

Fernando A.S. Coelho

Nesse artigo discutimos a relação da quiralidade com o efeito farmacológico dos fármacos. Apresentamos também a forma de interação desses fármacos em um organismo animal (biofase) e as respostas biológicas associadas a essa interação. Para facilitar a compreensão do assunto, definiremos alguns conceitos básicos de estereoquímica e em seguida os aplicaremos às moléculas de alguns fármacos. Para finalizar, mostramos alguns métodos de preparação de fármacos com centros assimétricos em sua estrutura vendidos em farmácias brasileiras.

► fármacos, quiralidade, síntese assimétrica, ibuprofeno, captopril ◀

Introdução

Um dos assuntos mais fascinantes para um estudante ou alguém interessado na área de medicamentos é saber como uma substância química, utilizada como fármaco, exerce a sua atividade dentro do nosso corpo. A resposta a essa questão nem sempre é muito simples e envolve estudos de elevada complexidade e custo.

Entre os fármacos à venda nas farmácias do nosso país, existem alguns que apresentam uma particularidade em sua estrutura, que é de fundamental importância para a atividade biológica.

Alguns desses fármacos são quirais ou têm quiralidade, ou seja, têm em sua estrutura um ou mais átomos (na maioria das vezes carbono) que têm a sua orientação tridimensional muito bem definida. A modificação dessa orientação pode levar à diminuição do efeito biológico, à sua total supressão ou ao aparecimento de um efeito biológico adverso.

Convém deixar claro que a quiralidade não é condição para que uma substância apresente efeito farmacológico, entretanto se a estrutura tiver um centro quiral é importante saber qual a orientação espacial responsável

pela atividade.

Cabe ressaltar que as legislações brasileira e mundial, na área farmacêutica, têm estabelecido limites à venda de fármacos cujas estruturas apresentem quiralidade. Nesses casos, primeiro é necessário saber qual orientação tridimensional do centro quiral é responsável pela atividade farmacológica. Esse conhecimento determinará como o fármaco deverá ser consumido pelo público.

Nesse aspecto, métodos químicos que permitam o controle da orientação tridimensional do centro quiral, no momento em que o fármaco esteja sendo produzido, são de extrema importância. É aí que a síntese assimétrica, que é a reunião de estratégias e métodos químicos que permitem efetuar o controle tridimensional de um determinado centro quiral, mostra sua importância.

Como o tema a ser tratado é de razoável complexidade, começaremos por definir alguns conceitos de estereo-

química (quiralidade, centro assimétrico, configuração absoluta). Em um segundo momento esses conceitos serão utilizados para explicar a interação de fármacos quirais com o nosso corpo (biofase). Finalmente, discutiremos as metodologias para a preparação de fármacos que têm centros quirais, que é a síntese assimétrica.

Assimetria molecular

Alguns seres humanos têm a capacidade de observar fatos corriqueiros e extrair deles conclusões que representam saltos gigantescos no conhecimento científico da humanidade. Uma dessas pessoas foi o cientista francês Louis Pasteur, que deu contribuições significativas em vários campos do conhecimento humano, tais como biologia, microbiologia e química.

Uma das observações feitas por Pasteur estava relacionada à forma e às propriedades ópticas de duas substâncias isoladas do tártaro que se depositava nos barris, no processo de

envelhecimento do vinho. Uma dessas substâncias, conhecida como ácido tartárico (Figura 1) tinha a capacidade, quando dissolvida em água, de rodar o plano da luz polarizada para o lado direito. Por convenção, ficou conhecido como (+)-ácido tartárico.

A outra substância conhecida como ácido paratartárico ou racêmico (do latim *racemus* = cacho de uva), era estruturalmente idêntica ao ácido tartárico, mas não desviava o plano da luz polarizada. Pasteur notou que essa substância cristalizava quando reagia com amônia, formando cristais que eram estruturalmente diferentes um do outro (Figura 2).

Munido de muita paciência, de uma lupa e uma pinça, Pasteur separou os cristais um a um, e os agrupou em dois montes (Sheldon, 1993). Os cristais de um dos montes eram semelhantes aos cristais do ácido (+)-tartárico e desviavam o plano da luz polarizada para o lado direito, quando em solução. Os cristais do outro monte desviavam o plano da luz polarizada para o lado esquerdo.

O intrigante nessa observação era o fato de que as inclinações dos desvios terem exatamente o mesmo valor, só se diferenciando nas orientações. Assim, uma solução desviava o plano da luz polarizada para a direita e a outra desviava para a esquerda. Outro fato importante é que as duas substâncias tinham exatamente as mesmas propriedades físicas (ponto de fusão, ponto de ebulição etc). A única diferença entre elas era o comportamento diante de um feixe de luz polarizada.

Pasteur chamou de *racemato* a mistura inicial das duas substâncias em partes iguais, que não desvia o plano da luz polarizada. Essas observações estabeleceram as bases para o surgimento da moderna estereoquímica.

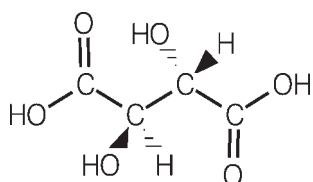


Figura 1: Estrutura do ácido (+)-tartárico.

mica, que é a parte da química orgânica que se dedica a estudar as moléculas em três dimensões.

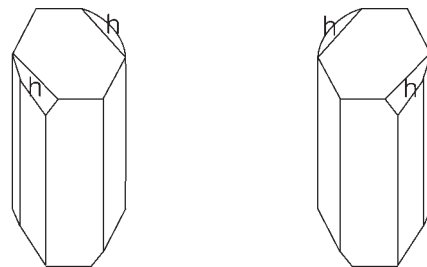
Tentando estabelecer uma relação entre o desvio do plano da luz polarizada e o arranjo espacial das moléculas de carbono, Pasteur sugeriu que os substituintes ao redor do átomo de carbono deveriam ter provavelmente um arranjo tetraédrico (Figura 3).

Entretanto, essa sugestão não ganhou muito crédito junto à comunidade científica da época, e acabou caindo no esquecimento.

Tentando solucionar essa questão, dois químicos, van't Hoff (1874) e le Bel (1874), em trabalhos independentes, deram continuidade às idéias de outro químico, chamado Kekulé, e propuseram que os quatro substituintes do carbono se orientam no espaço, cada um ocupando um vértice de um tetraedro, com o carbono no centro. Esse arranjo permitiria a existência de moléculas que teriam como única diferença entre elas, a orientação dos seus substituintes no espaço.

Se tivéssemos ao redor do carbono quatro substituintes diferentes, entre todos os arranjos possíveis, somente dois e não mais que dois tetraedros seriam diferentes entre si. Um desses tetraedros é a imagem refletida no espelho do outro, sendo impossível fazer coincidir todos os substituintes, se uma estrutura for sobreposta à outra (Figura 4).

Na verdade, essa proposta de van't Hoff evidenciou a existência de duas estruturas espaciais diferentes para a mesma substância. Segundo van't Hoff, a existência de atividade óptica estava ligada à presença de um carbono assimétrico na molécula (Figura 4). A presença de quatro substituintes diferentes entre si e ligados ao carbono é condição suficiente, mas não a única, para haver assimetria em uma molécula. Dois meses mais tarde, le Bel fez propostas muito próximas daquelas



Cristal do sal de amônio do ácido (-)-tartárico Cristal do sal de amônio do ácido (+)-tartárico

Figura 2: Cristais do sal de amônia de ácido tartárico separados.

