

**PROGRAMA NACIONAL
OLIMPÍADAS DE QUÍMICA**

CADERNO DE QUESTÕES

Nome:	
e-mail:	
Sigilo:	



Olimpíada Brasileira de Química 2022

FASE VI

Processo seletivo para as olimpíadas internacionais de química

INSTRUÇÕES

1. O caderno de problemas tem 22 páginas, e o caderno de respostas tem 21 páginas.
2. As questões são idênticas nos textos do caderno de problemas e do de respostas.
3. Certifique-se de inserir seu código em todas as folhas do caderno de respostas.
4. Todos os resultados devem ser escritos nas caixas apropriadas no caderno de respostas.
5. Escreva os cálculos relevantes nas caixas apropriadas quando necessário. Se você fornecer apenas o resultado final para questões complicadas, você não receberá pontos.
6. Use o verso das folhas do caderno de problemas se você precisar de rascunhos.
7. A pontuação discriminada na tabela em cada problema, no caderno de resposta, refere-se apenas ao peso relativo das questões (itens) do problema e não à pontuação absoluta de cada item. A pontuação de cada problema, para composição da nota final, é dada na forma de porcentagem referente à pontuação total.
8. É permitido o uso de calculadora científica não programável.
9. Esta prova tem duração de 5 horas.
10. Você pode ficar com o caderno de problemas.

Constantes físicas, Unidades, Fórmulas e Equações

Constante de Avogadro:	$N_A = 6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
Constante universal dos gases perfeitos:	$R = 8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$
Pressão padrão:	$p^\circ = 1,0 \text{ bar} = 100\,000,0 \text{ Pa}$
Pressão atmosférica:	$p_{atm} = 1 \text{ atm} = 1,013 \text{ bar} = 101\,300,0 \text{ Pa}$
Zero da escala Celsius:	$273,15 \text{ K}$
Constante de Faraday:	$F = 96\,486,0 \text{ C mol}^{-1}$
Constante de Planck:	$h = 6,626 \times 10^{-34} \text{ J s}$
Massa do elétron:	$m_e = 9,109 \times 10^{-31} \text{ kg}$
Velocidade da luz:	$c = 2,998 \times 10^8 \text{ m s}^{-1}$
Energia de um fóton:	$E = hc/\lambda$
Equação do gás ideal:	$pV = nRT$
Primeira lei da termodinâmica:	$\Delta U = q + w$
Entalpia H :	$H = U + pV$
Entropia S :	$S = k_B \ln W$
Variação de entropia:	$\Delta S = q_{rev}/T$
Energia livre de Gibbs:	$G = H - TS$
	$\Delta G^\circ = -RT \ln K$
	$\Delta G^\circ = -zFE_{cel}^\circ$
	$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln Q$
Quociente da reação:	
para a reação $a A + b B \rightleftharpoons c C + d D$	$Q = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$
Variação de entalpia com a temperatura:	$\Delta_r H^\circ(T_2) = \Delta_r H^\circ(T_1) + \Delta_r C_p^\circ(T_2 - T_1)$
Variação de entropia com a temperatura:	$\Delta_r S^\circ(T_2) = \Delta_r S^\circ(T_1) + \Delta_r C_p^\circ \ln T_2/T_1$
Equação de Nernst:	$E = E^\circ - \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_{red}}{c_{ox}}$
Equação de Clausius-Clapeyron	$\ln \frac{p_2}{p_1} = -\frac{\Delta_{vap}H}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right)$
Equação de Kelvin:	$\ln \frac{p}{p_0} = \frac{2\sigma M}{\rho RT r}$
Coefficiente de temperatura	
do potencial de célula padrão:	$\frac{dE_{cel}}{dT} = \frac{\Delta_r S^\circ}{zF}$
Equação da isoterma de Langmuir:	$\theta = ap/(1 + ap)$
Equação de Arrhenius:	$\ln k = \ln A - E_a/RT$
Leis de velocidade integradas:	
Ordem zero:	$[A] = [A]_0 - kt$
Primeira ordem:	$\ln[A] = \ln[A]_0 - kt$
Segunda ordem:	$\frac{1}{[A]} = \frac{1}{[A]_0} + kt$
Meia-vida de um processo de primeira ordem:	$t_{1/2} = \ln 2/k$
Meia-vida de um processo de segunda ordem:	$t_{1/2} = \frac{1}{k[A]_0}$
Dependência da temperatura com a	
constante de velocidade:	$\ln \frac{k_2}{k_1} = -\frac{E_a}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right)$
Equação de Lambert-Beer:	$A = \epsilon lc$

Coeficiente de acidez efetiva:

$$\alpha_{Y(H)} = 1 + [H^+] \beta_1^H + [H^+]^2 \beta_2^H + \dots + [H^+]^6 \beta_6^H$$

Coeficiente do efeito do íon coexistente:

$$\alpha_{Y(H)} = 1 + [N] K_{NY}$$

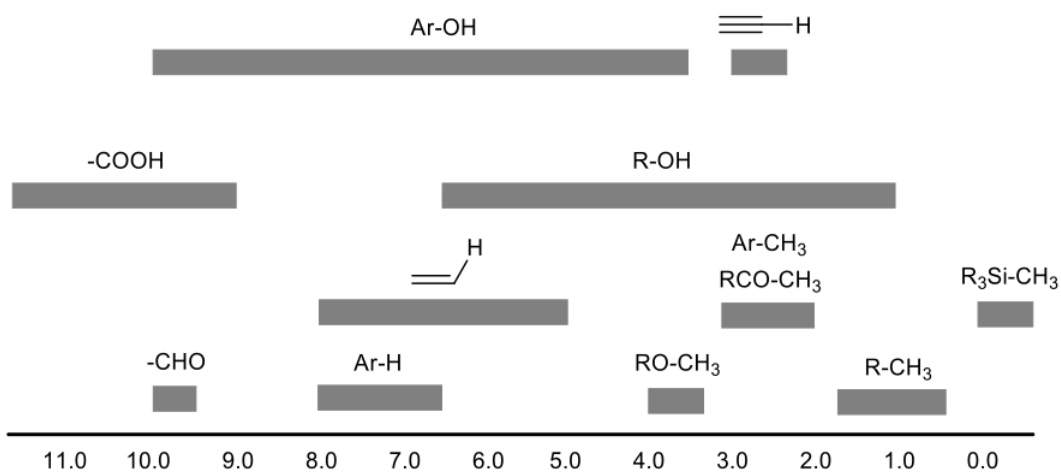
Concentração do íon metálico

no ponto estequiométrico:

$$pM'_{pe} = 1/2(\lg K'_{MY} - \lg c_M^{pe})$$

RMN ^1H

Deslocamentos químicos do hidrogênio (em ppm/TMS)



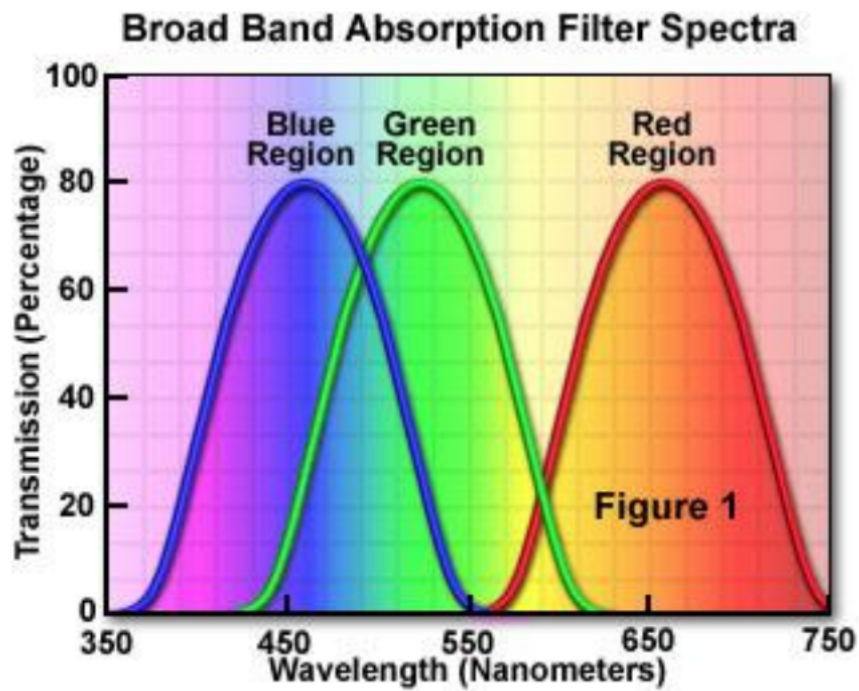
Constantes de acoplamento H-H (em Hz)

