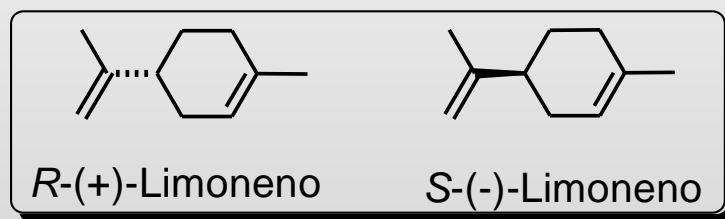


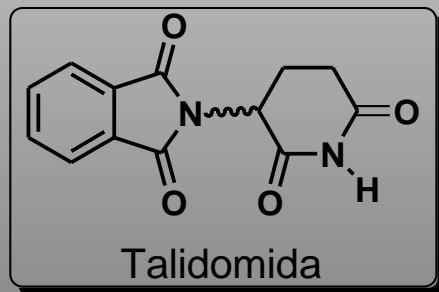
ESTEREOSELETIVIDADE

Importância da quiralidade

A maioria dos compostos nos organismos vivos são quirais, incluindo o DNA, enzimas, anticorpos e hormônios. Cada enantiômero tem características diferentes. O **LIMONENO** é um exemplo clássico: enquanto que a forma **R** apresenta o odor de laranja, a forma **S** apresenta odor de limão



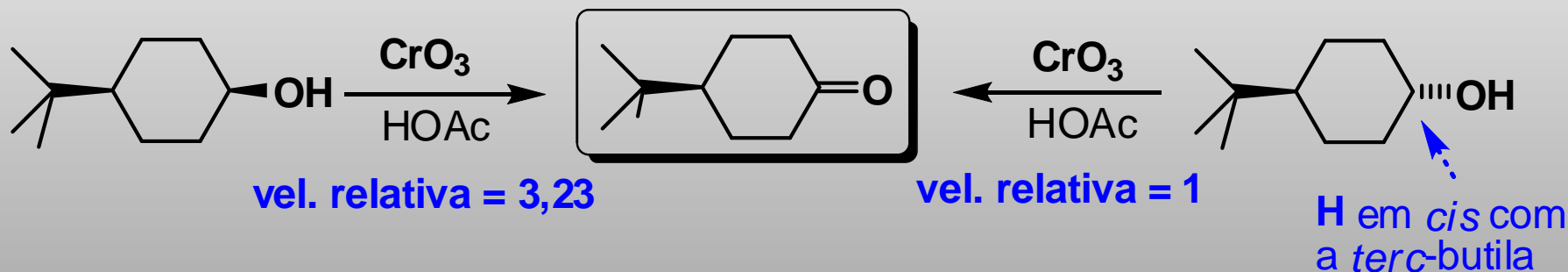
A atividade de fármacos também depende da quiralidade: a **TALIDOMIDA**, por exemplo, causou a má formação de milhares de fetos, quando administrada, na década de 1960, a várias gestantes. Descobriu-se que apenas um dos enantiômeros, entretanto, causava a má formação congênita, enquanto que o outro era sedativo e não era prejudicial



Podemos citar outras moléculas orgânicas quirais que são importantes, tanto do ponto de vista biológico como econômico: Fármacos modernos, inseticidas, reguladores de crescimento de plantas, cristais líquidos, etc

A estereoquímica também tem efeito importante na reatividade dos compostos Ex: oxidação de álcoois

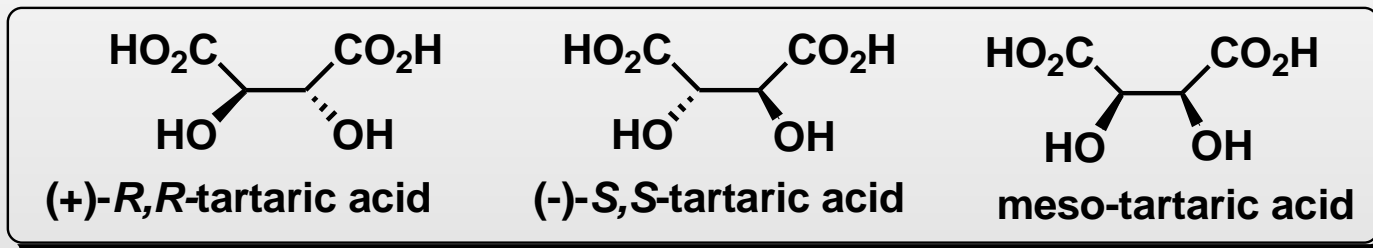
Velocidade relativa de oxidação dos estereoisômeros de 4-*t*-butilciclohexanol



Estereoisômeros possuem o mesmo esqueleto carbônico e os substituintes tem regioquímica idêntica; porém os estereoisômeros diferem no arranjo espacial dos átomos na molécula

