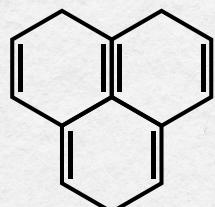


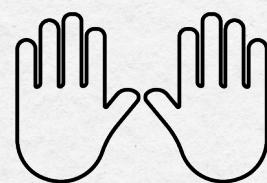
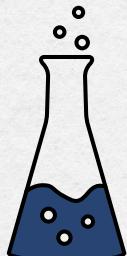
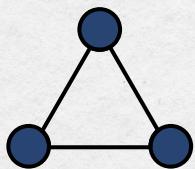
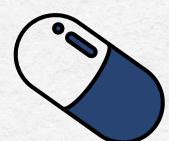
QUIRALIDADE



A OUTRA FACE DOS MEDICAMENTOS –
CONCEITUAÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO



MÁRCIO
SANTOS
DA SILVA



Quiralidade

A outra face dos medicamentos – conceituação e contextualização



Reitoria

Reitora: *Isabela Fernandes Andrade*

Vice-Reitora: *Ursula Rosa da Silva*

Chefe de Gabinete: *Aline Ribeiro Paliga*

Pró-Reitora de Ensino: *Maria de Fátima Cossio*

Pró-Reitor de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação: *Flávio Fernando Demarco*

Pró-Reitor de Extensão e Cultura: *Eraldo dos Santos Pinheiro*

Pró-Reitor de Planejamento e Desenvolvimento: *Paulo Roberto Ferreira Júnior*

Pró-Reitor Administrativo: *Ricardo Hartlebem Peter*

Pró-Reitor de Gestão da Informação e Comunicação: *Julio Carlos Balzano de Mattos*

Pró-Reitora de Assuntos Estudantis: *Fabiane Tejada da Silveira*

Pró-Reitora de Gestão de Pessoas: *Taís Ullrich Fonseca*

Conselho Editorial

Presidente do Conselho Editorial: *Ana da Rosa Bandeira*

Representantes das Ciências Agronômicas: *Victor Fernando Büttow Roll (TITULAR)* e *Sandra Mara da Encarnação Fiala Rechsteiner*

Representantes da Área das Ciências Exatas e da Terra: *Eder João Lenardão (TITULAR)*, *Daniela Hartwig de Oliveira* e *Aline Joana Rolina Wohlmuth Alves dos Santos*

Representantes da Área das Ciências Biológicas: *Rosangela Ferreira Rodrigues (TITULAR)* e *Francieli Moro Stefanello*

Representantes da Área das Engenharias: *Reginaldo da Nóbrega Tavares (TITULAR)*, *Walter Ruben Iriondo Otero* e *Rafael de Avila Delucis*

Representantes da Área das Ciências da Saúde: *Fernanda Capella Rugno (TITULAR)*, *Tatiane Kuka Valente Gandra* e *Jucimara Baldissarelli*

Representantes da Área das Ciências Sociais Aplicadas: *Daniel Lena Marchiori Neto (TITULAR)*, *Eduardo Grala da Cunha* e *Maria das Graças Pinto de Britto*

Representantes da Área das Ciências Humanas: *Charles Pereira Pennaforte (TITULAR)*, *Maristani Polidori Zamparetti* e *Silvana Schimanski*

Representantes da Área das Linguagens e Artes: *Lúcia Bergamaschi Costa Weymar (TITULAR)*, *Chris de Azevedo Ramil* e *João Fernando Igansi Nunes*

Quiralidade

A outra face dos medicamentos – conceituação e contextualização

Márcio Santos da Silva

Pelotas
2021





Filiada à A.B.E.U.

Rua Benjamin Constant, 1071 - Porto
Pelotas, RS - Brasil
Fone +55 (53)3284 1684
editora.ufpel@gmail.com

Chefia

Ana da Rosa Bandeira
Editora-Chefe

Seção de Pré-Produção

Isabel Cochrane
Administrativo

Seção de Produção

Suelen Aires Böttge
Administrativo
Anelise Heidrich
Assistente de Revisão
Alana Machado Kusma (Bolsista)
Angélica Knuth (Bolsista)
Design Editorial

Seção de Pós-Produção

Morgana Riva
Assessoria
Madelon Schimmelpfennig Lopes
Eliana Peter Braz
Administrativo

Revisão Técnica

Ana da Rosa Bandeira

Assistente de Revisão Ortográfica
Anelise Heidrich

Projeto Gráfico & Capa
Angélica Knuth

Figuras
Márcio Santos da Silva

Ilustrações da capa

Angélica Knuth sobre textura adaptada de
Kiwihug (Unsplash)

Dados de Catalogação na Publicação:
Gabriela Machado Lopes – CRB-10/1842

S586q Silva, Márcio Santos da

Quiralidade [recurso eletrônico] : a outra face dos medicamentos – conceituação e contextualização / Márcio Santos da Silva. - Pelotas : Ed. UFPel, 2021.
229 p. : il.

25,2 MB, Livro digital (PDF)
ISBN: 978-65-86440-70-6

1. Compostos quirais. 3. Indústria farmacêutica. 4. Setor agro-químico. I. Título.

CDD 615.31

Márcio Santos da Silva

Professor Adjunto do Curso de Química Industrial
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos – CCQFA
Universidade Federal de Pelotas – UFPel

A sorte favorece a mente bem preparada

Louis Pasteur / 1822-1895

SUMÁRIO

CAPÍTULO UM Introdução: onde encontramos a quiralidade?	15
CAPÍTULO DOIS O conceito de quiralidade	28
CAPÍTULO TRÊS O caso do carbono assimétrico	35
CAPÍTULO QUATRO O desafio da nomenclatura	42
CAPÍTULO CINCO Louis Pasteur: o pai da quiralidade	52
CAPÍTULO SEIS Homoquiralidade: a origem dos compostos quirais	61
CAPÍTULO SETE Reconhecimento quiral	73
CAPÍTULO OITO Indústria farmacêutica e a quiralidade	80

CAPÍTULO NOVE Planejamento de fármacos quirais	90
CAPÍTULO DEZ Resolução clássica: cristalização de compostos quirais	103
CAPÍTULO ONZE Resolução cinética enzimática	121
CAPÍTULO DOZE Tianfenicol: estratégias para reutilizar o enantiômero residual	140
CAPÍTULO TREZE Escetamina: reciclagem do agente quiral e impurezas	152
CAPÍTULO QUATORZE Naproxeno e Ibuprofeno: polimorfismo e biodisponibilidade	163
CAPÍTULO QUINZE Omeprazol e Esomeprazol: prêmio nobel de química	176
CAPÍTULO DEZESSEIS Quiralidade e os agroquímicos	187
CAPÍTULO DEZESSETE Atropoisomerismo: ampliando a quiralidade	200
CAPÍTULO DEZOITO Os próximos passos da quiralidade	208
REFERÊNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR	216

PREFÁCIO

A quiralidade é uma propriedade das moléculas e, consequentemente, dos produtos em que as moléculas quirais estão inseridas. No início, a busca pelo conhecimento e pelo discernimento sobre a composição dos produtos provenientes da natureza motivou os cientistas, resultando em diversos avanços na ciência e, claro, no surgimento da quiralidade. Mais tarde, com a aplicação de vários compostos quirais, apareceram as regulamentações e as diretrizes sobre o uso desses compostos, criando grandes impactos na produção de medicamentos. Esses impactos devem-se ao fato de grande parte dos fármacos serem constituídos de moléculas quirais, que, sem o devido conhecimento e fiscalização, produzirão mais efeitos deletérios do que benefícios dos remédios. Atualmente, esse tema nos força a continuar estudando e desenvolvendo dados e processos que possam nos auxiliar na produção de moléculas quirais, uma vez que as propriedades físicas e químicas idênticas dos compostos quirais impõem desafios, exigindo grandes avanços tecnológicos e elevados custos.

A quiralidade possui uma central atuação nos setores farmacêutico e agroquímico. Isso ocorre devido ao fato de plantas, bactérias, algas, fungos, animais e nós interagirmos de modo distinto em relação a cada composto quiral. Quando a quiralidade provém de forma natural, rotineiramente, não temos efeitos colaterais; no entanto, quando introduzimos no meio ambiente ou no nosso corpo

uma molécula com uma quiralidade invertida, por exemplo, provavelmente o organismo vivo não saberá como eliminar e/ou metabolizar essa nova quiralidade. Nesse sentido, a bioacumulação de compostos com quiralidade prejudicial ou ainda não avaliada representa sérios riscos aos nossos ecossistemas e às pessoas. Quando abordamos as moléculas sintéticas, a quiralidade deve ser avaliada com rigor, pois um enantiômero (composto que apresenta uma das formas da quiralidade) pode curar uma doença ou eliminar uma enfermidade, enquanto outro enantiômero pode nos causar diversos efeitos deletérios ou mesmo nos matar.

E o futuro da quiralidade, para onde irá nos levar? Diante dessa pergunta, poderíamos realizar diversas reflexões, no entanto, há um conteúdo que já está batendo em nossa porta e refere-se à poluição quiral. A questão é sobre o grande número de moléculas quirais que são empregadas atualmente, principalmente na indústria farmacêutica e no setor de agroquímicos, causando danos ao meio ambiente, devido à biodegradação seletiva dos compostos quirais. Ademais, o uso de compostos racêmicos (moléculas que apresentam as duas formas possíveis da quiralidade), além de gerar danos aos ecossistemas, gera prejuízos em nossa economia, devido às diferenças de eficácia de um composto quiral em relação ao seu par enantiomérico.

Os dados mais recentes nos mostram que há mais de 400 agroquímicos quirais e 900 medicamentos quirais comercializados atualmente¹. Infelizmente, tratando-se de poluição quiral, ainda não há legislação para regulamentar e fiscalizar e, no caso dos agroquímicos, ainda não há regulamentação para a produção de defensivos

¹. BASHEER, A. A. Chemical Chiral Pollution: Impact on the Society and Science and Need of the Regulation in the 21st Century. *Chirality*, v. 30, n. 4, p. 402-406, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chir.22808>. Acesso em: 23 jun. 2020.

agrícolas quirais. Ou seja, existe uma demanda urgente para o desenvolvimento de um banco de dados de compostos quirais, para que se possa avaliar o processo de produção, facilitar a identificação e, especialmente, evidenciar os efeitos colaterais de cada molécula quiral comercializada.

Essa demanda por regulamentação é também pressionada pela comercialização dos intermediários sintéticos, que, nas últimas décadas, vêm apresentando um aumento anual de 7% – 8%. Estima-se que 80% dos intermediários sintéticos em linha de produção na indústria farmacêutica sejam compostos orgânicos opticamente ativos (quirais)². Dentre as principais classes de compostos quirais empregadas na indústria farmacêutica destacam-se os aminoácidos, álcoois, ácidos carboxílicos, aminas e epóxidos.

Apesar de toda essa demanda pelo conhecimento da quiralidade, um motivo forte para escrever sobre esse assunto é a falta de contextualização e a limitação quanto às técnicas de produção e discernimento sobre os compostos quirais, diante dos cursos de graduação, haja vista que a pós-graduação se utiliza de diversas abordagens no contexto da quiralidade, incluindo livros importados, artigos científicos e estudos de casos. Contudo, a graduação permanece normalmente nos simples conceitos básicos de quiralidade, limitados aos livros de química orgânica. Rotineiramente, a quiralidade está apresentada em um único capítulo do livro de química orgânica³, relatando apenas as definições centrais

². BREUER, M.; DITRICH, K.; HABICHER, T.; HAUER, B.; KEßELER, M.; STÜRMER, R.; ZELINSKI, T. Industrial Methods for the Production of Optically Active Intermediates. *Angewandte Chemie Int. Ed.*, v. 43, n.7, p. 788-824, fev. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.200300599>. Acesso em: 23 jun. 2020.

³. SOLOMS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; SNYDER, S. A. *Química Orgânica*. 12^a ed. LTC, 2018. v. 1.

da quiralidade, sem relatar como surgiu o conhecimento e sem expor como podemos obter mais informações a respeito.

Uma outra razão para o desenvolvimento deste livro é a diferença de abordagem da quiralidade entre a área acadêmica e o setor industrial, pois as universidades utilizam técnicas para produzir um enantiômero que não são viáveis no setor industrial, corroborando a necessidade de clarificar não só os conceitos básicos de quiralidade, mas também todas as suas ramificações possíveis. É claro que este livro é limitado, pois tem como meta espalhar o conhecimento e a importância da quiralidade, não apenas para os químicos, mas também para todos aqueles que têm dúvidas ou desejam obter mais informações sobre esse assunto complexo e aplicado em diversos setores industriais, como alimentos, medicamentos, fragrâncias, agroquímicos e materiais.

O livro foi planejado para que os conceitos relacionados à quiralidade possam vir de modo gradativo, e para que o leitor possa construir o conhecimento de quiralidade ao longo dos 18 capítulos. De modo geral, o livro está dividido em duas grandes partes. A primeira refere-se aos conceitos e propriedades da quiralidade e a segunda parte refere-se à atuação na indústria farmacêutica, focando na produção dos compostos quirais. Esse último ponto foi enfatizado, pois, apesar das inúmeras aplicações da quiralidade, a produção de fármacos, sem dúvida nenhuma, é a maior aplicação dos compostos quirais. A primeira parte do livro está disposta de modo cronológico, para que os estudantes percebam o desenvolvimento dos conceitos e conheçam os principais atores desse assunto complexo.

Neste livro, não serão abordadas as questões de síntese assimétrica, uma vez que os livros de química orgânica tradicionais, frequentemente, exploram de forma didática o assunto. Contudo, alguns exemplos de síntese assimétrica estão descritos neste estudo. Acredito que tanto iniciantes do curso de química quanto alunos

avançados, e até mesmo estudantes e profissionais de áreas afins, possam tirar proveito das diferentes abordagens da quiralidade. Ademais, foram adicionados no ínicio de cada capítulo os objetivos e conceitos que serão explorados, para que o leitor possa, de modo individual e didático, buscar os assuntos desejados.

Ao certo, espero produzir aqui e compartilhar com um maior número possível de amantes da ciência um conhecimento singular, explorando a quiralidade nas mais variadas abordagens e, principalmente, trazendo uma maior contextualização e aspectos históricos, para que o conhecimento permaneça fixo, e para que não se torne mais um conceito de química que simplesmente passou por nós.



CAPÍTULO UM

INTRODUÇÃO: ONDE ENCONTRAMOS A QUIRALIDADE?

Objetivos: Após ler este livro, o leitor será capaz de compreender os conceitos e as propriedades da quiralidade. Acompanhará a evolução da quiralidade, conhecendo os cientistas que auxiliaram de modo significativo para o entendimento dela. Abordaremos sobre os princípios básicos de reconhecimento quiral e como esse fenômeno interfere nos organismos vivos. Realizaremos uma abordagem sobre como a quiralidade interfere na produção de um fármaco e como as indústrias farmacêuticas estão lidando com esses desafios. Por fim, demonstraremos as estratégias empregadas pelo setor para o desenvolvimento de novos fármacos quirais e contextualizaremos com alguns estudos de caso. Boa Leitura!

A bioquímica dos organismos vivos está intimamente ligada à secreção ou à ingestão de substâncias que atuarão como agentes responsáveis por ativar ou desativar enzimas, receptores ou qualquer outro tipo de resposta biológica. E, é claro, é aí que se encontra a importância da quiralidade, pois, sabemos que os sistemas biológicos, independentemente do tipo de organismo, apresentam

uma elevada complexidade. Isso demonstra que qualquer mudança na estrutura de uma substância que esteja presente num sistema biológico acarreterá respostas distintas nesse organismo. Essa sensibilidade é tão elevada, que até uma mudança na orientação tridimensional de um único átomo, de uma determinada molécula, pode promover alterações significativas num determinado meio biológico ou rota metabólica.

Este livro não é direcionado aos conteúdos bioquímicos, assim, não me aprofundarei sobre esse ponto, contudo, os organismos vivos utilizam a quiralidade de forma interessante, o que será utilizado como exemplo para o aprofundamento do assunto. Além disso, nesta introdução, já apresentaremos conceitos de quiralidade, mas, caso o leitor ainda não se encontre familiarizado com a matéria, não se preocupe, porque a forma como o livro foi preparado é para que os leitores gradualmente entendam os conceitos relacionados à quiralidade. De modo gradativo, poderemos então nos aprofundar e entender melhor o complexo mundo da química e, claro, suas áreas correlacionadas, especialmente a indústria farmacêutica. Antes de citar alguns exemplos durante a introdução, gostaria de enfatizar para o leitor leigo que a quiralidade é uma propriedade de algumas moléculas que apresentam a mesma composição, as mesmas propriedades físicas e as mesmas reatividades químicas, mas a única diferença está na assimetria da estrutura tridimensional, que proporciona um fenômeno denominado *quiralidade*. Obviamente, estou sendo simplista e direto para que, neste instante, perceba a complexidade da quiralidade e, em consequência, dos sistemas biológicos.

Um exemplo interessante de aplicação de uma molécula quiral é em relação ao muito familiar inseto, o vaga-lume. As reações químicas em organismos vivos que produzem a luz são derivadas de um processo denominado de *bioluminescência*. Depois de muitas pesquisas extremamente complexas, conseguimos entender esse

fenômeno, que tem como protagonista uma molécula chamada de *D*-Luciferina. O nome dessa molécula é derivado de “Lucifer”, que se refere ao fogo e, claro, ao diabo. Percebemos que nessa estrutura existe um carbono assimétrico, ocorrendo o fenômeno da quiralidade na molécula (**Figura 1**).

Esse centro assimétrico é derivado do aminoácido *L*-cisteína. Contudo, aí vem uma importante questão. Sabemos que o amino ácido cisteína é naturalmente produzido na assimetria *L*, no entanto, o centro assimétrico da Luciferina tem uma quiralidade na forma *D*, ou seja, como ocorreu essa mudança de assimetria? Essa questão foi investigada pelo Cientista Kazuki Niwa no Japão⁴. Niwa e seus colaboradores analisaram os teores das moléculas *L*-luciferina, *D*-cisteína e *L*-cisteína em vários estágios de vida do vaga-lume. O teor de *D*-Luciferina aumenta com o aumento da idade do vaga-lume, e uma pequeníssima quantidade de *D*-cisteína foi detectada ao longo de toda a vida. Eles concluíram que o vaga-lume sintetiza a *L*-Luciferina a partir do aminoácido cisteína na sua forma natural (enantiômero *L*) e, após, utiliza uma enzima para inverter o carbono assimétrico, obtendo a *D*-Luciferina. O piscar da luz do vaga-lume tem a finalidade de atrair um parceiro para a reprodução.

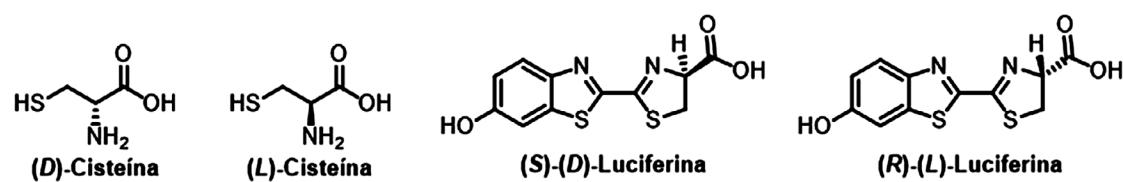


Figura 1. Formas assimétricas das moléculas cisteína e luciferina

⁴. NIWAS, K.; NAKAMURA, M.; OHMIYA, Y. Stereoisomeric bio-inversion key to biosynthesis of firefly *D*-luciferin. *FEBS Letters*, v. 580, n. 22, p. 5283-5287, out. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.08.073>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Para a comunicação, distintamente de outras espécies, nós, seres humanos, utilizamos um determinado idioma, expressões corporais, entre outros meios para passar a mensagem desejada. Na verdade, comparado com outros animais, nossos sentidos, como a sensibilidade auditiva e olfativa, são muito menores. Por exemplo, gatos apresentam um olfato cinco vezes mais potente do que nós, seres humanos. Por outro lado, muitas espécies produzem, liberam e detectam substâncias, que têm um odor característico, para a sua comunicação e, nesse sentido, a quiralidade dessas moléculas é de extrema importância para que os animais de uma mesma espécie possam se entender. A comunicação através de substâncias químicas é denominada *semioquímico*, do grego “*semion*”, que significa sinal.

Quando uma determinada planta ou animal secreta uma substância que é detectada por outra espécie, ou indivíduo, com a finalidade reprodutiva, essa identificação induz a uma resposta específica ou, em outras palavras, uma reação química específica acontece. A substância que apresenta essa finalidade de comunicação é chamada de *feromônio*, termo derivado do grego “*pherein*”, que significa transferência, e “*hormon*”, que denota excitado. Uma das primeiras observações a respeito de feromônios foi reportada pelo naturalista francês Jean-Henri Fabre. Ele reportou que havia substâncias que eram liberadas por insetos com diferentes finalidades, como a atração sexual ou a reprodução, bem como para o alarme de invasores em seu território, ou simplesmente para se agregarem.

Assim, Fabre percebeu que a liberação de compostos voláteis pelos insetos é um efetivo modo de comunicação. Apesar de nossa comunicação ser muito mais elaborada, no entanto, hoje sabemos que há substâncias, inclusive substâncias quirais, que podem, de um modo direto, modificar nossos sentimentos (drogas psicoativas) ou mesmo o nosso corpo (hormônios). Lembrando que o estudo de feromônios, desde o isolamento e a identificação até a sua síntese em larga escala, reside em um campo extremamente importante

no setor de agroquímicos para o controle de insetos e outras pestes de modo sustentável, sem a necessidade de substâncias tóxicas e com menor risco ao meio ambiente.

Um outro cientista japonês, da Universidade de Tokyo, que fez grandes descobertas foi o professor Kenji Mori. Durante uma aula de química orgânica básica, Mori estava realizando experimentos sobre a quiralidade quando teve uma grande ideia, que poderia sintetizar o composto Brevicomina (**Figura 2**) nas suas formas enantiomericamente puras, a partir de cada enantiômero do ácido tartárico. Em conjunto com seus colaboradores, Mori sintetizou a (+)- e (-)-Brevicomina e, além disso, descobriu em conjunto com seus coautores que o enantiômero (+) é um feromônio do besouro do pinheiro⁵. Esse artigo foi um ponto de partida para que várias outras descobertas fossem realizadas por Mori e seus colaboradores, tendo como destaque em seus trabalhos a relação entre a quiralidade (assimetria das moléculas) e o sistema de comunicação entre os insetos.

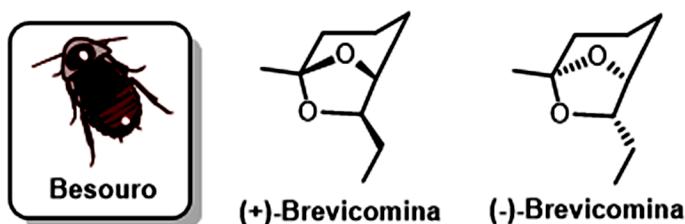


Figura 2. Formas assimétricas da molécula brevicomina

Essas descobertas em relação à quiralidade acabaram trazendo um outro problema à tona, que era como estudar os compostos

⁵ WOOD, D. L.; BROWNE, L. E.; EWING, B.; LINDAHL, K.; BEDARD, W. D.; TILDEN, P. E.; MORI, K.; PITMAN, G. B.; HUGHES, P. R. Western pine beetle, Specificity among enantiomers of male and female components of na attractant pheromone. *Science*, v. 192, n. 4242, p. 896-898, maio 1976. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/1742154>. Acesso em: 23 jun. 2020.

quirais, pois até aquele momento havia poucas técnicas para estudar a quiralidade de modo preciso, pois as tecnologias acessavam a conectividade entre os átomos e dificilmente forneciam dados de sua organização tridimensional. Um outro problema crítico da época era em relação às quantidades necessárias para se realizar um experimento, pois normalmente necessitava-se de grandes quantidades. Nesse sentido, a ocorrência dos feromônios de forma natural nos insetos representava uma quantidade muito pequena para que se pudesse analisar nos equipamentos, imagine então para estudar a quiralidade.

Para determinar a configuração absoluta da molécula e, com isso, identificar a quiralidade, o equipamento mais poderoso antes da década de oitenta era o difratômetro de raios-X. Para realizar a análise de raios-X, são necessários alguns requisitos como: a amostra deve ser obtida em quantidades suficientes para produzir um único cristal; e, além disso, deve estar em sua forma pura. Na verdade, mesmo conseguindo a amostra em grandes quantidades, não significa que você conseguirá obter um cristal. Desse modo, estão lançados os desafios, pois os feromônios são obtidos em pequenas quantidades (poucos miligramas), e são óleos orgânicos voláteis, que obviamente não irão se solidificar na forma de um cristal.

Com tais problemas em mãos, as técnicas espectroscópicas começaram a ganhar atenção no estudo da quiralidade, em especial a Ressonância Magnética Nuclear (RMN), e também as técnicas cromatográficas, tendo como destaque o uso de matrizes quirais através do emprego das ciclodextrinas (CDs). A alternativa empregada na época para determinar a estrutura e a quiralidade, e que até hoje é muito empregada, é realizar a síntese total de possíveis compostos candidatos a feromônios. A síntese total tem início com uma quiralidade pré-definida a partir dos reagentes iniciais, tendo assim a certeza da estrutura absoluta dos centros quirais ao longo

da síntese e comparando o desvio da luz polarizada dos produtos preparados com os compostos obtidos naturalmente dos insetos, e assim era possível então identificar e caracterizar os feromônios.

Percebiam como a identificação e a caracterização de compostos provenientes da natureza (plantas e animais) foram essenciais para o desenvolvimento da quiralidade. Um outro exemplo de área que exigiu ao máximo o conhecimento da quiralidade está no campo do paladar. Acredita-se, geralmente, que podemos identificar cinco tipos de sabores: doce, salgado, ácido, amargo e o umami. Contudo, há discussões em relação à capacidade de identificar outros sabores, como, por exemplo, os ácidos graxos⁶. O quinto e último sabor é novo por aqui nas américas, contudo no Japão é conhecido desde a década de noventa. O nome *umami* vem de origem japonesa e significa algo saboroso ou agradável. Esse sabor está associado com o glutamato monosódico (GMS), que foi isolado e descoberto por Kikunae Ikeda em 1908⁷. Apesar de alguém poder pensar que essa questão do quinto sabor possa ser algo relativo e/ou individual, para adicionar o novo tipo ao nosso paladar, esse assunto foi estudado e pesquisado, e só depois de muitos experimentos é que foi possível confirmar que havia um tipo de receptor que detecta o gosto de glutamatos e nucleotídeos⁸. Seu sabor é utilizado por chefes de

⁶. SMITH, D. V.; MARGOLSKEE, R. F. Making sense of taste. *Scientific American*, v. 284, n. 3, p. 32-39, mar. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0301-32>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁷. IKEDA, K., New Seasonigs, *J. Chem. Soc. Tokyo*, n. 30, p. 820-836, 1909. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/chemse/27.9.847>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁸. NELSON, G. J.; CHANDRASHEKAR, M. A.; HOON, L.; FENG, G.; ZHAO, N.; RYBA, J. P.; ZUKER, C. S. An amino-acid taste receptor. *Nature*, n. 416, p. 199-202, fev. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature726>. Acesso em: 23 jun. 2020.

cozinha profissionais, devido à capacidade de equilibrar o gosto e harmonizar o aroma de pratos.

Difícilmente alguém irá se voluntariar para ficar experimentando sabores de moléculas inéditas, uma vez que ainda não conhecemos os benefícios e os efeitos deletérios dessas moléculas. Muitas das descobertas — por exemplo, os adoçantes Aspartame® e o Ciclamato® (atualmente banido pelo FDA – *Food and Drug Administration*) — podem ter sido realizadas de modo acidental, simplesmente por colocar essas substâncias na boca, desrespeitando as regras básicas de um laboratório de química.

O sabor está intimamente ligado com a quiralidade, uma vez que cada substância interage de modo específico com os receptores em nossa língua. Um bom exemplo é o glutamato monossódico (**Figura 3**). Esse composto, que pode ser comprado em qualquer supermercado e é encontrado em diversos alimentos industrializados, é um sal monossódico derivado do aminoácido *L*-ácido glutâmico. Interessantemente, o glutamato monossódico, derivado do aminoácido *D*-ácido glutâmico, não tem gosto!

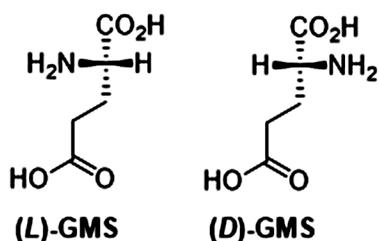


Figura 3. Formas assimétricas da molécula GMS

A estratégia utilizada no desenvolvimento do adoçante Sucratose® foi exatamente na modificação da quiralidade. A sacarose é um dissacarídeo derivado da união de dois monossacarídeos, a *D*-glicose com a *L*-Frutose (**Figura 4**), e é bastante consumida em nossas refeições. Assim, o intuito foi modificar a quiralidade de um dos monossacarídeos para que se mantivesse o aroma adocicado,

mas sem resultar numa substância calórica, já que, com uma quiralidade não natural, nosso corpo não conseguiria absorver (metabolizar). Desse modo, foi inserida a *D*-Frutose no lugar da estrutura natural *L*-Frutose, para conseguir esse efeito. Além dessa mudança, foram realizadas outras modificações na estrutura para melhorar o poder adoçante, adicionando átomos de cloro e chegando, assim, na molécula de Sucralose® (**Figura 4**).

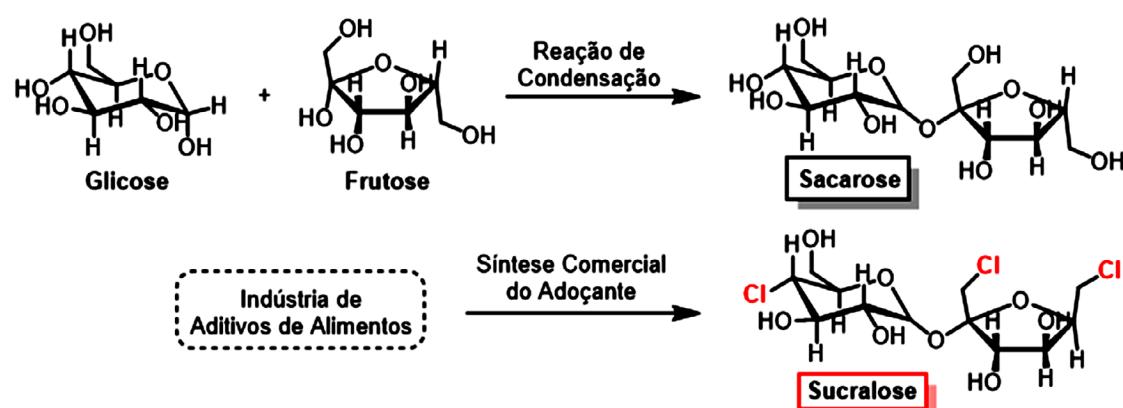


Figura 4. Formas assimétricas das moléculas sacarose e sucralose

O cheiro também é um sentido derivado das propriedades da quiralidade. Quando substâncias orgânicas voláteis entram em nossos narizes, diversas interações físico-químicas começam a se desencadear e, em conjunto, as interações diastereotópicas, derivadas da quiralidade, também começam a surgir em nossas proteínas responsáveis pela detecção de aromas⁹. Esse assunto é complexo, pois sabemos que uma substância pode interagir com distintos receptores e que um tipo de receptor pode interagir com mais de um composto, resultando na detecção de um aroma derivada da interação com

⁹. MALNIC, B.; HIRONO, J.; SATO, T.; BUCK, L. B. Combinatorial receptors codes for odors. *Cell*, v. 96, n. 5 p. 713-723, mar. 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4). Acesso em: 23 jun. 2020.

diferentes intensidades, de uma ou mais substâncias, com diferentes receptores. Louis Pasteur, considerado por muitos o “pai” da quiralidade, foi o primeiro cientista a propor que as mudanças no cheiro de uma substância ou alimento poderiam ser derivadas da variação de quiralidade de uma ou mais moléculas¹⁰.

Quando se trata de estudos para criar uma relação entre o cheiro e a quiralidade, neste momento, temos um grande problema, pois a intensidade do cheiro de uma substância varia drasticamente, e assim a concentração e/ou pureza dessa substância deve estar muito bem padronizada. Por exemplo, poderíamos ter uma amostra com uma pureza de 99.9%, contudo, o cheiro predominante da amostra é derivado do 0.1% de impureza. Para ilustrar esse contexto, trago o exemplo dos compostos *R*-(-)-Carvona e *S*-(+)-Carvona (**Figura 5**). Sabemos que a *R*-(-)-Carvona tem aroma de folhas de hortelã, enquanto que a *S*-(+)-Carvona tem aroma de sementes de cominho. Um outro exemplo são os compostos (*R*)-Limoneno e o (*S*)-Limoneno (**Figura 5**). Enquanto que o (*R*)-Limoneno tem o aroma de laranja, estando presente na casca dessa fruta, em um teor entre 90-96 % em relação ao composto quiral (*S*)-Limoneno¹¹. Já esse último composto tem um aroma de limão e, obviamente, está presente em maior quantidade na casca dessa fruta. Atualmente, existe um grande conhecimento de substâncias quirais que são utilizadas como aromatizantes em

^{10.} GAL, J. The discovery of biological enantioselectivity: Louis Pasteur and the fermentation of tartaric acid, 1857 - A review and analysis 150 yr later. *Chirality*, v. 20, n. 1, p. 5-19, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chir.20494>. Acesso em: 23 jun. 2020.

^{11.} PIRES, T. C. M.; RIBEIRO, M. G. T. C.; MACHADO, A. A. S. C. Extração do R-Limoneno a partir das Cascas de Laranja: Avaliação e Otimização da Verdura dos Processos de Extração Tradicionais. *Química Nova*, v. 41, n. 3, p. 355-365, 2018. Disponível em: http://quimicanova.sbjq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=6691. Acesso em: 23 jun. 2020.

diferentes tipos de alimentos, pois apresentam aromas únicos e a mistura dessas substâncias pode gerar outras plataformas de aromas, como as fragrâncias e perfumes¹². Esse assunto é muito estudado pelos químicos e em outras áreas afins que apresentam estudos com alimentos, como na agronomia.

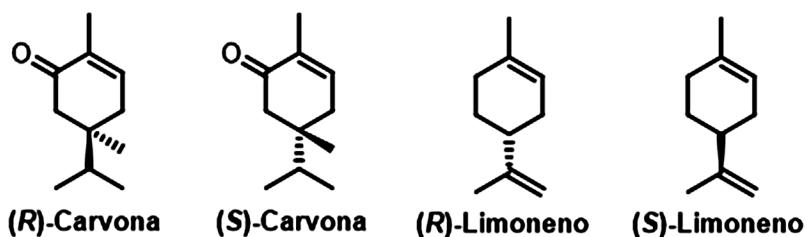


Figura 5. Formas assimétricas das moléculas carvona e limoneno

Como mencionado no início da introdução, o livro foi planejado para que os conceitos relacionados à quiralidade possam vir de modo gradativo, e para que o leitor possa construir o conhecimento de quiralidade ao longo dos capítulos. De modo geral, a obra está dividida em duas grandes partes. A primeira refere-se aos conceitos e propriedades da quiralidade e a segunda parte refere-se à atuação na indústria farmacêutica. Esse último ponto foi enfatizado, pois, apesar das inúmeras aplicações da quiralidade — como alguns exemplos relatados aqui na introdução —, a produção de fármacos é, sem dúvida nenhuma, a maior aplicação dos compostos quirais. A primeira parte do livro será abordada de modo cronológico, para que os estudantes percebam o desenvolvimento dos conceitos e conheçam os principais atores desse assunto complexo.

¹². KRAFT, P.; BAJGROWICKZ, J. A.; DENIS, C.; FRATER, G. Odds and Trends: Recent Developments in the Chemistry of Odorants. *Angewandte Chemie Int. Ed.*, v. 39, n. 17, p. 2980-3010, set. 2000. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/1521-3773%2820000901%2939%3A17%3C2980%3A%3AAID-ANIE2980%3E3.0.CO%3B2-%23>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Neste livro, não serão abordadas as questões de síntese assimétrica, uma vez que os livros de química orgânica tradicionais, comumente, exploram de forma didática e contextualizada o assunto. Contudo, alguns exemplos de síntese assimétrica serão relatados. Ademais, questões sobre a produção de medicamentos também serão abordadas, devido aos elevados custos, monopólios de grandes empresas, prazos longos (10 – 15 anos) e a exigência de modernas tecnologias. Esse ponto é importante, pois, se no passado pecávamos pela falta de regulamentações, hoje os custos altos e a burocracia impedem a produção de medicamentos de um modo mais rápido e acessível a todos. Como exemplo, trago a questão atual da Covid-19, identificada inicialmente em Wuhan, na China. O mundo está passando por um dos piores momentos de sua história recente, devido à pandemia causada pelo coronvírus, podendo ser letal e se espalhar com uma elevada facilidade. Assim, o nosso poder de resposta para a produção de um medicamento demonstrou-se ineficaz, pois, diante dessa situação, não temos recursos e tecnologias suficientes para alcançar de modo efetivo um tratamento para tal enfermidade.

Ademais, estudos vêm demonstrando que possíveis drogas candidatas ao tratamento da Covid-19 são moléculas que apresentam centros assimétricos, especialmente o átomo de carbono, como o Ritonavir e o Lopinavir (**Figura 6**)¹³. Desse modo, se o nosso conhecimento em produzir compostos com uma quiralidade definida não é robusto, provavelmente teremos problemas na produção em larga escala. Sem mencionar as possibilidades de melhorar a atividade biológica por meio da inversão de um ou outro centro assimétrico. Percebiam o quanto é complexo o desenvolvimento de fármacos; tentaremos, de um modo simples, claro e didático, explorar os diversos

¹³. LU, H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience Trends*, v. 14, n. 1 p. 69-71, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>. Acesso em: 23 jun. 2020.

conteúdos da quiralidade, para que o leitor possa compreender que só com investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) podermos acessar novos produtos, mercados, e, claro, minimizar e/ou eliminar diversas doenças e enfermidades.

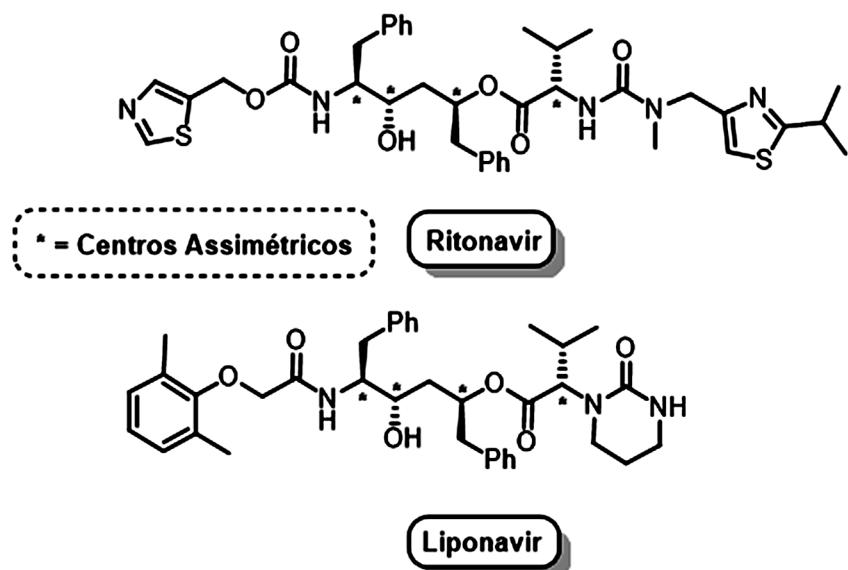


Figura 6. Fármacos que apresentam centros assimétricos



CAPÍTULO DOIS

O CONCEITO DE QUIRALIDADE

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor será capaz de compreender os conceitos de isomerismo, estereoisomerismo e quiralidade. Também será capaz de entender que a interação entre os enantiômeros gera resultados diferentes, como, por exemplo, a diferença de aroma entre o limão e a laranja, que é derivada da quiralidade da molécula de limoneno, sendo que um enantiômero produz o aroma de limão, enquanto outro enantiômero produz o aroma de laranja (vide introdução).

Quiralidade é um fenômeno relacionado à identidade química¹⁴. Sabemos que toda matéria é feita de moléculas, que, por sua vez, são compostas de átomos. Cada molécula apresenta suas propriedades particulares, como volatilidade, solubilidade, ponto de fusão, toxicidade, entre outras, que são características básicas de sua identidade química. Neste instante, percebemos que moléculas compostas por átomos diferentes fornecem compostos com identidades químicas diferentes. No entanto, a pergunta que fazemos é se pode haver moléculas com identidades químicas diferentes, mas formadas

^{14.} CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHER, P. *Organic Chemistry*. USA: Oxford University Press, 2000.

pelos mesmos átomos. A resposta para essa pergunta é o interessante fenômeno que ocorre entre as moléculas, denominado *isomerismo*, que é a capacidade de um composto de formar diferentes moléculas (identidades químicas) com os mesmos átomos que as compõem. Esse fenômeno é possível, pois os átomos podem estar ligados de modo e ordem distintos e além das inúmeras possibilidades de arranjos espaciais (tridimensionais). O termo — isômeros — foi cunhado pelo químico Jöns Jacob Berzelius, em 1830, e significa que a composição de um objeto tem partes iguais¹⁵. O isomerismo indica que as substâncias podem ter composições idênticas, mas diferentes propriedades.

Tendo esse conceito em mente, percebemos que o número de *isômeros*, que são as moléculas com identidades químicas diferentes, presentes dentro do fenômeno de isomerismo, cresce violentemente à medida que aumentamos o número de átomos que constitui essas moléculas. Para contextualizar o número de isômeros, podemos trazer um conceito de matemática denominado análise combinatória. Poderemos ver que o número de arranjos possíveis obtidos pela ordem de três algarismos formados pelos elementos numéricos 1, 2 e 3 são: 312, 321, 132, 123, 213, 231. Agora imagine se aumentarmos para 10, 20 ou 50.000 algarismos! As possibilidades de arranjos em função da ordem dos números são gigantescas. E, no caso da química, a ordem dos elementos químicos faz com que o número de possibilidades aumente drasticamente. Esse é mais um exemplo da perversa complexidade da natureza, e esse triunfo do conhecimento de química só foi possível no século XIX, com o que hoje denominamos isomerismo estrutural, que se refere à ordem dos átomos que compõem uma determinada molécula.

¹⁵. MAUSKOPF, S. Chapter 1: A history of chirality. In: BUSCH, K. W.; BISCH, M. A. Eds. *Chiral Analysis*. Netherland: Elsevier, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-044451669-5/50001-6>. Acesso em: 23 jun. 2020

Apesar do aumento da probabilidade de novas estruturas, através dos diferentes arranjos dos átomos, a química tem suas regras, principalmente derivadas do número e do tipo de ligações químicas que cada átomo pode realizar. Assim, esse aumento de arranjos estruturais na química difere-se da análise combinatória na matemática, tornando-se possível sua previsão e, claro, diminuindo a probabilidade de compostos diferentes.

Entretanto, como mencionado anteriormente, o entendimento da natureza exige um enorme esforço, tal é a sua complexidade. O isomerismo estrutural não é o único tipo de isomerismo de que dispomos. Há também o *isomerismo espacial*, no qual encontra-se a quiralidade. Esse isomerismo pode ser explicado de modo que há moléculas com a mesma conectividade atômica (ordem de átomos ligados), mas distribuídos espacialmente de modo distintos. Vamos retornar aos arranjos possíveis nos algarismos exemplificados. No contexto da análise combinatória, é como se não apenas a ordem dos números pudesse ser arranjada de formas diferentes, mas também o modo espacial de cada número. Imagine agora que o número três, por exemplo, pode ser escrito de modo espelhado (contrário ao sentido correto). Nesse instante, percebemos que, espacialmente, os arranjos estão diferentes, apesar de a ordem dos números ser a mesma (321 e ε21). Em se tratando de identidades químicas, as moléculas podem ter a mesma conectividade (ordem) dos átomos, mas, se os átomos estiverem espacialmente diferentes, então representam entidades químicas únicas.

Dentro do isomerismo espacial, esse fenômeno é denominado *estereoisomerismo*. No entanto, há um tipo especial de estereoisomerismo, no qual as moléculas podem existir em distintas formas de imagem especular, portanto, relacionadas umas com as outras como uma imagem refletida no espelho. Para entendermos isso, há o exemplo tradicional, que são as mãos, luvas ou pés (**Figura 7**).

Por exemplo, quando colocamos a mão direita na frente do espelho, percebemos que é refletida a mão esquerda. No entanto, sabemos que as mãos, por mais que sejam parecidas, diferem-se espacialmente e não é possível sobrepor-las de modo idêntico. Tente fazer isso no espelho!

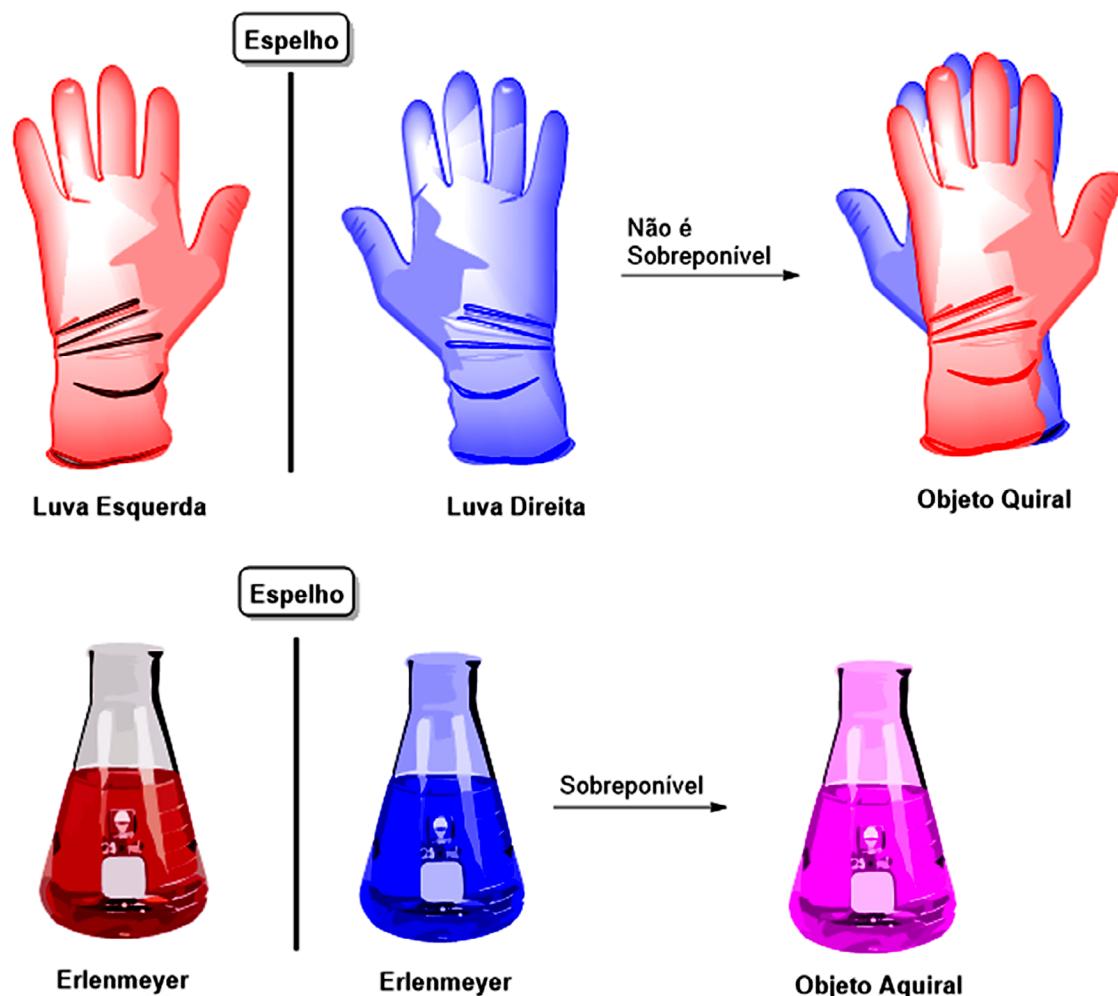


Figura 7. Objeto que apresenta simetria (superior) e que não apresenta assimetria (inferior)

Esse fenômeno também ocorre com as moléculas, denominadas *enantiômeros*, ou seja, moléculas que são, entre si, a imagem

refletida no espelho. As propriedades macroscópicas dos compostos que são, entre si, imagem especular são as mesmas, como a volatilidade, a solubilidade ou o ponto de fusão; contudo as propriedades de interação com outras moléculas que também apresentam esse fenômeno de assimetria podem diferir e, às vezes, de maneira crucial. Por exemplo, no caso dos medicamentos, dependendo do tipo de enantiômero que está presente na molécula, pode curar uma doença ou gerar diversos danos ao paciente.

Perceba que ainda não chegamos ao conceito de quiralidade, mas já chegaremos lá. O que significa dizer que uma molécula é quiral? A *quiralidade* é uma característica de muitas moléculas que não apresentam elementos de simetria ou que apresentam uma imagem especular que não é sobreponível. Em outras palavras, *quiral* refere-se a uma propriedade espacial dos objetivos, incluindo moléculas, que, na sua maioria, produzem uma imagem no espelho que não é possível sobrepor de modo idêntico. Existem também algumas moléculas que não são imagem especular uma da outra, no entanto também apresentam diferentes interações com as moléculas e com os próprios enantiômeros, denominados *diastereoisômeros*. Em outras palavras, diastereoisômeros são moléculas que apresentam a mesma composição química e que diferem espacialmente, mas não são imagens refletidas no espelho. O termo quiralidade foi introduzido por William Thompson e Lord Kelvin, em 1884, e refere-se a *kheirós*, a palavra grega que significa mão.

As substâncias que estão dentro do fenômeno de *enantiomerismo* apresentam propriedades físicas e químicas idênticas, como é o caso da molécula de álcool feniletanol (**Figura 8**). Independentemente do enantiômero dessa molécula, percebemos que as propriedades não variam entre o par de compostos quirais. Contudo, a interação entre os enantiômeros de compostos diferentes gera propriedades físicas, químicas e biológicas diferentes, pois a interação de

um composto que apresenta o fenômeno de *enantioisomerismo* com outra molécula, que também tem essa característica, pode derivar resultados inesperados.

É similar ao aperto de mãos, quando as pessoas estão se cumprimentando, em que o aperto da mão direita de uma pessoa com a mão direita de outra pessoa é completamente diferente do aperto de mão direita com a mão esquerda. Para os enantiômeros, a situação é a mesma: dependendo do tipo de enantiômeros que estão presentes na interação, pode haver um encaixe efetivo ou não. Para ampliar nossos exemplos, trago novamente o caso do limoneno, pois o par de enantiômeros apresenta propriedades físicas e químicas idênticas, no entanto, quando a molécula de limoneno está num meio em que há outras moléculas quirais distintas, gera resultados diferentes para cada enantiômero do limoneno. Desse modo, um enantiômero gera o aroma de limão, enquanto o outro gera o aroma de laranja.

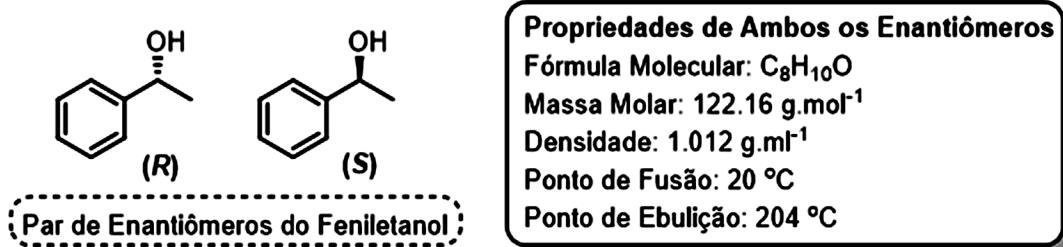


Figura 8. Propriedades físico-químicas dos enantiômeros derivados do feniletanol

É de conhecimento dos seres humanos que, nas funções do dia a dia, a mão direita tem prevalência em relação à mão esquerda. Entretanto, conhecemos pessoas que utilizam a mão esquerda (canhoto) para as suas atividades de rotina. Passar a usar a mão esquerda em vez de usar a mão direita pode não significar muito diariamente, contudo, para esportes de alta performance, como o boxe, a interação entre os atletas muda completamente. Quando nos referimos à quiralidade, as

moléculas quirais provenientes da natureza e dos seres vivos são sintetizadas na forma de apenas um enantiômero. Quando de forma não natural, introduzimos um outro enantiômero — sua imagem especular, por exemplo —, que pode resultar em mudanças significativas no meio ambiente ou na forma de ser metabolizada pelos organismos vivos.

Concluindo, assimetria molecular é essencial para entendermos os mecanismos dos processos biológicos e da atividade biológica das drogas farmacêuticas. Por exemplo, uma substância pode ter um gosto doce e a substância que representa a sua imagem especular pode ser insípida. Ou, ainda, uma droga pode fornecer um determinado efeito benéfico e o seu enantiômero (composto que é a imagem refletida no espelho) pode não ter efeito ou até mesmo apresentar efeito deletério. É óbvio que ainda não está claro como surge essa assimetria molecular, como denominamos e identificamos os enantiômeros e de que modo a interação entre enantiômeros gera propriedades químicas e físicas distintas, no entanto, iremos detalhar esses assuntos nos capítulos subsequentes.



CAPÍTULO TRÊS

O CASO DO CARBONO ASSIMÉTRICO

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor será capaz de compreender o conceito de carbono assimétrico e sua relação com a forma tetraédrica e com os seus ligantes. Na maioria das vezes, o fenômeno da quiralidade de uma substância é derivado da presença de um carbono assimétrico na molécula.

A informação da estrutura química de que precisamos para propor novas substâncias e aplicações é inherentemente gráfica, ou seja, é a forma como desenhamos a estrutura das moléculas. Ou seja, a questão visual é imprescindível para transmitir a informação correta. Nesse contexto, a evolução da escrita e, especialmente, dos desenhos das moléculas, ocorreu de modo gradativo. Isso também ocorreu com os softwares para desenhar as moléculas, começando com simples traços conectados aos símbolos dos elementos, até as projeções tridimensionais, com todas as ferramentas artísticas possíveis. Tal evolução também está inserida na escrita científica, uma vez que há uma padronização em todos os tipos de artigos científicos para que nós, chineses e russos possamos retirar a mesma informação estrutural de uma representação gráfica de uma molécula.

