

# Química

SECRETARIADO DA PRO-  
PAGANDA NACIONAL

2.º SECÇÃO

Arquivo fotográfico

Classificação **II-3)**

Chapa N.º 68760

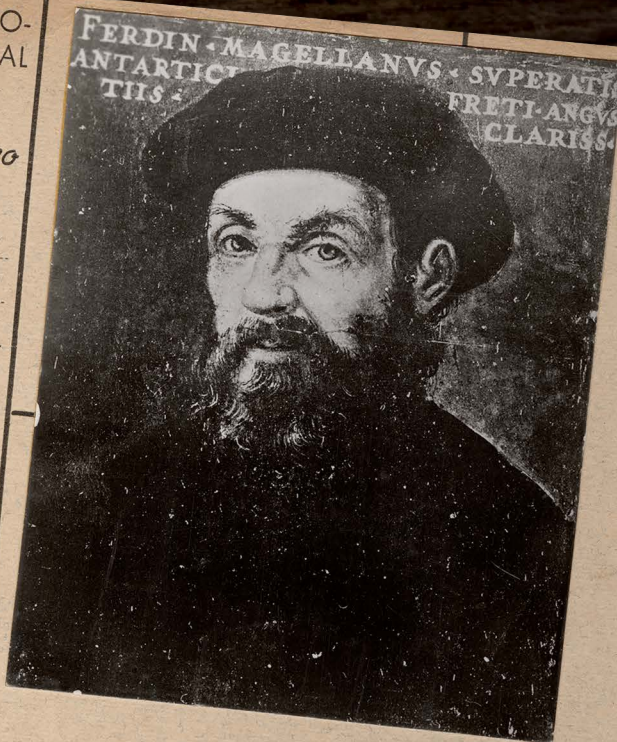
Fotógrafo (quadro)

CLICHÉ DE E. PORTUGAL

Observações *Rig. 627*

(quadro  
N.º 10

*ANÁLISE  
NAVALHADA, F. M. V. L.  
- N.º 10*



Legendas: *Fernão de Magalhães - Navegador Séc. XVI*







## Ongoing

# 94

Veneno Assassino - Desenvolvimento de um Antídoto Universal Contra o Envenenamento por Cobras | **94**

Arrows2cancer - Fármacos de Ruténio-Péptido: Flechas para Alvejar Seletivamente o Cancro da Mama | **95**

Editorial | **74**

Perspetiva | **76**

Notícias

# 77

Atualidades Científicas | **83**

Interação Química

# 87

Manuel João Monte - Em Palco

## Artigos

# 97

Espectrometria de Massa na Análise de Sistemas Biológicos | **97**

Ativação de Amidas - Um Instrumento Elegante para a Quimiosseletividade | **109**

Absorventes Emergentes para Separação de Gases | **121**

Diferentes Perspetivas para a Valorização de CO<sub>2</sub> a Álcoois Utilizando Catálise Heterogénea | **130**

Magalhães e a Química - Reflexos Indiretos | **136**

Nas Redes | **141**

Química Entre Nós | **142**

Espaço dos Mais Novos | **145**

Destaques | **149**

Agenda | **150**



Na manhã de 10 de agosto de 1519, cinco navios partiram de Sevilha. A bordo da nau *Trinidad* destaca-se um homem baixo e enérgico. Vocífera e dá ordens. Diz-se que é especialista na arte de marear. Nascido em Portugal, com cerca de 40 anos, Fernão de Magalhães é, em 1519, um cidadão do mundo (ou, pelo menos, da parte a oriente da *ocidental praia lusitana*). De facto, Magalhães tinha completado a primeira parte da circum-navegação da Terra uns anos antes. Em 1505 embarcou na Armada da Índia com o objetivo de instalar D. Francisco de Almeida como primeiro vice-rei do Estado da Índia, seguindo a rota iniciada por Vasco da Gama em 1497. Verificamos tratar-se de um homem corajoso, lutador, persistente

e voluntarista ao serviço da coroa portuguesa na exploração desta região longínqua, incluindo a sua ida às Molucas do Sul em 1512. De regresso a Lisboa, e após problemas com o Rei D. Manuel I sobre o usufruto de benefícios da coroa portuguesa e pelo desejo, não atendido, de embarcar novamente para as Molucas, Magalhães fixa-se em Sevilha no ano de 1517. Aqui, convence o imperador Carlos V (Rei de Espanha como Carlos I) a financiar um projeto que visava chegar às ilhas Molucas por ocidente, apoiado na forte convicção que as referidas ilhas (e a sua riqueza em especiarias) pertenceriam "ao lado espanhol" do mundo. A "armada da especiaria" zarpa na já referida manhã de 10 de agosto de 1519. Detém-se no porto de mar de Sanlúcar de Barrameda, passa pelas Canárias, rumo ao Brasil, navega pelo Rio da Prata e, mais a sul, descobre o *estreito que mostrou o agravado lusitano*, a passagem que mais tarde viria a ser batizada com o nome do navegador. No final do estreito, Magalhães ousa enfrentar o imenso e *Pacífico* Mar do Sul, passa pelo atual arquipélago das Marianas e chega às ilhas das Filipinas em 1521. Acaba por falecer no mesmo ano depois de uma imprudente ação militar contra uma tribo local, pelo que não atinge as Molucas, e o regresso a Espanha fica sob o comando de Juan Sebastián Elcano, que completa a viagem de circum-navegação.

Em duas etapas, entre 1505 e 1521, Magalhães alcançou a proeza de circum-navegar o globo. Navegou pelos oceanos Atlântico, Índico e Pacífico, constituindo as suas viagens um marco no processo de globalização, transmitindo conhecimento e aproximando povos e culturas. Magalhães personifica o espírito intrépido e empreendedor dos portugueses. Quinhentos anos depois, através da emigração, os portugueses continuam a procurar outras conquistas além-mar, nem sempre com vida fácil (*Ó mar salgado, quanto do teu sal / São lágrimas de Portugal!*), mas logrando chegar muitas vezes a bom porto (*Tudo vale a pena / Se a alma não é pequena*). Tal como Magalhães logrou obter grandes conquistas e tem merecido, ao longo do tempo, inúmeras homenagens, também a diáspora portuguesa tem deixado marcas um pouco por todo o mundo. Neste número damos voz a alguns desses portugueses, que através da Química e do Grupo de Químicos no Estrangeiro (GQE) da SPQ, têm elevado o nome de Portugal além-fronteiras. Iniciamos a viagem pela *Perspetiva* de Nuno Candeias, presidente cessante do GQE, cujo texto serve de enquadramento aos feitos e conquistas de químicos portugueses que *cruzaram terras e mares para desenvolverem o seu trabalho*. Refletimos, pela *pena* de Sérgio P. Rodrigues, sobre a relação entre Magalhães e a Química. A viagem continua com *Química Entre Nós através do mar salgado, à procura das especiarias*, relembrando as dificuldades provocadas pelo *escorbuto*... Esperamos que a *Mensagem* desta edição, inspirada pelo homem que abraçou o mundo, motive outros exploradores da Química lusos: *...Dançam, nem sabem que a alma ousada / Do morto ainda comanda a armada, / Pulso sem corpo ao leme a guiar / As naus no resto do fim do espaço: / Que até ausente soube cercar / A terra inteira com seu abraço...*

&gt;

Paulo Mendes

**BOLETIM DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA**

PROPRIEDADE DE SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA

NIPC: 501 139 265

ISSN 0870 – 1180

Registo na ERC n.º 125 525

Depósito Legal n.º 51 420/91

Publicação Trimestral

N.º 161, abril-junho 2021

**REDAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO**

Av. da República, 45 – 3.º Esq. – 1050-187 Lisboa

Tel.: 217 934 637 - Fax: 217 952 349

bspq@uevora.pt • www.spq.pt

**Diretor:** Paulo Mendes

**Diretores-adjuntos:** Ana Paula Esteves, Bruno Machado, Maria José Lourenço, Marta Piñeiro Gómez, Vasco D.B. Bonifácio

**Comissão de Aconselhamento Editorial:**

Augusto Tomé, Helder T. Gomes, João Paulo R. F.

André, Joaquim L. Faria, Jorge Morgado, Mário N.

Berberan-Santos

**ESTATUTO EDITORIAL**

Disponível em:

www.spq.pt/boletim/estatuto\_editorial

**PUBLICIDADE**

Sociedade Portuguesa de Química

secretariado@spq.pt

**DESIGN GRÁFICO E PAGINAÇÃO**

Rodrigo Nina

www.rodrigonina.com

rodrigo.pnina@gmail.com

Tel.: 964 819 822

**IMPRESSÃO E ACABAMENTO**

Tipografia Lessa

Pta dos Mogos, 157 – Z. Ind. de Vermoim

4470-343 Maia

+351 229 441 603

geral@tipografialessa.pt

Tiragem: 1.500 exemplares

As colaborações assinadas são da exclusiva responsabilidade dos seus autores, não vinculando de forma alguma a SPQ, nem a Direção do QUÍMICA. São autorizadas e estimuladas todas as citações e transcrições, desde que seja indicada a fonte, sem prejuízo da necessária autorização por parte do(s) autor(es) quando se trate de colaborações assinadas. As normas de colaboração e as instruções para os autores podem ser encontradas no sítio web da SPQ.

**PUBLICAÇÃO SUBSIDIADA PELA**

**FCT** Fundação para a Ciência e a Tecnologia

Apoio do Programa Operacional Ciência, Tecnologia, Inovação do Quadro Comunitário de Apoio III

SECRETARIADO DA PROPAGANDA NACIONAL

2.ª SECÇÃO

Arquivo fotográfico

Classificação **II-3)**

Chapa N.º **68760**  
(quadro)

Fotógrafo

CLICHÉ DE E. PORTUGAL

Observações *Fig. 127*

*Quadro  
N.º 10*

*АНАЛИЗ  
НАВЛИВАННЯ ФАКТОРІВ  
- НАВІГАЦІЯ*



Legendas: *Fernão de Magalhães - navegador - Séc. XVI*

## @quimigras Por Nuno R. Candeias

Tal como a nau *Trinidad* cruzou terras e mares ao comando de Fernão de Magalhães na primeira circum-navegação marítima, também os químicos Portugueses têm cruzado terras e mares para desenvolverem o seu trabalho. Em 2018, um grupo desses exploradores da química e do mundo propôs a criação do Grupo de Químicos no Estrangeiro (GQE), com o intuito de fortalecerem ou retomarem a sua proximidade para com a SPQ.

Portugal tornou-se, na última década, num dos países europeus com a taxa mais elevada de emigração de pessoas altamente qualificadas. Um relatório do Observatório da Emigração [1] identifica que a percentagem de portugueses emigrantes com ensino superior quase duplicou entre 2000 e 2010, de 6% para 10% (dentro da OCDE). Outro relatório da Comissão Europeia [2] relata que entre 2012 e 2014 Portugal assistiu à saída para o estrangeiro de 40000 portugueses com diploma universitário. Num período similar, dos emigrantes qualificados, 22% detinham o grau de doutor e 35% realizaram os seus estudos nas áreas das ciências, tecnologia, engenharia e matemática. Não dispomos de dados concretos sobre quantos químicos fazem parte destes números e devemos também considerar que muitos emigrantes não estão incluídos nas estatísticas por não mudarem o registo de residência, pelo que os químicos emigrados podem facilmente chegar às várias dezenas, se não centenas, anualmente.

Seja através da obtenção de graus académicos, visitas, instalação definitiva como investigadores principais ou relações contratuais efetivas, os químicos portugueses pelo mundo têm levado os seus trabalhos a bom porto. Ainda que os principais países de destino da emigração portuguesa sejam na Europa, a SPQ tem sócios espalhados por diversos locais. Os membros do GQE ocupam diversas posições, como por exemplo, Professor Catedrático ou Auxiliar, Diretor de Fábrica, Bolseiro de Pós-Doutoramento, Estudante de Doutoramento, Gestor de Investigação e Desenvolvimento, Marketing, etc. Estão ainda espalhados pelos quatro cantos do mundo, da Austrália à Escandinávia e passando pelas Américas.

Em 2019, aquando da organização do XXVI ENSPQ no Porto, realizou-se numa sessão paralela o 1.º Encontro do GQE, contando com as contribuições orais de investigadores portugueses estabelecidos na Áustria, França, Alemanha e Arábia Saudita. Após dois anos, realizou-se o 2.º Encontro do GQE em formato digital, facilitando a interação dos membros do GQE sem os transtornos causados por deslocações físicas. Escolheu-se a tarde do Dia de Portugal, de Camões e das Comunidades Portuguesas para a realização deste Encontro como uma forma de celebrar a Química e Portugal.



Presidentes do GQE: ◀◀ Nuno Candeias, Finlândia (2019-2021); ▶ Pedro Vidinha, Brasil, atual presidente (2021-2023); ▶▶ Ricardo Couto, Canadá (2023-2025).

Escrevia Eça de Queiroz em 1887 em “O Francisismo”: *Fomos à Índia, é verdade, mas quase três séculos são passados, e ainda estamos descansando, derreados, desse violento esforço...* Mais de um século volvido, os membros do GQE mostram que estão prontos para outras aventuras. Por ironia do destino, dois dos três membros da primeira direção do GQE regressaram a Portugal em 2020, mas a direção do grupo irá transitar agora para o outro lado do Atlântico.

### Agradecimento:

O autor agradece à Muna Sidarus pela ajuda na elaboração e revisão do texto.

- [1] Observatório da Emigração; *Emigração Portuguesa. Relatório Estatístico 2014*. DOI: 10.15847/CIESOEMRE012014.  
[2] Comissão Europeia; *Monitor da Educação e da Formação de 2016, Portugal*.



### > Nuno R. Candeias

Licenciado em Química Aplicada (UNL, 2004) e doutorado em Química (IST, 2008). Realizou o seu pós-doutoramento entre o *Scripps Research Institute* (San Diego, EUA) e a Universidade de Lisboa. Em 2012 emigrou para a Finlândia como *university lecturer* na Universidade de Tampere, onde em 2015 se tornou *Academy Research Fellow*. Em 2020 regressou a Portugal, para a Universidade de Aveiro, onde se mantém como Professor Auxiliar.

ncandeias@ua.pt  
sweet.ua.pt/ncandeias  
ORCID.org/0000-0003-2414-9064

## 2.º Encontro do Grupo de Químicos no Estrangeiro da SPQ



Decorreu em formato virtual, na tarde do dia 10 junho de 2021, Dia de Portugal, de Camões e das Comunidades Portuguesas, o 2.º Encontro do Grupo de Químicos no Estrangeiro (GQE) da SPQ, tendo contado com 43 participantes provenientes de 11 países.

A cerimónia de abertura contou com a presença do professor Artur Silva, presidente da SPQ, e do professor Nuno Candeias, presidente do GQE, bem como da Dr.ª Berta Nunes, Secretária de Estado das Comunidades Portuguesas, através da exibição de uma mensagem curta. O programa do Encontro incluiu duas palestras plenárias, a primeira intitulada *Nanomedicine for precision targeted therapies*, proferida pelo professor Hélder Santos da Universidade de Helsínquia, e a segunda intitulada *Translational chemical biology*, proferida pelo professor Gonçalo Bernardes da Universidade de Cambridge. O programa do Encontro contou ainda com duas comunicações orais convidadas e 17 *flash talks*, terminando com a atribuição do prémio de melhor comunicação *flash* a Carlos Gonçalves da Universidade de Viena. O Encontro teve a participação de profissionais de variadas áreas da química, sendo o programa científico diverso e incidindo nomeadamente em química analítica, química orgânica, química de produtos naturais, engenharia de processos químicos, farmácia e química biológica. Na audiência encontravam-se investigadores de diferentes perfis profissionais dos meios académico e empresarial, incluindo recém-graduados, alunos de doutoramento, investigadores de pós-doutoramento, investigadores estabelecidos e professores.

O sucesso do Encontro refletiu-se na afluência dos participantes à assembleia do grupo realizada no final

do Encontro, onde decorreu a passagem de testemunho da direção cessante para a nova direção. O professor Pedro Vidinha, da Universidade de São Paulo (Brasil), foi nomeado como presidente e será auxiliado pelos vice-presidentes Raquel Lopes da BASF (Alemanha) e Ricardo Couto da Ceapro, Inc. (Canadá). Ficou desde já definido que este último assumirá o cargo de presidente da direção do biénio seguinte.

A comissão organizadora agradece a todos os oradores, participantes, autores e entidades apoiantes que tornaram possível o evento. Mais informações sobre o Encontro podem ser consultadas em [2egqe.events.chemistry.pt](http://2egqe.events.chemistry.pt).



Fotografia de grupo dos participantes do 2.º Encontro do Grupo de Químicos no Estrangeiro da SPQ.

> **Nuno R. Candeias**  
ncandeias@ua.pt

> **Muna Sidasrus**  
msidasrus@gmail.com

## 7.º Encontro de Químicos Jovens Portugueses (PYChem)



O 7.º Encontro de Químicos Jovens Portugueses (7<sup>th</sup> Portuguese Young Chemists Meeting - PYChem), organizado pelo Grupo de Químicos Jovens (GQJ) da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ), realizou-se de forma *online*, de 19 a 21 de maio de 2021. O Encontro esteve inicialmente agendado para maio de 2020 na cidade de Bragança, mas foi adiado devido à pandemia de COVID-19. Apesar disso, a qualidade científica do 7.º PYChem esteve em alta e contou com várias personalidades de renome internacional entre os convidados. Houve lugar para duas lições plenárias, dez palestras convidadas, 39 comunicações orais e 147 comunicações em painel, distribuídas por seis sessões dedicadas às várias áreas da Química. Neil Champness, da Universidade de Nottingham, Reino Unido, e Paulo J. Ferreira, do Laboratório Ibérico Internacional de Nanotecnologia, Portugal, foram os oradores das lições plenárias.

Como habitualmente, o Encontro contou com a entrega do prémio PYCA (*Portuguese Young Chemists Award*), atribuído pelo GQJ, que visa promover a excelência em Química desenvolvida por jovens investigadores, com especial ênfase para o impacto desta ciência na sociedade. João Medeiros-Silva, da Universidade de Utrecht, Países Baixos, foi o vencedor desta 6.ª edição do PYCA, patrocinada pela *Molecules* (ISSN 1420-3049), pela Gradiva e pela SPQ. O 7.º PYChem contou também com a entrega do prémio *ReadyToPub*, atribuído à comunicação oral de José Roque (Universidade de Coimbra), do prémio SOLITICA, atribuído à comunicação oral de Fernanda Silva (Universidade de Aveiro) e do prémio UNICAM para as comunicações em painel de André Luz (Universidade de Lisboa), Ana Cláudia Negrão (Universidade NOVA de Lisboa) e Andreia Silva (Universidade de Aveiro).

A Comissão Organizadora do 7.º PYChem (constituída por membros do GQJ e do Centro de Investigação de Montanha do Instituto Politécnico de Bragança) agradece o apoio da Comissão Científica e do Secretariado da SPQ e a todos os oradores e participantes, oriundos de 11 países, que permitiram a realização do PYChem em moldes diferentes dos habituais, mas com a qualidade que tem vindo a caracterizar o Encontro.

A Comissão Organizadora e o GQJ endereçam, desde já, o convite para uma visita a Bragança num futuro próximo e para a participação no 8.º PYChem que se realizará em 2023 na cidade de Vila Real. Obrigado pela sua participação! Mais informações sobre o Encontro podem ser encontradas em [7pychem.events.chemistry.pt](http://7pychem.events.chemistry.pt).



Neil Champness



Paulo J. Ferreira

&gt;

**Comissão Organizadora**

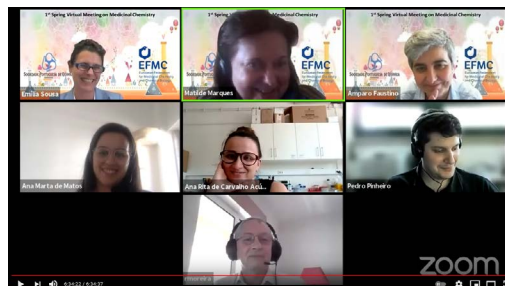
ggj@spq.pt



## 1<sup>st</sup> Spring Virtual Meeting on Medicinal Chemistry

O 1<sup>st</sup> Spring Virtual Meeting on Medicinal Chemistry decorreu no dia 26 de maio de 2021 em regime *online*. Este evento contou com três plenaristas de renome internacional e com sete comunicações orais de jovens recém-doutorados. Registaram-se para o evento 62 participantes de 20 nacionalidades e o mesmo pode ser revisto no *YouTube* ([youtube.com/watch?v=8bmjnQM5KoQ](https://youtube.com/watch?v=8bmjnQM5KoQ)).

A organização deste encontro científico esteve a cargo da Divisão de Química Terapêutica da SPQ que premiou o “Jovem Investigador de Química Medicinal em Portugal 2021” Pedro Pinheiro como representante português no 8<sup>th</sup> EFMC Young Medicinal Chemists’ Symposium (EFMC-YMCS) que se realizará em formato *online* nos dias 9 e 10 de setembro de 2021.



Captura de tela de um dos momentos do Encontro.

- > **Emília Sousa**  
esousa@ff.up.pt
- > **Matilde Marques**  
matilde.marques@tecnico.ulisboa.pt
- > **Amparo Faustino**  
faustino@ua.pt



## Webinar da EuChemS Sobre o Elemento Carbono

A EuChemS organizou o *webinar* “O elemento Carbono - Chave para uma sociedade sustentável” no dia 22 de abril de 2021, Dia Mundial da Terra. Este *webinar*, que contou com a participação de 350 inscritos, foi presidido pelo Professor Nicola Armaroli (membro do Conselho Executivo da EuChemS) e teve como objetivo analisar os desafios científicos e tecnológicos da descarbonização e discutir algumas questões-chave como o ciclo do carbono, as reservas de combustíveis fósseis e as perspetivas de sequestro e utilização de carbono no setor Químico e Energético do ponto de vista da investigação, inovação, economia e política.

O *webinar* forneceu também uma oportunidade para discutir a Tabela Periódica EuChemS, tendo-se analisado a cor do elemento carbono e se este pode ser descrito como um elemento em perigo ou de conflito (na forma de hidrocarbonetos) na próxima edição da Tabela Periódica. Neste caso, a ameaça é peculiar, pois não está estritamente ligada à escassez do elemento em si, mas à ameaça existencial que representa para a humanidade em termos de mudança climática. As apresentações e gravações deste evento estão disponíveis *online* em: [euchems.eu/carbon-element-webinar](http://euchems.eu/carbon-element-webinar).



- > **Bruno Machado**  
brunofm@fe.up.pt

## Uma Nova Série de Eventos Organizados pela *Food Chemistry Division* da *European Chemical Society* (FCD-EuChemS)

Devido à pandemia de COVID-19, a realidade laboral foi alterada, levando a que a maioria das reuniões fosse transferida para plataformas *online*. Assim, por forma a construir uma “ponte virtual” entre cientistas e conectar químicos europeus cujo trabalho científico é dedicado ao estudo dos alimentos ou tópicos relacionados, a *Food Chemistry Division* da *European Chemical Society* (FCD-EuChemS) criou uma nova série de eventos intitulada *Webinar series on food chemistry*.

No primeiro *webinar*, que decorreu a 12 de maio de 2021, o Dr. Reto Battaglia apresentou a palestra *Why should anyone need a food chemist?*. Para a FCD-EuChemS, o Dr. Reto Battaglia é não somente um antigo presidente (1995-2000), como um membro ativo com inúmeras contribuições, e um bom amigo. Para a EuChemS, ele foi fundamental na transformação da *Federation of European Chemical Sciences* (FECS) para a *European Association for Chemical and Molecular Sciences* (EuChemS), que mais tarde evoluiu para a atual *European Chemical Society* (EuChemS), tendo sido o último presidente em exercício da FECS e primeiro “ex-presidente” da EuChemS. O Dr. Battaglia iniciou a sua apresentação com uma breve resenha histórica, demonstrando a relevância da química como ferramenta útil na análise de alimentos. Seguidamente, foram apresentados alguns casos de estudo, realçando o papel significativo desempenhado pelos químicos alimentares na melhoria da qualidade e segurança alimentar. A sessão de abertura ficou a cargo de Nineta Hrastelj, Secretária-Geral da EuChemS, e de Joana Amaral, Presidente da FCD-EuChemS. A moderação do *webinar* esteve a cargo de Hans-Jacob Skarpeid, delegado da Sociedade Norueguesa de Química.



1.º Webinar da Webinar series on food chemistry.

O evento contou com mais de 130 participantes que no final da palestra puderam colocar questões ao Dr. Battaglia. O *webinar*, com duração prevista de 1 hora, durou cerca de hora e meia devido ao elevado número de questões levantadas durante a sessão de perguntas e respostas.

O *webinar* seguinte teve lugar no dia 17 de junho de 2021, às 15:00h (CET), com a palestra *Emerging mycotoxins in the food chain*, proferida pela Professora Dr.ª Doris Marko (*Department of Food Chemistry and Toxicology*, Universidade de Viena, Áustria).

>

**Joana Amaral**

Representante da SPQ na FCD-EuChemS  
jamaral@ipb.pt



Notícia traduzida do original *A new series of events organized by the Food Chemistry Division*, publicada na newsletter da EuChemS, *Chemistry in Europe*.

## Reunião Anual da *Food Chemistry Division – EuChemS*



Devido à pandemia de COVID-19, a reunião anual da *Food Chemistry Division* da *European Chemical Society* (FCD-EuChemS) teve lugar *online*, no dia 20 de novembro de 2020, via plataforma Zoom. Estiveram presentes 26 delegados e um antigo presidente em representação de Sociedades de Química de 20 países diferentes, entre os quais a Sociedade Portuguesa de Química.

No âmbito desta reunião anual tiveram lugar as eleições para diferentes cargos da Divisão. A nova direção para o mandato 2021-2023, estabelecida após votação individual, é constituída por Joana Amaral (presidente), da Sociedade Portuguesa de Química, Cristina Todasca (secretária), da Sociedade Romena de Química, e Michael Murkovic (tesoureiro), da Sociedade Austríaca de Química. Nesta

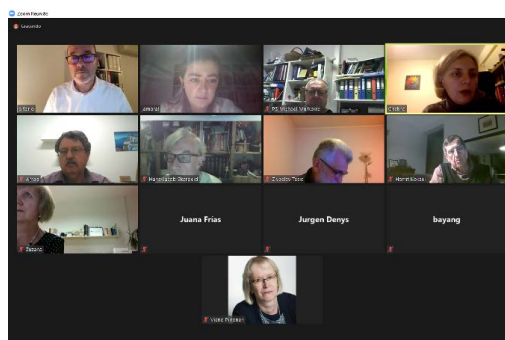


Imagem da reunião de trabalho.

reunião foi ainda discutido o adiamento do congresso EuroFoodChem, o qual estava previsto realizar-se em Belgrado, Sérvia, em setembro de 2021 e que, devido às restrições impostas pela pandemia, terá lugar no mesmo local em 2023. Foi ainda discutida a criação de um prémio atribuído pela FCD a um jovem investigador europeu a desenvolver trabalhos na área da Química Alimentar ou afins, prémio este que está previsto ser implementado brevemente após a criação do respetivo regulamento.

>

**Joana Amaral**

Representante da SPQ na FCD-EuChemS  
jamaral@ipb.pt

## Prémio EuChemS Service de 2020 Atribuído a Antonio Laganà e Jan Mehlich



O prémio EuChemS Service de 2020 foi concedido ao Professor Antonio Laganà e ao Dr. Jan Mehlich como reconhecimento do seu excelente compromisso e do seu trabalho árduo na promoção da Química na Europa, em linha com as atividades e objetivos da EuChemS.

O Professor Laganà (Universidade de Perugia, Itália) tem contribuído para a comunidade Química

na Europa e não só, servindo no conselho editorial de várias revistas e organizando várias conferências científicas, além das suas realizações científicas e demais serviços para a comunidade.

O Dr. Jan Mehlich, especialista em ética aplicada à ciência e tecnologia, desenvolveu o curso *online* gratuito “Química Boa – Implicações Metodológicas, Éticas e Sociais” (plataforma Moodle da EuChemS: elearning-euchems.eu). Cerca de 400 alunos já se inscreveram, contribuindo assim para a divulgação de uma conduta ética na Química.

O prémio será entregue aos vencedores durante o 8.º Congresso de Química EuChemS que decorrerá em Lisboa em 2022. A lista de todos os vencedores deste prémio pode ser consultada em: [euchems.eu/awards/award-for-service](http://euchems.eu/awards/award-for-service).

>

**Bruno Machado**

brunofm@fe.up.pt

## Eleição do Novo Presidente do Grupo de Química Computacional

Na sequência da realização do 3.º Simpósio de Química Computacional, que decorreu em simultâneo com o 14.º Encontro de Química Física em formato digital entre 29 e 31 de março de 2021, o Grupo de Química Computacional (GQC) da Sociedade Portuguesa de Química reuniu para eleger os próximos presidentes do Grupo. Desta forma, durante o próximo mandato de dois anos, o presidente do GQC será o Prof. Doutor Alexandre Lopes de Magalhães, Professor Auxiliar da

FCUP, que sucede ao Prof. Doutor Daniel dos Santos, Investigador no LAQV-REQUIMTE também da FCUP. Quando terminar o seu mandato, este será substituído pelo Prof. Doutor Alfredo Palace Carvalho, Professor Auxiliar da Universidade de Évora.

>  
**Bruno Machado**  
brunofm@fe.up.pt

## Regulamento Sobre a Transparência da UE na Avaliação de Risco na Cadeia Alimentar Entrou em Vigor

A 27 de março de 2021 entrou em vigor o novo regulamento relativo à transparência e sustentabilidade do sistema da União Europeia de avaliação de risco na cadeia alimentar. Este regulamento, desenvolvido em resposta a uma iniciativa de Cidadania Europeia sobre pesticidas, visa garantir mais transparência na avaliação dos riscos na cadeia alimentar, aumentando a independência dos estudos desenvolvidos pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), reforçando a governação e a cooperação científica da EFSA para garantir a sua sustentabilidade a longo prazo. Mais informação sobre o regulamento, objetivos e implementação pode ser encontrada em [ec.europa.eu/food/safety/general\\_food\\_law/transparency-and-sustainability-eu-risk-assessment-food-chain](https://ec.europa.eu/food/safety/general_food_law/transparency-and-sustainability-eu-risk-assessment-food-chain).



>  
**Bruno Machado**  
brunofm@fe.up.pt

## Dióxido de Titânio: E171 Já Não é Considerado Seguro Quando Utilizado como Aditivo Alimentar

A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) publicou no passado dia 6 de maio de 2021 um estudo acerca dos riscos da toxicidade do dióxido de titânio. A Comissão Europeia solicitou esta avaliação em março de 2020, uma vez que a avaliação realizada em 2016 carecia de dados substanciais.

O dióxido de titânio é um corante branco com uma vasta gama de aplicações, nomeadamente nas áreas da construção civil, cosmética e alimentar. Na indústria alimentar, este aditivo (E171) torna os alimentos visualmente mais atraentes, conferindo-lhes

uma cor mais branca, com maior vivacidade e textura.

O principal risco destacado pela EFSA foi a genotoxicidade. Esta refere-se à capacidade de uma substância química de danificar o ADN, o material genético das células, que pode levar a problemas cancerígenos.

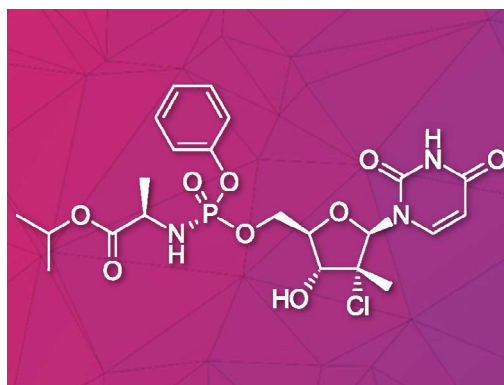
Cabe agora à Comissão Europeia e aos Estados Membros da UE incorporar os pareceres científicos da EFSA no seu próximo regulamento. O parecer da EFSA pode ser encontrado em *EFSA Journal*, **2021**, *19*, e06585. DOI: 10.2903/j.efsa.2021.6585.

>  
**Bruno Machado**  
brunofm@fe.up.pt

## Uprifosbuvir – Nova Síntese Melhorada

Conforme evidenciado pela pandemia de COVID-19, não existem fármacos eficientes para combater a maioria das infecções virais. Entre os agentes antivirais existentes, vários foram aprovados para o tratamento de mais do que uma doença viral. Por sua vez, fármacos antivirais já aprovados podem, por vezes, ser “reaproveitados” para o tratamento de doenças infecciosas emergentes. De forma a conseguir ter-se uma resposta rápida perante uma eventual situação de procura massiva de antivirais, é importante dispor-se de processos de síntese eficientes. O uprifosbuvir é um agente antiviral desenvolvido para o tratamento de infecções crónicas de hepatite C. O seu método de síntese original requer doze etapas com um rendimento global de apenas 1%. Essa abordagem de síntese, difícil e demorada, é aceitável para a fase inicial de teste de um novo fármaco, mas impraticável para aplicação em grande escala no tratamento da hepatite C ou para reaproveitamento contra novas doenças virais.

Artis Klapars, John Y. L. Chung e colegas (Merck & Co., Inc., Rahway, NY, EUA e WuXi STA, Xangai, China) desenvolveram uma via de síntese para o uprifosbuvir a partir de uridina, facilmente acessível, que requer apenas cinco etapas. Inicialmente, a uridina é oxidada seletivamente após acilação do grupo hidroxilo com cloreto de pivaloilo, num processo de migração/oxidação de grupo acilo mediado pela complexação com o ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  em tolueno. Na segunda etapa, a metilação é realizada com  $\text{MeMgBr}/\text{MnCl}_2$  numa mistura de tolueno/anisole, onde uma espécie mais reativa de metil-manganês é formada *in situ* a partir do reagente de Grignard, proporcionando um rendimento elevado e uma boa razão diastereomérica. Em seguida é realizada uma cloração. No entanto, como a molécula é muito funcionalizada, é necessária uma etapa de ciclodesidratação antes deste processo para evitar reações secundárias. A cloração é realizada usando



Crédito: ChemistryViews

diclorodimetilsilano com  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e tetrametildissiloxano como aditivos, o que evita o uso (perigoso) de  $\text{HCl}$  gasoso, sob pressão, necessário na síntese inicial. Na etapa final, a fosforamidação regioselectiva foi conseguida usando um precursor de clorofosforamidato e um dímero de carbamato de imidazole quiral como catalisador, tendo originado uma razão diastereomérica de 97:3 a partir de uma mistura diastereomérica 1:1 do reagente clorofosforamidato. O uprifosbuvir foi sintetizado com um rendimento global de 50%, bem superior ao rendimento de 1% conseguido na síntese original. Para além disso, as reações desenvolvidas nesta síntese podem também permitir o acesso mais fácil a outros agentes antivirais nucleosídicos.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

### Fontes

New, Improved Synthesis of Uprifosbuvir, [chemistryviews.org/details/news/11301777/New\\_Improved\\_Synthesis\\_of\\_Uprifosbuvir.html](https://chemistryviews.org/details/news/11301777/New_Improved_Synthesis_of_Uprifosbuvir.html) (acedido em 31/05/2021).

A. Klapars, J. Chung, J. Limanto, R. Calabria, L.-C. Campeau, K. Campos, W. Chen, S. M. Dalby, T. A. Davis, D. DiRocco, A. Hyde, A. M. Kassim, M. U. Larsen, G. Liu, P. Maligres, A. Moment, F. Peng, R. Ruck, M. Shevlin, B. L. Simmons, Z. J. Song, L. Tan, T. J. Wright, S. Zultanski, *Chem. Sci.* **2021**, 12, 9031-9036. DOI: 10.1039/D1SC01978C.

## Síntese Total Concisa da Anselona A

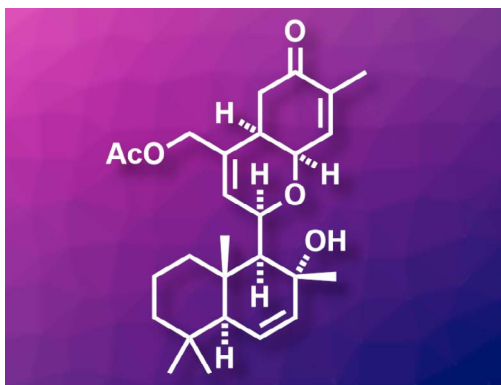
As infeções provocadas pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) podem ser, geralmente, bem controladas com a utilização de fármacos antirretrovirais. No entanto, a terapia antirretroviral não é uma

cura para o VIH porque o vírus persiste no corpo e pode ressurgir se o tratamento for interrompido. Uma estratégia para o desenvolvimento de uma cura para o VIH usa os denominados agentes de reversão de latência (LRAs - *latency-reversing agents*). Os LRAs reativam a produção de vírus em células infetadas de forma latente e desencadeiam uma resposta imunológica e/ou a morte celular. O composto anselona A (*ansellone A*) é um sesterterpenóide de

origem marinha que apresenta atividade LRA, tendo sido previamente sintetizado [1] em 24 etapas, mas faltando estudos biológicos e dos seus análogos.

Kenichi Murai, Mitsuhiro Arisawa (Universidade de Osaka, Japão) e colegas desenvolveram uma síntese total de anselona A em 17 etapas e realizaram uma triagem biológica deste composto, bem como de análogos com outros grupos substituintes na posição do grupo acetoxilo (OAc). A equipa de investigação iniciou a síntese com o (+)-esclareolido (*sclareolide*), uma lactona sesquiterpénica natural, que foi convertida primeiramente num diol, depois num álcool alílico terciário estabilizado por um grupo triflato e, finalmente, oxidação do álcool primário para introduzir um grupo aldeído. O intermediário resultante foi submetido a uma reação de ciclização de Prins com *cis*- $\gamma$ -hidroxicarvona para formar o anel de tetra-hidropirano do composto alvo. Finalmente, o grupo triflato foi removido e introduzido o grupo acetato, originando a anselona A.

Estes investigadores obtiveram a anselona A numa síntese com 17 passos, a qual inclui a sequência linear mais longa de 13 passos a partir do (+)-esclareolido. Sintetizaram também análogos em que o grupo OAc foi substituído por grupos hidroxilo (OH) ou metoxilo (OMe) com vista a estudos de bioatividade, e verificaram que o análogo com o grupo OH livre tem maior atividade LRA que o composto original.



Crédito: ChemistryViews

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

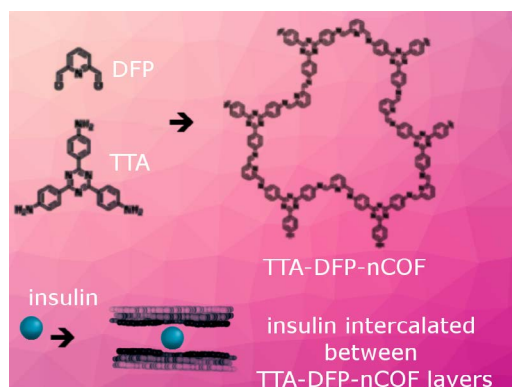
## Fontes

Concise Synthesis of Ansellone A, [chemistryviews.org/details/news/11293086/Concise\\_Synthesis\\_of\\_Ansellone\\_A.html](https://chemistryviews.org/details/news/11293086/Concise_Synthesis_of_Ansellone_A.html) (acedido em 16/03/2021).

M. Yanagihara, K. Murai, N. Kishimoto, T. Abe, S. Misumi, M. Arisawa, *Org. Lett.* **2021**, 23, 1720–1725. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c00151.

[1] W. Zhang, H. Yao, J. Yu, Z. Zhang, R. Tong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 4787–4791. DOI: 10.1002/anie.201701879.

## Sistema de Administração Oral de Insulina



Crédito: ChemistryViews

A diabetes é a 7.<sup>a</sup> causa de morte em todo o mundo, afeta cerca de 10% da população mundial (tendo quadruplicado a sua prevalência desde a década de 1980) e é responsável por cerca de 15% dos custos

diretos de saúde. Na diabetes tipo 1, a terapia com insulina permite controlar e regular os níveis de glucose no sangue mediante injeção ou através de sistemas de perfusão contínua. Até ao momento, estes são os sistemas disponíveis para a administração de insulina, tornando-se útil o desenvolvimento de outros mecanismos, como por exemplo, a administração oral desta hormona essencial.

Ali Trabolsi (*New York University Abu Dhabi*, Abu Dhabi, Emirados Árabes Unidos) e colegas desenvolveram nanopartículas de estrutura orgânica covalente (nCOF = *covalent organic framework nanoparticles*) ligada a imina para administração oral de insulina. De acordo com estes investigadores, este sistema de administração oral pode substituir as injeções subcutâneas tradicionais.

Esta equipa de investigação usou como reagentes 2,6-diformilpiridina (DFP) e 4,4',4''-(1,3,5-triazina-2,4,6-triil)trianilina (TTA) tendo desenvolvido uma

nCOF gastrorresistente constituída por nanofolhas em camadas mediante um método de crescimento “semeado” (*seeded growth-method*). A insulina foi colocada entre as camadas das nanofolhas, ficando assim protegida dos fluídos digestivos *in vitro*, a qual foi libertada por “resposta” à glucose. Esta libertação da insulina induzida por hiperglicemia foi confirmada *in vivo* em ratos diabéticos sem efeitos tóxicos perceptíveis.

Este sistema é biocompatível, altamente estável no estômago, específico, rápido e potencialmente capaz de fornecer a quantidade correta de insulina com base no nível de glucose no sangue da pessoa com diabetes. De acordo com a equipa de investigação, o sistema de administração oral de insulina baseado em nCOF pode ser uma alternativa às injeções subcutâneas tradicionais. Para este sistema de administração oral de insulina foi realizado um pedido de patente nos EUA, o qual se encontra pendente.

&gt;

**Ana Paula Esteves**

aesteves@quimica.uminho.pt

---

### Fontes

Insulin oral delivery system, [chemistryviews.org/details/news/11295461/Insulin\\_Oral\\_Delivery\\_System.html](https://chemistryviews.org/details/news/11295461/Insulin_Oral_Delivery_System.html) (acedido em 09/04/2021).

F. Benyettou, N. Kaddour, T. Prakasam, G. Das, S. K. Sharma, S. A. Thomas, F. B.-Sari, J. Whelan, M. A. Alkhalifah, M. Khair, H. Traboulsi, R. Pasricha, R. Jagannathan, N. M.-Soulmane, F. Gándara, A. Trabolsi, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 6037-6047. DOI: 10.1039/D0SC05328G.

## Resíduos de Pesticidas: Como Afetam a Agricultura Biológica?

Fungicidas, herbicidas e inseticidas são parte integrante da agricultura moderna convencional como agentes protetores das plantações, contribuindo para o controlo de pragas, de ervas daninhas e de doenças das plantas. Nos últimos vinte anos, o uso de pesticidas aumentou mais de 40% e, atualmente, são utilizados em todo o mundo, por ano, mais de 4,1 milhões de toneladas. Apesar dos seus benefícios para o rendimento das culturas, o uso intensivo e generalizado de pesticidas coloca muitas preocupações ambientais devido à contaminação dos recursos naturais. Em oposição, a agricultura biológica evita a adição de substâncias sintéticas e depende de um ecossistema de solo saudável. No entanto, algumas plantações de agricultura biológica ocorrem em terras que, no passado, foram tratadas com pesticidas. Não é ainda claro se os pesticidas têm uma presença duradoura nestes terrenos e quais os efeitos de longo prazo que podem ter sobre os micróbios e fungos benéficos do solo.

Thomas D. Bucheli, Florian Walder (Agroscope, Zurique, Suíça), Marcel G. A. van der Heijden (Agroscope e Universidade de Zurique, Suíça) e colegas examinaram os níveis de pesticidas e o seu impacto



Crédito: ChemistryViews

na saúde do solo em herdades usando agricultura convencional ou biológica, incluindo algumas que foram convertidas para métodos orgânicos. Estes investigadores mediram as concentrações de 46 pesticidas, usados regularmente e dos seus produtos de degradação, em amostras retiradas de 100 campos que faziam parte de explorações agrícolas convencionais ou orgânicas. Os resíduos de pesticidas foram extraídos das amostras de solo e os extratos analisados por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massa *tandem* (HPLC-MS/MS).

A equipa de investigadores encontrou resíduos de pesticidas em todos os locais, inclusive em explorações agrícolas que haviam sido convertidas para agricultura biológica há mais de 20 anos. Perante isto, ou os

pesticidas persistem no solo por muito mais tempo do que o esperado, ou os campos orgânicos foram contaminados por uma via indireta através do ar, água ou partículas do solo provenientes de campos convencionais próximos. Ainda assim, o número de diferentes pesticidas e as suas concentrações diminuiriam significativamente quanto maior o tempo em que os campos foram usados para a agricultura biológica. Os investigadores também observaram menor abundância microbiana e diminuição dos níveis de simbiontes benéficos de plantas em campos com níveis mais altos de pesticidas, sugerindo que os resíduos de pesticidas podem diminuir a saúde do solo.

&gt;

**Ana Paula Esteves**

aesteves@quimica.uminho.pt

---

### Fontes

How pesticide residues affect organic farms, [chemistryviews.org/details/news/11291728/How\\_Pesticide\\_Residues\\_Affect\\_Organic\\_Farms.html](https://chemistryviews.org/details/news/11291728/How_Pesticide_Residues_Affect_Organic_Farms.html) (acedido em 16/03/2021).

J. Riedo, F. E. Wettstein, A. Rösch, C. Herzog, S. Banerjee, L. Büchi, R. Charles, D. Wächter, F. M.-Laurent, T. D. Bucheli, F. Walder, M. G. A. van der Heijden, *Environ. Sci. Technol.* **2021**, 55, 2919–2928. DOI: 10.1021/acs.est.0c06405.

## Avelãs – Componentes com Efeitos Benéficos para a Saúde

A aveleira (*Corylus avellana* L.) é uma planta de folha caduca, de porte arbóreo ou arbustivo, nativa do sul da Europa, da Ásia Ocidental e da América do Norte, sendo os seus frutos (avelãs) um alimento comum. As avelãs contêm um alto teor de gorduras, proteínas, fibras e vitaminas, a par com uma grande variedade de metabólitos secundários, que não sendo necessários para o crescimento da planta, podem apresentar diversas atividades biológicas. O conhecimento da sua composição química é importante para ajudar a compreender o valor nutricional das avelãs e decidir se alguns dos seus componentes podem ser usados, por exemplo, em alimentos funcionais.

