

Estereoquímica

Notas de aula do Módulo 7 da disciplina QUI022 (Química Orgânica), ministrada na Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI) pelo professor Lucas Raposo Carvalho, no 2º semestre de 2024.

Lucas Raposo Carvalho

Atualizado pela última vez em: 29 de outubro de 2024

Referências principais

1. SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; SNYDER, S. A. (2018). Química Orgânica (12ª ed.). LTC;
2. BRUCE, P. Y. Organic Chemistry (8ª ed.). Pearson India.
3. KLEIN, D. Organic Chemistry (4ª ed.). Wiley.
4. ANSLYN, E. V.; DOUGHERTY, D. A. Modern Physical Organic Chemistry (2005). University Science.

Conteúdo

Aula 11 (01/10/2024) – Estereoquímica	1
1.1 Análise de cicloalcanos	2
1.1.1 Ciclopropano (C ₃ H ₆)	2
1.1.2 Ciclobutano (C ₄ H ₈)	3
1.1.3 Ciclopentano	4
1.1.4 Cicloexano (C ₆ H ₁₂)	5
1.2 Isomeria espacial	8
1.3 Nomenclatura R,S (Cahn-Ingold-Prelog)	10

✳ Aula 11 (01/10/2024)

Em módulos anteriores, o conceito de isômeros constitucionais foi abordado. Foi visto que compostos orgânicos com mesma fórmula molecular po-

dem ser isômeros de cadeia, de função, de posição, metâmeros ou tautômeros, de acordo com as mudanças **constitucionais** entre os isômeros. Ou seja, a isomeria vista previamente se baseou nas diferentes **conectividades** entre os átomos. Esse módulo trata do estudo das moléculas do ponto de vista espacial, no qual cicloalcanos serão analisados quanto a parâmetros estruturais e uma nova classe de isômeros será introduzida, para a qual a conectividade permanece a mesma e apenas o **arranjo espacial** se modifica.

1.1 Análise de cicloalcanos

A análise de cicloalcanos é um ramo da estereoquímica que leva em consideração três parâmetros essenciais; a **tensão angular**, a **tensão torsional** e a **tensão estérica**. Todos esses parâmetros contribuem para a *desestabilização* do ciclo em questão. É importante ressaltar que todas as tensões descritas são parâmetros energéticos **comparativos**.

- A **tensão angular**, também chamada de tensão anelar ou tensão de Bayer, em homenagem a Adolf von Bayer que a desenvolveu em 1890 (BAYER, 1885), descreve a energia necessária para distorcer um conjunto de ligações químicas para formar um ciclo (BACHRACH, 1990). Em termos mais específicos, descreve a desestabilização de um cicloalcano oriunda do desvio dos ângulos de ligação do valor ideal de um tetraedro – *i.e.*, $109,5^\circ$ (WIBERG, 1986; DUDEV; LIM, 1998);
- A **tensão torsional** descreve a desestabilização associada com a sobreposição espacial de substituintes em conformações *gauche*, estrelada ou eclipsada;
- A **tensão estérica** descreve a desestabilização associada com a repulsão entre dois substituintes volumosos.

1.1.1 Ciclopropano (C_3H_6)

O ciclopropano é o composto cíclico com o menor número possível de átomos de carbono e, por conter apenas três átomos de carbono, possui geometria planar. Isso faz com que possua ângulos internos – *i.e.* $\angle CCC$ – iguais a 60° . Além disso, os ângulos entre as ligações C–H – *i.e.*, $\angle HCH$ – são iguais a 115° (Figura 1).

A estrutura tridimensional do ciclopropano revela que a diferença entre $\angle CCC$ do anel e o esperado para um carbono tetraédrico ($109,5^\circ$) é igual a $49,5^\circ$, gerando uma grande penalidade energética – *i.e.*, alta tensão angular. Além disso, revela que os átomos de hidrogênio estão *eclipsados*, ou seja, as ligações

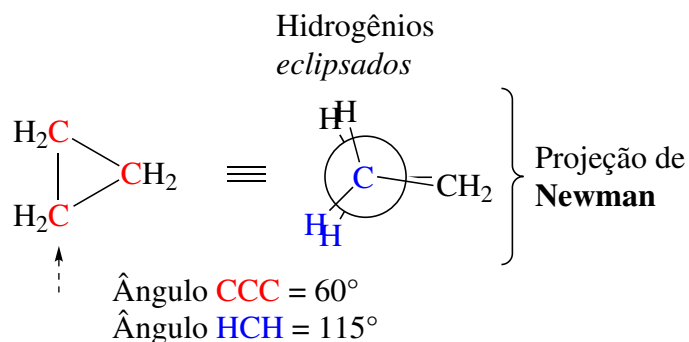


Figura 1: Fórmula estrutural e projeção de Newman do ciclopropano (C_3H_6), mostrando os ângulos de ligação CCC e HCH.