Compostos com n estereocentros terá no máximo 2^n estereoisômeros

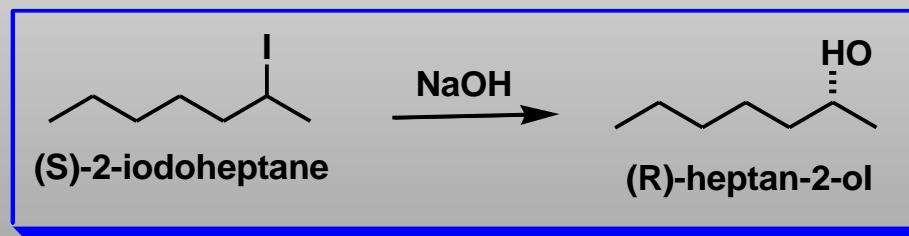
n° máximo de estereoisômeros: 2^n



Reações Estereoespecíficas

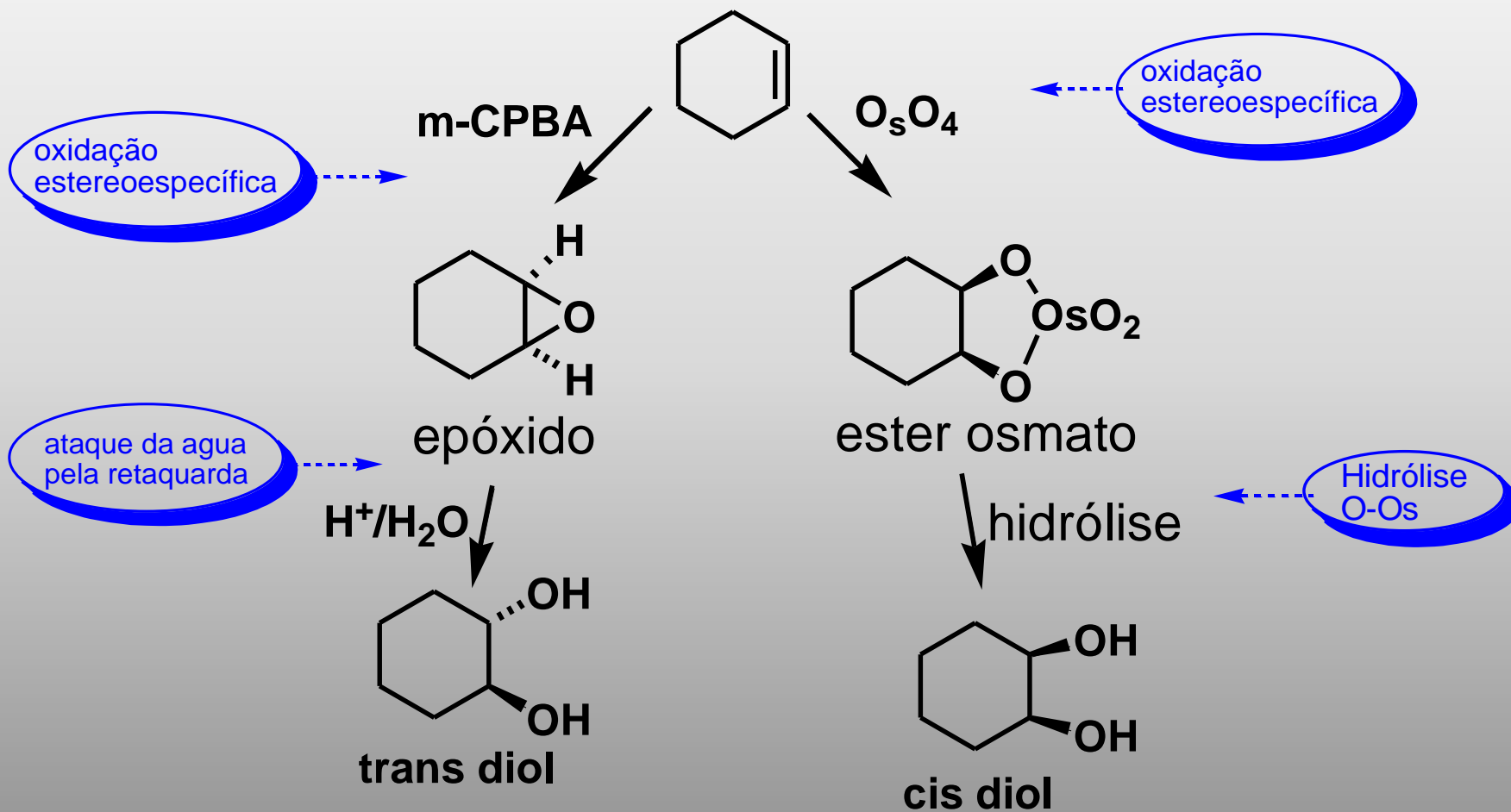
Algumas reações químicas demandam um decurso estérico específico (único) – reações estereoespecíficas

EX:



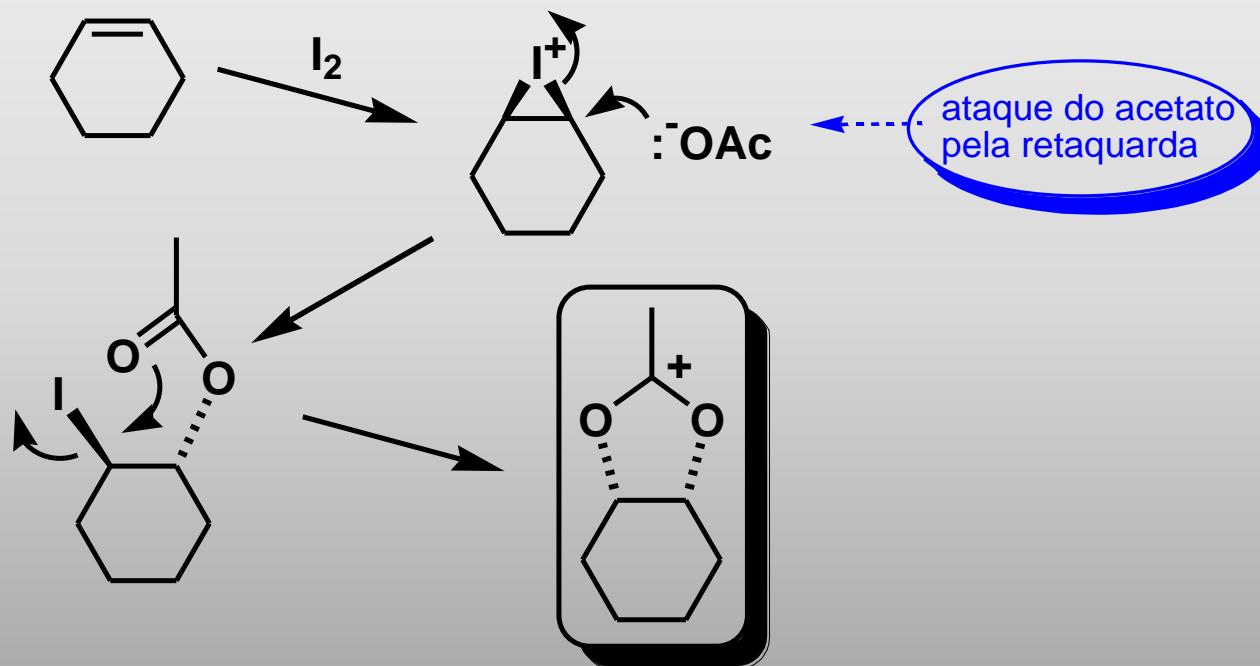
Uma reação S_N^2 envolve o deslocamento concertado de um bom grupo abandonador por um nucleófilo via ataque estereoespecífico pela retaguarda, resultando na inversão de configuração do centro estereogênico.

Síntese estereoespecífica de 1,2-diois



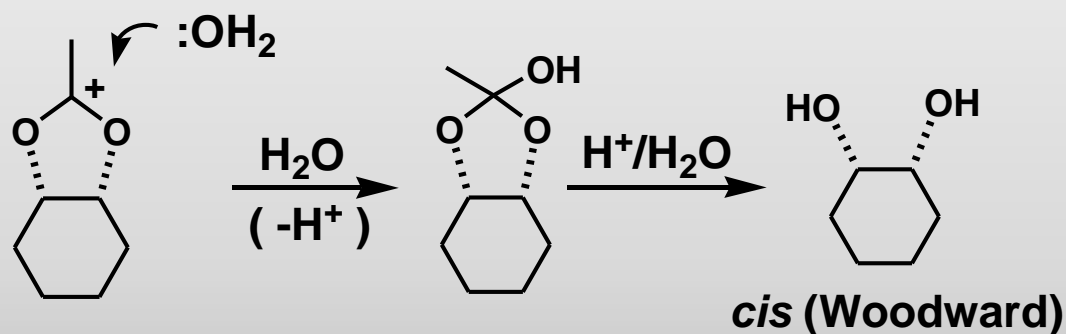
Síntese estereoespecífica de 1,2-diois

Oxidação envolvendo Iodo-acetato de prata:

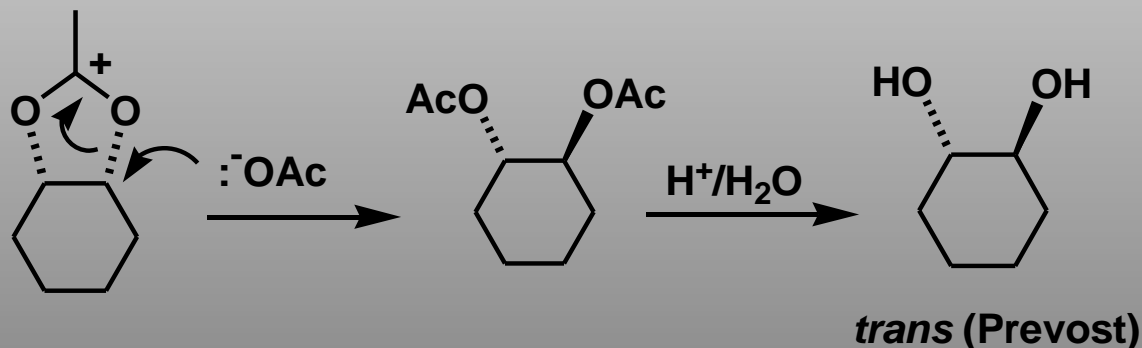


O decurso estérico da reação depende criticamente da presença ou ausência de água: diois *cis* ou *trans* podem ser seletivamente preparados por reações estereoespecíficas

