

Imanol Tellitu
University of the Basque Country
(UPV/EHU)

Química Orgánica en Biociencias

Material de apoyo

Tema 2: Estereoquímica

- | | |
|--|------|
| 2.1. Estudio conformacional en fármacos | (25) |
| 2.2. Restricción conformacional del enlace peptídico | (27) |
| 2.3. Restricción conformacional en compuestos biarílicos | (28) |
| 2.4. Fármacos quirales | (29) |

En el apartado 1.1. se ha mencionado que la capacidad de la metadona para ser usada en el tratamiento del síndrome de abstinencia en adictos a heroína proviene del hecho de que ambas comparten el mismo farmacóforo, el marcado en rojo en la Figura 22. Pero hay una característica estructural que los diferencia. Mientras la heroína adopta la estructura de un policiclo de libertad conformacional muy restringida, la metadona, en ausencia de esa imposición estructural, se encuentra más libre para adoptar múltiples conformacionales. Por ello, la heroína tendrá una alta especificidad por su receptor, mientras que la metadona enlazará con los mismos receptores que la heroína únicamente si adopta una conformación activa en la cual la posición de sus grupos funcionales se asemeja a la presente en el farmacóforo de la heroína (y de la morfina).

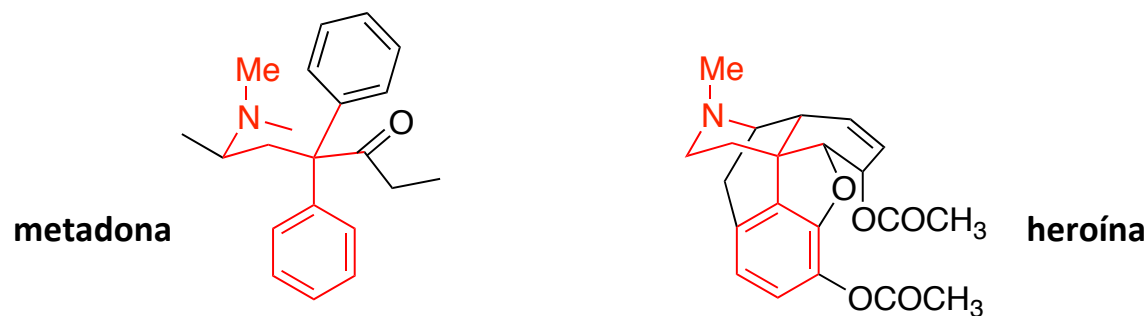


Figura 22. Heroína y metadona comparten farmacóforo

Lo que nos indica el ejemplo anterior es que la flexibilidad conformacional es un aspecto importante a la hora de diseñar un fármaco y, además, de explicar su actividad (o ausencia de ella) biológica. A continuación veremos un ejemplo que ilustra esta idea.

Las mutaciones genéticas que puede experimentar un virus explican, parcialmente al menos, la resistencia que en ocasiones presentan éstos a los diferentes fármacos. La mutación conduce a una modificación de la geometría de la cavidad del receptor, el lugar en donde antes de esa mutación se debería unir el fármaco. La nueva cepa del virus se hace, por lo tanto, resistente al fármaco porque la molécula no puede unirse a su supuesto receptor. Una de las estrategias enfocadas a solventar este problema se centra en mantener la suficiente movilidad conformacional en la estructura del fármaco para que pueda adaptarse con mayor facilidad a las modificaciones que experimente el receptor del virus tras su mutación.

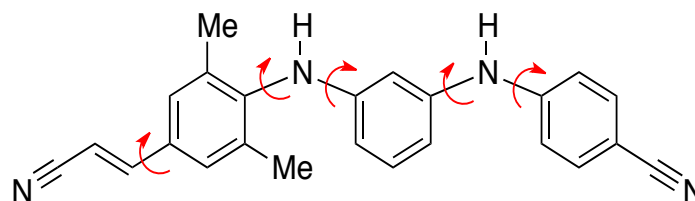


Figura 23. Estructura de la rilpivirina

La rilpivirina, de nombre sistemático (*E*)-4-[(3-((4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)amino)fenil)amino]benzonitrilo, es un medicamento aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la infección por el VIH en adultos y niños mayores de 12 años y pertenece a una clase de medicamentos contra el VIH llamados inhibidores de la transcriptasa inversa.

