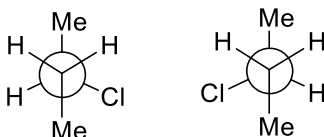


## QFL0344 Lista de Exercícios 6 - Gabarito

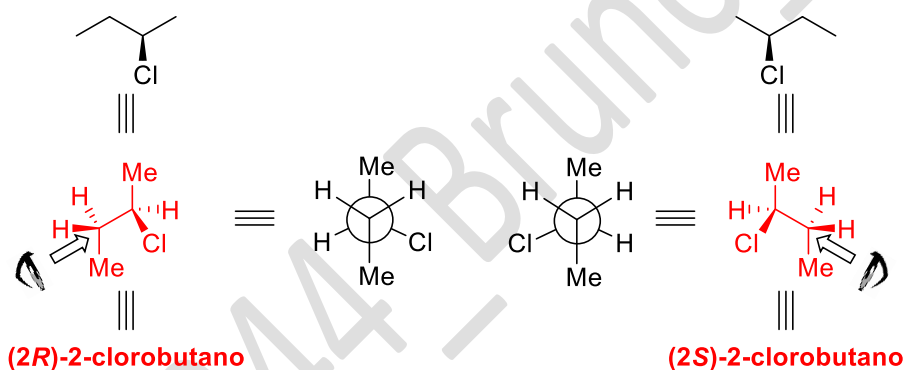
1- Considere as duas projeções de Newman a seguir



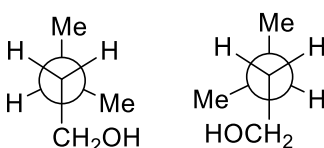
a) Estas duas projeções representam enantiômeros, diastereoisômeros ou o mesmo composto? **Estas projeções de Newman representam enantiômeros. Veja item C**

b) Qual o ângulo diedro entre as duas metilas? E o ângulo diedro entre o cloro e a "metila de baixo"? **O ângulo diedro entre as duas metilas é de 180°. Já o ângulo entre o cloro e a metila em questão é de 60°.**

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:



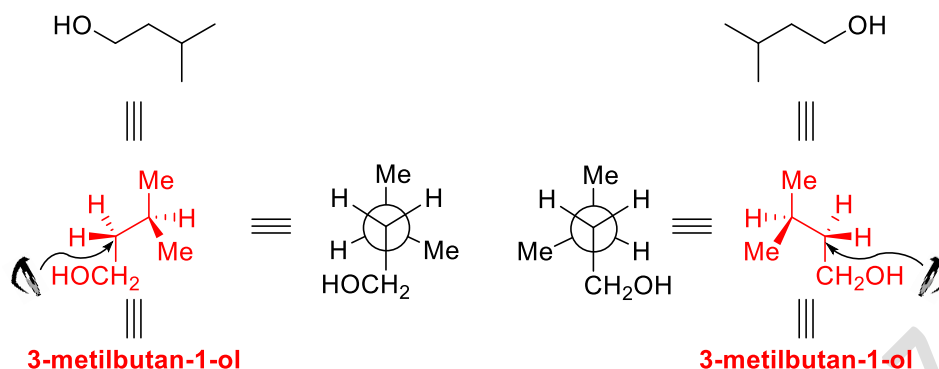
a) Elas são projeções diferentes de um mesmo composto ou são projeções de dois enantiômeros? Elas possuem diferença de energia? **Estas projeções de Newman representam o mesmo composto e possuem mesma energia. Veja item C**

**Adicional:** tenha em mente que enantiômeros possuem as mesmas energias (de ligações, de forças intermoleculares em ambiente aquiral...), logo projeções de Newman enantioméricas sempre possuem a mesma energia uma da outra.

