ESTEREOQUÍMICA

Tema 3

Cristina Díaz Oliva
Dpto Química Física Aplicada. Módulo 14-400b
cristina.oliva@uam.es

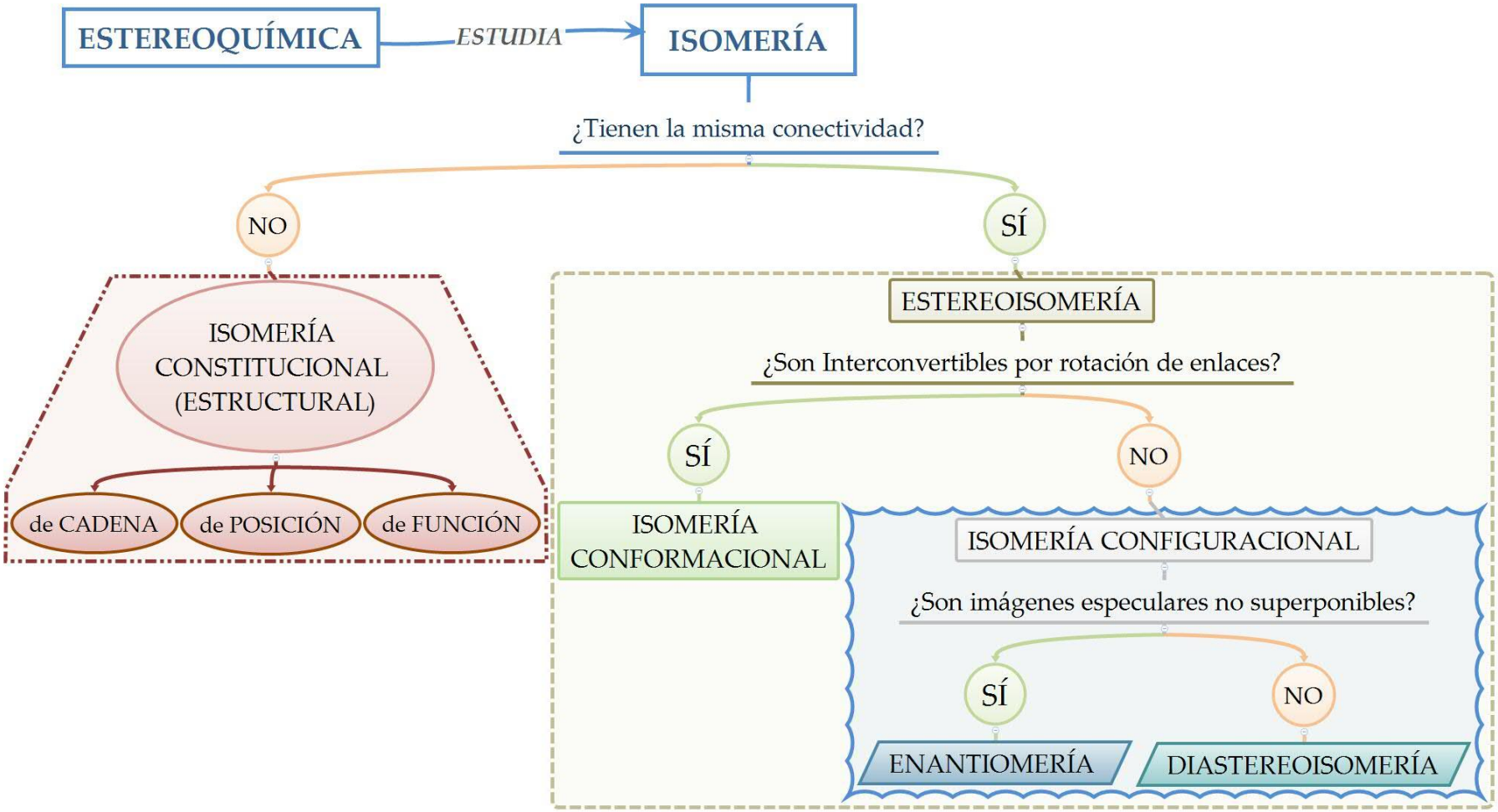
Universidad Autónoma de Madrid

FACULTAD DE CIENCIAS

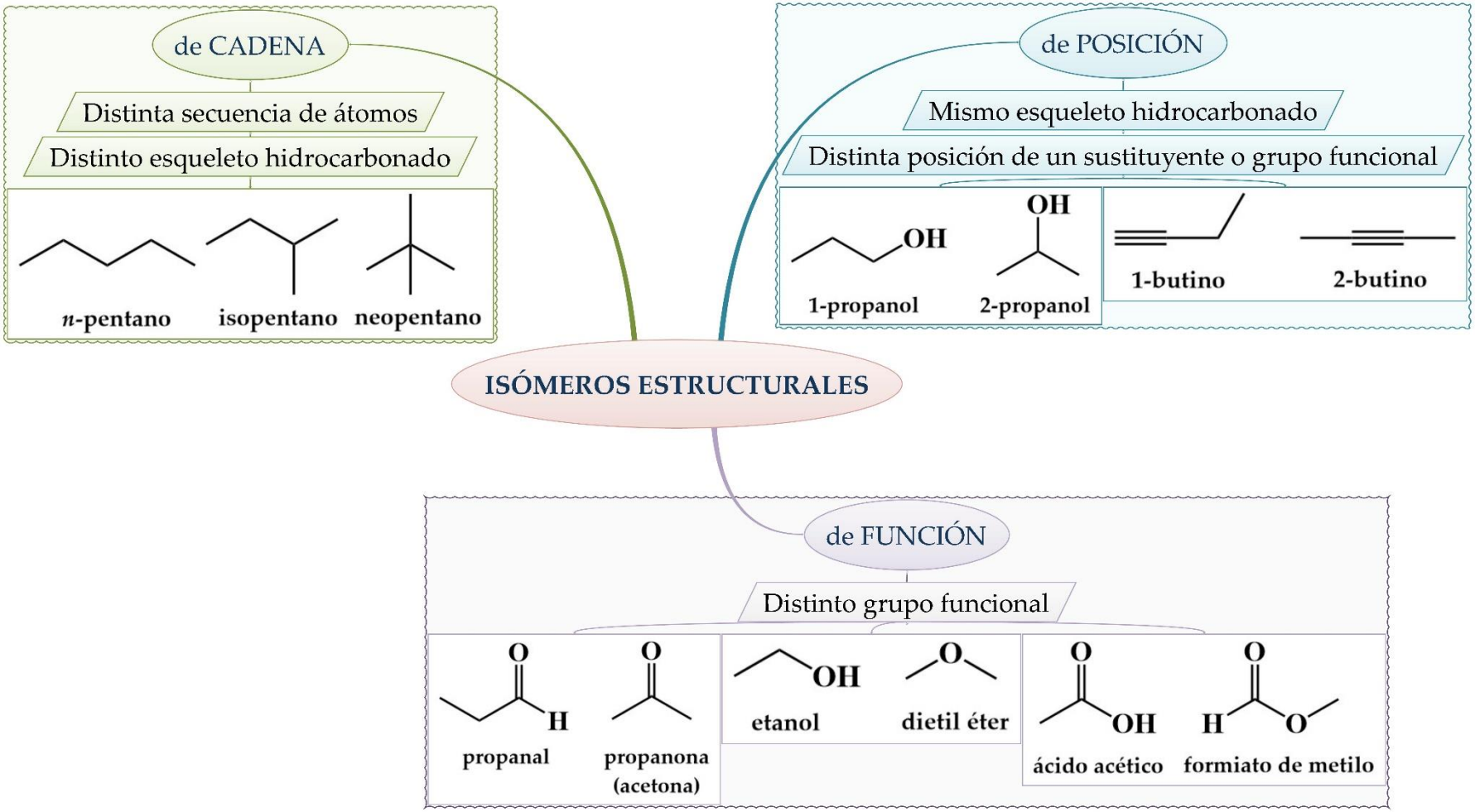
Estereoquímica

- Isomería: Clasificación.
  - Isomería conformacional.
    - Proyección de Newman.
    - Análisis conformacional.
  - Isomería configuracional.
    - Enantiomería (Isomería óptica).
      - Quiralidad.
      - Actividad óptica.
      - Nomenclatura. Reglas de Fischer.
      - Proyección de Fischer.
    - Diastereoisomería.
      - Formas meso.
      - Isomería *cis-trans* (Isomería geométrica).

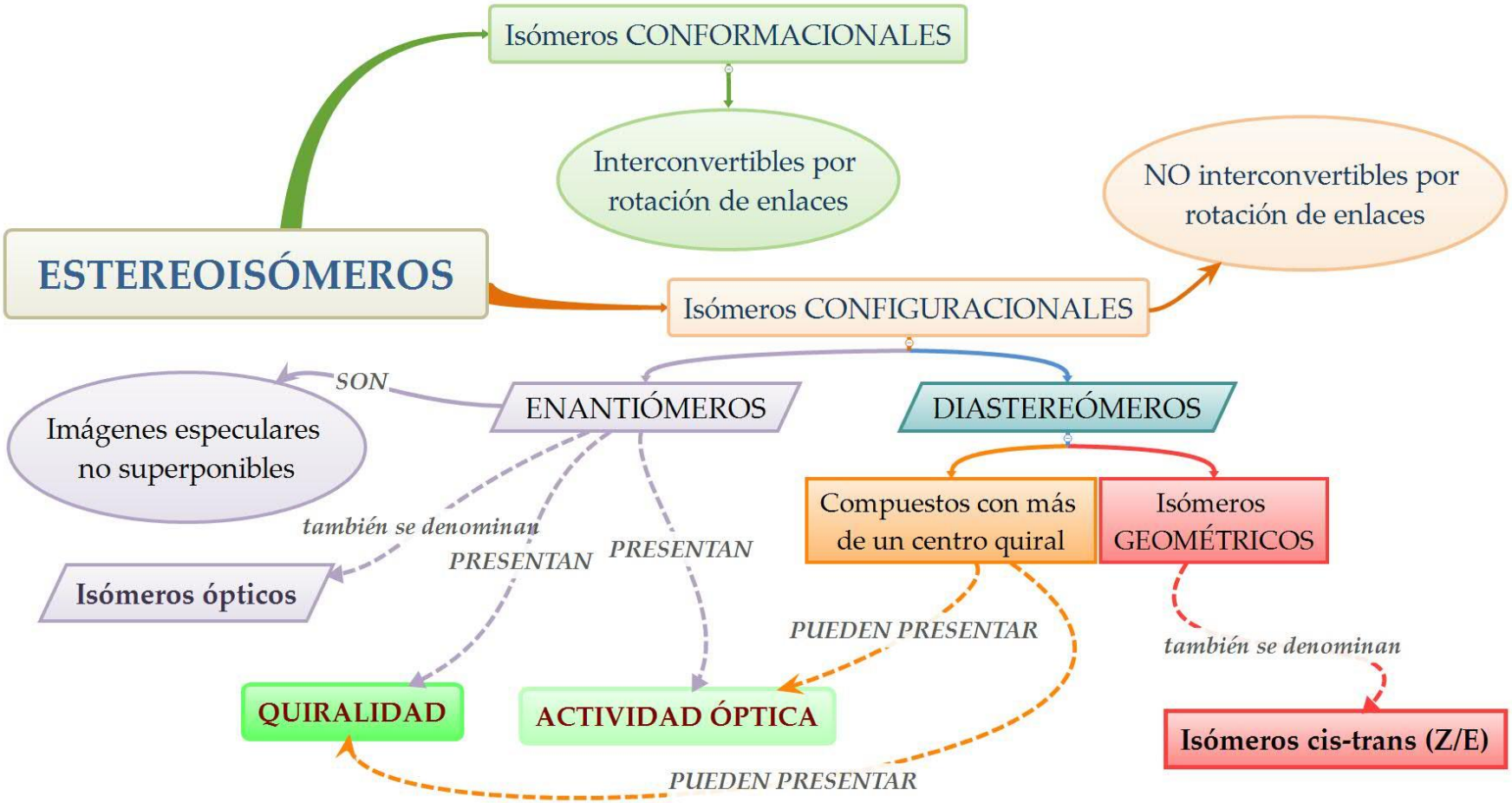
Estereoquímica



Estereoquímica



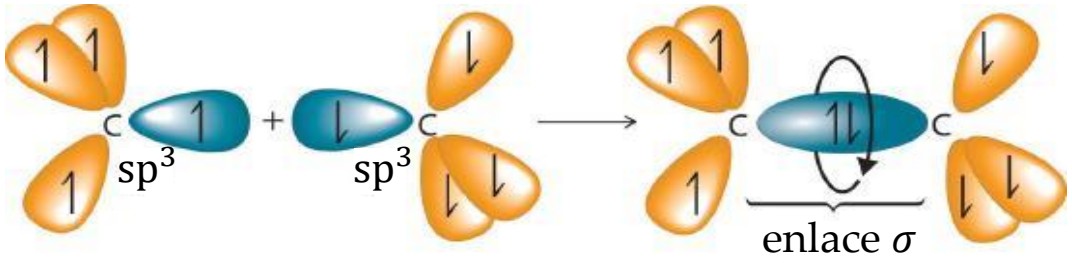
Estereoquímica



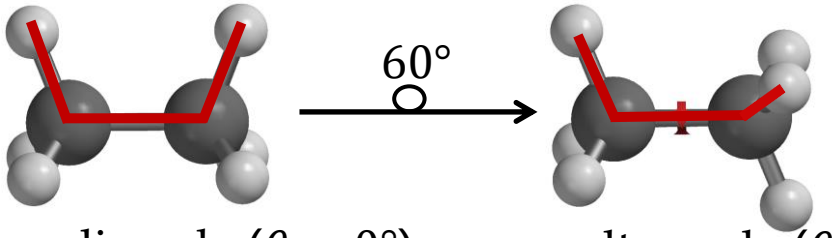
ISÓMEROS CONFORMACIONALES

Isómeros Conformacionales

- ***ETANO***
- Libertad de rotación alrededor del enlace σ.



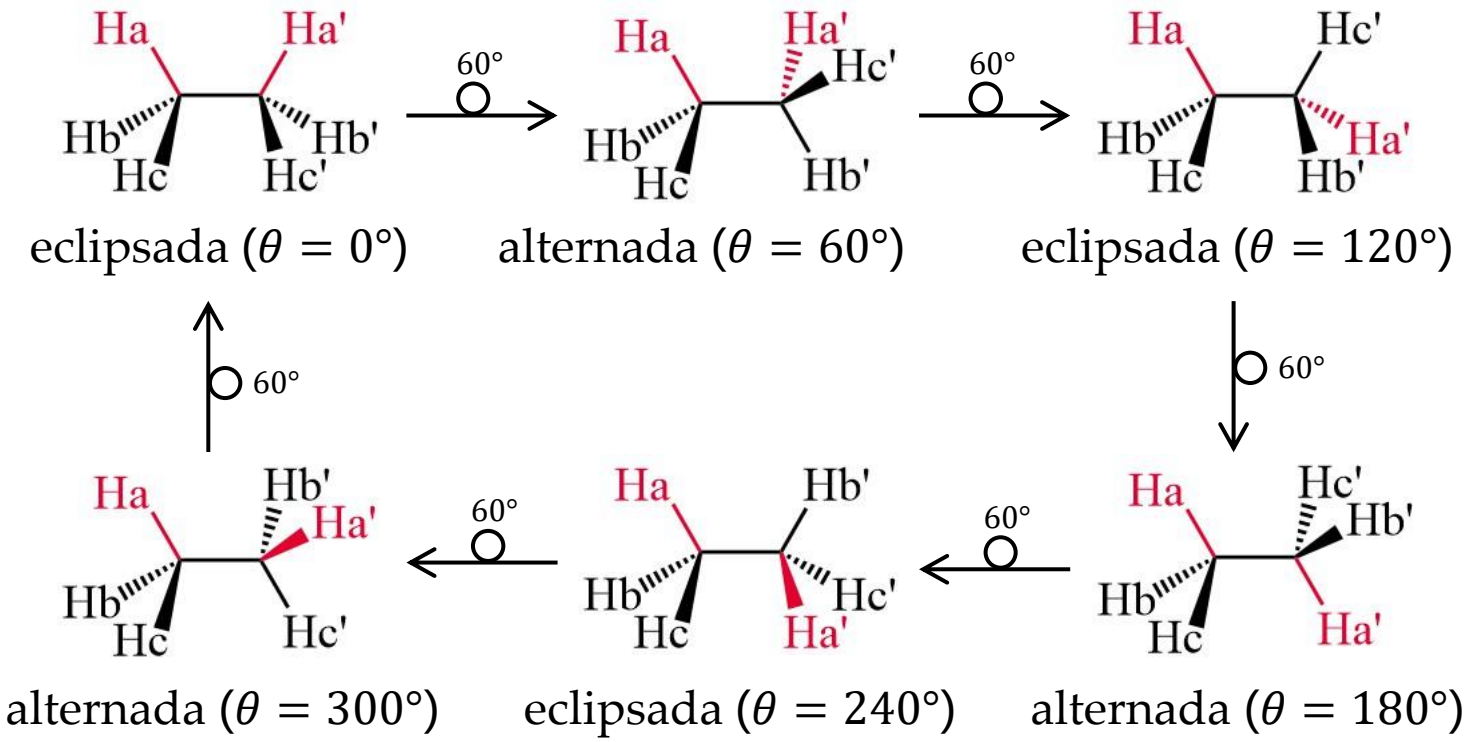
  - Gran nº de estructuras tridimensionales o conformaciones.
  - ***Conformaciones***:
    - Posibles ordenaciones espaciales de una molécula. Interconvertibles por rotación alrededor del enlace.



eclipsada ($\theta = 0°$) alternada ($\theta = 60°$)

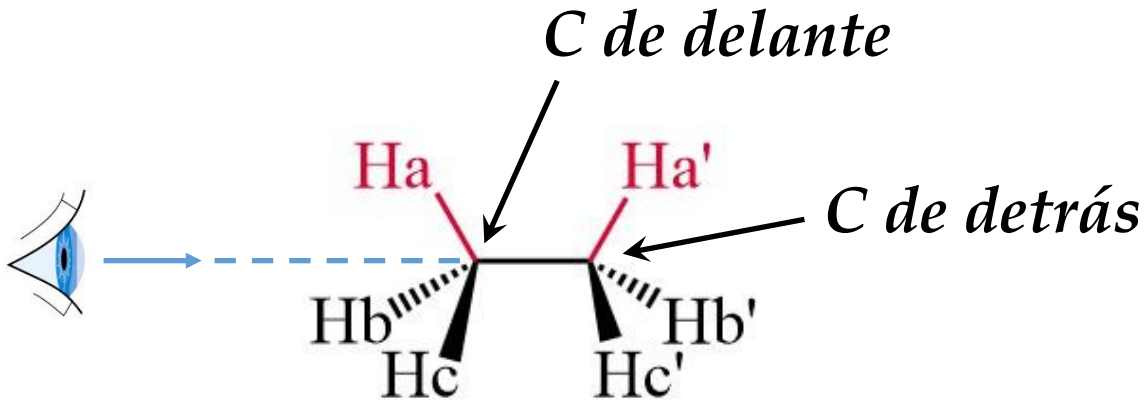
Isómeros Conformacionales

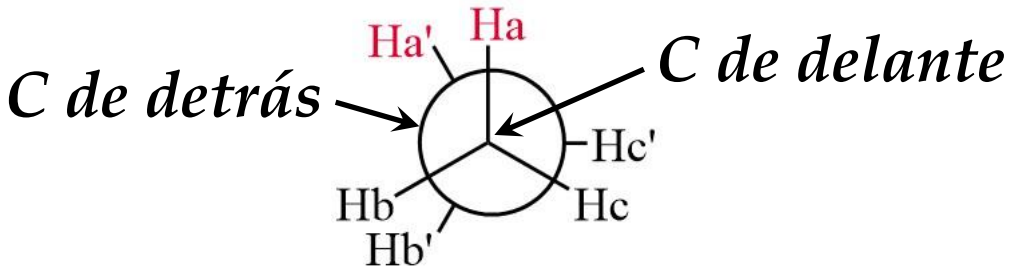
- ***ETANO***
- **<u>En perspectiva</u>**:



