



MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL – INMETRO

CONCURSO PÚBLICO

CARGO

35

PESQUISADOR-TECNOLOGISTA EM
METROLOGIA E QUALIDADE

ÁREA:

SÍNTESE DE FÁRMACOS

CADERNO DE PROVAS - PARTE II
CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS E DISCURSIVA

LEIA COM ATENÇÃO AS INSTRUÇÕES ABAIXO.

- 1 Nesta parte II do seu caderno de provas, confira atentamente os seus dados pessoais e os dados identificadores de seu cargo/área transcritos acima com o que está registrado em sua **folha de respostas** e em seu **caderno de textos definitivos da prova discursiva**. Confira também o seu nome, o nome e número de seu cargo/área no rodapé de cada página numerada desta parte II de seu caderno de provas. Caso o caderno esteja incompleto, tenha qualquer defeito, ou apresente divergência quanto aos seus dados pessoais ou aos dados identificadores de seu cargo/área, solicite ao fiscal de sala mais próximo que tome as providências cabíveis, pois não serão aceitas reclamações posteriores nesse sentido.
- 2 Quando autorizado pelo chefe de sala, no momento da identificação, escreva, no espaço apropriado da folha de respostas, com a sua caligrafia usual, a seguinte frase:
A genialidade principia pela imitação, e só depois cria por si.

OBSERVAÇÕES

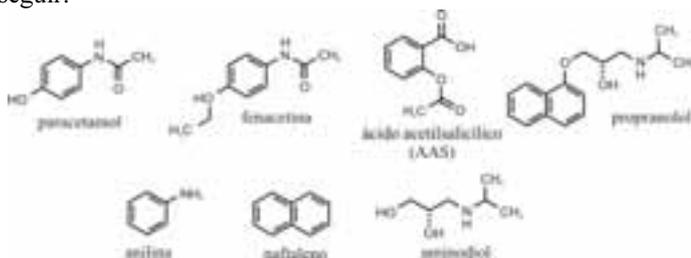
- Não serão objeto de conhecimento recursos em desacordo com o estabelecido em edital.
- Informações adicionais: telefone 0(XX) 61 3448-0100; Internet — www.cespe.unb.br.
- É permitida a reprodução deste material apenas para fins didáticos, desde que citada a fonte.

CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

Texto para as questões de 41 a 43

RASCUNHO

A busca de novos compostos com potencial atividade tanto farmacológica quanto biológica tem despertado o interesse de pesquisadores para o desenvolvimento e a síntese de análogos de substâncias bio e farmacologicamente ativas mais potentes. Alguns fármacos utilizados pela população mundial, que são de uso clínico e comercialmente disponíveis possuem em sua estrutura molecular um sistema aromático. Entre esses fármacos, destacam-se os analgésicos paracetamol, fenacetina, ácido acetilsalicílico e o β -adrenérgico propranolol, cujas estruturas são apresentadas a seguir.



QUESTÃO 41

Com relação ao texto e ao tema nele tratado, assinale a opção correta.

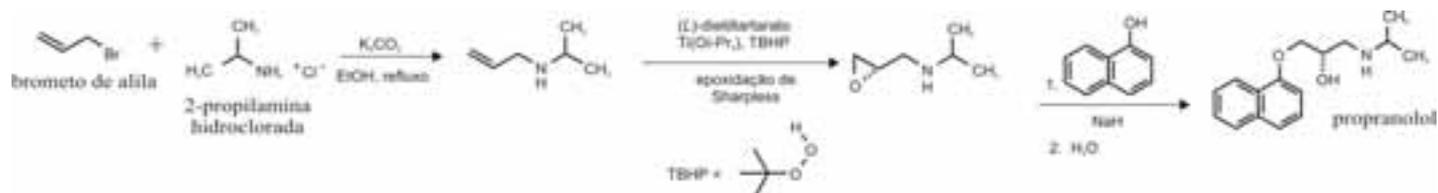
- A O paracetamol pode ser produzido a partir da anilina, por meio de uma reação de bromação com excesso de Br_2 , seguido de tratamento com NaOH e posterior reação de acetilação regioselectiva do grupo amino.
- B A fenacetina pode ser preparada a partir do *para*-aminofenol na seguinte sequência: acetilação com anidrido acético seguida do tratamento com bromoetano na presença de uma base.
- C A síntese da fenacetina a partir do paracetamol pode ser realizada mediante a reação do paracetamol com o etanol em meio fortemente básico.
- D O ácido acetilsalicílico pode ser preparado a partir do ácido benzoico em uma única etapa, em que o grupo acetato é inserido no anel aromático via reação de substituição eletrofílica.
- E O propranolol pode ser preparado pela simples mistura de naftaleno, aminodiol e um catalisador ácido.

QUESTÃO 42

Ainda considerando o texto, assinale a opção correta.

- A O produto principal da reação de nitração do paracetamol é *orto* substituído em relação ao grupo amida.
- B A reação de hidrólise da fenacetina pode ser conduzida via tratamento básico com NaOH , sem prejuízo para a função éter.
- C A sulfonação do ácido acetilsalicílico ocorre principalmente na posição *meta* em relação ao grupo acetato (éster).
- D Um derivado amida do ácido acetilsalicílico pode ser preparado a partir do tratamento deste com uma quantidade equimolar de amideto de sódio (NaNH_2).
- E Uma possível derivatização do propranolol, via reação de substituição eletrofílica com Br_2 na presença de um catalisador, levaria à formação do composto *meta* substituído como produto.

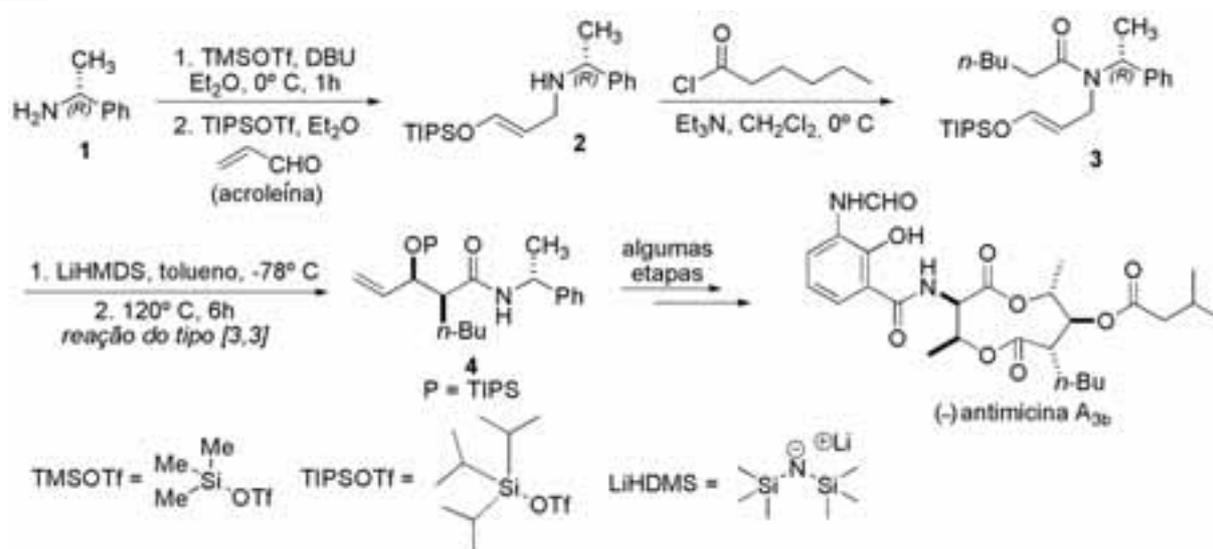
QUESTÃO 43



Considerando a rota hipotética apresentada acima para a síntese enantiosseletiva do propranolol, assinale a opção correta, em relação às características das etapas envolvidas.

- A** A primeira etapa da síntese envolve uma reação de eliminação do tipo E2, que é favorecida pelo solvente polar prótico.
B É desnecessário se utilizar o carbonato de potássio na primeira etapa, já que o nitrogênio é nucleofílico o suficiente para promover a reação.
C Na reação de epoxidação de Sharpless, é indiferente utilizar o (*L*)-diésterato ou o (*R*)-diésterato, pois o epóxido formado terá a mesma configuração do centro assimétrico.
D Um solvente utilizado com eficiência para a etapa de abertura do anel epóxido com o sal obtido na mistura do naftol e NaH é o metanol.
E A partir da (-)-epicloridrina, um epóxido quiral comercialmente disponível e com fórmula molecular CH_3OCl , é possível chegar ao propranolol em no máximo duas etapas.

QUESTÃO 44

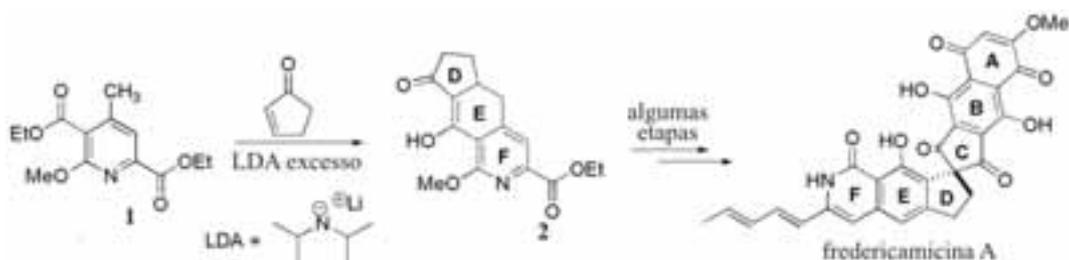


T. Tsunoda *et al.* *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 7667.

Considerando a figura acima, que apresenta algumas etapas da síntese do antípoda do antibiótico antimicina A_{3b}, assinale a opção correta.

- A** A formação do composto 2 envolve a reação de amina redutiva em que a imina formada entre a amina (composto 1) e a acroleína é reduzida *in situ* com TIPSOTf.
B Na primeira etapa, a reação da amina (composto 1) com o TMSOTf serve para desativar o grupo amina e facilitar a reação subsequente.
C A primeira etapa envolve a reação de adição de Michael, em que a amina (composto 1), ativada pelo TMSOTf, reage na posição β da acroleína ativada pelo TIPSOTf.
D Na reação de substituição eletrofílica entre o cloreto de ácido e o composto 2, ocorre a formação de um carbamato.
E A reação do tipo [3,3] a que se refere a figura é a reação de Diels-Alder, na qual o ácido LiHMDS serve para enolizar a amida.

QUESTÃO 45



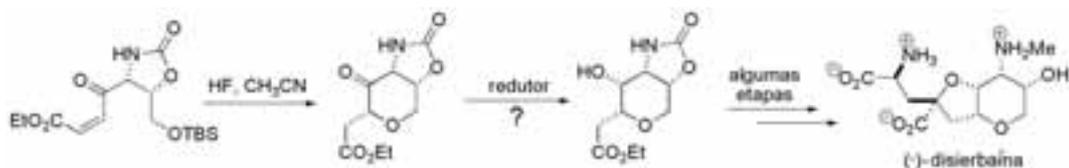
Com base na figura acima, julgue os itens a seguir.

- I O LDA é uma base que serve para retirar o hidrogênio do grupo metila do anel piridina e formar o carbânion.
 II Há um erro na representação do esquema uma vez que, nessa reação, o carbânion é adicionado ao grupo carbonila via reação de adição 1,2.
 III Após a adição de Michael, o enolato intermediário formado adiciona no grupo carbonila do éster ligado no anel piridina.
 IV A reação intramolecular que ocorre para formar o anel E é uma cicloadição de Diels-Alder.

Estão certos apenas os itens

- A I e II.
 B I e III.
 C II e III.
 D II e IV.
 E III e IV.

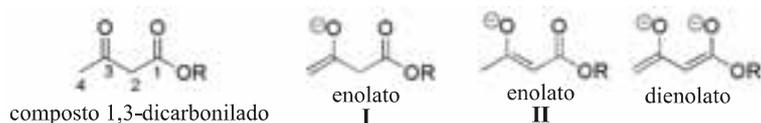
QUESTÃO 46



Um dos métodos de síntese da (-)-disierbaina, uma potente neurotoxina, está descrito na figura acima. Com base nessa rota sintética, assinale a opção correta.

- A A função do HF na primeira etapa é proteger o álcool primário.
 B A reação envolvida na primeira etapa é de alquilação.
 C Um agente redutor que poderia ser utilizado é o LiAlH_4 .
 D Um agente redutor que poderia ser utilizado é o NaBH_4 .
 E Um agente redutor que poderia ser utilizado é o CrO_3 .

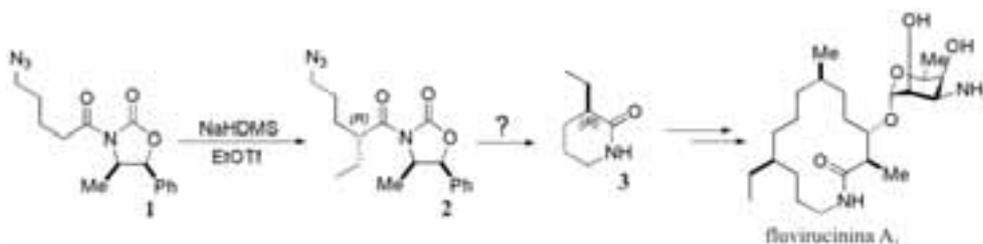
QUESTÃO 47



Compostos 1,3-dicarbonílicos ou derivados malônicos são frequentemente utilizados em síntese de compostos bioativos. Com base na química dos compostos 1,3-dicarbonílicos e nas estruturas apresentadas na figura acima, assinale a opção correta.

- A O tratamento do composto 1,3-dicarbonílico com um equivalente de uma base (MeONa) levará à desprotonação do carbono 4 e à formação do enolato I.
 B O tratamento do composto 1,3-dicarbonílico com um excesso de base levará à desprotonação tanto do carbono 2 quanto do 4 e à formação do dienolato.
 C O tratamento do dienolato com um agente alquilante levará à reação de alquilação no carbono 2.
 D Após a primeira alquilação do enolato II, não haverá a possibilidade de se fazer uma nova alquilação no carbono 2.
 E O hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) poderia ser utilizado para a redução regioselectiva da cetona sem a redução do grupo éster no composto 1,3-dicarbonílico apresentado.

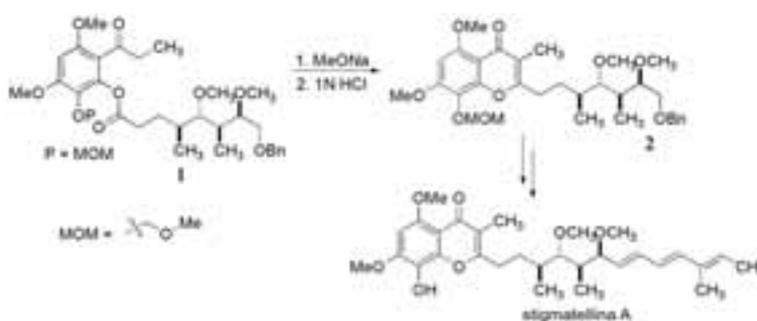
QUESTÃO 48



Acerca da reação representada na figura acima, assinale a opção correta.

- A A primeira etapa envolve uma reação de aldol estereosseletiva.
- B O bicarbonato de sódio pode ser utilizado na etapa de enolização do composto 1.
- C Para acelerar a reação da primeira etapa, poderia ter sido utilizado o fluoreto de etila.
- D O composto 3 é formado quando o grupo azida do composto 2 é reduzido a amina com LiAlH_4 .
- E O grupo azida pode ser reduzido seletivamente com gás hidrogênio na presença de paládio como catalisador.

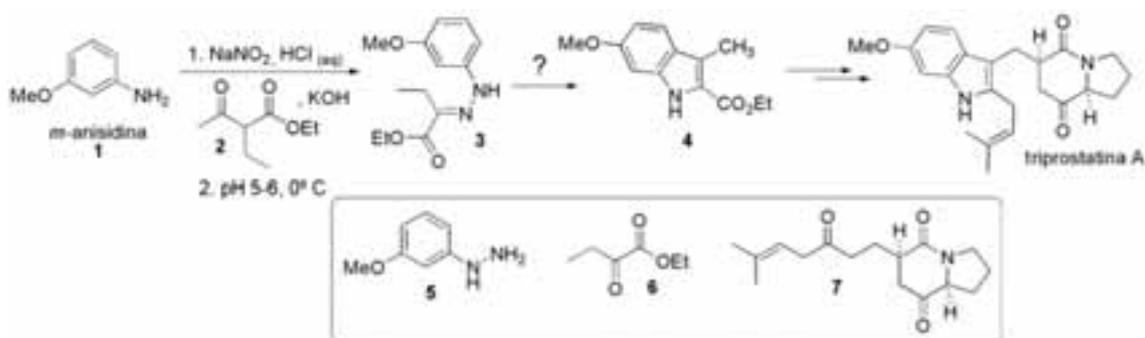
QUESTÃO 49



A stigmatellina A é um poderoso inibidor de transferência de elétrons dentro da mitocôndria. Considerando a figura acima, que ilustra uma possível rota de síntese da stigmatellina, assinale a opção correta.

- A A função do metóxido de sódio é desprotonar o carbono vizinho ao éster.
- B O metóxido de sódio pode fazer uma reação de substituição nucleofílica aromática no carbono localizado entre os dois grupos metoxilas.
- C A reação de ciclização intramolecular para a formação do composto 2 ocorre na etapa de acidificação com HCl.
- D É impossível reduzir seletivamente o grupo carbonila da cetona do composto 1 sem a redução do éster.
- E A clivagem dos grupos metiléteres do anel aromático poderia ser realizada mediante tratamento do composto com ácido fraco.

