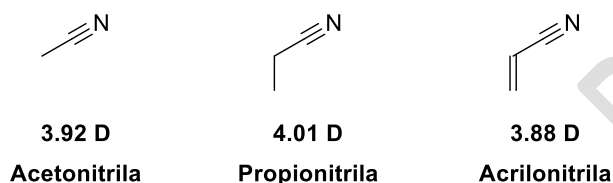


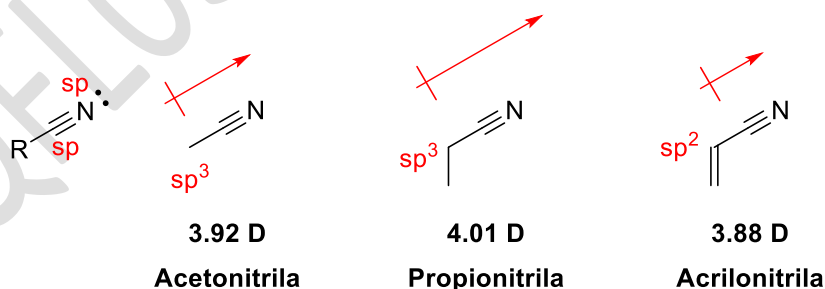
QFL0344 Lista de Exercícios 5 - Gabarito

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.

O grupo ciano é um grupo retirador de elétrons contendo um carbono de um nitrogênio hibridizados em sp . Ira contribuir para o momento de dipolo com uma componente do par de eletrons do nitrogênio e outra da sua capacidade de atrair eletrons para si de grupos vizinhos. No caso da acetonitrila e da propionitrila, o grupo ciano está ligado a carbonos sp^3 (menor caráter s e portanto menos eletronegativo). Já na acrilonitrila o grupo ciano está ligado a um carbono sp^2 (maior caráter s e portanto mais eletronegativo). Isso faz com que o momento de dipolo para a acrinitrila seja ligeiramente menor porque o grupo ciano está ligado a um carbono mais eletronegativo.



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.

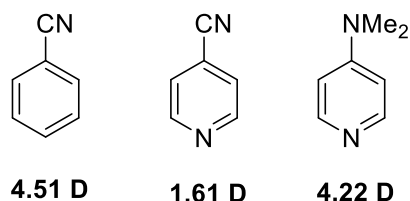
Solubilidade: butironitrila < propionitrila < acetonitrila

Logo, 2-cloropiridina > piridina > 4-cloropiridina

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.

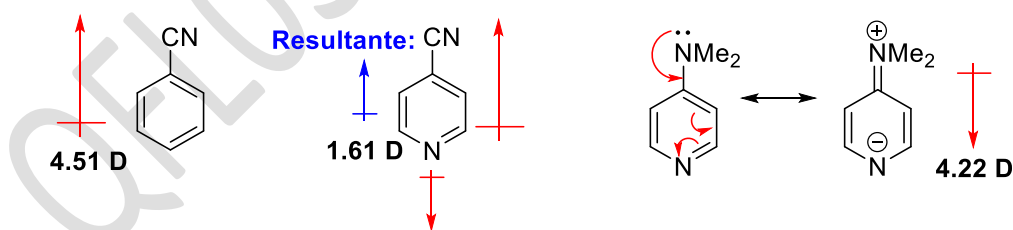
Estes valores indicam que a contribuição para o momento de dipolo da ligação C-Cl é menor que do nitrogênio piridínico.

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

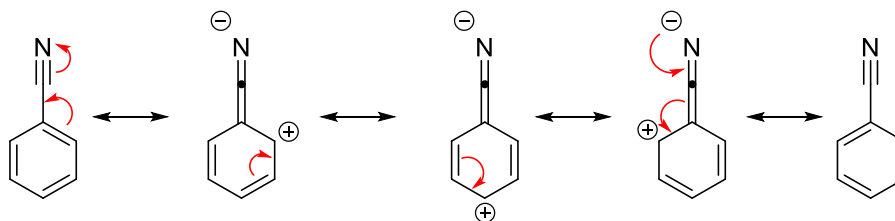


c) Explique porque o momento de dipolo da 4-dimetilaminopiridina (*J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 8942) é maior que da 4-cianopiridina. Mostre as estruturas de ressonância utilizadas para embasar sua resposta.