Isómeros Conformacionales

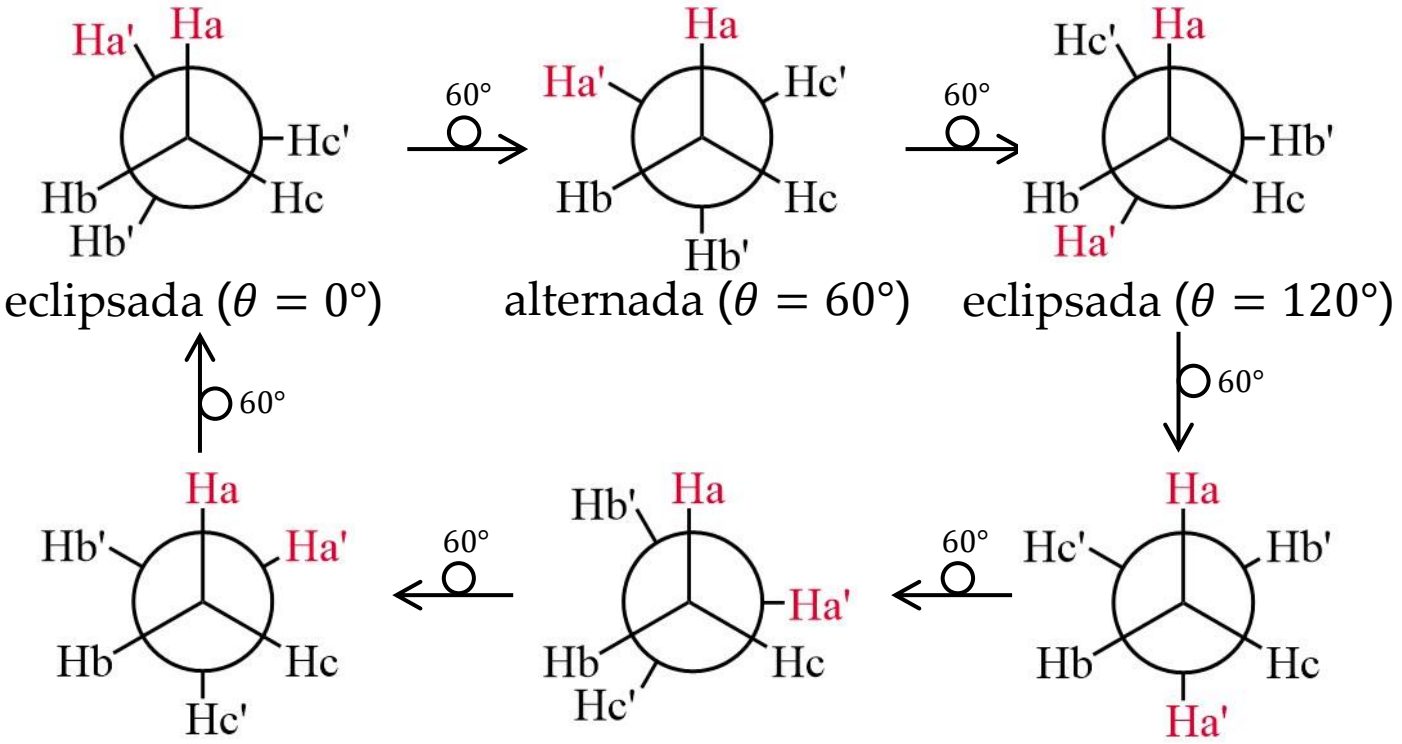
- ***ETANO***
- **<u>Proyección de Newman</u>**:





Isómeros Conformacionales

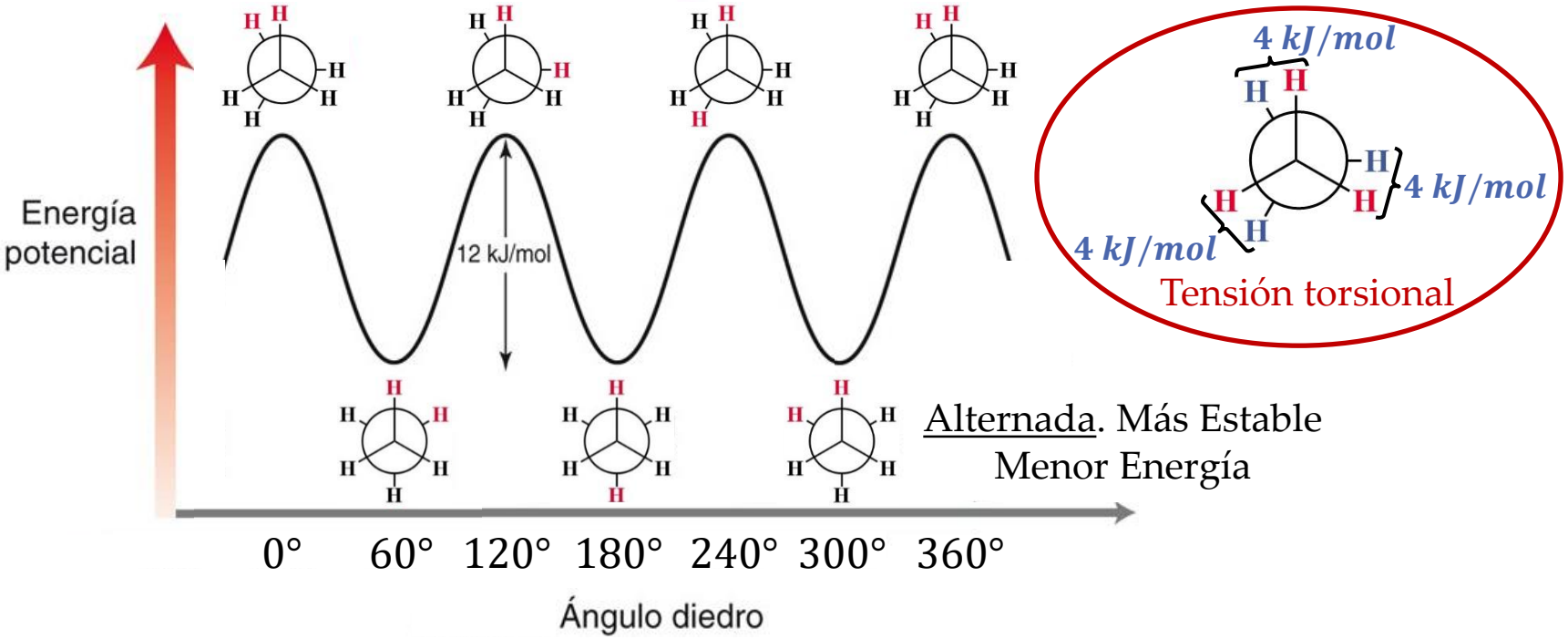
- ***ETANO***
- **<u>Proyección de Newman</u>**:



Isómeros Conformacionales

- ***ETANO***
- **<u>Análisis Conformacional</u>**:

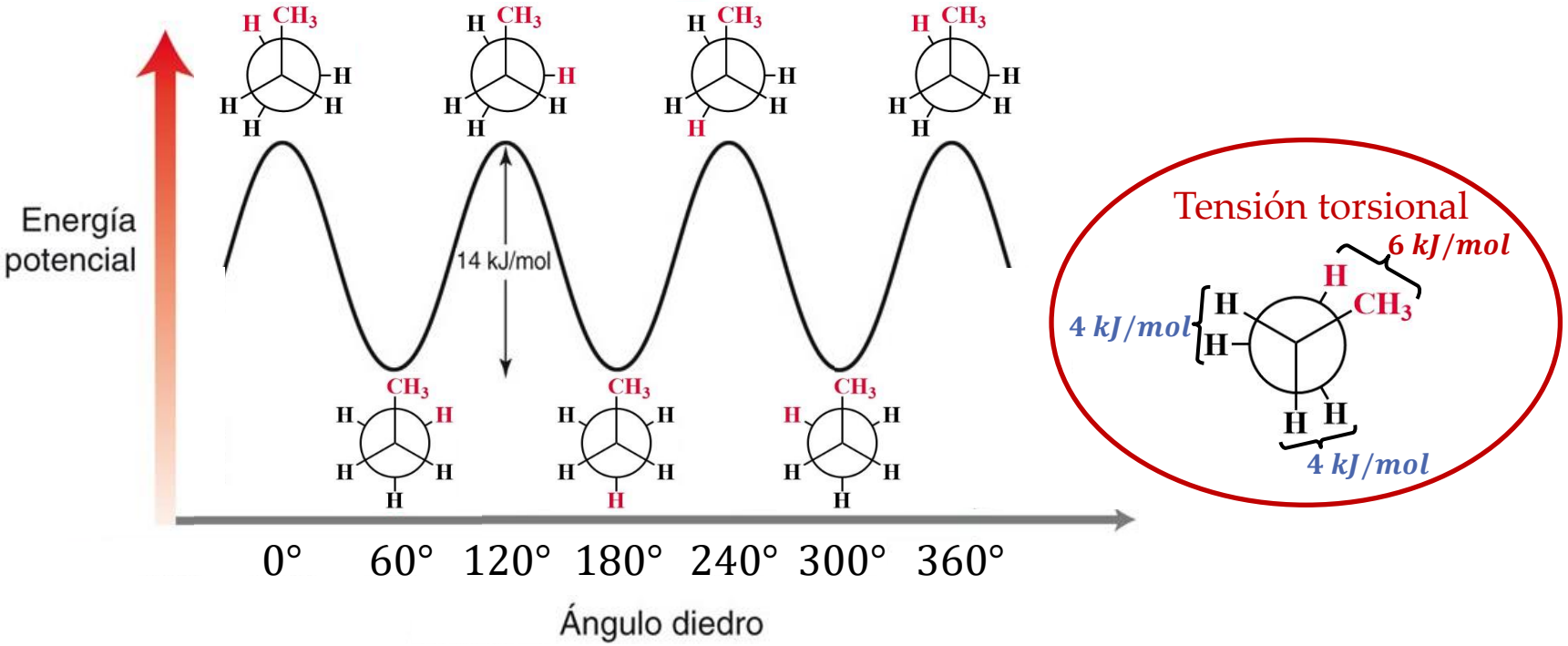
<u>Eclipsada</u>. Más Inestable. Mayor Energía



<u>Alternada</u>. Más Estable
Menor Energía

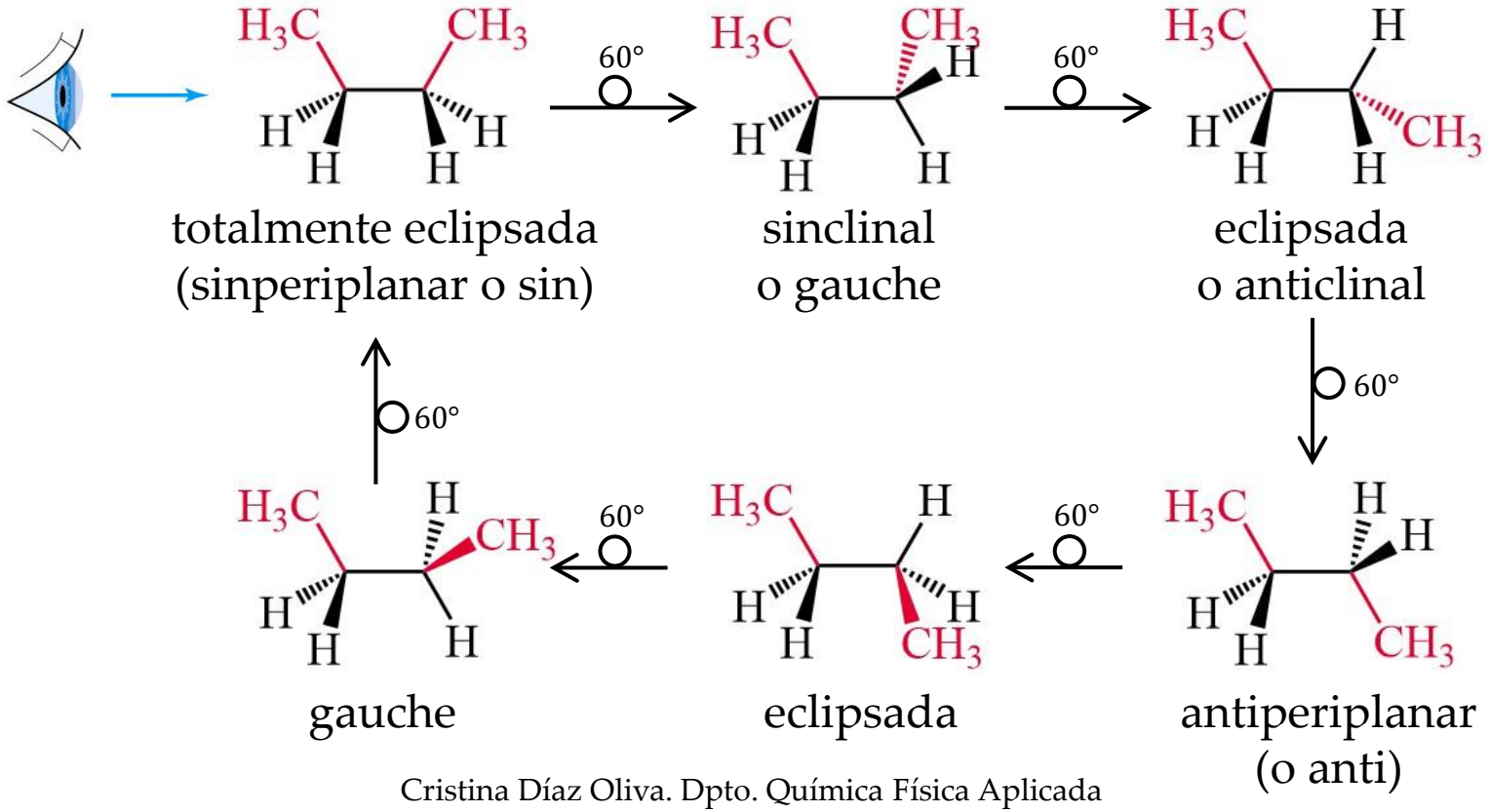
Isómeros Conformacionales

- ***PROPANO***
- **<u>Análisis Conformacional</u>**:



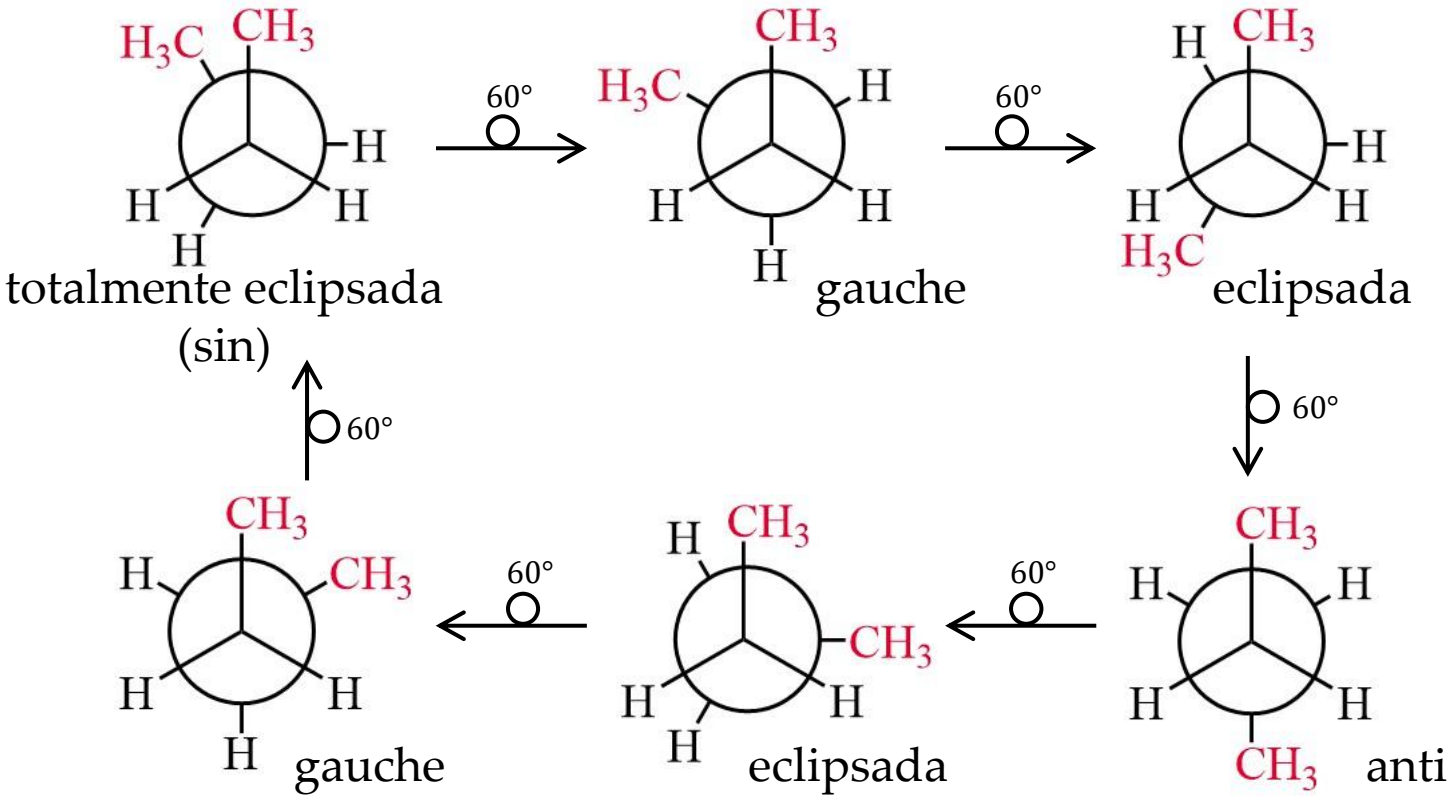
Isómeros Conformacionales

- ***BUTANO***
- **<u>En Perspectiva</u>**:



Isómeros Conformacionales

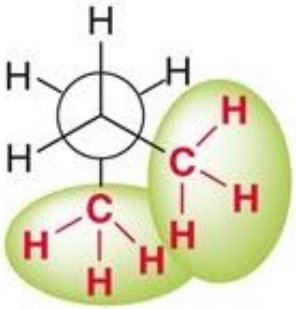
- ***BUTANO***
- **<u>Proyección de Newman</u>**:



Isómeros Conformacionales

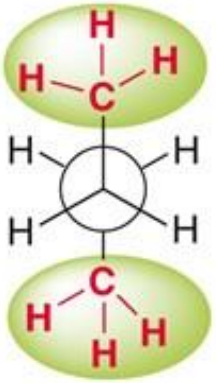
- ***BUTANO***
- **Análisis Conformacional**:

Conformaciones Alternadas



gauche

Interacción de los grupos metilo por cercanía



anti

Grupos metilo alejados

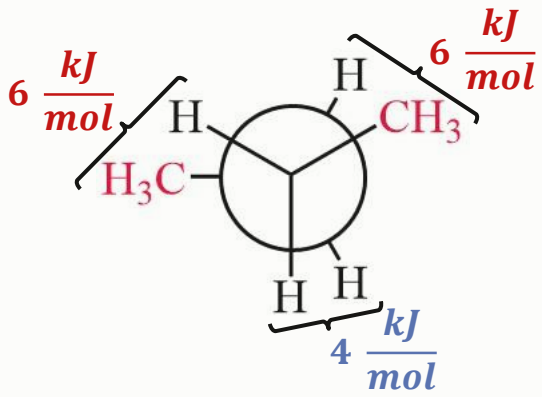
Más estable

Isómeros Conformacionales

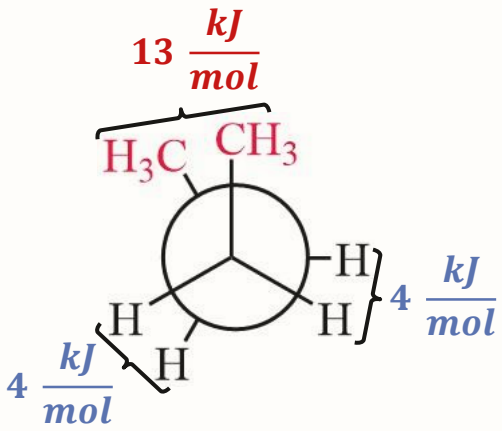
- ***BUTANO***
- **Análisis Conformacional**:

Conformaciones Eclipsadas

eclipsada

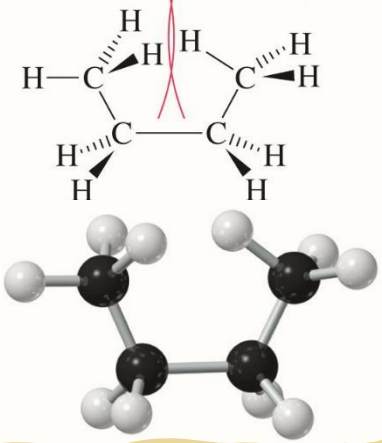


totalmente eclipsada



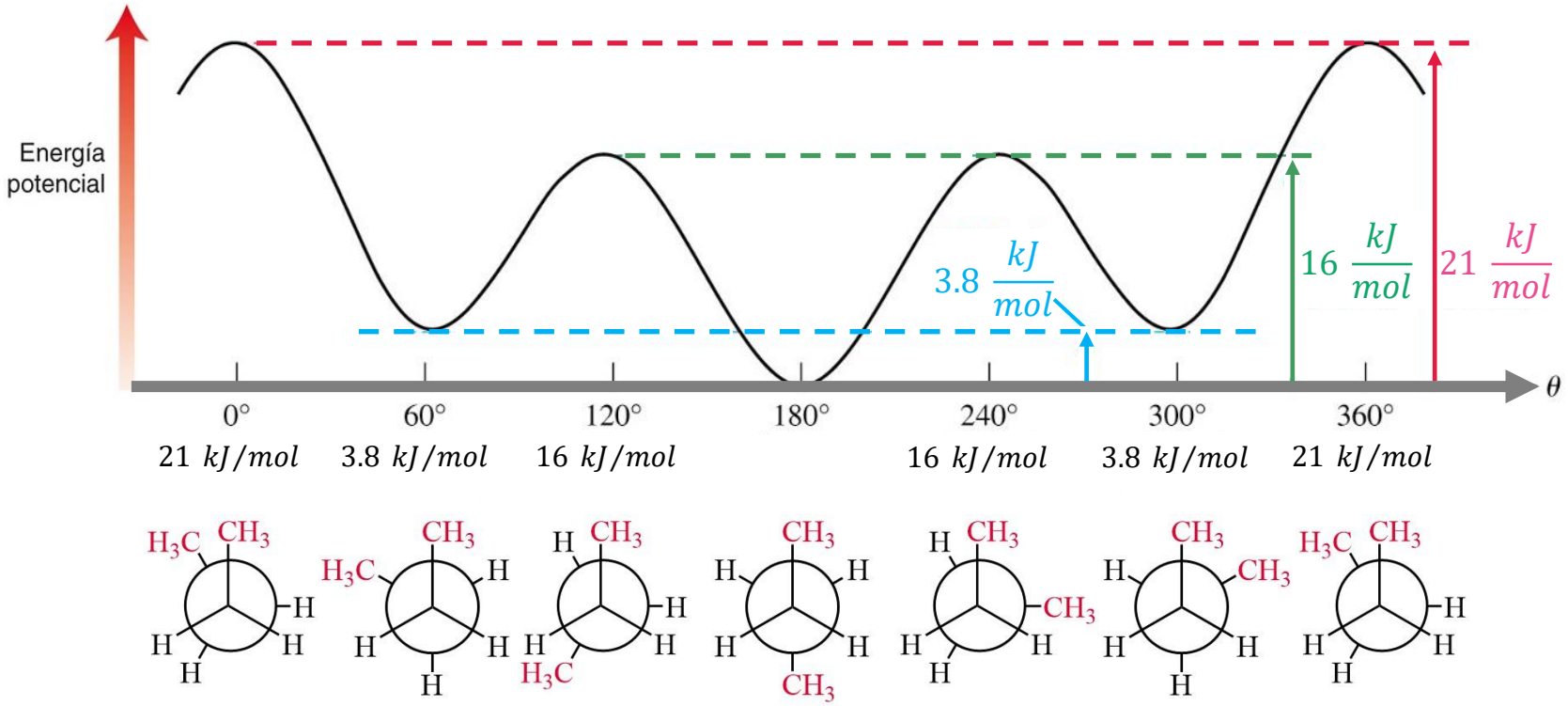
Más inestable

Impedimento estérico (o tensión estérica)



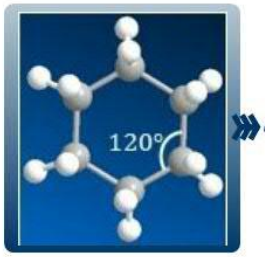
Isómeros Conformacionales

- ***BUTANO***
- **Análisis Conformacional**:



Isómeros Conformacionales

- ***CICLOHEXANO***



¿Molécula plana?

Ángulos de 120°

Enlaces C–H eclipsados

MUY ALEJADOS

Tetraédrico (109.5°)

TENSIÓN ANGULAR

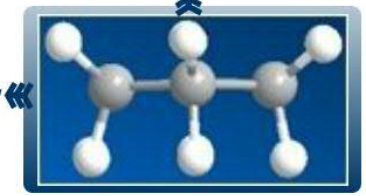
TENSIÓN TORSIONAL

PROVOCARÍAN

INESTABILIDAD

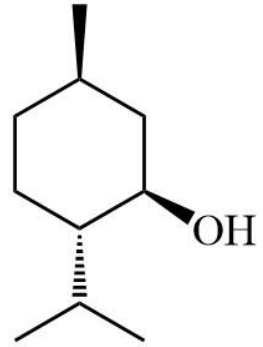
CAUSARÍA

Elevada TENSIÓN ANULAR



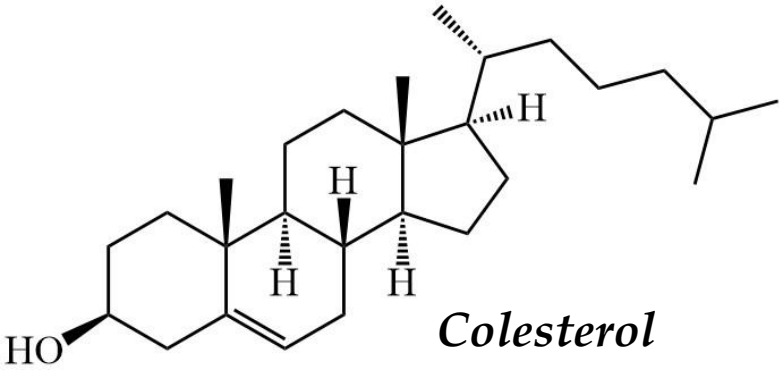
Isómeros Conformacionales

- ***CICLOHEXANO***

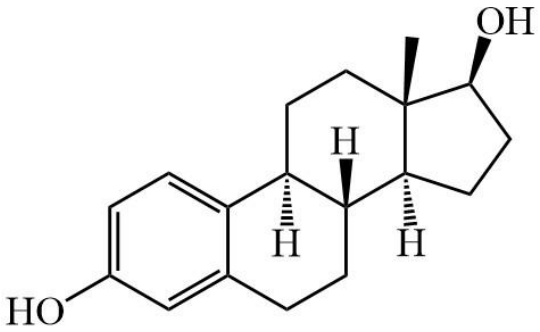


(–)–Mentol

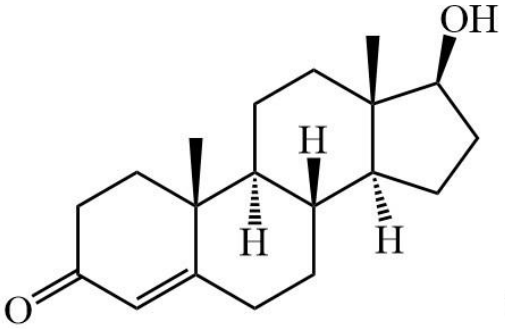
(+)–Limoneno



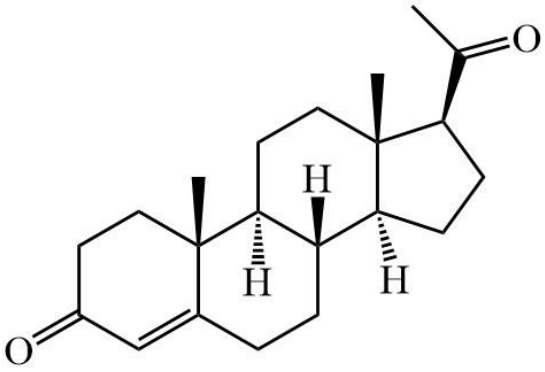
Colesterol



Estradiol



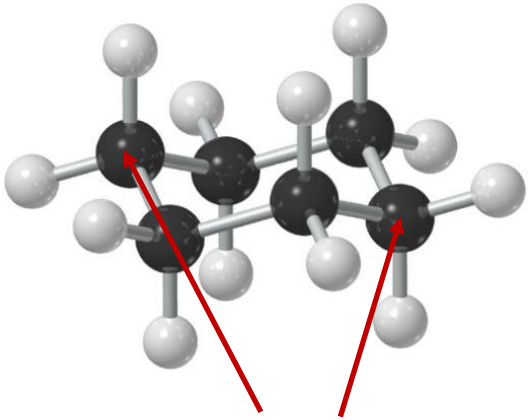
Testosterona

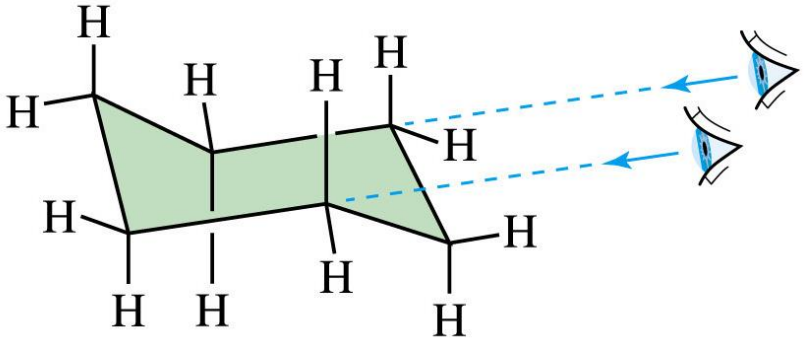


Progesterona

Isómeros Conformacionales

- ***CICLOHEXANO. Conformación de silla***





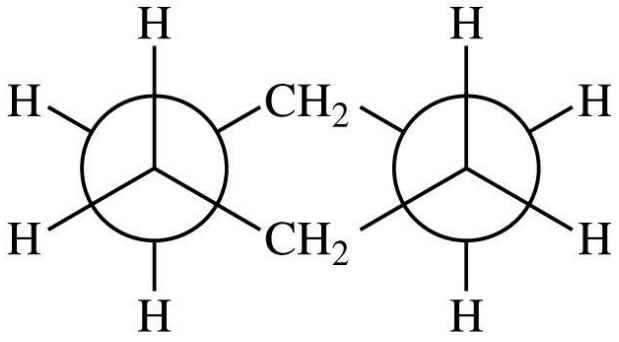
Dos átomos fuera del plano

ángulos de 109.5°: **sin tensión angular**

enlaces C–H alternados

⇩

sin tensión torsional



Proyección de Newman

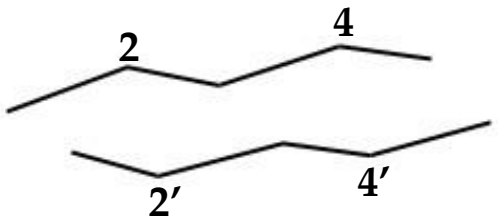
Isómeros Conformacionales

- ***CICLOHEXANO. Conformación de silla***

¿Cómo se dibuja?

- Dibujamos una M amplia.

- Dibujamos debajo una W amplia, desplazada aproximadamente la mitad de la longitud de un enlace.



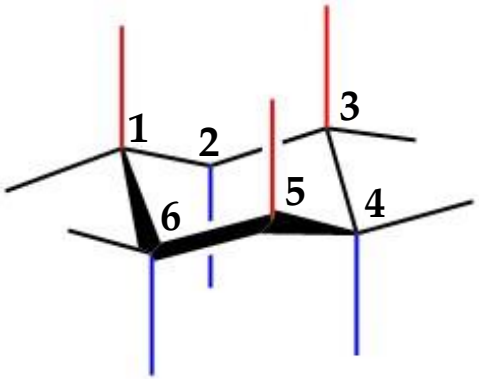
- Unimos los átomos 2 y 2′ y 4 y 4′.

Isómeros Conformacionales

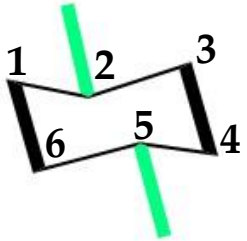
- ***CICLOHEXANO. Conformación de silla***

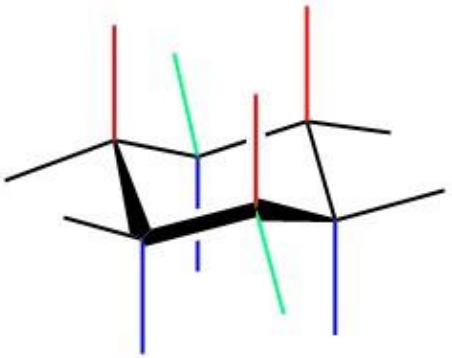
  ¿Cómo se dibuja?

  - Dibujamos seis enlaces verticales:
    - Tres hacia arriba, en los carbonos 1, 3 y 5.
    - Tres hacia abajo, en los carbonos 2, 4 y 6.



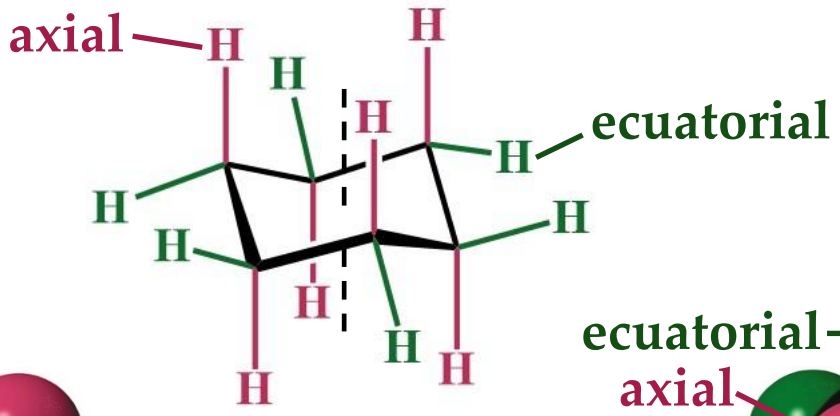
  - Por último, dibujamos dos enlaces en C2 y C5, paralelos a los enlaces C1–C6 y C3–C4.

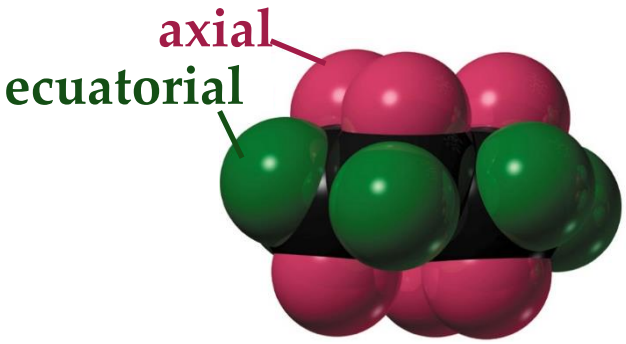




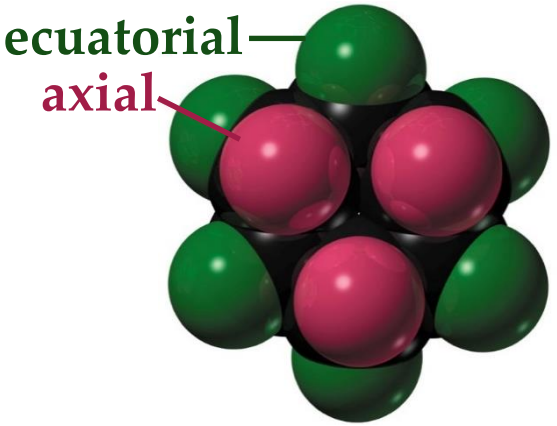
Isómeros Conformacionales

- ***CICLOHEXANO. Conformación de silla***
  - Hay <u>dos tipos</u> de hidrógenos: 6 axiales y 6 ecuatoriales.





vista lateral

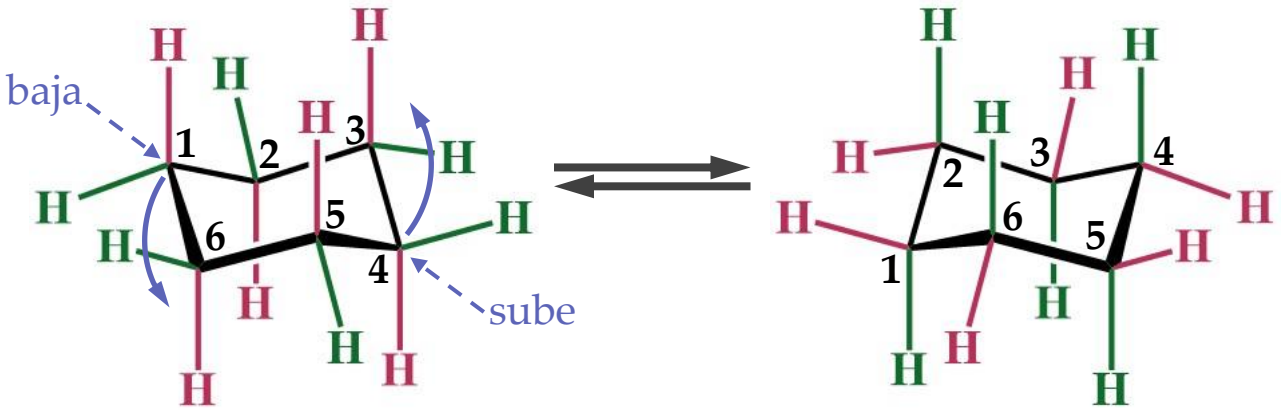


vista superior

Isómeros Conformacionales

- ***CICLOHEXANO. Conformación de silla***
  - El anillo de ciclohexano no es conformacionalmente rígido.

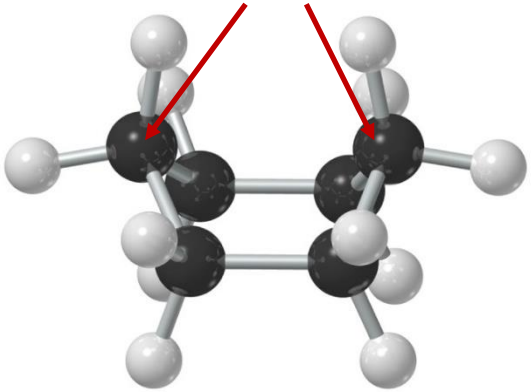
Interconversión de silla

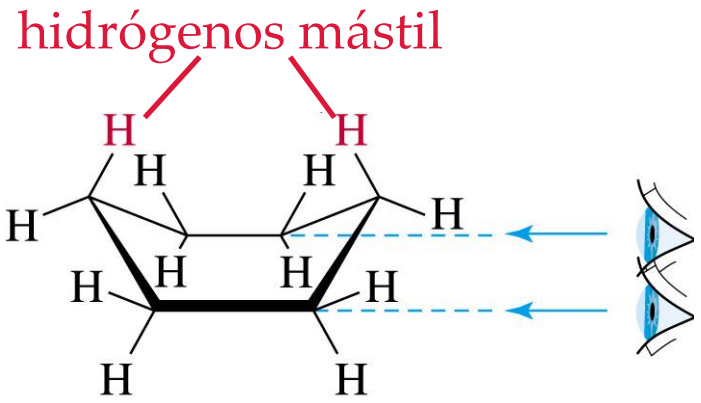


  - Las posiciones axiales y ecuatoriales se interconvierten.
  - Dos conformaciones equivalentes.

Isómeros Conformacionales

- ***CICLOHEXANO. Conformación de bote***

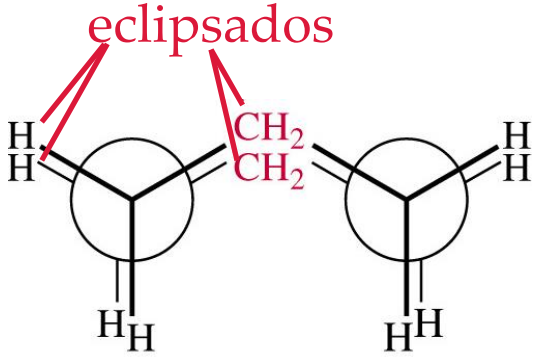




Ángulos de 109.5°: **sin tensión angular**.

Enlaces eclipsados: **tensión torsional**.

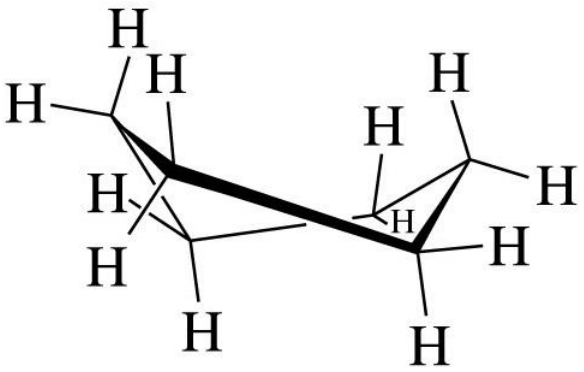
Proximidad de H mástil: **tensión estérica**.