Hydrogen type	$ J_{ab} $ (Hz)
$\text{R}_2\text{CH}_a\text{H}_b$	4-20
$\text{R}_2\text{H}_a\text{C}-\text{CR}_2\text{H}_b$	2-12
$\text{RH}_a\text{C}=\text{CRH}_b$	cis: 7-12; trans: 12-18
$\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_a\text{H}_b$	0.5-3
$\text{H}_a(\text{CO})-\text{CR}_2\text{H}_b$	1-3
$\text{RH}_a\text{C}=\text{CR}-\text{CR}_2\text{H}_b$	0.5-2.5

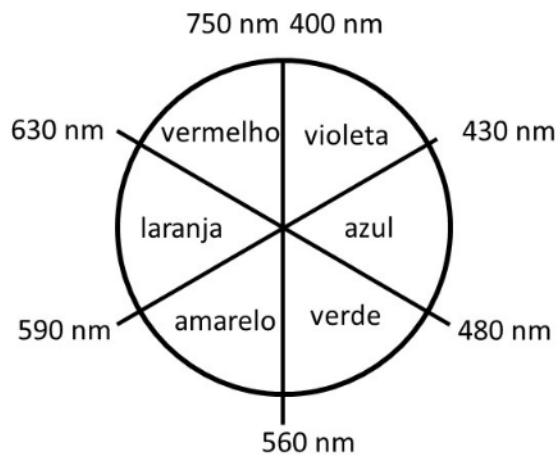
Tabela de espectroscopia IV

Vibrational mode	σ (cm^{-1})	Intensity
alcohol O—H (stretching)	3600-3200	strong
N—H (stretching)	3500-3350	strong
$\equiv\text{C}-\text{H}$ (stretching)	3300	strong
$=\text{C}-\text{H}$ (stretching)	3100-3000	weak
C—H (stretching)	2950-2840	weak
$\text{C}\equiv\text{N}$ (stretching)	2250	strong
$\text{C}\equiv\text{C}$ (stretching)	2260-2100	variable
C=O (stretching)	1850-1690	strong
alkene C=C (stretching)	1680-1600	weak
aromatic C=C (stretching)	1600-1400	weak
CH_2 (bending)	1480-1440	medium
CH_3 (bending)	1465-1440; 1390-1365	medium
C—O—C (stretching)	1250-1050 (several)	strong
C—OH (stretching)	1200-1020	strong

Espectro da luz visível



Disco de Newton



Problema 1:

100 pontos

A preocupação com o aquecimento global como consequência do uso de combustíveis fósseis fez com que as pesquisas envolvendo o aproveitamento de óxidos de carbono (em especial CO e CO₂) se tornassem de primeira importância no século presente. Esse problema versará sobre a reatividade, estrutura e propriedades envolvendo diferentes óxidos de carbono e produtos derivados desses óxidos.

Uma das maiores dificuldades da adição de CO₂ à moléculas orgânicas formando novas ligações C–C é que a reação normalmente ocorre apenas em sítios específicos previamente funcionalizados. O grupo do Prof. Ruben Martin (Nature 545 (2017) 84-88) revolucionou essa adição de CO₂ utilizando um catalisador que, independente do sítio bromado da molécula, gera o mesmo produto após a adição de CO₂.

Numa adição de CO₂ a um bromoalcano de cadeia não-ramificada C₅H₁₁Br (**Composto A**), obteve-se o produto C₆H₁₂O₂ (**Composto B**).

1.1. (10 Pontos) Desenhe todas as possíveis estruturas do **Composto A**.

O espectro de ¹H RMN do **Composto A** gerou os seguintes sinais:

Sinal	δ	Multiplicidade	Integral
a	0,89	Tripleto	3
b	1,32	Sexteto	2
c	1,47	Dubleto	3
d	1,70	Quarteto	2
e	3,73	Sexteto	1

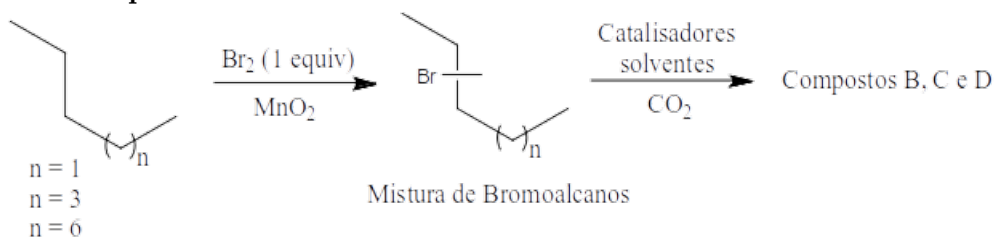
Enquanto o ¹H RMN do **Composto B** gerou os seguintes sinais:

Sinal	δ	Multiplicidade	Integral
f	0,87	Tripleto	3
g	1,27	Multiplete não definido	4
h	1,54	Quinteto	2
i	2,32	Tripleto	2
j	11,35	Singleto	1

1.2. (18 Pontos) Desenhe a estrutura dos **Compostos A** e **B** com base nos dados de RMN. Atribua cada sinal aos hidrogênios correspondentes.

Essa rota permite partir de misturas de alcanos e alkenos (ex: petróleo) sem necessidade de purificação para produzir produtos de interesse comercial após a adição de CO_2 , o que diminui o custo e aumenta a eficiência dos processos.

Para comprovar essa vantagem, os pesquisadores partiram de alcanos com diferentes tamanhos de cadeia, e realizaram uma bromação não seletiva gerando misturas de diferentes intermediários que reagiram com CO_2 sem sofrer nenhum tratamento de separação. Como resultado foi obtido apenas um produto majoritário para cada tamanho de cadeia. Para $n = 1$, foi obtido o **Composto B** descrito anteriormente; para $n = 3$ o **Composto C** e para $n = 6$ o **Composto D**.



1.3. (5 Pontos) Escreva a fórmula molecular dos compostos **C** e **D**.

Foram realizados diversos experimentos partindo-se de misturas dos precursores alcanos com $n = 1, 3$ e 6 em diferentes proporções, gerando diferentes massas de produto como mostrado na tabela abaixo:

Quantidade de precursores alcanos (em mmol)			Massa de produto carboxilado (em g)
Alcano com $n = 1$	Alcano com $n = 3$	Alcano com $n = 6$	
1	1	1	0,237
1	2	2	0,406
3	2	3	0,619

1.4. (16 Pontos) Calcule o rendimento total de conversão para cada alcano nos produtos **B, C** e **D**.

Apesar de os óxidos de carbono CO e CO_2 serem os mais abundantes, outros óxidos podem existir, em especial em ambientes extremos, como fora da Terra. Pesquisas do Prof. Ralf Kaiser do laboratório de Astroquímica da Universidade do Havaí mostraram que o C_5O_2 pode ser utilizado como um traçador da evolução do sistema solar (Astrophys. J. Lett. 818 (2016) L30). Em suas pesquisas, observou-se que esse óxido pode ser formado pela irradiação de CO(s) à 5 K por elétrons de alta energia, provavelmente pela reação $\text{C}_4\text{O} + \text{CO} \longrightarrow \text{C}_5\text{O}_2$ onde C_4O é um intermediário também formado durante a irradiação.

1.5. (6 Pontos) Desenhe a estrutura de Lewis mais provável para o C_5O_2 .

1.6. (10 Pontos) Sabendo que o intermediário C_4O é linear, desenhe uma estrutura de Lewis possível para essa molécula identificando as cargas formais.

O óxido C_4O_2 foi o primeiro óxido do tipo $C_{2n}O_2$ a ser detectado experimentalmente, ao se mimetizar condições siderais. Uma de suas possíveis sínteses é pela reação **(1)**:



sendo que o $C_3O(g)$ é formado pela reação **(2)** (que ocorre muito mais rapidamente que a reação **(1)**)



Foi testada uma reação à 500 K, onde no tempo $t = 0$, foi misturado quantidades estequiométricas de C_2O , C e CO.

- 1.7. (25 Pontos) Considerando a constante de equilíbrio em termos de concentração, esboce um gráfico de concentração pelo tempo do CO, C_3O e C_4O_2 , indicando as concentrações finais (em termos da concentração inicial de CO). Indique todos os cálculos realizados.

Ainda em condições siderais, recentemente foi observado que meteoritos como o Lewis Cliff85311 (Nature Communications 10 (2019) 2777) trouxeram para a Terra compostos organometálicos como $[Fe(CN)_5(CO)]^{3-}$ e $[Fe(CN)_4(CO)_2]^{2-}$ que podem ter sido fontes importantes de CN^- livre.

- 1.8. (10 Pontos) Desenhe as duas estruturas possíveis da molécula $[Fe(CN)_4(CO)_2]^{2-}$ e indique qual deve ser a mais estável considerando a teoria da repulsão dos pares de elétrons da camada de valência.

