

# QFL0344-Química Orgânica 1

## Farmácia

Bruno Paz

## Estereoquímica

# *Sumario*

**1- Definição Física e Relevância**

**2- História**

**3- Regulamentação da Indústria**

**4- Terminologia e Formalismo**

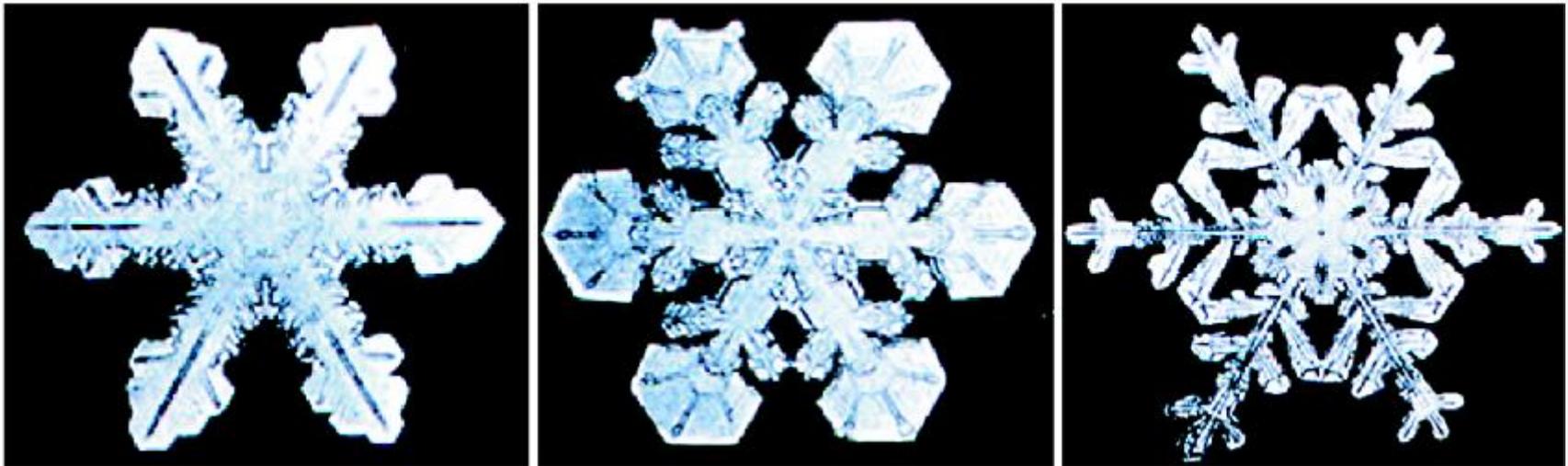
**5- Exemplos do Mercado**

**6- Múltiplos Estereocentros**

# *Operações de Simetria*

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

## **Simetria Hexagonal de Flocos de Neve**

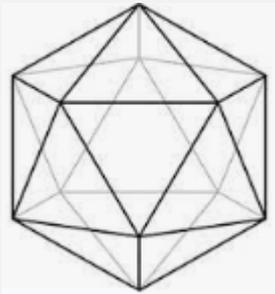


Fotografias de Wilson Bentley, 1902

# *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**

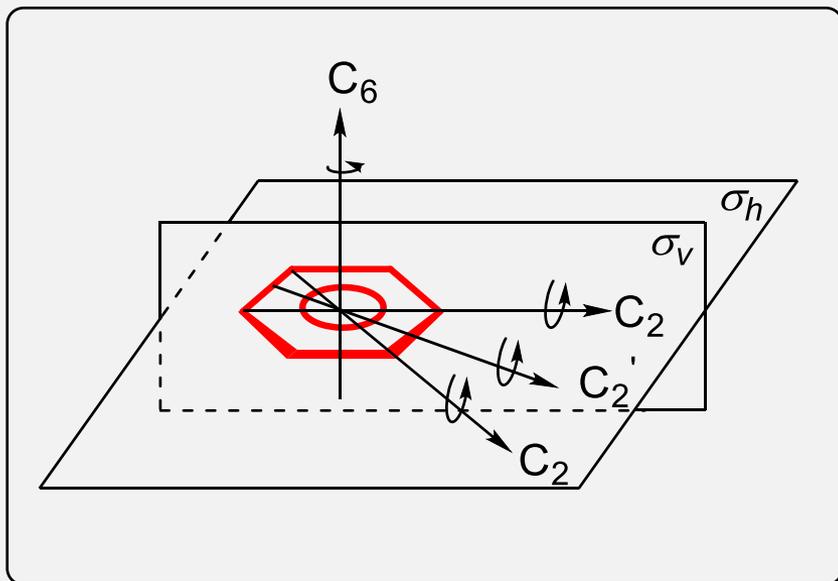
**Assimétrico**



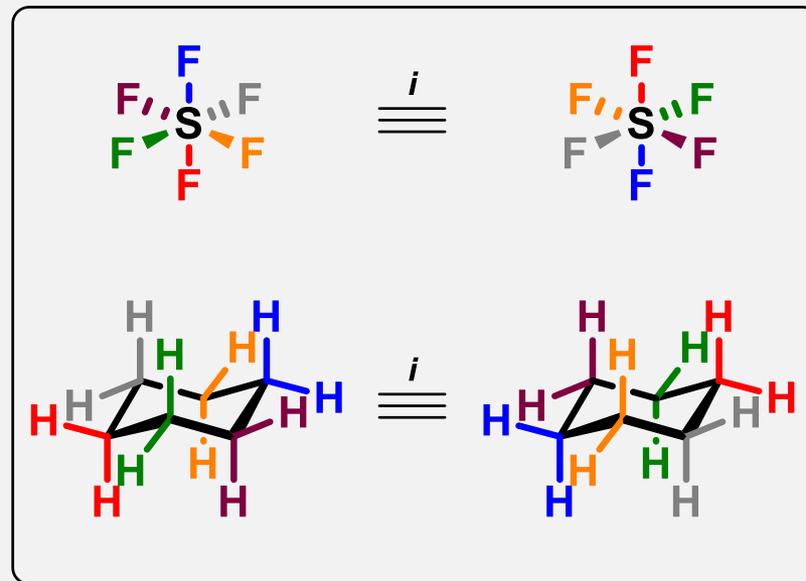
**Espelho  
Quebrado  
“Nenhuma”  
Operação**