Condições Úmidas (reação de Woodward)



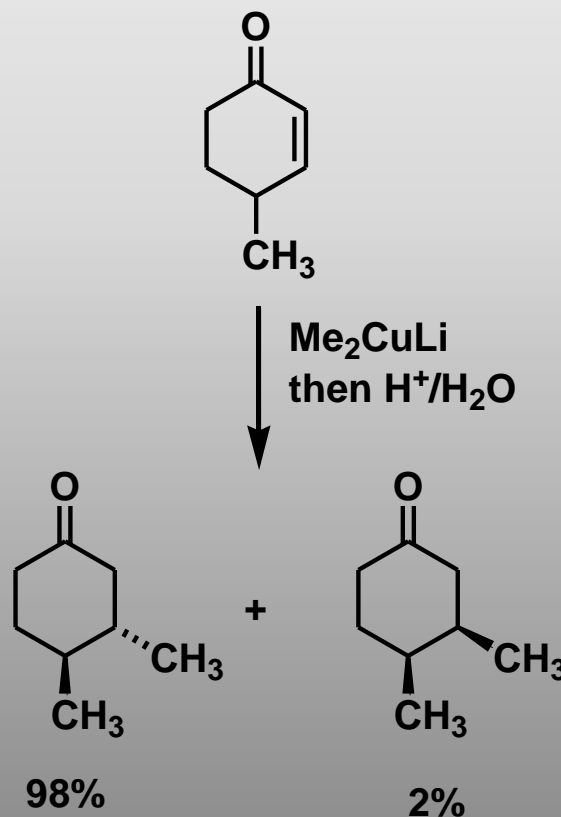
Condições Anidras (reação de Prevost)



