

António Manuel d'A. Rocha Gonsalves  
Maria Elisa da Silva Serra  
Maria Ermelinda da Silva Eusébio

# Estereoquímica

(Página deixada propositadamente em branco)



E

N

S

I

N

O

**EDIÇÃO**

Imprensa da Universidade de Coimbra

Email: [imprensa@uc.pt](mailto:imprensa@uc.pt)

URL: [http://www.uc.pt/imprensa\\_uc](http://www.uc.pt/imprensa_uc)

Vendas online <http://www.livrariadaimprensa.com>

**CONCEPÇÃO GRÁFICA**

António Barros

**INFOGRAFIA CAPA**

Carlos Costa

**EXECUÇÃO GRÁFICA**

[www.artipol.net](http://www.artipol.net)

**ISBN**

978-989-26-0089-5

**ISBN DIGITAL**

978-989-26-0230-1

**DOI**

<http://dx.doi.org/10.14195/978-989-26-0230-1>

**DEPÓSITO LEGAL**

325548/11

António Manuel d'A. Rocha Gonsalves  
Maria Elisa da Silva Serra  
Maria Ermelinda da Silva Eusébio

# Estereoquímica

(Página deixada propositadamente em branco)

## SÚMARIO

PREFÁCIO	9
CAPÍTULO 1: ISOMERIA	11
1.1. ISÓMEROS CONSTITUCIONAIS	13
1.2. ESTEREOISÓMEROS	16
1.2.1. ISÓMEROS GEOMÉTRICOS	16
1.2.2. CONVENÇÕES CIS/TRANS E E/Z	17
CAPÍTULO 2: MOLÉCULAS COM UM ÁTOMO ASSIMÉTRICO	23
2.1. ENANTIÓMEROS	25
2.2. ACTIVIDADE ÓPTICA. POLARIMETRIA	26
2.3. REPRESENTAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA. PROJECCÕES DE FISCHER.	31
CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA	
2.4. MOLÉCULAS COM ÁTOMOS ASSIMÉTRICOS DIFERENTES DO CARBONO	38
2.5. MOLÉCULAS COM ASSIMETRIA NÃO TETRAÉDRICA	42
CAPÍTULO 3: MOLÉCULAS COM DOIS OU MAIS ÁTOMOS ASSIMÉTRICOS.	47
SIMETRIA MOLECULAR	
3.1. DIASTEREOISÓMEROS. COMPOSTOS MESO	49
3.2. SIMETRIA E QUIRALIDADE MOLECULAR	54
3.3. PSEUDOASSIMETRIA. CENTROS PSEUDOASSIMÉTRICOS	58
3.4. A CONVENÇÃO $\alpha, \beta$ PARA HIDRATOS DE CARBONO	61

CAPÍTULO 4: QUIRALIDADE SEM ÁTOMOS ASSIMÉTRICOS	65
4.1. MOLÉCULAS COM QUIRALIDADE AXIAL	67
4.2. MOLÉCULAS COM QUIRALIDADE PLANAR	70
4.3. QUIRALIDADE HELICOIDAL. MOLÉCULAS COM HELICIDADE	72
4.4. MOLÉCULAS COM QUIRALIDADE TOPOLÓGICA	74
4.5. CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA SEM CENTROS QUIRAIS E RESPECTIVAS DESIGNAÇÕES	77
CAPÍTULO 5: ISÓMEROS CONFORMACIONAIS	89
5.1. ESTRUTURAS ALIFÁTICAS	92
5.2. ESTRUTURAS ALICÍCLICAS	99
5.3. QUIRALIDADE EM CICLO-HEXANOS COM DOIS SUBSTITUINTES IGUAIS	111
5.4. SISTEMAS BICÍCLICOS. CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA	112
CAPÍTULO 6: ISÓMEROS: UMA PERSPECTIVA GENERALIZADA	119
CAPÍTULO 7: PROPRIEDADES DOS ENANTIÓMEROS. MÉTODOS QUÍMICOS E FÍSICO-QUÍMICOS UTILIZADOS	129
7.1. CARACTERÍSTICAS E ISOLAMENTO DE ENANTIÓMEROS	131
7.2. IDENTIFICAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA DE UM CENTRO QUIRAL	135
7.2.1. MÉTODOS QUIRO-ÓPTICOS	136
7.2.2. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	140
7.2.3. ESTRUTURAS CRISTALINAS. ESTUDO POR DIFRAÇÃO DE RAIOS-X	145
7.3. ENANTIÓMEROS E RACEMATOS	163

7.4. CARACTERIZAÇÃO DOS RACEMATOS	166
7.4.1. CONGLOMERADOS	167
7.4.2. COMPOSTOS RACÉMICOS	170
7.4.3. PSEUDO-RACEMATOS	173
7.5. POLIMORFISMO E FORMAÇÃO DE VARIANTES RACÉMICAS	179
7.6. TRAÇADO DE DIAGRAMAS DE FASE SÓLIDO/LÍQUIDO	187
7.6.1. ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL	187
7.6.2. CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARRIMENTO	190
7.6.3. DETERMINAÇÃO DE PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS COM A CALORIMETRIA DE VARRIMENTO DIFERENCIAL	194
7.6.4. CONSTRUÇÃO DE DIAGRAMA DE FASE SÓLIDO-LÍQUIDO USANDO A CALORIMETRIA DE VARRIMENTO DIFERENCIAL	198
 CAPÍTULO 8: ESTEREOQUÍMICA DINÂMICA	 203
8.1. REACÇÕES SELECTIVAS E ESPECÍFICAS	205
8.2. PROQUIRALIDADE	213
8.3. TRANSFERÊNCIA DE QUIRALIDADE	219
 BIBLIOGRAFIA	 229
 ÍNDICE REMISSIVO	 231

(Página deixada propositadamente em branco)

## PREFÁCIO

Estrutura é a disposição e ordem das partes de um todo; não faria, pois, sentido que estrutura molecular não fosse exactamente a disposição e ordem das partes, os átomos duma molécula. Porque a evolução do conhecimento sobre a constituição da matéria foi evoluindo lentamente, diferentes conceitos foram sendo estabelecidos cimentando ideias e expressões, por vezes, pouco claras e naturalmente incompletas. Uma certa prisão a esses conceitos contribui, frequentemente, para aumentar as dificuldades de entendimento do que na realidade é muito simples. A estereoquímica é um tópico da química em que as dificuldades que se lhe associam, são exactamente desse tipo.

Sabendo-se que a matéria é constituída por agrupamentos de unidades atómicas associadas e distribuídas no espaço, é natural que as estruturas moleculares correspondam a uma organização tridimensional. Sendo assim, é quase incompreensível que os primeiros modelos de estrutura molecular tivessem criado a ideia de que as moléculas seriam planas e que as primeiras propostas de estruturas tridimensionais aparecessem como algo surpreendente e a criar o conceito de estereoquímica como coisa um pouco extraordinária. Ainda hoje pagamos o preço dessa situação com a concepção de que uma fórmula de estrutura representa somente a organização dos átomos sem atender á orientação espacial, exigindo-se o conceito de estereoquímica para ter em conta a orientação tridimensional das ligações químicas. O pior é que isto contribui desde logo para tomar a estereoquímica como algo de extraordinário e algo que deve ser difícil, uando é o natural, como não podia deixar de ser. Uma molécula plana é que constitui a

excepção e um caso particular de os seus eixos se desenvolverem num espaço bidimensional.

Um dos objectivos deste trabalho consiste na nossa intenção de colocar o problema numa perspectiva de racionalidade directa e assim procurar simplificar as coisas desfazendo, à partida, o mito do extraordinário da estereoquímica. O segundo objectivo consiste em não tratar a estereoquímica como um simples jogo de representações geométricas de modelos moleculares, mas descrever também os métodos físico-químicos de análise que nos permitem tirar conclusões sobre as estruturas moleculares.

Como a dimensão dos átomos e moléculas os coloca fora do alcance dos nossos meios de observação directa das formas, nós só podemos saber das suas características através de observações indirectas e racionalização dos resultados, a introdução aos métodos químicos e físicos que permitem racionalizar a verdadeira estrutura duma molécula são tratados num dos capítulos do livro. Num outro são abordados os métodos de construção molecular com controlo estereoquímico.

O livro é introdutório do tema considerado, mas o tipo de tratamento abrangente dos aspectos relevantes do tema torná-lo-ão, assim o esperamos, útil a iniciados mas também a estudantes de graus avançados, a investigadores e profissionais.

Os Autores

## CAPÍTULO 1: ISOMERIA

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 1: ISOMERIA

Segundo a perspectiva inicial da ciência química, dois compostos eram considerados diferentes quando apresentassem propriedade ou propriedades macroscópicas diferentes.

Com a evolução do conhecimento químico, verificou-se que existiam substâncias elementares e compostos cujas unidades, designadas por moléculas, são constituídas por conjuntos de elementos. Estabelecida a capacidade de determinar a composição elemental das moléculas, julgou-se que o número e tipo de átomos que constituíam a molécula dum composto, a sua *fórmula molecular*, seria a característica determinante das propriedades de cada composto. Só posteriormente se verificou que assim não era. A fórmula molecular não é suficiente para caracterizar completamente um composto, pois existem compostos diferentes com a mesma fórmula molecular: estes designam-se por *isómeros* e o conceito denomina-se *isomeria*.

### 1.1. Isómeros Constitucionais

A ordenação dos átomos constituintes de uma molécula é determinada pelas ligações que entre eles se estabelecem. A possibilidade de os mesmos átomos se associarem em diferentes conexões dá lugar à ocorrência de isómeros. Este tipo de isomeria, relacionado com as diferentes possibilidades de organização das ligações para um determinado conjunto de átomos, designa-se por *isomeria constitucional* ou *isomeria estrutural*. Daí, ser usual

designar-se por *fórmula de estrutura* a representação duma molécula que evidencia a ordem pela qual os seus átomos constituintes se ligam entre si. Compostos com a mesma fórmula molecular mas com os átomos ligados segundo uma ordenação diferente têm propriedades diferentes e são efectivamente compostos diferentes.

Para a fórmula molecular  $C_4H_{10}$ , relativa ao hidrocarboneto butano há duas possibilidades distintas de ligar os átomos entre si. Consequentemente, há duas fórmulas de estrutura, dois compostos isómeros, tal como se ilustra na Figura 1.1. São os compostos que na nomenclatura sistemática se designam por *n*-butano (1.1) e 2-metilpropano (1.2). Estes compostos têm propriedades físicas diferentes, embora naturalmente não sejam muito diferentes. Por este motivo, a separação destes dois compostos é possível, embora tenha alguma delicadeza experimental.

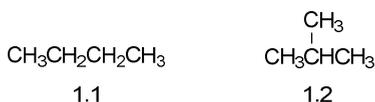


Figura 1.1 Isómeros de fórmula molecular  $C_4H_{10}$ .

O aumento do número de átomos numa cadeia carbonada implica um aumento do número de isómeros constitucionais. Enquanto para a fórmula molecular  $C_5H_{12}$  existem três isómeros, para  $C_6H_{14}$  existem cinco e para  $C_8H_{18}$  dezoito. À fórmula molecular  $C_{10}H_{22}$  correspondem setenta e cinco isómeros. Os isómeros constitucionais ou estruturais dos compostos orgânicos envolvem muitas vezes diferenças na cadeia carbonada e é usual por isso designá-los como *isómeros de cadeia*.

Em compostos cuja estrutura inclui heteroátomos há possibilidade de existirem isómeros constitucionais que diferem quanto ao posicionamento e ligações a esses heteroátomos originando, assim, diferentes grupos funcionais. Como exemplo desta situação pode citar-se o caso correspondente à fórmula molecular  $C_4H_{10}O$ . Existem sete compostos distintos com esta fórmula, quatro dos quais possuem o grupo funcional dos álcoois,  $-OH$ , 1.3 - 1.6, enquanto os outros três possuem o grupo funcional dos éteres,  $-O-$ , 1.7 - 1.9, Figura 1.2.

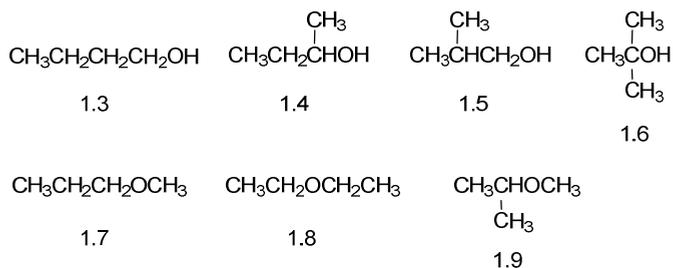


Figura 1.2 Isómeros de fórmula molecular  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ .

Para a fórmula molecular  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$  também ocorre isomeria constitucional. Há um isómero com o grupo funcional  $-\text{OH}$  e outro com o grupo funcional  $\text{C}=\text{O}$ , Figura 1.3. Este exemplo constitui um outro caso particular de isomeria constitucional caracterizado por os isómeros estarem sujeitos a equilíbrio

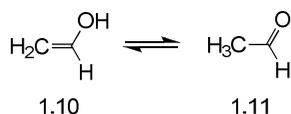


Figura 1.3 Tautómeros de fórmula molecular  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ .

rápido. Estes isómeros, que diferem entre si pela posição ocupada por um hidrogénio e pela localização de uma ligação dupla são designados por *tautómeros*. A isomeria designa-se por *tautomeria ceto-enólica*. Neste caso, não é possível separar os isómeros devido ao equilíbrio rápido entre o enol 1.10 e a cetona 1.11. A amostra caracteriza-se pela percentagem relativa de cada um dos isómeros na posição de equilíbrio. O exemplo apresentado na Figura 1.4 corresponde a um par de isómeros constitucionais semelhante ao anterior, mas estes não são tautómeros pois não há equilíbrio rápido entre as duas estruturas.

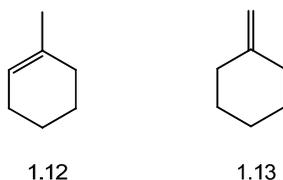


Figura 1.4 Isómeros não tautómeros de fórmula molecular  $\text{C}_7\text{H}_{12}$ .

## 1.2. Estereoisómeros

Designam-se genericamente por *estereoisómeros* aqueles isómeros que, tendo igual ordenação dos átomos e respectivas ligações, só têm diferença na sua orientação espacial. Diferente orientação espacial dos átomos numa estrutura pode resultar das orientações direccionais das ligações covalentes. Cada uma das diferentes orientações espaciais dos átomos nestas moléculas corresponde a uma *configuração* e caracteriza o isómero. Neste caso, a interconversão dos estereoisómeros só é possível através da ruptura de ligações pelo que a barreira de energia de interconversão é no mínimo igual à energia da ligação que tem de ser quebrada.

Podem definir-se dois grandes grupos de estereoisómeros, os *isómeros geométricos* e os *isómeros ópticos*.

Diferentes orientações espaciais dos átomos numa estrutura podem também resultar de diferentes orientações rotacionais sobre o eixo numa ligação simples correspondendo a diferentes *rotâmeros*. Neste caso temos *isómeros conformacionais* e cada um dos rotâmeros corresponde a um *confórmero*. Muitas vezes a interconversão destes isómeros tem uma barreira de energia muito baixa, e a sua separação não é possível. A estereoisomeria conformacional será tratada no Capítulo 5.

### 1.2.1. Isómeros Geométricos

A rigidez de uma estrutura devido à presença numa ligação dupla, dum ciclo, ou pelo bloqueamento à liberdade de rotação sobre o eixo numa ligação simples, também pode dar lugar à existência de estereoisómeros que genericamente se designam por *isómeros geométricos*. A orientação das ligações em posição fixa permite que possa haver substituintes que se distinguem por ocuparem posições bem definidas relativamente a um plano de referência, isto é, do mesmo lado ou em lados opostos desse plano. Nos exemplos da Figura 1.5, o plano de referência é o plano do papel. Relativamente à ligação dupla ou ao anel de três átomos apresentados, as posições A e D estão orientadas e

fixas para o lado da frente do plano do papel enquanto as de B e C se orientam para trás do mesmo plano. Sem quebrar a ligação  $\pi$  em 1.14 ou uma das ligações  $\sigma$  em 1.15 não é possível alterar as orientações relativas das

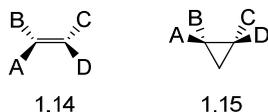


Figura 1.5 Uma ligação dupla e um anel de três átomos, evidenciando a diferente orientação estereoquímica dos grupos ligados a dois átomos adjacentes.

unidades ABCD. Assim, a cada um dos compostos corresponde um segundo isómero em que A e B ou C e D se situam em posições trocadas. A barreira de energia para esta conversão é no mínimo igual à energia da ligação que tem de ser quebrada para reposicionar os grupos.

São muito diversos os exemplos de estruturas em que pode ocorrer isomeria geométrica. Como a identificação das estruturas destes compostos foi progredindo conjuntamente com a evolução do conhecimento das estruturas moleculares, tornou-se necessário estabelecer designações apropriadas à nomenclatura destes isómeros que permitam especificar o posicionamento relativo de grupos ligados a diferentes átomos numa molécula. Presentemente, existem várias designações para este efeito que exprimem *configurações relativas* por indicarem posições relativas dos átomos ou grupos na molécula. Exemplos de designações utilizadas na nomenclatura de alcenos são as correspondentes à *convenção cis/trans* e *E/Z*. A convenção *cis/trans* é também utilizada para compostos cíclicos.

### 1.2.2. Convenções cis/trans e E/Z

O caso mais simples da substituição de uma ligação dupla carbono-carbono é aquele em que existe um substituinte ligado a cada um dos carbonos da ligação dupla, tal como se ilustra nos exemplos da Figura 1.6. Estes substituintes podem encontrar-se os dois para o mesmo lado da ligação C=C

ou um para cada lado. É esta situação que se designa por *isomeria cis/trans* (do latim, deste lado e do outro lado, respectivamente), sendo *cis* o isómero que tem os dois substituintes situados do mesmo lado da ligação dupla, e *trans* o isómero em que esses grupos se situam em lados opostos. Nos exemplos da Figura 1.6 é evidente o critério de atribuição da designação de *cis* (1.16, 1.17) ou *trans* (1.18, 1.19) aos compostos apresentados.

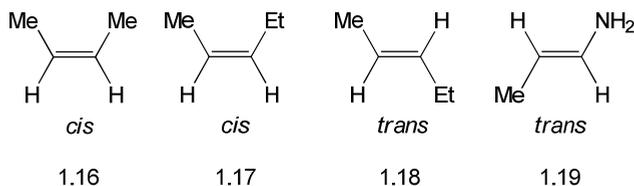


Figura 1.6 Exemplos de isomeria geométrica em alcenos e derivados.

As designações *cis* e *trans* são também utilizadas noutros casos de isomeria envolvendo duplas ligações com heteroátomos, como por exemplo nas oximas 1.20 e 1.21, Figura 1.7.

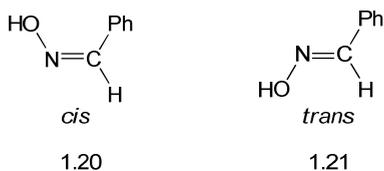


Figura 1.7 Oximas isoméricas *cis* e *trans*.

Estereoisomeria geométrica envolvendo compostos cíclicos está ilustrada nos exemplos da Figura 1.8. Num composto cíclico com dois substituintes, estes podem encontrar-se do mesmo lado ou de lados opostos do plano médio do ciclo. No primeiro caso o composto é o isómero *cis* e no segundo o isómero *trans*.

As *configurações relativas cis e trans* identificam inequivocamente um alceno dissustituído com um substituinte em cada carbono da ligação dupla. Porém, quando se trata de um alceno tri- ou tetra-sustituído, especialmente quando os substituintes são diferentes uns dos outros, que não fazendo sentido

seleccionar dois como análogos, não é aplicável o critério que estabelece a

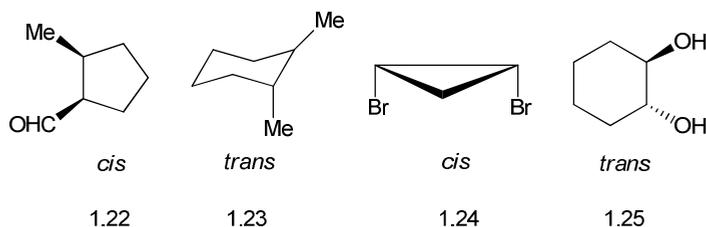


Figura 1.8 Alguns exemplos compostos cíclicos com isomeria *cis/trans*.

convenção *cis/trans*. Torna-se então necessário recorrer a um outro tipo de classificação mais elaborada, a *convenção E/Z*. Para usar esta classificação, é necessário atribuir prioridades aos substituintes dos carbonos da ligação dupla, sendo indispensável que cada átomo de carbono seja considerado separadamente. São atribuídas prioridades aos substituintes por aplicação de um conjunto de regras de prioridade, elaboradas por Cahn, Ingold e Prelog (regras de CIP), cujo enunciado resumido é o seguinte:

1. Se os dois átomos ligados a um carbono da ligação dupla forem diferentes, o de maior número atómico tem prioridade sobre o de menor número atómico. Isto aplica-se também a isótopos, onde os de maior peso têm prioridade. Quando existem pares de electrões não-ligantes, atribui-se-lhes a prioridade mais baixa. Ao átomo de maior prioridade é atribuído o número 1, seguindo-se 2, 3 e 4, segundo o mesmo critério.
2. No caso dos dois átomos ligados ao carbono da ligação dupla serem idênticos, passa-se aos átomos directamente ligados a estes de forma a estabelecer a respectiva ordem de prioridades. Se neste ponto a distinção ainda não for possível, passa-se aos átomos seguintes de cada cadeia, e assim sucessivamente, até ser possível estabelecer uma ordem de prioridades.
3. Quando existe uma ligação dupla ou tripla no substituinte, essa ligação é, para efeito de determinação de prioridades, equivalente a 2

ou 3 ligações simples a um átomo igual ao que lá se encontra, tal como se ilustra na Figura 1.9.

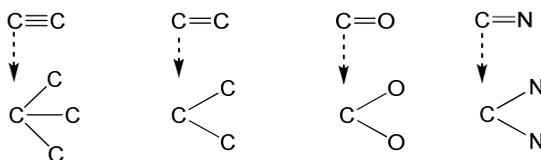


Figura 1.9 Equivalência de ligações múltiplas de acordo com as regras CIP.

Atribuídas as prioridades aos substituintes, à configuração em que os de maior prioridade estiverem posicionados para o mesmo lado da ligação dupla é atribuída a designação *Z* (do alemão *zusammen*, junto); à configuração que tiver os substituintes de maior prioridade situados de lados opostos da ligação dupla é atribuída a designação *E* (do alemão *entgegen*, contrário a).

Na Figura 1.10 ilustra-se a utilização da convenção *E/Z* com três exemplos. No primeiro caso, 1.26, o C<sub>1</sub> possui dois grupos alquilo, um metilo e um etilo. Sendo carbonos os átomos directamente ligados a C<sub>1</sub>, é necessário aplicar a regra 2) atrás enunciada. Num caso (CH<sub>3</sub>) o carbono está ligado a três hidrogénios e no outro (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) a dois hidrogénios e um carbono. Como

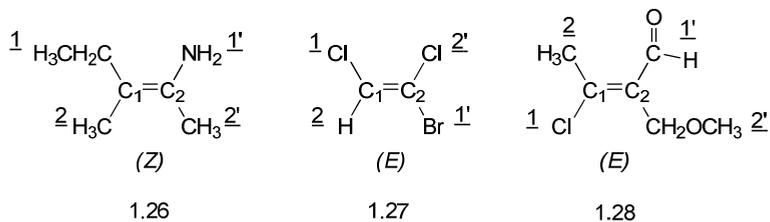


Figura 1.10 Aplicação das regras de CIP a três alcenos.

carbono é mais pesado do que hidrogénio, é atribuída prioridade ao grupo etilo. Aplicando a regra 1) ao C<sub>2</sub> é atribuída prioridade ao grupo amino. Porque os dois grupos com prioridade 1 estão do mesmo lado da ligação dupla, atribui-se ao composto a configuração *Z*. No segundo caso, 1.27, por aplicação da regra 1) a C<sub>1</sub> e C<sub>2</sub> é atribuída prioridade aos substituintes cloro e bromo, respectivamente. Aqui, os dois grupos com prioridade 1 estão de lados opostos

da ligação dupla, atribuindo-se portanto a configuração *E* ao composto. No terceiro caso, 1.28, aplicando a regra 1) ao C<sub>1</sub> é atribuída prioridade ao cloro e por aplicação da regra 3) a C<sub>2</sub> é atribuída prioridade ao grupo carbonilo. Visto os dois grupos com prioridade 1 estarem de lados opostos da ligação dupla, é atribuída ao composto a configuração *E*.

Os alcenos dissustituídos designados por *cis* e *trans* na Figura 1.6 também podem ser classificados de acordo com a convenção *E/Z*: 1.16 é *Z*; 1.17 é *Z*; 1.18 é *E*; 1.19 é *E*. Nestes casos simples, em que cada um dos átomos de carbono está ligado a um átomo de hidrogénio, os isómeros *cis* correspondem a *Z* e os *trans* a *E*. Porém, nem sempre se verifica esta correspondência, especialmente quando a estrutura do alceno é mais complexa, como se pode comprovar com alguns dos exemplos apresentados na Figura 1.11.

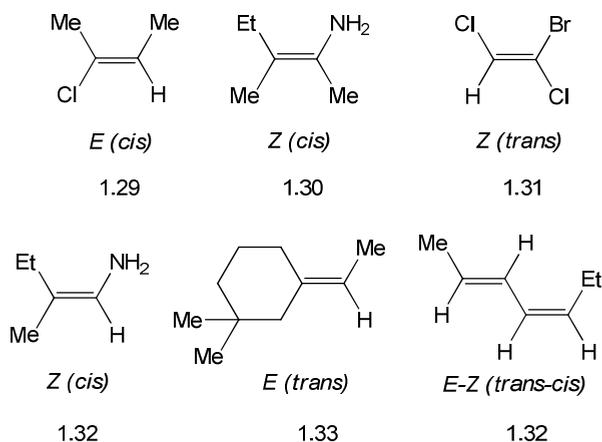


Figura 1.11 Alguns exemplos de estruturas classificadas segundo a convenção *E/Z* (entre parêntesis a “hipotética” classificação *cis/trans*).

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 2: MOLÉCULAS COM UM ÁTOMO ASSIMÉTRICO

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 2: MOLÉCULAS COM UM ÁTOMO ASSIMÉTRICO

### 2.1. Enantiómeros

A geometria duma molécula pode dar lugar a que a molécula e a sua imagem num espelho plano não se distingam, porque se podem fazer coincidir por sobreposição. Há, porém, muitos casos, em que a geometria determina uma simetria tal que a molécula e a sua imagem num espelho não se podem fazer coincidir. No primeiro caso existe um só composto. No segundo caso a imagem corresponde a um estereoisómero da primeira molécula. Estereoisómeros deste tipo designam-se por *enantiómeros* (do grego *enantios*, oposto) uma vez que resultam da figura e sua imagem serem *enantiomorfos*. A existência ou não de enantiómeros é determinada pelos *elementos de simetria* da estrutura molecular.

Se uma estrutura não possuir qualquer elemento de simetria, ela possui necessariamente um enantiomorfo. Uma molécula com estas características diz-se *assimétrica*. Elementos de simetria que impedem a existência de enantiomorfos são um *plano de simetria*, um *eixo impróprio de rotação* e um *centro de inversão*. Uma estrutura que tenha outros elementos de simetria, que não estes, tem um enantiomorfo, porém, não é assimétrica mas *dissimétrica*. A discussão generalizada da forma como os elementos de simetria duma estrutura determinam se ela é *dissimétrica* ou *não-dissimétrica* será apresentada no Capítulo 3.

O exemplo de assimetria que nos é mais conhecido, num espaço a três dimensões, é a mão. A mão direita e a esquerda, são imagem uma da outra num espelho plano e não podem fazer-se coincidir por sobreposição. Assim,

uma figura e nomeadamente uma molécula assimétrica é como a mão e daí designar-se por *quiral* (do grego, *cheir*, que significa mão); diz-se que esta molécula possui *quiralidade*. Uma molécula cuja imagem no espelho lhe é coincidente designa-se por *aquiral*.

Enantiómeros são isómeros em que a maioria das propriedades físicas e químicas são exactamente iguais. Podem, contudo, distinguir-se pela sua interacção com *luz polarizada*. Por esta razão, que aliás foi determinante na identificação da existência deste tipo de isomeria, os enantiómeros são também conhecidos por *isómeros ópticos*.

Uma molécula que possui um único carbono tetraédrico com quatro substituintes diferentes é necessariamente *quiral*, Figura 2.1. Isto porque tendo um carbono tetraédrico com todos os substituintes diferentes a molécula não tem qualquer elemento de simetria. Esse carbono é *assimétrico* e por isso se diz *quiral*. A presença dum carbono assimétrico, embora muito comum, não é a única origem de quiralidade molecular. Outras situações e exemplos de quiralidade serão referidos nos capítulos seguintes.

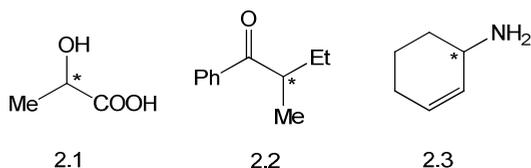


Figura 2.1 Exemplos de estruturas com um átomo de carbono assimétrico (indicado com \*).

## 2.2. Actividade Óptica. Polarimetria

Já salientámos que os dois elementos de um par de enantiómeros não se distinguem quanto à grande maioria das suas propriedades físicas e químicas. Diferença essencial entre os enantiómeros é a sua interacção com *luz plano-polarizada*. Cada um dos elementos de um par de enantiómeros faz rodar o plano de polarização da luz de um valor angular igual mas em sentidos opostos. Essa propriedade designa-se por *actividade óptica* do composto.

A luz normal é um fenómeno ondulatório, relacionado com a vibração de um campo eléctrico e de um campo magnético, perpendiculares entre si. Estas vibrações ocorrem em todos os planos perpendiculares à direcção de propagação do feixe de luz. É habitual considerar-se apenas um dos campos, o eléctrico ou o magnético, por isso permitir uma análise mais simplificada do fenómeno da luz plano-polarizada. Assim, luz plano-polarizada é uma radiação que se distingue da normal por a vibração ocorrer apenas num dos planos que passam pela direcção de propagação, Figura 2.2.

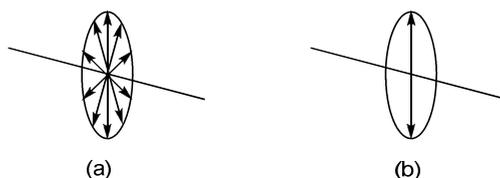


Figura 2.2 Luz normal (a) e luz plano-polarizada (b).

As primeiras observações experimentais que conduziram à identificação da existência de enantiómeros devem-se ao físico francês Jean-Baptiste Biot o qual verificou, no início do século XIX, que alguns compostos naturais, nomeadamente o quartzo, tinham a capacidade de rodar o plano da luz polarizada. Nos casos em que essa propriedade se manifesta não só com o material cristalino mas também em fase líquida (quer fundido, quer em solução), ela é necessariamente uma propriedade individual da molécula e não da estrutura cristalina.

Verificou-se posteriormente que, havendo um composto com determinada actividade óptica, também existia outro com a mesma fórmula molecular, que tinha propriedades físicas e químicas iguais, mas se distinguia do primeiro por ter actividade óptica de valor igual mas de sentido oposto.

Quando uma amostra duma substância qualquer é atravessada por luz plano-polarizada, a interacção de cada molécula com a radiação origina uma pequena rotação do plano de polarização. Se a substância é aquiral, essa rotação provocada por uma molécula será compensada por outra molécula, orientada em posição que é imagem da primeira. Consequentemente, não se

verifica, qualquer desvio do plano de polarização da luz no final do percurso através da amostra.

Situação idêntica ocorre com uma mistura em que haja iguais quantidades dos componentes de um par de enantiómeros, uma vez que a perturbação provocada na radiação por uma molécula é compensada pela perturbação provocada por uma molécula do enantiómero. Uma mistura com estas características designa-se por *mistura racémica*, *racemato* ou *par dl*.

A primeira vez que um racemato foi separado nos seus dois componentes individuais foi em 1848, quando Pasteur verificou que os cristais formados a partir duma solução aquosa de uma mistura racémica de tartarato de sódio e amónio existiam em duas formas dissimétricas em que uma correspondia à imagem não sobreponível da outra, *cristais hemiédricos*, Figura 2.3. Usando uma lupa e uma pinça, Pasteur separou os dois tipos de cristais e verificou que as respectivas soluções aquosas, de igual concentração, rodavam o plano de polarização da luz o mesmo valor mas em sentidos opostos. Uns são *dextrógiros* ou *dextrorrotatórios* (do latim, *dexter*, direita) – rodam o plano da luz polarizada para a direita - e os outros *levógiros* ou *levorrotatórios* (do latim, *laevus*, esquerda) – rodam o plano da luz polarizada para a esquerda.

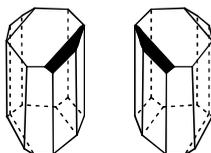


Figura 2.3 Cristais hemiédricos de tartarato de sódio e amónio.

Em 1874 o holandês Jacobus E. van't Hoff e o francês Achille le Bel interpretaram independentemente, pela primeira vez, a existência deste tipo de isomeria singular como resultante da existência da dissimetria molecular nos dois tartaratos de sódio e amónio presentes em cada um dos tipos de cristais. Os compostos correspondentes a cada um dos tipos de cristais que Pasteur separou seriam constituídos, um por moléculas de um enantiómero e o outro por moléculas do outro enantiómero.

Com compostos quirais, podemos ter amostras constituídas por um enantiómero puro ou misturas nas quais um dos enantiómeros se encontra em excesso. Em qualquer dos casos, o resultado da interacção com a luz plano-polarizada provoca rotação do plano de polarização da luz. Tratando-se dum enantiómero puro, cada molécula exerce perturbação de igual sentido sobre a radiação e daí resulta um desvio do plano de polarização da luz cuja amplitude define a *actividade óptica* do composto. Quando o desvio do plano de polarização da luz é para a esquerda, o composto diz-se *levógiro* ou *levorrotatório* (do latim, *laevus*, esquerda) e se o desvio for para a direita é o composto é *dextrógiro* ou *dextrorrotatório* (do latim, *dexter*, direita), de forma idêntica ao que já foi referido relativamente aos cristais hemiédricos. Estas designações podem exprimir-se abreviadamente colocando (-) ou *l* e (+) ou *d*, respectivamente, antes do nome do composto e (-) ou (+) antes do valor do desvio. A observação do carácter dextrorrotatório ou levorrotatório de cada elemento dum par de enantiómeros permite-nos ficar a saber que uma amostra corresponde a um e a outra corresponde ao outro. Esta informação relativa, porém, não permite estabelecer a correlação da amostra com a estrutura absoluta do enantiómero.

Se tivermos uma amostra constituída por uma mistura com diferentes quantidades de cada um dos enantiómeros, há compensação parcial das perturbações sobre a luz plano-polarizada, resultando assim uma rotação do plano de polarização da luz cuja amplitude e sentido dependem do excesso do enantiómero predominante. A actividade óptica é, assim, inferior à do enantiómero puro.

A actividade óptica mede-se usando um *polarímetro*, instrumento que se descreve esquematicamente na Figura 2.4. Num polarímetro usa-se radiação monocromática, mais frequentemente a radiação da risca amarela do sódio, a chamada risca D (5.893 Å), usando-se também, muitas vezes, a risca verde do mercúrio (5.461 Å). A passagem da luz através dum prisma polarizador origina uma radiação plano-polarizada que posteriormente atravessa a amostra. Orientando o prisma analisador é possível medir o ângulo do desvio da luz plano-polarizada tomando como referência a direcção do plano de polarização

inicial criado pelo prisma polarizador. Este ângulo define a *rotação óptica* da amostra.

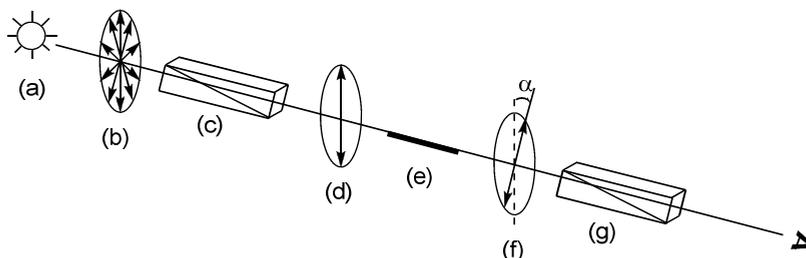


Figura 2.4 Esquema geral de um polarímetro: (a) fonte de radiação, (b) luz normal, (c) polarizador, (d) luz plano-polarizada, (e) amostra, (f) luz polarizada desviada e (g) analisador.

O valor da rotação óptica medido num polarímetro é afectado por diversas variáveis, nomeadamente, a temperatura, o tipo de fonte de radiação utilizada e a quantidade de moléculas que esta encontra no seu percurso que, naturalmente, é função do comprimento da célula e da concentração da amostra. De modo a obter valores comparáveis não se faz o registo da rotação óptica de cada experiência, mas sim o da *rotação específica*, que para cada composto se define como (2.1).

$$[\alpha]_D^t = 100\alpha_{obs}/cl \quad (2.1)$$

onde  $\alpha_{obs}$  é a rotação óptica medida no polarímetro,  $c$  a concentração em gramas por 100 ml,  $l$  o comprimento do tubo onde é colocada a amostra (expressa em dm),  $t$  a temperatura a que é efectuada a medida e  $D$  corresponde à radiação utilizada, quando esta é a risca D do sódio.

Para um líquido puro a expressão para a rotação específica define-se em (2.2), sendo  $d$  a densidade do líquido puro.

$$[\alpha]_D^t = \alpha_{obs}/dl \quad (2.2)$$

Nos casos em que existe uma mistura de enantiómeros em quantidades diferentes define-se outra grandeza, a *pureza óptica* ou *excesso enantiomérico* (*ee*) dado por (2.3), que se exprime em percentagem. Esta é a forma mais corrente de quantificar o excesso do enantiómero predominante. (*R-S*) representa a diferença entre quantidades dos dois enantiómeros e (*R+S*) a soma das quantidades dos dois enantiómeros. Esta forma de determinar o *ee* é particularmente conveniente quando o cálculo se baseia em dados cromatográficos, com as áreas dos picos a representarem as quantidades dos dois enantiómeros.

$$\% \text{ pureza óptica} = (R - S) / (R + S) \times 100\% = ee \quad (2.3)$$

O excesso enantiomérico pode também determinar-se a partir do valor da rotação específica da mistura,  $[\alpha]_{\text{mist}}$ , que se compara com a rotação específica do enantiómero puro correspondente,  $[\alpha]_{\text{puro}}$ , tal como se define em (2.4). Para

$$ee = \alpha_{\text{mist}} / \alpha_{\text{puro}} \times 100\% \quad (2.4)$$

determinar o *ee* deste modo é necessário conhecer a rotação específica do enantiómero puro em causa, o que por vezes torna o método mais limitativo.

### 2.3. Representação da Estereoquímica. Projecções de Fischer. Configuração Absoluta

Um par de enantiómeros dum composto que possui um átomo assimétrico é constituído pelas duas estruturas a que corresponde a mesma fórmula molecular e as mesmas ligações dos substituintes ao átomo quiral, sendo apenas diferente a orientação espacial destes grupos. A rotação específica permite identificar qual é um e qual é o outro, mas há maneiras de distinguir inequivocamente os dois elementos do par, isto é, saber qual é qual. Isto corresponde a estabelecer a *configuração absoluta*, ou seja, classificar o átomo quiral quanto à orientação espacial precisa dos seus substituintes. A primeira

forma de fazer esta classificação consistiu em escolher o gliceraldeído, composto de fórmula molecular  $C_3H_6O_3$ , para servir de base de comparação. O gliceraldeído natural, um hidrato de carbono relacionado com muitos outros compostos naturais importantes, possui um carbono ligado a quatro substituintes diferentes: um formilo, um hidroxilo, um átomo de hidrogénio e um hidroximetilo. O carbono central é, portanto, assimétrico e daí existir um par de enantiómeros, as duas configurações possíveis. São conhecidos esses dois compostos que têm propriedades físicas iguais, excepto que um é dextrógiro e outro levógiro. Têm as estruturas 2.4 e 2.5 tal como se ilustra na Figura 2.5.

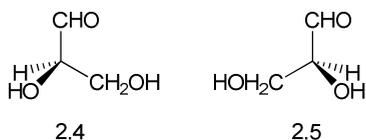


Figura 2.5 Estruturas dos dois enantiómeros do gliceraldeído.

A estruturas 2.4 e 2.5 evidenciam a estereoquímica através duma *representação em perspectiva* salientada pela utilização de uma simbologia que indica os grupos que se posicionam acima, abaixo e no plano do papel. As ligações situadas no plano de escrita representam-se com um traço normal, as ligações para baixo do plano a tracejado e as ligações para cima do plano a cheio. Assim, nas estruturas da Figura 2.5 os grupos formilo e hidroximetilo situam-se no plano do papel, o átomo de hidrogénio para baixo desse plano e o grupo hidroxilo para cima. Evidencia-se facilmente a quiralidade das moléculas através desta forma de representação do átomo de carbono tetraédrico.

Outra forma extremamente conveniente e útil de representar um átomo assimétrico é através das *projeções de Fischer*. A projecção de Fisher corresponde a uma projecção da estrutura tetraédrica sobre um plano sendo, portanto, uma representação bidimensional duma estrutura tridimensional. Tem grandes vantagens pela comodidade de análise que permite.

A projecção de Fischer de uma molécula com um centro quiral encontra-se exemplificada na Figura 2.6 e tem o seguinte significado: a intersecção das linhas verticais e horizontais corresponde ao carbono quiral; o carbono quiral considera-se, portanto, posicionado no centro da cruzeta. Cada uma das quatro



Figura 2.6 A projecção de Fischer e o seu significado tridimensional.

linhas representa uma ligação do carbono ao respectivo substituinte, as verticais consideram-se orientadas para baixo do plano da escrita e as horizontais para cima desse mesmo plano. A projecção de Fischer obtém-se directamente duma representação da molécula em perspectiva. Para isso deve-se olhar para a representação em perspectiva de modo a visualizar a orientação dos substituintes igual à da projecção de Fischer. Isto é, com dois substituintes em posição horizontal a aproximarem-se do observador e com os outros dois no plano vertical a afastarem-se do observador. Um exemplo é apresentado na Figura 2.7. O observador coloca-se no plano do papel entre os dois substituintes que se encontram fora desse plano (de acordo com a seta) olhando para a representação em perspectiva. Deste modo vê os substituintes

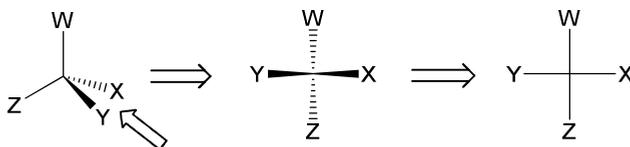


Figura 2.7 A projecção de Fischer de uma molécula obtida a partir da sua representação em perspectiva.

com a orientação apropriada e facilmente representa a projecção de Fischer sobre um plano frontal.

Uma das vantagens e comodidade da projecção de Fischer é a facilidade com que permite comparar representações com os substituintes escritos em posições diferentes e conferir se correspondem ao mesmo composto ou ao seu

enantiómero. Permite também posicionar um determinado substituinte numa posição escolhida (horizontal ou vertical) garantindo que se continua a representar o mesmo estereoisómero. Esta facilidade é particularmente útil na análise de configurações absolutas.

Assim, se temos uma projecção de Fischer que não tem os substituintes do carbono assimétrico exactamente na mesma ordenação que os de outra projecção de Fischer e queremos conferir se as duas representações correspondem ao mesmo composto ou aos dois enantiómeros, basta efectuar trocas de pares de substituintes da primeira projecção até termos os substituintes na mesma posição dos da segunda. Se o número de trocas efectuadas for par, então as duas projecções iniciais correspondem ao mesmo composto. Se o número de trocas efectuadas for ímpar, as duas projecções correspondem ao par de enantiómeros.

Quando pretendemos representar uma determinada projecção de Fischer com um substituinte numa posição específica, diferente daquela em que está, basta efectuar trocas dos grupos substituintes, dois a dois, até que o substituinte pretendido se encontre na posição desejada. É imprescindível que as trocas sejam em número par, para que a representação obtida corresponda ao estereoisómero de partida. Um número ímpar de trocas sobre uma projecção de Fischer dá origem ao enantiómero da estrutura inicial.

Considere-se o exemplo constituído pelas representações da Figura 2.8. São

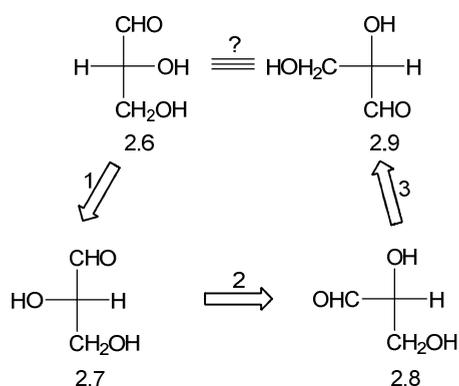


Figura 2.8 Permutando pares de substituintes por três vezes, converte-se 2.6 no seu enantiómero 2.9.

necessárias um mínimo de três permutas de pares de substituintes para converter 2.6 em 2.9 significando, por se tratar de um número ímpar de trocas, que as duas representações correspondem a dois isómeros distintos, isto é, ao par *d* e enantiómeros. Quando a transformação exige um número par de permutas, como por exemplo a transformação de 2.6 em 2.8, então as duas representações correspondem ao mesmo estereoisómero.

Relativamente ao par de enantiómeros do gliceraldeído, foi Rosanoff que criou uma forma de os distinguir, atribuindo arbitrariamente à configuração 2.4 a designação (*D*), e a 2.5 a designação (*L*), Figura 2.5. A partir desta referência, a todos os compostos que, em termos de orientação de substituintes, se assemelhassem ao (*D*)-gliceraldeído foi genericamente atribuída a configuração absoluta (*D*). Do mesmo modo, aos que se assemelhassem ao (*L*)-gliceraldeído foi atribuída a configuração absoluta (*L*). Esta convenção para atribuir a configuração absoluta é conveniente e satisfatória sempre que exista um critério lógico para estabelecer uma correlação entre os grupos substituintes dum carbono assimétrico e os do gliceraldeído. Por exemplo, CHO é semelhante a COOH, OH a NH<sub>2</sub>, e de modo análogo para outros grupos substituintes. Porém, tratando-se de moléculas com grupos substituintes muito diferentes dos do gliceraldeído não há, nesta convenção, critério para comparação e atribuição da configuração correcta.

A dificuldade acabada de referir levou à adopção de outro sistema de classificação, a convenção (*R*)/(*S*) desenvolvida por Cahn, Ingold e Prelog (CIP). A partir da projecção de Fischer é fácil aplicar a convenção CIP para atribuir uma configuração absoluta (*R*) ou (*S*) ao carbono quiral. A aplicação da convenção exige, em primeiro lugar, a atribuição de prioridades aos substituintes do centro quiral de acordo com as regras de prioridade também elaboradas por Cahn-Ingold-Prelog anteriormente enunciadas (Cap. 1) com o fim de definir prioridades de átomos ou grupos, sendo aqui aplicadas ao caso de um carbono assimétrico.

As principais regras são:

1. Se os quatro átomos ligados ao centro quiral forem diferentes, o de maior número atómico tem prioridade sobre o de menor número atómico. Isto aplica-se também a isótopos onde os de maior peso têm

prioridade. Pares de electrões não-ligantes terão sempre a prioridade mais baixa. Ao átomo de maior prioridade é atribuído o número 1, seguindo-se 2, 3 e 4 segundo o mesmo critério.

2. No caso de dois átomos ligados ao carbono quiral serem idênticos, comparam-se os átomos directamente ligados a estes de forma a estabelecer a respectiva ordem de prioridades. Se neste ponto a distinção ainda não for possível, passa-se aos átomos seguintes de cada cadeia, sucessivamente, até que a ordem de prioridades possa ser estabelecida.

3. Quando existe uma ligação dupla ou tripla, para efeitos da determinação de prioridades, essa ligação é considerada equivalente a 2 ou 3 ligações simples ao átomo, tal como se ilustra na Figura 1.9 do Capítulo 1.

A convenção CIP atribui a cada configuração a designação de (*R*) ou (*S*) com base na representação em perspectiva do carbono assimétrico da molécula tal como se ilustra no exemplo da Figura 2.9. O grupo de prioridade 4 é posicionado para trás do plano do papel. Assim, o observador vê os outros três

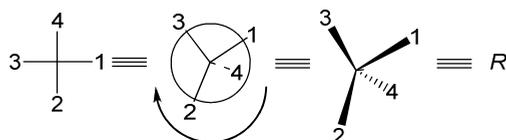


Figura 2.9 Determinação da configuração absoluta a partir duma representação em perspectiva, colocando o grupo de menor prioridade para o lado oposto ao observador.

grupos à sua frente dispostos como os raios de um volante no qual o átomo assimétrico ocupa a posição central. Se o sentido da sequência 1-2-3 for o dos ponteiros do relógio (sentido retrógrado), como na figura, a configuração absoluta é definida como (*R*) (do latim *rectus*, direita); mas, se a sequência 1-2-3 se desenvolver no sentido contrário aos ponteiros do relógio (sentido directo), a configuração absoluta é (*S*) (do latim *sinister*, esquerda).

A projecção de Fischer é muito cómoda para fazer a atribuição da configuração absoluta (*R*) ou (*S*) ao centro quiral. Basta colocar o substituinte

de menor prioridade numa das posições verticais, que convencionalmente se dispõe para trás do plano do papel, proceder de seguida à determinação do sentido de 1-2-3 e, conseqüentemente, à atribuição da configuração absoluta, Figura 2.10.



Figura 2.10 Atribuição das configurações absolutas (*R*) e (*S*) utilizando projecções de Fischer.

Na nomenclatura dum composto com um átomo assimétrico, a configuração absoluta deve indicar-se sempre, entre parêntesis e em itálico, antes do nome e separada dele por um hífen.

Podem considerar-se como exemplo o 2-butanol (2.10), Figura 2.11. Observando a molécula segundo a posição indicada pela seta, pode escrever-se a respectiva projecção de Fischer. Aplicando as regras de CIP, conclui-se que aos substituintes OH, Et, Me e H devem ser atribuídas as prioridades 1, 2, 3 e 4, respectivamente. No exemplo ilustrado, o substituinte de prioridade 4 não está colocado numa das posições verticais sendo, por isso, necessário efectuar trocas, em número par, entre os substituintes de forma a

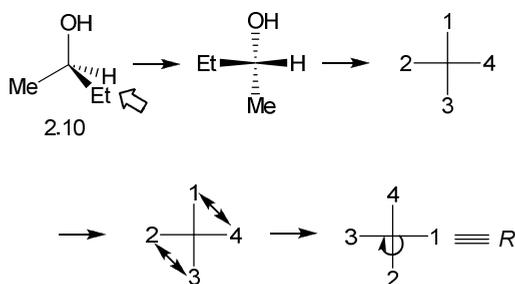


Figura 2.11 Determinação da configuração absoluta de um dos enantiómeros do 2-butanol.

colocá-lo numa dessas posições. Podem trocar-se, por exemplo, 1 com 4 e 3 com 2. Como são duas as trocas, temos o mesmo enantiómero. Seguidamente determina-se o sentido da sequência 1-2-3. Sendo esse sentido o retrógrado, o

exemplo apresentado é o (*R*)-2-butanol. A imagem no espelho deste estereoisômero, ou seja o seu enantiômero, será o (*S*)-2-butanol.

#### 2.4. Moléculas com Átomos Assimétricos Diferentes do Carbono

Para além do carbono, há outros átomos com geometria tetraédrica que, conseqüentemente, podem ser centros assimétricos. Os exemplos mais semelhantes são os casos do silício, germânio e estanho. Quando uma estrutura inclui um destes átomos com quatro substituintes diferentes, temos um centro assimétrico e, portanto, uma estrutura quiral. Existe um par de enantiômeros. Como exemplos, apresentam-se na Figura 2.12 moléculas quirais com átomos de silício, germânio ou estanho assimétricos.

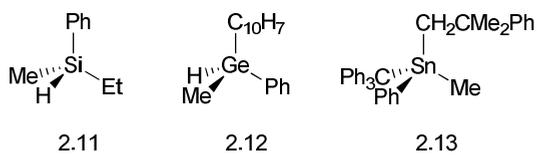


Figura 2.12 Compostos que possuem quiralidade devido a átomos de silício, germânio ou estanho assimétricos.

Átomos de nitrogénio, fósforo e enxofre trivalentes podem também ser centros de quiralidade. Como a geometria das moléculas é piramidal, sempre que haja três grupos diferentes ligados a um dos referidos átomos, considerando somente as ligações entre os átomos, a molécula e a sua imagem num espelho não se podem fazer coincidir por sobreposição, sendo quiral. O lobo mais volumoso da orbital  $sp^3$ , ocupado pelo par de electrões não partilhados, é considerado um quarto substituinte, que sendo diferente dos outros três, permite considerar estas moléculas de geometria piramidal como se fossem tetraédricas com quatro substituintes diferentes. Os átomos de nitrogénio, fósforo e enxofre são assim centros de assimetria semelhantes aos anteriormente referidos. Aminas que tenham três substituintes diferentes, Figura 2.13, são quirais. No entanto, se os grupos  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  forem independentes,

não é possível resolver o par de enantiómeros 2.14 e 2.16 como consequência da facilidade com que se processa a *inversão piramidal*. Esta inversão ocorre através da formação de um estado de transição 2.15 em que o nitrogénio possui hibridização  $sp^2$  e é extremamente rápida porque a barreira de energia para esta inversão é muito baixa, cerca de 6-10 kcal/mol. Este facto impede a possibilidade de isolar os enantiómeros destas aminas em estado puro. Existe sempre a mistura dos dois em equilíbrio.

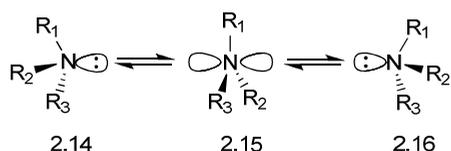


Figura 2.13 Inversão piramidal dos compostos de nitrogénio.

Se o nitrogénio fizer parte duma estrutura cíclica rígida, como por exemplo um ciclo de pequenas dimensões ou um biciclo, principalmente se o heteroátomo ocupar uma testa de ponte, a inversão piramidal é impedida e o composto em causa pode ser isolado como um enantiómero puro. Exemplos de nitrogénios assimétricos deste tipo são os das aziridinas como a do exemplo 2.17, e o do quinino (2.18), fármaco eficiente no tratamento da malária, Figura 2.14.

Sais de amónio quaternários e *N*-óxidos de que são exemplos 2.19 e 2.20, possuem quatro grupos ligados ao átomo de nitrogénio, Figura 2.14. Nestes

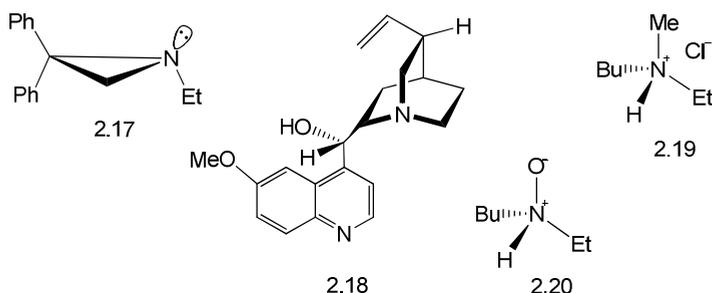


Figura 2.14 Exemplos de compostos com nitrogénios assimétricos: uma aziridina, o quinino, um sal de amónio quaternário e um *N*-óxido opticamente activos.

casos as espécies apresentam geometria tetraédrica estável uma vez que a inversão piramidal está dificultada. As misturas de pares de enantiómeros deste tipo podem ser resolvidas permitindo o isolamento de compostos opticamente puros.

Os compostos de fósforo trivalentes são também susceptíveis de sofrer inversão piramidal. Contudo, com o átomo de fósforo, a barreira de energia de inversão é da ordem dos 30-35 kcal/mol, muito mais elevada do que no caso das aminas. Daqui resulta que um composto com um átomo de fósforo com três substituintes diferentes é assimétrico e à temperatura ambiente é possível resolver o respectivo par de enantiómeros. Existe um grande número de fosfinas opticamente puras. Muitas têm vasta aplicação como catalisadores em processos de catálise enantioselectiva, na forma de ligandos de metais de transição. Exemplo duma difosfina com dois átomos de fósforo quirais é o DIPAMP (2.21) que se apresenta na Figura 2.15.

O fósforo pode também formar compostos com quatro átomos a ele ligados, como é o caso dos sais de fosfónio 2.22 e óxidos de fosfinas 2.23, Figura, 2.15. Estes últimos são mais estáveis que os óxidos de nitrogénio porque o fósforo pode ser pentavalente, aliás a sua forma mais estável. Os compostos de fósforo são quirais se os quatro substituintes forem diferentes, e os enantiómeros podem separar-se facilmente.