A cocaína (**Figura 9**: benzoilmetilecgonina), como exemplo de estrutura tridimensional, é um alcaloide cristalino branco obtido das folhas de plantas da família *Erythroxylum*, árvores típicas da América do Sul. As folhas da planta foram usadas como estimulante por centenas de anos nos altiplanos do Peru, Equador e Bolívia. Elas são misturadas com uma pasta de cal, depois enfiadas entre a gengiva e a bochecha, onde os alcaloides, lentamente liberados, ajudam a vencer o cansaço, a fome e a sede. Estima-se que a quantidade de cocaína absorvida dessa maneira não chega a um grama por dia, o que não vicia. No entanto, cocaína extraída e purificada é coisa bem diferente! A molécula de cocaína possui propriedades anestésicas e é utilizada como droga recreativa, pois, consumida em pequena quantidade, provoca sensação de poder e euforia, seguida por uma depressão igualmente extrema, deixando o usuário ansioso por um novo estado de euforia. As consequências calamitosas de abuso da cocaína sobre a saúde e a sociedade são bem conhecidas. Em muitos países do mundo, a cocaína é considerada uma droga ilícita, e o modo de produção/regulamentação dela vem gerando diferentes opiniões. Os principais produtores mundiais de cocaína são Colômbia, Peru e Bolívia¹⁶. O Brasil, pela enorme extensão territorial de fronteira, aparece em destaque na rota do tráfico internacional de cocaína.

Neste instante, os órgãos de controle (ANVISA – Brasil, FDA – USA, entre outros países) devem ter com precisão a estrutura da cocaína para que possam utilizar as técnicas mais modernas de detecção e quantificação desta substância. Caso não haja uma padronização da *estereoquímica* (projeção tridimensional de uma molécula), com ligações que não demonstram com clareza a forma

¹⁶. UNODC. *World Drug Report 2014*. United Nations, New York, 2014. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf. Acesso em: 23 jun. 2020.

espacial da molécula, poderá ocorrer enganos em relação ao tipo de substância que está sendo analisada e, dessa maneira, não saberíamos se uma determinada substância é ou não uma droga ilícita. Imagine agora que você esteja sintetizando uma nova droga experimental para que tenha os efeitos benéficos da cocaína e elimine os seus efeitos deletérios. Do ponto de vista biológico, será que seus efeitos de euforia e/ou deletérios são derivados da estereoquímica da molécula? Sabemos que a extração e o refino da cocaína podem variar bastante, o que faz com que ocorra a obtenção da droga com a presença de diferentes substâncias, com estruturas similares à da cocaína. Se a informação tridimensional de cada identidade química não está bem clara, como poderemos caracterizar uma determinada substância ou mistura, uma vez que conhecemos as possibilidades estruturais da quiralidade.

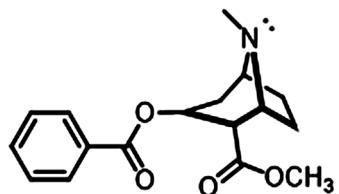


Figura 9. Molécula da cocaína

Para entender melhor o papel da quiralidade, surge o protagonista dessas muitas possibilidades tridimensionais, que é o átomo de carbono. Na França e na Alemanha, por volta de 1850, os estudos de química, impulsionados pelo positivismo, promoveram a chamada “revolução silenciosa”. Nessa época, os químicos melhoraram e muito as suas habilidades de enxergar as fórmulas dos compostos. Dentre os avanços obtidos na época, destacam-se a clarificação e o consenso do peso atômico e da fórmula molecular, bem como o desenvolvimento do conceito de valência atômica. August Kekulé, Aleksandr Butlerov e Alexander Crum Brown foram químicos essenciais no desenvolvimento das ideias de representação

gráfica das estruturas químicas¹⁷. Contudo, o pontapé inicial da quiralidade foi realizado por Pasteur (Capítulo 4).

Em 1874, o alemão Jacobus Henricus Van't Hoff e o francês Joseph-Achilles Le Bel, que tinham trabalhado no laboratório do fomoso químico Adolf Würtz, propuseram de modo separado a estrutura tridimensional do átomo de carbono. Nesse momento, já se sabia que o átomo de carbono faz quatro ligações (tipo sigma) com diferentes elementos químicos, tendo um em especial, que é o átomo de hidrogênio. Além disso, os trabalhos de Pasteur já eram conhecidos, e a quiralidade, batizada na época de dissimetria, já estava presente entre os cientistas. Hoff e Le Bel propuseram que o átomo de carbono, em conjunto com as suas quatro ligações químicas, na verdade, não eram planares, como desenhamos em uma folha de caderno, e sim estão arranjados em forma de um *tetraedro* (**Figura 10**). A questão principal levantada pelo trabalho de Hoff era a inabilidade das fórmulas estruturais da época em explicar o estereoisomerismo presente nas moléculas. Como podemos observar na **Figura 10**, o tetraedro designado com os grupos “R” (átomo ou grupo genérico) significa que o átomo de carbono está no centro, enquanto os átomos que o ligam estão nos seus vértices. Para que possamos representar esse tetraedro, atualmente, são desenhados três tipos de ligações químicas. De acordo com a estrutura tetraédrica do carbono à esquerda (**Figura 10**), podemos ver uma ligação tracejada, a qual propõe que o ligante está para trás do plano; uma ligação em cunha, significando que o ligante está para a frente do plano; e, por fim duas ligações simples, que indicam que os ligantes estão no plano. Essa forma de desenhar é hoje o modo como utilizamos para descrever as estruturas tridimensionais das moléculas.

¹⁷. MAUSKOPF, S. Chapter 1: A history of chirality. In: BUSCH, K. W.; BISCH, M. A. Eds. *Chiral Analysis*. Netherland: Elsevier, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-044451669-5/50001-6>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Por outro lado, Le Bel apronfundou-se na proposta do carbono tetraédrico, e percebeu que apenas estar na forma tetraédrica não indicava que ele poderia gerar uma molécula quiral, ou seja, que ele pudesse ter uma imagem especular não sobreponível. Le bel notou que, para um carbono possuir assimetria deve haver um condicionante, no qual os átomos e/ou grupos “R” ligados ao carbono tetraédrico devem ser diferentes. Uma vez que se repita pelo menos um dos átomos ou grupos ligados ao carbono tetraédrico, esse perderá o fenômeno da assimetria. Para contextualizar com o nosso exemplo da quiralidade da mão, isso significa que os nossos dedos se tornem idênticos, e dessa forma a mão não é mais quiral. Agora percebemos que *o efeito da quiralidade em uma molécula é derivado da presença de um centro assimétrico, ou seja, da presença de um carbono tetraédrico com quatro ligantes diferentes.*

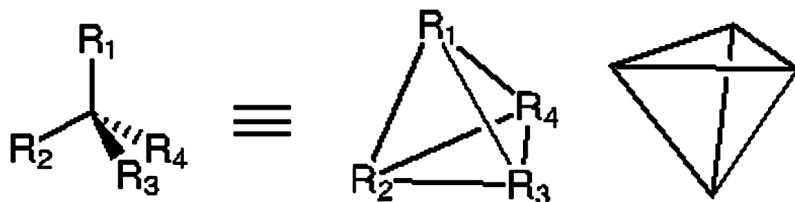


Figura 10. Estrutura piramidal do carbono tetraédrico

Embora Le Bel tenha se preocupado com as regras para obter um carbono assimétrico, seus dados referentes à proposta do arranjo tetraédrico do carbono foram simples, tendo sido o modelo de Van't Hoff muito mais preciso, com informações mais robustas para esse modelo espacial. Percebe-se que o fenômeno da quiralidade é devido, principalmente, à presença de um carbono assimétrico, também conhecido como *centro estereogênico* (**Figura 11**). Através dos exemplos dos fármacos quirais comerciais percebe-se que podemos escrever o centro assimétrico de diferentes formas. Primeiramente, os centros assimétricos foram destacados com um asterisco para que você possa

facilmente enxergar o carbono tetraédrico na molécula e visualizar os quatro grupos distintos ligado a esse carbono, tornando-se assim assimétrico. No caso da Cetirizina, na forma que o carbono assimétrico foi desenhado temos o grupo fenila para a frente, pois a ligação é do tipo cunha. Percebe-se que está faltando a ligação para trás (ligação tracejada) que, nesse caso, quando não mencionada, é o átomo de hidrogênio. No caso do Ibuprofen, o centro assimétrico foi desenhado de forma que o grupo metila está para trás, e está faltando a ligação do tipo cunha (frente) que, nesse caso, também se refere ao átomo de hidrogênio. Por fim, quando não há átomo de hidrogênio ligado ao carbono assimétrico, no caso do medicamento Citalopram, devemos desenhar todos os grupos e, nesse sentido, a ligação tracejada e cunha terão de aparecer.

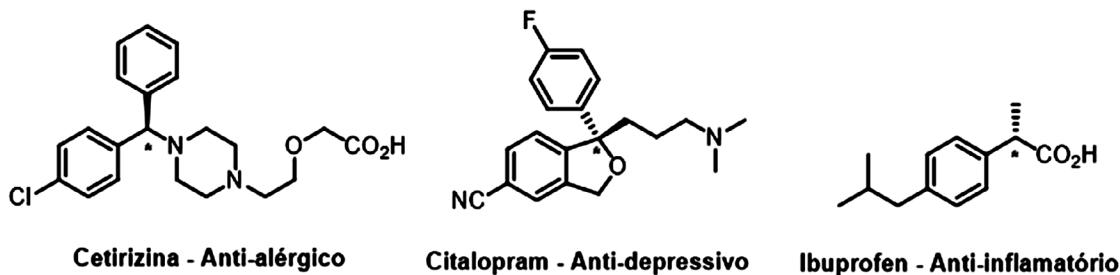


Figura 11. Fármacos comerciais que apresentam centro assimétrico

Há outras formas de quiralidade (Capítulo 17: assimetria axial e planar), as quais não envolvem a presença do carbono tetraédrico, mas apresentam outras formas de assimetria molecular. Obviamente, também existem outros átomos que podem demonstrar assimetria espectral através de uma estrutura tetraédrica, como o nitrogênio, o enxofre e o fósforo. No entanto, a característica ímpar do átomo de carbono em formar cadeias faz com que sua assimetria seja o pivô da grande maioria das aplicações e, em especial, na indústria farmacêutica.

Com relação aos metais, foi apenas em 1914 que Victor King, um estudante de Werner (cientista que preparou os primeiros complexos metálicos), identificou um complexo de cobalto quiral que não havia átomos de carbono¹⁸. A síntese de fármacos que contenham um metal é uma área que já vem despertando muitos interesses pelo setor farmacêutico, devido à capacidade específica que certos metais têm de se ligarem a proteínas, enzimas e ao próprio DNA. Devido a essas interações específicas, é possível modular um metalofármaco (fármaco que contém um átomo metálico) para que interfira de modo seletivo em processos fisiológicos, metabólicos ou patológicos das mais diversas naturezas.

¹⁸. CUSHNY, A. R. *Biological Relation of Optically Isomeric Substances*. USA: The Williams and Wilkins Company, 1926.



CAPÍTULO QUATRO

O DESAFIO DA NOMENCLATURA

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor será capaz de compreender o modo como a nomenclatura dos enantiômeros é proposta. Diferenciará entre os conceitos de enantiomerismo e quiralidade, bem como entre assimetria e quiralidade. Será introduzido o conceito mais moderno de quiralidade, a estereogenicidade. Também serão abordados termos de síntese química e a presença de misturas.

Inicialmente, precisamos enfatizar que a quiralidade é uma vasta área multidisciplinar, podendo envolver conhecimentos de química, física, biologia, matemática, entre outras áreas aplicadas, e, nesse sentido, diferentes nomes ou códigos podem ser revelados para um determinado tipo de molécula quiral. No entanto, como mencionado no primeiro capítulo, a quiralidade refere-se à identidade química, assim, também necessitamos fornecer um nome específico para cada identidade molecular. Como se fosse o documento de identidade de cada molécula, em que o nome lhe fornecerá a estrutura tridimensional de modo específico do carbono tetraédrico. Com base nisso, sabemos que, se a molécula é quiral, devido à presença de um carbono assimétrico, então existem duas possibilidades dessa molécula —como a imagem da mão no espelho, em que há duas

formas presentes do objeto, a mão esquerda e a direita. A pergunta que fazemos é: como iremos batizar cada molécula presente no fenômeno da quiralidade?

A nomenclatura de compostos orgânicos sempre gerou confusões, além de ser considerada uma tarefa entediosa para muitos. Para moléculas *aquirais*, ou seja, que apresentam elementos de simetria, sempre houve regras para designar uma determinada classe de compostos, apesar de muitas nomenclaturas terem mudado ao longo do tempo. No entanto, a descrição da quiralidade não era uniforme, e havia diversos enganos com relação ao nome e à sua estrutura tridimensional. Em outras palavras, a carteira de identidade poderia levar a mais de uma pessoa. Isso até que regras foram criadas, com base nas características de cada ligante no átomo de carbono tetraédrico, através das regras de Cahn-Ingold-Prelog (**Figura 12**: sistema CIP). De acordo com alguns relatos, a ideia dessa nomenclatura teria surgido em 1954 na Inglaterra. Após um evento científico organizado pela *Royal Society of Chemistry* (RSC), uma dança tinha sido disposta. Enquanto a maioria das pessoas no evento estava dançando, um pequeno número de participantes permaneceu bebendo cerveja e conversando sobre química. Dentre essas pessoas estavam o presidente da RSC, Sir Christopher Ingold, o editor da revista científica *Chemical Society Journal* (CSJ), Robert Cahn, e o químico suíço Vladimir Prelog. Aparentemente, após fortes críticas realizadas pelo Dr. Prelog sobre a nomenclatura de um recente artigo, os três cientistas resolveram discutir e propor uma nomenclatura para um centro assimétrico. Depois de várias reuniões, a proposta foi publicada em 1956, numa revista científica suíça.

Os termos *R* (*rectus* em Latim) e *S* (*sinister* em Latim) foram designados para indicar a configuração do centro assimétrico. Agora apenas com o nome do composto poderemos desenhar sua estrutura de modo tridimensional, ou seja, poderemos desenhar o tetraedro

com vértices específicos. A regra tem como ponto principal a ordem de maior número atômico de um dado elemento químico, em que podemos obter um sentido horário (*R*) ou anti-horário (*S*).

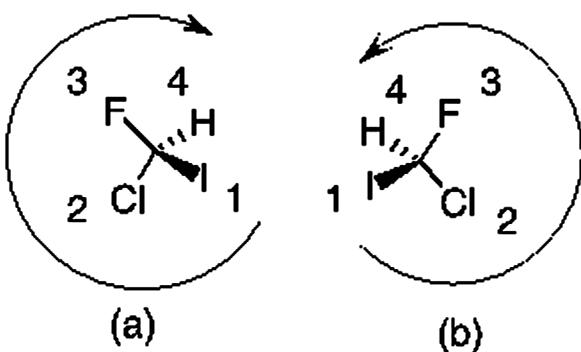


Figura 12. Nomenclatura: (a) sentido horário - *R* e (b) sentido anti-horário - *S*.
Regra de nomenclatura do centro assimétrico

De acordo com a **Figura 12**, percebemos que o elemento de maior número atômico é o iodo (I, número atômico = 53) obtendo assim o número de maior prioridade até o átomo de hidrogênio, que apresenta o menor número atômico (H, número atômico = 1). Se trocarmos o átomo de cloro (Cl) por um outro elemento com o número atômico maior do que o do iodo, de maior prioriedade, então surgirá uma nova ordem, modificando a nomenclatura. Por fim, devemos perceber que, para realizar essa denotação de sentido, necessitamos sempre colocar o átomo de menor prioridade para trás, para que os outros átomos do tetraedro fiquem na frente de nossos olhos. Isso é importante para não ocorrerem equívocos. A maneira de visualizar esse sentido é complicada e requer uma certa prática, aprendida nos cursos de química, a qual não está inclusa na proposta deste livro.

Atualmente, o termo empregado para tratar sobre estereoisomerismo é descrito como *estereogenicidade*. Esse é definido como um átomo ou grupo de átomos que, se forem intercambiados com dois

ligantes (grupos) conectados a essa unidade *estereogênica* (centro estereogênico), resultará em um novo estereoisômero. Isso quer dizer que, para mudar de um enantiômero para outro, há a necessidade de quebrar e formar ligações. Do mesmo modo que, para tornar a mão direita na mão esquerda, será indispensável cortar uns dedos e recolocá-los em outras posições!

Uma importante distinção que devemos fazer é entre os conceitos de enantiomerismo e quiralidade. O primeiro refere-se à relação entre duas moléculas que são, entre si, uma imagem especular não sobreponível. Já a quiralidade é uma propriedade de um objeto ou de uma molécula que pode ou não apresentar um elemento de assimetria, podendo ser imagem especular ou não, na qual apresenta uma preferência tridimensional numa interação ou reação química. Parecem coisas triviais, mas, como toda a ciência, requer conhecimento e padronização. Por exemplo, temos dois estereoisômeros (-)-efedrina e (-)-pseudoefedrina, que diferem um do outro em relação a um centro estereogênico (**Figura 13**). Ambos apresentam quiralidade, mas não são enantiômeros entre si, porque um não é a imagem especular sobreponível do outro, mas são diastereoisômeros. Para tornarem-se enantiômeros, haveria a necessidade de inversão da configuração de ambos os centros assimétricos da molécula. É claro que essa visualização acaba ficando cada vez mais difícil de enxergarmos, no entanto, uma dica é que a imagem especular deve ser completamente invertida de seu objeto (molécula), avaliada para que sejam, entre si, par de enantiômeros. A efedrina e seus derivados são drogas sintéticas da família das anfetaminas, muito utilizadas em medicamentos para emagrecer e de estímulo energético. Contudo, apresentam fortes efeitos colaterais, além da dependência química.

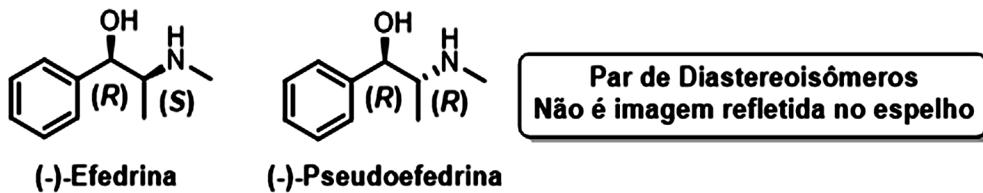


Figura 13. Par de diastereoisômeros derivados das moléculas de efedrina e pseudoefedrina

Uma outra distinção que devemos mencionar é entre assimetria e quiralidade. Há uma grande confusão em termos de uso dessas expressões, até mesmo em artigos científicos. Sabe-se que toda molécula assimétrica é quiral, mas o contrário não é verdadeiro. Um objeto ou uma molécula é assimétrica quando não há elementos de simetria para a sua caracterização, podendo ser avaliados planos, centros ou eixos de simetria. Nesse caso, resultará numa molécula quiral. Entretanto, a presença de quiralidade numa molécula não significa, basicamente, que ela é assimétrica, mas sim que ela apresenta uma unidade tridimensional única. Por exemplo, temos o composto *trans*-1,2-dimetilcicloexano (**Figura 14:** Trans-1,2-dimetilcicloexano), que é quiral, mas não é assimétrico, pois apresenta um eixo (C_2) de simetria¹⁹. Nessa situação, o termo *dissimétrico* é empregado para moléculas quirais que não apresentam assimetria. Lembrando que os *elementos de simetria* são um importante assunto discutido por muitos cientistas, em especial os matemáticos. Desse modo, recomenda-se uma leitura específica para obter uma maior clareza desses conceitos²⁰.

^{19.} GAL, J. Molecular Chirality: Language, History, and Significance. *Top Curr. Chem.*, n. 340 , p. 1-20, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1007/128_2013_435. Acesso em: 23 jun. 2020.

^{20.} CARTER, R. L. *Molecular Symmetry and Group Theory*. UK: Wiley, 1997.

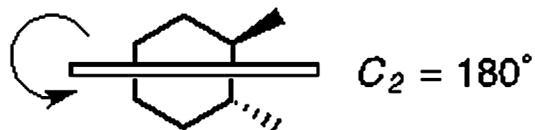


Figura 14. Composto quiral que não apresenta assimetria

No que se trata da preparação de novos medicamentos, obviamente, a quiralidade também está incluída. Na tentativa de sintetizar um único enantiômero, que poderá se tornar um fármaco, diferentes metodologias sintéticas são aplicadas com essa finalidade. Sem surpresa, uma variedade de termos surgiu para introduzir reações químicas que produziam apenas um enantiômero, como síntese enantioespecífica, síntese enantiosseletiva e síntese assimétrica. O uso de cada terminologia reflete no tipo de reação; no entanto, enganos também são rotineiramente cometidos.

A síntese química pode levar à formação de um centro assimétrico como, por exemplo, a síntese do Aspartame®, um aditivo alimentar utilizado para substituir o açúcar comum (**Figura 15**). Na primeira etapa de síntese desse adoçante, a reação é feita de modo a formar apenas um enantiômero através de um catalisador quiral desenvolvido por Barry Sharpless e outros pesquisadores — o que lhes rendeu o Prêmio Nobel de Química em 2001, por desenvolverem esses catalisadores. A reação produz a (S)-fenilalanina, contudo, sem a presença do catalisador quiral, a reação produziria a (S)-fenilalanina e a (R)-fenilalanina numa relação 50:50, visto que não há diferença de interação entre uma espécie quiral (fenilalanina) e uma aquiral (H_2). Essa mistura de enantiômeros, com quantidades equivalentes, denominamos de *mistura racêmica*. Lembrando que uma mistura com quantidades equivalentes de diastereoisômeros não podemos denominar de mistura racêmica!

Para tentar explicar essa síntese assimétrica com base em nosso exemplo tradicional — a mão —, vamos pensar da seguinte maneira: imagine que você é ambidestro, ou seja, tem a capacidade de utilizar ambas as mãos com a mesma eficiência. Nesse contexto, quando você for abrir a porta de um armário, poderá abrir tanto a porta da esquerda, quanto a porta da direita com a mesma eficiência e, consequentemente, terá a mesma probabilidade. No entanto, se você é canhoto e utiliza a mão esquerda com maior praticidade, então abrirá normalmente a porta esquerda do armário, enquanto a porta direita permanecerá normalmente fechada. É desse modo que funcionam as sínteses e interações assimétricas, pois, quando temos apenas um enantiômero em nosso catalisador (**Figura 15**), será formado apenas um produto quiral que, nesse caso, é a (S)-fenilalanina. Por outro lado, quando o catalisador não tem quiralidade ou assimetria, então a formação dos enantiômeros do produto ocorrerá com a mesma probabilidade (mistura racêmica), pois não há preferência em produzir um determinado produto quiral.

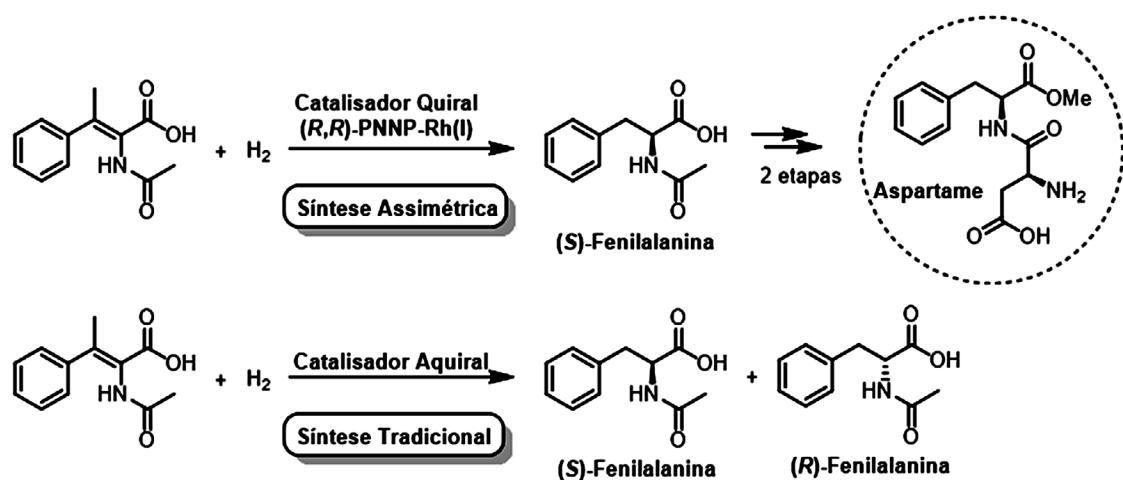


Figura 15. Síntese assimétrica e síntese convencional

A quiralidade depende da proporção entre os enantiômeros, pois no caso da mistura racêmica como há uma proporção equivalente de estereoisômeros sua utilidade final resultará em nenhuma preferência na estrutura tridimensional de uma interação ou reação. Para proporcionar uma interação ou reação quiral deve haver uma proporção na qual um dos estereoisômeros esteja em maior quantidade, gerando o fenômeno da quiralidade e, assim, proporcionado um resultado espacialmente único. Essa atividade quiral é difícil de se realizar em um processo industrial, ou mesmo no laboratório, por isto compreender a proporção entre os enantiômeros é de vital importância para o êxito da síntese química. Diferentemente, a natureza gera substâncias com uma unidade tridimensional única, pois apresenta um sistema quiral consolidado por milhões de anos, tornando a síntese química extremamente eficiente. Como exemplo, temos a morfina (**Figura 16**). Esse composto puro foi isolado pela primeira vez em 1803, do látex da papoula, por um boticário alemão chamado Friedrich Sertürner. Ele denominou o composto de morfina, em alusão a Morfeu, o deus romano dos sonhos. A morfina é um narcótico, uma molécula que entorpece os sentidos, induz ao sono e elimina a dor. Na tentativa de eliminar os seus efeitos deletérios, uma outra droga foi sintetizada, a heroína, sendo um agente ilícito mais viciante e insalubre²¹. Apesar da heroína ser quiral, a transformação química realizada da morfina para a heroína é considerada aquiral pois os reagentes químicos utilizados não são assimétricos e não apresentam centros assimétricos.

²¹. COUTEUR, P. L.; BURRESON, J. *Os botões de Napoleão. As 17 Moléculas que Mudaram a História*. Brasil: Zahar, 2006.

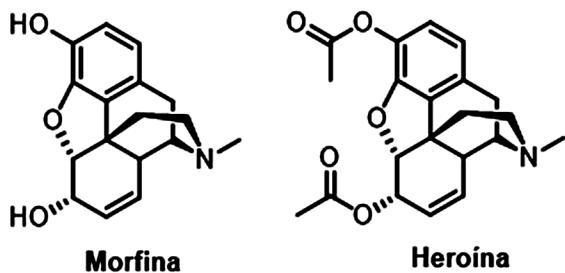
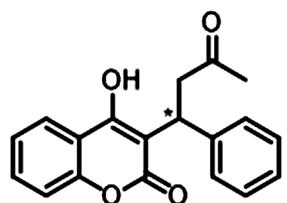


Figura 16. Moléculas das morfina e heroína

Ao longo das décadas surgiram outras definições na literatura no que trata do campo da quiralidade²², contudo existe a IUPAC (The International Union of Pure and Applied Chemistry), que realiza discussões e eventos e padroniza a nomenclatura e os símbolos químicos²³. Desse modo, na dúvida sempre consulte a IUPAC! Por fim, como mencionado o fenômeno da quiralidade depende da proporção dos enantiômeros presentes, fazendo com que drogas que apresentam um carbono assimétrico não necessariamente geram a quiralidade, pois a mistura racêmica inibe qualquer preferência espacial numa reação ou processo industrial. Contudo, uma mistura racêmica presente num sistema complexo, como um fármaco presente em nosso organismo (**Figura 17**), cada enantiômero pode gerar resultados distintos pois o caminho percorrido por um não é o mesmo percorrido pelo outro enantiômero. Caso uma pessoa consuma apenas um dos enantiômeros dos respectivos medicamentos, por exemplo, o resultado será distinto quando consumido a mistura racêmica!

²². PIFFERI, G.; PERUCCA, E. The cost benefit ratio of enantiomeric drugs. *Eur. J. Drug. Metab Pharmacokinet.*, v. 20, n. 1, p. 15-15, jan.-mar. 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf03192284>. Acesso em: 23 jun. 2020.

²³. Disponível no site: www.iupac.org. Acesso em: 15 abr. 2020.



Varfarina - Anti-coagulante do sangue Atenolol - Doenças Cardiovasculares

Medicamentos Comercializados na Forma Racêmica

Figura 17. Medicamentos comercializados na forma racêmica



CAPÍTULO CINCO

LOUIS PASTEUR: O PAI DA QUIRALIDADE

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor será capaz de compreender os conceitos de atividade óptica e sua relação com o desvio da luz polarizada. Além disso, irá entender como a proporção de enantiômeros interfere na atividade óptica. Outro ponto explorado neste capítulo é o procedimento de resolução, que é o processo de separação de enantiômeros. Por fim, os leitores observarão as primeiras evidências da interação seletiva de compostos quirais com sistemas biológicos.

A quiralidade molecular foi descoberta em 1848 pelo químico francês Louis Pasteur (1822-1895). Contudo, antes de mencionar o trabalho de Pasteur, devemos relatar o conhecimento ao qual o químico francês teve acesso. Inicialmente, em 1820, o cientista inglês J. W. F. Herschel realizou uma correlação entre a variação da luz polarizada e os cristais de quartzo. A luz polarizada é a luz com um comprimento de onda específico, devido à passagem por um filtro, que filtra diversas frequências, deixando passar apenas um feixe de luz (**Figura 18**: feixe monocromático). Herschel percebeu que, dependendo do tipo de cristal de quartzo, a luz polarizada poderia desviar para a esquerda ou para a direita, de acordo com a estrutura

tridimensional do cristal. Esse resultado forneceu resultados interessantes, mostrando que a interação da luz com a matéria pode variar de acordo com os arranjos tridimensionais das moléculas, a qual foi batizada de *atividade óptica*.

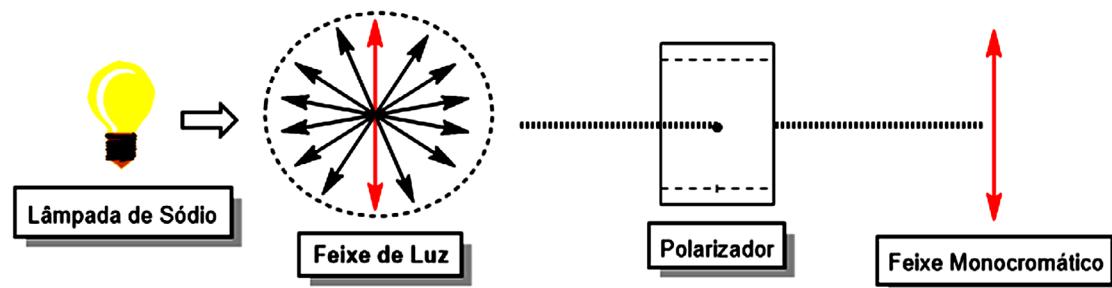


Figura 18. Princípio de obtenção de um feixe monocromático

No mesmo século e na mesma linha de pesquisa de Herschel, o físico francês Jean-Baptiste Biot realizou diversos estudos de atividade óptica, incidindo a luz polarizada em um enorme número de diferentes compostos orgânicos. Nesse caso, a atividade óptica foi realizada de modo que a luz polarizada incidia em uma solução da substância que estava sendo avaliada. O fenômeno de variar a luz polarizada, para esquerda ou para a direita, foi denominado de poder rotatório óptico (**Figura 19**). Biot propôs que a propriedade de alterar o ângulo e o sentido da luz polarizada, atualmente conhecida como $[\alpha]_D$, decorria das ligações químicas das substâncias. Biot propôs que o desvio da luz polarizada para o sentido horário seria positivo e designado pelo prefixo (+) em sua nomenclatura. A substância que induz para a rotação de sentido horário é denominada de *dextrorotatória*. Já a substância que induz à variação da luz polarizada, no sentido anti-horário, é designada com o prefixo (-) e é chamada de *levorotatória*. Uma antiga nomenclatura utilizava as letras *d* e *l* como prefixos para indicar o desvio da luz polarizada. Por exemplo, o *d*-limoneno é dextrorotatório.

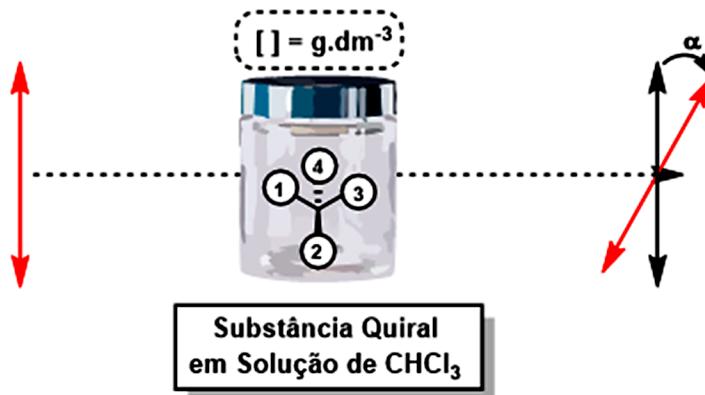


Figura 19. Princípio de um polarímetro

Para explicar melhor esse fenômeno, utilizaremos a física clásica. A luz é uma onda composta por uma parte elétrica e outra magnética, sendo denominada de onda *eletromagnética*. A molécula pode ser considerada como uma coleção de cargas, pois os átomos são originados de elétrons (carga negativa) e um núcleo (carga positiva). Se a molécula não apresenta simetria, as cargas da molécula também serão distribuídas de modo não simétrico. Então, a componente elétrica da luz polarizada irá interagir de modo não simétrico com as cargas da molécula, ocorrendo um deslocamento desse vetor, modificando assim o plano de polarização inicial da luz. Esse conceito foi proposto, obviamente com outras palavras, em 1822, pelo físico francês Augustin Fresnel. No ínicio do século XX, a lâmpada de vapor de sódio (589.3 nanômetros, chamado de D) foi introduzida nos polarímetros (equipamento que mede o desvio da luz polarizada). Isso porque as moléculas, normalmente, não absorvem a energia nesse comprimento de onda. Caso for sintetizada uma molécula que absorva nessa faixa, então outra luz polarizada (comprimento de onda diferente) deve ser utilizada.

Biot trabalhou com a medida do desvio da luz polarizada ($[\alpha]_D$) de compostos derivados da fermentação do vinho. Os compostos eram obtidos do creme tártaro, que é o resíduo decorrido

das cascas das uvas durante a fermentação. Biot, em seu estudo, observou uma determinada anomalia. Ele percebeu que o ácido tartárico era *opticamente ativo*, ou seja, tinha a capacidade de modificar o ângulo da luz polarizada, enquanto o ácido tartárico, proveniente de alguns cachos (*racemes*), não tinha essa capacidade (**Figura 20**). Esse ácido, que tinha a mesma composição e propriedades físicas do ácido tartárico, opticamente ativo, foi denominado na época de ácido paratartárico ou ácido racêmico. Biot não entendia como a amostra de dois ácidos de composição idêntica, ou seja, de mesma quantidade e tipos de elementos químicos, poderia fornecer resultados diferentes no polarímetro.

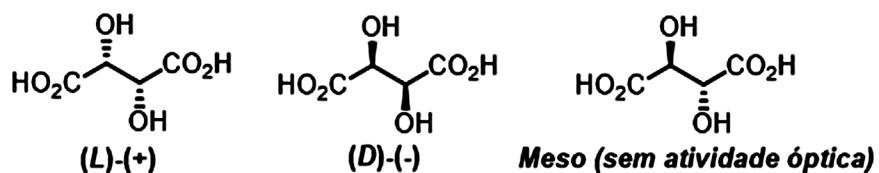


Figura 20. Formas assimétricas do ácido racêmico

Em retrospecto, Pasteur graduou-se na *École normale* em 1846. Após, Pasteur focou sua atenção nos estudos de cristalografia e rotação óptica. Ele estava familiarizado com os trabalhos de Herschel sobre o desvio da luz polarizada em quartzo, além de ter observado uma característica na sua morfologia que, até então, não tinha sido mencionada nos artigos. Ele observou que os cristais de quartzo apresentavam *faces hemihedral*, fornecendo a propriedade de quiralidade. Essa observação foi imprescindível para o descobrimento da quiralidade por Pasteur.

Diferentemente de Biot, Pasteur preparou cristais de tartarato de sódio e amônio, sal derivado do ácido tartárico, para realizar os seus estudos (**Figura 21**). Ele notou que os cristais obtidos apresentavam exatamente o mesmo fenômeno que ele observou nos cristais

de quartzo: os sais de tartarato tinham faces hemihedrais (**Figura 22**). Pasteur conseguiu, com uma lupa e muita destreza, separar as duas formas de cristais. Depois de separar os diferentes cristais, ele resolubilizou de modo separado e mediou o desvio da luz polarizada em cada solução. Nesse momento, ele descobriu que ambos desviam a luz polarizada na mesma magnitude (mesmo ângulo de desvio), mas em sentidos opostos. Esse resultado direcionou a uma conclusão clara de que o ácido racêmico não apresentava atividade óptica, porque continha em sua composição uma mistura em quantidades iguais (50:50) do (+)-ácido tartárico e do (-)-ácido tartárico. A mistura com quantidades iguais, como visto anteriormente, é denominada mistura racêmica. Essa descoberta ocorreu em 1848, quando Pasteur tinha apenas 26 anos, enquanto Biot tinha 74 anos. Felizmente, Biot estava vivo para receber esse conhecimento derivado das descobertas de Pasteur. Atualmente, o polarímetro utilizado tanto por Biot quanto por Pasteur está no museu na França (Museum of the Pasteur Institute). Na verdade, Biot tornou-se um grande amigo de Pasteur e foi um dos cientistas que forneceu todo o suporte para o trabalho e os resultados de Pasteur.

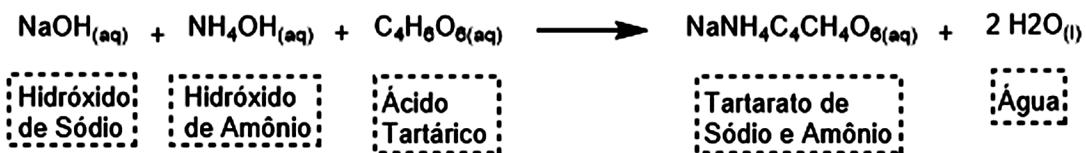
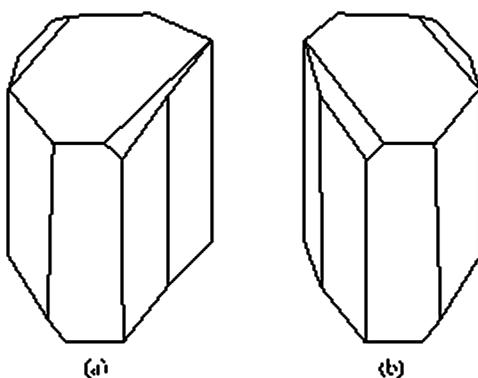


Figura 21. Reação de obtenção do tartarato de sódio e amônio

Com relação ao termo empregado na época, Pasteur não usou a palavra quiralidade, e sim *dissimetria*, para evocar a origem do desvio da luz polarizada nas moléculas. Além disso, uma grande sorte que Pasteur teve na época está relacionada ao fato de que a maioria dos cristais não cristalizam de forma enantiomérica. De acordo com a literatura, são conhecidos aproximadamente apenas

250 substâncias que cristalizam de modo que os conglomerados enantioméricos podem ser separados²⁴. Assim, percebemos que a sorte estava junto de Pasteur, pois, além de formar cristais diferentes, ele trabalhava no norte da França, local que apresentava temperaturas baixas. Caso tivesse trabalhado ao sul da França, local onde o clima é muito quente, os cristais de tartarto de sódio e amônio tartarato teriam se formado de modo diferente, pois, acima de 27 °C, os cristais perdem suas faces hemihedrais. Esse último termo refere-se ao sólido que apresenta simetria em apenas metade de suas faces, tornando-se assim um objeto assimétrico.



**Figura 22. Cristais de (-) (a) e (+) (b) sódio amônio tartarato.
Cristais assimétricos do tartarato de sódio e amônio**

Além de ter identificado a quiralidade, Pasteur conseguiu realizar outro feito importantíssimo, que é a *resolução de enantiômeros*. O procedimento de resolução é o processo de separação de enantiômeros, que representa grande dificuldade, pois eles apresentam propriedades físico-químicas iguais (ex. ponto de ebulição e fusão). Para separar os enantiômeros do ácido racêmico, mistura 1:1 de

²⁴. MASON, S. F. *Molecular Optical Activity and the Chiral Discriminations*. UK: Cambridge Univ. Press, 1982.

(+)- e (-)-ácido tartárico, Pasteur preparou uma mistura de ácido racêmico com uma substância enantiomericamente pura, denominada na época de (-)-cinconidina (**Figura 23**). O método consistiu em agitar essa mistura por seis horas sob aquecimento. O resultado obtido foi um sal binário de *diastereoisômeros*, em outras palavras, uma mistura formada por dois complexos, um derivado do (-)-ácido tartárico com a (-)-cinconidina e o outro do (+)-ácido tartárico com a (-)-cinconidina. Após o tempo estipulado, Pasteur deixou a solução em banho de gelo para que os sais pudessem se cristalizar. O resultado interessante é que, no processo de cristalização realizado por Pasteur, apenas os cristais do sal derivado da mistura (+)-ácido tartárico com a (-)-cinconidina se formaram (**Figura 23**). A explicação para isso é que compostos que são diastereoisômeros entre si apresentam propriedades físico-químicas diferentes, como a solubilidade. Os cristais formados foram separados da solução inicial e ressolvabilizados. Como o (+)-ácido tartárico e a (-)-cinconidina são substâncias diferentes, podem ser separadas de modo tradicional, através da extração reativa, em que a solução foi tratada com uma base (NaOH) para reagir com o ácido tartárico e, posteriormente, foram realizadas separação e neutralização. Pasteur interpretou de modo correto na época que, claramente, um sal diastereomérico apresenta uma solubilidade diferente do outro. Importante enfatizar que a indústria farmacêutica utiliza até hoje esse método para a separação dos enantiômeros, sendo um dos mais empregados, tendo em vista o baixo custo e a simplicidade.

Outro grande achado de Pasteur está relacionado à interação de compostos quirais com sistemas biológicos. Para isso, Pasteur, obviamente como um excelente cientista, também realizou experimentos. Primeiramente, ele adicionou alguns nutrientes numa solução aquosa que continha também o (+)-ácido tartárico e deixou-a sob aquecimento por um período de um dia. Pasteur comparou o resultado com um experimento similar, tendo como diferença

apenas a substituição do (+)-ácido tartárico pelo ácido racêmico. Com base nos resultados observados por Pasteur, em ambas as soluções ocorreram fermentação derivada da ação de microrganismos, em especial o *Penicillium*. O resultado da fermentação na solução que continha o ácido racêmico deve-se ao fato de que ela se tornou opticamente ativa após a análise no polarímetro, mas com o desvio da luz polarizada num sentido contrário à solução derivada do (+)-ácido tartárico. Isso significa que os microrganismos apresentaram uma preferência no consumo do (+)-ácido tartárico, permanecendo na solução o (-)-ácido tartárico. Esse processo foi a primeira evidência da interação que ocorre de modo seletivo entre os compostos quirais com sistemas biológicos (também quirais), promovendo uma seletividade quiral, também conhecida como *homoquiralidade*.

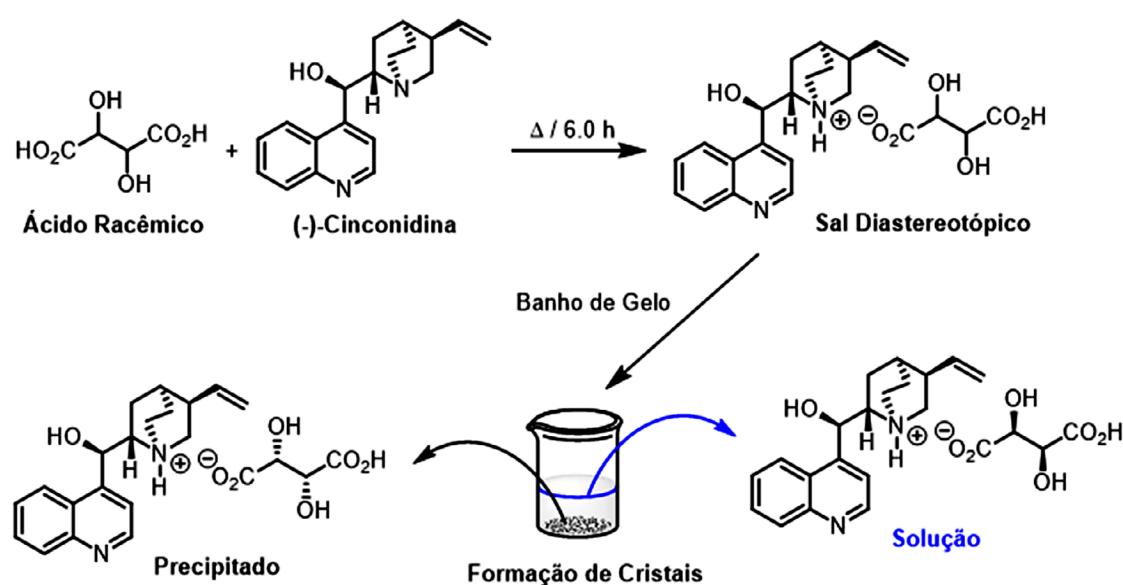


Figura 23. Resolução quiral por meio da cristalização

É importante esclarecer que Pasteur não tinha muitas ferramentas experimentais na época, além do fato de o conhecimento químico ser mínimo. Além disso, não se conhecia ainda a fórmula

molecular do ácido tartárico, que foi descoberta apenas em 1867, pelo químico Perkin. Em 1874, sete anos após a determinação dos elementos presentes no ácido tartárico, foi que Le Bel publicou seu trabalho relacionado à quiralidade com o carbono tetraédrico (assimétrico). Interessante que a estrutura do ácido tartárico foi confirmada, de modo inequívoco, apenas em 1923, por Astbury, utilizando dados cristalográficos de um equipamento de raios-X²⁵. Embora esse equipamento seja extremamente preciso na obtenção da estrutura tridimensional, o difratômetro de raios-X não fornece informações sobre o carbono assimétrico. Em outras palavras, o difratômetro de raios-X não fornece informações sobre a quiralidade, havendo a necessidade de derivatizar a amostra, o que significa transformar os enantiômeros em diastereoisômeros, resultando assim em propriedades físicas e químicas perceptíveis no equipamento de raios-X e em outras técnicas espectroscópicas e espectrométricas.

²⁵. ASTBURY, W. T. The crystalline structure and properties of tartaric acid. *Proc. Roy. Soc.*, v. 102, n. 718, p. 506-528, fev. 1923. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rspa.1923.0010>. Acesso em: 23 jun. 2020.



CAPÍTULO SEIS

HOMOQUIRALIDADE: A ORIGEM DOS COMPOSTOS QUIRAIS

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor será capaz de compreender o conceito de homoquiralidade. Perceberá que as moléculas que constituem os organismos vivos são, em sua maioria, quirais. Ademais, abordaremos algumas evidências da origem da quiralidade.

Após as realizações de Pasteur, através dos diferentes estudos utilizando o ácido tartárico, resultando nas evidências sobre a quiralidade molecular, surgiu um grande cientista alemão nesse ramo, Emil Fischer. Em 1891, Fischer propôs uma nomenclatura baseada no (+)-gliceraldeído. Ele convencionou que o (+)-gliceraldeído teria a denominação de *D*, enquanto o (-)-gliceraldeído teria a denominação de *L* (**Figura 24**). Os desenhos das estruturas foram colocados de modo que o carbono assimétrico (tetraédrico) permanece no centro da intersecção, enquanto os substituintes horizontais estão na frente do plano e os verticais estão para trás do plano, conhecido como *projeções de Fischer*. Percebemos que a data da proposta de Emil Fischer é bem anterior à determinação da estrutura absoluta do gliceraldeído, que ocorreu apenas em 1951, através de dados cristalográficos, de modo similar aos achados de Pasteur. Ou seja,

ele não tinha como saber a estrutura na época, no entanto, por meio de vários experimentos, Fischer determinou a fórmula química e a estrutura do gliceraldeído e de vários outros açúcares e aminoácidos, conquistando, assim, o Prêmio Nobel de Química em 1902. Ele tinha 50% de chances de acertar a configuração absoluta do carbono tetraédrico com base nos seus ensaios e com certeza teve êxito!

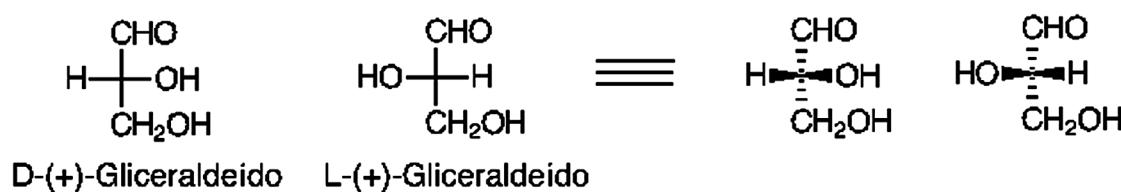


Figura 24. Formas assimétricas do gliceraldeído

Normalmente, há enganos derivados dessa nomenclatura de Emil Fischer. A nomenclatura proposta por Fischer, notação *D,L* é baseada nas estruturas do gliceraldeído e seus derivados com maior número de carbonos e não baseada nos números atômicos, conforme o sistema CIP (Capítulo 3). Por exemplo, as proteínas do corpo humano são compostas por uma cadeia polimérica, contendo como unidade básica os 20 aminoácidos. Eles são quirais, em sua maioria, devido à presença de um carbono com quatro ligantes diferentes, com exceção do aminoácido glicina (**Figura 25**). Com base na projeção de Fischer, percebemos que os aminoácidos apresentam a notação *L*, derivados de sua quiralidade. Esse foi outro impressionante resultado de Emil Fischer, propondo de modo correto a configuração dos carbonos assimétricos nos carboidratos e também nos aminoácidos.

Importante de ser mencionado é que a notação de Fischer não tem a ver com o desvio da luz polarizada, para o sentido horário (+) ou anti-horário (-). No caso dos carboidratos, a série *D* representa a

atividade óptica (+) e a série *L*, (-). No entanto, quando avaliamos os aminoácidos, percebemos que nem todos representam a atividade óptica (-), uma vez que todos têm a notação *L*. Na verdade, oito aminoácidos são *L*- (+) e onze são *L*- (-) e, claro, a glicina não apresenta atividade óptica. Qual a relação entre a notação *D/L* de Fischer para os aminoácidos e a nomenclatura *R/S* do sistema CIP? De fato, todos os *L*-aminoácidos representam a denominação *S* em suas estruturas, com exceção da *L*-cisteína que, devido à presença de um átomo de enxofre ligado ao carbono vizinho ao carbono assimétrico, modifica a ordem de prioridades, pois tem um número atômico maior do que o átomo de oxigênio, modificando assim a nomenclatura para *R*-cisteína (**Figura 25**). Importante ressaltar que a nomenclatura *D/L* não é a mais indicada pela IUPAC.

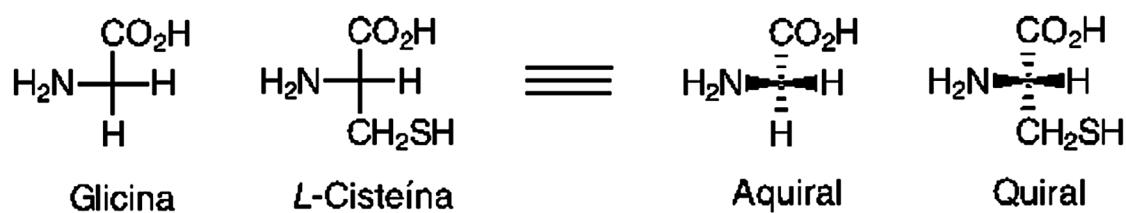


Figura 25. Formas assimétricas da glicina e *L*-cisteína

Continuando com as estruturas derivadas dos aminoácidos, Emil Fischer descobriu que as proteínas são polímeros derivados de aminoácidos. No entanto, não fez menção à estrutura tridimensional delas. Só cinquenta anos depois, Linus Pauling, Robert Corey e Herman Branson publicaram um importante trabalho sobre a estrutura tridimensional das proteínas, a estrutura *α-hélice*. Esses resultados foram baseados em análises envolvendo um difratômetro de raios-X de proteínas, tendo como conclusão uma estrutura em espiral, chamada de *α*-hélice. A estrutura tridimensional da *α*-hélice

estava correta, contudo, a quiralidade não²⁶. Nesse trabalho, havia um erro, pois a quiralidade dessa estrutura tridimensional estava na forma *S*, mas o correto é na forma *R*. Em 1952, M. L. Huggins calculou a distância interatômica para as cadeias polipeptídicas e mostrou que a estrutura da α -hélice com aminoácidos *L* não poderia ser *S*, por causa da proximidade dos átomos de carbono com os átomos de oxigênio²⁷. Esse estudo confirmou a configuração *R* da estrutura da α -hélice devido às fortes ligações de hidrogênio que ocorrem, fazendo com que os grupos volumosos fiquem para fora deste espiral.

Agora sabemos que as proteínas, que são os biocatalisadores de nosso metabolismo e que representam em torno de 15% de massa do corpo humano, são formadas por unidades quirais de aminoácidos. Ademais, 40% da nossa massa seca são aminoácidos, uma vez que nosso corpo é formado por 65% de água. Nossa corpo apresenta uma grande quantidade de aminoácidos e o interessante é que utilizamos e produzimos apenas os de configuração *L* (notação de Fischer), e não precisamos de sua imagem especular.

Outro principal constituinte são os carboidratos. Os açúcares, de modo geral, são compostos de cinco a oito átomos de carbono, conforme a estrutura base do gliceraldeído. Como exemplo, citamos a *D*-glicose (**Figura 26**). A glicose é o mais comum dos açúcares, sendo denominada um *monossacarídeo*, da palavra latina para açúcar, *saccharum*. A estrutura da glicose pode ser representada

²⁶. DUNITZ, J. D. Pauling's left-handed α -helix. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 40, n. 22, p. 4167-4173, nov. 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011119\)40:22%3C4167::AID-ANIE4167%3E3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011119)40:22%3C4167::AID-ANIE4167%3E3.0.CO;2-Q). Acesso em: 23 jun. 2020.

