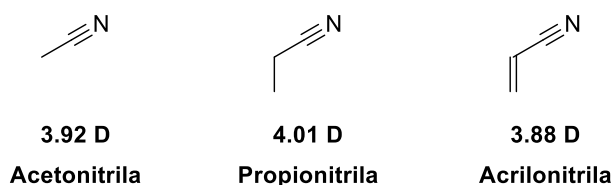


## QFL0344 Lista de Exercícios 5

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

Número USP: \_\_\_\_\_

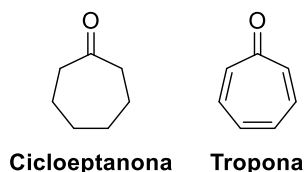
1- Acetonitrila (*J. Chim. Phys.* **1995**, 92, 1984) e propionitrila são solventes muito utilizados em síntese orgânica. Acrilonitrila (*J. Molec. Spectrosc.* **2011**, 270, 83.) é um monômero da poliacrilonitrila, um polímero que compõe membranas para purificação de água por osmose reversa (*Sep. Purif. Technol.* **2019**, 212, 449). Há ampla evidência espectroscópica da presença destas nitrilas no espaço (cometas e asteroides) (*Nature* **2015**, 520, 198).



a) Estes três compostos possuem momentos de dipolo muito próximos. Explique porque o momento de dipolo da acrilonitrila é ligeiramente menor que dos outros dois.

b) Os pontos de ebulição da acetonitrila, propionitrila e butironitrila são: 82 °C, 97 °C e 117 °C. Explique esta tendência descrevendo as forças intermoleculares envolvidas. Use esta descrição para colocar estes três compostos em ordem crescente de solubilidade em água.

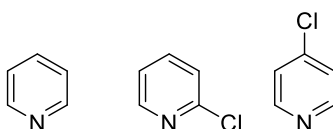
2- Considere as duas cetonas a seguir. Uma possui momento de dipolo de 4.17 D (*Tetrahedron* **1995**, 51, 2507.), enquanto o momento de dipolo da outra é de 3.07 D (*J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 94).



Assinale estes momentos de dipolo a cada cetona e indique todos os conceitos necessários para esta atribuição.

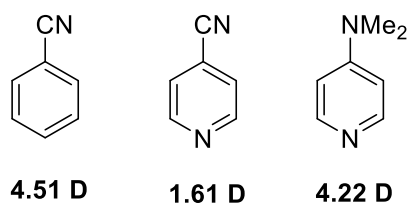
3- A piridina é um dos sistemas *N*-heterocíclicos mais comuns na estrutura de fármacos, estando presente em mais de 95 fármacos aprovados por agências regulatórias (*RSC Adv.* **2022**, 12, 15385). Considere os derivados de piridina a seguir:

a) Coloque os compostos a seguir em ordem crescente de momento de dipolo e explique seu raciocínio.



b) Sabendo que o momento de dipolo da piridina é 2.23 D e do clorobenzeno 1.5 D, mostre qual a direção do momento de dipolo da 4-cloropiridina.

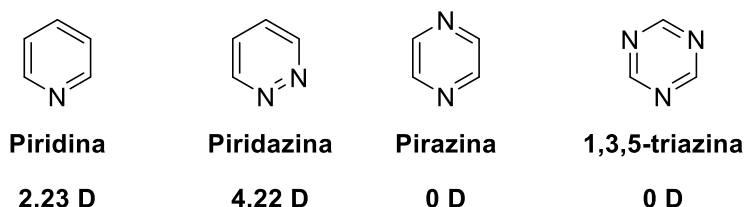
Agora, considere o momento de dipolo dos compostos a seguir:



c) Explique porque o momento de dipolo da 4-dimetilaminopiridina (*J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 8942) é maior que da 4-cianopiridina. Mostre as estruturas de ressonância utilizadas para embasar sua resposta.

d) Levando em consideração os momentos de dipolo da benzonitrila (*J. Molec. Spectrosc.* **2008**, *247*, 119.) e da piridina, mostre qual é a direção do momento de dipolo da 4-cianopiridina.

