

IMPRESSÃO MOLECULAR EM CO₂ SUPERCRÍTICO: UMA ABORDAGEM VERDE NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MATERIAIS DE AFINIDADE

Raquel Viveiros, Teresa Casimiro*

LAQV-REQUIMTE, Departamento de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa
teresa.casimiro@fct.unl.pt

Supercritical CO₂-assisted molecular imprinting: A green approach to the development of new affinity materials

— Molecular Imprinted Polymers (MIPs) are not new! However, even though MIPs were reported for the first time by Polyakov, more than eighty years ago [1], molecular imprinting remains a very challenging field of research. In particular, in the last two decades we have been witnessing a renascence of MIPs and the widening of their applications such as in purification, biosensors, catalysis or immunoassays. Herein we explain some of the reasons for the increasing interest on these, so simple yet so fascinating, materials. In addition, we show the MIPs that have been developed at REQUIMTE in the last years through the application of green chemistry principles, turning the materials and the synthetic process more sustainable in particular with the use of supercritical fluid technology.

Os polímeros molecularmente impressos (MIPs) não são novos! No entanto, embora tenham sido reportados pela primeira vez há mais de 80 anos por Polyakov [1], a impressão molecular continua a ser uma área de investigação desafiante e de grande atividade. Em particular, nas duas últimas décadas, temos vindo a assistir a um renascimento dos MIPs e a um disseminar das suas aplicações, como por exemplo na área da purificação, biossensores, catálise ou ensaios imunológicos. Neste artigo esperamos conseguir explicar a razão do aumento do interesse nestes materiais tão simples mas tão fascinantes. Nos últimos anos temos desenvolvido novos MIPs no REQUIMTE aplicando os princípios de química verde, tornando os materiais e o processo de síntese mais sustentáveis, em particular utilizando tecnologia supercrítica.

INTRODUÇÃO

Os processos de reconhecimento molecular existentes na natureza têm sido uma fonte de inspiração no desenvolvimento de novos materiais sintéticos. Mecanismos de reconhecimento tais como proteína-DNA, RNA-ribossoma e antígeno-anticorpo são apenas alguns exemplos. O mecanismo de reconhecimento é mediado principalmente por interações fracas não covalentes, tais como ligações de hidrogénio, par-iónico, interações hidrofóbicas e associações dipolares, que governam a conformação estrutural de macromoléculas e influenciam a sua interação com outras moléculas. Os anticorpos naturais são produzidos pelo sistema imunitário para um antígeno específico. A sua capacidade de reconhecimento molecular compreende interações específicas que lhe permitem reconhecer seletivamente o antígeno, de forma complementar, tendo por base interações físicas e químicas. No entanto, as biomoléculas tendem a perder as suas propriedades de reconhecimento em ambientes abióticos, o que aliado ao seu elevado custo, limita a sua aplicabilidade. Daí o crescente interesse no desenvolvimento de recetores sintéticos que mimetizem este processo de reconhecimento molecular.

Os polímeros com impressão molecular (MIPs de *Molecular Imprinted Polymers*) são normalmente denominados de anticorpos plásticos (*plastic antibodies*), precisamente por mimetizarem o reconhecimento molecular à semelhança de

um anticorpo natural. Através da técnica de impressão molecular são criados sítios específicos em matrizes poliméricas, para uma determinada molécula para a qual se quer a afinidade (*template*), à semelhança do antígeno. Estes sítios são cavidades de elevada afinidade visto serem complementares ao *template* quer em funcionalidade química, quer em tamanho e forma. Dado o seu potencial podemos encontrar na literatura uma grande diversidade de aplicações para os MIPs tais como em processos de separação, em química analítica, na construção de sensores, em catálise, na descoberta de fármacos e em terapêutica, entre muitas outras.

A impressão molecular é uma técnica que envolve uma reação de polimerização reticulada, que é crucial para a formação dos sítios específicos na presença do *template*. Baseia-se essencialmente na formação de um complexo de estabilização entre cada molécula de *template* e os monómeros funcionais, que é imobilizado por meio da co-polimerização de um agente reticulante. O solvente utilizado, chamado o agente porogénico, tem também muita influência no processo já que governa não só a força das interações estabelecidas mas também influencia a morfologia do polímero e consequentemente a acessibilidade dos sítios e o seu desempenho. No final da reação é feita a extração das moléculas de *template* dos MIPs, libertando os sítios ativos para futuras aplicações. A Figura 1 mostra um esquema simplificado, geralmente aceite para a formação de um polímero com impressão molecular.



Figura 1 – Esquema simplificado do processo de impressão molecular: 1) Polimerização reticulada na presença do *template*; 2) extração do *template* no final da reação deixando o sítio ativo disponível; 3) na aplicação final os sítios ativos voltam a ligar-se à molécula de *template*

Como referido anteriormente, o agente reticulante é crucial no processo de impressão molecular pois imobiliza o complexo *template*-monômero funcional fazendo a impressão do *template* na matriz, e adicionalmente conferindo estabilidade mecânica ao polímero. É possível controlar o grau de reticulação o que faz com que a matriz possa ser mais ou menos reticulada, ou seja, mais ou menos flexível, o que conjuntamente com a natureza dos monômeros funcionais influencia as propriedades dos MIPs, como por exemplo a sua morfologia e a sua capacidade de responder a estímulos externos como a temperatura e o pH. A integridade dos sítios de ligação responsáveis pelo mecanismo de reconhecimento molecular requer geralmente uma estrutura rígida, com elevada densidade de reticulação, o que minimiza as possíveis conformações da matriz. No entanto, se for extremamente reticulado, a estrutura é demasiado rígida não permitindo a extração do *template* no final da polimerização. Daí ser muito importante um balanço ideal entre a rigidez e a flexibilidade da matriz [2]. Os sítios ativos devem ser suficientemente estáveis para manter a conformação do polímero na ausência do *template*, mas também suficientemente flexíveis para facilitar a difusão e o rápido equilíbrio entre a libertação e religação do *template* durante a sua aplicação.