Para a 4-dimetilaminopiridina (tipicamente chamada pela sigla do inglês: DMAP) temos uma estrutura de ressonância com separação de cargas responsável pelo alto momento de dipolo em relação a piridina. Já a 4-cianopiridina tem um momento de dipolo menor que o da piridina porque as contribuições para o momento de dipolo do grupo ciano e do nitrogênio piridínico apontam para direções opostas e, portanto, irão se cancelar parcialmente.



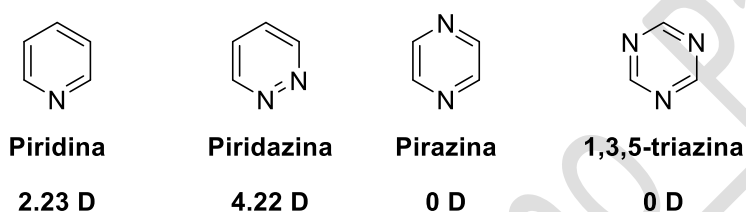
Adicional (não será cobrado): estas estruturas de ressonância com separação de cargas são o motivo da benzonitrila ter um momento de dipolo tão alto.



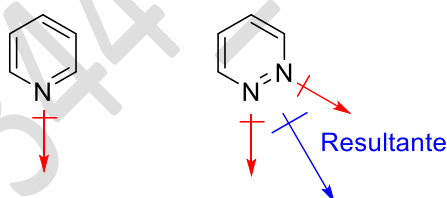
d) Levando em consideração os momentos de dipolo da benzonitrila (*J. Molec. Spectrosc.* **2008**, 247, 119.) e da piridina, mostre qual é a direção do momento de dipolo da 4-cianopiridina.

Estes valores indicam que a contribuição para o momento de dipolo do grupo ciano é maior que do nitrogênio piridínico.

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

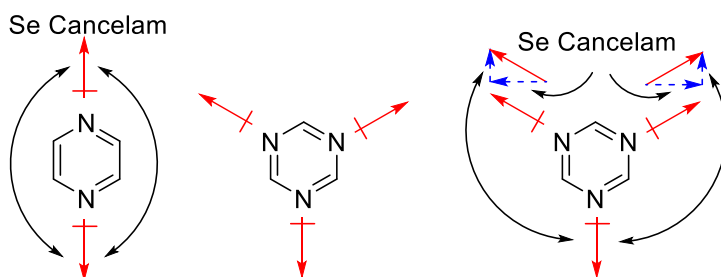


a) Explique porque o momento de dipolo da piridazina (*J. Phys. Chem. A* **2022**, 126, 5310) é maior que o da piridina. Note que a piridazina terá na resultante do seu momento de dipolo a contribuição de **dois** nitrogênios piridínicos cuja resultante é coaxial à bissetriz de cada um dos componentes do dipolo.

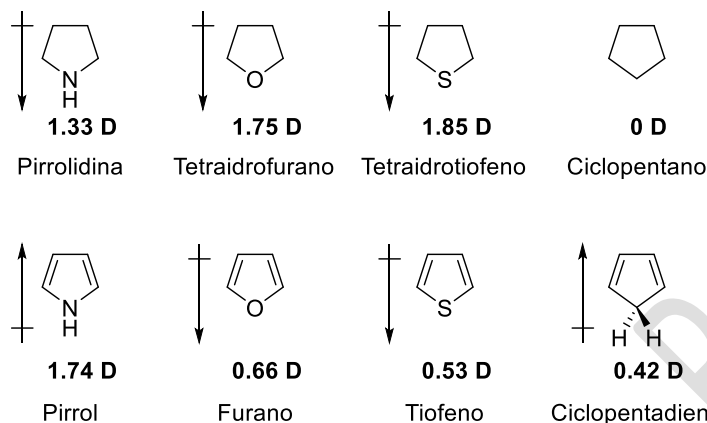


b) Explique porque a pirazina e a 1,3,5-triazina têm momento de dipolo igual a zero.

As componentes dos nitrogênios piridínicos apontam em direções opostas na pirazina de forma que se cancelam. O mesmo ocorre para a 1,3,5-triazina, as componentes dos nitrogênios piridínicos também se cancelam.

