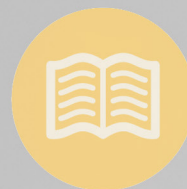


# Química







Editorial | 2

---

Direção | 3

---

Notícias

# 5

---

Livros | 14

---

Interação Química

# 15

PROFESSOR António Nóvoa – Embaixador da Educação | 15

---

Atualidades Científicas | 25

---

Ongoing | 29

Teses

# 30

Biomonitoring of Lipophilic Endocrine Disruptors in Women: Cancer Biology and Vitamin D Pathways | 30

---

Optimised 2D Carbon Materials Activated by Artificial Light and Electrical Current for Catalytic Water and Wastewater Treatment | 31

---

New Class of Protein Kinase C Modulators: from Ethnopharmacological to Nanoparticles | 32

---

Artigos

# 33

Colaboração entre Giovanni Poli e Portugal em Reações Catalisadas por Metais de Transição | 33

---

Fotocatálise: uma Ferramenta para Valorizar Resíduos de Combustão e Compostos Derivados de Biomassa | 41

---

Empagliflozina, Inibidor do SGLT2 no Tratamento da Diabetes do Tipo 2 | 46

---

Camaleões Moleculares – Desenvolvimento e Caracterização de Moléculas que Mudam de Cor | 53

---

Nas Redes | 57

---

Química Entre Nós | 58

---

Espaço dos Mais Novos | 59

---

Destaques | 61

---

Agenda | 67



Os termos “Química” e “Químico” continuam a ter, infelizmente, uma conotação negativa na sociedade. O estigma associado à Química e aos Químicos resulta, fundamentalmente, de perceções erróneas, de falta de compreensão ou de representações distorcidas veiculadas pelos meios de comunicação social e pela sociedade em geral. Muitas pessoas associam o termo “químico” a produtos perigosos e poluentes, muitas vezes influenciadas pelas notícias da comunicação social, nomeadamente através do relato de incidentes ambientais relacionados com produtos químicos, ou de campanhas publicitárias que disseminam informações incorretas ou enviesadas da realidade. A ausência de conhecimento

sobre a natureza e os benefícios da Química resulta, assim, em estereótipos negativos.

“Quem não adora químicos?”. Provavelmente, aqueles que não gostam de comer nem de beber, já que tudo aquilo que se come e se bebe tem químicos. Talvez possamos juntar aqueles que não gostam de se vestir ou de se calçar, já que todo o vestuário e calçado tem químicos. E os que não gostam de ter a casa limpa e de terem cuidados de higiene pessoal, uma vez que os produtos usados para estes fins são químicos. Ou aqueles que apreciem estar doentes, pois os medicamentos que são usados para o tratamento das doenças têm químicos. Ou não conheçam o amor, pois este sentimento não é mais do que um fenómeno neurobiológico que envolve muita química. Temos também os que, possivelmente, descartam os dispositivos eletrónicos presentes na sociedade digitalizada dos dias de hoje, o automóvel, os livros, o ar que respiramos... Conseguimos imaginar um mundo sem produtos químicos?

Existimos, pois a matéria de que somos feitos devemos-la à Química, e vivemos porque as nossas células são autênticas fábricas de transformações químicas que garantem a realização dos inúmeros processos metabólicos necessários à nossa sobrevivência. No fundo, tudo o que existe neste minúsculo ponto do Universo a que chamamos “Terra” deve-se à Química. A Química cria valor para a sociedade em diversas áreas, nomeadamente na saúde e na medicina, na agricultura e na alimentação, na água e no saneamento, na energia e no meio ambiente, na produção de materiais, na tecnologia da informação e na comunicação, entre outras. Conseguimos imaginar um mundo sem a Química?

A Química é uma disciplina fundamental na formação em áreas STEM (ciências, tecnologia, engenharia e matemática), essencial para a melhoria da qualidade de vida, para impulsionar a inovação tecnológica e o desenvolvimento económico, para enfrentar os desafios globais e para a construção de um futuro assente na sustentabilidade. Estas áreas desempenham também um papel decisivo na promoção da capacidade de compreender, interpretar e tomar decisões informadas sobre questões científicas mais simples ou complexas.

A literacia científica é a chave para uma sociedade informada, crítica e capaz de tomar decisões fundamentadas, sendo uma defesa contra a disseminação de informações incorretas. O estigma associado à Química e aos Químicos é uma consequência da baixa literacia científica dos cidadãos que, infelizmente, ainda grassa em algumas sociedades. Para o combater, é importante promover a consciencialização e a compreensão por parte da opinião pública sobre o papel vital da Química em benefício da sociedade. Há ainda muito a fazer neste domínio. Há que continuar a investir na EDUCAÇÃO, nomeadamente na EDUCAÇÃO CIENTÍFICA, e na EDUCAÇÃO QUÍMICA em particular. Como refere António Nóvoa na Interação Química deste número, “se não conseguirmos que os alunos gostem de Química, não conseguiremos que gostem de nenhuma outra matéria”. É preciso tornar também “a ciência pública, constituí-la como parte indispensável da cidadania”. A SPQ continuará a desempenhar um papel decisivo para cumprir este desígnio.

>

**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 172, janeiro - março 2024

#### 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, Pedro S. F. Mendes, 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](http://www.spq.pt/boletim/estatuto_editorial)

#### PUBLICIDADE

Sociedade Portuguesa de Química

secretariado@spq.pt

#### DESIGN GRÁFICO E PAGINAÇÃO

Rodrigo Nina

[www.rodrigonina.com](http://www.rodrigonina.com)

rodrigo.prnina@gmail.com

Tel.: 964 819 822

#### IMPRESSÃO E ACABAMENTO

Sersilito, Empresa Gráfica, Lda.

Travessa Sá e Melo, 209, Apartado 1208

4470-116 Gueifães, Maia

+351 229 436 920

administracao@sersilito.pt

Tiragem: 1.450 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



# Entrei! E Agora Como é Com a Avaliação?

Para os novos estudantes entrados na universidade, após um primeiro semestre de intensa mudança, o segundo representa em muitos casos um novo recomeço, agora que já fazem uma ideia melhor daquilo que os espera. Muitos sentem que perceber os esquemas de avaliação pode ser determinante para o sucesso escolar. Os métodos de avaliação são, na realidade, uma parte importante do processo educativo dos estudantes de licenciatura ou mestrado e definem em grande medida a sua qualificação e habilitação para a entrada no mundo profissional. Centrar o processo de aprendizagem nos momentos de avaliação, além de redutor, é perigoso para o desempenho e saúde mental dos estudantes. Para retirar o peso emocional e a pressão associada aos momentos de avaliação, os ciclos de estudos têm aumentado o recurso aos designados esquemas de Avaliação Distribuída, ou Avaliação Contínua (consoante as escolas). O peso desses momentos é distribuído por várias componentes, com o objetivo de vencer o absentismo às aulas, a falta de acompanhamento regular das matérias, o desinteresse e a frustração. No limite, evitar a consequência final de tudo isto, a falta de aproveitamento escolar, e eventualmente o abandono.

O progresso nacional da investigação neste domínio tem sido significativo [1]. Estamos em vésperas de ver realizado no nosso país, sob os auspícios da SPQ, o ECRICE 2024, a conferência europeia sobre investigação em ensino da química e a sua avaliação [2]. A própria etimologia associada ao binómio **assessment/evaluation** que em português se traduz por uma única palavra, avaliação, coloca algumas questões interessantes. Quando um professor avalia um estudante (**evaluation**) numa prova, o propósito é classificar o desempenho com base em critérios objetivos previamente definidos. O objetivo da avaliação (**assessment**) é, no entanto, mais amplo, uma vez que não se trata apenas de classificar, mas também de incluir apreciações formativas mais diretas (porventura, sem avaliações sumativas), promovendo a aprendizagem dos estudantes, orientando-os e ajudando-os nas etapas subsequentes de aprendizagem. A principal diferença entre classificação (**evaluation**) e avaliação (**assessment**) é que a avaliação é mais vasta e envolve a recolha de informação com o objetivo de



compreender o progresso do estudante, para depois, de forma integrada e em cooperação com o próprio, apoiar a aprendizagem. Por seu turno, a classificação consiste em determinar o desempenho individual do estudante com vista à sua seriação e progressão.

O uso equívoco da palavra *avaliação* para designar ambos os processos tem levado a sucessivas transformações do método classificativo. Apesar do portfólio de possibilidades existentes para os cursos de química e engenharia química (projeto, trabalho de laboratório, relatório laboratorial, caderno laboratorial, projetos de pesquisa, pesquisa bibliográfica, relatórios de pesquisa, aulas invertidas, testes, minitests, trabalhos de casa, questionários, apresentações, *posters*, discussão com avaliação interpares, dissertações e outros), o número de *momentos de avaliação* formais será maioritariamente discreto, independentemente da organização do calendário académico, seja ela anual, semestral ou por períodos. No modelo mais trivial (semestre), a classificação final de unidades curriculares no ensino superior baseia-se em uma ou duas provas intercalares, com ou sem prova (exame) final e, finalmente, um recurso. O cálculo final da classificação inclui por vezes outros ele-



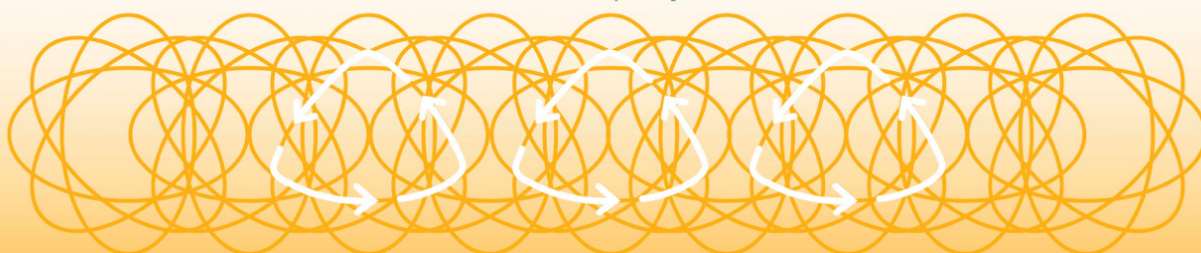
# ECRICE 2024

16 European Conference on Research in Chemical Education

NOVA SCHOOL OF SCIENCE AND TECHNOLOGY - CAMPUS DA CAPARICA, LISBON

September 05 - 07, 2024

*Chemical Education for Sustainable Development:  
Empowering Education Communities*



mentos de classificação com pesos variáveis. No entanto, é significativa a quantidade de unidades curriculares que ainda baseiam maioritariamente a sua classificação em testes e exames escritos. A maioria dos estudantes abraça, com sucesso, este esquema que corresponde a dois ou três picos de trabalho em 14 semanas letivas (para os cursos organizados em semestres). Nalguns casos, a avaliação exclusivamente por exame final só é possível mediante pedido especial e justificação detalhada.

Contudo o exame foi, e sempre será, uma forma eficaz de *classificar*. Considerando as desvantagens para os estudantes, os exames são sem dúvida demasiado comuns e excessivamente usados como uma forma significativa de *avaliação*. Apesar de reconhecerem alguma estagnação do processo avaliativo [3], os estudantes são na generalidade bem-sucedidos – o que por si não é (segura e verdadeiramente) a prova de mérito deste sistema. A importância que os novos estudantes dão à avaliação reflete o sistema que tiveram de atravessar até à entrada neste que devia ser um novo mundo. O papel da avaliação no ensino superior é complexo e constitui uma componente crucial da experiência do estudante [4]. A universidade é para os estudantes e só faz sentido com estudantes. Mas eles devem sentir que esta nova etapa é mais que um mero 13.º ano.

Os estudantes esperam encontrar abordagens inovadoras da avaliação que os ajudem a demonstrar as suas competências para a sociedade, na obtenção de emprego e na sua contribuição para o sistema educativo (alguns deles serão os futuros professores). A avaliação contínua deve ser ao mesmo tempo a avaliação e a análise do desempenho de

aprendizagem do estudante ao longo da unidade curricular. Ao contrário das avaliações únicas, a avaliação contínua centra-se na promoção da melhoria ao longo do processo de aprendizagem com retorno consistente e aprendizagem orientada [5]. O mundo evolui e a tecnologia móvel significa que muitos estudantes têm agora acesso direto à computação portátil. Como resultado, diferentes tipos de avaliação podem agora ser produzidos e aplicados. E devem sê-lo!

- [1] S. R. G. Fernandes, M. Abelha, A. T. Ferreira-Oliveira (Eds.). *Assessment and Evaluation in Higher Education*, MDPI, **2023**.
- [2] Sociedade Portuguesa de Química. *ECRICE 2024 - The 16 European Conference on Research in Chemical Education*. [ecrice2024.events.chemistry.pt](https://ecrice2024.events.chemistry.pt) (acedido em 18/02/2024).
- [3] Lusa (08 de janeiro de 2024). Maioria dos universitários do Porto sente declínio na saúde mental com exames. *Público*. [publico.pt/2024/01/08/p3/noticia/maioria-universitarios-porto-sente-declinio-saude-mental-exames-2076081](https://publico.pt/2024/01/08/p3/noticia/maioria-universitarios-porto-sente-declinio-saude-mental-exames-2076081) (acedido em 18/02/2024).
- [4] J. Kent-Waters, O. Seago, L. Smith. *The Compendium of Assessment Techniques in Higher Education: From Students' Perspectives*. S. Pugh (Ed.), Leads Institute for Teaching Excellence Publication, University of Leeds, **2018**. [teachingexcellence.leeds.ac.uk/wp-content/uploads/sites/89/2018/10/PUGHcompendiumcomplete.pdf](https://teachingexcellence.leeds.ac.uk/wp-content/uploads/sites/89/2018/10/PUGHcompendiumcomplete.pdf).
- [5] D. Playfoot, L. L. Wilkinson, J. Mead, *Assess. Eval. High. Educ.* **2023**, *48*, 938-950. DOI: 10.1080/02602938.2022.2150834.

>

**Joaquim Luís Faria**

Presidente da SPQ

[jlfaria@fe.up.pt](mailto:jlfaria@fe.up.pt)

# 15.º Encontro Nacional de Química Orgânica e 8.º Encontro Nacional de Química Medicinal

O 15.º Encontro Nacional de Química Orgânica (15ENQO) e o 8.º Encontro Nacional de Química Medicinal (8ENQT) reuniu cerca de 200 investigadores na Universidade do Algarve, em Faro, Portugal, de 22 a 24 de janeiro de 2024. Este Encontro bienal, que decorreu sob o tema “Explorando as Fronteiras da Química para um Futuro Sustentável”, foi um momento importante para a discussão e o intercâmbio de ideias, propiciando o estabelecimento ou fortalecimento de colaborações nas áreas de Química Orgânica, Medicinal e Biológica.

Uma vez que foi realizado no Algarve, próximo do inspirador promontório de Sagres – local histórico das descobertas portuguesas do século XV lideradas pelo Infante D. Henrique –, o 15ENQO & 8ENQT incorporou elementos associados à história marítima portuguesa, pelo que ela trouxe ao mundo, no que tange o desenvolvimento científico, a partilha do conhecimento e a aproximação entre os povos, refletindo também o espírito de exploração e inovação. Seguindo o legado de D. Henrique, os participantes do 15ENQO & 8ENQT focaram-se em ultrapassar os limites do conhecimento, na busca de novas soluções e desafios.

O 15ENQO & 8ENQT contou com sete lições plenárias, apresentadas por cientistas de mérito internacionalmente reconhecido: Artur Silva (Aveiro, Portugal), Ana Cuenca (Barcelona, Espanha), Christian Oliver Kappe (Graz, Áustria), Maria Méndez Pérez (Sanofi), Edward Tate (*Imperial College*, Londres, Reino Unido), Oliver Trapp (Munique, Alemanha) e Rosário Fernández-Fernández (Sevilha, Espanha). Incluiu também 17 lições *keynote*, 45 comunicações orais, 12 comunicações *flash* e 73 comunicações em painel, que evidenciaram a riqueza, a qualidade e a diversidade da investigação realizada na academia e nos centros de I&D do nosso país, nas áreas de Química Orgânica, Química Medicinal e Química Biológica.

Para além das sessões científicas, o 15ENQO & 8ENQT propiciou múltiplas oportunidades para partilha científica e *networking*, especialmente durante os intervalos de almoço, pausas para café, Porto de Honra e jantar do congresso, facilitando o estabelecimento de novas colaborações.

O 15ENQO & 8ENQT contou com o apoio de 22 patrocinadores, entre os quais várias empresas que se fizeram representar no evento e que estiveram presentes durante toda a conferência, permitindo dar a conhecer aos participantes do meio académico e científico novos produtos e serviços.

Na cerimónia de encerramento foram entregues os prémios atribuídos às melhores teses de doutora-

mento e mestrado em Química Orgânica e Química Medicinal, de entre as realizadas durante o biénio, e foi entregue o prémio de melhor investigador jovem em Química Orgânica. Foram também premiadas as melhores comunicações orais e em painel. A lista completa dos premiados e mais informação sobre o 15ENQO & 8ENQT pode ser encontrado em [15enqo-8enqt.events.chemistry.pt](http://15enqo-8enqt.events.chemistry.pt).



■ Sessão de abertura do 15ENQO & 8ENQT. Intervenção de Maria de Lurdes Cristiano, Presidente da Comissão Organizadora. Sentados, da esquerda para a direita: Carlos Afonso, Presidente da Divisão de Química Orgânica da SPQ; Joaquim Faria, Presidente da SPQ; Nuno Bicho, Vice-Reitor

da Universidade do Algarve com o pelouro da Investigação e Cultura; Amparo Faustino, Presidente da Divisão de Química Medicinal e Biológica da SPQ; Carlos Guerrero, Diretor da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve. Créditos: José M. G. Pereira.



■ Foto de grupo. Créditos: José M. G. Pereira.

> **Amparo Faustino**  
faustino@ua.pt

> **Carlos Afonso**  
carlosafonso@ff.ulisboa.pt

> **Maria de Lurdes Cristiano**  
mrcristi@ualg.pt





conhecimento, nomeadamente saúde, alimentação e ambiente. A contribuição dos 20 expositores, como patrocinadores do evento e também como veículos de transmissão dos mais recentes desenvolvimentos relacionados com esta metodologia analítica (oito comunicações orais), foi essencial.

De salientar que o Encontro teve uma componente importante de sustentabilidade que se traduziu no desenvolvimento de uma aplicação para telemóvel que substituiu o tradicional livro de resumos, a qual permitia ter acesso a toda a informação sobre o Encontro, resumos de todas as comunicações orais e em painel e informação sobre os patrocinadores. Não houve exposição de comunicações em painel da forma tradicional, mas sim digital. Não obstante, foi distribuído pelos participantes um pequeno livro com informação essencial sobre o Encontro.

Na Sessão de Encerramento foram distribuídos os prémios respeitantes à melhor comunicação oral, melhor comunicação *flash* e melhor comunicação em painel. Foi ainda anunciado que o próximo Encontro irá decorrer na Universidade da Madeira em 2025. O



Professor Doutor José Câmara foi nomeado Presidente do Grupo de Cromatografia da SPQ na reunião do Grupo de Cromatografia que decorreu durante o evento, no dia 18 de dezembro.

>

**Maria do Rosário Bronze**

mrbronze@ff.ulisboa.pt

## II Jornadas Ibéricas de Fotocatálise

No passado dia 7 de novembro de 2023 tiveram lugar na Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto as II Jornadas Ibéricas de Fotocatálise, uma conferência organizada pela Associação Ibérica de Fotocatálise (AIF), à qual a Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) se associou através do seu grupo de Química Industrial. A AIF conta já com uma longa história de mais de dez anos de atividades de divulgação sobre os benefícios da tecnologia fotocatalítica em cidades ibéricas como Lisboa, Madrid, Barcelona, A Corunha, Málaga, Valência, Bilbao e Saragoça, entre outras.

A conferência, cujo tema foi *Nanotecnologia aplicada à Mobilidade, Arquitetura e Habitabilidade Urbana*, contou com cerca de 100 participantes, principalmente de Portugal e Espanha, incluindo profissionais dos setores público e privado e cientistas, que partilharam conhecimento e experiências sobre a fotocatalise como uma tecnologia que pode contribuir significativamente para cumprir os objetivos das políticas ambientais e promover um modelo de desenvolvimento económico sustentável. O programa incluiu vários oradores portugueses e espanhóis que atuam em diferentes áreas relacionadas com a nanotecnologia e nanomateriais nos setores da mobilidade, arquitetura, ambiente e saúde. Destaca-se ainda o papel deste evento como medida colaborativa de combate à atual emergência climática, incluindo a higienização do ar em espaços interiores, autolimpeza de superfícies e edifícios, purificação de água e produção de energia limpa.



Foto de grupo.



Sessão de abertura. Da esquerda para a direita: Cláudia G. Silva (presidente do grupo de Química Industrial da SPQ e Vice-Presidente da AIF); David Almazán Cruzado (Presidente da AIF); Renato Natal Jorge (subdiretor da FEUP); Sebastião Feyo de Azevedo (Prof. Emérito da FEUP e Presidente da Assembleia Municipal do Porto); Joaquim L. Faria (Presidente da SPQ).

>

**Cláudia Gomes Silva**

cgsilva@fe.up.pt



Mesa redonda sob o tema "Novos Materiais de Construção - Rumo ao Desenvolvimento Sustentável". Da esquerda para a direita: Cláudia G. Silva (presidente do grupo de Química Industrial da SPQ e Vice-Presidente da AIF); David Almazán Cruzado (Presidente da AIF); Maria de Lurdes Antunes (Diretora do Departamento de Transportes do LNEC); Cecília Vale (Professora do Departamento de Engenharia Civil, FEUP); Joana Madureira (Investigadora do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge e do Instituto de Saúde Pública da UPORTO).

## 13.º Simpósio Internacional do Vanádio

O 13.º Simpósio Internacional do Vanádio realizou-se em Lisboa, entre 22 e 24 de novembro de 2023, na Fundação Calouste Gulbenkian (FCG). O evento teve lugar pela segunda vez em Lisboa, depois da 6.ª edição, em 2008, e foi presidido por Isabel Correia, do Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa. O Prof. Rogério Colaço, presidente do IST, esteve presente na sessão de abertura que decorreu no Auditório 3 da FCG.

O Simpósio contou com 60 participantes de 20 países, incluindo EUA, Japão, Austrália e vários países sul-americanos e europeus, que contribuíram para um excelente Encontro. Entre os participantes, 59% eram mulheres e 27% eram jovens investigadores (alunos de mestrado e doutoramento). Estes dados evidenciam a diversidade do Simpósio.

As palestras plenárias foram apresentadas por Debbie C. Crans da *Colorado State University*, EUA, Kotohiro Nomura da *Tokyo Metropolitan University*, Japão, e Annette Rompel da Universidade de Viena, Áustria.

O 9.º e o 10.º prémios *Vanadis* foram entregues em Lisboa, uma vez que no último Simpósio virtual (V12) não foi atribuído qualquer prémio. As laureadas

Sessão de abertura.



As premiadas com o prémio *Vanadis*, com Debbie C. Crans e Isabel Correia.

foram Alison Butler, da Universidade da Califórnia, Santa Bárbara, EUA, e Dinorah Gambino, da Universidade da República, Uruguai. Juntam-se agora a Debbie C. Crans, a primeira premiada com o *Vanadis Award* em 2004, no grupo de mulheres reconhecidas com esta homenagem. Os demais premiados incluem: Dieter Rehder (2006), Toshikazu Hirao (2008), Vincent L. Pecoraro (2010), Israel E. Wachs (2012), João Costa Pessoa (2014), Ron Wever e Tamas Kiss (2016) e Armando Pombeiro (2018). O prémio *Vanadis* é concedido a investigadores ilustres na área da ciência do vanádio, com base em contribuições para a química, bioquímica, biologia ou ciência farmacêutica do vanádio ou combinações destas.

Mais informações acerca do Encontro podem ser encontradas em [vanadium13.events.chemistry.pt](http://vanadium13.events.chemistry.pt).

>

**Isabel Correia**

[icorreia@tecnico.ulisboa.pt](mailto:icorreia@tecnico.ulisboa.pt)

## GWB2024 Procurando a Diversidade na Ciência

A Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) apoiou mais uma vez a edição do *Global Women's Breakfast* (GWB2024), que decorreu no dia 27 de fevereiro de 2024 em formato híbrido Zoom e em diversos locais do país (Lisboa, Porto, Aveiro, Minho, Évora, entre outros), tendo contado ainda com a participação de colegas de Angola. O evento reuniu mais de 150 investigadores e investigadoras de diversas áreas e origens, com o objetivo de promover a diversidade na ciência.

**Catalisando a Diversidade na Ciência.** O tema central do GWB2024 foi "*Catalysing Diversity in Science*", e o programa proporcionou um espaço de

encontro e reflexão sobre os desafios e oportunidades para a construção de uma comunidade científica mais diversa e inclusiva.

**Programa inclusivo e participação ativa.** O programa do GWB2024 foi cuidadosamente elaborado para garantir a inclusão e a participação ativa de todos os presentes. Tivemos a oportunidade de escutar a Dr.ª Vânia Calisto, Prémio Ramôa Ribeiro em 2021, e a Prof.ª Ana Costa Freitas, presidente da Associação Portuguesa de Mulheres Cientistas (AMONET). As atividades "Nuvem de Palavras" e o "Quizz" proporcionaram aos participantes momentos de descontração e de partilha.





# EuChemS: Division of Organic Chemistry

## – 14<sup>th</sup> Young Investigator Workshop

No passado mês de julho de 2023 (dias 7 e 8) decorreu em Leuven (Bélgica), na *Katholieke Universiteit Leuven* (KU Leuven), o 14<sup>th</sup> *Young Investigator Workshop* (YIW), organizado pela Divisão de Química Orgânica da EuChemS (EuChemS-DOC). Este evento, reconhecido como uma iniciativa de referência da EuChemS-DOC, tem como objetivo promover a excelência académica no âmbito da Química Orgânica dentro e fora da Europa, criando um ambiente de interação, partilha de experiências e *networking* entre os investigadores participantes. Tipicamente, o evento é restrito a cerca de 30 jovens participantes com idades até 40 anos, em que cada Sociedade membro da EuChemS nomeia um jovem investigador representante. Este ano, a Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) fez-se representar por Hélio Albuquerque (Universidade de Aveiro) – “*Unlocking the potential of chromones and steroids to create chemical diversity and bioactive compounds*”.

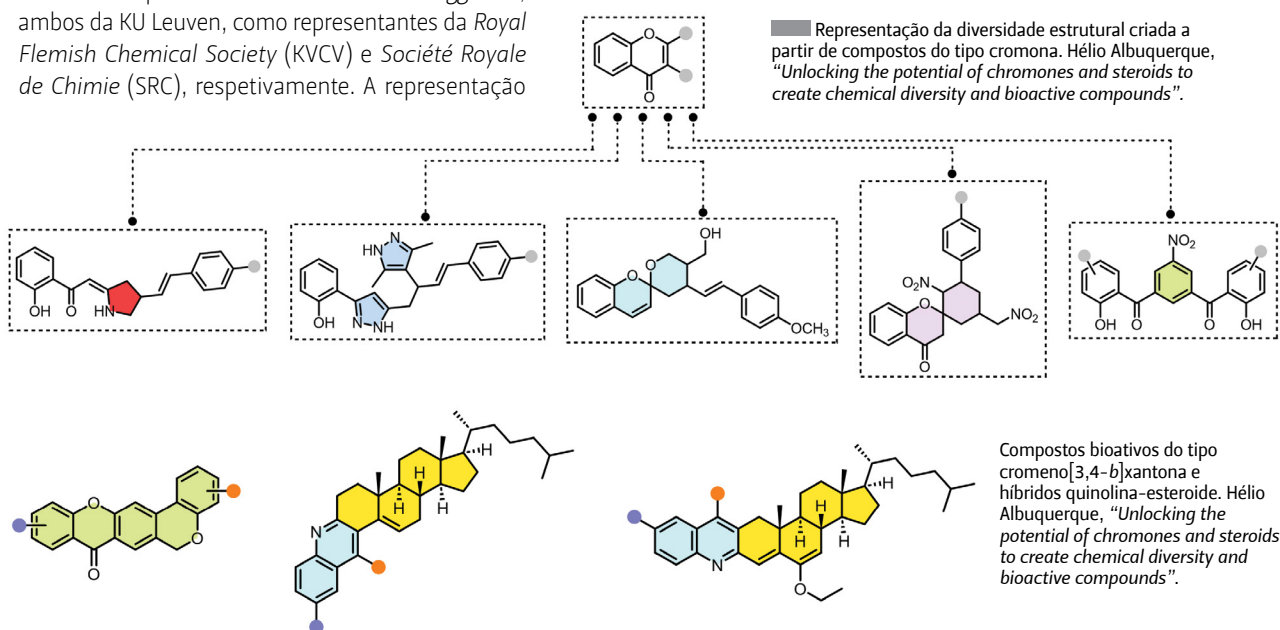
O evento contou com a participação de investigadores e professores de países como a Áustria, Alemanha, Bélgica, Croácia, Chipre, Dinamarca, Espanha, França, Grécia, Holanda, Irlanda, Israel, Itália, Noruega, Portugal, Reino Unido, Chéquia, Suíça, Hungria, Sérvia, Estados Unidos da América e Canadá. Várias entidades externas à EuChemS patrocinaram a realização do evento (Thieme Group, Magritek, Elsevier, Wiley-VCH, EurJOC e Boehringer Ingelheim), tendo também efetuado apresentações ao longo do *Workshop* através dos seus respetivos representantes.

A organização local do *Workshop* ficou a cargo dos Professores Upendra K. Sharma e Wim De Borggraeve, ambos da KU Leuven, como representantes da *Royal Flemish Chemical Society* (KVCV) e *Société Royale de Chimie* (SRC), respetivamente. A representação

da EuChemS-DOC ficou a cargo dos Professores Pat Guiry (*chair* da EuChemS-DOC, *University College Dublin*, Irlanda), Ari Koskinen (secretário da EuChemS-DOC, *Aalto University*, Finlândia) e Michael Schnürch (tesoureiro da EuChemS-DOC, *Technische Universität Wien*, Áustria).

O *Workshop* foi organizado em sete sessões que focaram diferentes tópicos e abrangeram diversas áreas da Química Orgânica, tais como Bioorgânica (Alesia Tietze), Química de síntese (Georgia Zissimou, Péter Ábrányi-Balogh, Francesco Zinna e Erica Benedetti), Química medicinal (Sascha Hoogendoorn), Catálise (Graham de Ruiter, Vladimir Ajdačić e Martin Nielsen), Síntese total de produtos naturais e heterociclos (Eirik Solum e Courtney Roberts), Fotoquímica (Tomáš Slanina, Ludovic Troian-Gautier), Eletroquímica (Louis Morrill), Química orgânica computacional (Maren Podewitz), Química supramolecular (Augustina Jozeliunaitė, Anamarija Knežević, Aniello Palma, Constantinos Neochoritis, Derek Schipper e Oliver Dumele) e Química de radicais (Julian West e Fabio Juliá).

Com a apresentação de Hélio Albuquerque, discutiu-se o potencial químico de cromonas e esteroides na criação de diversidade estrutural (síntese de pirrolidinas e pirazóis substituídos, preparação diastereosseletiva de compostos do tipo espiro e também nitrobenzenos, utilizando uma metodologia mais sustentável que as disponíveis atualmente), bem como na preparação de compostos bioativos tais como cromeno[3,4-*b*]xantonas e compostos híbridos do tipo quinolina-este-



roide, como inibidores de agregação  $\beta$ -amiloide e tau.

A apresentação de Fabio Juliá foi particularmente interessante, na medida em que demonstrou o potencial de radicais do tipo aminoalquilo na ativação de ligações carbono-halogénio, e sua utilidade na construção de ligações  $C(sp^3)-C(sp^3)$ ,  $C(sp^3)-C(sp^2)$  e  $C(sp^2)-C(sp^2)$ , bem como ligações  $C(sp^3)-N$  sob condições reacionais suaves.

Oliver Dumele, com a apresentação “*All-organic Photomagnetic Switching*” foi o vencedor do *Young Investigator Award 2023*, pelas suas contribuições nos campos dos materiais supramoleculares, macrociclos aromáticos e *photoswitches*, encerrando-se assim as apresentações científicas dos investigadores participantes.

Durante este *Workshop* de 2023 tornou-se evidente que, para os jovens químicos europeus, a química orgânica é uma área de investigação fascinante e em contínuo desenvolvimento. As comunicações proferidas demonstraram claramente que a química orgânica pode alcançar um papel fundamental na interação com a química teórica e computacional, a biologia e a ciência dos materiais.

O balanço final dos dois dias de interação entre os participantes foi muito positivo! Todos os participantes agradecem o apoio financeiro da Divisão de Química Orgânica da EuChemS e, em especial, à organização local pela excelente coordenação e apoio.



Fotografia de grupo do 14<sup>th</sup> Young Investigator Workshop.

Para terminar não poderia deixar de agradecer à Sociedade Portuguesa de Química e à Divisão de Química Orgânica por apoiar estas iniciativas e proporcionar uma experiência única que certamente dará origem a futuras colaborações.

Mais informações acerca do *Workshop* disponível em [euchems.eu/divisions/organic-chemistry-2/participants-to-the-previous-editions-of-the-young-investigator-workshop](http://euchems.eu/divisions/organic-chemistry-2/participants-to-the-previous-editions-of-the-young-investigator-workshop).

>

**Hélio M. T. Albuquerque**

[helio.albuquerque@ua.pt](mailto:helio.albuquerque@ua.pt)

## Nova Presidência e Novos Membros da Comissão Executiva da EuChemS



Angela Agostiano iniciou formalmente a sua Presidência da Sociedade Europeia de Química em 2024, tendo sido eleita em 2022 na Assembleia Geral da EuChemS realizada em Lisboa. Após um ano no cargo de Presidente Eleita da EuChemS, sucede agora a Floris Rutjes, cujo mandato terminou a 31 de dezembro de 2023. Floris Rutjes continuará a sua atividade como Vice-Presidente da EuChemS.

Conjuntamente com a nova Presidente da EuChemS, também os novos membros da Comissão Executiva da EuChemS iniciaram os seus mandatos a 1 de janeiro de 2024. Os novos membros eleitos são Péter Szalay (Presidente da Sociedade Húngara de



Química) e Aura Tintaru (Vice-Presidente da Sociedade Francesa de Química), enquanto os novos membros nomeados são Alexandra Alburnia (Sociedade Italiana de Química) e Karsten Danielmeier (Presidente da Sociedade Alemã de Química). Os membros nomeados são químicos da indústria. A sua participação na Comissão Executiva está em linha com a estratégia da EuChemS de aproximar a investigação europeia entre o meio académico e a indústria química.

>

**Bruno Machado**

[brunofm@fe.up.pt](mailto:brunofm@fe.up.pt)



## Novo Membro da EuChemS

A EuChemS dá as boas-vindas aos Químicos da Bósnia e Herzegovina, cujo pedido de adesão da sua Sociedade foi aprovado durante a Assembleia Geral de 2023. Desta forma, desde 1 de janeiro de 2024, a EuChemS representa 50 organizações membros de 35 países.



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

## Ehud Keinan Eleito Novo Presidente da IUPAC



A Assembleia Geral da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) elegeu Ehud Keinan, Presidente da Sociedade Química de Israel, como presidente para o biênio 2024-2025. Ehud Keinan sucede a Javier García-Martínez, Professor da Universidade de Alicante, Espanha. Os seus interesses de investigação incluem biocatálise com anticorpos e enzimas sintéticas, síntese orgânica, computação molecular, química supramolecular, explosivos à base de peróxido e descoberta de fármacos.