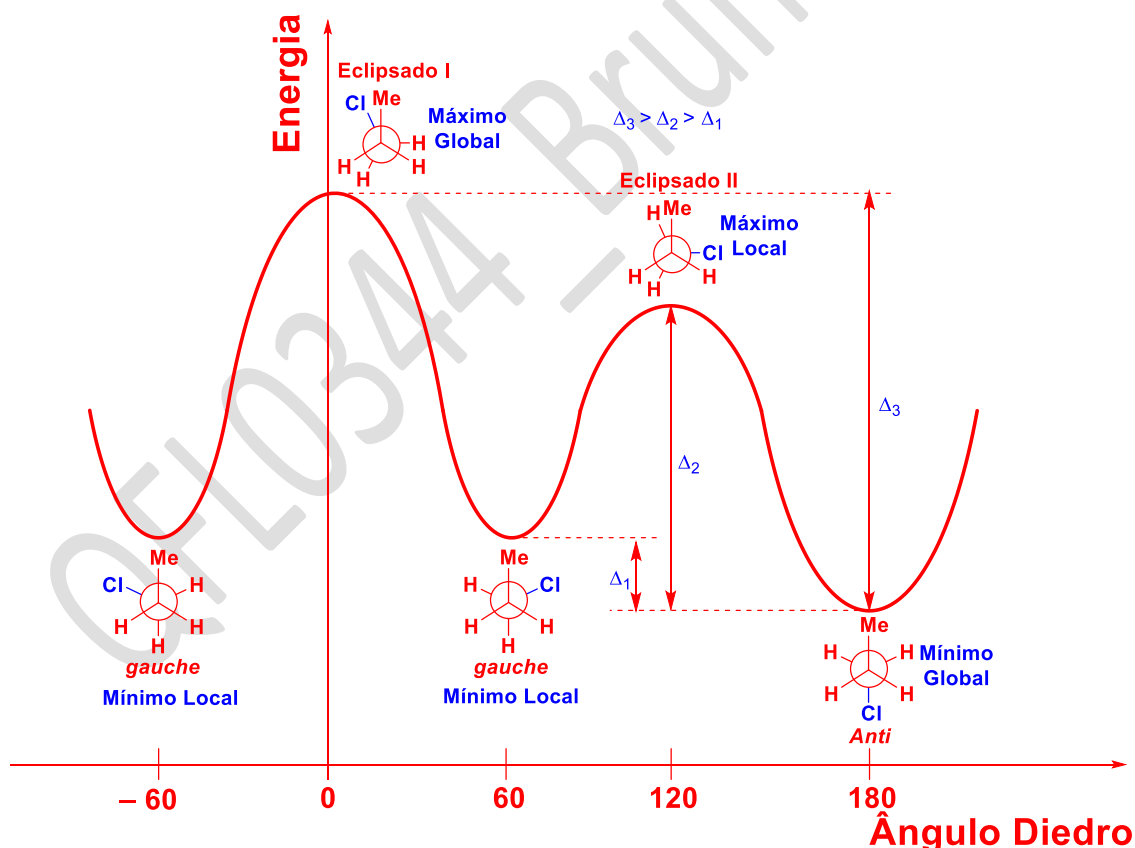
b) Quais são os ângulos diedros que o grupo CH<sub>2</sub>OH faz com os grupos metila?

**O ângulo diedro entre estes substituintes é de 180°.**

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



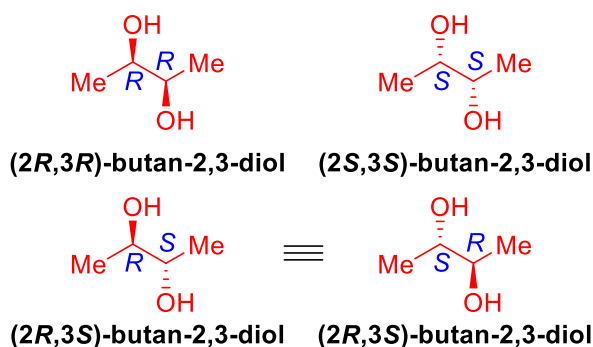
3- Desenhe o diagrama de energia potencial vs ângulo diedro da rotação da ligação C–C central do 1-cloropropano. Identifique as conformações eclipsadas e alternadas como *syn* periplanar, anti periplanar ou *gauche* em suas respectivas projeções de Newman. Também informe se correspondem a máximos e ou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



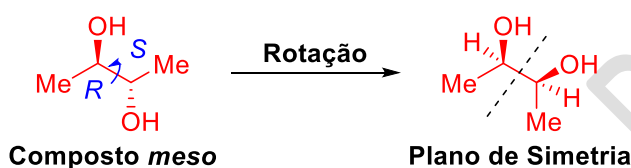
4- O butan-2,3-diol pode existir como diferentes estereoisômeros.

