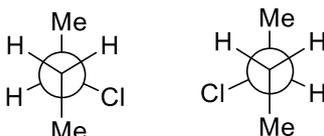


QFL0344 Lista de Exercícios 6

Nome Completo: _____

Número USP: _____

1- Considere as duas projeções de Newman a seguir:

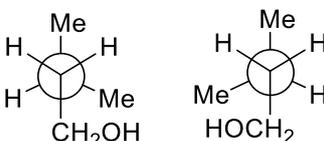


a) Estas duas projeções representam enantiômeros, diastereoisômeros ou o mesmo composto?

b) Qual o ângulo diedro entre as duas metilas? E o ângulo diedro entre o cloro e a “metila de baixo”?

c) Mostre as respectivas projeções de cunha e traço (projeção normalmente usada em sala de aula) e forneça o nome IUPAC deste(s) composto(s).

2- Acerca das duas projeções enantioméricas a seguir, diga:



a) Elas são projeções diferentes de um mesmo composto ou são projeções de dois enantiômeros? Elas possuem diferença de energia?

b) Quais são os ângulos diedros que o grupo CH₂OH faz com os grupos metila?

c) Mostre as respectivas projeções de cunha e traço (projeção normalmente usada em sala de aula) e dê o(s) nome(s) IUPAC.

3- Desenhe o diagrama de energia potencial vs ângulo diedro da rotação da ligação C–C central do 1-cloropropano. Identifique as conformações eclipsadas e alternadas como *syn* periplanar, anti periplanar ou *gauche* em suas respectivas projeções de Newman. Também informe se correspondem a máximos e ou mínimos de energia. Este diagrama se parece mais com o do etano, propano ou do butano?

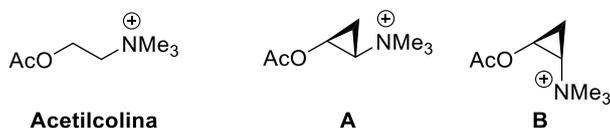
4- O butan-2,3-diol pode existir como diferentes estereoisômeros.

a) Mostre a projeção de cunha e traço e a nomenclatura IUPAC destes estereoisômeros.

b) Sabendo que nestes compostos as hidroxilas preferem adotar a conformação *gauche*, mostre a projeção de Newman mais estáveis para cada estereoisômero.

c) Porque as hidroxilas preferem adotar a conformação *gauche* neste tipo de sistema?

5- O Sistema colinérgico tem um papel fundamental em diversas funções que vão da contração muscular, ritmo cardíaco, secreção glandular, inflamação, cognição e memória. Defeitos na transmissão colinérgica levam a várias patologias como doenças de Alzheimer e Parkinson (*Proc. Natl. Acad. Sci.* **2021**, *118*, e2023807118).



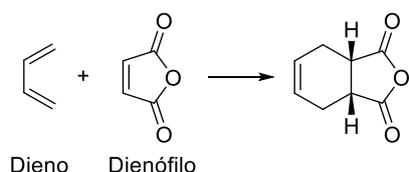
a) Mostre projeções de Newman das diferentes conformações da acetilcolina. Descreva-as de acordo com o ângulo diedro entre o grupo acetil e grupo tetra-alquil amônio.

b) Análogos de estrutura rígida contendo anéis de ciclopropano foram preparados visando comparar sua atividade biológica com a da acetilcolina (*Nature* **1968**, *220*, 65. e *Nature* **1970**, *226*, 541.) Mostre uma projeção de Newman para **A** e outra para **B**.

c) Baseado nos ângulos diedros, qual conformação de acetilcolina se assemelha a **A**? E qual se assemelha a **B**?

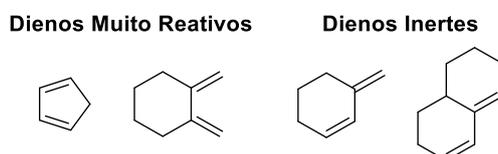
d) Sabendo que **A** apresenta atividade em receptores muscarínicos similar a da acetilcolina, qual das conformações do item (a) deve ser a conformação da acetilcolina no sítio ativo?