Em 2014 Whitcombe *et al.* [3] publicaram uma revisão bastante exaustiva de artigos, artigos de revisão e livros publicados entre 2004 e 2011, que veio complementar o anterior que abrangia o período 1930-2003 [4]. Nesta publicação, e de acordo com as inúmeras aplicações reportadas, estabeleceram a definição mais atualizada de impressão molecular. Segundo estes autores, a impressão molecular consiste na construção de sítios ativos seletivos de afinidade para um determinado *template* num polímero sintético, onde esse *template* (que pode ser um átomo, ião, molécula, complexo ou uma estrutura molecular, iónica ou macromolecular, incluindo microrganismos) é usado de maneira a facilitar a construção de sítios de reconhecimento molecular específicos durante a formação de ligações covalentes num processo de polimerização ou policondensação. A subsequente remoção parcial ou total do *template* é necessária para que o processo de reconhecimento ocorra entre os sítios livres e as espécies alvo.

Entre 1930 e 1990 o número de publicações por ano foi muito baixo, mas a partir da década de 90 houve um aumento exponencial do número de publicações existentes na literatura. Entre 2004 e 2011 foram mais de 3750 publicações, só em língua inglesa, não contando com o *boom*

de publicações chinesas e patentes. As razões para este aumento prendem-se essencialmente com a criação de estratégias teóricas e computacionais que permitiram compreender melhor os mecanismos envolvidos no processo de impressão molecular e o aparecimento de novas estratégias sintéticas que permitiram o desenvolvimento de novos MIPs e a sua aplicação em diversas áreas.

Entre as muitas moléculas que têm sido utilizadas com sucesso como *template* em impressão molecular encontra-se em lugar de destaque o propranolol, usado tipicamente no tratamento da hipertensão. É o que se pode chamar o *template* perfeito, já que funciona sempre! A sua capacidade de estabelecer interações par-iónico e hidrofóbicas muito fortes leva a que seja muitas vezes escolhido como *template* modelo em numerosas publicações na literatura, o que não quer dizer que seja um bom modelo. No encontro internacional de impressão molecular (MIP 2010) quando um dos gurus da área, K. Haupt, se dirigiu à numerosa assistência e perguntou quem fazia ou já tinha feito MIPs de propranolol, a maioria levantou o braço. Daí a importância da química computacional na otimização dos melhores sistemas monómero-reticulante para cada *template*, de modo a haver uma otimização do processo de impressão molecular e consequente aumento da diversidade das suas aplicações. De salientar também o aumento significativo do uso de técnicas espectroscópicas para caracterização das interações monómero-*template*, tais como IR, UV-vis e NMR. Também a espectroscopia de Raman, *light scattering* e de RX têm sido cada vez mais utilizados, permitindo um maior conhecimento dos sistemas e levando a uma melhor otimização do processo de reconhecimento molecular.

Os MIPs são produzidos pelas técnicas convencionais de polimerização. Os métodos mais utilizados são a polimerização em *bulk*, “*multi-step swelling*” e em suspensão. Todas estas técnicas apresentam em comum duas grandes desvantagens: 1) são utilizadas grandes quantidades de solventes orgânicos durante a síntese; 2) tipicamente são obtidos blocos de polímero que têm de ser secos, partidos e peneirados, o que para além de tornar o processo muito moroso, leva à destruição de muitos sítios de ligação e à sua distribuição heterogênea, diminuindo consequentemente a *performance* do material. Por outro lado, as grandes vantagens dos MIPs são o facto de: i) apresentarem constantes de ligação comparáveis aos recetores naturais [5,6]; ii) serem capazes de suportar condições de pressão [7], temperatura e pH extremos [8], e utilizados nos mais diversos solventes orgânicos [9]; iii) serem mais baratos de sintetizar e poderem ser produzidos em grandes quantidades e com uma boa reprodutibilidade.

