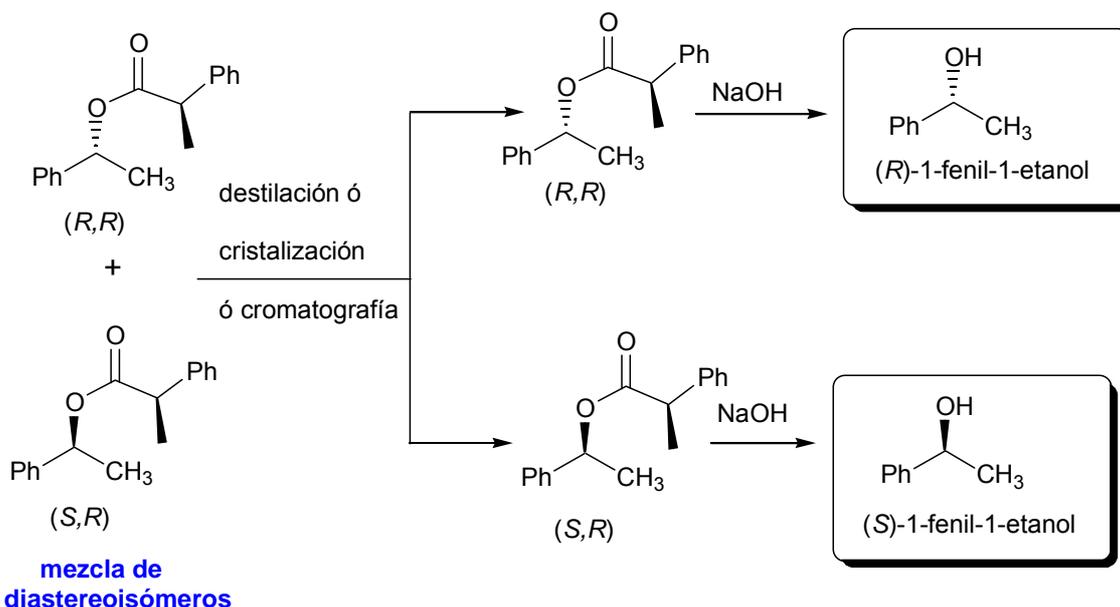
Si se necesitase uno de los dos enantiómeros en forma pura habría que separarlo de la mezcla racémica. La separación de enantiómeros de mezclas racémicas se denomina **resolución**. Hay diferentes procedimientos para la resolución de mezclas racémicas pero los más utilizados son la resolución química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

Supongamos que la mezcla racémica formada por el (*R*)-1-fenil-1-etanol y (*S*)-1-fenil-1-etanol se hace reaccionar con el ácido (*R*)-2-fenilpropiónico. La reacción de ácidos carboxílicos con alcoholes proporciona ésteres y en este caso se obtendrá una mezcla de dos ésteres diastereoisoméricos.

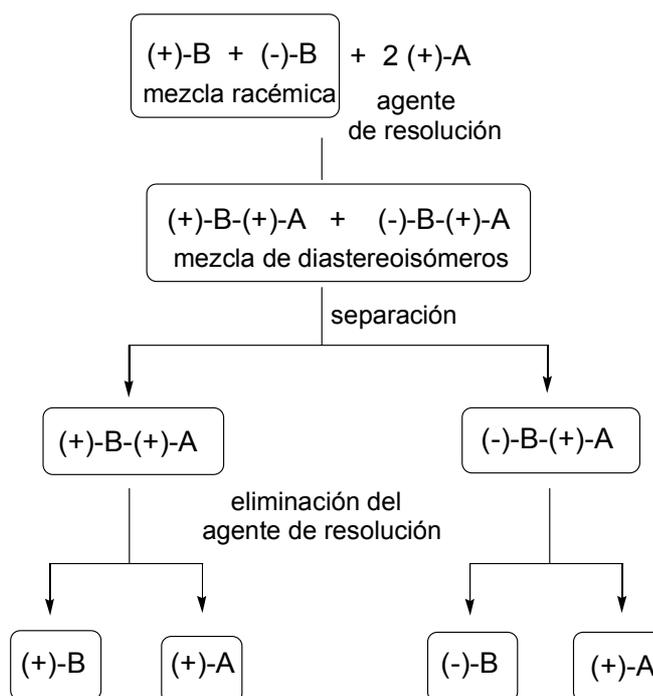


Los diastereoisómeros tienen propiedades físicas diferentes y pueden separarse mediante destilación, cristalización o cromatografía.



Una vez separados los diastereoisómeros por cualquiera de las técnicas de separación anteriormente mencionadas, se procede a la eliminación del agente de resolución para obtener cada uno de los enantiómeros puros. Por ejemplo, en el caso que nos ocupa cada uno de los ésteres diastereoisoméricos se puede saponificar para obtener el alcohol enantiomérico puro y el agente quiral de resolución.

El método de resolución química se resume de forma gráfica a continuación:



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.