Haji Akber Aisa (Instituto Técnico de Física e Química de Xinjiang e Universidade da Academia Chinesa de Ciências, ambos em Pequim) e seus colegas isolaram, de miolo de avelã, sete glicosídeos do ácido indolacético (seis dos quais eram desconhecidos), três alcalóides indole e um neolignano do tipo di-hidrobenzofurano. Os grãos sem casca e moídos foram desengordurados com éter de petróleo e extraídos com metanol. Os investigadores separaram os componentes do extrato metanólico usando técnicas cromatográficas e, após isolamento, as estruturas dos onze compostos referidos acima foram determinadas por espectrometria de massa de ionização por *electrospray* de alta resolução (HR-ESI-MS), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e cromatografia gasosa (GC). Os compostos isolados foram testados para atividades anti-inflamatória, antimicrobiana e antioxidante. Cinco dos glicosídeos do ácido indolacético apresentaram atividade anti-inflamatória e três dos compostos isolados mostraram ser ativos contra a levedura *Candida albicans*. O neolignano do tipo di-hidrobem-



Crédito: ChemistryViews

zofurano apresentou forte atividade antioxidante. Destes resultados é evidente que vários dos novos compostos isolados dos grãos de avelã apresentam atividade biológica promissora. Em combinação com os efeitos benéficos para a saúde descritos anteriormente, estas descobertas podem constituir uma base para estudos adicionais sobre os efeitos na saúde e as potenciais aplicações das avelãs.

&gt;

**Ana Paula Esteves**

aesteves@quimica.uminho.pt

---

### Fontes

Hazelnut Components with Beneficial Health Effects, [chemistryviews.org/details/news/11296509/Hazelnut\\_Components\\_with\\_Beneficial\\_Health\\_Effects.html](https://chemistryviews.org/details/news/11296509/Hazelnut_Components_with_Beneficial_Health_Effects.html) (acedido em 31/05/2021).

D. Shataer, J. Li, X.-Mei Duan, L. Liu, X.-Lei Xin, H. A. Aisa, *J. Agric. Food Chem.* **2021**, 69, 4111–4119. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c00297.



# Manuel João Monte – Em Palco



&gt;

Interação Química com

**Maria José Lourenço**

mjlourenco@ciencias.ulisboa.pt

**Manuel João Monte**

mjmonte@fc.up.pt

O teatro é um lugar para representar comédias, tragédias, farsas, revistas... onde se exprimem emoções, onde acontecem cenas. A Interação Química conversou com o autor da divertida peça de teatro *O Bairro da Tabela Periódica*, galardoado com a 3.<sup>a</sup> edição do prémio José Mariano Gago da Sociedade Portuguesa de Autores. Nesta paródia envolveram-se 118 vedetas, discutiu-se a igualdade de género e fez-se o retrato de reuniões de condomínio, numa representação lúdica com conteúdos sérios. Sem maquilhagem, com o som, a iluminação e a cenografia de uma sessão Zoom, estivemos à conversa com o “ator” Manuel João Monte. Nesta interação insistimos na importância de se corrigir o engano que “ser químico = mau” e “ser natural = bom”. Para ensinar química com sucesso há que tornar interessante o mais importante. Tudo se torna mais fácil quando o nosso interlocutor está interessado, até mesmo curioso e fica entretido. Aqui reside a arte do químico. Afinal, o público em geral pode também aprender Ciências pelas Artes.

**Manuel João Monte é Professor Associado, atualmente convidado do Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto onde leciona há mais de 40 anos. É coordenador do grupo de investigação em Termodinâmica Molecular e Supramolecular do Centro de Investigação em Química da UP (CIQUP). Publicou mais de 100 artigos em revistas científicas internacionais com avaliação por pares e é o autor de *O Bairro da Tabela Periódica*, *Arsenicum* e, mais recentemente, de *Que Coisa é o Mundo* (no prelo).**

## **Como e quando surgiu o seu gosto pela Química?**

Foi por acaso. Como muitas das coisas que me aconteceram na vida, não pensei muito. Talvez tenha sido levado pelos meus colegas e amigos de liceu, especialmente o Vicente Campo, que me induziram a ingressar em Engenharia Química na Universidade do Porto. Não tive influências familiares. Também tenho um espírito aventureiro herdado do meu pai, que correu mundo como marinheiro.

## **Gostava que caracterizasse o seu percurso académico e profissional.**

Entrei para Engenharia Química na Universidade do Porto em 1969, que frequentei até metade do 4.º ano (o curso tinha cinco anos). Nesta fase do meu percurso

percebi que o que queria mesmo era fazer investigação e, por isso, interrompi o curso de Engenharia Química. Por essa altura fui para Inglaterra, para uma vila perto de Southampton, onde estive durante cerca de dois meses. Tinha uma grande paixão pela música e tocava em bandas de música desde os 16 anos. Acabei por participar na banda de música onde a minha amiga inglesa Cindy era vocalista. Recordo vivamente esta etapa da minha vida, mas tive de regressar a Portugal pois estava adiado ao Serviço Militar Obrigatório para estudar na Universidade e, caso não regressasse, podia ir para a guerra, situação que queria evitar. Já no Porto decidi pedir um plano de equivalência à Faculdade de Ciências para o curso de Química. Tive poucas equivalências, teria de frequentar quatro dos cinco anos, mas decidi ingressar no curso. No final do 3.º ano (bacharelato) começaram a surgir convites de alguns professores para ingressar no ramo científico, nomeadamente dos professores João Cabral (Química Analítica), Adélio Machado (Química Inorgânica) e Ribeiro da Silva (Química-Física). Relembro que, na altura, o professor Ribeiro da Silva convenceu-me (ele era um líder motivador) a desenvolver um projeto de construção de um novo equipamento para a medição de pressões de vapor. E, tanto quanto eu sei, os primeiros resultados de pressão de vapor em Portugal foram da nossa autoria. Tinha construído um equipamento de raiz, ainda como estudante da licenciatura. Conhecia bem cada pedaço das *tripas* mais escondidas do novo aparelho de efusão de Knudsen. Estávamos em 1981, o ritmo de publicação era muito diferente do atual e os detalhes do novo aparelho só foram publicados em 1990, na *Thermochimica Acta*. Em dezembro de 1979 fui contratado como monitor e, em 1980, comecei a lecionar aulas laboratoriais da licenciatura. Ingressei no Centro de Investigação em Química da UP em 1981, tendo sido contratado como Assistente Estagiário em 1982 e, em 1985, como Assistente. Seguiu-se um período de três anos de dispensa de serviço docente, com uma bolsa para a realização de trabalho de doutoramento em Química que conlui, na especialidade de Química-Física, em dezembro de 1990, sendo contratado, nessa data, como Professor Auxiliar. O título da minha Tese foi *Aplicação de Técnicas de Efusão à Determinação de Entalpias de Sublimação*. Por concurso público, fui contratado como Professor Associado (com nomeação definitiva) em 2002. Durante vários anos acumulei a docência e a investigação com tarefas administrativas de que destaco as alterações dos estatutos da FCUP no âmbito do Conselho de Representantes e a transição para Bolonha. Desempenhei vários cargos de relevo, como por exemplo: Presidente do Departamento de Química (2005-2006), Vice-Presidente do Conselho Científico da FCUP (2008-2010), Membro do Conselho Geral da UP (2009-2013) e Presidente do Conselho de Representantes da FCUP (2017-2018).



Manuel João Monte na Costa do Dorset, agosto de 1976, com o Toby (o cão da amiga Cindy).

M-3065

*J. Chem. Thermodynamics* 1995, 27, 175-190

**Vapour pressures and standard molar enthalpies of sublimation of seven crystalline copper(II)  $\beta$ -diketonates. The mean molar (Cu–O) bond-dissociation enthalpies**

Manuel A. V. Ribeiro da Silva, Manuel J. S. Monte,

*Centro de Investigação em Química, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Porto, P-4000 Porto, Portugal*

and Jan Huinink

*Department of Interfaces and Thermodynamics, Debye Institute, Utrecht University, Padualaan 8, 3584 CH Utrecht, The Netherlands*

(Received 8 July 1994)

Comparação do trabalho de Manuel João Monte utilizando os aparelhos de Utrecht com o equipamento do Porto. DOI: 10.1006/jcht.1995.0014.

**Nas suas publicações científicas aparecem maioritariamente os termos *Thermodynamic(s)* e *Vapour Pressure*. Que lugar ocupa a termodinâmica e a pressão de vapor na sua vida?**

Representam muita dedicação. A determinada altura senti que o trabalho experimental que realizava estava a tornar-se algo repetitivo. Descobri que o desenvolvimento de correlações, traduções matemáticas dos resultados obtidos experimentalmente, podiam ser um bom desafio para me animar e assim foi. Tinha muitas perspetivas para calcular e estimar entalpias

“  
**Alguns teóricos colecionam dados e não rastreiam a qualidade que lhes é inerente. Continua a existir muito ruído científico criando um mar de lixo e as correlações podem ficar enviesadas. É imperioso saber escolher os melhores resultados, os de maior qualidade.**

de evaporação, entalpias de sublimação, pressões de vapor, energias de Gibbs. O meu objetivo era também discernir os melhores resultados para as pressões de vapor. Alguns teóricos colecionam dados e não rastreiam a qualidade que lhes é inerente. Continua a existir muito ruído científico criando um mar de lixo e as correlações podem ficar enviesadas. É imperioso saber escolher os melhores resultados, os de maior qualidade. Mas foi nos Países Baixos, na Universidade de Utrecht, que avancei bastante nesta área e onde tomei contacto com outras realidades totalmente diferentes. Nesta universidade existia uma gestão empresarial. Fechavam e abriam grupos de investigação com muita facilidade. Mas o Grupo de Termodinâmica da Universidade de Utrecht, onde realizei quatro estágios no grupo de C. G. de Kruif (falecido em 2016), era de elevado nível e manteve-se ativo durante várias décadas, mas já não existe.

*J. Chem. Thermodynamics* 1999, 31, 1443–1456

Article No. jcht.1999.0540

Available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL

JCT



**Vapour pressures, enthalpies and entropies of sublimation of *trans*-cinnamic acid and of nine methoxy and dimethoxycinnamic acids**

Manuel J. S. Monte<sup>a</sup> and Dorothea M. Hillesheim

Centro de Investigação em Química, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Porto, Rua do Campo Alegre 687, P-4169-007 Porto, Portugal

O primeiro artigo de Manuel João Monte em que é autor correspondente. DOI: 10.1006/jcht.1999.0540.

**Há algum momento/passagem que gostaria de destacar nos seus trabalhos? Qual? Quais?**

Há vários momentos. Destaco a satisfação da publicação do primeiro artigo (*J. Chem. Thermodynamics*, 1999) em que fui autor correspondente, os três artigos de construção de novos equipamentos (*Thermochim. Acta*, 1990; *J. Chem. Thermodynamics*, 2006; *J. Chem. Eng. Data*, 2006), e a determinação de propriedades termodinâmicas do TCA e de outros compostos análogos que prejudicam a qualidade dos vinhos. Muito importante foi também a orientação de várias teses de Mestrado e das três estudantes de Doutoramento que acabaram com sucesso as suas teses – a alemã Dorothea Hillsheim (UP, 2002) e as portuguesas Ana Rita Almeida (UP, 2013), atualmente investigadora no meu Grupo, Juliana Oliveira (UP, 2016) e as orientações de pós-doc da Ana Rita e do checo Michal Fulem. A Dorothea, após finalizar o doutoramento, foi para os EUA como pós-doc do meu colega americano James Chickos.

**Quais os países com que tem mais colaboração?**

Destaco talvez os EUA, com o professor James Chickos, de St. Louis, Missouri, que utiliza uma técnica de determinação de pressões de vapor e entalpias com recurso à cromatografia em fase gasosa, o que permite determinações em compostos com baixo grau de pureza. Trocamos *e-mails* com discussões interessantes e temos convivido em vários momentos (congressos, cursos NATO, etc.), em vários países (Portugal, EUA, Rússia, Alemanha, Áustria, etc.). Colaborei com o prestigiado Instituto de Química Tecnológica de Praga (República Checa) orientando um pós-doc (Michal Fulem) em aulas Erasmus com estágios de duas estudantes de doutoramento checas. Como já referi, foi também extremamente importante a colaboração com Utrecht (Países Baixos) durante os meus quatro estágios entre 1985 e 1988.

Manuel João Monte tem um gosto especial por este trabalho em colaboração com diferentes instituições. Foi publicado num número especial da revista homenageando os autores mais citados. DOI: 10.1021/acs.jced.9b00062.

Journal of  
**chemical & engineering data**

Cite This: *J. Chem. Eng. Data* 2019, 64, 4741–4753

Article  
 pubs.acs.org/jced

**Thermodynamic Properties of Moldy-Musty Contaminants of Wine**

Ana R. R. P. Almeida,<sup>1</sup> Bruno D. A. Pinheiro,<sup>1</sup> Carlos F. R. A. C. Lima,<sup>1</sup> Ana Filipa L. O. M. Santos,<sup>2</sup> António C. S. Ferreira,<sup>2</sup> Filipe A. Almeida Paz,<sup>3</sup> and Manuel J. S. Monte<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigação em Química (CIQUIP), Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Science, University of Porto, Rua do Campo Alegre, 687, P-4169-007 Porto, Portugal

<sup>2</sup>Coik Supply Portugal, SA, Rua Nova do Fial, no. 102, 4535-465 São Paio de Oleiros, Portugal

<sup>3</sup>CICEGO - Aveiro Institute of Materials, Department of Chemistry, University of Aveiro, Campus Universitário de Santiago, 3810-193 Aveiro, Portugal



Manuel João Monte com James Chickos durante um congresso em Graz (Austria, 2017). Esta foto foi enviada à Dorothea - o edifício ao fundo chama-se Dorotheum!

**Quais os aspetos mais relevantes e que benéficos para a sociedade é que o seu trabalho nesta área nos pode trazer?**

Preocupo-me bastante com os processos de mobilidade ambiental de poluentes (como os pesticidas). Há propriedades (volatilidade, solubilidade, etc.) que têm de ser conhecidas para se prever a mobilidade e o destino desses compostos no meio ambiente.

“  
**A ciência fundamental é importante, mas não é tudo e cada vez mais temos de ter uma investigação direcionada para problemas sociais. Existem vários desafios onde a Química pode ser personagem importante na resolução prática dos problemas do nosso tempo.**

**Fale-nos de um momento muito importante na sua carreira, experiências administrativas ou atividades de gestão universitária.**

A presidência do Departamento de Química da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto (2005-2006) que incluiu o processo de Bolonha, a revisão dos estatutos da Faculdade onde se incluiu a redução do número de departamentos, a Presidência do Conselho de Representantes da FCUP (2017-2018) e pertencer ao primeiro Conselho Geral da UP (2009-2013).

**Indique-nos os seus químicos de referência.**

Há uns anos poderia ter referido Lavoisier, mas depois de estudar melhor a personagem, passei a preferir o russo Mikhail Lomonosov (1711-1765), que se antecipou a Lavoisier em cerca de duas décadas, no princípio da conservação da massa em reações químicas e na refutação da Teoria do Flogisto. Além de químico, era um brilhante polímato e foi considerado o pai da poesia e ciências russas. Refiro Roald Hoffmann, pelo prémio Nobel da Química em 1981, pela sua investigação e poesia - são dele os versos: *Men (and women) are not / as different from molecules / as they think*. Também Carl Djerassi, inventor da pílula contraceptiva, mas amante da dramaturgia. Conhecia-o muito bem e fui o seu padrinho de Doutoramento *Honoris Causa* (UP, 2011). Faleceu em 2015 com 91 anos e era uma pessoa extraordinária. E, para completar o quarteto dos químicos amantes das artes, acrescento Jorge Calado, um grande divulgador que, sem o saber, me conduziu ao teatro. Quero ainda salientar o professor Ribeiro da Silva, uma pessoa “viciada” em trabalho (*workaholic*), muito metódico e rigoroso e um grande orientador e motivador.

**Quantas pessoas constituem o seu grupo de investigação?**

Atualmente somos seis docentes e três investigadores.

**Que mensagem gostaria de deixar aos jovens investigadores portugueses?**

A ciência fundamental é importante, mas não é tudo e cada vez mais temos de ter uma investigação direcionada para problemas sociais. Existem vários desafios onde a Química pode ser personagem importante na resolução prática dos problemas do nosso tempo. Destaco o problema grave das alterações climáticas, em resultado do aquecimento global, onde a contribuição da água (um incontornável gás de estufa condensável) não tem sido considerado com a relevância que lhe atribuo, na generalidade dos modelos interpretativos do fenómeno.

“

***A cultura científica em Portugal pode beneficiar da experiência dos mais velhos, ainda com atividade intelectual saudável, como veículo de transferência de conhecimento e de orientação dos mais jovens.***

**Como caracteriza o acesso ao financiamento na área que escolheu para desenvolver a sua investigação?**

Não tenho tido razão de queixa e não me tenho sentido limitado para trabalhar.

**Que análise faz sobre a cultura científica em Portugal?**

É difícil responder. Penso que a cultura científica em Portugal ainda é modesta. Perdem-se vários talentos jovens que procuram trabalho fora. Perde-se sangue novo e perde-se também muito conhecimento com algumas aposentações. Quando um cientista se reforma liberta-se de cargos administrativos, da lecionação, de várias responsabilidades. Ganha independência e o seu pensamento mais liberto conduz necessariamente ao desenvolvimento e à criação de conhecimentos maduros e rigorosos. Nesta situação que refiro há casos extremos como a tristeza de Roald Hoffmann quando há dois anos lhe fecharam o Centro de Investigação em Cornell, com o despedimento de todos os investigadores, e a alegria de James Chickos que diariamente continua a orientar o seu grupo em St. Louis, apesar dos seus 80 anos. Afinal, a cultura é uma herança de saberes. A cultura científica em Portugal pode beneficiar da experiência dos mais velhos, ainda com atividade intelectual saudável, como veículo de transferência de conhecimento e de orientação dos mais jovens.

**A Química é útil, engraçada, perigosa, estimulante, frustrante, mas é indispensável. A Química tem um papel fundamental na Sociedade, mas frequentemente é acusada de efeitos nefastos, ou seja, dizem que isso tem Químicos! Na sua opinião como se deve**

**reverter esta ideia para repor a verdade dos factos, pois afinal é a Química que nos governa a Vida?**

Desenganando os mal informados, explicando que há modas que não fazem sentido. Atualmente o que é natural está na moda! Claro que há produtos naturais venenosos, alguns mortais. Em rigor trata-se de um problema de cultura científica. Veja o desenvolvimento económico e social proporcionado pelos polímeros que presentemente são os maus da fita. Preocupa-me o lixo ambiental nalgumas zonas do globo, preocupam-me as difamações à Química. Será que a culpa é dos Químicos? Veja o caso dos medicamentos, dos antibióticos... quantos milhões de vidas se pouparam graças aos medicamentos? Quanta fome se evitou graças aos fertilizantes? A população mundial nunca foi tão elevada, mas também nunca se viveu tão bem! Fazendo uma retrospectiva, posso afirmar que o progresso da sociedade se deveu à evolução positiva da Química.

**Todos os anos são proclamados pelas Nações Unidas “Os Anos Internacionais de...”. Como é que a Sociedade celebra estes temas? Há comunicação/divulgação suficiente? 2019 foi o Ano Internacional da Tabela Periódica. Estarão os portugueses cientes que a química contribui decisivamente para a satisfação das necessidades da sociedade moderna? Será que a sociedade se esqueceu dos problemas do planeta existentes em dezembro de 2019? Como é que a SPQ pode interferir? Estarão reunidas as condições para que a Química assuma rapidamente algum papel principal?**

A Química tem um papel central e todos dependem dos progressos dos químicos. A Química devia ter um papel mais forte, com mais responsabilidades. A biologia, a física e a geologia estabelecem interações muito facilmente com a Química. Espero, num futuro próximo, mais intervenção de homens e de mulheres que não são tão diferentes das moléculas como julgam, para citar Roald Hoffmann.

**Como surgiu a ideia de O Bairro da Tabela Periódica? A inspiração deverá ter surgido numa reunião de condomínio...!**

Não foi. Aconteceu durante a programação do Ano Internacional da Tabela Periódica, em conversa com a Professora Ana Cristina Freire, à data presidente do Departamento de Química da FCUP. Tinha colegas que referiram o evento *Global Women Breakfast* realizado a 12 de fevereiro de 2019 à escala global. Este evento promoveu o convívio entre mulheres

de toda comunidade académica, de várias faixas etárias, docentes, não docentes, investigadores e discentes (dos vários ciclos de estudo) de vários Departamentos da minha Faculdade. Pensei, ... são mulheres a comemorar um conjunto de elementos todos masculinos (na altura até me esqueci da prata e da platina...), vou gozar com isto. E foi assim que aconteceu - decidi humanizar os elementos químicos organizados nos seus quatro blocos, em famílias como se fosse um prédio, um condomínio, e onde discutem as suas diferentes afinidades. Também aproveitei para enfatizar questões de género que, no passado, muito discriminaram as mulheres na ciência. Para compor a obra adicionei cenas de aulas no ensino secundário sobre a Química e a sobre a Tabela Periódica.

### **Como encarou o prémio da Sociedade Portuguesa de Autores, recentemente atribuído?**

Com uma grande surpresa pois não conhecia o prémio. Recebi a notícia através de um telefonema da SPA. Dadas as circunstâncias da COVID-19, o prémio abarcou os anos 2019 e 2020. Além de surpreendido, senti-me muito honrado pois é um prémio muito prestigiante.



Entrega do prémio José Mariano Gago no dia 25 maio de 2021 por ocasião do 96.º aniversário da SPA.

### **Como é que os seus colegas falam de química consigo?**

Continua tudo normal apesar de receber elogios a esta nova faceta de dramaturgo na minha vida. Os meus colegas acham graça ao lado lúdico.

### **Que influências estão na origem desta faceta da sua vida de químico?**

Posso referir uma palestra na reitoria da Universidade do Porto, em 2004, pelo Professor Jorge Calado, cujo título era *O dia em que a Química nasceu*. Gostei bastante. Jorge Calado recomendou aos ouvintes lerem o livro *Oxygen: A Play in 2 Acts*, de Carl Djerassi e Roald Hoffmann. Gostei de o ler e contactei Carl Djerassi para fazer a tradução do livro para português, o que veio a acontecer (à data não sabia que existia uma versão brasileira). O grupo de teatro do Campo Alegre, por intermédio do encenador Júlio Cardoso encenou a representação. Mais tarde, embarcámos na *Falácia* sobre a ética na Ciência, uma peça moralista, audaciosa. Eu gosto muito do estilo de diálogo destes livros que se convertem com facilidade em peças de teatro.

### **O que se pode fazer para garantir que mais jovens descubram o prazer da leitura?**

Produzir diálogos *soft*, livros com poucas páginas, leitura entusiasmante, concisa e com algum humor (como faziam os antigos filósofos gregos). Em geral, os jovens não têm paciência para longas leituras (eu também já não tenho).

### **A igualdade de género foi uma preocupação ao longo da sua carreira na Universidade do Porto. Pode dizer-nos o que já perdemos com esta desigualdade?**

Posso dizer-lhe que nunca notei vincadamente esta desigualdade. Interessei-me mais com esta realidade na ligação à História das Ciências e à História da Química, que ainda leciono, ao constatar que, no passado, foram cometidas graves injustiças relativamente ao acesso das mulheres à educação e à investigação em ciência e que se perderam 50% do potencial de conhecimento (admitindo uma divisão entre homens e mulheres de 50%/50%). Até aos inícios do século XX, as mulheres eram proibidas de frequentar a maior parte das Universidades. Esta situação representou um prejuízo enorme nas Ciências. Ora isto é revoltante.

### **O que é que já aprendemos com a atual pandemia de COVID-19?**

Não sei se vamos aprender algo. Somos sistemas abertos e somos parte integrante da natureza, e podemos ser considerados uma praga ambiental porque somos cada vez mais no nosso planeta. Quando uma parte da

“

**O futuro do ensino deve ser presencial, sempre nos laboratórios. Os alunos têm de mexer nos equipamentos. Não se pode perder a ciência experimental, mas no futuro ambos os métodos (à distância e presencial) parecem razoáveis e complementares.**

natureza está doente, toda a natureza é prejudicada. E nós estamos doentes, não só da pandemia, mas também pelo desrespeito com que temos tratado a nossa casa comum. A natureza está ferida e revoltada.

**O que considera que vai mudar agora depois desta pandemia?**

Receio que o turismo vá ser muito afetado, o que é economicamente grave pois, no fundo, o turismo tem sido um importante motor da nossa economia.

**E por falar em turismo, que local recomenda visitar? Algum museu em especial?**

Para nós, químicos, sem dúvida a casa museu de Mendeleev na Universidade de São Petersburgo, onde se consegue respirar aquela época, mas também o colossal Hermitage. Sobre artes, também Moscovo, Praga, e outras cidades checas (o museu de Egon Schiele, em Český Krumlov), Amesterdão com o museu Van Gogh e os Rembrandt do Museu Estadual, etc.

**O que vai ser para si o futuro do ensino? À distância ou presencial?**

O futuro do ensino deve ser presencial, sempre nos laboratórios. Os alunos têm de mexer nos equipamentos. Não se pode perder a ciência experimental, mas no futuro ambos os métodos (à distância e presencial) parecem razoáveis e complementares.

**Para além do atual trabalho de investigação e como docente aposentado, ainda está envolvido noutras vertentes como é o caso dos hobbies. Gostaria de**

**referir-se sumariamente a essas atividades e a satisfação pessoal que retira de cada uma delas?**

Recentemente o meu *hobby* principal é escrever, tocar um pouco de piano ou guitarra, fotografar e cozinhar. Também gosto muito de passear a minha cadela. Tenho uma paixão especial por cães.

**Indique-me um livro, uma música e um filme/teatro da sua preferência.**

Teatro - *O Bairro da Tabela periódica* (evidentemente). Uma música... difícil. Adoro Händel com a sua *Water Music*. Mas muito, muito mais. Não caberiam aqui... Um livro, pode ser *The Hidden Life of Trees*, de Pete Wohlleben (suponho que já há uma tradução portuguesa). Passei a olhar as árvores de maneira diferente.

**Na sua relação com a gastronomia, o equilíbrio está mais deslocado para o lado dos sólidos ou dos líquidos? Quais os melhores pratos?**

Mais para o lado dos sólidos. Também gosto de um bom copo de vinho tinto e de cerveja. Gosto de pratos de bacalhau. E gosto de cozinhá-los.

**Qual foi a melhor viagem que fez?**

Foi à Rússia: Moscovo em 2006 e São Petersburgo em 2019. Mas, em tempos idos, as aventureiras viagens de carro (sozinho e sem GPS) aos Países Baixos, República Checa, Alemanha, Polónia, etc.

**Qual é o seu lema de vida/lema de vida profissional/missão para a sociedade?**

Consciência de ser parte sentida na natureza.

**Acha que a sua vida dá uma peça teatro?**

Não só a minha como a de todos nós. Somos únicos e temos vidas únicas que dariam um guião para uma peça de teatro.

**E quem gostaria que fosse o encenador?**

Os que melhor conheço: Júlio Cardoso ou Mário Montenegro.

A cortina começa a fechar-se e os autores estão a posicionar-se no palco para agradecer ao público. Ao longe ouvem-se palmas. As vénias repetem-se e aumenta o som produzido pela ovação. Já de pé e alinhados preparam-se para abandonar o teatro e esperam voltar novamente à cena. João, foi um gosto conversar consigo nesta Interação Química. Fazemos votos para que volte à cena. Muito obrigado e mais uma vez MUITOS PARABÉNS.

(realizado em 7 de julho de 2021)

# Veneno Assassino – Desenvolvimento de um Antídoto Universal Contra o Envenenamento por Cobras

&gt;

**Vasco Bonifácio**

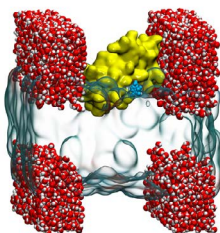
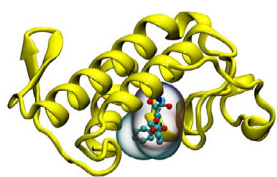
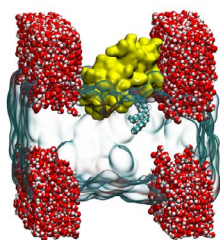
vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

• • • O medo e o fascínio pela serpente são ancestrais no Homem. Na mitologia, a serpente representa a sabedoria e a cura, mas também a perfídia e a traição. Nos nossos dias, o ataque por serpentes ainda vitima fatalmente cerca de 140 mil pessoas por ano, tornando-o uma das mais graves doenças negligenciadas. Trata-se de uma emergência clínica documentada em tratados médicos de civilizações tão remotas quanto a do antigo Egito.

A terapia atual consiste na administração de antídotos constituídos por anticorpos derivados de animais hiper-imunizados. A aplicabilidade dos antídotos é limitada à espécie de serpente para o qual foram desenvolvidos, o que, conjuntamente com a alta incidência de reações secundárias anafiláticas, torna a eficiência dos antídotos atuais muito pouco

satisfatória. O seu alto-custo e a necessidade de transporte e armazenamento refrigerados diminuem a sua disponibilidade em zonas rurais remotas, onde as serpentes abundam e os ataques ocorrem.

Este projeto visa o desenvolvimento de novos antídotos baseados em compostos químicos de baixa massa molecular, baratos e estáveis à temperatura ambiente, e livres de efeitos secundários anafiláticos. A estratégia passa pelo estudo das toxinas enzimáticas do veneno e pelo desenvolvimento de inibidores que bloqueiem a sua ação. Pretende-se assim obter um antídoto barato e fácil de armazenar fora de contexto hospitalar, que retarde/bloqueie a ação das toxinas, permitindo à vítima chegar a um hospital em segurança e sem consequências irreversíveis.



■ O veneno da víbora de Russell (topo esq.) é composto por dezenas de toxinas, entre as quais a fosfolipase A2, altamente miotóxica por hidrolisar a membrana de miócitos (topo dir.). Inibidores como o varespladib ligam-se ao centro ativo da enzima (base esq.) impedindo-a de realizar a sua ação miotóxica (base dir.).



&gt;

## Ficha Técnica do projeto

**Pedro A. Fernandes**

**Referência:** PTDC/QUI-OUT/1401/2020.

**Financiamento:** FCT (Portugal), 2021-2024.

**Equipa:** FCUP-U. Porto – Pedro A. Fernandes (IR), Maria J. Ramos (co-IR), Ana Luísa Oliveira. **Colaboradores** – Saulo da Silva (U. Cuenca, Equador), Andreimar Soares (Fundação Fiocruz, Rondônia, Brasil), José-Maria Gutierrez (Instituto Clodomiro Picado, Costa Rica), Ashis Mukherjee (U. Tezpur, Índia e U. Boulder, Colorado, EUA).



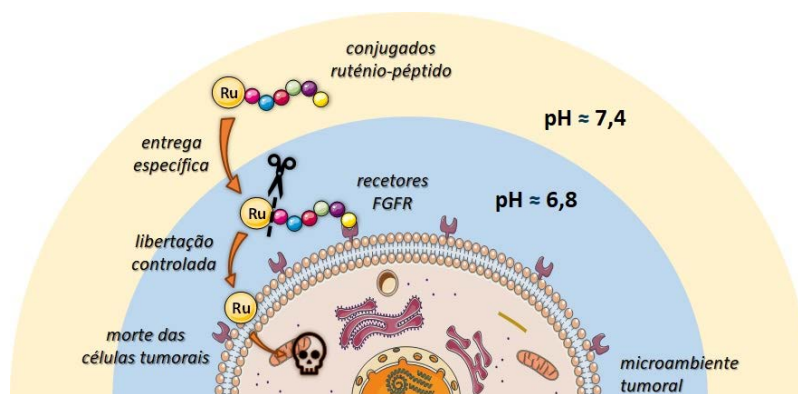
# Arrows2cancer – Fármacos de Ruténio-Péptido: Flechas para Alvejar Seletivamente o Cancro da Mama

> **Vasco Bonifácio**  
vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

• • • O cancro da mama é uma das principais causas de morte nas mulheres no mundo inteiro, com uma incidência de 25% do total de casos de cancro, surgindo um novo caso a cada 20 segundos e uma morte a cada 50 segundos. Embora muitos tipos de cancro da mama possam ser tratados com sucesso quando detetados precocemente, o cancro da mama triplo negativo (TNBC) é um subtipo de cancro da mama extremamente agressivo e metastático. O TNBC não responde quer às terapias hormonais quer às terapias à base de herceptina, apresentando uma elevada recorrência e baixa taxa de sobrevivência devido à falta de terapias específicas e eficientes. Os tratamentos, essencialmente focados na radio- e quimioterapia, apresentam baixos índices terapêuticos e um largo espetro de efeitos secundários, em parte devido à fraca ou ausência total de seletividade dos fármacos.

O projeto *Arrows2cancer* tem como objetivo ultrapassar as limitações dos medicamentos em uso clínico

usando sistemas inteligentes de entrega seletiva de fármacos (SDDSs) de ruténio aos tumores primários e metástases do TNBC. A estrutura destes SDDSs foca-se nas diferenças entre as células cancerosas e saudáveis para introduzir grupos funcionais sensíveis a uma variedade de estímulos celulares, incluindo o pH, de modo a conseguir uma otimização da eficiência terapêutica do fármaco, com libertação controlada e entrega mais eficiente ao alvo. Mais especificamente este projeto visa desenvolver novos conjugados ruténio-péptido (RuPCs) contendo complexos organometálicos de ruténio que já mostraram ser bastante eficazes contra tumores da mama (*in vitro* e *in vivo*) conjugados a péptidos que se ligam seletivamente a recetores sobreexpressos na superfície das células cancerosas. Para alcançar este objetivo o *Arrows2cancer* conta com uma equipa multidisciplinar nas áreas da química, bioquímica, ciências farmacêuticas e biologia.



> **Ficha Técnica do Projeto**

**Tânia Morais**

**Referência:** PTDC/QUI-QIN/0146/2020.

**Financiamento:** FCT (Portugal), 2021-2024.

**Equipa FCUL** – Tânia Morais (PI), Maria Helena Garcia, Maria José Villa de Brito, Miguel Machuqueiro, João Franco Machado.

**Equipa IST** – João Galamba Correia (Co-PI), Fernanda Marques, Filipa Mendes, Maria Paula Robalo, Maria Lurdes Gano, Joana Guerreiro.

**Equipa FCT Nova** – Alexandra Fernandes, Pedro Viana Baptista, Catarina Roma-Rodrigues. **Consultores** – Angela Casini (TUM/Munich), Maria Jimenez (CSIC/Madrid).

**URL:** arrows2cancer.com.

SECRETARIADO NACIONAL  
DA INFORMAÇÃO,  
CULTURA POPULAR  
E TURISMO

2.ª Repartição — 1.ª Secção

ESTUDOS E DIFUSÃO  
DE INFORMAÇÕES

Arquivo Fotográfico

CHAPA N.º 69528

Classificação III-6

Fotógrafo F. José Soares

Observações 7105.222

N.º 10  
ANALISE  
PRATICA  
- N.º 10  
- MARCA LINDA, 7.11-  
2206.11



Engraving from de Bry's "Peregrinations," 1594  
THE SAM MIGUEL IN THE ATLANTIC

Legenda: 7.ª man. S. Miguel da frota de Fernão de Magalhães 1594

8144 — 23-12-958

# Espectrometria de Massa na **Análise de Sistemas Biológicos**

>  
Inês C. Santos

## **Mass Spectrometry to Study Biological Systems.**

*The need for high-throughput techniques for the analysis of biomolecules such as proteins and nucleic acids in biological experiments is currently critical to know its structure, function, and interactions. Mass spectrometry can be used to complement traditional techniques in the study of biological systems and provide a more complete understanding of the biological processes under examination. Native mass spectrometry has shown to be a critical tool to analyse proteins, protein complexes, and nucleic acids. These methods are used to study alterations in the structure of these biomolecules, identify the presence of mutations/modifications, and identify binding site motifs to answer questions related to human health and drug development. The use of mass spectrometry coupled to ultraviolet photodissociation for the analysis of proteins and nucleic acids are emphasized in this article.*

*O estudo de biomoléculas, mais concretamente da sua sequência, estrutura e tipo de interações em que estão envolvidas, é importante para compreender a sua função e a sua relação com diferentes doenças. A espectrometria de massa tem provado ser uma metodologia complementar às abordagens tradicionais para o estudo dos sistemas biológicos e que ajuda a aprofundar a sua compreensão. Neste artigo, é apresentada uma revisão do uso de espectrometria de massa acoplada à fotoionização por raios ultravioleta para a análise de proteínas e ácidos nucleicos. Estes métodos são utilizados para estudar alterações na estrutura destas biomoléculas, identificar a presença de modificações e identificar locais de interação com outras moléculas de forma a responder a questões relacionadas com a saúde humana e o desenvolvimento de fármacos.*

## **1. Introdução**

O papel dos ácidos nucleicos é reter toda a informação genética, estando também envolvidos na sua tradução em proteínas que, por sua vez, contribuem para a função e estrutura das células. Por conseguinte, as proteínas têm sido alvo de vários estudos direcionados para o desenvolvimento de fármacos [1,2]. Estas biomoléculas constituem alvos ideais visto que interagem com diferentes tipos de moléculas e estas interações têm impacto na sua conformação, atividade e, consequentemente, na função que desempenham podendo levar à perda ou redução da sua atividade biológica. Por estas razões,

é importante conhecer, para cada proteína, não só a sequência de aminoácidos na sua cadeia polipeptídica e a sua estrutura tridimensional, mas também as moléculas com que interage e com que tipo de interações [1-3].

A cristalografia de raios-X e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) são as técnicas mais utilizadas no estudo da estrutura tridimensional de proteínas [4,5]. Contudo, as moléculas com elevada massa molecular não cristalizam facilmente, o que dificulta o estudo da sua estrutura por cristalografia. A crio-microscopia eletrónica (Cryo-EM) ultrapassa

esta limitação. No entanto, esta técnica possui uma baixa resolução, isto é, uma menor capacidade para determinar os detalhes estruturais. Por outro lado, a RMN, além de apresentar a mesma limitação, requer uma grande quantidade de amostra pura, na ordem dos mg, para obter espectros de qualidade [4-8]. Assim, são necessários métodos alternativos para a caracterização das biomoléculas. A espectrometria de massa é uma excelente técnica que complementa as mencionadas anteriormente na identificação e caracterização de proteínas, nomeadamente através da determinação da sequência primária, localização de modificações pós-traducionais, identificando os resíduos em que se encontra a alteração, contribuindo também para a determinação da sua estrutura tridimensional e a sua quantificação [9-17].

## 2. Espectrometria de massa

J. J. Thompson, em 1912, demonstrou que era possível separar moléculas na fase gasosa através das diferenças de massa e carga que estas apresentam, o que corresponde ao princípio de funcionamento dos espectrómetros de massa [18]. A espectrometria de massa (EM) permite a análise qualitativa e quantitativa de átomos ou moléculas com base na relação entre a massa e a carga de espécies ionizadas em fase gasosa [19]. Os principais componentes de um espectrómetro de massa estão representados na Figura 1. Estes incluem uma fonte de ionização para promover a ionização dos analitos, um analisador de massa, que separa os iões formados e um detetor [19]. As fontes de ionização utilizadas mais frequentemente são ionização química (*Chemical Ionization*, CI), ionização por *spray* eletrostático (*Electrospray Ionization*, ESI) e ionização por dessorção laser assistida por matriz (*Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization*, MALDI) [19,20]. O desenvolvimento da técnica de ionização por *spray* eletrostático por John Fenn foi um grande marco na análise de biomoléculas visto que permitiu evaporar e ionizar macromoléculas, causando uma fragmentação mínima das ligações químicas [21,22]. A partir dessa altura, o uso de espectrometria de massa

passou a ser alargado ao estudo de macromoléculas biológicas como péptidos, proteínas, polissacarídeos e ácidos nucleicos. Na técnica de ESI, a amostra passa por um capilar no qual se aplica um elevado potencial elétrico (3-5 kV). Na saída do capilar, a solução dispersa-se na forma de microgotículas eletricamente carregadas. O seu volume é rapidamente reduzido por evaporação do solvente criando, usualmente por protonação, iões na fase gasosa [21,22]. No caso das proteínas, os locais de protonação mais frequentes são o *N*-terminal e os resíduos histidina, arginina e lisina. Os iões individualizados são separados com base na sua massa (*m*) e carga (*z*), mais exatamente na razão *m/z*. Os analisadores divergem no modo de aceleração e separação de iões e as suas principais características são o limite de massa, o modo de transmissão de iões e a resolução de massa. Os diferentes tipos de analisadores são quadrupolos (Q), armadilha de iões (*ion-traps*), tempo de voo (*Time of Flight*, TOF), Orbitrap™ e ressonância ião-ciclotrão com transformada de Fourier (FTICR) [23,24]. No TOF, os iões são acelerados por um potencial entre dois elétrodos e transferidos para um tubo em alto vácuo em que as suas velocidades são inversamente proporcionais às suas massas. A relação entre a massa e a carga é determinada pelo tempo de voo entre a ionização e a deteção. O detetor converte o sinal dos iões para um sinal analógico que é apresentado como um gráfico de intensidade *versus m/z*, referido como o espectro de massa. Os analisadores quadrupolo são constituídos por quatro elétrodos que funcionam como um filtro. O campo elétrico formado entre esses elétrodos permite selecionar os iões incluídos num intervalo *m/z* que são enviados para o detetor, enquanto os outros são desviados. Os analisadores de armadilha de iões filtram e capturam os iões de interesse, que são libertados gradualmente por ordem crescente de *m/z*. No analisador Orbitrap™, os iões oscilam ao longo e ao redor de um elétrodo em forma de espiral. A frequência dessa oscilação é proporcional à raiz quadrada da razão *m/z* permitindo a sua determinação com elevada exatidão.

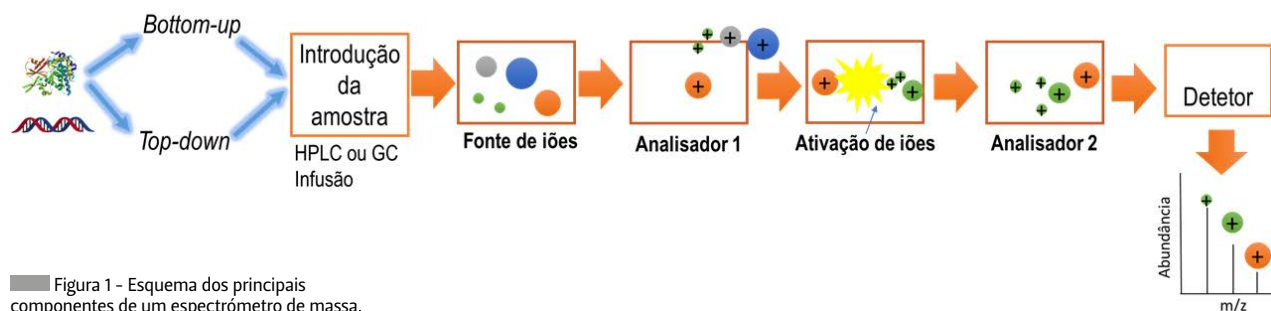
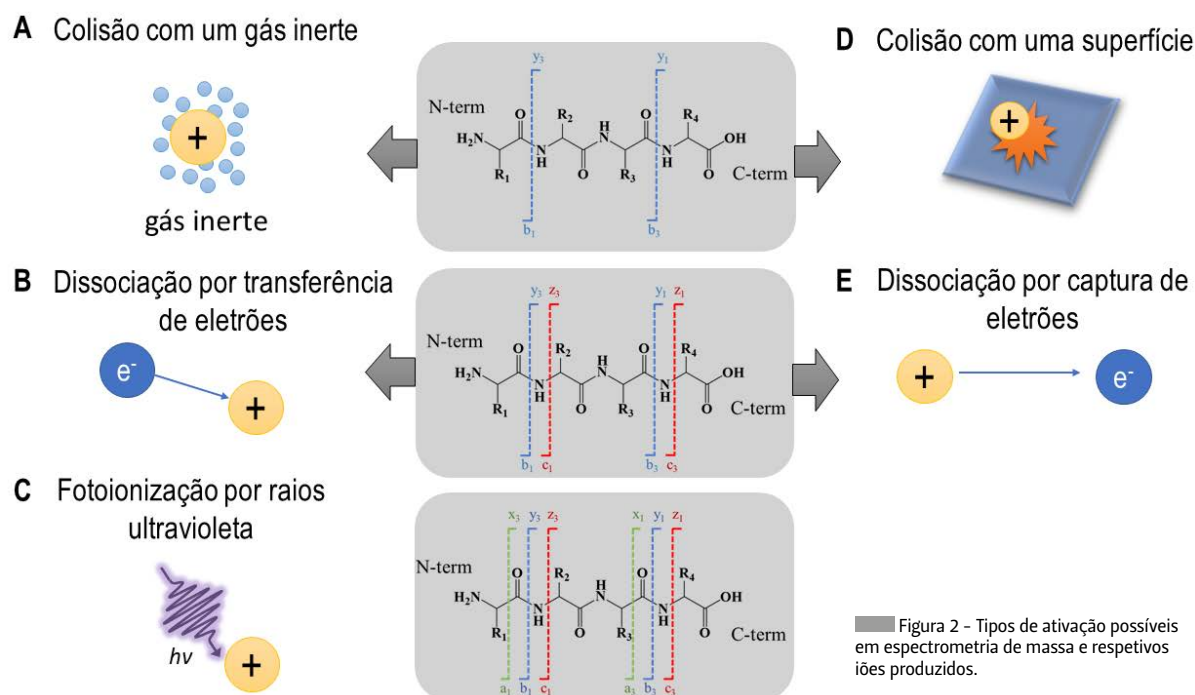


Figura 1 - Esquema dos principais componentes de um espectrómetro de massa.



## 2.1. Espectrometria de massa tandem

A espectrometria de massa *tandem* (MS/MS) permite a clivagem de íons em fragmentos com o objetivo principal de definir a sequência de aminoácidos das proteínas. Existem diferentes modos de ativação de íons, detalhados na Figura 2, incluindo colisão com um gás inerte (*collision induced dissociation*, CID, Fig. 2A), dissociação por transferência de elétrons (*electron transfer dissociation*, ETD, Fig. 2B), fotodissociação por raios infravermelhos (*infrared multiple photon dissociation*, IRMPD) ou ultravioleta (*ultraviolet photodissociation*, UVPD, Fig. 2C), colisão com uma superfície (*surface induced dissociation*, SID, Fig. 2D) e captura eletrônica (*electron capture dissociation*, ECD, Fig. 2E) [25].

