

# O fenómeno da quiralidade

– bases de estereoquímica

ANA PAULA PAIVA\*

A quiralidade é uma designação associada à Química mas simultaneamente é um fenómeno que se manifesta principalmente em tudo o que é vivo. A questão base para a qual os cientistas ainda não encontraram uma resposta é a origem de tal ocorrência, ou seja, se a quiralidade é típica dos compostos químicos associados à Vida, ela deverá ter acontecido antes da própria Vida, de modo a condicioná-la e a construí-la tal como hoje a conhecemos. No entanto, pelo menos à luz dos conhecimentos científicos actuais,

a quiralidade nunca surge de modo espontâneo. Após uma explicação básica do fenómeno em termos gerais e sob o ponto de vista da Química, são fornecidos exemplos relevantes que permitirão reflectir um pouco acerca da essência da quiralidade – será uma manifestação casual, existirá quiralidade nos compostos químicos constituintes dos seres vivos terrestres por acaso? Ou a quiralidade será antes uma predestinação nascida nos confins do Universo?

## O que é a quiralidade?

Acontece por vezes que a imagem no espelho de um dado objecto não é sobreponível com ele próprio. Por exemplo, suponhamos que uma dada pessoa tem um sinal na face, do lado direito. Quando se olha ao espelho, esse sinal irá aparecer colocado igualmente do lado direito da cara. No entanto, se a imagem saísse do espelho e se se viesse colocar ao lado da pessoa, o que aconteceria? Essa pessoa teria o sinal do lado esquerdo. Assim, o rosto da pessoa e a sua imagem não são sobreponíveis, o fenómeno da quiralidade manifesta-se macroscopicamente.

Com base no mesmo procedimento, poderá verificar-se que, na Natureza, muitos objectos não são sobreponíveis com a sua imagem especular. O que se passa é que é necessário haver assimetria para tal propriedade se manifestar. Por exemplo, uma colher tem plano de simetria, logo há sobreposição com a sua imagem no espelho, mas o mesmo não acontece com as nossas mãos: a mão esquerda é a imagem no espelho

da mão direita mas, quando tentamos sobrepor-las (a palma da mão esquerda sobre as costas da mão direita) é óbvio que não há sobreposição. Não é possível, para as duas mãos, a ocupação exacta dos mesmos pontos no espaço, e é este o motivo pelo qual não se consegue calçar uma luva da mão direita na mão esquerda e vice-versa.

Curiosamente, a palavra “quiral” deriva do grego “khéir”, que significa “mão”. A quiromância, que consiste na leitura dos sinais das mãos, provém da junção de “khéir” e de “mantéia”, que significa adivinha.

## Compostos químicos quirais

Alguns compostos orgânicos são excelentes exemplos de manifestação de quiralidade, devido a serem constituídos de modo determinante por átomos de carbono. O carbono é o elemento da Vida, e um dos motivos poderá ficar a dever-se às suas características únicas de poder formar quatro ligações covalentes simples de modo equivalente. As teorias da ligação química explicam que as quatro ligações que o carbono estabelece se situam segundo os vértices de um tetraedro, sendo os ângulos de ligação característicos de cerca de 109°.

Na Figura 1 apresentam-se as fórmulas estereoquímicas de dois aminoácidos constituintes de proteínas, a glicina – A – e a alanina – B.

A imagem especular da glicina é sobreponível com a molécula inicial, a glicina é só uma molécula [(1) = (2)], enquanto que a imagem no espelho da molécula de alanina (3), como se pode observar na Figura 1B, não é sobreponível com a mesma – [(4) é diferente de (3)], logo a alanina pode aparecer sob a forma de dois compostos diferentes. Há uma relação de isomeria muito estreita entre as duas moléculas de alanina, pois apesar de ambas apresentarem as mesmas ligações químicas, a relação espacial entre os respectivos átomos ou grupos de átomos constituintes é que varia – observa-se um tipo especial de **estereoisomeria**. Quaisquer dois compostos com a relação objecto – imagem no espelho (não sobreponível) chamam-se **enantiómeros**.

