

## TEMA 7. ESTEREOISOMERÍA

**Quiralidad. Centros estereogénicos. Actividad óptica. Configuración relativa y absoluta. Reglas para asignar la configuración. Enantiómeros y diastereoisómeros. Compuestos *meso*. Isomería *cis-trans*.**

### 7.1 QUIRALIDAD. CENTROS ESTEREOGÉNICOS

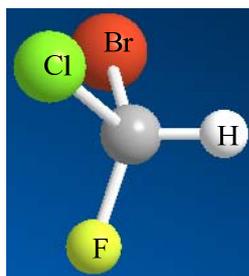
La Estereoquímica se refiere a la Química en tres dimensiones. La Estereoisomería describe isómeros cuyos átomos están conectados en el mismo orden pero presentan disposición espacial diferente. Se denominan isómeros configuracionales, incluyéndose aquí a los isómeros *cis-trans*. Tiene por objeto el estudio de la manera de disponerse unos átomos con respecto a otros en el espacio y las posibles repercusiones de esa disposición en el comportamiento químico y biológico.

Hay objetos como una esfera o un matraz que se superponen con su imagen especular. Sin embargo hay otros muchos objetos que no son superponibles con su imagen especular como es el caso de la mano izquierda y la mano derecha. En Química, la palabra que corresponde a moléculas no superponibles es **quiral**. Lo opuesto de quiral es **aquiral** y así una molécula que es superponible con su imagen especular es aquiral.

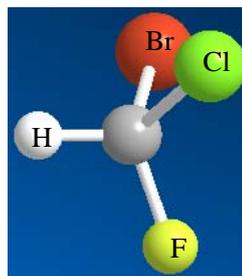
Uno de los problemas a los que aún nos seguimos enfrentando los zurdos es el de la quiralidad de muchos objetos de uso cotidiano. ¿Acaso es posible abrir con la mano izquierda una lata de conservas que no posea “abre-fácil” con un abrelatas tradicional?

En estos casos, los objetos utilizados carecen de elementos de simetría por lo que dichos objetos y sus imágenes especulares no son superponibles y si se utilizan adecuadamente con una mano, no es posible hacerlo en las mismas condiciones con la otra.

Con ciertas moléculas ocurre algo similar. Veamos el caso del bromoclorofluorometano: En el dibujo se representan sus dos posibles disposiciones espaciales

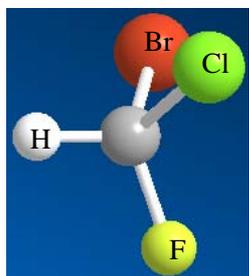


I

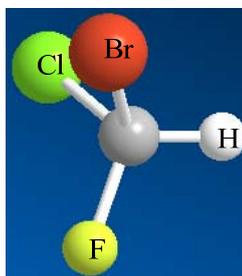


II

Vamos a ver si I y II son superponibles. Para ello giramos  $180^\circ$  la estructura II:

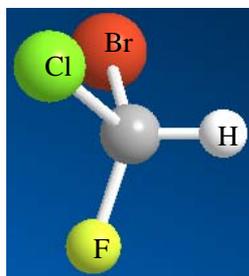


II

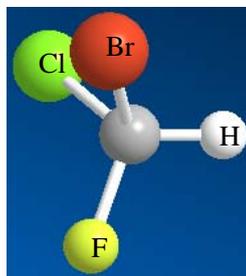


II

Comparando I y II observamos que no son superponibles:



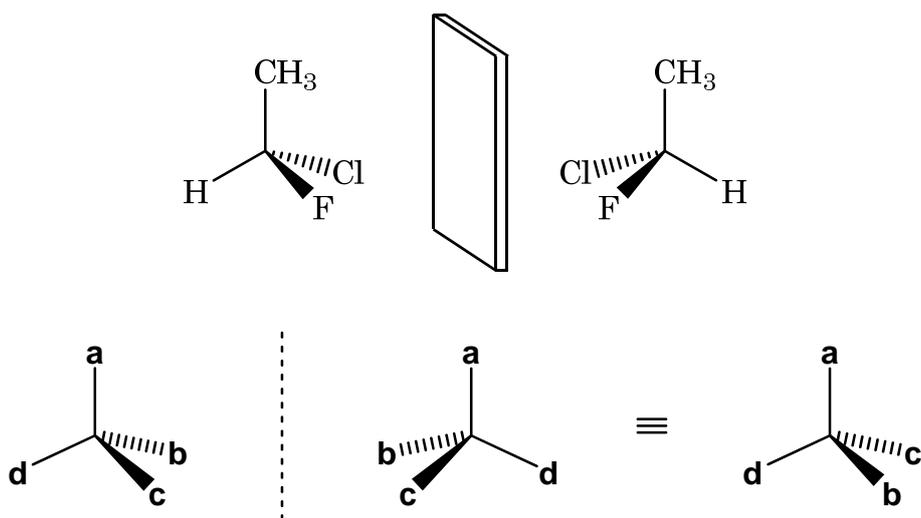
I



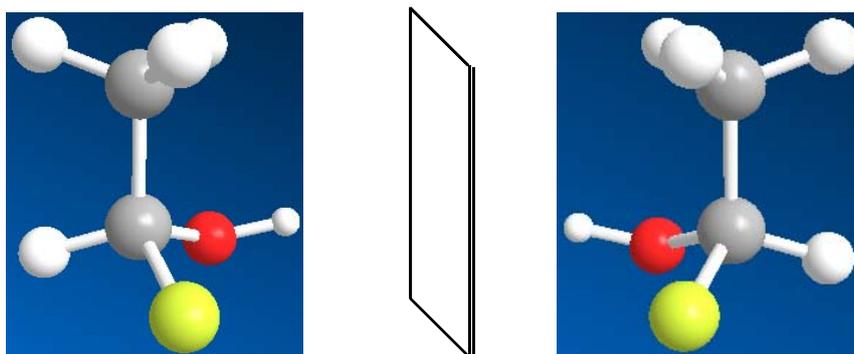
II

La molécula de  $\text{BrClFCH}$  no posee plano de simetría.

