

QFL0344-Química Orgânica 1

Farmácia

Bruno Paz

Estereoquímica

Sumario

1- Definição Física e Relevância

2- História

3- Regulamentação da Indústria

4- Terminologia e Formalismo

5- Exemplos do Mercado

6- Múltiplos Estereocentros

Operações de Simetria

É uma operação realizada em um objeto 3D que o deixa inalterado

Simetria Hexagonal de Flocos de Neve

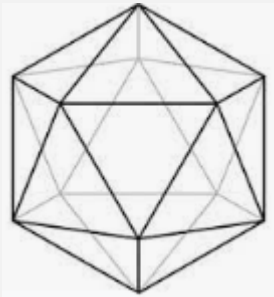


Fotografias de Wilson Bentley, 1902

Operações de Simetria

É uma operação realizada em um objeto 3D que o deixa inalterado

Alta Simetria



Icosaedro

**Muitas
Operações**

Baixa Simetria



Nó Celta

**Algumas
Operações**

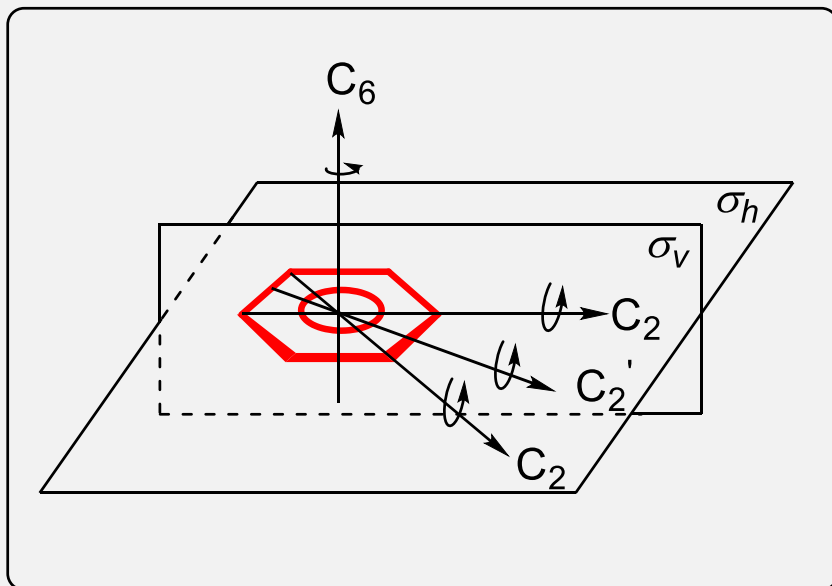
Assimétrico