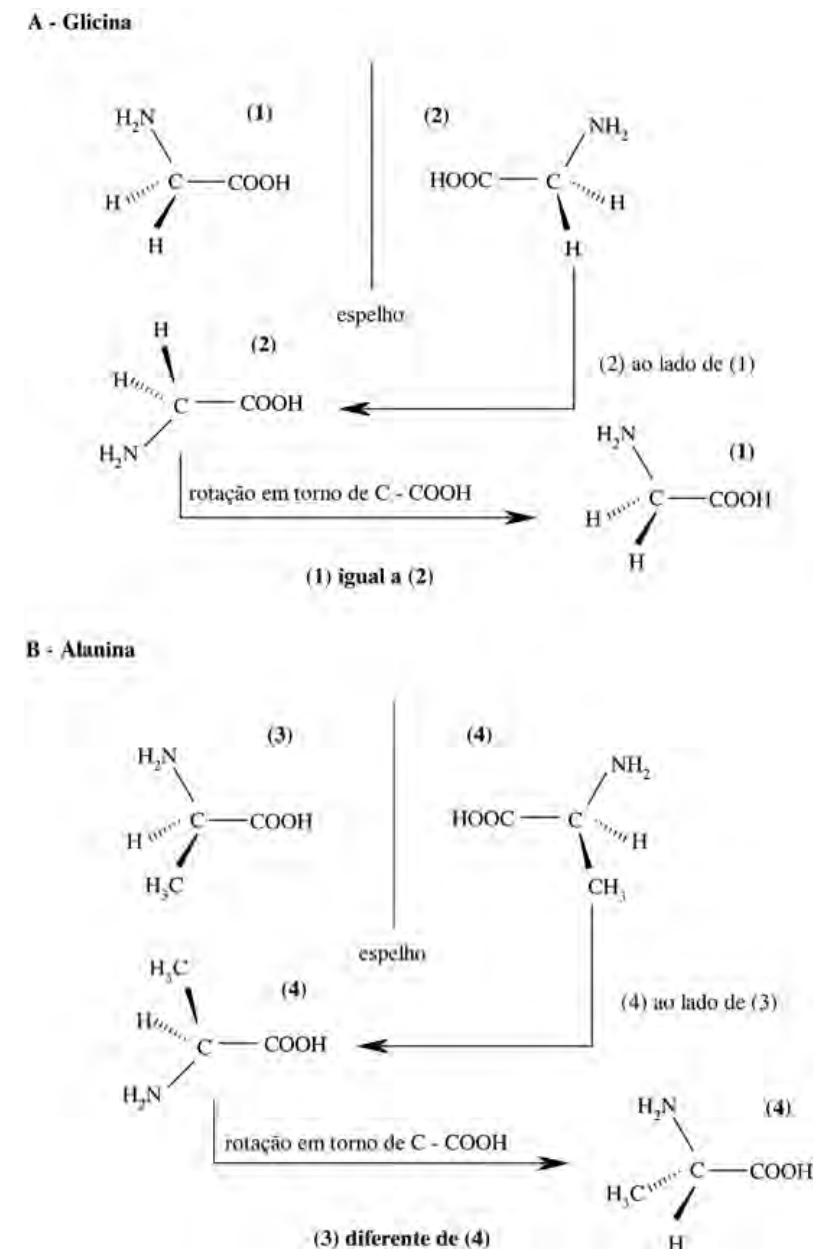
Conclui-se também que, para um composto orgânico ser quiral, é necessário que tenha pelo menos um átomo de carbono com quatro substituintes diferentes, pois só assim há possibilidade de assimetria na molécula; no entanto, o facto de ter dois ou mais átomos de carbono com quatro substituintes di-

\* Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (DQB-FCUL), Rua Ernesto de Vasconcelos, C8 Campo Grande, 1749-016 Lisboa (E-mail: appaiva@fc.ul.pt)

ferentes não implica necessariamente que o composto seja quiral. Veja-se, por exemplo, o caso do ácido tartárico, Figura 2. O composto com plano de simetria é denominado **composto meso** e este é um **diastereoisómero** do par de enantiómeros, pois é um estereoisómero desse mesmo par mas não é a imagem no espelho de nenhum dos outros compostos.