Las flechas rojas representadas en la Figura 23 muestran los enlaces que tienen capacidad de libre giro y que, por lo tanto, facilitan la libertad conformacional en la molécula y su disponibilidad en varias estructuras tridimensionales. Esa libertad facilita que alguna de esas posibles conformaciones se adapte sucesivamente a las diferentes alteraciones estructurales que experimente la cavidad del receptor tras las mutaciones dificultando así la resistencia por parte del virus.

Cuando un par no enlazante de un átomo se encuentre conjugado con una insaturación podrá deslocalizarse sobre ella con el resultado de la generación de formas resonantes. Es el caso del átomo de nitrógeno presente en un grupo funcional amida. La deslocalización de su par no enlazante sobre el enlace carbonilo da lugar a las formas resonantes representadas en la Figura 24.

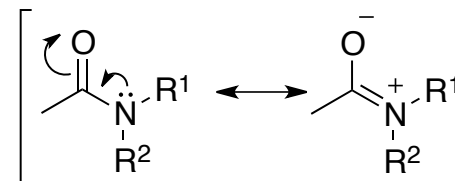


Figura 24

Existen evidencias, para el caso de las amidas —espectroscópicas, por ejemplo—, de que la forma resonante con separación de cargas tiene una importancia relevante en el híbrido de resonancia. Una consecuencia de ello es la ausencia de libre rotación del parcial doble enlace C—N que se genera de modo que, aun en el caso de que R^1 y R^2 sean dos sustituyentes iguales, éstos habrán de considerarse diferentes desde un punto de vista estructural. En la Figura 24, el átomo de oxígeno se encuentra en disposición *cis* con respecto a R^1 y *trans* con respecto a R^2 .

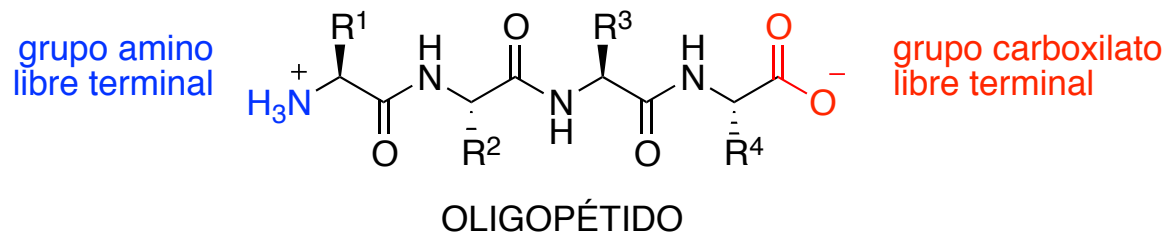


Figura 25

Las restricciones conformacionales impuestas por la falta de libre rotación en el enlace peptídico (O=C—N), la propia naturaleza de los residuos R, así como posibles puentes de hidrógeno intramoleculares, van a condicionar la estructura tridimensional de un fragmento de oligopéptido y con ella la de la proteína en su conjunto. Las estructuras secundarias de las proteínas (α -hélices, hoja plegada β y giros β) son la consecuencia de la particular estructura del enlace amida.

Que una molécula presente libre rotación o no alrededor de alguno de sus enlaces puede resultar clave a la hora de valorar sus propiedades, también las biológicas. Es, por ejemplo, el caso de los compuestos biarílicos (Figura 26). Éstos se caracterizan por presentar una unión sencilla entre dos anillos aromáticos. Cuando los sustituyentes en posiciones relativas orto son diferentes de hidrógeno (A,B \neq H en la figura I) se genera entre ellos tensiones estéricas desestabilizantes que obligan a ese fragmento a orientarse ortogonalmente entre sí (II).

