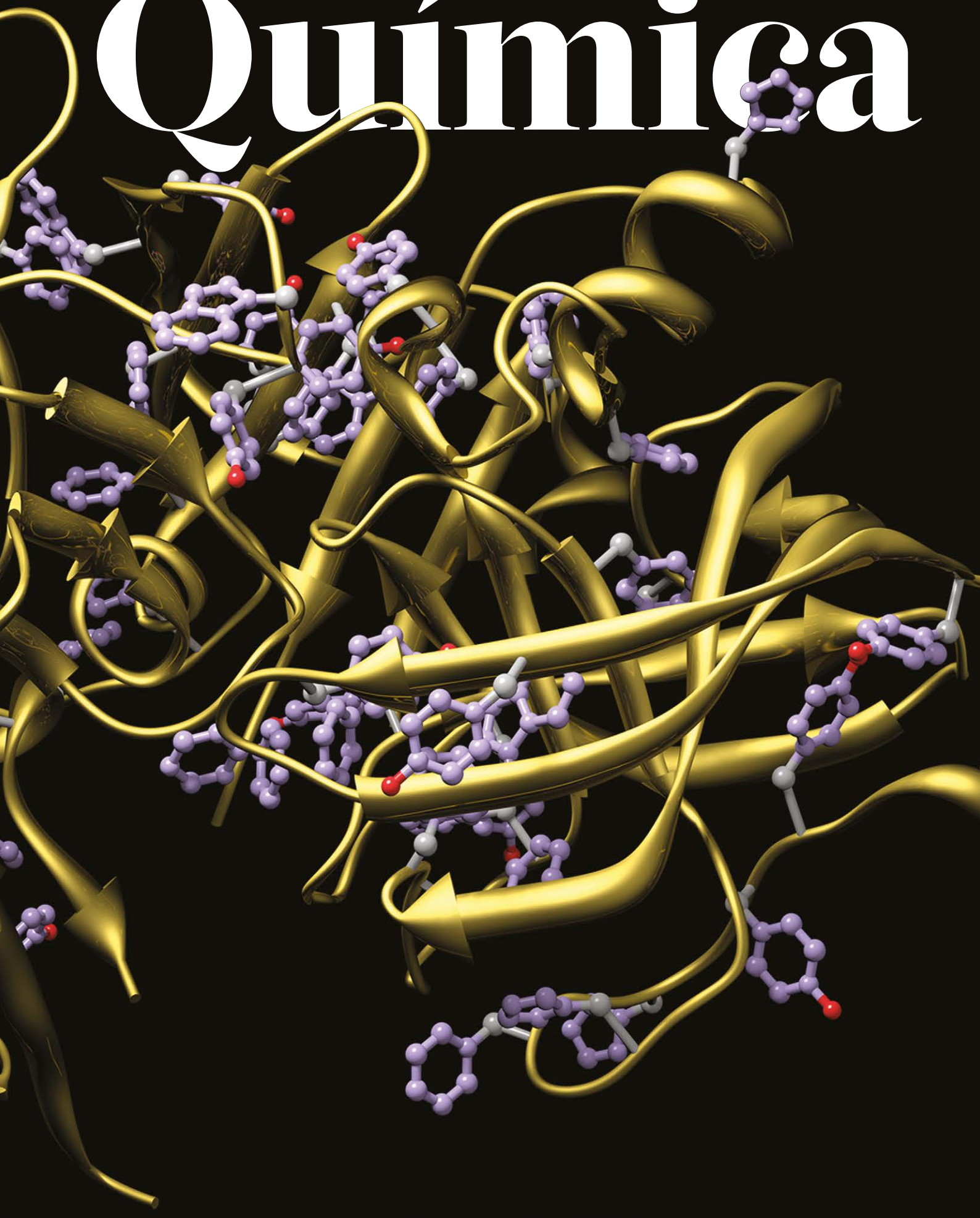


Química





Editorial | 2

Direção | 3

Perspetiva | 4

In Memoriam | 5

Notícias

7

Livros | 13

Interação Química

17

José Moura – Abraçar Metais com Proteínas

Atualidades Científicas | 25

Ongoing

29

1Pot2Cat: Catálise Bimetálica *One-pot* para a Síntese de Compostos *N*-heterocíclicos | 29

Artigos

31

Pequenas Moléculas Orgânicas no Mundo da Imunoterapia | 31

Aumento da Eficácia de Antibióticos pelo Desenvolvimento de Redes de Coordenação | 39

Saracatinib, em Busca da Cura Definitiva da Doença de Alzheimer | 47

Retrossíntese: Uma Ferramenta Fundamental para a Construção de Novos Caminhos Sintéticos | 57

Ferramentas Computacionais para o Estudo de Ativação C-H com Catalisadores Biomiméticos | 64

Nas Redes | 70

Química Entre Nós | 71

Espaço dos Mais Novos | 73

Destques | 75

Agenda | 77



A 2 de dezembro de 2021, a Assembleia Geral da ONU aprovou a resolução 76/A/L.12 promulgando o ano de 2022 como o Ano Internacional das Ciências Básicas para o Desenvolvimento Sustentável (IYBSSD2022). A gênese para esta decisão está relacionada com o papel fundamental que ciências como a biologia, a química, a física e a matemática desempenham para alcançar a Agenda 2030 e os seus 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. A resolução enfatiza a necessidade de uma resposta às necessidades da humanidade, proporcionando um acesso efetivo à informação e promoção da saúde e bem-estar dos indivíduos, comunidades e sociedades, que apenas serão alcançáveis com uma maior consciência global

e maior educação nas ciências básicas. Os tópicos principais da iniciativa focam-se na melhoria da participação inclusiva na Ciência, no fortalecimento da educação e da formação científica, no financiamento às ciências básicas e na generalização da Ciência Aberta. Pretende-se encarar muitos desafios globais, consolidar a presença e a visibilidade das mulheres, destacar a Ciência como um bem público global, fortalecer a inovação e o desenvolvimento económico, a educação, o desenvolvimento humano e as ciências básicas como fontes de diálogo internacional e de paz. A Assembleia Geral da ONU convidou todos os Estados Membros, organizações científicas, academias e a sociedade em geral a participar. A SPQ, no cumprimento dos seus objetivos para promover a investigação, o ensino e as aplicações da Química em Portugal, e enquanto sociedade científica representante do nosso país na IUPAC e membro de organizações científicas como a EuChemS, não deixará de dar resposta ao repto.

A Química, enquanto Ciência Central, faz pontes com outras ciências básicas, e contribui para o bem-estar da Humanidade. Este número personifica, mais uma vez, este espírito. Apresentam-se moléculas que podem contribuir para o alívio do sofrimento provocado por doenças neurodegenerativas e pelo cancro, e estruturas com potenciais aplicações no combate a microrganismos multirresistentes. Demonstra-se a importância das ferramentas computacionais na compreensão do mecanismo de ação de enzimas em processos biológicos complexos, e como esse conhecimento pode ser usado na otimização de uma das reações mais importantes e desafiantes da química orgânica. Também a retrosíntese, uma ferramenta fundamental para o planeamento de reações de síntese orgânica, é aqui ilustrada para a síntese de uma molécula com propriedades importantes para a indústria cosmética/farmacêutica. Na *Interação Química*, José Moura expõe a sua vida inteiramente dedicada à Química (e não só) e qual foi o resultado de abraçar metais com proteínas. Uma palavra de saudade para José Luís Costa Lima, membro ativo e empenhado da SPQ, que se despediu de nós a 1 de fevereiro deste ano, e um abraço sentido para os seus familiares e amigos.

Enquanto escrevo este texto, sou confrontado com imagens de abraços e de despedida ao desviar o meu olhar para o ecrã, mudo, da televisão. Um pai abraça longamente um filho, um marido abraça e despede-se da mulher. Busca-se algum conforto no aperto de um abraço. São imagens de separação. No silêncio dos abraços são visíveis os sussurros de quem provavelmente pede “não vás, fica por perto”. Os abraços são sempre apertados, quando se está a braços com o aperto da partida. Soaram os tambores de guerra na Europa e o dever chama. A Leste, o inferno, a Oeste, nada de novo. Num momento em que a química entre dirigentes políticos internacionais parece não existir e se erguem barreiras ao entendimento, a nossa química faz ligações, gera equilíbrios, catalisa processos vencendo barreiras, cria soluções. No fundo, e relembrando um dos tópicos do IYBSSD2022, pensemos na Química também como *fonte de diálogo internacional e de paz*.

>

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 164, janeiro-março 2022

REDAÇÃO, EDIÇÃO 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: 1.300 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

Eleição para o Conselho Executivo da EuChemS

>
Joana Amaral

A Sociedade Europeia de Química (EuChemS) representa mais de 160 mil químicos de 49 Sociedades-membros de 33 países, entre as quais a Sociedade Portuguesa de Química.

O Conselho Executivo é responsável pela gestão das atividades científicas, educacionais e profissionais da EuChemS, sendo também responsável por diferentes grupos de trabalho focados em temas específicos, geralmente de importância estratégica. O Conselho Executivo da EuChemS inclui dois membros eleitos pelos presidentes das Divisões e Grupos da EuChemS como seus representantes. No dia 18 de janeiro de 2022 decorreu a eleição de um destes membros, na qual fui eleita na qualidade de atual presidente da *Food Chemistry Division* (FCD) da EuChemS.

No âmbito do meu percurso académico e científico tenho vindo a colaborar em várias atividades da Sociedade Portuguesa de Química desde 2006, ano em que me tornei sócia. São exemplos, as colaborações no corpo editorial do boletim “QUÍMICA”, nas Olimpíadas de Química+ e na organização de vários congressos nacionais e internacionais. Tendo sido presidente da Divisão de Química Alimentar da SPQ entre 2009 e 2012, fui nomeada em 2012 como representante da SPQ na FCD-EuChemS, tendo posteriormente sido eleita como secretária (2018-2020) e mais recentemente como presidente (2021-2023). Durante este período, foram várias as atividades desenvolvidas a nível europeu, as quais foram sendo divulgadas aos membros da Divisão de Química Alimentar da SPQ. De destacar a candidatura portuguesa à organização do EuroFoodChem, que resultou na realização deste congresso no Porto em 2019, e contou com a participação de inúmeros sócios da SPQ. Mais recentemente, dada a impossibilidade do congresso da divisão decorrer presencialmente na Sérvia devido à pandemia da COVID-19, a FCD-EuChemS contou novamente com a imprescindível colaboração da SPQ, que possibilitou a realização do mesmo como um evento *online*. Refira-se ainda a realização da *Food Elements Competition* no âmbito da celebração do Ano Internacional da Tabela Periódica, e vários *webinars* proferidos por investigadores de reconhecido mérito realizados durante o período de pandemia, os quais irão continuar a decorrer com a organização anual de quatro *webinars*.



Ao longo destes anos, a minha presença na FCD ofereceu-me a possibilidade de testemunhar a forma como a EuChemS trabalha e se envolve em diferentes missões, procurando ser uma voz ativa e uma autoridade reconhecida em todos os assuntos relacionados com a Química. Desta forma, quando na reunião anual da FCD os colegas sugeriram que eu devia candidatar-me ao lugar de representante das Divisões e Grupos, foi com sentido de missão que aceitei o desafio proposto. É para mim uma honra ter sido eleita para esta posição na Comissão Executiva, da qual faz parte o Professor Artur Silva, presidente da SPQ. A EuChemS fornece uma voz relevante a nível europeu sobre questões políticas importantes relativas à química e oferece um ambiente único para a cooperação entre sociedades químicas de toda a Europa. Da mesma forma, há um grande potencial a ser alcançado com o desenvolvimento de atividades mútuas e uma maior cooperação entre as redes profissionais (Divisões e Grupos) para a promoção global da Química. Assim, espero poder ser uma mais-valia na Comissão Executiva, bem como continuar o trabalho desenvolvido, contribuindo para a projeção internacional da SPQ e dos investigadores portugueses, em particular na área da Química Alimentar.



>

Joana Amaral

Professora Adjunta da Escola Superior de Tecnologia e Gestão do Instituto Politécnico de Bragança, membro integrado do Centro de Investigação de Montanha (CIMO). Representante da SPQ na FCD-EuChemS.

jamaral@ipb.pt

ORCID.org/0000-0002-3648-7303

Uma Peça de Roald Hoffmann, “Should’ve” (“Transgressões”), Apresentada pelo Teatro Extremo em Almada

>
José Moura

Muito se discutem os objetivos da Ciência. Em investigação há sempre dois lados complementares: a Ciência fundamental e a Ciência aplicada. Quando a Ciência fundamental se desenvolve, vai à procura do desconhecido e, muitas vezes, sem prever/medir consequências. Consequências estas que podem ser muitas e positivas, mas podem ter o lado reverso. É bem conhecido que sem as equações de Maxwell não haveria telemóveis; que as consequências das descobertas de Einstein e Meitner foram muito debatidas; que descobertas como a do sonar, inicialmente desenvolvido para fins bélicos, mas aplicado, *a posteriori*, em investigação química, física e médica, foram benéficas... Sempre a tricotomia da descoberta, aplicabilidade e ética.

Este texto de Roald Hoffmann*, escrito em 2006, é de uma atualidade gritante. Apresentado na forma de leitura encenada, em 2007, doze anos antes da atual pandemia da COVID-19, traz-nos todas as *nuances* inerentes à Ciência e à investigação, bem como vários dos “fantasmas” e preocupações do desenvolvimento do (e no) desconhecido. As personagens movem-se numa teia de relações familiares, mas a problemática do que é descoberto (e como é aplicado) está sempre presente: detalhes do dia a dia do cientista; a consciência do potencial mau uso de informação, dados e resultados; a luta pelo financiamento de projetos de âmbito científico e, acima de tudo, a Ética e a responsabilidade do cientista (e da sociedade). Um texto quase premonitório de uma realidade que se vai propagando no tempo, sempre de difícil compreensão e inatingível resolução.

A Química, a Biologia, a Física e a Matemática são, não raras vezes, acusadas de muito herméticas, não sendo de aceitação imediata por usarem fórmulas, símbolos, equações..., mas este texto vai surpreender todos os espectadores da peça, pelo modo como se abordam temas complexos, de um modo tão atraente e compreensível... a arte de tornar o complicado em simples.

A peça é uma parceria do Teatro Extremo com a Biblioteca e *American Corner* da NOVA School of Science and Technology | FCT NOVA.

(25 de março a 30 de abril, bilhetes grátis *on demand* e disponibilidade, jose.moura@fct.unl.pt)



* Roald Hoffmann (1937) é um químico teórico polonês-americano, Prémio Nobel da Química em 1981. Homem de interfaces Ciência e Arte, publicou peças de teatro e poesia. Ocupa os cargos de Professor Frank H. T. Rhodes e Emérito, na Universidade de Cornell, em Ithaca, NY. Uma das peças teatrais, “Oxygen”, de Carl Djerassi e Roald Hoffmann, estreou nos EUA no *San Diego Repertory Theatre* em 2001 e teve

muitas produções, tendo sido traduzida para uma dúzia de idiomas. Uma segunda peça de Roald Hoffmann, “Should’ve” (“Transgressões”, apresentada pelo Teatro Extremo, Almada) teve duas produções e várias leituras desde 2006; foi traduzida para russo, alemão, hebraico e agora para português. Uma nova peça autobiográfica, “Algo que pertence a você”, teve duas leituras encenadas.



>
José Moura

Professor Catedrático Jubilado do DQ da FCT NOVA. Diretor da Biblioteca FCT NOVA. Membro integrado do LAQV-REQUIMTE. Os interesses incidem essencialmente na área da Química Bioinorgânica e a relação entre a Ciência e a Arte. jose.moura@fct.unl.pt

ORCID.org/0000-0002-4726-2388

José Luís Fontes da Costa Lima (1945–2022)

>
Alberto N. Araújo

Testemunhamos, neste breve trecho, a pessoa do professor José Luís Costa Lima enquanto “corredor de fundo” na investigação, formação académica e divulgação internacional da química contemporânea portuguesa. Após conclusão, em 1970, da licenciatura em Química na Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, o então jovem químico Costa Lima assumiu funções de técnico analista e assistente de investigação nessa faculdade. Em 1977, encetou uma colaboração com o professor Adélio Machado, seu futuro orientador de doutoramento em análise potenciométrica com eléctrodos seletivos a iões. Durante esse período, realizou um estágio na Universidade do País de Gales sob orientação dos professores G. J. Moody e J. D. R. Thomas, onde aprofundou decisivamente a sua paixão pelo conhecimento e investigação na área da eletroquímica. Detalhando com minúcia um período experimental laborioso e intenso, a sua tese de doutoramento fazia prova de uma evolução importante dos clássicos eléctrodos de membrana com solução de referência interna líquida, com características analíticas bem reconhecidas, mas que até então tinham utilidade limitada, eram frágeis e de manipulação difícil. A conceção de novas membranas plásticas com perfil perm-seletivo, diretamente sobrepostas sobre um suporte de resina condutora permitiam, alternativamente, obter eléctrodos com desempenho também elevado, mas muito robustos e atrativos para incorporação em equipamento de análise química intensiva, como por exemplo o usado nos laboratórios de química clínica. Ainda que aparentemente simples, o conceito generalizou-se na proposta de múltiplos novos eléctrodos para medidas de iões orgânicos um pouco por todo o mundo, na configuração mais descrita para os sensores com transdução potenciométrica propostos na literatura científica atual, e mesmo no modo de medida selecionado pela Agência Espacial Europeia (ESA) para monitorização da qualidade de águas recicladas de águas cinzentas em futuros voos espaciais tripulados de longa duração. Após doutorar-se em Química em 1985, o professor Costa Lima transferiu-se no ano seguinte para a Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP), por convite

do professor Alberto Roque da Silva. O pretexto foi o de que, dando primazia às atividades de investigação, teria apoio e liberdade para transformar o Laboratório de Química-Física. Cientista obsessivamente organizado, intensamente dedicado à sua profissão, sempre acessível e de palavra verdadeiramente cativante para estudantes e jovens investigadores, o professor Costa Lima abraçou em igual medida a nova carreira docente e a dinamização internacional da investigação química realizada no nosso país. Criou no seu laboratório uma verdadeira escola de Química Analítica, formando mais de 40 doutores, os seus “filhos científicos”. Impulsionou o gosto pela investigação científica entre os seus pares na Faculdade de Farmácia, disponibilizando equipamentos e



conhecimento, tornando-a hoje numa das unidades orgânicas com maior produção científica por docente dentro da Universidade do Porto. Fomentou desde cedo o intercâmbio além-fronteiras traduzido pela orientação e formação pós-graduada de estudantes de 25 instituições nacionais e 39 internacionais, ao abrigo de programas de investigação conjunta de que foi responsável, sobretudo com universidades espanholas e brasileiras. Introduziu no laboratório duas linhas de investigação adicionais: uma visando a automatização de métodos analíticos por técnicas de fluxo contínuo, que soube implementar uma década antes da informática fazer parte do léxico laboratorial. Com acesso a este novo recurso, nos anos 90, estabeleceu uma segunda linha de investigação, na área de quimiometria e uso de técnicas de inteligência artificial aplicadas à automatização analítica e controlo químico em geral, cujo interesse científico se encontra tão revigorado neste novo século. Foi autor de 570 publicações científicas indexadas, nas áreas da Química Analítica Fundamental, do Controlo Alimentar, Biológico e Ambiental, publicadas em mais de uma centena de revistas científicas, nacionais e internacionais, e de mais de 3000 comunicações apresentadas em congressos, patenteando um índice $h=63$ e mais de 28000 citações. Foi membro correspondente da Academia Brasileira de Ciências (desde 2005), da Sociedade Portuguesa de Química (vice-presidente da Direção entre 2004 e 2006, presidente da Divisão de Química Analítica entre 1996 e 1998 e 2000 e 2003, presidente da Delegação do Porto de 2007 a 2012 e nomeado sócio honorário em 2018), da Sociedade Portuguesa de Eletroquímica (sócio desde a sua fundação e presidente entre 2000-2002), da Sociedade Espanhola de Química Analítica, da *International Society of Electrochemistry* e da Sociedade Portuguesa de Ciências Farmacêuticas (sócio fundador, presidente da direção, entre 2010 e 2015, e presidente da assembleia-geral de 2016 a 2022). Foi organizador e dinamizador de múltiplos encontros científicos de química para jovens investigadores entre o norte de Portugal e a Galiza, com destaque para uma maior participação no XVI Encontro Luso Galego de Química (Aveiro, Portugal, 2010), XVII Encontro Galego Português de Química (Pontevedra, Espanha, 2011) e do XX Encontro Luso Galego de Química (Porto, 2014). Foi igualmente o principal organizador dos 16th e 17th *International Conference on Flow Injection Analysis* (Pattaya ICFIA 2010; Cracóvia, ICFIA 2011) e do 12th *International Conference on Flow Analysis* (Salónica, Grécia, 2012).

Entretanto, a vertente académica não foi esquecida. Em 1995, o professor Costa Lima, em colaboração com o professor Ian Marr da Universidade de Aberdeen, promoveu a criação do primeiro mestrado

internacional da Universidade do Porto em Química Ambiental. Praticamente em simultâneo, impulsionou a criação do mestrado em Controlo de Qualidade na Faculdade de Farmácia e o programa doutoral em Ciências Farmacêuticas, de que foi diretor até ao ano de 2014. Em 1992 passou a exercer funções como professor associado da FFUP. Em 1995, prestou provas públicas para a obtenção do título de agregado e tomou posse como professor catedrático em 1996. Exerceu diversos cargos de gestão, entre os quais o de presidente do Conselho Diretivo (1998-1999), presidente do Conselho Científico (2000-2001) e de Diretor da Faculdade entre 2011 e 2015, que utilizou para realizar com êxito a mudança para novas instalações da faculdade de modo a albergar maior capacidade de formação pré e pós-graduada. No dia 4 de dezembro de 2015 deu a sua última aula no Salão Nobre do complexo ICBAS/FFUP.

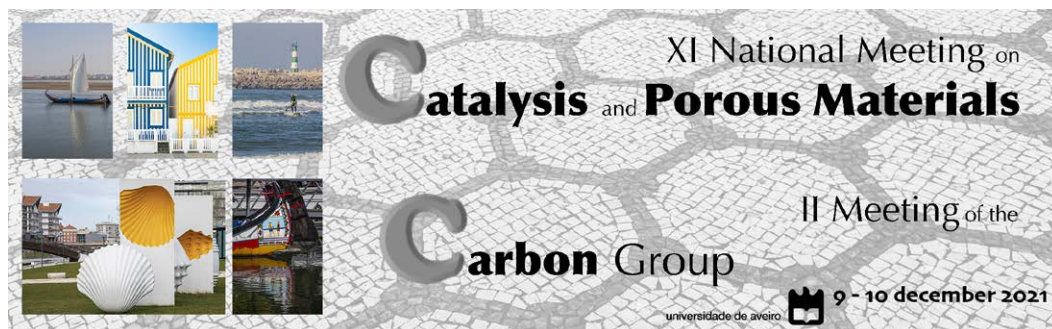
O brilhante trajeto do químico e cientista José Luís Costa Lima não foi ignorado pelos seus pares. Foi distinguido pela *Japan Society for Analytical Chemistry* e pela *Japanese Association for Flow Injection Analysis* com o prémio *FIA Honor Award for Science*, em 2008. Recebeu o Prémio Científico Galego Português de Química - Produção Científica, atribuído pela Associação Nacional de Químicos de Espanha em 1991, o Prémio de Excelência na Investigação da Fundação Portuguesa para a Ciência e Tecnologia, em 2004, e o prestigioso Prémio Ferreira da Silva (2012), atribuído pela Sociedade Portuguesa de Química. Em setembro de 2016 foi homenageado pela Sociedade Brasileira de Química, Divisão de Química Analítica, em reconhecimento do seu contributo para o ensino e a investigação. No ano seguinte, nas comemorações do dia da Universidade do Porto, foi distinguido com o título de Professor Emérito da Universidade do Porto. Em reconhecimento do mérito científico em Eletroquímica e do seu contributo para o desenvolvimento da Sociedade Portuguesa de Eletroquímica, foi homenageado pela Sociedade Portuguesa de Eletroquímica em 2021.

Sobre os convívios e popularidade junto dos estudantes, outras tantas histórias ficam por contar. Pela nossa parte, sentimos o orgulho e o privilégio de mais de 35 anos de convívio diário intenso com o professor Costa Lima, que aqui recordamos com sincera saudade e agradecimento.

> **Alberto N. Araújo**

Responsável do Laboratório de Química Aplicada da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.
anaraujo@ff.up.pt

XI Encontro Nacional da Divisão de Catálise e Materiais Porosos (XI ENCMP) e II Reunião do Grupo do Carbono (II RGC)



Decorreu nos dias 9 e 10 de dezembro de 2021, em formato virtual, o evento científico que juntou o XI Encontro Nacional da Divisão de Catálise e Materiais Porosos (XI ENCMP) e a II Reunião do Grupo do Carbono (II RGC) da SPQ, tendo contado com 174 participantes inscritos. A cerimónia de abertura contou com a presença do Professor Artur Silva, Vice-Reitor da Universidade de Aveiro (UA) e Presidente da SPQ e do Professor Armando Silvestre, Diretor do Departamento de Química da UA.

O programa científico incluiu três palestras plenárias. A primeira, intitulada *Microporous materials absorbing the mechanisms of homogeneous catalysis for C-H functionalisation of arene compounds*, foi proferida pelo Professor Dirk De Vos da KU Leuven, e a segunda, intitulada *Custom 3D porous carbon structures from whey*, foi proferida pelo Professor J. Angel Menéndez do Instituto de Ciencia y Tecnología del Carbono (INCAR-CSIC). A terceira lição plenária, intitulada *Benign-by-design porous (carbonaceous) materials for catalysis: present and future*, foi proferida pelo Professor Rafael Luque da Universidad de Cordoba.

O programa contou ainda com seis comunicações orais convidadas, incluindo a comunicação proferida pela vencedora do Prémio Jovem Investigador Ramôa Ribeiro, e com 30 comunicações orais selecionadas (sendo uma apresentada pelo vencedor do Prémio Ramôa Ribeiro para a melhor tese de doutoramento em catálise), além de 86 comunicações em forma de painel, apresentadas em duas sessões paralelas. O programa do evento incluiu ainda duas sessões de homenagem a dois colegas e amigos que partiram: a Professora Ana Cavaleiro (Universidade de Aveiro) e o Professor Peter Carrott (Universidade de Évora).

O programa social deu-nos o privilégio de assistir a dois excelentes momentos musicais, um pela pianista Mariana Miguel, o outro pela Orquestra de Jazz da UA. A sessão de encerramento incluiu a atribuição dos dois prémios de melhor comunicação em forma de painel.

> **Anabela Valente**
atav@ua.pt

> **Mário Simões**
msimoes@ua.pt

Um Olhar Sobre o IX Encontro da Divisão de Ensino e Divulgação da Química

Em novembro de 2021 realizou-se o IX Encontro da Divisão de Ensino e Divulgação da Química. Este evento decorreu na Escola Básica e Secundária Frei Gonçalo de Azevedo (Cascais) em regime presencial entre os dias 26 e 27 de novembro de 2021 e teve como tema central a "Química 4.0. - Educar e Comunicar para a Inclusão e Literacia(s)".

Os públicos-alvo deste encontro foram professores de Química de todos os ciclos de ensino, investigadores, bem como divulgadores e simpatizantes desta área científica. Pretendeu-se proporcionar um espaço para divulgação de trabalhos no âmbito da Química (ensino e divulgação) e fomentar a ligação entre o contexto escolar, a investigação e a divulgação, além

do estabelecimento de parcerias. Do tema escolhido emergiram subtemas relacionados com a história da ciência, a digitalização e a introdução da inteligência artificial no ensino, a divulgação da ciência (livros e espetáculos) e a ciência atual. Nesse contexto, foram convidados como plenaristas o Professor Doutor Jorge Calado, o Professor Doutor Carlos Fiolhais, o Professor Doutor Vitor Duarte Teodoro, a Doutora Zita Martins e o Doutor João Mouro.

O Encontro iniciou-se com a sessão de abertura onde o Professor Doutor Adelino Galvão deu as boas-vindas aos participantes em nome da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) e da Divisão de Ensino e Divulgação da Química (DEDQ). Seguiu-se a plenária do Professor Doutor Jorge Calado que se intitulou “A propósito do número 4” e a apresentação do livro “Química ao pé da letra”, de João Carlos Paiva, Carla Morais, Martinho Soares, José Luís Araújo, Hugo Vieira e Luciano Moreira.

A estes momentos seguiram-se as Oficinas de Formação. Este Encontro, sendo um momento de formação para professores de Química, foi acreditado como ação de formação. As oficinas de formação oferecidas visavam dotar os professores de novos conhecimentos relativos ao ensino da Química, destacando-se a oficina “*Machine Learning* no contexto do Ensino de Química”, cujo formador foi César Marques, a oficina “Química 4.0 - Desenvolvimento de *soft-skills* socioemocionais com ferramentas *Points of You*”, cuja formadora foi Gilda Cunha, a oficina “Ferramentas de apresentações eletrónicas - Exemplos e práticas”, cujo formador foi João Mouro e a oficina “Atividades laboratoriais por estações”, pela formadora Isabel Ribau. Nestas oficinas os professores tiveram oportunidade de conhecer exemplos da utilização da inteligência artificial para o ensino da química e das potencialidades das novas tecnologias e metodologias no processo de ensino e aprendizagem desta área científica. Destaca-se a atualidade dos temas abordados e o seu interesse para todos os que gostam de ensinar.

Após uma breve pausa para café onde, entre vários temas discutidos pelos participantes, surgiu como tema o livro “Haja Luz” do Professor Doutor Jorge Calado, seguiu-se a plenária apresentada pelo Professor Doutor Carlos Fiolhais intitulada “Os primórdios da teoria atômica em Portugal”. Esta palestra permitiu um olhar sobre a ciência e a sua construção a nível nacional e uma reflexão sobre a Ciência em Portugal num contexto internacional.

O segundo dia iniciou-se com a plenária intitulada “Computadores no ensino da Química: Algumas reflexões, quarenta anos depois” apresentada pelo Professor Doutor Vitor Duarte Teodoro, que permitiu uma reflexão sobre a introdução das tecnologias no ensino da Química e a sua lenta implementação nas escolas.

Seguiu-se uma mesa-redonda dedicada ao ensino à distância em tempos de pandemia, cujo tema foi “#EstudoEmCasa#”. Os participantes deste painel foram pessoas que estiveram diretamente envolvidas nesta atividade: Cláudia Torres (Coordenadora do projeto), Maria Neto (Coordenadora do grupo de professores de Química), Teresa Sousa (Lecionação) e Marta Piñeiro (Consultora Científica), sendo o moderador o Professor Doutor Adelino Galvão da SPQ. Esta mesa-redonda permitiu uma reflexão sobre o ensino à distância, as suas limitações e dificuldades operacionais, mas também as suas vantagens em tempo de pandemia.

Seguiram-se as comunicações orais que decorreram simultaneamente em duas salas. Estas apresentaram temáticas variadas, desde o ensino da Química ao desenvolvimento profissional dos professores, mas também à divulgação e divulgadores de Ciência no panorama português. Após estas comunicações, foi apresentado o livro “Que coisa é o Mundo”, de Manuel João Monte e Sofia Miguéns. Esta apresentação em forma de diálogo “provocatório” entre autores e o apresentador do livro, o Professor Doutor Adelino Galvão, teve como efeito uma abordagem leve e interessante do livro e o despertar da curiosidade sobre o mesmo.

A parte da tarde do 2.º dia do Encontro iniciou-se com a plenária apresentada pela Doutora Zita Martins com o título “Astrobiologia - Origem e procura de vida no sistema solar”. Desta apresentação foi possível desvendar alguns desafios futuros relativamente ao desenvolvimento espacial e à exploração de outros planetas do sistema solar. A esta atividade seguiu-se um espetáculo de magia apresentado por Filipe Monteiro. Neste ponto destaca-se a explicação das atividades de magia com conceitos de física, de química e de matemática.

No final do Encontro realizou-se a plenária intitulada “Pré e Pós Pandemia - Reflexões sobre o impacto da pandemia no âmbito do uso das tecnologias educativas”, da autoria do Doutor João Mouro. A discussão final permitiu uma reflexão sobre as escolas e as infraestruturas de apoio às novas tecnologias e a capacitação digital dos professores que está a decorrer. Seguiu-se uma breve sessão de encerramento onde



o Professor Doutor Adelino Galvão, em nome da SPQ e da DEDQ, agradeceu a participação e convidou os participantes para novos Encontros.

Pelos ecos surgidos após o evento, verificou-se que este teve impacto positivo nos participantes. Muitos pediram os materiais das oficinas (não só no próprio Encontro, mas também através do centro de formação da SPQ) e deram nota positiva às mesmas. Os temas abordados nas diferentes atividades foram ao encontro das expectativas dos participantes, tendo estes avaliado positivamente o evento.

Informações detalhadas sobre o evento podem ser encontradas na página [web ixededq.events.chemistry.pt](http://web.ixededq.events.chemistry.pt).

A DEDQ e a SPQ agradecem a todos os participantes, plenaristas, formadores e investigadores que contribuíram para o sucesso deste evento, cumprindo

os objetivos para que foi planeado. Verificou-se, no entanto, pouco envolvimento dos sócios da SPQ neste Encontro. Deixa-se por isso um repto a todos os sócios da SPQ para participarem mais ativamente nas ações da DEDQ, uma vez que todos fazem parte do processo de ensino e de divulgação da Química.

Como projetos a desenvolver este ano pela DEDQ, inclui-se a 1.ª Escola de Verão para professores e o X Encontro da Divisão de Ensino e Divulgação da Química, que incluirá uma parte reservada para os Desafios do Ensino Superior. Contamos com todos.

>

Isabel Ribau Coutinho

Vice-presidente da DEDQ
i.coutinho@fct.unl.pt

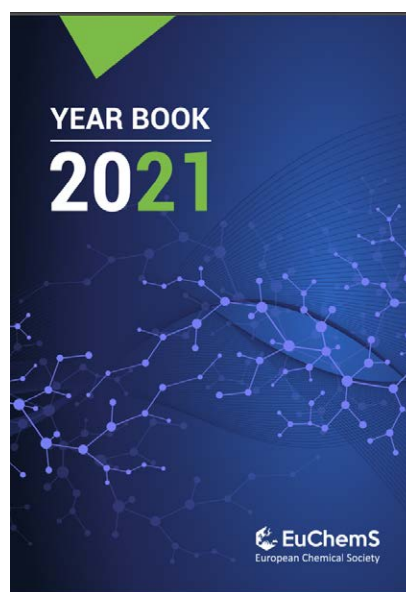
Publicação do Anuário EuChemS 2021

Todos os anos, a EuChemS publica um Anuário para destacar os principais avanços da sua comunidade química. Este relatório anual inclui as iniciativas da EuChemS nas áreas políticas, faz uma retrospectiva dos vários eventos que foram realizados ao longo de 2021 e das estratégias de comunicação científica utilizadas num ano dominado pela pandemia da COVID-19. O Anuário 2021 também apresenta os vencedores dos vários prémios EuChemS e oferece uma visão geral das Redes Profissionais e do seu trabalho. Esta publicação é o resultado de um trabalho colaborativo, coordenado pela equipa do Secretariado, e com editorial escrito pelo Presidente da EuChemS, Floris Rutjes. O documento está disponível *online* em euchems.eu/about-us/year-books.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt



2022 Ano Internacional das Ciências Básicas para o Desenvolvimento Sustentável

A Assembleia Geral da Organização das Nações Unidas (ONU) proclamou 2022 como o Ano Internacional das Ciências Básicas para o Desenvolvimento Sustentável (IYBSSD, *International Year of Basic Sciences for Sustainable Development*). Esta iniciativa colocará

os holofotes nos laços que existem entre as ciências básicas e os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Será um momento fundamental de mobilização para convencer os dirigentes políticos e económicos, bem como o público em geral, da sua importância.

A Assembleia Geral das Nações Unidas convida todos os Estados Membros, organizações das Nações Unidas e outras organizações globais, regionais e locais, bem como outras partes interessadas, incluindo a academia, a sociedade civil, as organizações não governamentais nacionais e internacionais, indivíduos



e o setor privado, a mobilizar-se para trabalhar em conjunto no sentido de aumentar a conscientização sobre a importância das ciências básicas para o desenvolvimento sustentável, de acordo com as prioridades nacionais.

O IYBSSD-2022 será oficialmente inaugurado com uma conferência de abertura que decorrerá entre 30 de junho e 1 de julho de 2022 na sede da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) em Paris. Diversos eventos e atividades serão organizados em todo o mundo até 30 de junho de 2023. Mais informações sobre esta iniciativa estão disponíveis em iybssd2022.org.

>
Bruno Machado
brunofm@fe.up.pt

Medalha de Ouro Europeia em Química 2022 Atribuída a Dame Carol Robinson

A Medalha de Ouro Europeia em Química de 2022 foi concedida a Dame Carol Robinson por feitos excecionais no campo da Química na Europa.

Dame Carol Robinson é uma química britânica e ex-presidente da *Royal Society of Chemistry*. Atualmente é Diretora do *Kavli Institute for NanoScience Discovery*, tendo sido a primeira mulher professora no Departamento de Química da Universidade de Oxford e, antes disso, na Universidade de Cambridge. A carreira de Dame Carol Robinson tem sido marcada por contribuições notáveis nos campos da Física, Medicina e Bioquímica; inclui também um registo de publicações exemplar e várias homenagens e prémios internacionais pela excelência da sua investigação, além do papel desempenhado na promoção do papel das mulheres na ciência.

A professora Robinson é mundialmente reconhecida como líder no desenvolvimento da espectrometria de massa para compreender a estrutura tridimensional de macromoléculas, incluindo a investigação acerca do dobramento de proteínas, ribossomas, chaperonas e proteínas de membrana. A sua investigação encontra aplicações na área da resistência a antibióticos e no *design* de fármacos. Além da vertente académica, fundou uma empresa de biotecnologia que se concentra no uso da técnica de



espectrometria de massa para desenvolver novos fármacos. Mais informações acerca deste prémio encontram-se disponíveis em euchems.eu/awards/european-chemistry-gold-medal.

>
Bruno Machado
brunofm@fe.up.pt

Prémio Internacional Mendeleev UNESCO–Rússia em Ciências Básicas 2021

As ciências básicas – Química, Física, Matemática e Biologia – permitem-nos compreender os fenómenos naturais e impulsionar a inovação. O Prémio Internacional Mendeleev UNESCO–Rússia em Ciências Básicas, que homenageia a notável herança científica de Dimitri Mendeleev, foi criado para fomentar o progresso científico, a popularização da ciência e a cooperação internacional. Este prémio é concedido anualmente a dois cientistas como reconhecimento pelas suas descobertas revolucionárias, inovações notáveis e ávida promoção das ciências básicas.

Em 2021, os vencedores do 1.º Prémio Internacional Mendeleev da UNESCO–Rússia em Ciências Básicas foram o Professor Vincenzo Balzani (Itália) e o Professor Yuri Oganessian (Federação Russa). A decisão foi tomada por recomendação de um júri internacional presidido pelo Professor Jean-Pierre Sauvage, vencedor do Prémio Nobel da Química em 2016.

O Professor Vincenzo Balzani (Universidade de Bolonha) viu reconhecido o impacto duradouro dos



seus notáveis feitos científicos na Química, bem como o seu esforço para promover a cooperação internacional, a educação científica e o desenvolvimento sustentável.

Yuri Oganessian (*Flerov Laboratory of Nuclear Reactions, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna*) viu reconhecidas as suas descobertas revolucionárias que aumentaram a Tabela Periódica dos Elementos Químicos e a promoção das ciências básicas à escala global.

Mais informações acerca deste prémio estão disponíveis em en.unesco.org/stem/basic-sciences-prize.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

Prémio IUPAC–Richter 2022 Atribuído a Michael Jung

Michael E. Jung, do Departamento de Química e Bioquímica da *University of California Los Angeles (UCLA, EUA)*, recebeu o Prémio IUPAC–Richter 2022 em reconhecimento pela sua investigação, que proporcionou o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do cancro da próstata em estado avançado.

O Professor Michael E. Jung proferirá duas palestras no seguimento da atribuição deste prémio, a primeira no *37th ACS National Medicinal Chemistry Symposium* (26 a 29 de junho de 2022, Nova Iorque, EUA) e a segunda



no *XXVII EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry* (4 a 8 de setembro de 2022, Nice, França).

O Prémio IUPAC–Richter é concedido bianualmente desde que foi estabelecido em 2005 pela IUPAC e pela empresa farmacêutica Gedeon Richter Plc. O premiado é anunciado pela IUPAC e a decisão é tomada por uma comissão de seleção internacional independente. O premiado deverá proferir duas palestras, uma na Europa e outra nos Estados Unidos, em simpósios internacionais de Química Medicinal. A palestra em que o prémio é entregue ocorre alternadamente entre a Europa e os Estados Unidos. Os premiados anteriores incluem Malcolm F. G. Stevens (Reino Unido, 2006), Jan Heeres (Bélgica, 2008), Arun Ghosh (EUA, 2010), Stephen Hanessian (Canadá, 2012), Helmut Buschmann (Alemanha, 2014), Michael Sofia (EUA, 2016), Peter Grootenhuys (EUA, 2018) e John Macor (EUA, 2020). Mais informações acerca deste prémio disponíveis em iupac.org/what-we-do/awards/iupac-richter-prize-medicinal-chemistry.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt



Chemistry the Central Science

EuChemS

Chemistry Congress

28 August to 1 September
2022 · LISBON.PT

www.euchems2022.eu

Discover the future of Chemistry

Stay connected

Innovate to Build

ABSTRACT CALL:

- **Deadline for Oral Communications Presenters:**
11th March, 2022
- **Notification of Oral Communications Acceptance:**
29th April, 2022
- **Deadline for Poster Communications Presenters:**
29th June, 2022
- **Notification of Poster Communications Acceptance:**
3rd June, 2022
- **Deadline for Student Grant Application:**
29th April, 2022

REGISTRATION:

- **Standard Registration deadline:**
17th June, 2022
- **Late registration deadline:**
5th August, 2022

PLENARY LECTURERS

- Cristina Nevado** (Organic Synthesis/Medicinal Chemistry)
University of Zurich, Switzerland
- Hanadi Sleiman** (Chemistry and Biology)
McGill University, Canada
- Joanna Aizenberg** (Materials)
Harvard University, USA
- João Rocha** (Materials and Solids)
University of Aveiro, Portugal
- Lutz Ackermann** (Catalysis)
University of Göttingen, Germany
- Nicola Armaroli** (Energy and Sustainability)
National Research Council, Italy
- Takuzo Aida** (Polymer and Supramolecular Chemistry)
The University of Tokyo, Japan

twitter.com/EuChemS_Congres
facebook.com/EuChemS2022



Pierre Laszlo

– Uma Biografia

>
Raquel Gonçalves-Maia

Pierre Laszlo e eu somos amigos. Conhecemo-nos através do Boletim da Sociedade Portuguesa de Química, o antecessor do “Química”. Era eu então diretora do dito Boletim. Alertada pelo diretor precedente, Joaquim Moura Ramos, a minha atenção pousou sobre um conjunto de crónicas versando Balzac, Lavoisier e a procura do absoluto, Goethe, as afinidades eletivas e a afinidade química... que um reputado químico francês escrevera. Eram extremamente interessantes, informativas, argumentadas, didáticas. Com o apoio de vários colegas, fomos traduzindo e publicando, uma após outra, as crónicas de Pierre Laszlo. Assim aconteceu em 1989 e 1990.

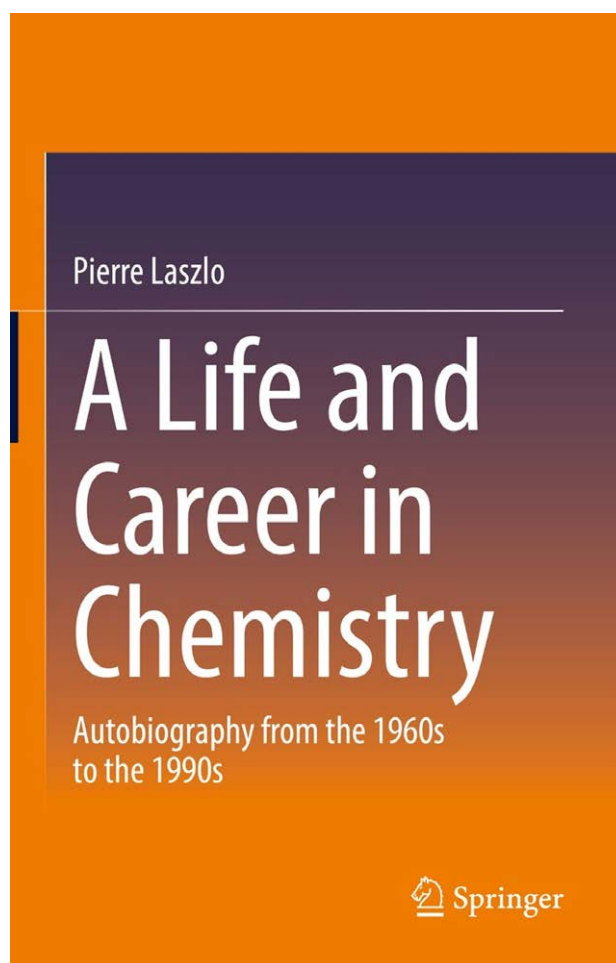
Pierre Laszlo tem um currículo em investigação em Química Orgânica imensurável, outro tanto como professor e divulgador da ciência, uma vivência de cinco continentes, escolas pelos Estados Unidos da América, pela Bélgica e por França, uma cultura em Artes, Letras e Ciências que se avalia de muito bom com distinção. É um homem de grande qualidade intelectual que, para mais, dirige a palavra escrita como um maestro, um “*savoir-faire*” da química de todas as coisas.