O CID é a forma mais comum de ativação devido à sua simplicidade e elevada eficiência de fragmentação. Consequentemente, esta técnica tem sido implementada na generalidade dos espectrômetros de massa. Este processo de ativação tem origem em colisões promovidas entre íons dos analitos e átomos ou moléculas de um gás inerte que promovem a conversão da energia cinética em energia interna, causando a fragmentação de ligações químicas [26]. A fragmentação de ligações covalentes fracas, como as ligações C-N dos péptidos, é proeminente em métodos de ativação de baixa energia, tais como CID e IRMPD, resultando na formação de íons do tipo *b* e *y* como apresentado na Figura 2A [26,27]. Consequentemente, são também comuns a perda

de  $\text{NH}_3$  ou  $\text{H}_2\text{O}$  de íons *b/y*, bem como a perda de CO de íons do tipo *b* para a produção de íons do tipo *a*.

A SID permite uma deposição rápida de alta energia que introduz novas vias de fragmentação não acessíveis com processos mais lentos e menos energéticos como o CID [28]. Este método já foi implementado numa grande variedade de espectrômetros de massa, abrangendo os que incluem analisadores de massa Q-TOF, Orbitrap™ e FTICR [29]. Este tipo de ativação é também conhecido pela produção de íons do tipo *b/y* e, comparativamente com o CID, permite ainda a caracterização da estrutura quaternária de complexos proteicos.

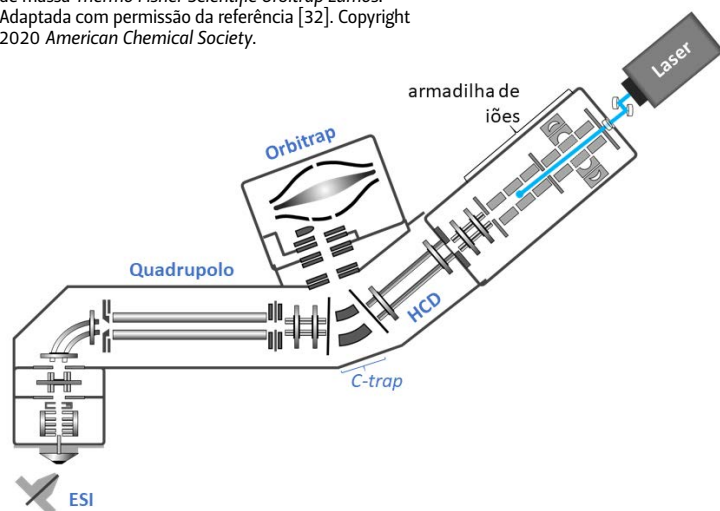
As técnicas de ativação baseadas em transferência de elétrons, incluindo ECD e ETD, preservam ligações não covalentes e geram íons cuja abundância reflete a flexibilidade da proteína. Estas técnicas promovem a fragmentação das ligações N-C $\alpha$  que resultam na produção de íons do tipo *c/z* [30].

Os métodos de ativação que resultam numa maior deposição energética permitem o acesso a uma maior variedade de processos de fragmentação. Por exemplo, a UVPD gera íons do tipo *a/x* através da fragmentação de ligações C $\alpha$ -C, além de íons *b/y* e *c/z*. Em geral, os íons *a/x*, *b/y* e *c/z* são os mais úteis para identificar a sequência primária de um péptido ou proteína [31-39].

Na Figura 3 é possível ver um exemplo da introdução de um *laser* na zona posterior de um espectrômetro de massa para realizar a fotodis-

sociação por raios ultravioleta. A UVPD pode ser implementada em quadrupolos, armadilha de iões ou na célula de dissociação colisional de alta energia (*high energy collision dissociation*, HCD). A utilização de fotodissociação requer uma fonte de fótons adequada, um meio de introdução destes fótons no espectrómetro de massa, tais como uma janela e lentes e/ou espelhos que direcionam os fótons, e um método que permite desencadear a dissociação ao mesmo tempo que os iões são analisados, isto é, quando os iões são aprisionados, estes são também ativados por UVPD. As fontes de fótons utilizadas com sucesso para a fotodissociação foram descritas previamente em artigos de revisão [31-39] e incluem *lasers* de CO<sub>2</sub>, *lasers excimer*, *lasers* de estado sólido Nd:YAG, entre outros.

Figura 3 - Instalação de UVPD num espectrómetro de massa Thermo Fisher Scientific Orbitrap Lumos. Adaptada com permissão da referência [32]. Copyright 2020 American Chemical Society.



Alguns dos tipos de fragmentação já referidos apresentam desvantagens, tais como a baixa produção de fragmentos e a perda de modificações que conduzem a uma baixa cobertura da sequência de proteínas e ácidos nucleicos. Para contornar esta limitação, diferentes métodos de ativação podem ser combinados num único passo ou em passos sequenciais de forma a combinar as vantagens das diferentes técnicas para uma melhor caracterização de proteínas e ácidos nucleicos [31,32]. Um exemplo é a ativação por UVPD seguida por ativação por CID explicada em mais pormenor na secção 3.3.

### 3. Espectrometria de massa aplicada a sistemas biológicos

A análise de proteínas por espectrometria de massa pode ser realizada de duas formas: *bottom-up* ou

*top-down* [40-45]. No primeiro método, as proteínas são digeridas a péptidos por proteases específicas como a tripsina. Antes da análise por espectrometria de massa, os péptidos são separados por cromatografia líquida de forma a evitar supressões de sinal [40-43]. A análise de péptidos é indiscutivelmente mais simples comparativamente à análise de proteínas intactas tanto em termos de separação por cromatografia ou eletroforese como na produção de espectros mais fáceis de interpretar. Por esta razão, este método permite a identificação da proteína através da determinação da sua sequência, complementada com a razão *m/z* determinada para os péptidos tripticos. Além disso, é possível identificar a presença de modificações pós-traducionais (*post-translational modifications*, PTMs) de aminoácidos resultantes de uma modificação química. Contudo, uma das desvantagens reconhecidas da análise baseada em péptidos é a produção de péptidos excessivamente curtos que não permitem a identificação da proteína nem a identificação dos múltiplos locais que contêm modificações que podem ser críticas para a função das proteínas ou que estão relacionadas com certas doenças. Por esta razão, o método de *top-down* tem vindo a ser mais explorado de forma a obter maior cobertura da sequência da proteína e localizar os múltiplos grupos modificados. Neste método, as proteínas são analisadas intactas sem qualquer digestão [44,45]. A fragmentação de proteínas com certos métodos de ativação tais como UVPD permite a produção de fragmentos que contêm as modificações. Desta forma, a identificação dos péptidos produzidos e a identificação da massa correspondente a determinados grupos químicos permite identificar a sequência da proteína e mapear a presença de modificações. Na identificação de proteínas, o valor da massa dos diferentes fragmentos obtidos é comparado com a massa dos péptidos obtidos por digestão da proteína com uma protease específica, usualmente a tripsina, através do uso de motores de busca de dados como o SEQUEST [46], MASCOT [47], Andromeda™ [48], Byonic™ [49], MS Amanda™ [50], entre outros.

Normalmente, a análise de proteínas por *top-down* utiliza soluções que desnaturam por completo a biomolécula para facilitar a sua fragmentação, como por exemplo uma mistura 50:50 água/acetoneitrilo com 0,1% de ácido fórmico. Contudo, foi também demonstrado que as proteínas podem ser estudadas no seu estado nativo com a adição de acetato de amónio à solução onde estas são preparadas [51,52]. O estudo de proteínas no seu estado nativo é uma representação mais fiel do seu estado em sistemas biológicos e permite um estudo mais correto da sua estrutura e interação com outras moléculas, um ponto crítico no desenvolvimento de fármacos.

### 3.1. Estudo de complexos proteína-ligando

O estudo de complexos proteína-ligando é um dos grandes focos no desenvolvimento de novos fármacos que interagem com proteínas e interferem na sua função. A identificação de alterações na estrutura tridimensional e na função das proteínas que ocorrem após interação com outras moléculas permite compreender o impacto destes ligandos na função biológica das proteínas. Vários métodos foram desenvolvidos para caracterizar as estruturas de complexos de proteínas com ligandos, tais como, a reorganização conformacional destas proteínas após ligação, os locais de ligação e as respetivas afinidades de ligação [53,54]. Recentemente, o desenvolvimento do nano *spray* eletrostático (similar ao *spray* eletrostático, mas com fluxos menores que formam gotículas mais pequenas) e o uso de soluções com elevada força iónica permitiram manter as interações não covalentes no estado gasoso e, conseqüentemente, o seu estudo através de espectrometria de massa [9-15,55-58]. Além disso, combinando a espectrometria de massa de proteínas nativas com espectrometria de massa *tandem* (MS/MS) é possível caracterizar a estrutura tridimensional da proteína e identificar o local onde esta interatua com o ligando [53,54]. Esta estratégia experimental aplica-se a variados tipos de ligandos, tais como moléculas pequenas, péptidos, lípidos ou ácidos nucleicos.

Vários métodos de ativação têm sido utilizados no estudo de complexos entre proteínas e os seus ligandos [36,37]. A técnica CID causa maioritariamente a dissociação destes complexos com a perda do ligando e a desnaturação da proteína e, por isso, esta técnica não permite o estudo da estrutura destes complexos [36,37]. Por outro lado, a ativação por fotoionização que utiliza fotões de alta energia (193 nm) mostrou ser uma ferramenta valiosa para estudos estruturais [59-68]. Esta técnica não só fornece uma extensa fragmentação da proteína, como gera fragmentos que mantêm a interação com os ligandos visto que este processo ocorre de forma mais rápida e com maior deposição de energia comparativamente à ativação por CID. Desse modo, são formados fragmentos que contêm o ligando ligado não covalentemente (iões *holo*) tal como fragmentos apenas de proteína (iões *apo*). Estes iões formam um padrão complementar que indica o local de interação entre a proteína e o ligando como demonstrado para a mioglobina na Figura 4 [59]. Além disso, as diferenças nos padrões de fragmentação podem ser usadas para rastrear alterações estruturais devido à ligação destes ligandos [60,61,63-66,68]. Num estudo, foi utilizada a UVPD (193 nm) para examinar alterações estruturais da mioglobina e das subunidades da hemoglobina após ligação do grupo hemo [60]. De facto, em várias

publicações [60,61,63-66,68] foi reportado que as zonas em que a proteína interage com outras moléculas sofrem uma diminuição na quantidade de fragmentos gerados comparativamente com os observados na proteína isolada, sugerindo possíveis mudanças conformacionais após ligação com os ligandos. Este efeito é demonstrado na Figura 5 em que diferenças na fragmentação por UVPD ocorrem devido a alterações conformacionais da proteína anidrase carbónica após interação com um inibidor [69]. Zonas onde se encontram os resíduos que interagem com o ligando produziram menor quantidade de fragmentos. A maior quantidade de fragmentos produzidos nos restantes locais foi atribuída a uma maior flexibilidade nestas zonas visto não estarem envolvidas na interação com o ligando.

### 3.2. Estudo de macrocomplexos de proteínas

Outro objetivo importante deste tipo de estudos é a contribuição para a determinação da estrutura tridimensional de complexos de proteínas, que permitem a correlação com a sua função biológica. Cada proteína tem uma estrutura tridimensional única e pequenas mudanças estruturais podem levar a alterações da sua atividade biológica, em particular à sua perda. Recentemente, o desenvolvimento de novos espectrómetros de massa tem permitido a análise de macrocomplexos de proteínas, como sistemas CRISPR (do inglês *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), ribossomas e vírus com massas até 20 MDa [70-74]. A análise da massa/carga pode fornecer informações sobre a estequiometria visto que o aumento da massa permite identificar o número de ligandos presentes e topologia dos complexos de proteínas multiméricas, enquanto a distribuição do número de cargas indica a forma geral (cargas elevadas indicam estado desnaturado e cargas baixas indicam estado nativo) [70]. Dessa forma, a dissociação destes complexos permite uma melhor compreensão da sua composição e arquitetura [14,75-79]. Até ao momento, várias técnicas de ativação foram utilizadas para a caracterização de complexos macromoleculares com massa superior a 100 kDa, incluindo CID, ETD, ECD, SID e UVPD [14].

A ativação CID de proteínas no estado nativo provoca a ejeção de um monómero de cada vez em estado desnaturado, independentemente do tamanho e composição da proteína [78,80,81]. Esta dissociação assimétrica fornece informações estruturais limitadas, uma vez que o monómero desnaturado não retém informações topológicas. No entanto, podem ser obtidas informações sobre a estequiometria do complexo, como demonstrado em inúmeros estudos em que a ativação induzida por colisão foi utilizada para caracterizar ribossomas

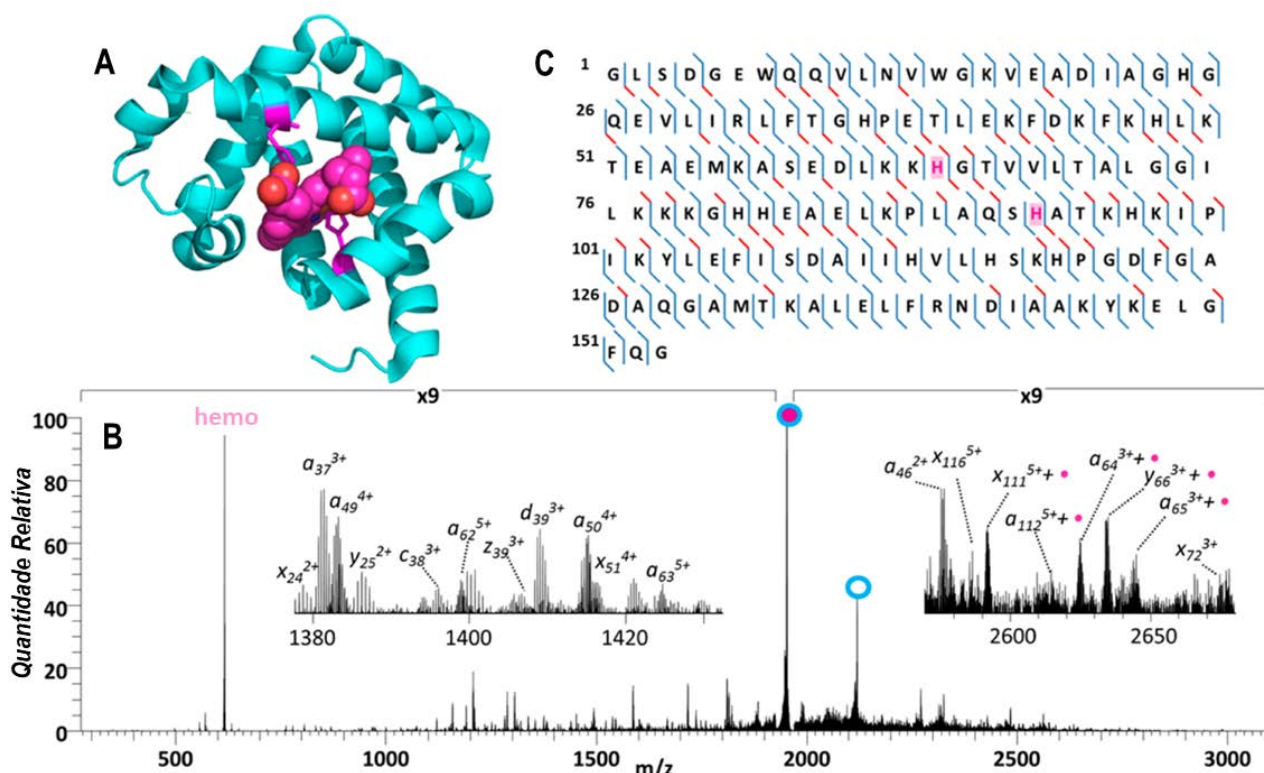


Figura 4 - Estrutura tridimensional da mioglobina complexada com o grupo hemo (PDB 1AZI) (A). Espectro de massa após ativação do complexo proteína+hemo (9+) com UVPD (B). O círculo azul preenchido indica o precursor mioglobina+hemo (9+) e o círculo azul não preenchido indica a mioglobina intacta sem grupo hemo (8+). Os insets mostram a presença de vários fragmentos obtidos por UVPD, incluindo os que retêm o grupo hemo (a rosa), e que são utilizados para

caracterizar a sequência primária da proteína. Mapa da sequência da proteína que mostra as fragmentações atribuídas (C). A azul estão assinalados os iões (a, b, c, x, y, z) sem hemo e a vermelho estão representados os iões com e sem hemo, de acordo com as atribuições efetuadas a partir do software UVPosit. As histidinas salientadas a rosa (H64 e H93) são os locais de interação do grupo hemo. Adaptada com permissão da referência [59]. Copyright 2014 American Chemical Society.

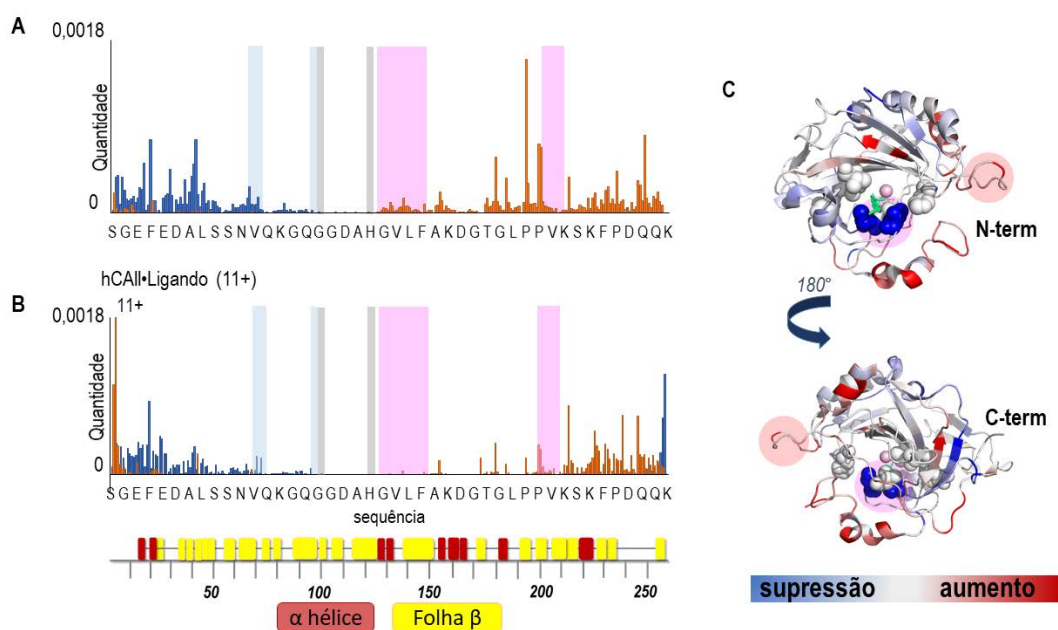


Figura 5 - Abundância de fragmentos *holo* e *apo* produzidos após ativação com UVPD (A) da proteína anidrase carbônica (11+) e (B) do complexo desta proteína com o ligando etoxzolamida (11+). A sombreado estão representados os resíduos envolvidos na interação com o ligando, bolso hidrofóbico (rosa), bolso hidrofílico (azul) e resíduos que interagem com zinco (cinzento). As zonas onde a

fragmentação foi suprimida estão representadas na estrutura da proteína (C) a azul e as zonas onde a fragmentação aumentou estão representadas a vermelho. No gráfico em baixo estão representadas as  $\alpha$ -hélice e folha- $\beta$  ao longo da sequência da proteína. Adaptada com permissão da referência [69]. Copyright 2021 American Chemical Society.



intactos, determinando as massas do complexo e as das suas subunidades (50S e 30S para organismos procarióticos ou 60S e 40S para organismos eucarióticos), e identificando as proteínas que as constituem [82-88]. A ativação por transferência de elétrons (ETD e ECD) é também incapaz de provocar a ejeção de monómeros [89-92]. Por essa razão, estas técnicas não fornecem informações sobre a estrutura quaternária. Contudo, a ETD e a ECD levam à fragmentação das regiões proteicas mais expostas, o que permite um melhor conhecimento da flexibilidade da proteína.

A SID, tal como a UVPD, sendo técnicas de dissociação rápida e de alta energia, provocam a dissociação simétrica dos complexos proteicos com a ejeção de subunidades compactas e a formação de subcomplexos que mantêm um grau significativo de estrutura terciária [93-97]. Dessa forma, pode ser obtida informação sobre a estrutura quaternária dos complexos, como demonstrado para o proteossoma 20S onde a SID foi utilizada para ativar o complexo e caracterizar os subcomplexos gerados [97]. Apesar de ser possível estudar a estrutura de complexos com SID, esta técnica produz um baixo número de fragmentos, o que torna difícil identificar e caracterizar os monómeros e subcomplexos produzidos. A UVPD, por outro lado, não só causa uma dissociação mais simétrica através da ejeção de monómeros em estado nativo como produz um maior número de fragmentos, permitindo caracterizar os monómeros e subcomplexos produzidos [67,98-100]. Recentemente,

a UVPD foi usada para caracterizar complexos macromoleculares como o complexo  $\alpha\beta\beta\gamma$  de 265 kDa, o sistema CRISPR-Cas Csy de 347 kDa e uma partícula semelhante a vírus designada AaLS [100]. Embora tenham sido observadas proteínas individuais intactas e os respetivos subcomplexos, bem como os iões fragmento, nem todas as subunidades do complexo foram detetadas. Para além disso, foi obtida uma baixa cobertura da sequência da proteína Cas7 ejetada do sistema CRISPR, o que permite a identificação da proteína, mas não permite localizar a presença de modificações.

A captura de iões na frente do espectrómetro de massa (*in-source trapping*, IST) através do uso de diferentes voltagens foi introduzida recentemente e pode ser usada para uma melhor caracterização dos complexos macromoleculares em instrumentos que contêm apenas um método de ativação e para melhorar a cobertura da sequência de monómeros, permitindo uma melhor identificação das proteínas e localização de modificações. A IST permite a fragmentação dos complexos proteicos na frente do espectrómetro de massa a jusante da fonte de ativação (MS/MS), o que permite fragmentar os monómeros libertados com CID ou UVPD (MS3) [68,72,101]. Recentemente a IST foi utilizada para caracterizar sistemas CRISPR [102]. A dissociação do complexo com IST permitiu validar a informação obtida por Cryo-EM e identificar os monómeros que compõem o complexo e a sua massa, como demonstrado na Figura 6.

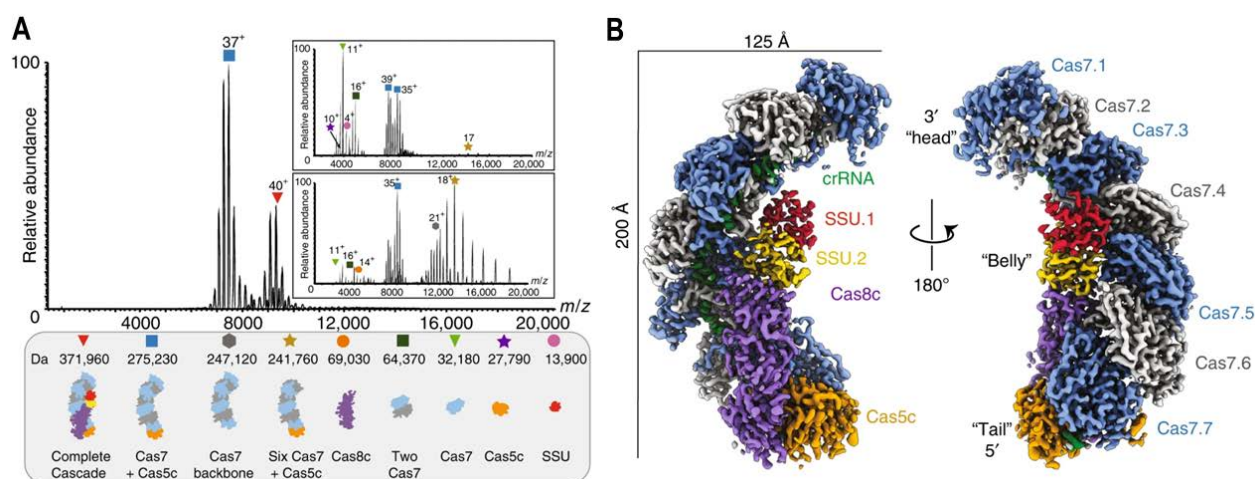


Figura 6 - Operação do tipo I-C e crRNA de *Desulfovibrio vulgaris* (A). Espectro de massa do complexo CRISPR que confirma a presença de uma subunidade não canónica (B). O uso da IST permitiu determinar a composição do complexo e a estequiometria dos monómeros. Os subcomplexos e monómeros identificados estão apresentados por baixo do espectro. Nos insets

estão representados os espectros obtidos após IST com voltagens de -120 e -300 V. Estrutura Cryo-EM do complexo com resolução de 3,1 Å (C). As cores na estrutura representam: Cas7, a azul e cinzento; Cas8c, a roxo; Cas5, a laranja; Cas1c, a amarelo e vermelho; crRNA ligado às cinco proteínas, a verde. Adaptada com permissão da referência [102].

### 3.3. Estudo de ácidos nucleicos

Embora as proteínas sejam o principal foco da maioria dos estudos na descoberta de novos fármacos, recentemente, uma melhor compreensão da função dos ácidos desoxirribonucleico (ADN), ribonucleico (ARN) e das interações destes com proteínas em muitos processos e patologias suscitou um novo interesse no uso destas moléculas como alvos para o desenvolvimento de fármacos [103-112]. Desta forma, é necessário ter um conhecimento detalhado da sequência, presença de modificações, características estruturais e natureza molecular das interações que modulam as suas funções e interações com outras biomoléculas.

A espectrometria de massa tem sido extensivamente explorada na caracterização de proteínas, quer utilizando métodos de *bottom-up* ou *top-down* [113-116]. No entanto, existe ainda uma lacuna no uso da espectrometria de massa para o estudo de ácidos nucleicos, nomeadamente, porque as técnicas tradicionais já permitem sequenciar e quantificar uma grande quantidade de ácidos nucleicos [117]. No entanto, estas técnicas baseiam-se na cópia com base na polimerização do ARN ou do ADN utilizando o emparelhamento da base Watson-Crick, que degenera toda a informação contida nos ácidos nucleicos. Consequentemente, a maioria da informação sobre modificações pós-transcricionais originais é perdida assim que os ácidos nucleicos são copiados, e é aqui que a espectrometria de massa se torna uma técnica analítica complementar [113-116]. A maioria das metodologias para caracterizar ácidos nucleicos focou-se em abordagens de *bottom-up* que, tal como para as proteínas, utilizam enzimas para digerir ácidos nucleicos em oligonucleótidos mais pequenos e de fácil análise. O método de *bottom-up* é mais simples, mas pode causar a perda de modificações pós-transcricionais que estão relacionadas com a função destas moléculas e com certos tipos de doenças. O método de *top-down* é, portanto, essencial para caracterizar ácidos nucleicos,

localizar modificações e identificar locais de interação com outras moléculas. A identificação e caracterização de modificações em ácidos nucleicos, tal como o estudo de complexos entre ácidos nucleicos e ligandos fornecem informações sobre a sua função a nível molecular e aceleraram a descoberta de novos fármacos. Contudo, até à data, esta análise tem sido limitada a ácidos nucleicos com cerca de 10-20 nucleótidos. A análise de ácidos nucleicos com massa superior a ~20 kDa é limitada pela presença de adutos. A adição de aditivos tais como sais de amónio voláteis [118], ácidos carboxílicos [119] e bases orgânicas [120,121] é utilizada para reduzir a presença de adutos e simplificar a população de iões produzidos durante o ESI [122].

A espectrometria de massa *tandem* (MS/MS) permite determinar a sequência dos ácidos nucleicos, identificar a presença de modificações e mapear o local de interação com outras moléculas. Os tipos de iões produzidos após a fragmentação de ácidos nucleicos estão representados na Figura 7. A colisão de ácidos nucleicos com um gás neutro causa fragmentação e produção de iões *a-B* e *w* para o ADN e iões *c* e *y* para o ARN. Para o ADN, sabe-se que a fragmentação é iniciada pela protonação de uma base, gerando um intermediário *zwiteriónico*, que subseqüentemente se dissocia por perda da base e clivagem da ligação 3'-C-O [116]. Em geral, a CID é uma técnica robusta para sequenciar ácidos nucleicos, tal como demonstrado para o tRNA de 25 kDa [123]. Todavia, a perda predominante de bases resulta em fragmentos altamente abundantes que não são informativos para a sequenciação de ácidos nucleicos [116]. Para além disso, a fragmentação por CID de ácidos nucleicos modificados é significativamente menos eficiente e a menor cobertura da sequência dificulta a localização destas modificações [124,125]. Recentemente, as técnicas de ativação baseadas em eletrões mostraram resultados promissores na identificação da sequência dos ácidos nucleicos e na retenção de modificações [126-129].

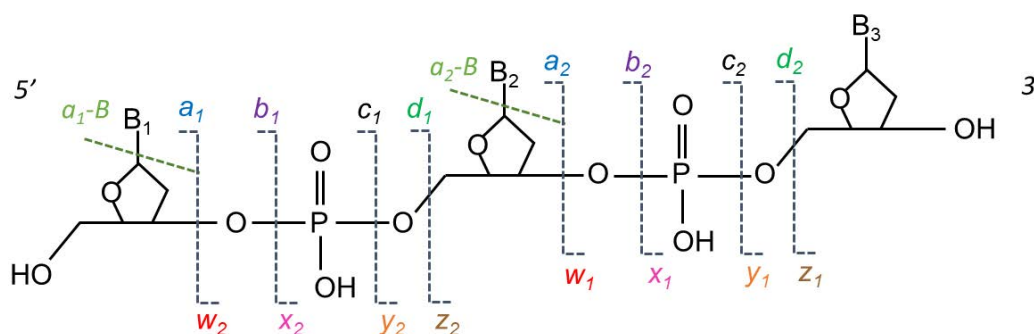


Figura 7 - Tipos de iões formados após ativação de ácidos nucleicos em espectrometria de massa [116].

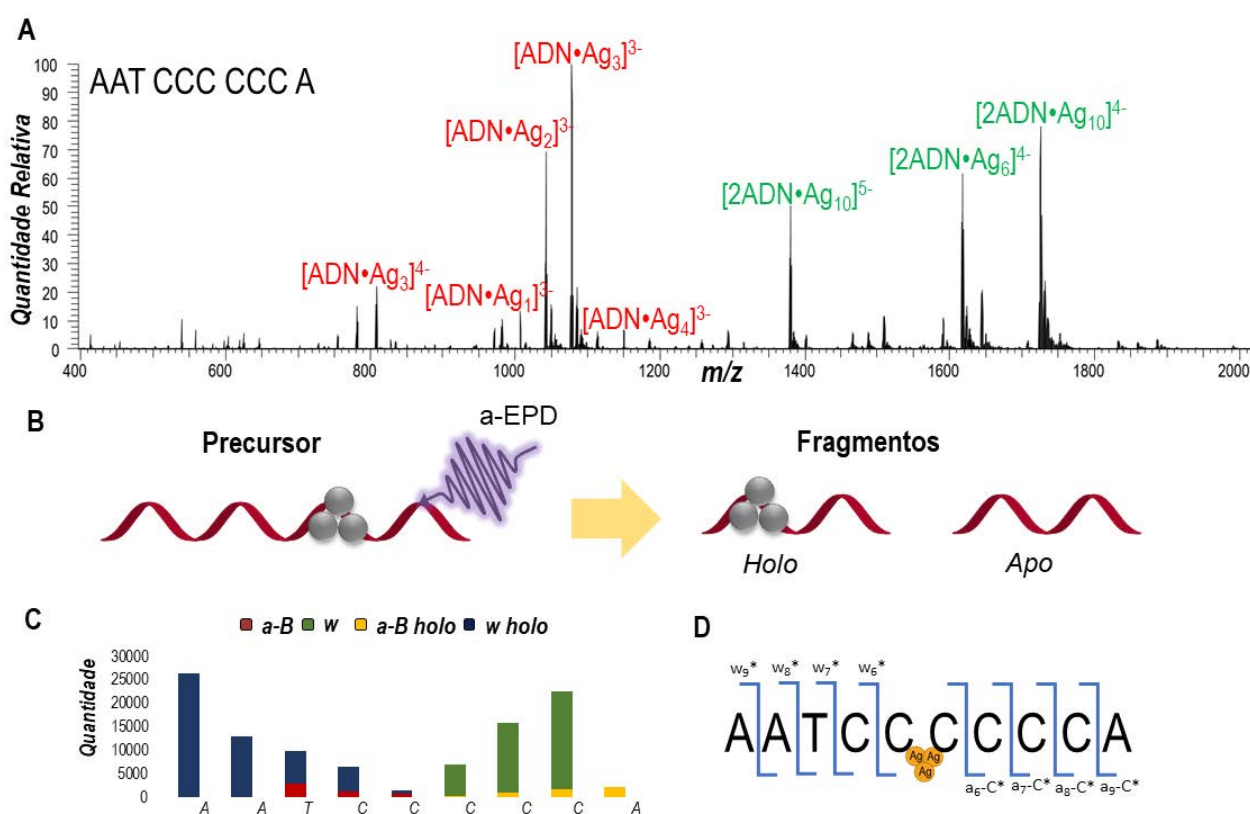


Figura 8 - Espectro de massa de um complexo entre ADN (AATCCCCCA) e nanopartículas de prata (A). A vermelho estão identificados os complexos com apenas uma cadeia de ADN e a verde estão identificados os complexos com duas cadeias de ADN. Exemplo

de fragmentação de ADN:Ag utilizando a-EPD (B). Abundância de fragmentos produzidos após ativação de ADN com a sequência AATCCCCCA utilizando a-EPD (C). Cobertura obtida para o fragmento contendo a nanopartícula onde é indicada a localização da interação (D).

Devido à carga negativa destas moléculas, os ácidos nucleicos são mais facilmente detetados em modo negativo. Contudo, a UVPD em modo negativo causa maioritariamente a redução destes iões com baixa produção de fragmentos. De forma a ultrapassar esta limitação, tem sido utilizada a UVPD acoplada com técnicas de ativação baseadas em eletrões (*electron transfer*, ET) (ET-UVPD) e técnicas de ativação por colisão (CID), denominado *activated electron photodetachment* (a-EPD) [130-132]. A ET-UVPD de ácidos nucleicos modificados resultou na produção variada de iões *w*, *a-B*, *a*, *b*, *c*, *d*, *x*, *y* e *z* com baixa fragmentação da base em comparação com a CID. Além disso, a ET-UVPD permitiu a deteção de iões de baixa massa (*w1*, *z1*, *a1*) que facilitaram a caracterização das modificações no término dos ácidos nucleicos [130]. Recentemente, a a-EPD foi utilizada no estudo de ácidos nucleicos complexadas com nanopartículas de prata [131]. Tal como para as proteínas, o uso da UVPD não só produz uma extensa fragmentação dos ácidos nucleicos, como gera fragmentos que mantêm a interação com os ligandos, uma vez que este processo

ocorre de forma mais rápida e com maior deposição de energia comparativamente à ativação por CID. Desse modo, são formados fragmentos que contêm o ligando ligado não covalentemente (iões *holo*) e fragmentos apenas de ácidos nucleicos (iões *apo*). A perda de cobertura da sequência e a ausência de iões *holo* indica o local de interação entre os ácidos nucleicos e o ligando como demonstrado para os ácidos nucleicos complexados com nanopartículas de prata na Figura 8. Nesta figura é também possível ver que a partir do espectro de massa se pode determinar o número de átomos de prata que constituem a nanopartícula. Esta estratégia para elucidar os locais de ligação nos complexos de ADN•AgNP foi demonstrada para dois ácidos nucleicos, um com estrutura linear e outro com estrutura *hairpin* [131]. A a-EPD resultou na produção de vários tipos de fragmentos (*a-B*, *w*, *b/y* e *c/x*), incluindo muitos que mantiveram a nanopartícula, permitindo assim identificar os locais de ligação com base nos padrões de fragmentos *apo* e *holo*. Esta técnica foi também utilizada para localizar os locais de ligação de iões e ligando a quadruplexos de ADN [132].

#### 4. Conclusões

A espectrometria de massa tem provado ser uma técnica importante para o estudo de sistemas biológicos, tendo crescido rapidamente. O desenvolvimento de diferentes métodos de ativação tem permitido caracterizar proteínas, complexos não covalentes de proteínas com ligando, complexos macromoleculares proteicos, ácidos nucleicos, lípidos, entre outras, e decifrar estruturas tridimensionais, identificar a sequência, locais de interação e a presença de modificações. Uma das estratégias é a utilização de múltiplos modos de ativação e exploração

de métodos de ativação híbridos, ambos destinados a aumentar o conteúdo da informação obtida a partir de espectros MS/MS. Um dos desafios atuais encontra-se na implementação de algoritmos de aquisição de dados mais inteligentes e de ferramentas de análise de dados mais avançadas que permitam extrair mais informação dos espectros de massa com o intuito de melhorar a capacidade de estudar estruturas complexas de biomoléculas e a identificação de diferentes modificações presentes em vários resíduos.

#### Referências

- [1] X. Du, Y. Li, Y.-L. Xia, S.-M. Ai, J. Liang, P. Sang, X.-L. Ji, S. Q. Liu, *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 144. DOI: 10.3390/ijms17020144.
- [2] D. C. Fry, *Biopolymers* **2006**, *84*, 535-552. DOI: 10.1002/bip.20608.
- [3] M. W. Gonzalez, M. G. Kann, *PLoS Comput. Biol.* **2012**, *8*, e1002819. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002819.
- [4] K. R. Acharya, M. D. Lloyd, *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 10-14. DOI: 10.1016/j.tips.2004.10.011.
- [5] H. Yu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, *96*, 332-334. DOI: 10.1073/pnas.96.2.332.
- [6] H.-W. Wang, J.-W. Wang, *Protein Sci.* **2017**, *26*, 32-39. DOI: 10.1002/pro.3022.
- [7] M. Carroni, R. Saibil, *Methods* **2016**, *95*, 78-85. DOI: 10.1016/j.ymeth.2015.11.023.
- [8] E. Callaway, *Nature* **2015**, *525*, 172-174. DOI: 10.1038/525172a.
- [9] J. A. Loo, *Mass Spectrom. Rev.* **1997**, *16*, 1-23. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2787(1997)16:1<1::AID-MAS1>3.0.CO;2-L.
- [10] Z. Zhang, S. Wu, D. L. Stenoien, L. P.-Tolic, *Ann. Rev. Anal. Chem.* **2014**, *7*, 427-454. DOI: 10.1146/annurev-anchem-071213-020216.
- [11] L. C. Gillet, A. Leitner, R. Aebersold, *Ann. Rev. Anal. Chem.* **2016**, *9*, 449-472. DOI: 10.1146/annurev-anchem-071015-041535.
- [12] L. Konermann, J. Pan, Y.-H. Lium, *Chem. Rev.* **2011**, *40*, 1224-1234. DOI: 10.1039/C0CS00113A.
- [13] K. J. Pacholarz, R. A. Garlish, R. J. Taylor, P. E. Barran, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4335-4355. DOI: 10.1039/C2CS35035A.
- [14] J. D. Eschweiler, R. Kerr, J. R. Gibbons, B. T. Ruotolo, *Ann. Rev. Anal. Chem.* **2017**, *10*, 25-44. DOI: 10.1146/annurev-anchem-061516-045414.
- [15] K. Ishii, M. Noda, S. Uchiyama, *Biophys. Physicobiol.* **2016**, *13*, 87-95. DOI: 10.2142/biophysico.13.0\_87.
- [16] M. C. Jecklin, S. Schauer, C. E. Dumelin, R. Zenobi, *J. Mol. Recognit.* **2009**, *22*, 319-329. DOI: 10.1002/jmr.951.
- [17] E. B. Erba, R. Zenobi, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. C* **2011**, *107*, 199-228. DOI: 10.1039/C1PC90006D.
- [18] J. Griffiths, *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 5678-5683. DOI: 10.1021/ac8013065.
- [19] G. D. Christian, P. K. Dasgupta, K. A. Schug, in "Analytical Chemistry", 7<sup>th</sup> Ed, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2013**, pp. 735-766.
- [20] A. El-Anead, A. Cohen, J. Banoub, *Appl. Spectrosc. Rev.* **2009**, *44*, 210-230. DOI: 10.1080/05704920902717872.
- [21] J. B. Fenn, M. Mann, C. K. Meng, S. F. Wong, C. M. Whitehouse, *Science* **1989**, *246*, 64-71. DOI: 10.1126/science.2675315.
- [22] P. Kebarle, L. Tang, *Anal. Chem.* **1993**, *65*, 972A-986A. DOI: 10.1021/ac00070a001.
- [23] B. K. Choi, D. M. Hercules, T. Zhang, A. I. Gusev, *Curr. Trends in Mass Spectrom.* **2003**, *18*, S24. spectroscopyonline.com/view/comparison-quadrupole-time-flight-and-fourier-transform-mass-analyzers-1c-ms-applications-pdf.
- [24] A. M. Haag, "Mass Analyzers and Mass Spectrometers". in: H. Mirzaei, M. Carrasco (eds) "Modern Proteomics – Sample Preparation, Analysis and Practical Applications. Advances in Experimental Medicine and Biology", vol. 919. Springer, Cham. **2016**, pp. 157-169. DOI: 10.1007/978-3-319-41448-5\_7.
- [25] L. A. Macias, I. C. Santos, J. S. Brodbelt, *Anal. Chem.* **2020**, *92*, 227-251. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b04859.
- [26] S. A. McLuckey, M. Mentinova, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2011**, *22*, 3-12. DOI: 10.1021/jasms.8b03888.
- [27] J. S. Brodbelt, J. J. Wilson, *Mass Spectrom. Rev.* **2009**, *28*, 390-424. DOI: 10.1002/mas.20216.
- [28] M. Zhou, V. H. Wysocki, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1010-1018. DOI: 10.1021/ar400223t.
- [29] V. H. Wysocki, K. E. Joyce, C. M. Jones, R. L. Beardsley, *J. Am. Soc. Spectrom.* **2008**, *19*, 190-208. DOI: 10.1016/j.jasms.2007.11.005.
- [30] K. O. Zhurov, L. Fornelli, M. D. Wodrich, U. A. Laskay, Y. O. Tsybin, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5014-5030. DOI: 10.1039/C3CS35477F.
- [31] J. S. Brodbelt, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2757-2783. DOI: 10.1039/C3CS60444F.
- [32] J. S. Brodbelt, L. J. Morrison, I. Santos, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 3328-3380. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00440.
- [33] J. P. Reilly, *Mass Spectrom. Rev.* **2009**, *28*, 425-447. DOI: 10.1002/mas.20214.
- [34] T. Ly, R. R. Julian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7130-7137. DOI: 10.1002/anie.200900613.
- [35] J. S. Brodbelt, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2011**, *22*, 197-206. DOI: 10.1021/jasms.8b03957.
- [36] T. Baer, R. C. Dunbar, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2010**, *21*, 681-693. DOI: 10.1016/j.jasms.2010.01.028.
- [37] R. Antoine, P. Dugourd, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 16494-16509. DOI: 10.1039/c1cp21531k.
- [38] A. P. Cismesia, L. S. Bailey, M. R. Bell, L. F. Tesler, N. C. Polfer, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2016**, *27*, 757-766. DOI: 10.1021/jasms.8b05278.
- [39] H. J. Zeng, N. Yang, M. A. Johnson, *Astrophys. Biol. Faraday Discuss.* **2019**, *217*, 8-33. DOI: 10.1039/C9FD00030E.
- [40] C. M. Potel, S. Lemeer, A. J. R. Heck, *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 126-141. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b04746.
- [41] N. M. Riley, J. J. Coon, *Anal. Chem.* **2016**, *88*, 74-94. DOI: 10.1021/acs.analchem.5b04123.