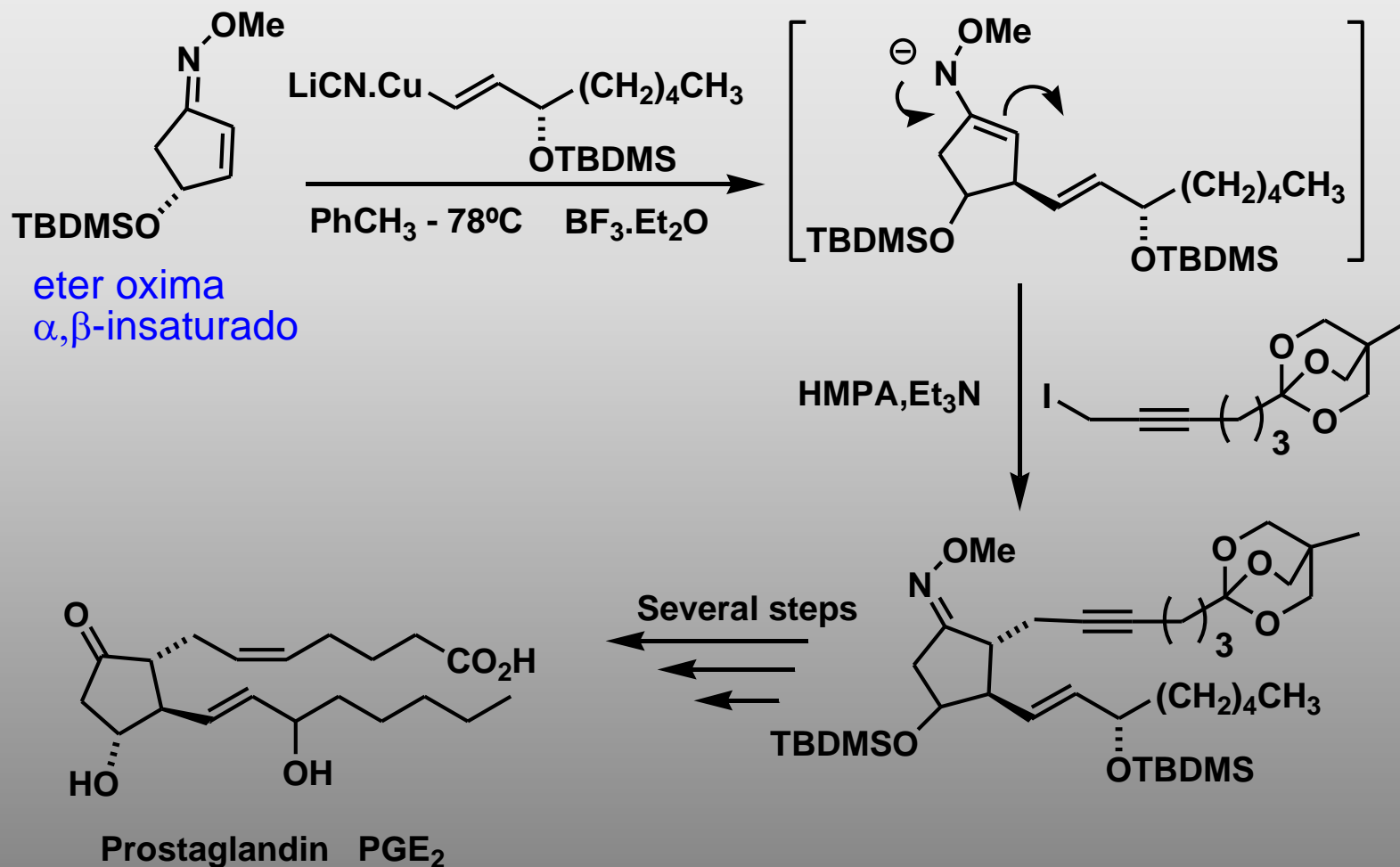
Reações Estereosseletivas

São reações cujos mecanismos oferecem caminhos alternativos, de tal forma que a reação pode proceder pelo caminho mais favorecido (controle cinético) ou que leva ao estereoisômero mais estável como produto majoritário (controle termodinâmico).

Normalmente esse tipo de seletividade é conseguida pela presença de uma barreira física, que impede a formação de um dos isômeros (impedimento estérico). Esse tipo de controle é conseguido mais facilmente em sistemas cíclicos: **Ex: adição conjugada estereosseletiva**



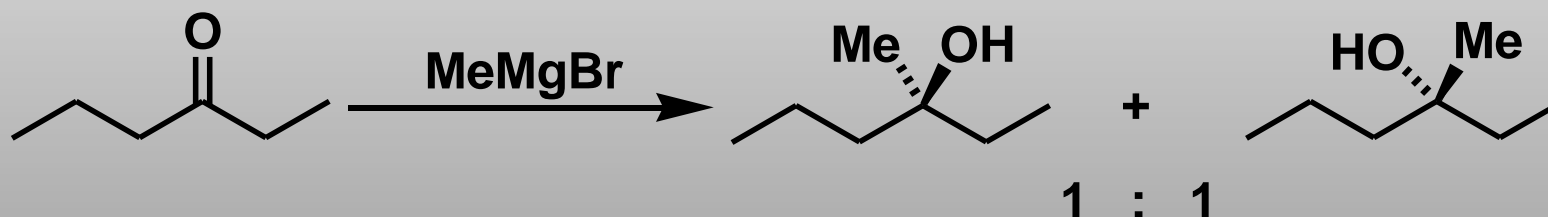
Adição regioseletiva 1,4 em éteres oxímicos: O cuprato se adiciona preferencialmente em *trans* ao éter de sílcio levando à formação de uma “enamina”, que pode reagir com eletrófilos (preferencialmente em *trans*) para levar a produtos di-alquilados (Reação Tandem).



Reações Estereosseletivas: moléculas acíclicas

O estereocontrole em moléculas acíclicas é muito mais difícil de se conseguir do que para moléculas cíclicas, devido a maior flexibilidade desses compostos.

Um caso em que se pode prever o decurso estérico é a adição de nucleófilos em cetonas acíclicas. A adição de **Nu** em cetonas não simétricas leva a uma mistura racêmica.

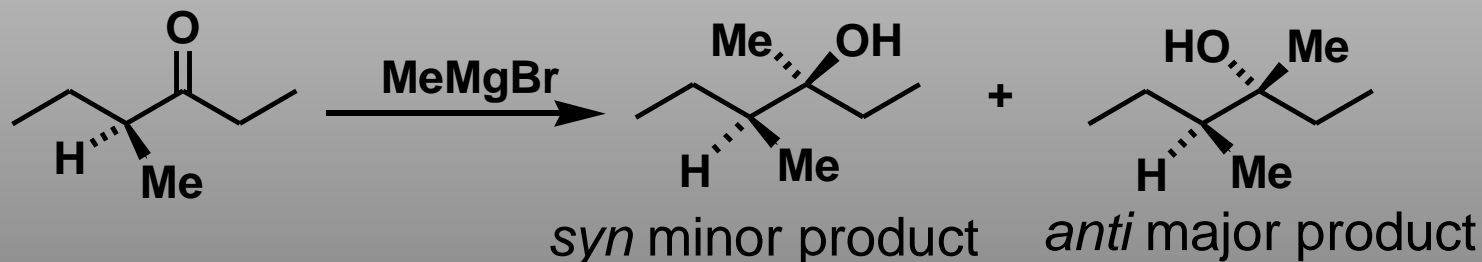


Se o carbono em α ao grupo carbonílico for um centro estereogênico, então as duas faces da carbonila não serão mais equivalentes. Nesse caso, a adição de Nu ocorre de maneira diastereosseletiva:

A adição de um **Nu** na face *si* ou *re* da carbonila não será mais estatístico e uma mistura de diastereoisômeros será formada.

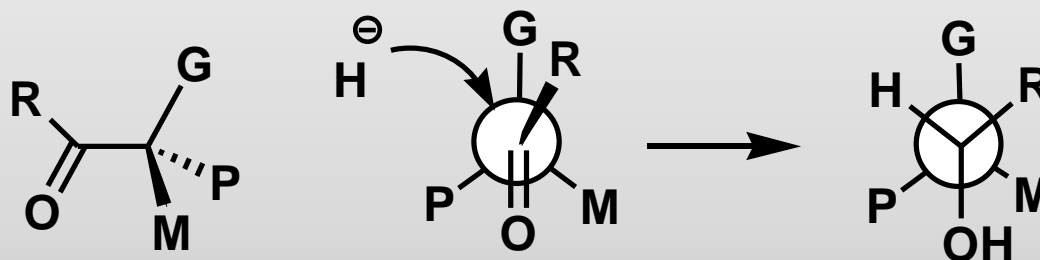
Quando a adição de um **Nu** é reversível (não é o caso abaixo), é provável que o produto termodinâmico (mais estável) seja formado preferencialmente.

