Ainda a propósito do Centenário da Morte de Pasteur: Simetria e Quiralidade Moleculares

A. M. AMORIM DA COSTA*

1. INTRODUÇÃO

Na História das Ciências, o nome de Louis Pasteur (1822-1895) está muito mais ligado à microbiologia do que à química. Em 1840, concluiu ele o seu primeiro grau académico, decidido a votar a sua vida ao ensino, a nível liceal. Insatisfeito, decidiu, entretanto, graduar-se em Ciências, o que conseguiu, dois anos depois, embora sem evidenciar aptidões especiais para qualquer disciplina do curso. Em química não foi mesmo além da notação de “sofável”. Apesar de tudo, conseguiu um contrato como investigador, precisamente no domínio da química. A muito curto prazo, revelou-se um verdadeiro mestre na investigação experimental pela observação meticulosa e sagaz com que executava os seus trabalhos de laboratório, não lhe escapando os mais pequenos pormenores que facilmente passavam despercebidos a tantos outros investigadores que consigo trabalhavam¹.

A partir de experiências de estudo do processo de fermentação, a sua observação cuidadosa e crítica levou-o à explicação da acção das bactérias no processo de fermentação, adulteração dos alimentos, infecção das feridas, desenvolvimento das doenças, etc., a partir da qual se desenvolveram os métodos de “pasteurização” dos alimentos, esterilização na prática cirúrgica e tratamento anti-bacteriano de doenças e processos infecciosos, como aplicação imediata e de inesperada eficácia, no combate à doença do bicho da seda que estava a arruinar a respectiva indústria, na França de então, e no desenvolvimento da vacina anti-rábica, salvando a vida a milhares de pessoas.

Para os vindouros, a sua notoriedade ficaria definitiva e estreitamente ligada a essa explicação e suas sequelas naturais, ofuscando e relegando facilmente quase para completo esquecimento o seu contributo para o desenvolvimento da estereoquímica, com o estudo da actividade óptica dos sais dos ácidos tartárico e racémico.

De facto, depois de se ter doutorado, na Sorbonne, em Paris, no ano de 1848, Pasteur começou a estudar o sal de amónio do ácido racémico² que se depositava nos depósitos de vinho durante a fermentação. As propriedades desse sal não diferiam muito das propriedades do sal de amónio do ácido tartárico cuja presença era detectada, em muitos casos, no mesmo tipo de depósitos de vinho. Antes de Pasteur, já Eilhard Mitscherlich notara mesmo que ambos os sais apresentavam a mesma composição química e a mesma forma cristalina, diferindo apenas na sua acção sobre a luz polarizada: o sal do ácido tartárico era ópticamente activo³, desviando o plano de polarização da luz que sobre ele se fazia incidir para a direita, enquanto que o sal do ácido racémico o não era⁴.

No exame meticoloso a que procedeu duma solução do referido sal do ácido racémico, opticamente inactiva, Pasteur notou que nela existiam duas espécies de cristais do mesmo sal, cuja relação mútua era a mesma que a da mão esquerda relativamente à mão direita, a de um objecto qualquer relativamente à sua imagem num espelho plano.

Servindo-se dum microscópio e de uma simples pinça, numa operação cuidadosa e de extrema paciência, Pasteur separou os cristais com uma das configurações dos cristais com a outra configuração. De posse de quantidades suficientes de uns e outros, preparou com eles soluções distintas e estudou a actividade óptica de cada uma delas, verificando que os dois tipos de soluções assim preparadas eram ambas opticamente activas, com actividade óptica de sinal contrário: a dum tipo de cristais era dextrógira; a do outro tipo era levógira. Entusiasmado com esta observação, teve uma atitude idêntica à de Arquimedes: saiu, quase a correr, do laboratório e dirigiu-se aos seus colegas exclamando “achei, achei”.

Aprofundando o estudo em causa, verificou que nas soluções opticamente inactivas de ácido racémico havia iguais quantidades das duas

configurações com actividade óptica de sentido contrário, concluindo que a inactividade óptica da solução se devia à anulação mútua das actividades ópticas das duas espécies de cristais presentes, de sinal oposto. O ácido racémico mais não era que uma mistura equimolar de ácido tartárico dextrógira e ácido tartárico levógira. Cada um destes é opticamente activo; a mistura apresenta-se como opticamente inactiva por anulação mútua das actividades ópticas das duas espécies distintas de ácido tartárico em presença⁵.

Foi então abandonada a designação de “racémico” como referindo uma substância específica, aquela que existia na castas de uvas com o mesmo nome, passando a ser usada para referir toda e qualquer mistura opticamente inactiva como resultado duma composição equimolar de substâncias com igual actividade óptica, mas de sentido oposto. Uma mistura racémica opticamente inactiva é *resolúvel* nas suas componentes opticamente activas, separando as espécies dextróginas das espécies levóginas.

Experiência trivial, mas apenas viável graças à profunda sagacidade do seu autor, a resolução da mistura racémica nas suas componentes opticamente activas levada a efeito por Pasteur, logo se afirmou como um acontecimento científico profundamente marcante no desenvolvimento do estudo da actividade óptica de um sem número de substâncias naturais, e, em particular, do estudo da actividade óptica dos compostos que diferem entre si apenas no facto de apresentarem actividade óptica de sentido contrário, que muito rapidamente se verificou serem compostos que a nível molecular estão uns para os outros na mesma relação que um determinado objecto possui com a sua imagem num espelho plano. São compostos dotados de *quiralidade*, isto é, compostos *quirais* (do grego, keiros = mão), compostos dotados de “manualidade”, o mesmo é dizer, compostos com certas características típicas da mão.