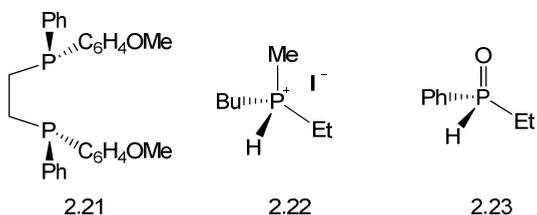


Figura 2.15 Compostos com átomos de fósforo quirais: DIPAMP, um sal de fosfónio e um óxido de fosfina quirais.

Compostos que contenham um átomo de enxofre tricoordenado ou tetracoordenado, com substituintes todos diferentes, também apresentam quiralidade, Figura 2.16. Contrariamente aos casos anteriores, os átomos de enxofre tricoordenados sofrem uma inversão piramidal extremamente lenta à

temperatura ambiente, só tendo velocidade significativa a partir dos 200 °C. Por isso, os sulfinatos 2.24, sais de sulfónio 2.25 e sulfóxidos 2.26 existem em formas enantioméricas estáveis. Todos os centros assimétricos acabados de referir podem ser classificados quanto à sua configuração absoluta nos termos da convenção (*R*)/(*S*) anteriormente apresentada para os carbonos assimétricos.

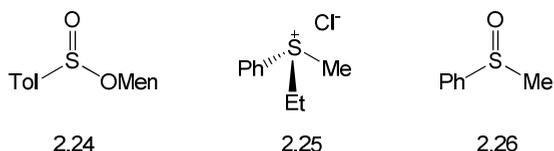


Figura 2.16 Compostos com átomos de enxofre quirais: um sulfinato, um sal de sulfónio e um sulfóxido.

A Figura 2.17 ilustra um exemplo para cada um dos tipos de átomos assimétricos. Representando a molécula segundo uma projecção de Fischer são atribuídas prioridades aos substituintes, considerando com prioridade 4 o par de electrões não partilhados; para os substituintes é determinado o sentido da sequência 1-2-3 que define a configuração absoluta do centro assimétrico.

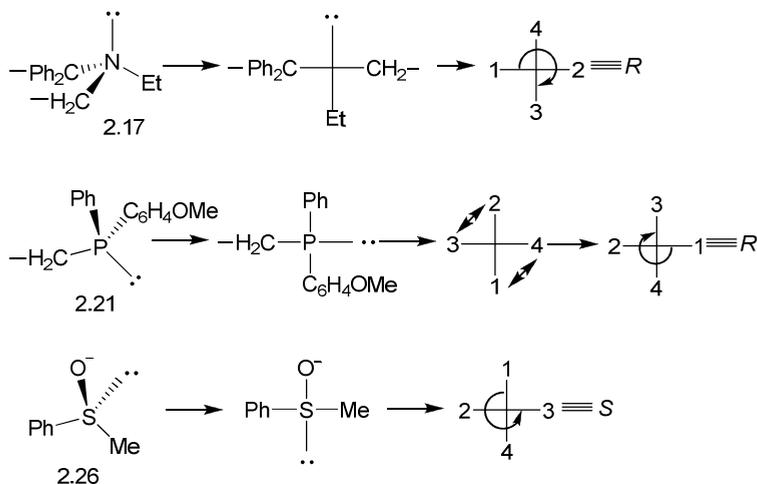


Figura 2.17 Determinação da configuração absoluta do nitrogénio em 2.17, do fósforo em 2.21 e do enxofre em 2.26.

## 2.5. Moléculas com Assimetria Não Tetraédrica

Há muitos exemplos de centros assimétricos com geometria não tetraédrica. Existem complexos metálicos octaédricos com dois ou três ligandos bidentados, *cis*-M(L-L)<sub>2</sub>X<sub>2</sub> e M(L-L)<sub>3</sub>, respectivamente, que formam pares de enantiômeros. Alguns isômeros de complexos do tipo MA<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub> são também quirais. Nestes exemplos o íon metálico é o centro assimétrico.

Exemplos concretos de complexos com estrutura geral M(L-L)<sub>3</sub> são o [Co(etilenodiamino)<sub>3</sub>]<sup>+3</sup> (2.27) e o [Ru(etilenodiamino)<sub>3</sub>]<sup>+2</sup> (2.28). Na Figura 2.18 estão representados os pares de enantiômeros 2.27/2.28 e 2.29/2.30 correspondentes aos dois complexos.

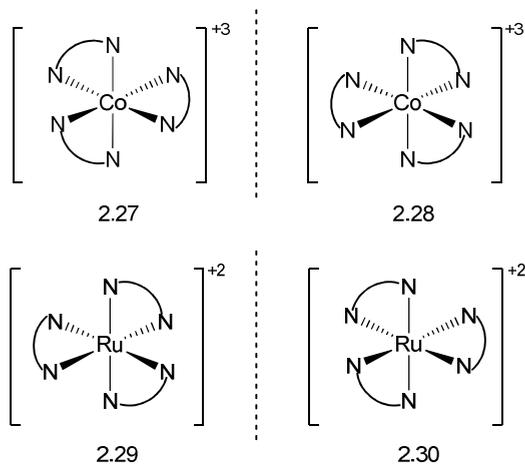


Figura 2.18 Estruturas dos pares de enantiômeros de [Co(etilenodiamino)<sub>3</sub>]<sup>+3</sup> e [Ru(etilenodiamino)<sub>3</sub>]<sup>+2</sup>.

O *cis*-[Co(etilenodiamino)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>+1</sup> é exemplo dum complexo dissimétrico do tipo M(L-L)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>. Para este complexo há duas formas enantioméricas 2.31 e 2.32, Figura 2.19. A esta estrutura corresponde ainda um isômero geométrico, o *trans*-[Co(etilenodiamino)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>+1</sup> que, possuindo um plano de simetria, não apresenta isomeria óptica.

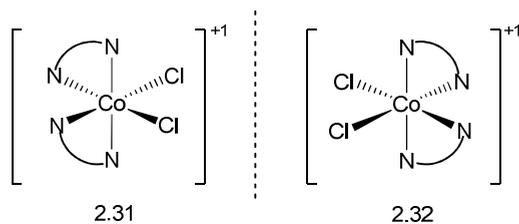


Figura 2.19 O par de enantiómeros do *cis*-[Co(etenodiamino)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>+1</sup>.

Como exemplo dum complexo do tipo MA<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub> quiral pode indicar-se o *cis-cis-cis*-[Co(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>-1</sup> (2.33/2.34), Figura 2.20. Embora existam mais cinco isómeros geométricos deste complexo, o representado na Figura 2.20 é o único que dá lugar a isomeria óptica.

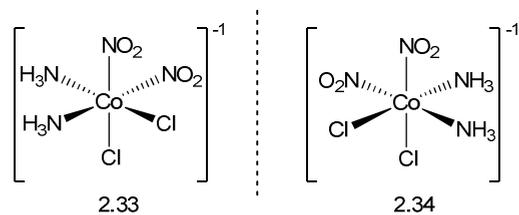


Figura 2.20 O par de enantiómeros do *cis-cis-cis*-[Co(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>-1</sup>.

Qualquer complexo de geometria octaédrica com seis ligandos diferentes, genericamente MABCDEF (2.35/2.36), Figura 2.21, daria lugar a quinze isómeros geométricos. Todos seriam, obviamente, quirais. Contudo, presentemente, não são conhecidos exemplos de complexos deste tipo.

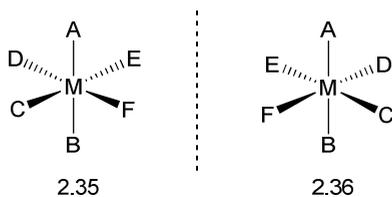


Figura 2.21 O par de enantiómeros correspondentes ao complexo MABCDEF.

Aos complexos metálicos quirais acabados de referir atribuem-se configurações absolutas de acordo com a *convenção Δ,Λ* (delta, lambda). A classificação baseia-se na orientação dos quelatos formados pelos ligandos bidentados em torno do metal central. Um complexo pode representar-se de várias formas alternativas, dependendo das características que se pretendem evidenciar. Tomando como exemplo o complexo  $[\text{Ru}(\text{etilenodiamino})_3]^{+2}$ , a sua representação pode fazer-se por qualquer uma das formas 2.29, 2.29a ou 2.29b, Figura 2.22. Nas formas 2.29a e 2.29b a estrutura toma o aspecto duma hélice. Para determinar a configuração absoluta, o observador determina o sentido de rotação da hélice, definido pelo afastamento dos arcos dos esqueletos dos ligandos que a integram.

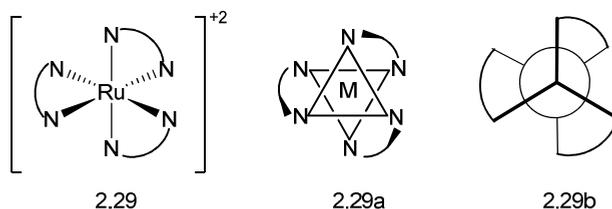


Figura 2.22 Formas de representação do complexo  $[\text{Ru}(\text{etilenodiamino})_3]^{+2}$ .

Quando esse sentido é o retrógrado, como é o caso de 2.29a, Figura 2.23, a configuração absoluta classifica-se como  $\Delta$  (delta). O sentido directo, 2.30a, Figura 2.23, corresponde a uma configuração absoluta  $\Lambda$  (lambda). O complexo de ruténio apresentado na Figura 2.22 tem, portanto, configuração

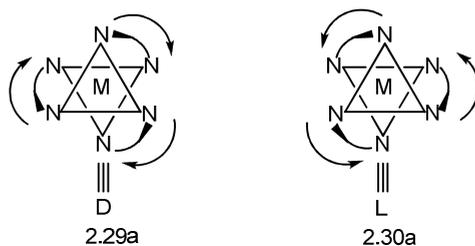


Figura 2.23 Configuração absoluta do par de enantiómeros correspondentes ao complexo  $[\text{Ru}(\text{etilenodiamino})_3]^{+2}$ .

absoluta  $\Delta$ , e o seu enantiómero 2.30, apresentado na Figura 2.18, configuração absoluta  $\Lambda$ , como se ilustra na Figura 2.23.

(Página deixada propositadamente em branco)

CAPÍTULO 3: MOLÉCULAS COM DOIS OU MAIS ÁTOMOS  
ASSIMÉTRICOS. SIMETRIA MOLECULAR

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 3: MOLÉCULAS COM DOIS OU MAIS ÁTOMOS ASSIMÉTRICOS. SIMETRIA MOLECULAR

No Capítulo 2 foram discutidos diferentes casos de moléculas quirais que possuíam um átomo assimétrico. Porém, se uma molécula tiver mais do que um átomo assimétrico ela pode ou não ser quiral. Esta situação verifica-se se a molécula considerada na sua totalidade tiver elementos de simetria que a tornem aquiral.

### 3.1. Diastereoisómeros. Compostos Meso.

Considere-se o caso de 2-bromo-3-clorobutano,  $\text{CH}_3\text{CHBrCHClCH}_3$ , uma molécula em que existem dois carbonos assimétricos. Como cada um dos átomos assimétricos pode ter uma de duas configurações, (*R*) ou (*S*), à fórmula anterior pode corresponder um estereoisómero em que os dois carbonos assimétricos têm configuração absoluta (*R*), outro em que os dois carbonos têm configuração absoluta (*S*), e outros dois, um com configurações (*S*) e (*R*) e outro com configurações (*R*) e (*S*), quatro estereoisómeros portanto. Em geral, uma molécula com *n* átomos assimétricos poderá ter um máximo de  $2^n$  estereoisómeros.

Analisando as representações do exemplo anterior, podemos constatar de facto haver quatro estereoisómeros possíveis, que são os dois pares de enantiómeros representados em perspectiva na Figura 3.1.

As estruturas dos quatro compostos referidos podem também representar-se usando projecções de Fischer, as quais permitem distinguir os quatro isómeros

e identificar facilmente as configurações absolutas de cada um dos carbonos assimétricos presentes nas estruturas.

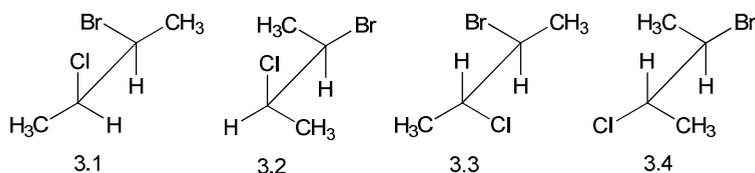


Figura 3.1 Os quatro compostos correspondem a dois pares de enantiómeros de fórmula  $\text{CH}_3\text{CHBrCHClCH}_3$ .

A projecção de Fischer para uma molécula com dois centros quirais representa-se na Figura 3.2 (recorde-se que as linhas verticais se consideram orientadas para trás do plano da escrita e as horizontais para a frente).

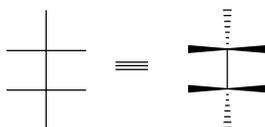


Figura 3.2 Projecção de Fischer e seu significado tridimensional para uma molécula com dois centros quirais.

Para representar a projecção de Fischer da molécula 2-bromo-3-clorobutano, temos de usar a sua representação em perspectiva na conformação em que todos os substituintes dos dois centros quirais se encontram em eclipse. Para isso, e se partirmos da representação 3.1, há que fazer uma rotação em torno da ligação  $\text{C}_2\text{-C}_3$  Figura 3.3. Esta orientação permite visualizar a molécula na forma apropriada para obter directamente a projecção de Fischer. Observando esta conformação em eclipse segundo o alinhamento indicado pela seta, isto é, olhando de cima para baixo a meio da ligação  $\text{C}_2\text{-C}_3$  os substituintes na horizontal são os que estão para o lado do observador e os na vertical, aqueles que estão para o lado oposto, situação análoga à que descrevemos para o caso de um único carbono assimétrico. Obtém-se assim directamente a projecção de Fischer, 3.1a. A configuração absoluta tem

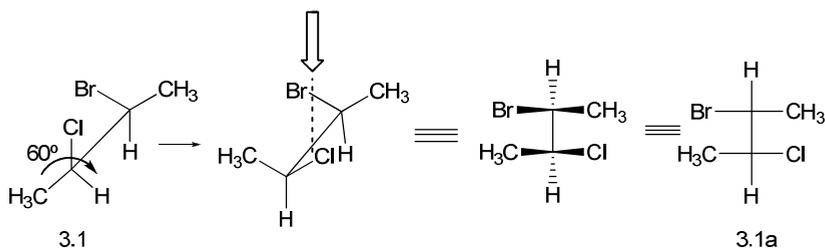


Figura 3.3 A projecção de Fischer a partir de uma representação em perspectiva.

de ser atribuída individualmente a cada um dos átomos assimétricos, como se ilustra na Figura 3.4. Para determinar a configuração absoluta do  $C_2$ , considerase a totalidade do grupo que inclui  $C_3$  como um grupo R ligado a  $C_2$ . Atribuem-se as prioridades de acordo com as regras de CIP. Caso seja necessário terão de efectuar-se trocas para classificar o carbono. Neste caso, a configuração absoluta é (*S*). Procede-se de forma idêntica para determinar a configuração absoluta de  $C_3$  que, neste caso é também (*S*). Concluímos que o estereoisómero 3.1 possui configuração absoluta (*2S,3S*).

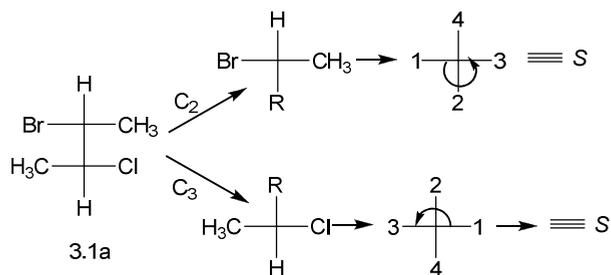


Figura 3.4 Determinação da configuração absoluta numa molécula com dois centros quirais.

Na Figura 3.5 estão representadas as projecções de Fischer dos quatro estereoisómeros do 2-bromo-3-clorobutano bem como as configurações absolutas dos respectivos carbonos quirais. Facilmente se verifica, nestas projecções, que 3.1a e 3.2a constituem um par de enantiómeros, o mesmo sucedendo com 3.3a e 3.4a. Verifica-se também que nenhum dos elementos do primeiro par de enantiómeros possui uma relação objecto-imagem no espelho com qualquer dos elementos do segundo par e vice-versa. Trata-se pois de

estereoisômeros que não são enantiômeros. Estereoisômeros deste tipo são designados por *diastereoisômeros*.

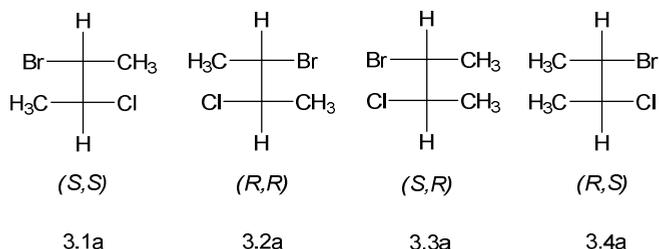


Figura 3.5 As projecções de Fischer dos quatro isômeros do 2-bromo-3-clorobutano.

Os dois pares de enantiômeros que resultam da existência de dois centros quirais nas estruturas do tipo das do exemplo precedente são habitualmente designados pelos prefixos *treo* e *eritro*. Estas designações têm origem nos nomes de dois açúcares naturais com estruturas também do mesmo tipo, a treose e a eritrose, Figura 3.6. A treose corresponde ao par de isômeros em que os dois substituintes idênticos (ou muito semelhantes), neste caso os

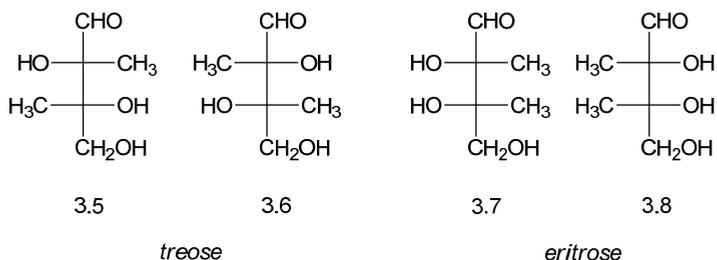


Figura 3.6 Pares de isômeros correspondentes aos compostos designados por treose e eritrose.

grupos hidroxilo, ocupam lados opostos na representação de Fischer, 3.5 e 3.6, e a eritrose, 3.7 e 3.8, corresponde ao par em que esses substituintes estão do mesmo lado na projecção de Fischer. Assim, os isômeros *(S,S)*-2-bromo-3-clorobutano e *(R,R)*-2-bromo-3-clorobutano são os *treo*, sendo *eritro* os isômeros *(S,R)*-2-bromo-3-clorobutano e *(R,S)*-2-bromo-3-clorobutano.

O composto 3.9, Figura 3.7, é um exemplo duma molécula com dois centros assimétricos, em que um é átomo de carbono e outro um átomo de fósforo. Escrita a correspondente projecção de Fischer, a configuração absoluta de cada átomo assimétrico é determinada separadamente, tal como se de dois carbonos assimétricos se tratasse. Para determinar a configuração absoluta de  $C_1$ , considera-se o grupo fosfina como substituinte ligado a  $C_1$ . Atribuem-se as prioridades segundo as regras CIP, efectuam-se trocas, se necessário, e classifica-se o carbono que, neste caso, é (*R*). Procede-se de forma idêntica para determinar a configuração absoluta do átomo de fósforo, considerando o grupo ao qual pertence  $C_1$  como um substituinte, atribuem-se as prioridades e determina-se a configuração absoluta, que se verifica corresponder a (*S*).

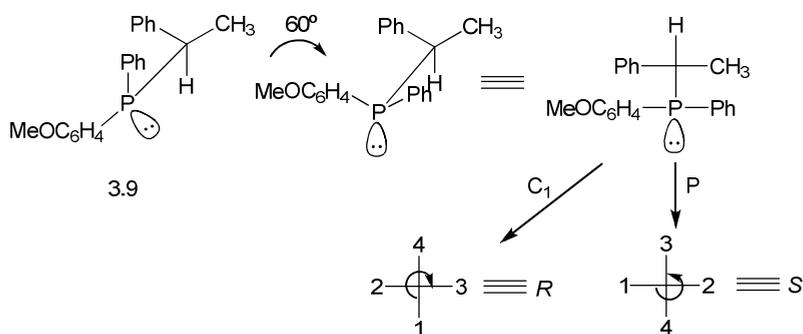


Figura 3.7 Determinação da configuração absoluta numa molécula com um carbono e um átomo de fósforo assimétricos.

Consideremos agora outro exemplo duma estrutura com dois centros quirais, o ácido tartárico  $\text{CH}(\text{OH})(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}(\text{OH})(\text{CO}_2\text{H})$ . Note-se que neste caso os dois átomos de carbono quirais possuem exactamente os mesmos substituintes, estando ligado a cada um um hidroxilo, um carboxilo, um hidrogénio e o outro carbono assimétrico. De forma idêntica ao caso anterior, podemos escrever as quatro projecções de Fischer que se indicam na Figura 3.8. Repare-se que 3.10 e 3.11 constituem um par de enantiómeros, porém 3.12 e 3.13 possuem um plano de simetria interno a meio da ligação  $C_2$ - $C_3$ , que lhe é perpendicular. Por ter este elemento de simetria, a molécula é sobreponível à

sua imagem num espelho. Assim, 3.12 e 3.13 são a mesma molécula e portanto um só composto que, apesar de ter dois átomos de carbono quirais, é aquiral.

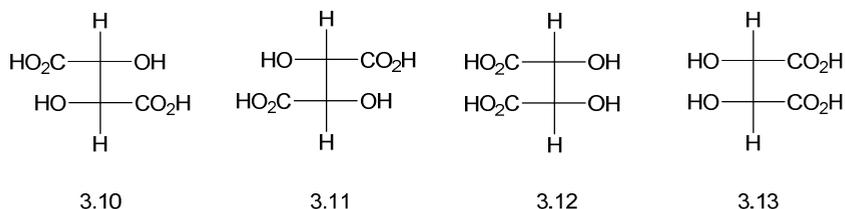


Figura 3.8 Projecções de Fischer para as estruturas com a designação genérica de ácido tartárico.

No primeiro exemplo apresentado os dois carbonos quirais presentes nas estruturas têm um conjunto distinto de substituintes. Quando assim é, o número de estereoisómeros (quatro) que resulta de haver dois carbonos quirais é o máximo possível,  $2^n$ , como atrás referido. Os quatro isómeros constituem dois pares de enantiómeros. Quando os dois átomos assimétricos possuem o mesmo conjunto de substituintes, como no caso do ácido tartárico, os estereoisómeros são somente três e portanto menos do que  $2^n$ .

No composto com plano de simetria, de que resulta ausência de quiralidade na molécula, os dois carbonos quirais identicamente substituídos apresentam quiralidade oposta, isto é, um tem configuração absoluta (*R*) e o outro configuração absoluta (*S*). Este composto é designado por *composto meso* e a sua estrutura por *forma meso*. A forma meso não tem actividade óptica e é diastereoisomérica relativamente aos enantiómeros do par quiral.

### 3.2. Simetria e Quiralidade Molecular

Uma molécula com um átomo assimétrico é simplesmente um caso particular de estrutura quiral, embora seja o tipo de quiralidade mais comum especialmente entre os compostos naturais. Mas, também entre estes compostos, são extremamente comuns estruturas que não têm um só, mas dois ou mais carbonos assimétricos. Nesses casos as moléculas podem ser ou não

quirais, tal como já foi referido para o caso do ácido tartárico. A quiralidade das moléculas está directamente relacionada com a sua simetria. Qualquer figura pode classificar-se em função da sua simetria. A estereoquímica de uma estrutura molecular tem uma geometria cuja simetria podemos classificar. Apenas temos de ter em conta que uma molécula não é uma figura estática e rígida, mas tem a flexibilidade que resulta da possibilidade de rotação em torno ligações simples. A facilidade de rotação é extremamente grande em muitos casos (barreira de energia muito baixa) correspondendo ao que se designa por liberdade de rotação. Daí uma molécula poder apresentar uma conformação quiral que por rotação se converte noutra conformação aquiral. Caso assim for, a molécula é efectivamente aquiral.

Sempre que é difícil determinar a quiralidade duma conformação molecular por não ser simples conferir mentalmente se ela é ou não sobreponível à sua imagem no espelho, ou construir modelos moleculares que facilitem essa verificação, pode recorrer-se ao método de determinação da classe de simetria. A classe de simetria é caracterizada pelo número e tipo de elementos de simetria da molécula. Elemento de simetria é uma operação que aplicada a uma estrutura a converte noutra perfeitamente equivalente à inicial. São quatro os elementos de simetria importantes que necessitamos de considerar, Figura 3.9:

1. Plano de simetria: um plano que segmenta a molécula em duas partes iguais que são a imagem reflectida uma da outra; convencionalmente, este plano designa-se por sigma ( $\sigma$ ).
2. Eixo de rotação de ordem  $n$  (eixo de rotação próprio ou eixo de simetria próprio): um eixo em torno do qual se roda a molécula de  $(360/n)^\circ$  obtendo, ao fim de cada rotação, geometria indistinta da inicial; este eixo é designado por  $C_n$ . Qualquer estrutura possui um eixo de rotação próprio  $C_1$ .
3. Eixo alternante de simetria de ordem  $n$  (eixo de rotação impróprio): um eixo em torno do qual uma rotação de  $(360/n)^\circ$  seguida duma reflexão num plano perpendicular ao eixo dá lugar a uma geometria da molécula indistinta da inicial (a reflexão pode

preceder a rotação, sendo igual o resultado); este eixo é designado por  $S_n$ . Um eixo  $S_1$  é equivalente a um plano de simetria  $\sigma$ .

4. Centro de simetria ou de inversão: um ponto relativamente ao qual todos os átomos da molécula têm outro igual do lado oposto na linha recta que os une; o centro de simetria é designado por  $i$ . Um eixo alternante de simetria de ordem 2,  $S_2$ , é equivalente a um centro de simetria sendo usualmente identificado como tal.

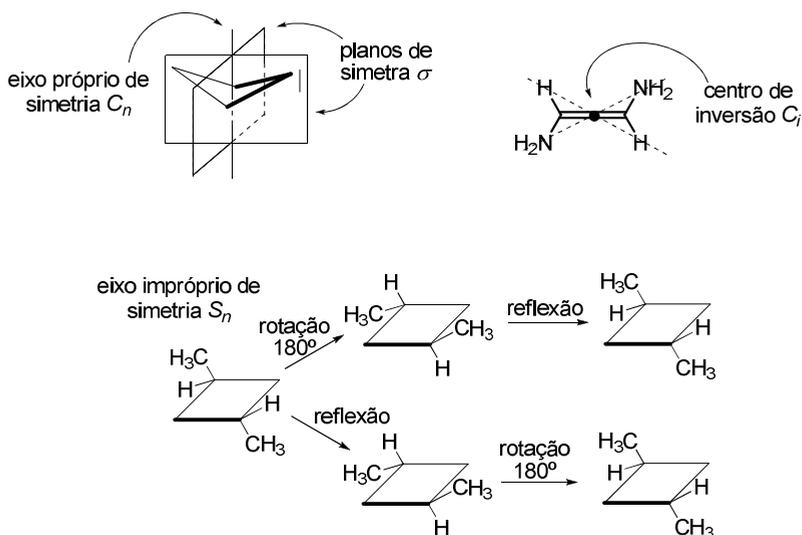


Figura 3.9 Elementos e operações de simetria.

Uma molécula que não possua qualquer elemento de simetria é *assimétrica* e consequentemente quiral. Contudo, a quiralidade também é compatível com a existência de alguns elementos de simetria. Se uma molécula não possuir um plano de simetria, um eixo impróprio ou um centro de simetria, mas possuir um eixo de rotação próprio, ela corresponderá ainda a uma estrutura quiral. Não sendo assimétrica, mas sendo quiral é designada por *dissimétrica*. Por exemplo, o eixo binário de simetria,  $C_2$ , existente em 3.14 ou 3.15 da Figura 3.10 não impede que sejam moléculas quirais, pelo que são dissimétricas. Por sua vez, um plano de simetria, tal como o existente em 3.16 e nos estereoisómeros 3.12 e 3.13 do ácido tartárico atrás referidos, é um elemento

de simetria que impede a quiralidade da molécula. Estas estruturas dizem-se *não-dissimétricas*.

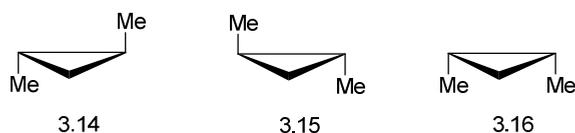


Figura 3.10 Estereoisómeros do 1,2-dimetilciclopropano.

A análise dos elementos de simetria duma molécula permitiu estabelecer um sistema de grupos de simetria para o qual está estabelecida uma notação convencional. A natureza quiral ou aquiral de qualquer molécula pode inferirse directamente da sua classificação dentro do sistema de grupos de simetria.

Para classificar uma molécula como pertencente a um grupo há que determinar todos os seus elementos de simetria considerando ainda, no caso de moléculas que possuem vários eixos e planos, a distinção entre o plano de simetria que contém o eixo principal (o de ordem mais elevada) designado por  $\sigma_v$  e os planos que sejam perpendiculares a este eixo, designados por  $\sigma_h$ . As siglas estão relacionadas com a orientação vertical, que é convencionalmente escolhida para o eixo principal, e horizontal para os planos secundários. Os grupos de simetria mais comuns são C e D, havendo também os grupos S, T, O e I. Estes grupos são ainda divididos em subgrupos. Os grupos de simetria mais significativos, assim como a sua notação convencional, apresentam-se na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 Grupos de simetria mais relevantes.

Moléculas Dissimétricas Quirais	$C_n$ (um eixo $C_n$ ) $D_n$ (um $C_n + nC_2$ )
Moléculas Não-Dissimétricas Aquirais	$C_s$ (um $\sigma$ ); $C_i$ (um $i$ ); $S_n$ (um $S_n$ ) $C_{nv}$ (um $C_n + n\sigma_v$ ) $C_{nh}$ ( $C_n +$ um $\sigma_h$ ) $D_{nd}$ ( $C_n + nC_2 + n\sigma_v$ ) $D_{nh}$ ( $C_n + nC_2 + n\sigma_v +$ um $\sigma_h$ )

### 3.3. Pseudoassimetria. Centros Pseudoassimétricos

Os monoésteres metílicos dos ácidos 2,3,4-tribromopentano-1,5-dióicos são exemplos de estruturas com três carbonos assimétricos. De acordo com a expressão geral, o número de estereoisômeros é igual a  $2^n$ , existindo efectivamente oito estereoisômeros que são quatro pares de enantiómeros, como se ilustra na Figura 3.11.

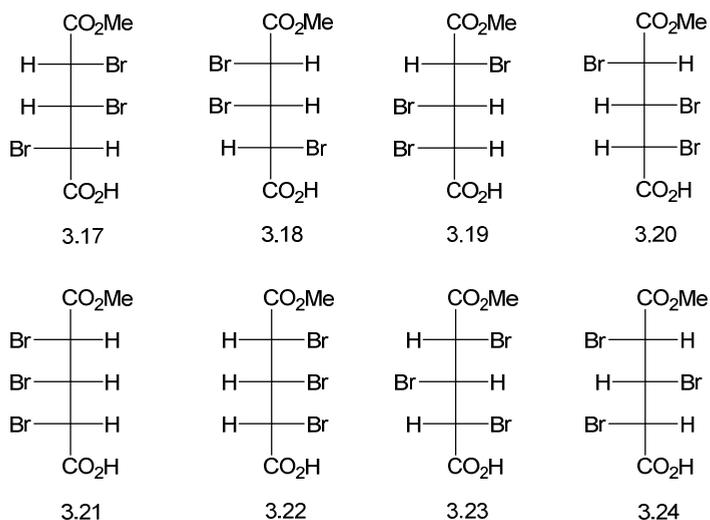


Figura 3.11 Os oito estereoisômeros correspondentes à designação genérica de monoéster metílico de ácido 2,3,4-tribromopentano-1,5-dióico.

No entanto, no caso dos correspondentes ácidos dicarboxílicos, os ácidos 2,3,4-tribromopentano-1,5-dióicos, os dois carbonos assimétricos extremos têm o mesmo conjunto de substituintes. Daí resultam alterações de simetria com consequências que se discutem a seguir.

Escrevendo a estrutura destes ácidos dicarboxílicos sem evidenciar a estereoquímica,  $\text{HBr}(\text{CO}_2\text{H})\text{CCHBrC}(\text{CO}_2\text{H})\text{BrH}$ , parece que o carbono central não é assimétrico. Porém, uma análise mais detalhada mostra outra realidade. Na Figura 3.12 torna-se evidente que 3.25 e 3.26, assim como 3.27 e 3.28 são dois pares de enantiómeros. Nestes dois pares de enantiómeros, a quiralidade do átomo  $\text{C}_3$  resulta da incapacidade de sobreposição das duas estruturas. Os

substituintes de C<sub>2</sub> e C<sub>4</sub> são idênticos e em cada estrutura as configurações absolutas dos dois centros quirais também são idênticas, (*S,S*) e (*R,R*) respectivamente. A situação é diferente para os casos de 3.29 e 3.30, bem como 3.31 e 3.32. Nestes, os carbonos C<sub>2</sub> e C<sub>4</sub> têm uma configuração absoluta (*S*) e outra (*R*). A simetria corresponde, portanto, a formas *meso*. Assim, 3.29 e 3.30

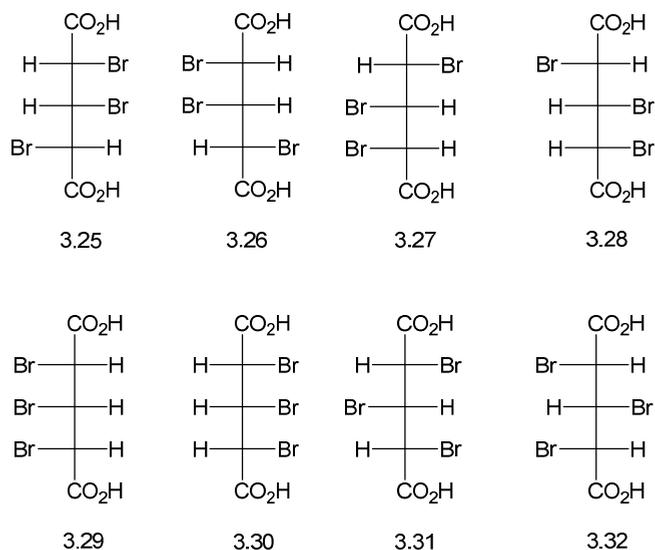


Figura 3.12 Os ácidos 2,3,4-tribromopentano-1,5-dióicos 3.25/3.26 e 3.27/3.28 são dois pares de enantiómeros, 3.29/3.30 e 3.31/3.32 são duas formas *meso*.

são iguais, correspondem a um isómero, e 3.31 e 3.32 a outro. Nenhum destes possui actividade óptica. São diastereoisómeros entre si bem como dos dois pares de enantiómeros 3.25/3.26 e 3.27/3.28. A fórmula  $\text{HBr}(\text{CO}_2\text{H})\text{CCHBrC}(\text{CO}_2\text{H})\text{BrH}$  não corresponde, pois, a oito estereoisómeros mas somente a seis, dois pares de enantiómeros e mais duas formas *meso*, pelo que só existem seis estereoisómeros do ácido 2,3,4-tribromopentano-1,5-dióico.

O exemplo que acabamos de tratar corresponde a uma situação com alguma singularidade. Os isómeros correspondentes a 3.29/3.30 e 3.31/3.32 não são quirais, mas, se um dos substituintes em C<sub>2</sub> ou C<sub>4</sub> for substituído ou modificado, como é o caso da Figura 3.11, essa molécula será quiral. Diz-se que este tipo de moléculas possui *pseudoassimetria* ou *pseudoquiralidade*.

Daqui, um átomo tetraédrico com quatro substituintes todos diferentes mas em que a diferença entre dois dos substituintes consiste em serem átomos com idêntica substituição e somente de quiralidade oposta, como é o caso de  $C_3$  é designado por *pseudoassimétrico* ou *pseudoquiral*. É o caso de compararmos o ácido 2,3,4-tribromopentano-1,5-dióico com o seu monoéster metílico atrás referido: um dos grupos carboxilo foi modificado e os isômeros que possuíam um plano de simetria transformaram-se em compostos que o não têm, originando oito estereoisômeros.

Aos carbonos pseudoassimétricos podem ser atribuídas configurações. Estas não são, contudo, configurações absolutas mas sim *configurações intramoleculares relativas*, para as quais se usam as designações (*r*) ou (*s*). Para proceder à classificação é necessário considerar uma nova regra CIP: relativamente a um par de substituintes idênticos mas de quiralidade oposta, o substituinte com centro quiral de configuração absoluta (*R*) é classificado de  $L_R$  e precede o de configuração absoluta (*S*), classificado de  $L_S$  sendo-lhe assim atribuída prioridade. Considerando esta regra, a *configuração relativa* é então designada de (*r*) ou (*s*) segundo o mesmo critério estabelecido para a convenção (*R*)/(*S*).

Como exemplo da atribuição da configuração a um *átomo pseudoassimétrico* podemos considerar o isômero 3.30 do ácido 2,3,4-tribromopentano-1,5-dióico, Figura 3.13. O  $C_3$  é um carbono

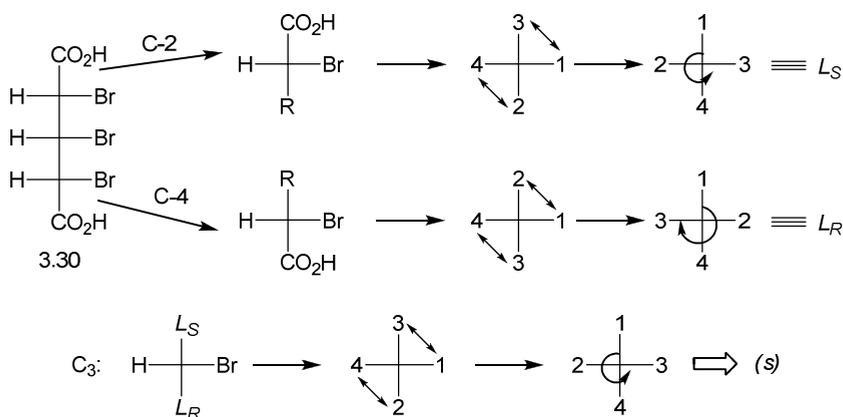


Figura 3.13 Atribuição da configuração a um átomo *pseudoassimétrico*.

*pseudoassimétrico* com os dois grupos  $\text{CH}(\text{Br})\text{CO}_2\text{H}$  a ele ligados. Para atribuir a configuração intramolecular relativa deste centro há que determinar, em primeiro lugar, as configurações absolutas dos centros quirais  $\text{C}_2$  e  $\text{C}_4$ . Classificados os grupos de  $L_R$  e  $L_S$ , o primeiro tem prioridade 2 e o segundo 3, sendo as prioridades 1 e 4 atribuídas ao bromo e ao hidrogénio, respectivamente. A sequência 1-2-3 segue o sentido directo e, conseqüentemente, o átomo pseudoassimétrico é de configuração (*s*).

#### 3.4. A Convenção $\alpha,\beta$ para Hidratos de Carbono

Os monossacarídeos, compostos de fórmula geral  $\text{C}_x(\text{H}_2\text{O})_y$ , são uma classe importante de compostos orgânicos naturais quirais. Possuem entre três e seis átomos de carbono e de um a quatro carbonos assimétricos, Figura 3.14. Nas projecções de Fischer destes compostos é habitual colocar o grupo formilo em cima e atribuir ao respectivo carbono o número 1. O *D*-(+)-gliceraldeído (3.33) já mencionado no Capítulo 2 é um monossacarídeo simples, tem três átomos de carbono, um dos quais é quiral. Tem, portanto, um par de enantiómeros.

A *D*-(+)-glucose (3.42), estrutura orgânica mais abundante na natureza, possui seis átomos de carbono, dos quais quatro são assimétricos, a esta estrutura corresponde um total de dezasseis estereoisómeros.

Para os monossacarídeos com cinco e seis átomos de carbono, a forma linear existe em equilíbrio com duas formas cíclicas. Estas formas com ciclos de 5 e 6 membros, furanoses e piranoses respectivamente, resultam do ataque ao grupo carbonilo pelos hidroxilos em  $\text{C}_4$  ou  $\text{C}_5$ . Em consequência da ciclização, o carbono do grupo carbonilo torna-se num novo centro quiral em que o grupo hidroxilo pode orientar-se para um ou para o outro lado do plano médio do anel. Este carbono é designado por *carbono anomérico* e os dois isómeros resultantes designam-se por *anómeros*.

As furanoses e piranoses são habitualmente representadas por *projecções de Haworth*, obtidas a partir das projecções de Fischer por rotação de  $90^\circ$  no sentido retrógrado, seguido de ciclização. Na Figura 3.15 é utilizada a glucose para ilustrar a transformação. Por rotação de  $90^\circ$ , 3.42 dá origem a 3.42a, e

desta por ciclização, 3.42b, resultam as correspondentes projecções de Haworth 3.42c e 3.42d. Com este procedimento é possível ilustrar facilmente a ciclização e os produtos resultantes com a estereoquímica apropriada.

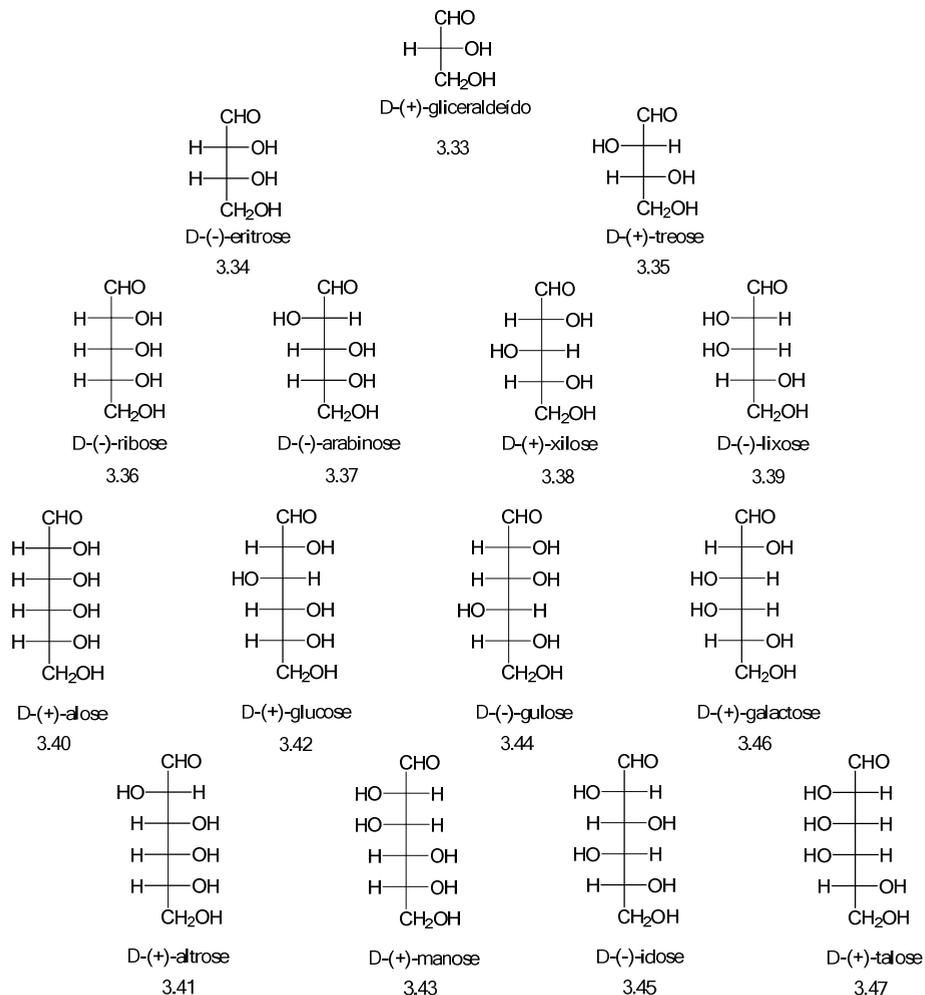


Figura 3.14 Estruturas dos monossacarídeos com três a seis átomos de carbono.

O par de isómeros cíclicos em equilíbrio que se interconvertem por rotação através da forma aberta são classificados de acordo com a *convenção  $\alpha, \beta$* , uma notação própria para os anómeros. Esta notação descreve uma configuração relativa e baseia-se nas posições relativas do grupo hidroxilo do carbono

anomérico e do grupo hidroxilo do carbono quiral de ordem numérica mais elevada nos dois anômeros. Quando os dois grupos hidroxilo se encontram do mesmo lado do plano médio do anel, o composto designa-se por anómero  $\alpha$ , 3.42c, designando-se por anómero  $\beta$ , 3.42d, quando se encontram de lados opostos. Na Figura 3.15 estão representados os anômeros  $\alpha$  e  $\beta$  da *D*-(+)-glucose.

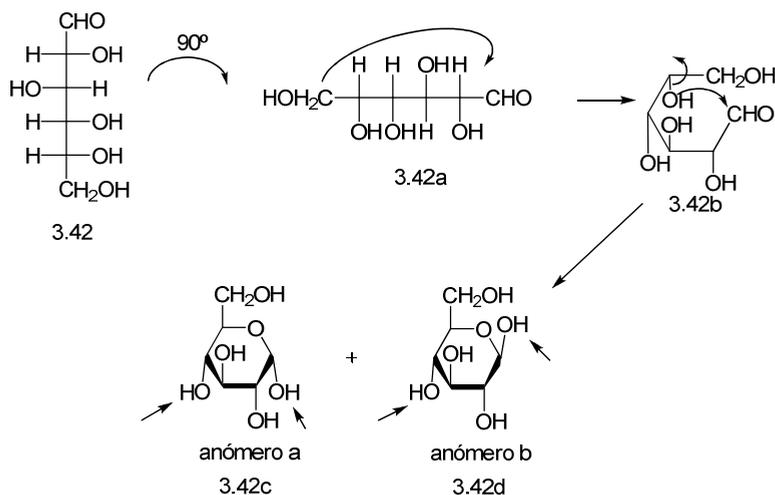


Figura 3.15 Formas linear e cíclicas da *D*-(+)-glucose.

Os dois anômeros são também classificados como *epímeros*, por serem isómeros com vários centros quirais em que só um tem configurações absolutas opostas, enquanto as dos restantes são iguais.

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 4: QUIRALIDADE SEM ÁTOMOS ASSIMÉTRICOS

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 4: QUIRALIDADE SEM ÁTOMOS ASSIMÉTRICOS

Já foi referido que a quiralidade duma molécula só depende da sua simetria, que não resulta necessariamente de haver átomos de carbono assimétricos na estrutura. Existem, como também já foi referido, outros átomos tetraédricos que não o carbono que podem apresentar assimetria, como por exemplo P, N e S, entre outros, além de assimetria em átomos com valências diferentes de quatro. Por sua vez, vimos que uma estrutura que contém átomos assimétricos pode não ser quiral, como sucede quando a estrutura molecular tem um plano de simetria interno, como é o caso de um dos diastereoisómeros do ácido tartárico. O mesmo se verifica com qualquer molécula que, possuindo outros átomos assimétricos, possua um centro de simetria ou um eixo de rotação impróprio. Uma molécula qualquer sem átomos assimétricos também será quiral desde que não possua nenhum dos referidos elementos de simetria.

As moléculas que não possuem centros assimétricos nem qualquer dos elementos de simetria mencionados serão quirais se tiverem planos ou eixos de quiralidade ou ainda geometria helicoidal. Neste Capítulo são apresentadas moléculas com essas características.

### 4.1. Moléculas com Quiralidade Axial

Uma molécula em que o esqueleto base da estrutura tem um eixo de simetria, mas em que tal simetria é anulada pela presença de substituintes, é uma molécula com *quiralidade axial*. O referido eixo é designado por *eixo de quiralidade*.

Os alenos substituídos são exemplos de estruturas que podem ter quiralidade axial. De facto, no aleno base 4.1, Figura 4.1, o eixo comum das ligações duplas é um eixo de simetria e conseqüentemente a molécula é aquiral. Os planos que contêm os carbonos terminais são ortogonais entre si e a rotação de 180° resulta, neste caso, numa molécula indistinta da inicial. Se um dos hidrogénios for substituído por outro grupo, anula-se esse eixo de simetria mas, como o outro carbono do extremo oposto continua a ter dois

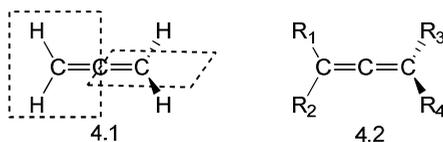


Figura 4.1 Um aleno aquiral e outro apresentando quiralidade axial.

substituintes idênticos, a molécula tem ainda um plano de simetria, continuando a ser aquiral. Quando todos os substituintes do aleno são diferentes, 4.2, deixa de haver elementos de simetria na molécula e esta passa a ser quiral. O eixo que era de simetria no aleno base é aqui *eixo de quiralidade*.

Os bifenilos, quando tiverem grupos volumosos em posição *orto*, constituem outro tipo de estrutura que também pode ser matriz de *quiralidade axial*. Refira-se como exemplo o 2,2'-dibromo-6,6'-dinitrobifenilo (4.4), um derivado do bifenilo (4.3), molécula que apresenta um eixo de simetria, Figura 4.2. Em 4.4 os substituintes volumosos tornam a energia de activação para a rotação muito elevada devido ao impedimento estéreo e, conseqüentemente, as moléculas não têm os dois anéis coplanares. Em consequência da impossibilidade de rotação em torno da ligação simples que une os dois

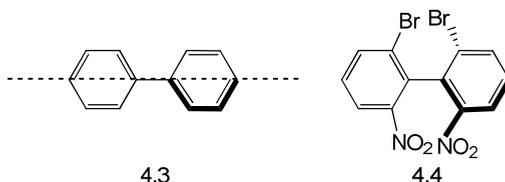


Figura 4.2 O bifenilo e um bifenilo com eixo de quiralidade.

grupos fenilo, os anéis aromáticos encontram-se em planos perpendiculares, dando lugar a uma situação de quiralidade axial que origina um par de enantiómeros, designados por *atropisómeros* (do grego, *a tropos*, sem rodar). Tal como nos alenos, se os dois grupos de um dos anéis forem iguais, a molécula será aquiral mas, se forem diferentes, haverá quiralidade.

A *resolução* de uma mistura de *atropisómeros*, isto é, a separação dos dois enantiómeros, pode fazer-se à temperatura ambiente sempre que a barreira de energia de rotação seja igual ou superior a 19 kcal/mol. Naturalmente, a grandeza desta barreira de energia depende do volume dos substituintes. Por outro lado, o inverso da resolução, que envolve a conversão dum enantiómero puro numa mistura dos dois, ocorre por vezes com excessiva facilidade. Este processo designa-se por *racemização*.

A racemização de bifenilos pode conseguir-se a temperaturas mais altas e é tanto mais fácil quanto menos volumosos forem os substituintes, o que implica uma barreira de energia mais baixa a transpor. Como referência indicativa pode considerar-se que a capacidade dos substituintes impedirem a racemização segue a ordem: Br >> CH<sub>3</sub> > Cl > NO<sub>2</sub> > CO<sub>2</sub>H >> OCH<sub>3</sub> > F.

Os binaftilos dissustituídos (4.5) também podem apresentar quiralidade axial como se evidencia na Figura 4.3. A existência de duas formas

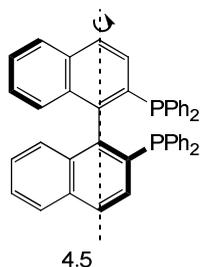


Figura 4.3 BINAP, exemplo de um binaftilo com quiralidade axial.

enantioméricas deve-se ao impedimento estereoquímico que afasta os dois sistemas aromáticos da coplanaridade, tal como no caso dos bifenilos.

## 4.2. Moléculas com Quiralidade Planar

Uma molécula em que o esqueleto base da estrutura tem um plano de simetria, mas em que essa simetria é anulada pela presença de substituintes, é uma molécula com *quiralidade planar*. Neste caso o referido plano é designado *plano de quiralidade*.

Os ferrocenos substituídos, os ciclofanos e os compostos ansa (do latim, *ansa*, asa) constituem exemplos de moléculas com quiralidade planar. O ferroceno (4.6), Figura 4.4, possui um plano de simetria que o torna aquiral. Contudo, num ferroceno substituído como a ferrocenilfosfina (4.7), o correspondente plano é um *plano de quiralidade*. Trata-se pois duma molécula com *quiralidade planar*.

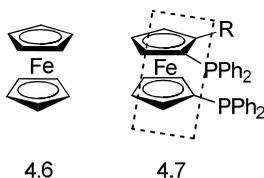


Figura 4.4 O ferroceno, aquiral, e um ferroceno substituído com quiralidade planar.

O paraciclofano (4.8) e o composto ansa 4.9, Figura 4.5, também são quirais. A quiralidade, em ambos os casos, resulta da presença do grupo

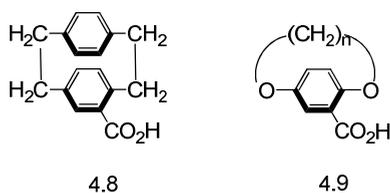


Figura 4.5 Um paraciclofano e um composto ansa com quiralidade planar.

carboxilo ligado ao anel aromático, que origina um *plano de quiralidade* em ambas as moléculas.

É importante salientar que uma molécula pode ser quiral segundo mais do que um dos conceitos de quiralidade que se definem. É interessante analisar

um exemplo que envolve moléculas pequenas e muito simples, como é o caso dos ciclopropanos dibromados nas posições 1 e 2, Figura 4.6. Desde logo há que considerar a existência de estereoisomeria geométrica resultante de poderem existir isómeros *cis* e *trans*. Por se tratar de moléculas com dois carbonos assimétricos, poderiam existir  $2^n = 4$  isómeros quirais, dois pares de enantiómeros, (*R,R*) e (*S,S*), (*R,S*) e (*S,R*). O *cis*-1,2-dibromociclopropano tem um isómero (*R,S*) e outro (*S,R*). A estrutura 4.10 representa o enantiómero

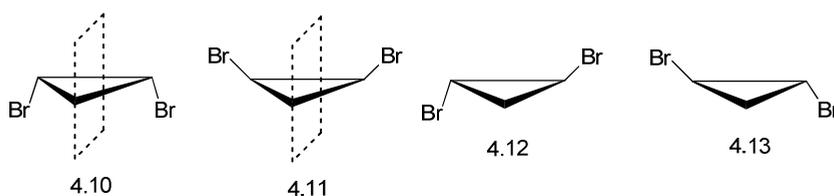


Figura 4.6 Os estereoisómeros do 1,2-dibromociclopropano.

(*R,S*) e 4.11, a sua imagem num espelho, o (*S,R*). Contudo, estas duas estruturas não se distinguem pois podem justapor-se. Isso é uma consequência de terem um plano de simetria, o plano perpendicular ao plano do anel que passa pelo ponto médio da ligação  $C_1-C_2$  e por  $C_3$ . A existência deste plano de simetria dá lugar a que o composto se designe por forma *meso*. À estereoquímica *trans* correspondem, porém, os dois compostos 4.12 e 4.13. Embora estas estruturas possuam um eixo de rotação próprio  $C_2$ , este não é um elemento de simetria que anule a quiralidade da molécula. Consequentemente, 4.12 é o isómero (*R,R*) e 4.13 o isómero (*S,S*).

Os compostos 4.12 e 4.13 podem também ser analisados na perspectiva do conceito de *quiralidade planar*, embora sejam moléculas com dois carbonos assimétricos. De facto, podemos considerar estes compostos tendo em conta o esqueleto base da molécula de ciclopropano, molécula em que tanto o plano médio (representado em 4.10 e 4.11) como o plano do anel são planos de simetria. A posição dos bromos em 4.12 e 4.13 desfaz a simetria em relação a qualquer dos planos considerados, e por isso estes estereoisómeros apresentam quiralidade planar sendo 4.12 e 4.13 *enantiómeros*. Qualquer dos planos mencionados é, efectivamente, um *plano de quiralidade*.

### 4.3. Quiralidade Helicoidal. Moléculas com Helicidade

Há estruturas moleculares que se desenvolvem em forma de hélice. Uma hélice não tem qualquer elemento de simetria e, conseqüentemente, a imagem num espelho dum molécula em hélice corresponde ao seu *enantiómero*. As duas moléculas enantioméricas apresentam *quiralidade helicoidal* e as hélices distinguem-se como direita e esquerda, de acordo com o sentido do seu enrolamento que se define olhando a hélice de topo. Se esta apresentar um enrolamento para a direita conforme se afasta do observador é uma *hélice direita*, Figura 4.7a. Se o enrolamento for para a esquerda é uma *hélice esquerda*, Figura 4.7b.



Figura 4.7 Representação esquemática dum hélice direita (a) e dum hélice esquerda (b).