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

**O butan-2,3-diol pode existir na forma de 3 estereoisômeros.**



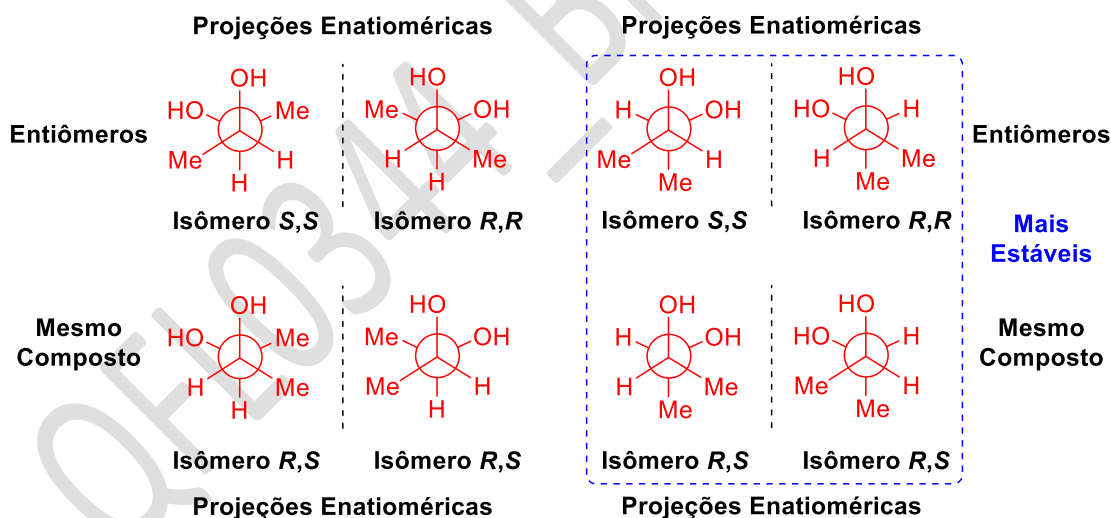
**Adicional:** Note que o isômero *R,S* é idêntico ao isômero *S,R*



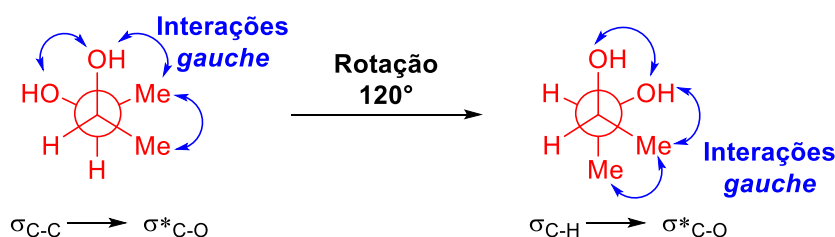
b) Sabendo que nestes compostos as hidroxilas preferem adotar a conformação *gauche*, mostre a projeção de Newman mais estáveis para cada estereoisômero.

Todos os arranjos *gauche* a seguir serão considerados corretos

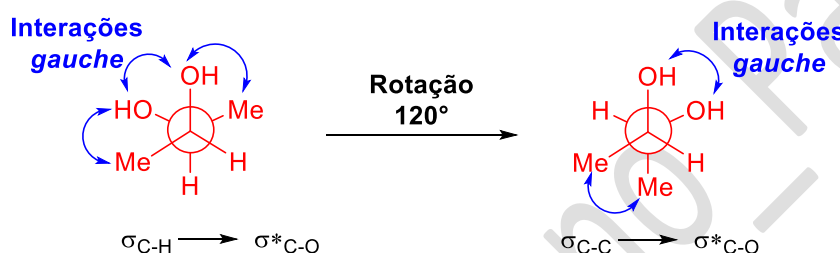
Possíveis Arranjos *gauche*



**Adicional:** Porque os arranjos indicados à direita são mais estáveis que os da esquerda? Veja o caso do isômero *meso* primeiro: Veja que em ambos temos 3 interações (repulsões) do tipo *gauche*, [OH ])(( OH; Me))((Me e OH))((Me], ou seja, repulsões praticamente idênticas. Porém para o arranjo da direita (mais estável) temos a hiperconjugação  $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ . Já para o da esquerda temos a hiperconjugação  $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ . Como o hidrogênio é menos eletronegativo que o carbono, a hiperconjugação do arranjo da direita estabiliza o sistema ligeiramente mais que do arranjo da esquerda.



**Adicional:** Para isômeros quirais temos que o arranjo da esquerda possui 3 interações (repulsões) do tipo *gauche*, [OH ](( OH, e 2x Me))((OH], já o da direita tem apenas duas. Este efeito compensa a diferença de energia entre os diferentes tipos de hiperconjugação ( $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$  vs  $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ ; uma diferença bem pequena)

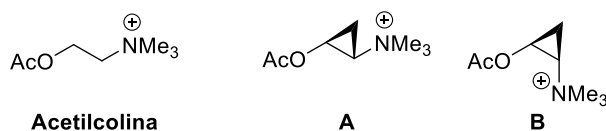


c) Porque as hidroxilas preferem adotar a conformação *gauche* neste tipo de sistema?