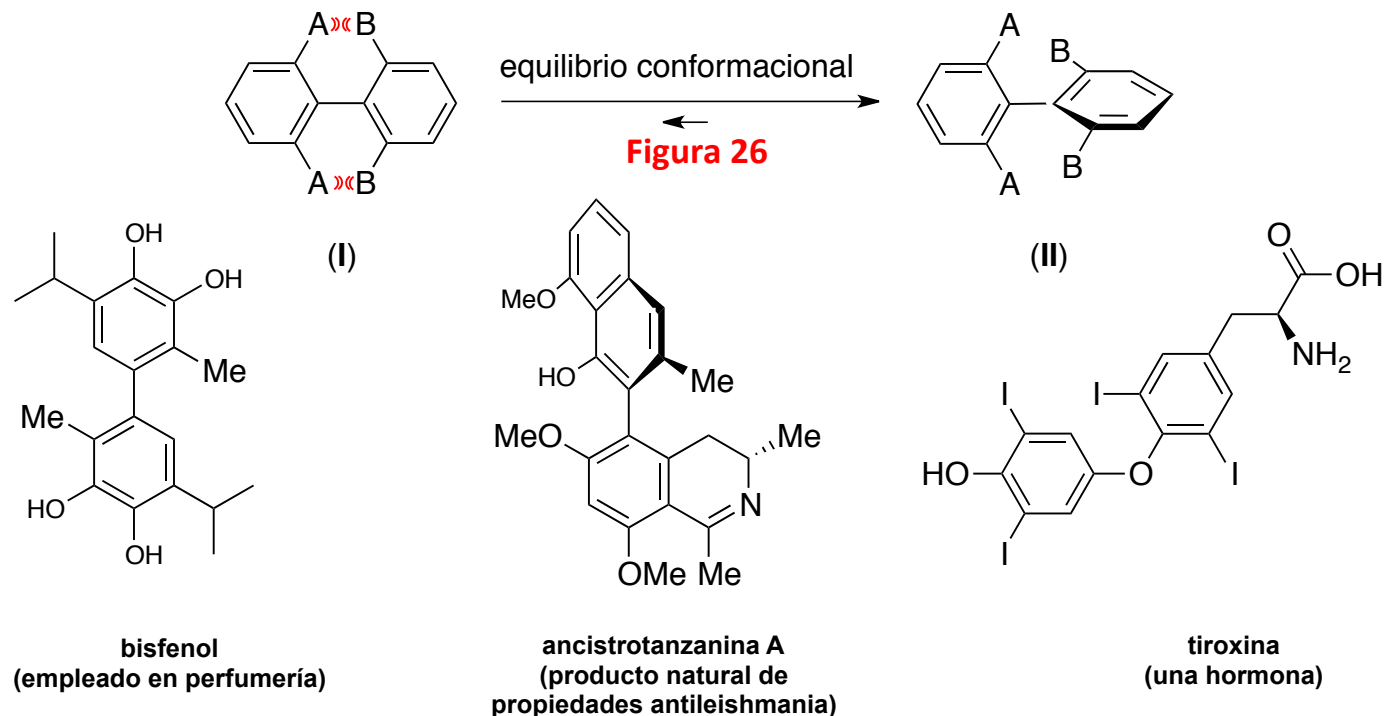


Figura 27. Ejemplos de compuestos con enlace biarílico

En la Figura 27 se muestra un compuesto oloroso, un producto natural con propiedades farmacológicas y una hormona (en este caso caracterizado por una unión éter entre ambos anillos) para los que la libertad conformacional alrededor de esos anillos está restringida. Al tipo de isomería que surge por este motivo se le denomina atropoisomería.

Tema 2: Estereoquímica

2.4. Fármacos quirales.



En términos generales, sin ninguna diferenciación adicional, son tres los diferentes modos de obtención de los miles de principios activos que se incluyen actualmente en los medicamentos:

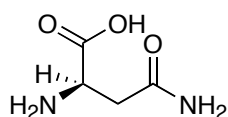
- Productos naturales, los obtenidos por aislamiento de fuentes naturales
- Productos naturales que, tras ser aislados, han sido sometidos a modificaciones químicas
- Productos sintéticos, los obtenidos por síntesis química a partir de sustancias sencillas

Según se describe en *Journal of Medicinal Chemistry*, **2017**, *60*, 6480, en el año 2015 se aprobó la comercialización de 29 nuevas entidades químicas, de las cuales algo más de la mitad eran sustancias quirales. Todas ellas se comercializaron ópticamente puras, es decir, en forma de un único enantiómeros. Éste no ha sido siempre el criterio para comercializar fármacos quirales. En la década de los años 90 todavía se distribuían fármacos quirales en forma de racemato.

