



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Fundamentos de Química Orgánica

## Capítulo 3: “Estereoquímica”

Susan Lühr

# Fundamentos de Química Orgánica

Unidad 1  
**CONSTRUCCIÓN**  
(enlaces, ángulos)

Unidad 2  
**NOMENCLATURA**  
(nombres)

Unidad 3  
**ARQUITECTURA 3D**  
(estereoquímica)

**COMPUESTOS  
ORGÁNICOS**



Unidad 4  
**COMPORTAMIENTO**  
(reactividad: alcanos, cicloalcanos)

Unidad 5  
**REACTIVIDAD**  
(halogenados)

Unidad 6  
**REACTIVIDAD**  
(alquenos y alquinos)

Unidad 7  
**REACTIVIDAD**  
(aromáticos)

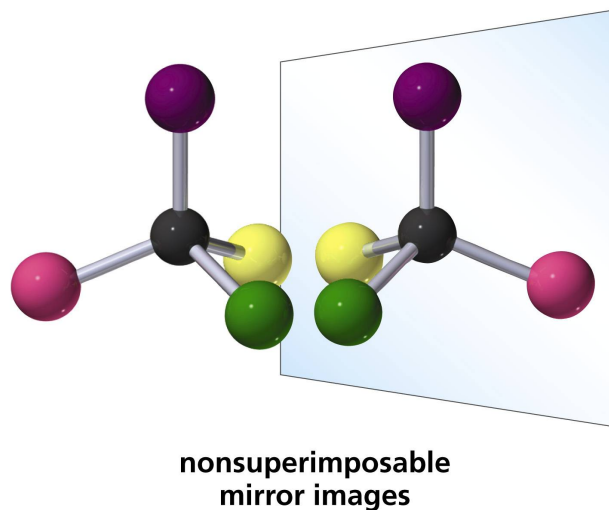
Unidad 8  
**RECONOCIMIENTO-CARACTERIZACIÓN**  
(MS, IR, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ )



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

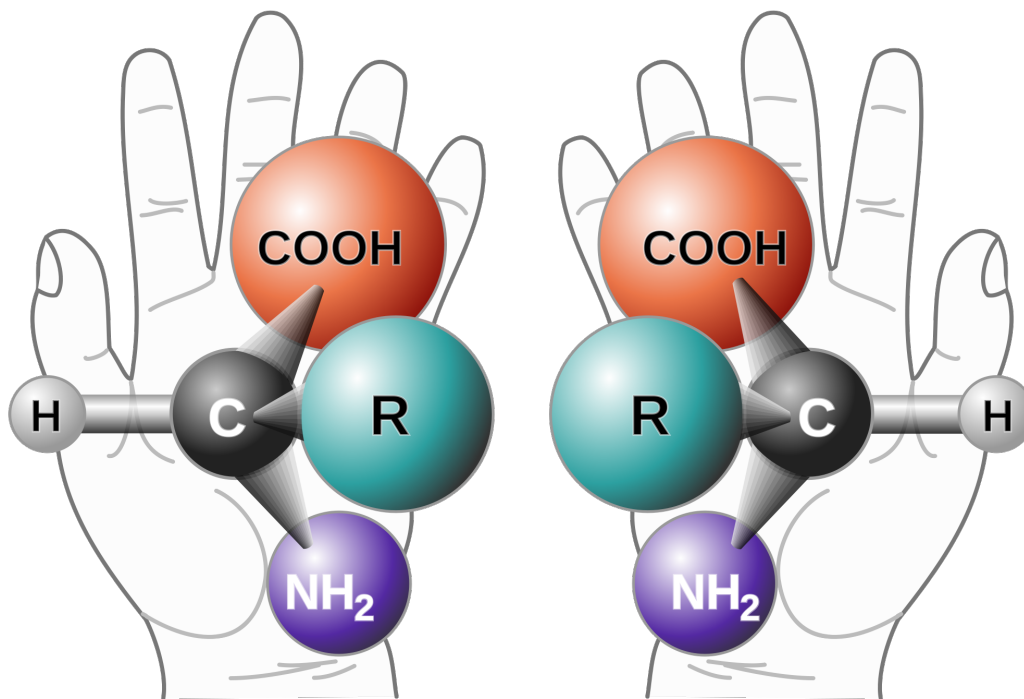
## Capítulo 3: Estereoquímica

- Quiralidad y actividad óptica
- Reglas de Cahn-Ingold-Prelog, enantiómeros *R,S*
- Fórmulas de proyección de Fischer
- Moléculas quirales con más de un centro estereogénicos, Diastereoisómeros
- Compuestos meso
- Resolución de enantiómeros
- Reacciones estereoselectivas
- Quiralidad en otros átomos
- Proquiralidad



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Quiralidad



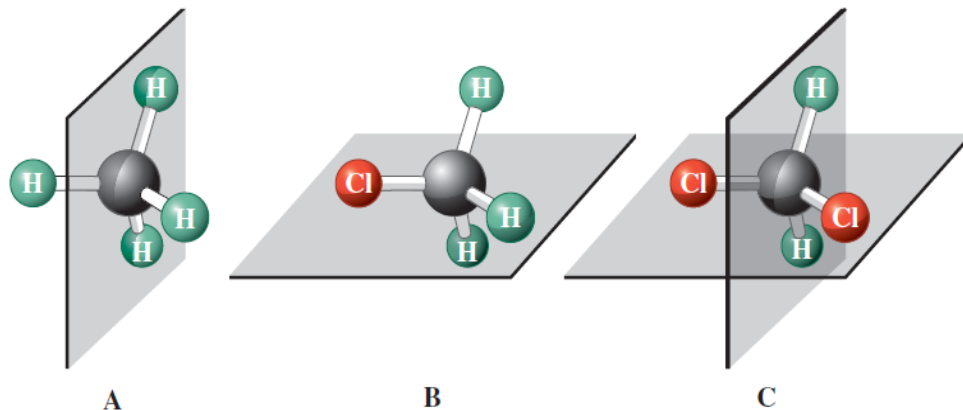
**Quiralidad:** es la propiedad de un objeto (molécula) de no ser superponible con su propia imagen especular.

**Aquiralidad:** contrario a quiralidad (es superponible con su imagen especular).

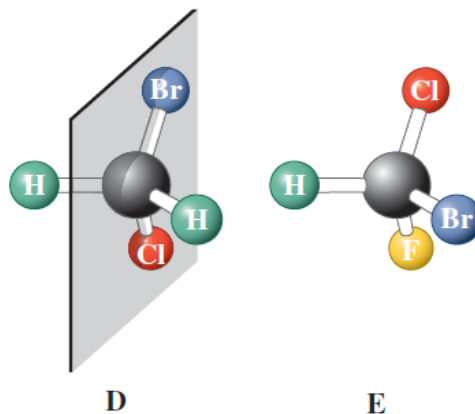


UNIVERSIDAD  
DE CHILE

## Quiralidad: Planos de simetría

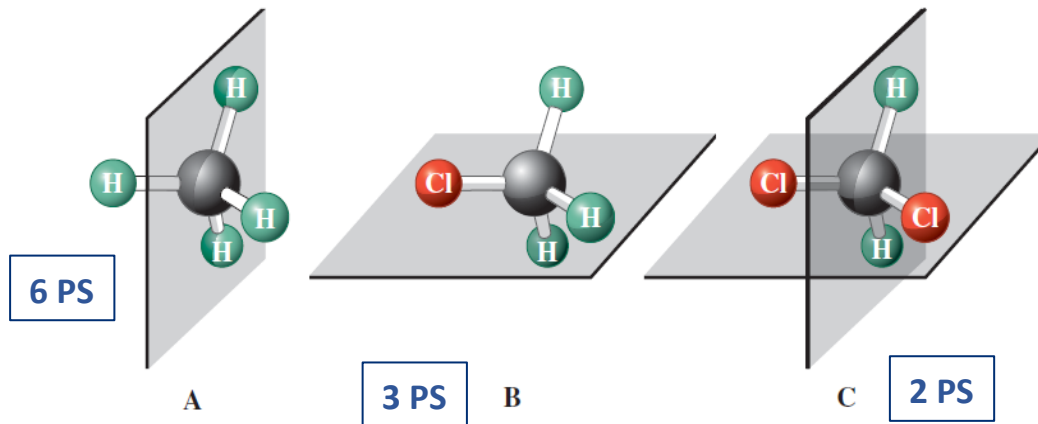


Un objeto (molécula) con uno o más planos de simetría es aquiral.

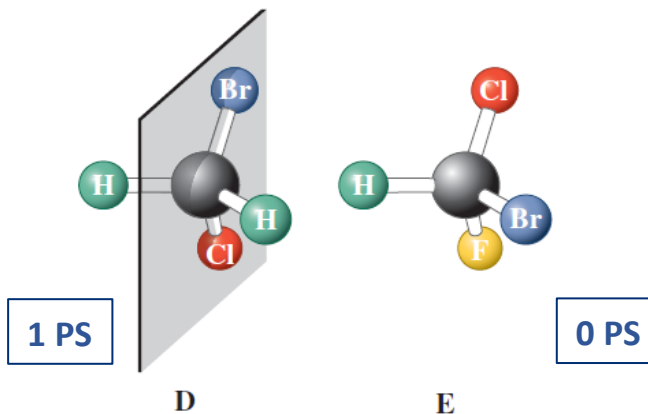


UNIVERSIDAD  
DE CHILE

## Quiralidad: Planos de simetría (PS)



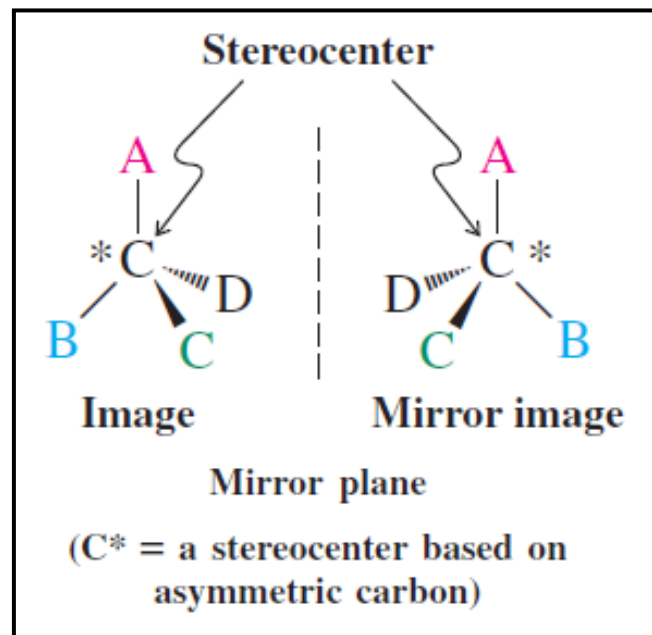
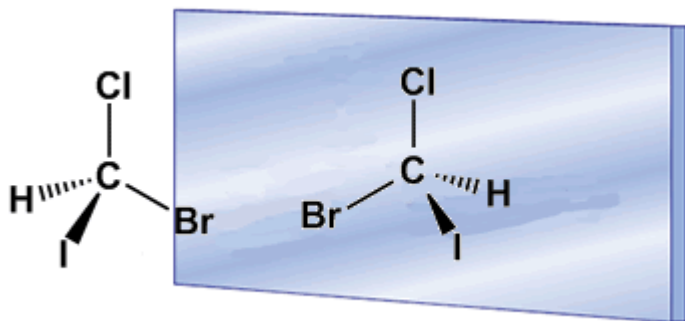
Un objeto (o molécula) con uno o más planos de simetría es aquiral.  
Ej: E es quiral



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Centro quiral

**Centro quiral o centro estereogénico o centro asimétrico:** produce quiralidad. Un átomo de carbono es quiral cuando tiene sus 4 sustituyentes diferentes.

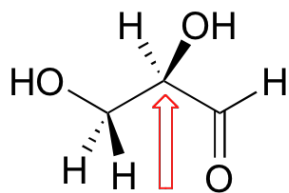


UNIVERSIDAD  
DE CHILE

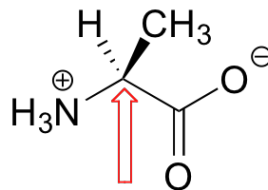
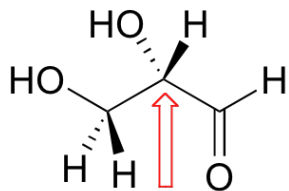
# Moléculas quirales - ejemplos

**Centro quiral o centro estereogénico o centro asimétrico:** produce quiralidad.

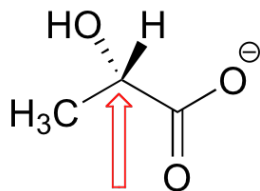
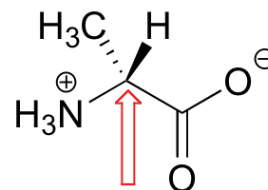
Un átomo de carbono es quiral cuando tiene sus 4 sustituyentes diferentes.