# Operações de Simetria

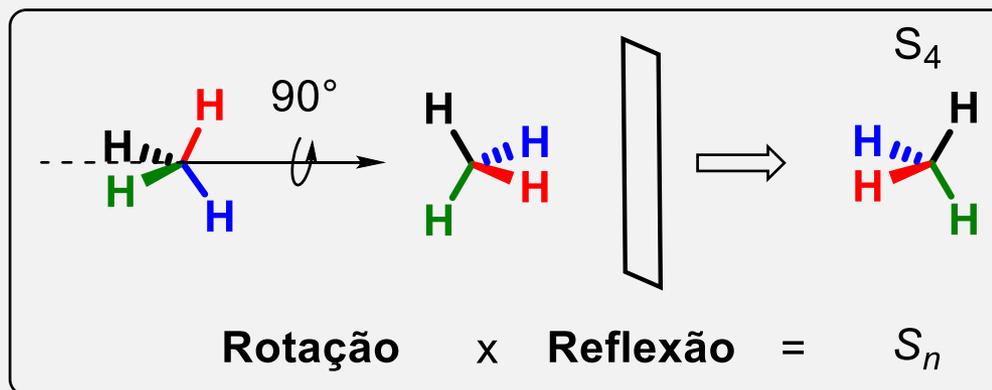
A: Eixo de Rotação e Plano de Simetria



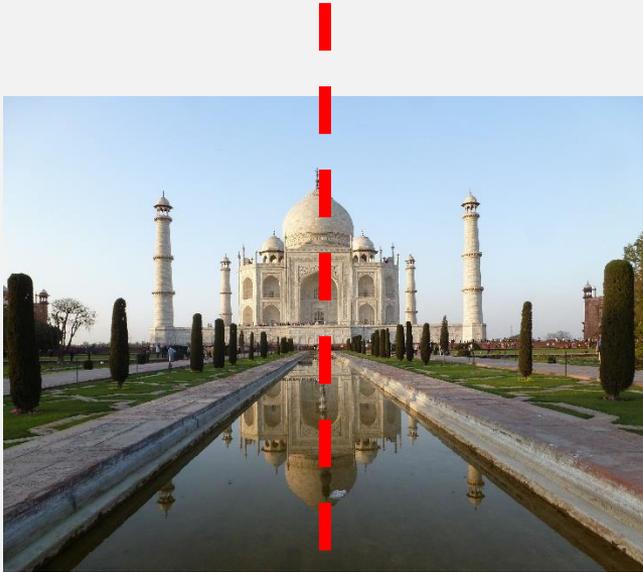
B: Centro de Inversão



C: Eixo de Rotação Impróprio



# *Foco no Plano de Simetria*



Taj Mahal

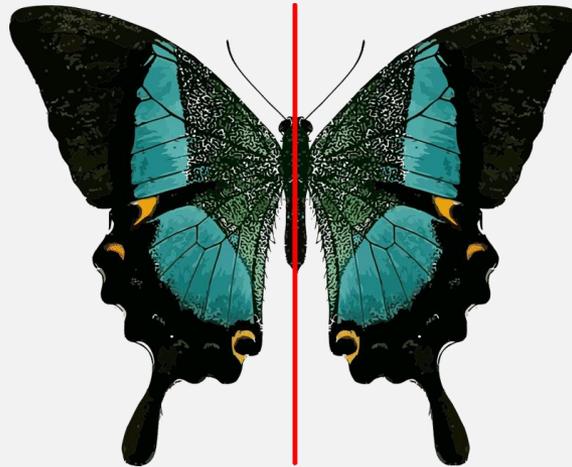


Imagem Especular

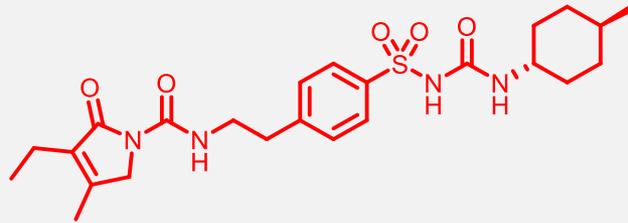
**Objeto Quiral:**

**Não Possui Plano de Simetria**

**Não se Sobrepe à sua Imagem Especular**

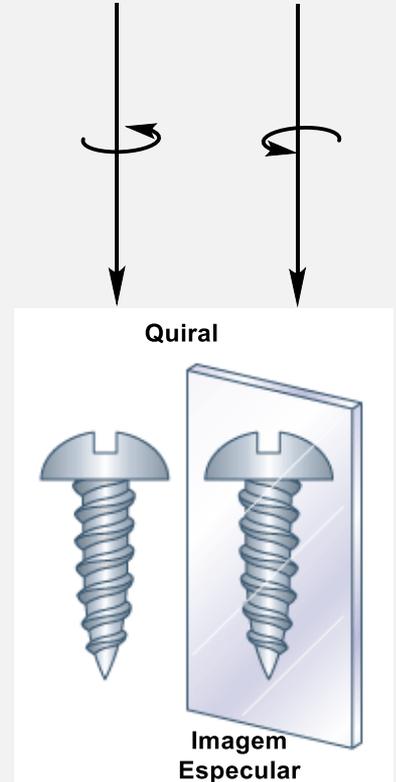
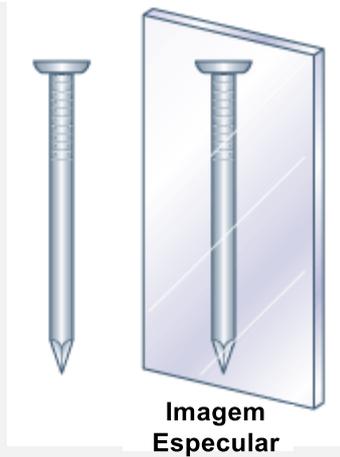
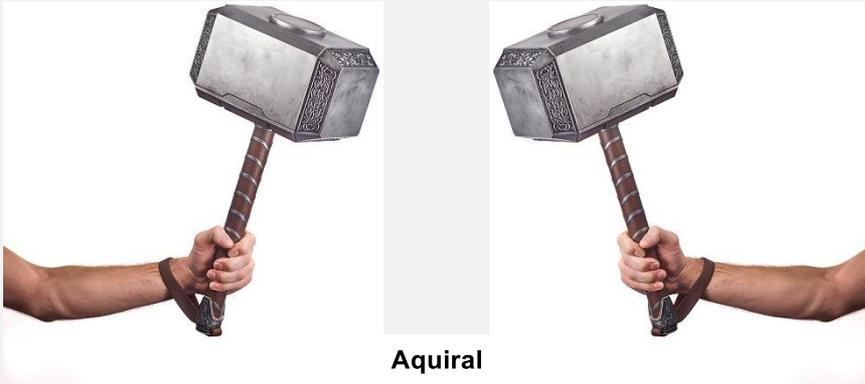
# *Exercício 1*