C–H estão paralelas e os átomos de hidrogênio se sobrepõem espacialmente. Essa sobreposição causa uma pequena repulsão entre as nuvens eletrônicas dos átomos e, de forma mais preponderante, impede interações orbitais estabilizantes para o composto¹.

É importante mencionar que o desvio do ângulo tetraédrico ideal é grande a ponto da sobreposição dos orbitais $2sp^3$ ser praticamente lateral. Isso faz com que os átomos de carbono do ciclo possuam hibridação similar a sp^2 e, por consequência, um caráter s mais acentuado que o normal, deixando seus átomos de hidrogênio mais acídicos (MEIJERE, 1979).

1.1.2 Ciclobutano (C_4H_8)

Caso o ciclobutano fosse exatamente planar, os ângulos de ligação \angle CCC seria iguais a 90° . Todavia, adota uma conformação curva, com um ângulo de curvatura igual a 35° , reduzindo o \angle CCC para $\sim 86^\circ$ (BUCOURT, 1974; KARNIK; HASAN, 2021). Essa redução no ângulo de ligação, provocando aumento da tensão angular, é compensada pelo alívio da tensão torsional, já que a curvatura do ciclo permite que os átomos de hidrogênio não fiquem completamente eclipsados. Além disso, o ângulo HCH é similar ao do ciclopropano – *i.e.*, \angle HCH = 114° – e o ângulo diedro, φ , é aproximadamente igual a 25° (COTTON; FRENZ, 1974; KARNIK; HASAN, 2021)².

¹Essas interações orbitais são similares à presente no etano, que adota uma conformação estrelada para que os orbitais σ_{CH} e σ_{CH}^* adotem uma disposição antiperiplanar, estabilizando o sistema.

²É importante lembrar que o ângulo diedro é aquele formado entre dois planos intercessores, cada um formado por três átomos. Os valores reportados para o ângulo diedro variam entre 10° e 30° de acordo com as técnicas utilizadas. Por exemplo, um estudo utilizando difração de elétrons gerou um valor de 20° (DUNITZ; SCHOMAKER, 1952) e outros estudos resultaram em valores de até 30° . Todavia, o valor mais aceito é por volta de 25° .

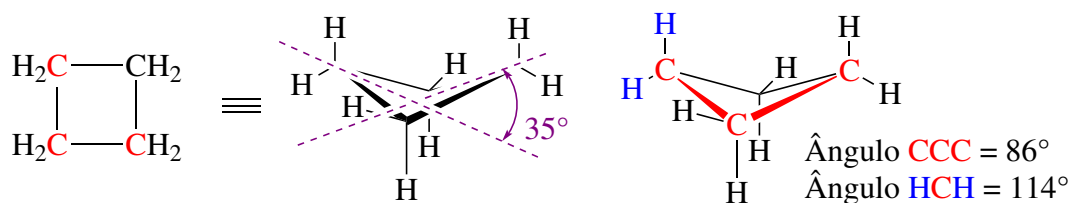


Figura 2: Estruturas do ciclobutano, mostrando a curvatura do anel e seu respectivo ângulo, além dos valores dos ângulos de ligação CCC e HCH.

1.1.3 Ciclopentano

Os ângulos internos de um pentágono perfeito são todos iguais a 108° e essa situação se aplicaria ao ciclopentano caso ele fosse planar. Ademais, tal situação resultaria em uma tensão angular quase nula para tal ciclo – contaria com uma diferença de apenas $1,5^\circ$ em comparação ao tetraedro perfeito. Todavia, tal situação faria com que todos os átomos de hidrogênio ficassem eclipsados, induzindo uma tensão torsional considerável. Sendo assim, o ciclopentano adota duas conformações preferenciais, (i) o envelope e (ii) a meia-cadeira (**Figura 3**).

