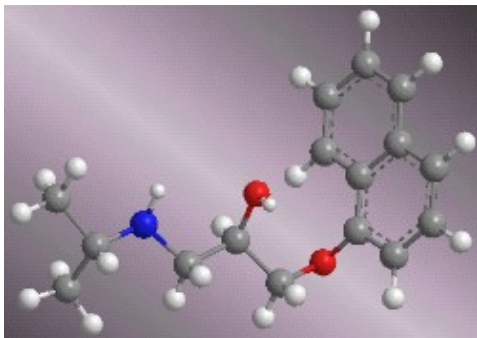
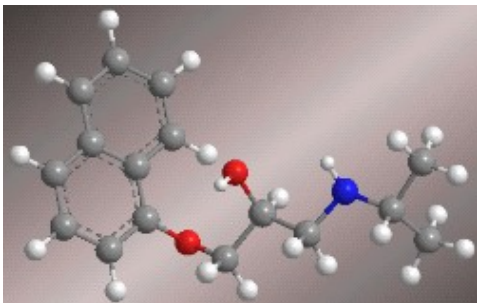


ESTEREOQUÍMICA



(R)-Propranolol

Los enantiómeros R y S del Propranolol actúan de modo muy diferente en el organismo. Así, el (R)-propranolol se emplea como anticonceptivo, mientras que el (S)-propranolol es un antihipertensivo.



(S)-Propranolol

Antihipertensivo, β -bloqueador. Indicado para tratar la hipertensión arterial, arritmias cardíacas, arritmia e intoxicación digitálica, prevención del infarto de miocardio.

1. CLASIFICACIÓN DE ISÓMEROS

Los isómeros son moléculas que tienen la misma fórmula molecular pero diferente estructura

Como ejemplo, dibujaremos los isómeros estructurales de fórmula C_2H_6O



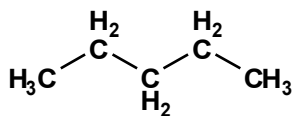
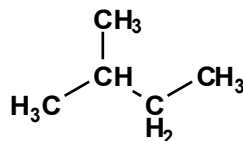
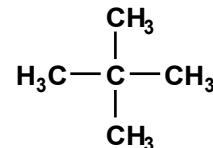
Etanol



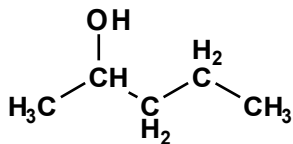
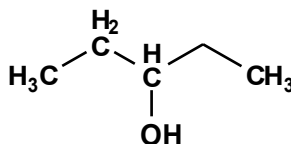
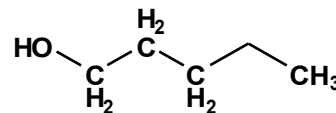
Dimetil éter

Solamente existen dos formas de unir los átomos que generan compuestos diferentes. En el etanol, el oxígeno se enlaza a un carbono y a un hidrógeno. En el dimetil éter está unido a dos carbonos. Se trata de **isómeros estructurales** puesto que los átomos están unidos de forma distinta en ambas moléculas. Al pertenecer a diferentes grupos funcionales (alcohol y éter) se les clasifica como **isómeros de función**.

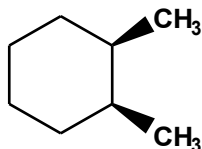
Pentano y 2-Metilbutano son **isómeros se cadena**, ambos de fórmula C_5H_{12} . El pentano es un alcano con cadena lineal mientras que el 2-Metilbutano presenta una ramificación.

**Pentano****2-Metilbutano****2,2-Dimetilpropano**

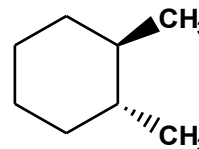
El 2-Pentanol y el 3-Pentanol son **isómeros de posición**. El grupo hidroxilo ocupa distinta posición en cada molécula.

**2-Pentanol****3-Pentanol****1-Pentanol**

El *cis* y el *trans*-1,2-dimetilciclohexano son isómeros por tener la misma fórmula molecular. Sin embargo, presentan la misma conectividad (átomos unidos de igual forma en ambos isómeros), tan sólo difieren en la posición espacial de los metilos. Se trata de **estereoisómeros**.