Sendo os enantiómeros de um par dois compostos químicos diferentes, esperar-se-á então que exibam propriedades físico-químicas diferentes. De facto, a grande maioria dessas propriedades são iguais, à excepção de duas, uma física e outra química. A primeira tem a ver com o efeito que cada enantiómero de um par provoca no plano da luz polarizada: um dos compostos roda o plano da luz polarizada no sentido dos ponteiros do relógio, segundo um dado valor angular, enquanto que o outro enantiómero roda o plano da luz polarizada segundo o mesmo valor angular absoluto mas no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. Diz-se então que cada um dos enantiómeros exibe **actividade óptica**. No entanto, é fácil de perceber que, se os dois enantiómeros estiverem presentes em igual quantidade numa dada amostra, ao realizarem-se determinações de actividade óptica, o plano da luz polarizada não vai rodar, pois o efeito provocado por um enantiómero anula o efeito do outro – a mistura em quantidades equimolares de dois enantiómeros não tem actividade óptica e chama-se **mistura racémica ou racemato**. Sendo aquiral, um composto meso também não roda o plano da luz polarizada, pelo que também não exibe actividade óptica.

A propriedade química que diferencia dois enantiómeros é a sua distinta reactividade perante substâncias que sejam, elas próprias, também quirais. É pois fácil de perceber que, quando se pretende separar os enantiómeros de uma mistura racémica, a reacção da mistura com um dado composto quiral vá originar dois compostos que, esses sim, já deverão ter propriedades diferentes que permitam a sua mais fácil separação – vão ter uma relação diastereoisomérica entre si. A partir de cada um dos dias-



**Figura 1** A: Fórmula estereoquímica da glicina. B: Fórmulas estereoquímicas dos dois enantiómeros da alanina.

tereisómeros poderão ser obtidos novamente os enantiómeros de partida. O processo de separar os enantiómeros de uma mistura racémica é denominado **resolução** e o procedimento acabado de descrever acima é um dos mais usuais. Há inúmeros compostos quirais que podem ser usados para resolver misturas racémicas e que, muitas vezes, são isolados de produtos naturais. Um exemplo ilustrativo da resolução da mistura racémica do 2-aminobut-3-ino com

um estereoisómero específico do ácido tartárico pode ser visualizado na Figura 3. Outra técnica actualmente muito utilizada para a resolução de misturas racémicas é a cromatografia quiral, em que o enchimento de uma coluna cromatográfica é feito com um dado composto quiral cuja afinidade para interagir com os dois enantiómeros será diferente, retendo cada um deles com uma extensão distinta e permitindo, desse modo, a desejada resolução.

### Ácido tartárico - 3 estereoisómeros

(1) e (2) enantiómeros

(3) ou (4) diastereoisómero de (1) e de (2)

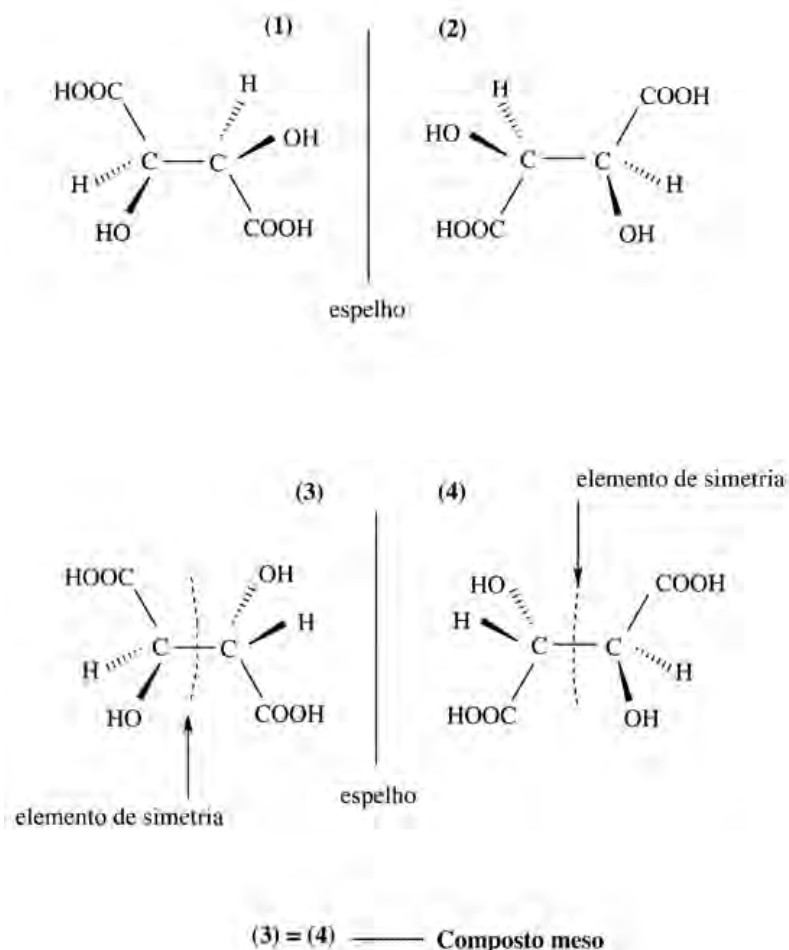


Figura 2 Fórmulas estereoquímicas dos três estereoisómeros do ácido tartárico.