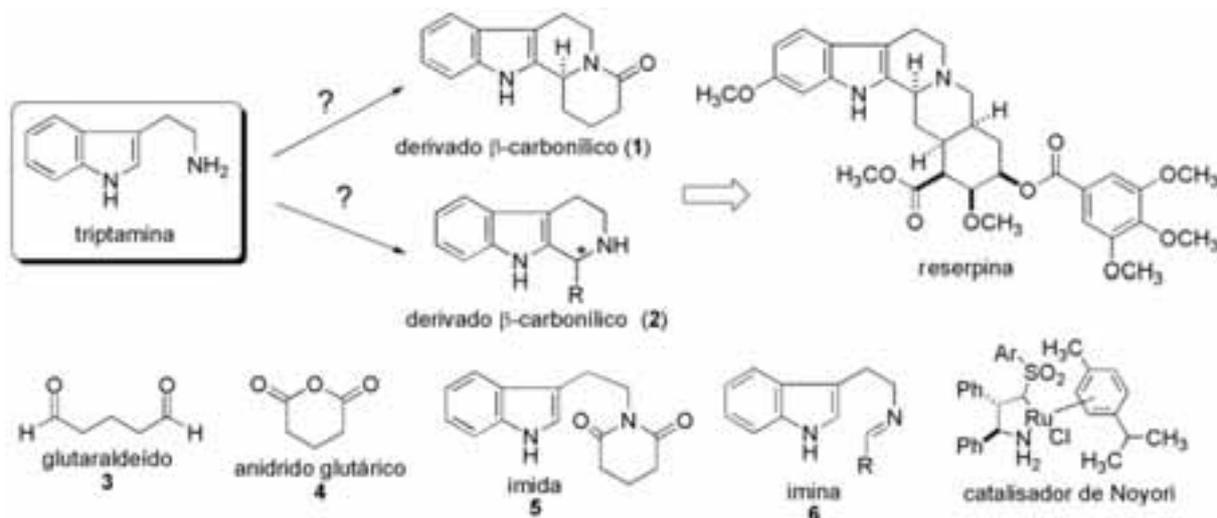
QUESTÃO 50



Diversos compostos com atividade biológica possuem em sua estrutura anéis indólicos. Um dos métodos clássicos para a síntese de compostos indólicos, especialmente os derivados substituídos do benzeno, é a reação de Fischer. Com relação à figura acima, que ilustra a síntese de triprostatina A a partir da *m*-anisidina, assinale a opção correta.

- A A primeira etapa envolve a reação de diazotização quando a *m*-anisidina (composto 1) é tratada com o NaNO_2 em meio ácido.
- B O tratamento do composto 2 com KOH leva à formação do composto 6.
- C Na transformação do composto 3 no composto indólico 4, a reação deve ser realizada em meio básico.
- D A triprostatina A poderia ser obtida diretamente misturando a *m*-anisidina (composto 1) com o composto 7, em meio ácido.
- E Os grupos carbonílicos da triprostatina A reagiriam de forma igual na presença do reagente MeLi.

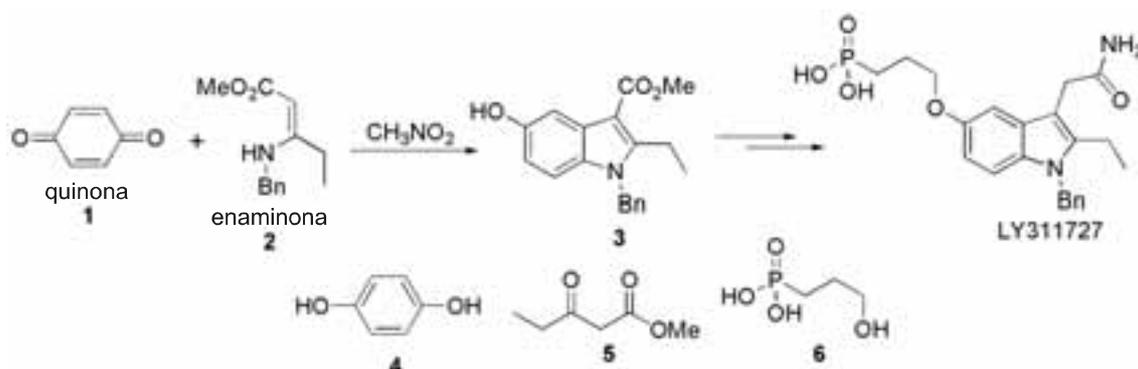
QUESTÃO 51



A reserpina é um alcaloide indólico da classe das β -carbolidinas usado no tratamento do câncer. Com base na figura apresentada, nos intermediários e mecanismos das reações clássicas de Pictet-Spengler e Bischler-Napieralski, usadas nas sínteses de compostos indólicos, assinale a opção correta.

- A** No tratamento da triptamina com o anidrido glutárico (composto 4), ocorre a formação da imina (composto 6) que, após tratamento básico, levará à formação da β -carbolina (composto 1).
- B** No tratamento da triptamina com glutaraldeído (composto 3), ocorre a formação da imida (composto 5), a qual é convertida na β -carbolina (composto 2) quiral.
- C** A β -carbolina (composto 1) quiral pode ser obtida por meio da redução do intermediário formado a partir do tratamento da imida (composto 5) com POCl_3 , utilizando o catalisador de Noyori.
- D** Na reação de ciclização intramolecular da imina (composto 6) em meio ácido, ocorre a formação enantiosseletiva da β -carbolina (composto 2).
- E** Devido à baixa acidez dos hidrogênios vizinhos ao grupo amida, não é possível realizar uma reação de alquilação na posição α do grupo amida.

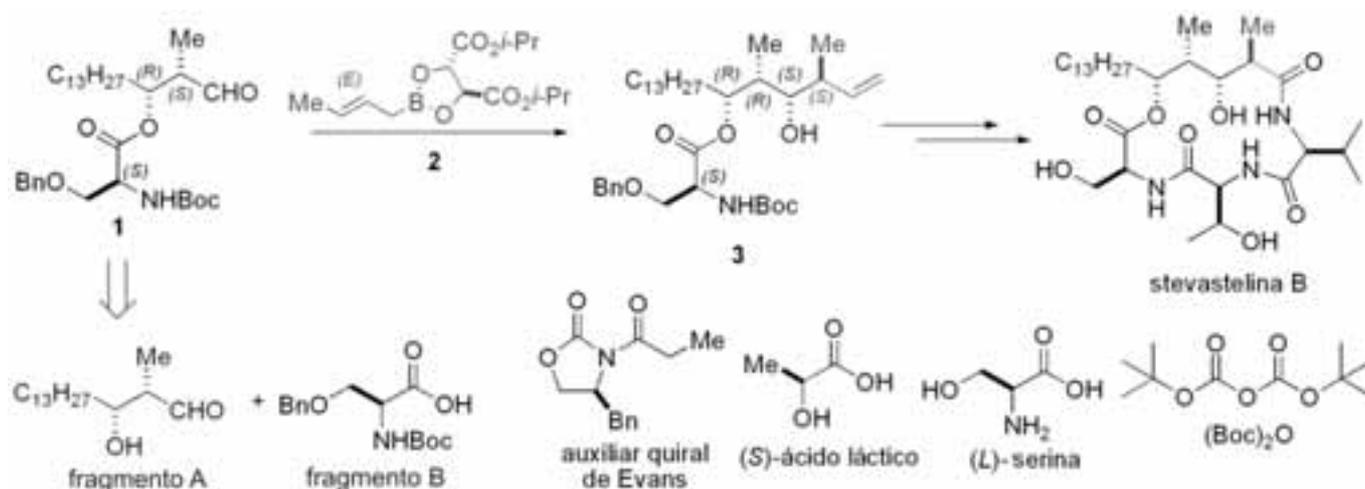
QUESTÃO 52



Métodos alternativos à síntese de Fisher para a formação de núcleos indólicos vêm sendo desenvolvidos ao longo das últimas décadas. Um desses métodos foi utilizado na síntese do inibidor da fosfolipase A2, o LY311727, em que um derivado quinona reage com uma enaminona formando o núcleo indólico substituído, reação mostrada na figura acima. Acerca dessa reação, assinale a opção correta.

- A** A quinona (composto 1) pode ser obtida a partir da reação de redução do composto 4.
- B** A enaminona (composto 2) pode ser obtida a partir da reação de condensação entre o composto 5 e a benzilamina (PhCH_2NH_2).
- C** O composto 3 poderia ser obtido a partir do tratamento do composto 4 com a enaminona (composto 2) sob condições de refluxo.
- D** O grupo benzila (Bn) do composto 3 pode ser removido a partir do tratamento com ácido sulfúrico concentrado.
- E** A cadeia lateral do LY311727 pode ser introduzida a partir do tratamento do composto 3 com NaH seguido da adição do composto 6.

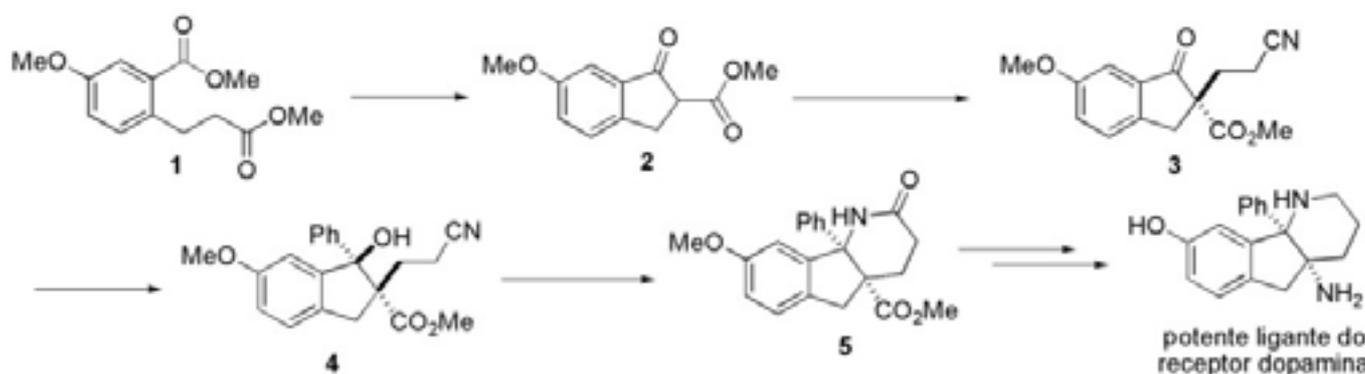
QUESTÃO 53



Com base na rota sintética proposta acima para a síntese do depsipeptídeo stevastelina B, um potente agente imunossupressor, assinale a opção correta.

- A** A etapa chave da síntese do fragmento A pode envolver uma reação de aldol, utilizando o auxiliar quiral de Evans e o aldeído correspondente, $C_{13}H_{27}CHO$.
B O método mais prático e rápido para a síntese do fragmento B consiste na hidroaminação do (S)-ácido láctico.
C É possível realizar uma inversão do centro estereogênico do grupo metila (fragmento A) por meio da reação de Mitsunobu.
D A reação de alilação assimétrica do composto 1 com o regioisômero Z do composto alilborônico (composto 2) deve levar ao mesmo estereoisômero (R,R,S,S) do composto 3.
E O fragmento B poderia ser preparado a partir do tratamento da (L)-serina com BnBr seguido do tratamento com (Boc)₂O, ambos em meio básico.

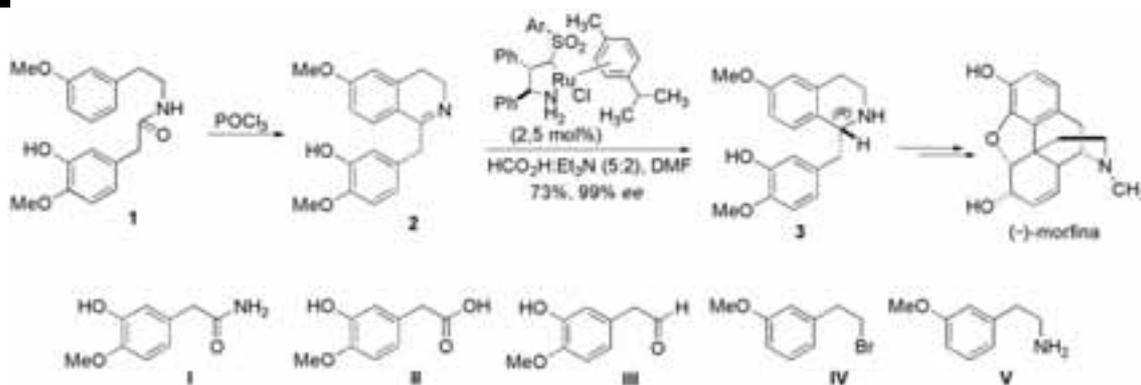
QUESTÃO 54



Com base na figura acima e em relação às condições reacionais para a obtenção de cada intermediário sintético, assinale a opção correta.

- A** O composto 2 pode ser obtido tratando o composto 1 com ácido clorídrico diluído sob condições de refluxo.
B O composto 3 pode ser obtido tratando o composto 2 com acetonitrila (CH_3CN), sob condições de refluxo, na presença de ácido fraco.
C O tratamento do composto 3 com cinco equivalentes de $LiAlH_4$ levaria à redução seletiva do grupo ciano.
D O composto 4 pode ser obtido a partir da reação do composto 3 com $PhMgBr$, a baixas temperaturas.
E O composto 5 pode ser obtido tratando o composto 4 com $NaOH$ aquoso diluído.

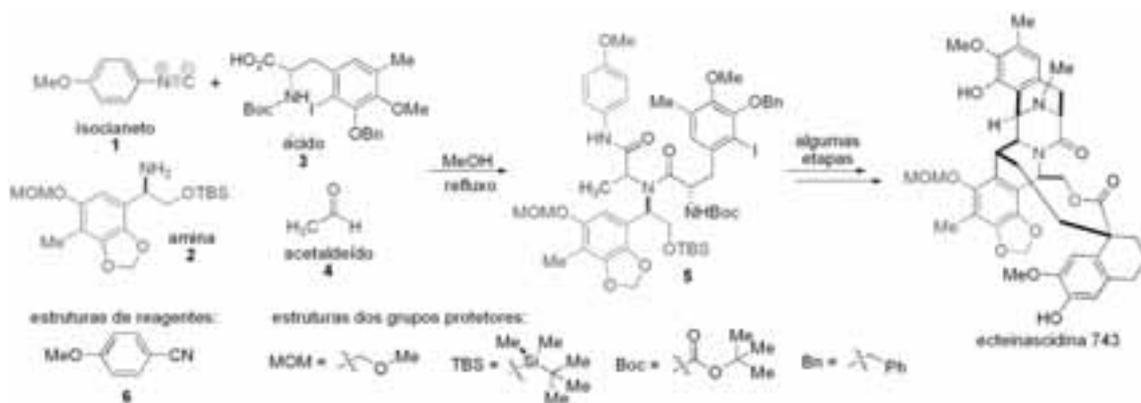
QUESTÃO 55



Metodologias assimétricas são frequentemente utilizadas na síntese de diversas substâncias biotivas. Entre esses métodos, está a reação de redução assimétrica desenvolvida por Noyori, em que altos excessos enantioméricos são obtidos utilizando catalisadores de rutênio. Com relação à figura acima, assinale a opção correta.

- A** O método mais fácil para a obtenção do composto 1 é por meio da reação de substituição nucleofílica da amida (composto I) com o composto IV.
- B** Um método alternativo para a obtenção da imina (composto 2) é o tratamento do composto III com o composto V na presença de um catalisador ácido.
- C** A reação de redução da imina (composto 2) com o catalisador de Noyori leva à formação enantiosseletiva da amina (composto 3), devido ao catalisador quiral de rutênio.
- D** Um método alternativo de redução assimétrica para a obtenção da amina quiral (composto 3) é o tratamento da imina (composto 2) com boroidreto de sódio (NaBH_4).
- E** Caso a reação de redução tivesse levado à formação racêmica do composto 3, bastaria fazer uma resolução com ácido acético para a separação dos enantiômeros *R* e *S*.

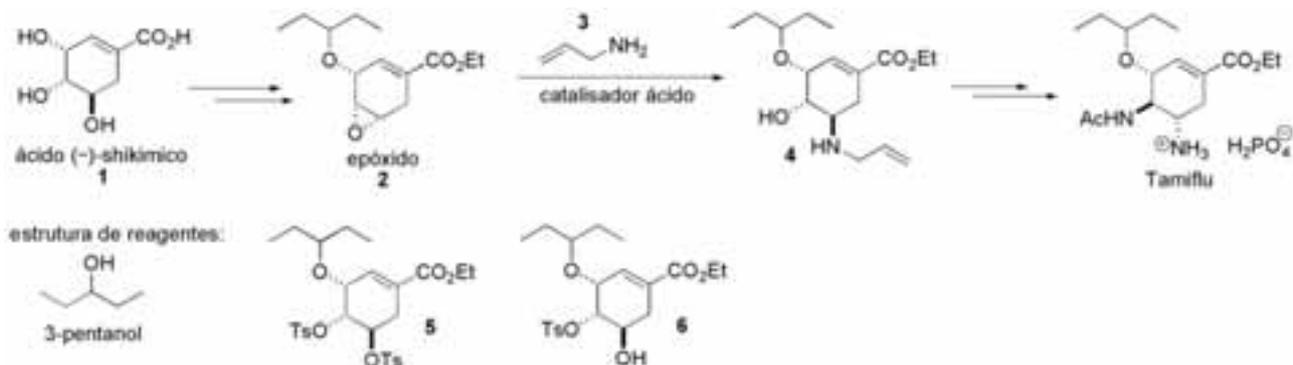
QUESTÃO 56



As reações de Ugi são importantes métodos sintéticos que se enquadram na definição de reações multicomponentes. Nessas reações são obtidas estruturas complexas, em que quatro substâncias diferentes reagem para produzir peptoides com amplo espectro de atividades farmacológicas. A ecteinascidina 743, cuja síntese é mostrada na figura acima, é um agente antitumoral extremamente potente isolado de um tunicado marinho. Com relação ao assunto e à reação mostrada, assinale a opção correta.

- A** Na reação de condensação da amina quiral (composto 2) com o acetaldeído (composto 4) ocorre a formação de uma imina com a liberação de uma molécula de água.
- B** O isocianeto (composto 1) pode ser obtido a partir de uma reação de isomerização da 4-metoxibenzonitrila (composto 6) quando esta for tratada com POCl_3 sob condições de refluxo.
- C** O tratamento do composto 3 com hidróxido de potássio (KOH) levará à produção do fenol devido à substituição nucleofílica do átomo de iodo.
- D** É impossível a desproteção do grupo Boc ligado ao átomo de nitrogênio (composto 5) sem a concomitante desproteção do grupo protetor benzila (Bn) no anel aromático.
- E** Um meio fortemente básico nas etapas posteriores pode decompor o grupo metilenodióxi contido no anel aromático presente no composto 5, visto que éteres são clivados facilmente nessas condições.