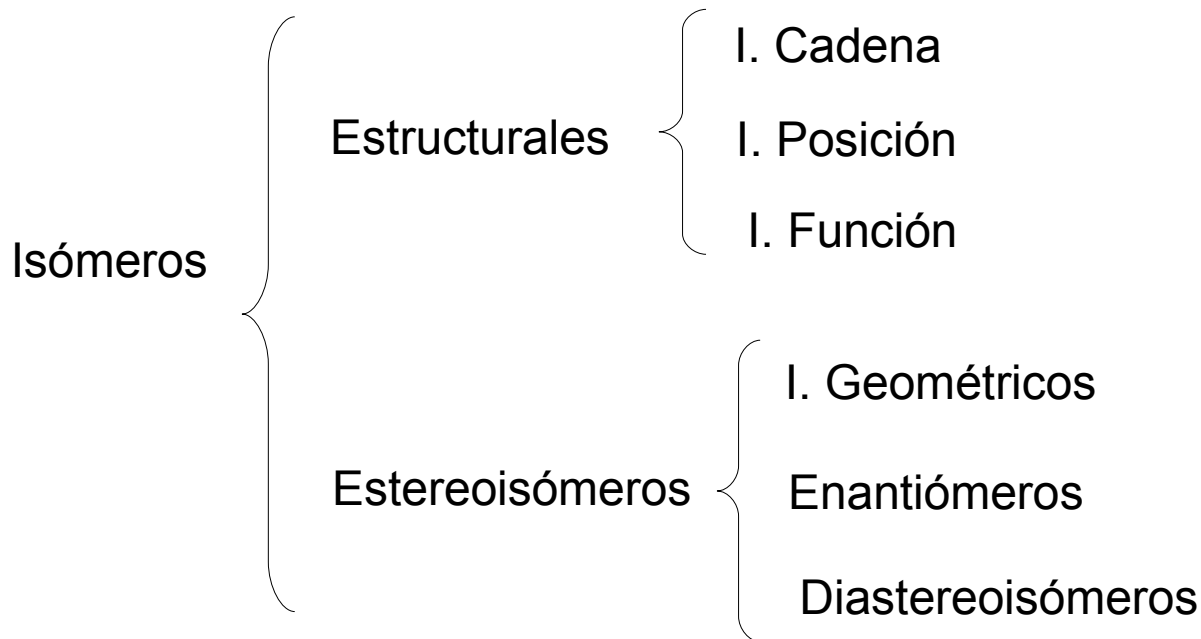
cis-1,2-dimetilciclohexano



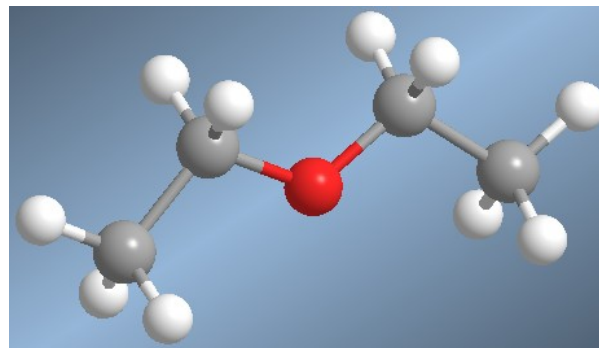
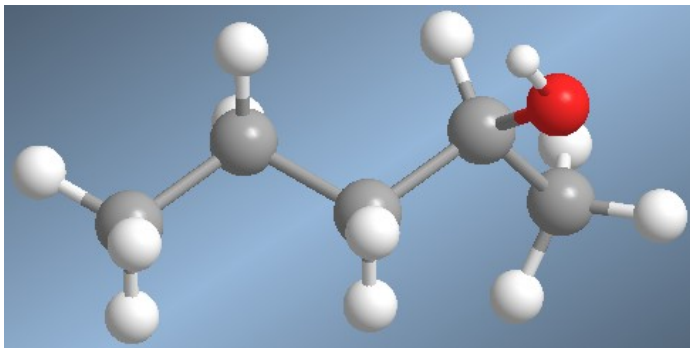
trans-1,2-dimetilciclohexano

En los **estereoisómeros** los átomos están conectados de igual manera en ambas moléculas. La diferencia radica en la distinta orientación espacial de los átomos o grupos de átomos. Los estereoisómeros se clasifican en isómeros geométricos (*cis-trans*), enantiómeros y diastereoisómeros.

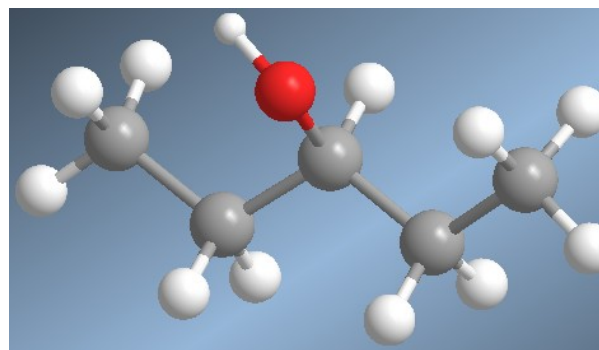
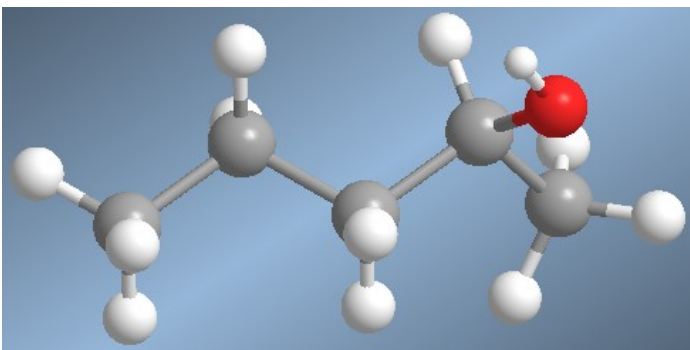
Esquema:



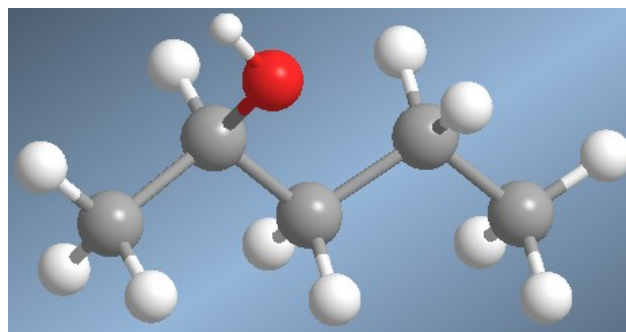
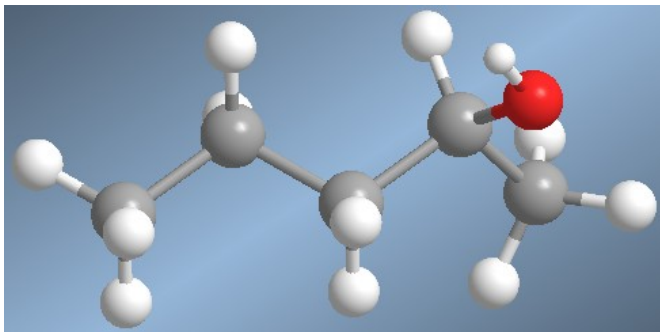
Ejemplo 1. Indicar la relación entre las siguientes moléculas