Na Figura 4.8 apresentam-se alguns exemplos de moléculas cujas estruturas se desenvolvem em hélice. O hexa-heliceno (4.14) não pode ser planar devido ao atravancamento estereoquímico muito acentuado entre os seus anéis

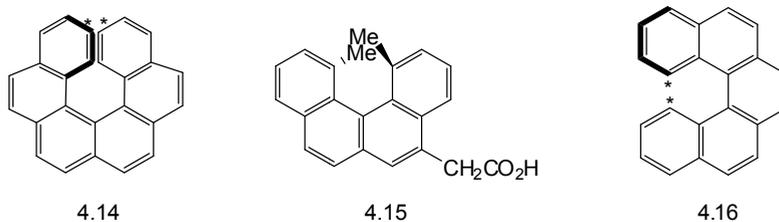


Figura 4.8 Alguns compostos com geometria em forma de hélice.

extremos. A geometria helicoidal adoptada resulta efectivamente do afastamento originado pela repulsão estérea entre átomos próximos mas não ligados. Numa estrutura molecular, os átomos de carbono que não estabelecem

ligação não se podem aproximar mais do que cerca de 3,0 Å. Atenda-se a que a distorção da molécula não afecta apenas esses grupos próximos mas implica um ajustamento de toda a estrutura. Na estrutura 4.15, a proximidade dos dois grupos metilo é o factor responsável pela distorção da molécula, afastando-a da planaridade. Em 4.16, é a proximidade dos anéis aromáticos, assinalados com asterisco, que leva as moléculas a adoptarem uma geometria em hélice, de forma análoga ao que sucede em 4.14.

Uma característica relevante dos compostos com geometria helicoidal é o seu poder rotatório extremamente elevado. Com efeito, enquanto a rotação específica,  $[\alpha]_D$  para os compostos quirais mais comuns pode atingir valores da ordem de grandeza das dezenas, o hexa-heliceno tem um  $[\alpha]_D$  de 3700.

Exemplo duma estrutura cíclica com geometria helicoidal, de que resulta um par de enantiómeros (4.17/4.18), é o *trans*-ciclo-octeno, Figura 4.9.

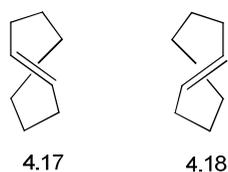


Figura 4.9 Os dois isómeros do *trans*-ciclo-octeno.

Entre as moléculas que apresentam geometria helicoidal é ainda de destacar o ácido desoxirribonucleico, ADN, o composto responsável pela transmissão de toda a informação genética, Figura 4.10.

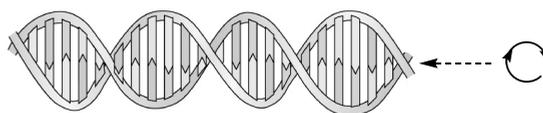


Figura 4.10 Esquema da estrutura do ácido desoxirribonucleico, ADN, evidenciando a sua helicidade.

A estrutura do ADN, proposta pela primeira vez em 1953 por J. Watson, F. Crick e M. Wilkins, é uma hélice dupla com enrolamento no sentido horário. É, consequentemente, uma hélice direita.

#### 4.4. Moléculas Com Quiralidade Topológica

A *topologia* diz respeito ao estudo das propriedades de um objecto que são invariáveis sob condições de deformação arbitrária (alongação, torção, etc.). Para estudar a topologia química duma molécula é conveniente representá-la no papel na forma de um gráfico simples correspondente ao alinhamento da estrutura. Se essa representação duma molécula apresenta cruzamento de linhas ela é não planar e diz-se *topologicamente não-trivial*. Uma molécula que não apresente cruzamento de linhas é considerada planar e *topologicamente trivial*. A Figura 4.11 apresenta um exemplo de cada um dos tipos de representação gráfica.



Figura 4.11 Exemplo de gráficos representando uma molécula topologicamente não-trivial (a) e outra topologicamente trivial (b).

Um *nó molecular trilobado*, um *catenano*, e um *rotaxano* são exemplos de estruturas que envolvem unidades entrelaçadas ou interligadas, Figura 4.12. Os nós moleculares trilobados, (a), são estruturas cíclicas entrelaçadas, com

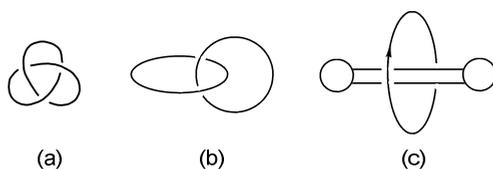


Figura 4.12 Estruturas gerais de (a) nós moleculares trilobados, (b) catenanos, e (c) rotaxanos.

cadeias de 50 ou mais átomos cujo alinhamento forma um nó. Os catenanos (*do latim, catena*, cadeia), (b), contêm dois ou mais anéis interligados que apenas são separáveis por quebra de ligações covalentes. As estruturas mais simples, com dois anéis, são denominadas [2]catenanos. O número entre

parêntesis rectos indica o número de anéis. Os rotaxanos (do latim *rota*, roda, e *áxis*, eixo), (c), são compostos constituídos por uma unidade linear, o eixo, envolvida por outra cíclica. O eixo possui grupos volumosos nas extremidades que impedem a separação das duas unidades. Estes são denominados [2]rotaxanos. Mais complexos são os [3]rotaxanos, com um eixo e dois ciclos.

Nós moleculares trilobados, catenanos, e rotaxanos não podem ser representados graficamente sem que haja cruzamento de linhas e, por este motivo, são moléculas topologicamente não-triviais.

Um nó molecular trilobado pode existir em duas formas topologicamente equivalentes, pertencendo aos grupos de simetria  $D_3$  e  $D_2$ , respectivamente, Figura 4.13.

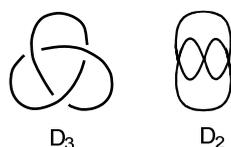


Figura 4.13 Duas formas topologicamente equivalentes do nó molecular trilobado, com simetria  $D_3$  e  $D_2$ , respectivamente.

Os nós trilobados são sempre quirais, a sua imagem num espelho plano não lhe é sobreponível, Figura 4.14. Sem romper a cadeia, é impossível transformar a estrutura 4.19 na estrutura 4.20. Os dois enantiómeros da figura são *enantiómeros topológicos* e os dois são *isómeros topológicos* da correspondente estrutura trivial, anel simples sem cruzamento.

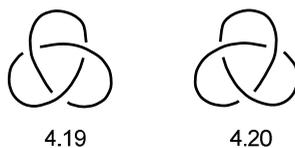


Figura 4.14 Nós trilobados topologicamente quirais.

Contrastando com os nós, os catenanos não são sempre quirais, pois podem apresentar dois planos de simetria. Para serem topologicamente quirais é

necessário haver componentes nos anéis que eliminem esses planos de simetria. Se cada um dos anéis for composto por segmentos com uma sequência específica e diferente nos dois anéis, tal como indicado pelas setas na Figura 4.15, então a molécula será quirais. Para que isto seja possível, é necessário que cada anel possua pelo menos três segmentos diferentes, embora cada um possa estar presente em ambos. Deste modo, o catenano apenas possuirá simetria  $C_2$ , não o impedindo de existir como um par de enantiómeros não interconvertíveis, 4.21 e 4.22.

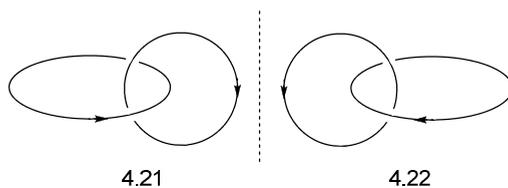


Figura 4.15 Catenanos topologicamente quirais.

Nos rotaxanos, para que haja quiralidade, o ciclo deve possuir características idênticas às do catenano, isto é, pelo menos três segmentos distintos em sequência, e o eixo deve possuir dois grupos diferentes nas extremidades, 4.23 e 4.24, Figura 4.16.

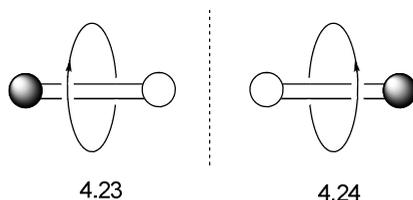


Figura 4.16 Rotaxanos topologicamente quirais.

A primeira síntese de um [2]catenano foi conseguida por Wasserman em 1960. Pouco tempo depois, em 1967, Harrison e Harrison conseguiram sintetizar um [2]rotaxano. O primeiro nó molecular trilobado, porém, só foi conseguido em 1989. Presentemente existe já um número significativo de compostos sintéticos dos tipos aqui mencionados. Para além dos exemplares

sintéticos, são também conhecidas moléculas naturais com forma de nó molecular trilobado e catenano. Para além da sua forma bem conhecida em hélice, foram já identificadas, *in vivo*, moléculas de ADN em forma de [2]catenanos e [3]catenanos. Foi também identificado por microscopia electrónica um ADN em forma de nó trilobado.

Mais recentemente foram detectadas estruturas em forma de catenano e nó molecular trilobado de algumas proteínas: em forma de nó trilobado, a lactoferrina e a ascorbato oxidase, e em forma de catenano, a quinoproteína metilamina desidrogenase.

Estruturas com topologia quiral dos tipos acabados de descrever, possuem elevada actividade óptica, pelo que a sua utilização como catalisadores quirais homogéneos e heterogéneos em reacções de síntese catalítica enantioselectiva é muito promissora.

#### 4.5. Configuração Absoluta sem Centros Quirais e Respectivas Designações

Aos compostos com quiralidade axial e quiralidade planar também são atribuídas configurações absolutas (*R*)/(*S*). Nestes casos, ao contrário do que sucede com os carbonos assimétricos, não há necessidade de todos os substituintes serem diferentes. Apresentam-se como exemplo as classificações para o aleno 4.25, o bifenilo 4.4 e o binaftilo 4.5.

Para classificar o aleno 4.25, com quiralidade axial, como *R<sub>a</sub>* ou *S<sub>a</sub>* (o subscrito *a* especifica que se refere a quiralidade axial), orienta-se a molécula de modo a observá-la de topo segundo o eixo de quiralidade, Figura 4.17. O

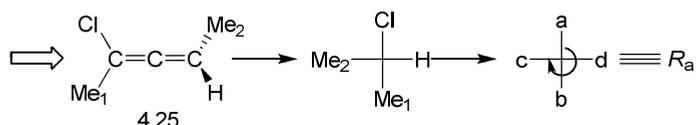


Figura 4.17 Determinação da configuração absoluta de um aleno.

sentido mais conveniente é aquele em que se visualizam os substituintes do carbono mais próximo do observador em posição vertical e os mais distantes

em posição horizontal, conforme indicado pela seta. Aplicam-se agora as regras de prioridade CIP aos substituintes de cada carbono individual e faz-se a projecção da molécula segundo um plano frontal de modo que os substituintes mais próximos do observador fiquem em posição vertical e os mais distantes, em posição horizontal. Os dois substituintes mais próximos têm sempre prioridade sobre os mais distantes. Assim, o cloro e o  $\text{Me}_1$  têm prioridade sobre o hidrogénio e o  $\text{Me}_2$ . Designam-se agora os substituintes mais próximos de a (maior prioridade) e b e os mais distantes de c (maior prioridade) e d. A configuração absoluta é atribuída ao composto de acordo com o sentido da sequência a-b-c. O aleno do exemplo possui configuração absoluta  $R_a$ .

A direcção de observação escolhida para a representação da projecção não afecta a determinação da configuração absoluta, como se pode verificar, olhando o aleno 4.25 segundo o mesmo eixo, mas em sentido oposto, Figura 4.18. Orientando na vertical os substituintes mais próximos e numerando-os na projecção resultante de acordo com as regras definidas, determina-se também a configuração absoluta  $R_a$  tal como sucede com a observação indicada anteriormente na Figura 4.17.

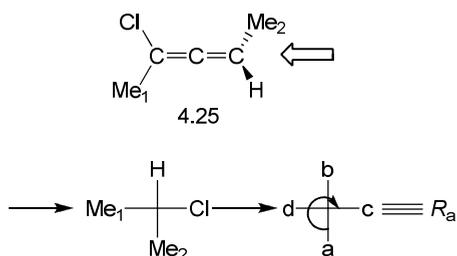


Figura 4.18 Determinação da configuração absoluta do aleno 4.25 segundo uma direcção de observação oposta à da Figura 4.17.

A classificação dos bifenilos e binaftilos, Figuras 4.19 e 4.20 respectivamente, estabelece-se como a dos alenos. Escolhe-se o sentido de observação indicado pela seta, preferencialmente de modo a visualizar os substituintes do anel mais próximo do observador em posição vertical, atribuem-se as prioridades aos substituintes de cada anel individualmente e

determina-se o sentido da sequência a-b-c. O bifenilo 4.4 tem configuração absoluta  $R_a$  e o binaftilo 4.5, a configuração absoluta  $S_a$ .

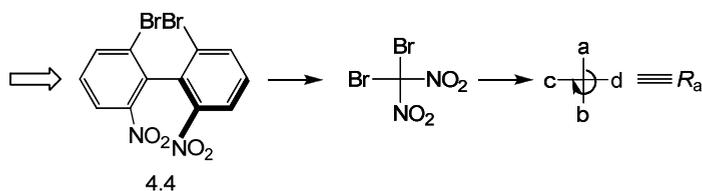


Figura 4.19 Determinação da configuração absoluta de um bifenilo.

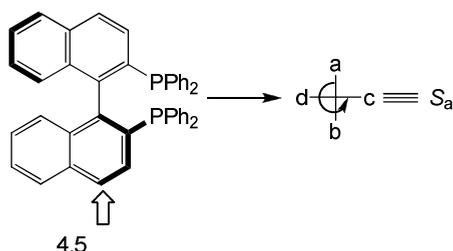


Figura 4.20 Determinação da configuração absoluta de um binaftilo.

A classificação da configuração absoluta de compostos com quiralidade planar estabelece-se numa base diferente. Procede-se de acordo com a sequência seguidamente indicada:

1. Escolhe-se um plano de quiralidade. Geralmente existe mais do que um possível. Deve escolher-se o plano que incluir o maior número de átomos e, de preferência, os de maior prioridade segundo as regras de CIP. A configuração absoluta determinada depende do plano escolhido, podendo não ser a mesma para os diferentes planos de quiralidade de uma molécula. Isto implica a necessidade de referir, em cada caso, o plano em relação ao qual foi estabelecida a configuração absoluta.
2. Selecciona-se um lado preferencial do plano. Este lado deve ser aquele onde se encontra o átomo de maior prioridade, segundo as regras CIP. Este átomo tem de estar fora do plano, mas directamente

ligado a um átomo do plano. O átomo de maior prioridade considerase e designa-se por *átomo piloto*.

3. Procede-se à determinação da sequência de prioridades para atribuição da configuração absoluta: identifica-se o átomo no plano directamente ligado ao átomo piloto (seleccionando-se o de maior prioridade se houver mais do que um). Este átomo passará a ser o primeiro átomo da sequência de prioridades; o átomo de maior prioridade ligado ao primeiro será o segundo e assim sucessivamente. Seguidamente, observando a sequência a partir do átomo piloto, atribui-se a configuração absoluta de  $R_p$  ou  $S_p$  (o subscripto  $p$  especifica a quiralidade planar), seguindo o mesmo critério utilizado no caso dos átomos assimétricos. Ao contrário do que acontece com os átomos assimétricos, existem situações em que podem ser necessários mais do que três átomos para estabelecer uma sequência de prioridades.

Como exemplos de aplicação das regras precedentes, apresenta-se, a seguir, a determinação das configurações absolutas para o ciclofano 4.26 e para o anidrido ciclofano 4.27 da Figura 4.21. No caso de 4.26 escolhe-se como plano

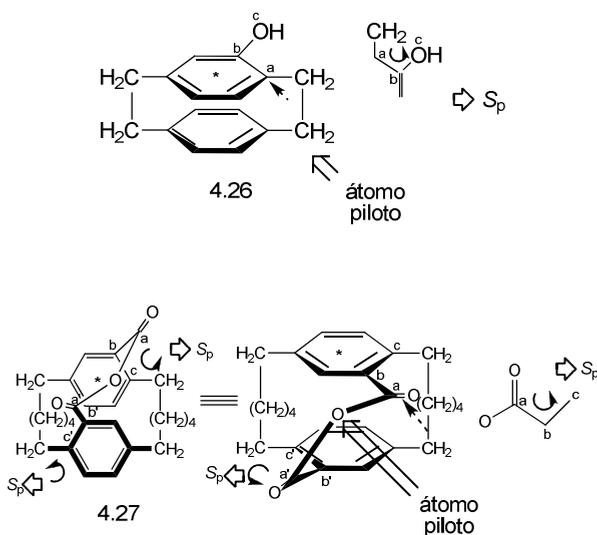


Figura 4.21 Determinação da configuração absoluta em moléculas com quiralidade planar.

de quiralidade o que inclui o grupo aromático substituído e os grupos metileno a ele directamente ligados. O lado preferencial do plano será aquele que contém o grupo hidroxilo e a sequência de prioridades é determinada relativamente a este lado. O carbono do grupo metileno fora deste plano será o átomo piloto. O grupo metileno do plano ligado ao átomo piloto será o primeiro átomo da sequência, (a), o carbono do anel ligado a este será o segundo átomo da sequência, (b) e o carbono do anel ligado ao hidroxilo será o terceiro átomo da sequência, (c). Olhando da direcção do átomo piloto conclui-se que a sequência a-b-c é no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio, definindo-se assim a configuração absoluta relativamente a este plano como  $S_p$ .

No caso do anidrido ciclofano 4.27, pode seleccionar-se como plano de quiralidade o que contém o anel aromático (referenciado com um \*), os dois grupos  $-CH_2-$  directamente ligados a ele e o  $CO_a$  também ligado a este anel aromático. Também se poderia escolher o plano do outro anel aromático com os dois grupos  $-CH_2-$  e o grupo  $CO_a$  a ele ligados, o qual é equivalente ao primeiro em número de átomos e prioridades. Na molécula há ainda outros planos mas com menor número de átomos. Seleccionado o plano de quiralidade e o lado preferencial do plano (o que contém o grupo anidrido), o átomo de oxigénio do grupo anidrido será o átomo piloto fora do plano e o carbono (a) do grupo carbonilo directamente ligado ao átomo piloto o primeiro átomo da sequência no plano. Seguem-se os dois carbonos do anel aromático, (b) e (c). Com estes três átomos a-b-c já é possível aplicar a regra de sequência olhando do átomo piloto para os três átomos. Este caso define uma configuração absoluta  $S_p$ .

Alternativamente, considerando como plano de quiralidade o do outro anel aromático, seguindo as regras anteriormente referidas chega-se à sequência a'-b'-c' que, neste caso, corresponde também a uma configuração absoluta  $S_p$ .

De forma análoga ao que sucede com a quiralidade centrada em átomos, há também situações de pseudoassimetria relativamente a compostos com eixos ou planos de quiralidade. Estes são classificados de (*r*) ou (*s*) de modo semelhante ao que se passa com átomos *pseudoassimétricos*, mas com os subscritos *a* e *p* para especificar quiralidade axial e planar, respectivamente.

O aleno 4.28, Figura 4.22, possui um *eixo pseudoassimétrico* pois os dois substituintes de um dos átomos de carbono apenas diferem quanto à configuração absoluta do centro quiral. Para determinar a configuração absoluta relativa observa-se a molécula segundo a orientação definida pela seta, faz-se a projecção frontal do aleno e atribuem-se as prioridades aos substituintes (recordar que os substituintes mais próximos têm prioridade relativamente aos mais afastados e que  $L_R$  tem prioridade sobre  $L_S$ ). O aleno 4.28 tem configuração absoluta relativa  $r_a$ .

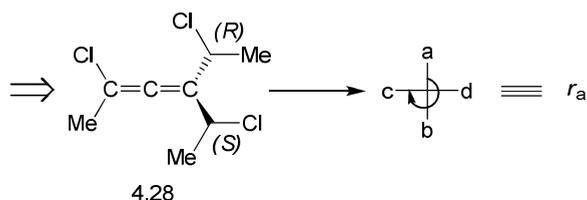


Figura 4.22 Estrutura com eixo pseudoassimétrico e cálculo da sua configuração absoluta relativa.

A Figura 4.23 apresenta um exemplo de uma estrutura que possui um *plano pseudoassimétrico*. No composto ansa 4.29 os dois substituintes do anel aromático diferem apenas quanto à configuração absoluta do carbono quiral.

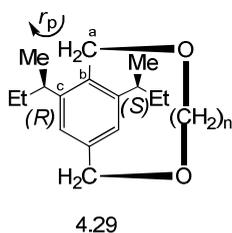


Figura 4.23 Estrutura com *plano pseudoassimétrico* e cálculo da configuração absoluta relativa.

Toma-se como plano de quiralidade o que inclui o anel e os dois grupos  $\text{CH}_2$  e como lado preferencial deste plano, o que contém o  $L_R$  (recordar que  $L_R$  tem prioridade sobre  $L_S$ ). O átomo de oxigénio é o *átomo piloto*. Ao  $-\text{CH}_2-$  ligado a este é atribuída a prioridade (a) na sequência, seguindo-se o carbono

do anel (b) e, finalmente,  $L_R$  (c) que tem prioridade sobre  $L_S$ . A sequência a-b-c corresponde a uma configuração absoluta  $r_p$ .

Consideramos seguidamente a classificação da configuração absoluta das moléculas com geometria em hélice, que constituem um caso particular de quiralidade, Figura 4.24. As hélices são estruturas caracterizadas

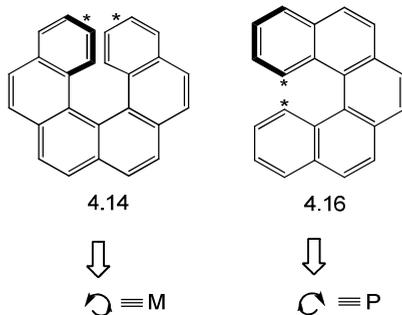


Figura 4.24 Atribuição da configuração absoluta a moléculas com geometria helicoidal.

por um sentido de enrolamento, pelo eixo e pela relação entre o comprimento da espira e o passo axial. Como já foi referido, as hélices podem apresentar helicidade direita ou esquerda. Às hélices direitas atribui-se a classificação  $P$  (do inglês, *plus*, mais) e às esquerdas  $M$  (do inglês, *minus*, menos). Assim, e de acordo com esta *classificação P/M*, o hexa-heliceno 4.14 é uma hélice  $M$  enquanto o penta-heliceno 4.16 é uma hélice  $P$ .

A atribuição da configuração absoluta aos nós moleculares trilobados só foi estabelecida mais recentemente. De acordo com Vögtle, a configuração absoluta é atribuída através da determinação das posições relativas das linhas de cruzamento nos nós, Figura 4.25. Considerando a estrutura 4.19, escolhe-se

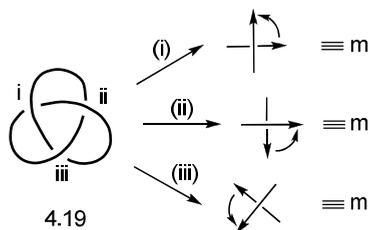


Figura 4.25 Atribuição da configuração absoluta ao nó trilobado 4.19.

um sentido de enrolamento do nó e analisam-se os três pontos de cruzamento i, ii e iii. Representam-se as linhas cruzadas por dois vectores, evidenciando qual representa a linha que passa por baixo e qual a que passa por cima. Determina-se em seguida o sentido que vai do vector que passa por baixo para o que passa por cima. Atribui-se a designação p se o sentido for o dos ponteiros do relógio e m se for contrário ao dos ponteiros do relógio. A designação é a mesma utilizada para a classificação das hélices. Ao nó trilobado são atribuídas três destas designações, uma para cada cruzamento. Assim, e de acordo com o ilustrado na Figura 4.25, a configuração absoluta do nó 4.19 será  $3^{mmm}$ .

Na Figura 4.26 é apresentada a determinação da configuração absoluta de 4.20, enantiómero de 4.19, que é  $3^{ppp}$ . Como se pode concluir, a configuração absoluta do nó depende exclusivamente da sua topologia quiral, não tendo qualquer relação com os seus átomos ou grupos constituintes.

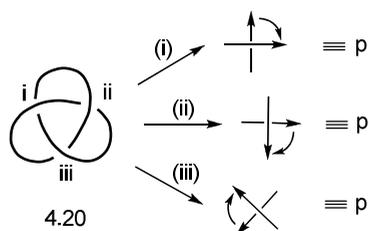
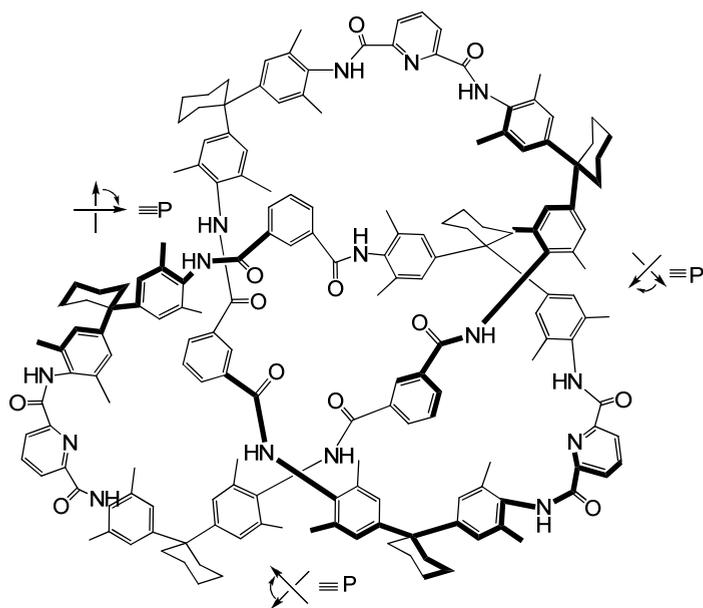


Figura 4.26 Atribuição da configuração absoluta ao nó trilobado 4.20.

Um exemplo específico dum nó molecular trilobado encontra-se na Figura 4.27. Esta estrutura foi sintetizada em 2000 por Vögtle. Considerando a posição relativa das linhas nos três pontos de cruzamento, chega-se à conclusão de que 4.30 possui configuração absoluta  $3^{ppp}$ .

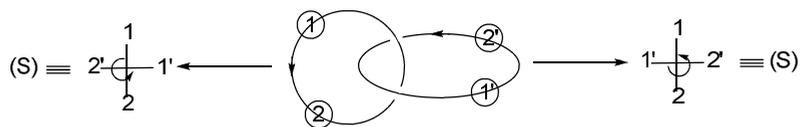
O modo de atribuição da configuração absoluta dos catenanos quirais foi sugerido por Tauber em 1963 e é idêntico ao utilizado para os compostos que possuem quiralidade axial. Considerando cada um dos anéis individualmente, é escolhido o átomo de maior prioridade e o de segunda maior prioridade, de acordo com as regras de CIP, Figura 4.28. Os dois pares de átomos são



4.30

Figura 4.27 Atribuição da configuração absoluta ao nó trilobado 4.30.

colocados perpendicularmente e o mais afastados possível um do outro. Aplicam-se de seguida as regras utilizadas para os compostos com quiralidade axial. Observando a molécula por qualquer dos lados, faz-se a projecção da molécula sobre um plano frontal e determina-se o sentido da sequência de prioridades. Deste modo, para o catenano 4.22, a configuração absoluta é (*S*).



4.22

Figura 4.28 Atribuição da configuração absoluta ao catenano quiral 4.22.

A Figura 4.29 apresenta a estrutura do [2]catenano 4.31, obtido sinteticamente por Vögtle em 1995. Utilizando esta molécula como exemplo específico para determinar a configuração absoluta, indicam-se em primeiro lugar os dois átomos de maior prioridade em cada anel. Relativamente aos dois

ciclos, o enxofre e o azoto adjacente terão então prioridades 1 e 2, respectivamente. Isso determina uma configuração absoluta (*R*).

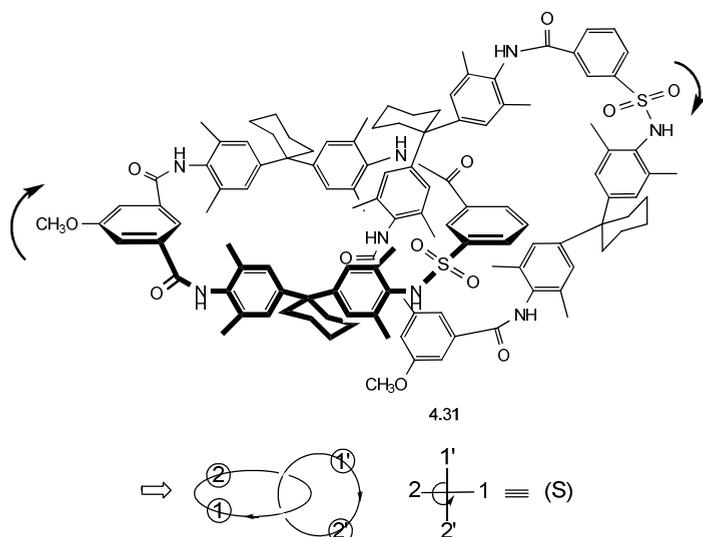


Figura 4.29 Atribuição da configuração absoluta ao catenano 4.31.

Consideramos agora o modo de determinação da configuração absoluta de um rotaxano quiral, apresentado por Vögtle, que tem algumas analogias com a atribuição de configuração absoluta às hélices.

De acordo com o esquema CIP, compostos quirais podem ser representados como hélices. A geração da hélice envolve a combinação de dois vetores, um axial e outro polar, Figura 4.30, (a). O desenvolvimento do vector polar segundo o sentido do vector axial origina uma hélice de configuração absoluta P, que se faz corresponder a uma configuração absoluta (*R*), Figura 4.30 (b).

De forma análoga, uma hélice M corresponde a uma configuração absoluta

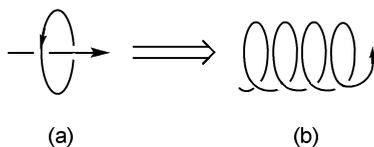


Figura 4.30 Um vector axial e um vector polar (a) geram uma hélice (b).

(*S*). É este procedimento que é utilizado para a atribuição da configuração absoluta a um rotaxano quirál. Ao vector axial é atribuído o sentido do eixo e ao polar o do ciclo. Os sentidos dos vectores são determinados de acordo com as regras CIP, observando-se em cada caso o sentido do átomo de maior prioridade para o de segunda maior prioridade, seguindo o caminho mais curto. Seguidamente é desenvolvida a hélice e atribuída configuração absoluta (*R*) a uma hélice P e configuração absoluta (*S*) a uma hélice M, Figura 4.31.

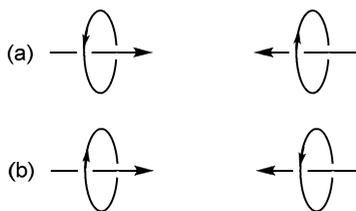


Figura 4.31 (a) Rotaxanos com configuração absoluta (*R*); (b) rotaxanos com configuração absoluta (*S*).

Um exemplo específico é apresentado utilizando o rotaxano 4.32, sintetizado em 1996, Figura 4.32. Tanto no ciclo como no eixo o átomo de enxofre e o azoto adjacente são os dois átomos de maior prioridade, que serão 1 e 2, respectivamente. Desenvolvendo a hélice com esta informação verifica-se que é P, o que corresponde à configuração absoluta (*R*) para o rotaxano.

Foi também sugerida a utilização deste sistema como alternativa para a atribuição da configuração absoluta dos catenanos. Neste caso considera-se o sentido de um dos anéis como vector axial e o do outro como o polar. Verifica-se que o resultado é o mesmo quer se use este modo de determinação quer se utilize o processo aplicado aos alenos. Na Figura 4.33 exemplifica-se com o catenano 4.22, cuja atribuição da configuração absoluta já foi feita anteriormente na Figura 4.28.

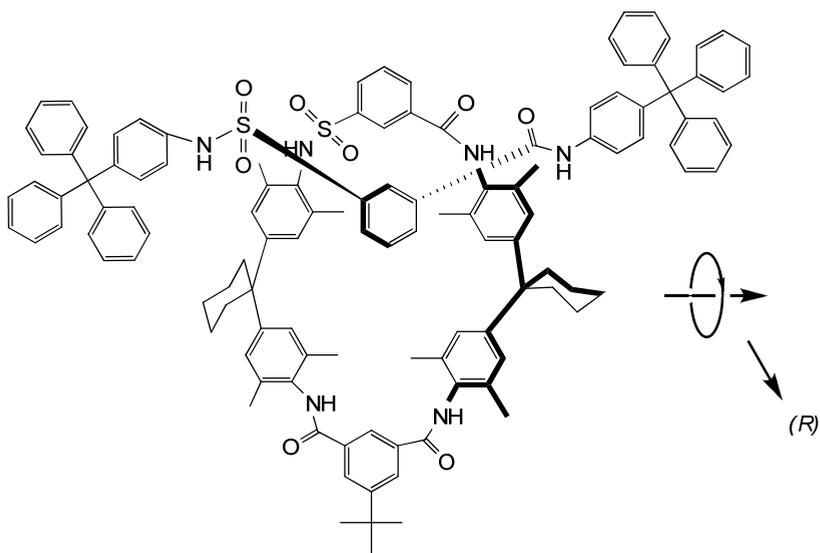


Figura 4.32 Determinação da configuração absoluta para o rotaxano 4.32.

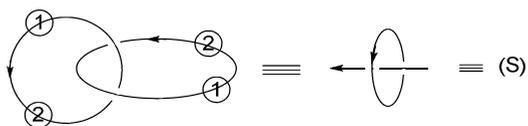


Figura 4.33 Determinação da configuração absoluta dum catenano por analogia com uma hélice.

## CAPÍTULO 5: ISÓMEROS CONFORMACIONAIS

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 5: ISÓMEROS CONFORMACIONAIS

As diferentes orientações rotacionais sobre ligações simples também podem dar origem à existência de estereoisómeros. Na maioria das estruturas moleculares os grupos directamente ligados por uma ligação simples podem efectivamente rodar livremente sobre o eixo dessa ligação que é de tipo  $\sigma$ . É o que se entende como liberdade de rotação das ligações simples. Na realidade há sempre alguma limitação a essa liberdade de rotação em consequência das interacções entre as unidades constituintes de um e do outro dos dois grupos directamente ligados. Essas interacções podem mesmo ser suficientemente intensas para provocar o bloqueamento da rotação e, conseqüentemente, permitir o isolamento de isómeros correspondentes a diferentes orientações rotacionais.

Os isómeros que resultam de diferentes orientações de átomos ou grupos apenas por rotação relativamente ao eixo duma ligação simples, são designados por *rotâmeros* ou *confórmeros* e constituem um tipo de isómeros que se designam por *isómeros conformacionais*. Os rotâmeros diferem quanto ao valor do *ângulo diedro*  $\phi$ , Figura 5.1.  $\phi$  é o ângulo formado entre um grupo  $R_1$  num carbono e outro grupo  $R_2$  no carbono adjacente, e resulta da intersecção dos planos definidos por  $R_1-C_1-C_2$  e  $C_1-C_2-R_2$  como é ilustrado na Figura 5.1.

Conhecem-se variadíssimas situações de *isomeria conformacional* tanto em compostos alifáticos como alicíclicos. Serão apresentados alguns exemplos de análise conformacional, considerando em primeiro lugar exemplos mais simples de estruturas alifáticas e depois de estruturas alicíclicas.

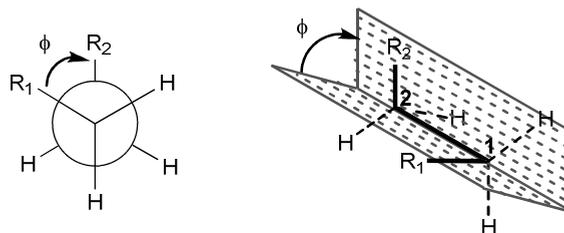


Figura 5.1 Representação do ângulo diedro  $\phi$ .

### 5.1. Estruturas Alifáticas

Para estudar a isomeria conformacional são extremamente úteis os modelos moleculares tridimensionais baseados em módulos representativos dos átomos envolvidos, os quais têm encaixes orientados segundo os ângulos de ligação característicos e correspondentes às respectivas valências. Existem modelos do tipo genérico *palito e bola* representando respectivamente ligações e átomos, em que as ligações são feitas por peças de comprimento proporcional à ligação que representam, Figura 5.2 (a), e outros do *tipo espacial* em que os próprios módulos dos átomos têm uma dimensão representativa da dimensão do respectivo átomo e se ajustam directamente uns aos outros, Figura 5.2 (b). Cada um dos modelos referidos apresenta vantagens relativas para ilustrar diferentes características das estruturas.

A facilidade actual de produzir representações e figuras tridimensionais estáticas e animadas, utilizando programas informáticos, é extremamente útil e cómoda para a manipulação e entendimento da estereoquímica.

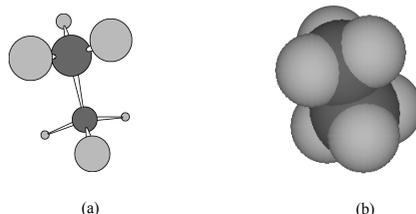


Figura 5.2 Representação do etano com modelos tridimensionais: (a) tipo palito e bola e (b) tipo espacial.

As representações em perspectiva ou as projecções de Newman são, contudo, usualmente suficientes para permitir a fácil visualização e interpretação das características moleculares. A visualização de figuras tridimensionais exige que se adquira um sentido de perspectiva que requer algum treino e rigor na representação de pequenos detalhes. É, contudo, perfeitamente acessível quando realizada com método, sem exigir propriamente aptidão artística.

A molécula do etano é representada na Figura 5.3 em perspectiva (a) e em projecção de Newman (b). Esta é uma projecção feita sobre um plano frontal por um observador que olha a molécula segundo o enfiamento da ligação C-C e orientação definida pelas setas na Figura 5.3 (a). O significado da simbologia usada na projecção de Newman é fundamental. Nos exemplos, o carbono

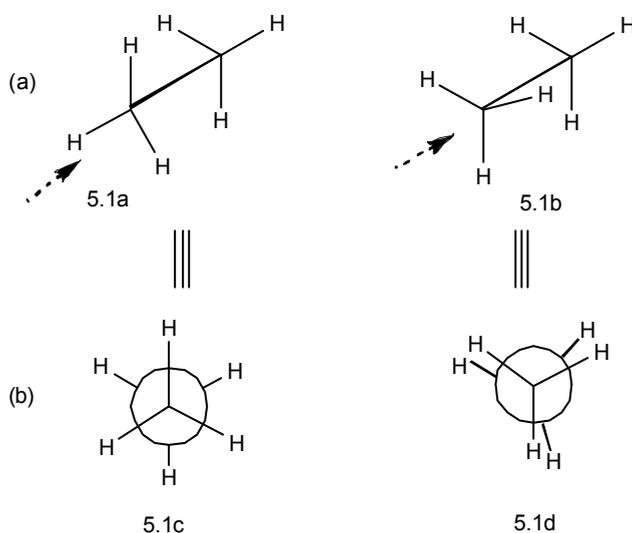


Figura 5.3 Representações do etano: (a) em perspectiva 5.1a e 5.1b e (b) em projecção de Newman, 5.1c e 5.1d.

mais próximo do observador é representado por um ponto e os raios que partem desse ponto para os hidrogénios extremos representam as ligações C-H do grupo metilo da frente. O carbono mais afastado é representado por um círculo a que se ligam também três átomos de hidrogénio. A ligação C-C é naturalmente perpendicular ao plano de projecção e, portanto, não é traçada.

Atenda-se a que as duas orientações rotacionais do etano que se representam na Figura 5.3 correspondem a duas situações extremas, uma designada *conformação alternada*, 5.1a e 5.1c, salientando as posições relativas das ligações C-H dos grupos metilo da frente e de trás. A outra é designada por *conformação em eclipse*, 5.1b e 5.1d, uma vez que as ligações e átomos de hidrogénio do grupo metilo da frente se eclipsam com os do grupo metilo de trás, como muito bem se evidencia na respectiva projecção de Newman.

Existe um número infinito de isómeros conformacionais intermédios entre os dois que se representam na Figura 5.3. São os confórmeros correspondentes a todos os valores possíveis do ângulo diedro que define a conformação. Numa molécula como o etano e em grande parte dos casos de isomeria conformacional, as diferenças de energia entre o confórmero de energia mais baixa e o de energia mais alta é muito pequena. A conformação de maior energia é a correspondente ao eclipse, sendo a de menor energia a alternada. No caso do etano essa diferença é de  $\sim 3$  kcal/mol, Figura 5.4. Para uma diferença energética tão pequena, a energia térmica é normalmente suficiente para permitir a fácil interconversão e impossibilitar o isolamento dos isómeros conformacionais.

A maior instabilidade da conformação em eclipse resulta da existência duma tensão criada pela proximidade dos grupos em eclipse. A primeira explicação para a origem desta tensão seria aparentemente uma repulsão entre as orbitais das ligações que se eclipsam e portanto interacções do tipo van der Waals. Na realidade, consideradas as distâncias das orbitais das ligações C-H para a conformação em eclipse do etano, interacções de van der Waals não justificam mais do que 10% ( $\sim 0,3$  kcal/mol) da diferença de energia que se determina experimentalmente. Porém, nenhuma outra explicação fisicamente identificável se consegue encontrar. O valor experimental encontra efectivamente suporte em cálculos de energia baseados na resolução da equação de Schrödinger, especificamente para as conformações alternada e em eclipse da molécula do etano. A diferença de tensão entre o valor experimental e o que corresponde à interacção de van der Waals, designa-se por tensão torcional. O maior

afastamento das ligações na conformação alternada minimiza as repulsões, e daí a máxima estabilidade dessa conformação.

A rotação em torno da ligação C-C no etano origina uma variação de energia potencial representada na curva de energia da Figura 5.4, e tem uma alternância de mínimos e máximos com um passo de rotações sucessivas de  $60^\circ$ . Os máximos de energia correspondem às conformações em eclipse enquanto os mínimos correspondem às conformações alternadas. Sendo todos os substituintes dos carbonos no etano átomos de hidrogénio, só existe um tipo de conformação alternada e um tipo de conformação em eclipse. A curva de energia rotacional ou torcional é, portanto, uma senoide.

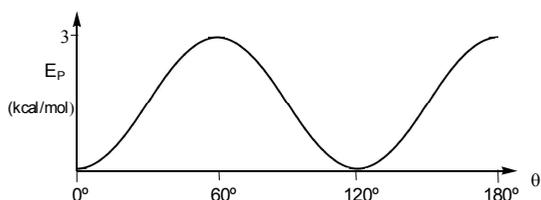


Figura 5.4 Variação de energia potencial com a rotação em torno da ligação C-C no etano.

Em moléculas com substituintes diferentes podem existir até um máximo de seis conformações com energia mínima e máxima diferentes. Consideremos como exemplo o caso ainda relativamente simples do *n*-butano. Como se verifica, nas conformações representadas na Figura 5.5, existem dois tipos diferentes de conformações alternadas 5.2d e 5.2b/5.2f, e dois tipos diferentes de conformações em eclipse, 5.2a e 5.2c/5.2e. O valor da energia rotacional da molécula do butano em função do ângulo diedro, é uma função mais complexa do que a correspondente ao caso do etano. De facto, há que considerar não só interações CH/CH, mas também CH/CCH<sub>3</sub>, bem como CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>. Podemos ilustrar a variação da energia rotacional em função da rotação sobre a ligação central carbono-carbono como o somatório da contribuição de cada uma das interações atrás consideradas. Na Figura 5.6 temos representadas as curvas correspondentes a cada uma das interações componentes e a curva de energia total que é o somatório das anteriores. A

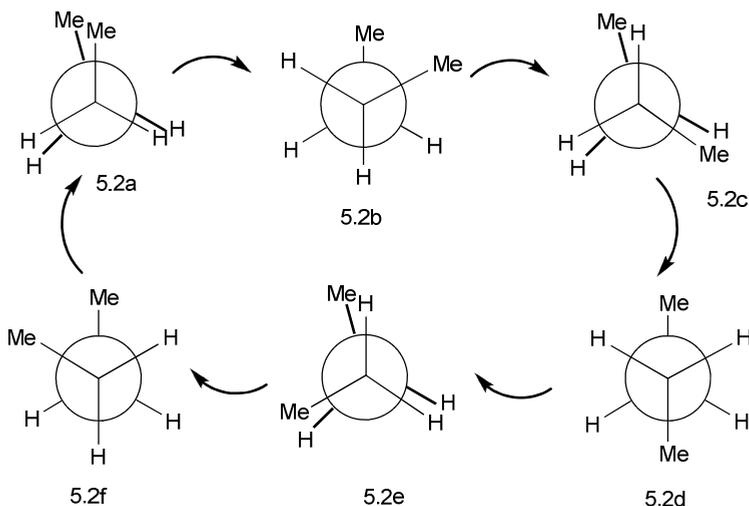


Figura 5.5 As conformações alternadas e em eclipse da molécula do *n*-butano.

primeira componente a considerar, que designamos por componente base é resultante dum repulsão entre as orbitais de duas ligações C-H e uma C-CH<sub>3</sub>, praticamente equivalente à verificada no caso do etano. Tem uma variação sinusoidal com máximos a 0°, 120°, 240° e 360°, e diferença de ~3 kcal/mol entre o mínimo e o máximo. A repulsão CH<sub>3</sub>/H resulta de uma interacção de van der Waals que não ultrapassa um máximo de 0,4 kcal/mol nas respectivas posições de eclipse a 120° e 240° e anulando-se de 0° a 60°, a 180° e de 300° a 360°. Por sua vez a repulsão de van der Waals CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub> apresenta um valor

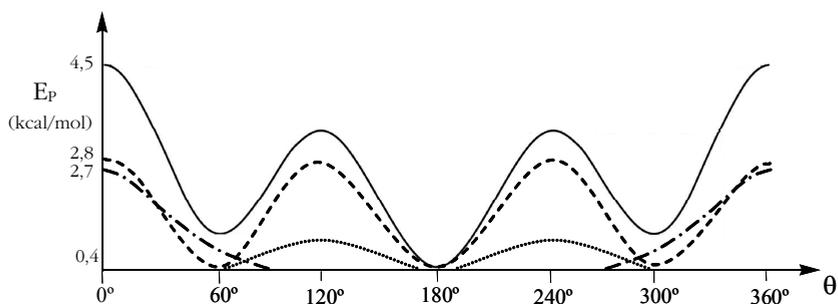


Figura 5.6 Energia rotacional da ligação 2-3 do *n*-butano (—). Componente base (---); componente CH<sub>3</sub>/H (...); componente CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub> (.....).

máximo de 2,7 kcal/mol a 0° e 360° anulando-se a seguir a 90° até cerca de 270°.

No *n*-butano não se repetem conformações equivalentes com passo de 120° como se verifica no caso do etano. Com efeito, 5.2a corresponde ao eclipse de maior tensão que, após uma rotação de 60°, se converte numa conformação alternada de tensão intermédia 5.2b. Esta, com uma rotação adicional de 60° passa a eclipse de tensão intermédia 5.2c, e após mais 60° atinge outra conformação alternada de tensão mínima 5.2d. Uma rotação adicional de 60° resulta noutra conformação em eclipse de tensão intermédia 5.2e e com mais 60° forma a conformação alternada de tensão intermédia 5.2f. As conformações alternadas 5.2b e 5.2f são energeticamente equivalentes e designam-se por *conformações gauche* (do francês, com o significado de torto), indicando, portanto, o posicionamento relativo dos substituintes directamente ligados aos carbonos centrais na projecção de Newman. As conformações 5.2c e 5.2e são também energeticamente equivalentes. A conformação 5.2d é especificada pela designação *anti* (do grego, oposto) indicando a posição relativa dos metilos, situados em posições opostas na projecção de Newman.

Embora as barreiras de energia do *n*-butano sejam maiores do que no etano não são, contudo, suficientes para que se possam isolar amostras com moléculas exclusivamente duma única conformação, nomeadamente da correspondente à do mínimo na curva de energia rotacional. A energia térmica da amostra é ainda suficiente para que exista um equilíbrio entre todas as conformações com distribuição estatística, função das respectivas energias. A maioria das moléculas encontram-se nas conformações vizinhas dos mínimos, mas há uma frequência elevada de transições entre as conformações desses poços de energia passando pelos máximos.

Só a temperaturas extremamente baixas seria eventualmente possível cristalizar amostras em que todas as moléculas estivessem na conformação de energia mínima formando-se, assim, cristais individualizados de isómeros conformacionais. As diferenças de energia das barreiras são, porém, muito pequenas. Além disso, a dificuldade de controlo das condições experimentais a temperatura muito baixa não torna praticamente exequível obter, desta maneira, amostras de isómeros puros.

Grupos muito mais volumosos do que os metilos do butano podem tornar as barreiras de energia, correspondentes à conformação em eclipse, suficientemente elevadas para que haja moléculas que, mesmo à temperatura ambiente, só possam existir na conformação alternada correspondente a um mínimo de energia. Nesse caso, uma amostra da substância será constituída pelo isómero conformacional puro, que se diz “congelado” na respectiva conformação.

É importante chamar a atenção para que, nos casos em que os isómeros conformacionais não são isoláveis, a estabilidade relativa dos diferentes conformeros determina as propriedades da amostra. De facto, estas propriedades resultam da contribuição dos diferentes conformeros em função da percentagem da sua distribuição estatística. A existência de conformações com diferentes energias e as barreiras de interconversão entre essas diferentes conformações determinam uma certa resistência à rotação tornando-a não absolutamente livre, ao contrário da expressão que usamos. Foi por se verificar que a capacidade calorífica do etano é significativamente inferior à que corresponderia a uma molécula em que a rotação fosse absolutamente livre, que se suspeitou da existência de barreiras de rotação e se iniciaram estudos de isomeria rotacional.

Considerando uma cadeia dum *n*-alcano no estado cristalino, verifica-se que tem todas as moléculas com todos os segmentos na conformação *anti*, Figura 5.7. Porém, quando no estado líquido, muitas moléculas da amostra de *n*-alcano têm, em cada instante, conformação *gauche* em pelo menos um

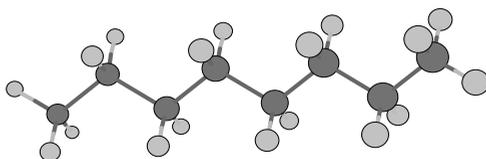


Figura 5.7 Modelo molecular do *n*-octano em conformação anti.

dos segmentos, menor número têm conformação *gauche* em pelo menos dois segmentos, menos ainda são *gauche* em três segmentos e assim

sucessivamente. Assim, no estado líquido ou gasoso, um alcano é uma mistura complexa de vários conformémeros ao longo da cadeia.

Vimos que uma amostra de *n*-butano é constituída por uma mistura de conformações que possui em cada instante, uma distribuição formada principalmente pelas formas *gauche* e *anti*, sendo esta última a predominante. O mesmo se passa no caso de existirem substituintes apolares aproximadamente da mesma dimensão. Mas, no caso de moléculas que possuem grupos ou átomos polares, a situação pode ser diferente. Quando houver substituintes que estabelecem interações dipolo-dipolo e particularmente interações com pontes de hidrogénio, pode ser diferente a estabilidade relativa dos conformémeros. No etanodiol (5.3), Figura 5.8, por exemplo, a conformação predominante é *gauche*. Nesta conformação os grupos hidroxilo ficam suficientemente próximos para que se formem ligações de hidrogénio intramoleculares em anel de cinco átomos. Esta conformação é favorecida, porque a ligação hidrogénio compensa as repulsões estereoquímicas e dipolo-dipolo que resultam da proximidade dos dois grupos hidroxilo.

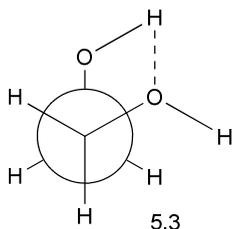


Figura 5.8 Etanodiol na conformação *gauche* mais estável, favorecida pela ligação de hidrogénio intramolecular.

## 5.2. Estruturas Alicíclicas

As estruturas cíclicas têm características e propriedades que resultam das tensões angulares determinadas pela grandeza do anel, das barreiras de rotação da estrutura cíclica e das orientações rotacionais dos segmentos C-C fixadas

pelo ciclo. A rigidez destes ciclos é muito maior do que a dos ciclos fechados por ponte de hidrogénio intramolecular, em que a energia da ligação que fecha o anel é sempre muito inferior à duma ligação covalente.

Analisando a estabilidade das estruturas dos cicloalcanos através dos respectivos calores de combustão verifica-se que há diferenças importantes, observando-se um decréscimo dos calores de combustão por grupo metileno do anel de C<sub>3</sub> até C<sub>6</sub>. Depois do mínimo atingido em C<sub>6</sub>, o calor de combustão cresce novamente para o anel C<sub>7</sub>, Tabela 5.1. Comparando estes valores de calor de combustão por grupo metileno nas estruturas cíclicas, com o valor de 157,4 kcal/mol determinado para um grupo metileno numa cadeia alifática na

Tabela 5.1 Tensão de alcanos expressa em calores de combustão.

	Calor de Combustão (Kcal/CH <sub>2</sub> )	Tensão Total	Ângulo do Polígono Planar
alcano alifático	157,4	--	109,5°
ciclopropano	166,6	27,6	60°
ciclobutano	164,0	26,3	90°
ciclopentano	158,7	6,5	108°
ciclo-hexano	157,4	0,0	120°
ciclo-heptano	158,3	6,4	128°34'

qual a tensão é mínima, verifica-se que o ciclo de seis átomos é, dos anéis considerados, o único que possui um calor de combustão de valor equivalente. Os mais pequenos e os maiores apresentam tensões que variam com a dimensão do anel. Os dois mais pequenos apresentam tensões elevadas, facilmente relacionáveis com a tensão angular.

O ciclopropano, Figura 5.9, é uma molécula planar, com os três átomos de carbono necessariamente no plano que definem. Daí resultam ângulos de ligação que, na situação mais favorável, são ângulos de 60° e portanto bastante diferentes do valor de 109,5° do ângulo tetraédrico de hibridização sp<sup>3</sup>. A sobreposição das orbitais das ligações carbono-carbono é, assim, pouco eficiente, originando ligações fracas. A zona de maior densidade electrónica

destas ligações não se encontra sobre o eixo internuclear, mas sim deslocada para o exterior, formando um ângulo de ligação de cerca de  $104^\circ$ , 5.4a. Estas

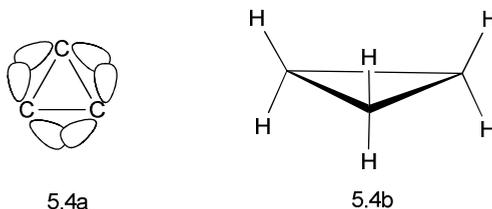


Figura 5.9 Ligações C-C no ciclopropano no modelo de OM 5.4a e ligações C-H eclipsadas 5.4b no ciclopropano.

ligações são também designadas por *ligações curvas* por analogia ao arco formado pelos segmentos que representam as ligações nos modelos tridimensionais. Repare-se que para além de uma tensão angular muito elevada, a molécula do ciclopropano tem também tensão torsional máxima pois todas as ligações C-H se encontram em eclipse, 5.4b.

Se a molécula do ciclobutano tivesse uma conformação planar, teria também uma tensão angular elevada devido ao ângulo de  $90^\circ$  e a tensão torcional seria resultante da existência de quatro pares de ligações C-H em eclipse. Contudo, há evidência de que o anel do ciclobutano possui uma *conformação empenada*, Figura 5.10. A conformação de energia mínima 5.5 corresponde a um ponto de alívio da tensão torcional embora com algum acréscimo da tensão angular resultante da empenagem. Se o ciclo de quatro átomos fosse plano, os ângulos seriam de  $90^\circ$  e mesmo mais favoráveis, por se

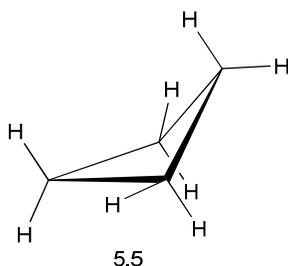


Figura 5.10 Conformação empenada do ciclobutano.

tratar ainda de ligações curvas, mas todos os segmentos carbono-hidrogênio, num total de oito, corresponderiam a uma conformação em eclipse. O ciclobutano tem uma energia minimizada por adotar uma conformação empenada em que um dos carbonos se encontra fora do plano definido pelos outros três, Figura 5.10. A capacidade de rotação sobre cada uma das ligações, sujeita ao condicionamento que lhe é imposto pelo facto de estarem integrados no anel, confere flexibilidade à molécula de tal modo que o átomo situado fora do plano de referência alterna segundo uma onda circular sem fim.