Existem essencialmente três tipos de abordagem na impressão molecular no que diz respeito às interações que se estabelecem entre o *template* e a matriz polimérica: covalente, não-covalente e semi-covalente. A impressão molecular covalente foi desenvolvida pela primeira vez por Wulff [10]. Utiliza *templates* polimerizáveis que possuem na sua estrutura a molécula para a qual se quer a afinidade. Estes *templates* reagem durante a síntese com os monómeros funcionais e reticulante ficando parte integrante do po-

límero. No final da síntese a molécula é removida da matriz deixando o sítio ativo bastante bem definido e disponível para futura religação covalente com o *template*. A grande vantagem desta abordagem é a elevada afinidade que se consegue obter. No entanto, a clivagem é por vezes bastante complicada, havendo também limitações no número de moléculas que podem ser molecularmente impressas desta forma sendo muitas vezes necessário a síntese de monómeros específicos. A abordagem não-covalente foi introduzida por Mosbach [11] e é atualmente a mais utilizada para a produção de matrizes de reconhecimento molecular, devido à sua simplicidade e facilidade de acesso e baixo custo dos monómeros comerciais utilizados. A eficiência dos MIPs preparados baseia-se na estabilização bem-sucedida dos complexos *template*-monómero (T:M) formados no início da polimerização, por meio de interações não covalentes tais como ligações de hidrogénio ou interações dipolo-dipolo. Depois do *template* ser extraído da matriz, a religação é conseguida através das mesmas interações não covalentes, proporcionando constantes cinéticas mais elevadas comparando com a impressão molecular covalente. A terceira abordagem mais utilizada é a impressão molecular semi-covalente que se inicia com um processo covalente durante a síntese, seguido de uma abordagem não covalente na aplicação do MIP [12].

Mayes e Whitcombe [13] reportaram de modo abrangente os monómeros funcionais tipicamente utilizados na impressão molecular não covalente e suas combinações, utilizadas na síntese de MIPs. Os monómeros mais comuns são o ácido metacrílico (MAA), o ácido acrílico (AA), 4-vinilpiridina (4-VPy), metacrilato de dimetilaminoetilo (DEAEMA), acrilamidas, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), etc., muito acessíveis e relativamente baratos. Os reticulantes mais utilizados são o etilenoglicol dimetacrilato (EGDMA), o trimetilolpropano trimetacrilato (TRIM), divinilbenzeno (DVB) ou alguns reticulantes solúveis em água (por exemplo, etileno-bis-acrilamida).

O desenvolvimento de MIPs envolve a otimização de um número de variáveis experimentais que determinam o equilíbrio termodinâmico do sistema e, consequentemente, a especificidade da matriz para o *template*. Os parâmetros que têm de ser cuidadosamente otimizados são a escolha dos monómeros funcionais de acordo com a natureza do *template*, razão monómero:*template* (M:T), o grau de reticulação e o solvente da polimerização. A razão M:T tem uma grande influência no processo de impressão molecular não covalente, uma vez que os monómeros funcionais são tipicamente utilizados em excesso para deslocar o equilíbrio no sentido de formação do complexo, o que resulta também na distribuição aleatória de grupos funcionais pelo polímero, levando a um aumento de sítios de ligação não específicos. Embora não exista uma correlação direta entre a quantidade de *template* introduzida na polimerização e a formação de sítios específicos, foi reportada uma ligeira redução no número absoluto de sítios de elevada afinidade quando são usados baixas concentrações de *template*. Por outro lado, elevadas concentrações levam a um aumento do número de locais de ligação de afinidade aleatória, au-

mentando interações não específicas [14,15]. O solvente porogénio tem também um efeito significativo na morfologia e propriedades de reconhecimento molecular dos polímeros, em particular no caso da abordagem não-covalente. O sucesso do processo depende das interações não covalentes estabelecidas durante a formação do complexo M:T. Se o solvente interferir demasiado nesta interação o sítio formado será menos eficaz. Além disso, é conhecido o efeito memória do solvente utilizado: o melhor desempenho em afinidade e seletividade do MIP é normalmente obtido no solvente utilizado na síntese [16].

APLICAÇÕES

Têm sido reportadas inúmeras aplicações para os MIPs: colunas de adsorção, extração de fase sólida, química analítica, cromatografia, membranas, sensores e biossensores, libertação controlada de fármacos, catálise, etc. Em 2010 foi reportado pela primeira vez a utilização de um MIP *in vivo* para captura de toxinas no sangue de ratos [17]. É um marco importante no desenvolvimento dos MIPs já que ilustra bem o nível de seletividade atingido e a sua potencialidade em aplicações biomédicas.

As crescentes restrições na legislação para o uso de solventes orgânicos tem levado a comunidade científica a uma busca cada vez maior de novos métodos de síntese que sejam mais limpos e sustentáveis. No que diz respeito aos polímeros com impressão molecular têm surgido recentemente alguns desenvolvimentos em torno de novos métodos mais limpos, por exemplo, usando água como solvente. No entanto, a água não é um bom solvente para impressão molecular, uma vez que são enfraquecidas as interações entre o monómero e o *template*, diminuindo a seletividade do MIP [16].

O uso de solventes orgânicos nos métodos convencionais de síntese de MIPs, aliado a uma legislação cada vez mais restritiva foram importantes incentivos ao aparecimento de novas estratégias, em particular na aplicação dos princípios da Química Verde [18]. Têm sido reportadas na literatura estratégias mais sustentáveis, como por exemplo o uso de microndas [19,20], ultrassons [21], líquidos iónicos [22,23] e dióxido de carbono supercrítico introduzindo melhorias no processo de impressão molecular tais como distribuição homogénea dos sítios específicos na matriz, controlo da morfologia, processos de síntese mais rápidos, processos menos intensivos com menor número de etapas, redução ou eliminação de solventes orgânicos do processo.