Este Professor Emérito da Universidade de Liège (Bélgica) e da Escola Politécnica (Palaiseau, França), professor na Universidade de Princeton e na Universidade de Orsay, professor visitante nas universidades de Connecticut, Kansas, Califórnia (Berkeley), Chicago, Colorado, Johns Hopkins, Lausanne, Hamburg, Toulouse e Cornell, é particularmente conhecido pelo seu extenso trabalho em metodologias de ressonância magnética nuclear e catálise de reações orgânicas por argilas modificadas. Como escritor, foram as suas monografias científicas e os seus livros de “falar da ciência para os leigos” que lhe mereceram, em 1999, a outorga do prémio Maurice Pérouse da *Fondation de France* e, em 2004, do prémio Paul Doistau-Émile Blutet da Academia Francesa de Ciências. Entre os últimos livros publicados de Pierre Laszlo, o leitor pode encontrar “Communicating Science. A Practical Guide”, que foi editado pela Springer em 2006, e, mais recentemente, “A Life and Career in Chemistry. Autobiography from the 1960s to the 1990s”, em 2021, igualmente editado pela Springer (e-book).

O leitor pode ainda encontrar publicados em Portugal quatro dos seus livros: “A Palavra das Coisas ou A Linguagem da Química” (Gradiva, 1995), “A Nova Química” (Instituto Piaget, 1996), “O que é

a Alquimia?” (Terramar, 1997) e “Pequeno Tratado do Sal” (Terramar, 2006).

Laszlo esteve várias vezes em Portugal, ora convidado para nos oferecer conferências do seu saber, pela Gulbenkian, pela Embaixada de França, pela Sociedade Portuguesa de Química nos seus congressos; esteve pelo menos mais duas vezes entre nós para que a paisagem envolvente, em Ponte de Lima e no Gerês, lhe permitisse o ambiente propício à fluência da escrita criativa.



■ *A Life and Career in Chemistry. Autobiography from the 1960s to the 1990s.* SpringerLink
link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-82393-1
ISBN: 978-3-030-82393-1



Pierre Laszlo

“A Life and Career in Chemistry. Autobiography from the 1960s to the 1990s” é um livro muito especial. Porquê? Porque a nossa vida é feita da vida dos outros e Pierre Laszlo, além de se semear na autobiografia, semeia uma boa centena de personagens do mundo que marcaram a ciência do século XX, a química, mas também, a física, a biologia, a medicina; e áreas que com elas confraternizam, como a filosofia e a história. São muitas as celebridades e as que o não são, nem sempre a notoriedade atinge os melhores, a quem este livro dá a verdadeira dimensão.

Assim se lê na Introdução: *“Por que precisamos de história da ciência? O que tem isso de bom? O avanço do conhecimento, longe de ser linear (historiografia Whig), é repleto de voltas e reviravoltas. Novas partidas são a norma. Elas originam-se a partir de ideias, portanto, a partir de pessoas: sim, sou um idealista; Platão estava certo. Registrar essas mudanças abruptas é a tarefa do historiador da ciência. A recompensa é o trabalho de arquivo, muito tedioso como regra, mas aliviado por ocasionais rajadas de vida, que de repente surgem em si vindas dos documentos amarelados.”*

É um relato de quem muito amou, e ama, a sua escolha de carreira profissional – *the meaning of understanding*. É um documento histórico impressionante, vivo e fiel, com a química e os químicos sempre em primeiro plano e múltiplas ramificações. É fruto de uma memória de eleição. Laszlo traça o retrato da comunidade científica mundial da época que aborda, recordando os encontros e colaborações que teve com cientistas que moldaram a natureza da química em tempos de evolução e revolução.

Escrito, por vezes, sob a forma de um questionamento – sem medos, sem preconceitos, sem fugas, com sinceridade –, a sucessão pergunta-resposta, ambas nas mãos do autor, impõe um fluxo de leitura empolgante. Comentários, sugestões, e mesmo ensinamentos, também estão presentes.

O entusiasmo lê-se em todas as linhas, quer seja para agradecer os excepcionais professores que aperfeiçoaram a personalidade carismática de Pierre Laszlo, e lhe induziram o sonho de fazer sempre mais

e melhor, seja na avaliação muito positiva da política de investigação científica nos EUA ou na pesada crítica à política institucional francesa e belga, europeia em geral, no que concerne ao desenvolvimento científico. Seja, ainda, para expor a sua opção pela química e o seu trabalho pioneiro com argilas catalisadoras e o maléfico domínio atual da ciência pela tecnologia.

Da química dura e seus principais atores, nos primeiros capítulos, o autor salta para a filosofia da ciência, o quantitativo dando lugar ao qualitativo, o “externo” ao “interno” usando palavras suas, sempre de grande qualidade; espaço para os livros que marcaram a sua vida: de Gaston Bachelard, Karl Popper, Émile Meyerson, Thomas Kuhn, Bertrand Russell, do extraordinário e esquecido Michael Polanyi. Em ambos os domínios, científico e filosófico, o leitor é confrontado com grandes referências pessoais que são, de facto, grandes referências mundiais. Todas as personagens são tratadas com enorme respeito e benevolência.

Não faltam as viagens – os cientistas de todos os tempos sempre foram viajantes –, muitas, longas e exuberantes algumas, a iluminarem o olhar e o contacto com mentes irmanadas.

Quais as qualidades de “ser professor”, um bom professor, de “ser investigador”, um bom investigador? Que dizer da relação de dependência (e independência) entre mestres e discípulos?

Como se forma um cientista de sucesso?

“Os ingredientes são inúmeros: uma curiosidade vívida; a capacidade de fazer conexões entre itens aparentemente não relacionados; uma mente analítica; ser bom em números; capacidades de observação; e assim por diante. A estes, proponho que se acrescente ser bom em línguas. Ser pelo menos bilingue, se não poliglota, é um trunfo, eu proponho. Por quê? Colocado em termos mais simplistas, porque amplia a mente.”, responde Laszlo.

Pierre Laszlo nasceu em Argel, ao tempo uma colónia francesa, filho de pais húngaros, em 1938. Francês foi a sua língua materna, embora desde bem cedo férias pelo Reino Unido lhe tenham oferecido a língua inglesa. Longas estadias nos Estados Unidos tornaram-no verdadeiramente bilingue. Uma passagem pelo Brasil e pelos liceus de São Paulo e do Rio de Janeiro instruíram-no no português. Curioso, observador, analítico, interativo, multidisciplinar... e assim por diante.



>

Raquel Gonçalves-Maia

Professora Catedrática aposentada da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

rmcgonc@gmail.com

O Livro Branco da Fotocatálise

> Cláudia Sofia Castro Gomes da Silva

O Livro Branco da Fotocatálise, cuja primeira edição impressa e digital foi publicada em setembro de 2020 na sua versão espanhola, representa até à data o maior esforço de divulgação e padronização empreendido pela Associação Ibérica de Fotocatálise (AIF), da qual a Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) se associou através do seu Grupo de Química Industrial. A versão portuguesa do Livro Branco da Fotocatálise foi recentemente editada e encontra-se disponível gratuitamente através da página web da Associação Ibérica de Fotocatálise: fotocatalisis.org/libro-blanco.

A versão portuguesa é uma edição conjunta da AIF e da SPQ, em que participaram autores/tradutores de várias instituições portuguesas, nomeadamente da Universidade do Porto, da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, da Universidade do Minho, da Universidade de Lisboa e do Instituto Português da Qualidade.

O Livro Branco da Fotocatálise vem preencher uma lacuna devida à inexistência de regulação específica, e ao mesmo tempo apresenta conceitos, resultados de investigação e casos práticos na área da fotocatálise atmosférica, tanto em espaços exteriores como interiores. Combina a natureza informativa de diferentes conceitos de interesse geral – como a poluição ambiental em espaços exteriores e interiores e seus efeitos na saúde – com textos escritos por especialistas, nos quais são propostos critérios de conceção e aplicação de materiais fotocatalíticos descontaminantes e com capacidade de autolimpeza, adaptadas ao contexto em que são utilizadas e ao seu objetivo final. Nas suas páginas apresentam-se vários exemplos de utilização de materiais fotocatalíticos de última geração em diferentes setores, nomeadamente Urbanismo, Construção, Obras Civas, Indústria, Energia, Saúde e Habitação. São ainda apresentados procedimentos para determinação da eficiência de produtos fotocatalíticos.

O livro apresenta ainda uma revisão de resultados obtidos em vários projetos de investigação que decorreram nos últimos anos no campo da fotocatálise, procurando aproximar o leitor dessa tecnologia, definindo os seus conceitos básicos, sintetizando os grandes avanços alcançados nos últimos anos e dando resposta a dúvidas frequentes (FAQs). É ainda abordada a possibilidade de utilizar a fotocatálise como uma ferramenta promissora no combate a vírus, bactérias e outros microrganismos.

Em resumo, é um documento prático, indicado para técnicos e gestores de Instituições Públicas, Gabinetes de Arquitetura, Empresas de Construção e



Edição: Associação Ibérica de Fotocatálise
ISBN: 978-989-8124-32-6

Concessionárias, Topógrafos, Urbanistas, Profissionais do Ambiente, bem como para todos os interessados na temática da qualidade do ar e na otimização dos custos de conservação de edifícios.



> **Cláudia Sofia Castro Gomes da Silva**

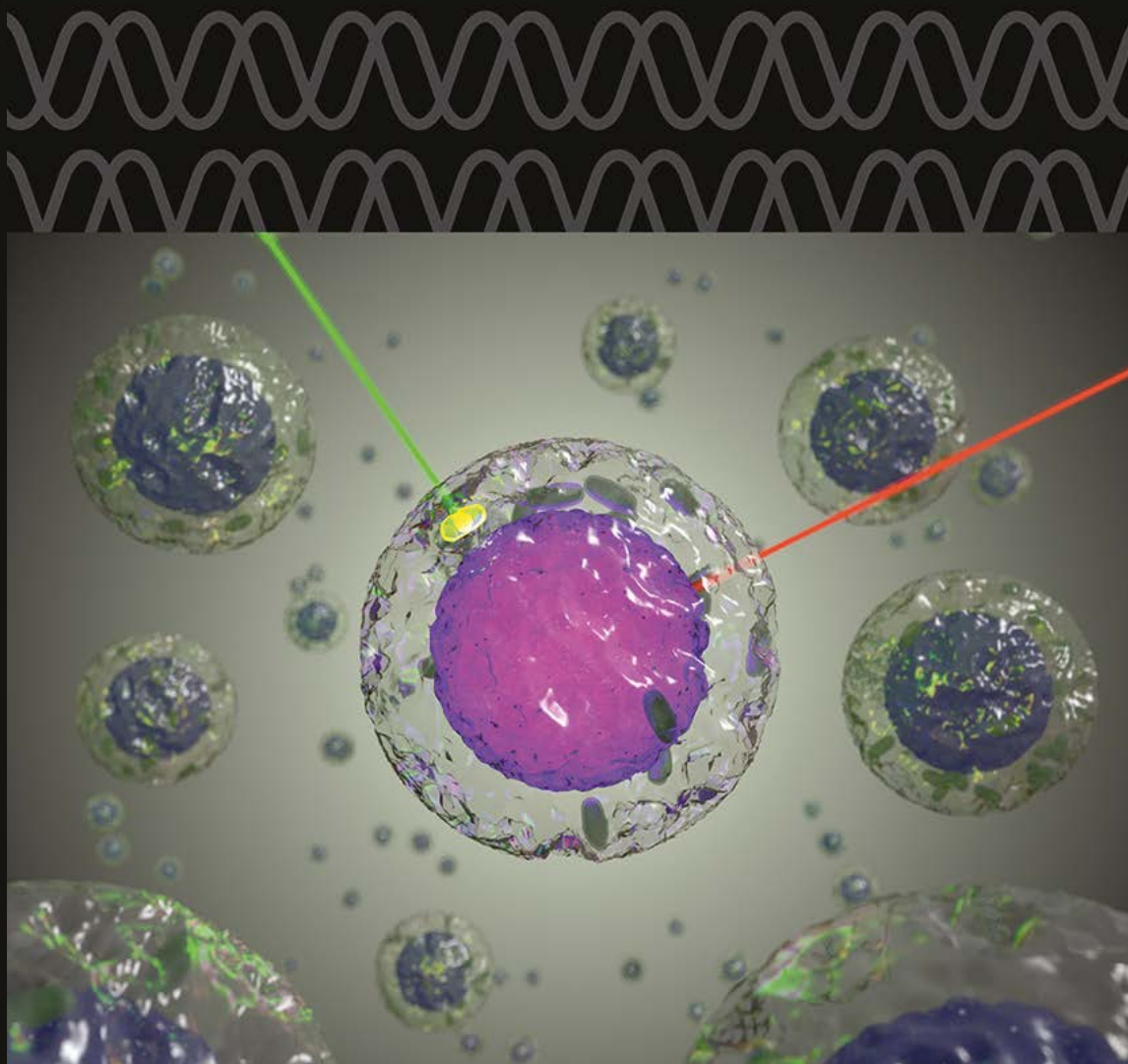
Prof.^a Auxiliar do Departamento de Engenharia Química da FEUP, presidente do Grupo de Química Industrial da SPQ e vice-presidente da Associação Ibérica de Fotocatálise. Tem-se dedicado à investigação na área dos nanomateriais foto- e biocatalíticos e à comunicação e divulgação da ciência na sociedade.

cgsilva@fe.up.pt

[ORCID.org/0000-0001-6469-4871](https://orcid.org/0000-0001-6469-4871)

Analysis & Sensing

 **Chemistry
Europe**
European Chemical
Societies Publishing



WILEY-VCH

Analysis & Sensing

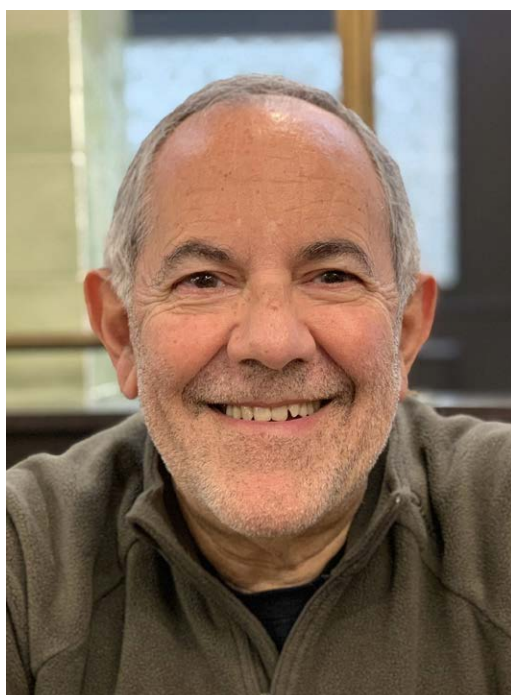
"A new society-led journal publishing quality research from across the global (bio)analytical chemistry community, including spectroscopy, probes, and imaging"



Jonathan Faiz
Editor-in-Chief

 **Chemistry
Europe**
European Chemical
Societies Publishing

José Moura – Abraçar Metais com Proteínas



José João Galhardas de Moura é Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, Campus de Caparica. Licenciou-se em Engenharia Química pelo Instituto Superior Técnico e doutorou-se em Química pela Universidade Nova de Lisboa. É membro do Laboratório Associado para a Química Verde (LAQV-REQUIMTE) e está entre os mais produtivos cientistas portugueses. É sócio da SPQ (e SPB) e assume-se como Químico Bioinorgânico. A investigação sobre o papel dos metais na Biologia é a sua grande motivação. Ocupou diversos cargos de gestão universitária (Presidente de Departamento e Presidente do Conselho Científico), painéis e conselhos editoriais científicos. É membro da Academia de Ciências de Lisboa e da European Academy of Sciences. É Diretor da Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa e Coordenador do FCT FabLab (Laboratório de Fabricação Digital).

>

Interação Química com

Maria José Lourenço
mjlourenco@ciencias.ulisboa.pt

José J. G. Moura
jose.moura@fct.unl.pt

Apesar do hábito já instalado para trabalhar por videoconferência, foi com enorme satisfação que nos encontramos na Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, situada no *Campus* de Caparica. O trabalho cultural que aqui se tem desenvolvido resulta de uma equipa dinâmica, muito organizada e com uma enorme dedicação. Respira-se neste espaço algo pouco comum. Sentimo-nos envolvidos pelas obras de arte deixadas pelos autores, traço da sua permanência no espaço, marca da sua Arte. A Sala de Exposições tem ocupação contínua desde há 15 anos. Há muitas novidades de artistas novos e ainda pouco conhecidos. Há ainda salas disponíveis preparadas para acolher outras exposições futuras. Há lugar para a fantástica interação Ciência e Arte. “*Para lá dos livros*” e da coordenação dos projetos culturais desta Biblioteca, descobrimos um pouco mais do cientista que utiliza proteínas para abraçar metais.

“O que queres ser quando fores grande?” é uma das questões tradicionais dirigida aos mais jovens. Enquanto aluno do Liceu de Setúbal o que costumava responder? Como acabou por se tornar Químico Bioinorgânico?

Para responder, preciso recuar um pouco no tempo. Eu nasci no Montijo, em 1951. Sou filho único e os meus pais eram professores primários. Desde muito cedo fui estimulado para ser rigoroso na gramática e na matemática. Comecei a ler muito cedo e, como frequentei a 1.ª classe com cinco anos, a meio do percurso, repeti a 3.ª classe.

Fui muito influenciado pelos meus professores e houve pessoas que me marcaram profundamente no ensino secundário. Sou um entusiasta pelo Frei Luís de Sousa por “culpa” da minha professora de Português, que era uma amante de literatura portuguesa e impulsionadora de teatro amador. Já no secundário (6.º e 7.º anos antigos), não me esqueço da professora de Físico-Química, Lurdes Gens, responsável

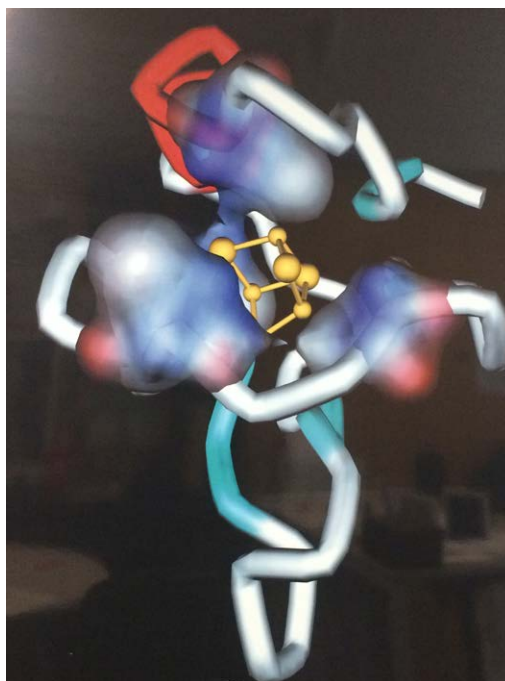
por me desviar da Medicina e me encaminhar para a Engenharia Química no IST, "por ser uma escola muito competitiva e com excelente formação". Posso ainda salientar os professores Joaquim Calado e José Matos, de Matemática e Ciências Naturais, respetivamente. Com a possibilidade de ter sido monitor no IST nas cadeiras de Química Analítica e em Métodos Instrumentais de Análise, facilmente percebi que a investigação científica seria o meu futuro. Fugia repetidas vezes das disciplinas mais engenhairais (refugiando-me em opções tais como a radioquímica e a espectroscopia) e, ao contrário de muitos dos meus colegas de curso, sabia que não queria ir para a indústria.

Fazer um doutoramento era um objetivo, "nesses tempos", longínquo! Tinha um gosto muito especial pela Química Analítica e contactava facilmente com a professora Maria de Lurdes Gonçalves, e também com o professor Fraústio da Silva, o pai da Bioinorgânica em Portugal [1]. O tema que mais me entusiasmava era a determinação de constantes de estabilidade entre metais e ligandos. A situação política em Portugal era complicada, o professor António Xavier regressava de Oxford e orientou os meus estudos de doutoramento. Nessa altura, como Assistente, cheguei a dar aulas teóricas e fui investigador integrado no CQE – Centro de Química Estrutural. O projeto de doutoramento era sobre a aplicação de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) a sistemas biológicos. A fraca preparação que possuía nos domínios da biologia, levou-me a passar um tempo curto no laboratório da professora Hermínia de Lencastre (Instituto Gulbenkian de Ciência - IGC), para me familiarizar com algumas técnicas específicas, porque surgira a oportunidade de ir estagiar para o *Laboratoire de Chimie Bactérienne* (LCB), uma unidade de investigação mista entre o CNRS e a Universidade de Aix-Marselha. Todo um mundo novo se abria sob a tutela do professor Jean Le Gall, com quem colaborei durante muitos anos. A purificação de proteínas de bactérias redutoras de sulfato (com implicações ambientais e energéticas) levou às metaloproteínas e aos metais de transição em biologia (um prognóstico da Bioinorgânica). A investigação e a docência continuaram na FCT NOVA, onde me doutorei, e segui a carreira académica.

A sua primeira publicação, em 1976 [2], foi o passo iniciador de toda a sua carreira. O que tem a destacar nesta caminhada?

A primeira vez que viajei para Marselha fui de comboio. Quando cheguei à estação de Saint Charles, ninguém me aguardava e fui pelos meus próprios meios à procura do laboratório (eu gosto de referir este episódio). No laboratório de Jean Le Gall existia um ritmo frenético e, se fosse preciso, não se dormia durante alguns dias (as purificações realizavam-se por métodos pioneiros

e bastante morosos). A primeira publicação revelava novas proteínas ferro-enzofre que deram origem à descoberta de um novo centro [3Fe-4S] que conduziram a estudos aprofundados de interconversões estruturais ([3Fe-4S]↔[4Fe-4S], modelos para a Aconitase, Ciclo de Krebs) e à síntese de centros heterometálicos do tipo [3Fe-M,4S]. Estes estudos revelaram-se fundamentais para o meu trabalho. Nesta altura, era prática comum orientarmo-nos pela cor das proteínas que se separavam nas colunas cromatográficas, pois estávamos na senda de proteínas que continham metais de transição. Por esta razão, e de entre muitas proteínas isoladas, surgiu uma proteína avermelhada, cor de rubi, contendo centros ferro-enzofre e molibdénio (que proporcionou muitos estudos ao longo de vários anos) e a que simpaticamente Jean Le Gall chamava de Zedoxina!



Uma representação estrutural da Ferredoxina II [3Fe-4S] *Desulfovibrio gigas*, 2007, in "PROTEINS WE LOVE", pág. 16. Conceção, Design e Layout: José J. G. Moura, Pedro Tavares e Ludwig Krippahl. Depósito Legal 256644/07, FCT NOVA.

A primeira publicação [2].

Biochimica et Biophysica Acta, 449 (1976) 275–284
© Elsevier/North-Holland Biomedical Press

BBA 47190

PURIFICATION, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THREE FORMS OF FERREDOXIN FROM THE SULFATE-REDUCING BACTERIUM *DESULFOVIBRIO GIGAS*

MIREILLE BRUSCHI^a, E. CLAUDE HATCHIKIAN^a, JEAN LE GALL^a and JOSÉ J. G. MOURA^b and ANTÓNIO V. XAVIER^b

^aLaboratoire de Chimie Bactérienne, CNRS, 13274 Marseille-Cédex 2 (France) and ^bCentro de Química Estrutural da Universidade de Lisboa I.S.T., Lisbon 1 (Portugal)

(Received May 4th, 1976)

Entretanto, o CQE, no IST, tinha adquirido o equipamento de Ressonância Magnética Nuclear JEOL de 100 MHz. A minha tese, em 1979, já na FCT NOVA, intitulou-se “Estudos Estruturais em Proteínas Contendo Centros Fe/S”.

Ao longo da carreira, as publicações que resultaram de muitos projetos financiados versaram as áreas da Química Bioinorgânica, Biofísica, Biocatálise e Bioconversão Energética (um deles, Programa BAP, foi o primeiro Projeto Europeu, após a adesão de Portugal à CEE). O papel dos metais na Biologia (ferro hémico e não-hémico, molibdénio, tungsténio, níquel, cobre, vanádio e cobalto) foram sempre centrais na procura de novos centros metálicos e no estabelecimento da dicotomia estrutura-função. Um corolário imediato são os estudos mecanísticos. Sistemas inorgânicos como modelos para biocatálise também foram abordados. As ferramentas usadas na exploração dessas metaloenzimas foram as espectroscopias (RMN, RPE e Mössbauer), (Bio) Eletroquímica e estudos de reconhecimento e interações proteína-proteína. Assim, quando “se passam os olhos” pela lista de publicações, são encontrados estes temas. No percurso, muito foi acontecendo, com novas proteínas caracterizadas em sistemas bacterianos, relacionados com ambiente e energia. A presença de Ni(III) em hidrogenases foi também uma descoberta relevante. Numa das últimas publicações (de 2021), *Carbon Dioxide Utilisation – The Formate Route* [3], é descrito o uso de proteínas contendo molibdénio na mitigação de CO₂ (formato desidrogenase). É um culminar de extensos estudos sobre o papel do molibdénio e do tungsténio em Biologia. Uma proteína contendo Mo e centros Fe-S, mais tarde identificada como uma aldeído oxido-reductase, foi um excelente modelo para a xantina oxidase, de grande interesse nos domínios da saúde. As nitrato reductases (também contendo Mo) foram igualmente adicionadas à lista das muitas proteínas contendo Mo e W que fomos caracterizando.

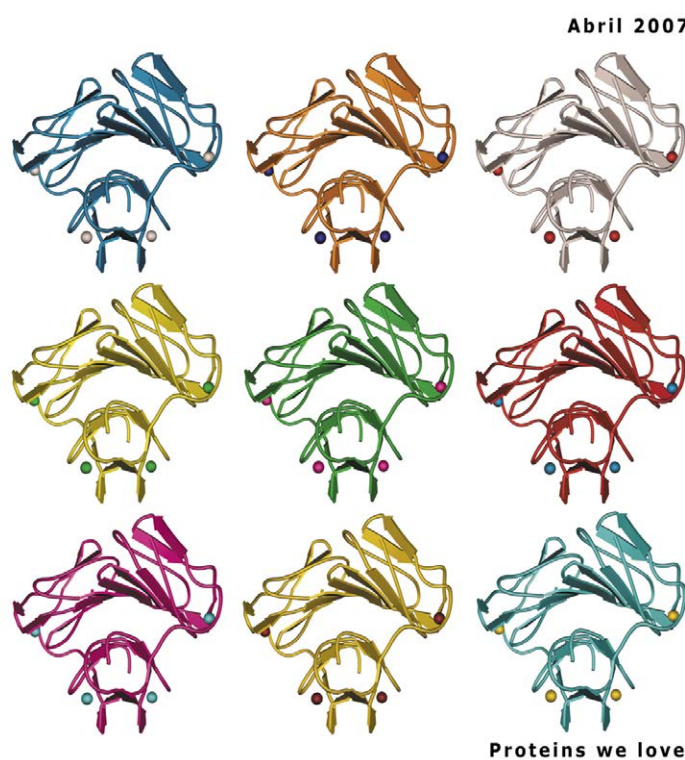
Num trabalho recentemente publicado [4] podemos apreciar os resultados obtidos em colaboração com uma das maiores organizações independentes de investigação da Europa. O slogan do SINTEF é

“Technology for a better society”. Há quanto tempo têm esta colaboração? Que conclusões podemos retirar deste estudo?

Pelo facto de termos experiência na caracterização de peroxidases e proteínas contendo cobre, fomos convidados a colaborar num projeto denominado OXYMOD, que usa enzimas com metais que levam a cabo reações de oxidação-redução na degradação de materiais celulósicos. O projeto tem a duração de quatro anos e terminará este ano. Além dos parceiros noruegueses, o INEG-PT também faz parte.

É inevitável falar no mediatismo do casal Moura. Com laboratórios diferentes e colaborações independentes, o que vos une?

Temos laboratórios diferentes com alunos diferentes e alunos que partilhamos. Linhas de investigação que são mais caras a um do que ao outro. A Isabel, entre muitos outros tópicos, tem desenvolvido um trabalho de grande impacto na desnitrificação e ciclo biológico do azoto. Tentamos que os dois laboratórios sejam complementares, por economia de meios, mas utilizamos ferramentas semelhantes. Possuímos um forte sentido de descoberta, praticamos uma investigação que exige muita persistência. Por diversas vezes, perdi a “mãozinha” de bancada do laboratório para assumir cargos científicos. Normalmente, tento não fazer mais que um mandato. Fui três anos Presidente do Departamento de Química e três anos Presidente do Conselho Científico. Considero que este último cargo se revelou bastante importante, no sentido de ter conhecido muito melhor a FCT NOVA e os meus colegas. A Isabel é muito mais paciente. Geriu o Departamento de Química da FCT NOVA durante nove anos e lançou o Laboratório Associado REQUIMTE, numa união entre laboratórios de Lisboa e Porto. É uma mulher corajosa e determinada. Casámos em 1973, temos duas filhas e quatro netos (tudo rapazes), que vieram mudar a nossa vida.



Capa, in “Proteins we love”. Conceção, Design e Layout: José J. G. Moura, Pedro Tavares e Ludwig Krippahl. Depósito Legal 256644/07, FCT NOVA. Exposição na Biblioteca da FCT NOVA.

“

A boa ciência fundamental acaba sempre aplicada. Não há ciência aplicada sem a fundamental.

O que gostaria de destacar nas pessoas que já referiu?

Sem dúvida, os professores J. J. R. Fraústo da Silva e Maria de Lurdes Gonçalves, pela iniciação, por terem estado no início do caminho! O professor António Xavier proporcionou a orientação da tese, e os contactos com Marselha, Oxford e Minnesota. Jean Le Gall, no CNRS, abriu portas científicas e humanas. No caso de Minnesota, após o meu doutoramento e como *Research Specialist*, juntou-se o RMN à espectroscopia de Mössbauer. Conheci o professor Eckard Munck (e o seu, na altura, *pos-doc*, Vincent Huynh) o que foi uma mais-valia. Esta colaboração foi fulcral para a finalização do problema da tese de doutoramento da Isabel. Outros percursos se juntaram e foram marcantes: as estadias ao longo de vários anos na Universidade de Moscovo, Departamento de Crioenzimologia (professor Andrey Levashov), que muito me enriqueceu cultural e humanamente, e a sabática na Mayo Clinic, Rochester, EUA (com um grande amigo, Frank Rusnak), o lugar onde a qualidade reinava e onde o dia de trabalho tinha 24h, onde me iniciiei em técnicas de biologia molecular, que introduzi no meu laboratório. Todos estes intervenientes tinham, obviamente, personalidades muito diferentes, que marcaram - e continuam a marcar - o nosso percurso.

Onde assistiu à primeira conferência científica?

Esse episódio foi inesquecível. Estava em Marselha e o professor António Xavier sugeriu uma passagem por Londres no regresso a casa. Para quem não se lembre, os meios financeiros, na altura, eram mais que parcos. Eu tinha mesmo muito interesse em assistir à conferência, e reuni todos os tostões para me apresentar no local. Pedi para falar com o professor R. J. P. (Bob) Williams da *Wadham College University of Oxford*, organizador, que me deixou assistir gratuitamente. Há momentos que marcam o destino... Conheci Andrew J. Thomson, que me deu importantes sugestões sobre a interpretação de dados que possuía, então “inexplicados”, e colocou-me em contacto com Richard Cammack, *King’s College*, Londres, Reino Unido. Este contacto foi fundamental para a instalação de um aparelho de espectroscopia de ressonância paramagnética eletrónica (RPE) Bruker, no CQE, que já permitia trabalhar a temperaturas de hélio líquido.



A Revista, Expresso, de 17 novembro de 1984 (sábado).

E como devem ser os alunos de doutoramento?

Devem ser criativos, críticos, não devem ter medo de dizer o que pensam, devem procurar experienciar outras realidades (por exemplo, sair de zonas de conforto, procurar estágios durante o doutoramento noutros laboratórios para conhecerem pessoas e outros modos de trabalhar). Os alunos, antes de integrarem um grupo de investigação, devem ser curiosos e procurar conhecer o local onde vão trabalhar (tópicos, produtividade, etc.). Gosto que sejam os alunos a procurarem-nos, se tiverem interesse nas temáticas em que trabalhamos.

Com quantos países colaborou?

Entre vários, saliento: França (Marselha); Estados Unidos: Minnesota (como *Research Specialist*), Geórgia (como *Adjunct Professor*) e Mayo Clinic Rochester (Sabática); Reino Unido (Oxford, *King’s College*, Edimburgo) e Moscovo.

Quem são os seus químicos de referência?

Só para mencionar alguns: Richard Holm (1933 - 2021), Helmut Beinert (1913 - 2007) e Andrew J. Thomson (1940 - 2021). Um carinho especial por R. J. P. Williams e J. J. R. Fraústo da Silva.

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

Em investigação há sempre dois lados complementares: a ciência fundamental e a ciência aplicada.

“
Apesar da pressão para publicar em inglês, a SPQ tem promovido um esforço na publicação de materiais em português.

A boa ciência fundamental acaba sempre aplicada. Não há ciência aplicada sem a fundamental. Este é um assunto que temos debatido [5].

O nosso trabalho desenvolveu-se sempre em temas de isolamento e caracterização de proteínas provenientes de sistemas biológicos (fundamentalmente bactérias redutoras de sulfato, desnitrificantes e metanogénicas), com relação a problemas de energia, ambiente e saúde. Houve sempre uma procura da relação da estrutura com a função, integrando depois as componentes isoladas e caracterizadas na “*big picture*”, o mais próximo do sistema *in vivo*.

Todos os anos são proclamados pelas Nações Unidas “Os Anos Internacionais de...”. Como é que a Sociedade celebra estes temas? Há comunicação/divulgação suficiente?

Considero que, em geral, os temas indicados pela UNESCO e pela ONU são assinalados com menor ou maior intensidade, em função da atratividade dos temas. As Sociedades Científicas tentam articular as várias propostas que surgem de diferentes quadrantes. Na nossa biblioteca, estamos sempre muito atentos a estas celebrações. Este ano, celebramos

o Ano Internacional do Vidro e estão programadas várias atividades. Anos como o da Biodiversidade, de Darwin, da Luz, da Química e dos Frutos e Vegetais não escaparam à nossa atenção.

Concorda que a SPQ tem um papel muito importante na divulgação em português pelos especialistas?

A revista Química (SPQ) tem desenvolvido trabalho muito meritório neste domínio. Apesar da pressão para publicar em inglês, a SPQ tem promovido um esforço na publicação de materiais em português. O meu grupo tem procurado contribuir com textos publicados em língua portuguesa, que podem ser do interesse das comunidades (científica e escolar) lusófonas.

De entre os muitos alunos que já doutorou, há algum com maior destaque?

Uma pergunta difícil. Todas as teses têm uma história, uma temática e cada autor uma personalidade diferente, contribuindo à sua maneira, para a descoberta e o avanço da Ciência. Para não ser injusto na escolha, nomeio a tese do Miguel Sepúlveda Teixeira (agora professor no ITQB), a primeira onde se relevou o papel do níquel num estado de oxidação surpreendente em Biologia, Ni(III), em hidrogenases, enzimas envolvidas na produção e consumo de hidrogénio.

Fale-nos de um momento muito importante na sua carreira.

A eleição de âmbito internacional para Presidente da *Society of Biological Inorganic Chemistry*, sob o lema “*Bringing inorganic chemistry to life*”. Neste cargo exerci funções entre 2010 e 2012. Em 2011 celebrámos o Ano Internacional da Química. Este período foi muito importante para todos nós.

Biblioteca FCT NOVA, Ano Internacional da Tabela Periódica, 2019.



“
A taxa de sucesso de projetos financiados é muito baixa e a progressão (e contratação) na carreira de investigadores e de professores torna difícil a vida de quem gosta de Ciência.

O financiamento à ciência em Portugal já passou por várias fases. Quais têm sido os principais desafios?

Numa primeira fase, o financiamento era escasso e as dificuldades acrescidas (materiais, equipamento, viagens, etc.). Depois, atingimos anos de melhorias, a que não podemos deixar de associar o sucesso da gestão da Ciência pela mão de Mariano Gago. Nesses períodos, tive propostas atraentes (posições permanentes nos EUA), as quais não aceitei por variadas razões, mas em particular, porque podia fazer trabalho de excelência e competitivo em Portugal. Hoje, é difícil dizer o mesmo. A taxa de sucesso de projetos financiados é muito baixa e a progressão (e contratação) na carreira de investigadores e de professores torna difícil a vida de quem gosta de Ciência. Atrair, portanto, novos colaboradores é, muitas vezes, complicado.

Fale-nos da sua experiência como membro da Academia de Ciências de Lisboa.

Esta experiência tem sido muito positiva. Pela batuta da professora Salomé Pais Antunes, nos últimos tempos (em particular durante esta pandemia) houve um alargar de temas nas reuniões para atrair mais público para os eventos. Na realidade, discute-se muito a dinamização e a imaginação das academias científicas no aconselhamento científico, “na promoção da reflexão e de estudos e no estabelecimento das pontes e da ligação entre a comunidade científica e os decisores políticos”. Uma nova avenida a percorrer pela ACL [6].

Que análise faz sobre a cultura científica em Portugal?

Em Portugal, existem muitos fazedores de Ciência de elevada qualidade e com reconhecimento internacional. A cultura científica existe. Se estamos a falar de que modo a Ciência é transmitida, é outro assunto. Sem sermos demagógicos, a Ciência deve vir para a rua... e já está a ser feito..., mas devemos ser realistas e compreender que ciências como a química (e a física) pelo uso de equações, fórmulas e símbolos podem assustar... Há muita estrada para andar, mas valerá a pena o esforço. Em suma, tudo se relaciona e depende do nível de educação do país.

O que tem a dizer sobre a proteína spike?

Não sendo conhecedor do processo de infeção pelo SARS-CoV-2, e por outros vírus, a presença da proteína spike permite ao vírus a penetração de células hospedeiras, causando infeção. Estamos nos domínios de interações e reconhecimento molecular, assunto em que trabalhamos, mas noutros sistemas. Um processo de um componente A que se liga a B originando algo de novo é dos domínios da Química Supramolecular.

O que considera que vai mudar depois de passarmos esta pandemia?

Ainda vai levar muito tempo para nos sentirmos “à vontade”. A vacinação foi uma etapa importantíssima. Mas há, no mundo, uma grande parte da população ainda não vacinada. Quero acreditar, que depois desta pandemia, seremos diferentes, mais humanos.

“

Quando há um problema sério e se pede o quase impossível, a Ciência avança e procura soluções.

O que é que já aprendemos com esta pandemia?

Aprendemos a confiar na Ciência. Conhecemos melhor o problema. Temos esperança que possa vir a ser endémica. Quando há um problema sério e se pede o quase impossível, a Ciência avança e procura soluções. Estamos orgulhosos da resposta dada com as vacinas para a COVID-19 provocada pelo SARS-CoV-2.

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 tudo é Química?

A sociedade começa agora a entender a Química (tudo o que foi feito no Ano Internacional da Química foi determinante). Trata-se de um longo processo educativo. A Química está em toda a nossa vida. É necessário retirar a imagem, ainda muito presente, da Química poluente, explosiva e assustadora. Por exemplo, pensar no biociclo do azoto e que a transformação do azoto atmosférico em fertilizante é um conceito fundamental à agricultura e indústria, temas explorados no nosso grupo. Um bom exemplo desta vontade de comunicar é o livro “Como se transforma ar em pão. Estas e outras questões a que só a química sabe responder”, de Nuno Maulide e Tanja Traxler [7]. Muitos bons cientistas em Portugal também são excelentes comunicadores, transformando o complicado em simples.

“

... não se deve descurar a necessidade de financiamentos importantes para o bom funcionamento de unidades curriculares laboratoriais nas universidades...

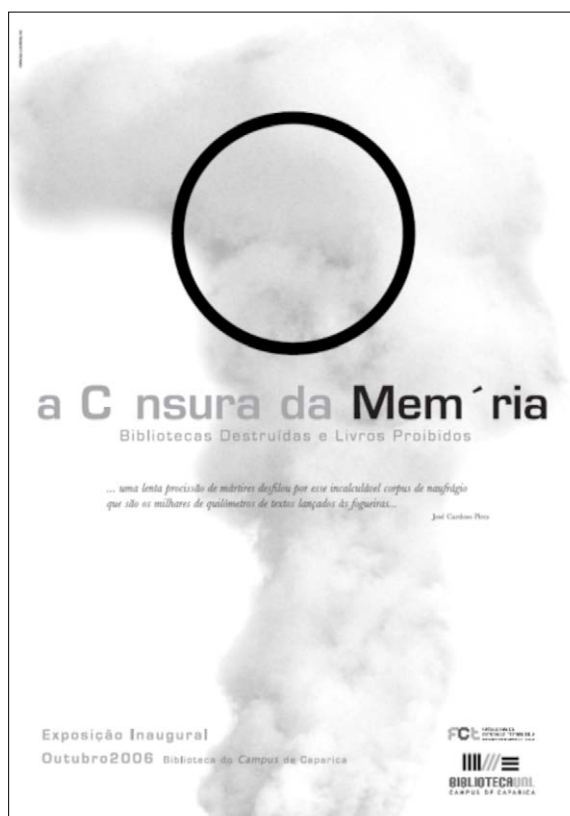
Que mensagem gostaria de dar aos jovens criativos? E aos jovens caracterizados como indiferentes?

Não gosto de falar em jovens indiferentes. Podem não ter encontrado os temas e os objetivos da sua vida, mas lá chegarão. A escola tem aqui, uma vez mais, um papel fundamental. Quanto ao ensino universitário em Portugal, penso que tem o mérito de proporcionar uma formação de banda larga, que permite oferecer as ferramentas necessárias para os jovens licenciados se adaptarem ao mundo que os espera. Mas não se deve descurar a necessidade de financiamentos importantes para o bom funcionamento de unidades curriculares laboratoriais nas universidades (que são caras, pela sua índole) e que, por isso, têm vindo a ser reduzidas nos *curricula*. Pôr “a mão na massa” é fundamental.

O que é uma biblioteca?

Esta pergunta pode ser tratada no contexto da minha dualidade como investigador/professor e diretor de uma biblioteca universitária, um local onde se deve gostar de estar e proporcionar condições para um trabalho digno. Como dizia Cícero, quando há uma biblioteca e um jardim estamos no paraíso. Uma biblioteca moderna deve estar “para lá dos livros”. Deve desempenhar a sua função, digamos “convencional” (coleções, arquivo, catálogo, literacia, etc.), ser um lugar muito especial e com condições técnicas à altura da contemporaneidade (excelente internet, computadores, um espaço arquitetónico simpático e estimulante). Deve ainda multiplicar-se em programas e ofertas apelativas e necessárias, que tornem o espaço desafiante, e ser sentido como “imprescindível pelos utentes”, oferecer programas de literacia e formação, abordar temas tão variados como escrever um relatório, ir a uma entrevista, noções de ética e plágio, apresentar seminários, etc. As bibliotecas devem apoiar as disciplinas e tecnologias abrangidas pelo STEAM (*Science, Technology, Engineering, Arts and Mathematics*). Há um espaço cultural permanente nesta biblioteca, com reconhecimento interno e externo, para Exposições, Arte, Teatro, Música..., ou seja, uma Biblioteca em forte interação com o *Campus* e a Comunidade.

Em março de 2011, foi assinado um protocolo desta Biblioteca com a Embaixada dos EUA (*American Corner*). Trata-se de uma parceria para apoio ao ensino e investigação, através de bases de dados científicas, disponibilização de materiais e vinda de especialistas norte-americanos. Com o passar do tempo, a experiência feita e o conhecimento adquirido, esta interação alargou-se a muitos campos de interesse entre os dois países. Este protocolo permitiu criar, de raiz, atividades de outras índoles. O FCT FabLab, em funcionamento desde outubro de 2016, disponibiliza acesso aos cinco pilares da fabricação digital, incluindo a impressão 3D. O FCT FabLab é um espaço aberto a todos e promove



■ Censura da Memória. A primeira exposição, 2006. Produção da Biblioteca: Bibliotecas Destruidas e Livros Proibidos. Biblioteca FCT NOVA.



■ TUTTI I SOGNI DEL MONDO, Claudia Piscitelli, inspirado na “Tabacaria” de Álvaro de Campos, 2019. Exposição na Biblioteca FCT NOVA.

um conjunto de *workshops* muito frequentados. Leciona ainda cursos da FabAcademy. Encontra-se na dependência da Biblioteca e da imaginação... Há um vídeo muito importante que celebra os 15 anos da Biblioteca no novo edifício, 10 anos do *American Corner* e cinco anos da FCT [8].

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

Estas perguntas são sempre difíceis... Nos livros, para dizer dois: *A Sombra do Vento*, de Carlos Ruiz Zafón, e *A Leste do Paraíso*, de John Steinbeck. As escolhas musicais são variadas e dependem do momento. Gosto das misturas, que raramente alguns conseguem fazer, entre a erudita e a urbana, como por exemplo *For the Stars*, álbum de 2001 da mezzo-soprano sueca Anne Sofie von Otter e Elvis Costello. Nos filmes, não há dúvidas... o eterno e sempre atual... *2001: Odisseia no Espaço*, realizado por Stanley Kubrick. Em teatro, *A Menina Júlia*, de August Strindberg.