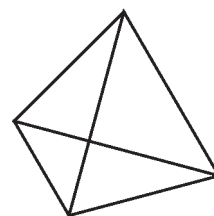


Figura 3: Possível arranjo tetraédrico das moléculas de carbono.

feitas por van't Hoff.

Essas reflexões e sugestões abriram o caminho para o nosso estágio atual de compreensão de como um fármaco com um carbono quiral exerce a sua ação no interior do nosso corpo.

Princípios de estereoquímica

A química orgânica trata da relação existente entre a estrutura molecular e as propriedades físicas de moléculas de carbono. A parte da química orgânica que trata da estrutura em três dimensões é chamada de 'estereoquímica'. Um aspecto importante da estereoquímica é a existência do estereoisomerismo.

Estruturas isoméricas (do grego *isomères* = partes iguais) que diferem entre si unicamente pelo arranjo tridimensional dos seus substituintes são chamadas de estereoisômeros.

A ocorrência de assimetria (ou simetria) é uma importante característica de figuras geométricas que têm duas ou três dimensões. Por exemplo, no alfabeto existem letras que são simétricas e outras não-simétricas em duas dimensões. Se considerarmos a letra R e a refletirmos no espelho, veremos a imagem mostrada na Figura 5.

Se simplesmente dobramos a fo-

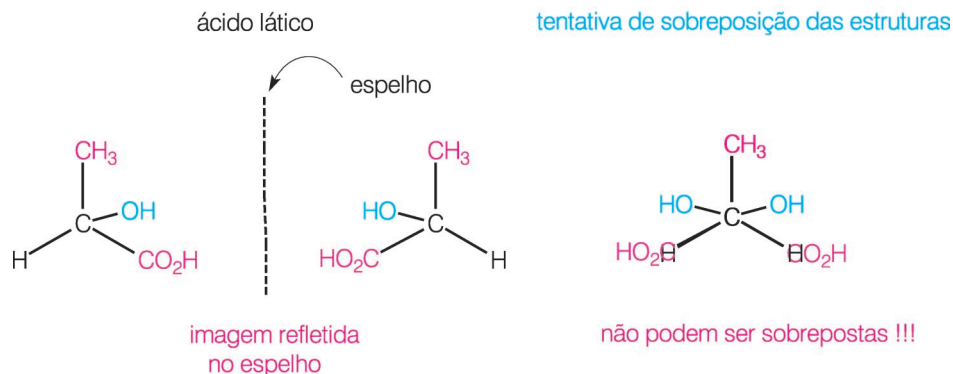


Figura 4: Os dois arranjos espaciais possíveis dos substituintes do ácido láctico.

lha de papel, será possível sobrepor a imagem especular da letra R sobre o original, ou seja, os R's são sobreponíveis.

Vamos tentar tratar o assunto através de uma estrutura com que todos nós estamos bem familiarizados, as nossas mãos. Na Figura 6 vemos a representação da mão humana e de sua imagem especular (Kalsi, 1990).

Se prestarmos atenção na figura acima, veremos que a imagem especular da mão não pode ser sobreposta à mão original. Este é um dos exemplos mais simples de assimetria.

O que é quiralidade?

Quiralidade é um atributo geométrico, e diz-se que um objeto que não pode ser sobreposto à sua imagem especular é quiral, enquanto que um objeto aquiral é aquele em que a sua imagem especular pode ser sobreposta ao objeto original. Existem vários objetos quirais, tais como as mãos (ver Figura 6), conchas marinhas etc. Essa propriedade também é exibida por moléculas orgânicas (Allinger, 1983).

Uma molécula é quiral quando a sua imagem especular não puder ser sobreposta à molécula original. Se houver possibilidade de sobreposição entre uma molécula e sua imagem

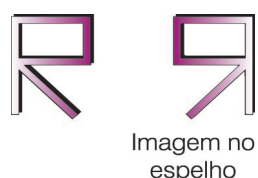


Figura 5: A letra R e a sua imagem no espelho.

especular ela é aquiral.

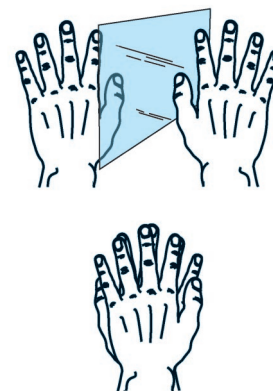
Um centro assimétrico é aquele no qual os substituintes ligados a ele são diferentes entre si (Figura 8). Uma outra forma de representação que vale a pena ressaltar é a B, mostrada na Figura 8. Se imaginarmos um plano que contém os grupamentos CH₃ e H, a linha cheia indica que o grupamento CO₂H está na frente do plano e a linha tracejada indica que o grupamento Cl está na parte de trás desse plano imaginário.

Enantiômeros

O tipo mais comum de uma molécula quiral contém um carbono tetraédrico, no qual estão ligados quatro diferentes grupamentos. O átomo de carbono é o centro estereogênico ou assimétrico da molécula. Uma molécula desse tipo pode existir em dois arranjos espaciais diferentes, que são estereoisômeros um do outro. As duas estruturas, entretanto, não podem ser sobrepostas, já que uma é a imagem especular da outra. Esses tipos de estereoisômeros são chamados de enantiômeros (do grego, *enantio* = opostos)

A única diferença que esses enantiômeros apresentam é a propriedade de desviar o plano da luz polariza-

Espelho - imagens especulares



Sobreposição das imagens

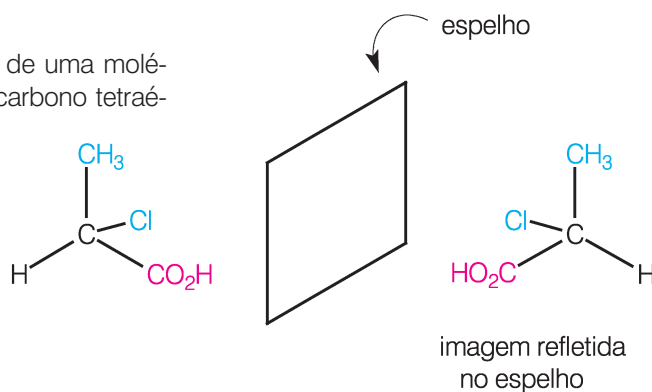
Figura 6: Imagem especular da mão humana.

da, quando uma solução de cada um deles é submetida a um equipamento chamado polarímetro. Todas as demais propriedades físicas são iguais.

Atividade óptica

Uma onda de luz viaja no espaço

MOLÉCULA QUIRAL



MOLÉCULA AQUIRAL

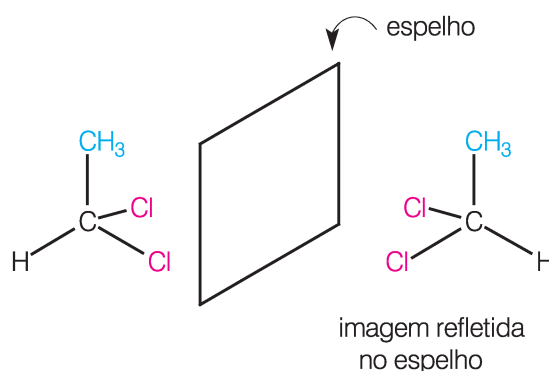


Figura 7: Representação de uma molécula quiral e outra aquiral.