Problema 2:

100 pontos

A cinética enzimática é um ramo da bioquímica que estuda a velocidade das reações químicas catalisadas por enzimas. Ela envolve a determinação dos parâmetros cinéticos, como a constante de velocidade e a afinidade do substrato, e a compreensão dos mecanismos de catálise enzimática. A cinética enzimática é importante para entender como as enzimas funcionam em nível molecular, regular sua atividade e aplicá-las em áreas como biotecnologia e medicina.

O mecanismo mais simples para a catálise enzimática é dado a seguir:



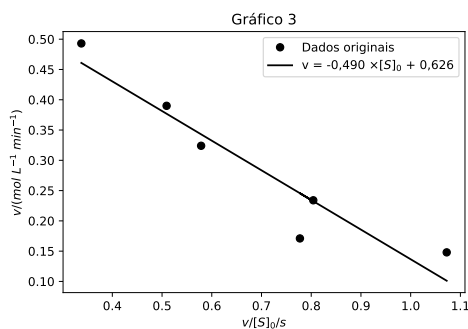
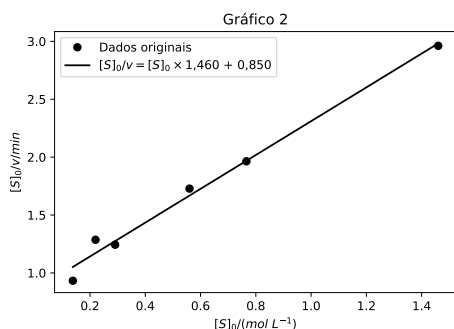
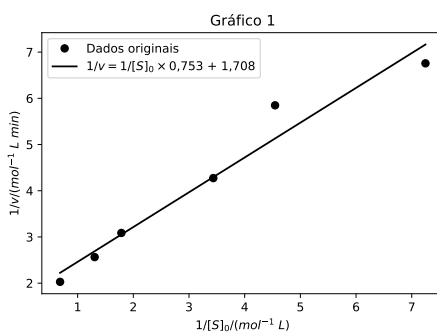
Esse mecanismo foi proposto em 1913 por Leonor Michaelis e Maude Menten e hoje é conhecido como mecanismo de **Michaelis-Menten**. A forma mais conhecida da equação de Michaelis-Menten é dada por

$$v = \frac{v_{max}[S]_0}{K_M + [S]_0} = \frac{v_{max}}{K_M/[S]_0 + 1} \quad (2)$$

em que $v_{max} = k_2[E]_0$ é a velocidade máxima que a reação pode assumir, $[E]_0$ é a concentração inicial da enzima, $[S]_0$ é a concentração inicial do substrato e K_M é a constante de Michaelis.

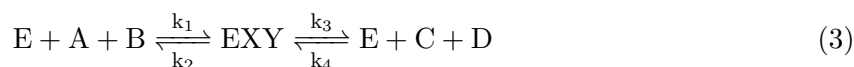
Experimentalmente, os valores de K_M e v_{max} costumam ser obtidos linearizando-se a equação de Michaelis-Menten.

Os gráficos a seguir mostram as retas obtidas para 3 formas diferentes de linearização da equação de Michaelis-Menten com as respectivas equações.



- 2.1. (30 Pontos) Determine o valor de K_M e v_{max} para cada um dos 3 gráficos. Justifique com as equações.
- 2.2. (8 Pontos) Com base no valor de v_{max} calculado pelo gráfico 1, determine o número de moléculas de substrato que devem ser convertidas em 100 minutos por molécula de enzima quando a concentração inicial da enzima é $0,25 \text{ mol L}^{-1}$. Caso você não tenha conseguido calcular v_{max} para o gráfico 1 no item anterior, considere que $v_{max} = 0,625 \text{ mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$.
- 2.3. (4 Pontos) Uma regressão linear padrão de uma variável \mathbf{y} por uma variável \mathbf{x} assume que \mathbf{x} é uma variável independente, medida sem erros, e \mathbf{y} é uma variável dependente com erro distribuído normalmente. Qual dos 3 gráficos representa a equação de uma reta na qual não é possível que a variável independente seja medida sem erros?
- Gráfico 1
- Gráfico 2
- Gráfico 3

A equação de Michaelis-Menten mostrada anteriormente (equação 2) é aplicada ao caso mais simples de cinética enzimática, no qual temos apenas uma enzima, um substrato e um único produto (mecanismo 1). No entanto, para casos mais complicados, também é possível obter equações semelhantes. Considere o mecanismo a seguir em que dois substratos reagem com a enzima para formar um complexo intermediário e, finalmente, dois produtos



Aplicando a aproximação do estado estacionário para o intermediário formado, é possível obter a seguinte expressão para a velocidade inicial da reação direta de consumo dos reagentes

$$-\left(\frac{d[A]}{dt}\right)_{t=0} = \frac{v_d}{1 + K_{AB}/([A][B])} \quad (4)$$

em que o subscrito $t = 0$ significa que as concentrações dos produtos podem ser consideradas iguais a zero nesse instante de tempo. Podemos ver que essa equação tem a mesma forma da equação de Michaelis-Menten para o caso mais simples.

- 2.4. (40 Pontos) Mostre que a equação 4 está de acordo com o mecanismo 3 e mostre que $v_d = k_3[E]_0$ e $K_{AB} = (k_2 + k_3)/k_1$.

A constante de Michaelis tem um significado físico. Ela representa a concentração do reagente para a qual a velocidade da reação é metade do valor máximo. No caso do mecanismo apresentado acima, que envolve dois reagentes, ela deve representar o produto das concentrações dos reagentes ($[A][B]$) para o qual a velocidade da reação direta é metade da velocidade máxima ($v_d/2$).

- 2.5. (8 Pontos) Mostre que quando a velocidade da reação é $v_d/2$, $K_{AB} = [A][B]$.

Uma equação similar à equação 4 pode ser obtida considerando-se a reação inversa

$$-\left(\frac{d[C]}{dt}\right)_{t=0} = \frac{v_r}{1 + (K_{CD}/[C][D])} \quad (5)$$

em que $K_{CD} = (k_2 + k_3)/k_4$ e $v_r = k_2[E_0]$.

- 2.6. (10 Pontos) Utilizando parâmetros cinéticos é possível obter a constante de equilíbrio da reação global. Considerando que v_d e v_r são determinados para a mesma concentração total de enzima, determine a expressão para a constante de equilíbrio da reação global (mecanismo 3) em função de v_d , v_r , K_{AB} e K_{CD} .

Problema 3:

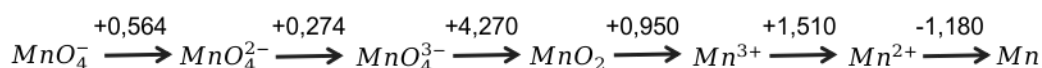
100 pontos

As tecnologias de armazenamento de energia eletroquímica são consideradas as candidatas mais promissoras para integração com a geração de energia renovável. Neste contexto, as baterias de fluxo redox (RFB) têm apresentado alta flexibilidade nos planejamentos das saídas de energia, sendo inclusive já implantadas em diversas escalas em todo o mundo. As RFBs de zinco-manganês (Zn-Mn) têm atraído considerável atenção devido às suas vantagens de baixo custo, alta densidade de energia, larga janela de voltagem e respeito pelo meio ambiente. Apesar disso, existem inconvenientes e desafios significativos para o uso prático das RFBs de Zn-Mn.

As principais semi-reações catódicas na descarga da RFB citada, envolvem a redução de $MnO_2(s)$ para $Mn^{2+}(aq)$ e de $Mn^{3+}(aq)$ para $Mn^{2+}(aq)$.

- 3.1. (12 Pontos) Escreva as semi-reações, em meio ácido, e calcule os seus potenciais padrão de eletrodo, utilizando as informações do diagrama de Latimer mostrado abaixo (para pH 0).

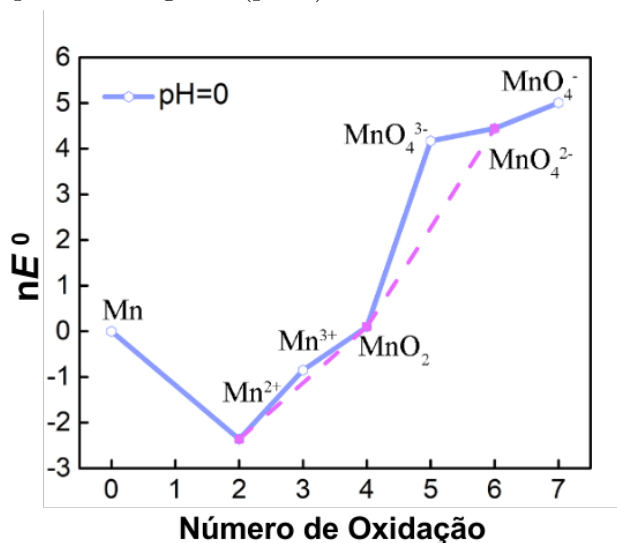
Diagrama de Latimer para o Manganês (pH 0):



Nas RFBs de Zn-Mn convencionais, as reações redox baseadas no Mn envolvem, no carregamento, a oxidação de Mn^{2+} para MnO_2 e Mn^{3+} , sendo a presença deste último, um problema, uma vez que ele sofre desproporcionamento. Nesta reação, o MnO_2 formado é distribuído de forma desigual sobre a superfície do eletrodo e assim é “esfoliado” para o eletrólito, resultando em baixa reversibilidade do processo MnO_2/Mn^{2+} e deterioração da capacidade da RFB.