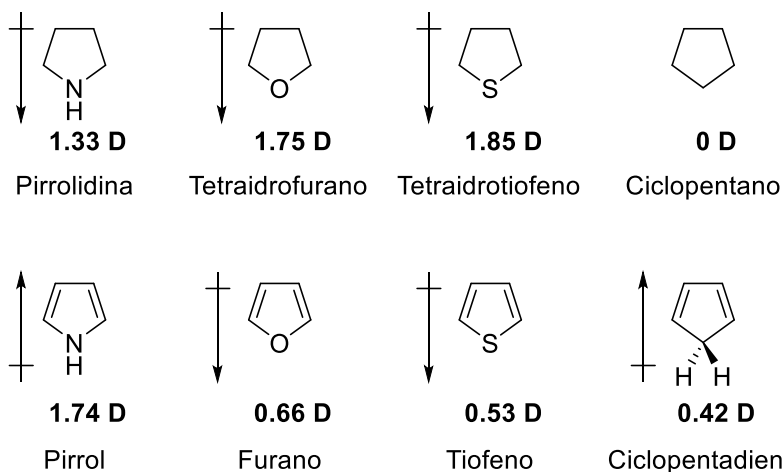
**4-** Outros anéis de 6 membros *N*-heterocíclicos também são muito utilizados para o desenho de fármacos. Alguns deles estão apresentados a seguir.



a) Explique porque o momento de dipolo da piridazina (*J. Phys. Chem. A* **2022**, *126*, 5310) é maior que o da piridina.

b) Explique porque a pirazina e a 1,3,4-triazina têm momento de dipolo igual a zero.

5- Heterociclos de cinco membros estão presentes em inúmeros fármacos já aprovados ou em candidatos a fármaco que ainda estão em ensaios clínicos. São parte indispensável para o desenho de novos fármacos. Considere os momentos de dipolo dos compostos a seguir: (*Can. J. Chem.* **1996**, 74, 1215).



a) Explique os momentos de dipolo do ciclopentano e do ciclopentadieno. Para simplificar a análise, assuma que o ciclopentano adota uma conformação planar.

b) Qual a hibridização dos carbonos e dos heteroátomos nos heterociclos saturados? E nos aromáticos? Em que tipo de orbitais estão os pares de elétrons dos heteroátomos nestes seis sistemas heterocíclicos?

c) Mostre as estruturas de ressonância que indicam a deslocalização do par de elétrons do heteroátomo no sistema  $\pi$ . Para simplificar, utilize  $X = \text{NH}$ , O ou S.

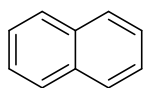
d) Utilize sua resposta do item **c** para explicar porque para  $X = O$  ou  $S$  o momento de dipolo do heterociclo saturado (tetraidrofurano e tetraidrotiofeno) é maior que do respectivo heteroaromático.

e) Porque o momento de dipolo do pirról não aponta para a mesma direção que os outros dois heteroaromáticos?

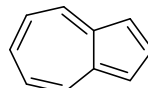
**6-** A *Bola de Gude Azul* (“*Blue Marble*”) é uma fotografia da Terra tirada em 1972 pela tripulação da missão espacial estadunidense *Apollo 17* a uma distância de aproximadamente 45.000 quilômetros. *Pálido Ponto Azul* (“*Pale Blue Dot*”) foi o nome dado a uma fotografia da Terra feita pela *Voyager 1* em 1990 a uma distância de seis bilhões de quilômetros. A cor azul do céu pode ser explicada pelo espalhamento Rayleigh (elástico, ou seja, sem alteração do comprimento de onda) da luz solar em partículas de poeira dispersas na atmosfera. Já o espalhamento Raman (inelástico) em moléculas de água permite explicar a cor azul do mar.