A adição de organometálicos (Grignard, organolítio ou hidretos) em compostos carbonílicos é essencialmente irreversível e o produto cinético será formado preferencialmente.



Vários modelos tem sido formulados para racionalizar o decurso estérico dessas reações. Embora o modelo de **Cram** seja frequentemente citado, o modelo de **Felkin-Ahn** é agora preferido.

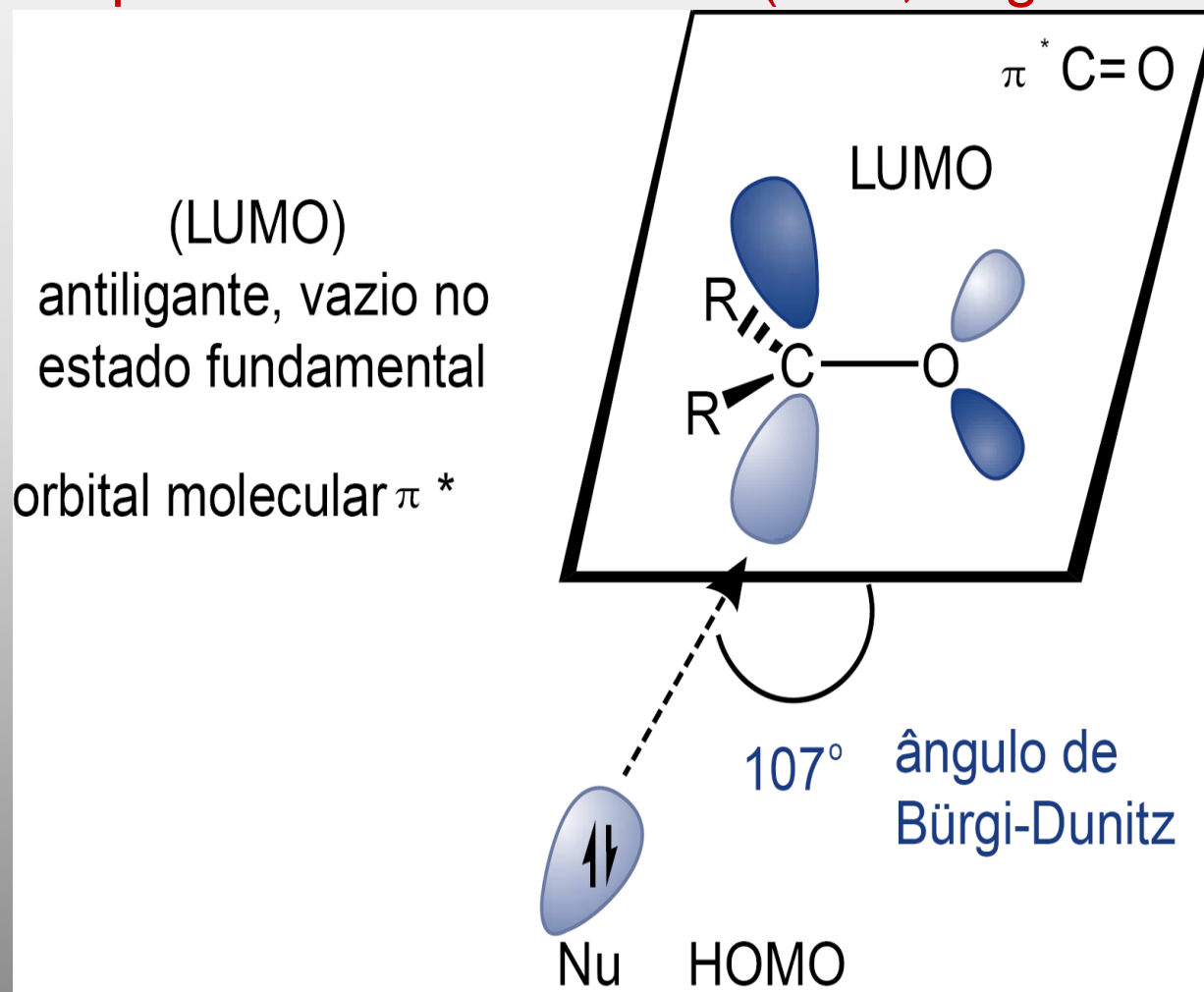
Modelo de Cram



M = médio
P = pequeno
G = grande

Regra de Cram – modelo empírico: “Quando uma reação de adição gera um centro estereogênico adjacente a um centro estereogênico já existente, a **ligação dupla, no estado de transição, estará cercada pelos 2 substituintes menos volumosos** e o nucleófilo atacante se aproximará pelo lado menos impedido da ligação dupla”.