Qual o melhor prato que comeu em toda a sua vida?

Difícil de responder, sou boa boca, gosto de desafios... e gosto de comida oriental, sushi e sashimi!

E qual a melhor viagem?

Não sou de campos, sou mais das cidades. Gosto de NY, de Moscovo e de Tóquio. As grandes urbes atraem-me, pela diversidade humana e oferta cultural. A melhor viagem... as que não fiz: *US Route 66* e o Transiberiano.

Como diminui a pressão no trabalho? Tem algum hobby?

Pintar, mas pouco e mal..., ler, cinema, teatro, música, arte e gosto de sol e neve.

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

Estar bem comigo e com os outros e a curiosidade do desconhecido.

Se a sua vida desse um filme, quem gostaria que fosse o realizador?

Sidney Pollack.

Se entrasse numa peça de teatro, quem gostaria de representar?

Vladimir ou Strangon, *À Espera de Godot*, de Samuel Becket.

Já pensou em fazer um programa de televisão sobre bibliotecas?

Sim, já pensei. Mas ainda não aconteceu, não houve oportunidade.



Capela dos Scrovegni – Giotto, 2008. Exposição na Biblioteca da FCT NOVA.

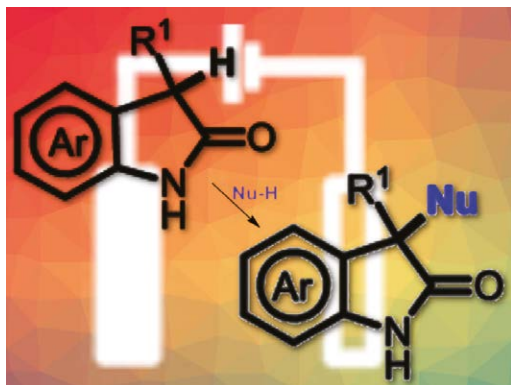
O tempo passou e já se notava a escuridão lá fora, mas a disponibilidade do nosso professor favoreceu a visita às salas da biblioteca onde iriam decorrer os próximos eventos. Admirámos uma escultura que por ali estava, que representava o enrolar/desenrolar de uma proteína em torno de um metal. Sentiu-se o silêncio da biblioteca guardiã de estantes, livros e mais livros, monitores, mesas e obras de arte. Neste espaço respiramos uma forte riqueza de conteúdos, há tranquilidade, muita serenidade. Somos facilmente envolvidos pelas obras de arte que os artistas nos deixaram. Interrompemos por agora esta Interação Química. Zé Moura, foi um gosto estar consigo neste local de sabedoria entre a Ciência e a Arte. Vamos divulgar, vamos voltar. Estamos atentos à agenda anual e os que frequentam o espaço da biblioteca talvez fiquem a conhecer um pouco mais do seu diretor! Muito grata por esta preciosa tarde.

(realizada a 2 de fevereiro de 2022)

Referências

- [1] R. J. P. Williams, J. J. R. Fraústo da Silva, *The Biological Chemistry of the Elements: the Inorganic Chemistry of Life*, 2nd Ed., Oxford Press, **2001**.
- [2] M. Bruschi, E. C. Hatchikian, J. Le Gall, J. G. Moura, A. V. Xavier, *Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg.* **1976**, 449, 275-284. DOI: 10.1016/0005-2728(76)90139-0.
- [3] L. B. Maia I. Moura, J. J. G. Moura, *Carbon Dioxide Utilisation-The Formate Route*, in J. J. G. Moura, I. Moura, L. B. Maia (eds.), *Enzymes for Solving Humankind's Problems*. Springer, Cham., **2021**. DOI: 10.1007/978-3-030-58315-6_2.
- [4] C. M. Cordas, G. S. Nguyen, G. N. Valério, M. Jønsson, K. Söllner, I. H. Aune, J. J. G. Moura, *J. Inorg. Biochem.*, **2022**, 226, 111651. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111651.
- [5] L. G. F. Lopes, P. J. Sadler, V. Bernardes-Génisson, J. J. G. Moura, R. Chauvin, P. V. Bernhardt, E. H. S. Sousa, *Quim. Nova* **2020**, 43, 1176-1189.
- [6] "O aconselhamento científico independente em Portugal e as academias", ionline.sapo.pt/artigo/761682/o-acoeslhamento-cientifico-independente-em-portugal-e-as-academias?seccao=Opini (acedido em 02/02/2022).
- [7] N. Maulide, T. Traxler, "Como Se Transforma Ar em Pão", Planeta, Lisboa, **2021**. ISBN: 9789897774430.
- [8] Blog | Biblioteca FCT NOVA, bibliotecaunl.blogspot.com/2021/09/se-os-livros-fossem-proibidos.html (acedido em 02/02/2022).

Preparação Sustentável de Derivados de Oxindole 3,3-Dissubstituídos



Crédito: ChemistryViews

Os 3-oxa- e 3-hidroxi-2-oxindoles constituem classes privilegiadas de alcaloides aromáticos que são encontrados em numerosos produtos naturais e fármacos. Os derivados de oxindole 3,3-dissubstituídos possuem uma ampla gama de atividades biológicas e farmacológicas que estão intrinsecamente ligadas a essa característica estrutural. Devido a estas propriedades, tem sido estudado o desenvolvimento de métodos de síntese para a obtenção de 2-oxindoles 3-oxigenados.

Nuno Maulide (Universidade de Viena, Áustria) e colegas desenvolveram um método eletroquímico geral para a obtenção de oxindoles 3,3-dissubstituídos assimétricos por funcionalização direta de C-H. A equipa de investigação usou uma célula não dividida simples com ânodo e cátodo de grafite, corrente constante de 10 mA, *p*-toluenossulfonato de tetraetilamónio (Et₄NOTs) como eletrólito e uma mistura de MeCN/EtOH como solvente e nucleófilo.

Esta metodologia permite a funcionalização de oxindoles 3,3-dissubstituídos assimétricos mediante a

formação da ligação C-O, podendo ser também alargada para a formação de ligações C-C e C-N, usando silil enol éter e trimetilsilil azida (TMSN₃) como nucleófilos. Esta metodologia pode ser aplicada a oxindoles com substituintes diversos na posição C-3 (na figura, R¹) e com substituintes alquilo ou arilo no átomo de nitrogénio. A eletrossíntese permite condições de reação suaves e adequadas sob o ponto de vista ambiental, não dependendo de oxidantes estequiométricos.

A equipa de investigação propôs duas possibilidades de mecanismo, dependendo do nucleófilo utilizado e do seu potencial de oxidação:

1. os substratos sofrem oxidação de dois eletrões no ânodo, resultando na formação do carbocatião correspondente. Deste modo, pode explicar-se a necessidade de quantidades em excesso de nucleófilo (em alguns casos usado como co-solvente), justificada por atuar como fonte de prótons para a libertação de hidrogénio no cátodo;
2. a oxidação de um eletrão no ânodo conduz à formação de um catião radicalar. Mediante perda de próton é formado um intermediário radicalar captodativo.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

Sustainable Preparation of 3,3-Disubstituted Oxindole Derivatives, chemistryviews.org/details/news/11333774/Sustainable_Preparation_of_33-Disubstituted_Oxindole_Derivatives.html (acedido em 07/01/2022).

M. Pastor, M. Vayer, H. Weinstabl, N. Maulide, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 606-612. DOI: 10.1021/acs.joc.1c02616.

Fluoração Enantiosseletiva de β-Dicetonas

Os compostos β-dicarbonilo são muito utilizados como material de partida para várias sínteses dado que ambos os grupos carbonilo podem ser facilmente transformados noutros grupos funcionais através de diversas reações orgânicas convencionais. Por exemplo, os compostos β-dicarbonilo α-substituídos



Crédito: ChemistryViews

podem ser usados como substratos em transformações assimétricas. Em particular, os derivados fluorados podem ser úteis devido aos efeitos muitas vezes positivos dos átomos de flúor na atividade biológica. Há alguns exemplos de fluoração assimétrica de compostos β -dicarbonilo α -substituídos, nomeadamente β -cetóesteres, mas as β -dicetonas podem ser substratos interessantes para transformações enantiosseletivas.

S. Arimitsu (Universidade de Ryukyus, Nishihara, Japão) e colegas desenvolveram um método para a fluoração enantiosseletiva de β -dicetonas α -substituídas (na imagem), usando β,β -diaril-serinas como organocatalisadores. A equipa de investigação usou o Selectfluor (1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato)) como reagente de fluoração, uma β,β -diaril-serina com substituintes arilo volumosos (3,5-(*tert*-Bu)₂-4-MeO-C₆H₂) como catalisador e tetra-hidrofurano (THF) como solvente. As reações foram realizadas a 40 °C.

Com esta metodologia de síntese, os investigadores converteram diversas β -dicetonas α -substituídas nos derivados fluorados pretendidos, com bons rendimentos e excelentes enantiosseletividades (75-95% ee). Os produtos obtidos podem ser transformados, posteriormente, em dióis ou aldóis fluorados, por exemplo.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

Enantioselective Fluorination of β -Diketones, chemistryviews.org/details/news/11332626/Enantioselective_Fluorination_of_-Diketones.html (acedido em 07/01/2022).

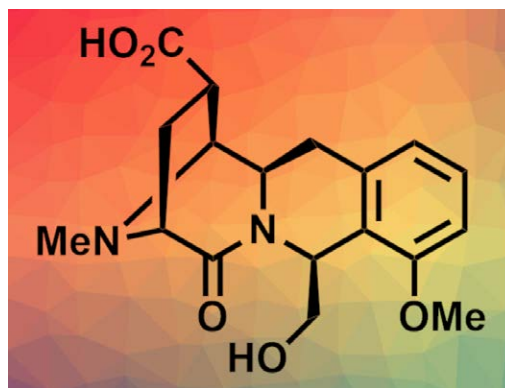
S. Poorsadeghi, K. Endo, S. Arimitsu, *Org. Lett.* **2022**, 24, 420-424. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c04104.

Primeira Síntese Assimétrica Total da (+)-Quinocarcinamida

A (-)-quinocarcina é um alcaloide tetra-hidroisoquinolínico pentacíclico, isolado em 1983, que apresenta atividade antitumoral contra diversas linhas celulares, o que torna este composto e os seus derivados alvos interessantes para a síntese total. Em condições anaeróbicas, a quinocarcina pode sofrer autodisproporção redox da unidade oxazolidina, originando quinocarcinol e (+)-quinocarcinamida (na imagem).

Kun Wei, Yu-Rong Yang (Instituto Kunming de Botânica, Academia Chinesa de Ciências) e colegas realizaram a primeira síntese assimétrica total da (+)-quinocarcinamida. A equipa de investigação iniciou a síntese com a preparação de um álcool alílico racémico a partir de 2-bromo-6-metoxibenzaldeído. Uma amidacão alílica assimétrica catalisada por irídio foi usada para converter este intermediário numa amida alílica quiral, a qual foi submetida a ozonólise tendo originado um álcool primário.

A formação do esqueleto de carbono prosseguiu com um acoplamento de Stille e uma reação de metátese cruzada. O anel de tetra-hidroisoquinolina foi formado através de uma substituição nucleofílica e acilado para introduzir a função amida. O anel diazabicyclo[3.2.1]octano foi formado por meio de uma cicloadição 1,3-dipolar com controle estereoquímico. De acordo com os investigadores, esta estratégia também pode ser útil para a síntese de outros alcaloides de tetra-hidroisoquinolina.



Crédito: ChemistryViews

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

First Asymmetric Total Synthesis of (+)-Quinocarcinamide, chemistryviews.org/details/news/11322181/First_Asymmetric_Total_Synthesis_of_-Quinocarcinamide.html (acedido em 14/10/2021).

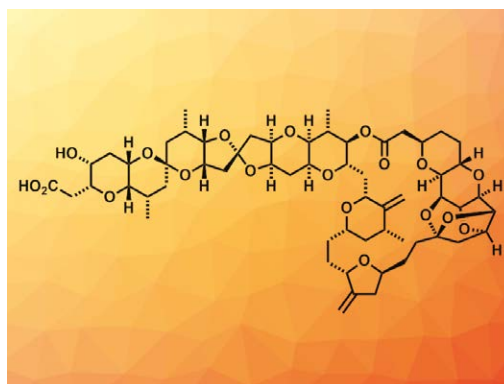
L. Li, L. Shi, K. Wei, Y. -R. Yang, *Org. Lett.* **2021**, 23, 7972-7975. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c02970.

Síntese Total Convergente da Nor-halicondrina B

A família de produtos naturais das halicondrinas constitui um grupo de moléculas desafiantes e inspiradoras para químicos sintéticos e químicos medicinais, como alvos em síntese total, devido às suas estruturas moleculares complexas e às suas propriedades antitumorais. Nesta classe, a nor-halicondrina B (na imagem) é um dos membros mais procurados por ser rara e apresentar uma elevada atividade biológica. As sínteses de nor-halicondrina B existentes requerem um grande número de etapas (pelo menos 37 etapas; sequência linear mais longa).

K. C. Nicolaou (*Rice University*, Houston, EUA) e colegas desenvolveram uma síntese total altamente convergente de nor-halicondrina B que requer apenas 25 etapas. A equipa de investigação começou com tri-*O*-acetil-*D*-glucal, um composto facilmente acessível. Estes investigadores usaram uma estratégia "reversa" para "construir" éteres cíclicos, na qual as ligações C–O são formadas através de uma reação de eterificação de Nicholas, seguidas pela formação de ligações C–C. Nesta estratégia de síntese foram "construídos" dois grandes fragmentos com complexidade semelhante: cada um com 31 átomos de carbono e contendo oito e seis anéis, respetivamente.

Estes dois fragmentos foram acoplados e convertidos no produto pretendido em cinco etapas. De acordo com a equipa de investigação, esta via sintética pode permitir melhorias adicionais nos rendimentos e no número de etapas, o que pode ser



Crédito: ChemistryViews

útil para a síntese de outros membros da família das halicondrinas, bem como de compostos análogos.

>

Ana Paula Esteves

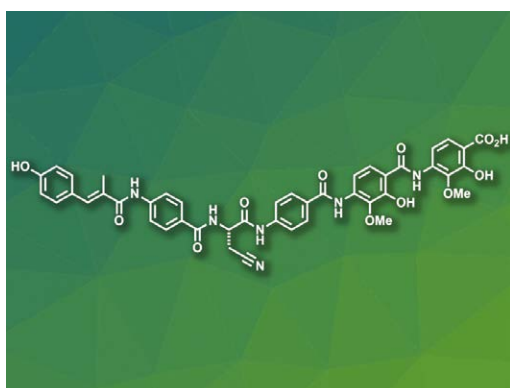
aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

Convergent Total Synthesis of Norhalichondrin B, chemistryviews.org/details/news/11330369/Convergent_Total_Synthesis_of_Norhalichondrin_B.html (acedido em 11/12/2021).

K. C. Nicolaou, S. Pan, Y. Shelke, Q. Ye, D. Das, S. Rigol, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20970–20979. DOI: 10.1021/jacs.1c10539.

Átomos de Nitrogénio Melhoram as Propriedades de Péptidos Antibacterianos



Crédito: ChemistryViews

Atualmente, o desenvolvimento e a disseminação de bactérias multirresistentes constituem as maiores ameaças à saúde pública, pelo que é urgente poder dispor de novos agentes antibacterianos com elevada bioatividade, em particular contra bactérias Gram-negativas. A albicidina (na imagem), um hexapéptido lipofílico contendo várias unidades de ácido 4-aminobenzoico, é um antibacteriano natural isolado da bactéria *Xanthomonas albilineans*. Modificações estruturais da albicidina poderão originar novos fármacos antibacterianos com melhor bioatividade.

Roderich D. Süssmuth (Universidade Técnica de Berlim, Alemanha) e colaboradores sintetizaram

vários derivados da albicidina nos quais diferentes grupos fenilo foram substituídos por unidades de piridina. Esta estratégia é usada frequentemente em química medicinal de modo a melhorar as propriedades farmacológicas, aumentando, por exemplo, a possibilidade de formação de ligações de hidrogénio e a solubilidade em água.

A equipa de investigação descobriu um derivado piridínico que evidenciou atividade antibacteriana promissora contra diferentes bactérias multirresistentes, por exemplo, a *Escherichia coli* (Gram-negativa) e o *Staphylococcus aureus* (Gram-positiva). Em experiências *in vivo* com ratos, o composto apresentou um perfil de segurança promissor e uma boa eficiência no tratamento de infeção por *E. coli*.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

Nitrogen Atoms Improve Properties of Antibacterial Peptide, chemistryviews.org/details/news/11323392/Nitrogen_Atoms_Improve_Properties_of_Antibacterial_Peptide.html (acedido em 20/10/2021).

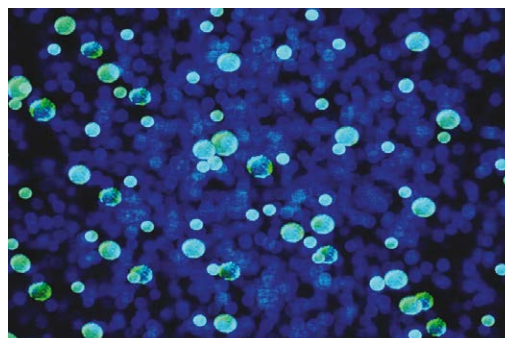
L. Zborovsky, L. Kleebauer, M. Seidel, A. Kostenko, L. von Eckardstein, F. O. Gombert, J. Weston, R. D. Süssmuth, *Chem. Sci.* **2021**, *13*, 14606-14617. DOI: 10.1039/d1sc04019g.

Nanopartículas Carregadas com Antibióticos para o Tratamento de Doenças Tropicais

A melioidose é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Burkholderia pseudomallei*, que pode ser grave ou mesmo fatal, sendo muitas vezes difícil de diagnosticar. A doença é mais prevalente no norte da Austrália e no sudeste asiático. Esta é uma doença difícil de tratar devido à fraca biodisponibilidade intracelular dos antibióticos e à resistência aos mesmos. Na ausência de novos compostos, o encapsulamento em polimersomas (PM) pode reduzir a resistência e aumentar a eficácia de antibióticos existentes, promovendo alvos para captação intracelular específica.

T. A. Newman, N. D. Evans (Universidade de Southampton, Reino Unido) e colegas desenvolveram nanopartículas de polimersomas baseadas em copolímeros de poli(óxido de etileno)-poli-caprolactona (PEO-PCL) que podem ser carregadas com antibióticos para promover a absorção intracelular. A equipa de investigação incorporou os antibióticos doxiciclina e rifampicina no núcleo e no “revestimento” das nanopartículas, respetivamente, adicionando-os à fase aquosa ou orgânica durante a formação das partículas.

Os investigadores usaram macrófagos infetados com *Burkholderia thailandensis* para testar a captação de PM e a libertação de antibióticos, tendo verificado que as nanopartículas de PM carregadas libertam os antibióticos após absorção pelos macrófagos e reduzem a carga bacteriana das células. Perante os resultados obtidos, concluíram que as PM constituem uma abordagem viável para



Crédito: ChemistryViews

o tratamento com antibióticos de uma infeção intracelular persistente, podendo justificar o desenvolvimento para uso clínico de formulações de antibióticos baseadas em PM.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

Nanoparticles Loaded with Antibiotics to Treat Tropical Disease, chemistryviews.org/details/news/11328957/Nanoparticles_Loaded_with_Antibiotics_to_Treat_Tropical_Disease.html (acedido em 11/12/2021).

E. Porges, D. Jenner, A. W. Taylor, J. S. P. Harrison, A. De Grazia, A. R. Hales, K. M. Wright, A. O. Whelan, I. H. Norville, J. L. Prior, S. Mahajan, C. A. Rowland, T. A. Newman, N. D. Evans, *ACS Nano* **2021**, *15*, 19284-19297. DOI: 10.1021/acsnano.1c05309.

1Pot2Cat: Catálise Bimetálica

One-pot para a Síntese de Compostos *N*-heterocíclicos

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

- • • Uma análise recente dos fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA revela que 59% dos que são constituídos por pequenas moléculas contêm um anel *N*-heterocíclico. O acesso a uma ampla variedade de compostos *N*-heterocíclicos funcionalizados é crítico para impulsionar um desenvolvimento mais eficiente de programas de descoberta de novos fármacos, o que permitirá um progresso muito significativo na saúde e no desenvolvimento global.

Azaindoles, diazaindoles e os correspondentes análogos heterocíclicos saturados/aromáticos são compostos *N*-heterocíclicos valiosos que já deram origem a novos agentes terapêuticos. Embora raros na natureza, os azaindoles são muito interessantes para estratégias de otimização de fármacos, pois permitem a modificação da regra de Lipinski e a modulação das propriedades ADMET, representando uma enorme vantagem sobre outros compostos heterocíclicos bicíclicos fundidos. Uma limitação

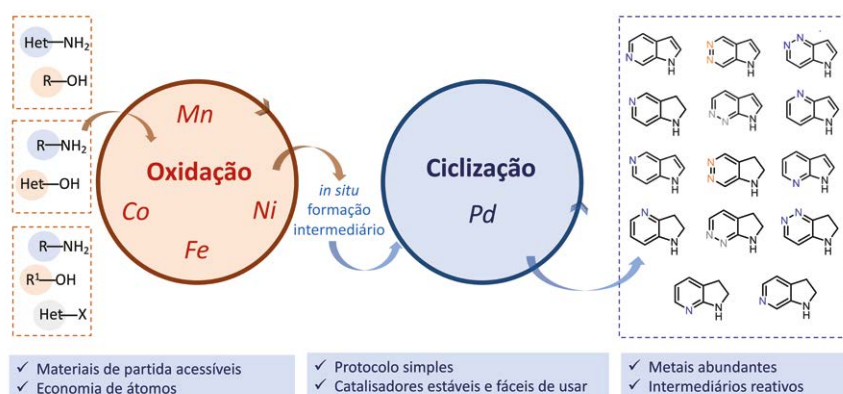
que é crítica na investigação destes núcleos é a falta de um método sintético simples e eficiente usando materiais de partida disponíveis.

Este projeto pretende desenvolver uma via sem precedentes para a síntese destes compostos *N*-heterocíclicos, consistindo numa reação *one-pot* catalisada por metais, como um protocolo simples e sustentável, usando álcoois disponíveis e aminas (heteroaromáticas). O projeto irá estimular a síntese de compostos *N*-heterocíclicos, anteriormente inacessíveis, com elevado impacto na indústria farmacêutica. Para alcançar este objetivo, o projeto envolve uma equipa com conhecimento na área da química orgânica e da química organometálica.

A abordagem representa uma plataforma promissora para alcançar rapidamente compostos *N*-heterocíclicos: combinando complexos de metais abundantes na terra com catálise de Pd numa reação *one-pot* - 1Pot2Cat!

• • •

1Pot2Cat: Catálise bimetálica *one-pot* para a síntese de compostos *N*-heterocíclicos



>

Ficha Técnica do Projeto

Prof.ª Maria Manuel B. Marques

Acrónimo: 1Pot2Cat

Financiamento: Universidade Nova de Lisboa (UNL)
- PTDC/QUI-QOR/0712/2020.

Equipa: UNL - Maria Manuel Marques (IR), Beatriz Royo (CoIR).

iMed.Ulisboa/FF-UL - Pedro Góis.

BPP 2022

BIOPARTITIONING & PURIFICATION CONFERENCE

25TH-28TH SEPTEMBER 2022

AVEIRO, PORTUGAL



The BPP conference was originally created to address aqueous two-phase partitioning, but starting in 2013, in the BPP2003 in Vancouver, the scope of the conference has been widened to include other bioseparation techniques.

BPP is nowadays a broader conference of interest to both academia and industry members working on the separation of high value bioproducts, with focus on technical aspects, new bioproducts development, technoeconomic analysis, life cycle assessment, regulatory aspects, among others.

BPP2022 is organized by members from the University of Aveiro and Instituto Superior Técnico who have been actively engaged in the past years in improving the field of bioseparation.

We cordially invite you to join us at the Biopartitioning & Purification Conference, in Aveiro (Portugal) from September 25th - 28th, 2022.

<http://bpp2022.web.ua.pt/>

Pequenas Moléculas Orgânicas no Mundo da **Imunoterapia**

>
Pedro F. Pinheiro

Small Organic Molecules in the World of Immunotherapy. *Immunotherapy regimens represent a great advance in the treatment of cancer. These treatments, that take advantage of the immense power of the immune system, are associated with higher remission rates and fewer side-effects, when compared with conventional chemotherapy. Despite its benefits, the high costs associated with cancer immunotherapy and its relatively short span of applications prevent its generalized use in first-line treatments. Natural Killer (NK) cells are part of the immune system and can quickly destroy cells identified as malignant. This work focused on the development of a small organic molecule to artificially activate the response of NK cells, making them react against malignant cells causing their death. This consists of a new and innovative approach to cancer immunotherapy based on the use of small organic molecules rather than antibodies or recombinant proteins.*

A imunoterapia representa um enorme avanço no tratamento do cancro. Os tratamentos que tiram partido do enorme poder do sistema imunitário resultam em elevadas taxas de remissão com poucos efeitos secundários, quando comparadas com a quimioterapia. Apesar dos benefícios, a imunoterapia é ainda pouco utilizada em tratamentos de primeira linha, dados os elevados custos associados e o reduzido leque de patologias em que são eficazes. Perante isto, torna-se necessário o desenvolvimento de novas abordagens de imunoterapia com ampla aplicação e baixo custo. As células Natural Killer (NK) são parte integrante do sistema imunitário, sendo capazes de destruir células tumorais quando as reconhecem como tal. O objetivo deste trabalho consistiu em desenvolver uma molécula orgânica capaz de ativar artificialmente as células NK, de forma a potenciar a morte das células tumorais após o reconhecimento do tecido maligno. Tal constitui uma abordagem inovadora no campo da imunoterapia do cancro.

1. Introdução

1.1. Imunoterapia – uma perspetiva histórica

Com o aumento da prevalência das doenças oncológicas nas últimas décadas, em muito associada ao aumento da esperança média de vida, têm também surgido novas e mais avançadas terapias para o cancro. Um dos grandes avanços, e também o mais recente, tem por base a utilização do sistema imunitário para combater a doença. Estas abordagens terapêuticas, designadas de imunoterapias, representam um enorme avanço no tratamento do cancro uma vez que resultam em elevadas taxas de remissão com poucos efeitos secundários quando comparadas com a quimioterapia convencional.

Apesar de hoje ser considerada inovadora, a noção de que o sistema imunitário pode ter um papel muito relevante no tratamento oncológico teve início ainda no século XIX pela mão do médico norte-americano William Coley. Motivado pela inexistência de um tratamento eficaz para um tipo de tumores ósseos, Coley decidiu procurar pistas para uma nova abordagem terapêutica nos registos hospitalares de doentes afetados pelo mesmo tipo de doença. Deparou-se então com um caso singular de um homem cujo tumor inoperável localizado na região do pescoço havia desaparecido, aparentemente sem qualquer tratamento específico, após este ter

desenvolvido uma comum infecção bacteriana na pele. Intrigado, aprofundou a pesquisa e verificou a existência de vários relatos de remissão de doenças oncológicas, ou de resistência ao aparecimento das mesmas, em doentes afetados por infecções bacterianas cutâneas e até por sífilis. Um relato em particular, de um médico alemão, publicado em 1888, dava conta da remissão de um tumor maligno num doente intencionalmente inoculado com a estirpe bacteriana causadora da erisipela, uma lesão cutânea. Coley postulou que uma infecção bacteriana forte poderia, de alguma forma, causar a remissão de tumores e decidiu experimentar em três doentes de sarcoma ósseo. Apesar de dois dos doentes tratados terem sucumbido à infecção bacteriana, todos demonstraram algum grau de redução do volume tumoral [1]. Coley publicou estas observações em 1893 [2], recebendo uma atenção significativa do meio científico e social. No entanto, o facto do mecanismo por detrás dos efeitos observados ser desconhecido, o alto risco de causar infecções bacterianas potencialmente letais em doentes oncológicos, bem como o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas e radiológicas, levaram ao quase esquecimento das descobertas de Coley. Assim teriam permanecido não fosse o ressurgimento do interesse pelo sistema imunitário no final dos anos 50 do século passado com a descoberta do interferão (IFN) [3], do factor de necrose tumoral (TNF, do inglês *tumor necrosis factor*), e com a eventual confirmação dos princípios de Coley através do uso do Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) no tratamento de tumores vesiculares superficiais [4].

1.2. Alvos terapêuticos

Desde a descoberta das primeiras citocinas capazes de gerar respostas imunológicas potentes contra tumores [5], muitos têm sido os esforços desenvolvidos para identificar novas moléculas capazes de produzir respostas imunológicas fortes e duradouras contra células cancerígenas. A maioria das abordagens clínicas atuais baseia-se no uso de anticorpos monoclonais, como por exemplo o rituximab, aprovado em 1997, ou o pembrolizumab, aprovado em 2017. O primeiro foi desenvolvido para tratar alguns tipos de linfoma e leucemia, através da ligação à proteína CD20 presente na superfície das células B [6], causando a morte destas, o que se pode considerar uma abordagem muito direta para o tratamento de um tipo específico de patologia. Por outro lado, o pembrolizumab tem uma forma de atuação diferente, o que lhe confere um espectro de aplicação mais amplo. Este anticorpo foi desenhado para neutralizar os sinais apresentados pelas células tumorais para bloquear a atividade do sistema imunitário. Desta forma, o pembrolizumab tem aplicações no tratamento de melanomas, cancro

do pulmão, linfomas, carcinoma renal e carcinoma urotelial [7]. Entre a aprovação do primeiro anticorpo monoclonal para terapia oncológica e a aprovação do pembrolizumab passaram apenas 20 anos. Nesses 20 anos, a aplicação da imunoterapia na oncologia cresceu exponencialmente com o desenvolvimento de outros anticorpos, com o aparecimento de novas terapias celulares [8] e com a utilização de conjugados fármaco-anticorpo [9], entre outros. Além disso, confirmou-se que o enorme poder do sistema imunitário pode ser utilizado para tratar de forma eficaz o cancro, sendo atualmente um foco de grande interesse na comunidade científica.

1.3. As células NK e o seu potencial escondido

De entre todas as células do sistema imunitário, um dos subconjuntos que tem despertado grande interesse no que diz respeito à prevenção e tratamento de doenças oncológicas são as células *Natural Killer* (NK) [10-12], descritas pela primeira vez em 1975 [13], que desempenham um papel fundamental no processo de imunovigilância. Estas células estão dotadas da capacidade de reconhecer, sem apresentação prévia, qualquer outra célula que apresente sinais de *stress* causados por infecções virais ou pelo processo de carcinogénese [14]. Após o reconhecimento das células-alvo é desencadeada uma resposta citolítica pelas células NK, caracterizada pela secreção de citocinas (ex. TNF- α e IFN- γ) e pela libertação de granzimas e perforinas, levando à lise da célula-alvo [11]. Concomitantemente, vários processos de quimiotaxia são desencadeados, levando ao recrutamento de outras células do sistema imunitário, o que resulta numa resposta concertada no microambiente tumoral [15].

A resposta das células NK é ditada por uma série de recetores de membrana com papel ativador ou repressor da atividade citotóxica. Dependendo do sentido da maioria dos sinais interpretados pela célula NK, esta poderá ou não desencadear uma resposta que resultará na morte da célula-alvo [16,17].

Entre os recetores ativadores encontram-se os *Natural Cytotoxicity Recetors* (NCRs), nomeadamente o recetor NKp30 [18]. A expressão deste recetor nas células NK está intimamente associada à progressão de tumores em humanos. A subexpressão desta proteína é comumente identificada em casos de rápida progressão de tumores gástricos, confirmando o seu papel importante nos processos de imunovigilância e na atividade das células NK [19,20]. Por outro lado, foram descritos mecanismos de evasão através dos quais as células tumorais inibem a resposta das células NK, permitindo assim a progressão do tumor apesar de este ser reconhecido pelo sistema imunitário [21-23].

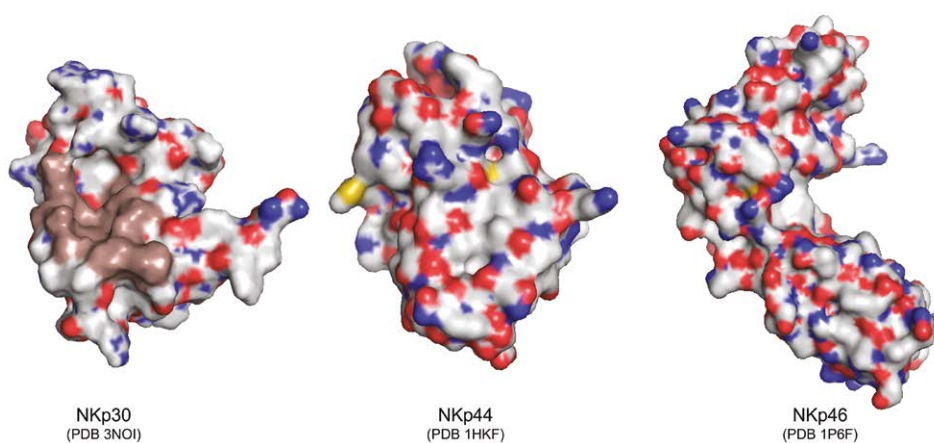


Figura 1 – Representação das estruturas dos domínios extracelulares de três *Natural Cytotoxicity Receptors* (NCRs). Os receptores NKp30 e NKp44 apresentam um domínio do tipo Ig, ao passo que o receptor NKp46 apresenta dois. É possível identificar, na estrutura do receptor NKp30, uma região profunda onde ocorre a ligação do ligando natural (zona marcada a castanho), a proteína tumoral B7-H6. Nenhuma região semelhante está presente nos outros dois receptores. Representações obtidas a partir das estruturas de raios X publicadas para os receptores NKp30 [26], NKp44 [27] e NKp46 [28].

1.4. Relevância do receptor NKp30 para a química medicinal

De entre os vários receptores presentes à superfície das células NK, os receptores NKp30, NKp44 e NKp46 são dos mais estudados. A estrutura destes foi caracterizada por difração de raios X, permitindo verificar que, apesar de pertencerem à mesma família de receptores, a estrutura extracelular dos mesmos é muito diferente (Figura 1). Por exemplo, o receptor NKp46 possui dois domínios extracelulares de ligação, enquanto os outros dois receptores apresentam apenas um [11]. As estruturas extracelulares dos receptores NKp30 e NKp44 apresentam apenas cerca de 30% de homologia, sendo as diferenças entre ambos os receptores evidenciadas pela grande disparidade estrutural dos diferentes ligandos identificados para cada uma das proteínas [24,25].

No que diz respeito à relevância destes receptores no domínio da química medicinal, em particular no desenvolvimento de pequenas moléculas que possam interagir com estes receptores, o receptor NKp30 destaca-se dos outros pelo facto de possuir uma zona hidrofóbica que foi já identificada como sendo o alvo de ligação de um dos ligandos deste receptor (Figura 1) [26].

A confirmação de que o receptor NKp30, ao ser ativado por um dos seus ligandos, despoleta os mecanismos de reação citotóxica das células NK, aliado ao facto deste receptor ser expresso constitutivamente, ao contrário do NKp44 [29], e tendo sido demonstrado que a subexpressão deste está intimamente relacionada com a progressão de doença oncológica, fazem com que o receptor NKp30 seja um alvo muito atrativo para o desenvolvimento de novas imunoterapias.

2. Ativação de respostas imunológicas utilizando pequenas moléculas orgânicas

Como já referido, as terapias imunológicas apresentam grandes vantagens em comparação com a quimioterapia convencional para o tratamento do

câncer, tendo como maior desvantagem o elevado custo associado. Desta forma, a identificação de novos ligandos do receptor NKp30, em particular moléculas orgânicas simples, permitirá criar uma nova abordagem terapêutica para o tratamento do cancro, estimulando o poder citotóxico das células NK, aumentando assim a pressão do sistema imune sobre as células tumorais.

O desenvolvimento de novos ligandos capazes de interagir com o receptor NKp30 e causar a ativação da resposta das células NK assentou no uso de metodologias computacionais de análise estrutural e dinâmica molecular. De modo a orientar o desenho racional destes novos ligandos, a estrutura do receptor NKp30 foi analisada em detalhe.

2.1. Estrutura do receptor NKp30 e potencial alvo terapêutico

Como já referido, o receptor NKp30 apresenta, na sua estrutura, um local cuja conformação se prevê passível de ser usada como alvo para o desenvolvimento de novos ligandos (ver Figura 1). O mesmo local foi inclusivamente caracterizado como sendo a região de contacto entre o receptor NKp30 e o ligando ativador B7-H6 [30].

Com o propósito de identificar possíveis moléculas orgânicas de pequenas dimensões capazes de interagir com o local de ligação do receptor NKp30, as estruturas deste, na sua forma livre e na forma conjugada com a proteína B7-H6, foram analisadas [11,26,30]. Esta análise levou à identificação de alterações da conformação da proteína-alvo que se julgaram serem necessárias para a transdução do sinal de ativação das células NK. As alterações mais marcadas consistem na rotação do resíduo Arg67 na direção do resíduo Ser52 e no afastamento entre o resíduo Asn68 e o resíduo Pro79. Ocorre ainda um estreitamento da largura total da região de ligação, medida entre os resíduos Ser52 e Ser82 (Figura 2).

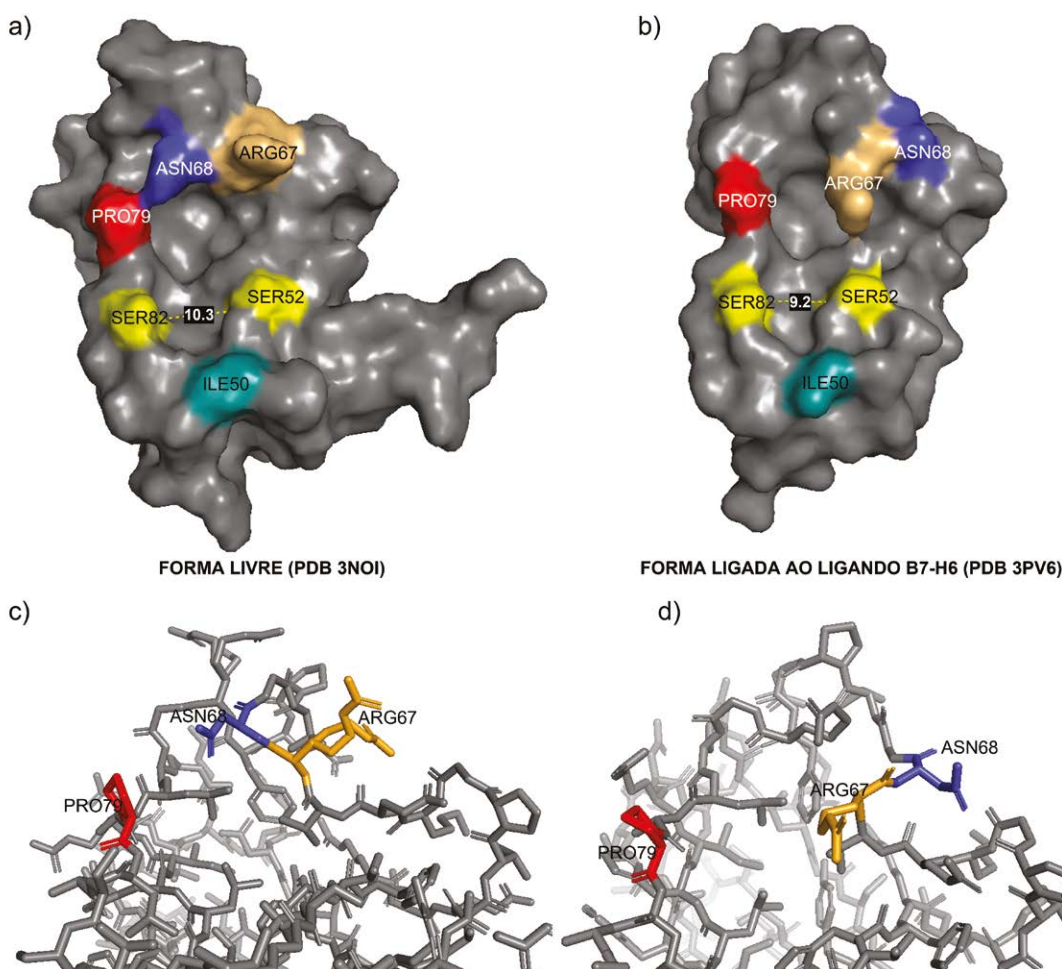


Figura 2 – Representação da estrutura do recetor NKp30 na forma livre (a, c) e na forma complexada com o ligando natural B7-H6 (b, d). O resíduo Ile50, identificado a azul-claro, é usado como referência de posicionamento. As diferenças entre as duas conformações podem ser identificadas ao nível da distância entre os resíduos 52 e 82, marcada a amarelo. Verifica-se também a rotação do resíduo Arg67 na direção do resíduo na vizinhança da Ser52. Imagens criadas a partir das estruturas de raios X publicadas para a proteína livre [26] e ligada [30].

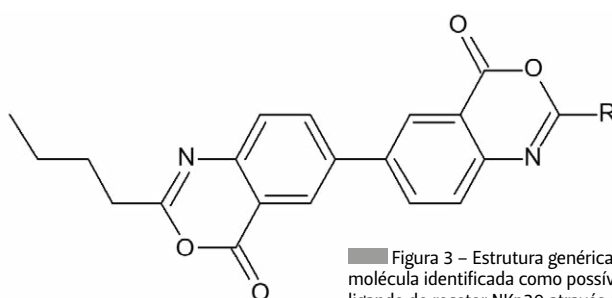


Figura 3 – Estrutura genérica da molécula identificada como possível ligando do recetor NKp30 através de metodologias de *virtual screening*. Os diferentes derivados estudados foram obtidos variando o substituinte R.

Uma vez mapeado o local de ligação do recetor NKp30, e com base nas alterações estruturais identificadas, procedeu-se ao desenho de moléculas orgânicas capazes de interagir com esta região. Recorrendo a metodologias de *virtual screening*, nomeadamente a programas de *docking molecular*, foi analisada uma ampla biblioteca de compostos orgânicos, obtida a partir do repositório *ChemBank* [31], com peso molecular máximo de 600 Da, um máximo de quatro anéis aromáticos, cinco átomos de nitrogénio e cinco átomos de oxigénio. Cerca de 450 000 moléculas foram seriadas com base na energia de ligação ao recetor, tendo-se selecionado os dez compostos com maior *score de docking* para avaliação manual.

No processo de avaliação manual procedeu-se à análise de cada uma das estruturas do complexo recetor-ligando de forma a verificar a existência de grupos funcionais ou subestruturas com características passíveis de resultar em interferências, como grupos reativos [32] ou agregadores [33]. Após a aplicação destes filtros foi selecionada uma classe de compostos contendo um grupo bifenilo central (Figura 3) com base na alta *score de docking* das moléculas desta família para o local de ligação definido.

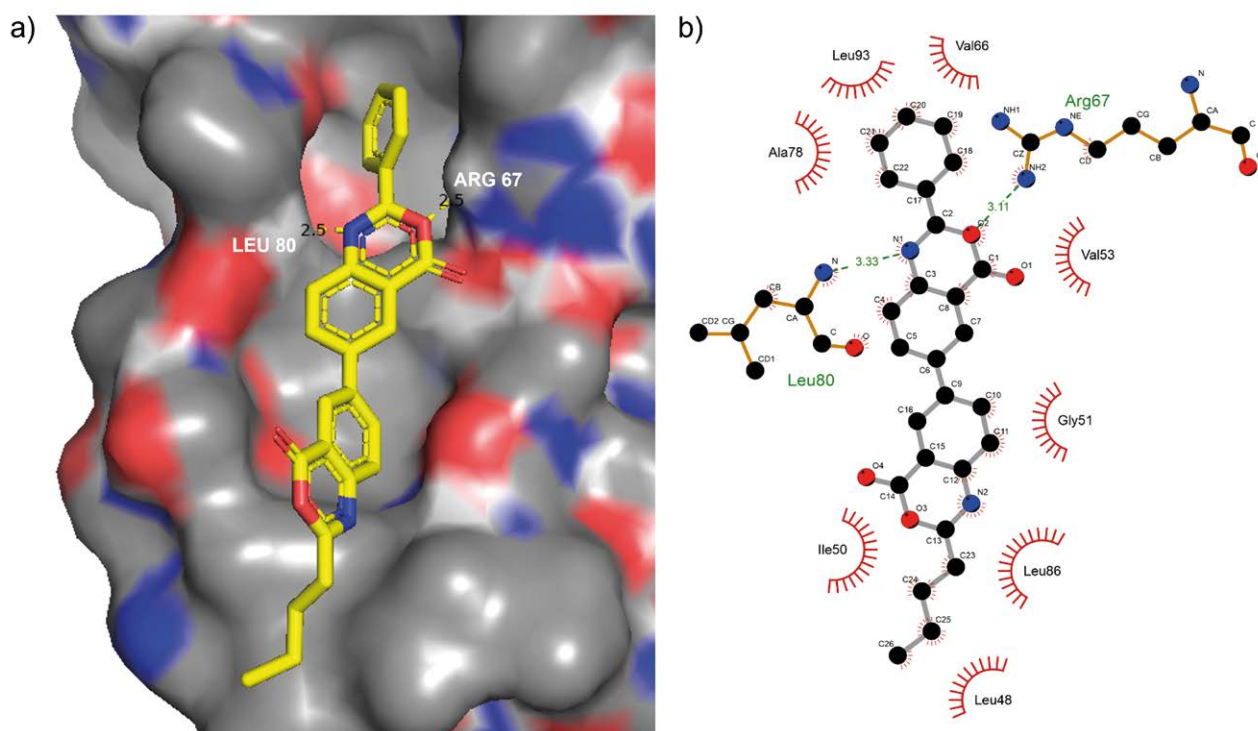


Figura 4 – Interações entre o composto identificado e o recetor NKp30. a) Interações polares de átomos do ligando com o nitrogénio do resíduo Leu80 e com

um nitrogénio da cadeia lateral da Arg67. b) Interações hidrofóbicas (linhas vermelhas) e pontes de hidrogénio (linhas verdes) entre o possível ligando e o recetor NKp30.