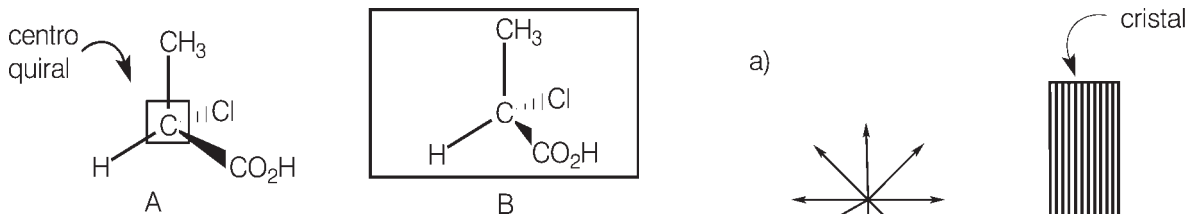


Figura 8: Representações de um centro assimétrico.

vibrando em vários planos; quando um feixe de luz é submetido a um cristal especial, existente no polarímetro, ela passa a vibrar em um único plano. Quando uma solução contendo um enantiômero é submetida a esse equipamento, ela pode desviar o plano para a direita ou para a esquerda (Figura 10).

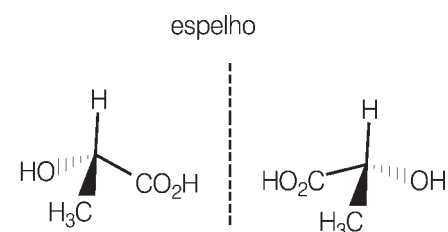
Se o plano é desviado para a esquerda, diz-se que a substância é *levorrotatória* ou *levógira* (latim *laevu* = esquerda). Se o plano for desviado para a direita, diz-se que a substância é *dextrorrotatória* ou *dextrógira* (latim *dextro* = direita). Essa propriedade dos enantiômeros é conhecida como *rotação óptica*.

Por convenção, coloca-se um sinal de menos entre parênteses (-), para nomear uma substância levorrotatória e um sinal de mais (+), para designar uma substância dextrorrotatória.

Diastereoisômeros

Para substâncias que têm mais de um carbono assimétrico, é possível formar mais do que dois estereoisômeros (Figura 11).

Quando adicionamos um segundo centro assimétrico a uma molécula, os grupamentos se orientam no espaço, levando à formação de 2 pares de isômeros diferentes. Se tivermos n



os enantiômeros do ácido láctico

Figura 9: Enantiômeros de uma molécula orgânica.

centros assimétricos teremos 2^n isômeros possíveis. Enantiômeros existem todo o tempo em pares e alguns dos estereoisômeros, formados com a inclusão de centros assimétricos, não são imagens espaciais dos outros. Isômeros que não são imagens espaciais uns dos outros são chamados de diastereoisômeros. Se prestarmos atenção à Figura 11, veremos que nos diastereoisômeros houve modificação da orientação espacial em apenas um dos carbonos assimétricos. Nos enantiômeros os dois centros mudam, ao mesmo tempo, de orientação.

Como devemos fazer para escrever a orientação espacial correta de estereoisômeros?

Para podermos desenhar e reconhecer de forma correta a maneira como os substituintes de um carbono assimétrico orientam-se no espaço, precisamos de uma notação fácil e que possa ser reconhecida em qualquer lugar do mundo. Essa notação foi proposta por Cahn, Ingold e Prelog e é conhecida como notação R e S (Allinger, 1983).

Esses pesquisadores estabeleceram uma regra de prioridade entre diferentes substituintes ligados ao carbono assimétrico. A regra baseia-se no peso molecular dos átomos ligados ao carbono estereogênico. Assim, um heteroátomo (por exemplo, $I > Br > Cl > S > O > N$) tem maior prioridade do que o carbono. Uma ligação dupla ($-CH=CH_2$) tem

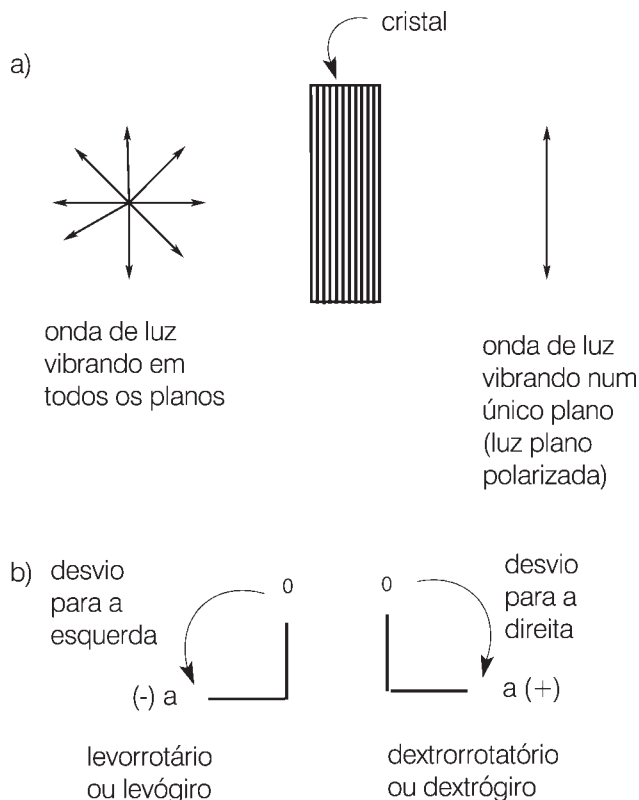


Figura 10: a. polarização da onda de luz em um polarímetro; b. desvio do plano da luz polarizada ocasionado por um enantiômero.

uma prioridade maior do que uma ligação simples ($-CH_2-CH_2-$). Os princípios básicos dessa regra são exemplificados na molécula do aminoácido fenilglicina (Figura 12).

Se tivermos mais de um centro quiral na molécula, esse procedimento deve ser repetido para cada um separadamente. Convém ressaltar que essa notação não está diretamente relacionada com o desvio do plano da luz polarizada, que deve ser medida no polarímetro. Ela é utilizada para determinar, sem nenhuma ambigüidade, como os substituintes estão orientados no espaço, ao redor do carbono assimétrico. Portanto, uma substância pode ser R e desviar o plano da luz polarizada para a esquerda, escreve-se então (-)-(R)-, ou desviar o plano para a direita e ter a configuração absoluta S, escreve-se (+)-(S)-.

Como todas essas regras e conhecimentos estão relacionados à atividade farmacológica?