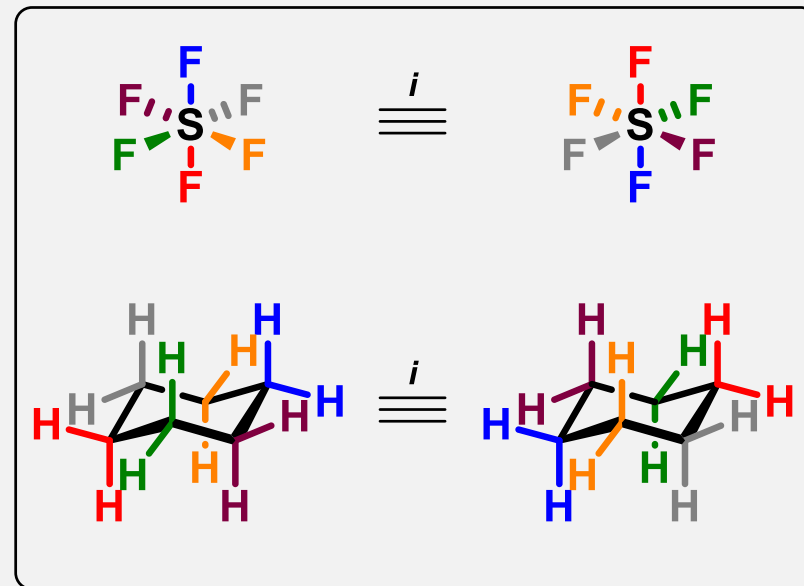
**Espelho
Quebrado
“Nenhuma”
Operação**

Operações de Simetria

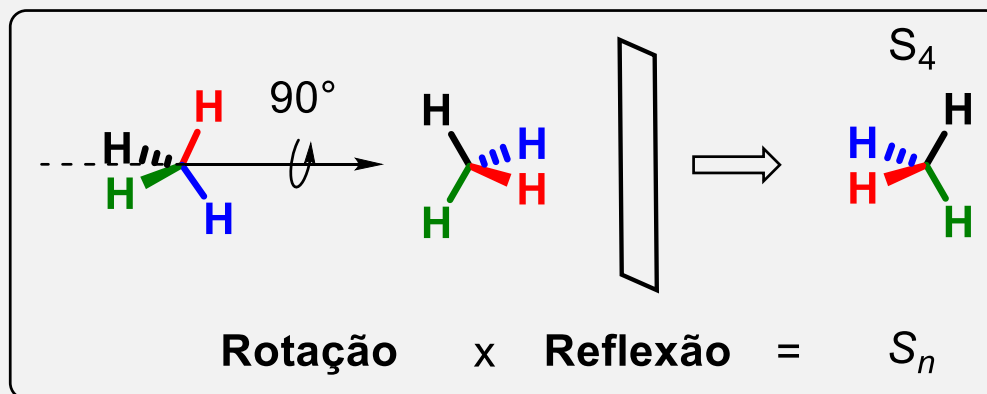
A: Eixo de Rotação e Plano de Simetria



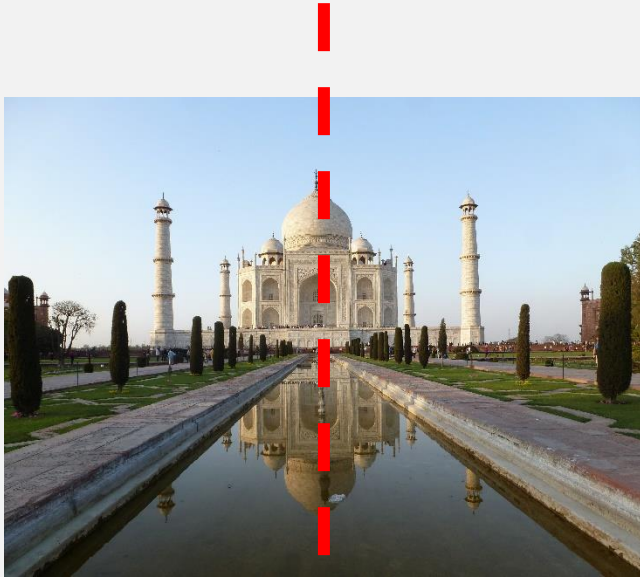
B: Centro de Inversão



C: Eixo de Rotação Impróprio



Foco no Plano de Simetria



Taj Mahal

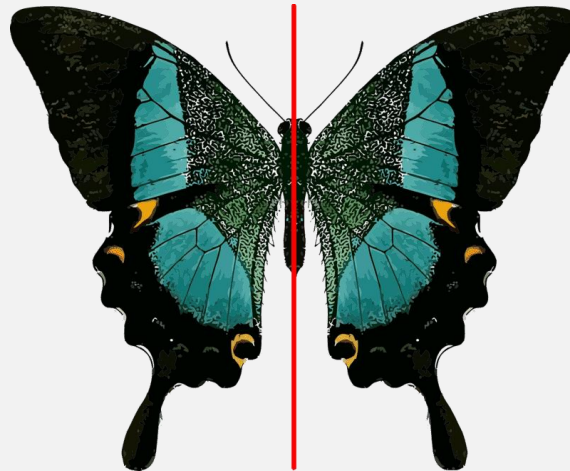


Imagem Especular

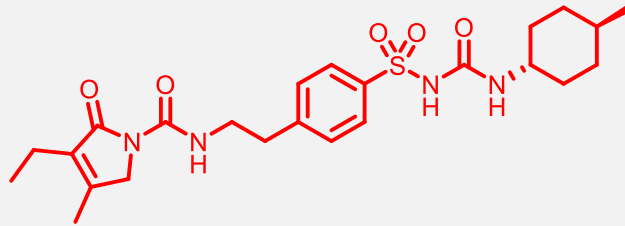
Objeto Quiral:

Não Possui Plano de Simetria

Não se Sobrepe à sua Imagem Especular

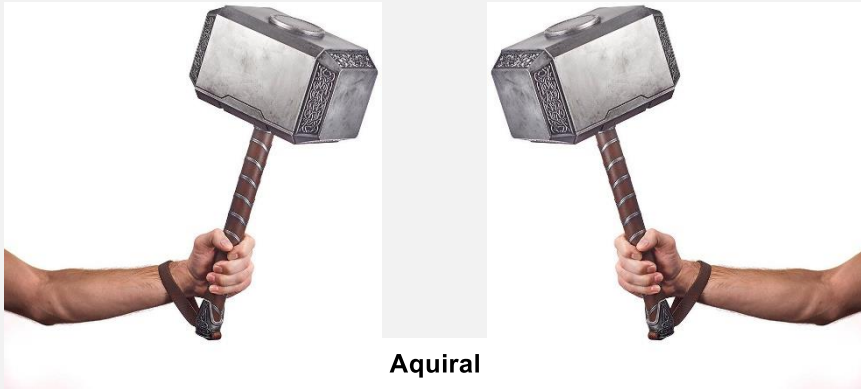
Exercício 1

Apresenta Quiralidade?

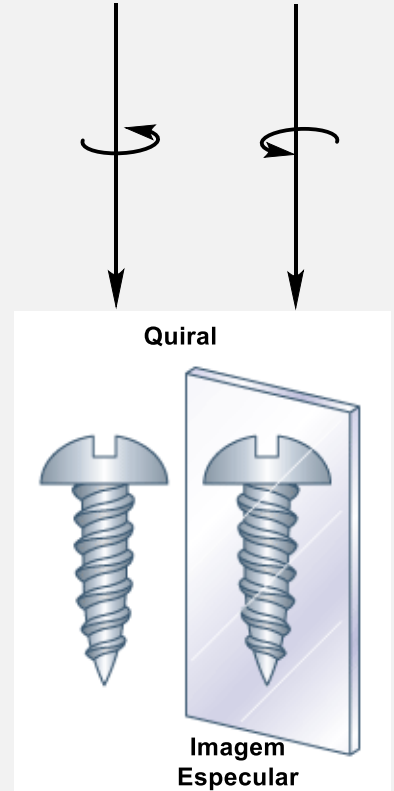
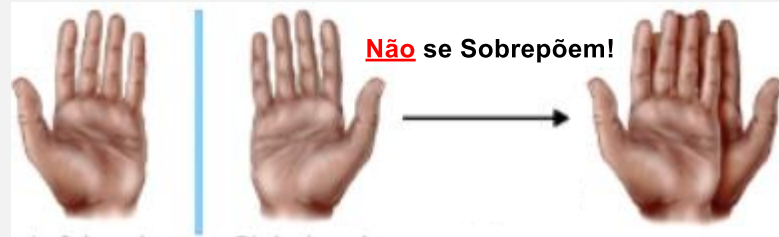
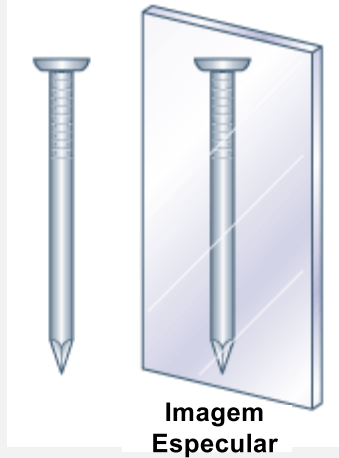