6- A reação de Diels-Alder é uma das reações mais importantes em química orgânica. Descoberta a quase um século (*Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1928**, 460, 98), está presente em diversas estratégias sintéticas e rotas biossintéticas. Pertence a um grupo de reações chamadas de cicloadições e ao longo de décadas de estudo diversos sistemas catalíticos foram desenvolvidos para acelerar esta reação. Recentemente, foram descobertas enzimas capazes de catalisar esta reação, as chamadas Diels-Alderases (*Nature* **2011**, 473, 109). Somente uma das conformações dos dienos são reativas nestas cicloadições, mesmo em processos catalíticos/enzimáticos.



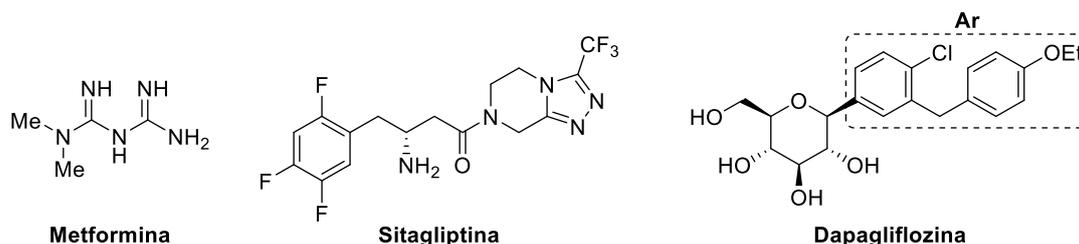
a) Nesta reação, o dieno está desenhado na conformação **necessária** para que possa participar de uma reação de Diels-Alder. Qual o nome desta conformação? Para dienos, há alguma conformação mais estável que esta?

b) Explique a reatividade dos dienos a seguir:



7- Diabetes é uma doença que já atinge mais de 500 milhões de pessoas em todo o mundo, dos quais 90-95% são diabetes tipo 2. Esta doença é caracterizada por uma deterioração progressiva da função das células beta, o que está associado ao declínio contínuo da secreção de insulina assim como resistência à insulina (*Nature Med.* **2022**, 28, 963). Metformina é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de diabetes tipo 2, mas infelizmente o tratamento costuma perder eficácia após cerca de dois anos de terapia. Até o momento, a escolha de um tratamento alternativo não é trivial visto que precisa levar em conta vários fatores como ganho de peso, risco de hipoglicemia, efeitos colaterais e custo. As outras duas classes de medicamentos que podem ser administrados por via oral

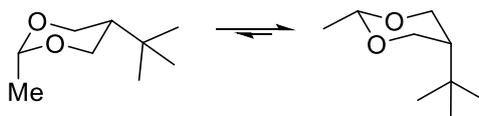
são as gliflozinas e as gliptinas (*Rev. Assoc. Med. Bras.* **2020**, *66*, 458). Mostre a conformação mais estável para a dapagliflozina. (chame toda a porção destacada de **Ar**)



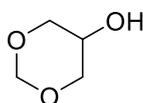
8- As conformações de anéis de seis membros são fundamentais para compreender suas propriedades físicas e suas interações em sistemas biológicos (*Adv. Heteroc. Chem.* **1997**, *69*, 217).

a) Desenhe as duas conformações cadeira para o *cis*-1-*terc*-butil-4-metilcicloexano. Identifique a mais estável e explique a ordem de estabilidade.

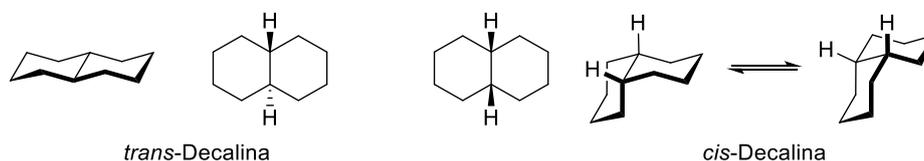
b) Explique o equilíbrio conformacional observado para o acetal a seguir:



c) No composto a seguir a hidroxila prefere adotar uma conformação axial. Desenhe as duas conformações cadeira possíveis e identifique uma *força intramolecular* que está *presente* quando a hidroxila está em posição axial mas *ausente* quando em posição equatorial.