Esta nomenclatura referenciada

por quiralidade deve-se, fundamentalmente, a Lord Kelvin. Em 1860, Pasteur referindo-se às duas formas enantioméricas do ácido tartárico dizia: "il manque encore une mot à la langue chimique pour exprimer le fait d'une double dissymétrie moléculaire cachée par la neutralisation de deux dissymétries inverses"⁶. Para ele, tratava-se de estruturas moleculares cuja única diferença era possuírem dissimetria em sentidos opostos⁷. Só mais tarde, em 1893, Lord Kelvin pugnaria pelo uso do termo quiral, tentando pecisar a terminologia em causa: "designo por *quiral* qualquer figura geométrica ou grupo de pontos, o mesmo é dizer, digo que são dotados de *quiralidade*, quando a sua imagem, num espelho plano, mentalmente realizada, não puder ser levada a coincidir com a própria figura"⁸.

A não sobreponibilidade duma molécula relativamente à sua imagem num espelho plano é a condição necessária e suficiente de enantiomeria, permitindo que seja designada apropriadamente de quiral, ainda que não seja condição suficiente de actividade óptica, como veremos mais adiante⁹.

Embora o próprio Pasteur tenha reconhecido que a sua descoberta apontava no sentido de a actividade óptica de um composto estar relacionada com a sua geometria molecular, caberia particularmente a J. Van't Hoff e J. Le Bel, mais de vinte anos após, caracterizar a geometria molecular dos diferentes enantiómeros, mostrando qual era a estrutura molecular de cada um deles, passo fundamental para se tentar relacionar a estrutura molecular com a actividade óptica dum composto, e esta com a actividade biológica do mesmo, posto que de imediato se verificou haver correlações básicas entre uma e outra¹⁰.

Do estudo das relações possíveis entre a actividade óptica e a constituição química dos compostos em que existe, nasceu um novo ramo da química, a "estereoquímica", compreendendo a extensão espacial das fórmulas estruturais de um composto.

2 - QUIRALIDADE MOLECULAR E ACTIVIDADE ÓPTICA

A quiralidade molecular é um atributo geométrico. Consequentemente, para se saber se uma molécula é ou não quiral deve proceder-se à análise dos elementos de simetria nela presentes. Uma molécula será aquiral (= não-quiral) sempre que possua uma simetria reflexional, o mesmo é dizer, sempre que em qualquer dos seus isómeros acessíveis exista algum dos elementos impróprios de simetria, isto é, S_n , i ou σ ¹¹. Em contrapartida, uma molécula será quiral quando não possua simetria reflexional, não sendo, portanto, possível qualquer congruência da molécula com a sua imagem num espelho plano por recurso a qualquer mudança conformacional¹².

Dizer que uma molécula é quiral não é, pois, o mesmo que dizer que ela é assimétrica. Assimetria e quiralidade moleculares não são sinónimos, embora muitas vezes reine uma certa confusão no uso indistinto dos dois termos. Uma molécula quiral não é necessariamente assimétrica; é, como referia Pasteur, dissimétrica, posto que uma molécula assimétrica é aquela que não possui quaisquer elementos de simetria, para além do elemento identidade, enquanto que uma molécula dissimétrica é aquela que não possui nenhum dos já referidos elementos impróprios de simetria, podendo, todavia, possuir simetria rotacional e, portanto, um ou mais eixos de simetria de rotação, C_n ¹³. Quer dizer, uma molécula assimétrica é necessariamente dissimétrica; mas uma molécula dissimétrica poderá ser ou não assimétrica.

É, pois, na dissimetria molecular que se deve procurar a razão de ser da actividade óptica duma molécula, pois com ela se relaciona directamente a quiralidade molecular que a explica.

Contudo, antes de explorarmos mais pormenorizadamente a relação entre a quiralidade e a geometria moleculares, gostaríamos de aqui re-

ferir alguns aspectos importantes associados ao conhecimento da quiralidade molecular na sua relação com a actividade biológica das moléculas, como um dos corolários mais significativos da descoberta de Pasteur concretizada na resolução de uma mistura racémica nos isómeros dextrógiro e levógiro que a compõem, numa estequiometria de 1:1.

De facto, se de algum modo é de importância secundária que as moléculas do ácido tartárico dextrógiro rodem o plano de polarização da luz polarizada para a direita (isto é, no sentido do movimento dos ponteiros de um relógio), e as do ácido tartárico levógiro, para a esquerda, é de extrema importância saber, por exemplo, por que razão a forma dextrógiro do ácido ascórbico é uma vitamina (a vitamina C), enquanto que a forma levógira desse mesmo ácido não tem qualquer actividade biológica; ou, também a título de exemplo, por que razão a forma dextrógiro da glucose, a dextrose, é um alimento precioso, enquanto que a forma levógira do mesmo composto, a levulose, não tem quaisquer propriedades nutritivas; ou, ainda, porque razão, a forma levógira da cloromicetina é um antibiótico extremamente activo enquanto que a sua forma dextrógiro o não é, à semelhança do que se passa com as duas formas opticamente activas da adrenalina, sendo a levógira uma hormona com uma actividade muitas vezes superior à da adrenalina dextrógiro. E não podemos esquecer o que aconteceu com o uso da talidomida, nos anos de 1950, usada por muitas mulheres grávidas como medicamento anti-enjoo e que esteve na origem de um grande número de deformações dos fetos em gestação: é que o medicamento então usado era composto de duas formas opticamente activas, tendo-se vindo a verificar que enquanto a forma dextrógiro, a actante contra o enjoo, não tinha qualquer acção sobre o feto em formação, a forma levógira é um agente mutagénico particularmente activo¹⁴. E, em 1886, Piutti mostrou que um dos enantiómeros da asparagina é

adocicado enquanto que o outro o não é; igual diferença, mas a nível do olfacto, se verifica com diferentes enantiómeros de alguns compostos químicos, com características perfumadas muito diversas. Estas observações mostram-nos que nem só os olhos têm o privilégio de distinguir entre a diferente simetria molecular dos enantiómeros.