## Apresenta Quiralidade?

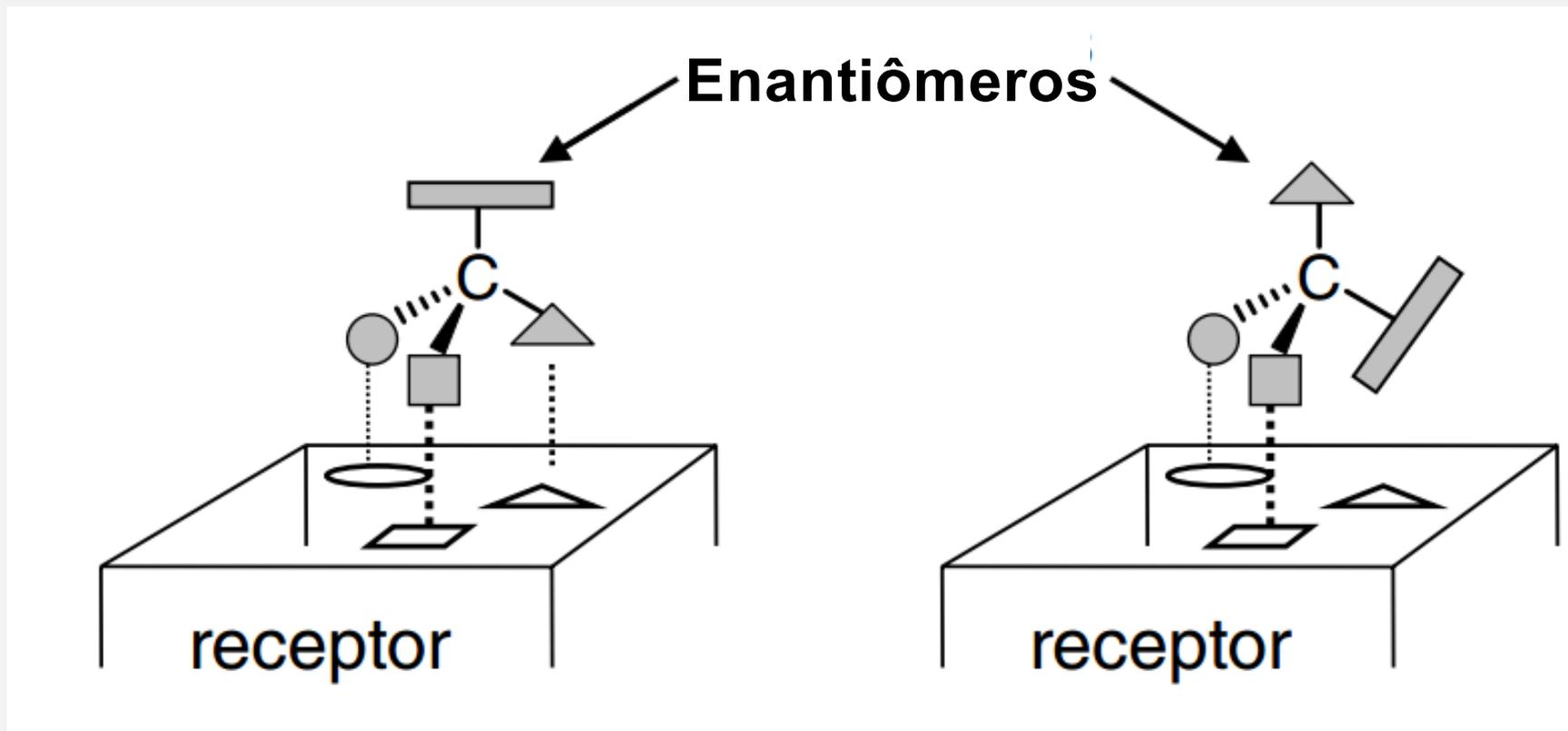


**Glimepirida**  
Tratamento Diabetes Tipo 2

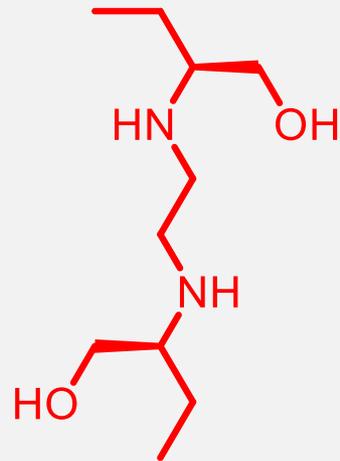
# Interações Entre Entidades Quirais



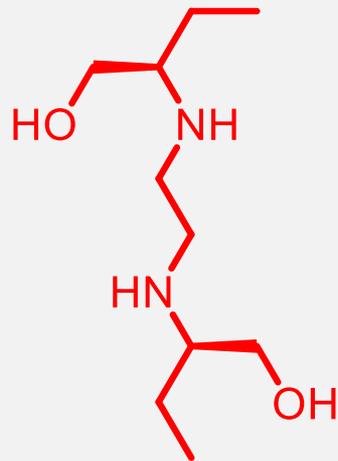
# *Interações Entre Entidades Quirais*



# *Interações Entre Entidades Quirais*

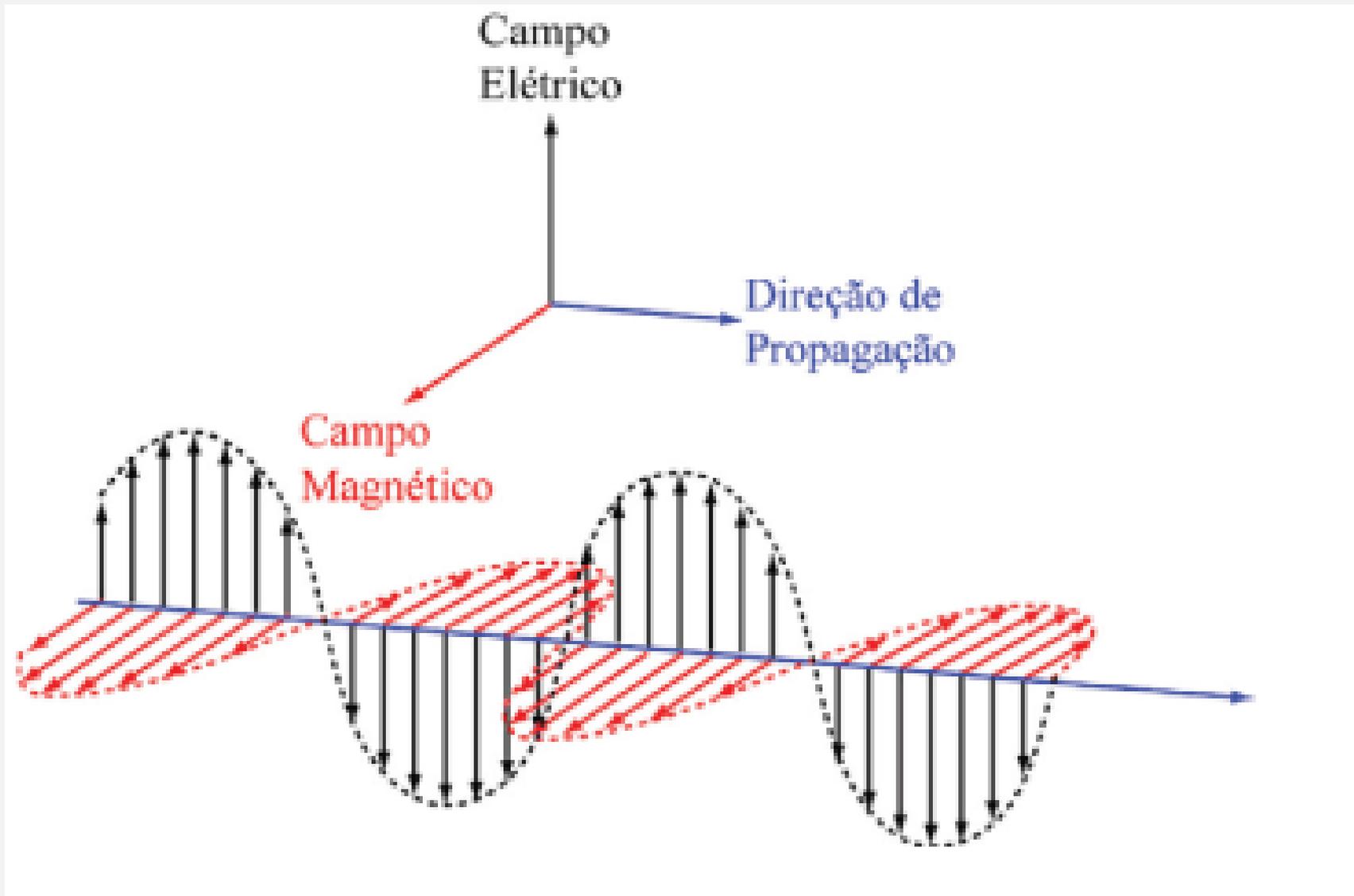


**(S,S)-Etambutol**  
Tratamento de  
Tuberculose