O LAQV-REQUIMTE (<http://www.requimte.pt/laqv/>) é um centro de investigação internacionalmente reconhecido na área de Química Verde, cuja missão é promover a investigação em química sustentável, promovendo os princípios da Química Verde e o uso de tecnologias e processos mais limpos com o objetivo de reduzir ou eliminar substâncias nocivas no desenho, produção e utilização de químicos.

Em 2006 a tecnologia supercrítica foi utilizada pela primeira vez aliada à impressão molecular [24] na síntese de

MIPs para libertação controlada de um fármaco para potencial aplicação em lentes de contacto. Desde então temos vindo a explorar no REQUIMTE o uso de dióxido de carbono supercrítico (scCO₂) no desenvolvimento de novos MIPs para diversas aplicações.

SÍNTESE DE MIPs EM CO₂ SUPERCRÍTICO

Um fluido supercrítico é um gás em condições de temperatura e pressão acima do seu ponto crítico [25]. Tem propriedades intermédias entre líquidos e gases (Tabela 1), com difusividade semelhante a um gás, densidade semelhante a um líquido, e uma elevada compressibilidade.

Tabela 1 – Propriedades físicas de gases, líquidos e fluidos supercríticos (adaptado da referência [26])

	Difusividade (cm ² /s)	Densidade (g/mL)	Viscosidade (Pa.s)
Gases	0,1	10 ⁻³	10 ⁻⁵
Fluidos supercríticos	10 ⁻³	0,3	10 ⁻⁴
Líquidos	5 x 10 ⁻⁶	1	10 ⁻³

Pequenas alterações de temperatura e pressão levam a um fácil controlo da sua densidade e consequentemente do seu poder solvente.

Em particular, o dióxido de carbono supercrítico possui várias propriedades que o tornaram o fluido supercrítico mais utilizado. Possui um ponto crítico muito acessível (temperatura e pressão críticas 31°C e 73 bar respetivamente), é obtido com elevada pureza, a baixo custo, e é um gás nas condições ambientais, o que significa que por simples despressurização do sistema é libertado como gás separando-se dos produtos. É um solvente GRAS (*Generally Recognized As Safe*) de acordo com a FDA [27], e considerado um solvente "verde" alternativo.

Nas últimas décadas, o scCO₂ provou ser um excelente meio para a síntese e processamento de polímeros, formação de estruturas porosas, impregnação de substâncias ativas em polímeros, formação de partículas [28-34], entre muitas outras aplicações. Embora tipicamente os polímeros e outras macromoléculas de peso molecular elevado, assim como materiais polares, não sejam solúveis em scCO₂, com exceção de compostos sililados e fluorados [35], os monómeros são normalmente muito solúveis. Para além disso, como os solventes orgânicos são normalmente solúveis em scCO₂, uma pequena quantidade de um solvente orgânico pode ser adicionado como co-solvente a fim de ajustar a polaridade do meio e ajudar na dissolução de moléculas mais polares. Isto significa que na fase inicial da polimerização o sistema é homogéneo, encontrando-se numa única fase, mas quando o polímero atinge um determinado limite de peso molecular precipita e é recolhido no interior do reator, típico numa reação heterogénea por precipitação. Dependendo da solubilidade do sistema (*template*, monómeros funcionais e reticulante) em scCO₂ podem ainda ser

realizados outros tipos de polimerização, como por exemplo, dispersão e emulsão, em que se utilizam estabilizadores de polimerização apropriados (surfactantes). O estudo do equilíbrio de fases do sistema é importante para a otimização das condições operacionais da síntese. Como na polimerização temos uma mistura multicomponente, efetuam-se normalmente estudos para determinação da curva de ponto de nuvem, os quais são realizados numa célula de volume variável, a composição e temperatura constantes. O sistema é comprimido por redução de volume até ser atingida uma única fase, ou seja, tudo homogéneo, seguido de incrementos de volume até se observar visualmente o início da separação das fases.

Tipicamente, um polímero é sintetizado em scCO₂ dentro de um reator de aço inoxidável equipado com um transdutor de pressão, agitação e janelas de safira para permitir a observação do seu interior (Figura 2a). De salientar que estas reações envolvem normalmente pressões até 340 bar pelo que têm de ser realizadas em equipamento de alta pressão e seguindo regras de segurança apropriadas.



Figura 2 – a) Reação de polimerização a decorrer numa célula de alta pressão; b) Aparência de um MIP; c) Imagem SEM

A polimerização dos monómeros típicos usados até agora na impressão molecular em scCO₂ tem iniciação radicalar, geralmente com AIBN, daí as reações serem realizadas a cerca de 65°C, a temperatura ótima de iniciação.

A tecnologia supercrítica já demonstrou ser uma alternativa viável e com potencial na preparação de MIPs em diversas aplicações. O scCO₂ como solvente no desenvolvimento de MIPs torna o processo mais sustentável mas também traz vantagens a nível da formação dos sítios específicos, já que sendo aprótico e apolar contribui para maximizar as interações M:T e permitir uma melhor estabilização dos complexos. Os polímeros são obtidos com morfologia controlada como pós secos, sem resíduos de solventes, evitando passos de secagem e purificação como nos métodos convencionais. No fim da polimerização a remoção da molécula do *template* da matriz polimérica é feita por extração usando scCO₂. O uso de fluidos supercríticos pode aumentar em dez vezes o coeficiente de difusão do *template* da matriz comparando com outros métodos de extração [36]. No caso da preparação de matrizes para libertação controlada de princípios ativos, o MIP pode ser impregnado com a dose terapêutica também em scCO₂, sem recorrer a solventes orgânicos.