Cuando una molécula no posee ni plano ni centro de simetría puede existir en dos configuraciones distintas, no superponibles, es decir, una de ellas será imagen especular de la otra. Diremos que cada una de estas formas es **quiral**. A esas dos configuraciones espaciales de la molécula se les denomina **enantiómeros**.



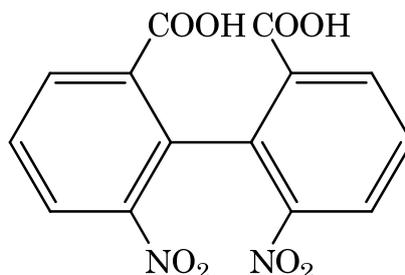
La causa más frecuente de quiralidad es la existencia de un **carbono asimétrico** (los cuatro sustituyentes distintos) en la molécula, lo que impide que ésta tenga un plano o centro de simetría y existirán dos (y sólo dos) configuraciones distintas no superponibles.



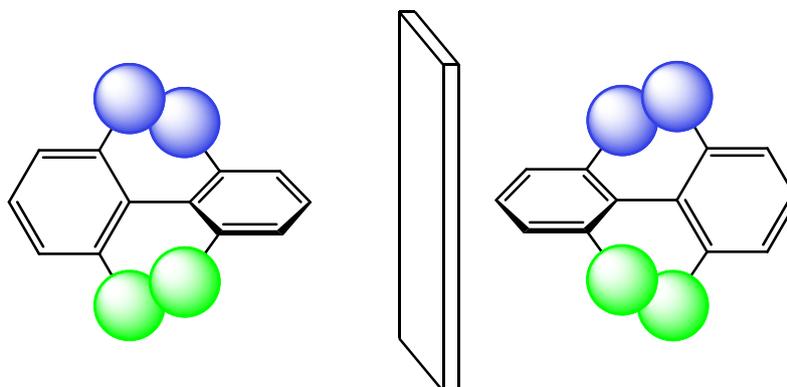
Un átomo de carbono tetraédrico que tenga cuatro sustituyentes distintos puede denominarse como carbono quiral, centro quiral, centro asimétrico o átomo de carbono asimétrico. Un término más moderno es el de *centro estereogénico* o estereocentro. Una forma rápida de apreciar la

presencia de una molécula quiral es observar si presenta un centro estereogénico. Así, el butan-2-ol es quiral por presentar un centro asimétrico.

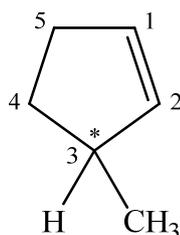
Existen moléculas que pese a no tener carbonos asimétricos también son quirales debido a que no presentan plano de simetría por la rigidez de su estructura:



En este caso el impedimento estérico entre los sustituyentes voluminosos impide el giro en torno al enlace que une los ciclos. Ello implica que hay dos posibles posiciones de un ciclo con respecto al otro no interconvertibles:



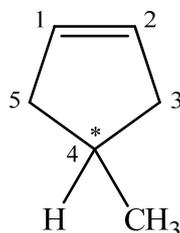
En el caso de compuestos cíclicos podemos considerar a un carbono como asimétrico si posee dos sustituyentes distintos y el camino para recorrer el ciclo partiendo de ese carbono es distinto en cada sentido. Tal es el caso del 3-metilciclopenteno:



Esto implica que el C-3 será asimétrico y por tanto habrá dos posibles enantiómeros:



No ocurre lo mismo para el 4-metilciclopenteno. Si bien posee los dos sustituyentes del C-4 distintos, en este caso el camino seguido en el ciclo es igual en ambos sentidos, por lo que el C-4 no es asimétrico y la estructura será única:

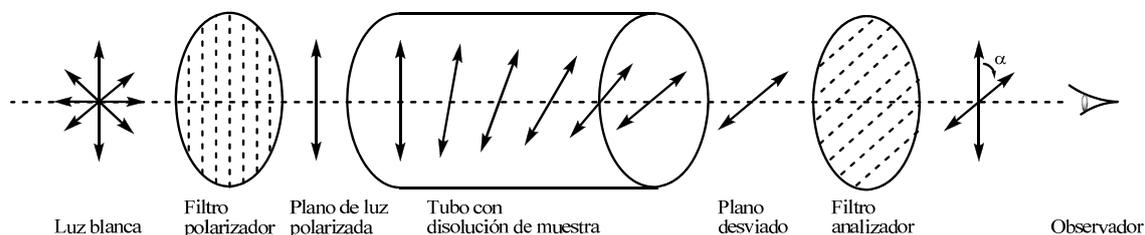


Podemos concluir que el 3-metilciclopenteno es quiral y posee un centro estereogénico.

## 7.2 ACTIVIDAD ÓPTICA

Cuando un rayo de luz polarizada, rayo .que vibra en un sólo plano, atraviesa una disolución de moléculas quirales sufre una desviación y se dice que dicha sustancia presenta actividad óptica.

Esta propiedad se observa en un aparato diseñado a tal fin llamado **polarímetro**.