²⁷. HUGGINS, M. L. Polypeptide helices in proteins. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 74, n. 15, p. 3715-3968, ago. 1952. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja01135a529>. Acesso em: 23 jun. 2020.

como uma cadeia reta, em que cada interseção de linhas verticais e horizontais representa um átomo de carbono assimétrico, todos com sua configuração definida. A glicose apresenta quatro centros assimétricos, que poderiam ser *R* ou *S*. Quantas possibilidades poderia fornecer a molécula de glicose? A resposta é $2 \times 2 \times 2 \times 2 = 16$ estruturas quirais possíveis. A grande questão é que apenas uma estrutura ocorre de forma natural, que é a demonstrada na **Figura 26**. Esse é outro exemplo de como os organismos vivos apresentam seletividade quiral, pois, dentre dezesseis opções de moléculas quirais de carboidratos, apenas uma estrutura é sintetizada. No caso da *L*-glicose, todos os carbonos assimétricos estarão invertidos em relação à *D*-glicose, contudo a natureza não mostrou interesse nesse tipo de quiralidade.

A estrutura da glicose foi desvendada, obviamente, pelo químico alemão Emil Fischer, em 1891. Sabemos hoje que a glicose não permanece exclusivamente na sua forma de cadeia aberta, ocorrendo um equilíbrio com formas cíclicas, conhecidas como fórmulas de Haworth (**Figura 26**). Elas são assim chamadas por causa de Norman Haworth, químico britânico que ganhou o Prêmio Nobel de Química em 1937, pelo reconhecimento por seu trabalho sobre a vitamina C e as estruturas dos carboidratos. O interessante dessa reação de ciclização é que ocorre a formação de um novo centro assimétrico, denominado de *carbono anomérico*. Esse novo centro estereogênico pode se formar nas suas duas imagens especulares, α ou β , promovendo propriedades químicas e físicas diferentes, devido à presença de outros centros assimétricos na molécula de glicose. Quando o “OH” do carbono anomérico está abaixo do anel, ele é conhecido como α -glicose; quando está acima do anel, é β -glicose. Importante mencionar que a palavra açúcar, normalmente, é referida à *sacarose*, ou seja, ao açúcar que consumimos. A sacarose é um *dissacarídeo*, assim chamado porque é composto de duas

unidades simples de monossacarídeos: uma é a unidade de glicose e a outra, a unidade de frutose. Essa junção de duas unidades de monossacarídeos ocorre através de uma reação denominada de condensação, devido à liberação de uma molécula de água.

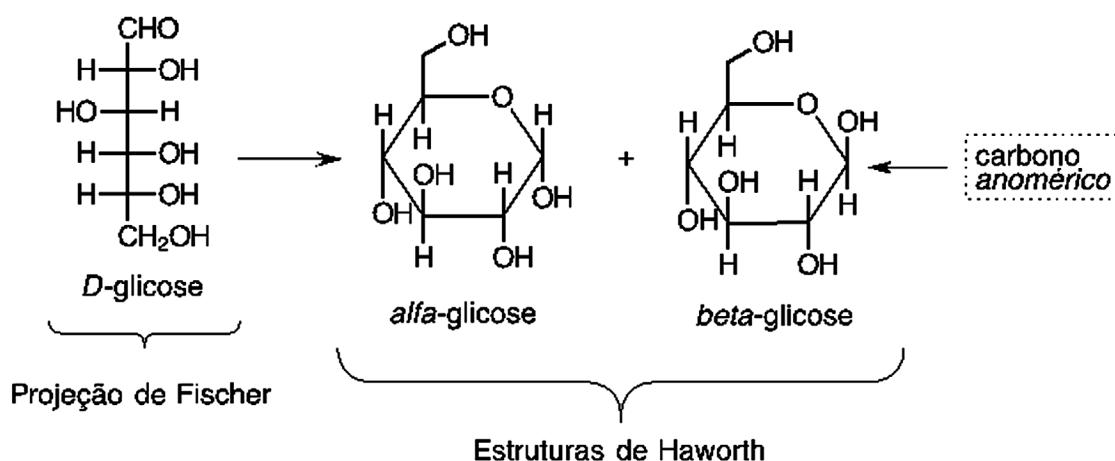


Figura 26. Estruturas de Fischer e Haworth para a molécula glicose

Como mencionado, vários outros açúcares foram descobertos e analisados. Dentre esses açúcares, podemos mencionar dois outros muito importantes, que ocorrem de forma natural. Esses monossacarídeos são a *D*-ribose e a *D*-desoxirribose, duas pentoses (cinco átomos de carbono) contendo três átomos de carbono assimétricos. Tais carboidratos existem de forma ligada a um grupo fosfato (PO_4^{3-}) e combinados com as chamadas bases nitrogenadas (purina e pirimidina). Esse tipo de estrutura complexa encontra-se no núcleo celular, sendo denominado de ácido ribonucleico (RNA) ou ácido desoxirribonucleico (DNA).

A estrutura tridimensional do DNA foi reportada, num pioneiro trabalho, por James Watson e Francis Crick, em 1953. Eles conseguiram realizar esse feito através das análises de difração de raios-X, indicando também que a estrutura é do tipo α -hélice. Um pouco antes, no mesmo ano, Linus Pauling e Robert Corey publicaram uma

proposta de estrutura de DNA que continha três estruturas do tipo α -hélice interlaçadas²⁸. Diferentemente do modelo de Pauling-Corey, o modelo de Watson-Crick foi proposto com duas estruturas do tipo α -hélice interlaçadas. Esse último modelo (**Figura 27**) é conectado por bases nitrogenadas quirais e contém também ligações de hidrogênios em seu espiral, explicando de modo eficiente as diversas propriedades do RNA e DNA, promovendo o Prêmio Nobel para Watson e Crick. Esse descobrimento foi realizado dois anos depois da determinação da estrutura do (+)-gliceraldeído, que Fischer tinha proposto. Nesse sentido, Watson e Crick sabiam da estrutura absoluta dos açúcares *D*-ribose e *D*-Desoxirribose. Quando eles propuseram esse modelo quiral do DNA, também perceberam que o espiral estava na forma *R*, similar à estrutura das proteínas. Por fim, uma forma de enxergar a quiralidade da estrutura α -hélice é colocar esse espiral num modo que você olhe de cima dele e, nesse momento, comece a observar o crescimento desse espiral. Perceba agora que o crescimento do espiral poderá ocorrer num sentido horário (*R*) ou anti-horário (*S*).

Retornando para os trabalhos de Emil Fischer, ele estudou os açúcares naturais e os sintéticos. Fischer realizou a fermentação de alguns açúcares, como glicose, frutose e galactose, por microrganismos derivados de levedura de cerveja. Ele percebeu que o processo de fermentação ocorria de forma preferencial com os açúcares naturais (configuração *D*), enquanto os açúcares sintéticos (configuração *L*) permaneciam inalterados. Fischer propôs que a *atividade enzimática* da levedura ocorria de forma estereosseletiva, propondo o famoso modelo *chave-fechadura* (Capítulo 10). Ele formulou que os constituintes assimétricos das células e enzimas são

²⁸. PAULING, L.; COREY, R. B. Structure of the nuclei acids. *Nature*, v. 171, n. 4347, p. 346 . Disponível em: <https://www.nature.com/articles/171346a0>. Acesso em: 23 jun. 2020.

responsáveis pela síntese assimétrica de diferentes substâncias naturais (ex. carboidratos e aminoácidos quirais).

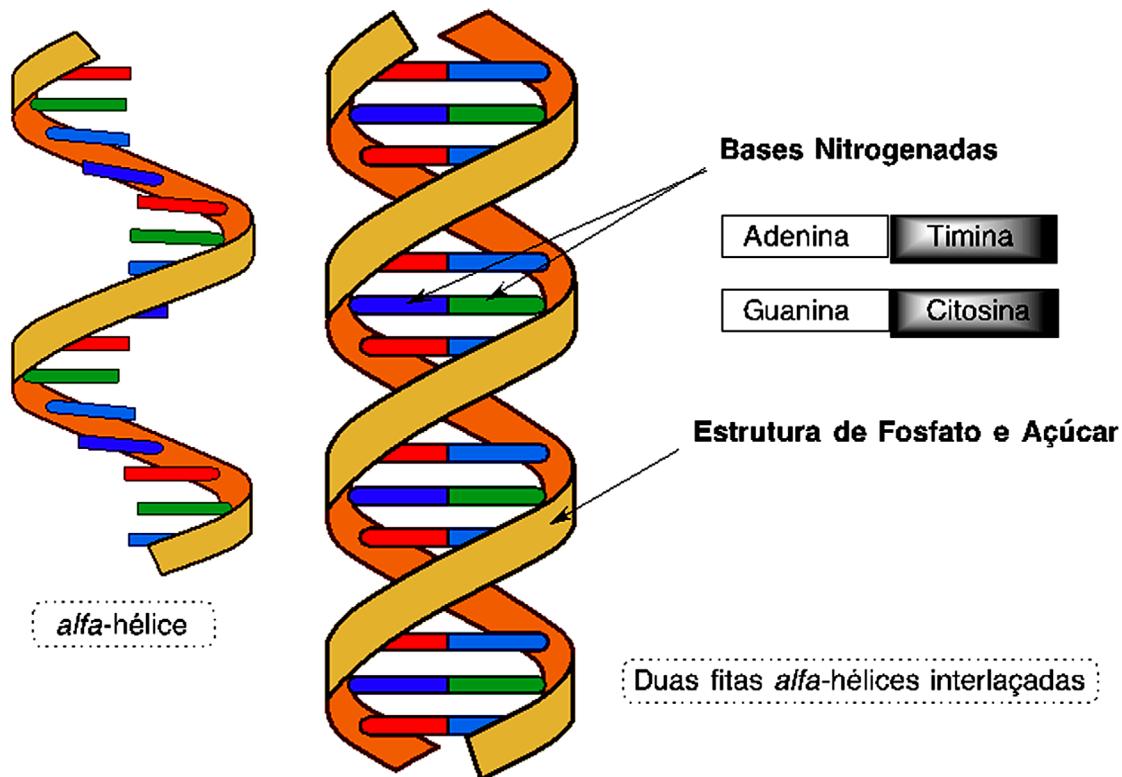


Figura 27. Estrutura alfa-hélice dos nucleotídeos

Agora percebemos que a grande maioria das substâncias orgânicas presentes nas células de organismos vivos são quirais, o que denominamos de *homoquiralidade*, pois são provenientes de forma natural. Contudo, por que a vida não produz *D*-aminoácidos e *L*-açúcares? Considerando uma evolução de milhões de anos, o processo bioquímico tornou-se *drasticamente complicado, energeticamente eficiente e altamente seletivo*. Apesar de os químicos terem feito grandes avanços científicos nos últimos 150 anos, principalmente no que diz respeito à síntese de moléculas bastante complicadas, ainda existem perguntas sem respostas. Outro aspecto está relacionado à

elevada dificuldade em mimetizarmos a natureza. Em outras palavras, as células, através das rotas metabólicas, sintetizam de modo eficiente *L*-aminoácidos; contudo, se quisermos realizar essa síntese em um laboratório de química orgânica sintética, perceberemos que é extremamente difícil, principalmente se levarmos em conta a presença do carbono assimétrico. Isso ocorre porque a síntese tradicional nos levará para a formação de aminoácidos com ambas as configurações, *D* e *L*, numa proporção de 1:1; no entanto, se quisermos preparar apenas um dos enantiômeros, devemos utilizar outras estratégias. Isso nos leva a outro assunto, que é denominado de *reconhecimento quiral*, ou seja, a capacidade de identificar e caracterizar cada enantiômero, bem como entender o modo de interação com outros compostos quirais.

Nesse contexto, percebemos que sem uma força externa quiral, compostos quirais não podem ser formados. Mas, neste instante, a pergunta permanece: como surgiram os primeiros compostos quirais nos organismos vivos? Os primeiros aminoácidos ou açúcares produzidos na Terra com certeza foram formados de modo racêmico. Agora imagine que tenha se formado uma grande quantidade dessas substâncias, com distintas quiralidades, e obviamente ocorrendo diversas interações intermoleculares e diversas reações na obtenção de peptídeos (polímero de aminoácidos) e polissacarídeos (polímero de açúcares). A grande questão aqui é o processo de replicação dessas espécies, uma vez que o processo sempre ocorrerá no caminho de menor energia. Possivelmente, a formação de centros assimétricos específicos, que geram a quiralidade, levou à formação de macromoléculas (peptídeos e polissacarídeos) de modo energicamente mais eficiente do que outras configurações possíveis de assimetria. Agora imagine isso ocorrendo por bilhões de anos. Assim, percebemos que o processo de

replicação se tornou, de tempos em tempos, mais eficiente e, dessa maneira, promoveu uma preferência por certos centros assimétricos em relação a outros que necessitavam de mais energia para formar moléculas mais elaboradas.

Outra questão que surge é se existe quiralidade fora de nosso planeta. Um dos meteoritos mais estudados é o meteorito Murchison, que caiu ao norte de Adelaide, na Austrália, em 1969. Os estudos realizados nesse meteorito revelaram resultados interessantes e também contraditórios²⁹. Um dos primeiros estudos publicados foi em relação à identificação de aminoácidos, tendo sido identificados alguns aminoácidos essenciais, presentes na Terra, e outros não naturais.

Ademais, o artigo reportou que os aminoácidos estavam na forma racêmica, ou seja, não havia o fenômeno da quiralidade. Contudo, uma das amostras continha o enantiômero *L*-aminoácido em maior quantidade e estaria de acordo com a quiralidade presente em nosso planeta. É evidente que alguns concluíram que a quiralidade poderia ser algo extraterrestre. Outros concluíram que a presença de aminoácidos seria derivada da passagem na atmosfera, quando o meteorito chega a temperaturas elevadíssimas, ocorrendo assim a formação de novas substâncias, entre elas os aminoácidos. Há ainda outros cientistas que afirmam que a presença de aminoácidos, na concentração informada no artigo, é referente à contaminação derivada da Terra e não que viria de alienígenas, ou de outras formas de vida fora de nosso planeta. Apesar de todas as possíveis conclusões, estamos esperando a chegada de um novo pedaço de meteorito, que não sofreu nenhuma interferência possível, e assim possamos

²⁹. CRONIN, J. R.; MOORE, C. B. Amino acid analyses fo the Murchison, Murray, and Allende carbonaceous chondrites. *Science*, v. 172, n. 3990, p. 1327-1329, jun. 1971. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.172.3990.1327>. Acesso em: 23 jun. 2020.

avaliar e determinar a quiralidade dos compostos detectados. Esse é um dos objetivos das expedições ao espaço³⁰.

Alguns podem mencionar que a questão da origem da quiralidade não tem respostas. Por outro lado, a base científica atual nos mostra o contrário, defendendo que há, sim, evidências de que a quiralidade foi algo construído de acordo com a evolução do planeta, conforme mencionamos no início dessa discussão. Um exemplo perfeito é o processo autocatalítico para a produção de substâncias orgânicas quirais, derivado da formação de cristais quirais a partir de uma solução concentrada de moléculas racêmicas (aquirais). Para isso, temos o processo de cristalização do 1,1'-binaftil racêmico³¹. Os enantiômeros *R*- $(+)$ e *S*- $(-)$ estão descritos conforme a **Figura 28**.

Para esse sistema, quando essas substâncias são fundidas, os dois anéis condensados do binaftil são capazes de rodar e, através disso, interconverter entre os enantiômeros, obtendo assim um equilíbrio químico entre as espécies *R*- $(+)$ e *S*- $(-)$. De tal modo, quando o sistema é resfriado, ocorre a cristalização do binaftil, o equilíbrio químico é finalizado e, consequentemente, termina a interconversão entre os enantiômeros (**Figura 28**). O interessante nesse experimento é que, logo no início do processo de cristalização, normalmente há um excesso elevado de um enantiômero, algumas vezes é o *R*- $(+)$ e outras é *S*- $(-)$, não havendo preferência, o que era de se esperar. O argumento aqui é que, mesmo que não

³⁰. THIEMANN, W. H. -P.; MEIERHENRICH, U. ESA Mission ROSETTA probe for chirality fo cometary amino acids. *Orig. Life Evol. Biosphere*, v. 31, p. 199-210, fev. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/A:1006718920805>. Acesso em: 23 jun. 2020.

³¹. PINOCK, R. E.; WILSON, K. R. Solid state resolution of racemic 1,1'-binaftil, *J. Am. Chem. Soc.*, v. 93, n. 5, p. 1291-1292, mar. 1971. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja00734a058>. Acesso em: 23 jun. 2020.

haja interferência externa quiral, as moléculas têm a capacidade de interagir de modo assimétrico, tornando a autorreplicação assimétrica. Ou seja, se o *R*- $(+)$ começar a cristalizar antes do que o *S*- $(-)$, devido ao processo de autorreplicação (de menor energia e consequentemente mais eficiente), outras moléculas *R*- $(+)$ seguirão o mesmo caminho da primeira molécula, ocorrendo assim o processo de resolução (separação de enantiômeros).

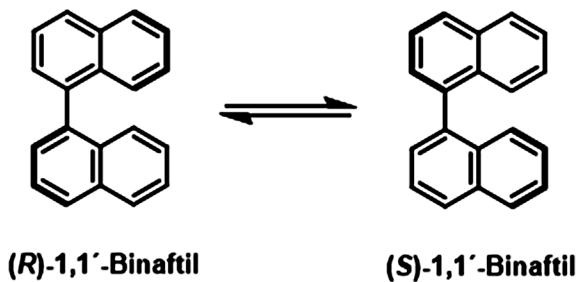


Figura 28. Interconversão de formas assimétricas



CAPÍTULO SETE

RECONHECIMENTO QUIRAL

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor será capaz de compreender a forma como uma molécula quiral interage de modo distinto com outras moléculas quirais, através do modelo de três pontos. Ademais, perceberá que existem receptores nos organismos vivos que são sensíveis à quiralidade e, conforme ocorre uma mudança no centro assimétrico, provocará diferentes respostas nos organismos vivos.

Dentre as diversas áreas de interesse da quiralidade, com certeza uma que desperta um enorme interesse sobre o entendimento da estereosseletividade é a área da saúde. Para isso, precisamos entender os diversos fenômenos relacionados a essa área, como os estudos farmacológicos, fisiológicos e toxicológicos. Uma das primeiras observações em relação ao efeito da quiralidade em organismos vivos foi realizada pelo químico italiano Arnaldo Piutti, em 1886. Piutti graduou-se na Universidade de Turin em 1879 e, em 1881, mudou-se para Florença, na Itália, para trabalhar com Ugo Schiff, um grande professor de química, originário da Alemanha, que, atualmente, é conhecido pelos químicos e bioquímicos através das bases de Schiff.

Em 1886, *L*-aspargina já era conhecida há pelo menos oitenta anos (**Figura 29**). A *L*-aspargina é um aminoácido não essencial e foi o primeiro a ser obtido de forma isolada, em 1806, por um renomado químico francês, Louis Nicolas Vauquelin. Louis obteve a *L*-aspargina a partir do extrato líquido da planta *Asparagus sativus*. Atualmente, sabe-se que a *L*-aspargina pode ser obtida de várias plantas.

Na época, obteve-se aproximadamente 20 kg de *L*-aspargina a partir de 6,500 kg de joio da planta. Piutti separou manualmente as duas formas quirais da aspargina, devido aos seus cristais serem *enantiomorfos*, de modo similar ao sódio amônio tartarato. O desvio da luz polarizada de ambos os compostos foi confirmado, sendo que tinham a mesma magnitude de desvio, porém em sentidos contrários. Ademais, Piutti determinou que as propriedades químicas e físicas, além das composições, das duas formas enantioméricas eram as mesmas.

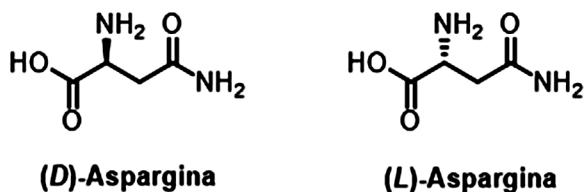


Figura 29. Formas assimétricas do aminoácido aspargina

A primeira grande descoberta de Piutti foi em relação ao sabor dos aminoácidos *L* e *D* da aspargina. Quando Piutti experimentou o sabor da mistura racêmica de enantiômeros *L,D* da aspargina, percebeu que o sabor era doce. No entanto, após separá-los, observou que o sabor doce era proveniente da *D*-aspargina, e que a *L*-aspargina praticamente não tinha sabor. Esse foi um dos primeiros resultados observados do efeito da quiralidade em um sistema biológico. Sabemos que o sabor que nós sentimos é derivado da interação enantiosseletiva das substâncias com receptores presentes

em nossa língua (Introdução). Hoje sabemos que esses receptores, nomenclatura batizada por Piutti, são “macromoléculas constituídas por aminoácidos, carboidratos, entre outras moléculas que apresentam a homoquiralidade e que estão presentes na superfície de células mediando as interações (mensagens) entre as substâncias (drogas, adoçantes, etc.) e o nosso corpo”. Como sabemos, a interação entre moléculas quirais ocorre de modo diferente e, nesse caso, em relação ao aroma, fornecerá sabores distintos.

O primeiro relato da enantiosseletividade na ação farmacológica foi reportado por Artur Robertson Cushny, um farmacologista escocês. Ele observou que a (+)-hiosciamina enantiômero era muito mais potente que a (-)-hiosciamina nos efeitos farmacológicos em gatos e cachorros, como a dilatação de pupilas, secreção de saliva e batimentos cardíacos. Cushny também descobriu que havia uma grande diferença de atividade biológica entre os enantiômeros da epinefrina (adrenalina), na qual a *levo*-(*R*)-epinefrina apresenta um maior efeito, de 12 a 15 vezes, no aumento da pressão sanguínea³². Cushny foi um grande cientista no entendimento da quiralidade com a biologia, em especial com a farmacologia.

Atualmente, sabemos que a quiralidade é um modulador fundamental para os efeitos e propriedades das substâncias, devido às diferentes ramificações que podem surgir na biologia e na medicina ou, sendo mais específico, na bioquímica, fisiologia, farmacologia e toxicologia. Frequentemente, esses assuntos destacam a enantiosseletividade na ação de enzimas e na interação com receptores

³². CUSHNY. A. R. Further note on adrenalin isomers. *J. Physiol.*, v. 38, n. 4, p. 259–262, mar. 1909. Disponível em: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1909.sp001302>. Acesso em: 23 jun. 2020.

biológicos³³. Mas a questão que poderíamos perguntar é: por que cada enantiômero apresenta uma interação diferente, gerando uma resposta diferente em nosso organismo? Nesse contexto, surgem as reações bioquímicas e a forma como os organismos vivos utilizam essas reações para sobreviver, propagar e reagir aos efeitos externos. Tudo isso que ocorre é derivado, exclusivamente, do reconhecimento molecular. O interessante é que esse reconhecimento pode se tornar um controle quiral e, quando isto acontece, as três dimensões da estrutura molecular interferem de modo imperativo no metabolismo dos organismos vivos, ou em outras palavras, nas reações bioquímicas.

Na tentativa de entender esse controle da quiralidade nos processos biológicos, ou simplesmente nas reações químicas, os químicos desenvolveram modelos simples que descrevem a interação de moléculas quirais. Obviamente, apresento aqui este modelo de modo simplificado, o denominado *modelo de três pontos*. Quando consideramos a interação entre moléculas quirais, na verdade o que está ocorrendo é a interação de dois carbonos tetraédricos (**Figura 30**). Independentemente do tamanho da molécula ou do que tem atrás do carbono assimétrico, a interação ocorrerá entre dois tetraedros de moléculas distintas. Com base na figura abaixo fica evidente que a interação entre as moléculas quirais será diferente, pois a proximidade entre os ligantes do carbono assimétrico será diferente em relação a cada enantiômero (*R* ou *S*) envolvido na interação ou reação.

Essa proximidade entre os ligantes pode gerar distintas energias, derivadas das interações intermoleculares, como interações eletrostáticas (presença de cargas), ligações de hidrogênio (OH, NH,

³³. CROSSLEY, R. The relevance of chirality to the study of biological activity. *Tetrahedron*, v. 48, n. 38 p. 8155-8178, 1992. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)80486-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)80486-5). Acesso em: 23 jun. 2020.

SH) e/ou interações mais fracas, como as forças de *Van der Waals ou de London*. Ademais, a presença de ligantes volumosos, de tamanhos e formas distintas, pode gerar interações completamente diferentes. Esse último aspecto nós, químicos, denominamos de *impedimento estérico*. A título comparativo e para facilitar o entendimento, colocamos os centros assimétricos com distintas funcionalidades (**Figura 30**). De forma mais específica, percebemos que a interação da molécula quiral com ambos os enantiômeros favorecerá a ocorrência das ligações de hidrogênio. Contudo, quando avaliamos as interações eletrostáticas, percebemos que com o enantiômero (*S*) a interação acontecerá de modo favorável devido à proximidade de cargas opostas, enquanto para o enantiômero (*R*) ocorrerá uma repulsão, diminuindo a energia de interação por causa da repulsão das cargas idênticas. Esse tipo de reconhecimento quiral é essencial na bioquímica da vida.

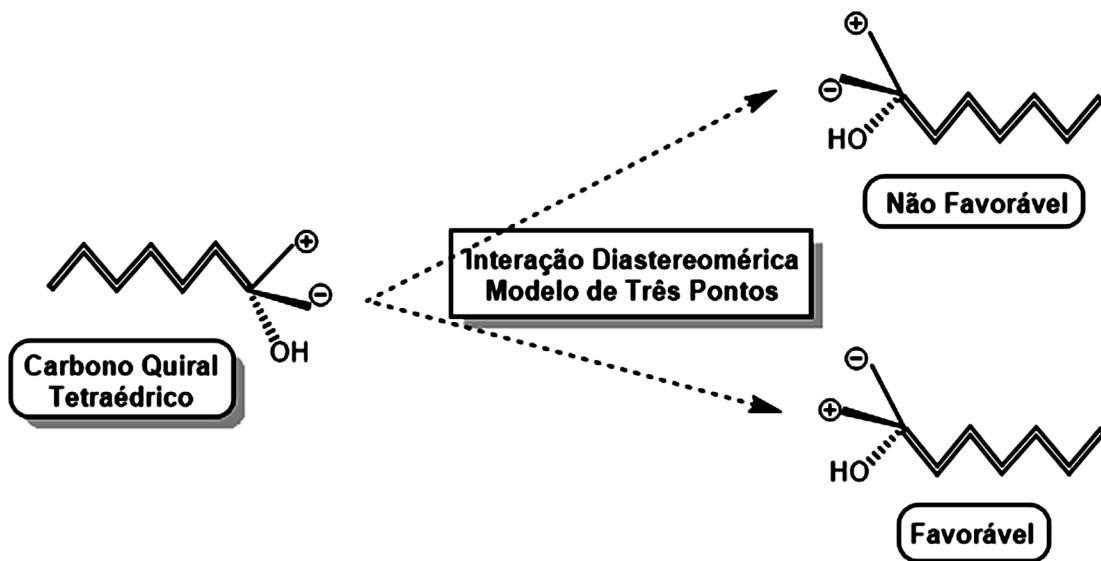


Figura 30. Modelo de três pontos para a interação diastereomérica

Para quase todas as reações bioquímicas, os reconhecimentos quirais estão envolvidos. Essa ideia base teve como principal cientista Emil Fischer, que usou o termo interação do tipo *chave-fechadura*. A implicação desse modelo é que uma determinada substância quiral irá se “encaixar” de modo específico em um determinado local de uma enzima, por exemplo, e, a partir desse encaixe, iniciará uma resposta bioquímica (**Figura 31**). O encaixe acontece de modo tão específico que é como se fosse o encaixe de uma chave na fechadura. Lembrando que a enzima é feita de uma cadeia grande de aminoácidos, ligados através de ligações peptídicas e, devido à quiralidade presente nos aminoácidos, a enzima representa uma entidade quiral. Atualmente, sabemos que esse encaixe não é tão específico assim, e que outras substâncias quirais podem se encaixar no mesmo local, de modo que a enzima ou a macromolécula alvo irá modificar-se para “ajustar” esse encaixe. O modelo atual é denominado de *encaixe-induzido*. Existem enzimas que possuem uma capacidade elevada de se ajustar, ou seja, de modificar sua estrutura tridimensional para facilitar o encaixe de diferentes substâncias, ao passo que outras enzimas são mais limitadas. A essa capacidade de distintas interações chamamos de *promiscuidade catalítica*. O local onde a substância interage é denominado de *sítio ativo* e, dependendo do sítio, pode ocorrer uma ativação ou uma inibição da atividade biológica de uma determinada enzima.

Se retornarmos ao caso da cocaína (Capítulo 2), compreenderemos que, se modificarmos a quiralidade dela, ocorrerão mudanças nas respostas bioquímicas (**Figura 31**). Essas mudanças podem ser significativas ou não, no entanto, só com os estudos de atividade biológica é que poderemos observar tais diferenças e tentar compreender os motivos das distintas respostas. Com a cocaína, sabemos que

a *Dextro*-cocaína apresenta o princípio entorpecente de modo mais rápido e com uma duração mais curta do que a *Levo*-cocaína³⁴.

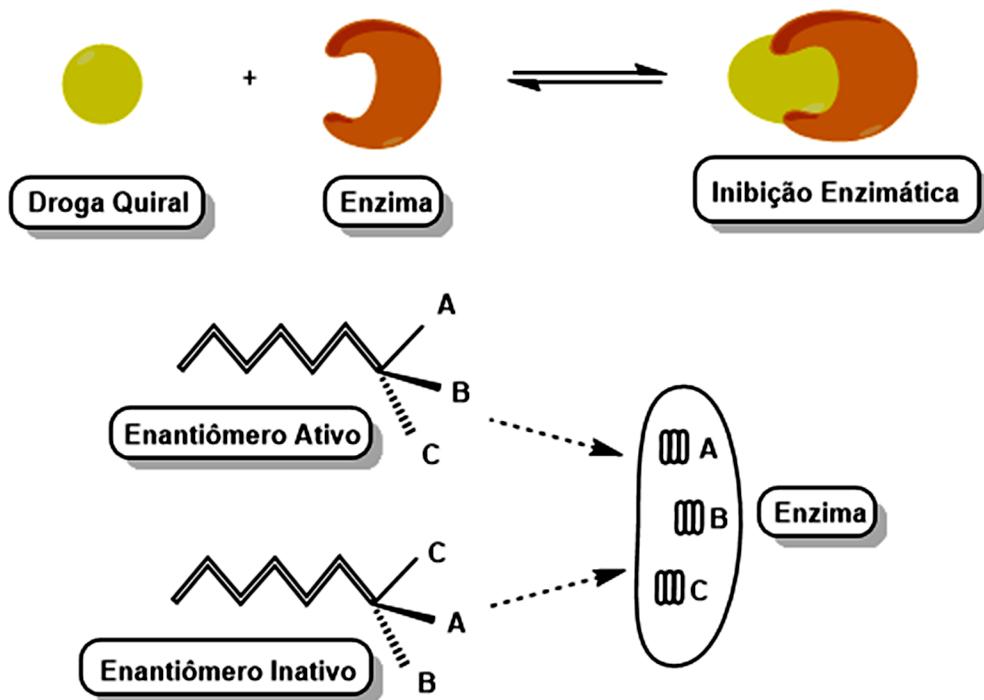


Figura 31. Modelo de interação com macromoléculas como as enzimas

³⁴. EHRLICH, P.; EINHORN, A. Ueber die physiologische Wirkung der Verbindungen der Cocainreihe, *Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft*, 27, p. 1870-1873, 1984. Disponível em: [https://www.pei.de/DE/institut/paul-ehrlich/publikationen-von-paul-ehrlich-node.html](https://www.pei.de/DE/institut/paul-ehrlich/publikationen-von-paul-ehrlich/publikationen-von-paul-ehrlich-node.html). Acesso em: 23 jun. 2020.



CAPÍTULO OITO

INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E A QUIRALIDADE

Objetivos: Neste capítulo, o leitor revisará o surgimento da indústria química mundial, observando o papel principal do setor de corantes. Depois, conhecerá o desastroso caso do fármaco Talidomida®, que mudou a forma como nós enxergamos a quiralidade e, principalmente, o modo como produzimos os medicamentos.

A importância da quiralidade para o planejamento, o desenvolvimento e a utilização de fármacos para o tratamento de diversas doenças, entre outras questões de saúde, é algo hoje grandioso. Quando se trata então das questões financeiras, relacionadas aos fármacos quirais, o valor está na ordem de trilhões de dólares. Dentre os fármacos quirais mais vendidos, os valores chegam à faixa de bilhões de dólares no mercado de um único medicamento³⁵. Mas é claro que o nosso interesse aqui não está na parte financeira, apenas ressaltamos os números para termos uma ideia de dimensão. Os fármacos

³⁵. CANER, H.; GRONER, E.; LEVY, L.; AGRANAT, I. Trends in the development of chiral drugs. *Drug Discov. Today*, v. 9, n. 3, p. 105-110, fev. 2004. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02904-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02904-0). Acesso em: 23 jun. 2020.

puderam tornar a vida muito melhor, não apenas aumentando a longevidade, mas também proporcionando uma melhor qualidade de vida. Alguns fármacos que são comercializados atualmente, como a Aspirina® e o Tilenol®, são de grande relevância e não são fármacos quirais, contudo a maioria dos fármacos comerciais de elevada complexidade e custo apresentam a propriedade de desvio da luz polarizada, ou seja, a quiralidade. Para se ter uma ideia, em 2006, 80% dos fármacos aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration – USA) já eram quirais, sendo 75% produzidos na forma de apenas um único enantiômero³⁶.

Antes de iniciar a nossa leitura em relação aos fármacos quirais, é importante mencionarmos um pouco da história da indústria química, pois, sendo esse um setor complexo, que envolve matéria-prima elaborada e elevada tecnologia, muitos dos avanços não vieram de modo direto ao setor farmacêutico, mas sim foram resultado de mudanças e melhorias em diferentes setores. Primeiramente, temos que mencionar o legado dos corantes. O ramo dos corantes tornou-se o precursor de um empreendimento químico que iria acabar produzindo antibióticos, explosivos, perfumes, pesticidas, plásticos e muitos outros. A indústria química moderna, voltada para compostos orgânicos, não se desenvolveu na Inglaterra ou na França, países em que a indústria de corantes cresceu, mas sim na Alemanha. Foi lá que se criou um enorme império químico orgânico. A principal diferença da Alemanha em relação aos outros países ao seu redor foi o fato de que ela estava intimamente ligada aos setores de ciência e tecnologia (área acadêmica). A França e, principalmente, a Grã-Bretanha possuíam uma indústria forte, contudo, essa era mais voltada para a produção de insumos para os setores de cerâmica, fabricação de

³⁶. THAYER, A. M. Centering on chirality. *Chem. Eng. News*, v. 85, n. 32, p. 11-19, ago. 2007. Disponível em: <https://pubsapp.acs.org/cen/coverstory/85/8532cover.html>. Acesso em: 23 jun. 2020.

bebidas, sais inorgânicos, entre outros. Além disso, o maior empresário da Grã-Bretanha, William Perkin, havia se aposentado, e não aparecera ninguém com as habilidades necessárias para continuar a evolução da indústria química.

Ao contrário de muitos países da Europa, o crescimento da indústria química alemã deve-se, enormemente, à junção dos esforços entre a indústria e as universidades. No início da indústria química alemã, houve três companhias como protagonistas. Em 1861, a primeira delas, Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF), foi fundada em Ludwigshafen. Embora originalmente criada para produzir compostos inorgânicos, como carbonato de sódio e soda cáustica, a BASF logo se tornou ativa na indústria dos corantes. Entre os principais produtos preparados na época, está o corante alizarina, do qual foram produzidas cerca de duas mil toneladas por ano. A segunda grande companhia química alemã, a Hoechst, foi criada apenas um ano depois da BASF com o propósito de produzir magenta, um corante vermelho brilhante também conhecido como fucsina. Ademais, a Hoeschst também desenvolveu na época um novo processo para a síntese da alizarina, obtendo um processo sintético mais lucrativo. A terceira grande companhia alemã, Bayer, também participou do mercado da alizarina. Embora o produto de maior destaque da Bayer seja a Aspirina®, ela começou o seu legado sintetizando o corante anilina. A Aspirina® foi preparada pela primeira vez em 1853, mas só por volta de 1900 entrou no mercado farmacêutico.

Antes de continuar a falar sobre a evolução dos medicamentos, é importante ressaltarmos que o desenvolvimento dos corantes trouxe não só novos produtos, mas tornou necessários mais e novos insumos. Por exemplo, no caso da alizarina, a BASF precisou começar a produzir o seu próprio ácido sulfúrico devido à sua elevada demanda, que o mercado não tinha condições de suprir. O método tradicional de produção de ácido sulfúrico (H_2SO_4) tinha uma limitação, que era a concentração baixa, havendo a necessidade de destilar

para aumentar a sua concentração. Essa etapa adicional aumentava muito os custos, além de ser altamente insalubre para os operários da fábrica. Contudo, em 1888, o químico Rudolf Knietsch desenvolveu um novo processo de produção de ácido sulfúrico, o “processo de contato” (**Figura 32**). Esse processo industrial ocorre em três etapas: 1) a queima do enxofre elementar para produzir dióxido de enxofre; 2) oxidação do dióxido de enxofre para trióxido de enxofre, por meio de catálise heterogênea com óxido de vanádio (V_2O_5); e 3) por fim, adiciona-se água à produção do ácido sulfúrico numa concentração entre 98 e 99 %. Esse foi o primeiro processo catalítico em larga escala.

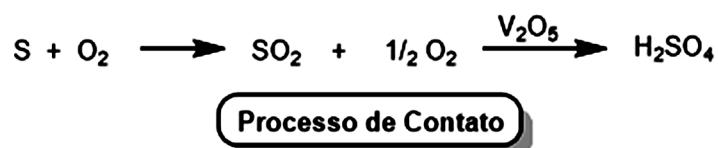


Figura 32. Síntese de ácido sulfúrico

Por volta de 1880, essas três empresas eram responsáveis pela metade da produção de corantes no mundo. No início do século XIX, esse valor já tinha alcançado 90% do mercado mundial. No entanto, com o surgimento da primeira guerra mundial, o governo alemão modificou essas companhias, tirando a produção de corantes do foco para produzir sofisticados produtos, como explosivos, gases venenosos, remédios, fertilizantes e outros produtos químicos necessários à manutenção da guerra. Após a primeira guerra mundial, com a derrota alemã, as indústrias químicas se viram em dificuldades. Em 1925, na esperança de minorar a estagnação do mercado, as principais companhias químicas alemãs consolidaram-se num conglomerado gigante, denominado Interessengemeinschaft Farbenindustrie Aktiengesellschaft (IG Farben), que significa Sindicato da Corporação

da Indústria de Materiais Corantes. Reorganizada e revitalizada, a IG Farben, que passou a ser o maior cartel químico do mundo, investiu seus lucros e seu poder econômico em pesquisa, diversificando a sua produção e implementando novas tecnologias.

Com o início da segunda guerra mundial, a IG Farben teve um novo aliado, o Partido Nazista. À medida que o exército alemão avançava pela Europa, a IG Farben ia assumindo o controle de fábricas e locais de manufatura de produtos químicos nos países ocupados. Terminada a guerra, nove executivos da IG Farben foram julgados e condenados por pilhagem e roubo em territórios ocupados. Além disso, quatro executivos foram condenados por trabalho escravo e por tratar desumanamente prisioneiros de guerra e civis. Assim, o grupo químico gigante foi dividido, de modo que as maiores companhias passaram a ser novamente a BASF, a Hoechst e a Bayer. Importante mencionar que, com a divisão da IG Farben, diversos segredos industriais foram revelados, como a produção da amônia (processo Haber-Bosch), fazendo com que a indústria química de outros países, em especial dos Estados Unidos, pudesse se erguer.

Um dos principais fatores no aumento de duração da vida foi a introdução, no século passado, de moléculas da química medicinal. Os lucros gerados pela Aspirina®, tendo o famoso químico orgânico Felix Hofmann como responsável pela sua síntese, ajudaram a convencer as companhias químicas de que os fármacos eram promissores. Na mesma época de Hofmann, o médico alemão Paul Ehrlich realizava seus experimentos com corantes. Ehrlich observou que diferentes corantes manchavam alguns tecidos com microrganismos e outros não. Raciocinou que, se um microrganismo absorvia um corante e outro não, essa diferença poderia sugerir que um corante poderia ser, na verdade, tóxico para os microrganismos. Ehrlich obteve seu primeiro sucesso com um corante vermelho,

que teve uma ação contra *trypansosmos*, um parasita protozoário. Contudo, o grande problema era a toxicidade elevada dos corantes, matando a maioria dos roedores que eram avaliados. Em 1909, após testar 605 produtos químicos diferentes, Ehrlich encontrou por fim um composto ao mesmo tempo eficaz e seguro, chamado de “salvarsan”. Ehrlich ganhou o prêmio nobel de medicina em 1908. No início de 1930, o médico Gerhard Dogmack, do grupo IG Farben, teve a ideia de usar um corante denominado vermelho “prontozil” na sua própria filha, que estava quase desenganada, vítima de uma infecção por *estreptocócica*. Admiravelmente, a recuperação dela foi rápida e completa. Posteriormente, pesquisadores perceberam que os efeitos antibacterianos da substância nada tinham a ver com sua ação corante, e sim por sua decomposição no corpo humano para produzir sulfanilamida ou “sulfa”, que tem o efeito *antibiótico*. Logo, as sulfas foram consideradas remédios milagrosos e panaceias. Além disso, em conjunto com o sucesso da Aspirina®, como *analgésico*, a indústria farmacêutica percebeu de modo convicto a importância e, claro, a lucratividade dos fármacos.

Obviamente, a quiralidade ainda não fazia parte das discussões no desenvolvimento de novos candidatos a fármaco, mas isso mudou após os fatos derivados do fármaco Talidomida®. A companhia alemã Chemie Grünenthal era uma indústria farmacêutica pequena, derivada do pós-segunda guerra mundial. Ela começou suas atividades fazendo antibióticos para outras empresas, mas, na década de 1950, aventurou-se na produção de suas próprias penicilinas modificadas. Importante destacar que os primeiros antibióticos propriamente ditos, da família da penicilina, ainda hoje são de uso generalizado. O mercado farmacêutico na época não tinha muitas regras, nem a eficácia nem a segurança do fármaco tinham de ser provadas com muitos detalhes. O sucesso de um novo medicamento

dependia, exclusivamente, da publicidade e do valor de mercado³⁷. A companhia tinha um departamento de pesquisa pequeno, chefiado pelo médico Heinrich Mückter. Em 1954, um membro de sua equipe, o farmacêutico Wilhelm Kunz, sintetizou a molécula Talidomida® (**Figura 33**). Nota-se a presença de um carbono assimétrico, com quatro ligantes diferentes, na molécula preparada por Kunz.

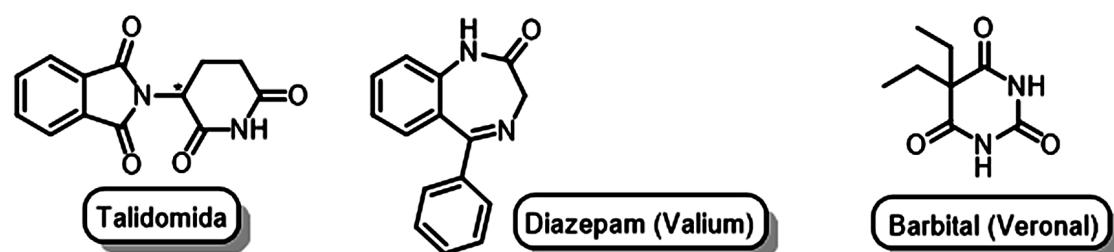


Figura 33. Similaridade estrutural da talidomida com os fármacos diazepam e barbital

Essa molécula tem uma semelhança estrutural com duas moléculas produzidas na época, o Valium® (diazepam) e o Librium® (barbital) (**Figura 33**), que são empregadas como sedativos. Motivado pela semelhança da Talidomida® com os dois fármacos comerciais, os pesquisadores da Chemie Grünenthal convenceram-se de que a molécula tinha potencial de se tornar um sedativo. Algo a se destacar foi que os pesquisadores não conseguiram comprovar de modo inequívoco as propriedades sedativas da Talidomida®, contudo, como a toxicidade era baixa, os pesquisadores se convenceram a lançar o fármaco no mercado.

Para comprar a eficácia do medicamento, os pesquisadores da Chemie Grünenthal necessitavam de algumas publicações para certificar a utilidade do fármaco, uma vez que não haviam regras

³⁷. KNIGHTLEY, P.; EVANS, H.; POTTER, E.; WALLACE, M. *Suffer the Children: The Story of Thalidomide*. Nova York: Viking, 1979.

rígidas em relação à produção de um medicamento. Uma prática errada, mas ainda observada. No artigo publicado nos Estados Unidos, mencionaram que a Talidomida® era um agente que induz ao sono e que, devido à sua segurança, poderia ser utilizada durante a gravidez. Houve um outro trabalho publicado em Munique, em 1958, que mencionava que não foram observados efeitos colaterais nem nas mães nem nos bebês, e que tinha sido testada em 370 pacientes. Acontece que, de fato, a Talidomida® é segura depois do terceiro trimestre de gravidez, contudo, a qualidade da pesquisa citada nesses artigos, conforme foi observado nos processos judiciais, era de baixo nível, com conclusões satisfatórias muito além dos resultados alcançados.

Em 1959, surgiram os primeiros relatos de problemas neurológicos causados pela Talidomida®. Infelizmente, a C. Grünenthal negou que os problemas estavam relacionados ao seu medicamento, e conseguiu abafar o caso. Em 1960, médicos começaram a observar uma intrigante incidência de casos de malformação em recém-nascidos. Essa malformação é conhecida como *focomelia*, deformidade em que as mãos saem diretamente dos ombros, e os pés, dos quadris, como as nadadeiras da foca. Essa anomalia era rara até aquele momento. Ademais, havia outros problemas nos recém-nascidos, como paralisia facial parcial, dorso do nariz abreviado e hemangioma na face. Aproximadamente 8 mil crianças foram afetadas pela focomelia, a maior parte era da Alemanha e da Inglaterra. Só depois, com a presença de provas irrefutáveis, foi que a companhia retirou a Talidomida® de circulação.

Depois de retirada de circulação, os primeiros ensaios realizados em animais, obviamente por pesquisadores sérios e comprometidos com a qualidade da pesquisa, mostraram que a Talidomida® apresentava de modo claro e direto a natureza *teratogênica* desse medicamento. Primeiramente, é importante enfatizar que a falta

de conhecimento sobre a quiralidade não foi o principal problema encontrado, visto que muitas vezes o assunto da Talidomida® é relatado de forma que os químicos da época foram os responsáveis por esse horrível acontecimento. Na verdade, a grande questão aqui era a forma como os medicamentos eram produzidos, sem regras, sem fiscalização e, muitas vezes, sem os cuidados necessários para se produzir um medicamento de modo seguro. Para comprovar esse argumento, dos sete réus no caso, cinco eram médicos.

Como qualquer momento de desastre, esse também acabou causando mudanças no sistema. E foi isso que acabou acontecendo no sistema para a produção de um medicamento. Atualmente, a legislação é extremamente criteriosa e, normalmente, para a produção de um fármaco novo no mercado, é gasto em torno de 100 milhões de dólares, derivados de todos os testes comprobatórios da segurança e eficácia do medicamento. Claramente, essa burocracia diminuiu o advento de mais medicamentos ao mercado, tornando elevado o custo final dos medicamentos e fazendo com que os consumidores, principalmente os pobres, não tenham acesso a eles.

Hoje, sabemos que o enantiômero (*R*)-(+)-Talidomida® é o responsável pelo efeito sedativo do medicamento e que o enantiômero (*S*)-(-)-Talidomida® é o responsável por causar os efeitos de malformação (teratogênico)³⁸. Então poderíamos imaginar que a solução seria produzir a Talidomida® de modo enantiomericamente puro, ou produzi-la de modo racêmico e realizar uma resolução para separar os enantiômeros, isolando assim apenas o enantiômero (*R*)-(+). No entanto, surge uma outra questão! Sabemos também que, quando a Talidomida® está presente no corpo, ocorre uma rápida racemização,

³⁸. TOKUNAGA, E.; YAMAMOTO, T.; ITO, E.; SHIBATA, N. Understanding the Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-disproportionation of Enantiomers. *Sci. Rep.*, v. 8, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35457-6>. Acesso em: 23 jun. 2020.

ou seja, a interconversão entre os dois enantiômeros, tornando assim impossível de se ter no corpo apenas um enantiômero³⁹.

O conhecimento químico que ficou claro após esse desastre, e alguns outros casos que surgiram em relação à quiralidade, foi que a atividade biológica está intimamente ligada com a atividade óptica da molécula alvo. Todos esses casos levaram a pressões regulatórias para modificação das leis, obtendo assim um maior controle e, principalmente, uma maior segurança do medicamento. Em 1963, o presidente dos Estados Unidos, Kennedy, assinou uma alteração na legislação para que todos os fármacos novos lançados no mercado devessem passar por todos os testes necessários para que fossem garantidas a segurança e a efetividade do fármaco. Em 1992, o FDA também modificou as regras e postulou que, para todo fármaco quiral lançado no mercado como uma mistura racêmica, a companhia deveria realizar os ensaios farmacológicos e toxicológicos para cada enantiômero de modo separado, além de monitorar a interconversão de enantiômeros em animais e humanos. Claro que, no início, muitas empresas resistiram a essas normas; contudo, foi uma questão de tempo para isso mudar, surgindo depois em muitas indústrias farmacêuticas o setor de planejamento de fármacos quirais.

³⁹. ERIKSSON, T.; BJÖURKMAN, S.; ROTH, B.; FYGE, A.; HÖUGLUND, P. Stereospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. *Chirality*, v. 7, n. 1, p. 44-52, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chir.530070109>. Acesso em: 23 jun. 2020.



CAPÍTULO NOVE

PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS QUIRAIS

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor compreenderá o conceito de excesso enantiomérico e como ele pode influenciar no planejamento do fármaco quiral. Ademais, conhecerá as quatro rotas sintéticas utilizadas para a obtenção de uma molécula quiral e como elas podem modificar os custos da companhia. Também conhecerá as informações requeridas pelas agências reguladoras para o credenciamento de um fármaco quiral.

A descoberta de novos fármacos e o desenvolvimento de medicamentos a partir desses faz parte do amplo objetivo da indústria farmacêutica. O suporte básico para isso reside no volume acumulativo de informações científicas e biomédicas geradas em todo o mundo por instituições de pesquisa, centros acadêmicos e indústrias. Os esforços dos químicos, biólogos, biólogos moleculares, farmacologistas, toxicologistas, estatísticos, médicos, farmacêuticos, engenheiros e de muitos outros profissionais envolvidos estão combinados na descoberta de novos fármacos e no desenvolvimento de medicamentos.

Até a década de 1960, a síntese de um fármaco de forma enantiometricamente enriquecida era uma tarefa extremamente árdua, pois, naquela época, poucas alternativas sintéticas estavam à disposição. Nesse sentido, a decisão de produzir um fármaco na forma de um racemato era sempre a melhor escolha. A partir de 1970, o desenvolvimento de rotas sintéticas enantioseletivas ganhou destaque, produzindo assim novas alternativas para produzir um composto quiral. Apesar de hoje estarem disponíveis diferentes alternativas para a produção de fármacos quirais, o fenômeno da quiralidade sempre impõe à indústria farmacêutica um maior gasto de recursos e tempo, quando comparado com um fármaco aquiral.

Inicialmente, é importante definir o conceito de *excesso enantiomérico* – *ee*. Essa propriedade é de elevada importância para o planejamento do fármaco quiral, pois, através desse excesso, é possível avaliarmos a efetividade da rota quiral escolhida e otimizarmos para que se obtenha uma maior pureza quiral. O excesso enantiomérico é uma medida de pureza quiral, ou seja, é definido como a diferença absoluta entre a fração molar de cada enantiômero, através da fórmula: $ee = ((R - S) / (R + S)) \times 100$. Podemos observar que o *ee* é expresso em porcentagem, sendo um indicador do êxito de um processo que envolva a quiralidade. Como exemplo, imagine que numa síntese assimétrica ou num processo de resolução seja obtida uma mistura com 80% de enantiômero *R* e 20% do *S*. Se colocarmos esses valores na fórmula acima mencionada, o valor do *ee* obtido será de 60%. Em outras palavras, teremos o enantiômero *R* com 60% de pureza enantiomérica, por causa dos 40% de mistura racêmica que está presente na mistura, derivada de 20% do *R* e 20% do *S*. Obviamente, quanto maior o excesso enantiomérico, maior será o sucesso de nosso processo para a obtenção de um único enantiômero.

Um exemplo de excesso enantiomérico é a síntese do produto natural α -damascona (**Figura 34**). Esse composto é utilizado para

a fabricação de fragâncias e perfumes, devido ao seu aroma agradável. A α -damascona era utilizada através de seu óleo essencial, derivado da rosa de damasco. O óleo era produzido por meio de extração com etanol das pétalas da rosa, sendo necessárias tolendas de pétalas de rosa para produzir uma quantidade pequena do óleo essencial, que tem como um dos constituintes minoritários a molécula de α -damascona. Apesar de estar em pequena quantidade, a sua presença é essencial para o aroma diferenciado do óleo de damasco. Esse é óleo essencial mais caro do setor de perfumaria, sendo utilizadas anualmente 52 mil toneladas de pétalas de rosas de damasco para produzir 15 mil toneladas de óleo essencial. Sua grande utilização deve-se não somente ao aroma impecável, mas também à boa solubilidade em água, tornando-se prática e viável a formulação para obtenção de novos produtos.

Como mencionado na introdução, a quiralidade modifica o modo como as moléculas interagem com os receptores nos organismos vivos e, nesse sentido, o aroma também é influenciado pelos enantiômeros. A (*S*)- α -damascona tem um cheiro de pétalas de rosa, enquanto o enantiômero (*R*) tem um cheiro de maçã levemente amadeirado. Nesse contexto, o excesso enantiomérico obtido da síntese assimétrica é imprescindível para o aroma do produto, pois, conforme a proporção de enantiômeros obtida, resultará num produto diferenciado (**Figura 34**).