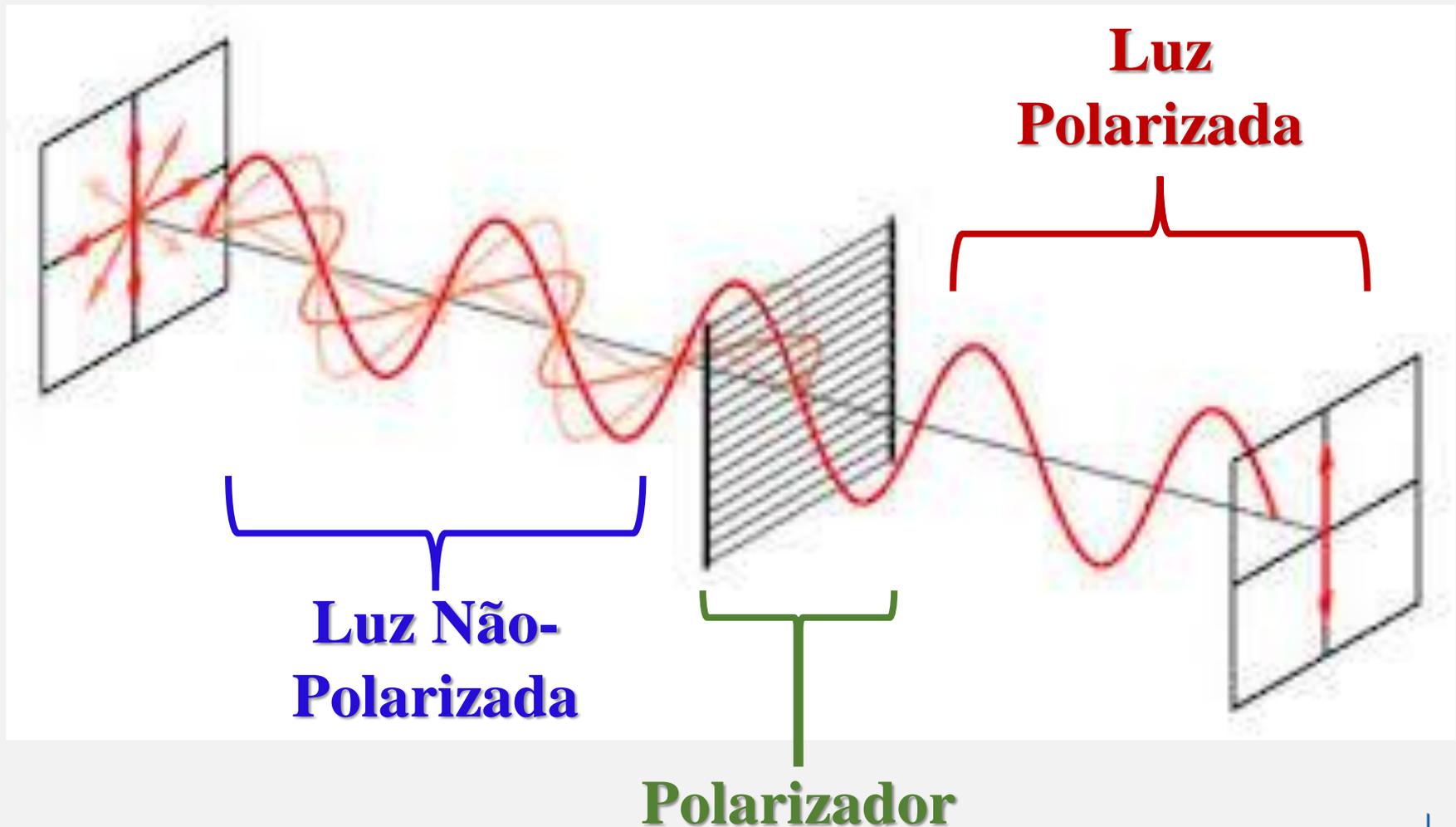


**(R,R)-Etambutol**  
Causa Cegueira

# *Descoberta: Desvio da Luz Polarizada*



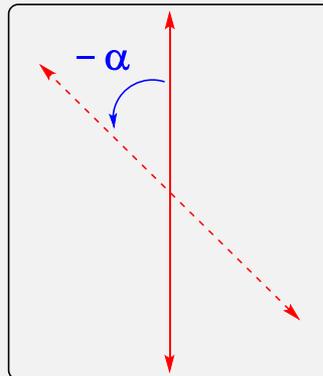
# *Descoberta: Desvio da Luz Polarizada*



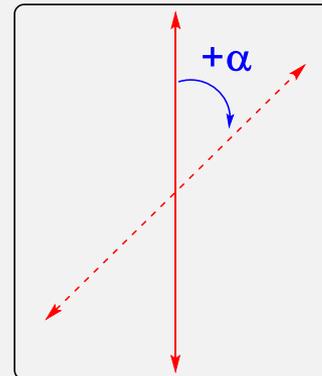
# Descoberta: Desvio da Luz Polarizada



Sentido Anti-horário



Sentido Horário



(-), Levogiro ou  
Levorrotatório (L)

(+), Dextrogiro ou  