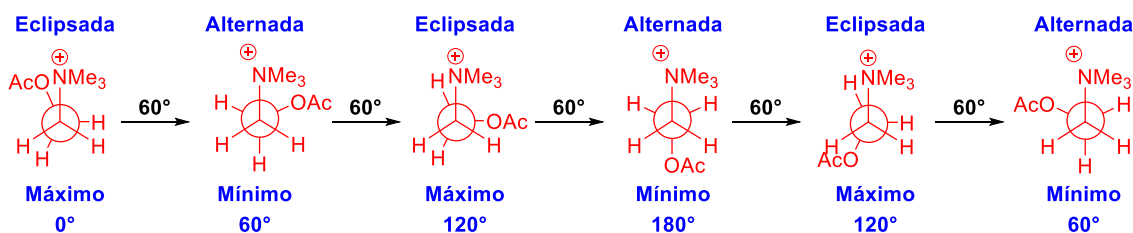
Tal preferência ocorre porque nesta conformação as hidroxilas podem realizar ligações de hidrogênio intramolecular. Tal interação não é possível na conformação antiperiplanar.

**Adicional:** Tenha em mente que nesta conformação também há uma interação (hiperconjugação) entre o orbital ligante da ligação  $\sigma_{C-H}$  com o orbital antiligante da ligação  $\sigma_{C-O}$  ( $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ ). Este arranjo orbitalar favorável está ausente na conformação antiperiplanar.

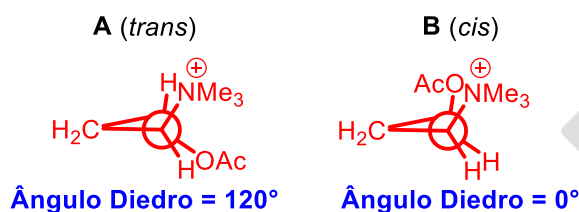
5- O Sistema colinérgico tem um papel fundamental em diversas funções que vão da contração muscular, ritmo cardíaco, secreção glandular, inflamação, cognição e memória. Defeitos na transmissão colinérgica levam a várias patologias como doenças de Alzheimer e Parkinson (*Proc. Natl. Acad. Sci.* **2021**,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



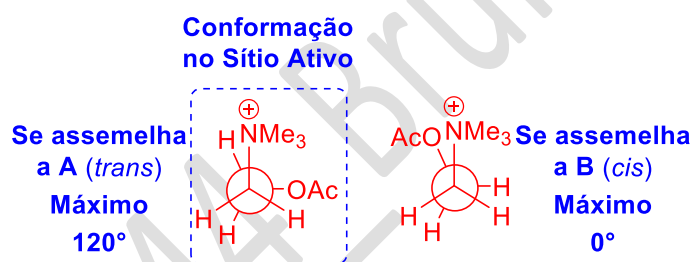
a) Mostre projeções de Newman das diferentes conformações da acetilcolina. Descreva-as de acordo com o ângulo diedro entre o grupo acetil e grupo tetra-alquil amônio.



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**.

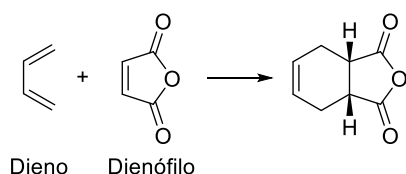


c) Baseado nos ângulos diedros, qual conformação de acetilcolina se assemelha a **A**? E qual se assemelha a **B**? **As conformações eclipsadas da acetilcolina a seguir são as que mais se assemelham às estruturas de A e B.**

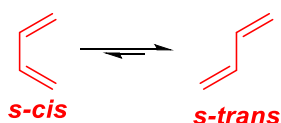


d) Sabendo que **A** apresenta atividade em receptores muscarínicos similar a da acetilcolina, qual das conformações do item (a) deve ser a conformação da acetilcolina no sítio ativo? **Ver desenho acima**

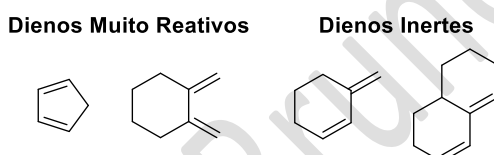
**6-** A reação de Diels-Alder é uma das reações mais importantes em química orgânica. Descoberta a quase um século (*Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1928**, 460, 98), está presente em diversas estratégias sintéticas e rotas biossintéticas. Pertence a um grupo de reações chamadas de cicloadições 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? **Dienos conjugados podem existir na conformação *s-cis* ou *s-trans*. Na reação de Diels-Alder, a conformação *s-cis* é a conformação reativa. Em geral, a conformação *s-trans* é mais estável.**