- [42] Y. Zhang, B. R. Fonslow, B. Shan, M.-C. Baek, J. R. Yates, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2343–2394. DOI: 10.1021/cr3003533.
- [43] J. Mayne, Z. Ning, X. Zhang, A. E. Starr, R. Chen, S. Deeke, C.-K. Chiang, B. Xu, M. Wen, K. Cheng, D. Seebun, A. Star, J. I. Moore, D. Figeys, *Anal. Chem.* **2016**, *88*, 95–121. DOI: 10.1021/acs.analchem.5b04230.
- [44] T. K. Toby, L. Fornelli, N. L. Kelleher, *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2016**, *9*, 499–519. DOI: 10.1146/annurev-anchem-071015-041550.
- [45] B. Chen, K. A. Brown, Z. Lin, Y. Ge, *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 110–127. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b04747.
- [46] J. Eng, A. L. McCormack, J. R. J. Yates, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1994**, *5*, 976–989. DOI: 10.1016/1044-0305(94)80016-2.
- [47] D. N. Perkins, D. J. Pappin, D. M. Creasy, J. S. Cottrell, *Electrophoresis* **1999**, *20*, 3551–3567. DOI: 10.1002/(sici)1522-2683(19991201)20:18%3C3551::aid-elps3551%3E3.0.co;2-2.
- [48] J. Cox, M. Mann, *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26*, 1367–1372. DOI: 10.1038/nbt.1511.
- [49] M. Bern, Y. Kil, *J. Proteome Res.* **2011**, *10*, 5296–5301. DOI: 10.1021/pr200780j.
- [50] V. Dorfer, P. Pichler, T. Stranzl, J. Stadlmann, T. Taus, S. Winkler, K. Mechtler, *J. Proteome Res.* **2014**, *13*, 3679–3684. DOI: 10.1021/jp500202e.
- [51] A. C. Leney, A. J. Heck, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2017**, *28*, 5–13. DOI: 10.1021/jasms.8b05378.
- [52] S. A. Chandler, J. L. Benesch, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2018**, *42*, 130–137. DOI: 10.1016/j.cbpa.2017.11.019.
- [53] X. Du, Y. Li, Y.-L. Xia, S.-M. Ai, J. Liang, P. Sang, X.-L. Ji, S. Q. Liu, *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 144. DOI: 10.3390/ijms17020144.
- [54] D. C. Fry, *Biopolymers* **2006**, *84*, 535–552. DOI: 10.1002/bip.20608.
- [55] E. B. Erba, C. Petosa, *Protein Sci.* **2015**, *24*, 1176–1192. DOI: 10.1002/pro.2661.
- [56] M. Sharon, C. V. Robinson, *Annu. Rev. Biochem.* **2007**, *76*, 167–193. DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.061005.090816.
- [57] A. J. R. Heck, *Nat. Methods* **2008**, *5*, 927–933. DOI: 10.1038/nmeth.1265.
- [58] J. M. Daniel, G. McCombie, S. Wendt, R. Zenobi, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2003**, *14*, 442–448. DOI: 10.1016/S1044-0305(03)00132-6.
- [59] J. P. O'Brien, W. Li, Y. Zhang, J. S. Brodbelt, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12920–12928. DOI: 10.1021/ja505217w.
- [60] M. Cammarata, J. S. Brodbelt, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1324–1333. DOI: 10.1039/c4sc03200d.
- [61] M. Cammarata, R. Thyer, J. Rosenberg, A. Ellington, J. S. Brodbelt, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9128–9135. DOI: 10.1021/jacs.5b04628.
- [62] L. J. Morrison, J. S. Brodbelt, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10849–10859. DOI: 10.1021/jacs.6b03905.
- [63] M. R. Mehaffey, M. B. Cammarata, J. S. Brodbelt, *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 839–846. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b03591.
- [64] M. Cammarata, C. Shardon, J. Rosenberg, J. Singleton, W. Fast, J. S. Brodbelt, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13187–13196. DOI: 10.1021/jacs.6b04474.
- [65] M. Cammarata, R. Thyer, M. Lombardo, A. Anderson, D. Wright, A. Ellington, J. S. Brodbelt, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4062–4072. DOI: 10.1039/C6SC05235E.
- [66] M. R. Mehaffey, C. L. Schardon, E. T. Novelli, M. B. Cammarata, L. J. Webb, W. Fast, J. S. Brodbelt, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8025–8034. DOI: 10.1039/C9SC01032G.
- [67] S. N. Sipe, J. S. Brodbelt, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 9265–9276. DOI: 10.1039/C9CP01144G.
- [68] M. R. Mehaffey, J. D. Sanders, D. D. Holden, C. L. Nilsson, J. S. Brodbelt, *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 9904–9911. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b02099.
- [69] I. C. Santos, J. S. Brodbelt, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2021**, *32*, 1370–1379. DOI: 10.1021/jasms.1c00004.
- [70] F. Sobott, H. Hernandez, M. G. McCammon, M. A. Tito, C. V. Robinson, *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 1402–1407. DOI: 10.1021/ac0110552.
- [71] R. H. H. van den Heuvel, E. van Duijn, H. Mazon, S. A. Synowsky, K. Lorenzen, C. Versluis, S. J. J. Brouns, D. Langridge, J. van der Oost, J. Hoyes, A. J. R. Heck, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 7473–7483. DOI: 10.1021/ac061039a.
- [72] K. L. Fort, M. van de Waterbeemd, D. Boll, M. R.-Szyba, M. E. Belov, E. Sasaki, R. Zschoche, D. Hilvert, A. A. Makarov, A. J. R. Heck, *Analyst* **2018**, *143*, 100–105. DOI: 10.1039/c7an01629h.
- [73] M. A. Tito, K. Tars, K. Valegard, J. Hajdu, C. V. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3550–3551. DOI: 10.1021/ja993740k.
- [74] J. Snijder, R. J. Rose, D. Veessler, J. E. Johnson, A. J. R. Heck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4020–4023. DOI: 10.1002/anie.201210197.
- [75] J. Snijder, A. J. Heck, *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2014**, *7*, 43–64. DOI: 10.1146/annurev-anchem-071213-020015.
- [76] I. Liko, T. M. Allison, J. T. S. Hopper, C. V. Robinson, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2016**, *40*, 136–144. DOI: 10.1016/j.sbi.2016.09.008.
- [77] D. S. Chorev, G. B.-Nissan, M. Sharon, *Proteomics* **2015**, *15*, 2777–2791. DOI: 10.1002/pmic.201400517.
- [78] J. L. P. Benesch, J. A. Aquilina, B. T. Ruotolo, F. Sobott, C. V. Robinson, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 597–605. DOI: 10.1016/j.chembiol.2006.04.006.
- [79] H. Hernandez, C. V. Robinson, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 715–726. DOI: 10.1038/nprot.2007.73.
- [80] M. G. McCammon, H. Hernández, F. Sobott, C. V. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5950–51. DOI: 10.1021/ja0317170.
- [81] Z. Hall, H. Hernandez, J. A. Marsh, S. A. Teichmann, C. V. Robinson, *Structure* **2013**, *21*, 1325–1337. DOI: 10.1016/j.str.2013.06.004.
- [82] H. Videler, L. L. Ilag, A. R. McKay, C. L. Hanson, C. V. Robinson, *FEBS Lett.* **2005**, *579*, 943–947. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.12.003.
- [83] C. L. Hanson, P. Fucini, L. L. Ilag, K. H. Nierhaus, C. V. Robinson, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 1259–1267. DOI: 10.1074/jbc.M208966200.
- [84] C. L. Hanson, H. Videler, C. Santos, J. P. Ballesta, C. V. Robinson, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 42750–42757. DOI: 10.1074/jbc.M405718200.
- [85] L. L. Ilag, H. Videler, A. R. McKay, F. Sobott, P. Fucini, K. H. Nierhaus, C. V. Robinson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 8192–8197. DOI: 10.1073/pnas.0502193102.
- [86] Y. Gordiyenko, H. Videler, M. Zhou, A. R. McKay, P. Fucini, E. Biegel, V. Muller, C. V. Robinson, *Mol. Cell Proteomics* **2010**, *9*, 1774–1783. DOI: 10.1074/mcp.M000072-MCP201.
- [87] Y. Gordiyenko, S. Deroo, M. Zhou, H. Videler, C. V. Robinson, *J. Mol. Biol.* **2008**, *380*, 404–414. DOI: 10.1016/j.jmb.2008.04.067.
- [88] L. Wawiórka, D. Krokowski, Y. Gordiyenko, D. Krowarsch, C. V. Robinson, I. Adam, N. Grankowski, M. Tchorzewski, *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1850*, 150–158. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.10.015.
- [89] F. Lermyte, F. Sobott, *Proteomics* **2015**, *15*, 2813–2822. DOI: 10.1002/pmic.201400516.
- [90] H. Zhang, W. Cui, J. Wen, R. E. Blankenship, M. L. Gross, *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 5598–5606. DOI: 10.1021/ac200695d.
- [91] H. Li, P. Wongkongkathep, S. L. Van Orden, R. R. O. Loo, J. A. Loo, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2014**, *25*, 2060–2068. DOI: 10.1007/s13361-014-0928-6.
- [92] H. Li, H. H. Nguyen, R. R. O. Loo, I. D. G. Campuzano, J. A. Loo, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 139–148. DOI: 10.1038/nchem.2908.
- [93] M. Zhou, C. M. Jones, V. H. Wysocki, *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 8262–8267. DOI: 10.1021/ac401497c.
- [94] M. Zhou, V. H. Wysocki, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1010–1018. DOI: 10.1021/ar400223t.
- [95] R. S. Quintyn, J. Yan, V. H. Wysocki, *Chem. Biol.* **2015**, *22*, 583–592. DOI: 10.1016/j.chembiol.2015.03.019.
- [96] Z. L. Van Aernum, J. D. Gilbert, A. M. E. Belov, A. A. Makarov, S. R. Horning, V. H. Wysocki, *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 3611–3618. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b05605.
- [97] S. Vimer, G. B. Nissan, D. Morgenstern, F. K.-Deshmukh, C. Polkinghorn, R. S. Quintyn, Y. V. Vasil'ev, J. S. Beckman, N. Elad, V. Wysocki, M. Sharon, *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 573–588. DOI: 10.1021/acscentsci.0c00080.
- [98] S. N. Sipe, J. W. Patrick, A. Laganowsky, J. S. Brodbelt, *Anal. Chem.* **2020**, *92*, 899–907. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b03689.
- [99] S. Tamara, A. Dyachenko, K. L. Fort, A. A. Makarov, A. Scheltema, A. J. R. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10860–10868. DOI: 10.1021/jacs.6b05147.
- [100] J.-F. Greisch, S. Tamara, R. A. Scheltema, H. W. R. Maxwell, R. D. Fagerlund, P. C. Fineran, S. Tetter, D. Hilvert, A. J. R. Heck, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7163–7171. DOI: 10.1039/c9sc01857c.
- [101] M. E. Belov, E. Damoc, E. Denisov, P. D. Compton, S. Horning, A. A. Makarov, N. L. Kelleher, *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 11163–11173. DOI: 10.1021/ac4029328.
- [102] R. E. O'Brien, I. C. Santos, D. Wrapp, J. P. K. Bravo, E. A. Schwartz, J. S. Brodbelt, D. W. Taylor, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5931. DOI: 10.1038/s41467-020-19785-8.
- [103] K. Sridharan, N. J. Gogtay, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2016**, *82*, 659–672. DOI: 10.1111/bcp.12987.
- [104] A. Huttenhofer, P. Schattner, N. Polacek, *Trends Genet.* **2005**, *21*, 289–297. DOI: 10.1016/j.tig.2005.03.007.
- [105] A. Huttenhofer, J. Brosius, J. P. Bachelierie, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 835–843. DOI: 10.1016/S1367-5931(02)00397-6.
- [106] J. S. Mattick, *Nat. Rev. Genet.* **2004**, *5*, 316–323. DOI: 10.1038/nrg1321.
- [107] C. J. T. Lewis, T. Pan, A. Kalsotra, *Nature Rev.* **2017**, *18*, 202–210. DOI: 10.1038/nrm.2016.163.

- [108] M. Matsui, D. R. Corey, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2017**, *16*, 167-179. DOI: 10.1038/nrd.2016.117.
- [109] E. Lekka, J. Hall, *FEBS Lett.* **2018**, *592*, 2884-2900. DOI: 10.1002/1873-3468.13182.
- [110] K. M. Weeks, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2010**, *20*, 295-304. DOI: 10.1016/j.sbi.2010.04.001.
- [111] L. E. Rieder, C. J. Staber, B. Hoopengardner, R. A. Reenan, *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 2232. DOI: 10.1038/ncomms3232.
- [112] M. Kaushik, S. Kaushik, K. Roy, A. Singh, S. Mahendru, M. Kumar, S. Chaudhary, S. Ahmed, S. Kukreti, *Biochem. Biophys. Rep.* **2016**, *5*, 388-395. DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.01.013.
- [113] P. A. Limbach, P. F. Crain, J. A. McCloskey, *Curr. Opin. Biotechnol.* **1995**, *6*, 96-102. DOI: 10.1016/0958-1669(95)80015-8.
- [114] J. H. Banoub, R. P. Newton, E. Esmans, D. F. Ewing, G. Mackenzie, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1869-1915. DOI: 10.1021/cr030040w.
- [115] D. Fabris, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2010**, *21*, 1-13. DOI: 10.1016/j.jasms.2009.09.006.
- [116] S. Schurch, *Mass Spectrom. Rev.* **2016**, *35*, 483-523. DOI: 10.1002/mas.21442.
- [117] J. Shendure, H. L. Ji, *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26*, 1135-1145. DOI: 10.1038/nbt1486.
- [118] R. H. Griffey, H. Sasmor, M. J. Greig, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1997**, *8*, 155-160. DOI: 10.1016/S1044-0305(96)00200-0.
- [119] M. Taucher, U. Rieder, K. Breuker, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2010**, *21*, 278-285. DOI: 10.1016/j.jasms.2009.10.010.
- [120] M. Greig, R. H. Griffey, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1995**, *9*, 97-102. DOI: 10.1002/rcm.1290090121.
- [121] B. Ganisl, M. Taucher, C. Riml, K. Breuker, *Eur. J. Mass Spectrom.* **2011**, *17*, 333-343. DOI: 10.1255/ejms.1140.
- [122] K. Breuker, "Characterization of Ribonucleic Acids and Their Modifications by Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry", in Gabelica V. (eds) "Nucleic Acids in the Gas Phase. Physical Chemistry in Action". Springer, Berlin, Heidelberg, **2014**, pp. 185-202. DOI: 10.1007/978-3-642-54842-0\_7.
- [123] T. Y. Huang, J. A. Liu, S. A. McLuckey, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2010**, *21*, 890-898. DOI: 10.1016/j.jasms.2009.12.007.
- [124] Y. Gao, S. A. McLuckey, *J. Mass Spectrom.* **2012**, *47*, 364-369. DOI: 10.1002/jms.2044.
- [125] T.-Y. Huang, A. Kharlamova, S. A. McLuckey, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2010**, *21*, 144-153. DOI: 10.1016/j.jasms.2009.09.020.
- [126] T. M. P.-Clarke, Q. Quan, D. R. Brademan, A. S. Hebert, M. S. Westphall, J. J. Coon, *Anal. Chem.* **2020**, *92*, 4436-4444. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b05388.
- [127] M. Taucher, K. Breuker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11289-11292. DOI: 10.1002/anie.201206232.
- [128] G. Calderisi, H. Glasner, K. Breuker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 4309-4313. DOI: 10.1002/anie.201914275.
- [129] S. I. Smith, J. S. Brodbelt, *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 7218-7226. DOI: 10.1021/ac100989q.
- [130] S. I. Smith, J. S. Brodbelt, *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 303-310. DOI: 10.1021/ac102411a.
- [131] M. S. Blevins, D. Kim, C. M. Crittenden, S. Hong, H.-C. Yeh, J. T. Petty, J. S. Brodbelt, *ACS Nano* **2019**, *13*, 14070-14079. DOI: 10.1021/acsnano.9b06470.
- [132] D. Paul, A. M. D. Verga, S. Bombard, M. P. T.-Fichou, F. Rosu, V. Gabelica, *Analyst* **2019**, *144*, 3518-3524. DOI: 10.1039/C9AN00398C.

&gt;

**Inês C. Santos**

Department of Chemistry, University of Texas at Austin, Austin, U.S.A.  
Oncology R&D, AstraZeneca R&D, Waltham, MA 02451, U.S.A. (afiliação atual).

Inês C. Santos é Research Scientist na AstraZeneca, Waltham, U.S.A. Obteve o seu Doutorado na Universidade Católica Portuguesa. Durante o seu

pós-doutoramento no laboratório da Professora Jennifer Brodbelt na Universidade do Texas em Austin, a sua investigação centrou-se no uso de espectrometria de massa acoplada à fotodissociação ultravioleta para caracterizar moléculas biológicas.

ines.santos@astrazeneca.com

ORCID.org/0000-0002-4609-7085

# Ativação de Amidas

## – Um Instrumento Elegante para a Quimiosseletividade

>  
Ana Mortinho  
Carlos Gonçalves\*

**Amide Activation: An Elegant Tool for Chemoselectivity.** *The amide bond has always been considered as a symbol of robustness, especially due to the fact of being intimately bound to the human skin. Its inherent stability creates also new opportunities for further exploitation. Furthermore, this bond can be explored selectively in the presence of other carbonyl containing groups. This paper presents different ways of manipulation of this type of bond, through various types of activation (and subsequent reactivity).*

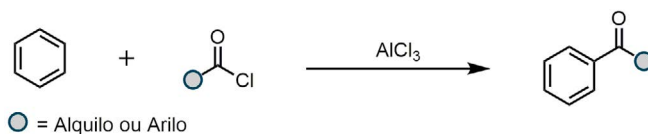
*A ligação amida foi desde sempre sinónimo de robustez, especialmente devido ao facto de estar intimamente ligada à pele humana. A estabilidade que lhe é implícita, cria também novas oportunidades para o seu estudo. Para além do mais, esta ligação pode ser explorada seletivamente na presença de outros grupos funcionais contendo o grupo carbonilo. Este artigo apresenta diferentes formas de manipulação deste tipo de ligação, através do uso de diferentes modos de ativação (e consequente reatividade).*

### 1. Introdução

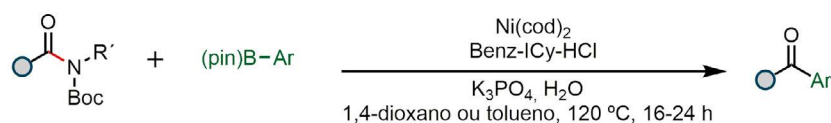
Do ponto de vista sintético, poucas reações foram mais exploradas do que a alquilação de Friedel-Crafts, descoberta há mais de 100 anos. Um dos principais motivos reside no facto desta reação continuar a ser a base de um dos processos industriais mais importantes, utilizado especialmente na síntese de cetonas aromáticas [1]. Em 1877, dois químicos de nacionalidades diferentes, Charles Friedel (francês) e James Crafts (americano), publicaram um artigo que revolucionaria a forma de construir compostos aromáticos, originalmente partindo do benzeno – um precursor estável com origem na destilação de *crude* do petróleo [2]. Esta reação permitiu a formação de alquilbenzenos a partir de halogenetos de alquilo. Apesar da sua versatilidade, esta reação gerava produtos secundários indesejáveis, tais como rearranjos de carbocatião e produtos de polialquilação. Para evitar estas vias paralelas, a reação de acilação de Friedel-Crafts foi desenvolvida usando cloretos de acilo em conjugação com ácidos de Lewis (Esquema 1) [3]. Apesar de algumas desvantagens, ambas as

transformações são bastante reconhecidas, razão pela qual estão presentes em virtualmente todos os livros de química orgânica.

Esquema 1 - Reação geral de acilação de Friedel-Crafts do benzeno.



O vasto trabalho de Friedel e Crafts estabeleceu esta reação como um método pioneiro para a formação de ligações carbono-carbono em anéis aromáticos [4]. A síntese de cetonas aromáticas continua, ainda hoje, a ser alvo de estudo, muito devido a problemas aliados à instabilidade dos cloretos de acilo e à toxicidade dos derivados do benzeno. Uma das possíveis alternativas encontra-se num grupo funcional aparentemente inócuo, a amida.



Esquema 2 - Reação de acoplamento Suzuki-Miyaura de amidas alifáticas (pin = pinacolato) [6].

○ = Alquilo ou Arilo

34 exemplos  
rendimento: 52-94%

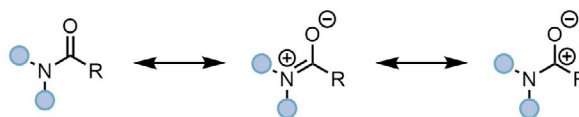
## 2. Ativação de amidas usando metais

Surpreendentemente, Garg e colaboradores apresentaram uma solução para este problema sintético, usando amidas como precursores de cetonas, levando à formação dos mesmos produtos oriundos da alquilação de Friedel-Crafts [5]. Para ter sucesso nesta árdua tarefa, foi usado um catalisador de níquel em conjugação com ésteres borônicos, resultando numa reação de acoplamento. Mais tarde, o mesmo grupo apresentou uma solução prática para a desvantagem da sensibilidade do catalisador  $Ni(cod)_2$  (cod = 1,5-ciclooctadieno) usando uma abordagem onde o catalisador é usado na forma de cápsulas de parafina (Esquema 2) [6]. Aplicando o catalisador estabilizado numa reação de acoplamento Suzuki-Miyaura, tendo como substrato amidas alifáticas, foi possível melhorar a versatilidade da reação [7]. O truque desta transformação encontra-se no material de partida, onde uma amida protegida com o grupo Boc (*tert*-butiloxycarbonilo) tem de ser usada, devido a esta ser “distorcida” (não planar). Para justificar este facto é necessário primeiro analisar a natureza da ligação amida.

O grupo funcional amida possui uma geometria planar, com uma contribuição de cerca de 40% de ligação dupla (Esquema 3). A conjugação  $n_N \rightarrow \pi^*_{C=O}$  concede à amida uma das ligações mais robustas e menos reativas em síntese orgânica. Paradoxalmente, a falta de reatividade deste grupo em relação a nucleófilos pode ser explorada através da adição de eletrófilos, um dos tópicos principais deste artigo.

O facto da estabilidade das amidas ser notória, paralelamente significa que reações seletivas que têm a clivagem da ligação amida como alvo permanecem extremamente desafiantes. De modo a introduzir uma desestabilização na ligação amida, foi descrita a utilização de amidas cíclicas ou de grupos protetores Boc ou Ts (tosilo).

Historicamente, a ideia de disruptura da ressonância da função amida, colocando a ligação amida num sistema cíclico com o átomo de nitrogénio no anel, remonta aos anos 1930-40. Ao longo dos anos, vários grupos de investigação interessaram-se pelo problema da tensão de anel nas amidas distorcidas, com contribuições de Pracejus, Yakhontov, Brown, Blackburn, Shea, Greenberg, Williams, entre outros [8]. Apenas no final do século XIX, Kirby reportou a síntese



Esquema 3 - Ressonância da ligação amida.

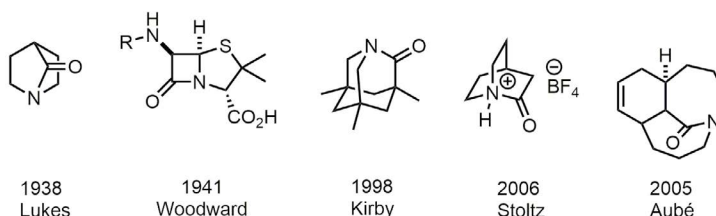
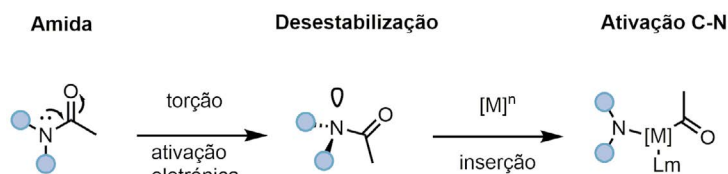


Figura 1 - Exemplos clássicos de amidas distorcidas [9-13].



Esquema 4 - Mecanismo geral de ativação de amidas por torção nas reações de acoplamento cruzado [14,15].

e a estrutura da 1-aza-2-adamantanona que continha uma ligação amida perfeitamente perpendicular [9]. Como esperado, a amida exibia características de reatividade de uma “aminocetona”. Em 2006, o grupo de Stoltz procedeu à síntese de uma amida “distorcida” usada como referência, o tetrafluoroborato de 2-quinuclidónio (Figura 1) [10]. Estes dois exemplos de amidas foram usados para testar os limites de quebra da ressonância da ligação amida e são agora considerados clássicos da química orgânica.

Recentemente surgiu um interesse na ativação da ligação N-C(O) das amidas através da inserção seletiva de um metal na ligação N-C(O) (Esquema 4) [14,15]. O uso da torção na ligação amida permitiu o avanço da química orgânica em geral, sendo agora uma ligação C-N atrativa e com possibilidade de ser explorada em reações de acoplamento cruzado.



Estudos recentes demonstraram a possibilidade de reações do tipo Suzuki, Heck, Suzuki descarboxilativo, Negishi e ativação C-H direta através da clivagem C-N da ligação amida por inserção de metal em amidas estereamente (e/ou eletronicamente) distorcidas. Apesar de várias amidas apresentarem uma disrupção na ressonância e poderem participar neste tipo de reação catalisada com metais de transição, os melhores resultados foram obtidos com *N*-glutarimidas (Figura 2) [16].

Estas reações de ativação da ligação C-N de amidas têm recebido uma especial atenção devido à sua elevada importância do ponto de vista químico (incluindo na descoberta de fármacos, na agroquímica, na bioquímica, na química estrutural e na ciência de polímeros) [17].

Os métodos aqui considerados demonstram que a ligação amida, tipicamente inerte, pode ser ativada seletivamente e clivada através do uso de catálise por metais de transição. Estas poderosas metodologias complementares dão acesso à desconexão da ligação amida para a formação de novas ligações C-C ou C-N através de acoplamentos não convencionais.

Em 2016, Garg e colaboradores desenvolveram um procedimento que recorria a uma reação de transaminação de carboxamidas secundárias utilizando um catalisador de níquel [18]. Até então, poucos exemplos de transaminação seletiva de carboxamidas tinham sido reportados (Esquema 5).

Este sistema catalítico foi, aliás, o primeiro método generalizado para o acesso a amidas funcionalizadas usando carboxamidas secundárias protegidas com o grupo Boc. É possível encontrar semelhanças com a catálise efetuada por outros metais, onde um intermediário acil-níquel é então convertido em amidas na presença da amina apropriada. Esta metodologia é bastante abrangente em termos de substratos, incluindo heteroátomos básicos, aminas heterocíclicas e nucleófilos derivados de aminoácidos. Apesar de tudo, o uso do catalisador  $\text{Ni}(\text{cod})_2$  limita o procedimento à utilização de caixa-de-luvas [18].

Mais tarde, o grupo de Garg reportou uma transaminação de amidas alifáticas com aminas na presença de Ni-NHC (NHC = carbeno *N*-heterocíclico) [19]. Neste método, utilizaram  $\text{Ni}(\text{cod})_2$  como catalisador e Benz-ICy-HCl como ligando. O mesmo grupo decidiu ainda estender as reações de acoplamento C-C, C-N e C-O (esterificação, transaminação e Negishi) tirando partido da vantagem do encapsulamento do catalisador/ligando. Para tal, utilizaram o ligando SIPr (1,3-bis[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-2-imidazolidinilideno), sendo este também instável fora de uma caixa-de-luvas [19].

Em 2017 foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de  $\alpha$ -aminonitrilos [20]. Esta estratégia, estabelecida por Dixon e colaboradores, submete amidas terciárias a uma reação de Strecker catalisada por um

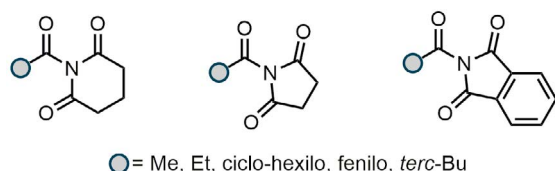
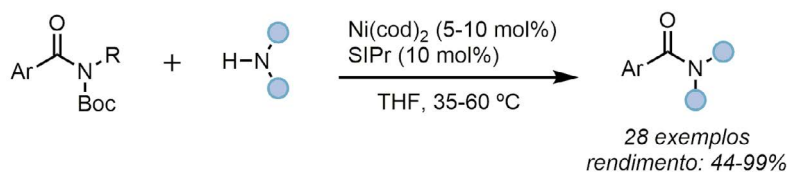
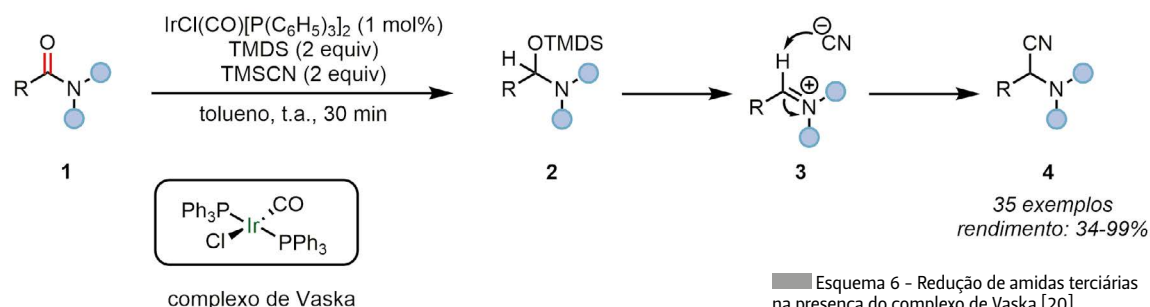


Figura 2 - Amidas distorcidas e exemplos de *N*-glutarimidas utilizadas em reações catalisadas por metais de transição [16].



Esquema 5 - Transaminação de carboxamidas catalisada por Ni(II) [18].



Esquema 6 - Redução de amidas terciárias na presença do complexo de Vaska [20].

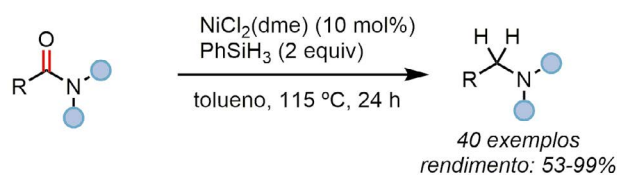
complexo de irídio ( $\text{IrCl}(\text{CO})[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2$ ), mais correntemente denominado complexo de Vaska (Esquema 6). A reação baseia-se na redução parcial da ligação amida (**1**) na presença de tetrametildisiloxano (TMDS), gerando o hemiaminal (**2**), que é posteriormente substituído por cianeto após tratamento com  $\text{TMSCN}$  (TMS = trimetilsililo) gerando o composto (**4**). Este procedimento foi facilmente adaptável a amidas, lactamas, alcaloides e péptidos. Desde então, outros métodos da redução da amida a grupo nitrilo emergiram, assim como estratégias de conversão de amidas terciárias a enaminas e iões imínio usando o complexo de Vaska [21].

No mesmo ano (2017), o grupo de Garg criou uma estratégia de redução de amidas secundárias e terciárias a aminas na presença de fenilsilano e quantidades catalíticas de  $\text{NiCl}_2(\text{dme})$  (dme = dimetoxietano) [22]. Esta estratégia permitiu também reduzir com sucesso lactamas com diferentes tamanhos de anel (Esquema 7), conduzindo a um aumento na variedade de reações de amidas catalisadas por níquel.

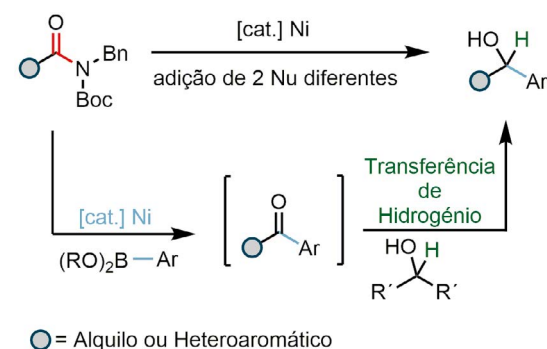
Apesar da importância das reações de acoplamento ser reconhecida, métodos alternativos para a adição de vários nucleófilos a derivados de ácido carboxílico permanecem inexplorados. Foi então considerado que as amidas poderiam ser um substrato viável para ultrapassar este obstáculo. Como tal, Garg e colaboradores descreveram pela primeira vez um método para a adição direta intermolecular de dois nucleófilos diferentes ao grupo carbonilo da amida (Esquema 8) [23]. Esta transformação permite a fácil conversão de amidas em álcoois quirais *via* reação de cascata Suzuki-Miyaura e subsequente hidrogenação. A reação demonstrou ser tolerante a estereocentros epimerizáveis e a diferentes grupos funcionais. Como alternativa, foi ainda possível a síntese enantiosseletiva de álcoois recorrendo a um método quimioenzimático [24]. Os métodos de ativação de amidas catalisadas por Ni e Pd devem ser vistos como complementares pois o níquel é mais económico e sustentável, mas as reações catalisadas por paládio garantem geralmente uma maior extensão reacional. Em 2016, o grupo de Szostak reportou uma reação de Heck catalisada por paládio *via* ativação C-N. Esta reação representava a primeira metodologia para o acoplamento descarboxilativo de amidas [25]. Utilizou-se para tal um método sem base ou ligando na presença de  $\text{PdCl}_2/\text{LiBr}$  (Esquema 9a).

A metodologia anterior foi aplicada à cianação de amidas para a obtenção de nitrilos aromáticos (Esquema 9b) [26]. Neste procedimento, foi utilizado cianeto de zinco como reagente de cianação que, adicionado a amidas, permitiu aceder a reações de acoplamento. Esta transformação demonstrou ser bastante tolerante a vários grupos funcionais incluindo a síntese de diversos compostos arilo, heteroarilo e vinil nitrilos. É ainda

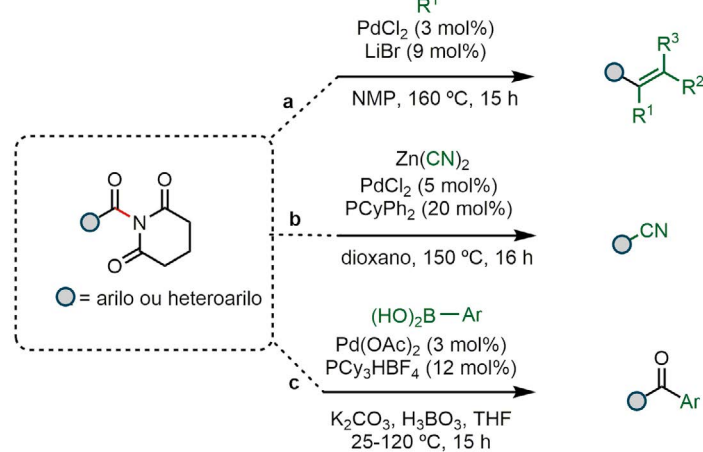
Esquema 7 - Redução de amidas secundárias e terciárias a aminas catalisadas por Ni(II) [22].



Esquema 8 - Reação de acoplamento Suzuki-Miyaura em cascata de amidas com adição sequencial de nucleófilos (Nu) [23].



Esquema 9 - Reações de acoplamento descarboxilativo/cianação e formação de olefinas com ativação C-N de amidas distorcidas, catalisada por paládio [25-28].



possível submeter as mesmas amidas a uma reação de fosforilação [27] gerando os respetivos fosfatos de arilo. Durante os estudos desenvolvidos na síntese de cetonas catalisada por paládio, estabeleceu-se que o uso de ácidos borónicos como parceiro reacional era crucial para a reação. No mesmo estudo foram ainda realizadas várias experiências de modo a esclarecer o acoplamento de amidas catalisado por paládio (Esquema 9c) [28].

### 3. Ativação de amidas na ausência de metais

Uma outra alternativa à reação de Friedel-Crafts é a adição direta de reagentes organometálicos a derivados do ácido carboxílico, representando um dos métodos mais utilizados para a síntese de cetonas. Neste sentido, Szostak e seus colaboradores reportaram um método quimiosseletivo para a síntese de cetonas através da adição direta de compostos organometálicos a *N*-acil-azetidinas (Esquema 10) [29].

O mesmo grupo reportou uma reação de transaminação de amidas secundárias recorrendo uma vez mais a amidas protegidas com os grupos Boc ou Ts, na presença de trietilamina [30] e da base LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de lítio) [31].

Utilizando o mesmo raciocínio para a ativação de amidas na presença de uma base e através da clivagem da ligação C-N, o grupo de Szostak desenvolveu um método de transformação direta de amidas a ésteres aromáticos na presença de  $K_3PO_4$  [32].

Recentemente, Dixon e colaboradores desenvolveram um método de ativação de amidas para gerar um intermediário reativo que pudesse formar ligações C-C [33]. Para esse propósito utilizaram amidas aromáticas em condições redutivas (NaH/NaI). Esta reação leva à formação um intermediário hemiaminal aniônico que reage seguidamente com TMSCl e é posteriormente intercetado com reagentes de Grignard ou cianeto de tetrabutylamónio (Esquema 11).

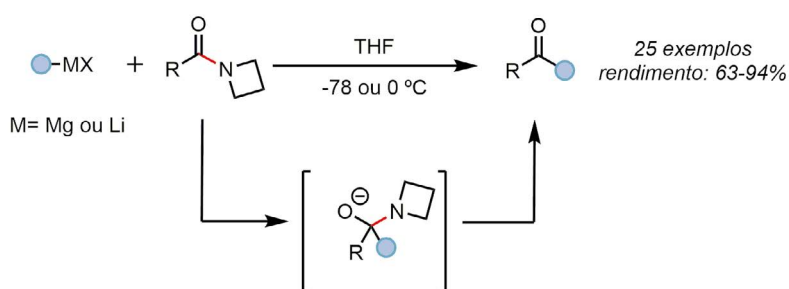
### 4. Ativação usando agentes eletrofílicos

De forma paralela, as amidas podem ser ativadas por eletrófilos fortes sem a necessidade de catálise metálica, sendo este método compatível com o ca-

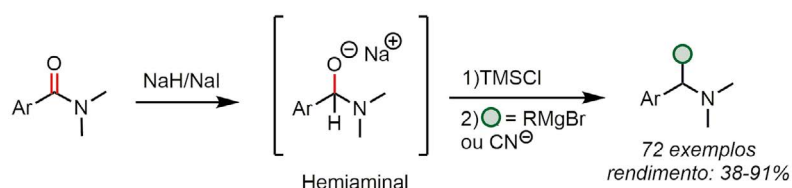
rácter nucleofílico inato das amidas. Olhando para o preâmbulo deste tipo de reações, pode afirmar-se que grande parte da reatividade deste grupo funcional foi explorada recorrendo a estes mesmos eletrófilos. Devido ao carácter instável de alguns catalisadores previamente referidos, aliado à escassez dos mesmos no curso de grande parte do século XX, recorreu-se à utilização de compostos orgânicos para manipular a ligação amida. Um dos primeiros exemplos data de 1893, onde se demonstrou que se poderia obter um intermediário bastante reativo utilizando  $P_2O_5$ , um agente desidratante, em combinação com uma amida [34]. Esta tornou-se uma das reações mais bem conhecidas da química orgânica (Bischler-Napieralsky), que ainda hoje encontra uso em processos químicos e em laboratórios de síntese em todo o mundo.

A natureza da ligação amida é de grande importância. O uso de amidas primárias, secundárias e terciárias origina produtos completamente distintos, muitos deles foram erroneamente caracterizados no passado devido a métodos analíticos insuficientes [35]. De entre os diferentes tipos de amidas, as terciárias foram alvo de maior escrutínio, dado que a sua ativação envolve uma panóplia de diferentes espécies com um elevado interesse sintético. Um dos primeiros mecanismos plausíveis para a formação de  $\alpha$ -cloro-enaminas foi proposto por Viehe [36]. Este recorria a fosgénio e trietilamina como base. Nesta proposta, a amida era inicialmente transformada num cloreto de imínio que, após subsequente desprotonação pela trietilamina, gerava a enamina clorada (Esquema 12). Este último intermediário estaria em constante equilíbrio com o ião cetenimínio, sendo este crucial do ponto de vista da reatividade.

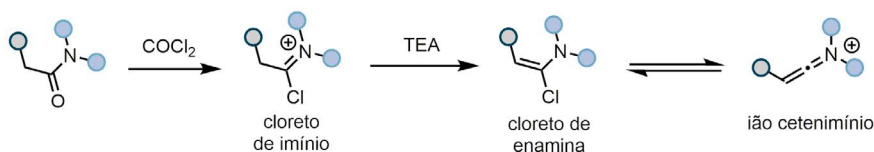
Esquema 10 - Adição quimiosseletiva de reagentes organometálicos a *N*-acil-azetidinas [29].



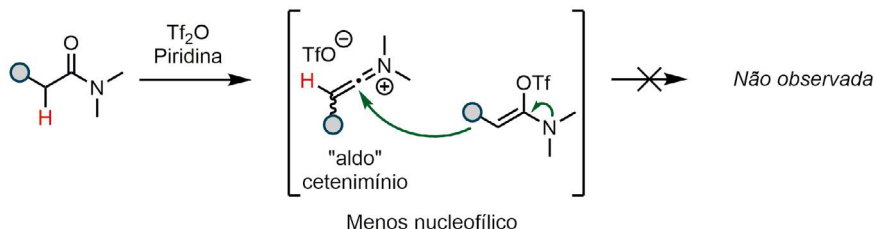
Esquema 11 - Funcionalização redutiva de carboxamidas na presença de um composto NaH/NaI [33].



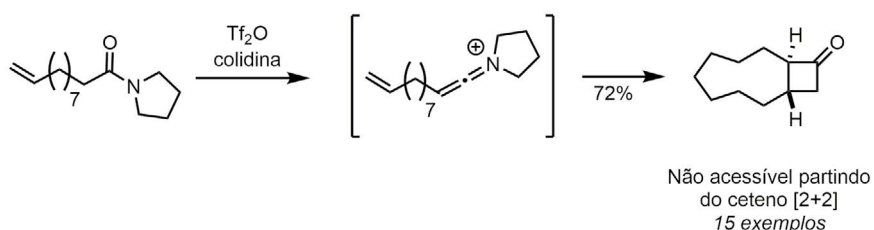
Esquema 12 - Ativação eletrofílica de amidas terciárias usando  $\text{COCl}_2$  (fosgênio) e TEA (triethylamina) [36].



Esquema 13 - Inibição da reação secundária "aldólica" ao usar anidrido trifílico ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) [38].



Esquema 14 - Cicloadição intramolecular [2+2] após formação do cetenimínio [41].



Uma das desvantagens da ativação assenta na reação secundária do intermediário cetenimínio e da enamina clorada, que são gerados a partir do mesmo material de partida. Devido ao carácter nucleofílico e eletrofílico das duas espécies, era muitas vezes observada a formação do produto "aldólico", levando a rendimentos inferiores ao esperado [37]. A solução, que ainda é usada nos dias de hoje, é a utilização de um ativador eletrofílico diferente – o anidrido trifílico ou anidrido trifluorometanossulfónico. Um fator não mencionado até este momento é o contra-íon – que existe ubiquamente em solução. Ao modular o carácter do contra-íon, é possível inibir a nucleofilicidade da enamina formada, evitando consequentemente a reação adversa (Esquema 13). O pioneiro na utilização deste íon foi Ghosez, conseguindo, com grande sucesso, o aumento do rendimento da reação [37]. Este facto levou a que até aos dias de hoje condições semelhantes sejam usadas neste tipo de transformação.

Olhando para as condições reacionais, outro fator que tem influência é a base utilizada no processo. Dentro do grande leque de bases orgânicas, um subgrupo de bastante sucesso neste tipo de transformação foram as piridinas [39]. Olhando mais uma vez para o mecanismo, pode observar-se que o equilíbrio de formação do cetenimínio é de grande importância, pois a base tem de possuir a capacidade de estabilizar o intermediário. As piridinas têm essa capacidade pois a ligação que estabelecem com o cetenimínio é bastante favorável devido ao carácter iónico da ligação. Posto isto, é relevante mencionar que a

piridina não substituída leva, geralmente, a adutos demasiado estáveis, fazendo com que as reações subsequentes não ocorram [40]. Esta característica mais específica faz com que se recorra a piridinas substituídas nas posições 2, 4 e 6. Esta capacidade de modular a reatividade com a alteração da piridina é de extrema importância, realçando uma das características mais importantes desta metodologia.

Após encontrar a forma ideal de gerar o cetenimínio, a investigação focou-se na forma de explorar este intermediário, nomeadamente na sua interação com outro tipo de moléculas contendo diversos grupos funcionais. Uma forma de avaliar o potencial do cetenimínio é olhando para a origem da sua palavra. Como o nome indica, cetenimínio é um derivado nitrogenado do ceteno que, por si, tem uma reatividade bastante peculiar, mais especificamente em reações de cicloadição [2+2] (Esquema 14) [41]. No entanto, o seu uso é bastante limitado devido a problemas relacionados com a sua integridade estrutural pois dimeriza com bastante facilidade [42]. O mesmo não pode ser dito do intermediário cetenimínio, sendo este, em comparação, muito mais reativo [43].

De forma a elucidar esta situação, Ghosez demonstrou empiricamente que existiam casos em que o cetenimínio reagia de forma excepcional, contrastando com a utilização de cetenos. A transformação em questão foi a reação intramolecular [2+2] que forma ciclobutenos após hidrólise do íon imínio [43]. Existem vários fatores que tornam esta reação possível. Se se considerar a estrutura do cetenimínio, observa-se que este parece ter sido especialmente desenhado

para o efeito, pois a aproximação antarafacial é favorecida devido à geometria (Figura 3).

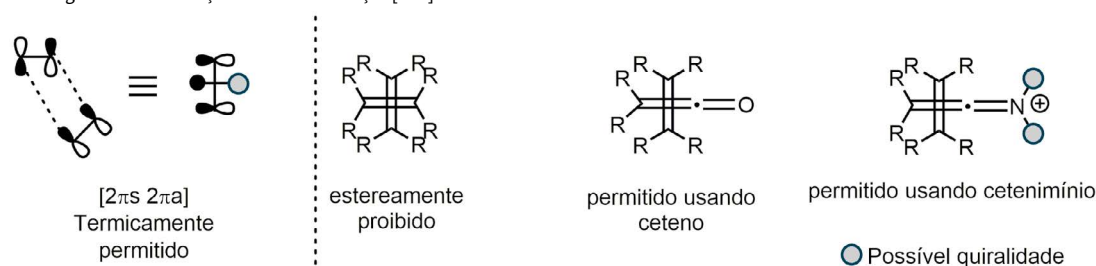
Outra ilação possível é a de que os grupos adjacentes ao nitrogénio podem permitir a indução de quiralidade na transformação subsequente. Isto acontece devido à proximidade ao centro reativo. Após a cicloadição, estes grupos podem ser facilmente removidos por hidrólise, levando à formação de ciclobutanonas quirais. Esta proposta foi confirmada experimentalmente por Ghosez, tendo o seu grupo testado vários auxiliares quirais obtendo uma transferência de quiralidade satisfatória (Esquema 15) [44]. Os melhores resultados foram obtidos com auxiliares C2 simétricos nas posições 2,5 da pirrolidina. Foi também observado que anéis derivados da pirrolidina são os preferidos para este tipo de reação.

Para além das cicloadições [2+2] mencionadas anteriormente, o cetenimínio pode ser utilizado em conjunto com nucleófilos de carbono para formar diversos compostos interessantes. Do ponto de vista sintético, esta transformação é bastante atraente pois

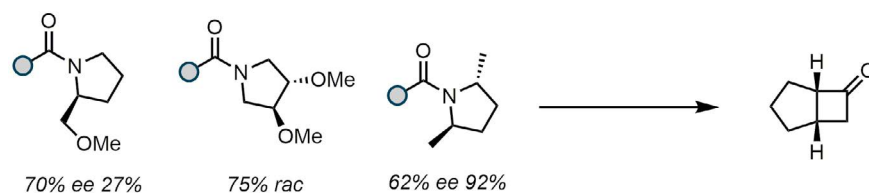
o grupo amida tem uma elevada estabilidade, levando a que seja irresistível a sua utilização numa sequência sintética. Em 2002, o grupo de Overman fez uma interessante descoberta recorrendo ao cetenimínio como intermediário [45]. Ao colocar um alceno numa posição privilegiada, este favoreceu um ataque intramolecular seguido de rearranjo de pinacol, levando à elegante formação de um biciclo 5,7 (Esquema 16). É importante realçar que não foram encontrados vestígios do produto de cicloadição [2+2], muito provavelmente devido ao impedimento estereoquímico.

Outros tipos de nucleófilos de carbono podem ser usados neste tipo de química (particularmente em versão intramolecular), como compostos aromáticos ricos em eletrões, enol éteres [46] e enaminas [47]. De forma complementar, este tipo de transformação também pode ser realizado intermolecularmente, sendo nesse caso mais comum a utilização de reagentes organometálicos, como por exemplo reagentes de Grignard [48]. É ainda possível o uso de diversos nucleófilos,

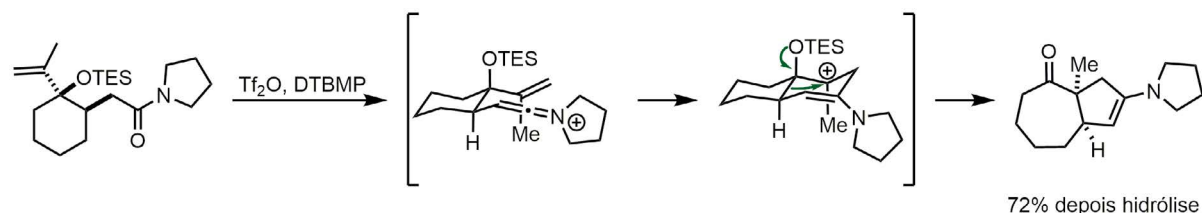
Figura 3 - Considerações sobre a cicloadição [2+2].