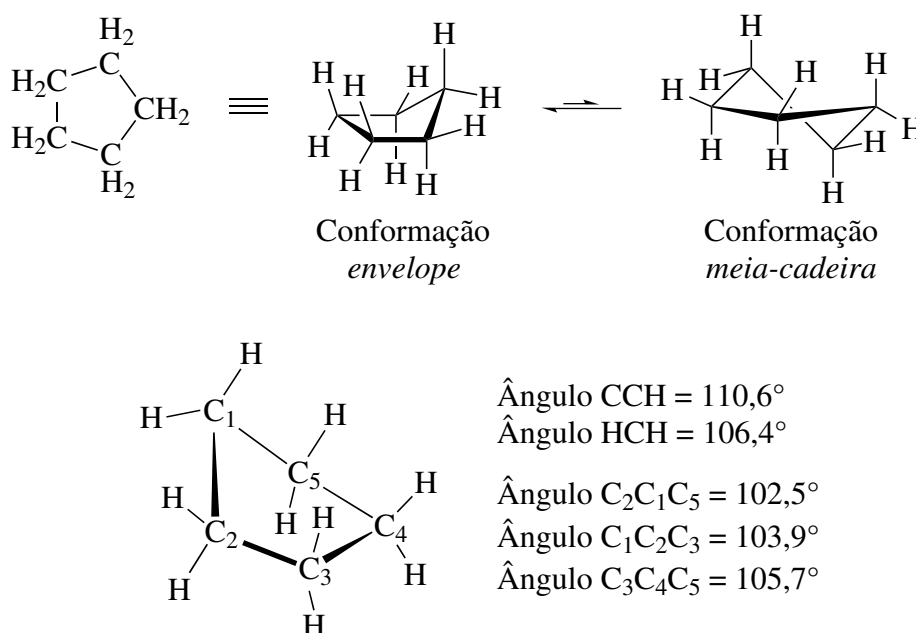


Figura 3: Conformações envelope e meia-cadeira do ciclopentano, mostrando os ângulos de ligação da primeira (WU et al., 2002; OCOLA; BAUMAN; LAANE, 2011).

Como se pode perceber, a conformação envelope possui ângulos entre as ligações C–C menores que 108° (OCOLA; BAUMAN; LAANE, 2011; WU et al., 2002). Essa redução no ângulo de ligação é compensada pela diminuição na tensão torsional provocada pelo arranjo estrelado de certos átomos de hi-

drogênio no anel. É importante ressaltar que a conformação envelope é $0,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que a meia-cadeira e $5,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que a conformação planar (KARNIK; HASAN, 2021).

1.1.4 Cicloexano (C_6H_{12})

Embora o cicloexano possua um equilíbrio conformacional complexo envolvendo várias conformações com diferentes energias, a conformação que será discutida aqui é a cadeira, que é a mais estável³. Essa conformação possui todos os átomos de hidrogênio estrelados, com um ângulo diedro igual a 56° , ligações C–C com ângulos iguais a 111° e $\angle \text{HCH}$ igual a 106° (Figura 4) (DIXON; KOMORNICKI, 1990; BIAŁKOWSKA-JAWORSKA; JAWORSKI; KISIEL, 1995).

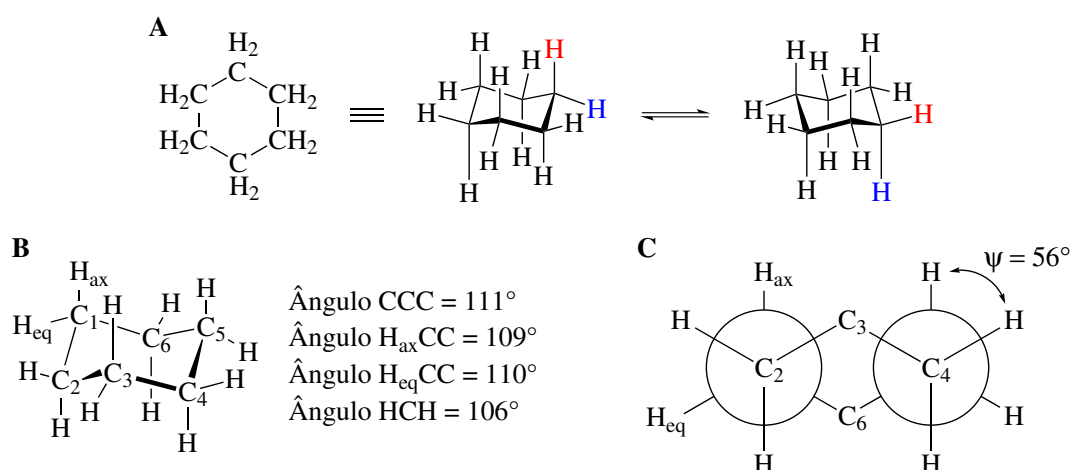


Figura 4: Conformação cadeira do cicloexano. (A) A conformação cadeira do cicloexano pode existir na forma de um equilíbrio entre duas cadeiras, que se interconvertem. Além disso, (B) os ângulos entre as ligações se aproximam do ângulo esperado para um tetraedro perfeito e (C) a projeção de Newman da conformação mostra como o ângulo diedro possui um valor próximo a 60° .