Quiralidade e atividade biológica

Existe nas farmácias da sua cidade

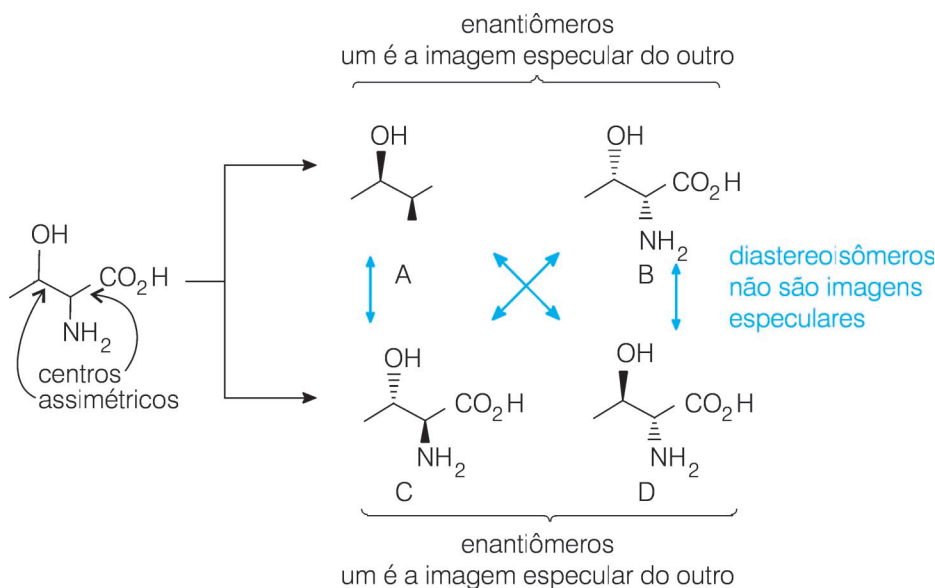
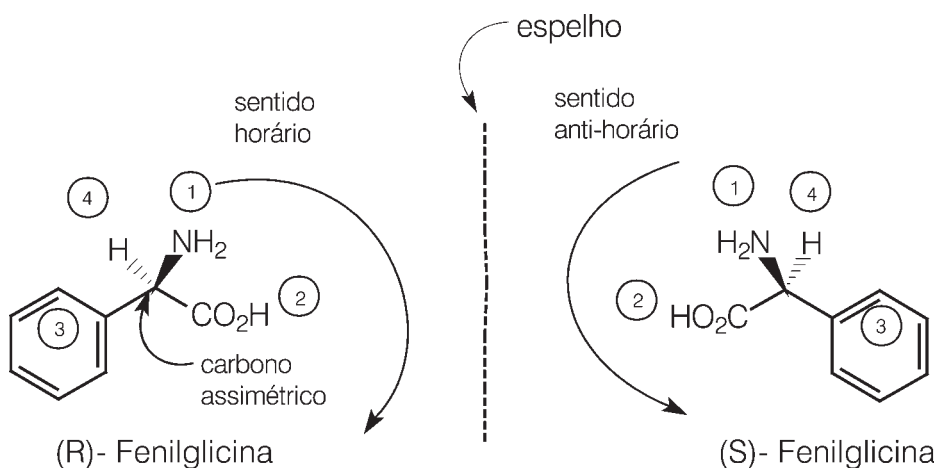


Figura 11: isômeros formados com a inclusão de um segundo centro assimétrico.



Regras de prioridade

1) Observe os substituintes ao redor do carbono assimétrico; 2) Heteroátomos têm prioridade sobre o carbono; assim a amina, na molécula estudada, é o grupo mais importante; 3) o segundo grupo mais importante é o CO₂H, pois tem dois heteroátomos (oxigênio) ligados ao carbono; 4) a terceira prioridade é o sistema aromático; 5) o átomo de menor prioridade é o hidrogênio.

Após ter estabelecido as prioridades, vamos do grupo de maior prioridade para o de menor prioridade. Se o caminho for no mesmo sentido do relógio, temos o enantiômero R (latim, *rectus* = direita), se o caminho for no sentido contrário ao do relógio temos o enantiômero S (latim *sinistrus* = esquerda). Importante, mantenha sempre o grupo de menor prioridade para trás do plano.

Figura 12: Aplicação da regra R e S de Cahn-Ingold-Prelog.

uma série de substâncias, utilizadas como fármacos, que apresentam em sua estrutura um carbono assimétrico. A supressão da quiralidade nesses fármacos leva ao desaparecimento da atividade biológica. Por outro lado, a inversão da orientação dos grupa-

mentos no centro assimétrico pode levar a uma modificação importante da atividade biológica. Nesse caso, a regra R e S é importante, pois permite determinar qual é o arranjo espacial correto para cada estereoisômero do fármaco separado. Se soubermos dis-

so e associarmos ao efeito biológico, será possível saber qual é a configuração absoluta do estereoisômero que tem atividade farmacológica. Na Tabela 1 apresentamos alguns exemplos disso.

Na Tabela 1 apresentamos alguns exemplos de substâncias vendidas nas farmácias como fármacos. Todos apresentam em sua estrutura um ou mais centros assimétricos. Como podemos perceber, a modificação da orientação espacial dos substituintes ao redor do centro assimétrico muda completamente o efeito biológico no nosso corpo.

Por exemplo, a talidomida é um sedativo leve e pode ser utilizado no tratamento de náuseas, muito comum no período inicial da gravidez. Quando foi lançado era considerado seguro para o uso de grávidas, sendo administrado como uma mistura racêmica, ou seja, uma mistura composta pelos seus dois enantiômeros, em partes iguais.

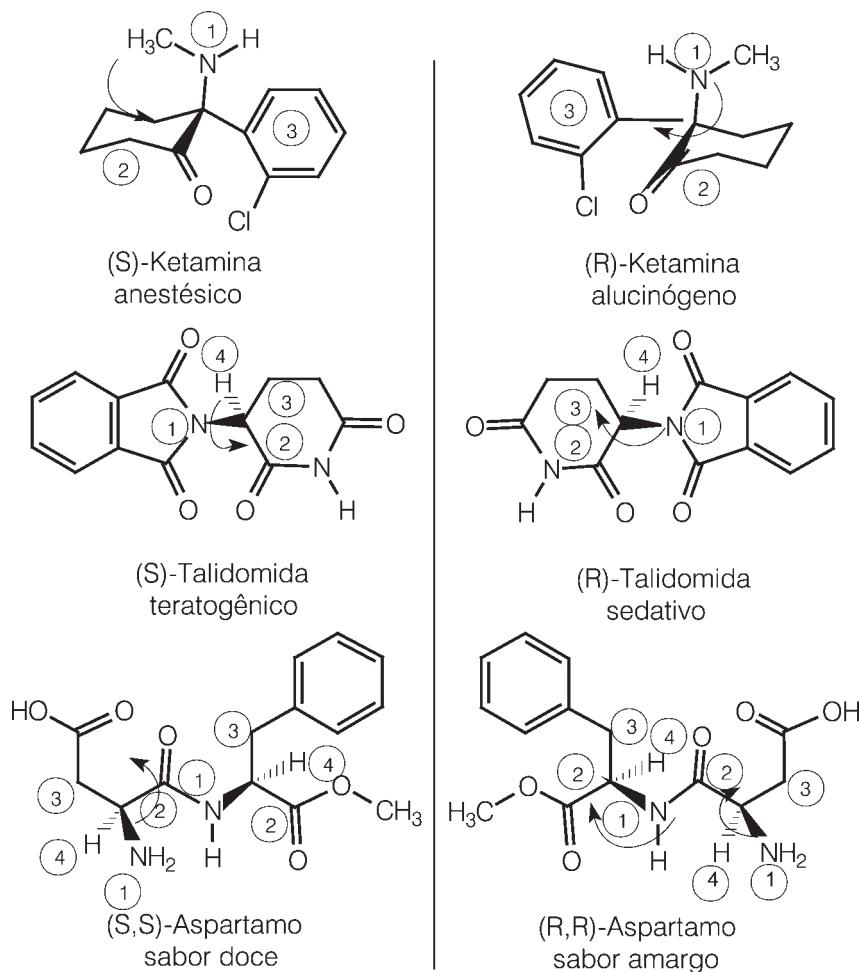
Entretanto, uma coisa que não se sabia na época é que o enantiômero S apresentava uma atividade teratogênica (do grego *teras* = monstro; *gene* = origem), ou seja, levava à má formação congênita, afetando principalmente o desenvolvimento normal dos braços e pernas do bebê. O uso indiscriminado desse fármaco levou ao nascimento de milhares de pessoas com gravíssimos defeitos físicos (Figura 13) (Para maiores informações, veja <http://www.thalidomide.org/FfdN/english/eindex.html>).