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

## Prémios IUPAC 2023 em Química Analítica

Janusz Pawliszyn, Professor Catedrático na Universidade de Waterloo (Ontário, Canadá), recebeu a Medalha IUPAC em Química Analítica de 2023 como reconhecimento de uma vida dedicada à investigação pioneira na preparação de amostras e à invenção da microextração em fase sólida. A área principal da sua investigação é o *design* de instrumentação altamente automatizada e integrada para o isolamento, separação, identificação e determinação de analitos em matrizes complexas usando cromatografia gasosa, cromatografia líquida e eletroforese capilar acopladas a uma variedade de sistemas de deteção, incluindo espectrometria de massa. Atualmente, a sua investigação visa eliminar solventes orgânicos da preparação de amostras para possibilitar a monitorização *in vivo*. A sua investigação também explora a aplicação de técnicas computacionais e de modelação para melhorar o desempenho na preparação de amostras, separações cromatográficas e deteção de analitos. A palestra premiada do Professor Pawliszyn, intitulada “*Significance of Fundamentals in Development and*



Janusz Pawliszyn



Xin Yan

*Optimization of Sustainable Sampling and Sample Preparation Technologies*”, está disponível em [youtube.com/watch?v=g-Zo7xUh7fA](https://www.youtube.com/watch?v=g-Zo7xUh7fA).

Xin Yan, Professora na *Texas A&M University*, recebeu o Prémio de Inovador Emergente em Química Analítica de 2023 em reconhecimento pelo seu trabalho inovador em reações eletroquímicas em gotículas utilizando espectrometria de massa. A

sua investigação combina espectrometria de massa, química de microgotículas, eletroquímica e biologia para desenvolver abordagens inovadoras para o diagnóstico de doenças, lipidómica estrutural e reações eletroquímicas aceleradas. A palestra premiada da Professora Yan, intitulada “*Microdroplet Mass Spectrometry for Lipid Isomer Analysis and Accelerated Discovery of Transition Metal Catalysis*” está disponível em [youtu.be/dSpeORrAZuQ](https://youtu.be/dSpeORrAZuQ).

A Medalha IUPAC e o Prémio de Inovador Emergente em Química Analítica serão concedidos novamente em 2025 durante a Assembleia Geral da IUPAC e a

Conferência Mundial de Química que decorrerão em Kuala Lumpur, Malásia, de 12 a 18 de julho. A Divisão de Química Analítica da IUPAC aceita nomeações da comunidade mundial de química analítica para ambos os prémios. As candidaturas devem ser enviadas entre 1 de setembro e 31 de dezembro de 2024. Mais informações disponíveis em [iupac.org/the-2023-awards-in-analytical-chemistry](https://iupac.org/the-2023-awards-in-analytical-chemistry).

>  
**Bruno Machado**  
[brunofm@fe.up.pt](mailto:brunofm@fe.up.pt)

## IUPAC Anunciou as Dez Principais Tecnologias Emergentes em Química em 2023



### IUPAC Top Ten Emerging Technologies in Chemistry 2023



Wearable sensors



Photocatalytic hydrogen



Artificial muscles



GPT language models in chemistry



Synthetic electrochemistry



Chloride-mediated removal of ocean CO<sub>2</sub>



Phage therapy



Biological recycling of PET



Depolymerisation



“Low-sugar” vaccinations

#IUPACTop2023

A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) divulgou os resultados da sua pesquisa de 2023 para as dez principais tecnologias emergentes em Química. O objetivo deste projeto é demonstrar o valor da Química e informar o público em geral sobre como as ciências químicas contribuem para o bem-estar da sociedade e para a sustentabilidade do Planeta. Desde 2019, o júri seleciona tecnologias emergentes entre novas descobertas científicas e tecnologias totalmente comercializadas, e aquelas com maior capacidade de abrir novas oportunidades em áreas onde a Química desempenha um papel fundamental. Os finalistas de 2023 são, por ordem alfabética: Despolimerização; Hidrogénio fotocatalítico; Modelos de linguagem GPT em química; Músculos artificiais; Reciclagem biológica do poli(tereftalato de etileno); Remoção de CO<sub>2</sub> oceânico através de cloretos; Sensores vestíveis;

Síntese eletroquímica; Terapia fágica; Vacinas com baixo teor de polissacarídeos.

As dez principais tecnologias emergentes em Química de 2023 encontram-se detalhadas num artigo publicado na edição de outubro da revista *Chemistry International*. Este pode ser acedido gratuitamente em [degruyter.com/document/doi/10.1515/ci-2023-0403/html](https://degruyter.com/document/doi/10.1515/ci-2023-0403/html).

A primeira edição foi lançada em 2019 como uma atividade especial e de homenagem ao 100.º aniversário da IUPAC. As nomeações para a edição de 2024 terminaram em 31 de março de 2024. Para obter mais informações, consulte [iupac.org/what-we-do/top-ten](https://iupac.org/what-we-do/top-ten).

>  
**Bruno Machado**  
[brunofm@fe.up.pt](mailto:brunofm@fe.up.pt)

# A Ciência das Coisas

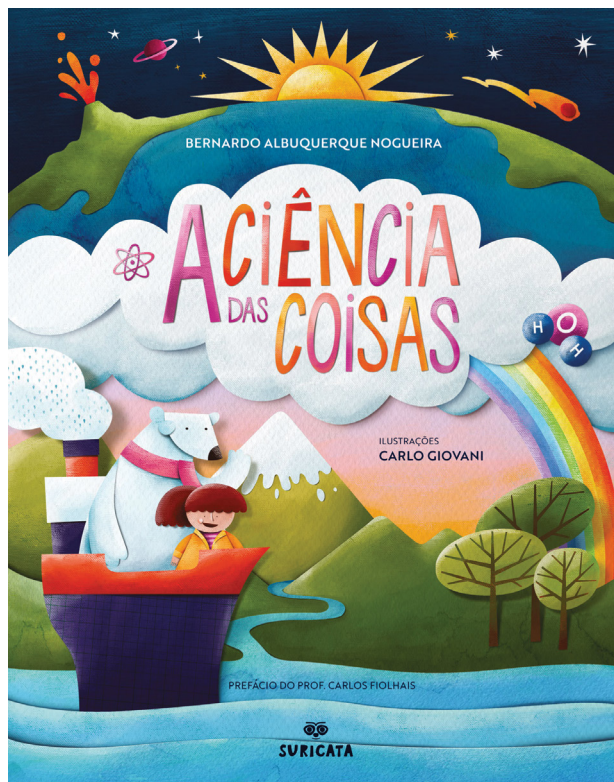
## Sobre o Livro

A Ciência das Coisas é um livro de divulgação científica infantojuvenil publicado pela Suricata Editora e dirigido a crianças dos 8 aos 12 anos de idade. O livro surgiu da vontade de contribuir para a literacia científica dos mais jovens (e, quem sabe, futuros cientistas), aliada à constatação da falta de materiais que permitam alcançar este objetivo, especialmente na área da química, no mercado livreiro português.

O livro encontra-se dividido em seis capítulos, com os temas-título: 1) Átomos e Moléculas; 2) Estados Físicos e Soluções; 3) Luz; 4) Reações e Transformações; 5) Sistema Solar; 6) Sustentabilidade e Futuro. Os temas foram desenvolvidos com recurso a analogias simples, fazendo-se alusão aos momentos do nosso dia a dia onde se podem encontrar alguns destes fenómenos científicos que, ao serem compreendidos, se tornam muito mais interessantes. No final de cada capítulo são sugeridas algumas experiências (dezoito, no total) que as crianças poderão realizar em casa, de forma segura e recorrendo a materiais simples, com o objetivo de consolidar os conceitos científicos abordados nesse capítulo.

O livro foi ilustrado por Carlo Giovani, designer gráfico, ilustrador e artista visual brasileiro, que reside em Portugal. Estas ilustrações dão vida e constituem a verdadeira mais-valia do livro, sendo o principal cartão de visita para os jovens leitores interessados em saber mais sobre ciência. Através delas, as duas personagens principais do livro – a jovem Maria que sonha ser cientista quando for grande, e o seu urso de peluche e amigo imaginário Hélio – guiam os leitores ao longo das explicações e experiências propostas no texto.

A Ciência das Coisas encontra-se prefaciado pelo Professor Carlos Fiolhais, e conta também com os



Suricata Editora  
ISBN: 978-989-3515-01-3  
978-989-8481-96-2  
Páginas: 92  
Edição: junho de 2023

contributos dos Professores Jorge Calado, Maria João Ramos, Helena Freitas e Nuno Maulide.

O livro está disponível *online* nos sites das grandes livrarias e também na maioria dos Centros Ciência Viva.

## Sobre o Autor

>

### Bernardo Albuquerque Nogueira

Bernardo Albuquerque Nogueira nasceu em Coimbra, em 1992. Após ter completado a formação pré-universitária em Braga, com uma breve passagem de três anos pelo Brasil, regressou a Coimbra para ingressar na Universidade. Na Universidade de Coimbra (UC) licenciou-se em Química Medicinal em 2013, em Química em 2014 e concluiu o Mestrado em Química em 2016. Em 2022 concluiu o Doutoramento em Química, também na UC, depois de uma passagem pelo Politecnico di Milano (2019-2020) como *Invited PhD Student*. Atualmente, é *Research Fellow* no Laboratório

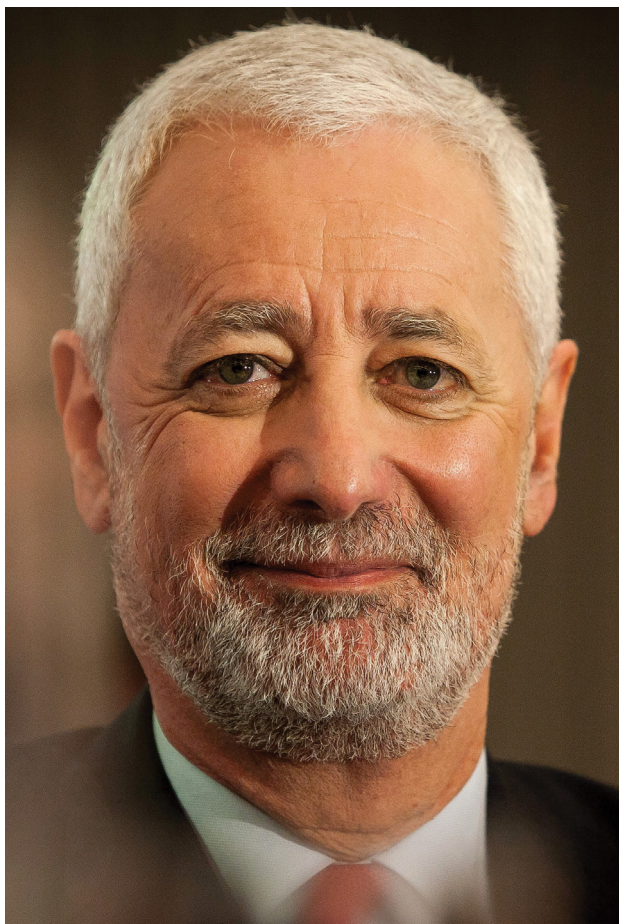
Ibérico Internacional de Nanotecnologia (INL), em Braga. Ao longo do seu percurso estudantil fundou a Associação Nacional de Estudantes de Química (2014), a que presidiu durante o seu primeiro mandato, tendo fundado também a Molecular JE (2017), Júnior Empresa do Departamento de Química da UC, a primeira Júnior Empresa a nível nacional cujo foco se centra na divulgação científica, e que liderou no quadriénio 2017-2021. Aos 30 anos lançou o seu primeiro livro, na área da divulgação científica, e para o público que julga ser o mais exigente, os mais novos.





# PROFESSOR António Nóvoa

## - Embaixador da Educação



Créditos: @Paulo Vaz Henriques, 2016.

>

Interação Química com

Maria José Lourenço  
mjlourenco@ciencias.ulisboa.pt

António Nóvoa  
novoa@reitoria.ulisboa.pt

**António Nóvoa é especialista em História da Educação e em Educação Comparada. Os professores e a sua formação e as políticas educativas no plano nacional e internacional são temas do seu interesse. É Professor Catedrático do Instituto de Educação e Reitor Honorário da Universidade de Lisboa. Foi Presidente da Associação Internacional de História da Educação de 2000 a 2003. Em 2005 recebeu do Presidente Jorge Sampaio a Grã-Cruz da Ordem da Instrução Pública. Em 2012, foi Presidente das Comemorações do Dia de Portugal, de Camões e das Comunidades Portuguesas. Candidatou-se às eleições presidenciais de 2016, como independente. É Professor Honorário do Instituto Politécnico de Macau desde 2018. Foi embaixador de Portugal junto da UNESCO, em Paris, entre 2018 e 2021. Em 2019, e por sua iniciativa, a UNESCO proclamou o dia 5 de maio como “Dia Mundial da Língua Portuguesa”. Possui o título de Doutor *Honoris Causa* de várias universidades portuguesas e brasileiras.**

A EDUCAÇÃO é um assunto muito sério. Resulta do compromisso assumido entre gerações e não tem um TEMPO. É um tema de muita responsabilidade porque se transmite à sociedade e fica para sempre. E a Química? Que contribuições poderemos esperar das características criativas desta CIÊNCIA?

António Nóvoa é um EXCELENTE PROFESSOR. Ser embaixador da Educação é um compromisso com o FUTURO. O seu discurso convence e envolve, entusiasmo. Tem uma forma muito especial de comunicar. Exibe uma capacidade ilimitada de liderança, uma comunicação persuasiva que conduz à interiorização da mensagem e evita o esforço do aluno em seguir-lhe o pensamento.

É multidisciplinar e muito perspicaz. O fundamental não lhe escapa.

A sua firmeza, a sua convicção, resultantes de um estudo profundo sobre os temas em debate, dá confiança, motiva e desassossega. Dá-nos liberdade e catalisa-nos para pensar diferente. É aventureiro por natureza, não tem medo da mudança e adora transformar. Não lhe falta coragem para expor as suas ideias. Diz o que pensa. Só gosta de fazer coisas bem feitas, com extrema lucidez e originalidade. Inspira multidões. Entre as suas palavras preferidas encontram-se: Direitos Humanos, Justiça Social e Liberdade. Gostava que a UNESCO, na área da educação, retomasse a visão humanista e não se estabelecesse só numa matriz económica.

O seu maior receio é desiludir os que nele confiam.  
É um Professor sábio, humilde e simples.  
É pai e avô.



António Nóvoa, Valença, 1955.



António Nóvoa com a irmã Maria, Póvoa de Varzim, 1955.

**“O que queres ser quando fores grande?” é uma das questões tradicionais dirigida aos mais jovens. Enquanto jovem, o que costumava responder? Porquê?**

Nada muito original - futebolista. Um sonho parcialmente cumprido. Aos 16 anos fui jogar futebol para a Académica e estudar na Universidade de Coimbra. Nunca gostei de assistir a jogos de futebol, mas desde que haja uma bola a saltar perto de mim, não resisto.

**Que memórias guarda da sua infância?**

Memórias boas. Sempre pelo Minho, Valença, Caminha, Famalicão, Póvoa de Varzim. A presença dos meus pais e irmãos, e de muitos primos. Olho para trás, e não consigo imaginar que pudesse ter crescido num outro ambiente melhor do que este.

**Gostava de Química? Tinha bons professores?**

Gostava muito das aulas laboratoriais, como todos na minha turma. Recordo bem esses momentos.



António Nóvoa (primeira fila, segundo a contar da esquerda) na equipa de futebol da Académica, 1971.



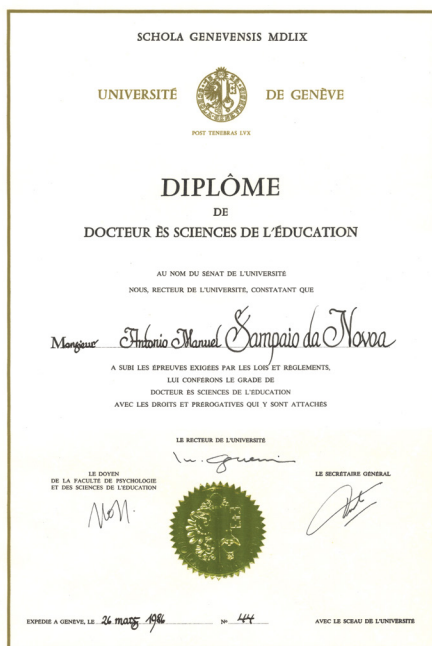
António Nóvoa (à direita) com os pais e irmãos na Casa de Boamense, Famalicão, 1964.

Tive excelentes professores no Liceu Nacional de Oeiras. Os que mais me marcaram foram o Professor Luís Ardisson Pereira, de Filosofia, e a Professora Marinette Leitão, de Matemática.

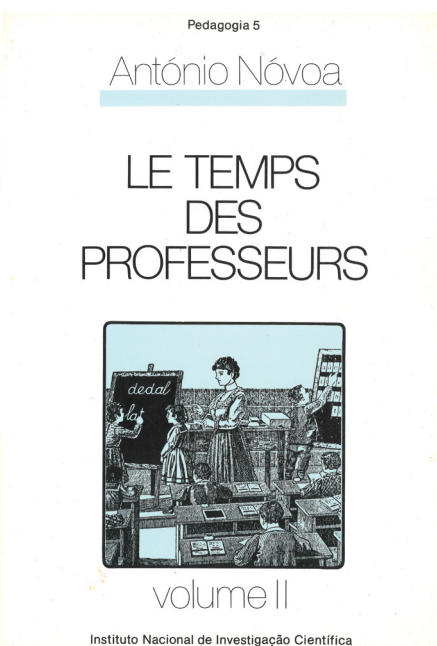
**Como acabou por se tornar especialista em EDUCAÇÃO?**

Na Universidade de Coimbra, fiz dois anos de Matemática. Depois, o Curso Superior de Teatro. Em 1977, subitamente, aos 22 anos, com esta imperfeita formação, vi-me a dar aulas na Escola do Magistério Primário de Aveiro. E, no entanto, foram três anos extraordinários, de grande intensidade, que definem o meu interesse pela Educação. E que revelam também a

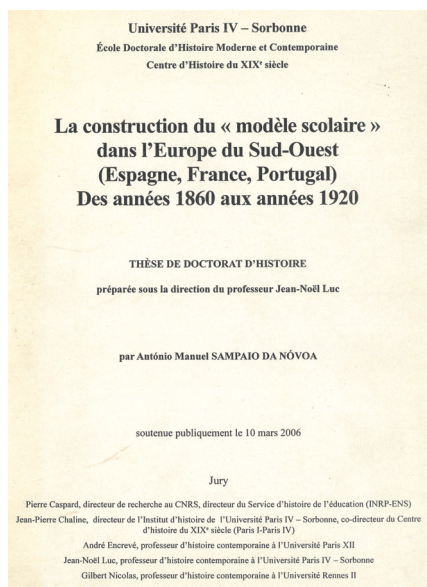




Diploma do primeiro Doutoramento de António Nóvoa, Genève, 26 de março de 1986, e capa da Tese, Volume II.



António Nóvoa em Genève, 1982.



Diploma do segundo Doutoramento de António Nóvoa, Paris, Sorbonne, 10 de março de 2006, e contracapa da Tese.



“  
**Ser professor é ser capaz de levar os alunos o mais longe possível na sua história e na sua humanidade.**

insuficiência da minha preparação universitária. Parei. Fui realizar estudos de graduação e de pós-graduação em Ciências da Educação na Universidade de Genève, a minha *alma mater*. Mais tarde fiz um segundo doutoramento, desta vez em História, na Sorbonne. O que me define verdadeiramente é ser professor.

**O que é ser professor?**

Já li milhares de respostas. Fico com George Steiner: é despertar noutro ser humano poderes e sonhos além dos seus; induzir nos outros um amor por aquilo que amamos; fazer do seu presente interior o seu

“

## ***Ninguém se pode educar sozinho.***

futuro. A missão primeira de um professor é libertar o futuro dos seus alunos, abrir-lhes possibilidades de futuro, conseguir que cheguem a lugares onde nunca chegariam sem a sua presença e o seu trabalho. Ser professor é ser capaz de levar os alunos o mais longe possível na sua história e na sua humanidade.

### **E o que é ser aluno?**

A melhor metáfora educativa é a viagem. Para nos educarmos, precisamos de partir. Ser aluno é fazer uma viagem por terras desconhecidas, adquirir um olhar diferente sobre nós e sobre o mundo. Há muitas aprendizagens que podemos fazer sozinhos. Certamente. Mas a educação exige uma relação com os outros, mestres e colegas. Ninguém se pode educar sozinho. Dito de outro modo: precisamos de ser alunos, isto é, de nos alimentarmos de um trabalho em comum dentro de um espaço escolar. Para que nos possamos “desenvolver”, precisamos primeiro de nos “envolver”.

### **De entre os muitos alunos que teve, há algum que queira destacar?**

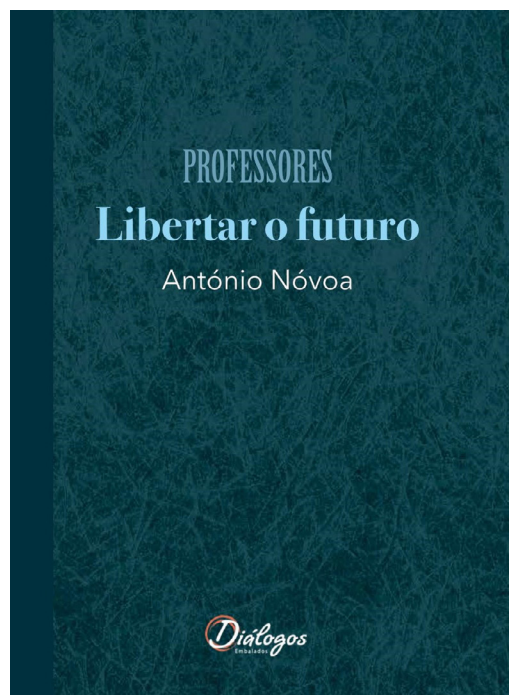
Os primeiros e os últimos. Recordo-me muito bem dos primeiros alunos que tive, no Magistério de Aveiro: a Ana, a Conceição, o João, a Margarida... Eu tinha 22 anos, eles pouco menos. Conseguimos, juntos, construir momentos extraordinários que nos marcaram para sempre. No outro extremo do tempo, guardo memórias fortes do trabalho de orientação de doutoramentos e do contributo que terei dado para a vida académica da Ana, do António, da Isabel, do João, do Jorge, do Luís...

### **Qual é a sua primeira publicação?**

A primeira publicação académica, sólida, foi a minha tese de doutoramento: *Le temps des professeurs*. Dois grossos volumes publicados em francês pelo Instituto Nacional de Investigação Científica, em 1987. No prefácio, o diretor da minha tese, Daniel Hameline, escreve um parágrafo que retrata bem o que me

“

## ***As melhores histórias de um professor são contadas pelas vidas dos seus alunos.***



Capa do livro *Professores - Libertar o futuro*, de António Nóvoa, Diálogos Embalados, 2023.

moveu na escrita da tese: “Nóvoa conserva parte do entusiasmo do militante que foi. E que continua a ser. Mas não foi o seu longo périplo pela História feita que lhe ensinou a perplexidade. Foram antes os desenvolvimentos da História em curso. O caminho pela História, e o esforço para a escrever, pode ajudar o militante a acentuar a sua perplexidade. Trata-se mesmo de um sinal de saúde para o militantismo, sobretudo pedagógico, porque assim torna-se mais capaz de resistir ao dogmatismo e à cegueira”.

### **E a última publicação?**

Um livro publicado no Brasil: *Professores – Libertar o futuro*. Num tempo marcado por tantas incertezas e dificuldades dos professores, em Portugal e no mundo, pareceu-me útil escrever dez capítulos que têm como ponto de partida os lemas do Dia Mundial do Professor, entre 2013 e 2022. Na badana da capa, o livro é apresentado assim: “Este é um livro para quem acredita no professor e na escola pública. Para quem se orienta pela bússola da liberdade e do bem comum. Para quem defende, acima de tudo, o humano – e seus direitos. Para quem reconhece a Educação como processo

“

## ***A invenção nasce da persistência, e vive da liberdade.***

“

**Não devemos fazer tudo o que é possível, apenas o que torne a humanidade mais humana.**

inseparável do encontro entre pessoas, de relações humanas, de co-construção do sentido de humanidade”.

#### **O que tem a destacar nesta caminhada?**

Apercebo-me, agora, que o primeiro e o último livro são sobre os professores. 36 anos de escrita. Um tema permanente. Pelo caminho, muitos outros textos, sobretudo sobre história da educação e educação comparada, mas também sobre ensino superior, ciência e cultura. Todos os dias, caneta na mão, sento-me na mesa de trabalho. É a minha bancada. Trabalho continuado, persistente, diligente. A invenção nasce da persistência, e vive da liberdade. Receio que o produtivismo académico e métricas cegas estejam a transformar-nos em repetidores, a retirar-nos a capacidade de risco e de transgressão. Seria o fim da ciência e da universidade.

#### **Passemos agora à Química. O que significa para si um laboratório de Química?**

Para além das referências históricas – esse belíssimo Laboratório *Chimico* da Escola Politécnica e muitos outros –, significa, para mim, um lugar de criação. Misturam-se substâncias para criar novas substâncias. Pode ser um laboratório real ou virtual, mas é sempre um lugar onde procuramos ir além do conhecido para construir o que ainda não tem nome.

“

**Precisamos de construir novos ambientes educativos que tenham como referência o “trabalho dos alunos” e não apenas a “aula dos professores”.**

**Pela importância do assunto, tenho insistido na questão que se segue. A Química tem**

“

**Se não conseguirmos que os alunos gostem de Química, não conseguiremos que gostem de nenhuma outra matéria.**

**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?**

Um dos meus autores de cabeceira é Michel Serres. Recordo a sua série de televisão, *La Légende des sciences* (A Lenda das ciências – Arte, França), 1996/1997. O nono episódio, com o título *Misturar*, é dedicado à Química. Numa história breve, explica a passagem da Alquimia à Química, com recurso a Newton, a Lavoisier e a Mendeleev. A magia é substituída pela ciência, graças à exatidão das medidas. Diz-nos que a Física se compreende, e que a Química se aprende. Mas, acima de tudo, sublinha que a Química é a vida: “O ar não é ar. A água não é água. A terra não é terra. Todos estes elementos são misturas e composições químicas”. Então, onde está o problema com a Química? Talvez, segundo Michel Serres, porque a Química nos faz medo, porque junta ao nosso mundo real um mundo possível, um mundo virtual. O seu poder infinito na criação de novas realidades assusta-nos. Temos medo do desconhecido. Os humanos não foram feitos para deuses. Precisamos, por isso, de restaurar a confiança perdida, ou pelo menos diminuída, na ciência. Os seres humanos não apreciam a ciência arrogante que se vangloria de tudo poder fazer. Preferem a ciência responsável, que compreende os seus próprios limites. Não devemos fazer tudo o que é possível, apenas o que torne a humanidade mais humana.

**Em Química tudo reage, tudo se agita. Será então necessária muita Química para os novos modelos de escola. E como será possível gostar de Química quando esta tem “má cara”? Como conseguiremos ter sucesso?**

A metamorfose da escola, isto é, a mudança da sua forma, pode ser descrita de maneira muito simples, recorrendo a uma ironia do filósofo francês Alain, escrita há um século: “Gosto de imaginar a escola como um lugar onde quem trabalha são os alunos, e

“

***Proteger a ciência é proteger uma das poucas linguagens comuns que ainda nos resta, a par da música.***

não os professores”. Precisamos de construir novos ambientes educativos que tenham como referência o “trabalho dos alunos” e não apenas a “aula dos professores”. Não há lugar que traduza melhor estes novos ambientes do que o laboratório. Aqui, trabalha-se, experimenta-se, os alunos dão asas à sua curiosidade, às suas perguntas. Não se trata de comunicar o saber, mas de ajudar os alunos a construírem o saber. Não se trata de realizar experiências à frente deles, mas de os levar a experimentar, a ver, a observar, a tirar conclusões, a fazer novas perguntas. O laboratório e a biblioteca são mesmo a melhor metáfora para os novos ambientes educativos. Se não conseguirmos que os alunos gostem de Química, não conseguiremos que gostem de nenhuma outra matéria.

**Concorda que a Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) tem um papel muito importante na divulgação em português, pelos especialistas?**

Certamente. A Recomendação sobre Ciência Aberta da UNESCO procura, justamente, chamar a atenção para a importância da divulgação científica, sobretudo num tempo de tanta informação falsa e de um crescente negacionismo científico. A Recomendação elabora-se em três grandes níveis: acesso aberto, comunicação científica e apoio às políticas públicas. Trata-se de valorizar um conhecimento partilhado e a ciência como bem público e comum. Neste sentido, a ideia de “publicar a ciência” parece-me central. Não digo “publicar em ciência”, mas sim “publicar a ciência”, isto é, tornar a ciência pública, constituí-la como parte indispensável da cidadania. As sociedades científicas têm um papel decisivo para cumprir este desígnio.

**Qual é a importância de comunicar Ciência (Química, neste caso) em português?**

Proteger a ciência é proteger uma das poucas linguagens comuns que ainda nos resta, a par da música. Esta linguagem diz-se, sobretudo, em língua inglesa. É o esperanto dos nossos dias. Mas ficaria insuficiente se não fosse completada pelas outras línguas do mundo.

Um dos pontos fortes da Recomendação sobre Ciência Aberta é a defesa da diversidade linguística na produção e divulgação de ciência. Uma outra iniciativa que tomei como Embaixador na UNESCO foi a proclamação do Dia Mundial da Língua Portuguesa. Na fundamentação da proposta estava também a importância da língua portuguesa como língua de comunicação científica.

**Todos os anos são proclamados pelas Nações Unidas “Os Anos Internacionais de...”. Como é que a sociedade celebra estes temas? Há comunicação/divulgação suficiente (apesar de existir impacto quase nulo)?**

Na verdade, as organizações internacionais podem muito menos do que pensamos. A UNESCO, com toda a sua abrangência mundial, tem um orçamento anual bem inferior ao da Universidade de Lisboa. O poder destas organizações não é pequeno, mas é sobretudo simbólico. É o caso da proclamação dos “Anos internacionais...” ou dos “Dias mundiais...”. O que fazemos com estes símbolos nas mãos depende de nós. O Ano Internacional da Tabela Periódica, por exemplo, teve um impacto significativo, graças à mobilização de grupos, associações e sociedades. Infelizmente, a pandemia de COVID-19 veio prejudicar a continuidade deste trabalho.

**O que considera que mudou depois da pandemia de COVID-19?**

Na educação, ainda mudou muito pouco. Por um lado, há um apelo global, nomeadamente da parte das grandes organizações internacionais (ONU, UNESCO, Internacional da Educação...) para uma transformação da educação. Mas tudo é ainda muito indefinido e impreciso. Por outro lado, há inúmeras experiências educativas, regra geral da iniciativa de um ou mais professores, mas são pontuais, dispersas, bastante isoladas. São experiências que não se conhecem umas às outras e que não partilham ideias e resultados e, por isso mesmo, não se constituem ainda como um movimento de transformação. O caminho está quase todo por fazer. Mas há consciência da urgência da mudança. E há também o reconhecimento da importância das dimensões relacionais e emocionais.

“

***... para estar à altura de exercer o seu poder transformador, a educação tem ela própria de se transformar.***



A este propósito, o último livro de António Damásio, *Sentir & Saber*, revela bem a impossibilidade de separar estes dois gestos.

O neuropsiquiatra francês Boris Cyrulnik deixou-nos também um aviso importante quando escreveu que é surpreendente constatar que os professores subestimam o efeito da sua pessoa sobre os alunos, ao mesmo tempo que sobrestimam a transmissão dos seus conhecimentos.

### **Catalisamos uma mudança digital/ecológica/pedagógica. E agora, vai voltar tudo para trás?**

No meu trabalho como Embaixador de Portugal na UNESCO, para além da atividade diplomática regular, avancei duas iniciativas de fundo. No *website* do 75.º aniversário da UNESCO ([unesco.org/en/75th-anniversary](https://unesco.org/en/75th-anniversary)) são apresentadas como duas iniciativas que marcam a visão futura da UNESCO (“Looking ahead”): um Relatório sobre *Os futuros da Educação* e uma *Recomendação sobre Ciência Aberta*. No caso dos futuros da educação propõe-se justamente uma abordagem que, com base nos direitos humanos, procure responder às questões climáticas e digitais, bem como aos retrocessos na vida democrática e às mudanças no mundo do trabalho. Presidi ao Grupo de Investigação-Redação da Comissão Internacional responsável por este Relatório, que assumiu uma posição clara: para estar à altura de exercer o seu poder transformador, a educação tem ela própria de se transformar.

### **Afinal o que é que já aprendemos com a pandemia?**

Pouco. Nem sequer conseguimos ainda compreender todas as consequências da pandemia no desenvolvimento das crianças. Sabemos que houve uma queda abrupta nos resultados escolares, mas há ruturas, no plano relacional e emocional, que temos dificuldade em apreender. A pandemia tornou evidente a nossa interdependência como humanos. Todos dependemos de todos. Como diz Bruno Latour, somos corpos engendrados e mortais que devemos as nossas condições de *habitabilidade* a outros corpos engendrados e mortais de todos os tamanhos e de todas as origens. Habitabilidade e hospitalidade. A educação tem uma responsabilidade maior na criação de práticas e de vivências, e não apenas de discursos, que nos ajudem a caminhar na paz com a Terra e na paz com os outros.

**A pandemia prejudicou fortemente as aulas laboratoriais. É esperado o abandono de muitos jovens no estudo da Química. Como se pode reverter esta situação quando o mundo espera por novos produtos, novos materiais, novas invenções?**

Nos últimos meses tenho feito viagens pedagógicas por escolas de Portugal, de Sul a Norte. Já visitei mais de quarenta escolas. Em quase todas pude apreciar o trabalho de professores e alunos para valorizar as aulas laboratoriais. Ainda bem. Não senti o abandono dos jovens pelas ciências experimentais. Para que serve a escola? No meio de tantas respostas possíveis, a síntese de Oliver Rebol é brilhante: “Para sermos livres e não estarmos sós”. Nada acontece naturalmente. O encontro pedagógico tem de ser organizado. A aula laboratorial é uma boa ilustração deste exercício de liberdade e de trabalho conjunto.

### **Num trabalho recentemente publicado (com Yara Alvim, 2022) podemos apreciar a visão para um modelo de escola muito diferente. Será necessário REAGIR.**

O título do livro traduz bem o seu conteúdo: *Escolas e professores – Proteger, Transformar, Valorizar*. Logo, *proteger*. Mas este gesto não nos deve fechar numa atitude defensiva, mas antes reconhecer a necessidade de reagir, de promover uma metamorfose da escola, uma mudança da sua forma. Logo, *transformar*. Hoje, mais do que instruções, orientações ou tecnologias vindas “de cima”, precisamos de compreender e apoiar as iniciativas que já existem em muitas escolas, graças ao esforço colaborativo de professores, frequentemente com a participação dos pais e das comunidades locais. Logo, *valorizar*.

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

A minha eleição como Reitor da Universidade de Lisboa, em 2006. Foram anos extraordinários da minha vida, que terminaram em 2013 com a “missão impossível” de juntar a Universidade de Lisboa e a Universidade Técnica de Lisboa. Falta ainda muito para cumprir o sonho construído

“  
**Neste tempo de profundas mudanças na educação, devemos evitar os delírios futuristas que apontam para o fim da escola e dos professores, e sua substituição por outros meios ou tecnologias.**

durante o processo de fusão. Mas houve a coragem do primeiro passo e, nele, já está grande parte do caminho. Cada geração é responsável pelo que faz e pelo que deixa como legado. Fui eleito para transformar a Universidade, e não apenas para a gerir. Fui eleito para mudar, não para ter medo. Na Aula Magna vivi momentos de uma intensidade para além dos limites. No plano pessoal, a felicidade está no *ser*. No plano institucional, no *fazer*. Um dia, no meu gabinete, na Reitoria, uma investigadora entregou-me um bilhete e disse-me: “É assim que o vejo”. Era um pedaço de um poema de Robert Frost:

“...Two roads diverged in a wood, and I,  
I took the one less traveled by,  
And that has made all the difference.”  
Ainda hoje procuro honrar este bilhete.