**"Blue Marble", Apollo 17**



**Naftaleno**



**Azuleno**

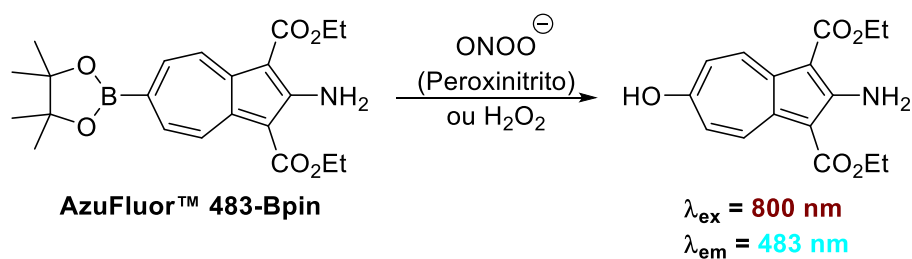


***Lactarius indigo*\***

Curiosamente, pigmentos de cor azul (moléculas que absorvem na região do vermelho) são relativamente raros na natureza (*J. Agric. Food Chem.* **2014**, 62, 6498). O azuleno, isômero do naftaleno, é um cromóforo presente na estrutura de produtos naturais responsáveis pela cor azul em alguns organismos, em particular fungos, como o *Lactarius indigo*\* (*Med. Chem Res.* **2021**, 30, 834). Fonte da Imagem: Dan Molten, [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lactarius\\_indigo\\_48568\\_edit.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lactarius_indigo_48568_edit.jpg)

a) Explique porque o naftaleno possui um momento de dipolo nulo enquanto o azuleno possui um momento de dipolo diferente de zero (1.08 D) (*J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4941.). Mostre a direção do momento de dipolo do azuleno.

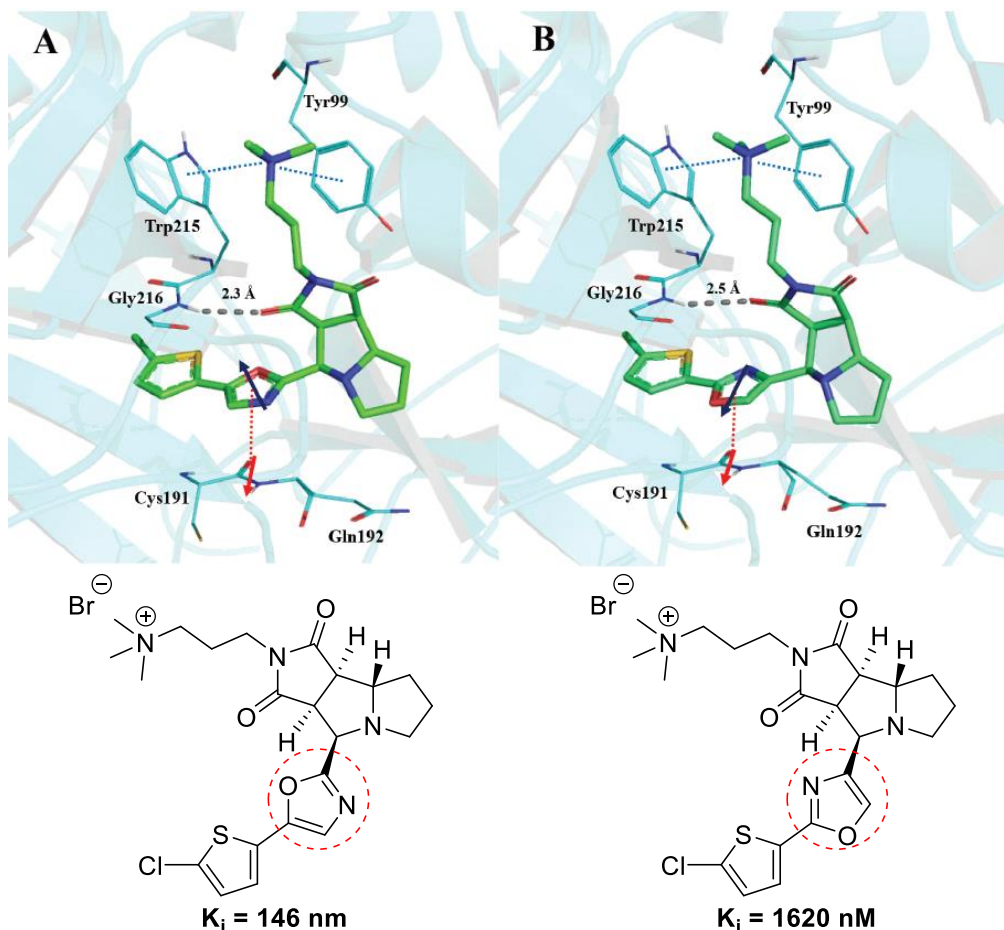
Espécies reativas de oxigênio (“*Reactive Oxygen Species*”, ROS) e espécies reativas de nitrogênio (“*Reactive Nitrogen Species*”, RNS) são mediadores importantes de diversos processos fisiológicos. Em 2019, os grupos de Kim, James e Lewis desenvolveram o AzuFluor™, um composto baseado na estrutura do azuleno que, na presença de certos ROS ou RNS, libera um composto que viabiliza imageamento *in vivo* (*J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19389).



