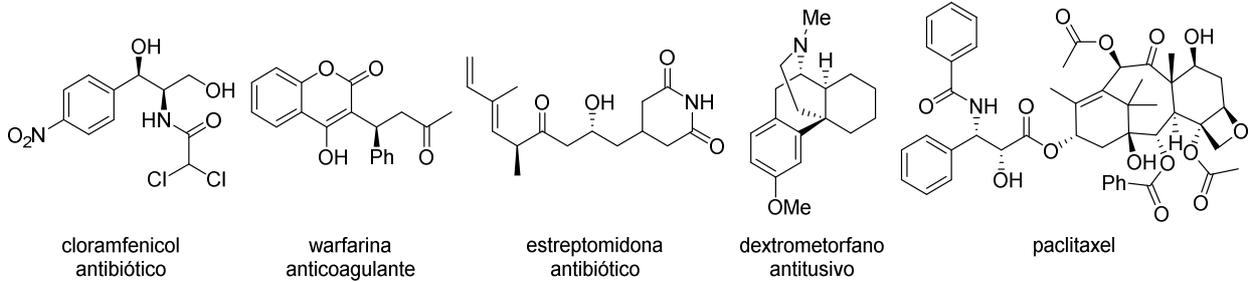


## Tema 5 Fármacos y Quiralidad. Ejercicios

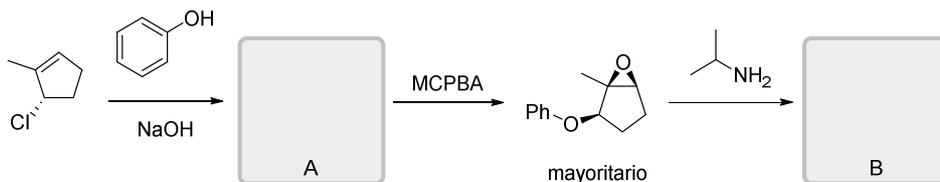
1. (a) Identifique los estereocentros para los primeros cuatro fármacos quirales y asigne su configuración absoluta. Represente en cada caso su enantiómero. (b) ¿Cuál es el número máximo de isómeros posibles para el paclitaxel, un fármaco de origen natural aislado de la corteza del tejo del pacífico utilizado para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer?



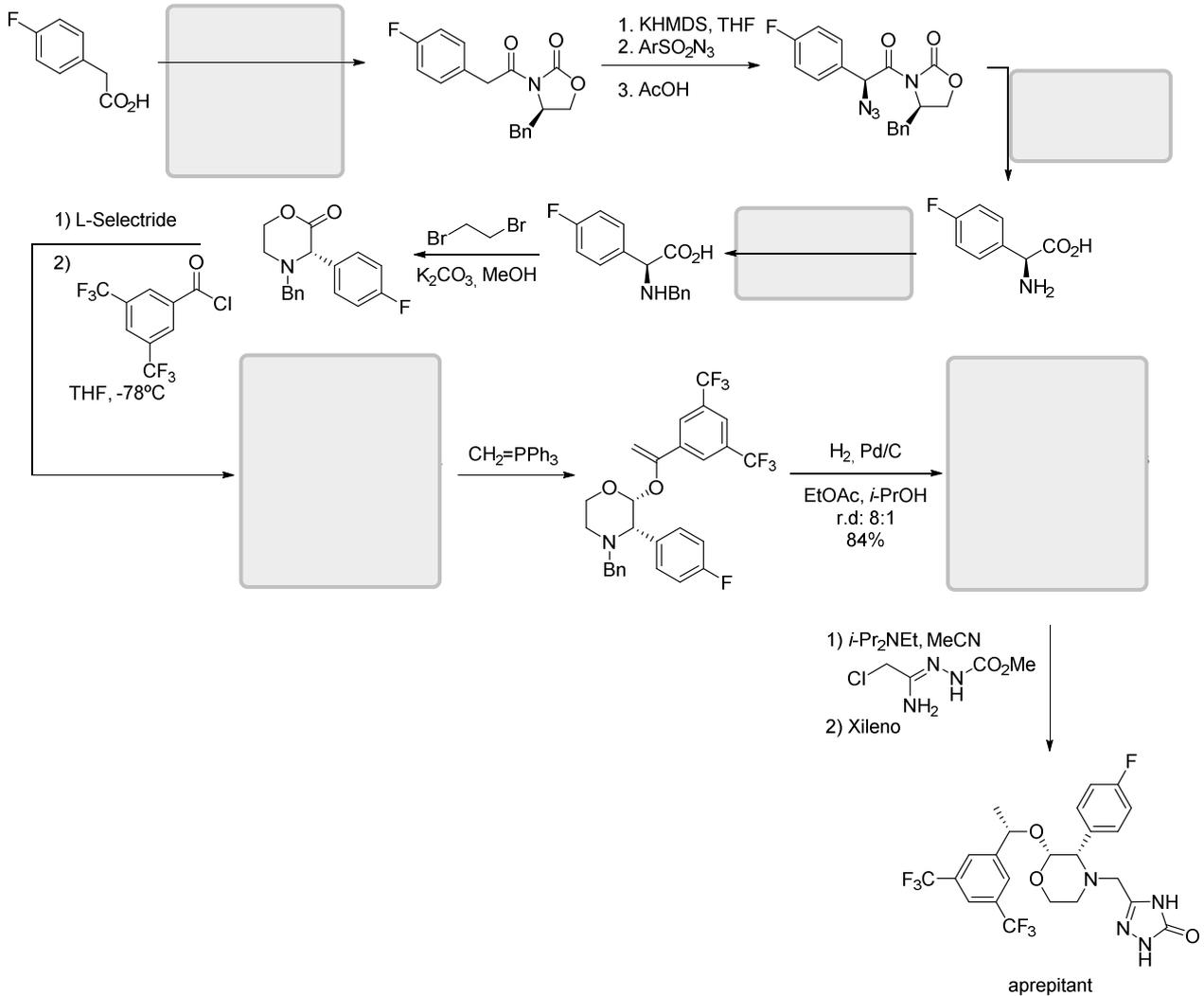
2. El morfina (I) representa la estructura general de la morfina (II). Los dos enantiómeros de morfina tienen diferentes actividades biológicas. El isómero (-) de morfina es analgésico y narcótico y tiene la siguiente configuración absoluta (9*R*, 13*S*, 14*R*), mientras que el isómero (+) es un agente antitusivo. El dextrometorfan (III) es un derivado de la misma familia de compuestos con la misma configuración absoluta que (+)-morfina. Localice, identifique e indique la configuración absoluta de todos los estereocentros de dextrometorfan.