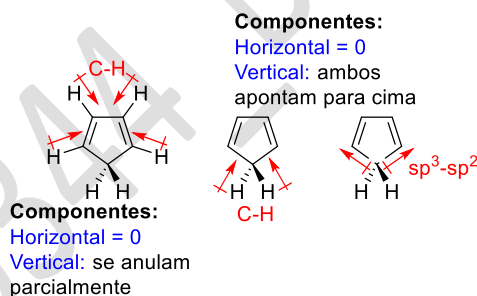


5- Heterociclos de cinco membros estão presentes em inúmeros fármacos já aprovados ou em candidatos a fármaco que ainda estão em ensaios clínicos. São parte indispensável para o desenho de novos fármacos. Considere os momentos de dipolo dos compostos a seguir: (*Can. J. Chem.* **1996**, 74, 1215).



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

Para o ciclopentano quaisquer componentes vindos das ligações C-H fracamente polarizadas irão se cancelar devido a simetria. Já para o ciclopentadieno, o pequeno momento de dipolo vem das componentes descritas no esquema a seguir:



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?

Hibridização - Nos saturados: sp^3 . Nos aromáticos: sp^2

Tipo de orbitais - Nos saturados: sp^3 .

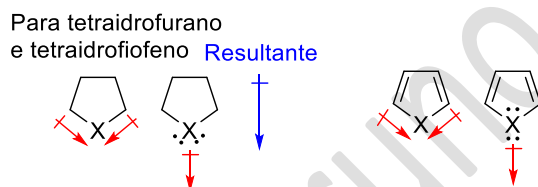
Pirrol: p, paralelo ao sistema π . Tiofeno e furano: um par de elétrons em um orbital paralelo ao sistema π e outro em um orbital sp^2 , ortogonal ao sistema π

c) Mostre as estruturas de ressonância que indicam a deslocalização do par de elétrons do heteroátomo no sistema π . Para simplificar, utilize X = 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.

Tanto para o tetraidrofurano como para o tetraidrotiofeno temos as componentes referentes a presença de par de elétrons e da polarização das ligações $C-X$ (O e S). Estes mesmos componentes estão presentes para os heteroaromáticos (furano e tiofeno), porém a resultante do momento de dipolo é menor devido a presença das estruturas de ressonância descritas no item anterior. Nestas, temos uma estrutura de ressonância com carga positiva sobre o heteroátomo e carga negativa sobre os carbonos do anel.



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

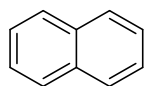
Para o pirról, não há mais par de elétrons em orbital sp^2 (como é o caso para furano e tiofeno), agora há uma componente apontando na direção oposta devido a polarização da ligação $N-H$. Além disso, nas estruturas de ressonância descritas no item c polarizam o sistema de forma a deixar uma carga parcial positiva sobre o nitrogênio e uma negativa sobre os carbonos do anel.



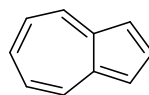
6- A *Bola de Gude Azul* (“*Blue Marble*”) é uma fotografia da Terra tirada em 1972 pela tripulação da missão espacial estadunidense *Apollo 17* a uma distância de aproximadamente 45.000 quilômetros. *Pálido Ponto Azul* (“*Pale Blue Dot*”) foi o nome dado a uma fotografia da Terra feita pela *Voyager 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