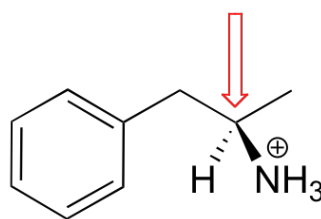
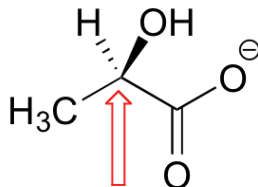
glyceraldehyde



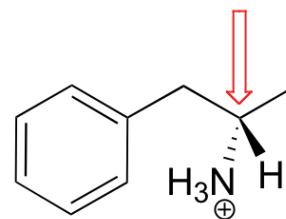
alanine



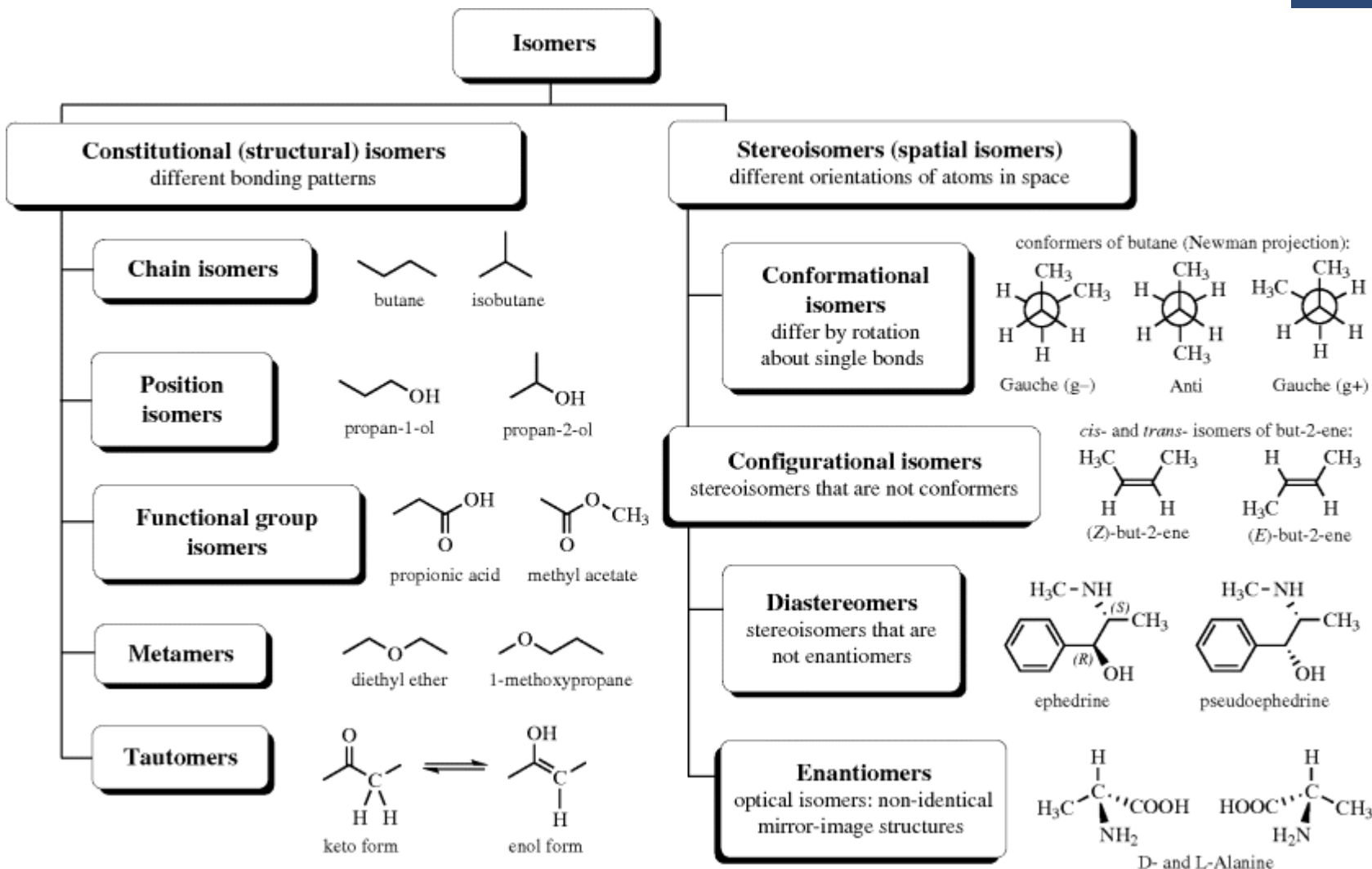
lactate



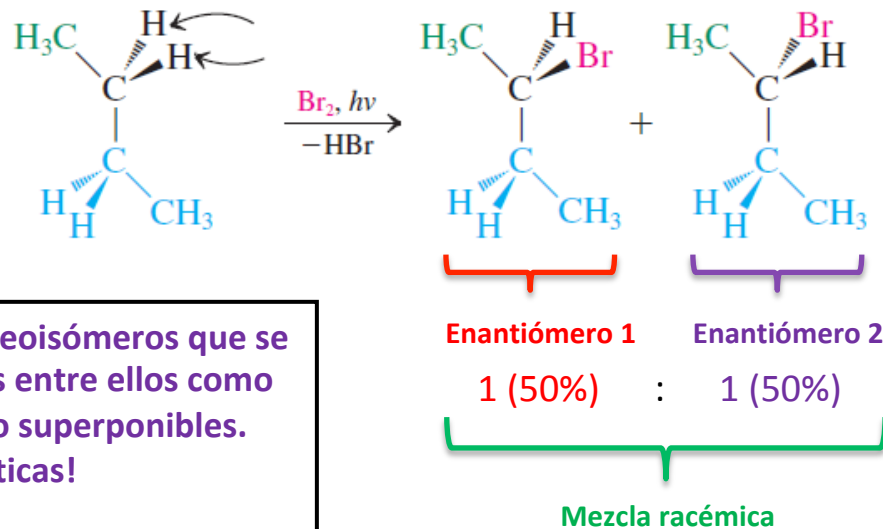
amphetamine



UNIVERSIDAD  
DE CHILE



## ¿Cómo existen las moléculas quirales?



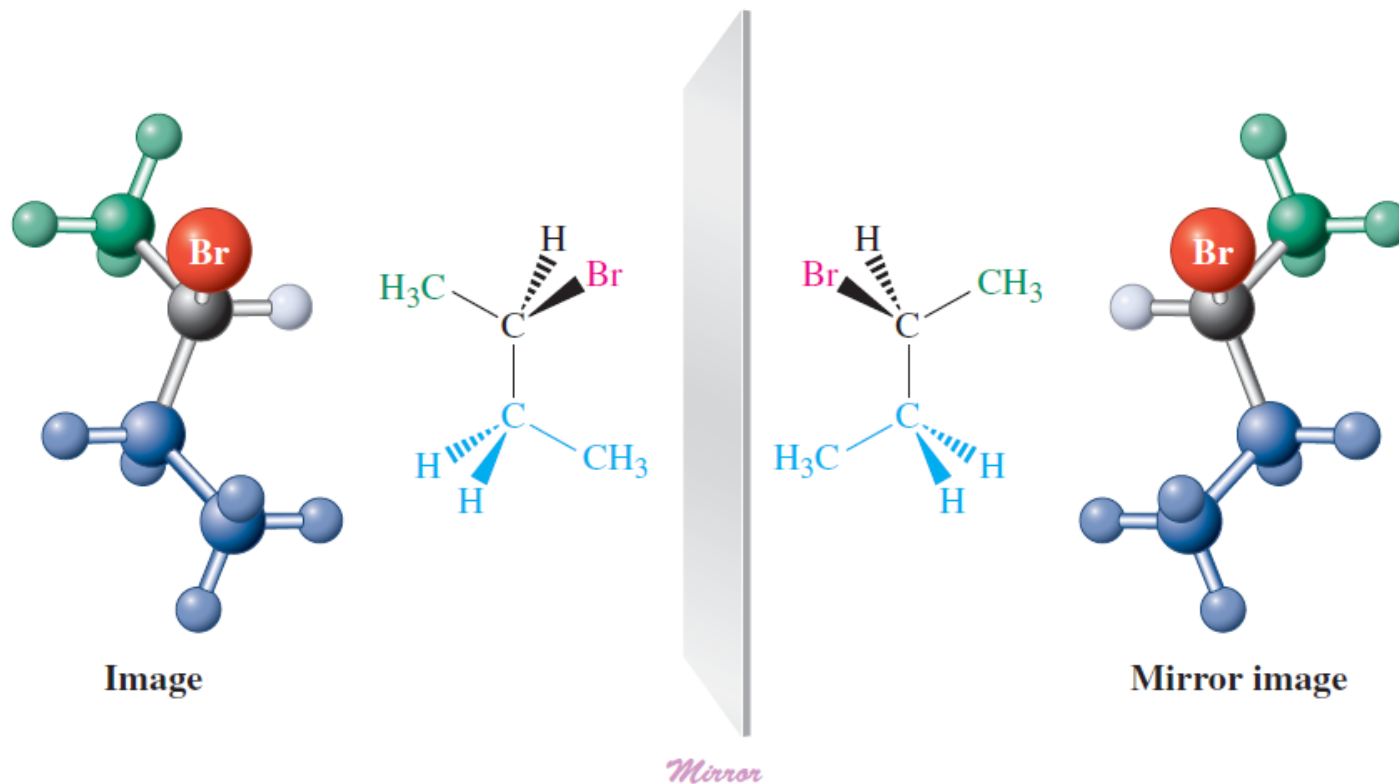
**Enantiómeros:** son estereoisómeros que se encuentran relacionados entre ellos como imágenes especulares no superponibles. Propiedades físicas idénticas!

**Mezcla racémica (racematos):** mezcla 1:1 de enantiómeros.



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

## ¿Cómo existen las moléculas quirales?

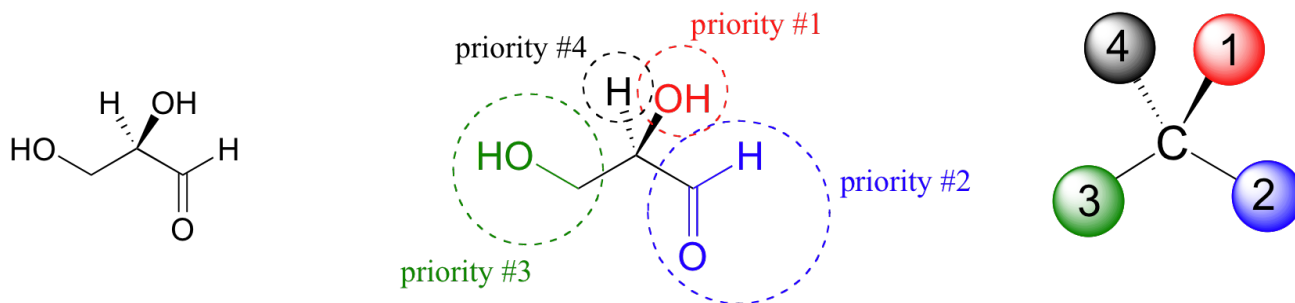


UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Configuración absoluta *R* o *S*

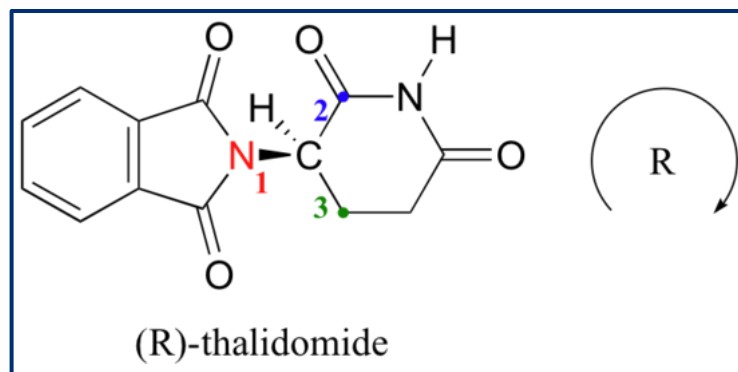
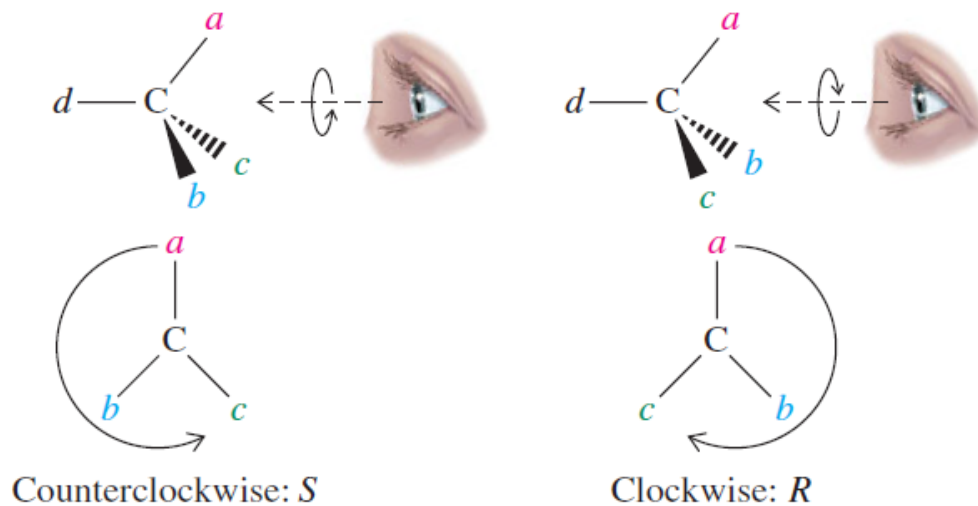
Para determinar la configuración absoluta de un centro quiral se realiza mediante las reglas de **Cahn-Ingold-Prelog**:

- (a) A mayor número atómico mayor prioridad.
- (b) Para isótopos del mismo átomo, el isótopo con mayor peso atómico obtiene la mayor prioridad.
- (c) Si se tiene el mismo átomo, se continúa con el siguiente átomo para determinar la prioridad.
- (d) Un doble enlace se considera como dos dobles enlaces.