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

O *mito de Sísifo*, de Albert Camus. Podem ser duas músicas? *Queixa das almas jovens censuradas*, de José Mário Branco e Natália Correia; e a *5.ª Sinfonia* de Beethoven. *Morte em Veneza*, de Luchino Visconti.

### Que lugar tem a música na sua vida?

Repito a frase de Nietzsche: Sem música a vida seria um erro.

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

Não sou pessoa de grandes repastos. É um defeito que já me valeu críticas e reprimendas. Sou mais de pequenas coisas: *raclette* de queijo, alcachofras recheadas, um bom presunto “pata negra”, cogumelos... Recordo-me muito bem de um bife fabuloso que era feito pela minha tia em Valença. Mas as saudades são da família e não do bife.

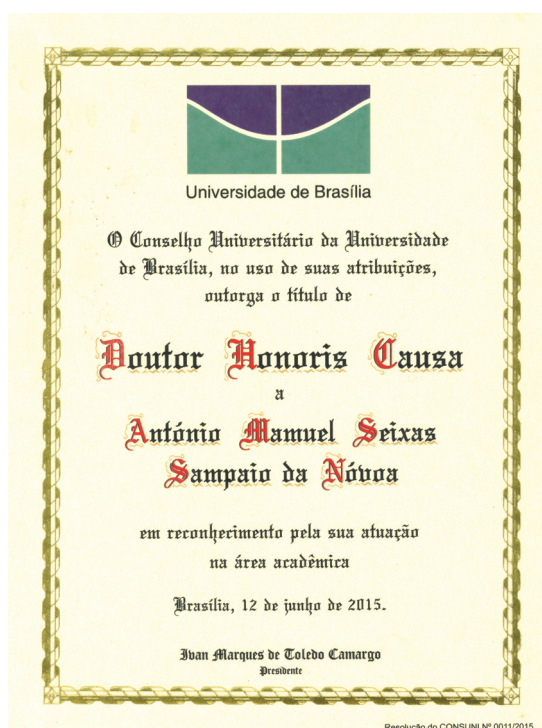
### E qual a melhor viagem?

As minhas inúmeras viagens pelos Brasis, de ponta a ponta, de Boa Vista a Pelotas, de João Pessoa a Porto Velho. O Brasil foi a grande descoberta da minha vida. Por isso, na badana da capa do meu último livro, cito Vitorino Nemésio: “Foi em Água de Mininos, / Na Bahia, à flor do mar, / Que o português percebeu / Que isto de ser brasileiro / É questão de começar”.

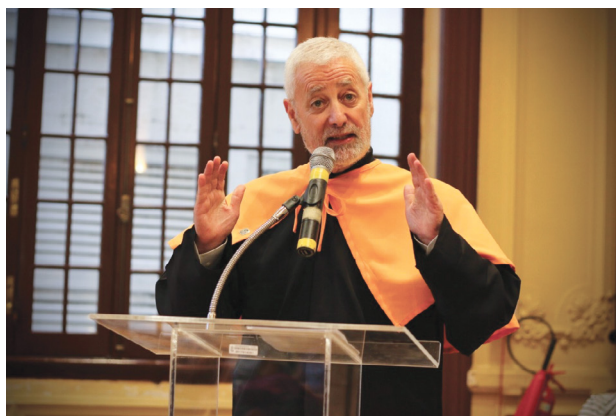
“  
**Cada geração é responsável pelo que faz e pelo que deixa como legado.**



António Nóvoa com o Pai na tomada de posse como Reitor, 2006.



Um dos títulos de Doutor Honoris Causa outorgados a António Nóvoa, Universidade de Brasília, 2015.



António Nóvoa no seu discurso Honoris Causa, título concedido pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2017.



Antônio Nóvoa em Roma com o Papa Francisco, 2014.

“  
**...a liberdade de criação deve ser mais do que livre, deve ser libertadora.**

Entre todas, retenho duas viagens: uma pelo Norte, na foz do Amazonas, partindo de Belém e visitando escolas ribeirinhas no meio do rio; outra pelo Sul, na região das missões guarani, entre o Brasil, a Argentina e o Paraguai, espaços de uma espiritualidade única.

**Como diminui a pressão no trabalho? Tem algum hobby? Futebol?**

Na minha vida há uma integração entre o trabalho e o lazer. Confundem-se de um modo que depende do ânimo e da disposição. Nunca fiz férias ou, melhor dizendo, vou misturando os ritmos de trabalho e de ócio. Durante muito tempo, o futebol era atividade indispensável. Agora, dedico-me à bicicleta e à natação. Remendos da idade.

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

Recorro a Sophia: “Viver a inteireza do possível”. Viver no impossível, é fácil. Sonhamos e lamentamos. Difícil é alargar as margens do possível, assumir a responsabilidade pelo que fazemos e pelo que não fazemos. Não há liberdade nem *antes* nem *depois* da ação. Só há liberdade *durante*. Gostaria que os direitos humanos fossem compreendidos e alargados, e que tivessem como eixos de rotação a dignidade humana e a justiça social.

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

Luchino Visconti, admitindo que o Jean-Luc Godard não estaria disponível.

**Se entrasse numa peça de teatro, quem gostava de representar?**

Antero de Quental.

**E para terminarmos... que mensagem gostaria de dar aos jovens criativos?**

Uma frase que li, há vários anos, na Bienal de São Paulo, escrita por Wladimir Dias-Pino, artista visual brasileiro: “A liberdade é sempre experimental”. A vida é marcada por incertezas, dúvidas, imprevistos. Só sabemos que não sabemos como será o futuro. Precisamos de experimentar, de tentar, de ensaiar, de criar. Invento, logo existo. Precisamos de ser livres, por dentro e por fora. Nada substitui a nossa liberdade interior, pessoal. Mas ela deve prolongar-se com uma liberdade pública, de uma participação numa humanidade comum. Nesse sentido, a liberdade de criação deve ser mais do que livre, deve ser libertadora.

**E aos jovens caracterizados como indiferentes (se concorda com a existência de jovens indiferentes)?**

É melhor estarmos errados do que sermos indiferentes. Os erros vivem-se e corrigem-se. A indiferença cansa e desgasta. Não creio que haja jovens indiferentes. É uma contradição nos termos. Mas há jovens que vivem em mundos muito diferentes do nosso. Nenhum mal. Não devem é fechar-se nesses mundos, por vezes medíocres do ponto de vista cultural, e têm de aceder a outras vivências e experiências. Somos a coleção das “imagens” que frequentámos na vida: as músicas que ouvimos, os livros que lemos, os filmes que vimos... É preciso alargar o nosso repertório de imagens. É também nossa responsabilidade como adultos sermos capazes de apresentar estes outros mundos aos jovens.

**Temos de ensinar os jovens e a sociedade em geral a distinguir o verdadeiro do falso. Eu acredito na educação. Então o que está em falta? Combater a desinformação?**

Vivemos um tempo dramático – admirável e trágico. Há muitos que conseguem viver, mas não conseguem imaginar nem criar. São máquinas admiráveis, mas desumanas. Arrastam-nos para o inferno. Recentemente, visitei o Museu Bispo do Rosário, no Rio de Janeiro, dedicado a esse artista plástico que passou grande parte da vida em instituições psiquiátricas.

“  
**É melhor estarmos errados do que sermos indiferentes.**

Aí encontrei uma placa com a frase certa: “Salvem os loucos! Que os normais estão acabando com o mundo”. O que falta é uma educação ciente e consciente. Ciente dos grandes desafios do nosso tempo. Consciente da nossa responsabilidade perante eles. No dia em que não soubermos separar a mentira da verdade, o falso do autêntico, não conseguiremos tomar uma única decisão justa e segura. Nesse dia, a humanidade deixará de ser humana.



António Nóvoa na Aula Magna da ULisboa, 2016. @Paulo Vaz Henriques.

## Referências

A. Nóvoa, Y. Alvim, “Os professores depois da pandemia”, *Educ. Soc.* **2021**, 42, 1-16. DOI: 10.1590/ES.249236.

A. Nóvoa, “L'Éducation Nouvelle: Trajectoires à l'échelle intercontinentale”, in R. Hofstetter et al. (Eds.), *Internationalismes éducatifs entre débats et combats (fin du 19e - premier 20e siècle)*, Peter Lang, Bruxelas, **2020**, pp. 277-298.

A. Nóvoa, “La notion de réforme en éducation est-elle encore pertinente aujourd'hui?”, *Revue internationale d'éducation - Sèvres* **2020**, 83, 23-31.

## Curriculum Vitae

António Manuel Seixas Sampaio da Nóvoa nasceu em Valença (distrito de Viana do Castelo - Alto Minho) a 12 de dezembro de 1954. É o segundo de cinco filhos, uma irmã e quatro irmãos. Frequentou o Liceu Nacional de Oeiras até 1971 e estudou matemática, durante dois anos, na Universidade de Coimbra. Em 1976 obteve o Curso Superior de Teatro pela Escola de Teatro do Conservatório Nacional. Entre 1976 e 1979 foi professor da Escola do Magistério Primário de Aveiro. Licenciou-se em Ciências da Educação, em 1982, na *Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation, Université de Genève*, onde deu início à sua carreira universitária. Em 1986 obteve o doutoramento em Ciências da Educação (História da Educação), também pela Universidade de Genève. De regresso a Portugal, fez uma breve passagem como Assistente convidado e Professor Auxiliar no Instituto Superior de Educação Física da Universidade Técnica de Lisboa e ingressou, em 1987, como Professor Auxiliar, na Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Lisboa. Foi promovido, na mesma faculdade, a Professor Associado, em 1991, e a Professor Catedrático em 1996 (prestou provas de Agregação em 1994). Entre 2002 e 2006, desempenhou funções de Vice-Reitor da Universidade de Lisboa. Em 2006 obteve o segundo doutoramento, em História (História Moderna e Contemporânea), pela Universidade de Paris IV - Sorbonne. Respondeu a um desafio do Professor José Barata-Moura e candidatou-se a Reitor da Universidade de Lisboa, missão que desempenhou entre 2006 e 2013. Terminou a sua função como Reitor a 25 de julho de 2013, primeiro dia da ULisboa, resultado do seu trabalho sobre a fusão das duas principais universidades públicas de Lisboa - A Universidade de Lisboa e a Universidade Técnica de Lisboa. Foi diretor da *Iniciativa Políticas Públicas da Universidade de Lisboa* (2014/2015). Em 2015, a Universidade do Algarve e a Universidade de Brasília atribuíram-lhe o título de Doutor *Honoris Causa*. Recebeu o mesmo título pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (2016),

**É importante tomar consciência que há 260 milhões de pessoas a falar português em todo o Mundo e que a língua portuguesa é outra via de divulgação das Ciências.**

**À pergunta "E ser professor hoje?", o entrevistado responde que nada substitui um bom professor. Como seria de esperar, o desafio que foi lançado a António Nóvoa não o surpreendeu. As reuniões presenciais que realizámos na reitoria da ULisboa tornaram possível este trabalho. A sua disponibilidade e empenho para esta Interação Química merecem reconhecimento.**

**Professor, ensinou-me que “uma conversa é dar voltas ao pensamento na companhia dos outros”. Foi um prazer trabalhar consigo, estou muito grata pela sua sabedoria.**

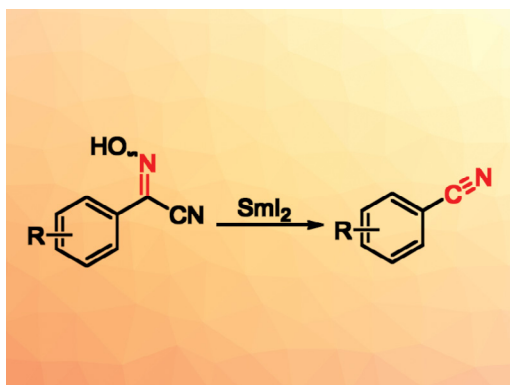
A. Nóvoa, “The return of the comparativist: Estrangement, intercession, and profanation”, in E. Klerides & S. Carney (Eds.), *Identities and Education: Comparative Perspectives in Times of Crisis*, Bloomsbury, Londres, **2021**, pp 245-260.

H. E. Sahle-Work Zewde, A. Nóvoa, M. Aoyagi, A. Appadurai, P. Awuah, A. B. Ben Hassen, C. Buarque, E. Guerra, B. Jafar, D.-Yeon Kim, J. Y. Lin, E. Morozov, K. Mundy, F. M. Reimers, T. R. Zea, S. M. Thiam, V. V.-Freiberger, M. Yahya, *Reimagining our futures together: A new social contract for education (Report from the International Commission on the Futures of Education)*, UNESCO, Paris, **2021**. DOI: 10.54675/ASRB4722.

pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2017), pela Universidade Federal de Santa Maria (2019) e pela Universidade de São Paulo (2021). Foi Professor Convidado na Universidade Columbia em Nova Iorque, na Universidade de Wisconsin-Madison, na Universidade de Brasília e na Universidade Federal do Rio de Janeiro. Durante um semestre, foi investigador na Universidade de Paris V e na Universidade de Oxford. Orientou cursos e seminários de pós-graduações (mestrado e doutoramento) nas principais universidades portuguesas e em cerca de três dezenas de universidades estrangeiras, na Europa, na América do Norte e no Brasil. Orientou mais de 30 dezenas de teses de doutoramento e mais de 50 teses de mestrado, maioritariamente na Universidade de Lisboa. Participou em provas académicas (mestrado, doutoramento e agregação) e em concursos públicos para professor como membro de júri em quase todas as universidades portuguesas, bem como em universidades brasileiras, canadianas, espanholas, francesas, norte-americanas e suíças. Foi responsável científico ou coordenador de equipas portuguesas em cerca de 20 projetos de investigação financiados por agências nacionais ou internacionais, avaliador externo de entidades científicas internacionais, membro de comissões científicas nacionais, membro de associações e sociedades científicas nacionais e internacionais, membro de vários conselhos editoriais, consultor em Recursos Humanos e consultor para a Educação do Presidente Jorge Sampaio. Em 1998 recebeu a Medalha de Mérito - Grau Ouro da Câmara Municipal de Oeiras e foi condecorado Comendador da Ordem de Rio Branco. Venceu o Prémio Universidade de Coimbra de 2014. Em 2021 recebeu o Prémio Carreira da Lusofonia. Possui centenas de publicações, vários prefácios e notas de apresentação, entrevistas e notícias em revistas científicas e de divulgação. O número de conferências proferidas é superior a 400.



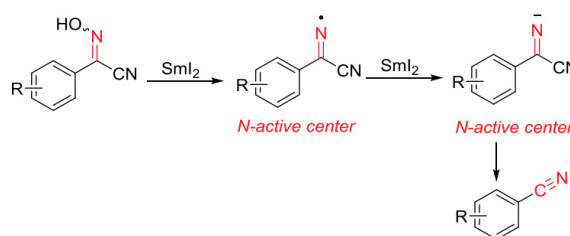
## Redução de Cianoximas a Nitrilos Aromáticos



Crédito: ChemistryViews

Os nitrilos aromáticos desempenham um papel importante em síntese orgânica, nomeadamente em química medicinal, sendo os nitrilos de arilo componentes essenciais em numerosos compostos naturais e sintéticos. A síntese destes compostos tem sido muito estudada, em particular, devido à fonte do grupo ciano, dado que a maioria dos métodos de síntese envolve a utilização direta ou indireta de cianetos inorgânicos. Contudo, espécies reativas, como radicais ou aniões centrados em nitrogénio, podem ser úteis em síntese orgânica. Por exemplo, o uso de  $Sml_2$  para promover a clivagem reductiva de ligações N-O em derivados de oxima é um método interessante para gerar centros N-ativos do tipo radicalar ou aniônico. Este processo poderia ter aplicabilidade, por exemplo, na síntese de nitrilos aromáticos, que podem atuar como precursores para a preparação de aldeídos, amidas, aminas, entre outros.

S. Zhang (Universidade Soochow, Suzhou, China) e colegas desenvolveram um método para a redução de cianoximas a nitrilos aromáticos. Estes investigadores descobriram que a clivagem reductiva das ligações N-O nas cianoximas pelo  $Sml_2$  pode produzir aniões centrados em N. Estes aniões, gerados *in situ*, podem sofrer uma clivagem da ligação C-C para formar nitrilos aromáticos (esquema em baixo). As reações foram realizadas em tetra-hidrofurano (THF) à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogénio, durante 10 min. Este evidencia ser um método suave, seguro e eficiente para a síntese *one-pot* de nitrilos aromáticos, originando rendimentos bons a excelentes e apresentando boa tolerância a diferentes grupos funcionais.



### Fontes

Reduction of Cyanoximes to Aromatic Nitriles, [chemistryviews.org/reduction-of-cyanoximes-to-aromatic-nitriles](https://chemistryviews.org/reduction-of-cyanoximes-to-aromatic-nitriles) (acedido em 04/12/2023).

D. Xie, M. Lin, P. Wang, L. Zhang, S. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 27, e202300859. DOI: 10.1002/ejoc.202300859.

>

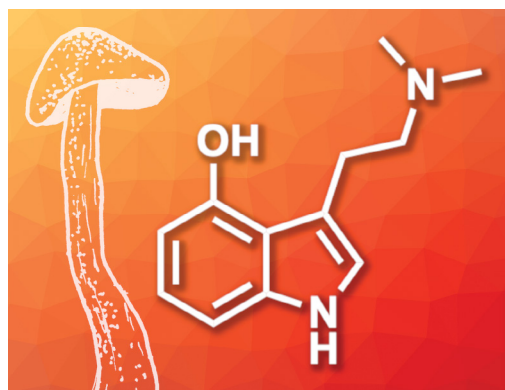
Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

## Pró-fármacos Sintéticos de Psilocina como Ansiolíticos

A depressão e os transtornos de ansiedade resistentes ao tratamento permanecem como problemas médicos significativos não resolvidos, afetando centenas de milhões de pessoas em todo o mundo. O pró-fármaco psicadélico psilocibina (presente em cogumelos alucinogénios) mostrou benefícios terapêuticos para o tratamento de várias doenças do foro psiquiátrico, nomeadamente, depressão e ansiedade. Contudo, a exposição sistémica à psilocina, o metabolito ativo da psilocibina, e a duração do efeito psicadélico produzido por esta última, constituem um obstáculo à sua aplicação terapêutica.

P. J. Facchini (Universidade de Calgary e Enveric

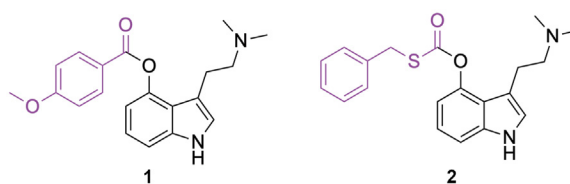


Crédito: ChemistryViews

Biosciences, Calgary, Canadá) e colegas desenvolveram novos pró-fármacos de psilocina como candidatos para o tratamento, por exemplo, da ansiedade. O objetivo destes investigadores centrou-se na síntese de pró-fármacos que apresentassem benefícios te-

rapêuticos semelhantes aos da psilocibina, mas com uma duração reduzida dos efeitos psicadélicos. No trabalho que desenvolveram, introduziram diferentes grupos funcionais, como ésteres (**1**) ou tiocarbonatos (**2**) (exemplos apresentados ao lado), em vez do grupo 4-hidroxilo presente na psilocina.

Para determinar se os pró-fármacos sintetizados aliviam a ansiedade, colocaram ratos com *stress* crónico numa gaiola forrada com cama feita de aparas de madeira contendo berlines. Os ratos que receberam um dos pró-fármacos enterraram menos berlines do que os ratos do grupo de controlo. Este teste de enterrar berlines é regularmente adotado como modelo de ansiedade e comportamentos compulsivos. Os resultados obtidos indicam que os compostos também poderão aliviar a ansiedade em humanos. Vários dos pró-fármacos mostraram perfis farmacocinéticos alterados em comparação com a psilocibina. Assim, estes candidatos a pró-fármacos poderiam reter os benefícios da terapia com psilocibina e com efeitos psicadélicos de menor duração.



## Fontes

Synthetic Psilocin Prodrugs against Anxiety, [chemistryviews.org/synthetic-psilocin-prodrugs-against-anxiety](https://chemistryviews.org/synthetic-psilocin-prodrugs-against-anxiety) (acedido em 05/12/2023).

S. A. Raithatha, J. M. Hagel, K. Matinkhoo, L. Yu, D. Press, S. G. Cook, G. Sharma, D. Dhananjaya, G. Jensen, J. B. Lee, C. Cai, J. Gallant, J. Bains, J. E. Tucker, P. J. Facchini, *J. Med. Chem.* **2024**, 67, 1024-1043. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c01225.

>

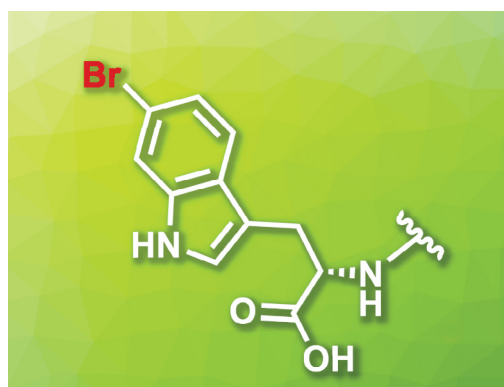
Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

## Bromação Enzimática de Proteínas no Triptofano C-Terminal

Os compostos organo-halogenados estão presentes numa grande diversidade de produtos naturais, nomeadamente em péptidos halogenados com uma ampla gama de bioatividades. Como consequência, as halogenases evoluíram como parte do *kit* de ferramentas da natureza para promover a halogenação de ligações C-H inativadas. Embora a cloração seja mais comum em organismos terrestres, muitas espécies marinhas introduzem preferencialmente átomos de bromo devido às maiores concentrações de brometo na água do mar. Para além da presença em péptidos bioativos naturais e produtos naturais derivados de péptidos, a bromação de proteínas pode constituir uma estratégia bio-ortogonal e seletiva bastante interessante para a introdução de um “marcador” químico para derivatização posterior. Estas reações de funcionalização de proteínas podem permitir que os investigadores observem o seu comportamento, por exemplo, por introdução de fluoróforos. Um processo para realizar este tipo de modificação consiste na bromação enzimática de uma proteína, seguida por transformações catalisadas por metais de transição, nomeadamente reações de acoplamento cruzado.

Norbert Sewald (Universidade de Bielefeld, Alemanha) e colaboradores desenvolveram uma halogenase modificada que pode ser usada na bromação de proteínas marcadas usando um tetrapéptido com

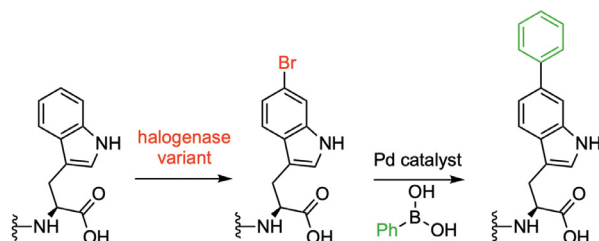


Crédito: ChemistryViews

uma unidade de triptofano C-terminal. Esta equipa modificou a triptofano nativa (Trp) 6-halogenase Thal usando uma abordagem de engenharia de proteínas semirracionais. A enzima Thal-AAC resultante, que foi modificada em três posições, evidenciou seletividade para a bromação, por comparação com a cloração, e boa regioseletividade para a posição C6. De modo a encontrarem uma “etiqueta” peptídica ideal, os investigadores pesquisaram bibliotecas de péptidos e descobriram que a sequência de aminoácidos YNIW (tirosina-asparagina-isoleucina-triptofano), um marcador que designaram por *BromoTrp*, mostrou ser ideal para a transformação pretendida. A equipa de investigação obteve quantidades preparativas de proteína bromada numa etapa de cultura e purificação usando culturas de *E. coli* que produzem quer a enzima modificada quer as proteínas marcadas. Os brometos de arilo resultantes originaram as unidades



biarilo (esquema abaixo) por acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, catalisado por Pd. Estes resultados servem como prova de conceito que mostra que outras funcionalizações são possíveis.



## Fontes

Enzymatic Bromination of Proteins at C-Terminal Tryptophan, [chemistryviews.org/enzymatic-bromination-of-proteins-at-c-terminal-tryptophan](https://chemistryviews.org/enzymatic-bromination-of-proteins-at-c-terminal-tryptophan) (acedido em 04/12/2023).

N. Montua, P. Thye, P. Hartwig, M. Kühle, N. Sewald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202314961. DOI: 10.1002/anie.202314961.

>

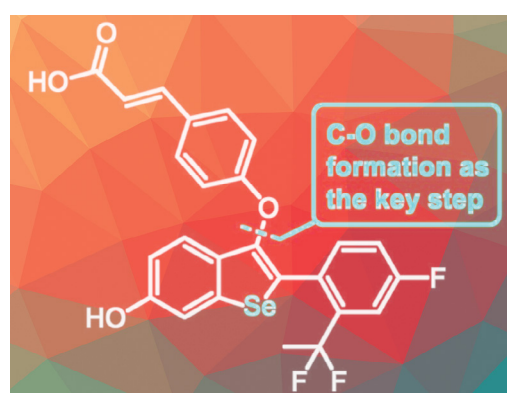
Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

## Análogo de Selênio como Medicamento para o Cancro da Mama

O tipo de cancro mais diagnosticado no mundo é o cancro da mama, sendo a segunda doença mais letal entre as mulheres. Embora o cancro da mama seja muitas vezes considerado uma “única” doença, na realidade engloba três subtipos principais de tumores malignos. Aproximadamente 70% de todas as pacientes com cancro da mama são diagnosticadas com tumores positivos ao recetor de estrogénio (ER+) e tumores negativos ao fator 2 do crescimento epidérmico humano (HER2). Isto significa que o crescimento e o desenvolvimento destes tumores estão dependentes da ligação de estrogénios aos recetores de estrogénio (ER) presentes na superfície da membrana nuclear. Assim, o tratamento primário para cancro da mama ER+ é a terapia anti-estrogénica, também conhecida como terapia endócrina. Como intervenção médica inicial para cancros de mama ER+, são usados moduladores seletivos de recetores de estrogénio (SERMs, do inglês *selective estrogen receptor modulators*) e reguladores negativos (SERDs, do inglês *selective estrogen receptor downregulators*).

Os investigadores Edgars Paegle e Pavel Arsenyan (*Latvian Institute of Organic Synthesis*, Riga, Letónia) desenvolveram uma via sintética em dez passos para preparar o LSZ102, um análogo de selênio de um agente SERD específico. As principais etapas para a síntese são a ciclização do intermediário alcino arílico sob condições de selenobromação e a subsequente formação catalítica da ligação C-O, sendo o sistema catalítico Cu/co-catalisador de Fe/Ph<sub>3</sub>P=O. Os dados de atividade biológica obtidos no estudo evidenciaram que o benzo[*b*]selenofeno constitui uma estrutura central heterocíclica



Crédito: *ChemistryViews*

promissora para o desenvolvimento adicional de moduladores e reguladores negativos de ER- $\alpha$ . Os compostos evidenciaram forte ligação a ER- $\alpha$ , com valores de IC<sub>50</sub> muito baixos (cerca de 0,35 nM) e demonstraram efeitos citotóxicos moderados a não significativos em cardiomioblastos de ratos. Estas descobertas fornecem suporte adicional para a ideia de que a síntese de compostos biologicamente ativos com análogos de calcogénio (O, S, Se e potencialmente Te) pode servir como uma abordagem adequada para ajustar de “modo fino” a atividade biológica destes compostos.

## Fontes

Se Analogue of Breast Cancer Medication, [chemistryviews.org/selenium-analogue-of-lsz102-as-a-highly-potent-er-%ce%b1-binder](https://chemistryviews.org/selenium-analogue-of-lsz102-as-a-highly-potent-er-%ce%b1-binder) (acedido em 30/12/2023).

E. Paegle, P. Arsenyan, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202300460. DOI: 10.1002/ejoc.202300460.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

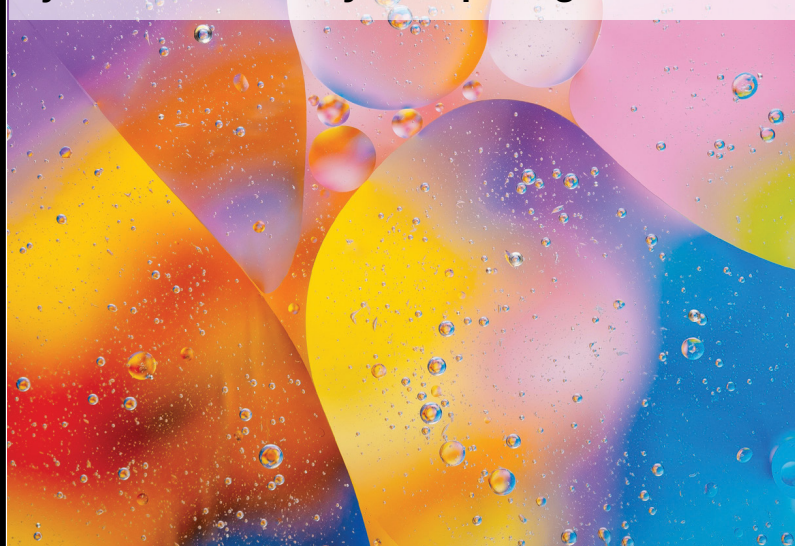
# Excellence in Chemistry Research

**Chemistry  
Europe**

Excellence in Chemistry Research Worldwide

Front Cover:  
Photo by Rodion Kutsaiev on Unsplash

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



WILEY-VCH

## Why publish with *ChemistryEurope*?

- Gold Open Access
- Publishing charges waived
- Preprints welcome
- Rigorous peer-review

## Meet the Editors



**Luisa De Cola**

Università degli Studi  
di Milano Statale, Italy



**Lars Christian Grabow**

University of  
Houston, USA



**Ken Tanaka**

Tokyo Institute of  
Technology, Japan

# ACT4Nano: Desenvolvimento de Metodologias Analíticas para Acelerar a Translação de Nanopartículas para a Prática Clínica

>  
Sara Silva Marques  
sमारques@ff.up.pt

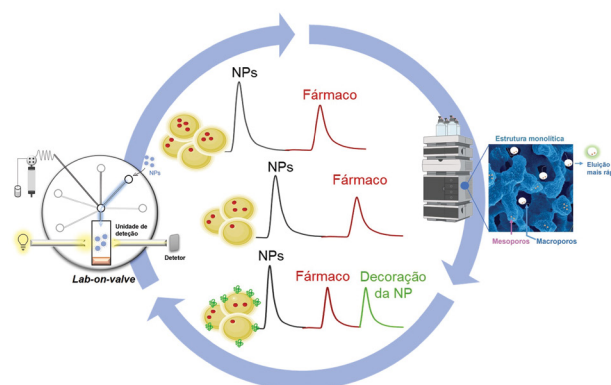
• • • Diversas nanopartículas (NPs) têm sido desenvolvidas com o objetivo de providenciar opções terapêuticas mais eficazes e/ou seguras face às atualmente disponíveis. Por exemplo, ao funcionarem como um veículo para transportar o fármaco até ao local alvo, as NPs permitem ultrapassar problemas de solubilidade e/ou estabilidade, potenciando uma maior biodisponibilidade do fármaco onde é necessário. Além disso, a possibilidade de funcionalizar a superfície das NPs com elementos de reconhecimento molecular proporciona uma entrega mais direcionada, minimizando a acumulação do fármaco transportado noutros tecidos, eliminando assim possíveis efeitos tóxicos associados. No entanto, apesar do intenso desenvolvimento de NPs para entrega de fármacos, a translação destes sistemas para a prática clínica é ainda limitada. Isto ocorre, em parte, devido aos desafios em caracterizar de forma robusta e precisa as propriedades físico-químicas das NPs durante as etapas de desenvolvimento, bem como à ausência de diretrizes estabelecidas para avaliar a qualidade e segurança destes sistemas.

O projeto ACT4Nano tem como objetivo promover desenvolvimentos analíticos para ultrapassar limitações na caracterização de propriedades críticas para o índice terapêutico das NPs: a eficiência de encapsulação (quantidade de fármaco associado às NPs em relação ao adicionado durante a sua preparação), concentração

de NPs por volume de formulação, e eficiência de decoração das NPs com elementos de reconhecimento molecular. Através do desenvolvimento de metodologias analíticas automatizadas e/ou miniaturizadas, que não comprometem a integridade das NPs durante a análise, o projeto ACT4Nano visa proporcionar soluções analíticas para a caracterização destes parâmetros quando as NPs se encontram em formulação ou em meio biológico. Este projeto incide particularmente no desenvolvimento de métodos utilizando a plataforma miniaturizada e automatizada *lab-on-valve*, bem como no uso de estruturas monolíticas em sistemas de HPLC. Foram também desenvolvidas metodologias ortogonais para a caracterização da eficiência de encapsulação e da eficiência de decoração.

O projeto reúne uma equipa multidisciplinar, combinando experiência nas áreas da nanotecnologia, no desenvolvimento de métodos analíticos miniaturizados e/ou de alto rendimento, em espectrometria de massa, e em imunoenaios.

• • •



## > Ficha Técnica do Projeto

**Sara Silva Marques**

**Acrónimo:** ACT4Nano

**Financiamento:** Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) – EXPL/QUI-QAN/0360/2021.

**Equipa:** LAQV-REQUIMTE, FFUP – Sara S. Marques (IR), Luísa Barreiros (co-IR), Marcela A. Segundo, João A. V. Prior, Bruno J. R. Gregório, Diana R. Cunha, Sara R. Fernandes, Susana L. Araújo, Catarina S. Martins, Ana L. R. Silva.





# Biomonitoring of Lipophilic Endocrine Disruptors in Women: Cancer Biology and Vitamin D Pathways

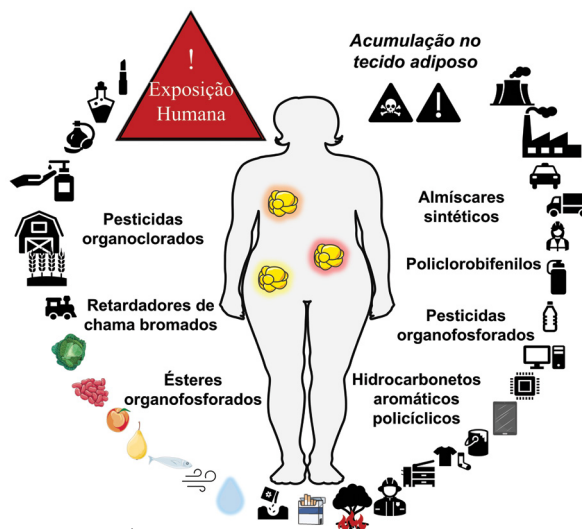
> Sara de Sousa  
sara.sousa@graq.isep.ipp.pt

- **Biomonitorização de Alteradores Endócrinos Lipofílicos em Mulheres: Biologia do Cancro e Vias da Vitamina D.** Os alteradores endócrinos são substâncias químicas capazes de alterar o sistema endócrino humano. A exposição aos mesmos pode levar a alterações metabólicas associadas a cancro da mama e outros cancros hormono-dependentes, obesidade, problemas reprodutivos, deficiência de vitamina D, entre outros. Maioritariamente, estes acumulam-se em tecidos biológicos mais lipídicos, nomeadamente tecido adiposo. Contudo, existem poucos estudos de monitorização humana e metodologias para a análise de alteradores endócrinos no tecido adiposo. Tal deve-se, sobretudo, ao procedimento invasivo de recolha e ao facto da extração destes compostos do tecido adiposo ser bastante complexa.