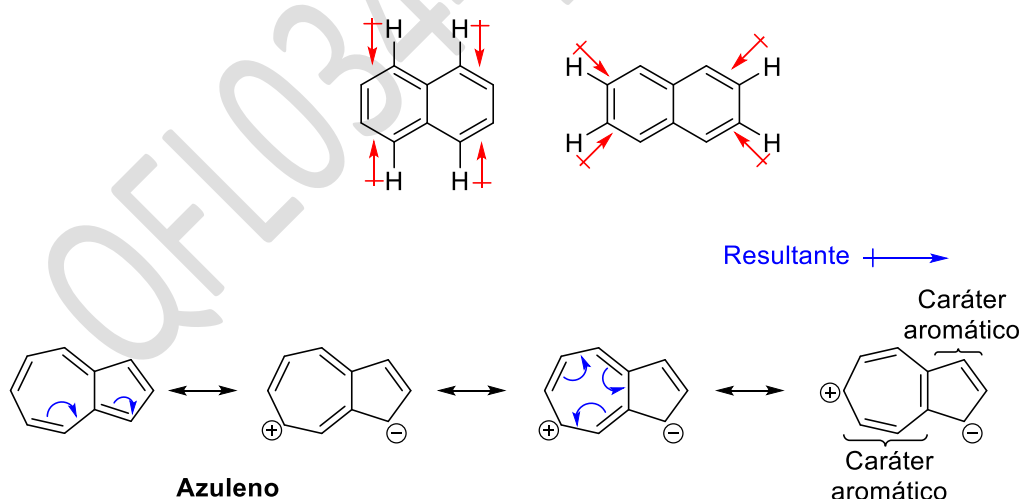


*Lactarius indigo**

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

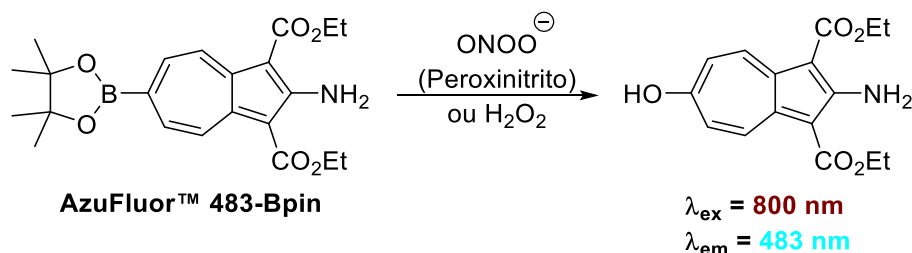
a) Explique porque o naftaleno possui um momento de dipolo nulo enquanto o azuleno possui um momento de dipolo diferente de zero (1.08 D) (*J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4941.). Mostre a direção do momento de dipolo do azuleno.

Para o naftaleno, todas as componentes do momento de dipolo devido a polarização das ligações C–H se cancelam. Já para o azuleno, há estruturas de ressonância onde há separação de cargas. Estas têm uma contribuição significativa no híbrido de ressonância uma vez que permitem formar dois anéis aromáticos fundidos (um carion cicloheptrieno e um anion ciclopentadieno, ambos aromáticos)



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).



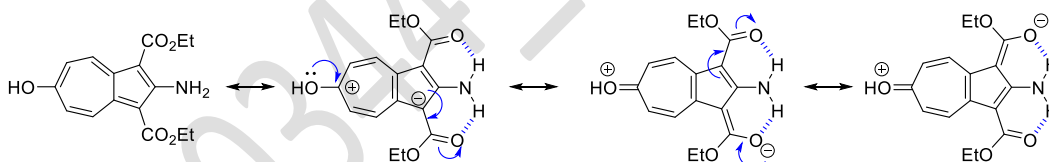
b) Mostre as estruturas de Lewis do peróxido de hidrogênio e do íon peroxinitrito. Quais forças intermoleculares estão presentes no peróxido de hidrogênio puro?

No peróxido de hidrogênio puro estão presentes interações do tipo dipolo-dipolo e ligações de hidrogênio.

