

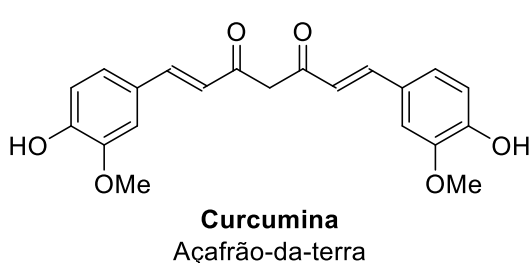
**USP-QFL0344 Simulado Prova 2**

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

**Número USP:** \_\_\_\_\_

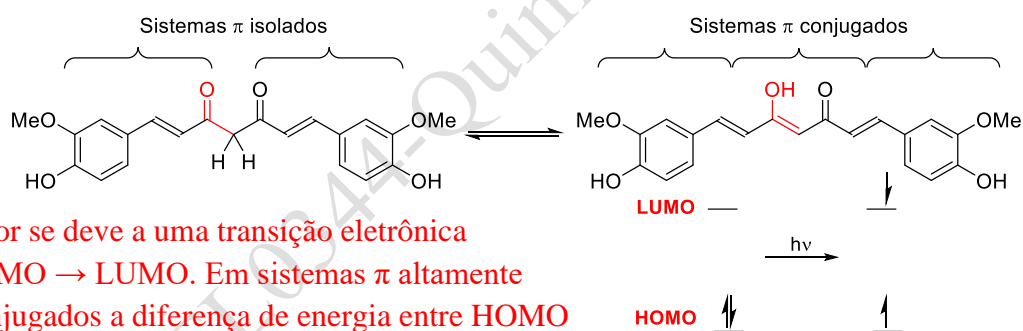
<b>Questão</b>	<b>Nota</b>
<b>1</b>	
<b>2</b>	
<b>3</b>	
<b>4</b>	
<b>5</b>	
<b>6</b>	
<b>Total</b>	<b>/105</b>

1- O escorbuto é uma doença caracterizada por hemorragia gengival. Resulta da deficiência de vitamina C (ácido ascórbico). Já o açafrão-da-terra, de origem indiana, é um tempero muito utilizado que contém em sua composição um composto chamado curcumina, de cor amarelo-ouro. (14 Pontos)



Infecção por covid-19 pode levar a lesão pulmonar aguda. É caracterizada por inflamação descontrolada e geração de espécies reativas de oxigênio. Em dezembro de 2022, foi reportado que nanopartículas de complexos de Ferro-Curcumina têm atividade anti-inflamatória capaz de reverter este quadro clínico. (*ACS Cent. Sci.* **2022**, 8, 10).

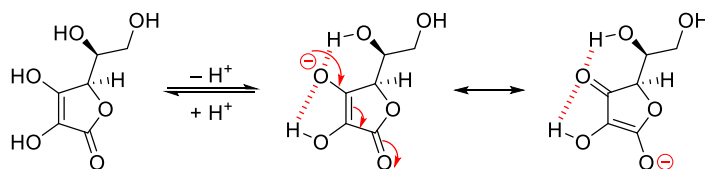
a) Mostre a estrutura do tautômero da curcumina responsável pela cor observada. Porque este tautômero apresenta cor enquanto o outro é incolor? **5 pontos**



A cor se deve a uma transição eletrônica HOMO → LUMO. Em sistemas π altamente conjugados a diferença de energia entre HOMO e LUMO é pequena de modo que a absorção ocorre na região do visível

b) Qual o hidrogênio mais ácido presente no ácido ascórbico? Mostre *todos* os efeitos estabilizando seu ânion. **5 pts**

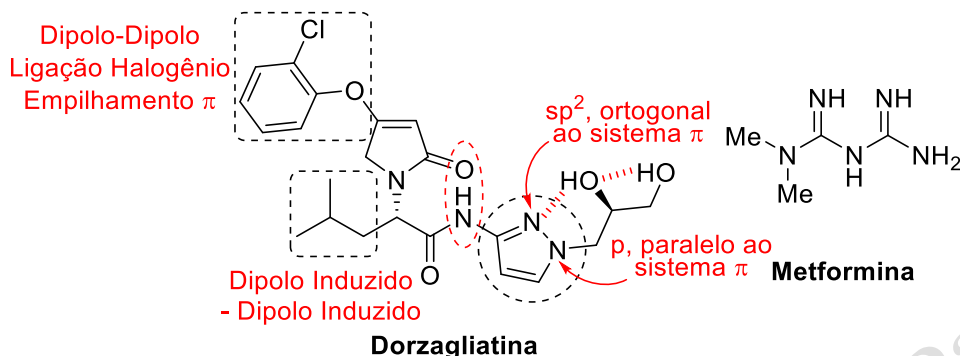
Estabilização por ressonância e ligação de hidrogênio intramolecular.