Um pentágono regular tem um ângulo interno extremamente próximo do ângulo tetraédrico. Apesar disso, o ciclopentano tem uma tensão total de 6,5 Kcal/mol, curiosamente muito próximo da tensão do ciclo-heptano e superior à tensão do ciclo-hexano, este com estabilidade idêntica à dos compostos de cadeia aberta. O ciclo de cinco átomos de carbono no mesmo plano teria todos os segmentos C-H na conformação em eclipse; em vez disso, o ciclopentano tem uma conformação empenada, Figura 5.11. De facto, existem duas conformações que têm praticamente igual energia, a *conformação em envelope*

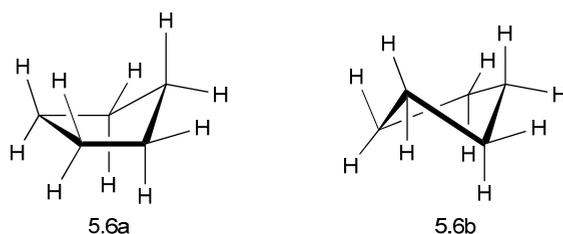


Figura 5.11 Conformações do ciclopentano.

5.6a, com quatro átomos de carbono coplanares e uma outra, designada como *conformação em meia cadeira*, 5.6b, onde três átomos de carbono estão coplanares e em que um dos outros dois está acima e o outro abaixo deste plano. Por isso corresponder a um alívio da tensão torsional, estas duas conformações são cerca de 4 a 5 kcal/mol mais estáveis do que uma conformação planar em que todos os segmentos C-H em carbonos adjacentes estão em eclipse. As conformações em envelope e meia cadeira não são rígidas: os átomos que se encontram no plano e fora do plano trocam

rapidamente de posição gerando também uma onda circulante que se costuma designar como “pseudo-rotação” da molécula.

Como se demonstra pelo valor do calor de combustão, o ciclo-hexano é o mais estável dos cicloalcanos aqui considerados. De facto, embora um hexágono tenha um ângulo interno de  $120^\circ$ , já referimos que o ciclo-hexano não se distingue dos alcanos de cadeia aberta quanto à estabilidade. Isto é indicativo de que a molécula não pode ser planar. Com efeito, a cadeia cíclica de seis átomos de carbono pode dispor-se em zig-zague de modo a fechar o ciclo de seis átomos possuindo ângulos de ligação de tensão angular praticamente nula, Figura 5.12. Há duas conformações possíveis com estas características, a mais estável é a conformação designada por *conformação em cadeira*, 5.7a. Esta tem uma tensão angular mínima, uma vez que forma

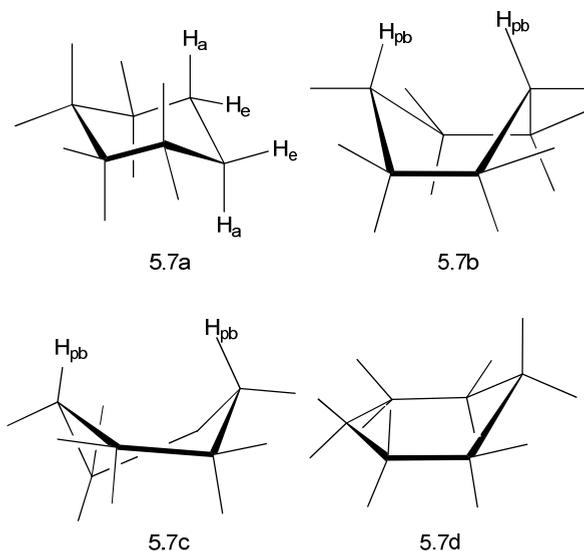


Figura 5.12 Conformações do ciclo-hexano.

ângulos de  $111^\circ$ , e também tensão torsional mínima, por todos os segmentos C-H em carbonos adjacentes se encontrarem em conformação alternada. A outra conformação do ciclo-hexano, que também tem ângulos praticamente tetraédricos e, portanto, tensão angular mínima, é designada por *conformação em barco* 5.7b. Contudo, esta conformação em barco tem tensões de van der

Waals e torcional mais elevadas pois existem dois pares de quatro segmentos C-H que estão em eclipse. Nesta conformação em barco há ainda uma interacção de van der Waals importante entre os dois átomos  $H_{pb}-H_{pb}$  que se designa por *interacção de pau de bandeira*. Como consequência das referidas interacções, a conformação em barco tem uma tensão considerável, aproximadamente 6,9 kcal/mol mais elevada que a conformação em cadeira. Uma pequena empenagem, comparativamente à conformação em barco anteriormente considerada, corresponde ao que se designa por *conformação em barco empenado* 5.7c, com tensão torsional e interacção de pau de bandeira inferiores, por ser maior a distância entre os átomos que as originam. O barco empenado possui então estabilidade intermédia relativamente às conformações em cadeira e em barco, sendo cerca de 1,4 kcal/mol mais estável do que esta. A conformação mais energética de todas as do ciclo-hexano, considerada o estado de transição no processo global de interconversão cadeira-cadeira, é a *conformação em meia cadeira* 5.7d, que possui cinco carbonos coplanares e um fora desse plano. Este último não é sempre o mesmo, verificando-se, identicamente ao caso do ciclopentano, pseudo-rotação da molécula. Esta conformação apresenta considerável tensão torcional devido à existência de ligações C-H em eclipse, assim como tensão angular, o que a torna cerca de 10 kcal/mol mais instável do que a conformação em cadeira. O diagrama de energia na figura 5.13 ilustra a energias relativas das diferentes conformações do ciclo-hexano.

O ciclo-heptano possui várias conformações flexíveis de energia mínima, nomeadamente as designadas por *conformação em cadeira* 5.8a, *conformação*

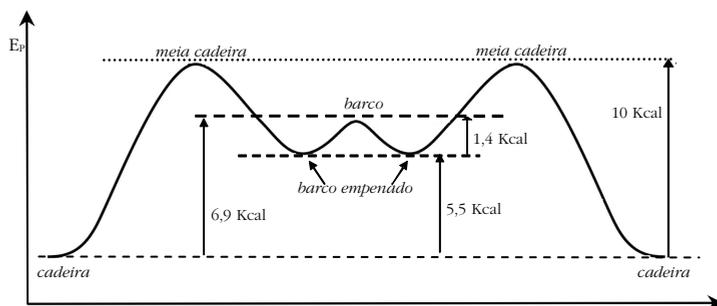


Figura 5.13 Diagrama de energia para a molécula de ciclo-hexano.

em barco 5.8b, conformação em cadeira empenada 5.8c e conformação em barco empenado 5.8d, Figura 5.14. Em todas estas conformações a tensão angular é nula, mas existe tensão torcional e de van der Waals. Nas conformações empenadas há menos tensão torcional relativamente aos substituintes de carbonos adjacentes, assim como entre átomos de hidrogénio próximos. As conformações empenadas 5.8c e 5.8d são, conseqüentemente, as mais estáveis, sendo a cadeira empenada a conformação mais estável em cerca de 2,5 kcal/mol.

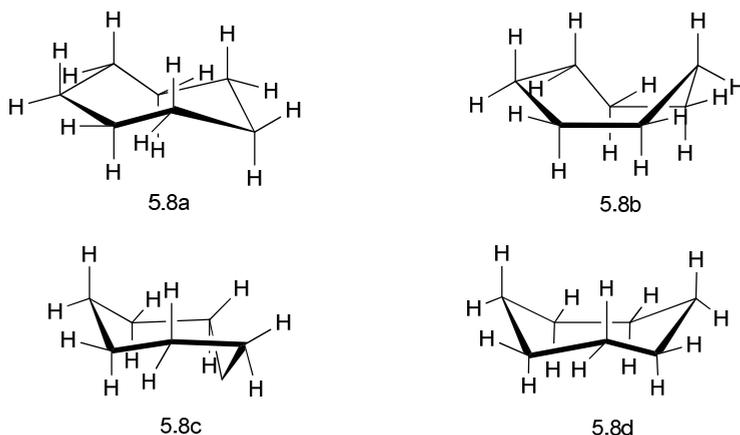


Figura 5.14 Conformações do ciclo-heptano.

Analisemos agora alguns aspectos relevantes da estereoquímica da conformação em cadeira do ciclo-hexano, Figura 5.15. Podem distinguir-se dois tipos de hidrogénios, os *axiais*, com ligações de eixo paralelo a um eixo que passa pelo centro do ciclo, e os *equatoriais*, com o eixo orientado segundo o

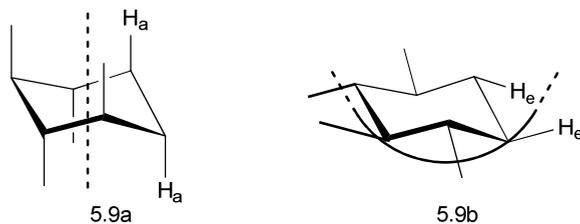


Figura 5.15 Ciclo-hexano com hidrogénios axiais 5.9a e equatoriais 5.9b.

plano equatorial da molécula. Efectivamente, os hidrogénios de cada tipo encontram-se a apontar alternadamente para cima e para baixo desse plano médio do anel. Deve referir-se ainda que o anel do ciclo-hexano apresenta uma grande flexibilidade resultante de fácil interconversão entre duas conformações em cadeira, Figura 5.16. Esta *interconversão cadeira-cadeira* corresponde a uma inversão do anel de seis átomos de carbono, que envolve passagem pelas conformações meia cadeira, barco empenado e barco. As variações energéticas correspondentes à interconversão cadeira-cadeira são ilustradas no diagrama de energia apresentado anteriormente na Figura 5.13.

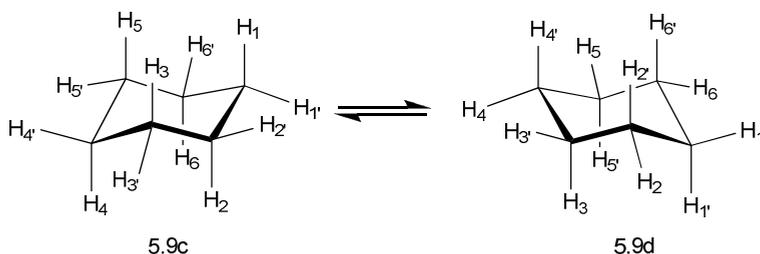


Figura 5.16 Interconversão cadeira-cadeira no ciclo-hexano.

Como se pode constatar, as duas moléculas com conformação cadeira são energeticamente equivalentes, sendo a barreira de energia de interconversão de 10 kcal/mol. A conversão é então um processo rápido à temperatura de 25 °C. A baixas temperaturas, a situação já é diferente. Num espectro de rmn a baixa temperatura é possível distinguir os H<sub>e</sub> e H<sub>a</sub>.

Uma das consequências da interconversão entre as duas conformações em cadeira é a ocorrência de inversão entre os substituintes axiais e os equatoriais. Como se pode verificar na Figura 5.16, os hidrogénios H' que na conformação em cadeira 5.9c ocupam posições equatoriais, na conformação em cadeira 5.9d passam a ocupar posições axiais, H, e os hidrogénios que em 5.9c ocupam posições axiais, em 5.9d ocupam posições equatoriais. Reparar que, no caso concreto do ciclo-hexano, as duas conformações não se distinguem pois são energeticamente equivalentes.

Se tivermos ciclo-hexanos monossustituídos, a interconversão cadeira-cadeira dá lugar à existência de duas conformações distintas, uma em que o substituinte está em posição axial e outra em posição equatorial. À temperatura ambiente há um equilíbrio rápido das duas conformações mas predomina a mais estável, isto é, aquela em que o substituinte ocupa uma posição equatorial. Para ilustrar a diferença de estabilidade, consideramos como exemplo o metilciclo-hexano, Figura 5.17. Encontrando-se o grupo metilo em posição axial, 5.10a, há interacções de van der Waals entre este e os hidrogénios H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub>, que ocupam também posições axiais. Designam-se por

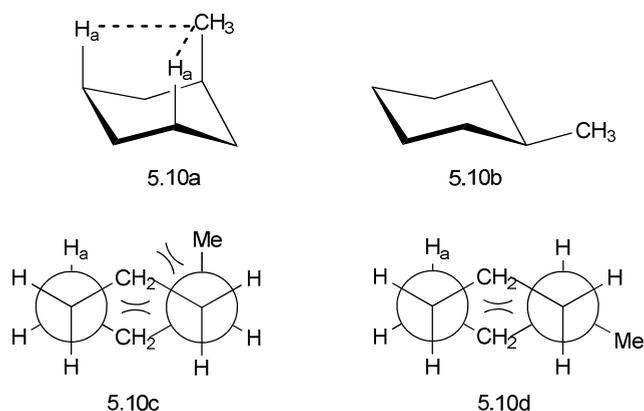


Figura 5.17 Interacções diaxiais-1,3 no metilciclo-hexano.

*interacções diaxiais-1,3* por envolverem hidrogénios do ciclo situados nas posições axiais com espaçamento 1,3. Este tipo de interacções não existe quando o grupo metilo ocupa a posição equatorial. Por outro lado, com o grupo metilo em posição axial, existem interacções *gauche* entre este e um grupo metileno do ciclo, assim como interacções *gauche* CH<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub> entre dois grupo metileno do ciclo como é evidenciado na projecção de Newman 5.10c. Quando o grupo metilo está em posição equatorial, apenas há interacções *gauche* CH<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>, como se pode observar em 5.10d. Consequentemente, a configuração mais estável é aquela em que o grupo metilo ocupa a posição equatorial.

À temperatura ambiente o metilciclo-hexano existe como mistura em equilíbrio que possui aproximadamente 5% do conformero axial e 95% do conformero equatorial. Às duas conformações corresponde uma diferença energética de cerca de 1,8 kcal/mol.

Embora se possa afirmar que num ciclo-hexano monossustituído a conformação com o substituinte em posição equatorial é sempre predominante, a sua percentagem relativamente à conformação axial é variável. As quantidades relativas de cada conformero dependem, em cada caso, do volume estereoquímico do substituinte. Enquanto um substituinte mais volumoso implica interacções de van der Waals mais fortes e conseqüentemente uma maior diferença de energia entre os dois isómeros conformacionais, com um substituinte menos volumoso as diferenças energéticas são menos significativas.

Na Tabela 5.2 apresentam-se as distribuições de conformações axial e equatorial para alguns ciclo-hexanos monossustituídos bem como as correspondentes diferenças energéticas.

Tabela 5.2 Diferenças energéticas entre as conformações equatoriais e axiais para alguns ciclo-hexanos monossustituídos.

R	Relação eq./ax.	$\Delta E$ (Kcal/mol)
metilo	95/5	1,8
t-butilo	>99,9/0,1	5,4
isopropilo	97/3	2,2
fluor	60/40	0,24

No caso de ciclo-hexanos dissustituídos existe *isomeria cis/trans*. Por existirem substituintes axiais e equatoriais há possibilidade de haver mais do que um isómero para cada um destes, os correspondentes isómeros conformacionais. Em cada caso é necessário fazer uma análise das diferentes possibilidades, identificando os isómeros possíveis bem como a sua estabilidade relativa. São considerados a seguir os isómeros dos 1,2-, 1,3- e 1,4-dimetilciclo-hexanos.

O *trans*-1,2-dimetilciclo-hexano, Figura 5.18, tem duas conformações, uma diaxial 5.11a e outra diequatorial 5.11b. A primeira, para além das interacções

diaxiais-1,3 envolvendo cada um dos grupos metilo, apresenta interacções *gauche* CH<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub> e CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>. Na conformação diequatorial, existem as interacções *gauche* CH<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub> entre os dois grupos metilo. Esta última será a conformação mais estável, por uma diferença de 2,7 kcal/mol, e é a redominante numa amostra à temperatura ambiente.

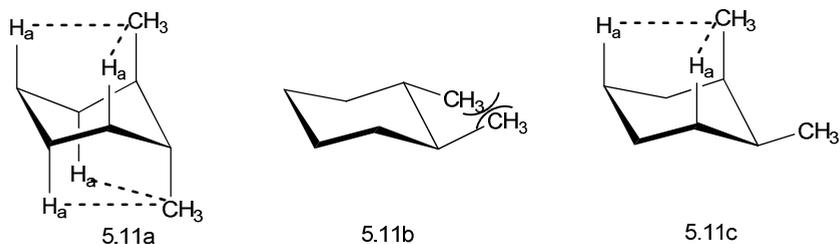


Figura 5.18 Os conforméros do *trans*- e *cis*-1,2-dimetilciclo-hexano.

Por sua vez, o *cis*-1,2-dimetilciclo-hexano, Figura 5.18, apresenta apenas uma conformação, com um grupo metilo em posição axial e o outro em posição equatorial 5.11c, *conformação axial/equatorial*. A inversão da cadeira origina uma conformação igual à primeira. Nesta estrutura há uma interacção diaxial-1,3 envolvendo o grupo metilo axial e interacções *gauche* CH<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub> e CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>. Nestas condições o isómero *cis* é menos estável (1,8 kcal/mol) do que o *trans*-1,2-dimetilciclo-hexano diequatorial.

Nem sempre o isómero *trans* é o mais estável em ciclo-hexanos dissubstituídos. Nos casos em que os substituintes são grupos ou átomos polares, a situação pode ser diferente. Caso análogo já foi referido anteriormente relativamente a alcanos dissubstituídos com grupos hidroxilo em carbonos adjacentes (secção 5.1). Aí constatou-se que a conformação *gauche* era mais estável do que a *anti*. Como exemplo desta situação consideremos o *trans*-1,2-dibromociclo-hexano. As repulsões dipolo-dipolo entre os átomos de bromo são significativas quando ambos se encontram em posição equatorial, efeito que tem uma contribuição maior para a energia total do conforméromo do que a interacção *gauche* normal. Com os bromos em posições axiais, a distância será maior, e as interacções menos relevantes do que no caso

anterior. Consequentemente, à temperatura ambiente predomina o conformero *trans diaxial* deste composto, sendo a relação diaxial/diequatorial 2:1.

O *trans*-1,3-dimetilciclo-hexano, Figura 5.19, tem um único conformero em que um grupo metilo ocupa uma posição axial e o outro uma posição equatorial, 5.12a. Este conformero tem interações diaxiais-1,3 envolvendo o grupo metilo *axial* e interações *gauche* CH<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>. Entretanto o *cis*-1,3-dimetilciclo-hexano apresenta duas conformações, uma diaxial 5.12b e outra diequatorial 5.12c. Na primeira há interações diaxiais-1,3 CH<sub>3</sub>/H e CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>, e ainda interações *gauche* CH<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub> e CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>.

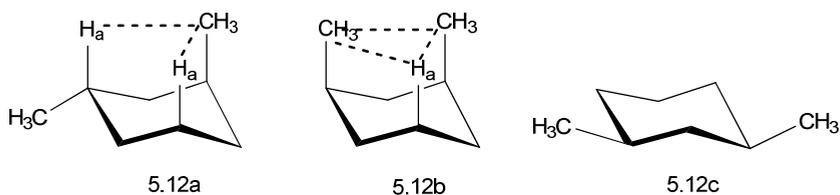


Figura 5.19 Os conformeros do *cis*- e *trans*-1,3-dimetilciclo-hexano.

Na conformação diequatorial, apenas existem interações *gauche* CH<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>, pelo que esta é 5,4 kcal/mol mais estável do que o conformero diaxial. A diferença energética entre o *cis*- e o *trans*-1,3-dimetilciclo-hexano é de 1,8 kcal/mol.

O 1,4-dimetilciclo-hexano, Figura 5.20, apresenta uma única conformação para a configuração *cis* 5.13a e duas para a configuração *trans*, 5.13b e 5.13c. De forma semelhante ao caso do 1,2-dimetilciclo-hexano já anteriormente discutido, o conformero *cis* possui um grupo axial e um equatorial enquanto o

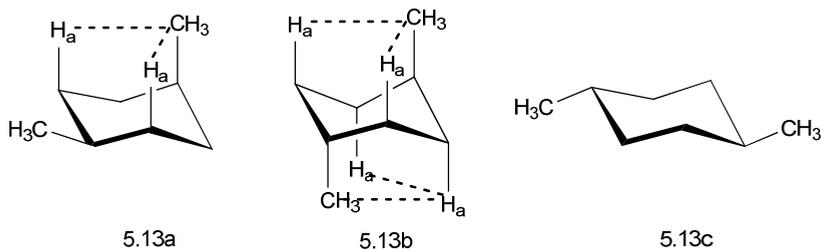


Figura 5.20 Os conformeros do *cis*- e *trans*-1,4-dimetilciclo-hexano.

confórmero *trans* pode ser diaxial ou diequatorial. Existem interacções diaxiais-1,3 no confórmero *cis* envolvendo apenas um grupo metilo e no *trans* diaxial envolvendo os dois. As duas configurações apresentam interacções *gauche* CH<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub> e CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>. O confórmero diequatorial do *trans*-1,4-dimetilciclo-hexano apenas apresenta interacções *gauche* CH<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>, pelo que será o de maior estabilidade (1,7 kcal/mol) e, conseqüentemente, predominante.

### 5.3. Quiralidade em Ciclo-Hexanos com Dois Substituintes Iguais

Se o ciclo-hexano fosse um anel planar, a análise da presença de estereoisómeros seria directa: Os isómeros 1,2- e 1,3- do ciclo-hexano dissustituído de configuração *cis* seriam compostos *meso*, os isómeros 1,4- do ciclo-hexano dissustituído de configuração *cis* e *trans* seriam aquirais e os isómeros 1,2- e 1,3- do ciclo-hexano dissustituído de configuração *trans* seriam quirais. Mas, a análise da situação é mais delicada, uma vez que o ciclo-hexano apresenta uma conformação em cadeira. A conformação em cadeira e a conseqüente existência de substituintes em posições axiais e equatoriais corresponde a uma realidade mais complexa e a uma distribuição diferente de estereoisómeros.

Os ciclo-hexanos *trans*-1,2-dissustituídos de conformação diaxial ou diequatorial, só apresentam como elemento de simetria um eixo C<sub>2</sub>. São, portanto, compostos quirais. O isómero *cis*, 5.11c, Figura 5.21, com um substituinte axial e outro equatorial não apresenta elementos de simetria, sendo também quiral. Existe, no entanto uma particularidade relativamente a este

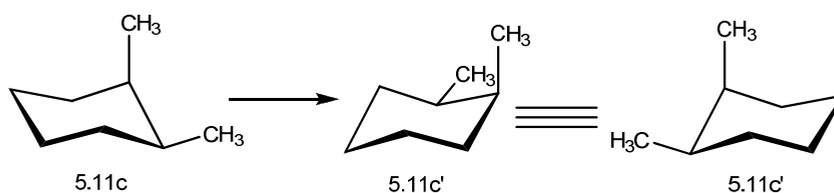


Figura 5.21 O *cis*-1,2-dimetilciclo-hexano aquiral.

isómero, que efectivamente não apresenta actividade óptica. A interconversão cadeira-cadeira converte 5.11c em 5.11c' que são um par de enantiómeros. Consequentemente, a amostra é um racemato e não tem actividade óptica.

O ciclo-hexano *cis*-1,3-dissubstituído pode ser diaxial ou diequatorial. Mas em ambos os casos existe um plano de simetria, passando pelos carbonos 3 e 5, o que torna as amostras aquirais. Já no caso do ciclo-hexano *trans*-1,3-dissubstituído, com um substituinte axial e outro equatorial, não há elementos de simetria e a molécula é quiral.

Quanto aos ciclo-hexanos 1,4- dissubstituídos, tanto o isómero *cis* como o *trans* apresentam planos de simetria que passam pelos carbonos 1 e 4. Consequentemente, são compostos sem actividade óptica.

#### 5.4. Sistemas Bicíclicos. Configuração Absoluta

Os sistemas bicíclicos possuem duas ou mais unidades cíclicas, podendo a união entre elas ocorrer de três formas distintas, de que resultam três tipos diferentes de compostos bicíclicos. A união de dois anéis, que podem ser iguais ou diferentes, com partilha de dois átomos de carbono em posições adjacentes dá lugar a um sistema que se designa de *anéis fundidos*. Os casos em que também há partilha de dois átomos de carbono mas estes não se encontram em posições adjacentes designam-se por *biciclos com ponte*. Os átomos de carbono comuns aos dois ciclos designam-se por *testas de ponte*. Por último, podemos ter biciclos em que dois ciclos partilham apenas um átomo de carbono, sendo estes compostos designados por *espirocíclicos* ou *espiranos*. A Figura 5.22 apresenta exemplos correspondentes a cada tipo dos

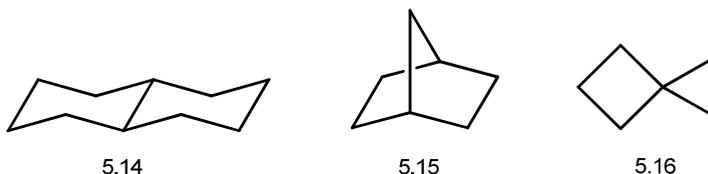


Figura 5.22 Exemplos de estruturas bicíclicas.

sistemas bicíclicos referidos, nomeadamente, decalina (5.14), norbornano (5.15) e espiro-hexano (5.16).

A decalina é o exemplo mais comum de sistema simples de anéis fundidos. Existem dois isómeros geométricos para o composto, designados por *cis*-decalina e *trans*-decalina. Na *trans*-decalina, os anéis estão fundidos através de duas ligações equatoriais, o que é perfeitamente evidenciado na representação 5.14a. Os dois hidrogénios dos carbonos comuns aos dois anéis encontram-se em posição relativa *trans*, dando lugar à designação usada para esta configuração. A estereoquímica *trans* pode também ser representada por qualquer uma das outras formas apresentadas na Figura 5.22, que também evidenciam o posicionamento relativo dos dois hidrogénios.

No isómero *trans* da decalina, a fusão dos dois ciclos envolve duas ligações equatoriais, não sendo possível a fusão dos anéis por duas ligações axiais. Consequentemente, a molécula é rígida, só admitindo a conformação de duas cadeiras tal como representada na Figura 5.23. Pela mesma figura facilmente se constata que a *trans*-decalina apresenta um centro de simetria, sendo portanto aquiral.

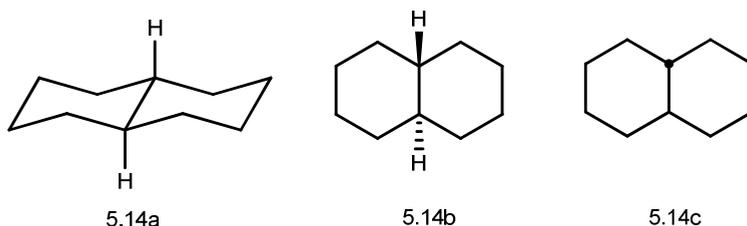


Figura 5.23 Diferentes modos de representação da *trans*-decalina.

No isómero *cis*-decalina, a fusão dos dois ciclos faz-se por uma ligação axial e outra equatorial, Figura 5.24. Existem dois possíveis confórmers, 5.14d e 5.14e, que alternam facilmente através de interconversão cadeira-cadeira nos dois anéis. Esta fácil interconversão concede à *cis*-decalina uma grande flexibilidade. Cada um dos hidrogénios ligados às testas de ponte é equatorial relativamente a um dos anéis e axial relativamente ao outro, posicionando-se entre si de modo *cis*. Repare-se na utilidade de rotular os carbonos correspondentes a cada um dos anéis de 5.14d e 5.14e, (1, 2, 3 ... e a, b, c, ...)

como forma de evidenciar a inversão da cadeira em cada um dos anéis. Nestes casos os modelos tridimensionais são particularmente convenientes para ilustrar a estereoquímica e flexibilidade das estruturas.

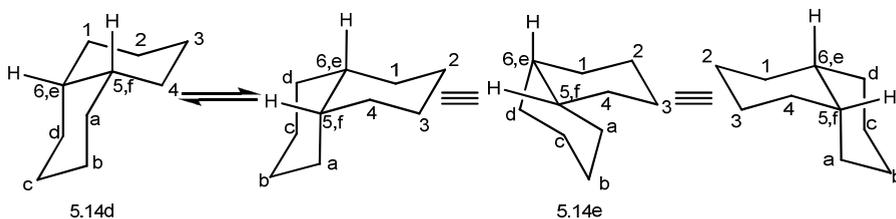


Figura 5.24 Os dois conforméres da *cis*-decalina.

Não tendo qualquer elemento de simetria, tanto 5.14d como 5.14e são *dissimétricos* e conseqüentemente quirais constituindo um par de enantiómeros como facilmente se constata pela representação da Figura 5.24. Contudo, devido à fácil interconversão cadeira-cadeira, qualquer amostra de *cis*-decalina é um racemato, de modo análogo ao que acontece com o *cis*-1,2-dimetilciclohexano.

Relativamente à estabilidade dos dois isómeros geométricos da decalina, o *trans* é mais estável do que o *cis* em cerca de 2,7 Kcal/mol, por este último apresentar três interações *gauche* equivalentes às existentes no *n*-butano.

O sistema (*R*)/(*S*) é o mais utilizado para identificar a configuração absoluta de carbonos assimétricos. Porém, no caso dos compostos cíclicos e policíclicos fundidos, é muito frequente a utilizar a *convenção*  $\alpha,\beta$ . Nesta, a posição dos substituintes no ciclo é referenciada relativamente ao sistema cíclico que se toma como coincidente com o plano da escrita. Normalmente, nas moléculas naturais a que esta convenção se aplica, a escrita das estruturas está bem estabelecida segundo uma orientação convencional e nunca se encontra na literatura representada de outra maneira. Nos casos de esteroides e  $\beta$ -lactamas o posicionamento e orientação convencional são como apresentado na Figura 5.25.

Considerando o posicionamento e orientação referidos, um substituinte denomina-se como  $\alpha$  quando se orienta para baixo do plano e por  $\beta$  quando

se encontra para cima. Na molécula do colesterol (5.17) os substituintes nos átomos de carbono C<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>13</sub> e C<sub>17</sub> são β e os átomos de hidrogénio nos carbonos C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>14</sub> e C<sub>17</sub> são α. Na penicilina G (5.18) o grupo carboxilo em C<sub>3</sub> e o hidrogénio em C<sub>5</sub> têm orientação α enquanto a cadeia lateral em C<sub>6</sub> é β.

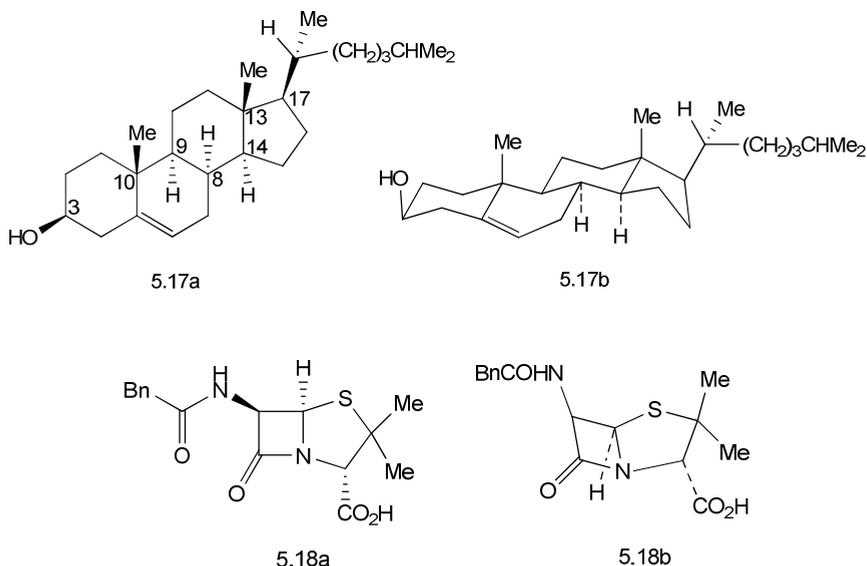


Figura 5.25 Ilustração da convenção α,β.

Em sistemas bicíclicos com ponte, a presença dum substituinte dá origem à existência de dois compostos isoméricos, uma vez que a ponte confere rigidez à estrutura. O substituinte pode ter orientação do tipo axial ou equatorial. Mas, convencionalmente, a identificação destes isómeros é feita utilizando as designações *endo* e *exo* (do grego, *dentro e fora*, respectivamente) que referem a orientação do substituinte relativamente ao sistema cíclico da molécula.

Para usar esta convenção *endo/exo*, há que considerar a regras de aplicação. Num biciclo que tenha três pontes, se as que não contêm o substituinte forem de comprimentos diferentes, designa-se por isómero *endo* aquele em que o substituinte estiver mais próximo da ponte mais comprida e por isómero *exo* aquele em que o substituinte se encontra mais próximo da ponte mais curta, tal como se ilustra nos exemplos 5.19 e 5.20 da Figura 5.26. Se as duas pontes que

não contêm o substituinte forem do mesmo comprimento, adopta-se o seguinte

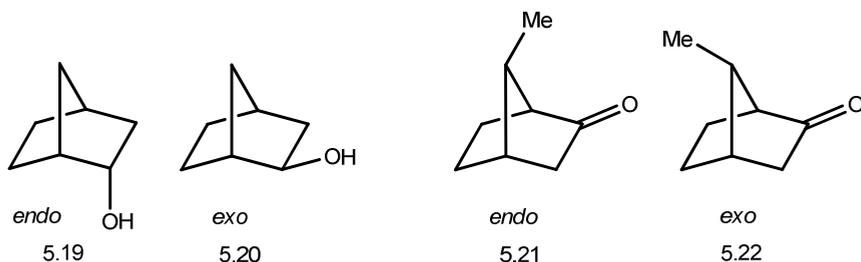


Figura 5.26 Exemplos de pares de isómeros geométricos do tipo *exo/endo*.

procedimento: toma-se como referência a presença de um grupo funcional numa das pontes. Deste modo, isómero *endo* será aquele em que o substituinte estiver mais próximo da ponte com o grupo funcional e isómero *exo* aquele em que ele estiver mais afastado desta ponte 5.21 e 5.22, respectivamente, Figura 5.26.

Relativamente à estereoquímica dos bicíclicos com ponte, quando os dois átomos das testas de ponte são assimétricos, só existe um par de enantiómeros e não os 2<sup>n</sup> estereoisómeros teoricamente possíveis, neste caso quatro. Isto é uma consequência de a ponte ser necessariamente *cis*, e a molécula ser rígida. Só nos casos em que a ponte é suficientemente grande para permitir a sua fusão em *trans*, é que será possível um maior número de estereoisómeros. A presença de outros átomos de carbono quirais na estrutura dá origem à existência de diastereoisómeros.

Nos espiranos simples, não-substituídos, por haver apenas um átomo de carbono comum aos dois anéis, estes são necessariamente perpendiculares entre si. Os espiranos que possuem sete ou mais átomos de carbono apresentam isomeria constitucional, Figura 5.27. Com sete átomos de carbono existem dois espiranos isoméricos, 5.23 e 5.24, o mesmo acontecendo com oito átomos de carbono, 5.25 e 5.26. Com nove átomos de carbono já existem três espiranos isoméricos, 5.27, 5.28 e 5.29.

Nos espiranos não-substituídos, as moléculas apresentam dois planos de simetria e portanto são aquirais. Para que a molécula seja assimétrica devem

verificar-se condições análogas às já anteriormente referidas para os alenos, onde as duas ligações duplas carbono-carbono são ortogonais. A introdução de

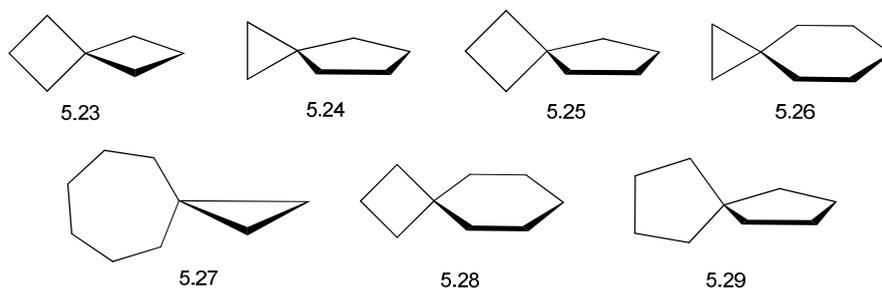


Figura 5.27 Isómeros constitucionais dos espiranos.

dois substituintes diferentes nos carbonos extremos dos ciclos dá origem a quiralidade nos compostos do tipo 5.30, Figura 5.28. Resultado idêntico se observa quando se introduz um substituinte noutra carbono da estrutura cíclica 5.31. A configuração absoluta é determinada de forma análoga à dos alenos (Cap. 4), isto é, observando a molécula segundo o eixo de quiralidade e fazendo a projecção sobre um plano frontal. Procedendo assim, facilmente se conclui que tanto 5.30 como 5.31 possuem configuração absoluta (*S*).

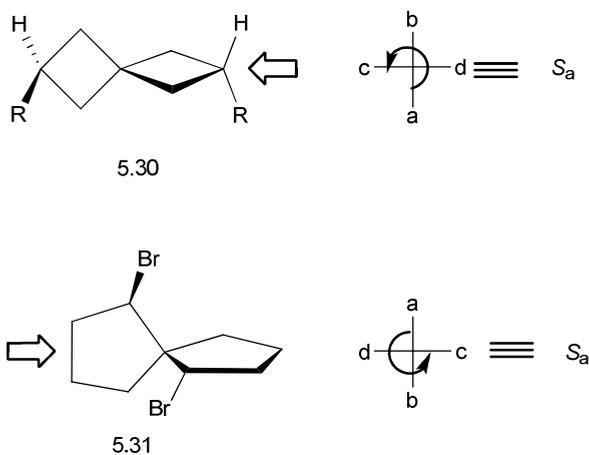


Figura 5.28 Exemplos de espiranos quirais.

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 6: ISÓMEROS: UMA PERSPECTIVA GENERALIZADA

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 6: ISÓMEROS: UMA PERSPECTIVA GENERALIZADA

Se a interconversão de isómeros envolve a necessidade de quebrar uma ligação, a barreira de energia de interconversão é suficientemente elevada para que o isolamento ou a separação desses isómeros se possa efectuar sem dificuldade especial. De facto, em todos os casos em que as estruturas só podem ser transformadas uma na outra com ruptura duma ligação, a barreira de conversão é no mínimo igual à energia dessa ligação. Assim, a estabilidade de isómeros, do tipo referido, é suficiente para que uma amostra de qualquer deles seja suficientemente estável para o composto existir como espécie independente e perfeitamente identificável como entidade própria.

Nos casos em que a interconversão dos compostos pode ocorrer por um mecanismo concertado, como é o caso de *rearranjos de Cope* ou *rearranjos de Claisen*, *reacções electrocíclicas* ou *reacções eno*, Figura 6.1, a conversão dos isómeros envolve alteração de ligações mas não há cisão de ligações, só há necessidade de vencer uma barreira de energia correspondente ao estado de transição da transformação pericíclica. Nestes casos a barreira de energia é menor, mas suficientemente elevada para que a separação e existência dos isómeros como espécies independentes não ofereça ainda dificuldade a temperaturas da ordem da temperatura ambiente.

No caso de isómeros cetona/enol, o reposicionamento das ligações está sujeita a um equilíbrio que se processa por um mecanismo cuja barreira de energia é suficientemente baixa para que não haja possibilidade de isolar os isómeros. Qualquer amostra é constituída por uma mistura dos dois isómeros em que predomina aquele que é a espécie termodinamicamente favorecida.

Qualquer dos casos precedentes, incluindo o do próprio equilíbrio cetoenólico, em que o isolamento das espécies isoméricas não é possível, são considerados como exemplos de isomeria e classificados como isómeros. No caso de haver equilíbrio rápido, como o do equilíbrio ceto-enólico, Figura 6.2, só existe uma classificação particular que consiste em designar esses isómeros pela denominação específica de *tautómeros*.

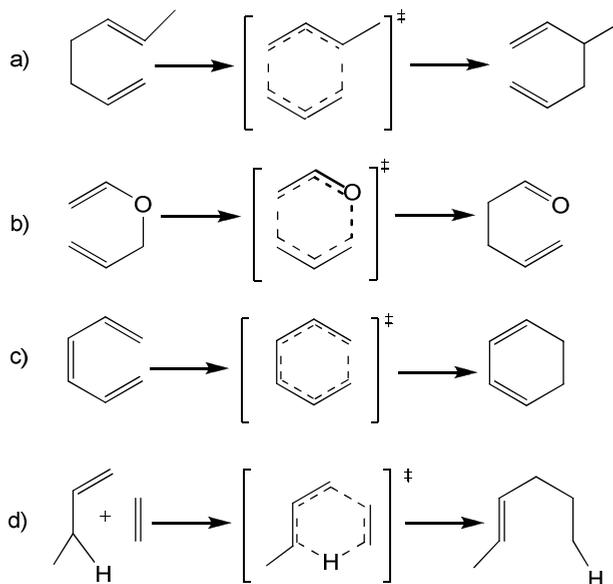


Figura 6.1 a) Rearranjo de Cope, b) Rearranjo de Claisen, c) Reacção electrocíclica e d) Reacção eno.



Figura 6.2. Equilíbrio ceto-enólico.

Todos exemplos de estereoisomeria precedentes correspondem a casos em que a interconversão de isómeros implica alteração na posição de ligações quer sejam  $\sigma$  ou  $\pi$ . Com excepção dos casos de tautomeria, estamos perante isómeros segundo o conceito clássico: compostos que, tendo fórmula constitucional comum, são diferentes. Esses isómeros correspondem a

compostos diferentes, facilmente isoláveis e identificáveis. A cada um correspondem propriedades próprias que o caracterizam.

Contudo, no caso de isômeros conformacionais que dependem da orientação rotacional sobre o eixo duma ligação simples, a situação merece algumas considerações específicas. A barreira de interconversão dos confórmeros é muitas vezes tão baixa que a separação dos isômeros é absolutamente impraticável. Na verdade, é equivalente ao que se passa com os tautômeros. O próprio isolamento de um confórmero puro, quando viável, requer condições muito especiais sendo necessário manter a amostra também em condições especiais, normalmente baixa temperatura, de modo a que se mantenha a estereoquímica do isômero e que ele seja, portanto, isolável e identificável. No caso dos confórmeros, em que as barreiras de energia de rotação podem ser ainda mais baixas, as amostras são constituídas por misturas dos vários rotâmeros com predominância, naturalmente, das geometrias correspondentes aos mínimos das curvas de energia e na vizinhança dos mínimos, segundo uma distribuição estatística, em que a quantidade de cada um é determinada pelos valores absolutos relativos dos mínimos da curva de energia. Existe equilíbrio dinâmico entre as diferentes conformações, que se vão interconvertendo umas nas outras tanto mais rapidamente quanto mais baixas forem as barreiras de energia, e mais alta a temperatura da amostra. Não há, pois, isômeros no sentido de se poderem separar e caracterizar individualmente compostos diferentes mas, tão só, no sentido de existirem as estruturas com geometrias moleculares diferentes. Isto levou a que os isômeros conformacionais tenham sido descritos durante muito tempo e em muitos livros pela estrita designação de confórmeros, havendo hesitação e mesmo relutância em lhes aplicar a designação de isômeros conformacionais.

Contudo, já vimos que o problema de se poderem separar ou não os diferentes isômeros é determinado pela ordem de grandeza das barreiras de energia entre as conformações correspondentes a cada mínimo e da temperatura a que se encontra e possa manipular a amostra. Assim, o problema de existência de isômeros conformacionais está relacionado com a existência de estereoquímicas distintas, independentemente de ser viável separar fisicamente amostras puras de cada isômero. É um problema de grau,

dependendo de ordens de grandeza de barreiras de energia de interconversão e da temperatura a que se encontra a amostra. Não há razão para uma classificação singular quando a realidade estrutural é a mesma. Além disso, há muitos casos de conformações com barreiras de interconversão suficientemente elevadas para que o isolamento de uma amostra seja possível ou a separação de amostras das conformações correspondentes a vários mínimos seja perfeitamente acessível à temperatura ambiente, exactamente como nos casos em que a interconversão envolve quebra de ligações. Adopta-se, pois, para as conformações a classificação de isómeros conformacionais com toda a propriedade. Consideramos como estereoisómeros, compostos com estereoquímicas diferentes, independentemente de resultarem de ligações com diferente orientação espacial com fixações rígidas ou de diferentes orientações rotacionais livres.

Nos capítulos precedentes, são ilustradas diferenças de estabilidade entre estereoisómeros envolvendo casos que correspondem quer a configurações quer a conformações distintas. Em todos os casos, a capacidade de isolar cada um dos isómeros correspondentes a uma determinada fórmula molecular depende da facilidade de interconversão entre esses compostos, e esta é determinada pela ordem de grandeza da barreira de energia do processo de interconversão. Os diferentes processos e ordens de grandeza das barreiras de energia envolvidos na interconversão de isómeros e estereoisómeros encontram-se registados na Tabela 6.1.

Se a barreira de interconversão for superior a pelo menos 30 kcal/mole, os compostos são estáveis no sentido comum e, conseqüentemente, são facilmente isoláveis como amostras puras. Uma barreira de 20-30 kcal/mole permite o isolamento dos isómeros desde que se seleccionem condições e uma técnica apropriada, embora se não possa evitar a interconversão quando as amostras forem sujeitas a temperatura mais alta. Se a barreira for da ordem de 10-20 kcal/mole os isómeros podem ser detectados, por exemplo por ressonância magnética nuclear a baixa temperatura. A barreira energética é, porém, tão facilmente transponível que é impossível isolar fisicamente os isómeros. Com uma barreira inferior a 10 kcal/mole, a própria detecção dos isómeros só é possível recorrendo a alguma técnica muito específica.

Alguns exemplos seleccionados permitem ilustrar casos particulares de isomeria conformacional e a diversidade de situações de estereoisomeria que podem resultar de diferentes orientações rotacionais.

Tabela 6.1 Energias de interconversão de isómeros.

Processo envolvido	Barreira de Energia (kcal/mole)	Velocidade de interconversão (25 °C)
Quebra de ligação $\sigma$	50-100	Nula
Quebra de ligação $\pi$ (permitindo rotação sobre o eixo de ligação dupla)	30-50	Nula ou muito lenta
Transformações pericíclicas	25-40	Nula ou muito lenta
Rotação impedida sobre eixo de ligação simples resultante de atravancamento estéreo ou tensão de conformação cíclica	15-30	Muito lenta ou lenta
Rotação não impedida sobre o eixo de ligação simples (na isomeria conformacional)	0-12	Rápida ou extremamente rápida

Relembrando o exemplo do *n*-butano, vimos que qualquer amostra é constituída por uma mistura contendo essencialmente as conformações *gauche*, 6.1a e 6.1c e *anti*, 6.1b, Figura 6.3. A última é a dominante por ser a de menor energia. O equilíbrio dinâmico entre as conformações, correspondentes a mínimos de energia, está representado na Figura 6.3.

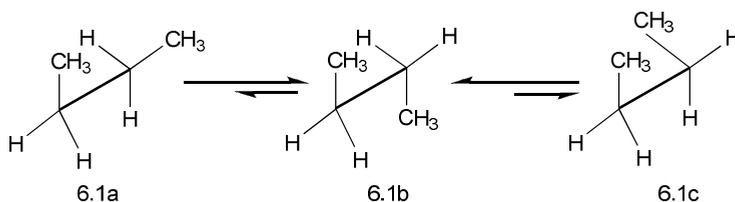


Figura 6.3 Equilíbrio dinâmico entre as conformações de menor energia do *n*-butano.

Se a rotação em torno da ligação C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> pudesse ser bloqueada pelo abaixamento da temperatura, seria possível isolar amostras das duas formas *gauche* representadas, as quais constituem um par de enantiómeros, e ainda a forma *anti*. Esta é uma forma *meso*, que é diastereoisómero das anteriores. A situação acabada de descrever constitui um exemplo de *quiralidade dinâmica*.

Outro caso interessante é o que ocorre com derivados do ciclo-hexano. Uma amostra de clorociclo-hexano é normalmente constituída por um equilíbrio entre as duas conformações em cadeira, predominando a de menor energia, aquela em que o cloro ocupa uma posição equatorial, 6.2b, Figura 6.4. Mas, uma amostra cristalina será constituída por moléculas que estão todas na conformação equatorial. Dissolvendo um cristal de clorociclo-hexano a -150 °C, o respectivo espectro de rnm evidencia que, nessa solução e nessas condições, só existem moléculas da conformação equatorial. Esta experiência, serve também para demonstrar a maior estabilidade da conformação com cloro equatorial.

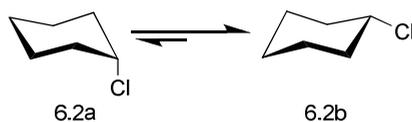


Figura 6.4 Equilíbrio entre as duas conformações em cadeira do clorociclo-hexano.

Ainda sobre derivados do ciclo-hexano, é curioso o caso do *cis*-1,2-dimetilciclo-hexano. Como se pode observar na Figura 6.5, a flexibilidade da molécula, resultante da facilidade de rotação sobre as ligações simples leva a uma permuta constante entre os grupos metilo que ocupam posição axial e posição equatorial. Vemos que as duas conformações em cadeira, 6.3a e 6.3b, correspondem a um par de enantiómeros que só poderiam ser isolados,

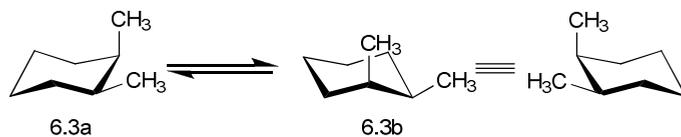


Figura 6.5 Interconversão das duas formas cadeira do *cis*-1,2-dimetilciclo-hexano.

na prática, se se conseguisse operar a uma temperatura extremamente baixa.

A interconversão dum par de enantiómeros cíclicos por intermédio de rotação sobre ligações simples, pode envolver a passagem por uma geometria molecular com uma tensão a que corresponde uma barreira de energia elevada. É o que sucede com o *trans*-ciclo-octeno, já referido (Capítulo 4, Figura 4.9). Nesse caso, a interconversão dos enantiómeros só se verifica com velocidade apreciável a 120 °C e, conseqüentemente, o isolamento de amostras puras de cada um dos isómeros consegue-se sem qualquer dificuldade.

A isomeria pode resultar de diversas especificidades estruturais originando isómeros de que resultam diferenças de propriedades físicas e químicas. Os isómeros podem agrupar-se num certo número de tipos característicos, esquematicamente apresentados na Figura 6.6. Nalguns casos esses grupos correspondem a divisões independentes, noutros casos, particularmente no que diz respeito aos estereoisómeros, os tipos em que se classificam os

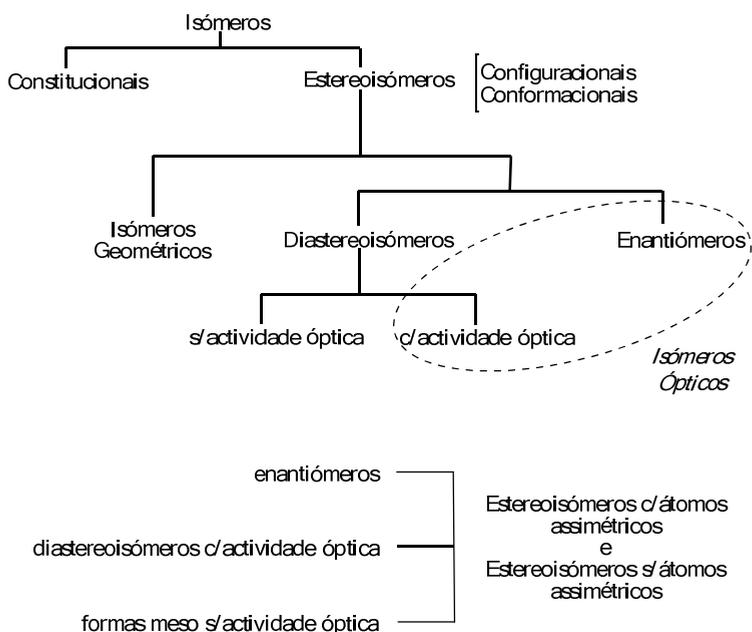


Figura 6.6 Organigramas de classificação dos isómeros.

isómeros não são independentes, e o critério que determina a classificação de um sub-grupo não impede que o mesmo composto pertença também a um outro sub-grupo. Assim, isómeros constitucionais e estereoisómeros são grupos distintos; os primeiros são isómeros que se distinguem por terem ordenação diferente dos seus átomos e ligações, enquanto os segundos, tendo a mesma ordenação, só diferem pelas orientações espaciais dessas ligações.

Devemos salientar que alguns dos subgrupos são estabelecidos com base nas propriedades de simetria das moléculas enquanto outros grupos são classificados com base nos processos pelos quais os estereoisómeros se podem interconverter. Vimos, por exemplo que entre os isómeros conformacionais, caracterizados por serem interconvertíveis por simples rotação sobre ligações simples, se pode encontrar pares de enantiómeros ou formas meso definidos com base em critérios de simetria.

Define-se ainda um grupo de isómeros com base numa característica que resulta de uma propriedade física comum, como é o caso dos isómeros ópticos. Este grupo penetra transversalmente diversos outros definidos com base em critérios distintos.

## CAPÍTULO 7: PROPIEDADES DOS ENANTIÓMEROS. MÉTODOS QUÍMICOS E FÍSICO-QUÍMICOS UTILIZADOS

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 7: PROPRIEDADES DOS ENANTIÓMEROS. MÉTODOS QUÍMICOS E FÍSICO-QUÍMICOS UTILIZADOS

### 7.1. Características e Isolamento de Enantiómeros

Como referido em 2.2 do Capítulo 2, a identificação da existência de enantiómeros resultou inicialmente da observação de uma propriedade física, a actividade óptica. Por ser conveniente introduzir o conceito de enantiómero através da interpretação dessa propriedade física, ela foi aí apresentada com, descrevendo-se também o instrumento que permite observá-la. Embora então se tenha dado ênfase a que a actividade óptica é a característica física básica para distinguir um par de enantiómeros, estes também podem distinguir-se através de outros fenómenos e experiências físicas e de propriedades químicas, de outros fenómenos e experiências físicas. Com estes métodos pode obter-se informação muito mais extensa e esclarecedora sobre as estruturas moleculares destes compostos do que a simples observação da actividade óptica. Permitem, inclusivamente, identificar a configuração absoluta do enantiómero, o que não sucede com a rotação específica, da qual só se pode obter informação relativa, não permitindo atribuir a configuração absoluta.

Este Capítulo é dedicado às propriedades físicas que dão informações importantes sobre a estereoquímica molecular. São também tratadas as diferenças de propriedades químicas dum par de enantiómeros e como estas diferenças de propriedades podem ser utilizadas para fazer a separação destes isómeros.

Ao contrário dos isómeros constitucionais e mesmo doutros estereoisómeros, um par de enantiómeros não são diferentes na maioria das

suas propriedades. Os primeiros só foram isolados e identificados por cristalizarem na forma de cristais independentes com geometria enantiomórfica, cristais hemiédricos, que se verificou serem constituídos um, só por moléculas dextrógiras e outro, só por moléculas levógiras.

A separação dos componentes duma mistura de substâncias é sempre um problema que exige a escolha duma técnica apropriada de separação. As hipóteses de resolver esse problema são normalmente variadas e acessíveis uma vez que as diferenças de propriedades físicas e químicas entre as substâncias permitem selecionar algum método que, explorando uma dessas diferenças, permite a separação dos componentes com maior ou menor facilidade. A situação é idêntica quando se trata duma mistura de estereoisómeros, excepto no caso específico de serem enantiómeros. O problema reside no facto de os dois enantiómeros dum par serem compostos que têm propriedades químicas exactamente iguais quando reagem com compostos aquirais em condições de reacção não-dissimétricas (ausência de possíveis intervenientes quirais: solvente, catalisador,...). As interações com agentes não-dissimétricos são também sempre iguais para os dois enantiómeros e daí resulta que a maioria das propriedades físicas sejam também iguais para ambos. É por isso que a separação da mistura de enantiómeros apresenta efectivamente especial dificuldade.

Como a separação de enantiómeros através da operação manual orientada pela observação visual dos cristais enantiomórficos é, na maioria das vezes impraticável, a solução é recorrer a técnicas seleccionadas e apropriadas de separação. Qualquer operação que permita separar enantiómeros é designada por *resolução*. Contrariamente à resolução, o processo de conversão dum enantiómero puro numa mistura dos dois ocorre, muitas vezes, com grande facilidade e o fenómeno designa-se por *racemização*.

O método de resolução mais usado, em especial na indústria, é a denominada cristalização preferencial ou resolução por “entrainment” descoberta pelo discípulo de Pasteur, M. C. R. Gerez em 1866. Um conglomerado é separado em cristais homoquirais - constituídos exclusivamente por um dos enantiómeros - por cristalização repetida a partir de uma solução sobressaturada com auxílio de cristais “semente” desse

enantiómero, os quais actuam como núcleos de cristalização preferencial. A solução-mãe fica enriquecida no outro enantiómero que é cristalizado no passo seguinte do processo. A Figura 7.1 esquematiza o processo de resolução por cristalização preferencial. Naturalmente que este processo exige que se disponha à partida de pequenas amostras puras dos enantiómeros. O número de cristalizações sucessivas pode ir de 20 a 100, sendo limitado pela acumulação de impurezas que, naturalmente, podem afectar a cinética de cristalização. A separação de enantiómeros por cristalização preferencial aplica-se na purificação de metadona e asparagina, por exemplo. Esta metodologia pode também ser aplicada à cristalização de fundidos sobrearrefecidos no caso do racemato do composto ser um conglomerado que tem temperatura de fusão baixa.