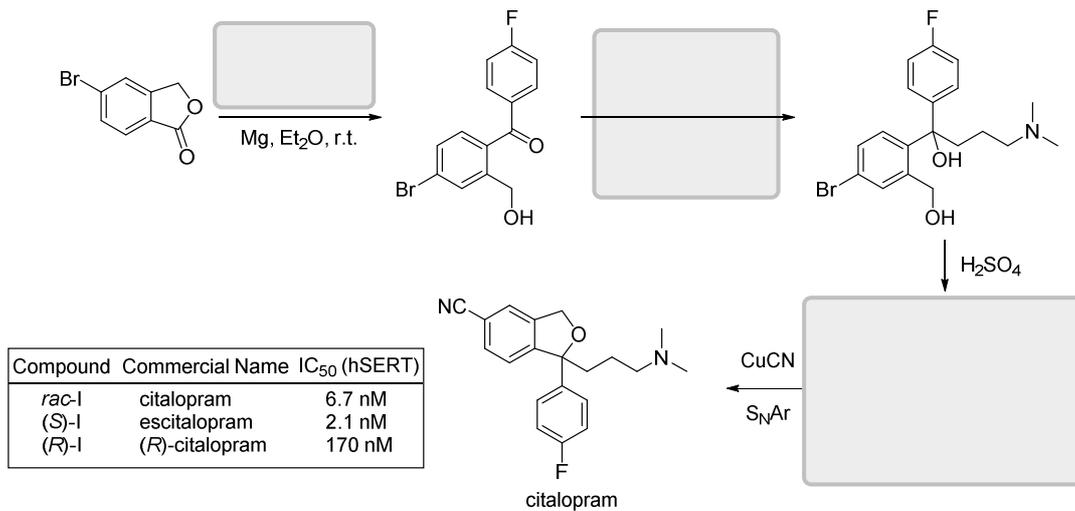
3. Las ariloxipropanolaminas son un grupo de fármacos bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos utilizados para el tratamiento de la hipertensión y enfermedades coronarias. El interés terapéutico de estos fármacos ha llevado a desarrollar compuestos modelo de acuerdo a la secuencia que se muestra a continuación. (a) Completa la secuencia representando las estructuras de los compuestos A y B con su estereoquímica (b) Indica la configuración absoluta del bloqueante  $\beta$ -adrenérgico B. (c) Esquematiza el mecanismo del primer y último paso de la secuencia sintética. (d) Clasifica la síntesis en términos de estereoselectividad justificando la respuesta.