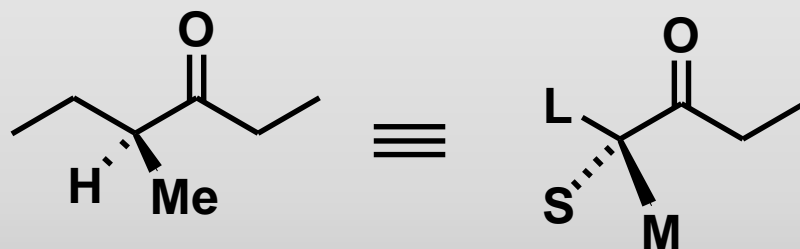
No **modelo de Felkin-Ahn** está previsto componentes orbitales, inclusive leva em consideração o ângulo de ataque do Nu na carbonila (107° , ângulo de Bürgi-Dunitz).



A trajetória de 107° aproxima, no estado de transição, o Nu dos substituintes

Aplicação do modelo de Felkin-Ahn

Nomeando os grupos Me, Et e H ligados ao carbono α

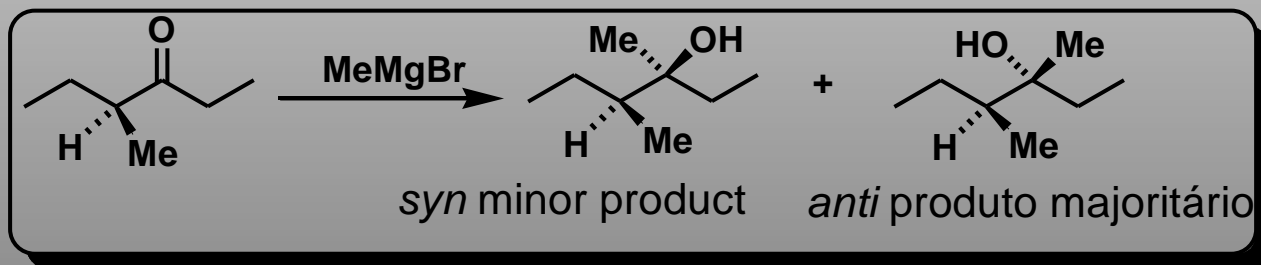
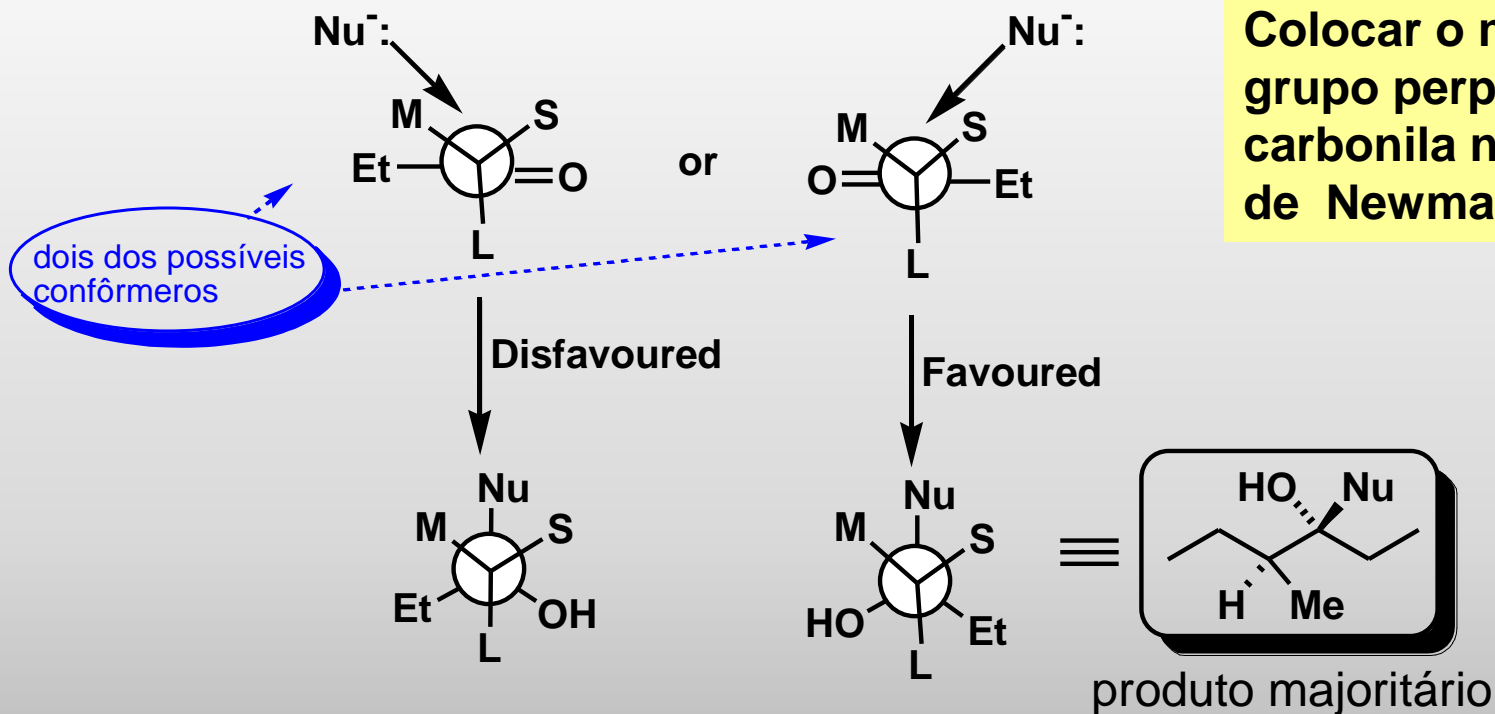