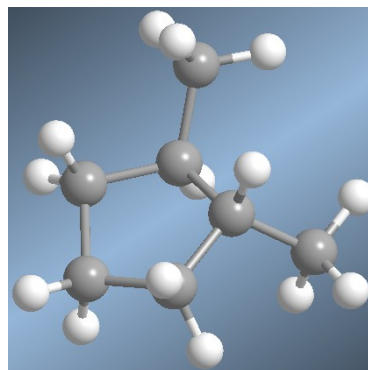
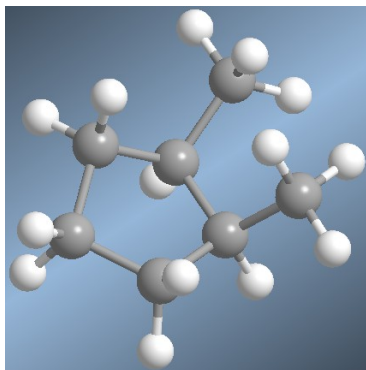
Ejemplo 2. Indicar la relación entre las siguientes moléculas



Ejemplo 3. Indicar la relación entre las siguientes moléculas



Ejemplo 4. Indicar la relación entre las siguientes moléculas



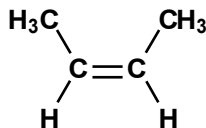
2. ISÓMEROS GEOMÉTRICOS

Isomería cis/trans

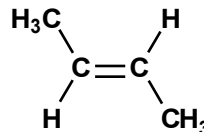
Son compuestos que difieren en la disposición espacial de sus grupos. Se llaman cis los isómeros geométricos que tienen los grupos al mismo lado y trans los que lo tienen a lados opuestos.

cis y trans-2-Buteno

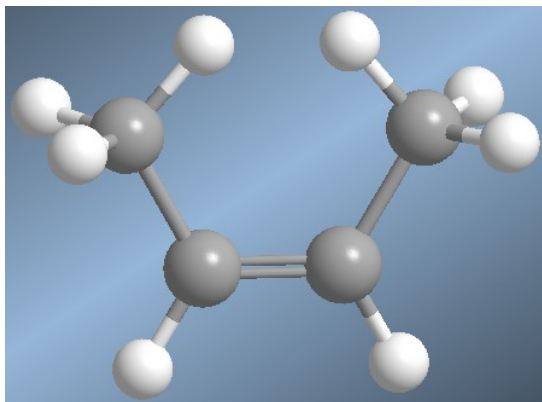
El 2-buteno puede existir en forma de dos isómeros dependiendo de la orientación espacial de los grupos metilos. Se llama isómero cis el compuesto que tiene los metilos hacia el mismo lado. En el isómero trans los metilos se encuentran orientados a lados opuestos.



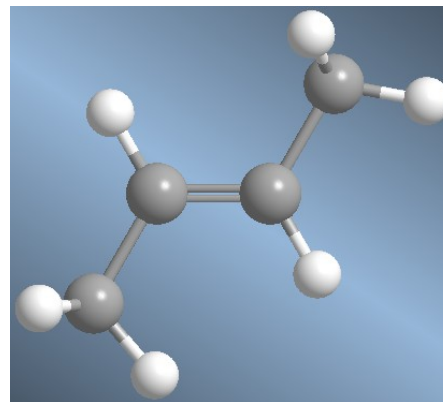
cis-But-2-eno



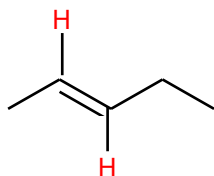
trans-But-2-eno



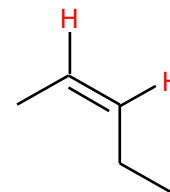
cis-But-2-eno



trans-But-2-eno



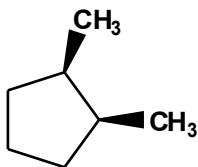
trans-2-Penteno



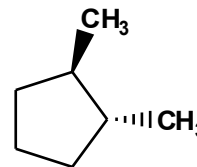
cis-2-Penteno

cis y trans-1,2-Dimetilciclopentano

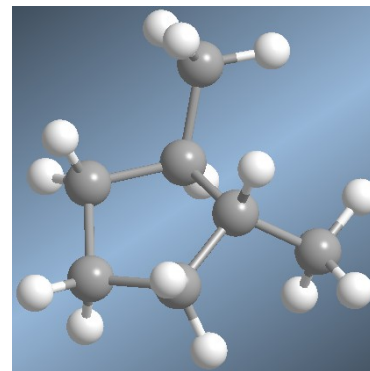
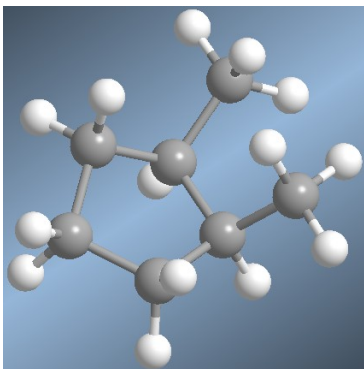
También puede emplearse la notación cis/trans en cicloalcanos. Así, el cis-1,2-Dimetilciclopentano presenta los metilos hacia el mismo lado y el trans a lados opuestos.