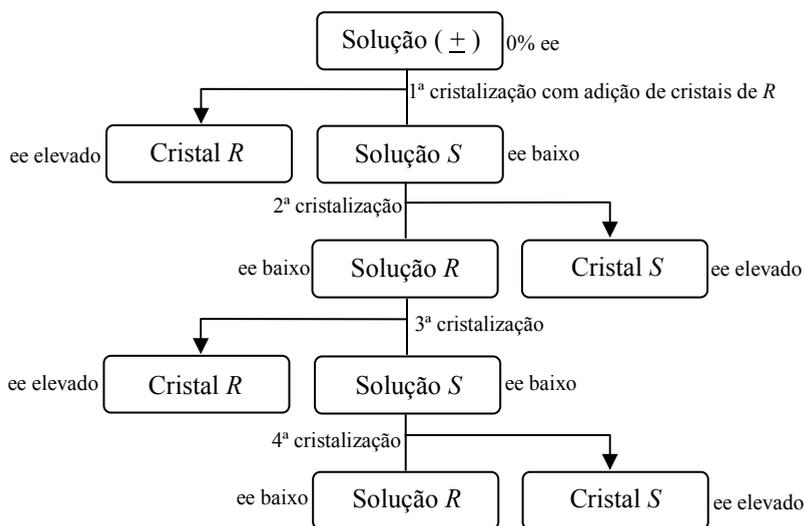


Figura 7.1 Esquema de etapas num processo de separação de enantiómeros por cristalização preferencial.

Outro método de resolução consiste em fazer reagir a mistura de enantiómeros com um composto *quiral* (designado por *agente de resolução*). Da reacção resultam dois produtos cujas estruturas incluem o centro quiral do agente de resolução e o centro quiral de cada um dos enantiómeros. Forma-se assim um par de diastereoisómeros que pode ser um sal, um produto de

adição ou um produto de substituição. Como os diastereoisómeros têm propriedades físicas diferentes, eles são separáveis através duma simples cristalização fraccionada ou duma cromatografia. Separados os diastereómeros, os dois enantiómeros iniciais podem ser recuperados revertendo a reacção que foi usada para os formar. As reacções mais vulgarmente utilizadas para resolver misturas de enantiómeros correspondem à formação de sais através de simples reacções de ácido-base entre o agente de resolução e os componentes do par *dl*. Agentes de resolução convenientes são um dos numerosos ácidos e bases opticamente puros que se extraem de fontes naturais. São reagentes acessíveis e de custo relativamente baixo. Um esquema deste processo de resolução é apresentado no diagrama da Figura 7.2. A conveniência e aplicabilidade do método cuja concepção se deve também a Pasteur, depende da eficiência da reacção de formação dos diastereoisómeros e da facilidade de reversão dessa reacção.

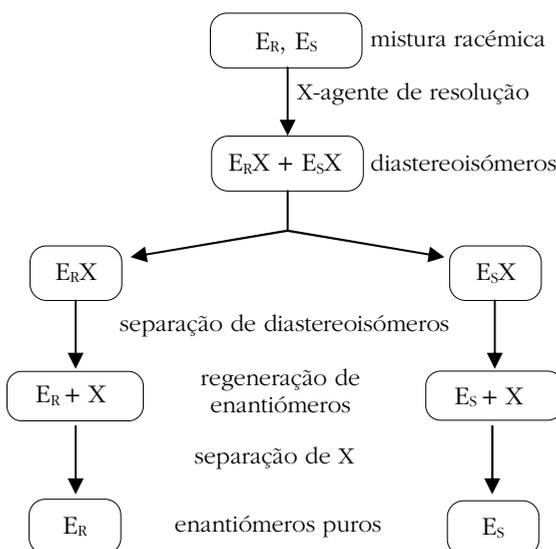


Figura 7.2 Diagrama do processo de resolução de uma mistura de enantiómeros utilizando um agente de resolução.

Ainda outro processo clássico de obtenção de enantiómeros puros é o método de *resolução por decomposição*. Este método foi também estabelecido por Pasteur e tira partido da possibilidade de destruição exclusiva de um dos enantiómeros através de uma reacção catalisada por um enzima quirál.

Um método mais recente de separação de pares *dl* consiste na realização de uma *cromatografia* em que a fase estacionária tem de ser quirál. A velocidade de deslocamento de cada um dos enantiómeros é diferente por serem diferentes as interacções de cada um deles com a fase estacionária quirál.

No que é uma analogia com as fontes naturais, podem também conseguir-se amostras puras de enantiómeros através de *síntese estereoespecífica*. Para isso pode usar-se um processo sintético que parte dum composto natural de estereoquímica bem definida, transformando-o num produto que é o enantiómero desejado. Estes processos incluem vias sintéticas em que se verifica a formação de novos centros quirais através de indução de quiralidade através dos centros quirais existentes na estrutura de partida. Outra via consiste na utilização controlada de métodos biossintéticos para produzir especificamente o enantiómero pretendido, por indução promovida pela quiralidade do enzima. Esforços mais recentes têm incidido no desenvolvimento de catalisadores artificiais capazes de emular a capacidade dos enzimas e gerar a quiralidade desejada no produto.

Como os métodos sintéticos nunca são absolutamente específicos, algum processo de purificação tem de ser normalmente aplicado ao produto final de síntese, se pretendemos obter um enantiómero de pureza muito elevada.

## 7.2. Identificação da Configuração Absoluta de um Centro Quiral

Como já tivemos oportunidade de referir, os processos sintéticos que originam selectivamente um estereoisómero são da maior importância e utilidade em síntese orgânica. Por sua vez, a quiralidade é de importância fundamental na química dos sistemas vivos, sendo o arranjo tridimensional dos átomos numa molécula, característica fundamental da sua actividade biológica. Na maioria dos processos biológicos apenas um dos estereoisómeros possui a

actividade pretendida enquanto o outro pode ter outro tipo de actividade, ser inerte ou ter efeitos adversos. Uma possibilidade é a presença do enantiómero inactivo inibir a actividade do que é activo. Neste caso, torna-se indispensável conhecer a estereoquímica exacta das moléculas, isto é, a configuração absoluta de todos os seus centros e elementos quirais.

Existem vários métodos que permitem determinar a configuração absoluta dos elementos quirais, nomeadamente, difracção de raios-X, métodos quiroópticos e ressonância magnética nuclear. Este capítulo contém apresentações sintéticas de cada um desses processos.

### 7.2.1. Métodos Quiro-Ópticos

Tal como referido anteriormente, a actividade óptica é um parâmetro que caracteriza um composto *quiral*. Deve porém recordar-se que a rotação específica de um composto, medida da sua actividade óptica, varia com o comprimento de onda da radiação utilizada e pode inclusivamente ser nula para determinados valores do comprimento de onda. Por esse motivo é, muitas vezes, pouco significativo fazer determinações do valor da rotação específica fazendo a medida num único comprimento de onda. É muito mais útil medir a rotação específica do composto dentro duma banda de comprimentos de onda e não num único ponto. Esta determinação é designada por *dispersão óptica rotatória*, *ORD* (do inglês “optical rotatory dispersion”).

Para interpretar o fenómeno ORD, há necessidade de considerar a luz plano-polarizada utilizando um modelo mais elaborado do que o dum vector que só oscila num plano de polarização como o que usámos anteriormente. Temos de considerar a luz plano-polarizada como constituída por dois componentes, um de polarização circular direita e outro de polarização circular esquerda, correspondentes a uma espiral direita e a outra esquerda definidas pelos vectores de campo representados por setas ao longo da direcção de propagação, Figura 7.3.

Quando a luz plano-polarizada atravessa um meio opticamente activo, como sucede quando estão presentes moléculas quirais, os dois componentes

de polarização circular adquirem, nesse meio, velocidades diferentes. Isto resulta de serem diferentes os índices de refração do meio relativamente a cada um dos dois componentes de polarização circular. Este fenómeno que se designa por *birrefringência circular* tem correspondência com o desvio do plano de polarização para a direita ou para a esquerda.

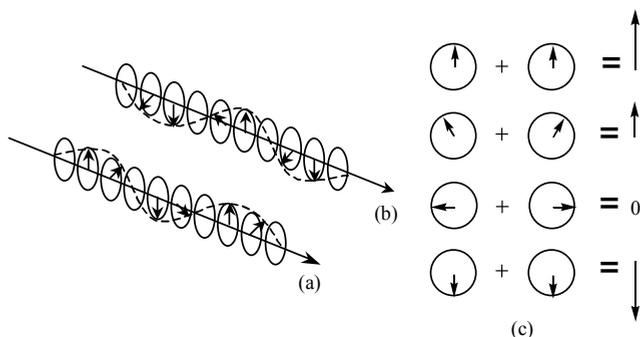


Figura 7.3 Luz de polarização circular direita (a) e esquerda (b). (c) Considerando um ponto sobre a direcção de propagação, mostra-se como a adição de dois feixes de luz polarizada circular em fase, em que um é direito e outro esquerdo, corresponde ao feixe de polarização planar.

Para além da birrefringência circular, na região de absorção dos cromóforos duma molécula, os dois componentes de luz plano-polarizada estão também sujeitos a diferente absorção pelo meio, isto é, apresentam diferente absorvidade molar,  $\epsilon_c \neq \epsilon_d$ . Esta alteração do balanço entre as intensidades, origina um raio emergente com polarização elíptica em vez da polarização circular. O fenómeno acentua-se na região de comprimentos de onda próximos do valor do  $\lambda_{\max}$  dos cromóforos da molécula corresponde ao que se designa por *dicroísmo circular*, *CD* (do inglês “circular dichroism”).

A ocorrência dos dois fenómenos, *dicroísmo circular* e *birrefringência circular*, tem como consequência o que se designa por *efeito Cotton*.

As curvas de ORD dizem-se simples, quando o valor de  $[\alpha]$  é positivo ou negativo e decresce assintoticamente para zero, em valor absoluto, no sentido de  $\lambda$  crescente, Figura 7.4 a) e c). Mas, há curvas com variações mais

complexas que incluem máximos, mínimos, pontos de inflexão e variações de sinal. São as curvas de *efeito Cotton*, b) e d).

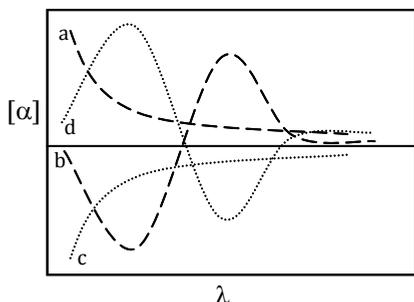


Figura 7.4 Curvas de ORD típicas: a) curva simples positiva; b) curva de efeito Cotton positiva; c) curva simples negativa; d) curva de efeito Cotton negativa.

As curvas de CD ou de efeito Cotton podem também ser positivas ou negativas e apresentar maior ou menor complexidade em função dos grupos funcionais existentes na molécula em estudo, Figura 7.5.

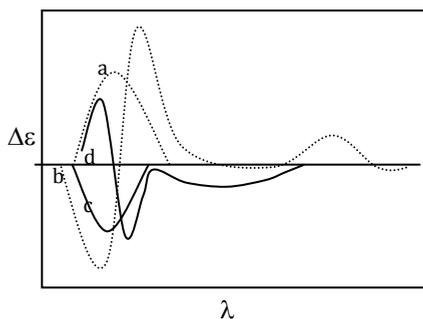


Figura 7.5 Curvas de CD típicas: a) curva simples positiva; b) curva de efeito Cotton positiva; c) curva simples negativa; d) curva de efeito Cotton negativa.

Atenda-se a que, enquanto o sinal da rotação específica obtido para um composto quiral não permite tirar conclusões acerca da sua configuração absoluta, as curvas de CD e ORD contém informação relativa a esse aspecto. A partir delas podem obter-se dados para determinar a estereoquímica duma molécula. A determinação é feita por comparação com curvas de compostos de estrutura semelhante cuja estereoquímica absoluta seja conhecida. De facto,

quando a curva de ORD de um composto desconhecido tem um formato muito próximo da de um composto estruturalmente análogo de configuração conhecida e sejam curvas do mesmo sinal, as duas moléculas têm a mesma configuração. Se as curvas apresentarem formato idêntico mas forem de sinal oposto, a configuração será a oposta. Podem tirar-se conclusões semelhantes por comparação das curvas de CD de dois compostos.

Um exemplo ilustrativo da utilidade do CD apresenta-se na Figura 7.6. As curvas correspondem aos pirrolo tiazóis 7.1a e 7.1b. As duas estruturas possuem um carbono quiral com configurações absolutas (*R*) e (*S*), respectivamente. São, portanto, um par de enantiómeros. A confirmação é dada pelas correspondentes curvas de CD que são elas próprias, sensivelmente, imagem uma da outra num espelho plano.

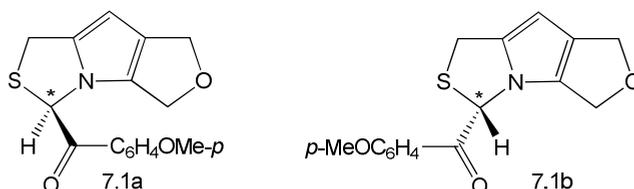
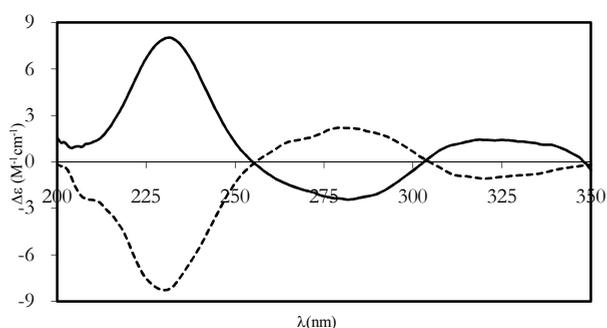


Figura 7.6 Espectros de CD de dois pirrolo[1,2-c]tiazóis enantioméricos 7.1a e 7.1b (gentilmente cedido pelo autor, T. Pinho e Melo).

Um segundo exemplo da aplicação de CD é o que envolve os alenos 7.2 e 7.3. Os compostos 7.2a e 7.3a possuem três átomos de carbono quirais e, para além disso, um elemento de quiralidade axial proveniente da unidade alénica.

Os compostos 7.2b e 7.3b possuem os mesmos carbonos quirais mas com quiralidade oposta a 7.2a e 7.3a. Possuem também o elemento de quiralidade axial, mais uma vez, com quiralidade oposta ao de 7.2a e 7.3a. As moléculas a e b são, assim, pares de enantiómeros. As curvas de CD apresentadas na Figura 7.7 referem-se aos dois pares de enantiómeros, onde apenas varia o grupo R-. Em qualquer dos casos, as curvas que dizem respeito a cada par de enantiómeros são, aproximadamente, imagem uma da outra num espelho plano.

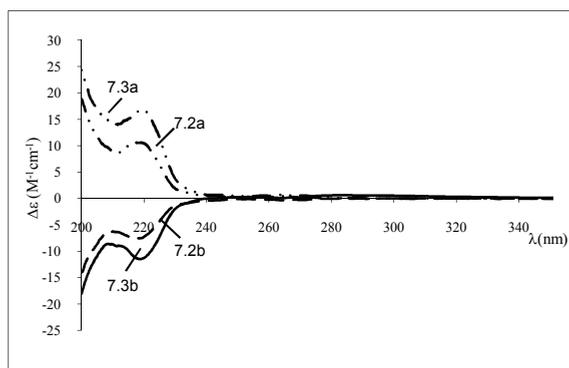
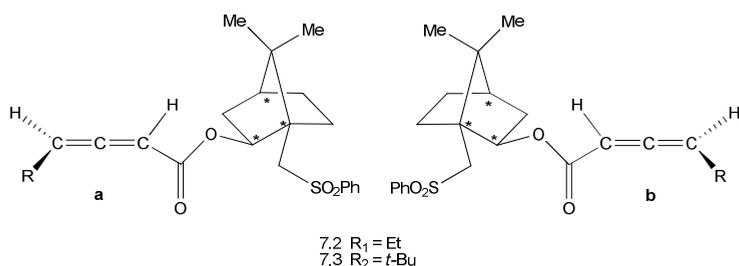


Figura 7.7 Espectros de CD dos alenos quirais 7.2 e 7.3 (gentilmente cedido pelo autor, T. Pinho e Melo).

### 7.2.2. Ressonância Magnética Nuclear

Como com outros métodos físicos e particularmente espectroscópicos, um espectro de rmn obtido em condições aquirais não permite distinguir cada um dos compostos do par de enantiómeros.

De facto num espectro protónico numa mistura dos dois, os protões ou carbonos correspondentes de cada enantiómero apresentam um único sinal não distinguindo os enantiómeros. Mas se a molécula possuir dois centros quirais correspondendo, portanto, a diastereoisómeros os protões correspondentes apresentam sinais com desvios químicos diferentes para os dois isómeros. O espectro de rnm permite assim diferenciar e identificar diastereoisómeros. Uma mistura dos diastereoisómeros da tiazolidina 7.4 (*2R*, *4R*) e (*2S*, *4R*) apresenta o espectro de rnm da Figura 7.8. Distinguem-se perfeitamente os dois singletos relativos ao H do C<sub>2</sub> a 5,6 e 5,8 ppm e os dois tripletos dos H do C<sub>4</sub> a 4,0 e 4,3 ppm. Além disso, pode verificar-se pelas integrações relativas destes sinais que os dois diastereoisómeros estão presentes na proporção de 35:65. Para determinar por rnm a estereoquímica

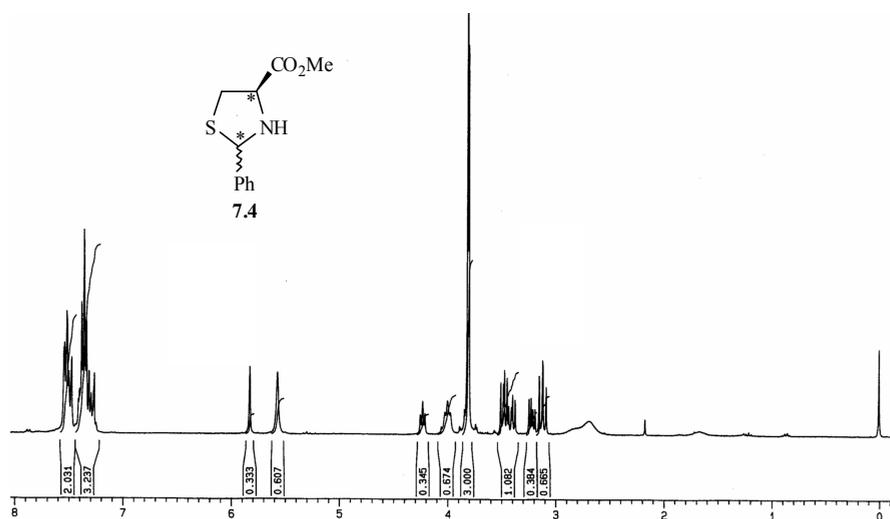


Figura 7.8 Espectro de rnm protónico numa mistura de tiazolidinas 7.4 (gentilmente cedido pelo autor, T. Pinho e Melo).

duma molécula com um só centro quiral, existem duas aproximações que podem ser utilizadas. Uma consiste em obter o espectro dum derivado adequado e a outra, obter o espectro da molécula num ambiente quiral.

No processo que envolve a formação dum derivado da molécula, é necessário dispor dos dois enantiómeros de um agente de derivação quiral para poder preparar os dois diastereoisómeros que estes formam com o composto em estudo. As duas novas espécies formadas apresentam diferentes desvios químicos para os sinais correspondentes. A interpretação dos espectros de rnm em função das duas estruturas diastereoisoméricas que se formam permite a identificação da estereoquímica da molécula alvo.

É necessário que a estrutura do agente de derivação possua características que permitam distinguir claramente os diastereómeros para identificar com segurança a configuração absoluta da molécula alvo de estudo. Em geral estas características são a presença de: a) um grupo volumoso que permita a fixação de uma conformação, b) um grupo funcional através do qual se estabelece uma ligação covalente ou c) a presença de um grupo que produza um efeito de escudagem/descudagem, grupo anisotrópico que dê lugar a uma diferença de desvios químicos nos dois diastereómeros. Exemplos de alguns agentes de derivação, usualmente utilizados, são os ácidos  $\alpha$ -metoxifenilacético e  $\alpha$ -metoxitri fluorometilfenilacético, bem como alguns derivados destes dois compostos, 1-feniletilamina, 1-nafiletilamina e outras aminas análogas, o éster metílico da fenilglicina, o 2-fenilciclo-hexanol e derivados, 2-hidroxi-2-(9-antranil)-acetato de etilo, entre muitos outros. O agente a utilizar depende das características estruturais, e particularmente dos grupos funcionais presentes na molécula cuja configuração absoluta se pretende determinar.

Considerando a estrutura do diastereoisómero formado, na sua conformação mais estável, é possível prever o efeito do grupo anisotrópico. Deste modo podem determinar-se correctamente as posições relativas dos diferentes substituintes na molécula e, daí, a configuração absoluta do enantiómero em estudo.

A Figura 7.9 apresenta um exemplo de como a utilização de um agente de derivação, o ácido-(*S*)- $\alpha$ -metoxifenilacético 7.5, afecta um espectro de rnm, permitindo distinguir entre os dois enantiómeros de um álcool quiral  $L_1L_2CHOH$ , 7.6. A reacção de cada um dos enantiómeros com 7.5 dá origem aos diastereoisómeros 7.7a e 7.7b. Analisando as correspondentes projecções de Newman 7.8a e 7.8b, verifica-se que no diastereoisómero derivado do

álcool de configuração (*R*), o grupo L<sub>2</sub> está mais próximo do grupo fenilo sofrendo, por influência da anisotropia por este criada, um efeito de escudagem. No caso do diastereoisômero derivado do álcool de configuração (*S*), por sua vez, é o grupo L<sub>1</sub> que está mais próximo do grupo fenilo, sendo ele que sofre o efeito de escudagem. Assim, no diastereoisômero 7.8a o grupo L<sub>2</sub> apresentará sinais no espectro de rnm para campo mais alto do que no diastereoisômero 7.8b enquanto o contrário se verificará para L<sub>1</sub>, sinais a campo mais alto em 7.8b e campo mais baixo em 7.8a. Comparando os dois espectros, identificam-se os enantiômeros (*R*) e (*S*) do álcool.

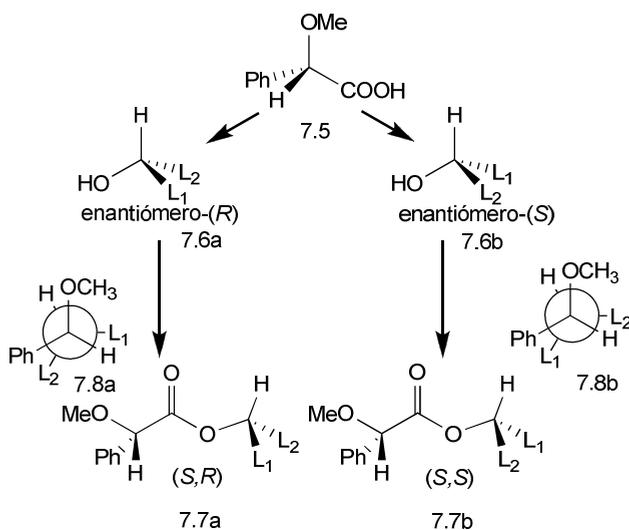


Figura 7.9 Utilização de ácido-(*S*)- $\alpha$ -metoxifenilacético para distinguir entre os dois enantiômeros de um álcool quiral L<sub>1</sub>L<sub>2</sub>CHOH.

No procedimento que não envolve derivação a amostra é analisada num ambiente quiral que pode ser criado usando simplesmente um *solvente quiral* ou, alternativamente, usando um *agente solvatante quiral* num solvente aquiral.

Se a molécula do composto em estudo tiver características de base, nomeadamente um álcool, uma amina ou um composto com heteroátomos com pares de electrões não partilhados, pode formar complexos com os chamados *reagentes de shift*. Estes reagentes são complexos de lantanídeos com

dicetonas e têm como características relevantes serem ácidos de Lewis e serem paramagnéticos. Os mais comuns são os complexos de európio(III) e de praseodímio(III). Os complexos formados pelos reagentes de shift com os dois enantiómeros originam sinais muito bem diferenciados no espectro de rnm devido aos grandes desvios paramagéticos. Permitem, através dessa propriedade, distinguir os enantiómeros.

Em certos casos, os agentes de derivação anteriormente referidos podem formar complexos com a amostra estabelecendo simplesmente interações intermoleculares e não ligações covalentes. Neste caso, as diferenças dos desvios químicos dos sinais nos espectros dos dois enantiómeros são geralmente pequenas e torna-se mais difícil a distinção entre os enantiómeros. Nessas condições, a atribuição da estereoquímica só é normalmente possível se dispusermos de espectros de amostras puras dos dois enantiómeros para comparação. Apresenta-se na Figura 7.10 o exemplo de utilização do ácido-(*S*)- $\alpha$ -metoxifenilacético 7.5, para formar complexos diastereoisoméricos de um

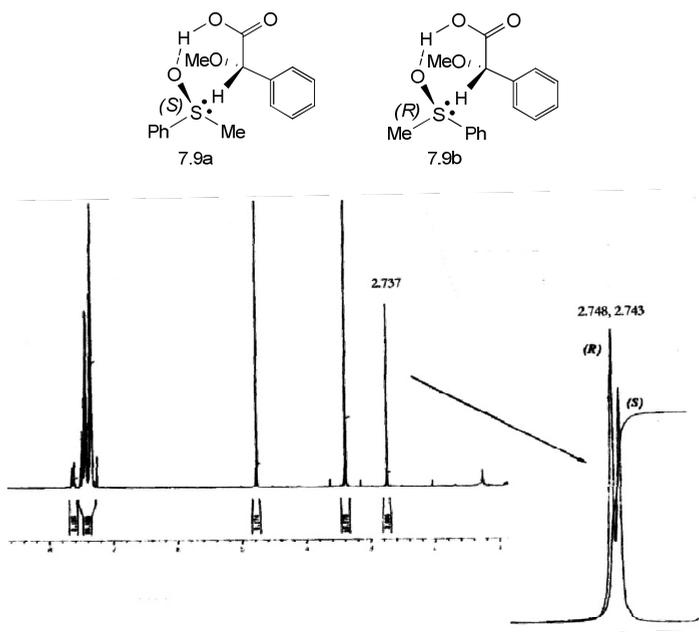


Figura 7.10 Utilização de ácido-(*S*)- $\alpha$ -metoxifenilacético para formar complexos diastereoméricos de uma mistura de dois sulfóxidos enantioméricos.

sulfóxido quiral, o fenil-metil-sulfóxido, que permitem distinguir os dois enantiómeros presentes. Na ausência de 7.5, o grupo metilo do sulfóxido apresenta no espectro de rnm protónico um singleto a 2,737. Na presença de 7.5 formam-se os complexos diastereoisoméricos entre este e os dois enantiómeros do sulfóxido. Esta complexação, origina um efeito de escudagem por parte do grupo fenilo de 7.5 sobre o substituinte do sulfóxido mais próximo. Isto implica que no espectro de rnm protónico, Figura 7.10, o sinal do grupo metilo no caso do enantiómero (*S*), 7.9a, apresente um deslocamento químico para campo mais alto relativamente ao do mesmo grupo no enantiómero (*R*), 7.9b. Deste modo, na mistura em causa, é possível atribuir a configuração absoluta aos dois enantiómeros e constatar que o predominante possui configuração absoluta (*R*).

### 7.2.3. Estruturas Cristalinas. Estudo por Difracção de Raios-X

As formas externas regulares, características dos cristais, sugerem que a sua estrutura interna seja também uma organização estruturada e regular. Entretanto constata-se que todos os cristais conhecidos se podem classificar num de seis sistemas cristalinos distintos. Estes caracterizam-se pelos ângulos formados pelas suas faces, os quais permitem definir os elementos de simetria mínimos que são característicos de cada um dos sistemas cristalinos, Tabela 7.1. As unidades materiais constituintes do cristal, moléculas ou iões, organizam-se de modo ordenado. Sobre essa estrutura organizada é possível definir a *célula unitária* que é um módulo com geometria e composição características e definidas. É a repetição sucessiva desta unidade que preenche todo o espaço do cristal.

Se, num modelo simplista, considerarmos cada uma destas unidades constituintes como uma pequena esfera, as diferentes estruturas cristalinas correspondem às diferentes formas como se podem dispor essas esferas encostando-se umas às outras de modo a fazerem a cobertura dum plano e preenchendo o espaço em camadas sucessivas dispostas na vertical relativamente ao plano original. O número de possibilidades de organização de

preenchimento do espaço permite definir sete tipos de células unitárias com simetrias directamente relacionáveis com a simetria externa dos sistemas cristalinos atrás definidos (como veremos dois desses sistemas, o hexagonal e o romboédrico, podem fundir-se num só e daí a referência a seis sistemas cristalinos). Temos aqui estabelecida a correlação entre a forma externa do cristal e a simetria da *célula unitária* que a seguir se descreve em detalhe.

Tabela 7.1 Os seis sistemas cristalinos de classificação dos cristais.

Sistema (tipos de malha)	Elementos de Simetria Característicos	Parâmetros da Célula Unitária
Cúbico (3)	4 eixos $C_3$ num arranjo tetraédrico	$a=b=c$ ; $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Tetragonal (2)	1 eixo $C_4$	$a=b\neq c$ ; $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Ortorrômbico (4)	3 eixos $C_2$ perpendiculares entre si	$a\neq b\neq c$ ; $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Hexagonal (romboédrico incluído) (2)	1 eixo $C_3$ ou $C_6$	$a=b\neq c$ ; $\alpha=\beta=90^\circ$ , $\gamma=120^\circ$
Monoclínico (2)	1 eixo $C_2$	$a\neq b\neq c$ ; $\alpha=\gamma=90^\circ$ , $\beta\neq 90^\circ$
Triclínico (1)	nenhum	$a\neq b\neq c$ ; $\alpha\neq\beta\neq\gamma\neq 90^\circ$

Um empacotamento das unidades constituintes em que, na primeira camada, estas se distribuem em disposição quadricular e as unidades das camadas superiores se posicionam na vertical directamente sobre as inferiores, dá lugar ao modelo mais simples de *célula unitária*. Cada unidade constituinte ocupa o vértice dum cubo definindo a *célula unitária primitiva* do sistema cúbico, Figura 7.11. Na *célula unitária primitiva* do sistema cúbico, apenas 1/8 de cada unidade pertence à célula, ou seja, cada célula primitiva inclui somente uma unidade constituinte da matéria do cristal.

Os outros empacotamentos possíveis dão origem aos restantes tipos de células com diferentes geometrias. As *células unitárias* são caracterizadas pelos parâmetros correspondentes às suas dimensões lineares,  $a$ ,  $b$ ,  $c$ , e angulares,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , Figura 7.12.



Figura 7.11 a) Empacotamento em quadrícula regular; b) Célula unitária primitiva do sistema cúbico.

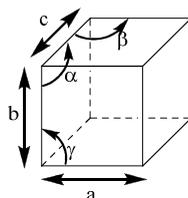


Figura 7.12 Parâmetros característicos duma célula unitária.

As diferentes geometrias dos 7 tipos de células unitárias possíveis têm simetrias correspondentes às simetrias dos sistemas cristalinos conhecidos, Tabela 7.1, Figura 7.13. Efectivamente, alguns sistemas de simetria são degenerados, além da *célula primitiva* podem ter uma *célula de corpo centrado*, uma *célula de face centrada* e uma *célula de topo centrado*. Assim, numa distribuição espacial a três dimensões há 14 tipos de células unitárias distintas, as chamadas malhas de Bravais, Figura 7.13. O sistema cúbico é degenerado com 3 células, o tetragonal degenerado com 2 células, o ortorrômbico degenerado com 4 células, o hexagonal tem só 1 célula, o romboédrico também 1 célula, o monoclínico degenerado com 2 células e o triclínico 1 célula. As células primitivas têm o mínimo de átomos havendo maior densidade de átomos nos outros tipos de célula. Os diferentes tipos de célula unitária correspondem, portanto, a diferente densidade do material, bem como diferente número e espaçamento de planos com alta densidade de pontos de rede que existem na malha cristalina. Uma malha romboédrica pode ser referida a um sistema de eixos hexagonal gerando uma célula hexagonal

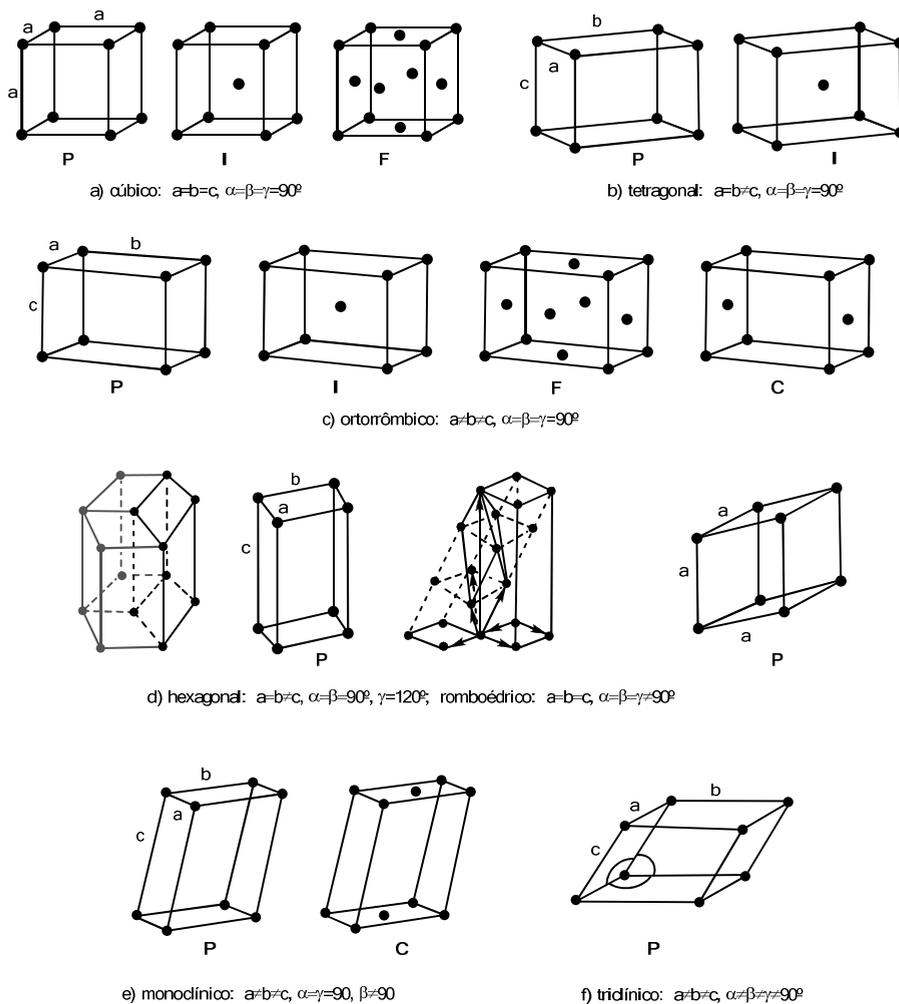


Figura 7.13 As 14 malhas de Bravais possíveis para os sete sistemas cristalinos apresentados na Tabela 7.1. Tipos de célula unitária: P, primitiva; I, corpo centrado; F, face centrada; C, topo centrado.

degenerada como se ilustra na Figura 7.13 d). É também possível estabelecer uma relação entre um cubo de face centrada e uma célula unitária romboédrica primitiva, Figura 7.14.

A difracção de raios-X é uma técnica baseada na difracção da radiação electromagnética da região do espectro designada de raios-X, pelos átomos

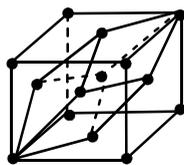


Figura 7.14 Romboedro numa malha cúbica de face centrada.

constituintes da estrutura cristalina. A reflexão do feixe pelos planos definidos pelas camadas de átomos que constituem a organização interna do cristal dá origem a interferências entre os raios reflectidos pelos diferentes planos, uma vez que são percorridos trajectos diferentes. A informação que se pode recolher analisando e interpretando as consequências destas reflexões e interferências permite estabelecer a malha tridimensional do cristal e, através dum tratamento mais elaborado, a geometria tridimensional das próprias moléculas do cristal.

Dada a importância da difracção de raios-X no estudo da estereoquímica molecular apresentam-se, a seguir, os fundamentos desta técnica, desde a aproximação que permite determinar a estrutura cristalina até à que permite obter a estrutura molecular.

Sabendo que só existem catorze tipos de redes, estabelecendo a relação entre a simetria das células unitárias e a simetria dos sistemas cristalinos é possível determinar a relação entre a estrutura interna e a forma cristalina.

Há que ter em conta a relação dos planos de alta densidade de pontos da rede e as faces do cristal, uma vez que os planos com alta densidade de pontos numa rede definem as possibilidades de faces do cristal que tenha essa rede.

A técnica de difracção de raios-X permite identificar os planos importantes da rede cristalina bem como o respectivo espaçamento que, como resulta do antecedente, são assim características fundamentais a considerar.

A necessidade de identificar os planos de alta densidade de pontos numa rede leva a que seja importante ter uma forma simples de os referenciar. Os planos podem ser identificados relativamente a um sistema de eixos coordenados em que o passo ao longo de cada um dos eixos corresponde às dimensões  $a$ ,  $b$  e  $c$  da célula unitária. Cada conjunto de planos pode ser identificado pelos correspondentes pontos de intersecção com os eixos

coordenados sendo estes usados como *índices dos planos*. Um plano que intercepte os eixos x, y e z nos pontos a, b e c designa-se consequentemente por a:b:c ou (a,b,c). Estes símbolos, para classificar os planos, são designados por *índices de Weiss*. Como é mais difícil visualizar o problema numa rede tridimensional, faremos a nossa análise sobre um sistema bidimensional extrapolando depois para três dimensões. Na Figura 7.15 representam-se quatro conjuntos de planos que se podem definir sobre uma malha bidimensional. Os

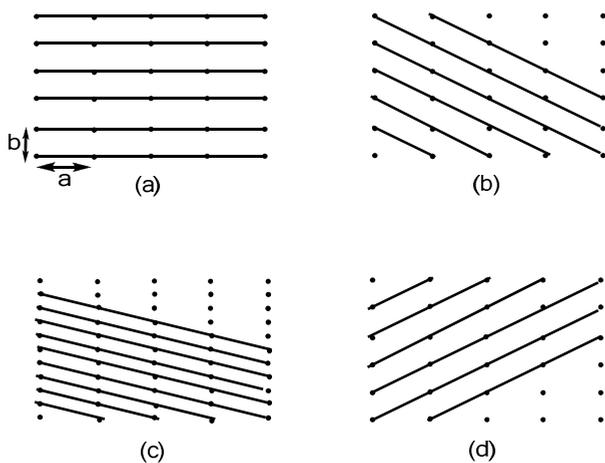


Figura 7.15 Planos que passam por pontos de uma rede.

índices de Weiss podem corresponder a valores fraccionários assumindo o valor infinito quando o plano é paralelo ao eixo. Por exemplo, se o plano for paralelo ao eixo dos x, tal plano é identificado por  $(\infty, b, c)$ . A utilização de índices que incluem valores fraccionários e infinito não é muito prática. Pode evitar-se usando os chamados *índices de Miller*. Estes são definidos como os inversos dos índices de Weiss, convenientemente normalizados para assumirem os mínimos valores inteiros possíveis. Aos índices de Weiss  $(\infty, b, c)$ ,  $(1, 1, \infty)$  e  $(1/2, 1/3, 1)$  correspondem respectivamente os índices de Miller (011), (110) e (231). O índice de Miller dum plano, genericamente, (hkl), corresponde à forma mais cómoda de referenciar a orientação dum plano do cristal. Um índice zero significa um plano paralelo ao correspondente eixo, enquanto um valor elevado corresponde a uma intercepção próxima da origem. Repare-se

que os índices (220) e (110) correspondem à mesma orientação do plano adoptando-se sempre, nesse caso, a notação (110).

Tendo em conta que a estrutura cristalina é uma estrutura reticulada, ao determinar a orientação e espaçamento dos planos do cristal através da difracção de raios-X temos uma informação fundamental sobre a estrutura. Consideremos em primeiro lugar uma aproximação de primeira ordem, ou seja, uma rede simples em que as unidades constituintes são consideradas como pontos que definem a malha cristalina.

A região de raios-X corresponde a comprimentos de onda da mesma ordem de grandeza dos espaçamentos entre os planos dos cristais. É isto que permite que a radiação possa ser difractada por um cristal, como foi primeiramente reconhecido por Max von Laue em 1912. Incidindo sobre um cristal, os raios-X penetram e sofrem um fenómeno de reflexão pelos vários planos, Figura 7.16.

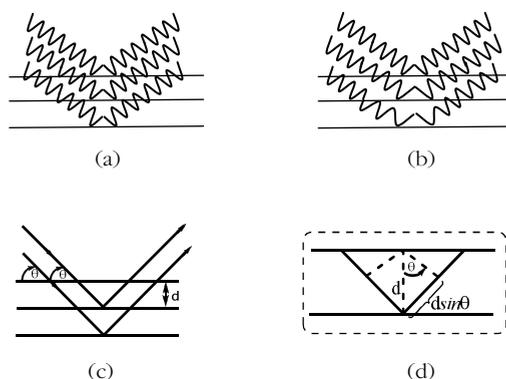


Figura 7.16 (a) Interferência construtiva e (b) destrutiva. (c) e (d) Percurso da radiação que determina a expressão da lei de difracção de Bragg.

Das reflexões que se verificam sobre os pontos das camadas sucessivas que a radiação penetra, resultam interferências construtivas ou destrutivas, que dependem da relação entre as diferenças de percurso e o comprimento de onda da radiação monocromática utilizada. A interferência será construtiva sempre que a diferença de percursos dos raios reflectidos por planos sucessivos corresponder a um múltiplo inteiro de comprimentos de onda. Caso contrário, haverá uma interferência destrutiva com anulação quando a

diferença de percurso corresponde a um múltiplo de metade do comprimento de onda. A interferência construtiva ocorre quando se verifica uma relação entre o ângulo de incidência,  $\theta$ , a distância entre os planos,  $d$ , e o comprimento de onda da radiação utilizada,  $\lambda$  que corresponde às condições definidas pela *lei de difracção de Bragg (7.1)*, na qual  $n$  é um número inteiro.

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (7.1)$$

Esta equação permite determinar a distância  $d$  entre os planos que dão origem a uma reflexão com interferência construtiva de ângulo de incidência  $\theta$ , uma vez que o comprimento de onda da radiação é conhecido, Figura 7.16.

Fazendo incidir um feixe monocromático de raios-X sobre um cristal montado numa plataforma que o faz rodar sobre um dos eixos, tal como se indica na Figura 7.17, podem medir-se todos os ângulos correspondentes às interferências construtivas e daí determinar os espaçamentos dos vários planos cristalinos (hkl) relativamente ao eixo de rotação.

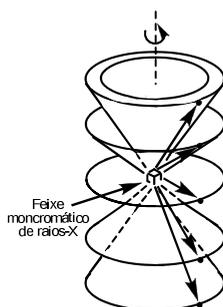


Figura 7.17 Cristal montado numa plataforma.

A identificação das diferentes reflexões importantes relativamente aos três eixos do cristal permite deduzir a malha cristalina e consequentemente a célula unitária do cristal.

No caso das malhas cristalinas mais simples a identificação do tipo de estrutura cristalina pode mesmo deduzir-se a partir dos dados obtidos a partir duma única irradiação efectuada sobre uma amostra moída em pó, não

demasiado fino. Este método é designado de Debye-Scherrer. A representação esquemática da experiência é apresentada na Figura 7.18. Nestas condições, a difração obtida corresponde ao somatório do que resultaria das montagens do cristal em todas as orientações possíveis. Esta técnica só é aplicável às estruturas cristalinas mais simples pois em sistemas complexos a informação obtida tem tal complexidade e tantas sobreposições que só tem utilidade para análise qualitativa através de comparação com padrões.

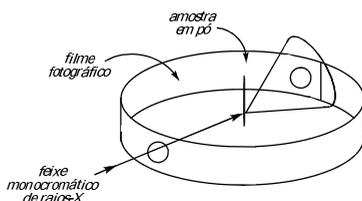


Figura 7.18 Método de Debye-Scherrer.

Introduzimos a aplicação do método de difração de raios-X através duma descrição sintética da dedução da estrutura dum cristal do sistema cúbico de NaCl. A forma externa do cristal, indicia simetria do sistema cúbico para a malha interna. Mas numa análise completa há que determinar qual o tipo de rede cúbica de entre as três possíveis, as dimensões da célula unitária e a distribuição dos átomos nessa célula.

Cada linha de reflexão de interferência construtiva diz respeito a um plano (hkl) da rede cristalina. Tomando um sistema de eixos coordenados com origem num ponto da malha, Figura 7.19, o plano (hkl) dista  $d_{hkl}$  de outro plano paralelo que inclui o ponto de origem. Da definição dos índices de Miller, as intercepções com os eixos são  $a/h$ ,  $a/k$  e  $a/l$ . Da Figura 7.19 deduzem-se as relações expressas pelas equações (7.2).

$$\frac{d_{hkl}}{a/h} = \cos \alpha \quad \frac{d_{hkl}}{a/k} = \cos \beta \quad \frac{d_{hkl}}{a/l} = \cos \gamma \quad (7.2)$$

Com base na Figura 7.19 (b),  $\cos^2 \alpha + \cos^2 \beta + \cos^2 \gamma = 1$ . Assim, a distância OP entre planos é expressa por (7.3).

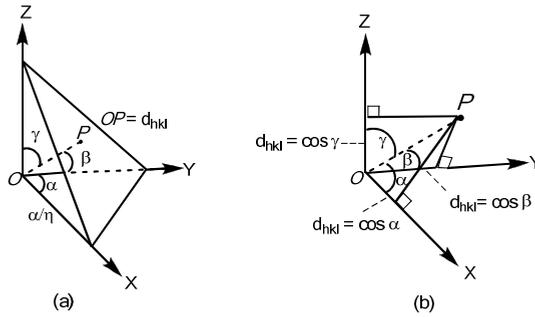


Figura 7.19 As coordenadas do plano (hkl) relativamente a um sistema de eixos de referência.

$$d_{hkl} = \frac{a}{\sqrt{h^2+k^2+l^2}} \quad (7.3)$$

Como o espaçamento entre planos correspondente à interferência positiva de ângulo de incidência  $\theta$  é dado pela equação de Bragg (7.1), podemos ainda deduzir a expressão (7.4).

$$\sin \theta = \frac{\lambda \sqrt{h^2+k^2+l^2}}{2a} \quad (7.4)$$

Esta equação permite a definição do padrão característico das interferências construtivas, mesmo antes de estar determinada a dimensão da aresta da célula unitária,  $a$ . Numa malha cúbica primitiva devemos observar riscas para os valores de  $\sin \theta$  correspondentes a todos os conjuntos de valores inteiros de  $h$ ,  $k$ , e  $l$  quando substituídos na equação anterior. Os valores de  $h$ ,  $k$ , e  $l$  a que corresponde a soma de quadrados de valor mais baixo são os relativos aos planos com maior espaçamento. Estes correspondem também aos valores mais baixos de  $\theta$ , como se ilustra na Figura 7.20.

Os dois outros tipos de malha cúbica, cubo centrado e cubo de faces centradas têm pontos adicionais e, conseqüentemente, possuem outros planos com espaçamentos diferentes relativamente aos que existem no caso da malha primitiva. Daí resultam interferências destrutivas que originam a eliminação de

algumas riscas de interferência comparando com as que ocorrem na malha cúbica primitiva: no caso da rede cúbica de corpo centrado só há reflexões dos planos em que a soma de h, k e l são pares; na rede cúbica de faces centradas só se observam as reflexões dos planos em que h, k e l são todos ímpares ou todos pares. Os padrões de interferência característicos para cada um dos três tipos de malhas são assim os ilustrados na Figura 7.20, em que também se estabelece a correspondência com o diagrama de difração de raios-X duma amostra real de NaCl. Vemos que o diagrama obtido a partir da amostra de pó de NaCl corresponde a uma rede cúbica de faces centradas. Conhecendo o  $\lambda$  da radiação, e os ângulos de reflexão  $\theta$  medidos, pode calcular-se para a aresta da célula unitária o valor de 5,64 Å.

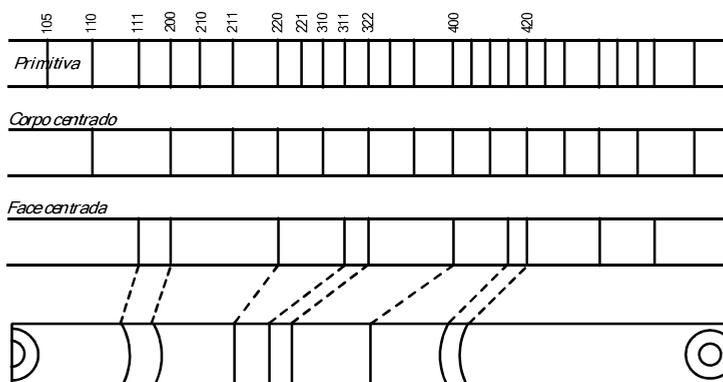


Figura 7.20 Padrões de interferência típicos dos três tipos de malha cúbica. Correspondência com o diagrama de difração de raios-X duma amostra de NaCl.

Conhecida a dimensão da célula unitária pode determinar-se o número de átomos que se encontram dentro de cada célula. Como a densidade do NaCl é 2,163 g/cc, a massa da célula unitária será  $2,163(5,64 \times 10^{-8})^3 = 38,8 \times 10^{-23}$  g. Sendo a massa de uma unidade de NaCl ( $6,023 \times 10^{-23}$  moléculas) 58,45, constata-se que há 4 moléculas de NaCl em cada célula.

Fizemos a apresentação da técnica de difração de raios-X com base numa aproximação de primeira ordem considerando a rede cristalina constituída por unidades pontuais. Mas se é razoável aceitar um modelo pontual para representar uma estrutura de átomos individuais como é o caso duma amostra

de sódio metal, basta passar ao exemplo do NaCl para que a unidade contituente do material seja formada por dois pontos, os iões  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ .

Na dedução anterior concluímos que existem de 4 moléculas de NaCl na célula unitária. Não faz sentido, portanto, manter a aproximação simplista de considerar uma malha cúbica de faces centradas em que cada unidade de NaCl, seja considerada como um ponto. Teremos de considerar uma malha cúbica de faces centradas formada por iões  $\text{Cl}^-$  e iões  $\text{Na}^+$ . Para tal, podem admitir-se as duas possibilidades representadas na Figura 7.21, a) e b). As duas alternativas afectam de forma diferente as intensidades das diferentes reflexões

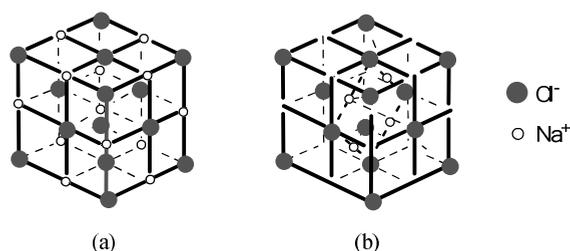


Figura 7.21 As duas malhas cúbicas possíveis para o NaCl.

sendo portanto possível deduzir do diagrama de difracção qual delas corresponde à estrutura de malha. Uma análise qualitativa do difractograma de pó duma amostra de NaCl permite comparar as intensidades relativas das reflexões permitindo optar pela estrutura representada na Figura 7.21 a), na qual cada ião está rodeado de seis iões do tipo contrário. Os iões  $\text{Cl}^-$  definem uma célula unitária de faces centradas com seis iões  $\text{Na}^+$  dispostos a igual distância de cada  $\text{Cl}^-$  de modo a manter a simetria e a electroneutralidade. Os planos que contêm iões  $\text{Cl}^-$  encontram-se intercalados entre os que contêm iões  $\text{Na}^+$ . A reflexão sobre os pontos desses iões  $\text{Na}^+$  terá pois uma interferência destrutiva sobre as reflexões resultantes dos  $\text{Cl}^-$ . Não se verifica anulação porque o poder de dispersão dos  $\text{Cl}^-$  é superior ao dos  $\text{Na}^+$ , mas a risca de reflexão sofre diminuição de intensidade.

O exemplo duma estrutura cristalina simples como o NaCl é adequado para ilustrar como se passa do modelo primário aplicável a uma rede cristalina simples de pontos equivalentes no qual, para deduzir a malha, só são

relevantes as reflexões que dão lugar a interferências construtivas. No NaCl temos dois tipos de pontos de que resulta uma malha mais complexa. Isso determina as características do diagrama de difracção e a necessidade de ter em consideração as intensidades das riscas de difracção. Daí resulta a informação que torna possível identificar as posições ocupadas pelos diferentes iões dentro da célula unitária.

O exemplo do NaCl é, contudo, ainda relativamente simples uma vez que todos os iões se situam na célula em posições muito singulares, nos vértices, centro das arestas, centro da célula, centro das faces ou outras localizações muito específicas. Nos casos em que a malha cristalina é constituída por estruturas moleculares mais complexas, a situação torna-se muito mais complexa. Efectivamente, qualquer estrutura cristalina só pode ter malha de um dos 14 tipos anteriormente definidos, mas quando é constituída por moléculas, não se pode considerar cada moécula como correspondendo a um simples ponto. Os diferentes átomos que constituem a molécula, situam-se dentro da célula em posições que dependem dos comprimentos e ângulos de ligação característicos dessa molécula. Assim, não irão situar-se, necessariamente, em posições singulares dentro da célula unitária tal como sucede com os iões do cristal iónico.

Neste caso mais complexo que acabamos de apresentar, tem de considerar-se que a difusão da radiação, que dá lugar à reflexão e interferências que originam o diagrama de difracção, resulta de interacção da radiação com cada átomo, efectivamente com a respectiva estrutura electrónica. Através das reflexões e interferências resultantes da interacção dos átomos das moléculas que formam a estrutura cristalina, das medidas dos ângulos de reflexão e das intensidades dos sinais obtidos podem determinar-se a estrutura cristalina, a dimensão da célula unitária e as posições dos diferentes átomos no espaço. Tais determinações fazem-se a partir dos mapas de distribuição da densidade electrónica dentro da malha cristalina. O tratamento matemático da informação correspondente a esta aproximação de segunda ordem é, naturalmente, muito mais elaborado do que aquele que se descreveu anteriormente.

As reflexões nos planos (hkl) que incluem um átomo A da molécula posicionado numa posição singular da malha cristalina vão também ser

afectadas pelas reflexões nos planos que integram qualquer outro átomo B dessa mesma molécula, com uma interferência que depende da distância e orientação de B relativamente a A afectando, conseqüentemente, a amplitude do raio reflectido e, portanto, a intensidade da risca.

No tratamento da aproximação de segunda ordem, a amplitude do feixe reflectido pelos planos (hkl) é proporcional ao chamado *factor de estrutura*  $F(hkl)$  que é dado por (7.5), em que  $\alpha$  enumera cada um dos átomos da molécula,  $x_\alpha$ ,  $y_\alpha$  e  $z_\alpha$  são as respectivas coordenadas relativamente ao sistema de eixos e  $f_\alpha$  é o poder de dispersão do respectivo átomo. Este é aproximadamente proporcional ao seu número de electrões variando também com o ângulo de dispersão.

$$F(hkl) = \sum_{\alpha} f_{\alpha} e^{2\pi i(hx_{\alpha}+hy_{\alpha}+hz_{\alpha})} \quad (7.5)$$

Ao contrário da aproximação de primeira ordem, na qual as estruturas cristalinas são consideradas como uma distribuição tridimensional de pontos isolados, poderá fazer-se um tratamento em que se considera a estrutura cristalina como uma região de alta densidade electrónica variável, sendo essa densidade electrónica que tem poder de dispersão. Assim, em vez dum tratamento com base nas coordenadas dos átomos do cristal, terá de considerar-se uma função  $\rho(x,y,z)$  (7.6) correspondente à distribuição de densidade electrónica no cristal. Esta função será mais ou menos complexa,

$$\rho(x,y,z) = \sum_{p,q,r=-\infty}^{+\infty} A(pqr)e^{2\pi i(px+qy+rz)} \quad (7.6)$$

dependendo da estrutura da molécula, mas considerando a periodicidade a, b, c dum cristal, pode ser representada formalmente como uma série de Fourier em que p, q e r podem ter valores inteiros de  $-\infty$  a  $+\infty$  e  $A(pqr)$  são os coeficientes a determinar. Determinados estes coeficientes pode representar-se a densidade electrónica e, conseqüentemente, localizar os átomos.