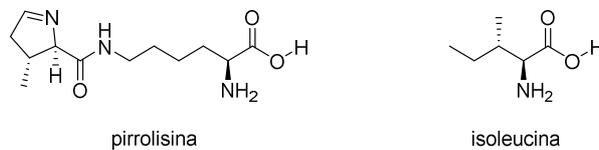
4. Aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad para los receptores Pnurokinin-1 (NK1) en humanos. La molécula es una morfolina 2,3-disustituida quiral con dos estereocentros en el heterociclo y un estereocentro adicional en la posición 2 de la cadena lateral oxigenada. El desafío sintético para este objetivo farmacéutico es el control de la estereoquímica absoluta y relativa de los estereocentros en el anillo de morfolina. En el siguiente esquema se muestran los detalles de la primera ruta química descrita para la síntesis de aprepitant enantiopuro. Completa la secuencia sintética.



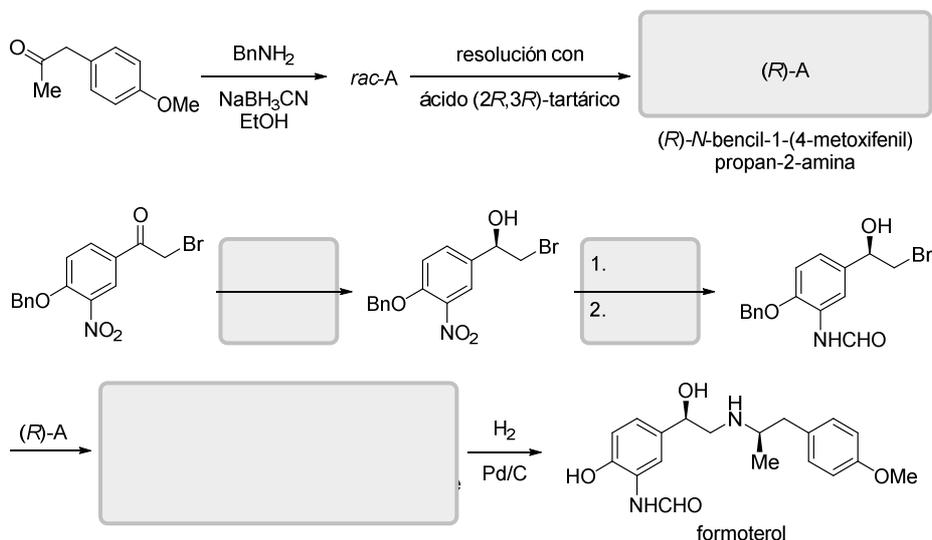
5. Los productos terapéuticos dirigidos al transportador de serotonina (SERT) tienen aplicaciones valiosas para los trastornos psiquiátricos, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la esquizofrenia y la depresión. Uno de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) más utilizados en el ámbito médico es el citalopram, que se ha prescrito extensivamente durante las últimas décadas. El siguiente esquema sintético se diseñó con éxito para producir pequeñas cantidades de citalopram, observando durante los estudios SAR que uno de los enantiómeros presentaba mayor afinidad que el otro. (a) Complete el esquema sintético indicando los mecanismos que operan en todas las reacciones. (b) Indique cuál es el distómero y el eutómero para el compuesto I. (c) El nombre según la IUPAC del primer producto intermedio obtenido durante esta síntesis. (d) ¿Qué interacciones se podrán esperar una vez que citalopram se hayan unido a SERT?



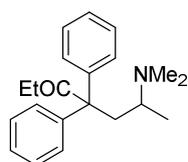
6. La pirrolisina (Pyl) es el vigesimoprimer aminoácido proteico codificado por la especie *Metanosarcina barkeri*. Tal y como aparece en la figura se trata de un derivado de lisina (Lys) pirrolidina. (a) Indique la configuración de los estereocentros presentes en el aminoácido y dibuje un epímero, un diastereoisómero y un enantiómero. (b) Al contrario que la pirrolisina, la isoleucina (Ile) es un aminoácido natural muy abundante y esencial. Nombre dicho aminoácido siguiendo las recomendaciones IUPAC. (c) Dibuje la isoleucina en proyección de Fischer y en proyección de Newman.



**7.** El formoterol es un potente agonista que se utiliza como broncodilatador en el tratamiento del asma y la bronquitis crónica que puede sintetizarse siguiendo la siguiente secuencia sintética. (a) Completa la secuencia sintética indicando las estructuras de los compuestos intermedios y los reactivos cuando sea necesario. (b) Indica la configuración absoluta de los estereocentros de formoterol. (c) Comenta qué tipo de estados de transición están implicados en el paso de reducción de la  $\alpha$ -bromocetona. (d) Explica detalladamente en qué consiste la transformación de *rac*-A en (*R*)-A.

