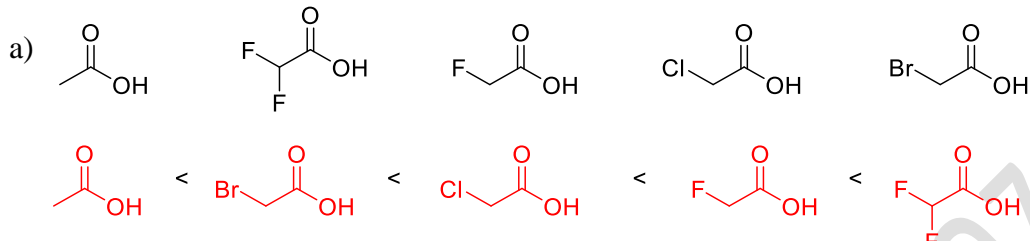
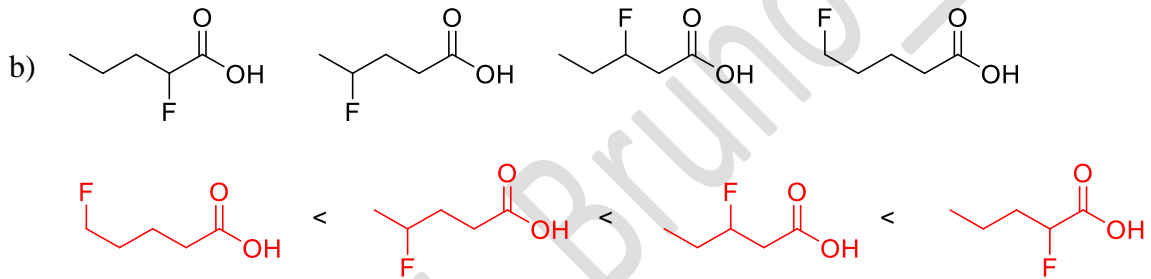


QFL0344 Lista de Exercícios 7 - Gabarito

1- Coloque os ácidos carboxílicos a seguir em ordem crescente de acidez e explique o seu raciocínio.

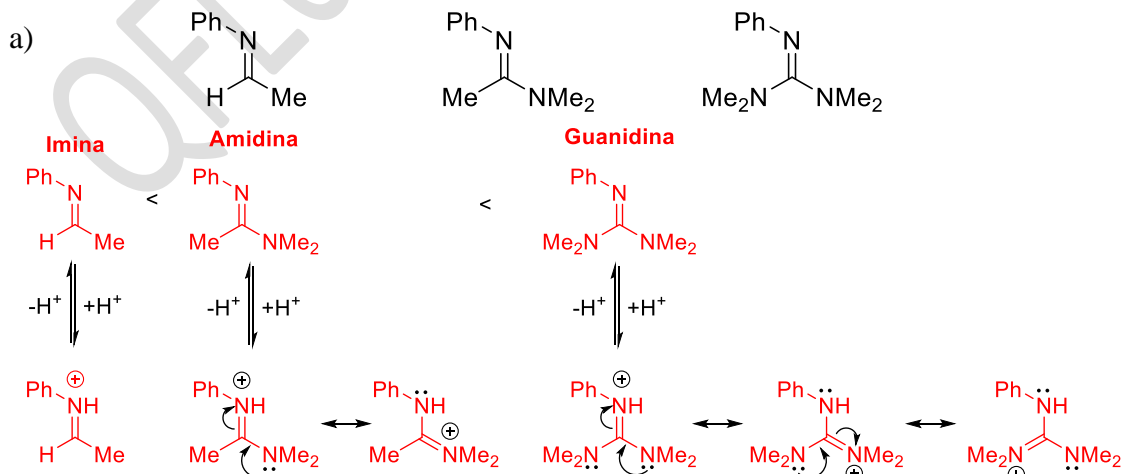


A presença de substituintes retiradores de elétrons, como halogênios, estabiliza a base conjugada, deixando-a uma base conjugada mais fraca, e, portanto, o ácido mais forte. Quanto mais eletronegativo for o halogênio ($F > Cl > Br$), mais intenso será este efeito.



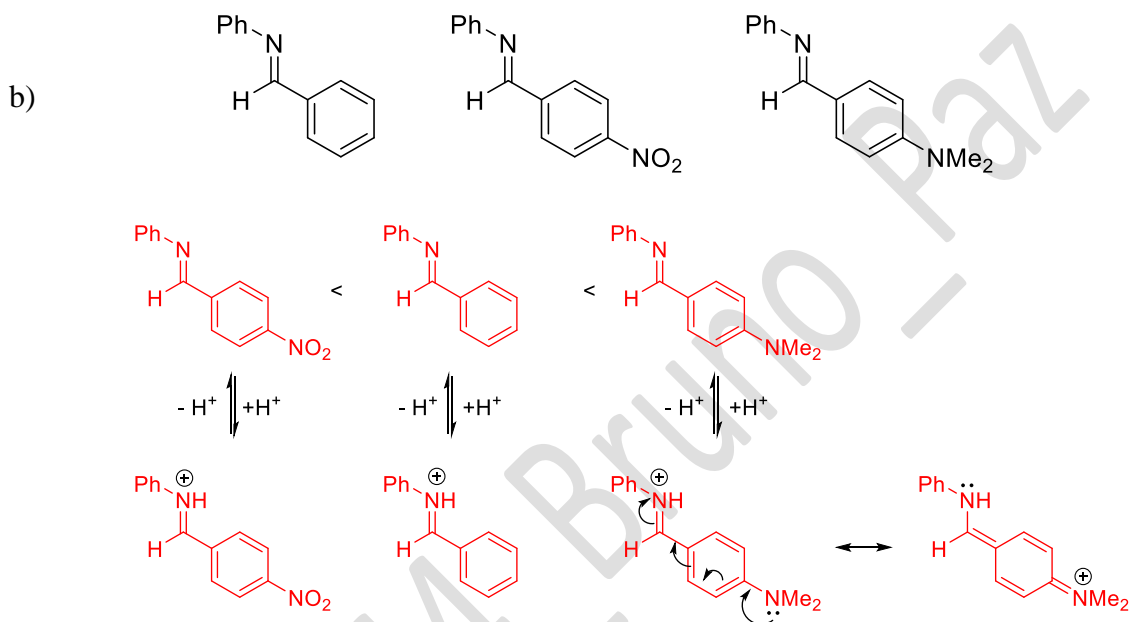
O efeito indutivo retirador de elétrons depende da distância. Quanto mais longe estiver o halogênio do carboxilato, menos este será capaz de estabilizar a base conjugada. Portanto, quanto mais próximo o halogênio estiver da carboxila, mais forte será o ácido.

2- Ordene os compostos a seguir segundo sua basicidade e explique o raciocínio utilizado.



Em todos os casos o nitrogênio protonado é o nitrogênio hibridizado em sp^2 , logo a diferença nas basicidades não se deve a diferenças de hibridização. No caso da imina,





uma vez protonada a carga positiva fica localizada sobre um único nitrogênio. Já na amidina, a carga positiva fica deslocalizada sobre dois nitrogênios, tornando o ácido conjugado mais estável. Na guanidina, a carga positiva fica deslocalizada sobre três nitrogênios, tornando o ácido conjugado ainda mais estável. Como a base mais forte será aquela que tiver o ácido conjugado mais estabilizado (ácido conjugado mais fraco), a guanidina é uma base mais forte que uma amidina, que por sua vez é mais forte que a respectiva imina.



A imina contendo o grupo retirador de elétrons (nitro) na posição para é a base mais fraca por desestabilizar a carga positiva do ácido conjugado. Já a imina contendo o grupo doador de elétrons na posição para é a base mais forte por ser capaz de estabilizar melhor a carga positiva no seu ácido conjugado.