Es conocido que una misma molécula puede presentar diferentes propiedades físicas, químicas o biológicas para cada uno de sus posibles estereoisómeros y, en ocasiones, ocurre lo mismo para ambos enantiómeros de una pareja d,l de un compuesto quiral.

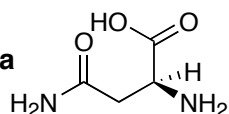
En la Figura 28 se muestran ejemplos en los que enantiómeros opuestos del mismo compuesto pueden presentar diferentes sabores (asparagina), diferentes olores (mentol), falta de actividad en alguno de los dos (fluocefop, captopril) o efectos sumamente indeseados en uno de ellos (etambutol, talidomida). La situación ideal surge cuando puede encontrarse propiedades beneficiosas en ambos enantiómeros de un mismo compuesto (darvon/novrad)

Tema 2: Estereoquímica
2.4. Fármacos quirales.

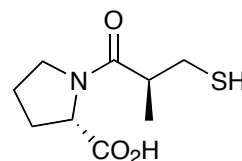


(R)-sabor dulce

asparagina

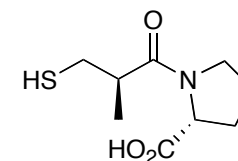


(S)-sabor amargo

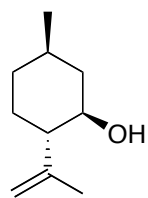


(S,S)-antihipertensivo

captopril

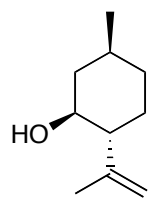


(R,R)-inactivo

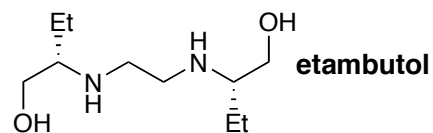


(-)-olor mentolado

mentol

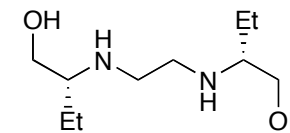


(+)-inodoro

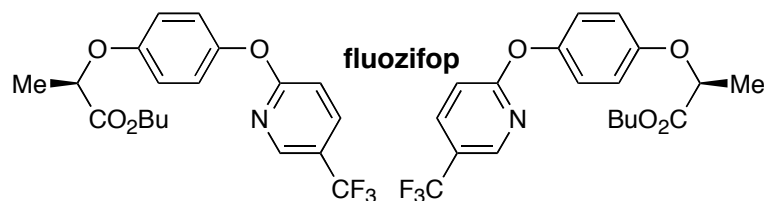


(S,S)-antituberculoso

etambutol



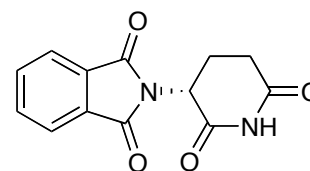
(R,R)-causa ceguera



(R)-herbicida

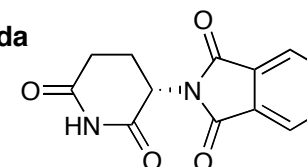
fluozifop

(S)-inactivo

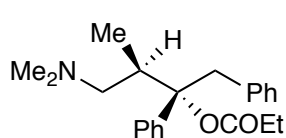


(R)-efecto antináusea

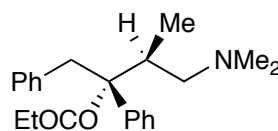
talidomida



(S)-teratogénico



DARVON
2R,3S-(+)-propoxifeno
(analgésico)



NOVRAD
2S,3R-(-)-propoxifeno
(antitusígeno)

Figura 28. Ejemplos de compuestos que muestran actividad biológica diferenciada para cada uno de sus enantiómeros

Más ejemplos en: <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/110/1/4.full>
 "The Nose as a Stereochemist. Enantiomers and Odor." Bentley, R.
Chem. Rev. **2006**, *106*, 4099–4112.