Dextrorrotatório (D)

# ***Biot e Pasteur: Desvio da Luz Polarizada***

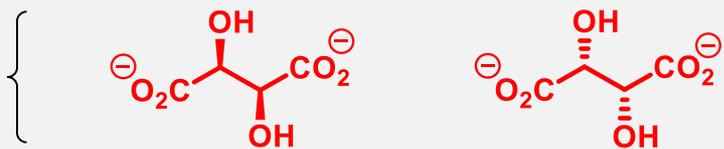
**Biot, 1817:** Desvio da Luz Polarizada de Produtos Naturais

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

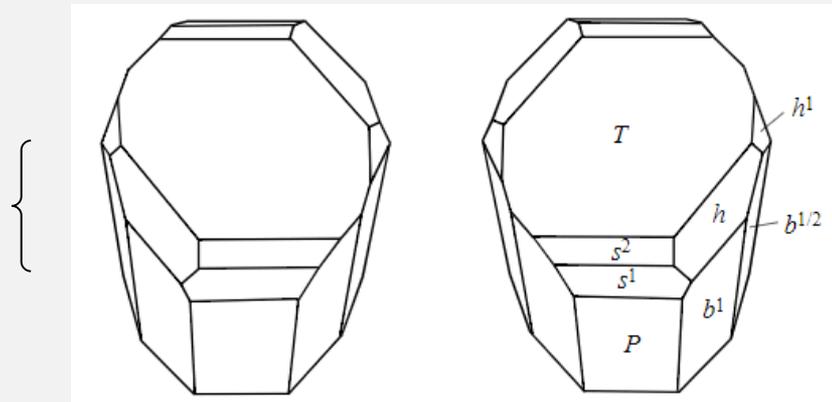
**Pasteur, 1848:** Separação Manual de Cristais

# Biot e Pasteur: Desvio da Luz Polarizada

A:



B:



Enantiômeros de Ânions de Tartarato

C:



<sup>D</sup>  
Hemiedros de Cortiça Feitos  
Pelo Próprio Pasteur

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

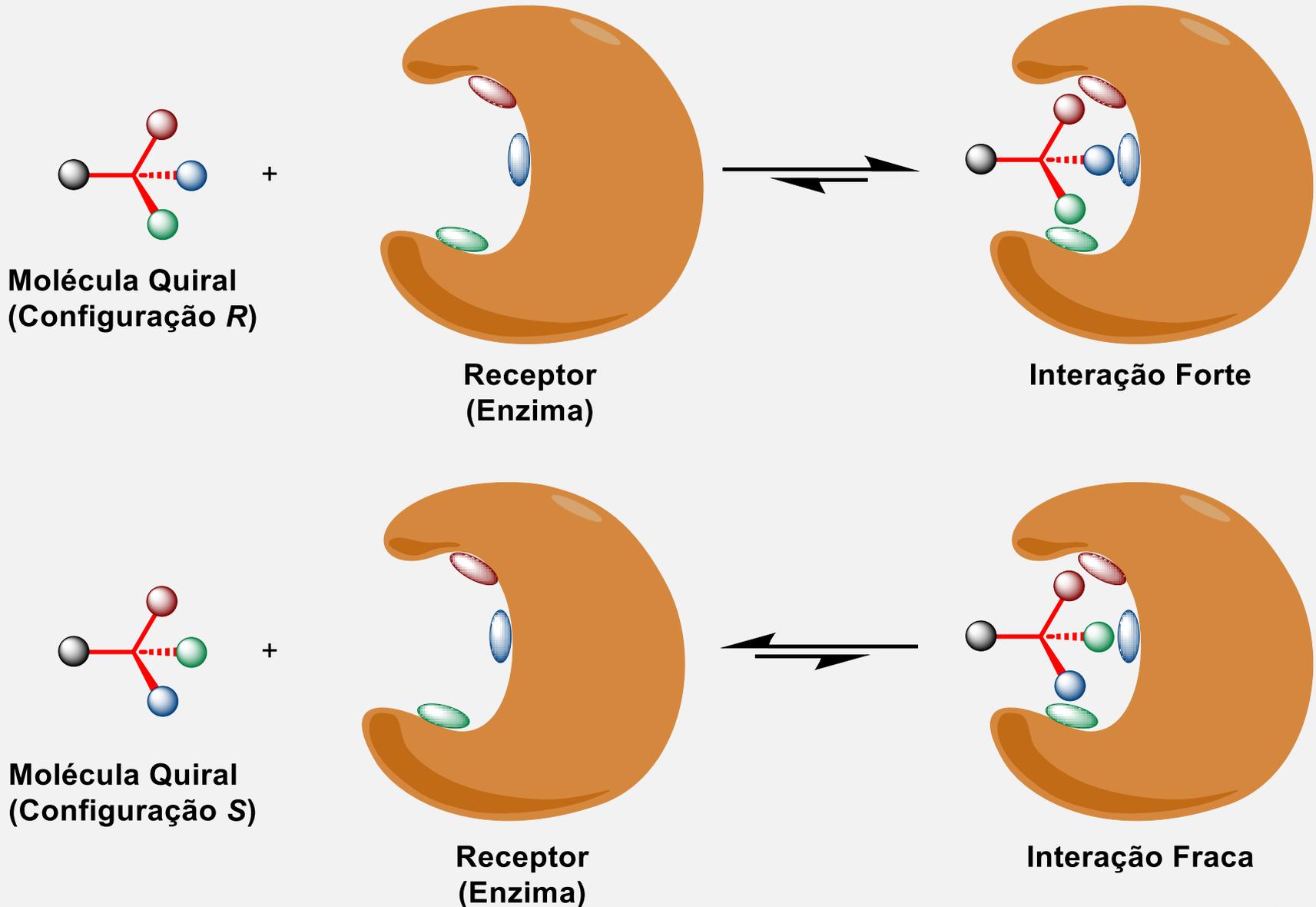
*Mendelev Commun.* **2003**, 13, 93.

# *Propriedades Físicas e Químicas*

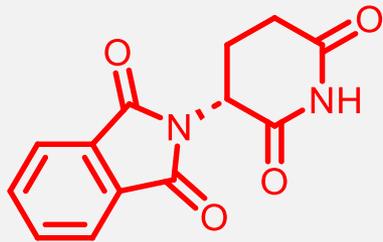
*Exceto pelas interações com a luz plano polarizada*, dois enantiômeros possuem propriedades físicas e químicas idênticas quando não estão em um ambiente quiral

*Organismos são* ambientes quirais

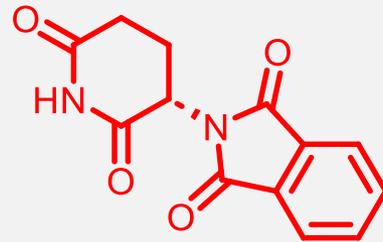
# Interação em Ambiente Quiral



# 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)

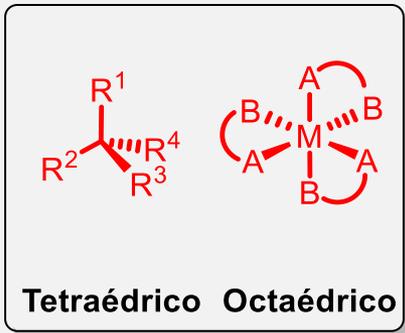
*Chirality* **1992**, 4, 338.

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

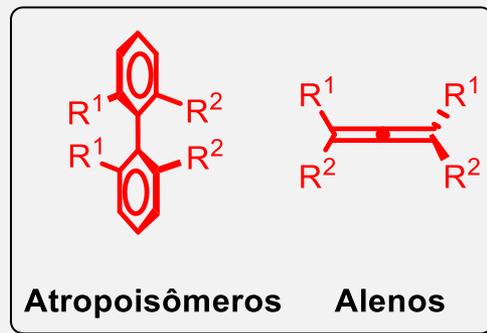
*J. Pharma. Biomed. Anal.* **2018**, 147, 323.

# Terminologia

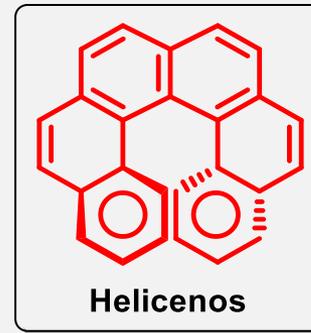
## Taxonomia: Tipos de Quiralidade



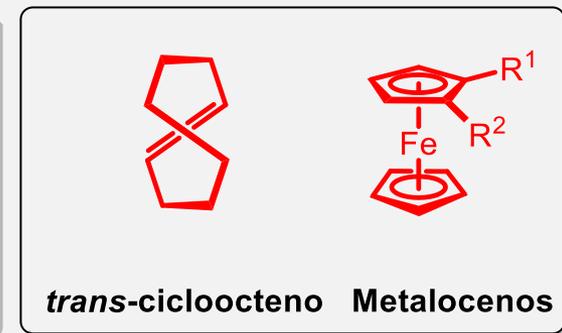
Central



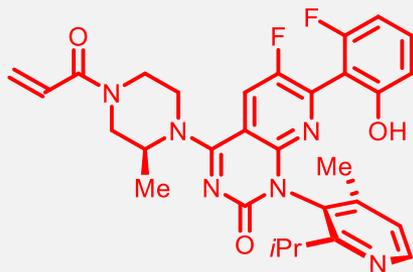
Axial



Helicoidal



Planar



# *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**

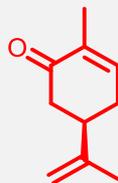
Sentido Horário: *R*, Antihorario: *S*

# Exercício 2

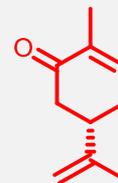
Assinale os Estereocentros como *R* ou *S*



**Cânfora**  
Repelente de Insetos



(*R*)-Carvona  
Hortelã

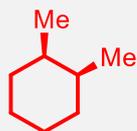
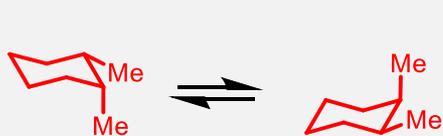


(*S*)-Carvona  
Óleo de Sementes de Alcaravia

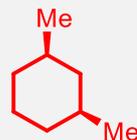
*J. Agric. Food Chem.* **1971**, *19*, 785.