Glimepirida
Tratamento Diabetes Tipo 2

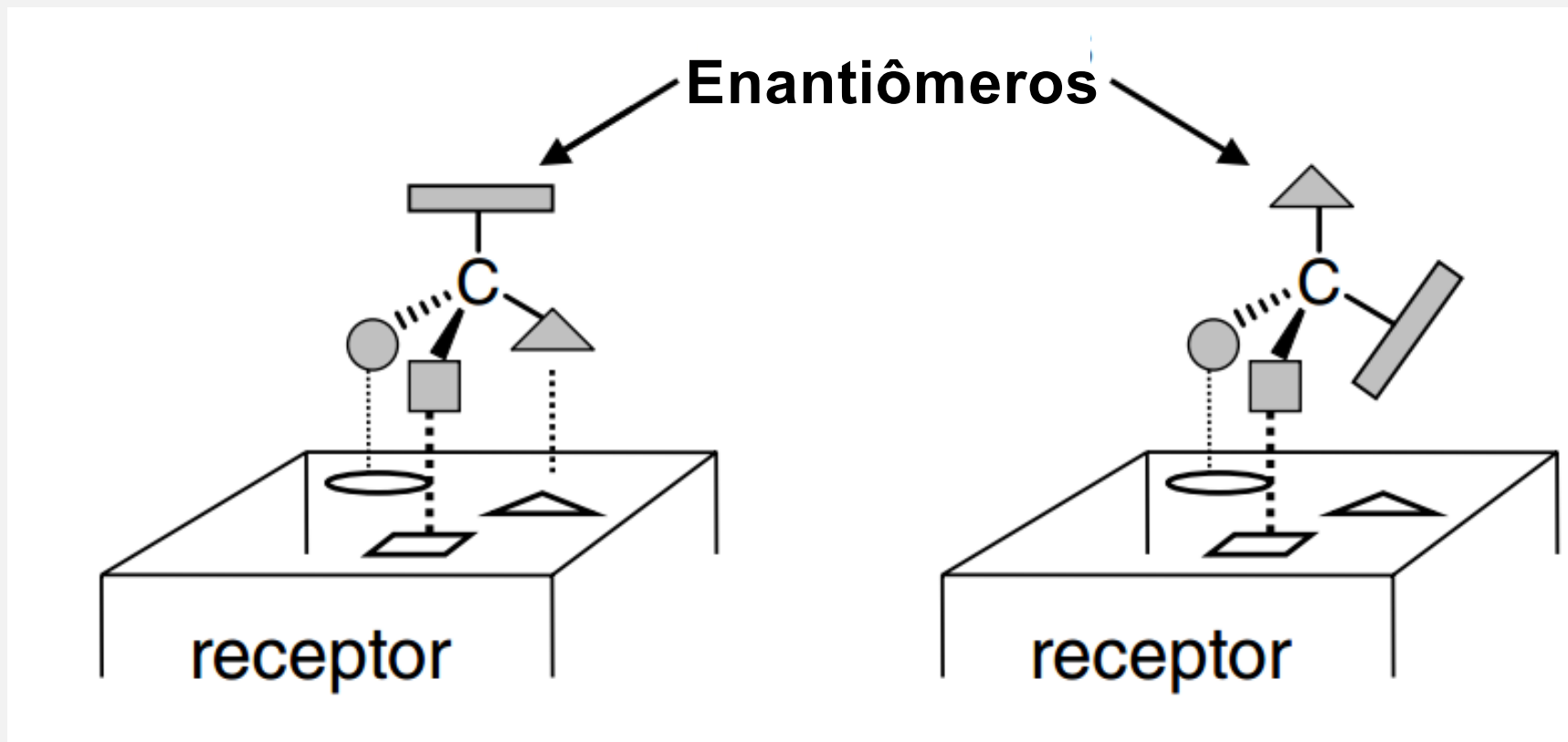
Interações Entre Entidades Quirais



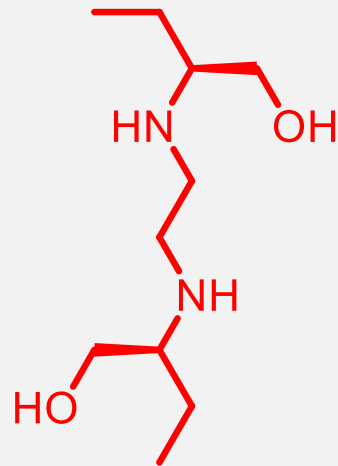
Aquiral



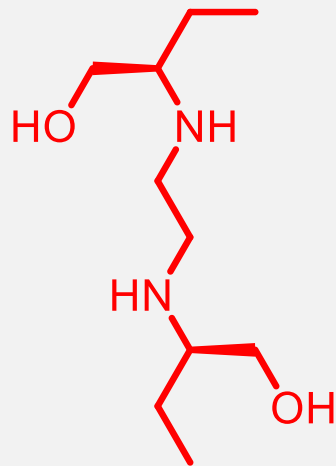
Interações Entre Entidades Quirais



Interações Entre Entidades Quirais

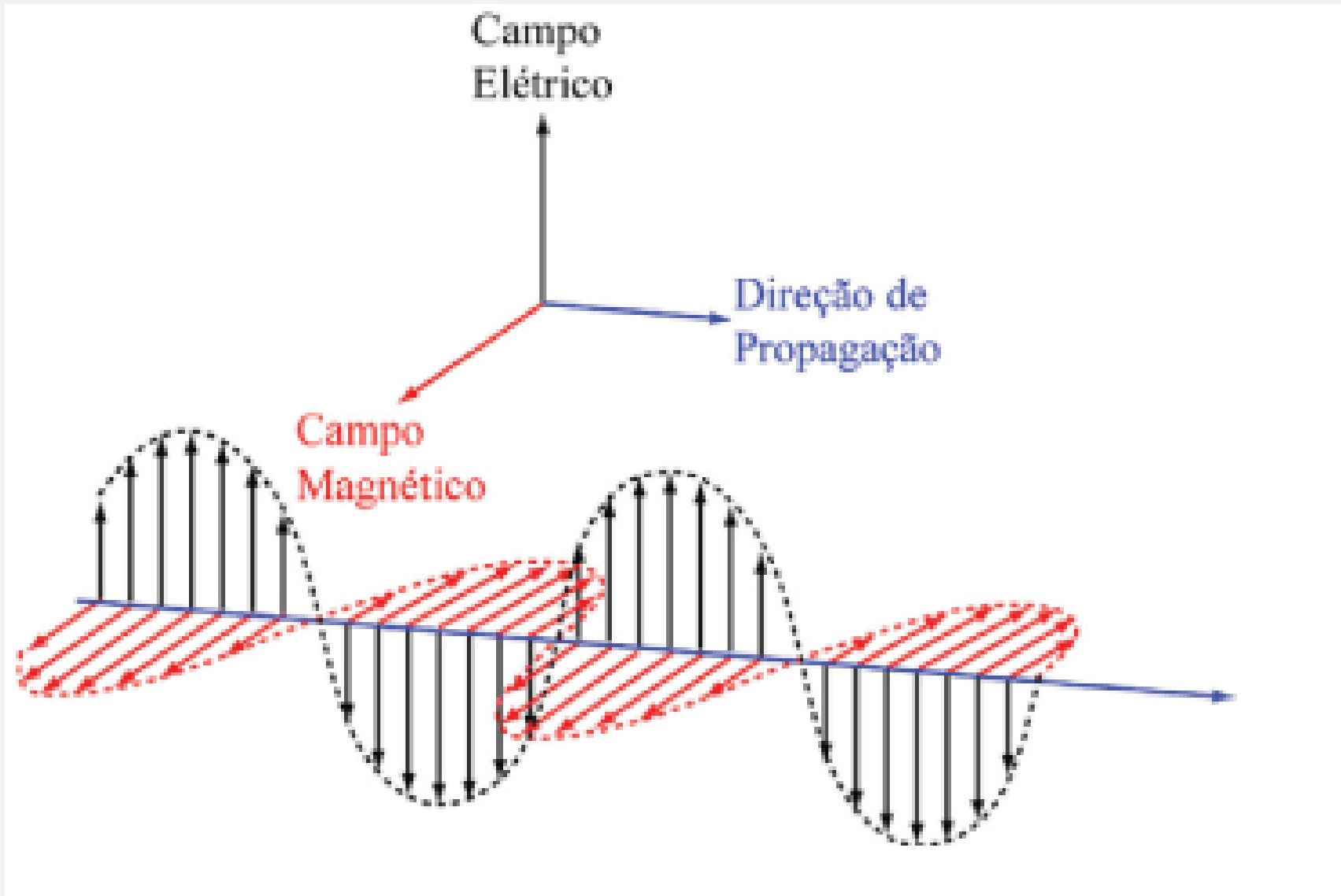


(S,S)-Etambutol
Tratamento de
Tuberculose