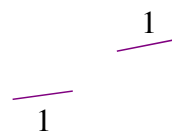
Pode-se perceber que todos os ângulos de ligação ficam próximos ao ângulo do carbono tetraédrico. Além disso, a Figura 4C mostra que a projeção de Newman, que possui informações úteis sobre o ângulo diedro da conformação cadeira e revela que todos os átomos de hidrogênio são estrelados.

³O cicloexano possui quatro conformações distintas e cada uma delas é descrita por um par de imagem especulares, totalizando oito confôrmers. A interconversão entre esses confôrmers – cadeira, meia-cadeira, bote torcido e bote – é complexa e tem-se que a cadeira é $10,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que a meia-cadeira, $5,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que o bote torcido e $7,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que o bote (NELSON; BRAMMER, 2011).

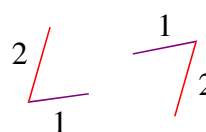
Esse conjunto de fatores faz com que a tensão angular e torsional da conformação cadeira sejam mínimas. Além disso, há uma interconversão entre as duas conformações cadeira que ocorre naturalmente como um equilíbrio químico (**Figura 4A**). O deslocamento desse equilíbrio será abordado mais adiante.

O desenho de conformações cadeira é algo que exige prática, mas que pode ser praticado seguindo alguns passos específicos.

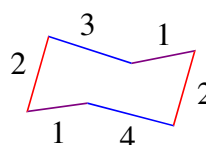
- Desenhar os traços diagonais assinalados como 1, se
1. atentando para deixar um espaço vertical entre os traços;



- Desenhar os traços diagonais assinalados como 2, utilizando uma leve inclinação a partir dos vértices mais externos das retas 1;
- 2.



- Conectar os traços diagonais 2 com os traços 1, utilizando as retas assinaladas como 3;
- 3.



Outro ponto importante acerca do cicloexano é a posição dos átomos dos substituintes da cadeia principal. Primeiramente, um substituinte de um cicloexano pode estar na posição **axial** ou **equatorial** (**BARTON et al., 1954**). Um substituinte na posição axial faz um ângulo grande com o plano que passa próximo da maioria dos átomos de carbono do ciclo e um na equatorial faz um ângulo pequeno com o mesmo plano (**Figura 5**).

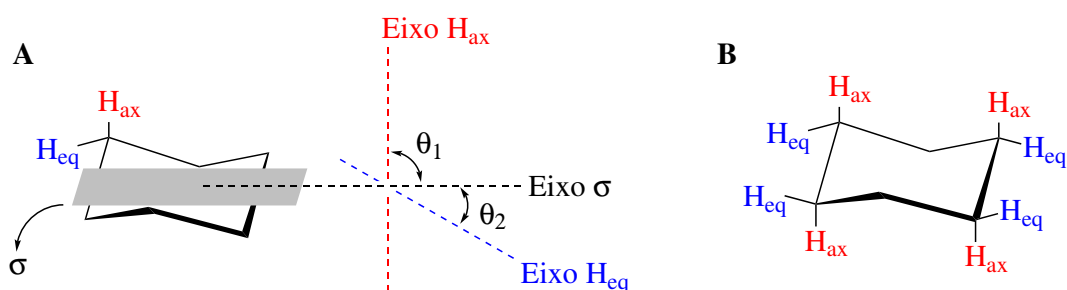


Figura 5: (A) Representação do plano σ que passa próximo do maior número de átomos de carbono e os ângulos que a ligação C–H_{ax} (carbono e hidrogênio axial) e a ligação C–H_{eq} (carbono e hidrogênio equatorial) fazem com tal plano, θ_1 e θ_2 , respectivamente. Os átomos de hidrogênio axiais e equatoriais são mostrados no painel B.

Nota-se que o ângulo que a ligação C–H_{ax} faz com o plano σ , θ_1 , é maior que o ângulo entre a ligação C–H_{eq} e o mesmo plano, θ_2 . Sendo assim, pode-

se considerar que os substituintes axiais estão mais longe do plano médio do anel, enquanto os equatoriais estão no plano médio do anel.