Esquema 15 - Auxiliares quirais na cicloadição [2+2] [44].



Esquema 16 - Rearranjo pinacol alquílico iniciado por ataque de alceno ao cetenimínio (TES = trietilsilil) [45].



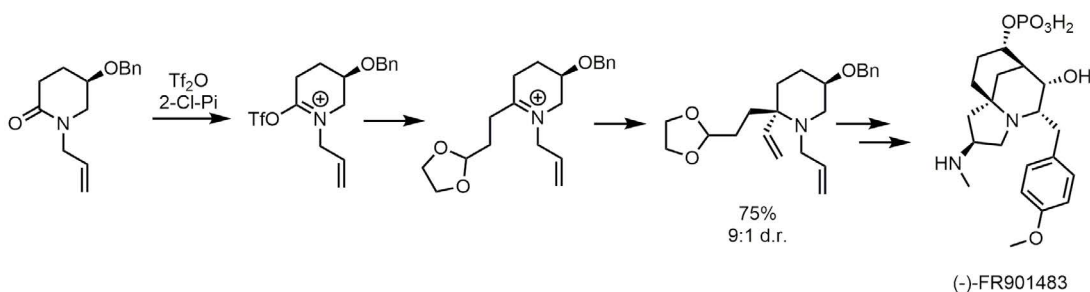
gerando produtos distintos dependendo da ordem de adição dos reagentes, aumentando o potencial desta transformação. Este último foi demonstrado no contexto da síntese total de compostos naturais, nomeadamente (-)-FR901483, onde se verificou uma elevada indução diastereomérica devido ao centro quiral já presente na molécula (Esquema 17) [49].

Outros tipos de reações foram explorados, mais concretamente por Charette, que demonstrou o caráter multifacetado do cetenimínio. Este reagiu com diversos nucleófilos contendo heteroátomos distintos, originando vários grupos funcionais, tais como: ésteres [50], tioamidas [51], amidinas [52], tiazóis [53], triazóis [54] e orto ésteres [55] (Esquema 18). É necessário

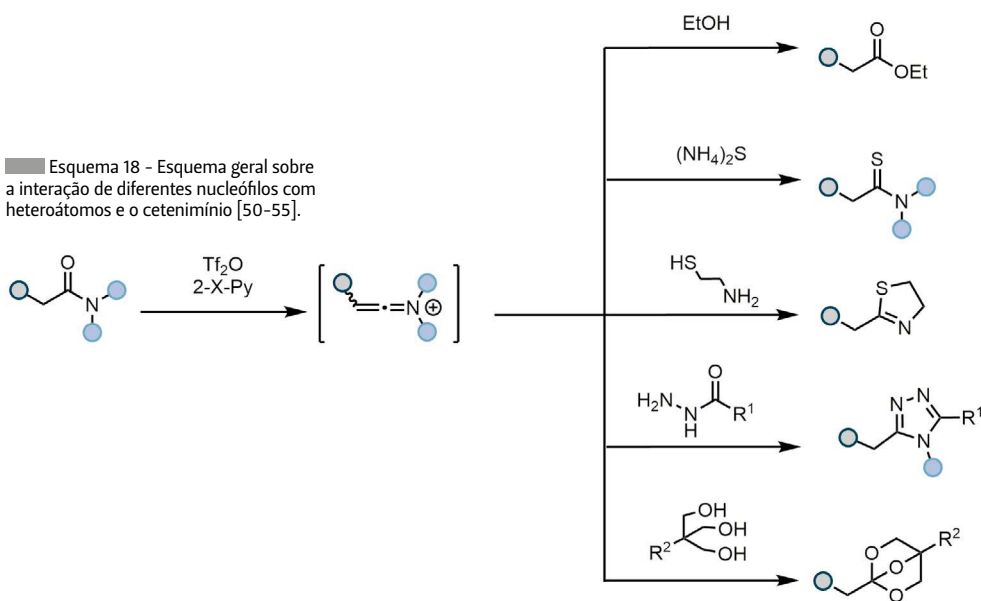
mencionar que esta metodologia é totalmente quimios-seletiva, levando a que outros grupos funcionais, como ésteres, cetonas e nitrilos, se mantenham inalterados durante a transformação.

Embora partilhe algumas semelhanças, a ativação de amidas secundárias origina diferentes intermediários que podem ser explorados de formas alternativas. Tal como o ião cetenimínio, o ião nitrílio, cuja formação está representada no Esquema 19, é extremamente reativo, sendo facilmente capturado por diversos nucleófilos. Uma das grandes famílias de compostos a que a ativação de amidas secundárias dá acesso é a dos heterociclos, onde é possível incorporar o átomo de nitrogénio da amida no esqueleto da molécula-alvo.

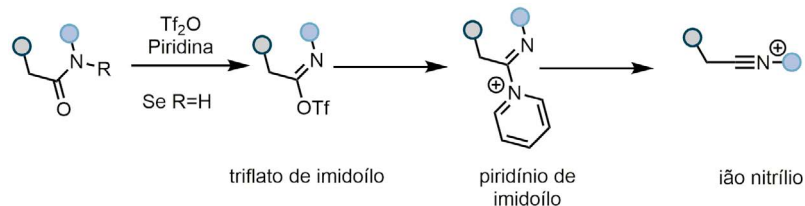
Esquema 17 - Síntese total de (-)-FR901483 usando dois nucleófilos diferentes em conjugação com a amida ativada [49].



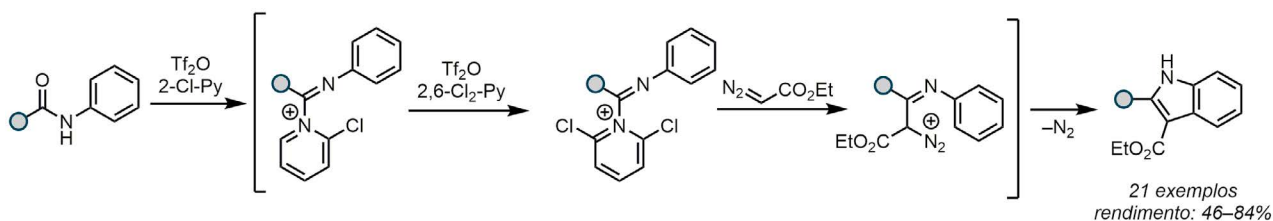
Esquema 18 - Esquema geral sobre a interação de diferentes nucleófilos com heteroátomos e o cetenimínio [50-55].



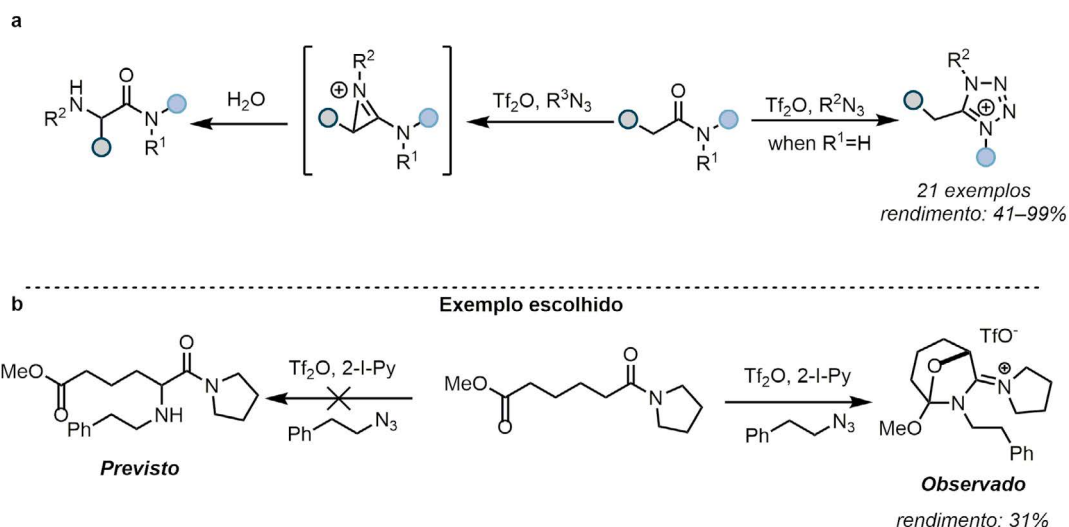
Esquema 19 - Ativação eletrofílica de amidas secundárias usando anidrido trifílico e piridina.



Esquema 20 - Síntese de indoles partindo de amidas secundárias [56].



Esquema 21 - a) Uso de azidas em conjugação com amidas ativadas [59,60]; b) Ataque intramolecular do grupo éster [61].



A síntese de compostos heterocíclicos tem sido ao longo dos anos uma área que suscita interesse, muito devido ao seu impacto na indústria farmacêutica. Este tipo de estrutura confere, a uma grande maioria dos fármacos, certas propriedades que os tornam únicos em termos de atividade e estabilidade. Alguns dos exemplos mais proeminentes são os indoles [56], as pirimidinas [57] e as piridinas [58]. Curiosamente, estes importantes alvos sintéticos conseguem ser facilmente sintetizados com a ativação de amidas secundárias. Um interessante caso de estudo é a síntese de indoles [56] (Esquema 20) em que a otimização de todos os componentes da reação é crucial para que o rendimento seja satisfatório.

Tal como mencionado anteriormente, a escolha apropriada da base halogenada é especialmente importante para este tipo de transformações. Neste caso em particular, uma combinação de duas bases é usada com elevado sucesso. A ativação inicial necessita de 2-cloropiridina para ocorrer. No entanto, os autores observaram que o diazo-éster não consegue atacar o intermediário, levando a uma baixa conversão [56]. A solução foi a adição de uma base mais eletrodeficiente que favorece o ataque anteriormente mencionado, solucionando o problema.

No contexto da dualidade entre amidas terciárias e secundárias existe uma reação que elucida comple-

tamente a diferença entre as espécies que, à partida, parecem ser tão semelhantes. Quando o intermediário nitrílo, derivado da amida secundária, reage com azidas, uma reação de cicloadição é comumente observada, levando à formação de tetrazoles. Este facto foi descoberto em 1993 com o ácido hidrazóico [59] mas só foi plenamente explorado em 2007 por Maulide. Nesse caso em específico, recorreu-se a azidas alquílicas para formar os sais correspondentes, sais de tetrazónio [60].

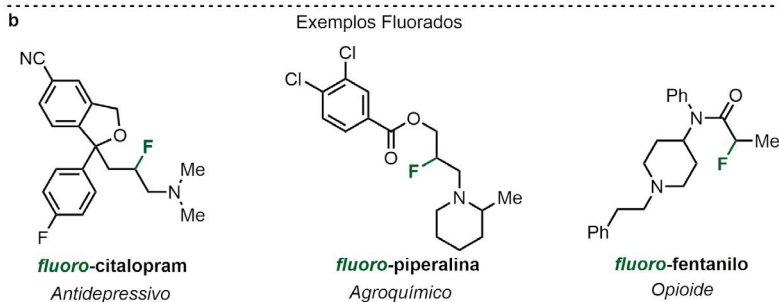
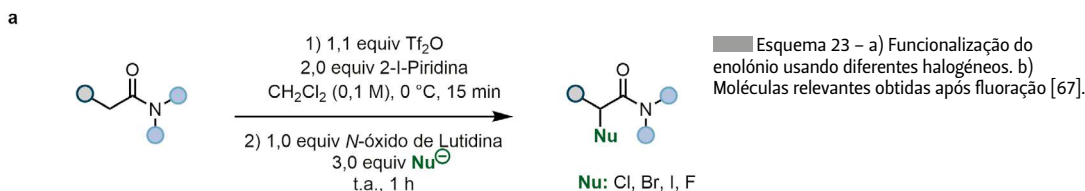
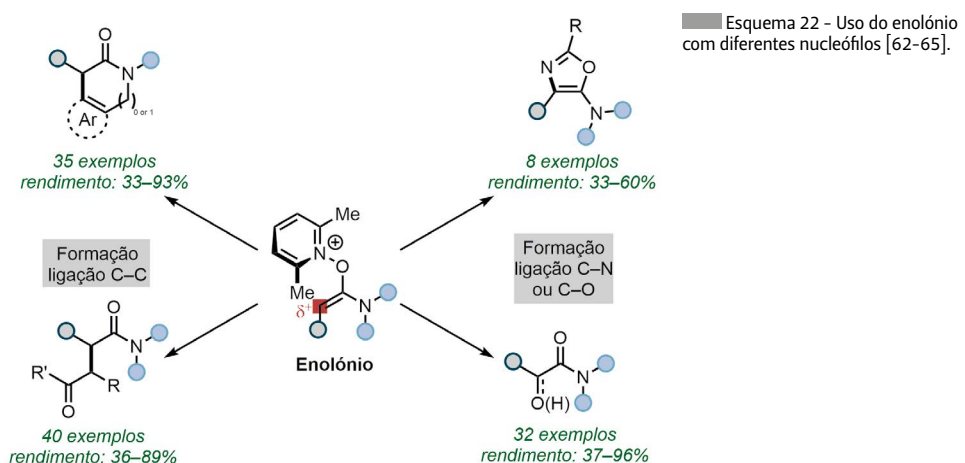
Comparativamente, na reatividade do ião cetenimínio com azidas uma reação completamente distinta é observada, levando à formação de aminas, formalmente uma  $\alpha$ -funcionalização da amida [61]. Na presença de água, a azirina fragmenta levando à formação de uma amina secundária com libertação de  $N_2$  (Esquema 21a). Uma importante descoberta foi feita quando os autores reportaram que este intermediário podia ser intercetado por um grupo éster distal, levando à formação de um composto bicíclico (Esquema 21b). Este facto abriu os horizontes para a exploração deste tipo de química onde um composto antagónico ao enolato, enolónio, é formado.

Uma forma direta de chegar a um intermediário bastante semelhante baseia-se na utilização de *N*-óxidos, cuja interação com o cetenimínio resulta numa espécie denominada de enolónio. Este intermediário pode ainda

ser obtido através da adição em excesso do *N*-óxido [61], levando à formação de  $\alpha$ -piridínios, que podem ser clivados gerando o álcool, ou oxidados à cetona correspondente. Um vasto número de nucleófilos foi estudado em combinação com o enolônio (Esquema 22) [62-65]. Um dos exemplos iniciais foi com arenos eletronicamente ricos [62] que, curiosamente, necessitaram de temperaturas bastante elevadas para a reação ser completa. Posteriormente foi descoberto que, devido à inerente eletrodeficiência do enolônio, este é capturado rapidamente pelo contra-íon triflato, que advém do anidrido trifílico usado na ativação da amida [64]. Isto explica o porquê da necessidade de temperaturas elevadas para o ataque de compostos aromáticos ricos em elétrons, que necessita ser facilitada adicionalmente por uma base.

Relativamente à formação da ligação carbono-carbono, também foi observado que este método era compatível com diversos enolatos, formando diretamente 1,4-dicarbonílos [65]. O  $\alpha$ -triflato gerado pode ser explorado de diversas maneiras, especialmente

quando combinado com diferentes nucleófilos. Um dos primeiros exemplos da manipulação deste triflato lábil foi no acoplamento do tipo Suzuki, onde estes triflatos são, em primeiro lugar, transformados em brometos devido à sua baixa estabilidade e, depois, combinados com níquel e ácidos borônicos [66]. Outros halogéneos podem ser usados nesta reação, resultando, na maioria dos casos, em rendimentos excelentes. Um caso específico que gerou bastante entusiasmo foi a utilização de fluoreto (Esquema 23). A possibilidade de fluorar nucleofílicamente amidas pode ser crucial para a descoberta de novos mecanismos de ação de fármacos no organismo, devido à chamada *Hot Fluorination* [67]. Este método faz uso do isótopo  $^{18}\text{F}$  para monitorizar por *scan* de PET (tomografia eletrônica de positrão) as áreas de acumulação do composto fluorado, permitindo aplicações em técnicas de diagnóstico e imagem médicas. Por fim, este método pode ainda ser aplicado na síntese de derivados fluorados de moléculas importantes, tais como citalopram, piperalina e fentanilo.





## 5. Conclusões

Com esta revisão, pretendeu-se mostrar a ponta do iceberg que é a reatividade versátil do grupo funcional amida. A forma equívoca de considerar a ligação amida como algo imutável leva a que a sua manipulação seja ainda mais valiosa pois, ultrapassados estes paradigmas, novas soluções podem ser encontradas.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Professor Nuno Maulide e ao Dr. Alexandre Pinto pela ajuda na preparação do manuscrito. Os autores agradecem ainda à Professora Diana Gonçalves, Hugo Lisboa e à Dora pelo seu incansável apoio na revisão deste artigo.

## Referências

- [1] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1-24. DOI: 10.3762/bjoc.6.6.
- [2] a) C. Friedel, J. -M. Crafts, *Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1450-1454. biodiversitylibrary.org/item/23739#page/1458/mode/1up; b) C. Friedel, J. -M. Crafts, *Compt. Rend.* **1877**, *85*, 673-676. biodiversitylibrary.org/item/24548#page/685/mode/1up.
- [3] C. Friedel, J. -M. Crafts, *Compt. Rend.* **1877**, *85*, 74-77. biodiversitylibrary.org/item/24548#page/80/mode/1up.
- [4] S. Prajapati, A. P. Mishra, A. Srivastava, *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* **2012**, *2*, 52-62. /ijpcbs.com/files/volume2-1-2012/05.pdf.
- [5] N. Weires, E. Baker, N. Garg, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 75-79. DOI: 10.1038/nchem.2388.
- [6] M. M. Mehta, T. B. Boit, J. E. Dander, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1-5. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b03434.
- [7] T. B. Boit, N. A. Weires, J. Kim, N. K. Garg, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1003-1008. DOI:10.1021/acscatal.7b03688.
- [8] C. Liu, M. Szostak, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7157-7173. DOI: 10.1002/chem.201605012.
- [9] A. J. Kirby, I. V. Komarov, P. D. Wothers, N. Feeder, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 785-786. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19980403)37:6<785::AID-ANIE785>3.0.CO;2-J.
- [10] K. Tani, B. Stoltz, *Nature* **2006**, *441*, 731-734. DOI: 10.1038/nature04842.
- [11] R. Lukeš, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1938**, *10*, 148-152. DOI: 10.1135/cccc19380148.
- [12] H. H. Wasserman, *Nature* **2006**, *441*, 699-700. DOI: 10.1038/441699a.
- [13] Y. Lei, A. D. Wroblewski, J. E. Golden, D. R. Powell, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4552-4553. DOI: 10.1021/ja050214m.
- [14] G. Meng, P. Lei, M. Szostak, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2158-2161. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00796.
- [15] G. Li, M. Szostak, *Synthesis* **2020**, *52*, 2579-2599. DOI: 10.1055/s-0040-1707101.
- [16] V. Pace, W. Holzer, G. Meng, S. Shi, R. Lalancette, R. Szostak, M. Szostak, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14494-14498. DOI: 10.1002/chem.201603543.
- [17] a) A. Greenberg, C. Breneman, M. J. F. Liebman, "The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science", Wiley, New York, **2000**; b) S. D. Roughley, A. M. J. Jordan, *Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451-3379. DOI: 10.1021/jm200187y; c) K. Marchildon, *Macromol. React. Eng.* **2011**, *5*, 22-54. DOI: 10.1002/mren.201000017; d) V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature* **2011**, *480*, 471-479. DOI: 10.1038/nature10702; e) B. Trost, M. Fleming, "Comprehensive Organic Synthesis", Pergamon Press, Oxford, **1991**.
- [18] J. Dander, E. Baker, N. Garg, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6433-6438. DOI: 10.1039/C7SC01980G.
- [19] J. Dander, N. Garg, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1413-1423. DOI: 10.1021/acscatal.6b03277.
- [20] Á. L. F. de Arriba, E. Lenci, M. Sonawane, O. Formery, D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3655-3659. DOI: 10.1002/anie.201612367.
- [21] D. M.-Raven, P. Gabriel, J. A. Leitch, Y. A. Almeahmadi, K. Yamazaki, D. J. Dixon, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8880-8897. DOI: 10.1021/acscatal.0c02377.
- [22] B. J. Simmons, M. Hoffmann, J. Hwang, M. K. Jackl, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1910-1913. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00683.
- [23] T. B. Boit, M. M. Mehta, J. Kim, E. L. Baker, N. K. Garg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2472-2477. DOI: 10.1002/anie.202012048.
- [24] J. E. Dander, M. Giroud, S. Racine, *Commun. Chem.* **2019**, *82*, 1-9. DOI: 10.1038/s42004-019-0182-8.
- [25] S. Shi, G. Meng, M. Szostak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6959-6963. DOI: 10.1002/anie.201601914.
- [26] S. Shi, M. Szostak, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3095-3098. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01199.
- [27] C. Liu, M. Szostak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12718-12722. DOI: 10.1002/anie.201707102.
- [28] G. Meng, M. Szostak, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4364-4367. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02209.
- [29] G. Li, M. Szostak, *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 649-659. DOI: 10.1002/tcr.201900072.
- [30] Y. Liu, S. Shi, M. Achtenhagen, R. Liu, M. Szostak, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1614-1617. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00429.
- [31] G. Li, M. Szostak, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 4165. DOI: 10.1038/s41467-018-06623-1.
- [32] G. Li, P. Lei, M. Szostak, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5622-5625. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02323.
- [33] D. Y. Ong, D. Fan, D. J. Dixon, S. Chiba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11903-11907. DOI: 10.1002/anie.202004272.
- [34] A. Bischler, B. Napieralski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1903-1908. DOI: 10.1002/cber.189302602143.
- [35] T. Figeé, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1915**, *34*, 289-325. DOI: 10.1002/recl.19150341002.
- [36] L. Ghousez, B. Haveaux, H. G. Viehe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 454-455. DOI: 10.1002/anie.196904541.
- [37] J.-B. Falmagne, J. Escudero, S. T.-Sahraoui, L. Ghousez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 879-880. DOI: 10.1002/anie.198108791.
- [38] a) B. Peng, D. Geerdink, C. Farès, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5462-5466. DOI: 10.1002/anie.201402229; b) K. L. White, M. Mewald, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7403-7411. DOI: 10.1021/acs.joc.5b01023.
- [39] A. B. Charette, M. Grenon, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694-1703. DOI: 10.1139/v01-150.
- [40] H. Staudinger, "Die Ketene", Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart, **1912**.
- [41] L. Tenud, M. Weilenmann, E. Dallwigk, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 975-977. DOI:10.1002/hlca.19770600328.
- [42] H. K. Hall, C. D. Smith, D. E. Plorde, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2084-2087. DOI: 10.1021/jo00951a024.

- [43] a) J. M.-Brynaert, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2870–2872. DOI: 10.1021/ja00763a062; b) J. Falmagne, J. Escudero, S. T.-Sahraoui, L. Ghosez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 879–880. DOI: 10.1002/anie.198108791.
- [44] L. Chen, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4467–4470. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)97650-0.
- [45] L. E. Overman, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6421–6429. DOI: 10.1021/jo025927r.
- [46] K. J. Xiao, J. M. Luo, K. Y. Ye, Y. Wang, P. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3037–3040. DOI: 10.1002/anie.201000652.
- [47] F. Barabé, M. Nantel, R. L.-Gauthier, G. Bélanger, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4431–4434. DOI: 10.1021/ol0516519.
- [48] K. J. Xiao, J. M. Luo, K. Y. Ye, Y. Wang, P. W. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3037–3040. DOI: 10.1002/anie.201000652.
- [49] H. H. Huo, X. E. Xia, H. K. Zhang, P. Q. Huang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 455–465. DOI: 10.1021/jo302362b.
- [50] A. B. Charette, P. Chua, *Synlett* **1998**, *2*, 163–165. DOI: 10.1055/s-1998-1612.
- [51] A. Charette, P. Chua, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245–248. DOI: 10.1016/S0040-4039(97)10505-6.
- [52] A. B. Charette, M. Grenon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677–1680. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)00040-X.
- [53] A. B. Charette, P. Chua, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908–909. DOI: 10.1021/jo971883o.
- [54] W. S. Bechara, I. S. Khazhieva, E. Rodriguez, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1184–1187. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00128.
- [55] A. Charette, P. Chua, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499–8502. DOI: 10.1016/S0040-4039(97)10310-0.
- [56] S. L. Cui, J. Wang, Y. G. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13526–13527. DOI: 10.1021/ja805706r.
- [57] M. D. Hill, M. Movassaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254–14255. DOI: 10.1021/ja066405m.
- [58] O. K. Ahmad, M. D. Hill, M. Movassaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10096–10097. DOI: 10.1021/ja073912a.
- [59] E. W. Thomas, *Synthesis* **1993**, *8*, 767–768. DOI: 10.1055/s-1993-25934.
- [60] V. Tona, B. Maryasin, A. D. L. Torre, J. Sprachmann, L. González, N. Maulide, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2662–2665. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01004.
- [61] V. Tona, A. D. L. Torre, M. Padmanaban, S. Ruider, L. González, N. Maulide, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8348–8351. DOI: 10.1021/jacs.6b04061.
- [62] A. D. L. Torre, D. Kaiser, N. Maulide, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6578–6581. DOI: 10.1021/jacs.7b02983.
- [63] D. Kaiser, A. D. L. Torre, S. Shaaban, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5921–5925. DOI: 10.1002/anie.201701538.
- [64] C. R. Gonçalves, M. Lemmerer, C. J. Teskey, P. Adler, D. Kaiser, B. Maryasin, L. González, N. Maulide, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18437–18443. DOI: 10.1021/jacs.9b06956.
- [65] D. Kaiser, C. J. Teskey, P. Adler, N. Maulide, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16040–16043. DOI: 10.1021/jacs.7b08813.
- [66] J. Li, M. Berger, W. Zawodny, M. Simaan, N. Maulide, *Chem.* **2019**, *5*, 1883–1891. DOI: 10.1016/j.chempr.2019.05.006.
- [67] P. Adler, C. J. Teskey, D. Kaiser, M. Holy, H. H. Sitte, N. Maulide, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 329–334. DOI: 10.1038/s41557-019-0215-z.

&gt;

**Ana Mortinho**

*Faculdade de Ciências e Tecnologia,  
NOVA School of Science & Technology.*

Ana Mortinho é Mestre em Química Bioorgânica pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa. Desenvolveu a sua tese de mestrado com a Professora Maria Manuel Marques sobre a síntese de heterociclos recorrendo a catálise metálica. Trabalhou recentemente com o Professor Paul Knochel na aplicação de compostos organometálicos para a síntese de arenos e heteroarenos substituídos.

a.mortinho@campus.fct.unl.pt

ORCID.org/0000-0002-1514-0159

&gt;

**\*Carlos R. Gonçalves**

*Instituto de Química Orgânica, Uni-  
versidade de Viena.*

Carlos Rafael Gonçalves é Mestre em Química Bioorgânica pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa. A sua tese de mestrado baseou-se na síntese de sondas fluorescentes e em novas metodologias de aminação, com a Professora Maria Manuel Marques e o Professor Nuno Maulide. Atualmente é estudante de doutoramento na Universidade de Viena sob orientação do Professor Nuno Maulide.

carlos.goncalves@univie.ac.at

ORCID.org/0000-0003-1719-1969.

# Absorventes Emergentes para Separação de Gases

>  
Leila Moura

## **Emerging Absorbents for Gas Separation.**

*Gas separation and purification operations are relevant at levels ranging from industrial to societal, since they are necessary to produce everyday items, fuel materials, or for the capture of toxic or greenhouse gases. The importance of these types of operations along with the increasing need to develop sustainable industrial separation technologies has driven research in this field. In this article we will briefly review two absorbents in the field of gas capture and separation: deep eutectic solvents (DES) and porous liquids. We will discuss recent developments, the positive and negative aspects, recommendations, and future perspectives for both types of absorbents.*

*As operações de separação e captura de gases têm relevância a nível industrial e social uma vez que são necessárias para a produção de combustíveis, de materiais usados no dia-a-dia, ou para capturar gases tóxicos, ou gases de efeito estufa. A importância destas operações, a par com a necessidade crescente de desenvolver tecnologias de separação industriais mais sustentáveis, tem impulsionado a pesquisa nesta área. Neste artigo irão ser revistos dois tipos de absorventes com relevância na área da captura e separação de gases: os solventes eutécticos profundos ("Deep Eutectic Solvents" - DES) e os líquidos porosos. Serão discutidos os desenvolvimentos recentes, aspetos positivos e negativos, recomendações e perspetivas futuras para estes dois tipos de absorventes.*

## **Introdução**

As operações de separação e purificação fazem parte do dia-a-dia da maioria dos químicos e engenheiros químicos, desde a pequena escala a nível dos laboratórios académicos até à escala industrial. Na indústria, estas operações representam entre 40 a 90% dos custos de capital e custos operacionais [1] e são responsáveis por 10 a 15% do consumo da energia mundial e emissões equivalentes de gases de efeito estufa [2]. Em geral, os processos de separação baseiam-se nas diferenças nas propriedades das espécies a separar, seja a nível molecular, termodinâmico ou nas propriedades de transporte. A prática de separação mais comum e mais conhecida na indústria é a destilação, que faz uso de diferenças de pressões de vapor dos componentes da mistura para promover a sua separação [1]. No entanto, este é geralmente considerado um processo de baixa eficiência global, rondando os 11% [3,4].

A separação de alcanos e alcenos de cadeia curta e a captura de gases de efeito estufa resultantes de emissões são exemplos de processos com grande potencial de otimização [1,2,4]. A avaliação da otimização de um

processo a nível do seu custo energético e ambiental é complexa e tem de ter em conta a concentração das espécies a separar na mistura inicial e final, taxas de fluxo correspondentes, requisitos de temperatura e pressão, facilidade de aumento da escala, requisitos energéticos, sociais, ambientais e considerações económicas [3,5]. Uma análise detalhada do custo e sustentabilidade de qualquer tecnologia de separação tem de ser avaliada no contexto da totalidade do processo. Fatores como o ciclo de vida da tecnologia, facilidade e custo de substituição ou manutenção de componentes também têm de ser tomados em consideração [2], fazendo com que a avaliação da otimização de um processo não seja uma tarefa simples.

O uso de tecnologias baseadas em materiais absorventes ou membranas tem aumentado, e envolve, em muitos casos, agentes de separação específicos, o que permite obter processos suficientemente eficientes e seletivos para superar as entropias de mistura [3]. Estes agentes podem tirar partido das diferenças de tamanho ou forma das moléculas ou ainda das

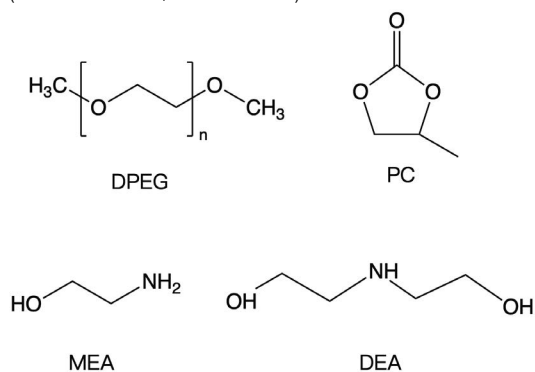
interações com os componentes a separar [1]. Algumas tecnologias baseadas nestes princípios alcançaram sucesso a nível industrial, tais como as membranas para a dessalinização da água do mar via osmose inversa [6,7] e líquidos iónicos para remoção de vapores de mercúrio do gás natural, HycaPure Hg™ [8].

As mudanças de paradigma necessárias para combater o aquecimento global, a introdução de nova legislação e o crescimento de preocupações ambientais e sociais têm impulsionado a investigação de novas tecnologias e materiais para operações de separação. Neste artigo serão revistos dois absorventes recentes usados para captura ou separação de gases. Estes são os solventes eutécticos profundos (DES, do inglês *Deep Eutectic Solvents*) e os líquidos porosos, ambos num nível de maturidade tecnológica abaixo de 4. Serão incluídos comentários a nível da capacidade destes solventes para a sorção de gás, a sua seletividade para a separação, regeneração, custo e sustentabilidade de produção dos mesmos. O objetivo deste artigo não é fornecer uma revisão detalhada e exaustiva das tecnologias disponíveis para estas separações, mas sim de fornecer uma visão geral e didática com exemplos concretos de separações estudadas para cada tipo destes absorventes.

A maioria dos artigos foca-se no estudo da absorção de um gás puro, sendo que o gás mais estudado é o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Estudos de absorção com gases puros são cruciais para determinar o potencial industrial de um absorvente, pois permitem compreender o sistema ao nível molecular, determinar a natureza do processo e cinética de sorção, definir a capacidade do solvente para capturar cada gás, analisar efeitos de temperatura e pressão, e aceder a seletividades ideais (a razão das capacidades de sorção para os gases puros) associadas à separação.

A sorção pode envolver um processo físico ou, adicionalmente, um processo químico, reversível ou irreversível. Materiais comerciais como os peneiros moleculares, DPEG (éter dimetilico de poli(etilenoglicol) ou éter dimetilico de poli(óxido de etileno)) ou PC (carbonato de propileno ou 4-metil-1,3-dioxolan-2-ona) fazem uso da sorção física (Figura 1). O uso de soluções aquosas de aminoálcoois, como a mono- ou dietanolamina (MEA, 2-aminoetanol e DEA, 2,2'-iminodietanol) (Figura 1) para a absorção de gases ácidos como o CO<sub>2</sub> e o H<sub>2</sub>S baseia-se numa reação reversível; se o absorvente for uma solução aquosa de hidróxido de sódio, o processo torna-se irreversível. Os processos químicos de sorção oferecem geralmente capacidades e seletividades atraentes, mas envolvem um preço energético mais elevado para a recuperação do gás capturado. Além disso, o DPEG, a MEA e a DEA são compostos voláteis, tóxicos, corrosivos e/ou com baixa estabilidade térmica e/ou oxidativa [9].

Figura 1 - Compostos disponíveis comercialmente usados em processos industriais de absorção de CO<sub>2</sub>. Em cima, compostos usados para a absorção física, o DPEG (éter dimetilico de poli(etilenoglicol), éter dimetilico de poli(óxido de etileno)) e PC (carbonato de propileno, 4-metil-1,3-dioxolan-2-ona). Em baixo compostos usados para a absorção química reversível, a MEA (monoetanolamina ou 2-aminoetanol) e a DEA (dietanolamina ou 2,2'-iminodietanol).



O CO<sub>2</sub> capturado pode ser utilizado em bebidas gasificadas ou para promover o crescimento de culturas em estufas. Pode também ser convertido em materiais de valor acrescentado, como químicos, combustíveis ou materiais de construção, como por exemplo, metano, metanol, eteno, carbonatos cíclicos ou policarbonatos [10].

### Solventes eutécticos profundos (DES)

Os solventes eutécticos profundos (DES) são uma classe de compostos que têm recentemente atraído o interesse como solventes na comunidade científica desde que foram popularizados por Abbott em 2003 [11]. O número de publicações relacionadas com os DES aumentou de 100 em 2012 para mais de 1350 em 2020. No entanto, as misturas eutécticas tinham sido utilizadas, por exemplo, em produtos farmacêuticos para solubilizar ou liquefazer compostos [12], como materiais de mudança de fase [13] ou em cristais líquidos [14].

As misturas eutécticas são produzidas quando dois ou mais componentes, geralmente constituídos por ácidos e bases de Lewis ou Brønsted, formam uma mistura homogénea para a qual a temperatura de fusão é reduzida quando comparada com a temperatura de fusão dos componentes individuais. Estritamente falando, os DES são misturas eutécticas para as quais a temperatura eutéctica é substancialmente menor que a correspondente para a mistura líquida ideal [17]. Além disso, a composição eutéctica corresponde somente à mistura com a temperatura de fusão mais baixa [18]. A redução do ponto de fusão nos DES tem sido atribuída à formação de interações por pontes de hidrogénio, interações de van der Waals e entropias de mistura [15,16]. No entanto, a denominação DES

é geralmente aceite para uma variedade de líquidos homogêneos fora destas restrições. Dado que a grande maioria dos estudos não apresenta o comportamento ou diagrama de fases do solvente, para o propósito deste artigo não haverá distinção entre os DES e outras misturas com baixo ponto de fusão.

Os DES são geralmente fáceis de preparar e requerem somente a mistura de componentes que são frequentemente comerciais e/ou naturais. Os métodos de preparação mais populares incluem o uso de calor, moagem, adição de solvente ou extrusão [19]. Outras vantagens que os DES podem apresentar são o baixo custo, a volatilidade reduzida, a baixa toxicidade e a facilidade em modular as suas propriedades com diferentes combinações e proporções de uma grande variedade de componentes disponíveis. Esta variedade torna a generalização das propriedades dos DES difícil devido à existência de possíveis efeitos sinérgicos. Será sempre necessária a caracterização individual e exaustiva de cada sistema [20-23].

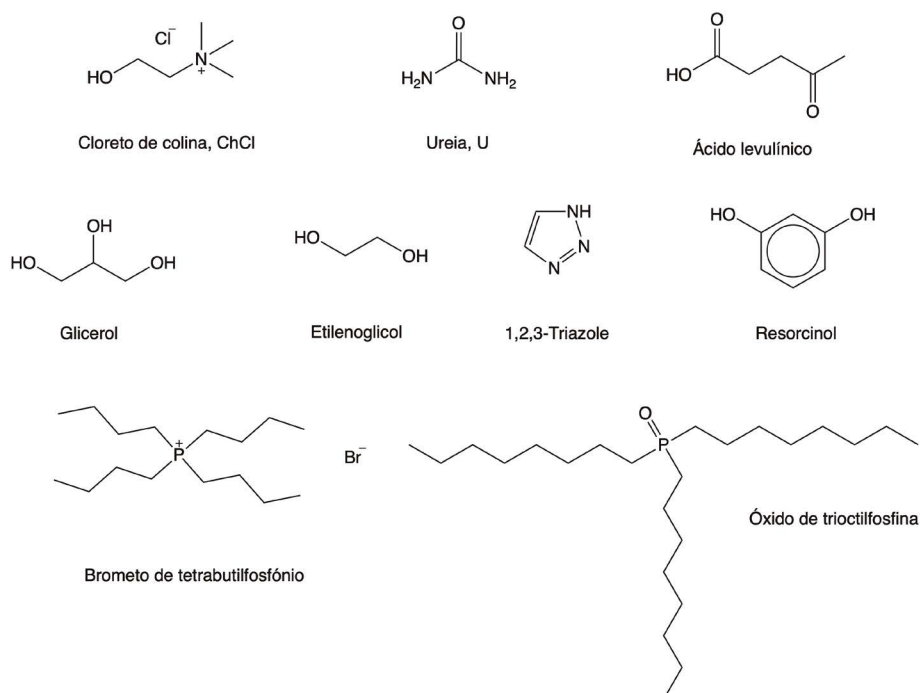
Os DES são ainda o foco de estudos em áreas como a catálise, o processamento de metais, o tratamento de biomassa, a síntese de polímeros e as operações de extração e separação, incluindo gases e compostos orgânicos voláteis [15,24-27]. Mais recentemente, vários autores dedicaram-se à compreensão destes sistemas a nível da sua estrutura molecular [28,29],

robustez, biodegradabilidade [19,30] e volatilidade [21]. Os DES são tradicionalmente classificados em cinco tipos (I a V): Tipo I – sal quaternário de amônio + cloretos metálicos; Tipo II – sal quaternário de amônio + hidratos de cloretos metálicos; Tipo III – sal quaternário de amônio + doador de pontes de hidrogénio; Tipo IV – hidratos de cloretos metálicos + doador de pontes de hidrogénio; Tipo V (recente) – espécies não iónicas [26,31].

O tipo de DES mais estudado será possivelmente o III, sendo que o arquétipo dos DES é o cloreto de colina (ChCl, (2-hidroxi-etil)-trimetilamônio), um sal quaternário de amônio combinado com a ureia (U) na proporção de 1:2. Exemplos de componentes estão representados na Figura 2.

Mais recentemente surgiu um novo tipo de DES, com capacidades supramoleculares, constituído pela  $\beta$ -ciclodextrina (Figura 3) e o ácido levulínico (Lev, ácido 4-oxopentanoico) [32,33]. As ciclodextrinas são compostos derivados do amido, usados nas indústrias farmacêutica, cosmética e alimentar pelas suas capacidades em formar complexos de inclusão com moléculas hóspede [34], apesar da sua baixa solubilidade. A incorporação da  $\beta$ -ciclodextrina como componente do DES evita este problema. O DES resultante retém a capacidade de formar complexos de inclusão, tornando-o um DES com capacidades supramoleculares.

Figura 2 - Exemplos de componentes de DES.



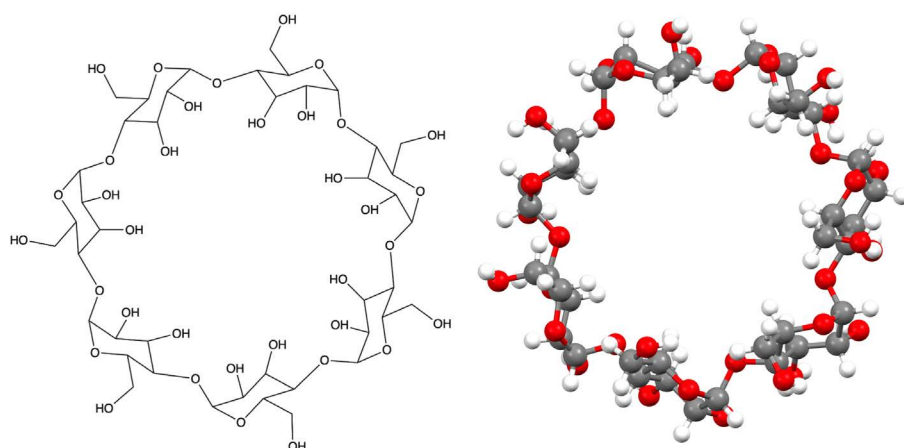


Figura 3 - À esquerda a  $\beta$ -ciclodextrina e à direita o seu modelo 3D em que os átomos a cinzento representam o carbono, os átomos a vermelho o oxigénio e os átomos a branco o hidrogénio.

Relativamente à separação ou captura de gases com DES, o gás mais estudado é o dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), seguido do dióxido de enxofre ( $\text{SO}_2$ ) e do amoníaco ( $\text{NH}_3$ ). Outros gases, menos estudados, são o monóxido de carbono (CO), o óxido nítrico (NO), o dióxido de nitrogénio ( $\text{NO}_2$ ), o hidrogénio ( $\text{H}_2$ ), o sulfureto de hidrogénio ( $\text{H}_2\text{S}$ ), o nitrogénio ( $\text{N}_2$ ) e o metano ( $\text{CH}_4$ ) [35].

Um exemplo estudado é o da separação  $\text{CO}_2/\text{CH}_4$ , com relevância para a purificação de biogás a biometano, um gás combustível de origem renovável. As condições de purificação do biogás implicam pressões entre 1 e 8 bar, frações molares de  $\text{CO}_2$  entre 0,15 e 0,5 e temperaturas entre os 283 e os 313 K. O biogás contém um número elevado de impurezas, tal como o  $\text{H}_2\text{S}$  e  $\text{NH}_3$ . A sua eliminação requer passos de pré-purificação já que muitas das tecnologias atuais não são compatíveis com estas impurezas [36]. De maneira a cumprir a norma de qualidade da União Europeia para o gás natural, o biometano tem de conter mais de 96% em  $\text{CH}_4$ , entre 2,5 a 4% de  $\text{CO}_2$

e outros contaminantes baseados em enxofre ou siloxanos presentes em quantidades abaixo dos  $10 \text{ mg/m}^3$  e  $0,1 \text{ mg/m}^3$ , respetivamente [37].

O DES mais estudado para a separação  $\text{CO}_2/\text{CH}_4$  é o ChCl:U (1:2), cujo mecanismo de absorção se baseia num processo físico. Os valores de solubilidade de ambos os gases neste DES são apresentados na Tabela 1, em comparação com os valores para o absorvente físico mais usado na indústria, a água. Há uma grande variação nos valores de solubilidade encontrados na literatura, uma variação maior que as incertezas dos métodos experimentais associados (1-9%). Isto poderá estar relacionado com a sua pureza ou quantidade de água presente nas amostras, dados só presentes em alguns dos artigos e com uma grande gama de valores, entre 0,01 e 2,4% em massa. Um outro fator de relevância é o método de produção, já que a maioria das amostras foram preparadas entre os 343 e 353 K, próximo da temperatura de decomposição deste DES, 358 K [30,38].

Tabela 1 - Valores experimentais de solubilidade de  $\text{CO}_2$  e  $\text{CH}_4$  no DES ChCl:U (1:2) [38-44] e em água [45-47] a uma temperatura de 313 K (ou 308 K quando assinalado por \*) e à pressão de 1 bar. Solubilidades expressas em percentagem de massa de gás na mistura (% massa<sub>gás</sub>), em moles de gás capturadas por mole de solvente ( $n_{\text{gás}}$ ). A seletividade ideal para a separação ( $\alpha_{\text{CO}_2/\text{CH}_4}$ ) foi calculada como a razão das frações molares de  $\text{CO}_2$  e  $\text{CH}_4$  obtidos nas mesmas condições com gases puros.

Sistema	% massa <sub><math>\text{CO}_2</math></sub>	% massa <sub><math>\text{CH}_4</math></sub>	$n_{\text{CO}_2} \times 10^{-4}$	$n_{\text{CH}_4} \times 10^{-4}$	$\alpha_{\text{CO}_2/\text{CH}_4}$
ChCl:U (1:2)	0,11 - 0,36	0,0034 - 0,046*	22 - 82	2,0 - 2,5	3,5* - 15
Água	0,10 - 0,12*	0,016* - 0,018	4,2 - 4,7*	1,8* - 2,1	2,0 - 2,7*

Notas: Os DES são misturas não ideais, ou seja, a sua massa molar foi calculada segundo a definição termodinâmica, como a soma das massas molares dos componentes. Para ChCl:U (1:2) o valor é  $86,58 \text{ g mol}^{-1}$ . Solubilidades calculadas a partir das constantes de Henry. No caso da solubilidade dos gases em água foram usadas as equações recomendadas pelos autores para o cálculo das constantes de Henry às temperaturas de 308 e 313 K.

Apesar das variações, quando se comparam os valores de solubilidade, verifica-se que o DES tem uma afinidade molar entre 5 e 20 vezes mais elevada que a água para o CO<sub>2</sub>. As afinidades da água e do DES pelo CH<sub>4</sub> são semelhantes. Como resultado, as seletividades de separação são até seis vezes mais elevadas para o DES.