cis-1,2-Dimetilciclopentano



trans-1.2-Dimetilciclopentano



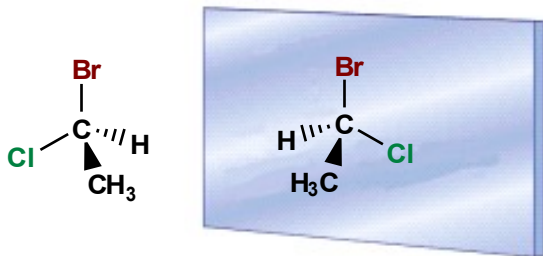
3. ENANTIÓMEROS

Definición de Enantiómeros

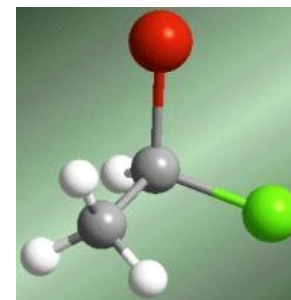
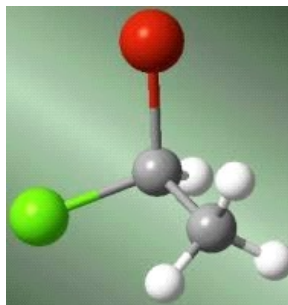
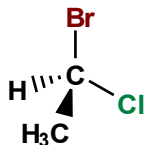
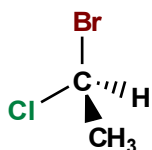
Los enantiómeros son imágenes especulares no superponibles. Se caracterizan por poseer un átomo unido a cuatro grupos distintos llamado asimétrico o quiral.

Ejemplo de enantiómeros: (R) y (S)-1-Bromo-1-cloroetano

En los modelos moleculares puede verse que las dos moléculas son distintas, no se superponen.

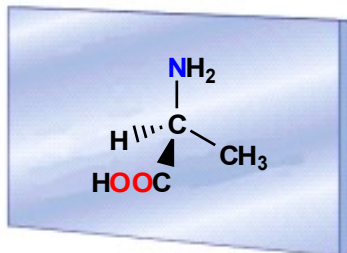
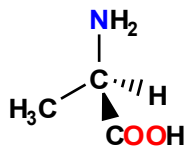


La presencia de un carbono asimétrico (con sustituyentes distintos: metilo, hidrógeno, cloro y bromo) hace posible que la molécula y su imagen especular sean distintas.



Ejemplo de enantiómeros: (R) y (S)-Alanina

El aminoácido alanina puede existir en forma de dos enantiómeros, que son imágenes especulares.

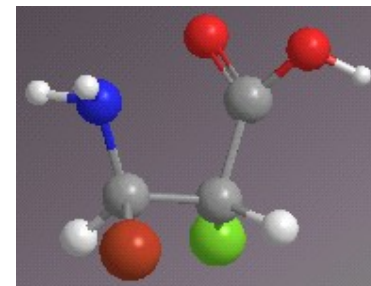
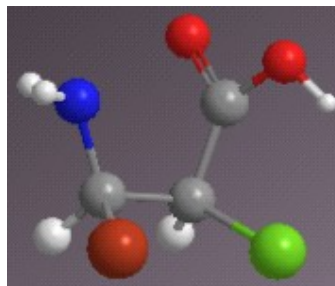
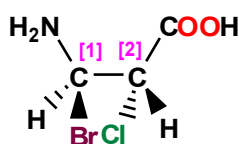
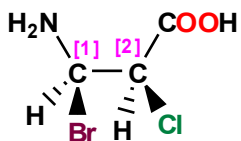


La presencia de un carbono unido a cuatro sustituyentes diferentes (-CH₃, -H, -NH₂ y -COOH) convierte a la alanina en un compuesto quiral y ópticamente activo, con una imagen especular (enantiómero) no superponible.

5. DIASTEREOISÓMEROS

Definición de Diastereoisómeros

Son moléculas que se diferencian por la disposición espacial de los grupos, pero que no son imágenes especulares. Un tipo de diastereoisómeros son los isómeros geométricos (alquenos cis y trans). Para que dos moléculas sean diastereoisómeros es necesario que al menos tengan dos centros quirales. En uno de los centros los sustituyentes están dispuestos igual en ambas moléculas y en el otro deben cambiar.



[1] Centro que se mantiene igual en ambas moléculas

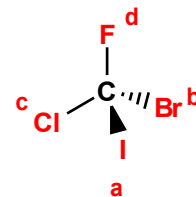
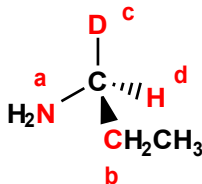
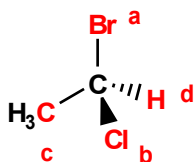
[2] Centro que cambia (cloro e hidrógeno cambiados de posición)

6. NOMENCLATURA DE ENANTIÓMEROS

Reglas para nombrar enantiómeros

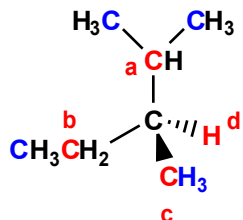
Para dar notación R/S a un centro quiral es necesario asignar prioridades a los sustituyentes mediante las siguientes reglas:

Regla 1. Las prioridades de los átomos unidos al quiral se dan por números atómicos. En el caso de isótopos, tiene prioridad el de mayor masa atómica.