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Configuración absoluta *R* o *S*



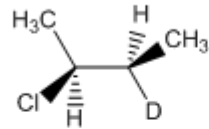
UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Configuración absoluta - ejercicios

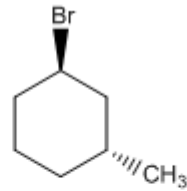
a)



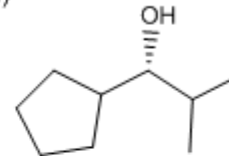
b)



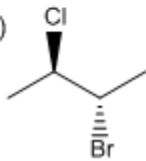
c)



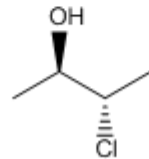
d)



e)



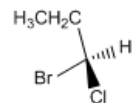
f)



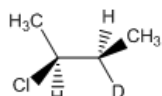
UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Configuración absoluta - ejercicios

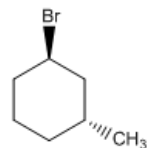
a)



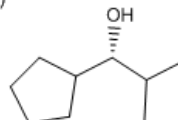
b)



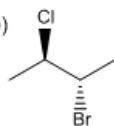
c)



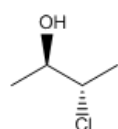
d)



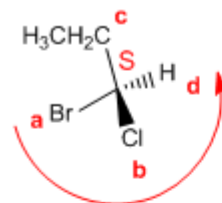
e)



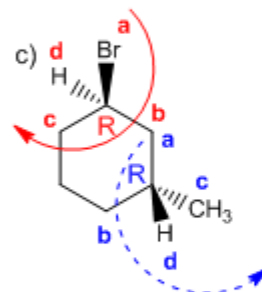
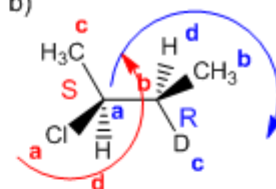
f)



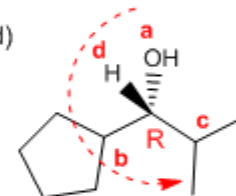
a)



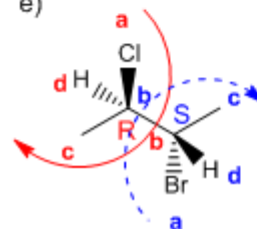
b)



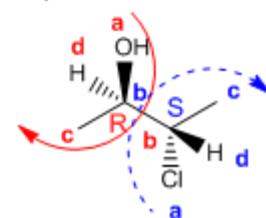
d)



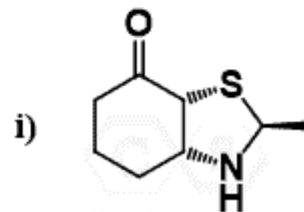
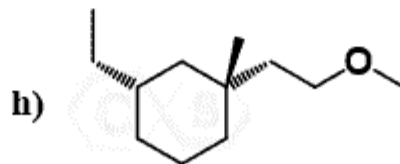
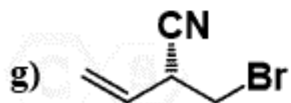
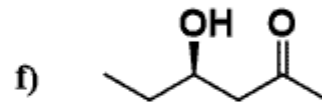
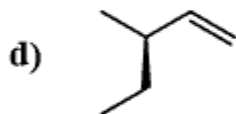
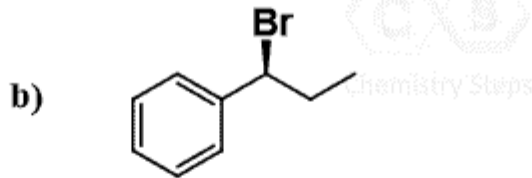
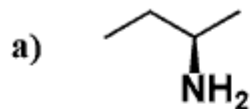
e)



f)



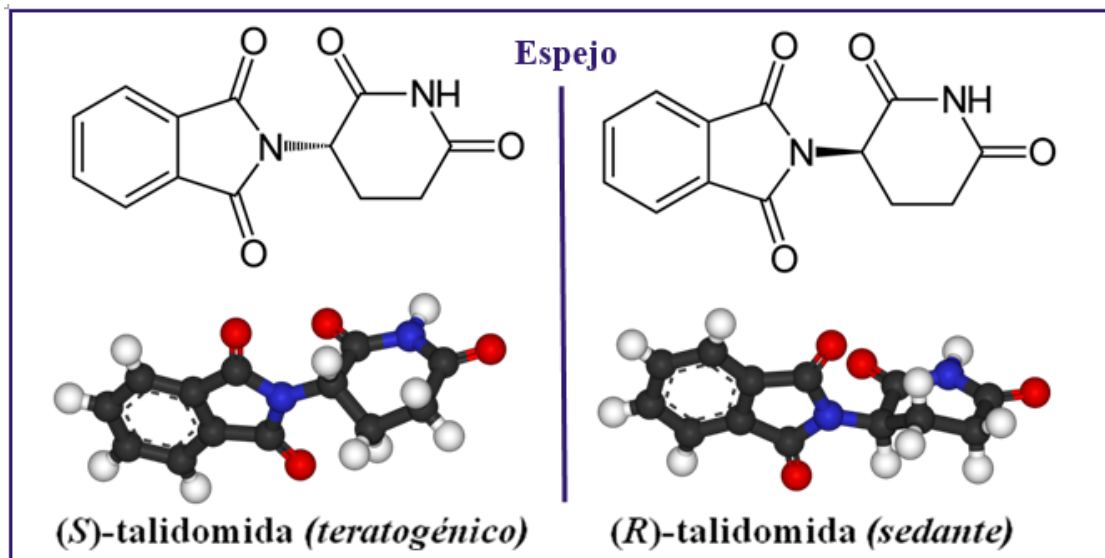
# Configuración absoluta - ejercicios



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Quiralidad: Importancia

1958



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# La heroína que con un "No" salvó a una generación de bebés de una tragedia en EE.UU. (y cómo su legado está más vigente que nunca)

por BBC News Mundo | 20 julio, 2020

Se trataba de un fármaco que inicialmente se había comercializado como sedante en Europa, a finales de los años 50, y después para aliviar las náuseas durante el embarazo.

Para 1960, el medicamento era accesible en **decenas de naciones**.

Pero Kelsey le bloqueó el camino a la compañía que lo quería vender en Estados Unidos porque no estaba satisfecha con la evidencia presentada sobre su inocuidad.

Varios meses después emergería un vínculo terrible que la comunidad científica internacional desconocía: la talidomida causaba daño severo en los fetos.

Fueron al menos **10.000 niños** que nacieron con diferentes malformaciones. Algunos sin brazos, otros sin piernas.

Se teme que muchos otros murieron en el útero.

La tragedia golpeó a familias de más de **45 países**.

BBC NEWS | MUNDO

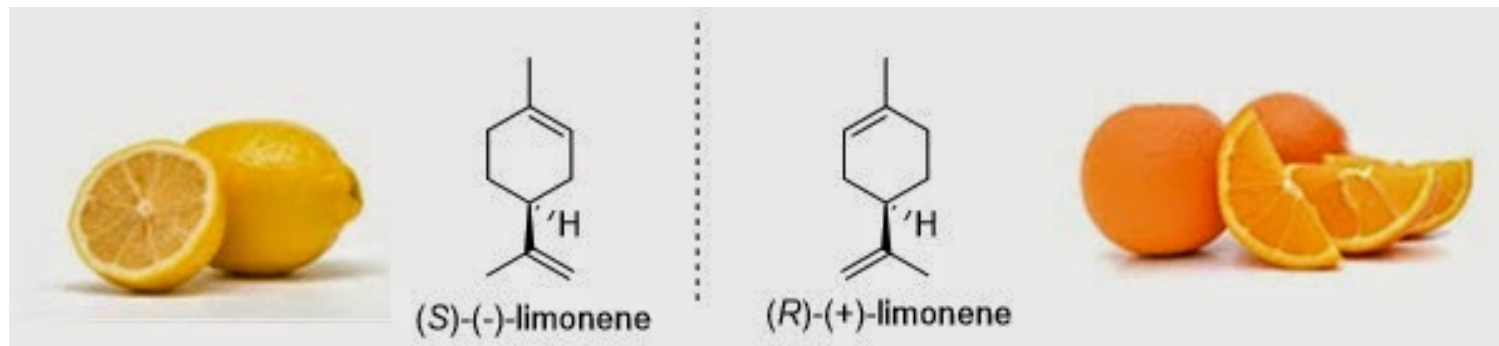
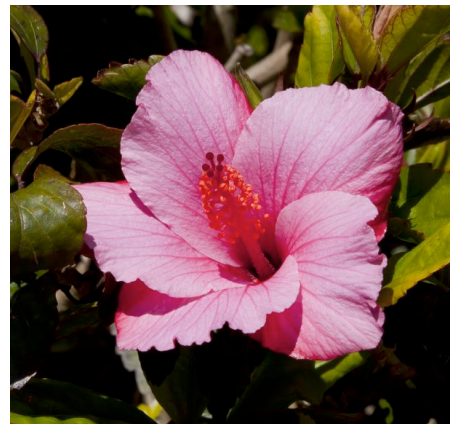


El "no" que la doctora Frances Oldham Kelsey le dio a una compañía en 1960 ha sido uno de los más poderosos en la historia de la industria farmacéutica.

## Quiralidad: en la naturaleza

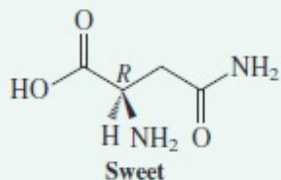
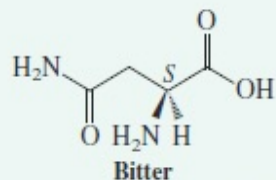


Espiral de caracol generalmente giran hacia la derecha.



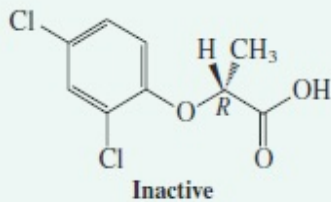
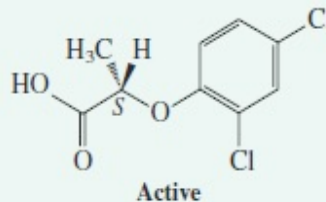
UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Drogas quirales

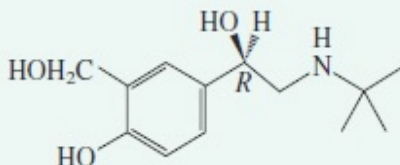
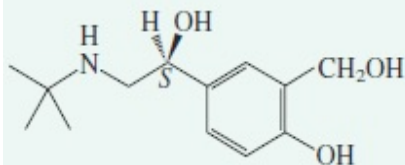


**Asparagine**

(Amino acid; see Chapter 26)



**Dichlorprop**  
(Herbicide)



**Albuterol**  
(see also Chapter Opening)



In 1806, asparagine was the first amino acid to be isolated from nature, from the juice of asparagus.



Weed control with dichlorprop.

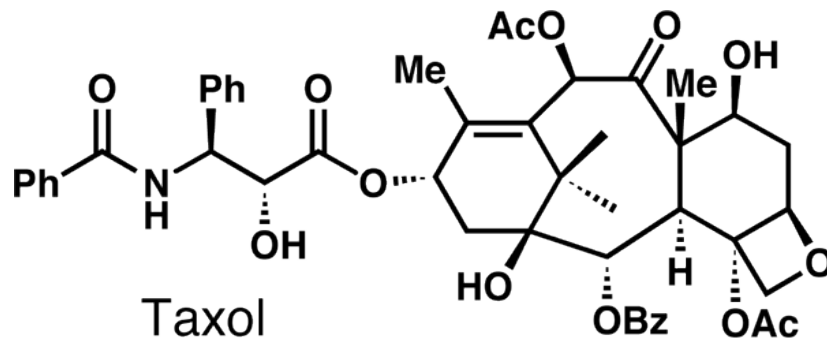


UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Centros quirales



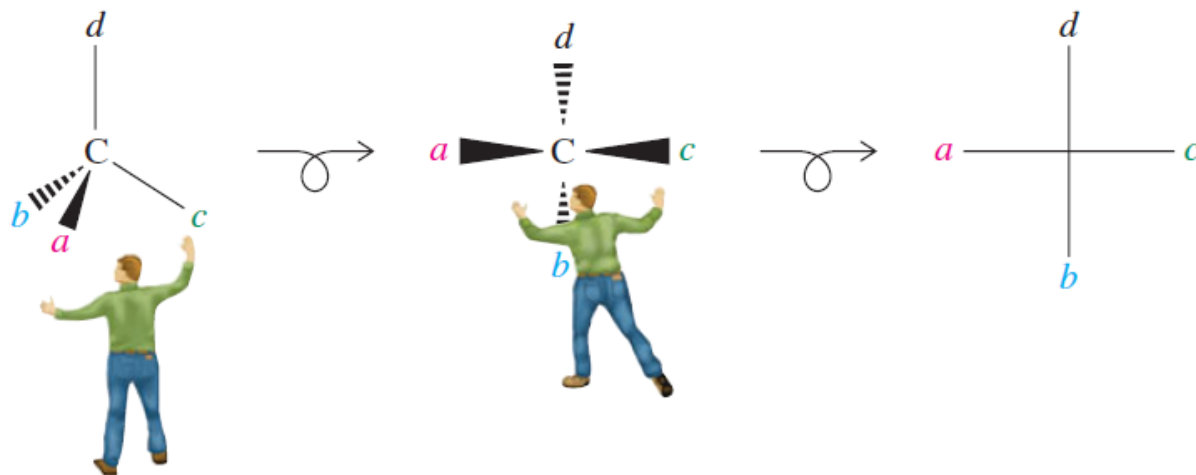
Tejo del Pacífico



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

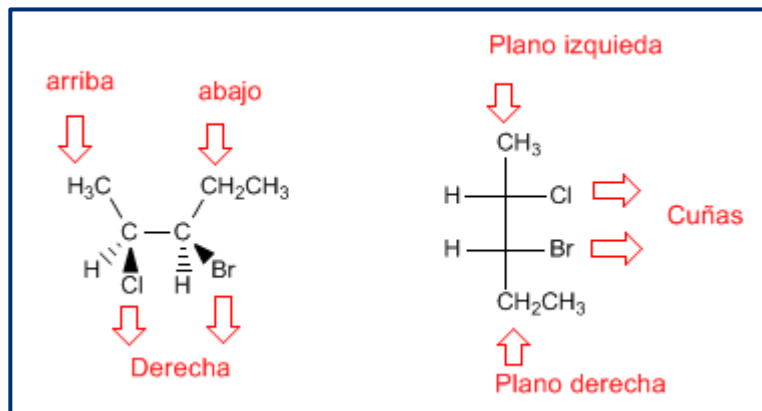
# Proyección de Fischer

La proyección de Fisher es una representación bidimensional que representa la orientación espacial de los átomos de uno o mas centros quirales de una molécula quiral.