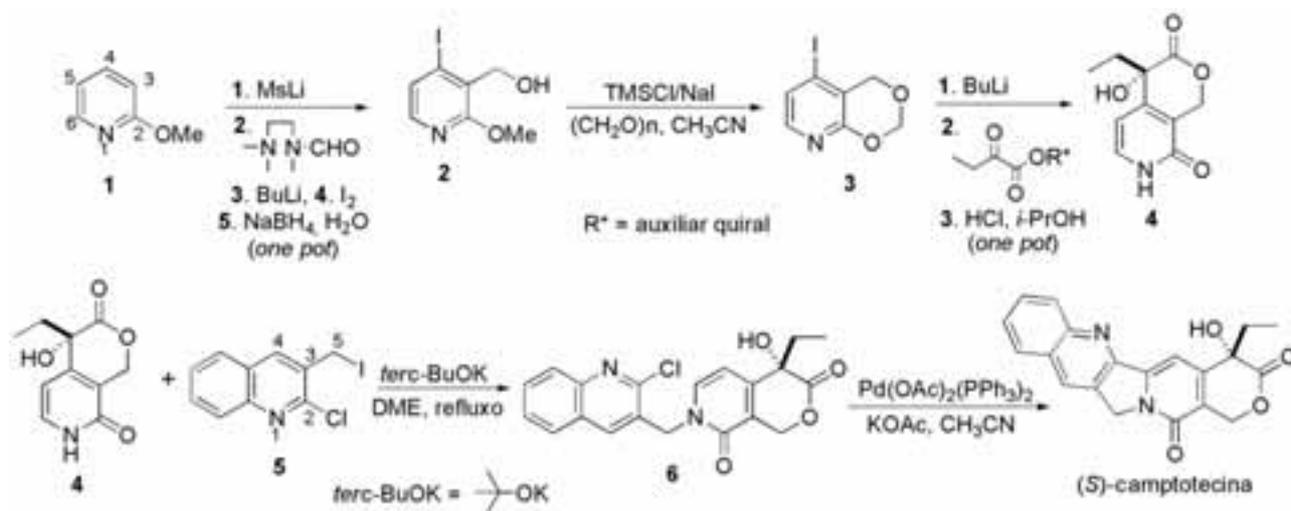
QUESTÃO 57



A procura e o consumo do antiviral tamiflu expandiram-se com o surto da gripe suína em 2009. Esse antiviral pode ser produzido a partir do ácido quiral (-)-shikímico, como mostrado na figura acima. Com base nessa figura, assinale a opção correta.

- A** O grupo 3-pentila pode ser introduzido ao ácido (-)-shikímico a partir de uma reação de Mitsunobu com o 3-pentanol.
- B** O composto 2, que é um epóxido, pode ser formado a partir do tratamento do composto 6 com hidróxido de sódio (NaOH).
- C** A dietilamina é um catalisador ácido que poderia ser utilizado na etapa da abertura do epóxido (composto 2).
- D** A reação de abertura do epóxido (composto 2) com a alilamina (composto 3) é uma reação de substituição nucleofílica do tipo S_N2 .
- E** De forma alternativa, o composto 4 poderia ser obtido a partir do tratamento do composto 5 com um equivalente da alilamina (composto 3).

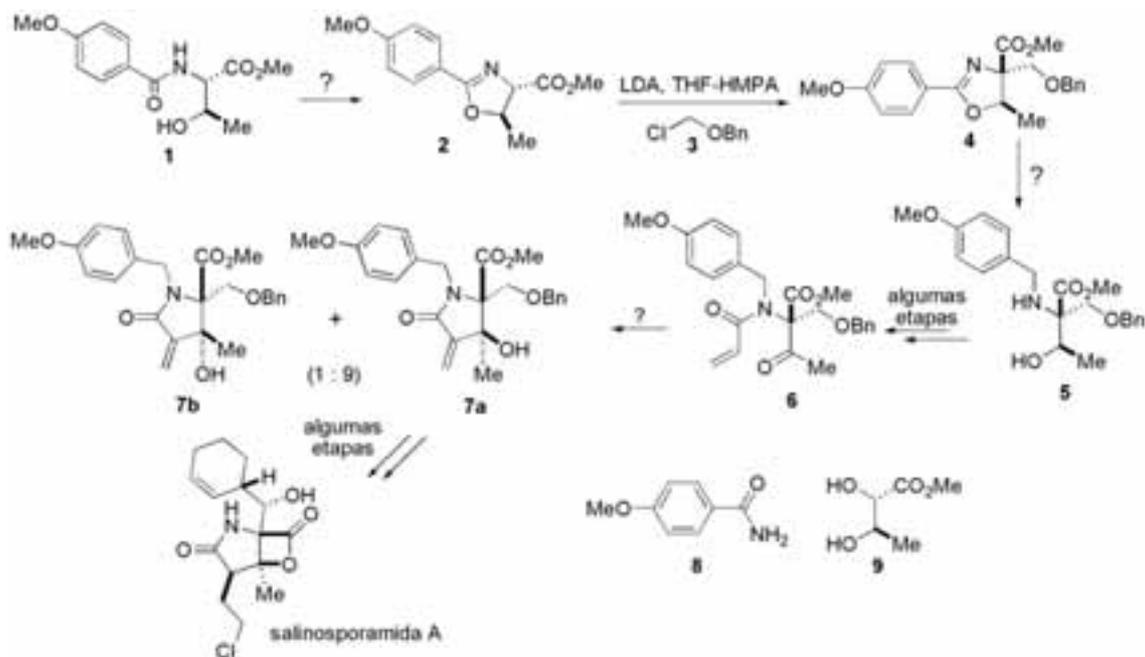
QUESTÃO 58



A (*S*)-camptotecina é um alcaloide pentacíclico usado no tratamento do câncer. Considerando a figura acima, que apresenta um esquema para a síntese desse composto, assinale a opção correta.

- A** A regioquímica do composto 2 está incorreta, uma vez que a primeira reação de litiação com MsLi ocorre no carbono 6.
- B** A transformação do composto 2 no composto 3 envolve uma reação de hidrólise de metiléter seguida da reação de lactonização.
- C** A hidroxilactona quiral (composto 4) foi obtida devido à presença do auxiliar quiral no cetoéster, que induz o ataque nucleofílico e a enantiosseletividade.
- D** Se fosse utilizado um grande excesso de *tert*-BuOK na reação entre os compostos 4 e 5, a reação de substituição ocorreria no carbono 2.
- E** Um possível regioisômero que pode ser obtido na reação de Heck, última etapa, é o que resulta do acoplamento no átomo de carbono 4.

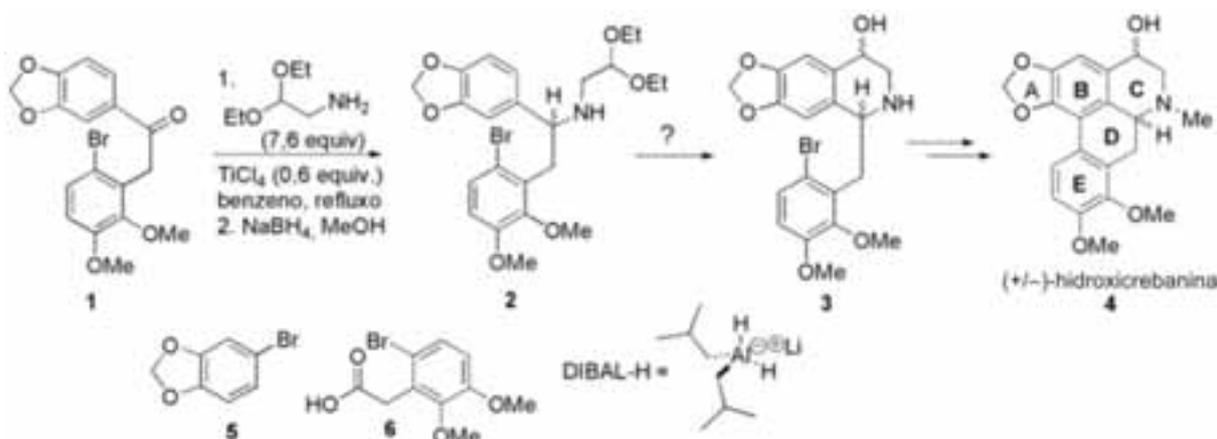
QUESTÃO 59



A salinosporamida A foi isolada de microrganismos marinhos e possui alta atividade citotóxica e antitumoral. Com base no esquema apresentado na figura acima, assinale a opção correta.

- Ⓐ O composto 1 pode ser obtido a partir da reação entre os compostos 8 e 9 em meio básico.
- Ⓑ A oxazolina (composto 2) pode ser obtida a partir do tratamento ácido do composto 1.
- Ⓒ A reação de alquilação do composto 2 quiral com o composto 3, que é um agente alquilante, fornece uma mistura racêmica do composto 4.
- Ⓓ O composto 5 pode ser obtido a partir do tratamento do composto 4 com CrO_3 em meio básico.
- Ⓔ O composto 7a pode ser obtido a partir de uma reação de alquilação estereosseletiva usando LDA.

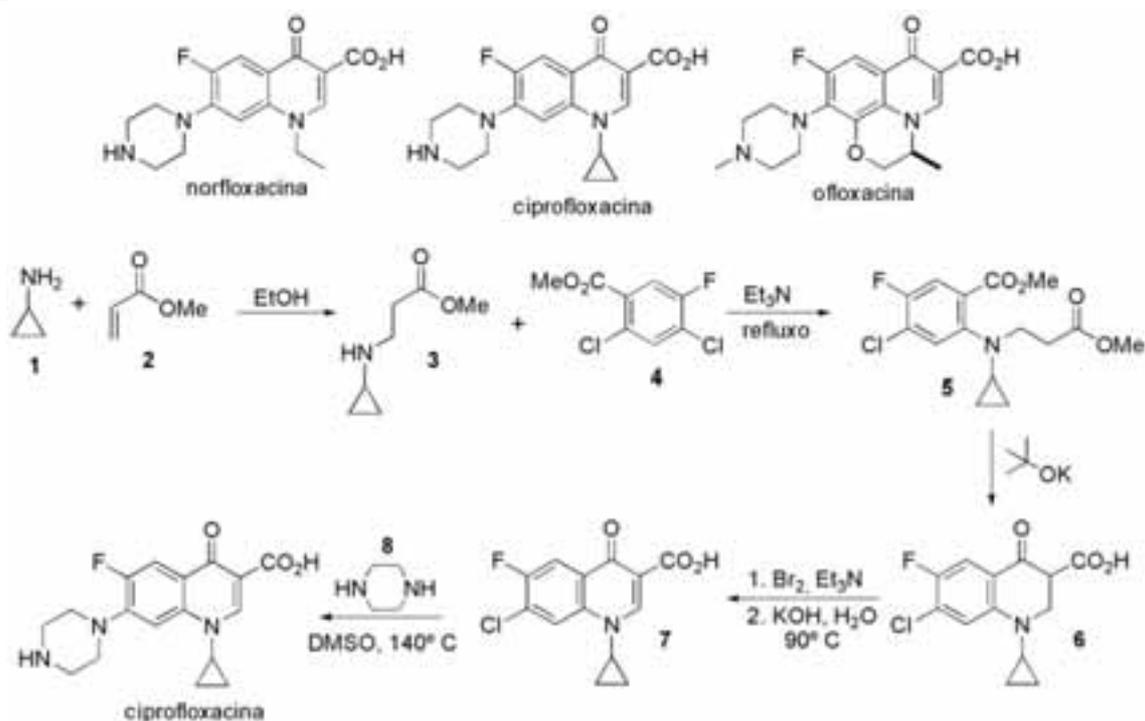
QUESTÃO 60



Considerando a figura acima, que apresenta a síntese racêmica do alcaloide (+/-)-hidroxicrebanina, assinale a opção correta.

- Ⓐ O composto 1 pode ser formado a partir da reação entre os compostos 5 e 6 na presença do catalisador cloreto de alumínio (AlCl_3).
- Ⓑ A formação enantiosseletiva do composto 2 pode ser realizada usando DIBAL-H, um agente redutor quiral.
- Ⓒ O composto 3 pode ser formado tratando o composto 2 com uma solução aquosa de hidróxido de sódio.
- Ⓓ Considere que o grupo hidroxila do anel C do composto 4 tenha sido oxidado. Nesse caso, o grupo hidroxila pode ser restituído enantiosseletivamente por meio de redução com um agente redutor quiral.
- Ⓔ O anel D da (+/-)-hidroxicrebanina pode ser formado a partir do tratamento do composto 3 com ácido fosfórico concentrado.

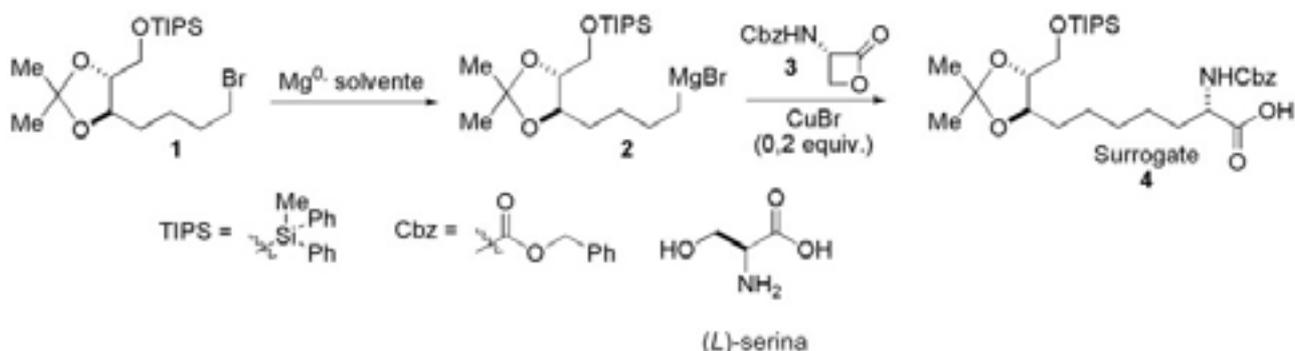
QUESTÃO 61



A classe das quinolonas apresenta atividade antibacteriana, particularmente contra as bactérias Gram-positivas. A norfloxacina, a ciprofloxacina e a ofloxacina são antibióticos quinolônicos de segunda geração muito usados no tratamento de infecção urinária. Com base na rota de síntese apresentada na figura acima, assinale a opção correta.

- A** A formação do composto 3 envolve uma reação de adição de Michael entre a amina (composto 1) e o metacrilato de metila (composto 2).
- B** A reação entre os compostos 3 e 4, a baixa temperatura, formaria mais rapidamente o composto com o átomo de flúor substituído.
- C** Na síntese do composto 6, uma base alternativa que poderia ter sido utilizada é o BuLi, em vez do *tert*-BuOK.
- D** Não há necessidade da etapa com bromo na formação do composto 7, pois o tratamento com KOH é suficiente.
- E** A representação da reação de substituição eletrofílica do composto 8 para a formação da ciprofloxacina está errada com relação à regioquímica.

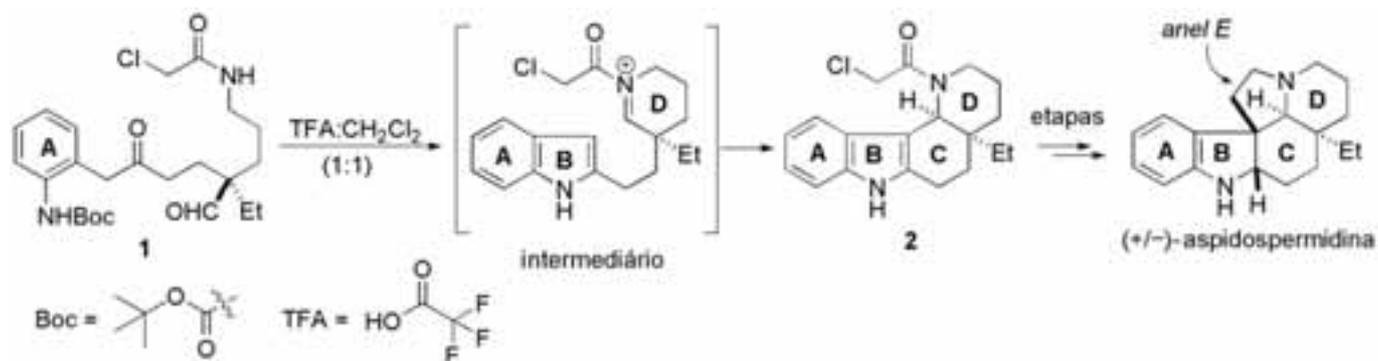
QUESTÃO 62



O uso de reagentes organometálicos é bem frequente na síntese orgânica, especialmente os reagentes de Grignard. Uma das etapas da síntese do aminoácido não proteinogênico surrogate envolve o uso de reagentes de Grignard. Com base na figura apresentada, que ilustra a referida síntese, assinale a opção correta.

- A** No preparo do reagente de Grignard (composto 2) poderia ser utilizado o cloreto de magnésio, MgCl₂, como alternativa.
- B** Entre os solventes polares que podem ser utilizados na preparação do reagente de Grignard incluem-se o etanol e o metanol anidros.
- C** Os grupos hidroxilas do composto 1 não precisam estar protegidos na etapa de formação do reagente de Grignard (composto 2).
- D** O composto 2 pode ser obtido na sua forma enantiosseletiva tratando a (*L*)-serina com ácido fosfórico a quente.
- E** O sal de cobre, CuBr, serve para transmetalizar e formar *in situ* o organocuprato do composto 2.