c) Compare a solubilidade em água do ácido ascórbico e da curcumina. **4 pts**

O ácido ascórbico é mais solúvel em água que a curcumina. O ácido ascórbico possui 4 hidroxilas capazes de interagir com a água tanto como aceptores como doadores de ligação de hidrogênio e uma pequena cadeia carbônica (6 carbonos). Já a curcumina possui somente 2-3 hidroxilas e uma cadeia carbônica maior (19 carbonos).

2- Uma terapia combinada de dorzagliatina e metformina está sendo atualmente estudada para o tratamento de diabetes tipo II. (*Nat. Med.* **2022**, 28, 974). (10 Pontos)



No próprio desenho acima:

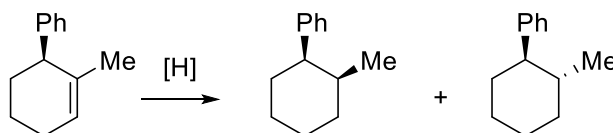
- Indique **todas** as forças intermoleculares que os grupos destacados nos **retângulos pontilhados** podem realizar com outros compostos. **4 pts** ver esquema
- Indique qual a hibridização e em que tipo de orbitais estão os pares de elétrons dos nitrogênios do heterociclo destacado no **círculo pontilhado**. **4 pts**  
Nitrogênios hibridizados em  $sp^2$ . Hibridização dos pares de elétrons dada acima.
- Indique **todas** as possibilidades para ligações de hidrogênio intramoleculares. **2 pts**

3- A conformação cadeira é a mais estável para anéis saturados de 6 membros. (12 Pontos)

- A afirmação do enunciado deixa de ser verdade na presença de insaturações. Para o **cicloexeno**, a conformação **mais estável** é a conformação que para o **cicloexano** é a de **mais alta energia**. Que conformação é essa? **1 pto** meia cadeira
- As conformações barco e barco torcido representam um máximo ou mínimo de energia potencial para o cicloexano? Algum deles é um confômero? **2 pts**

Barco: Máximo Local. Barco Torcido: Mínimo Local

- A hidrogenação do cicloexeno substituído a seguir forma uma mistura de produtos. Qual a relação de isomeria entre eles? **1 pto** São diastereoisômeros



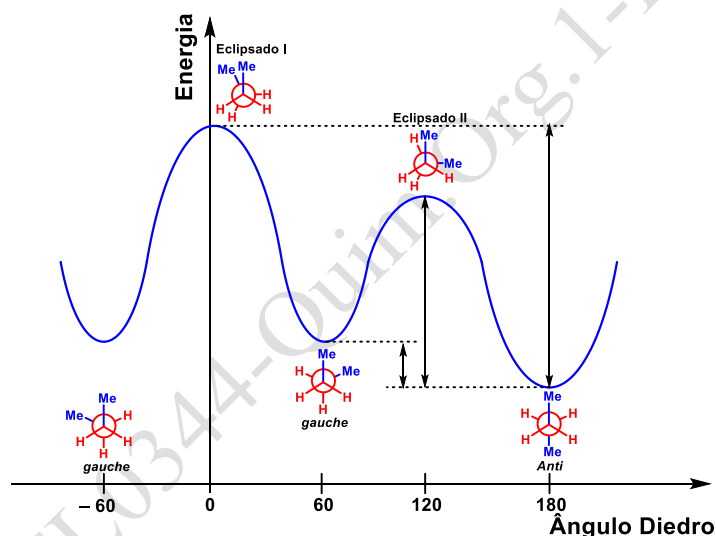
- Mostre **todas** as conformações cadeira para ambos os produtos. Indique qual dos confômeros é o mais estável para cada composto. **4 pts**