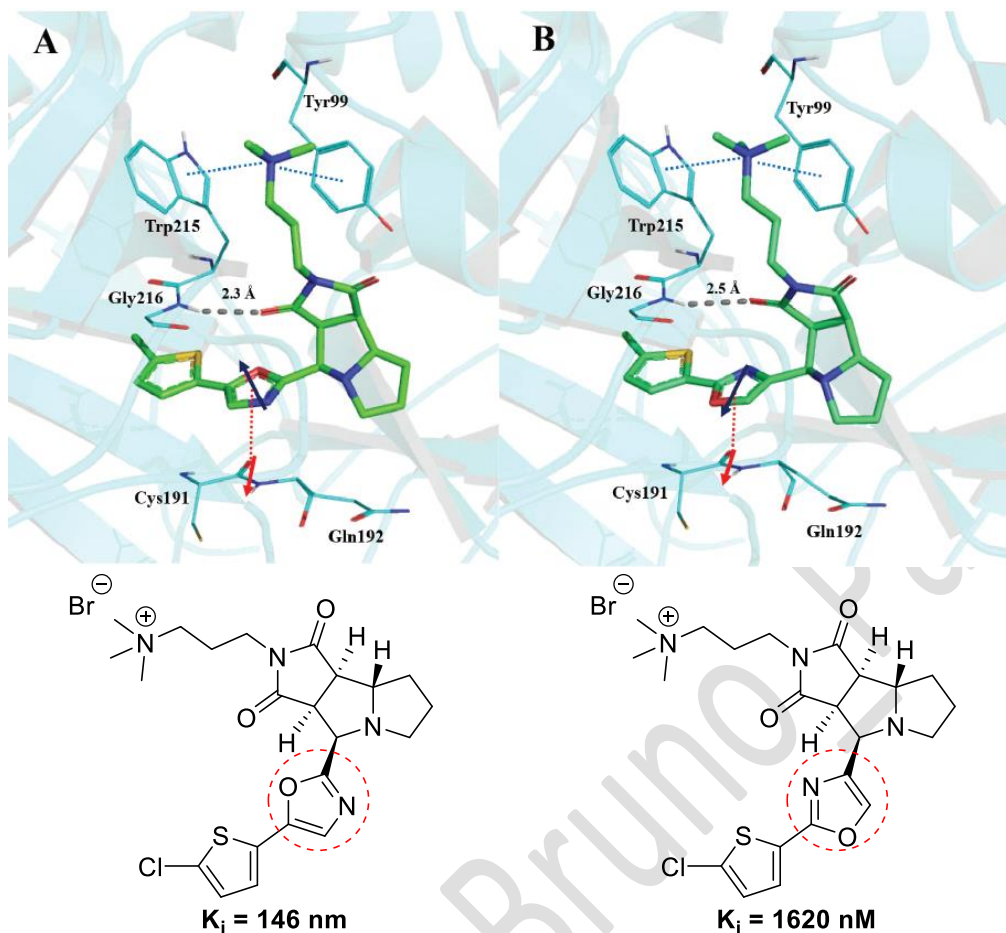


c) O momento de dipolo do produto da reação do item b é maior ou menor que do azuleno? Mostre as estruturas de ressonância que dão suporte a sua resposta.

O momento de dipolo é maior porque há varias outras estruturas de ressonância adicionais contendo separação de cargas que contribuem para o híbrido de ressonância. Estas ainda tem uma estabilização adicional pela formação de ligações de hidrogênio intramoleculares.



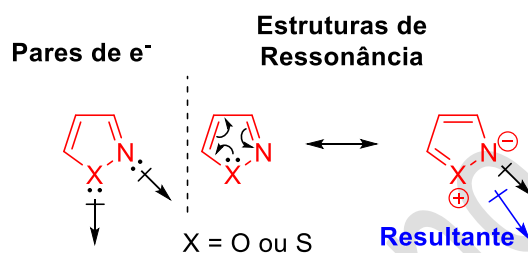
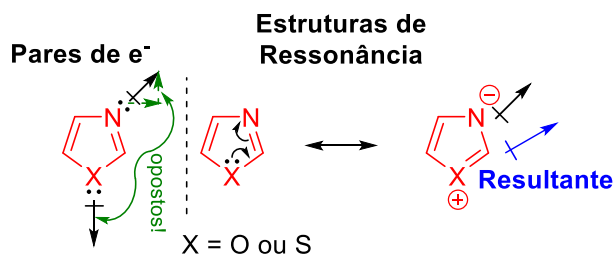
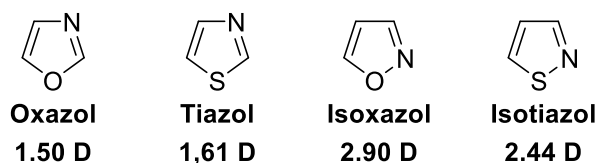
7- Em 2011 o grupo de grupo de Diederich (*Chem. Eur. J.* **2011**, *18*, 213), observou que a interação entre o momento de dipolo de um anel de oxazol e um grupo amida foi decisiva para a afinidade de um ligante ao sítio ativo de uma serina protease (fator Xa).