Outra grande vantagem dos MIPs produzidos em scCO₂ é que apresentam uma boa *performance* em soluções aquosas, o que pode constituir uma boa alternativa à água no desenvolvimento de MIPs para aplicações em fluidos biológicos.



Figura 3 – Exemplos de aplicações dos MIPs sintetizados em scCO_2 [37-45]

A Figura 3 dá uma visão do tipo de MIPs já desenvolvidos utilizando tecnologia supercrítica.

Foram sintetizados polímeros com impressão molecular com afinidade para Boc-L-triptofano, que foram compactados em colunas de HPLC e testados na separação quiral. Os polímeros com impressão molecular apresentaram elevada afinidade para o *template*, comparativamente ao Boc-D-triptofano. A separação obtida na injeção da mistura racêmica, embora ainda não completa seria a necessária, por exemplo, para a separação enantiomérica por cromatografia de leito móvel [37].

Diferentes partículas de matrizes biocompatíveis com impressão molecular foram sintetizadas com o objetivo de serem testadas como sistemas de libertação controlada de fármacos. Foram obtidos MIPs com diferentes graus de reticulação, tendo-se conseguido baixar consideravelmente a reticulação do polímero, mantendo no entanto a sua capacidade de reconhecimento molecular. Este é um parâmetro adicional de otimização do processo de impressão molecular e que pode consequentemente permitir um melhor controle dos perfis de libertação de fármacos [38,39].

A abordagem semi-covalente foi testada pela primeira vez em scCO_2 , em MIPs desenvolvidos para remoção de bisfenol A de ambientes aquosos. O MIP foi produzido utilizando como *template* o bisfenol A-dimetacrilato. O bisfenol A foi posteriormente clivado do polímero por hidrólise, obtendo-se um MIP com uma *performance* muito superior à do polímero sem impressão molecular e com uma seletividade muito superior comparando a sua capacidade de adsorção com moléculas análogas. Também foram preparadas membranas para reconhecimento de bisfenol A imobilizando partículas de MIP numa estrutura de PMMA por inversão de fases em scCO_2 , demonstrando ser um pro-

cesso simples de conferir reconhecimento molecular a uma membrana com resultados muito promissores, tanto em testes estáticos de afinidade como em experiências dinâmicas de filtração com soluções de bisfenol A [40,41].

Um novo processo integrado de dessulfurização de *diesel* foi proposto, combinando a oxidação de produtos sulfurados existentes no diesel com a sua remoção usando um MIP com afinidade para os produtos oxidados [43].

Em colaboração com a Hovione, têm sido desenvolvidos polímeros para processos de purificação da indústria farmacêutica. Muito recentemente foram desenvolvidas partículas de grandes dimensões com uma camada de MIP à superfície (*core-shell*), para remoção de genotoxinas na produção de APIs em colunas de adsorção por ação da gravidade [44].

Foi também desenvolvido um sensor Quantum dot-MIP com reconhecimento molecular para bisfenol A para detecção de concentrações muito baixas (até 4 nM), em que o estado *off* do sensor (*quenching* da fluorescência) é conseguido quando o *template* se religa aos sítios ativos da matriz [45]. A elevada sensibilidade e seletividade do sensor para o bisfenol A comparativamente a uma molécula análoga, e o baixo limite de detecção obtido, torna-nos confiantes da ampla utilização destes materiais.

CONCLUSÕES

Os contínuos e rápidos avanços observados na área da impressão molecular irão com certeza resolver muitos novos desafios em áreas emergentes como é o caso da sua aplicação, por exemplo, em biossensores ou aplicações *in vivo*. Já demonstrámos a potencialidade da combinação da tec-

nologia supercrítica com a técnica da impressão molecular em diversas aplicações, mas acreditamos que ainda tem muito a oferecer no desenvolvimento de novos materiais de afinidade, em particular para as indústrias farmacêutica e biomédica.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a todos os colaboradores envolvidos no desenvolvimento dos MIPs e aos membros do *Group of Polymer Synthesis and Processing* do LAQV-REQUIMTE, e o apoio financeiro à Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) através do contrato Investigador FCT, IF/00915/2014 (TC) e projeto PTDC/REQ-PRS/2757/2012. O LAQV-REQUIMTE é financiado pela FCT (UID/QUI/50006/2013) e cofinanciado pelo FEDER (POCI-01-0145-FEDER-007265). RV agradece a sua bolsa de doutoramento SFRH/BDE/51907/2012, à Fundação para a Ciência e Tecnologia e à HOVIONE FarmaCiencia SA.