Os grupos de Ji e Liu [38,48-50] e Haghbakhsh e Raeissi [51] analisaram o potencial deste DES e das suas soluções aquosas quando comparado com processos físicos usados na indústria, a água, o DPEG e o PC. Os autores utilizaram uma variedade de parâmetros, tal como a capacidade de absorção, seletividade, pureza da mistura de gás final, efeito do fluxo e composição do gás, tamanho do equipamento de separação, reciclabilidade e perda de solvente, coeficiente de transferência de massa, capacidade de produção de biogás, impacto ambiental e o custo anual total incluindo o custo da energia e materiais. Foram também incluídos dados experimentais da solubilidade dos gases, modelização dos sistemas, simulações e análises termodinâmicas dos processos com o *software* Aspen Plus®. Os autores concluíram que as soluções aquosas de DES têm *performances* superiores às da água e do DPEG em termos de capacidade de absorção de CO<sub>2</sub>, seletividade para a separação CO<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub>, capacidade de produção de biogás, quantidade de solvente necessário, utilização de energia (diminuição entre 11-16%), tamanho do equipamento de separação, custo de materiais e custo anual total. Os valores encontrados para o DES são comparáveis ao processo usando PC, com a vantagem do primeiro ser mais benigno. O uso de absorventes físicos baseados em DES com uma maior capacidade de absorção de CO<sub>2</sub> e menor viscosidade tornará a sua utilização ainda mais vantajosa em relação ao PC [38,48-50].

De maneira a explicar as diferenças de solubilidade do CO<sub>2</sub> e do CH<sub>4</sub> no DES ChCl:U (1:2), Huang *et al.* [39] usaram simulações Monte Carlo. Os resultados apontam para a formação de interações por pontes de hidrogénio fracas entre ChCl e o CO<sub>2</sub> e indicam interações fracas do tipo van der Waals com o gás mais inerte, CH<sub>4</sub>. No entanto, os autores consideram que o fator dominante seja o volume livre do solvente. As diferenças de entalpias de solvatação dos dois gases combinam com as interações mais fortes observadas com o CO<sub>2</sub>.

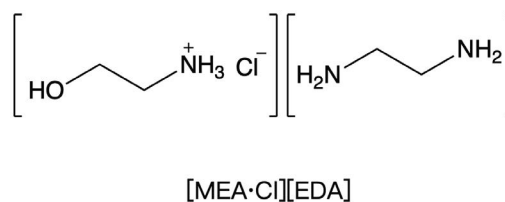
Seria de grande interesse ter acesso às contribuições entálpicas e entrópicas da solvatação de ambos os gases numa seleção de DES, simulações de dinâmica molecular [52] e medidas experimentais de dispersão de neutrões [53], além de medidas de solubilidades com gases mistos. Estes resultados ajudariam a compreender melhor as interações com cada gás, os mecanismos de absorção e a influência da presença de contaminantes.

A adição de grupos amina é uma estratégia utilizada frequentemente para aumentar a capacidade de captura de CO<sub>2</sub> por meio de uma reação reversível. As

aminas reagem com o CO<sub>2</sub> através da formação do (ou derivado do) ácido carbâmico ou do sal de carbamato -RR'NCOO<sup>-</sup> e/ou carbonatos na presença de água [54]. Esta abordagem foi aplicada nos líquidos iónicos [55], hidrogéis [56], polímeros porosos [57-59], materiais inorgânicos como a sílica (dióxido de silício) [60] ou óxidos metálicos [61], estruturas metal-orgânicas (MOFs, *Metal Organic Frameworks*) [62], estruturas orgânicas covalentes (COFs, *Covalent Organic Frameworks*) [63] e também em DES [64-68]. Por exemplo, Trivedi *et al.* [64] produziram um DES, [MEA·Cl][EDA] (1:3) (Figura 4) que proporcionou uma grande capacidade de captura de CO<sub>2</sub> em massa (31,5% ou 0,54 moles de CO<sub>2</sub> por mol de solvente a 1 bar e 303 K). Este DES apresenta capacidades de absorção competitivas quando comparadas com o absorvente químico convencional, uma solução aquosa de MEA a ~30% em massa, que apresenta uma absorção em massa entre os 12 e 13%, ou aproximadamente 0,68 moles por mole de amina [69]. A cinética de absorção inicial do DES é também promissora (25,2% em massa após 3 h a 303 K), com boa reciclabilidade, tolerância à presença de água e ao aumento de temperatura. Este DES permite evitar algumas das desvantagens relacionadas com o uso de aminas convencionais, tais como entalpias de absorção 28% mais favoráveis (facilitando a regeneração), e maior resistência à corrosão devido à rede de pontes de hidrogénio presentes no DES. O novo solvente apresenta também algumas desvantagens, tal como um aumento da viscosidade da mistura de quase 185 vezes após absorção do CO<sub>2</sub> [64].

Estes solventes demonstram trazer certas vantagens como a facilidade de modular as suas estruturas para aplicações de absorção e separação de gases (física ou também química), custos comparáveis às tecnologias

Figura 4 - Estrutura do DES [MEA·Cl][EDA] composto pelo cloridrato de monoetanolamina (MEA, 2-aminoetanol) e a etilenodiamina (EDA, 1,2-diaminoetano).



equivalentes existentes, facilidade de produção e baixa volatilidade. Podem ainda capturar várias impurezas num só passo (ex. CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>S). Os DES têm também desvantagens associadas, sendo que frequentemente as viscosidades são relativamente elevadas o que leva a tempos de absorção também elevados. Outra desvantagem são as possíveis baixas temperaturas de degradação.

Possíveis direções na investigação poderão ajudar

a ultrapassar algumas das desvantagens, por exemplo o uso de membranas no caso dos DES [70], suportes sólidos como no caso da HycPure Hg™ [8], uso de soluções aquosas de DES, como discutido acima, ou outros co-solventes, além de modificações estruturais dos DES que tragam um aumento da sua capacidade de absorção e diminuição de viscosidade.

### Líquidos porosos

Uma maneira engenhosa de aumentar as capacidades de absorção de gases com materiais líquidos é a introdução de “poros”. O conceito de *líquidos porosos* (*porous liquids*) foi proposto pela primeira vez em 2007 por James [71] e são definidos como líquidos com “porosidade” permanente, com poros vazios (não ocupados por moléculas de solvente). Um líquido convencional pode apresentar porosidade transiente, associada ao espaço entre as moléculas. Nos líquidos porosos a porosidade está associada a cavidades dentro das moléculas. Os líquidos porosos podem ser classificados de acordo com as propriedades dos seus componentes, como tipos I a III (Figura 5).

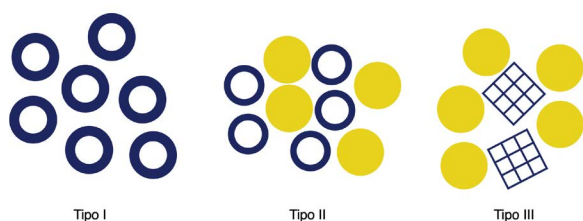


Figura 5 - Ilustração dos diferentes tipos de líquidos porosos. Tipo I, composto por moléculas com uma cavidade interna vazia; Tipo II, composto por moléculas hospedeiras discretas (a azul, esferas vazias) dispersas num solvente (a amarelo, esferas preenchidas); Tipo

III, composto por partículas de materiais sólidos porosos (a azul, matriz) dispersos num solvente (a amarelo, esferas preenchidas). As moléculas de solvente estão estericamente impedidas de preencher as cavidades vazias dos líquidos porosos de Tipos II e III.

Os líquidos porosos de tipo I são compostos por moléculas com uma cavidade interna, rígida e com formas que não permitem autopreenchimento da mesma. Estes líquidos podem ser formados a partir da adição de cadeias alquílicas longas em moléculas porosas como gaiolas orgânicas [72] e esferas vazias de sílica [73]. A adição de cadeias mais longas (> 12 átomos) leva à diminuição do ponto de fusão do material, mas estas cadeias poderão entrar nas cavidades das gaiolas, diminuindo o volume útil para a captura de gases [74,75]. Os líquidos de tipos II e III são geralmente constituídos por uma mistura de material poroso com um solvente com tamanho molecular de modo a que impeça a sua entrada nos poros [76]. No caso dos líquidos de tipo II, a porosidade é obtida a partir de moléculas discretas de hospedeiros porosos, tais como éteres coroa [77,78] ou gaiolas metal-orgânicas (gaiolas de

coordenação) [79]. No caso dos de tipo III, a porosidade é gerada por partículas de materiais sólidos porosos, como os zeólitos [80], MOFs [81-83], COFs [84,85] ou silicalite [83]. Entre os solventes escolhidos estão os solventes orgânicos [73,77,81], óleos [85], líquidos iônicos [82-84] e éteres coroa [77-79]. Os líquidos iônicos são frequentemente escolhidos devido às suas baixa volatilidade, estabilidade e variedade estrutural.

Os líquidos porosos atraíram atenção como materiais com potencial para a captura e separação de gases pois permitem tirar partido dos benefícios associados aos sólidos porosos (poros permanentes, rígidos e bem definidos) e aos líquidos (fluidez e melhor transferência de massa e de calor). Testes de absorção de CH<sub>4</sub> em líquidos do tipo II, resultados espectroscópicos e simulações moleculares efetuadas em 2015 provaram finalmente a existência e o potencial destes materiais [77,78] e geraram a formação da *spin-off* “Porous Liquid Technologies Ltd” em 2018. Desde então, os líquidos porosos têm sido testados para a absorção de gases como o CO<sub>2</sub> [80,82,83,87,88], CH<sub>4</sub> [78,81,82,84,85,87], etano e eteno [85,89], propano e propeno [88], N<sub>2</sub> [79,87], H<sub>2</sub> [81] e Xe [87], sendo que o CO<sub>2</sub> é o gás mais estudado. Os autores reportaram valores de absorção de CO<sub>2</sub> entre 2 a 20 vezes superiores aos verificados para solventes não porosos, o que corresponde a comportamentos de absorção próximos dos de um material poroso [84,85]. Os gases contidos nos poros podem ser recuperados facilmente pela adição de um solvente com moléculas que possam penetrar nos poros e expulsar os gases [75,77] ou, no caso de solventes não-voláteis, pela diminuição da pressão [81].

Na Tabela 2 são apresentados dados de solubilidade de CO<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> em alguns dos materiais testados, além da seletividade para a sua separação. Pode ver-se uma gama larga de valores de absorção de CO<sub>2</sub>, entre 0,085 mmol e 1,14 mmol por grama de líquido poroso, valores várias vezes superiores aos dos solventes não-porosos correspondentes e que se tornam muito mais significativos com o aumento da pressão de gás. De notar o valor mais elevado de seletividade para esta separação em líquidos porosos (144) reportado por Liu *et al.* [81]. O líquido poroso de tipo III usado pelos autores foi obtido misturando três compostos comerciais, ZIF-8 (Figura 6), 2-metilimidazole e glicol [81]. Recentemente, Costa Gomes *et al.* reportaram os líquidos porosos com melhor *performance* de captura de CO<sub>2</sub> a baixas pressões [86]. Estes líquidos foram formados com misturas de ZIF-8 e o líquido iônico [P<sub>4444</sub>][Lev] (levulinato de tetrabutílfosfónio) e são capazes de absorver CO<sub>2</sub> através de uma reação química reversível entre o gás e o anião do líquido iônico. O resultado é a absorção de 1,14 mmol de CO<sub>2</sub>/g de líquido poroso a 303 K e a 1 bar de pressão ou 1,5 mmol g<sup>-1</sup> a 2 bar, valores na mesma gama de absorções que as etanolaminas comerciais [86].



Tabela 2 - Valores experimentais de solubilidade de CO<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> em líquidos porosos a uma temperatura de 303 K e a 1 bar. Solubilidades expressas em moles de gás capturadas por grama de líquido poroso ( $n_{\text{gás}}/m_{\text{PL}}$ ). A seletividade para a separação ( $\alpha_{\text{CO}_2/\text{CH}_4}$ ) foi calculada como a razão das solubilidades de CO<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> obtidos nas mesmas condições com gases puros.

Material	$n_{\text{CO}_2}/m_{\text{PL}}$ (mmol g <sup>-1</sup> )	$n_{\text{CH}_4}/m_{\text{PL}}$ (mmol g <sup>-1</sup> )	$\alpha_{\text{CO}_2/\text{CH}_4}$	Ref.
ZIF-8/[P <sub>66614</sub> ][NTf <sub>2</sub> ]	0,085	0,034	2,5	[90]
PAF1/Genosorb®	0,72	0,20	3,6	[88]
ZIF-8/mimgli	1,25*	-	144	[81]
ZIF-8/[P <sub>4444</sub> ][Lev]	1,14	-	-	

Notas: Estrutura do MOF ZIF-8 na Figura 6, [P<sub>66614</sub>][NTf<sub>2</sub>] é o líquido iônico bis(trifluorometanossulfonil)imida de tri-hexil(tetradecil)fosfônio, [P<sub>4444</sub>][Lev] é o líquido iônico levulinato de tetrabutilfosfônio, mimgli é uma mistura de 2-metilimidazole com glicol, PAF1 é um COF, um polímero orgânico poroso, Genosorb® é uma mistura de DPEGs. \*em mmol mL<sup>-1</sup>

Para compreender melhor os mecanismos envolvidos na absorção de gases por líquidos porosos, Zhang *et al.* estudaram a termodinâmica e cinética da sorção de CH<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub> e N<sub>2</sub> em líquidos porosos de tipo II, formados por moléculas-gaiola orgânicas (como na Figura 6) funcionalizadas com éteres coroa, dispersas no solvente 15-coroa-5 (1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano) [91]. Os autores concluíram que o armazenamento dos gases é governado por interações intermoleculares não eletrostáticas dispersivas com as moléculas gaiola e pela forma/tamanho dos gases e gaiolas. O primeiro controla a afinidade dos gases pela gaiola enquanto o segundo determina se o espaço da cavidade é usado eficientemente [91].

Os líquidos porosos apresentam também desafios, com melhores *performances* geralmente a pressões superiores à atmosférica e para pressões parciais elevadas de gás a capturar [92]. Os de tipo I podem ser difíceis de sintetizar, com viscosidades e pontos de fusão elevados [75]. Os de tipos II e III podem ser obtidos mais facilmente pela simples mistura de produtos comerciais, mas em muitos casos apresentam preços elevados e/ou sínteses complexas ou com muitos desperdícios [83]. Pode também ser difícil de obter líquidos estáveis com altas concentrações de material poroso, requerendo modificações dos componentes [78]. Algumas das desvantagens poderão ser contornadas pelo uso de líquidos porosos na forma de membranas [81,85,88]. A funcionalização da superfície dos MOF, para obter maior controle no tamanho dos poros e na afinidade para o solvente e o gás, poderá constituir uma linha de investigação importante pois poderá levar a uma redução do custo dos materiais e o melhoramento da sustentabilidade destes líquidos usando materiais de origem natural ou obtidos a partir de desperdícios.

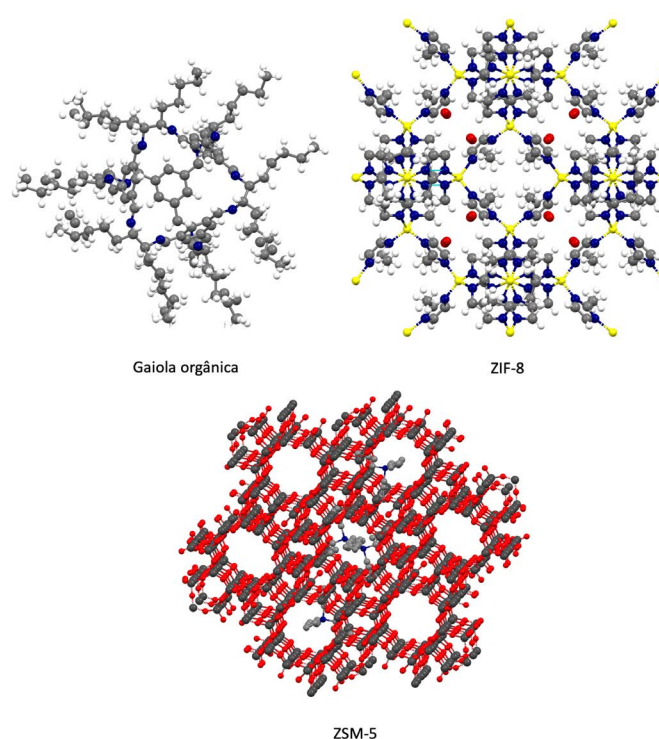


Figura 6 - Estruturas 3D de materiais porosos usados em líquidos porosos. No topo à esquerda uma gaiola orgânica usada num líquido poroso de tipo I [72]; à direita um MOF usado num líquido poroso de tipo III, ZIF-8 [81,83,86]; em baixo um zeólito usado num líquido poroso de

tipo III, o ZSM-5 [80]. Átomos a cinzento representam carbono, a cinzento-escuro o silício, a vermelho o oxigénio, a branco o hidrogénio, a azul o nitrogénio e a amarelo o zinco. Estruturas obtidas a partir dos ficheiros CIF através da base de dados de cristalografia de Cambridge.

## Conclusões

Mais estudos são necessários para desenvolver uma compreensão mais detalhada dos DES e dos líquidos porosos como sistemas para absorção e separação de gases. No caso dos DES seria benéfico analisar o seu comportamento de fase enquanto solventes puros e em misturas, determinar as estruturas das soluções e das misturas com gases e água, temperaturas de decomposição, volatilidade, ecotoxicidade e biodegradabilidade, estudos experimentais em condições industriais ou

avaliação dos ciclos de vida dos processos. No caso dos líquidos porosos, e dado que estes são menos estudados que os DES, seria interessante obter mais informação sobre a relação entre as estruturas dos componentes e o comportamento do líquido e obter mais informação relacionada com a termodinâmica, cinética e mecanismos envolvidos na seletividade de absorção de uma variedade de gases.

Os dois absorventes discutidos são recentes e enfrentam vários desafios. Embora estes não apresentem ainda todas as propriedades ideais para a sua aplicação, os estudos descritos demonstram que estas classes de materiais têm um grande potencial para solucionar problemas críticos das tecnologias usadas industrialmente.

## Agradecimentos

A autora agradece o apoio da *Royal Academy of Engineering* pela sua *Research Fellowship* de cinco anos. Agradece também o apoio do QUILL (*Queen's University Ionic Liquid Laboratories*) e da *Queen's University Belfast* no desenvolvimento do seu grupo de investigação. A autora reconhece também a discussão e apoio dos seus colaboradores, Prof. John Holbrey, Prof. Margarida Costa Gomes, Prof. Sophie Fourmentin, Dr. Gosia Swadzba-Kwasny e Dr. Panagiotis Manesiotis, e dos seus estudantes de doutoramento Sam McCalmont e Mark Young.

## Referências

- [1] A. B. de Haan, H. Bosch, "Industrial Separation Processes", Berlin, Boston, De Gruyter, **2013**.
- [2] D. S. Sholl, R. P. Lively, *Nature* **2016**, 532, 435-437. DOI: 10.1038/532435a.
- [3] E. L. Cussler, B. K. Dutta, *AIChE J.* **2012**, 58, 3825-3831. DOI: 10.1002/aic.13779.
- [4] C. Dollinger, J. Cresko, S. Brueske, A. Carpenter, "Bandwidth study on energy use and potential energy saving opportunities in manufacturing food and beverages," United States, **2016**. [Online]: [osti.gov/biblio/1513859](http://osti.gov/biblio/1513859).
- [5] E. J. Henley, J. D. Seader, D. K. Roper, "Separation Process Principles", Wiley, **2011**.
- [6] N. M. Wade, *Desalination* **2001**, 136, 3-12. DOI: 10.1016/S0011-9164(01)00159-X.
- [7] S. A. Avlonitis, K. Kouroumbas, N. Vlachakis, *Desalination* **2003**, 157, 151-158. DOI: 10.1016/S0011-9164(03)00395-3.
- [8] M. Abai, M. P. Atkins, A. Hassan, J. D. Holbrey, Y. Kuah, P. Nockemann, A. A. Oliferenko, N. V. Plechkova, S. Rafeen, A. A. Rahman, R. Ramli, S. M. Shariff, K. R. Seddon, G. Srinivasan, Y. Zoub, *Dalton Trans.* **2015**, 44, 8617-8624. DOI: 10.1039/C4DT03273J.
- [9] M. Wei, A. C. Huang, C. M. Shu, L. Zhang, *Sci. Rep.* **2019**, 9, 1-9. DOI: 10.1038/s41598-018-38434-1.
- [10] O. S. Bushuyev, P. De Luna, C. T. Dinh, L. Tao, G. Saur, J. van de Lagemaat, S. O. Kelley, E. H. Sargent, *Joule* **2018**, 2, 825-832. DOI: 10.1016/j.joule.2017.09.003.
- [11] A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.* **2003**, 1, 70-71. DOI: 10.1039/b210714g.
- [12] A. Pelczarska, D. Ramjugernath, J. Rarey, U. Domańska, *J. Chem. Thermodyn.* **2013**, 62, 118-129. DOI: 10.1016/j.jct.2013.02.007.
- [13] D. Wei, S. Han, B. Wang, *Fluid Phase Equilib.* **2014**, 373, 84-88. DOI: 10.1016/j.fluid.2014.04.020.
- [14] A. E. Hoyt, S. J. Huang, *J. Macromol. Sci. Part A* **1995**, 32, 1931-1945. DOI: 10.1080/10601329508009371.
- [15] E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 11060-11082. DOI: 10.1021/cr300162p.
- [16] M. Francisco, A. van den Bruinhorst, M. C. Kroon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3074-3085. DOI: 10.1002/anie.201207548.
- [17] M. A. R. Martins, S. P. Pinho, J. A. P. Coutinho, *J. Solution Chem.* **2019**, 48, 962-982. DOI: 10.1007/s10953-018-0793-1.
- [18] P. Atkins, J. De Paula, "Atkins' Physical Chemistry" 9<sup>th</sup> ed., Oxford University Press, New York, **2006**.
- [19] N. R. Rodriguez, A. van den Bruinhorst, L. J. B. M. Kollau, M. C. Kroon, K. Binnemans, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, 7, 11521-11528. DOI: 10.1021/acssuschemeng.9b01378.
- [20] M. Hayyan, M. A. Hashim, A. Hayyan, M. A. Al-Saadi, I. M. AlNashef, M. E. S. Mirghani, O. K. Saheed, *Chemosphere* **2013**, 90, 2193-2195. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2012.11.004.
- [21] C. H. J. T. Dietz, J. T. Creemers, M. A. Meuleman, C. Held, G. Sadowski, M. van S. Annaland, F. Gallucci, M. C. Kroon, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, 7, 4047-4057. DOI: 10.1021/acssuschemeng.8b05449.
- [22] Q. Wen, J. X. Chen, Y. L. Tang, J. Wang, Z. Yang, *Chemosphere* **2015**, 132, 63-69. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.02.061.
- [23] T. El Achkar, H. G.-Gerges, S. Fourmentin, "Understanding the Basics and Properties of Deep Eutectic Solvents BT - Deep Eutectic Solvents for Medicine, Gas Solubilization and Extraction of Natural Substances", S. Fourmentin, M. Costa Gomes, E. Lichtfouse (Eds.), Cham: Springer International Publishing, **2021**.
- [24] Q. Zhang, K. de O. Vigier, S. Royer, F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7108-7146. DOI: 10.1039/c2cs35178a.
- [25] E. L. Byrne, R. O'Donnell, M. Gilmore, N. Artioli, J. D. Holbrey, M. S.-Kwaśny, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, 22, 24744-24763. DOI: 10.1039/d0cp02605k.
- [26] M. Gilmore, É. N. McCourt, F. Connolly, P. Nockemann, M. S.-Kwaśny, J. D. Holbrey, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, 6, 17323-17332. DOI: 10.1021/acssuschemeng.8b04843.
- [27] S. Fourmentin, M. Costa Gomes, E. Lichtfouse, "Deep Eutectic Solvents for Medicine, Gas Solubilization and Extraction of Natural Substances", 1<sup>st</sup> ed. Springer International Publishing AG, **2020**.
- [28] O. S. Hammond, D. T. Bowron, K. J. Edler, *Green Chem.* **2016**, 18, 2736-2744. DOI: 10.1039/c5gc02914g.
- [29] M. Gilmore, L. M. Moura, A. H. Turner, M. S.-Kwaśny, S. K. Callear, J. A. McCune, O. A. Scherman, J. D. Holbrey, *J. Chem. Phys.* **2018**, 148, 193823. DOI: 10.1063/1.5010246.
- [30] M. Gilmore, M. Swadzba-Kwasny, J. D. Holbrey, *J. Chem. Eng. Data* **2019**, 64, 5248-5255. DOI: 10.1021/acs.jced.9b00474.
- [31] D. O. Abranches, M. A. R. Martins, L. P. Silva, N. Schaeffer, S. P. Pinho, J. A. P. Coutinho, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 10253-10256. DOI: 10.1039/C9CC04846D.
- [32] T. El Achkar, L. Moura, T. Moufawad, S. Ruellan, S. Panda, S. Longuemart, F.-X. Legrand, M. C. Gomes, D. Landy, H. G.-Gerges, S. Fourmentin, *Int. J. Pharm.* **2020**, 584, 119443. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119443.
- [33] T. El Achkar, T. Moufawad, S. Ruellan, D. Landy, H. G.-Gerges, S. Fourmentin, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 3385-3388. DOI: 10.1039/D0CC00460J.
- [34] J. Wankar, N. G. Kotla, S. Gera, S. Rasala, A. Pandit, Y. A. Rochev, *Adv. Funct. Mater.* **2020**, 30, 1909049. DOI: 10.1002/adfm.201909049.
- [35] L. Moura, L. Kollau, M. C. Gomes, "Solubility of Gases in Deep Eutectic Solvents BT - Deep Eutectic Solvents for Medicine, Gas Solubilization and Extraction of Natural Substances", S. Fourmentin, M. Costa Gomes, E. Lichtfouse (Eds.), Cham: Springer International Publishing, **2021**.
- [36] F. Ardolino, G. F. Cardamone, F. Parrillo, U. Arena, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2021**, 139, 110588. DOI: 10.1016/j.rser.2020.110588.
- [37] E.-E. B. European Bigas Association, "EBA's biomethane fact sheet" **2013**.
- [38] Y. Xie, H. Dong, S. Zhang, X. Lu, X. Ji, *Green Energy Environ.* **2016**, 1, 195-200. DOI: 10.1016/j.jee.2016.09.001.
- [39] F. Liu, W. Chen, J. Mi, J.-Yin Zhang, X. Kan, F.-Y. Zhong, K. Huang, A.-M. Zheng, L. Jiang, *AIChE J.* **2019**, 65, e16574. DOI: 10.1002/aic.16574.
- [40] R. B. Leron, A. Caparanga, M.-H. Li, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* **2013**, 44, 879-885. DOI: 10.1016/j.jtice.2013.02.005.
- [41] X. Li, M. Hou, B. Han, X. Wang, L. Zou, *J. Chem. Eng. Data* **2008**, 53, 548-550. DOI: 10.1021/je700638u.

- [42] N. R. Mirza, N. J. Nicholas, Y. Wu, K. A. Mumford, S. E. Kentish, G. W. Stevens, *J. Chem. Eng. Data* **2015**, *60*, 3246–3252. DOI: 10.1021/acs.jced.5b00492.
- [43] W. C. Su, D. S. H. Wong, M. H. Li, *J. Chem. Eng. Data* **2009**, *54*, 1951–1955. DOI: 10.1021/jc900078k.
- [44] Y. Xie, H. Dong, S. Zhang, X. Lu, X. Ji, *J. Chem. Eng. Data* **2014**, *59*, 3344–3352. DOI: 10.1021/jc500320c.
- [45] R. Crovetto, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1991**, *20*, 575–589. DOI: 10.1063/1.555905.
- [46] R. Sander, *Atmos. Chem. Phys.* **2015**, *15*, 4399–4981. DOI: 10.5194/acp-15-4399-2015.
- [47] R. Crovetto, R. F.-Prini, M. L. Japas, *J. Chem. Phys.* **1982**, *76*, 1077–1086. DOI: 10.1063/1.443074.
- [48] C. Ma, C. Liu, X. Lu, X. Ji, *Appl. Energy* **2018**, *225*, 437–447. DOI: 10.1016/j.apenergy.2018.04.112.
- [49] C. Ma, C. Liu, X. Lu, X. Ji, *Energy Procedia* **2017**, *142*, 3631–3636. DOI: 10.1016/j.egypro.2017.12.255.
- [50] C. Ma, Y. Xie, X. Ji, C. Liu, X. Lu, *Appl. Energy* **2018**, *229*, 1269–1283. DOI: 10.1016/j.apenergy.2017.03.059.
- [51] R. Haghighbakhsh, S. Raeissi, *J. Environ. Chem. Eng.* **2019**, *7*, 103411. DOI: 10.1016/j.jece.2019.103411.
- [52] L. Moura, M. Mishra, V. Bernales, P. Fuentealba, A. A. H. Padua, C. C. Santini, M. F. C. Gomes, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 7416–7425. DOI: 10.1021/jp403074z.
- [53] L. Moura, M. Gilmore, S. K. Callear, T. G. A. Youngs, J. D. Holbrey, *Mol. Phys.* **2019**, *117*, 3364–3375. DOI: 10.1080/00268976.2019.1649495.
- [54] R. B. Said, J. M. Kollé, K. Essalah, B. Tangour, A. Sayari, *ACS Omega* **2020**, *5*, 26125–26133. DOI: 10.1021/acsomega.0c03727.
- [55] S. Saravanamurugan, A. J. K.-Kruse, R. Fehrmann, A. Riisager, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 897–902. DOI: 10.1002/cssc.201300691.
- [56] X. Xu, C. Heath, B. Pejcic, C. D. Wood, *J. Mater. Chem. A* **2018**, *6*, 4829–4838. DOI: 10.1039/c8ta00602d.
- [57] P. Jorayev, I. Tashov, V. Rozzyev, T. S. Nguyen, N. A. Dogan, C. T. Yavuz, *ChemSusChem* **2020**, *13*, 6433–6441. DOI: 10.1002/cssc.202002190.
- [58] M. M. Abdelnaby, A. M. Alloush, N. A. A. Qasem, B. A. Al-Maythaly, R. B. Mansour, K. E. Cordova, O. C. S. Al Hamouz, *J. Mater. Chem. A* **2018**, *6*, 6455–6462. DOI: 10.1039/c8ta00012c.
- [59] A. M. Varghese, G. N. Karanikolos, *Int. J. Greenh. Gas Control* **2020**, *96*, 103005. DOI: 10.1016/j.jggc.2020.103005.
- [60] S. A. Didas, S. Choi, W. Chaikittisilp, C. W. Jones, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2680–2687. DOI: 10.1021/acs.accounts.5b00284.
- [61] X. Zhu, T. Ge, F. Yang, M. Lyu, C. Chen, D. O'Hare, R. Wang, *J. Mater. Chem. A* **2020**, *8*, 16421–16428. DOI: 10.1039/d0ta05079b.
- [62] R. W. Flaig, T. M. O. Popp, A. M. Fracaroli, E. A. Kapustin, M. J. Kalmutzki, R. M. Altamimi, F. Fathieh, J. A. Reimer, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12125–12128. DOI: 10.1021/jacs.7b06382.
- [63] K. Gottschling, L. Stegbauer, G. Savasci, N. A. Prisco, Z. J. Berkson, C. Ochsenfeld, B. F. Chmelka, B. V. Lotsch, *Chem. Mater.* **2019**, *31*, 1946–1955. DOI: 10.1021/acs.chemmater.8b04643.
- [64] T. J. Trivedi, J. H. Lee, H. J. Lee, Y. K. Jeong, J. W. Choi, *Green Chem.* **2016**, *18*, 2834–2842. DOI: 10.1039/c5gc02319j.
- [65] H. Ren, S. Lian, X. Wang, Y. Zhang, E. Duan, *J. Clean. Prod.* **2018**, *193*, 802–810. DOI: 10.1016/j.jclepro.2018.05.051.
- [66] K. Zhang, Y. Hou, Y. Wang, K. Wang, S. Ren, W. Wu, *Energy and Fuels* **2018**, *32*, 7727–7733. DOI: 10.1021/acs.energyfuels.8b01129.
- [67] I. Adeyemi, M. R. M. Abu-Zahra, I. Alnashef, *Energy Procedia* **2017**, *105*, 1394–1400. DOI: 10.1016/j.egypro.2017.03.519.
- [68] Z. Li, L. Wang, C. Li, Y. Cui, S. Li, G. Yang, Y. Shen, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7*, 10403–10414. DOI: 10.1021/acssuschemeng.9b00555.
- [69] F.-Y. Jou, A. E. Mather, F. D. Otto, *Can. J. Chem. Eng.* **1995**, *73*, 140–147. DOI: 10.1002/cjce.5450730116.
- [70] R. Craveiro, L. A. Neves, A. R. C. Duarte, A. Paiva, *Sep. Purif. Technol.* **2021**, *254*, 117593. DOI: 10.1016/j.seppur.2020.117593.
- [71] N. O'Reilly, N. Giri, S. L. James, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3020–3025. DOI: 10.1002/chem.200700090.
- [72] N. Giri, C. E. Davidson, G. Melaugh, M. G. Del Pópolo, J. T. A. Jones, T. Hasell, A. I. Cooper, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, S. L. James, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2153–2157. DOI: 10.1039/c2sc01007k.
- [73] J. Zhang, S.-H. Chai, Z.-A. Qiao, S. M. Mahurin, J. Chen, Y. Fang, S. Wan, K. Nelson, P. Zhang, S. Dai, *Angew. Chem.* **2015**, *54*, 932–936. DOI: 10.1002/ange.201409420.
- [74] G. Melaugh, N. Giri, C. E. Davidson, S. L. James, M. G. Del Pópolo, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 9422–9431. DOI: 10.1039/C4CP00582A.
- [75] S. L. James, *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 5712–5716. DOI: 10.1002/adma.201505607.
- [76] A. Bavykina, A. Cadiou, J. Gascon, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *386*, 85–95. DOI: 10.1016/j.ccr.2019.01.015.
- [77] N. Giri, M. G. Del Pópolo, G. Melaugh, R. L. Greenaway, K. Rätzke, T. Koschine, L. Pison, M. F. C. Gomes, A. I. Cooper, S. L. James, *Nature* **2015**, *527*, 216–220. DOI: 10.1038/nature16072.
- [78] R. L. Greenaway, D. Holden, E. G. B. Eden, A. Stephenson, C. W. Yong, M. J. Bennisson, T. Hasell, M. E. Briggs, S. L. James, A. I. Cooper, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2640–2651. DOI: 10.1039/C6SC05196K.
- [79] Z. Deng, W. Ying, K. Gong, Y. Zeng, Y. Yan, X. Peng, *Small* **2020**, *16*, 1907016. DOI: 10.1002/smll.201907016.
- [80] P. Li, H. Chen, J. A. Schott, B. Li, Y. Zheng, S. M. Mahurin, D.-en Jiang, G. Cui, X. Hu, Y. Wang, L. Li, S. Dai, *Nanoscale* **2019**, *11*, 1515–1519. DOI: 10.1039/C8NR07337F.
- [81] H. Liu, B. Liu, L.-C. Lin, G. Chen, Y. Wu, J. Wang, X. Gao, Y. Lv, Y. Pan, X. Zhang, X. Zhang, L. Yang, C. Sun, B. Smit, W. Wang, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5147. DOI: 10.1038/ncomms6147.
- [82] M. C. Gomes, L. Pison, C. Červinka, A. Padua, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11909–11912. DOI: 10.1002/anie.201805495.
- [83] W. Shan, P. F. Fulvio, L. Kong, J. A. Schott, C.-L. D.-Thanh, T. Tian, X. Hu, S. M. Mahurin, H. Xing, S. Dai, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 32–36. DOI: 10.1021/acsami.7b15873.
- [84] R. E. Mow, A. S. Lipton, S. Shulda, E. A. Gaudling, T. Gennett, W. A. Braunecker, *J. Mater. Chem. A* **2020**, *8*, 23455–23462. DOI: 10.1039/D0TA06768G.
- [85] J. Cahir, M. Y. Tsang, B. Lai, D. Hughes, M. A. Alam, J. Jacquemin, D. Rooney, S. L. James, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 2077–2084. DOI: 10.1039/C9SC05770F.
- [86] J. Avila, L. F. Lepre, C. C. Santini, M. Tiano, S. D.-Quanquin, K. C. Szeto, A. A. H. Padua, M. C. Gomes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 12876–12882. DOI: 10.1002/anie.202100090.
- [87] B. D. Egleston, K. V. Luzyanin, M. C. Brand, R. Clowes, M. E. Briggs, R. L. Greenaway, A. I. Cooper, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 7362–7366. DOI: 10.1002/anie.201914037.
- [88] A. Knebel, A. Bavykina, S. J. Datta, L. Sundermann, L. G.-Tovar, Y. Lebedev, S. Durini, R. Ahmad, S. M. Kozlov, G. Shter, M. Karunakaran, I. D. Carja, D. Simic, I. Weillert, M. Klüppel, U. Giese, L. Cavallo, M. Rueping, M. Eddaoudi, J. Caro, *J. Gascon, Nat. Mater.* **2020**, *19*, 1346–1353. DOI: 10.1038/s41563-020-0764-y.
- [89] B. Lai, J. Cahir, M. Y. Tsang, J. Jacquemin, D. Rooney, S. L. James, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 932–936. DOI: 10.1021/acsami.0c19044.
- [90] J. Avila, C. Červinka, P. Dugas, A. A. H. Pádua, M. C. Gomes, *Adv. Mater. Interfaces* **2021**, *8*, 2001982. DOI: 10.1002/admi.202001982.
- [91] F. Zhang, F. Yang, J. Huang, B. G. Sumpter, R. Qiao, *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120*, 7195–7200. DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b04784.
- [92] M. Z. Ahmad, A. Fuoco, *Curr. Res. Green Sustain. Chem.* **2021**, *4*, 100070. DOI: 10.1016/j.crgsc.2021.100070.

&gt;

**Leila Moura**

QUILL, Queen's University Belfast, School of Chemistry and Chemical Engineering. Leila Moura obteve o Mestrado em Química pelo Instituto Superior Técnico, em 2008, e o doutoramento pela Université Claude Bernard – Lyon 1, em 2014, seguido de quatro anos de pós-doutoramento, incluindo uma Marie Skłodowska-Curie Individual Fellowship. Começou a sua carreira independente em 2019 com uma Royal Academy of Engineering Research Fellowship na

Queen's University Belfast e é membro do QUILL, Queen's University Belfast Ionic Liquid Laboratories. Os interesses científicos situam-se na área do desenvolvimento e teste de materiais sustentáveis que podem reduzir o impacto ambiental e energético das operações atuais, especificamente na separação de gases e purificação de água. l.moura@qub.ac.uk

ORCID.org/0000-0002-7938-5892

# Diferentes Perspetivas para a Valorização de CO<sub>2</sub> a Álcoois Utilizando Catálise Heterogénea

>  
Pedro Vidinha

## **Different Perspectives Towards the Valorisation of CO<sub>2</sub> Using Heterogeneous Catalysis.**

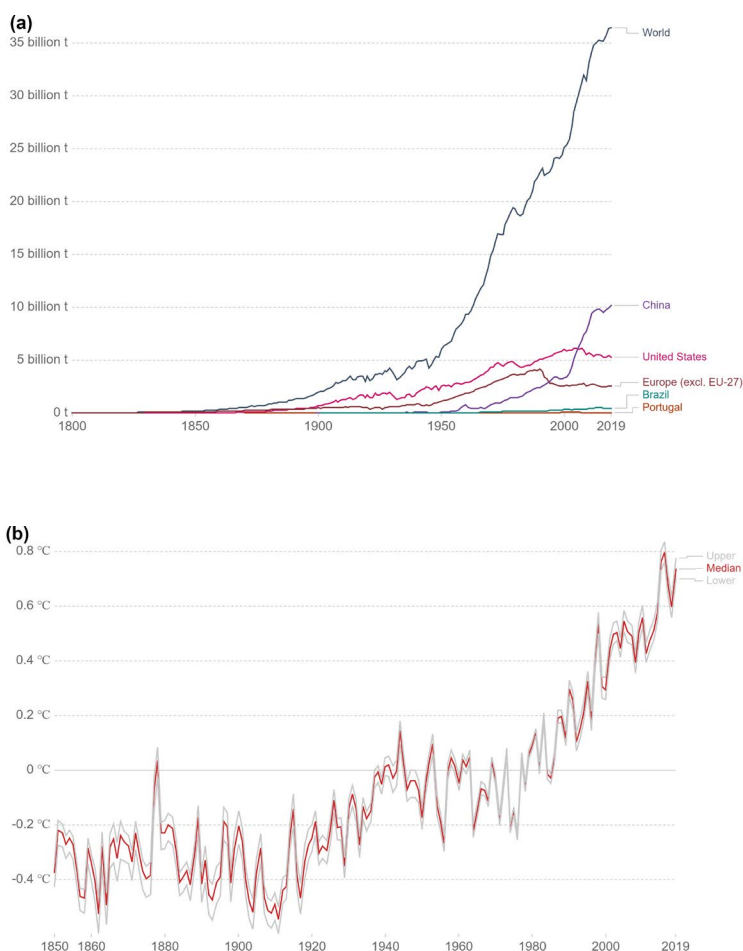
*The urgent need to reduce the amount of CO<sub>2</sub> present in the atmosphere, as well as the incentives to create a circular economy have motivated the development of numerous initiatives towards the capture and utilization of CO<sub>2</sub>. Alcohols, in particular methanol and ethanol, have been identified as key molecules towards the creation of an anthropogenic carbon cycle. Both molecules can be obtained from CO<sub>2</sub> using different catalytic approaches and subsequently be used in several upgrading processes leading to a more sustainable chemical industry. The goal of this work is to give an overview about the role of heterogeneous catalysis on this emerging circular economy based on CO<sub>2</sub>. Due to its biodiversity and the enormous experience of its bioethanol market segment, Brazil emerges as important player for the development and implementation of CO<sub>2</sub> valorisation processes.*

*A necessidade urgente em diminuir a quantidade de CO<sub>2</sub> presente na atmosfera, bem como os estímulos para a criação de uma economia circular, têm motivado o desenvolvimento de inúmeras iniciativas visando a captura e utilização de CO<sub>2</sub>. Os álcoois, em particular o metanol e o etanol, têm sido apontados como moléculas essenciais para a criação de um ciclo de carbono antropogénico. Estas podem ser obtidas a partir de CO<sub>2</sub> utilizando diferentes processos catalíticos e posteriormente utilizadas em vários processos de “upgrading”, conduzindo a uma indústria química mais sustentável. O presente trabalho tem como objetivo dar uma visão global sobre as diferentes possibilidades que a catálise heterogénea oferece para a criação de uma economia circular baseada no CO<sub>2</sub>. Devido à sua biodiversidade e à enorme experiência do seu setor sucroalcooleiro, o Brasil poderá constituir um polo crucial para o desenvolvimento e implementação de tecnologias emergentes para a valorização do CO<sub>2</sub>.*

A reversão das alterações climáticas é um dos grandes desafios enfrentados pela humanidade, sendo que a sua resolução está longe de ser consensual pois requer mudanças dramáticas, não só nas políticas governamentais mas fundamentalmente no comportamento social. Por exemplo, apesar da correlação entre o aquecimento global e os gases de efeito de estufa ser um assunto profundamente estudado pela comunidade científica, o negacionismo da ciência por pressupostos ideológicos e/ou comerciais tem sido um dos fatores impeditivos da criação de uma grande consciencialização global para a resolução deste problema [1,2]. Aliás, apesar dos diversos tratados para as mudanças climáticas, as emissões de gases de efeito estufa cresceram exponencialmente nas últimas duas décadas, atingindo o valor histórico de 36,4 Gt de CO<sub>2</sub> em 2019 (Figura 1) [3,4].

Neste ponto, a redução das emissões de CO<sub>2</sub> já não é condição suficiente para reverter o fenómeno das alterações climáticas, por isso são urgentes medidas mais rigorosas visando a redução da quantidade de CO<sub>2</sub> na atmosfera. Deste modo, o conceito de captura e utilização ou armazenamento de carbono (CCU, do inglês *Carbon Capture and Utilization* ou CCS, do inglês *Carbon Capture and Storage*) tem sido globalmente divulgado. No entanto, apesar de não existir uma solução única para o problema do CO<sub>2</sub>, a conversão deste em combustíveis e produtos químicos com valor acrescentado pode dar origem a uma economia circular de carbono e com isso desenvolver um novo segmento de mercado. Assim, apesar das questões relacionadas com fornecimento de H<sub>2</sub>, existe um enorme interesse académico e comercial para desenvolver novos processos de hidrogenação de CO<sub>2</sub>. Neste sentido,

Figura 1 – Emissões anuais de CO<sub>2</sub> resultantes da queima de combustíveis fósseis (a) e variação média da temperatura global entre 1850 e 2019 (b). Fonte: ourworldindata.org [4].



a conversão seletiva de CO<sub>2</sub> a CO, CH<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>OH, éter dimetílico, olefinas, aromáticos, hidrocarbonetos e álcoois superiores tem sido amplamente estudada, principalmente utilizando catálise heterogênea [5-7].