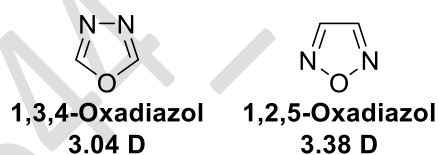
Dois inibidores do fator Xa tiveram uma diferença de 11 vezes entre suas afinidades de ligação apesar de terem geometrias de interação com o sítio ativo muito parecidas. Este efeito se deve à diferença do padrão de substituição a volta de um anel oxazol que ocasionou diferentes orientações relativas 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- π ”.

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.

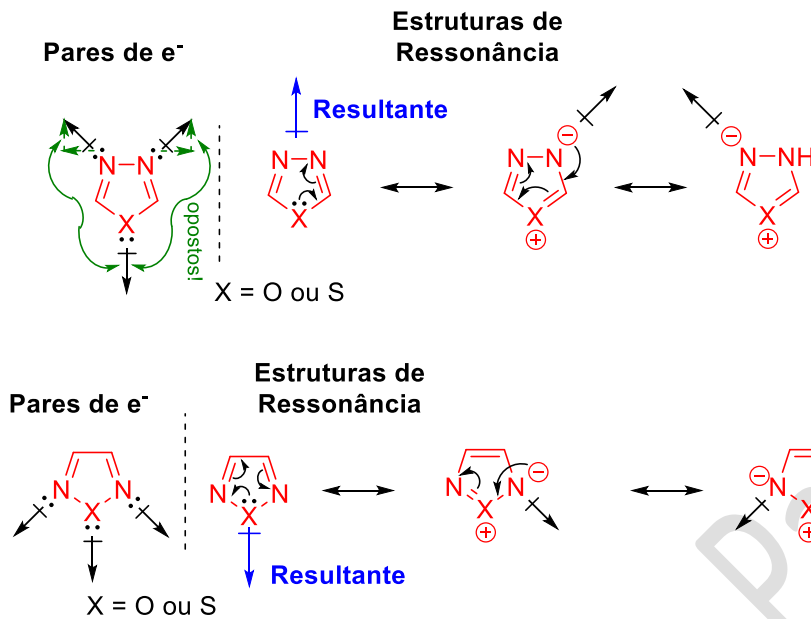
Para ambos oxazol e isoxazol temos componentes para o momento de dipolo vindos pares de elétrons do oxigênio e do nitrogênio (ambos em orbitais sp^2) assim como das estruturas de ressonância onde há separação de cargas. Para o caso do oxazol, temos que o par de elétrons do oxigênio tem uma componente que vai na direção oposta das demais. Já para o isoxazol não há esta componente indo na direção oposta.



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)



Para ambos 1,3,4-oxadiazol e 1,2,5-oxadiazol temos componentes para o momento de dipolo vindos pares de elétrons do oxigênio e dos dois nitrogênios (em orbitais sp²) assim como das estruturas de ressonância onde há separação de cargas. Para o caso do 1,3,4-oxadiazol, temos que o par de elétrons do oxigênio tem uma componente que vai na direção oposta das demais. Já para o 1,2,5-oxadiazol não há esta componente indo na direção oposta.

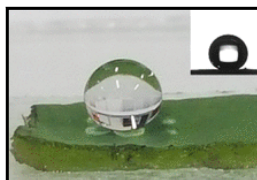


8- Para que um processo possa ocorrer de forma espontânea é necessário que a variação da energia livre de Gibbs associada ao mesmo seja negativa ($\Delta G < 0$). O mesmo se aplica à mistura de compostos diferentes.

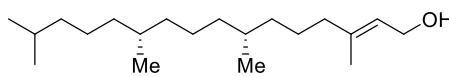
$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

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).

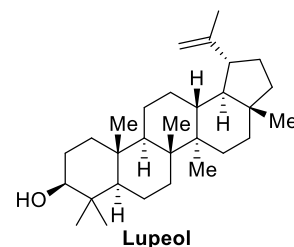
A formação de orvalho se deve à imiscibilidade entre água e a cera presente na superfície das folhas (*Langmuir 2019*, 35, 1047). A composição desta cera varia de espécie para espécie, mas dois componentes comuns são o fitol e o lupeol (*Plants 2020*, 9, 1165).



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?

Dipolo induzido-dipolo induzido e ligações de hidrogênio

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

Lupeol tem maior ponto de fusão. Seus sistemas cíclicos fundidos podem ser vistos como uma cadeia hidrocarbônica extremamente ramificada. Já o fitol possui uma cadeia linear com apenas algumas ramificações.