Esse é um exemplo clássico de um efeito nocivo grave causado pelo enantiômero de um fármaco comercial. Esse lamentável acontecimento despertou a atenção da comunidade científica e das autoridades farmacêuticas sobre a importância de um centro assimétrico na atividade farmacológica.

Um outro exemplo é o aspartame, adoçante sintético, com uso largamente difundido no Brasil e no mundo. O estereoisômero S,S é doce, enquanto que o R,R é amargo.

Tabela 1: Exemplos de fármacos com centros assimétricos e a atividade biológica (Sheldon, 1993).

Substâncias com centros assimétricos dotadas^a de efeitos biológicos



^a o carbono assimétrico dos fármacos está assinalado com a rotação da seta.



Figura 13: Anomalias de formação causadas pelo enantiômero S da talidomida.

Como podemos explicar esses fatos?

Um fármaco pode exercer a sua atividade no interior do nosso corpo (biofase) de várias formas. Uma dessas formas é através da interação com estruturas chamadas *receptores*, que

são proteínas de elevado grau de organização espacial, que se encontram na membrana da célula. Esses receptores agem como pequenos interruptores de grande seletividade. Uma vez ligados, eles podem desen-

cadear uma série de reações intracelulares para dar origem a um efeito biológico. Um fármaco também pode interagir com uma enzima, que é uma proteína de elevado nível de organização.

Se essas estruturas têm quiralidade, podemos sugerir que para ter interação com elas, o fármaco deve ter um arranjo espacial de sua estrutura muito bem definido. Esse arranjo deve coincidir com aquele da estrutura com a qual ele irá interagir.

Na literatura especializada existem alguns modelos que permitem explicar essa interação. Um desses modelos está mostrado esquematicamente na Figura 14 (Easson e Stedman, 1933).

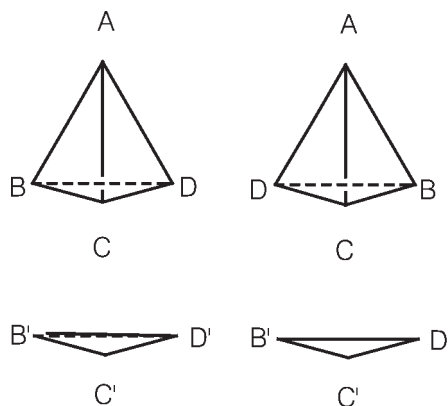
O modelo mostra duas possibilidades de arranjo espacial de grupos hipotéticos. Em um arranjo, a interação do fármaco pode ocorrer, no outro ela só ocorre parcialmente.

Por exemplo, a noradrenalina é um hormônio liberado pelo organismo humano quando precisamos de uma dose de energia imediata. É o hormônio *lute ou fuja*, liberado em situações em que você precisa de maior atenção. Por exemplo, quando toma-se um susto brutal e o coração bate mais rápido, ou quando vai-se brigar com alguém ou então vai-se fugir da briga. Esse hormônio apresenta na sua estrutura um centro assimétrico, de configuração absoluta R (Figura 15).

Se invertermos o arranjo espacial (configuração absoluta) do centro assimétrico presente na adrenalina, impediremos que ocorra uma das interações, levando a uma modificação do efeito biológico.

Uma outra possibilidade de ação é através de uma interação com enzimas do nosso corpo. As enzimas, da mesma forma que os receptores das membranas celulares, são proteínas e têm um arranjo espacial bem organizado e definido. Para que a enzima possa estabelecer ligações adequadas com um fármaco, este tem que apresentar um arranjo espacial específico.

Esses modelos de interação permitem estabelecer a importância da quiralidade para a atividade biológica.



o arranjo dos substituintes coincide

Interação sobre um receptor

Figura 14: Modelo para explicar a interação biológica.

Qualquer mudança de orientação espacial do carbono assimétrico leva, na quase totalidade dos casos, a uma alteração no meio biológico.

Na figura abaixo mostramos uma alusão que resume a importância que a quiralidade pode ter para o efeito biológico. Não adianta tentarmos usar a luva esquerda na imagem especular da mão. Elas não se encaixam. O mesmo ocorre com a interação de um fármaco que tem um carbono assimétrico em sua estrutura (Figura 16).

O controle da estereoquímica absoluta do centro assimétrico presente em um fármaco pode ser realizado na sua fabricação. Existem vários métodos químicos que permitem a realização dessa importante tarefa. Esses métodos constituem a base da síntese assimétrica.

Síntese orgânica

A síntese orgânica aplica os conhecimentos da química orgânica, visando, entre outras coisas, a preparação de novas moléculas ou de moléculas já conhecidas. Ela permite a preparação, em uma fábrica, das substâncias que são utilizadas como fármacos. O enorme desenvolvimento dessa área do conhecimento, nos últimos vinte anos, possibilitou um grande avanço da química, principalmente na preparação de fármacos.

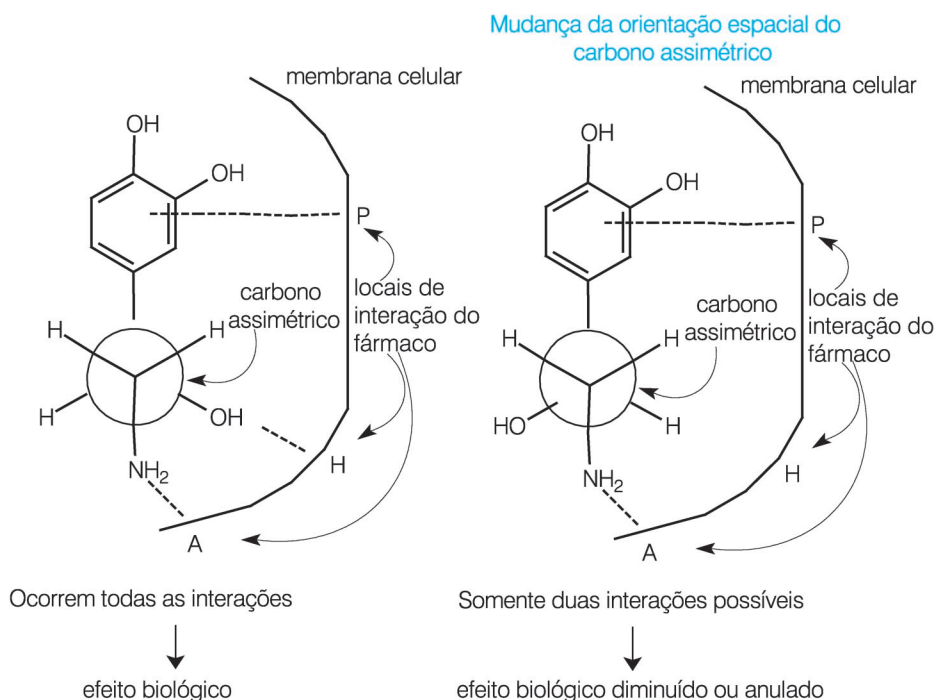
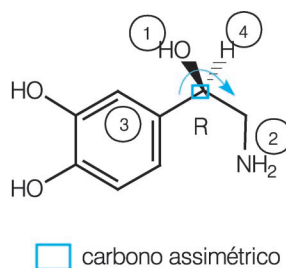