# Exercício 3

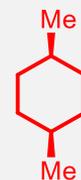
Quais destes Compostos podem Apresentar Atividade Ótica?



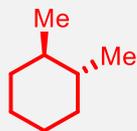
*cis*-1,2-dimetil-ciclo-hexano



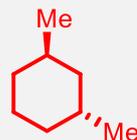
*cis*-1,3-dimetil-ciclo-hexano



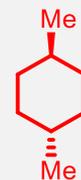
*cis*-1,4-dimetil-ciclo-hexano



*trans*-1,2-dimetil-ciclo-hexano



*trans*-1,3-dimetil-ciclo-hexano

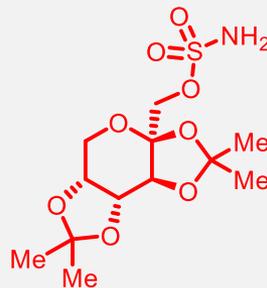


*trans*-1,4-dimetil-ciclo-hexano

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.

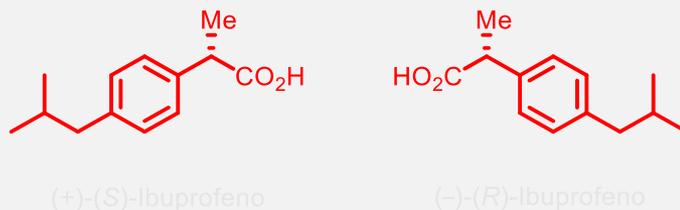
# Exercício 5

## Patente para o “Chiral Switch”: 1994

Ambos tem ação anti-inflamatória

(inibidores de ciclooxygenase)

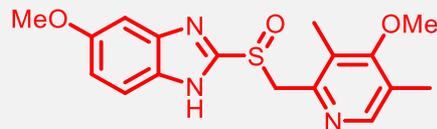
Isômero *S* é 100 vezes mais potente que *R*



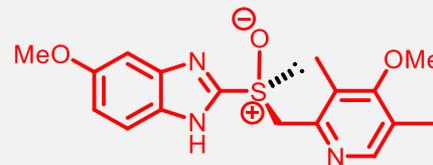
*The market of chiral drugs: Chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds*  
*J. Pharma. Biomed. Anal.* **2018**, 147, 323.

# Exercício 6

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



Omeprazol

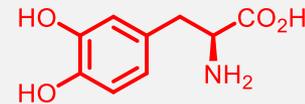


Esomeprazol

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

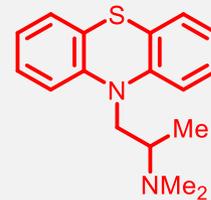
# Possíveis Cenários

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



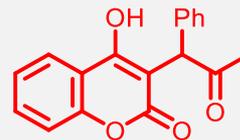
**L-DOPA**  
Anti-hipertensivo

2- Ambos Os Enantiômeros Apresentam Potência  
e Atividades Similares

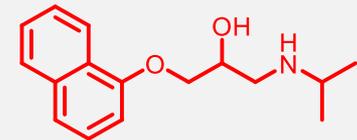


**Prometazina**  
Anti-histamínico

3- Enantiômeros com Atividades Similares  
mas Potências Diferentes

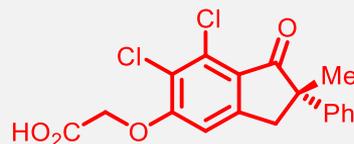


**Varfarina**  
Anticoagulante

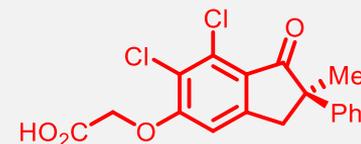


**Propranolol**  
Tratamento para Hipertensão

4- Um Estereoisômero Antagoniza o Efeito  
Secundário de Outro



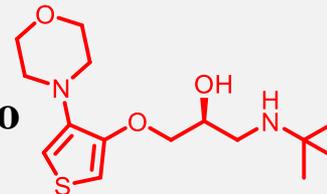
**(+)-(S)-Indacrinona: Eutômero**  
Efeito Primário: Antidiurético  
Efeito Secundário: Acumulo de Ácido Úrico



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

# Possíveis Cenários

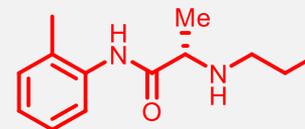
5- Um estereoisômero pode ser o responsável principal pela ação terapêutica desejada e o outro pelos efeitos secundários