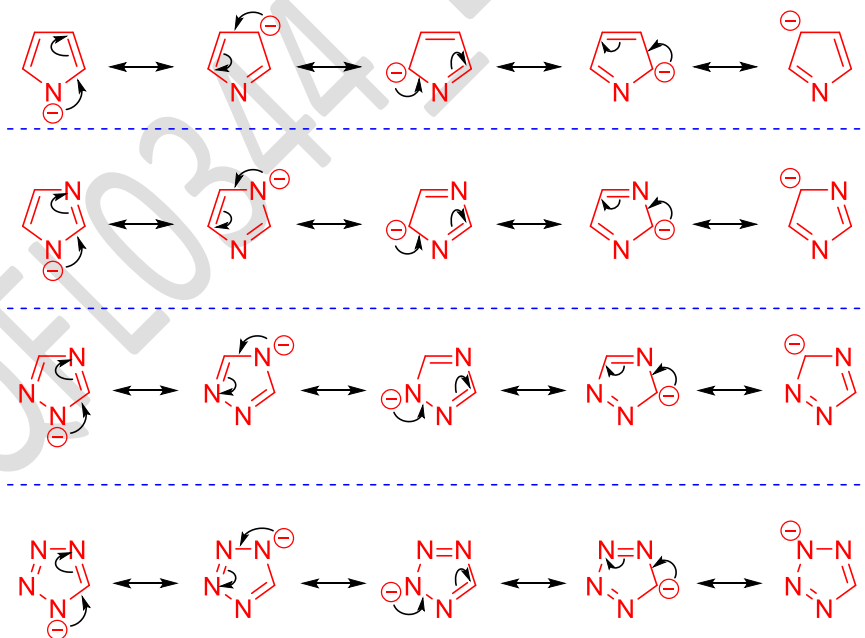
Nota: Sempre tenha em mente que grupos retiradores de elétrons (veja questão 1) ajudam a estabilizar cargas negativas enquanto grupos doadores de elétrons ajudam a estabilizar cargas positivas.

3- Os pKas dos heterociclos a seguir foram medidos em DMSO. Explique a ordem de acidez observada mostrando todas as estruturas de ressonância necessárias.

				
	Pirrol	Imidazol	1,2,4-Triazol	Tetrazol
pKa	23.0	18.6	14.8	8.2

Uma base conjugada mais estabilizada corresponde a uma **base mais fraca**, ou seja, uma base derivada de um **ácido mais forte**.

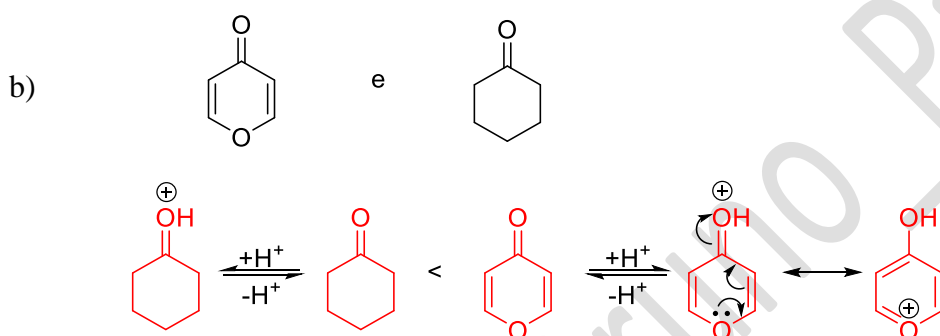
Considerando as estruturas de ressonância das bases conjugadas destes quatro heterociclos temos que **a carga negativa está deslocalizada sobre todos os átomos do anel**. Para o pirrol, só há uma estrutura de ressonância com a carga negativa sobre o nitrogênio (e 4 sobre carbonos). Já no imidazol há duas estruturas de ressonância com cargas negativas sobre nitrogênios (e 3 sobre carbonos), estabilizando assim a base conjugada em relação à do pirrol. Para o 1,2,4-triazol temos 3 estruturas de ressonância contendo uma carga negativa sobre nitrogênios, estabilizando ainda mais a base conjugada em relação ao imidazol. Já o tetrazol possui a base conjugada mais estabilizada pois neste há quatro estruturas de ressonância contendo carga negativa sobre átomos de nitrogênio. **Tenha em mente que cargas negativas são melhor estabilizadas quando localizadas sobre elementos mais eletronegativos.**



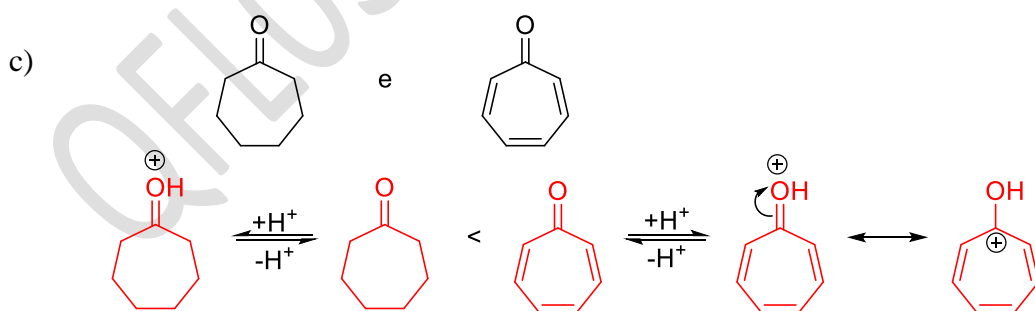
4- Ordene as espécies a seguir segundo a sua basicidade. Deixe claros os conceitos utilizados.



Nestas três bases, o sítio básico está localizado em um elemento hibridizado em sp . Tanto para o ciano como para o alcino termina, a carga negativa está localizada sobre um átomo de carbono. O cianeto é uma base mais fraca que o ânion de um alcino terminal devido a estabilização do efeito retirador de elétrons do nitrogênio vizinho. Já a acetonitrila é uma base ainda mais fraca porque a espécie a ser protonada é um nitrogênio neutro (mais eletronegativo que o carbono).

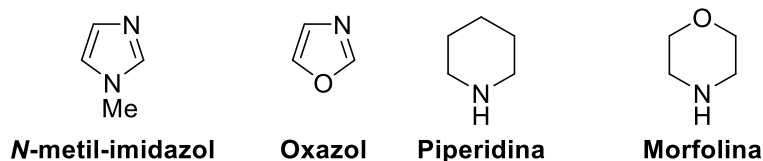


Em ambos os casos o oxigênio a ser protonado está hibridizado em sp^2 . No caso da protonação da cicloexanona não há nenhuma estabilização adicional da carga positiva do ácido conjugado. Já para o outro exemplo, o ácido conjugado possui uma estabilização adicional: ele possui grande caráter aromático (6 elétrons π). **Sempre tenha em mente que um ácido conjugado mais estável é um ácido conjugado mais fraco**, portanto é derivado de uma base mais forte.

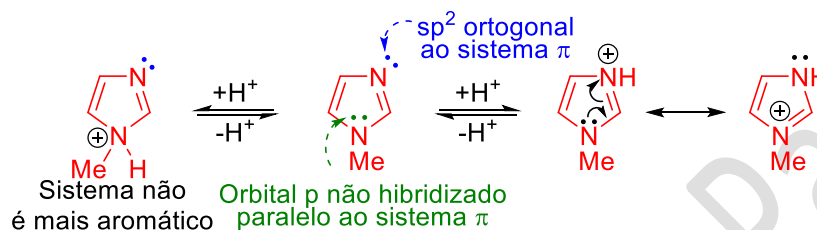


De forma similar ao item anterior, o ácido conjugado da cicloheptanona não possui nenhuma estabilização adicional (ácido conjugado mais forte). Já o outro ácido conjugado possui um grande caráter aromático (6 elétrons π). Isto faz deste um ácido conjugado mais estável/fraco, portanto derivado de uma base mais forte.

5- Considere os heterociclos a seguir. Para resposta de todos os itens, deixe clara a lógica utilizada.

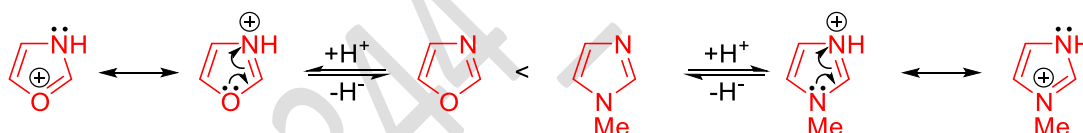


a) Indique qual nitrogênio do *N*-metil-imidazol será protonado na presença de um ácido.