REFERÊNCIAS

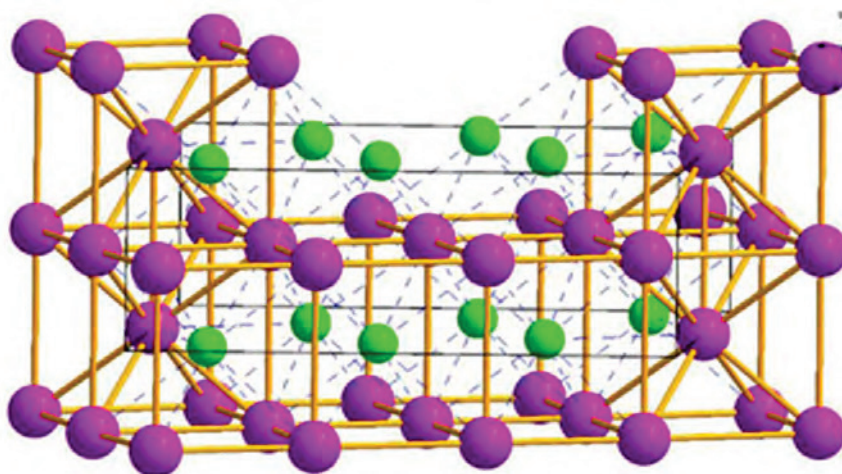
- [1] M.V. Polyakov, *Zh. Fiz. Khim* **2** (1931) 799-805
- [2] C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **804** (2004) 231-245
- [3] M.J. Whitcombe, N. Kirsch, I. Nicholls, *J. Mol. Recognit.* **27** (2014) 297-401
- [4] C. Alexander, H.S. Andersson, L.I. Andersson, R.J. Ansell, N. Kirsch, I. A. Nicholls, J. O'Mahony, M.J. Whitcombe, *J. Mol. Recognit.* **19** (2003) 106-180
- [5] I. Chianella, M. Lotierzo, S.A. Piletsky, I.E. Tothill, B. Chen, K. Karim, A.P.F. Turner, *Anal. Chem.* **74** (2002) 1288-1293
- [6] Y. Hoshino, K.J. Shea, *J. Mater. Chem.* **21** (2011) 3517-3521
- [7] C. Baggiani, G. Giraudi, F. Trotta, C. Giovannoli, A. Vanni, *Talanta* **51** (2000) 71-75
- [8] J. Svenson, I. A. Nicholls, *Anal. Chim. Acta.* **435** (2001) 19-24
- [9] A. Bossi, F. Bonini, A.P.F. Turner, S.A. Piletsky, *Biosens. Bioelectron.* **22** (2007) 1131-1137
- [10] G. Wulff, S. Schauhoff, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 395-400
- [11] M. Siemann, L.I. Andersson, K. Mosbach, *J. Agric. Food Chem.* **44** (1996) 141-145
- [12] N. Kirsch, C. Alexander, S. Davies, M.J. Whitcombe, *Anal. Chim. Acta* **504** (2004) 63-71
- [13] A.G. Mayes, M.J. Whitcombe, *Adv. Drug Del. Rev.* **57** (2005) 1742-1778
- [14] E. Yilmaz, O. Ramström, P. Möller, D. Sanchez, K. Mosbach, *J. Mater. Chem.* **12** (2002) 1577-1581
- [15] I.A. Nicholls, K. Adbo, H.S. Andersson, P.O. Andersson, J. Ankarloo, J. Hedin-Dahlstrom, P. Jokela, J.G. Karlsson, L. Olofsson, J. Rosegren, S. Shoravi, J. Svenson, S. Wikman, *Anal. Chim. Acta.* **435** (2001) 9-18
- [16] C. Yu, K. Mosbach, *J. Mol. Recognit.* **11** (1998) 69-74
- [17] Y. Hoshino, H. Koide, T. Urakami, H. Kanazawa, T. Kodama, N. Oku, K. J. Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 6644-6645
- [18] P.T. Anastas, J.C. Warner, "Green Chemistry: Theory and Practice", Oxford University Press: New York", 1998, p.30
- [19] J. Hou, H. Li, L. Wang, P. Zhang, T. Zhou, H. Ding, L. Ding, *Talanta* **146** (2016) 34-40
- [20] H. Yan, C. Yang, Y. Sun, K.H. Row, *J. Chromatogr. A* **1361** (2014) 53-59
- [21] N. Phutthawong, M. Pattarawarapan, *J. Appl. Polym. Sci.* **128** (2013) 3893-3899
- [22] K. Booker, C.I. Holdsworth, C.M. Doherty, A.J. Hill, M.C. Bowyer, A. McCluskey, *Org. Biomol. Chem.* **12** (2014) 7201-7210
- [23] H. Yan, C. Yang, Y. Sun, K.H. Row, *J. Chromatogr. A* **1361** (2014) 53-59
- [24] A.R.C. Duarte, T. Casimiro, A. Aguiar-Ricardo, A.L. Simplicio, C.M. Duarte, *J. Supercrit. Fluids* **39** (2006) 102-106
- [25] P. Jessop, W. Leitner (Eds) "Chemical Synthesis using supercritical fluids", New York, Wiley-VCH, 1999
- [26] W. Leitner, P.G. Jessop, "Handbook of green chemistry", vol.4: *Supercritical Solvents*. Weinheim: Wiley-VCH, 2010
- [27] <http://www.fda.gov>
- [28] J.L. Kendall, D.A. Canelas, J.L. Young, J.M. DeSimone, *Chem. Rev.* **99** (1999) 543-563
- [29] J. Jung, M. Perrut, *J. Supercrit. Fluids* **20** (2001) 179-219
- [30] M.R. Giles, R.M.T. Griffiths, A. Aguiar-Ricardo, M.M.C.G. Silva, S.M. Howdle, *Macromolecules* **34** (2001) 20-35
- [31] E. Reverchon, S. Cardea, *J. Supercrit. Fluids.* **40** (2007) 144-152
- [32] M. Temtem, T. Casimiro, A. Aguiar-Ricardo, *J. Membr. Sci.* **283** (2006) 244-252.
- [33] I. Kikic, F. Vecchione, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **7** (2003) 399-405
- [34] E. Reverchon, A. Antonacci, *Ind. Eng. Chem Res.* **45** (2006) 5722-5728
- [35] S.G. Kazarian, *Polym. Sci. C* **42** (2000) 78-101
- [36] A. Ellwanger, C. Berggren, S. Bayouth, C. Crencenzi, L. Karlsson, P.K. Owens, K. Ensing, P. Cormack, D. Sherrington, B. Sellergren, *Analyst.* **126** (2001) 784-792
- [37] M. Soares da Silva, E.R. Vão, M. Temtem, L. Mafra, J. Caldeira, A. Aguiar-Ricardo, T. Casimiro, *Biosens. Bioelectron.* **25** (2010) 1742-1747
- [38] M. Soares da Silva, F.L. Nobrega, A. Aguiar-Ricardo, E.J. Cabrita, T. Casimiro, *J. Supercrit. Fluids.* **58** (2011) 150-157
- [39] M. Soares da Silva, R. Viveiros, P.I. Morgado, A. Aguiar-Ricardo, I.J. Correia, T. Casimiro, *Int. J. Pharm.* **416** (2011) 61-68
- [40] M. Soares da Silva, R. Viveiros, M. Coelho, A. Aguiar-Ricardo, I.J. Correia, T. Casimiro, *Chem. Eng. Sci.* **68** (2012) 94-100
- [41] M. Soares da Silva, R. Viveiros, A. Aguiar-Ricardo, V.D.B. Bonifácio, T. Casimiro, *RSC Adv.* **2** (2012) 5075-5079