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Cómo dibujar de caballete a proyección de Fischer



**Estructura líneas y cuñas**

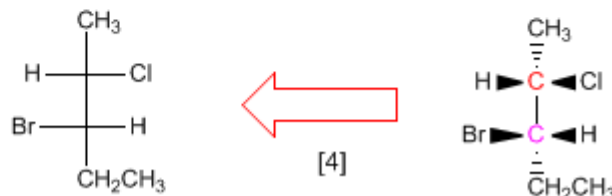
**Ambos R hacia el mismo lado**  
**R:  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2\text{CH}_3$**

**Estructura líneas y cuñas**

**$\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2\text{CH}_3$   
hacia el mismo lado**

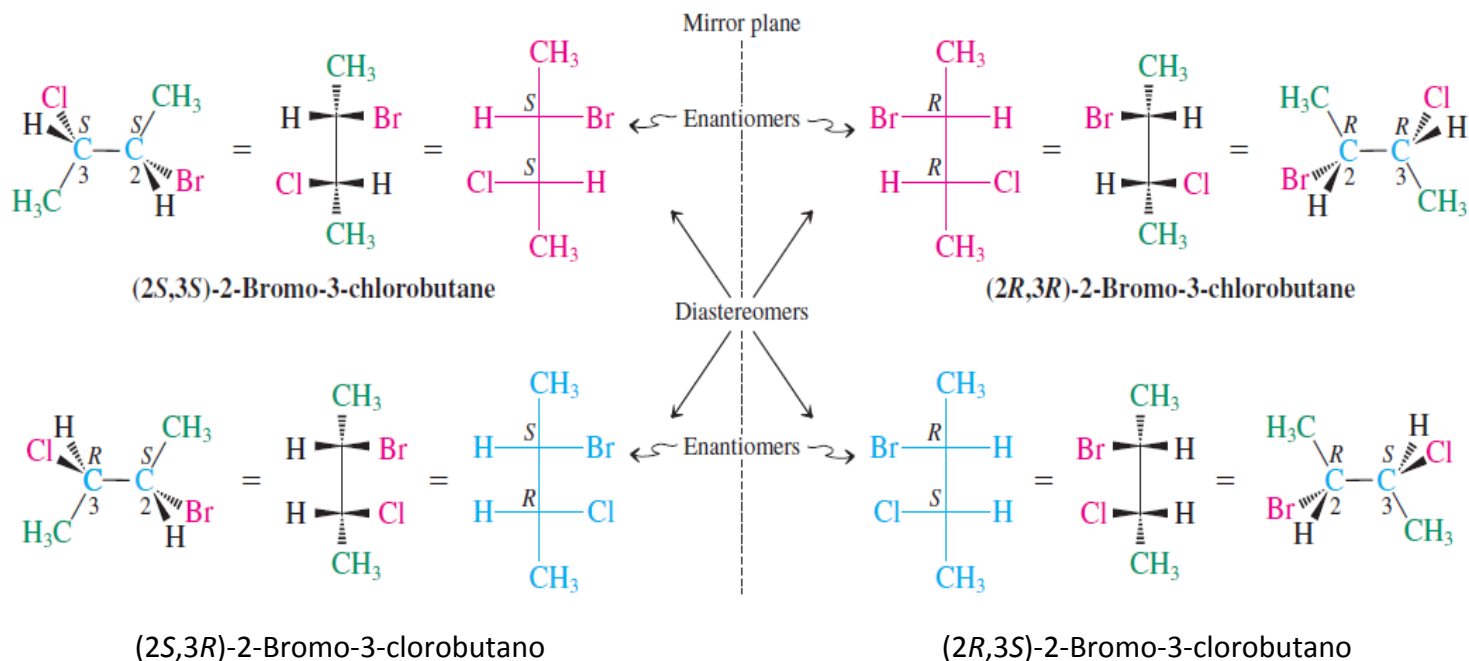


**$\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2\text{CH}_3$   
en lados contrarios**



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Varios centros estereogénicos: Diastereómeros



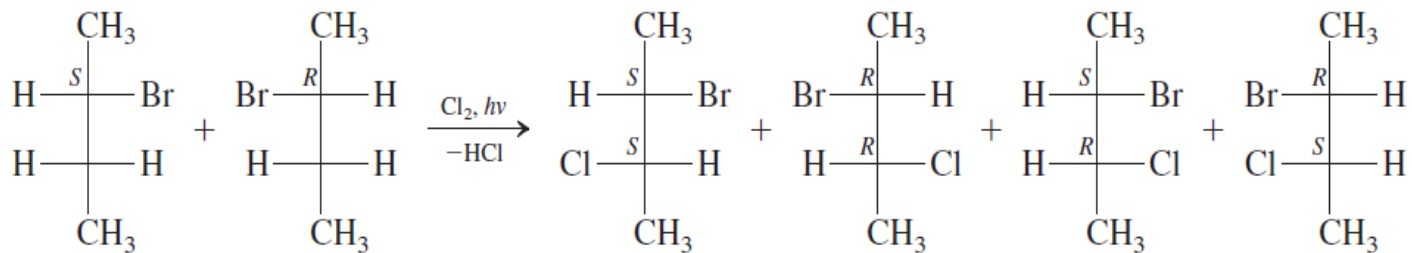
## Diastereómeros:

Estereoisómeros que no son relacionados como imágenes especulares



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

## Varios centros estereogénicos: Diastereómeros



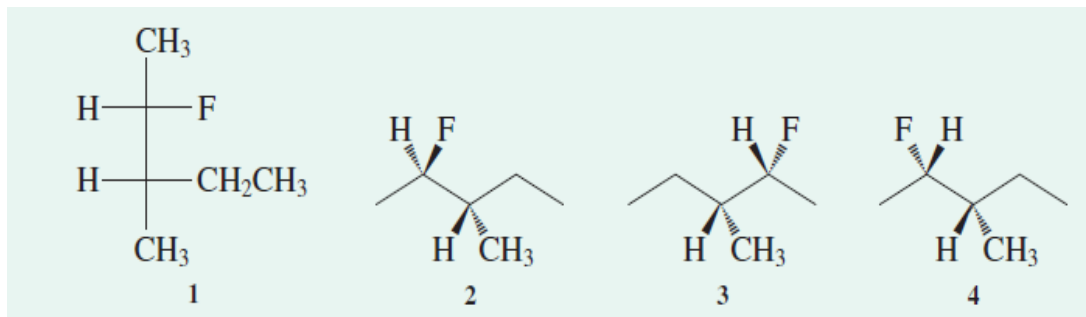
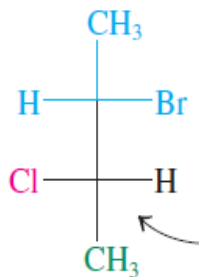
3-Bromobutano racémico

4 estereoisómeros 2-Bromo-3-clorobutano



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

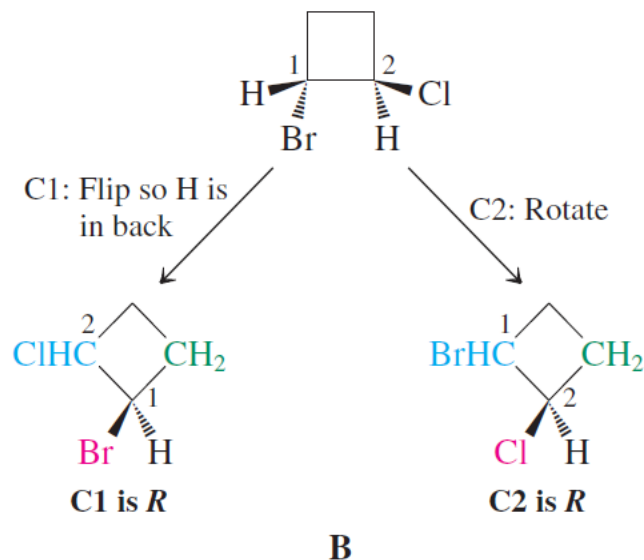
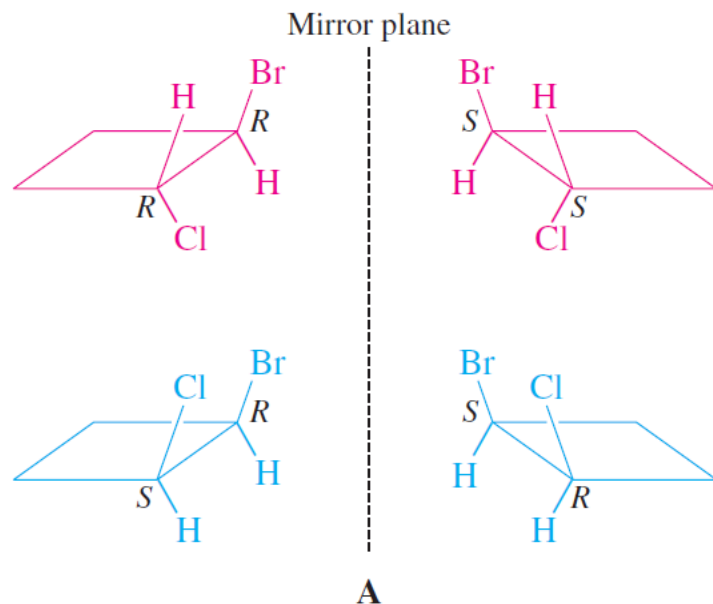
## Diastereómeros: ejercicios



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Diastereómeros

Isómeros cis/trans son diastereómeros cíclicos



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Varios centros quirales

Tres centros quirales conduce a ? isómeros?

**Número de estereoisómeros:  $2^n$**   
n: número centros quirales

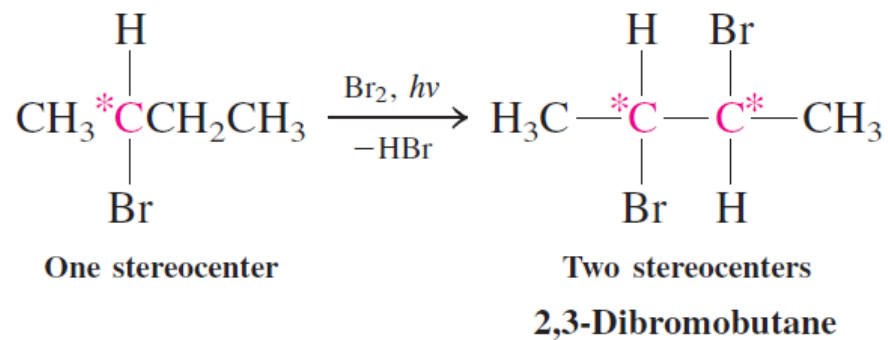
*RRR*   *RRS*   *RSR*   *SRR*   *RSS*   *SRS*   *SSR*   *SSS*

|              |            |            |            |            |
|--------------|------------|------------|------------|------------|
| Image        | <i>RRR</i> | <i>RRS</i> | <i>RSS</i> | <i>SRS</i> |
| Mirror image | <i>SSS</i> | <i>SSR</i> | <i>SRR</i> | <i>RSR</i> |



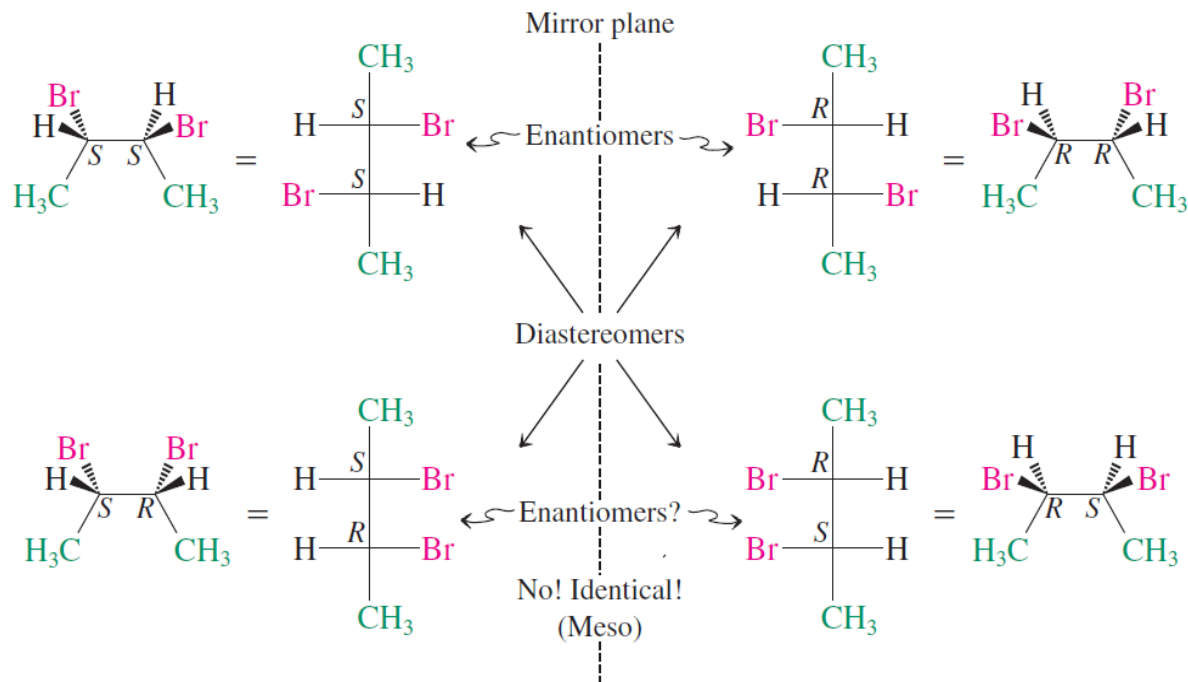
UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Compuestos Meso



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Compuestos Meso

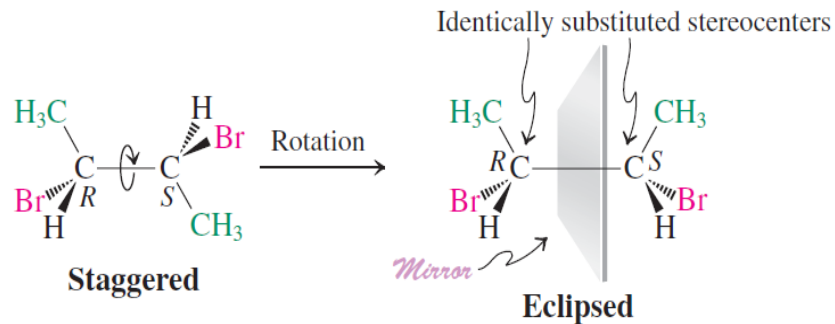


**Existe un plano de simetría! Aquiral!!!!**

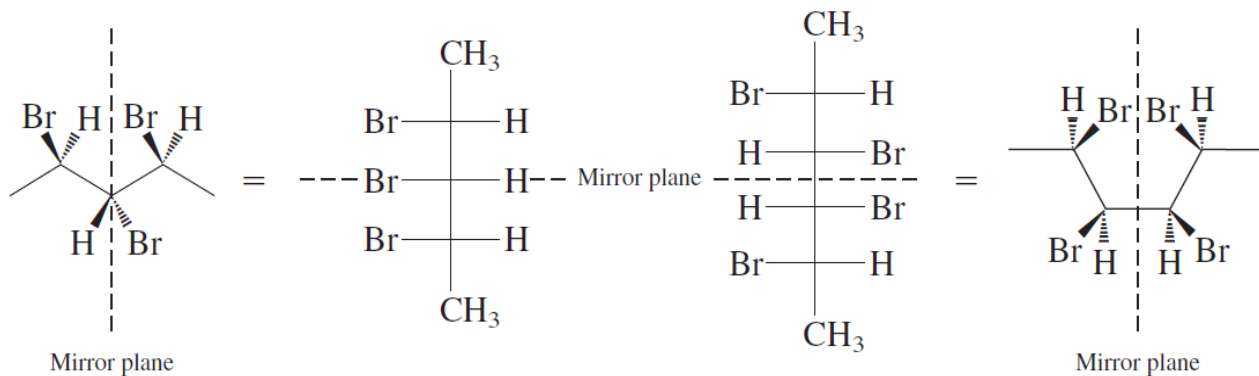


UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Compuestos Meso

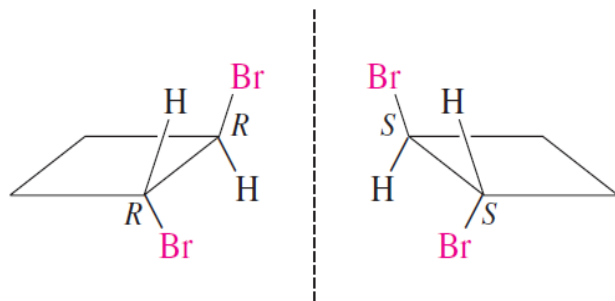


## Meso Compounds with Multiple Stereocenters



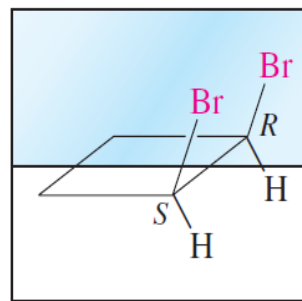
UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Compuestos Meso