El ángulo de rotación observado  $\alpha$  depende de la concentración, de la longitud del tubo muestra, del disolvente, de la temperatura y de la longitud de onda de la luz incidente. Para evitar ambigüedades se utiliza la rotación específica,  $[\alpha]$ , que es característica de cada compuesto:

$$\text{Rotación específica} \quad [\alpha]_{\lambda}^{t^{\circ}\text{C}} = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

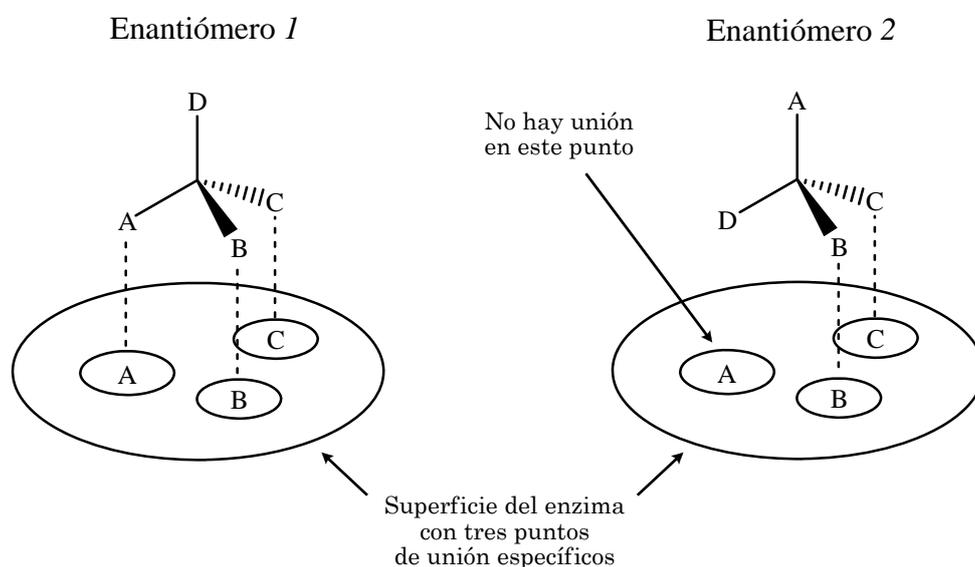
donde  $[\alpha]$  es la **rotación específica**,  $l$  la longitud del recorrido óptico y  $c$  la masa de sustancia activa por unidad de volumen y  $\lambda$  la longitud de onda de la luz incidente.

El poder rotatorio de los dos enantiómeros de un mismo compuesto tiene el mismo valor absoluto pero distinto signo. Uno de los enantiómeros hace girar el plano hacia la derecha ( $\alpha$  positivo) y se le denomina **dextrógiro (d)** ó **(+)** y el otro lo hace girar hacia la izquierda y se le denomina **levógiro (l)** ó **(-)**. Así, podremos distinguir entre el ácido *d*-láctico o (+)-láctico y el ácido *l*-láctico o (-)-láctico. Los enantiómeros presentan idénticas propiedades físicas excepto la de girar el plano de la luz polarizada.

Esta propiedad permite distinguir siempre los dos enantiómeros. No obstante, existen otras propiedades como el olor, sabor, comportamiento frente a enzimas, etc. que en determinadas ocasiones también permiten diferenciarlos. Otras veces pueden presentar diferencias importantes en su

reactividad química y en su comportamiento biológico. Así por ejemplo, el enantiómero levógiro de la adrenalina (forma natural) es 20 veces más activo que el dextrógiro. De los dos enantiómeros de la asparagina uno es dulce y el otro amargo. Muchos enzimas sólo actúan sobre una de las dos posibles formas de un sustrato, etc.

Las reacciones en sistemas biológicos son estereoselectivas. Así, si se produce una interacción entre un enzima y un sustrato, uno de los enantiómeros podría interaccionar en tres puntos del enzima, mientras que el otro enantiómero sólo lo haría en dos:



La mayoría de las reacciones en que se generan este tipo de moléculas suministran cantidades equimolares de ambos enantiómeros, con lo que la mezcla obtenida es ópticamente inactiva y se denomina **mezcla racémica**. Así, hablaríamos de ácido *dl*-láctico o ( $\pm$ )-láctico. La separación de ambos isómeros no siempre es sencilla y es preciso generalmente buscar reacciones específicas para cada enantiómero y/o cristalizarlos por separado.

### 7.3 CONFIGURACIÓN ABSOLUTA

La configuración absoluta nos permite definir la disposición espacial de los sustituyentes sin tener que relacionar la molécula con ninguna otra.

*A priori*, examinando la fórmula tridimensional de los dos posibles enantiómeros de un compuesto, es imposible predecir cuál de ellas representa al isómero dextrógiro y cuál al levógiro. Es preciso conocer el valor de su  $\alpha$ . Prescindiendo del poder rotatorio, para diferenciar ambos estereoisómeros sin tener que representar su fórmula espacial se utiliza el **sistema *RS***, debido a R.S. Cahan, C. Ingold y V. Prelog, para definir la **configuración absoluta**.

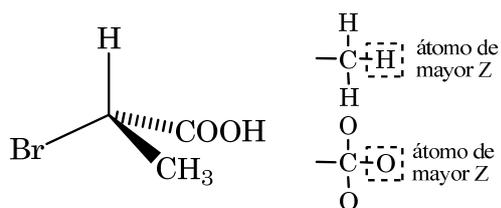
Los pasos a seguir son los siguientes:

- Se detecta el carbono asimétrico.

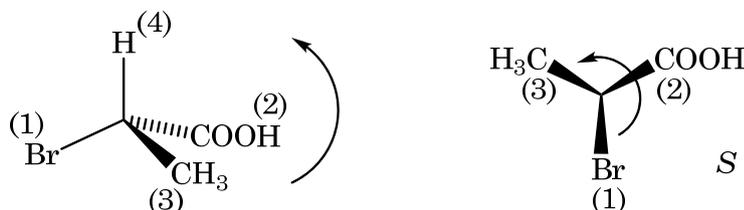
- Se ordenan los sustituyentes del **1** al **4** en orden decreciente del número atómico del átomo directamente unido al carbono asimétrico. Cuando haya dos átomos iguales habrá que comparar los átomos situados en segunda posición. Si uno de los átomos unido al carbono asimétrico está unido a su vez a un segundo átomo A mediante un enlace doble, se considera que está unido mediante dos enlaces simples a dos átomos de A.