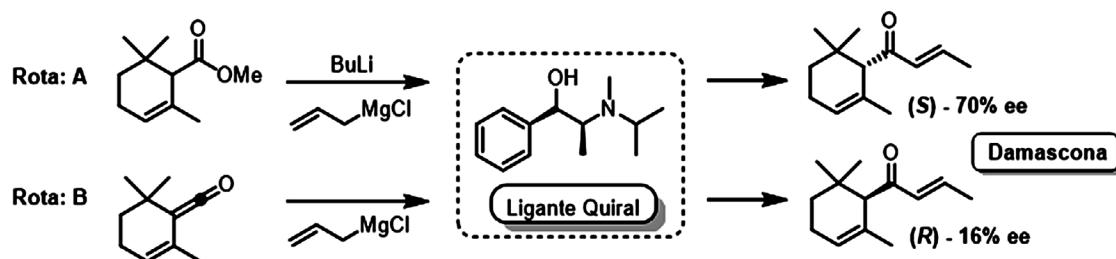


Figura 34. Rotas sintéticas da molécula quiral damascona

A título conceitual, é denominado composto *enantiomericamente enriquecido* quando o excesso enantiomérico de uma mistura de enantiômeros tem um valor de até 99%. Quando o planejamento quiral nos leva a um *ee* maior do que esse valor (*ee* > 99%), dizemos que a substância é *enantiometricamente pura*. Fica claro que isso é uma questão unicamente conceitual, pois, com os equipamentos modernos, em que há uma alta sensibilidade de atuação, é possível quantificar uma substância numa faixa de concentração extremamente baixa e, nesse sentido, seria muito difícil obter uma substância enantiometricamente pura, devido a esse elevado limite de detecção e quantificação. Atualmente, existem quatro grandes rotas para se obter um fármaco quiral⁴⁰:

- Resolução de racematos: do ponto de vista da indústria farmacêutica, o processo mais utilizado é a cristalização via adutos de diastereoisômeros; no entanto, a resolução via biocatálise vem ganhando grande destaque.
- Emprego de matéria-prima quiral: essa rota é bastante utilizada, empregando-se compostos da natureza, que já apresentam a quiralidade (homoquiralidade) de forma natural, como reagentes iniciais na síntese do fármaco.
- Síntese enantioseletiva: são empregados reagentes quirais para induzir uma síntese tradicional a modificar-se para uma síntese quiral. Esses reagentes também são denominados de *auxiliares quirais*.
- Catálise enantioseletiva: é empregado um organocatalisador ou um catalisador metálico para realizar uma reação de modo quiral. Esse catalisador quiral pode ser obtido de modo sintético ou a partir de matéria-prima natural.

⁴⁰. BLASER, H. U.; PFALTZ, A.; WENNEMERS, H. Chiral compounds. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-Interscience, 2012.

A escolha de qual rota será empregada para a síntese do fármaco quiral dependerá de várias considerações, como o tipo de reação que será realizada, o objetivo da síntese, o conhecimento dos pesquisadores, o tempo disponível, a infraestrutura disponível, entre outras. Assim, destaco alguns critérios que sempre deverão ser considerados, principalmente numa indústria farmacêutica:

- Com base na etapa em que se encontra a síntese total do fármaco, deve-se avaliar a abrangência e as limitações da técnica escolhida para adicionar a quiralidade;
- A disponibilidade do(s) enantiômero(s). Isso significa que, se for utilizada a rota que emprega matéria-prima quiral ou auxiliares quirais, serão necessários vários quilogramas do reagente quiral. Caso seja utilizada a rota de catálise, normalmente, alguns gramas serão suficientes;
- A infraestrutura necessária para se aplicar a rota de síntese escolhida. Não somente a síntese, mas também as questões analíticas devem ser avaliadas. Essa consideração está intimamente ligada aos custos totais da síntese do fármaco;
- Experiência dos pesquisadores com a rota metodológica escolhida; e
- Tempo disponível para desenvolver o processo escolhido. Mudanças relevantes na linha de produção, normalmente, envolvem um gasto de tempo elevado.

De modo geral, a cromatografia com fase estacionária quiral é um procedimento viável para estudos analíticos e em escala laboratorial, usualmente utilizados para o planejamento do fármaco quiral. Contudo, essa técnica não é empregada em escala industrial, devido ao seu custo elevado. O método mais aplicado na síntese de fármacos quirais é o emprego de matéria-prima quiral, utilizado

em aproximadamente 55% das rotas escolhidas⁴¹. A resolução de racematos, normalmente através do processo de cristalização, corresponde a 28%, e a síntese assimétrica está em torno de 10% dos casos. A catálise enantiosseletiva tem sido utilizada para a síntese de fármacos quirais que contenham apenas um centro assimétrico. Como o número de casos em que o fármaco tem apenas um centro assimétrico vem aumentando, acredita-se que o número de casos que emprega a organocatálise também irá aumentar⁴².

Após a observação da importância da quiralidade, os estudos farmacológicos e regulatórios também ganharam destaque. Importante mencionar que a evolução dos aspectos regulatórios só foi possível por meio do desenvolvimento das técnicas analíticas, especialmente a cromatografia e a ressonância magnética nuclear. Na era das companhias multinacionais, o desenvolvimento de um fármaco quiral deve ser baseado em regras claras, com fiscalização constante. As regras envolvendo a quiralidade, hoje, são um consenso mundial, devido ao envolvimento, não apenas das agências governamentais, mas também da indústria e, principalmente, da academia⁴³.

A primeira questão que surge de modo inquestionável para uma indústria farmacêutica é em relação a qual caminho seguir, ou

⁴¹. CAREY, J. S.; LAFFAN, D.; THOMSON, C.; WILLIAMS, M. T. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. *Org. Biomol. Chem.*, v. 4, n. 12, p. 2337-2347, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/B602413K>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁴². BUSACCA, C. A.; FANDRICK, D. R.; SONG, J. J.; SENANAYAKE, C. H. The growing impact of catalysis in the pharmaceutical industry. *Adv. Synt. Cat.*, v. 353, n. 11/12, p. 1825-1864, ago. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adsc.201100488>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁴³. FDA - Food and Drug Administration. FDA's Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs. *Chirality*, v. 4, n. 5, p. 338-340, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chir.530040513>. Acesso em: 23 jun. 2020.

seja, fabricar um fármaco na forma de um racemato ou na forma de um único enantiômero. Como mencionado anteriormente, independentemente da estratégia escolhida pela indústria, será necessário avaliar as propriedades farmacológicas e toxicológicas, além da caracterização da farmacocinética e farmacodinâmica de cada enantiômero. Após uma avaliação das propriedades acima mencionadas de cada enantiômero, deve-se ponderar os seguintes resultados: ambos os enantiômeros apresentam atividades biológicas desejáveis; um enantiômero apresenta atividade biológica desejável, e o outro não; e cada enantiômero apresenta uma atividade biológica distinta. Uma outra possibilidade que pode ocorrer é que um enantiômero apresenta propriedades biológicas desejáveis e o outro apresenta também, mas com uma intensidade muito menor, se comparado ao enantiômero ativo. Nesse caso, deve-se avaliar a relação entre dosagem e o custo de sintetizar o composto na sua forma quiral. Em alguns casos, pode-se imaginar que não sintetizar o fármaco na forma quiral diminuirá os custos da companhia, contudo, o que pode ocorrer é que uma menor atividade biológica requeira uma dosagem maior, fazendo com que seja necessário sintetizar o fármaco em maior quantidade, obviamente, aumentando os custos da companhia. Além disso, dosagens elevadas promovem maiores efeitos colaterais.

O que acontece em muitas indústrias é que a sua infraestrutura não foi planejada para nela serem realizadas sínteses de fármacos quirais, tornando todo o planejamento de um fármaco quiral custoso, pois sempre deverão levar em consideração os custos da infraestrutura. Nesse contexto, um planejamento a longo prazo, com pesquisadores especializados no assunto de quiralidade, deve ser realizado para incluir no planejamento questões tecnológicas e analíticas. Nesse momento, a parceria com as universidades é uma estratégia trivial para iniciar essa mudança na fábrica.

Um outro ponto de relevância é a questão do surgimento de possíveis problemas, como os assuntos de formulação e os efeitos colaterais não delineados. Quando há a presença de ambos os enantiômeros no produto farmacêutico, ou seja, o racemato, sempre haverá uma maior dificuldade de avaliar e resolver os problemas, quando comparado a um fármaco que tem um único enantiômero.

Quando tratamos de estudos farmacocinéticos, a avaliação de cada enantiômero deve ser realizada, obrigatoriamente, tanto na fase em animais quanto na fase pré-clínica. No entanto, pesquisadores buscam discriminar as características de cada enantiômero já nas fases anteriores. Um comparativo em relação à atividade biológica do enantiômero isolado com a mistura racêmica é desejável para avaliar a estereoseletividade em estudos *in vivo*. Nessa etapa, também é possível observar se há a interconversão de enantiômeros, através dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos enantiômeros. Nesse sentido, quando ocorre a interconversão de modo rápido, pouca vantagem é obtida no processo de síntese quiral para a obtenção de um único enantiômero, pois o *epímero* sempre irá se formar. No estudo de interconversão, a presença de mais de um centro assimétrico no fármaco facilita o estudo de reconhecimento quiral, pois a mudança de um centro quiral faz com que ocorra a formação de um novo diastereoisômero, que apresenta propriedades químicas e físicas diferentes (ponto de fusão, solubilidade, momento de dipolo, velocidade de reação, etc).

Quando consideramos os aspectos regulatórios, diferentes informações são necessárias para credenciar um fármaco. Inicialmente, há as informações de identidade química da molécula bioativa, que são adquiridas por meio de dados espectrométricos, como espectrometria de massas de baixa e alta resolução, e espectroscópicos, como infravermelho, ressonância magnética nuclear, difratômetro de raios-X e, no caso de compostos quirais, a rotação óptica — $[\alpha]^D$.

Ademais, informações a respeito da manufatura também devem ser depositadas, como o processo químico, a pureza e, no caso da quiralidade, o excesso enantiomérico. Dependendo do processo utilizado, devem ser demonstrados os estudos que comprovam a configuração absoluta da molécula, ou seja, a estrutura tridimensional do fármaco. Isso ocorre, principalmente, no processo de resolução de racematos, no emprego de auxiliares quirais e no uso de organocatalisadores. No caso da utilização de matéria-prima quiral derivada da natureza, a configuração absoluta já é conhecida, não havendo a necessidade de estudos adicionais. O trabalho para determinar a configuração absoluta é árduo, envolvendo um grande gasto de tempo e recursos. O equipamento de ressonância magnética nuclear e o difratômetro de raios-X ainda são as técnicas mais poderosas para avaliar a configuração absoluta, cada equipamento com suas vantagens e limitações.

A toxicologia lida com os efeitos indesejáveis e adversos de fármacos. Embora a capacidade de prever o uso seguro de um novo fármaco em humanos, com base em estudos pré-clínicos, seja desejável, é difícil de ser alcançada. A extração direta dos dados de segurança de animais para humanos é difícil, devido à variabilidade entre as espécies, diferença na relação dose-resposta, distinções imunológicas e reações subjetivas que não são dedutíveis em animais, como a dor de cabeça, por exemplo. Dentre os diferentes tipos de estudos toxicológicos cabe destacar: toxicidade aguda e/ou em curto prazo; toxicidade subaguda e crônica; estudos de carcinogenicidade; estudos de reprodução; e estudos de genotoxicidade e mutagenicidade.

No caso dos estudos farmacológicos e toxicológicos, a formulação é altamente relevante, uma vez que influencia no modo de aplicação do medicamento e também na farmacocinética. Cada substância apresenta características químicas e físicas que devem

ser consideradas antes do desenvolvimento na fase de pré-formulação. Entre elas, encontram-se a solubilidade, o coeficiente de partição, a velocidade de dissolução, a forma física e a estabilidade. A formulação consiste em adicionar ingredientes para alterar as características do fármaco, em especial a absorção, a biodisponibilidade e a estabilidade do medicamento. No processo de formulação, deve ser mencionado qual enantiômero está presente, em conjunto com o *ee*, para avaliar as propriedades do fármaco.

Um outro requisito sobre as questões regulatórias envolve o estudo de estabilidade. Esse esboço é imprescindível para determinar a data de validade do medicamento, bem como as características de estocagem e manuseio. Para conseguir essas informações, são realizados estudos de estabilidade forçada, submetendo-se o fármaco a condições extremas de temperatura, umidade e variação de pH (elevada alcalinidade e acidez). No caso de fármacos quirais, os estudos de estabilidade devem ser realizados considerando um mesmo valor de pureza quiral (*ee*), com a presença de técnicas analíticas que possam identificar e quantificar subprodutos e/ou o processo de interconversão de enantiômeros. Para as questões de data de validade, deixa-se o fármaco por longos períodos sob condições de leve estresse para determinar o tempo em que o fármaco permanece intacto. Normalmente, utiliza-se um quinto desse tempo como data de validade. No caso de medicamentos com elevada sensibilidade a condições externas, deve ser disponibilizado, em conjunto com os dados do fármaco, um manual de estocagem e manuseio.

Para a sustentabilidade do processo quiral, a pureza dos intermediários deve ser avaliada constantemente. Isso é de extrema importância para que não ocorram problemas de obtenção do fármaco quiral com um excesso enantiomérico abaixo das recomendações dos estudos de atividade biológica. Nesse contexto, faz-se necessário estipular níveis aceitáveis de excessos enantioméricos dos intermediários, para que se possa sempre realizar o processo

de síntese do fármaco quiral de forma que a variação da atividade óptica não interfira na atividade farmacológica e toxicológica. Caso o intermediário tenha um *ee* abaixo do que a indústria estipulou como recomendável, deve-se obter um novo insumo quiral ou realizar um processo de resolução. Além disso, o preço dos reagentes e/ou catalisadores quirais é bem maior do que o do mesmo composto racêmico, podendo interferir significativamente no processo de síntese. Um exemplo é o álcool feniletanol, mencionado no Capítulo 1: se avaliarmos o preço do reagente quiral vs do racêmico, perceberemos a impressionante diferença de valor (**Figura 35**)⁴⁴. Ademais, estamos falando de um composto simples com apenas um centro assimétrico, agora imagine a diferença de preço quando consideramos uma molécula com mais de um centro assimétrico, com diversas funcionalidades e com um esqueleto carbônico complexo!

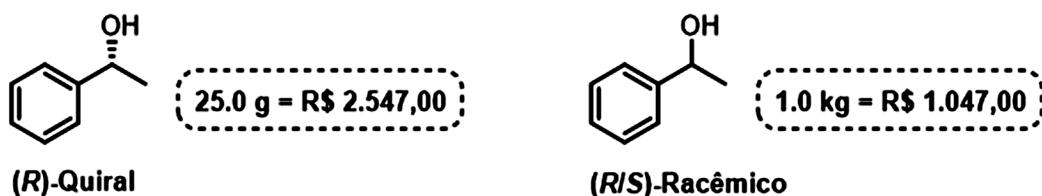


Figura 35. Diferença de custo entre o feniletanol quiral (esquerda) e racêmico (direita)

De modo contrário às questões de pesquisa, quando se trata dos aspectos regulatórios, as leis e as agências reguladoras também devem governar os resultados obtidos, em conjunto com o conhecimento técnico. Nesse contexto, as boas práticas de manufatura devem direcionar o modo de trabalho e controle da companhia, garantindo que todas as medidas de controle de qualidade para

⁴⁴. Valores disponíveis na Empresa Aldrich. Disponível em: <https://www.sigmadralich.com/>. Acesso em: 23 jun. 2020.

obter um fármaco quiral sejam realizadas. Por exemplo, a análise de cada lote de fármaco quiral que sai da fábrica, a validação dos métodos analíticos, os métodos para avaliar adulteração e/ou insu- mos de baixa qualidade, entre outros. Por fim, não existe um limite de estudos analíticos ou de atividade biológica para submeter às agências reguladoras. Ou seja, quanto mais informação a compa- nhia tem, melhor será planejado o fármaco quiral e, consequen- temente, maior será a probabilidade de alcançar as metas coloca- das. O que deve guiar os pesquisadores envolvidos no processo de produção de um fármaco quiral é a prudência e o conhecimento.

Somente quando a segurança do uso é evidenciada nos estudos pré-clínicos o novo fármaco é considerado promissor para emprego terapêutico. Se o medicamento demonstrar segurança adequada nesses estudos iniciais, chamados de fase I, ensaios progressivos de fase II e III são realizados para verificar a segurança e a eficácia terapêutica. À medida que os ensaios clínicos avançam, experimen- tos laboratoriais são continuados para definir os aspectos farma- cológicos e toxicológicos básicos do fármaco, o escalonamento da produção e os controles de processo. Ao final de todos os ensaios, é enviada aos órgãos uma petição para o produto ser comercializado. Depois da aprovação dessa petição de comercialização, alguns fár- macos podem ser removidos do mercado por razões de segurança, tais como Lotrovec®, Redux® e Rezulin®.

O conteúdo da bula é o resumo do processo de desenvolvi- mento do medicamento, uma vez que descreve dados químicos, farmacológicos, toxicológicos, indicações e contraindicações de uso. Para fazer certas alterações na bula, no rótulo ou na formu- lação do medicamento, o fabricante deve submeter uma petição suplementar para registro do medicamento. Ademais, o processo geral de novos medicamentos pode ser feito de modo especial e mais rápido para determinados produtos destinados a combater doenças que ameaçam seriamente a vida, como a aids e o câncer.

Algumas companhias farmacêuticas focam suas atividades de pesquisa e desenvolvimento em novos medicamentos, enquanto outras se concentram no desenvolvimento de medicamentos de venda livre, genéricos, produtos biotecnológicos, produtos de diagnóstico e/ou dispositivos médicos. Ainda que alguns fármacos sejam resultantes de descobertas acidentais, a maioria resulta de programas de triagem de pesquisa desenhados com cuidado, modificação molecular e mecanismos fundamentados.



CAPÍTULO DEZ

RESOLUÇÃO CLÁSSICA: CRISTALIZAÇÃO DE COMPOSTOS QUIRAIS

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor compreenderá o processo de resolução quiral através do processo de cristalização. O leitor perceberá que a escolha de um agente de resolução quiral é uma tarefa árdua e empírica, e que a reutilização dele é de vital importância para a indústria farmacêutica. Será também explicado o procedimento experimental da técnica de cristalização, detalhando os principais parâmetros a serem avaliados, como o solvente e a temperatura. Será abordado os dois tipos de sólidos obtidos no processo de cristalização e entenderá como poderemos diferenciá-los e utilizarmos essas informações para avaliar os resultados obtidos.

Desde os primeiros trabalhos de Louis Pasteur, a produção industrial de compostos quirais ocorre, principalmente, pelo processo de resolução, através da técnica de cristalização. A continuidade em sua utilização deve-se à simplicidade, ao baixo custo, ao processo de otimização empírico e ao conhecimento sólido na técnica de cristalização. No entanto, a arte de cristalização envolve

conhecimento sólido na questão experimental e experiência em técnicas espectroscópicas e térmicas⁴⁵.

A técnica de cristalização via adutos diastereoméricos é o processo de cristalização em que um dos enantiômeros precipita (cristaliza), enquanto o outro permanece na solução. Para realizar esse procedimento, há a necessidade de compreender dois conceitos básicos de química. O primeiro envolve os conhecimentos na técnica de cristalização, normalmente adquiridos nas aulas experimentais de química orgânica. O segundo refere-se ao emprego de um agente quiral para fazer com que o processo de cristalização aconteça de modo enantiosseletivo. Com essas duas ferramentas em mãos, é possível realizar a cristalização de modo que apenas um composto quiral se cristalize.

Para iniciar o processo de resolução via cristalização, primeiramente, precisamos escolher um agente de resolução quiral (ARQ). A escolha deve ser feita considerando os parâmetros físicos dos sais diastereoméricos. O uso de compostos quirais de origem natural, como alcaloides ou aminoácidos, tem sido a alternativa mais frequente no processo de resolução, devido à fácil disponibilidade e ao baixo custo. No entanto, a limitação de muitas dessas substâncias naturais está relacionada à baixa solubilidade em solventes orgânicos, limitando o processo de otimização. Lembrando que a escolha do solvente ou mistura de solventes é de vital importância no processo de cristalização. A síntese de um agente de resolução quiral é uma alternativa de custo e tempo elevados, não sendo utilizada de modo rotineiro. Contudo, compostos quirais sintéticos que já são preparados em larga escala podem se tornar uma via factível. Baseado nos conhecimentos teóricos e práticos, a busca de um ARQ deve seguir os seguintes fatores:

⁴⁵. COLLINS, A. H.; SHELDRAKE, G. N.; CROSBY, J. *Chirality in Industry*. Chichester: Wiley, 1992.

- Caráter fortemente ácido ou básico são preferíveis do que caráter fraco;
- O centro assimétrico deve estar perto do grupo funcional de formação do sal;
- Estruturas rígidas, como anéis aromáticos e compostos cílicos, são preferíveis do que compostos flexíveis;
- Incorporação de mais de um grupo funcional para aumentar as interações intermoleculares;
- Ambos os enantiômeros devem estar facilmente disponíveis para otimização do processo; e
- O ARQ deve ser estável perante as condições (temperatura, solvente e pH) de cristalização.

Obviamente, o processo de otimização do ARQ é demorado, havendo a necessidade de avaliar em muitos casos uma grande quantidade de compostos quirais. Dentre as características do ARQ, solubilidade, pK_a e ponto de fusão são consideradas as principais informações a serem avaliadas. Nesse sentido, a possibilidade de avaliar o escopo estrutural de um mesmo ARQ facilita o processo de otimização. Isso quer dizer que adicionar um grupo elétron-atraente para aumentar a acidez do ARQ ou adicionar uma benzila para torná-lo mais rígido são modificações que podem facilitar a otimização. Mas devemos lembrar que cada mudança na estrutura também modifica as outras propriedades físicas do ARQ.

A escolha do ARQ também interfere no tipo de cristal que irá ser formado, uma vez que a presença de moléculas de água ou do solvente orgânico no cristal formado prejudicam a eficiência do processo de cristalização, diminuindo o *ee*. Uma alternativa ao processo de otimização é o emprego de análises estatísticas, como a análise de componente principal (principal component analysis – PCA),

que auxilia na correlação das diferentes propriedades físicas com os resultados obtidos⁴⁶. Por exemplo, pode-se avaliar a correlação de vinte e três aminas quirais, como agentes de resolução quiral, com vinte e seis propriedades físicas de cada uma das aminas para predizer as probabilidades de formação do sal diastereomérico com atividade óptica desejável⁴⁷.

Considerando os aspectos industriais, uma propriedade que é sempre ponderada no processo de otimização da resolução por cristalização é a capacidade do ARQ de ser reutilizado. Claramente, esse parâmetro é importante para diminuir os custos da companhia, uma vez que os insumos quirais apresentam um valor muito maior do que os insumos aquirais. Normalmente, a possibilidade de recuperação de 60–70% do ARQ, em conjunto com compostos de elevada pureza óptica, é considerada viável. Não podemos esquecer que não somente a recuperação do ARQ, mas também a do solvente é de extrema importância no processo de cristalização, uma vez que o solvente é responsável por mais de 90% da massa total empregada no processo⁴⁸. Assim, ambos os insumos, solvente e ARQ, devem ser ao máximo recuperados. Nesse contexto, para a recuperação e

⁴⁶. KARFUNKEL, H. R.; ROHDE, B.; LEUSEN, F. J. J.; GDANITZ, R. J.; RIHS, G. Continuos Similarity Measure between Nonoverlapping X-ray Powder Diagrams of Different Crystal Modifications. *J. Comput. Chem.*, v. 14, n. 10, p. 1125-1135, out. 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcc.540141002>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁴⁷. BUDA, A. B.; HEYDE, T.; MISLOW, K. On Quantifying Chirality. *Angew. Chem.*, v. 31, n. 8, p. 989-1007, ago. 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.199209891>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁴⁸. PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, A. M.; SOARES, L. K.; LENARDÃO, E. J., Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-conventional Reaction Media. *ChemistrySelect*, v. 1, n. 2, p. 205-258, fev. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/slct.201500031>. Acesso em: 23 jun. 2020.

o reúso do enantiômero que sobra ao final da resolução, avaliam-se as seguintes possibilidades:

- Racemização ou inversão de configuração num processo distinto, para obtenção do enantiômero almejado de modo isolado;
- Emprego do enantiômero não desejável em outro processo industrial;
- Racemização ou inversão de configuração do próprio sal diastereomérico que sobra ao final do processo. Minimiza os custos, devido à não necessidade de separação.

Uma vez delineado quais agentes de resolução quiral que serão empregados no processo de cristalização, o passo seguinte é realizar a técnica de cristalização. O processo de cristalização envolve conhecimentos teóricos de cristais, como tamanho, distribuição, velocidade de separação das fases, pureza do cristal isolado e forças intermoleculares. É claro que todos esses parâmetros são explicados de modo correto, utilizando as equações matemáticas, contudo, por questões de praticidade e simplicidade, não serão abordados neste capítulo.

A rede cristalina de um material é a representação tridimensional do sólido, que pode ser formada por átomos, moléculas ou íons. Sob condições apropriadas, como o resfriamento ou a supersaturação, uma substância em solução pode se cristalizar. O processo de cristalização ocorre a partir de uma agregação seguida pela nucleação e, após, ocorre a difusão de outras espécies na superfície do núcleo de cristal formado (**Figura 36**). Essa contínua ação das substâncias faz com que se incorporarem na superfície dos cristais formado, promovendo a estrutura tridimensional, ou a rede cristalina, da substância. Normalmente, sob condições diferentes, podem ocorrer outras formas de empacotamento dos cristais, resultando numa rede cristalina distinta. Esse material formado

apresenta o fenômeno de *polimorfismo*. O exemplo de polimorfismo mais conhecido é o do átomo de carbono, o qual pode existir nas formas de grafite e diamante.

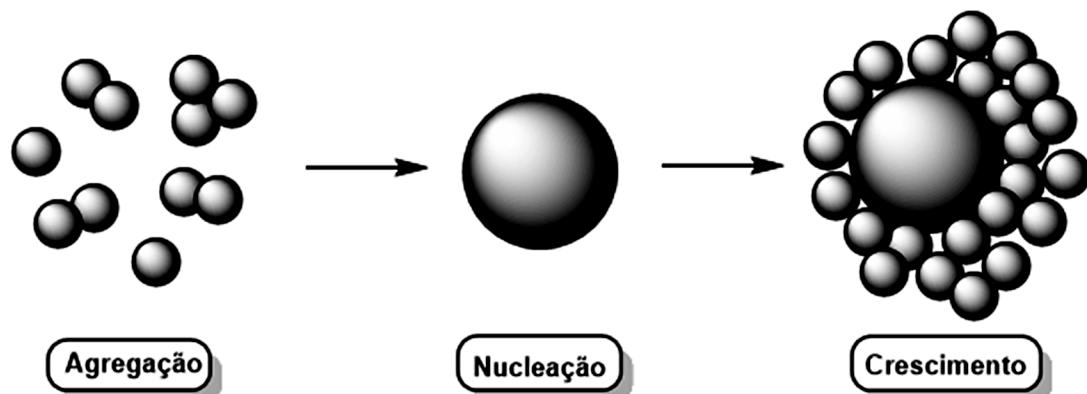


Figura 36. Modo de crescimento dos cristais

Importante mencionar que os medicamentos também podem se apresentar em diferentes formas cristalinas, como o caso do Paracetamol®, que pode estar na rede ortorombica ou na monoclinica (**Figura 37**). Esse polimorfismo do medicamento é de extrema importância, pois modifica a biodisponibilidade do fármaco. Isso ocorre porque cada forma polimórfica do medicamento apresenta uma velocidade diferente de solubilização; contudo, a solubilidade final permanece a mesma. Por isso que a mudança no processo industrial de obtenção de um fármaco, como no caso dos medicamentos genéricos, pode resultar em propriedades distintas dele, através do tipo de cristal formado no processo empregado.

A formação de um tipo de rede cristalizada é derivada de uma energia e de modo distintos de solvação. Por causa disso, o conhecimento químico dos tipos de interações moleculares é importante para a otimização do processo. Nesse contexto, para obter um perfil específico de cristalização, é realizada uma otimização dos solventes, ou mistura de solventes, para modificar o tipo de interação

molecular (ligações de hidrogênio, forças de London, forças de Debye, íon-dipolo, etc) e o momento de dipolo do meio.

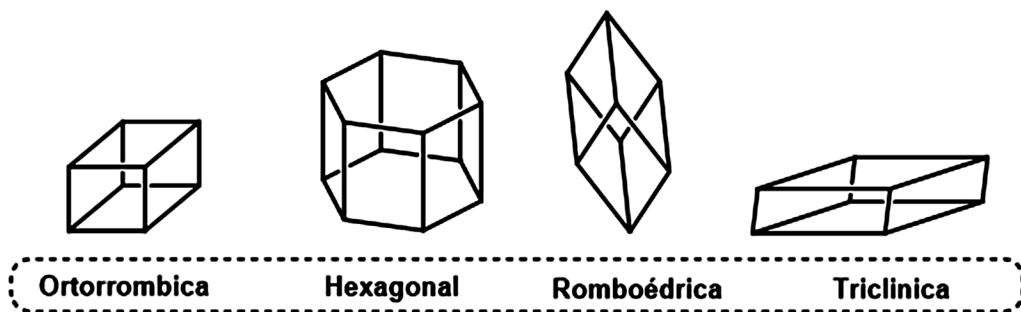


Figura 37. Tipos de estruturas cristalinas

Uma vez otimizado o solvato que será utilizado, que determinará a concentração da solução, o fator que determinará a capacidade do soluto de se cristalizar é a temperatura. Assim, a solução será estável a uma faixa de temperatura, havendo uma faixa de temperatura em que a fase não será mais estável, podendo ocorrer assim o processo de cristalização, sendo denominada de *metafase*. A fase estável da solução será aquela que apresenta uma baixa concentração a uma dada temperatura. A variação da solubilidade da substância ou, no nosso caso, do medicamento na fase estável da solução poderá desencadear diferentes polimorfos.

Para a realização do processo de cristalização, deverá haver o controle minucioso do nível de saturação durante todo o processo. De acordo com o gráfico abaixo (**Figura 38**), quando uma solução saturada é resfriada, o sistema entra na região metaestável, na qual a solução torna-se supersaturada. Em outras palavras, a curva de solubilidade aponta uma quantidade maior do soluto na solução. À medida que o resfriamento continua, será alcançada uma determinada temperatura em que a nucleação de cristais ocorrerá no limite metaestável. Assim que o limite metaestável é atingido e a

cristalização é iniciada, a supersaturação é consumida e a concentração na fase líquida alcançará o equilíbrio na curva de solubilidade.

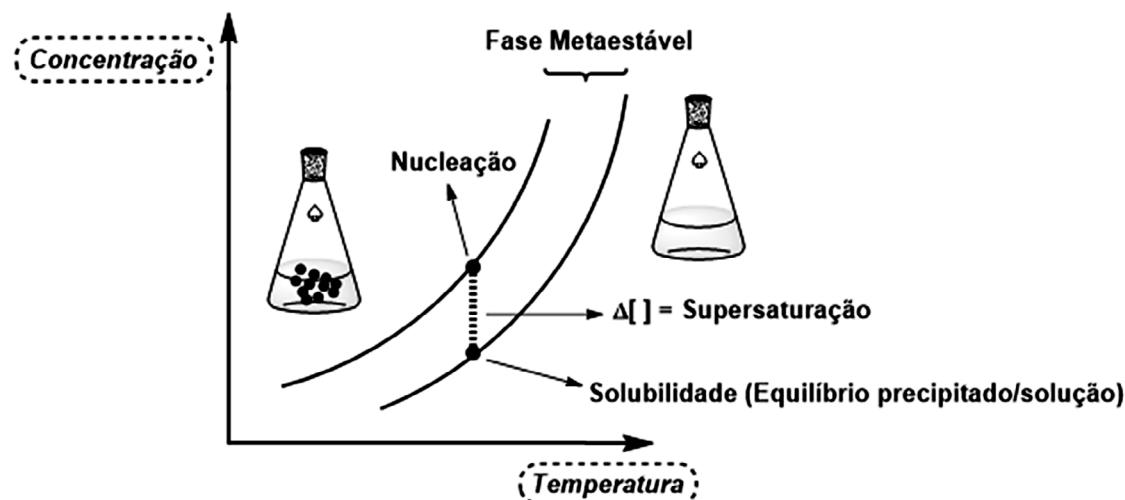


Figura 38. Gráfico de avaliação do processo de cristalização

O processo de nucleação é o surgimento de novos cristais, seja na forma espontânea a partir de uma solução (nucleação primária), seja na presença de cristais existentes (nucleação secundária). A velocidade de crescimento dos cristais influenciará diretamente no tamanho dos cristais obtidos (**Figura 39**). Com o aumento da velocidade de nucleação, percebe-se que diminuirá o tamanho dos cristais formados. Por isso, o processo de cristalização deve ser o mais lento possível, para que os cristais possam se formar sem fragmentos e com baixo teor de impurezas e/ou solvente. Lembrando que a presença de impurezas também pode impedir a ocorrência da etapa de nucleação. De tal modo, solubilidade, concentração e temperatura de evaporação do solvente devem ser conhecidos para avaliar esse possível efeito.

Neste instante, percebemos as características gerais para se realizar o procedimento de cristalização. Mas como poderemos tirar mais informações de nosso processo de cristalização para que o

planejamento e a otimização sejam realizados de modo mais rápido e eficiente? Existem diferentes formas de obter mais informações dos cristais e, consequentemente, melhorar o processo de cristalização. Umas das formas é a análise termogravimétrica (thermogravimetric analysis - TGA). Na análise TGA de um cristal, quando se aumenta a temperatura, pode ocorrer o fenômeno de desolvatação. Isso acontece porque as moléculas do solvente evaporaram numa temperatura bem menor do que as do composto sólido.

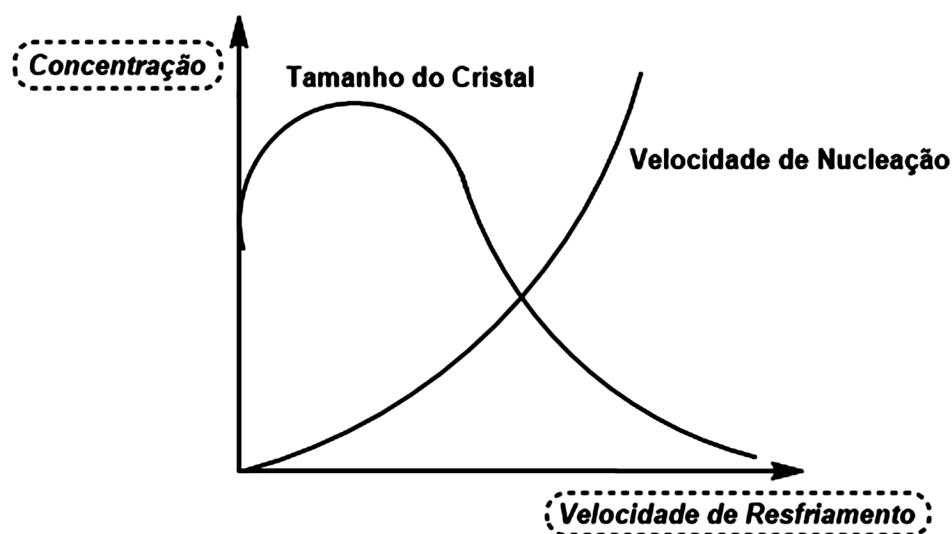


Figura 39. Relação entre velocidade de resfriamento e tamanho do cristal formado

Desse modo, pela perda de massa do cristal (desolvatação), é possível obter o teor de solvente nos cristais obtidos. A perda das moléculas de solvente é um processo endotérmico, similar à fusão dos cristais. Devido à grande diferença de energia entre os estados polimorfos e de solvatos, uma outra técnica que pode ser utilizada para avaliar os cristais obtidos é a calorimetria diferencial (differential scanning calorimetry – DSC). Portanto, com o aumento da temperatura, poderá ocorrer mudança(s) de polimorfo(s), sendo constatado pelo processo de liberação de energia (exotérmico),

devido à transformação para uma rede cristalina mais estável a uma dada temperatura, até a observação do processo endotérmico, que é a fusão do sólido. Os estudos térmicos (TGA e DSC) também podem evidenciar a presença de impurezas, uma vez que, além de terem pontos de fusão diferentes, elas modificam a estrutura cristalina da substância alvo. Para um conhecimento específico do tipo de rede cristalina que está presente em cada estado polimorfo, o difratômetro de raios-X é a técnica mais indicada, através da análise de um monocrystal (single-crystal XRD).

A etapa de otimização no processo de cristalização pode ser muito entediante, uma vez que se deve diminuir a temperatura de modo gradual e lento, até notar a formação dos primeiros cristais. Para realizar esse protocolo experimental, você deve ficar, obviamente, olhando para a solução de modo contínuo. Assim sendo, um método alternativo é a utilização de uma fibra óptica colorimétrica para identificar atenuações na luz, detectando o processo de nucleação durante o abaixamento da temperatura, sem a necessidade de ficar horas olhando uma solução. Uma vez observado o início da formação dos cristais, a solução pode ser reaquecida e resfriada novamente, até a confirmação da faixa metaestável, quando a luz para de atenuar. Um fator importante de ser enfatizado é que a nucleação é um processo estatístico. Em outras palavras, a nucleação depende do volume da solução empregado no compartimento de resfriamento, pois, quanto maior o volume empregado, menor será a faixa metaestável. Outro fator que diminui a faixa metaestável é a utilização de um cristal “semente” para iniciação da etapa de nucleação.

Não podemos esquecer que, quando a substância orgânica da solução apresenta propriedades ácidas ou básicas, como fenóis e aminas, a variação do pH influenciará diretamente o processo de cristalização, adicionando mais um parâmetro a ser avaliado. Por

exemplo, o grupo funcional fenol pode estar na forma de fenolato, caso o pH do meio esteja básico, modificando completamente o solvato do meio. Por esse motivo, a não previsibilidade da variação desses diferentes parâmetros torna o processo de cristalização um método empírico.

Depois de observados os principais parâmetros no processo de cristalização, percebemos que a aplicação dessa metodologia para moléculas quirais, principalmente as que apresentam um único centro assimétrico, representa um grande desafio. As oportunidades de se obter uma eficiente separação dos enantiômeros a partir de solução com a presença do agente de resolução quiral é um procedimento limitado, pois as propriedades físicas dos enantiômeros são as mesmas, originando uma faixa metaestável e um processo de nucleação similares. Quando é adicionado um segundo centro quiral no medicamento alvo, formando diastereoisômeros, as oportunidades melhoram significativamente.

Percebemos agora que o processo de resolução quiral, através da técnica de cristalização, será mais eficiente à medida que for maior a diferença de solubilidade dos adutos diastereoméricos. Em outras palavras, quanto maior a diferença entre as faixas metaestáveis dos adutos diastereoméricos, maior o excesso enantiomérico obtido, pois se cada aduto diastereomérico apresenta um ponto de nucleação (temperatura), a cristalização de um enantiômero ocorrerá, enquanto o outro permanecerá em solução.

Uma propriedade que complica o processo de separação de enantiômeros é a possibilidade de ocorrer a cocristalização. Isso acontece quando os cristais se formam com a presença de ambos os enantiômeros, que é o que sucede na maioria das vezes. Esses cristais podem estar em duas formas distintas: na forma de uma mistura de conglomerados ou na forma racêmica (**Figura 40**). É importante diferenciar esses dois tipos de cristais para que se possa

avaliar o processo de cristalização. Quando ocorre a formação de uma mistura de conglomerados, significa que o processo de resolução ocorreu, contudo, houve a precipitação de ambos os enantiômeros. Diante desse resultado, observa-se que as condições experimentais estão corretas, no entanto, o processo ainda necessita de refinamento para que só um enantiômero cristalize. Ou, caso queira, é possível realizar a separação da mistura de conglomerados de modo manual, similarmente ao feito de Louis Pasteur, porém esse procedimento não é viável numa indústria farmacêutica. Caso a cristalização forme uma mistura racêmica, é um sinal de que a resolução não funcionou e que as condições experimentais não estão adequadas.

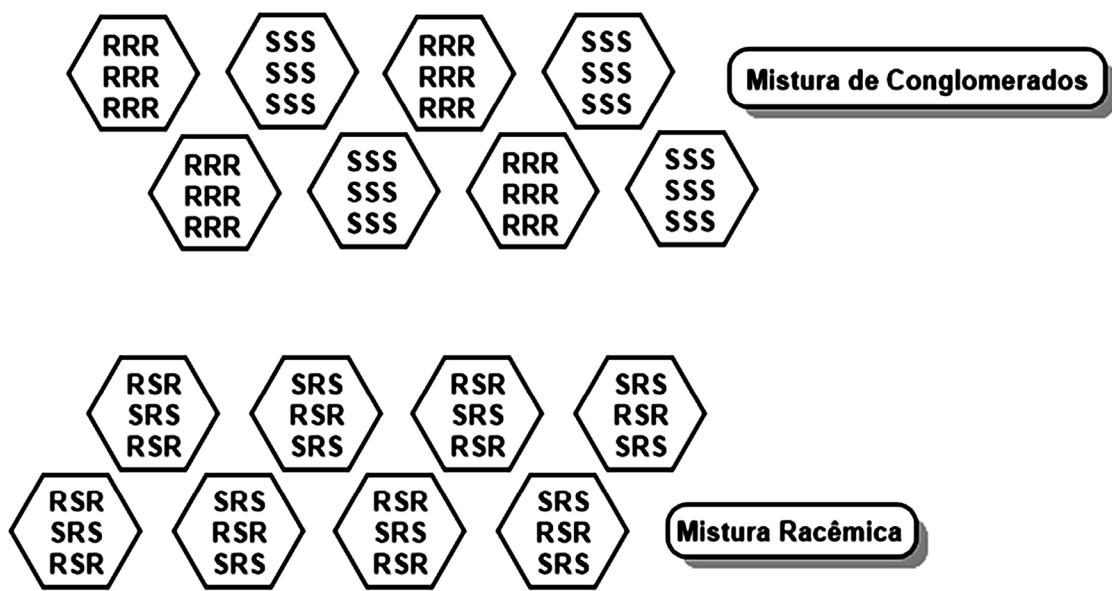


Figura 40. Tipos de cristais formados no processo de resolução convencional

Diante dessa situação, a demanda que surge é como poderemos prever essa diferença de cristalização. A questão é que a estrutura cristalina da mistura de conglomerados é diferente da mistura racêmica. Para entender as estruturas dos sólidos, devemos avaliar a

rede cristalina da mistura racêmica, que, convenhamos, é muito fácil de se obter, e compararmos com a rede cristalina do enantiômero puro. A obtenção de apenas um enantiômero, independentemente de qual for, pode ser feita por técnicas analíticas clássicas em um laboratório, como a cromatografia líquida quiral preparativa, para que depois seja utilizado como referência no processo de cristalização industrial.

Com o sólido cristalino racêmico e com o sólido cristalino com pureza óptica em mãos, poderemos avaliar suas diferenças para que possamos utilizar essas informações nos cristais obtidos no processo de cristalização. Uma das técnicas mais empregadas para avaliar as diferenças na estrutura cristalina é a espectroscopia de infravermelho (IV). Se o espectro de IV do sólido derivado do processo de cristalização for idêntico ao espectro de IV do sólido enantiopuro, então o sólido da resolução quiral apresenta uma mistura de conglomerado. Quando o espectro de IV do sólido derivado do processo de cristalização for idêntico ao espectro de IV do sólido racêmico e, consequentemente, diferente do sólido enantiopuro, é claro, trata-se do sólido racêmico. Uma outra alternativa é realizar a análise de difração de raios-X (XRD), contudo, a interpretação de um difratograma é trabalhosa e requer experiência.

Outra alternativa é realizar análise de DSC, através da determinação do calor de fusão do sólido racêmico e do sólido com o composto de pureza óptica. Por exemplo, o calor de fusão do enantiômero *L*-ácido 2-cloro-propiônico medido foi de 84,0 J.g⁻¹ (**Figura 41**). O valor do racemato foi em torno de 149,0 J.g⁻¹. Desse modo, quando avaliarmos o calor de fusão do sólido de mistura de conglomerado, o valor deverá ser próximo do valor do enantiômero puro. Se o valor for similar ao do sólido racêmico, então significa que o processo de resolução não funcionou.

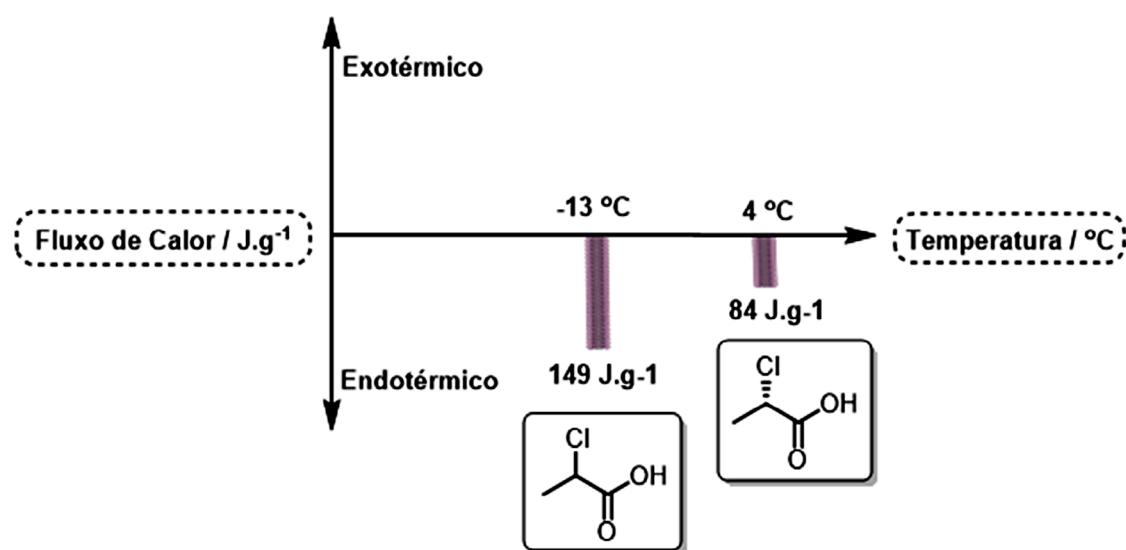


Figura 41. Diferença de propriedades físico-químicas em função da proporção de enantiômeros

Por fim, o sucesso do processo de resolução quiral através da técnica de cristalização depende de infraestrutura, conhecimento teórico e experimental e, claro, de muito esforço. A capacidade de realizar técnicas analíticas para obter informações tanto do racemato quanto dos enantiômeros isolados é de vital importância para o planejamento e, principalmente, para a avaliação dos resultados no processo de cristalização. Para isso, a técnica de cromatografia líquida de fase estacionária quiral, de modo preparativa, é a mais indicada para isolar os enantiômeros, enquanto a técnica de ressonância magnética nuclear é a mais indicada para a elucidação estrutural dos centros assimétricos.

Como exemplo, cito o medicamento quiral Albicar® (**Figura 42**), um fármaco da família das glicolurilas que está na fase pré-clínica, sendo utilizado como um agente tranquilizante e para distúrbios de órgãos vegetativos. Diferentemente de outras drogas lícitas comerciais da mesma família, como o Mebicar®, o Albicar® é quiral, pois

apresenta dois carbonos assimétricos no biciclo fundido (C^1 e C^5). Os testes farmacológicos foram realizados na sua forma racêmica, no entanto, de acordo com as boas práticas de obtenção de fármacos e de acordo com os órgãos reguladores, um estudo pré-clínico com cada enantiômero se faz necessário.

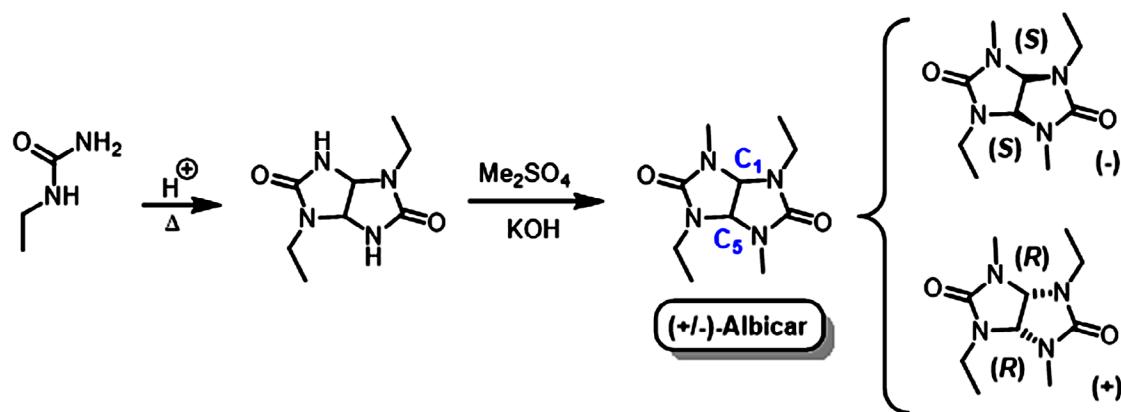


Figura 42. Síntese do fármaco albicar

Para isso, foi realizada a resolução quiral através da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com fase estacionária quiral. Após otimização da resolução via cromatografia, uma mistura de eluentes (propanol e hexano), em conjunto com a coluna quiral comercial ChiralcelOD®, foi considerado o melhor procedimento experimental. Óbvio que esse é um procedimento analítico para obter as informações necessárias de cada enantiômero na fase de planejamento, havendo, posteriormente, a necessidade de desenvolver um método de resolução quiral para a escala industrial. Importante mencionar que, dependendo das quantidades necessárias, os métodos analíticos não são suficientes para obter as dosagens necessárias nos estudos clínicos. O composto $1S,5S$ teve um tempo de retenção de 11,0 minutos, enquanto o enantiômero $1R,5R$ apresentou um tempo maior, 28 minutos.

Os testes farmacológicos de cada enantiômero mostraram que a forma (*S*) é ativa, ao passo que a forma (*R*) não manifesta atividades neurotrópicas, apenas nos ratos⁴⁹! Ademais, comparando as dosagens efetivas com os tempos de respostas, no caso da forma racêmica, foi empregada uma dose de 150,0 mg.kg⁻¹ e da forma enantiomericamente ativa foi empregada a metade, 75 mg.kg⁻¹. Observamos que ambos apresentam a forma enantiomericamente ativa em mesma quantidade, contudo, os resultados foram diferentes. O tempo de resposta da forma racêmica foi muito maior do que o tempo de resposta da forma enantiopura (composto 1*S*,5*S*), minimizando assim a dosagem necessária para efeito imediato. Além disso, o uso de racemato em concentrações maiores não melhorou a resposta nos testes⁵⁰.

Em vista dos bons resultados de atividade biológica do Albicar®, um estudo para a obtenção do fármaco quiral em escala industrial se faz imperativo. Kostyanovsky e colaboradores desenvolveram um método de resolução quiral via cristalização por adutos diastereotópicos⁵¹. O método desenvolvido emprega como agente de

⁴⁹. KRAVCHENKO, A. N.; BARANOV, V. V.; ANIKINA, L. V.; VIKHAREV, Y. B.; BUSHMARINOV, I. S.; NELYUBINA, Y. V. Neuroprotective Activity of (+)-(S)-2-[(1*S*,5*R*)-(3,7-Dioxo-2,4,6,8-Tetraazabicyclo[3.3.0]oct-2-yl)]-4-methylthiobutanoic acid. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, v. 38, n. 5, p. 550–557, set. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1134/S106816201205007X>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁵⁰. ANIKINA, L. V.; VIKHAREV, Y. B.; BARANOV, V. V.; MALYSHEV, O. R.; KRAVCHENKO, A. V. Preparative synthesis and pharmacological activity of Albicar racemate and enantiomers, *Mendeleev. Commun.*, v. 28, n. 3, p. 317-319, maio-jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.05.030>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁵¹. LENEV, D. A.; LYSSSENKO, K. A.; KOSTYANOVSKY, R. G., The chiral drug Albicar: resolution of its racemate via complexation with BINOL. *New J. Chem.*, v. 34, n. 3, p. 403-404, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/B9NJ00701F>. Acesso em: 23 jun. 2020.

resolução quiral o composto enantiomericamente puro (+)-BINOL (**Figura 43**). Esse agente é um dos mais empregados na indústria e também no meio científico, uma vez que é barato, estável, não higroscópico e de fácil acesso. Sabe-se que o BINOL forma estruturas cristalinas com diversas funcionalidades, como sulfóxidos, selenóxidos, fosfinóxidos, N-óxidos, entre outros grupos orgânicos funcionais. No entanto, ainda não havia menção com relação ao grupo funcional ureia.

Para otimizar a resolução quiral via cristalização, inicialmente, foi dissolvido o (*R*)-(+)- e (*S*)-(−)-BINOL em acetato de etila em presença de água em recipientes separados, a uma temperatura de 4°C. Após, a forma racêmica do (±)-Albicar® foi dissolvida em conjunto com cada BINOL. Depois de solubilizado o Albicar®, os cristais já começaram a se formar. As soluções restantes, às vezes denominadas de licor, foram separadas do precipitado. Os cristais obtidos do agente quiral (*R*)-(+) continham a (+)-Albicar® em um excesso enantiomérico de aproximadamente 90% (**Figura 43**). Quando os cristais obtidos foram recristalizados novamente pelo mesmo método, o ee aumentou para 96%. O complexo formado entre (+)-Albicar®/ (+)-BINOL foi destruído empregando-se NaOH, e o (+)-Albicar® foi então obtido de modo isolado, em 59% de rendimento.

Há dois pontos relevantes a destacar. O primeiro é que os 59% de rendimento são em relação à metade de todo o material de partida, ou seja, à forma racêmica do Albicar®. Em segundo lugar, e também muito importante para a indústria, é a capacidade de regeneração do (+)-BINOL. Após a destruição com NaOH, o (+)-BINOL foi acidificado, filtrado e isolado de modo satisfatório, sem perda significativa de rendimento. No caso do recipiente com o agente quiral (−)-BINOL, o resultado foi similar, obtendo assim o enantiômero (−)-Albicar®. O único parâmetro que variou um pouco foi o rendimento do medicamento, que diminuiu para 43%. Como o eutômero é o (+)-Albicar®, para um processo industrial, não há de se empregar ambos enantiômeros

do agente de resolução quiral, no entanto, para a otimização do processo, deve-se avaliar as duas formas enantioméricas.