b) Mostre as estruturas de Lewis do peróxido de hidrogênio e do íon peroxinitrito. Quais forças intermoleculares estão presentes no peróxido de hidrogênio puro?

c) O momento de dipolo do produto da reação do item b é maior ou menor que do azuleno? Mostre as estruturas de ressonância que dão suporte a sua resposta.

7- Em 2011 o grupo de grupo de Diederich (*Chem. Eur. J.* **2011**, *18*, 213), observou que a interação entre o momento de dipolo de um anel de oxazol e um grupo amida foi decisiva para a afinidade de um ligante ao sítio ativo de uma serina protease (fator Xa).



Dois inibidores do fator Xa tiveram uma diferença de 11 vezes entre suas afinidades de ligação apesar de terem geometrias de interação com o sítio ativo muito parecidas. Este efeito se deve à diferença do padrão de substituição a volta de um anel oxazol que ocasionou diferentes orientações relativas entre momentos de dipolo do anel oxazol e da ligação peptídica entre os resíduos Cys191 e Gln192 da proteína (*Quim. Nova* **2020**, 43, 78). Este tipo de interação é tão importante – e geral, dada a onipresença de amidas em proteínas – que em estudos de desenvolvimento de fármacos recebe o nome de “interação amida- $\pi$ ”.

a) Veja os momentos de dipolo dos sistemas heteroaromáticos a seguir. Explique porque o momento de dipolo do isoxazol é maior que do oxazol. Mostre as estruturas de ressonância que permitem indicar a direção dos seus momentos de dipolo.



**Oxazol**  
1.50 D



**Tiazol**  
1,61 D



**Isoxazol**  
2.90 D



**Isotiazol**  
2.44 D

b) Mostre as estruturas de ressonância que permitem explicar a direção do momento de dipolo do 1,3,4-oxadiazol. Mostre porque o momento de dipolo do 1,2,5-oxadiazol é maior que do 1,3,4-oxadiazol. (*J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 4172)



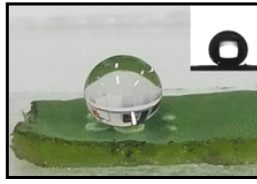
**8-** Para que um processo possa ocorrer de forma espontânea é necessário que a variação da energia livre de Gibbs associada ao mesmo seja negativa ( $\Delta G < 0$ ). O mesmo se aplica à mistura de compostos diferentes.

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

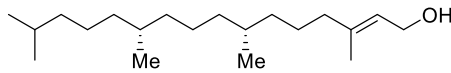
A entalpia de um processo de dissolução de um composto em outro depende de vários fatores, dentre eles as forças intermoleculares *soluto-solvente*, mas também *soluto-soluto* e *solvente-solvente*. Em geral, quando as interações *soluto-solvente* (p. ex., dipolo-dipolo induzido) são mais fracas que *solvente-solvente* (p. ex. ligações de hidrogênio), ou *soluto-soluto*, se observa baixa solubilidade (ou compostos imiscíveis).

