

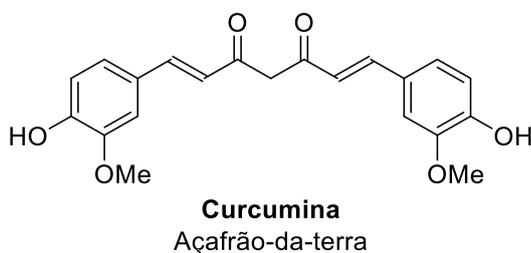
**USP-QFL0344 Simulado Prova 2**

**Nome Completo:** \_\_\_\_\_

**Número USP:** \_\_\_\_\_

<b>Questão</b>	<b>Nota</b>
<b>1</b>	
<b>2</b>	
<b>3</b>	
<b>4</b>	
<b>5</b>	
<b>6</b>	
<b>Total</b>	<b>/105</b>

1- O escorbuto é uma doença caracterizada por hemorragia gengival. Resulta da deficiência de vitamina C (ácido ascórbico). Já o açafrão-da-terra, de origem indiana, é um tempero muito utilizado que contém em sua composição um composto chamado curcumina, de cor amarelo-ouro. (14 Pontos)



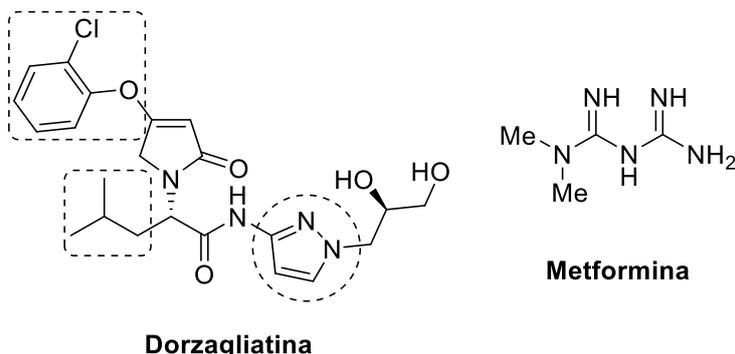
Infecção por covid-19 pode levar a lesão pulmonar aguda. É caracterizada por inflamação descontrolada e geração de espécies reativas de oxigênio. Em dezembro de 2022, foi reportado que nanopartículas de complexos de Ferro-Curcumina têm atividade anti-inflamatória capaz de reverter este quadro clínico. (*ACS Cent. Sci.* **2022**, 8, 10).

a) Mostre a estrutura do tautômero da curcumina responsável pela cor observada. Porque este tautômero apresenta cor enquanto o outro é incolor?

b) Qual o hidrogênio mais ácido presente no ácido ascórbico? Mostre *todos* os efeitos estabilizando seu ânion.

c) Compare a solubilidade em água do ácido ascórbico e da curcumina.

2- Uma terapia combinada de dorzagliatina e metmorformina está sendo atualmente estudada para o tratamento de diabetes tipo II. (*Nat. Med.* **2022**, 28, 974). (10 Pontos)

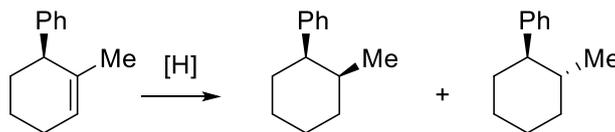


*No próprio desenho acima:*

- Indique **todas** as forças intermoleculares que os grupos destacados nos **retângulos pontilhados** podem realizar com outros compostos.
- Indique qual a hibridização e em que tipo de orbitais estão os pares de elétrons do nitrogênio do heterociclo destacado no **círculo pontilhado**.
- Indique **todas** as possibilidades para ligações de hidrogênio intramoleculares.

3- A conformação cadeira é a mais estável para anéis saturados de 6 membros. (12 Pontos)

- A afirmação do enunciado deixa de ser verdade na presença de insaturações. Para o **cicloexeno**, a conformação **mais estável** é a conformação que para o **cicloexano** é a de **mais alta energia**. Que conformação é essa?
- As conformações barco e barco torcido representam um máximo ou mínimo de energia potencial para o cicloexano? Algum deles é um confôrmero?
- A hidrogenação do cicloexeno substituído a seguir forma uma mistura de produtos. Qual a relação de isomeria entre eles?



- Mostre **todas** as conformações cadeira para ambos os produtos. Indique qual dos confôrmeros é o mais estável para cada composto.

e) Baseado nas conformações descritas no item **(d)**, qual destes compostos é o mais estável? Porque?