- 3.2. (12 Pontos) Qual a diferença de potencial padrão para a reação de desproporcionamento do Mn^{3+} em Mn^{2+} e MnO_2 ? Escreva também as semi-reações envolvidas, com seus respectivos potenciais padrões e a reação global.
- 3.3. (4 Pontos) Qual o efeito provocado pela diminuição do pH do meio eletrolítico na referida RFB sobre a reação de desproporcionamento citada e sobre a reversibilidade da reação (MnO_2/Mn^{2+}) de descarga no cátodo? Assinale a opção correta abaixo:
- favorece e favorece, respectivamente.
 - favorece e desfavorece, respectivamente.
 - desfavorece e favorece, respectivamente.
 - desfavorece e desfavorece, respectivamente.
- 3.4. (12 Pontos) Com base no diagrama de Frost para o manganês, em pH 0, mostrado abaixo, escreva a reação de comproporcionamento ou desproporcionamento, se for o caso, envolvendo os íons hipomanganato, manganato e o dióxido de manganês. Calcule a diferença de potencial desse processo.

Diagrama de Frost para o Manganês (pH 0):



Em soluções aquosas dos cátions Mn^{3+} e Mn^{2+} , a oxidação para MnO_2 pode significativamente facilitada pela estrutura octaédrica inerente ao aquocomplexo $[\text{Mn} \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$. Ao adaptar o ambiente de coordenação do manganês e substituir as moléculas de água ligadas por outro complexante, a reação de desproporcionamento, inconveniente para a RFB de Zn-Mn, pode ser efetivamente suprimida.

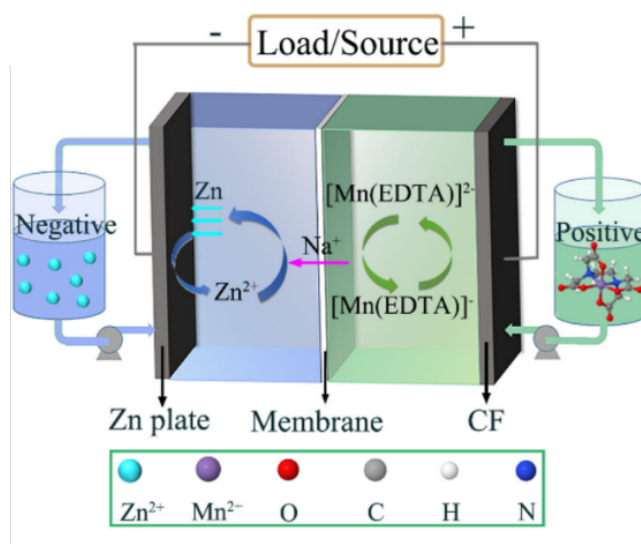
3.5. (6 Pontos) Considerando o exposto acima, qual deve ser valor máximo do potencial, nas condições-padrão, para a semi-reação catódica, $[\text{Mn-L}]^{3+}/[\text{Mn-L}]^{2+}$, de modo a suprimir completamente o desproporcionamento do $\text{Mn}^{3+}(\text{aq})$? Justifique sucintamente.

Observações: 1) implicitamente consideramos apenas aspectos termodinâmicos; 2) considere que “L” corresponde a um quelante neutro que reage com os cátions numa reação estequiométrica de 1:1 com 100% de rendimento e que 3) a complexação não interfere em nenhum dos potenciais de redução mostrados no diagrama de Latimer, exceto naquele da redução $\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{2+}$.

Do ponto de vista termodinâmico, no cátodo da RFB aqui citada, é necessário que as constantes de equilíbrio de formação dos complexos $[\text{Mn-L}]^{3+}$ e $[\text{Mn-L}]^{2+}$, nas condições-padrão sejam diferentes entre si e tenha valores apreciáveis, para que o “acoplamento” dos equilíbrios correspondam a um processo global $[\text{Mn-L}]^{3+}/[\text{Mn-L}]^{2+}$ com energia livre de Gibbs apropriada para suprimir o inconveniente desproporcionamento. Observação: os equilíbrios citados são: 1) redução do $\text{Mn}^{3+}(\text{aq})$ para $\text{Mn}^{2+}(\text{aq})$; 2) reação de formação do $[\text{Mn-L}]^{2+}$ a partir de $\text{Mn}^{2+}(\text{aq})$ e L, com constante de formação, K_{F1} ; 3) reação de formação do $[\text{Mn-L}]^{3+}$ a partir de $\text{Mn}^{3+}(\text{aq})$ e L, com constante de formação, K_{F2} .

3.6. (20 Pontos) Demonstre que $E^0(\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{2+}) = E^0([\text{Mn-L}]^{3+}/[\text{Mn-L}]^{2+})$, se $K_{F1} = K_{F2}$. Utilize equações químicas apropriadamente.

Num determinado estudo, a complexação aqui discutida foi realizada com o EDTA, formando-se os complexos: $[\text{MnY}]^{2-}$ e $[\text{MnY}]^{-}$ (o complexante é representado pelo íon Y^{4-} , proveniente da desprotonação do EDTA), com constantes de formação, K_1 e K_2 , respectivamente. A figura abaixo mostra o esquema da RFB, evidenciando o ânodo de zinco, cujo potencial padrão de redução equivale a $-0,760$ V. Percebe-se que as soluções são bombeadas para dentro das câmaras da RFB, sendo estas separadas por uma membrana. Adicionalmente, no ânodo há uma placa de zinco, enquanto que no cátodo há uma placa de fibra de carbono (CF).



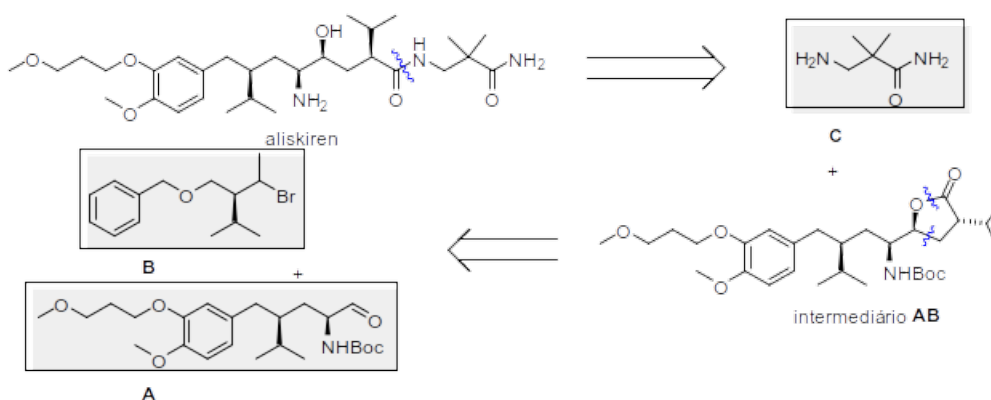
O sistema foi estudado com voltametria cíclica, sob temperatura de 25 °C, sendo o potencial da semi-reação $[\text{MnY}]^{-}/[\text{MnY}]^{2-}$ determinado como sendo $+0,600$ V, enquanto o potencial da semi-reação, sem o EDTA, ou seja, $\text{Mn}^{3+}(\text{aq})/\text{Mn}^{2+}(\text{aq})$ mostrou o valor de $+1,275$ V, nas mesmas condições (inclusive de concentração de íons).

- 3.7. (20 Pontos) Se o valor da constante de formação do complexo $[\text{MnY}]^{2-}$ é $K_1 = 6,2 \times 10^{13}$, qual o valor da constante de formação, K_2 , do complexo $[\text{MnY}]^{-}$?
- 3.8. (14 Pontos) Se a RFB montada da forma como mostrada acima, apresenta uma voltagem máxima de $+1,660$ V durante uma descarga, qual é a concentração molar de íons zinco no anodo, neste momento? Observação: considere que, no momento da medida da voltagem, no cátodo há apenas a semi-reação: $[\text{MnY}]^{-}/[\text{MnY}]^{2-}$ com potencial de $+0,600$ V.