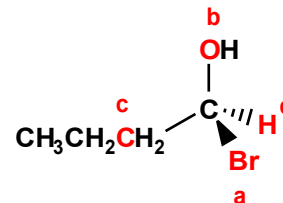


Las prioridades se dan por orden de número atómico de los átomos unidos directamente al carbono asimétrico (dibujados en rojo)

Ejemplo 5. Asignar prioridades a los centros quirales

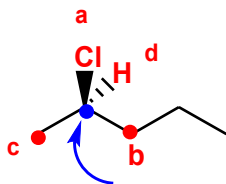


Por número atómico el hidrógeno tiene la menor prioridad "d". En las demás cadenas encontramos carbonos (en rojo). El metilo tiene prioridad "c" por unirse a hidrógenos el carbono rojo. El etilo "b" por unirse a otro carbono (azul) y el isopropilo "a" por unirse a dos carbonos (azules).

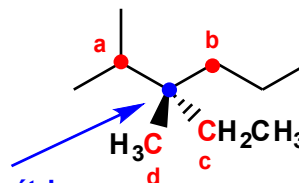


El bromo con mayor número atómico tiene prioridad "a", le sigue el oxígeno "b", la cadena carbonada "c" y por último el hidrógeno "d"

Regla 2. Cuando dos o más sustituyentes unidos al centro quiral tengan la misma prioridad, se continúa comparando las cadenas átomo a átomo hasta encontrar un punto de diferencia.

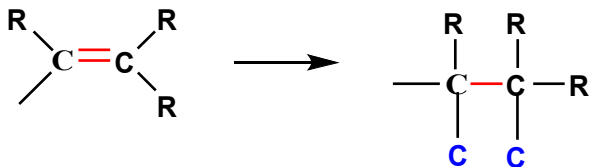


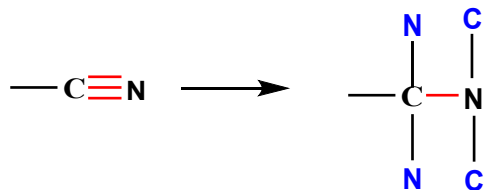
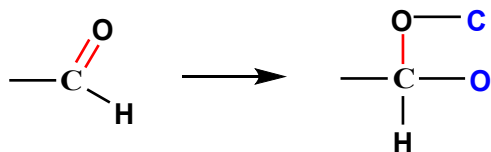
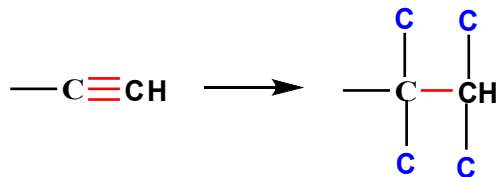
Carbono asimétrico



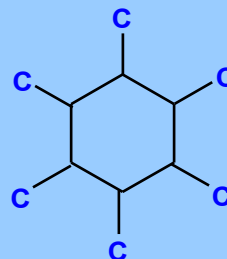
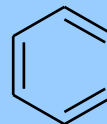
Carbono asimétrico

Regla 3. Los enlaces dobles y triples se desdoblán considerándolos como si fueran enlaces sencillos.

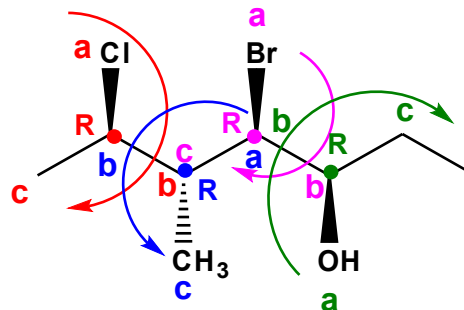
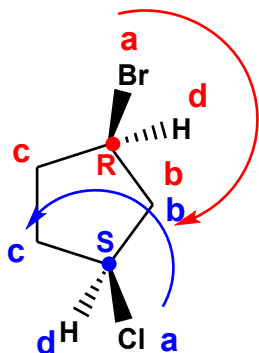




¿Cómo desdobra un fenilo?



REGLA 4. Para asignar notación R/S seguimos el orden de prioridades a, b, c de los sustituyentes. Si esta sucesión se realiza en el sentido de las agujas del reloj se dice que el centro es R (rectus, latín derecha). Si se sigue el sentido contrario a las agujas al recorrer las prioridades a, b, c se dice que es S (sinister, latín izquierda). Esta regla sólo es válida cuando el grupo d está hacia el fondo del plano (enlace a trazos), si d sale hacia nosotros (cuña) la notación es la contraria (R giro a la izquierda, S giro a la derecha).