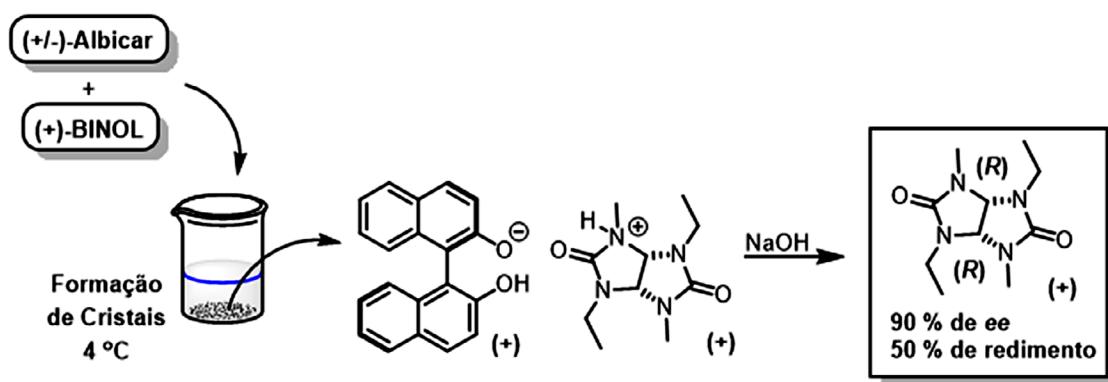


Figura 43. Processo de cristalização na resolução da molécula albicar

Outro ponto importante nesse processo de cristalização, relacionado à experiência no mesmo, conforme mencionado anteriormente, é que esse processo de resolução não funcionou sem a presença de água, ocorrendo a formação dos cristais na sua forma racêmica. Os dados de XRD de um monocrystal demonstraram a presença da molécula de água no retículo cristalino do aduto diastereomérico formado. Ou seja, há a presença de uma molécula de água por cela unitária do cristal. Como a configuração absoluta do Albicar® já era conhecida, não houve a necessidade de realizar experimentos adicionais para obter essa informação.

Assim, o Albicar® pode ser produzido em escala industrial, uma vez que o processo envolve insumos baratos (água e acetato de etila) e um agente de resolução quiral de fácil acesso e de baixo custo, que é o BINOL. Percebam que só após o desenvolvimento desse protocolo é que foi possível realizar os estudos clínicos finais, com a forma enantiometricamente ativa do Albicar® (Eutômero). Isso demonstra, claramente, a complexidade da indústria farmacêutica e como os diferentes aspectos da cadeia produtiva interagem de modo significativo nas decisões finais.



CAPÍTULO ONZE

RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor compreenderá o processo de resolução cinética enzimática. O leitor perceberá que as enzimas são agentes de resolução quiral extremamente eficientes, devido à elevada quimiosseletividade e esteresseletividade. Ademais, serão abordadas as vantagens e as limitações das biotransformações. Como exemplo, citaremos a quiralidade do átomo de enxofre, na forma de sulfóxido.

Desde os tempos de Pasteur e Fischer, nós sabemos que qualquer sistema biológico é complexo, e que seu emprego como um reagente numa reação química era improvável até o século passado. Havia grandes desafios para que uma enzima pudesse ser utilizada pelos químicos orgânicos sintéticos, por exemplo: como manipular um organismo vivo, como calcular sua estequiometria e como otimizar a reação para fornecer rendimentos satisfatórios. Portanto, os químicos hesitaram por muito tempo em relação ao uso de sistemas biológicos em suas reações.

A evolução das tecnologias, como a bioinformática, auxiliou no desenvolvimento de metodologias modernas para o estudo dos sistemas biológicos. Com essas novas ferramentas, surgiram dois

grandes protagonistas nesse campo do conhecimento: os microbiologistas e os bioquímicos. Suas pesquisas auxiliaram de modo imperativo o desenvolvimento da biotecnologia, em especial dos sistemas fermentativos⁵². Ademais, contribuíram para o isolamento e a produção industrial de enzimas, com preços equivalentes aos dos reagentes químicos. Desenvolveram também novas formas de manipular e aplicar os sistemas biológicos, diminuindo as perdas e tornando o processo industrial passível de otimização. Embora o mecanismo de muitas reações químicas realizadas por meios biotecnológicos ainda não tenha sido completamente esclarecido, o seu conhecimento empírico e suas vantagens reacionais tornaram as enzimas e os microrganismos ferramentas versáteis em diferentes processos industriais.

A biocatálise representa um dos principais pilares da biotecnologia. Essa área ganhou grande respaldo nos processos industriais, uma vez que a maioria utiliza a catálise tradicional, representando assim uma alternativa viável para muitos processos. Além disso, a catálise hoje representa, aproximadamente, 80% de todos os processos industriais.

As enzimas são catalisadores naturais no metabolismo dos organismos vivos. Desse modo, são as principais macromoléculas empregadas em síntese orgânica e na resolução de enantiômeros. Obviamente, o seu emprego não será do mesmo modo como utilizamos os reagentes químicos, caso contrário, poderá ocorrer a *desnaturação da enzima*, ou seja, a perda de sua atividade biológica (biocatalítica). Como as enzimas são produzidas e atuam nos organismos vivos, diversos cuidados devem ser adotados, como especificado a seguir.

⁵². ROBERTS, S. M.; TURNER, N. J.; WILLETS, A. J.; TURNER, M. K. *Introduction to Biocatalysis Using Enzymes and Micro-organisms*. UK: Cambridge University Press, 1995.

- Enzimas são sensíveis: as enzimas atuam em sistemas biológicos que apresentam condições reacionais constantes, como temperatura, concentração, pH, entre outras. Nesse sentido, as enzimas não toleram condições extremas, como um reagente tradicional, para que possam reagir mais rápido ou para melhorarem o rendimento da reação.
- Enzimas têm um custo elevado: é claro que algumas enzimas que são produzidas em larga escala acabam oferecendo um preço competitivo. No entanto, caso seja necessário o uso de alguma enzima com atividade biocatalítica específica para um determinado processo farmacêutico, por exemplo, provavelmente o preço será elevado.
- Enzimas são ativas apenas para os seus substratos naturais: um tipo de enzima catalisa apenas um determinado tipo de reação, para o qual ela foi produzida, isso se chama *especificidade catalítica*. No entanto, esse fato não é completamente verdadeiro, pois sabemos que enzimas podem atuar com substratos distintos. É claro que sua abrangência é mais limitada do que um reagente tradicional, mas, cada vez mais, encontram-se novas aplicações para um mesmo tipo de enzima. Essa propriedade da enzima de atuar com diferentes substratos é denominada de *promiscuidade catalítica*.
- Enzimas atuam no seu meio natural: similarmente ao item anterior, as enzimas apresentam uma atividade catalítica máxima em seu ambiente natural e, quando modificado o meio, podem diminuir ou até mesmo perder sua atividade biocatalítica. Alternativas vêm surgindo para que se possa utilizar as enzimas em diferentes condições experimentais, tendo destaque hoje a *imobilização de enzimas*, para que sua atividade não mude em diferentes meios reacionais.

Apesar de ter mencionado os cuidados adicionais e as limitações que as enzimas apresentam, por outro lado, elas se destacam,

devido às suas propriedades biocatalíticas. Essas vantagens vêm sendo exploradas em diferentes setores industriais, tendo destaque os setores farmacêutico e química fina. Dentre as principais vantagens, destacamos as seguintes/algumas:

- Enzimas são altamente eficientes: a velocidade de uma reação química catalisada por uma enzima pode ser entre $10^8 - 10^{10}$ vezes maior do que a reação sem o biocatalisador. Em alguns casos, o valor pode ser bem maior do que essa faixa. Essa alta eficiência ocasiona consigo uma outra vantagem. As reações catalisadas por agentes químicos tradicionais, normalmente, são empregadas em concentrações entre 0,1-1,0%, para reações com excelentes performances. Como a eficiência da reação biocatalítica é maior, isso faz com que a concentração da enzima seja entre $10^{-3}-10^{-4}\%$, diminuindo assim sua quantidade necessária e, consequentemente, diminuindo o custo total do processo;
- Enzimas são ambientalmente aceitáveis: baseado nos doze princípios da química verde, a busca por reações e processos industriais ambientalmente amigáveis é um fator imperativo em qualquer setor industrial. O uso da química de modo sustentável proporciona benefícios, não apenas para o meio ambiente, mas principalmente para a diminuição dos custos da companhia. Diferentemente de metais e matéria-prima derivada de petróleo, as enzimas não são tóxicas e são biodegradáveis;
- Enzimas atuam sob condições reacionais brandas: como mencionado anteriormente, as enzimas atuam de modo natural sob condições constantes e brandas, exatamente por estarem presentes nos organismos vivos. Logo, as condições experimentais de atuação da enzima também serão de modo brando, por exemplo, pH entre 5,0 e 8,0 e temperatura entre 20 e 40°C. Esse fator diminui os custos da companhia, além de ser um processo menos insalubre. Importante mencionar que esse fator também limita os parâmetros de otimização de um processo industrial;

- Enzimas não são restritas aos seus substratos naturais: como mencionado anteriormente, as enzimas apresentam a capacidade de atuar com substratos, para os quais não foram produzidas. As enzimas mais exploradas atualmente são aquelas que apresentam uma elevada promiscuidade catalítica;
- Enzimas podem atuar em ambientes distintos aos seus naturais: sabe-se que as enzimas atuam em meios aquosos, tornando a aplicação em solventes distintos um desafio. Atualmente, com a possibilidade de imobilização de enzimas, ou seja, de impregná-las em uma matriz para que não percam sua atividade biocatalítica em outros ambientes, as enzimas podem ser utilizadas em solventes orgânicos, bem como, se necessário, em água.

Satisfatoriamente, há diferentes tipos de enzimas que podem ser aplicados num grande escopo de reações químicas. As enzimas são divididas em seis classes, segundo o tipo de reação catalisada: 1) Oxirreduases: catalisam reações de óxido-redução; 2) Transferases: catalisam reações de transferência de grupos de uma molécula para outra; 3) Hidrolases: catalisam reações de hidrólise; 4) Liases: catalisam reações de quebra de ligações, formando dupla ligação ou, ainda, catalisam a adição de grupos a duplas ligações; 5) Isomerases: catalisam reações de mudança intramolecular em que um substrato é transformado em um produto isômero; e 6) Ligases: catalisam a formação de ligação covalente de moléculas com simultânea quebra de uma ligação de alta energia. A nomenclatura das enzimas foi proposta em 1956 pela União Internacional de Bioquímica (IUB), que sistematizou as classes e os nomes dos biocatalisadores. Os nomes sistemáticos incluem o substrato, a reação catalisada e a terminação, como exemplo, substrato + tipo de reação catalisada + sufixo *ase*.

Similarmente aos catalisadores tradicionais, as enzimas, de modo geral, aceleram as reações químicas, contudo não interferem

na posição do equilíbrio químico, ou seja, não modificam as propriedades termodinâmicas do processo. Assim, as enzimas podem atuar em ambos os sentidos de um equilíbrio químico. Quando abordamos as questões reacionais de uma enzima, destacamos os seguintes pontos:

- Quimiosseletividade: essa propriedade refere-se à capacidade de uma substância ou de um catalisador de reagir com apenas uma funcionalidade de outra substância, não ocorrendo reações paralelas e, consequentemente, não diminuindo o rendimento da reação. As enzimas apresentam uma elevada quimiosseletividade, pois são produzidas para atuar num determinado tipo de reação, especificamente, permanecendo intactos os outros grupos funcionais da substância;
- Enantiosseletividade e/ou Diastereosseletividade: as enzimas são macromoléculas constituídas por unidades básicas de aminoácidos. Como já vimos, os aminoácidos apresentam uma homoisomeria (L), tornando a enzima uma molécula completamente quirial. Como resultado disso, qualquer interação da enzima com um substrato que apresente quirialidade irá interagir de modo único. No caso de moléculas *pró-quirais*, ou seja, moléculas quirais cuja reação irá formar uma molécula quirial, a interação com a enzima também acontecerá de modo enantiosseletivo.

As enzimas apresentam estrutura e conformação complexas, que são caracterizadas por quatro tipos de informações. A estrutura primária refere-se à ordem em que aminoácidos estão ligados. A estrutura secundária representa o tipo de interação intermolecular nas cadeias de aminoácidos. Entre os distintos tipos, destacam-se a estrutura α -hélice e a β -pregueada. A estrutura terciária está relacionada ao modo como as estruturas secundárias estão alocadas. Por fim, a estrutura quaternária está relacionada com a conformação total da enzima, considerando principalmente as

particularidades do sítio ativo. Com base nesse sítio ativo, que é o local onde as reações são catalisadas, podemos propor o mecanismo de reação, e tentar entender a estereoseletividade dela. Essa última propriedade tem grande destaque no processo de resolução cinética enzimática. Importante relembrar que esse fenômeno foi reconhecido por Emil Fischer, em 1898.

No contexto biológico, o enantiômero que apresenta afinidade com a enzima é denominado de *eutômero*. O enantiômero que apresenta uma menor atividade, ou não apresenta, é denominado de *distômero*. A principal preocupação em relação ao distômero é em não apresentar propriedades tóxicas, como ocorrido no emblemático caso da Talidomida®. A relação entre os enantiômeros que apresentam determinadas atividades biológicas é denominado de *proporção eudísmica*. Essa relação também pode ser expandida para as características biocatalíticas de uma enzima, pois, apesar de ela estar atuando fora de um organismo vivo, sua atividade irá proporcionar o enantiômero ou a mistura de enantiômeros, numa determinada proporção, de acordo com a afinidade biológica.

A natureza sempre produz uma enzima para que exerça uma atividade biocatalítica e produza um único enantiômero. Nesse sentido, é praticamente impossível induzir uma enzima para que ela produza sua forma enantiomérica, diferentemente de catalisadores tradicionais quirais, em que a quiralidade pode ser modulada. Recentemente, descobriu-se a propriedade de algumas enzimas, como se fossem a imagem especular de um tipo de enzima, que acaba produzindo o enantiômero contrário⁵³.

⁵³. MUGFORD, P. S.; WAGNER, U.; JIANG, Y.; FABER, K.; KAZLAUSKAS, R. Enantiocomplementary Enzymes: Classification, Molecular Basis for The Enantio preference, and Prospects for Mirror-Image Biotransformations. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 47, n. 46, p. 8782-8793, nov. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.200705159>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Outra propriedade inerente de muitas enzimas é a necessidade de um *cofator* para poderem exercer suas atividades biológicas. Os cofatores são moléculas que se ligam às enzimas para que elas possam promover sua atividade catalítica. A finalidade dessa ligação é promover o controle de oxidação-redução (redox) da enzima ou fornecer a energia necessária para clivar/formar ligações químicas. Esse é um fator limitante, pois esses “reagentes biológicos” são, na sua maioria, instáveis e caros. A busca por alternativas ainda está no início, como o uso de reagentes facilmente disponíveis, tornando esse fator um ponto importante a ser considerado no processo industrial.

Com base nessa necessidade de um cofator, por muitas enzimas, surge a oportunidade simples de resolver essa limitação. O uso das células, no lugar das enzimas isoladas, é uma alternativa elegante para resolver a questão do cofator, uma vez que, na célula, há todas as condições necessárias para a enzima atuar, especialmente o cofator. Ademais, o emprego da célula ou do sistema biológico total representa uma economia de custos, pois não há a necessidade de isolar a enzima. Uma outra característica desejável é que, normalmente, o emprego de células proporciona elevadas atividades biológicas, devido à não modificação do meio em que a enzima atua.

Por fim, como qualquer processo industrial, esse também apresenta desvantagens. O uso de sistemas biológicos, como uma levedura, no lugar da enzima isolada gera grandes volumes reacionais, acarretando uma grande quantidade de biomassa como resíduo reacional. As possibilidades de reutilização e imobilização são bastantes limitadas, devido à perda de atividade biológica. Apesar dessas limitações, o uso de sistemas biológicos na produção de insumos de alto valor agregado é uma realidade, sendo utilizado para preparar desde simples aminoácidos até produtos elaborados de alta demanda, como a Penicilina.

Quando se trata do mecanismo de ação das enzimas, diversas teorias e estudos experimentais são realizados para fornecer pistas a respeito do modo como elas catalisam as reações. A primeira proposta de modelo para explicar o mecanismo de ação das enzimas foi desenvolvida por E. Fischer, em 1894, denominado de *modelo chave-fechadura* (**Figura 44**). Essa teoria assume que a enzima e o substrato interagem de modo similar ao abrir/fechar uma fechadura com uma chave. A pequena molécula seria a chave, enquanto a macromolécula (enzima) seria a fechadura. Apenas um tipo de molécula pode se encaixar de modo efetivo na enzima (fechadura), explicando assim a elevada especificidade delas. Esse modelo apresenta uma importante limitação, pois considera que a pequena molécula e a enzima são rígidas, não explicando como uma enzima pode atuar com outros substratos, ou seja, como a fechadura pode abrir/fechar com mais de uma chave. Em outras palavras, esse modelo não consegue explicar a promiscuidade catalítica das enzimas.

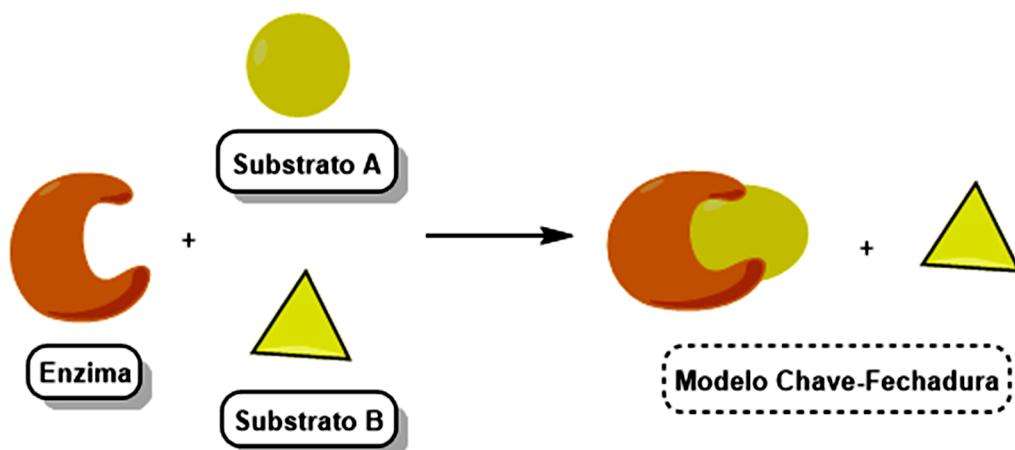


Figura 44. Modelo chave-fechadura na interação com enzimas

Com base nessa limitação, foi desenvolvido um novo modelo de ação catalítica das enzimas. Por volta de 1960, surge o *modelo*

encaixe-induzido, proposto por Koshland Jr. (**Figura 45**)⁵⁴. Esse modelo assume que, durante a formação do complexo enzima-substrato, a enzima modifica a sua conformação para que a interação ocorra do modo mais efetivo possível. Desse modo, essa teoria explica como uma determinada enzima pode catalisar um substrato para o qual não foi produzida. O principal exemplo são as lipases, que conseguem converter uma grande variação de estruturas químicas, que são distintas dos seus substratos naturais. Obviamente, há melhorias nesse modelo, considerando questões entrópicas, interações eletrostáticas, interações covalentes, etc.

Um exemplo é o *modelo substituição-solvatação*. Esse modelo considera que, no sítio ativo e na enzima como um todo, há inúmeras moléculas de água que fazem parte da estrutura da enzima, sendo denominadas de *água-estrutural*. Quando o substrato interage com a enzima, há uma substituição das moléculas de água pela molécula do substrato, de modo que o substrato mais efetivo será aquele que consegue interagir de modo similar às moléculas de água do sítio ativo. Essa teoria explica o porquê de substratos pequenos apresentarem uma menor efetividade catalítica do que substratos maiores, pois não conseguem promover a substituição de todas as moléculas de água do sítio-ativo.

O desempenho de uma reação catalisada por uma enzima é característico de sua atividade biológica. É uma medida para quantificarmos a capacidade de uma amostra de enzimas em catalisar uma dada reação. No caso de um reagente tradicional, é possível modular o rendimento e a velocidade da reação através de sua concentração no meio reacional. Por outro lado, quando nos referimos a uma enzima, uma elevada quantidade dela no meio reacional não

⁵⁴. KOSHLAND, D. E. Application of a Theory of Enzyme Specificity to Protein Synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 44, n. 2, p. 98-104, fev. 1958. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.44.2.98>. Acesso em: 23 jun. 2020.

significa, necessariamente, que fornecerá melhores resultados, quando comparada a uma outra amostra de enzima. A medida de atividade catalítica seria uma medida para identificarmos o número de enzimas ativas, dentro de uma determinada amostra, sendo expressa na forma de I.U. (International Unit = 1 I.U. = 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}$ de substrato transformado).

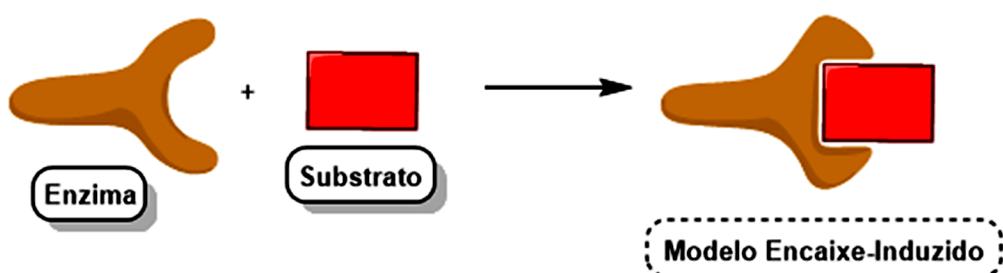


Figura 45. Modelo encaixe-induzido na interação com enzimas

Esse modo de identificar a capacidade catalítica de uma enzima é de elevada relevância, uma vez que, num processo de isolamento de uma enzima, por exemplo, muitas vezes o que pode acontecer é que o ambiente da enzima pode se tornar não ideal, perdendo assim atividade catalítica. É como se a concentração da enzima tenha aumentado, no entanto, a sua maioria presente na amostra não consegue catalisar a reação. Por isso o uso apenas da concentração não seria suficiente para caracterizar a efetividade da enzima. Obviamente, há procedimentos experimentais para propiciar a atividade catalítica de uma enzima, sendo considerado, muitas vezes, a realização de uma reação padrão para determinar se a eficiência catalítica continua a mesma ou diminuiu, devido ao tempo armazenado ou pela presença de impurezas. Por fim, a atividade catalítica de uma enzima com o seu substrato natural será sempre maior do que com um substrato não natural.

Neste momento, chegamos à resolução cinética enzimática. Essa resolução é baseada na diferença de velocidade de reação da

enzima [E] com os enantiômeros do substrato [S]. Sabemos que a função do catalisador é baixar a energia de ativação (ΔG^\ddagger) de uma determinada reação (**Figura 46**), tornado assim a velocidade de reação mais rápida. Como o modo de interação entre os enantiômeros do substrato com a enzima é diferente, o abaixamento da energia de ativação ($\Delta G_{(S)}^\ddagger$) não ocorrerá com a mesma intensidade. Assim, a velocidade de reação dos enantiômeros será diferente, fazendo com que a cinética de um enantiômero seja muito mais rápida do que a do outro enantiômero. Isso é possível, uma vez que a interação enzima-substrato forma um intermediário denominado *complexo enzima-substrato* [ES], que é diastereoisomérico, devido ao ambiente quiral da enzima, ou seja, cada enantiômero fornecerá um complexo enzima-substrato com energia única. Uma vez formado o produto [EP], é necessária uma energia de dissociação do produto do sítio-ativo catalítico (ΔG_p^\ddagger), devido a essa elevada energia de interação.

Supondo uma reação da enzima [E] com os enantiômeros (*R*) e (*S*) de um determinado substrato [S], os complexos enzima-substratos diastereoméricos formados serão $[ES_{(R)}]$ e $[ES_{(S)}]$ (**Figura 47**), os quais possuirão diferentes valores de energia livre (ΔG^\ddagger) para os seus respectivos estados de transição $[ES_{(R)}]^\ddagger$ e $[ES_{(S)}]^\ddagger$. O resultado é a diferença na energia de ativação para ambos os substratos enantioméricos e, como consequência, um enantiômero será transformado mais rapidamente que o outro. O valor da diferença em energia livre, expressa em $\Delta\Delta G^\ddagger$, fornece uma medida direta da enantiosseletividade da reação. Quanto maior a diferença de energia ($\Delta\Delta G^\ddagger$) entre os complexos, maior será a enantiosseletividade da resolução cinética enzimática. Diferenças de energia entre os intermediários acima de 2,0 kcal.mol⁻¹, normalmente, já são o bastante para fornecer resultados satisfatórios (> 95% de ee). Mesmo diferenças pequenas, em torno de 0,65 kcal.mol⁻¹, proporcionam excessos enantioméricos acima de 50%.

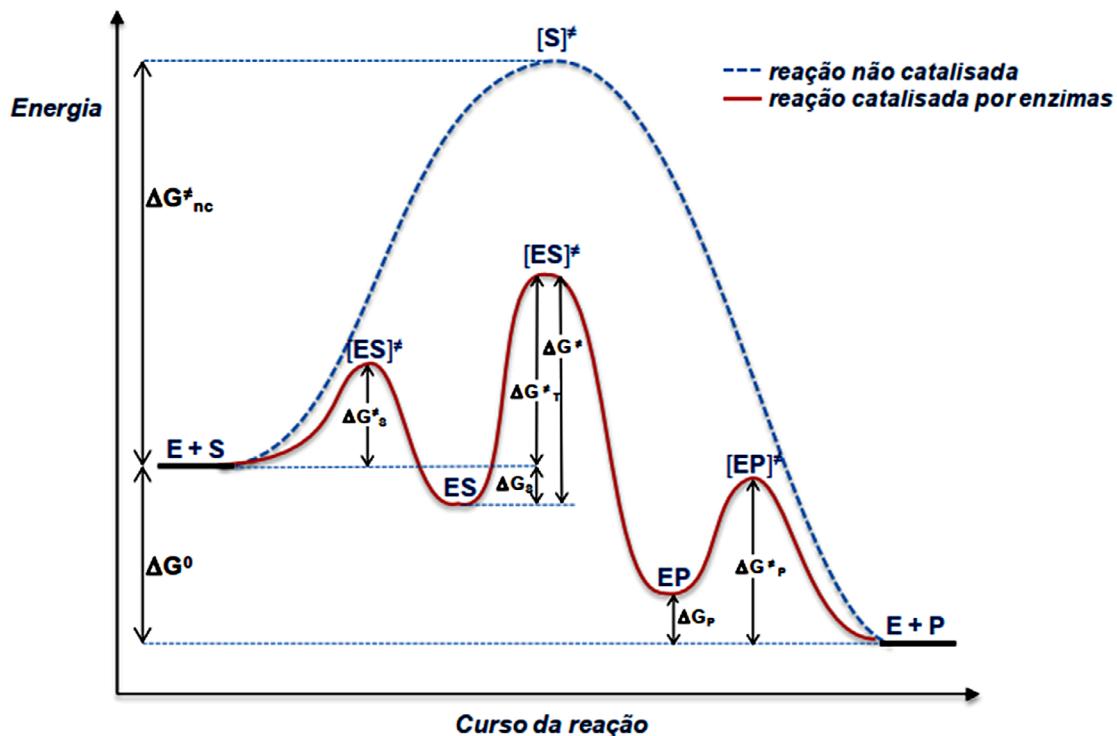


Figura 46. Curso da reação na catálise enzimática

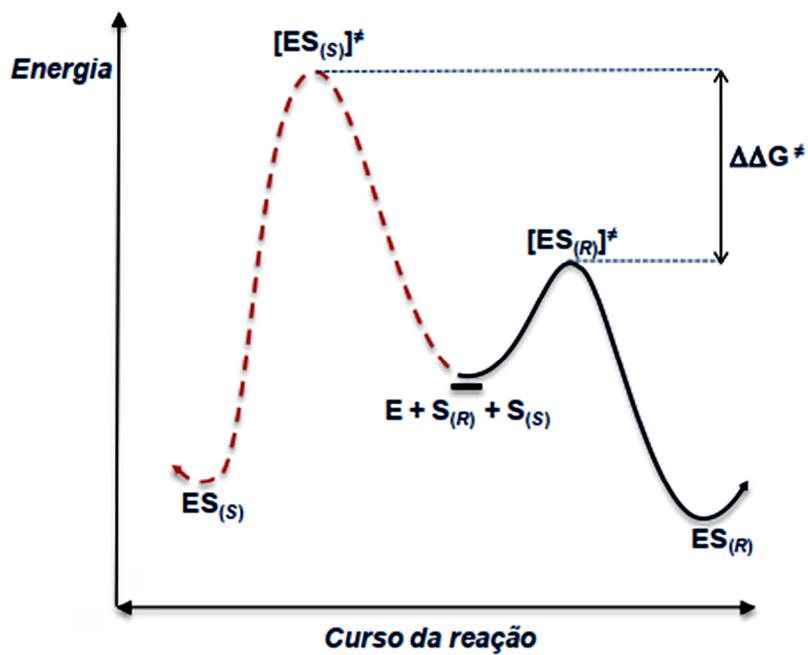


Figura 47. Diferença de energia entre estereoisômeros na catálise enzimática

Como exemplo, menciono os compostos que apresentam o elemento enxofre. Eses compostos organosulfurados representam uma importante classe de substâncias orgânicas bioativas, presente em diversos sistemas biológicos. Para se ter uma ideia, o elemento enxofre está presente, em teor de massa, em torno de 1% de nossa massa corpórea, em conjunto com os átomos de sódio e potássio. Muitos compostos de enxofre estão presentes em nosso metabolismo, como, por exemplo, os aminoácidos cisteína e metionina, bem como os peptídeos glutationa e cistationa. Além disso, muitos fármacos sintéticos contêm o átomo de enxofre.

O átomo de enxofre apresenta uma característica similar ao átomo de carbono: a quiralidade. Esse elemento pode estar na forma divalente, que não apresenta a propriedade de ser assimétrico, ou na forma de sulfóxido, em que há a assimetria (**Figura 48**). Há outra espécie ainda na forma mais oxidada do átomo de enxofre que é a sulfona, em que também não há assimetria, pois o átomo de enxofre apresenta dois ligantes iguais. O sulfóxido apresenta a forma do tetraedro, no entanto, um dos ligantes é substituído por um par de elétrons. Devido a essa substituição, é chamado de *estrutura piramidal*, pois o par de elétrons proporciona uma maior repulsão do que os átomos ao redor do átomo central. A inversão do centro piramidal do sulfóxido exige uma energia em torno de 35–43 kcal.mol⁻¹, possibilitando a ocorrência da assimetria. No caso do elemento análogo, o selenóxido, a energia de inversão é bem menor, fazendo com que a ocorrência da quiralidade seja muito mais limitada.

A possibilidade do átomo de enxofre de estar em distintas formas oxidadas representa uma característica importante desse átomo, que é o *efeito antioxidante*. Esse caráter do átomo de enxofre tem a capacidade de eliminar espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio que são formadas por diversos agentes químicos, físicos, microbiológicos e, especialmente, em diversos processos fisiopatológicos.

Quando essas espécies reativas estão em grande quantidade, podem gerar um estresse oxidativo. Nesse contexto, as substâncias antioxidantes atuam para minimizar esse estresse, contribuindo para a manutenção do balanço redox celular. Existem as substâncias *endógenas*, como alguns hormônios e aminoácidos, bem como as substâncias *exógenas*, que apresentam os átomos de enxofre ou selênio. Dentro das substâncias endógenas que contêm o átomo de enxofre, destaco o ácido lipóico, um cofator essencial em vários complexos enzimáticos, que apresenta a atividade antioxidante e atua como regenerador de formas oxidadas da glutationa e α -tocoferol⁵⁵.

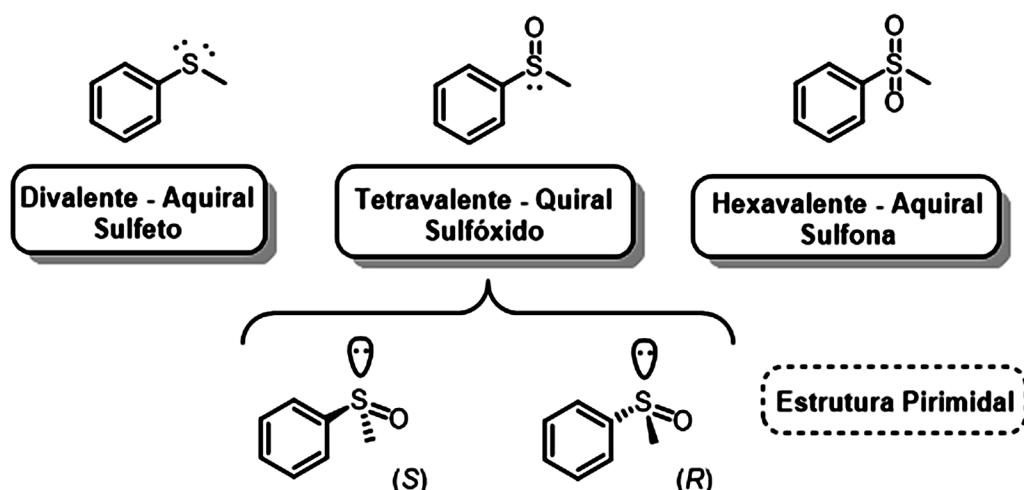


Figura 48. Formas assimétricas do átomo de enxofre

^{55.} GUARATINI, T.; MEDEIROS, M. H. G.; COLEPICOLO, P. Antioxidantes na Manutenção do Equilíbrio Redox Cutâneo: Uso e Avaliação de sua Eficácia. *Quim. Nova*, v. 30, n.1, p. 206-213, fev. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100033>. Acesso em: 23 jun. 2020.

A quiralidade e o átomo de enxofre são um campo vasto, tanto do ponto de vista do químico sintético quanto dos bioquímicos⁵⁶. O desenvolvimento de metodologias sintéticas para a oxidação de sulfetos para sulfóxidos de modo enantio- ou diastereosseletivo é uma tarefa árdua e que vem sendo pesquisada por muitos cientistas, tendo em vista os benefícios dos compostos organosulfurados. A determinação da configuração dos sulfóxidos é outra tarefa difícil, devido à presença de um par de elétrons e de um átomo de oxigênio no centro assimétrico, mesmo empregando técnicas modernas de RMN e XDR⁵⁷.

Uma forma de obtermos o sulfóxido quiral é através da resolução cinética enzimática, uma vez preparado o sulfóxido de modo tradicional (racêmico). O primeiro trabalho publicado envolvendo a resolução de sulfóxidos foi em 1986, no qual foi relatada a hidrólise de éster contendo o grupo sulfóxido de forma enantiosseletiva através de células da bactéria *Corynebacterium equi* (**Figura 49**). Nesse estudo, os autores isolaram os ésteres que não reagiram, porém, sem conseguir recuperar os produtos de hidrólise do meio reacional. Do ponto de vista industrial, essa impossibilidade de recuperar o subproduto é insatisfatória, pois o ácido pode ser transformado novamente em éster ou pode-se encontrar outra finalidade para essa matéria-prima elaborada.

⁵⁶. BENTLEY, R. Role of Sulfur Chirality in the Chemical Processes of Biology. *Chem. Soc. Rev.*, v. 34, n. 7, p. 609-624, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/B418284G>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁵⁷. HAN, J.; SOLOSHONOK, V. A.; KLIKA, K. D.; DRABOWICZ, J.; WZOREK, A. Chiral Sulfoxides: Advances in Asymmetric Synthesis and Problems with the Accurate Determination of the Stereochemical Outcome. *Chem. Soc. Rev.*, v. 47, n. 4, p. 1307-1350, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C6CS00703A>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Através da reação, percebemos que a resolução cinética enzimática pode proporcionar um rendimento de 50%, no máximo, pois na mistura racêmica temos uma proporção de 50:50 para cada enantiômero presente nos reagentes. A título de melhorarmos os excessos enantioméricos, pode-se delimitar/maximizar o rendimento de conversão para garantir um maior excesso enantiomérico. Por exemplo, na reação da **Figura 49**, caso o enantiômero de interesse esteja no ácido carboxílico, produto da reação, então podemos diminuir o tempo de conversão para diminuir o rendimento da reação (< 50%), e assim garantirmos um elevado excesso enantiomérico do ácido carboxílico, pois todo o enantiômero que não é desejado permanecerá intacto. Caso o enantiômero de interesse esteja no éster, devido à menor velocidade de reação enzimática, pode-se realizar o mesmo raciocínio, agora deixando a reação num tempo maior, aumentando o rendimento de conversão e garantindo que todo o enantiômero que não é desejado seja transformado no ácido carboxílico. Essa relação de custo-benefício deve ser avaliada caso a caso, considerando os rendimentos, excessos enantioméricos e a possibilidade de reutilização dos substratos, bem como do biocatalisador.

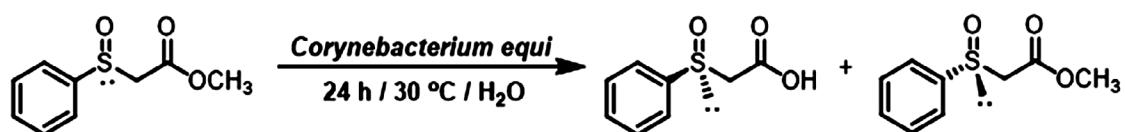


Figura 49. Reação de resolução cinética enzimática

A resolução cinética enzimática remete à perda de 50% da matéria-prima, uma vez que há o enantiômero não desejado. No entanto, as biotransformações também resolveram essa questão e auxiliaram no desenvolvimento de métodos mais práticos e seletivos para a conversão enantiosseletiva de sulfetos para sulfóxidos, aproveitando assim 100% da matéria-prima. Por exemplo, Ogawa e colaboradores desenvolveram um método biocatalítico para a oxidação

assimétrica do átomo de enxofre dos aminoácidos *L*-metionina, *L*-etionina, S-metil-*L*-cisteína, S-etil-*L*-cisteína e S-alil-*L*-cisteína⁵⁸. Esse método é muito importante, pois elimina o uso de catalisadores metálicos que são rotineiramente empregados na oxidação quiral do átomo de enxofre, como os metais titânio, vanádio, ferro, manganês, molibdênio, cobre, prata e rutênio. Ademais, a síntese de aminoácidos contendo o elemento enxofre na forma de oxidada (sulfóxido) é de vital importância para a identificação e quantificação de metabólitos e, consequentemente, para a elucidação de rotas metabólicas.

Para o desenvolvimento desse bioprocesso, os autores utilizaram a Fe(II)/α-cetoglutarato desoxigenase (FCD), a partir da bactéria *Bacillus thuringiensis*. Essa bactéria está presente no solo em diversos lugares, sendo *gram*-positiva, aeróbica e capaz de sobreviver em diversos tipos de climas e ambientes. O procedimento consistiu no emprego dos substratos (aminoácidos) numa concentração de 50 mM durante 4,0 horas a 28°C, resultando em rendimentos quase quantitativos (94–99%) para a maioria dos substratos. Todos os aminoácidos contendo o átomo de enxofre oxidaram para a forma (+), demonstrando a especificidade química da enzima. Os excessos diastereoméricos (*ed*) foram maiores do que 99%, sendo os compostos considerados diastereomicamente puros (**Figura 50**). Nesse caso, é considerado diastereoisômero, pois já tem um centro assimétrico definido na molécula. Relembrando, quando há mais de um centro assimétrico, há a possibilidade de formação de enantiômeros e também de diastereoisômeros.

⁵⁸. HIBI, M.; KAWASHIMA, T.; YAJIMA, H.; SMIRNOV, S. V.; KODERA, T.; SUGIYAMA, M.; SHIMIZU, S.; YOKOZEKI, K.; OGAWA, J. Enzymatic synthesis of chiral amino acid sulfoxides by Fe(II)/α-ketoglutarate-dependent dioxygenase. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 24, n. 17, p. 990-994, set. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2013.07.017>. Acesso em: 23 jun. 2020.

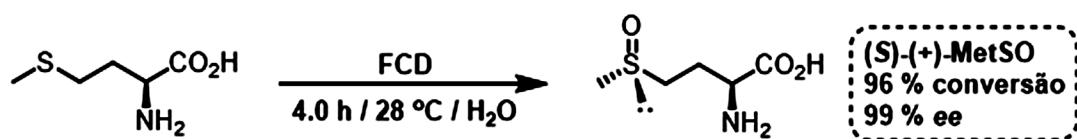


Figura 50. Reação de oxidação assimétrica enzimática

A atividade catalítica medida foi de 0,064 I.U. ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$). As variações observadas foram para os aminoácidos contendo os grupos S-etyl, para os quais foi necessário um tempo maior do que para os grupos S-metil. Isso deve-se ao fato de que o grupo S-metil é um substrato natural, tendo assim uma atividade catalítica máxima. Ademais, no caso do grupo S-alil, a conversão foi menor (67%), possivelmente por causa das interações do tipo $\pi-\pi$, que modificam a reatividade do substrato com a enzima.



CAPÍTULO DOZE

TIANFENICOL: ESTRATÉGIAS PARA REUTILIZAR O ENANTIÔMERO RESIDUAL

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor compreenderá a importância de reutilizar o enantiômero residual. Através deste estudo de caso, o leitor observará as três principais alternativas para a reutilização do distômero derivado da síntese do Tianfenicol. Ademais, serão contextualizadas as principais propriedades que podem ser moduladas para um fármaco por meio do processo de formulação.

Tianfenicol (Glitisol[®]) é um antibiótico indicado para o tratamento de infecções respiratórias, cirúrgicas, geniturinárias, entre outras. Esse medicamento é de amplo espectro, eficaz nas infecções localizadas ou acometendo mais do que um sistema do organismo, além de ter ação rápida (2h após sua ingestão). Esse composto foi primeiramente sintetizado em 1951, sendo até hoje um antibiótico usado em pessoas e animais. Pertence à família dos compostos *amfenicóis*, que inclui o cloranfenicol e o florfenicol (**Figura 51**)⁵⁹.

⁵⁹. ELKS, J.; GANELLIN, C. R. *Dictionary of Drugs*. London: Chapman and Hall, 1990.

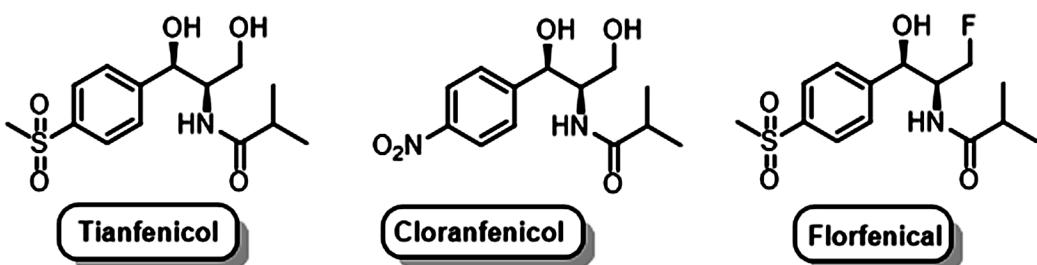


Figura 51. Antibióticos com centro assimétrico

A relação da estereoquímica com a atividade biológica é extremamente específica, e nela a configuração *D*-threo é essencial para o sucesso do fármaco. Assim, a forma ativa (eutômero) apresenta um amplo espectro de atividade contra bactérias do tipo *gram-negativas*, enquanto o outro enantiômero não apresenta atividade biológica (distômero). Todos os compostos da família dos amfenicóis apresentam o mesmo tipo de mecanismo de ação bactericida, que envolve a inibição da enzima peptidil transferase.

O Tianfenicol e seus derivados estão no mercado desde a década de 1960 e são utilizados nos setores farmacêutico e veterinário. Contudo, recentemente, o Cloranfenicol foi banido do mercado, pois sua utilização em animais que são voltados à na produção de alimentos resultava na permanência do fármaco no alimento. O Tianfenicol de uso veterinário não apresenta esse efeito, sendo amplamente utilizado e chegando a valores de produção em torno de 100 mil toneladas por ano. A diferença do Tianfenicol entre o seu uso veterinário e o seu uso farmacêutico está na formulação. Mesmo para pacientes humanos, dependendo do tipo de paciente (idoso, adulto ou criança) ou do nível de enfermidade (necessidade de concentrações elevadas e efeito rápido), a formulação será modificada. Assim, antes de abordar o processo sintético do Tianfenicol, faremos uma breve abordagem sobre o processo de sua formulação.

Muitos medicamentos apresentam baixa biodisponibilidade, devido à baixa solubilidade em água. Para minimizar essa limitação,

são empregadas outras substâncias, denominadas ingredientes ou excipientes, para que se possa melhorar a biodisponibilidade, bem como a estabilidade num processo denominado de *formulação*. Essa etapa do processo de produção de um medicamento é muito importante, pois tem a capacidade de modular a farmacocinética do medicamento, minimizando os efeitos colaterais. No caso da solubilidade, há duas rotas para otimizar esse parâmetro: o uso de agentes solubilizadores ou a dispersão de sólidos amorfos. Normalmente, utiliza-se a primeira opção, pois, com a dispersão de sólidos amorfos, pode ocorrer a cristalização do fármaco durante o processo de absorção, diminuindo a concentração da dose. O uso de agentes solubilizadores é feito através da complexação do fármaco com substâncias de caráter anfifílico (ex. Lecitina), ou com a inclusão em substâncias altamente solúveis em água (ex. Ciclodextrinas). Ademais, no processo de formulação, em conjunto com os agentes solubilizadores, pode-se adicionar outras substâncias para que inhibam a cristalização, tornando o sistema de liberação do fármaco mais eficiente. Pode-se utilizar o fármaco também na forma de suspensões ou na forma de semissólidos (gel), que também irão modificar as propriedades farmacocinéticas do fármaco.

No caso do Tianfenicol para uso farmacêutico, a Lecitina é empregada como agente solubilizador. Esse surfactante é obtido a partir do refino da soja, sendo um subproduto do óleo de soja. A Lecitina também pode ser obtida do refino do óleo de arroz, no entanto, fornece uma composição um pouco diferente, devido à comum presença de ácidos graxos em conjunto com o surfactante. A Lecitina é muito empregada como agente emulsificador e/ou lubrificante em várias atividades, em especial no setor de alimentos. Além disso, a Lecitina não é tóxica e dificilmente apresenta reações alérgicas, sendo completamente metabolizada. Em outras palavras, a Lecitina é segura e barata.

Devido a essas características desejáveis, a Lecitina é muito empregada no setor farmacêutico, bem como na área de suplementos. Ela é normalmente empregada em sua forma bruta, sem purificação, pois essa etapa aumentaria muito os custos do medicamento. Sabe-se que a Lecitina tem a capacidade de constituir sistemas coloidais, através da formação de vesículas lípidas, denominadas *lipossomos*. Essas vesículas são nanoestruturas empregadas no encapsulamento do fármaco. Elas apresentam uma bicamada lipídica separada pelo meio aquoso. Os lipossomos podem incorporar diversos tipos de substâncias, podendo variar diversos parâmetros da molécula alvo, como massa molar, momento de dipolo, carga elétrica, solubilidade, entre outros.

Retornando à questão sintética e quiral, a produção do Tianfenicol envolve a formação de dois centros assimétricos. Nesse sentido, o protocolo escolhido para a síntese deve apresentar controle estereoquímico relativo às possíveis configurações relativas (*threo* vs *erythro*) e também em termos da configuração absoluta (1*R*,2*R* vs 1*S*,2*S*). A estratégia para a síntese do Tianfenicol deve levar em consideração os seguintes fatores: preparação da forma racêmica com configuração relativa *threo*; realização da resolução tradicional; e recuperação da forma enantiomérica residual.

Dentre as considerações, não há menção em função da síntese assimétrica, pois ainda não é produzido em larga escala de forma comercialmente viável⁶⁰. A primeira e a segunda estratégias acima mencionadas são tradicionais, podendo ser observadas em diversos processos industriais. O processo empregado atualmente envolve a preparação da configuração relativa na primeira etapa reacional,

⁶⁰. BHASKAR, G.; KUMAR, V. S.; RAO, B.V. A short stereoselective synthesis of (-)-chloramphenicol and (+)-thiamphenicol. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 15, n. 8, p. 1279-1283, abr. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.03.007>. Acesso em: 23 jun. 2020.

através de uma reação de condensação, utilizando reagentes facilmente disponíveis. O processo de resolução é realizado através da cristalização por adutos diastereoméricos, sendo uma das etapas finais do processo industrial.

Com base na rota sintética empregada (**Figura 52**), para a síntese em larga escala do Tianfenicol, empregam-se 2 mols do 4-metilmercaptobenzaldeído com 1 mol do aminoácido glicina como matérias de partida, numa solução alcoólica em presença de base. Através da reação de condensação, ocorre a formação dos intermediários *threo* e *erythro*. Esses intermediários estão na forma de uma base de Schiff em um equilíbrio químico, que, em constante agitação no meio reacional, é deslocado para a forma *threo* desejada, quase que por completo. Depois da formação da configuração relativa *threo*, a base de Schiff é hidrolisada utilizando ácido clorídrico, obtendo assim o intermediário hidróxi-ácido num rendimento total de 80%.

A etapa seguinte é uma reação de esterificação, na qual é formado um intermediário hidróxi-éster com rendimento quantitativo, utilizando o agente acilante cloreto de tionila em metanol. O éster obtido é subsequentemente reduzido para álcool, formando o intermediário diol. Para essa etapa, emprega-se o reagente redutor borohidreto de sódio em presença de cloreto de cálcio, obtendo um rendimento de 90%. Após, é realizada a etapa de resolução do racemato. Tal resolução é feita apenas em meio ácido, pois o precipitado formado apresenta uma mistura de conglomerados. Uma vez formados os sais, eles apresentam faixas metaestáveis diferentes, podendo obter o sólido de cada enantiômero de modo isolado, apenas variando a temperatura. Infelizmente, não é todo o processo de resolução em que não é necessária a utilização de um agente de resolução quiral. No entanto, esse intermediário apresenta as características necessárias para facilitar o processo de resolução, como a presença de mais de um centro assimétrico, ligações de

hidrogênio intra e intermolecular, caráter básico e a presença de anel aromático. Essas propriedades facilitam o processo de discriminação dos enantiômeros, uma vez que promovem interações (energias) diferentes entre eles. Esse processo de resolução é altamente desejável devido às seguintes características:

- Condições brandas (variação da temperatura 25-50°C);
- Rendimento quase quantitativo de ambos os enantiômeros, que reflete a elevada estabilidade dos enantiômeros frente às condições experimentais;
- Produtividade elevada. São empregados grandes volumes no processo de resolução;
- Elevado número de ciclos (> 70). Devido à utilização de apenas HCl, o licor resultante pode ser empregado diversas vezes no processo de resolução, antes de ser descartado; e
- Como os enantiômeros são obtidos na forma de cloridrato, ou seja, sem a presença de base, podem ser utilizados de modo direto nas próximas etapas sem a necessidade de purificação ou secagem.

Perceba agora que o número de vantagens desse processo de resolução quiral, visto que não é normalmente encontrado nos processos industriais, faz com que a utilização dos compostos da família dos *amfenicóis* seja requisitada em outros alvos farmacêuticos. A única desvantagem do processo de resolução quiral é que a etapa é realizada nos estágios finais do processo industrial, perdendo assim 50% de todo o processo industrial. De acordo com os princípios básicos de química orgânica sintética, quando se trata de síntese assimétrica, em que é possível obter 100% do produto quiral, é desejável realizar o procedimento nos estágios finais do processo industrial, uma vez que as etapas iniciais utilizam uma

grande quantidade de matéria-prima, requerendo também uma grande quantidade do auxiliar quiral, que muitas vezes é caro e de difícil acesso. Veja como a rota sintética escolhida pode viabilizar ou prejudicar o custo total do medicamento.

Uma vez realizada a resolução quiral, o eutômero continua no processo industrial para a produção do Tianfenicol. As últimas duas etapas envolvem a *N*-acilação da amina primária seguida da oxidação do átomo de enxofre para o grupo sulfona. A oxidação é feita de modo direto, sem purificação do produto da *N*-acilação, uma vez que a etapa de oxidação utiliza peróxido de hidrogênio em presença de tungstato de sódio, uma condição experimental simples, prática e eficiente.

Agora surge a questão sobre o que fazer com o distômero (**Figura 52**: Threo-(1*S*,2*S*)). Se é produzido um grande volume de Tianfenicol, consequentemente, será produzida também uma grande quantidade do seu enantiômero inativo. Nesse contexto, há três possibilidades distintas para resolver a questão do enantiômero residual do processo em larga escala. Essas são: degradação do distômero para uma molécula útil no mercado ou para a própria companhia; racemização para obtenção do eutômero; e total conversão do distômero no eutômero.

Para o caso do Tianfenicol, perceba que as três possibilidades foram empregadas, pois, como os volumes produzidos são gigantescos, todas as possibilidades foram avaliadas para ponderação efetiva na escolha do que fazer diante das condições atuais de mercado, ou perante o planejamento de propostas futuras. Na primeira opção, a degradação do distômero, ele foi transformado na própria matéria-prima necessária para a produção do Tianfenicol. Assim, o distômero foi transformado em 4-metilmercaptobenzaldeído pela degradação com hipoclorito de sódio, seguido por uma hidrólise ácida (**Figura 53**). Ou seja, através de reagentes simples e baratos, foi possível produzir a própria matéria-prima de modo eficiente, sem a

necessidade de condições especiais, minimizando os custos necessários para a compra de mais reagentes. Lembrando que o hipoclorito é muito mais barato do que o 4-metilmercaptopbenzaldeído!