Neste trabalho, foi desenvolvido um método analítico para a extração simultânea de 74 alteradores endócrinos lipofílicos [policlorobifenilo (PCBs), pesticidas organoclorados (OCPs) e organofosforados (OPPs), retardadores de chama bromados, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), almíscares sintéticos (SMs) e ésteres organofosforados (OPEs)] utilizando extração assistida por ultrassons, arrefecimento, extração em fase sólida dispersiva e análise por cromatografia gasosa ou líquida. O método desenvolvido é simples, rápido e requer pequenas quantidades de tecido adiposo (0,4 g) e de solvente orgânico, tendo demonstrado ser exato, preciso e sensível. A análise de alteradores endócrinos foi realizada em

tecido adiposo subcutâneo, visceral e mamário de mulheres portuguesas com obesidade e cancro da mama. Verificou-se altas taxas de deteção para SMs, PCBs, PAHs e OCPs. A concentração total de alteradores endócrinos variou de 0,03 a 17,1 µg/g. A correlação destes resultados com parâmetros bioquímicos das pacientes mostra que estes compostos podem alterar diversos processos metabólicos. Adicionalmente, estudos *in vitro* mostraram que alguns compostos alteram o mecanismo das células de cancro da mama e afetam as vias metabólicas da vitamina D.

Este trabalho aumenta o leque de metodologias analíticas e estudos de monitorização humana em tecido adiposo, principalmente para PAHs, SMs, OPPs e OPEs, sublinhando a excessiva exposição da população feminina portuguesa a estes compostos e o possível impacto destes no metabolismo.



**Autora** – Sara de Sousa (REQUIMTE/LAQV, ISEP)

**Orientação** – Valentina Fernandes Domingues (Orientadora; REQUIMTE/LAQV, ISEP); Conceição Calhau (Co-orientadora; NOVA Medical School)

**Instituição Conferente do Grau** – FCUP

**Programa Doutoral** – Química Sustentável

**Data** – 18/12/2023

**Repositório** – hdl.handle.net/10216/156644

# Optimised 2D Carbon Materials Activated by Artificial Light and Electrical Current for Catalytic Water and Wastewater Treatment

> André Torres Pinto  
andrep@fe.up.pt

- **Otimização de Materiais Bidimensionais de Carbono**
- **Ativados Através de Luz Artificial e Corrente Elétrica para o Tratamento Catalítico de Águas e Águas residuais.**

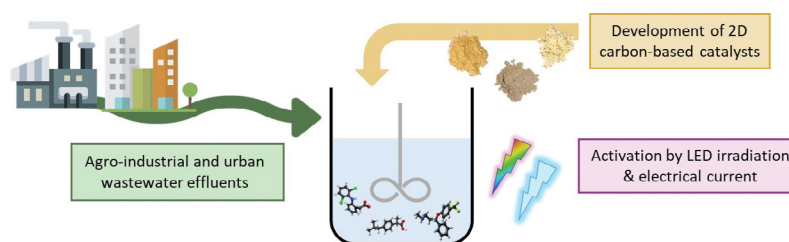
O tratamento de águas residuais é crucial para garantir a preservação ambiental e evitar a contaminação dos recursos aquáticos utilizados na produção de água para consumo humano. O aumento dos níveis de poluição da água requer o desenvolvimento de tecnologias de tratamento inovadoras, como é o caso dos processos avançados de oxidação (AOPs), para levar à oxidação de contaminantes orgânicos encontrados nas águas. Estes AOPs podem ser integrados com um catalisador heterogêneo que auxilia as reações de oxidação-redução que direta ou indiretamente induzirão a degradação desses compostos orgânicos.

O nitreto de carbono grafitico (GCN, da designação *graphitic carbon nitride*) é já um conhecido fotocatalisador que pode ser ativado por luz visível. No entanto, para tornar o seu uso mais eficiente é necessário otimizar o material para melhorar a sua atividade catalítica, alterando adequadamente as suas propriedades físico-químicas. Assim, nesta tese

de doutoramento, sintetizaram-se e modificaram-se materiais nanoestruturados de GCN (por exfoliação térmica, seleção de precursor e funcionalização química), demonstrando que o catalisador mais promissor é conseguido pela polimerização térmica direta da ureia.

Na presença de certos compostos, o GCN pode levar à formação e consequente ativação do peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ), acelerando o processo de degradação e obtendo-se uma tecnologia autossuficiente comprovada no tratamento de águas ricas em compostos fenólicos, presentes em efluentes da indústria agroalimentar. Também foi investigada a aplicação foto-eletrocatalítica do GCN (ativação simultânea por irradiação e corrente elétrica), permitindo um maior desempenho do que sob apenas influência de luz. Esta tecnologia foi utilizada na remoção de compostos farmacêuticos, tipicamente presentes em águas residuais urbanas.

Do trabalho desenvolvido durante a tese resultou a criação de um sistema fotoeletrocatalítico com elevada eficiência na remoção de compostos orgânicos de águas reais, passível de escalabilidade e integração com outras tecnologias.



**Autor** – André Torres Pinto (FEUP)

**Orientação** – Adrián Manuel Tavares da Silva (Orientador; FEUP, LSRE-LCM); Cláudia Sofia Castro Gomes da Silva (Co-orientadora; FEUP, LSRE-LCM); Joaquim Luís Bernardes Martins de Faria (Co-orientador; FEUP, LSRE-LCM)

**Instituição Conferente do Grau** – FEUP

**Programa Doutoral** – Engenharia Química e Biológica

**Data** – 18/12/2023

**Repositório** – [hdl.handle.net/10216/156731](https://hdl.handle.net/10216/156731)

# New Class of Protein Kinase C Modulators: from Ethnopharmacological to Nanoparticles

>  
Vera Mónica Sousa Isca  
vera.isca@ulusofona.pt

- **Nova Classe de Moduladores das Proteínas Quinases C: do Uso Etnofarmacológico à Preparação de Nanopartículas.**

O cancro é uma doença prevalente a nível global e uma das principais causas de morte hoje em dia. As proteínas quinase C (PKC) desempenham papel crucial na regulação celular e na carcinogénese. Adicionalmente, a multirresistência a fármacos, associada à glicoproteína-P (P-gp), é uma causa significativa de falha na quimioterapia.

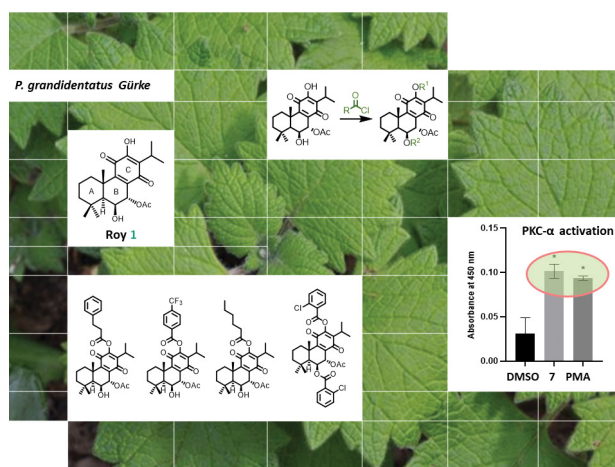
*Plectranthus*, um género de plantas utilizadas na medicina tradicional, contém compostos antitumorais, como por exemplo, o composto 7 $\alpha$ -acetoxi-6 $\beta$ -hidroxiroleanona (Roy 1). Este composto bioativo destaca-se como candidato ao desenvolvimento de novos fármacos. Assim, o objetivo deste doutoramento foi o desenvolvimento de novos compostos antitumorais a partir de Roy 1, o qual foi extraído e isolado a partir de *P. grandidentatus*, otimizando-se o seu processo de extração. De seguida, a estabilidade desta molécula foi confirmada e a sua reatividade foi explorada com vista à preparação de novos ésteres bioativos. Derivados benzoilados e acetilados, principalmente os substituídos no grupo hidroxilo em C12, foram sintetizados eficientemente (rendimentos de 33 a 86%), sugerindo a alta reatividade deste grupo em C12.

Realizou-se também um estudo molecular *in silico* com foco na ativação das isoformas PKC- $\alpha$  e PKC- $\delta$ . O estudo computacional de *docking* sugeriu diversos grupos funcionais como potenciais *scaffolds* para a ativação destas isoformas. Vinte e seis derivados foram sintetizados conforme as previsões, com rendimentos de 7 a 97%. Adicionalmente, o composto Roy 1 foi conjugado com nanopartículas de

ouro, com vista a melhorar a sua baixa solubilidade aquosa, mostrando resultados promissores.

Finalmente, a avaliação biológica destacou vários análogos com atividades citotóxicas promissoras. Quatro novos derivados demonstram atividade anti-proliferativa em células do cancro da mama e baixa toxicidade para células normais. Notavelmente, um dos análogos exibiu potencial de ativação da PKC- $\alpha$ , superando o potencial do controlo positivo (PMA), enquanto outros dois derivados revelaram-se inibidores da P-gp.

Este estudo contribuiu para aumentar o conhecimento relativo a estas roleanonas e suas potenciais aplicações, abrindo portas para investigações adicionais para obter fármacos anticancerígenos inovadores.



**Autora** – Vera Mónica Sousa Isca (CBIOS, Universidade Lusófona)

**Orientação** – Patrícia Dias Mendonça Rijo (Orientadora; CBIOS, Universidade Lusófona; iMed.Ulisboa), Carlos Alberto Mateus Afonso (Co-orientador; iMed.Ulisboa), Lucília Helena Ataíde Saraiva (Co-orientadora; LAQV/REQUIMTE, FFUP)

**Instituição Conferente do Grau** – FFUL

**Programa Doutoral** – Doutoramento em Farmácia, Química Farmacéutica e Terapêutica

**Data** – 20/10/2023

**Repositório** – repositorio.ul.pt



# Colaboração entre Giovanni Poli e Portugal em Reações Catalisadas por Metais de Transição

> Mariana Crespo Monteiro  
Filipa Siopa\*

## Collaboration between Giovanni Poli and Portugal in Reactions Catalyzed by Transition Metals. This article is dedicated to Prof.

*Giovanni Poli to celebrate his retirement after a career of scientific contributions to organometallic catalysis, biomass valorization, and synthesis of heterocyclic compounds with biological potential. All the collaborations between Prof. Giovanni Poli and portuguese research centres, namely in the University of Lisbon, are discussed. These studies significantly improved C-H functionalization of biomass-derived heterocyclic compounds, such as furfural. New heterocyclizations and C-C functionalizations via palladium catalysis were also established. DFT calculations were also performed within these collaborative works to rationalize most of these reaction's mechanisms.*

*Este artigo é dedicado ao Prof. Giovanni Poli de modo a assinalar a sua aposentação, após uma carreira de contribuições científicas em tópicos como a catálise organometálica, a valorização da biomassa e a síntese de compostos heterocíclicos com potencial biológico. São abordadas todas as colaborações realizadas entre o Prof. Giovanni Poli e centros de investigação portugueses, nomeadamente na Universidade de Lisboa. Estes estudos melhoraram significativamente a funcionalização C-H de compostos heterocíclicos derivados da biomassa, como o furfural. Foram também estabelecidas novas heterociclizações e funcionalizações C-C através da catálise com paládio. Os seus trabalhos incluíram, na grande maioria, estudos mecanísticos usando cálculos por DFT.*

## Introdução

O Prof. Giovanni Poli estudou Química na Universidade de Milão (1980), onde também realizou o seu doutoramento (1980-1985). Depois de um pós-doutoramento na Universidade de Genebra (1985-1988), foi Professor Auxiliar na Universidade de Lausanne (1988-1989) e Investigador na Universidade de Milão (1989-1992). Posteriormente, obteve uma posição de Professor Associado na Universidade de Florença, até 2000. Desde esta data foi Professor Catedrático na Universidade de Sorbonne (SU), em Paris, França. Durante a sua carreira, tem-se dedicado a estudar diversas reações catalisadas por metais, incluindo reações de ativação de C-H de furanos derivados da biomassa. A síntese de compostos heterocíclicos com potencial atividade biológica também tem sido um foco da sua investigação.

Este artigo de revisão tem como objetivo assinalar a aposentação do Prof. Giovanni Poli, evidenciando o seu contributo na investigação realizada em Portugal. Desde 2016, o Prof. Giovanni Poli colabora com três grupos de investigação da Universidade de Lisboa (ULisboa),

nomeadamente com o Prof. Luís Veiros do Centro de Química Estrutural do Instituto Superior Técnico (CQE-Técnico.ULisboa), com os grupos de investigação liderados pelo Prof. Carlos A. M. Afonso do Instituto de Investigação do Medicamento da Faculdade de Farmácia (iMed.ULisboa) e com a Prof.<sup>a</sup> Maria José Calhorda do Centro de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências (CQB.ULisboa). Estes são os únicos grupos de investigação portugueses com artigos publicados fruto da colaboração com o Prof. Giovanni Poli.

Nestas colaborações foram desenvolvidos trabalhos no âmbito da química sustentável, através da valorização de compostos derivados de fontes renováveis, como a biomassa. Este é um tópico de investigação relevante, dado que atualmente as reservas fósseis são a principal fonte para a produção de energia e de compostos químicos, apesar de estarem associadas a vários problemas, nomeadamente a sua depleção e o aquecimento global. Este facto tem levado a comunidade científica à descoberta de fontes de compostos

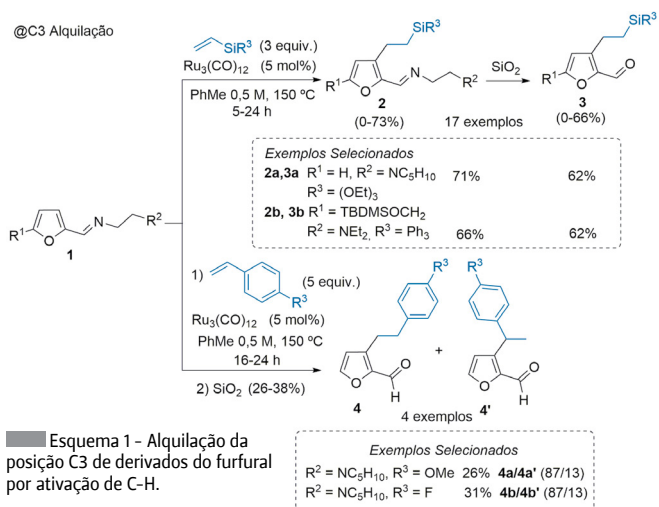
alternativas, como a biomassa [1-3]. A partir da biomassa é possível obter uma variedade de compostos químicos [4], como o furfural e seus derivados [5,6]. Estes compostos têm recebido grande atenção pelo seu potencial como precursores de várias moléculas, nomeadamente através de reações de ativação de C-H [1]. A investigação entre o Prof. Giovanni Poli e a ULisboa centrou-se em reações de ativação de C-H de derivados da biomassa e em reações catalisadas por paládio, nomeadamente heterociclações e a funcionalização de aziridinas bicíclicas, *N*-óxidos de piridina (NOPs) e haletos de arilo. O grupo do Prof. Carlos A. M. Afonso e do Prof. Giovanni Poli foram os responsáveis pelo desenvolvimento e implementação das novas metodologias sintéticas. Os estudos mecanísticos ficaram a cargo do Prof. Luís Veiros e da Prof.<sup>a</sup> Maria José Calhorda.

### Ativação direta de C-H de derivados da biomassa

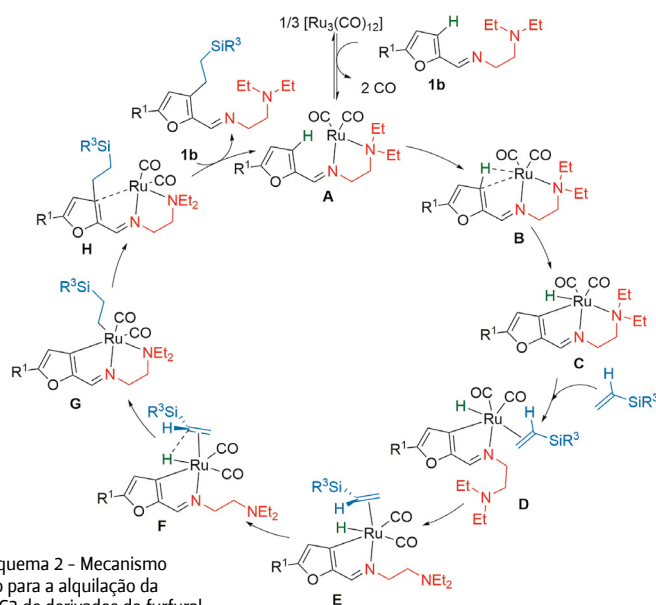
A maioria dos estudos de ativação direta de C-H de derivados do furfural reporta-se à funcionalização da posição C5 do anel furânico, visto ser a mais reativa [7]. A ativação da posição C3 é um desafio, pois contraria a preferência natural para as reações ocorrerem na posição C5, tendo sido, por isso, muito menos explorada [6,7]. Poli e colaboradores investigaram a ativação da posição C3 de diversos compostos heterocíclicos usando iminas como grupo orientador [7-10].

Em colaboração com o Prof. Luís Veiros, foi desenvolvido um método de alquilação da posição C3 de derivados do furfural **1** através da reação de Murai, usando iminas *N,N'*-bidentadas como grupos diretores removíveis (Esquema 1). A reação com diferentes vinil-silanos resultou na formação dos produtos alquilados **2** com rendimentos moderados a bons. Após hidrólise em sílica, foram obtidos os respetivos derivados do furfural alquilados na posição 3 do anel. Por outro lado, a utilização de estirenos originou uma mistura de produtos lineares **4** e ramificados **4'** alquilados na posição C3. Apesar dos baixos rendimentos de alquilação (26-38%), o produto linear **4** foi sempre o maioritário, sendo obtido numa proporção de, aproximadamente, 5,6:1 [8].

O Prof. Luís Veiros foi o responsável pela realização dos cálculos por DFT (Teoria do Funcional da Densidade) para estudar o mecanismo da reação de Murai (Esquema 2) [8]. O primeiro passo consiste na conversão do pré-catalisador  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  para a espécie cataliticamente ativa **A**. A coordenação do ruténio à ligação C3-H (intermediário **B**) e consequente adição oxidativa resulta no intermediário **C**. A descoordenação da amina e a ligação da olefina ao metal (intermediário **D**) seguida de rotação do alceno origina o intermediário **E**. A formação de uma



**Esquema 1 - Alquilação da posição C3 de derivados do furfural por ativação de C-H.**



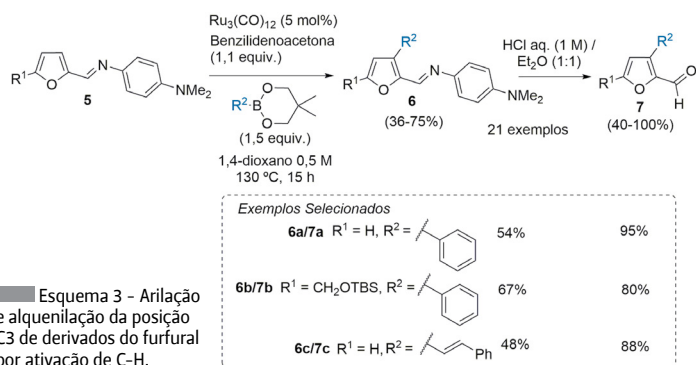
nova ligação C-H (intermediário **F**), com formação da ligação Ru-alquilo, provocada pela ligação da amina da cadeia lateral ao ruténio, forma o complexo **G**. Após eliminação redutiva, origina o intermediário **H**. Por último, o produto alquilado **1b** é libertado, com regeneração da espécie cataliticamente ativa **A** [8].

Numa colaboração com o grupo do Prof. Carlos A. M. Afonso, foram desenvolvidas reações de arilação e alquenição na posição C3 de iminas derivadas do furfural e do 5-hidroximetilfurfural (HMF) **5** (Esquema 3). A metodologia sintética envolveu o uso de ácidos arilborônicos e alquenil-boronato. A benzilidenoacetona (BA) foi usada como aceitador de hidretos sacrificial, de modo a evitar a redução do grupo orientador pela espécie Ru-H, criada durante o ciclo catalítico. As respetivas iminas modificadas em C3 (**6a-c**) foram obtidas com rendimentos moderados a bons. Por

hidrólise ácida, foram ainda obtidos os respectivos derivados do furfural e do 5-hidroximetilfurfural contendo um grupo arilo ou alquenilo na posição C3 (**7a-c**) [9].

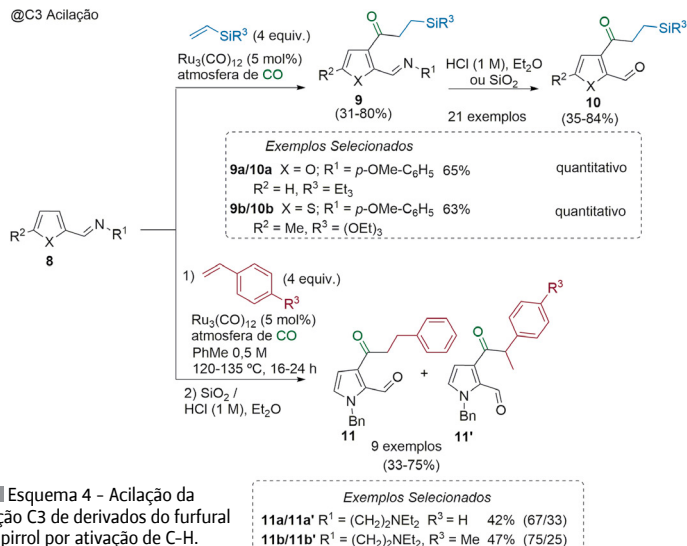
Em 2020, em colaboração com o Prof. Luís Veiros, foi desenvolvida a reação de Murai carbonilativa usando monóxido de carbono (CO) para a acilação

@C3 Aрилаção e Alquenilação

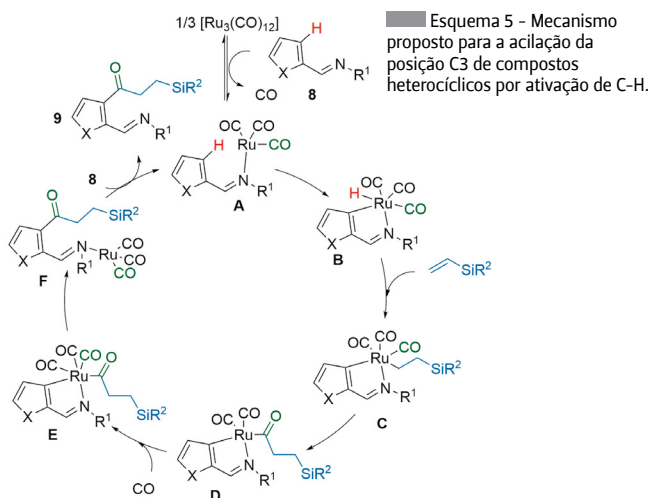


Esquema 3 - Aрилаção e alquenilação da posição C3 de derivados do furfural por ativação de C-H.

@C3 Acilação



Esquema 4 - Acilação da posição C3 de derivados do furfural e do pirrol por ativação de C-H.



de derivados do furfural, pirrol e tiofeno (Esquema 4). Diferentes vinilsilanos foram testados, tendo sido obtidos os respectivos aldeídos após hidrólise ácida (**10**). No caso de iminas derivadas do pirrol com o grupo R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, foram obtidos os produtos da hidrólise diretamente após cromatografia em sílica. Tendo como material de partida derivados de pirrol, foram também investigados estirenos, tendo sido obtida uma mistura de produtos lineares **11** e ramificados **11'** acilados na posição C3 do anel. Uma vez mais, o produto linear **11** foi o maioritário [7].

Foram ainda realizados cálculos por DFT, por parte do Prof. Luís Veiros (Esquema 5) [7]. Tal como no mecanismo demonstrado para a reação de Murai (Esquema 2) [8], na reação de Murai carbonilativa o primeiro passo é a conversão do pré-catalisador Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> na espécie cataliticamente ativa **A**. O passo seguinte é a formação do complexo **B**, através da adição oxidativa da ligação C3-H ao rutênio. A coordenação da olefina origina o intermediário **C**. O intermediário **D** é formado através da inserção de CO no grupo alquilo. A coordenação de uma nova molécula de CO ao metal leva à formação de **E**. Uma eliminação redutiva forma **F**, e por fim dá-se a libertação do produto acilado **9**, com a regeneração da espécie cataliticamente ativa **A** [7].

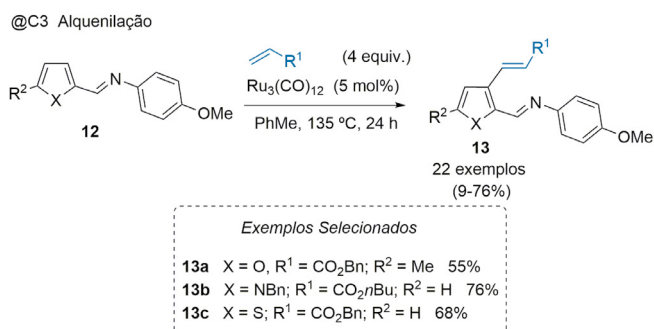
Mais recentemente, ainda com a mesma colaboração, foi desenvolvida uma metodologia sintética que permitiu a alquenilação da posição C3 de diversos compostos heterocíclicos **12** (Esquema 6). Foram investigados derivados de furfural (**13a**), pirrol (**13b**) e tiofeno (**13c**) usando um excesso de acrilato. No geral, as reações com derivados de pirrol demonstraram ser mais eficientes. Foram testados outros alcenos, como estirenos, que originaram rendimentos moderados. Para além de ser regio- e quimiosseletivo, este protocolo tem como vantagem não necessitar de um oxidante externo sacrificial, visto que uma segunda unidade do derivado do ácido acrílico entra no ciclo catalítico, aceitando os dois átomos de hidrogénio libertados durante o acoplamento C-H [10].

Em 2019, numa colaboração com o grupo do Prof. Carlos A. M. Afonso, foi desenvolvida uma metodologia sintética inovadora via catálise biológica e química, que promove sequencialmente a dessimetriação enzimática e a ativação de C-H catalisada por rutênio para a síntese de furanos densamente substituídos (Esquema 7). A partir do furano-2,5-dicarboxilato de dietilo **14**, na presença de *Candida antarctica* Lipase B (CAL B) e usando éter di-isopropílico (DIPE) como solvente, foram sintetizadas seletivamente diversas amidas **15** primárias e secundárias. A grande vantagem desta metodologia é a monoamidificação seletiva. As diversas monoamidas **15** foram sujeitas a ativação de C-H catalisada por rutênio na presença de benzi-

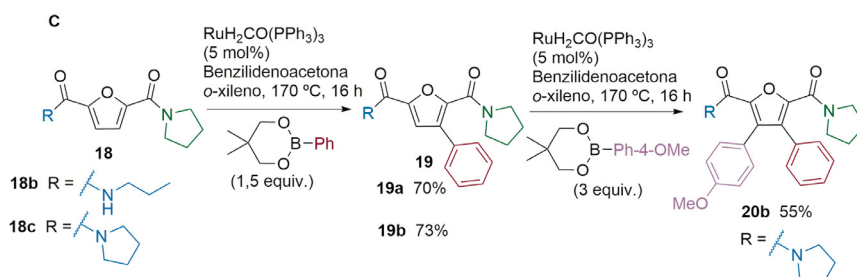
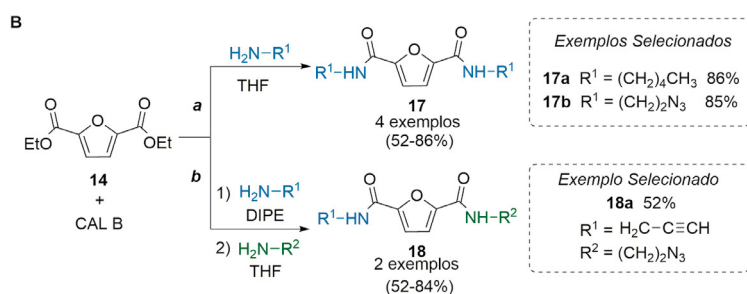
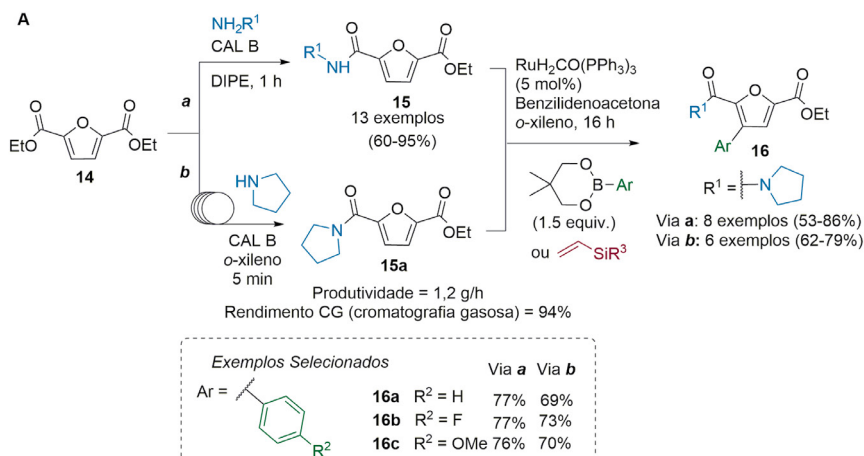


lidenacetona (BA), usando ácidos arilborônicos ou vinilsilanos, sendo introduzidos na posição C3 grupos arilo ou sililo, respetivamente (Esquema 7A, via *a*). Para além disso, foi ainda desenvolvida uma técnica de fluxo para o passo de amidacção, tendo sido obtido um rendimento de 94% em cromatografia gasosa (CG),

Esquema 6 - Alquenação da posição C3 de compostos heterocíclicos por ativação de C-H.



Esquema 7 - Combinação de catálise biológica e química para a síntese de furanos densamente substituídos: A. Síntese de monoamidas e ativação de C-H; B. Síntese de diamidas; C. Síntese de furano tetrassubstituído.



sendo a respetiva amida **15a** utilizada sequencialmente na reação de arilação. Isto permitiu a obtenção direta dos furanos trissubstituídos em apenas uma operação (Esquema 7A, via *b*) [11]. Adicionalmente, a síntese de diamidas foi também possível (Esquema 7B). Por um lado, homodiamidas **17** eram obtidas ao realizar a reação usando como solvente THF em vez de DIPE (Esquema 7B, via *a*). Outra vantagem da metodologia implementada foi a obtenção de diamidas não simétricas **18** ao realizar uma monoaminação em DIPE, seguida de uma segunda aminação em THF (Esquema 7B, via *b*). As diamidas foram também usadas na reação de ativação de C-H catalisada por ruténio, originando **19a** e **19b** a partir das diamidas **18b** e **18c**, respetivamente (Esquema 7C). Adicionalmente, foi possível obter o furano tetrassubstituído **20b**, através da arilação de **19b**. Esta abordagem inovadora permitiu desenvolver a primeira síntese de furanos densamente substituídos, difíceis de obter por outros métodos sintéticos, a partir do furano-2,5-dicarboxilato de dietilo [11].

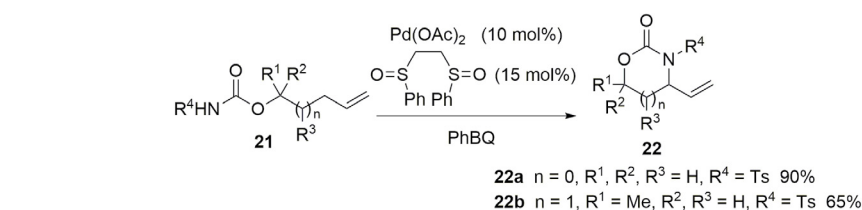
Os estudos acima apresentados contribuíram para avanços importantes na valorização de derivados do furfural e de outros *S*- e *N*- ciclopentadienos através de reações de ativação direta de C-H, representando novas descobertas na reação de Murai [7-11]. Foi apresentado o primeiro exemplo de inserção de olefinas na posição C3 de derivados do furfural [8], e inserção de grupos arilo e alquênico na posição C3 de iminas derivadas do furfural [9]. Foi ainda implementada uma abordagem inovadora que envolveu catálise biológica e química, permitindo o acesso a uma nova classe de furanos [12]. Além disso, a expansão da reação de Murai a diversos heterociclopentadienos, incluiu um novo método de alquênica [10] e carbonilação em C3 [7]. Os diversos estudos foram na sua grande maioria acompanhados de cálculos de DFT que permitiram delinear ciclos catalíticos plausíveis para os complexos mecanismos destas reações [7,8,10].

### Química do paládio

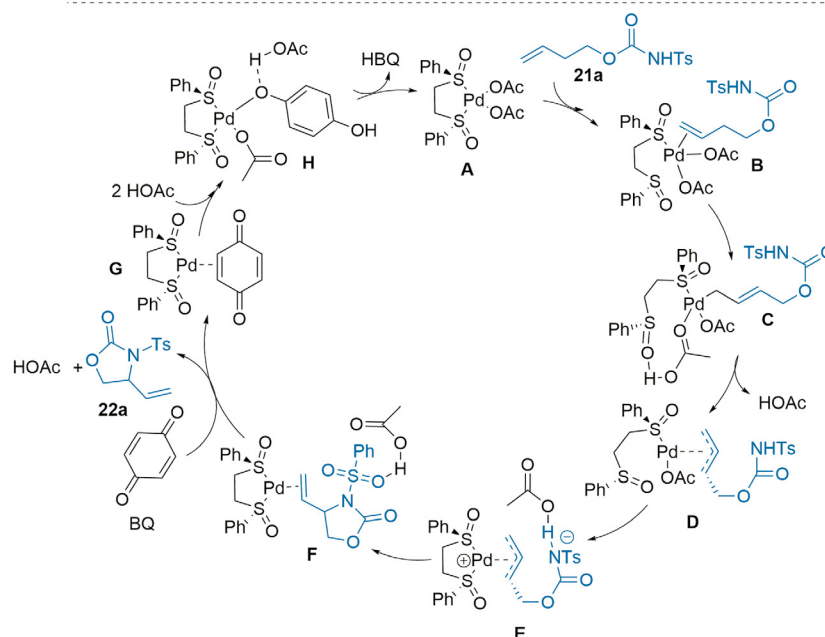
Numa colaboração com o grupo da Prof.<sup>a</sup> Maria José Calhorda, foi realizado um estudo mecanístico relativo à aminação alílica intramolecular de carbamatos **21** (Esquema 8) [12]. Os compostos **21**, na presença de Pd(OAc)<sub>2</sub> e PhS(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)Ph, formaram os respectivos carbamatos cíclicos **22**. O primeiro passo do ciclo catalítico consiste na coordenação do alce-

no do carbamato à espécie cataliticamente ativa **A**, formando o intermediário **B**, seguido de ativação de C-H com formação de **C**. O rearranjo do complexo **C** e a perda de uma molécula de ácido acético origina **D**. A abstração de um H ao ligando acetato torna o N carregado negativamente. Com a perda do ligando acetato, o local de coordenação ao metal passa a ser ocupado pelo sulfóxido **E**. O ataque nucleofílico do nitrogénio ao carbono interno do grupo η<sup>3</sup>-alilo resulta na ciclização e redução do catalisador (**F**). Por último, ocorre a libertação do produto provocada pela benzoquinona (BQ), que substitui o alceno (**G**). Depois, a adição de duas moléculas de ácido acético, coordenando-se uma ao metal e outra à BQ, leva à formação do intermediário **H**. Com a ligação da segunda molécula de acetato ao ruténio, a BQ é libertada, ocorrendo a regeneração da espécie cataliticamente ativa **A**. Este estudo permitiu determinar em detalhe o mecanismo completo da aminação intramolecular de C-H de carbamatos insaturados catalisada por paládio [12].