O factor de estrutura, relacionado com a intensidade do feixe, definido em (7.5) é expresso como o somatório da contribuição de todos os átomos da célula unitária. Se em vez de pontos discretos considerarmos uma distribuição

de densidade electrónica  $\rho(xyz)$  a expressão toma a forma dum integral (7.7), em que  $c$  é uma constante.

$$F(hkl) = c \int_0^a \int_0^b \int_0^c \rho(x, y, z) e^{2\pi i(hx+ky+lz)} dx dy dz \quad (7.7)$$

Substituindo nesta equação o valor de  $\rho(xyz)$  pelo desenvolvimento em série de Fourier (7.6) anteriormente apresentado, obtém-se (7.8).

$$F(hkl) = \int_0^a \int_0^b \int_0^c \sum_{p,q,r} A(pqr) e^{2\pi i[(h+p)x+(k+q)y+(l+r)z]} dx dy dz \quad (7.8)$$

Esta equação é consideravelmente simplificada considerando (7.9), como facilmente se evidencia através da respectiva forma trigonométrica (7.10).

$$\int_0^1 e^{2\pi i\theta} d\theta = 0 \quad (7.9)$$

$$(e^{ix} = \cos x + i \sin x; \quad e^{-ix} = \cos x - i \sin x) \quad (7.10)$$

Excepção é o caso em que  $p = -h$ ,  $q = -k$  e  $r = -l$ , em que  $e^{2\pi i(0)} = 1$ . Temos pois 7.11 e 7.12 e, como os índices  $p$ ,  $q$  e  $r$  são equivalentes a  $-h$ ,  $-k$  e  $-l$ , a expressão de  $\rho(xyz)$  pode exprimir-se como (7.13).

$$F(hkl) = CabC A(-h, -k, -l) \quad (7.11)$$

$$A(-h, -k, -l) = \frac{F(hkl)}{CabC} \quad (7.12)$$

$$\rho(xyz) = \frac{1}{CabC} \sum_{h,k,l=-\infty}^{+\infty} F(hkl) e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (7.13)$$

Como  $F(hkl)$  corresponde à amplitude da onda reflectida pelo plano  $(hkl)$  e a intensidade do respectivo feixe é proporcional a  $F|(hkl)|^2$ , a medida de intensidade dos pontos de difracção permite deduzir a estrutura cristalina na forma da função de densidade electrónica  $\rho(xyz)$ .

As intensidades das riscas de difracção registam, portanto, uma informação relativa à distribuição de densidade electrónica na rede cristalina e permitem deduzir a estrutura através da equação (7.13).

Do tratamento apresentado falta determinar o sinal da amplitude,  $\pm F(hkl)$ , uma vez que o que só se pode medir é a intensidade,  $F|(hkl)|^2$ . O conhecimento do sinal permite obter o valor da densidade electrónica em qualquer ponto (xyz), porém, a sua determinação é complicada. Há alguns métodos sugeridos para utilizar a expressão (7.13) sem a determinação exacta do sinal de  $F(hkl)$ . Por exemplo, considerar apenas as riscas de difracção mais intensas, a que correspondem as amplitudes maiores uma vez que correspondem às zonas mais importantes. Em primeira aproximação podem-se ignorar as restantes como no caso duma molécula com um átomo pesado. Este tem um elevado poder de dispersão e pode ser localizado facilmente dentro da célula unitária. Considerando esta zona de densidade electrónica e ignorando o resto da molécula podem então prever-se os sinais dos  $F$  mais significativos. Através da equação (7.13), podem determinar-se pontos em número suficiente para elaborar um primeiro mapa de densidade electrónica que indica posições de átomos como zonas de elevada densidade. Com este esboço e tendo uma ideia aproximada da forma da molécula, pode estimar-se a posição de mais alguns átomos e seguidamente fazer uso novamente das equações (7.6) e (7.13), para obter novo mapa. Esta forma progressiva de tratar os pontos de difracção permite obter a totalidade da estrutura da molécula na forma de mapa de distribuição electrónica. A Figura 7.22 apresenta um destes mapas para o caso do ácido *p*-metoxibenzoico 7.10.

Atingido o ponto em que a difracção de raios-X contém informação tridimensional, interessa verificar em que medida ela permitirá determinar a configuração absoluta duma molécula. Usualmente o padrão de difracção depende apenas das distâncias internucleares. Quando a estrutura em estudo só contém átomos leves, os raios difractados pelos enantiómeros apresentam uma pequena diferença de fase mas amplitudes idênticas originando padrões de difracção que não permitem distinguir entre um ponto  $P(b\ k\ l)$  e a sua imagem  $P'(-b\ -k\ -l)$ , pois os sinais têm igual intensidade, Figura 7.23. Assim, torna-se impossível determinar a orientação espacial relativa dos núcleos, não

se podendo distinguir os enantiómeros. Apenas se podem calcular parâmetros tais como comprimentos de ligação, ângulos diedros, ângulos de ligação e deduzir as posições dos núcleos na molécula.

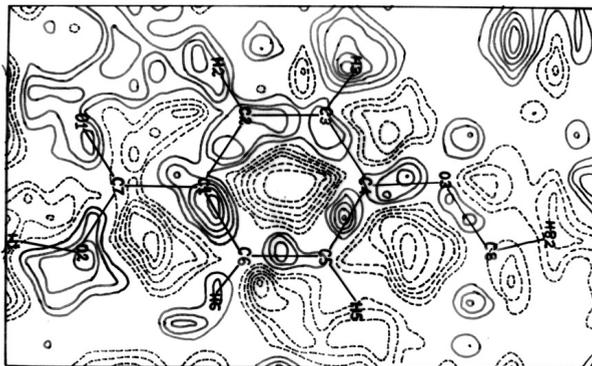
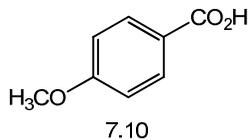


Figura 7.22 Mapa de densidade electrónica para o plano que contém 7.10. Os contornos estão a  $0.15 \text{ electrões}/\text{Å}^3$ , sendo linhas sólidas os contornos positivos e tracejadas os negativos (gentilmente cedido pelo autor, R. Fausto).

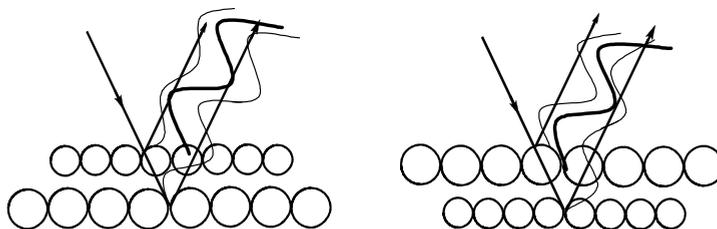


Figura 7.23 Representação esquemática da difracção de raios-X por um par de enantiómeros contendo apenas átomos leves.

A situação é diferente para moléculas que incluem núcleos pesados. Um núcleo pesado tem maior absorção que os outros. Se o comprimento de onda da radiação corresponde à zona de absorção do átomo pesado os raios

dispersos por estes átomos têm uma diferença de fase maior que a relativa à originada pelos outros átomos da molécula, *dispersão anómala*. Com dispersão anómala, os raios difractados por cada um dos enantiómeros apresentam diferenças de fase e amplitude. O diagrama de difracção dependerá da distância entre os átomos mas também da sua posição espacial relativa, pelo que terá intensidade diferente para cada enantiómero, Figura 7.24. Torna-se, então, possível distinguir entre um ponto  $P(b, k, l)$  e  $P(-b, -k, -l)$ , e, conseqüentemente, distinguir os enantiómeros e determinar a configuração absoluta da molécula. Este método que se designa por Método de Bijvoet, permitiu determinar pela primeira vez, em 1951, a configuração absoluta da molécula do sal de rubídio do ácido tartárico.

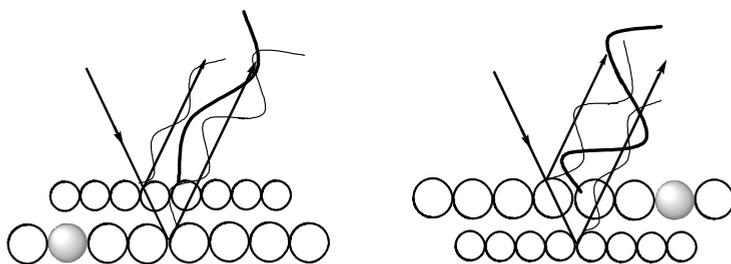


Figura 7.24 Representação esquemática da difracção de raios-X por um par de enantiómeros contendo um átomo pesado (representado a sombreado).

Se a molécula quiral não incluir átomos pesados, o problema poderá ser contornado nos casos em que seja possível incorporá-lo. Alternativamente a molécula pode ser modificada por incorporação de um fragmento com um centro quiral de configuração absoluta conhecida. Isto permite que a configuração do centro desconhecido seja determinada por comparação com o conhecido.

É importante salientar aqui que a técnica de difracção de raios-X é um método que emprega a interacção de radiação electromagnética com a matéria, mas é completamente diferente dos métodos espectroscópicos. Repare-se que os instrumentos utilizados nesta técnica são consideravelmente mais simples que os espectrómetros. Repare-se que, em particular, não envolvem qualquer dispositivo de tratamento de radiação. A complexidade reside, neste caso, no

tratamento matemático e na elaborada interpretação a que tem de ser submetida a informação recolhida no diagrama de difracção. A dedução completa da estrutura duma molécula complexa pela técnica de difracção de raios-X é, pois, um problema complexo, mas não há outro método capaz de fornecer informação estrutural tão completa e fiável.

### 7.3. Enantiómeros e Racematos

Quando no Capítulo 2, apresentámos os isómeros que se designam por enantiómeros vimos que, a separação dum *racemato* nos seus componentes individuais se pode conseguir por simples separação manual de cristais tirando partido da circunstância da cristalização poder ocorrer de tal modo que cada cristal individual só contém moléculas de um dos isómeros. Mas a formação de cristais independentes por cada um dos enantiómeros só se verifica nos relativamente poucos casos em que é energeticamente favorável o desenvolvimento de redes cristalinas selectivas, uma contendo exclusivamente moléculas do enantiómero dextrorrotatório e outra só moléculas de enantiómero levorrotatório. Referimos também que uma mistura de enantiómeros com as características referidas tem a designação particular de *conglomerado* ou *mistura racémica*. Qualquer dos cristais que constituem o conglomerado têm a densidade, o índice de refracção, o espectro de infravermelho e o diagrama de difracção de raios-X do enantiómero puro, pois cada cristal é constituído por moléculas de um só dos enantiómeros.

A circunstância que permitiu a Pasteur separar os dois enantiómeros de tartarato de sódio e amónio por simples visualização e separação manual a partir do conglomerado, resultou do facto de os próprios cristais apresentarem geometrias enantioméricas quirais, ou seja serem enantiomórficos. No entanto, é muito raro que um racemato cristalize na forma de cristais tão bem definidos e de dimensão suficiente que a sua visualização revele a simetria relativa de forma perfeitamente evidente. Mais frequente é que os cristais independentes sejam demasiado pequenos e com aparência externa que não permite distingui-los, tomando o material o aspecto de uma única fase sólida um

conglomerado, que não permite a resolução manual. Mas, de todas as misturas de enantiômeros conhecidas apenas 5 a 10% se apresentam nesta forma de misturas racêmicas ou conglomerados.

São diversas as situações em que podem ocorrer misturas de enantiômeros, umas vezes na proporção de 1:1 mas também em qualquer outra relação. Inicialmente a separação dos isômeros dependia da possibilidade de ser realizada sobre material no estado sólido cristalino e, daí foram sendo estabelecidas e consagradas designações variadas para as formas sólidas destas misturas que nem sempre contribuem para o bom entendimento. Parece-nos útil discutir aqui, com algum detalhe essas designações e os conceitos que lhe estão associados.

Embora as designações tenham sido estabelecidas para amostras no estado sólido, nem todas as características das misturas definidas são necessariamente exclusivas desse estado podendo fazer também sentido em amostras que se encontrem noutros estados.

A discussão seguinte pode ser acompanhada com o apoio do diagrama da Figura 7.22 onde, esquematicamente, se apresentam as diferentes formas ou

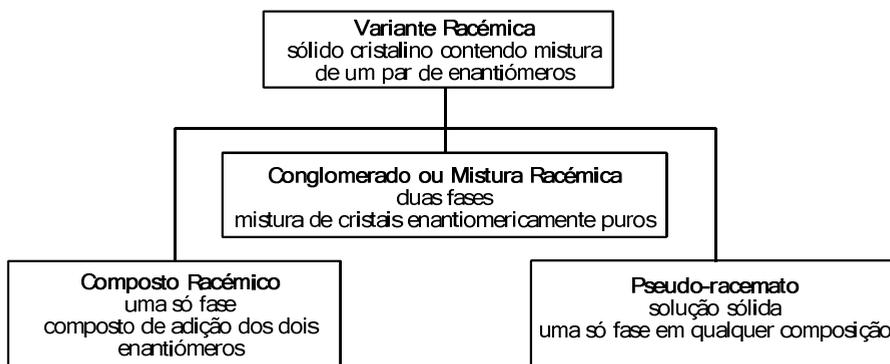


Figura 7.25 Formas ou variantes racêmicas.

variantes em que uma mistura dum par de enantiômeros pode ocorrer no estado sólido, as designações usadas para referir essas formas e as suas características fundamentais. As formas ou variantes racêmicas são muitas vezes

designadas “modificações racémicas” o que corresponde a uma deturpação linguística que nada contribui para o bom entendimento do que pretende referir. De facto o termo resulta da designação inglesa “racemic modifications”. De facto a palavra “modification” pode ter em inglês o sentido de “mode”, forma ou variante. A palavra modificação em português não tem tal significado.

A mistura de isómeros, quando em igual proporção não apresenta actividade óptica e é por isso é designada por mistura racémica ou racemato. Estas designações resultam de um enantiómero, particularmente quando a sua quiralidade resultar de possuir um átomo tetraédrico, poder frequentemente perder a sua actividade óptica ao converter-se no outro isómero atingindo o equilíbrio no ponto em que os dois isómeros existem em quantidades equivalentes. Este caso corresponde ao racemato perfeito, ausência de actividade óptica porque existe uma mistura do par de enantiómeros em quantidades equitativas. Mas, qualquer conversão de um enantiómero no seu par se diz uma racemização mesmo que o equilíbrio seja atingido num ponto que não corresponda à existência do par enantiómeros em quantidades equivalentes. Como sabemos, neste último caso, a mistura terá alguma actividade óptica no ponto de equilíbrio.

Considerando amostras racémicas que se encontrem no estado sólido elas podem formar as referidas misturas racémicas ou conglomerados mas na grande maioria, 90 a 95 %, formam preferencialmente um malha cristalina em que cada célula contem igual número de moléculas de cada um dos enantiómeros associadas em pares. Cada par liga-se como dímero que é um verdadeiro composto de adição. Esta forma racémica é apropriadamente denominada *composto racémico* ou simplesmente *racemato*. Mas a última designação, justificada por este caso corresponder necessariamente à composição 1:1, não é particularmente conveniente, por ser também o termo genericamente utilizado para designar qualquer mistura de enantiómeros numa proporção de 1:1 qualquer que seja a fase em que se apresenta, sólida, líquida ou gasosa, sem que implique necessariamente a formação dum dímero.

Além das duas variações racémicas mencionados há um terceiro, mais raro, identificado pela primeira vez por Kippy e Pope em 1897 em estudos efectuados sobre derivados da cânfora. Este terceiro tipo possui cristais mistos

do par de enantiómeros em relações que podem ter qualquer proporção, não necessariamente 1:1. A estrutura destes cristais corresponde uma solução sólida. Esta variante racémica é designada *solução sólida* ou *pseudo-racemato*. As moléculas de ambos os enantiómeros coexistem na célula unitária comum que é similar ou uma versão ligeiramente distorcida da célula formada pelos enantiómeros puros. A extensão da distorção muitas vezes é demasiado ligeira para ser detectada por qualquer dos métodos referidos anteriormente. A metodologia mais indicada para distinguir se uma variante racémica é um *conglomerado* ou um *pseudo-racemato* é através do diagrama de fases sólido-líquido da mistura binária de enantiómeros.

#### 7.4. Caracterização dos Racematos

A distinção entre os diferentes tipos de racematos pode ser feita por intermédio do diagrama de fases sólido-líquido do sistema binário constituído pela mistura.

O estado duma fase num diagrama binário é descrito por três variáveis, pressão,  $p$ , temperatura,  $T$ , e fracção molar,  $x$ , de um componente. O diagrama total do equilíbrio de fases tem de representar-se, portanto, num espaço tridimensional. A região de coexistência de fases está limitada pelas faces que correspondem aos diagramas de fases de cada componente puro, os planos  $p$ - $T$  correspondentes a  $x=0$  e  $x=1$ . No caso de enantiómeros estes dois são, obviamente, iguais. Uma mistura de enantiómeros constitui um sistema binário em que os dois componentes têm valor igual de temperatura de fusão. O diagrama de fases é, portanto, simétrico relativamente ao ponto que corresponde ao racemato,  $x=0,5$ .

Usualmente, quando se trata um diagrama de fases sólido-líquido a pressão é fixada no valor da pressão atmosférica e, por isso, usamos somente o diagrama a duas dimensões, o plano  $T$ - $x$  correspondente à pressão seleccionada. Assim, quando num sistema binário há equilíbrio entre duas fases, suponhamos que uma solução na fase líquida e um sólido puro, teremos fases  $f=2$ , componentes,  $c=2$ , o que de acordo com a regra das fases de Gibbs,

$f + g = c + 2$ , corresponde a um sistema bivariante (graus de liberdade  $g=2$ ). Fixadas duas variáveis intensivas, a pressão e a composição, a temperatura de equilíbrio é função destas duas variáveis. Fixada a pressão em  $p=1$  atm, a temperatura de equilíbrio é apenas função da composição.

#### 7.4.1. Conglomerados

O diagrama de fases sólido-líquido de uma mistura de enantiómeros cujo racemato constitui um conglomerado está representado na Figura 7.26 para o caso do sal de sódio do ibuprofeno 7.11. O sal de sódio do ibuprofeno é um exemplo da possibilidade de um mesmo material se poder apresentar em mais do que uma modificação racémica dependendo das condições de cristalização,

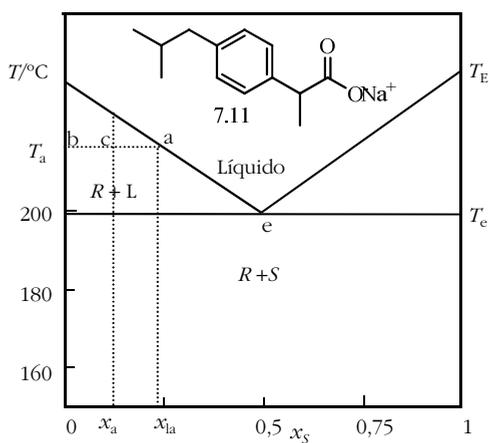


Figura 7.26 Diagrama de fases sólido-líquido do sal de sódio do ibuprofeno. Exemplo de um sistema em que se forma um conglomerado. (Adaptado de G. G. Z. Zhang, S. Y. L. Paspal, R. Suryanarayanan, D. J. W. Grant, J. Pharm. Sci., 92 (2003), 1356).

como se vê nos exemplos seguintes e se discute na secção 7.5.

O racemato, constituído por uma mistura equimolar de cristais dos dois enantiómeros, funde como se fosse uma substância pura, é um ponto eutético

no diagrama de fases. No ponto eutético coexistem as duas fases sólidas e uma fase líquida sendo, portanto, um ponto invariante no diagrama ( $f=3$ ,  $c=2$ ,  $p=1\text{atm}$ ,  $g=0$ ) e portanto,  $R_{crist} + S_{crist} \rightleftharpoons R, S_{liq}$ .

No caso do sal de sódio do ibuprofeno, o eutético corresponde a  $T_{fus,e} = 199,0$  °C com entalpia de fusão  $\Delta_{fus}H_e = 36,4$  kJ/mol. A temperatura de fusão dos enantiómeros puros é  $T_{fus,E} = 233,8$  °C e a respectiva entalpia de fusão  $\Delta_{fus}H_E = 43,9$  kJ/mol.

A linha horizontal à temperatura do eutético denomina-se *solidus* e correspondente ao aparecimento da primeira gota de líquido num processo de aquecimento qualquer que seja a fracção molar da amostra. De facto, no caso de um conglomerado e abaixo do *solidus* coexistem duas fases sólidas distintas, cristais do enantiómero *R* e cristais do enantiómero *S*. Com qualquer composição da mistura considerada, o processo de fusão tem início à temperatura de fusão do eutético. Para todas as misturas de composição diferente da do racemato, o processo de fusão prolonga-se num intervalo de temperatura, cujo limite superior é o valor correspondente ao *liquidus*, a linha *Ee* no diagrama (marca o desaparecimento do último vestígio de sólido, no processo de aquecimento). Entre o *solidus* e o *liquidus* coexistem uma fase líquida e uma fase sólida cristalina constituída pelo enantiómero que se encontra em excesso relativamente à composição do eutético. A composição do líquido é determinada, a cada temperatura, pela linha de correlação respectiva. Uma mistura de composição  $x_a$  dará origem, à temperatura  $T_a$ , a um líquido de composição  $x_{la}$  e a uma quantidade de *R* sólido puro na proporção de  $(c-a)/(b-a)$ .

A condição de equilíbrio entre um sólido puro, constituído por moléculas de um dos enantiómeros, por exemplo *R* e uma solução que o contém, é descrita pela equação 7.14.

$$\mu_R^{*S} = \mu_R^{S ln} \quad (7.14)$$

onde  $\mu_R^{*S}$  representa o potencial químico de *R* no sólido puro e  $\mu_R^{S ln}$  a grandeza correspondente em solução. O potencial químico de *R* numa solução de fracção molar  $x_R$  é dado por (7.15), sendo  $\mu_R^{*l}$  o potencial químico do

líquido puro e  $\gamma_R$  o coeficiente de actividade de  $R$  na solução considerada. Portanto em situação de equilíbrio é válida a equação (7.16).

$$\mu_R^{s\ln} = \mu_R^{*l} + RT \ln \gamma_R x_R \quad (7.15)$$

$$\frac{\mu_R^{s\ln}}{T} = \frac{\mu_R^{*l}}{T} + R \ln \gamma_R x_R \quad (7.16)$$

Para que o equilíbrio seja mantido quando ocorre variação de temperatura, em condições de pressão constante, deve verificar-se (7.7). Esta expressão é equivalente a (7.18), donde resulta, integrando entre os pontos de coordenadas ( $x_R = 1$ ,  $T = T_{\text{fus},E}$ ) e ( $x_R$ ,  $T_{\text{fus}}$ ), a expressão (7.19).

$$\left[ \frac{\partial \left( \frac{\mu_R^{s\ln}}{T} \right)}{\partial T} \right]_P = \left[ \frac{\partial \left( \frac{\mu_R^{*l}}{T} \right)}{\partial T} \right]_P + R \left[ \frac{\partial (\ln \gamma_R x_R)}{\partial T} \right]_P \quad (7.17)$$

$$-\frac{H_R^{s\ln}}{RT^2} = -\frac{H_R^{*l}}{RT^2} + \left[ \frac{\partial (\ln \gamma_R x_R)}{\partial T} \right]_P \quad (7.18)$$

$$\ln \gamma_R x_R = \int_{T_{\text{fus},E}}^{T_{\text{fus}}} \frac{\Delta_{\text{fus}} H_R^*}{RT^2} dt \quad (7.19)$$

Quando os enantiómeros, imiscíveis em fase sólida formam uma solução ideal na fase líquida, a curva do *liquidus* é determinada a partir da temperatura de fusão,  $T_{\text{fus},E}$ , e da entalpia de fusão,  $\Delta_{\text{fus}} H_E$  dos enantiómeros puros e das respectivas capacidades caloríficas a pressão constante na fase líquida,  $C_{p,E}^l$ , e na fase sólida,  $C_{p,E}^s$ , pela equação de Schröder-Van Laar, que resulta da integração da equação anterior, levando em linha de conta a variação de  $\Delta_{\text{fus}} H_R^*$  com a temperatura, (7.20).

$$\ln x = \frac{\Delta_{\text{fus}} H_E}{R} \left( \frac{1}{T_{\text{fus},E}} - \frac{1}{T_{\text{fus}}} \right) - \frac{C_{p,E}^l - C_{p,E}^s}{R} \left( \ln \frac{T_{\text{fus},E}}{T_{\text{fus}}} + 1 - \frac{T_{\text{fus},E}}{T_{\text{fus}}} \right) \quad (7.20)$$

Nesta equação  $x$  representa a fracção molar do enantiómero mais abundante numa mistura cujo processo de fusão termina à temperatura  $T_{fus}$ . O segundo termo da equação é com frequência desprezável relativamente ao primeiro, pelo que a equação toma a forma de 7.21.

$$\ln x = \frac{\Delta_{fus}H_E}{R} \left( \frac{1}{T_{fus,E}} - \frac{1}{T_{fus}} \right) \quad (7.21)$$

As linhas a cheio na Figura 7.26 resultam da aplicação desta equação ao caso do sal de sódio do ibuprofeno.

Como seria de esperar os difractogramas de raios-X do racemato e dos enantiómeros de sal de sódio do ibuprofeno 7.11 são indistinguíveis.

#### 7.4.2. Compostos Racémicos

Um diagrama de fases que corresponde a um composto racémico, M, é apresentado na Figura 7.27 para uma amostra de ibuprofeno. O racemato é um

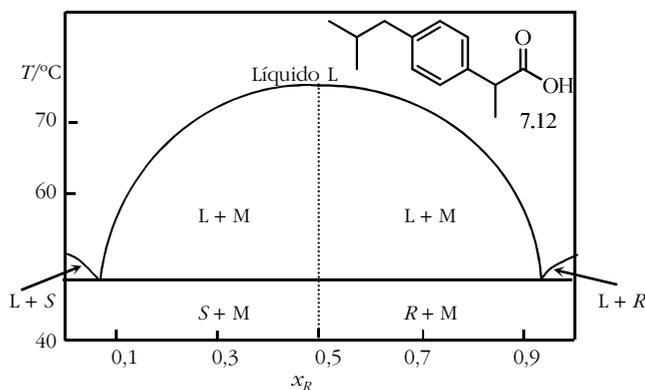


Figura 7.27 Diagrama de fase sólido-líquido do ibuprofeno. Exemplo de formação de um composto racémico. (Adaptado de A. Burger, *et. al.*, *Eur. J. Biopharm.*, 43 (1996) 142).

composto de adição dos dois enantiómeros que apresentará características distintas das destes. As temperaturas e entalpias de fusão dos enantiómeros puros e a do racemato são, para o caso do ibuprofeno, respectivamente,  $T_{\text{fus,E}} = 54\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta_{\text{fus}}H_{\text{E}} = 19\text{ kJ/mol}$  e  $T_{\text{fus,M}} = 75\text{ }^{\circ}\text{C}$ , e  $\Delta_{\text{fus}}H_{\text{M}} = 26\text{ kJ/mol}$ . Na Figura 7.28 apresentam-se os difractogramas de raios-X de pó do racemato e do enantiómero *S*, sendo evidentes as diferenças entre ambos.

Como característica no diagrama de fases é de salientar a existência de dois pontos eutéticos, naturalmente em localização simétrica relativamente à composição do racemato. No caso deste exemplo a composição dos eutéticos, expressa em fracção molar do isómero *R*, é de  $x_R = 0,07$  e  $x_R = 0,93$ , sendo a temperatura de fusão do eutético igual a  $49\text{ }^{\circ}\text{C}$ . O eutético de composição  $x_R = 0,07$  é na realidade uma mistura cuja proporção é 1-2  $x_R$  mole de enantiómero *S* cristalino para  $2x_R$  mole de composto racémico.

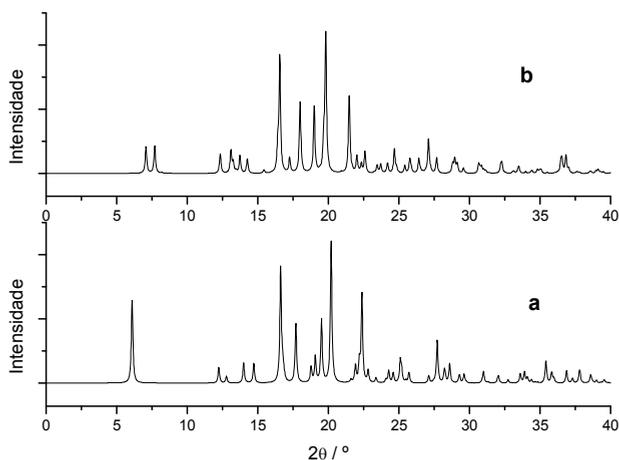


Figura 7.28 Difractograma de raio-X de pó a) do racemato e b) do enantiómero *S* do ibuprofeno.

A forma dum diagrama de composto racémico poderá no entanto ser diferente do exemplo anterior, dependendo da composição dos respectivos eutéticos e dos valores relativos das temperaturas de fusão dos enantiómeros puros e do racemato. Na Figura 7.29 ilustram-se dois casos extremos correspondentes aos casos do ácido 2-(1-naftil) propiónico 7.13 ( $T_{\text{fus,E}} = 69\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{fus,M}} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) e do ácido *m*-fluoromandélico 7.14 ( $T_{\text{fus,E}} = 121\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{fus,M}} = 97\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Misturas com a composição de eutético ou de racemato fundem num intervalo de temperatura estreito, tal como as substâncias puras. Para qualquer outra composição a fusão inicia-se com a fusão do eutético, a  $T_{fus,e}$ , o *solidus*, ocorrendo seguidamente a fusão do enantiómero em excesso, para misturas de composições compreendidas entre o enantiómero puro e a composição do eutético,  $x_e$ , ou do composto racémico,  $M$ , em excesso, para as misturas de composição compreendida entre os dois pontos eutéticos.

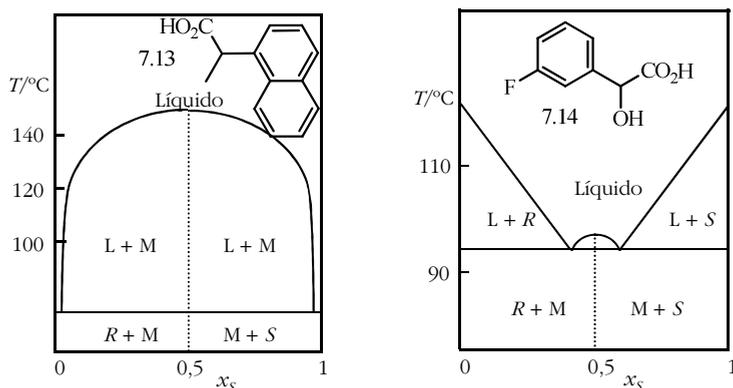


Figura 7.29 Diagrama de fases das misturas binárias de enantiómeros a) ácido 2-(1-naftil) propiónico 7.13 e b) ácido *m*-fluormandélico 7.14. (Adaptado de J. Jacques, A. Collet, S. H. Widen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Krieger Publishing Company, Malabar, 1994).

A curva do *liquidus* entre  $x = 0$  e  $x = x_e$  é descrita pela equação de Schröder-Van Laar, naturalmente no caso de serem válidos os pressupostos assumidos na dedução dessa equação. Para  $x_e < x < 0,5$ , e nas mesmas condições em que a equação de Schröder-Van Laar é válida, a equação (7.22), devida a Prigogine e a Defay, traduz a curva do *liquidus*.

Nesta equação  $x$  representa a fracção molar do enantiómero em excesso.

$$\ln 4x(1-x) = \frac{2\Delta_{fus}HM}{R} \left( \frac{1}{T_{fus,M}} - \frac{1}{T_{fus}} \right) \quad (7.22)$$

### 7.4.3. Pseudo-Racematos

Pseudo-racematos são misturas de enantiómeros nas quais os dois compostos formam soluções sólidas, ss, o que resulta de um enantiómero poder substituir o outro na rede cristalina sem que haja distorção apreciável da rede.

Os tipos de variantes racémicas que referimos, mistura racémica, composto racémico e pseudo-racemato são efectivamente determinados por diferenças nas forças de agregação na rede cristalina, para cada um dos tipos. A cristalização favorece a forma de energia mais baixa.

Forma-se uma mistura racémica se as condições favorecem maior afinidade das moléculas de um enantiómero para consigo próprio do que para as do seu par. Por sua vez, forma-se um composto racémico quando é maior a afinidade duma molécula para a do seu enantiómero do que para consigo própria. Quando existe pequena diferença nas afinidades dos enantiómeros da mesma e da configuração oposta, as moléculas podem dispôr-se indistintamente na rede cristalina correspondente à possibilidade de se formar mistura quase ideal. É esta a razão de se formar uma solução sólida típica dum pseudo-racemato.

A formação de soluções sólidas é o caso menos comum entre as modificações racémicas. A solubilidade na fase sólida exige isomorfismo a nível macroscópico, proximidade nas formas cristalinas dos componentes, assim como a nível molecular, que se denomina isosterismo. Características moleculares importantes que afectam a formação de soluções sólidas são volume molecular, conformação, número e tipo de electrões, carga e momento dipolar.

Muitos dos casos de soluções em estado sólido envolvem misturas de fases mesomórficas de enantiómeros, envolvendo casos de cristais plásticos ou cristais líquidos - ver secção 7.5. Em qualquer destes casos a existência de desorganização molecular parcial (rotacional, quando se trata de cristais plásticos; translacional, no caso de cristais líquidos) permite a ocupação de locais da rede indistintamente por moléculas de um ou de outro enantiómero sem que haja distorção da mesma. A cânfora  $T_{fus,E} = 178$  °C e o borneol  $T_{fus,E} =$

208 °C, Figura 7.30, são exemplos onde ocorre formação de soluções sólidas por serem do tipo fase de cristal plástico.



Figura 7.30 Estruturas da cânfora (a) e do borneol (b).

Nestes dois casos as soluções têm comportamento ideal: todas as misturas, qualquer que seja a sua composição, fundem à mesma temperatura, coincidente com a temperatura de fusão dos enantiômeros puros. Nestes casos a entalpia de mistura é nula e a entropia de mistura é apenas configuracional e dada por (7.23).

$$\Delta S^m = R(x_S \ln x_S + x_R \ln x_R) = R \ln 2 \quad (7.23)$$

A força motriz da formação da solução corresponde, naturalmente ao aumento de entropia verificado.

Podem ocorrer desvios positivos de comportamento ideal, um mínimo no diagrama  $T$  vs.  $x_E$ , ou desvios negativos, um máximo no diagrama  $T$  vs.  $x_E$ . Um exemplo de desvios positivos é dado na Figura 7.31 para o caso da carvona, 7.15,  $T_{\text{fus,E}} = -25,5$  °C e  $T_{\text{fus,RS}} = -42,7$  °C. Quando uma mistura de composição  $x_a$ , Figura 7.31, é gradualmente aquecida, as primeiras gotas de líquido formam-se à temperatura  $T_{sa}$ , sobre o *solidus*; a  $T_{la}$ , sobre o *liquidus*, o último vestígio de sólido desaparece. À temperatura  $T_a$  coexistem uma solução no estado líquido de composição  $x_{la}$  e uma solução no estado sólido, ss, cuja composição é dada por  $x_{sa}$ , nos extremos da linha de correlação traçada a essa temperatura.

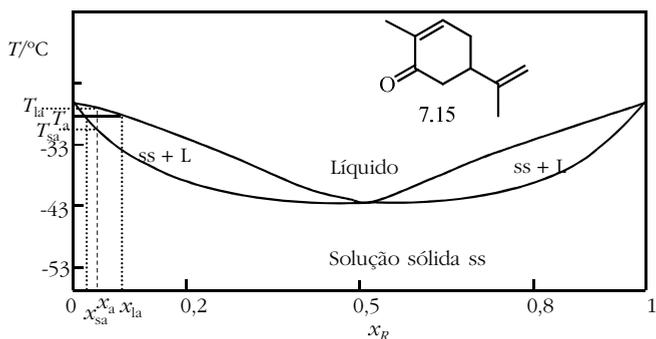


Figura 7.31 Diagrama de fases sólido-líquido da carvona 7.15. Exemplo de formação de solução sólida. (adaptado de H. E. Gallis, F. Bourgrioua, H. A. Oonk, P. J. van Ekeren, J. C. van Miltenburg, *Thermochim. Acta*, 274 (1996) 231.)

No caso de existir miscibilidade em ambas as fases a condição de equilíbrio, escrita para um dos enantiómeros, por exemplo *R*, toma a forma (7.24).

$$\mu_R^{s\ln s} = \mu_R^{s\ln l} \quad (7.24)$$

Representando  $\mu_R^{s\ln s}$  e  $\mu_R^{s\ln l}$  os potenciais químicos do enantiómero na solução sólida e na solução líquida, respectivamente. Em termos da composição de cada fase a equação toma a forma de (7.25), onde  $\gamma_{Rs}$  e  $x_{Rs}$  representam o coeficiente de actividade e a fracção molar de *R* na solução sólida, respectivamente, e  $\gamma_{Rl}$  e  $x_{Rl}$  as mesmas grandezas para a solução líquida.

$$\mu_R^{*s} + RT \ln \gamma_{Rs} \gamma_{Rs} = \mu_R^{*l} + RT \ln \gamma_{Rl} \gamma_{Rl} \quad (7.25)$$

Da equação (7.25) e seguindo a metodologia usada para dedução da equação (7.19) obtém-se (7.26).

$$\ln \frac{\gamma_{Rl} \gamma_{Rl}}{\gamma_{Rs} \gamma_{Rs}} = \int_{T_{fus,R}}^T \frac{\Delta fus H_R^*}{RT^2} dT \quad (7.26)$$

A previsão teórica do diagrama de fases é, naturalmente, muito dificultada pelo desconhecimento da natureza dos desvios de comportamento ideal que ocorrem nas fases sólida e líquida.

Em síntese, as diferentes variantes racémicas distinguem-se e podem identificar-se através dos respectivos diagramas de fases, Figura 7.32.

Como se vê na figura todos os casos correspondem a uma mistura binária em que os dois componentes têm igual ponto de fusão, são um par de enantiómeros. As curvas são necessariamente simétricas relativamente ao ponto correspondente à composição 1:1, fracção molar 0,5.

Nos casos em que há formação de uma mistura racémica, Figura 7.32a, o diagrama têm um único ponto eutético correspondente à fracção molar 0,5. Como em qualquer outra mistura o correspondente ponto de fusão é mais baixo que o dos compostos puros. Adicionando uma pequena quantidade de um dos enantiómeros à mistura racémica, observa-se uma subida do ponto de fusão.

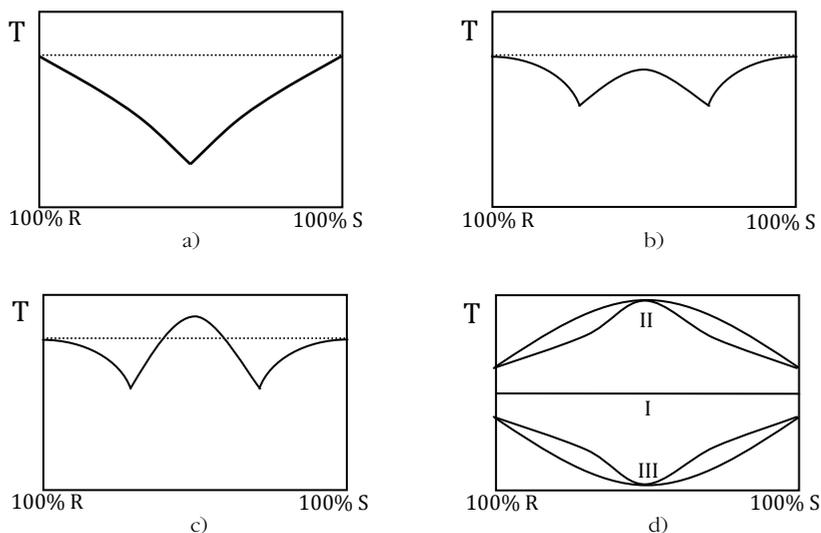


Figura 7.32 Diagramas de fases típicos das diferentes modificações racémicas: a) mistura racémica ou conglomerado, b) e c) compostos racémicos e d) pseudo-racematos.

Quando a variante racémica é um composto racémico, este tem as características de um verdadeiro composto, diferente dos correspondentes

enantiómeros. O ponto de fusão do composto racémico é normalmente diferente do dos correspondentes enantiómeros, pode ser inferior ou superior mas é um máximo da curva. Consequentemente, para um composto racémico o diagrama de fases apresenta dois pontos eutéticos situados um à esquerda e outro à direita do racemato, fração molar 0,5, Figura 7.32b e c. O diagrama de fases evidencia que adicionando uma pequena quantidade de um dos enantiómeros ao composto racémico se observa uma descida do ponto de fusão.

Se a variante racémica for um pseudo-racemato podem ocorrer diagramas de fases de três tipos, Figura 7.32d. Seguindo a classificação de Roozeboom, 1899, diagramas do Tipo I correspondem a casos em que o ponto de fusão é igual ao dos enantiómeros qualquer que seja a quantidade relativa dos dois componentes (*R*) e (*S*), solução ideal. Classifica-se como Tipo II o caso em que o diagrama apresenta um máximo para a composição 1:1 da solução sólida e como Tipo III aquele em que para essa composição há um ponto de fusão mínimo. Característico dos diagramas de fases destas soluções sólidas que constituem os pseudo-racematos é não apresentarem ponto eutético. Além disso, os máximos e mínimos referidos são sempre relativamente pouco acentuados pelo que a adição de uma pequena quantidade de um dos enantiómeros ao pseudo-racemato não altera ou tem um efeito muito pequeno sobre o valor do ponto de fusão.

Relativamente à solubilidade, a duma mistura racémica é sempre superior à dos respectivos enantiómeros, sendo mesmo dupla se o comportamento for ideal. Corresponde ao comportamento de duas fases absolutamente independentes. Outras propriedades do estado sólido como a densidade, o diagrama de difracção de raios-X de pó e o espectro de infravermelho do estado sólido, duma mistura racémica, não são diferentes das dos respectivos enantiómeros. Por sua vez, o diagrama de difracção de pó e o espectro de infravermelho do estado sólido dos compostos racémicos são distintos dos correspondentes aos respectivos enantiómeros.

Os pseudo-racematos, distinguem-se dos compostos racémicos por apresentarem diagramas de difracção de raios-X de pó e espectros de infravermelho de estado sólido idênticos aos dos respectivos enantiómeros.

Os tipos de variantes racêmicas anteriormente descritos correspondem a modelos de comportamento. Como sucede quase sempre com qualquer modelo científico ele corresponde a um tipo ideal, sendo a realidade física mais ou menos aproximada consoante a maior ou menor adequação do modelo. Por exemplo, mais frequente que a ocorrência de miscibilidade no sólido em todas as proporções de mistura, é a existência de solubilidade parcial de um enantiómero no outro, ou seja, formação de solução sólida nas composições extremas do diagrama, ou do enantiómero no composto racémico, solução sólida em torno de  $x_E=0,5$ . Um exemplo desta última situação é dado na Figura 7.33 para o caso de cetoprofeno, 7.16, um anti-inflamatório não-esteróide. Aqui, ss representa a solução sólida formada pelo composto racémico com os enantiómeros.

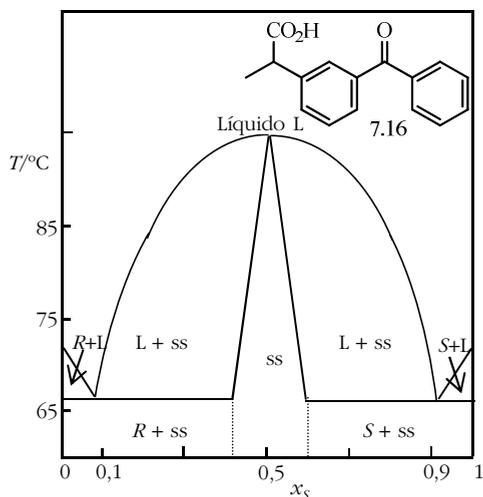


Figura 7.33 Diagrama de fases sólido-líquido de 7.15. Exemplo de formação de solução sólida na vizinhança de  $x=0,5$ . (Adaptado de T. R. Kommuru, *et. al.*, *J. Pharm. Sci.*, 97 (1998) 833).

A ocorrência de polimorfismo e as possibilidades adicionais de equilíbrios heterogêneos envolvendo quer fases estáveis quer fases metaestáveis, são factores que contribuem, também, para um aumento da complexidade do comportamento de fase nestes como noutros compostos.

## 7.5 Polimorfismo e Formação de Variantes Racémicas

Tendo em conta que a realidade dos sistemas físicos pode envolver situações mais complexas do que aquilo que é evidenciado pelos modelos científicos, é importante analisar os factores que determinam os desvios que se reflectem nas observações experimentais. No problema da análise do estado cristalino temos de ter em consideração que a célula unitária da malha cristalina depende da estrutura da molécula do composto, não só no sentido que usualmente consideramos da ordenação dos átomos e do tipo de ligações existentes na molécula, mas ainda pelas orientações rotacionais possíveis de cadeias laterais, bem como pela possibilidade de incorporação de moléculas de solvente na composição da célula unitária. Daí resulta que, frequentemente, um mesmo composto pode formar mais do que um tipo de célula unitária e apresentar-se por isso em mais do que uma forma cristalina. Esta propriedade de um mesmo composto poder existir em mais do que uma forma cristalina designa-se por *polimorfismo*. Estruturas que incluem moléculas de solvente não são verdadeiramente polimorfos uma vez que têm a uma composição química diferente, são *solvatos*, apelidados por alguns autores de *pseudopolimorfos*.

A obtenção de estruturas diferentes depende das condições experimentais em que se realiza a cristalização como a temperatura, o solvente, o mecanismo pelo qual a sobressaturação é alcançada, a presença de sementes de cristalização correspondentes a um dos polimorfos. Entretanto, o estado polimórfico pode também sofrer alteração, por exemplo durante o processo de aquecimento do material no estado sólido, que poderá ocorrer tanto em ponto afastado do ponto de fusão como na sua vizinhança. O hidrocloreto de tocinamida racémico, fármaco usado para diversos fins, entre os quais anestésico, antiarrítmico e estabilizador de membranas, é frequentemente obtido como uma forma metaestável que funde a 210 °C, mas sofre recristalização imediata para formar uma nova fase que só funde a 246 °C. Os diagramas de difracção de raios X de pó dos dois materiais confirmam a diferença das duas formas cristalinas. Evidenciam também diferença relativamente aos enantiómeros puros, que fundem a 270 °C. O estudo

experimental confirma que o hidrocloreto de tocinamida é um composto racémico que tem pelo menos duas formas polimórficas.

O polimorfismo, e em particular polimorfismo de compostos orgânicos, é um tema de interesse transversal em várias indústrias, abrangendo a indústria agro-alimentar, a de explosivos, a de pigmentos e importante em especial na indústria farmacêutica. Na realidade, como referido em *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, editado por Rolf Hilfiker em 2006, “every pharmaceutical, agrochemical and specialist chemical company needs polymorphism “know-how”, so as to be aware of the compounds they sell and of patent issues”.

O interesse no polimorfismo de substâncias farmacologicamente activas foi despertado pelos trabalhos pioneiros de A. J. Aguiar e colaboradores, em 1967, sobre os efeitos do polimorfismo do palmitato de cloranfenicol na biodisponibilidade deste fármaco. Desde então, o tema tem recebido atenção extensa tanto a nível académico como industrial sendo a pesquisa e caracterização de formas polimórficas um objectivo estratégico em diversas indústrias. Tal destina-se a otimizar as propriedades físicas tendo em vista a aplicação a que a substância se destina sendo também importante como medida de protecção de propriedade intelectual. Formas polimórficas diferentes podem ter estabilidade, hábito cristalino, solubilidade, velocidade de dissolução e higroscopicidade diferentes. Estes são factores que, por exemplo, no caso de fármacos influenciam fortemente a biodisponibilidade oral e daí a eficácia das formulações.

Um exemplo paradigmático do impacto do polimorfismo de fármacos na indústria farmacêutica é o do ritonavir, Figura 7.34, um fármaco utilizado no tratamento do síndrome da imunodeficiência adquirida. A substância foi comercializada em 1996 numa formulação semi-sólida e numa outra líquida. Em 1998 alguns lotes fabricados falharam os testes de dissolução, ocorrendo precipitação de uma quantidade inusitada de composto. Investigação do sucedido permitiu concluir que se tratava de uma nova forma polimórfica, forma II, Figura 7.34b, que cristaliza no sistema ortorrômbico, mais estável do que a primeira que tinha sido fabricada, forma I, Figura 7.34a, monoclinica. Na Figura podem-se avaliar as diferenças de conformação molecular e de

interações intermoleculares nestes polimorfos do ritonavir. A comercialização do medicamento teve de ser descontinuada até resolução do problema.

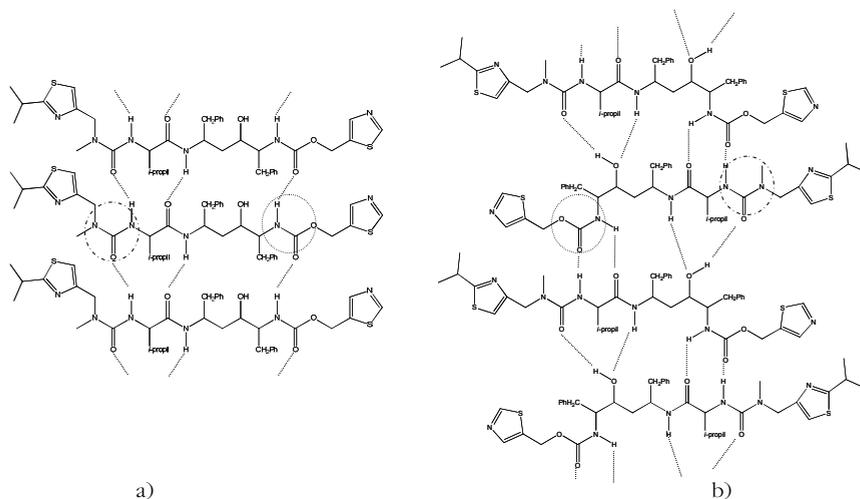


Figura 7.34 Arranjo molecular nos polimorfos do ritonavir a) Forma I; b) Forma II.

A definição de *polimorfo* que apresentámos traduz um conceito restrito que corresponde à possibilidade de um composto cristalizar pelo menos em duas formas cristalinas diferentes. Em sentido mais lato, podem considerar-se também como polimorfos todas as formas diferentes de um composto, incluindo estados amorfos e mesofases, que dão origem a líquidos e gases indistinguíveis. A Figura 7.35 ilustra os diferentes tipos de estruturas que poderão ser consideradas.

Entre a estrutura ordenada da matéria típica dum cristal e a estrutura isotrópica típica dum líquido existem outros tipos de fases mesomórficas resultantes de: a) aumento de desordem conformacional relativamente ao cristal ordenado, neste caso designadas por cristais conformacionalmente desordenados, ou cristais condís; b) aquisição de desordem rotacional, em que não há alteração das diferentes unidades estruturais do cristal quanto à orientação espacial nas três dimensões: as substâncias que dão origem a este tipo de fases, são designadas *cristais plásticos* ou *rotoreos sólidos* (muitas destas são moléculas globulares); c) existência de desordem translacional em algumas

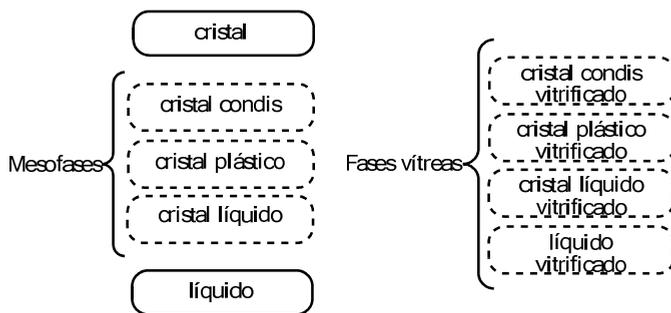


Figura 7.35 Fases condensadas: diversidade estrutural.

direcções espaciais, situação que ocorre com moléculas oblongas típicas de fases denominadas *cristais líquidos*. Também pode ocorrer a formação de *fases vítreas*, sempre metaestáveis por congelação da estrutura desordenada do líquido isotrópico ou de qualquer uma das estruturas parcialmente desordenadas que referimos, como na Figura 7.35. Na Figura 7.36 é feita uma representação esquemática dos arranjos moleculares para os

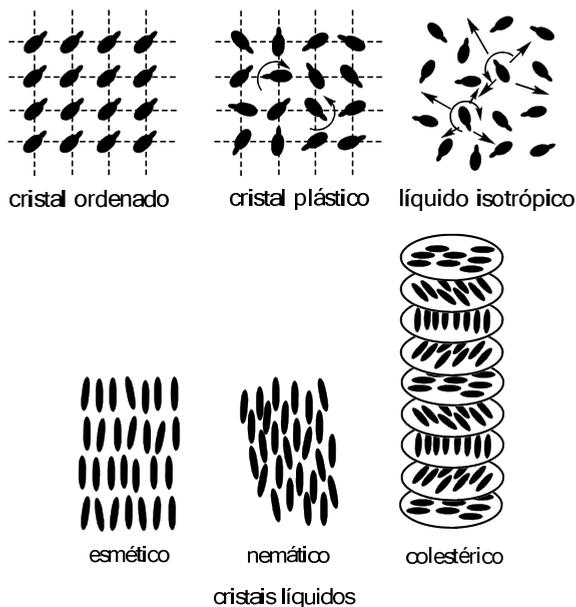


Figura 7.36 Representação esquemática da ordenação estrutural de algumas fases típicas da matéria.

casos de cristal ordenado, líquido isotrópico, cristais plásticos e cristais líquidos (estes nas suas três variantes esmética, nemática e colestérica).

Para cada par de valores de pressão e de temperatura apenas uma forma estrutural será termodinamicamente estável. Exceptuam-se, naturalmente os pontos de equilíbrio de fases. A uma dada pressão, dois *polimorfos* terão uma relação de *enantiotropia* quando a temperatura de conversão da fase *A* na fase *B*,  $T_{irs}$ , é inferior à temperatura de fusão de qualquer uma das formas cristalinas e existe, para cada uma delas, uma gama de temperaturas na qual um *polimorfo* é estável relativamente ao outro. A transição de fase entre as duas formas é reversível. Na Figura 7.37a ilustra-se uma relação de enantiotropia de fases sobre um diagrama de energia de Gibbs molar em função da temperatura,

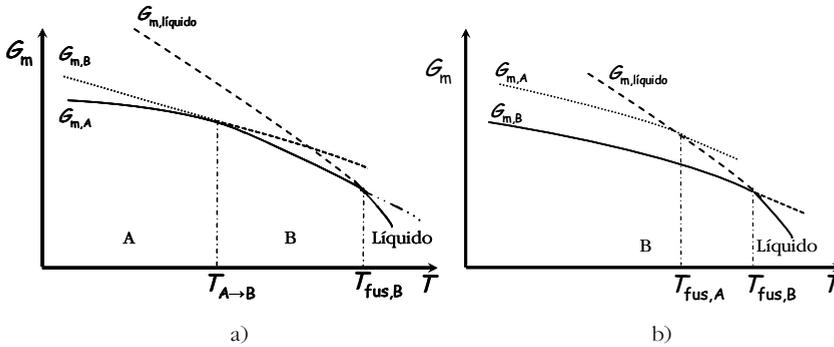


Figura 7.37 Diagrama esquemático da variação da energia de Gibbs molar com a temperatura, a pressão constante para: a) duas formas sólidas enantiotrópicas; b) duas formas sólidas monotrópicas e para o líquido respectivo (a energia de Gibbs da fase estável a uma determinada temperatura é representada a cheio).

a pressão constante. O potencial químico de *A* é inferior ao de *B* até à temperatura da transição de *A* a *B*,  $T_{A \rightarrow B}$ , verificando-se a situação inversa para valores de temperatura superiores a  $T_{A \rightarrow B}$ .

A existência de monotropia está ilustrada na Figura 7.37b: a fase *B* é sempre termodinamicamente mais estável do que a fase *A*, qualquer que seja a temperatura considerada e, portanto, a transformação de *A* em *B* é irreversível. Na Figura 7.38 representa-se um diagrama esquemático de energia de Gibbs molar em função da temperatura, à pressão atmosférica, para o caso do

racemato do sal de sódio do ibuprofeno. Para além da fase estável, I, que como vimos é um conglomerado que funde a 199 °C, identificam-se duas outras formas, monotrópicas relativamente à primeira. Na figura está apenas representada uma delas, designada como a forma II, para a qual foi determinada a temperatura de fusão. As duas fases metaestáveis correspondem a compostos racémicos.

Naturalmente que a obtenção de uma forma sólida em determinadas condições experimentais, depende de factores de ordem cinética, para além

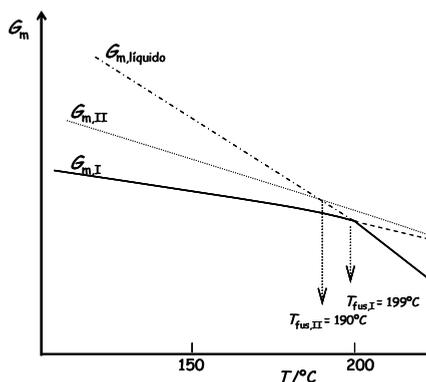


Figura 7.38 Representação esquemática da energia de Gibbs molar de duas fases sólidas do racemato do sal de sódio de ibuprofeno em função da temperatura, à pressão atmosférica (a energia de Gibbs da fase estável a uma determinada temperatura é representada a cheio).

dos de natureza termodinâmica. A formação de uma fase cristalina resulta de um processo de nucleação seguido de crescimento da fase. A formação de um agregado molecular encontra uma barreira que resulta da dificuldade de formação de uma interface e também da difusão molecular de modo a que ocorra agregação. Na Figura 7.39 é representada esquematicamente a competição de factores cinéticos e termodinâmicos no caso de um sistema dimórfico. O estado inicial, no qual a energia de Gibbs molar do composto é  $G_0$ , poderá ser uma solução sobressaturada, um líquido sobreaquecido ou um sólido amorfo. A fase I, tem energia de Gibbs molar,  $G_I$ , inferior à da forma sólida II,  $G_{II}$ , sendo portanto o sólido estável nos dois casos. Porém, nas condições da Figura 7.39b a energia de activação para formação da forma

metaestável,  $G_{II}^*$  é a mais baixa, formando-se portanto a fase II. Na situação ilustrada na Figura 7.39a, tanto os factores de ordem cinética como de ordem termodinâmica favorecem a fase I.