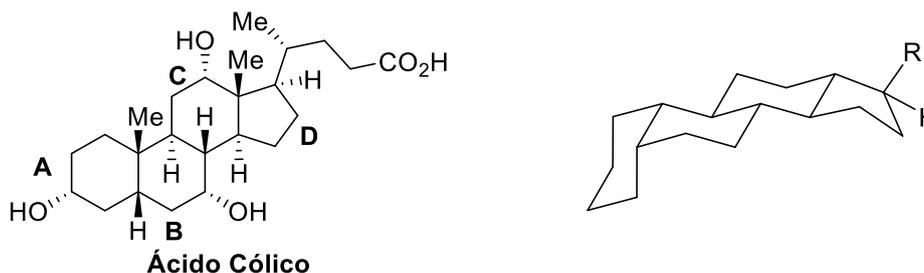
9- O sistema biciclo[4.4.0]decano, ou decalina, está presente em muitos compostos de origem biológica. Dois fatores estruturais sobre este sistema são dignos de nota: a *trans*-decalina é mais estável que a *cis*-decalina mas o isômero *cis* pode sofrer inversão de anel o que é inviável para o isômero *trans*.



- a) Que tipo de sistema bicíclico é observado na decalina?
- b) Desenhe a *trans*-decalina e a *cis*-decalina em suas conformações cadeira e evidencie todos os hidrogênios axiais.

c) Explique porque a *trans*-decalina é mais estável que a *cis*-decalina.

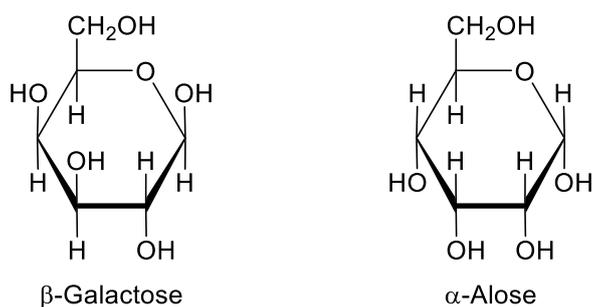
d) O ácido cólico é um dos principais ácidos biliares produzidos no fígado. A conformação dos seus anéis foi desenhada a seguir. Coloque as hidroxilas e as metilas faltantes nos anéis de seis membros e diga se estão em posição axial ou equatorial.



e) Diga se a junção de anel A,B caracteriza uma *cis*- ou uma *trans*-decalina. Faça o mesmo para a junção de anel B,C.

10- Considere a estrutura dos açúcares a seguir.

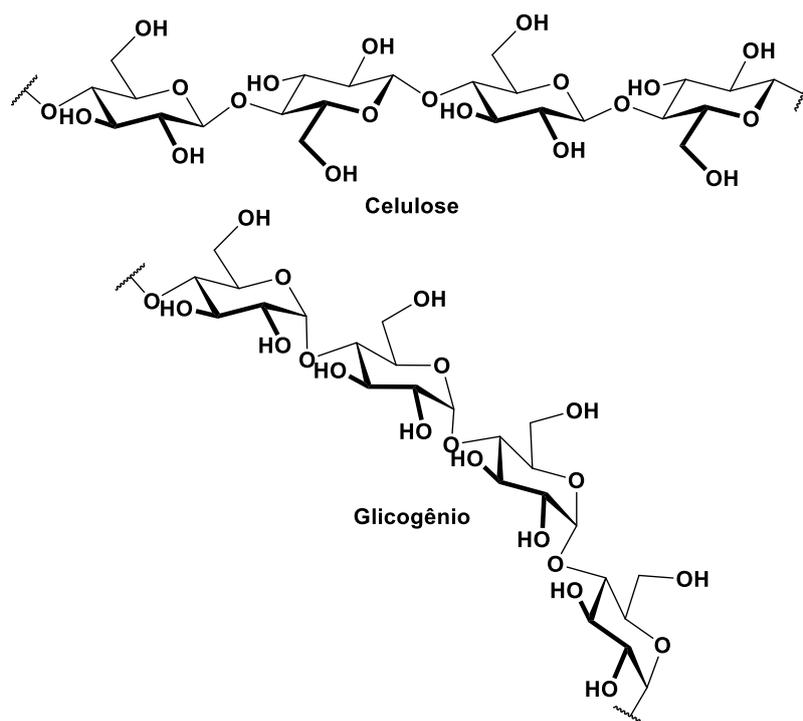
a) A projeção de Haworth é muito utilizada em bioquímica para representar a estrutura de açúcares. Converta a projeção de Haworth dos açúcares a seguir na sua respectiva conformação cadeira. Nestes compostos, a hidroxila anomérica está na posição axial ou equatorial?