- Se mira la molécula a lo largo del eje del sustituyente **4**, observándola desde el lado opuesto a él. Los otros sustituyentes quedarán orientados hacia el observador.

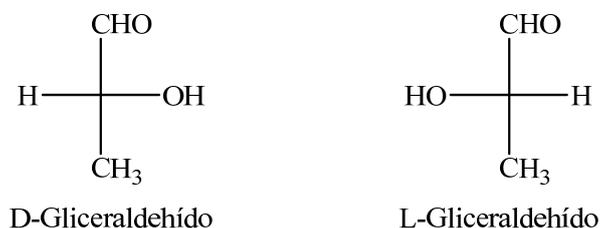
- Se sigue la secuencia cíclica **1** → **2** → **3**. Si se hace en sentido horario, el enantiómero se llama **R**. Si se hace en sentido antihorario, será **S**.



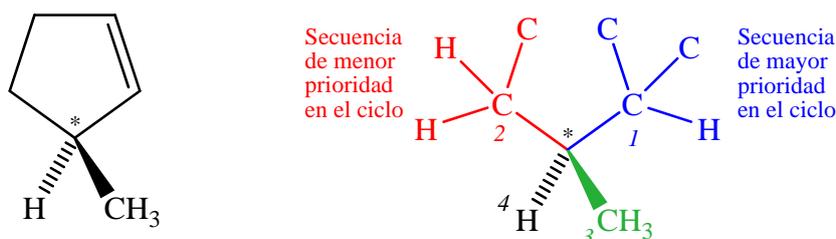
El átomo de mayor Z en el C superior es el H.  
 El de mayor Z en el C inferior es el O.  
 Como el O tiene mayor Z que el H, el grupo -COOH tendrá prioridad sobre el grupo -CH<sub>3</sub>.



El sistema descrito es el más empleado actualmente. No obstante, durante mucho tiempo se ha utilizado también el **sistema D-L**, que se basa en comparar la estructura de los isómeros con la de los dos enantiómeros del gliceraldehído (2,3-dihidroxiopropanal) que se toman como patrones (configuración relativa). No obstante este sistema da lugar a importantes ambigüedades en algunos casos y su empleo es cada vez menor.

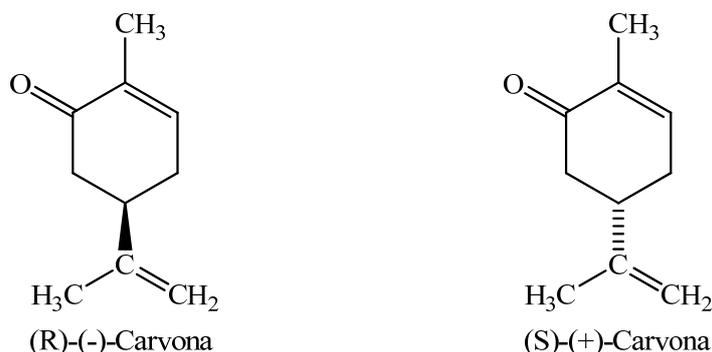


De la misma forma podemos aplicar este sistema al estudio de los compuestos cíclicos. En el centro estereogénico tendremos dos sustituyentes distintos entre sí y, además, consideramos las dos partes del ciclo como dos sustituyentes independientes. Veamos el caso, anteriormente citado, del 3-metilciclopenteno. Consideremos uno de los enantiómeros:

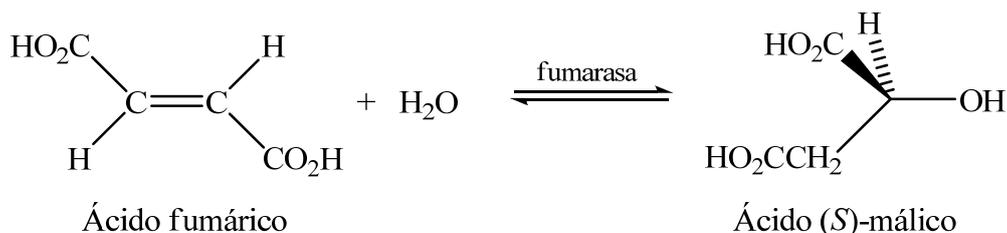


Dado que el sustituyente 4 está orientado hacia atrás del plano, seguimos la secuencia 1→2→3 en sentido antihorario y la configuración absoluta es *S*.

Un producto natural conocido es la *carvona*. La (*R*)-(-)-carvona es el principal componente de la esencia de la menta. Su enantiómero, la (*S*)-(+)-carvona, es el principal componente del aceite esencial de la semilla de alcaravea. Las dos formas enantioméricas tienen su olor característico.



Normalmente, las reacciones catalizadas por enzimas son altamente estereoselectivas. Así, la hidratación del ácido fumárico a ácido málico en las frutas es catalizada por la fumarasa, formándose únicamente el enantiómero *S*.

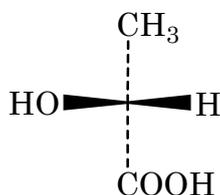


Otra característica a tener en cuenta es que si en uno de los posibles enantiómeros se permutan dos sustituyentes se obtiene el otro enantiómero. Lógicamente si en éste hacemos otra permutación cualquiera volveríamos al enantiómero inicial. Por tanto podemos decir que un número impar de permutaciones nos suministra el otro posible enantiómero, mientras que un número par de permutaciones nos da el enantiómero inicial.