Figura 15: Aplicação do modelo à noradrenalina.

Uma síntese orgânica de moléculas que contêm centros assimétricos pode ser classificada como *racêmica* ou *assimétrica*. O produto de uma síntese racêmica será um fármaco composto de uma mistura de seus possíveis estereoisômeros em partes iguais. Por outro lado, o produto de uma síntese assimétrica será um fármaco de elevada pureza óptica, ou seja, se estiver contaminado com o outro estereoisômero será em quantidades

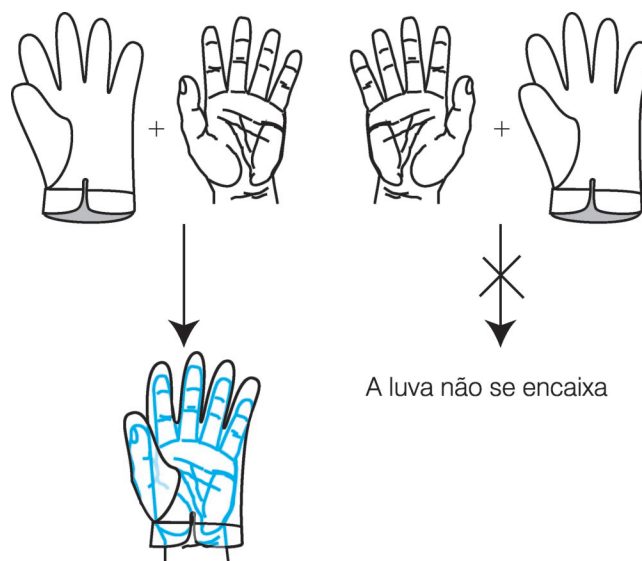


Figura 16: Alusão à interação do fármaco quiral com o nosso corpo.

inferiores a 5%.

No mercado mundial existem vários fármacos que já são vendidos nas farmácias em suas formas opticamente puras, ou seja, sem a mistura com o outro isômero. Na Tabela 2 mostramos alguns exemplos.

A venda de fármacos na forma de mistura racêmica ainda ocorre. Entretanto, é necessário saber qual é o estereoisômero responsável pela atividade e ter absoluta certeza que o estereoisômero inativo, presente na mistura, não tem nenhuma atividade biológica adversa.

Do ponto de vista do consumidor, a administração de um fármaco em sua mistura racêmica tem algumas vantagens:

1. A dose a ser utilizada deve ser aumentada, pois somente metade dela tem o efeito farmacológico desejado;
2. O paciente ingere, a cada dose do fármaco, 50% de uma substância química desnecessária.

O único fator, no nosso entender, que dificulta a venda de fármacos quírais em sua forma opticamente pura é o custo de uma síntese assimétrica. Normalmente, os métodos usados são caros, o que eleva o preço final do fármaco para o consumidor. Entretanto, esse fator limitante tende a desaparecer, principalmente devido às exigências legais.

Uma síntese assimétrica, por sua vez, pode ser *enantiosseletiva* ou *diastereosseletiva*. No primeiro caso é formado, com grande preferência, um dos possíveis enantiômeros de um fármaco. Uma síntese diastereosseletiva formará preferencialmente um dos diastereoisômeros de um fármaco (Esquema 1).

Exemplos de sínteses racêmicas e assimétricas de fármacos

Nessa parte do artigo, vamos mostrar a preparação de alguns fármacos disponíveis nas farmácias brasileiras. Escolhemos duas substâncias: o fármaco ibuprofeno (Motrin®, Algifen®), muito utilizado no tratamento de inflamação e contra a dor causada por esse tipo de processo, e o captopril (Capoten®), fármaco muito empre-

Tabela 2: Exemplos de fármacos comercializados opticamente puros^a.

Fármaco	Nome na farmácia ^b	Classe terapêutica	Vendas mundiais (milhões, US\$)
Amoxicilina	Amoxil®, Novocilin®	antibiótico	2000
Ampicilina	Binotal®	antibiótico	1800
Captopril	Capoten®	controle de pressão	1520
Enalapril	Renitec®	controle de pressão	1500
Ibuprofeno	Motrin®	antiinflamatório	1400
Cefaclor	Ceclor®	antibiótico	1040
Naproxen	Naprosyn®	antiinflamatório	950
Cefalexina	Keflex®	antibiótico	900
Lovastatina	Lovastatina®	controle de colesterol	750

^aDicionário de Medicamentos Genéricos Zanini-Oga, 1999.

gado no tratamento da pressão alta.

Sínteses racêmica e assimétrica do Ibuprofeno

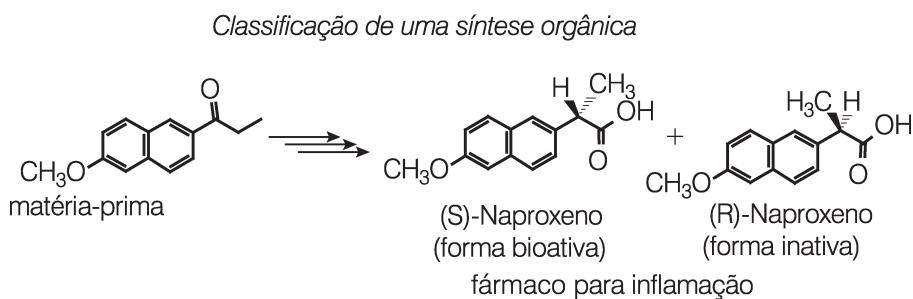
O antiinflamatório ibuprofeno é utilizado no combate aos processos inflamatórios (p. ex. reumatismos ou dores nas juntas, inflamações causadas por cortes etc). Ele apresenta uma razoável tolerância se comparado à aspirina (Melhoral®, Aspirina®, Doril®), entretanto o uso sem controle médico, em elevadas quantidades e por um tempo prolongado, pode causar sérios problemas no estômago.

Podemos localizar na estrutura do ibuprofeno dois pedaços distintos. Um derivado do ácido acético e outro derivado de um sistema aromático (Figura 17).