Questionando a sua convicção original de que a actividade óptica de um composto químico podia ser tomada como critério de demarcação entre os compostos sintetizados artificialmente, em laboratório, e os compostos naturais sintetizados bioquimicamente pelos organismos vivos, e na sequência dos trabalhos de Van't Hoff e Le Bel, referindo ser possível preparar misturas opticamente activas a partir de misturas racémicas, por um processo fotoquímico, recorrendo a radiação electromagnética polarizada circularmente apenas num sentido (+ ou -), ou então, por um processo térmico, recorrendo a catalisadores quirais, Pasteur tentou preparar cristais holoédricos num campo magnético, com o objectivo de induzir a formação de formas cristalinas hemiédricas¹⁵. Guiavam-no as experiências de Faraday em que referia haver descoberto actividade óptica induzida por magnetismo em meios transparentes isotrópicos. Não o tendo conseguido, sem desanimar, Pasteur tentou induzir actividade óptica em produtos sintéticos por recurso a reacções levadas a efeito em centrifugadoras, e tentou, também, modificar a actividade óptica de certos produtos naturais submetendo, mercê de um mecanismo apropriado, as plantas que os produziam, a uma rotação contínua, enquanto cresciam¹⁶.

Todas as suas tentativas levaram a resultados negativos. Tudo parecia indicar que a actividade óptica era, de facto, uma característica dos produtos naturais sintetizados biologicamente por organismos vivos. A fotoresolução inequívoca de misturas racémicas e a preparação de misturas quirais a partir de precursores aquirais por processos fotosintéticos, só

seriam conseguidos já no século XX, nomeadamente com os trabalhos de Kuhn e colaboradores, em 1929¹⁷, Burchardt¹⁸, Martin¹⁹ e Kagan²⁰.

Quer dizer, desde a sua descoberta e sua relação com a actividade óptica, a quiralidade molecular foi associada, durante longos anos, ao próprio fenómeno da vida. Para Pasteur, a vida seria "uma função da dissimetria do Universo" e ter-se-ia tornado possível quando "forças dissimétricas universais" começaram a produzir substâncias quirais. "Os ácidos nucleicos e as proteínas são lateralizados", diria, por sua vez, o químico francês Jean Jacques²¹, reportando-nos a considerações de Lavoisier sobre os diferentes lados dos mixtos²².

A associação entre a quiralidade molecular e o fenómeno da vida tornou-se mais profunda com o reconhecimento da alta especificidade da acção das proteínas no desempenho das funções biológicas que lhes competem, explicada pela conhecida metáfora da "chave e da fechadura" da autoria de E. Fischer, em 1894: "enzimas e glucósidos encaixam uns nos outros como a chave na fechadura"²³. Na natureza, os ácidos nucleicos e proteínas reconhecem apenas um dos enantiómeros dos compostos com actividade óptica. A actividade biológica de uma proteína depende não só do respectivo grupo prostético (se o houver), e da ordem por que nela se dispõem os aminoácidos, como também da forma da molécula. Em todos os organismos vivos conhecidos, as moléculas de açúcar que entram na composição do DNA (ácido desoxi-ribonucleico) e do RNA (ácido ribonucleico) são dextrógiras; e todas as moléculas dos aminoácidos de que são formadas as proteínas dos seres vivos são todas levógiras.

A razão desta homoquiralidade dos diferentes tipos de compostos que entram na composição dos seres vivos não é conhecida. Não faltam, todavia, teorias que a pretendem explicar, na convicção profunda de que a explicação em causa se relaciona intimamente com uma das mais im-

portantes questões científicas - a origem da própria vida.

Na prática, é ponto comum dessas teorias o reconhecimento de que a homoquiralidade, isto é, a total predominância, em regime de exclusividade, de uma das formas quirais de um composto enantiomérico, em cada família de compostos quirais que entram na composição dos seres vivos, é necessária para a vida na sua forma actual. E isto porque a maquinaria celular que evoluiu no sentido de conservar os organismos vivos e a sua replicação, desde os micro-organismos até ao ser humano, se construiu em torno do facto que o material genético é dextrógiro e os aminoácidos que contém são levógiros²⁴. Trata-se de uma questão de facto; inquestionável como facto, está aberta a explicações as mais variadas e divergentes.

No domínio destas explicações, são inumeráveis as questões em que os autores de diferentes teorias se encontram divididos entre si.

A primeira dessas questões prende-se com a própria origem da homoquiralidade molecular verificada no material genético dos seres vivos. Os mecanismos clássicos mais comumente propostos para explicar a transição duma geoquímica racémica para uma bioquímica homoquiral, na evolução terrestre, atribui pura e simplesmente ao mero acaso o facto dos aminoácidos do material genético serem levógiros e os açúcares que entram na constituição do mesmo material serem dextrógiros²⁵.

Todavia, cálculos *ab initio* da diferença de energia entre os enantiómeros dos α -aminoácidos e polipeptídeos nas suas conformações que entram na estrutura da dupla hélice que forma a estrutura secundária dos ácidos nucleicos, apontam no sentido de se poder afirmar que a adopção da série levógira pelos α -aminoácidos é determinada por razões energéticas e não mero acaso²⁶.

Excluída a possibilidade do mero acaso, surgem-nos as explicações que se apoiam nas influências quirais externas sobre os seres vivos, nomeadamente a quiralidade cósmi-

ca decorrente da violação da paridade nas electro-interacções moleculares fracas e as forças dissimétricas existentes em múltiplos pontos do universo conducentes a quiralidade nos campos eléctrico, magnético e gravitacional da superfície terrestre²⁷. Tais forças incluem a rotação da Terra num campo magnético, a luz polarizada circularmente e a radiação β quiral produzida por decaimento radioactivo.

Para além da origem da homocquiralidade molecular do material genético, estão um sem número de questões que se relacionam com a sua interconexão com a própria origem da vida e, consequentemente, com o próprio local do Universo em que se terá manifestado pela primeira vez.

Se para uns, a homocquiralidade antecedeu o aparecimento da vida, pois a consideram absolutamente essencial para tal aparecimento, dado que sem ela, segundo eles, não poderia haver replicação do material genético²⁸, para outros, ela não será, provavelmente, mais que um artefacto da própria vida²⁹.