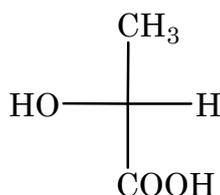
En el caso del ácido láctico hay dos posibles enantiómeros, que representados en perspectiva, son:



Si miramos el primero de forma que veamos horizontalmente los enlaces con el grupo  $\text{-OH}$  y el  $\text{-H}$  veríamos:

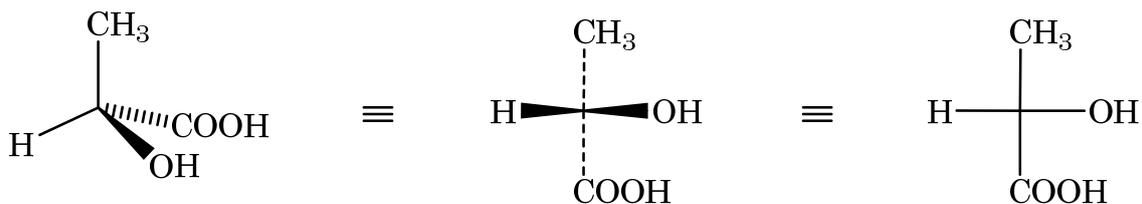


De esta forma estos enlaces quedan orientados hacia el observador, mientras que los otros dos quedan dispuestos verticalmente hacia la parte posterior. Si, tal como está la molécula, representamos los enlaces con trazos finos y continuos quedaría:



De esta manera obtenemos la proyección de Fischer del enantiómero *R* del ácido láctico.

Igualmente podemos representar el enantiómero *S*:



En la proyección de Fischer hay que tener siempre presente que:

- si se gira la proyección  $180^\circ$  en el plano del papel, la molécula representada es la misma;
- si se gira  $90^\circ$  en el plano del papel se obtiene el otro enantiómero;
- si se gira  $180^\circ$  fuera del plano del papel (alrededor de un eje situado en este plano) se obtiene el otro enantiómero.

La proyección de Fischer nos permite hallar la configuración absoluta de un enantiómero de forma sencilla. Basta con tener en cuenta que:

Si el sustituyente 4 está situado hacia arriba o hacia abajo en la proyección de Fischer, basta con seguir la secuencia  $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ . Si lo hacemos en sentido horario, el enantiómero será *R*. En caso contrario sería *S*.

## 7.4 ENANTIÓMEROS, DIASTEREOISÓMEROS Y COMPUESTOS MESO

Se denominan **enantiómeros** a los estereoisómeros que guardan entre sí una relación de objeto e imagen. Uno de los enantiómeros desvía el plano de la luz polarizada hacia la derecha, será dextrógiro (+) mientras que el otro es levógiro (-). A esta pareja de enantiómeros también se le denomina *par d,l*.

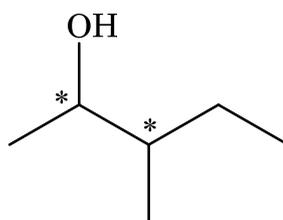
Los **diastereoisómeros** o **diastereómeros** son estereoisómeros que no presentan entre sí una relación de objeto e imagen. En decir, no son entre sí enantiómeros.

Cuando una molécula contiene más de un carbono asimétrico el número de estereoisómeros posibles es  $2^n$ , siendo  $n$  el número de carbonos asimétricos.

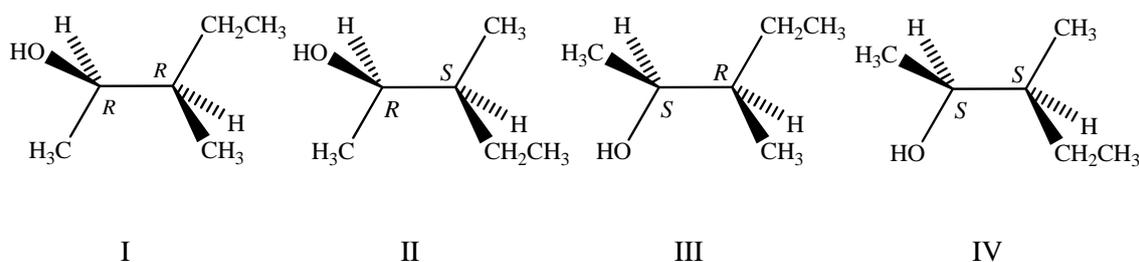
Si una molécula posee dos carbonos asimétricos, dado que cada carbono asimétrico puede tener dos configuraciones distintas, existirán cuatro posibles estereoisómeros: *RR*, *RS*, *SR*, *SS*.

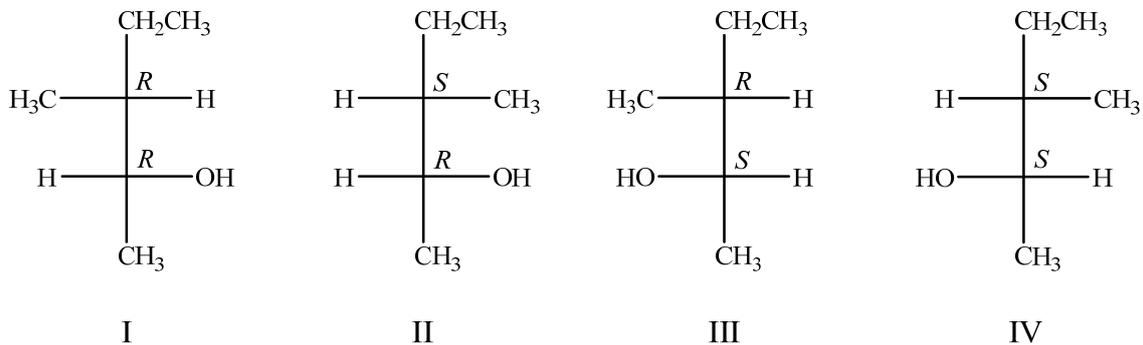
Si en dos posibles estructuras los dos carbonos asimétricos tienen configuraciones opuestas, las moléculas así representadas serán **enantiómeros**. Si uno tiene la misma configuración en las dos estructuras y el otro configuración opuesta, serán **diastereoisómeros**.