A formação de orvalho se deve à imiscibilidade entre água e a cera presente na superfície das folhas (*Langmuir* **2019**, *35*, 1047). A composição desta cera varia de espécie para espécie, mas dois componentes comuns são o fitol e o lupeol (*Plants* **2020**, *9*, 1165).

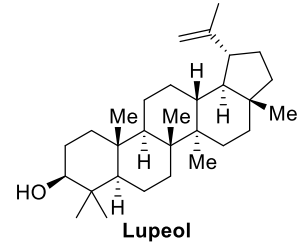




Gota d'água em  
uma Folha de Lotus



Fitol



Lupeol

a) Quais tipos de forças intermoleculares estão presentes em amostras puras de fitol e lupeol?

b) Qual deve ter maior ponto de fusão, o fitol ou o lupeol?

O coeficiente de partição P, ou mais comumente seu logaritmo (Log P), é uma das medidas experimentais mais utilizadas para determinar a lipofilicidade de um composto. P é definido como:

$$P = \frac{[\text{concentração em octanol}]}{[\text{concentração em água}]}$$

Certa lipofilicidade é importante para que um composto possa atravessar membranas biológicas, como a barreira hematoencefálica, propriedade indispensável para fármacos que devem agir no sistema nervoso central.

c) O Log P do Lupeol é 7.67, já para o acetato de Lupeol temos um Log P = 8.12 (*PLoS ONE* **2019**, *14*, e0214216). Explique estas observações função das forças intermoleculares envolvidas.

**9- O efeito hidrofóbico** pode ser descrito como a associação de duas ou mais moléculas lipofílicas em meio aquoso. Estes agregados moleculares precisam de menos água de solvatação a seu redor do que precisariam se estas moléculas não estivessem associadas, o que leva a ganhos entálpicos ou entrópicos.

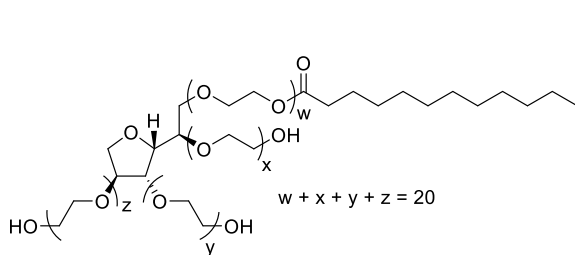
De todos os fatores governando interações intermoleculares, **o efeito hidrofóbico** talvez seja ao mesmo tempo o mais citado (*Nature* **2005**, *437*, 640) e o menos compreendido (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11158). Uma descrição para a origem

das forças hidrofóbicas está na formação de uma cavidade (camada de solvatação) à volta de duas (ou mais) moléculas lipofílicas para a qual um número **menor** de moléculas de água de solvatação é necessário quando comparado ao número que seria necessário para solvatar duas (ou mais) cavidades menores.

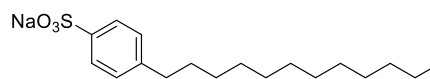
Em um modelo para descrever a termodinâmica deste sistema, as moléculas de água "liberadas" (alta entropia) da camada de solvatação (baixa entropia) levam a um aumento global da entropia ( $\Delta S > 0$ ). Em outro modelo, estas moléculas liberadas participariam de redes de ligações de hidrogênio, o que leva a  $\Delta H < 0$ .

O efeito hidrofóbico é a força motriz para a agregação em fase aquosa de substâncias apolares com superfícies moleculares lipofílicas estendidas. (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1822). Permite compreender uma infinidade de fenômenos em sistemas biológicos como: porque proteínas solúveis em água se enovelam de modo a ficar com uma porção central com resíduos hidrofóbicos (valina, leucina, fenilalanina...) e uma superfície contendo resíduos hidrofílicos (serina, ácido aspártico, lisina...) ou porque os componentes da membrana celular se organizam em bicamadas ou micelas.