Defendendo esta última posição, Stanley Miller, o químico que em 1953, com Harold Urey, mostrou ser possível criar compostos orgânicos a partir de uma mistura de gases que se sabem ter existido na Terra prebiótica, sob a acção duma descarga eléctrica, tem vindo a especular sobre um cenário possível para a origem da vida na Terra que não contempla a homocquiralidade, considerando que a primeira macromolécula poderá ter sido o ácido nucleico peptídico (PNA), descoberto pelo grupo de Peter Nielsen, na Universidade de Copenhaga, um potencial precursor prebiótico do DNA. De facto, o PNA liga-se consigo próprio muito mais fortemente que o DNA³⁰; porém, a dupla hélice daí resultante não é quiral. Esta possibilidade a ter-se verificado significaria uma origem não-homocquiral da vida.

De acordo com os estudos do próprio P. Nielsen, a junção de um aminoácido, v.g., a lisina, numa das suas formas dextrógira ou levógira,

à parte terminal do PNA fixaria a quiralidade da sua dupla hélice em positiva ou negativa, respectivamente. Deste modo, e de um ponto de vista meramente teórico, a homocquiralidade do material genético poderia ter resultado pura e simplesmente do enantiómero do aminoácido que primeiramente se tenha ligado ao PNA, na formação da primeira macromolécula. O problema é, todavia, puramente especulativo, e a questão é uma questão do tipo da disputa sobre a prioridade do ovo sobre a galinha ou da galinha sobre o ovo.

Estreitamente ligada com a questão da relação da homocquiralidade com a origem da vida está, naturalmente, a questão do lugar em que a vida terá aparecido pela primeira vez, no Universo: na Terra ou no Espaço? Miller e seus sequeiros, considerando a relação accidental que poderá haver entre a origem da vida e a homocquiralidade a que está associada, defendem que a vida terá começado na Terra. Os defensores da estrita relação entre a origem da vida e a homocquiralidade, sem evidência sobre mecanismos terrestres possíveis que justifiquem a homocquiralidade, sentem-se na necessidade de relegar essa origem para fora da Terra, para regiões espaciais onde esses mecanismos possam, porventura, existir, e que talvez um dia se venham a poder descobrir.

De facto, as forças físicas que actuam na Terra são, por sua natureza, inteiramente diferentes das forças da evolução que preside à organização da vida. A entropia leva naturalmente as moléculas a formarem misturas racémicas; pelo contrário, uma enzima é selectiva na sua actuação. E embora a natureza das próprias forças fundamentais que actuam na Terra evidenciem um certo carácter quiral, não há suficiente evidência que a elas se deva a origem da homocquiralidade associada com a origem da vida.

Especulando sobre a possível origem extra-terrestre das moléculas homocquirais, Bonner sugere que

a homocquiralidade de que são dotadas poderá dever-se ao remanescente de uma possível supernova, incluindo uma radiação electromagnética polarizada circularmente que poderia ter levado a um excesso enantiomérico de moléculas orgânicas no espaço³¹.

A exploração espacial actualmente em curso, com as sondas interesteraciais, está atenta a todas estas possibilidades. Até hoje não foram, todavia, detectadas quaisquer moléculas homocquirais em cometas, ou quaisquer outros corpos espaciais já estudados. Os aminoácidos encontrados em alguns meteoritos são racémicos. Tudo quanto se possa dizer actualmente sobre a origem da homocquiralidade e da sua relação com a origem da vida é especulação.

3 - QUIRALIDADE E GEOMETRIA MOLECULAR

A quiralidade molecular tal como a cor ou a massa dos corpos, é uma propriedade da molécula como um todo. Propriedade geométrica, independente da constituição molecular, a quiralidade não depende do modo como se concebe a molécula ou moléculas que a exibem, sendo antes, puramente seu atributo geométrico³².

Os pontos ou segmentos de uma molécula que se encontram na região quiral ou aquiral da mesma, correspondendo ou não aos núcleos atómicos, são designados, respectivamente, por pontos ou segmentos quirotropicos e aquirotropicos. Assim considerada, numa molécula quiral todos os seus pontos ou segmentos são quirotropicos; quer dizer, numa molécula quiral todos os átomos são quirotropicos, estejam ou não ligados a dois ou três ligandos idênticos.

Em grande número de moléculas, a quiralidade decorre da existência dum carbono tetraédrico ligado a quatro substituintes diferentes. Todavia, a presença de um átomo de carbono ligado a quatro ligandos di-

ferentes não é condição necessária, nem suficiente para haver quiralidade³³. De facto, para moléculas apenas com um carbono assimétrico, a condição de assimetria é suficiente para que haja quiralidade; porém, no caso de moléculas com vários átomos de carbono assimétricos, pode-lo-á não ser. É que é a molécula como um todo que é quiral, e os pontos ou segmentos que a compõem são meramente quirotópicos, podendo cada um deles ser ou não estereogéneo, isto é, pontos ou segmentos que por sua natureza produzem ou não um estereoisómero por troca de dois dos seus grupos. Uma molécula que possua diversos átomos de carbono assimétricos poderá não ser assimétrica. E daí que a condição de existência de átomos de carbono assimétricos numa molécula não seja condição suficiente de quiralidade.

Quiralidade e estereogenicidade são atributos moleculares independentes; a primeira, como já notámos, é independente da estrutura molecular definida pelas ligações entre os átomos que compõem a molécula, enquanto que a segunda está estritamente associada ao arranjo das ligações, pois que os estereoisómeros têm a mesma conectividade de ligações³⁴.

Há moléculas opticamente inativas que possuem átomos de carbono assimétricos. Um exemplo clássico é o do ácido *meso*-tartárico, composto opticamente inativo, embora possua dois átomos de carbono assimétricos (Fig.1). E há moléculas opticamente activas que não possuem nenhum átomo assimétrico, qual é o caso, por exemplo, da ceto-dilactona do ácido benzofenona-2-4-2'-4'-tetracarboxílico³⁵ (Fig.2).