Mayor contenido energético que la silla (más inestable)

Isómeros Conformacionales

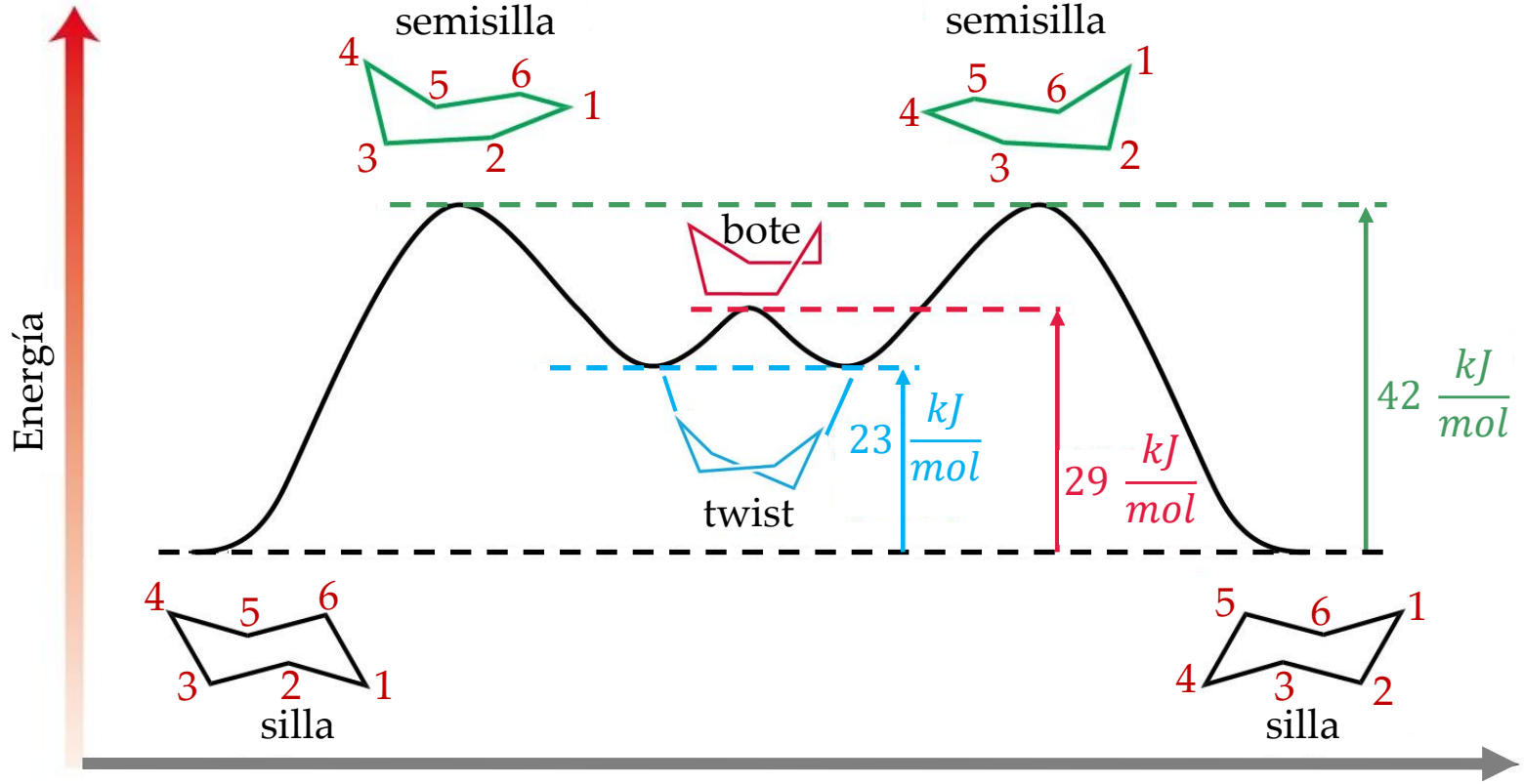
- ***CICLOHEXANO. Conformación de bote torcido (twist)***



- Disminuye el eclipsamiento de los enlaces: se reduce la tensión torsional.
- H mástil más separados: se reduce la repulsión estérica.

Isómeros Conformacionales

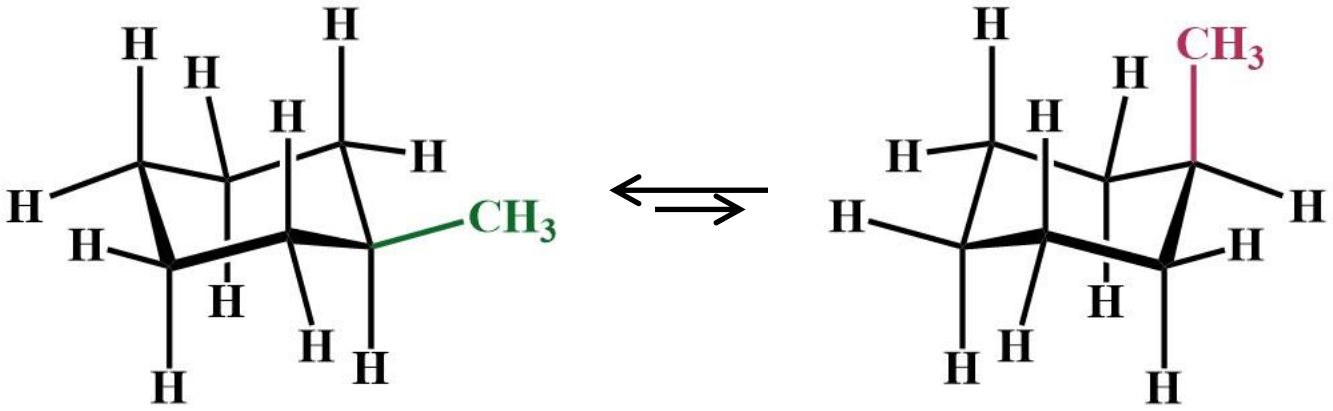
- ***CICLOHEXANO***
- **Análisis Conformacional**:



Isómeros Conformacionales

- ***Ciclohexanos sustituidos: METILCICLOHEXANO***

  - Las conformaciones no son equivalentes.



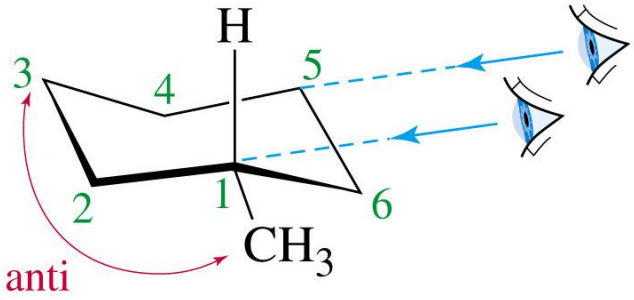
Metilo en ecuatorial ⟺ *Metilo en axial*

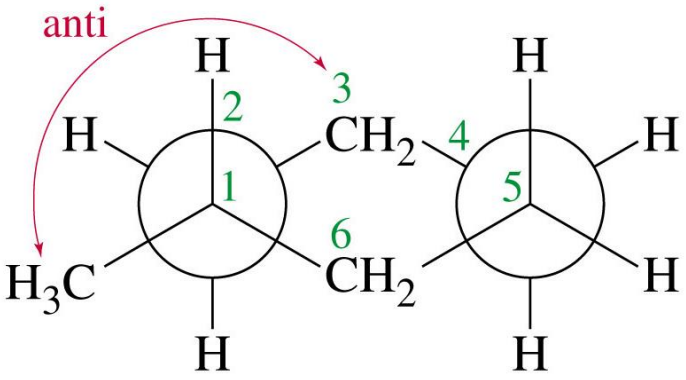
1.7 *kcal/mol* más estable

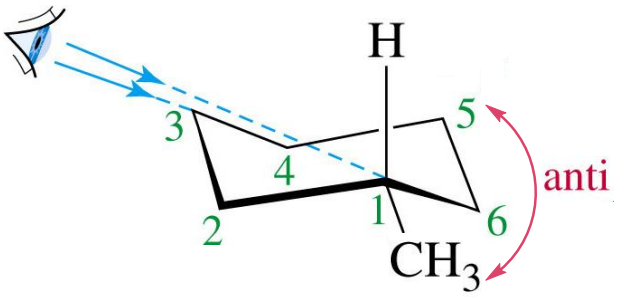
¿Por qué?

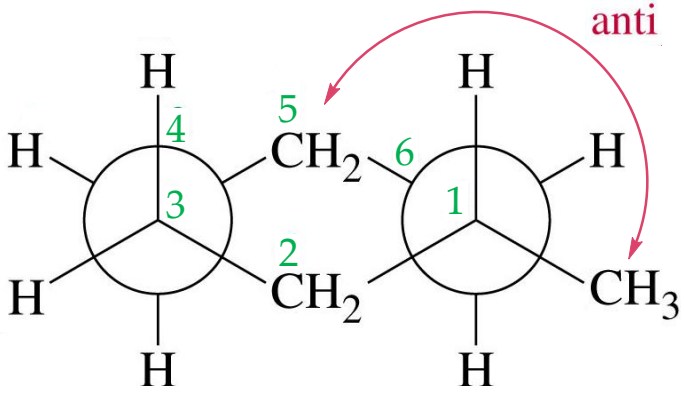
Isómeros Conformacionales

- ***Ciclohexanos sustituidos: METILCICLOHEXANO***



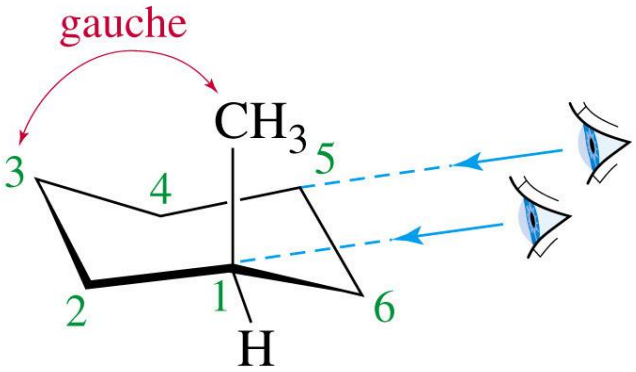


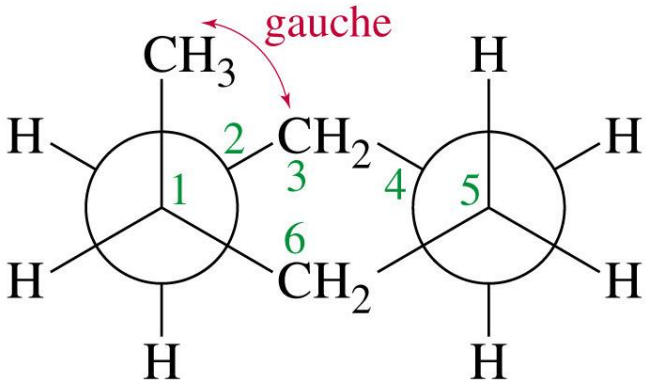


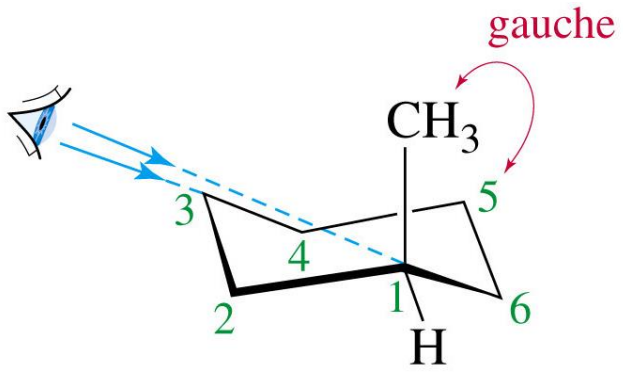


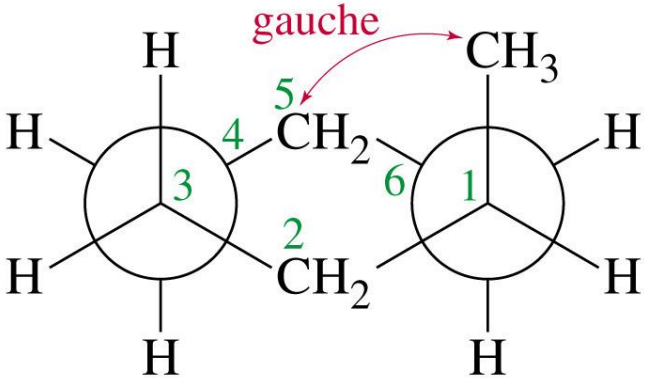
Isómeros Conformacionales

- ***Ciclohexanos sustituidos: METILCICLOHEXANO***



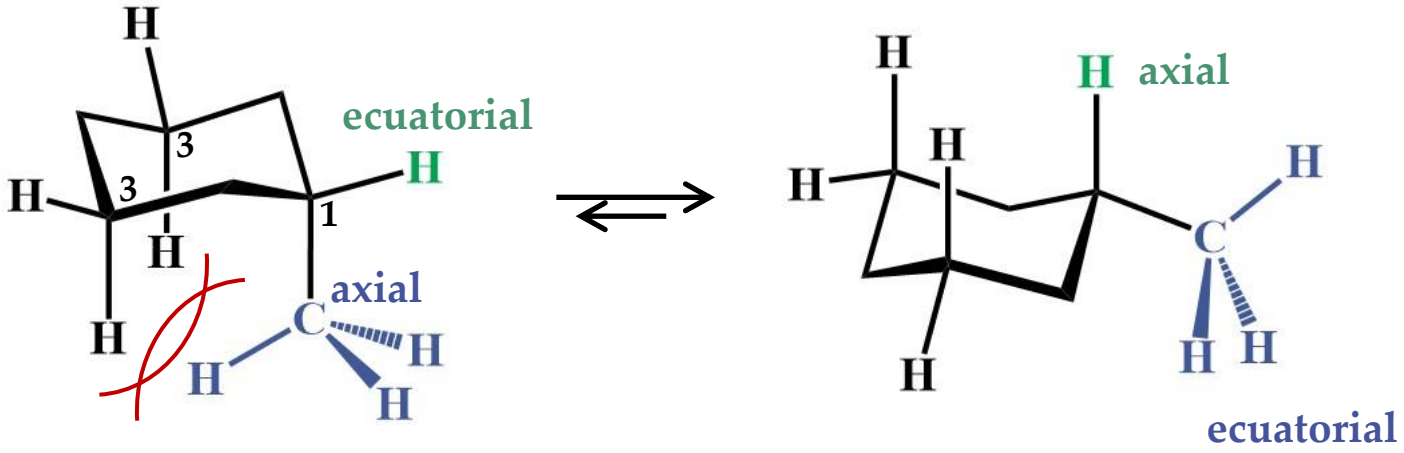




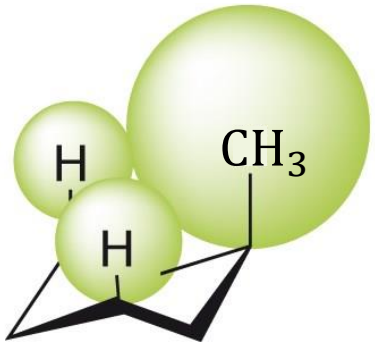


Isómeros Conformacionales

- ***Ciclohexanos sustituidos: METILCICLOHEXANO***



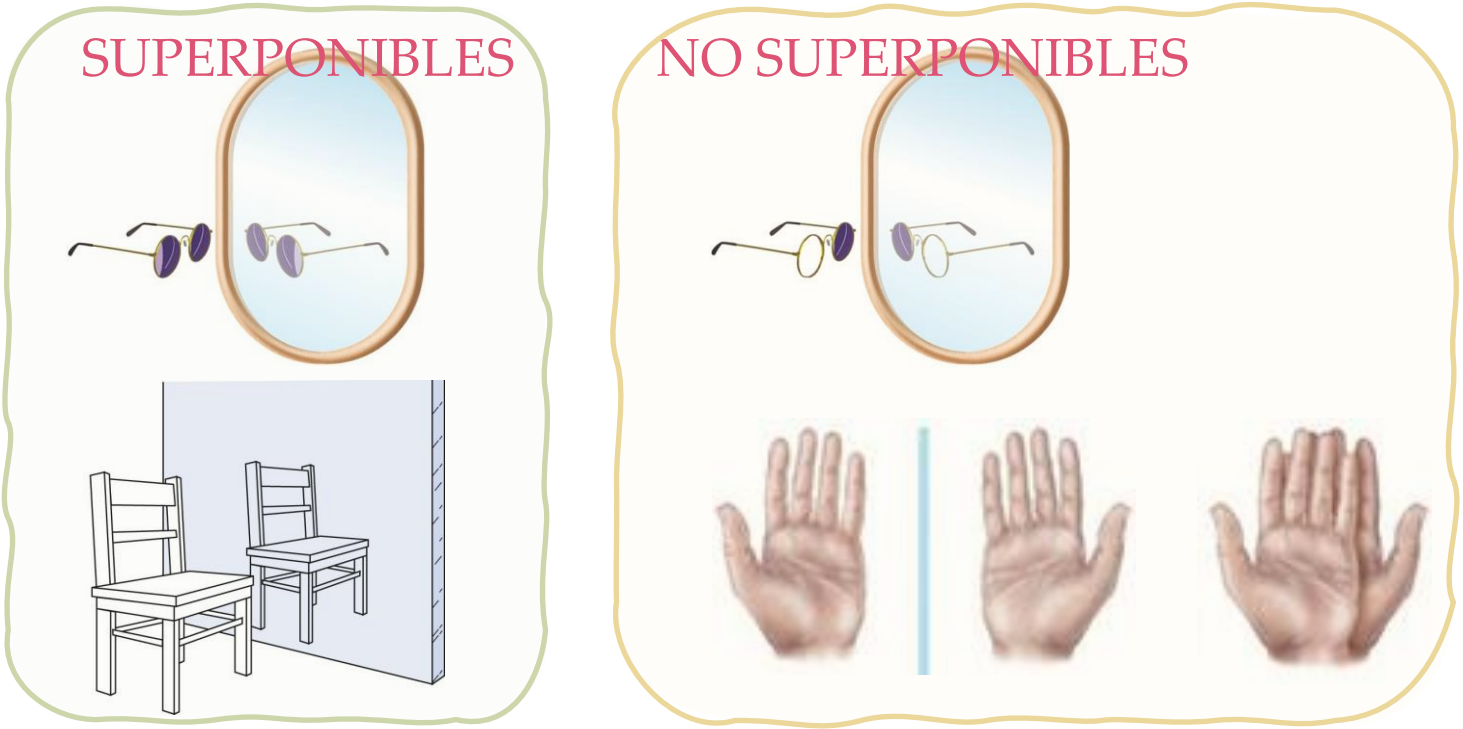
Interacciones 1,3-diaxiales



ISÓMEROS CONFIGURACIONALES ENANTIOMEROS

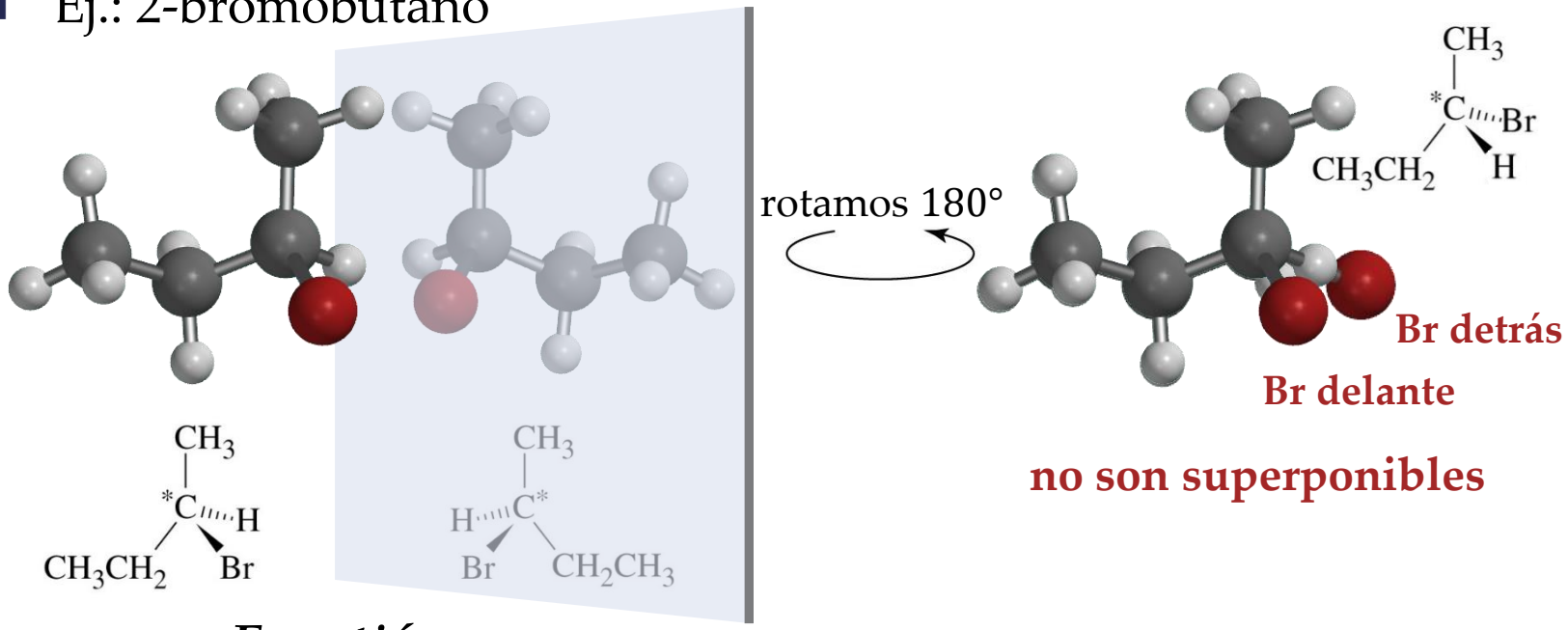
Enantiómeros

- ***Enantiomería:***
  - *Propiedad que presentan ciertos objetos (o moléculas) de poder existir en dos formas distintas que son imágenes especulares no superponibles.*