Veamos el caso concreto del 3-metilpentan-2-ol. Como se puede apreciar posee dos carbonos asimétricos:



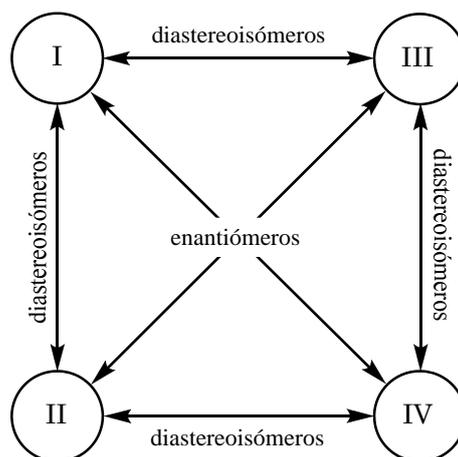
Esto implica que puede haber cuatro estereoisómeros



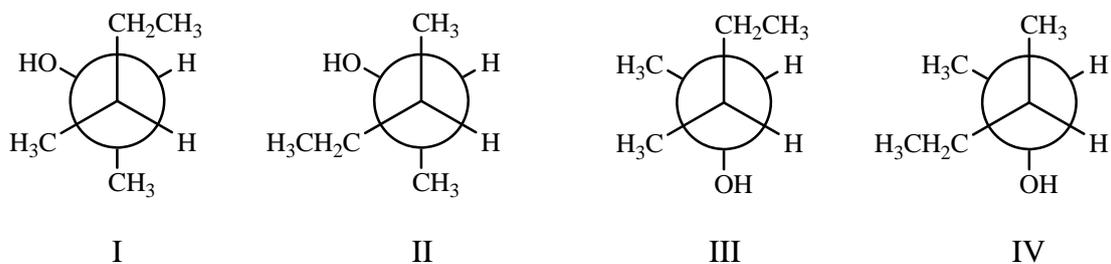


Estos cuatro estereoisómeros están relacionados de la siguiente forma:

- I vs II: Diastereoisómeros
- I vs III: Diastereoisómeros
- I vs IV: Enantiómeros
- II vs III: Enantiómeros
- II vs IV: Diastereoisómeros
- III vs IV: Diastereoisómeros



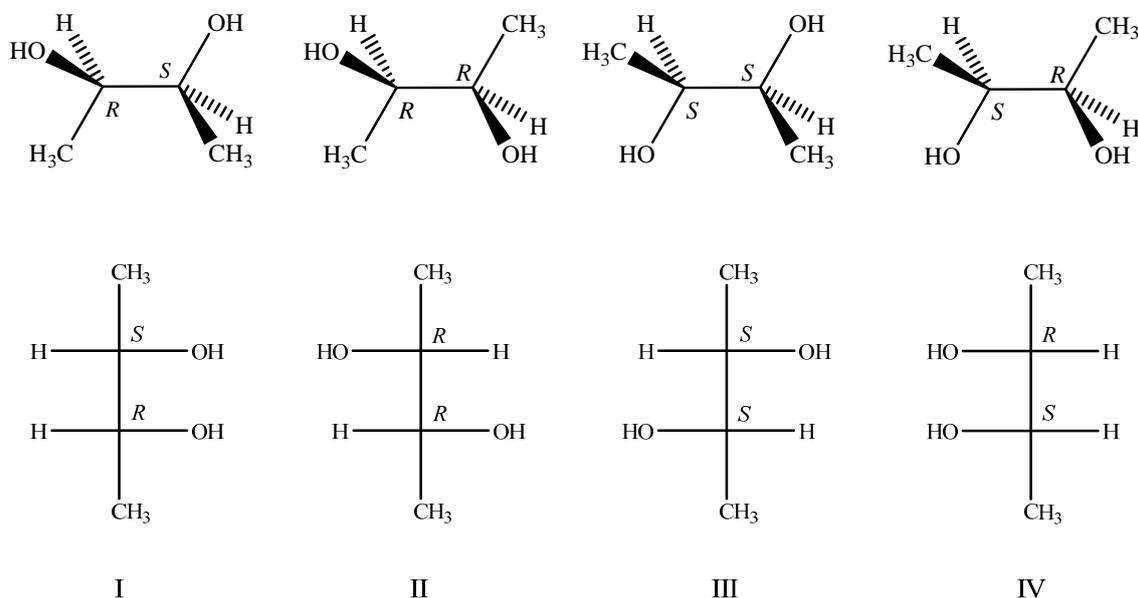
Cuando los dos carbonos asimétricos están en la cadena en posiciones contiguas se pueden representar también en proyección de Newman:



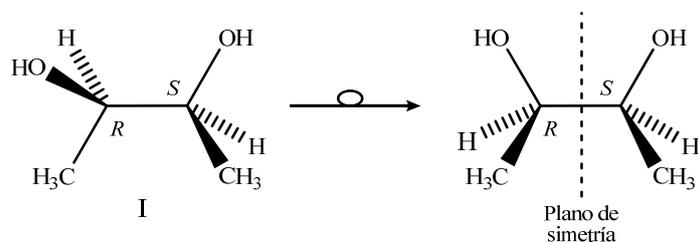
## COMPUESTOS MESO

Los compuestos *meso* son estereoisómeros que teniendo más de un centro asimétrico no son quirales por tener un plano de simetría. No presentan actividad óptica.