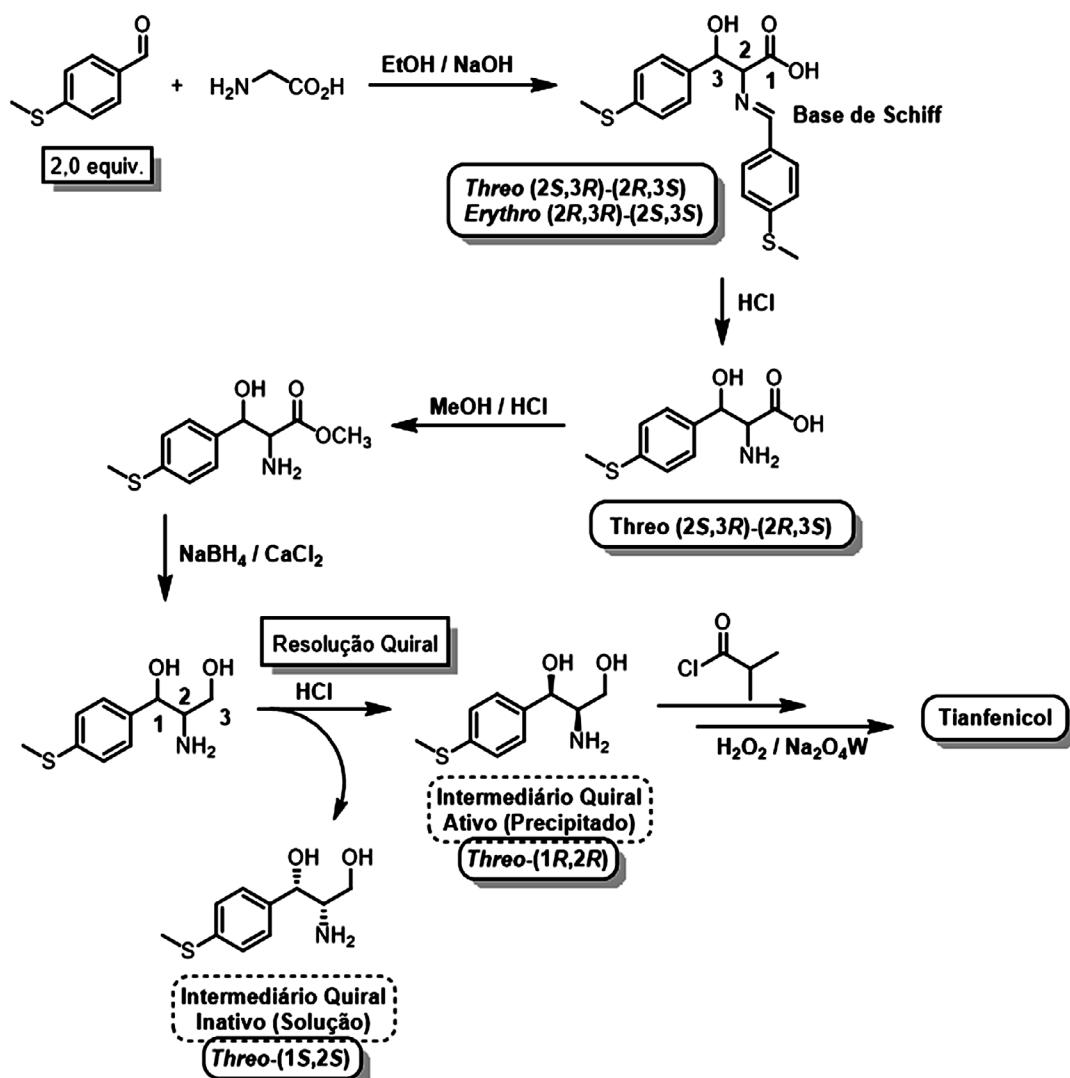


Figura 52. Rota sintética na obtenção do tianfenicol quiral

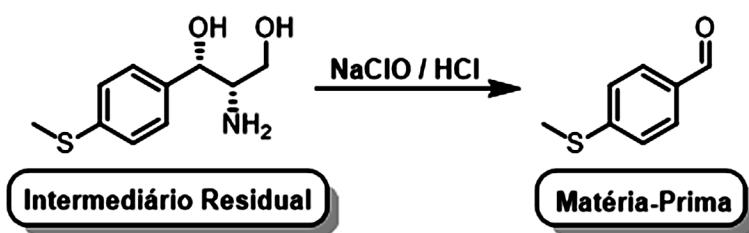


Figura 53. Degradação do intermediário residual quiral

A outra alternativa é o processo de racemização do distômero (**Figura 54**). Foi empregada uma metodologia que não envolve a destruição do esqueleto carbônico da estrutura, resultando em rendimentos melhores. Conforme a **Figura 54**, a primeira etapa envolve a proteção do grupo amino e da hidroxila primária através da formação de um anel 1,3-oxazolina seguido pela remoção oxidativa do centro estereogênico ligado ao anel aromático. Após, ocorre uma rápida e espontânea racemização do centro assimétrico, devido à acidez do hidrogênio vizinho à/dá carbonila. Durante essa etapa-chave, pode-se utilizar métodos analíticos para avaliar o processo de racemização, garantindo uma total eliminação do excesso enantiomérico. Depois da racemização, a regeneração do grupo funcional hidroxila ocorre por meio da redução da carbonila, formando o álcool com configuração *threo*. Por fim, é realizada a remoção do grupo protetor, obtendo o *threo*-aminodiol com um rendimento global de aproximadamente 50%. Essa alternativa possibilita a obtenção do intermediário avançado, minimizando os custos de produção, uma vez que o distômero é sempre produzido no processo industrial.

A última alternativa é a conversão direta do distômero 1*S*,2*S*-aminodiol para o eutômero 1*R*,2*R*-aminodiol. Obviamente, esse tipo de transformação requer maior investimento, devido aos desafios necessários para as reações estereoseletivas. Para a realização dessa conversão, foi proposta uma inversão de configuração dos carbonos assimétricos C¹ e C², através de cinco procedimentos experimentais

(Figura 55). A primeira etapa envolve a condensação do 1*S*,2*S*-amino diol com acetona seguida de uma *N*-acetilação, obtendo o intermediário trans-*N*-acetil-1,3-oxazolidina num rendimento de 80%. Então é realizada a oxidação do álcool primário, empregando dimetilsulfóxido em conjunto com um ácido de Lewis. A reação é realizada sob condições brandas, à temperatura ambiente, proporcionando o aldeído em 90% de rendimento. Após, é realizado um aquecimento do aldeído a 35°C, em presença do reagente do 1,4-diazobiciclo[2,2,2]octano (DABCO), em quantidades catalíticas, causando a epimerização do centro assimétrico.

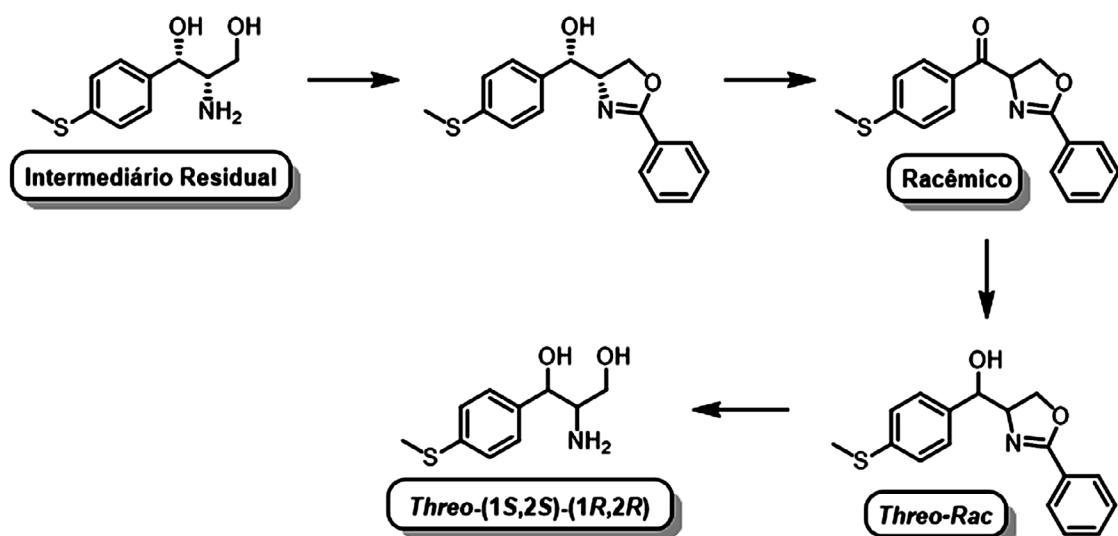


Figura 54. Racemização do intermediário residual quiral

O produto é isolado através de uma cristalização, no próprio meio reacional. Depois, é realizada a etapa de redução do aldeído, de modo similar ao procedimento descrito anteriormente na rota de racemização, obtendo o álcool quiral em rendimento quantitativo. Finalmente, uma *O*-acetilação do intermediário avançado é realizada, seguido pelo tratamento com ácido metanosulfônico

e anidrido acético, e depois de uma hidrólise alcalina, o produto bruto 1*R*,2*R*-aminodiol é formado. O produto é isolado por meio da cristalização, num rendimento de 86%. A purificação é necessária para a remoção dos reagentes empregados e também para a remoção do intermediário aldeído, que ainda está presente no produto.

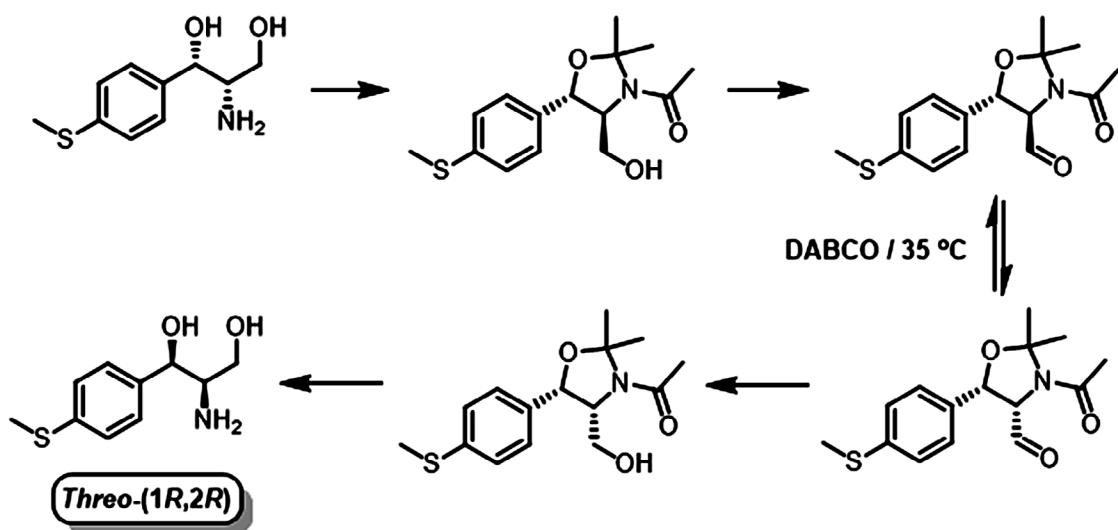


Figura 55. Interconversão do intermediário residual quiral para a forma ativa

Todas essas propostas foram derivadas de trabalho árduo e, claro, de investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), durante quatro anos. Essa alternativa de conversão direta do 1*S*,2*S*-aminodiol para o 1*R*,2*R*-aminodiol tem um rendimento global de 55%, sendo considerada uma alternativa viável, pois utiliza condições brandas de reação e não há a necessidade de equipamentos especiais. Interessante que, de acordo com as características dos insumos e como as reações ocorrem, a produtividade industrial pode ser modulada através das três rotas possíveis de utilização do distômero que sobra no processo de produção do Tianfenicol. Até o momento, não há uma rota estereosseletiva viável para a produção apenas do enantiômero ativo, apesar de haver estudos para a síntese do Tianfenicol usando

reações biocatalíticas⁶¹, o processo industrial em larga escala é ainda realizado através da resolução quiral via cristalização.

⁶¹. SILVA, M. R.; MONTENEGRO, T. G. C.; MATTOS, M. C.; OLIVEIRA, M. C. F.; LEMOS, T. L. G.; GONZALO, G.; LAVANDERA, I.; GOTOR-FERNÁNDEZ, V.; GOTOR, V. Regioselective Preparation of Thiamphenicol Esters Through Lipase-Catalyzed Processes. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 25, n. 6, p. 987-994, 2014. Disponível em: <https://repositorio.ifs.edu.br/biblioteca/handle/123456789/231>. Acesso em: 23 jun. 2020.



CAPÍTULO TREZE

ESCETAMINA: RECICLAGEM DO AGENTE QUIRAL E IMPUREZAS

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor compreenderá as estratégias empregadas para a síntese do medicamento (S)-(+)-Escetamina. O leitor observará que a identificação e a quantificação das impurezas que são formadas em cada etapa do processo industrial afeta diretamente os custos e a qualidade do medicamento final. A capacidade de reutilizar (reciclagem) um determinado reagente mais de uma vez, através do número de ciclos, é um importante parâmetro para tornar viável a rota sintética escolhida. Por fim, será visualizada a estratégia de controle do processo, ponderando o limite de teor de impurezas, para que garanta a qualidade final do fármaco.

Escetamina é um medicamento psicoativo indicado para adultos com perturbação depressiva, que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos no episódio depressivo

atual moderado a grave⁶². A decisão de prescrever esse medicamento deve ser, exclusivamente, de um psiquiatra, sob supervisão constante. O tratamento é diferenciado, pois, após a administração, o paciente deve ficar em observação. A administração e a observação do medicamento devem ser realizadas num ambiente clínico apropriado, devido aos riscos do fármaco, como a alteração da pressão arterial, perturbações respiratórias, entre outras. Ademais, como esse medicamento é aplicado em pacientes com casos severos de depressão, deve-se tomar cuidado com o risco de pensamentos suicidas, autoagressão e dependência.

Esse medicamento é aplicado de uma forma diferenciada, sendo administrado por meio de uma solução aquosa para pulverização nasal. Em farmacologia, entretanto, o interesse em soluções é limitado, em grande parte, a preparações de solutos sólidos e líquidos e, com menos frequência, de solutos gasosos em um solvente líquido, devido às dificuldades de solubilização do medicamento. Por outro lado, a pulverização nasal auxilia o modo de aplicação do medicamento, pois uma porção dele pode ser facilmente removida da embalagem sem contaminação ou exposição do material remanescente, principalmente drogas lícitas de elevado risco. Outra vantagem da pulverização é que a válvula pode ser modulada para adequar o tamanho das partículas e a quantidade que é expulsa do recipiente, contribuindo para a eficácia do medicamento.

A forma ativa da Escetamina é o enantiômero (*S*)-(+) (Figura 56), tendo uma potência aproximadamente duas vezes maior do que a forma racêmica. Com relação aos estudos de segurança e efeitos

⁶². MCGORRY, Patrick; KESHAVAN, M.; GOLDSTONE, S.; AMMINGER, P.; ALLOTT, K.; BERK, M.; LAVOIE, S.; PANTELIS, C.; YUNG, A.; WOOD, S.; HICKIE, I. Biomarkers and Clinical Staging in Psychiatry. *World Psychiatry*, v. 13, n. 3, p. 211-223, out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wps.20144>. Acesso em: 23 jun. 2020.

colaterais, como a boca seca, dor de cabeça, entre outros, a forma enantiomericamente ativa demonstrou ser mais tolerável do que a forma racêmica. A questão é que muitos países ainda utilizam a forma racêmica, enquanto os estudos mostram que o uso apenas do eutômero apresenta vantagens clínicas⁶³. Além disso, a mudança no uso de uma forma para a outra, durante um tratamento, pode desencadear diversos efeitos colaterais no paciente.

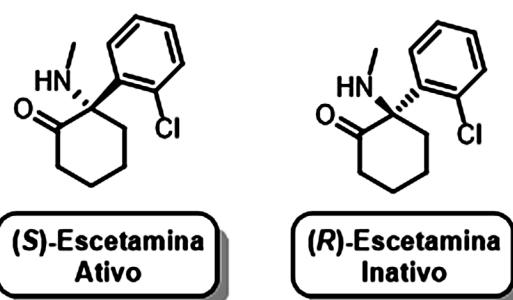


Figura 56. Formas assimétricas da molécula escetamina

Em relação à síntese da Escetamina, diferentes rotas sintéticas foram propostas para se obter esse medicamento. Por exemplo, Kiyooka e colaboradores reportaram uma rota para a síntese assimétrica do (S)-Escetamina com um rendimento total de 21%, e com um excesso enantiomérico de 99,9% em dez etapas reacionais⁶⁴. Contudo, essa proposta sintética apresenta baixa economia

⁶³. CORREIA-MELO, F. S *et al.* Comparative study of esketamine and racemic esketamine in treatment-resistant depression: Protocol for a non-inferiority clinical trial. *Medicine*, v. 97, n. 38, set. 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.0000000000012414>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁶⁴. YOKOYAMA, R.; MATSUMOTO, S.; NOMURA, S.; HIGAKI, T.; YOKOYAMA, T.; KIYOOKA, S. Enantioselective construction of nitrogen-substituted quaternary carbon centers adjacent to ketamine with high selectivity. *Tetrahedron*, v. 65, n. 27, p. 5181-5191, jul. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.05.004>. Acesso em: 23 jun. 2020.

de átomos, além de elevado consumo de energia. Uma proposta similar foi reportada por Chen e colaboradores⁶⁵. Essa síntese total tem como etapa-chave um rearranjo sigmatrópico, fornecendo o produto num rendimento global de 50% e com um *ee* de 99%. Uma outra alternativa foi publicada por Toste e colaboradores⁶⁶. Essa proposta sintética teve como etapa principal uma reação de aminação eletrofílica assimétrica, formando o centro assimétrico quartenário através do uso de um complexo quiral de fósforo. Essa síntese total teve um rendimento global de 30% e 99% de *ee*. Apesar de serem poucas etapas sintéticas, o que economiza os custos, o ligante de fósforo empregado ainda não é produzido em escala industrial, inviabilizando essa proposta. Por fim, uma alternativa atraente foi reportada por Gohari e colaboradores⁶⁷, contudo utiliza condições especiais, como a temperatura de -78°C e ozonólise, além de reagentes especiais, como o composto organometálico de Grignard, limitando a viabilidade da síntese. Ademais, o excesso enantiomérico foi insatisfatório, de apenas 75%.

Percebiam que, apesar das várias alternativas, quando transferimos a escala de laboratório para a fábrica, os desafios aumentam e, principalmente, o custo é levado na ponta do lápis. Ao observar

⁶⁵. CHEN, C. Y.; LU, X. Enantioselective Syntheses of (*S*)-Ketamine and (*S*)-Norketamine. *Org. Lett.*, v. 21, n. 16, p. 6575-6578, ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02575>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁶⁶. YANG, X.; TOSTE, F. D. Direct Asymmetric Amination of α -Branched Cyclic Ketones Catalyzed by a Chiral Phosphoric Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 137, n. 9, p. 3205-3208, fev. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jacs.5b00229>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁶⁷. GOHARI, S. J.; JAVIDAN, A.; MOGHIMI, A.; TAGHIZADEH, M. J.; IMAN, M. Novel enantioselective synthesis of (*S*)-ketamine using chiral auxiliary and precursor Mannich base. *Canadian J. Chem.*, v. 97, n. 5, p. 331-336, maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1139/cjc-2017-0731>. Acesso em: 23 jun. 2020.

as metodologias de síntese da Escetamina acima mencionadas, também percebemos que as escolhas devem ser realizadas com procedimentos experimentais consolidados, como o processo de obtenção do composto quiral, uma vez que a resolução via cristalização é um método simples, de baixo custo e eficiente, que não foi considerado nessas propostas. Nesse contexto, estudos de aumento de escala também devem ser realizados para identificar êxitos e possíveis falhas de processo. Dentre as distintas rotas sintéticas possíveis⁶⁸, trago nesta discussão uma proposta realizada por Gao e colaboradores, que, além de utilizar reagentes de baixo custo e consolidados do ponto de vista industrial, tem como etapa chave a resolução via cristalização⁶⁹. Ademais, foi proposta a racemização do enantiômero residual como estratégia de minimização de custos.

A primeira etapa do processo (**Figura 57**) é denominada de acilação redutiva de Nenitzescu, utilizada para preparar cetonas sob condições brandas de reação. Para essa reação, é empregado o penteno, um reagente simples e muito barato, que é importante para o início de uma rota sintética, pois utiliza grandes quantidades no início, devido às perdas que ocorrerão nas etapas subsequentes. Essa reação substitui a reação com os reagentes de Grignard, que necessitava de condições especiais, como ausência de umidade e riscos de explosão. A reação de Nenitzescu emprega ácido de Lewis

⁶⁸. KASSIN, V. E.; GÉRARDY, R.; TOUPY, T.; COLLIN, D.; SALVADEO, E.; TOUSSAINT, F.; HECKE, K. V.; MONBALIU, J. C. Expedient preparation of active pharmaceutical ingredient ketamine under sustainable continuous flow conditions. *Green Chem.*, v. 21, n. 11, p. 2952-2966, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C9GC00336C>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁶⁹. GAO, S.; GAO, X.; YANG, Z.; ZHANG, F-L. Process Research and Impurity Control Strategy of Esketamine. *Proc. Res. & Develop.*, v. 24, n. 4, p. 555-566, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00553>. Acesso em: 23 jun. 2020.

(AlCl₃) em cicloexano como solvente, a uma temperatura de -10°C, aumentando a temperatura de modo gradual para 70°C. Essa etapa tem uma limitação, que é a formação de subproduto em torno de 21% (**Figura 58**). Isso se deve à inserção do cicloexano do solvente na reação. Uma alternativa encontrada pelos autores é o uso de diclorometano (CH₂Cl₂), aumentando o rendimento e minimizando os gastos com purificação. A desvantagem dessa substituição de solvente é que o último representa um organoclorado, que é ambientalmente não desejável. Perceba que as escolhas não são fáceis em química sintética, tendo a necessidade de avaliar custos, impactos ambientais e eficiência do processo.

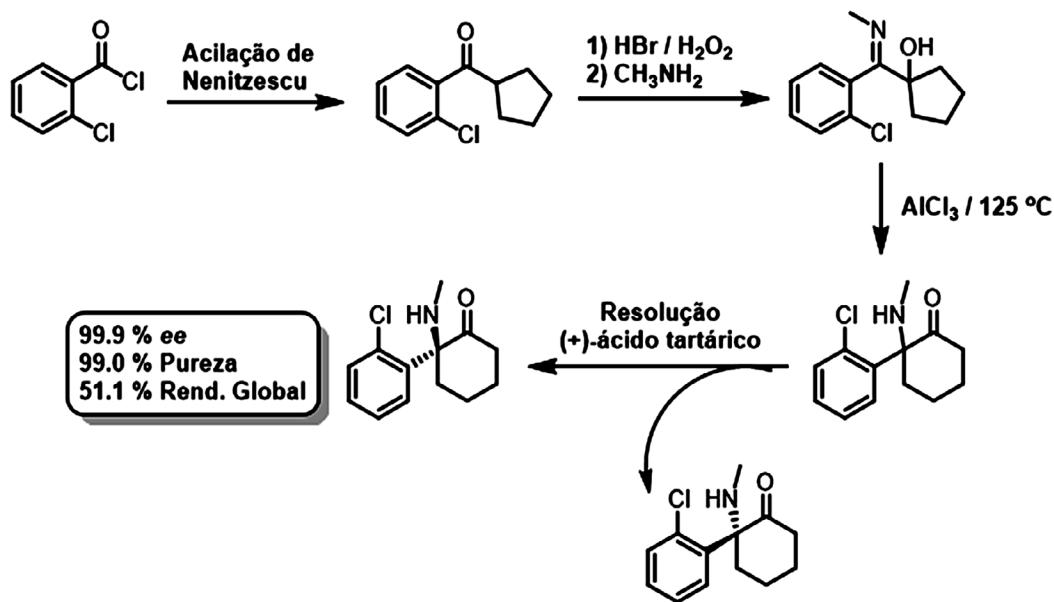


Figura 57. Rota sintética na preparação da escetamina quirral

No uso do diclorometano como solvente, também foram detectados dois novos subprodutos, derivados da cloração do primeiro intermediário, contudo não afetaram de modo significativo o rendimento. Para a identificação dos subprodutos, foi necessário o uso de experimentos modernas de ressonância magnética nuclear (RMN),

especialmente os bidimensionais (2D). Os subprodutos derivados do emprego do diclorometano são facilmente removidos, diferentemente do subproduto derivado do solvente cicloexano, que permanece presente nas etapas posteriores, dificultando o manuseio, alterando a reatividade e prejudicando as purificações. Por isso, a identificação dos subprodutos é indispensável para a otimização do processo industrial.

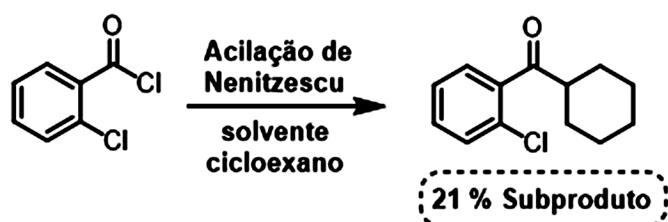


Figura 58. Identificação do principal subproduto da rota sintética

A próxima etapa envolve a utilização de ácido bromídrico (HBr) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), sendo um agente de bromação de baixíssimo custo e com grande economia de átomos. O resultado positivo foi inesperado, uma vez que normalmente se utiliza bromobutanimida ou bromo molecular como agentes de bromoção, sendo esses de elevado risco operacional e formação de resíduos tóxicos. A reação com o sistema HBr/ H_2O_2 tem a vantagem de ter um único subproduto, a água, que apresenta propriedades, obviamente, desejáveis. A finalização da reação envolve a adição de sulfito de sódio para eliminar o peróxido presente. O rendimento da etapa é de 96%.

A adição da metilamina líquida em meio livre de solvente, a uma temperatura baixa de $-40^{\circ}C$, forma o próximo intermediário com impurezas em torno de 30%. A impureza principal também foi caracterizada por RMN 2D, sendo uma cetona-amina (**Figura 59**), dificultando o processo de purificação. Ademais, com a confirmação do subproduto, foi possível otimizar essa etapa, sendo

a amina adicionada de modo mais lento e realizado em presença do solvente tetraidrofuranô (THF), para diminuir a reatividade da amina. Depois de otimizada a etapa, o subproduto diminuiu para apenas 8%. Mais uma vez, o entendimento da reação passa pela identificação dos produtos e subprodutos, para minimizar os custos e tornar o processo de síntese mais simples. Uma vantagem é que o intermediário não é solúvel em água, podendo ser precipitado (purificado) apenas pela adição de água ao meio reacional.

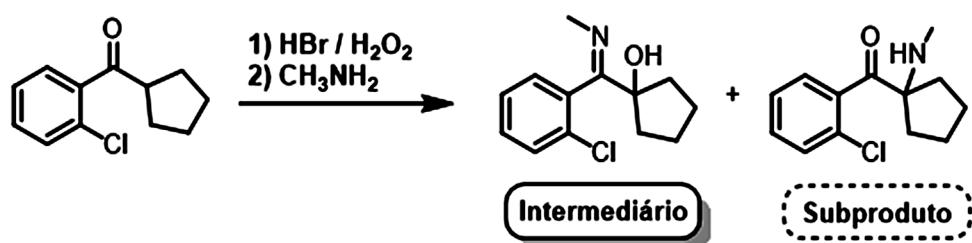


Figura 59. Reação de síntese do intermediário avançado da escetamina

A última etapa reacional envolve um rearranjo de expansão de anel a uma temperatura de 180°C , por uma hora, empregando o etil benzoato como solvente e AlCl_3 como ácido de Lewis. A primeira tentativa descrita pelos autores informa que o produto foi um precipitado cinza-escuro, indicando que o meio reacional tinha sido parcialmente carbonizado. A quantidade de impurezas foi em torno de 25%, avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Nas primeiras tentativas, também foi observado que a presença de água, umidade ou do próprio solvente prejudica o rendimento, obtendo o produto em torno de 70%. Para diminuir esses efeitos, a temperatura foi reduzida para 140°C com um tempo maior, de aproximadamente 18h. Embora o aspecto do precipitado tenha melhorado, não sendo mais um cinza-escuro, a quantidade de impurezas permaneceu a mesma. Foram reduzidas a quantidade de ácido de Lewis (0,1 equiv.), a temperatura (125°C) e a quantidade de impurezas (para 8%). Quando a temperatura foi reduzida

para 100°C, o tempo reacional ficou maior do que 24h, aumentando também os gastos com energia, causando uma diminuição não significativa do resíduo (6%). Após a purificação via cristalização, foi adicionado o solvente cicloexano e a temperatura do meio reacional foi reduzida para a 25°C, obtendo o intermediário com uma pureza de 99%, medido através da CLAE.

Por fim, chegou-se à etapa da resolução quiral por meio da cristalização por adutos diastereoméricos. Essa escolha foi feita com base na praticidade e nos baixos custos desse procedimento, uma vez que outras alternativas requerem, normalmente, reagentes caros e condições especiais. Para tal finalidade, foi escolhido o (*L*)-(+)-ácido tartárico como um agente de resolução quiral, pois é barato e de fácil acesso. Para otimização dessa etapa do processo, foi variada a proporção da mistura de solventes, acetona e água. A melhor condição observada foi a proporção de 15:01 de acetona:água, obtendo um precipitado do eutômero (*S*)-(+)-Escetamina em um rendimento de 46% com um excesso enantiomérico de 99.5%. O distômero (*R*)-(-)-Escetamina foi obtido após a evaporação do licor (acetona:água). Para a remoção do (*L*)-(+)-ácido tartárico da (*S*)-(+)-Escetamina, foi adicionada uma solução diluída de NaOH, sendo o produto extraído com diclorometano, obtendo o medicamento desejado num rendimento isolado de 41%. Dados de cristalografia demonstram a presença de duas moléculas de água na cela estrutural nos cristais da (*S*)-(+)-Escetamina, demonstrando a necessidade da presença de água no licor de cristalização.

A rota empregada para reutilizar o distômero (*R*)-(-)-Escetamina foi a racemização. Para isso, foram avaliados diferentes ácidos de Lewis (**Figura 60**). A eficiência da racemização em função dos ácidos de Lewis foi: $\text{AlCl}_3 > \text{MgCl}_2 > \text{FeCl}_3 > \text{ZnCl}_2 > \text{BF}_3 > \text{CaCl}_2$. A escolha do cloreto de alumínio não foi baseada exclusivamente no rendimento da racemização, mas também na capacidade de ser reutilizado. Os demais metais são perdidos no resíduo reacional, enquanto o AlCl_3

pôde ser recuperado e reutilizado em novos ciclos reacionais. A quantidade inicial avaliada de AlCl_3 foi de 20 mol %, no entanto, a diminuição para 10 mol % não diminuiu a performance da racemização, após 24h. O AlCl_3 recuperado foi reutilizado em outros procedimentos de racemização, no intuito de avaliar o número de ciclos possíveis. Foi observado que, em até três reações com o mesmo AlCl_3 , a reação não perdeu eficiência. Isso é importante para a minimização de custos e, além disso, o cloreto de alumínio já empregado em outras etapas do processo pode ser redeslocado para outras etapas, conforme a quantidade e a pureza disponíveis.

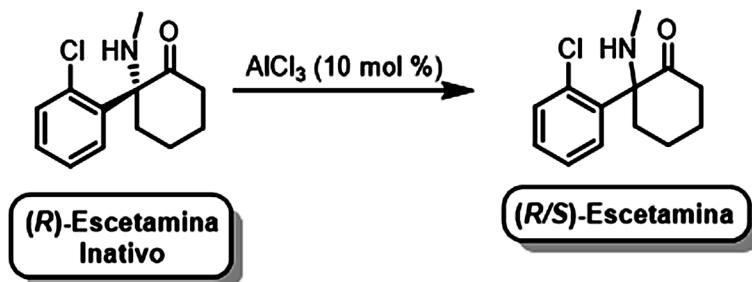


Figura 60. Racemização da escetamina

Depois de ter otimizado as condições reacionais e os rendimentos e identificado os produtos e subprodutos de todas as etapas reacionais, perceba que surge uma outra tarefa para os químicos orgânicos sintéticos, que se refere ao controle do processo. Para ponderar o controle, deve-se ter estratégia e conhecimento das variáveis que podem interferir em cada etapa reacional. Apesar de termos as condições experimentais otimizadas e seus resultados fornecidos, sabemos que, do ponto de vista prático, falhas nos equipamentos podem acontecer, erros operacionais podem ser cometidos e insumos de baixa qualidade podem ser adquiridos. Assim, deve-se avaliar o limite de impurezas presente em cada etapa do processo industrial para que se garanta rendimento, pureza e

excesso enantiomérico do medicamento Escetamina. Lembro que esses parâmetros, se avariados, poderão modificar os resultados da atividade biológica do medicamento.

Nesse trabalho, os autores realizaram uma estimativa de impurezas que são aceitáveis em cada etapa do processo industrial, considerando também as condições experimentais escolhidas. O limite de impureza em cada etapa do processo reacional fica do seguinte modo: 1^a etapa <0,5%; 2^a etapa 0,3-1,0%; 3^a etapa <0,1%; e 4^a etapa 0,1%. Caso a quantidade de impurezas fique maior do que as dos limites impostos pelo controle de processo, poderá afetar a qualidade do medicamento. Ademais, caso uma das etapas fique com uma quantidade maior de impurezas, procedimentos adicionais deverão ser avaliados para minimizar esse problema e, ao final, garantir a qualidade do fármaco sintetizado.



CAPÍTULO QUATORZE

NAPROXENO E IBUPROFENO: POLIMORFISMO E BIODISPONIBILIDADE

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor observará a evolução dos medicamentos Naproxeno e Ibuprofeno, que influenciaram de modo significativo a obtenção de fármacos quirais. Através dos medicamentos da família profens, foi possível identificar o efeito da mistura eutética no processo de recristalização, interferindo no processo de resolução quiral e síntese assimétrica. O leitor compreenderá a importância do polimorfismo nos fármacos e entenderá como ele afeta a biodisponibilidade do medicamento.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) encontram-se entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo⁷⁰. Essa classe de fármacos inclui a Aspirina e vários outros agentes inibidores da ciclo-oxigenase. Os AINEs não seletivos são os mais antigos e são designados como tradicionais e convencionais. Os AINEs são utilizados principalmente no tratamento da inflamação, analgésico,

⁷⁰. HARRINGTON, P. J.; LODEWIJK, E. Twenty Years of Naproxen Technology. *Org. Proc. Res & Develop.*, v. 1, n. 1, p. 72-76, jan. 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/op960009e>. Acesso em: 23 jun. 2020.

antipirético e edema, como também nas osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios músculo-esqueléticos.

A grande maioria dos AINEs são ácidos orgânicos, similarmente à Aspirina. Os *profens* são uma classe de compostos que possui uma estrutura base de um ácido propiônico com a presença de um anel aromático na posição dois. A variação da parte aromática, bem como os substituintes presentes nela, possibilita variar as características dos profens. Dentre os mais conhecidos, temos o Naproxeno e o Ibuprofeno. O mecanismo de ação dos AINEs ocorre por meio da inibição da síntese das prostaglandinas. Elas são derivadas enzimaticamente dos ácidos graxos poli-insaturados, em especial do ácido araquidônico. As prostaglandinas não são guardadas nas células, mas são produzidas e liberadas em resposta a um dano na célula, tendo destaque nos processos inflamatórios, em que se apresentam em elevadas concentrações. Apesar do Naproxeno e do Ibuprofeno apresentarem estrutura similar (**Figura 61**), em termos do efeito analgésico e anti-inflamatório, o Naproxeno apresenta uma biodisponibilidade muito maior.

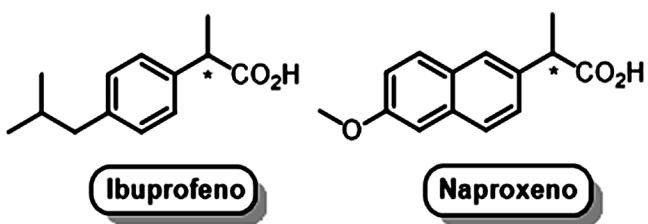


Figura 61. Fármacos comerciais naproxeno e ibuprofeno

Todos os fármacos da classe *profen* contêm um centro estereogênico, e, aproximadamente, há vinte e oito compostos já avaliados dessa família. No entanto, um número limitado deles tem estudos de atividade biológica para cada enantiômero. Para o Naproxeno, foi observado que o enantiômero (*S*) é mais ativo farmacologicamente do que o enantiômero (*R*), sendo vendido apenas na forma ativa. No

caso do Ibuprofeno, ele começou a ser vendido na forma racêmica, contudo, depois de muitos anos, passaram a vender apenas a forma (*S*), devido à tendência de retirada do mercado das formas racêmicas (*racemic switch*), por causa dos benefícios de se trabalhar apenas com um composto quiral. A escolha do (*S*)-Ibuprofeno deve-se às suas características farmacológicas e toxicológicas.

Inicialmente, o Naproxeno teve maior destaque no mercado, e após surgiu o Ibuprofeno. O medicamento Naproxeno foi desenvolvido pela companhia Syntex Corporation na década de 1960. Já nos primeiros estudos de atividade biológica, os pesquisadores notaram as características anti-inflamatórias do fármaco, bem como que o enantiômero (*S*) é mais ativo. Na época, a obtenção apenas do (*S*)-Naproxeno foi realizada por meio de resolução via cristalização, utilizando o (-)-cinchonidina como agente de resolução quiral.

O Naproxeno entrou no mercado na Grã-Bretanha em 1973, e nos Estados Unidos da América em 1977. O processo industrial na época não se utilizava de catálise assimétrica, muito menos de processos biocatalíticos, uma vez que surgiram como opções da indústria muito tempo depois. A estratégia escolhida na época, e que ainda é muito empregada, foi a síntese de forma racêmica e, após, a resolução via cristalização por adutos diastereoméricos (**Figura 62**). Apesar da escolha inicial da (-)-cinchonidina como agente de resolução quiral, depois o agente e a tecnologia foram modificados e patenteados. Essa decisão foi tomada, pois um terço dos custos de manufatura do fármaco consistia no processo de resolução quiral, forçando a empresa a procurar alternativas. Em 1976, esse novo processo de resolução foi iniciado, utilizando a *N*-alquilglicosamina ligada à *D*-gliose como um novo agente de resolução quiral, preparado por meio de uma síntese em duas etapas. A utilização desse novo agente, além de diminuir os custos drasticamente, obteve o (*S*)-Naproxeno em 99,9% de excesso enantiomérico.

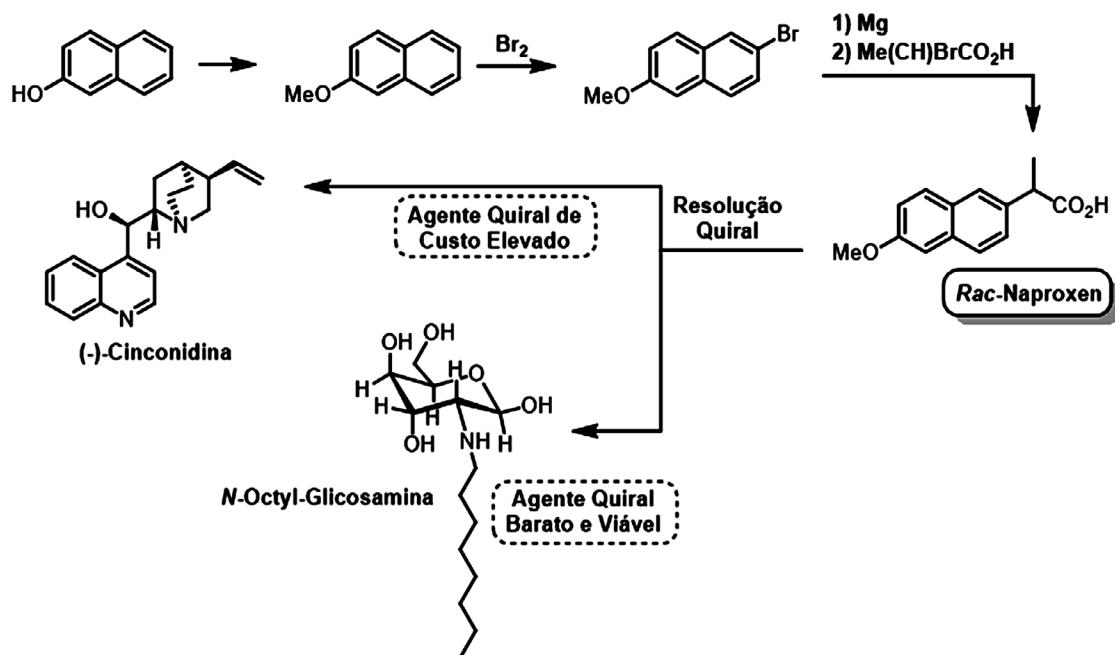


Figura 62. Rota sintética para a obtenção do naproxeno quiral

A forma cristalina do Naproxeno é muito importante para a escolha do processo industrial, uma vez que foi avaliada a variação do ponto de fusão em função da composição enantiomérica, e pôde-se perceber a presença de uma fase eutética, ou seja, uma composição em que o ponto de fusão permanece constante (**Figura 63**). Percebemos que a composição fica em torno de 80% do enantiômero (*S*) para a fase eutética, ou seja, com um *ee* de 60%. Nesse sentido, o processo de cristalização foi modificado, sendo a forma cristalina levada em consideração.

Importante mencionar que o processo de dissolução num solvente, que, de modo similar à fusão, quebra o retículo cristalino do composto, também apresenta uma solubilidade maior quando a composição tem um maior teor do enantiômero (*S*). Nesse momento, percebeu-se que a escolha do método de resolução para obtenção do enantiômero (*S*) poderia ser mais simples e, consequentemente, mais barato, uma vez que se inicia de uma composição com

80%-(S)- (+) com 20%-(R)- (-). Para isso, a tecnologia de recristalização tornou-se mais eficiente e o estudo das formas cristalinas (polimorfismo) ganhou destaque. Além disso, a síntese assimétrica tornou-se também mais eficiente, pois, após realizar a síntese de modo enantiosseletivo, o excesso enantiomérico poderia ser melhorado a partir do processo de recristalização, sem a necessidade de um agente de resolução quiral.

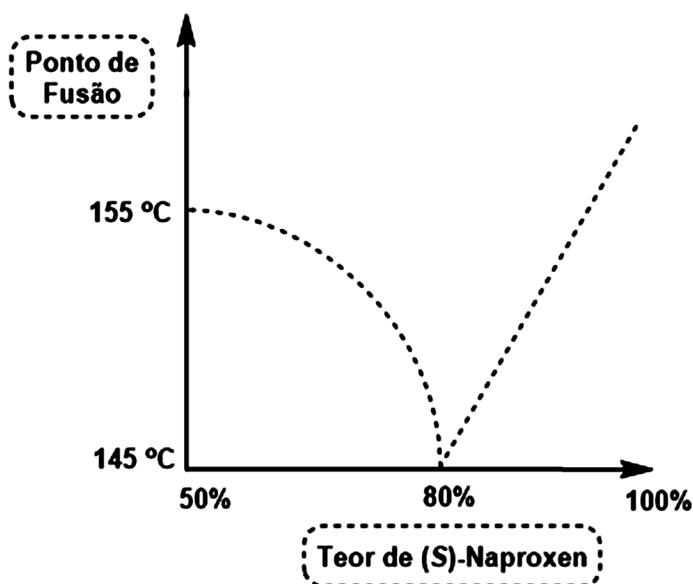


Figura 63. Variação das propriedades físico-químicas de acordo com a proporção de enantiômeros do naproxeno

Com essas informações em mãos, outras rotas sintéticas começaram a ser desenvolvidas. Os químicos da companhia multinacional Monsanto desenvolveram uma nova rota que produz o centro assimétrico definido através da síntese assimétrica, e não mais por resolução quiral, devido à vantagem de não proporcionar um enantiômero residual. Essa etapa-chave utiliza um catalisador quiral de rutênio, formando o (S)-Naproxeno com 100% de rendimento e 98% de ee. Além disso, esse excesso enantiomérico pode ser maximizado

por meio do processo de cristalização, acima mencionado. Apesar de o catalisador quiral de rutênio ter um preço elevado (sistema catalítico baseado nos trabalhos de Noyori)⁷¹, utiliza-se uma quantidade pequena, além de ser recuperado e reutilizado no processo. Estima-se que para cada tonelada de Naproxeno sejam necessários apenas seis gramas de catalisador.

Outra multinacional que otimizou esse processo foi a companhia DuPont. Seus pesquisadores propuseram como etapa-chave na produção do Naproxeno quiral uma reação assimétrica de hidrocianação, empregando o metal níquel com ligantes quirais de fosfonitos. A grande evolução nessa síntese assimétrica foi o desenvolvimento desses novos ligantes quirais, que podem ser modulados de acordo com o centro assimétrico desejado e também com as características da molécula. Assim, a etapa-chave assimétrica produz o centro estereogênico na forma (*S*) com um rendimento de 85% e um *ee* de 75%. A nitrila formada é facilmente hidrolisada para ácido carboxílico, formando assim o (*S*)-Naproxeno. O produto é recristalizado duas vezes, obtendo o fármaco com excesso enantiomérico de 99%.

Ao final, devemos observar que o custo do medicamento é resultado das escolhas realizadas em cada etapa reacional no processo de produção do fármaco. Além disso, com a evolução do Naproxeno, ele acabou sendo comercializado no mundo todo, transformando-se de um produto da química fina para uma “commodity”, ou seja, produtos que são produzidos em larga escala cujo custo é regulado pela demanda de oferta/procura. Com essa mudança, o custo torna-se muito mais importante do que os outros parâmetros. Esse fato força

⁷¹. ZANOTTI-GEROSA, A.; HEMS, W.; GROARKE, M.; HANCOCK, F. Ruthenium-catalyzed asymmetric reduction of ketones. *Platinum Metals Rev.*, v. 49, n. 4, p. 158-165, 2005. Disponível em: <https://www.technology.matthey.com/article/49/4/158-165/#references>. Acesso em: 20 jun. 2020.

as companhias pequenas a não fabricarem mais esse medicamento, devido à impossibilidade de competir com o custo e com as tecnologias empregadas nas grandes indústrias.

Do outro lado, está o Ibuprofeno, que também foi patenteado na década de 1960. Os testes farmacológicos demonstraram que ambos os enantiômeros apresentam resultados similares. Ademais, foi observado que ocorre uma inversão de configuração no processo de metabolização do fármaco, uma vez que, administrado o enantiômero (*R*), foi identificado na urina apenas o enantiômero (*S*). Essa inversão de configuração estimula a utilização apenas do isômero (*S*).

Inicialmente, o Ibuprofeno foi comercializado em sua forma racêmica na década de 1970. Em 1985, a patente do Ibuprofeno expirou, surgindo no mercado outras rotas sintéticas de síntese, uma vez que suas características de mercado são similares às do Naproxeno. Indústrias como a Boots (UK) e a Albemarle Corporation (US) desenvolveram novas rotas de síntese do Ibuprofeno racêmico. Por meio dos apelos de agências reguladoras e da academia para o uso de apenas um enantiômero, e com a trajetória exitosa do Naproxeno, começou-se a pesquisar novas rotas sintéticas para a produção exclusivamente do (*S*)-Ibuprofeno. As rotas empregadas foram similares às do Naproxeno, devido, é claro, ao fato de sua estrutura de base ser a mesma.

Um comparativo da DuPont demonstrou que, apesar da mesma rota sintética quiral, hidrocianação assimétrica, o intermediário quiral para a síntese do Ibuprofeno apresentou baixo excesso enantiomérico (50% ee). Provavelmente, o grupo naftila presente no Naproxeno facilite o processo de cristalização devido ao melhor empacotamento e pela maior energia de interação do tipo π - π . Apesar dos resultados menos eficientes, diversas rotas sintéticas alternativas surgiram, tendo destaque a síntese quiral desenvolvida pela Union Carbide

Corporation (**Figura 64**)⁷². Esse processo foi um dos primeiros a incorporar a reação de hidroformilação (oxo) de modo enantioseletivo. Atualmente, esse tipo de reação (oxo) é empregado em diversos processos industriais, tanto para a preparação de produtos de alto valor agregado quanto para commodities.

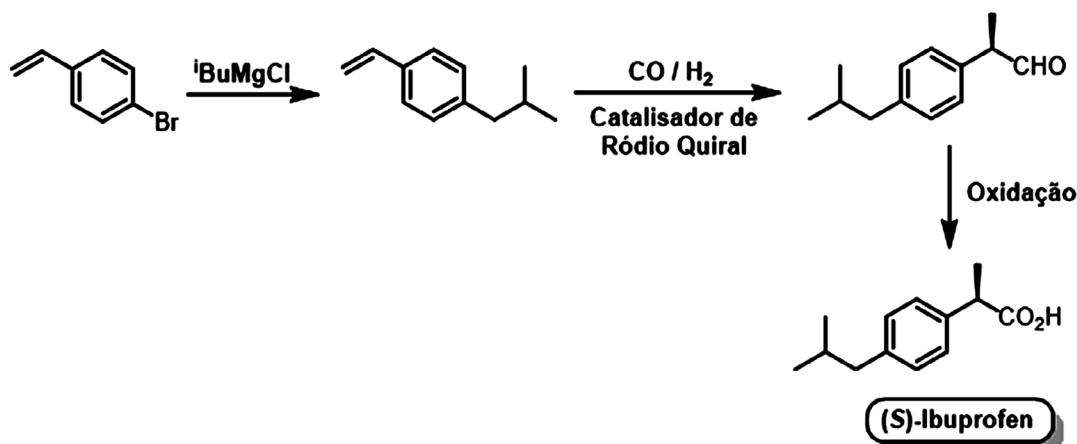


Figura 64. Rota sintética para a obtenção do ibuprofeno quiral

Outra forma alternativa de obtenção do (S)-Ibuprofeno é através da resolução cinética enzimática. Com a evolução das reações biocatalíticas, diversas empresas avaliaram essa possibilidade, como a Sepracor⁷³, a Gist-Brocades⁷⁴ e a Rhône-Poulenc⁷⁵, devido à elevada

⁷². LARSEN, R. D.; CORLEY, E. G.; DAVIS, P.; REIDER, P. J.; GRABOWSKI, E. J. J. Alpha-Hydroxy esters as chiral reagents: asymmetric synthesis of 2-arylpropionic acids. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 111, n. 19, 7650-7651, set. 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja00201a075>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁷³. MATSON, S. L. (Sepracor), US. Pat. 4800162, 1989.

⁷⁴. BERTOLA, M. A.; MARX, A. F.; KOGER, H. S.; QUAX, W. J.; VAN DER LAKEN, C. J.; PHILLIPS, G. T.; ROBERTSON, B. W.; WATTS, P. O. (Gist-Brocades), US. Pat. 4886750, 1989.

⁷⁵. COBBS, C. S.; BARTON, M. J.; PENG, L.; GOSWAMI, A.; MALICK, A. P.; HAMMAN, J. P.; CALTON, G. J., (Rhône-Poulenc) US. Pat. 5108916, 1992.

enantiosseletividade e maior eficiência da reação, minimizando os custos com a purificação e com o tratamento dos resíduos gerados. A companhia Rhône-Poulenc usou microrganismos de modo direto no lugar das enzimas isoladas, diminuindo os custos de insumo. No caso da Sepracor, a companhia empregou a técnica de imobilização das enzimas para minimizar as perdas, podendo ser filtrada e reutilizada várias vezes (reciclagem). Em todos os casos, a estratégia utilizada foi a utilização de lipases para a hidrólise de ésteres do modo enantiosseletivo.

O Ibuprofeno também apresenta um diagrama de fases eutético, com uma composição de 90% do enantiômero (*S*) e 10% do enantiômero (*R*). Similarmente ao Naproxeno, o excesso enantiomérico pode ser melhorado através da técnica de recristalização. Os melhores resultados encontrados com o Ibuprofeno para o processo de recristalização foram de 96% de ee. A maior limitação, se comparado ao Naproxeno, é que o processo de formação dos cristais é menos eficiente, sendo mais demorado e trazendo em conjunto solventes, impurezas e/ou outro enantiômero.

Naproxeno e Ibuprofeno são comercializados em sua forma de sal, devido à melhor absorção se comparado com a forma do ácido carboxílico. No caso do Naproxeno, o sal é altamente higroscópico, ou seja, tem a capacidade de absorver água, sendo observadas quatro formas diferentes de hidratos do sal de Naproxeno, em que apresentam a propriedade de polimorfismo. Para o beneficiamento do Naproxeno, utiliza-se o sólido amorfo, no entanto, durante o processo de granulação e compressão em seus tabletes, ocorre o contato com a umidade do ar, modificando o estado cristalino do sólido. Em aproximadamente 15% dos tabletes de Naproxeno, ocorre mudança no seu

estado cristalino por causa da absorção de água⁷⁶. Nesse contexto, o processo de compressão e fabricação dos tabletes pode modificar a biodisponibilidade do medicamento.

Conforme observado anteriormente, a forma cristalina ou amorfa do fármaco interfere de modo imperativo na farmacocinética do medicamento (absorção, distribuição, metabolização e eliminação). Estados polimórficos normalmente demonstram diferentes propriedades físico-químicas, incluindo ponto de fusão e solubilidade. O polimorfismo é relativamente comum, e estima-se que pelo menos um terço dos medicamentos apresente esse fenômeno. *A energia necessária para que uma molécula do fármaco escape de um cristal é muito maior do que a necessária para escapar de um sólido amorfo.* Portanto, o sólido amorfo de um medicamento sempre será mais solúvel do que a forma cristalina correspondente.

A caracterização da estrutura cristalina dos polimorfos e de formas solvatadas é uma etapa fundamental da pré-formulação. Alterações nas características do cristal interferem na biodisponibilidade e na estabilidade do medicamento. Inúmeras técnicas são empregadas para estudar o polimorfismo das moléculas, sendo as mais amplamente utilizadas: análise térmica; espectroscopia de infravermelho; e a difração de raios-X. O principal parâmetro que o polimorfismo acaba modificando é a velocidade de solubilização. O fármaco deve possuir alguma solubilidade aquosa para ser terapeuticamente eficaz e, para isso, primeiramente, deve estar em solução. Se a solubilidade do medicamento for menor do que a desejada, a molécula bioativa não terá o efeito esperado.

⁷⁶. BÄR, D.; DEBUS, H.; GRUNE, C.; TOSCH, S.; FISCHER, W.; MÄDER, K.; IMMING, P. Improving the drug release of Naproxen sodium tablets by preparing granules and tablets with a preferred mixing ration of hydrates. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 121, p. 90-96, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.09.011>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Importante mencionar que essa diferença é observada quando o fármaco é administrado na forma sólida. Quando ele é vendido em solução, por exemplo, as diferentes formas cristalinas do fármaco tornam-se irrelevantes para a farmacocinética do medicamento. Um exemplo claro de polimorfismo é o caso do antibiótico Palmitato de Cloranfenicol®. A forma cristalina desse medicamento é completamente inativa, devido ao tempo extremamente elevado para ocorrer a solubilização, enquanto na forma amorfa a absorção é relativamente rápida, a partir do trato intestinal, obtendo-se uma boa resposta terapêutica.

A *biodisponibilidade* é a velocidade e a extensão nas quais um medicamento ou substância ativa é absorvida após a administração e torna-se disponível no sítio de ação. O termo *bioequivalência* refere-se à comparação das biodisponibilidades de diferentes fármacos, tanto do ponto de vista do processo industrial quanto da formulação, ou até mesmo de lotes do mesmo produto farmacêutico. A biodisponibilidade é medida através da plotagem da concentração do medicamento *versus* o tempo, após a sua determinação, como no plasma. Lembrando que as solicitações de registro de um novo medicamento devem descrever os dados da farmacocinética e da biodisponibilidade em humanos. Poderá ser desnecessário o estudo de biodisponibilidade quando o fármaco é comercializado na forma de solução ou preparação aplicada topicalmente.