- [42] A.N.C. Martins, S.P. Simeonov, L.M.T. Frija, R. Viveiros, A. Lourenço, M. Soares da Silva, T. Casimiro, C.A.M. Afonso, *Ind. Crop. Prod.* **60** (2014) 226-232
- [43] J.P. Ferreira, R. Viveiros, A. Lourenço, M. Soares da Silva, A. Rosatella, T. Casimiro, C.A.M. Afonso, *RSC Adv.* **4** (2014) 54948-54952
- [44] Pedido de patente: PT107208, R. Viveiros, T. Casimiro, W. Heggie (HOVIONE): Micropartículas com afinidade para processos de purificação por ação da gravidade e método para a sua produção (2015)
- [45] A. Lourenço, R. Viveiros, A. Mouro, J.C. Lima, V.D.B. Bonifácio, T. Casimiro, *RSC Adv.* **2** (2014) 63338-63341

ACTUALIDADES CIENTÍFICAS

UM POUCO DE SAL PARA QUEBRAR PRINCÍPIOS BÁSICOS DA QUÍMICA

Continuando o seu trabalho anterior de há cerca de dois anos, em que investigaram o comportamento exótico do cloreto de sódio quando sujeito a pressões elevadas, Gabriele Saleh e Artem Oganov do Instituto de Física e Tecnologia de Moscovo apresentaram um modelo teórico que pode ser usado para prever as propriedades e comportamento dos halogenetos dos metais alcalinos com estequiometrias inesperadas, para além da conhecida estequiometria 1:1. O trabalho levou, nomeadamente, à descoberta de novas fases para o Na_3Cl e à evidência da existência de iões cloreto no estado de oxidação -2.



A descontinuidade entre as propriedades dos compostos à pressão normal e a pressões elevadas faz com que a previsão de propriedades a pressão elevada seja desafiante. Como os investigadores mostraram há cerca de dois anos, quando o cloreto de sódio é sujeito a uma pressão extrema, compostos tais como NaCl_7 e Na_3Cl tornam-se mais estáveis, violando a compreensão básica da estequiometria química, que “proíbe” estes compostos. Usando o algoritmo computacional desenvolvido pelo grupo, vários compostos A_3Y ($\text{A} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$ e $\text{Y} = \text{F}, \text{Cl}$ e Br) foram teoricamente sujeitos a pressões até 350 GPa. Nestas condições podem formar-se novos compostos (por ex. Na_4Cl_3) e alguns (K_3Cl e K_3Br) apresentam estruturas distintas relativamente aos análogos de sódio e lítio. Uma das observações mais incomuns foi o aumento do número de coordenação do cloro de oito para dez ficando, formalmente, com o estado de oxidação -2.

“Quebrar regras clássicas é muito divertido”, referiu Oganov. “Quando eu falei com os experimentalistas sobre as nossas previsões, pensaram que éramos loucos. Agora, eles não duvidam de uma única palavra!”. Parece que os livros didáticos precisam de ser reescritos...