Tema 2: Estereoquímica
2.4. Fármacos quirales.

La razón de lo anterior hay que buscarla en la complementariedad que han de mostrar la sustancia activa quiral por su receptor, el cual dispone su centro activo conformado en una distribución espacial característica. Imaginemos que una determinada acción biológica surge como resultado de la interacción entre una aminoácido, de configuración dada, y el receptor 1. La complementariedad (ilustrada con colores), y su efecto, surge de la óptima interacción entre ambos componentes (Figura 29a).

El enantiómero opuesto del aminoácido (Figura 29b) no posibilita la interacción con el receptor 1, luego se mostrará inactivo frente al efecto buscado. Por último, también puede ocurrir que este segundo enantiómero sí tenga afinidad por un segundo receptor (Figura 29c), lo que podría acarrear la aparición de un efecto indeseado paralelo si la sustancia se administrara en forma de racemato. Los ejemplos que siguen a continuación ilustran este último caso.

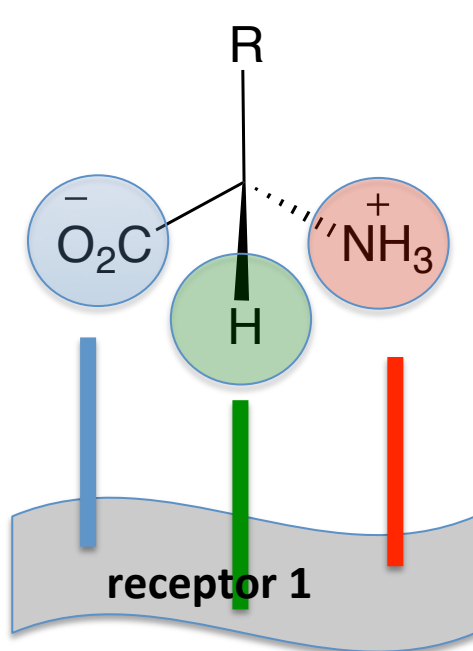


Figura 29a

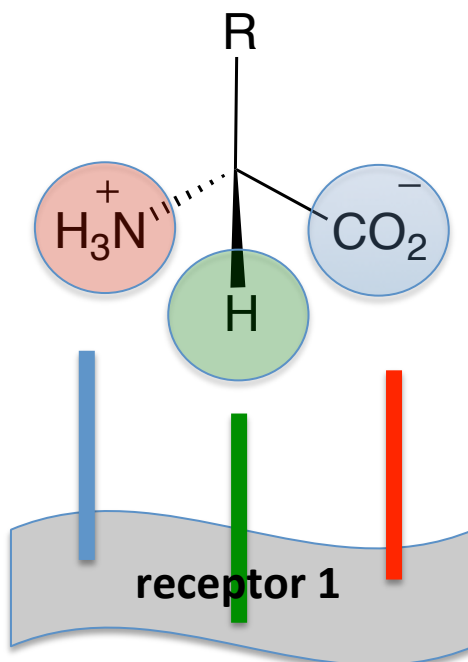


Figura 29b

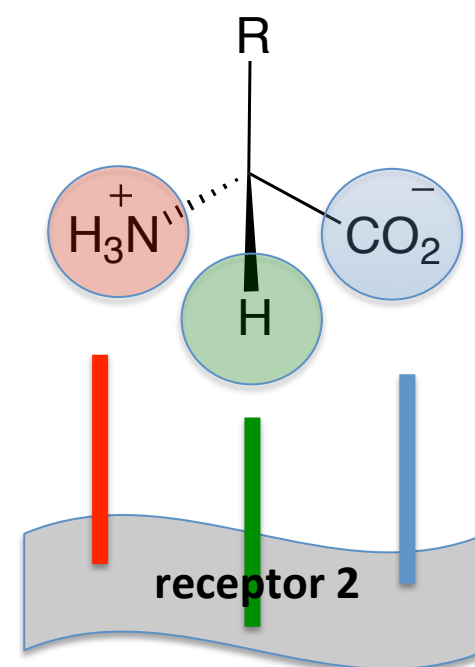


Figura 29c

Tema 2: Estereoquímica

2.4. Fármacos quirales.

El ibuprofeno (Figura 30) es uno de los fármacos más requeridos a nivel mundial por su potente acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Su nombre sistemático es ácido 2-(4-isobutilfenil)propanoico, presenta un centro estereogénico y, por lo tanto, la posibilidad de mostrarse en dos formas enantioméricas. Sin embargo, la actividad biológica reside únicamente en el enantiómero S. Existen estudios que indican que el organismo humano es capaz de transformar el enantiómero R (inactivo) en el S (inocuo), por lo que podría administrarse como racemato.



Figura 30