2.2. Otimização estrutural

Vários ensaios computacionais com a estrutura selecionada permitiram concluir que a mesma é capaz de estabelecer interações bastante fortes com a proteína-alvo, incluindo nomeadamente pontes de hidrogénio, com um dos resíduos do recetor (Arg67) identificado como relevante para a alteração da conformação da proteína, bem como várias interações hidrofóbicas com os resíduos apolares que constituem o local de ligação (Figura 4).

Uma vez caracterizadas as interações desta molécula com o recetor NKp30, recorrendo a extensas rotinas computacionais que envolveram não só métodos de *docking* molecular, mas também simulações de dinâmica molecular, confirmou-se a capacidade de estruturas do tipo da indicada na Figura 3 estabelecerem fortes interações com o recetor. Como tal, foi desenvolvido um método para síntese de moléculas de estrutura similar à apresentada anteriormente, obtendo-se 15 compostos. Estas moléculas foram testadas para verificar a capacidade de interação com o recetor NKp30, recorrendo a uma metodologia baseada em espectrometria de massa de alta resolução [34]. Destes ensaios resultou a identificação de um composto (composto **100**) cuja capacidade de interação com o recetor se apresentou bastante superior à observada com os outros ligandos produzidos (Figura 5).

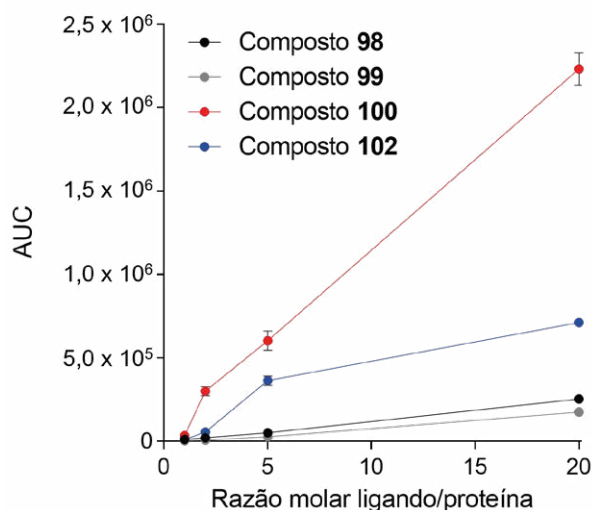


Figura 5 – Valores de área sob a curva (AUC), extraídos dos cromatogramas LC-MS/MS de cada um dos compostos testados (apenas quatro estão representados no gráfico), em função da razão molar ligando/NKp30. A proteína recombinante foi incubada por 24 h com diferentes concentrações de cada ligando, sendo a fração ligada quantificada por LC-MS de acordo com a referência [34].

No entanto, as características desta molécula fazem com que esta apresente parâmetros de solubilidade desfavoráveis para o uso em meio biológico. Para possibilitar o seu estudo mais aprofundado, esta foi alvo de modificações estruturais para aumentar a sua solubilidade. Todas as modificações introduzidas na estrutura do ligando foram avaliadas recorrendo a simulações de dinâmica molecular. Estas permitiram perceber, por exemplo, que o comprimento da cadeia alifática na extremidade do ligando não influencia a forma como este se liga ao recetor. A molécula otimizada, designada **815A**, foi produzida em maior escala (ca. 2 g) para ser utilizada em ensaios biológicos.

2.3. Ativação da resposta citolítica das células NK com o ligando **815A**

Como referido anteriormente, quando ativadas através da ligação do recetor Nkp30, as células NK produzem e segregam elevadas quantidades de citocinas, nomeadamente de TNF- α e IFN- γ [14]. Para verificar se o composto **815A** possui efetivamente a capacidade de ativar a resposta das células NK, recorreu-se ao uso de culturas primárias de células NK obtidas a partir do sangue de doadores saudáveis. Nestes ensaios, as células NK, purificadas através de métodos de seleção negativa, foram cultivadas em meio próprio e expostas, durante 24 horas, a várias concentrações do ligando **815A**. Após este período de exposição, os níveis das duas citocinas em estudo foram determinados através de ensaios de ELISA, revelando um claro aumento da produção das mesmas em função da concentração de ligando (Figura 6a).

Além da produção de TNF- α e IFN- γ , como já referido, a ativação das células NK origina uma resposta citolítica que se traduz na libertação de grânulos líticos. Este efeito pode ser diretamente observado através da quantificação das enzimas contidas nestes grânulos, como por exemplo a granzima B [35], e da observação direta da lise de células-alvo [36]. Verificou-se efetivamente a libertação de grandes quantidades de granzima B, ocorrendo esta com concentrações de composto tão baixas como 4,8 nM (Figura 6b).

Verifica-se assim que o composto **815A** tem a capacidade de induzir a libertação de citocinas, com um máximo de atividade entre 10 e 40 nM, e de causar os processos de desgranulação com concentrações de ligando até 10 vezes menores. Poder-se-ia pensar que estes dois efeitos são o resultado da ligação a recetores diferentes com funções diferentes na célula NK. No entanto, apesar de tal não poder ser totalmente excluído, é necessário relembrar que os processos de desgranulação das células NK não requerem a síntese *de novo* de moléculas, ocorrendo apenas a libertação do conteúdo dos grânulos citotóxicos destas células para o exterior das mesmas. Por outro lado, foi já provado que os mecanismos intracelulares de sinalização que resultam na produção e secreção de citocinas e no processo de desgranulação, apesar de terem um iniciador comum, são bastante distintos [37]. Tal está também patente no trabalho de Fauriat [15] em que se verifica que é necessária uma estimulação muito mais forte das células NK para induzir a libertação de IFN- γ e TNF- α do que para induzir os processos de desgranulação.

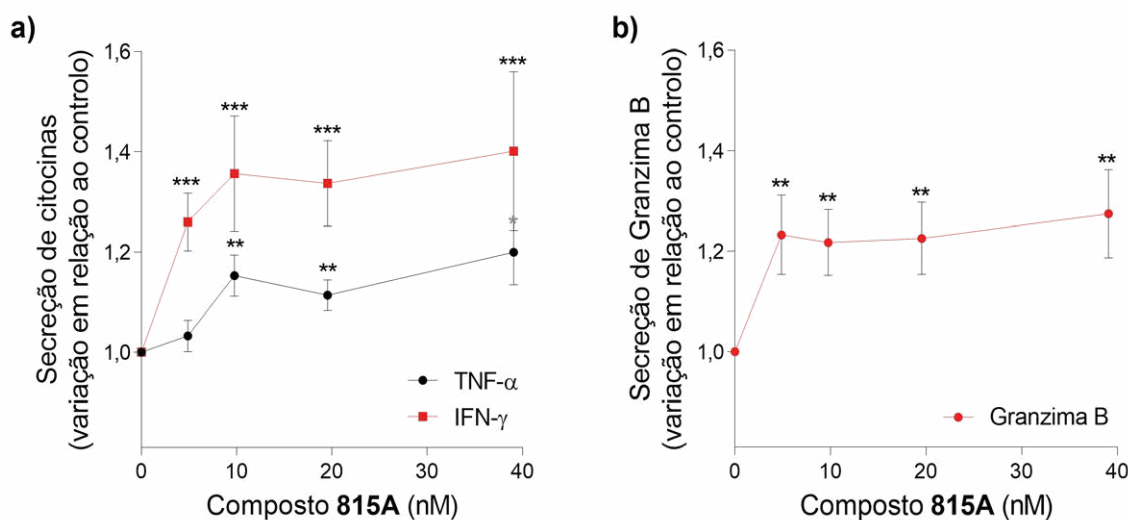


Figura 6 – Valores relativos dos níveis das citocinas TNF- α e IFN- γ (a) e de granzima B (b) no sobrenadante de culturas de células NK expostas a diferentes concentrações do composto **815A** por 24 h, determinados por ensaios de ELISA.

Os valores são apresentados como a média \pm desvio padrão dos valores obtidos com amostras de três doadores saudáveis. A análise estatística indica a significância da diferença entre cada ponto e o controlo (*t* de Student; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$).

Por fim, para avaliar se estas respostas se traduzem efetivamente na destruição de células-alvo, foi desenvolvido um modelo de co-culturas de células de uma linha tumoral e de células NK (cultura primária). Através da marcação das células-alvo (HCT116) com um corante intracelular (*Calcein-AM*) [36], foi possível verificar que a atividade citolítica das células NK é potenciada pela presença do composto **815A**, observando-se uma duplicação do poder de lise na presença de cerca de 1 μM do composto. Verificou-se igualmente que o composto **815A** não exerce qualquer efeito tóxico nas células-alvo, sendo a lise das mesmas provocada exclusivamente pelas células NK e dependente do estado de ativação das mesmas (Figura 7).

Este resultado é um claro indicador da capacidade de indução da atividade das células NK utilizando uma molécula orgânica de pequenas dimensões. Fica assim demonstrada a viabilidade do uso do recetor NKp30 enquanto alvo terapêutico para o desenvolvimento de metodologias de imunoterapia do cancro baseadas em compostos orgânicos simples.

3. Conclusões

Os dados apresentados permitem concluir que uma molécula orgânica relativamente simples de produzir e com baixo custo pode efetivamente ativar as respostas citolíticas das células NK. A molécula em questão foi desenhada para mimetizar o efeito do ligando natural do recetor NKp30, tendo-se verificado que as respostas induzidas pela ligação do ligando B7-H6 são em tudo comparáveis às observadas neste trabalho. Além da alta eficácia de ativação das células NK apresentada pelo composto **815A**, verificou-se que o mesmo não exibe efeito citotóxico quer sobre as células-alvo usadas nos ensaios (HCT116), quer sobre as próprias células NK ou outras células sanguíneas, podendo-se postular que este possui um elevado perfil de segurança, algo que foi tido em consideração durante o desenvolvimento do mesmo.

É ainda de salientar que a ativação das células NK por meio da molécula desenvolvida segue o mesmo perfil descrito para outros ativadores das células NK, sendo possível ativar os processos de desgranulação com estímulos relativamente mais fracos que os necessários para induzir a libertação de citocinas. Isto é algo extremamente relevante considerando que parte dos efeitos secundários associados a algumas imunoterapias atualmente aprovadas, nomeadamente anticorpos monoclonais, se prendem com o desenvolvimento de tempestades de citocinas, em que há uma exacerbada produção das mesmas resultando em efeitos perniciosos para o doente.

Outra hipótese bastante interessante e promissora está relacionada com o processo de imunovigilância já aqui discutido. As células NK estão constantemente

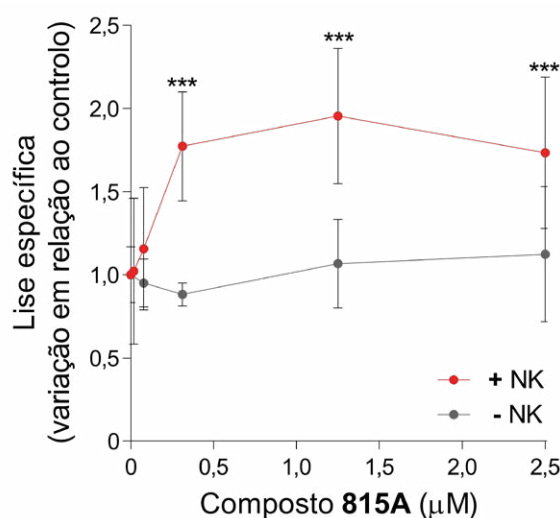


Figura 7 – Variação da lise específica das células alvo (HCT116), monitorizada pela fluorescência do corante intracelular *Calcein-AM*. A lise das células-alvo foi medida ao fim de 4 h de incubação com diferentes concentrações do composto **815A**, com ou sem células NK na proporção

célula-alvo:célula-efetora de 1:2. Os valores são apresentados como a média \pm desvio padrão dos valores obtidos com amostras de três doadores saudáveis. A análise estatística indica a significância da diferença entre cada ponto e o controlo (t de Student; *** $p < 0,001$).

a sondar outras células do organismo em busca de sinais que provoquem a sua ativação. Apesar dos tumores serem capazes de iludir as células NK através de uma série de mecanismos diferentes, o processo de imunovigilância mantém-se, mesmo no microambiente tumoral, apesar de ineficiente em promover a eliminação das lesões. No entanto, dado que a atividade das células NK resulta de um equilíbrio entre sinais ativadores e inativadores, ao introduzir um estímulo adicional, sob a forma de uma molécula como o composto **815A**, poderá ser possível fazer pender o equilíbrio na direção da ativação da resposta celular, promovendo a destruição do tecido maligno. Por outro lado, recorrendo a moléculas com capacidade de se ligarem seletivamente a marcadores existentes na superfície de células tumorais, como por exemplo o antigénio de membrana específico para a próstata, que podem ser adaptadas ao composto **815A**, será possível sinalizar tecidos específicos para reconhecimento por parte das células NK e, conseqüentemente, provocar a sua eliminação.

Os resultados encorajadores aqui apresentados permitem concluir que as ferramentas de desenho racional de fármacos podem ser utilizadas com sucesso na identificação e produção de fármacos convencionais com a capacidade de modular de uma forma muito significativa a atividade do sistema imunitário, nomeadamente no que diz respeito à atividade das células NK, contribuindo assim para o desenvolvimento de um novo modelo de imunoterapia do cancro.

Agradecimentos

Este trabalho foi desenvolvido nos laboratórios do Centro de Química Estrutural – Instituto Superior Técnico e do *Research Institute for Medicines* (iMed. ULisboa) – Faculdade de Farmácia. O autor agradece os enormes contributos do Doutor Gonçalo C. Justino e às Professoras M. Matilde Marques e Joana P. Miranda pela orientação do trabalho de doutoramento. O trabalho

foi parcialmente financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (RECI/QEQ-MED/0330/2012, SAICTPAC/0019/2015, PTDC/QUI-QAN/32242/2017, SFRH/BD/110945/2015, UID/QUI/00100/2013, UID/QUI/00100/2019, UIDB/00100/2020 e RNEM-Lisboa-01-0145-Feder-402-022125) e pela Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC/NRS – *Terry Fox Grant* 2015-17).

Referências

- [1] E. F. McCarthy, *Iowa Orthop. J.* **2006**, *26*, 154-158. PMID: PMC1888599.
- [2] W. B. Coley, *Clin. Orthop. Relat. Res.* **1991**, *262*, 3-11. PMID: 1984929.
- [3] M. W. Taylor, *Interferons*, in "Viruses and Man: A History of Interactions", Springer International Publishing, **2014**. DOI: 10.1007/978-3-319-07758-1_7.
- [4] S. J. Oiseth, M. S. Aziz, *J. Cancer Metastasis Treat.* **2017**, *3*, 250-261. DOI: 10.20517/2394-4722.2017.41.
- [5] S. A. Rosenberg, M. T. Lotze, L. M. Muul, S. Leitman, A. E. Chang, S. E. Ettinghausen, Y. L. Matory, J. M. Skibber, E. Shiloni, J. T. Vetto, C. A. Seipp, C. Simpson, C. M. Reichert, *N. Engl. J. Med.* **1985**, *313*, 1485-1492. DOI: 10.1056/NEJM198512053132327.
- [6] A. Molina, *Annu. Rev. Med.* **2008**, *59*, 237-250. DOI: 10.1146/annurev.med.59.060906.220345.
- [7] L. Khoja, M. O. Butler, S. P. Kang, S. Ebbinghaus, A. M. Joshua, *J. Immunother. Cancer* **2015**, *3*, 36. DOI: 10.1186/s40425-015-0078-9.
- [8] A. D. Waldman, J. M. Fritz, M. J. Lenardo, *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 651-668. DOI: 10.1038/s41577-020-0306-5.
- [9] U. Hafeez, S. Parakh, H. K. Gan, A. M. Scott, *Molecules* **2020**, *25*, 4764. DOI: 10.3390/molecules25204764.
- [10] S. Lorenzo-Herrero, A. López-Soto, C. Sordo-Bahamonde, A. P. Gonzalez-Rodriguez, M. Vitale, S. Gonzalez, *Cancers* **2018**, *11*, 29. DOI: 10.3390/cancers11010029.
- [11] P. F. Pinheiro, G. C. Justino, M. M. Marques, *Br. J. Pharmacol.* **2020**, *177*, 4563-4580. DOI: 10.1111/bph.15222.
- [12] S. Liu, V. Galat, Y. Galat, Y. K. A. Lee, D. Wainwright, J. Wu, *J. Hematol. Oncol.* **2021**, *14*, 7. DOI: 10.1186/s13045-020-01014-w.
- [13] R. E. Kiessling, H. Wigzell, *Eur. J. Immunol.* **1975**, *5*, 112-117. DOI: 10.1002/eji.1830050208.
- [14] A. Mandal, C. Viswanathan, *Hematol. Oncol. Stem Cell. Ther.* **2015**, *8*, 47-55. DOI: 10.1016/j.hemonc.2014.11.006.
- [15] C. Fauriat, E. O Long, H.-G. Ljunggren, Y. T. Bryceson, *Blood* **2010**, *115*, 2167-2176. DOI: 10.1182/blood-2009-08-238469.
- [16] T. L. Whiteside, R. B. Herberman, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **1994**, *1*, 125-133. DOI: 10.1128/cdli.1.2.125-133.1994.
- [17] R. Biassoni, *Adv. Exp. Med. Biol.* **2008**, *640*, 35-52. DOI: 10.1007/978-0-387-09789-3_4.
- [18] D. Pende, S. Parolini, A. Pessino, S. Sivori, R. Augugliaro, L. Morelli, E. Marcenaro, L. Accame, A. Malaspina, R. Biassoni, C. Bottino, L. Moretta, A. Moretta, *J. Exp. Med.* **1999**, *190*, 1505-1516. DOI: 10.1084/jem.190.10.1505.
- [19] B. Han, F.-y. Mao, Y.-l. Zhao, Y.-p. Lv, Y.-s. Teng, M. Duan, W. Chen, P. Cheng, T.-t. Wang, Z.-y. Liang, J.-y. Zhang, Y.-g. Liu, G. Guo, Q.-m. Zou, Y. Zhuang, L.-s. Peng, *J. Immunol. Res.* **2018**, ID 6248590. DOI: 10.1155/2018/6248590.
- [20] T. Garcia-Iglesias, A. del Toro-Arreola, B. Albarran-Somoza, S. del Toro-Arreola, P. E. Sanchez-Hernandez, M. G. Ramirez-Dueñas, L. M. A. Balderas-Peña, A. Bravo-Cuellar, P. C. Ortiz-Lazareno, A. Daneri-Navarro, *Bmc Cancer* **2009**, *9*, 1-8. DOI: 10.1186/1471-2407-9-186.
- [21] A. Kano, *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 8913. DOI: 10.1038/srep08913.
- [22] A. Labani-Motlagh, M. Ashja-Mahdavi, A. Loskog, *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 940. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00940.
- [23] K. S. Reiners, D. Topolar, A. Henke, V. R. Simhadri, J. Kessler, M. Sauer, M. Bessler, H. P. Hansen, S. Tawadros, M. Herling, M. Krönke, M. Hallek, E. P. von Strandmann, *Blood* **2013**, *121*, 3658-3665. DOI: 10.1182/blood-2013-01-476606.
- [24] P. H. Kruse, J. Matta, S. Ugolini, E. Vivier, *Immunol. Cell Biol.* **2014**, *92*, 221-229. DOI: 10.1038/icb.2013.98.
- [25] M. L. Hecht, B. Rosental, T. Horlacher, O. Hershkovitz, J. L. De Paz, C. Noti, S. Schauer, A. Porgador, P. H. Seeberger, *J. Proteome Res.* **2009**, *8*, 712-720. DOI: 10.1021/pr800747c.
- [26] M. G. Joyce, P. Tran, M. A. Zhuravleva, J. Jaw, M. Colonna, P. D. Sun, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 6223. DOI: 10.1073/pnas.1100622108.
- [27] C. Cantoni, M. Ponassi, R. Biassoni, R. Conte, A. Spallarossa, A. Moretta, L. Moretta, M. Bolognesi, D. Bordo, *Structure* **2003**, *11*, 725-734. DOI: 10.1016/s0969-2126(03)00095-9.
- [28] C. E. Foster, M. Colonna, P. D. Sun, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 46081-46086. DOI: 10.1074/jbc.M308491200.
- [29] C. Cantoni, C. Bottino, M. Vitale, A. Pessino, R. Augugliaro, A. Malaspina, S. Parolini, L. Moretta, A. Moretta, R. Biassoni, *J. Exp. Med.* **1999**, *189*, 787-796. DOI: 10.1084/jem.189.5.787.
- [30] Y. Li, Q. Wang, R. A. Mariuzza, *J. Exp. Med.* **2011**, *208*, 703-714. DOI: 10.1084/jem.20102548.
- [31] K. P. Seiler, G. A. George, M. P. Happ, N. E. Bodycombe, H. A. Carrinski, S. Norton, S. Brudz, J. P. Sullivan, J. Muhlich, M. Serrano, P. Ferraiolo, N. J. Tolliday, S. L. Schreiber, P. A. Clemons, *Nucleic Acid Res.* **2008**, *36*, 351-359. DOI: 10.1093/nar/gkm843.
- [32] J. L. Dahlin, M. A. Walters, *Assay Drug Dev. Technol.* **2016**, *14*, 168-174. DOI: 10.1089/adt.2015.674.
- [33] D. S. Auld, J. Inglese, J. L. Dahlin, *Assay Interference by Aggregation*, in G. S. Sittampalam, et al. (ed.), *Assay Guidance Manual*, **2004**, Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences, Bethesda (MD).
- [34] X. Chen, S. Qin, S. Chen, J. Li, L. Li, Z. Wang, Q. Wang, J. Lin, C. Yang, W. Shui, *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 1-8. DOI: 10.1038/srep08361.
- [35] K. Krzewski, J. E. Coligan, *Front. Immunol.* **2012**, *3*, 1-16. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00335.
- [36] S. Neri, E. Mariani, A. Meneghetti, L. Cattini, A. Facchini, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **2001**, *8*, 1131-1135. DOI: 10.1128/CDLI.8.6.1131-1135.2001.
- [37] E. Reefman, G. Kay, S. M. Wood, C. Offenhäuser, D. L. Brown, S. Roy, A. C. Stanley, P. C. Low, A. P. Manderson, J. L. Stow, *J. Immunol.* **2010**, *184*, 4852-4862. DOI: 10.4049/jimmunol.0803954.

>

Pedro F. Pinheiro

Centro de Química Estrutural – Instituto Superior Técnico.

Investigador Integrado do Centro de Química Estrutural – Instituto Superior Técnico, no grupo *Design, synthesis, and toxicology of bioactive molecules* (BIOMOL). Os atuais interesses científicos

envolvem a identificação de respostas imunológicas provocadas por moléculas orgânicas com vista ao desenvolvimento de novas terapias para o cancro, infeções e controlo de doenças autoimunes. pedro.pinheiro@tecnico.ulisboa.pt ORCID.org/0000-0001-5584-7856

Aumento da Eficácia de Antibióticos pelo Desenvolvimento de Redes de Coordenação

>
Vânia André*
Paula C. Alves
Juliana Mota
Daniela R. Ferreira
M. Teresa Duarte

Antibiotic Coordination Frameworks: A Novel Approach to Enhance Drugs' Efficacy.

The inappropriate use of antibiotics over the years led to a decrease in their efficacy as bacteria have developed mechanisms of resistance. This fact is nowadays a global health threat, making it urgent to find alternatives capable of improving the efficacy of antibiotics. Metal-organic frameworks have proven to be effective in the transport and controlled release of drugs. In addition, the use of antibiotics as ligands, generating antibiotic coordination frameworks, has shown to be a valuable approach to modify the physicochemical properties and increase the antimicrobial activity of active ingredients already on the market. Herein, a review of this type of compounds disclosed within our group is presented, with the focus on new forms with azelaic, nalidixic and pipemidic acids and pyrazinamide. The sustainable synthesis of these compounds was possible using mechanochemistry.

O uso inadequado de antibióticos ao longo dos anos tem contribuído para a diminuição da sua eficácia, dado que as bactérias se adaptaram e desenvolveram mecanismos de resistência. Este facto transformou-se num grave problema de saúde global e tornou premente a necessidade de encontrar alternativas capazes de melhorar a eficácia dos antibióticos. As redes metalo-orgânicas têm-se revelado eficazes no transporte e libertação controlada de fármacos. Complementarmente, a utilização de antibióticos como ligandos na formação de redes de coordenação de antibióticos tem demonstrado ser uma forma eficiente de alterar as propriedades físico-químicas e aumentar a atividade antimicrobiana de princípios ativos já comercializados. Neste artigo, é apresentada uma breve revisão do trabalho que tem sido efetuado no grupo para o desenvolvimento de redes de coordenação com os ácidos azelaico, nalidíxico e pipemídico, e com a pirazinamida. A síntese sustentável destes compostos foi possível através da utilização de técnicas de mecanoquímica.

1. Introdução

As redes metalo-orgânicas (*Metal-Organic Frameworks, MOFs*) têm sido investigadas no âmbito de diferentes abordagens, sendo uma delas a de encontrar alternativas para a melhoria da eficácia de diversos princípios ativos. Estas redes têm sido estudadas como sistemas para o transporte e libertação controlada de fármacos [1-4], terapia de cancro [5,6], assim como para aplicações em imagiologia e deteção para diagnóstico e terapêutica [7-9]. Os chamados Polímeros de Coordenação de Oslo (*Coordination Polymers of Oslo,*

CPO) e os Materiais do Instituto Lavoisier (*Materials from Institute Lavoisier, MILs*) foram os primeiros MOFs reportados como sistemas para aplicações em transporte e libertação controlada de fármacos. O CPO-27-Mg, por exemplo, foi caracterizado como sendo um material passível de proporcionar transporte e libertação de aspirina e paracetamol [10,11]. Por sua vez, os compostos MIL-100 e MIL-101, usando crómio como centro metálico, revelaram-se uma boa alternativa para o transporte e libertação de ibuprofeno [12].

Com o crescente interesse no uso de MOFs para aplicações farmacêuticas, tornou-se necessário garantir a biocompatibilidade dos seus componentes, surgindo assim o conceito de MOFs bioinspirados (BioMOFs) [13]. O primeiro composto identificado foi o BioMOF-1, um caso particular de coordenação de zinco a adenina e ácido difenil-4,4'-dicarboxílico. Esta estrutura porosa tridimensional apresenta-se como um sistema com grande potencial para a libertação controlada de fármacos [14].

Os exemplos descritos até aqui assentam primordialmente na utilização de ligandos considerados toxicologicamente seguros para a formação de MOFs porosos com vista ao encapsulamento do princípio ativo. No entanto, é também possível usar o princípio ativo diretamente como ligando orgânico na formação de redes. Esta segunda abordagem não exige a existência de poros volumosos para o encapsulamento do princípio ativo e apresenta outras vantagens, nomeadamente a eliminação de possíveis efeitos adversos resultantes da degradação da rede com libertação de um ligando orgânico sem atividade farmacológica [13].

Ao longo dos últimos anos, o nosso grupo tem demonstrado que os BioMOFs e as redes de coordenação de antibióticos (*Antibiotic Coordination Frameworks*, ACFs), nos quais os fármacos (antibióticos no caso específico das ACFs) atuam como ligandos, representam novas formas cristalinas que induzem alterações significativas nas propriedades físico-químicas do fármaco em estudo [15-18].

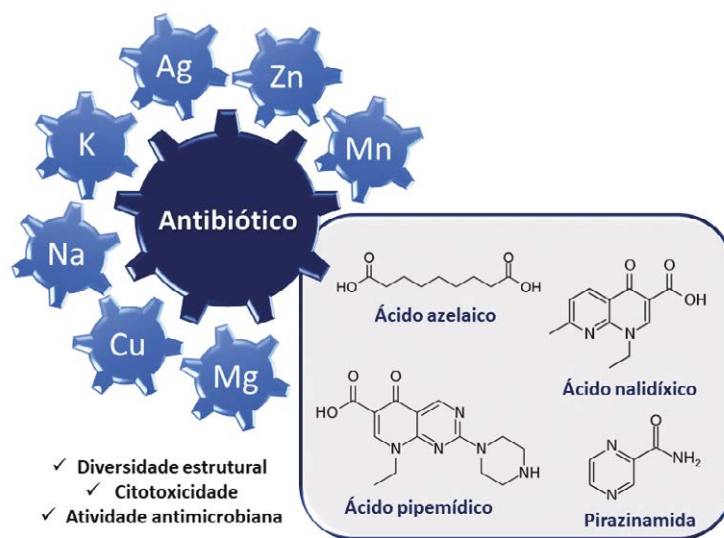
A problemática dos microrganismos multirresistentes é um dos desafios sociais reconhecidos à escala mundial e os ACFs surgem da necessidade de produzir formas alternativas que permitam melhorar as propriedades e a eficácia de alguns antibióticos atualmente disponíveis. Na conceção destes novos compostos, além da escolha do antibiótico, a seleção do metal é também fundamental e carece de uma atenção especial. A toxicidade e a possibilidade de exploração de efeitos sinérgicos e complementares com metais que apresentam, por exemplo, propriedades antimicrobianas intrínsecas são alguns dos aspetos que têm de ser considerados na escolha do metal e do respetivo sal.

Outro ponto de destaque nos trabalhos aqui mencionados é a utilização prevalente de técnicas de síntese sustentáveis, nomeadamente a mecanoquímica. A mecanoquímica refere-se a reações induzidas pela aplicação de energia mecânica, utilizando, por exemplo, um almofariz e um pilão ou moinhos de bolas. Esta técnica reduz drasticamente a utilização de solventes e apresenta ainda vantagens significativas face às técnicas tradicionais de síntese, tais como a redução do tempo e da temperatura de reação, a facilidade de operação, o elevado rendimento das

reações e a pureza dos compostos finais [19-21]. Embora a síntese de MOFs seja bastante complexa e assente tradicionalmente em métodos de solução e síntese hidro/solvotérmica, a mecanoquímica já comprovou o seu elevado desempenho na síntese deste tipo de compostos [22-24].

Assim, os trabalhos aqui apresentados têm por base a formação de complexos e redes metalo-orgânicas de antibióticos com diferentes centros metálicos biocompatíveis (Esquema 1), usando preferencialmente técnicas de mecanoquímica.

Os novos compostos têm demonstrado que esta abordagem é eficaz na alteração das propriedades físico-químicas de fármacos, como por exemplo, a solubilidade, cuja otimização é fundamental para que o fármaco seja absorvido e apresente boa biodisponibilidade. Igualmente importante é o facto de se ter provado que estes sistemas conduzem frequentemente a um aumento de atividade antimicrobiana quando comparados com os antibióticos administrados sem a presença concomitante de um metal [25-28].



Esquema 1 - Representação esquemática dos compostos em estudo.

2. Coordenação de ácido azelaico a metais alcalinos e a metais alcalino-terrosos

O ácido azelaico apresenta atividade antibacteriana [29] e anti-inflamatória [30], sendo usado para diversas aplicações tópicas, nomeadamente contra a acne [31] e a rosácea [32]. No entanto, a sua baixa solubilidade traduz-se numa má absorção através da pele, impedindo, assim, a sua utilização numa gama mais alargada de formulações terapêuticas [33,34]. Cinco novos BioMOFs, obtidos por mecanoquímica, foram reportados em 2020 [27] com catiões metálicos

endógenos: K(I), Na(I) e Mg(II) (Figura 1). Os resultados apresentados demonstraram que os novos BioMOFs são mais solúveis em água do que o ácido azelaico isolado. Sendo a solubilidade um dos fatores limitantes no desenvolvimento de novas formulações com ácido azelaico, este aumento indica que os novos compostos podem ser uma boa alternativa para o desenvolvimento de formulações com base aquosa.

Adicionalmente, demonstrou-se que o BioMOF resultante da coordenação a potássio (K-BioMOF) apresenta um aumento significativo da atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, duas bactérias Gram-positivas responsáveis por infecções cutâneas (Figura 2).

Figura 1 - Representação esquemática da síntese e estrutura cristalina dos BioMOFs de ácido azelaico (adaptada da referência [27]).

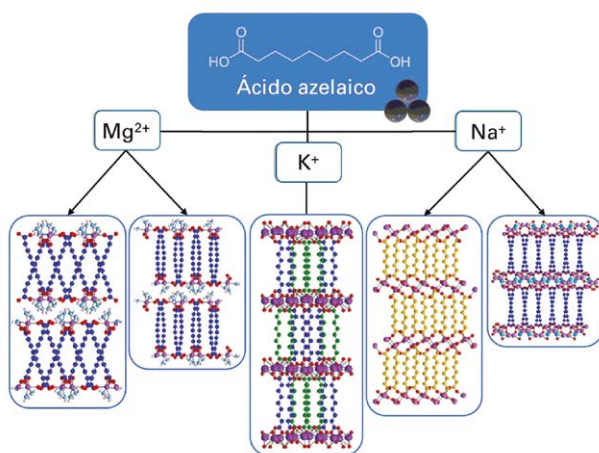
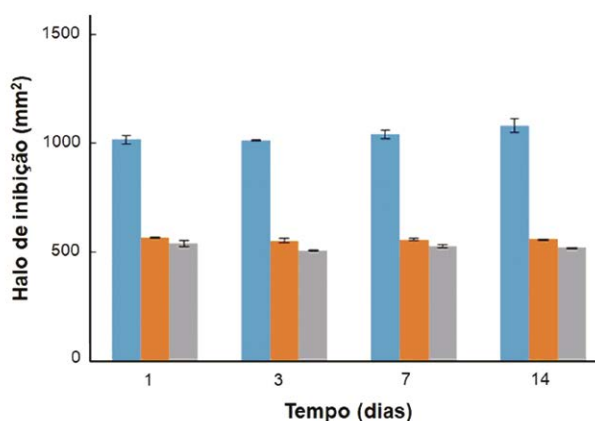


Figura 2 - Estudo da atividade antimicrobiana de K-BioMOF de ácido azelaico (azul), ácido azelaico (laranja) e KOH (a pH 6,5; cinzento) relativamente a *Staphylococcus epidermidis* avaliada pela evolução da área do halo de inibição ao longo de 14 dias. As barras de erro representam o desvio padrão (adaptada da referência [27]).



O aumento da solubilidade e a inibição prolongada do crescimento das bactérias observados com o K-BioMOF sugerem que este composto é um forte candidato para o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas [27]. No entanto, é de ressaltar que, embora o potássio seja um mineral essencial para o bom funcionamento do corpo humano, níveis elevados de potássio conduzem a hipercalcemia que origina redução dos batimentos cardíacos, palpitações, fraqueza muscular, dormência e vômitos. Assim, será necessário monitorizar a influência deste K-BioMOF nos níveis de potássio no sangue, tendo em conta a dose recomendada do mesmo.

3. Coordenação de quinolonas a metais biocompatíveis

As quinolonas são antibióticos sintéticos [35] usados no controlo e erradicação de várias infecções [36], que têm sido também relatados como tendo propriedades antitumorais, anticancerígenas e antivirais [37,38]. Apesar de exibirem uma absorção e biodisponibilidade adequadas [39], este grupo de antibióticos apresenta uma baixa solubilidade e, ao longo do tempo, alguns tornaram-se menos ativos devido ao desenvolvimento de resistência microbiana. Tendo em conta estas considerações, otimizar as propriedades físico-químicas deste tipo de compostos é de grande interesse para a investigação na área das ciências farmacêuticas.

Os ácidos nalidíxico e pipemídico são antibióticos de primeira geração da classe das quinolonas. O ácido nalidíxico é usado principalmente para tratar infecções urinárias causadas por *Escherichia coli* e outras bactérias Gram-negativas, sendo menos efetivo em bactérias Gram-positivas [40]. Um dos aspetos que levou à redução do uso deste antibiótico na indústria farmacêutica foi a sua baixa solubilidade [25,36]. O ácido pipemídico é igualmente pouco solúvel e é aplicado em infecções do foro gastrointestinal, biliar, urinário e prostático, sendo eficaz contra bactérias Gram-negativas e algumas Gram-positivas [41,42]. A síntese de compostos de coordenação usando estes antibióticos como ligandos e metais biocompatíveis tem revelado ser possível o desenvolvimento de novas formas com propriedades físico-químicas, biológicas e farmacêuticas melhoradas, em comparação com o correspondente fármaco na sua forma livre [43-45].

3.1. Ácido nalidíxico

A coordenação de ácido nalidíxico, através dos grupos funcionais carboxilato e carbonilo, a íons Zn(II), Mn(II) e Mg(II) (Figura 3a) conduziu à produção de novos compostos, cujas estruturas são caracterizadas pela formação de cadeias 1D bastante semelhantes entre si (Figura 3b) [25,46].

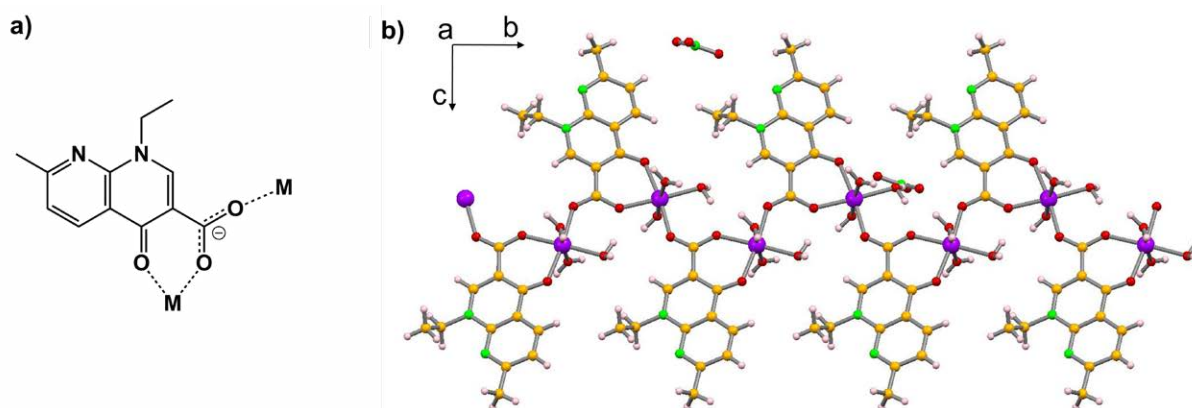


Figura 3 - (a) Representação esquemática dos modos de coordenação do ácido nalidíxico aos centros metálicos (M = Zn(II), Mn(II) e Mg(II)); (b) representação da rede 1D (adaptada da referência [46]).

Estes novos ACFs foram sintetizados por moagem assistida por solvente, o que permitiu usar apenas quantidades catalíticas de solventes [25,46]. Estes compostos são estáveis à temperatura e humidade ambientes por períodos superiores a seis meses e verificou-se que a sua solubilidade em água é superior à solubilidade do ácido nalidíxico.

Os ensaios efetuados com a linha celular Caco-2 para determinar a citotoxicidade do Mg-MOF apresentaram valores de aproximadamente 100% de viabilidade celular (Figura 4a). Por sua vez, os resultados dos ensaios microbiológicos realizados com Mn-MOF e Mg-MOF, permitiram comprovar que estes compostos podem representar uma forma alternativa viável de administração de ácido nalidíxico com valores de concentração mínima para a erradicação de algumas bactérias, nomeadamente *Escherichia coli*, inferiores aos apresentados pelo ácido nalidíxico (Figura 4b). De facto, verificou-se que a utilização dos Mg- e Mn-MOFs em vez de ácido nalidíxico livre permitiu a diminuição da concentração inibitória mínima (CIM) de 125 para 31,3 µg/mL para as bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, assim como para a levedura *Saccharomyces cerevisiae*. A presença de Mn-MOF no meio de cultura da levedura *Candida albicans* permitiu reduzir para metade o valor da sua CIM (de 62,5 para 31,3 µg/mL). Por outro lado, relativamente ao impacto na bactéria Gram-negativa *Escherichia coli*, tanto Mn- como Mg-MOF apresentaram valores de CIM comparáveis com o controlo positivo (0,98 µg/mL), que são inferiores ao valor de CIM de 3,91 µg/mL obtido com o ácido nalidíxico livre.

Dada a relevância destes resultados, o design de novas redes com ácido nalidíxico foi alargado a outros metais, nomeadamente ao Cu(II). Assim, foram também reportados complexos de Cu(II) com ácido nalidíxico, usando, em alguns casos, a 1,10-fenantrolina como segundo ligando [18]. O empacotamento supramolecular destes compostos baseia-se na formação de redes por pontes de hidrogénio. Devido a uma maior toxicidade do Cu(II) face aos metais anteriores, será necessária uma especial atenção aos valores de toxicidade deste tipo de redes.

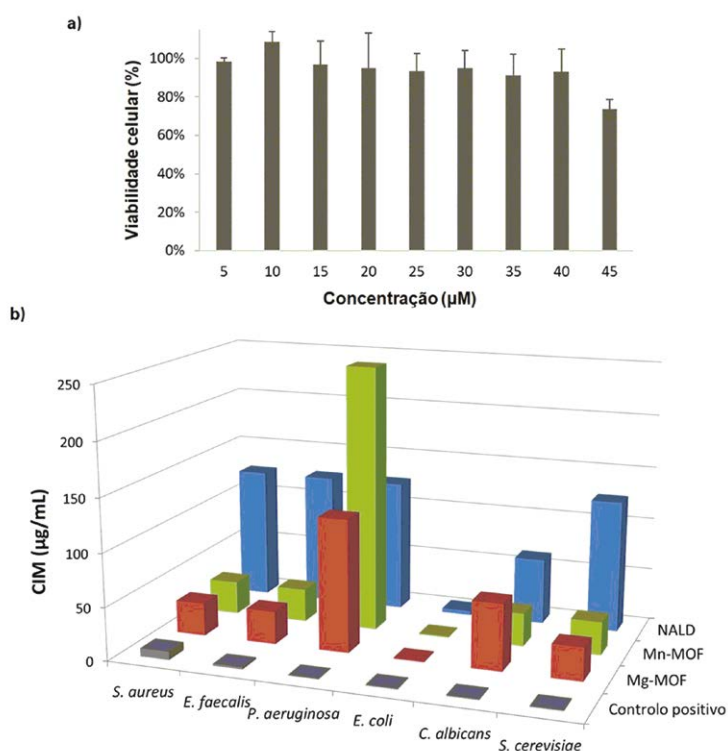


Figura 4 - (a) Viabilidade celular de Caco-2 na presença de Mg-BioMOFs. Barras de erro representam o desvio padrão; (b) Determinação dos valores de concentração inibitória mínima (CIM) para os novos BioMOFs de ácido nalidíxico (NALD) relativamente a *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* (bactérias Gram-positivas), *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* (bactérias Gram-negativas) e das leveduras *Candida albicans* e *Saccharomyces cerevisiae* (adaptada da referência [25]).

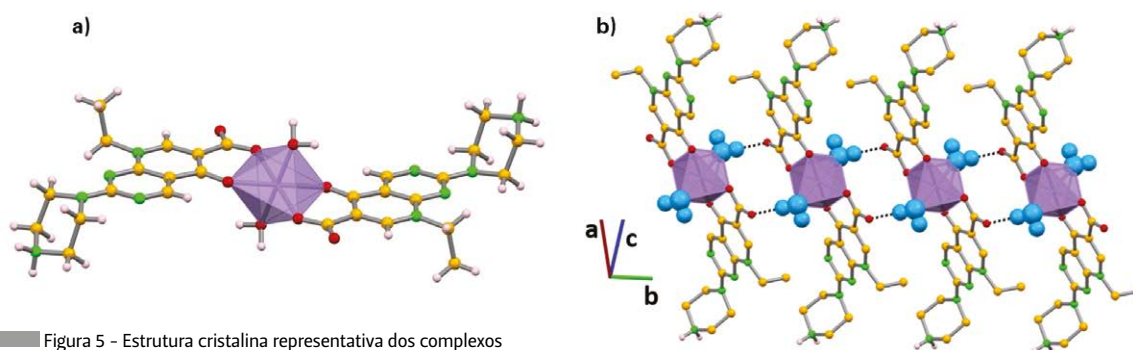


Figura 5 - Estrutura cristalina representativa dos complexos sintetizados com ácido pipemídico e Ca(II), Mn(II) e Zn(II), destacando (a) a geometria octaédrica distorcida do centro metálico e (b) a rede formada por pontes de hidrogénio entre as moléculas de água da esfera de coordenação e o ácido pipemídico (adaptado da referência [26]).

3.2. Ácido pipemídico

Embora já fossem conhecidos alguns exemplos de complexos e redes metalo-orgânicas com ácido pipemídico [44], o nosso grupo divulgou recentemente três novas redes de complexos de ácido pipemídico com Ca(II), Zn(II) e Mn(II). Tal como nos exemplos supramencionados com o ácido nalidíxico, a coordenação do ácido pipemídico aos centros metálicos é estabelecida através dos grupos carboxilato e carbonilo. Do ponto de vista supramolecular, observa-se a formação de redes por pontes de hidrogénio que envolvem as moléculas de água presentes nas esferas de coordenação dos metais e do grupo carboxilato proveniente do ácido pipemídico [26] (Figura 5).