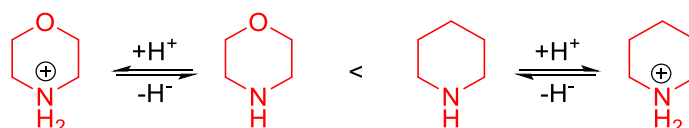
O sítio mais básico é aquele onde o par de elétrons do nitrogênio está localizado em um orbital sp^2 . Isto ocorre porque a protonação do outro nitrogênio implica na quebra da aromaticidade do sistema, diminuindo sua estabilidade (resultando em um ácido conjugado mais forte). Além disso, *neste sistema* a protonação por de elétrons localizado em um orbital sp^2 confere uma estabilidade adicional pois a carga positiva pode ser deslocalizada sobre o segundo nitrogênio.

b) Compare a basicidade do *N*-metil-imidazol e do oxazol. **(6 pontos)**



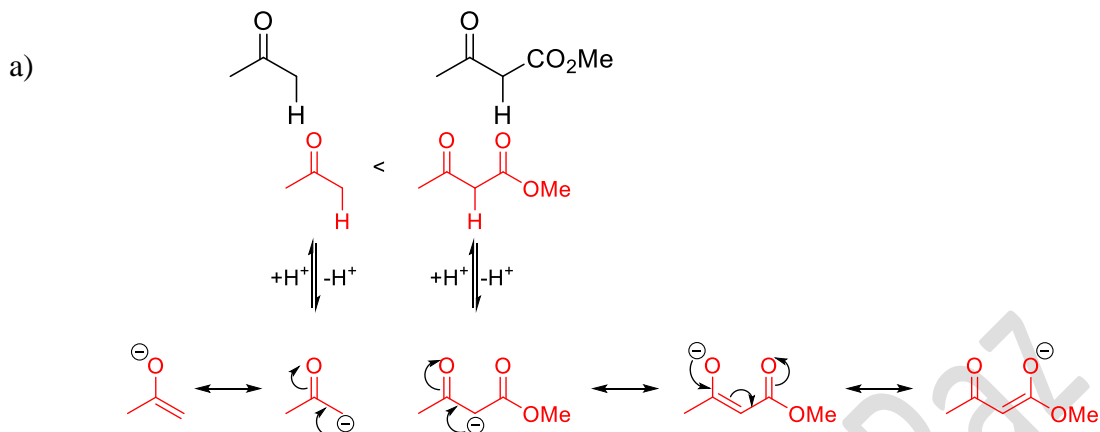
O imidazol é a base mais forte uma vez que em seu ácido conjugado a carga positiva esta deslocalizada so dois nitrogênios. Já no oxazol, ela esta deslocalizada sobre um oxigênio e um nitrogênio. Como o oxigênio eh mais eletronegativo que o nitrogenio, uma carga positiva sobre um átomo de oxigênio implica em uma espécie menos estável, portanto um ácido conjugado mais forte, logo este deriva de uma base mais fraca.

c) Compare a acidez da piperidina e da morfolina.

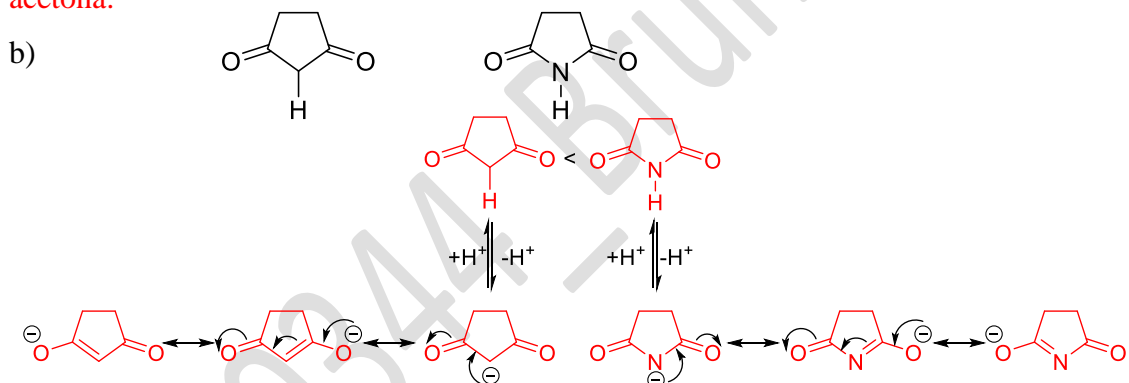


A morfolina é uma base mais fraca que a piperidina devido ao efeito retirador de elétrons do oxigênio. Este torna o ácido conjugado da morfolina um ácido mais forte que o respectivo para a piperidina, fazendo da piperidina uma base mais forte.

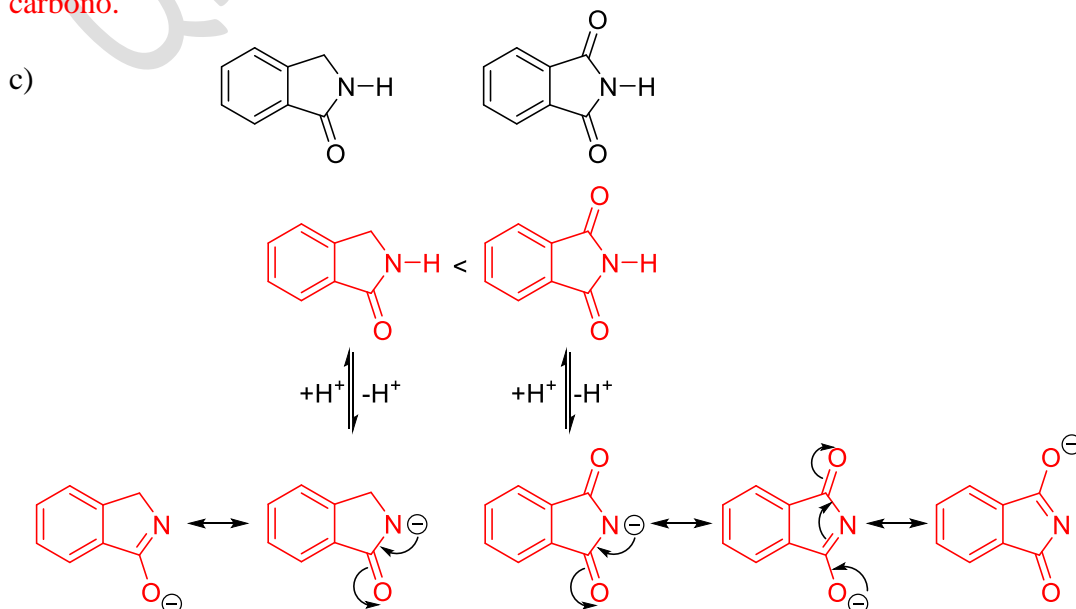
6- Compare a acidez dos pares de prótons destacados a seguir e mostre as estruturas de ressonância que justificam sua resposta.