Noutro estudo, também em colaboração com o grupo da Prof.<sup>a</sup> Maria José Calhorda, sobre a heterociclização de alcenos catalisada por paládio, foi desenvolvido um protocolo para sintetizar sulfonaminas cíclicas **24** a partir de acíclicas **23** utilizando oxigénio molecular como oxidante (Esquema 9A). Relativamente aos substituintes no grupo sulfonilo, foram investigados



Esquema 8 - Heterociclização de alcenos catalisada por paládio e mecanismo proposto para a aminação alílica intramolecular.



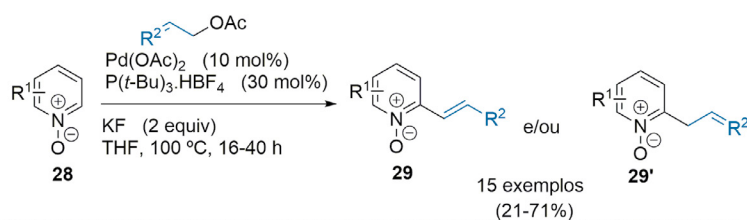
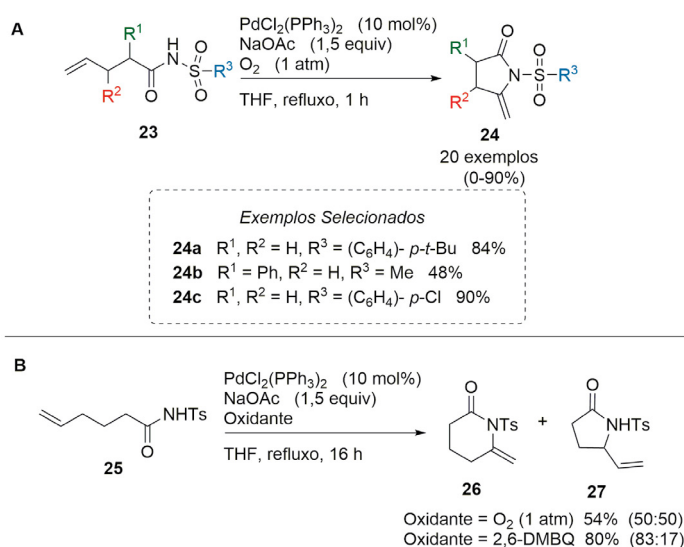
substituintes eletrodadores em diferentes posições e eletroatratores na posição *para*, tendo as sulfonamidas cíclicas sido obtidas, em geral, com bons rendimentos. Adicionalmente, a reação foi realizada a partir da tosilamida **25** (Esquema 9B). Quando o oxigênio molecular foi usado como oxidante, o resultado foi uma mistura de lactamas:  $\delta$ -lactama **26** e  $\gamma$ -lactama **27**, na proporção de 1:1. Por outro lado, a utilização de 2,6-dimetilbenzoquinona (2,6-DMBQ) como oxidante resultou num aumento do rendimento e na quantidade de  $\delta$ -lactama **26**. Esta colaboração implementou uma nova metodologia para a síntese de diversas lactamas utilizando um protocolo aeróbio catalisado por paládio. Deste modo, foi aberto o caminho para a sequência aminopaladação/desidropaladação, até então considerada não possível para este tipo de substratos [13].

Num trabalho colaborativo com o Prof. Luís Veiros, foi desenvolvido um método de ativação de C-H de *N*-óxidos de piridina (NOPs) **28**, nomeadamente através de reações de alilação e alquenilação (Esquema 10). A reação entre NOPs **28** e diferentes acetatos resultou na respetiva funcionalização da posição C2. Os produtos **29** foram obtidos com bons rendimentos, apresentando seletividade para a olefina *E*. Quando os substratos possuíam um grupo arilo na posição C4 (**29d**) ou C2 (**29e**), observou-se também a formação de quantidades menores dos produtos **29'** resultantes da alilação. Quando foi usado acetato de cinamilo, **29f'** foi obtido como produto maioritário [14].

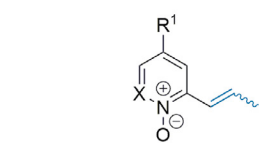
Com o objetivo de estudar o mecanismo da reação, foram realizados cálculos de DFT (Esquema 11). O mecanismo proposto envolve, em primeiro lugar, a coordenação do acetato de alilo ao complexo Pd-P(*t*-Bu)<sub>3</sub>, formando o intermediário **A**, seguida de uma adição oxidativa para formar o complexo  $\eta^3$ -alil-paládio **B**. O intercâmbio entre NOP e o ligando

acetato resulta na formação de **C**. O complexo **D** é formado após desprotonação e ligação do paládio na posição C2. Uma eliminação redutiva resulta no intermediário **E**. Por último, o produto é formado por descoordenação do complexo e o intermediário **A** e o acetato de alilo regenerados. Foi também estudado o passo da isomerização. Iniciando com **F**, com o produto com o grupo alilo **29'** coordenado ao complexo (Me<sub>3</sub>P)(AcOH)Pd(0), ocorre hidropaladação oxidativa, de forma regioseletiva, levando à formação do intermediário **G**. Uma desidropaladação redutiva, envolvendo um átomo de hidrogênio interno, forma o complexo **H** que, após troca de ligando com uma nova molécula de **29'**, resulta na formação do produto **29** mais estável. Este estudo representa um avanço importante, visto que a funcionalização direta de C-H de substratos como a piridina continua a ser um desafio devido à baixa

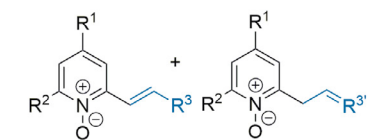
Esquema 9 - A. Heterociclização de alcenos **23**; B. Síntese de lactamas **26** e **27**.



*Exemplos Selecionados*



- 29a** X = CH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H 71% (*E/Z* = 90/10)
- 29b** X = CH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = OMe 67% (*E/Z* = 93/7)
- 29c** X = N; R<sup>1</sup> = H 62% (*E/Z* = 89/11)



- 29d** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3'</sup> = CH<sub>2</sub>  
48% (**29dE/29d'**) = 89/11
- 29e** R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3'</sup> = CH<sub>2</sub>  
38% (**29eE/29eZ/29e'**) = 72/24/4
- 29f** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>3'</sup> = CHPh  
31% (**29f/29f'**) = 10/90

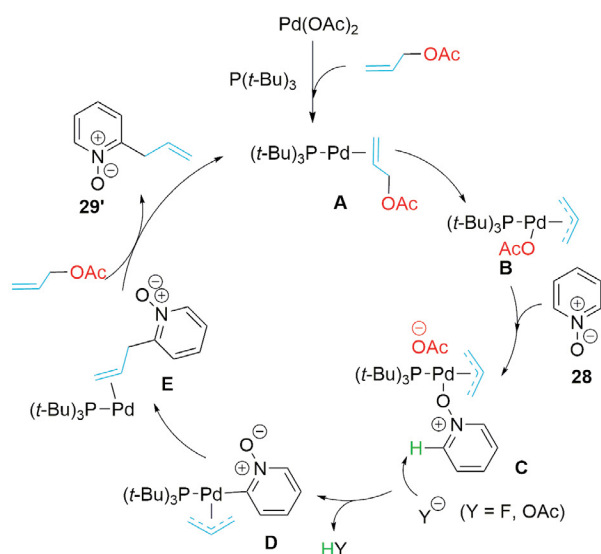
Esquema 10 - Alilação e alquenilação de *N*-óxidos de piridina.



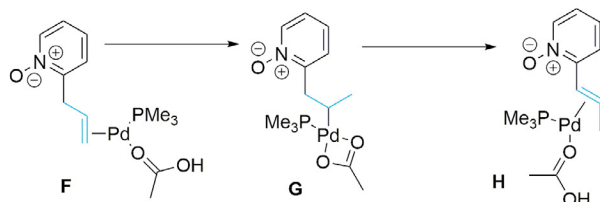
reatividade do núcleo piridínico e à basicidade de Lewis do átomo de nitrogênio da piridina. Em particular, reações de alilação e vinilação direta de NOPs não eram muito conhecidas [14].

As nanopartículas (NPs) de paládio podem atuar como catalisadores em reações de acoplamento C-C. Para estabilizar este tipo de NPs, podem ser usadas nanoestruturas poliméricas. Um exemplo deste tipo

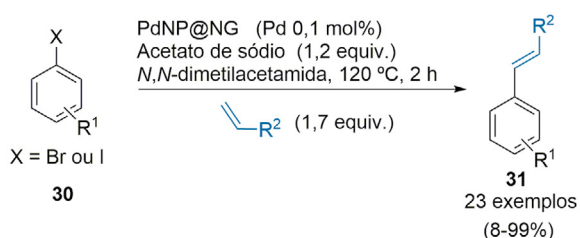
Esquema 11 - Mecanismo proposto para a alilação e alquenação de *N*-óxidos de piridina.



#### Isomerização



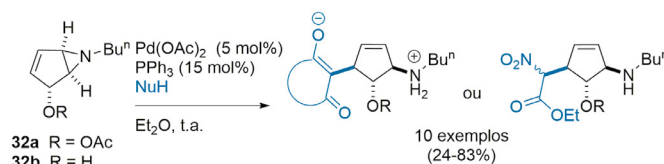
Esquema 12 - Reação de Mizoroki-Heck catalisada por PdNP@NG.



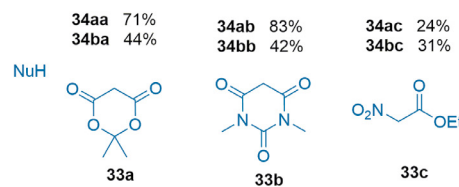
#### Exemplos Selecionados

- 31a R<sup>1</sup> = 4-CF<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Bu<sup>n</sup> 96%  
 31b R<sup>1</sup> = 3-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Bu<sup>n</sup> 99%  
 31c R<sup>1</sup> = 2-CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Bu<sup>n</sup> 98%  
 31d R<sup>1</sup> = 4-COCH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = Ph 88%

Esquema 13 - Substituição alílica entre nucleófilos de carbono e aziridinas.



#### Exemplos Selecionados



de estruturas são os nanogéis (NGs), que são usados como suportes para catalisadores. Numa colaboração com o iMed.Ulisboa, foi sintetizado o nanogel híbrido PdNP@NG capaz de incorporar e estabilizar nanopartículas de paládio. O PdNP@NG foi usado como catalisador na reação de Mizoroki-Heck entre bromo- e iodo-acetofenonas **30** e compostos olefínicos (Esquema 12). Os produtos **31** foram obtidos, em geral, com excelentes rendimentos. Uma vantagem desta metodologia é a reciclagem do catalisador, até três vezes. Além disso, esta colaboração representa um avanço importante, visto que o uso de nanoestruturas poliméricas como suporte de catalisadores era um tópico bastante inovador, podendo levar à descoberta de novos sistemas catalíticos [15].

Num outro trabalho colaborativo com o iMed.Ulisboa, foi descrita uma nova funcionalização C-C de aziridinas bicíclicas **32** (Esquema 13). A reação entre aziridinas bicíclicas e pró-nucleófilos à base de carbono, como metilenos ativos, resultou numa substituição alílica de forma regio- e diastereosseletiva, sendo obtido o aminociclopenteno **34** como único produto. Esta reação demonstra ainda uma nova seletividade, *via syn* S<sub>N</sub>2'. Nucleófilos mais ácidos, como o ácido de Meldrum (**33a**) e o ácido barbitúrico *N,N*-dimetilo (**33b**) originaram os respetivos produtos com bons rendimentos e sob a forma iónica. Esta reação também pode ser realizada usando nitroacetato de etilo (**33c**), apesar de os respetivos produtos serem obtidos com rendimentos mais modestos. De realçar que, para além da reação com a aziridina bicíclica acetilada **32a**, a reação também ocorre com o álcool respetivo **32b**, embora os rendimentos isolados sejam, no geral, inferiores. Este estudo representa a primeira substituição alílica entre ciclopentenoaziridinas e metilenos ativos, catalisada por paládio. A nova seletividade obtida contribui para enriquecer a química deste tipo de aziridinas bicíclicas, permitindo ainda a preparação de novas moléculas [16].

## Conclusões

As colaborações realizadas entre o Prof. Giovanni Poli e grupos de investigação portugueses, nomeadamente da U.Lisboa, trouxeram avanços importantes para áreas científicas relacionadas com a valorização de compostos derivados da biomassa. Neste sentido, foram desenvolvidos novos e eficientes métodos de ativação de C-H direta do furfural e derivados. Estas estratégias permitiram realizar reações de alquilação, arilação, alquenação e acilação na desafiante posição C3. De modo a elucidar os mecanismos reacionais, foram ainda realizados cálculos por DFT. Adicionalmente, no âmbito da química do paládio, foram realizados estudos mecanísticos para reações de adição nucleofílica a alcenos e para a funcionalização C-H de N-óxidos de piridinas. A utilização de sistemas catalíticos inovadores, como nanogéis híbridos, também foi explorada, permitindo acoplamentos C-C. Por último, foi descoberta uma nova reatividade para a substituição alílica de nucleófilos de carbono a aziridinas bicíclicas, *via syn S<sub>N</sub>2'*, enriquecendo a química deste tipo de moléculas.

Através das colaborações com Portugal, foi possível a transferência de conhecimento entre o Prof.

Giovanni Poli e grupos de investigação portugueses nas áreas da ativação de C-H e da química do paládio, tornando possível novas descobertas e avanços. Além disso permitiu ao Prof. Giovanni Poli ter acesso a moléculas como azidinas bicíclicas e derivados de furano-2,5-dicarboxilato obtidas por metodologias sintéticas implementadas no grupo do Prof. Carlos A. M. Afonso do iMed.U.Lisboa. Por outro lado, os conhecimentos em cálculos DFT dos grupos do Prof. Luís Veiros do CQE-Técnico.U.Lisboa e da Prof.<sup>a</sup> Maria José Calhorda do CQB.U.Lisboa permitiram elucidar os aspetos mecanísticos de várias reações realizadas em SU. É expectável que esta simbiose entre Portugal e França perdure além da aposentação do Prof. Giovanni Poli, e deste modo as futuras gerações possam continuar o seu legado.

## Agradecimentos

As autoras agradecem o financiamento concedido pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (2022.08559.PTDC). O projeto que deu origem a esta candidatura recebeu financiamento do programa de investigação e inovação Horizonte 2020 da União Europeia ao abrigo do contrato de subvenção n.º 951996.

## Referências

- [1] A. Mori, S. Curpanen, C. Pezzetta, A. Perez-Luna, G. Poli, J. Oble, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200727. DOI: 10.1002/ejoc.202200727.
- [2] A. A. Rosatella, S. P. Simeonov, R. F. M. Frade, C. A. M. Afonso, *Green Chem.* **2011**, *13*, 754-793. DOI: 10.1039/C0GC00401D.
- [3] C. A. M. Afonso, J. A. S. Coelho, N. R. Esteves, R. F. A. Gomes, S. P. Simeonov, *Química* **2020**, *44*, 129-135. DOI: 10.52590/M3.P692.A30002278.
- [4] L. T. Mika, E. Cséfalvay, A. Németh, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 505-613. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00395.
- [5] R. Mariscal, P. Maireles-Torres, M. Ojeda, I. Sádaba, M. L. Granados, *Energy Environ. Sci.* **2016**, *9*, 1144-1189. DOI: 10.1039/c5ee02666k.
- [6] K. I. Galkin, V. P. Ananikov, *ChemSusChem.* **2019**, *12*, 2976-2982. DOI: 10.1002/cssc.201900592.
- [7] R. Sala, F. Roudesly, L. F. Veiros, G. Broggin, J. Oble, G. Poli, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2486-2493. DOI: 10.1002/adsc.202000249.
- [8] C. Pezzetta, L. F. Veiros, J. Oble, G. Poli, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8385-8389. DOI: 10.1002/chem.201701850.
- [9] F. Siopa, V. R. Cladera, C. A. M. Afonso, J. Oble, G. Poli, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 6101-6106. DOI: 10.1002/ejoc.201800767.
- [10] R. Sala, G. Kiala, L. F. Veiros, G. Broggin, G. Poli, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4640-4648. DOI: 10.1021/acs.joc.1c03044.
- [11] J. M. J. M. Ravasco, C. M. Monteiro, F. Siopa, A. F. Trindade, J. Oble, G. Poli, S. P. Simeonov, C. A. M. Afonso, *ChemSusChem.* **2019**, *12*, 4629-4635. DOI: 10.1002/cssc.201902051.
- [12] F. J. S. Duarte, G. Poli, M. J. Calhorda, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1772-1784. DOI: 10.1021/acscatal.5b02091.
- [13] M. M. Lorion, F. J. S. Duarte, M. J. Calhorda, J. Oble, G. Poli, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1020-1023. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00143.
- [14] F. Roudesly, L. F. Veiros, J. Oble, G. Poli, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2346-2350. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00689.
- [15] A. P. Costa, D. R. Nunes, M. Tharaud, J. Oble, G. Poli, J. Rieger, *ChemCatChem.* **2017**, *9*, 2167-2175. DOI: 10.1002/cctc.201601645.
- [16] J. A. C. Oliveira, G. Kiala, F. Siopa, A. Bernard, G. Gontard, J. Oble, C. A. M. Afonso, G. Poli, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131182. DOI: 10.1016/j.tet.2020.131182.

&gt;

### \*Filipa Siopa

Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.U.Lisboa).

Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa.

É atualmente Investigadora Júnior na Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Obteve o doutoramento em Química pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de

Lisboa. A sua investigação centra-se no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, química de fluxo, valorização da biomassa, síntese de moléculas bioativas e síntese total, tendo trabalhado, nomeadamente, com os Professores Carlos A. M. Afonso e Giovanni Poli. filipasiopa@ff.ulisboa.pt

ORCID.org/0000-0002-4514-9154

&gt;

### Mariana Crespo Monteiro

Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.U.Lisboa).

Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa.

Em 2022 concluiu o Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Realizou um mestrado Erasmus+ na Universidade de Sorbonne, onde

desenvolveu a sua tese, orientada pelo Prof. Giovanni Poli e pela Doutora Filipa Siopa. Atualmente, está a realizar o Doutoramento em Farmácia, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, tendo como orientadores o Prof. Carlos A. M. Afonso e a Doutora Filipa Siopa. mariana.isabel1@campus.ul.pt

ORCID.org/0009-0007-6511-1149

# Fotocatálise: uma Ferramenta para Valorizar Resíduos de Combustão e Compostos Derivados de Biomassa

>  
 Marta Monteiro  
 Andreia F. Peixoto  
 Ana C. Santos  
 Bruno Valentim  
 Maria Alexandra Guedes  
 Cristina Feire  
 Iwona Kuźniarska-Biernacka\*

**Photocatalysis: a Tool for Valorisation of Combustion Residues and Biomass Derived Compounds.** *Given the need to reduce non-renewable resources, it is crucial to find more efficient ways of using biomass and increase the circularity of waste produced in large quantities on a global scale, such as fly ash (FA) from coal combustion. Here-in we present photocatalysis (using solar energy) as an emerging and sustainable method for the selective transformation of biomass derived chemicals, such as 5-hydroxymethylfurfural (HMF), to valuable products under mild and environmentally benign conditions, using FA based photocatalysts. The photocatalysts containing semiconductors BiOBr, TiO<sub>2</sub> and MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (where M is Cu, Fe, Mn), coated with chitosan and supported on FA exhibited excellent activities in the transformation of HMF into a variety of valuable derivatives such as 2,5-diformylfuran (DFF), 5-hydroxymethyl-2-furancarboxylic acid (HMFCFA), 5-formyl-2-furancarboxylic acid (FFCA) and 2,5-furandicarboxylic acid (FDCA). This new generation of selective-performance multicomponent photocatalysts showed superior efficiency for the sustainable production of value-added chemicals to substitute petroleum-derived products, a key point of the modern sustainable industry.*

*Tendo em conta a necessidade da redução dos recursos não-renováveis, é crucial encontrar vias mais eficientes de utilizar a biomassa e, simultaneamente, de aumentar a circularidade de resíduos produzidos em grandes quantidades à escala global, tais como as cinzas volantes (FA) resultantes da combustão do carvão. Neste artigo apresenta-se a fotocatálise (utilizando a energia solar) como um método emergente e sustentável para a transformação seletiva de produtos químicos derivados da biomassa, tais como o 5-hidroximetilfurfural (HMF) aplicando fotocatalisadores versáteis baseados em FA. Os resultados das experiências com fotocatalisadores de BiOBr, TiO<sub>2</sub> e MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (onde M é Cu, Fe, Mn), revestidos por quitosano e suportados em FA, exibiram excelentes atividades na transformação do HMF numa variedade de derivados tais como o 2,5-diformilfurano (DFF), o ácido 5-hidroximetil-2-furanocarboxílico (HMFCFA), o ácido 5-formil-2-furanocarboxílico (FFCA) e o ácido 2,5-furanodicarboxílico (FDCA), com inúmeras aplicações industriais. Esta nova geração de fotocatalisadores multicomponentes de desempenho seletivo mostrou ser promissora para a produção sustentável de produtos químicos de valor acrescentado para substituir os produtos derivados do petróleo, um ponto-chave da indústria sustentável moderna.*

A procura de novas tecnologias para a valorização dos resíduos de combustão das centrais de carvão e de biomassa tem sido notável nos últimos anos por se

tratar de matérias-primas secundárias abundantes e, no caso da biomassa, por ser de origem natural. Por exemplo, a partir destas é possível produzir interme-

diários que podem ser convertidos noutras moléculas de valor acrescentado, como o 5-hidroximetilfurfural (HMF), que é uma das moléculas mais importantes obtida a partir de açúcares resultantes da hidrólise e desidratação da biomassa.

Adicionalmente, o HMF também pode ser convertido (via oxidação catalítica) noutros derivados, tais como 2,5-diformilfurano (DFF), ácido 5-hidroximetil-2-furanocarboxílico (HMFCa), ácido 5-formil-2-furanocarboxílico (FFCA) e ácido 2,5-furanodicarboxílico (FDCA) [1]. Entre eles, o FDCA e o DFF são os mais versáteis do ponto de vista químico, podendo ser convertidos facilmente noutros produtos de valor acrescentado com inúmeras aplicações nas indústrias química e farmacêutica [2,3]. O FDCA é um exemplo de monómero na produção de polietileno 2,5-furandicarboxilato (PEF), que é uma alternativa ao polietileno tereftalato (PET), preparado a partir de derivados fósseis [2]. O DFF, por outro lado, pode ser uma alternativa na síntese de vários materiais funcionais, como materiais fluorescentes e surfactantes [3], sendo por essa razão sido desenvolvidos vários processos catalíticos de oxidação seletiva para a síntese do DFF a partir do HMF ou diretamente da frutose (Figura 1). Duas vias possíveis para a produção de DFF a partir da frutose são a conversão direta em DFF ou através da desidratação da frutose seguida da oxidação do HMF gerado no passo anterior, usando um catalisador ou vários catalisadores em série [4].

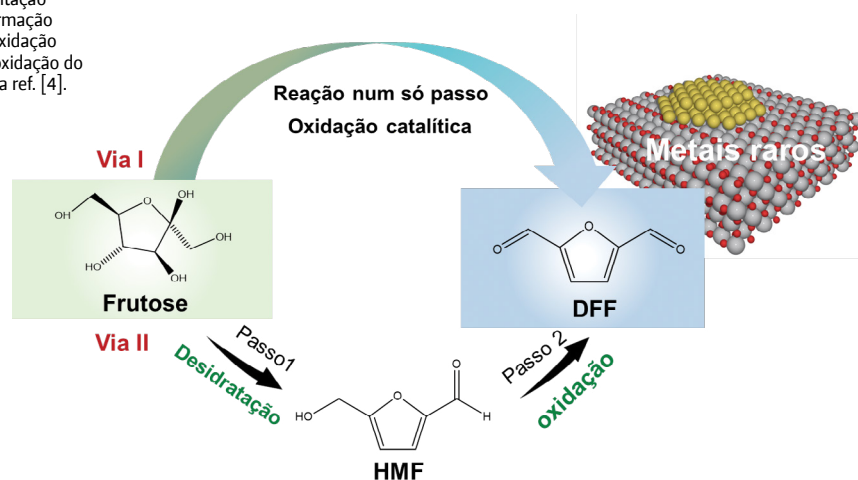
A oxidação direta do HMF em DFF é realizada, tipicamente, na presença de catalisadores baseados em metais nobres, nomeadamente paládio (Pd), ouro (Au), ruténio (Ru) e prata (Ag) [5]. Por exemplo, Nie *et al.* [6], usando  $O_2$  (2 MPa) como oxidante e tolueno como solvente, a 110 °C, verificaram que catalisadores de ruténio suportados em carvão ativado permitiram a conversão de ~30% do HMF,

com uma seletividade de 96,2% para DFF, tendo identificado FFCA como um dos produtos minoritários (0,9%). Yadav e Sharma [7] utilizaram um catalisador heterogéneo de prata e verificaram conversões de 99 e 96% de HMF e seletividades de 100 e 90% para o DFF na presença de propan-2-ol e DMSO, respetivamente, sob uma atmosfera de ar (15 atm) a 165 °C, durante 240 min.

Contudo, os metais nobres não são abundantes e são dispendiosos, pelo que a sua utilização como catalisadores na transformação de HMF em DFF tem vindo a ser substituída por metais de transição (*e.g.*, Mn, Co, Mo e Fe). No entanto, para aumentar a atividade catalítica destes catalisadores são usados oxidantes fortes e tóxicos, como hipoclorito de sódio ou clorocromato de piridínio [8,9]. A título de exemplo, realça-se a utilização de um catalisador de cobalto suportado em dióxido de titânio ( $TiO_2$ ) por Ning *et al.* [10] onde foi observada uma conversão de 91% de HMF em DFF com uma seletividade de 40% usando acetonitrilo como solvente a 80 °C, durante 5 h e com hidroperóxido de *tert*-butilo como oxidante [1,10]. Entretanto, Hou *et al.* [11] testaram  $\alpha-CuV_2O_6$  na oxidação de HMF, usando diferentes solventes (DMSO, DMF, tolueno, acetonitrilo, entre outros), tendo obtido os melhores resultados utilizando o DMSO com um rendimento e seletividade de 99,9% para o DFF. Finalmente, após a otimização das condições reacionais, este catalisador foi testado na síntese do DFF a partir da frutose na presença de polilíquidos iónicos mesoporosos, tendo-se observado, ao fim de 3,5 h, a conversão completa da frutose com um rendimento de 63,1% para DFF [11].

Todavia, é hoje consensual que as vias de conversão que combinam viabilidade técnica com benefícios ambientais têm maiores possibilidades de sucesso no âmbito de uma economia circular. Neste sentido, as vias de oxidação utilizando ar ou

Figura 1 - Representação esquemática da transformação da frutose em DFF por oxidação catalítica (Via I) ou por oxidação do HMF (Via II). Adaptado da ref. [4].





oxigênio como oxidantes e água, sem aditivos ou solventes orgânicos, e de preferência em condições experimentais moderadas, são as mais promissoras para um futuro mais sustentável [1,8].

A fotocatalise é um excelente exemplo de reação de oxidação ambientalmente sustentável, uma vez que recorre à radiação solar como fonte de energia, e pode ser realizada à pressão normal e à temperatura ambiente. Desta forma, é uma alternativa com vantagens dos pontos de vista industrial, económico e ambiental, uma vez que reduz consideravelmente o consumo energético, os custos de funcionamento e baseia-se na aplicação de procedimentos simples e sustentáveis. Esta metodologia pode ser aplicada em diversas áreas, desde a transformação da biomassa em químicos valiosos, à fotodegradação de poluentes, à produção de  $H_2$  através da eletrólise da água, entre outras aplicações [12,13].

A fotocatalise é um processo de degradação por ação da luz induzida por fotocatalisadores, tipicamente semicondutores (por exemplo,  $TiO_2$ ,  $BiOBr$ ,  $CuS$  e  $Bi_2S_3$ ). Resumidamente, no mecanismo fotocatalítico, o fóton ( $h\nu$ ) com energia igual ou superior à da *band gap*, *i.e.*, a quantidade de energia mínima requerida para excitar um eletrão da banda de valência (BV) para a banda de condução (BC), é absorvida pelo semicondutor provocando a transição eletrónica do eletrão excitado para a BC, originando eletrões fotogerados na BC e lacunas fotogeradas na BV (Figura 2). Neste sistema, ocorrem reações de redução de  $O_2$  e oxidação de  $H_2O$  responsáveis pela geração de radicais  $O_2^{\cdot-}$  e  $OH^{\cdot}$ .

Todavia, os fotocatalisadores comumente utilizados têm, geralmente, *band gaps* grandes (nomeadamente o  $TiO_2$ , cuja *band gap* é de  $\sim 3,2$  eV), o que limita a sua atividade de utilização em luz UV. A aplicação numa escala industrial pressupõe que os fotocatalisadores devam ser ativos na luz visível/solar além do UV, permitindo, assim, que a estratégia oxidativa abranja outras fontes de luz

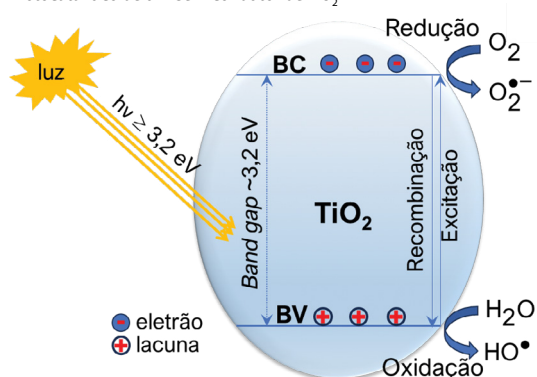
(menos fortes e destrutivas). Por exemplo, com fotocatalisadores ativos como  $BiOBr$  suportado em cinzas ricas em carbono ou  $MnFe_2O_4$  suportado em cinzas aluminossilicadas, é possível obter maiores conversões, seletividades e rendimentos para DFF, FDCA e os seus derivados a partir da biomassa lignocelulósica, evitando a degradação dos compostos e a produção de  $CO_2$ . No entanto, este é, ainda, um dos maiores desafios atuais neste campo [12,13].

Alguns estudos têm demonstrado a eficiência do  $TiO_2$  como fotocatalisador na oxidação do HMF. Nomeadamente, as três formas minerais de  $TiO_2$  (anatase, rútilo e brookite) têm sido usadas como fotocatalisadores em água, sob a ação de radiação de luz ( $\lambda = 365$  nm; quatro lâmpadas com potência de 8 W), alcançando 50% de conversão de HMF e um máximo de 26% de seletividade para o DFF, sendo o  $CO_2$  o produto final maioritário [14]. Entretanto, o  $TiO_2$  comercial (P25, mistura de anatase e rútilo) também foi usado como fotocatalisador em condições semelhantes com luz visível, o que permitiu transformar 71,2% de HMF após 6 h, com uma baixa seletividade para DFF (17,7%), mas com maior produção de  $CO_2$ . Já a incorporação de nanopartículas de Au em  $TiO_2$  (este como suporte) não mostrou ser promissora, uma vez que a reação em água irradiada com luz solar simulada converteu apenas 17% de HMF após 8 h, com uma seletividade de 3% para DFF e 5% para  $CO_2$  [15]. Além destes exemplos, foi também reportado que pode ser alcançada uma maior seletividade para DFF (85,6%), com uma conversão de HMF de 31,2% ao fim de 6 h de reação, utilizando como catalisador  $g-C_3N_4$ , sob a irradiação de luz visível ( $\lambda > 400$  nm) na presença de  $O_2$  [16].

Embora a fotocatalise seja uma alternativa aos processos tradicionais, as suas conversões e seletividades são ainda muito reduzidas dada a sua baixa sensibilidade solar e menor eficiência. Deste modo, e para ultrapassar estes desafios, é crucial desenvolver fotocatalisadores baseados em semicondutores que sejam altamente ativos a diferentes comprimentos de onda e, ao mesmo tempo, estáveis.

Nesta perspetiva, o projeto PhotoBioTrans visa desenvolver e preparar uma nova geração de fotocatalisadores bio-híbridos ativos em luz UV-Vis, seletivos e estáveis de forma a serem usados na oxidação do HMF sob condições reacionais suaves (Figura 3). Este modelo de reação, que permite converter derivados da biomassa lignocelulósica, nomeadamente HMF, em produtos de valor acrescentado (por exemplo, DFF e DFCA), também contribui para a economia circular, uma vez que os fotocatalisadores híbridos são preparados a partir de materiais específicos existentes em

Figura 2 - Esquema do processo fotocatalítico de um semicondutor de  $TiO_2$ .



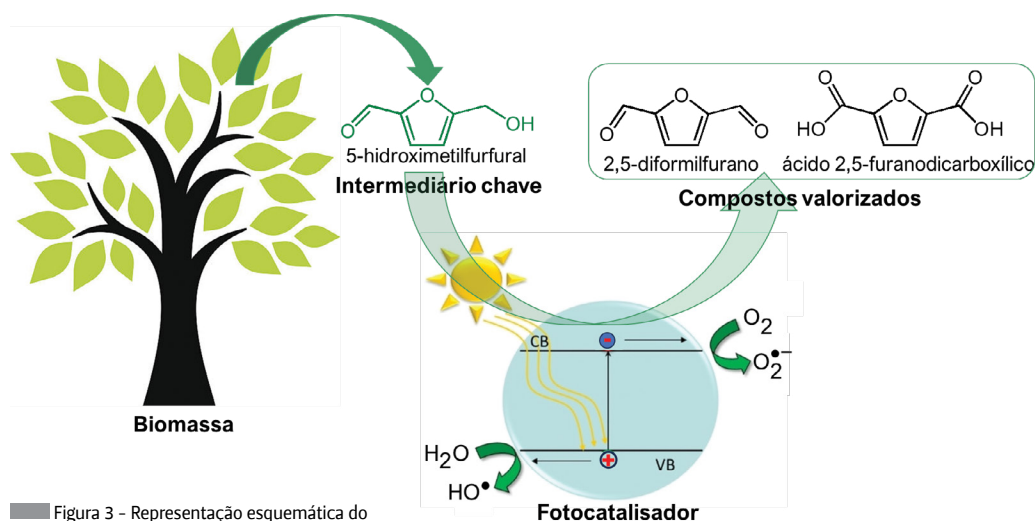


Figura 3 - Representação esquemática do procedimento fotocatalítico oxidativo do HMF.

resíduos, como as cinzas volantes provenientes da combustão de carvão, com uma produção mundial de 750 Mt por ano [17].

Neste projeto, as cinzas volantes<sup>1</sup> foram fracionadas por peneiração numa fração rica em resíduo de carbono sólido (*char*), numa fração rica em sílica ( $\text{SiO}_2$ ) e numa fração rica em óxidos de ferro após separação magnética. Entretanto, através de métodos simples e sustentáveis, utilizando água como solvente, à temperatura ambiente e à pressão normal, e substratos e reagentes de fontes naturais, nestas frações das cinzas foram incorporadas as espécies semicondutoras  $\text{BiOBr}$ ,  $\text{TiO}_2$  e  $\text{MFe}_2\text{O}_4$  (onde M é Cu, Fe, Mn), e quitosano (CS) comercial<sup>2</sup>, como agente ligante [18,19]. Os novos materiais preparados foram inicialmente caracterizados e, posteriormente, testados nas reações fotocatalíticas oxidativas do HMF realizadas em fotorreatores na presença de luz UV-A ou visível. De acordo com os resultados obtidos, a conversão e distribuição dos produtos depende sobretudo do tipo de semicondutor e do solvente utilizado, tal como observado por outros autores [6-10]. Os catalisadores baseados em  $\text{TiO}_2$  e  $\text{BiOBr}$ , na presença de água, degradam o HMF, mas com o semicondutor  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  produz-se DFCA. Por outro lado, na presença de acetonitrilo, foi possível obter seletivamente o DFF por via catalítica.