Podemos analizar qué sucede en el caso concreto del butano-2,3-diol, donde cada carbono asimétrico presenta los mismos sustituyentes:



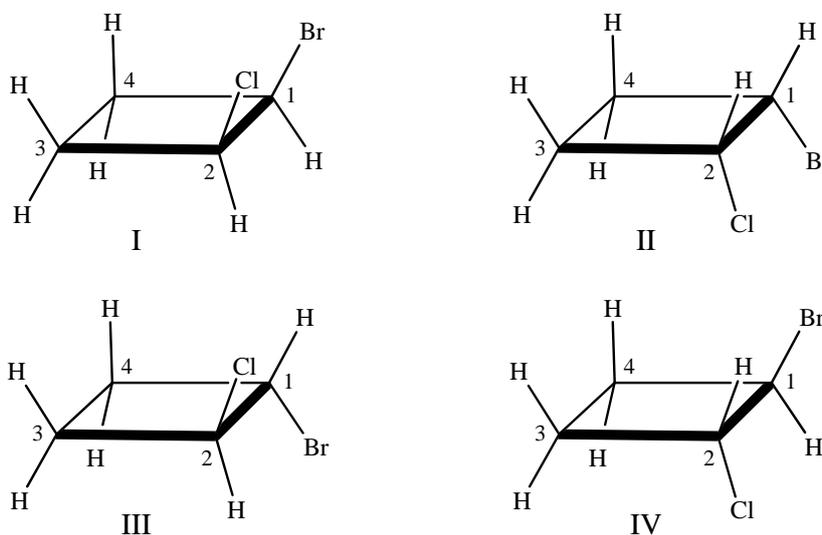
¿Habrán en este caso cuatro estereoisómeros? Si observamos las estructuras I y IV vemos que en ambas existe un plano de simetría. Dicho de otra forma, media molécula es imagen especular de la otra media.



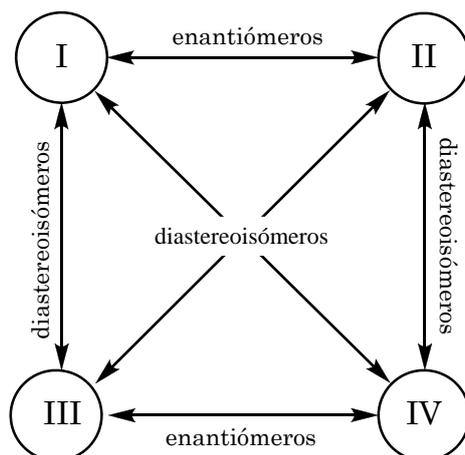
Esto implica que no tendrán actividad óptica. Además, si giramos  $180^\circ$  sobre el papel la proyección de Fischer de la estructura IV, obtendremos la estructura I. En definitiva, podemos concluir que existen tres estereoisómeros, uno de ellos sin actividad óptica. Este estereoisómero es lo que se denomina **forma meso**.

### *Estereoisómeros en compuestos cíclicos*

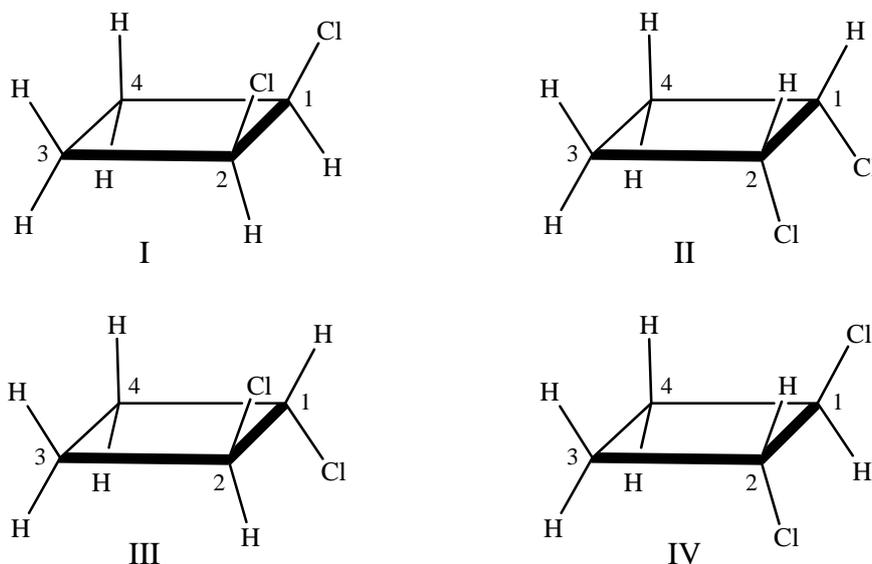
Si dos carbonos de un ciclo tienen un sustituyente distinto cada uno, estos carbonos serán asimétricos pudiendo haber cuatro posibles estereoisómeros. Tal sería el caso del 1-bromo-2-clorociclobutano:



En este caso las formas I y II son enantiómeros y lo mismo ocurre con las formas III y IV, además las dos primeras son diastereoisómeros de las dos últimas:



En el caso del 1,2-diclorociclobutano, ¿Cuántos estereoisómero se espera que existan? Respuesta:

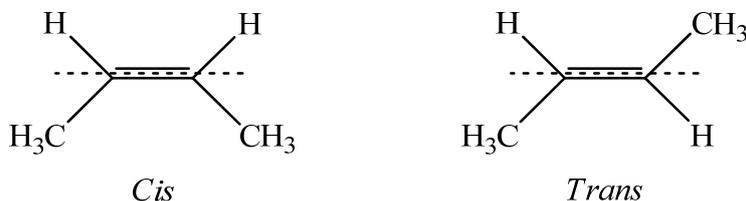


Las formas I y II representan al mismo estereoisómero. Es una forma *meso*. Por tanto, habrá 3 estereoisómeros.

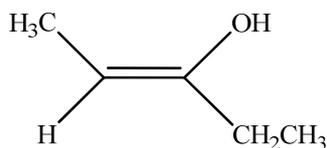
## 7.5 ISOMERÍA *cis-trans*

Para una molécula del tipo:  $R-CH=CH-R$  puede haber dos formas no superponibles que corresponden a dos estereoisómeros distintos, en general no interconvertibles debido a la gran energía que requiere el giro en torno al

doble enlace. Si los sustituyentes idénticos están al mismo lado del doble enlace, el isómero será **cis**. Si están uno a cada lado, será **trans**.