Fig. 1 - Ácido *meso*-tartárico

Fig. 2 - Ceto-dilactona do ácido benzofenona-2-4-2'-4'-tetracarboxílico

Do ponto de vista estereoquímico, a completa descrição da quiralidade molecular a partir dos seus átomos ou segmentos envolve a especificação não só da *quirotropicidade* como também da *estereogenicidade* de cada um deles. Numa molécula quiral com um átomo central, seja ele um átomo de carbono, ou qualquer outro, ligado a quatro ligandos diferentes, a quirotropicidade e a estereogenicidade estão inseparavelmente associadas. É esta associação que justifica o enorme sucesso prático do conceito do “átomo de carbono assimétrico” como indicador da existência de quiralidade molecular e actividade óptica, que tem sido sistematicamente adoptado a partir da teoria de Van't Hoff e Le Bel sobre a assimetria do átomo de carbono combinado com quatro diferentes grupos univalentes cujas “afinidades” apontem para os vértices (ou, equivalentemente, para as faces) dum tetraedro³⁶. A quiralidade molecular e a correspondente actividade óptica a ela associada exigem como condição necessária e suficiente a não sobreposição do composto que as exibem com a sua imagem num espelho plano. O critério do átomo de carbono assimétrico de afirmação da sua existência é apenas um caso particular da simetria molecular mais geral exigida por essa mesma existência.

Conjugando a coexistência da quirotropicidade com a estereogenicidade em átomos ou segmentos duma molécula, podemos dizer que, em termos de simetria, todas as moléculas com um número ímpar de

eixos de simetria S_n (eixos de rotação de $2\pi/n$ seguida de reflexão num plano perpendicular ao eixo de rotação) são aquirais, isto é, são opticamente inativas, pois terão também como elementos de simetria eixos C_n (eixos de rotação $2\pi/n$) e planos σ_h (reflexão num plano perpendicular ao eixo principal; h = horizontal) que implicam a superimposibilidade da molécula com a sua imagem num espelho plano. A superimposibilidade, em termos de simetria, é definida por $C_n \sigma_h = \sigma_h C_n$ e, embora as operações de simetria não comutem necessariamente, verifica-se que $C_n \sigma_h = \sigma_h C_n$.

E são igualmente aquirais, sem actividade óptica, todas as moléculas que pertençam aos grupos de simetria S_2 , S_6 , S_{10} , S_{4p+2} , grupos de simetria estes que incluem todos o elemento de simetria i (inversão num centro de simetria).

Em termos de simetria molecular, pode, pois, dizer-se que a presença do elemento de simetria S_n numa determinada molécula poderá ser tomada como critério geral de aquiralidade e inactividade óptica moleculares.

Alguns estudos de Mislow³⁷ referindo moléculas opticamente inativas que não possuem nenhum eixo S_n propriamente dito não chegaram a revelar-se totalmente conclusivos nem suficientes para infirmar por completo o critério em causa; há razões para crer que as moléculas referidas nesses estudos são realmente activas do ponto de vista óptico, sendo, porém a sua actividade óptica tão insignificante que é difícil ser detectada.

A referência da aquiralidade molecular em termos da presença de elementos de simetria reflexional tem a vantagem de a relacionar com a simples ausência dos mesmos elementos, evitando afirmá-la em referência à existência ou não de centros quirais na sua estrutura, posto haver compostos que possuem centros quirais e são aquirais, e existirem compostos quirais que não possuem qualquer centro quiral. De facto, a quiralidade molecular não

está estritamente relacionada com a presença de centros quirais, mas antes com a presença de centros estereogénicos, ainda que a estereogenicidade se não referencie à quiralidade, mas antes ao estereoisomerismo. Citando Mislow e Siegel, "o carácter puramente estereogénico, chamado elemento de quiralidade, qual seja um centro quiral, não deve ser confundido com a quiralidade da própria molécula"³⁸.

Por mais difícil que possa ser distinguir entre a quirotropicidade e a estereogenicidade dos elementos de uma molécula, é necessário nunca esquecer que uma e outra são atributos moleculares independentes. Os "elementos de quiralidade" não estão relacionados com nenhuma quantidade observável. Não podem, pois, ser identificados ou caracterizados por quaisquer medidas físicas ou químicas; relacionam-se puramente com a estereogenicidade. Não se pode dizer que uma molécula seja quiral (ou opticamente activa) num determinado centro seu, A ou B; o centro quiral é simplesmente um estereocentro; a quiralidade molecular existe no todo molecular e não é transferida de um centro ou elemento para outro centro ou elemento moleculares. Numa palavra, a acividade óptica e a quiralidade moleculares não são atribuíveis exclusivamente a quaisquer átomos individuais da molécula.

Do que fica dito, é óbvio que um conjunto aquiral de ligandos pontuais numa molécula se podera tornar quiral por substituição de apenas um tipo dos ligandos que constituem o conjunto por outros, com formação de um centro estereogénico. Usando uma terminologia proposta por Hanson, em 1967, e que se tornou corrente, nomeadamente no domínio da bioquímica, diz-se, então que a molécula é proquiral³⁹. Exemplo claro de um centro proquiral é o grupo metilo do ácido acético.

A proquiralidade assim definida refere-se exclusivamente a átomos ou conjunto de átomos do esqueleto molecular. Do mesmo modo, todos

os grupos metilo do colesterol, elementos quirotrópicos no conjunto molecular, mas não centros estereogénicos, podem ser tidos como elementos proquirais, pois que por substituição exclusiva dos seus átomos de hidrogénio se tornam centros estereogénicos, com formação de um composto quiral.

4 - CONCLUSÃO: A SIMETRIA NO UNIVERSO

Porque se move a Terra, no seu movimento de translação, de Ocidente para Oriente e não do Oriente para Ocidente, o sentido do movimento dos ponteiros de um relógio?

Ninguém duvida que o facto se deve exclusivamente às condições iniciais verificadas no momento da sua formação. Uma pequena alteração nelas e tudo poderia ser inteiramente diferente, sem, contudo, afectar a essência do planeta e dos fenómenos que nele se verificam.