Outro ponto importante a se ressaltar são as posições relativas entre dois substituintes do anel. A **Figura 6A** mostra uma conformação cadeira dois substituintes metil ($-\text{CH}_3$) na posição relativa *cis* e dois substituintes cloro ($-\text{Cl}$) na posição relativa *trans*. Como se pode observar, substituintes na posição *trans* possuem orientações opostas em relação ao plano σ e, na *cis*, a mesma orientação.

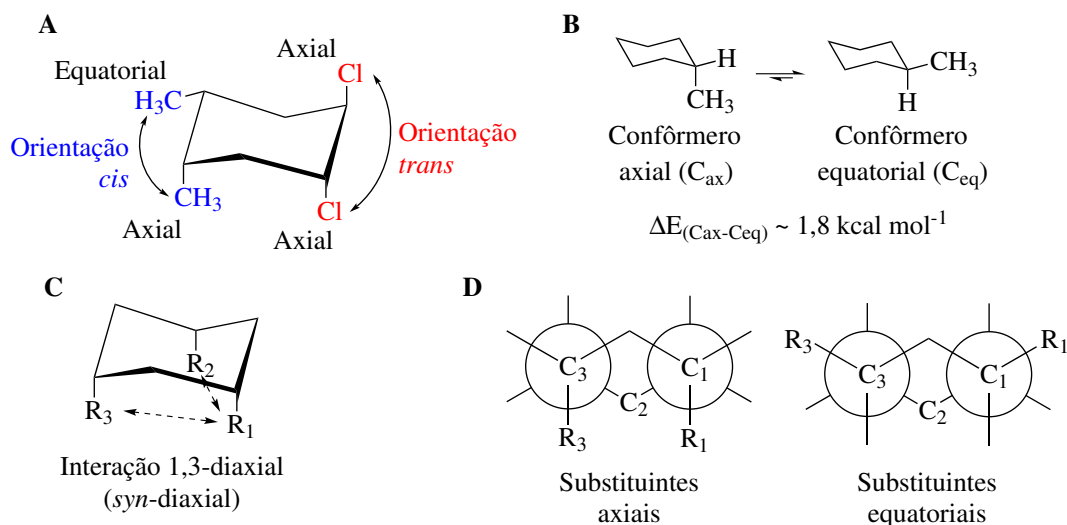


Figura 6: (A) Representação de uma das conformações cadeira do (1*R*,2*R*,4*R*,5*S*)-1,2-dicloro-4,5-dimetilciclohexano com as orientações relativas dos substituintes. (B) Diferença de energias entre os confôrmeros do metilciclohexano e deslocamento do equilíbrio. Tal diferença pode ser explicada pela (C) interação 1,3-diaxial ou *syn*-diaxial, que pode ser melhor visualizada utilizando (D) as projeções de Newman correspondentes.

Além disso, duas conformações cadeiras podem coexistir em um equilíbrio químico e o deslocamento desse equilíbrio será ditado pelas energias relativas de cada confôrmero. No caso do ciclohexano, confôrmeros com substituintes na posição **equatorial** tendem a ser mais estáveis que confôrmeros com substituintes **axiais**. Por exemplo, o metilciclohexano (**Figura 6B**) possui um confôrmero com o grupo metil equatorial que é $1,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que o confôrmero com esse substituinte na posição axial (**Tabela 1**).

Os dados mostram que, para todos os casos, o confôrmero com o substituinte na equatorial é mais estável que o na axial. Além disso, mostra que a diferença de energia diminui quando se aumenta o número de carbonos de 1 até 3 e volta a subir quando se aumenta para 4. A razão dessa diferença é uma competição entre interações 1,3-diaxiais e forças de dispersão, essas últimas que vão além do escopo da disciplina. Para esse conjunto de dados,

Tabela 1: Diferenças de energia, ΔE_{a-e} (kcal mol⁻¹), entre os confôrmeros axial e equatorial para análogos do cicloexano. Os valores foram obtidos por DFT, utilizando o nível de teoria CCSD(T), com diferentes bases (2- ζ , 4- ζ e CBS(3,4)) e aproximações (LI et al., 2024). Os valores mostrados são a média dos valores obtidos computacionalmente para cada análogo.