A fábrica Georg Olah em Grindavik na Islândia é até agora o único local onde é realizada a hidrogenação de CO<sub>2</sub> em larga escala. Esta fábrica produz metanol (Vulcanol®) usando energia hidroelétrica e geotérmica [8]. No entanto, apesar do enorme sucesso deste processo, as condições específicas que o viabilizam são difíceis de ser reproduzidas em outros pontos do planeta, uma vez que o calor do processo é basicamente “gratuito”, em que o hidrogênio é produzido localmente a partir da energia elétrica gerada por conversão geotérmica e, obviamente, existe uma elevada disponibilidade de CO<sub>2</sub>. Na verdade, a disponibilidade de CO<sub>2</sub> não é um assunto trivial, uma vez que muitas fontes de emissão consistem em misturas gasosas complexas e geralmente resultam de gases de combustão que precisam de ser purificados antes de passar por um

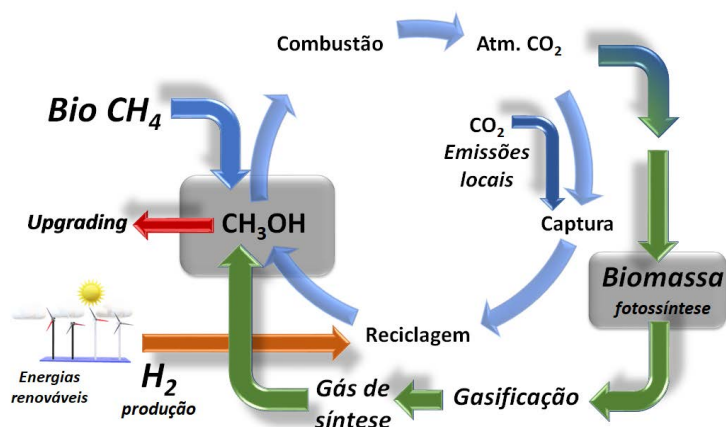
processo de valorização. Por outro lado, a dispersão destas emissões é igualmente um factor que inviabiliza, em muitos casos, a implementação de sistemas de sequestro e transformação. Assim, uma das soluções para a reutilização de CO<sub>2</sub> poderá estar na utilização de fontes mais limpas deste gás que resultam, por exemplo, de processos de produção de bioenergia. Aliás, estas fontes têm sido apontadas como soluções promissoras para a implantação de processos que visem a captura e a valorização do CO<sub>2</sub> [9-11]. A implementação deste tipo de estratégia assume um papel extremamente relevante no atual panorama económico brasileiro, especialmente impulsionado pela indústria do bioetanol. Em 2020, o Brasil alcançou a produção histórica de 35,6 bilhões de litros provenientes de cana-de-açúcar, um acréscimo de 7,5% em relação à colheita de 2018/19 [12]. Neste momento, o Brasil é o segundo maior produtor global de etanol logo atrás dos Estados Unidos, que lideram esta classificação com uma produção anual aproximada de 60 bilhões de litros (dados de 2019) [13]. Se se levar em linha de conta que a razão molar CO<sub>2</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH é 1, consegue-se perspetivar a enorme quantidade de CO<sub>2</sub> produzida durante este processo e cuja esmagadora maioria é descartada na atmosfera. De facto, a utilização deste CO<sub>2</sub> em processos de valorização, especialmente para aqueles que visam a produção de álcoois (e.g. hidrogenação), poderá não só aumentar a produção de biocombustíveis provenientes das fábricas de etanol, mas também reduzir drasticamente as emissões de CO<sub>2</sub> associadas a esta atividade industrial.

Por outro lado, algumas das fábricas de bioetanol queimam bagaço da cana-de-açúcar para produzir energia elétrica, o que significa que uma importante quantidade de calor está disponível e poderá ser usada na eventual transformação catalítica de CO<sub>2</sub>. Deste modo, as condições da indústria brasileira de bioetanol replicam, em certa medida, as condições que permitiram a conversão do CO<sub>2</sub> na Islândia: disponibilidade de fontes sustentáveis de calor e energia e disponibilidade de uma fonte limpa de CO<sub>2</sub>. No entanto, para explorar este enorme potencial é essencial desenvolver um processo eficiente e seletivo para converter o CO<sub>2</sub> em álcoois. Neste âmbito, diferentes estratégias catalíticas têm sido propostas para efetuar a hidrogenação do CO<sub>2</sub> [14,15].

Apesar dos inúmeros conceitos catalíticos desenvolvidos para efetuar a valorização do CO<sub>2</sub>, a catálise heterogênea tem sido uma das estratégias mais estudadas para este efeito [5,6,16]. Este facto deve-se sobretudo ao enorme *know-how* da indústria sobre a implementação, *scale-up* e operação deste tipo de processo catalítico. Neste sentido, a hidrogenação do CO<sub>2</sub> a CH<sub>3</sub>OH (metanol) tem sido um dos processos mais intensamente estudados para a produção de álcoois a partir do CO<sub>2</sub> utilizando catálise heterogênea. Este facto deve-se não só à maior facilidade de formar

este álcool, pois a transformação envolve apenas a hidrogenação direta do  $\text{CO}_2$ , mas também ao facto de o metanol ser considerado uma molécula de plataforma fundamental para integração numa economia circular do carbono [8,17] (Figura 2).

Figura 2 - Economia circular do carbono baseada em  $\text{CO}_2$  utilizando o metanol como molécula de plataforma.



De outra forma, a substituição direta da gasolina por metanol em motores de combustão interna tem sido apontada como uma opção bastante viável para reduzir a utilização dos combustíveis fósseis na mobilidade urbana [18,19]. A ser implementada, esta estratégia poderá ter um impacto importante na melhoria da saúde pública, pois ao contrário do metanol, o uso de combustíveis fósseis é fortemente responsável pela poluição do ar urbano. Este facto é responsável pelo aumento da ocorrência de doenças respiratórias devido à inflamação alveolar, conforme demonstrado por diferentes estudos epidemiológicos [20]. Assim, a economia do metanol derivado de  $\text{CO}_2$  pode contribuir de uma forma importante para a mitigação do efeito de estufa, contribuindo igualmente para melhoria da poluição urbana e da saúde pública. Aliás, a procura de metanol tem crescido apreciavelmente em todo o mundo, sendo essa tendência de crescimento ainda mais evidente na China, onde o governo estabeleceu metas ambiciosas para combater a poluição do ar [21]. Neste contexto, o metanol como combustível ou molécula de plataforma surge como uma das mais promissoras soluções de transição energética. Portanto, o desenvolvimento de novos materiais catalíticos tem sido fortemente dirigido para esta área.

Tal como referido anteriormente, o único processo em grande escala de conversão de  $\text{CO}_2$  em metanol é o Vulcanol®. Este processo utiliza óxido de cobre ( $\text{CuO}$ ), óxido de zinco ( $\text{ZnO}$ ) e/ou óxido de alumínio ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) como catalisadores [22]. Assim, têm sido realizados diversos estudos com o intuito de melhorar a atividade dos catalisadores de  $\text{CuO}$  e  $\text{ZnO}$ . Por exemplo, Huang

*et al.* [23] demonstraram que a adição de dióxido de zircónio ( $\text{ZrO}_2$ ) a um catalisador de  $\text{CuO}$  e  $\text{ZnO}$  permitia melhorar substancialmente a sua conversão e seletividade para metanol (e.g. 32,9% e 45,8% de  $\text{MeOH}$  a 240 °C). Outro bom exemplo que foi descrito por Arena *et al.* [24], consiste na preparação de um catalisador de  $\text{CuO}/\text{ZnO}/\text{ZrO}$  exibindo uma seletividade de 97% para metanol. Contudo, apesar deste resultado positivo, a conversão de  $\text{CO}_2$  foi apenas de 2,7%. Apesar dos esforços para melhorar os catalisadores à base de cobre, estes continuam a exibir duas importantes limitações: a formação significativa de monóxido de carbono ( $\text{CO}$ ) e a baixa seletividade para metanol para altas taxas de conversão [25–27]. De facto, só através de um aumento expressivo da razão  $\text{CO}_2/\text{H}_2$  é possível atingir um alto desempenho para catalisadores baseados em cobre. Por exemplo, os estudos de Bansode *et al.* [28] mostraram que era possível obter uma seletividade de 98% para uma conversão de 95% de  $\text{CO}_2$  caso a razão entre  $\text{CO}_2/\text{H}_2$  fosse de 1:10 e a pressão do sistema fosse de 360 bar. Apesar dos ótimos resultados obtidos nestas condições, o custo do  $\text{H}_2$  tem sido apontado como o principal factor de viabilidade económica do processo de conversão de  $\text{CO}_2$  em metanol [29]. Este facto é válido, mesmo que o  $\text{H}_2$  seja produzido a partir da eletrólise da água e utilizado na proporção de 1:3 [30]. Assim, um processo que utiliza uma razão de  $\text{CO}_2/\text{H}_2$  de 1:10 dificilmente será viável do ponto de vista económico. A procura de um processo altamente seletivo que exiba conversões apreciáveis tem motivado diferentes grupos de investigação a desenvolver novas estratégias catalíticas baseadas em diferentes metais [16,31]. Embora o custo económico dos metais envolvidos no catalisador seja um factor importante para a viabilidade económica de qualquer processo industrial, os catalisadores produzidos a partir de metais mais baratos, como cobre ou zinco, apresentam uma desvantagem importante, relacionada com a sua incompatibilidade com a água ou até mesmo com a humidade presente na mistura gasosa. Aliás, estes são desativados em contacto com a água e com altas pressões parciais de  $\text{CO}_2$  [8].

Todavia, mesmo utilizando os metais nobres comumente ativos em hidrogenações, como Pd, Pt, Ir, Rh ou Ag, a seletividade continua a ser um problema. Este facto é particularmente evidente para taxas de conversão de  $\text{CO}_2$  superiores a 10% onde o  $\text{CO}$  e o  $\text{CH}_4$  (metano) passam a ser os produtos preferencialmente formados [7,32–37]. Este exemplo mostra que a introdução de metais nobres no catalisador nem sempre melhora o seu desempenho catalítico. Deste modo, têm sido avaliadas outras estratégias para resolver esta questão. Por exemplo, há algumas décadas, o rénio em óxido de cério ( $\text{Re}/\text{CeO}_2$ ) e o rénio em dióxido de zircónio ( $\text{Re}/\text{ZrO}_2$ ) foram descritos por Hattori *et al.* [37] na

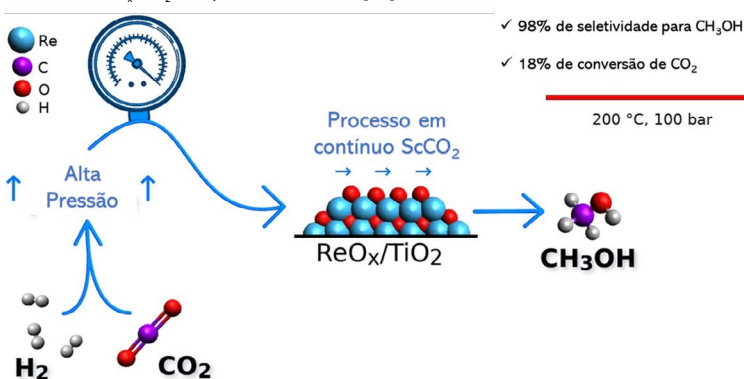
hidrogenação de  $\text{CO}_2$  a metanol. A atenção gerada sobre catalisadores baseados em rênio não foi significativa pois os principais produtos formados foram o CO e o metano. Não obstante, os catalisadores de rênio têm sido testados em diferentes reações. Por exemplo, Braca *et al.* [38] testaram diferentes catalisadores baseados em rênio na hidrogenólise de ésteres fórmicos a metanol. Por outro lado, os catalisadores de rênio têm sido igualmente utilizados na hidrogenação de grupos carbonilo e carboxílico, tanto em catálise heterogênea como homogênea, apresentando ótimos resultados em termos de conversão [39–43]. Mais recentemente, Ting *et al.* [44] descreveram a conversão de  $\text{CO}_2$  a metanol utilizando um catalisador de  $\text{Re}/\text{TiO}_2$  [44]. Neste caso, os autores procederam à conversão do  $\text{CO}_2$  em *batch* utilizando 1,4-dioxano como solvente e uma razão de  $\text{CO}_2/\text{H}_2$  de 1:5 a 150 °C e 60 bar durante 24 h. Nessas condições, obtiveram uma seletividade de 82% para o metanol sendo o monóxido de carbono o produto secundário mais abundante [45].

Para além da melhoria do catalisador, outras abordagens têm sido igualmente testadas com o intuito de melhorar a conversão e seletividade desta reação. Por exemplo, a utilização de altas pressões e temperaturas tem sido uma estratégia bem sucedida para melhorar tanto a conversão como a seletividade para o metanol [46–48]. Por sua vez, a utilização de  $\text{CO}_2$  supercrítico ( $\text{scCO}_2$ ) ( $P_c = 73 \text{ bar}$  e  $31 \text{ °C}$ ) não tem sido particularmente muito estudada na conversão de  $\text{CO}_2$  a metanol através de catálise heterogênea. Evdokimenko *et al.* [49] e Bogdan *et al.* [50] relataram, respetivamente, a hidrogenação de  $\text{CO}_2$  a monóxido de carbono e a metano em condições supercríticas utilizando diferentes catalisadores. Porém, nenhum dos autores estudou a reação abaixo do ponto crítico da mistura, e por isso estes estudos não permitem esclarecer por completo o efeito benéfico das condições supercríticas na taxa de conversão e seletividade. Por outro lado, Kommoß *et al.* [47] realizaram a hidrogenação de  $\text{CO}_2$  a metanol utilizando um catalisador de  $\text{CuO}/\text{ZnO}/\text{Al}_2\text{O}_3$  a 150 bar obtendo uma conversão de aproximadamente 30% com uma seletividade de 30% para metanol. Este resultado mostra que para este catalisador em particular não existe vantagem em realizar esta reação muito acima do ponto crítico.

Recentemente o nosso grupo descreveu um processo de fluxo em condições supercríticas utilizando o catalisador  $\text{ReO}_x/\text{TiO}_2$  (Figura 3) [50]. O uso de uma pressão elevada permitiu que este sistema convertesse uma apreciável quantidade de  $\text{CO}_2$  quase exclusivamente em metanol. Os resultados demonstraram que a 200 °C a seletividade para metanol foi de 98% enquanto a conversão de  $\text{CO}_2$  foi aproximadamente de 18%. O aumento da temperatura para 250 °C levou a um incremento da taxa de conversão ( $\approx 40\%$ ), no entanto

este aumento deveu-se essencialmente à formação de metano. Aliás, até onde sabemos, esta é uma das melhores correlações descritas na literatura entre taxa de conversão e seletividade para metanol, uma vez que os restantes processos descritos que empregam razões  $\text{CO}_2/\text{H}_2$  de 1:4 ou ligeiramente superiores, necessitam de comprometer as taxas de conversão para aumentar a seletividade até estes valores. Por outro lado, este trabalho demonstrou igualmente através de um estudo *in situ*, utilizando espectroscopia de transformada de Fourier de infravermelho de refletância difusa (DRIFTS, do inglês *Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy*), que a produção de metanol seguia a via do formiato ( $\text{HCOO}^*$ ) em vez da via da reação de deslocamento gás-água reversa (RWGS, do inglês *Reverse Water-Gas Shift*) que envolve a formação de uma espécie adsorvida de monóxido de carbono ( $^*\text{CO}$ ).

Figura 3 - Processo de fluxo para hidrogenação do  $\text{CO}_2$  em metanol em condições supercríticas utilizando o catalisador  $\text{ReO}_x/\text{TiO}_2$ . Adaptada da referência [50].



Apesar do conhecimento sobre a conversão de metanol, a produção de álcoois superiores diretamente do  $\text{CO}_2$  teve, até ao momento, sucesso bastante limitado [5,51,52]. Etanol e álcoois superiores são usados para algumas aplicações devido à sua maior densidade energética e poderem gerar produtos mais complexos em vários processos industriais. A ativação do  $\text{CO}_2$  em superfícies catalíticas geralmente passa por duas rotas principais: a rota do formiato, em que o  $\text{CO}_2$  adsorvido é hidrogenado em intermediários de formiato ( $^*\text{HCOO}/^*\text{HCOH}$ ), ou a rota RWGS, em que o  $\text{CO}_2$  adsorvido é dissociado, formando um intermediário de CO adsorvido ( $^*\text{CO}$ ). Os intermediários  $^*\text{HCOO}$  e  $^*\text{CO}$  podem ser potencialmente hidrogenados a metanol ou metano, dependendo do catalisador e das condições de reação. Na verdade, ambas as vias podem ocorrer na mesma superfície do catalisador [37]. No entanto, o intermediário  $^*\text{CO}$ , em vez de ser diretamente hidrogenado, pode reagir com outras espécies adsorvidas, como por exemplo  $^*\text{CH}_3$  ou  $^*\text{HCOO}/^*\text{HCOH}$ , conduzindo a um aumento da cadeia hidrocarbonada seguindo uma rota

mecanística semelhante à síntese de Fischer-Tropsch (FT) [53]. Esses fenômenos estão intimamente ligados à composição do catalisador, ou seja, aos metais ativos, à interação metal-suporte e à estrutura tridimensional do material. Assim, para obter etanol diretamente a partir de CO<sub>2</sub>, é vital que o catalisador favoreça os mecanismos de acoplamento C-C, como a adição de \*CO às espécies \*CH<sub>3</sub> ou \*HCOO/\*HCOOH [54,55]. O trabalho de Caparrós *et al.* [56] é um bom exemplo para ilustrar a importância da interação metal-suporte. Os autores mostraram que através de um processo de fluxo utilizando um catalisador de Pd/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, ≈ 1% de CO<sub>2</sub> poderia ser hidrogenado diretamente a etanol com uma seletividade de 98%, desde que a síntese do catalisador formasse átomos únicos de Pd em vez de nanopartículas. Além disso, mostraram igualmente que a troca da magnetite por outros suportes alterava dramaticamente a seletividade para CO ou desativava totalmente o catalisador.

Por outro lado, as versões modificadas dos catalisadores à base de cobre, tradicionalmente utilizados na síntese de metanol a partir de CO<sub>2</sub>, mostraram igualmente capacidade de hidrogenar CO<sub>2</sub> a etanol. Embora exibam uma conversão geralmente em torno de 20%, são bastante menos seletivos para etanol (≈ 10%) [54]. Por outro lado, a produção de etanol a partir de CO<sub>2</sub> pode igualmente ser realizada com catalisadores à base de ferro e cobalto, que são metais ativos frequentemente utilizados no processo de Fischer-Tropsch [57]. Todavia, estes catalisadores apresentam conversões baixas. De salientar ainda que a combinação de metais tradicionalmente usados na síntese de metanol, como o cobre, com os empregados no processo FT, como o Fe ou Co, têm mostrado resultados promissores. Por exemplo, Takagawa *et al.* [58] mostraram que através de um catalisador de óxido de cobre-ferro era possível obter uma conversão de 44% de CO<sub>2</sub> com uma seletividade para etanol de 19,5% a 300 °C e 70 bar.

Tal como mencionado anteriormente para a conversão de CO<sub>2</sub> a metanol, o rênio tem sido igualmente utilizado como um promotor em catalisadores de FT baseados em cobalto, melhorando quer a sua conversão quer a sua seletividade [59]. Além disso, o rênio foi igualmente testado em combinação com o óxido de ferro na hidrogenação do CO, aumentando a sua seletividade para álcoois [60]. Apesar do custo elevado do rênio (US\$ 1500/kg em 2019), a introdução deste metal tem sido uma tendência crescente dos fabricantes de catalisadores [61]. Por exemplo, em 2018/2019, a procura de catalisadores de rênio foi estimada em nove toneladas por ano, 75% dos quais com utilização em processos de reforma catalítica. O restante foi consumido na produção de catalisadores para a produção óxido de etileno (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O), processos

gás-líquido (GTL, do inglês *Gas-to-Liquids*) e outros usos menores. Este aumento da procura deveu-se ao facto de que a introdução de pequenas quantidades de rênio (0,1-5%) permite melhorar significativamente a performance catalítica, melhorando a conversão, seletividade e estabilidade de diferentes processos, nomeadamente a valorização do CO<sub>2</sub> [61].

Em suma, a valorização do CO<sub>2</sub> em álcoois apresenta-se como uma área bastante promissora para a criação de um ciclo para o CO<sub>2</sub> antropogénico mostrando que moléculas como o metanol ou o etanol podem ser excelentes propostas como blocos de construção para diferentes processos industriais. A perspectiva brasileira neste campo é extraordinariamente atraente pois o etanol também pode ser uma plataforma para a produção de diferentes compostos químicos. Aliás, nos últimos anos tem-se assistido ao ressurgimento da *etanolquímica*, não só pelo facto da indústria do etanol ter ficado mais competitiva em termos de custo, mas também pelo aumento da procura pública por produtos mais seguros e provenientes de recursos renováveis. Um excelente exemplo desse renascimento foi trazido pela empresa química brasileira Braskem, que é o maior produtor global de biopolietileno (bioPET) a partir do etanol. No entanto, para que este cenário seja uma realidade nesta década, deverão ser realizadas melhorias significativas no desenvolvimento dos catalisadores para incrementar sobretudo a seletividade, especialmente no que diz respeito à produção de álcoois superiores.

### Agradecimentos

O autor agradece o apoio financeiro da CAPES, CNPq, FAPESP (2015/14905-0) e da FAPESP/SHELL Brasil por meio do Centro de Pesquisa para Inovação em Gás - RCGI (Projeto FAPESP 2014/50279-4), promovido pela Universidade de São Paulo, e com o apoio da ANP (Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis) por meio do regulamento da taxa de P&D.

### Referências

- [1] J. C. Fyfe, N. P. Gillett, F. W. Zwiers, *Nat. Clim. Chang.* **2013**, 3, 767–769. DOI: 10.1038/nclimate1972.
- [2] M. Huber, R. Knutti, *Nat. Geosci.* **2014**, 7, 651–656. DOI: 10.1038/ngeo2228.
- [3] IEA, “Emissions – Global Energy & CO<sub>2</sub> Status Report 2019 – Analysis – IEA” **2019**. [Online]: [iea.org/reports/global-energy-co2-status-report-2019](http://iea.org/reports/global-energy-co2-status-report-2019) (acedido em 09/01/2021).
- [4] H. Ritchie, M. Roser, “CO<sub>2</sub> and Greenhouse Gas Emissions – Our World in Data,” **2017**. [Online]: [ourworldindata.org/co2-and-other-greenhouse-gas-emissions](http://ourworldindata.org/co2-and-other-greenhouse-gas-emissions) (acedido em 22/03/2021).
- [5] R.-P. Ye, J. Ding, W. Gong, M. D. Argyle, Q. Zhong, Y. Wang, C. K. Russell, Z. Xu, A. G. Russell, Q. Li, M. Fan, Y.-G. Yao, *Nat. Commun.* **2019**, 10, 5698. DOI: 10.1038/s41467-019-13638-9.
- [6] J. Zhong, X. Yang, Z. Wu, B. Liang, Y. Huang, T. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 1385–1413. DOI: 10.1039/c9cs00614a.



- [7] I. U. Din, M. S. Shaharun, M. A. Aloiaibi, A. I. Alharthi, A. Naeem, *J. CO2 Util.* **2019**, *34*, 20–33. DOI: 10.1016/j.jcou.2019.05.036.
- [8] A. Goepfert, M. Czau, J. P. Jones, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7995–8048. DOI: 10.1039/c4cs00122b.
- [9] Q. Zhanga, Nurhayatib, C.-L. Cheng, D. Nagarajan, J.-S. Chang, J. Hu, D.-J. Lee, *Appl. Energy* **2017**, *206*, 364–371. DOI: 10.1016/j.apenergy.2017.08.193.
- [10] N. V. D. Assen, L. J. Müller, A. Steingrube, P. Voll, A. Bardow, *Environ. Sci. Technol.* **2016**, *50*, 1093–1101. DOI: 10.1021/acs.est.5b03474.
- [11] F. D. Meylan, V. Moreau, S. Erkman, *J. CO2 Util.* **2015**, *12*, 101–108. DOI: 10.1016/j.jcou.2015.05.003.
- [12] “Brasil alcança a maior produção de etanol da história — Português (Brasil).” gov.br/pt-br/noticias/agricultura-e-pecuaria/2020/04/brasil-alcanca-a-maior-producao-de-etanol-da-historia (acedido em 17/03/2021).
- [13] “Conab - (ATUALIZADO) - Produção de etanol no Brasil mantém recorde com 33,14 bilhões de litros.” conab.gov.br/ultimas-noticias/2859-producao-de-etanol-no-brasil-mantem-recorde-e-alcanca-33-58-bilhoes-de-litros (acedido em 17/03/2021).
- [14] M. Aresta, A. Dibenedetto, *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2215–2228. DOI: 10.5935/0103-5053.20140257.
- [15] A. H. Braga, P. Vidinha, L. M. Rossi, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2020**, *26*, 100386. DOI: 10.1016/j.cogsc.2020.100386.
- [16] R. Guil-López, N. M. Toledo, J. Llorente, E. Millán, B. Pawelec, J. L. G. Fierro, R. M. N. Yerga, *Materials* **2019**, *12*, 3902. DOI: 10.3390/ma12233902.
- [17] G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2636–2639. DOI: 10.1002/anie.200462121.
- [18] M. Brusstar, M. Stuhldreher, D. Swain, W. Pidgeon, *SAE Technical Papers* **2002**, 2002-01-2743. DOI: 10.4271/2002-01-2743.
- [19] M. B. Çelik, B. Özdaylan, F. Alkan, *Fuel* **2011**, *90*, 1591–1598. DOI: 10.1016/j.fuel.2010.10.035.
- [20] A. Seaton, D. Godden, W. MacNee, K. Donaldson, *Lancet* **1995**, *345*, 176–178. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90173-6.
- [21] C. F. Shih, T. Zhang, J. Li, C. Bai, *Joule* **2018**, *2*, 1925–1949. DOI: 10.1016/j.joule.2018.08.016.
- [22] A. M. Shulenberg, F. R. Jonsson, O. Ingolfsson, K.-C. Tran, *Process for producing liquid fuel from carbon dioxide and water*, Patente U.S. 8198338B2, **2011**. patents.google.com/patent/US8198338B2/en.
- [23] T. J. Huang, H. M. Chen, *Int. J. Hydrog. Energy* **2010**, *35*, 6218–6226. DOI: 10.1016/j.ijhydene.2010.03.082.
- [24] F. Arena, G. Mezzatesta, G. Zafarana, G. Trunfo, F. Frusteri, L. Spadaro, *J. Catal.* **2013**, *300*, 141–151. DOI: 10.1016/j.jcat.2012.12.019.
- [25] W. Cai, P. R. De La Piscina, J. Toyir, N. Homs, *Catal. Today* **2015**, *242*, 193–199. DOI: 10.1016/j.cattod.2014.06.012.
- [26] T. Witoon, N. Numpilai, T. Phongamwong, W. Donphai, C. Boonyuen, C. Warakulwit, M. Chareonpanich, J. Limtrakul, *Chem. Eng. J.* **2018**, *334*, 1781–1791. DOI: 10.1016/j.cej.2017.11.117.
- [27] T. Fujitani, I. Nakamura, S. Ueno, T. Uchijima, J. Nakamura, *Appl. Surf. Sci.* **1997**, *121*–122, 583–586. DOI: 10.1016/S0169-4332(97)00372-3.
- [28] A. Bansode, A. Urakawa, *J. Catal.* **2014**, *309*, 66–70. DOI: 10.1016/j.jcat.2013.09.005.
- [29] T. B. H. Nguyen, E. Zondervan, *J. CO2 Util.* **2019**, *34*, 1–11. DOI: 10.1016/j.jcou.2019.05.033.
- [30] K. Atsonios, K. D. Panopoulos, E. Kakaras, *Int. J. Hydrog. Energy* **2016**, *41*, 2202–2214. DOI: 10.1016/j.ijhydene.2015.12.074.
- [31] M. D. Porosoff, B. Yan, J. G. Chen, *Energy Environ. Sci.* **2016**, *9*, 62–73. DOI: 10.1039/c5ee02657a.
- [32] H. Bahruji, M. Bowker, G. Hutchings, N. Dimitratos, P. Wells, E. Gibson, W. Jones, C. Brookes, D. Morgan, G. Lalev, *J. Catal.* **2016**, *343*, 133–146. DOI: 10.1016/j.jcat.2016.03.017.
- [33] A. Sápi, T. Rajkumar, M. Ábel, A. Efreanova, A. Grósz, A. Gyuris, K. B. Ábrahám, I. Szent, J. Kiss, T. Varga, A. Kukovecz, Z. Kónya, *J. CO2 Util.* **2019**, *32*, 106–118. DOI: 10.1016/j.jcou.2019.04.004.
- [34] S. Tada, F. Watanabe, K. Kiyota, N. Shimoda, R. Hayashi, M. Takahashi, A. Nariyuki, A. Igarashi, S. Satokawa *J. Catal.* **2017**, *351*, 107–118. DOI: 10.1016/j.jcat.2017.04.021.
- [35] S. Li, Y. Xu, Y. Chen, W. Li, L. Lin, M. Li, Y. Deng, X. Wang, B. Ge, C. Yang, S. Yao, J. Xie, Y. Li, X. Liu, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10761–10765. DOI: 10.1002/anie.201705002.
- [36] B. Ouyang, W. Tan, B. Liu, *Catal. Commun.* **2017**, *95*, 36–39. DOI: 10.1016/j.catcom.2017.03.005.
- [37] Z. Xu, Z. Qian, H. Hattori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3432–3437. DOI: 10.1246/bcsj.64.3432.
- [38] G. Braca, A. M. R. Galletti, G. Sbrana, M. Lami, M. Marchionna, *J. Mol. Catal. A Chem.* **1995**, *95*, 19–26. DOI: 10.1016/1381-1169(94)00163-4.
- [39] D. Wei, T. Roisnel, C. Darcel, E. Clot, J. B. Sordais, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 80–83. DOI: 10.1002/cctc.201601141.
- [40] B. K. Ly, B. Tapin, M. Aouine, P. Delichere, F. Epron, C. Pinel, C. Especel, M. Besson, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2161–2178. DOI: 10.1002/cctc.201500197.
- [41] T. Toyao, S. M. A. H. Siddiki, Y. Morita, T. Kamachi, A. S. Touchy, W. Onodera, K. Kon, S. Furukawa, H. Ariga, K. Asakura, K. Yoshizawa, K.-i. Shimizu, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14848–14859. DOI: 10.1002/chem.201702801.
- [42] M. Naruto, S. Agrawal, K. Toda, S. Saito, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 3425. DOI: 10.1038/s41598-017-03436-y.
- [43] A. L. Figueredo, C. S. Costa, M. L. Gothe, L. M. Rossi, R. C. Bazito, P. Vidinha, C. G. Pereira, *Catal. Lett.* **2021**, *151*, 1821–1833. DOI: 10.1007/s10562-020-03433-3.
- [44] X. Dai, J. Bai, D.-t. Li, P. Yuan, T.-g. Yan, L.-x. Kong, W. Li, *J. Fuel Technol. Technol.* **2019**, *47*, 641–648. DOI: 10.1016/S1872-5813(19)30028-3.
- [45] K. W. Ting, T. Toyao, S. M. A. H. Siddiki, K. I. Shimizu, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3685–3693. DOI: 10.1021/acscatal.8b04821.
- [46] H. Reymond, V. A. Blanco, A. Lauper, P. R. von Rohr, *ChemSusChem* **2017**, *10*, 1166–1174. DOI: 10.1002/cssc.201601361.
- [47] B. Kommoß, S. Klemenz, F. Schmitt, E. Hocke, K. Vogel, A. Drochner, B. Albert, B. Etzold, H. G. Vogel, *Chem. Eng. Technol.* **2017**, *40*, 1907–1915. DOI: 10.1002/ceat.201600400.
- [48] B. Tidona, C. Koppold, A. Bansode, A. Urakawa, P. R. Von Rohr, *J. Supercrit. Fluids* **2013**, *78*, 70–77. DOI: 10.1016/j.supflu.2013.03.027.
- [49] N. D. Evdokimenko, A. L. Kustov, K. O. Kim, M. S. Igonina, L. M. Kustov, *Mendelev Commun.* **2018**, *28*, 147–149. DOI: 10.1016/j.mencom.2018.03.012.
- [50] M. L. Gothe, F. J. Pérez-Sanz, A. H. Braga, L. R. Borges, T. F. Abreu, R. C. Bazito, R. V. Gonçalves, L. M. Rossi, P. Vidinha, *J. CO2 Util.* **2020**, *40*, 101195. DOI: 10.1016/j.jcou.2020.101195.
- [51] S. Bai, Q. Shao, P. Wang, Q. Dai, X. Wang, X. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6827–6830. DOI: 10.1021/jacs.7b03101.
- [52] B. B. A. Bediako, Q. Qian, J. Zhang, Y. Wang, X. Shen, J. Shi, M. Cui, G. Yang, Z. Wang, S. Tong, B. Han, *Green Chem.* **2019**, *21*, 4152–4158. DOI: 10.1039/c9gc01185d.
- [53] S. S. Ail, S. Dasappa, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2016**, *58*, 267–286. DOI: 10.1016/j.rser.2015.12.143.
- [54] D. Xu, M. Ding, X. Hong, G. Liu, S. C. E. Tsang, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5250–5260. DOI: 10.1021/acscatal.0c01184.
- [55] C. T. Dinh, F. P. G. De Arquer, D. Sinton, E. H. Sargent, *ACS Energy Lett.* **2018**, *3*, 2835–2840. DOI: 10.1021/acsenenergylett.8b01734.
- [56] F. J. Caparrós, L. Soler, M. D. Rossell, I. Angurell, L. Piccolo, O. Rossell, *J. Llorca, ChemCatChem* **2018**, *10*, 2365–2369. DOI: 10.1002/cctc.201800362.
- [57] Z. He, Q. Qian, J. Ma, Q. Meng, H. Zhou, J. Song, Z. Liu, B. Han, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 737–741. DOI: 10.1002/anie.201507585.
- [58] M. Takagawa, A. Okamoto, H. Fujimura, Y. Izawa, H. Arakawa, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1998**, *114*, 525–528. DOI: 10.1016/S0167-2991(98)80812-4.
- [59] J. Li, G. Jacobs, Y. Zhang, T. Das, B. H. Davis, *Appl. Catal. A Gen.* **2002**, *223*, 195–203. DOI: 10.1016/S0926-860X(01)00752-9.
- [60] M. Komlyama, T. Tsunoda, Y. Ogino, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1986**, *25*, 15–18. DOI: 10.1021/i300021a004.
- [61] “Rhenium — Market Report — Roskill.” rosill.com/market-report/rhenium (acedido em 22/03/2021).

&gt;

**Pedro Vidinha**

*Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, Sustainable Carbon Group.*

É Professor Doutor no Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP), Brasil. Desenvolve o seu trabalho de investigação no *Research Center for Gas Innovation (RCGI)* da Universidade São Paulo na área de valorização de

CO<sub>2</sub>. Desde 2021 é vice-cordenador do Programa *Carbon Capture and Utilization (CCU)* coordenado pelo RCGI e financiado pelo consorcio FAPESP-SHELL. Além disso, é membro do *Synthetic and Systems Biology Center (S2B)* da Universidade São Paulo (USP).  
pvidinha@iq.usp.br  
ORCID.org/0000-0002-3907-4969

# Magalhães e a Química – Reflexos Indiretos<sup>i</sup>

>  
Sérgio P. J. Rodrigues

**Magalhães and Chemistry – Indirect Reflexes.**  
*This work refers to some aspects of Fernão de Magalhães' journey, which was continued by Juan Sebastián Elcano, after Magalhães' death. In 2021, five hundred years passed of this journey, which began in 1519 and ended in 1521, one sees that it contributed in various ways to the development of modern culture and science, in particular Chemistry.*

*Este trabalho refere alguns aspetos da viagem de Fernão de Magalhães, a qual foi continuada por Juan Sebastián Elcano, após a morte de Magalhães. Em 2021, passados quinhentos anos dessa viagem que começou em 1519 e terminou em 1521, constata-se que esta contribuiu de várias formas para o desenvolvimento da cultura e da ciência modernas, em particular da Química.*

## Introdução

Como referem vários autores [1-3], Fernão de Magalhães não pretendia provar que a Terra era redonda (isso já se sabia há muito tempo), nem fazer a viagem de circun-navegação (tinha ordens para voltar pelo mesmo caminho). O objetivo da expedição, firmado através de um contrato (*capitulação*) bem conhecido, era ir até às Ilhas Molucas por oeste, mostrar que estas ilhas estavam do lado castelhano do mundo (dividido pelo tratado de Tordesilhas em 1494), adquirir especiarias e voltar pelo mesmo caminho. Porém, as Ilhas Molucas situavam-se no lado português, Fernão de Magalhães morreu antes de lá chegar e a expedição não deu lucro. No entanto, de qualquer das formas, Magalhães terá sido o primeiro homem a dar a volta ao mundo, embora em duas etapas. De facto, nesta viagem foi de Sevilha até às Filipinas, onde já tinha estado perto numa anterior ocasião ao serviço de Portugal.

Sabe-se muito sobre a expedição de Fernão de Magalhães [1], mas há também bastantes mitos e mal-entendidos à volta desta viagem e dos seus protagonistas. Já foram assinalados alguns deles: os objetivos e os resultados financeiros da viagem. Outros são o papel de Fernão de Magalhães e os pormenores da viagem. Não há qualquer indicação consistente de que Magalhães seria um espião ao serviço do rei de Portugal. O que se sabe é que foi considerado na altura um traidor [2,3]. Mas também se sabe que era relativamente normal procurar fortuna noutros países, como terá acontecido nos casos do próprio e de Rui Faleiro, que o acompanhou na preparação da viagem, ao

verem recusadas as suas pretensões em Portugal [2,3].

Também há muitos mitos sobre a mortalidade na viagem e sobre o escorbuto, sobretudo na travessia do Oceano Pacífico. É relevante assinalar que a viagem de Magalhães foi muito bem documentada por Antonio Pigaffeta e que Magalhães teve um excelente biógrafo em Stephan Zweig, o que fez com que a expedição tivesse um grande impacto [1]. Também há excelentes trabalhos de divulgação sobre a viagem de Magalhães e sobre os seus protagonistas [2-9].

A expedição era verdadeiramente internacional (espanhóis, dos quais bastantes andaluzes, bascos e asturianos, portugueses, italianos, dos quais muitos genoveses, franceses, dos quais bastantes bretões, gregos, flamengos, alemães, africanos, um goês, um malaio e mestiços) [1,2] e havia uma parte de investimento privado (a coroa espanhola financiou 77% dos custos, sendo os restantes 23% assumidos por privados) [2,3].

Há vários momentos em que a política e a sorte conduziram as descobertas marítimas, como é bem conhecido. E é possível assinalar momentos em que ocorreram avanços científicos sem serem referidas as contribuições dos navegadores portugueses. Por exemplo, a proposta dos métodos mecânicos para medição das longitudes costuma ser atribuída aos ingleses, mas já os portugueses e outros navegadores usavam vários destes métodos [10]. Em particular, os métodos astronómicos e mecânicos usados por Magalhães, e já antes pelos navegadores portugueses, permitiam medir razoavelmente a longitude. A expedição de Ma-

galhães tinha como objetivos verificar que as Molucas estariam do lado espanhol do tratado de Tordesilhas, mas pensa-se que o navegador percebeu que afinal estavam do lado português quando chegou às Filipinas, que estavam mais ou menos à mesma longitude [2].

A relação entre o escorbuto e os alimentos frescos era provavelmente também conhecida dos navegadores portugueses. É possível verificar este facto de forma indireta em vários documentos da época e na famosa obra “Peregrinação” de Fernão Mendes Pinto, em que se refere que assim que os navegadores atracavam nalgum local procuravam frutas e lhes serviam sumos. Para a história ficou que terá sido o capitão Cook e o seu médico Lindt que descobriram a importância do consumo de produtos frescos usando o método científico [11], mas há várias formas de analisar esta questão. É, no entanto, importante referir que foram essencialmente os franceses e os ingleses a desenvolver métodos de publicação e discussão dos resultados científicos que se tornaram regra na ciência.

Chandeigne refere 146 nomes de marinheiros que morreram na viagem de Magalhães, tendo esta à partida 237 pessoas [1]. Isto mostra que não houve uma mortalidade tão exagerada como se refere. Embora só tivesse chegado uma nau com 18 sobreviventes a Sevilha, muitos marinheiros regressaram de outra forma (desertaram ou foram feitos prisioneiros pelos portugueses antes de voltar) [1]. Além da indicação de escorbuto, se considerarmos que todas as mortes que não têm indicação da causa (ou seja, tirando as execuções judiciais, os ferimentos, os afogamentos e várias doenças que não o escorbuto, entre outras) seriam devidas ao escorbuto (o que é manifestamente exagerado), há 79 mortes devido a esta doença, ou seja 54% dos óbitos. Considerando apenas o período em que é referido que o escorbuto dizimou a tripulação, observa-se a ocorrência de 34 mortes, o que corresponde a 23% (e mesmo neste caso pode ser exagerado). Ou seja, embora o escorbuto fosse terrível, incapacitante e doloroso, muitas vezes não causava a morte e era evitável. Portanto, os números mostram que é excessivo referir que as tripulações pereceram devido ao escorbuto. É curioso ser referido que a tripulação foi dizimada pelo escorbuto apenas à saída das Molucas. Na travessia do Oceano Pacífico, Chandeigne [1] refere 11 mortos. Ou seja, não foi na travessia do Pacífico que ocorreram mais mortes, mesmo que se pense que todas elas seriam devidas ao escorbuto. Este facto mostra de forma indireta que Fernão de Magalhães sabia o que fazer para minimizar esta doença. Ou então, talvez tivesse tido sorte e Elcano não soubesse ou tenha tido azar...

Estes resultados em relação ao escorbuto podem ser vistos como danos colaterais do amadorismo que rodeou o início dos descobrimentos marítimos. E também de uma certa e natural reserva. Mas não se faça disso toda

uma teoria. Embora os navegadores portugueses possam ter sabido mais do que se pensa, em particular com base no seu conhecimento empírico, não se encontram muitos registos. Mas, atualmente, a teoria do segredo sistemático de Jaime Cortesão [12] foi rebatida por vários autores [13], mas ainda é por vezes evocada [14], mesmo sabendo-se bastante sobre as condições das viagens marítimas (e.g. [15]). Os portugueses eram supostamente avessos a escrever e desconfiados em relação à escrita. D. João de Castro e Garcia da Orta pagaram por isso, o primeiro queimado depois de morto e o segundo tendo de fugir. A inquisição e as perseguições acabaram por contribuir negativamente, infelizmente. Essa falta atual de registos escritos, associada, talvez, a várias dominações, invasões e guerras que se deram ao longo da história, fizeram com que muitos possíveis feitos dos portugueses tenham sido fantasiados ou esquecidos.

Outro exemplo foram as viagens dos jesuítas. Os padres portugueses foram os primeiros a chegar e a escrever sobre os Himalaias, mas, depois de um hiato, surgiram os ingleses. Neste caso, entram outros fatores, como a expulsão dos jesuítas e o facto da escrita destes padres ter objetivos muito particulares. Somando a perseguição aos interesses dos jesuítas, os seus feitos estavam votados a ser esquecidos.

Com a Índia e o chá passou-se algo parecido, mas com muita fantasia pelo meio. Uma princesa portuguesa casou com um rei inglês e teria supostamente como dote a Índia e o chá. Não é bem assim, Catarina de Bragança gostava de beber chá, parece. No século XVI os portugueses dominavam boa parte da Índia e as Molucas, mas foram lentamente perdendo o domínio para outros. O mesmo se passou com África e com as expedições científicas. Além das fantasias patrióticas já referidas, os ingleses convenceram muitos intelectuais portugueses de que estes nada sabiam e que nada faziam, o que não deixa de ser interessante. Se, por um lado, havia indignações patrióticas, por outro os portugueses acreditavam serem inferiores (como nação). Para isso também concorreram a suposta aversão à escrita, a pilhagem pelos franceses e ingleses, as perseguições religiosas, mas sobretudo algum azar. Os portugueses não deixaram bem documentados os seus feitos nem criaram escola.

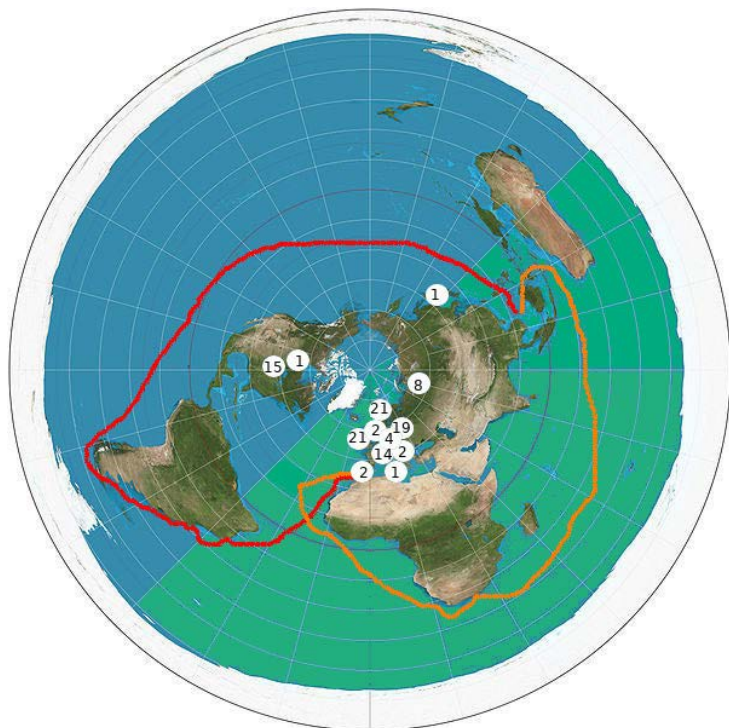
Obviamente, foram os franceses e os ingleses, como já foi referido, que aperfeiçoaram a publicação científica, que melhoraram muito os métodos usados, que deram o início à revolução industrial, entre outras coisas. Nada disso está em causa, mas a abertura ao desconhecido e o conhecimento baseado na experiência são devidos às navegações iniciadas pelos portugueses.

Esta longa introdução parece não ter relação com a Química, mas tem. O desenvolvimento desta ciência, embora tendo sido relativamente tardio em relação ao da física e ao da astronomia, por exemplo, acaba por dever muito às descobertas marítimas.

### Química e a viagem de Fernão de Magalhães

Na Figura 1 pode ver-se a repartição do mundo que se seguiu ao tratado de Tordesilhas e a viagem de Magalhães realizada ao redor do mundo ao longo de três anos e de cerca de 69800 quilómetros [1]. Estão assinalados os percursos seguidos por Magalhães e o fim da viagem de circum-navegação terminada por Elcano. Na mesma imagem é indicado o número de prémios Nobel da Química por nacionalidade. Como se pode verificar, não há aparente relação entre eles. Embora a maioria dos prémios Nobel pareça estar do “lado” português, é também óbvio que a maioria destes se encontra na “velha” Europa, havendo poucos no Novo Mundo. Encontramos um número razoável (15) nos Estados Unidos da América, um no Canadá e outro no Japão (que se estende pelas duas partes). Vemos assim que a viagem não originou prémios Nobel nos locais onde passou, embora tenha contribuído para espalhar a ciência como a conhecemos hoje a todo o mundo.

Figura 1 - Viagem de circum-navegação de Magalhães e número de prémios Nobel da Química por nacionalidade. A verde está o “lado” português do mundo de acordo com o Tratado de Tordesilhas; a azul está o “lado” espanhol. A viagem conduzida por Magalhães está assinalada a encarnado e a continuação por Elcano a laranja.



Magalhães não esteve relacionado com a descoberta de nenhum elemento químico, exceto no que concerne à ideia de que é possível descobrir e inventar coisas novas. Os descobrimentos e as viagens marítimas acabaram por ter uma grande influência no desenvolvimento da ciência, em particular em quatro aspetos: (1) os comentários antigos e atuais podem ser importantes, mas têm de ser vistos com pensamento crítico; (2) no

universo podem ser descobertas e inventadas coisas novas e que estas são semelhantes noutros locais e seguem as mesmas leis; (3) para se confirmar um facto, tem de se observar e fazer experiências sobre ele, não bastando comentar; (4) o conhecimento deve ser escrito e aberto para ser verificado (o que inicialmente possa ser uma vaidade e uma forma de afirmação das nações, acaba por se tornar uma das pedras de toque da ciência moderna). É por isso que, por exemplo, existe ceticismo em relação a informações fantasistas (gigantes e outros monstros), mas há abertura em relação à descoberta de novas plantas e animais e que consideremos normal fazer investigação aqui e no outro lado do mundo e comunicar os resultados, e muitos outros exemplos de recolha e partilha de informação científica que hoje nos parecem normais, mas na altura não o eram.