De forma concisa, pode afirmar-se que a fotocatalise oxidativa de compostos de derivados da biomassa é uma estratégia ousada e ainda pouco desenvolvida, mas que poderá vir a transformar alguns setores da indústria química. Contudo, para que isso aconteça, é crucial vencer alguns dos desafios principais da fotocatalise, nomeadamente: (1) a utilização de luz solar natural (sem limitação à luz visível simulada, utilizando radiação com menor energia para evitar a fotocorrosão dos catalisadores);

(2) a conceção e aplicação de fotocatalisadores com *band gaps* estreitas e com posições das bandas (BV e BC) adequadas, com baixo custo de produção e estabilidade elevada; e (3) monitorização meticulosa e otimização das condições reacionais dos processos fotocatalíticos para conhecer melhor os mecanismos e ajudar na conceção dos catalisadores. Uma vez ultrapassadas estas barreiras, será possível produzir catalisadores com estrutura apropriada e equilibrar a conversão dos substratos e a seletividade dos produtos para acelerar e expandir a industrialização da tecnologia (por exemplo, processos de fluxo) dos processos de foto-oxidação seletiva.

### Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT, Portugal) através dos projetos PhotoBioTrans (EXPL/CTM-CTM/0790/2021, doi.org/10.54499/EXPL/CTM-CTM/0790/2021), Shell4bioA (EXPL/BII-BIO/0436/2021, doi.org/10.54499/EXPL/BII-BIO/0436/2021) e INSUB (DRI-India/0315/2020, doi.org/10.54499/DRI/India/0315/2020).

### Notas

<sup>1</sup>Os procedimentos de valorização das cinzas volantes da queima do carvão estão a ser desenvolvidos no âmbito do projeto INSUB (DRI-India/0315/2020). <sup>2</sup> Neste trabalho utilizou-se quitosano comercial, mas estão a ser desenvolvidos estudos com quitosano extraído diretamente de cascas de camarão no âmbito do projeto Shell4bioA, doi.org/10.54499/EXPL/BII-BIO/0436/2021, contribuindo para a gestão e valorização destes resíduos agroindustriais.

## Referências

- [1] M. Ayude, L. Doumic, M. Cassanello, K. Nigam, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *58*, 16077-16095. DOI: 10.1021/acs.iecr.9b00977.
- [2] X. Lv, X. Luo, X. Cheng, J. Liu, C. Li, L. Shuai, *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2022**, *10*, 851668. DOI: 10.3389/fbioe.2022.851668.
- [3] J. Dai, *Green Energy Environ.* **2021**, *6*, 22-32. DOI: 10.1016/j.gee.2020.06.013.
- [4] A. Raut, V. Shende, B. Bhanage, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 13659-13668. DOI: 10.1039/C9NJ06275K.
- [5] K. Gupta, R. Rai, S. Singh, *ChemCatChem.* **2018**, *10*, 2326-2349. DOI: 10.1002/cctc.201701754.
- [6] J. Nie, J. Xie, H. Liu, *J. Catal.* **2013**, *301*, 83-91. DOI: 10.1016/j.jcat.2013.01.007.
- [7] G. D. Yadav, R. V. Sharma, *Appl. Catal. B.* **2014**, *147*, 293-301. DOI: 10.1016/j.apcatb.2013.09.004.
- [8] J. Cai, K. Li, S. Wu, *Biomass Bioenergy* **2022**, *158*, 106358. DOI: 10.1016/j.biombioe.2022.106358.
- [9] M. Nasrollahzadeh, F. Soleimani, N. S. S. Bidgoli, Z. Nezafat, Y. Orooji, T. Baran, *J. Organomet. Chem.* **2021**, *933*, 121658. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2020.121658.
- [10] L. Ning, S. Liao, Y. Sun, L. Yu, X. Tong, *Waste Biomass Valor.* **2018**, *9*, 95-101. DOI: 10.1007/s12649-016-9724-9.
- [11] W. Hou, Q. Wang, Z. J. Guo, J. Li, Y. Zhou, J. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 1006-1016. DOI: 10.1039/C6CY02561G.
- [12] L. Wang, J. Yu, *Principles of photocatalysis*, in: J. Yu, L. Zhang, L. Wang, B. Zhu (Eds.) *Interface Science and Technology*, Elsevier, **2023**, 1-52.
- [13] L. Xiaoqing, X. Duan, W. Wei, S. Wang, B.-J. Ni, *Green Chem.* **2019**, *21*, 4266-4289. DOI: 10.1039/C9GC01728C.
- [14] S. Yurdakal, B. Tek, O. Alagoz, V. Augugliaro, V. Loddo, L. Palmisano, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 456-461. DOI: 10.1021/sc300142a.
- [15] A. Lollo, V. Maslova, D. Bonincontro, F. Basile, S. Ortelli, S. Albonetti, *Molecules* **2018**, *23*, 2792. DOI: 10.3390/molecules23112792.
- [16] Q. Wu, Y. He, H. Zhang, Z. Feng, Y. Wu, T. Wu, *Mol. Catal.* **2017**, *436*, 10-18. DOI: 10.1016/j.mcat.2017.04.012.
- [17] R. S. Blissett, N. A. Rowson, *Fuel* **2012**, *97*, 1-23. DOI: 10.1016/j.fuel.2012.03.024.
- [18] Z. Jiang, F. Yang, G. Yang, L. Kong, M. O. Jones, T. Xiao, P. P. Edwards, *J. Photochem. Photobiol. A* **2010**, *212*, 8-13. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2010.03.004.
- [19] K. H. Liew, T. K. Lee, M. A. Yarmo, K. S. Loh, A. F. Peixoto, C. Freire, R. M. Yusop, *Catalysts* **2019**, *9*, 254. DOI: 10.3390/catal9030254.

&gt;

**Andreia F. Peixoto**

LAQV-REQUIMTE.

Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto.

Investigadora Auxiliar do LAQV-REQUIMTE. Desenvolve o seu trabalho de investigação na área de valorização de resíduos da biomassa, catálise e ciência de materiais, tendo estado envolvida em projetos de transferência de tecnologia. Prémios de empreendedorismo: Acredita Portugal 2015 - Categoria Indústria e BIPPROOF (2018 e 2023); cofundadora da empresa INNOVCAT R&D, produção e comercialização de catalisadores sólidos e materiais funcionais inovadores para aplicações industriais.

andrea.peixoto@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0002-1176-9064

&gt;

**Ana C. Santos**

Instituto de Ciências da Terra - Pólo do Porto.

Departamento de Geociências, Ambiente e Ordenamento do Território, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto.

Professora Auxiliar convidada na Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. Desenvolve o seu trabalho de investigação na área de caracterização e valorização de resíduos. Membro do

International Committee for Coal and Organic Petrology (ICCP) onde é Co-Convenor do "Fly Ash Working Group".

anasantos@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0002-1884-9390

&gt;

**Bruno Valentim**

Instituto de Ciências da Terra - Pólo do Porto.

Departamento de Geociências, Ambiente e Ordenamento do Território, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto.

Investigador Principal do Instituto de Ciências da Terra - Pólo do Porto. Desenvolve o seu trabalho de investigação na área da petrologia orgânica e circularidade de resíduos de combustão e outros materiais. É Membro Titular do Comité Internacional para o Carvão e a Petrologia Orgânica (International Committee for Coal and Organic Petrology - ICCP), onde é responsável pelo "Grupo de trabalho em Cinzas Volantes".

bvvalent@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0002-1463-9126

&gt;

**Cristina Feire**

LAQV-REQUIMTE.

Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto.

Professora Catedrática no Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto. Desde 2019 é Diretora da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto e membro do Conselho de Gestão da UPorto. É membro da Academia Europeia das Ciências (European Academy of Sciences, EURASC, eurasc.eu) desde janeiro de 2020. É coordenadora científica da Linha Temática Materiais Funcionais no LAQV-REQUIMTE. Vencedora do prémio Alberto Romão Dias (2018).

acfreire@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0003-1753-8678

&gt;

**\*Iwona Kuźniarska-Biernacka**

LAQV-REQUIMTE.

Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto.

Investigadora do LAQV-REQUIMTE. Desenvolve o seu trabalho de investigação na área da funcionalização de materiais industriais reciclados, (foto)catálise, degradação de poluentes emergentes e valorização de resíduos. É PI do projeto PhotoBioTrans, focado em transformação fotocatalítica de compostos derivados de biomassa em produtos de valor acrescentado.

iwonakb@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0003-0871-7607

&gt;

**Maria Alexandra Guedes**

Instituto de Ciências da Terra - Pólo do Porto.

Departamento de Geociências, Ambiente e Ordenamento do Território, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto.

Professora Auxiliar no Departamento de Geociências, Ambiente e Ordenamento do Território, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto. Desenvolve o seu trabalho de investigação na área da caracterização de materiais com recurso à Espectroscopia Raman.

aguedes@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0001-6397-3713

&gt;

**Marta Monteiro**

LAQV-REQUIMTE.

Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto.

Estudante de doutoramento do Programa Doutoral em Química Sustentável da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto e bolsista FCT. O seu interesse de investigação centra-se na funcionalização de materiais industriais reciclados, (foto)catálise, oxidação seletiva de moléculas orgânicas (compostos derivados de biomassa), degradação de poluentes emergentes e valorização de resíduos.

martamonteiro13.mm@gmail.com

ORCID.org/0000-0002-5049-4649

# Empagliflozina, Inibidor do SGLT2 no Tratamento da Diabetes do Tipo 2

>  
Catarina Gamito  
Chiara La Guidara  
João R. Costa\*

**Empagliflozin, SGLT2 Inhibitor in the Treatment of Diabetes Type 2.** *The discovery of empagliflozin, commercialized as Jardiance®, revolutionized the global anti-diabetes drug market, being one of the most potent and selective drugs for treating diabetes mellitus type 2, a chronic metabolic disease considered as a major public health problem worldwide. By acting as an inhibitor of the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), this drug reduces renal reabsorption of glucose and increases urinary glucose excretion. Furthermore, Jardiance® represents the only diabetes treatment approved by FDA to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults. This review describes the development of empagliflozin, from its target identification to commercialization, including the synthetic process, pharmacokinetics and the pharmacodynamics.*

*A descoberta da empagliflozina, comercializada como Jardiance®, revolucionou o mercado global de fármacos antidiabéticos, sendo um dos fármacos mais potentes e seletivos para o tratamento da diabetes mellitus do tipo 2 (DMT2), uma doença metabólica crónica considerada um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo. Ao atuar como inibidor do co-transportador de sódio-glucose 2 (SGLT2), este fármaco reduz a reabsorção renal de glucose e aumenta a sua excreção urinária. Além disso, o Jardiance® representa o único tratamento para diabetes aprovado pela FDA para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em adultos. Neste artigo de revisão é descrito o desenvolvimento da empagliflozina, desde a identificação do alvo até à comercialização, incluindo o processo de síntese, a farmacocinética e a farmacodinâmica.*

## Introdução

A diabetes e as suas complicações são preocupações relevantes de saúde pública, atingindo proporções epidémicas em todo o mundo [1]. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 422 milhões de pessoas em todo o mundo são afetadas pela diabetes, a maioria vivendo em países de baixo e médio rendimento, e 1,5 milhões de mortes são diretamente atribuídas a esta doença, anualmente. Tanto o número de casos quanto a prevalência da diabetes têm aumentado constantemente nas últimas décadas [2]. Entre os países europeus, Portugal tem a segunda maior prevalência padronizada de diabetes, com cerca de 13,3% da população portuguesa com idade entre os 20 e os 79 anos sofrendo desta doença, o que corresponde a mais de um milhão de indivíduos, de acordo com dados do Observatório Nacional da Diabetes [3].

A diabetes *mellitus* é um distúrbio metabólico caracterizado por níveis elevados de glucose no sangue, que ocorre quando o pâncreas não produz

insulina suficiente ou quando a insulina não funciona eficientemente no corpo devido a mecanismos de resistência [1]. A insulina é uma hormona peptídica que regula a glucose no sangue e o efeito mais comum, ao longo do tempo, da diabetes descontrolada, chamada de hiperglicemia, traduz-se em graves complicações de saúde a nível do coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e sistema nervoso [2].

Segundo a OMS [4] e a Associação Americana de Diabetes (ADA) [5], a diabetes pode ser classificada em quatro grupos principais: diabetes *mellitus* do tipo 1 (DMT1), diabetes *mellitus* do tipo 2 (DMT2), diabetes gestacional e outros tipos mais específicos de diabetes. A DMT1 é também conhecida como diabetes juvenil, sendo uma das doenças crónicas mais comuns na infância [6]. A DMT1 é causada pela destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas, mediada por células T, resultando numa deficiência absoluta em insulina. A DMT2 é caracterizada pela desregulação do metabolismo de proteínas, hidratos de carbono e

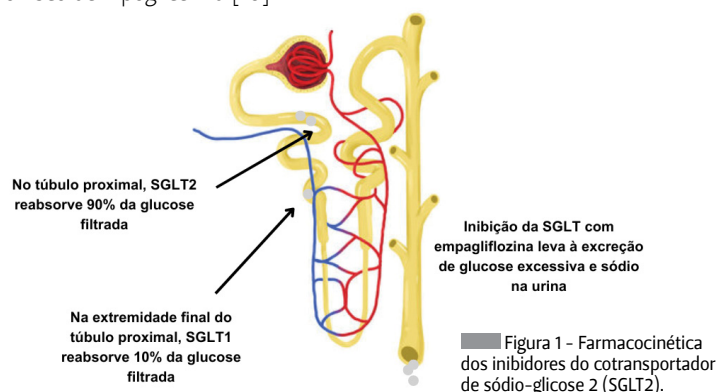


lípidos devido à secreção comprometida de insulina ou à resistência à hormona, podendo ser também uma combinação de ambas. Entre os diferentes tipos de diabetes, a DMT2 é a mais prevalente e representa mais de 90% dos casos [1].

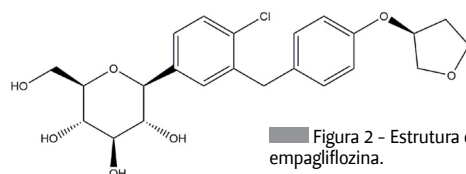
O mercado global de fármacos antidiabéticos, dominado principalmente por grandes empresas farmacêuticas como a Novo Nordisk (Dinamarca), Sanofi (França), Eli Lilly (EUA) e Merck (EUA), é estimado em US\$ 73,46 mil milhões em 2024 [7]. Atualmente, diversos agentes hipoglicêmicos são comercializados para o tratamento da DMT2, além da insulina, incluindo biguanidas (e.g., metformina), tiazolidinadionas (e.g., pioglitazona), inibidores da dipeptidil peptidase-IV (DPP-4) (e.g., alogliptina), inibidores da  $\alpha$ -glucosidase (e.g., miglitol), glinidas (e.g., repaglinida), inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2) (e.g., empagliflozina, canagliflozina) e sulfonilureias (e.g., glicazida) [1]. Mais detalhadamente, os inibidores do SGLT2 entraram oficialmente no mercado em 2013 com a aprovação da canagliflozina pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, seguida da dapagliflozina e da empagliflozina em 2014 [8]. No entanto, a florizina, um composto natural isolado em 1835 da casca de árvores frutíferas, foi reconhecida como o primeiro inibidor de SGLT descoberto [1]. Apesar deste composto ter desempenhado um papel importante na elucidação do mecanismo de absorção renal da glucose e como prova inicial do SGLT2 como um alvo para diabetes, foi superado por análogos sintéticos mais seletivos, como a empagliflozina, que apresentaram maior potência, tempo de meia-vida mais longo e melhor biodisponibilidade oral [8,9].

Em geral, o mecanismo de ação comum de todos os inibidores de SGLT2 consiste em reduzir a hiperglicemia inibindo o SGLT2 [1] (Figura 1). Nos rins de indivíduos saudáveis, a D-glucose é filtrada nos glomérulos e completamente reabsorvida pelos túbulos proximais, de modo que a concentração de glucose no filtrado glomerular não exceda a capacidade de recuperação renal [1]. Graças ao transporte mediado por SGLT2 e SGLT1, quase toda a glucose filtrada é reabsorvida nos túbulos proximais, embora o SGLT2 seja responsável por aproximadamente 90% dessa reabsorção [1]. Por outro lado, pacientes com DMT2 apresentam maior expressão e atividade de SGLT2 e, conseqüentemente, a reabsorção de glucose ocorre a níveis acima do normal, o que contribui para a manutenção da hiperglicemia na corrente sanguínea [1]. Nesse contexto, os inibidores de SGLT2 providenciam uma estratégia não dependente de insulina que minimiza os níveis de açúcar no sangue, impedindo a reabsorção renal de glucose e promovendo a excreção urinária de glucose (UGE, do inglês *Urinary Glucose Excretion*). Além do controlo de glucose, os inibidores de SGLT2 estão associados à perda de

peso, à redução da pressão arterial e não aumentam o risco de hipoglicemia [10].



A empagliflozina (Figura 2) é um inibidor potente e seletivo do SGLT2 para o tratamento da DMT2 em adultos, que está aprovado na Europa, nos EUA e em outros mercados [11]. Em 2016, a FDA aprovou uma nova indicação para o Jardiance® (empagliflozina) na redução do risco de morte cardiovascular em pacientes adultos com DMT2 e doença cardiovascular [12]. Em contraste com outros conhecidos inibidores de SGLT2, como a luseogliflozina [13], a ipragliflozina [14], a canagliflozina [15] e a dapagliflozina [16], a empagliflozina é o primeiro fármaco para DMT2 aprovado para usos adicionais e o único princípio ativo para DMT2 que até à data mostrou fornecer benefício cardiovascular em ensaios clínicos [16,17].



O objetivo deste artigo é fornecer uma visão completa sobre a empagliflozina, delineando as etapas mais importantes, desde a descoberta do fármaco até à sua entrada no mercado.

### Farmacodinâmica

A fração glicosídica da empagliflozina liga-se ao sítio de ligação da glucose no hSGLT2, como observado na Figura 3. É fácil observar as diferentes interações entre os grupos hidroxilo que compõem a fração glicosídica, enquanto a fração de aglicona se liga maioritariamente à região extracelular do recetor. O C2-OH da fração glicosídica estabelece ligações de hidrogénio com N75 e E99, assim como interações eletrostáticas com K321. Por sua vez, E99 interage eletrostaticamente com K321 levando a um maior estreitamento do sítio de ligação. Por outro lado, C3-OH estabelece ligações de hidrogénio com o grupo carbonilo da cadeia principal de F98, bem como interação eletrostática com a cadeia

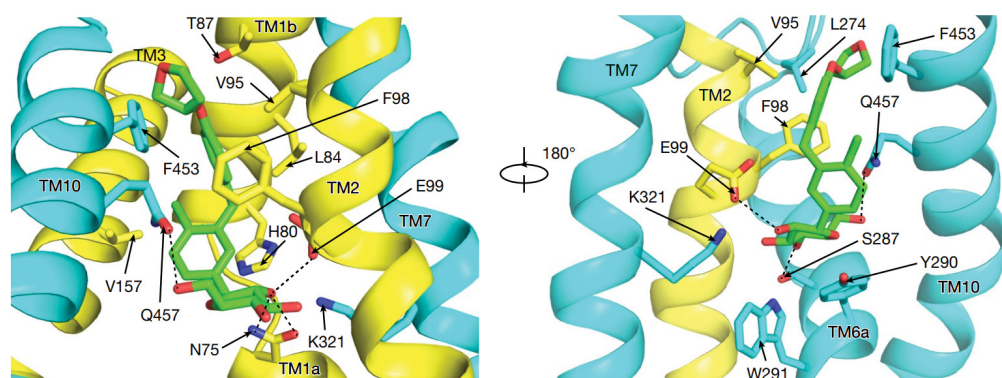


Figura 3 - Interações entre a empagliflozina e o hSGLT2. A empagliflozina e os resíduos interatuantes estão representados como sticks. As ligações por pontes de hidrogénio putativas estão representadas a tracejado. À direita está a imagem rodada 180°. Adaptado da referência [18].

lateral de W291. Estes grupos foram considerados os mais importantes, uma vez que são necessários para a atividade dos inibidores do hSGLT2. A falta destes grupos na 2-desoxi-D-glucose e na 3-desoxi-D-glucose impede o seu transporte. Além disso, é importante observar a alta seletividade dos sítios de ligação à configuração estereoquímica, determinante para a atividade biológica, comprovada pelo facto de que outros açúcares não são transportados pelo hSGLT1 ou hSGLT2. Uma mudança na estereoquímica resulta em disposições espaciais menos propícias a interações fármaco-alvo, conduzindo a uma diminuição da atividade biológica. Os restantes grupos hidroxilo, C4-OH e C6-OH, estabelecem ligações de hidrogénio com S287 e Q457, respetivamente [18].

Com base na aglicona da florizina com um grupo fenilo, diversas moléculas foram desenvolvidas por vários autores, com foco na exploração de outras regiões de ligação. No caso da empagliflozina, o grupo fenilo substituído com cloro estabelece interações de empilhamento  $\pi$  com H80, enquanto o grupo fenilo adjacente faz uma interação de empilhamento  $\pi$  "T-shaped" e interações hidrofóbicas com F98 e V95, L84 e F453, respetivamente. O oxigénio que conecta o tetra-hidrofurano e o grupo fenilo interage por ponte de hidrogénio com T87 e por meio de interações hidrofóbicas com F98 e L274. Nyu *et al.* realizaram mutações em F98 e F453 (ambos fenilalaninas) para alaninas e descobriram que não só reduzem a atividade inibitória da empagliflozina em hSGLT2, como também prejudicam a inibição na captação de glucose-1-NB-DG (um análogo de glucose fluorescente usado em estudos *in vivo*) pelo hSGLT2 [18]. Foi sugerido que a seletividade da empagliflozina para o SGLT2 resulta das funções importantes de V95, V157 e L283, que, quando mutados para os resíduos correspondentes de hSGLT1, reduzem a potência da empagliflozina. O mecanismo de inibição pela empagliflozina também é caracterizado pela interação entre os domínios transmembranares TM1, TM2, TM6 e TM10 envolvidos nos mecanismos de acesso (*rocking-bananas*), bloqueando o transportador na conformação aberta para fora [18]. Este bloqueio

resulta no aumento da concentração de sódio na mácula densa (células sensíveis à concentração de NaCl), levando à ativação de recetores de adenosina provocando a vasoconstrição das arteríolas aferentes e, conseqüentemente, reduzindo a hiperfiltração glomerular (responsável por danos renais) recorrente em pacientes com DMT2 (apesar de proteger o córtex renal, podem danificar estruturas medulares) [19]. Um benefício cardiovascular indireto foi verificado, apesar de não ser totalmente compreendido o mecanismo pelo qual ocorre. Numa das possibilidades, o aumento de corpos cetónicos em circulação leva a uma maior função mitocondrial que, por sua vez, origina maior produção de ATP e uma melhor capacidade de contração ventricular. A redução do sódio em circulação provoca maior vasodilatação, assim como uma melhor função endotelial coronária. Foi verificado que os inibidores hSGLT2 reduzem a atividade do permutador de sódio hidrogénio 1 (NHE-1; do inglês *Sodium/Hydrogen Exchanger-1*) prevenindo que haja uma elevada concentração de sódio nos cardiomiócitos relacionada com uma alteração da biofísica da contração muscular devido ao aumento do *stress oxidativo* em cardiomiócitos e células endoteliais. Verifica-se também uma redução da inflamação por ativação moderada do inflamassoma NLRP3 (do inglês *NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*) [19].

Embora não estejam completamente esclarecidos os potenciais mecanismos responsáveis pelo benefício cardíaco, assume-se que a perda de peso resultante da secreção de glucose na urina induz a diminuição do excesso de tecido adiposo epicardial (inibindo a libertação de agentes pro-inflamatórios), levando a uma diminuição da rigidez arterial e da fibrose miocárdica [19].

### Estudo de potenciais inibidores

Neste artigo, faz-se a revisão do estudo da relação estrutura-atividade (SAR, do inglês *structure-activity relationship*) de vários C-glucósidos com anéis heterocíclicos e seus derivados, tendo em conta a potência de inibição ( $IC_{50}$  - concentração de inibidor necessária para inibir em 50% a atividade biológica),

assim como a seletividade dos mesmos, obtida pela razão dos  $IC_{50}$  entre hSGLT2 e hSGLT1. Para melhor facilidade de comparação das mudanças estruturais e consequente impacto na atividade biológica, foi estruturado o modelo *Markush* (Figura 4). Os resultados obtidos estão compilados na Tabela 1.

Diversos autores verificaram que a presença de grupos metilo, metoxilo, etoxilo em  $R^1$  levam a uma melhor potência, tal como a uma maior seletividade para hSGLT2 [14,15,20,21]. Porém, comprovou-se também que grupos mais volumosos apresentam maior seletividade para hSGLT1. Quando nenhum substituinte foi usado, verificou-se uma maior seletividade para

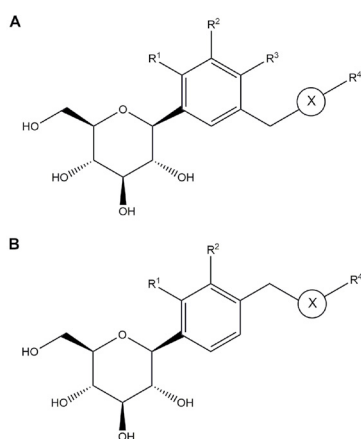


Figura 4 - Estrutura modelo *Markush* para análise SAR. A estrutura **A** aplica-se para todas as alíneas da Tabela 1 com exceção de **1b-f**. A estrutura **B** é aplicável às alíneas relativas ao anel de tiofeno (**1b-f**).

hSGLT2. Além disso, é importante notar que um grupo hidroxilo em  $R^1$  leva a um aumento da potência, enquanto a presença de um átomo de halogênio reduz a potência, apesar de OH estar mais suscetível ao metabolismo de fase II (e.g., compostos **5a-d**) [20,22].

Para a substituição  $R^2$ , foi verificado que a substituição com um átomo de cloro (e.g., **1e**) origina os compostos mais potentes comparativamente ao observado com a introdução de grupos maiores, como o grupo metilo (e.g., **1d**), salientado por Koga *et al.* [21].

Em  $R^3$ , a presença de átomos de halogênio ou grupos alquila (e.g., **2a**, **2b** e **4a-c**) aumenta a potência inibitória e diminui a seletividade para hSGLT1. Também foi concluído que grupos eletroatratores são melhores candidatos do que grupos eletrodoadores. A substituição com um átomo de cloro verificou ser mais eficaz, uma vez que permite evitar a oxidação metabólica no C- $R^3$  e obter um composto menos tóxico que o obtido por substituição com um átomo de flúor, apesar deste ter apresentado uma boa potência inibitória [23,24]. Muitos estudos introduziram anéis aromáticos variados conectados ao anel aromático, tais como, tiofeno (e.g., **1a-f**), benzotiofeno (e.g., **5a-d**), difenilo (e.g., **4a-c**) e benzociclobutano (e.g., **3a**, **3b**). Koga *et al.*,

Tabela 1 - Exemplos de compostos derivados de gliflozina avaliados nos estudos SAR [6]. Os valores referem-se à potência inibitória relativa ao hSGLT2.

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	IC <sub>50</sub> (nM)
<b>1a</b>	H	H	H	Et		920
<b>1b</b>	H	H	-	Et		17
<b>1c</b>	H	Me	-			7,3
<b>1d</b>	H	Me	-			1,0
<b>1e</b>	H	Cl	-			0,8
<b>1f</b>	H	Cl	-			1,5
<b>2a</b>	OH	H	H	OEt		12,2
<b>2b</b>	OH	H	Cl	OEt		1,03
<b>2c</b>	OH	H	Cl	Me		0,81
<b>2d</b>	OH	H	Cl	Et		0,63
<b>3a</b>	H	H	Me	-		33
<b>3b</b>	H	H	Cl	-		45
<b>4a</b>	H	H	Me	H		1,9
<b>4b</b>	H	H	Cl	H		4,0
<b>4c</b>	H	H	OMe	H		28,5
<b>5a</b>	H	H	H	-		30
<b>5b</b>	OH	H	H	-		9,8
<b>5c</b>	OMe	H	H	-		13
<b>5d</b>	F	H	H	-		47

partindo de derivados de canagliflozina, verificaram que a substituição em  $R^4$  com anéis heteroaromáticos contendo nitrogênio (e.g., **1c-f**) originaram compostos com maior potência e seletividade. Verificou-se também uma maior potência inibitória, bem como seletividade para com hSGLT2, quando o anel adjacente (anel A) ao anel aromático era de seis membros (e.g.,

**1e-f**). Apesar disso, verificou-se que os compostos contendo benzotiofeno, bifenilo e benzociclobutano são potentes e apresentam maior seletividade para o hSGLT2, sendo que o último exemplo mostrou ser inibidor duplo SGLT2/SGLT1.

Em R<sup>4</sup>, verificou-se que a estabilidade do composto e a sua potência aumentam com substituintes arilo, especialmente se forem substituintes doadores de elétrons e/ou grupos alcoxilo, como OEt e OMe, apresentando potência e seletividade elevadas (e.g., **2b-d**) [22,25]. No entanto, é importante dar especial atenção ao facto do anel de tetra-hidrofurano não ser um bom substituinte (**1a, 1b**), mas no caso da empagliflozina tem um papel importante no efeito cardioprotetor, sendo possivelmente um resultado de serendipidade [26].

### Administração e farmacocinética

A empagliflozina pode ser administrada por via oral, uma vez por dia, sem depender da alimentação e sem a necessidade de ajuste da dose na farmacocinética quando o paciente também tem doenças renais ou hepáticas. Este inibidor é completamente independente do género, índice de massa corporal (IMC) e idade do paciente [6,8,10,27,28,31,32].

A fase de absorção é muito rápida, com uma biodisponibilidade de 78%, atingindo a concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) em 1,5 a 2,5 h após a administração [8,10,27,28,31,32].

O volume aparente de distribuição em estado estacionário foi estimado em 73,8 L e aproximadamente 37% de empagliflozina foi encontrada nos glóbulos vermelhos e 86% nas proteínas plasmáticas [8,10,27,28].

Não foram encontrados metabolitos significativos, além de três principais conjugados de glucuronídeo (2-O-, 3-O- e 6-O-glucuronídeo) que representavam menos de 10% do material total do fármaco no plasma, acreditando-se que sejam inativos. No entanto, estudos *in vitro* sugeriram que a principal via de metabolismo da empagliflozina em humanos é a glucuronidação pelas uridinas 50-difosfato-glucuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9 [8,10,27,28].

O tempo de excreção estimado da empagliflozina é de 12,4 a 13,1 h, e aproximadamente 95,6% de empagliflozina marcada radioativamente é eliminada, com a maioria sendo excretada nas fezes (41,2%) e a restante excretada na urina (54,4%), sendo que metade da empagliflozina excretada na urina estava inalterada [6,8,10,27-29,31].

Não foram encontrados quaisquer indícios clínicos de interação farmacocinética entre a empagliflozina e outros fármacos, sendo possível combinar este inibidor com outras terapias. A insulina pode ser eficaz e bem tolerada, enquanto a linagliptina pode complementar os mecanismos de ação para melhorar o controlo

glicémico, aumentar o efeito da incretina, aumentar a secreção de insulina, diminuir a secreção de glucagon, suprimir a taxa elevada de produção hepática de glicose (HGP, do inglês *hepatic glucose production*) e reduzir o limiar elevado para a secreção de glucose na urina. Esta terapia de combinação pode ser muito útil em pacientes intolerantes à metformina ou que já a tomam. A empagliflozina também pode ser combinada com contraceptivos orais, não desencadeando nenhum efeito farmacocinético adverso [8,10,27].

Os benefícios farmacocinéticos exibidos por este inibidor são vários: o longo tempo de meia-vida, que permite uma toma diária, os metabolitos não ativos, as interações limitadas com outros fármacos, a melhoria da função das células β pancreáticas, o aumento da sensibilidade à insulina, a redução na secreção de insulina, a eliminação da glucose tecidual e o aumento na produção endógena de glucose. Além disso, os efeitos secundários benéficos são o aumento da excreção urinária de glucose, a redução do peso em 3%, a redução da pressão arterial e da glucose na hemoglobina, a baixa probabilidade de causar hipoglicemia e a melhoria da saúde cardiovascular e metabólica [6,8,10,27-32].

Os efeitos secundários deste fármaco são as infeções do trato urinário e genital, não sendo recomendado o uso de empagliflozina em pacientes com problemas renais. Quando usada em doses múltiplas, foi observado que 23% da empagliflozina ficou acumulada [6,10,32].

### Síntese e comercialização

Vários métodos visando a síntese de empagliflozina foram investigados e reportados na literatura. Em 2014, a Boehringer Ingelheim desenvolveu uma síntese robusta e concisa para produzir empagliflozina à escala de toneladas métricas para comercialização. Wang *et al.* propuseram inicialmente uma análise retrossintética da empagliflozina e, seguindo o plano retrossintético, desenvolveram a síntese, que é baseada numa redução altamente seletiva a um β-glucopiranosídeo de metilo, com silano e promovida por cloreto de alumínio (AlCl<sub>3</sub>) (Esquema 1) [33].

O primeiro passo consiste na preparação de cloreto de benzoílo substituído **2** a partir de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico **1** disponível comercialmente. O passo seguinte consiste numa reação de Friedel-Crafts do fluorobenzeno com o intermediário **2**, na presença de cloreto de alumínio, gerando o derivado de fluorobenzofenona **3**. A reação de substituição nucleofílica aromática de **3** com (*S*)-tetra-hidrofuran-3-ol (disponível comercialmente) na presença de *tert*-butóxido de potássio leva à formação do derivado de benzofenona **4**, que é reduzido a **5**, usando 1,1,3,3-tetrametildissiloxano. A reação de troca



Br/Li resultante da litiação de **5** com *n*-butil-lítio e subsequente adição de glucanolactona persililada **6** (disponível comercialmente) gera o metil glucopiranosídeo  $\beta$ -anomérico **7** protegido. Seguidamente ocorre a desproteção dos grupos sililo com o uso de uma solução ácida de metanol e ácido clorídrico, originando o intermediário **7**. A redução de **7** com trietilsilano mediada pelo cloreto de alumínio, em diclorometano/acetonitrilo, gera o produto final **8** [33]. É fundamental realçar que o processo de passo único (“one-pot approach”) envolve quatro transformações de **4** para **8** sem separação de intermediários e com um controlo preciso da pureza final do fármaco [33].

Em 2018, Kaushik *et al.* patentearam um processo inovador para a síntese de empagliflozina [34]. Além disso, Hrapchak *et al.* reportaram uma síntese de cinco passos de empagliflozina marcada com carbono-13 e carbono-14 que foi indispensável no estudo do metabolismo do fármaco, no estudo da farmacocinética (DMPK, do inglês *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*) e em outros estudos [35].

A empagliflozina foi aprovada para uso médico nos EUA pela FDA em agosto de 2014 e na União Europeia pela EMA (*European Medicines Agency*) em março de 2014, sendo vendida sob o nome de Jardiance® pela Boehringer Ingelheim e Eli Lilly [36–38].

Em fevereiro de 2022, o Jardiance® foi aprovado pela FDA para reduzir o risco de morte e hospitalização de pacientes com paragem cardíaca e fração de injeção cardíaca reduzida, além do uso, aprovado em 2016, para reduzir o risco de morte em adultos com DMT2 e doenças cardiovasculares [39].