A eficácia antimicrobiana destes novos compostos foi comprovada face a *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (bactérias Gram-negativa e positiva, respetivamente). Os valores de CIM revelaram claramente que todos os novos compostos são cerca de duas vezes mais ativos do que o antibiótico livre (ácido pipemídico) relativamente à *Escherichia coli* (Figura 6a). Estes resultados indicam que a atividade não resulta apenas do simples efeito aditivo entre o princípio ativo

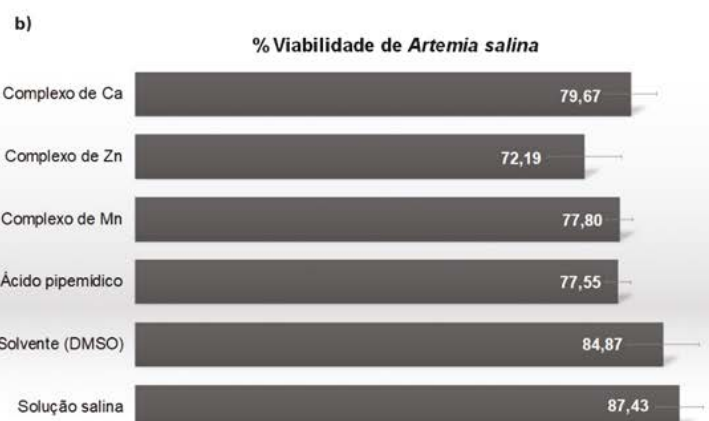
e o metal, mas também do tipo de estrutura cristalina formada, dado que o valor de CIM para *Escherichia coli* se mantém, independentemente do metal coordenado ao ácido pipemídico. Além disso, os três compostos demonstraram um efeito bacteriostático em ambas as bactérias. De modo a avaliar a toxicidade geral destes novos compostos, realizou-se um ensaio simples e rápido visando determinar a letalidade de larvas de *Artemia salina* [47]. Este organismo invertebrado multicelular tem sido largamente usado como um modelo importante para testes de (eco)toxicidade [48]. Os resultados obtidos evidenciaram que os níveis de toxicidade das redes são semelhantes aos do ácido pipemídico livre (Figura 6b). Desta forma, os novos complexos são apresentados como formas alternativas e promissoras de ácido pipemídico que poderão ser explorados para aplicações farmacêuticas.

Figura 6 - a) Valores de concentração inibitória mínima (CIM) de cada reagente e respetivos complexos de ácido pipemídico para *Staphylococcus aureus* (bactéria Gram-positiva) e *Escherichia coli* (bactéria

Gram-negativa); (b) Viabilidade de *Artemia salina* após 24 h na presença de 8 µg/mL de ácido pipemídico e dos seus três complexos. DMSO (0,08% v/v) usado como solvente (adaptada da referência [26]).

Compostos	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
	CIM (µg/mL)	CIM (µg/mL)
Ácido pipemídico	7,81	15,62
Mn(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	3,90	62,50
Complexo de Mn	3,90	7,81
Zn(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	31,25	31,25
Complexo de Zn	7,81	7,81
Ca(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	7,81	62,50
Complexo de Ca	15,62	7,81
Controlo negativo (DMSO)	62,50	62,50
Controlo positivo	0,488 (VAN)	0,488 (NOR)

Legenda: VAN - vancomicina; NOR - norfloxacin.



4. Coordenação de pirazinamida a metais biocompatíveis

A pirazinamida é um agente antimicrobacteriano usado no tratamento da tuberculose e oferece uma terapia muito efetiva quando administrado em combinação com outros fármacos, tais como a isoniazida, a rifampicina e o etambutol [49,50]. É de salientar que o uso da pirazinamida para o tratamento da tuberculose, doença causada por *Mycobacterium tuberculosis*, é recomendado pela Organização Mundial de Saúde e consta da sua lista de medicamentos essenciais [51].

Uma pesquisa na base de dados cristalográficos *Cambridge Structural Database* (CSD) [52] permitiu verificar que existiam já alguns compostos de coordenação nos quais a pirazinamida era usada como ligando. Embora a atividade antimicrobiana só tivesse sido estudada para alguns desses compostos, havia já evidência que este tipo de redes permitiam uma maior eficácia contra *Mycobacterium tuberculosis* do que a pirazinamida por si só [53]. Recorrendo à mecanoquímica, foram sintetizados cinco novos ACFs de pirazinamida com íons metálicos de Zn(II), Mn(II) e Ag(I) (Figura 7) [28]. Ainda que o composto de zinco já tivesse sido reportado por síntese em solução [54], foi reportada pela primeira vez a sua reprodução por mecanoquímica.

Figura 7 - Redes de coordenação de pirazinamida sintetizadas por mecanoquímica (adaptada da referência [28]).

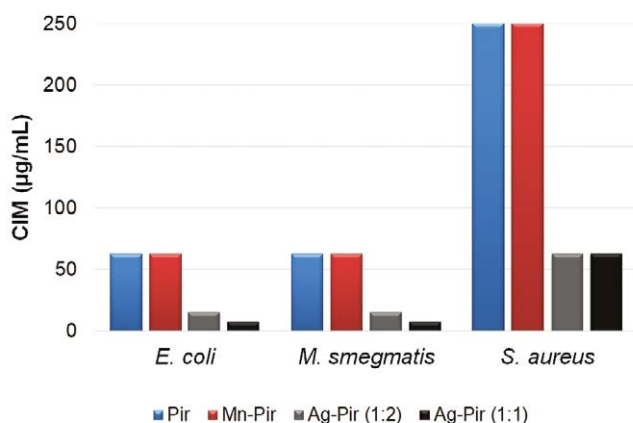
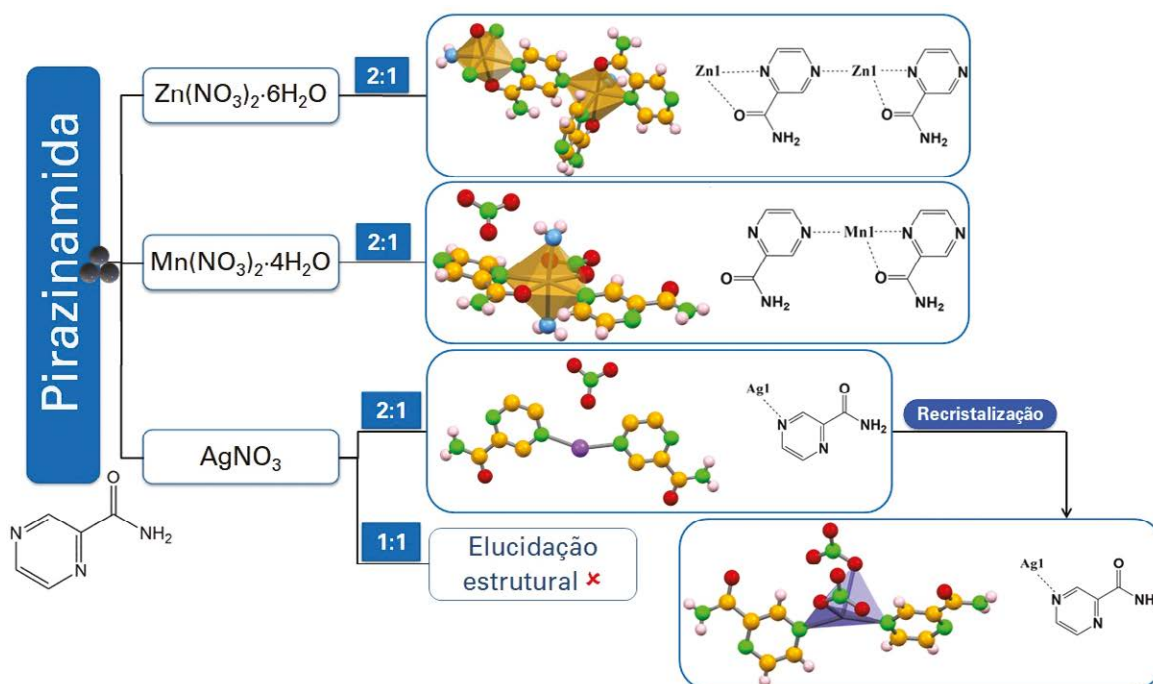


Figura 8 - Valores de concentração inibitória mínima (CIM) de pirazinamida (Pir) e dos novos ACFs de pirazinamida contendo manganês (Mn-Pir) e prata (Ag-Pir) para *Escherichia coli* (bactéria Gram-negativa), *Staphylococcus aureus* e *Mycobacterium smegmatis* (bactérias Gram-positivas) (adaptada da referência [28]).

A atividade antibacteriana destes compostos de pirazinamida foi testada em *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Mycobacterium smegmatis*, sendo este último um organismo modelo não-patogénico de *Mycobacterium tuberculosis* [55]. Os resultados revelaram que os novos compostos, principalmente as redes de prata, são mais ativos que a pirazinamida, especialmente contra *Escherichia coli* e *Mycobacterium smegmatis* (Figura 8) e comprovam assim o potencial dos ACFs como alternativas válidas para aumentar as propriedades antimicrobianas da pirazinamida.

5. Considerações finais

As redes de coordenação de antibióticos (ácidos azelaico, nalidíxico e pipemídico, assim como pirazinamida) aqui apresentadas são estáveis em condições de humidade e temperatura ambientes. Além deste fator importante, vários dos exemplos descritos comprovaram a capacidade deste tipo de compostos para introduzirem alterações significativas em propriedades físico-químicas relevantes, nomeadamente na solubilidade. Tendo em vista a aplicabilidade dos novos ACFs, foram ainda efetuados ensaios de citotoxicidade para alguns dos exemplos, verificando-se que os centros metálicos em estudo

não aumentam a citotoxicidade dos produtos finais. Adicionalmente, a grande maioria dos ACFs mencionados são mais eficazes contra diferentes bactérias, tanto Gram-positivas como Gram-negativas, do que os respetivos antibióticos livres.

Considerando o rápido desenvolvimento de mecanismos de resistência bacteriana, os resultados obtidos são deveras significativos. Os ACFs apresentam-se como uma forma inovadora de abordar a questão da renovação de bibliotecas de compostos eficazes para combater doenças infecciosas, oferecendo uma alternativa viável para futuras aplicações práticas. No entanto, são ainda necessários estudos que permitam não só uma melhor compreensão dos modos de ação dos ACFs, mas também a avaliação do seu desempenho face a estirpes multirresistentes.

Agradecimentos

Os autores agradecem o financiamento à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT, Portugal) (projetos UIDB/00100/2020, UIDP/00100/2020 e PTDC/QUI-OUT/30988/2017, e contratos ao abrigo do DL N.º 57/2016 e do CEECIND/00283/2018), assim como ao FEDER, Portugal2020 e Lisboa2020 (projeto LISBOA-01-0145-FEDER-030988).

Referências

- [1] M. Eddaoudi, D. F. Sava, J. F. Eubank, K. Adil, V. Guillerme, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 228–249. DOI: 10.1039/C4CS00230J.
- [2] S. R. Miller, D. Heurtaux, T. Baati, P. Horcajada, J.-M. Grenèche, C. Serre, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4526–4528. DOI: 10.1039/C001181A.
- [3] S. Li, F. Huo, *Nanoscale* **2015**, *7*, 7482–7501. DOI: 10.1039/C5NR00518C.
- [4] C.-Y. Sun, C. Qin, X.-L. Wang, Z.-M. Su, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2013**, *10*, 89–101. DOI: 10.1517/17425247.2013.741583.
- [5] S. Wuttke, S. Braig, T. Preiss, A. Zimpel, J. Sicklinger, C. Bellomo, J. O. Radler, A. M. Vollmar, T. Bein, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15752–15755. DOI: 10.1039/C5CC06767G.
- [6] X. G. Wang, Z. Y. Dong, H. Cheng, S. S. Wan, W. H. Chen, M. Z. Zou, J. W. Huo, H. X. Deng, X. Z. Zhang, *Nanoscale* **2015**, *7*, 16061–16070. DOI: 10.1039/C5NR04045K.
- [7] I. Imaz, M. Rubio-Martínez, J. An, I. Solé-Font, N. L. Rosi, D. MasPOCH, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7287–7302. DOI: 10.1039/C1CC11202C.
- [8] A. C. McKinlay, R. E. Morris, P. Horcajada, G. Férey, R. Gref, P. Couvreur, C. Serre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6260–6266. DOI: 10.1002/anie.201000048.
- [9] P. Horcajada, R. Gref, T. Baati, P. K. Allan, G. Maurin, P. Couvreur, G. Férey, R. E. Morris, C. Serre, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1232–1268. DOI: 10.1021/cr200256v.
- [10] A. I. Kudelin, K. Papathanasiou, V. Isaeva, J. Caro, T. Salmi, L. M. Kustov, *Molecules* **2021**, *26*, 426. DOI: 10.3390/molecules26020426.
- [11] P. D. C. Dietzel, R. Blom, H. Fjellvåg, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3624–3632. DOI: 10.1002/ejic.200701284.
- [12] P. Horcajada, C. Serre, M. Vallet-Regí, M. Sebban, F. Taulelle, G. Férey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5974–5978. DOI: 10.1002/anie.200601878.
- [13] V. André, S. Quaresma, *Bio-Inspired Metal-Organic Frameworks in the Pharmaceutical World: A Brief Review*, in F. Zafar (Ed.), *InTechOpen* **2016**, 135–156. DOI: 10.5772/64027.
- [14] K. A. S. Usman, S. C. Buenviaje, J. M. Razal, M. T. Conato, L. M. Payawan Jr., *AIP Conference Proceedings* **2018**, *1958*, 020018. DOI: 10.1063/1.5034549.
- [15] S. Quaresma, V. André, A. M. M. Antunes, L. Cunha-Silva, M. T. Duarte, *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 5007–5017. DOI: 10.1021/cg401187x.
- [16] V. André, A. Hardeman, I. Halasz, R. Stein, G. Jackson, D. Reid, M. Duer, C. Curfs, M. T. Duarte, T. Friščić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7858–7861. DOI: 10.1002/anie.201103171.
- [17] M. Zábanský, P. C. Alves, C. Bravo, M. T. Duarte, V. André, *CrystEngComm* **2021**, *23*, 1099–1109. DOI: 10.1039/D0CE01533D.
- [18] C. Bravo, F. Galego, V. André, *CrystEngComm* **2019**, *21*, 7199–7203. DOI: 10.1039/C9CE01057B.
- [19] T. Friščić, C. Mottillo, H. M. Titi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1018–1029. DOI: 10.1002/anie.201906755.
- [20] J.-L. Do, T. Friščić, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 13–19. DOI: 10.1021/acscentsci.6b00277.
- [21] S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413–447. DOI: 10.1039/C1CS15171A.
- [22] S. Quaresma, V. André, A. Fernandes, M. T. Duarte, *Inorg. Chim. Acta* **2017**, *455*, 309–318. DOI: 10.1016/j.ica.2016.09.033.
- [23] P. A. Julien, K. Uzarevic, A. D. Katsenis, S. A. J. Kimber, T. Wang, O. K. Farha, Y. C. Zhang, J. Casaban, L. S. Germann, M. Etter, R. E. Dinnebier, S. L. James, I. Halasz, T. Friščić, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2929–2932. DOI: 10.1021/jacs.5b13038.
- [24] M. Rubio-Martínez, C. Avci-Camur, A. W. Thornton, I. Imaz, D. MasPOCH, M. R. Hill, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 3453–3480. DOI: 10.1039/C7CS00109F.
- [25] V. André, A. R. F. da Silva, A. Fernandes, R. Frade, C. Garcia, P. Rijo, A. M. M. Antunes, J. Rocha, M. T. Duarte, *ACS Appl. Bio Mater.* **2019**, *2*, 2347–2354. DOI: 10.1021/acsabm.9b00046.
- [26] P. C. Alves, P. Rijo, C. Bravo, A. M. M. Antunes, V. André, *Molecules* **2020**, *25*, 2374–2387. DOI: 10.3390/molecules25102374.
- [27] S. Quaresma, V. André, A. M. M. Antunes, S. M. F. Vilela, G. Amariéi, A. Arenas-Vivo, R. Rosal, P. Horcajada, M. T. Duarte, *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 370–382. DOI: 10.1021/acs.cgd.9b01302.
- [28] S. Quaresma, P. C. Alves, P. Rijo, M. T. Duarte, V. André, *Molecules* **2021**, *26*, 1904. DOI: 10.3390/molecules26071904.

- [29] C. Charnock, B. Brudeli, J. Klaveness, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, *21*, 589-596. DOI: 10.1016/j.ejps.2003.12.006.
- [30] A. Mastrofrancesco, M. Ottaviani, N. Aspite, G. Cardinali, E. Izzo, K. Graupe, C. C. Zouboulis, E. Camera, M. Picardo, *Exp. Dermatol.* **2010**, *19*, 813-820. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2010.01107.x.
- [31] A. Katsambas, C. Dessinioti, *Dermatol. Ther.* **2008**, *21*, 86-95. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.00175.x.
- [32] D. M. Thiboutot, A. B. Fleischer, J. Q. Del Rosso, K. Graupe, *J. Drugs Dermatol.* **2008**, *7*, 541-546. PMID: 18561584.
- [33] R. A. Bojar, A. G. Cutcliffe, K. Graupe, W. J. Cunliffe, K. T. Holland, *Br. J. Dermatol.* **1993**, *129*, 399-402. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03165.x.
- [34] J. Manosroi, M. G. Apriyani, K. Foe, A. Manosroi, *Int. J. Pharm.* **2005**, *293*, 235-240. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.01.009.
- [35] T. D. M. Pham, Z. M. Ziora, M. A. T. Blaskovich, *MedChemComm.* **2019**, *10*, 1719-1739. DOI: 10.1039/C9MD00120D.
- [36] A. S. Wagman, M. P. Wentland, *Comprehensive Medicinal Chemistry II* **2007**, 567-596. DOI: 10.1016/B0-08-045044-X/00220-0.
- [37] C. Sissi, M. Palumbo, *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2003**, *3*, 439-450. DOI: 10.2174/1568011033482279.
- [38] A. Ahmed, M. Daneshmand, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2012**, *15*, 52-72. DOI: 10.18433/J3302N.
- [39] V. T. Andriole, *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41*, S113-S119. DOI: 10.1086/428051.
- [40] M. I. Andersson, A. P. MacGowan, *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *51*, 1-11. DOI: 10.1093/jac/dkg212.
- [41] L. A. Mitscher, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 559-592. DOI: 10.1021/cr030101q.
- [42] G. S. Bisacchi, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4874-4882. DOI: 10.1021/jm501881c.
- [43] I. Turel, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *232*, 27-47. DOI: 10.1016/S0010-8545(02)00027-9.
- [44] E. K. Efthimiadou, Y. Sanakis, N. Katsaros, A. Karaliota, G. Psomas, *Polyhedron* **2007**, *26*, 1148-1158. DOI: 10.1016/j.poly.2006.10.017.
- [45] V. André, P. C. Alves, M. T. Duarte, *Inorg. Chim. Acta* **2021**, *525*, 120474. DOI: 10.1016/j.ica.2021.120474.
- [46] V. André, F. Galego, M. Martins, *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 2067-2081. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b01523.
- [47] Y. Zhang, J. Mu, J. Han, X. Gu, *Toxicol. Mech. Methods* **2012**, *22*, 23-30. DOI: 10.3109/15376516.2011.583297.
- [48] B. S. Nunes, F. D. Carvalho, L. M. Guilhermino, G. Van Stappend, *Environ. Pollut.* **2006**, *144*, 453-462. DOI: 10.1016/j.envpol.2005.12.037.
- [49] Y. Zhang, D. Mitchison, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2003**, *7*, 6-21. PMID: 12701830.
- [50] C. M. Nolan, S. V. Goldberg, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2002**, *6*, 952-958. PMID: 12475140.
- [51] *World Health Organization, Model List of Essential Medicines, 21st List.* Geneva **2019**, WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng (accedido em 10/10/2021).
- [52] C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **2016**, *72*, 171-179. DOI: 10.1107/S2052520616003954.
- [53] M. Ali, M. Ahmed, S. Hafiz, M. Kamal, M. Mumtaz, S. A. Ayatollahi, *Iran. J. Pharm. Res.* **2018**, *17*, 93-99. PMID: 29755542.
- [54] S. A. Shirvan, S. H. Dezfuli, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2012**, *68*, m627-m628. DOI: 10.1107/S1600536812016017.
- [55] M. Altaf, C. H. Miller, D. S. Bellows, R. O'Toole, *Tuberculosis* **2010**, *90*, 333-337. DOI: 10.1016/j.tube.2010.09.002.

>

Daniela R. Ferreira

Centro de Química Estrutural (CQE), Instituto Superior Técnico (IST), Universidade de Lisboa (UL).

Associação do Instituto Superior Técnico para a Investigação e Desenvolvimento (IST-ID).

É licenciada em Bioquímica pela Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro e mestranda em Química Medicinal e Biofarmacêutica na Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Integra o projeto "ACFs: Antibiotic Coordination Frameworks as a way to enhance the bioactivity of the drugs"

como bolsista de investigação no Centro de Química Estrutural, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa.

ferreira-daniela@edu.ulisboa.pt

ORCID.org/0000-0002-1363-1851

>

Juliana Mota

Centro de Química Estrutural (CQE), Instituto Superior Técnico (IST), Universidade de Lisboa (UL).

Associação do Instituto Superior Técnico para a Investigação e Desenvolvimento (IST-ID).

É Mestre em Engenharia Química pelo Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa. Atualmente, integra o projeto "ACFs: Antibiotic Coordination Frameworks as a way to enhance the bioactivity of the drugs", enquanto bolsista de investigação pelo Centro Química Estrutural no Instituto Superior Técnico. juliana.ferreira.mota@tecnico.ulisboa.pt

ORCID.org/0000-0002-0464-3420

>

M. Teresa Duarte

Centro de Química Estrutural (CQE), Instituto Superior Técnico (IST), Universidade de Lisboa (UL).

É Professora Catedrática do Departamento de Engenharia Química do Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa e investigadora integrada do Centro de Química Estrutural. Publicou mais de 150 artigos em revistas internacionais com revisão por pares na área da

Engenharia de Cristais e foi precursora do uso das técnicas de mecanoquímica em Portugal, tanto na síntese de cocrystal farmacêuticos como de BioMOFs.

teresa.duarte@tecnico.ulisboa.pt

ORCID.org/0000-0003-0994-1352

>

Paula C. Alves

Centro de Química Estrutural (CQE), Instituto Superior Técnico (IST), Universidade de Lisboa (UL).

Associação do Instituto Superior Técnico para a Investigação e Desenvolvimento (IST-ID).

É investigadora doutorada em Bioquímica pela Universidade Nova de Lisboa. Atualmente encontra-se a desenvolver o seu trabalho de investigação na síntese, caracterização e respetiva avaliação microbiológica de novas redes de coordenação de antibióticos no Centro de Química Estrutural, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa.

paula.alves.marques@tecnico.ulisboa.pt

ORCID.org/0000-0001-7162-0053

>

***Vânia André**

Centro de Química Estrutural (CQE), Instituto Superior Técnico (IST), Universidade de Lisboa (UL).

Associação do Instituto Superior Técnico para a Investigação e Desenvolvimento (IST-ID).

É investigadora auxiliar no Centro de Química Estrutural, IST-UL. Desenvolve trabalho na área de Engenharia de Cristais e Química Supramolecular para o desenvolvimento de novas formas de fármacos, tendo sido das pioneiras no uso da mecanoquímica em Portugal. É investigadora responsável do projeto "ACFs: Antibiotic Coordination Frameworks as a way to enhance the bioactivity of the drugs". É membro do Core Group da Ação COST CA18112. vaniandre@tecnico.ulisboa.pt

ORCID.org/0000-0001-5599-8355

Saracatinib, em Busca da Cura Definitiva da Doença de Alzheimer

>
Ana Rita Reis
Catarina Maria

Saracatinib, Searching for the Definitive Cure of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's disease (AD) is the most common condition of dementia, however, there is still no efficient treatment to overcome it. The science community have reported different cell pathways that can lead up to its development, one of them being the Fyn kinase pathway. Thus, in this review, we focus on the use of saracatinib, a specific Fyn inhibitor, as a potential cure for AD.*

A doença de Alzheimer (DA) trata-se da condição de demência mais comum, no entanto, não existe ainda um tratamento eficaz para a combater. A comunidade científica tem reportado diferentes vias celulares que podem levar ao seu desenvolvimento, sendo uma delas a via da cinase Fyn. Assim, neste artigo de revisão, tem-se como foco o recurso a saracatinib, um inibidor específico desta enzima, como potencial cura para a DA.

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) (Figura 1) foi descrita pela primeira vez em 1906 por Alois Alzheimer, que analisou o tecido cerebral de um paciente que faleceu devido a uma doença mental, até então desconhecida [1]. Esta neuropatologia é caracterizada pelos sintomas de perda de memória, comprometimento cognitivo, mudanças comportamentais e perda de capacidades motoras, sendo o tipo de demência mais comum a nível mundial [2].

A nível microscópico, esta doença apresenta duas marcas neuropatológicas principais: a acumulação extracelular de péptidos β -amiloide ($A\beta$, do inglês *amyloid- β*), sob a forma de placas senis (Figura 2), e a deposição intracelular de novelos neurofibrilares (do inglês, *neurofibrillary tangles*) originados pela hiperfosforilação da proteína Tau, provocando a morte de células nervosas e a perda de tecido neuronal, o que, a nível macroscópico, se traduz numa diminuição do tamanho do cérebro [3,4].

Figura 1 - Comparação entre um cérebro saudável e um cérebro num estado avançado da doença de Alzheimer. Créditos: ©2020 Alzheimer's Association, www.alz.org. Ilustração de Stacy Jannis.

Cérebro saudável Cérebro com Alzheimer avançado

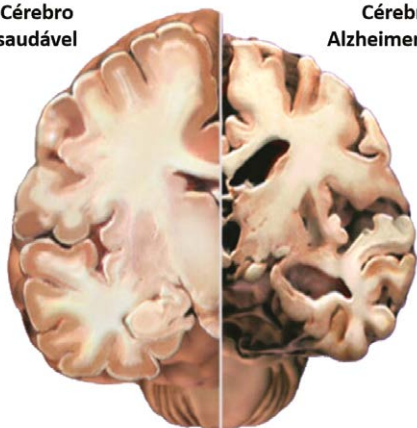
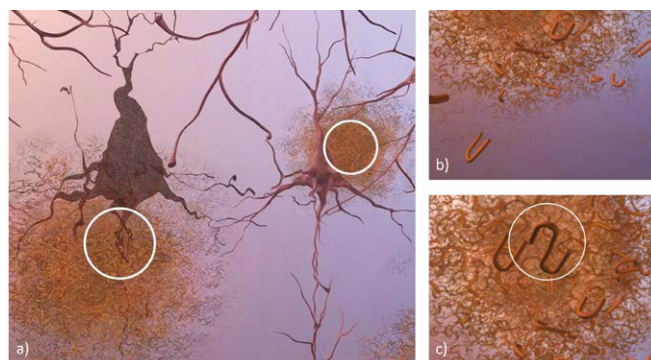


Figura 2 - a) Representação simulada das placas senis, assinaladas com um círculo, compostas por conjuntos anormais de fragmentos dos péptidos β -amiloide que se acumulam entre os neurónios; b) Ampliação na zona das placas; c) Ampliação na estrutura das placas. Créditos: ©2020 Alzheimer's Association, www.alz.org. Ilustrações de Stacy Jannis.



Tratamento da doença de Alzheimer

Infelizmente, ainda não existem terapias capazes de prevenir ou bloquear o desenvolvimento da DA. Desta forma, torna-se essencial encontrar uma terapia eficaz, que intervenha no seu desenvolvimento.

As estratégias atuais têm como objetivo principal a inibição da acetilcolinesterase (AChE), ou seja, a inibição da enzima que degrada a acetilcolina, um importante neurotransmissor. Atualmente, existem quatro fármacos no mercado aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA): o donepezil, a galantamina, a rivastigmina e a memantina (Figura 3) [5]. Os três primeiros são inibidores da AChE, enquanto a memantina é um antagonista do recetor do *N*-metil-D-aspartato (NMDA). A tacrina foi um composto também utilizado com este objetivo, mas foi retirada do mercado por apresentar hepatotoxicidade [6].

Estes métodos apenas atenuam alguns dos sintomas, pelo que são apenas úteis em fases iniciais da patologia [6]. Devido à ineficácia das terapias atuais, em termos da alteração da progressão da doença, é necessário estudar novos alvos biológicos nos quais se possa atuar.

Novos alvos biológicos

A origem da DA ainda não é totalmente conhecida. No entanto, têm sido realizados diversos estudos no sentido de se descobrirem vias celulares que possam levar ao seu desenvolvimento.

Inicialmente, propôs-se que a DA apresentasse a sua origem na cascata de sinalização dos péptidos β -amiloide, sendo esta hipótese formulada em 1992 por Hardy e Higgins [7]. Porém, ainda não se obtiveram resultados coerentes para confirmar a veracidade desta afirmação. A investigação prossegue em busca de um inibidor dos péptidos $\text{A}\beta$ eficaz, no entanto, a maioria dos fármacos com esse objetivo foram descontinuados dos ensaios clínicos [8,9].

Atualmente, já são conhecidas diversas vias, sendo uma destas a via da proteína Fyn (Figura 4), pertencente

à família Src de tirosina cinases não recetoras, que apresenta diversas funções biológicas essenciais no sistema nervoso como, por exemplo, na plasticidade e densidade sinápticas, assim como no processo de mielinização, encontrando-se localizada na zona do cérebro de densidade pós-sináptica [10].

Esta via encontra-se inserida numa cascata de reações denominada por cascata de sinalização $\text{A}\beta$ [11]. Inicialmente, a proteína precursora de péptidos amiloide (APP) origina os péptidos $\text{A}\beta$ que, por sua vez, originam os oligómeros $\text{A}\beta$ ($\text{oA}\beta$). Estes últimos interagem com a proteína príão celular (PrP^{C}), formando o complexo $\text{oA}\beta$ - PrP^{C} , que ativará a Fyn por interação com o recetor transmembranar mGluR5. Esta ativação da cinase leva à fosforilação da proteína Tau (pTau) e dos recetores de NMDA, aumentando, indiretamente, a expressão superficial dos recetores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), mecanismo crucial para a plasticidade sináptica. Consequentemente, uma sinalização aberrante PrP^{C} -mGluR5-Fyn resulta na disfunção e perda sináptica [11].

Proteína Tau

Como já referido, uma das principais características da DA é a deposição intracelular da Tau hiperfosforilada, sob forma deovelos neurofibrilares, sendo a Fyn uma das cinases responsáveis pela sua fosforilação.

As doenças neurodegenerativas, como a DA, estão associadas à perda gradual de massa de microtúbulos nos axónios e nas dendrites [11]. A Tau, sendo uma proteína associada à estabilização destes microtúbulos, desempenha um papel fundamental em processos cognitivos [12]. Assim, é possível afirmar que esta proteína, antes de sofrer modificações pós-translacionais, não apresenta qualquer neurotoxicidade, encontrando-se esta apenas associada às formas oligoméricas hiperfosforiladas [12].

Os dois fatores principais que levam à transformação da proteína Tau e de $\text{A}\beta$ em oligómeros são

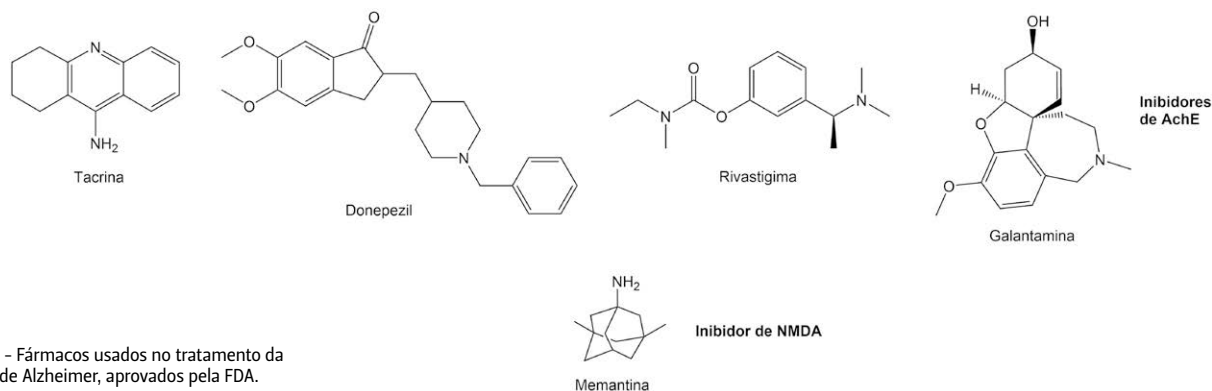


Figura 3 - Fármacos usados no tratamento da doença de Alzheimer, aprovados pela FDA.

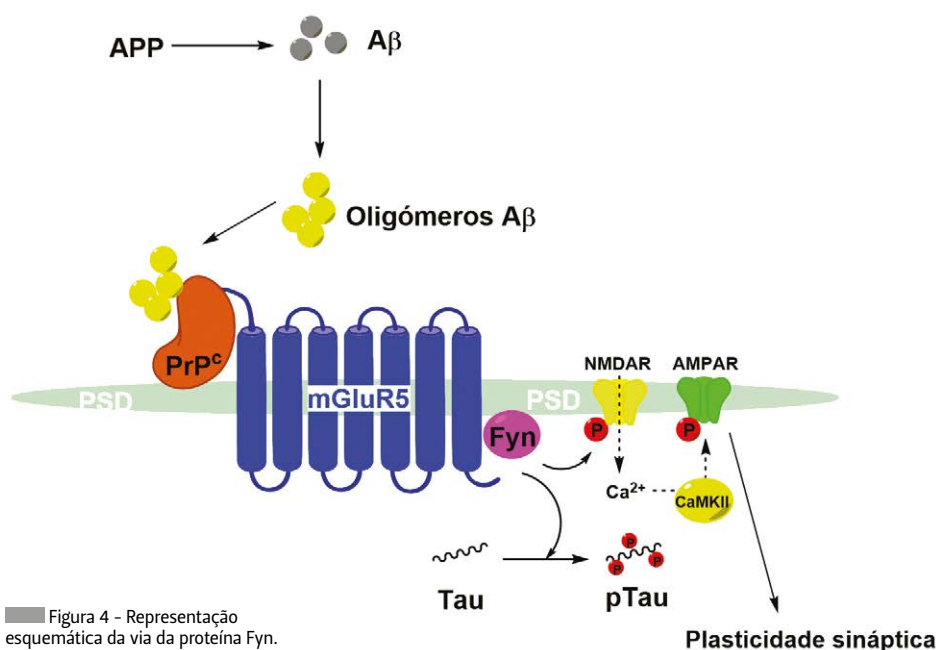


Figura 4 - Representação esquemática da via da proteína Fyn.

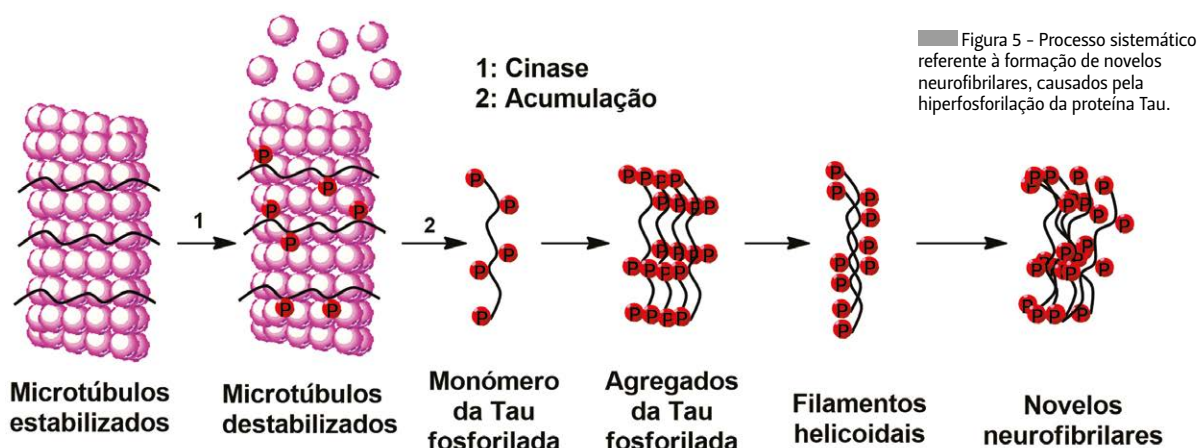


Figura 5 - Processo sistemático referente à formação de novos neurofibrilares, causados pela hiperfosforilação da proteína Tau.

as modificações pós-translacionais (fosforilação) e formação de pontes de dissulfureto. Como tal, na Figura 5, é possível observar um modelo da formação dos novos neurofibrilares, com início na ativação da cinase. Por sua vez, esta ocorrência conduz à hiperfosforilação da proteína Tau em diversas posições, desencadeando a desintegração dos microtúbulos do neurônio e a acumulação de monômeros de Tau. Estes monômeros acumulam-se, formando os denominados protômeros. Quando dois protômeros se agrupam, formam filamentos helicoidais que, por fim, se agregam e originam os novos neurofibrilares característicos da doença [12].

Assim, as vias que levam à hiperfosforilação desta proteína, como a via de sinalização da Fyn,

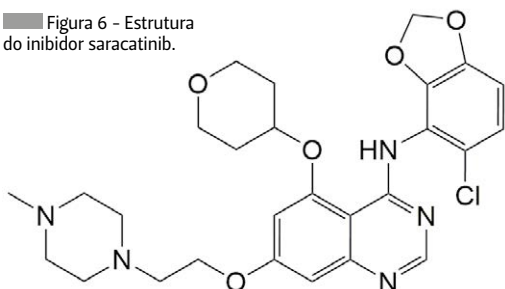
têm sido as que suscitam mais interesse para a investigação científica na procura de uma terapia alternativa e eficaz para a DA.

Atualmente, a investigação nesta área procura alternativas de inibidores desta enzima, nomeadamente glucosilpolifenóis, enquanto inibidores da ativação da Fyn com eficiência suficiente para reduzir a fosforilação da Tau [13]. Como alternativa, existem também estudos recentes na recorrência a macromoléculas de origem biológica, como é o caso do Gosuranemab, um anticorpo humanizado IgG4P monoclonal, e a AADvac1, uma vacina constituída por péptidos derivados dos aminoácidos 294 a 305 da sequência da Tau, ambos direcionados para o terminal-N da mesma [14,15].

O fármaco

O saracatinib (Figura 6), também conhecido pelo seu código, AZD0530, trata-se de um fármaco desenvolvido pela AstraZeneca, sendo considerado um duplo inibidor c-Src/Abl, atuando tanto nas tirosinas cinases Src, como na proteína Bcr-Abl. A sua estrutura é representada por um núcleo de quinazolina e um grupo de 1,3-benzodioxole. É conhecido, atualmente, como potencial inibidor no desenvolvimento de tumores sólidos, osteossarcomas, coronavírus (MERS-CoV, SARS-CoV) e DA [16,17].

Figura 6 - Estrutura do inibidor saracatinib.



Identificação do alvo biológico

As cinases da família Src são constituídas pelos domínios SH1 (domínio catalítico), SH2 e SH3 (correguladores da atividade catalítica), semelhantes em todos os membros da família desta proteína. Por sua vez, apresentam ainda um domínio único, com o maior grau de variabilidade entre este tipo de cinases, dando por isso origem às diferentes enzimas que a constituem (Figura 7) [18]. O domínio catalítico apresenta como função a catálise da transferência do grupo fosfato terminal da molécula de ATP para um resíduo de tirosina de um substrato proteico. Os domínios SH2 e SH3 interagem com outras proteínas e, através destas interações, regulam a atividade da tirosina cinase. Por sua vez, o domínio SH2 da Src humana interage com o resíduo Tyr530 fosforilado, colocando o domínio SH3 numa posição tal que interaja com uma hélice de poliprolina de tipo II, na região de ligação SH2 da cinase. Estas interações originam uma alteração conformacional que leva à inativação da enzima, ou seja, ao aparecimento da sua forma fechada. Quando se dá a desfosforilação ou mutação do resíduo Tyr530, a cinase volta a

adquirir uma conformação aberta, tornando-se por isso ativa. Assim, de forma a inibir a ação desta enzima, é possível recorrer a abordagens, como a inibição de ATP ligado ao domínio SH1, ou dificultando o aparecimento da conformação aberta da cinase, que resulta na sua ativação [19-21].

O saracatinib é um inibidor da ação das cinases desta família por competir diretamente com o sítio catalítico. Desta forma, trata-se de um inibidor da atividade da tirosina cinase Fyn, exibindo, por isso, potencial como terapia alternativa.

Os estudos a nível estrutural de complexos cinase-ligando têm revelado a existência de um padrão relativamente aos resíduos de aminoácidos presentes, assim como no que toca às ligações por pontes de hidrogénio existentes no sítio ativo, facilitando o estudo da ligação do ATP ou de inibidores competitivos no sítio catalítico. Através da Figura 8, é possível concluir que o núcleo de adenina do ATP se encontra ancorado ao sítio ativo por duas ligações principais, ou seja, via pontes de hidrogénio entre os resíduos de Tyr340 e de Met341. Esta rede de interações por pontes de hidrogénio tem sido um ponto crucial para o *design* de inibidores que apresentem um grupo purina, de forma a mimetizar as interações presentes entre o ATP e o sítio ativo da cinase [21]. Outro aspeto considerado fundamental consiste na presença de um *pocket* hidrofóbico adjacente ao sítio de ligação da adenina, não sendo ocupado pelo ATP, com tamanho e forma dependentes do estado de ativação da enzima [21].

Otimização do inibidor

Conhecendo a estrutura do alvo biológico, foi então possível otimizar a estrutura do fármaco, com o objetivo de maximizar as suas interações com o sítio de ligação (Figura 9), de acordo com a investigação extensa de Kettle *et al.* [22] e Hennequin *et al.* [23].

Inicialmente, propôs-se a modificação de compostos de 2'-cloro-5'-metoxianilinoquinazolinias substituídos nas posições C-6 e C-7 do anel de quinazolina, devido ao facto destes inibidores não interagirem com o sítio de ligação da ribose. Logo, a substituição em C-5, faria com que a quinazolina

Figura 7 - Representação esquemática da estrutura da cinase Fyn, com comprimento representado em unidades de aminoácido.