R	ΔE_{a-e} (kcal mol ⁻¹)
CH ₃	1,79
C ₂ H ₅	1,65
<i>i</i> -Pr	1,39
<i>terc</i> -Bu	4,93

é importante observar que a diferença de energia para o *terc*-butil é substancial e provém, principalmente, do volume do substituinte. Ou seja, para o *terc*-butilcicloexano, a interação 1,3-diaxial é o fato preponderante para a diferença de estabilidade entre os confôrmeros.

De forma análoga, pode-se pensar que, quanto mais substituído for um cicloexano, maior a tendência do confôrmero com os substituintes na equatorial ser o mais estável.

1.2 Isomeria espacial

Conforme mencionado anteriormente, o grande foco desse módulo é a análise das diferenças químicas produzidas por diferentes arranjos especiais de uma determinada molécula. Desse modo, é importante analisar o tipo de isomeria que governa as diferentes conformações moleculares. Tal isomeria é a **espacial**, também chamada de **estereoisomeria**, e um conjunto de compostos podem ser relacionados por duas relações (**Figura 7**):

1. **Enantiômeros:** Relação estabelecida entre dois estereoisômeros que são imagens especulares não sobreponíveis;
2. **Diastereoisômeros:** Relação estabelecida entre dois estereoisômeros que não são imagens especulares.

Outro exemplo de relação de estereoisomeria pode ser observada para cicloalcanos com dois substituintes vizinhos – *i.e.*, 1,2-disubstituído ou com substituintes **vicinais** (**Figura 8**).

Aliado aos conceitos de *cis/trans*, enantiômeros e diastereoisômeros, também é importante introduzir o conceito de **quiralidade**. Uma molécula é dita quiral quando consegue desviar uma luz plano-polarizada em uma quantia

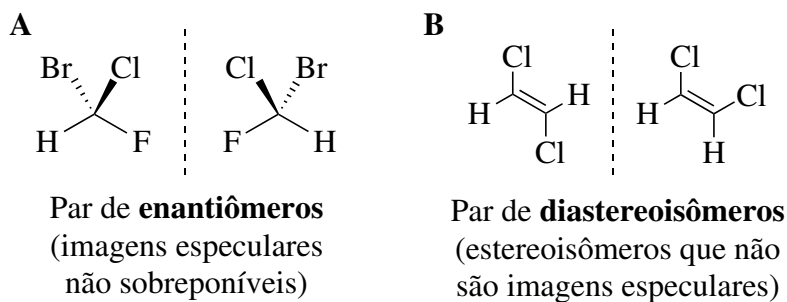


Figura 7: (A) Representação do par de enantiômeros (*S*)-bromoclorofluorometano e (*R*)-bromoclorofluorometano. (B) Representação do par diastereoisômeros *trans*-1,2-dicloroeteno e *cis*-1,2-dicloroeteno.