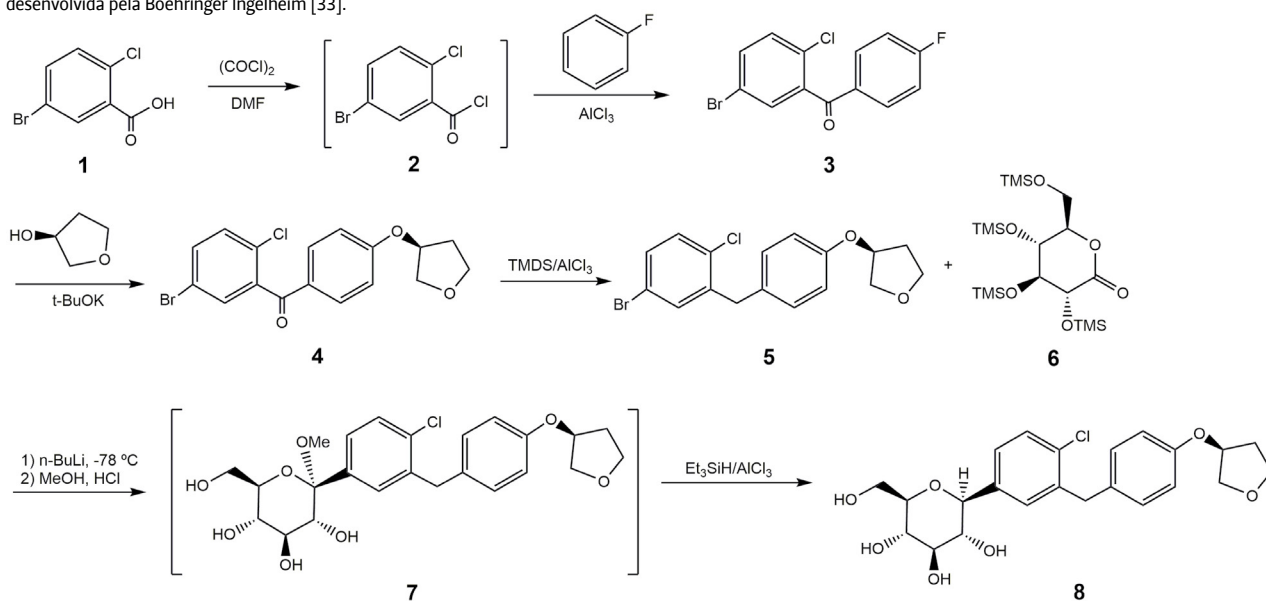
## Conclusão

A empagliflozina é um inibidor competitivo, potente e altamente seletivo do SGLT2, aprovado para o tratamento de adultos com diabetes *mellitus* do tipo 2 (DMT2). O fármaco apresenta uma farmacocinética e um perfil metabólico favoráveis, adequados a apenas uma dose diária oral e não demonstra quaisquer interações com outros fármacos. O mecanismo de ação independente de insulina permite o seu uso como monoterapia ou como um dos componentes em terapia de combinação com outros agentes antidiabéticos com modos de ação complementares, melhorando o controlo glicémico em pacientes com DMT2. Além de baixar o nível de glucose, demonstrou propriedades cardioprotetoras e renoprotetoras, em grande parte independentes do controlo glicémico em pacientes com DMT2. Em suma, a empagliflozina contribui e continuará a contribuir amplamente no tratamento de pacientes com DMT2, tendo sido uma descoberta importante no desenvolvimento de gliflozinas para tratamento de DMT2 com capacidade cardioprotetora (*e.g.*, bexagliflozina) e no uso de gliflozinas no tratamento de insuficiência cardíaca *e/ou* DMT2 (*e.g.*, sotagliflozina), ambas gliflozinas aprovadas em 2023 pela FDA.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à Professora Doutora Maria Manuel Marques, docente de Química Medicinal do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, por todo o auxílio na escrita deste artigo de revisão.

Esquema 1 - Síntese de empagliflozina desenvolvida pela Boehringer Ingelheim [33].



## Referências

- [1] A. R. Aguillón, A. Mascarello, N. D. Segretti, H. F. Z. de Azevedo, C. R. W. Guimaraes, L. S. M. Miranda, R. O. M. A. de Souza, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 467–488. DOI: 10.1021/acs.oprd.8b00017.
- [2] World Health Organization (WHO), [who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](http://who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1) (acedido em 16/01/2024).
- [3] Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, Pandemia Agravou Número de Diabéticos Não Diagnosticados, [spmi.pt/pandemia-agravou-numero-de-diabeticos-nao-diagnosticados](http://spmi.pt/pandemia-agravou-numero-de-diabeticos-nao-diagnosticados) (acedido em 16/01/2024).
- [4] K. G. Alberti, P. Z. Zimmet, *Diab. Med.* **1998**, *15*, 539–553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- [5] American Diabetes Association, *Diabetes Care* **2014**, *37*, S81–S90. DOI: 10.2337/dc14-S081.
- [6] K. Haider, A. Pathak, A. Rohilla, M. R. Haider, K. Ahmad, M. S. Yar, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *184*, 111773. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111773.
- [7] Statista, Anti-Diabetes Drugs – Worldwide, [statista.com/outlook/hmo/pharmaceuticals/anti-diabetes-drugs/worldwide](http://statista.com/outlook/hmo/pharmaceuticals/anti-diabetes-drugs/worldwide) (acedido em 16/01/2024).
- [8] G. Chawla, K. K. Chaudhary, *Diabetes Metab. Syndr.* **2019**, *13*, 2001–2008. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.035.
- [9] J. Liu, T. W. Lee, *The Development of GPR119 Agonists for Type 2 Diabetes, in John E. Macor (ed.) "Annual Reports in Medicinal Chemistry"* **2011**, *46*, 103–115. DOI: 10.1016/B978-0-12-386009-5.00020-5.
- [10] J. J. Neumiller, *Drugs Context* **2014**, *3*, 212262. DOI: 10.7573/dic.212262.
- [11] D. Dixit, Y. Yoon, L. R. Volino, R. P. Mansukhani, *Am. J. Health Syst. Pharm.* **2015**, *72*, 1943–1954. DOI: 10.2146/ajhp150071.
- [12] Food and Drug Administration, The U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes*, [fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-jardiance-reduce-cardiovascular-death-adults-type-2-diabetes](http://fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-jardiance-reduce-cardiovascular-death-adults-type-2-diabetes) (acedido em 16/01/2024).
- [13] A. Markham, S. Elkinson, *Drugs* **2014**, *74*, 945–950. DOI: 10.1007/s40265-014-0230-8.
- [14] M. Imamura, K. Nakanishi, T. Suzuki, K. Ikegai, R. Shiraki, T. Ogiyama, T. Murakami, E. Kurosaki, A. Noda, Y. Kobayashi, M. Yokota, T. Koide, K. Kosakai, Y. Ohkura, M. Takeuchi, H. Tomiyama, M. Ohtaet, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3263–3279. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.03.051.
- [15] S. Nomura, S. Sakamaki, M. Hongu, E. Kawanishi, Y. Koga, T. Sakamoto, Y. Yamamoto, K. Ueta, H. Kimata, K. Nakayama, M. T.-Tsukimoto, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6355–6360. DOI: 10.1021/jm100332n.
- [16] W. Meng, B. A. Ellsworth, A. A. Nirschl, P. J. McCann, M. Patel, R. N. Girotra, G. Wu, P. M. Sher, E. P. Morrison, S. A. Biller, R. Zahler, P. P. Deshpande, A. Pullockaran, D. L. Hagan, N. Morgan, J. R. Taylor, M. T. Obermeier, W. G. Humphreys, A. Khanna, L. Discenza, J. G. Robertson, A. Wang, S. Han, J. R. Wetterau, E. B. Janovitz, O. P. Flint, J. M. Whaley, W. N. Washburn, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1145–1149. DOI: 10.1021/jm701272q.
- [17] P. Peng, Z. Chuanmeng, Y. Jiangtao, L. Xiao, Y. Jun, Z. Fuli, *Org. Prep. Proced. Int.* **2022**, *54*, 203–219. DOI: 10.1080/00304948.2021.2022922.
- [18] Y. Niu, R. Liu, C. Guan, Y. Zhang, Z. Chen, S. Hoerer, H. Nar, L. Chen, *Nature* **2022**, *601*, 280–284. DOI: 10.1038/s41586-021-04212-9.
- [19] E. Braunwald, *N. Engl. J. Med.* **2022**, *386*, 2024–2034. DOI: 10.1056/NEJMr2115011.
- [20] H. Kakinuma, T. Oi, Y. H.-Tsuchiya, M. Arai, Y. Kawakita, Y. Fukasawa, I. Iida, N. Hagima, H. Takeuchi, Y. Chino, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3247–3261. DOI: 10.1021/jm901893x.
- [21] Y. Koga, S. Sakamaki, M. Hongu, E. Kawanishi, T. Sakamoto, Y. Yamamoto, H. Kimata, K. Nakayama, C. Kuriyama, Y. Matsushita, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *2*, 5561–5572. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.048.
- [22] K. Ikegai, M. Imamura, T. Suzuki, K. Nakanishi, T. Murakami, E. Kurosaki, A. Noda, Y. Kobayashi, M. Yokota, T. Koide, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *21*, 3934–3948. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.03.067.
- [23] Y. Ding, L. Mao, D. Xu, H. Xie, L. Yang, H. Xu, W. Geng, Y. Gao, C. Xia, X. Zhang, Q. Meng, D. Wu, J. Zhao, W. Hu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2744–2748. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.05.040.
- [24] X. Zhao, B. Sun, H. Zheng, J. Liu, L. Qian, X. Wang, H. Lou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2201–2205. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.04.070.
- [25] G.-H. Kuo, M. D. Gaul, Y. Liang, J. Z. Xu, F. Du, P. Hornby, G. Xu, J. Qi, N. Wallace, S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1182–1187. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.02.057.
- [26] A. Manoj, S. Das, A. K. Ramachandran, A. T. Alex, A. Joseph, *Future Med. Chem.* **2020**, *12*, 1961–1990. DOI: 10.4155/fmc-2020-0154.
- [27] U. A. Ndefo, N. O. Anidiob, E. Basheer, A. T. Eaton, *Drug Forecast* **2015**, *40*, 364–368. PMID: 26045645.
- [28] M. C. Michel, E. Mayoux, V. Vallon, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2015**, *388*, 801–816. DOI: 10.1007/s00210-015-1134-1.
- [29] G. Gyimesi, J. P.-Giménez, Y. Kanai, M. A. Hediger, *Eur. J. Physiol.* **2020**, *472*, 1177–1206. DOI: 10.1007/s00424-020-02433-x.
- [30] S. Macha, T. Brand, T. Meinicke, J. Link, U. C. Broedl, *Clin. Ther.* **2015**, *37*, 1789–1796. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.06.003.
- [31] K. M. Munir, S. N. Davis, *Clin. Pharmacol.: Adv. Appl.* **2016**, *8*, 19–34. DOI: 10.2147/CPAA.S77754.
- [32] M. A. Nauck, *Drug Des. Devel. Ther.* **2014**, *8*, 1335–1380. DOI: 10.2147/DDDT.S50773.
- [33] X. Y. Wang, L. Zhang, D. Byrne, L. Nummy, D. Weber, D. Krishnamurthy, N. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4090–4093. DOI: 10.1021/ol501755h.
- [34] V. K. Kaushik, J. M. C. Tummampally, J. Pothani, R. Dodda, *Process for the Preparation of Empagliflozin*, Patente WO2015101916A1 **2014**, patents.google.com/patent/WO2015101916A1/en.
- [35] M. Hrapchak, B. Latli, X.-J. Wang, H. Lee, S. Campbell, J. J. Song, C. H. Senanayake, *J. Label. Compd. Radiopharm* **2014**, *57*, 687–694. DOI: 10.1002/jlcr.3240.
- [36] U. S. Food and Drug Administration (FDA), Drug Approval Package: Jardiance (empagliflozin) Tablets NDA #204629, [accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/204629Orig1s000TOC.cfm](https://accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/204629Orig1s000TOC.cfm) (acedido em 16/01/2024).
- [37] U. S. Food and Drug Administration (FDA), Jardiance: FDA-Approved Drugs, [accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/204629Orig1s000TOC.cfm](https://accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/204629Orig1s000TOC.cfm) (acedido em 16/01/2024).
- [38] European Medicines Agency (EMA), Jardiance EPAR, [ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance](http://ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance) (acedido em 16/01/2024).
- [39] U.S. Food and Drug Administration (FDA), FDA Approves Treatment for Wider Range of Patients with Heart Failure: [fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-wider-range-patients-heart-failure](http://fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-wider-range-patients-heart-failure) (acedido em 16/01/2024).

&gt;

## Catarina Gamito

NOVA FCT – Universidade NOVA de Lisboa.  
Estudante do Mestrado em Química Bioorgânica. Pertence ao grupo de investigação sobre *Neuroinflammation, Signaling and Neuroregeneration* do iMed. Desenvolve alguns projetos de investigação na área comportamental do uso de substâncias de abuso, principalmente catinonas sintéticas. Com o mestrado em questão, pode aprofundar novos conhecimentos na área da química direcionada ao ser humano.  
c.gamito@campus.fct.unl.pt  
ORCID.org/0000-0002-9568-8658

&gt;

## Chiara La Guidara

Università di Florença, Dipartimento de Química “Ugo Schiff”.  
É aluna de licenciatura em *Advanced Molecular Sciences*. De setembro de 2022 a fevereiro de 2023 frequentou o programa ERASMUS na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, onde pôde aprofundar os seus estudos em Química, em particular nas aplicações ligadas à área da saúde.  
chiara.laguidara@stud.unifi.it  
ORCID.org/0009-0009-8860-5648

&gt;

## \*João R. Costa

NOVA FCT – Universidade NOVA de Lisboa.  
Licenciado em Bioquímica pela FCUL.  
Os seus interesses situam-se na área da Química Orgânica, com foco na interpretação de processos bioquímicos e síntese de novos compostos para aplicação na indústria farmacêutica, bem como em biocatálise e Química Verde. Atualmente, encontra-se na empresa farmacêutica Hovione a desenvolver trabalhos conducentes à dissertação no âmbito do Mestrado em Química Bioorgânica da FCT-UNL.  
jra.costa@campus.fct.unl.pt  
ORCID.org/0009-0006-3462-2803

# Camaleões Moleculares

## – Desenvolvimento e Caracterização de Moléculas que Mudam de Cor

> Bernardo Albuquerque Nogueira\*  
Rui Fausto

### **Molecular Chameleons – Development and Characterization of colour-Changing Molecules.**

*This article focuses on colour polymorphism, the main topic of the first author's doctoral thesis. This rare and interesting property is explained and compared to the ability of chameleons to change their colour. In addition, to explaining the main topic of the thesis, this article summarizes of the main results obtained in the context of this doctoral project.*

*Este artigo aborda polimorfismo de cor, o tema principal da tese de doutoramento do primeiro autor. Esta propriedade rara e interessante é explicada aqui de forma simples, sendo comparada à capacidade apresentada pelos camaleões em mudar a sua cor. Para além da explicação do tema principal da tese, este artigo apresenta um resumo dos principais resultados obtidos no contexto deste projeto de doutoramento.*

### **Preâmbulo**

Neste projeto de doutoramento, intitulado “*Generation and characterization of novel materials exhibiting color polymorphism*”, realizado no Laboratório de Crioespectroscopia e Bioespectroscopia Molecular da Universidade de Coimbra e no *Laboratorio Materiali Funzionali e Nanostrutturati* do Politécnico de Milão, investigaram-se moléculas que possuem a capacidade de mudar de cor [1]. Os materiais estudados neste projeto são classificados cientificamente como polimorfos de cor.

### **Polimorfismo**

O polimorfismo é uma propriedade que certos compostos possuem, quando podem apresentar mais de uma forma de organização molecular em fase cristalina. Ao contrário dos estados físicos líquido e gasoso, onde as moléculas têm grande liberdade de movimento, nos cristais as moléculas estão mais organizadas e possuem movimentos mais restritos. Em certos casos, as moléculas podem organizar-se de várias formas distintas para gerar estruturas cristalinas. Estes diferentes cristais do mesmo composto (polimorfos) possuem propriedades físicas e químicas distintas. Para se compreender melhor este fenómeno, imagine-se uma sala de cinema com metade da lotação preenchida. Havendo metade dos lugares ocupados e metade dos lugares vazios, pode pensar-se em diversas formas de os preencher. Por exemplo, as pessoas podem estar dispostas de forma a ocupar fila sim, fila não, de modo a que as filas tenham ou todos os lugares ocupados ou todos os lugares vazios. Alternativamente,

pode ter-se todas as filas com espectadores sentados, estando estes dispostos lugar sim, lugar não, resultando igualmente numa ocupação de metade da sala. De forma análoga, as moléculas de uma mesma substância podem também encontrar-se dispostas de forma diferente no estado sólido, dando origem a formas cristalinas polimórficas que exibem propriedades distintas, por exemplo diferente temperatura de fusão, solubilidade, densidade, simetria, estabilidade, ou, em alguns casos bastante raros, diferente cor. Foram estes últimos os sistemas escolhidos para serem estudados no contexto deste projeto de doutoramento.

### **Polimorfismo de cor**

Até ao início do projeto em 2017, no que concerne a cristais orgânicos moleculares, os sistemas conhecidos que apresentavam polimorfismo de cor eram raros, totalizando apenas cerca de uma dúzia de moléculas [2]. Estes materiais podem ser considerados verdadeiros “camaleões moleculares”, pois cada uma das suas formas cristalinas apresenta uma cor diferente.

Existem dois tipos principais de polimorfismo de cor: aquele em que apenas um dos sólidos corresponde a uma organização molecular estável e os demais polimorfos que correspondem a estruturas metaestáveis e que, eventualmente, se transformarão no polimorfo estável, e aquele em que cada uma das formas polimórficas corresponde a uma estrutura que é estável em determinadas condições e metaestável noutras. A

transformação de um polimorfo metaestável na forma estável pode ocorrer no espaço de minutos, dias, meses ou até de anos. No caso do primeiro tipo de polimorfismo acima referido, a conversão do polimorfo estável numa das formas metaestáveis não pode acontecer de acordo com as leis da termodinâmica, pelo que, tratando-se de polimorfismo de cor, só se pode observar a transição da cor dos polimorfos metaestáveis entre si e destas para a cor do polimorfo estável. Voltando à analogia, é como se estes camaleões fossem de um tipo especial que, podendo nascer com cores diversas, apenas podiam mudar de cor até atingirem a sua cor característica de animal adulto, que poder-se-ia também associar ao seu estado mais calmo e relaxado. Já o segundo tipo de polimorfos de cor pode comparar-se aos verdadeiros camaleões. Eles podem converter-se uns nos outros em função das condições do meio e, conseqüentemente, podem observar-se mudanças de cor, repetidas vezes, dependendo de fatores “ambientais” diversos, exatamente como sucede no caso dos répteis da família *Chamaeleonidae*.

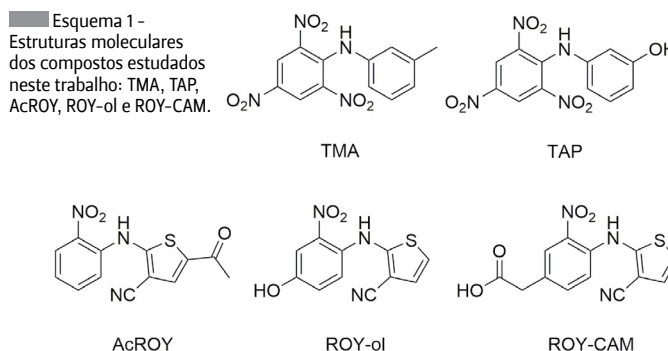
As transformações entre polimorfos acontecem tipicamente a determinados valores de temperatura, embora possam também ser dependentes de outros fatores. Por exemplo, até 30 °C, um composto pode existir sob a forma de um polimorfo, por exemplo, cor de laranja, e acima de 30 °C, sob a forma de um outro polimorfo, de cor vermelha. Se a transformação entre os dois polimorfos puder ocorrer nos dois sentidos, quando a temperatura ambiente sobe para valores superiores a 30 °C, o polimorfo laranja transforma-se no vermelho e quando a temperatura desce para valores inferiores a 30 °C tem lugar a transformação contrária.

Em virtude de existirem poucos sistemas moleculares com esta propriedade, ainda não são conhecidas aplicações práticas para estes compostos. Contudo, uma vez compreendidas ao detalhe as transformações estruturais que decorrem da transição entre polimorfos e as razões, a nível molecular, que levam à existência das diferentes cores, é previsível que surjam diversas aplicações práticas para estes compostos, designadamente nas áreas da eletrónica, dos sensores e dos pigmentos. Imagine-se, por exemplo, que se consegue desenvolver um composto que apresente dois polimorfos, um branco, acima de 4 °C, e um laranja, abaixo de 4 °C. Este composto poderia ser usado em tintas para marcar estradas, especialmente em altitudes elevadas, de forma a que os automobilistas fossem alertados pela coloração laranja da tinta da estrada quando a temperatura descesse abaixo de 4 °C, indicando a possibilidade de formação de gelo e risco de despistes e de acidentes graves. Embora esta seja uma aplicação hipotética, é essencial estudar e compreender melhor estes sistemas moleculares para que tais aplicações sejam possíveis no futuro.

Este projeto de doutoramento focou-se no desenvolvimento e caracterização de novos “camaleões moleculares”. Selecionaram-se, inicialmente, duas moléculas de interesse, com base na (pouca) informação então disponível na literatura, a partir dos quais foram desenvolvidas novas moléculas originais. Estes sistemas-modelo foram a *N*-picril-*p*-toluidina e o 5-metil-2-((2-nitrofenil)amino)-tiofeno-3-carbonitrilo, conhecido como ROY (do inglês, *Red*, *Orange* e *Yellow*) devido às cores vermelha, laranja e amarela dos seus polimorfos. O ROY é um composto mundialmente famoso por ser a molécula que apresenta mais polimorfos, num total de 12 formas diferentes. A partir destas moléculas, que fazem parte do restrito grupo de sistemas moleculares conhecidos que apresentam polimorfismo de cor, foram desenhadas algumas dezenas de novas moléculas com grupos substituintes e outras modificações moleculares introduzidas nas moléculas-modelo. Estes novos compostos foram avaliados computacionalmente, e os mais promissores, para os quais se previu uma maior potencialidade para gerar diferentes polimorfos com cores diferentes, foram selecionados para serem sintetizados. As moléculas selecionadas, cujas estruturas moleculares são apresentadas no Esquema 1, foram: TAP (3-((2,4,6-trinitrofenil)amino)fenol), TMA (2,4,6-trinitro-*N*-(*m*-tolil)anilina), a partir da *N*-picril-*p*-toluidina, e AcROY (5-acetil-2-((2-nitrofenil)amino)-tiofeno-3-carbonitrilo), ROY-ol (2-((4-hidroxi-2-nitrofenil)amino)tiofeno-3-carbonitrilo) e ROY-CAM (2-(4-((3-cianotiofen-2-il)amino)-3-nitrofenil)carboximetil), baseados no ROY. Após a síntese destes novos compostos, foram obtidas 13 espécies cristalinas coloridas através do estudo do seu polimorfismo, das quais dez foram caracterizadas estruturalmente.

## Resultados

Do estudo do TMA, cujas conclusões foram publicadas na revista *Crystal Growth & Design* [3], identificaram-se e caracterizaram-se três polimorfos distintos, de cor vermelha, laranja e amarela (Figura 1). Importa referir que a *N*-picril-*p*-toluidina, apenas tem dois polimorfos conhecidos, vermelho e laranja, pelo que foi conseguida uma melhoria significativa na capacidade de originar





cores diferentes para esta família de compostos. Além disso, no caso do TMA, ao contrário do que acontece no sistema-modelo, foram identificados dois tipos de polimorfismo distintos, conhecidos como polimorfismo conformacional e polimorfismo de empacotamento. No polimorfismo conformacional, as moléculas de um dado composto, para além de se ligarem às moléculas vizinhas de forma diferente nos diferentes polimorfos, também apresentam geometrias moleculares significativamente diferentes (que correspondem a mínimos de energia distintos para a molécula isolada do composto) nos vários polimorfos. Voltando à analogia da sala de cinema, é como se se tivesse duas salas de cinema, uma com pessoas deitadas e outra com pessoas sentadas. Já no polimorfismo de empacotamento, as moléculas apresentam geometrias semelhantes nos diferentes polimorfos, e apenas se dispõem de forma diferente em relação às moléculas vizinhas, como no caso de salas de cinema organizadas de forma diferente, mas com as pessoas sentadas em ambas as salas.

A molécula TAP foi a única estudada no âmbito deste projeto na qual não se observou a existência de polimorfismo, tendo sido apenas identificada uma forma cristalina com coloração laranja. Embora este resultado não tenha sido particularmente interessante do ponto de vista da obtenção de novas formas polimórficas, forneceu informações empíricas relevantes sobre a capacidade de certas modificações estruturais originarem ou não dife-

rentes estruturas cristalinas, facilitando assim o processo de escolha das moléculas a desenvolver no âmbito do nosso estudo. O estudo completo do TAP molecular foi publicado no *Journal of Molecular Structure* [4].

Relativamente às novas moléculas baseadas no ROY, todas elas evidenciaram polimorfismo de cor. A molécula AcROY originou três polimorfos: um vermelho, um alaranjado e um laranja-amarelado (Figura 2), que foram estudados computacional e experimentalmente e cujos resultados foram publicados na revista *CrystEngComm* [5]. Em resumo, a estrutura cristalográfica foi determinada para dois dos três polimorfos identificados, enquanto que a relação de estabilidade termodinâmica foi avaliada para os três polimorfos. Foram ainda estudadas as principais razões estruturais responsáveis pela diferença de cor nos polimorfos deste composto, com base em cálculos computacionais de estrutura periódica. A correspondência da relação entre a estrutura molecular e a cor foi igualmente realizada para os outros compostos aqui descritos, a partir de informação empírica e teórico-computacional.

Os resultados obtidos a partir do estudo do composto ROY-ol foram publicados na revista *Crystal Growth & Design* [6]. Nesse estudo, foram identificados quatro polimorfos do ROY-ol que apresentam coloração *bordeaux* (Figura 3), significativamente mais complexa que as cores vermelha, laranja e amarela características dos polimorfos da família do ROY. Além da caracterização vibracional e termodinâmica de todos os polimorfos identificados, foi determinada a estrutura cristalográfica de dois dos quatro polimorfos. Como é habitual em projetos de investigação científica limitados temporalmente, algumas questões ficaram por responder. Neste caso, a caracterização estrutural dos restantes dois polimorfos, que está ainda em estudo.

Finalmente, o estudo do composto ROY-CAM revelou-se particularmente interessante. Este foi o primeiro e, até ao momento, o único sistema polimórfico relacionado estruturalmente com o ROY onde foi possível observar um polimorfo de tonalidade verde (para além de um segundo de cor vermelha, mais usual) (Figura 4). Além disso, e ainda mais relevante, o par de polimorfos da molécula ROY-CAM é também aquele que apresenta maior diferença no comprimento de onda das cores exibidas em todos os sistemas orgânicos que apresentam polimorfismo de cor conhecidos até esta data. Os resultados obtidos foram recentemente publicados na revista *Crystal Growth & Design* [7], e são extremamente relevantes no contexto do polimorfismo de cor, visto que foi possível alargar a gama de cores dos polimorfos, abrindo portas à obtenção sistemática e planeada de novos conjuntos de polimorfos de cor, tendo em consideração as informações experimentais obtidas neste trabalho científico e a racionalização dos resultados que também se apresentou e que incluiu o

Figura 1 - Fotografias dos três polimorfos da 2,4,6-trinitro-*N*-(*m*-tolil)anilina (TMA): vermelho, laranja e amarelo (ampliação 10x).

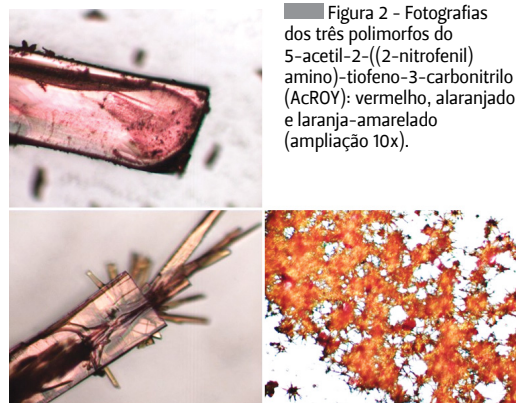
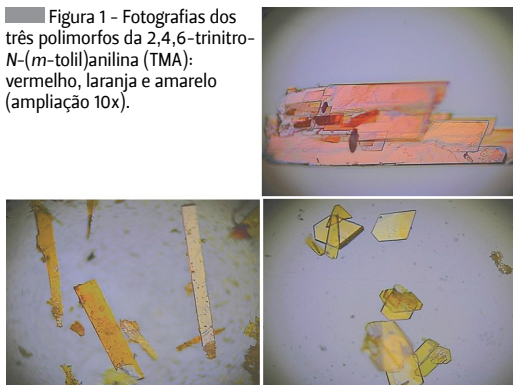


Figura 2 - Fotografias dos três polimorfos do 5-acetil-2-((2-nitrofenil)amino)-tiofeno-3-carbonitrilo (AcROY): vermelho, alaranjado e laranja-amarelado (ampliação 10x).

estudo teórico/computacional dos diferentes polimorfos. De facto, neste último trabalho publicado na revista da *American Chemical Society* mais importante na área do estudo de sistemas cristalinos [7] é também apresentado um estudo sistematizado, recorrendo a técnicas de cálculo computacional, da correlação entre as estruturas moleculares, designadamente o *esqueleto* molecular comum às moléculas da família ROY e as diferentes cores apresentadas por cada polimorfo obtido neste trabalho de doutoramento.

### Conclusões

O projeto científico realizado no contexto deste doutoramento permitiu contribuir para a compreensão da capacidade de um composto em gerar estruturas polimórficas e da relação entre a estrutura molecular e a cor de diferentes polimorfos, através do desenvolvimento de novos sistemas moleculares altamente promissores para a aplicação inovadora de polimorfos de cor, cujo potencial se afigura altamente relevante em diversas áreas. Os resultados detalhados deste estudo podem ser consultados através das referências aqui apresentadas ou através do portal do Estudo Geral, repositório científico da Universidade de Coimbra.

### Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia, através da bolsa de doutoramento SFRH/BD/129852/2017. O primeiro autor agradece aos seus orientadores, Profs. Doutores Rui Fausto e Chiara Castiglioni, que contribuíram decisivamente para o sucesso deste projeto, e também a todos os que colaboraram na concretização das suas várias etapas, designadamente todos os coautores dos artigos produzidos. Finalmente, o primeiro autor agradece

ainda aos membros do júri da defesa da sua tese de doutoramento, Profs. Doutores Hermínio Diogo, Luís Belchior Santos, Maria de Fátima Minas da Piedade, Maria de Lurdes Cristiano, José António Paixão, Rui Fausto, Maria Ermelinda Eusébio e Alberto Canelas Pais.

Figura 3 - Fotografias dos dois polimorfos do 2-((4-hidroxi-2-nitrofenil)amino)tiofeno-3-carbonitrilo (ROY-ol) cuja estrutura foi resolvida (ampliação 20x).

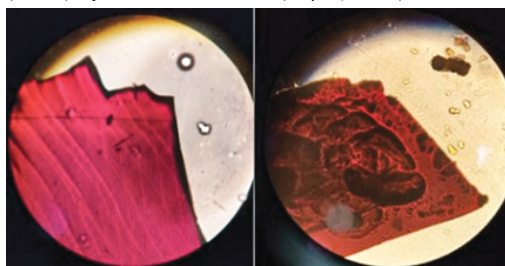
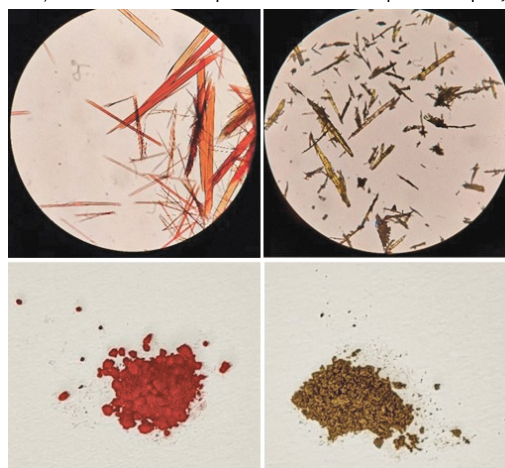


Figura 4 - Fotografias dos polimorfos vermelho e verde do 2-(4-((3-cianotiofen-2-il)amino)-3-nitrofenil)carboximetilo (ROY-CAM). Em cima: cristais ampliados 10x; em baixo: pó sem ampliação.



### Referências

- [1] Bernardo Albuquerque Nogueira, *Generation and characterization of novel materials exhibiting color polymorphism*. Tese de Doutoramento em Química, Universidade de Coimbra, **2022**.
- [2] B. A. Nogueira, C. Castiglioni, R. Fausto, *Commun. Chem.* **2020**, 3, 1-12. DOI: 10.1038/s42004-020-0279-0.
- [3] B. A. Nogueira, S. M. M. Lopes, S. Lopes, T. Nikitin, A. C. B. Rodrigues, M. E. S. Eusébio, J. A. Paixão, T. M. V. D. Pinho e Melo, A. Milani, C. Castiglioni, R. Fausto, *Cryst. Growth Des.* **2021**, 21, 7269-7284. DOI: 10.1021/acs.cgd.1c01123.
- [4] B. A. Nogueira, S. M. M. Lopes, T. M. V. D. Pinho e Melo, J. A. Paixão, A. Milani, C. Castiglioni, R. Fausto, *J. Mol. Struct.* **2022**, 1262, 133111. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.133111.
- [5] B. A. Nogueira, M. Carvalho, J. A. Paixão, M. E. S. Eusébio, S. M. M. Lopes, T. M. V. D. Pinho e Melo, R. Fausto, *CrystEngComm*. **2022**, 24, 1459-1474. DOI: 10.1039/D1CE01601F.
- [6] B. A. Nogueira, S. M. M. Lopes, A. Milani, V. André, J. A. Paixão, M. E. S. Eusébio, T. M. V. D. Pinho e Melo, M. T. Duarte, C. Castiglioni, R. Fausto, *Cryst. Growth Des.* **2022**, 22, 5375-5389. DOI: 10.1021/acs.cgd.2c00462.
- [7] B. A. Nogueira, S. M. M. Lopes, A. C. B. Rodrigues, M. E. S. Eusébio, V. André, T. Duarte, J. A. Paixão, T. M. V. D. Pinho e Melo, R. Fausto, *Cryst. Growth Des.* **2024**, 24, 947-962. DOI: 10.1021/acs.cgd.3c00941.

> **\*Bernardo Albuquerque Nogueira**  
Univ. Coimbra, FCT, Dep. Química.

Centro de Química de Coimbra – IMS.  
Investigador Doutorado em Química (especialidade em Espectroscopia Molecular) pela Universidade de Coimbra, com uma passagem pelo *Politecnico di Milano*, em Itália, como Investigador Convidado durante o doutoramento. Atualmente, é *Research Fellow* no *International Iberian Nanotechnology Laboratory*.  
bernardoalbuquerque@nogueira@gmail.com

ORCID.org/0000-0002-1756-377X

> **Rui Fausto**  
Univ. Coimbra, FCT, Dep. Química.

Centro de Química de Coimbra – IMS.  
Universidade Cultura de Istambul.  
Professor Catedrático de Química da FCT - Univ. Coimbra, Professor Visitante da Universidade Cultura de Istambul e Diretor do Centro de Química de Coimbra. Interessa-se pela caracterização estrutural, espectroscópica e fotoquímica de moléculas orgânicas isoladas em matrizes criogénicas, química vibracional, fotoquímica dependente da conformação e flexibilidade conformacional.  
rfausto@ci.uc.pt

ORCID.org/0000-0002-8264-6854

## Inovação Farmacêutica



Derek Lowe é um químico medicinal que trabalha na descoberta de novos fármacos. No seu blogue *In the Pipeline*, criado em 2002, este cientista comenta, de forma independente, os avanços mais recentes na área da investigação farmacêutica e da indústria farmacêutica. Os seus *posts*, destacando a literatura mais relevante, mantêm o leitor sempre atualizado, sem perder tempo a navegar na literatura. A título de exemplo, num dos seus últimos comentários, Derek Lowe desvenda-nos o poder da espectroscopia de massa enantiosseletiva, uma técnica inesperada! Usando condições duplas de excitação de corrente alternada dentro de uma armadilha de iões, e variando a fase, é possível induzir movimentos rotacionais que quebram a simetria nos iões. Isto leva a diferentes movimentos macromoleculares, o que faz com que os iões de um enantiómero sejam preferencialmente ejetados da região de captura de iões.