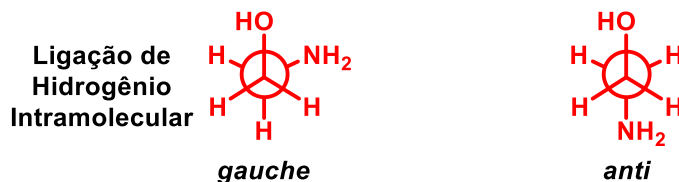
e) Baseado nas conformações descritas no item (d), qual destes compostos é o mais estável? Porque? **4 pts** O isômero *trans* é o mais estável porque - para o padrão de substituição 1,2 - este arranjo permite que ambos os substituintes fiquem em posição equatorial.

4- Sobre análise conformacional de sistemas acíclicos, responda. (22 Pontos)

a) Faça um diagrama de energia potencial qualitativo para as *conformações do butano*, mostrando as respectivas *projeções de Newman* referentes a cada máximo e mínimo (local e global). **6 pts**

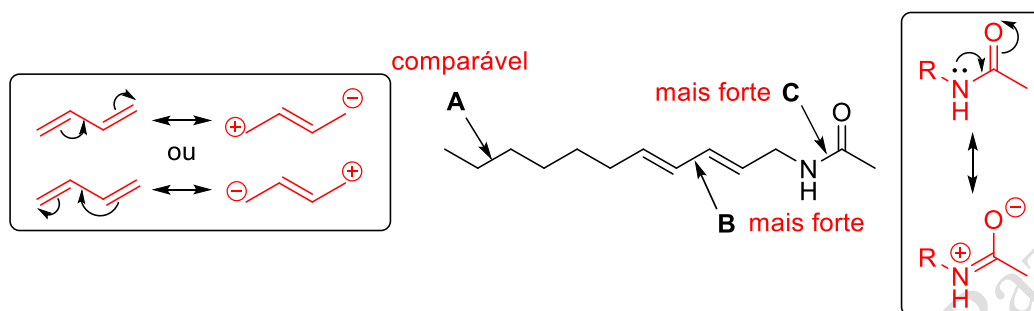


b) Mostre as *duas conformações* de menor energia para o 2-aminoetanol. Qual força atrativa está presente na conformação de menor energia? **3 pts**

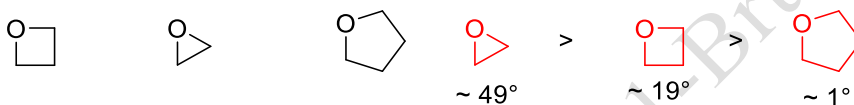


c) Há *duas variações* para a atração do item (b). Qual delas é mais forte? Porque? **2 pts**  $\text{O}-\text{H} \cdots \text{N}$  é mais forte que  $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$ . Isso ocorre porque o oxigênio é mais eletronegativo que o nitrogênio (aceitável até aqui), de modo que o LUMO da ligação  $\sigma^*_{\text{O}-\text{H}}$  tem energia mais baixa que o  $\sigma^*_{\text{N}-\text{H}}$  e o par de elétrons (HOMO) do nitrogênio possui energia mais alta que o do oxigênio.

d) Para o composto a seguir, compare as barreiras rotacionais a volta das ligações **A**, **B** e **C** com a barreira rotacional do butano (*comparável, mais forte ou mais fraca*). Mostre as estruturas de ressonância que justificam sua resposta. **6 pts**