Mirror plane

**Enantiomers of  
chiral diastereomer**  
*trans*-1,2-Dibromocyclobutane



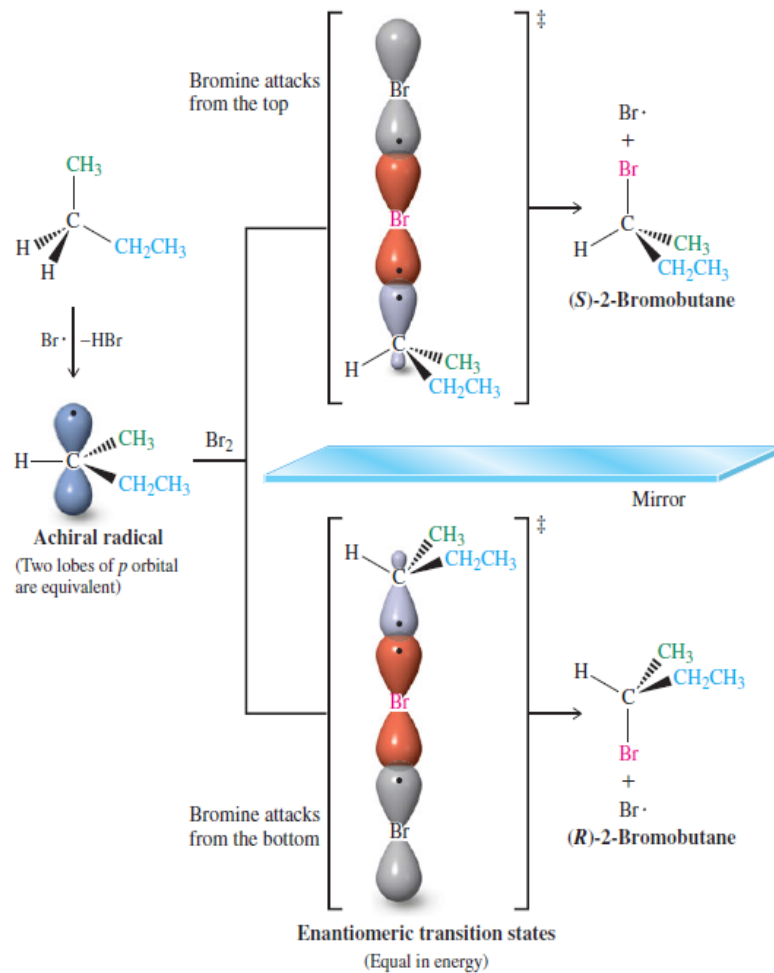
Internal mirror plane

1*R*,2*S* same as 1*S*,2*R*  
**Meso diastereomer**  
*cis*-1,2-Dibromocyclobutane



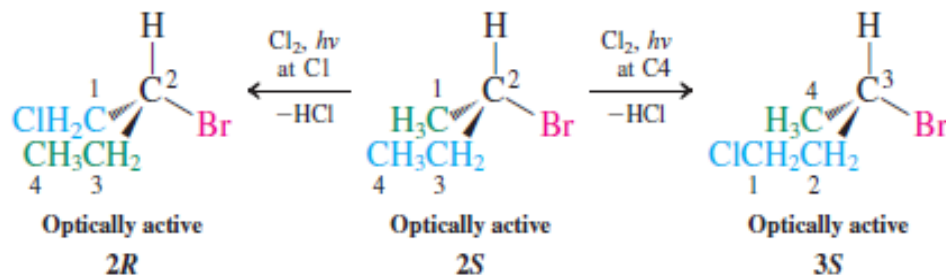
UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Estereoquímica en reacciones

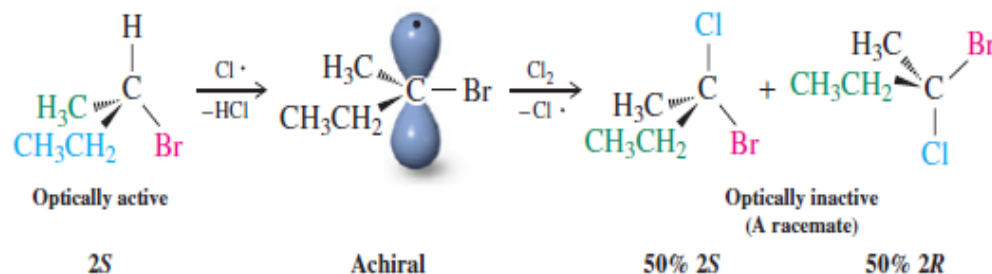


# Estereoquímica en reacciones

## Chlorination of (*S*)-2-Bromobutane at Either C1 or C4



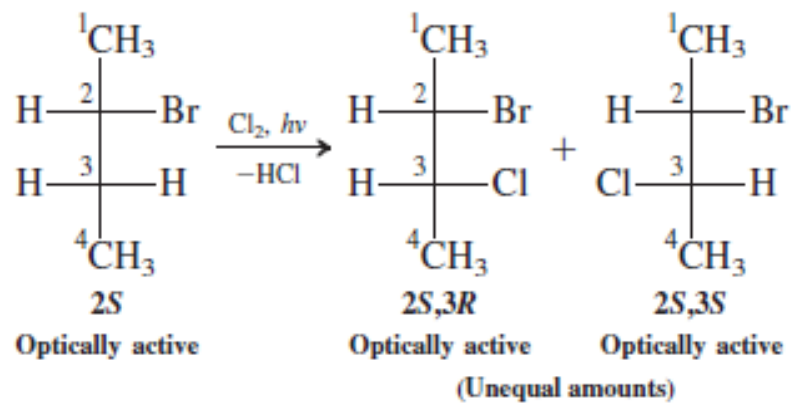
## Chlorination of (*S*)-2-Bromobutane at C2



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

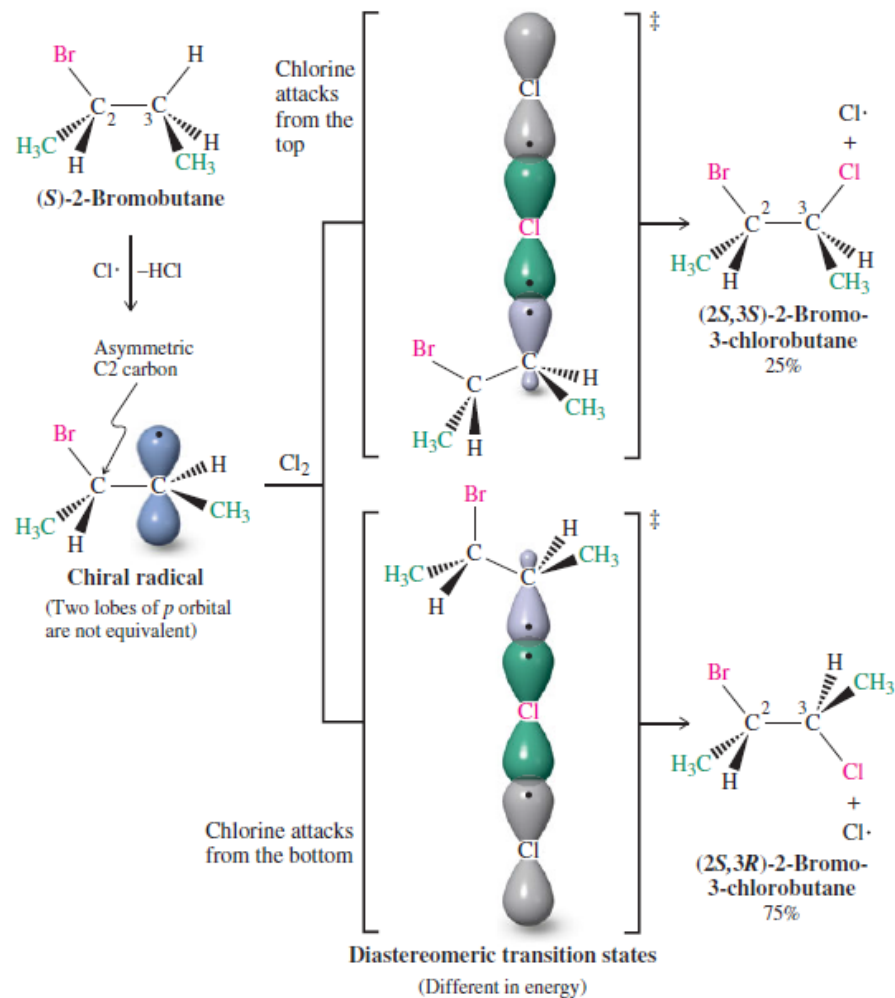
# Estereoquímica en reacciones

## Chlorination of (*S*)-2-Bromobutane at C3



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

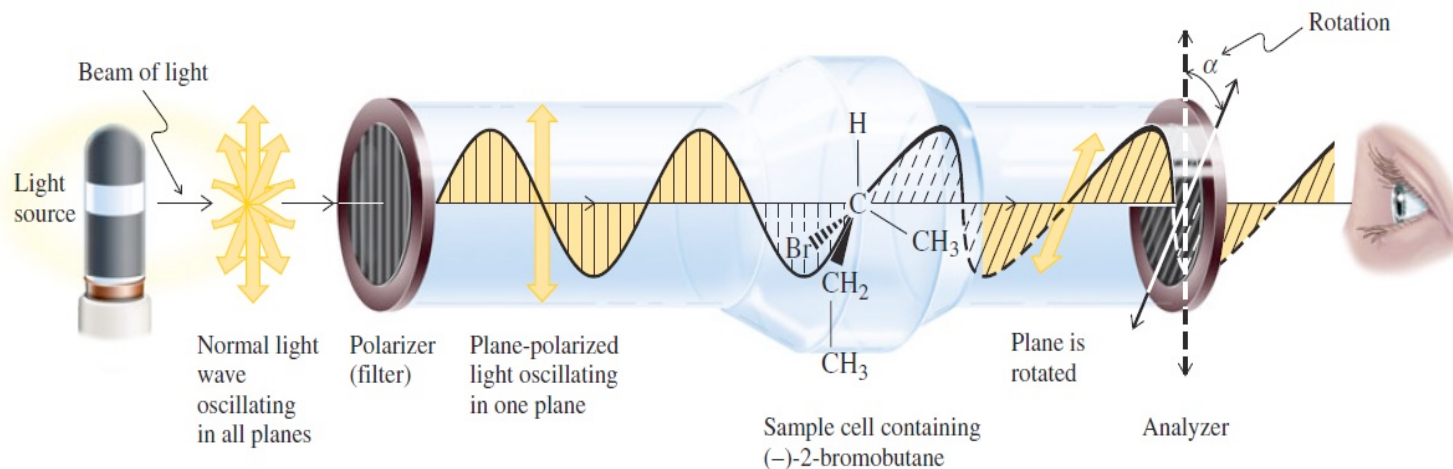
# Estereoquímica en reacciones



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Actividad óptica

Las moléculas quirales tienen la propiedad de desviar el plano de la luz polarizada lo que se denomina **actividad óptica** ( $\alpha$ ). Esta propiedad se mide en un polarímetro.



**Propiedad física:** característica de la materia que no altera su composición química, observables medibles experimentalmente. (Ej: p.f., p.e.  $\alpha$ )

**Propiedad química:** característica de la materia que altera su composición química. (Ej. acidez, alcalinidad)



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

## Actividad óptica – rotación específica

### Specific Rotation\*

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

where  $[\alpha]$  = specific rotation

$t$  = temperature in degrees Celsius

$\lambda$  = wavelength of incident light; for a sodium vapor lamp, which is commonly used for this purpose, the yellow D emission line (usually indicated simply by D) has  $\lambda = 589$  nm.

$\alpha$  = observed optical rotation in degrees **equipo**

$l$  = length of sample container in decimeters; its value is frequently 1 (i.e., 10 cm).

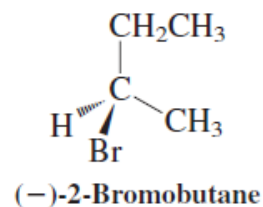
$c$  = concentration (grams per milliliter of solution)



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

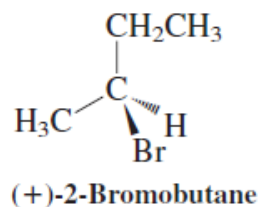
# Actividad óptica

**Table 5-1** Specific Rotations of Various Chiral Compounds  $[\alpha]_D^{25^\circ}$



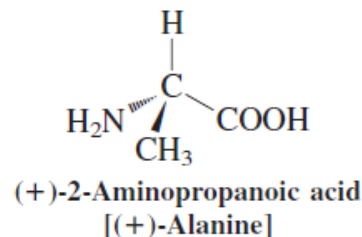
**Levorrotatorio**

-23.1

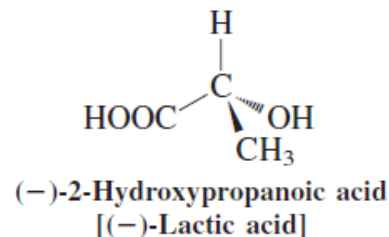


**Dextrorrotatorio**

+23.1



+8.5



-3.8

*Note:* Pure liquid for the haloalkane; in aqueous solution for the acids.