Enantiómeros

- ***Enantiomería:***
  - *Propiedad que presentan ciertos objetos (o moléculas) de poder existir en dos formas distintas que son imágenes especulares no superponibles.*
  - Ej.: 2-bromobutano

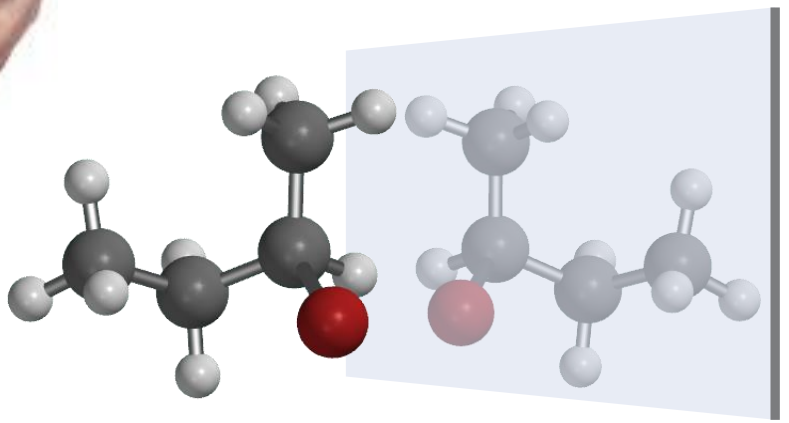


Enantiómeros

Enantiómeros

- ***Quiralidad:***
  - Una molécula (u objeto) que no puede superponerse con su imagen especular es ***quiral***.

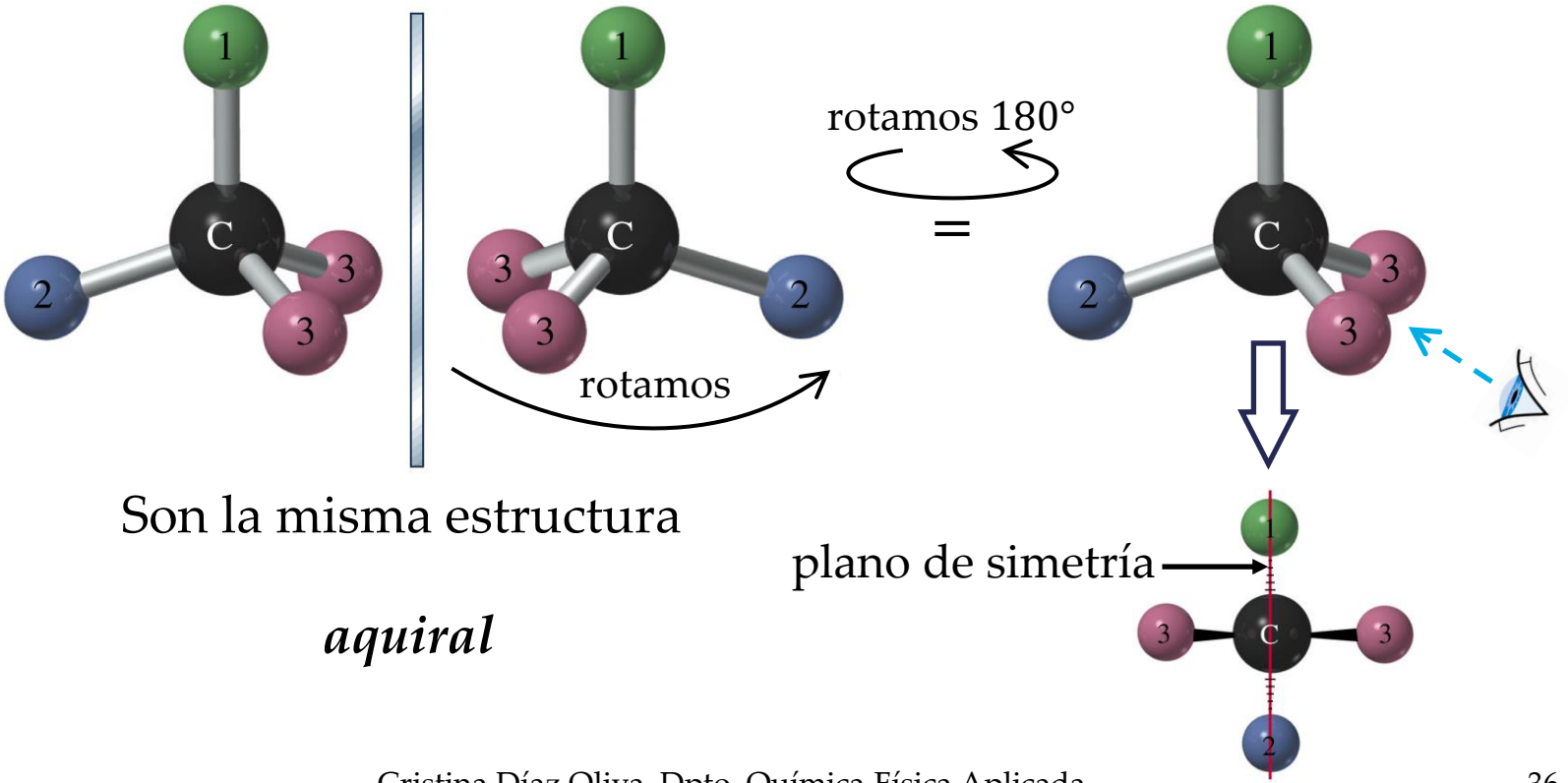
quirales



quirales

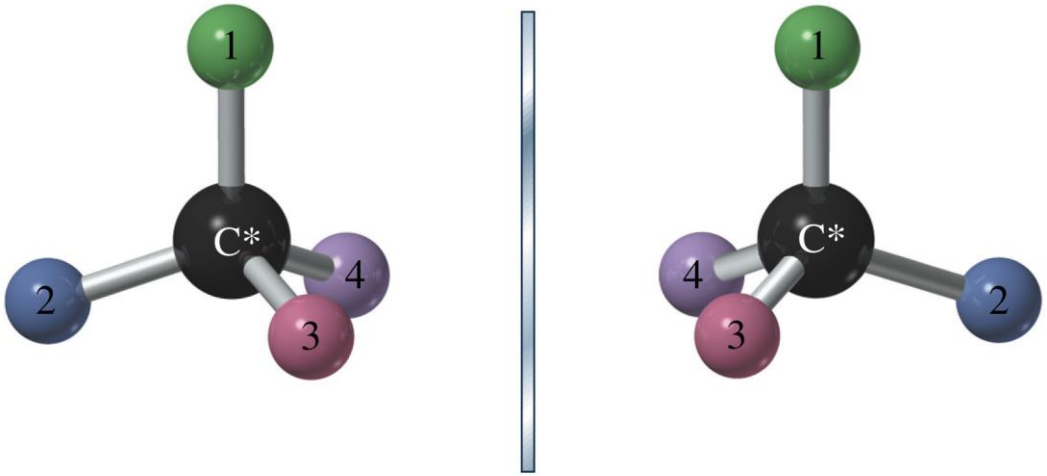
Enantiómeros

- ***Quiralidad:***
  - Si una molécula posee un plano de simetría es ***aquiral***.



Enantiómeros

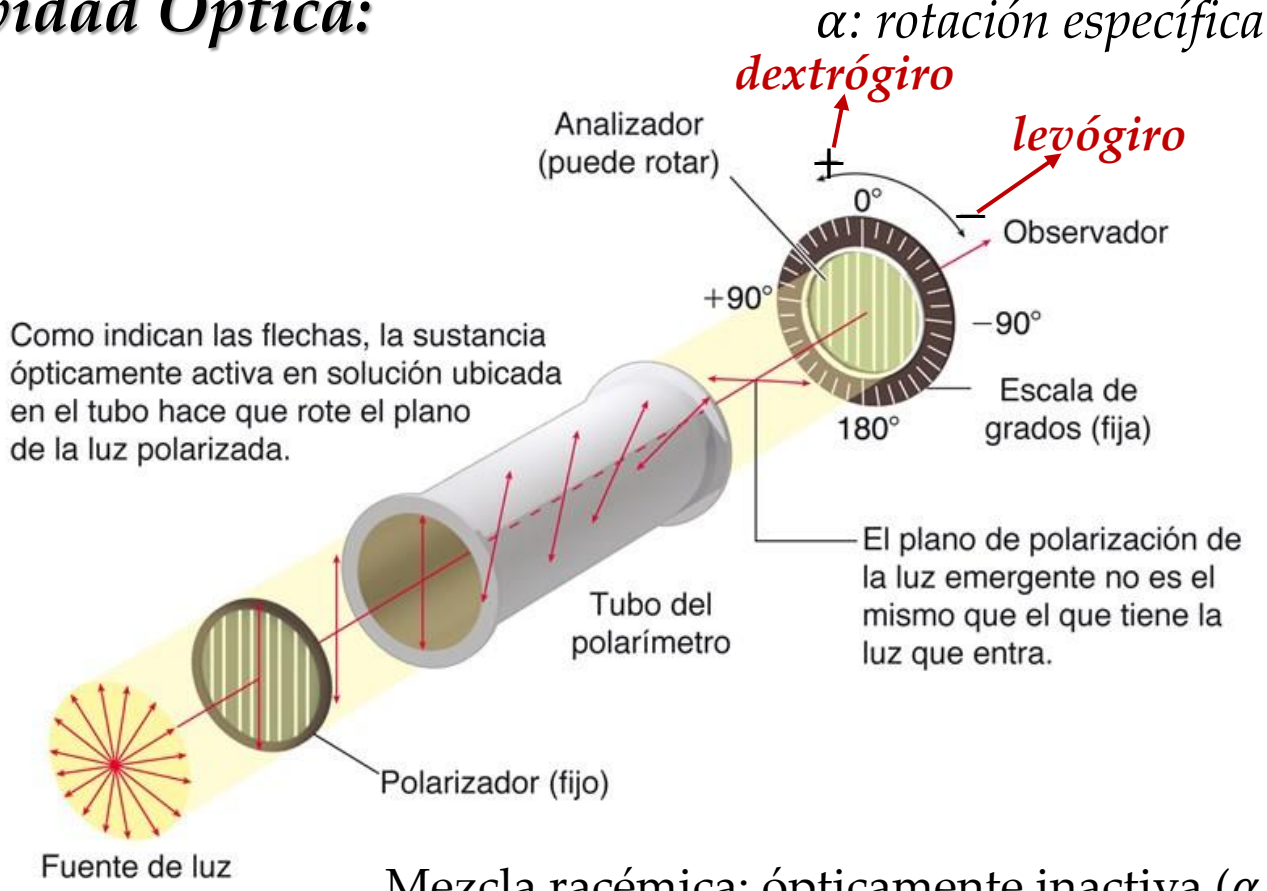
- ***Estereocentro:***
  - Átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes diferentes.
    - También se denomina C asimétrico o C quiral.
    - Se representa por un asterisco (C*).



Sin plano de simetría
Moléculas quirales

Enantiómeros

- ***Actividad Óptica:***



Mezcla racémica: ópticamente inactiva ($\alpha = 0°$)

Enantiómeros

- ***Nomenclatura:***
  - ***Configuración absoluta****: Posición que ocupan los sustituyentes alrededor de un estereocentro. Puede ser R* (del latín *rectus*) *o S* (del latín *sinister*).
  - *Reglas de Cahn, Ingold y Prelog:*
    - *Se establece un orden de prioridad de los sustituyentes en función del nº atómico del átomo directamente unido al C* (cuanto mayor Z, mayor prioridad).*
      - *En el caso de isótopos: cuanto mayor masa atómica, mayor prioridad.*
        - *H siempre es el grupo de menor prioridad.*
    - *Si los átomos unidos al C* son iguales, se consideran los átomos que le siguen en la cadena hasta encontrar una diferencia.*
    - *Los enlaces dobles y triples se consideran como 2 y 3 sencillos para cada uno de los átomos implicados.*

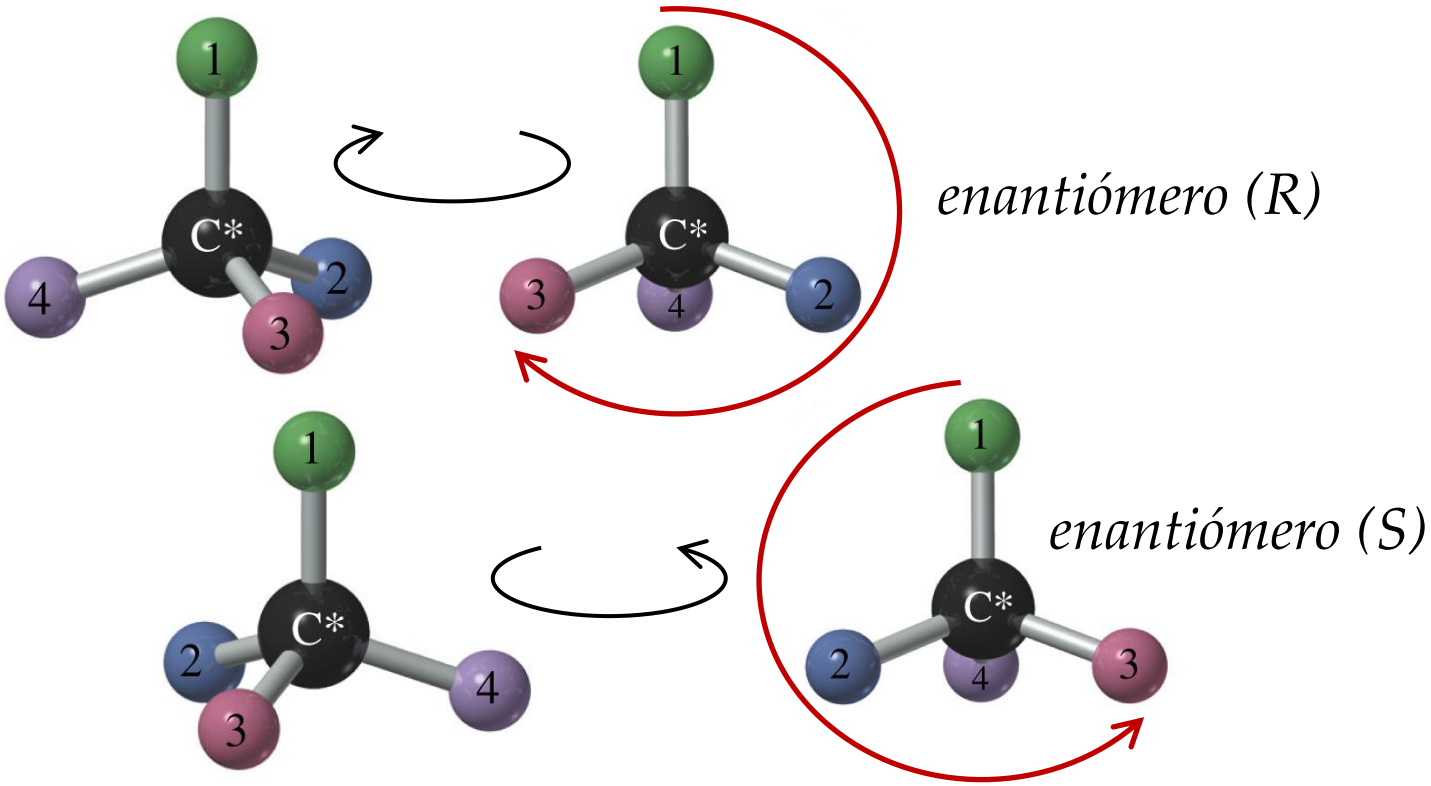
Enantiómeros

- ***Nomenclatura:***
  - *Reglas de Cahn, Ingold y Prelog:*
    - *Se orienta la molécula con el sustituyente de menor prioridad hacia atrás.*
    - *Se observa el sentido de giro necesario para ir del sustituyente 1⟶ 2 ⟶ 3.*
      - *Sentido de giro horario ⟹ enantiómero R (rectus).*
      - *Sentido de giro antihorario ⟹ enantiómero S (sinister).*
  - *El símbolo R o S se antepone al nombre del compuesto, entre paréntesis.*

➢ ***IMPORTANTE: No hay relación entre la configuración (R, S) y la rotación específica (dextro, levo).***

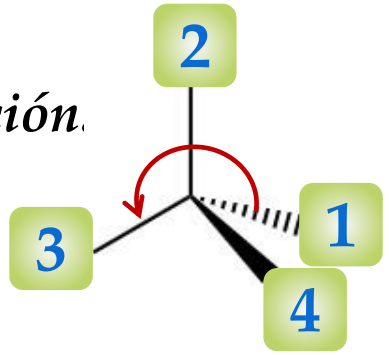
Enantiómeros

- ***Nomenclatura:***
  - *Reglas de Cahn, Ingold y Prelog:*



Enantiómeros

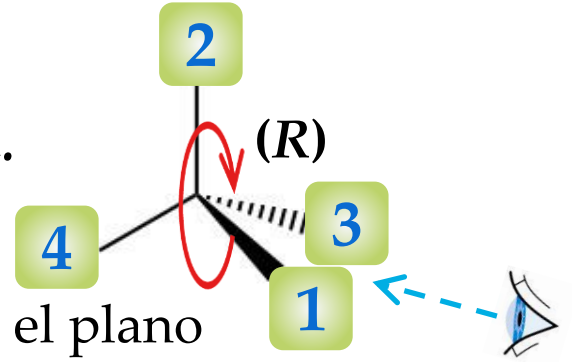
- ***Nomenclatura:***
  - Si el grupo de menor prioridad no está orientado correctamente:
    - ***Invertimos la convención.***