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.

O lupeol é muito hidrofóbico por ter uma grande cadeia hidrocarbônica (30 carbonos distribuídos em 5 ciclos fundidos e ramificações) e somente um grupo capaz de realizar ligações de hidrogênio com a água. Após ser acetilado o produto é ainda mais hidrofóbico uma vez que o éster formado não é capaz de agir como doador de ligações de hidrogênio, somente comoceptor. Além disso, o grupo funcional éster é umceptor de ligações de hidrogênio mais fraco que a hidroxila porque o oxigênio da carbonila está hibridizado em sp^2 e o da hidroxila em sp^3 .

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.

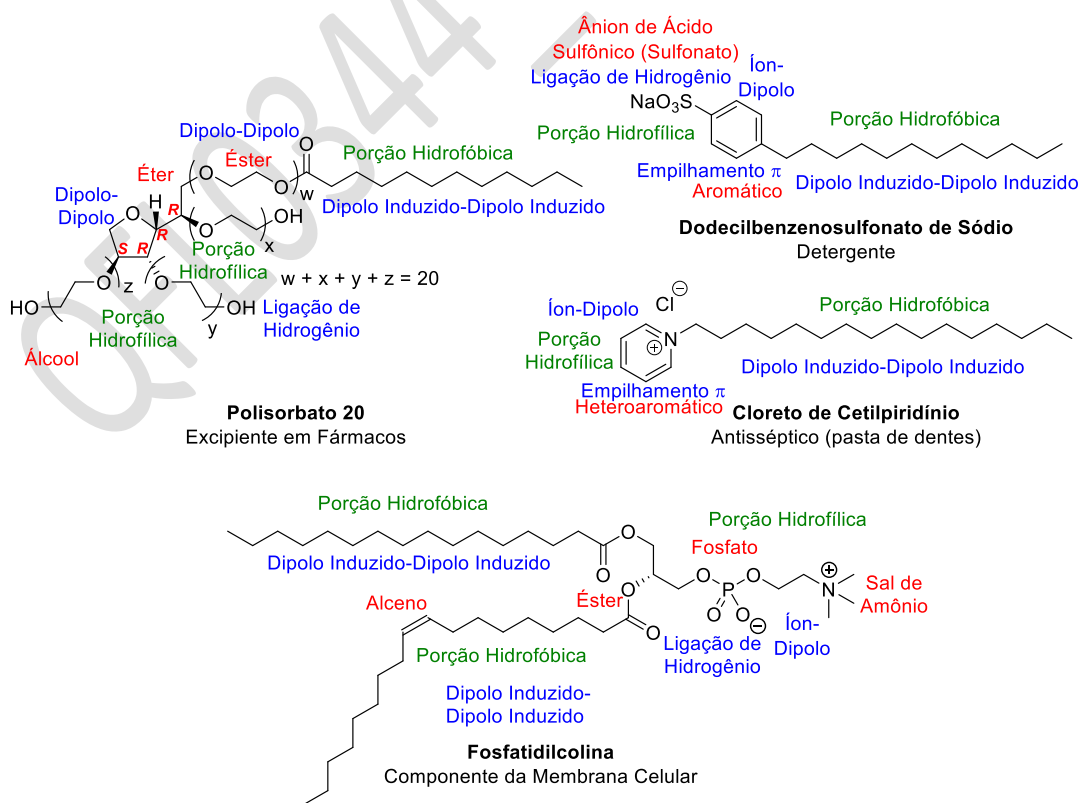
De todos os fatores governando interações intermoleculares, **o efeito hidrofóbico** talvez seja ao mesmo tempo o mais citado (*Nature* **2005**, *437*, 640) e o menos compreendido (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11158). Uma descrição para a origem das forças hidrofóbicas está na formação de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