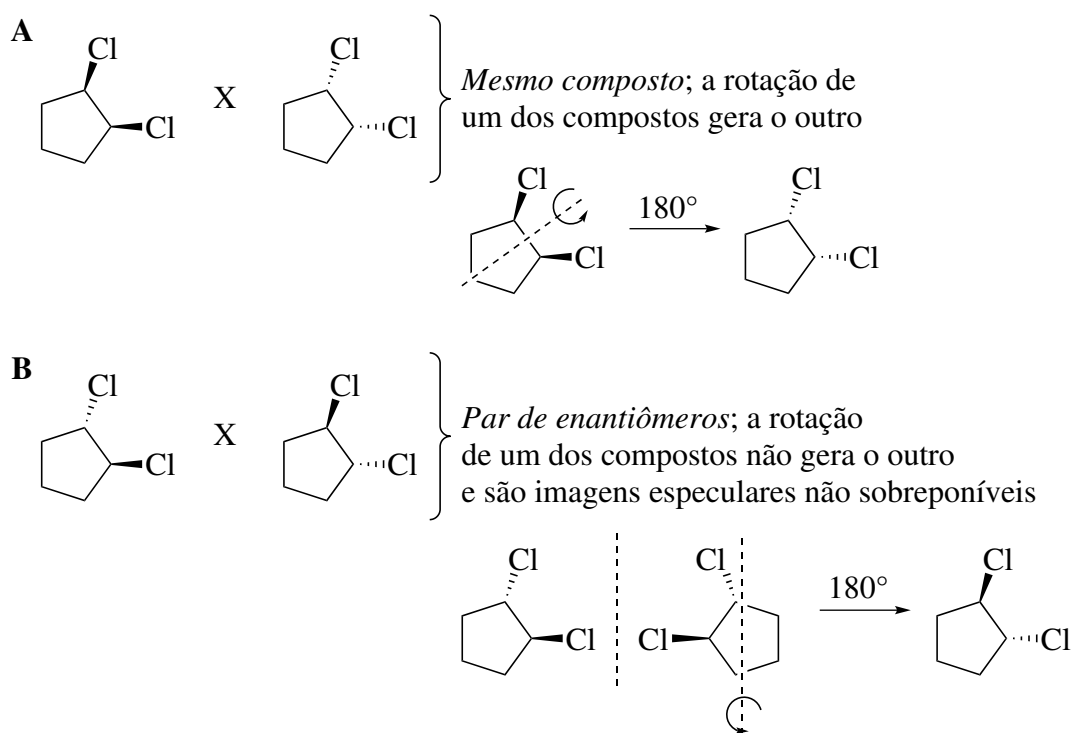


Figura 8: Representação das possíveis relações de estereoisomeria para o 1,2-diclorociclopentano. (A) No caso dos dois substituintes serem *cis*, tem-se que o par de compostos representa a mesma molécula. (B) Todavia, para os substituintes *trans*, tem-se um par de enantiômeros.

superior a 0°. Uma das marcas mais comuns de compostos quirais é a presença de um **carbono quiral**. Um carbono quiral é aquele que possui um determinado número de ligantes de modo que produza duas imagens especulares não sobreponíveis. Para esse módulo, os **carbonos quirais** também serão **carbono assimétricos**, que são aqueles que possuem quatro substituintes diferentes (WADE, 2006).

Além disso, é importante ressaltar que uma das características mais marcantes de moléculas **aqurais** é a presença de um **plano de simetria**. Um

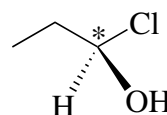
exemplo disso é o composto da **Figura 8A**, que possui um plano de simetria entre os dois átomos de cloro e, por consequência, é **aquiral** e não desvia a luz plano-polarizada.

1.3 Nomenclatura R,S (Cahn-Ingold-Prelog)

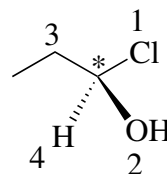
Em módulos anteriores, a nomenclatura de compostos orgânicos foi abordada. Todavia, um fator que fica claro é que a nomenclatura, até então, não é capaz de diferenciar entre um par de enantiômeros. Ao tentar nomear os enantiômeros do butan-2-ol, por exemplo, percebe-se que as ferramentas até então dispostas não são capazes de diferenciar entre ambos, o que fere um dos princípios da nomenclatura sistemática, que é oferecer a diferenciação inequívoca entre dois compostos.

Sendo assim, deve-se utilizar um conjunto de regras que complementa a nomenclatura sistemática da IUPAC, que é a nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog, ou o sistema R,S. Para tal, os seguintes passos devem ser seguidos.

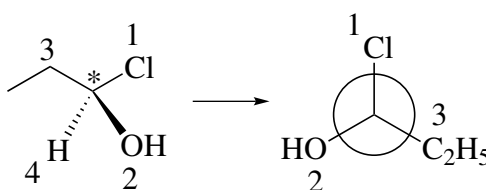
1. Identificar todos os átomos de carbono assimétrico da molécula;



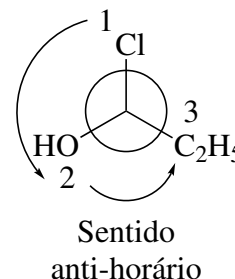
2. Conferir uma ordem de **prioridade**, de 1 a 4, baseada no maior número atômico (Z) até o menor número atômico;



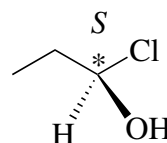
3. Desenhar uma projeção de Newman de modo que o substituinte de menor prioridade fique para trás;