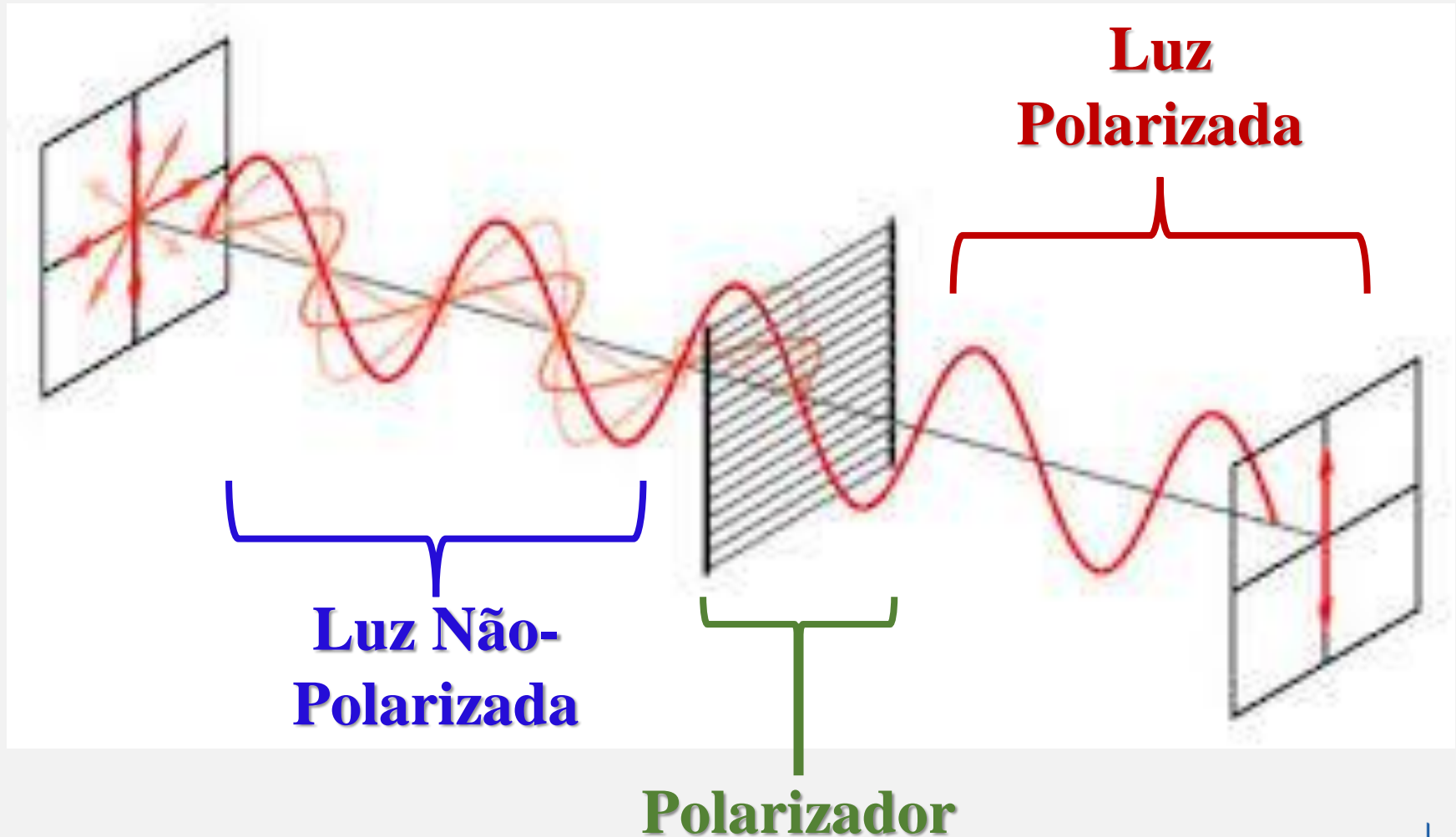


(R,R)-Etambutol
Causa Cegueira

Descoberta: Desvio da Luz Polarizada



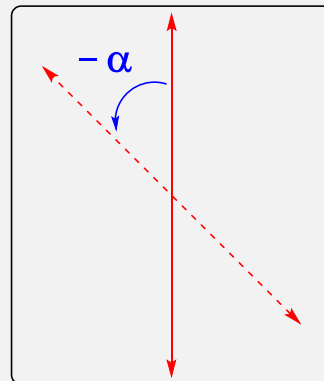
Descoberta: Desvio da Luz Polarizada



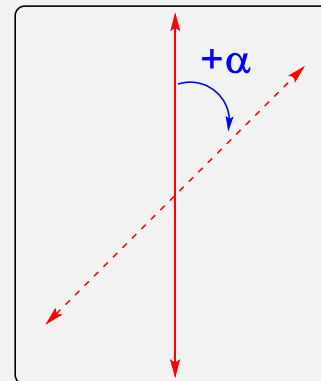
Descoberta: Desvio da Luz Polarizada



Sentido Anti-horário



Sentido Horário



(-), Levogiro ou
Levorrotatório (L)

(+), Dextrogiro ou
Dextrorrotatório (D)