Voltando à baixa incidência de escorbuto na travessia do Oceano Pacífico da expedição liderada por Magalhães, uma das explicações para haver poucas vítimas desta doença seriam as conservas feitas em vinagre, no Estreito de Magalhães, de um aipo selvagem rico em vitamina C [1]. Não é muito claro de que aipo se tratava, mas há algumas propostas, provavelmente *Aipum prostratum* [16,17]. Na expedição do capitão Cook batizaram um aipo como *Aipum anti-scorbuticum* por ter ação anti-scorbútica. Infelizmente, as conservas em vinagre fazem desaparecer rapidamente a vitamina C e, portanto, para esse resultado devem ter concorrido outras contribuições ou circunstâncias. Em qualquer dos casos, o que se sabe é que a mortalidade foi muito baixa. Atualmente, o que se faria seriam estudos experimentais, preservando as cobaias humanas.

Embora o vinagre de vinho ou de cidra tenha muito pouca quantidade de vitamina C e façam desaparecer rapidamente o ácido ascórbico dos produtos alimentares que são conservados na sua presença, o vinagre de palma apresenta uma razoável quantidade desta molécula (até aumenta a sua concentração em relação à existente no produto original) e provavelmente não elimina a vitamina C dos alimentos nele conservados (e.g. [18-20]). No Brasil obtinham-se vinagres de várias plantas e pode vir daí o vinagre mais rico em vitamina C e a sua ação na luta contra o escorbuto, se consumido durante a expedição.

### Resultados de longo prazo da viagem de Fernão de Magalhães

Escreve Vitorino Magalhães Godinho em 1990 que “sem os descobrimentos não se teria industrializado o mundo” [21]. A afirmação é muito pertinente, embora algo tautológica como toda a história que busca antecedentes, mas há vários aspetos da ciência e da tecnologia a considerar. A autoria e a aplicação são muito voláteis. Se uma pessoa ou nação não descobre ou inventa, outras vão fazê-lo, mais tarde ou mais cedo. E uns podem beneficiar das descobertas e invenções dos outros, como é óbvio. A

história está cheia destes casos. Claro que há descobertas e invenções (processos e moléculas que tiveram papéis decisivos na história do mundo [22]) com marcas pessoais e nacionais na ciência e na tecnologia, até por serem atividades humanas, mas a regra é muito mais geral.

A viagem de Magalhães teve grande influência na cultura. Há uma revista científica, uma universidade, lugares geográficos e astronómicos, ruas e praças, estátuas, está indicada para a UNESCO como património da humanidade, há sondas espaciais e marítimas, equipamentos vários, um computador, escolas, inspirou e inspira programas educacionais, concursos científicos e projetos, o que demonstra bem a influência no desenvolvimento da Ciência e da Tecnologia e o seu papel na motivação e inspiração das gerações posteriores. No que concerne à tabela periódica, embora não seja diretamente relacionado, é relevante referir a ideia de circularidade e continuidade expressa visualmente pelas tabelas circulares [23,24].

### Conclusão

A viagem de Fernão de Magalhães teve grande influência na cultura, como foi referido. Esta viagem está, no entanto, rodeada de mitos e mal-entendidos. Nada indica que Magalhães fosse um espião ao serviço de Portugal e

temos a certeza de que o objetivo da viagem não era a circum-navegação da Terra. A viagem não deu lucro e o escorbuto não terá tido um papel decisivo na morte dos marinheiros, sobretudo na travessia do Oceano Pacífico. Esta viagem fez parte de todo um ambiente que propiciou o avanço da ciência moderna, e também da Química, como a conhecemos hoje. Mostrou que há algo de novo para descobrir e inventar e que a descoberta acontece, muitas vezes, por acaso, quando se investigam outros assuntos; que as leis da física e da química se aplicam em todos os locais e não são arbitrarias; que o método experimental ligado a teorias que se vão confirmando é fundamental; que a informação e disseminação dos resultados é aditiva, avançando a ciência por construção a partir dos resultados anteriores, e que as teorias anteriores são sempre passíveis de revisão. Em muitos casos podem ser integradas como casos particulares, outras vezes não se ajustam à realidade e são abandonadas.

### Agradecimentos

O Centro de Química de Coimbra (CQC) é apoiado pela Fundação para Ciência e a Tecnologia (FCT), Portugal, através dos projetos UIDB/00313/2020 e UIDP/00313/2020. O autor agradece as sugestões e comentários dos revisores e editores.

### Notas

<sup>1</sup> Este trabalho é baseado numa palestra realizada pelo autor nas comemorações do Ano Internacional da Tabela Periódica (AITP).

### Referências

- [1] M. Chandeigne (ed.), "A viagem de Fernão de Magalhães: a relação de Antonio Pigafetta (1519-1522)", Imprensa Nacional Casa da Moeda, Lisboa, **2020**.
- [2] L. F. R. Thomaz, "O drama de Magalhães e a volta ao mundo sem querer", Gradiva, Lisboa, **2018**.
- [3] J. M. Garcia, "Fernão de Magalhães - Herói, Traidor ou Mito", Manuscrito, Lisboa, **2018**.
- [4] G. Cadilhe, "Nos passos de Magalhães", Oficina do Livro, Lisboa, **2008**.
- [5] J. M. Garcia, "Fernão de Magalhães - Lisboa e o início da Mundialização", Câmara Municipal de Lisboa, **2018**.
- [6] Visão História, "Fernão de Magalhães: A primeira volta ao mundo", fevereiro de **2020**.
- [7] J. P. O. Costa, "National Geographic" (edição portuguesa), setembro de **2019**, pp. 2-23.
- [8] E. Lira, "National Geographic" (edição portuguesa), outubro de **2019**, pp. 74-88.
- [9] P. O. Simões, *História* **2019**, 22, 62-73.
- [10] F. B. Figueiredo, *Gaz. Mat.* **2014**, 173, 26-35. [gazeta.spm.pt/fichaartigo?id=453](http://gazeta.spm.pt/fichaartigo?id=453).
- [11] R. Collier, *Can. Med. Assoc. J.* **2009**, 180, 23-24. DOI: 10.1503/cmaj.081879.
- [12] J. Cortesão, "A política de sigilo nos descobrimentos", Comemorações do Quinto Centenário da Morte do Infante D. Henrique, Lisboa, **1960**.
- [13] F. C. Domingues, *Mare Liberum*, **1990**, 1, 105-116.
- [14] M. S. Rosa, "Portugal e o segredo de Colombo", Alma dos Livros, Lisboa, **2019**.
- [15] F. C. Domingues (Coord.), "Navios, Marinheiros e Arte de Navegar 1500-1668", Academia da Marinha, Lisboa, **2012**.
- [16] P. V. Gómez (Ed.), "Em búsqueda de las especies. Las plantas de la expedición Magallanes-Elcano (1519-1522)", CSIC, Madrid, **2020**.
- [17] T. N. Carvalho, *Magallánica* **2020**, 7, 288-314. [fh.mdp.edu.ar/revistas/index.php/magallanica/article/view/4839](http://fh.mdp.edu.ar/revistas/index.php/magallanica/article/view/4839).
- [18] D. K. Salunkhe, S. K. Pao, G. G. Dull, W. B. Robinson, *CRC Crit. Rev. Food Tech.* **1973**, 4, 1-38. DOI: 10.1080/10408397309527152.
- [19] S. Ghosh, R. Chakraborty, A. Chatterjee, U. Raychaudhuri, *J. Inst. Brew.* **2014**, 120, 550-558. DOI: 10.1002/jib.153.
- [20] T. Xia, B. Zhang, W. Duan, J. Zhang, M. Wang, *J. Funct. Food* **2020**, 64, 103681. DOI: 10.1016/j.jff.2019.103681.
- [21] V. M. Godinho, "Mito e Mercadoria, utopia e prática de navegar - séculos XIII-XVIII", Difel, Lisboa, **1990**.
- [22] J. P. Le Couteur, J. Burreson, "Napoleon's buttons: 17 molecules that changed history", Jeremy Teacher, New York, **2004**.
- [23] G. N. Quam, M. B. Quam, *J. Chem. Educ.* **1934**, 11, 288-297. DOI: 10.1021/ed011p288.
- [24] E. Scerri, "The Periodic Table: Its Story and Its Significance" 2<sup>nd</sup> ed., Oxford University Press, **2019**.

>

### Sérgio P. J. Rodrigues

*Centro de Química de Coimbra, Universidade de Coimbra.*

Sérgio P. J. Rodrigues é professor auxiliar no Departamento de Química da Universidade de Coimbra, Portugal. A sua área de investigação é a química teórica e computacional e as suas aplicações em química ambiental, astroquímica e química medicinal.

Tem também interesse pelo ensino e história da química, assim como pela divulgação e comunicação de ciência. Em 2019 fez parte da comissão das comemorações do Ano Internacional da Tabela Periódica (AITP) organizada pela SPQ.

[spjrodrigues@ci.uc.pt](mailto:spjrodrigues@ci.uc.pt)  
ORCID.org/0000-0002-4640-7039

SECRETARIADO NACIONAL  
DA INFORMAÇÃO,  
CULTURA POPULAR  
E TURISMO

2.ª Repartição — 1.ª Secção

ESTUDOS E DIFUSÃO  
DE INFORMAÇÕES

Arquivo Fotográfico

CHAPA N.º 10296

Classificação III - 7

Fotógrafo AFARI, Ltda.

Observações 211.5330

Formato 9 X 12

N.º 10

ANALISE

GRAVURA

- MAGALHÃES, FER-

- NUNO DE

- ILHAS FILIPINAS

- MONARQUIA



Legenda: Desembarque de Fernão de Magalhães, na Ilha de Cebú, nas  
Filipinas. Gravura do Séc. XVII.

# Quimiofilatelia



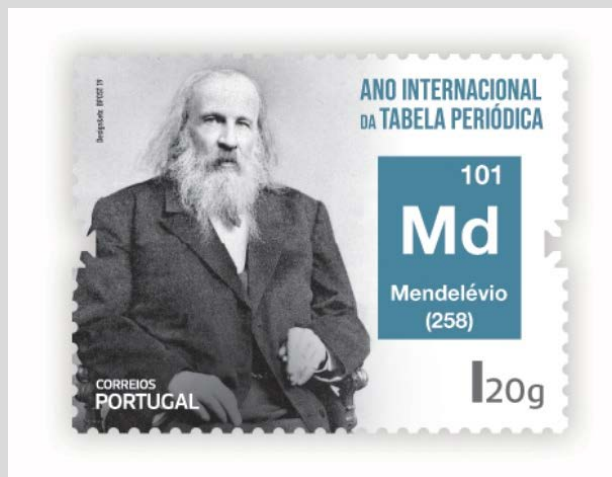
O primeiro selo postal adesivo a ser usado num serviço postal público data de 1 de maio de 1840. O famoso *Penny Black*, começou a circular no Reino Unido e tinha como imagem o perfil da Rainha Vitória. A partir desta altura os selos começaram a atrair a atenção de colecionadores (e não só) pela singularidade do seu simbolismo e grafismo diverso. Ao longo dos séculos, múltiplos eventos, personalidades e temáticas ficaram imortalizados em selos em todo o planeta! A química em particular não é exceção. São diversos os selos que abordam a temática da química, também em Portugal. Espero que tenham ficado curiosos para descobrir os selos da química!

Veja mais em [publications.iupac.org/ci/indexes/stamps.html](https://publications.iupac.org/ci/indexes/stamps.html).

>

Vasco Bonifácio

[vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt](mailto:vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt)

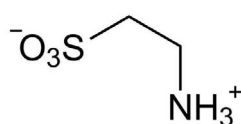
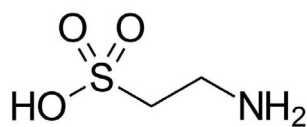


Emissão filatélica sobre o Ano Internacional da Tabela Periódica em 2019. Crédito: CTT.



## Química em Blocos

**Taurine** |  $C_2H_7NO_3S$



**REACTION CHAMBER**

Crédito: @reactionchamber

*Reaction Chamber* é uma conta do Instagram que mostra a química que nos rodeia. Um exemplo selecionado é a taurina, um dos ácidos aminossulfónicos mais abundantes no nosso cérebro, medula espinal, coração, músculos, retina e em quase todos os tecidos do nosso corpo! Esta pequena molécula pode ser encontrada de forma natural na carne, no peixe e derivados do leite, incluindo o humano. A taurina também está disponível como suplemento alimentar e popularizou-se através da bebida energética *Red Bull*. É caso para dizer: a química dá-te asas!

Veja mais em [instagram.com/reactionchamber](https://www.instagram.com/reactionchamber).

>

Vasco Bonifácio

[vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt](mailto:vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt)

# O Escorbuto e a Vitamina C

&gt;

**Marta Piñeiro**

mpineiro@qui.uc.pt

&gt;

**Paulo Mendes**

pjgm@uevora.pt

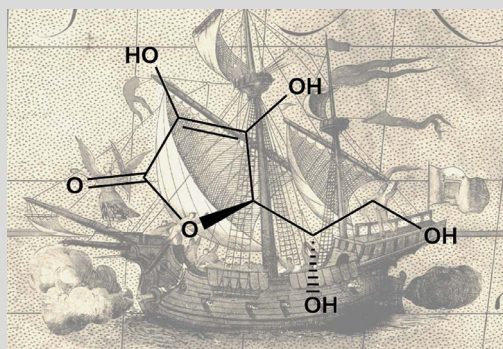
O escorbuto é uma doença causada pela deficiência de vitamina C, que é necessária para a formação de colagénio no organismo. O corpo humano não consegue sintetizar a vitamina C, pelo que deve ser adquirida através do consumo de alimentos frescos, nomeadamente frutas e legumes. A incidência do escorbuto ficou historicamente associada à época dos Descobrimentos e às prolongadas viagens marítimas, nomeadamente na viagem de circum-navegação de Fernão de Magalhães, onde os marinheiros se encontravam privados de produtos frescos. Os sintomas mais comuns do escorbuto são a fraqueza, as dores musculares, a irritabilidade, as hemorragias na derme e nas gengivas, os edemas nas articulações e a dificuldade de cicatrização dos tecidos. Em situações graves, a doença provoca a morte. Os efeitos do escorbuto no organismo provocaram uma imagem terrível, não apenas entre os marinheiros, mas também na população em geral. Esta imagem pode ser revisitada nos versos de Camões n'Os Lusíadas (Canto V, LXXXI-LXXXII):

*E foi que de doença crua e feia, / A mais que eu nunca vi, desampararam / Muitos a vida, e em terra estranha e alheia / Os ossos para sempre sepultaram. / Quem haverá que, sem o ver, o creia? / Que tão disformemente ali lhe incharam / As gengivas na boca, que crescia / A carne e juntamente apodrecia.*

*Apodrecia c' um fétido e bruto / Cheiro, que o ar vizinho inficionava. / Não tínhamos ali médico astuto, / Cirurgia sutil menos se achava; / Mas qualquer, neste ofício pouco instructo, / Pela carne já podre assi cortava / Como se fora morta; e bem conzinha, / Pois que morto ficava quem a tinha.*

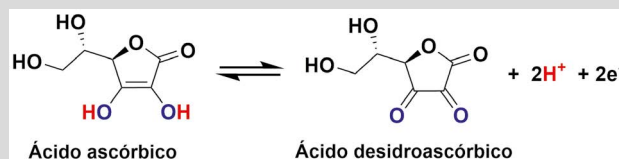
O tratamento desta doença é relativamente simples, baseando-se na recuperação das doses adequadas de vitamina C no corpo humano através da ingestão de suplementos vitamínicos e na mudança de hábitos alimentares. Na atualidade, o escorbuto é uma doença de baixa incidência, estando os casos diagnosticados associados a dietas alimentares pouco saudáveis.

A vitamina C é ácido ascórbico, um sólido cristalino branco, inodoro e hidrossolúvel, de ocorrência natural.



O nome *ascórbico* é derivado de “a” que significa “não, sem” e “*scorbutus*” (escorbuto ou *scurvy* em inglês), a doença causada pela sua deficiência. É uma molécula quiral que existe sob a forma de dois enantiómeros (só a forma *L* possui atividade biológica).

O ácido ascórbico tem capacidades antioxidantes sendo, portanto, um agente redutor. A sua capacidade antioxidante deriva da sua facilidade em oxidar-se, transformando-se em ácido desidroascórbico, por reação com oxigénio ou com espécies radiculares.



Devido à sua capacidade antioxidante, protege outras moléculas de serem oxidadas. Por exemplo, quando se adicionam algumas gotas de limão (rico em ácido ascórbico) a uma maçã acabada de cortar, diminui-se a velocidade do processo de oxidação das moléculas na superfície exposta da maçã, conseguindo-se retardar o seu escurecimento e manter o seu aspeto apetitoso durante mais tempo. São estas propriedades que fazem com que o ácido ascórbico tenha uma importância fundamental na indústria alimentar, sendo utilizado como conservante. É frequente encontrá-lo em muitos alimentos como aditivo (possui o código E300). Por exemplo, na página da Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) pode-se encontrar a seguinte informação: *E300 – Ácido ascórbico (ou vitamina C): antioxidante em soluções aquosas e emulsões lipídicas, evita o escurecimento de frutos e sumos, preserva a cor da carne e utiliza-se como melhorante da farinha; ocorre naturalmente em muitos frutos e vegetais frescos, sendo também produzido comercialmente por síntese biológica ou química; é bem tolerado, não apresentando efeitos adversos em doses usuais, mas em doses altas pode provocar diarreia e erosão dentária; doses superiores a 10 g por dia levam à formação de pedras renais em pessoas suscetíveis.*



Como se observa, esta pequena molécula, cuja ausência tantos problemas provocou nas viagens marítimas, é essencial para a conservação dos alimentos e para a nossa saúde. Através do consumo de alimentos frescos e ricos nesta molécula, nomeadamente morangos, laranjas, frutos tropicais, bróculos, pimentos, cajús, salsa, espinafres, entre outros, estamos a contribuir para melhorar as condições da *viagem* que é a vida, que se quer longa. Mas sempre condimentada pela presença da Química...entre nós.

#### Saiba mais em:

Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, *Aditivos alimentares*, [asae.gov.pt/seguranca-alimentar/aditivos-alimentares/antioxidantes.aspx](http://asae.gov.pt/seguranca-alimentar/aditivos-alimentares/antioxidantes.aspx) (acedido em 11/06/2021).

Sapo Lifestyle, [lifestyle.sapo.pt/saude/noticias-saude/artigos/500-anos-depois-o-escorbuto-esta-de-volta-a-culpa-e-das-dietas-pouco-variadas](http://lifestyle.sapo.pt/saude/noticias-saude/artigos/500-anos-depois-o-escorbuto-esta-de-volta-a-culpa-e-das-dietas-pouco-variadas) (acedido em 11/06/2021).

Café com química, *Química da Vitamina C*, [youtube.com/watch?v=cD6yRNujKoQ](https://www.youtube.com/watch?v=cD6yRNujKoQ) (acedido em 11/06/2021).

World of molecules, *Vitamin C Molecule*, [worldofmolecules.com/antioxidants/vitaminC.htm](http://worldofmolecules.com/antioxidants/vitaminC.htm) (acedido em 11/06/2021).

S. Murad, D. Grove, K. A. Lindberg, G. Reynolds, A. Sivarajah, S. R. Pinnell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, 78, 2879-2882. DOI: 10.1073/pnas.78.5.2879.

Luís de Camões, *Os Lusíadas*, Livraria Civilização Editora, Barcelos, **1999**.

# À Procura das Especiarias: o Cravinho

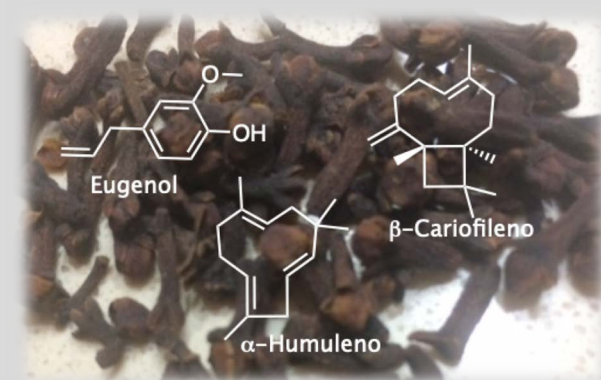
>

Marta Piñeiro

[mpineiro@qui.uc.pt](mailto:mpineiro@qui.uc.pt)

Conta a história que a luta pelo controlo do comércio de especiarias foi a grande motivação impulsionadora da viagem de circun-navegação de Fernão de Magalhães. No século XV, o comércio das especiarias era dominado por mercadores de Génova e Veneza. As especiarias, vindas do Oriente pelo mar Mediterrâneo, eram vendidas a *preço de ouro* nas cidades europeias. Entre as mais importantes, destacavam-se a pimenta, a canela, o gengibre, a noz-moscada e o cravinho. Na época dos Descobrimientos, em particular com a descoberta do caminho marítimo para a Índia pelo navegador Vasco da Gama, Portugal consolidou o domínio das rotas comerciais. As especiarias, raras e caras, eram bens valiosos chegando a valer mais do que o ouro. A comercialização destes bens preciosos, entre outros, possibilitou o financiamento necessário a Portugal para a epopeia dos Descobrimientos.

Segundo L. F. R. Thomaz no seu livro *O Drama de Magalhães e a Volta ao Mundo sem Querer*, o cravinho, hoje comparado ao café (que, depois do petróleo, é a segunda mercadoria do comércio internacional), era das especiarias mais caras (mais do que a pimenta e o gengibre) no século XVI, sendo consumido na Pérsia, China e Índia. O cravinho, também conhecido por cravo-da-índia, é o botão floral seco de uma árvore (*Syzygium aromaticum*), originária das ilhas Molucas (atualmente parte da Indonésia), que pode atingir os 8 a 10 m de altura. Para além da sua utilização



como tempero, o cravinho também era utilizado para evitar infestações de formigas, e o seu óleo tem diversas aplicações terapêuticas relacionadas com os seus diversos componentes.

A composição do óleo de cravinho, que pode ser obtido por destilação simples, por arraste de vapor ou por extração com solventes (também utilizando dióxido de carbono supercrítico,  $scCO_2$ ), depende da origem, da preparação e da forma de extração, mas apresenta sempre o mesmo componente principal, o eugenol (4-alil-2-metoxifenol), em proporções entre 70-90%. É a este composto que se associa o aroma característico do cravinho e várias das suas propriedades terapêuticas. Dos botões secos extrai-se 15-20% de óleo essencial, sendo a maior parte eugenol. Um quilograma de cravinho origina aproximadamente 150 mL de eugenol. O  $\beta$ -cariofileno e o  $\alpha$ -humuleno são dois constituintes minoritários do cravinho. O primeiro é responsável pela atividade inseticida do

cravinho enquanto que o segundo é responsável pelas propriedades anestésicas e anti-inflamatórias. Atualmente, o cravinho continua a ser produzido principalmente na Indonésia, em Madagáscar e na Tanzânia, continuando a ser um dos produtos com maior valor comercial a nível mundial.

#### Saiba mais em:

R. S. Affonso, M. N. Rennó, G. B. C. A. Slana, T. C. C. França, *Rev. Virtual Quim.* **2012**, 4, 146–161. DOI: 10.5935/1984-6835.20120012.  
B. Kabak, A. D. W. Dobson, *Crit. Rev. Food. Sci. Nutrit.* **2017**, 57, 18–34. DOI: 10.1080/10408398.2013.772891.  
RTP Ensina, *Na Rota das Especiarias*, ensina.rtp.pt/artigo/na-rota-das-especiarias (acedido em 11/06/2021).  
L. F. F. R. Thomaz, *O Drama de Magalhães e a Volta ao Mundo sem Querer*, Gradiva, **2019**, ISBN: 9789896168599.

# Mar Salgado

&gt;

Marta Piñeiro

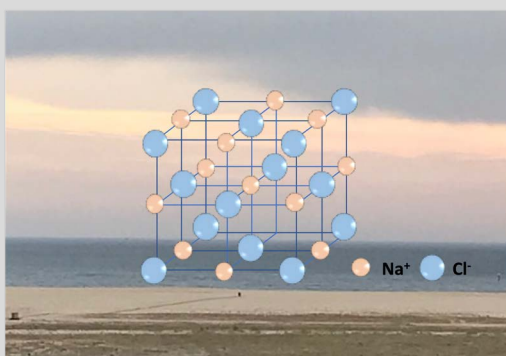
mpineiro@qui.uc.pt

A água cobre a maior parte da superfície do nosso planeta. Dos 1386 milhões de quilómetros cúbicos de água na superfície terrestre apenas 2,5% são de água doce, ou seja, aproximadamente 1351 milhões de quilómetros cúbicos são água salgada. Os mares e oceanos sulcados por Fernão de Magalhães na viagem de circum-navegação são grandes massas de água salgada! São soluções de volume gigantesco de compostos químicos!

A salinidade resulta da quantidade total de sólidos inorgânicos dissolvidos na água. Dos sais inorgânicos dissolvidos em mares e oceanos, a grande maioria (80–85%) é cloreto de sódio ( $\text{NaCl}$ , comumente conhecido por sal ou sal de cozinha devido à sua utilização universal como tempero), 14–19% correspondem a sulfato de cálcio ( $\text{CaSO}_4$ ), sulfato de magnésio ( $\text{MgSO}_4$ ) e cloreto de magnésio ( $\text{MgCl}_2$ ) e o restante (1%) a uma infinidade de outros sais. A quantidade de sais na água do mar é influenciada pelo clima. A temperatura e a pluviosidade são fatores determinantes e, portanto, a salinidade do mar varia em função da região. Considera-se que a salinidade normal corresponde a 35 g/L (35 gramas de sal para cada litro de água). Por exemplo, o mar Báltico, situado entre a península da Escandinávia e a Europa

continental, possui 30 g/L de sal e o mar Vermelho, um golfo do oceano Índico entre África e a Ásia, 40 g/L. Já no mar Morto, um lago salgado que banha Israel, a Cisjordânia e a Jordânia, o teor de sais é de 300 g/L, o que praticamente impossibilita a existência de vida aquática, daí a sua designação.

No mar e nos oceanos há triliões de toneladas de sal! Aliás, uma das formas de produzir este apreciado tempero, potenciador do sabor das refeições, é a evaporação natural da água do mar, realizada em salinas costeiras e interiores. Em Portugal, de norte a sul, há uma longa tradição de extração do sal do mar que nos banha para a produção de sal marinho. O “sal marinho” difere do “sal de mesa” ou “sal refinado” por ser obtido diretamente por evaporação da água do mar, em vez da extração em minas de sal e, em consequência, contém outros elementos como magnésio, potássio ou cálcio em pequenas quantidades. Apesar do sal em excesso poder aumentar o risco de várias doenças (a chave está na moderação), a composição mais complexa do sal marinho tem sido associada a benefícios para a saúde humana. No entanto, é muito importante lembrar que para que mantenha essas propriedades, é necessário cuidar dos Mares e dos Oceanos.



#### Saiba mais em:

National History Museum, *Why is the sea salty?*, nhm.ac.uk/discover/quick-questions/why-is-the-sea-salty.html (acedido em 11/06/2021).  
Conselho Nacional da Água, *Água no Planeta Terra*, conselhonacionaldaagua.weebly.com/aacutegua-no-planeta-terra.html (acedido em 11/06/2021).  
Projeto Sal Ciência, SPQ, sal.spq.pt (acedido em 11/06/2021).  
Geografia e Ecologia das Salinas, sal.spq.pt/docs/Apresentacao%20Ciencia%20viva%20FINAL.pdf (acedido em 11/06/2021).  
American Heart Association, heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/sodium/sea-salt-vs-table-salt (acedido em 11/06/2021).  
B.-H. Lee, A.-R. Yang, M. Y. Kim, S. McCurdy, W. A. Boisvert, *Food Nutr. Res.* **2017**, 61, 1264713. DOI: 10.1080/16546628.2017.1264713.

# Fossilização Veloz

>  
Marta C. Corvo



## Material

- 1 chávena de borras de café
- 1/2 chávena de café frio
- 1 chávena de farinha
- 1/2 chávena de sal
- Recipiente para misturar
- Colher ou espátula
- Papel vegetal
- Copo ou cortador de bolachas
- Conchas, penas ou pequenos brinquedos
- Rolo de papel

## Introdução

Nesta edição iremos explorar o que é um fóssil e como se formam. Não sendo possível esperar o tempo necessário à sua formação, a atividade proposta irá ilustrar este conceito de uma forma muito simples e rápida.

## Procedimento

# 1.

Com o auxílio da espátula, misturar as borras de café, o café frio, a farinha e o sal no recipiente.





2.

Amassar esta mistura e colocar por cima do papel vegetal, para que fique com uma espessura de 1 cm.



3.

Cortar círculos de massa com o auxílio de um copo ou um cortador e pressionar pequenos objetos na massa para que fique marcada a sua forma.

## 4.

Esperar 24 horas, e está pronto!



### Explicação

Quando observamos um fóssil, estamos a ver vestígios de seres que viveram há milhões de anos. Embora pareça que estamos a ver os seus ossos, na realidade estamos a observar rochas que se formaram no seu lugar. Os fósseis são como cópias destes organismos preservadas ao longo dos tempos. No entanto, a fossilização só ocorre em condições muito particulares. Os fósseis de criaturas marinhas são mais comuns do que os de criaturas terrestres porque a maioria começa a formar-se depois de ser coberto por areia ou lama, o que é mais frequente nos oceanos. No solo, a deposição de fósseis pode ocorrer em lagos e pântanos. Na areia ou lama, o processo normal de decomposição é retardado, e a fossilização poderá ocorrer. Quando acontece a decomposição, os tecidos moles vão desaparecendo, mas os ossos permanecem por mais tempo. Os ossos são estruturas porosas constituídas maioritariamente por um mineral ósseo da família dos fosfatos, responsável pela sua dureza e rigidez. Durante a decomposição dos organismos, este composto começa a reagir, mineralizando completamente a estrutura porosa óssea. Mais tarde, as alterações químicas continuam a ocorrer. Enquanto os minerais dos ossos vão sendo substituídos, começa a

formar-se rocha em torno do osso anterior. O tempo que leva para os fósseis se formarem varia de alguns anos a milhares de anos. Na atividade desta edição formámos um fóssil por impressão utilizando um material que simula os sedimentos. Deste modo estamos a imitar o que acontece na natureza quando um organismo deixa um molde gravado na rocha.



### Referências

[1] Adaptado de "Homemade Fossils", [pbs.org/parents/crafts-and-experiments/homemade-fossils](https://pbs.org/parents/crafts-and-experiments/homemade-fossils) (acedido em 13/06/2021).

[2] G. M. Emilsson, M. Tinneland, *ChemMatters*, 2016, October/November, pág. 10-12. [acs.org/content/dam/acsorg/education/resources/highschool/chemmatters/issues/2016-2017/October%202016/chemmatters-oct2016-fossils.pdf](https://acs.org/content/dam/acsorg/education/resources/highschool/chemmatters/issues/2016-2017/October%202016/chemmatters-oct2016-fossils.pdf).

>

#### Marta C. Corvo

*Faculdade de Ciências e Tecnologia,  
Universidade Nova de Lisboa.  
i3N|CENIMAT.*

Marta Corvo é investigadora no i3N-CENIMAT, Dep. Ciência dos Materiais da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, dedicada à

ressonância magnética nuclear. Além da divulgação de ciência, interessa-se pelo desenvolvimento de novos materiais para captura de CO<sub>2</sub>, armazenamento de energia e preservação de obras de arte. [marta.corvo@fct.unl.pt](mailto:marta.corvo@fct.unl.pt)  
ORCID.org/0000-0003-0890-6133

# Change is here

ChemPubSoc Europe has transformed into Chemistry Europe.



## Our mission is

to evaluate, publish, disseminate and amplify the scientific excellence of chemistry researchers from around the globe in high-quality publications.

We represent 16 European chemical societies and support their members at every stage of their careers as they strive to solve the challenges that impact humankind. We value integrity, openness, diversity, cooperation and freedom of thought.

## Chemistry Europe

- 16 chemical societies
- From 15 European countries
- Who co-own 16 scholarly journals
- And represent over 75,000 chemists
- With 109 Fellows recognized for excellence in chemistry
- 13 million downloads in 2019
- 9,800 articles published in 2019

[www.chemistry-europe.org](http://www.chemistry-europe.org)

## Batteries & Supercaps

ChemBioChem

ChemCatChem

ChemElectroChem

ChemistryOpen

Chemistry–Methods

ChemistrySelect

ChemMedChem

ChemPhotoChem

ChemPhysChem

ChemPlusChem

ChemSusChem

ChemSystemsChem



European Chemical  
Societies Publishing

published in partnership with

WILEY-VCH

## CICECO: 20 Anos, 20 Seminários

O Laboratório Associado CICECO - Instituto de Materiais de Aveiro celebra este ano o seu 20.º aniversário. Para celebrar este momento, as comemorações incluem um ciclo de *webinars* internacionais sobre materiais (IWMat).

O IWMat promoverá uma série de conferências realizadas *online* para explorar as fronteiras do conhecimento dos temas relevantes na área de ciência e tecnologia de materiais, cruzando as áreas de

energia, tecnologia da informação e comunicação, sustentabilidade e saúde, com foco na investigação desenvolvida pelos Grupos do CICECO.

Durante um ano, 20 líderes científicos mundiais discutirão as últimas novidades das suas respetivas áreas, abrindo novos caminhos para o futuro da ciência e da tecnologia de materiais, cruzando todos os aspetos da sociedade. Os seminários podem ser assistidos gratuitamente.



Mais informações em:  
[ciceco.ua.pt/iwmat](http://ciceco.ua.pt/iwmat)

## Webinars Organizados pelo LAQV



Mais informações em:  
[laqv.requimte.pt/gazette](http://laqv.requimte.pt/gazette)

O Laboratório Associado para a Química Verde (LAQV) está a promover uma série de *webinars* mensais dedicados às atividades realizadas dentro de cada um dos seus grupos de investigação. O objetivo destes *webinars* é promover a discussão científica e a interação entre diferentes investigadores.

Cada grupo do LAQV é responsável pela organização de duas sessões por mês no âmbito da sua área de investigação. A participação é gratuita e não é necessário efetuar o registo para participar.

# Agenda

(devido à crise pandémica COVID-19, alguns dos eventos poderão sofrer ajustes de calendarização)

## > agosto de 2021

13 - 20 de agosto, *online*, Canada  
IUPAC | CCCE 2021  
[cheminst.ca/conference/ccce2021](http://cheminst.ca/conference/ccce2021)

29 de agosto - 01 de setembro, *online*, Alemanha  
GDCh Science Forum Chemistry 2021 (WiFo 2021)  
[en.wifo2021.de](http://en.wifo2021.de)

29 de agosto - 02 de setembro de 2021, *online*  
XXVI EFMC International Symposium on  
Medicinal Chemistry  
[efmc-ismc.org](http://efmc-ismc.org)

31 de agosto - 03 de setembro 2021, Évora, Portugal  
International Symposium on Synthesis and Catalysis  
2021 (ISySyCat2021)  
[isysycat2021.events.chemistry.pt](http://isysycat2021.events.chemistry.pt)

## setembro de 2021

01 - 03 de setembro de 2021, *online*, Espanha  
XXIV European Conference on Organometallic  
Chemistry (EUCOMC XXIV)  
[congresosalcala.fgua.es/eucomc2021virtual](http://congresosalcala.fgua.es/eucomc2021virtual)

05 - 07 de setembro de 2021, Tarragona, Espanha  
13<sup>th</sup> Spanish-Italian Symposium on Organic  
Chemistry (SISOC XIII)  
[sisoc2020.com](http://sisoc2020.com)

05 - 08 de setembro de 2021, Funchal (Ilha da  
Madeira), Portugal  
XV Encontro de Química dos Alimentos  
[xveqa.events.chemistry.pt](http://xveqa.events.chemistry.pt)

06 - 08 de setembro de 2021, *online*, Itália  
Chemistry World Conference  
[chemistryworldconference.com](http://chemistryworldconference.com)

06 - 08 de setembro de 2021, *online*, Itália  
Global Conference on Pharmaceuticals and Novel  
Drug Delivery Systems (PDDS 2021)  
[pharmaceuticsconference.com](http://pharmaceuticsconference.com)

06 - 10 de setembro de 2021, Segóvia, Espanha  
YEuCat Better Together  
[youngcatalysis.net/events/yeucat-better-together](http://youngcatalysis.net/events/yeucat-better-together)

08 - 10 de setembro de 2021,  
Karaganda, Cazaquistão  
25<sup>th</sup> Conference on Isoprenoids  
[isoprenoids25.phyto.kz](http://isoprenoids25.phyto.kz)

09 - 10 de setembro de 2021, *online*  
8<sup>th</sup> EFMC Young Medicinal Chemists' Symposium  
(EFMC-YMCS 2021)  
[www.efmc-ymcs.org](http://www.efmc-ymcs.org)

16 de setembro de 2021, *online*  
2021 DAC-EuChemS Lectures Awardees Webinar  
[us02web.zoom.us/webinar/register/WN\\_V8ttBygQSAeoPo-nLUD3QA](https://us02web.zoom.us/webinar/register/WN_V8ttBygQSAeoPo-nLUD3QA)

17 - 18 de setembro de 2021, *online*, Portugal  
1.º Encontro Nacional de História da Química  
[ienhq.events.chemistry.pt](http://ienhq.events.chemistry.pt)

22 de setembro de 2021, *online*  
Webinar series on Food Chemistry - Chemistry  
behind pleasure  
[us02web.zoom.us/webinar/register/WN\\_18Sck8c-zRiWmMZvOFdsdyg](https://us02web.zoom.us/webinar/register/WN_18Sck8c-zRiWmMZvOFdsdyg)

26 - 29 de setembro de 2021, *online*, Grécia  
5<sup>th</sup> EuChemS Conference on Green and Sustainable  
Chemistry (EUGSC-5)  
[5eugsc.org](http://5eugsc.org)

27 - 29 de setembro de 2021, Paris, França  
Global Conference on Catalysis, Chemical  
Engineering & Technology (CAT 2021)  
[catalysis-conferences.magnusgroup.org](http://catalysis-conferences.magnusgroup.org)

30 de setembro - 02 de outubro de 2021,  
Paris, França  
Euro-Global Conference on Food Science and  
Technology (FAT 2021)  
[food-chemistry-technology-conferences.magnus-group.org](http://food-chemistry-technology-conferences.magnus-group.org)

## outubro de 2021

21 - 23 de outubro de 2021, Orlando, EUA  
International Conference on Catalysis and Chemistry  
(Catalysis 2021)  
[catalysiscongress.com](http://catalysiscongress.com)



**novembro de 2021**

06 - 09 de novembro de 2021, Lisboa, Portugal  
2<sup>nd</sup> Carbon Dioxide Conversion Catalysis Conference (CDCC21)  
fusion-conferences.com/conference/104

17 - 19 de novembro de 2021, Galiza, Espanha  
XXVI Encontro Galego Portugués de Química  
encontrogalegoportugues.org

**dezembro de 2021**

09 - 10 de dezembro de 2021, Aveiro, Portugal  
XI Encontro Nacional de Catálise e Materiais Porosos (XI ENCMP) & II Reunião do Grupo do Carbono (II RGC)  
xiencmp-iirgc.events.chemistry.pt

**janeiro de 2022**

19 - 21 de janeiro de 2022, Costa de Caparica, Portugal  
14.º Encontro Nacional de Química Orgânica (14ENQO) e  
7.º Encontro Nacional de Química Terapêutica (7ENQT)  
14enqo-7enqt.events.chemistry.pt

**abril de 2022**

19 - 22 de abril de 2022, Nijmegen, Países Baixos  
European Forum on Analytical Sciences and  
Technology (EuroFAST2022)  
eurofast2022.eu

**maio de 2022**

08 - 11 de maio de 2022, Oegstgeest, Países Baixos  
16<sup>th</sup> EFMC Short Course on Medicinal Chemistry -  
New Opportunities in GPCR Drug Discovery  
efmcshortcourses.org

**junho de 2022**

28 de junho - 01 de julho de 2022,  
Ljubljana, Eslovénia  
26<sup>th</sup> International Symposium on Separation  
Sciences  
iss2020.si

**julho de 2022**

04 - 08 de julho de 2022, Ravena, Itália  
Chemistry for Cultural Heritage (ChemCH-2020)  
eventi.unibo.it/chemch2020

06 - 08 de julho de 2022, Málaga, Espanha  
XXVII National Spectroscopy Meeting / XI Iberian  
Spectroscopy Meeting  
rne2022.com

10 - 15 de julho de 2022, Hiroshima, Japão  
25<sup>th</sup> IUPAC International Conference on Physical  
Organic Chemistry  
icpoc25.jp

11 - 13 de julho de 2022, Rehovot, Israel  
15<sup>th</sup> European Conference on Research in  
Chemical Education  
weizmann.ac.il/conferences/ECRICE2020

18 - 22 de julho de 2022, Estrasburgo, França  
2<sup>nd</sup> International Conference on Noncovalent  
Interactions 2021 (ICNI2021)  
icni2021.unistra.fr

20 - 22 de julho de 2022, Roma, Itália  
6<sup>th</sup> International Congress on Water, Waste  
and Energy Management  
waterwaste-20.com

20 - 22 de julho de 2022, Roma, Itália  
5<sup>th</sup> International Conference on Green Chemistry  
and Sustainable Engineering  
greenchem-20.com

24 - 29 de julho de 2022, Lisboa, Portugal  
XXII International Symposium on  
Homogeneous Catalysis  
xxii-ishc.events.chemistry.pt

25 - 27 de julho de 2022, Roma, Itália  
2021 International Conference on Materials  
and Nanomaterials  
mns-20.com

27 - 29 de julho de 2022, Roma, Itália  
2021 International Conference on Green Energy  
and Environmental Technology  
geet-2020.com

**agosto de 2022**

08 - 10 de agosto de 2022, Kingston, Canadá  
64<sup>th</sup> International Conference on Analytical Sciences  
and Spectroscopy  
csass.org/ICASS.html

## AGENDA SPQ

28 de agosto - 01 de setembro de 2022,  
Lisboa, Portugal  
8<sup>th</sup> EuChemS Chemistry Congress  
euchems2022.eu

### outubro de 2022

23 - 26 de outubro de 2022, Nápoles, Itália  
31<sup>st</sup> International Symposium on the Chemistry of  
Natural Products e 11<sup>th</sup> International Congress on  
Biodiversity (ISCNP31 & ICOB11)  
iscnp31-icob11.org

### maio de 2023

Vilnius, Lituânia, *datas a anunciar*  
13<sup>th</sup> International Conference on the History of  
Chemistry (13ICHC)  
ichc2023vilnius.chgf.vu.lt

### agosto de 2023

Praga, República Checa, *datas a anunciar*  
15<sup>th</sup> European Congress on Catalysis (EuropaCat)  
europacat2021.cz

### Eventos adiados (sem data definida)

Alcalá de Henares, Espanha, *datas a anunciar*  
VII Jornadas Ibéricas de Fotoquímica  
congresosalcala.fgua.es/jif2020

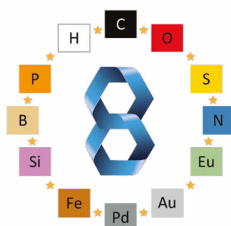
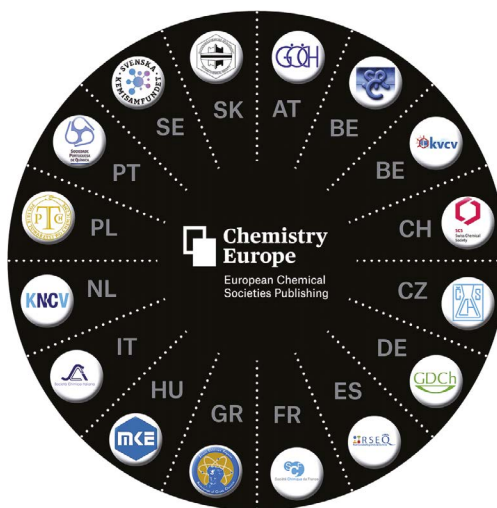
Belgrado, Sérvia, *datas a anunciar*  
XXI European Food Chemistry Congress  
(Euro Food Chem XXI)  
horizon2020foodentwin.rs/sr/eurofoodchemxxi

Chalkidiki, Grécia, *datas a anunciar*  
13<sup>th</sup> European Conference on Computational and  
Theoretical Chemistry (EUCCO-CTC 2021)  
euchems.eu/divisions/computational-chemis-  
try-2/conferences

Atenas, Grécia, *datas a anunciar*  
9<sup>th</sup> IUPAC International Conference on Green  
Chemistry (ICGC-9)  
greeniupac2020.org

Praga, República Checa, *datas a anunciar*  
18<sup>th</sup> European Conference on Solid State Chemistry  
(ECSSC2021)  
ecssc18.com

Aveiro, Portugal, *datas a anunciar*  
12<sup>th</sup> Ibero-American Congress on Sensors  
ibersensor2021.events.chemistry.pt



# EuChemS

## Chemistry Congress

28 August to 1 September  
2022 · LISBON.PT



# Química

SECRETARIADO NACIONAL  
DA INFORMAÇÃO,  
CULTURA POPULAR  
E TURISMO  
—  
2.ª Repartição — 1.ª Secção  
ESTUDOS E DIFUSÃO  
DE INFORMAÇÕES  
Arquivo Fotográfico

CHAPA N.º 10296

Classificação III - 7

Fotógrafo AFARI, Ltda.

Observações Rio 5.330

Formato 9 X 12

N  
ANALISE  
GRAVURA  
- MAGALHÃES, FI-  
- DÃO DE  
- ILHAS FILIPINAS  
- MONARQUIA



Legenda: Desembarque de Fernão de Magalhães, na Ilha de Cebú, nas  
Filipinas. Gravura do Séc. XVII.

SECRETARIADO NACIONAL  
DA INFORMAÇÃO,  
CULTURA POPULAR  
E TURISMO

—  
2.ª Repartição — 1.ª S  
ESTUDOS E DIFU  
DE INFORMAÇÃO

Arquivo Fotográ

CHAPA N.º 6952

Classificação III-

Fotógrafo F. Frei

Observações Rio 12

N

ANALISE

GRAVURA



SOCIEDADE  
PORTUGUESA  
DE QUÍMICA