(S)-Timolol

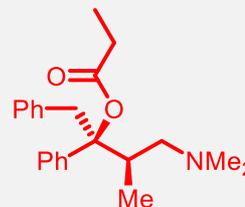
Tratamento de Glaucoma

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

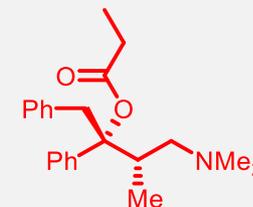


Prilocaina  
Anestésico

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



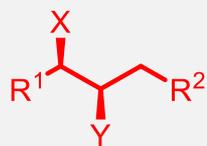
Dextropropoxifeno  
Analgésico Opioide



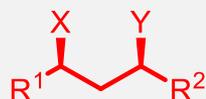
Levopropoxifeno  
Antitussígeno

# Múltiplos Estereocentros

*syn*

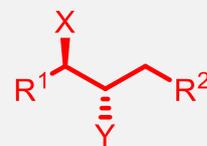


**1,2-syn**

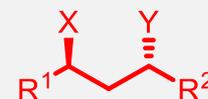


**1,3-syn**

*anti*



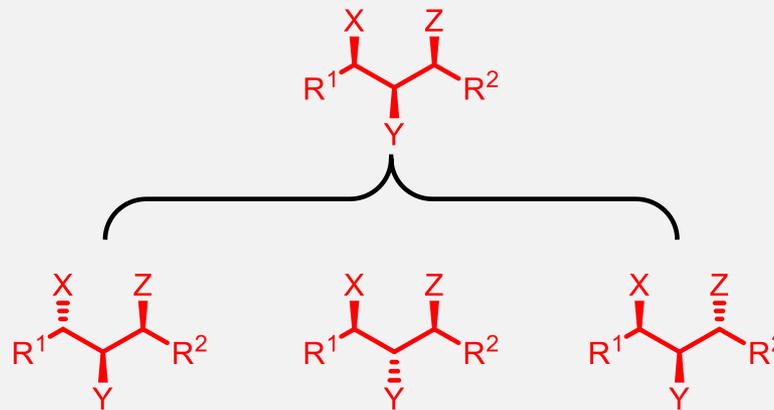
**1,2-anti**



**1,3-anti**

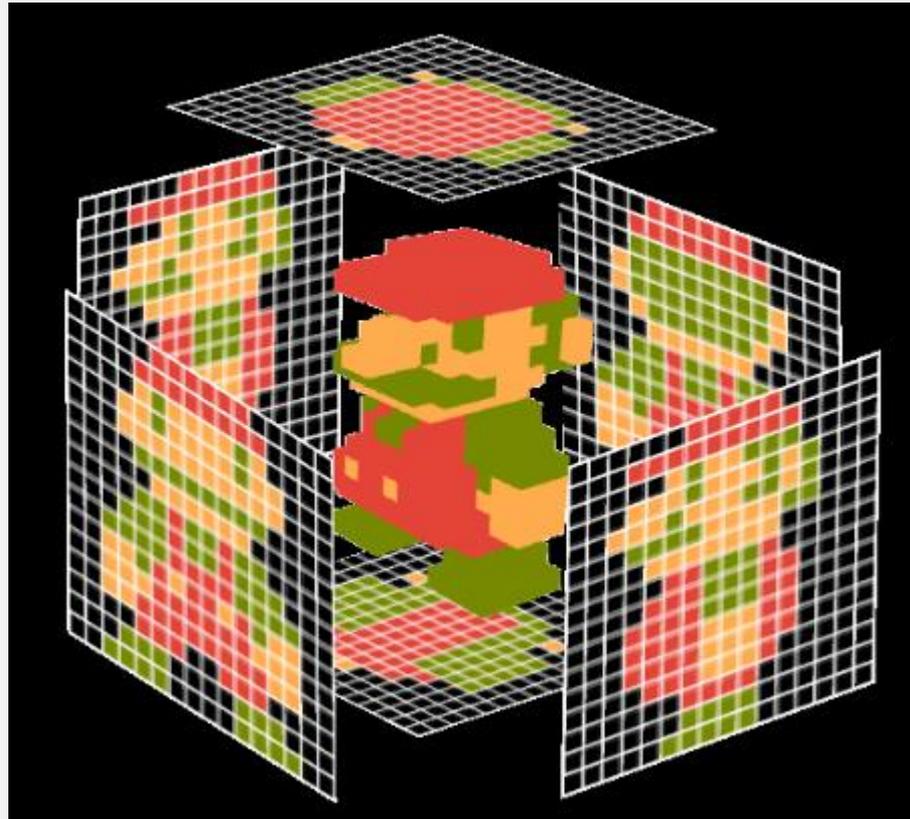
# Múltiplos Estereocentros

## Epímeros



# *Múltiplos Estereocentros*

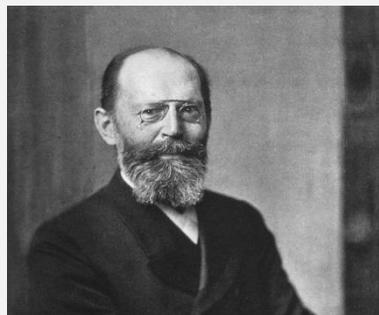
## Projeções



# *Múltiplos Estereocentros*

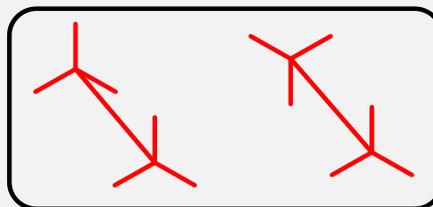
## Projeções

### Projeção de Fischer

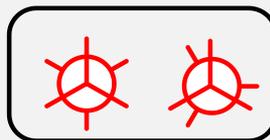


Emil Fischer (1852-1902)

### Projeção de Cavalete



### Projeção de Newman

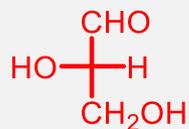


Melvin Newman (1852-1902)

# *Múltiplos Estereocentros*

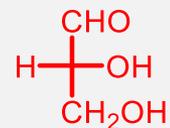
## Projeção de Fischer – D/L

### L-Gliceraldeído



**Não-Natural**

### D-Gliceraldeído

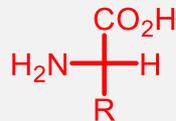


**Natural**

# *Múltiplos Estereocentros*

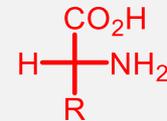
## Projeção de Fischer – D/L

**L-Aminoácido**



**Natural**

**D-Aminoácido**



**Não-Natural**

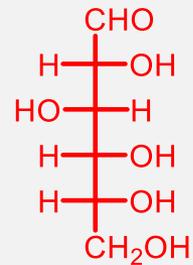
# Múltiplos Estereocentros

## Projeção de Fischer – D/L

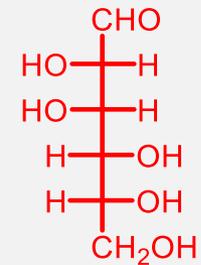
**D-Alose**



**D-glucose**



**D-Manose**



# *Próxima Aula*

## **Ligações Químicas Localizadas**