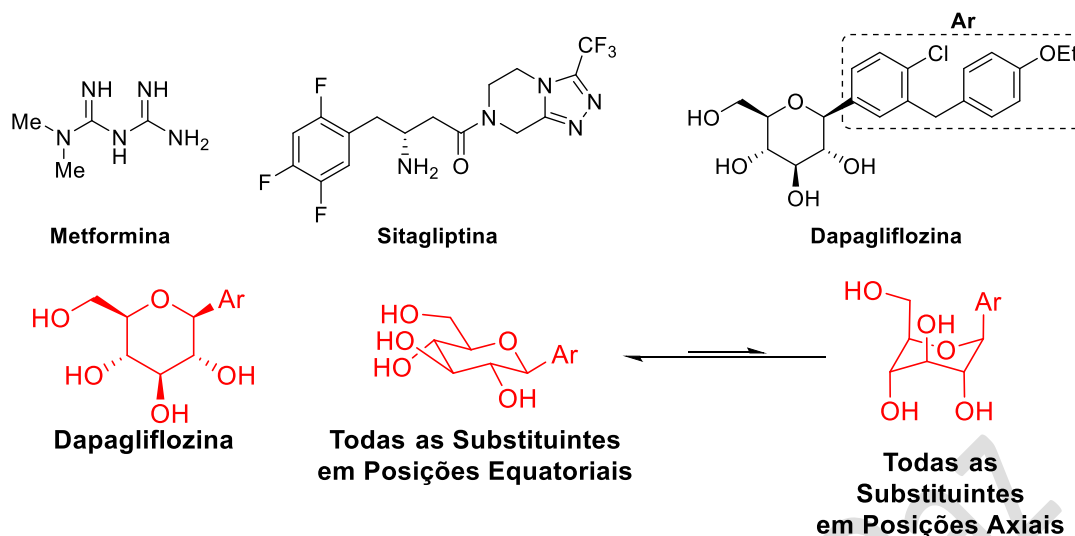


b) Explique a reatividade dos dienos a seguir:



Os dienos acima apresentam restrições conformacionais devido a suas estruturas cíclicas, de modo que não há interconversão entre as conformações *s-cis* e *s-trans*. Os dienos à esquerda (muito reativos) estão restritos à conformação *s-cis*. Já os dienos à direita (inertes) estão restritos à conformação *s-trans*.

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**)

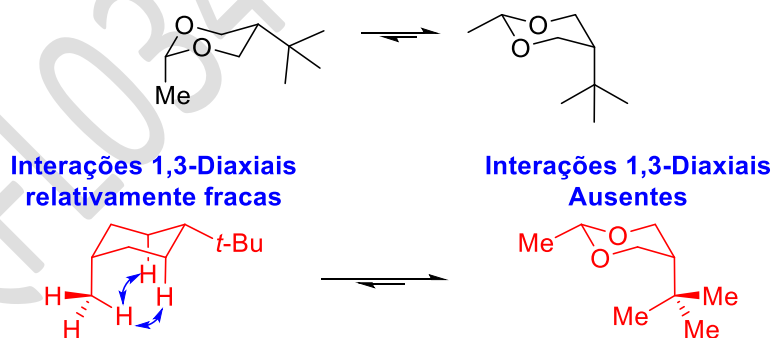


8- As conformações de anéis de seis membros são fundamentais para compreender suas propriedades físicas e suas interações em sistemas biológicos (*Adv. Heteroc. Chem.* **1997**, 69, 217).

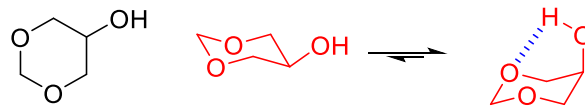
a) Desenhe as duas conformações cadeira para o *cis*-1-*terc*-butil-4-metilciclohexano. Identifique a mais estável e explique a ordem de estabilidade.



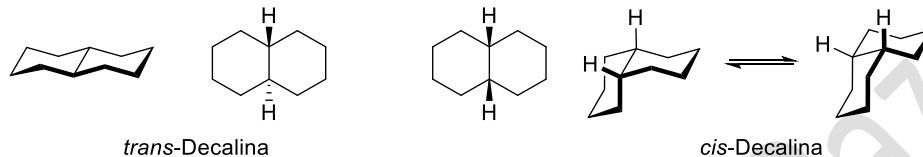
b) Explique o equilíbrio conformacional observado para o acetal a seguir:



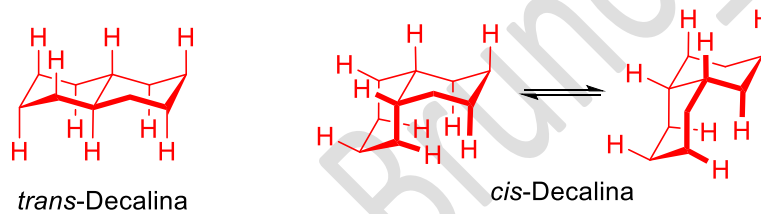
c) No composto a seguir a hidroxila prefere adotar uma conformação axial. Desenhe as duas conformações cadeira possíveis e identifique uma *força intramolecular* que está *presente* quando a hidroxila está em posição axial mas *ausente* quando em posição equatorial. *Na conformação axial a hidroxila deste composto é capaz de formar uma ligação de hidrogênio intramolecular com os oxigênios do acetal.*