#### Exemplos de síntese e de reactividade de compostos quirais

É frequente acontecer que, no decurso de uma dada reacção química, se formem moléculas quirais a partir de reagentes que sejam aquirais. No entanto, se não houver no meio reaccional qualquer influência do tipo quiral (em termos de catalisador ou de solvente), o resultado da reacção será sempre a formação de uma mistura racémica,

ou seja, formam-se quantidades iguais dos dois enantiómeros do produto. Apresenta-se em seguida o exemplo da reacção de uma cetona com hidrogénio gasoso em presença de pó de níquel (catalisador) para originar um álcool – Figura 4A. Repare-se pois que a molécula de álcool tem 1 átomo de carbono com quatro substituintes diferentes, logo o álcool formado é quiral. Assim, formam-se iguais quantidades dos dois enantiómeros possíveis para

o produto. Diz-se que a reacção não é **enantioselectiva**, pois não conduz à formação preferencial de um enantiómero sobre outro.

Se um dos compostos de partida de uma dada reacção é quiral e se só um dos enantiómeros é utilizado, a reacção já pode ser **estereoespecífica**, ou seja, poderá só originar um produto com uma configuração quiral específica. É o que acontece, por exemplo, na reacção de substituição nucleofílica bimolecular de um enantiómero de um bromoalcano com ião hidróxido para dar um álcool, Figura 4B. Neste caso, um enantiómero específico do reagente origina um enantiómero do álcool resultante com a configuração contrária à da do reagente inicial, pois o  $\text{OH}^-$  ataca a molécula do lado contrário ao da saída do ião  $\text{Br}^-$ . Partindo do outro enantiómero do bromoalcano, Figura 4C, formar-se-á o outro enantiómero do álcool. É pois fácil de se entender que, se se partir da mistura racémica do reagente, obter-se-á a mistura racémica do álcool como produto da reacção.

Assim, a enantioselectividade no laboratório só é conseguida com recurso a reagentes, solventes ou catalisadores quirais. No entanto, a grande maioria das reacções químicas que ocorrem na Natureza são enantioselectivas, e isto deve-se às propriedades ímpares de proteínas especiais denominadas **enzimas**. As enzimas são catalisadores biológicos com uma eficiência extraordinária, pois não só aceleram as reacções em que intervêm como também exercem uma influência quiral no seu decurso. Com efeito, as enzimas possuem sítios activos quirais onde os reagentes se ligam momentaneamente, e isso faz com que só um enantiómero do substrato se “fixe” na enzima e, portanto, só esse sofre reacção apreciável. O exemplo apresentado é o da acção da enzima denominada *dopamina  $\beta$ -monooxigenase* sobre a dopamina (importante regulador cerebral) em presença de oxigénio, para originar especificamente um dos enantiómeros da norepinefrina, Figura 5.