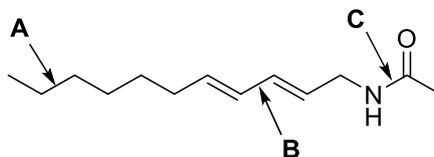
**4-** Sobre análise conformacional de sistemas acíclicos, responda. **(22 Pontos)**

a) Faça um diagrama de energia potencial qualitativo para as **conformações do butano**, mostrando as respectivas **projeções de Newman** referentes a cada máximo e mínimo (local e global).

b) Mostre as **duas conformações** de menor energia para o 2-aminoetanol. Qual força atrativa está presente na conformação de menor energia?

c) Há **duas variações** para a atração do item **(b)**. Qual delas é mais forte? Porque?

d) Para o composto a seguir, compare as barreiras rotacionais a volta das ligações **A**, **B** e **C** com a barreira rotacional do butano (*comparável, mais forte ou mais fraca*). Mostre as estruturas de ressonância que justificam sua resposta.

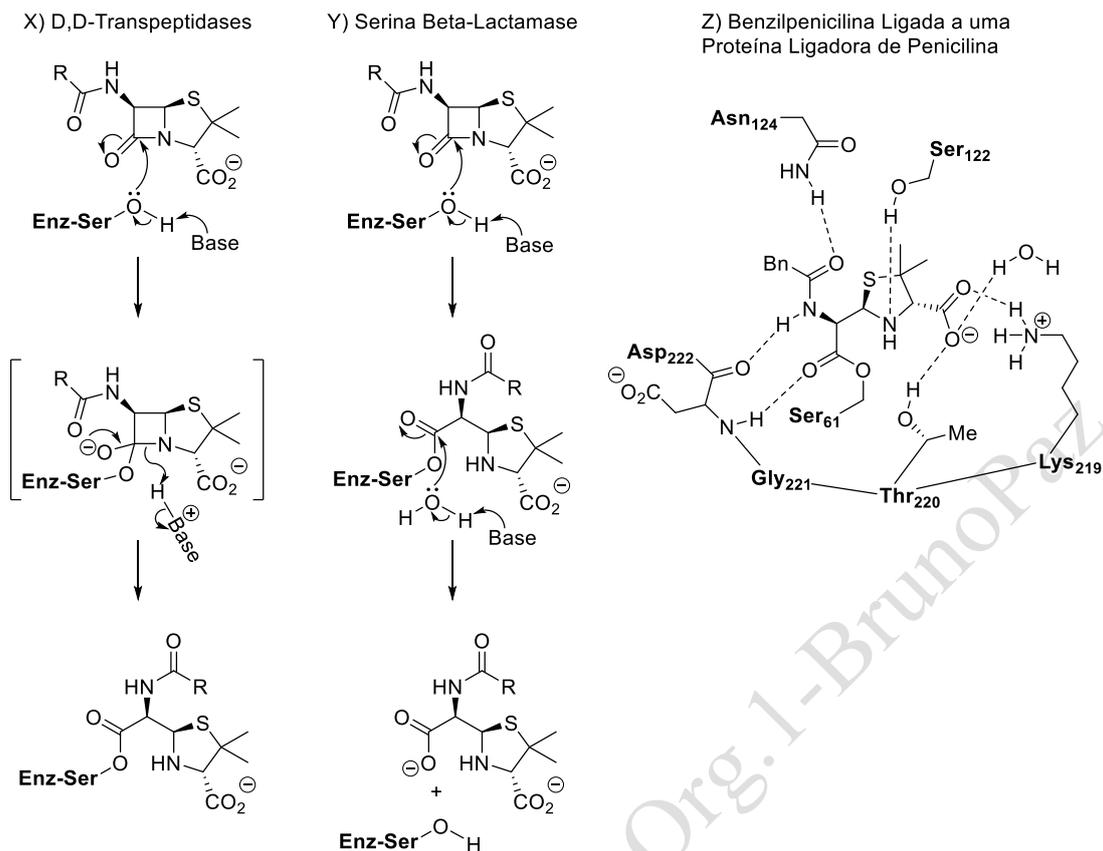


e) Defina tensão angular e coloque em ordem crescente a tensão angular observada nos éteres cíclicos a seguir.



**5-** Beta Lactamas são antibióticos utilizados a mais de 70 anos. Têm como modo de ação inibir de forma covalente (mostrado em **X**) as chamadas "proteínas ligadoras de penicilina". Estas enzimas são chamadas de transpeptidases e são essenciais para a síntese da parede bacteriana. (*J. Med. Chem.* **2019**, 62, 4742).