Poder-se-á dizer o mesmo da homoquiralidade dos compostos opticamente activos que intervêm no material genético dos seres vivos, a que nos referimos?

Dissemos já que os estudiosos do fenómeno não estão de acordo sobre a matéria de facto. Todos os aminoácidos que entram na composição das proteínas são levógiros. Mas, se as condições em que se formaram as primeiras proteínas tivessem sido totalmente diferentes, será que havia a possibilidade de serem todos dextrógiros, ou mesmo de um tipo e de outro? Será possível levantar idêntica questão relativamente à actual situação de facto quanto ao carácter dextrógiro dos açúcares que entram na composição do DNA e do RNA? Também nos referimos à dissensão de carácter especulativo que sobre o assunto reina entre os investigadores destes domínios.

Num estádio, ou numa pista, não será acidental que se corra no sentido directo ou no sentido contrário? E se não for em nenhum desses sentidos, mas antes de sul para norte ou de norte para sul? E

serão as provas desportivas envolvidas na corrida afectadas no que lhe é essencial quando por qualquer disposição regulamentar o seu sentido deixe de poder ser, arbitrariamente, um ou outro?

Poderá não haver paralelismo total entre este tipo de questões que acabamos de referir e deixamos em aberto, cujo carácter arbitrário ninguém contestará, e a questão da homoquiralidade molecular na sua relação com a vida. A relação entre as propriedades químicas das moléculas e o acaso é muito mais complexo do que a arbitrariedade das situações que evocámos.

De facto, basta-nos referir que a ribonuclease, a mais pequena das enzimas actualmente conhecidas, contém 124 resíduos de aminoácidos. Se o primeiro organismo vivo tivesse uma enzima ainda mais pequena que esta, por exemplo, apenas com 100 resíduos de aminoácidos, a sua formação por simples acaso implicaria a concretização de uma em $1,3 \times 10^{30}$ possibilidades. Não falta quem pense que este acontecimento seria, na prática, totalmente impossível, na Terra⁴⁰. Com efeito, ele significaria qualquer coisa como a ocorrência de 10^{17} tentativas simultâneas, por minuto, durante 10^8 anos, para se conseguir a combinação correcta dos 100 resíduos de aminoácidos da suposta enzima. Sendo a superfície terrestre 5×10^{18} cm², não haveria sequer, na prática, espaço onde tais tentativas simultâneas pudessem ter lugar. Mais concretamente: o RNA do vírus do tabaco contém 6000 unidades de nucleotídeos; a sua formação por combinações totalmente fortuitas dos quatro nucleotídeos diferentes que entram na composição dessas 6000 unidades corresponde a uma probabilidade de $(1/4)^{6000}$, ou seja, 10^{-2000} . Considerando que o peso total do Universo inteiro é de 10^{80} protões e que a idade da Terra é de 10^9 anos, mesmo que todo o nosso planeta fosse apenas uma mistura reactiva de nucleotídeos, o seu espaço e o seu tempo de existência não seriam suficientes para

permitirem a formação do referido RNA⁴¹.

Reconhecido que foi o DNA como o material genético responsável pela auto-replicação que caracteriza os seres vivos, crê-se hoje que a vida terá começado com a sua formação. Não há, todavia, razões apodíticas que obstem a que se vá mais além. Sabe-se já que o próprio RNA pode também funcionar como material genético. Não haverá outras formas moleculares ainda mais simples que possam ser tidas como mais próximas da origem da vida? A questão continua em aberto. E mais em aberto ainda, a origem de quaisquer dessas outras possíveis formas. Terá havido mesmo um momento inicial para o princípio da vida no decorrer da existência do Universo, ou será ela inerente à própria estrutura do Universo, como o admitem certos estudiosos⁴²?

A constituição de qualquer material genético hoje conhecido compreende, nomeada e fundamentalmente, carbono, hidrogénio, oxigénio e azoto. Sem nos interrogarmos já sobre a própria formação destes elementos, e reconhecendo o carácter altamente improvável de que tudo se tenha passado de um modo absolutamente fortuito, quais serão os factores que mais poderão ter determinado essa constituição?

Posto que a característica mais importante dos segmentos de DNA que formam qualquer material genético é a sua posição dentro da unidade estrutural, qualquer unidade estruturada desse mesmo material, seja na sua constituição interna, seja nas suas interacções com o meio em que se encontra, já conservando a sua identidade, já evoluindo para novas formas de ser, traduzir-se-á em termos de ordem. Em 1944, Schrodinger notou-o com toda a clareza: "a vida parece ser comportamento ordenado e legítimo da matéria, não apenas baseado na sua tendência evolutiva da ordem para a desordem, mas em parte baseado na ordem existente que tenta conservar"⁴³. Nestes termos, a vida foi já definida essencial-

mente como "um processo através do qual o Universo se divide em duas partes que se confrontam e inspecionam mutuamente, em que os organismos vivos são um dos espelhos que o Universo usa para se olhar a si-mesmo"⁴⁴.

A simetria que por toda a parte exhibe é assim uma das suas características fundamentais e deve, a esse título, ser tida como um daqueles factores determinantes da constituição do material genético sobre o qual acima nos interrogámos. A existência de objectos e fenómenos regulares, estruturados e simétricos, é um testemunho palpável da ordem inerente ao Universo de que decorre o princípio de economia que está na base do método científico: identificar uma simetria é reduzir um problema a uma das suas partes que se pode reproduzir e aplicar ao todo. Não surpreende, pois, que epistemologicamente, a simetria sempre tenha ocupado uma posição central no pensamento humano. Quer as ciências exactas, a matemática, a física e a química, quer as ciências naturais sempre procuraram as simetrias que se escondem por trás de todo um sem número de fenómenos da vida quotidiana.