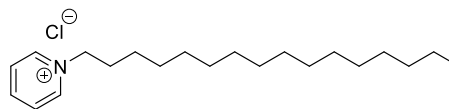
a) Em termos de solubilidade em água, normalmente um composto orgânico pode ser descrito em função de dois extremos: hidrofílico ou hidrofóbico. Entretanto compostos orgânicos polifuncionais podem apresentar ambas as características simultaneamente. São chamados de substâncias anfifílicas, anfipáticas ou surfactantes.



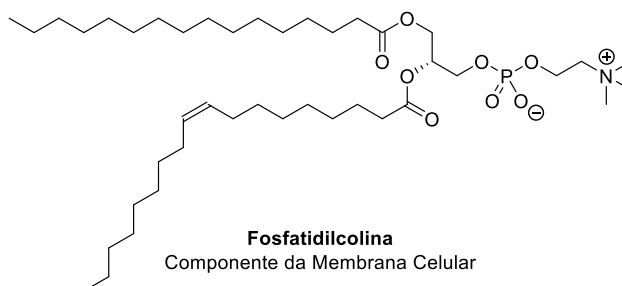
**Polisorbato 20**  
Excipiente em Fármacos



**Dodecilbenzenosulfonato de Sódio**  
Detergente



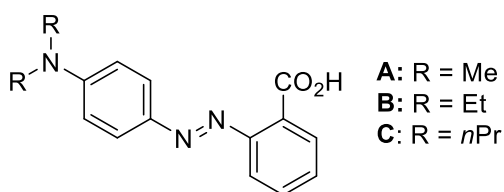
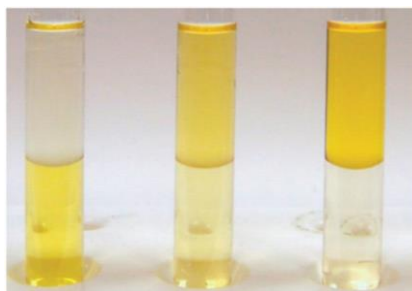
**Cloreto de Cetilpiridínio**  
Antisséptico (pasta de dentes)



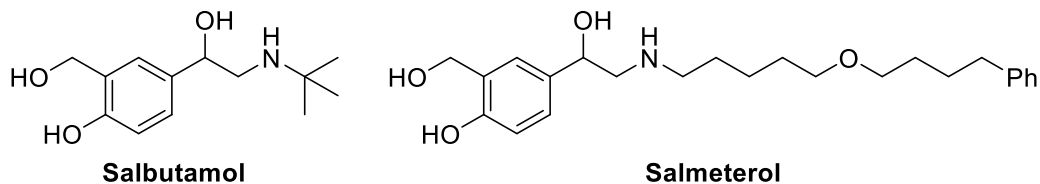
**Fosfatidilcolina**  
Componente da Membrana Celular

Identifique os grupos funcionais dos compostos acima, todas as forças intermoleculares presentes e suas porções hidrofílica e hidrofóbica. Assinale como *R* ou *S* os estereocentros do polisorbato 20.

b) Considere o seguinte experimento: os indicadores ácido-base A, B e C foram separadamente adicionados a uma mistura de cicloexano e água (*J. Chem. Educ.* **2012**, 89, 1074). Nos três frascos da figura a seguir, identifique qual a fase aquosa, orgânica e onde foram adicionados A, B e C.



**10-** Os agonistas dos receptores adrenérgicos  $\beta_2$  são um dos pilares para o tratamento de asma brônquica e bronquite. Destes, o salbutamol é utilizado desde 1969, porém sua curta duração no organismo (4-6 horas) exige uso frequente e a associação com outras drogas broncodilatadoras. O salmeterol foi o primeiro agonista (parcial) dos receptores adrenérgicos  $\beta_2$  de ação longa (12 horas) aprovado para uso (*Nat. Chem. Biol.* **2018**, 14, 1059)