## Compostos quirais na Natureza

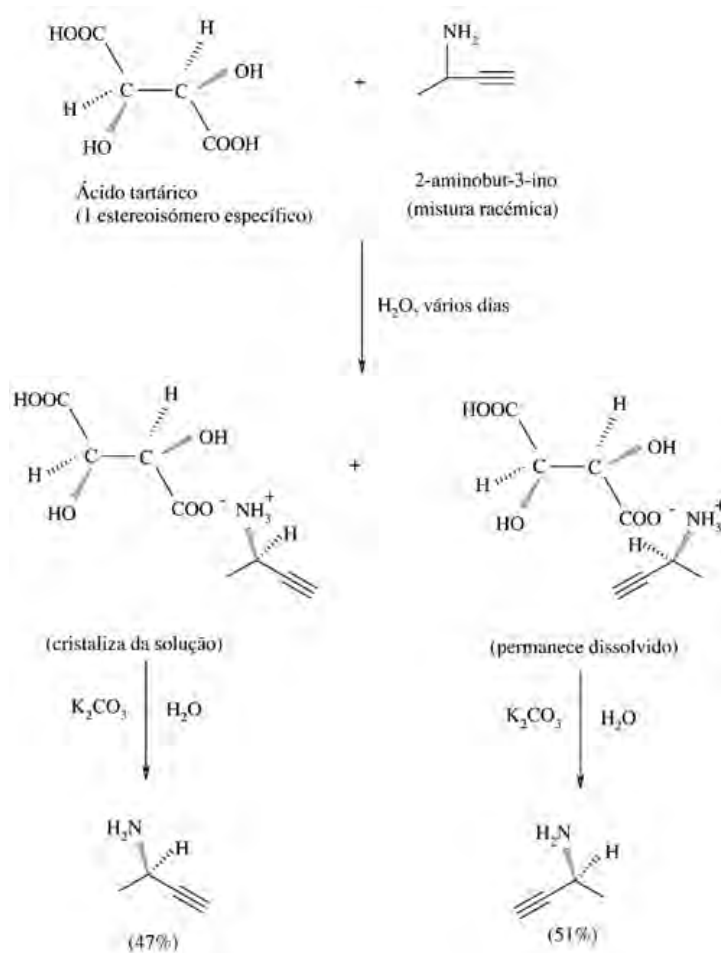
Como referido anteriormente, muitos compostos extraídos de matérias-primas naturais são quirais, podendo aparecer isoladamente (só um enantiómero) ou sob a forma de misturas racémicas. Por exemplo, o limoneno é constituído por dois enantiómeros, em que um deles tem odor a terebentina e pode ser isolado a partir dos frutos do abeto e o outro é o responsável pela fragrância característica das laranjas. A carvona é também utilizada como essência de perfumes e cada um dos enantiómeros constituintes tem diferente odor: um cheira a hortelã verde e o outro a cariz. É óbvio que as respectivas misturas racémicas terão ainda um cheiro diferente do dos dois enantiómeros constituintes – Figura 6.

Como é que através do sentido do olfacto nós somos capazes de distinguir cheiros diferentes num par de enantiómeros, dado estes terem estruturas tão semelhantes? Pensa-se que é devido ao facto de os sensores olfactivos existentes no nariz também serem quirais, pelo que um dado enantiómero só se adapta a um receptor, tendo o outro que se adaptar a um receptor diferente. Sendo assim, a informação referente às interações químicas, que é transferida pelo sistema nervoso até ao cérebro por cada um dos sistemas, é obviamente distinta.

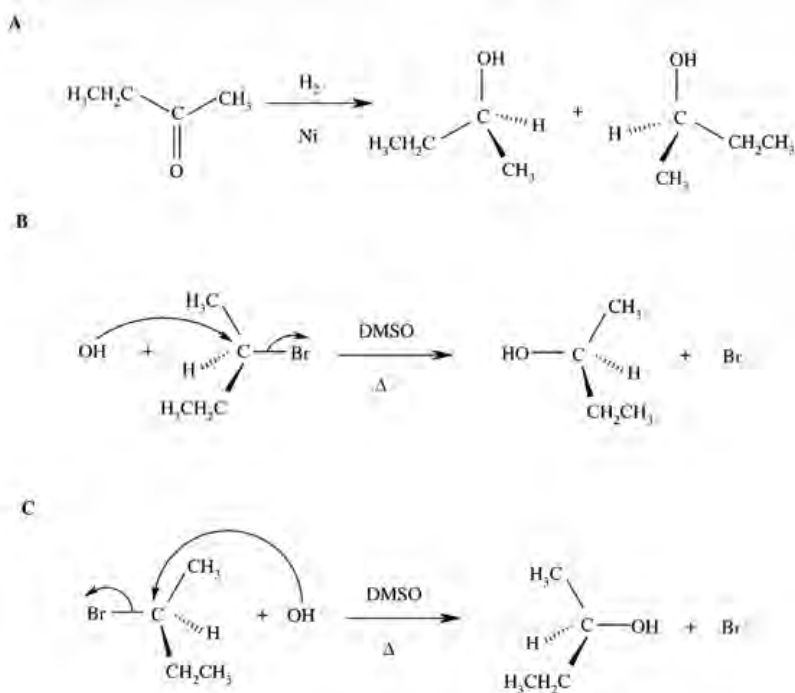
No Homem existem vinte e dois aminoácidos que constituem as proteínas e as enzimas. Um dos aminoácidos não é quiral – a glicina, veja-se a Figura 1 –, mas os restantes vinte e um são-no e cada um deles só existe no Homem sob a forma de um enantiómero. Verifica-se que vinte têm todos a mesma configuração (equivalente à da estrutura (4) da alanina – Figura 1), e só a cisteína (o único aminoácido contendo enxofre) é que tem a configuração inversa. O que terá determinado toda esta preferência quiral?