El timolol (figura 31), de nombre sistemático 1-(*terc*-butilamino)-3-[(4-(piperidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]propan-2-ol, es un fármaco quiral para el que ambos enantiómeros muestran una acción biológica ventajosa. Por una parte, el enantiómero S se usa en el tratamiento de la angina de pecho y de la hipertensión, mientras que el enantiómero R se usa para combatir el glaucoma.

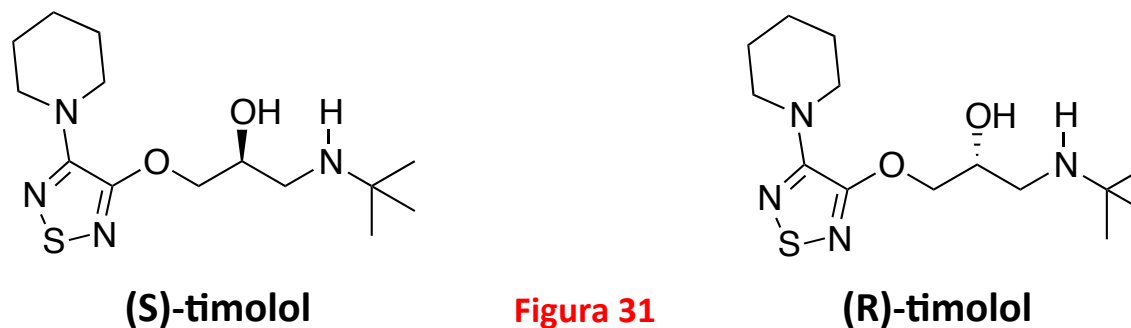


Figura 31

Probablemente las situaciones más problemáticas sean aquéllas en las que la acción buscada de un fármaco quiral reside únicamente en uno de sus dos enantiómeros mientras que, a la vez, el otro enantiómero tiene un comportamiento perjudicial.

El enantiómero S de la penicilamina (Figura 32), de nombre sistemático ácido 2-amino-3-mercapto-3-metilbutanoico, se emplea para combatir la artritis crónica, mientras que el R es altamente tóxico. Siendo así, el medicamento no puede comercializarse como una mezcla de enantiómeros.



Figura 32

Otro ejemplo similar que afecta a un fármaco muy conocido lo constituye el naproxeno (Figura 33), de nombre sistemático ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico. Se administra en forma de un único enantiómero, el S, por su poder antiinflamatorio ya que su isómero opuesto causa graves daños hepáticos



Figura 33



RECOMENDACIONES

Antes de concluir este tema te recomiendo

- profundizar, para quien así lo desee, en el estudio de la determinación estereoquímica de moléculas orgánicas por métodos espectroscópicos, especialmente por RMN.
- profundizar, para quien así lo desee, en el estudio de qué procedimientos son los más habituales para la separación de diferentes tipos de estereoisómeros
- realizar los ejercicios de autoevaluación propuestos
- practicar con modelos moleculares la construcción de moléculas orgánicas sencillas
- repasar el empleo correcto de los descriptores relacionados con la estereoquímica de compuestos orgánicos