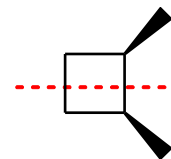
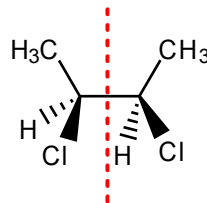
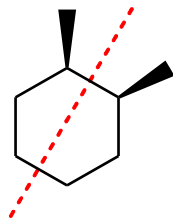
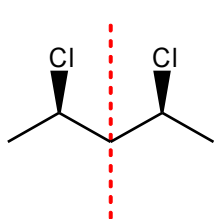
7. MEZCLA RACÉMICA Y FORMA MESO

Mezcla racémica

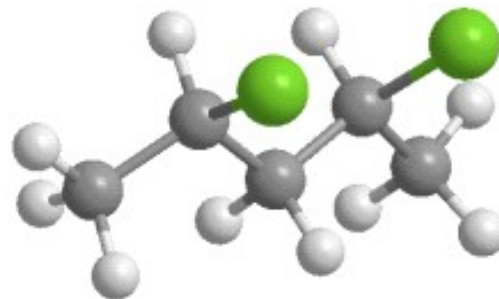
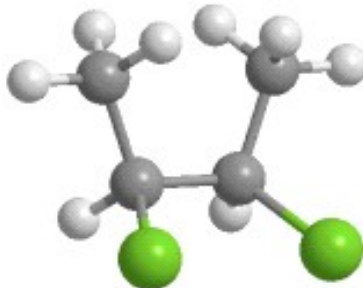
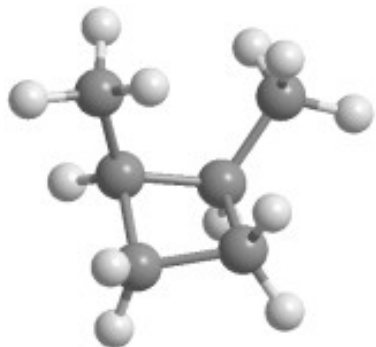
Mezcla equimolar de enantiómeros (50%R, 50%S). Uno de los enantiómeros de la mezcla gira el plano de polarización de la luz el mismo ángulo pero en sentido contrario que el otro enantiómero, de ello se deduce que la mezcla en igual proporción de ambos enantiómeros no muestra rotación óptica y es por tanto ópticamente inactiva.

Forma meso

Molécula aquiral debido a la presencia de un elemento de simetría (plano, centro de inversión o eje impropio).



Modelos moleculares de formas meso



8. ACTIVIDAD ÓPTICA

Los enantiómeros y la actividad óptica

Los enantiómeros presentan propiedades físicas idénticas, con la excepción de su comportamiento frente a la luz polarizada. Un enantiómero gira el plano de la luz polarizada en el sentido de las agujas del reloj, es dextrógiro (+). El otro enantiómero provoca rotación en el sentido contrario al de las agujas del reloj, es levógiro (-). Este fenómeno asociado a sustancias quirales se conoce como actividad óptica.

Medida de la rotación de la luz

La rotación óptica se mide con un polarímetro que consta de de una fuente de luz, un polarizador del que sale luz oscilando en un único plano, la cubeta que contiene el enantiómero y un analizador que permite medir la rotación de la luz.



Esquema de un polarímetro

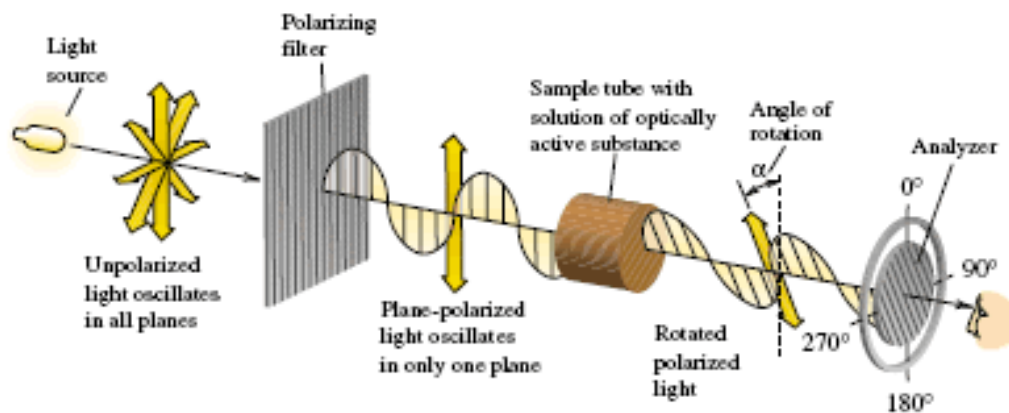


Imagen tomada de Carey

Rotación óptica observada y específica

La rotación medida en el polarímetro se llama rotación óptica observada y se representa por α . Su valor depende de numerosas variables como temperatura, longitud de onda, concentración, disolvente y tipo de sustancia. Para evitar estas dependencias se define la rotación óptica específica $[\alpha]$.

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

α : rotación óptica observada

$[\alpha]$: rotación óptica específica

l : longitud de la cubeta (dm)

c : concentración de la muestra (g/ml)

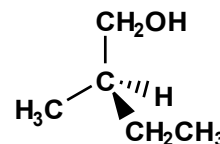
λ : longitud de onda de la luz (línea D del sodio, 589 nm)

t : temperatura (25°C)

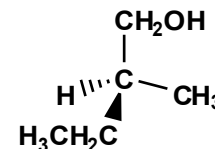
Exceso enantiomérico o pureza óptica

Cuando mezclamos dos enantiómeros en igual proporción la rotación óptica es nula $[\alpha] = 0$, se compensa la rotación del dextrógiro con la del levógiro (mezcla racémica). Si mezclamos enantiómeros en distinta proporción se puede calcular la rotación óptica mediante el exceso enantiomérico o pureza óptica, que representa el porcentaje de enantiómero que provoca la rotación de la luz.