(*S*) aparente

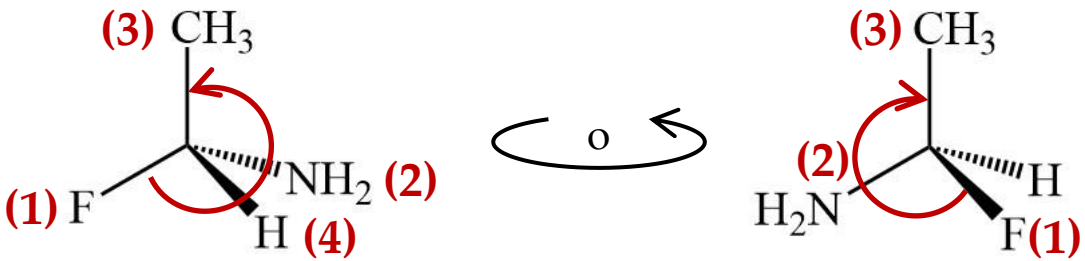
(*R*) real

    - ***Cambiamos el punto de observación.***



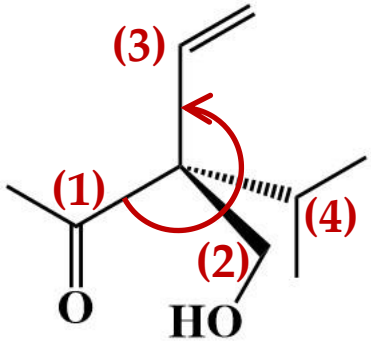
Enantiómeros

- ***Nomenclatura:***
  - *Ej.:*



(S) aparente
***(R)* real**

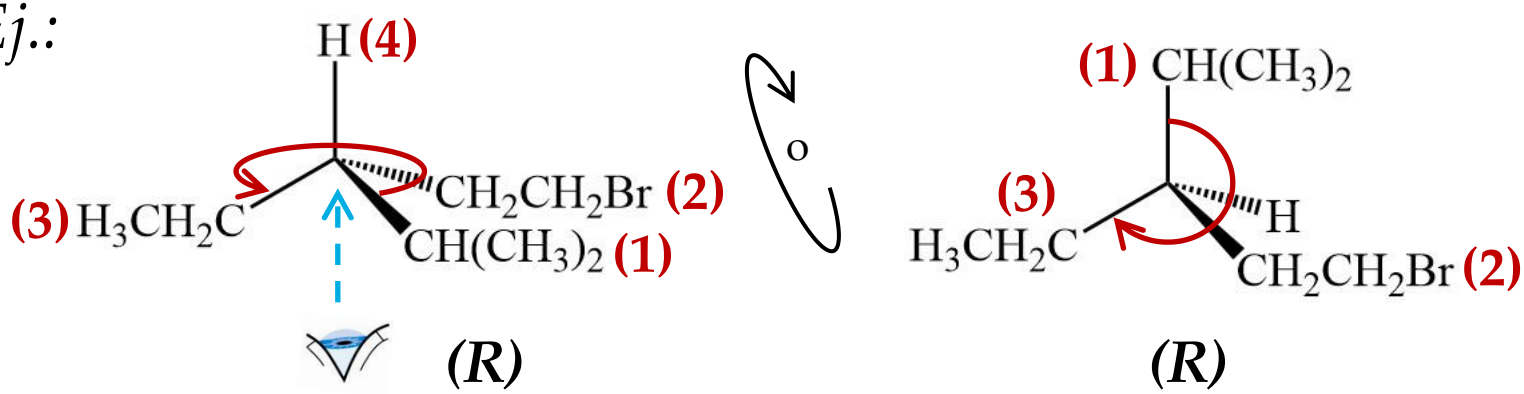
(R)

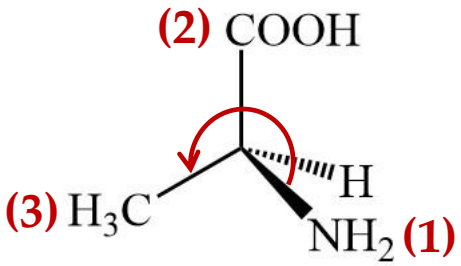


(S)

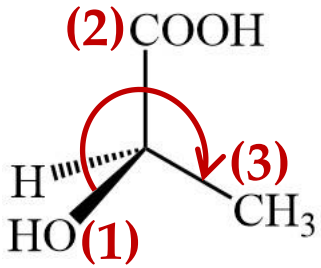
Enantiómeros

- ***Nomenclatura:***
  - *Ej.:*





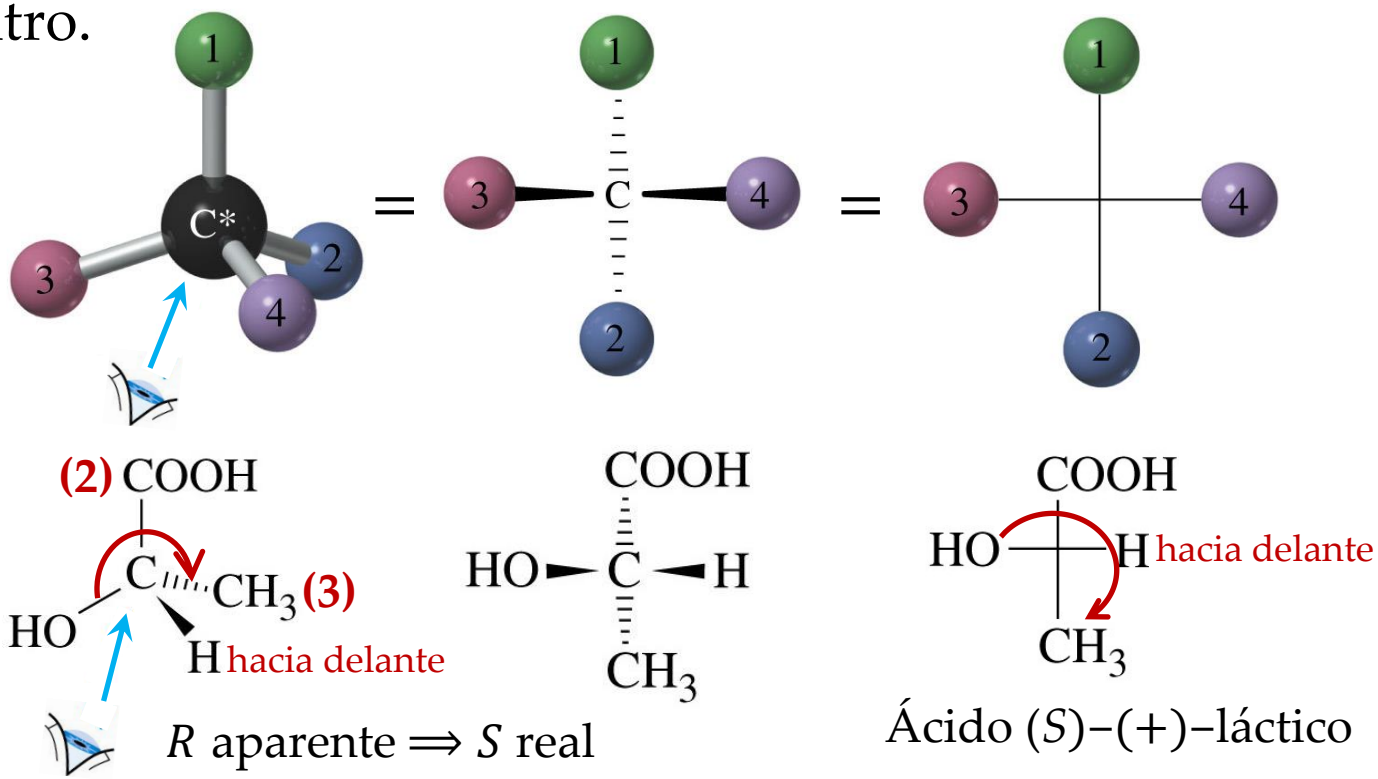
(*S*)–(+)–alanina



Ácido (*R*)–(−)–láctico

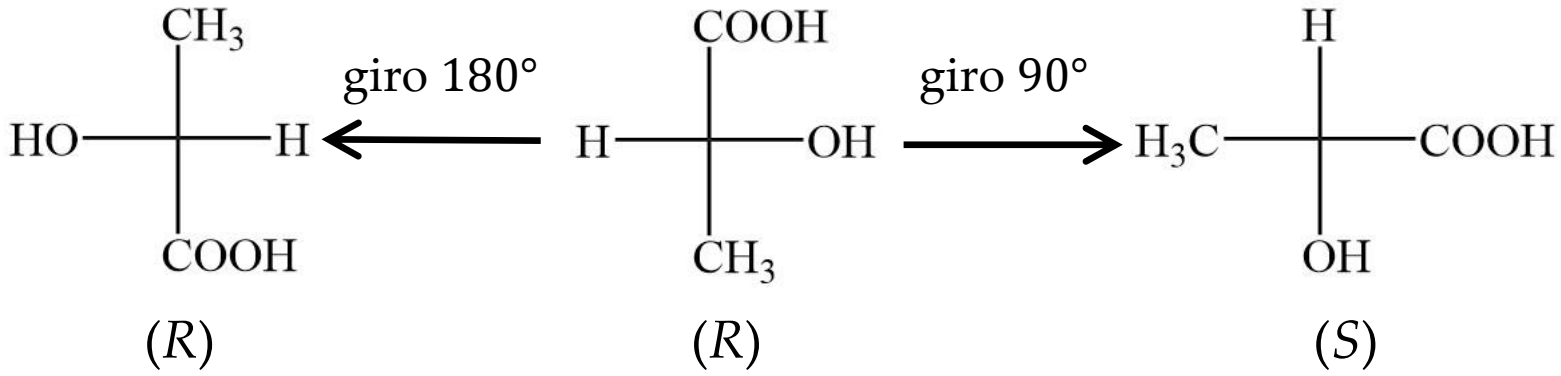
Enantiómeros

- ***Proyección de Fischer:***
  - La molécula se representa en forma de cruz, con el C* en el centro.



Enantiómeros

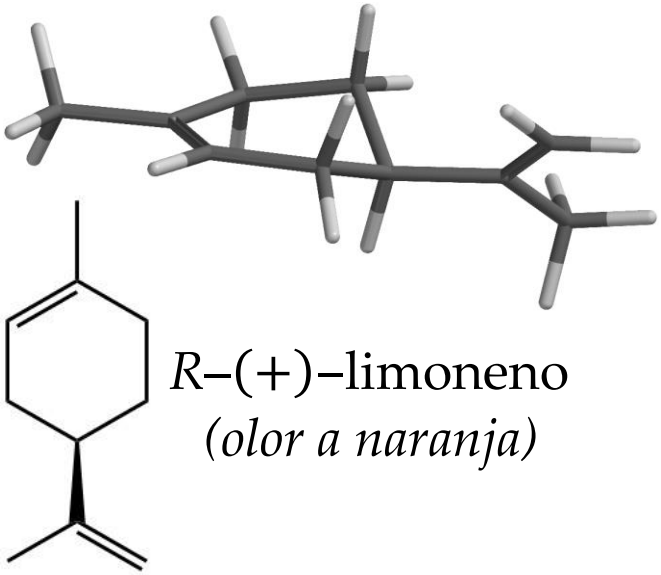
- ***Proyección de Fischer:***
  - El único movimiento permitido, que no cambia la configuración, es un giro de 180° en el plano de representación.
    - Un cambio de 90° cambia la configuración.



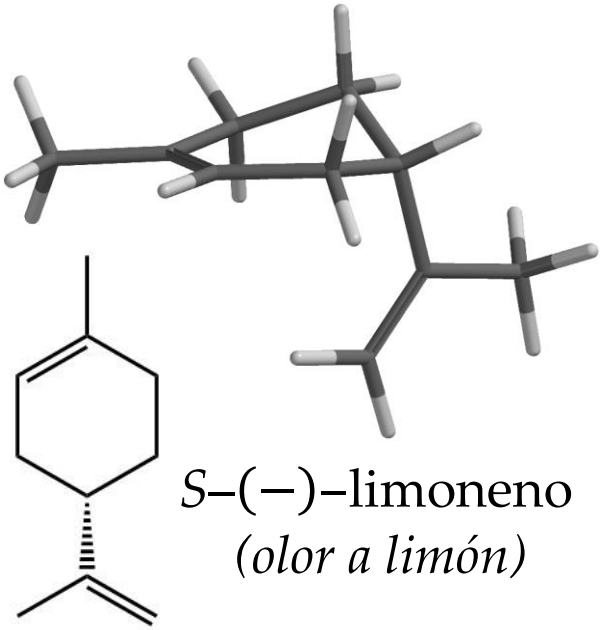
Por convenio la cadena carbonada se presenta en la vertical con el C más oxidado en la parte superior.

Enantiómeros

- ***Importancia de la quiralidad***
  - Mismas propiedades físicas (p. f., p. e., solubilidad, densidad,…).
  - Distintas propiedades biológicas.
    - Los receptores biológicos son quirales y sólo se ajusta uno de los enantiómeros.



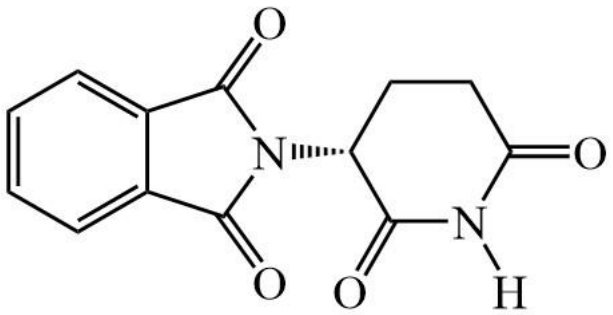
R–(+)–limoneno
(olor a naranja)



S–(−)–limoneno
(olor a limón)

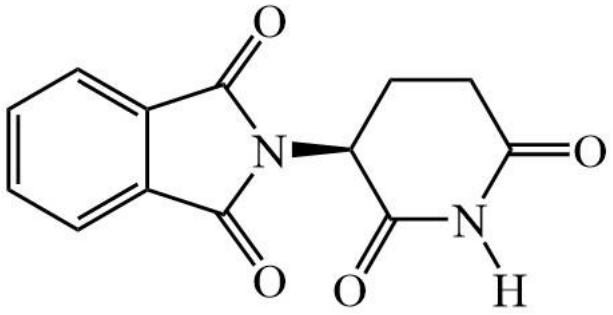
Enantiómeros

- ***Importancia de la quiralidad***



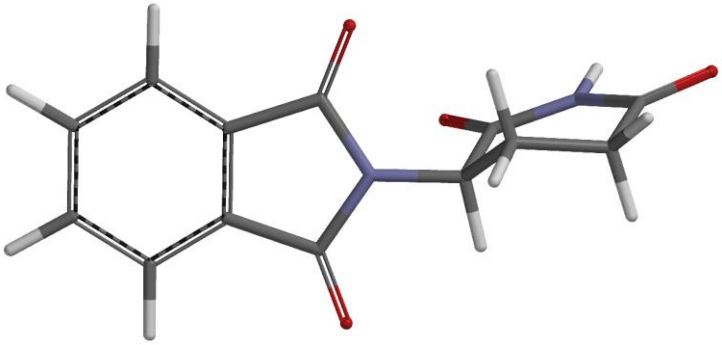
R–(+)–talidomida

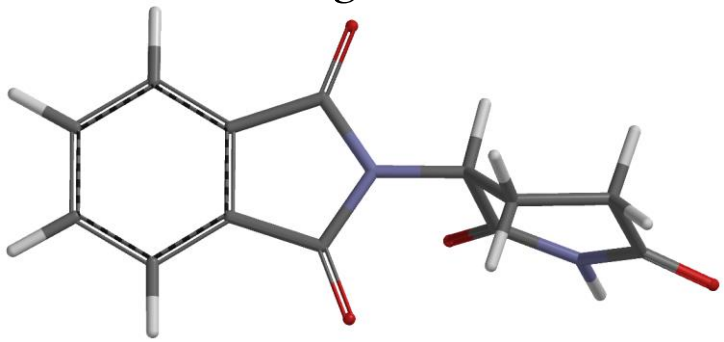
(sedante, antiemético)



S–(–)–talidomida

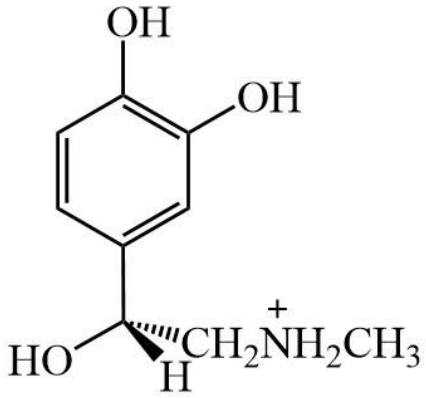
(teratogénico)



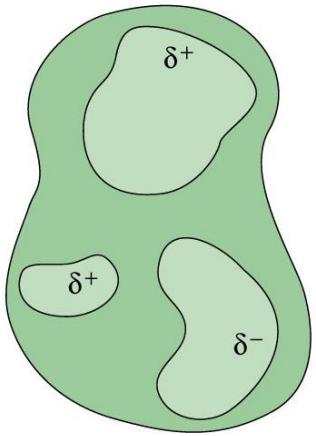


Enantiómeros

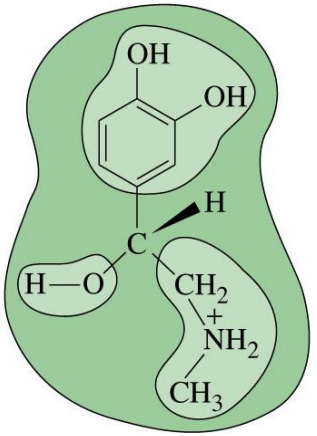
- ***Importancia de la quiralidad***



R–(−)–epinefrina
(epinefrina natural)

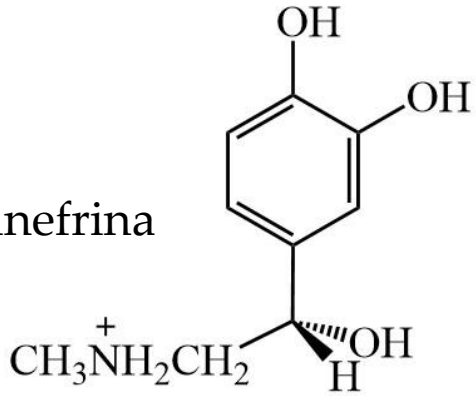


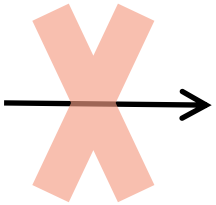
sitio activo de la enzima

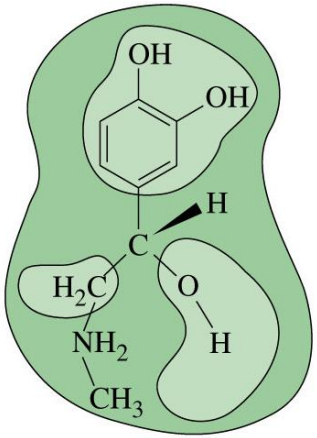


complejo enzima-sustrato

S–(+)–epinefrina







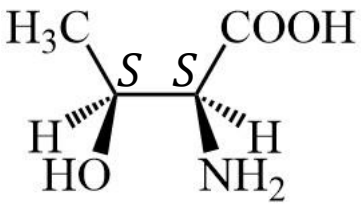
ISÓMEROS CONFIGURACIONALES
DIASTEREÓMEROS
(O DIASTEREOISÓMEROS)

Diastereómeros

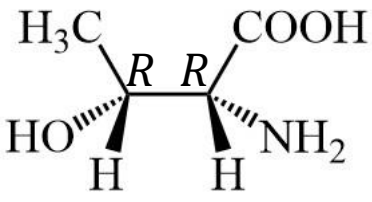
- Aquellos estereoisómeros que no son enantiómeros.
- Incluyen:
  - ***Compuestos con más de un estereocentro***.
  - ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***.

Diastereómeros

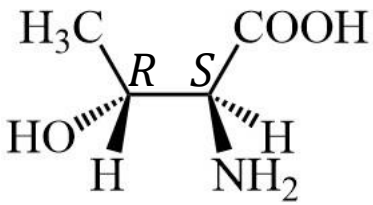
- ***Compuestos con más de un estereocentro***
  - Cada C* puede ser R o S $\Longrightarrow 2^{n}$ posibles estereoisómeros.
    (n = nº C quirales)
  - Ej.: Treonina (ácido 2–amino–3–hidroxibutanoico).