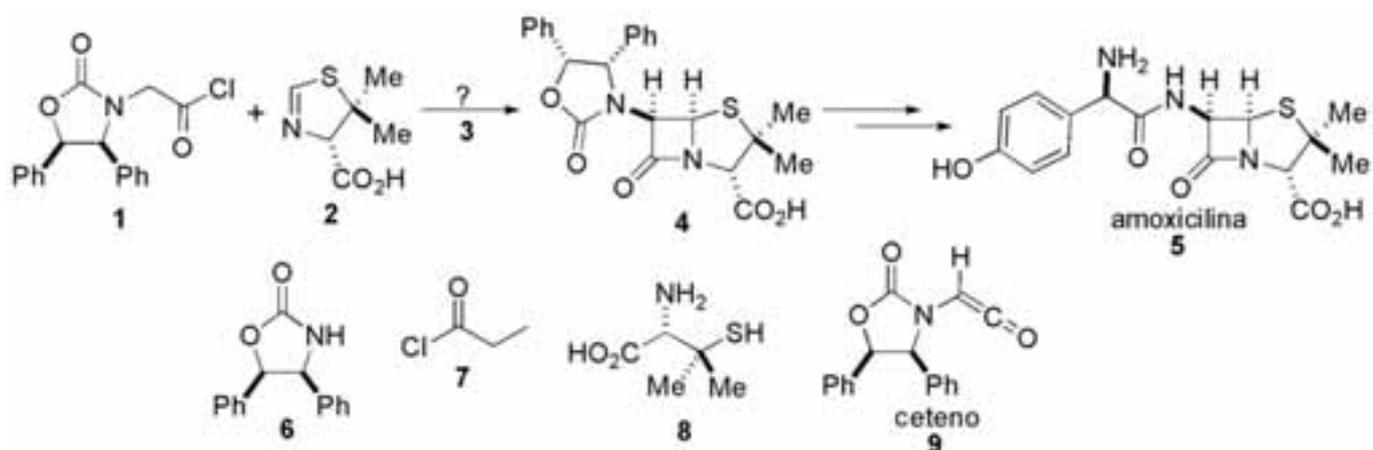
QUESTÃO 63



Quando várias reações ocorrem em sequência em um mesmo recipiente, são chamadas de reações dominó ou reações em cascata. Esse tipo de reação pode ser observado na síntese total do alcaloide indólico (+/-)-aspidospermidina, mostrada na figura acima, em que os anéis B, C e D são formados. Acerca dessa reação, assinale a opção correta.

- A** A função do ácido trifluoroacético (TFA) é tanto desproteger o grupo Boc quanto catalisar a formação dos anéis B e D do composto 2.
- B** A formação do composto 2 poderia ter sido realizada com a mesma eficiência tratando o composto 1 com trietilamina (Et_3N).
- C** A remoção do grupo carbonila para a formação do produto final pode ser realizada via reação de redução com $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.
- D** A formação do anel E envolve uma reação de eliminação do tipo E2 na cadeia lateral do composto 2.
- E** Entre as etapas que não estão representadas inclui-se uma reação de substituição eletrofílica aromática.

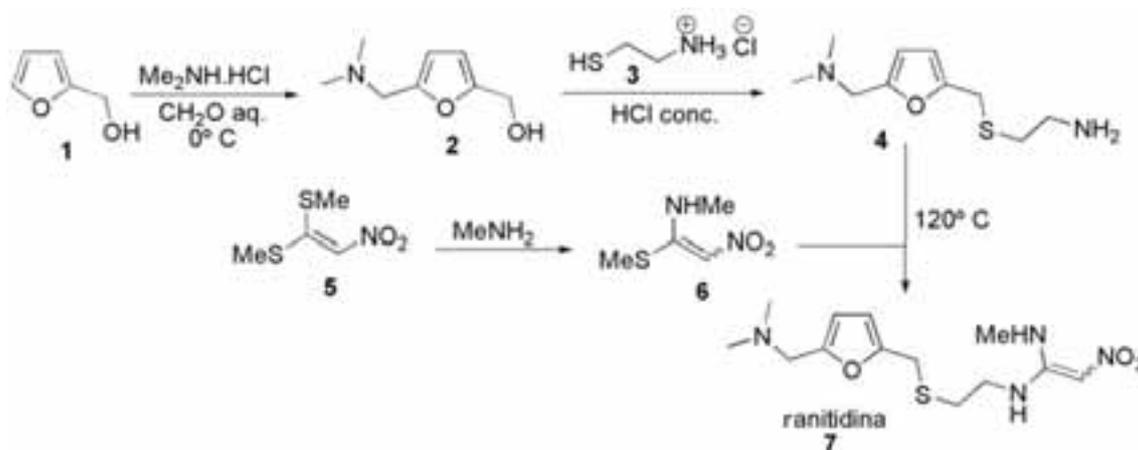
QUESTÃO 64



A amoxicilina é um antibiótico amplamente utilizado pela população que apresenta em sua estrutura um anel lactâmico. Considerando a figura acima, que ilustra a síntese da amoxicilina, assinale a opção correta.

- A** O composto 1 pode ser obtido por meio da reação dos compostos 6 e 7 na presença de uma base.
- B** O composto 2 pode ser obtido a partir do tratamento do composto 8 com diclorometano em meio básico.
- C** O reagente 3, que não está representado na figura, pode ser uma base que formará o intermediário ceteno (composto 9).
- D** O tratamento do composto 4 com hidróxido de sódio levaria à epimerização dos centros estereogênicos da molécula.
- E** O composto 4 não reage com agentes oxidantes, como perácidos.

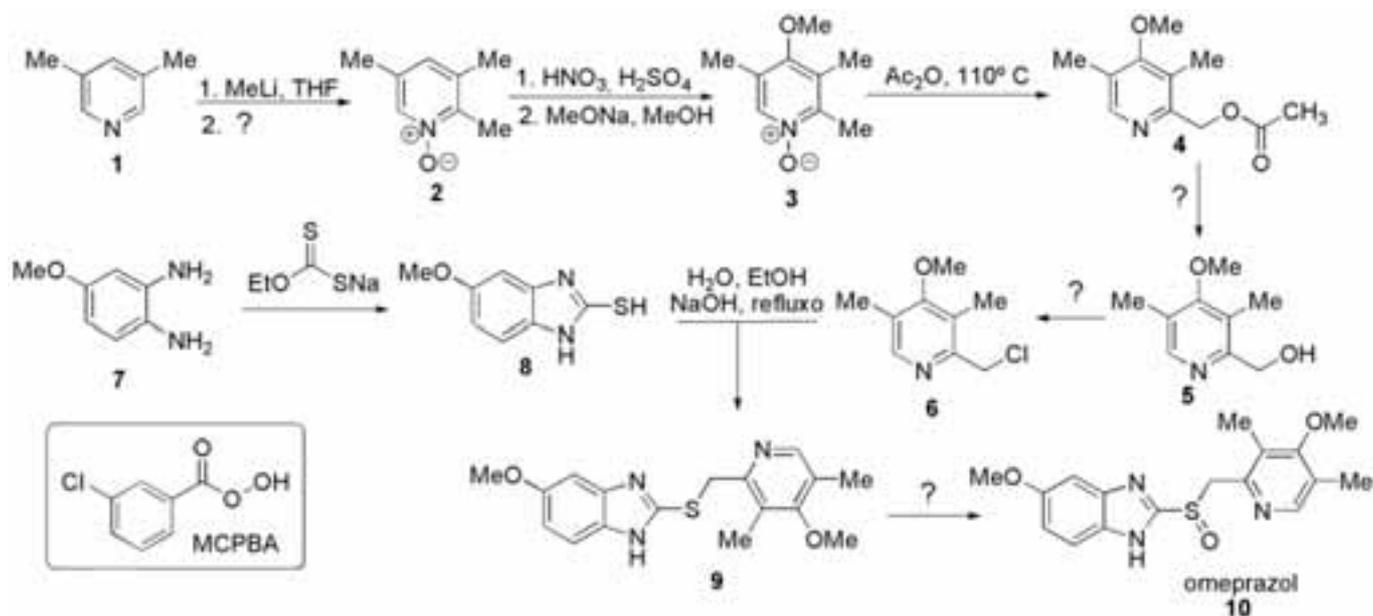
QUESTÃO 65



A estimulação excessiva da secreção ácida produzida nas células do estômago pode levar a lesões graves da mucosa que reveste a parede do estômago e à formação de úlceras gástricas. Esse tipo de estimulação pode ser combatida com o tratamento que utiliza ranitidina, um antagonista dos receptores histamínicos H₂, que leva ao alívio do mal-estar. Com base na figura acima, assinale a opção correta.

- A A reação para a obtenção do composto 2 é uma adição conjugada, em que o furano (composto 1) atua como nucleófilo.
 B O mecanismo que está envolvido na formação do composto 4 em meio ácido é o de eliminação redutiva.
 C O composto 4 também poderia ser obtido em meio fortemente básico, por exemplo, usando KOH.
 D A transformação do composto 5 no composto 6 é acelerada em meio ácido por meio da ativação da metilamina.
 E A reação entre os compostos 4 e 6 é de substituição nucleofílica via mecanismo de adição e eliminação.

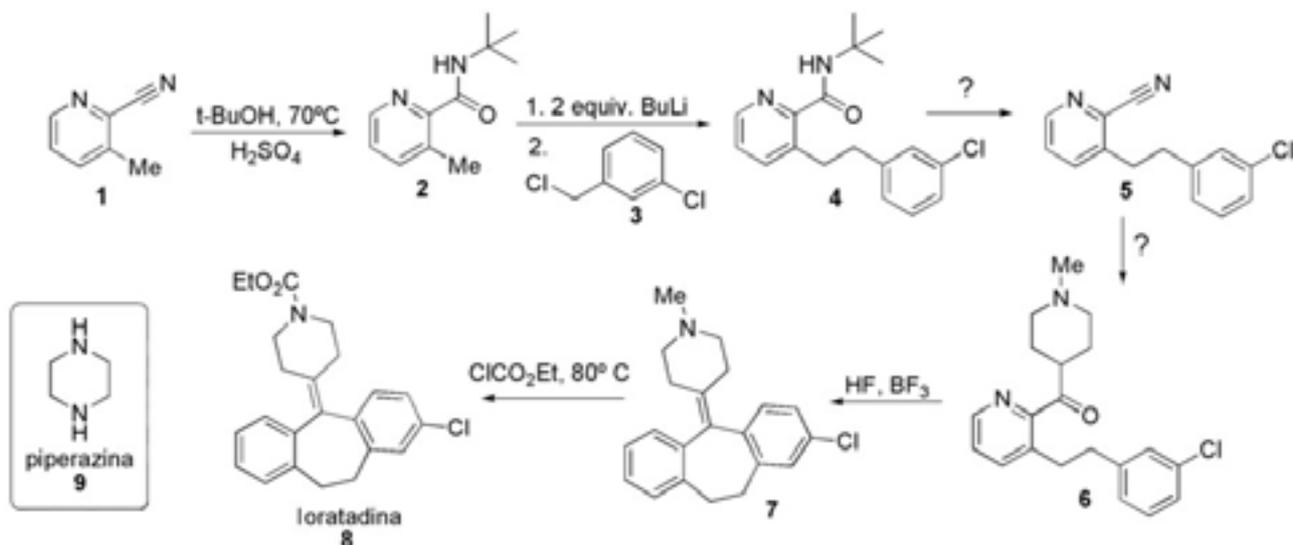
QUESTÃO 66



A gastrite ácida tem sido identificada como um dos maiores fatores que contribuem para o desenvolvimento de úlceras gástricas. Um dos medicamentos para o tratamento da inibição da secreção ácida gástrica que leva a quadros sintomáticos de gastrite é o omeprazol. Considerando a figura acima, que revela a síntese do omeprazol, assinale a opção correta.

- A O composto 2 é obtido após o tratamento do composto 1 com um agente redutor forte como, por exemplo, LiAlH₄.
 B A hidrólise do éster (composto 4) para a formação do composto 5 pode ser realizada tratando aquele com água oxigenada (H₂O₂).
 C O tratamento do composto 5 com cloreto de acetila pode levar à formação do composto 6.
 D O tratamento do composto 9 com NaBH₄ pode levar à formação do omeprazol.
 E O omeprazol pode ser obtido por meio da oxidação do composto 9 com ácido *meta*-cloroperbenzoico (MCPBA).

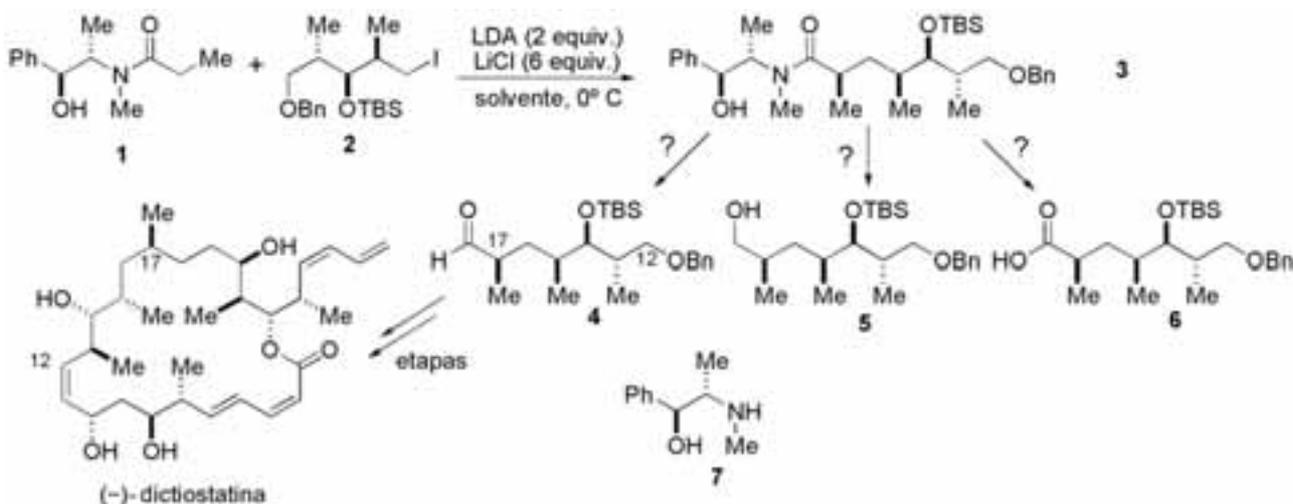
QUESTÃO 67



A loratadina, cuja síntese é representada acima, é um potente anti-histamínico com atividade sedativa. Com relação a essa reação, assinale a opção correta.

- A** Uma possível rota alternativa para a obtenção do composto 2 seria o tratamento da nitrila (composto 1) com LiAlH_4 , seguido da posterior reação com cloreto de *tert*-butila.
B Um possível subproduto na síntese do composto 4 seria o composto de substituição do átomo de cloro ligado ao anel aromático.
C O composto 5 pode ser obtido tratando-se o composto 4 (amida) com um agente desidratante, como o POCl_3 , em meio básico.
D O tratamento do composto 5 com piperazina (composto 9), seguido de uma reação de hidrólise, pode levar à formação do composto 6.
E Uma forma alternativa de se obter a loratadina (composto 8) consiste em tratar o composto 7 com H_2O_2 em etanol para a reação de oxidação do grupo metila.

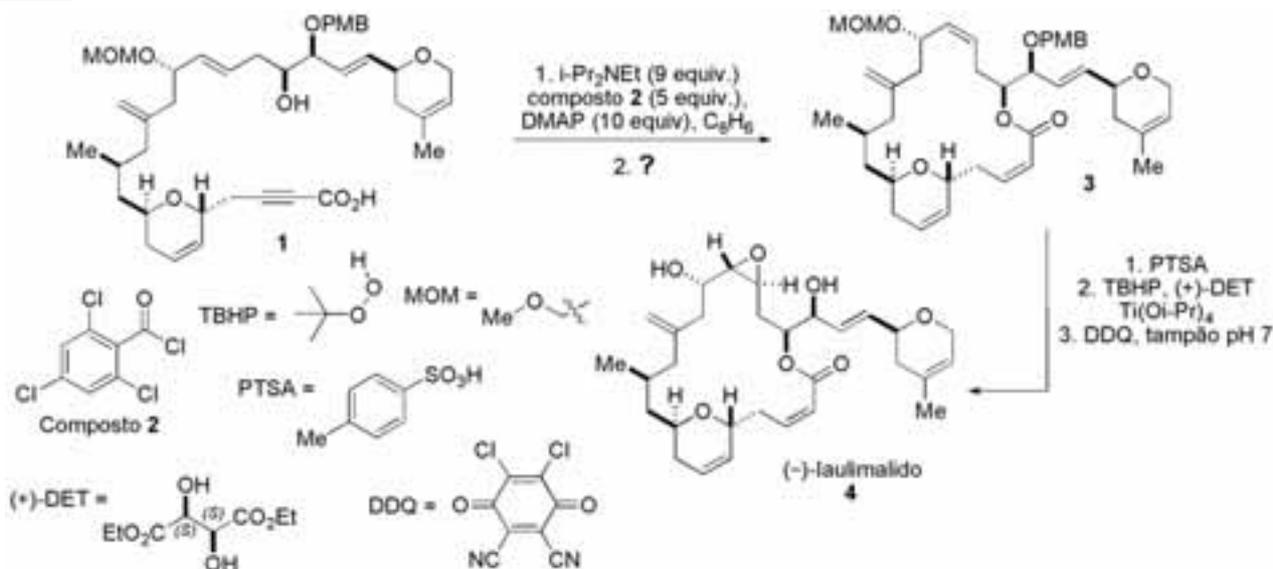
QUESTÃO 68



A reação de alquilação de Meyers utiliza como auxiliar quiral a *D*- ou *L*-efedrina. A (-)-dictiosstatina, cuja síntese é ilustrada acima, é um macrolídeo natural com atividade antitumoral que foi sintetizada usando a metodologia de Meyers. Acerca dessa reação, assinale a opção correta.

- A** O composto 1 pode ser obtido a partir da reação do composto 7 com propionaldeído sob condições de refluxo.
B A enolização do composto 1 pode ser feita com excesso de trietilamina na ausência de ácido de Lewis.
C O composto 4 pode ser obtido tratando-se o composto 3 com H_2O_2 sem a epimerização dos centros estereogênicos.
D O composto 5 pode ser obtido após o tratamento do composto 3 com LiAlH_4 sem a epimerização dos centros estereogênicos.
E O composto 6 pode ser obtido tratando-se o composto 3 com ácido sulfúrico concentrado sem a epimerização dos centros estereogênicos.