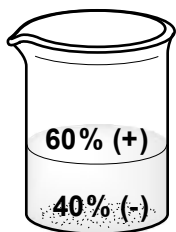
$$\% \text{ Pureza óptica} = \frac{[\alpha]_{\text{medido}}}{[\alpha]_{\text{puro}}} \times 100$$



$$[\alpha] = +5,75^\circ$$



$$[\alpha] = -5,75^\circ$$



20% (+)
 80% (±) → 40% (+)
 → 40% (-)

%P.O = 20 (rotación dextrógiro)



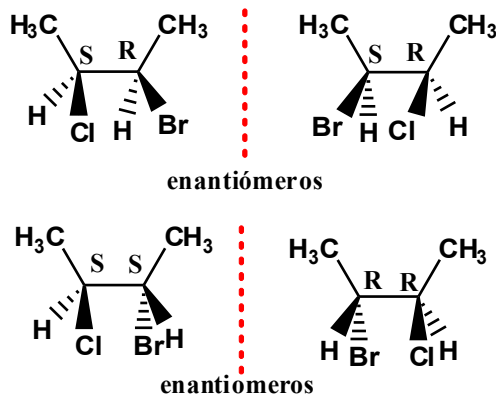
$$[\alpha] = -2,37^\circ$$

9. MOLÉCULAS CON VARIOS CENTROS QUIRALES

Máximo número de estereoisómeros

El número máximo de estereoisómeros que presenta una molécula puede calcularse con la fórmula (2^n), donde n representa el número de carbonos asimétricos. Así una molécula con 2 centros quirales presenta 4 estereoisómeros.

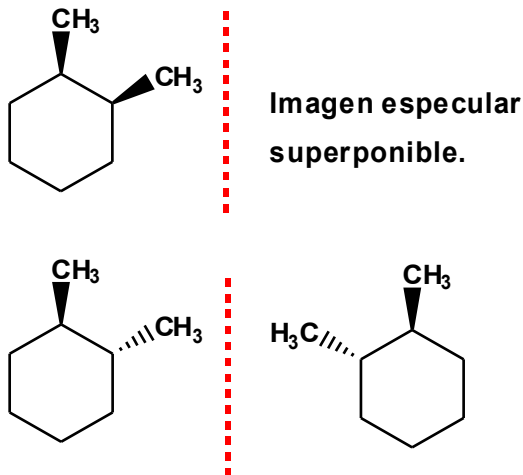
Ejemplo 1. Dibujar los posibles estereoisómeros del 2-Bromo-3-clorobutano



El 2-Bromo-3-clorobutano presenta 4 estereoisómeros al tener dos centros quirales. Estos cuatro estereoisómeros se clasifican en dos parejas de enantiómeros.

$$\text{n}^\circ \text{ estereoisómeros} = 2^2$$

Ejemplo 2. Dibujar los estereoisómeros del 1,2-Dimetilciclohexano

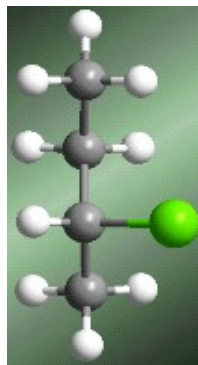
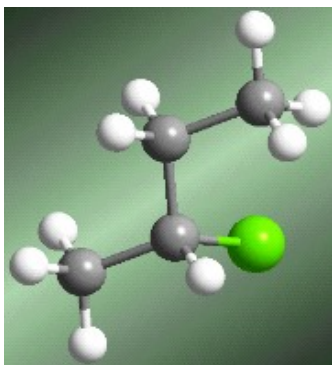
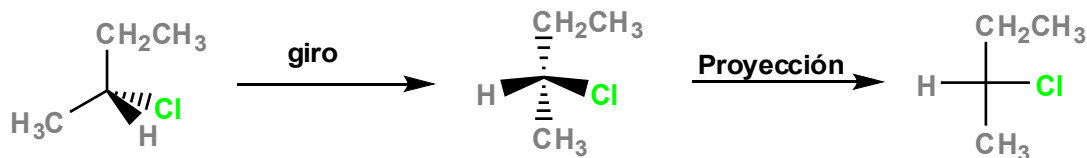


El 1,2-Dimetilciclohexano tiene dos centros quirales. Por tanto, el número máximo de estereoisómeros es: $2^n = 4$. La simetría de la molécula puede hacer que algunos estereoisómeros no existan. Así, el cis-1,2-dimetilciclohexano carece de enantiómero al ser una forma meso y el número de estereoisómeros es 3.

10. PROYECCIÓN DE FISCHER

¿Cómo hacer una proyección de Fischer?

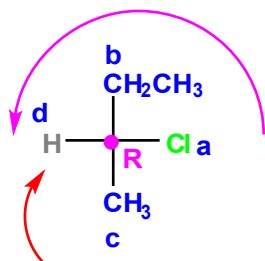
Proyectar consiste en dibujar en dos dimensiones (plano) una molécula. En la proyección de Fischer la molécula se dibuja en forma de cruz con los sustituyentes que van al fondo del plano en la vertical y los grupos que salen hacia nosotros en la horizontal, el punto intersección de ambas líneas representa el carbono proyectado.