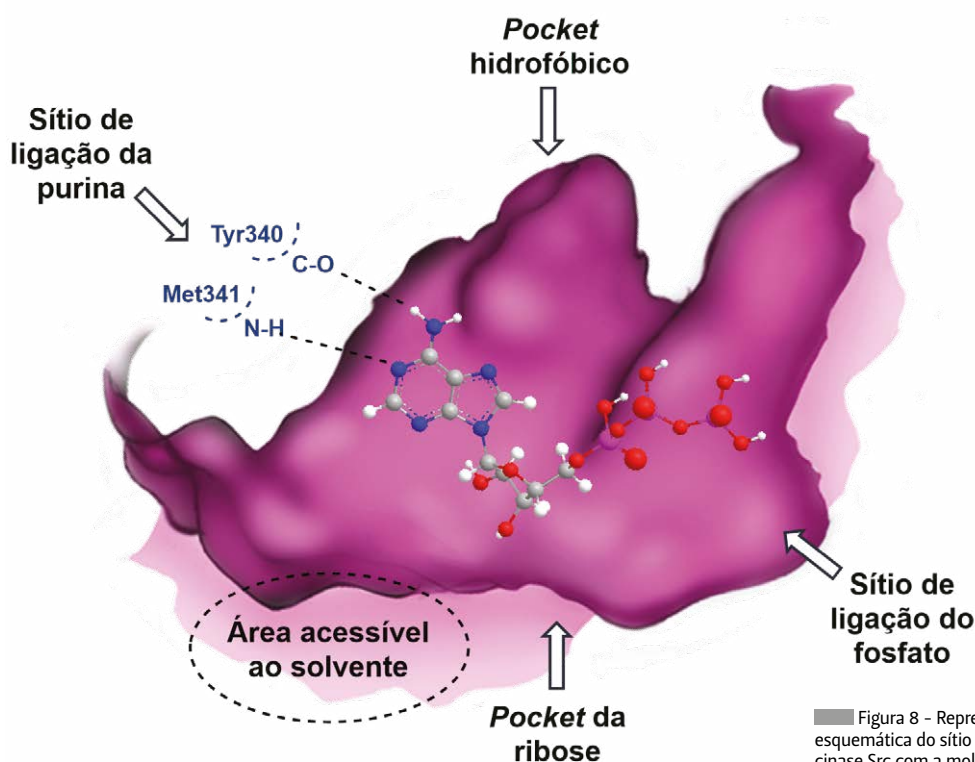


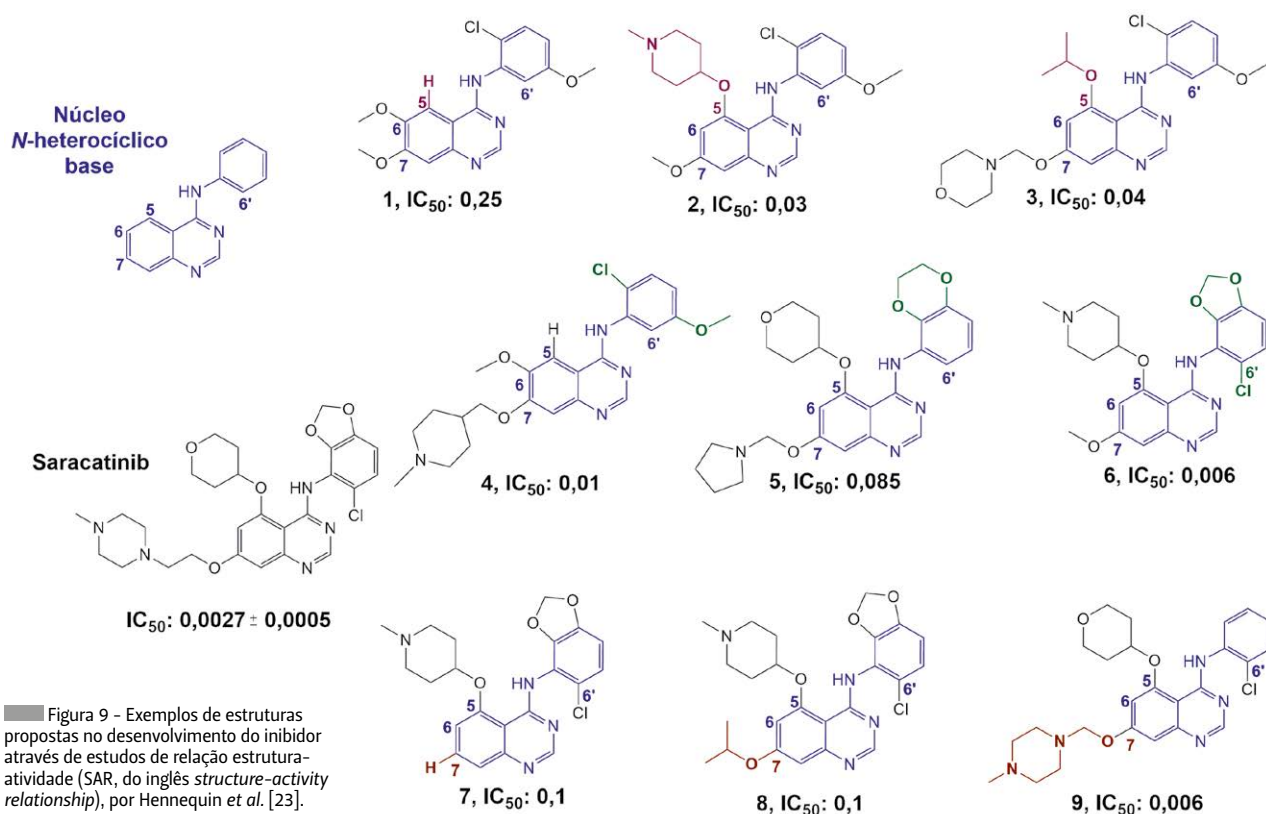
Figura 8 - Representação esquemática do sítio catalítico da cinase Src com a molécula de ATP e respectivas interações fundamentais.

adquirisse uma disposição tridimensional otimizada, que permitisse, não só o acesso ao *pocket*, como um aumento da afinidade à enzima, com natureza química semelhante. Posto isto, foram testados diversos substituintes em C-5, que garantissem diversas características, em termos de flexibilidade, rigidez, linearidade, basicidade e acidez (por exemplo, 1, 2 e 3). Quanto à flexibilidade, os compostos cíclicos demonstraram-se inibidores mais potentes. Adicionalmente, observou-se também que o recurso a heterociclos que contivessem oxigénio, como, por exemplo, o grupo tetra-hidrofuran-3-iloxi, ou nitrogénio, como o grupo (*N*-metilpiperidin-4-il)oxi, aumentaria a potência global da estrutura. Reunindo estas informações, o substituinte otimizado foi alcançado, tratando-se do tetra-hidropiran-4-iloxi.

Posteriormente, foram também testados substituintes do grupo anilina ligado ao núcleo de quinazolina, com o objetivo de aumentar a potência do inibidor. Testaram-se anilinas simples, como metoxianilinas e anilinas bicíclicas, concretamente, benzodioxanos e benzodioxoles (4, 5 e 6, respetivamente). Previu-se também uma possibilidade do substituinte em C-5 distorcer o sítio catalítico da enzima, expandindo a entrada do *pocket* hidrofóbico que iria acomodar, mais facilmente, o grupo anilina.

Por outro lado, os investigadores concluíram que, apesar de o grupo benzodioxole não demonstrar, por si só, tanta potência comparativamente ao benzodioxano, a adição de um átomo de cloro na posição C-6 do anel de 2,3-(metilendioxi)anilina (6) aumentaria bastante a sua potência. Este halogéneo poderia ser substituído por bromo, sem perda de potência, contrariamente à substituição com flúor, que reduziria a mesma.

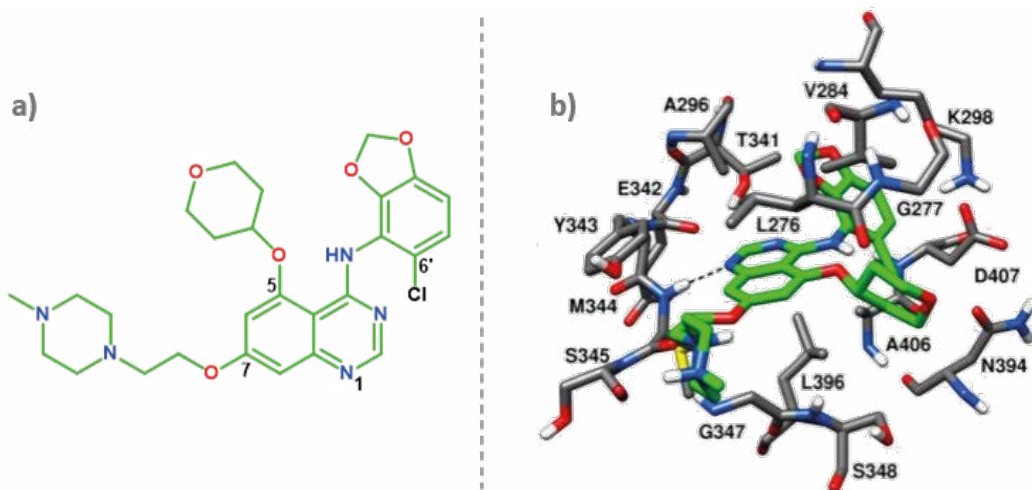
Por fim, verificou-se a variação da potência do inibidor proposto, com introdução de um grupo doador de eletrões na posição C-7 do núcleo de quinazolina (por exemplo, 7, 8 e 9). Esta região da molécula é exposta ao solvente, comprovando-se ser ideal para ancorar cadeias laterais flexíveis que tolerassem grupos hidrofílicos. Foi comprovado que ocorria um aumento de potência consoante o grau de basicidade, e que a mesma diminuía com a adição de um segundo grupo doador na posição C-6. Observou-se também que substituintes ramificados seriam desfavorecidos (8), comparativamente com substituintes de cadeias não ramificadas (9). Como resultado destas observações, selecionou-se o (*N*-metilpiperazin-4-il)etoxi ($pK_a = 7,9$) enquanto substituinte otimizado em C-7.



Cristalografia de raios-X

Através da obtenção da estrutura co-cristalizada do saracatinib complexado à cinase c-Src (Figura 10), é possível observar a ligação à sua conformação inativa. Segundo os estudos de Jha *et al.* [24], o anel de tetra-hidrofurano ocupa o *pocket* da ribose, formando interações hidrofóbicas com os resíduos de Leu276, Val284 (terminal-N) e Leu396 (terminal-C). Verificou-se que a ligação do inibidor origina uma pequena distorção no sítio catalítico do ATP, permitindo uma pequena abertura no *pocket* hidrofóbico, acomodando

assim o anel de benzodioxole. Verificou-se também que o cloro, na posição C-6', estabelece interações lipofílicas com o resíduo de Ala406. Uma interação crucial corresponde à efetuada através de pontes de hidrogénio entre o N-1 do núcleo de quinazolina e o resíduo de Met344. Relativamente à cadeia de piperazina na posição C-7, esta encontra-se numa região exposta ao solvente e o grupo etoxi estabelece interações de Van der Waals com o resíduo de Leu276.



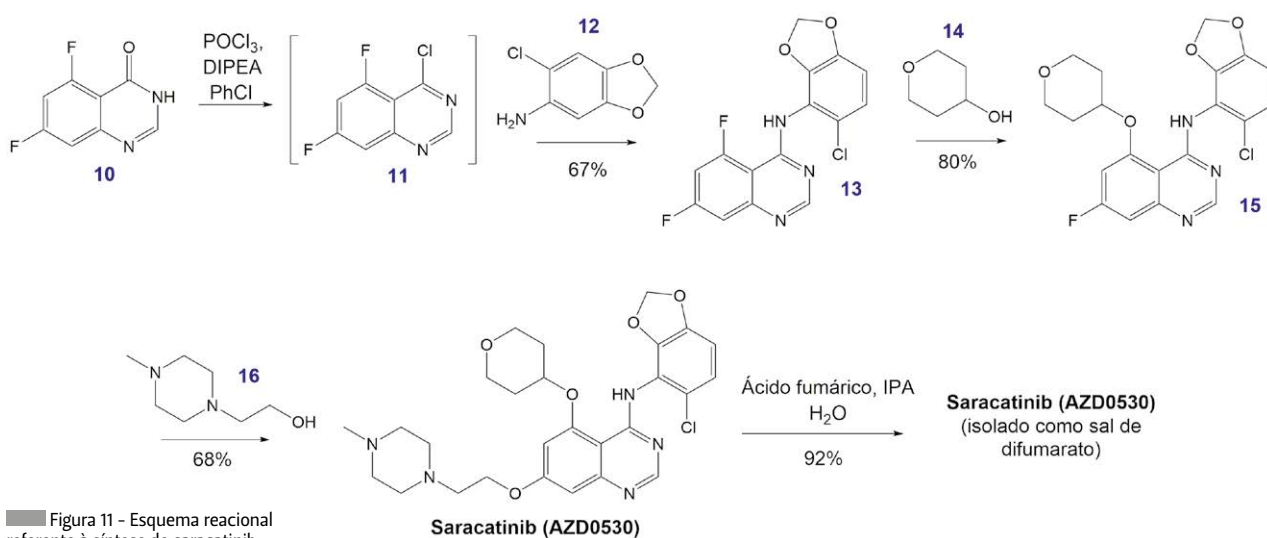


Figura 11 - Esquema reacional referente à síntese do saracatinib. Adaptada de Ford *et al.* [25].

Síntese

A síntese deste inibidor (Figura 11) é geralmente realizada em três etapas: formação da anilinoquinazolina **13**, formação do éter de piranilo **15** e formação final do inibidor. Em primeiro lugar, realiza-se o acoplamento entre a quinazolinona **10** e a anilina **12** através da 4-cloroquinazolinona **11**, com um rendimento de 67%. Seguidamente, dá-se a substituição seletiva do átomo de flúor do C-5 presente em **13** com o tetra-hidropirano **14**. Obtém-se um produto cristalino, éter de piranilo **15**, com um rendimento de 80%. O álcool **16** é adicionado a uma mistura de **15** e *tert*-pentóxido de sódio em 1,2-dietoxietano (DEE). Adiciona-se, de seguida, uma solução de ácido clorídrico com pH entre 7,0-7,6, lentamente. Adiciona-se acetato de etilo e aquece-se a mistura até 60 °C, obtendo-se assim o tri-hidrato de saracatinib com um rendimento de 68%. O produto final é isolado como difumarato, por reação com ácido fumárico, isopropanol (IPA, do inglês *isopropyl alcohol*) e água, com um rendimento de 92%.

Ensaio pré-clínicos

O saracatinib foi inicialmente desenhado para o tratamento de tumores, tendo sido realizados diversos estudos neste sentido. Através de estudos enzimáticos, este demonstrou ser um potente inibidor seletivo da cinase *c*-Src ($IC_{50} = 2,7$ nM) revelando, tal como esperado, que se ligaria ao sítio ativo do ATP através de uma inibição competitiva. Apresenta valores de constante de inibição (K_i) de $8,3 \pm 3,4$ nM e alta potência contra as isoformas da Fyn [26].

Realizaram-se estudos em animais, entre os quais, ratos machos e fêmeas e cães machos (Tabela 1), descritos por Hennequin *et al.* [23] Neste estudo, compararam-se compostos de carácter neutro e básico

de modo a aferir quais os que apresentariam maior potencial como fármacos oralmente biodisponíveis, enquanto inibidores das cinases *c*-Src/Abl, para inibir o crescimento de tumores. Para cada composto estudado foram determinados parâmetros cinéticos, propriedades físico-químicas e perfis de seletividade para diferentes cinases. O saracatinib, com uma cadeia lateral ligeiramente básica ($pK_a = 7,9$), foi o que demonstrou maior potencial enquanto fármaco, de acordo com as características acima mencionadas. Em particular, apresenta propriedades físico-químicas consideravelmente favoráveis, como a sua massa molar ($M = 542$ g mol⁻¹), a sua área de superfície polar ($APS = 106$ Å² molec⁻¹), a sua capacidade de formar ligações por pontes de hidrogénio (possibilidade de estabelecer 11 ligações), o seu número de ligações rotacionáveis (oito ligações) e a sua solubilidade (240 µM a pH 7,4). Estas levam a excelentes valores de biodisponibilidade oral (0,79, 0,92 e > 0,50, em ratos machos e fêmeas e cães machos, respetivamente). O fármaco revelou ainda baixa afinidade para o canal de iões potássio (hERG) e uma excelente seletividade para a enzima *c*-Src (7740-*fold*).

Neste estudo, foi ainda possível verificar que os compostos com cadeia lateral de carácter básico apresentaram valores altos de volume de distribuição (V_d) e que, consequentemente, levaram a elevados valores de tempo de meia-vida ($t_{1/2}$). Assim, para além das propriedades favoráveis já referidas, o saracatinib apresentou um valor elevado de V_d , combinado com um baixo valor de depuração, levando à obtenção de um tempo de meia-vida elevado que foi, posteriormente, confirmado em humanos. Em murganhos transgênicos, levou à redução da fosforilação e agregação da Tau e permitiu, após tratamento durante sete semanas, a

restauração completa da densidade sináptica e, assim, a recuperação dos défices de memória [26]. Em plasma humano, foi reportado um $t_{1/2}$ de 40 horas (entre um e dois dias). A molécula penetra o sistema nervoso central e é detetável no fluido espinal cerebral, tanto em humanos como em murganhos.

Tabela 1 - Parâmetros farmacocinéticos estudados em ratos machos e fêmeas e cães machos.

Propriedades avaliadas	Rato macho ^a	Rato fêmea ^a	Cão macho
$t_{1/2}$ (h)	5-7	5-7	7-19
V_d (L kg ⁻¹)	10	10	11,6 ± 2,5
Cl [(L h ⁻¹ kg ⁻¹)]	1,2	1	0,7 ± 0,2
F (%) ^b	79	92	> 50

^a Doses administradas: via oral, 25 mg kg⁻¹; intravenosamente, 2 mg kg⁻¹.

^b Biodisponibilidade oral.

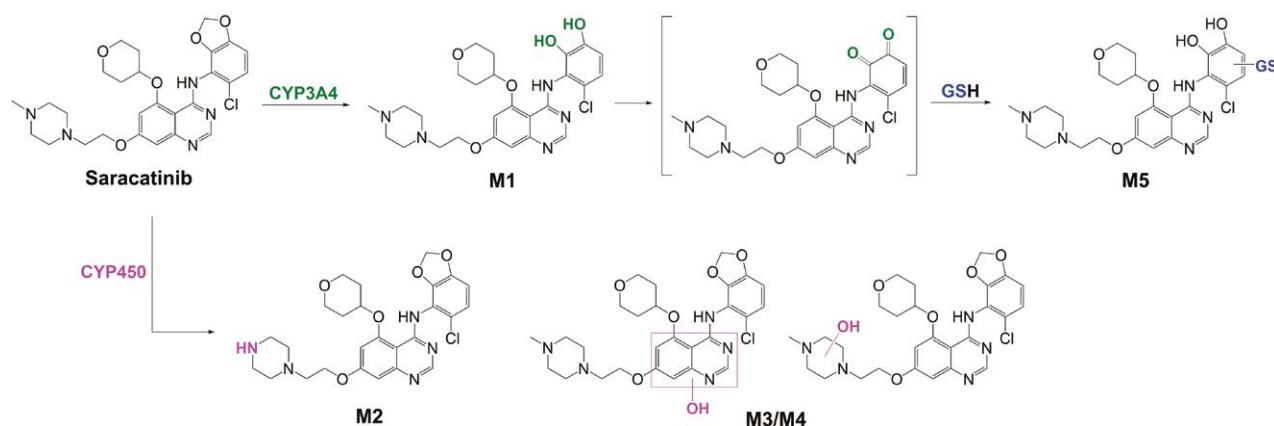
$t_{1/2}$: tempo de meia vida; V_d : volume de distribuição; Cl: depuração; F: biodisponibilidade.

Para se compreenderem os mecanismos que podem levar à toxicidade induzida pela administração do saracatinib, foi realizado um estudo por Chen *et al.* [27] cujo objetivo consistiu na caracterização dos seus metabolitos reativos (Figura 12), identificação de enzimas essenciais do citocromo P450 responsáveis pela sua ativação e elucidação das vias que levam à sua bioativação. Relativamente ao metabolismo do inibidor, existem duas vias possíveis, denominadas como reações de fase I e de fase II. As reações de fase I são caracterizadas pela atuação de enzimas não-específicas (citocromo P450,

CYP450), com adição de características polares ao fármaco em questão (reações de oxidação, de redução e de hidrólise, por exemplo) de modo a aumentarem a sua solubilidade em água e, conseqüentemente, a excreção pelo fígado. As reações de fase II ocorrem maioritariamente no fígado e são caracterizadas pela formação de conjugados (glucoronidos, sulfatos, entre outros), com o objetivo de facilitar ainda mais a excreção do composto. Este fármaco apresenta um grupo 1,3-benzodioxole na sua estrutura, encontrando-se associado a efeitos tóxicos. Uma causa será a desmetilação deste grupo, formando-se catecóis, que são oxidados a quinonas, nomeadamente *orto*-quinonas, compostos altamente reativos que exercem citotoxicidade por se ligarem a nucleófilos de macromoléculas e produzirem espécies oxigenadas reativas. Assim, foram conduzidos ensaios *in vitro* e *in vivo*, que levaram à descoberta de quatro metabolitos oxidativos (Figura 12), nomeadamente, **M1-M4**, assim como um metabolito conjugado de glutatona (GSH), **M5**, cuja formação seria dependente da presença de NADH e enzimas CYP450. Foi ainda descoberto que a isoenzima CYP3A4 apresenta a maior atividade catalítica no mecanismo oxidativo deste fármaco, seguida das enzimas CYP2D6 e CYP1A2.

Este estudo permitiu concluir que a metabolização deste fármaco leva, de facto, à formação de uma *orto*-quinona, tanto *in vitro* como *in vivo*, podendo esta ser uma das responsáveis pelos efeitos secundários registados após a sua administração.

Figura 12 - Principais mecanismos oxidativos do saracatinib. Inicialmente, ocorre a *O*-desalquilação do fármaco provocada pelo CYP3A4 (**M1**) seguida da conjugação de GSH (**M5**). Os restantes metabolitos são transformados através da *N*-desalquilação (**M2**) e hidroxilação (**M3/M4**).



Ensaio clínico

Inicialmente foram realizados estudos de fase I (NCT01864655, em clinicaltrials.gov), controlados por placebo, entre julho de 2013 e março de 2014, nos quais foram reunidos 24 pacientes. Estes pacientes foram divididos em quatro grupos de seis membros aos quais foram administradas, oralmente, diferentes doses do fármaco (placebo, 50 mg, 100 mg e 125 mg), durante quatro semanas. Devido ao número reduzido de participantes e ao reduzido tempo de administração do composto, o objetivo destes estudos consistiu na demonstração da segurança e da tolerância dos pacientes à sua administração. Demonstrou-se que o saracatinib seria bem tolerado e seguro em pacientes com DA moderada, alcançando uma boa penetração no sistema nervoso central com doses de 100 e 125 mg [28].

Devido ao sucesso alcançado nos testes de fase I, prosseguiu-se para os testes de fase IIa (NCT02167256), publicados em julho de 2019, com o objetivo de determinar se a administração do saracatinib teria efeitos terapêuticos na doença, nomeadamente no declínio da taxa metabólica da glucose no cérebro (CMRgl), um biomarcador da DA. Para tal, foram reunidos 159 pacientes aos quais foi administrado saracatinib (100 ou 125 mg), ou placebo, durante 52 semanas. No final do estudo, foram demonstradas a tolerância e segurança na administração destas doses do fármaco. No entanto, em comparação com placebo, não foi demonstrada uma redução na CMRgl nem modificação noutros biomarcadores. Este estudo não foi isento de limitações, pelo que não foi possível determinar todos os efeitos do fármaco, como por exemplo efeitos na redução da fosforilação da proteína Tau. Para além disto, apesar da relativa boa tolerância demonstrada ao fármaco, foram registadas ocorrências de alguns efeitos adversos, nomeadamente efeitos gastrointestinais, que levaram alguns pacientes a desistirem do tratamento antes do final do estudo. Não foi, também, possível testar dosagens mais elevadas em pacientes que apresentassem maior tolerância. Apesar destes resultados aparentemente negativos, a administração do fármaco mostrou, de facto, uma tendência para retardar a redução do volume do hipocampo e da espessura entorrinal [29].

Conclusões

A DA, apesar de comum entre a população, ainda não tem origem completamente conhecida, identificando-se apenas algumas vias celulares que podem levar ao seu desenvolvimento. A investigação na descoberta de um tratamento eficaz para a DA continua em constante desenvolvimento uma vez que as estratégias atuais apenas demonstraram resultados

benéficos quando aplicadas em pacientes numa fase inicial da patologia. Uma das vias mais promissoras para o tratamento consiste na via de sinalização da Fyn que leva, por sua vez, ao aparecimento dos novos neurofibrilares característicos da DA.

O saracatinib é uma estrutura simples e potente que atua como inibidor da Fyn, revelando uma boa atividade ($IC_{50} = 2,7$ nM), com síntese, estruturas de raios-X e de possíveis metabolitos definidas. Obtiveram-se propriedades bastante positivas nos ensaios pré-clínicos, concluindo-se que o fármaco estaria apto para prosseguir para os estudos seguintes, como candidato a terapia alternativa da DA. Os ensaios clínicos demonstraram que, apesar de não terem sido obtidos os resultados esperados quanto à alteração de determinados biomarcadores da DA, a administração deste fármaco foi bem tolerada. Para além disso, demonstrou uma tendência para o retardamento da redução do volume do hipocampo e da espessura entorrinal, concluindo-se que a via da Fyn não deve ser descartada enquanto possibilidade para o tratamento desta neuropatologia. Assim, este fármaco demonstra ser promissor para uma terapia alternativa, apesar de ainda serem necessárias otimizações, com o objetivo de obter um composto seletivo, potente e eficaz, com o nível mínimo de toxicidade.

Por fim, realça-se que a descoberta de um fármaco que atue de forma eficaz numa via que leve ao desenvolvimento da DA, e não nos sintomas, irá provocar uma mudança no paradigma do desenvolvimento de fármacos para esta doença. Espera-se que uma descoberta revolucionária traga melhorias tanto nos cuidados de saúde, como na qualidade de vida dos pacientes afetados por esta neuropatologia.

Agradecimentos

As autoras agradecem o apoio e orientação prestados pela Professora Doutora Maria Manuel Marques no âmbito do desenvolvimento deste trabalho na unidade curricular de Química Medicinal do Mestrado em Química Bioorgânica da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.

Referências

- [1] J. Folch, D. Petrov, M. Ettcheto, S. Abad, E. Sánchez-López, M. L. García, J. Olloquequi, C. Beas-Zarate, C. Auladell, A. Camins, *Neural Plast.* **2016**, *2*, 1-15. DOI: 10.1155/2016/8501693.
- [2] A. Morsy, P. C. Trippier, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 4252-4264. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01530.
- [3] N. V. Gorantla, R. Das, E. Balaraman, S. Chinnathambi, *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *156*, 1359-1365. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.176.
- [4] A. Al Mamun, Md. S. Uddin, B. Mathew, G. Md Ashraf, *Neural Regen. Res.* **2020**, *15*, 1417-1420. DOI: 10.4103/1673-5374.274329.
- [5] Alzheimer's Association Report, *Alzheimer's Dement.* **2020**, *16*, 391-460. DOI: 10.1002/alz.12068.
- [6] M. Vaz, S. Silvestre, *Eur. J. Pharmacol.* **2020**, *887*, 173554-173567. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173554.
- [7] J. Hardy, *J. Alzheimers Dis.* **2006**, *9*, 151-153. DOI: 10.3233/jad-2006-9s317.
- [8] N. Foroutan, R. B. Hopkins, J.-E. Tarride, I. D. Florez, M. Levine, *Clin. Invest. Med.* **2019**, *42*, E53-E65. DOI: 10.25011/cim.v42i1.32393.
- [9] F. Panza, M. Lozupone, V. Solfrizzi, R. Sardone, C. Piccininni, V. Dibello, R. Stallone, G. Giannelli, A. Bellomo, A. Greco, A. Daniele, D. Seripa, G. Logroscino, B. P. Imbimbo, *Expert Rev. Neurother.* **2018**, *18*, 847-857. DOI: 10.1080/14737175.2018.1531706.
- [10] K. Yang, J. Belrose, C. H. Trepanier, G. Lei, M. F. Jackson, J. F. MacDonald, *J. Alzheimers Dis.* **2011**, *27*, 243-252. DOI: 10.3233/JAD-2011-110353.
- [11] H. B. Nygaard, C. H. van Dyck, S. M. Strittmatter, *Alzheimers Res. Ther.* **2014**, *6*, 1-8. DOI: 10.1186/alzrt238.
- [12] P. Baas, A. N. Rao, A. J. Matamoros, L. Leo, *Cytoskeleton.* **2016**, *73*, 442-460. DOI: 10.1002/cm.21286.
- [13] A. M. de Matos, M. T. Blázquez-Sánchez, A. Bento-Oliveira, R. F. M. de Almeida, R. Nunes, P. E. M. Lopes, M. Machuqueiro, J. S. Cristóvão, C. M. Gomes, C. S. Souza, I. G. El Idrissi, N. A. Colabufo, A. Diniz, F. Marcelo, M. C. Oliveira, Ó. López, J. G. Fernandez-Bolaños, P. Dätwyler, B. Ernst, K. Ning, C. Garwood, B. Chen, A. P. Rauter, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 11663-11690. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00841.
- [14] R. Sopko, O. Golonzhka, J. Arndt, C. Quan, J. Czerkowicz, A. Cameron, B. Smith, Y. Murugesan, G. Gibbons, S.-J. Kim, J. Q. Trojanowski, V. M. Y. Lee, K. R. Brunden, D. L. Graham, P. H. Weinreb, H. Hering, *Neurobiol. Dis.* **2020**, *146*, 1-54. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105120.
- [15] P. Novak, N. Zilka, M. Zilkova, B. Kovacech, R. Skrabana, M. Ondrus, L. Fialova, E. Kontsekova, M. Otto, M. Novak, *J. Prev. Alzheimers Dis.* **2019**, *6*, 63-69. DOI: 10.14283/jpad.2018.45.
- [16] A. D. Alonso, L. S. Cohen, C. Corbo, V. Morozova, A. Elidrissi, G. Phillips, F. E. Kleiman, *Front. Cell. Neurosci.* **2018**, *12*, 1-11. DOI: 10.3389/fncel.2018.00338.
- [17] T. Pillaiyar, S. Meenakshisundaram, M. Manickam, *Drug Discov. Today.* **2020**, *25*, 668-688. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.01.015.
- [18] S. Schenone, C. Brullo, F. Musumeci, M. Biava, F. Falchi, M. Botta, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 2921-2942. DOI: 10.2174/092986711796150531.
- [19] R. Roskoski Jr, *Pharmacol. Res.* **2015**, *94*, 9-25. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.01.003.
- [20] D. E. Shvartsman, J. C. Donaldson, B. Diaz, O. Gutman, G. S. Martin, Y. I. Henis, *J. Cell Biol.* **2007**, *178*, 675-686. DOI: 10.1083/jcb.200701133.
- [21] W. I. Tou, C. Y.-C. Chen, *PLoS One* **2012**, *7*, e33728-e33743. DOI: 10.1371/journal.pone.0033728.
- [22] J. G. Kettle, D. M. Wilson, *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 1596-1608. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.06.007.
- [23] L. F. Hennequin, J. Allen, J. Breed, J. Curwen, M. Fennell, T. P. Green, C. L.-van der Brempt, R. Morgentin, R. A. Norman, A. Olivier, L. Otterbein, P. A. Plé, N. Warin, G. Costello, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6465-6488. DOI: 10.1021/jm060434q.
- [24] V. Jha, M. Macchia, T. Tuccinardi, G. Poli, *Cancers* **2020**, *12*, 2327-2363. DOI: 10.3390/cancers12082327.
- [25] J. G. Ford, A. O'Kearney-McMullan, S. M. Pointon, L. Powell, P. S. Siedlecki, M. Purdie, J. Withnall, P. O. F. Wood, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1088-1093. DOI: 10.1021/op100163m.
- [26] A. C. Kaufman, S. V. Salazar, L. T. Haas, J. Yang, M. A. Kostylev, A. T. Jeng, S. A. Robinson, E. C. Gunther, C. H. van Dyck, H. B. Nygaard, S. M. Strittmatter, *Ann. Neurol.* **2015**, *77*, 1-40. DOI: 10.1002/ana.24394.
- [27] J. Chen, Y. Peng, J. Zheng, *Chem. Res. in Toxicol.* **2016**, *29*, 1835-1842. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.6b00242.
- [28] H. B. Nygaard, A. F. Wagner, G. S. Bowen, S. P. Good, M. G. MacAvoy, K. A. Strittmatter, A. C. Kaufman, B. J. Rosenberg, T. S.-Konno, P. Varma, K. Chen, A. J. Koleske, E. M. Reiman, S. M. Strittmatter, C. H. van Dyck, *Alzheimers Res. Ther.* **2015**, *7*, 35-46. DOI: 10.1186/s13195-015-0119-0.
- [29] C. H. van Dyck, H. B. Nygaard, K. Chen, M. C. Donohue, R. Raman, R. A. Rissman, J. B. Brewer, R. A. Koeppe, T. W. Chow, M. S. Rafii, D. Gessert, J. Choi, R. S. Turner, J. A. Kaye, S. A. Gale, E. M. Reiman, P. S. Aisen, *JAMA Neurol.* **2019**, *76*, 1219-1229. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2050.

>

Ana Rita Reis

Departamento de Química, NOVA School of Science and Technology, Universidade Nova de Lisboa.

Ana Rita Reis é licenciada em Química pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (2017-2020) e encontra-se no segundo ano de Mestrado em Química Bioorgânica pela NOVA School of Science and Technology, na Universidade NOVA de Lisboa. Realiza, de momento, a tese na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa com o tema "Sensing of biorelevant molecules with metal-organic framework films". Possui, como áreas de maior interesse, a química orgânica, a química inorgânica e a química organometálica.

ar.reis@campus.fct.unl.pt

ORCID.org/0000-0001-9252-7050

>

Catarina Maria

Departamento de Química, NOVA School of Science and Technology, Universidade Nova de Lisboa.

Catarina Maria é licenciada em Química pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (2017-2020), encontrando-se no segundo ano de Mestrado em Química Bioorgânica pela NOVA School of Science and Technology, na Universidade NOVA de Lisboa. De momento, realiza a tese de mestrado na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa com o tema "Exploring synthetic approaches of purine nucleosides as potential copper chelators and cholinesterase inhibitors". Possui, como áreas de maior interesse, a química orgânica, a química dos glúcidos e a química medicinal.

c.maria@campus.fct.unl.pt

ORCID.org/0000-0002-5693-0229

Retrossíntese: Uma Ferramenta Fundamental para a Construção de Novos Caminhos Sintéticos

>
A. Sofia Santos*
Diogo Poeira
Nuno Viduedo

Retrosynthesis: A Novel Tool to Attain New and Improved Synthetic Pathways.

Since the first synthesis of a molecule in a laboratory, in 1828, organic synthesis has evolved to be one of the key subjects when scientists look for smart ways to construct scaffolds with biological interest. Retrosynthetic analysis is an instrument of chemical analysis that allows solving synthetic planning challenges, in a way to generate possible pathways to obtain a key compound, discover the appropriate starting materials and evaluate associated challenges. To organic chemists, this is an essential tool that allows the development of concise planning so only the most promising synthetic pathways are tested experimentally. Herein we describe the challenges and conclusions of three organic chemists that participated on the First Portuguese Retrosynthetic Competition to access a key molecule: shinorine.

Desde a primeira síntese de uma molécula em laboratório em 1828, a síntese orgânica tem evoluído de forma crescente e é hoje em dia a principal área em que se focam os cientistas que procurem a construção inteligente de moléculas com interesse biológico. A análise retrossintética é um instrumento de análise química que permite a resolução de problemas de planeamento sintético, de forma a gerar caminhos possíveis para atingir uma determinada molécula-alvo, descobrir materiais de partida e ainda avaliar os possíveis desafios envolvidos. Para os químicos orgânicos, esta é uma ferramenta fundamental que permite fazer um planeamento conciso para que apenas sejam testados experimentalmente os caminhos sintéticos que se apresentam como mais viáveis. Assim, neste artigo descrevemos os desafios e conclusões de três químicos orgânicos após participarem numa competição de retrossíntese para obter uma molécula-alvo: a shinorine.

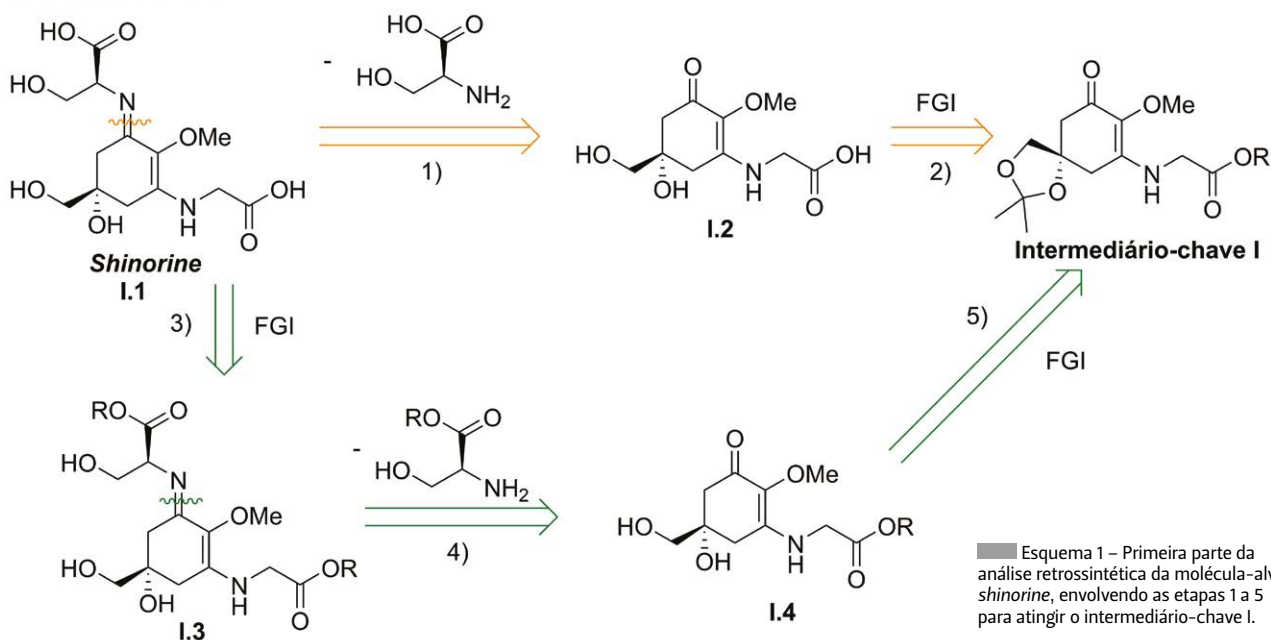
Introdução

A química, por definição, é a ciência que estuda a estrutura, as propriedades e a transformação da matéria. A química está em tudo o que fazemos, em todas as nossas ações. Um longo suspiro à beira-mar, uma bela refeição com a família ou uma cansativa partida de futebol com os amigos são tudo processos que requerem infindáveis reações químicas. Fundamentalmente, o simples ato de existir é química, visto que o nosso corpo não é mais do que um conjunto gigantesco de moléculas organizadas de forma mecanizada.

Por tudo isto, é fácil apercebermo-nos da importância da química nas nossas vidas. E na melhoria da qualidade de vida que temos vindo a sentir nos últimos 100 anos, terá assim tanta importância? A penicilina, o primeiro antibiótico a ser utilizado com sucesso, e

muitos outros medicamentos, tornaram possível a diminuição, de forma acentuada, da incidência de muitas patologias que outrora dizimaram populações; o policloreto de vinilo (PVC), que apesar da má reputação, é usado eficazmente como material isolante para fios elétricos e que permitiu uma redução brusca nos incêndios, salvando muitas vidas; os pesticidas, que com um uso controlado permitem a existência de alimentos, livres de doenças, de modo a suprir as necessidades da população mundial [1]. E esta lista seria interminável. As grandes melhorias na qualidade de vida dos últimos anos levam-nos sempre até novas moléculas, criadas por químicos. A química, nesta perspetiva, é uma ciência que, em virtude da enorme complexidade e diversidade de moléculas, exige criatividade [1].

MOLÉCULA-ALVO



Esquema 1 – Primeira parte da análise retrossintética da molécula-alvo *shinorine*, envolvendo as etapas 1 a 5 para atingir o intermediário-chave I.

Com este intuito, os químicos de síntese foram desenvolvendo ao longo do tempo técnicas que permitiram estimular esta criatividade. Surgiu então a análise retrossintética como uma ferramenta fundamental para o planeamento das reações de síntese química [2]. Esta abordagem permite que os cientistas comecem o seu raciocínio pela molécula que pretendem sintetizar, quebrando-a através de uma série de desconexões químicas lógicas, até que seja possível atingir materiais de partida disponíveis comercialmente [3]. Por outras palavras, a retrossíntese permite que os cientistas pensem de um modo inverso, partindo de uma molécula-alvo, normalmente com uma estrutura bastante complexa, desconstruindo-a, até que se encontrem por fim precursores mais simples [4]. Cada desconexão resulta em sintões, que não são mais do que estruturas hipotéticas que representam, de certa forma, potenciais reagentes e que facilitam a escolha destes para a construção de uma futura via sintética [2]. Outra possibilidade pertinente nesta análise é a interconversão de grupos funcionais que, como o nome indica, designa a alteração lógica de um grupo funcional por outro [3]. Este processo retrossintético é muito adequado para descobrir diferentes caminhos sintéticos e compará-los de uma forma lógica e direta, facilitando a escolha da via sintética mais vantajosa.

Retrossíntese da *shinorine*

De modo a incentivar o uso desta ferramenta sintética por parte da comunidade científica mais jovem,

surgiu em 2020 a primeira competição nacional de retrossíntese, organizada pela SPQ e patrocinada pela Bial. O objetivo foi o desenvolvimento de uma retrossíntese, e respetiva síntese, para a *shinorine*, uma molécula com propriedades interessantes para a indústria farmacêutica. Esta competição contou com a participação de vários grupos de jovens químicos das mais variadas regiões do nosso país, sendo que quatro destes grupos foram selecionados para a fase final que teve lugar no evento 7PYChem (7th Portuguese Young Chemists Meeting). O grupo Émanems, constituído pelos autores deste artigo, Ana Sofia Santos, Diogo Poeira e Nuno Viduedo, foram os vencedores deste concurso.

Este grupo propôs um plano sintético que tinha como material de partida o ácido D-(-)-quinico, um composto natural obtido a partir de algumas plantas, nomeadamente do eucalipto, cinchona e planta do café. Sendo um produto relativamente abundante e economicamente acessível, apresentou-se como um precursor de excelência para a síntese da *shinorine*. Além disto, é um composto pertencente à chamada *chiral-pool*, uma biblioteca de compostos naturais quirais. Para além das vantagens já demonstradas, o ácido D-(-)-quinico possui a estereoquímica desejada no carbono quaternário endocíclico. De forma a explicar quais as desconexões envolvidas na obtenção da molécula-alvo, foi desenvolvido um plano retrossintético baseado em dois intermediários-chave I e II, que contempla também os diversos desafios associados.

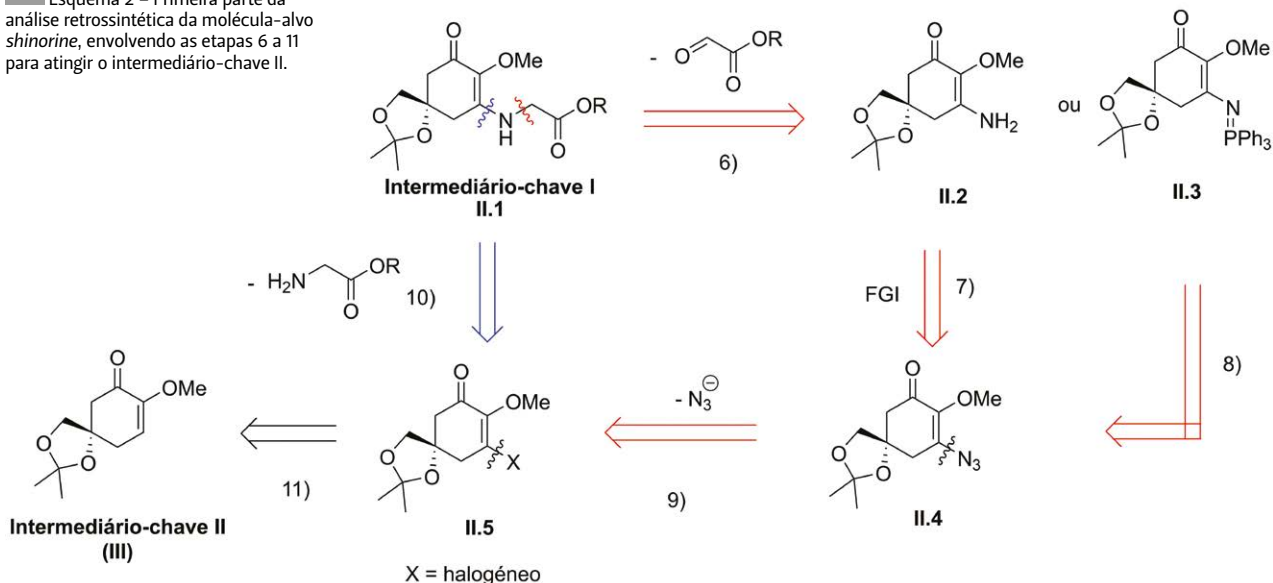
Esta proposta inicia-se pelas desconexões pro-

postas para a formação do intermediário-chave I (Esquema 1). Para a formação deste intermediário foram tidas em conta duas linhas retrossintéticas, representadas pelas cores laranja e verde. Se o caminho retrossintético escolhido for o indicado a laranja (etapas 1 e 2), na etapa 1 a desconexão implica ter como sintões a L-serina e a respetiva cetona α,β -insaturada (I.2) [5–7]. Na etapa 2 a desconexão envolve uma interconversão de grupo funcional (FGI, do inglês *Functional Group Interconversion*), sendo que os grupos álcool ficam protegidos na forma de éteres cíclicos, formando o acetonídeo e o grupo carboxilo encontra-se protegido na forma de éster metílico, resultando assim no intermediário-chave I [8,9]. Se, por outro lado, o caminho escolhido for o indicado a verde (etapas 3–5), a etapa 3 irá ser adotada, envolvendo uma interconversão dos grupos carboxilo a éster metílico, envolvendo um processo de hidrólise [10]. Na etapa 4 esta desconexão implica ter como sintões a L-serina e respetiva cetona α,β -insaturada (I.4) [5,6]. Por fim, a etapa 5 envolve uma FGI de éster para ácido carboxílico. De acordo com este passo, irá ocorrer no intermediário-chave I a quebra do acetonídeo, resultando na respetiva desproteção dos grupos álcool. É possível que ocorra esta transformação sem comprometer a proteção do ácido (que se encontra na forma de éster) em condições ácidas específicas [11].

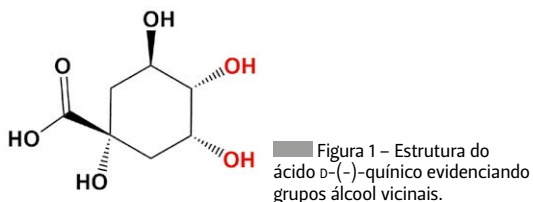
Após a formação do intermediário **II.1**, existem duas possíveis desconexões (assinaladas a vermelho e azul) que envolvem a quebra da ligação nitrogénio-carbono (Esquema 2). O caminho retrossintético indicado a vermelho começa pela

etapa 6, implicando ter como sintão o composto **II.2** com o grupo amina ou o composto **II.3** com o grupo amina ligado duplamente à trifenilfosfina. Tanto o composto **II.2** como o composto **II.3** devem estar devidamente protegidos com um acetonídeo, aquando do acoplamento, de modo a evitar reações laterais com os grupos hidroxilo [12]. Ao usar o composto **II.3** é possível garantir o acoplamento e redução suave da amida gerada de modo a obter o composto pretendido (**II.1**) [13,14]. De seguida, na etapa 7 o composto **II.2**, que possui um grupo amina, pode sofrer uma FGI dando origem ao composto **II.4** com o grupo azida. Se a desconexão passar pelo composto **II.2**, uma aminação reductiva seletiva do grupo azida deve acontecer de modo a assegurar compatibilidade com a presença da cetona e do grupo hidroxilo [15–18]. Na etapa 8, o composto **II.3** pode também ser obtido através do composto **II.4** por reação do grupo azida com a trifenilfosfina [13,14]. Na etapa 9, a desconexão exemplificada implica ter como sintão o composto **II.5** funcionalizado com um halogéneo envolvendo transformação deste grupo em azida por adição 1,4 a uma cetona α,β -insaturada [16,19,20]. Se, por outro lado, o caminho retrossintético a seguir for o indicado a azul, a etapa 10 deve ser a efetuada, envolvendo a desconexão direta do composto **II.1** resultando no composto **II.5** que possui um halogéneo, que pode depois ser acoplado à metil ou etilglicina por reação com uma base [21]. Na etapa 11 ambos os caminhos levam a formação do intermediário **II.5** sendo possível gerá-lo através de uma reação de halogenação do intermediário-chave II [22].