b) A celulose é o polímero orgânico mais abundante no planeta. Esta compõe a parede celular presente em plantas e algas e é um componente estrutural importante de biofilmes, uma comunidade de bactérias cuja formação confere resistência a diversos antibióticos (*Science* **2018**, 359, 334). Já o glicogênio é a reserva energética de carboidrato em animais. Praticamente todas as células contém certa quantidade de carboidratos estocada na forma de glicogênio, mas ele é especialmente abundante nas células do fígado e do músculo esquelético (*J. Physiol.* **2020**, 598, 4271).

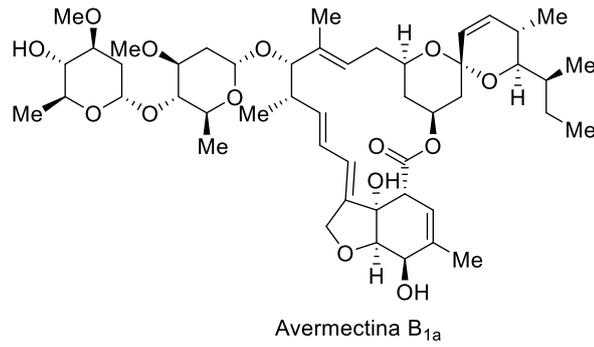
Diga se a ligação C–O anomérica da celulose está em posição axial ou equatorial. E para o glicogênio?

c) Qual o grupo funcional presente na ligação anomérica?

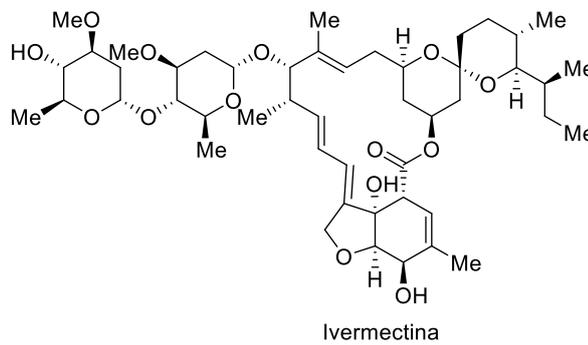


11- A Ivermectina é um vermífugo de uso tipicamente veterinário, mas já na década de 80 foi demonstrado seu uso humano. Durante a pandemia de COVID-19, a ivermectina fez parte do conjunto de medicamentos que foram submetidos a estudos de reposicionamento. Estudos recentes chegaram à conclusão que este composto era *ineficaz* para o tratamento contra SARS–Cov–2. (*N. Engl. J. Med.* **2022**, 386, 1721; *JAMA Intern. Med.* **2022**, 182, 426.) Meta-análises de estudos realizados ao longo de 2020–2021 identificaram viés (*J. Clin. Epidemiol.* **2022**, 144, 43) ou mesmo fraude (*Nature Med.* **2021**, 27, 1853 e *BMJ* **2022**, 377, o917) em estudos que concluíram haver benefícios clínicos para este reposicionamento de medicamento e vários tiveram que ser retratados. Infelizmente, o respaldo que tais trabalhos deram a políticas públicas questionáveis teve serias consequências para a população dos países que as adotaram (*Lancet Reg. Health Am.* **2021**, 4, 100089.)

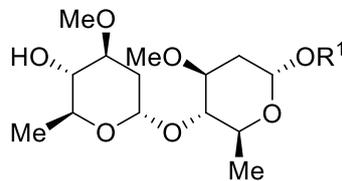
A ivermectina pode ser preparada através de uma hidrogenação seletiva da avermectina B_{1a}. Apresenta potência similar a avermectina B_{1a} mas com menos efeitos colaterais.



Hidrogenação
Seletiva



a) Desenhe os açúcares em sua conformação cadeira mais estável. Diga se as metilas e as metoxilas estão em posição axial ou equatorial.



b) Desenhe o acetal em sua conformação cadeira mais estável. Descreva o tipo de sistema bicíclico presente. A metila se encontra em posição axial ou equatorial?