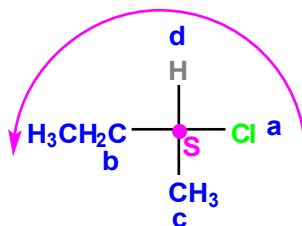
11. NOTACIÓN R/S EN PROYECCIÓN DE FISCHER

Configuración absoluta en Proyección de Fischer

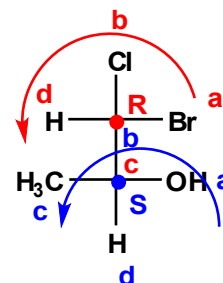
Podemos dar notación R/S en una proyección de Fischer siguiendo unas sencillas reglas. Primero asignamos prioridades a los cuatro grupos que se unen al carbono asimétrico. En segundo lugar nos fijamos en la posición del grupo d, si está arriba o abajo en la proyección de Fischer el giro en el sentido de las agujas nos da notación R y el giro en sentido contrario notación S, si está a derecha o izquierda el giro en sentido de las agujas da notación S y el giro en sentido opuesto notación R.



Grupo d en la horizontal

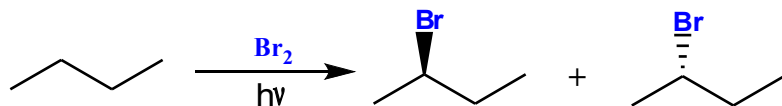


Grupo d en la vertical



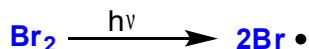
12. ESTEREOQUÍMICA DE LAS REACCIONES

Halogenación del butano en C2

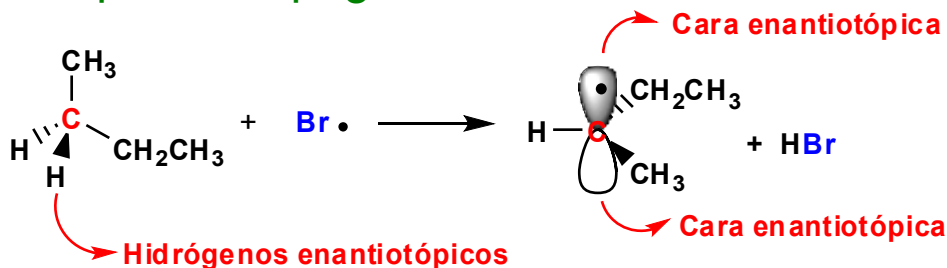


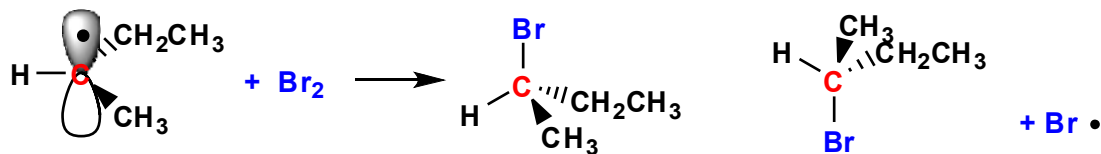
El mecanismo de esta reacción consta de tres etapas: iniciación, propagación y terminación.

Etapa 1. Iniciación



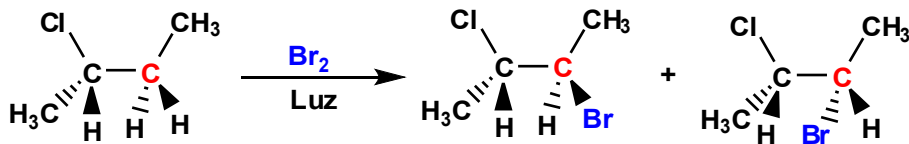
Etapa 2. Propagación





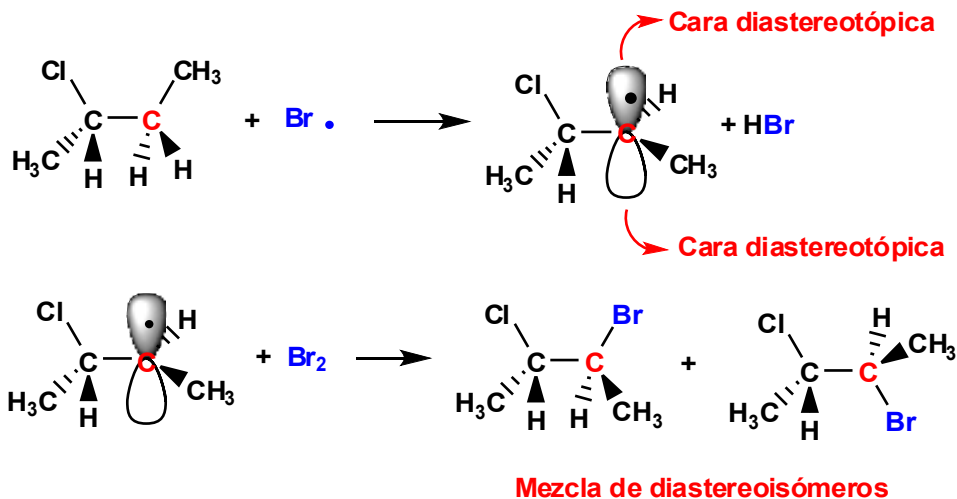
Pareja de enantiómeros

Halogenación del (S)-2-Clorobutano en C3



Hidrógenos diastereotópicos

Las etapas de propagación que determinan la estereoquímica del producto formado son:



La halogenación de la posición C3 conduce a diastereoisómeros. Las caras del radical formado no son equivalentes y son atacadas a distinta velocidad por la molécula de bromo. Se denominan caras diastereotópicas y los hidrógenos que sustrae el bromo: hidrógenos diastereotópicos.