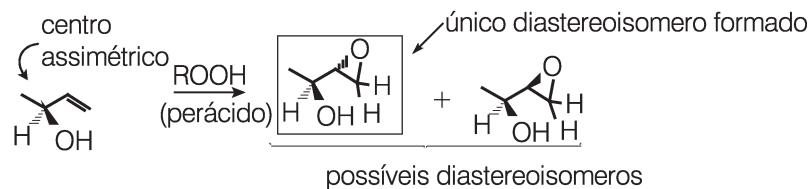
A fabricação industrial dessa substância utiliza uma seqüência muito simples de reações (Esquema 2) (Lednicer, 1998).

Um dos métodos para fabricação desse fármaco tem por objetivo incluir um grupamento metila (CH₃) na posição marcada, na estrutura 1. Para tanto, primeiro foi colocado um grupo éster (2) e em seguida a posição foi metilada (3). Essa etapa é necessária para evitar colocar mais de uma metila. A perda de CO₂ conduz a formação do ibuprofeno. Uma outra alternativa para fabricar o ibuprofeno está apresentada no Esquema 3 (Lednicer, 1998).

Nesse método ocorre apenas uma reação que transforma um grupo carbonila em um grupo carboxílico, presente no fármaco. Essa reação é uma



Síntese racêmica: os dois são formados 50%
Síntese assimétrica: enantiosseletiva >95% 50%
 -



Síntese diastereosseletiva: só um dos diastereoisomeros foi formado

Esquema 1: Tipos de síntese orgânica.

espécie de mudança de um grupo carbonila de posição. O tratamento de 7 com base fornece o ibuprofeno.

As sínteses assimétricas incorporam no substrato um carbono em um estágio de oxidação intermediário. Uma etapa de adição oxidativa leva ao ibuprofeno comercial (Esquema 4)

O captopril, fármaco lançado no mercado por Bristol-Myers Squibb, é vendido nas farmácias em sua forma opticamente pura. Esse fármaco apresenta em sua estrutura dois carbonos assimétricos (Figura 18).

Esse fármaco é composto por um aminoácido natural, a prolina, e uma parte com um átomo de enxofre. Todos os métodos utilizados na sua fabricação industrial baseiam-se no uso da prolina, que por ser um aminoácido natural é vendida normalmente com o centro assimétrico controlado.

No Esquema 5 apresentamos alguns métodos industriais para a fabricação do captopril (Capoten®) (Shimakazi *et al.*, 1982).

De maneira geral, a fabricação do captopril é dividida em duas partes. Na primeira é preparado o resíduo onde será incorporado o átomo de enxofre. Na segunda, esse resíduo é condensado com a prolina. O controle da estereoquímica absoluta do fármaco é feito apenas na parte que tem o átomo de enxofre, uma vez que a prolina, por ser um aminoácido quiral, já tem o arranjo espacial do seu carbono assimétrico controlado.

Conclusão

A presença de centros assimétricos

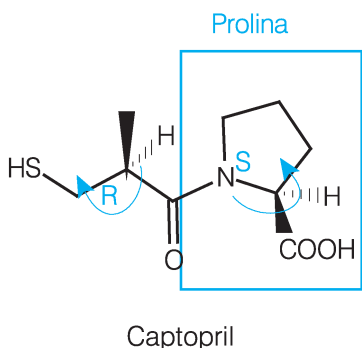


Figura 18: Pedacos do captopril.

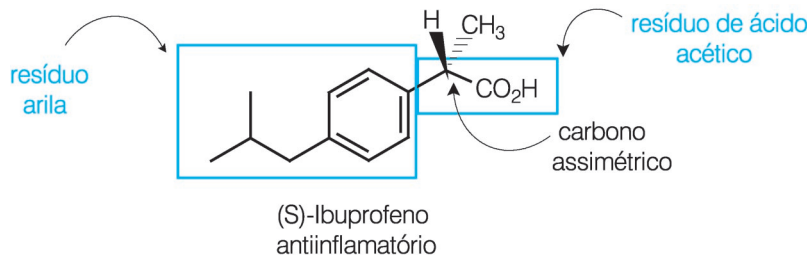
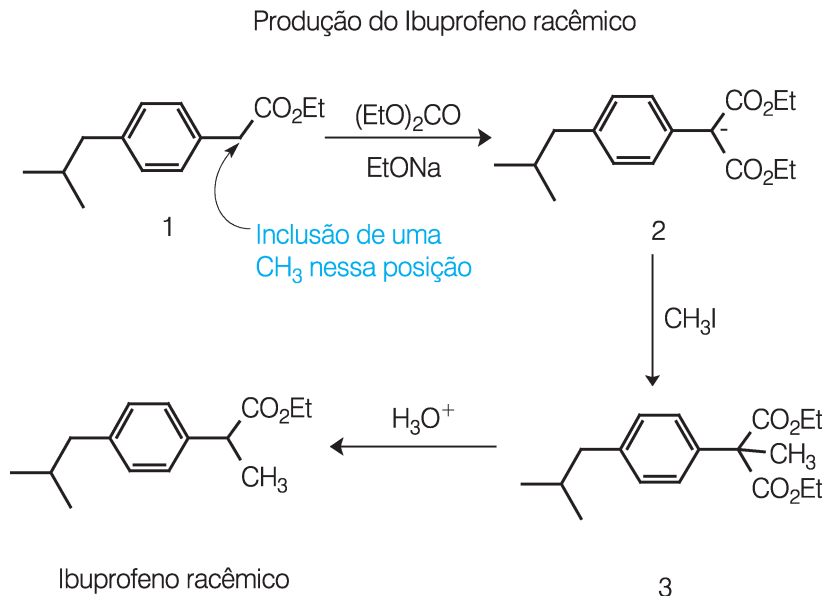
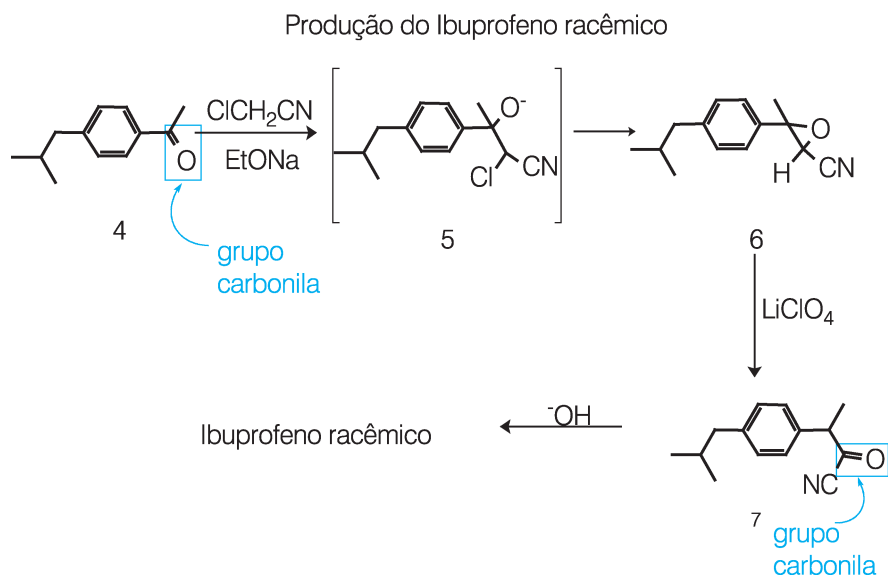


Figura 17: Pedacos do ibuprofeno.