Problema 4:

120 pontos

O aliskiren é o princípio ativo de um medicamento utilizado para o tratamento de hipertensão. Esse fármaco anti-hipertensivo foi lançado no mercado em 2017. Compostos de estrutura complexa, como o aliskiren, podem ser sintetizados a partir de compostos mais simples ou intermediários sintéticos. Esses, por sua vez, podem ser identificados através de uma análise retrossintética, que constitui uma das estratégias para a concepção de rotas sintéticas. Uma análise retrossintética do aliskiren está ilustrada no Esquema 1.



Esquema 1 - Análise retrossintética do aliskiren.

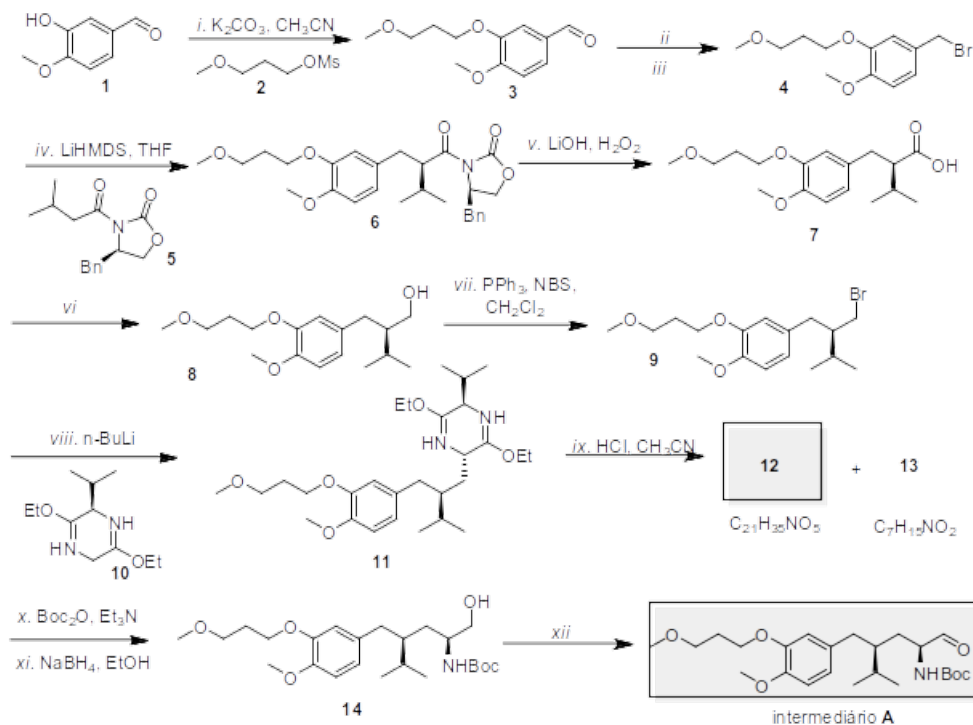
Um dos maiores desafios na síntese do aliskiren consiste na introdução de centros de quiralidade na molécula, o que pode ser feito com a utilização de auxiliares quirais.

Com base no Esquema 1, responda as questões a seguir:

- 4.1. (10 Pontos) Informe o número de centros de quiralidade presentes no aliskiren e o número de estereoisômeros que seriam produzidos (incluindo o próprio aliskiren) caso todos os centros de quiralidade sofressem racemização.
- 4.2. (5 Pontos) Assinale a alternativa a seguir que **NÃO** apresenta um grupo funcional presente no intermediário **AB**.

- Cetona
- Carbamato
- Lactona
- Éter
- Grupo aromático

Cada intermediário gerado na análise retróssintética do aliskiren pode, ainda, ser sintetizado a partir de compostos mais simples e comercialmente disponíveis. O composto **A**, por exemplo, pode ser sintetizado através da sequência de reações ilustrada no Esquema 2.



Esquema 2 - Síntese do composto **A**, intermediário sintético do aliskiren.

De acordo com o Esquema 2, responda:

4.3. (5 Pontos) Assinale a alternativa que melhor descreve a função do reagente K_2CO_3 na etapa *i*.

- Nucleófilo
 Base
 Ácido de Lewis
 Eletrófilo
 Grupo de saída

4.4. (5 Pontos) Assinale a alternativa que apresenta as condições reacionais que poderiam ser utilizadas nas etapas *ii* e *iii*, respectivamente, para a obtenção do intermediário **4**.

- ii.* $KMnO_4$, calor; *iii.* KBr , DMF
 ii. $NaBH_4$; *iii.* KBr , DMF
 ii. $NaBH_4$, $EtOH$; *iii.* PBr_3 , CH_2Cl_2
 ii. Pd/C , H_2 ; *iii.* Br_2 , CCl_4
 ii. $NaBH_3CN$, THF ; *iii.* NBS , CCl_4

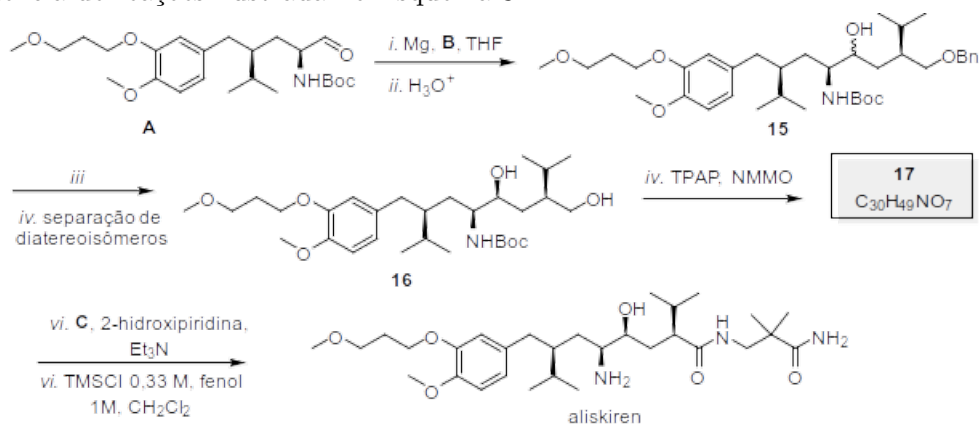
4.5. (5 Pontos) Dê a configuração absoluta do composto **5**.

4.6. (5 Pontos) Assinale a alternativa que apresenta os reagentes que poderiam ser utilizados nas etapas *vi*, para a transformação de **7** em **8**; e *xii*, para a conversão de **14** no composto **A**, respectivamente.

- vi.* LAH, THF; *xiii.* DMSO, ClCOCOCl, Et₃N, CH₂Cl₂
- vi.* NaBH₄, EtOH; *xiii.* PCC, CH₂Cl₂
- vi.* Pd/C, EtOH; *xiii.* H₂CrO₄, H₂O, acetona
- vi.* NaBH₃CN, THF ; *xiii.* H₂CrO₄, H₂O, acetona
- vi.* DIBAL-H, H₃O⁺; *xiii.* DMSO, ClCOCOCl, Et₃N, CH₂Cl₂

4.7. (20 Pontos) Dê a estrutura dos compostos **12** e **13**.

Nas etapas finais da síntese do aliskiren a partir dos compostos **A**, **B** e **C**, realiza-se a sequência de reações ilustrada no Esquema 3.



Esquema 3 – Síntese do aliskiren a partir dos compostos **A**, **B** e **C**.

4.8. A primeira etapa da síntese do aliskiren (Esquema 3) consiste na reação entre um aldeído (Composto **A**) e um composto organometálico resultante da reação de **B** com Mg.

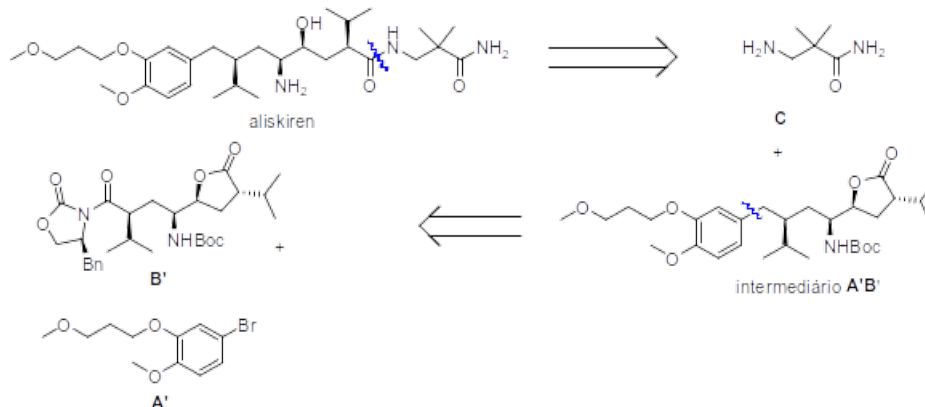
- a) (10 Pontos) Dê a estrutura do organometálico formado a partir do composto **B** e Mg.
- b) (10 Pontos) Dê a estrutura do produto que seria formado caso, em lugar do composto **A**, fosse utilizado seu respectivo éster metílico.