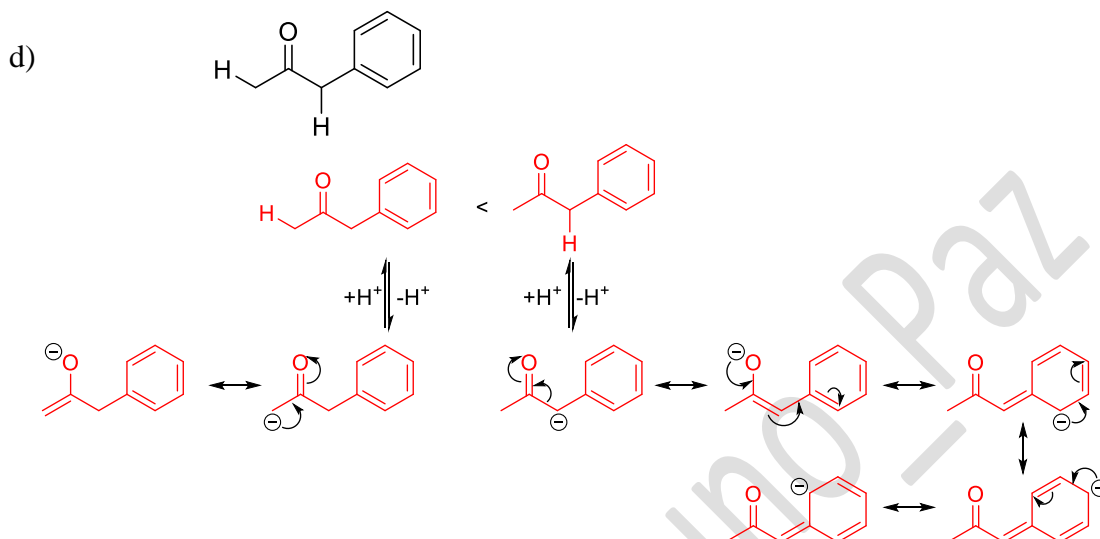
A carga negativa da base conjugada da acetona (enolato) está deslocalizada sobre um carbono e um oxigênio. Já para o outro exemplo, a carga negativa está deslocalizada sobre um carbono e dois oxigênios, o que estabiliza ainda mais em relação ao enolato da acetona.



Esta imida é mais ácida que esta beta-dicarbonila uma vez que na imida a carga negativa da base conjugada está deslocalizada sobre dois oxigênios e um nitrogênio, enquanto que no composto beta-dicarbonílico esta carga está deslocalizada sobre dois oxigênios e um carbono.

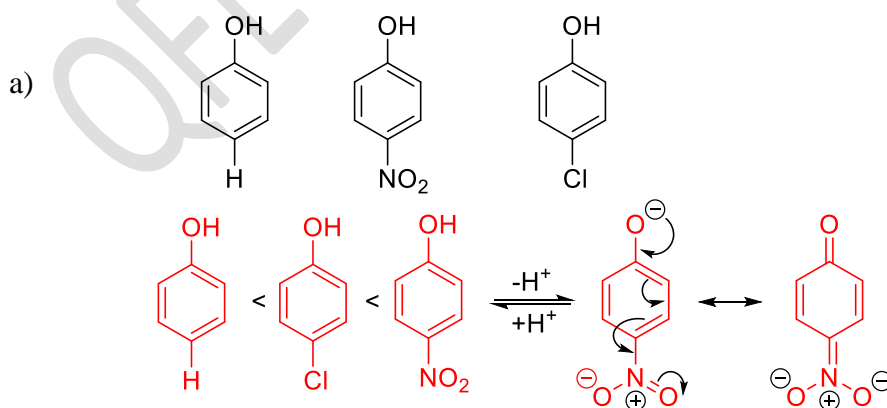


De forma similar ao problema do item (a), temos que na base conjugada da imida há uma deslocalização da carga negativa sobre mais átomos do que na base conjugada da amida: dois oxigênios e um nitrogênio para a imida e apenas um oxigênio e um nitrogênio. Deste modo a base conjugada da imida é uma base mais estável e, portanto, mais fraca, derivando assim de um ácido mais forte.



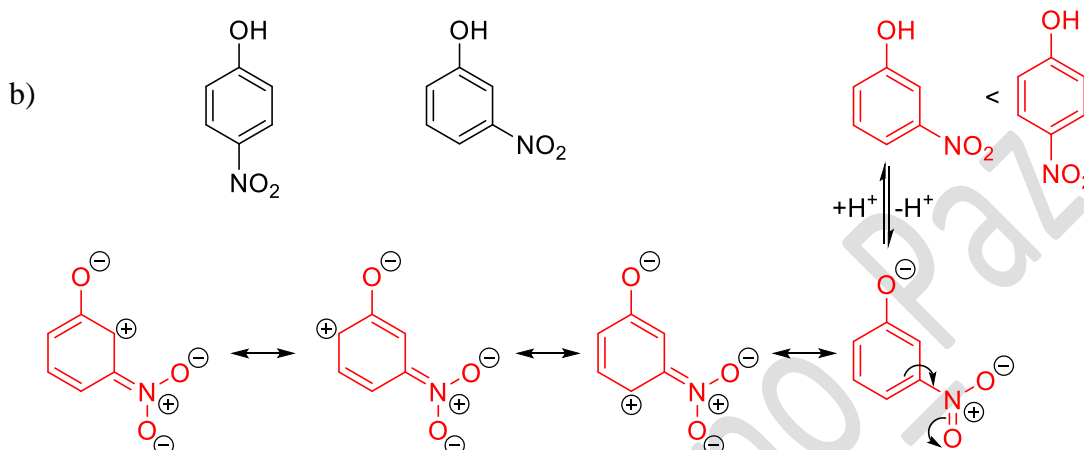
Neste composto, os dois hidrogênios em posição α à carbonila possuem acidez diferente. Isto ocorre porque, após a desprotonação do hidrogênio destacado à esquerda, a carga negativa da base conjugada (o enolato) está deslocalizada sobre um carbono e um oxigênio. Já para o hidrogênio destacado à direita, em posição benzílica, temos que o enolato está conjugado ao sistema aromático de modo que esta carga negativa **também** está deslocalizada sobre os carbonos do anel aromático (o carbono *para* e os dois em *orto*).

7- Coloque os fenóis a seguir em ordem crescente de acidez e explique o seu raciocínio.

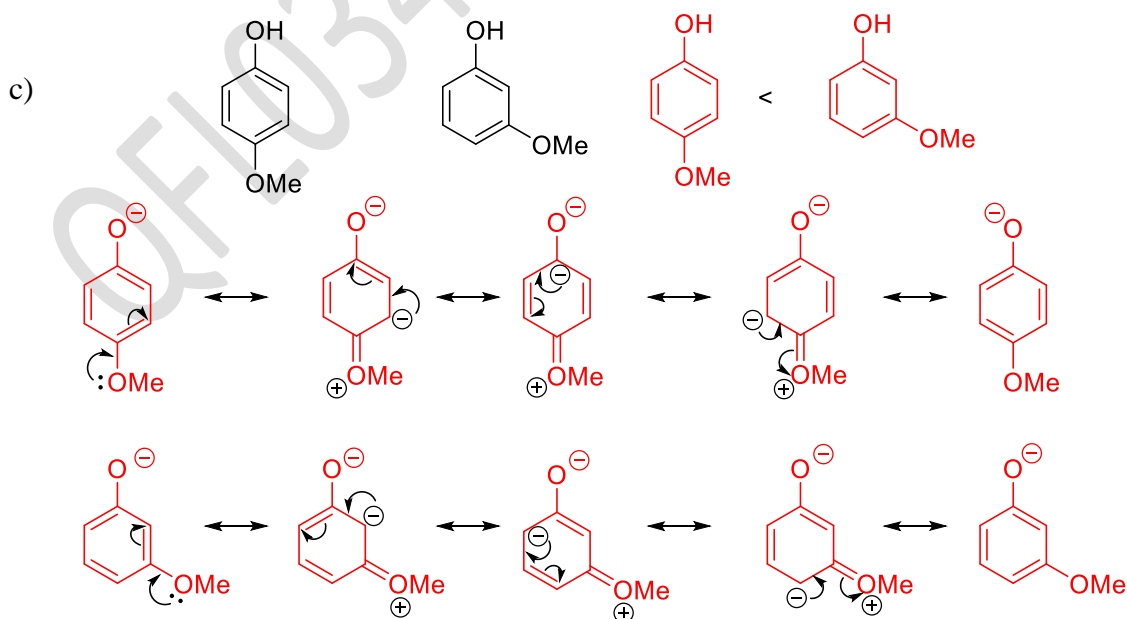


A presença de grupos retiradores de elétrons estabiliza a carga negativa do fenóxido, base conjugada do fenol. Deste modo, o fenol não-substituído é a espécie menos ácida desta série. Já quando comparamos o *para*-clorofenol com o *para*-nitrofenol, tem-se que

o fenol contendo o grupo nitro substituinte é mais ácido uma vez que, além do efeito indutivo retirador de elétrons, **o grupo nitro também tem o efeito mesomérico retirador de elétrons**: possui estruturas de ressonância (uma está indicada) onde retira densidade eletrônica do anel aromático, deslocalizando a carga negativa do fenóxido sobre si (o grupo nitro). Isto estabiliza a base conjugada, tornando-a uma base mais fraca.