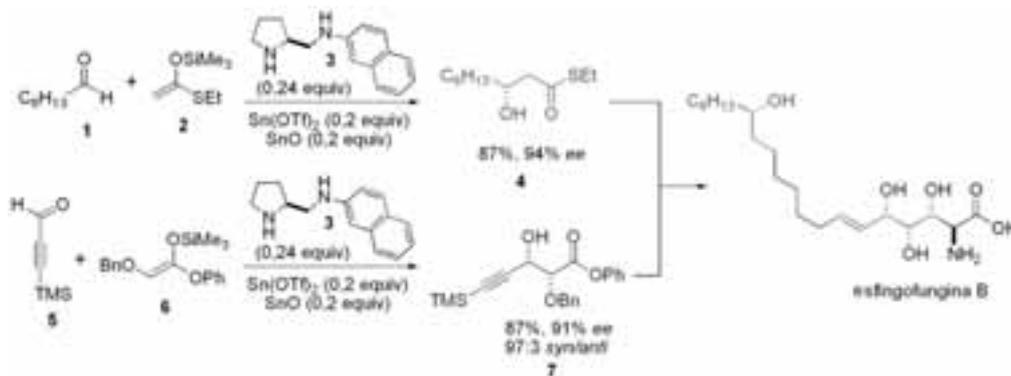
QUESTÃO 69



O potente antibiótico antitumoral MACROLÍDEO (-)-laurimalido possui um estrutura macrocíclica de 18 membros e algumas etapas de sua rota sintética estereosseletiva estão representadas na figura acima. Considerando essa rota sintética, assinale a opção correta.

- A** A primeira etapa para a formação do composto 2 é uma reação de macroclicização de Yamaguchi, em que o meio reacional precisa estar concentrado.
- B** A segunda etapa para a formação do composto 2 é uma reação de redução da tripla ligação na qual pode ser utilizado gás hidrogênio e o catalisador de Lindlar.
- C** A primeira etapa para a formação do composto 4 é uma reação de desproteção do grupo *p*-metoxibenzila (PMB) com o ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA).
- D** Na reação de epoxidação assimétrica (etapa 2), caso tivesse sido utilizado o composto (*S,R*)-DET, a estereoquímica do epóxido na estrutura do (-)-laurimalido seria a mesma.
- E** A terceira etapa para a formação do composto 4 é uma reação de desproteção do grupo metoximetiléter (MOM) com o DDQ.

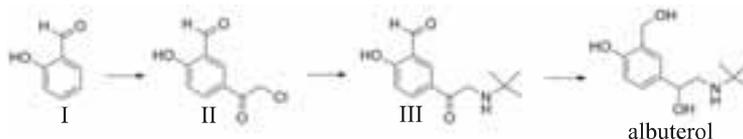
QUESTÃO 70



As reações de Mukaiyama nada mais são que reações de aldol utilizando sililenoléteres. Algumas metodologias assimétricas dessa reação vêm sendo desenvolvidas e aplicadas na síntese estereosseletiva de inúmeras moléculas bioativas. Um exemplo dessa aplicação pode ser observado na síntese de dois fragmentos da esfigofungina B utilizando a reação de aldol de Mukaiyama, ilustrada na figura acima. Com relação a essas reações, assinale a opção correta.

- A** Na segunda reação, a estereoquímica *syn* do composto 7 pode ser explicada por um estado de transição aberto, devido à repulsão entre o grupo OBn e a cadeia lateral do aldeído.
- B** Na primeira reação, a estereoquímica do composto 4 se deve somente ao tamanho da cadeia do aldeído, o que irá interferir no estado de transição.
- C** A utilização do enantiômero *R* do ligante quiral (composto 3) levaria à obtenção dos mesmos estereoisômeros apresentados nos compostos 4 e 7.
- D** O tratamento do composto 7 com reagente de Jones levaria à oxidação do grupo OH, sem a possibilidade de racemização dos centros estereogênicos.
- E** Um método que poderia ser utilizado para a separação dos eventuais enantiômeros que podem ser formados na primeira reação seria aquele que utiliza coluna cromatográfica de sílica gel.

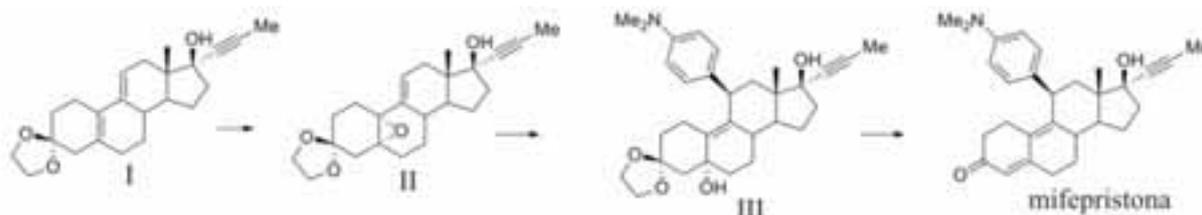
QUESTÃO 71



O albuterol é um broncodilatador utilizado no tratamento da asma. Acerca da sequência sintética acima, assinale a opção correta.

- Ⓐ A primeira etapa envolve uma reação de alquilação de Friedel-Crafts, que pode ser realizada na presença de $AlCl_3$.
- Ⓑ O mecanismo da segunda etapa passa pela formação de um intermediário carbocátion, estabilizado por efeito indutivo do grupo carbonila vizinho.
- Ⓒ O álcool racêmico obtido na última etapa pode ser resolvido por um reagente quiral adequado, fornecendo o isômero com sua configuração desejada, em sua forma enantiomericamente pura.
- Ⓓ A etapa de redução da carbonila cetônica deve ser realizada por um reagente organometálico.
- Ⓔ Se fosse realizada uma acilação do composto final (albuterol), o produto de acilação da hidroxila secundária seria o majoritário.

QUESTÃO 72



A mifepristona, popularmente conhecida como pílula do dia seguinte, bloqueia a ação do hormônio feminino progesterona e, por isso, apresenta efeito abortivo no início da gravidez (6 a 8 semanas). A respeito da rota sintética dessa molécula, assinale a opção correta, considerando a figura acima.

- Ⓐ A formação regioseletiva do epóxido no composto II se deve à menor estabilidade do alceno em que a reação ocorreu, em comparação com o outro alceno da molécula.
- Ⓑ A introdução do anel aromático na segunda etapa, assim como do grupamento acetilênico em etapa anterior às descritas na rota acima, pode ter sido realizada por reagentes organometálicos.
- Ⓒ A última etapa de síntese envolve hidrólise do acetal e eliminação do grupo hidroxila, ambas realizadas em meio básico.
- Ⓓ Com a estrutura anelar já definida, o provável precursor do composto I possui um grupo carbonila de cetona e outro de aldeído.
- Ⓔ Pelo menos uma das etapas descritas envolve processos radiculares.

QUESTÃO 73

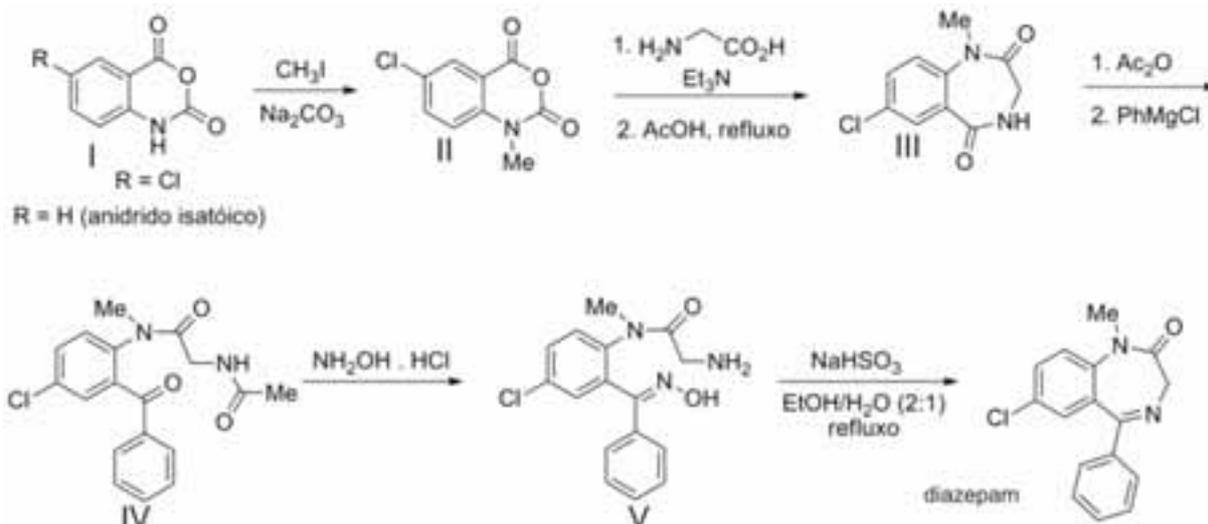
A reação de Grignard é um dos métodos mais importantes de formação de ligação carbono-carbono, com variadas aplicações em síntese de compostos com atividade farmacológica. Julgue os itens a seguir relativos a essa reação.

- I Os reagentes organometálicos de Grignard não reagem com solventes próticos, possibilitando que a reação seja feita em meio aquoso.
- II Os reagentes de Grignard podem ser obtidos pela reação de um haleto de alquila ou de arila com magnésio metálico.
- III A adição de um reagente de Grignard a um aldeído ou a uma cetona fornece, como produtos, um álcool primário e um álcool secundário, respectivamente.
- IV Solventes etéreos são excelentes solventes para essa reação, pois estabilizam o composto organometálico.

Assinale a opção correta.

- Ⓐ Apenas o item I está certo.
- Ⓑ Apenas o item II está certo.
- Ⓒ Apenas os itens I e III estão certos.
- Ⓓ Apenas os itens II e IV estão certos.
- Ⓔ Apenas os itens I, III e IV estão certos.

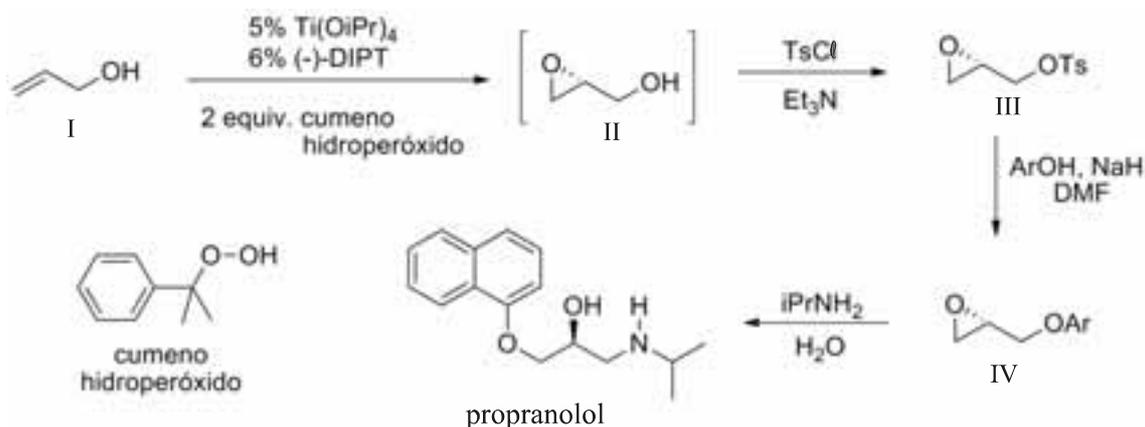
QUESTÃO 74



O diazepam pertence à classe dos benzodiazepínicos e é utilizado como sedativo e relaxante muscular. Com base na sequência sintética acima, assinale a opção correta.

- Ⓐ A reação de cloração do anidrido isatoico pode ser realizada na presença de cloro gasoso sem a necessidade de utilização de um catalisador.
- Ⓑ A remoção dos grupos carbonila do anidrido isatoico impossibilitaria a entrada do cloro na posição desejada.
- Ⓒ A regioquímica da adição do cloreto de fenil magnésio ao composto III é explicada exclusivamente por efeitos estéreos.
- Ⓓ A função amida presente no composto I é suficientemente básica para que a reação de alquilação ocorra na ausência de uma base.
- Ⓔ A etapa de formação do anel diazepínico ocorre por hidrólise da oxima, seguida de condensação intramolecular entre a cetona resultante e a função amina presente na molécula.

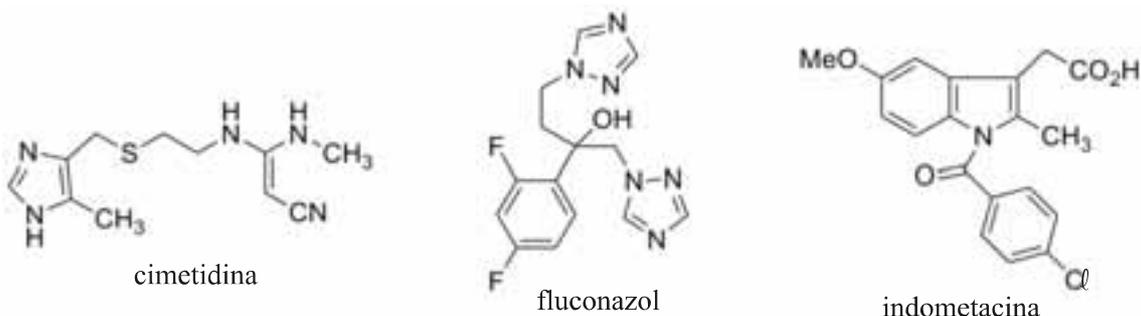
QUESTÃO 75



Com base na síntese do propranolol acima, assinale a opção correta.

- Ⓐ Na transformação do composto III para o composto IV, pode ocorrer uma competição entre a abertura do epóxido e a reação de substituição do grupo tosila (Ts), invertendo a estereoquímica do composto IV.
- Ⓑ Essa metodologia seria igualmente eficiente se fosse utilizado um álcool não alílico.
- Ⓒ A estereoquímica do tartarato quiral utilizado não é importante na determinação do centro estereogênico do epóxido.
- Ⓓ O agente oxidante da reação é o tetraisopropóxido de titânio.
- Ⓔ A enantiosseletividade da reação é alcançada pelo catalisador que é formado entre o tartarato e o peróxido, ambos utilizados em quantidades catalíticas.

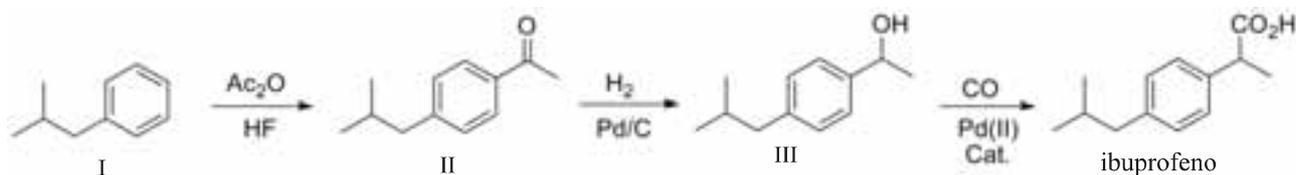
QUESTÃO 76



Diversos compostos com atividade farmacológica possuem em sua estrutura anéis heterocíclicos. Considerando os exemplos da figura acima, assinale a opção correta.

- A** O anel indólico da indometacina pode ser obtido por um processo conhecido como síntese de indol de Fischer, que tem como reagentes de partida uma cetona e uma amida.
- B** Uma ciclização 1,3-dipolar entre uma azida e um alquino, conhecida como reação *click*, poderia ser utilizada na obtenção dos anéis triazólicos do fluconazol.
- C** Ao contrário do anel imidazólico da cimetidina, os anéis triazólicos do fluconazol não são aromáticos.
- D** Anéis imidazólicos como o da cimetidina podem ser obtidos por uma reação multicomponente entre um composto 1,2-dicarbonílico, um aldeído e amônia.
- E** O átomo de cloro da indometacina pode ser introduzido na posição adequada por meio de uma reação de cloração do precursor de mesma estrutura, mas sem o átomo de cloro.

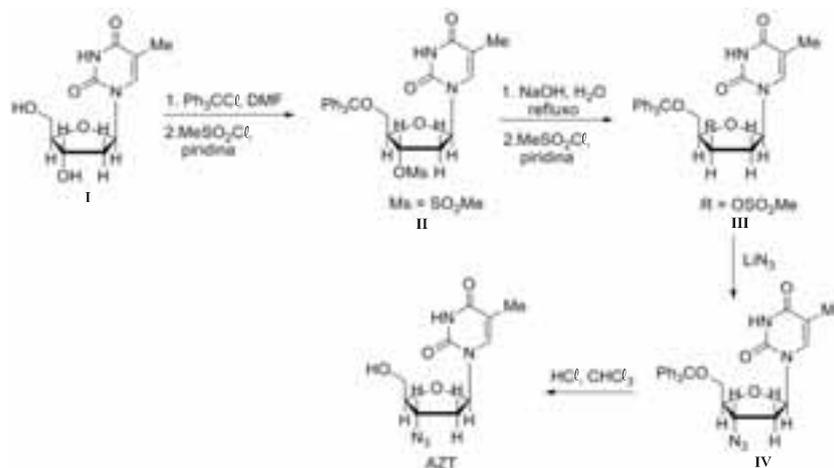
QUESTÃO 77



O ibuprofeno é um antiinflamatório não-esteroidal, descoberto na década de 1960, que apresenta uma característica interessante: pode ser comercializado na sua forma racêmica, pois, no organismo humano, o isômero inativo é convertido no ativo por uma enzima do tipo isomerase. Seu método industrial de síntese, apresentado na figura acima, recebeu, recentemente, um importante prêmio em química verde (ou química sustentável). A esse respeito, assinale a opção correta.