Por fim, investigações científicas têm sido realizadas sobre o problema da determinação da bioequivalência entre medicamentos de fabricantes concorrentes. O mesmo fármaco, quando formulado em diferentes formas farmacêuticas, pode ter características de biodisponibilidade distintas e, portanto, apresentar diferenças na eficácia clínica. Assim, quando produtos aparentemente idênticos, na mesma concentração e forma farmacêutica, mas diferindo em relação às matérias-primas usadas na formulação ou no

processo industrial, podem variar amplamente na biodisponibilidade e, consequentemente, no efeito terapêutico. Além disso, outros parâmetros podem afetar a bioequivalência de fármacos idênticos, como o tamanho das partículas e as quantidades de ingredientes na formulação.

Nesse contexto, entram os medicamentos genéricos, que apresentam a mesma fórmula do fármaco original, com o mesmo princípio ativo, concentração e ação no organismo, no entanto, são fabricados por outras companhias, devido à expiração da patente do fármaco original. Os genéricos foram reconhecidos no Brasil em 1999, por meio da “Lei dos Genéricos” e com a resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁷⁷. Para registro na ANVISA de um medicamento genérico, há a necessidade de realizar experimentos de bioequivalência para que seja fornecido o registro (ANVISA: RDC 133 e 134/2003).

O principal estudo requerido para avaliar produtos idênticos de fabricantes concorrentes é geralmente empregado para fins terapêuticos: os estudos de delineamento cruzado. Nesse método, ambos os produtos (original e genérico, por exemplo) são administrados em jejum, em cada um dos 12 a 24 indivíduos de um grupo, cuidadosamente selecionados. Quando o primeiro produto é administrado, amostras de sangue ou plasma são coletadas em tempo predeterminado e são analisadas quanto ao teor de fármaco ou de seus metabólitos. O mesmo procedimento então é repetido (cruzado) com o segundo produto, após um intervalo de tempo apropriado. De acordo

⁷⁷. ARAÚJO, L. U.; ALBUQUERQUE, K. T.; KATO, K. C.; SILVEIRA, G. S.; MACIEL, N. R.; SPÓSITO, P. A.; BARCELLOS, N. M. S.; SOUZA, J.; BUENO, M.; STORPIRTIS, S. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. *Rev. Panam. Salud. Publica.*, v. 28, n. 6, p. 480-492, 2010. Disponível em: <https://scielosp.org/article/rpssp/2010.v28n6/480-492/pt/>. Acesso em: 23 jun. 2020.

com órgãos reguladores ao redor do mundo, o protótipo (ou genérico) deve ter uma eficácia de pelo menos 80% dos indivíduos avaliados. Em alguns medicamentos, não é realizado o teste de bioequivalência, como no estrogênio, cujos derivados conjugados ou estereoficados são comercializados como terapeuticamente bioequivalentes, pois nenhum fabricante submeteu um estudo de bioequivalência *in vivo* aceitável, por falta de candidatos. Assim, médicos não recomendam que esses produtos sejam substituídos por outros.



CAPÍTULO QUINZE

OMEPRAZOL E ESOMEPRAZOL: PRÊMIO NOBEL DE QUÍMICA

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor observará a evolução dos medicamentos Omeprazol e Esomeprazol. O leitor perceberá a importância do desenvolvimento de pesquisas envolvendo a quiralidade, que mais cedo ou mais tarde acaba encontrando aplicações para a produção desde as commodities até os medicamentos. Para isso, enfatizaremos os ganhadores do Prêmio Nobel de Química pelo desenvolvimento da catálise assimétrica.

Omeprazol é medicamento indicado para tratar certas condições em que haja muita produção de ácido no estômago (**Figura 65**). É usado para tratar úlceras gástricas (estômago) e duodenais (intestino), bem como o refluxo gastroesofágico. Omeprazol é empregado na combinação com outros antibióticos para tratar as úlceras associadas às infecções causadas por bactéria. Ademais, esse medicamento também pode ser utilizado para tratar a produção em excesso de ácido no estômago e para sangramentos no trato gastrointestinal.

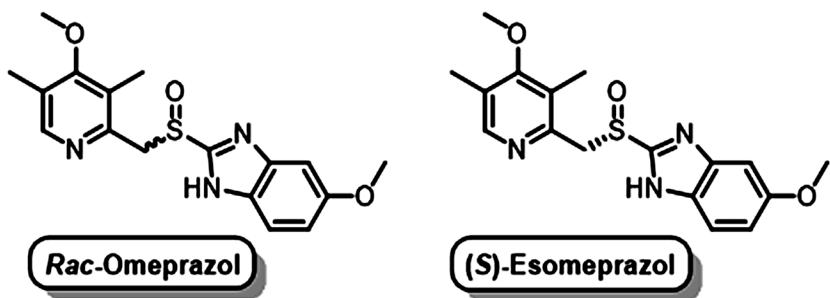


Figura 65. Fármacos comerciais no tratamento de úlceras

Os problemas gastrointestinais são conhecidos há muitas décadas, causando dores e sofrimento em milhares de pessoas no mundo todo. Até cinquenta anos atrás, não havia um tratamento para essa doença. Contudo, na década de 1970, foi introduzida uma nova molécula, a cimetidina, e, posteriormente, a ratidina, que diminuía a secreção de ácido em até 80%, minimizando problemas de azia, úlcera duodenal e gastrite, pois inibe a bomba de prótons responsável pela produção de ácido gástrico.

Posteriormente ao sucesso desses medicamentos, a indústria farmacêutica Astra iniciou um programa de pesquisa e desenvolvimento de remédios para inibir a produção do ácido gástrico. Dos vários compostos sintetizados, o Omeprazol obteve maior eficiência, devido à longa duração de seu efeito terapêutico. Após inúmeros testes, a molécula foi aprovada pela agência reguladora norte-americana FDA (Food and Drug Administration), em 1989. O omeprazol foi lançado no mercado europeu como Losec® e no americano como Prilosec®.

O sucesso foi tão grande que, nos anos subsequentes, durante a década de 1990, a própria companhia Astra preparou centenas de compostos com estrutura base similar ao omeprazol, contudo nenhum com maior atividade biológica. Para se ter uma ideia, em 2001, a comercialização mundial do omeprazol chegou a aproximadamente

U\$ 6 bilhões⁷⁸. No Brasil, de acordo com dados da Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e Insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI), somente em 2012, a industrial nacional importou cerca de 200 toneladas de omeprazol⁷⁹.

Omeprazol começou a ser comercializado na forma racêmica, sendo o seu enantiômero (*S*) denominado de Esomeprazol (**Figura 65**). O seu próprio enantiômero isolado foi o único fármaco que demonstrou ser superior ao omeprazol, devido à maior biodisponibilidade no plasma. Importante mencionar que ambos os enantiômeros são igualmente efetivos. O esomeprazol foi lançado em 2000 pela indústria farmacêutica AstraZeneca, com o nome de Nexium®.

Outro aspecto que faz do omeprazol um excelente medicamento são suas propriedades físico-químicas. Esse fármaco é lipofílico, ou seja, possui um momento de dipolo fraco tornando-se solúvel em solventes orgânicos. Essa característica torna-o uma substância ativa que facilmente penetra as membranas celulares. Um segundo aspecto é em relação à sua acidez. O omeprazol é uma base fraca, que facilmente é protonado em meio aquoso, aumentando a sua concentração no sangue. O terceiro ponto é que o omeprazol é instável em meios ácidos. O tempo de meia-vida em uma solução ácida (pH = 1,0 – 2,0) é em torno de dois minutos, enquanto o tempo de meia-vida em uma solução neutra ou básica pode chegar a vinte horas. Esse último ponto é interessante, pois o omeprazol é uma pró-fármaco, em outras palavras, é apenas a substância precursora da espécie

⁷⁸. HASAN, A.; AZAD, M. A. K.; ULLAH, M. A.; LATIF, A. H. M. M.; HASNAT, A. Relative bioavailability and pharmacokinetic study of omeprazole 20 mg enteric-coated tablet in healthy Bangladeshi volunteers. *Int. J. Clin. Pharm. Therap.*, v. 47, p. 215-221, mar. 2009.

⁷⁹. ABIQUIFI - Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica e Insumos Farmacêuticos. Disponível em: <http://www.abiquifi.org/mercado>. Acesso em: 11 mar. 2020.

ativa. Em meio ácido, o omeprazol é degradado e transformado na espécie ativa (**Figura 66**), que se liga na enzima através de uma ligação do tipo disulfeto, através da quebra da ligação enxofre-nitrogênio da espécie ativa, ocasionando o efeito inibitório da bomba de prótons.

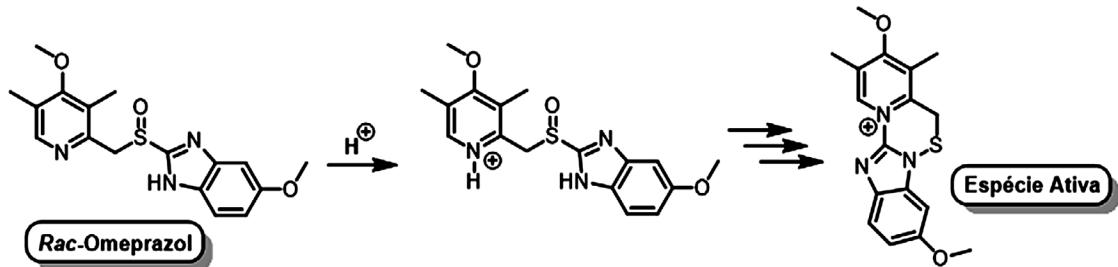


Figura 66. Modo de atuação do fármaco omeprazol

O omeprazol tem um tempo de meia-vida no plasma sanguíneo em homens entre uma e duas horas, no entanto, o seu efeito terapêutico pode durar até 24 horas, devido à necessidade do organismo de reativar a enzima (glutationa) e quebrar a ligação de disulfeto. A reativação requer em parte *de novo* sintetizar a enzima, tornando o tempo de atuação do fármaco extremamente elevado.

Apesar das grandes vantagens do omeprazol, a pergunta que fica é se esse medicamento precisa ou pode ser melhorado. A resposta para essa pergunta foi observada após o seu sucesso e elevadas vendas em escala mundial. Esse medicamento mostrou uma significante variabilidade terapêutica nos pacientes, tanto em relação à farmacocinética quanto na inibição da produção do ácido gástrico. Em muitos pacientes, são necessárias doses mais concentradas ou múltiplas doses do fármaco para obter o devido efeito terapêutico. Tal característica foi observada em pessoas que não apresentam uma das isoenzimas da família da enzima P450 no fígado. Essas pessoas apresentam uma capacidade lenta de metabolizar o medicamento. No ocidente, esse valor fica entre 2 e 4% das pessoas, contudo; no oriente, esse valor pode chegar a até 20% das pessoas.

Com base nessa variabilidade do efeito terapêutico, a companhia Astra, na década de 1990, iniciou um novo programa para limitar esse problema e melhorar a biodisponibilidade do medicamento. Nesse programa, havia mais de trinta cientistas que sintetizaram e avaliaram farmacologicamente centenas de moléculas bioativas, na tentativa de pelo menos um composto ser melhor do que o omeprazol. Das centenas de compostos avaliados, apenas quatro deles foram para a fase I, ou seja, para os ensaios pré-clínicos em ratos e depois em humanos. Dos quatro compostos avaliados, apenas um demonstrou-se mais efetivo do que o omeprazol, que foi seu enantiômero (*S*), também denominado de esomeprazol (**Figura 65**).

A estrutura do omeprazol apresenta o átomo de enxofre na forma de sulfóxido, estando esse grupo funcional na forma de um tetraedro e, claro, produzindo o fenômeno da quiralidade. Nesse momento, já era conhecida a importância da quiralidade na atividade biológica dos medicamentos. Os estudos farmacológicos demonstraram que o omeprazol (forma racêmica) apresenta uma taxa de inibição da bomba de prótons de 64%, enquanto o esomeprazol (forma – *S*) apresenta uma taxa de 90%. A forma (*R*) também foi avaliada, no entanto, os resultados foram inferiores ao omeprazol. O tempo de duração da dose no plasma sanguíneo também foi avaliado. Depois de duas horas, a concentração do esomeprazol era duas vezes a concentração do omeprazol. Após quatro horas, já não foi detectado o omeprazol, enquanto o esomeprazol ainda estava presente no plasma.

Tendo em vista a superioridade do esomeprazol, surgia um novo desafio, pois agora era necessário produzir gigantescas quantidades do esomeprazol. Desse modo, iniciaram-se as pesquisas para desenvolver um processo industrial para produção em larga escala. Os primeiros testes foram com microrganismos e enzimas isoladas, contudo os resultados não foram promissores. Na época,

os processos biotecnológicos ainda não estavam em destaque no meio industrial. Para os estudos *in vivo*, foi realizada a técnica de resolução quiral via cristalização, empregando o ácido mandélico quiral. Apesar de ter funcionado para produzir a quantidade necessária para os estudos farmacológicos e toxicológicos, para produção em larga escala tornou-se inviável, pois não foi alcançada uma metodologia para a racemização do enantiômero residual (*R*).

A produção em larga escala do esomeprazol só foi possível com o advento de uma nova metodologia para a oxidação assimétrica, que utiliza o catalisador metálico titânio-tartarato como mediador dessa reação. Através desse protocolo experimental, desenvolvido por K. Barry Sharpless, foi possível produzir o esomeprazol com um excesso enantiomérico de 94%. Dentre todos os métodos até então testados, antes do procedimento de Sharpless, o máximo de *ee* alcançado era de 4%. Após a oxidação assimétrica, o *ee* é maximizado por recristalização, chegando a 99,9%. A oxidação ocorre através de um complexo metálico entre o titânio, que é oxofílico, com o éster tartárico (**Figura 67**)⁸⁰. A preparação do catalisador é fácil e prática, primeiro, adiciona-se um equivalente do éster tartárico (DET) com um equivalente do reagente de titânio – $Ti(O^iPr)_4$ em diclorometano. Depois de duas horas, o solvente é removido por vácuo e redissolvido em éter etílico. Após agitação em éter, a solução é resfriada em torno de -10°C e o precipitado é filtrado e lavado, fornecendo um rendimento de aproximadamente 60%. A estrutura do catalisador quiral de titânio foi elucidada por difração de raios-X.

⁸⁰. WILLIAMS, I. D.; PEDERSEN, S. F.; SHARPLESS, K. B.; LIPPARD, S. J.. Crystal structures of two titanium tartrate asymmetric epoxidation catalysts. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 106, n. 21, p. 6430-6431, out. 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja00333a060>. Acesso em: 23 jun. 2020.

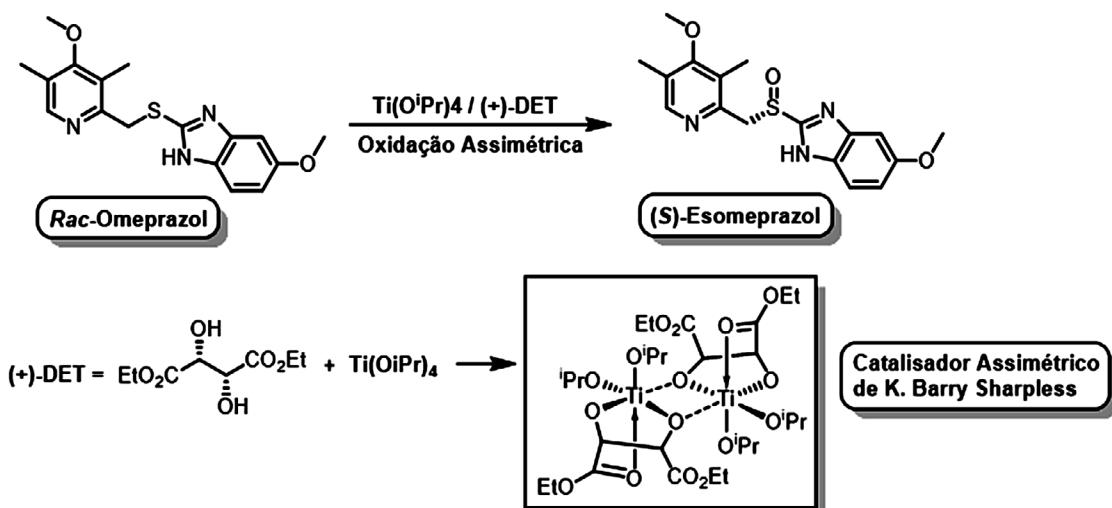


Figura 67. Síntese assimétrica do esomeprazol

Percebe-se o quanto a pesquisa transforma a nossa realidade, pois, através do estudo da quiralidade, um assunto que provavelmente grande parte da população mundial sequer ouviu falar, viabilizou o aparecimento de novos medicamentos. Nesse sentido, em 2001, o Prêmio Nobel de Química foi para três pesquisadores que auxiliaram no desenvolvimento de novos métodos de síntese assimétrica⁸¹. Os ganhadores foram: William S. Knowles, da indústria Monsanto-USA; Ryoji Noyori, da Universidade de Nagoya-Japão; e K. Barry Sharpless, do Instituto de Pesquisa Scripps-USA. A pesquisa realizada por esses cientistas auxiliou no desenvolvimento de novos fármacos (ex. esomeprazol) e de novos produtos (ex. Aspartame®).

Knowles desenvolveu novos catalisadores de ródio para a reação de hidrogenação assimétrica. Até aquele momento, a hidrogenação era feita por meio da catálise heterogênea, não possibilitando a

⁸¹. PILLI, R. A. Catálise Assimétrica e o Prêmio Nobel de Química. Novos Paradigmas e Aplicações Práticas. *Quím. Nova*, n. 14, p. 16-24, nov. 2001. Disponível em: <http://qnesc.sbj.org.br/online/qnesc14/v14a04.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2020.

síntese de compostos quirais. Knowles e seus colaboradores desenvolveram catalisadores homogêneos, através de novos ligantes quirais de fósforo. A reação numa mesma fase (homogênea) possibilita a formação de espécies mais elaboradas, além do caráter modular dos ligantes de fósforo, que facilitou a otimização de distintas reações. Como exemplo, com o catalisador de Knowles, foi possível sintetizar o aminoácido L-DOPA (**Figura 68**), que é utilizado no tratamento da doença de Parkinson.

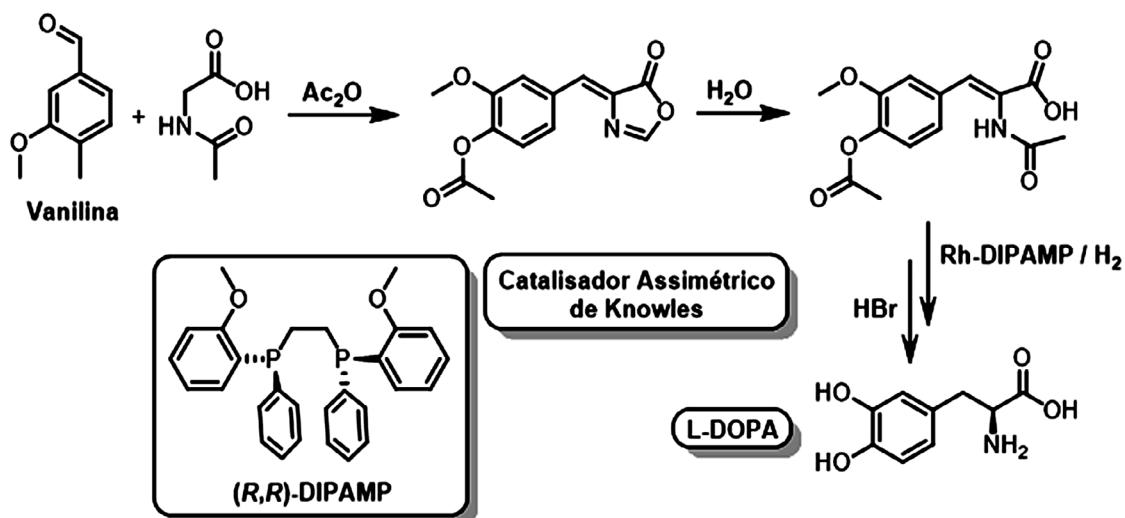


Figura 68. Síntese assimétrica do medicamento L-DOPA

Noyori também trabalhou com reações de hidrogenação assimétrica, em continuação às descobertas de Knowles. Noyori sintetizou de modo opticamente ativo um importantíssimo ligante de fósforo, chamado de BINAP (**Figura 69**). Esse ligante, em conjunto com o metal ródio e, posteriormente, o rutênio, ampliou drasticamente o escopo de reações da hidrogenação assimétrica através da catálise homogênea. Como exemplo, temos o composto (-)-Mentol, que tem como etapa chave a reação de hidrogenação catalítica assimétrica, através do sistema catalítico BINAP/Rh pela indústria japonesa Takasago. Esse produto é comercializado no mundo todo.

Outro exemplo, agora com o metal rutênio, é a síntese do antibiótico Levofloxacino, que é produzido através da hidrogenação assimétrica, empregando o sistema BINAP/Ru.

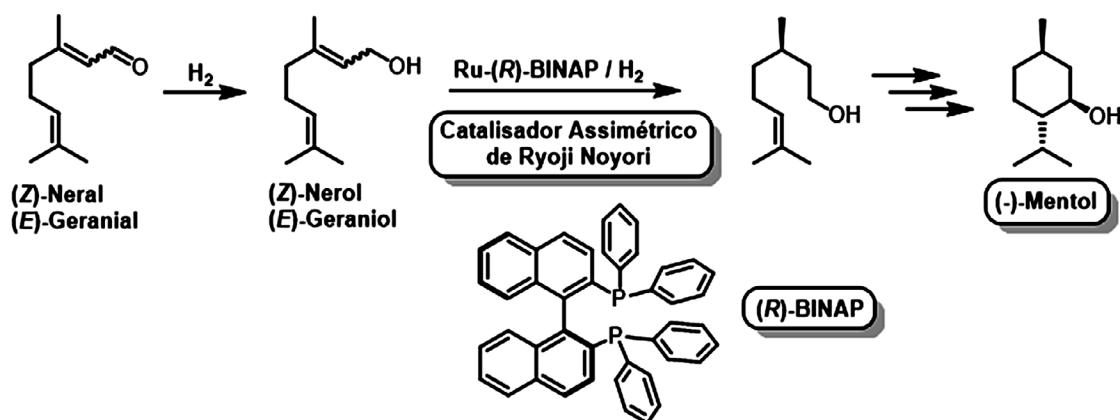


Figura 69. Síntese assimétrica da fragrância mentol

Retornando ao conteúdo sobre o Mentol, ele é aplicado principalmente como aromatizante em diversos artigos, tais como: produtos de banho (7%), pasta de dentes (28%), produtos farmacêuticos (27%, sprays nasais), cigarros aromatizados (25%), licores (11%), e em menor proporção para a indústria química, como auxiliares quirais. Atualmente, a produção anual de Mentol está em torno de 19 mil toneladas, sendo 13 mil provenientes de fontes naturais, enquanto o resto provém de metodologias sintéticas.

Um interessante efeito do Mentol é a geração de uma sensação gélida. Nós temos em nossos corpos termoreceptores, que fazem parte do sistema nervoso periférico. Através desses termoreceptores, podemos diferenciar o quente do frio, de um modo bastante sensível. Normalmente, temperaturas abaixo de 0°C e acima de 45°C causam dor, pois os termoreceptores não conseguem mais avaliar a temperatura, ocasionando danos aos nervos periféricos. Esse efeito gélido foi descoberto por Alfred Goldscheider em Leipzig, na

Alemanha, em 1886⁸². Só depois de 50 anos foi descoberto o motivo desse efeito. O Mentol atua no receptor responsável pela regulação do canal de íons (sódio e cálcio), contudo não diminui a temperatura do corpo. O Mentol inibe esse receptor, abrindo o canal e fazendo com que os cátions vão para o interior da célula. Uma maneira de provocar essa decorrência é quando a temperatura de nosso corpo diminui bastante, por isso a sensação da diminuição da temperatura. Por fim, é importante destacar que o enantiômero (+)-Mentol apresenta apenas 25% da sensação gélida causada pelo enantiômero (-)-Mentol.

Retornando aos catalisadores assimétricos, Sharpless trabalhou com reações de oxidação assimétrica, conforme observamos na oxidação do omeprazol. Enquanto o processo de redução elimina as funcionalidades da molécula, o processo de oxidação visa aumentar, criando novas oportunidades de reações e obtenção de moléculas mais complexas. Sharpless fez várias descobertas em relação à oxidação assimétrica, especialmente, à obtenção de epóxidos. Em 1984, Sharpless e colaboradores publicaram a oxidação assimétrica de álcoois alílicos para a formação de epóxidos quirais por meio da catálise assimétrica, empregando o metal titânio como catalisador. Esse método abriu muitas portas, pois, além de fornecer o epóxido quiral, que é uma importante matéria-prima para a síntese de diversos compostos complexos, também garantiu a oxidação de outras espécies.

Por meio desses três pesquisadores, laureados com o Prêmio Nobel de Química em 2001, foi possível acessar moléculas quirais com distintas funcionalidades, que até então apenas os organismos

⁸². MCKENNY, D. D.; NEUHAUSSER, W. M.; JULIUS, D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channel in thermosensation. *Nature*, v. 416, p. 52-58, f. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature719>. Acesso em: 23 jun. 2020.

vivos tinham a capacidade de preparar de forma eficiente. Por meio desses catalisadores, foi possível realizar o processo de transferência de assimetria em larga escala e, dessa maneira, obter milhares de toneladas de produtos enantiometricamente enriquecidos. Por fim, esses feitos tiveram grande destaque pelo fato de que as reações de oxidação e redução são as principais metodologias para a funcionalização de compostos em escala industrial, desde a produção de commodities, como os derivados petroquímicos, até as moléculas mais elaboradas, como os medicamentos.



CAPÍTULO DEZESSEIS

QUIRALIDADE E OS AGROQUÍMICOS

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor perceberá que a relação entre quiralidade e agroquímicos é similar com o setor farmacêutico, e com o conhecimento atual é uma questão de tempo para que a quiralidade prevaleça nos agroquímicos. Por meio do estudo de caso do organofosforado Malathion e do piretroide Ácido Perimétrico, os leitores observarão que existem várias formas de obter agroquímicos de modo quiral, empregando as mesmas estratégias para a produção de medicamentos.

A indústria agroquímica moderna começa nos anos de 1940, com a descoberta e o desenvolvimento de dois agroquímicos, o inseticida DDT e o herbicida 2,4-D (**Figura 70**). Esses compostos revolucionaram o cultivo de diferentes culturas. A partir desse momento, os agricultores mais preocupados com o avanço tecnológico deixaram suas enxadas de lado e passaram a investir em pulverizadores.

Vários outros agroquímicos foram desenvolvidos posteriormente, como Aldrin, Paraquat, BHC, Endossulfan, entre outros, no entanto, muitos desses primeiros agroquímicos já foram banidos por causa de seus efeitos colaterais, ou pelo surgimento de compostos mais efetivos. Mesmo com as críticas na época, essas

substâncias foram fundamentais para o desenvolvimento das lavouras e a redução dos preços dos alimentos em todo o mundo, através do aumento da oferta de alimentos. As famílias gastavam aproximadamente 40% de seus rendimentos com alimentação e, com o desenvolvimento dos defensivos agrícolas, esse valor passou para apenas 10%. Em 2013, as vendas globais de agroquímicos chegaram a U\$ 54,2 bilhões, um crescimento de 25% em relação a 2008⁸³.

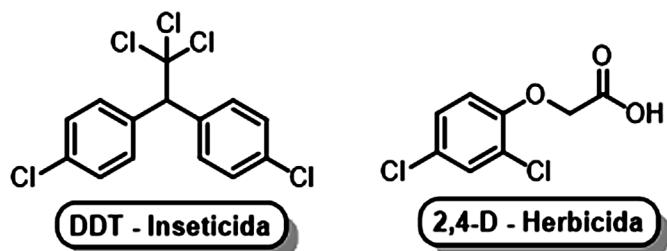


Figura 70. Agroquímicos amplamente utilizados no passado

Quando olhamos a quiralidade, a produção de agroquímicos tem demonstrado muito interesse nesse assunto, pois, de modo similar aos remédios, cada composto quiral gera resultados de atividade biológica distintos. O número de agroquímicos que apresentam um ou mais centros estereogênicos vem aumentando gradativamente. Por exemplo, 25% dos inseticidas comercializados apresentam centros assimétricos⁸⁴. Contudo, a vasta maioria ainda é vendida de forma racêmica.

Devido à elevada complexidade e aos custos que a produção de um único enantiômero gera para uma companhia, acaba limitando

⁸³. VITAL, N. *Agradeça aos Agrotóxicos por Estar Vivo*. Rio de Janeiro: Record, 2017.

⁸⁴. YALIN, Q.; LIU, D.; SUN, M.; DI, S.; WANG, P.; ZHOU, Z. The Chiral Separation and Enantioselective Degradation of the Chiral Herbicide Napropamide. *Chirality*, v. 26, n. 2, p. 108-113, fev. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chir.22277>. Acesso em: 23 jun. 2020.

o desenvolvimento de agroquímicos de modo enantiomericamente enriquecidos. No entanto, com os conhecimentos que temos em mãos e devido aos diferentes efeitos toxicológicos que cada enantiômero pode gerar no meio ambiente, bem como em nós pela ingestão dos alimentos, cada vez mais preocupa a questão da quiralidade.

Por exemplo, os inseticidas Cipermetrina e Deltametrina apresentam três centros estereogênicos na molécula, podendo promover oito enantiômeros. Obviamente, cada enantiômero proporciona um resultado único e também um efeito colateral próprio. Assim, o que aprendemos com os medicamentos é que quanto mais estereoisômeros estão presentes no produto, tanto em um medicamento quanto em um agroquímico, mais difícil será o entendimento da farmacodinâmica (efeito biológico desejado) e da farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e eliminação)⁸⁵. Ademais, a questão dos agroquímicos envolve o uso em ambientes abertos, que são dissipados em distintos ambientes (faunas e floras), aumentando os riscos e a complexidade dos resultados possíveis.

Assim como os medicamentos, a busca por um agroquímico, definitivamente, não é uma tarefa simples nem barata. O processo de desenvolvimento de um produto fitossanitário leva em média dez anos, período em que é realizada a síntese, os ensaios bioquímicos *in vitro* e *in vivo*, estações experimentais e de campo, em diferentes áreas. Importante mencionar que os agroquímicos não são todos iguais. Eles são classificados de acordo com a sua atuação, por exemplo, inseticidas (combatem insetos), herbicidas (controlam as plantas invasoras), fungicidas (inibem a ação de fungos), larvicidas (eliminam as larvas), acaricidas (previnem a ação de ácaros), entre

⁸⁵. JIN, L.; GAO, W.; YANG, H.; LIN, C; LIU, W.. Enantiomeric Resolution of Five Chiral Pesticides on a Chiraldalk IB-H Column by SFC. *J. Chromat. Sci.*, v. 49, n. 9, p. 739-743, out. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/chrsci/49.9.739>. Acesso em: 23. jun. 2020.

outros. E, como os medicamentos, de centenas de candidatos sintetizados, são pouquíssimos que chegam aos testes finais na produção de um defensivo agrícola.

Entre os diversos compostos que são empregados como agroquímicos, com certeza, a classe que mais se destaca são os compostos organofosforados (OF). Estima-se que os compostos OF representam aproximadamente 40% do mercado mundial de pesticidas, e que a tendência desse valor é aumentar, devido às novas estruturas e rotas sintéticas desenvolvidas⁸⁶. Dentre os compostos OF, o Malathion – (*R/S*)-[dietil-2-[(dimetoxifosforotio)sulfanil]butanodiato – é um dos agroquímicos mais vendidos no mundo todo. Essa substância é empregada no controle de insetos e pragas em frutas, folha do fumo, amendoim e outras culturas. O Malathion apresenta um carbono estereogênico em sua estrutura, surgindo as propriedades da quiralidade (**Figura 71**). Todavia, o Malathion é vendido de forma racêmica, apesar de ser conhecido que há diferenças de atividade biológica entre os enantiômeros. Estudos recentes têm demonstrado que o (*R*)-Malathion é 65 vezes mais tóxico do que o enantiômero (*S*)⁸⁷. Nesse sentido, a utilização apenas do eutômero (*R*)-Malathion poderia reduzir a quantidade necessária para eliminar pestes, minimizando os impactos ambientais e os custos.

Uma vez observadas as vantagens de aplicar apenas um enantiômero, devemos planejar como sintetizar o Malathion de forma

⁸⁶. LIU, W.; YE, J.; JIN, M. Enantioselective Phytoeffects of Chiral Pesticides. *J. Agric. Food Chem.*, v. 57, n. 6, p. 2087- 2095, mar. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf900079y>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁸⁷. SUN, M.; LIU, D.; DANG, Z.; LI, R.; ZHOU, Z.; WANG, P.. Enantioselective behavior of malathion enantiomers in toxicity to beneficial organisms and their dissipation in vegetables and crops. *J. Hazard Mater.*, v. 237-238, p. 140-146, out. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.08.021>. Acesso em: 26 jun. 2020.

opticamente ativa. Apesar de não ser produzido industrialmente dessa forma, alternativas para essa possibilidade estão presentes na literatura. Dentre as diferentes rotas sintéticas possíveis (Capítulo 8), será contextualizada uma rota que normalmente a indústria prefere e outra que requer mais desafios, no entanto, tem vantagens notáveis.

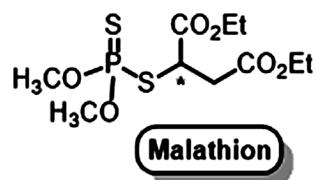


Figura 71. Agroquímico Malation

A rota sintética mais empregada pela indústria farmacêutica envolve o uso de matéria-prima quiral. Essa alternativa traz uma característica muito desejável que é a não necessidade de utilizar espécies quirais (catalisador metálico, organocatalisador, agentes de resolução ou auxiliares quirais) para induzir a formação apenas de um enantiômero. Essa estratégia, como visto, minimiza a complexidade, uma vez que não há medidas de excesso enantiomérico nem a determinação da configuração absoluta. Para essa rota tornar-se viável, a matéria-prima quiral deverá ser de fácil acesso e de baixo custo, caso contrário, as chances de a síntese em escala industrial falhar são grandes. Assim, para a síntese do (*R*)-Malathion opticamente ativo, foi empregado o (*S*)-ácido málico (**Figura 72**)⁸⁸. O ácido málico racêmico é produzido em escala industrial, em torno de 5000 toneladas por ano, através da reação de hidratação do anidrido maleico. A sua produção em larga escala deve-se à sua utilização

^{88.} BERKMAN, C. E.; THOMPSON, C. M.; PERRIN, S. R. Synthesis, absolute configuration, and analysis of malathion, malaoxon, and isomalathion enantiomers. *Chem. Res. Toxicol.*, v. 6, n. 5, p. 718-723, set. 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/tx00035a018>. Acesso em: 23 jun. 2020.

no setor de alimentos. Para obter o ácido málico de modo enantio-mericamente puro, é realizada a resolução via cristalização. Uma rota industrial para a direta produção do (*S*)-ácido málico envolve a fermentação do ácido fumárico. Percebe-se que o (*S*)-ácido málico é uma matéria-prima abundante e de baixo custo.

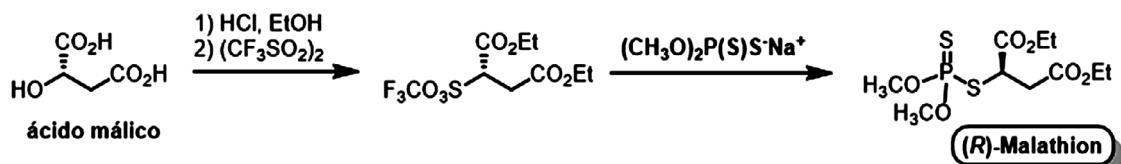


Figura 72. Rota sintética para obtenção do malation a partir do ácido málico quiral

Uma vez delineada a matéria-prima quiral e suas etapas subsequentes para a obtenção do (*R*)-Malation, o próximo passo é colocar em prática em escala de laboratório (**Figura 72**). A primeira etapa é a reação de esterificação, empregando etanol e ácido clorídrico catalítico. A próxima etapa é a mudança do grupo funcional álcool para o grupo triflato, que é considerado um grupo de saída, para que o álcool possa ser substituído por outra funcionalidade. A última etapa é a adição do grupo tiofosfonato, no lugar do triflato. Essa substituição ocorre através de uma reação do tipo SN_2 , que proporciona uma inversão da configuração do centro estereogênico. Por isso, a escolha da quiralidade da matéria-prima inicial determina a rota sintética que será utilizada. O rendimento global dessa síntese foi de 67%, sendo atrativo para se implementar numa indústria. A única limitação dessa rota foi a escolha do triflato, pois os outros grupos de saída como o mesilato e o tosilato proporcionaram rendimentos inferiores, devido à formação de subprodutos. O uso de triflato requer condições especiais, como temperatura de -78°C, pois o triflato é altamente reativo e de difícil manipulação.

Outra alternativa que poderia ser aplicada é a resolução cinética enzimática. Essa alternativa tem vantagens nas questões de uma

química sustentável, pois os microrganismos são biodegradáveis e não tóxicos. Além disso, as reações biocatalíticas fornecem elevados excessos enantioméricos, devido à elevada especificidade das enzimas. Um outro ponto atrativo na proposta é que não haveria a necessidade de modificar a infraestrutura do processo industrial tradicional, uma vez que utiliza o Malathion já produzido na forma racêmica. Uma mudança total na rota sintética, normalmente, envolve grandes investimentos para que os insumos, reatores e logística possam ser readequados para o novo processo industrial. O desafio maior fica na questão do processo de reciclagem do enantiômero residual.

Com o Malathion racêmico em mãos, a reação biocatalítica escolhida é a reação de hidrólise, por meio das enzimas lipases (**Figura 73**)⁸⁹. A lipase escolhida foi a *Candida rugosa*, com uma atividade catalítica de $31,8 \text{ U.g}^{-1}$. Uma alternativa atraente é o uso da enzima de modo imobilizado, uma vez que facilita a recuperação e minimiza a perda da enzima, mantendo a atividade biológica aceitável em diferentes condições experimentais. No estudo publicado por Berckman e colaborador, foi utilizada a lipase “Novozym 435”, que é produzida em escala industrial de modo imobilizado. A reação com a lipase envolve a hidrólise do grupo éster menos impedido estericamente, demonstrando não apenas a enantioseletividade, mas também a regiosseletividade. Outra característica dessa resolução cinética enzimática são as condições brandas de reação, típicas de meios biológicos, o que torna o processo mais seguro de se implementar. O tempo reacional de maior eficiência ficou entre 24 e 48 h. Com tempos inferiores, o excesso enantiomérico

⁸⁹. ENRÍQUEZ-NUNEZ, C. A.; CAMACHO-DÁVILA, A. A.; RAMOS-SÁNCHEZ, V. H.; ZARAGOZA-GALÁN, G.; BALLINAS-CASARRUBIAS, L.; CHÁVEZ-FLORES, D. Chemoenzymatic Kinetic resolution of (*R*)-malathion in aqueous media. *Chem. Central. J.*, v. 9, n. 46, p. 2-9, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13065-015-0119-y>. Acesso em: 23 jun. 2020.

permaneceu baixo e, com tempos superiores, ocorreu degradação dos produtos. Por fim, a purificação do produto desejado é feita de modo fácil e prático através de uma simples extração com base, pois o enantiômero hidrolisado é o (*S*), enquanto o enantiômero desejado (*R*) permanece intacto no meio reacional.

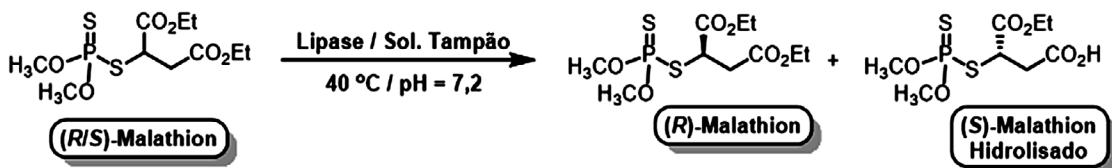


Figura 73. Resolução assimétrica enzimática do malation

Um outro exemplo que trago são os agroquímicos da família dos piretroides (Figura 74). Esses compostos são denominados de agroquímicos de contato, pois penetram rapidamente no exoesqueleto dos insetos, alterando sua atividade e, consequentemente, dificultando a comunicação com o sistema neural, causando uma paralisia na praga. Tanto os piretroides de fontes naturais quanto os sintéticos apresentam elevada efetividade (faixa de LC₅₀ fica em torno de 0,001 ppm), originando um efeito inseto-repelente. Rotineiramente, as formulações dos agroquímicos piretroides estão na faixa de apenas 0,04 – 0,25% de concentração, sendo o restante os ingredientes para melhorar a eficiência de aplicação. Na formulação desses agroquímicos, estão presentes substâncias antioxidantes, como hidroquinona e o resorcinol, devido à instabilidade em relação ao ar e à umidade.

Um dos compostos da família dos piretroides que revolucionou a agricultura moderna foi o ácido permétrico (Figura 75), devido à sua elevada efetividade (baixas concentrações), estrutura simples e elevada estabilidade frente à luz, ao ar e à umidade. Devido à sua estrutura simples, acabou se tornando a matéria-prima para

a síntese de piretroides mais elaborados, sendo assim produzido em larga escala. Atualmente, há diversas rotas sintéticas para a obtenção do ácido permétrico, tanto de modo racêmico quanto de forma quiral, cada qual com suas vantagens e desvantagens.

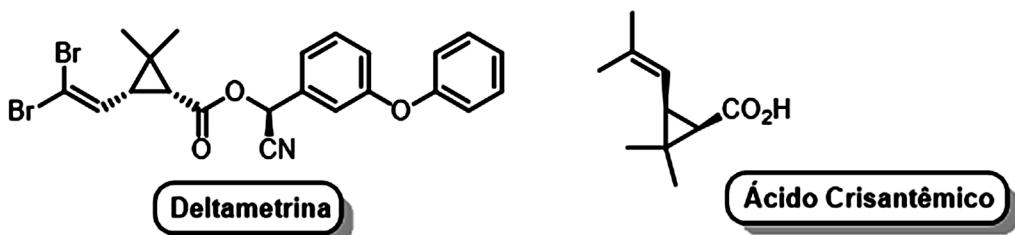


Figura 74. Agroquímicos comerciais da família dos piretroides

Nesse sentido, trago aqui uma rota sintética do ácido permétrico quiral em que se utiliza um menor número de etapas e se faz uso de reações e reagentes mais modernos (**Figura 75**). A reação de partida ocorre entre o álcool alílico, denominado de prenol, e o metil *orto*-acetato. Essa reação é denominada de rearranjo de Claisen, obtendo o intermediário éster em bom rendimento. Após, o intermediário sofre uma reação de adição radicalar por meio do tetracloreto de carbono, obtendo assim o intermediário clorado. O tratamento com base forte faz com que ocorra uma dupla eliminação estereosseletiva, formando o éster metil permetreato. Por fim, uma simples hidrólise ácida leva à obtenção do inseticida racêmico *cis*-ácido permétrico. Importante ressaltar que, nessa rota sintética, as condições de obtenção da etapa final, como a base, o solvente e a temperatura, são essenciais para formar preferencialmente o estereoisômero desejado (*cis*). Uma vez preparado o ácido permétrico racêmico, a próxima etapa é realizar a resolução quiral, na qual o agente quiral (*S*)-naftilamina é o composto normalmente empregado nessa circunstância.

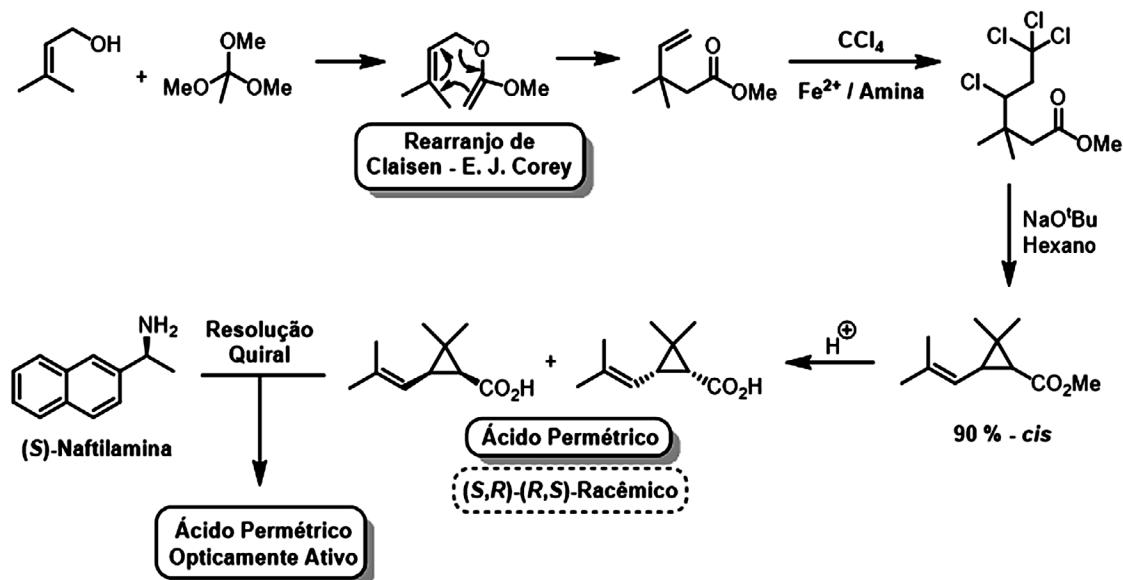


Figura 75. Rota sintética assimétrica do ácido permétrico

O fator mais limitante na síntese é a utilização do reagente metil *orto*-acetato, pois ele é caro e de difícil acesso em larga escala, contudo é possível de ser substituído por uma forma enol derivada de β -ceto-ester. Apesar do elevado custo, o reagente metil orto-acetato é bastante versátil e vem sendo utilizado de modo satisfatório em diversas sínteses. Esse reagente foi desenvolvido pelo brilhante químico E. J. Corey, ganhador do Prêmio Nobel de Química em 1990, por seus trabalhos em síntese orgânica e, principalmente, pelo desenvolvimento da análise retrossintética, auxiliando na elaboração e no planejamento de rotas sintéticas.

Uma rota sintética alternativa desenvolvida recentemente para a síntese do ácido permétrico, opticamente ativo, tem como estratégia empregar a síntese racêmica, que é mais fácil e de menor custo

e, ao final, utilizar a resolução cinética enzimática (**Figura 76**)⁹⁰. Para tal finalidade, foram empregadas células de fígado de porco estereases, que demonstraram uma elevada enantioseletividade e, também, um elevado rendimento.

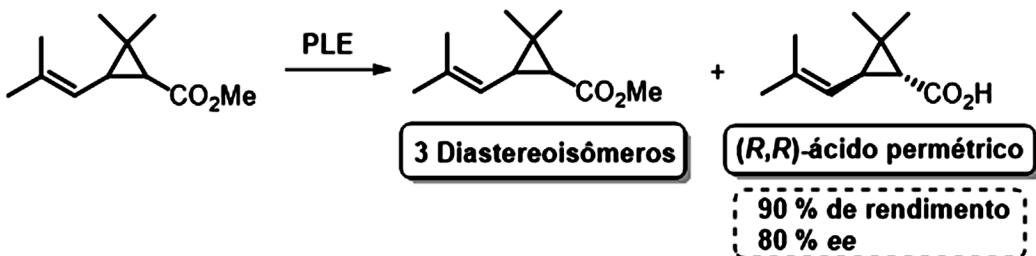


Figura 76. Resolução cinética enzimática para a obtenção do ácido permétrico

Como no ácido permétrico há a presença de dois centros assimétricos, havendo assim a formação de diastereoisômeros, a enantioseletividade e a complexidade dos resultados aumentam. Ademais, a etapa-chave em que ocorre a estereosseletividade geométrica, ou seja, a formação dos intermediários *cis* ou *trans* do metil perme-trato pode variar, dependendo dos reagentes empregados e das condições de reação. Assim, devido à produção em larga escala desse agroquímico, um método sintético de conversão da forma *trans* para a *cis* foi desenvolvido (**Figura 77**). Nela, são usadas condições brandas de reação, minimizando as perdas, especialmente, em se tratando de um intermediário avançado que tem um custo muito elevado.

^{90.} SCHNEIDER, M.; ENGEL, N.; BOENSMANN. Enzymatic syntheses of Chiral Building Block from Racemates: Preparation of (1*R*,3*R*)-Chrysanthemic, -Permethrinic and -Coronic Acids from Racemic, Diastereomeric Mixtures. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 23, n. 1, 64-66, jan. 1984. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.198400641>. Acesso em: 23 jun. 2020.

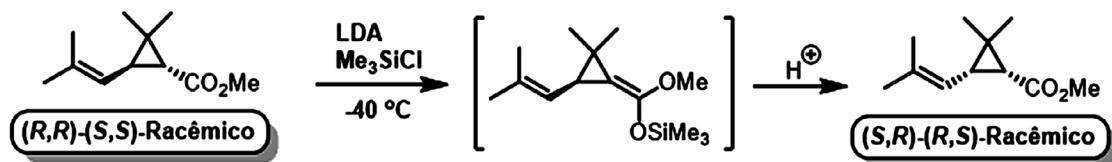


Figura 77. Reagente organometálico na obtenção do intermediário avançado para a obtenção do ácido permétrico

Por fim, devido às questões de segurança alimentar, existem diversos parâmetros e regulações que são utilizados para promover uma maior segurança na comercialização e no uso dos agroquímicos. Um desses parâmetros é o limite máximo residual (LMR). Como o próprio nome sugere, o LMR é a quantidade máxima de resíduos de agrotóxicos legalmente permitida em um alimento, definida em níveis bem abaixo dos que poderiam representar algum risco para a saúde humana. É claro que esses limites dependem da toxicidade do agroquímico, que, quanto mais tóxico e quanto mais persistente ao final do processo, menores serão os valores de LMR. Ademais, no passado, utilizava-se uma maior quantidade de agroquímico, devido às questões de regulação e, principalmente, devido à menor efetividade do composto, necessitando assim de doses mais concentradas. No entanto, com o desenvolvimento de agroquímicos mais eficientes, a quantidade necessária da substância ativa para promover o mesmo efeito diminuiu. Para avaliar esse/o último parâmetro, é rotineiramente empregada a dose letal média (DL_{50}).

O segmento dos agroquímicos é liderado por companhias multinacionais dos setores químico e farmacêutico, como as alemãs BASF e Bayer, as americanas Dow, DuPont e Monsanto e a suíça Syngenta. As empresas citadas detêm quase 80% do mercado mundial de agroquímicos. Nesse ranking, também estão a israelense ADAMA, a australiana Fufarm e a japonesa Sumitomo, que, juntas, representam 95% do mercado mundial. Atualmente, a empresa que está no topo do ranking é a menos conhecida Syngenta. Ela foi fundada em 2000,

por meio da união das divisões do setor agro entre as multinacionais do setor farmacêutico Novartis (suíça) e AstraZeneca (britânica). A companhia Syngenta está presente em aproximadamente 90 países. Não podemos esquecer que a Bayer, a maior companhia química do mundo e segunda no ranking de agroquímicos, está eliminando alguns setores de sua empresa e concentrando seus trabalhos nas áreas *HealthCare*, ligada à saúde humana e animal, e *CropScience*, focada em sementes e defensivos agrícolas.



CAPÍTULO DEZESSETE

ATROPOISOMERISMO: AMPLIANDO A QUIRALIDADE

Objetivos: Após ler este capítulo, o leitor compreenderá o conceito de atropoisomerismo. O leitor perceberá que a quiralidade não se restringe apenas às estruturas tetraédricas de um átomo, e que a barreira energética envolvida nas possíveis conformações pode proporcionar a quiralidade.

O que aprendemos sobre o desenvolvimento de fármacos até o momento mostra que é um assunto extremamente complexo e que requer conhecimento de várias áreas, tal como química, farmácia, biologia molecular e medicina. A evolução da produção de medicamentos também mostrou que a segurança deve estar em primeiro lugar, devido à dificuldade na previsão de futuros efeitos colaterais. A quiralidade molecular adicionou mais um nível de complexidade, e cada estereoisômero de uma determinada substância bioativa gera mudanças significativas na atividade biológica e, consequentemente, distintos efeitos terapêuticos. Mas a assimetria molecular não parou por aí, então o nosso conhecimento de estrutura molecular aumenta e a quiralidade se amplia.

Diferentemente dos centros assimétricos clássicos, caracterizados principalmente pelo carbono tetraedro com quatro ligantes diferentes cuja mudança de um centro estereogênico para outro requer a quebra/formação de ligações químicas, surge o *atropoisomerismo*. Nesse, a mudança de uma assimetria para outra envolve apenas a dinâmica intramolecular derivada da rotação de uma ligação química (**Figura 78**). O interessante desse tipo de quiralidade é que um atropoisômero pode ser interconvertido para o outro atropoisômero, com o passar do tempo (meia-vida de racemização), podendo levar alguns minutos, ou até anos, dependendo da barreira energética (impedimento estérico e eletrônico) e das condições experimentais (temperatura, solvente, etc.).

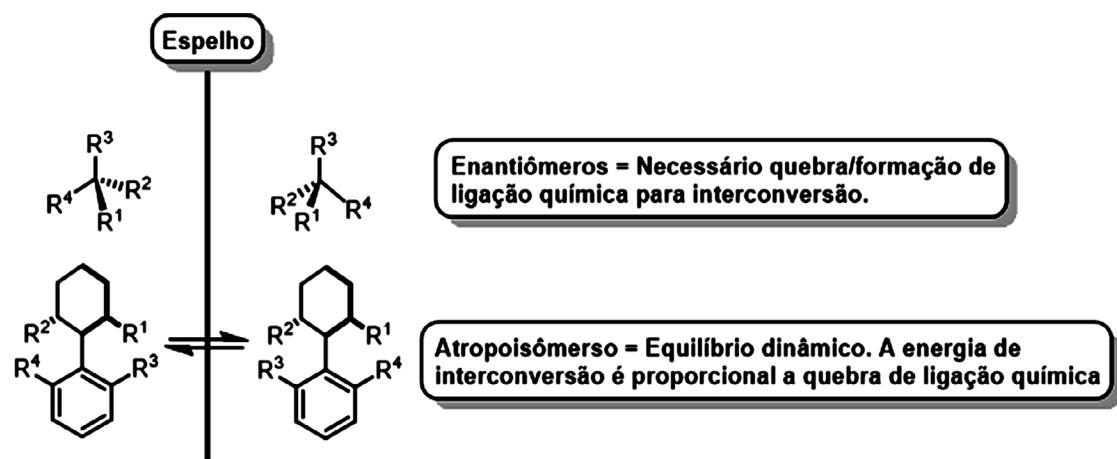


Figura 78. Tipos de enantioisomerias

A síntese estereoseletiva de atropoisômerso requer estratégias diferentes, no entanto, quando se trata da síntese de fármacos, ainda não é levada em consideração, na maioria das vezes, a presença do

atropoisomerismo⁹¹. Contudo, sabe-se que o atropoisomerismo pode gerar diferentes propriedades, como o efeito terapêutico, cristalação, *in vivo* racemização ou inversão, efeitos toxicológicas e, claro, toda a formacocinética. Talvez a falta de importância nesse contexto deve-se à não existência de regras pelas agências reguladoras, em relação à possível presença de atropoisômeros.