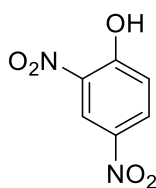
O efeito retirador de elétrons do grupo nitro, assim como os demais grupos retiradores de elétrons por ressonância, **é mais eficiente nas posições *orto* e *para* do que na posição *meta***. Isto ocorre porque, por mais que ele (nitro, ciano, ceto...) consiga retirar densidade eletrônica do anel aromático quando está na posição *meta* (veja as estruturas de ressonância acima), nesta posição o grupo retirador de elétrons não consegue deslocalizar sobre si uma carga negativa em posição benzílica (ou de um fenóxido).



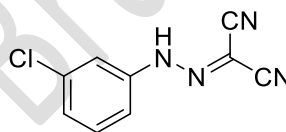
De forma análoga ao efeito retirador de elétrons por ressonância (efeito mesomérico), **doadores de elétrons por ressonância (como metoxila e grupos amino) também são doadores mais eficientes nas posições *orto* e *para* do que na posição *meta***. Logo, a base conjugada do fenóxido contendo uma metoxila em *para* é menos estável (mais forte) que a base conjugada substituída em *meta* (mais fraca).

Adicional: o grupo metoxila na posição *meta* é um retirador de elétrons fraco. Isso ocorre porque nesta posição seu efeito doador de elétrons por ressonância não é muito eficiente e como o oxigênio é um elemento mais eletronegativo que o carbono, ele é um retirador de elétrons por indução. Na posição *meta* (mais próxima do que a posição *para*), seu efeito retirador de elétrons é ligeiramente maior que seu efeito doador.

8- Protonóforos são compostos capazes de realizar o transporte eletrogênico de prótons através das membranas e têm sido intensamente estudados devido a sua capacidade de desacoplar oxidação e fosforilação na mitocôndria, o que resulta na redução de ATP produzido pelas células. Os dois compostos a seguir apresentam esta propriedade.

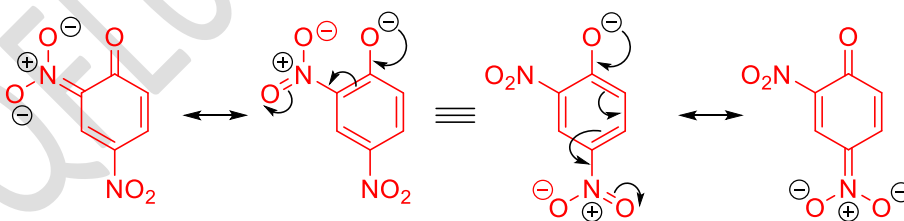


2,4-Dinitrofenol



Carbonilcianeto *m*-clorofenil-hidrazona

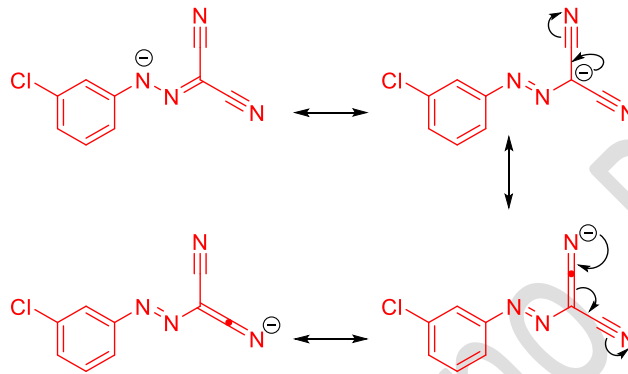
a) Explique porque o 2,4-dinitrofenol é mais ácido que todos os fenóis descritos na questão anterior.



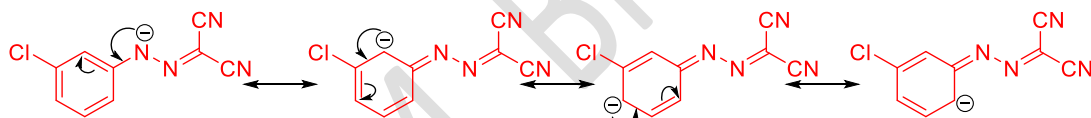
O grupo nitro é um excelente retirador de elétrons por ressonância quando está nas **posições orto ou para**. Como no fenóxido derivado do 2,4-dinitrofenol há grupos nitro nas **posições orto e para**, este ânion tem sua carga negativa deslocalizada sobre os dois grupos nitro, o que torna a base conjugada muito mais fraca (muito mais estável). Deste modo o 2,4-dinitrofenol é um ácido muito mais forte. **Adicional:** seu pka em água é quase idêntico ao do ácido benzóico.

b) Mostre as estruturas de ressonância que estabilizam a base conjugada do carbonilcianeto *m*-clorofenil-hidrazona.

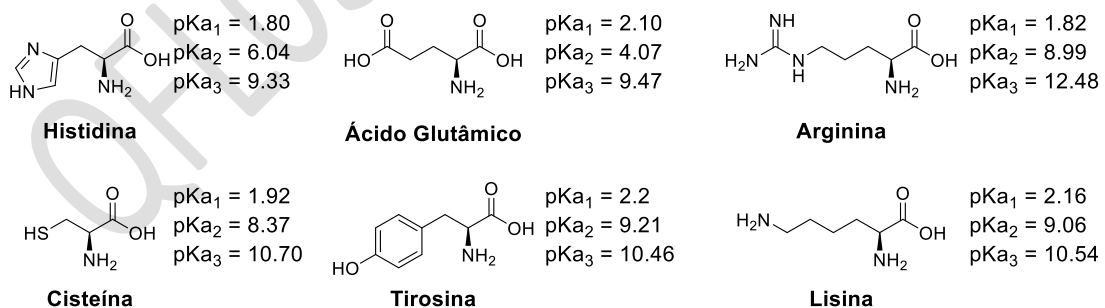
As principais estruturas de ressonância responsáveis pela estabilização da base conjugada deste composto são as que deslocalizam a carga negativa sobre os grupos ciano, excelentes retiradores de elétrons por ressonância (**Adicional:** atrás somente do grupo nitro).



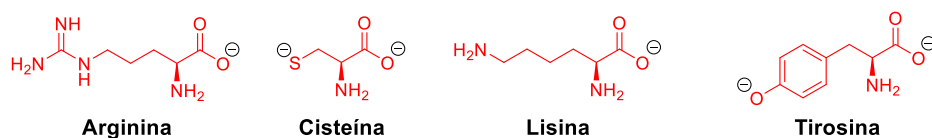
Além destas estruturas de ressonância, ainda há uma estabilização adicional da base conjugada devido a presença do anel aromático.



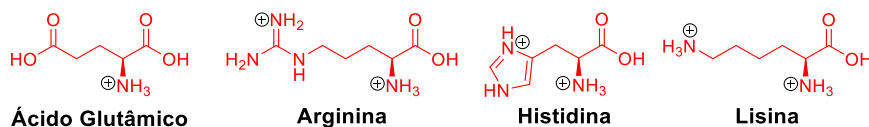
9- Vários aminoácidos possuem cadeias laterais contendo grupos funcionais capazes de realizar reações ácido-base em meio aquoso. Alguns exemplos estão mostrados a seguir.



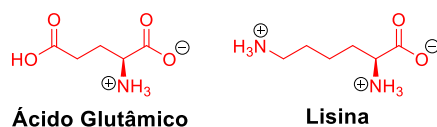
a) Mostre as estruturas da cisteína, tirosina, lisina e arginina a pH = 14.