4. Conectar os pontos 1, 2 e 3 e verificar se a conexão adotou um sentido horário ou anti-horário;



5. Caso o sentido dos números seja **horário**, o carbono assimétrico é R. Caso seja **anti-horário**, é S;



Referências

- BACHRACH, S. M. The group equivalent reaction: An improved method for determining ring strain energy. **Journal of Chemical Education**, v. 67, p. 907–908, 1990. DOI: [10.1021/ed067p907](https://doi.org/10.1021/ed067p907). Citado na p. 2.
- BARTON, D. H. R. et al. Nomenclature of Cyclohexane Bonds. **Science**, v. 119, n. 3079, p. 49–49, 1954. DOI: [10.1126/science.119.3079.49](https://doi.org/10.1126/science.119.3079.49). Citado na p. 6.
- BAYER, A. von. Ueber Polyacetylenverbindungen. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 18, p. 2269–2281, 1885. DOI: [10.1002/cber.18850180296](https://doi.org/10.1002/cber.18850180296). Citado na p. 2.
- BIAŁKOWSKA-JAWORSKA, E.; JAWORSKI, M.; KISIEL, Z. The structure of cyclohexane, F-, Cl-, Br- and I-cyclohexane. **Journal of Molecular Structure**, v. 350, n. 3, p. 247–254, 1995. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(94\)08481-V](https://doi.org/10.1016/0022-2860(94)08481-V). Citado na p. 5.
- BUCOURT, R. The Torsion Angle Concept in Conformational Analysis. In: TOPICS in Stereochemistry. [S.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 1974. P. 159–224. ISBN 9780470147177. DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470147177.ch2>. Citado na p. 3.
- COTTON, F. A.; FRENZ, B. A. Conformations of cyclobutane. **Tetrahedron**, v. 30, n. 12, p. 1587–1594, 1974. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90681-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90681-7). Citado na p. 3.
- DIXON, D. A.; KOMORNICKI, A. Ab initio conformational analysis of cyclohexane. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 94, n. 14, p. 5630–5636, 1990. DOI: [10.1021/j100377a041](https://doi.org/10.1021/j100377a041). Citado na p. 5.
- DUDEV, T.; LIM, C. Ring Strain Energies from ab Initio Calculations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, p. 4450–4458, 1998. DOI: [10.1021/ja973895x](https://doi.org/10.1021/ja973895x). Citado na p. 2.
- DUNITZ, J. D.; SCHOMAKER, V. The Molecular Structure of Cyclobutane. **The Journal of Chemical Physics**, v. 20, n. 11, p. 1703–1707, 1952. DOI: [10.1063/1.1700271](https://doi.org/10.1063/1.1700271). Citado na p. 3.
- KARNIK, Anil V.; HASAN, Mohammed. Chapter 8 - Conformations of cyclic, fused and bridged ring molecules. In: KARNIK, A. V.; HASAN, M. (Ed.). **Stereochemistry**. [S.l.]: Elsevier, 2021. P. 273–375. ISBN 978-0-12-821062-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821062-8.00010-7>. Citado nas pp. 3, 5.

LI, Hanwei et al. Axial–equatorial equilibrium in substituted cyclohexanes: a DFT perspective on a small but complex problem. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 26, p. 8094–8105, 10 2024. DOI: [10.1039/D3CP06141H](https://doi.org/10.1039/D3CP06141H). Citado na p. 8.

MEIJERE, A. de. Bonding Properties of Cyclopropane and Their Chemical Consequences. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 18, p. 809–826, 1979. DOI: [10.1002/anie.197908093](https://doi.org/10.1002/anie.197908093). Citado na p. 3.

NELSON, D. J.; BRAMMER, C. N. Toward Consistent Terminology for Cyclohexane Conformers in Introductory Organic Chemistry. **Journal of Chemical Education**, v. 88, n. 3, p. 292–294, 2011. DOI: [10.1021/ed100172k](https://doi.org/10.1021/ed100172k). Citado na p. 5.

OCOLA, E. J.; BAUMAN, L. E.; LAANE, J. Vibrational Spectra and Structure of Cyclopentane and its Isotopomers. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 24, p. 6531–6542, 2011. DOI: [10.1021/jp2032934](https://doi.org/10.1021/jp2032934). Citado na p. 4.

WADE, L. G. Jr. Precision in Stereochemical Terminology. **Journal of Chemical Education**, v. 83, n. 12, p. 1793–1794, 2006. DOI: [10.1021/ed083p1793](https://doi.org/10.1021/ed083p1793). Citado na p. 9.

WIBERG, K. B. The Concept of Strain in Organic Chemistry. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 25, p. 312–322, 1986. DOI: [10.1002/anie.198603121](https://doi.org/10.1002/anie.198603121). Citado na p. 2.

WU, A. et al. Extension of the Karplus Relationship for NMR Spin–Spin Coupling Constants to Nonplanar Ring Systems: Pseudorotation of Cyclopentane. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 106, n. 4, p. 657–667, 2002. DOI: [10.1021/jp013160l](https://doi.org/10.1021/jp013160l). Citado na p. 4.