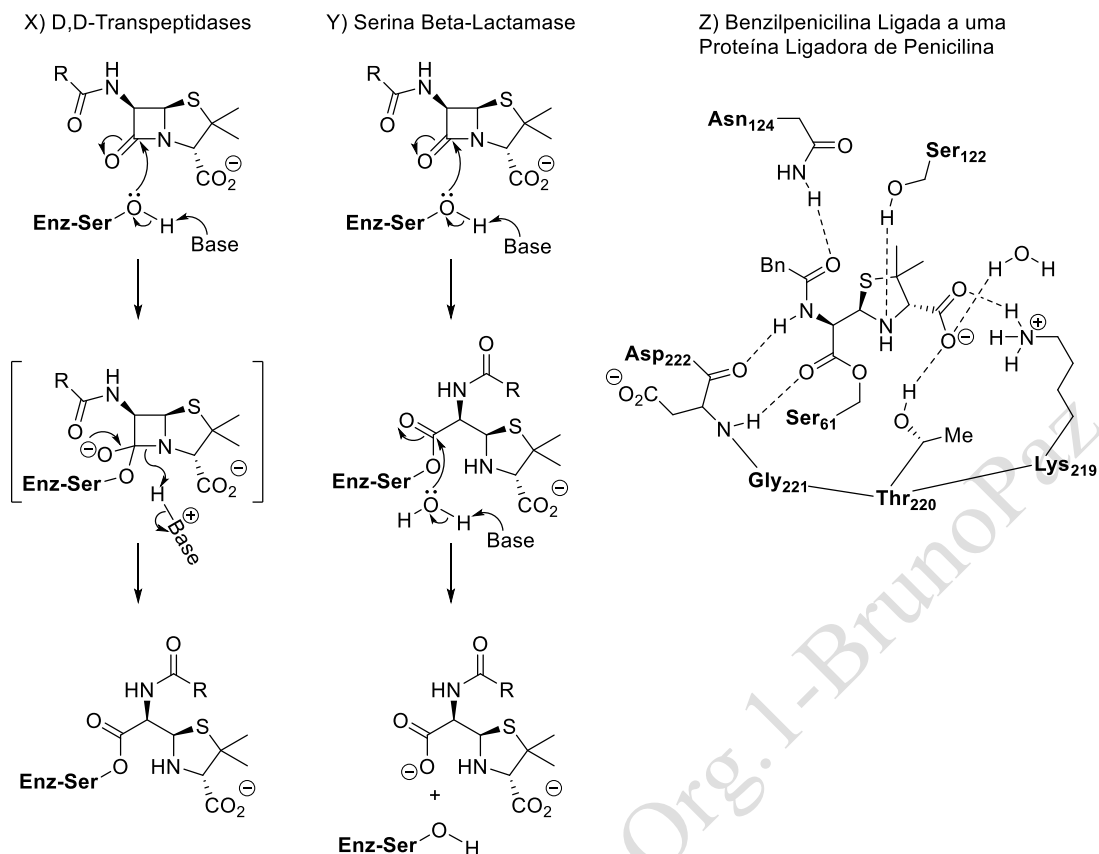
e) Defina tensão angular e coloque em ordem crescente a tensão angular observada nos éteres cíclicos a seguir. **5 pts**



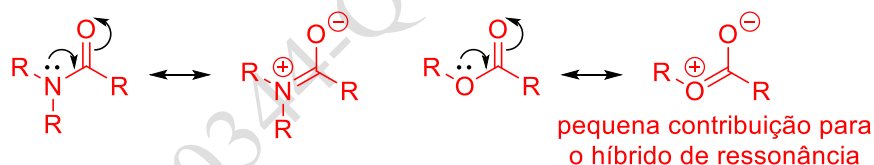
A Tensão Angular é definida como a diferença entre os ângulos internos observados e o ângulo ideal (tetraédrico para o carbono)

5- Beta Lactamas são antibióticos utilizados a mais de 70 anos. Têm como modo de ação inibir de forma covalente (mostrado em **X**) as chamadas "proteínas ligadoras de penicilina". Estas enzimas são chamadas de transpeptidases e são essenciais para a síntese da parede bacteriana. (*J. Med. Chem.* **2019**, 62, 4742).

Um dos mecanismos de resistência a esses antibióticos é a expressão de beta-lactamases, enzimas capazes de hidrolisar as beta-lactamas (mostrado em **Y**) (*Sci. Pharm.* **2018**, 86, 43). **(25 pontos)**



a) Amidas em geral são **mais ou menos estáveis** frente a hidrólise que os respectivos ésteres? Mostre as estruturas de ressonância que justificam sua resposta. **4 pts**



No éster, a estrutura canônica zwitteriônica faz uma contribuição muito pequena para o híbrido de ressonância devido à maior eletronegatividade do oxigênio (este não comporta bem a carga positiva). Isto faz com que a ligação  $\sigma_{C-N}$  de uma amida seja mais forte que a ligação  $\sigma_{C-O}$  de um éster devido ao maior caráter de dupla da ligação  $\sigma_{C-N}$ . Deste modo, uma amida é mais resistente à hidrólise que um éster.

b) Descreva o que faz com que beta-lactamas (anéis de quatro membros) serem muito mais reativas que amidas em geral. **3 pts**

A presença de tensão angular e tensão torcional típicas de anéis pequenos (3 ou 4 membros)

c) Qual a força intermolecular descrita pelos tracejados em Z? **1 pto**

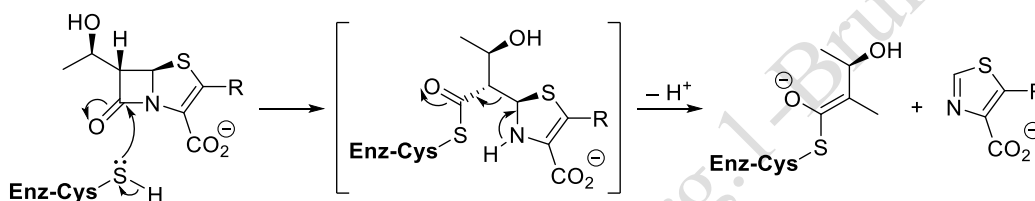
Ligação de Hidrogênio Intramolecular.

d) Três versões desta força intermolecular estão presentes em **Z**. Diga quais são e coloque-as em *ordem crescente* de força *segundo sua ordem típica*. **5 pts**



e) Em **Z**, a versão *tipicamente* mais fraca desta força intermolecular [itens (c) e (d)] é na verdade a mais forte devido à presença de uma interação atrativa adicional. Que interação é essa? **2 pts** Força de atração eletrostática entre o cátion amônio e o ânion carboxilato

Recentemente foi descoberto que na presença de transpeptidases contendo cisteína (L,D-transpeptidases) como sítio nucleofílico, a beta-lactama sofre uma reação de fragmentação ao invés de uma hidrólise (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 1990).



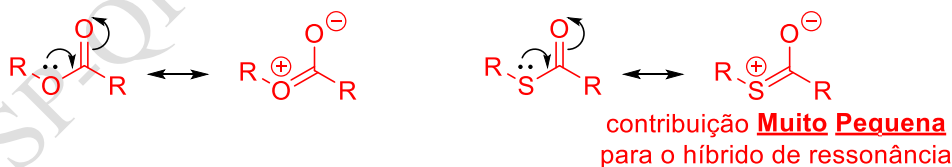
f) Diga se o sistema heterocíclico formado é aromático ou não. Porque? **2 pts**

Sim, atende à regra de Huckel:  $4n+2 = 6$  elétrons  $\pi$ , logo  $n = 1$  (inteiro!)

g) Descreva qual a hibridização do enxofre e do nitrogênio neste heterociclo e em que tipo de orbitais estão seus pares de elétrons. **4 pts** ambos S e N hibridizados em  $sp^2$

N: para de elétrons =  $sp^2$ ; S: 1 par  $sp^2$  (ortogonal ao sist.  $\pi$ ) e outro p (paralelo ao sist.  $\pi$ )

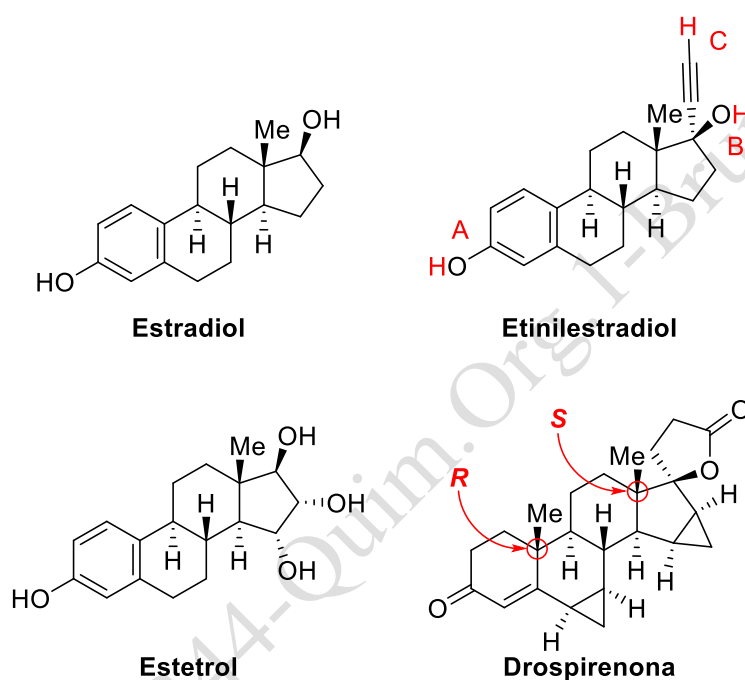
h) Um dos motivos da diferença de reatividade entre as transpeptidases contendo serina ou cisteína como sítio nucleofílico está na *diferença de acidez* do hidrogênio  $\alpha$  à carbonila de ésteres e tioésteres. Diga qual dos dois é mais ácido e porquê. **4 pts**



No tioéster, a estrutura canônica zwitteriônica faz uma contribuição ainda menor que a do éster para o híbrido de ressonância. Apesar do oxigênio ser mais eletronegativo que o enxofre, o orbital do enxofre necessário para realizar uma ligação  $\pi$  é um orbital  $3p$ . Este interage de forma menos eficiente com os orbitais  $2p$  do carbono, diminuindo assim a contribuição desta estrutura canônica para o híbrido, o que diminui o caráter de dupla da ligação  $\sigma_{C-S}$ . Quanto menor a contribuição desta estrutura canônica, maior a acidez da ligação  $\sigma_{C-H}$   $\alpha$  à carbonila. Portanto, o tioéster é mais ácido que o éster.

6- Etinilestradiol foi aprovado como o contraceptivo em 1943 (*Am. J. Obstet. Gynecol.* **1943**, 45, 315). Atualmente é o contraceptivo oral mais utilizado, porém pode causar sérios efeitos colaterais como tromboembolismo venoso (*Contraception* **2021**, 103, 213).

O estetrol é um composto produzido no fígado fetal durante a gravidez e foi descoberto em 1965. Em 2021, uma combinação de estetrol e drospirenona foi aprovada como contraceptivo. Sua tolerabilidade e seus perfis farmacodinâmico e farmacocinético viabilizam evitar vários dos efeitos colaterais observados para o etinilestradiol (*Drugs* **2022**, 82, 1117). (22 Pontos)

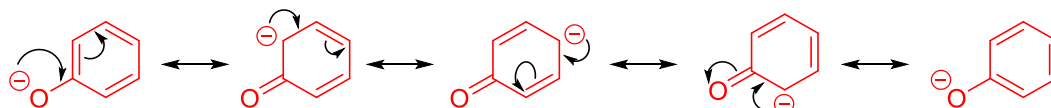


a) Compare a solubilidade em água do estradiol, etinilestradiol, estetrol e drospirenona, deixando claras as *forças intermoleculares* envolvidas. **8 pts**

**Estetrol > Estradiol > Etinilestradiol > Drospirenona**  
 Pode realizar mais Ligações de Hidrogênio maior que a do Estradiol **Cadeia Hidrocarbônica** Só possui grupos funcionais aceptores de ligação de hidrogênio

b) Coloque em ordem crescente os *três hidrogênios mais ácidos* do etinilestradiol. **6 pts**

**Ordem de Acidez: A > B > C.** Em C temos que a carga negativa está sobre um carbono sp. Apesar do seu grande **caráter s** (50%), como o carbono é **menos** eletronegativo que o oxigênio, esta ligação C–H é menos ácida que as ligações O–H presentes em A e B. Já em B temos que a carga negativa do ânion de um fenol esta parcialmente estabilizada por ressonância, ou seja, esta deslocalizada sobre vários átomos.





- c) Compare a acidez do **segundo hidrogênio mais ácido** do estradiol com o **segundo hidrogênio mais ácido** do estetrol (o segundo hidrogênio mais ácido de cada um!). **6 pts**  
O  $pK_{a2}$  do estetrol é mais baixo que o  $pK_{a2}$  do estradiol pois no diânion do estetrol a carga negativa (sobre um dos oxigênios) pode ser estabilizada por duas ligações de hidrogênio intramoleculares devido a presença das outras hidroxilas
- d) Assinale como *R* ou *S* os estereocentros **quaternários** da drospirenona. **2 pts**  
ver esquema

USP-QFL0344-Quim.Org.I-BrunoPaz