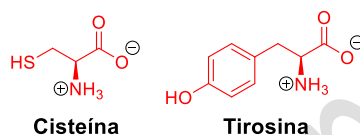
b) Mostre as estruturas do ácido glutâmico, histidina, lisina e arginina a pH = 0



c) Mostre as estruturas do ácido glutâmico e da lisina pH = 7.4



d) Com exceção da prolina e da cisteína, (10.6 e 10.7, respectivamente), o pKa do grupo amônio dos aminoácidos proteinogênicos está entre 8.7 e 9.9 (9.3 ± 0.6). Mostre as estruturas da cisteína e da tirosina a pH = 7.4.



10- O imidazol presente em resíduos de histidina em proteínas é distinto de outras cadeias laterais ionizáveis por ter um pK_{aH} próximo de 7. O pK_{aH} exato do grupo imidazol em um resíduo de histidina vai depender da interação eletrostática com outros grupos ionizáveis presentes na cadeia polipeptídica. Vários métodos de RMN (*Proc. Natl. Acad. Sci.* **2014**, *111*, E1705) e espectrometria de massas (*Anal. Chem.* **2008**, *80*, 6481) foram desenvolvidos para determinar estes valores e encontraram valores típicos de 6 ± 0.6 . Nesta faixa de pK_{aH}, pequenas variações de pH podem mudar significativamente o grau de protonação de resíduos de histidina, o que pode alterar completamente a conformação (e a função) de uma proteína (*Science* **2019**, *364*, 658).

Utilizando a equação de Henderson-Hasselbalch, diga **o grau de protonação** de um resíduo de histidina nos seguintes cenários (~1%, ~10%, 50%, ~90% ou ~99%).

Henderson-Hasselbalch: $\text{pH} = \text{pK}_{\text{aH}} + \log\left(\frac{[\text{R-imidazol}]}{[\text{R-imidazol-H}^+]}\right)$

a) Mutações onde um resíduo de arginina foi substituído por um de histidina em uma proteína estão associadas à incidência de câncer. O pH intracelular de células tumorais (considere pH = 7.4) em geral é mais alto que o de células saudáveis. Simulações de dinâmica molecular sugerem que mudanças conformacionais na α -hélice do receptor do fator de crescimento epidérmico ocorrem devido à baixa taxa de protonação dos resíduos de histidina (considere pK_{aH} = 6.4). Isto ocasionou proliferação e transformação em fibroblastos (*Sci. Signal.* **2017**, *10*, eaam9931).

No meio intracelular de uma célula tumoral, temos:

$$7.4 = 6.4 + \log\left(\frac{[\text{R-imid}]}{[\text{R-imida-H}^+]}\right) \rightarrow \log\left(\frac{[\text{R-imid}]}{[\text{R-imid-H}^+]}\right) = 1$$

Logo, a cadeia lateral de um resíduo de imidazol está ~ 90% protonada

b) A manutenção do pH ideal no interior de cada organela citoplasmática de uma célula depende de um balanço entre bombeamento ativo de H^+ e efluxo passivo (*News Physiol. Sci.* **2002**, 17, 1). O interior de um lisossomo (considere $\text{pH} = 5.3$) apresenta acidez maior que o interior do complexo de Golgi (considere $\text{pH} = 6.3$). Para o resíduo de histidina em questão, considere $\text{pK}_{\text{aH}} = 6.3$.

Para o Lisossomo, temos:

$$5.3 = 6.3 + \log\left(\frac{[\text{R-imid}]}{[\text{R-imid-H}^+]}\right) \rightarrow \log\left(\frac{[\text{R-imid}]}{[\text{R-imid-H}^+]}\right) = -1$$

Logo, a cadeia lateral de um resíduo de imidazol está ~ 10% protonada

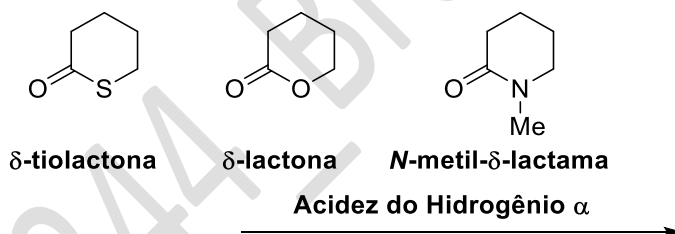
Para o complexo de Golgi, temos:

$$6.3 = 6.3 + \log\left(\frac{[\text{R-imidazol}]}{[\text{R-imidazol-H}^+]}\right) \rightarrow \log\left(\frac{[\text{R-imidazol}]}{[\text{R-imidazol-H}^+]}\right) = 0$$

Logo, a cadeia lateral de um resíduo de imidazol está ~ 50% protonada

11- Utilize estruturas de ressonância para responder os itens a seguir:

a) Compare a acidez do hidrogênio mais ácido dos seguintes compostos:

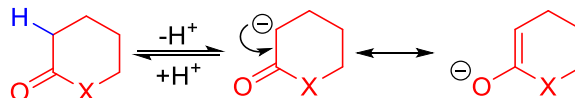


A ordem de acidez relativa

destes compostos é dada a seguir:

O equilíbrio ácido-base é dado

Logo abaixo:



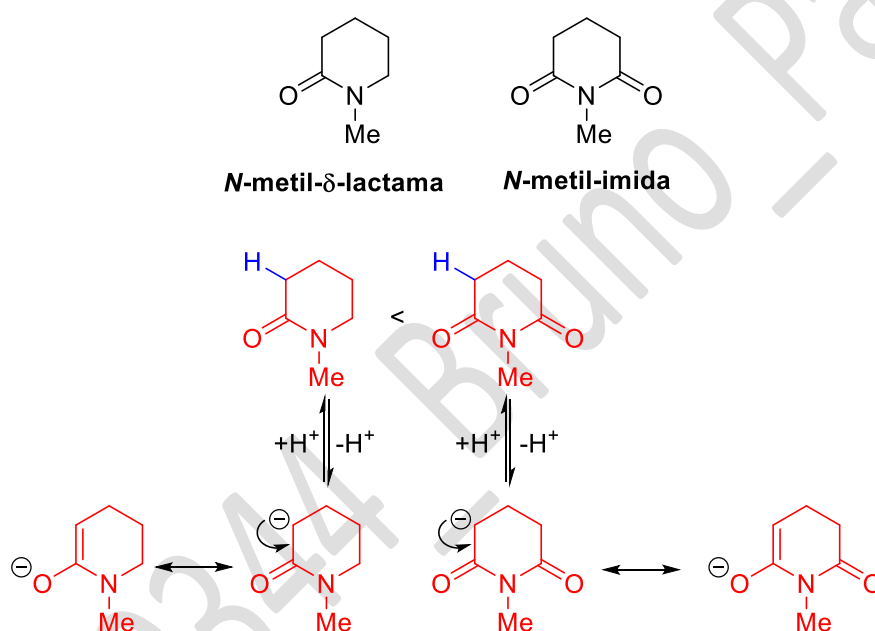
Todos os fatores que estabilizarem o composto carbonílico diminuem sua acidez relativa.

Para este sistema, quando maior a contribuição da estrutura de ressonância zwitteriônica a seguir, mais estável será o composto carbonílico.



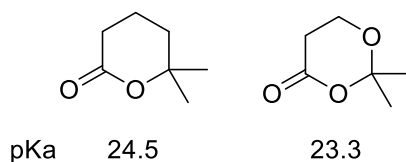
Esta estrutura de ressonância zwitteriônica tem uma contribuição para o híbrido de ressonância na seguinte ordem: $S < O < N$. Como o nitrogênio é menos eletronegativo que o oxigênio, ele comporta melhor a estrutura com carga formal positiva. Já para o enxofre, apesar de ser menos eletronegativo que oxigênio e nitrogênio, a contribuição desta estrutura de ressonância para o híbrido é muito pequena por exigir o uso de orbitais 3p do enxofre para realizar a ligação dupla com o carbono (que por sua vez utiliza orbitais 2p). A diferença de tamanho entre os orbitais 2p do carbono e 3p do enxofre é muito maior do que entre os orbitais 2p do carbono e do 2p oxigênio (ou 2p do nitrogênio).