S = smallest group

M = medium size group

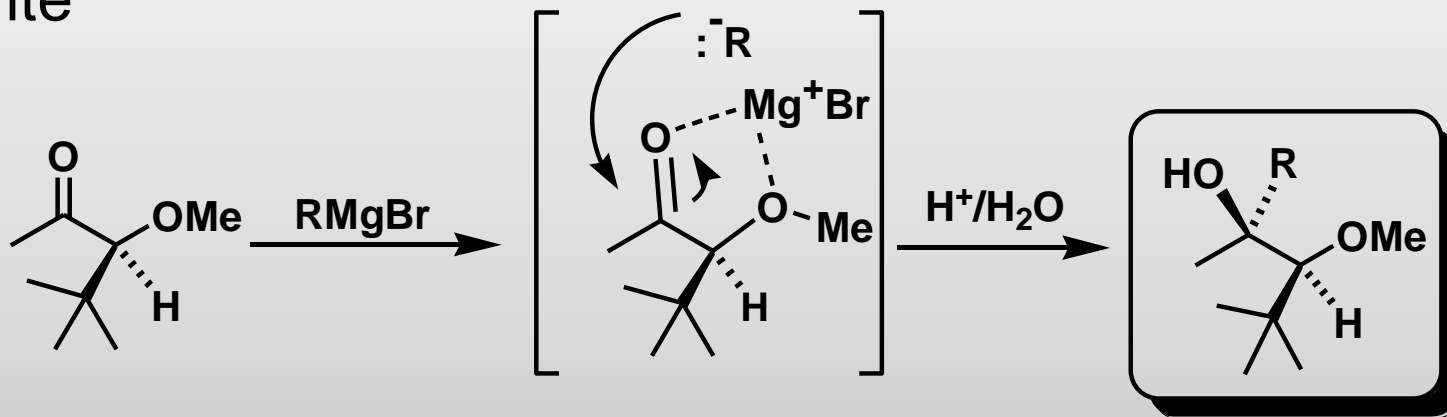
L = largest group

Aplicação do modelo de Felkin-Ahn



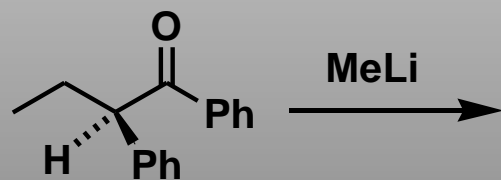
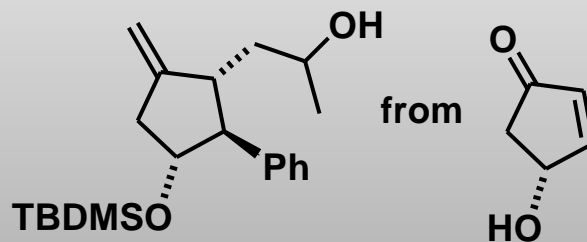
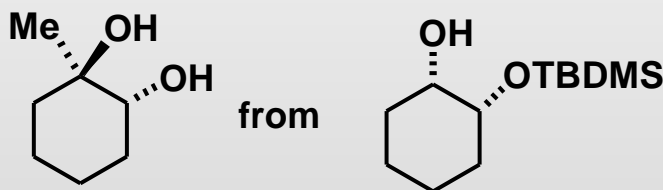
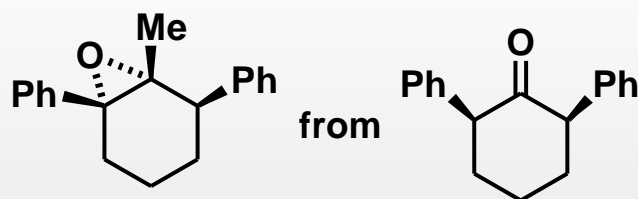
Modelo Quelado

Quando um grupo coordenante (metoxi, nitrogênio) está presente em alfa à cetona, o decurso estérico pode ser diferente



Adição nucleofílica em cetonas controlada por quelação

Nesse caso, a quelação do contra-íon (Magnésio no caso do reagente de Grignard) mantém a molécula em uma forma cíclica. O grupo volumoso bloqueia uma das faces da carbonila (nesse caso a face *Re*), predominando o ataque na face *Si*. Outro contra-íon que quela bem é o Zn .

Exercícios:

Forneça os produtos diastereoisoméricos majoritários e minoritários para essa reação (use projeções de Newman para os modelos de Cram e Felkin-Ahn: os dois modelos levariam ao mesmo diastereoisômero majoritário ?)