**Levorrotatorio:** desvía la luz polarizada hacia la izquierda.

**Dextrorrotatorio:** desvía la luz polarizada hacia la derecha.



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

## Actividad óptica

Enantiomer excess (*ee*) = % of major enantiomer – % of minor enantiomer

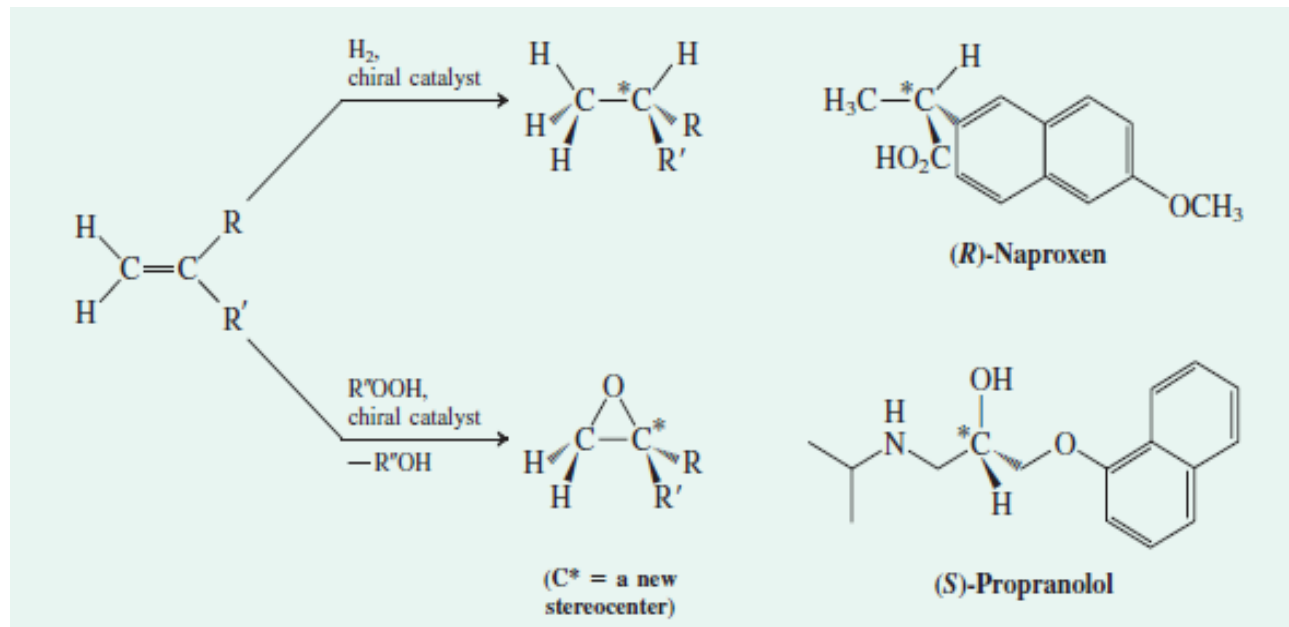
### Optical Purity and Enantiomer Excess

$$\text{Enantiomer excess (ee) = optical purity} = \frac{[\alpha]_{\text{Mixture}}}{[\alpha]_{\text{Pure enantiomer}}} \times 100\%$$



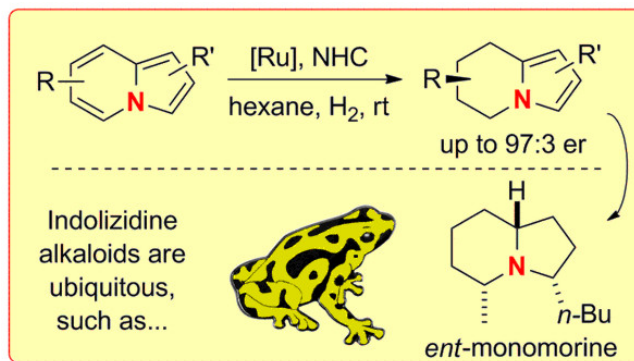
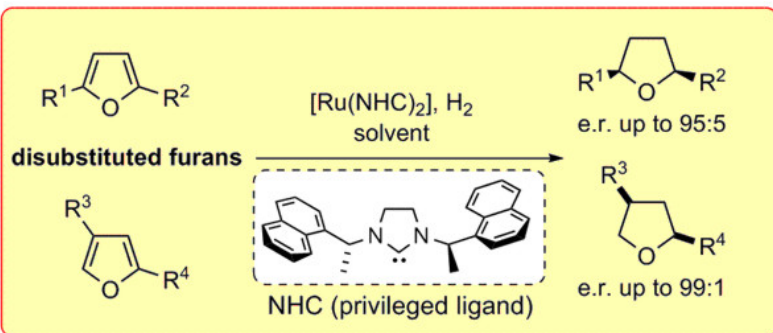
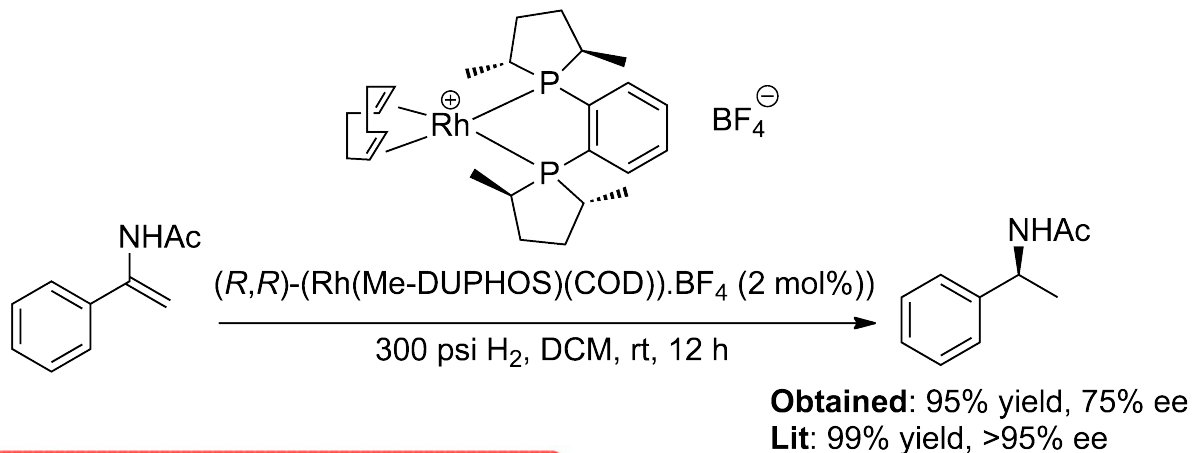
UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Reacciones estereoselectivas



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Reacciones estereoselectivas



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

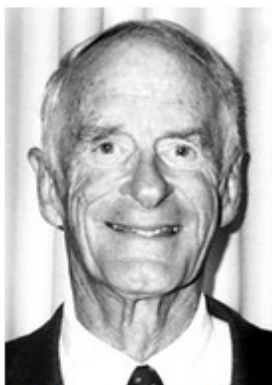


The Nobel Prize in Chemistry 2001

William S. Knowles, Ryoji Noyori, K. Barry Sharpless

Share this:      12 

# The Nobel Prize in Chemistry 2001



William S. Knowles

Prize share: 1/4



Ryoji Noyori

Prize share: 1/4



K. Barry Sharpless

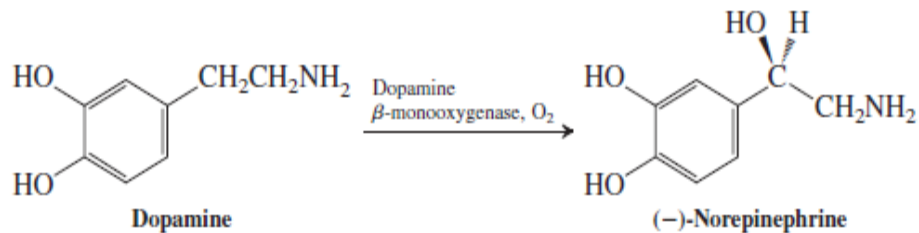
Prize share: 1/2

The Nobel Prize in Chemistry 2001 was divided, one half jointly to William S. Knowles and Ryoji Noyori *"for their work on chirally catalysed hydrogenation reactions"* and the other half to K. Barry Sharpless *"for his work on chirally catalysed oxidation reactions"*.

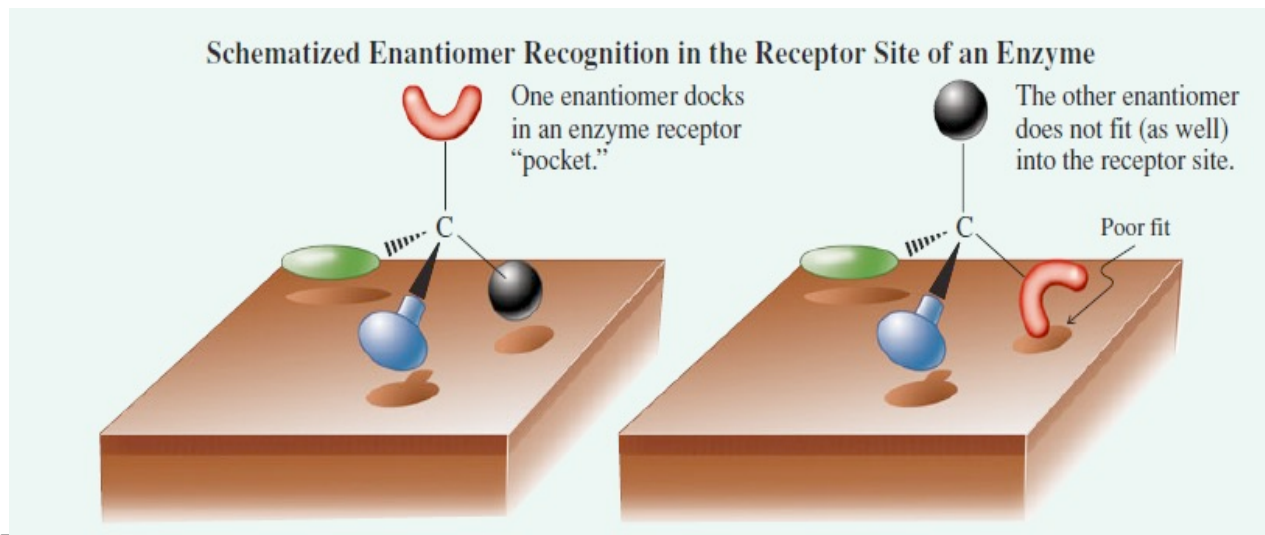


# Estereoselectividad - enzimas

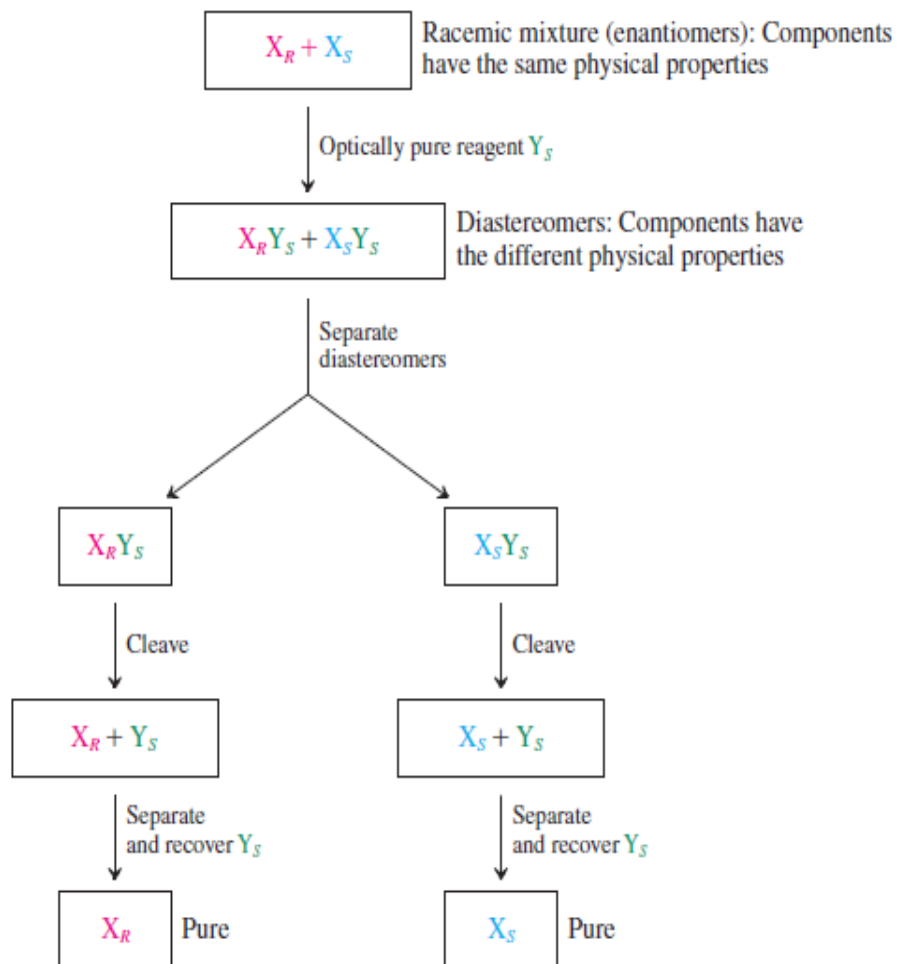
Enzimas generan productos estereoselectivos



Enzimas son quirales por lo que reconocen compuestos quirales.