Biot e Pasteur: Desvio da Luz Polarizada

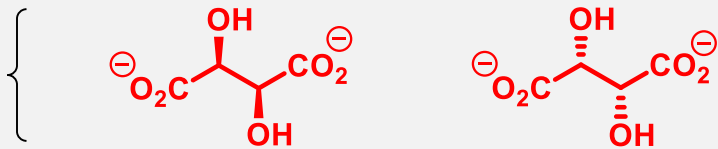
Biot, 1817: Desvio da Luz Polarizada de Produtos Naturais

Biot, 1832: Ácido Tartárico Natural (Dextrorrotatório) vs Sintético

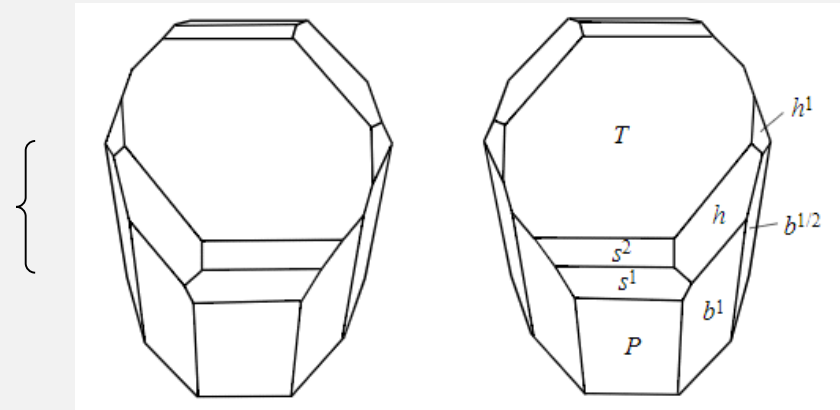
Pasteur, 1848: Separação Manual de Cristais

Biot e Pasteur: Desvio da Luz Polarizada

A:



B:



Enantiômeros de Ânions de Tartarato

C:



^D
Hemiedros de Cortiça Feitos
Pelo Próprio Pasteur

Acta Cryst. **2009**, A65, 371.

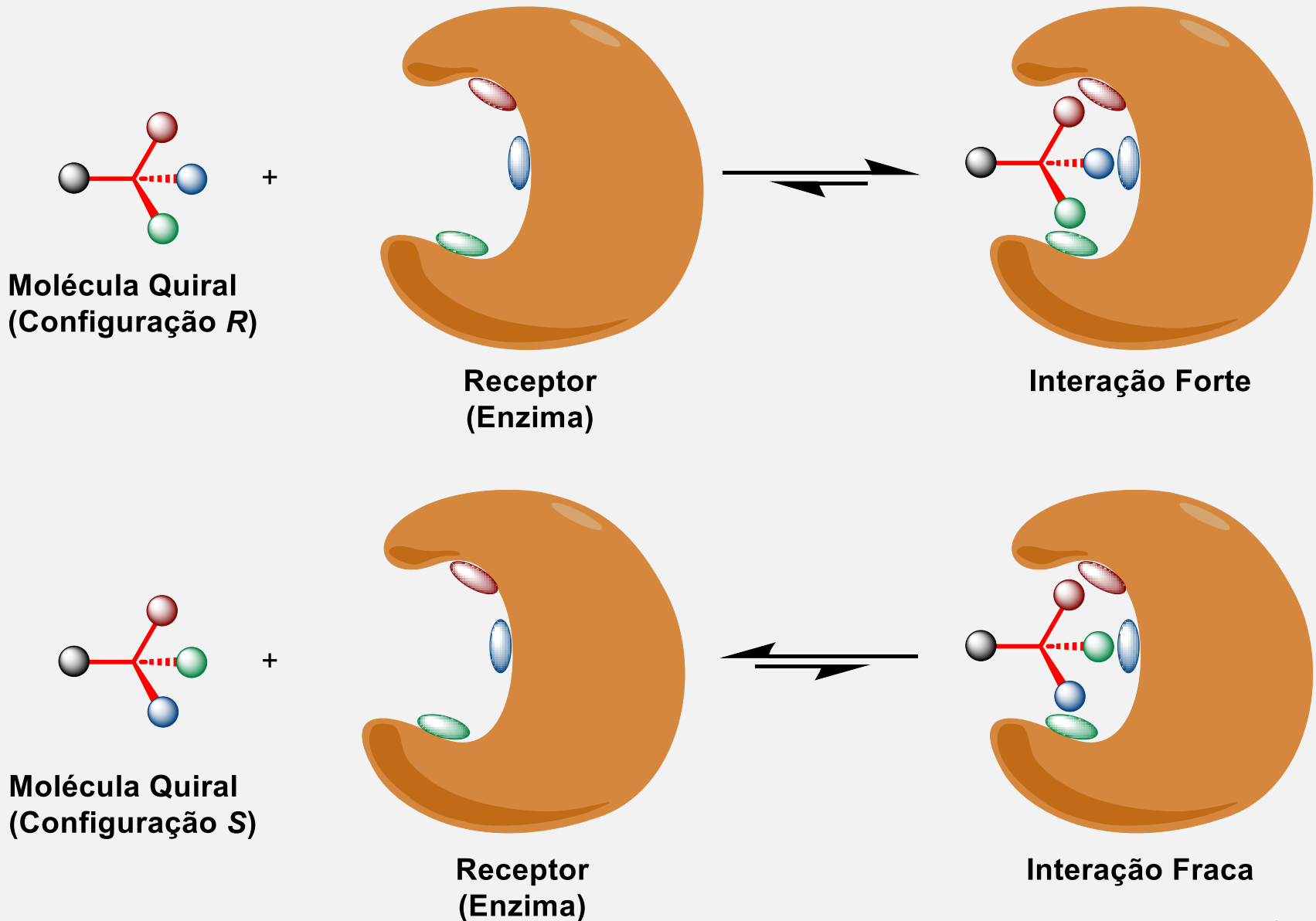
Mendelev Commun. **2003**, 13, 93.