Um dos mecanismos de resistência a esses antibióticos é a expressão de beta-lactamases, enzimas capazes de hidrolisar as beta-lactamas (mostrado em **Y**) (*Sci. Pharm.* **2018**, 86, 43). **(25 pontos)**



a) Amidas em geral são *mais ou menos estáveis* frente a hidrólise que os respectivos ésteres? Mostre as estruturas de ressonância que justificam sua resposta.

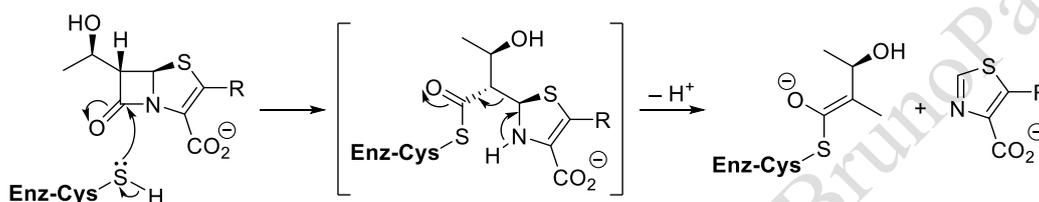
b) Descreva o que faz com que beta-lactamas (anéis de quatro membros) serem muito mais reativas que amidas em geral.

c) Qual a força intermolecular descrita pelos tracejados em **Z**?

d) Três versões desta força intermolecular estão presentes em **Z**. Diga quais são e coloque-as em *ordem crescente* de força *segundo sua ordem típica*.

e) Em **Z**, a versão *tipicamente* mais fraca desta força intermolecular [itens **(c)** e **(d)**] é na verdade a mais forte devido à presença de uma interação atrativa adicional. Que interação é essa?

Recentemente foi descoberto que na presença de transpeptidases contendo cisteína (L,D-transpeptidases) como sítio nucleofílico, a beta-lactama sofre uma reação de fragmentação ao invés de uma hidrólise (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 1990).



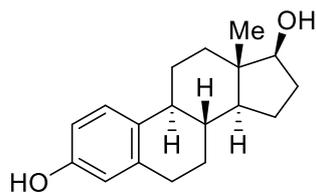
f) Diga se o sistema heterocíclico formado é aromático ou não. Porque?

g) Descreva qual a hibridização do enxofre e do nitrogênio neste heterociclo e em que tipo de orbitais estão seus pares de elétrons.

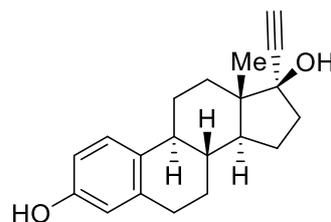
h) Um dos motivos da diferença de reatividade entre as transpeptidases contendo serina ou cisteína como sítio nucleofílico está na *diferença de acidez* do hidrogênio  $\alpha$  à carbonila de **ésteres e tioésteres**. Diga qual dos dois é mais ácido e porquê.

**6-** Etinilestradiol foi aprovado como o contraceptivo em 1943 (*Am. J. Obstet. Gynecol.* **1943**, 45, 315). Atualmente é o contraceptivo oral mais utilizado, porém pode causar sérios efeitos colaterais como tromboembolismo venoso (*Contraception* **2021**, 103, 213).

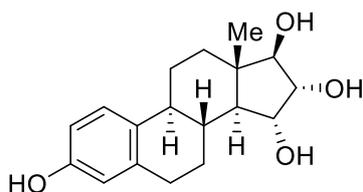
O estetrol é um composto produzido no fígado fetal durante a gravidez e foi descoberto em 1965. Em 2021, uma combinação de estetrol e drospirenona foi aprovada como contraceptivo. Sua tolerabilidade e seus perfis farmacodinâmico e farmacocinético viabilizam evitar vários dos efeitos colaterais observados para o etinilestradiol (*Drugs* **2022**, 82, 1117). **(22 Pontos)**



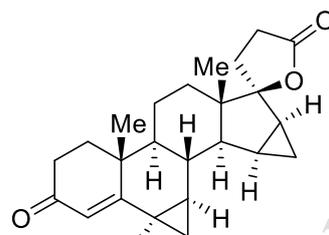
**Estradiol**



**Etinilestradiol**



**Estetrol**



**Drospirenona**

a) Compare a solubilidade em água do estradiol, etinilestradiol, estetrol e drospirenona, deixando claras as *forças intermoleculares* envolvidas.

b) Coloque em ordem crescente os *três hidrogênios mais ácidos* do etinilestradiol.

c) Compare a acidez do *segundo hidrogênio mais ácido* do estradiol com o *segundo hidrogênio mais ácido* do estetrol (o segundo hidrogênio mais ácido de cada um!).

d) Assinale como *R* ou *S* os estereocentros *quaternários* da drospirenona.