- A** A entrada do grupo acila na primeira etapa só não ocorreu na posição *meta* do anel aromático por causa do impedimento estérico ocasionado pelo grupo alquila presente no material de partida.
- B** Algumas características do processo de síntese desenvolvido que devem ter contribuído na premiação recebida são: uso de etapas catalíticas, ausência ou minimização do uso de solventes orgânicos e utilização de reações que não envolvem o conceito da economia atômica.
- C** O uso de outros agentes redutores na etapa de redução do grupo carbonílico, como NaBH_4 e LiAlH_4 , teria sido ainda mais vantajoso por produzir menos resíduos do que a reação de hidrogenação catalítica, além de não utilizar os reconhecidamente caros catalisadores de paládio.
- D** Para tornar a síntese ainda mais limpa, CO_2 poderia ser usado na última etapa em substituição ao CO , um gás altamente tóxico.
- E** Na segunda etapa, condições mais drásticas de pressão e temperatura poderiam reduzir também o anel aromático, mesmo que isso ocasionasse a perda da aromaticidade do sistema.

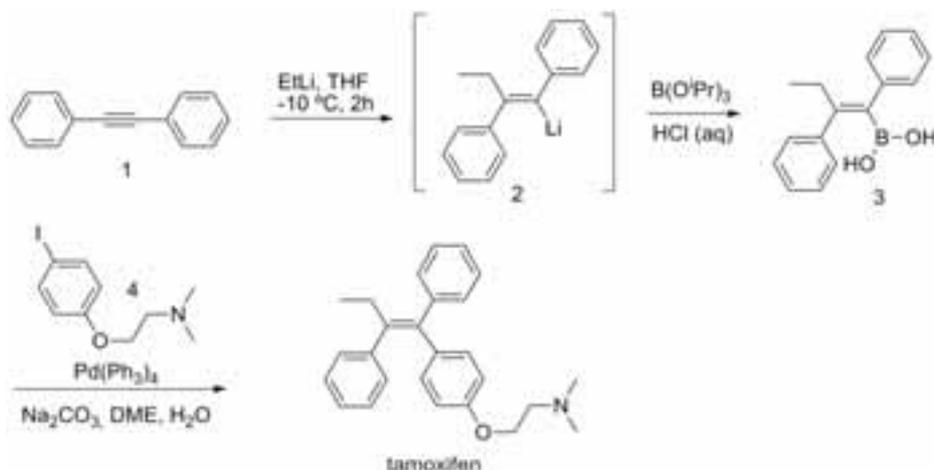
QUESTÃO 78



O AZT, um antiviral utilizado no tratamento da AIDS, possui atividade inibidora da transcriptase reversa. Apesar de sua inegável eficiência, o AZT provoca uma série de efeitos colaterais indesejáveis devido à sua ação não seletiva. Considerando a sequência reacional utilizada em sua síntese descrita acima, assinale a opção correta.

- Ⓐ A síntese poderia ser realizada sem a necessidade de proteção do grupo hidroxila do reagente de partida, uma vez que o mesmo não interferiria nas etapas subsequentes. Isso diminuiria o número de etapas do processo, aumentando sua eficiência.
- Ⓑ A eficiência do grupo abandonador utilizado está no fato de que, quando o grupo é removido, a carga negativa formada é estabilizada por ressonância.
- Ⓒ Se a reação de substituição nucleofílica com azida de lítio fosse realizada no composto II, o produto obtido ao final da síntese seria o enantiômero do AZT.
- Ⓓ A etapa final de desproteção da hidroxila secundária poderia ser realizada com a mesma eficiência em meio básico.
- Ⓔ O átomo de oxigênio da hidroxila presente no produto de hidrólise é proveniente da molécula de água.

QUESTÃO 79



O tamoxifen é um medicamento utilizado no tratamento do câncer de mama que atua impedindo o estrógeno de se ligar ao seu receptor, bloqueando o crescimento de células cancerígenas. Quanto à síntese do tamoxifen representada acima, assinale a opção correta.

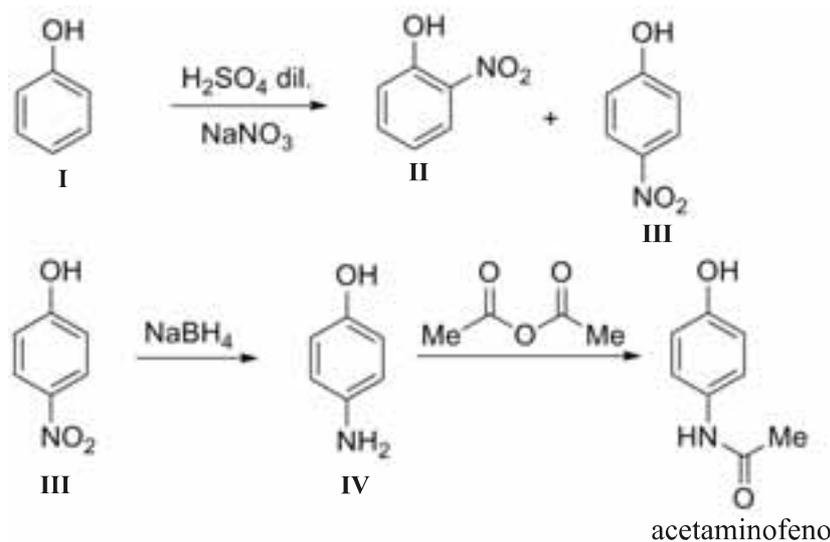
- Ⓐ Diferentes grupos alquila poderiam ser introduzidos na primeira etapa da síntese, proporcionando a obtenção de análogos do tamoxifen e abrindo a possibilidade de se encontrar um composto com atividade farmacológica superior à do próprio tamoxifen.
- Ⓑ Os três anéis aromáticos do tamoxifen estão conjugados com a mesma ligação dupla. Por isso, possuem a mesma reatividade frente a reações de substituição eletrofílica.
- Ⓒ A introdução do terceiro anel aromático poderia ter sido realizada diretamente no intermediário organometálico representado, sem a necessidade de preparação do ácido borônico III, empregando um iodeto de arila.
- Ⓓ A base utilizada na reação final, conhecida como reação de Suzuki, tem como única finalidade a neutralização do meio reacional para evitar reações colaterais.
- Ⓔ O mecanismo da reação de Suzuki envolve uma transmetalção em que o Pd(II) inicial é reduzido a Pd(0) e posteriormente reoxidado a Pd(II).

QUESTÃO 80

Acerca dos principais métodos de purificação de produtos sintéticos de interesse terapêutico, assinale a opção correta.

- Ⓐ A escolha do solvente apropriado para uma recristalização requer o estudo cuidadoso, em diferentes temperaturas, da solubilidade do composto que se quer purificar, sem se preocupar com sua polaridade.
- Ⓑ A destilação à pressão reduzida é muito útil na purificação de substâncias com pontos de ebulição abaixo de 100 °C.
- Ⓒ Na técnica de cromatografia em coluna para compostos sólidos, o composto a ser purificado pode ser adsorvido primeiramente com a fase estacionária da coluna, com o auxílio de um solvente apropriado, seguido de evaporação do solvente e posterior aplicação na coluna.
- Ⓓ A cromatografia líquida de alta eficiência pode ser empregada tanto em sua forma analítica, utilizando quantidades bem pequenas de material, quanto em sua forma preparativa, em que quantidades muito grandes (maiores que 1 g) de material têm de ser usadas.
- Ⓔ A destilação fracionada é geralmente utilizada quando se quer purificar uma mistura de líquidos com pontos de ebulição bastante distintos.

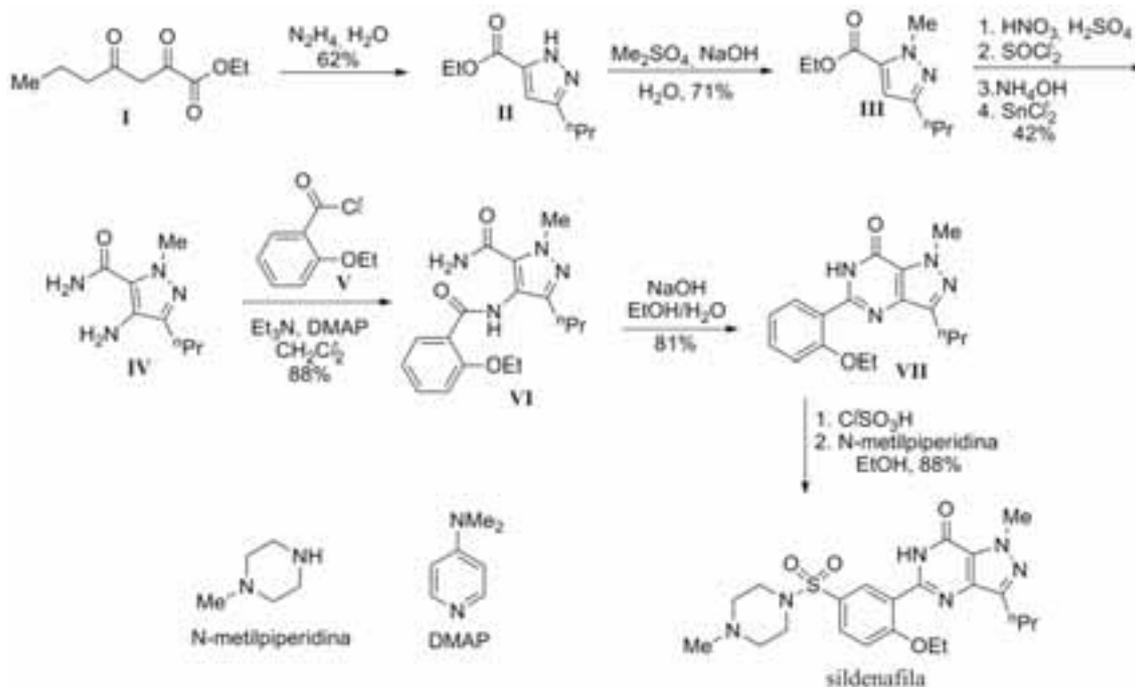
QUESTÃO 81



O acetaminofeno é um fármaco com propriedades analgésicas (não anti-inflamatórias) e antitérmicas, cujo mecanismo de ação é diferente do apresentado pelo ácido acetilsalicílico. Sua síntese pode ser realizada a partir do fenol, em três etapas: nitração, acilação e redução do grupo nitro, não necessariamente nessa ordem. Acerca do esquema acima, assinale a opção correta.

- Ⓐ A primeira etapa ocorre com formação de dois produtos de polaridades diferentes, que podem ser facilmente separados por cromatografia em coluna.
- Ⓑ A menor polaridade de um dos produtos da mistura obtida na primeira etapa é explicada pela ausência de ligações de hidrogênio intramoleculares na estrutura do produto.
- Ⓒ A reação de acilação ocorre seletivamente no átomo de nitrogênio devido à sua menor nucleofilicidade comparada à do átomo de oxigênio.
- Ⓓ A mistura de produtos da primeira etapa corresponde à substituição nucleofílica nas posições *orto* e *para* do anel aromático do fenol.
- Ⓔ Na etapa de redução do grupo nitro, deve-se usar agentes redutores mais brandos para evitar a redução do anel aromático, que ocorreria mesmo em condições normais de temperatura e pressão.

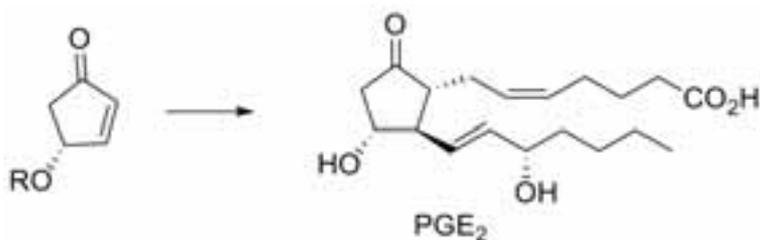
QUESTÃO 82



A síntese em escala de laboratório do citrato de sildenafil (viagra), fármaco utilizado no tratamento da disfunção erétil, está representada no esquema acima. Considerando as reações envolvidas, assinale a opção correta.

- A** O ataque inicial da hidrazina ao composto I ocorre no grupo carbonila do carbono 4 por sua maior reatividade comparada à carbonila do carbono 2.
- B** A formação da amida presente no composto IV passa por um cloreto de ácido como material de partida.
- C** A regioquímica da sulfonação do composto VII é determinada pelo substituinte etoxila que possui um forte efeito retirador de elétrons.
- D** Na reação de acilação do composto IV, o DMAP (dimetilaminopiridina) tem como função remover o hidrogênio do grupo amina, facilitando o ataque nucleofílico.
- E** A reação de obtenção do composto VII é uma reação de hidrólise básica de um grupo amida.

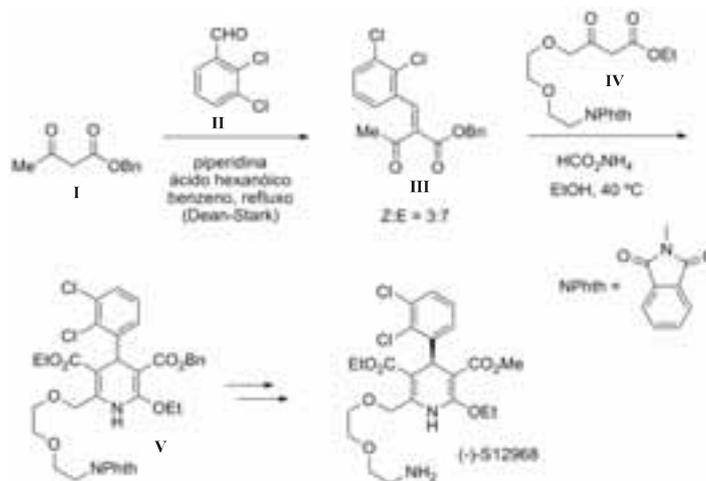
QUESTÃO 83



As prostaglandinas pertencem a uma importante classe de compostos derivados enzimaticamente de ácidos graxos e possuem diversas funções fisiológicas. Um dos métodos mais eficientes de síntese de prostaglandinas tem como material de partida uma ciclopentenona conjugada, conforme representado genericamente acima para a prostaglandina E_2 (PGE_2). Acerca dessa síntese, assinale a opção correta.

- A** Qualquer reagente organometálico utilizado como nucleófilo atacará somente o carbono β à carbonila da ciclopentenona.
- B** A estrutura da prostaglandina E_2 possui dois grupos hidroxila secundários de álcool que possuem diferentes reatividades, sendo que a hidroxila do anel é a mais reativa pois não sofre a influência da ligação dupla da cadeia lateral.
- C** O grupo alcóxila presente na ciclopentenona não exerce qualquer influência na estereosseletividade do ataque nucleofílico ao carbono β do sistema conjugado.
- D** A adição de um composto organometálico à prostaglandina E_2 ocorreria na carbonila da cetona, não sendo necessária a utilização de grupos de proteção nas hidroxilas da molécula.
- E** A síntese da prostaglandina E_2 envolve duas reações no mesmo pote reacional entre um reagente organometálico, a ciclopentenona conjugada e um haleto de alquila, formando o produto final com estereoquímica relativa *anti* entre as cadeias alquílicas.

QUESTÃO 84



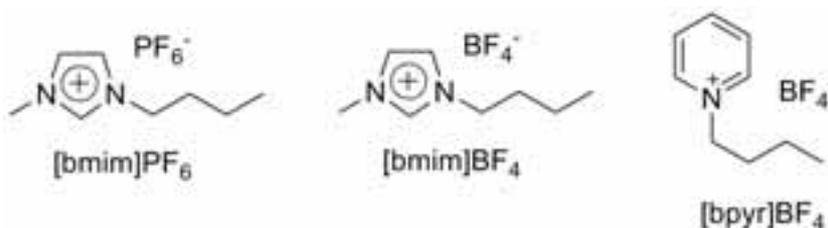
Diversos produtos naturais e compostos sintéticos possuem em sua estrutura o anel diidropiridina. A reação de Hantzsch é uma reação multicomponente que possibilita a obtenção desse sistema em apenas uma etapa. A rota sintética apresentada acima para o composto sintético (-)-S12968, um antagonista de canais de cálcio, utiliza uma modificação da reação de Hantzsch como etapa chave. A esse respeito, assinale a opção correta.

- A O sistema diidropiridina pode ser transformado em um anel de piridina substituído pelo uso de um agente redutor adequado.
- B A principal modificação em relação à reação tradicional de Hantzsch foi a preparação inicial do composto benzilideno III, tornando a reação posterior uma reação de três componentes.
- C A mistura racêmica do produto V pode ser separada nas etapas finais da síntese por coluna cromatográfica normal.
- D O produto final contém uma amina livre, obtida após remoção do grupo protetor ftalimida em meio ácido.
- E O aparelho de Dean-Stark, utilizado na etapa de condensação, tem como objetivo remover o benzeno do meio reacional.

Texto para as questões 85 e 86

A preocupação com o uso indiscriminado de solventes orgânicos tóxicos e inflamáveis tem proporcionado o desenvolvimento de novos solventes com aplicação na síntese orgânica moderna. Nesse contexto, os líquidos iônicos emergem como uma interessante classe de compostos com inúmeras aplicações. Ao contrário dos solventes tradicionais, os líquidos iônicos são compostos de íons, mas são líquidos à temperatura ambiente (ou apresentam pontos de fusão abaixo de 100 °C). Possuem diversas características desejáveis a um bom solvente, entre elas, sua baixíssima pressão de vapor e boa capacidade de solubilizar tanto compostos polares quanto apolares. Por isso, seu uso como solvente em reações orgânicas tem crescido muito ultimamente.

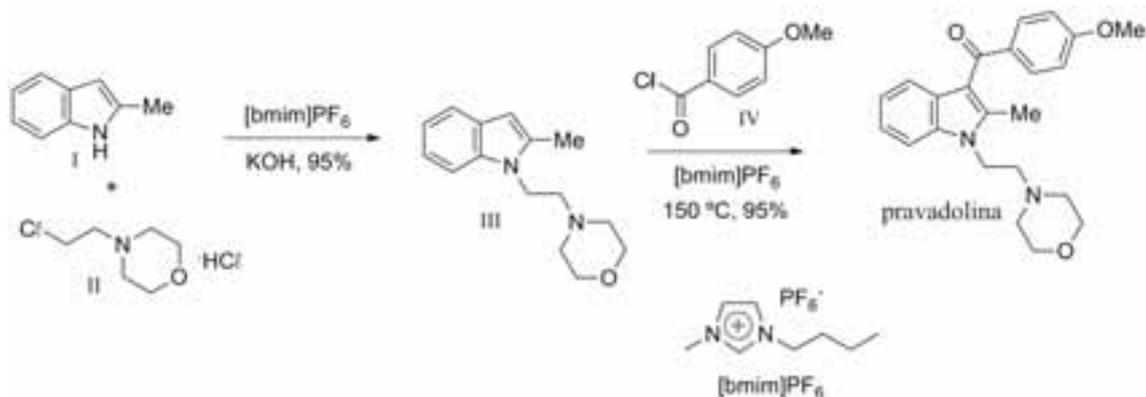
QUESTÃO 85



Considerando o texto e as estruturas de alguns líquidos iônicos apresentadas acima, assinale a opção correta.