## A importância dos compostos quirais

Uma vez que nos seres vivos existem tantos compostos químicos quirais, não é de todo de estranhar que os fármacos

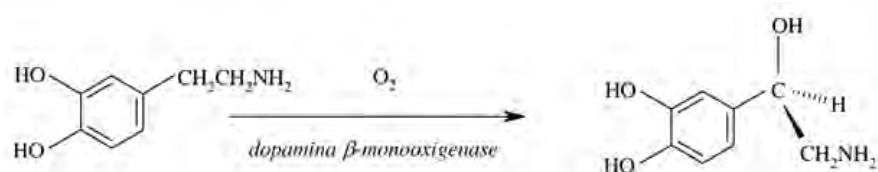


**Figura 3** Resolução da mistura racémica de 2-aminobut-3-ino com um estereoisómero específico do ácido tartárico.



**Figura 4** A: Reacção de hidrogenação de uma cetona origina uma mistura racémica de álcoois. B e C: Um enantiómero específico de um bromoalcano origina um enantiómero específico de um álcool por reacção de substituição nucleofílica bimolecular (DMSO: dimetilsulfóxido;  $\Delta$ : aquecimento).

**Figura 5** Reacção estereoselectiva de conversão da dopamina em norepinefrina em presença de enzima adequada.



que se tomam para aliviar ou curar sintomas de doença também o devam ser, para exercerem o seu efeito curativo de forma mais eficaz. O que aconteceu com a *talidomida* é um exemplo de excelência para ilustrar este ponto. A *talidomida* foi uma droga usada nos anos 60 do século passado, sob a forma de mistura racémica, para aliviar sintomas de enxaqueca. No entanto, quando mulheres grávidas tomaram a droga, os recém-nascidos revelaram deficiências graves. Veio depois a descobrir-se que só um dos enantiómeros tem efeito analgésico, sendo o outro o responsável pelas deformações encontradas nos bebés – Figura 7. Na mesma Figura aparece também a estrutura do *ibuprofeno*, que é um princípio activo muito utilizado como analgésico e anti-inflamatório. O que acontece é que também só um dos enantiómeros é fisiologicamente activo, sendo o outro inactivo. Se o medicamento for tomado sob a forma de mistura racémica, a quantidade a ingerir terá que ser aumentada para surtir o efeito desejado.