Propriedades Físicas e Químicas

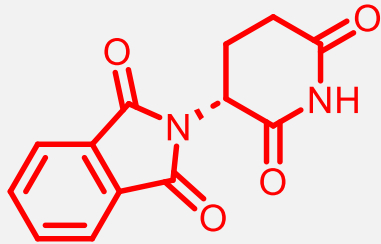
Exceto pelas interações com a luz plano polarizada, dois enantiômeros possuem propriedades físicas e químicas idênticas quando não estão em um ambiente quiral

Organismos são ambientes quirais

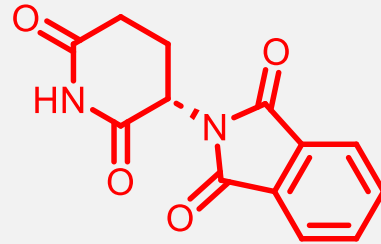
Interação em Ambiente Quiral



Desastre da Talidomida



(R)-Talidomida
Tratamento de enjoo
matinal em gestantes



(S)-Talidomida
Teratogênico

- Anos 50
- 46 Países, 10 mil crianças
- Brasil: 1958
- Em efeito: 1964/1965

Ainda e Utilizada para Tratamento de:

- Hanseníase (Lepra)
- Anemia Refrataria
- Ulcera Idiopática do HIV
- Doenças Crônicas Degenerativas
- (Lúpus e Mieloma Múltiplo)

Birth Defects Res. C. Embryo. Today **2015**, 105, 140

Vigilância e farmacovigilância da talidomida no Brasil - uma visão geral

Vigil. Sanit. Debate **2021**, 9, 14.

Regulamentação

FDA: 1992

Estabilidade e Toxicidade,
Perfil Farmacocinético (Fase I)
Potencial Interconversão (Fase I ou II)

European Medicines Agency (EMA): 1994

ANVISA: Farmacopeia 2019

Aprovação pelo FDA em 2015

45 fármacos aprovados

20 Possuem Elementos de Quiralidade

19 Aprovados como Enantiômeros Puros (exceção: Lenisurad)

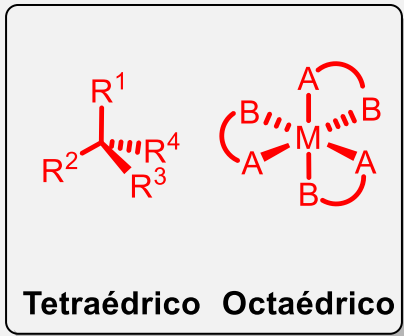
Chirality **1992**, 4, 338.

The market of chiral drugs: Chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds

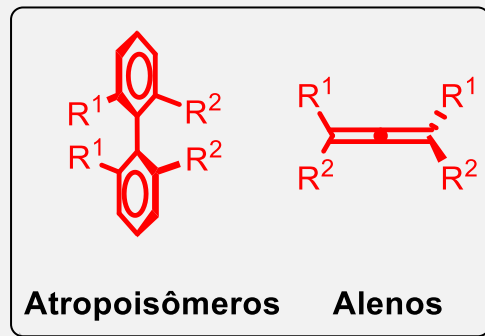
J. Pharma. Biomed. Anal. **2018**, 147, 323.

Terminologia

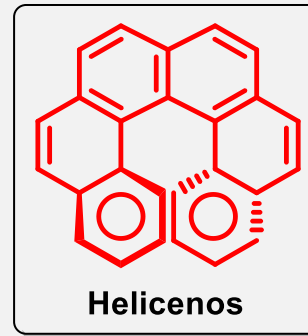
Taxonomia: Tipos de Quiralidade



Central

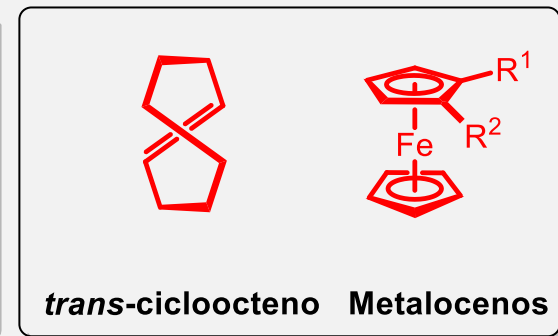


Axial



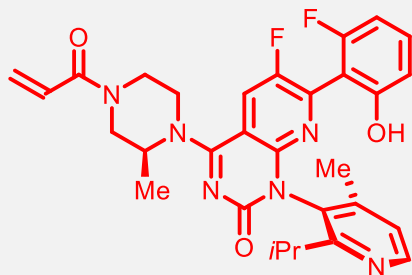
Helicenos

Helicoidal

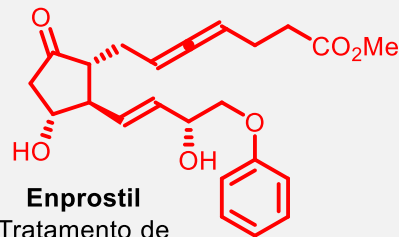


trans-cicloocteno Metalocenos

Planar



Sotorasib
Antitumoral



Enprostil
Tratamento de
Úlcera Gástrica

Terminologia

Taxonomia: Atividade do Estereoisômero

Bioativo: Eutômero

Não-ativo: Distômero

Taxonomia: Mistura

Racêmica: 1:1 entre Enantiômeros

Escalêmica: Demais Proporções

Taxonomia: Tipos de Estereoisômeros

Enantiômeros: Imagens Especulares

Diastereisômeros: Demais Estereoisômeros

Terminologia

Regras de Prioridade de Cahn–Ingold–Prelog

1- Maior Numero Atômico:

Critério Principal

2- Soma dos Números Atômicos:

Critério de Desempate

3- Para isótopos:

Maior Número de Massa

4- Em caso de Empate: Avançar na Cadeia

5- Grupo de Menor Prioridade para Trás

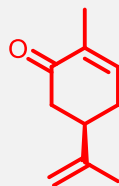
Sentido Horário: *R*, Antihorario: *S*

Exercício 2

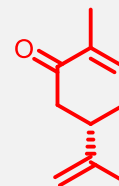
Assinale os Estereocentros como *R* ou *S*



Cânfora
Repelente de Insetos



(*R*)-Carvona
Hortelã

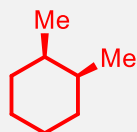
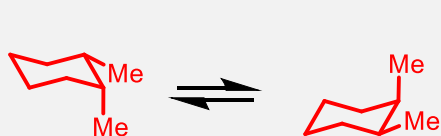


(*S*)-Carvona
Óleo de Sementes de Alcaravia

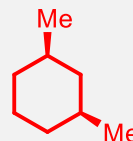
J. Agric. Food Chem. **1971**, *19*, 785.

Exercício 3

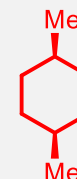
Quais destes Compostos podem Apresentar Atividade Ótica?