Para entender melhor o surgimento do atropoisomerismo, devemos olhar as questões de conformação estrutural. Sabemos que há diferentes conformações possíveis em uma determinada molécula, que, devido a uma energia baixa de interconversão de um confôrmero para outro, entre 3,0 e 7,0 kcal.mol⁻¹, o processo de interconversão ocorre constantemente. Contudo, quando a barreira energética começa a surgir, a interconversão de um confôrmero para o outro começa a ser prejudicada, como o caso das amidas de aminoácidos e peptídeos (20,0 kJ.mol⁻¹), tendo conformações preferenciais devido à limitação rotacional do grupo funcional amida. Com essa barreira energética, já é possível observar ambos os confôrmeros em diversas técnicas espectroscópicas, como a RMN, IV e o UV. Quando a barreira aumenta para acima de 25 kcal.mol⁻¹, faz com que a interconversão dos confôrmeros seja lenta o bastante para que os compostos existam como substâncias diferentes. Essa energia de interconversão de confôrmeros agora já é equivalente à energia de uma ligação química, tornando, assim, estável o bastante para que os confôrmeros possam ser manipulados e isolados.

O fenômeno de atropoisomerismo também é conhecido como *quiralidade axial*, devido à barreira energética estar presente em

⁹¹. LAPLANTE, S. R.; FADER, L. D.; FANDRICK, K. R.; FANDRICK, D. R.; HUCKE, O.; KEMPER, R.; MILLER, S. P. F.; EDWARDS, P. J. Assessing atropoisomers axial chirality in drug discovery and development. *J. Med. Chem.*, v. 54, n. 20, p. 7005-7022, ago. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jm200584g>. Acesso em: 23 jun. 2020.

diferentes estruturas, e não apenas na ligação entre dois anéis aromáticos, como é o caso do atropoisomerismo. Um outro modo de caracterizar os confôrmeros é com relação ao tempo de meia-vida, que, caso seja acima de mil segundos, indica que pode ser isolado e caracterizado (**Figura 79**)⁹². Com base nesse conceito, percebemos o quanto é importante o atropoisomerismo, pois o equilíbrio termodinâmico, com o passar do tempo, pode resultar no processo de racemização ou epimerização e, claro, quando se trata de um medicamento, irá modificar as propriedades farmacológicas.

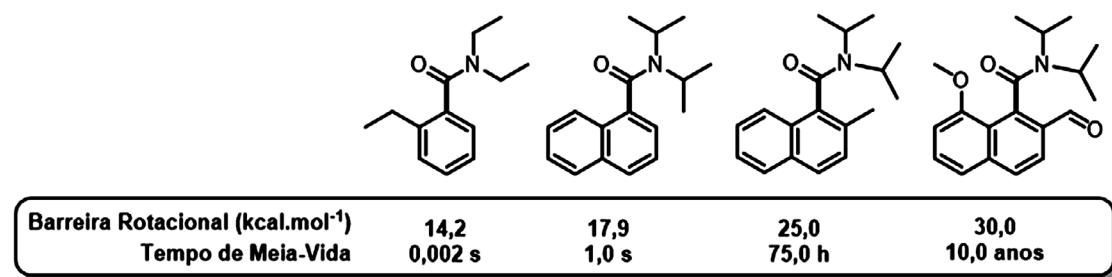


Figura 79. Interconversão entre atropoisômeros em função da barreira energética

Perante esse cenário, existe uma recomendação em relação aos cuidados que se deve ter diante da possibilidade de ocorrer o atropoisomerismo. Assim, compostos que apresentam uma barreira rotacional maior do que 20 kcal.mol⁻¹ apresentam um grande potencial para a formação de atropoisômeros. Além disso, os compostos que apresentam a barreira rotacional na faixa entre 20 e 30 kcal.mol⁻¹ estão na classe de atropoisômeros que exibem um tempo de meia-vida em torno de horas ou dias, colocando em risco a integridade quiral do fármaco durante o processo de produção do medicamento e/ou na administração em pacientes. Esse tipo

⁹². OKI, M. Recent Advances in Atropoisomerism. In: ALLINGER, N. L.; ELIEL, N. L.; WILEN, S. H. *Topics in Stereochemistry*. New York: John Wiley & Sons, 1983.

de atropoisomerismo pode gerar dados e resultados conflitantes, por exemplo, nos ensaios bioquímicos, no controle de qualidade e no efeito terapêutico, tornando mais complicado o processo de produção de um medicamento.

Conforme já citado, não há menção das agências reguladoras, em especial da FDA-US (Food and Drug Administration), em relação à caracterização e aos estudos de atividade biológica dos possíveis atropoisômeros presentes num determinado fármaco. Contudo, o bom senso faz com que interpretemos as regras e guias já existentes sobre as agências reguladoras, mostrando que deve haver um cuidado com relação à quiralidade e, consequentemente, deve-se realizar uma avaliação sobre o atropoisomerismo. Essa interpretação clara não nos impede de sugerir aos órgãos reguladores a necessidade de inserir o termo atropoisomerismo nos guias de produção de um medicamento.

A decisão de desenvolver um candidato a fármaco que possa, provavelmente, apresentar o efeito de atropoisomerismo deve ser discutida no planejamento e ao longo do processo de otimização. Durante a busca por compostos que apresentam as propriedades biológicas necessárias, deve-se avaliar as características deles, como a presença de grupos ligados na posição *ortho* de anéis aromáticos, a utilização de grupos volumosos e impedidos estéricamente, presença de biciclos, estrutura principal rígida (ligações π) e ligações de hidrogênio intramolecular. Também deve ser observada a utilização de grupos como os derivados da naftila, que, além de serem volumosos, apresentam um elevado impedimento eletrônico.

O processo de reconhecimento e caracterização do atropoisomerismo é complicado e requer toda a tecnologia que estiver disponível, especialmente a ressonância magnética nuclear (RMN) e o difratômetro de raios-X. Por exemplo, uma estratégia empregada para a síntese de amidas cíclicas quirais foi a reação de acoplamento

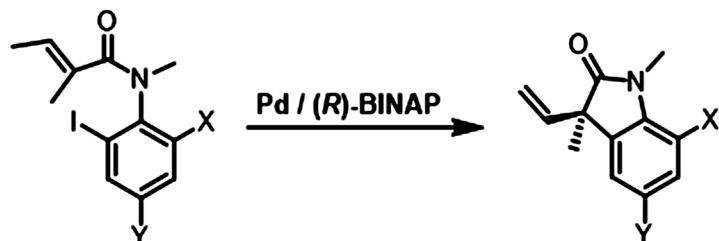
do tipo Heck, empregando como catalisador o metal paládio com o ligante (*R*)-BINAP. Trata-se do ligante fosforado desenvolvido pelo ganhador do Prêmio Nobe de Química Ryoji Noyori da Universidade de Nagoya (Capítulo 14).

Na estratégia sintética desenvolvida por Curran e colaboradores, foi observado que o estereoisômero (*Z*) da dupla ligação proporciona um excelente excesso enantiomérico, enquanto o estereoisômero (*E*) produz o produto de acoplamento com baixo *ee*. No entanto, o resultado inesperado foi que, mantendo a estereoisomeria da ligação dupla (*Z*), ao adicionar grupos na posição *orto* do anel aromático (vizinho ao nitrogênio da amida), os excessos enantioméricos melhoraram, enquanto na posição *para* os *ee* diminuíram (**Figura 80**)⁹³. Esse resultado mostra duas questões. Primeiro, entender o porquê dessa variação do *ee*, que é resultado do atropoisomerismo e ocorre quando grupos estão na posição *orto*, impedindo a rotação na ligação, tornando a conformação preferencial da amida favorável para apenas um atropoisômero, melhorando os excessos enantioméricos. Outro ponto é que se pode utilizar essa reação para delinear a barreira energética dessa estrutura, sendo útil não apenas para o atropoisomerismo, mas também para a transferência de quiralidade nas reações químicas.

Quando os autores adicionaram o grupo metila na posição *para*, o excesso enantiomérico permaneceu mais baixo. A barreira energética dos materiais de partida pode ser observada de acordo com a **Figura 80**, estando na faixa de risco para o processo industrial e também para os ensaios biológicos. Perceba o seguinte, que se a transferência de quiralidade é comprometida de acordo com a

⁹³. PETIT, M.; LAPIERRE, A. J.; S. J.; CURRAN, D. P. Relaying Asymmetry of Transient Atropoisomers of *o*-iodoanilides by Radical Cyclizations. *J. Am Chem. Soc.*, v. 127, n. 43, p. 14994–14995, out. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja055666d>. Acesso em: 23 jun. 2020.

barreira energética da rotação da ligação, então fica evidente que o efeito terapêutico também sofrerá mudanças, pois é derivado da interação quiral.



Y = X = H, 92 % ee - Barreira Rotacional 24,0 kcal.mol⁻¹
Y = Me, X = H, 97 % ee - Barreira Rotacional 24,0 kcal.mol⁻¹
Y = H, X = Me, 99 % ee - Barreira Rotacional 26,0 kcal.mol⁻¹

Figura 80. Mudança de ee em função do atropoisomerismo no material de partida

Para complicar ainda mais o nosso conhecimento sobre assimetria molecular, a quiralidade axial também está presente em compostos cílicos, como o caso do (*Z*)-cicloexeno (**Figura 81**)⁹⁴. Nesse processo de isomerização da dupla ligação, que leva à formação de enantiômeros, Wada e colaboradores perceberam a dependência do excesso enantiomérico com a variação da pressão do sistema reacional.

Quando a reação de fotoisomerização foi realizada a pressão normal, não foi observado *ee*. Contudo, conforme a pressão aumentava,

^{94.} INOUE, Y.; MATSUSHIMA, E.; WADA, T. Pressure and Temperature Control of Product Chirality in Asymmetric Photochemistry. Enantiondifferentiating Photoisomerization of Cyclooctene Sensitized by Chiral Benzenopolycarboxylates. *J. Am Chem. Soc.*, v. 120, n. 41, p. 10687-10696, out. 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja981929a>. Acesso em: 23 jun. 2020.

ocorria um aumento do *ee*, resultando que pressões acima de 200 MPa (pressão atmosférica é igual a 0,1 MPa) proporcionaram a formação majoritária do enantiômero (*S*)-(+)-(E)-cicloexeno. No trabalho, também foi observado que a enantiodiferenciação depende do fotossensibilizador empregado. Importante lembrar que a diminuição da temperatura também afetou o *ee* obtido. De modo geral, a diminuição da temperatura aumenta a barreira energética de interconversão de atropoisômeros ou quiralidade axial, devido à menor energia térmica (agitação) presente nas moléculas, facilitando a observação da quiralidade e também maximizando o processo de transferência.

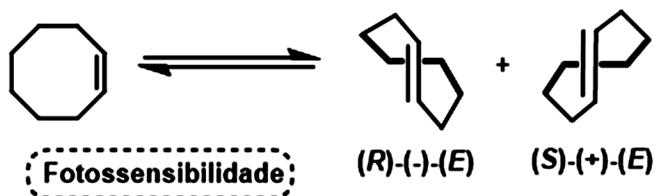


Figura 81. Interconversão de atropoisômeros por meio de fotocatálise

Outra maneira de tentar identificar a presença de atropoisomerismo é a utilização de cálculos teóricos e métodos computacionais. O estudo da estrutura molecular através de ângulos de ligação, ângulos de torsão, hibridização, tamanho de anel, entre outros parâmetros, pode ser usado para predizer as possibilidades de rotação e as energias envolvidas. No caso de estudos teóricos, a identificação de atropoisômeros, com barreira energética na faixa entre 20 e 30 kcal.mol⁻¹, também é o mais desafiador. Vale lembrar que os estudos teóricos não substituem os dados experimentais, uma vez que auxiliam no processo de identificação e caracterização. Para obter dados de dinâmica molecular no processo de interconversão de atropoisômeros, o método de RMN é o mais indicado, pois é capaz de elucidar a estrutura e fornecer informações da cinética de interconversão. Dados cristalográficos fornecem a estrutura de modo preciso, no entanto, não proporcionam dados de cinética molecular.



CAPÍTULO DEZOITO

OS PRÓXIMOS PASSOS DA QUIRALIDADE

Objetivos: Por fim, o leitor será capaz de compreender que a quiralidade é um assunto vasto e que, apesar dos avanços obtidos por décadas, ainda há muito o que desenvolver. Também perceberá que, devido aos impactos na sociedade e no meio ambiente, a poluição quiral vem aumentando e, consequentemente, regulamentações deverão ser realizadas para garantir a segurança de todos. Por outro lado, o processo de desenvolvimento de medicamentos é demorado, limitado e custoso. Modelos inovativos devem ser propostos para que a forma de obtenção de fármacos seja mais eficiente e com maior acesso por parte da população.

A curiosidade sobre as coisas ao nosso redor, de como isto ocorre, como isto é feito e/ou como isto é produzido, nos intimida e adiciona mais dúvidas e perguntas. Percebemos que nosso entendimento sobre a quiralidade começa com Louis Pasteur e a produção de vinhos. O século dezenove foi uma época crítica para o entendimento da química, em especial para o discernimento sobre a estrutura das substâncias, pois, sem tecnologias à disposição e com um

conhecimento químico incipiente, restava somente a curiosidade para propor experimentos engenhosos e interpretações únicas sobre seus resultados.

Interessante que os químicos da época sintetizaram diversas moléculas quirais, mas só depois de um século que, por meio de um difratômetro de raios-X, foi possível confirmar suas hipóteses, que felizmente estavam corretas. Conforme íamos nos aprofundando no conhecimento da quiralidade, mais percebíamos a complexidade dos sistemas biológicos e, claro, que Louis Pasteur também contribuiu com essa informação. O universo da assimetria molecular cresceu de tal modo que até físicos no mundo subatômico e astrônomos, buscando vida fora de nosso planeta, tentam entender seu surgimento e suas consequências.

Observamos ao longo deste livro os vários exemplos de aplicação da quiralidade, e como uma simples troca na posição de dois átomos ligados a um centro estereogênico pode gerar mudanças significativas no sistema metabólico dos organismos vivos. A indústria farmacêutica aprendeu, com erros e acertos, ao longo das décadas, o desenvolvimento seguro de medicamentos quirais, o qual hoje impõe esforços e custos elevados.

O setor agroquímico já conhece o caminho a ser percorrido, assim, com o conhecimento atual que temos, será uma questão de tempo até que ocorra uma pressão por parte da sociedade, academia e/ou governantes para que aconteça um crescimento da produção de agroquímicos quirais, no intuito de garantir a nossa segurança. Além disso, uma discussão sobre a “poluição quiral” já está ocorrendo, devido à grande quantidade de agroquímicos racêmicos que ainda estão no mercado. Por exemplo, podemos citar aqui o caso dos herbicidas Mecoprop e Dicloroprop, que são comercializados de forma racêmica. No entanto, os enantiômeros (*R*) dos herbicidas Mecoprop e Dicloroprop são também inseticidas, enquanto os enantiômeros (*S*)

são inativos, não causando danos colaterais. Perceba que a utilização de um único enantiômero trará benefícios para o meio ambiente. Atualmente, dos 1590 tipos de pesticidas, aproximadamente 30% são quirais, contribuindo para a poluição quiral, pois quase todos são comercializados de forma racêmica. Ademais, a síntese desses herbicidas através da principal matéria-prima quiral, o ácido 2-cloropropiônico, poderia gerar mais um capítulo neste livro, assim, para os curiosos de plantão, recomendo a leitura sobre esse “*building block*”.

Num outro contexto, o crescimento e a importância indiscutível da biotecnologia foram essenciais para a nossa sociedade. A biotecnologia é uma área multidisciplinar que envolve o uso de sistemas biológicos para o desenvolvimento de novos produtos e bens de serviço. Quando se trata de biotecnologias, há a necessidade de se utilizar as ferramentas mais modernas para o entendimento dos diversos aspectos em torno do assunto, como a estrutura de proteínas e enzimas, rotas metabólicas, atividade enzimática, ensaios bioquímicos, biologia molecular, entre outros. A biotecnologia está presente em diversos setores de produção e serviços, antigos como a produção de bebidas e modernos como a produção de vacinas.

Apesar dos grandes avanços da biotecnologia, acredito que esse setor ainda tenha muito o que nos proporcionar, devido à sua elevada complexidade, e é ainda incipiente em muitos setores industriais. A biotecnologia apresenta quatro patamares, que são:

- 1) Produção microbiana de alimentos, existente desde os primórdios e, apenas nas últimas décadas, processos mais aperfeiçoados foram introduzidos (produção de bebidas, laticínios, pães, etc).
- 2) Produção biotecnológica de ácidos orgânicos, solventes e biomassa. Sob condições não estéreis ocorrem desde as descobertas de Pasteur, sendo possível obter produtos derivados dos metabólitos primários.

3) Processos desenvolvidos sob condições de esterilidade. Com essas novas técnicas, tornou-se possível o crescimento unicamente do microrganismo desejado, em quantidades máximas, obtendo apenas o produto almejado.

4) Surgem as novas e modernas tecnologias, principalmente nos campos da produção de enzimas (imobilização e aplicações) e da biologia molecular.

Ao observar toda a evolução somada aos novos reatores industriais, à otimização de processos e às técnicas de controle de processo, é surpreendente o que é possível fazer atualmente⁹⁵. Nesse contexto, a produção de compostos quirais complexos é uma alternativa atraente que já vem sendo explorada. Por exemplo, a produção de antibióticos, como a penicilina. Diversas classes de antibióticos são produzidas por bactérias, actinomicetos e fungos. Os antibióticos mudaram drasticamente a expectativa de vida das pessoas, uma vez que antes do desenvolvimento dos antibióticos, simples infecções de feridas poderiam matar as pessoas.

Atualmente, os antibióticos podem ser classificados de acordo com seu espectro antimicrobiano, mecanismo de ação, cepa produtora, forma de síntese ou pela estrutura química. Esse último nos remete às estratégias empregadas para a síntese de compostos quirais, que, devido à complexidade estrutural, no lugar de realizar um número elevado de etapas num processo industrial, necessidade de aquisição de insumos diversos e formação de resíduos com diferentes níveis de toxicidade, poderemos substituir por uma única matéria-prima, como uma bactéria, formando o produto desejado em poucas etapas em condições brandas e seguras, e tendo apenas

^{95.} LIMA, U. A.; AQUARONE, E.; BORZANI, W.; SCHMIDELL, W. *Biotecnologia Industrial: Processos Fermentativos e Enzimáticos*. São Paulo: Edgard Blücher Ltda, 2001. v. 3.

um tipo de resíduo, que é biodegradável. Assim, quanto mais soubermos e entendermos sobre os processos biológicos, mais ferramentas estarão em nossas mãos para produzirmos moléculas complexas e, obviamente, compostos quirais.

Quando avaliamos a quiralidade na produção de medicamentos, percebemos que a tendência é um aumento da complexidade, vistos os casos de atropoisomerismo em fármacos. Conforme o tamanho da molécula vai aumentando, a conformação dela vai se tornando um fator importante para o delineamento do fármaco. A questão é que existe um limite para isso, pois quando a substância se torna uma macromolécula, as questões de conformação serão inerentes às unidades base de constituição da substância. Assim, ao trocar uma ou outra unidade base, isso afetará a conformação global da macromolécula, similarmente às proteínas. Mas existe um tamanho de molécula, pois considero importante avaliar as questões da dinâmica molecular, entre 800 e 2000 u.m.a., em que a quiralidade axial poderá afetar a molécula, tendo que ser racionalizada no processo de planejamento do fármaco. Além disso, órgãos de controle poderão sugerir/exigir novos estudos para avaliar o tipo de quiralidade, uma vez que esses órgãos já requerem mais informações quando consideram os estudos realizados insuficientes.

Os estudos da relação estrutura (quiralidade) *versus* atividade biológica sempre serão inevitáveis, pois, como vimos, cada enantiômero apresenta um perfil terapêutico próprio. No entanto, uma questão importante que ainda teremos de refletir é sobre o nível de aprofundamento em que teremos de avaliar o efeito da quiralidade. Por exemplo, um medicamento quiral administrado de modo oral apresenta um determinado perfil de efeito terapêutico. Contudo, se utilizarmos esse medicamento quiral para uma aplicação tópica, será que o enantiômero ativo terá a mesma eficiência se comparado ao outro enantiômero ou à forma racêmica? Estudos

vêm demonstrando que a quiralidade afeta o transporte epidérmico dos medicamentos⁹⁶. Será que as agências reguladoras irão requerer mais estudos sobre esse medicamento quiral, que é agora aplicado de modo tópico? Nesse caminho, percebemos que a quantidade e o aprofundamento das informações sobre um determinado medicamento que apresenta a quiralidade aumentarão. Nesse sentido, a forma como desenvolvemos os medicamentos terá de ser rediscutida, pois o modelo atual é limitado e burocrático.

Problemas atuais já estão pressionando uma discussão de modelo de desenvolvimento de medicamentos. O processo de produção de medicamentos quirais requer investimentos elevadíssimos para obtenção de novos fármacos, desde o planejamento até a produção. Assim, devemos fazer uma reflexão sobre o assunto, pois, como vimos neste livro, o processo de produção de medicamentos tem um tempo elevado (até dez anos), custo elevado (milhões de dólares) e ainda há o monopólio das grandes companhias. A questão é que estamos passando por uma pandemia, que, desde os primeiros casos do coronavírus (doença denominada de Covid-19) na China, em pouco tempo espalhou-se para o resto do mundo⁹⁷. Nesse sentido, entram na discussão as estratégias para desenvolver antivirais num tempo rápido e, se

⁹⁶. AFOUNA, M. I.; FINCHER, T. K.; KHAN, M. A.; REDDY, I. K. Percutneous permeation of enantiomers and racemates of chiral drugs and prediction of their flux ratios using thermal data: a pharmaceutical perspective. *Chirality*, v. 15, n. 5, p. 456-465, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chir.10211>. Acesso em: 23 jun. 2020.

⁹⁷. LIU, C.; ZHOU, Q.; LI, Y.; GARNER, L. V.; WATKINS, S. P.; CARTER, L. J.; SMOOT, J.; GREGG, A. C.; DANIELS, A. D.; JERVEY, S.; ALBAIU, D. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent. Sci.*, v. 6, n. 3, p. 315-331, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>. Acesso em: 23 jun. 2020.

possível, com um custo acessível, uma vez que a letalidade do vírus é alta e os caminhos tradicionais a que temos acesso para a produção de medicamentos mostram-se ineficientes.

Formas mais eficientes de produzir um medicamento devem ser discutidas, uma vez que a pandemia, além de levar a óbito milhares de pessoas no mundo todo, devasta os sistemas de saúde e também a economia dos países. Deve-se criar modelos inovativos, que envolvam a academia e a indústria num processo de sinergia, minimizando custos e ampliando resultados. Os governantes, em conjunto com a academia, devem realizar um planejamento de fármacos a longo prazo, uma vez que há doenças de elevado risco, principalmente envolvendo viroses. Lembramos que tornar o processo mais rápido não pode ser sinônimo de pular etapas do processo de fabricação de um fármaco, pois já sabemos o que a falta de informação sobre um medicamento pode ocasionar.

Diante desse cenário, adicionamos a produção de medicamentos para as chamadas doenças negligenciadas, como a malária, doença de chagas, leishmaniose, entre outras. Obviamente, as indústrias, na sua maioria, não estão interessadas em produzir esse tipo de medicamento, pois são doenças relacionadas à população de baixa renda e que não terão condições de pagar pelo medicamento. Nesse contexto, para o tratamento da Covid-19, provavelmente uma grande parcela da população de baixa renda também não poderá pagar pelo medicamento, quando houver um tratamento, pois, quando o mesmo surgir, ou uma vacina, não será prudente apenas uma parcela da sociedade ter acesso, sendo que o vírus apresenta uma elevada taxa de transmissão.

Governantes, indústrias e academia deverão discutir regras para serem impostas às agências reguladoras, tornando mais seguro o uso de medicamentos, de agroquímicos e de outros produtos que apresentam compostos quirais. Com base nessas regras, a comunidade

terá de reavaliar os modelos de aplicação dos compostos quirais, de modo gradual e economicamente viável. Para tanto, o papel das universidades é de elevada relevância, já que grande parte do conhecimento sobre quiralidade está presente na academia e que grande parte do conhecimento utilizado na produção de medicamentos também provém das universidades. Acredita-se que um ponto de partida para essa discussão seria a criação de um banco de dados de quiralidade, envolvendo biotransformação, biodegradação, atividade biológica, toxicidade e métodos de identificação e extração de substâncias quirais. No fim, será sempre importante manter elevados investimentos em ciência e tecnologia, pois só assim que poderemos estar na vanguarda de qualquer mudança.

REFERÊNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Leitura Complementar

GOÉS, J. S. *Estereoquímica de Compostos Orgânicos*. Ed. Blucher, 2019.

JUARISTI, E.; STEFANI, H. A. *Introdução à Estereoquímica e à Análise Conformatacional*. Porto Alegre: Bookman, 2012.

ROMERO, J. R. *Fundamentos de Estereoquímica dos Compostos Orgânicos*. Holos, 1998.

WILEN, S. H.; ELIEL, E. L. *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York: Wiley, 2008.

Prefácio

BASHEER, A. A. Chemical Chiral Pollution: Impact on the Society and Science and Need of the Regulation in the 21st Century. *Chirality*, v. 30, n. 4, p. 402-406, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chir.22808>. Acesso em: 23 jun. 2020.

BREUER, M.; DITRICH, K.; HABICHER, T.; HAUER, B.; KEßELER, M.; STÜRMER, R.; ZELINSKI, T. Industrial Methods for the Production of Optically Active Intermediates. *Angewandte Chemie Int. Ed.*, v. 43, n.7, p. 788-824, fev. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.200300599>. Acesso em: 23 jun. 2020.

SOLOMS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; SNYDER, S. A. *Química Orgânica*. 12^a ed. LTC, 2018. v. 1.

Introdução: Onde Encontramos a Quiralidade?

GAL, J. The discovery of biological enantioselectivity: Louis Pasteur and the fermentation of tartaric acid, 1857 - A review and analysis 150 yr later. *Chirality*, v. 20, n. 1, p. 5-19, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chir.20494>. Acesso em: 23 jun. 2020.

IKEDA, K., New Seasonigs, *J. Chem. Soc. Tokyo*, n. 30, p. 820-836, 1909. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/chemse/27.9.847>. Acesso em: 23 jun. 2020.

KRAFT, P.; BAJGROWICKZ, J. A.; DENIS, C.; FRATER, G. Odds and Trends: Recent Developments in the Chemistry of Odorants. *Angewandte Chemie Int. Ed.*, v. 39, n. 17, p. 2980-3010, set. 2000. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/1521-3773%2820000901%2939%3A17%3C2980%3A%3AAID-ANIE2980%3E3.0.CO%3B2-%23>. Acesso em: 23 jun. 2020.

LU, H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience Trends*, v. 14, n. 1 p. 69-71, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>. Acesso em: 23 jun. 2020.

MALNIC, B.; HIRONO, J.; SATO, T.; BUCK, L. B. Combinatorial receptors codes for odors. *Cell*, v. 96, n. 5 p. 713-723, mar. 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4). Acesso em: 23 jun. 2020.

NELSON, G. J.; CHANDRASHEKAR, M. A.; HOON, L.; FENG, G.; ZHAO, N.; RYBA, J. P.; ZUKER, C. S. An amino-acid taste receptor. *Nature*, n. 416, p. 199-202, fev. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature726>. Acesso em: 23 jun. 2020.

NIWAS, K.; NAKAMURA, M.; OHMIYA, Y. Stereoisomeric bio-inversion key to biosynthesis of firefly D-luciferin. *FEBS Letters*, v. 580, n. 22, p. 5283-5287, out. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.08.073>. Acesso em: 23 jun. 2020.

PIRES, T. C. M.; RIBEIRO, M. G. T. C.; MACHADO, A. A. S. C. Extração do R-Limoneno a partir das Cascas de Laranja: Avaliação e Otimização da Verdura dos Processos de Extração Tradicionais. *Química Nova*, v. 41, n. 3, p. 355-365, 2018. Disponível em: http://quimicanova.sqb.org.br/detalhe_artigo.asp?id=6691. Acesso em: 23 jun. 2020.

SMITH, D. V.; MARGOLSKEE, R. F. Making sense of taste. *Scientific American*, v. 284, n. 3, p. 32-39, mar. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0301-32>. Acesso em: 23 jun. 2020.

WOOD, D. L.; BROWNE, L. E.; EWING, B.; LINDAHL, K.; BEDARD, W. D.; TILDEN, P. E.; MORI, K.; PITMAN, G. B.; HUGHES, P. R. Western pine beetle, Specificity among enantiomers of male and female components of na attractant pheromone. *Science*, v. 192, n. 4242, p. 896-898, maio 1976. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/1742154>. Acesso em: 23 jun. 2020.

O Conceito de Quiralidade

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHER, P. *Organic Chemistry*. USA: Oxford University Press, 2000.

MAUSKOPF, S. Chapter 1: A history of chirality. In: BUSCH, K. W.; BISCH, M. A. Eds. *Chiral Analysis*. Netherland: Elsevier, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-044451669-5/50001-6>. Acesso em: 23 jun. 2020

O Caso do Carbono Assimétrico

CUSHNY, A. R. *Biological Relation of Optically Isomeric Substances*. USA: The Williams and Wilkins Company, 1926.

MAUSKOPF, S. Chapter 1: A history of chirality. In: BUSCH, K. W.; BISCH, M. A. Eds. *Chiral Analysis*. Netherland: Elsevier, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-044451669-5/50001-6>. Acesso em: 23 jun. 2020.

UNODC. *World Drug Report 2014*. United Nations, New York, 2014. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf. Acesso em: 23 jun. 2020.

O Desafio da Nomenclatura

CARTER, R. L. *Molecular Symmetry and Group Theory*. UK: Wiley, 1997.

COUTEUR, P. L.; BURRESON, J. *Os botões de Napoleão. As 17 Moléculas que Mudaram a História*. Brasil: Zahar, 2006.

GAL, J. Molecular Chirality: Language, History, and Significance. *Top Curr. Chem.*, n. 340, p. 1-20, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1007/128_2013_435. Acesso em: 23 jun. 2020.

IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry, 2021. Disponível em: www.iupac.org. Acesso em: 15 abr. 2020.

PIFFERI, G.; PERUCCA, E. The cost benefit ratio of enantiomeric drugs. *Eur. J. Drug. Metab Pharmacokinet*, v. 20, n. 1, p. 15-15, jan.-mar. 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf03192284>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Louis Pasteur: O Pai da Quiralidade

ASTBURY, W. T. The crystalline structure and properties of tartaric acid. *Proc. Roy. Soc.*, v. 102, n. 718, p. 506-528, fev. 1923. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rspa.1923.0010>. Acesso em: 23 jun. 2020.

MASON, S. F. *Molecular Optical Activity and the Chiral Discriminations*. UK: Cambridge Univ. Press, 1982.

Homoquiralidade: A Origem dos Compostos Quirais

CRONIN, J. R.; MOORE, C. B. Amino acid analyses fo the Murchison, Murray, and Allende carbonaceous chondrites. *Science*, v. 172, n. 3990, p. 1327-1329, jun. 1971. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.172.3990.1327>. Acesso em: 23 jun. 2020.

DUNITZ, J. D. Pauling's left-handed a-helix. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 40, n. 22, p. 4167-4173, nov. 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011119\)40:22%3C4167::AID-ANIE4167%3E3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011119)40:22%3C4167::AID-ANIE4167%3E3.0.CO;2-Q). Acesso em: 23 jun. 2020.

HUGGINS, M. L. Polypeptide helixes in proteins. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 74, n. 15, p. 3715-3968, ago. 1952. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja01135a529>. Acesso em: 23 jun. 2020.

PAULING, L.; COREY, R. B. Structure of the nuclei acids. *Nature*, v. 171, n. 4347, p. 346 . Disponível em: <https://www.nature.com/articles/171346a0>. Acesso em: 23 jun. 2020.

PINOCK, R. E.; WILSON, K. R. Solid state resolution of racemic 1,1'-binaftil, *J. Am. Chem. Soc.*, v. 93, n. 5, p. 1291-1292, mar. 1971. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja00734a058>. Acesso em: 23 jun. 2020.

THIEMANN, W. H. -P.; MEIERHENRICH, U. ESA Mission ROSETTA probe for chirality fo cometary amino acids. *Orig. Life Evol. Biosphere*, v. 31, p. 199-210, fev. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/A:1006718920805>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Reconhecimento Quiral

CROSSLEY, R. The relevance of chirality to the study of biological activity. *Tetrahedron*, v. 48, n. 38 p. 8155-8178, 1992. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)80486-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)80486-5). Acesso em: 23 jun. 2020.

CUSHNY, A. R. Further note on adrenalin isomers. *J. Physiol.*, v. 38, n. 4, p. 259-262, mar. 1909. Disponível em: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1909.sp001302>. Acesso em: 23 jun. 2020.

EHRLICH, P.; EINHORN, A. Ueber die physiologische Wirkung der Verbindungen der Cocainreihe, *Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft*, 27, p. 1870-1873, 1984. Disponível em: [https://www.pei.de/DE/institut/paul-ehrlich/publikationen-von-paul-ehrlich-node.html](https://www.pei.de/DE/institut/paul-ehrlich/publikationen-von-paul-ehrlich/publikationen-von-paul-ehrlich-node.html). Acesso em: 23 jun. 2020.

Indústria Farmacêutica e a Quiralidade

BLASCHKE, G.; KRAFT, H. P.; FICKENTSCHER, K.; KOHLER, F. Chromatographic separation of racemic thalidomide and teratogenic activity of its enantiomers. *Arzneimittel-Forschung*, v. 29, p. 1640-1642, 1979.

CANER, H.; GRONER, E.; LEVY, L.; AGRANAT, I. Trends in the development of chiral drugs. *Drug Discov. Today*, v. 9, n. 3, p. 105-110, fev. 2004. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02904-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02904-0). Acesso em: 23 jun. 2020.

ERIKSSON, T.; BJÖURKMAN, S.; ROTH, B.; FYGE, A.; HÖUGLUND, P. Stereospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. *Chirality*, v. 7, n. 1, p. 44-52, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chir.530070109>. Acesso em: 23 jun. 2020.

KNIGHTLEY, P.; EVANS, H.; POTTER, E.; WALLACE, M. *Suffer the Children: The Story of Thalidomide*. Nova York: Viking, 1979.

THAYER, A. M. Centering on chirality. *Chem. Eng. News*, v. 85, n. 32, p. 11-19, ago. 2007. Disponível em: <https://pubsapp.acs.org/cen/coverstory/85/8532cover.html>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Planejamento de Medicamentos Quirais

BLASER, H. U.; PFALTZ, A.; WENNEMERS, H. Chiral compounds. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Wiley-Interscience, 2012.

BUSACCA, C. A.; FANDRICK, D. R.; SONG, J. J.; SENANAYAKEA, C. H. The growing impact of catalysis in the pharmaceutical industry. *Adv. Synt. Cat.*, v. 353, n. 11/12, p. 1825-1864, ago. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adsc.201100488>. Acesso em: 23 jun. 2020.

CAREY, J. S.; LAFFAN, D.; THOMSON, C.; WILLIAMS, M. T. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. *Org. Biomol. Chem.*, v. 4, n. 12, p. 2337-2347, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/B602413K>. Acesso em: 23 jun. 2020.

FDA - Food and Drug Administration. FDA's Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs. *Chirality*, v. 4, n. 5, p. 338-340, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chir.530040513>. Acesso em: 23 jun. 2020.

MERCK, 2021. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Resolução Clássica: Cristalização de Compostos Quirais

ANIKINA, L. V.; VIKHAREV, Y. B.; BARANOV, V. V.; MALYSHEV, O. R.; KRAVCHENKO, A. V. Preparative synthesis and pharmacological activity of Albucar racemate and enantiomers, *Mendeleev. Commun.*, v. 28, n. 3, p. 317-319, maio-jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.05.030>. Acesso em: 23 jun. 2020.

BUDA, A. B.; HEYDE, T.; MISLOW, K. On Quantifying Chirality. *Angew. Chem.*, v. 31, n. 8, p. 989-1007, ago. 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.199209891>. Acesso em: 23 jun. 2020.

COLLINS, A. H.; SHELDRAKE, G. N.; CROSBY, J. *Chirality in Industry*. Chichester: Wiley, 1992.

KARFUNKEL, H. R.; ROHDE, B.; LEUSEN, F. J. J.; GDANITZ, R. J.; RIHS, G. Continuous Similarity Measure between Nonoverlapping X-ray Powder Diagrams of Different Crystal Modifications. *J. Comput. Chem.*, v. 14, n. 10, p. 1125-1135, out. 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcc.540141002>. Acesso em: 23 jun. 2020.

KRAVCHENKO, A. N.; BARANOV, V. V.; ANIKINA, L. V.; VIKHAREV, Y. B.; BUSHMARINOV, I. S.; NELYUBINA, Y. V. Neuroprotective Activity of (+)-(S)-2-[(1*S*,5*R*)-(3,7-Dioxo-2,4,6,8-Tetraazabicyclo[3.3.0]oct-2-yl)]-4-methylthiobutanoic acid. *Russ.*

J. Bioorg. Chem., v. 38, n. 5, p. 550–557, set. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1134/S106816201205007X>. Acesso em: 23 jun. 2020.

LENEV, D. A.; LYSSSENKO, K. A.; KOSTYANOVSKY, R. G., The chiral drug Albicar: resolution of its racemate via complexation with BINOL. *New J. Chem.*, v. 34, n. 3, p. 403-404, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/B9NJ00701F>. Acesso em: 23 jun. 2020.

PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, A. M.; SOARES, L. K.; LENAR-DÃO, E. J., Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-conventional Reaction Media. *ChemistrySelect*, v. 1, n. 2, p. 205-258, fev. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/slct.201500031>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Resolução Cinética Enzimática

BENTELY, R. Role of Sulfur Chirality in the Chemical Processes of Biology. *Chem. Soc. Rev.*, v. 34, n. 7, p. 609-624, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/B418284G>. Acesso em: 23 jun. 2020.

GUARATINI, T.; MEDEIROS, M. H. G.; COLEPICOLO, P. Antioxidantes na Manutenção do Equilíbrio Redox Cutâneo: Uso e Avaliação de sua Eficácia. *Quim. Nova*, v. 30, n.1, p. 206-213, fev. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100033>. Acesso em: 23 jun. 2020.

HAN, J.; SOLOSHONOK, V. A.; KLIKA, K. D.; DRABOWICZ, J.; WZOREK, A. Chiral Sulfoxides: Advances in Asymmetric Synthesis and Problems with the Accurate Determination of the Stereochemical Outcome. *Chem. Soc. Rev.*, v. 47, n. 4, p. 1307-1350, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C6CS00703A>. Acesso em: 23 jun. 2020.

HIBI, M.; KAWASHIMA, T.; YAJIMA, H.; SMIRNOV, S. V.; KODERA, T.; SUGI-YAMA, M.; SHIMIZU, S.; YOKOZEKI, K.; OGAWA, J. Enzymatic synthesis of chiral amino acid sulfoxides by Fe(II)/ α -ketoglutarate-dependent dioxygenase. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 24, n. 17, p. 990-994, set. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2013.07.017>. Acesso em: 23 jun. 2020.

KOSHLAND, D. E. Application of a Theory of Enzyme Specificity to Protein Synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 44, n. 2, p. 98-104, fev. 1958. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.44.2.98>. Acesso em: 23 jun. 2020.

MUGFORD, P. S.; WAGNER, U.; JIANG, Y.; FABER, K.; KAZLAUSKAS, R. Enantiocomplementary Enzymes: Classification, Molecular Basis for The

Enantiopreference, and Prospects for Mirror-Image Biotransformations. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 47, n. 46, p. 8782-8793, nov. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.200705159>. Acesso em: 23 jun. 2020.

ROBERTS, S. M.; TURNER, N. J.; WILLETS, A. J.; TURNER, M. K. *Introduction to Biocatalysis Using Enzymes and Micro-organisms*. UK: Cambridge University Press, 1995.

Tianfenicol: Estratégias para Reutilizar o Enantiômero Residual

BHASKAR, G.; KUMAR, V. S.; RAO, B.V. A short stereoselective synthesis of (-)-chloramphenicol and (+)-thiamphenicol. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 15, n. 8, p. 1279-1283, abr. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.03.007>. Acesso em: 23 jun. 2020.

ELKS, J.; GANELLIN, C. R. *Dictionary of Drugs*. London: Chapman and Hall, 1990.

SILVA, M. R.; MONTENEGRO, T. G. C.; MATTOS, M. C.; OLIVEIRA, M. C. F.; LEMOS, T. L. G.; GONZALO, G.; LAVANDERA, I.; GOTOR-FERNÁNDEZ, V.; GOTOR, V. Regioselective Preparation of Thiamphenicol Esters Through Lipase-Catalyzed Processes. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 25, n. 6, p. 987-994, 2014. Disponível em: <https://repositorio.ifs.edu.br/biblioteca/handle/123456789/231>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Escetamina: Reciclagem do Agente Quiral e Impurezas

CHEN, C. Y.; LU, X. Enantioselective Syntheses of (*S*)-Ketamine and (*S*)-Norketamine. *Org. Lett.*, v. 21, n. 16, p. 6575-6578, ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02575>. Acesso em: 23 jun. 2020.

CORREIA-MELO, F. S *et al.* Comparative study of esketamine and racemic esketamine in treatment-resistant depression: Protocol for a non-inferiority clinical trial. *Medicine*, v. 97, n. 38, set. 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.00000000000012414>. Acesso em: 23 jun. 2020.

GAO, S.; GAO, X.; YANG, Z.; ZHANG, F-L. Process Research and Impurity Control Strategy of Esketamine. *Proc. Res. & Develop.*, v. 24, n. 4, p. 555-566, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00553>. Acesso em: 23 jun. 2020.

- GOHARI, S. J.; JAVIDAN, A.; MOGHIMI, A.; TAGHIZADEH, M. J.; IMAN, M. Novel enantioselective synthesis of (*S*)-ketamine using chiral auxiliary and precursor Mannich base. *Canadian J. Chem.*, v. 97, n. 5, p. 331-336, maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1139/cjc-2017-0731>. Acesso em: 23 jun. 2020.
- KASSIN, V. E.; GÉRARDY, R.; TOUPY, T.; COLLIN, D.; SALVADEO, E.; TOUS-SAINT, F.; HECKE, K. V.; MONBALIU, J. C. Expedient preparation of active pharmaceutical ingredient ketamine under sustainable continuous flow conditions. *Green Chem.*, v. 21, n. 11, p. 2952-2966, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C9GC00336C>. Acesso em: 23 jun. 2020.
- MCGORRY, Patrick; KESHAVAN, M.; GOLDSTONE, S.; AMMINGER, P.; ALLOTT, K.; BERK, M.; LAVOIE, S.; PANTELIS, C.; YUNG, A.; WOOD, S.; HICKIE, I. Biomarkers and Clinical Staging in Psychiatry. *World Psychiatry*, v. 13, n. 3, p. 211-223, out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wps.20144>. Acesso em: 23 jun. 2020.
- YANG, X.; TOSTE, F. D. Direct Asymmetric Amination of α -Branched Cyclic Ketones Catalyzed by a Chiral Phosphoric Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 137, n. 9, p. 3205-3208, fev. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jacs.5b00229>. Acesso em: 23 jun. 2020.
- YOKOYAMA, R.; MATSUMOTO, S.; NOMURA, S.; HIGAKI, T.; YOKOYAMA, T.; KIYOOKA, S. Enantioselective construction of nitrogen-substituted quaternary carbon centers adjacent to ketamine with high selectivity. *Tetrahedron*, v. 65, n. 27, p. 5181-5191, jul. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.05.004>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Naproxeno e Ibuprofeno: Polimorfismo e Biodisponibilidade

- ARAÚJO, L. U.; ALBUQUERQUE, K. T.; KATO, K. C.; SILVEIRA, G. S.; MACIEL, N. R.; SPÓSITO, P. A.; BARCELLOS, N. M. S.; SOUZA, J.; BUENO, M.; STORPIR-TIS, S. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. *Rev. Panam. Salud. Publica.*, v. 28, n. 6, p. 480-492, 2010. Disponível em: <https://scielosp.org/article/rpsc/2010.v28n6/480-492/pt/>. Acesso em: 23 jun. 2020.
- BÄR, D.; DEBUS, H.; GRUNE, C.; TOSCH, S.; FISCHER, W.; MÄDER, K.; IMMING, P. Improving the drug release of Naproxen sodium tablets by preparing granules and tablets with a preferred mixing ration of hydrates. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 121, p. 90-96, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.09.011>. Acesso em: 23 jun. 2020.

BERTOLA, M. A.; MARX, A. F.; KOGER, H. S.; QUAX, W. J.; VAN DER LAKEN, C. J.; PHILLIPS, G. T.; ROBERTSON, B. W.; WATTS, P. O. (Gist-Brocades), US. Pat. 4886750, 1989.

COBBS, C. S.; BARTON, M. J.; PENG, L.; GOSWAMI, A.; MALICK, A. P.; HAMMAN, J. P.; CALTON, G. J. (Rhône-Poulenc) US. Pat. 5108916, 1992.

HARRINGTON, P. J.; LODEWIJK, E. Twenty Years of Naproxen Technology. *Org. Proc. Res & Develop.*, v. 1, n. 1, p. 72-76, jan. 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/op960009e>. Acesso em: 23 jun. 2020.

LARSEN, R. D.; CORLEY, E. G.; DAVIS, P.; REIDER, P. J.; GRABOWSKI, E. J. J. Alpha-Hydroxy esters as chiral reagents: asymmetric synthesis of 2-arylpropionic acids. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 111, n. 19, 7650-7651, set. 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja00201a075>. Acesso em: 23 jun. 2020.

MATSON, S. L. (Sepracor), US. Pat. 4800162, 1989.

ZANOTTI-GEROZA, A.; HEMS, W.; GROARKE, M.; HANCOCK, F. Ruthenium-catalyzed asymmetric reduction of ketones. *Platinum Metals Rev.*, v. 49, n. 4, p. 158-165, 2005. Disponível em: <https://www.technology.matthey.com/article/49/4/158-165/#references>. Acesso em: 20 jun. 2020.

Omeprazol e Ezomeprazol: Prêmio Nobel de Química

ABIQUIFI - Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica e Insumos Farmacêuticos, 2020. Disponível em: <http://www.abiquifi.org/mercado>. Acesso em: 11 mar. 2020.

HASAN, A.; AZAD, M. A. K.; ULLAH, M. A.; LATIF, A. H. M. M.; HASNAT, A. Relative bioavailability and pharmacokinetic study of omeprazole 20 mg enteric-coated tablet in healthy Bangladeshi volunteers. *Int. J. Clin. Pharm. Therap.*, v. 47, p. 215-221, mar. 2009.

MCKENNY, D. D.; NEUHAUSER, W. M.; JULIUS, D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channel in thermosensation. *Nature*, v. 416, p. 52-58, f. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature719>. Acesso em: 23 jun. 2020.

PILLI, R. A. Catálise Assimétrica e o Prêmio Nobel de Química. Novos Paradigmas e Aplicações Práticas. *Quím. Nova*, n. 14, p. 16-24, nov. 2001. Disponível em: <http://qnesc.sbj.org.br/online/qnesc14/v14a04.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2020.

WILLIAMS, I. D.; PEDERSEN, S. F.; SHARPLESS, K. B.; LIPPARD, S. J.. Crystal structures of two titanium tartrate asymmetric epoxidation catalysts. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 106, n. 21, p. 6430-6431, out. 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja00333a060>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Quiralidade e os Agroquímicos

BERKMAN, C. E.; THOMPSON, C. M.; PERRIN, S. R. Synthesis, absolute configuration, and analysis of malathion, malaoxon, and isomalathion enantiomers. *Chem. Res. Toxicol.*, v. 6, n. 5, p. 718-723, set. 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/tx00035a018>. Acesso em: 23 jun. 2020.

ENRÍQUEZ-NUNEZ, C. A.; CAMACHO-DÁVILA, A. A.; RAMOS-SÁNCHEZ, V. H.; ZARAGOZA-GALÁN, G.; BALLINAS-CASARRUBIAS, L.; CHÁVEZ-FLORES, D. Chemoenzymatic Kinetic resolution of (*R*)-malathion in aqueous media. *Chem. Central. J.*, v. 9, n. 46, p. 2-9, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13065-015-0119-y>. Acesso em: 23 jun. 2020.

JIN, L.; GAO, W.; YANG, H.; LIN, C; LIU, W.. Enantiomeric Resolution of Five Chiral Pesticides on a Chiralpalk IB-H Column by SFC. *J. Chromat. Sci.*, v. 49, n. 9, p. 739-743, out. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/chrsci/49.9.739>. Acesso em: 23. jun. 2020.

LIU, W.; YE, J.; JIN, M. Enantioselective Phytoeffects of Chiral Pesticides. *J. Agric. Food Chem.*, v. 57, n. 6, p. 2087- 2095, mar. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf900079y>. Acesso em: 23 jun. 2020.

SUN, M.; LIU, D.; DANG, Z.; LI, R.; ZHOU, Z.; WANG, P.. Enantioselective behavior of malathion enantiomers in toxicity to beneficial organisms and their dissipation in vegetables and crops. *J. Hazard Mater.*, v. 237-238, p. 140-146, out. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.08.021>. Acesso em: 26 jun. 2020.

SCHNEIDER, M.; ENGEL, N.; BOENSMANN. Enzymatic syntheses of Chiral Building Block from Racemates: Preparation of (1*R*,3*R*)-Chrysanthemic, -Permethrinic and -Coronic Acids from Racemic, Diastereomeric Mixtures. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 23, n. 1, 64-66, jan. 1984. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.198400641>. Acesso em: 23 jun. 2020.

VITAL, N. *Agradeça aos Agrotóxicos por Estar Vivo*. Rio de Janeiro: Record, 2017.

YALIN, Q.; LIU, D.; SUN, M.; DI, S.; WANG, P.; ZHOU, Z. The Chiral Separation and Enantioselective Degradation of the Chiral Herbicide Napropamide. *Chirality*, v. 26, n. 2, p. 108-113, fev. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chir.22277>. Acesso em: 23 jun. 2020.

Atropoisomers: Ampliando a Quiralidade

INOUE, Y.; MATSUSHIMA, E.; WADA, T. Pressure and Temperature Control of Product Chirality in Asymmetric Photochemistry. Enantiondifferentiating Photoisomerization of Cyclooctene Sensitized by Chiral Benzenopolycarboxylates. *J. Am Chem. Soc.*, v. 120, n. 41, p. 10687-10696, out. 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja981929a>. Acesso em: 23 jun. 2020.

LAPLANTE, S. R.; FADER, L. D.; FANDRICK, K. R.; FANDRICK, D. R.; HUCKE, O.; KEMPER, R.; MILLER, S. P. F.; EDWARDS, P. J. Assessing atropoisomers axial chirality in drug discovery and development. *J. Med. Chem.*, v. 54, n. 20, p. 7005-7022, ago. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jm200584g>. Acesso em: 23 jun. 2020.

OKI, M. Recent Advances in Atropoisomerism. In: ALLINGER, N. L.; ELIEL, N. L.; WILEN, S. H. *Topics in Stereochemistry*. New York: John Wiley & Sons, 1983.

PETIT, M.; LAPIERRE, A. J.; S. J.; CURRAN, D. P. Relaying Asymmetry of Transient Atropoisomers of *o*-iodoanilides by Radical Cyclizations. *J. Am Chem. Soc.*, v. 127, n. 43, p. 14994-14995, out. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja055666d>. Acesso em: 23 jun. 2020.

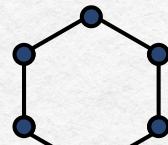
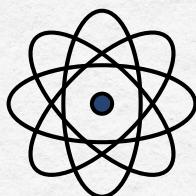
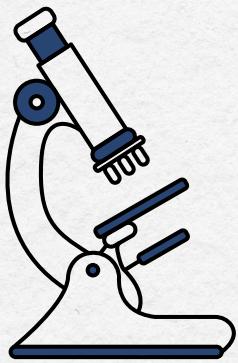
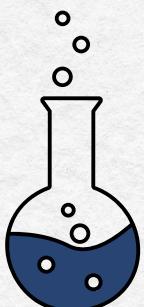
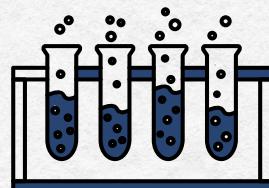
Os Próximos Passos da Quiralidade

AFOUNA, M. I.; FINCHER, T. K.; KHAN, M. A.; REDDY, I. K. Percutneous permeation of enantiomers and racemates of chiral drugs and prediction of their flux ratios using thermal data: a pharmaceutical perspective. *Chirality*, v. 15, n. 5, p. 456-465, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chir.10211>. Acesso em: 23 jun. 2020.

LIMA, U. A.; AQUARONE, E.; BORZANI, W.; SCHMIDELL, W. *Biotecnologia Industrial: Processos Fermentativos e Enzimáticos*. São Paulo: Edgard Blücher Ltda, 2001. v. 3.

LIU, C.; ZHOU, Q.; LI, Y.; GARNER, L. V.; WATKINS, S. P.; CARTER, L. J.; SMOOT, J.; GREGG, A. C.; DANIELS, A. D.; JERVEY, S.; ALBAIU, D. Research

and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent. Sci.*, v. 6, n. 3, p. 315-331, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>. Acesso em: 23 jun. 2020.



O livro foi planejado para que os conceitos relacionados à quiralidade possam vir de modo gradativo, e para que o leitor possa construir o conhecimento de quiralidade ao longo dos 18 capítulos. De modo geral, o livro está dividido em duas grandes partes. A primeira refere-se aos conceitos e propriedades da quiralidade e a segunda parte refere-se à atuação na indústria farmacêutica, focando na produção dos compostos quirais.

MÁRCIO SANTOS DA SILVA