Esquema 2.

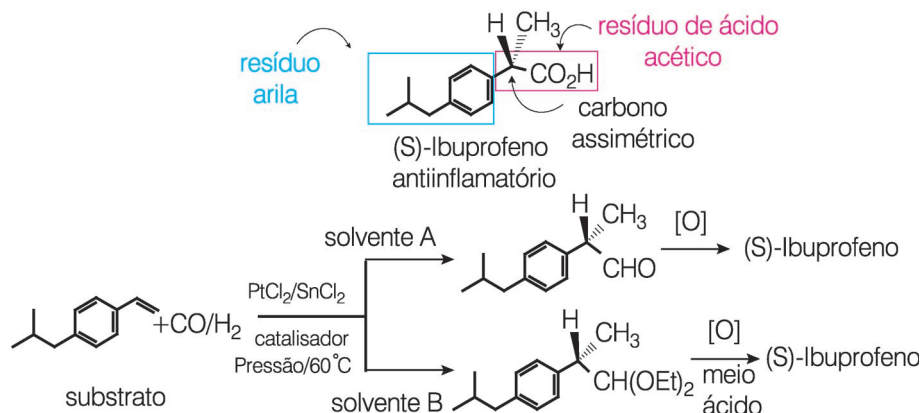


Esquema 3.

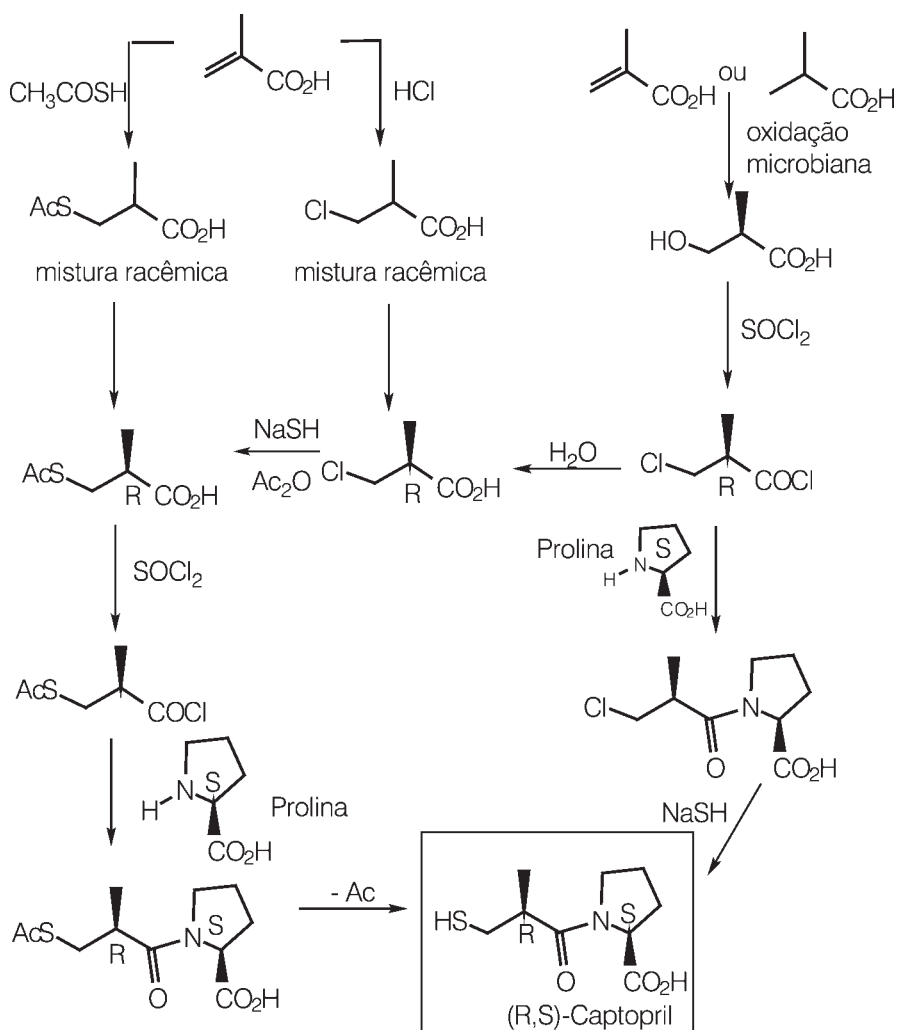
em alguns fármacos à venda nas farmácias está relacionada à sua atividade farmacológica. Qualquer alteração na orientação espacial desses centros pode conduzir à total inativação do fá-

maco, à diminuição do efeito biológico ou então ao aparecimento de um efeito contrário, que pode ser extremamente danoso para a saúde dos consumidores.

Exemplos de síntese assimétrica do Ibuprofeno (Alper e Hamal, 1990).



Esquema 4.



Esquema 5.

Fármacos quirais necessitam de cuidados especiais por parte das autoridades farmacêuticas, no sentido de garantir que somente aquele estereoisômero responsável pela atividade seja vendido nas farmácias.

Devido aos métodos que são utilizados na sua fabricação, o custo final desse tipo de fármaco para o consumidor ainda é elevado. Entretanto, devido às exigências legais esse custo deve cair ao longo do tempo, principalmente se levarmos em consideração que o constante aprimoramento da pesquisa em síntese orgânica deve levar ao desenvolvimento de novos, mais baratos e mais eficientes métodos de fabricação.

Fernando A.S. Coelho, formado em farmácia industrial em 1979 pela Faculdade de Farmácia da UFRJ, mestre em química de produtos naturais pelo NPPN-UFRJ (1983), doutor em ciências físicas pela Université Joseph Fourier de Grenoble (1987), é professor Livre-Docente, lotado no Departamento de Química Orgânica do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas. Entre as suas linhas de pesquisa inclui-se a síntese assimétrica de fármacos.

Referências bibliográficas

- ALLINGER, N.D. *Química orgânica*, 3 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Dois, capítulo 6, 1983.
- ALPER, H e HAMEL, N. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 109, p. 7122-7127, 1990.
- BASILE, A.C. e ZANINI, A.C. *Dicionário de medicamentos genéricos Zanini-Oga*, 2 ed. São Paulo: Ipex Comercial Editora, 1999.
- EASSON, L.H. e STEDMAN, E. *Biochem. J.*, v. 27, p. 1257-1266, 1933.
- KALSI, P.S. *Stereochemistry – Conformation and mechanism*. Nova Deli: John Wiley & Sons: capítulo 1, 1990.
- LE BEL, J.A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, v. 22, p. 337-347, 1874.
- LEDNICER, D. *Strategies for organic drug synthesis and design*. Nova Iorque: John Wiley & Sons, p. 53-57, 1998.
- SHELDON, R.A. *Chirotechnology – Industrial synthesis of optically active compounds*. Nova Iorque: Marcel Dekker Inc., p. 1-71, 1993.
- SHIMAKAZI, M.; HASEGAWA, J.; KAN, K.; NOMURA, K.; NOSE, Y.; KONDO, H.; OHASHI, T. e WATANABE, K. *Chem. Pharm. Bull.*, v. 30, p. 3139-3146, 1982.
- VAN'T Hoff, J.H. *Arch. Neerl. Sci. Exacts Nat.*, v. 9, p. 445-454, 1874.