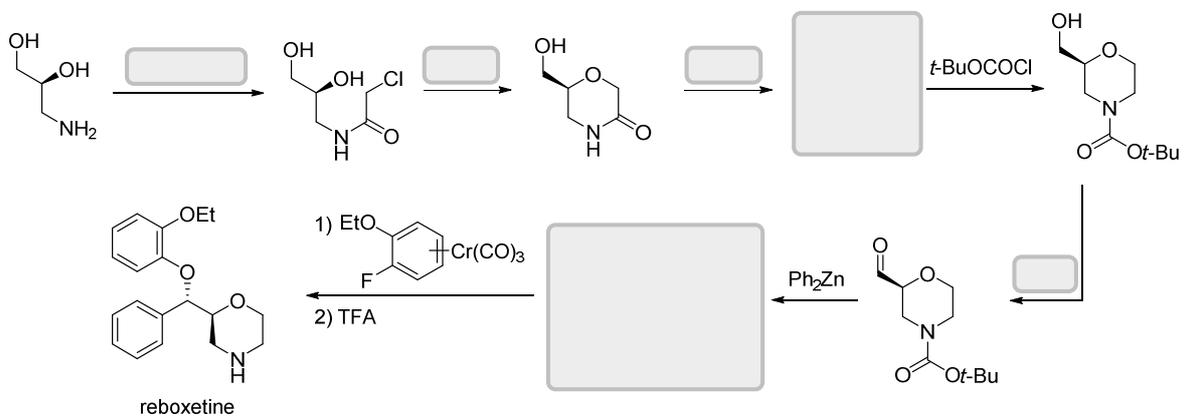


**8.** La resolución óptica de la metadona mediante la formación del tartrato con ácido L-(+)-tartárico, ácido (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxibutanodioico, permite determinar que su actividad se debe fundamentalmente al isómero *levo*, que es 20 veces más activo que el *dextro*. (a) Dibuja las proyecciones de Fischer de los dos isómeros posibles, indicando la configuración absoluta (*R* o *S*). (b) ¿Se podría saber con los datos anteriores cuál es la configuración absoluta del isómero *levo*? (c) Define e indica cuál es el eutómero y cuál el distómero. (d) Al tratar la metadona con LAH se obtiene una mezcla de isómeros de fórmula  $C_{21}H_{29}NO$ . ¿Cuál es su estructura? ¿Cuántos isómeros se pueden formar?



metadona (4,4-difenil-6-dimetilaminoheptan-3-ona)  
 hipnoanalgésico

**9.** El desarrollo de los fármacos antidepresivos tricíclicos a fines de la década de 1950 siguió los pasos del descubrimiento de los agentes antipsicóticos estructuralmente relacionados y sin los efectos secundarios más importantes. El desarrollo posterior de compuestos antidepresivos de cadena abierta muy activos hizo que los medicamentos disponibles no tuvieran esa limitación, ya que actúan por un mecanismo muy diferente. Una síntesis estereoselectiva reciente para uno de estos medicamentos, la reboxetina, comienza con el (S)-3-aminopropanodiol disponible comercialmente, tal como se describe en el siguiente esquema. Complete el esquema utilizado para obtener reboxetina enantioméricamente pura. ¿Cuál es la razón por la que se usa  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  para realizar una adición 1,2 a un aldehído en lugar de usar  $\text{PhMgBr}$  o  $\text{PhLi}$  menos costosos? ¿Cuáles son las metodologías más comunes para oxidar un alcohol a un aldehído? Explique el mecanismo del paso final teniendo en cuenta que podría explicarse como una reacción de tipo  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ .



**10.** El módulo de aterrizaje Philae en la nave espacial Rosetta es el primer módulo espacial que contiene un pequeño laboratorio experimental para detectar moléculas quirales fuera de nuestro planeta y, por lo tanto, está diseñado para vislumbrar el origen de la vida en la Tierra. Con suerte, esta misión nos dará una visión del universo hace 4.6 mil millones de años, cuando se formaron los cometas y la Tierra. Uno de los experimentos se ha diseñado directamente para medir el exceso enantiomérico de aminoácidos proteinogénicos, como la alanina, utilizando cromatografía quiral en el cometa 67P / Churiumov-Guerasimenko. (a) Explique la técnica utilizada por el "módulo de quiralidad" en el módulo de aterrizaje de Philae para medir el e.e. y compárela con otras técnicas para determinar este valor. (b) ¿Cuál sería la rotación específica de una mezcla dada de aminoácidos enantioméricos si el e.e. medido es el 52%? (c) ¿Y la pureza óptica?