4.9. (5 Pontos) Quais dos seguintes reagentes poderiam ser usados na etapa *iii* para fornecer o composto **16**?

- iii.* CF₃COOH, H₂O
- iii.* Piperazina, DMF
- iii.* NaOH, H₂O
- iii.* HF, H₂O
- iii.* Pd(OH)₂, H₂

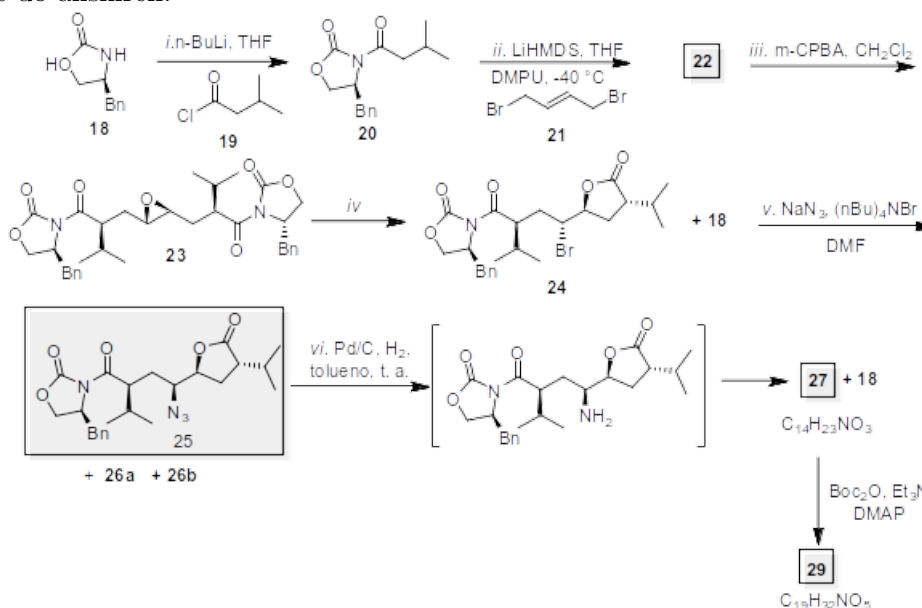
4.10. (10 Pontos) Na etapa *v*, o agente oxidante TPAP é utilizado na presença de N-metil-morfolina N-óxido, levando à obtenção do intermediário **17**, um composto que, além do anel benzênico, possui outra unidade cíclica. Dê a estrutura do composto **17**.

Uma outra análise retróssintética para o aliskiren propõe sua síntese a partir dos compostos A', B' e C, conforme ilustrado no Esquema 4.



Esquema 4 – Análise retróssintética alternativa do aliskiren para identificação dos precursores sintéticos A', B' e C.

Em uma tentativa de sintetizar o composto B' através da rota sintética apresentada no Esquema 5, obteve-se, em seu lugar, o composto **29**, que também pode ser utilizado na síntese do aliskiren.



Esquema 5 – Tentativa de síntese do composto B'.

4.11. A síntese de **29** se inicia com a reação do auxiliar quiral **18** e do cloreto de acila **19**, seguida de reação com 1,4-dibromobut-2-eno (**21**) para a obtenção do intermediário **22**. O composto **23**, obtido a partir de **22**, por sua vez é convertido em **24** em uma reação que envolve ciclização com perda do auxiliar quiral **18**. A substituição de bromo por um grupo azida, seguida de hidrogenação, gera uma amina que, nas condições reacionais, sofre ciclização gerando o composto **28**, que é então protegido com Boc₂O para gerar o composto **29**.

a) (15 Pontos) Dê a estrutura dos compostos **22**, **27** e **28**.

b) (5 Pontos) Qual dos reagentes a seguir poderia ser utilizado na etapa *iv* para a conversão de **23** em **24**.

- iv.* LiBr
- iv.* Br₂
- iv.* NBS
- iv.* CH₃Br
- iv.* HOBr

c) (10 Pontos) Na reação para a obtenção de **25**, são formados dois subprodutos **26a** e **26b**. Esses compostos são isômeros, possuem fórmula molecular C₂₄H₃₁NO₅ e sua formação resulta da ação da azida como base. Dê as fórmulas estruturais para **26a** e **26b**.

Códigos e fórmulas:

DIBAL-H – Hidreto de diisobutilalumínio

DCM – Diclorometano

DMF – N,N-dimetilformamida

DMPU - N,N'-Dimetilpropileno uréia

DMSO – Dimetilsulfóxido

DMAP – 4-(N,N-dimetilamino)piridina

AcOH – Ácido acético

THF – Tetraidrofurano

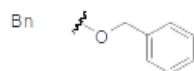
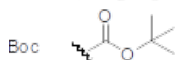
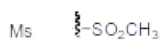
LAH – Tetraidreto de lítio e alumínio

m-CPBA – ácido m-cloro-perbenzoico

NBS – N-bromosuccinimida

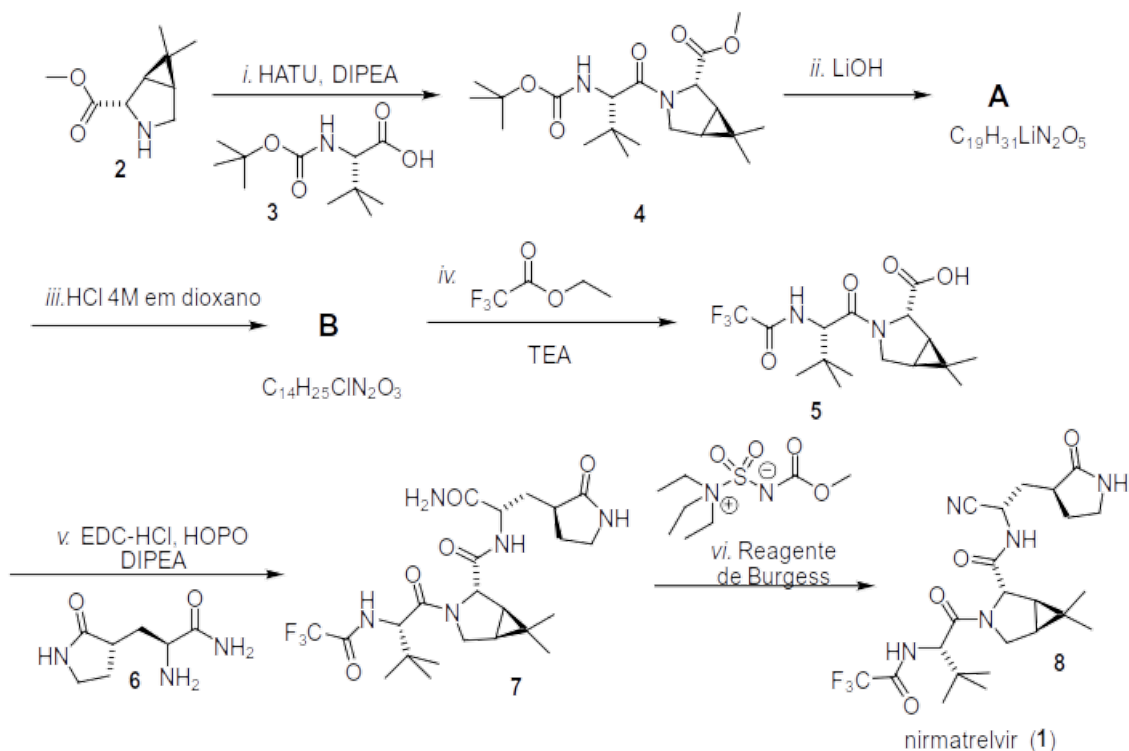
PCC – clorocromato de piridínio

TMSCl – cloreto de trimetilsilila ou clorotrimetilsilano



Problema 5:
100 pontos

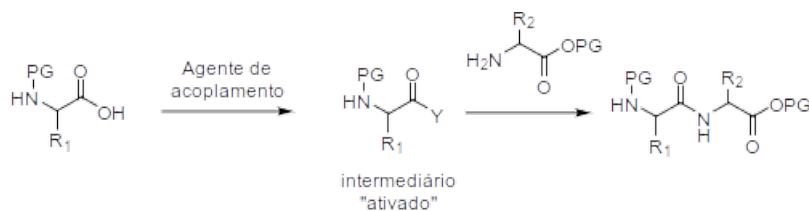
O nirmatrelvir é um dos princípios ativos do medicamento Paxlovid[®], desenvolvido para o tratamento de Covid-19. Este composto tem estrutura bastante semelhante à de um oligopeptídeo e apresenta vários centros de quiralidade. Uma rota sintética para a obtenção do nirmatrelvir é apresentada no esquema 1.