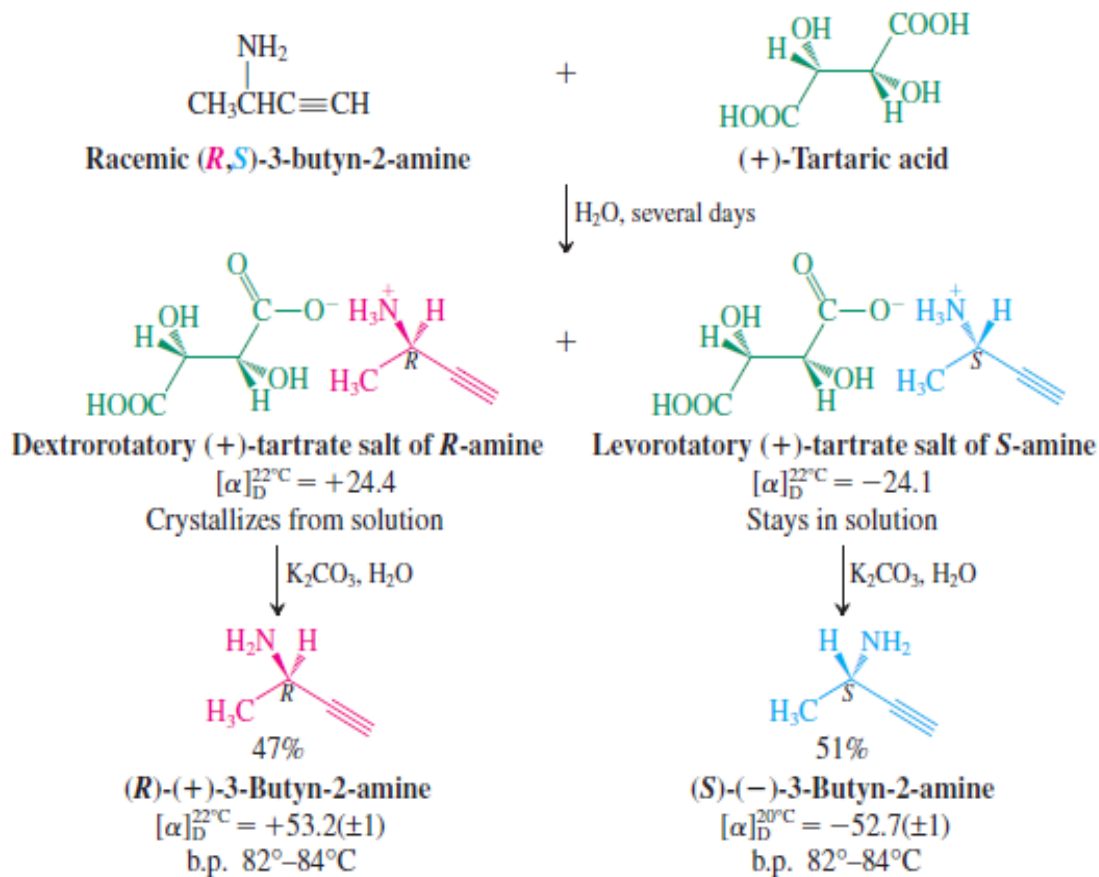


# Resolución de enantiómeros



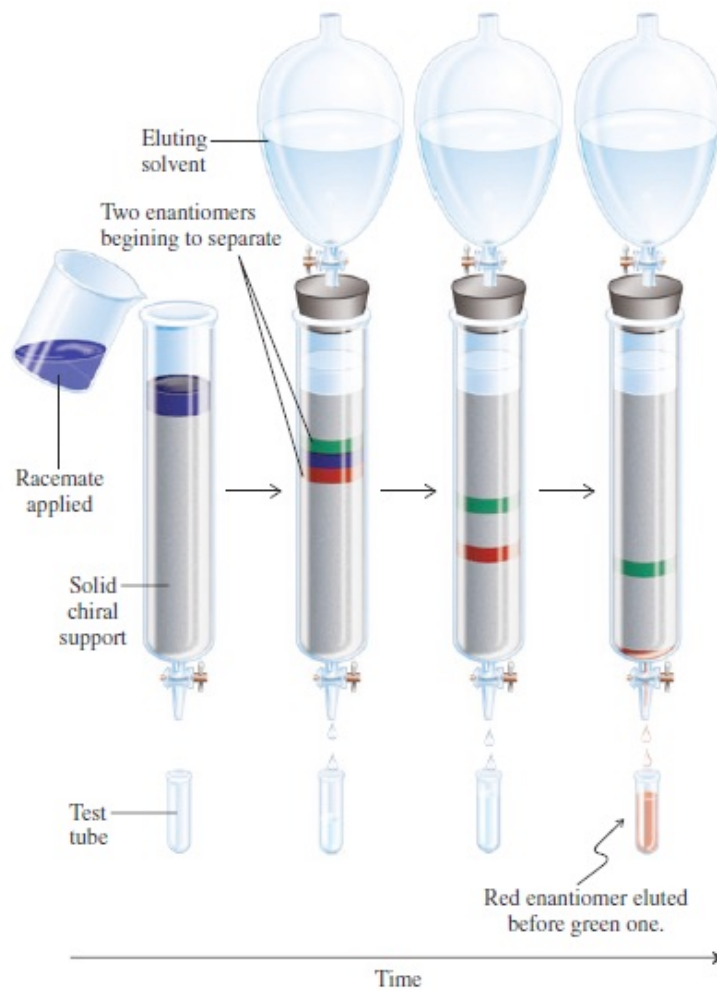
UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Resolución de enantiómeros

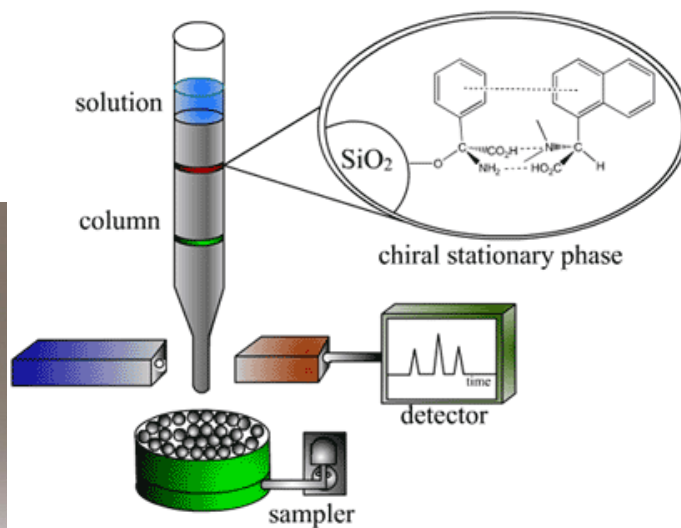


UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Resolución de enantiómeros



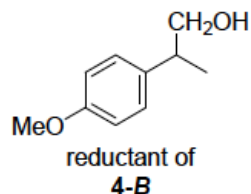
# Resolución de enantiómeros



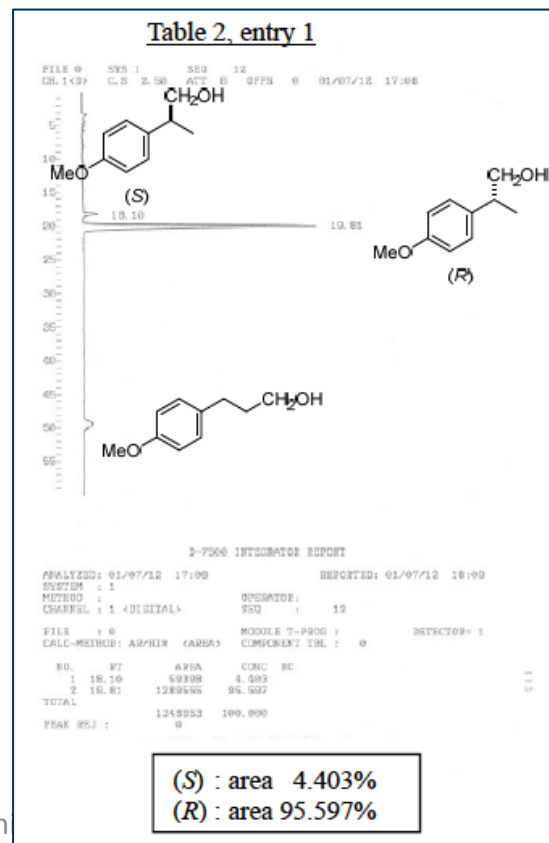
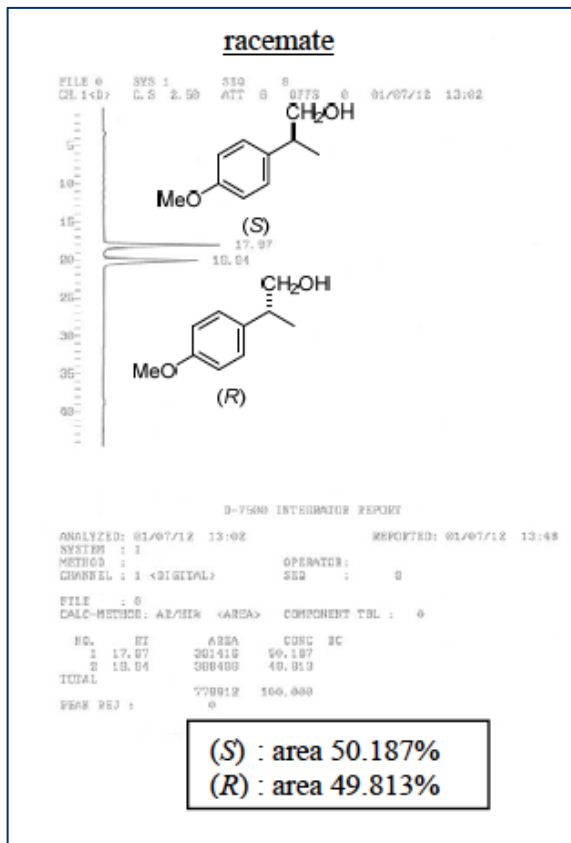
UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Eiemplo- Supporting information

2-(4-Methoxyphenyl)propanal (**4-B**) (Table 2, entries 1 and 2).



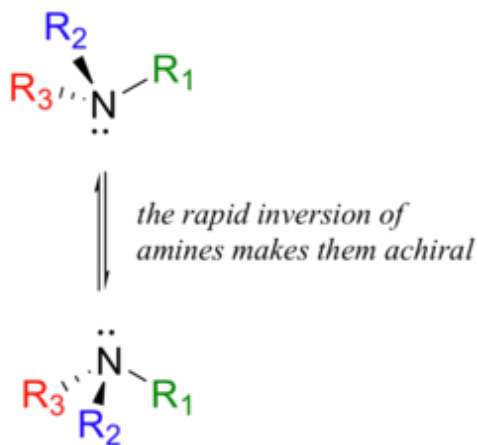
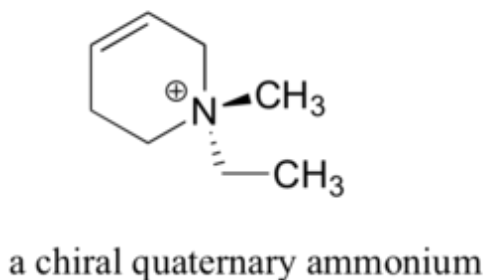
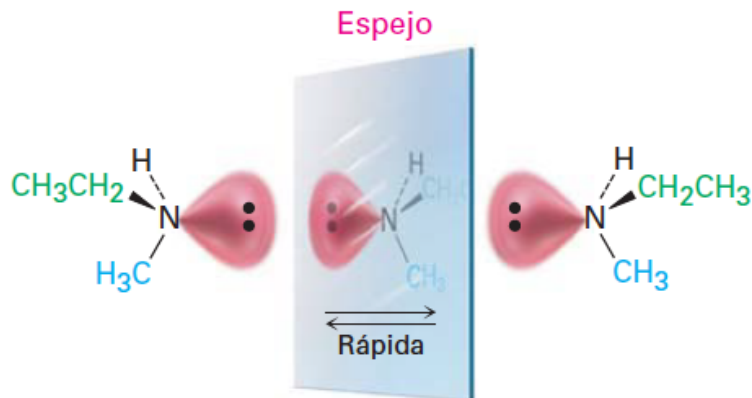
The ee was determined on an AS-H column (*n*-hexane/2-propanol = 97/3, flow = 1.0 mL/min, detection at 254 nm), with enantiomers eluting at 18.0 (*S*) and 20.0 (*R*) min.  $[\alpha]_D^{26} +18.0^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>) for 91%ee (*R*) (Table 2, entry 1);  $+18.2^\circ$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>) for 95%ee (*R*) (Table 2, entry 2); lit.  $[\alpha]_D^{23} -15.5^\circ$  (c 2.1, CHCl<sub>3</sub>) for 100% ee (*S*).<sup>16</sup>



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Quiralidad - Nitrógeno

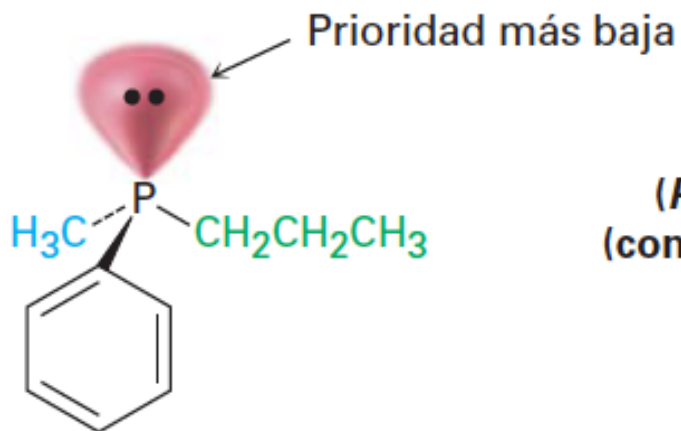
- N,P y S con cuatro sustituyentes diferentes pueden presentar quiralidad.
- Nitrógeno trivalente (tetrahédrico) con tres sustituyentes diferentes (electrones no enlazados 4ta prioridad)
- En teoría el nitrógeno es quiral pero por rápida inversión entre los enantiómeros pierde quiralidad y no es posible aislar los enantiómeros.



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

## Quiralidad - Fósforo

- Inversión en el fósforo (fosfinas) por lo que es posible aislar enantiómeros estables.