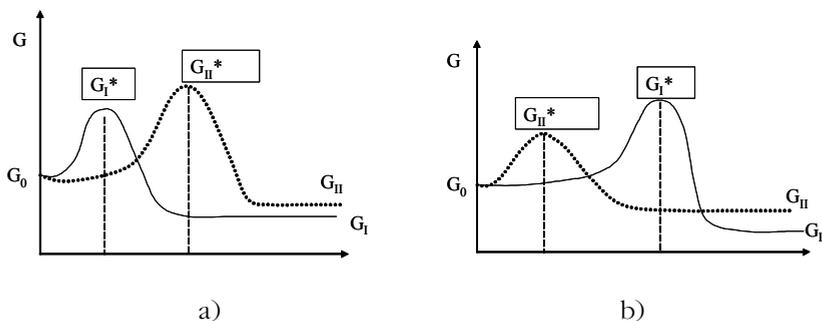


Figura 7.39 Ilustração esquemática da competição de factores termodinâmicos e de factores cinéticos na formação de formas sólidas diferentes.

Com frequência são obtidos polimorfos metaestáveis quer por cristalização de fundidos, quer por cristalização em solução. O valor da energia de activação para a transição da fase metaestável para a fase estável determinará o tempo de vida da primeira.

Naturalmente que a existência de *polimorfismo* pode ter implicações profundas na resolução de enantiómeros. É, portanto, da maior relevância distinguir entre variantes polimórficas que envolvem alteração da natureza do racemato e aquelas em que tal não ocorre. O ácido mandélico ilustra a segunda situação: o racemato estável é um composto racémico com temperatura de fusão igual a 120 °C, existindo uma forma *metaestável*, que é também um composto racémico e funde a 109 °C.

Na Figura 7.40 apresenta-se o diagrama de fases estável e metaestável da mistura binária dos enantiómeros da nitrendipina, 7.17, um fármaco com actividade como antagonista de canais de cálcio. Trata-se de um exemplo de *polimorfismo* com alteração da natureza do racemato. A forma estável é um composto racémico que funde a  $T_{fus,M} = 157$  °C com  $\Delta_{fus}H=41,1$  kJ mol<sup>-1</sup>. Todavia, pode obter-se um *conglomerado* metaestável  $T_{fus,e} = 132$  °C,  $\Delta_{fus}H=29,4$  kJ mol<sup>-1</sup>, por arrefecimento rápido do fundido, sendo a conversão do

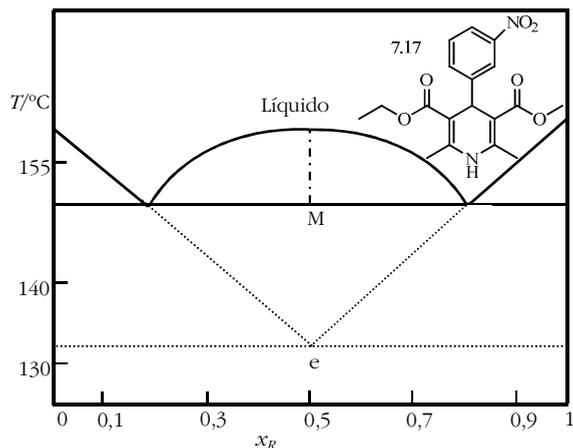


Figura 7.40 Diagramas de fases estável (linhas a cheio) e metaestável (linhas a tracejado) da mistura de enantiómeros de nitrendipina.

conglomerado na forma estável, lenta à temperatura ambiente e relativamente rápida acima de 90 °C. Esta variante racémica resulta da mistura do *polimorfo* estável dos dois enantiómeros, o qual funde a  $T_{\text{fus,EI}} = 157$  °C. Detectou-se ainda um outro conglomerado, não representado na figura,  $T_{\text{fus,e}} = 124$  °C, que resulta de mistura de outra forma polimórfica dos enantiómeros puros,  $T_{\text{fus,EII}} = 152$  °C. Este é um caso de polimorfismo dos enantiómeros puros que é acompanhado de polimorfismo do racemato.

*Polimorfismo* envolvendo alteração da natureza do racemato pode ser de grande interesse sob o ponto de vista de aplicações. A pesquisa do intervalo de temperaturas de ocorrência de um conglomerado estável ou, caso seja metaestável, com cinética lenta de conversão noutra tipo de estrutura, é crucial para a resolução por cristalização preferencial. Por outro lado a possibilidade de aparecimento de um composto racémico, metaestável, mas com cinética lenta de conversão no *conglomerado*, poderá dificultar a separação por *entrainment*, mesmo quando o conglomerado é a forma estável. Um exemplo desta última situação ocorre com o cloroacetato de  $\alpha$ -metil-benzilamina.

## 7.6. Traçado de Diagramas de Fase Sólido/Líquido

O traçado de diagramas de fase de misturas de enantiómeros é, com frequência, efectuado com recurso à análise térmica diferencial, DTA (do inglês *differential thermal analysis*) ou à calorimetria diferencial de varrimento, DSC (*differential scanning calorimetry*). Nestes métodos, como em todos os que estão incluídos sob a designação de análise térmica, uma propriedade da amostra é monitorizada em função do tempo ou da temperatura enquanto a temperatura da amostra é alterada de acordo com um programa pré-estabelecido, numa atmosfera controlada. Sendo técnicas diferenciais as medidas são efectuadas relativamente a um material de referência que é sujeita ao mesmo programa de temperatura que amostra em estudo. O material de referência não deverá apresentar qualquer transformação na gama de temperatura de trabalho e deverá ter condutibilidade térmica e capacidade calorífica próximas das da amostra. Admite-se que não há gradientes térmicos nem na amostra nem na referência.

### 7.6.1. Análise Térmica Diferencial

Num instrumento de análise térmica diferencial clássico um bloco único com cavidades simétricas para a amostra e para a referência é aquecido num forno apropriado. A temperatura é medida por intermédio de um termopar com junções na amostra e na referência.

Num equipamento de análise térmica diferencial quantitativo (também designado por calorímetro dinâmico diferencial DDC - *dynamic differential calorimeter*) a amostra e o material de referência, em suportes similares, são colocadas em bases condutoras individuais, como ilustrado na Figura 7.41, estando as junções dos termopares ligadas às bases condutoras. Desta configuração resulta uma menor dependência das propriedades condutoras da amostra relativamente ao sistema clássico (embora a resposta seja mais lenta) minimizando-se também as trocas de calor entre o conjunto amostra e respectivo suporte e o da referência.

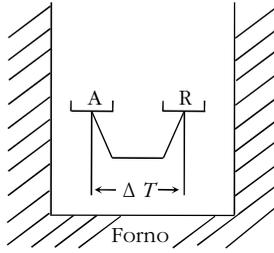


Figura 7.41 Representação esquemática de um equipamento de análise térmica diferencial quantitativo (A – amostra; R – referência).

Num ensaio de DTA é medida a diferença de temperatura entre a amostra,  $T_{am}$ , e a referência,  $T_{ref}$ , (7.27), quando ambas são sujeitas a um programa de temperatura comum.

$$\Delta T = T_{am} - T_{ref} \quad (7.27)$$

Um processo exotérmico que tenha lugar na amostra resulta num aumento da temperatura desta relativamente à da referência. Naturalmente que um processo endotérmico terá o efeito oposto. Na Figura 7.42 mostra-se uma curva de análise térmica diferencial correspondente a um processo endotérmico.

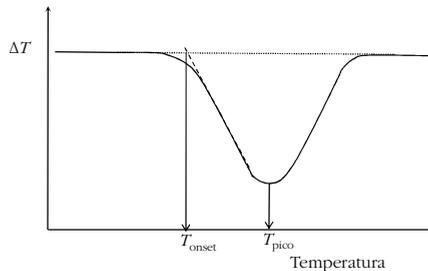


Figura 7.42 Curva de DTA esquemática para um processo endotérmico. ( $T_{onset}$  – temperatura de início do pico de transição,  $T_{pico}$ -temperatura do mínimo).

Dos dados de DTA não obtemos informação directa da energia posta em jogo na transformação, mas apenas dados termométricos que são uma

consequência do processo em curso, apesar de serem também influenciados por outros factores. A relação entre a diferença de temperatura medida e a entalpia posta em jogo na transformação pode ser conseguida com recurso aos balanços de fluxo térmico que se discutem em seguida.

Quando na amostra ocorre uma transformação que envolve a variação de entalpia  $\Delta H_{am}$ , podem escrever-se os seguintes balanços de fluxo térmico:

Amostra:

$$\begin{aligned} d\Delta H_{am}/dt + C_{pam}dT_{am}/dt = \\ = \Lambda_{am}^{cond}(T_{forno} - T_{am}) + \Lambda_{am}^{rad}(T_{forno}^4 - T_{am}^4) - \lambda_{am}(T_{am} - T_{suporte}) \end{aligned} \quad (7.28)$$

Referência:

$$\begin{aligned} C_{pref}dT_{ref} / dt = \\ = \Lambda_{ref}^{cond}(T_{forno} - T_{ref}) + \Lambda_{ref}^{rad}(T_{forno}^4 - T_{ref}^4) - \lambda_{ref}(T_{ref} - T_{suporte}) \end{aligned} \quad (7.29)$$

Os dois primeiros termos do segundo membro das equações (7.28) e (7.29) indicam o fluxo de calor das paredes do forno onde as células estão contidas para estas por condução e por radiação e o terceiro termo as perdas por condução através dos termopares a partir das células.  $\Lambda_{am}^{cond}$ ,  $\Lambda_{ref}^{cond}$ ,  $\Lambda_{am}^{rad}$  e  $\Lambda_{ref}^{rad}$  são os coeficientes de transferência de calor dos conjuntos da amostra e da referência com os seus suportes, respectivamente por condução e por radiação.  $\lambda_{am}$  e  $\lambda_{ref}$  são os coeficientes de transferência de calor através dos termopares.  $C_{pam}$  e  $C_{pref}$  representam as capacidades caloríficas da amostra e da referência, mais uma vez, conjuntamente com as dos respectivos suportes. Admitiu-se que a transferência de calor entre a amostra e a referência é desprezável, DDC.

Uma vez que a derivando (7.30) se obtém (7.31) e, se admitirmos que os dois sistemas diferem apenas na capacidade calorífica, a diferença de

$$T_{am} = T_{ref} + \Delta T \quad (7.30)$$

$$dT_{am} / dt = dT_{ref} / dt + d\Delta T / dt \quad (7.31)$$

temperatura entre a amostra e a referência pode ser expressa por (7.32) (desprezando potências de  $\Delta T$  superiores à primeira) onde  $K$  (7.33) é a constante instrumental e depende, como se vê na equação (7.32), da temperatura.

$$\Delta T = [-d\Delta H_{am} / dt + (C_{pam} - C_{pref})dT_{ref} / dt + C_{pam}d\Delta T / dt] / K \quad (7.32)$$

$$K = A^{cond} + 4A^{rad}T_{ref}^3 + \lambda \quad (7.33)$$

Se a diferença de capacidades caloríficas entre a amostra e a referência for negligenciável, como é desejável, a equação 7.32 toma a forma apresentada em 7.34.

$$\Delta T = [-d\Delta H_{am} / dt + C_{pam}d\Delta T / dt] / K \quad (7.34)$$

No início e no final do pico correspondente à transformação observada  $\Delta T=0$ , portanto  $\Delta H_{am}$  pode ser obtido integrando a equação (7.34) no intervalo de tempo durante o qual é registado o pico, resultando (7.35).

$$\Delta H_{am} = -K \int_0^t \Delta T dt \quad (7.35)$$

### 7.6.2. Calorimetria Diferencial de Varrimento

Em calorimetria diferencial de varrimento a diferença de fluxo de calor para a amostra e para a referência é monitorizada em função do tempo ou da temperatura, enquanto ambas são sujeitas a um programa controlado de temperatura. Dois tipos de equipamentos são englobados na designação de calorímetro diferencial de varrimento: aparelhos de fluxo de calor e aparelhos de compensação de potência.

Em alguns equipamentos de fluxo de, ilustrados na Figura 7.43, a amostra e a referência são aquecidas a partir da mesma fonte. Se as capacidades caloríficas forem idênticas, e na ausência de transformações na amostra, a diferença de temperatura entre elas,  $\Delta T$ , será nula. Uma transformação que tenha lugar na amostra dá origem a  $\Delta T \neq 0$ , facto que se traduz num fluxo de calor diferencial diferente de zero por condução através das termopilhas colocadas em torno dos suportes da amostra e da referência. É este o sinal obtido. Na configuração de alguns equipamentos de fluxo de calor, Figura 7.43a, as superfícies dos porta-amostras estão rodeadas de vários termopares os quais estão também em contacto com a superfície do forno. As termopilhas

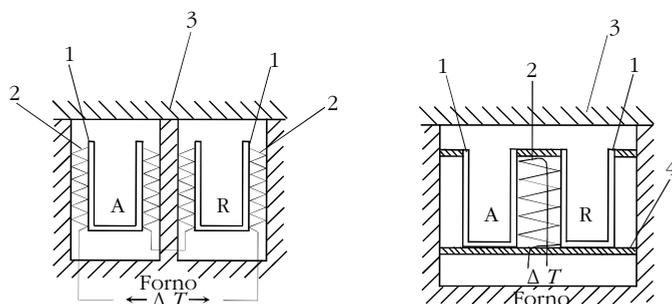


Figura 7.43 Representação esquemática de equipamento de calorimetria diferencial de varrimento de fluxo de calor (A-amostra; R-referência; 1-porta-amostras; 2-termopilha; 3- forno; 4- suporte dos porta-amostras). Adaptado de G. W. H. Höhne, W. Hemminger, H.-J. Flammersheim, *Differential scanning calorimetry, an introduction to practitioners*, Springer-Verlag, Berlin, 1996.

que rodeiam a amostra e a referência estão ligadas em oposição, estando os porta-amostras isolados entre si. Os percursos para condução de calor e os sensores de temperatura devem ser, naturalmente, idênticos. O fluxo de calor diferencial,  $d\Delta q/dt$  é dado por (7.36), onde  $dq_{am}/dt$  representa o fluxo de calor a partir da amostra e  $dq_{ref}/dt$  a mesma grandeza com origem na referência.

$$\frac{d\Delta q}{dt} = \frac{dq_{am}}{dt} - \frac{dq_{ref}}{dt} \quad (7.36)$$

O sinal medido relaciona-se com  $\Delta H_{am}$  através de (7.37). Admitiu-se na dedução desta equação que os dois compartimentos são termicamente equivalentes.

$$\frac{dAq}{dt} = -\frac{d\Delta H_{am}}{dt} + C_{pam} \frac{dT}{dt} + (C_{pam} + C_{pref})dT_{ref} / dt \quad (7.37)$$

Na configuração apresentada na Figura 7.43b as junções quentes da termopilha estão em contacto com a amostra e as junções frias com a referência. O sinal medido representa o fluxo térmico entre a amostra e a referência,  $dq_{\Delta}/dt$ , e é dado pela equação (7.38).

$$\frac{dq_{\Delta}}{dt} = \left[ -\frac{d\Delta H_{am}}{dt} + \frac{C_{pam}}{A_{cond}} \frac{d^2 q_{am}}{dt^2} + (C_{pam} - C_{pref})dT_{ref} / dt \right] / 2 \quad (7.38)$$

Um outro modelo de calorímetro de fluxo de calor é denominado DTA de Boersma. Este sistema é uma modificação do DTA mostrado na Figura 7.41, diferindo no facto de a amostra e da referência estarem unidas por um disco metálico, portanto de baixa resistência à transferência de calor. A energia é fornecida à amostra e à referência essencialmente através deste disco, de acordo com o programa de temperatura estabelecido. Variações de entalpia e/ou de capacidade calorífica na amostra resultam mais uma vez numa diferença de temperatura entre ambas, sendo medido um sinal diferencial que é proporcional à diferença de fluxos de calor para a amostra e para a referência.

Num calorímetro de varrimento diferencial de compensação de potência (DSC de compensação de potência) a amostra e a referência estão contidas em dois fornos termicamente desacoplados, munidos de elementos de aquecimento independentes e também de sensores de temperatura individuais, normalmente termómetros de resistência de platina, Figura 7.44. No decorrer das experiências é fornecida energia à amostra e à referência de forma a originar a variação de temperatura de acordo com o programa pré-estabelecido e, simultaneamente, manter a diferença de temperatura entre eles igual a zero.

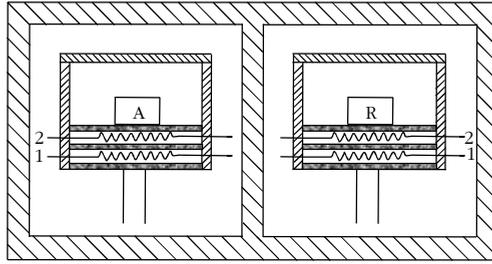


Figura 7.44 Representação esquemática de equipamento de calorimetria diferencial de varrimento de compensação de potência. 1- Resistência de aquecimento; 2 - termómetro. (Adaptado de G. W. H. Höhne, W. Hemminger, H. J. Flammersheim, *Differential scanning calorimetry, an introduction to practioners*, Springer-Verlag, Berlin, 1996).

Portanto, neste caso  $\Delta T = T_{am} - T_{ref} = 0$  e o sinal medido é a potência diferencial fornecida à amostra relativamente à referência de modo a assegurar a igualdade de temperaturas. O balanço térmico traduz-se, no caso da amostra, por (7.39) e para a referência por (7.40).

$$C_{pam} dT_{am} / dt = \frac{dQ_{am}}{dt} + \Lambda_{am} (T_{forno} - T_{am}) - \frac{d\Delta H_{am}}{dt} \quad (7.39)$$

$$C_{pref} dT_{ref} / dt = \frac{dQ_{ref}}{dt} + \Lambda_{ref} (T_{forno} - T_{ref}) \quad (7.40)$$

$dQ_{am}/dt$  e  $dQ_{ref}/dt$  são os fluxos térmicos de compensação para a amostra e para a referência. Admitindo  $\Lambda_{am} = \Lambda_{ref}$ , o sinal medido é dado por (7.41).

$$\frac{d\Delta Q}{dt} = \frac{dQ_{am}}{dt} - \frac{dQ_{ref}}{dt} = \frac{d\Delta H_{am}}{dt} + (C_{pam} - C_{pref}) dT_{ref} / dt \quad (7.41)$$

O sinal medido por um calorímetro diferencial de varrimento de compensação de potência é, portanto, uma medida calorimétrica directa da energia posta em jogo na transformação que ocorre na amostra.

### 7.6.3. Determinação de Propriedades Termodinâmicas com a Calorimetria de Varrimento Diferencial

Os métodos de análise térmica que foram referidos permitem a determinação de entalpias de reacção, entalpias de transição de fase, assim como das temperaturas características, determinações de capacidade calorífica, de um modo relativamente rápido e usando quantidades diminutas, da ordem de poucos miligramas, do composto a ensaiar. As determinações podem ser estendidas, em muitos dos equipamentos comerciais de -170 a 600 °C, com precisão e exactidão elevadas. A capacidade de levar a cabo ciclos de aquecimento/arrefecimento sobre uma amostra, combinando diferentes velocidades de varrimento é de grande utilidade em estudos de polimorfismo.

Na Figura 7.45 é apresentado um termograma registado num calorímetro diferencial de varrimento de compensação de potência num processo de

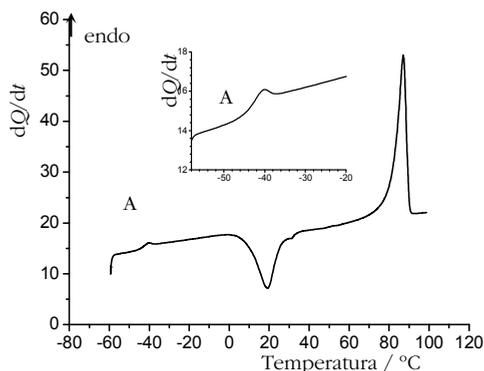


Figura 7.45 Curva de aquecimento de uma amostra de *L*-treitol, ilustrativa de diferentes transformações registadas em calorimetria diferencial de varrimento.

aquecimento à velocidade de 10 °C min<sup>-1</sup> de uma amostra de *L*-treitol obtida por arrefecimento do fundido. No processo de arrefecimento o líquido vitrificou, sendo assim o primeiro pico registado no aquecimento correspondente a um fenómeno de desvitrificação (neste caso já com uma

componente de relaxação). Com o aumento posterior da temperatura ocorre cristalização – chamada *cold-crystallization* - registando-se, por fim, a fusão do sólido formado neste último processo.

A obtenção de parâmetros termodinâmicos com base em termogramas registados por DSC implica um cuidadoso processo de calibração - de temperatura, de entalpia e de fluxo de calor.

A calibração de temperatura tem naturalmente como objectivo fazer corresponder a temperatura assinalada pelo instrumento à temperatura efectivamente registada na amostra. São usados como calibrantes substâncias de elevada pureza, que não experimentem decomposição às temperaturas de ensaio, tenham pressão de vapor baixa, não reajam o material do portaamostra, com frequência alumínio. É dada preferência a substâncias que são usadas para estabelecer pontos fixos da Escala Internacional de Temperatura de 1990 (ITS-90). A generalidade destas substâncias são, porém, metais. Quando os estudos incidem sobre compostos orgânicos é conveniente utilizar também padrões dessa natureza, devido às diferenças de características como condutores de calor existentes entre os dois tipos de substâncias. A necessidade de recorrer a substâncias não utilizadas no estabelecimento da ITS-90 resulta também de haver algumas regiões de temperatura, por exemplo entre -170 e 30 °C, para as quais não há padrões ITS-90. Na Tabela 7.2 são indicados alguns dos calibrantes de temperatura usados em calorimetria diferencial de varrimento, no modo de aquecimento. De realçar que alguns deles, por exemplo, o gálio, o zinco e o estanho, quando líquidos, reagem com o alumínio. Os dois últimos metais fundidos reagem também com a platina, material de que os fornos de alguns equipamentos comerciais são construídos. A temperatura de *onset* extrapolado obtida na curva experimental, correspondente à intersecção da tangente à parte ascendente da curva com a linha de base, Figura 7.46, é feita corresponder à temperatura da transição do padrão. Naturalmente que as condições experimentais de traçado dos termogramas para as substâncias padrão deverão ser idênticas às que serão usadas nas amostras, nomeadamente no que diz respeito à velocidade de aquecimento, ao tipo de porta-amostra utilizado, à atmosfera em que o ensaio é realizado. As massas de substância

Tabela 7.2 Materiais usados como calibrantes em calorimetria diferencial de varrimento.

Calibrante	$\frac{T_{trs}}{K}$	$\frac{t_{trs}}{^{\circ}C}$	$\frac{\Delta_{trs}H}{J mol^{-1}}$	Tipo de transição
ciclopentano	122,38±0,05	-150,77	4884±12	sólido/sólido
ciclopentano	138,06±0,05	-135,09	345±4	sólido-sólido
ciclopentano	179,72±0,05	-93,43	605±7	sólido-líquido
ciclo-hexano	186,25±0,02	-86,90	6713±74	sólido-sólido
ciclo-hexano	279,81±0,04	6,66	2652±71	sólido-líquido
gálio	302,9146	29,7646	5569±50	sólido-líquido
bifenilo	342,08	68,93	18574±4	sólido-líquido
naftaleno	353,35±0,04	80,20	19061±80	sólido-líquido
ácido benzóico	395,50±0,02	122,35	18063±45	sólido-líquido
índio	429,7485	156,5985	3286±13	sólido-líquido
estanho	505,078	231,928	7170±43	sólido-líquido
chumbo	600,61	327,46		sólido-líquido
zinco	692,677	419,527	7026±80	sólido-líquido
sulfato de lítio	851,43±0,25	578,28	25070±1150	sólido-sólido

utilizadas devem também ser próximas. As transições de fase consideradas para fins de calibração correspondem na generalidade dos casos à fusão, havendo alguns calibrantes para os quais é usada uma transição sólido-sólido.

A calibração de temperatura no modo de arrefecimento é complicada pela ocorrência de sobre-arrefecimento para a generalidade das transições de fase, sendo difícil a selecção de substâncias padrão apropriadas. A transição da fase esmética para a fase nemática de alguns cristais líquidos, por exemplo de 4-ciano-4'-octil-bifenilo, foi proposta para calibração no modo de arrefecimento,

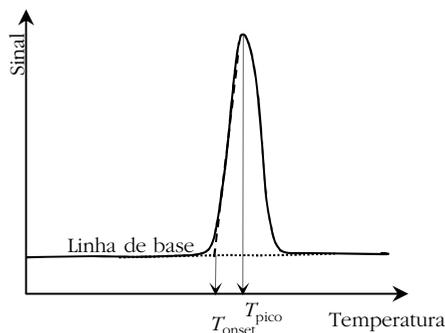


Figura 7.46 Determinação da temperatura do onset,  $T_{\text{onset}}$ , e da temperatura do máximo,  $T_{\text{pico}}$ , de uma curva endotérmica.

precisamente porque apresenta sobrearrefecimento desprezável. É prática comum admitir simetria nos processos de transferência de calor e, portanto, que a calibração de temperatura efectuada no modo de aquecimento é também válida no de arrefecimento.

A calibração de entalpia permite relacionar a área,  $A$ , do pico observado para uma massa  $m$  da substância em estudo, com o calor posto em jogo na transformação que lhe deu origem. A entalpia por unidade de massa será dada por (7.42), onde  $K$  é uma constante determinada por calibração. Esta é levada

$$\Delta H = \frac{KA}{m} \quad (7.42)$$

a cabo recorrendo a transformações de fase de substâncias puras, muitas das quais são também utilizadas na calibração de temperatura, podendo, naturalmente, os dois processos ser realizados em simultâneo. Na Tabela 7.2 estão indicados alguns padrões utilizados para calibração entálpica de calorímetros de varrimento diferencial.

Finalmente o padrão universalmente aceite para a calibração de fluxo de calor é a  $\alpha$ -alumina para a qual são conhecidos valores de capacidade calorífica para temperaturas compreendidas entre 100 e 2250 K. O cobre (para  $100 \text{ K} \leq T \leq 320 \text{ K}$ ) e o ácido benzóico ( $20 \text{ K} \leq T \leq 350 \text{ K}$ ) são também usados para esse fim.

#### 7.6.4. Construção de Diagrama de Fase Sólido-Líquido Usando a Calorimetria de Varrimento Diferencial

As fronteiras do diagrama de fases sólido-líquido, temperatura em função da composição, de misturas de enantiómeros podem ser traçadas a partir do estudo por calorimetria diferencial de varrimento (ou por análise térmica diferencial) de misturas de diferentes composições. Tratando-se de compostos orgânicos, o diagrama é construído com base em dados obtidos no processo de aquecimento, devido ao sobre-arrefecimento, muitas vezes elevado, que caracteriza a cristalização destes compostos. As velocidades de varrimento utilizadas devem ser baixas de forma a estar o mais próximo possível de condições de equilíbrio termodinâmico. São normalmente utilizadas velocidades de varrimento inferiores a 2 K/min.

A preparação de misturas homogêneas dos dois enantiómeros deve merecer, também, cuidados especiais. A pesagem directa das quantidades apropriadas de cada enantiómero, seguida de mistura física por um qualquer processo de agitação dos sólidos não é, em muitos casos, o procedimento mais eficaz para obtenção de misturas apropriadas. A dissolução dos dois enantiómeros na proporção desejada num solvente adequado que em seguida é evaporado é uma metodologia mais segura para obter misturas homogêneas. Em vez de dissolução num solvente a homogeneização poderá ser conseguida por fusão e mistura na fase líquida. Qualquer um dos processos referidos – mistura física, dissolução seguida de evaporação de solvente, ou fusão – pode originar modificações polimórficas, sendo por isso recomendável o envelhecimento das misturas antes do estudo térmico ser efectuado.

Para representar o diagrama temperatura.*vs.*composição a partir das curvas de DSC é necessário identificar a temperatura a que se inicia o processo de fusão, à qual aparece, portanto, a primeira gota de líquido – o *solidus* – e a temperatura à qual termina a fusão – o *liquidus*. A primeira é normalmente identificada com a temperatura de *onset* da curva, calculada como foi referido anteriormente e está exemplificado na Figura 7.46. O *liquidus* pode ser determinado a partir da temperatura do máximo do último pico no processo de fusão, corrigido utilizando uma linha auxiliar que define um ângulo  $\alpha$  com a

linha de base interpolada. A linha auxiliar é obtida a partir da curva de fusão do composto puro analisado nas mesmas condições da mistura. A determinação do *solidus* e do *liquidus* está ilustrada na Figura 7.47 para o caso da curva de fusão de uma solução sólida, Figura 7.47b, e para o caso de uma mistura em que a fusão resulta em dois picos no termograma, Figura 7.47d. As Figuras 7.47a e 7.47c ilustram a fusão dos compostos puros.

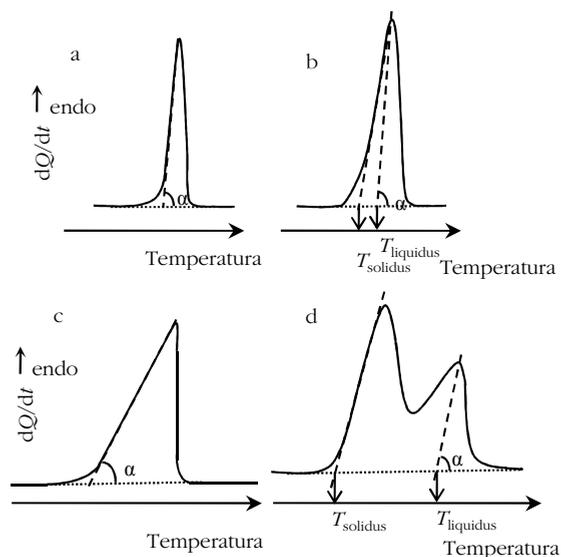


Figura 7.47 Determinação do *solidus* e do *liquidus* a partir de curvas de calorimetria diferencial de varrimento. a) e c) fusão de compostos puros. b) e d) fusão de misturas binárias. (Adaptado de G. W. H. Höhne, *et. al.*, *Thermochim. Acta*, 160 (1990) 1).

Na Figura 7.48 estão representados esquematicamente termogramas de misturas binárias de enantiómeros que formam soluções sólidas com desvios negativos de comportamento ideal. O enantiómero puro e o racemato fundem numa gama estreita de temperatura, sendo o intervalo de temperatura de coexistência das fases sólida e líquida mais largo para misturas de qualquer outra composição. O pindolol, um fármaco com actividade como antagonista  $\beta$ -adrenérgico, apresenta um diagrama de fases desta natureza sendo a

temperatura de fusão dos enantiómeros puros,  $T_{\text{fus,E}} = 92,5 \text{ }^\circ\text{C}$  e a do racemato,  $T_{\text{fus,RS}} = 169,7 \text{ }^\circ\text{C}$ .

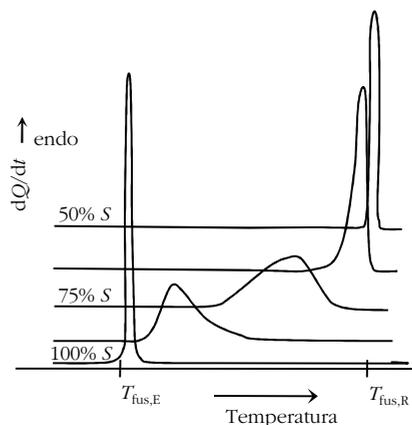


Figura 7.48 Representação esquemática de termogramas obtidos por DSC no aquecimento de misturas binárias de diferente composição; as misturas constituem soluções sólidas com desvios negativos de comportamento ideal.

Na Figura 7.49 são apresentados os termogramas obtidos para algumas misturas do sal de sódio do ibuprofeno de diferente composição. O diagrama de fases da mistura binária dos enantiómeros desta substância está representado na Figura 7.26 tratando-se de uma sistema em que o racemato é um conglomerado. O primeiro pico nas misturas com 10% e 20% do enantiómero *R* corresponde à fusão do eutético, continuando a fusão do enantiómero *S* em excesso num intervalo de temperatura que termina no *liquidus*. O termograma do racemato regista um pico único, estreito, correspondente, naturalmente à fusão do eutético.

Quando há formação de composto racémico, *M*, os termogramas obtidos para os enantiómeros puros, para o racemato e para misturas com a composição dos eutéticos apresentarão picos únicos, estreitos, cujas temperaturas de *onset* correspondem, naturalmente, a  $T_{\text{fus,E}}$ ,  $T_{\text{fus,M}}$  e  $T_{\text{fus,e}}$ , respectivamente. Para qualquer outra composição das misturas os termogramas apresentarão um primeiro pico, com  $T_{\text{onset}}=T_{\text{fus,e}}$ , que definirá o *solidus*, seguido

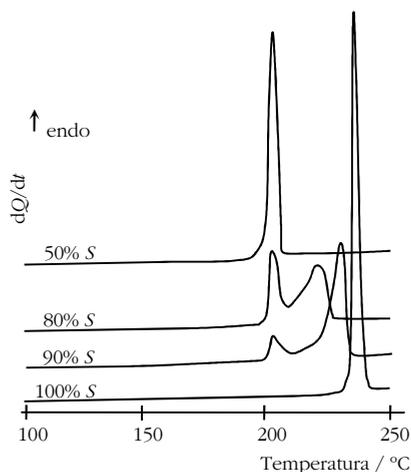


Figura 7.49 Termogramas obtidos por DSC, no aquecimento de misturas binárias dos enantiómeros do sal de sódio do ibuprofeno de diferente composição. (Adaptado de G. G. Z. Zhang, S. Y. L. Paspal, R. Suryanarayanan, D. J. W. Grant, *J. Pharm. Sci.*, 92 (2003) 1356).

de um pico largo correspondente à fusão ou do enantiómero em excesso ou do composto racémico em excesso, sendo o *liquidus*, determinado como indicado na figura 7.47d. Na Figura 7.50a são apresentados termogramas para misturas binárias de enantiómeros de praziquantel, 7.18, a partir dos quais foi construído o diagrama da figura 7.50b. Para este composto  $T_{\text{fus,E}} = 110,6$  °C,  $T_{\text{fus,M}} = 136,2$  °C e  $T_{\text{fus,e}} = 97,8$  °C. Os eutéticos tem composição  $x_S = 0,09$  e  $x_S = 0,91$ .

As situações discutidas correspondem a casos simples em que a presença de polimorfos não é registada. O diagrama de fases da mistura binária dos enantiómeros de *trans*-1,2-ciclo-hexanodio, Figura 7.48, é exemplo duma situação mais complexa. Foram identificadas duas formas cristalinas dos enantiómeros puros, monotrópicas, a forma estável, I, apresentando uma fusão a  $T_{\text{fus,E,I}} = 109,8$  °C e a forma metaestável, II, a  $T_{\text{fus,E,II}} = 87,0$  °C. O diagrama de fases sólido-líquido da mistura dos enantiómeros tem o perfil característico de formação de um composto racémico, com fusão dos eutéticos de composição  $x_R=0,21$  e  $x_R=0,89$ , a  $T_{\text{fus,e}}=97,7$  °C. Todavia, para misturas de composição  $0,21 < x_R < 0,79$  é registado um único pico nos termogramas, Figura 7.48a, ou seja os enantiómeros são miscíveis na fase sólida nesta gama de composição. A análise

dos resultados leva à conclusão que as soluções sólidas, estáveis, resultam das formas que são metaestáveis quando os enantiômeros estão puros.

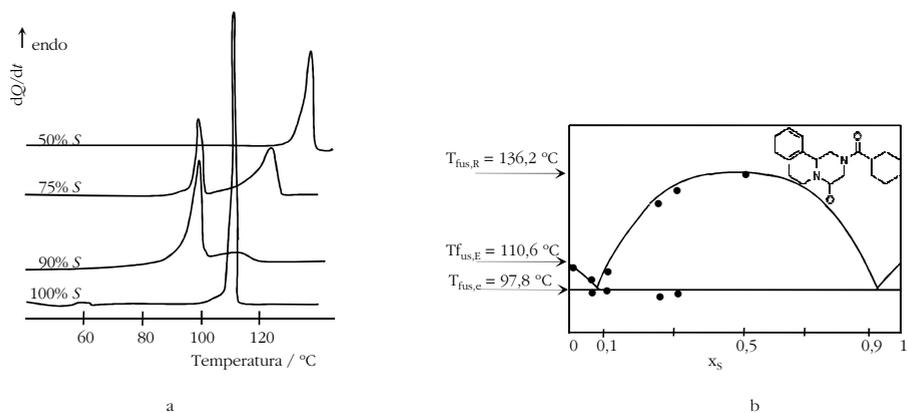


Figura 7.50 a) Termogramas obtidos por calorimetria diferencial de varrimento, no aquecimento de misturas binárias dos enantiômeros de praziquantel de diferente composição. b) diagrama de fase sólido-líquido correspondente. (Adaptado de Y. Liu, X. Wang, Y.-K.wang, C. B. Ching, *J. Pharm. Sci.*, 93(2004) 3039).

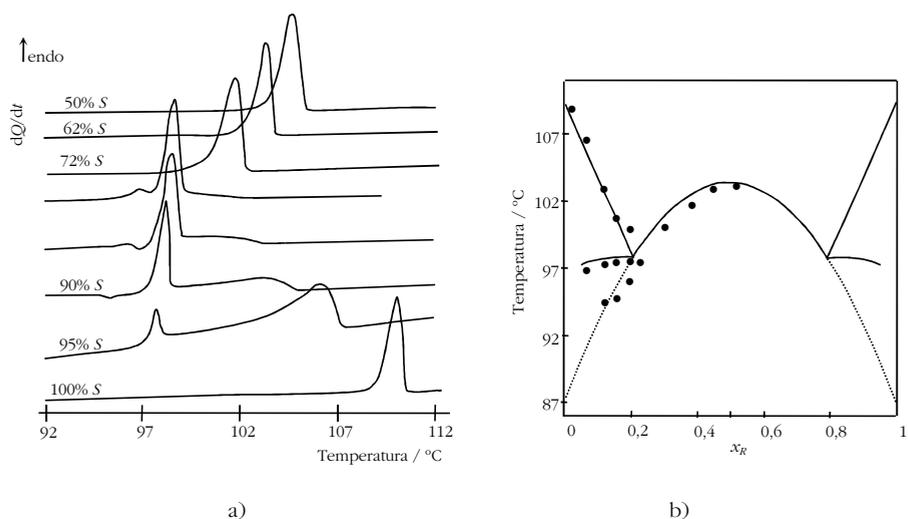


Figura 7.51 a) Termogramas obtidos por calorimetria diferencial de varrimento no aquecimento de misturas binárias dos enantiômeros de *trans*-1,2-ciclo-hexanodiol. b) Diagrama de fase sólido-líquido da mistura binária dos enantiômeros de *trans*-1,2-ciclo-hexanodiol.

## CAPÍTULO 8: ESTEREOQUÍMICA DINÂMICA

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 8: ESTEREOQUÍMICA DINÂMICA

Duma maneira geral, a reactividade química envolve processos competitivos. Quando dizemos que determinados reagentes dão origem a um produto, isso resulta de que o mecanismo que permite a transformação dos reagentes nesse produto prevalece sobre qualquer outro mecanismo que dê lugar a produto diferente. Por vezes verifica-se a possibilidade de uma reacção formar dois ou mais produtos e poderá ser possível fazer prevalecer um desses produtos através do controlo das condições de reacção. Quando se consegue um produto dominante, pode classificar-se o processo como selectivo ou mesmo específico. Um processo que conduza a uma percentagem superior a 50% de um dos produtos é *selectivo*. Será *específico* se conduzir à formação de um único produto. Esta situação é efectivamente inatingível em absoluto, mas a reacção classifica-se como tal quando a selectividade atinge percentagens muito elevadas, 95% ou mais.

### 8.1. Reacções Selectivas e Específicas

Casos de selectividade com designações caracterizadoras do tipo de processo envolvido são, por exemplo, a *quimiosselectividade* e a *regiosselectividade*. Quando uma molécula possui mais do que um grupo funcional, é muitas vezes possível que apenas um deles sofra transformação através da escolha cuidada dos reagentes e das condições de reacção. Uma reacção com estas características diz-se *quimiosselectiva*. Um exemplo de quimiosselectividade é a reacção de redução da cetona insaturada- $\alpha,\beta$ , 8.1, com hidrogénio molecular ou com boro-hidreto de sódio, Figura 8.1. Usando

hidrogénio à pressão atmosférica consegue-se reduzir selectivamente a ligação dupla carbono-carbono para originar a cetona saturada 8.2. Com boro-hidreto de sódio não é possível obter este produto, sendo geralmente obtida uma mistura dos produtos de redução 8.3 e 8.4. Pode, porém, conseguir-se a redução selectiva do grupo carbonilo com formação do álcool insaturado 8.3 utilizando boro-hidreto de sódio na presença de cloreto de cério.

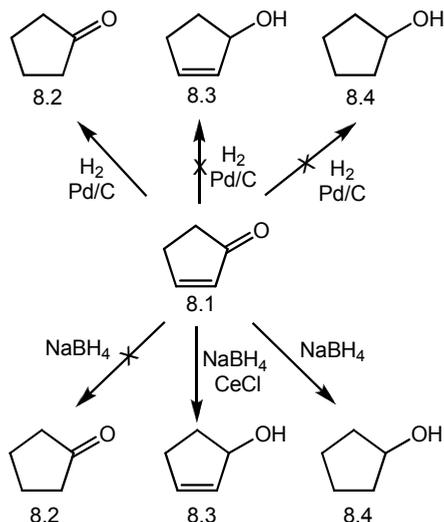


Figura 8.1 Exemplos de reacções quimiosselectivas.

Para realizar uma transformação quimiosselectiva é necessário conhecer profundamente a reactividade química, nomeadamente no que diz respeito ao comportamento dos diferentes grupos funcionais perante reagentes específicos.

Por vezes uma reacção pode dar origem à formação de mais do que um isómero estrutural como produto. Se, de entre esses vários possíveis se obtém apenas um, então a reacção é *regiosselectiva*. Um exemplo de regiosselectividade é a reacção de hidroboração de um alceno, Figura 8.2. Quando na presença de borano/peróxido de hidrogénio o estireno (8.5) origina como produto de oxidação apenas o 2-feniletanol (8.6) e nenhum 1-feniletanol (8.7). A reacção é regiosselectiva relativamente à formação do álcool terminal. Os dois isómeros são *regioisómeros*.

A estereoisomeria diz respeito ao estudo de estruturas em que as diferenças entre os isómeros são simplesmente diferenças de orientação espacial de átomos ou grupos. A formação selectiva de um ou outro estereoisómero depende da possibilidade de existir um processo sintético que, além de envolver a reactividade apropriada para realizar a transformação pretendida, conduz à formação de ligações de acordo com a estereoquímica pretendida. É necessário que haja uma modelação orientadora da aproximação molecular entre reagentes que dá origem ao isómero desejado. Tem de existir alguma interacção envolvente que tenha o efeito de moldagem na formação do produto.

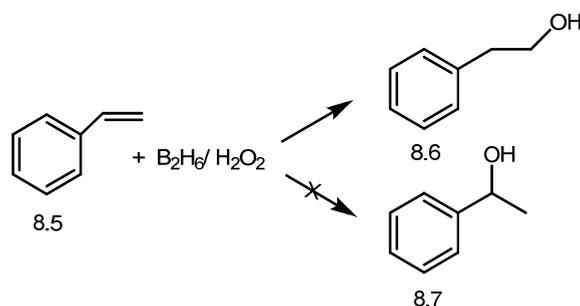


Figura 8.2 Exemplo de uma reacção regiosselectiva.

Uma reacção considera-se *estereoespecífica* quando a partir dum reagente se obtém como produto um único estereoisómero. Se o reagente de partida é um único estereoisómero, partindo dele forma-se um determinado estereoisómero do produto. Contudo, partindo-se de outro estereoisómero do mesmo reagente, forma-se outro estereoisómero do produto. Nestas reacções existe uma via reaccional principal que conduz à formação do produto a partir do reagente. Neste caso, a estereoquímica do reagente determina a estereoquímica do produto.

Nas reacções estereoespecíficas, as transformações que originam exclusivamente um enantiómero designam-se por *enantioespecíficas* enquanto as que originam um único diastereoisómero se designam por *diastereoespecíficas*.

Exemplo de uma transformação estereoespecífica é a que ocorre exclusivamente através de um mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular,  $S_N2$ , Figura 8.3. Essa substituição envolve a formação de um estado de transição que resulta do ataque do nucleófilo  $I^-$  ao reagente 8.8, saída do grupo abandonante,  $Br^-$ , e formação de 8.9. Para que a interação origine este estado de transição é necessário que o nucleófilo ataque pelo lado oposto ao do grupo abandonante, do que resulta, necessariamente, uma inversão de configuração do centro quiral. No exemplo apresentado, o átomo sobre o qual se verifica a transformação é quiral e o mecanismo envolve a inversão da estereoquímica, com manutenção de quiralidade: o enantiómero (*R*) do reagente dá origem à formação do enantiómero (*S*) do produto. Caso se partisse do enantiómero (*S*) deste reagente, obtinha-se o produto cujo

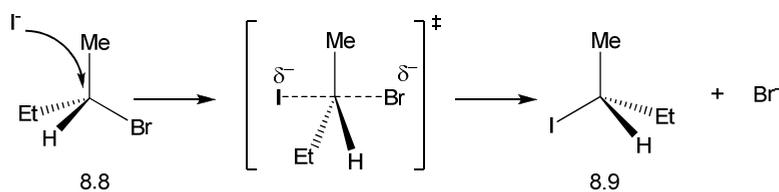


Figura 8.3 Exemplo de uma substituição nucleofílica bimolecular.

carbono possuiria configuração absoluta (*R*). Cada isómero do reagente dá origem a um isómero distinto do produto e não pode originar dois produtos isoméricos diferentes. É isto que define estereoespecificidade, envolvendo um mecanismo exclusivo. Porém, um mecanismo exclusivo é sempre uma situação ideal. Na realidade nas condições em que se processam as reacções há possibilidade de se processar mais do que um mecanismo e certas condições podem afectar severamente a sua exclusividade mecanística. No caso da reacção aqui considerada, alguma competição com um mecanismo  $S_N1$  pode originar a formação de ambos os enantiómeros como produto e, portanto, a ocorrência de alguma racemização.

Uma reacção de eliminação bimolecular, E2, pode também envolver um mecanismo estereoespecífico, Figura 8.4. No estado de transição antiperiplanar desta transformação, as posições relativas dos substituintes dos átomos de

carbono C2 e C3 em 8.10, que formarão a ligação dupla C=C, determinam a estereoquímica *E* e não a *Z* para o alceno 8.11. Mais uma vez, a competição com um mecanismo unimolecular poderá perturbar a especificidade da transformação.

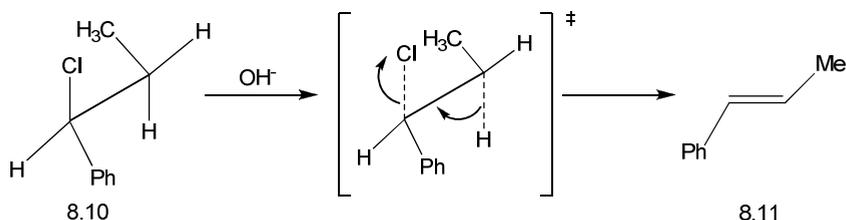


Figura 8.4 Exemplo de uma eliminação bimolecular estereoespecífica.

A epoxidação com peroxiácidos é outra reacção que satisfaz o critério de estereoespecificidade, Figura 8.5. Sendo a adição do agente oxidante à ligação dupla de 8.12 um processo concertado, os substituintes manterão a mesma posição relativa no epóxido resultante 8.13 por se tratar de um ataque *cis*.

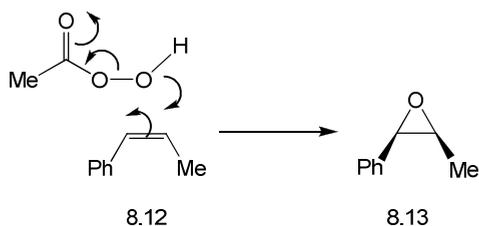


Figura 8.5 Epoxidação estereoespecífica de um alceno.

Uma reacção diz-se *estereosselectiva* quando, apesar do mecanismo permitir a formação de dois ou mais produtos estereoisoméricos, se forma predominantemente um. Estas reacções são genericamente conhecidas como reacções de *síntese assimétrica*.

Para gerar um centro quiral através de uma única reacção, é necessário que a estrutura possua um átomo com um conjunto apropriado de substituintes, que permita a sua conversão num átomo quiral através de uma determinada reacção. Este átomo designa-se por *átomo* ou *centro proquiral* (do grego, *pro*,

anterior no tempo ou espaço). O composto que inclui esse átomo é analogamente designado por substrato proquiral.

Existem diversos exemplos de processos que se podem utilizar para gerar centros quirais a partir de substratos proquirais. Entre os mais comuns podem mencionar-se:

1. Reacções em que um substrato proquiral reage com um reagente ou catalisador quiral formando um produto com um novo centro quiral; no produto predomina um enantiómero – *síntese enantiosselectiva* e *catálise enantiosselectiva*, respectivamente.
2. Reacções de um substrato, que já possui um centro quiral, com um reagente aquiral para gerar diastereoisómeros com um novo centro quiral. Ocorre *indução assimétrica intramolecular* e no produto predomina um diastereoisómero – *síntese diastereoselectiva* e *catálise diastereoselectiva*.
3. Reacções entre dois compostos proquirais de forma a que cada um origine um novo centro quiral na presença de um reagente ou catalisador quiral. Ocorre *indução assimétrica intramolecular* e há formação de diastereoisómeros em que um predomina – *síntese diastereoselectiva* e *catálise diastereoselectiva*.

Como exemplo ilustrativo de um processo enantiosselectivo do primeiro tipo atrás referido, pode considerar-se a redução com hidrogénio molecular de um alceno proquiral, o ácido  $\alpha$ -acetamidocinâmico (8.14) na presença de um catalisador quiral, o complexo de Rh(I)/Deguphos (8.15), Figura 8.6. Nesta reacção forma-se predominantemente 8.17b, o enantiómero (*S*) do produto, com um excesso enantiomérico de 91%. O mecanismo da reacção passa pela formação de dois complexos diastereoisoméricos, 8.16a e 8.16b, por coordenação do substrato com o catalisador, com reactividade diferente. O complexo diastereoisomérico 8.16b, que é o mais reactivo neste caso, é responsável pela formação do estereoisómero predominante.

A alquilação de aldeídos com dietilzinco na presença de um amino álcool quiral é outro exemplo de uma reacção enantiosselectiva. Nesta reacção, apresentada de forma esquemática na Figura 8.7, forma-se um complexo 8.18

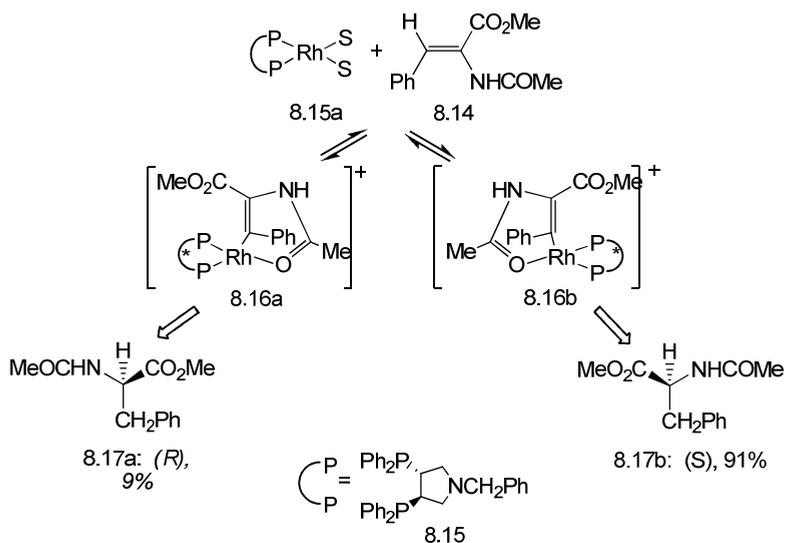


Figura 8.6 Redução enantioselectiva na presença de um catalisador quiral.

entre o reagente organometálico e o amino álcool quiral. A presença do ligando quiral cria uma diferenciação entre as duas faces do grupo carbonilo do aldeído, favorecendo a aproximação e consequente adição preferencial do grupo etílico por uma das faces. O produto é um álcool enantiomericamente enriquecido.

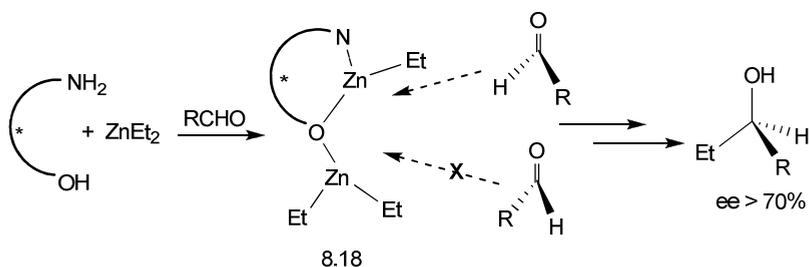


Figura 8.7 Exemplo de uma alquilação enantioselectiva de aldeídos na presença de um ligando quiral.

Um exemplo de uma reacção do segundo tipo atrás referido em que um substrato, que já possui um centro quiral, reage com uma molécula aquiral é a adição de um reagente de Grignard à cetona quiral 8.19, Figura 8.8. O ataque

com orientação preferencial resulta de impedimento estereoquímico pelo grupo fenilo ligado ao carbono quiral. Neste caso forma-se maioritariamente o diastereoisómero 8.20.

A *Regra de Cram* permite prever qual diastereoisómero se forma predominantemente numa reacção de adição a um grupo carbonilo duma cetona que possui um carbono quiral adjacente. Para aplicar esta regra, é necessário representar as projecções de Newman mais estáveis da molécula, ao

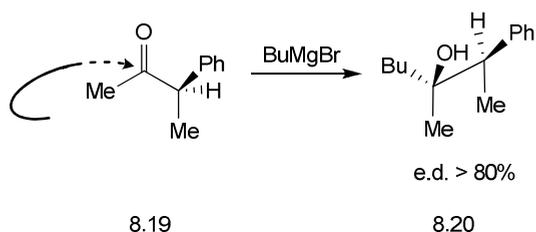


Figura 8.8 Adição diastereosselectiva de um reagente de Grignard a uma cetona quiral.

longo da ligação carbono carbonílico – carbono quiral. São apresentadas na Figura 8.9 as duas conformações mais estáveis de 8.19. Os substituintes do carbono classificam-se, de acordo com o seu tamanho relativo, como S, M ou L (do inglês *small, medium, large*, ou seja, pequeno, médio, grande). Nestas

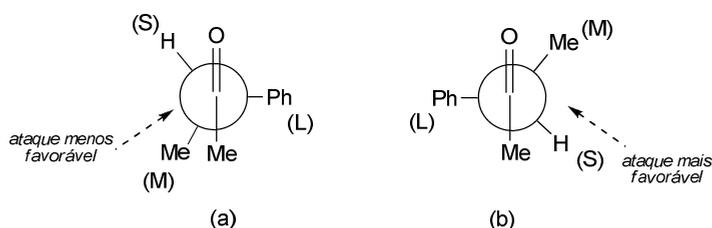


Figura 8.9 Exemplificação da Regra de Cram.

conformações, o grupo L encontra-se numa posição perpendicular ao grupo carbonilo, onde provoca menor impedimento estereoquímico. As posições de S e M determinam qual a conformação mais favorável. De acordo com a regra de Cram, o nucleófilo ataca preferencialmente a conformação de menor energia (b), aquela que apresenta menos impedimento estereoquímico.

## 8.2. Proquiralidade

Exemplos de casos em que moléculas aquirais podem dar origem a moléculas com centros quirais, através da transformação de grupos específicos, incluem: a) a substituição de um átomo ou grupo de átomos (se existirem dois idênticos) num composto saturado; b) a adição a ligações duplas C=C, C=O e C=N.