De facto, desde a Antiguidade, sempre a simetria esteve presente no menú do banquete dos filósofos. Interrogando-se sobre a natureza do Universo, sempre o Homem suspeitou que há uma simetria subjacente a todo o cosmos, traduzindo a sua suspeita em ying-yang, mandales, rodas do destino e muitas outras figuras simbólicas. Para Platão, a realidade sensível mais não seria que o reflexo do mundo das ideias; para Aristóteles, o Universo estava separado entre a perfeição imutável dos céus e a corruptibilidade dos corpos terrestres, numa simetria que se traduz numa hierarquia de valores.

A simetria do Universo é a razão de ser da sua harmonia, da sua unidade, da sua invariância em termos das grandes constantes universais da física e da matemática. Convicto disso, em 1894, um ano antes da morte de Pasteur, Pièrre

Curie (1859-1906) formulava o chamado *princípio da simetria*: "sempre que certas causas produzem certos efeitos, a dissimetria das causas deve encontrar-se nos efeitos produzidos; e sempre que certos efeitos revelem uma certa dissimetria, esta deve encontrar-se nas causas que lhe deram origem"⁴⁵.

Podemos dizer que a simetria está omnipresente em todo o reino animal, como em todo o reino vegetal, nas formas mais rudimentares dos protozoários aos mais desenvolvidos dos vertebrados, como nas partes mais elementares de qualquer planta, nos mais rudimentares caules filiformes, como nas mais simples e nas mais complexas folhas e flores, nos mais simples e nos mais complexos frutos de qualquer tipo de plantas, nas mais diversas condições de clima, solo e luz, nas profundezas abissais dos oceanos, como nos cumes mais altos de montanhas e árvores de grande porte, rompendo céus por entre o emaranhado da mais luxuriante vegetação de uma floresta⁴⁶.

E outro tanto se deve dizer do reino mineral. É nos cristais que se encontram, possivelmente, as mais belas formas e arranjos simétricos mais característicos. A actividade óptica associada à simetria molecular, muito antes de ser observada em soluções de compostos orgânicos quirais, fora observada em diversos cristais, nomeadamente em cristais de quartzo. Comparada, todavia, com a simetria observada nas mais complicadas formas de plantas, flores e frutos, e com muitas das formas de simetria do reino animal, é intrigante e duma grande simplicidade a grande regularidade que caracteriza a simetria das formas do reino mineral, nomeadamente dos cristais.

Foi precisamente esta simetria que encontramos por toda a parte no reino mineral que esteve na origem dos primeiros trabalhos científicos de Pasteur, na sua relação com a actividade óptica. Estudando os dois tipos de cristais do ácido tartárico que verificou existirem numa

solução de ácido racémico, Pasteur notou que as formas de uns e outros eram muito semelhantes, sendo ambas formadas de pequenas facetas (designadas por faces hemiédricas) que, para uma mesma orientação dos cristais, se localizavam na parte esquerda, num dos tipos de cristais, e na parte direita, no outro tipo, exibindo entre si uma relação de objecto-imagem, em espelho plano. Cuidadosa e pacientemente, Pasteur, como referimos já, procedeu à resolução da mistura que continha ambas as formas, separando os cristais de um tipo e outro. Preparando soluções com cada um dos dois tipos de cristais, Pasteur verificou que uma delas desviava o plano de polarização da luz para a direita, enquanto a outra o desviava para a esquerda, sendo o desvio exactamente do mesmo número de graus, no caso das soluções serem de igual concentração.

Foi a grande descoberta de Pasteur no domínio da actividade óptica de compostos quirais, e sua imediata relação com a simetria neles existente a nível molecular.

O sucesso que obteve na resolução do ácido DL-tartárico, por separação dos cristais das formas D (a forma dextrógira) e L (a forma levógira) do tartarato de amónio e sódio, levou-o a propor que a vida "é uma função da dissimetria do Universo" e que a mesma vida só se tomou possível quando "forças dissimétricas universais" começaram a produzir substâncias quirais. Cem anos passados sobre a sua morte, continua acesa a polémica sobre a natureza das forças dissimétricas existentes na Terra que poderão ter determinado a quiralidade bio-molecular, e o modo como o poderão ter feito.

* Dept. de Química

Universidade. 3000 Coimbra – Portugal

NOTAS

¹ R. Vallery Radot, *La Vie de Pasteur* (Paris, 1900, 2 vols; trd. *The Life of Pasteur* McClure, Phillips and Co., New York, 1902); J. R. Partington, *History of Chemistry* (The MacMillan Press Ltd., London, 4 vols), vol.4 (1972), pp. 749-759.

² O nome *racémico* vem do latim *racemu**, nome que era dado a determinada casta de uvas.

³ Uma substância é opticamente activa quando faz rodar, seja no sentido do movimento dos ponteiros do relógio, seja no sentido contrário, o plano de polarização da luz polarizada que sobre ela se faça incidir. Essa substância diz-se dextrógira se faz rodar o referido plano de polarização no primeiro sentido; e levógira, se no segundo. Dois compostos químicos com a mesma composição e estrutura que difiram apenas pela sua actividade óptica designam-se por enantiómeros, sendo o enantiómero dextrógiro referenciado por enantiómero (+) ou D, e o enantiómero levógiro, por (-) ou L.

⁴ E. Mitscherlich, *Sur la Relation qui existe entre la forme cristalline et les proportions chimiques* in *Ann. Chim.*, XIV (1820), 172-190.

⁵ L. Pasteur, C. R. *Hebd. Séanc. Acad. Sci. Paris*, 26 (1848), 535; Idem, *Oeuvres de Pasteur* (Ed. Vallery Radot, Masson, Paris, 7 vols, 1922-1939). vol.1, pp.61-64.

⁶ Idem, vol.1, p.334.

⁷ *Alembic Club Reprint*, Edinburgh, XIV, 24.

⁸ Lord Kelvin, *Baltimore Lectures* (C. J. Clay and Sons, London, 1904). pp. 436, 619.

⁹ R.T. Morrison e R. N. Boyd, *Química Orgânica* (Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 7ª edição, 1981), p.158.