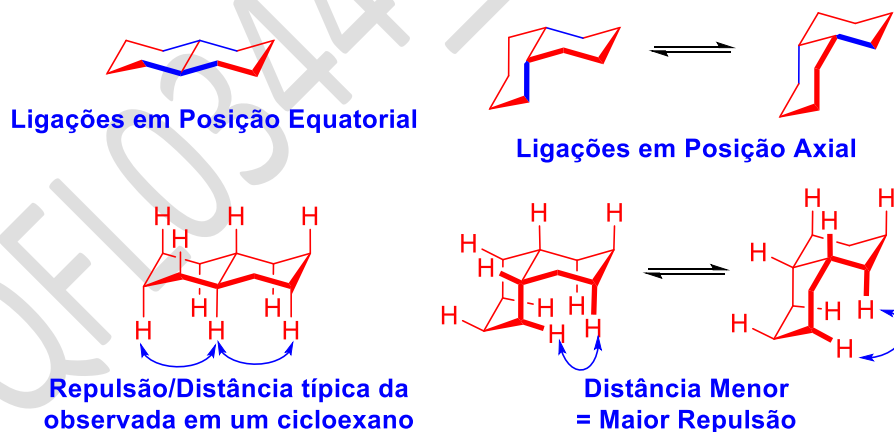
9- O sistema biciclo[4.4.0]decano, ou decalina, está presente em muitos compostos de origem biológica. Dois fatores estruturais sobre este sistema são dignos de nota: a *trans*-decalina é mais estável que a *cis*-decalina mas o isômero *cis* pode sofrer inversão de anel o que é inviável para o isômero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



- a) Que tipo de sistema bicíclico é observado na decalina? **Biciclo Fundido (1 ponto)**  
 b) Desenhe a *trans*-decalina e a *cis*-decalina em suas conformações cadeira e evidencie todos os hidrogênios axiais.

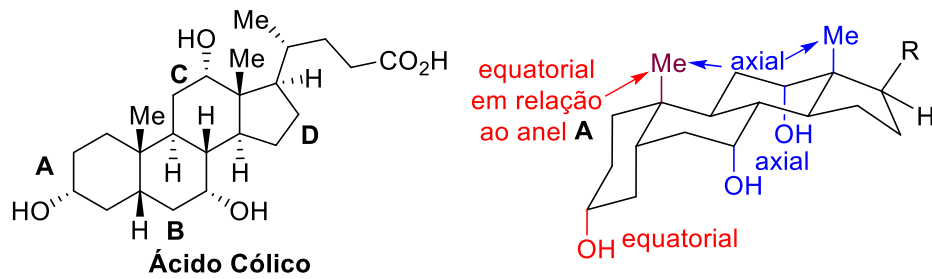


- c) Explique porque a *trans*-decalina é mais estável que a *cis*-decalina.



- 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.