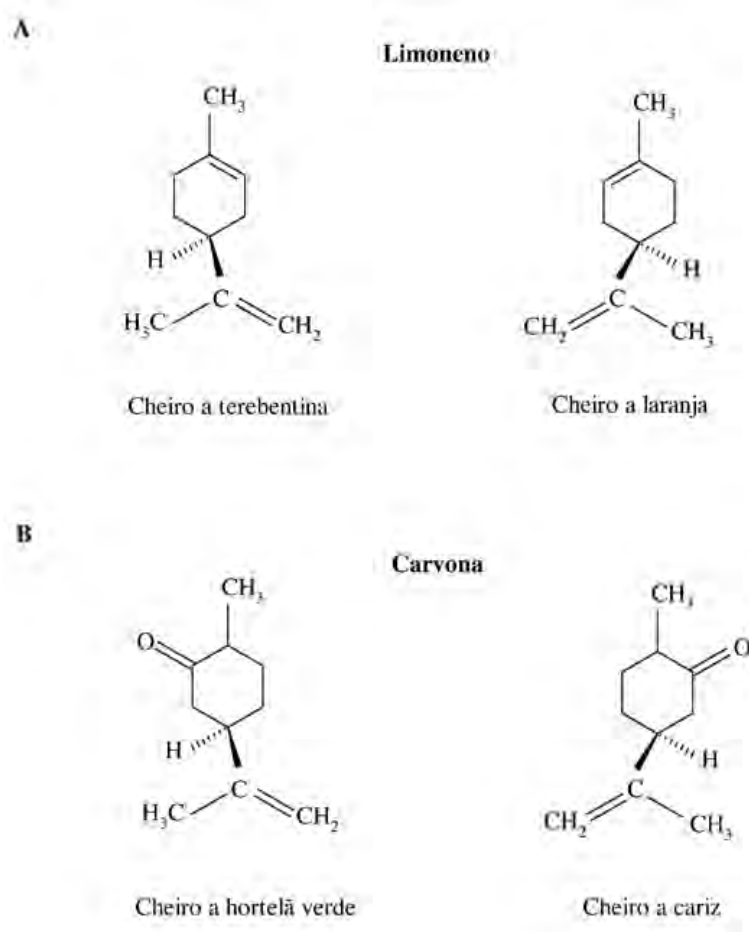
### Reflexão final

Depois de tudo o que se disse, é difícil acreditar que a quiralidade típica dos compostos químicos constituintes dos seres vivos se tenha desenvolvido por acaso. Assim, como se poderá justificar este fenómeno insólito?

Em 1970 foi descoberto um meteorito ao qual chamaram *Murchison*. Análises efectuadas ao meteorito revelaram que este apresentava na sua constituição aminoácidos e outras moléculas complexas associadas à Vida, pelo que se pensa que a Vida poderá eventualmente existir em ambientes extra-terrestres. Técnicas mais sofisticadas revelaram

recentemente que quatro aminoácidos presentes no meteorito apresentavam um excesso enantiomérico, pois exibem uma predominância de 7 a 9% da configuração enantiomérica igual à existente nos organismos vivos terrestres. Uma hipótese avançada pelos astrofísicos para tentar explicar o fenómeno refere que as estrelas de neutrões, quando giram

sobre si próprias, emitem radiação electromagnética dos seus pólos que roda num sentido específico (nomeadamente, como o de um saca-rolhas a retirar a rolha de uma garrafa), e esta ocorrência poderá então levar à predominância de um enantiómero sobre outro quando se dá a formação de moléculas no espaço interestelar.



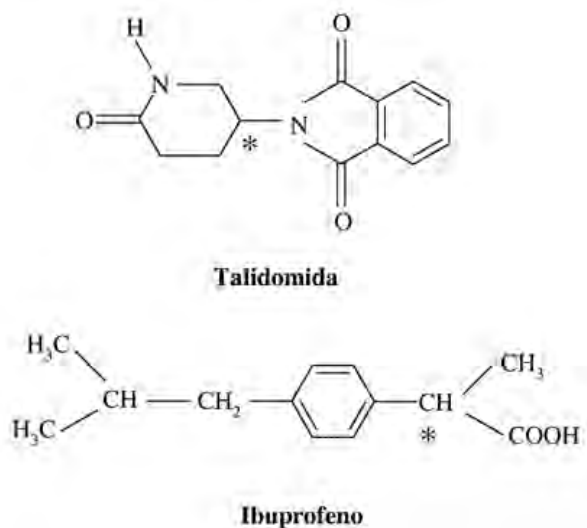
**Figura 6** Fórmulas estereoquímicas e cheiros característicos dos pares de enantiómeros do limoneno e da carvona.

Assim, a hipótese da quiralidade poder ser ditada por fenómenos do Universo parece ganhar alguma consistência. Aguardemos, pois, pelos progressos vindouros do conhecimento científico...

#### Bibliografia

G. Solomons, C. Fryhle, *Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 7.<sup>a</sup> edição, Nova Iorque, 2000.

K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organic Chemistry – Structure and Function*, W. H. Freeman and Company, 4.<sup>a</sup> edição, Nova Iorque, 2003.



**Figura 7** Estruturas da talidomida e do ibuprofeno (os asteriscos indicam os átomos de carbono com quatro substituintes diferentes).

Ganhe com a **Retsch**  
Moinhos e Análise Granulométrica

**Primeiro Prémio: 1 KG DE OURO**

Condições de participação:

**[www.gravimeta.pt](http://www.gravimeta.pt)**  
Rubrica «Notícias»



**GRAVIMETA, LDA**

**Instrumentação para Controlo de Qualidade e Investigação**

Lisboa - Tel. 219 577 440

Porto - Tel. 226 184 232

Garantimos: 1) Soluções dedicadas

2) Assistência técnica





# Everyone is using Gemini HPLC Columns. Here's why:

"...I was looking for a column that would give good, consistent results...every time. I was extremely happy with the Gemini results and will recommend its use..."