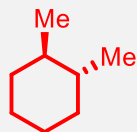
cis-1,2-dimetil-ciclo-hexano



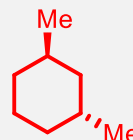
cis-1,3-dimetil-ciclo-hexano



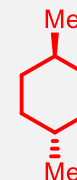
cis-1,4-dimetil-ciclo-hexano



trans-1,2-dimetil-ciclo-hexano



trans-1,3-dimetil-ciclo-hexano

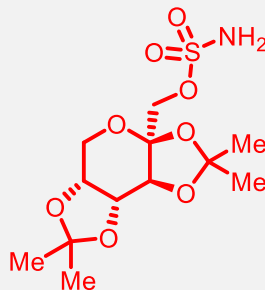


trans-1,4-dimetil-ciclo-hexano

Assinale os Estereocentros como *R* ou *S*

Exercício 4

Assinale os Estereocentros como *R* ou *S*



Topiramato

Tratamento de Epilepsia
Prevenção de Migraína

“Chiral Switch” ou Inversão Quiral

Fármaco Racêmico: Nova Patente para Fármaco Enantiopuro

Melhora no Índice Terapêutico

Aumento de Seletividade para Determinado Receptor

Redução de Efeitos Colaterais

Redução de Variabilidade Entre Indivíduos na Resposta Terapêutica

Diminuição de Doses Administradas

Melhora no Perfil Farmacocinético

Diminuição de Interações Cruzadas Entre Fármacos

1994 a 2011: 15 Fármacos

The market of chiral drugs: Chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds

J. Pharma. Biomed. Anal. **2018**, 147, 323.

Chiral Switch: Between Therapeutical Benefit and Marketing Strategy

Pharmaceuticals **2022**, 15, 240.

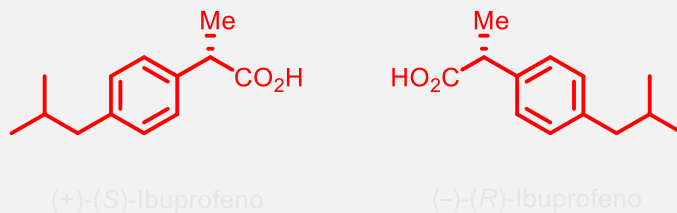
Exercício 5

Patente para o “Chiral Switch”: 1994

Ambos tem ação anti-inflamatória

(inibidores de ciclooxygenase)

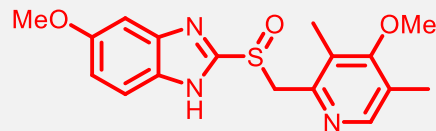
Isômero *S* é 100 vezes mais potente que *R*



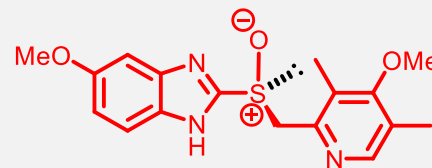
The market of chiral drugs: Chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds
J. Pharma. Biomed. Anal. **2018**, 147, 323.

Exercício 6

Patente para o “Chiral Switch”: 1993, aprovado em 2000:
Ambos são utilizados para tratamento de refluxo gastroesofágico



Omeprazol

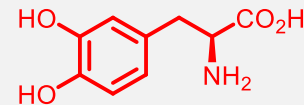


Esomeprazol

Chiral Switch: Between Therapeutic Benefit and Marketing Strategy
Pharmaceuticals **2022**, 15, 240.

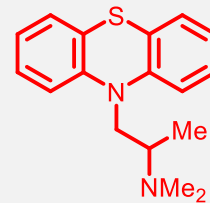
Possíveis Cenários

1- Um dos estereoisômeros apresenta
Atividade farmacológica e o outro é inativo



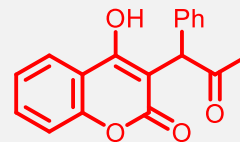
L-DOPA
Anti-hipertensivo

2- Ambos Os Enantiômeros Apresentam Potência
e Atividades Similares

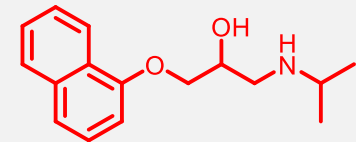


Prometazina
Anti-histamínico

3- Enantiômeros com Atividades Similares
mas Potências Diferentes

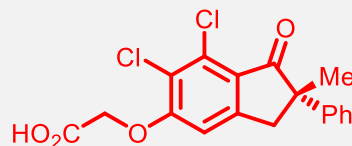


Varfarina
Anticoagulante

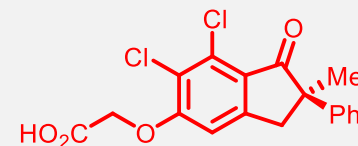


Propanolol
Tratamento para Hipertensão

4- Um Estereoisômero Antagoniza o Efeito
Secundário de Outro



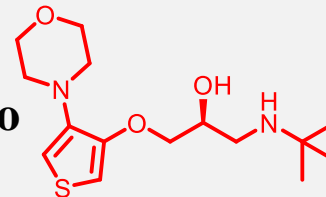
(+)-(S)-Indacrinona: Eutômero
Efeito Primário: Antidiurético
Efeito Secundário: Acumulo de Ácido Úrico



(-)-(R)-Indacrinona: Distômero
Reduz Níveis de Ácido Úrico

Possíveis Cenários

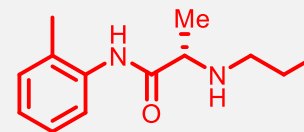
5- Um estereoisômero pode ser o responsável principal pela ação terapêutica desejada e o outro pelos efeitos secundários



(S)-Timolol

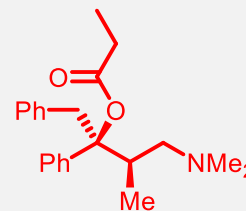
Tratamento de Glaucoma

6- A atividade existe para os dois isômeros, enquanto que o efeito indesejado é atribuído a apenas um deles

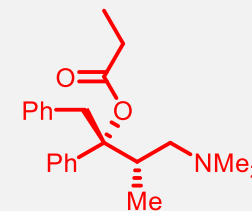


Prilocaina
Anestésico

7- Cada estereoisômero possui diferentes tipos de atividade de interesse terapêutico