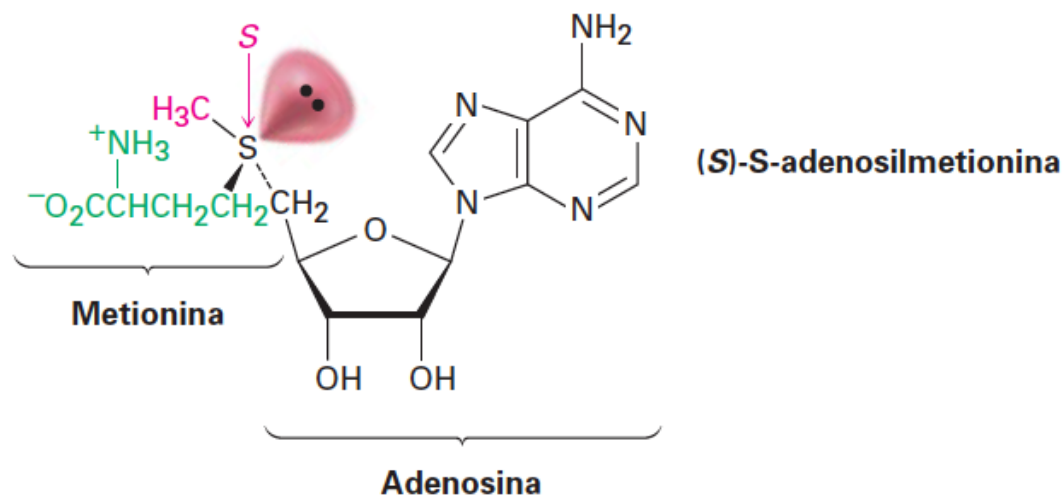
**(R)-metilpropilfenilfosfina**  
**(configuracionalmente estable)**



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

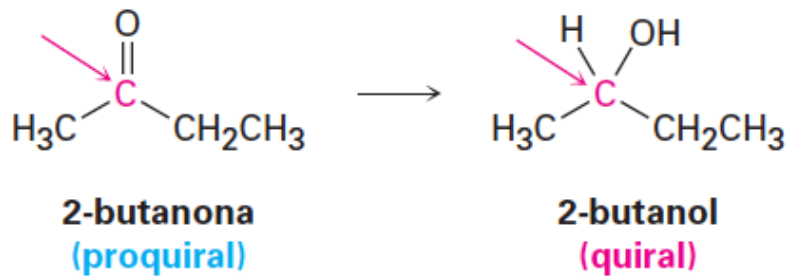
## Quiralidad en N y P

- **Compuestos trivalentes de azufre pueden ser quirales (sales de sulfonio).**
- **Inversión lenta similar a fosfinas.**
- **Ejemplo: Coenzima S-adenosilmetionina.**

UNIVERSIDAD  
DE CHILE

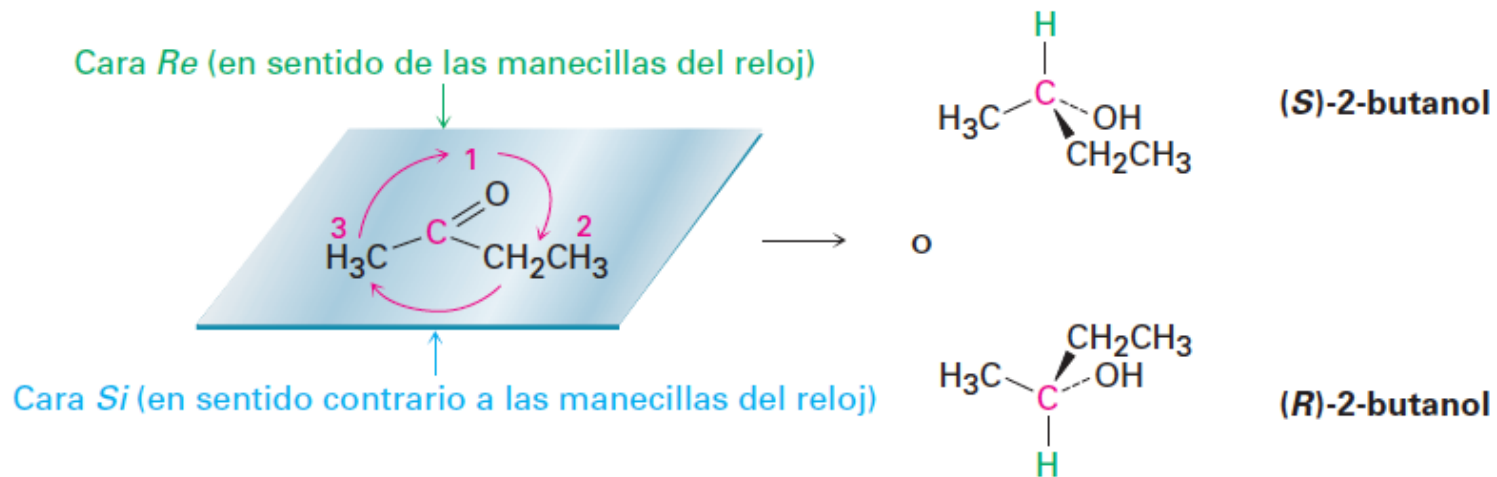
# Proquiralidad

Una molécula es proquiral cuando se transforma de aquiral en quiral en una sola etapa (Ej. Carbono  $sp^2$ ).

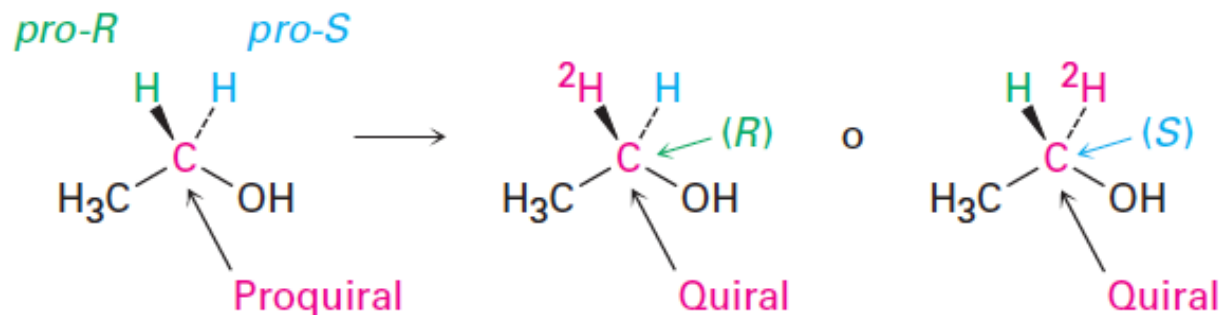
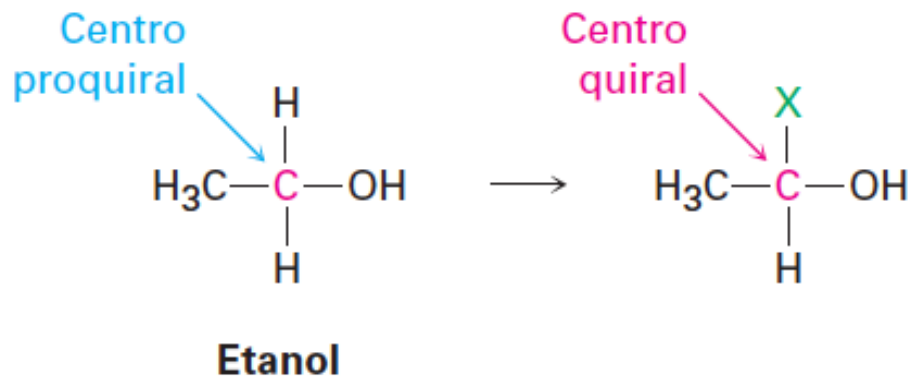


UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Proquiralidad



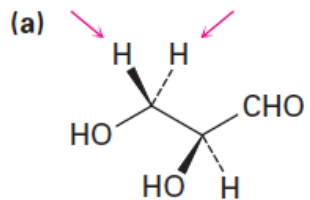
## Proquiralidad – carbonos $sp^3$



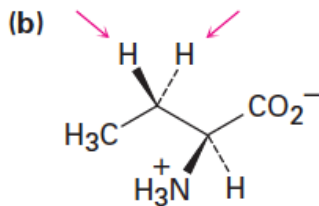
UNIVERSIDAD  
DE CHILE

# Proquiralidad

**Problema 9.23** Identifique en las siguientes moléculas como *pro-R* o *pro-S* los hidrógenos indicados:

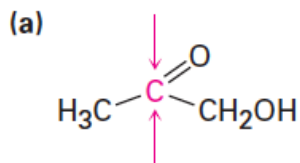


**(S)-gliceraldehído**

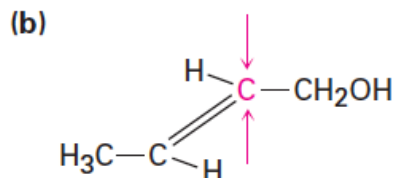


**Alanina**

**Problema 9.24** Identifique en las siguientes moléculas como *Re* o *Si* las caras de los átomos de carbono indicadas:



**Hidroxiacetona**



**Alcohol crotilico**



UNIVERSIDAD  
DE CHILE



Two Scientists  
have been  
awarded the  
**2021**  
Nobel Prize in  
Chemistry

Benjamin List

David W.C. MacMillan

for their work on  
Building molecules

# 2021 NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY



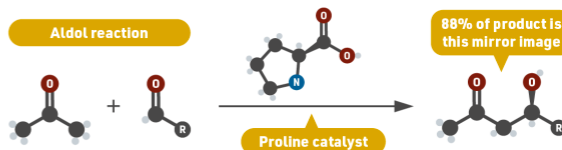
Awarded jointly to **Benjamin List** and **David W.C. MacMillan** for their development of a new type of catalysis, asymmetric organocatalysis, a precise new tool for molecular construction.



Mirror image molecules (enantiomers)

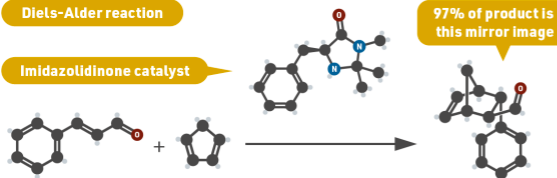
Molecules can exist in mirror image forms with different properties. To make medicines and other compounds we often want just one of these forms. Catalysts, substances that speed up reactions, can help. Nature's catalysts, enzymes, build specific mirror image molecules all the time, but have complicated structures. Metal catalysts can do the job but are sensitive to air and moisture, and sometimes harmful to the environment.

**Benjamin List** wondered if the single amino acids which build up enzymes could catalyse a reaction on their own. Knowing of previous research on the amino acid proline acting as a catalyst, he used it to catalyse an aldol reaction and found it was efficient – and also formed one mirror image of the product much more often than the other.



**Diels-Alder reaction**

**Imidazolidinone catalyst**



**David MacMillan** tried to develop alternatives to metal catalysts using organic molecules. He identified an imidazolidinone molecule which could catalyse a carbon-carbon bond forming reaction and produced mainly one mirror image of the product. He coined the term 'organocatalysis' for the concept of catalysing reactions using small organic molecules.



**Cheaper to use**



**Environmentally friendly**



**More efficient**

## WHY DOES THIS RESEARCH MATTER?

The winners, along with other researchers, have since designed many more organic molecule catalysts. They are cheap, environmentally friendly, and can make specific mirror images of molecules. They can be used one after another for different reaction steps, improving the efficiency of molecule-making.

Nobel Prize in Chemistry press release: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/press-release/>



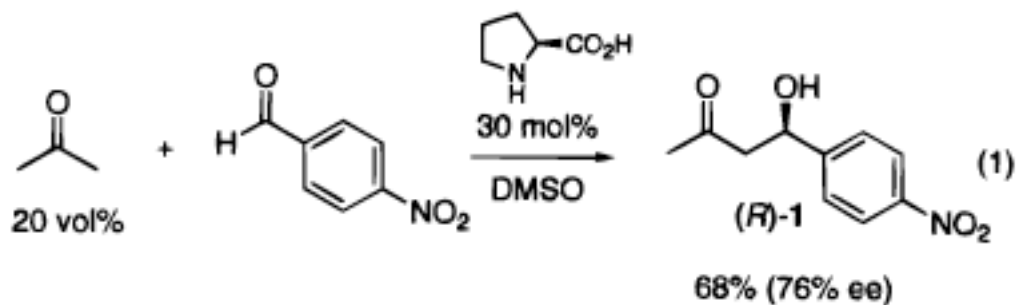
© Andy Brunning/Compound Interest 2021 – [compoundchem.com](https://compoundchem.com) | [@compoundchem](https://twitter.com/compoundchem)  
This graphic is shared under a CC Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 licence



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

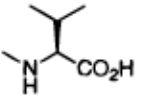
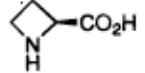
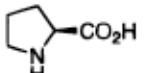
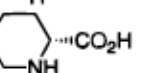
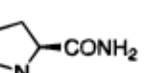
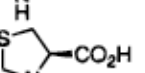
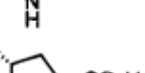
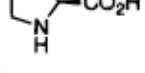
# Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions

Benjamin List,\* Richard A. Lerner, and Carlos F. Barbas III



UNIVERSIDAD  
DE CHILE

**Table 1.** Amino Acid Derivatives Tested as Catalysts for the Asymmetric Aldol Reaction of Acetone with 4-Nitrobenzaldehyde<sup>c</sup>

| Compound                                                                          | Entry                                               | Yield                            | ee <sup>a</sup>    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (L)-His, (L)-Val<br>(L)-Tyr, (L)-Phe                                              | 1                                                   | < 10%                            | n. d. <sup>b</sup> |
|  | 2                                                   | < 10%                            | n. d.              |
|  | 3                                                   | 55%                              | 40%                |
|  | 4                                                   | 68%                              | 76%                |
|  | 5                                                   | < 10%                            | n. d.              |
|  | 6                                                   | < 10%                            | n. d.              |
|  | 7                                                   | 67%                              | 73%                |
|  | 8a R = OH<br>8b R = O <sup>t</sup> Bu<br>8c R = OAc | 85%<br>> 50% <sup>c</sup><br>70% | 78%<br>62%<br>74%  |
|  | 9                                                   | > 50% <sup>c</sup>               | 62% <sup>d</sup>   |

<sup>a</sup> The ee was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak AD, Daicel Chemical Industries, Ltd.). <sup>b</sup> Not determined. <sup>c</sup> Yield is estimated from HPLC analysis. <sup>d</sup> Opposite enantiomer. <sup>e</sup> Conditions: The amino acid derivative (0.03–0.04 mmol) was stirred in 1 mL of DMSO/acetone (4:1) for 15 min. 4-Nitrobenzaldehyde (0.1 mmol) was added and the mixture was stirred for 4–24 h. The mixture was treated with 1 mL of saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated to give after column chromatography (hexanes/ethyl acetate (3:1)) pure aldol 1.