Esquema 1. Síntese do nirmatrelvir a partir do éster **2**.

- 5.1. (10 Pontos) Dê estrutura dos compostos **A** e **B**.
- 5.2. (10 Pontos) Dê o número de centros de quiralidade presentes na estrutura do composto **2** e o número de estereoisômeros possíveis para este composto (incluindo o estereoisômero **2**).

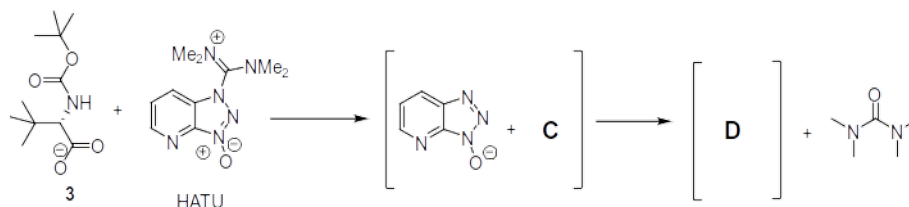
A formação de ligações peptídicas são etapas-chave na síntese de um peptídeo. Entre as estratégias mais utilizadas para efetuar esse tipo de reação está a “ativação” do grupo carboxila de um dos aminoácidos ou resíduo de aminoácido, convertendo-o, com a utilização de um “agente de acoplamento”, em um grupo mais reativo frente a um nucleófilo (Esquema 2). As reações de formação de ligação peptídica podem ser desafiadoras, pois devem ocorrer de modo que o produto seja obtido rapidamente, com o maior rendimento possível e, sobretudo, sem que haja racemização dos centros de quiralidade presentes nos intermediários e no produto.



Esquema 2. Formação de ligação peptídica pela ativação do grupo carboxila.

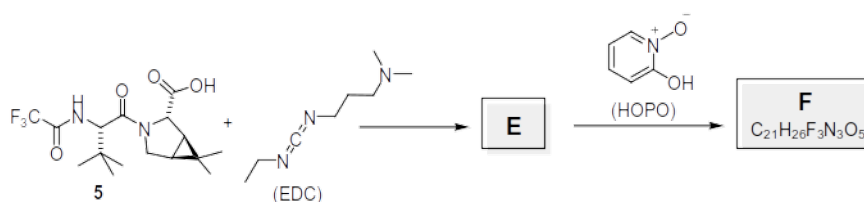
Na síntese do nirmatrelvir, essas etapas são realizadas utilizando-se como reagente de acoplamento HATU, na presença de DIPEA (Esquema 3), para a conversão de **3** no intermediário **4**. Outro exemplo dessa reação é ilustrado pelo uso de EDC na presença de HOPO e DIPEA para a conversão de **5** em **6** (esquema 4). Em ambos os casos, a utilização desses reagentes tem como fim “ativar” o grupo carboxila, convertendo-o em um grupo mais reativo frente ao ataque de um nucleófilo.

- 5.3. (10 Pontos) A reação de acoplamento com HATU não requer adição de carbodiimida. Analise o Esquema 3 e forneça as fórmulas estruturais de **C** e do “intermediário ativado” **D**.



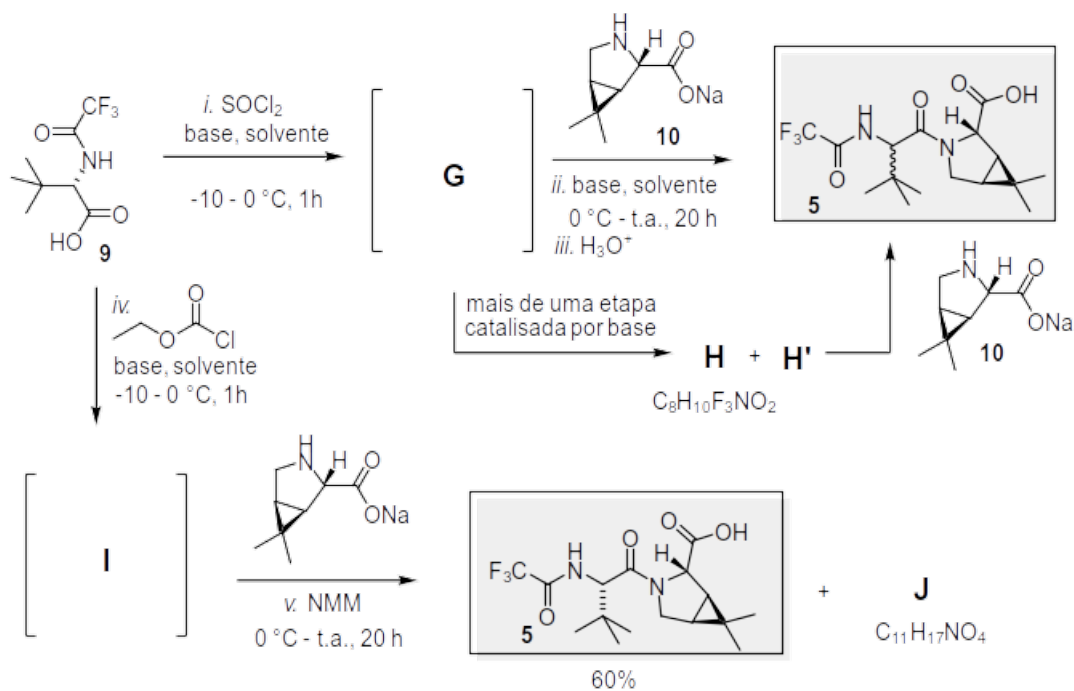
Esquema 3. Ativação de **3** para formação de ligação peptídica.

- 5.4. (20 Pontos) No caso do acoplamento que utiliza EDC e HOPO, inicialmente forma-se, a partir de **5** e EDC, uma O-ácilureia (**E**), que por sua vez reage com HOPO, gerando o “intermediário ativado” **F** (Esquema 4). Dê a estrutura da O-ácilureia **E** e do intermediário ativado **F**, gerados durante a reação que leva à obtenção do composto **7**.



Esquema 4. Reação de ativação de **5** para posterior formação de ligação peptídica.

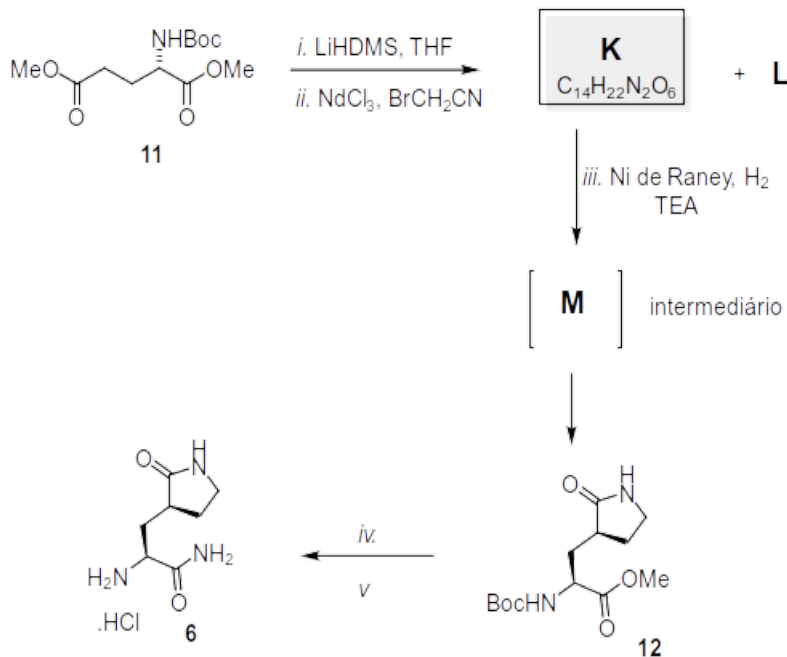
Visando sintetizar o intermediário **5**, realizaram-se reações utilizando-se cloreto de tionila e cloroformato de etila para ativação do grupo carboxila do composto **9**, conforme o Esquema 5. A utilização de cloreto de tionila levou ao produto com baixo excesso enantiomérico, devido à formação de um intermediário cíclico racêmico (enantiômeros **H** e **H'**) a partir do intermediário **G**. A utilização de cloroformato de etila levou a baixos rendimento devido à formação do produto não desejado **J**.



Esquema 5. Estratégias de síntese do intermediário **5**.