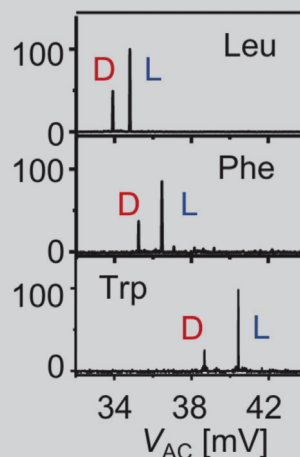
Veja mais em [science.org/blogs/pipeline](https://science.org/blogs/pipeline)

>

Vasco Bonifácio

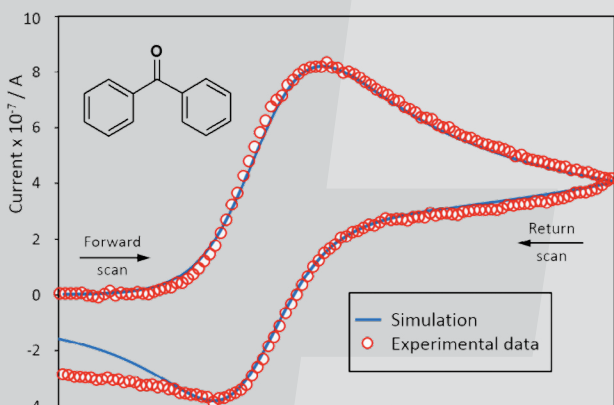
[vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt](mailto:vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt)

Espectroscopia de massa enantiosseletiva @In the Pipeline.



## Laboratório Remoto

Simulador de voltametria cíclica @ASDL remote labs.



Veja mais em [remotelabs.asdlib.org](https://remotelabs.asdlib.org)

>

Vasco Bonifácio

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

A Biblioteca Digital de Ciências Analíticas, ASDL, coleciona, cataloga e publica materiais disponíveis na *internet*, revistos por especialistas, e que são pertinentes no desenvolvimento curricular das ciências analíticas. O site da ASDL constitui uma das várias coleções inicialmente financiadas pela *National Science Digital Library* da NSF (*National Science Foundation*) e atualmente é apoiada pela Divisão de Química Analítica da *American Chemical Society*. A ASDL surgiu de discussões em reuniões regionais e nacionais sobre formas de implementar recomendações de *workshops* patrocinados pela NSF que avaliaram práticas de ensino no currículo analítico. Uma das secções desta Biblioteca é sobre laboratórios remotos e simulações. Aqui, encontramos material diverso sobre Química Analítica, incluindo vídeos e experiências virtuais, documentação sobre análise quantitativa, espectroscopia, análise instrumental e estatística. Existe também uma secção tutorial com exercícios úteis no tratamento de dados.

# Todos Adoramos os Químicos do Iogurte

QUEM “TROUXE” o iogurte? O iogurte existe há vários milénios. A história mitológica sobre a descoberta do iogurte sugere que os pastores de ovelhas armazenavam o leite em sacos feitos com o intestino dos animais. Os intestinos contêm enzimas que fazem o leite coalhar e azedar. Este leite azedo durava mais tempo, pelo que continuavam a produzi-lo.

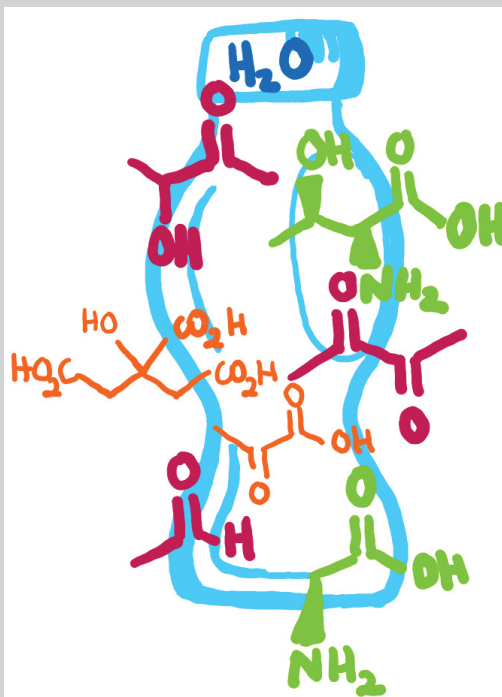
A FDA (*Food and Drug Administration*, EUA) define o iogurte como um produto lácteo fermentado por duas estirpes de bactérias: *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophiles*, comumente designadas por bactérias do ácido láctico. Durante o processo de fermentação (um processo QUÍMICO), as bactérias convertem a glucose (um QUÍMICO) em ácido láctico (outro QUÍMICO) ao qual é atribuído o sabor típico do iogurte. Para além da glucose, as bactérias podem utilizar vários substratos como fonte de carbono (um elemento QUÍMICO), como por exemplo, os açúcares frutose ou outras pentoses (compostos QUÍMICOS). Neste caso, não é produzido apenas o ácido láctico, mas também etanol ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ), ácido acético ( $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ) e dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), três compostos QUÍMICOS.

Durante a fermentação do iogurte, o acetaldeído (um QUÍMICO) pode ser produzido a partir do metabolismo da lactose (outro QUÍMICO) como resultado da descarboxilação do anião piruvato (outro QUÍMICO). No entanto, a principal fonte de acetaldeído nestes processos é a conversão da treonina (um aminoácido, que obviamente é também um composto QUÍMICO) em acetaldeído e glicina (dois QUÍMICOS).

O diacetilo (mais um QUÍMICO), produzido tanto pela fermentação com *Streptococcus thermophilus* ou com *Lactobacillus bulgaricus*, confere um sabor “amanteigado” característico do iogurte e de outros produtos lácteos fermentados. A acetoína (mais um QUÍMICO), é a forma reduzida do diacetilo e complementa o sabor cremoso e suave do diacetilo.

Todos os QUÍMICOS referidos, entre outros, foram identificados em amostras de iogurte, sendo produzidos por reações QUÍMICAS durante o processo de transformação do leite. Todos estes QUÍMICOS contribuem para o sabor final do iogurte, que tanto ADORAMOS.

A estes podemos adicionar os QUÍMICOS do leite ou, em alternativa, podemos retirá-los, e então obteríamos uma embalagem de iogurte (que é feita de QUÍMICOS) cheia de água (um QUÍMICO) mas não



teríamos sabor, nem cor, nem odor, nem a cremosidade ou acidez que tanto adoramos no iogurte. Também podemos retirar a água, e ficaríamos com um pacote (feito de compostos QUÍMICOS) e cheio de ar (que contém ainda mais QUÍMICOS)...

QUEM “TROUXE” o iogurte? Foram os QUÍMICOS! Só podemos concluir que QUEM ADORA iogurtes, ADORA QUÍMICOS!

## Saiba mais em:

LibreTexts Chemistry, [chem.libretexts.org/Bookshelves/Biological\\_Chemistry/Fermentation\\_in\\_Food\\_Chemistry/01%3A\\_Modules/1.11%3A\\_Yogurt](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Biological_Chemistry/Fermentation_in_Food_Chemistry/01%3A_Modules/1.11%3A_Yogurt) (acedido em 21/02/2024).

Foodunfolded, Fermentation of Yoghurt and the Chemistry Behind it foodunfolded.com/article/the-chemistry-behind-the-fermentation-of-yoghurt (acedido em 21/02/2024).

Fuel up, NDC, <https://www.fuelup.org/getmedia/92c41164-77f2-486b-bd2d-41e99e52ebcd/Lesson-Four-The-Science-of-Yogurt.pdf> (acedido em 21/02/2024).

P. Vieira, C. A. Pinto, B. J. Goodfellow, A. M. Gomes, S. Sousa, M. Machado, I. Delgadillo, J. A. Saraiva, *Food Chem.* **2023**, 425, 136434. DOI: 10.1016/j.foodchem.2023.136434.

>

**Marta Pineiro**

mpineiro@qui.uc.pt



# Descobrimos os Segredos da Química: Uma Aventura Aromática

>  
Marta C. Corvo

## Introdução

A atividade desta edição exemplifica como pequenas diferenças podem ter grandes consequências. Os compostos químicos podem parecer quase iguais, mas as suas propriedades podem ser bastante distintas. Neste caso, iremos cheirar a diferença!



## Material

- Hortelã-pimenta (folhas para infusão);
- Alcaravia (grão);
- Café (pó);
- Três copos transparentes;
- Almofariz;
- Colher ou espátula;
- Água acabada de ferver.

**NOTA:** A hortelã-pimenta e os grãos ou sementes de alcaravia (também conhecida por cominho-dos-campos ou cominho-arménio) poderão ser encontrados em ervanárias ou em supermercados junto a chás e especiarias, respetivamente.

## Procedimento

# 1.

Colocar duas colheres de hortelã-pimenta num copo transparente e duas colheres de café noutro copo transparente.

# 2.

Colocar duas colheres de alcaravia no almofariz e esmagar. Transferir os grãos esmagados para um copo transparente.

# 3.

Adicionar, cuidadosamente, a cada um dos copos cerca de 40 mL de água acabada de ferver.



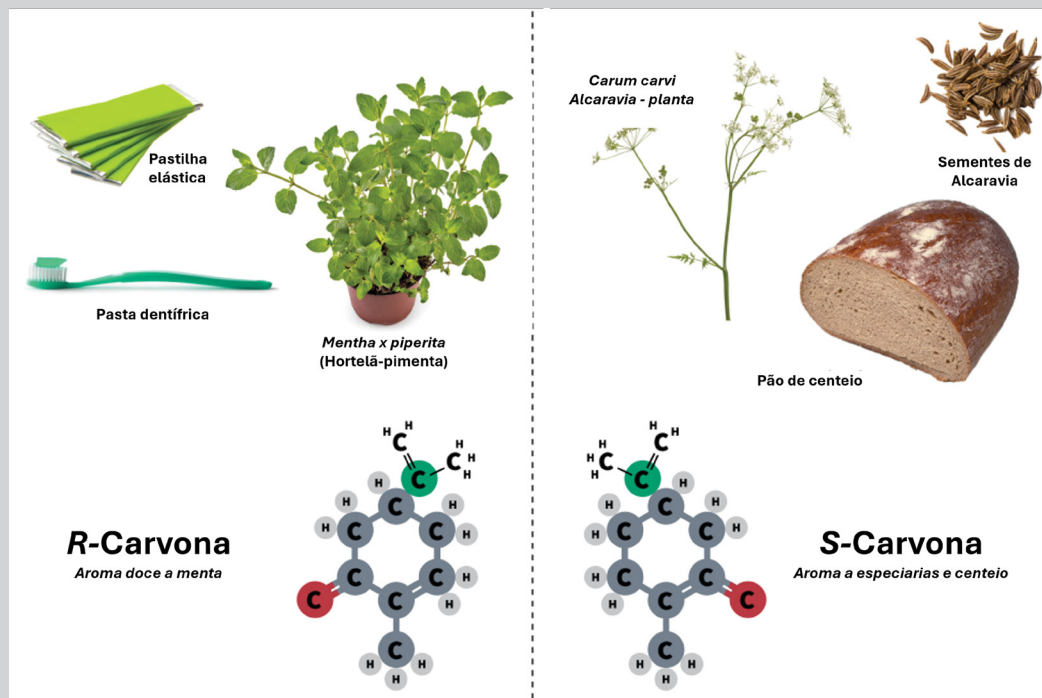
# 4.

Aguardar entre 5 a 10 minutos e cheirar cada um dos copos, na seguinte sequência: infusão de hortelã-pimenta; café; infusão de alcaravia.

## Explicação

A origem dos aromas da hortelã-pimenta e da alcaravia deve-se à presença de uma molécula muito semelhante em ambas, a carvona. No entanto, apesar das carvonas que existem nestas plantas serem muito parecidas, e por isso terem propriedades muito semelhantes, elas são na realidade a imagem no espelho uma da outra, e o nosso nariz deteta uma diferença. Tal como os nossos pés e mãos, as moléculas-espelho podem parecer semelhantes, mas por vezes atuam de forma bastante diferente! Nesta atividade, uma molécula (*R*-carvona) tem um cheiro doce a menta, como as folhas de hortelã, muitas vezes utilizadas nas pastilhas elásticas e em pastas dentífricas. A sua molécula-espelho (*S*-carvona) tem um aroma picante com notas de centeio, como as sementes de alcaravia. A estrutura e a forma de uma molécula afetam o seu comportamento. É possível fazer com que algumas imagens de

espelho se pareçam exatamente uma com a outra, virando ou rodando as imagens. Mas não se pode fazer isso com as moléculas que compõem esses aromas misteriosos. Isso acontece porque as suas imagens-espelho não podem ser sobrepostas umas às outras, independentemente da forma como as rodamos. Na figura, podemos observar as diferenças entre a *R*-carvona e a *S*-carvona. A três dimensões, a orientação das ligações é diferente nas duas moléculas, isto é, são moléculas quirais, e por essa razão o respetivo nome tem o prefixo *R* e *S*. Nesta atividade utilizámos as infusões de hortelã-pimenta e de alcaravia, mas poderíamos também ter utilizado os óleos essenciais. O café foi utilizado somente como meio de limpar o nosso registo nasal, na eventualidade do olfato da pessoa ficar saturado. Deste modo é mais fácil apercebermo-nos das diferenças entre o cheiro da hortelã-pimenta e da alcaravia.



## Bibliografia

- [1] Adaptado de *National Informal STEM Education Network (NISE Network)*, "Chemistry makes Scents", [nisenet.org/catalog/chemistry-makes-scents](https://nisenet.org/catalog/chemistry-makes-scents) (consultado em 02/02/2024).

>

### Marta C. Corvo

Faculdade de Ciências e Tecnologia,  
Universidade NOVA de Lisboa.  
i3N/CENIMAT.

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

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

# 14<sup>th</sup> Inorganic & Bioinorganic Chemistry Conference

Mais informações disponíveis em: [2024ibicc.events.chemistry.pt](https://2024ibicc.events.chemistry.pt)



A Divisão de Química Inorgânica e Bioinorgânica da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) e a Associação para a Inovação e Desenvolvimento da FCT (NOVA-ID.FCT), Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, faz o convite à participação na 14.ª edição da Conferência de Química Inorgânica e Bioinorgânica, que terá lugar de 16 a 18 de maio de 2024, na Reitoria da Universidade NOVA de Lisboa. Com base no sucesso das edições anteriores, o #2024IBiCC tem como objetivo proporcionar um fórum para discutir todos os tópicos de Química Inorgânica e Bioinorgânica, particularmente aqueles na fronteira com a Catálise, Energia, Materiais, Nanotecnologia, Biologia e Medicina. Os desafios que a humanidade enfrenta atualmente exigem discussões conjuntas ativas e o #2024IBiCC promoverá a colaboração e o intercâmbio científico num ambiente estimulante, cientificamente gratificante e amigável. Os jovens investigadores (estudantes de licenciatura, mestrado e doutoramento) são muito bem-vindos a participar, a apresentar o seu trabalho e a discutir os resultados com investigadores de renome.

O XII Encontro Nacional de Catálise e Materiais Porosos (XII ENCMP) realiza-se nos dias 6 e 7 de junho de 2024, em Coimbra, no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. O Programa Científico incluirá conferências plenárias, *keynotes*, comunicações orais e em painel. Serão abordados todos os aspetos da catálise, incluindo processos homogéneos e heterogéneos. Para além disso, o Encontro pretende reunir cientistas que desenvolvam investigação em materiais porosos, incluindo estruturas inorgânicas e orgânicas. Este Encontro tem por objetivo reunir peritos do meio académico, da indústria, investigadores e estudantes. Espera-se que proporcione um ambiente de partilha de experiências e conhecimentos e que potencie o *networking* entre jovens investigadores, nomeadamente estudantes de licenciatura, mestrado e doutoramento, e seniores, estimulando colaborações e a construção de conhecimento. Este evento proporciona ainda um ambiente ímpar para a comunicação presencial aberta com investigadores em início de carreira e estudantes, de modo a promover o intercâmbio de conhecimentos e preparar futuros investigadores multidisciplinares.

## XII Encontro Nacional de Catálise e Materiais Porosos (XII ENCMP)

Mais informações disponíveis em: [xii-encmp.events.chemistry.pt](https://xii-encmp.events.chemistry.pt)





## 9<sup>th</sup> EuChemS Chemistry Congress (ECC-9)

O 9<sup>th</sup> EuChemS Chemistry Congress (ECC-9) realiza-se em Dublin, Irlanda, de 7 a 11 de julho de 2024, organizado pelo Instituto de Química da Irlanda (ICI). Os Congressos EuChemS distinguem-se pelo seu excelente nível científico e têm a reputação de dar a todos os participantes a oportunidade de ouvir e interagir com alguns dos investigadores mais famosos do mundo. Este Encontro conta com oradores plenários de renome mundial, oradores convidados e apresentações orais curtas, complementadas por uma série de comunica-

ções em painel, centradas em oito temas: Avanços em Síntese Orgânica; Catálise; Química e Saúde; Educação, História, Património Cultural e Ética em Química; Energia, Ambiente e Sustentabilidade; Nanoquímica/Materiais; Química-Física, Química Analítica e Química Computacional; e Química Supramolecular. O programa contará com sessões específicas organizadas pela Rede Europeia de Jovens Químicos da EuChemS (EYCN) e pelo ICI, e será complementado por uma série de seminários e pequenos simpósios.

Mais informações disponíveis em: [euchems2024.org](http://euchems2024.org)



## 16<sup>th</sup> National Physical Chemistry Meeting (16ENQF) 5<sup>th</sup> Computational Chemistry Symposium (5CCS)

Mais informações disponíveis em: [xvienqf.events.chemistry.pt](http://xvienqf.events.chemistry.pt)



O 16.º Encontro Nacional de Química Física (16ENQF) e o 5.º Simpósio de Química Computacional realizam-se em Lisboa de 17 a 24 de julho de 2024. A pandemia de COVID-19 obrigou a que os Encontros das duas edições anteriores fossem realizados *online*. Apesar do grande sucesso dessas edições, regressa-se agora ao modo presencial, que é insubstituível para promover sinergias e estimular discussões científicas. A participação de estudantes e jovens investigadores é, como habitualmente, fortemente encorajada. Os eventos incluirão excelentes palestras plenárias e convidadas, comunicações orais e em painel, pelo que se convidam todos os interessados a submeter resumos para apreciação.



## 29<sup>th</sup> Congress of the International Society of Heterocyclic Chemistry (ISHC 2024)

O 29<sup>th</sup> Congress of the International Society of Heterocyclic Chemistry (ISHC 2024) terá lugar em Aveiro, de 21 a 26 de julho de 2024. Esta série de Encontros foi iniciada em 1967, com a primeira edição que teve lugar em Albuquerque, Novo México, EUA. Desde então, os congressos ISHC estabeleceram-se como um fórum importante para o avanço da química heterocíclica, atraindo centenas de participantes. Tal como nas edições anteriores do ISHC, o Congresso abordará os tópicos mais avançados em química heterocíclica apresentados pelos principais especialistas internacionais. Será dada especial atenção aos avanços nas metodologias sintéticas de heterociclos e à sua aplicação em química medicinal, química sustentável e materiais.

Mais informações disponíveis em: [ishc-2024.events.chemistry.pt](https://ishc-2024.events.chemistry.pt)



## Congressos SciKnowledge GreenChem-24, WWEM-24, MNs-24 e GEET-24

Estes Encontros realizam-se em Lisboa, em julho de 2024. Os 6<sup>th</sup> International Conference on Green Chemistry & Sustainable Engineering (GreenChem-24) e 7<sup>th</sup> International Congress on Water, Waste and Energy Management (WWEM-24) decorrem entre os dias 24 e 26, enquanto os 3<sup>rd</sup> International Conference on Materials and Nanomaterials (MNs-24) e 3<sup>rd</sup> International Conference on Green Energy and Environmental Technology (GEET-24) decorrem entre os dias 29 e 31. O objetivo destas conferências é criar um fórum internacional para académicos, investigadores e cientistas de todo o mundo discutirem resultados e propostas sobre questões relevantes na área da Química Verde, da Engenharia

Sustentável e da Gestão da Água, dos Resíduos, da Energia, dos Materiais e Nanomateriais, da Energia Verde e da Tecnologia Ambiental. As conferências incluirão a participação de oradores de renome, apresentações orais, comunicações em painel, conferências técnicas relacionadas com os tópicos abordados nos programas científicos, e um atrativo programa social e cultural em Lisboa. Os congressos terão também um espaço para as empresas e/ou instituições apresentarem os seus produtos, serviços, inovações e resultados de investigação. Os sócios da SPQ terão desconto nestes congressos (mais informações em [spq.pt/news/descontos-para-scios-spq-greenchem22-geet22-wwem22-mns22](https://spq.pt/news/descontos-para-scios-spq-greenchem22-geet22-wwem22-mns22)).

Mais informações disponíveis em: [greenchem-europe.eu](https://greenchem-europe.eu), [wastewater-europe.eu](https://wastewater-europe.eu), [nanomaterials-europe.eu](https://nanomaterials-europe.eu) e [greenenergy-europe.eu](https://greenenergy-europe.eu)



## 16<sup>th</sup> European Conference on Research in Chemical Education (ECRICE 2024)

Mais informações disponíveis em: [ecrice2024.events.chemistry.pt](https://ecrice2024.events.chemistry.pt)



A ECRICE 2024, 16.<sup>a</sup> Conferência Europeia de Investigação em Educação Química, terá lugar na *NOVA School of Science and Technology, Campus da Caparica*, Lisboa, de 5 a 7 de setembro de 2024. Este Encontro sobre investigação em educação química, reconhecido pela EuChemS, é um evento importante para a divulgação da investigação e novos desenvolvimentos neste domínio. É importante saber como os alunos adquirem conhecimentos, como facilitar essa aquisição e como a despoletar. É relevante explorar diferentes ambientes de aprendizagem, novas ferramentas educativas e novas formas de integrar a neuroeducação, a tecnologia e a inteligência artificial na educação química e promover o envolvimento dos estudantes no processo de aprendizagem. É necessário fazê-lo sob o ponto de vista da sustentabilidade, tendo em conta os 17 ODS. Por isso, o tema do ECRICE 24 é “Educação Química para o Desenvolvimento Sustentável: Capacitar as Comunidades Educativas”. A Comissão Organizadora convida todos os investigadores e professores de Educação Química a participarem na conferência, a submeter resumos e apresentar trabalhos no âmbito do tema da ECRICE 2024.

A *XIII Iberoamerican Conference on Phase Equilibria and Fluid Properties for Process Design* terá lugar em Évora, de 9 a 12 de setembro de 2024. O programa científico proporcionará uma oportunidade para os participantes trocarem novas ideias e informação sobre muitos tópicos importantes em equilíbrio de fases e propriedades de fluidos. Incluirá conferências plenárias e palestras de alto nível. Seguindo a tradição das Conferências EQUIFASE anteriores, será abordada uma vasta gama de tópicos específicos, nomeadamente: Equilíbrios químicos e de fases experimentais; Teoria e modelação; *Design* de produto e de processos; Bases de dados e *software*; Educação em Termodinâmica; Energia e combustíveis; Ambiente e sustentabilidade; Solventes alternativos; Eletrólitos; Polímeros e tensoativos; Biomoléculas e biotecnologia; e Engenharia alimentar.

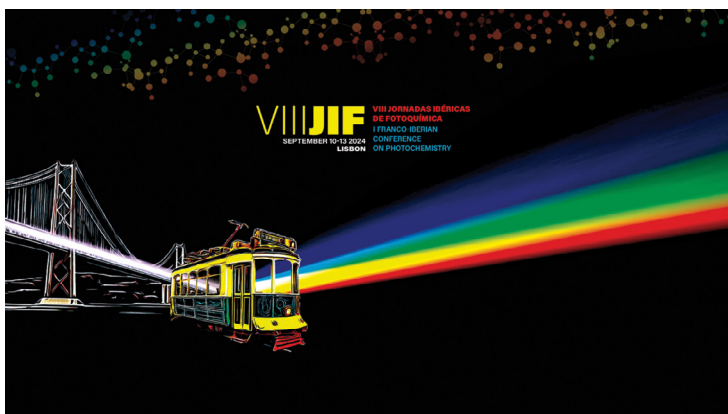
## XIII Iberoamerican Conference on Phase Equilibria and Fluid Properties for Process Design (EQUIFASE 2024)

Mais informações disponíveis em: [equifase.events.chemistry.pt](https://equifase.events.chemistry.pt)



## VIII Jornadas Ibéricas de Fotoquímica

Mais informações disponíveis em: [viiiijf.events.chemistry.pt](http://viiiijf.events.chemistry.pt)



O Grupo de Fotoquímica da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) e o Grupo Especializado de Fotoquímica da *Real Sociedad Española de Química* (GRUFO-RSEQ) convidam todos os interessados a participarem nas VIII Jornadas Ibéricas de Fotoquímica. Esta edição marca uma ocasião importante, uma vez que se traduz na colaboração com a divisão *Photochimie, Photophysique et Photosciences (SP2P)* da *Société Chimique de France* (SCF) para acolher a I Conferência Franco-Ibérica de Fotoquímica. O Encontro terá lugar em Lisboa, de 11 a 13 de setembro de 2024, com uma *Training School* em Fotoquímica agendada para o dia anterior, 10 de setembro. Continuando a tradição de conferências anteriores, o Encontro tem como objetivo unir as comunidades fotoquímicas portuguesa, espanhola e francesa. Este evento explorará os mais recentes desenvolvimentos em fotoquímica fundamental e aplicada, abordando um vasto conjunto de processos químicos, físicos e biológicos iniciados e estudados através do uso da luz.

O Encontro SMARTER reúne cientistas nas áreas da computação, difração, ressonância magnética e outras técnicas espectroscópicas para promover e desenvolver abordagens SMARTER que combinem de forma otimizada várias técnicas para a elucidação da estrutura complexa de materiais inorgânicos, orgânicos e biológicos. Em 2024, o SMARTER regressa a Aveiro, entre 22 e 25 de setembro, continuando a tradição de encorajar colaborações entre diferentes campos, com oradores convidados escolhidos para refletir os recentes avanços experimentais e computacionais para a caracterização estrutural, bem como a diversidade de abordagens direcionadas. O programa incluirá palestras plenárias e convidadas, bem como apresentações orais e *flash*. A data-limite para a submissão de resumos é 30 de abril de 2024.

## SMARTER8

Mais informações disponíveis em: [smarter8.events.chemistry.pt](http://smarter8.events.chemistry.pt)





Please join us in congratulating

# Chemistry Europe Fellows Class 2022/2023



Alessandro  
Abbotto



Federico  
Bella



Guillaume  
Berionni



João  
Borges



Daniel  
Brandell



Pierre  
Braunstein



Stefanie  
Dehnen



Maria  
Duca



M. Concepción  
Gimeno



Marcin  
Górecki



Emiel  
Hensen



Eva  
Hevia



Ingo  
Krossing



Caroline E.  
Paul



Maren  
Podewitz



Radek  
Pohl



Maria João  
Ramos



Ivan  
Šalitroš



Miguel A.  
Sierra



Rita  
Skoda-Földes



Kristof  
Van Hecke



Georgios E.  
Vassilikogiannakis



# Agenda

(por razões alheias ao *Química*, alguns dos eventos poderão sofrer ajustes de calendarização)

## > maio de 2024

06 - 08 de maio de 2024, Würzburg, Alemanha  
Annual Meeting on Reaction Engineering and Electrochemical Processes 2024  
dechema.de/en/REACT2024.html

15 - 17 de maio de 2024, Paris, França  
3<sup>rd</sup> French Supramolecular Chemistry Congress (SUPR@PARIS)  
supraparis2024.sciencesconf.org

16 - 18 de maio de 2024, Lisboa, Portugal  
14<sup>th</sup> Inorganic & Bioinorganic Chemistry Conference  
2024ibicc.events.chemistry.pt

19 - 22 de maio de 2024, Brno, Chéquia  
40<sup>th</sup> International Symposium on Microscale Separation and Bioanalysis (MSB 2024)  
msb2024.org

27 - 31 de maio de 2024, Madrid, Espanha  
POLY-CHAR 2024 - Polymers for our future  
poly-char2024.org

28 - 31 de maio de 2024, Atenas, Grécia  
Polymers 2024 - Polymers for a Safe and Sustainable Future  
sciforum.net/event/polymers2024

28 - 31 de maio de 2024, Filadélfia, EUA  
36<sup>th</sup> International Symposium on Preparative and Process Chromatography (PREP 2024)  
prep2024.org

## junho de 2024

02 - 07 de junho de 2024, Pádua, Itália  
1<sup>st</sup> International School in Photocatalysis and Biocatalysis (PHOTOCAT24)  
photocat24.com

03 - 07 de junho de 2024, Cassis, França  
8<sup>th</sup> EuChemS Conference on Nitrogen Ligands  
cinam.univ-mrs.fr/site/NLigands2024

04 - 06 de junho de 2024, Rüdeseheim, Alemanha  
Beilstein Bozen Symposium 2024 - AI in Chemistry and Biology: Evolution or Revolution?  
beilstein-institut.de/en/symposia/bozen

06 - 07 de junho de 2024, Coimbra, Portugal  
XII Encontro Nacional de Catálise e Materiais Porosos (XII ENCMP)  
xii-encmp.events.chemistry.pt

17 - 19 de junho de 2024, Porto, Portugal  
3<sup>rd</sup> International Forum on Chemical Engineering and Catalysis  
continuumforums.com/2024/cecforum

23 - 26 de junho de 2024, Coimbra, Portugal  
10<sup>th</sup> Iberian Meeting on Colloids and Interfaces  
rici10.events.chemistry.pt

23 - 26 de junho de 2024, Seattle, EUA  
38<sup>th</sup> ACS National Medicinal Chemistry Symposium (NMCS 2024)  
nmcsmedi.org

24 - 28 de junho de 2024, Praga, Chéquia  
Polymers for Sustainable Future 2024  
imc.cas.cz/sympo/85pmm

30 de junho - 03 de julho de 2024, Maastricht, Países Baixos  
19<sup>th</sup> International Biotechnology Symposium  
ecb2024.com

## julho de 2024

01 - 04 de julho de 2024, Coventry, Reino Unido  
50<sup>th</sup> World Polymer Congress - MACRO2024  
macro2024.org

03 - 05 de julho de 2024, Bordéus, França  
58<sup>th</sup> International Conference on Medicinal Chemistry (RICT 2024)  
rict2024.org

07 - 11 de julho de 2024, Dublin, Irlanda  
9<sup>th</sup> EuChemS Chemistry Congress (ECC9)  
euchems2024.org

10 - 11 de julho de 2024, Mainz, Alemanha  
Curious 2024 - Future Insight Conference  
curiousfutureinsight.org

14 - 19 de julho de 2024, Lyon, França  
18<sup>th</sup> International Congress on Catalysis (ICC)  
icc-lyon2024.fr

15 - 19 de julho de 2024, Pattaya, Tailândia  
27<sup>th</sup> IUPAC International Conference on Chemistry Education (ICCE2024)  
icce2024thailand.com

17 -19 de julho de 2024, Lisboa, Portugal  
16<sup>th</sup> National Physical Chemistry Meeting (16ENQF)  
& 5<sup>th</sup> Computational Chemistry Symposium  
xvienqf.events.chemistry.pt

21 - 26 de julho de 2024, Aveiro, Portugal  
29<sup>th</sup> Congress of the International Society of  
Heterocyclic Chemistry (ISHC 2024)  
ishc-2024.events.chemistry.pt

21 - 30 de julho de 2024, Riade, Arábia Saudita  
International Chemistry  
Olympiad 2024 (IChO 2024)  
icho2024.sa/en/Pages/default.aspx

22 - 25 de julho de 2024, Évora, Portugal  
European Conference on Organised Films (ECOF 18)  
ecof.events.chemistry.pt

24 - 26 de julho de 2024, Lisboa, Portugal  
6<sup>th</sup> International Conference on Green Chemistry &  
Sustainable Engineering (GreenChem-24)  
greenchem-europe.eu

24 - 26 de julho de 2024, Lisboa, Portugal  
7<sup>th</sup> International Congress on Water, Waste and  
Energy Management (WWEM-24)  
wastewater-europe.eu

29 - 31 de julho de 2024, Lisboa, Portugal  
3<sup>rd</sup> International Conference on Materials  
and Nanomaterials (MNs-24)  
nanomaterials-europe.eu

29 - 31 de julho de 2024, Lisboa, Portugal  
3<sup>rd</sup> International Conference on Green Energy and  
Environmental Technology (GEET-24)  
greenenergy-europe.eu

### **agosto de 2024**

11 - 15 de agosto de 2024, Toronto, Canadá  
IWA World Water Congress & Exhibition 2024  
worldwatercongress.org

11 - 16 de agosto de 2024, Toronto, Canadá  
20<sup>th</sup> International Symposium on Novel  
Aromatic Compounds (ISNA-2024)  
isna2024.com

18 - 22 de agosto de 2024, Pequim, China  
26<sup>th</sup> IUPAC International Conference on  
Physical Organic Chemistry  
icpoc26.tsinghua.edu.cn

18 - 22 de agosto de 2024, Denver, EUA  
ACS Fall 2024 National Meeting & Exposition  
acs.org/content/acs/en/meetings/acs-meetings/  
about/future-meetings.html

26 - 30 de agosto de 2024, Milão, Itália  
SCI 2024 - XXVIII National Congress  
sci2024.org

### **setembro de 2024**

01 - 05 de setembro de 2024, Roma, Itália  
28<sup>th</sup> EFMC International Symposium on Medicinal  
Chemistry (EFMC-ISMC 2024)  
efmc-ismc.org

03 - 05 de setembro de 2024, Rüdeshheim, Alemanha  
Beilstein Nanotechnology Symposium 2024 - The  
Next Generation of Nanomedicines  
beilstein-institut.de/en/symposia/nanomedicine

05 - 07 de setembro de 2024, Costa de Caparica,  
Portugal  
16 European Conference on Research in Chemical  
Education (ECRICE 2024)  
ecrice2024.events.chemistry.pt

09 - 11 de setembro de 2024, Regensburg, Alemanha  
ORCHEM 2024  
gdch.app/event/orchem-2024

09 - 12 de setembro de 2024, Évora, Portugal  
XIII Iberoamerican Conference on Phase Equilibria  
and Fluid Properties for Process Design (EQUIFASE  
2024)  
equifase.events.chemistry.pt

10 - 12 de setembro de 2024, Limburgo, Alemanha  
Beilstein Organic Chemistry Symposium 2024 -  
Main-Group Chemistry for Modern Catalysis and  
Synthesis  
beilstein-institut.de/en/  
symposia/main-group-chemistry

10 - 13 de setembro de 2024, Lisboa, Portugal  
VIII Jornadas Ibéricas de Fotoquímica (VIII JIF) e 1.ª  
Conferência Franco-Ibérica de Fotoquímica (1<sup>ª</sup>FICP)  
viiiijif.events.chemistry.pt

16 - 18 de setembro de 2024, Dresden, Alemanha  
Biennial Meeting of the Macromole-  
cular Division of the GDCh  
veranstaltungen.gdch.de/tms/  
frontend/index.cfm?l=11645



Boletim da Sociedade  
Portuguesa de Química

# Química

[www.spq.pt](http://www.spq.pt)

janeiro-março  
Vol. 48 | N.º 172 | 2024



SOCIEDADE  
PORTUGUESA  
DE QUÍMICA