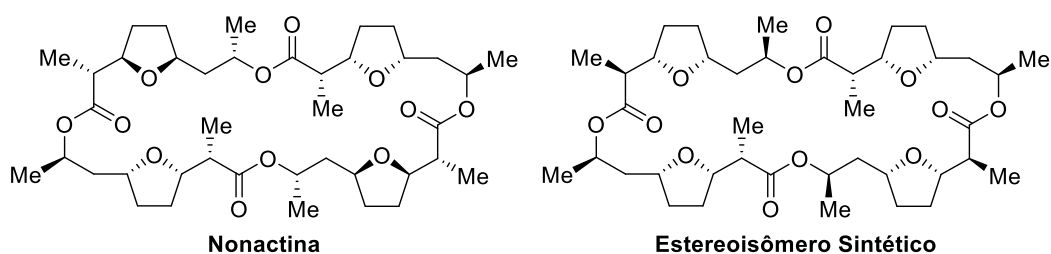


a) Identifique os grupos funcionais presentes no salbutamol e no salmeterol.

b) Quais tipos de forças intermoleculares estão presentes em cada um destes compostos?

c) Qual dos dois apresenta maior Log P? Porque?

**11-** A nonactina é um antibiótico natural cujo modo de ação se deve a sua propriedade de ionóforo: um composto capaz de se ligar reversivelmente a íons metálicos. Deste modo, a nonactina interfere no balanço de eletrólitos entre o meio intra- e extracelular ao transportá-los através da membrana bicamada. A nonactina é capaz de se ligar a íons  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{NH}_4^+$ . Sua propriedade de ionóforo (e antibiótica) é dependente de sua estereoquímica, uma vez que a atividade de um estereoisômero sintetizado se mostrou (*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17155) ~100 vezes menor. A nonactina também demonstrou atividade como indutor de apoptose em células tumorais (*Cancer Sci.* **2017**, *108*, 772).

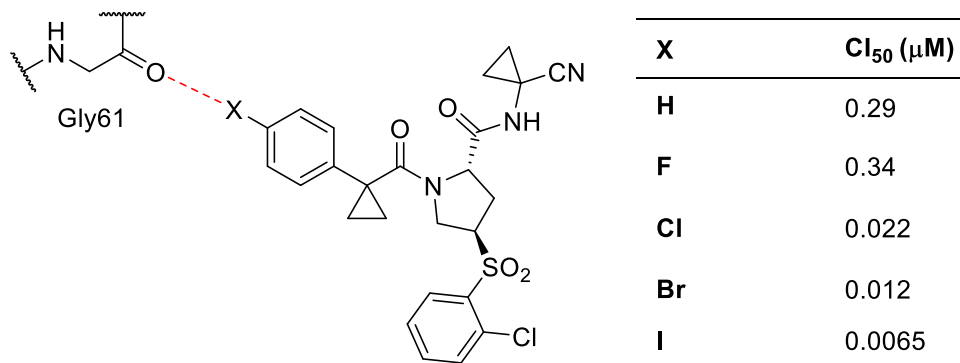


a) Qual o tipo de força intermolecular entre nonactina e íons  $\text{K}^+$ ?

b) Qual o tipo de força intermolecular entre nonactina e íons  $\text{NH}_4^+$ ?

c) Qual o tipo de força intermolecular entre o complexo  $[\text{nonactina-K}]^+$  e a membrana bicamada?

**12-** Em 2011, o grupo de Diederich estudou diversos inibidores covalentes de Catepsina L, (*Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 314) um alvo terapêutico que vem sendo estudado para o tratamento de câncer (*Chem. Sci.* **2018**, *9*, 2113) e SARS-CoV-2 (*Sci. Adv.* **2020**, *6*, eabe0751). Observou-se que a atividade inibitória era muito sensível a variações em substituintes na posição *para* de um dos anéis aromáticos.



a) Diga quais são os grupos funcionais presentes nestes inibidores covalentes. Que tipos de forças intermoleculares estes compostos podem realizar?

b) Esta sensibilidade da atividade inibitória ao padrão de substituição no anel aromático foi associada a uma interação com um grupo amida de um resíduo de glicina. Descreva o tipo de força intermolecular que pode explicar os resultados observados.