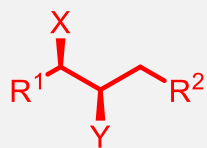
Dextropropoxifeno
Analgésico Opioide



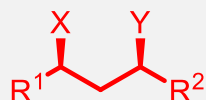
Levopropoxifeno
Antitussígeno

Múltiplos Estereocentros

syn

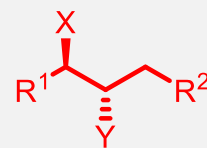


1,2-syn

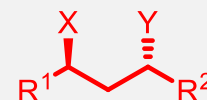


1,3-syn

anti



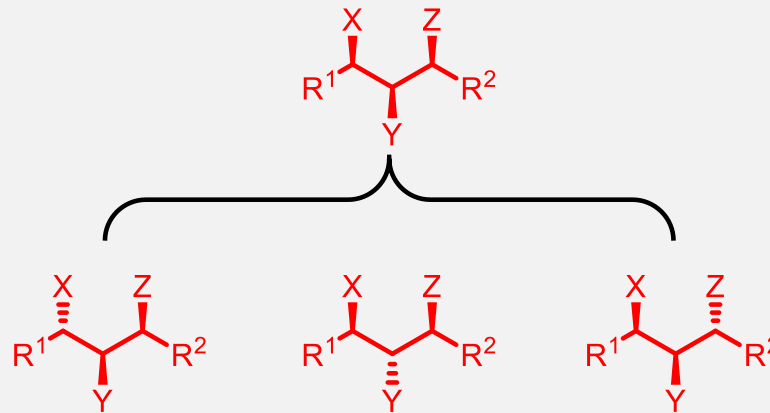
1,2-anti



1,3-anti

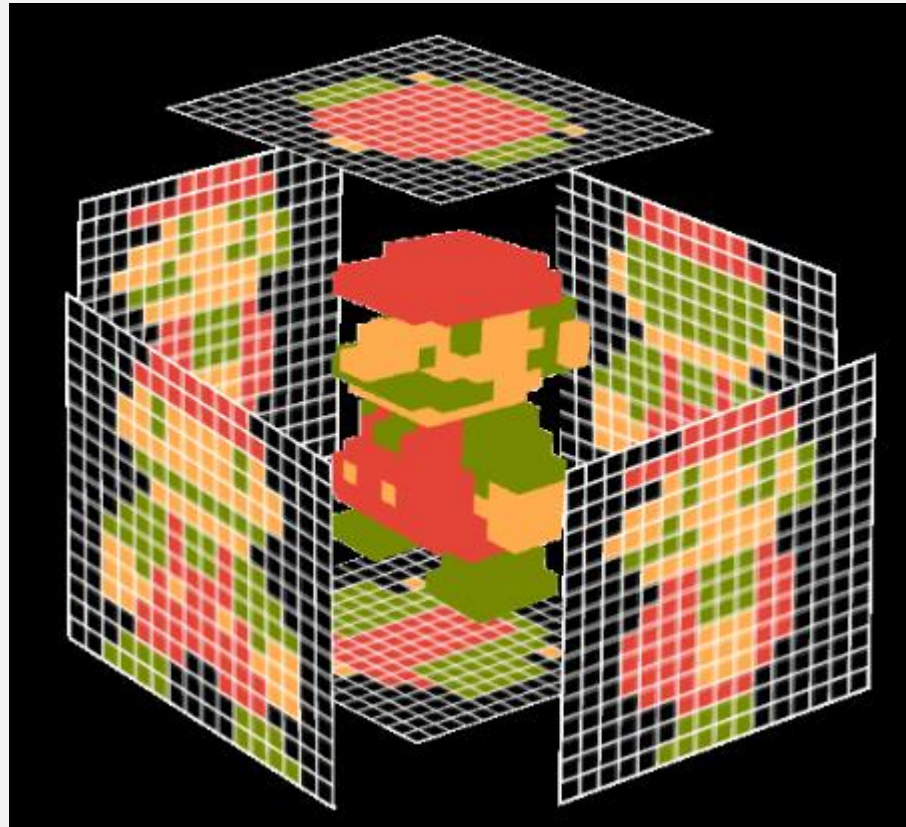
Múltiplos Estereocentros

Epímeros



Múltiplos Estereocentros

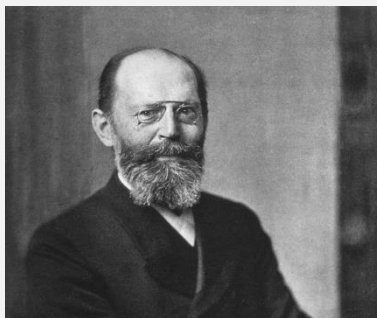
Projeções



Múltiplos Estereocentros

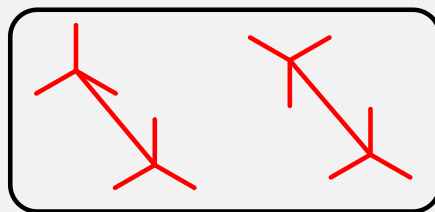
Projeções

Projeção de Fischer

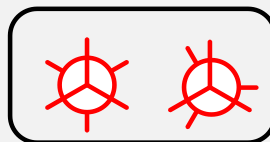


Emil Fischer (1852-1902)

Projeção de Cavalete



Projeção de Newman

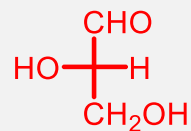


Melvin Newman (1852-1902)

Múltiplos Estereocentros

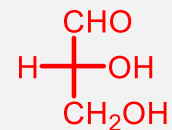
Projeção de Fischer – D/L

L-Gliceraldeído



Não-Natural

D-Gliceraldeído

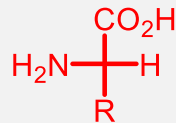


Natural

Múltiplos Estereocentros

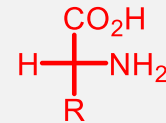
Projeção de Fischer – D/L

L-Aminoácido



Natural

D-Aminoácido

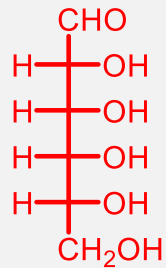


Não-Natural

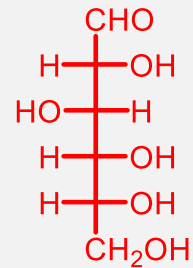
Múltiplos Estereocentros

Projeção de Fischer – D/L

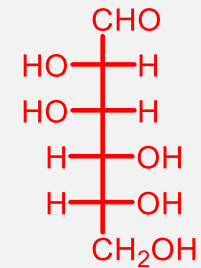
D-Alose



D-glucose



D-Manose



Próxima Aula

Ligações Químicas Localizadas