São apresentados de seguida alguns exemplos da transformação de moléculas proquirais em moléculas quirais. O primeiro exemplo é o caso de um composto proquiral saturado que apresenta um átomo de carbono  $sp^3$  com dois substituintes idênticos, cloreto de metil (8.21), Figura 8.10. Os hidrogénios  $H_a$  e  $H_b$  do grupo metileno são indistintos, sendo portanto a molécula é aquiral.

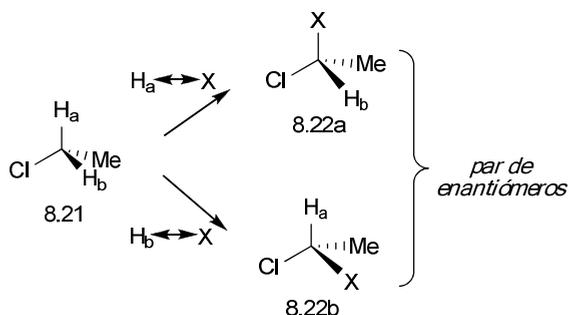


Figura 8.10 Um halogeneto de alquilo com átomos de hidrogénio enantiotópicos.

Porém, se um destes for substituído por outro átomo ou grupo X, diferente dos que já estão ligados ao carbono, forma-se um composto quiral. Os produtos 8.22a e 8.22b, resultantes da substituição de  $H_a$  e  $H_b$ , respectivamente, são enantiómeros. Estes dois átomos de hidrogénio são designados por *estereotópicos* e, mais especificamente, *enantiotópicos*, por a substituição de um ou do outro originar um par de enantiómeros. Por outro lado, se dois átomos ou grupos idênticos não originarem pares de enantiómeros por substituição de cada um deles, designam-se por *homotópicos*.

Para além do hidrogénio, outros pares de átomos ou grupos podem igualmente ser substituídos ou transformados para dar origem a centros quirais. Exemplos comuns são, entre outros, os grupos metilo, halogénios e oxigénio.

Aos grupos enantiotópicos atribui-se a classificação *pro-R* ou *pro-S*, indicativa da configuração absoluta do produto formado como resultado da substituição. Para utilizar esta classificação, atribuem-se aos substituintes do carbono proquiral prioridades de acordo com as regras CIP. Considerando ainda o cloretoetano como exemplo, visto  $H_a$  e  $H_b$  possuem a mesma prioridade, escolhe-se arbitrariamente a maior prioridade para um deles e nessa base determina-se a configuração absoluta. Se a configuração absoluta for (*R*), o hidrogénio ao qual foi atribuída maior prioridade será *pro-R*; se resultar uma configuração absoluta (*S*), o hidrogénio será *pro-S*. Proceda-se do mesmo modo com o outro hidrogénio. Assim, no exemplo em estudo,  $H_a$  é *pro-R* e  $H_b$  *pro-S*, Figura 8.11.

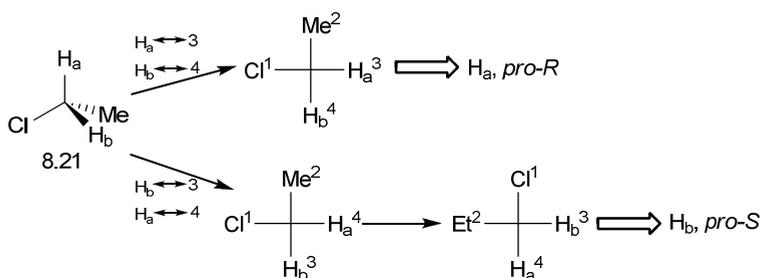


Figura 8.11 Classificação dos átomos de hidrogénio enantiotópicos.

Numa molécula que já possui um carbono assimétrico, a substituição de um de dois substituintes idênticos noutra átomo de carbono resulta na formação de um par de diastereoisómeros. É o que se verifica se no exemplo da Figura 8.12. Neste caso, o 1,1,2-tribromopropano (8.23) apresenta átomos de bromo enantiotópicos. Se um destes,  $Br_a$  ou  $Br_b$ , for substituído por iodo, formar-se-ão diastereoisómeros, o (*S,S*)-8.24a no caso da substituição de  $Br_a$  e o (*S,R*)-8.24b pela substituição de  $Br_b$ . Os dois compostos são diastereómeros porque  $Br_a$  e  $Br_b$  são átomos *diastereotópicos*. Tal como no exemplo anterior,  $Br_a$  é *pro-S* e  $Br_b$  é *pro-R*.

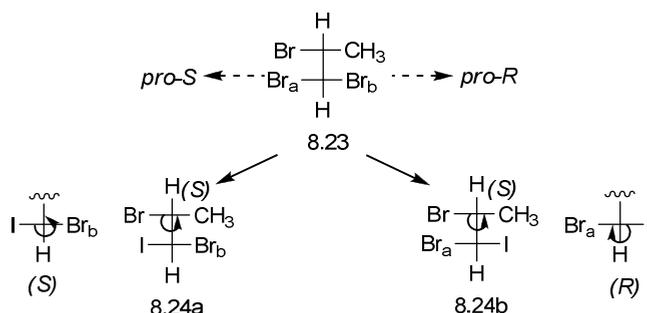


Figura 8.12 Classificação de átomos de bromo diastereotópicos.

Compostos tais como alcenos, aldeídos, cetonas, iminas e outros com uma ligação dupla carbono-carbono ou carbono-heteroátomo, se forem proquirais, podem originar compostos com átomos de carbono quirais por adição. Como estas moléculas são planares na região do grupo funcional, há duas faces distintas do grupo funcional podendo este sofrer ataque segundo uma ou outra, com formação de produtos enantioméricos. Neste caso, as duas faces da molécula designam-se por *faces enantiotópicas* e, num contexto mais geral, por *faces estereotópicas*. Um reagente aquiral ataca indiferentemente qualquer uma destas faces originando uma mistura racémica do produto de adição. Na redução da cetona etílica e metílica (8.25) com hidreto de alumínio e lítio, Figura 8.13, forma-se uma mistura 1:1 de (*R*)- e (*S*)-2-butanol, 8.26a e 8.26b, respectivamente.

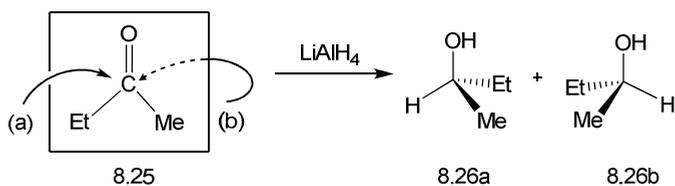


Figura 8.13 Formação de uma mistura 1:1 de (*R*)- e (*S*)-2-butanol por redução da cetona etílica e metílica.

É possível ocorrer formação preferencial de um enantiómero, se a reacção envolver um reagente quiral ou for efectuada na presença de um catalisador

quiral. Nesse caso há uma diferenciação das duas faces enantiotópicas da molécula, sendo o ataque mais favorável por uma delas, originando como produto predominante um dos enantiómeros. Um exemplo é a redução da cetona proquiral acetofenona (8.27), na presença de um catalisador quiral, o complexo de Ru(II) da aminossulfonamida de Noyori, Figura 8.14. Trata-se, neste caso, duma reacção enantiosselectiva que forma o enantiómero (*S*), do 1-feniletanol (8.28b) com um ee de 98,5%.

Há outras moléculas em que é possível definir *faces diastereotópicas*, nas quais o ataque a uma ou outra face dá origem a diastereoisómeros. Mais uma vez, podem obter-se quantidades diferentes dos dois diastereoisómeros através da reacção com um reagente quiral, com um reagente aquiral ou na presença de um catalisador. A formação dos diferentes produtos tem origem

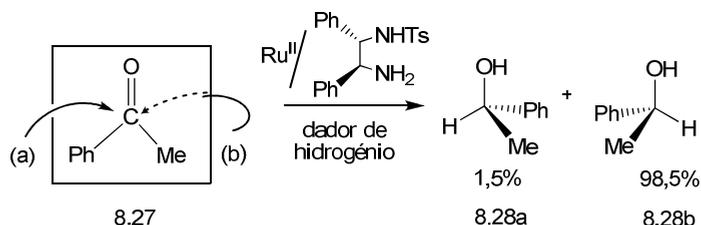


Figura 8.14 Redução enantiosselectiva da acetofenona.

na diferenciação das faces, nomeadamente por indução intramolecular, impedimento estereoquímico ou interacções atractivas. Um exemplo desta situação já foi apresentado na Figura 8.8, com (*S*)-3-fenil-2-propanona (8.19) que apresenta faces diastereotópicas.

Para distinguir as duas faces estereotópicas de uma molécula é utilizada a *classificação re/si* (do latim, *rectus* e *sinister*, respectivamente). Para aplicar esta classificação são utilizadas as regras de CIP em duas dimensões. Apresenta-se como exemplo para esta atribuição a classificação da cetona etílica e metílica (8.25), Figura 8.15. Em primeiro lugar, atribuem-se prioridades aos três substituintes do centro trigonal, o carbono proquiral do grupo carbonilo, tal como se de um carbono tetraédrico se tratasse. Considera-se de seguida, o sentido da sequência 1-2-3: se este for o sentido dos ponteiros do

relógio, a face será *re*, 8.25a e se o sentido for contrário aos ponteiros do relógio, a face será *si*, 8.25b.

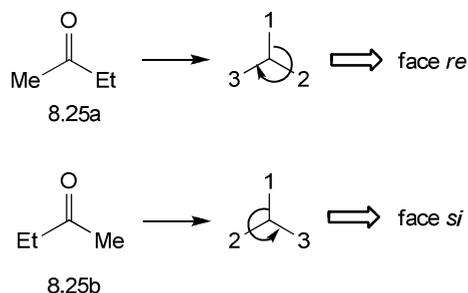


Figura 8.15 Faces *re* e *si* da cetona etílica e metílica.

Nos exemplos já referidos existe apenas um carbono proquiral. Contudo, pode existir mais do que um, nestes casos, é necessário especificar as características das faces relativamente a cada um dos átomos quirais. Assim, a face duma destas molécula poderá ser classificada de *re-re*, *si-si*, *re-si* ou *si-re*. Considerando o exemplo do *trans*-1,2-dibromoeteno (8.29), Figura 8.16, a face virada para o observador é a face *re-re* e no caso do *cis*-1,2-dibromoeteno (8.30), a face apresentada é a *re-si*.

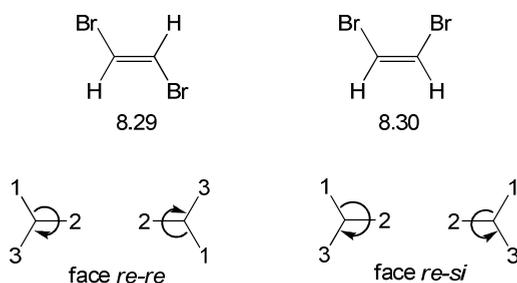


Figura 8.16 Face *re-re* do *trans*-1,2-dibromoeteno e face *re-si* do *cis*-1,2-dibromoeteno.

Não podendo ser indiferente a ordem pela qual se referem as faces dos centros quirais para que esta classificação possa ser inequívoca, definiu-se que quando os substituintes dos dois átomos trigonais são diferentes, se toma como prioritária a face do átomo que possui o substituinte de maior prioridade.

Assim, no 1-bromo-2-cloroeteno (8.31), Figura 8.17, a designação correcta da face apresentada é a face *si-re* e não a face *re-si* atendendo à prioridade do bromo relativamente ao cloro.

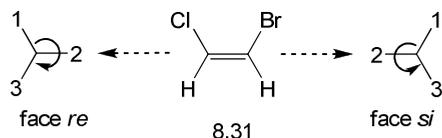


Figura 8.17 Face *si-re* do 1-bromo-2-cloroeteno.

Um alceno com uma estrutura geral do tipo  $XXC=CXY$  ou  $XXC=CYZ$  constitui outra situação a considerar por haver um carbono proquiral e outro que não o é. Tratando-se de uma molécula com estas características, a face do carbono que não é proquiral é classificada com base na classificação da face do carbono proquiral. Atribuído *re* ou *si* ao centro proquiral, automaticamente se refere o outro átomo com a mesma classificação. O ácido  $\alpha$ -acetamidoacrílico (8.32) é um exemplo ilustrativo deste caso, Figura 8.18. O carbono proquiral apresenta a face *re*; o outro carbono da ligação dupla será também considerado como *re*, estando representada então a face *re-re* da molécula.

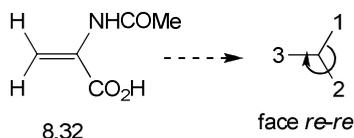


Figura 8.18 Face *re-re* do ácido  $\alpha$ -acetamidoacrílico.

Como exemplo de uma ligação dupla carbono-heteroátomo, podem-se considerar as iminas, com uma ligação dupla carbono-nitrogénio, Figura 8.19. Em compostos deste tipo é também necessário classificar a face da molécula relativamente aos dois átomos trivalentes, o carbono e o nitrogénio. O par de electrões não ligante do nitrogénio é considerado como substituinte “fantasma” com valor zero de número atómico e massa. Atribui-se, então, a prioridade mais baixa, 3, ao par de electrões e os restantes substituintes são classificadas

de acordo com o critério geral. As faces são identificadas de forma análoga aos casos anteriormente apresentados. Não é necessária qualquer outra alteração por um dos centros trigonais ser um heteroátomo. A face de 8.33 é assim *re-si* e a de 8.34, *si-si*.

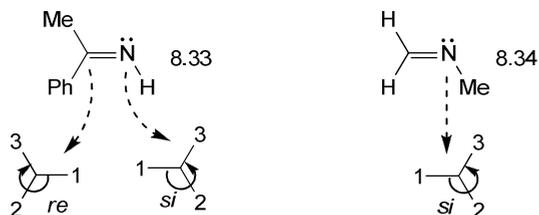


Figura 8.19 Classificação das faces de iminas proquirais.

Os compostos pseudoassimétricos, de que é exemplo o ácido 2,3,4-tribromopentano-1,5-dióico, já abordados no Capítulo 3 (seccão 3.3), são também exemplos de compostos proquirais. O átomo de carbono C3, ao qual estão ligados os grupos  $L_R$  e  $L_S$ , que só se distinguem por term estereoquímica oposta, é um carbono proquiral saturado que, neste caso particular se designa por *carbono pseudoassimétrico* devido às características dos grupos  $L_R$  e  $L_S$  a ele ligados. No caso de um destes grupos ser substituído ou sofrer modificação, o carbono pseudoassimétrico, também proquiral, passa a ter quatro substituintes diferentes, passando a ser um carbono assimétrico.

### 8.3. Transferência de Quiralidade

Quando se pretende sintetizar uma estrutura quiral é necessário que no meio de reacção existam condições de controlo da orientação de ataque do reagente sobre o substrato proquiral. Esta orientação selectiva requer a presença de elementos de quiralidade na zona envolvente do ponto de reacção, o que pode ser conseguido aplicando diversas estratégias. Os casos mais comuns utilizam a presença de elementos quirais nalguma posição do

próprio substrato, do reagente ou doutras espécies envolventes, como o solvente ou algum composto auxiliar presente.

Podemos resumir como formas clássicas de introduzir um elemento de quiralidade durante um processo sintético as seguintes:

1. Por indução de quiralidade: partindo dum substrato proquiral, que já possui um elemento de quiralidade, é efectuada a reacção sobre o centro proquiral, em que o elemento de quiralidade presente é responsável pela indução de quiralidade. Se o substrato proquiral não possuir qualquer elemento de quiralidade, pode-se seguir outra estratégia, semelhante à usada com um grupo protector que é inicialmente introduzido e depois removido quando a sua presença já não é necessária. Neste caso porém, liga-se o substrato a uma molécula que possui algum elemento de quiralidade. Esta é designada por *auxiliar quiral*, por ser responsável pela indução de quiralidade na reacção que posteriormente ocorre sobre o centro proquiral; no final da transformação, o auxiliar quiral é removido.
2. Promover a reacção do substrato na presença de um ligando quiral (pode ser o próprio solvente), que será responsável pela indução de quiralidade. A eliminação do ligando ocorre, neste caso, durante o procedimento normal de isolamento do produto.
3. Utilizar um reagente que possua um elemento de quiralidade ou ligar este a um auxiliar quiral, de forma análoga ao que se referiu anteriormente em 1 para caso do substrato.
4. Se a reacção é catalisada por um ácido de Lewis, usar um complexo desse ácido com quiralidade.
5. Se o substrato tiver estrutura iónica ou se a reacção se processar em condições de catálise por transferência de fase, escolher um contra ião com quiralidade em vez dum ião inorgânico ( $K^+$ ,  $Na^+$ , ...);

Os métodos de formação de um elemento de quiralidade atrás referidos implicam a indução por uma espécie quiral. Este procedimento tem sempre um custo elevado, particularmente quando há necessidade de eliminar uma parte para se atingir o produto final. De facto espécies quirais são sempre de custo muito mais alto do que compostos aquirais ou racémicos e, se não houver

possibilidade de recuperação economicamente aceitável destas espécies, a geração de um elemento de quiralidade resulta em desperdício de material valioso.

Além das situações sumariamente acabadas de descrever, em que a criação de um elemento de quiralidade numa estrutura envolve a indução por outro elemento de quiralidade existente na própria estrutura ou no meio de reacção, há casos em que se pretende sintetizar uma estrutura quiral a partir de um composto de partida que já é quiral nesse mesmo ponto. O novo elemento de quiralidade será diferente do existente no material de partida, mas ocupa a mesma posição na estrutura. Trata-se de casos onde se transforma o elemento quiral do reagente inicial num novo elemento quiral, situação que designaremos genericamente por *transferência de quiralidade*. Não pretendemos aqui tratar dos casos que envolvem a conversão directa dum centro quiral noutro centro quiral por uma reacção de substituição nucleofílica, com inversão ou retenção de configuração da estrutura inicial, mas reacções em que o centro quiral de partida é destruído, convertendo-se num centro proquiral que é subsequentemente convertido no elemento quiral do produto, sem que haja necessidade de envolver qualquer indutor de quiralidade externo. Exemplos típicos são apresentados na Figura 8.20: em (a) há formação do enolato proquiral 8.36 a partir da estrutura cetónica que possui

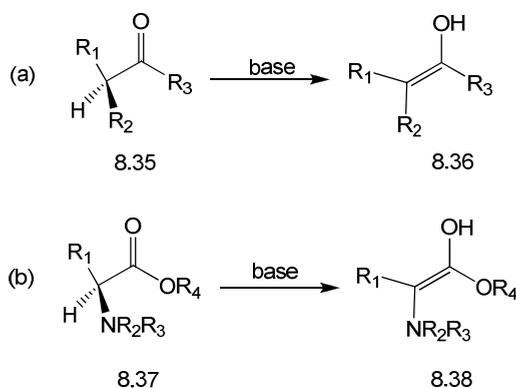


Figura 8.20 Exemplos de formação de enolatos proquirais.

um carbono  $\alpha$  quiral; em (b) um derivado do  $\alpha$ -amino ácido quiral 8.37 é também convertido numa forma enólica proquiral, 8.38.

Em qualquer dos exemplos precedentes, ao formar-se o enolato, é aparentemente destruída a quiralidade presente na estrutura do composto original. De facto, forma-se uma estrutura proquiral, perdendo-se o centro quiral capaz de induzir quiralidade em qualquer reacção dessa estrutura enólica com um reagente aquiral. Contudo, em certas condições, uma estrutura enólica proquiral, gerada a partir de um substrato quiral como os dos exemplos anteriores, é convertida numa nova estrutura quiral sem que se tenha de recorrer à utilização de qualquer elemento quiral externo. Os reagentes e as condições de reacção utilizadas para proceder a este tipo de conversão do substrato inicial quiral no produto final quiral envolvem necessariamente a criação de um elemento de quiralidade temporário induzido pelo elemento quiral que é destruído. É esse elemento de quiralidade temporário que induz a quiralidade no produto final.

Um exemplo do tipo de transformação referida envolve um composto de partida que possui um centro quiral que será transformado no processo mas terá de possuir dois grupos funcionais próximos desse centro quiral. Este substrato inicial é feito reagir com um aldeído ou cetona com estrutura proquiral como se ilustra na Figura 8.21. No exemplo, os dois grupos funcionais do reagente (a), referenciados por Y e Z, reagem com o aldeído para criar diastereosselectivamente um centro quiral provisório (b). No passo seguinte é removido um dos substituintes do centro quiral inicialmente

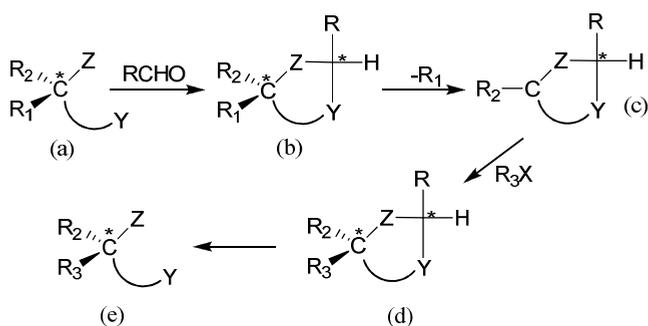


Figura 8.21 Ilustração do princípio de auto-regeneração de centros quirais, SRS.

presente na molécula, gerando uma estrutura (c) em que esse carbono se tornou um centro trigonal aquiral. A estrutura fica a possuir um novo centro quiral induzido pelo primeiro em consequência da especificidade da reacção com o composto carbonílico aquiral. A reacção do carbono trigonal com um agente alquilante origina uma estrutura (d) em que o novo substituinte foi introduzido de forma diastereosselectiva devido à presença do centro quiral provisório. Finalmente, a reversão da reacção inicial com o composto carbonílico leva a que o centro quiral provisório seja removido obtendo-se o produto final (e), recuperando-se assim a quiralidade no carbono que já era quiral no reagente. Este tipo de síntese envolvendo apenas quatro passos permite a obtenção de uma vasta gama de compostos com átomos de carbono quirais, explorando a fonte de compostos naturais quirais que são os mais convenientes em termos de custo.

A estratégia que aqui foi delineada é conhecida por *auto-regeneração de centros quirais*, SRS (do inglês, “*self-regeneration of stereocenters*”), considerando que envolve a criação estereosselectiva de um centro quiral provisório e só utiliza outros reagentes e condições aquirais. O processo SRS permite transferir quiralidade dum centro quiral que é destruído para o produto final através da criação de um centro quiral transitório que facilmente se identifica e caracteriza. O processo difere dos processos clássicos de síntese quiral por não envolver o uso de qualquer agente quiral externo. O único requisito é que o composto carbonílico utilizado na reacção inicial tenha uma estrutura proquiral.

Na Figura 8.22 é apresentado um exemplo concreto duma transformação SRS. Quando se faz reagir a amida derivada da (*R*)-alanina (8.39) com *t*-butilaldeído forma-se, exclusivamente, uma de duas imidazolidinonas intermediárias possíveis 8.40 com um novo centro quiral provisório, C2. Geralmente, a reacção controlada termodinamicamente origina o intermediário *cis*-substituído *cis*-8.40, enquanto que sob controlo cinético se forma o *trans*-substituído *trans*-8.40. Por tratamento de 8.40 com LDA forma-se o enolato intermediário 8.41, em que a memória da quiralidade do reagente se mantém no centro quiral provisório. Na presença do agente alquilante, forma-se diastereosselectivamente 8.42, de novo com o centro quiral do reagente,

sendo o aldeído removido posteriormente por hidrólise para originar o produto de alquilação 8.43.

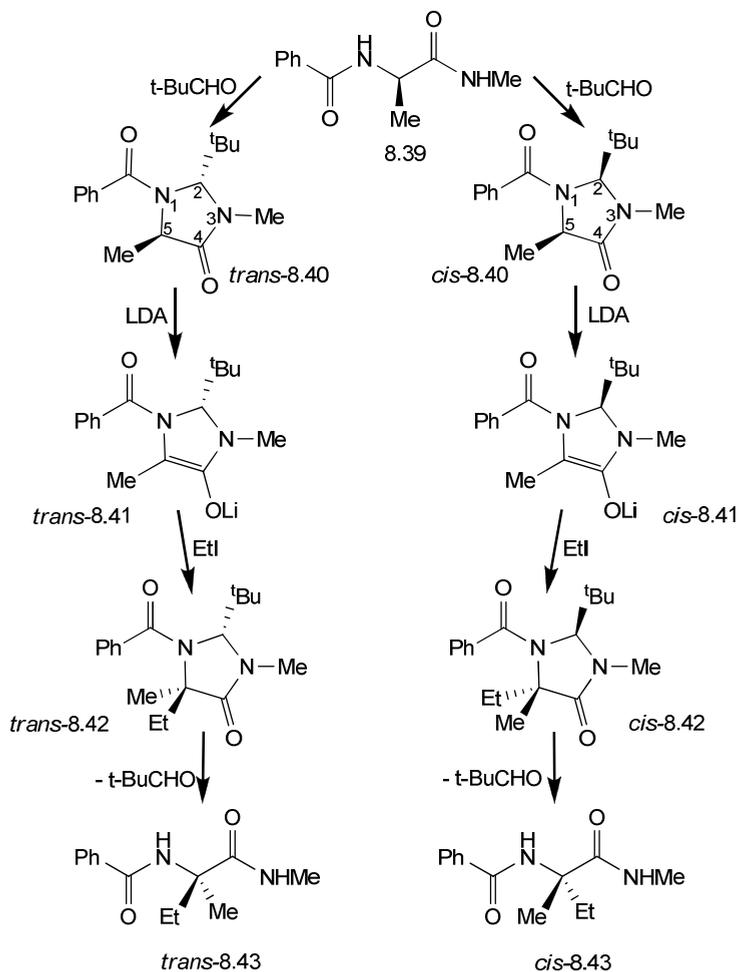


Figura 8.22 Exemplo de uma reação com auto-regeneração de centros quirais, SRS.

A estratégia de síntese de um centro quiral em que a indução da quiralidade tem origem exclusivamente no centro quiral do composto de partida, que durante o processo é destruído para dar origem a um novo centro quiral na mesma posição, é de grande utilidade na preparação de compostos importantes em aplicações médicas e biológicas. São muito usados, como

substratos, compostos naturais os aminoácidos proteínogénicos e os correspondentes  $\alpha$ -hidroxiácidos, ou os ácidos láctico, glicérico, málico e mandélico, por exemplo.

Em certos casos, simples aldeídos ou cetonas que possuam um centro quiral num carbono  $\alpha$  podem sofrer uma transformação desse centro quiral noutra centro quiral através dum intermediário enólico em que o referido carbono é terciário. Nestes casos é mais subtil encontrar uma forma para que, na estrutura do enol intermediário, seja retida alguma informação determinada pela configuração do carbono quiral do substrato.

Para que a estrutura com um carbono trigonal, resultante da enolização dum carbonilo ligado a um carbono quiral, possa gerar um novo composto quiral é necessário que a estrutura do enol seja quiral, o que pode suceder no caso de existir um plano ou eixo de quiralidade em consequência de haver condicionamento à rotação em torno de uma ligação. A estabilidade e o tempo de vida da conformação quiral dependem da dimensão dos substituintes e das condições de reacção, especialmente da temperatura. Usando condições criogénicas quando são formados os enolatos, favorece-se o condicionamento das rotações. A situação descrita corresponde ao que se denomina de *quiralidade dinâmica*. Este tipo de quiralidade foi abordado no Capítulo 6, a propósito da possibilidade de existência de enantiómeros do *n*-butano caso a rotação em torno da ligação C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> fosse impedida.

Estes casos em que a informação da quiralidade dinâmica é induzida pela quiralidade do composto inicial que é destruída quando se forma o enol é, como referimos, mais subtil de ser visualizada do que os casos designados por *SRS*, em que o centro quiral intermediário pode ter um tempo de vida ilimitado e pode ser completamente caracterizado isolando o intermediário. Os enois com quiralidade planar ou axial só sobrevivem na conformação que vai induzir a quiralidade do produto enquanto se mantêm as condições criogénicas.

Quando a transmissão de quiralidade do substrato inicial para o produto final envolve um eixo, um plano ou uma hélice quirais o fenómeno é designado por *memória de quiralidade*.

Dois exemplos de enolatos quirais são ilustrados na Figura 8.23. O enolato em (a) apresenta quiralidade planar determinada pela posição do ião metálico

(M) relativamente ao plano definido pelo enolato, desde que seja lenta a rotação em torno da ligação C<sub>1</sub>-O. Em (b), o enolato apresenta quiralidade axial segundo o eixo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> como consequência da rotação muito lenta em torno dessa ligação. A quiralidade do reagente de partida orienta a formação exclusiva dum só conformação do enolato, permitindo a memorização que determina a transmissão de quiralidade.

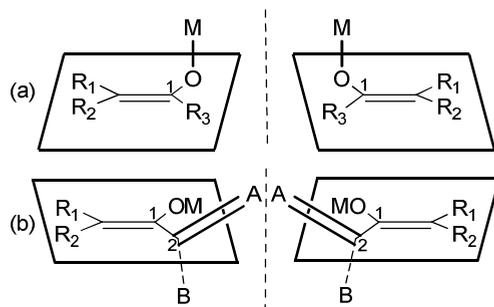


Figura 8.23 Enolatos com (a) quiralidade planar e (b) quiralidade axial.

A reacção apresentada na Figura 8.24 é um exemplo dum transformação em que se observa “memória de quiralidade” por via de quiralidade dinâmica. O tratamento de 8.44 com hidreto de potássio a baixa temperatura dá origem

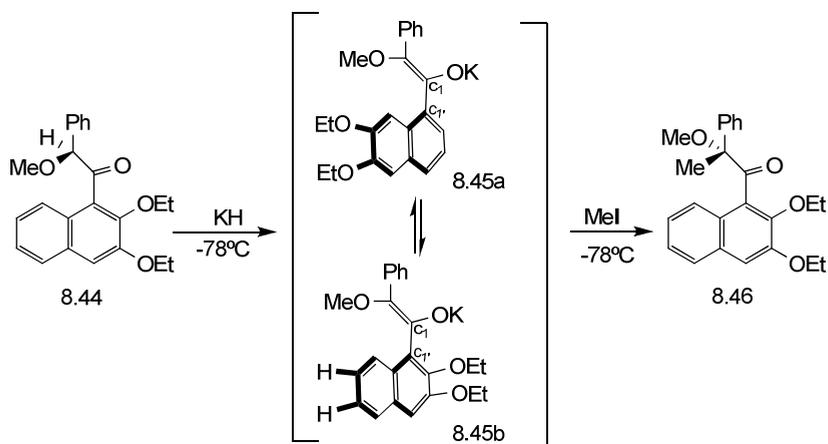


Figura 8.24 Exemplo de uma reacção com memória de quiralidade através de quiralidade axial.

preferencialmente a um dos enantiómeros do enolato 8.45, neste caso 8.45a, que memoriza a quiralidade do reagente. É um caso de quiralidade axial determinada pela rotação condicionada em torno do eixo da ligação C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> devido à presença do grupo naftilo. Com efeito, 8.44 foi concebida de modo a bloquear a rotação em torno do referido eixo de modo a que o enolato quiral tenha uma semi-vida de racemização razoavelmente longa. São estas condições que determinam a quiralidade do enolato relativamente ao eixo quiral do C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>. Aqui, a semi-vida de racemização estima-se em cerca de alguns anos à temperatura de -78 °C por a barreira de rotação ser de cerca de 80 kJ/mol. Daí resulta que a reacção do enolato com iodeto de metilo dê origem ao produto 8.46 com um excesso enantiomérico de 73 %.

O princípio de síntese assimétrica baseado na quiralidade dinâmica da estrutura de um enolato tem larga aplicação. É possível, nomeadamente, converter directamente  $\alpha$ -amino ácidos opticamente activos em  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos na ausência de qualquer agente quiral adicional. De facto, para reacções efectuadas a -78 °C o limite inferior da barreira de racemização do enolato para que ocorra indução assimétrica é de cerca de 14 kcal/mol ( $t_{1/2\alpha}$  10 min) se forem reacções intermoleculares e de cerca de 10 kcal/mol ( $t_{1/2\alpha}$  0,015 min) em reacções intramoleculares. Um exemplo do tipo de conversão referida é a metilação do  $\alpha$ -amino ácido 8.47, Figura 8.25. Por desprotonação deste com KHMDS, forma-se preferencialmente 8.48 que, por subsequente reacção com iodeto de metilo, dá origem ao produto  $\alpha,\alpha$ -dissubstituído 8.49 com excesso diastereoisomérico superior a 90 %.

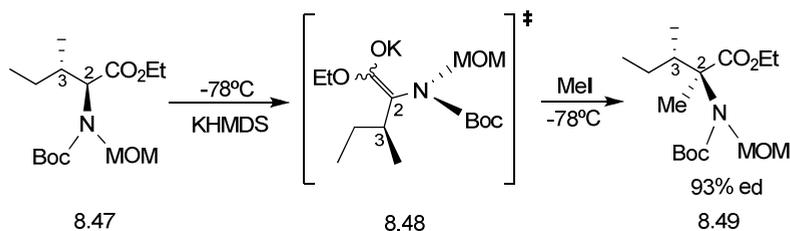


Figura 8.25 Exemplo da  $\alpha$ -alquilação de um aminoácido com memória de quiralidade através de quiralidade axial.

A transferência de quiralidade é uma área da síntese assimétrica em crescimento. Tanto na quiralidade dinâmica como na memória de quiralidade reagentes enantiomericamente puros são transformados em intermediários que temporariamente perdem a quiralidade original, retendo contudo informação sobre essa mesma quiralidade. A retenção de informação permite que a partir dos intermediários se formem produtos opticamente puros.

Até à data estes métodos têm sido mais utilizados na química dos enolatos, embora existam já exemplos de reacções envolvendo como intermediários radicais, dirradicais e carbocatiões. Surgirão certamente novas e mais vastas aplicações com o domínio das técnicas de síntese de intermediários capazes de reter informação relativamente à quiralidade dos seus precursores.

## BIBLIOGRAFIA

Rocha Gonsalves, António M. d'A., Serra, M. Elisa da Silva, Pineiro, Marta "Espectroscopias Vibracional e Electrónica", Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra, **2005**.

Kawabata, T., Fujii, K., "Memory of Chirality: Asymmetric Induction Based on the Dynamic Chirality of Enolates" in Topics in Stereochemistry, 23, S. E. Denmark, ed. John Wiley & Sons, **2003**, New York, cap. 3.

Lin, G-Q., Li, Y-M., Chan, A. S. C. "Principles and Applications of Asymmetric Synthesis", Wiley-Interscience-John Wiley and Sons Inc., New York, **2001**, cap. 1.

Morris, D. G. "Stereochemistry", The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2001**.

Atkins, P. W. "*Physical Chemistry*" 4<sup>th</sup> ed., Oxford University Press, **1990** cap. 21.

Hallas, G. "Organic Stereochemistry", McGraw-Hill Publishing Co. Ltd., London, **1965**.

Lukin, O., Vögtle, F. "Knotting and Threading of Molecules: Chemistry and Chirality of Molecular Knots and Their Assemblies", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1456–1477.

Zhao, H., Hsu, D. C., Carlier, P. R. "Memory of Chirality: An Emerging Strategy for Asymmetric Synthesis", *Synthesis*, **2005**, 1-16.

Reuter, C., Mohry, A., Sobanski, A., Vögtle, F. "[1]Rotaxanes and Pretzelanes: Synthesis, Chirality and Absolute Configuration" *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1674-1682.

Sobanski, A., Schmieder, R., Vögtle, F. "Topologische Stereochemie und Chiralität", *Chemie in Unserer Zeit*, **2000**, 34, 160-160.

Safarowski, O., Nieger, M., Frohlich, R., Vögtle, F. "A Molecular Knot with Twelve Amide Groups—One-Step Synthesis, Structure, Chirality", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1616–1618.

Reutera, C., Seela, C., Niegerb, M., Vögtle, F. "Chiral [1]Rotaxanes: X-Ray Structures and Chiroptical Properties", *Helvetica Chimica Acta*, **2000**, *83*, 630-640.

Chambron, J.-C., Dietrich-Buchecker, C., Rapenne, G. L., Sauvage, J.-P. "Resolution of Topologically Chiral Molecular Objects", *Chirality*, **1998**, *10*, 125-133.

Seeman, N. C. "DNA Components for Molecular Architecture", *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 357-363.

Seebach, D., Sting, A. R., Hoffmann, M. " Self-Regeneration of Stereocenters (SRS)-Applications, Limitations and Abandonment of a Synthetic Principle", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2708-2748.

Amabilino D., Stoddart, J. F. "Interlocked and Intertwined Structures and Superstructures", *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725-2828

"Rules for the nomenclature of organic chemistry, Section E: Stereochemistry (Recommendations 1974)" *Pure Appl. Chem.* **1976**, *45*, 13-30.

Hanson, K. R. "Applications of the Sequence Rules. I. Naming the Paired Ligands g,g at a Tetrahedral Atom Xggij. II Naming the Two Faces of a Trigonal Atom Yghi", *J. Amer. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2731-2742.

Cahn, R. S., Ingold, C., Prelog, V. "Specification of Molecular Chirality", *Ang. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385-415.

Floss, J. G. "Absorption, Dispersion, Circular Dichroism and Rotatory Dispersion", *J. Chem. Ed.* **1963**, *40*, 592-597.

## ÍNDICE REMISSIVO

- 2-butanol, 37, 38, 215
- absorção molar, 137
- Achille le Bel, 28
- ácido tartárico, 53-56, 67
- actividade óptica, 26, 27, 29, 112, 131, 136
- ADN, 73, 77
- agente de resolução, 133, 134
- agente solvatante quirai, 143
- agentes de derivação
  - 1-feniletilamina, 142
  - 1-naftiletilamina, 142
  - 2-fenil-ciclo-hexanol, 142
  - 2-hidroxi-2-(9-antranil)-acetato de etilo, 142
  - ácido  $\alpha$ -metoxitri fluorometilfenilacético, 142
  - ácido  $\alpha$ -metoxifenilacético, 142
- alenos, 68, 69, 77, 78, 82, 87, 117
  - curvas de CD, 139, 140
- alquilação, 210
- ambiente quirai, 141, 143
- análise térmica diferencial quantitativa, 187
- análise térmica diferencial, DTA, 187, 188
- anéis fundidos, 112
- ângulo diedro, 91, 92, 94, 95
- anómeros, 61-63
  - $\alpha$ , 63
  - $\beta$ , 63
- aquiral, 26, 27, 54, 55
- assimetria
  - não tetraédrica, 42
- assimétrica
  - síntese, 228
- átomo
  - assimétrico, 67, 80
  - enantiotópico, 213, 214
  - homotópico, 213
  - piloto, 80-82
  - pseudoassimétrico, 60, 61, 81
  - pseudoquirai, 60
- atropisómeros, 69
- barreira
  - de energia, 16, 17, 39, 40, 55, 69, 97, 98, 106, 121, 123, 124, 127
  - de interconversão, 123, 124
- biciclos com ponte, 112, 115, 116
- bifenilos, 68, 69, 77-79
- binaftilos, 69, 77-79
- birrefringência circular, 137
- butan-2-ol, 37
- butan-2-ona, 217
- butano
  - 2-bromo-3-cloro, 49-52
  - n*-, 14, 95-97, 99, 125
- Cahn, Ingold e Prelog, 35
  - regras de CIP, 19
- calor de combustão, 100, 103
- calorimetria diferencial de varrimento, DSC, 187
- caracterização dos racematos, 166
- carbono
  - anomérico, 61, 63
  - assimétrico, 26, 49, 50, 53, 54, 58, 61
  - pseudoassimétrico, 60
- catenanos, 74-77, 85, 86, 88
- CD
  - curvas de, 138, 139
- célula
  - de corpo centrado, 147
  - de face centrada, 147
  - de topo centrado, 147
  - primitiva, 146, 147
  - unitária, 145-147, 148, 149, 152-158, 160, 166, 179
- centro pseudoassimétrico, 58
- centros assimétricos, 41, 42, 67
  - enxofre, 38
  - estanho, 38
  - fósforo, 38
  - germânio, 38
  - metálicos, 42
  - nitrogénio, 38
  - silício, 38
- cicloalcanos, 100, 103
- ciclobutano, 101, 102
- ciclofanos, 70, 80, 81
- ciclo-heptano, 102, 104, 105
- ciclo-hexano, 102-106, 111, 126
  - 1,4-dimetil, 110
  - cis*-1,2-dimetil, 109, 126
  - cis*-1,3-dimetil, 110
  - cis*-1,4-dimetil, 111
  - cloro, 126
  - metil, 107, 108
  - trans*-1,2-dibromo, 109
  - trans*-1,2-dimetil, 108, 109
  - trans*-1,3-dimetil, 110

- trans*-1,4-dimetil, 111
- ciclo-hexanos dissustituídos, 108, 109
  - 1,2-, 111
  - 1,3-, 111
  - 1,4-, 111
  - cis*-1,2-, 111
  - cis*-1,3-, 112
  - cis*-1,4-, 112
  - trans*-1,2-, 111
  - trans*-1,3-, 112
  - trans*-1,4-, 112
- ciclo-hexanos monossustituídos, 107, 108
- ciclo-octeno
  - trans*-, 73, 127
- ciclopentano, 102
- ciclopropano, 71, 100, 101
  - cis*-1,2-dibromo, 71
- classificação
  - L<sub>R</sub>/L<sub>S</sub>, 60, 61, 82
  - P/M, 83
  - pro-R/pro-S, 214
  - re/si, 216
- colesterol, 115
- complexo diastereoisomérico
  - sulfóxido quirai, 144
- complexos metálicos, 42
  - quirais, 42, 43, 44
- composto racémico, 165, 170-173, 176, 180, 185, 186, 200, 201
- compostos
  - ansa, 70
  - espirocíclicos, 112
  - meso, 54
- configuração, 16
  - E/Z, 20
  - intramolecular relativa, 60, 61
  - relativa, 17, 18
    - $\alpha$ , 114, 115
    - $\beta$ , 114, 115
- configuração absoluta, 31, 35-37, 41, 50, 51, 53, 60, 77, 79-88
  - 3<sup>ppp</sup>/3<sup>mmm</sup>, 83-85
  - catenanos, 84, 87
  - espiranos, 117
  - nós moleculares trilobados, 83
  - P/M, 83
  - R/S, 36, 49, 59
  - R<sub>a</sub>/S<sub>a</sub>, 77-79
  - relativa, 82
  - rotaxanos, 86
  - R<sub>p</sub>/S<sub>p</sub>, 79-81
  - sistemas bicíclicos, 112
  - $\Delta/\Lambda$ , 44
- conformação
  - alternada, 94-98, 103
  - anti, 97-99, 109, 125, 126
  - axial, 108
  - axial/equatorial, 109
  - diaxial, 108, 110
  - diequatorial, 108, 110
  - em barco, 103-105
  - em barco empenado, 104, 105
  - em cadeira, 103-106, 111
  - em cadeira empenada, 105
  - em eclipse, 50, 94-98, 102
  - em envelope, 102
  - em meia cadeira, 102
  - empenada, 101, 102
  - equatorial, 108
  - gauche, 97-99, 109, 125, 126
- confórmeros, 16, 91, 94, 98, 99, 110, 113, 114, 123
- conglomerado, 132, 133, 163, 166-168, 176, 184-186, 200
- convenção
  - (r)/(s), 60, 81
  - (R)/(S), 35
  - cis*/*trans*, 17
  - E/Z, 17, 19
  - endo/exo, 115
  - $\Delta/\Lambda$ , 44
  - $\alpha$ ,  $\beta$ , 62, 114, 115
- cristais
  - condis, 181
  - hemiédricos, 28, 132
  - homoquirais, 132
  - líquidos, 173, 182, 183, 196
  - ordenados, 181, 183
  - plásticos, 173, 181, 183
- cristalização
  - fraccionada, 134
  - preferencial, 132, 133, 186
- cromatografia em fase fixa quirai, 135
- cromóforos, 137
- curva de energia potencial, 123
  - etano, 95
  - n*-butano, 95, 97
- decalina, 113, 114
  - cis*-, 113, 114
  - trans*-, 113
- designação D/L, 35
- desvios paramagéticos, 144
- dextrógiro, 28, 29, 32, 132
- dextrorrotatório, 28, 29
- diagrama de difracção de raios-X
  - NaCl, 155
- diagrama de energia

ciclo-hexano, 104, 106  
 diagrama de energia de Gibbs, 183  
 ibuprofen sódico, 184  
 diagrama de fases, 166, 168, 171, 176, 198-201  
   ácido 2-(1-naftil) propiónico, 172  
   ácido m-fluormandélico, 172  
   composto racémico, 176, 177  
   conglomerado, 176  
   ibuprofen, 170  
   ibuprofeno sódico, 167  
   mistura racémica, 176  
   nitrendipina, 185, 186  
   pseudo-racemato, 176, 177  
 diagrama de fases sólido-líquido, 166, 167, 170, 198, 201  
   ibuprofeno, 170  
   carvona, 175  
   cetoprofeno, 178  
 diastereoisómeros, 52, 59, 67, 116, 133, 207, 210, 212  
 diastereosselectiva  
   adição, 212  
   alquilação, 223  
 diastereotópico  
   átomo, 214, 215  
   face, 216  
 dicroísmo circular, CD, 137, 139  
 difracção de raios-X, 136, 145, 148, 149, 151, 153, 155, 162  
   compostos quirais, 149  
   enantiómeros, 160, 161  
 difractograma de pó  
   NaCl, 156  
 difractograma de raios-X  
   ibuprofen sódico, 170  
 DIPAMP, 40  
 dispersão  
   anómala, 162  
   óptica rotatória, ORD, 136  
 efeito Cotton, 137  
   curva negativa, 138  
   curva positiva, 138  
   curvas de, 138  
 efeito de escudagem, 142, 143, 145  
 eixo  
   alternante de simetria, 55, 56  
   de quiralidade, 67  
   de rotação, 55  
   de rotação impróprio, 55, 67  
   pseudoassimétrico, 82  
 eliminação  
   bimolecular, 208, 209  
   unimolecular, 209  
 enantiómeros, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37-40, 42, 43, 49, 50-54, 58, 59, 69, 71, 73, 112, 114, 116, 126-129, 131, 132, 160, 162, 169, 170-173, 175-177, 185, 186, 207, 208, 210, 213, 215, 216, 225  
 enantiómeros topológicos, 75  
 enantiomorfos, 25  
 enantiosselectiva  
   alquilação, 210, 211  
   catálise, 210  
   reação, 210, 216  
   redução, 210, 211  
   síntese, 209, 210  
 enantiotópico  
   átomo, 213  
   face, 215, 216  
   hidrogénio, 213, 214  
 enantiotropia, 183  
 epímeros, 63  
 epoxidadação, 209  
 equação  
   de Bragg, 154  
   de Prigogine e Defay, 172  
   de Schröder-Van Laar, 169, 172  
 equilíbrio ceto-enólico, 122  
 eritro, 52  
 eritrose, 52  
 espectro de rmn  
   com agente de derivação, 142  
   com reagentes de shift, 144  
   de diastereoisómeros, 142, 143  
   dum sulfóxido quiral, 145  
   duma tiazolidina, 141  
 espiranos, 112, 116, 117  
 estereoespecificidade, 208, 209  
 estereoisomeria, 16, 71, 122, 125, 207  
   geométrica, 71  
 estereoisómeros, 16, 25, 34, 38, 49, 51, 54, 56, 58, 59, 60, 124, 127, 128, 207, 210, 214  
 estereotópica  
   face, 215, 216  
 esteroides, 114  
 estruturas alicíclicas, 99  
 eteno  
   *cis*-1,2-dibromo, 217  
 excesso enantiomérico (ee), 31  
 face  
   diastereotópica, 216  
   enantiotópica, 215, 216  
   estereotópica, 215, 216  
   re, 217, 218  
   si, 217, 218  
 factor de estrutura, 158

fases  
   mesomórficas, 173  
   metaestáveis, 178, 184  
   vítreas, 182  
 ferrocenos, 70  
 Fischer  
   projecção, 31-37, 41, 49-54, 61  
 forma  
   meso, 54, 59, 71, 111, 126, 128  
   metaestável, 179, 185, 201  
 fórmula de estrutura, 14  
 furanoses, 61  
 geometria  
   helicoidal, 67, 72, 73, 83  
   piramidal, 38  
 gliceraldeído, 32, 35  
   D-(+)-, 61  
 glucose  
   D-(+)-, 61, 63  
 grupo  
   anisotrópico, 142  
   enantiotópico, 214  
   homotópico, 213  
 Haworth  
   projecção, 61  
 hélice, 72, 73, 77, 83, 86, 87  
   direita, 72, 73  
   dupla, 73  
   esquerda, 72  
 helicidade, 72, 73, 83  
 hexa-heliceno, 72, 73, 83  
 hidratos de carbono, 61  
 hidroboração, 206  
 hidrogénios  
   axiais, 105, 106  
   equatoriais, 105, 106  
 índices  
   de Miller, 150, 153  
   de Weiss, 150  
   dos planos, 150  
 indução  
   assimétrica intramolecular, 210  
   de quiralidade, 135, 220, 224  
 interacções  
   diaxiais-1,3, 107, 109-111  
   gauche, 107, 109-111, 114  
   pau de bandeira, 104  
   van der Waals, 94, 96, 104, 108  
 interconversão cadeira-cadeira, 106,  
   107, 112-114  
 interferências  
   construtivas, 151, 152, 154, 157  
   destrutivas, 151, 154  
 inversão piramidal, 39, 40  
 isomeria, 13  
   *cis/trans*, 18, 19, 108  
   conformacional, 91, 92, 94, 125  
   constitucional, 13, 15, 116  
   estrutural, 13  
   geométrica, 17, 18  
 isómeros, 13, 14, 35, 42, 49, 52, 61, 62  
   ceto/enólicos, 121  
   conformacionais, 16, 91, 94, 97, 108,  
     123, 128  
   constitucionais, 13-15  
   de cadeia, 14  
   endo, 115  
   exo, 115  
   geométricos, 16, 43, 113, 114, 116  
   ópticos, 16, 26, 128  
   topológicos, 75  
 Jacobus E. van't Hoff, 28  
 Jean-Baptiste Biot, 27  
 lactamas  
    $\beta$ , 114  
 lei de difracção de Bragg, 151, 152  
 levógiro, 28, 29, 32, 132  
 levorrotatório, 28, 29  
 ligações curvas, 101, 102  
 líquido isotrópico, 182  
 liquidus, 168, 169, 172, 174, 198, 199,  
   200, 201  
 luz plano-polarizada, 26, 27, 29, 30,  
   136, 137  
 M. C. R. Gerez, 132  
 malhas de Bravais, 147, 148  
 mapa de densidade electrónica, 157,  
   160  
   ácido p-metoxibenzoico, 160, 161  
 Max von Laue, 151  
 memória de quiralidade, 225-228  
 Método  
   de Bijvoet, 162  
   de Debye-Scherrer, 153  
 métodos  
   biossintéticos, 135  
   quiro-ópticos, 136  
 mistura racémica, 28, 163, 165, 173, 176  
 modelos tridimensionais  
   tipo espacial, 92  
   tipo palito e bola, 92  
 modificações racémicas, 165, 167, 173,  
   176, 186  
 molécula  
   assimétrica, 25, 56, 116  
   dissimétrica, 25, 28, 56, 114  
   não-dissimétrica, 25, 57  
 monossacarídeos, 61, 62  
 monotropia, 183  
 Newman

projecção, 93, 94, 97, 107  
 projecção etano, 93  
 projecção etanodiol, 99  
 projecção *n*-butano, 95  
 nó molecular trilobado, 74-77, 84  
 norbornano, 113  
 ORD  
   curvas de, 137-139  
   curvas simples, 137  
 par dl, 28  
 paraciclofano, 70  
 Pasteur, 28  
 penicilina G, 115  
 penta-heliceno, 83  
 piranoses, 61  
 pirrolo tiazóis  
   curvas de CD, 139  
 plano  
   de quiralidade, 82  
   pseudoassimétrico, 82  
 planos de alta densidade de pontos,  
   149  
 polarimetria, 26  
 polarímetro, 29, 30  
 polarização  
   circular direita, 136, 137  
   circular esquerda, 136, 137  
   elíptica, 137  
 polimorfismo, 178-180, 185, 186, 194  
 polimorfos, 179, 181, 183, 185, 186, 201  
 ponto eutéctico, 167, 168, 171, 172,  
   176, 177, 200  
 posições  
   axiais, 106, 107, 111  
   equatoriais, 106, 111  
 princípio de auto-regeneração de  
   centros quirais, SRS, 222, 223, 224  
 processo  
   específico, 205  
   estereosselectivo, 210  
   selectivo, 205  
 propano  
   2-metil, 14  
 proquiral  
   carbono, 214, 217-219  
   centro, 209, 216, 218  
   enolato, 221, 222  
   substrato, 210, 219  
 pseudoassimetria, 58, 59, 81  
 pseudoassimétrico, 58, 60  
   carbono, 219  
   composto, 219  
 pseudopolimorfos, 179  
 pseudoquiral, 60  
 pseudoquiralidade, 59  
 pseudo-racemato, 166, 173, 177  
 pseudorotação, 103, 104  
 pureza óptica, 31  
 quimiosselectividade, 205  
 quiral, 26, 31, 33, 35, 38, 43, 56, 60  
   catalisador, 210, 211, 216  
   centro, 208-211, 221-225  
   ligando, 211, 220  
   reagente, 210  
 quiralidade, 26, 32, 38, 40, 54-56, 58,  
   60, 67, 70, 76, 83  
   axial, 67-69, 77, 81, 84, 85, 139, 225  
   dinâmica, 126, 225-228  
   eixo de, 67, 68, 77  
   elemento de, 219-222  
   helicoidal, 72  
   planar, 70, 71, 77, 79, 80, 225  
   plano de, 70, 71, 79, 81, 82  
   topológica, 74  
 racemato, 28, 112, 133, 163, 165-168,  
   170-173, 177, 184, 185, 199, 200  
 racemização, 69, 132, 165, 208, 227  
 radiação  
   monocromática, 29  
   risca amarela do sódio, 29  
   risca D, 29, 30  
   risca verde do mercúrio, 29  
 reacção  
   diastereoespecífica, 207  
   electrocíclica, 121  
   enantioespecífica, 207  
   enantiosselectiva, 216  
   eno, 121  
   específica, 205  
   estereoespecífica, 207  
   estereosselectiva, 209  
   quimiosselectiva, 205, 206  
   regiosselectiva, 206, 207  
   selectiva, 205  
 reagentes de shift, 143  
   complexos de európio(III), 143  
   complexos de lantanídios, 143  
   complexos de praseodímio(III), 143  
 rearranjo  
   de Claisen, 121  
   de Cope, 121  
 redução selectiva, 206  
 regioisómeros, 206  
 regiosselectividade, 205, 206  
 regra  
   das fases de Gibbs, 166  
   de Cram, 212  
 regras  
   CIP, 20, 37, 51, 53, 78, 79, 84, 214,  
   216

de prioridade, 35  
 representações em perspectiva, 32, 33, 36  
   etano, 93  
 resolução, 69, 132, 134, 135, 164, 185, 186  
   por entrainment, 132  
   por decomposição, 135  
 ressonância magnética nuclear, rmn, 136, 140, 141  
 rotação  
   específica, 30, 31  
   óptica, 30  
 rotâmeros, 16, 91, 123  
 rotaxanos, 74-76, 87, 88  
 rotores sólidos, 181  
 separação de enantiômeros, 132, 133  
 simetria, 55, 56, 58, 59  
   centro de, 56, 67, 113  
   classe de, 55  
   elemento de, 25, 26, 49, 55-57, 67, 68, 72, 111, 112  
   grupo de, 57, 75  
   plano de, 25, 42, 53-57, 60, 67, 68, 70, 71, 75, 76, 112, 116  
 síntese  
   assimétrica, 209, 227  
   enantioselectiva, 209  
   estereoespecífica, 135  
 sistemas bicíclicos, 112  
 sistemas cristalinos, 145-149  
   cúbico, 146  
     NaCl, 153  
   hexagonal, 146, 147  
   monoclínico, 146  
   ortorrômbico, 146, 180  
   romboédrico, 146, 147  
   tetragonal, 146  
   triclínico, 146  
 solidus, 168, 172, 174, 198-200  
 solução sólida, 166, 173, 175, 177, 178, 199  
 solvatos, 179  
 solvente quiral, 143  
 substituição nucleofílica bimolecular, 208  
 substituição nucleofílica unimolecular, 208  
 substituintes  
   axiais, 106, 108  
   equatoriais, 106, 108  
   fantasma, 218  
 tartarato de sódio e amônio, 28, 163  
 tautomeria, 122  
   ceto-enólica, 15  
 tautômeros, 15, 122, 123  
 tensão  
   angular, 100, 101, 103, 105  
   torcional, 94, 101-105  
 testas de ponte, 112, 113, 116  
 topologia, 74  
   quiral, 77, 84  
 topologicamente  
   não-trivial, 74, 75  
   trivial, 74  
 transferência de quiralidade, 219, 221, 225, 226, 228  
 treo, 52  
 treose, 52  
 variante  
   colestérica, 183  
   esmética, 183  
   nemática, 183  
   racêmica, 164, 166, 173, 176-178

(Página deixada propositadamente em branco)

Série

Ensino

•

Imprensa da Universidade de Coimbra

Coimbra University Press

2011