- A Os líquidos iônicos dialquilimidazólicos podem ser preparados a partir do correspondente alquil imidazol por uma reação de adição nucleofílica a um cloreto de ácido contendo a cadeia alquílica que se quer introduzir.
- B Por possuírem um baixo ponto de fusão, os líquidos iônicos não podem ser reciclados nem reutilizados.
- C A baixa pressão de vapor dos líquidos iônicos os torna bastante voláteis.
- D As características físico-químicas dos líquidos iônicos (por exemplo, solubilidade e ponto de fusão) podem ser moldadas alterando as estruturas dos cátions e dos ânions.
- E A natureza líquida dos líquidos iônicos é devida à forte interação entre os íons volumosos envolvidos.

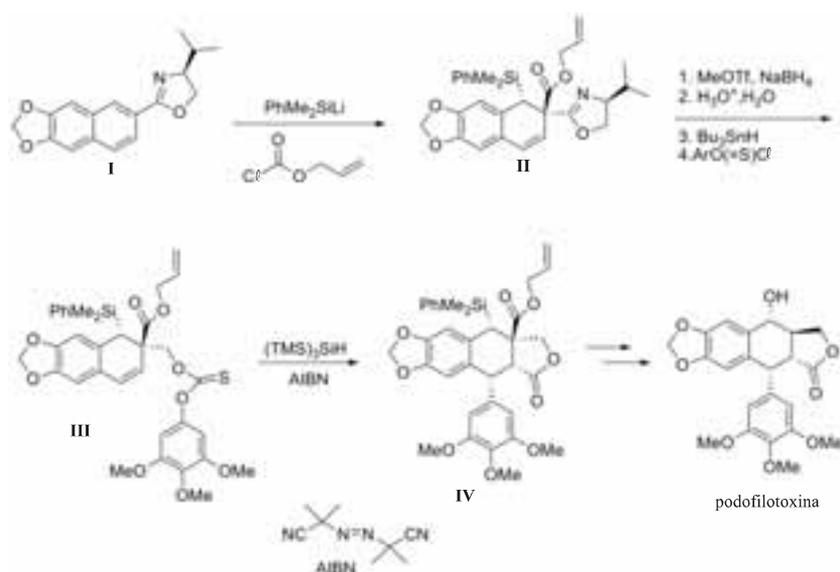
QUESTÃO 86



O alto custo dos líquidos iônicos em comparação com solventes orgânicos tradicionais talvez seja um dos principais fatores que dificultem seu uso industrial. No entanto, algumas sínteses de fármacos em escala laboratorial, utilizando em todas as etapas líquidos iônicos como solventes, têm sido descritas recentemente. A primeira delas foi para o anti-inflamatório não esteroidal pravastatina, descrita acima, que apresenta uma série de vantagens com relação ao método tradicional de síntese. Com base nessas informações e na sequência sintética acima, assinale a opção correta.

- A** Além de solvente da reação, o líquido iônico $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ deve atuar também como catalisador da reação de acilação do anel indólico do composto III.
- B** A síntese tradicional da pravastatina, que utiliza AlCl_3 na segunda etapa, é mais vantajosa por produzir menos resíduos inorgânicos e possuir uma maior eficiência energética.
- C** As etapas descritas na rota sintética acima requerem o uso de condições anidras e atmosfera inerte.
- D** A etapa de acilação de III teria ocorrido no carbono 2 do anel indólico, caso este carbono possuísse um átomo de hidrogênio no lugar do grupo metila.
- E** Devido aos resíduos produzidos na primeira etapa, o líquido iônico $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ não pode ser reutilizado na etapa seguinte.

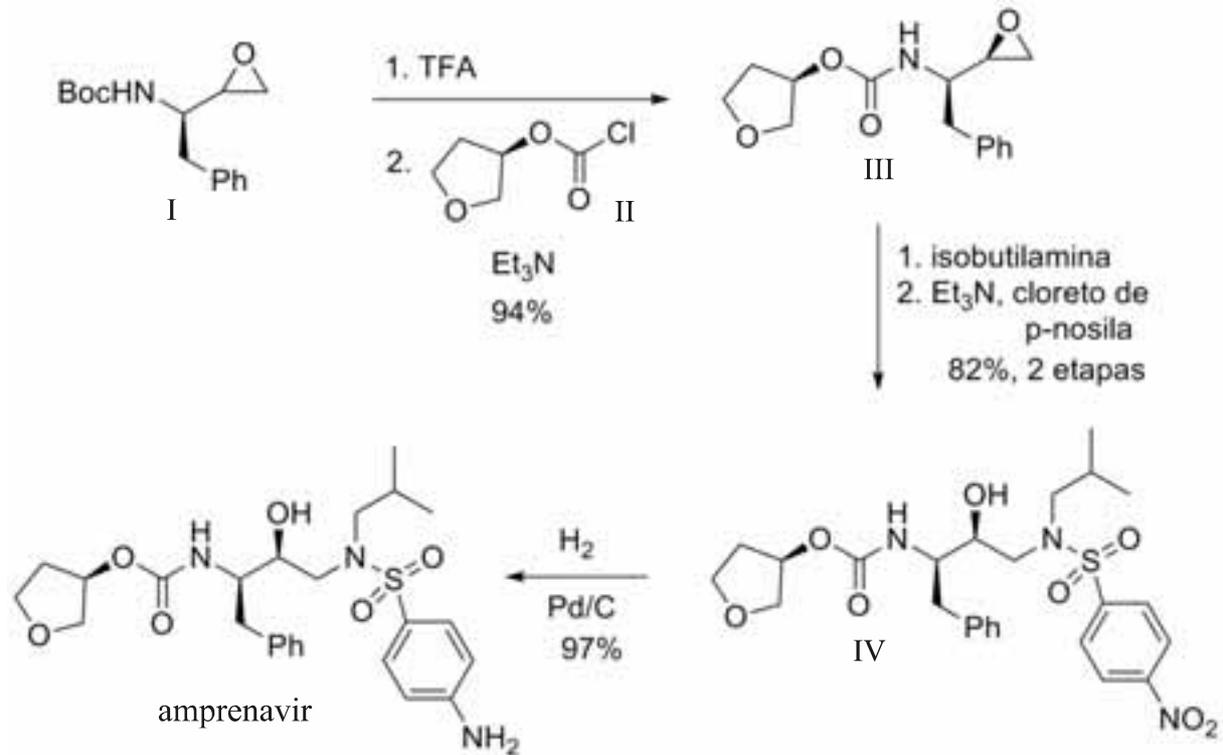
QUESTÃO 87



A podofilotoxina possui origem natural e está atualmente em uso clínico como antiviral. A respeito da rota sintética apresentada acima para essa substância, assinale a opção correta.

- A** A etapa de formação do composto IV é uma reação radicalar cujo o iniciador é o AIBN, o qual forma um radical de silício que ataca o átomo de carbono da ligação C=S.
- B** O mecanismo da etapa inicial da síntese é radicalar.
- C** Apenas um dos centros assimétricos do composto III é o responsável pelo controle estereoquímico dos dois novos centros assimétricos formados na reação radicalar.
- D** A inversão do centro assimétrico da oxazolona (composto I) não influenciaria na estereoquímica absoluta dos centros estereogênicos do produto formado.
- E** A etapa de redução do anel oxazolinico gera um éster que, em seguida, é transformado no grupo tionocarbonato.

QUESTÃO 88



O amprenavir é um medicamento inibidor de protease utilizado no tratamento da infecção pelo vírus HIV. Com base na rota de síntese apresentada acima para essa molécula, assinale a opção correta.

- Ⓐ A trietilamina foi utilizada na formação do composto III para evitar a abertura do anel epóxido.
- Ⓑ A reação de hidrogenação catalítica é uma reação em fase homogênea, pois o catalisador é solúvel no solvente utilizado.
- Ⓒ A principal função do ácido trifluoroacético (TFA), na primeira etapa da síntese, é protonar o anel epóxido.
- Ⓓ As duas etapas de formação do composto IV envolvem a abertura do anel epóxido por um nucleófilo nitrogenado, seguida de alquilação da amina formada.
- Ⓔ Se a reação de redução do grupo nitro tivesse sido realizada com LiAlH_4 , outro grupo funcional da molécula poderia também sofrer redução.

QUESTÃO 89

Algumas técnicas modernas de síntese de fármacos incluem o uso de ultrassom e radiação micro-ondas. Quanto a essas técnicas e sua utilização em reações orgânicas, assinale a opção correta.

- Ⓐ A molécula de água apresenta uma alta constante dielétrica, inviabilizando seu uso como solvente em reações promovidas por micro-ondas.
- Ⓑ Ambas as técnicas, especialmente a de ultrassom, proporcionam um aumento muito grande de temperatura, contribuindo para uma melhoria significativa na velocidade das reações.
- Ⓒ Diversas reações orgânicas podem ser realizadas em um micro-ondas caseiro tradicional. No entanto, já são disponíveis no mercado reatores de micro-ondas que possibilitam ótimos resultados, embora com controle mais limitado de temperatura e pressão das reações.
- Ⓓ Uma das limitações da técnica de ultrassom é a impossibilidade de sua aplicação na presença de metais, tais como zinco, magnésio e lítio.
- Ⓔ Além do tempo reacional, outros fatores que podem ser modificados com o emprego dessas técnicas, em comparação aos métodos tradicionais de síntese, são os rendimentos e a seletividade das reações.

QUESTÃO 90

Assinale a opção correta acerca da química combinatória.

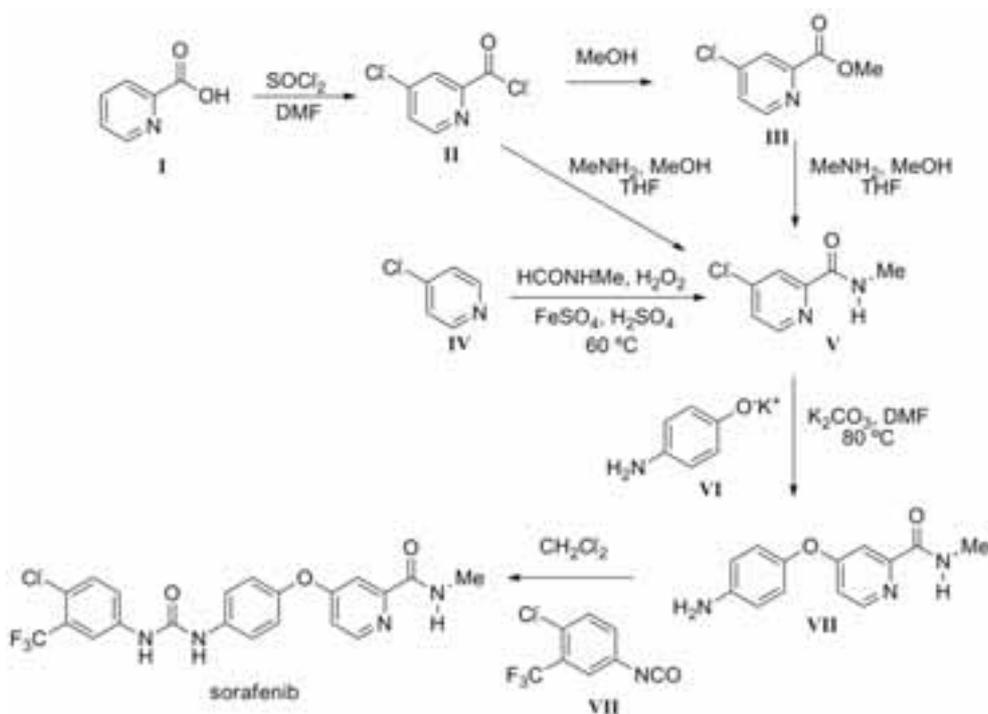
- A Apesar de muito útil na obtenção concomitante de inúmeros compostos, ainda não foram desenvolvidos métodos que possibilitem identificar o(s) composto(s) mais ativo(s) dentro de determinada biblioteca de compostos.
- B Em termos econômicos, mesmo que o custo total da química combinatória seja mais alto que o da síntese orgânica tradicional, o custo por composto é bem mais baixo.
- C Com o advento da química combinatória, a quantidade de reações realizadas utilizando a síntese orgânica tradicional, tanto em indústria quanto em laboratório, é praticamente nula.
- D O estado da arte da química combinatória atual só permite sua aplicação na síntese de fármacos.
- E A química combinatória ainda não conta com suporte instrumental adequado, o que dificulta sua popularização.

QUESTÃO 91

A química combinatória pode ser realizada em solução ou em fase sólida. A técnica de reações em fase sólida tem facilitado bastante o desenvolvimento da química combinatória. A respeito das características da síntese em fase sólida, assinale a opção correta.

- A A técnica de síntese em fase sólida utiliza suportes sólidos aos quais os compostos de interesse são ligados por ligações iônicas.
- B Uma das vantagens dessa técnica é a facilidade de caracterização e acompanhamento das reações, proporcionada pela presença da resina sólida.
- C Os rendimentos das reações são geralmente altos, pois como os produtos estão ligados à resina, costuma-se utilizar excesso dos reagentes, bastando realizar uma lavagem da resina para remover os subprodutos.
- D Após a obtenção dos produtos de interesse, a clivagem das resinas mais comuns deve ser feita em coluna de troca iônica.
- E Grande parte das resinas utilizadas como suporte sólido são de natureza não polimérica.

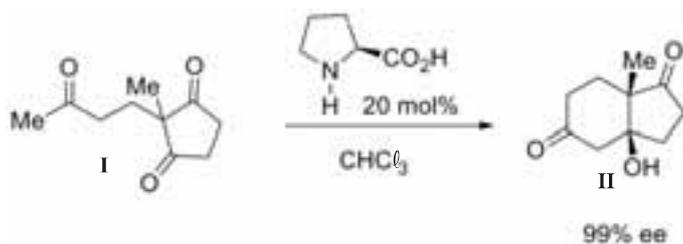
QUESTÃO 92



O sorafenib, prescrito para alguns tipos de câncer, por exemplo, de fígado e rim, até o momento é o único fármaco disponível no mercado que foi desenvolvido por química combinatorial. Com base na rota sintética representada acima, assinale a opção correta.

- A A função éster do composto III poderia ser obtida diretamente do ácido I por reação com diazometano (CH_3N_2).
- B O fenóxido (composto VI) pode ser obtido por reação do *p*-aminofenol com KCl .
- C A reação de formação do composto VII é uma reação de substituição eletrofílica aromática.
- D A última etapa da síntese ocorre com eliminação de uma molécula de água.
- E Na formação do composto V a partir de IV, é o átomo de cloro quem orienta a entrada do grupo metilformamida no anel piridínico.

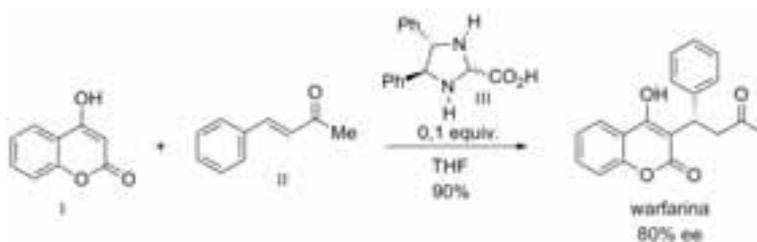
QUESTÃO 93



A organocatálise é uma área da química orgânica que vem recebendo grande importância desde a última década. Uma das vantagens sobre a catálise clássica é que as próprias moléculas orgânicas atuam como catalisadoras das reações, sem a necessidade de utilização de um metal, geralmente fornecendo os produtos em altos excessos enantioméricos quando catalisadores quirais são utilizados (organocatálise assimétrica). A reação que apontou para o potencial da organocatálise em síntese orgânica está representada na figura acima, em que o aminoácido prolina foi usado como catalisador. Desde então, diversas reações orgânicas têm feito uso desse composto versátil. A partir dessas informações, assinale a opção correta.

- A** O átomo de nitrogênio da prolina, atuando como base, promoverá uma desprotonação enantiosseletiva do grupo metila ligado à carbonila do composto I, o que explica a obtenção de um único enantiômero na reação.
- B** O álcool formado, sendo terciário, não pode sofrer reação de eliminação em meio ácido.
- C** Uma desvantagem da organocatálise é que as reações não podem ser feitas em meio aquoso para não diminuir o nível de enantiosseletividade do processo.
- D** O hidrogênio do grupo carboxila desempenha um papel fundamental no estado de transição, uma vez que forma ligação de hidrogênio com o grupo carbonila, ativando-o para o ataque nucleofílico intramolecular da enamina formada.
- E** Na ausência de prolina, o produto formado pela reação representada na figura, em condições básicas, teria uma estereoquímica relativa *trans* entre os dois centros assimétricos formados.