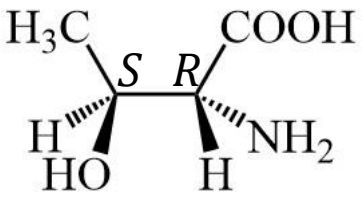
$(2S, 3S)$



$(2R, 3R)$



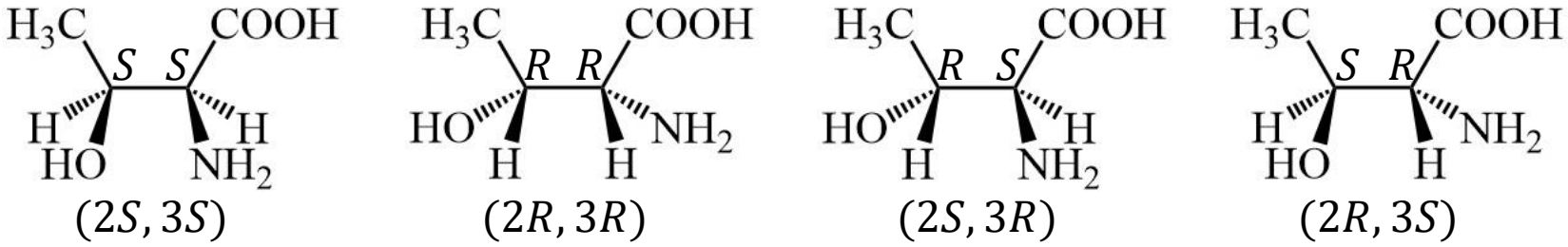
$(2S, 3R)$

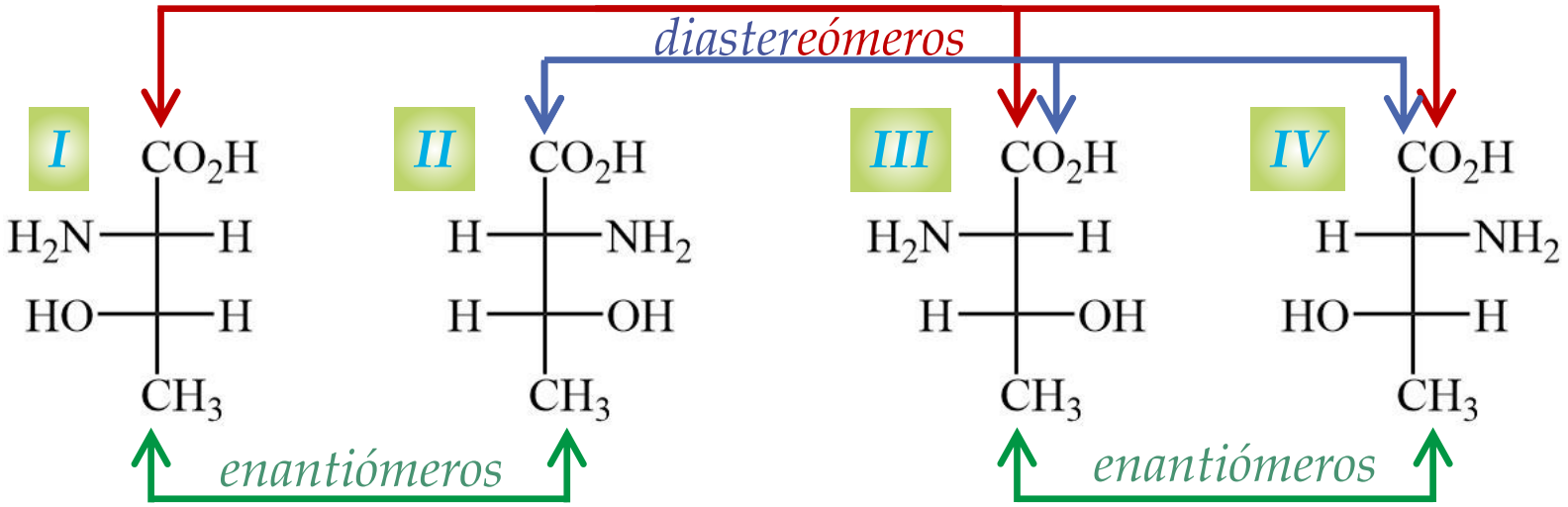


$(2R, 3S)$

Diastereómeros

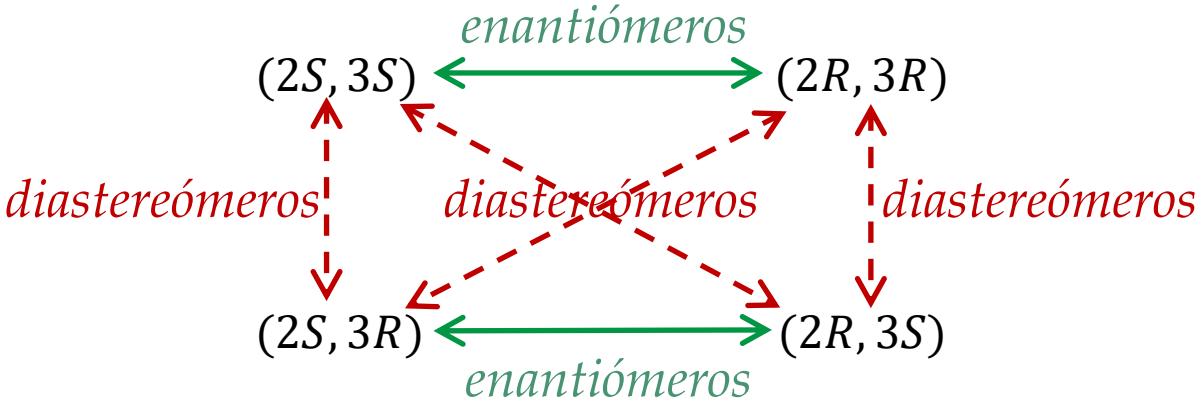
- ***Compuestos con más de un estereocentro***





Diastereómeros

- ***Compuestos con más de un estereocentro***
  - **Enantiómeros**: Configuración opuesta en todos los estereocentros.
  - **Diastereómeros**: Misma configuración en algún estereocentro.

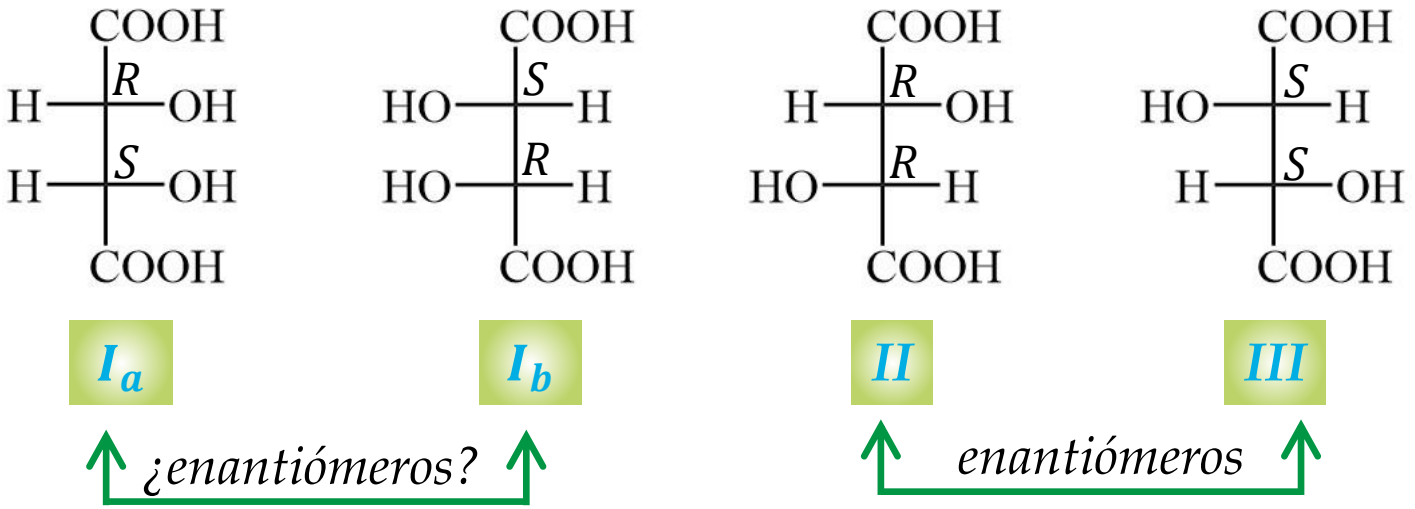


Diastereómeros

- ***Compuestos con más de un estereocentro***

  FORMAS MESO

  - Cuando existen estereocentros con la misma constitución, el número de estereoisómeros disminuye.
  - Ej.: ácido tartárico (ácido 2,3-dihidroxibutanodioico).

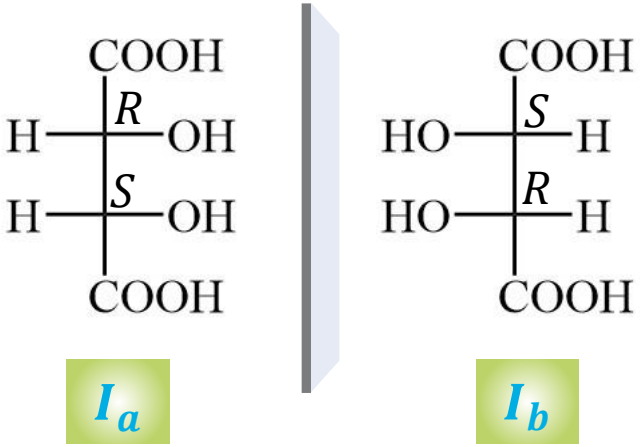


Diastereómeros

- ***Compuestos con más de un estereocentro***

  FORMAS MESO

  - Cuando existen estereocentros con la misma constitución, el número de estereoisómeros disminuye.
  - Ej.: ácido tartárico (ácido 2,3-dihidroxibutanodioico).



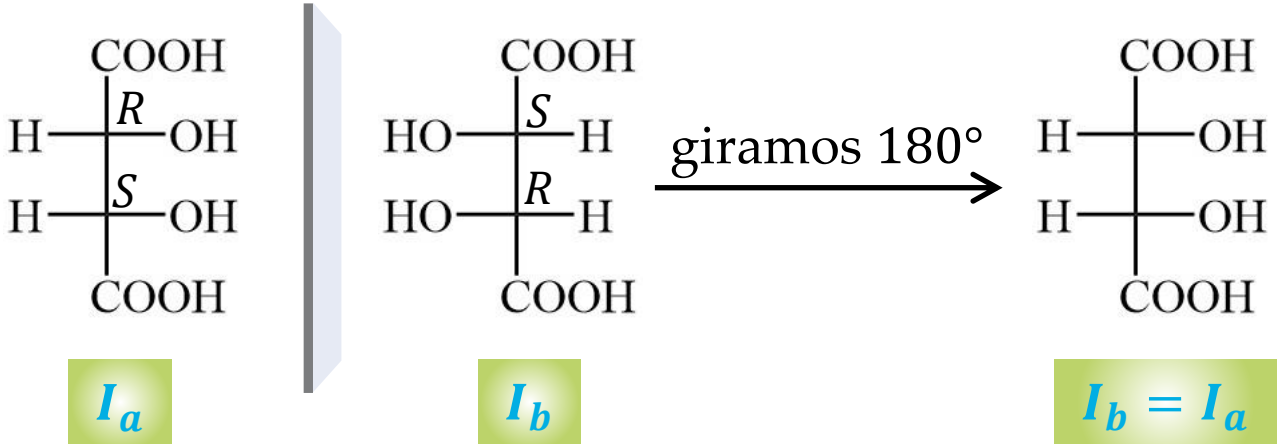
Imágenes especulares. ¿Se pueden superponer?

Diastereómeros

- ***Compuestos con más de un estereocentro***

  FORMAS MESO

  - Cuando existen estereocentros con la misma constitución, el número de estereoisómeros disminuye.
  - Ej.: ácido tartárico (ácido 2,3-dihidroxibutanodioico).



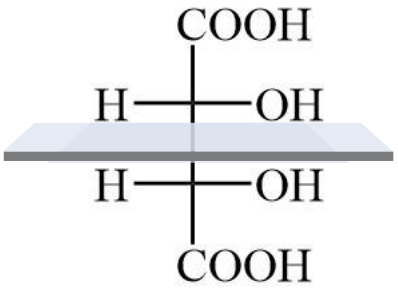
Son la misma molécula. El nº de estereoisómeros se reduce a 3.

Diastereómeros

- ***Compuestos con más de un estereocentro***

  FORMAS MESO

  - Cuando existen estereocentros con la misma constitución, el número de estereoisómeros disminuye.
  - Ej.: ácido tartárico (ácido 2,3-dihidroxibutanodioico).

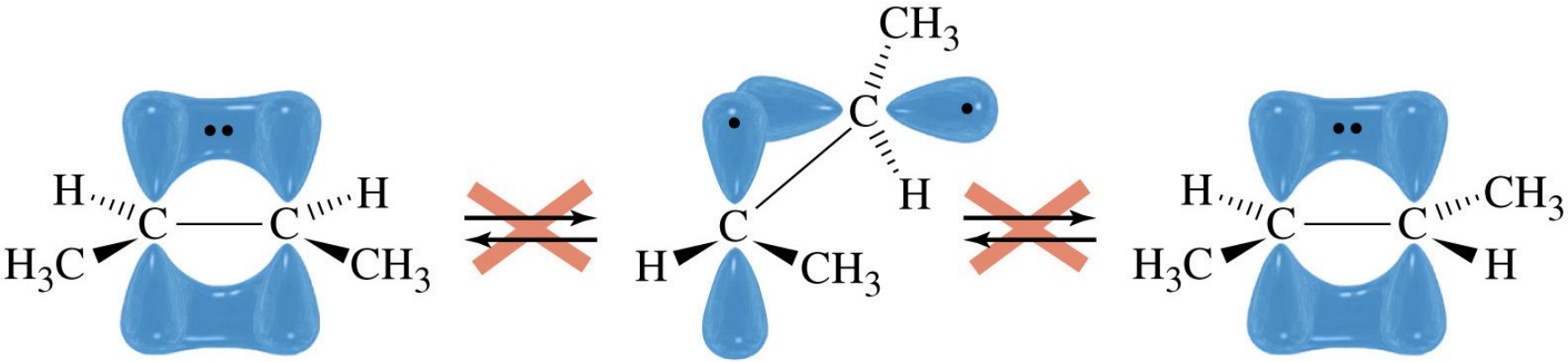


Forma meso

- Tiene un plano de simetría que convierte, por reflexión, un centro quiral (o varios) en otro/s.
- Es aquiral, a pesar de tener C asimétricos.
- Ópticamente inactiva.

Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***
  ALQUENOS



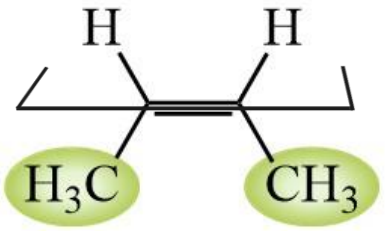
cis–but–2–eno

trans–but–2–eno

- No es posible la rotación en torno al doble enlace.
- Son isómeros configuracionales pero no imágenes especulares.

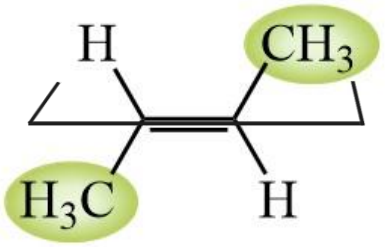
Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***
  ALQUENOS



cis

Grupos similares al mismo lado del doble enlace.



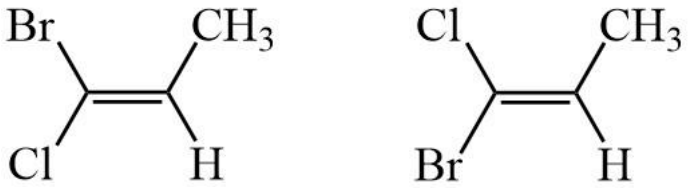
trans

Grupos similares en lados opuestos del doble enlace.

Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***
  ALQUENOS

Isómeros geométricos del 1–bromo–1–cloropropeno



¿Cuál de ellos es *cis* y cuál *trans*?

- Nomenclatura *cis*/*trans* solo válida para compuestos del tipo:

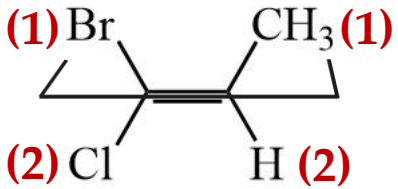
XCH=CHY

Diastereómeros

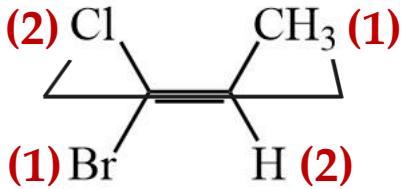
- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***

  ALQUENOS. Nomenclatura Z/E

  - Se establece el orden de prioridad de los sustituyentes, de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog.
    - Configuración *Z*: Si los grupos de mayor prioridad de cada átomo de C están al mismo lado del doble enlace.
    - Configuración *E*: Si los grupos de mayor prioridad de cada átomo de C están en lados opuestos del doble enlace.
    - *Z* tiene prioridad sobre *E*.



(Z)–1–bromo–1–cloropropeno

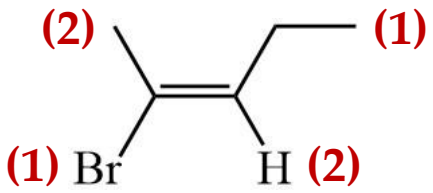


(E)–1–bromo–1–cloropropeno

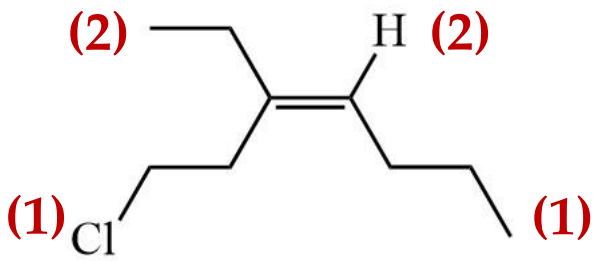
Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***

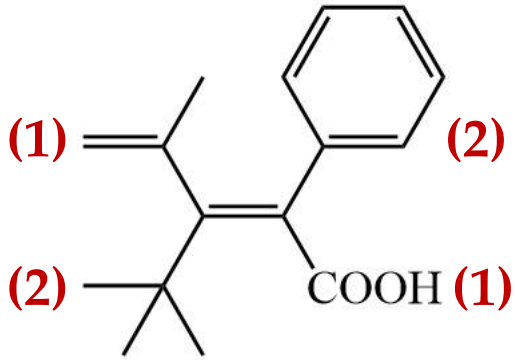
  ALQUENOS. Nomenclatura Z/E



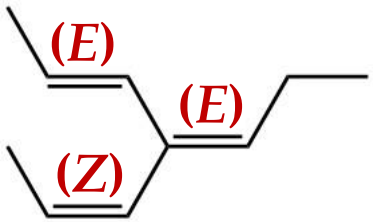
(E)–2–bromopent–2–eno



(*Z*)–1–cloro–3–etilhept–3–eno



Ácido (*E*)–3–*terc*–butil–2–fenil–4–metilpenta–2,4–dienoico



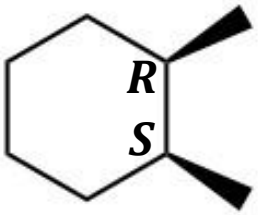
(4*Z*)–1–propenil–(2*E*,4*E*)–hepta–2,4–dieno

Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***

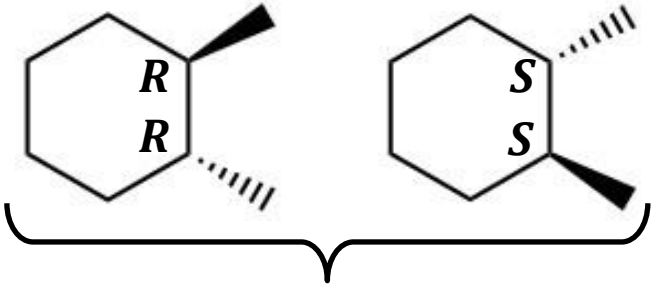
  CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS

  1,2–dimetilciclohexano



cis

diastereómero



trans

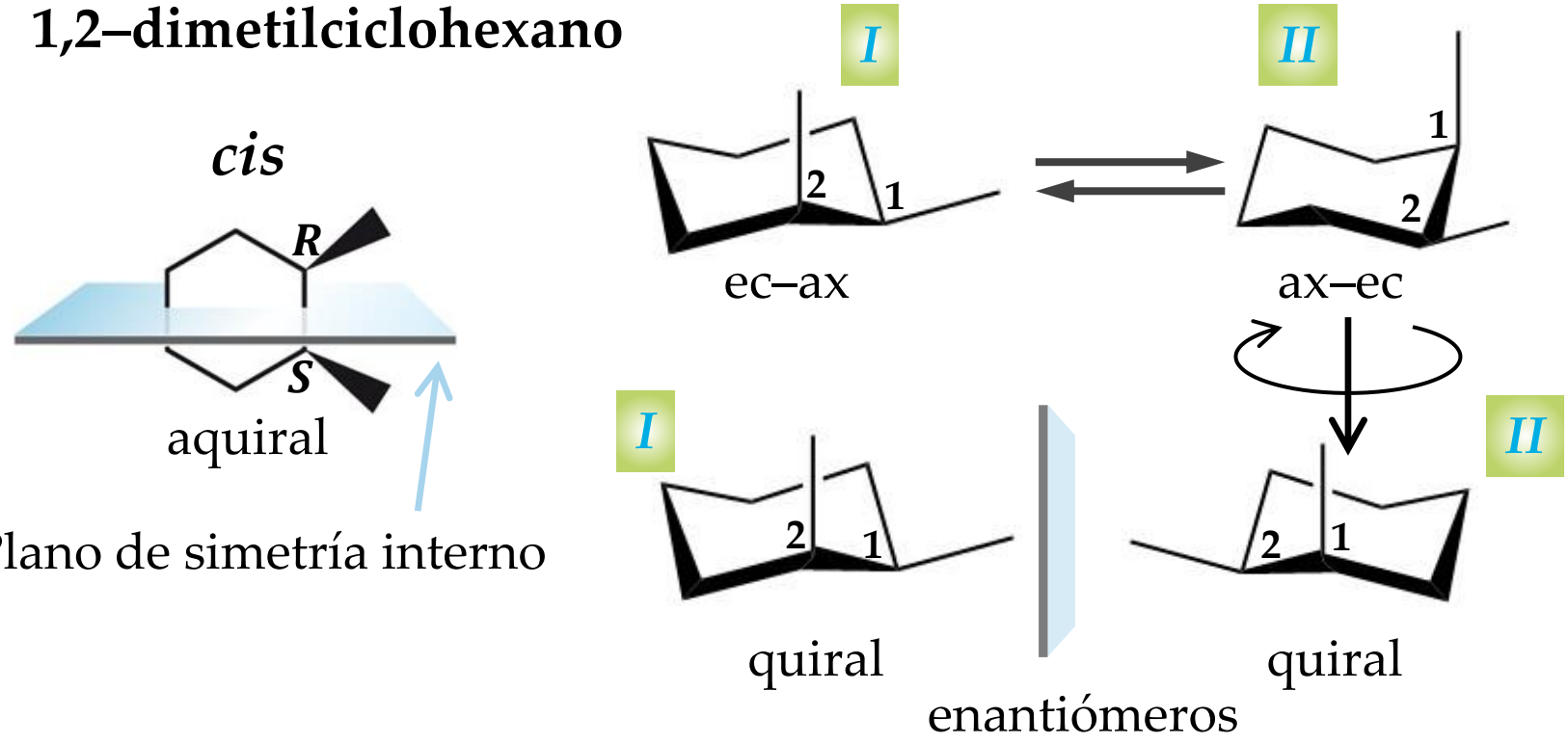
enantiómeros

Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***

  CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS

  1,2–dimetilciclohexano

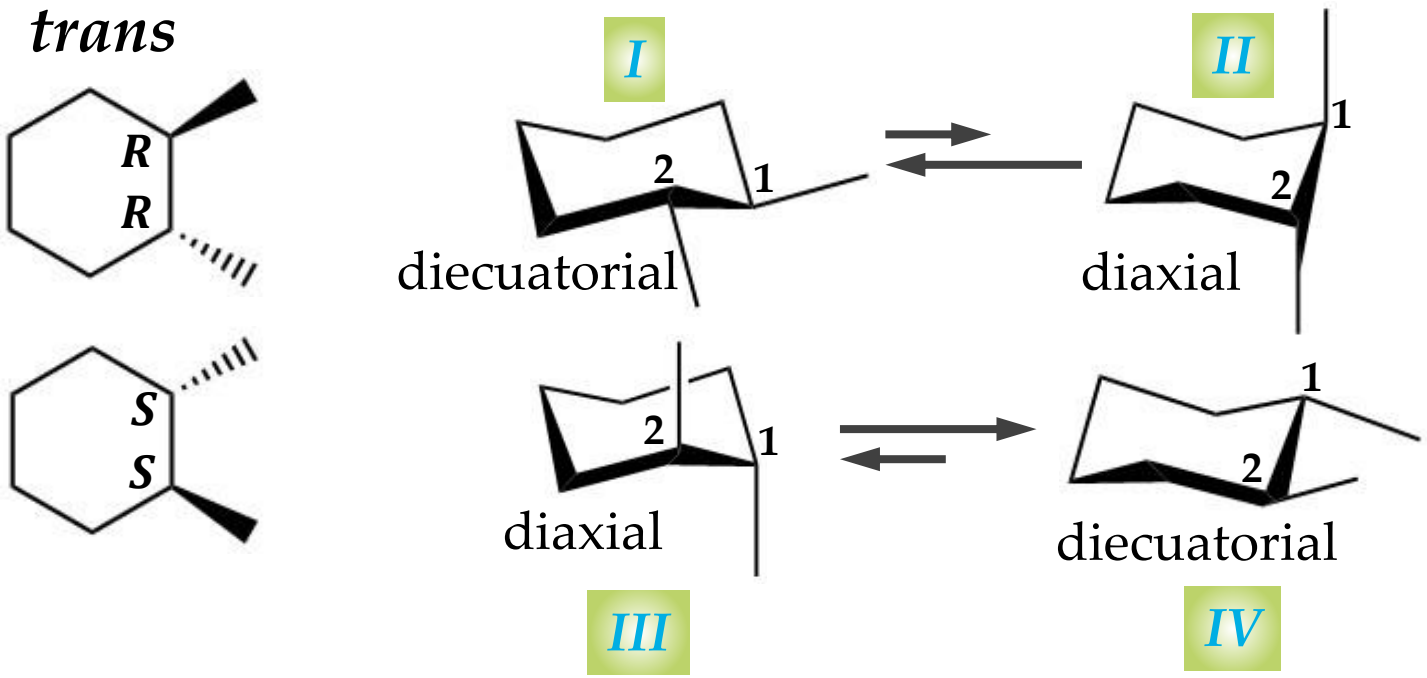


Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***

  CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS

  1,2–dimetilciclohexano



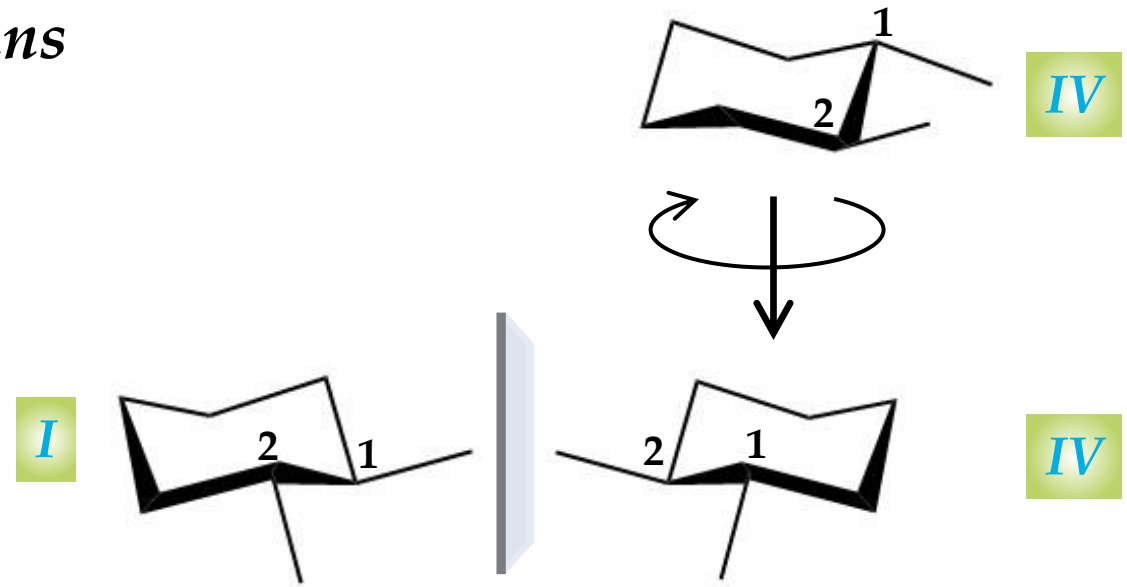
Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***

  CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS

  1,2–dimetilciclohexano

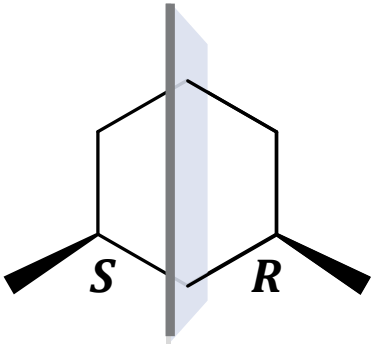
  trans



enantiómeros

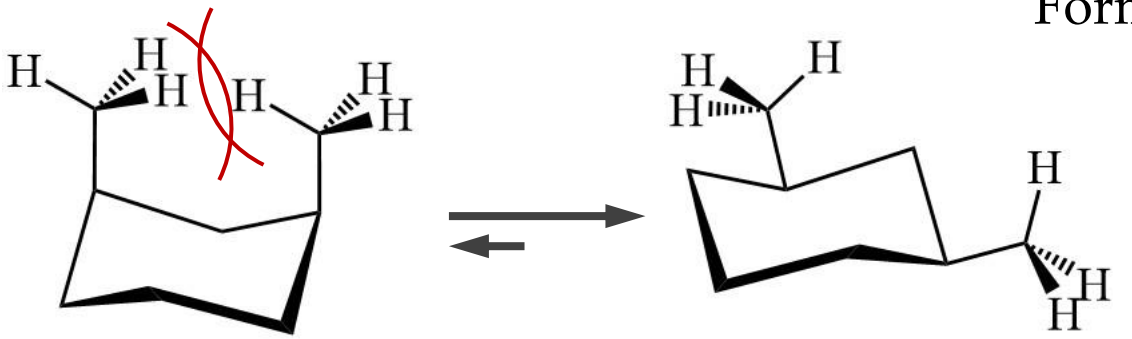
Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***
  CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS
  1,3–dimetilciclohexano



cis
Forma MESO

Interacciones 1,3-diaxiales



diaxial
muy desfavorable

diecuatorial

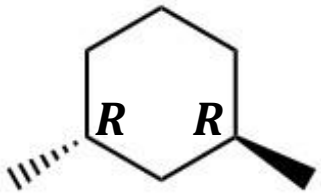
Diastereómeros

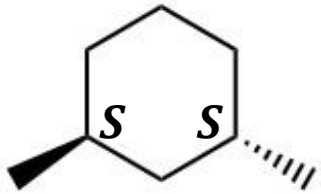
- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***

  CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS

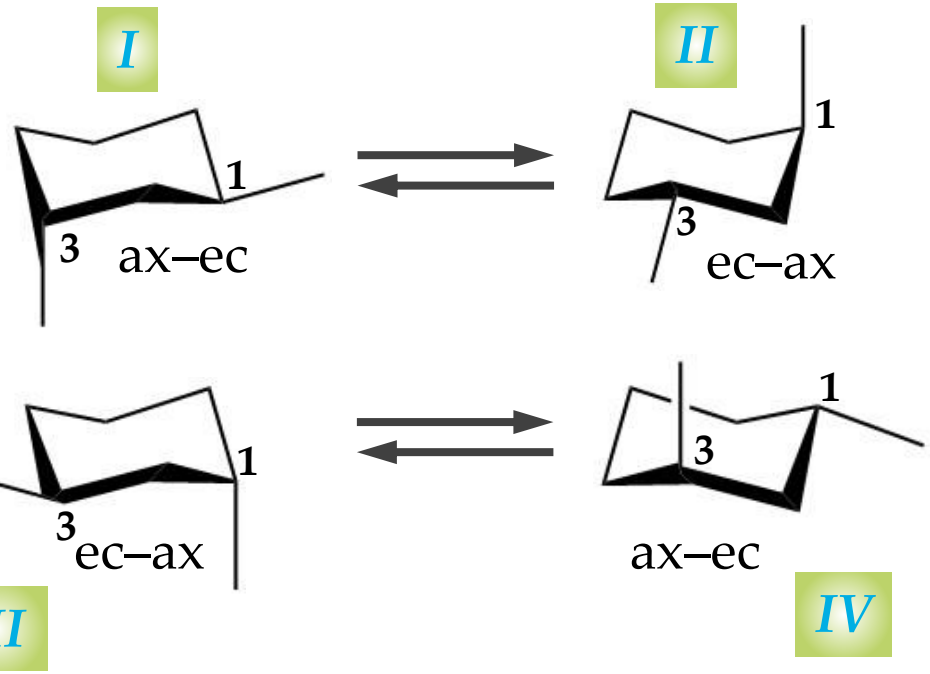
  1,3–dimetilciclohexano

trans





enantiómeros



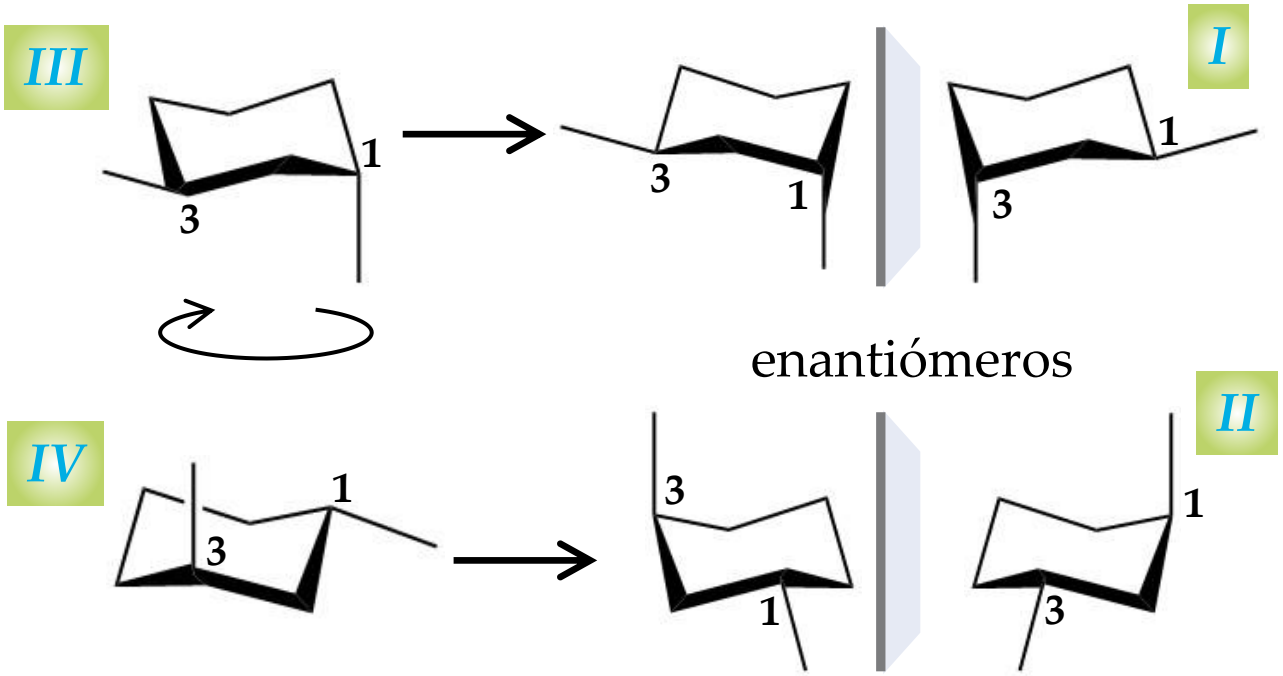
Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***

  CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS

  1,3–dimetilciclohexano

  trans

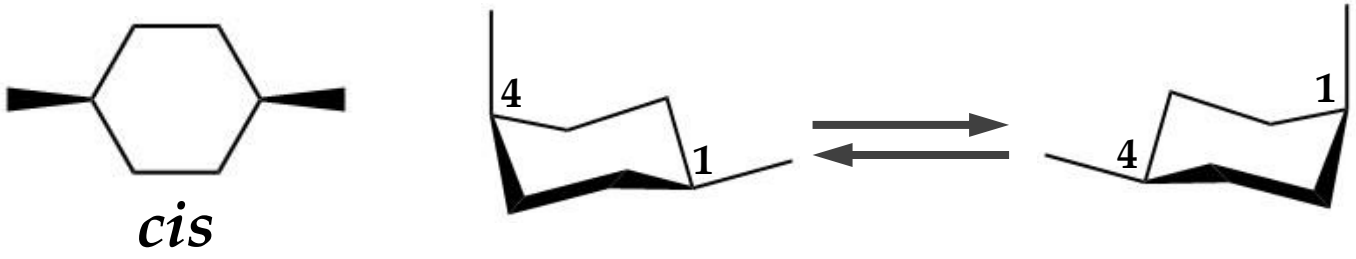


Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***

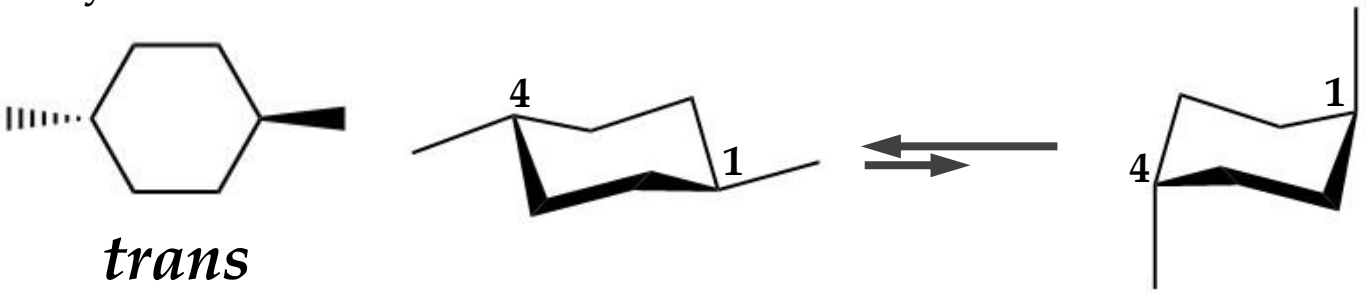
  CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS

  1,4–dimetilciclohexano



cis

No hay estereocentros



trans

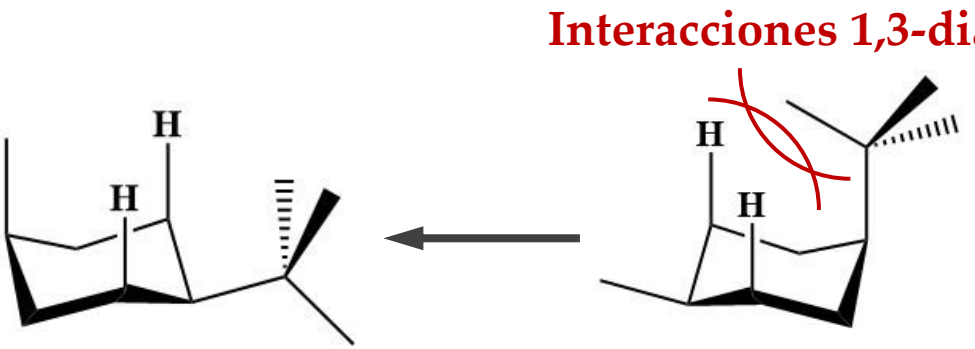
Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***

  CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS

  - Con sustituyentes de distinto tamaño: Conformación más estable la que sitúa el grupo más voluminoso en ecuatorial.

  ***Cis*–1–*terc*–butil–4–metilciclohexano**



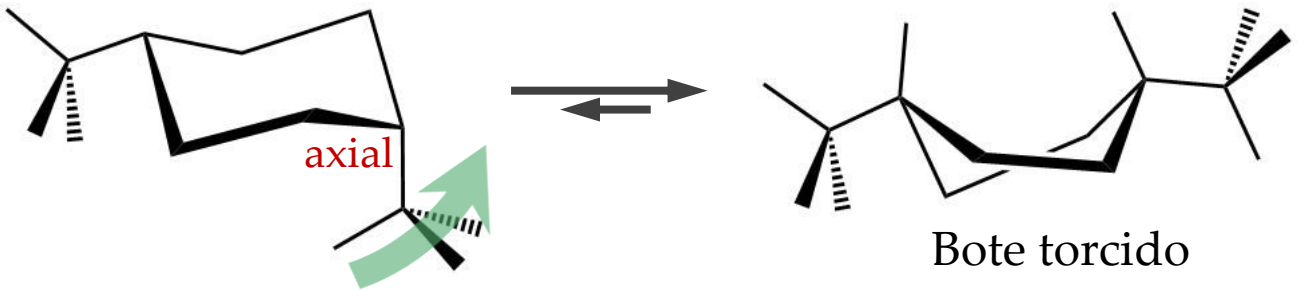
Diastereómeros

- ***Isómeros geométricos (o cis-trans)***

  CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS

  - Si el tipo de sustitución no permite dos grupos voluminosos en ecuatorial, el anillo se deforma y adopta conformación de bote torcido.

  ***Cis*–1,4–di–*terc*–butilciclohexano**



  - El grupo *terc*–butilo se mueve para dejar la posición axial.