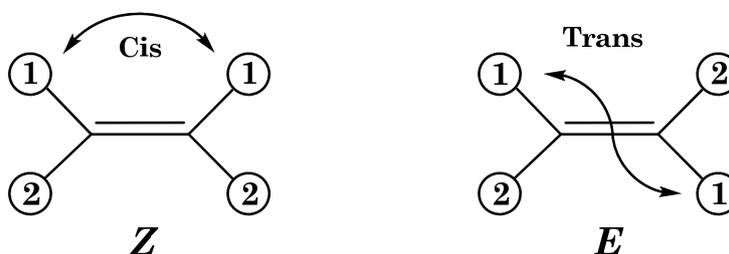


Si la comparación entre los sustituyentes no es clara como ocurre en compuestos etilénico con cuatro sustituyentes diferentes no es posible asignar qué compuesto es *cis* y qué compuesto es *trans*. En este caso se recurre a la regla secuencial del sistema *RS*.



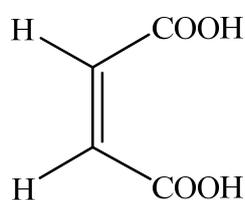
Los pasos a seguir son:

- Se determina el sustituyente prioritario entre los dos sustituyentes en cada carbono del doble enlace.
- Se examina la posición relativa de los dos sustituyentes prioritarios. Si están en posición *cis*, la molécula tiene configuración **Z**; en caso contrario tiene configuración **E**.

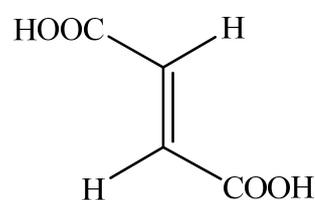


Ambos isómeros *cis-trans* o *E-Z* son entre sí diastereoisómeros.

Las propiedades físicas y químicas de estos isómeros pueden ser notablemente diferentes. Así, para el compuesto  $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$  hay dos isómeros netamente distintos:

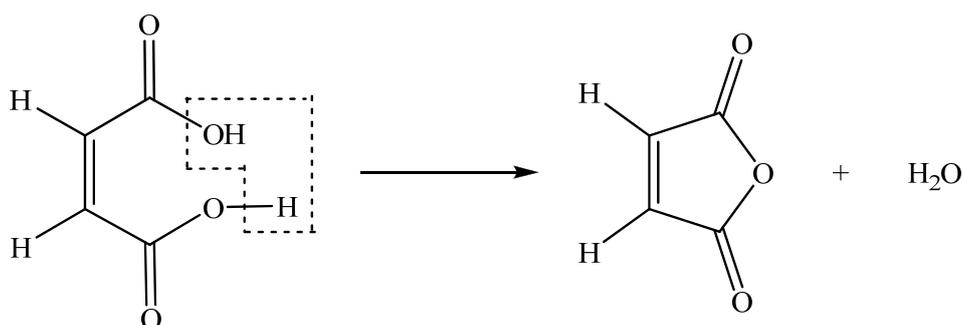


Ácido maleico



Ácido fumárico

El primero se transforma en anhídrido por pérdida intramolecular de una molécula de agua. El segundo no da lugar a la formación del anhídrido por estar muy separados sus grupos  $-\text{OH}$ :

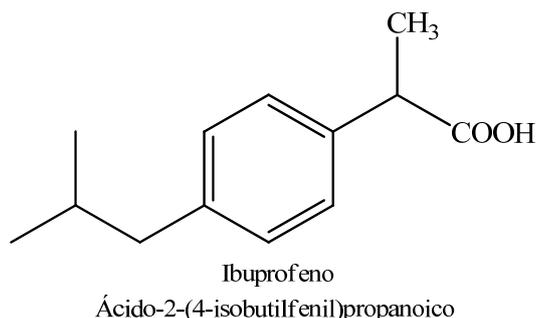


También en este caso sus propiedades físicas serán distintas. El isómero *trans* tendrá puntos de fusión y ebullición mayores debido a la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares, posibilidad que será menor en el *cis*.

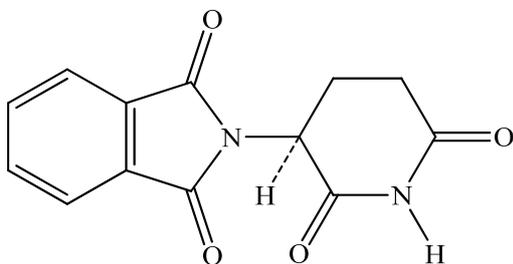
## APÉNDICE

Gran parte de los medicamentos que se recetan hoy en día están preparados como mezclas racémicas. Dada la estereoespecificidad de la

mayoría de los procesos biológicos solamente uno de los enantiómeros surte el efecto deseado mientras que el otro, en muchos casos, no presenta actividad alguna. Tal es el caso del ibuprofeno, ácido 2-(4-isobutilfenil)propanoico. El enantiómero *S* es el responsable de las propiedades analgésicas, si bien el enantiómero *R* es transformado en el enantiómero *S* a través de procesos enzimáticos en el organismo humano.



En algunos casos el enantiómero en principio no activo puede tener una función no deseada. Así, entre el año 1959 y 1962 se suministró talidomida a mujeres embarazadas como sedante y contra las náuseas. En este caso era el enantiómero *R* el que tenía propiedades terapéuticas. Sin embargo, el enantiómero *S* presentaba propiedades teratogénicas y fue el responsable de los graves defectos con los que nacieron los hijos de estas mujeres. El problema continuaba con el suministro exclusivo del enantiómero *R* ya que el organismo humano producía una racemización del fármaco.



(*S*)-Talidomida