(adaptado de “Rewriting the textbooks with a pinch of salt”, <http://www.rsc.org/chemistryworld/2016/02/high-pressure-salt-sodium-chloride-defies-chemical-textbook-principles>; G Saleh, A R Oganov. *Phys. Chem. Chem. Phys.* (2016) DOI: 10.1039/c5cp06026e e de W. Zhang, A.R. Oganov, A.F. Goncharov, Q. Zhu, S.E. Boulfelfel, A.O. Lyakhov, E. Stavrou, M. Somayazulu, V.B. Prakapenka, Z. Konôpková. *Science*, **342** (2013) 1502-1505)

Paulo Mendes
(pjgm@uevora.pt)

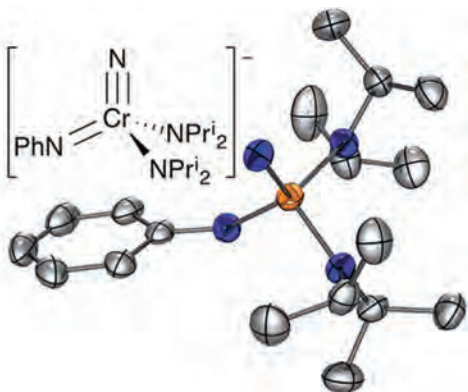
Celebrate **5** years



ChemistryViews

COMPLEXO COM LIGANDOS NITRETO, AMIDO E IMIDO

Uma equipa de investigadores nos EUA sintetizou e caracterizou o primeiro complexo contendo simultaneamente o ligando nitreto, amido e imido ligado ao mesmo centro metálico.



Quase 40 anos depois de Schrock e Clark terem reportado um complexo de tungsténio, $W(CBu^t)(CHBu^t)(CH_2Bu^t)$

(dmpe), com ligandos alquilo, alquilideno e alquilidino ligados ao mesmo centro metálico, foi agora sintetizado um complexo de crómio que, analogamente, contém ligações M-N simples, duplas e triplas envolvendo o mesmo átomo metálico.

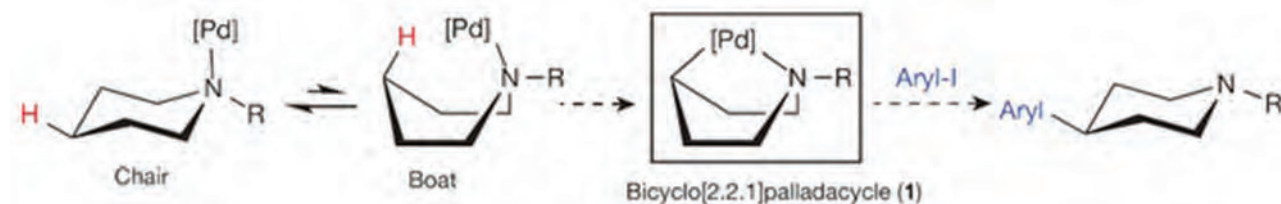
O complexo obtido pela equipa liderada por Aaron Odom da Universidade Estadual de Michigan, $[K(crypt-2.2.2)][NCr(NPh)(NPr^i_2)_2]$, mostrou ser nucleofílico, tendo exibido reactividade distinta perante vários electrófilos: alguns electrófilos reagiram com o ligando nitreto e outros com o ligando imido.

(adaptado de “First nitrido-imido-amido complex made, <http://www.rsc.org/chemistryworld/2016/01/shrock-clark-nitrido-imido-amido-chromium-complex> e de E.P. Beaumier, B.S. Billow, A.K. Singh, S.M. Biros, A.L. Odom. *Chem. Sci.* (2016) DOI: 10.1039/C5SC04608D)

Paulo Mendes
(pjgm@uevora.pt)

CONFORMAÇÃO EM BARCO PROMOVE A FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES C-C

Investigadores norte-americanos forçaram amins alicíclicas a adoptarem uma conformação em barco, termodinamicamente desfavorável, para formar ligações C-C num local pouco reactivo das moléculas.



As amins alicíclicas têm um papel relevante na indústria farmacêutica pois estão presentes em inúmeros fármacos. No entanto, os métodos existentes para a funcionalização da ligação C-H em compostos heterocíclicos de azoto saturados, particularmente em locais distantes do átomo de azoto, permanecem extremamente limitados. Recentemente, uma equipa de investigadores liderada por Melanie Sanford da Universidade de Michigan usou uma abordagem transanular para promover a formação de ligações C-C em locais distantes do átomo de azoto em amins alicíclicas.

A metodologia utiliza a conformação em barco dos substratos, promovida pela utilização de um catalisador de paládio e sob condições reacionais adequadas, de forma a activar selectivamente as ligações C-H pretendidas. A equipa

demonstrou que esta abordagem pode ser utilizada para a síntese de novos derivados de várias moléculas bioactivas.

(adaptado de “Boat conformer launches new carbon bond-forming reaction”, <http://www.rsc.org/chemistryworld/2016/02/carbon-bond-forming-palladium-catalyst-amine-boat> e de J.J. Topczewski, P.J. Cabrera, N.I. Saper, M.S. Sanford. *Nature.* (2016) DOI: 10.1038/nature16957)

Paulo Mendes
(pjgm@uevora.pt)

Faça-se sócio da SPQ, receba o Boletim QUÍMICA e tenha acesso:

Às últimas notícias do mundo da Química ■ A artigos de relevo sobre a Química ■ A entrevistas com membros ilustres da Química ■ A uma agenda dos mais importantes eventos sobre Química aqui e além fronteiras.