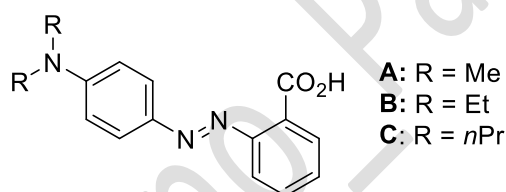
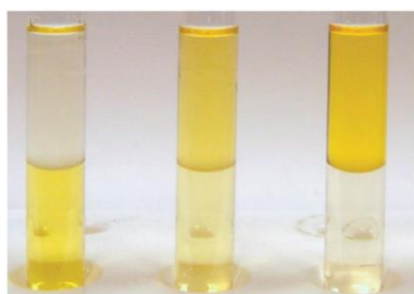
a) Em termos de solubilidade em água, normalmente um composto orgânico pode ser descrito em função de dois extremos: hidrofílico ou hidrofóbico. Entretanto compostos orgânicos polifuncionais podem apresentar ambas as características simultaneamente. São chamados de substâncias anfífilas, anfipáticas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



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.

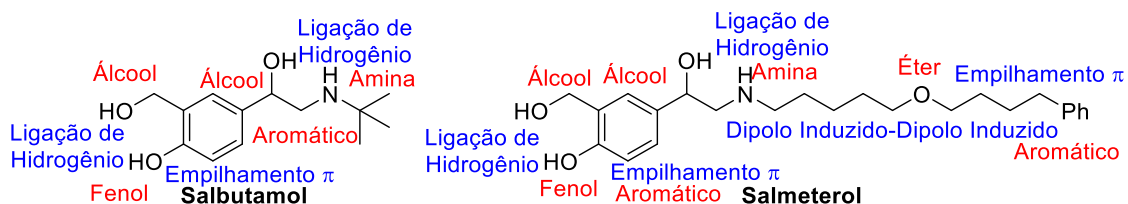
Todos os ésteres e éteres também podem agir como aceptores de ligação de hidrogênio

b) Considere o seguinte experimento: os indicadores ácido-base A, B e C foram separadamente adicionados a uma mistura de ciclohexano 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.

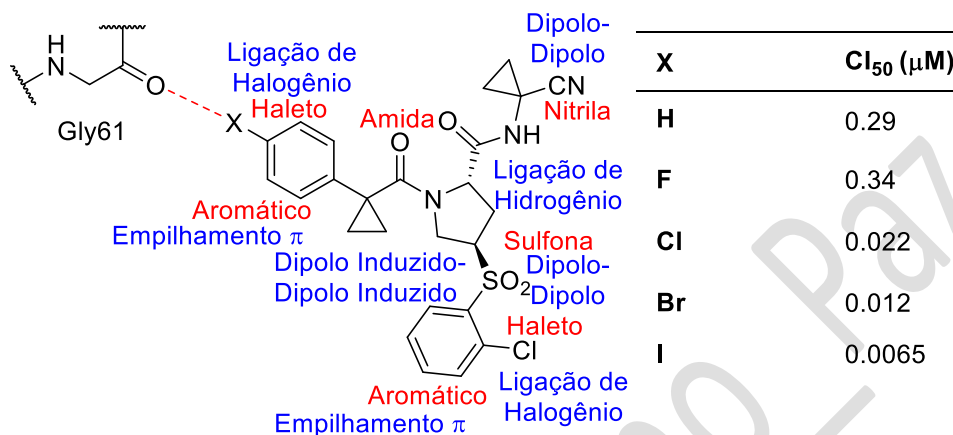


Como alcanos possuem densidade menor do que a água, a fase inferior é a aquosa e a superior é a fase orgânica. Quanto maior for a cadeia hidrocarbônica **R**, mais hidrofóbico será o composto e, portanto, maior será a fração do composto dissolvido na fase orgânica (superior). Logo, **A** foi dissolvido no frasco da esquerda (claramente na fase aquosa), **C** foi dissolvido no frasco da direita (claramente na fase orgânica) e **B** foi dissolvido no frasco do meio (maior parte na fase orgânica, mas uma pequena porção dissolvida na fase aquosa).

10- Os agonistas dos receptores adrenérgicos β_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 β_2 de ação longa (12 horas) aprovado para uso (*Nat. Chem. Biol.* **2018**, 14, 1059)



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? **Ver desenho**

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.

Ligação de Halogênio, uma vez que a capacidade inibitória aumenta na sequência:

H ~ F < Cl < Br < I e o inibidor mais eficiente deve ser aquele que possui a interação mais forte com o sítio ativo.

(A força da ligação de halogênio aumenta na ordem Cl < Br < I e é ausente para o flúor)