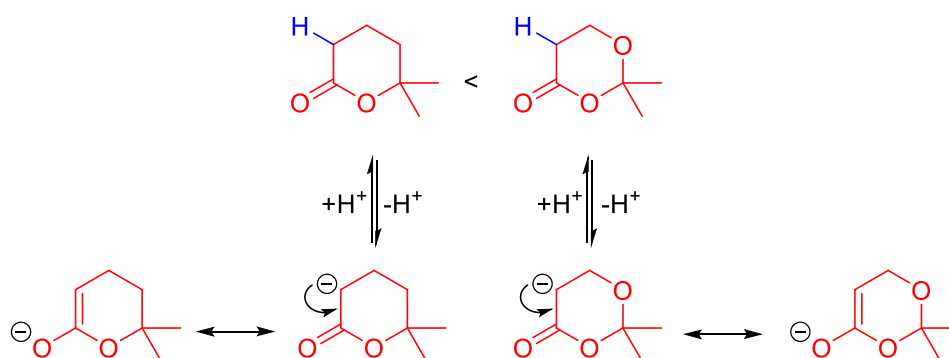
b) Compare a acidez do hidrogênio mais ácido destes compostos.



O efeito retirador de elétrons da carbonila adicional presente na imida estabiliza a carga negativa do seu enolato em relação ao enolato da amida. Isto faz com que a base conjugada vinda da imida seja uma base conjugada mais fraca.

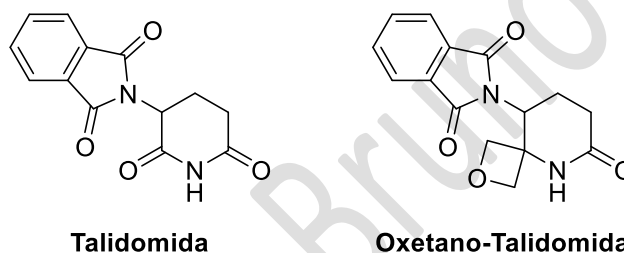
c) Os valores de pKa das lactonas a seguir foram medidos em DMSO. Qual efeito permite explicar a ordem de acidez observada?





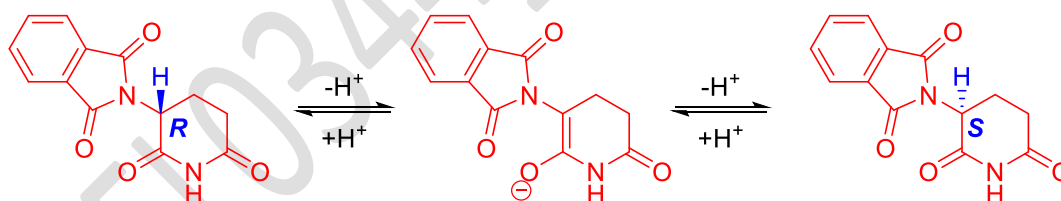
O efeito retirador de elétrons da oxigenio adicional presente no composto da direita estabiliza a carga negativa do seu enolato em relação ao enolato da lactona da esquerda.

12- Os enantiômeros da talidomida sofrem interconversão *in vivo* e possuem atividade biológica bem distintas. Enquanto (+)-*R* é um sedativo (eutômero), (-)-*S* (distômero) é teratogênico.



a) Mostre o mecanismo pelo qual um enantiômero da talidomida se converte em outro.

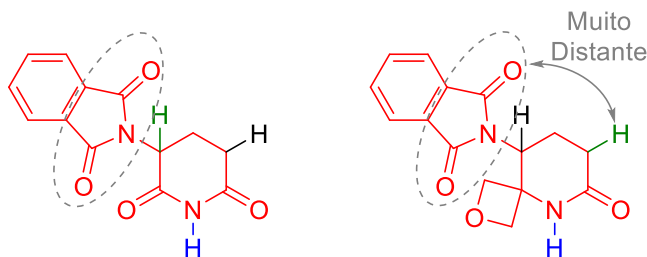
(6 pontos)



b) Uma das estratégias para aumentar a estabilidade *in vivo* do eutômero da talidomida foi substituir um dos seus hidrogênios por deutério, uma vez que a ligação C–D é mais forte que a respectiva ligação C–H (*Proc. Natl. Acad. Sci.* **2015**, 112, E1471). Mostre no desenho do enunciado qual hidrogênio da talidomida deve ser substituído por deutério.

Ver acima

c) Uma outra estratégia para evitar a interconversão entre os enantiômeros da talidomida foi a substituição de uma das carbonilas da imida por um oxetano (*Org. Lett.* **2013**, 15, 4312), um heterociclo tipicamente utilizado como bioisótero de carbonilas. Compare pK_{a1} e pK_{a2} da talidomida e da oxetano-talidomida (pK_{a1} vs pK_{a1} e pK_{a2} vs pK_{a2}).



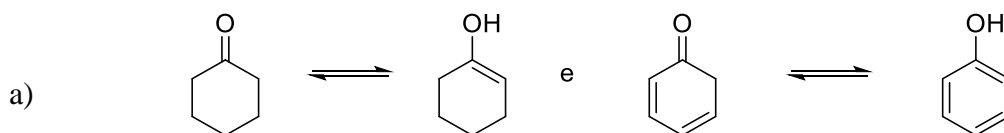
O hidrogênio mais ácido de cada composto está marcado em azul e o segundo mais ácido está marcado em verde. O pK_{a1} da talidomida é *menor* que para a oxetano-talidomida uma vez que para a primeira (uma imida) a carga negativa da base conjugada está deslocalizada sobre um nitrogênio e dois oxigênios. Já para o derivado (uma amida) a carga negativa da base conjugada está deslocalizada somente sobre um nitrogênio e um oxigênio.

O pK_{a2} da talidomida é *menor* que para a oxetano-talidomida porque está em posição α à carbonila de uma imida, ou seja, sua base conjugada também conta com a estabilização do efeito retirador de elétrons da carbonila adicional (veja o problema 11b). Além disso, há o efeito retirador da imida adicional pontilhada em cinza, que estabiliza ainda mais a base conjugada da talidomida. Já para a oxetano-talidomida, este grupo está muito distante, de modo que seu efeito na acidez é muito menor.

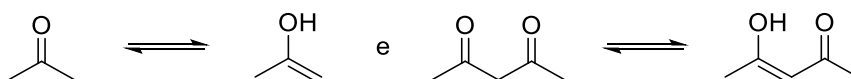
d) Porque a oxetano-talidomia não sofre a mesma interconversão *in vivo* de enantiômeros que a talidomida? Porque o hidrogênio no estereocentro da oxetano-talidomida tem uma acidez negligenciável uma vez que sua base conjugada não possui nenhuma estrutura de ressonância capaz de deslocalizar a carga negativa sobre um elemento eletronegativo (como nitrogênio ou oxigênio).

13- Compare a extensão do equilíbrio ceto-enólico nos pares de compostos a seguir:

Na ausência de algum efeito estabilizante para o enol, o equilíbrio ceto-enólico (tautômero) tipicamente está deslocado para a forma ceto (cetona, aldeído, éster...)

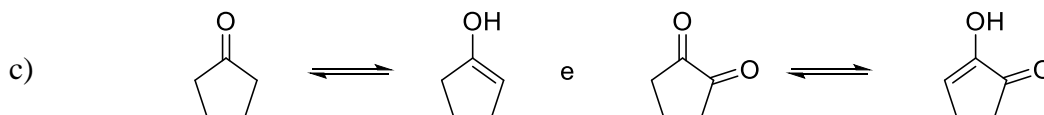


A estabilização aromática do fenol desloca o equilíbrio para a direita. Para o caso da cicloexanona, o equilíbrio está praticamente todo deslocado para a forma ceto.