- 5.5. (25 Pontos) Dê as estruturas dos compostos **G**, **H**, **H'**, **I** e **J**.
- 5.6. (5 Pontos) Qual das seguintes combinações de solvente e base **NÃO** pode ser usada na etapa de obtenção de **G**.
- i.* DMF, TEA
 - i.* THF, *N*-metilmorfolina
 - i.* THF, NH_3
 - i.* THF, DIPEA
 - i.* AcOEt, *N*-metilmorfolina

Uma rota sintética para a obtenção do intermediário **6** está ilustrada no esquema Esquema 6. Na primeira reação forma-se o composto desejado **K** e seu estereoisômero **L**. **K** é convertido no intermediário **M**, que cicliza para formar o composto **12**.



Esquema 6. Síntese de **6**, intermediário para o preparo do nirmatrelvir.

5.7. (10 Pontos) Dê as fórmulas estruturais dos compostos **K**, **L** e **M**.

5.8. (5 Pontos) Assinale a alternativa que apresenta condições reacionais adequadas para as etapas *iv* e *v*.

- iv.* NH₃, MeOH; *v.* HCl, isopropanol
- iv.* NH₃, MeOH; *v.* LiOH, H₂O
- iv.* NaCN, NaBH₄; *v.* CF₃COOH, THF
- iv.* NaNH₂, H₂O; *v.* HCl, isopropanol
- iv.* HCl, isopropanol; *v.* NH₃, H₂O

5.9. (5 Pontos) Na etapa *ii* da rota sintética para a obtenção de **6**, o NdCl₃ é utilizado como ácido de Lewis. Durante a otimização da reação, diversos compostos foram testados para desempenhar a função do NdCl₃. Assinale a alternativa NÃO apresenta um composto que poderia ter sido utilizado para essa finalidade.

- LaCl₃
- MgBr₂
- InCl₃
- CHCl₃
- AlCl₃

Códigos e fórmulas:

DIBAL-H – Hidreto de diisobutilalumínio

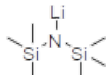
DIPEA – N,N-diisopropiletilamina (nome IUPAC: N-etil-N-isopropilpropan-2-amina)

AcOEt – Acetato de etila

THF – Tetraidrofurano

TEA - Trietilamina

LiHMDS



NMM

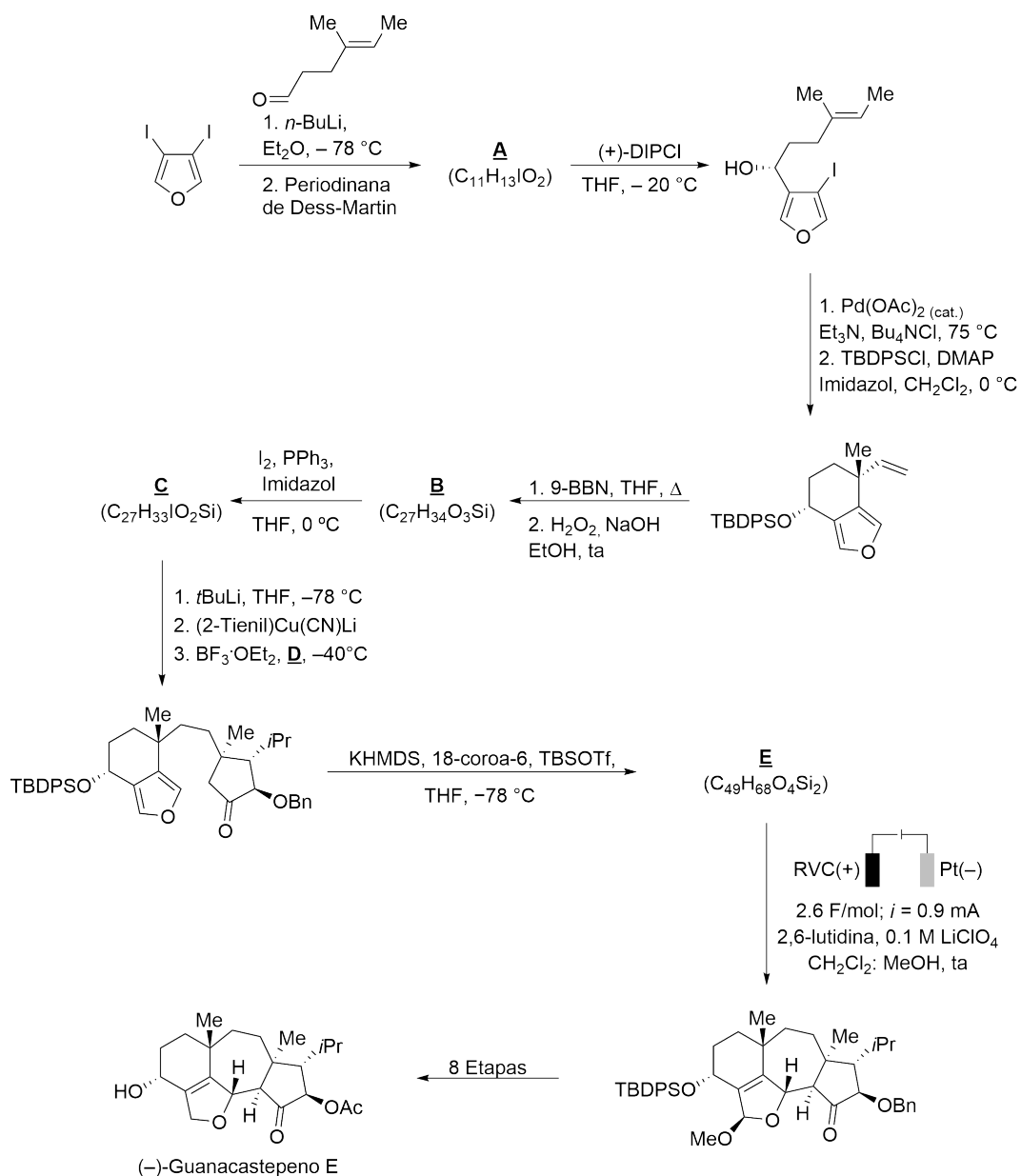


(N-metilmorfolina)

Problema 6:

100 pontos

Considere a sequência reacional a seguir realizada pelo grupo de Trauner para a síntese total do Guanacastepeno (Org. Lett. **2005**, 7, 3425 e J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 17057).



- 6.1. (30 Pontos) Mostre as estruturas dos compostos de **A**, **B**, **C**, **D** e **E**.
- 6.2. (5 Pontos) Assinale a alternativa **correta** acerca das etapas desta sequência reacional.
- A periodinana de Dess-Martin age como agente redutor
 - A regioquímica da adição de 9-BBN à dupla é markovnikov
 - (+)-DIPCl age como um agente redutor quiral
 - O composto **A** é obtido na forma de uma mistura racêmica
 - Na etapa catalisada por paládio, **não** há formação de uma nova ligação carbono-carbono
- 6.3. (10 Pontos) Sabendo que 2-tienil e ciano são ligantes espectadores (não participam da formação de produto) na etapa mediada por cobre, explique a função da adição de sais de cobre nesta etapa da sequência reacional.
- 6.4. (6 Pontos) Mostre o produto que seria formado a partir de **C** na ausência de cobre.
- 6.5. (10 Pontos) KHMDS é uma base mais volumosa que LDA (diisopropilamida de lítio). Explique a necessidade de utilizar uma base volumosa para a formação de **E**.
- 6.6. (5 Pontos) Sobre as etapas desta sequência reacional, assinale a alternativa **falsa**.
- Na primeira etapa desta sequência reacional temos uma adição 1,2 à carbonila de um organolítio.
 - Na etapa catalisada por paládio ocorre a formação de um centro quaternário.
 - A etapa catalisada por paládio é enantiosseletiva.
 - Na conversão de **B** em **C** ocorre a formação de óxido de trifenilfosfina como subproduto.
 - Na etapa eletroquímica, LiClO_4 age como eletrólito.
- 6.7. (14 Pontos) Calcule a eficiência faradaica para a etapa eletroquímica desta síntese. Considere que o intermediário tetracíclico da etapa eletroquímica foi obtido em 81% de rendimento, foram utilizados 0,165 g de material de partida e que o processo teve duração de 16,5 h. Para sua resposta, utilize as equações a seguir:
- $$\text{Eficiência Faradaica} = \frac{x \cdot n_{\text{produto}}}{n_{\text{eletrons}}} \quad \text{onde } x = \text{equivalente de elétrons envolvidos nas etapas elementares}$$
- $$n_{\text{eletrons}} = \frac{i \cdot t}{F} \quad \text{onde } i = \text{corrente (A)}, t = \text{tempo (s)} \text{ e } F = \text{Constante de Faraday (96485 C/mol)}$$
- 6.8. (20 Pontos) Mostre o mecanismo da etapa eletroquímica considerando que ocorreu uma oxidação anódica.