¹⁰ J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 22 (1874). 337; J. H. Van't Hoff, *Arch. Néerland Sci. Exact. Nat.*, 9 (1874) 445.

¹¹ J. Reley and J. A. Robinson, *Monographs in Modern Chemistry* (Ed. H. F. Hebel, Verlag Chemie, Deerfield Beach, 1982) vol. 13, cp. I.

¹² D. J. Brand and J. Fisher, *Molecular Structure and Chirality* in *J. Chem. Educ.*, 64 (1987) 1035-1038.

¹³ B. Testa, *Principles of Organic Stereochemistry* (Dekker, New York, 1979); K. Mislow, *Introduction to Stereochemistry* (Benjamin-Cummings, Reading, M.A., 1965) p.25; G. W. Wheland; *Advanced Organic Chemistry* (Wiley, New York, 3rd Ed, 1960), p. 216; E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (MacGrawHill, New York, 1962), p. 12.

¹⁴ R. M. Roberts, *Serendipity-Accidental Discoveries in Science* (John Wiley and Sons, Inc. New York, 1989), p. 64; R. T. Morrison e R. N. Boyd, *O. Cit.*, p. 161.

¹⁵ F. Mason, *Origins of Biomolecular handedness in Nature*, 311 (1984) 19-23.

¹⁶ L. Pasteur, *Rev. Scient.* 7 (1884), 2; Idem, *Oeuvres*, vol 1, pp. 369-385; Idem *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 41 (1884) 215.

¹⁷ W. Kuhn e F. Braun, *Naturwissenschaften*, 17 (1929) 227; W. Kuhn e E. Knopf, *Z. Phys. Chem.*, 87 (1930), 292.

¹⁸ Burchardt, *Angew. Chem. Int. Edn.*, 13 (1974) 179.

¹⁹ R. H. Martin, *Angew. Chem. Int. Edn.*, 13 (1974) 649.

²⁰ H. Kagan and J.C. Fiaud, *Topics Stereochem.*, 10 (1978) 175.

²¹ M. Pracontal, *Quelques propos sur la chimie Actuelle* in *Les Cahiers de Science et Vie*, n° 14 (Avril, 1993), pp. 92-96.

²² A. L. Lavoisier, *Oeuvres* (Imprimerie Impériale, Paris, 1862). vol.2, pp. 669-670.

²³ E. Fischer, *Chem. Ber.* 27 (1894), 2985, 3231; Idem, *J. Chem. Soc.*, 91 (1907) 1749.

²⁴ Jon Cohen, *Getting all turned around over the origins of life in Earth in Science*, 267 (1995) 1265-1266.

²⁵ S. F. Mason, *Loc. cit.*, p. 19.

²⁶ Idem, pp. 22-23.

²⁷ L. D. Barron, *Symmetry and Molecular Chirality* in *Chem. Soc. Rev.* 15 (1986), 189-223.

²⁸ W. A. Bonner, *Enantioselective autocatalysis. Spontaneous resolution and the prebiotic generation of chirality in Origins Life Evol. Biosphere*, 24 (1994) 67-78.

²⁹ J. L. Bada, S.L. Miller and M. Zhao, *The stability of amino-acids at submarine hydrothermal vent temperatures* in *Origins Life Evol. Biosphere*, 25 (1995) 111-118.

³⁰ E. P. Nielsen, *Peptide Nucleic Acid (PNA). A structural DNA mimic* in *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* 330 (1994) pp.3-6.

³¹ W. A. Bonner, *Terrestrial and extraterrestrial sources of molecular homochirality in Origins Life Evol. Biosphere*, 21 (1992) 407-420.

³² R. S. Cahn, Sir Christopher Ingold and V. Prelog, *Specification of Molecular Chirality* in *Angew. Chem. Int. Edn.*, 5 (1966) 385-415; K. Mislow and J. Siegel, *Stereoisomerism and Local chirality* in *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 3319-3328.

³³ J. L. Carlos Jr., *J. Chem. Educ.*, 45 (1968) 248-351.

³⁴ D. J. Brand and J. Fisher, *Loc. Cit.*, p. 1036.

³⁵ J. L. Carlos Jr., *Loc. Cit.*, p. 248.

³⁶ F. G. Ridell and M. J. T. Robinson, *Tetrahedron*, 30 (1974) 2001-2007.

³⁷ K. Mislow, *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 19 (1957) 298; Idem, *Introduction to Stereochemistry* (W. A. Benjamin Inc, New York, 1966), p.81.

³⁸ K. Mislow and J. Siegel, *Loc. Cit.*, p. 3325.

³⁹ K. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 2731; L. L. Whyte, *Chirality in Nature*, 182 (1958) 198; R. Bentley, *New Comprehensive Biochemistry* (Ed. A. Neuberger et al., Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, vol. 3, 1982).

⁴⁰ J. B. S. Haldane, *Data needed for a blueprint of the first organism* in *The Origins of the Prebiological Systems* (Ed. S. W. Fox, Academic Press, New York, 1965), pp. 11-18.

⁴¹ S. Schramm, *Synthesis of Nucleosides and polynucleotides with methaphosphate esters* in *The Origins of the Prebiological Systems* (Ed. S. W. Fox, Academic Press, New York, 1965), pp 299-309.

⁴² A. Lima-de-Faria, *The evolution of poverry in Molecular Evolution and Organization of the Chromosome* (Elsevier, Amsterdam, 1983), pp. 1047-1065.

⁴³ E. Schrodinger, *What is Life? The Physical Aspect of the living Cell* (Cambridge University Press, London, 1944), p. 91.

⁴⁴ A. Lima-de-Faria, *A definition of Evolution and of Life* in *O. Cit.* p. 1085.

⁴⁵ P. Curie, *J. Phys. (Paris)*, 3 (1894) 393.

⁴⁶ J. Nicole, *La Symmetrie dans la Nature et les Travaux des Hommes* (Ed. Vieux Colombier, La Colombe, Paris, 1955); Idem, *La Symmetrie et ses Applications* (Albin Michel, Paris, 1950).