Esquema 2 – Primeira parte da análise retrossintética da molécula-alvo *shinorine*, envolvendo as etapas 6 a 11 para atingir o intermediário-chave II.



A desconexão retrossintética para a formação do intermediário-chave II (**III**) foi proposta através de dois métodos, em ambos obtendo-se o ácido D-(-)-quínicico. Uma das maiores dificuldades encontrada em ambos os métodos passa pela diferenciação dos álcoois vicinais representados a vermelho na Figura 1.



Em cada um dos métodos propostos está representada uma solução diferente para esta questão. Um outro problema reside na formação da dupla ligação endocíclica sem que possa haver tautomerismo cetona-enólico, o que implicaria que seria impossível a diferenciação do carbonilo obtido daquele já existente, como exemplificado no Esquema 3.

De modo a evitar este problema e também a introdução de grupos protetores de grupos cetona que implicariam mais passos reacionais, é sugerida em ambos os métodos a metilação do álcool adjacente ao carbonilo o mais cedo possível. Assim, os métodos propostos são representados como método A e método B, tendo estas duas vias retrossintéticas diversas abordagens para responder aos desafios que podem surgir na obtenção da molécula desejada.

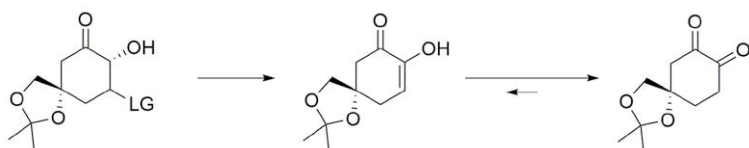
Adotando o método A, a etapa 12 consiste na FGI da dupla ligação endocíclica para o brometo **III.1** (Esquema 4). Esta dupla ligação poderá ser obtida através de uma reação de eliminação, como reportado [14]. No passo seguinte, etapa 13, está representada uma interconversão do grupo funcional cetona para álcool. Esta cetona poderá ser obtida através de uma simples oxidação com um agente oxidante de álcoois como o periodinano de Dess-Martin [23] ou o dicromato de dipiridínio [24]. De seguida, na etapa 14, para a síntese do produto desejado será necessária a proteção dos álcoois primário e terciário do intermediário **III.3**. Tal pode ser realizado através da formação do acetonídeo **III.2**. Nesta etapa está representada a desconexão entre ambos os álcoois e o sintão utilizado na formação do acetonídeo, que corresponde à acetona ou derivado, como o 2,2-dimetoxipropano [25]. Na etapa 15 está representada uma interconversão de grupo funcional de dois álcoois para uma lactona. Para a obtenção do intermediário **III.3**,

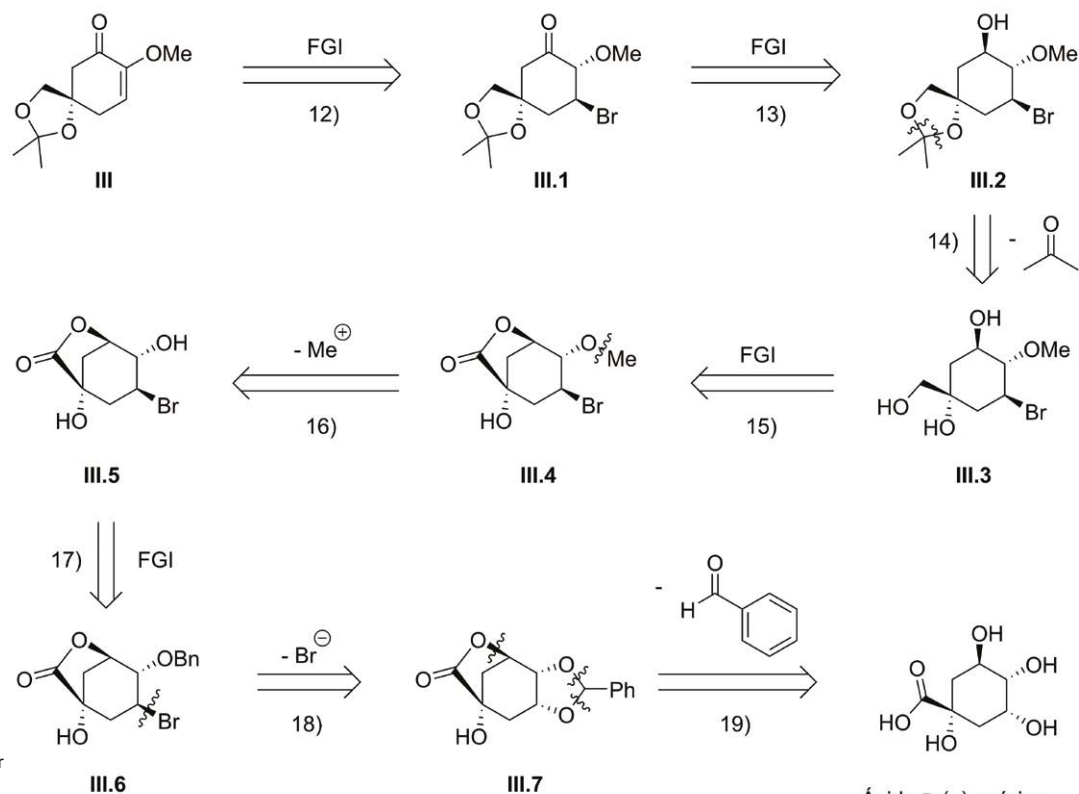
a lactona **III.4** deverá ser reduzida usando um agente redutor como o boro-hidreto de sódio [26] ou o hidreto de alumínio e lítio [27]. De acordo com a literatura não parece haver problemas na presença do álcool terciário desprotegido. No entanto, se for observada interferência deste grupo na reação, este poderá ser protegido (por exemplo, com um grupo silano [28] ou benzilo [29] antes da etapa 18). De seguida, a etapa 16 implica a desconexão de **III.4** para **III.5** envolvendo a formação do sintão álcool secundário e o ião metilo (usando um agente metilante como o iodometano, o diazometano ou o MeOTf). Na presença do álcool terciário, deverá ser realizada uma reação seletiva de modo a evitar a sua metilação [30]. Novamente, poderá existir interferência deste grupo na reação, que será evitada com a sua proteção (por exemplo com um grupo silano [28] ou benzilo [29]) antes da etapa 18. Na etapa 17 é feita uma FGI do álcool **III.5** para o éster **III.6**. Na desproteção (hidrólise) do éster para o álcool é possível que ocorra também a quebra da lactona, no entanto esta deverá voltar a formar-se [31,32]. Se tal não acontecer, o processo de lactonização poderá ser repetido [13,29,33,34]. Na etapa 18, o passo chave do método A, a desconexão do ião brometo leva à formação do intermediário **III.7** como reportado na literatura [35]. Este intermediário dá origem ao intermediário **III.6** através da reação com *N*-bromosuccinimida e AIBN com um rendimento bastante elevado e excelente seletividade. Na desconexão final representada na etapa 19, o primeiro passo sintético implica a proteção dos álcoois vicinais e a formação da lactona [13,29]. Ambas as reações ocorrem no mesmo passo: a catálise ácida necessária para a proteção dos álcoois vicinais implica a reação entre o ácido carboxílico e o álcool que se encontra para o mesmo lado. Dada a proximidade de ambos os grupos funcionais, e o facto de a reação ser intramolecular, a lactonização é bastante favorecida. Seguidamente a este passo sintético, se necessário, poderá efetuar-se a proteção do álcool terciário [28,29].

Se, por outro lado, o método B for o escolhido, o primeiro passo a adotar é a etapa 20, um dos passos chaves do método B, envolvendo a FGI do intermediário **III** para o álcool **III.8** (Esquema 5). Esta transformação poderá ser realizada através de uma eliminação, por exemplo com a transformação do álcool num bom grupo de saída como o triflato [36] ou o mesilo [37].

Na etapa 21, o outro passo chave do método B, a desconexão aqui representada implica uma metilação seletiva do álcool adjacente à cetona do intermediário **III.9**. Embora tal reação apenas tenha sido observada com rendimentos razoáveis para substratos semelhantes, permite uma seletividade para o álcool adjacente ao carbonilo, evitando imensos passos reacionais. A metilação seletiva pode ser obtida através do uso de um agente metilante na presença de sais de prata [36,38] ou óxido de dibutil-estanho [39,40].

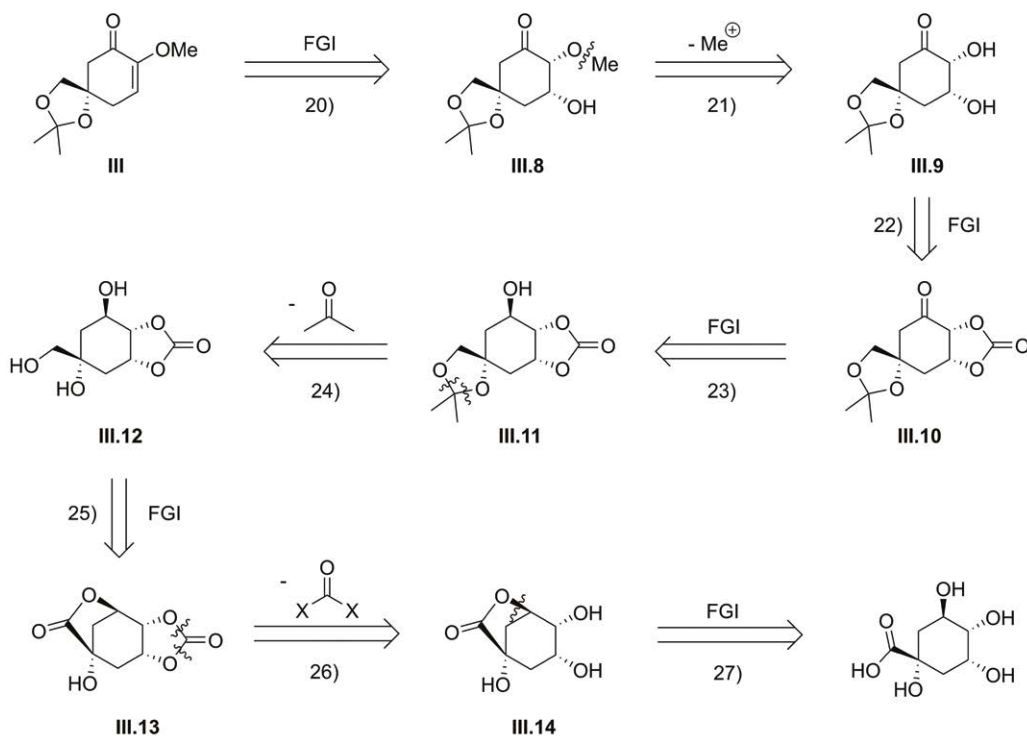
Esquema 3 – Equilíbrio tautomérico da forma cetona-enólica.



Método A - via intermediário-chave II (Estrutura III):

Esquema 4 - Segunda parte da análise retró sintética da molécula-alvo *shinorine*, envolvendo o Método A para atingir o material de partida ácido D-(-)-quínico.

Ácido D-(-)-quínico
100 g = 139 € (Sigma-Aldrich)

Método B - via intermediário-chave II (Estrutura III):

Esquema 5 - Segunda parte da análise retró sintética da molécula-alvo *shinorine*, envolvendo o método B para atingir o material de partida ácido D-(-)-quínico.

Ácido D-(-)-quínico
100 g = 139 € (Sigma-Aldrich)

Na etapa 22 está representada uma interconversão de grupo funcional dos álcoois vicinais no intermediário **III.9** para o carbonato **III.10**. Isto implica a desproteção do carbonato, sendo esta realizada facilmente em meio básico (ex. hidróxido de lítio) [41]. Uma vez que este grupo protetor pode ser removido em meio básico, não há o risco de remover também o acetoneo (removido em meio ácido). Exatamente como na etapa 13, na etapa 23 está representada uma FGI de uma cetona para um álcool. Esta cetona poderá ser obtida através de uma simples oxidação com um agente oxidante de álcoois como o periodinano de Dess-Martin [42] ou o dicromato de dipiridínio [24]. Tal como proposto na etapa 14, na etapa 24 está representada a desconexão entre ambos os álcoois e o sintão utilizado na formação do acetoneo que corresponde à cetona ou derivado como o 2,2-dimetoxipropano [25].

Como proposto na etapa 15, no passo 25 está representada uma FGI de dois álcoois para uma lactona. Para a obtenção do intermediário **III.12**, a lactona **III.13** deverá ser reduzida. Tal pode ser realizado com um agente redutor como o boro-hidreto de sódio [26] ou o hidreto de alumínio e lítio [27]. Mais uma vez, a presença do álcool terciário desprotegido poderá causar problemas, embora estes não tenham sido verificados na literatura. Caso aconteça, este poderá ser protegido (por exemplo com um grupo silano [28] ou benzilo [29]) antes da etapa 18. Na etapa 26 é feita a desconexão entre os álcoois vicinais e o sintão que dá origem ao carbonato. Para a introdução deste grupo protetor poderá ser usado o CDI (carbonildiimidazole) [43] ou o trifosgénio [41]. Finalmente, a etapa 27 engloba a desconexão final, onde está representado o primeiro passo sintético: a formação da lactona. Ao contrário do que acontece na etapa 19, aqui apenas é obtida a lactona sem recorrer ao uso de grupos protetores. Tal é conseguido facilmente com uma simples catálise ácida com ácido *p*-toluenossulfónico [33] ou uma resina de troca iónica Amberlyst® [34].

Apesar de promissora, esta proposta apresenta alguns desafios relacionados com a estabilidade dos diversos intermediários e compostos isolados, uma vez que as diversas moléculas são propensas a aromatização. Algo não explorado nesta proposta com bastante potencial são ainda as vias quimioenzimáticas, que poderiam resolver problemas a nível de estabilidade dos materiais de partida através do uso de condições mais suaves.

Conclusões

Neste artigo é apresentada uma proposta retrosintética para a obtenção da *shinorine* a partir do ácido D-(-)-quínico. Esta proposta foi baseada na

análise de métodos sintéticos já reportados para compostos quimicamente semelhantes aos intermediários também propostos. A utilização do ácido D-(-)-quínico como ponto de partida desta síntese prende-se com vantagens bastante relevantes, tais como o baixo preço deste composto, a presença de um carbono quiral já com a estereoquímica desejada e relativa semelhança química com a *shinorine*.

Embora otimista, esta proposta apresenta algumas limitações, tais como a proposta de reações tipicamente realizadas em temperaturas elevadas (nomeadamente a formação da imina a partir da cetona **I.2**), reações de eliminação (no caso da obtenção de **III**) ou reações de desproteção (para a obtenção **I.4** ou **I.3**) que poderiam possivelmente causar a aromatização. A metilação seletiva é também um dos passos cruciais nesta síntese, não existindo uma forma direta ou “fácil” de realizar esta transformação nos intermediários aqui apresentados.

Para finalizar, a promoção deste tipo de iniciativas, em formato de competição, fomenta o pensamento crítico e permite estabelecer uma ligação entre conceitos apreendidos no decorrer da formação académica e a resolução de problemas sintéticos reais.

Agradecimentos

Um agradecimento especial à Sociedade Portuguesa de Química e à empresa Bial pela atribuição do prémio da primeira competição de retrosíntese em Portugal. Um agradecimento também aos orientadores que têm acompanhado o nosso percurso académico, o Professor Artur Silva, a Professora Maria Manuel Marques e a Professora Beatriz Royo.

Referências

- [1] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2nd ed., Oxford University Press, **2012**.
- [2] E. J. Corey, *Chem. Nat. Prod.*, Elsevier, **1967**, 19-37.
- [3] E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 111-133. DOI: 10.1039/CS9881700111.
- [4] S. V. McCowen, N. A. Doering, R. Sarpong, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 7538-7552. DOI: 10.1039/D0SC01441A.
- [5] J. M. I. Neef, J. Verweij, H. G. J. Hirs, E. de Vroom, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11905-11914. DOI: 10.1016/0040-4020(96)00709-0.
- [6] T. Yao, P. Xu, X. Xu, *Dalton Trans.* **2019**, 48, 7743-7754. DOI: 10.1039/C9DT01035A.
- [7] J. L. S. Jeffrey, D. Hillman, R. S. Orugunty, *Differentially Protected Orthogonal Lanthione Technology*, US 2007/0037963A1, **2007**.
- [8] W. Van Brabant, M. Vanwalleghem, M. D'Hooghe, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7083-7086. DOI: 10.1021/jo0608319.
- [9] T. Linnanen, S. Nanduri, R. Ujjinamatada, S. Rajagopalan, S. Mukherjee, *Protein Kinase Inhibitors*, WO 2013/053983A1, **2013**.
- [10] R. J. DeVita, R. Bochis, A. J. Frontier, A. Kotliar, M. H. Fisher, W. R. Schoen, M. J. Wyratt, K. Cheng, W. W. S. Chan, B. Butler, T. M. Jacks, G. J. Hickey, K. D. Schlem, K. Leung, Z. Chen, S. H. L. Chiu, W. P. Feeney, P. K. Cunningham, R. G. Smith, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1716-1728. DOI: 10.1021/jm970816j.
- [11] R. F. Valeev, R. F. Bikzhanov, N. Z. Yagafarov, M. S. Miftakhov, *Tetrahedron* **2012**, 68, 6868-6872. DOI: 10.1016/j.tet.2012.06.020.
- [12] E. Dupont-Passelaigue, S. Mialhe, J.-P. Rieu, D. Junquero, K. Valeille, *Derivatives of 2H Pyridazin-3-Ones, Their Preparation and Their Use as SCD-1 Inhibitors*, WO 2011/015629A1, **2011**.
- [13] J. D. White, J. H. Cammack, K. Sakuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8970-8972. DOI: 10.1021/ja00206a059.
- [14] J. D. White, J. H. Cammack, K. Sakuma, G. W. Rewcastle, R. K. Widener, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3600-3611. DOI: 10.1021/jo00117a008.
- [15] B. Zhang, E. Zhang, L. Pang, L. Song, Y. Li, B. Yu, H. Liu, *Steroids* **2013**, 78, 1200-1208. DOI: 10.1016/j.steroids.2013.07.006.
- [16] M. Björk, S. Grivas, *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 101-109. DOI: 10.1002/jhet.5570430116.
- [17] V. Udumula, S. H. Nazari, S. R. Burt, M. N. Alfindee, D. J. Michaelis, *ACS Catal.* **2016**, 6, 4423-4427. DOI: 10.1021/acscatal.6b01217.
- [18] H. Yamamoto, M. Yuasa, M. Nitta, *Heterocycles* **1999**, 51, 2991-3000. DOI: 10.3987/COM-99-8700.
- [19] D. G. Brooke, E. M. Van Dam, C. K. W. Watts, A. Khoury, M. A. Dziadek, H. Brooks, L. K. Graham, J. U. Flanagan, W. A. Denny, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1029-1039. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.12.041.
- [20] E. M. Beccalli, E. Erba, P. Trimarco, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 629-641. DOI: 10.1080/00397910008087364.
- [21] L. Calvo, A. González-Ortega, R. Navarro, M. Pérez, M. C. Sañudo, *Synthesis (Stuttg.)* **2005**, 3152-3158. DOI: 10.1055/s-2005-916037.
- [22] M. Harmata, G. Bohnert, L. Kürti, C. L. Barnes, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2347-2349. DOI: 10.1016/S0040-4039(02)00264-2.
- [23] H. S. S. Chan, A. L. Thompson, K. E. Christensen, J. W. Burton, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 11592-11600. DOI: 10.1039/D0SC04120C.
- [24] L. N. Wang, W. Wang, M. Hattori, M. Daneshalab, C. M. Ma, *Molecules* **2016**, 21, 737. DOI: 10.3390/molecules21060737.
- [25] Z. X. Wang, S. M. Miller, O. P. Anderson, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 521-530. DOI: 10.1021/jo001343i.
- [26] Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8622-8623. DOI: 10.1021/jo971701q.
- [27] C. Junior, S. Verde, C. Rezende, W. Caneschi, M. Couri, B. McDougall, W. Robinson, Jr., M. de Almeida, *Curr. Med. Chem.* **2013**, 20, 724-733. DOI: 10.2174/092986713804999349.
- [28] V. F. V. Prazeres, L. Castedo, C. González-Bello, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 3991-4003. DOI: 10.1002/ejoc.200800480.
- [29] C. M. Smarrito, C. Munari, F. Robert, D. Barron, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 986-987. DOI: 10.1039/B719132D.
- [30] D. K. Mohapatra, D. Mondal, M. K. Gurjar, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2613-2621. DOI: 10.1016/j.tet.2007.01.037.
- [31] M. Ando, A. Akahane, H. Yamaoka, K. Takase, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3909-3916. DOI: 10.1021/jo00141a020.
- [32] M. Yoshikawa, Y. Yokokawa, Y. Okuno, N. Yagi, N. Murakami, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1995**, 43, 1647-1653. DOI: 10.1248/cpb.43.1647.
- [33] L. Sánchez-Abella, S. Fernández, N. Armeito, M. Ferrero, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5396-5399. DOI: 10.1021/jo0606249.
- [34] N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9552-9553. DOI: 10.1021/ja046695b.
- [35] M. Frederickson, E. J. Parker, A. R. Hawkins, J. R. Coggins, C. Abell, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2612-2613. DOI: 10.1021/jo990004q.
- [36] J. M. Clough, J. E. Boehmer, M. Phadte, R. Son-Awane, A. Longstaff, J. A. Morris, T. R. Desson, M. B. Hotson, *Pyrrone Derivatives as Herbicides*, WO 2015/018432A1, **2015**.
- [37] J. S. Yadav, K. B. Reddy, G. Sabitha, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1971-1982. DOI: 10.1016/j.tet.2007.11.091.
- [38] J. Yadav, P. Lakshmi, *Synlett* **2010**, 1033-1036. DOI: 10.1055/s-0029-1219785.
- [39] H.-G. Lerchen, K. von dem Bruch, J. Baumgarten, N. Piel, H.-P. Antonicek, W. Weichel, M. Sperzel, K. D. Bremm, *Sugar-Modified Cytostatics*, US 6271342B1, **2001**.
- [40] L. Liu, Y. Bai, N. Sun, L. Xia, T. L. Lowary, J. S. Klassen, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12059-12067. DOI: 10.1002/chem.201201222.
- [41] N. Kaila, W. S. Somers, B. E. Thomas, P. Thakker, K. Janz, S. DeBernardo, S. Tam, W. J. Moore, R. Yang, W. Wrona, P. W. Bedard, D. Crommie, J. C. Keith, D. H. H. Tsao, J. C. Alvarez, H. Ni, E. Marchese, J. T. Patton, J. L. Magnani, R. T. Camphausen, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4346-4357. DOI: 10.1021/jm050049l.
- [42] S. Deshpande, M. F. Matei, R. Jaiswal, B. S. Bassil, U. Kortz, N. Kuhnert, *J. Agric. Food Chem.* **2016**, 64, 7298-7306. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b02472.
- [43] S. Holmstedt, L. George, A. Koivuporras, A. Valkonen, N. R. Candeias, *Org. Lett.* **2020**, 22, 8370-8375. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c02995.

>

*Ana Sofia Santos

NOVA School of Science and Technology (FCT NOVA).

Nasceu em 1994 em Almada, Portugal. Obteve a sua licenciatura em Química Aplicada em 2015 na NOVA School of Science and Technology (FCT NOVA). Obteve o mestrado em Química Bioorgânica da mesma instituição em 2017. Desde 2018 é aluna de doutoramento no Programa Doutoral em Química Sustentável em colaboração com a Universidade de Aveiro e a FCT/UNL. A sua investigação foca-se no desenvolvimento de novas vias de catálise metálica e bimetálica

sustentáveis para síntese de diversos N-heterociclos, como os azaindoles. asb.santos@campus.fct.unl.pt
ORCID.org/0000-0002-8852-0742

>

Diogo Lopes Poeira

NOVA School of Science and Technology (FCT NOVA).

Nasceu em 1993 em Beja, Portugal. Obteve a sua licenciatura em Bioquímica em 2013 na NOVA School of Science and Technology (FCT NOVA). Obteve o mestrado em Química Bioorgânica da mesma instituição

em 2015. Encontra-se a terminar o seu doutoramento no Programa Doutoral em Química Sustentável na (FCT NOVA), o qual iniciou em 2017. A sua investigação foca-se no desenvolvimento de novos reagentes baseados em iodo hipervalente, com foco na formação de ligações carbono-nitrogénio e enxofre-nitrogénio. d.poeira@campus.fct.unl.pt
ORCID.org/0000-0002-4265-7364

>

Nuno Viduedo

NOVA School of Science and Technol-

ogy (FCT NOVA).

Nasceu em 1998, em Lisboa, Portugal. Obteve a sua licenciatura em Química Aplicada em 2019 na NOVA School of Science and Technology (FCT NOVA). Atualmente, encontra-se a finalizar o mestrado em Química Bioorgânica na mesma instituição. A sua investigação centra-se no desenvolvimento de novas abordagens sintéticas, envolvendo catálise metálica e bimetálica, para a síntese de vários N-heterociclos, como indoles e azaindoles. n.viduedo@campus.fct.unl.pt
ORCID.org/0000-0002-5234-1427

Ferramentas Computacionais para o Estudo de Ativação C-H com Catalisadores Biomiméticos

>
Frederico F. Martins*
Marcel Swart

Computational Tools for the Study of C-H Bond Activation with Biomimetic Catalysts.

Nature has been studying Chemistry for over 3,770 million years, leading to efficient ways to conduct difficult but extremely useful reactions such as C-H bond activation through the development of enzymes that often contain Fe-oxo cofactors. Humans, who have not been around for that long, have an equal necessity to perform such reactions, and an obvious approach to this problem was to peek at the work developed by the best student for inspiration. However, to create bio-inspired industry-scalable catalysts, the rationalization of the mechanism of operation of such enzymes is key and they often involve spin states extremely close in energy and transient transition states which are extremely hard to study experimentally. In this mini-review we assess the performance of two low-cost computational tools developed in the last decade for the study of C-H activation with biomimetic transition metal complexes, namely the S12g functional and the Intrinsic Bond Orbital representation and note their fruitful capabilities to fill in the gaps of current experimental methods.

A Natureza começou a “estudar” Química há mais de 3770 milhões de anos, tendo arranjado soluções para a execução de reações difíceis, mas úteis, tais como a ativação de ligações C-H, através do desenvolvimento de enzimas que frequentemente contêm cofatores Fe-oxo. A sociedade, que não teve tanto tempo para estudar, tem a mesma necessidade de realizar essas reações e a abordagem mais óbvia para resolver este problema tem sido espreitar o trabalho do melhor aluno para obter inspiração. No entanto, para que se possam criar catalisadores bioinspirados e operacionais à escala industrial, é necessário que se conheça o mecanismo de funcionamento destas enzimas. Tipicamente, exibem estados de spin com energias próximas e estão envolvidas em processos biológicos complexos, o que torna difícil o estudo dos seus efêmeros estados de transição com as técnicas experimentais disponíveis. Aqui, pretende-se avaliar o desempenho de duas ferramentas computacionais para o estudo da ativação da ligação C-H com complexos de metais de transição inspirados na natureza, nomeadamente o funcional S12g e a representação das Orbitais de Ligação Intrínsecas, assim como verificar de que maneira estes métodos preenchem as lacunas dos métodos experimentais correntes.

Funcionalização C-H: conquistas e limitações

Ao longo do tempo, os químicos têm explorado continuamente novas e cada vez mais complexas vias de síntese orgânica, onde a ativação C-H por complexos metálicos, de forma direta e seletiva, constitui uma das mais valiosas ferramentas disponíveis (Esquema 1) [1]. Apesar do tema não ser novidade [2,3], o processo faz uso, sobretudo, de complexos de metais de transição [4,5] cujos metais

são muitas vezes dispendiosos devido à sua raridade na Terra [6]. Por este motivo, os esforços mais recentes na área da funcionalização de ligações C-H catalisadas por complexos metálicos têm-se voltado para os metais da primeira série de transição, tais como o ferro, mais abundantes e acessíveis [7]. Um dos substratos mais interessantes e difíceis de ativar é o metano, CH₄.



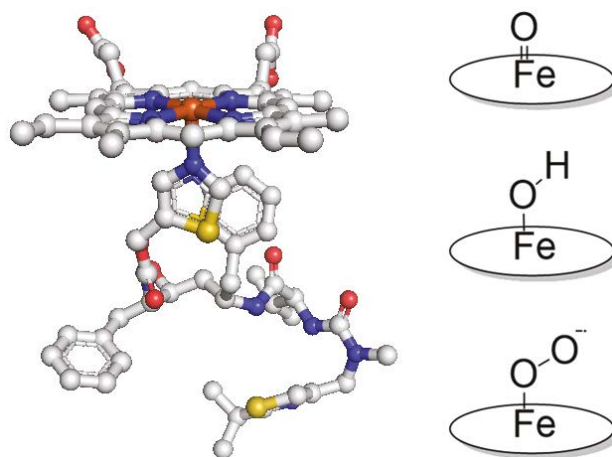
Esquema 1 - Representação genérica de reações de funcionalização C-H com metais. O último passo da reação superior trata-se de uma eliminação redutiva, no qual se forma uma ligação covalente entre dois ligandos e o estado de oxidação do metal decresce. M = íon metálico; X = par iônico do metal; Ar= grupo arilo; L= ligando (frequentemente orgânico).

A Natureza seguiu este caminho há muito tempo, tendo incorporado metais da primeira série de transição em muitas enzimas; enzimas essas que têm funcionalizado seletivamente ligações C-H mais inertes até do que as existentes na sua própria estrutura [8] e, como tal, foram uma fonte de inspiração natural. O profundo poço de potencial para o qual a Vida navegou, através da otimização dos sistemas biológicos ao longo do processo evolutivo, durante os últimos 3770 milhões de anos [9] permitiu-lhe o desenvolvimento de proteínas tais como o Citocromo P450, que contém cofatores ferro-oxo [10] (Figura 1) capazes de oxidar eficientemente ligações C-H. Contudo, quando não imobilizada ou modificada [11], cada enzima opera em condições limitadas de solvente (água), vê a sua eficácia drasticamente reduzida a valores de pH ou temperatura diferentes dos seus ótimos [12] e requer uma rede de aminoácidos que tem sobretudo um papel estereoquímico nas reações ou intervém por meio de interações não-covalentes, sendo assim, em grande parte dos casos, dispensável por questões de eficiência mássica, permitindo a idealização de moléculas análogas cuja síntese será mais simples e menos onerosa. É, portanto, desejável que os cientistas desenvolvam catalisadores capazes de mimetizar a reatividade destes cofatores enzimáticos, sem a estrutura proteica associada, facilitando assim a sua síntese e otimização e ultrapassando as limitações dos seus análogos biológicos.

Para que se desenvolvam catalisadores biomiméticos eficientes, é necessária a compreensão profunda do mecanismo de reação das enzimas, o que não é trivial já que o mesmo frequentemente inclui estados de transição ou intermediários com tempos de vida curtos e propriedades geométricas e eletrónicas indefinidas. Uma das propriedades cruciais para determinar a reatividade destes complexos, e que é muitas vezes desconhecida, é o seu estado de *spin*, determinado pelo número de elétrons desemparelhados e pela interação entre os mesmos (complexo sem elétrons desemparelhados diz-se singleto, $S=0$; com um elétron desemparelhado diz-se duplete, $S=1$; ...). Isto torna-os extremamente difíceis de estudar com as técnicas experimentais disponíveis atualmente [14], não sendo possível por norma isolá-los.

É aqui que entra a química computacional. Esta minirrevisão pretende mostrar como é agora possível caracterizar, com precisão, a reatividade destes cofatores e catalisadores bioinspirados através de métodos teóricos de baixo custo computacional e em tempo útil. Os avanços aqui apresentados permitem a racionalização dos fenómenos químicos associados à funcionalização de ligações C-H catalisadas por complexos metálicos e, conseqüentemente, uma maior capacidade, uma maior velocidade e um menor custo de seleção de moléculas potencialmente funcionais à escala industrial.

Figura 1 - Representação simplificada do cofator da enzima Citocromo P450 humano, ligado axialmente a um fármaco antirretroviral – ritonavir (esquerda) e ligações ao centro metálico encontrados no centro destas enzimas: ferro-oxo (direita, topo), ferro-hidroxo (direita, centro) e ferro-superóxido (direita, em baixo) [13].



DFT otimizado para estados de *spin*

A Teoria do Funcional de Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) [15] tem sido o método de excelência para o estudo computacional de compostos com metais de transição devido à sua facilidade de operação e baixo custo computacional quando comparado com outras metodologias de desempenho semelhante: a otimização da geometria de pequenos compostos orgânicos é possível num computador convencional em escassos minutos; a de complexos organometálicos pode demorar vários dias num *cluster* com algumas dúzias de núcleos de computação, dependendo da qualidade da geometria de partida. Esta teoria tem a sua origem nos teoremas de Hohenberg-Kohn [16] que postulam que as propriedades do estado fundamental de um sistema podem descrever-se através da sua densidade eletrónica e que existe um funcional de energia cujo mínimo corresponde a esse mesmo estado fundamental. Apesar da teoria ser exata, a formulação do funcional não é especificada por não ser exatamente conhecida e, como tal, é necessário que se formulem aproximações para o atingir. Têm sido apresentadas muitas aproximações para o termo de permuta-correlação eletrónica [17], o termo energético mais complexo, permitindo assim a obtenção de valores de parâmetros próximos dos medidos experimentalmente.

Em 2013 Swart [18] publicou uma nova família destas aproximações ao funcional de densidade, tendo o S12g sobressaído devido à sua particular eficácia na previsão de estados de *spin* de complexos com metais de transição, informação que é desconhecida para muitos dos cofatores enzimáticos e catalisadores biomiméticos, tal como mencionado anteriormente. Mais tarde, Radon fez um estudo comparativo [19] para encontrar os melhores métodos teóricos capazes

de descrever complexos de ferro e o funcional S12g classificou-se em terceiro entre mais de trinta outros métodos DFT, incluindo aproximações mais complexas e detalhadas como as meta-híbridas. Noutro estudo comparativo que se focou em complexos ferro-oxo [20], o funcional S12g não só foi capaz de prever as estruturas dos compostos com bastante precisão, como também revelou ser o melhor método para o cálculo de estados de *spin*. O funcional OPBE [21], seu antecessor, teve um excelente desempenho quando comparado com métodos de nível teórico superior a DFT (*Coupled Cluster*) [22] noutro estudo realizado por Feldt, Harvey e colaboradores [23] que se focou especificamente em complexos de ferro semelhantes aos dos cofatores de enzimas de plantas. Os resultados indicaram que o funcional S12g deveria ser capaz de descrever e prever as propriedades de complexos de metais de transição com ligações ferro-oxo e, como tal, tem sido usado no estudo de catalisadores biomiméticos.

Em 2020 Ray e colaboradores [24] sintetizaram um complexo de ferro(II) com um ligando com quatro átomos doadores de nitrogénio derivado de ciclama (Figura 2, esquerda) capaz de ativar O_2 e que se mostrou funcionar como análogo sintético da enzima metano monooxigenase solúvel (sMMO), já que revelou ser capaz de oxidar ligações C-H aromáticas em fenóis. Apesar de ter sido possível isolar e caracterizar a baixas temperaturas um intermediário superoxo nesta reação, foi identificada uma outra espécie ativa através de espectroscopias de Mössbauer e de Raman. Apenas com cálculos DFT, recorrendo ao funcional S12g, foi possível revelar que este composto elusivo se tratava na verdade de um complexo de ferro(IV)-oxo no estado de *spin* $S=1$. O modo de ligação do anião superoxo foi também desvendado pelos mesmos cálculos (Figura 2, topo).

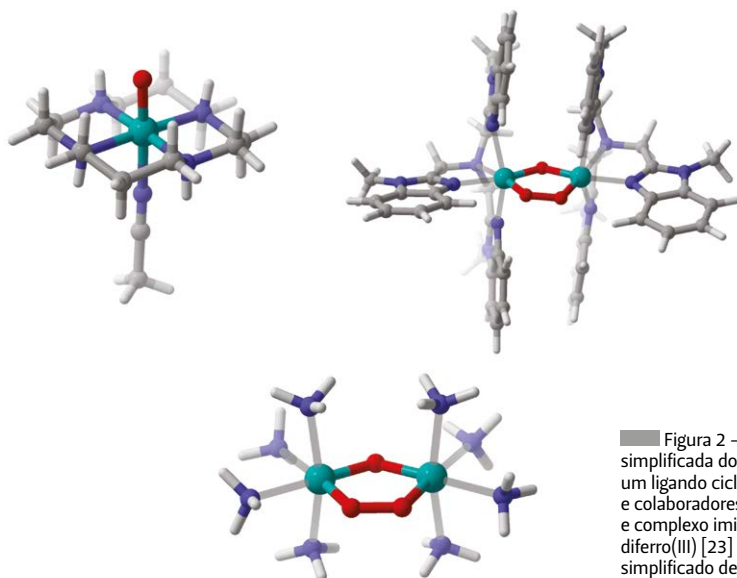


Figura 2 - Estrutura de raios-X simplificada do complexo Fe-oxo com um ligando ciclama reportado por Ray e colaboradores [24] (topo, esquerda) e complexo imidazole (μ -1,2-peroxo) diferro(III) [23] (topo, direita) e modelo simplificado deste último (em baixo).

No mesmo ano, Guo, Swart e Que Jr [25] reportaram a síntese do complexo (μ -1,2-peroxo) diferro(III) (Figura 2, topo, direita) com uma ponte de oxigênio, outra de peroxo e um ligando tetradentado baseado em imidazole cuja ligação O-O é quebrada aquando da interação com um ácido de Lewis, fenómeno que se pensa estar associado à produção da espécie ativa da enzima SMMO. Foram realizados cálculos com o funcional S12g e foi determinado não só o confórmero correto do composto, mas também a forma como o mesmo interatua com o ácido de Lewis através da ponte peroxo, informação que seria extremamente difícil de obter experimentalmente.

Mais recentemente, Ray e a sua equipa [26] alargaram o seu estudo anterior a um novo complexo de Fe(IV)=O que foi apresentado como sendo o melhor modelo funcional para o intermediário ferro(IV)-oxo presente nas reações da taurina dioxigenase, visto que era capaz de ativar ligações C-H em substratos, tais como o etilbenzeno e o 1,4-ciclo-hexadieno. Cálculos com o funcional S12g permitiram desvendar não só a estrutura deste composto, que era totalmente desconhecida, como também o seu estado de *spin* fundamental: quinteto (quatro eletrões desemparelhados). Um resumo dos resultados descritos encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Comparação dos valores obtidos experimentalmente com os previstos através de cálculos de DFT com o funcional S12g para complexos ferro-oxo: distâncias obtidas por espectroscopia de estrutura fina de absorção (EXAFS), modos vibracionais (ν), parâmetros de Mössbauer δ (desvio isomérico) e ΔE_Q (desdobramento quadrupolar).

	Experimental	DFT (S12g)	Ref.
Fe=O (EXAFS) / Å	1,67	1,64	[24]
$\nu_{(Fe-O)}$ / cm^{-1}	842	867	
δ / $mm\ s^{-1}$	0,05	0,02	
Fe...Fe (EXAFS) / Å	3,07	3,09	[25]
$\nu_{(O-O)}$ / cm^{-1}	825	841	
δ / $mm\ s^{-1}$	0,49	0,45-0,47	
ΔE_Q / $mm\ s^{-1}$	1,06	0,80-0,95	
Fe-O / Å	1,66	1,627	[26]
$\nu_{(Fe-O)}$ / cm^{-1}	802	893	
δ / $mm\ s^{-1}$	0,11	0,064	

A análise da tabela mostra um erro máximo de 2% na obtenção das distâncias atómicas mais relevantes nestes complexos, provando uma vez mais a capacidade do funcional S12g de reproduzir estruturas com precisão. O mesmo se observa para as propriedades eletrónicas destes compostos já que tanto os parâmetros de Mössbauer como os modos vibracionais obtidos ($\Delta_{max} = 91\ cm^{-1}$) revelaram-se muito próximos dos medidos experimentalmente.

Representação das Orbitais de Ligação Intrínsecas (IBOs)

Apesar de ser tipicamente notório quando uma ligação C-H é quebrada e a ativação ocorre, o seu mecanismo é frequentemente motivo de discussão visto que o eletrão disponível após cisão da ligação C-H pode contribuir para a formação da nova ligação O-H por transferência de átomo de hidrogénio (HAT, do inglês *Hydrogen Atom Transfer*) ou pode, ao invés, ser transferido para o metal que efetua a ativação por transferência de protão/eletrão concertada (cPCET, do inglês *concerted Proton-Coupled Electron Transfer*) [27]. Em 2018, Knizia e Klein desenvolveram uma nova representação da função de onda denominada por Orbitais de Ligação Intrínsecas (IBOs, do inglês *Intrinsic Bond Orbitals*), que permite seguir as orbitais relevantes à medida que a ativação C-H progride, permitindo assim a identificação correta do mecanismo subjacente [28]. As IBOs são uma transformação exata da função de onda DFT e representam fluxos de eletrões de maneira muito semelhante às famosas e tradicionais setas curvas utilizadas para descrever mecanismos de reações [29]. Idealizadas em 1989 [30], as IBOs obtêm-se através da minimização da dispersão (localização) das orbitais moleculares ocupadas obtidas pela combinação linear das respetivas orbitais atómicas. Esta localização é feita recorrendo às cargas atómicas de Mulliken [31] e é vantajosa porque requer apenas o cálculo da sobreposição das orbitais atómicas, permitindo também a distinção entre eletrões do núcleo e de valência (σ e π). O caso de estudo original para a ativação C-H consistiu na comparação do mecanismo para abstração de H por modelos simplificados da taurina dioxigenase e da enzima lipoxigenase e encontra-se esquematizado na Figura 3.

Através do estudo do efeito cinético isotópico (KIE, do inglês *Kinetic Isotope Effect*), método experimental de excelência para a determinação de mecanismos de transferência eletrão/protão, teria sido determinado que a reação da taurina dioxigenase ocorreria via HAT [32] enquanto que a da lipoxigenase ocorreria via cPCET [33]. De facto, o que Klein e Knizia observaram através da análise da orbital- α C-H (superfície verde) ao longo da coordenada reacional para a transferência

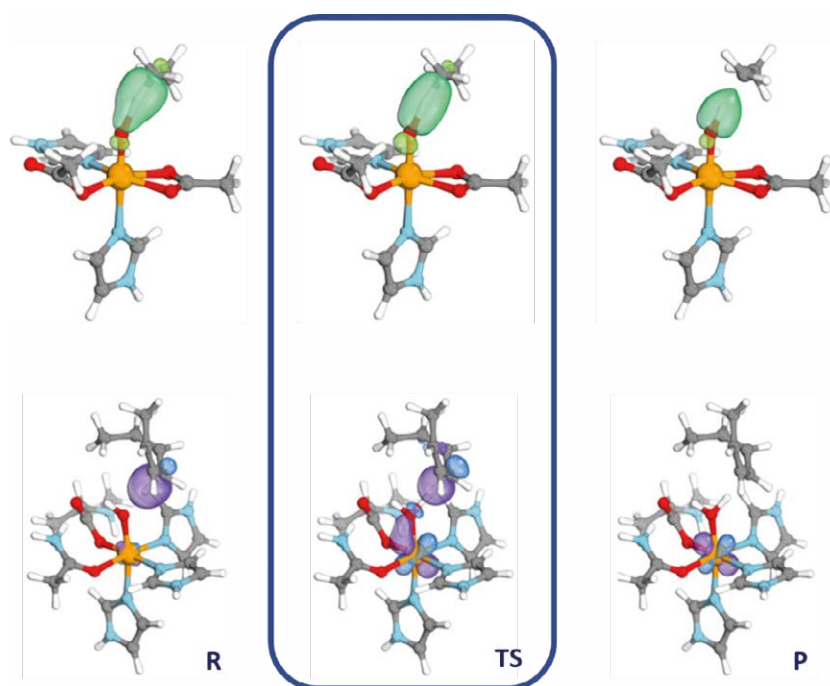


Figura 3 - Representação das orbitais C-H α/β -IBO ao longo da coordenada reacional relevante para taurina dioxigenase (topo) e lipoxigenase (baixo). R (mínimo potencial dos reagentes), TS (estado de transição), P (mínimo potencial dos produtos). Adaptado da referência [28].

de H (Figura 3, topo) é que a mesma se localiza cada vez mais no átomo de H ao longo de toda a reação, indicando assim que o hidrogênio e o elétron serão transferidos em conjunto. Pelo contrário, quando analisaram a orbital- β equivalente para o caso da atividade da lipoxigenase (Figura 3, em baixo), verificaram que o elétron (superfície roxa) estaria claramente a ser transferido da ligação C-H para o centro metálico de ferro (átomo representado com cor laranja). Esta metodologia tem-se mostrado bastante útil desde então para a compreensão da reatividade de outros complexos metal-oxo capazes de abstrair átomos de H.