Patricia Boston, Senior Scientist  
Major Pharmaceutical Company

"Gemini C18 is one of the best columns that I have used ever... I found it is a robust and reliable column when doing method validation."

Yong Deng,  
Major Animal Health Organization

"I found the best developing method of Sodium Benzoate. The resolution and separation...looks very good..."

Charles Y. Deng, Senior Scientist  
NovaDel Pharma

"[Gemini] columns have maintained integrity through thousands of purification runs... even the synthetic chemists have noticed the better data from their analytical runs, and have voiced their support of the Gemini columns"

Cynthia Jefferies  
Chembridge Research Laboratories

"...Now, over 5000 runs and 10 liters of pH 3 solvent later, I notice no decline in column performance..."

John Thaden, PhD  
University of Arkansas for Medical Sciences

"[Gemini is] now my column of choice on all our LC/MS systems"

Darren Medland  
EISA London Research Labs Ltd.

"Gemini has proved its versatility... good peak shape and reproducibility. A highly aqueous mobile phase at pH 11.5 was used. Column performance has remained stable over 50 hours..."

Ian Dawson  
Major Pharmaceutical Company

"Gemini has finally solved the 'High pH purification' problem...enabling us to work at nearly any pH. Gemini has fantastic selectivity, very high loading capacity and it lasts for ages..."

Cesare Granata  
Astex Therapeutics Ltd.

"Increased resolution due to excellent peak symmetry."

Jan Triska  
Ist. Landscape Ecology

"The extraordinary column, Gemini... reduced dramatically [the] runtime in vitamin analysis"

Edmundo F. Calcilari  
Major Nutritional Company

"We are very satisfied with the Gemini column! One example is the analysis of Apomorphin and Nipagin - directly compared to a competitor column Gemini convinced by optimal separation, peak shape and column lifetime (as different as night and day)."

Dr. Mark Koffle,  
Solupharm GmbH

"[With Gemini] it was possible to detect extremely low analyte concentrations in very difficult samples"

Dr. Manuela Perlegrini  
Ist. Superiore Santa

"Gemini columns have high efficiencies and long column lifetimes"

Ren Yiping  
Zhejiang Center for Disease Prevention and Control

"In our LC/MS studies, separation [using a Gemini 5µm column] was superior than those of other columns packed with smaller particles, thus allowing for a smoother transition for subsequent scale-up."

Takahiro Takeuchi  
Teijin Pharma Limited



**Gemini**  
Mystery Solved

- **pH Method Flexibility** (pH stable 1-12)
- **Higher Efficiency with**  
**NEW Gemini™ 3µm C18 & C6-Phenyl**
- **Aromatic & Hydrophobic Retention with**  
**NEW Gemini™ C6-Phenyl**
- **Increase Purification Throughput with**  
**NEW Axia™ Packed Gemini™ Prep Columns**

**Try Gemini in your lab risk free!**

**Visit**

[www.phenomenex.com/gemini](http://www.phenomenex.com/gemini)



[www.phenomenex.com](http://www.phenomenex.com)

Phenomenex products are available worldwide. For the distributor in your country, contact Phenomenex USA, International Department by telephone, fax or e-mail: [international@phenomenex.com](mailto:international@phenomenex.com)

**phenomenex®**  
...breaking with tradition™

**USA**  
tel: (310) 212-0555  
email: [info@phenomenex.com](mailto:info@phenomenex.com)

**Puerto Rico**  
(800) 541-HPLC  
info@phenomenex.com

**Canada**  
(800) 543-3681  
info@phenomenex.com

**France**  
01 30 09 21 10  
[franceinfo@phenomenex.com](mailto:franceinfo@phenomenex.com)

**United Kingdom**  
01625-501367  
[ukinfo@phenomenex.com](mailto:ukinfo@phenomenex.com)

**Ireland**  
01 247 5405  
[ireinfo@phenomenex.com](mailto:ireinfo@phenomenex.com)

**Germany**  
06021-58830-0  
[anfrage@phenomenex.com](mailto:anfrage@phenomenex.com)

**New Zealand**  
09-4780951  
[info@phenomenex.co.nz](mailto:info@phenomenex.co.nz)

**Australia**  
02-9428-6444  
[info@phenomenex.com.au](mailto:info@phenomenex.com.au)

4076\_L

The opinions stated herein are solely those of the speaker and not necessarily those of any company or organization. © 2006 Phenomenex Inc. All rights reserved.