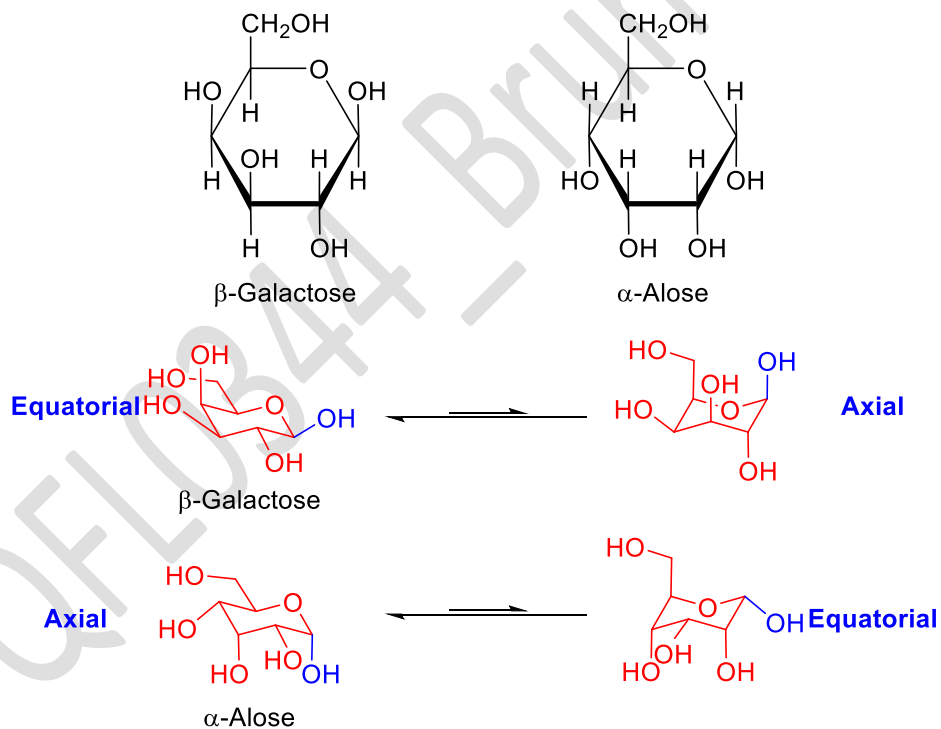




e) Diga se a junção de anel A,B caracteriza uma *cis*- ou uma *trans*-decalina. Faça o mesmo para a junção de anel B,C. **A junção A,B é uma *cis*-decalina enquanto a junção B,C é uma *trans*-decalina.**

**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?

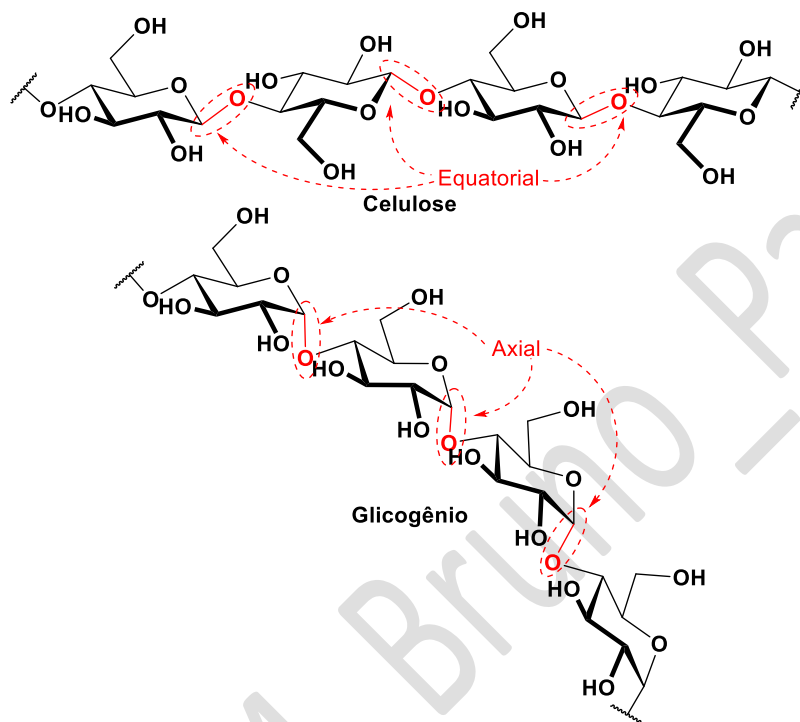


b) A celulose é o polímero orgânico mais abundante no planeta. Esta compõe a parede celular presente em plantas e algas e é um componente estrutural importante de biofilmes, uma comunidade de bactérias cuja formação confere resistência a diversos antibióticos (*Science* **2018**, 359, 334). Já o glicogênio 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).

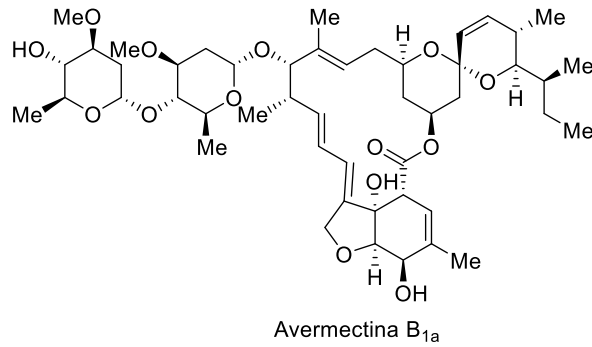
Diga se a ligação C–O anomérica da celulose está em posição axial ou equatorial. E para o glicogênio? **Ver desenho abaixo**

c) Qual o grupo funcional presente na ligação anomérica? **Acetal**

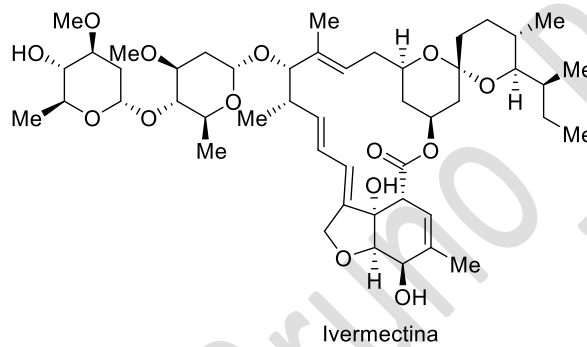


**11-** A Ivermectina é um vermífugo de uso tipicamente veterinário, mas já na década de 80 foi demonstrado seu uso humano. Durante a pandemia de COVID-19, a ivermectina fez parte do conjunto de medicamentos que foram submetidos a estudos de reposicionamento. Estudos recentes chegaram à conclusão que 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 sérias consequências para a população dos países que as adotaram (*Lancet Reg. Health Am.* **2021**, 4, 100089.)