Um ano mais tarde, Anderson e o seu grupo [34] reportaram um complexo de cobalto(III)-oxo capaz de ativar ligações C-H em derivados de antraceno. A representação das IBOs permitiu-lhes racionalizar o seu mecanismo já que puderam comparar individualmente o movimento do H e do elétron ao longo da respetiva coordenada reacional. Verificaram, então, que apesar do próton e do elétron serem transferidos de maneira concertada, a velocidade de transferência do próton era ligeiramente superior.

Outro caso interessante foi publicado mais tarde nesse ano por Cramer, Tolman e colaboradores [35] aquando do estudo do mecanismo de ativação C-H de um complexo de cobre(III)-hidroxo, onde verificaram que o mesmo depende do substrato: o próton do 9,10-di-hidroantraceno (DHA) seria abstraído via HAT mas o da ligação O-H no álcool 2,4,6-tri-terc-butilfenol teria sido transferido via

cPCET. A diferença foi claramente observável através da análise das IBOs correspondentes.

Esta metodologia foi também aplicada com sucesso ao estudo de agregados de geometria semelhante ao cubano, mas com átomos de cobalto e oxigénio nos vértices do cubo, Co_4O_4 [36] no qual os autores analisaram uma vez mais a ativação da ligação C-H do DHA. Neste caso, o agregado abstraía H via cPCET já que se verificou que o próton e o elétron que formavam a nova ligação O-H tinham como origem orbitais diferentes, apesar de serem transferidos simultaneamente.

O futuro próximo

Apesar das ferramentas de química computacional disponíveis atualmente serem já essenciais para a descrição correta da reatividade associada à ativação C-H por complexos com metais de transição, há ainda espaço para novos progressos. O funcional de densidade exato está por descobrir e o método de *Coupled Cluster* não é aplicável a grande parte dos sistemas de interesse visto que se torna computacionalmente demasiado exigente. É, então, necessário um desenvolvimento contínuo de melhores ferramentas computacionais.

Swart e colaboradores [37] reportaram recentemente um novo método de análise de deslocamento de carga dependente do *spin* dos complexos metálicos, um procedimento que fornece informação semelhante às IBOs, mas que é quantitativo e, como tal, poderá ter uma maior gama de aplicação. A prova-de-conceito foi realizada através do estudo do mesmo sistema das

enzimas taurina lipoxigenase, mas as suas reais capacidades estão por explorar. Stein, Pantazis e Krewald também desenvolveram recentemente outro método [38] que permite o estudo das interações magnéticas entre centros metálicos presentes em moléculas com motivos semelhantes aos encontrados em enzimas, baseado na análise do emaranhamento das orbitais. Apenas com ferramentas como estas é possível compreender as propriedades eletrônicas de enzimas e catalisadores biomiméticos, tornando os químicos computacionais indispensáveis para a investigação nesta área.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao AEI/MCIN pelo financiamento (CTQ2017-87392-P). FFM agradece ao AEI/MCIN, em particular pelo financiamento dos seus estudos de doutoramento (PRE2018-083883) e a Maria José Calhorda pela introdução à química inorgânica e todo o aconselhamento, orientação e ajuda desde então.

Referências

- [1] J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nature Chem.* **2013**, *5*, 369-375. DOI: 10.1038/nchem.1607.
- [2] K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67-72. DOI: 10.1126/science.1114731.
- [3] R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437-2450. DOI: 10.1039/B103147N.
- [4] J. A. Labinger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8483-8496. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00583.
- [5] J. He, M. Wasa, K. S. L. Chan, Q. Shao, J.-Q. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754-8786. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00622.
- [6] K. S. Smith, H. L. O. Huyck, *Rev. Econ. Geol.* **1999**, *6A*, 29-70. resolutionmineeis.us/sites/default/files/references/smith-huyck-1999.pdf
- [7] R. Shang, L. Ilies, E. Nakamura, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9086-9139. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00772.
- [8] J. T. Groves, *Nature Chem.* **2014**, *6*, 89-91. DOI: 10.1038/nchem.1855.
- [9] M. S. Dodd, D. Papineau, T. Grenne, J. F. Slack, M. Rittner, F. Pirajno, J. O'Neil, C. T. S. Little, *Nature* **2017**, *543*, 60-64. DOI: 10.1038/nature21377.
- [10] P. R. Ortiz de Montellano, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 932-948. DOI: 10.1021/cr9002193.
- [11] R. A. Sheldon, D. Brady, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6088-6104. DOI: 10.1039/C8CC02463D.
- [12] P. K. Robinson, *Essays Biochem.* **2015**, *59*, 1-41. DOI: 10.1042/bse0590001.
- [13] M.-H. Hsu, U. Savas, E. F. Johnson, *Mol. Pharmacol.* **2018**, *93*, 14-24. DOI: 10.1124/mol.117.109744.
- [14] M. Costas, J. N. Harvey, *Nature Chem.* **2013**, *5*, 7-9. DOI: 10.1038/nchem.1533.
- [15] R. G. Parr, W. Yang, *Density functional theory of atoms and molecules*, Oxford University Press, Nova Iorque, **1989**.
- [16] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864-B871. DOI: 10.1103/PhysRev.136.B864.
- [17] G. te Velde, F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, C. Fonseca Guerra, S. J. A. van Gisbergen, J. G. Snijders, T. Ziegler, *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 931-967. DOI: 10.1002/jcc.1056.
- [18] M. Swart, *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *580*, 166-171. DOI: 10.1016/j.cplett.2013.06.045.
- [19] M. Radon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 4854-4870. DOI: 10.1039/C9CP00105K.
- [20] F. Z. Vlahovic, M. Gruden, S. Stepanovic, M. Swart, *Int. J. Quantum Chem.* **2020**, *120*, e26121. DOI: 10.1002/qua.26121.
- [21] M. Swart, A. W. Ehlers, K. Lammertsma, *Molec. Phys.* **2004**, *102*, 2467-2474. DOI: 10.1080/0026897042000275017.
- [22] R. J. Bartlett, M. Musiał, *Rev. Mod. Phys.* **2007**, *79*, 291-352. DOI: 10.1103/RevModPhys.79.291.
- [23] M. Feldt, Q. M. Phung, K. Pierloot, R. A. Mata, J. N. Harvey, *J. Chem. Theory Comp.* **2019**, *15*, 922-937. DOI: 10.1021/acs.jctc.8b00963.
- [24] D. Kass, T. Corona, K. Warm, B. Braun-Cula, U. Kuhlmann, E. Bill, S. Mebs, M. Swart, H. Dau, M. Haumann, P. Hildebrandt, K. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5924-5928. DOI: 10.1021/jacs.9b13756.
- [25] S. Banerjee, A. Draksharapu, P. M. Crossland, R. Fan, Y. Guo, M. Swart, L. Que Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 4285-4297. DOI: 10.1021/jacs.9b12081.
- [26] K. Warm, A. Paskin, U. Kuhlmann, E. Bill, M. Swart, M. Haumann, H. Dau, P. Hildebrandt, K. Ray, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 6752-6756. DOI: 10.1002/anie.202015896.
- [27] M. H. V. Huynh, T. J. Meyer, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5004-5064. DOI: 10.1021/cr0500030.
- [28] J. E. M. N. Klein, G. Knizia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11913-11917. DOI: 10.1002/anie.201805511.
- [29] G. Knizia, J. E. M. N. Klein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5518-5522. DOI: 10.1002/anie.201410637.
- [30] J. Pipek, P. G. Mezey, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 4916-4926. DOI: 10.1063/1.456588.
- [31] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1833-1840. DOI: 10.1063/1.1740588.
- [32] J. C. Price, E. W. Barr, T. E. Glass, C. Krebs, J. M. Bollinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13008-13009. DOI: 10.1021/ja037400h.
- [33] M. J. Knapp, K. Rickert, J. P. Klinman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3865-3874. DOI: 10.1021/ja012205t.
- [34] M. K. Goetz, J. S. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4051-4062. DOI: 10.1021/jacs.8b13490.
- [35] M. Mandal, C. E. Elwell, C. J. Bouchev, T. J. Zerk, W. B. Tolman, C. J. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17236-17244. DOI: 10.1021/jacs.9b08109.
- [36] J. Amtawong, B. B. Skjelstad, D. Balcells, T. D. Tilley, *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 15553-15560. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.0c02625.
- [37] L. D'Amore, L. Belpassi, J. E. M. N. Klein, M. Swart, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12146-12149. DOI: 10.26434/chemrxiv.12673100.v2.
- [38] C. J. Stein, D. A. Pantazis, V. Krewald, *J. Phys. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 6762-6770. DOI: 10.1021/acs.jpcllett.9b02417.

>

*Frederico F. Martins

Institut de Química Computacional i Catalàlisi, Universitat de Girona.

É estudante de doutoramento no Institut de Química Computacional i Catalàlisi da Universitat de Girona. O seu trabalho consiste no estudo de catalisadores de metais de transição, e na sua aplica-

ção na ativação de ligações inertes e pequenas moléculas. Formou-se na Faculdade de Ciências da ULisboa, onde desenvolveu trabalho nas áreas de transição de spin e polioxometalatos. É membro da SPQ e da RSEQ.

fred.martins94@gmail.com

ORCID.org/0000-0003-1458-2526

>

Marcel Swart

ICREA, Universitat de Girona.

É Professor ICREA da Universitat de Girona. Desenvolve o seu trabalho de investigação no instituto do qual é diretor desde 2015, o Institut de Química Computacional i Catalàlisi, na área de Química teórica. É vice-presidente da

Quantum Bio-Inorganic Chemistry

Society e do GEQC da Real Sociedade Española de Química. Foi eleito membro da Young Academy of Europe em 2014, Royal Society of Chemistry em 2015 e Academia Europaea em 2019.

marcel.swart@gmail.com

ORCID.org/0000-0002-8174-8488

Uma Entrada para a Química



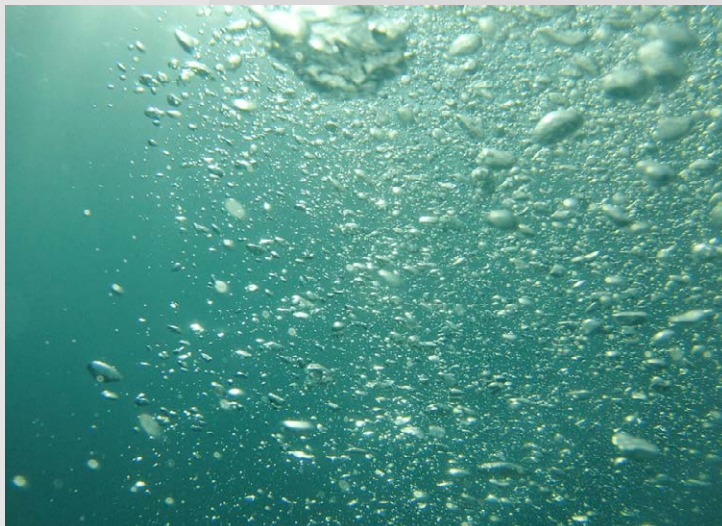
O *Chemistry Hall* é um blogue de Química criado em 2014. Neste blogue são abordados diferentes temas para um público diverso. Seguindo a filosofia “tudo é química”, é difundida informação sobre investigação, divulgação, recursos educativos ou simplesmente curiosidades. Qual é a cor do oxigénio? Partindo desta questão simples, o blogue aborda de forma extensa todas as propriedades deste elemento e leva-nos a descobrir outras curiosidades. Porque que ficamos azuis quando o oxigénio diminui no sangue? Por que razão os átomos de oxigénio são representados pela cor vermelha? Fiquem a saber tudo num só clique.

Veja mais em chemistryhall.com

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt



Qual é a cor do oxigénio? @Chemistry Hall.



Aprender com o MIT Online



Aula de química sobre o ferroceno. @MITopencourseware.

O *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), uma das mais reputadas universidades do mundo, disponibiliza de forma livre o conteúdo de muitas das aulas ministradas aos seus alunos. Estão disponíveis os conteúdos dos cursos, vídeos das aulas e materiais de apoio das mais diversas áreas, incluindo a química e a engenharia química, claro! As aulas de laboratório de química também são muito interessantes. Um exemplo é a aula sobre o ferroceno, que começa com uma demonstração onde o professor faz reagir *bacon* com bromo... Para descobrir mais, têm que ver o vídeo!

Veja mais em ocw.mit.edu/courses/chemistry

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

A Caneta BIC®

>
Marta Pineiro
 mpineiro@qui.uc.pt

A caneta BIC® está presente em todas as casas, nos estojos de adultos e crianças, nas secretárias de advogados e médicos, nas batas de enfermeiros e investigadores, nas caixas do supermercado, nos postos de atendimento de serviços públicos e privados, nas malas das mães e nos bolsos dos casacos (ou das camisas...) dos pais. A caneta BIC® é um dos objetos que está tão presente na nossa vida que já não lhe prestamos grande atenção. Parece que esteve sempre presente!

Marcel Bich e Edouard Buffard fundaram uma fábrica de componentes e instrumentos de escrita em 1944 e lançaram a caneta BIC® cristal em 1950. A nova caneta, de boa qualidade e preço acessível, rapidamente se espalhou pelo mundo inteiro, tendo sido adotada por um grande número de consumidores.

Os componentes da caneta BIC® são o cano, a tampa, o tubo que contém a tinta, a ponta metálica, a bola do sistema de débito de tinta e, obviamente, a própria tinta. Em todos estes componentes há muita Química!

O cano da caneta é feito de poliestireno, um homopolímero de estireno, relativamente barato. O poliestireno também é conhecido como poliestireno cristal e tem a vantagem de ser transparente para que o utilizador possa ver a quantidade de tinta que resta na caneta. No entanto, é um polímero frágil, com baixa resistência mecânica e sensível a solventes orgânicos.

O tubo que contém a tinta e a tampa são feitos de polipropileno, um homopolímero de propileno ou propeno. O polipropileno é um material mais flexível, mais resistente ao impacto e menos transparente, sendo também possível adicionar corantes para obter plásticos com diferentes cores.

A ponta é feita de latão, uma liga de cobre (Cu) e zinco (Zn), sendo que o cobre é o metal predominante. Utilizado desde os tempos pré-históricos, a cor do latão depende da quantidade de zinco presente, podendo apresentar cor e brilho semelhantes aos do ouro. Esta liga é bastante maleável (facilmente moldado em lâminas), dúctil (pode ser produzido em fios), bom condutor de calor e de corrente elétrica, e apresenta uma significativa resistência à corrosão e a choques mecânicos. Finalmente, a bola do sistema de escoamento da tinta é feita de carboneto de tungsténio (WC), um material muito duro, que pode ser usado para o fabrico de ferramentas resistentes ao desgaste e que possuem uma ampla gama de aplicações industriais, nomeadamente para corte e perfuração.

A tinta é com certeza a componente mais complexa da caneta BIC® e a sua composição depende da cor

e varia com o fabricante. As tintas para canetas esferográficas são misturas complexas de vários corantes e pigmentos, ácidos gordos, resinas poliméricas, etc., constituindo até 50% do total da tinta dissolvida em água, ou num solvente à base de etilenglicol ou álcool benzílico. Se quiser saber mais acerca de exemplos de composições da tinta, pode consultar a patente norte-americana *US Patent 5,769,931*.

Por serem baratas e formadas por tantos componentes, as canetas BIC® raramente são recicladas, uma vez que para um adequado processo de reutilização/reciclagem seria necessário separar todos os componentes da caneta (por exemplo, o polipropileno e o latão são recicláveis). Antes de descartar a sua caneta pense, pelo menos, em utilizá-la até o fim. De acordo com o fabricante, é possível escrever um texto com mais de 2 km de comprimento com uma caneta BIC®.

Saiba mais em:

BIC, pt.bicworld.com/sobre-nos/a-nossa-heranca-sua-paixao (acedido em 12/01/2022).

BIC cristal pens, u.osu.edu/bicpens (acedido em 12/01/2022).

A. Wang, B. W. Chadwick, *Ink composition*, BIC Corporation, Milford, Conn., Patente U.S. 5,769,931, 1996. patents.justia.com/patent/576993.



Lápis e Borracha

> **Marta Pineiro**
mpineiro@qui.uc.pt

> **Sérgio P. J. Rodrigues**
spjrodrigues@ci.uc.pt

O nosso conjunto de escrita não estaria completo sem um lápis e uma borracha. O lápis “moderno” apareceu no século XVI, depois da descoberta de grandes jazidas de grafite na Grã-Bretanha. Mas na Antiguidade, tanto gregos como romanos, utilizavam instrumentos de escrita similares ao lápis, barrinhas redondas de chumbo (Pb) que permitiam escrever sobre papiro, o *stylus*. Esta escrita era permanente, não sendo possível apagar os traços no papiro. Na Idade Média surgiu o “lápis de prata” feito com uma mistura de estanho e de chumbo que foi muito utilizado por artistas como Leonardo da Vinci ou Jan Van Eyck.

Originalmente, o lápis de grafite, *lapis phyllosophorum*, era construído com barras de grafite cortadas em pedaços e embrulhadas em cordões ou pele de ovelha e posteriormente encaixilhado e colado dentro de pequenas ripas de madeira. Na atualidade, o lápis é preparado com uma mistura de grafite e argila, baseado num processo desenvolvido e patenteado pelo químico francês Nicholas Jacques Conté em 1795.

A grafite é uma forma alotrópica do carbono (C), como o diamante ou os fulerenos. No processo atualmente usado para produzir lápis, a grafite e a argila são pulverizadas e misturada com água. E é a proporção relativa de argila e grafite que determina a dureza do lápis: mais argila, mais duro. A massa resultante é feita passar por orifícios redondos, levada a alta temperatura e finalmente mergulhada numa cera. A madeira dos lápis é de cedro que não lasca e tem cheiro e cor ancestrais. O aroma é devido ao cedrol e outros terpenos, mas saber isso não retira sabor às memórias de infância. Para fazer os lápis, placas de madeira de cedro com sulcos semicirculares recebem os cilindros de grafite e argila. Estes conjuntos são colados a outras placas com sulcos e os lápis são finalmente separados.

O lápis é económico, a ligação da grafite ao papel é muito estável e a escrita com lápis não é sensível à humidade, luz e agentes químicos. O seu único ponto fraco são as borrachas de apagar que, no entanto, têm um segredo. A borracha natural, mesmo após o processo de vulcanização, não se liga bem à grafite. Por isso, as borrachas de apagar têm na sua composição óleos vegetais vulcanizados, também chamados *factice*, que se ligam bem à grafite. No processo de apagamento são arrancados



pedaços de borracha que vão levando esse material junto com a grafite, mantendo a borracha utilizável. Atualmente, existem borrachas de polímeros sintéticos, como por exemplo policloreto de vinilo (PVC) e copolímero de estireno-butadieno, que são muito eficientes e menos abrasivas para o papel.

Na indústria farmacêutica e noutras atividades não é permitido escrever a lápis, pois o que é escrito não deve ser apagado. Mas, mesmo sendo apagado, ficam vestígios. Os sulcos originados pela pressão do lápis podem ser usados para reconstituir o que foi escrito, em análises forenses e históricas. A escrita a lápis é das mais permanentes e duráveis, mas tem esse defeito (outros diriam qualidade) – poder ser facilmente apagada com uma borracha. E a possibilidade de deixar memórias, e de ao mesmo tempo poder corrigir o que está escrito, é fundamental para o avanço da humanidade.

A ligação química entre o lápis e a borracha é indiscutível, assim como a ligação entre o lápis, a borracha e o desenvolvimento da humanidade.

Saiba mais em:

Sérgio Rodrigues, Química das coisas banais: Lápis e borracha, publicado no *De Rerum Natura*. dererummundi.blogspot.com/2011/02/quimica-das-coisas-banais-lapis-e.html (acedido em 17/01/2022).

História de Tudo, História do Lápis. historiadetudo.com/historia-do-lapis (acedido em 17/01/2022).

A. Galopim de Carvalho, *Lapis Phyllosophorum*, publicado no *De Rerum Natura*. dererummundi.blogspot.com/2013/12/lapis-phylosophorum.html (acedido em 17/01/2022).

Eletrólise a Lápis

> Marta C. Corvo



Introdução

Nesta atividade propõe-se observar a decomposição da água em substâncias elementares. Para isso, vamos provocar a eletrólise da água.

Material

- Copo
- Água
- Sal de cozinha
- Colher de chá
- Peça de cartão (com dimensão que cubra o copo)
- 2 lápis de carvão
- Afia-lápis
- Pilha de 9V

Procedimento

1.

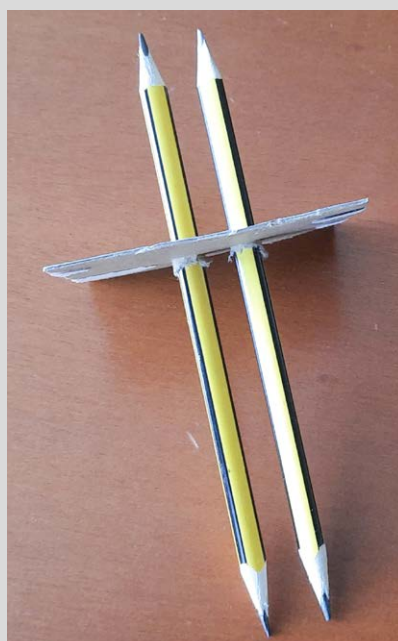
Encher um copo com água até cerca de metade do seu volume, adicionar uma colher de chá de sal ao copo de água e misturar até dissolver.

2.

Afiar ambas as extremidades dos dois lápis, de modo que fiquem com a mesma dimensão.

3.

Fazer dois furos no centro do cartão (com o bico de uma tesoura, por exemplo) a uma distância de cerca de 1,5 cm um do outro. Com cuidado, empurrar cada lápis através do cartão.



4.

Colocar o cartão no topo do copo e ajustar a posição dos lápis para que fiquem nivelados no copo. Encostar a pilha aos dois lápis simultaneamente, tocando com cada lápis num dos terminais da pilha e observar.



Explicação

Nesta atividade fizemos passar a corrente elétrica da pilha através dos lápis. O interior do lápis é constituído por grafite, um material que é condutor da energia elétrica, funcionando como um eletrodo. Quando a pilha está em contacto com os lápis, a corrente elétrica da pilha é conduzida através da grafite, chegando até à água com sal. O sal foi adicionado para existirem iões na água, formando assim um eletrólito, capaz de assegurar o fluxo da corrente elétrica. No cátodo (o eletrodo negativo, ou seja, o lápis que está encostado ao terminal negativo da pilha) há uma carga negativa criada pela pilha. Isso significa que há uma “pressão elétrica” para empurrar os eletrões para a água nesta extremidade. No ânodo (o eletrodo positivo, ou seja, o lápis que está encostado ao

terminal positivo da pilha) há uma carga positiva. Este eletrodo tem tendência para absorver eletrões. No entanto, como a água não é um condutor muito bom, as moléculas de água junto do cátodo começam a dividir-se, formando outras espécies químicas. Algumas destas espécies têm a capacidade para aceitar os eletrões do cátodo, diz-se que ocorre uma redução, e é assim que se forma o hidrogénio gasoso. Em simultâneo, no ânodo, são absorvidos eletrões das espécies químicas formadas e ocorre uma reação de oxidação, formando-se o oxigénio gasoso. Assim, em todo este processo, a água foi decomposta em oxigénio e hidrogénio gasosos, que correspondem às bolhas que observámos a libertarem-se na ponta dos lápis.



Bibliografia

[1] Adaptado de: *Pencil Electrolysis – American Chemical Society Outreach activity* (acedido em 21/12/2021). acswebcontent.acs.org/member_communities/Outreach_Activities.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 CO₂, armazenamento de energia e preservação de obras de arte. marta.corvo@fct.unl.pt
ORCID.org/0000-0003-0890-6133

XXVII Reunión Nacional de Espectroscopia / XI Encontro Ibérico de Espectroscopia



A Universidade de Málaga, juntamente com a Comissão de Espectroscopia da SEDOPTICA (*Sociedad Española de Óptica*), têm o prazer de o(a) convidar a participar na *XXVII Reunión Nacional de Espectroscopia* (XXVII RNE) - XI Encontro Ibérico de Espectroscopia que será realizado em Málaga, Espanha, de 5 a 8 de julho de 2022.

A Conferência Internacional será organizada em colaboração com a *Sociedad de Espectroscopia Aplicada* (SEA), *Sociedad Española de Química Analítica* (SEQA), Sociedade Portuguesa da Química (SPQ) e

Sociedade Portuguesa da Bioquímica (SPB).

O objetivo principal deste evento é contribuir para a divulgação dos mais recentes desenvolvimentos na área da espectroscopia. Seguindo o exemplo de edições anteriores, as apresentações estabelecerão um fórum para estimular a troca de conhecimento e colaborações científicas.

Mais informações em:
rne2022.com

XXII Simpósio Internacional de Catálise Homogénea



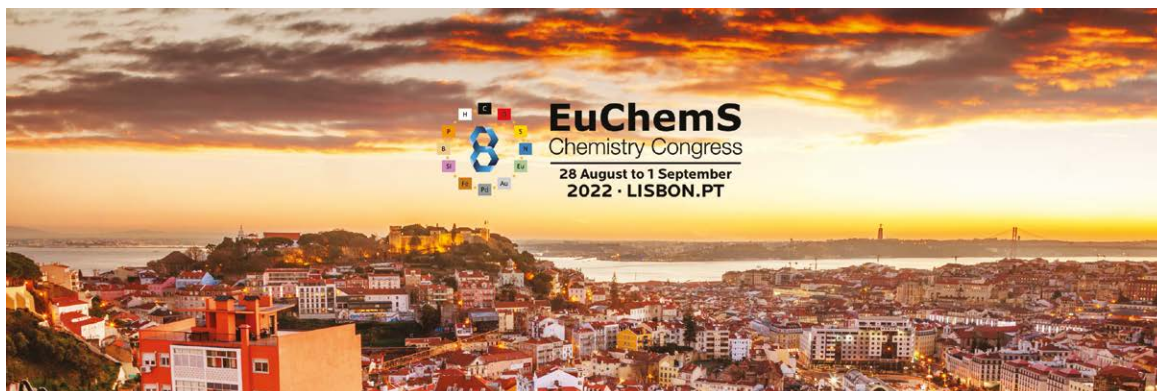
A Comissão Organizadora tem o prazer de o(a) convidar a participar no XXII Simpósio Internacional de Catálise Homogénea (XXII ISHC), que se realizará de 24 a 29 de julho de 2022 em Lisboa, na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

Esta conferência bem estabelecida sobre Catálise Homogénea irá decorrer pela primeira vez em Portugal e irá abordar diferentes tópicos, incluindo catálise com complexos metálicos, organo-, bio-, eletro-, foto- e

nanocatálise, catálise cooperativa, catálise homogénea heterogeneizada, catálise homogénea multifásica, catálise em meios não convencionais, interações não covalentes em catálise, mecanismos reacionais, abordagens computacionais, etc.

Mais informações em:
xxii-ishc.events.chemistry.pt

8th EuChemS Chemistry Congress



A Sociedade Portuguesa de Química (SPQ), com o apoio da Sociedade Portuguesa de Eletroquímica (SPE), tem o grande prazer de organizar o 8th EuChemS Chemistry Congress (ECC8), que irá decorrer em Lisboa, Portugal, entre 28 de agosto e 1 de setembro de 2022.

O ECC8 terá um programa aliciante que se desenvolve em torno do tema “Química, a Ciência Central”, com foco no papel central da química nas interfaces com a biologia, as ciências materiais e ambientais, tanto para o progresso da humanidade como para a solução de problemas fundamentais das sociedades modernas.

Esta será a 8.^a conferência de uma série que começou em Budapeste, Hungria, e foi realizada em várias cidades antes de chegar a Lisboa. Todos os encontros atingiram níveis científicos muito elevados, dando a todos os participantes a oportunidade de ouvir palestras proferidas por investigadores reconhecidos mundialmente, apresentando avanços no estado da arte em ciências químicas e permitindo discussões proveitosas entre a comunidade química.

Mais informações em:
euchems2022.eu

20th International Symposium on Solubility Phenomena and Related Equilibrium Processes



O *International Symposium on Solubility Phenomena and Related Equilibrium Processes* (ISSP), que este ano se realizará em Bragança, Portugal, entre os dias 4 e 9 de setembro de 2022, é um simpósio bienal da IUPAC organizado pelo subcomité *Solubility and Equilibrium Data* (SSED), que reúne especialistas internacionais em estudos de solubilidade, ou tópicos relacionados.

O ISSP aborda a importância geral dos fenómenos de solubilidade e propriedades físicas associadas a

uma variedade de áreas que vão desde a química verde até à eliminação de resíduos nucleares, sempre visando aplicações para o desenvolvimento sustentável. Este evento visa criar um fórum onde estagiários, bolsiros, investigadores académicos e da indústria possam partilhar e discutir os seus resultados de estudos de solubilidade e tópicos relacionados.

Mais informações em:
issp20.events.chemistry.pt

Agenda

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

> junho de 2022

06 – 07 de junho de 2022, Roma, Itália
12th European Chemistry Congress
europe.chemistryconferences.org

06 – 08 de junho de 2022, Reston, EUA
26th Annual Green Chemistry & Engineering Conference
gcande.org

08 – 09 de junho de 2022, Helsínquia, Finlândia
13th Helsinki Chemicals Forum (HCF)
helsinkicf.eu

08 – 09 de junho de 2022, Helsínquia, Finlândia
ChemBio Finland
chembiofinland.fi

12 – 15 de junho de 2022, Toulouse, França
32nd European Symposium on Computer-Aided
Process Engineering (ESCAPE-32)
escape32.inp-toulouse.fr/en/index.html

12 – 16 de junho de 2022, Kloster Seeon, Alemanha
16th International Fischer Symposium (IFS)
chemistryviews.org/details/event/11318733/16th_International_Fischer_Symposium_IFS.html

13 – 14 de junho, 2022, Mainz, Alemanha
Lithium Battery Chemistry Symposium
advancedautobat.com/aabc-europe/battery-chemistry

20 – 22 de junho de 2022, Linköping, Suécia
Second National Meeting of the Swedish Chemical
Society (SCS2022)
scs2022.se

21 – 23 de junho de 2022, Munique, Alemanha
Analytica Conference
chemistryviews.org/details/event/11316947/analytica_conference.html

21 – 24 de junho de 2022, Bruxelas, Bélgica
ONE – Health, Environment, Society – Conference
2022 (OneEU2022)
one2022.eu

25 – 30 de junho de 2022, Istambul, Turquia
19th Asian Chemical Congress (19th ACC) e 21st General
Assembly of the Federation of Asian Chemical
Societies (21th FACS)
acc2021.org

26 – 29 de junho de 2022, Nova Iorque, EUA
37th ACS National Medicinal Chemistry Symposium
nmcnyc.org

26 de junho – 01 de julho de 2022, Cracóvia, Polónia
International Conference on Cryocrystals and
Quantum Crystals
cc2022.intibs.pl

27 – 29 de junho de 2022, Villars-sur-Glâne, Suíça
SCS Seminar on Flow Chemistry 2022
flowsem22.scg.ch

27 – 30 de junho de 2022, Granada, Espanha
XXXVIII Biennial Meeting of the Spanish Royal
Society of Chemistry, RSEQ
bienal2022.com/index.php/en

27 – 30 de junho de 2022, Oslo, Noruega
19th International Symposium on Relations between
Homogeneous and Heterogeneous Catalysis (ISHHC19)
mn.uio.no/kjemi/english/research/groups/cataly-
sis/ishhc19

28 de junho – 01 de julho de 2022, Karlsruhe, Alemanha
51st International Annual Conference of the
Fraunhofer Institute for Chemical Technology (ICT)
ict.fraunhofer.de/en/conferences/conferences/
ann_conf2022.html

28 de junho – 01 de julho de 2022, Ljubljana, Eslovénia
26th International Symposium on Separation Sciences
iss2020.si

29 de junho – 01 de julho de 2022, Münster, Alemanha
Biochemistry 2022
gdch.de/biochemistry2022

julho de 2022

03 – 06 de julho de 2022, Liège, Bélgica
38th International Symposium on Microscale
Separations and Bioanalysis (MSB 2022)
msb2022-conference.org

03 – 06 de julho de 2022, Vilnius, Lituânia
Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2022)
boschem.eu/bos2022

AGENDA SPQ

03 – 08 de julho de 2022, Brisbane, Austrália
2022 RACI National Congress
raci2022.com

03 – 08 de julho de 2022, Namur, Bélgica
17th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XVII)
boss-symposium.org

03 – 08 de julho de 2022, Vancouver, Canadá
12th Triennial Congress of the World Association of
Theoretical and Computational Chemists
cheminst.ca/conference/watoc-2020

03 – 08 de julho de 2022, Valência, Espanha
20th International Zeolite Conference, IZC-2022
izc2022.com

04 – 05 de julho de 2022, Londres, Reino Unido
22nd World Congress on Medicinal Chemistry and
Drug Design
medicinalchemistry.pharmaceuticalconferences.
com/europe

04 – 05 de julho de 2022, Londres, Reino Unido
11th World Congress on Mass Spectrometry
massspectra.com/europe

04 – 08 de julho de 2022, Ravena, Itália
6th International Congress Chemistry for Cultural
Heritage (ChemCH-2020)
eventi.unibo.it/chemch2020

05 – 08 de julho de 2022, Málaga, Espanha
XXVII National Spectroscopy Meeting / XI Iberian
Spectroscopy Meeting
rne2022.com

10 – 15 de julho de 2022, Lisboa, Portugal
7th European Crystallographic School
ecs7.events.chemistry.pt/

10 – 15 de julho de 2022, Hiroshima, Japão
25th IUPAC International Conference on Physical
Organic Chemistry
icpoc25.jp

11 – 13 de julho de 2022, Rehovot, Israel
15th European Conference on Research in Chemical
Education (ERICRE2020)
weizmann.ac.il/conferences/ECRICE2020

12 – 14 de julho de 2022, Darmstadt, Alemanha
Curious2022 – Future InsightTM Conference
curious2022.com

14 – 15 de julho de 2022, Montreal, Canadá
22nd International Conference on Medicinal
Chemistry, Drug Discovery & Drug Delivery
medicinalchemistry.pharmaceuticalconferences.com

17 – 20 de julho de 2022, Chicago, EUA
33rd International Symposium on Chirality (Chirality 2022)
chirality2022.com

17 – 21 de julho de 2022, Manitoba, Canadá
49th World Polymer Congress (MACRO2022)
macro2022.org

17 – 22 de julho de 2022, Amsterdão, Países Baixos
28th IUPAC Symposium on Photochemistry
(PhotoIUPAC)
photoiupac2022.amsterdam

17 – 22 de julho de 2022, Praga, República Checa
29th International Conference on Organometallic
Chemistry (ICOMC)
icomc2022.cz

18 – 19 de julho de 2022, Amsterdão, Países Baixos
18th European Organic Chemistry Congress
organicchemistry.chemistryconferences.org

18 – 22 de julho de 2022, Cidade do Cabo, África do Sul
26th IUPAC International Conference on Chemistry
Education
icce2022.org.za

18 – 22 de julho de 2022, Estrasburgo, França
2nd International Conference on Noncovalent
Interactions 2021 (ICNI2021)
icni2021.unistra.fr

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

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

23 – 29 de julho de 2022, Darmstadt, Alemanha
12th Merck Innovation Cup
innovationcup.merckgroup.com

24 – 27 de julho de 2022, Nova Iorque, EUA
18th International Conference on Chiroptical
Spectroscopy (CD2022)
cd2022.org

24 – 28 de julho de 2022, Praga, República Checa
84th Prague Meeting on Macromolecules – Frontiers of Polymer Colloids
imc.cas.cz/sympo/84pmm

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

24 – 29 de julho de 2022, Lisboa, Portugal
28th International Liquid Crystal Conference (ILCC)
ilcc2022.org

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

25 – 29 de julho de 2022, Cartagena, Colômbia
37th International Conference on Solution Chemistry
evento.uniandes.edu.co/es/37th-icsc-cartagena

27 – 29 de julho de 2022, Roma, Itália
2nd International Conference on Green Energy and Environmental Technology
geet-2020.com

agosto de 2022

02 – 05 de agosto de 2022, Lausanne, Suíça
23rd International Conference on Photochemical Conversion and Storage of Solar Energy
ips23.epfl.ch

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

08 – 10 de agosto de 2022, Victória, Canadá
10th International Conference & Exhibition on Clean Energy (ICCE2022)
icce2022.iaemm.com

21 – 24 de agosto de 2022, Chicago, EUA
ACS Fall 2022 National Meeting & Exposition
acs.org/content/acs/en/meetings/acs-meetings/about/future-meetings.html

22 – 26 de agosto de 2022, Frankfurt, Alemanha
ACHEMA 2022
achema.de/en

24 – 26 de agosto de 2022, Dublin, Irlanda
30th Annual Conference of the Group for the Promotion of Pharmaceutical Chemistry in Academia (GP2A 2022)
gp2a.org/index.php/gp2a-2022-30th-annual-conference-august-24th-to-26th-2021

28 de agosto – 01 de setembro de 2022, Lisboa, Portugal
8th EuChemS Chemistry Congress
euchems2022.eu

28 de agosto – 02 de setembro de 2022, Rimini, Itália
44th International Conference on Coordination Chemistry
iccc2022.com

30 – 31 de agosto de 2022, Telavive, Israel
86th Annual Meeting of the Israel Chemical Society (ICS)
ics-2022.com

setembro de 2022

04 – 07 de setembro de 2022, Dresden, Alemanha
8th International Conference on Metal–Organic Frameworks and Open Framework Compounds (MOF 2022)
dechema.de/en/MOF2022.html

04 – 08 de setembro de 2022, Nice, França
XXVII EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry
efmc-ismc.org

04 – 09 de setembro de 2022, Bragança, Portugal
20th International Symposium on Solubility Phenomena and Related Equilibrium Processes
issp20.events.chemistry.pt

05 – 07 de setembro de 2022, Münster, Alemanha
ORCHEM 2022
veranstaltungen.gdch.de/tms/frontend/index.cfm?l=10886&modus=

05 – 08 de setembro de 2022, Aveiro, Portugal
12th Ibero–American Congress on Sensors
ibersensor2021.events.chemistry.pt

05 – 09 de setembro de 2022, Atenas, Grécia
9th IUPAC International Conference on Green Chemistry (ICGC–9)
greeniupac2020.org

07 – 08 de setembro de 2022, Roma, Itália
10th International Conference on Sustainable Development (ICSD 2022)
ecsdev.org/conference

07 – 09 de setembro de 2022, Gießen, Alemanha
Bunsen-Tagung2022
bunsen.de/bt2022

11 – 15 de setembro de 2022, Copenhaga, Dinamarca
IWA World Water Congress & Exhibition
worldwatercongress.org

12 – 15 de setembro de 2022, York, Reino Unido
14th International Symposium on Nuclear and
Environmental Radiochemical Analysis: ERA14
rsc.org/events/detail/46636/14th-international-
symposium-on-nuclear-and-environmental-ra-
diochemical-analysis-era14

17 – 22 de setembro de 2022, Moscovo, Rússia
21st Conference of the International Humic
Substances Society
humus.ru/ihss-21

19 – 21 de setembro de 2022, Düsseldorf, Alemanha
28th Lecture Conference on Photochemistry
veranstaltungen.gdch.de/tms/frontend/index.
cfm?l=11043&sp_id=2

19 – 22 de setembro de 2022, Estrasburgo, França
Polymer-Solvent Complexes and Intercalates
(POLYSOLVAT-14)
iupac.org/event/polymer-solvent-complexes-and-
intercalates-polysolvat-14

20 – 22 de setembro de 2022, Viena, Áustria
19th Austrian Chemistry Days
chemietage.at

25 – 28 de setembro de 2022, Aveiro, Portugal
Biopartitioning & Purification Conference
bpp2022.web.ua.pt/index.asp

25 – 30 de setembro de 2022, Erice, Itália
1st International School on Mass Spectrometry (IntSMS)
spettrometriadimassa.it/intsms2022

26 – 28 de setembro de 2022, Karlsruhe, Alemanha
4th International Conference on the Chemistry of the
Construction Materials (ICCCM 2022)
veranstaltungen.gdch.de/tms/frontend/index.
cfm?l=11018&sp_id=2&selMicrosite=70227

26 – 30 de setembro de 2022, Heidelberg, Alemanha
23rd European Symposium on Quantitative Structure-
Activity Relationship (23rd EuroQSAR)
euroqsar2022.org

27 de setembro de 2022, *online*
Munich-Leiden Virtual ChemBio Talks
department.ch.tum.de/oc2/chembio-talks

27– 29 de setembro de 2022, Nuremberga, Alemanha
POWTECH 2022 e PARTEC 2022
powtech.de/en

27 – 30 de setembro de 2022, Berlim, Alemanha
Electrochemistry 2022
veranstaltungen.gdch.de/tms/frontend/index.
cfm?l=11179&sp_id=2

outubro de 2022

03 – 05 de outubro de 2022, Amsterdão, Países Baixos
RME2022 (Rapid Analysis & Diagnostics)
rapidmethods.eu

12 – 14 de outubro de 2022, Blankenberge, Bélgica
CRF-ChemCYS 2022 (Chemical Research in Flanders
– Chemistry Conference for Young Scientists 2022)
crf-chemcys.be

16 – 20 de outubro de 2022, Nápoles, Itália
31st International Symposium on the Chemistry of
Natural Products e 11th International Congress on
Biodiversity (ISCNP31 & IC0B11)
iscnp31-icob11.org

19 – 22 de outubro de 2022, Génova, Itália
7th International Conference on Multifunctional,
Hybrid and Nanomaterials
elsevier.com/events/conferences/international-
conference-on-multifunctional-hybrid-and-nano-
materials/about

23 – 26 de outubro de 2022, Castelo Branco, Portugal
XVI Encontro de Química dos Alimentos
xvieqa.events.chemistry.pt

novembro de 2022

06 – 10 de novembro de 2022, Siem Reap, Camboja
18th Asia Pacific Symposium on Microscale Separation
and Analysis e 17th International Interdisciplinary
Meeting on Bioanalysis
ce-ce.org

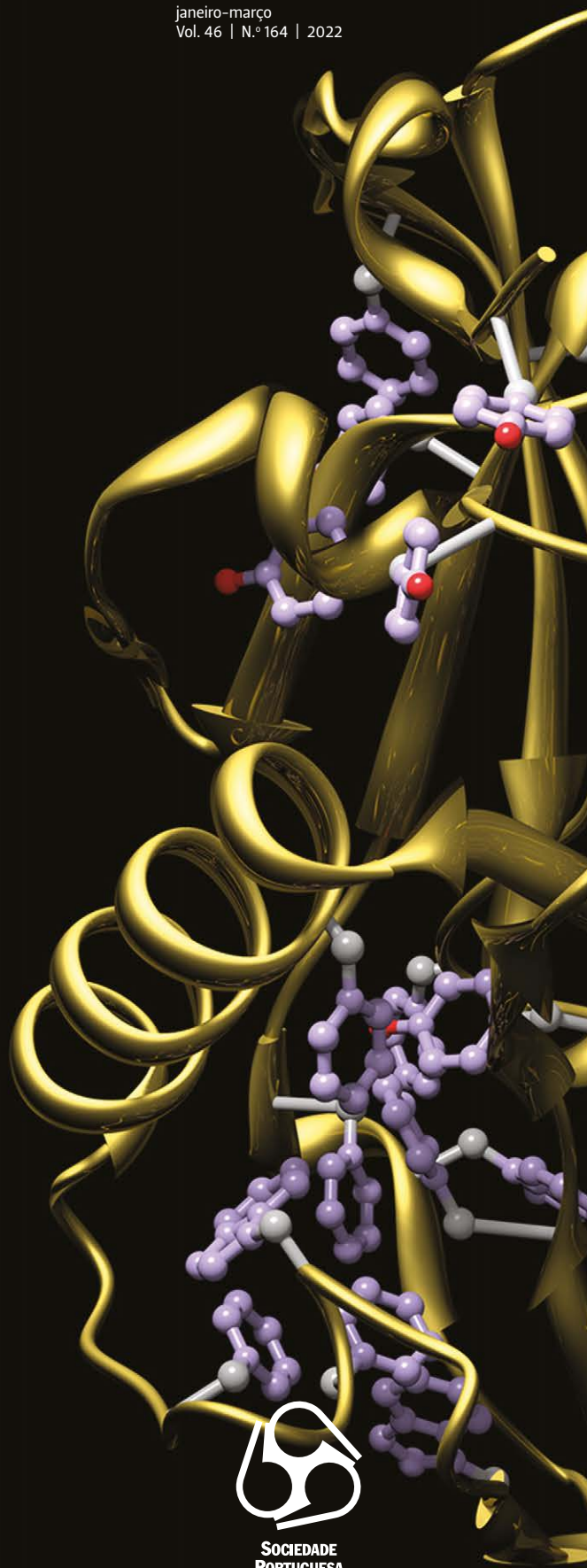
09 – 11 de novembro de 2022, Busan, Coreia do Sul
2022 Asian Conference on Nanoscience &
Nanotechnology (AsiaNANO 2022)
asianano2022.org/index.php

Boletim da Sociedade
Portuguesa de Química

Química

www.spq.pt

janeiro-março
Vol. 46 | N.º 164 | 2022



SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE QUÍMICA