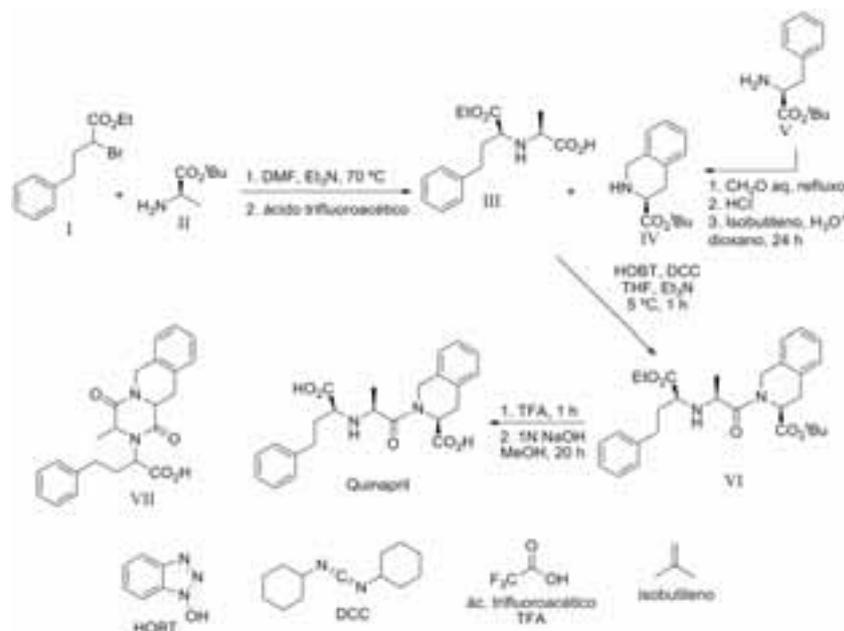
QUESTÃO 94



Diversos compostos com propriedades farmacêuticas já foram sintetizados utilizando a organocatálise assimétrica. A warfarina, um fármaco que possui atividade anticoagulante, é empregado na prevenção de trombose e embolismo. Conforme mostra o esquema acima, sua síntese foi realizada em apenas uma etapa a partir da cumarina (composto I), utilizando um catalisador quiral. Com base na síntese mostrada, assinale a opção correta.

- A** Nessa reação, o catalisador ativa o grupo carbonila pela formação de um intermediário enamina.
- B** Para se obter o enantiômero do produto formado, basta remover os grupos fenila do catalisador.
- C** A estereoquímica do centro vizinho à carbonila no catalisador não deve influenciar a enantiosseletividade da reação.
- D** A troca dos grupos fenila do catalisador por grupos menos volumosos certamente não interferiria na enantiosseletividade da reação.
- E** A reação de adição conjugada da cumarina (composto I) à enona (composto II) é dificultada pela presença da hidroxila na estrutura do composto I, pois torna menos nucleofílico o átomo de carbono envolvido no ataque.

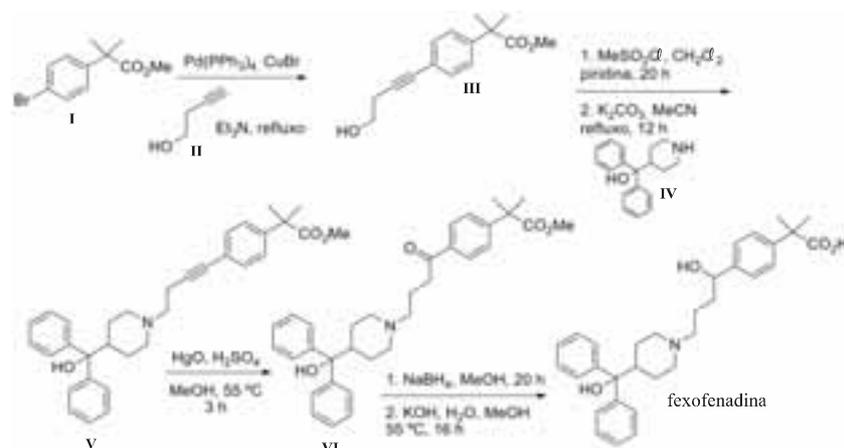
QUESTÃO 95



O quinapril é um anti-hipertensivo de administração oral que atua como vasodilatador, sendo indicado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Considerando a sequência reacional acima, utilizada na síntese desse fármaco, assinale a opção correta.

- A** O produto da primeira reação foi obtido como uma mistura diastereomérica, uma vez que o reagente I foi utilizado em sua forma racêmica. Nesse caso, um método de separação dos isômeros é a recristalização fracionada.
- B** O HOBT é um reagente de acoplamento utilizado na síntese de peptídeos pela reação entre aminas e cloretos de ácidos.
- C** O anel dicetopiperazínico do composto VII, obtido como subproduto na última etapa da síntese, origina-se a partir da hidrólise básica do éster etílico do composto VI.
- D** O ataque da amina (composto II) ao brometo do composto I deve ocorrer por mecanismo do tipo $\text{S}_{\text{N}}1$, com formação de um carbocátion estabilizado por ressonância com o grupo CO_2Et .
- E** A formação do éster *tert*-butílico III pelo isobutileno ocorre por mecanismo radicalar.

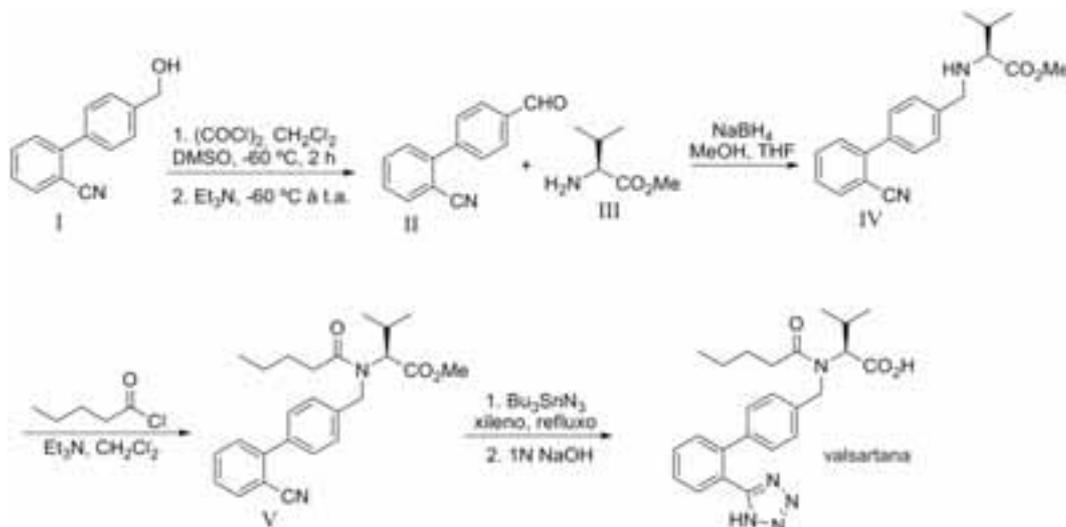
QUESTÃO 96



A fexofenadina é um fármaco de ação anti-istamínica usado no tratamento de rinite alérgica e outros tipos de alergia. Uma rota de síntese para esse fármaco está descrita acima. Com base nas reações envolvidas, assinale a opção correta.

- A** A reação de hidrólise do alcino presente no composto V passa por um intermediário mercurínico cíclico.
- B** O álcool terciário IV pode ser preparado pela química de organometálicos, envolvendo um reagente de Grignard e um composto carbonílico.
- C** LiAlH_4 poderia ter sido utilizado em substituição a NaBH_4 como agente redutor do composto VI.
- D** Na reação de acoplamento entre o alcino (composto II) e o composto aromático I, o CuBr atua como ácido de Lewis, ativando a ligação tripla para ataque eletrofílico.
- E** Não há como modificar a rota sintética apresentada para obtenção da fexofenadina em sua forma opticamente pura.

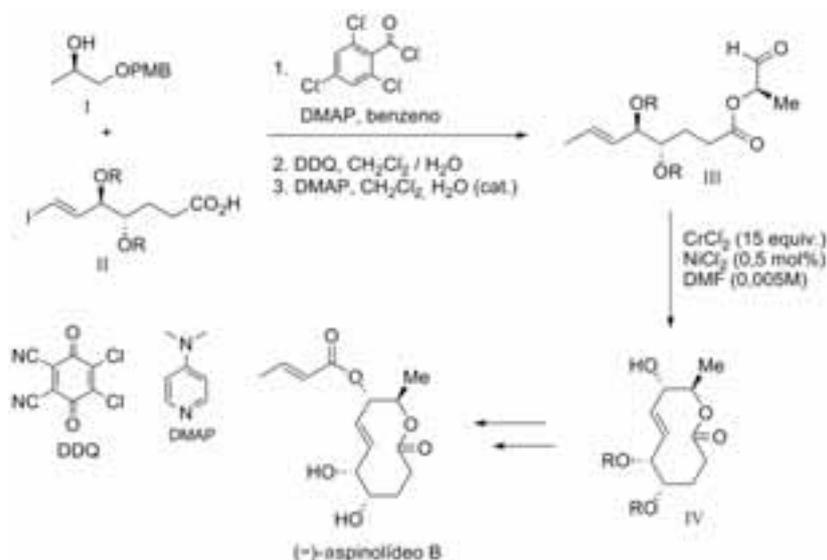
QUESTÃO 97



A valsartana é um fármaco utilizado no tratamento da hipertensão arterial. Uma rota sintética para essa molécula está proposta no esquema acima. Com base nas estruturas e reações representadas, assinale a opção correta.

- A** A utilização do NaBH_4 , na etapa de formação do composto IV, foi necessária para evitar a redução de outros grupos presentes na molécula, como o éster e os anéis aromáticos.
- B** A ordem das duas últimas etapas numeradas da síntese pode ser alterada sem prejuízos ao resultado final.
- C** Se o grupo amida do produto final for reduzido, será gerado um novo centro assimétrico na molécula.
- D** Na reação de oxidação para formação do aldeído do composto II, conhecida como oxidação de Swern, o cloreto de oxalila $[(\text{COCl})_2]$ atua ativando o DMSO, que é atacado pelo álcool. O produto é formado após reação com Et_3N .
- E** A formação do anel tetrazólico do produto final ocorre por uma reação de cicloadição 1,2-dipolar entre os grupos azida e cianeto.

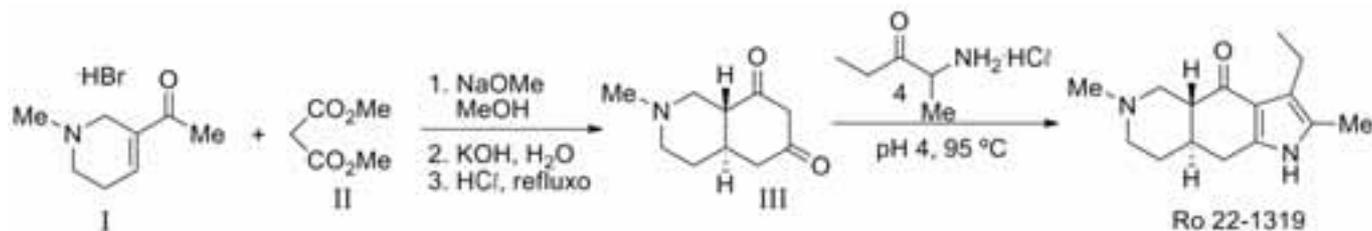
QUESTÃO 98



A reação de acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) envolve espécies organometálicas e é uma ferramenta poderosa na formação quimiosseletiva de ligação C-C, tendo sido empregada como etapa chave na síntese de inúmeros produtos naturais com estruturas complexas. Um exemplo é a síntese do (-)-aspinolideo, um decanolídeo, representada acima. Considerando as etapas reacionais envolvidas, assinale a opção correta.

- A** Na reação de NHK, o composto carbonilado sofre ataque nucleofílico de uma espécie organometálica de níquel (II).
- B** A reação de acoplamento deve ser realizada sob condições de alta diluição para evitar competição com sua versão intermolecular.
- C** O grupo protetor PMB do composto I deve ser removido por uma reação de redução, usando DDQ.
- D** A formação de uma mistura de diastereômeros durante a reação de NHK é devida à epimerização do centro assimétrico vizinho ao aldeído do composto III.
- E** Na reação de NHK, o NiCl_2 poderia ser substituído por outro composto inorgânico, como MgCl_2 .

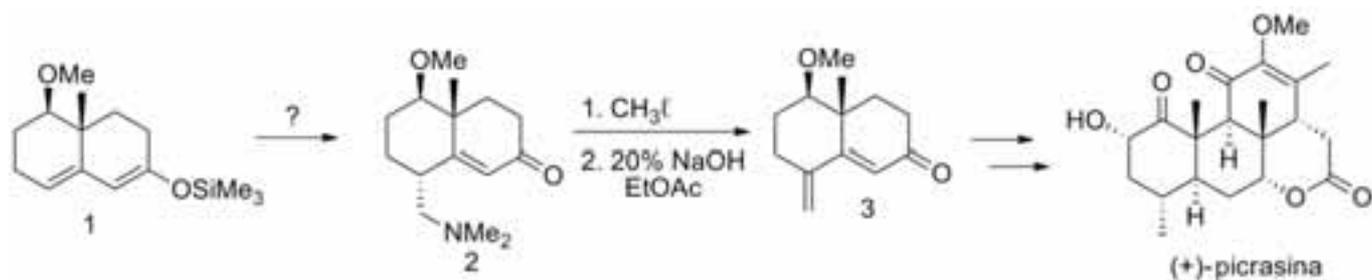
QUESTÃO 99



O esquema apresentado acima descreve uma rota sintética em que dois sistemas cíclicos foram criados. A molécula sintetizada é um agente antipsicótico e possui em sua estrutura um anel pirrólico. Considerando a figura apresentada, assinale a opção correta.

- A** O pH ácido da etapa final é necessário para enolizar o sistema dicetônico do composto III.
- B** Não deve haver a formação de um intermediário imina na etapa de formação do anel pirrólico.
- C** A obtenção do composto II com estereoquímica *trans* dos centros formados só deve ser possível devido às condições reacionais utilizadas, uma vez que o sistema bicíclico *cis* é mais estável energeticamente.
- D** A etapa ácida para formação do composto III corresponde a uma reação de descarboxilação.
- E** A hidrólise da ligação dupla ocorre quando KOH aquoso é adicionado ao produto da primeira etapa.

QUESTÃO 100



Os avanços significativos da síntese orgânica nas últimas décadas, aliado ao desenvolvimento de técnicas espectroscópicas modernas, têm proporcionado a obtenção de diversos produtos naturais com alto grau de complexidade estrutural. Um exemplo de molécula com essa característica é a (+)-picrasina, que possui um sistema tetracíclico com 8 centros assimétricos. Com base nas etapas da síntese descritas acima, assinale a opção correta.

- A** A função sililenoéter presente no composto I pode ser preparada a partir de um éster.
- B** A ligação dupla exocíclica de III foi formada por reação de substituição nucleofílica.
- C** A introdução da função amina do composto II pode ocorrer por ataque nucleofílico do composto I a um íon imínio.
- D** Devido ao impedimento estereo em II, não é possível sua reação com um reagente organometálico.
- E** O dieno presente no composto III encontra-se ativado para uma reação de cicloadição normal de Diels-Alder.

PROVA DISCURSIVA

- Nesta prova, faça o que se pede, usando os espaços para rascunho indicados no presente caderno. Em seguida, transcreva os textos para o **CADERNO DE TEXTOS DEFINITIVOS DA PROVA DISCURSIVA**, nos locais apropriados, pois **não serão avaliados fragmentos de texto escritos em locais indevidos**.
- Em cada questão, qualquer fragmento de texto além da extensão máxima de **trinta** linhas será desconsiderado. Será desconsiderado também o texto que não for escrito na **folha de texto definitivo** correspondente.
- No **caderno de textos definitivos**, identifique-se apenas no cabeçalho da primeira página, pois **não será avaliado** texto que tenha qualquer assinatura ou marca identificadora fora do local apropriado.

QUESTÃO 1

Um composto orgânico sólido foi isolado de uma alga marinha e apresentou potente atividade antitumoral. Esse composto pode vir a se tornar um eficiente medicamento no combate ao câncer, o que atraiu o interesse de inúmeros pesquisadores e indústrias farmacêuticas para o desenvolvimento de uma rota sintética simples, rápida e de baixo custo. Isso porque se sabe que o custo do medicamento que será repassado ao consumidor pela indústria dependerá de uma série de fatores.

Com base nessa situação hipotética, elabore um texto dissertativo a respeito dos aspectos gerais envolvidos no desenvolvimento de um projeto de síntese, independentemente da estrutura da molécula. Em seu texto, aborde, necessariamente, os seguintes aspectos:

- ▶ diferentes propostas sintéticas, convergente e linear, comparando-as na relação custo-benefício e destacando, pelo menos, um exemplo de método moderno de síntese convergente;
- ▶ possíveis técnicas de purificação e caracterização dos intermediários preparados no decorrer de uma rota sintética;
- ▶ relação entre a viabilidade econômica do produto final (medicamento) e a rota sintética proposta em um projeto de síntese, abordando os diferentes fatores que possam aumentar ou diminuir o custo de produção de um medicamento.

RASCUNHO – QUESTÃO 1

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

QUESTÃO 2

Uma das fronteiras atuais da química orgânica é a síntese assimétrica, que objetiva a preparação de substâncias enantiomericamente puras por meio da síntese exclusiva ou preferencial de um estereoisômero. Dois enantiômeros podem apresentar ações diferenciadas sobre os organismos vivos, levando a diferentes sabores, odores, toxicidades e ações biológicas. Tal enantiodiferenciação se baseia nas diferentes propriedades físicas dos diastereoisômeros, formados a partir da interação entre os enantiômeros de um substrato e os receptores biológicos, que são macromoléculas quirais. Essa ação diferenciada dos enantiômeros de uma substância nos organismos vivos levou ao surgimento de processos industriais, em que a pureza ótica é fundamental para a qualidade do produto, tais como: farmacêutica, alimentícia, de produtos agrícolas e perfumaria.

Sergio Pinheiro e Vitor Francisco Ferreira. **Abordagens em síntese assimétrica.** In: *Química Nova*, 1998, 21(3), p. 312 (com adaptações).

Dada a importância da obtenção enantiosseletiva de fármacos, é fundamental o conhecimento sobre métodos de síntese quiral e de purificação de misturas isoméricas, em pesquisas de síntese de fármacos. Supondo que uma das reações de determinada rota sintética não pôde ser realizada de forma enantioespecífica e foi obtida uma mistura enantiomérica de proporção desconhecida (não necessariamente racêmica), redija um texto dissertativo acerca do processo pelo qual esses enantiômeros poderiam ser separados e como a proporção entre eles poderia ser determinada. Ao elaborar seu texto, atenda, necessariamente, as seguintes determinações:

- ▶ descreva algumas metodologias de separação de enantiômeros;
- ▶ descreva a metodologia de quantificação da proporção enantiomérica de uma amostra: reagentes de deslocamento químico em RMN e cromatografia quiral.

RASCUNHO - QUESTÃO 2

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