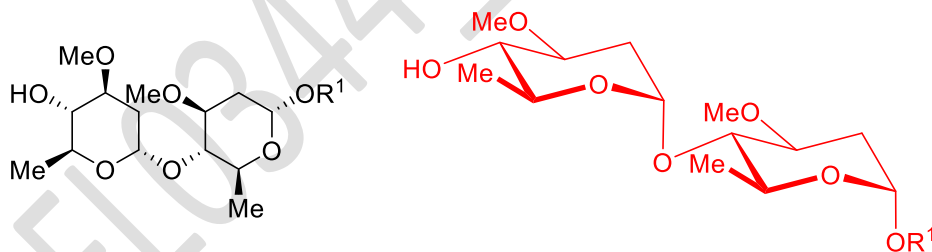
A ivermectina pode ser preparada através de uma hidrogenação seletiva da avermectina B<sub>1a</sub>. Apresenta potência similar a avermectina B<sub>1a</sub> mas com menos efeitos colaterais.



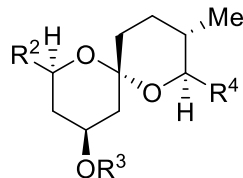
Hidrogenação Seletiva



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

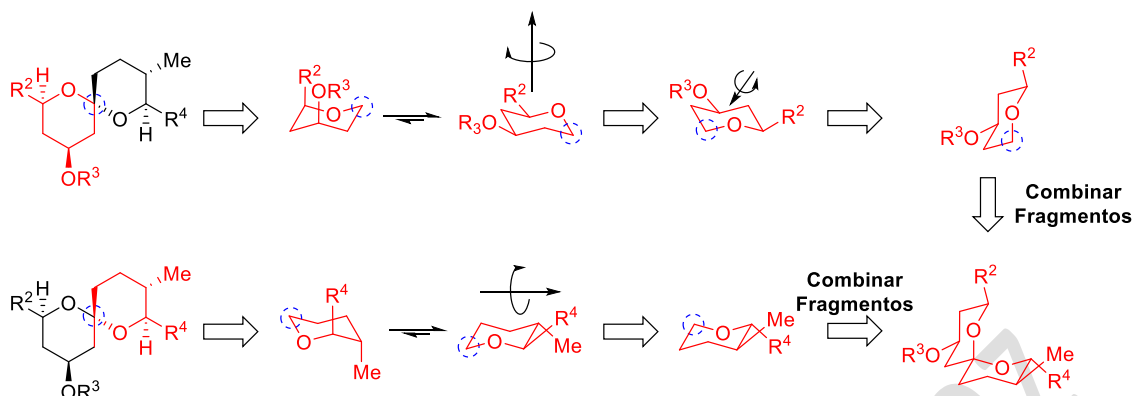


b) Desenhe o acetal em sua conformação cadeira mais estável. Descreva o tipo de sistema bicíclico presente. A metila se encontra em posição axial ou equatorial?



**Este Sistema bicíclico é um espirociclo. Em uma primeira aproximação, é preciso analisar as conformações cadeira do anel da esquerda. Depois realizar o mesmo para o anel da direita. Em ambas as análises, não se deve perder de vista onde está o carbono enomérico**

(marcado com o círculo tracejado azul). Neste sistema, o carbono enomérico também é o carbono da junção espiro (o carbono compartilhado por ambos os anéis).



Uma vez com as conformações cadeira em mãos, pode-se ver que a metila em questão está em posição equatorial.

**Adicional:** com a notável exceção de espiroacetais em sistemas macrocíclicos (onde o macrociclo pode impor a estabilização de um estereoisômero diferente), na natureza espirociclos em geral são observados na forma do seu estereoisômero mais estável. Nestes sistemas ocorre o chamado “duplo efeito enomérico”. Devido ao efeito anomérico, substituintes muito eletronegativos na posição anomérica preferem ficar na posição axial (devido a uma hiperconjugação  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-X}$ , onde X é o átomo eletronegativo). No acetal mostrado, as duas ligações C–O destacadas estão em posição axial, o que faz este efeito ocorrer simultaneamente duas vezes.