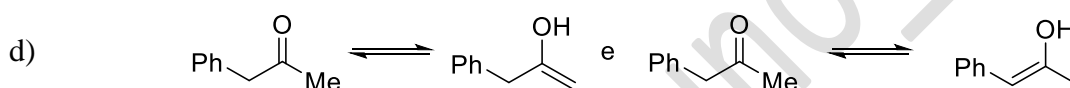


b)

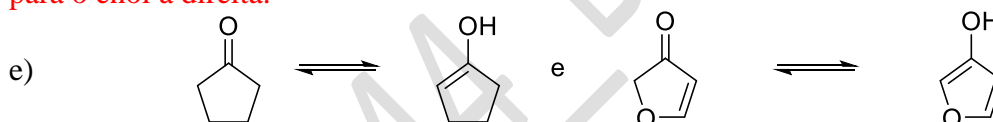
A estabilização da conjugação com a segunda carbonila e a ligação de hidrogênio intramolecular deslocam o equilíbrio ceto-enólico da acetoacetona para a direita. Para o caso da acetona, o equilíbrio está praticamente todo deslocado para a forma ceto.



A estabilização da conjugação com a segunda carbonila e a ligação de hidrogênio intramolecular deslocam o equilíbrio ceto-enólico da 1,2-ciclopentanona para a direita. Para o caso da ciclopentanona, o equilíbrio está praticamente todo deslocado para a forma ceto.

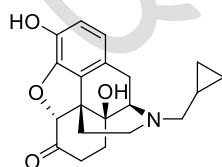


Neste composto (fenilacetona) a estabilização da conjugação da dupla ligação do enol com o anel aromático faz com que o equilíbrio ceto-enólico esteja parcialmente deslocado para o enol à direita.

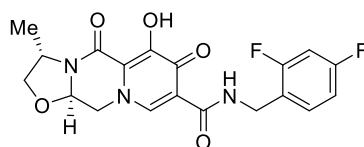


Para a ciclopentanona, o equilíbrio está praticamente todo deslocado para a forma ceto. Já para o sistema descrito à direita, temos que o equilíbrio ceto-enólico está parcialmente deslocado para o enol devido à estabilização resultante do caráter aromático do sistema heterocíclico (furan, 6 elétrons π , $4n + 2$, $n = 1$).

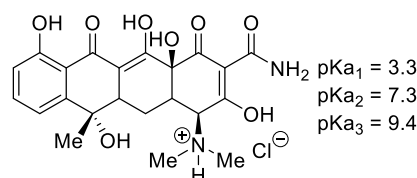
14- Considere as estruturas dos fármacos a seguir:



Naltrexona
 μ -Antagonista



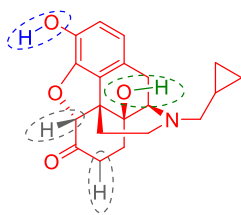
Dolutegravir
Antiretroviral



Tetraciclina
Antibiótico

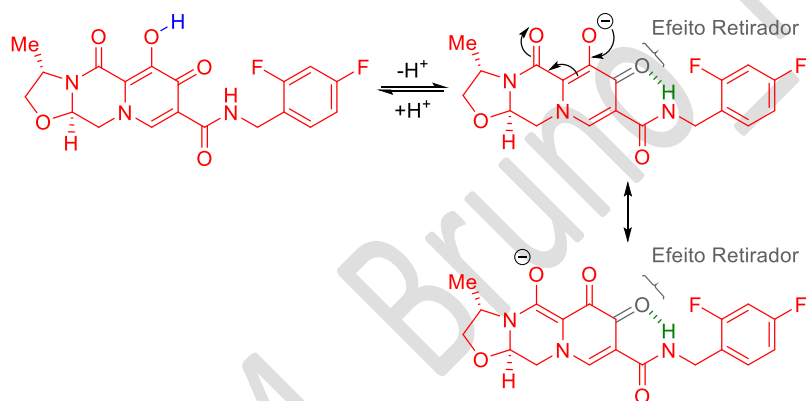
a) Coloque os três hidrogênios mais ácidos da naltrexona em ordem crescente de acidez.

O hidrogênio mais ácido está marcado em azul, o segundo mais ácido em verde o terceiro mais ácido em cinza. **Adicional:** Os dois hidrogênios α à carbonila destacados têm acidez parecida.

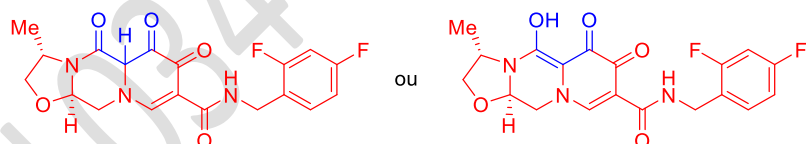


b) Indique o hidrogênio mais ácido do dolutegravir e mostre todos os efeitos que estabilizam sua base conjugada.

O hidrogênio mais ácido do dolutegravir está destacado em azul. O principal efeito que estabiliza a base conjugada do dolutegravir é a conjugação com a carbonila em posição β . Duas estabilizações importantes também estão presentes: efeito retirador de elétrons da carbonila em posição α e ligação de hidrogênio intramolecular que intensifica este efeito retirador de elétrons.

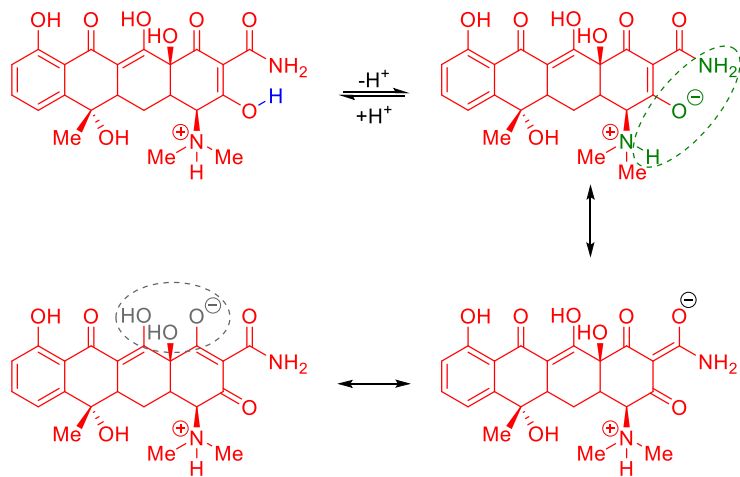


c) Mostre a estrutura de um tautômero do dolutegravir.

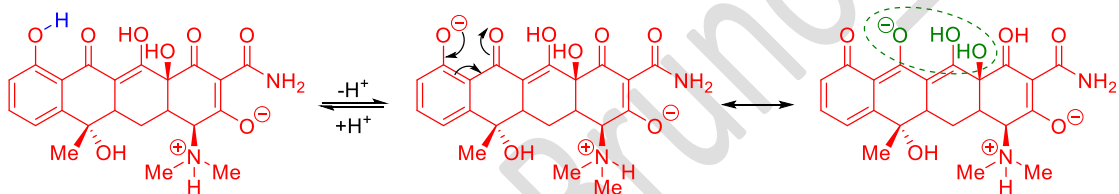


d) Explique, com as devidas estruturas de ressonância, porque o hidrogênio mais ácido da tetraciclina é mais ácido que o típico ácido carboxílico ($pK_a \sim 4-5$) e o segundo hidrogênio mais ácido tem um pK_a mais baixo que o de um fenol típico ($pK_a \sim 9-10$).

Para análise a acidez do hidrogênio mais ácido ($pK_a 1$) em azul, temos que a carga negativa presente na base conjugada está deslocalizada por ressonância sobre três oxigênios, o que por si só já torna esta base conjugada mais estável (mais fraca) que um carboxilato cuja carga negativa está deslocalizada somente sobre dois oxigênios. Além deste efeito há uma estabilização adicional vinda das ligações de hidrogênio intramoleculares destacadas em verde e cinza.



Já para analisar o segundo hidrogênio mais ácido (pK_{a2}), temos que sua base conjugada está mais estabilizada que a de um fenol não-substituído devido a conjugação com a cetona em posição *orto*. Esta base conjugada tem uma estabilização adicional advinda das ligações de hidrogênio intramoleculares.



e) Mostre a estrutura de dois possíveis tautômeros da tetraciclina.

Dentre outros:

