

Boletim da Sociedade  
Portuguesa de Química

5,00 € - Distribuição  
gratuita aos sócios da SPQ

abril - junho  
Vol. 44 | N.º 157 | 2020

# Química





# ÍNDICE

BOLETIM DA SOCIEDADE  
PORTUGUESA DE QUÍMICA

abril - junho  
Vol. 44 | N.º 157 | 2020



**Editorial | 78**

---

**Vice-Presidente | 79**

---

**In Memoriam**

# 80

Francisco Rodríguez-Reinoso

---

**Notícias**

# 82

---

**Livros | 87**

---

**Interação Química**

# 89

João Rocha

---

**Atualidades Científicas | 95**

---

**On Going**

# 99

SUPRASOL - Agregados Supramoleculares para Células Solares Orgânicas Eficientes, Estáveis e Ecológicas | **99**

---

DD4PPI - Descoberta de Fármacos Inibidores de Interações Proteína-Proteína da p53 | **100**

---

**Artigos**

# 101

Bisfosfonatos: Os Compostos Multivalentes da Indústria Farmacêutica | **101**

---

Opicapona - O Primeiro Inibidor da COMT de Terceira Geração | **113**

---

2-Formilporfirina: Plataforma Versátil para a  $\beta$ -Funcionalização do Macrociclo Porfirínico | **120**

---

Criando Diversidade Estrutural a Partir de Biomassa: de Furanos a Ciclopentenonas Complexas | **129**

---

EYCN: European Young Chemists Network | **136**

---

**Ensino**

# 141

Extração e Doseamento da Cafeína em Bebidas Energéticas: A Bebida TOP entre os Adolescentes!

---

**Nas Redes | 147**

---

**Química Entre Nós | 148**

---

**Espaço dos Mais Novos | 151**

---

**Destiques | 153**

---

**Agenda | 155**

---



O ensino à distância, sendo uma realidade conhecida e praticada há alguns anos, foi colocado nas luzes da ribalta por causa da pandemia provocada pelo vírus do momento. A doença COVID-19 entra facilmente em nossas casas, se não provocada pelo próprio vírus, pelos media que repetem *ad nauseum* o nome da enfermidade. Durante o confinamento de março deste ano, verificou-se uma metamorfose no paradigma da metodologia de ensino, passando de, essencialmente, presencial, para um regime dito *online*. O processo traduziu-se, na maior parte dos casos, em reproduzir, à distância, o ensino presencial, através de sessões por videoconferência, muitas vezes desorganizadas pela falta de conhecimento e experiência, por parte de alguns professores, das práticas e tecnologias

de ensino remoto. O papel desempenhado pelos professores nesta odisseia foi, contudo, muito importante e o mérito deve ser reconhecido. O sucesso alcançado deveu-se ao trabalho realizado com os alunos, à resiliência perante a adversidade e ao sentido de entreaajuda da classe que contou com a participação ativa do bem conhecido, e muito *tuga*, gene da improvisação.

No momento em que estas linhas são escritas, nas universidades portuguesas vigora uma espécie de regime de aprendizagem misto, em que uma parte da interação aluno-professor ocorre em sessões à distância (na maior parte dos casos sob a forma de aulas teóricas por videoconferência) e a outra parte através de interação presencial (essencialmente aulas práticas e laboratoriais). É uma aproximação ao ensino em regime de *b-learning* (*blended learning*), embora não estruturado enquanto tal uma vez que os cursos estão concebidos e acreditados para o ensino presencial. O ensino presencial propicia a interação direta entre alunos e com os professores, cria dinâmicas de socialização e permite que os alunos respirem o ambiente académico na sua plenitude, sendo estimulados a participar nos mais variados eventos científicos, mas também lúdicos e culturais. Para o professor é fundamental auscultar o aluno durante as aulas, compreender os humores por detrás das suas expressões faciais, perceber se conseguiu captar a sua atenção e se a mensagem está a ser corretamente transmitida. E se por necessidade ou por imposição política voltarmos a ter as cidades invisíveis, que consequências serão de esperar do ensino exclusivamente à distância? Nos cursos em que a componente experimental é fundamental, nomeadamente na Química, não se estará a impedir os alunos de adquirir a essência das suas competências? Será que no futuro os alunos que passam por estes tempos difíceis terão de carregar o estigma de serem apelidados de geração COVID? Cabe aos professores o papel de conceber e pôr em prática experiências de aprendizagem adequadas para mitigar estas questões. Cabe também aos professores lutar por um regime de avaliação rigoroso e presencial, respeitando as medidas da DGS, para eliminar os erros e os desequilíbrios pedagógicos cometidos com avaliações *online*. Cabe às instituições dotar os meios necessários para que tal aconteça.

Num tempo em que a ciência tem um papel de relevo na sociedade, mas onde ainda vigora muita iliteracia científica (e, nalguns casos, se menosprezam factos científicos em nome de outros desígnios), o ensino-aprendizagem passa também por preparar os jovens para compreender o discurso científico. Convido o leitor à reflexão sobre o tema da comunicação em ciência através da leitura do texto do vice-presidente da SPQ. Neste número, é também prestada uma breve homenagem a um comunicador de ciência, Francisco Rodríguez-Reinoso, que nos deixou...ciência. Deixe-se levar à descoberta de dois projetos em curso e, num momento em que se apela à criatividade na forma de ensinar e comunicar ciência, navegue um pouco pela Química que se divulga nas redes. Descubra o que a Rede Europeia de Químicos Jovens tem para oferecer no domínio da divulgação científica e atividades de desenvolvimento e *networking* para investigadores em início de carreira. Finalmente, e com base na contribuição dos jovens investigadores que publicam artigos neste número, interiorize e testemunhe a qualidade da investigação química que se produz em Portugal.

&gt;

Paulo Mendes

**BOLETIM DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA**

PROPRIEDADE DE SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA

NIPC: 501 139 265

ISSN 0870 – 1180

Registo na ERC n.º 125 525

Depósito Legal n.º 51 420/91

Publicação Trimestral

N.º 157, abril - junho 2020

**REDAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO**

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

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

bspq@uevora.pt • www.spq.pt

**Diretor:** Paulo Mendes

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

**Comissão de Aconselhamento Editorial:**

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

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

Berberan-Santos

**ESTATUTO EDITORIAL**

Disponível em:

www.spq.pt/boletim/estatuto\_editorial

**PUBLICIDADE**

Sociedade Portuguesa de Química

secretariado@spq.pt

**DESIGN GRÁFICO E PAGINAÇÃO**

Rodrigo Nina

www.rodrigonina.com

rodrigo.pnina@gmail.com

Tel.: 964 819 822

**IMPRESSÃO E ACABAMENTO**

Tipografia Lessa

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

4470-343 Maia

+351 229 441 603

geral@tipografialessa.pt

Tiragem: 1.500 exemplares

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

**PUBLICAÇÃO SUBSIDIADA PELA**

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

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

# Comunicar Ciência

por Joaquim  
Luís Faria

Perante a atual crise epidémica, a comunicação científica ganha um particular relevo na sociedade. A palavra ciência vê-se frequentemente introduzida a pretexto para se atingir a atenção do grande público, fruto da dificuldade patente dos líderes em definir um conjunto de ideias simples e básicas que possam ser assimiladas globalmente.

Neste contexto, ressurgiu a questão de perceber qual a contribuição da comunicação de ciência [1]. Principalmente no estabelecer de diálogos acessíveis sobre questões sócio-científicas críticas com um público maioritariamente não especializado. Como podem os peritos e os investigadores contribuir para um discurso público e democrático inteligível, indo para além do seu compromisso individual como cientistas?

Peritos e especialistas são (agora mais que nunca) procurados para dar respostas, comunicar ideias, emitir pareceres e ajudar em decisões difíceis. Alguns são até os mesmos peritos que há pouco tempo eram tratados paternalisticamente, para não dizer meramente tolerados, quando questões de impacto ambiental e saúde pública igualmente críticas dominavam as agendas políticas e sociais. A questão da competência destes especialistas é um tema complexo e apaixonado que oscila entre a sacralização e a demonização, deixando pouco espaço para uma discussão racional e informada [2]. Sobretudo em alturas de crise é necessário estabelecer uma dinâmica de confiança entre cientistas, investigadores, médicos, engenheiros e o público em geral: quando a cada hora, ou mesmo a cada minuto, somos bombardeados por uma quantidade imensa de factos, é necessário saber o que daí é realmente informação, como essa informação transmite conhecimento, e como com base nesse conhecimento podemos tomar melhores decisões para nós, a nossa família, a nossa comunidade, o nosso país.

O nível de intervenção mais fundamental começa obviamente com a preparação dos nossos jovens para assimilar o discurso científico. Essa intervenção tem de começar nas escolas, e ser suportada por ações governamentais e não governamentais. Concursos promovidos por sociedades científicas, como a SPQ, contribuem de forma indelével na atração dos jovens e dos que lhe são próximos para a esfera da comunicação científica

(são exemplo, as Olimpíadas de Química e o ChemRus). Projetos independentes como o WaterCircle [3] foram implementados em escolas secundárias com jovens adolescentes, seguindo uma abordagem de pesquisa participativa, com intervenção na escola e na comunidade, recorrendo a populares ferramentas *online*. Para os professores, as ações de formação da SPQ com uma forte componente de responsabilidade civil (Conhecer a Luz para uma Cidadania Ativa, CCPFC/ACC-104322/19) tentam aproximar o discurso simbólico da química e o léxico da rotina diária (onde termos como catálise e sinergia já contagiaram o discurso popular).

Um nível distinto envolve a comunicação de ciência para empresários, autarcas e políticos. A mensagem científica tenta aqui elencar uma cooperação multilateral, com vista ao bem comum e ao desenvolvimento sustentado. A outro nível, a comunicação científica entre pares está também ela atreita a dificuldades nestes tempos. A escrita científica através das publicações especializadas segue o seu curso lógico numa direção de acesso não discriminado a uma ciência aberta. Para além da escrita existe toda uma atividade de eventos científicos que tem também de se adaptar a uma nova lógica de comunicação. Neste aspeto, a SPQ depende em muito dessa adaptação, pois grande parte da sua atividade passa por essa via.

À parte de veículos de comunicação e níveis de inter-relacionamento, aos jovens investigadores é cada vez mais necessário desenvolverem competências que lhes permitam articular a sua investigação num discurso convincente e acessível a um público não científico. Estabelecer estratégias eficazes de comunicação científica deve fazer parte dos objetivos da sua formação. A comunicação capaz do conhecimento científico é imprescindível para que as populações adotem comportamentos individuais e coletivos de forma consciente. Para os investigadores, poderá no limite permitir influenciar e definir políticas científicas.

[1] S. Mølhagen-Schnöring, *Communicating Science in Covid Times*, HTW Berlin, **2020**, DOI: 10.5281/zenodo.3956336 (acedido 1/11/2020).

[2] T. M. Nichols, *The death of expertise: the campaign against established knowledge and why it matters*, New York, NY: Oxford University Press, **2017**.

[3] R. R. Marques, C. Malafaia, J. L. Faria, I. Menezes, *Environ. Educ. Res.*, **2020**, 26, 1043-1059. DOI: 10.1080/13504622.2020.1776845.



>  
**Joaquim Luís Faria**

Vice-Presidente SPQ. Professor Associado da FEUP. Investigador do LSRE-LCM. Responsável pelo curso Comunicação de Ciência para Audiências Não Especializadas da Unidade de Formação Contínua da FEUP. jlfaria@fe.up.pt  
ORCID.org/0000-0002-6531-3978

# Francisco Rodríguez-Reinoso

(Granada, 1941  
– Alicante, 2020)

>  
José Luís Figueiredo  
jlfig@fe.up.pt



Francisco Rodríguez Reinoso apresentando a sua Lição Plenária durante a 1.ª Reunião do Grupo do Carbono da SPQ, Porto, em 13 de Junho, 2017.

Francisco Rodríguez-Reinoso, Professor Catedrático (Emérito) da Universidade de Alicante, faleceu no dia 25 de Agosto, aos 79 anos de idade.

Conheci o Paco (assim era tratado pelos seus colegas, colaboradores e amigos) no final da década de 1970, quando comecei a participar nas reuniões promovidas pelos grupos de Adsorção filiados na RSEQ (*Real Sociedad Española de Química*), que posteriormente passaram a designar-se por “Reuniões Ibéricas de Adsorção”. Nessa altura ele era Professor Adjunto

da Universidade de Granada, onde tinha obtido a Licenciatura (1964) e o Doutoramento em Ciências Químicas (1967), a que se seguiram (1968-1971) estadias pós-Doutorais em dois grupos de grande prestígio nas áreas da adsorção e dos materiais de carbono, nomeadamente com os Professores Douglas H. Everett (*Bristol University, UK*) e Phillip L. Walker, Jr. (*Pennsylvania State University, USA*). O seu Doutoramento, orientado pelo Professor Juan de Dios López-González, focou a preparação de carvões activados a partir de materiais

lenhocelulósicos, tema que continuou a desenvolver na Universidade de Granada a partir de 1971. Em 1981 foi provido na categoria de Professor Catedrático de Química Inorgânica da recém-criada Universidade de Alicante, onde fundou um grupo de investigação sobre materiais de carbono que rapidamente se tornou uma referência nesta área. Os carvões activados e as suas aplicações em adsorção e catálise mantiveram-se como principal tema de investigação, a que mais tarde se juntaram outros tópicos, como os materiais de carbono para aplicações estruturais com aplicações nas indústrias automóvel e aeroespacial. Em 1985, quando o convidei para leccionar no Curso Avançado (NATO Advanced Study Institute) sobre “Carbon and Coal Gasification” (Alvor, 20-31 de Maio), o Paco tinha já adquirido um estatuto de grande prestígio. O formato dos Cursos Avançados proporcionava amplas oportunidades para que os participantes pudessem estabelecer contactos, e foi assim que neste evento se forjaram muitas amizades e colaborações do Paco com os grupos de investigação que então se procuravam afirmar na FEUP, na FCUL e na FCT-UNL. Colaborações e amizades que se reforçaram na década de 1990, no âmbito de vários projectos e redes temáticas do Programa CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), em que o Paco desempenhou também um papel muito relevante, nomeadamente na promoção de novos grupos de investigação em diversos países Sul-Americanos. Foi durante este período que eu pude apreciar melhor as qualidades humanas do Paco, nomeadamente a sua generosidade, simpatia e fino sentido de humor, pois tive o privilégio de desfrutar da sua companhia nas numerosas ocasiões em que viajámos juntos pela América Latina, e também nos Estados Unidos, para participar nas Conferências Bienais da *American Carbon Society*. Mais recentemente, o Paco deu importante apoio à criação do Grupo do Carbono (GC) no âmbito da SPQ, tendo sido convidado para participar na 1.ª Reunião deste Grupo (Porto, 12 e 13 de Junho de 2017), onde proferiu uma Lição Plenária sobre *The unique versatility of carbon materials*.

Francisco Rodríguez Reinoso foi editor da revista *Carbon* durante duas décadas, membro da IUPAC e da Comissão Internacional sobre Caracterização de Sólidos Porosos (COPS), Fundador e Presidente do Grupo Espanhol do Carbono, e Membro da Academia de Ciências de Granada. Foi distinguido com prémios internacionais de grande prestígio, nomeadamente o *Japan Carbon Award for Life-time Achievement* (2008), atribuído pela Sociedade Japonesa do Carbono, o *SGL George Skakel Memorial Award* (2010), atribuído pela *American Carbon Society*, e a *Ubbelohde Memorial Lecture* (2013), atribuída pelo *British Carbon Group*. Orientou meia centena de Doutoramentos, e deixa uma vasta obra científica, incluindo vários livros, mais

de três centenas e meia de artigos publicados em revistas e oito patentes, que constitui uma referência incontornável no domínio dos materiais de carbono. Mas o seu legado mais emblemático é sem dúvida o Laboratório de Materiais Avançados que criou na Universidade de Alicante, onde os seus colaboradores poderão continuar a desenvolver a ciência e tecnologia dos materiais de carbono, mantendo viva a memória e a visão do seu fundador.

Lamentamos a perda de um cientista de grande mérito e de um querido amigo. Que descanse em paz.



Participantes no 1.º Workshop Iberoamericano sobre Peneiros Moleculares (CYTED), Caracas, Venezuela, 6-8 de Maio, 1991. (FRR está de pé, à esquerda, na 1.ª fila).



Os “Mariachis” do Projecto CYTED – V2. Reunião inaugural na Cidade do México, Março de 1991. (FRR está em segundo plano, à direita).

## Nota Editorial

O Professor José Luís Figueiredo escreve de acordo com a antiga ortografia.



## SPQ Entidade Acreditada para Avaliação e Certificação de Manuais Escolares

A SPQ foi reconhecida como entidade acreditada para avaliação e certificação de manuais escolares de Física e Química do Secundário – Física e Química A dos 10.º e 11.º anos e Física do 12.º ano e Química do 12.º ano de escolaridade.



Este reconhecimento, juntamente com o já existente para as Ciências Físico-Químicas do ensino básico, alarga a intervenção da SPQ a todas as disciplinas da sua área de atuação do 7.º ao 12.º ano de escolaridade.

## Prémio Nobel da Química 2020 Atribuído a Inventoras da Ferramenta de Edição Genética CRISPR

A Academia Real das Ciências da Suécia atribuiu o Prémio Nobel da Química de 2020 à francesa Emmanuelle Charpentier e à norte-americana Jennifer Doudna, distinguindo-as pelo desenvolvimento de um método para a edição do genoma.

Emmanuelle Charpentier, da unidade de Ciência Patogénica do Instituto Max Planck, Alemanha, e Jennifer Doudna, do Instituto de Medicina Howard Hughes, Universidade da Califórnia, Berkeley, desenvolveram a ferramenta CRISPR-Cas9 em 2012, que permite alterar de forma minimamente invasiva, mas com elevada precisão, o ADN de seres vivos e corrigir sequências selecionadas de determinados genes.

CRISPR é um acrónimo para “repetições palindrómicas curtas agrupadas e regularmente interespaçadas” (do inglês *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*). Esta tecnologia, ao permitir fazer mudanças ao ADN no interior das células, pode possibilitar a cura ou a atenuação de doenças de origem genética.



Emmanuelle Charpentier  
© Nobel Media. Ill. Niklas Elmehed



Jennifer A. Doudna  
© Nobel Media. Ill. Niklas Elmehed



A tesoura genética

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

## João Rocha Galardoado com o Prémio Luso-Francês de Química



João Rocha, Professor Catedrático de Química na Universidade de Aveiro e Diretor do Instituto de Materiais de Aveiro-CICECO, foi galardoado com o Prémio Luso-Francês 2020 pelo seu notável trabalho no campo da síntese de sólidos porosos e das suas interfaces por RMN sólido, e pelos fortes laços estabelecidos com os químicos franceses.

O Prémio foi concedido pela segunda vez pela Sociedade Francesa de Química - instituído por esta Sociedade e pela Sociedade Portuguesa de Química. João Rocha junta-se a Armando Pombeiro, Professor Catedrático Jubilado do Instituto Superior Técnico e investigador do Centro de Química Estrutural, primeiro português distinguido com este prémio.

A cerimónia de entrega oficial do prémio terá lugar no congresso da Sociedade Francesa de Química 2021 (SCF21), que decorrerá entre 28 e 30 de junho de 2021, em Nantes, França.

>

**Bruno Machado**

brunofm@fe.up.pt

## Investigadora Elvira Fortunato entre os Vencedores do Prémio Impacto Horizonte 2020

A Comissão Europeia anunciou os vencedores da segunda edição do Prémio Impacto Horizonte 2020, um prémio dedicado a projetos financiados pela UE que criaram impacto social. A comunicação foi efetuada durante os Dias Europeus de Investigação e Inovação que decorreram de um modo totalmente virtual entre 22 e 24 de setembro de 2020.

O projeto INVISIBLE, liderado pela investigadora Elvira Fortunato, permitiu o desenvolvimento e comercialização do primeiro ecrã transparente a partir de materiais ecossustentáveis como o óxido de zinco, um material semiconductor de baixo custo. Esta tecnologia, desenvolvida pelo Centro de Investigação de Materiais (CENIMAT) da FCT/UNL em colaboração com a SAMSUNG, é aplicável a dispositivos como telemóveis, tablets, computadores ou televisores, permitindo obter imagens com maior resolução.

Os restantes projetos vencedores foram:



OCEAN SENTINEL (França), que visa a pesca ilegal e cria um impacto ambiental e político ao preservar as espécies marinhas mais ameaçadas, incluindo albatrozes, tubarões e tartarugas marinhas, protegendo assim o ecossistema marinho.

TRANSKRIBUS (Áustria), que utiliza inteligência artificial para aceder e analisar documentos e

arquivos históricos, contribuindo assim para a preservação do património europeu. A tecnologia é gratuita e acessível a todos.

CARING (França), que produziu o “eco-software” SkyBreathe® para reduzir a pegada de carbono dos aviões, reduzindo o consumo de combustível. A sua tecnologia inovadora analisa milhões de voos todos os anos e identifica as melhores práticas para economizar combustível.

MACH (Alemanha), que concebeu o EXCOR® Active, um dispositivo leve e fácil de transportar, proporcio-

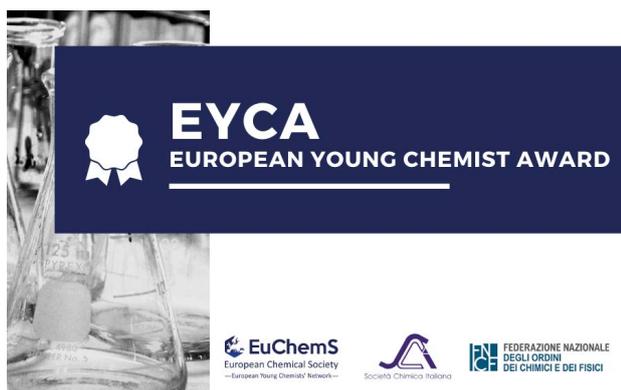
nando mobilidade e independência a crianças com insuficiência cardíaca em estágio terminal enquanto aguardam um transplante cardíaco. A máquina já está no mercado europeu e a beneficiar pequenos pacientes na Alemanha.

Os projetos vencedores foram selecionados de uma lista de 10 finalistas, por um júri independente, e cada um irá receber €10 000.

>

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

## Vencedores do Prémio Europeu para Jovens Químicos (EYCA)



Devido à pandemia COVID-19 e ao adiamento do 8.º Congresso Europeu de Química (EuChemS) de 2020 para 2022, a avaliação final para a atribuição do prémio EYCA 2020 não pôde ser realizada, tendo desta forma decorrido *online*. No dia 26 de agosto, os 12 finalistas apresentaram os seus resultados no e-YN@ECC, um

evento virtual organizado pela Rede Europeia de Químicos Jovens (*European Young Chemists' Network*, EYCN).

Os vencedores do Prémio Europeu para Jovens Químicos foram selecionados ao nível de Investigador em Início de Carreira e ao nível de PhD, em reconhecimento da investigação excecional realizada em vários campos das ciências químicas. Foram atribuídos dois prémios para cada uma destas categorias: Medalha de Ouro e Medalha de Prata.

Ao nível de Investigador em Início de Carreira, a Medalha de Ouro EYCA 2020 foi concedida a Maria Chiara Sportelli (*Consiglio Nazionale delle Ricerche/Istituto di Fotonica e Nanotecnologie – CNR-IFN*, Itália) e a Medalha de Prata a Grégory Chatel (*Université Savoie Mont Blanc*, França). Ao nível de PhD, a Medalha de Ouro foi concedida a Eoin Murray (*T. E. Laboratories*, Irlanda) e a Medalha de Prata a Emilia Paone (*Università di Reggio Calabria*, Itália).

O EYCA 2020 foi patrocinado pela *European Chemical Society* (EuChemS), pela *Italian Chemical Society* (SCI) e pela *Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici* na Itália (FNCF).

>

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

## Portuguese Young Chemists Award – PYCA 2020 – Vencedor e Menções Honrosas

O prémio PYCA 2020 já tem o seu vencedor e menções honrosas! O Grupo de Químicos Jovens (GQJ) da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) registou um total de 11 candidaturas que primaram pela excelência do trabalho desenvolvido durante o doutoramento por parte de jovens químicos, assim como pela qualidade dos seus artigos de divulgação científica.

É com enorme prazer que anunciamos que o vencedor da 6.ª edição do prémio PYCA – PYCA 2020 – foi o Doutor João Medeiros Silva, cuja tese de doutoramento intitulada “Rumo ao estado fisiologicamente relevante com RMN de estado sólido de alta resolução” foi desenvolvida na Universidade de Utrecht, na Holanda. Foram ainda atribuídas duas menções honrosas, uma das quais à Doutora Sara Quintela Realista, que obteve o grau de Doutor pelo Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa com a tese intitulada “Captura e redução de CO<sub>2</sub> utilizando materiais metalo-orgânicos multifuncionais”, e a outra ao Doutor Nuno Miguel Rodrigues Martins, cujo Doutoramento também foi desenvolvido no Instituto Superior Técnico com a tese intitulada “Oxidação catalítica de alcanos e álcoois sob condições suaves”.



Sara Quintela Realista



Nuno Miguel Rodrigues Martins



João Medeiros Silva

Esta 6.ª edição do prémio PYCA foi patrocinada pela revista *Molecules* (ISSN 1420-3049) e pela Editora Gradiva. O GQJ agradece também às quatro personalidades que constituíram o júri desta edição do prémio.

Parabéns a todos os candidatos que participaram no PYCA 2020, especialmente ao vencedor.

Obrigado a todos!



>

**Grupo de Químicos Jovens**

ggj@spq.pt

## ChemRus 2020 – Vencedores e Menções Honrosas

O ChemRus desafiou os alunos do ensino secundário a realizar um vídeo original de uma reação química com destaque para as alterações climáticas. Em 2020, apesar de todas as restrições impostas pela pandemia da COVID-19, a 9.ª edição do concurso contou com 16 vídeos originais de equipas de escolas de todo o país. O nível competitivo dos vídeos apresentados, quer ao nível científico, quer ao nível das artes gráficas, presentearam-nos com uma decisão difícil. Assim, o Júri selecionou dois vencedores, sendo estes:



- “**From plastic to gas**” da equipa constituída pelo João Fanha, Diogo Rosado, Gonçalo Silva e pela professora Laura Charneca da Escola Secundária Gabriel Pereira.

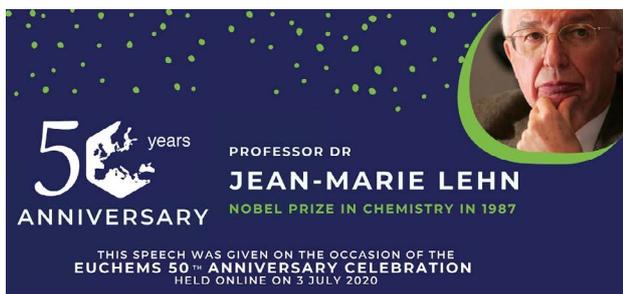
- “**O poder da eletrofloculação**” da equipa constituída pela Joana Oliveira, João Badalo, Mariana Carvalho e pela professora Laura Charneca da Escola Secundária Gabriel Pereira.

Foram também atribuídas Menções Honrosas a:

- **“Alto-forno numa cabeça de fósforo”** da equipa constituída pela Alexandra Correia, Ana Beatriz Tomé, Adam Lomas e pela professora Anabela Estudante da Escola Secundária João de Deus.
- **“Combustão incompleta do butano”** da equipa constituída pela Beatriz Fernandes, Diogo Vitorino, Fernanda Gomes e pelo professor Sílvio Rosa da Ponte da Escola Secundária João de Deus.
- **“Chuvas Ácidas”** da equipa constituída pela Margarida Gomes, Pedro Jorge, Rafaela Clímaco e pela professora Laura Charneca da Escola Secundária Gabriel Pereira.

A Escola do grupo vencedor é premiada com um cabaz de material de laboratório e os elementos do grupo, bem como o professor responsável, serão premiados com um prémio de participação, a título pessoal, com o apoio do Centro Ciência Viva de Bragança e da Gradiva. Visite o canal YouTube do GQJ (jovensquimicos) e conheça todos os vídeos. Parabéns a todos os participantes!

>  
**Grupo de Químicos Jovens**  
 gqj@spq.pt



## EuChemS no YouTube: Discurso de dois Prémios Nobel da Química

A 3 de julho de 2020, na celebração dos 50 anos desde a fundação das Sociedades Europeias de Química, a EuChemS teve a honra de receber não um, mas dois vencedores do Prémio Nobel de Química: o Professor Jean-Marie Lehn e o Professor Ben Feringa.

Ambos fizeram discursos memoráveis, que agora estão disponíveis no canal EuChemS do YouTube. Visite e inscreva-se para ver estes e outros vídeos que serão em breve disponibilizados!

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

## Pré-Publicação de Manuscritos Aceites no “Química”

O “Química”, Boletim da SPQ, já possui um sistema de pré-publicação *online* dos manuscritos aceites. Espera-se, desta forma, ir ao encontro da expectativa dos autores verem o seu trabalho publicado o mais rapidamente possível através da diminuição significativa do tempo entre a submissão dos manuscritos e a sua pré-publicação. É objetivo da equipa editorial que entre a submissão dos manuscritos e a sua eventual aceitação e

pré-publicação não decorram mais de seis semanas. Fica desde já o convite para ir acompanhando a atualização da página no endereço [spq.pt/boletim/manuscritos-aceites](http://spq.pt/boletim/manuscritos-aceites).

Refira-se, ainda, que a submissão de manuscritos passou a ser efetuada através de uma plataforma criada para o efeito, que pode ser acedida através do menu Normas de Colaboração e Instruções para os Autores, disponível em [spq.pt/boletim/instrucoes\\_autores](http://spq.pt/boletim/instrucoes_autores).

Aguardamos pelo vosso contributo. Publique e viaje periodicamente pelos caminhos do(a) “Química”!

>  
**Paulo Mendes**  
 bspq@uevora.pt

# Anatomia das Moléculas

## Sobre o Livro

Somos feitos de moléculas e precisamos de moléculas para tudo o que fazemos, até para pensar e dormir - elas estão em nós e em tudo à nossa volta. A linguagem molecular é hoje comum a muitos domínios do conhecimento, e o seu estudo já não é território exclusivo da química. Anatomia das Moléculas introduz-nos aos conceitos necessários para entendermos a relação entre as estruturas, as propriedades e as transformações das moléculas.

Este livro conta uma história que começa com os átomos e a explicação de como estes produzem moléculas com uma grande diversidade de estruturas. Prossegue com o porquê de ser a estrutura molecular de cada substância determinante para as suas propriedades - para ser um líquido, um sólido ou um gás, para ser estável ou instável. Finalmente, aborda a reatividade das moléculas - por que reagem, ou não, umas com as outras e com que velocidade o fazem.

Nesta obra, os conceitos são apresentados e discutidos de forma simples e concisa, acessível ao não-iniciado, mas sem esquecer o rigor e estimulando o leitor a ir mais longe. Um livro essencial que, guiando-nos pela anatomia das moléculas, nos dá um olhar novo sobre o que se passa connosco e à nossa volta, todos os dias.



> J. A. Martinho Simões



Imprensa da Universidade de Lisboa  
ISBN: 978-989-8928-27-6

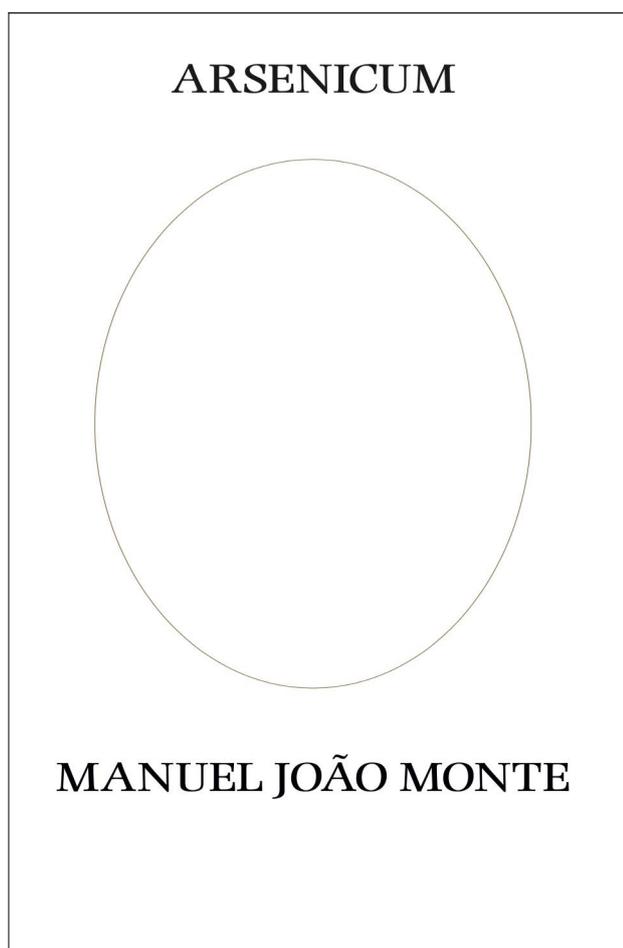
## Sobre o Autor

José Martinho Simões é Professor Catedrático aposentado da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. Os seus interesses científicos situam-se na área da energética molecular. Obteve o doutoramento em Engenharia Química no Instituto Superior Técnico, em 1981, e realizou um pós-doutoramento no *California Institute of Technology*, EUA (1982-83). Em 1988-89, foi *visiting research officer* no *National Research Council of Canada* e, em 1996-97, foi *guest researcher* no *National Institute of Standards and Technology*, EUA. Foi secretário-geral e presidente da Sociedade Portuguesa de Química. Foi diretor do Instituto de Tecnologia Química e Biológica (ITQB) da Universidade Nova de Lisboa (2008-11) e diretor da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (2014-18). Recebeu o Prémio Ferreira da Silva da Sociedade Portuguesa de Química em 2006.

# Arsenicum

## Sobre o Livro

Após o emblemático *O Bairro da Tabela Periódica Periódica*, peça bandeira das celebrações de 2019 do Ano Internacional da Tabela Periódica, Manuel João Monte volta agora numa peça dedicada a um dos apartamentos do condomínio do bairro que nos apresentou em 2019.



U. Porto Press  
ISBN: 978-989-746-260-3



>  
Manuel João Monte

**“Manuel João Monte já nos tinha deliciado com uma excelente e divertida peça de teatro, *O Bairro da Tabela Periódica*, em que a Tabela Periódica aparece como um condomínio de apartamentos ocupados pelos diversos elementos químicos e onde não falta sequer uma referência a esse conflito de género hoje tão na moda com o “me too”. E, voltando a escrever sobre a Quoisia, propõe agora uma nova peça teatral em que começa a entrar num dos apartamentos do condomínio, ocupado pelo Arsénio que, conjuntamente com o Mercúrio, o Chumbo, o Antimónio e o Tálho foi largamente utilizado como veneno, tendo assumido proporções de quase epidemia devido às dificuldades, então ainda não resolvidas, da sua deteção eficaz. Confesso que me diverti e espero que essa seja a sensação de todos quantos lerem este texto de João Monte ou assistam a uma representação da nova peça”.**

Alberto Amaral

## Sobre o Autor

Manuel João Monte é Professor Associado Jubilado do Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. É membro integrado do grupo de investigação em Termodinâmica Molecular e Supramolecular do Centro de Investigação em Química da UP (CIQUP), tendo publicado mais de 100 artigos em revistas científicas internacionais. Traduziu para português as peças de “Ciência-no-Teatro” *Oxigénio* de Carl Djerassi e Roald Hoffmann e *Falácia* de Carl Djerassi, editadas pela U. Porto Press e levadas à cena, respetivamente, em 2006 e 2011, pela companhia Seiva Trupe, no Teatro do Campo Alegre. Publicou, em 2019, na coleção *Fora de Série* da U. Porto Press, *O Bairro da Tabela Periódica* também patrocinado pela SPQ.

# João Rocha

## Prémio Luso-Francês 2020



Conforme noticiado na página 83, João Rocha, Professor Catedrático de Química na Universidade de Aveiro, e Diretor do Instituto de Materiais de Aveiro-CICECO, foi galardoado com o Prémio Luso-Francês (*Prix Franco-Portugais*) 2020 pelo seu notável trabalho no campo da síntese de sólidos porosos e das suas interfaces por RMN sólido, e pelos fortes laços estabelecidos com os químicos franceses. Esta Interação Química vem no seguimento da atribuição deste prémio, e visa também viajar um pouco pelo percurso académico e científico do laureado.

&gt;

Interação Química com

**Maria José Lourenço**

mjllourenco@ciencias.ulisboa.pt

### **Parabéns pela obtenção do Prémio Luso-Francês 2020. Como recebeu a notícia deste prémio?**

Foi, obviamente, um grande prazer receber um prémio de carreira, como este, em particular por ser atribuído pela *Société Chimique de France*, uma das sociedades científicas mais importantes a nível mundial.

### **Estava à espera de ser distinguido com este prémio? Porquê?**

Tendo sido instituído um prémio Luso-Francês de Química, ocorreu-me que poderia vir a ser um dos laureados. Mantenho, há uns 25 anos, colaboração ativa com vários grupos franceses, que resultou em mais de meia centena de artigos publicados em conjunto (uns 10% da minha produção total) e em cinco teses de doutoramento em co-tutela. Por outro lado, tenho coordenado e participado em inúmeros painéis de avaliação de programas e projetos científicos, laboratórios, investigadores, etc., franceses, e na organização de eventos científicos (como o 47<sup>th</sup> IUPAC *World Chemistry Congress*, Paris 2019).

### **De que forma encarou a distinção feita ao seu trabalho pela SCF? Como surgiu a relação com os franceses? A que grupo(s) nos referimos?**

Evidentemente, este tipo de distinção premeia o trabalho desenvolvido em Aveiro pelo meu grupo desde 1992, nomeadamente os 30 alunos de doutoramento e 43 pós-doutorados. A minha interação com colegas franceses ocorreu de forma natural. Curiosamente, a minha formação ao nível do doutoramento foi feita em Inglaterra (Cambridge), e sempre tive grande afinidade intelectual e pessoal com os investigadores deste país. No entanto, a química dos sólidos nanoporosos e a RMN de sólidos têm em França uma expressão muito

importante, e daí a minha aproximação progressiva e, diria, inevitável a estas comunidades científicas. Sem querer ser exaustivo, tenho colaborado com grupos em Bordeaux, Caen, Lille, Lyon, Mulhouse, Paris, Orléans, Strasbourg e Toulouse.

### **De que modo este reconhecimento contribui para o desenvolvimento do seu trabalho?**

Um prémio com este prestígio dá, claro está, mais alguma visibilidade à carreira de um químico, em particular junto da comunidade francesa.

### **Gostaria de pedir que caracterizasse o seu percurso académico e científico. Há algum momento/passagem que gostaria de destacar nos seus trabalhos? Qual?**

Licenciei-me na Universidade de Aveiro em 1985 em Física e Química (via Ensino), portanto fui treinado para ser professor do Ensino Secundário. Apesar de não ter tido atividade docente nos últimos anos, por a direção do Laboratório Associado CICECO-Instituto de Materiais de Aveiro me ocupar demasiado tempo, gosto imenso de ensinar (talvez porque me considero um contador de histórias). Em resposta a uma provocação do Prof. Júlio Pedrosa, em 1988 fui de malas aviadas para Cambridge para me doutorar em RMN de sólidos, tendo terminado 2 anos depois e ficado mais um ano em pós-doutoramento. De regresso ao Departamento de Química da Universidade de Aveiro, tive a “sorte de ganhar” em 1993 um projeto europeu milionário (a que se seguiram vários outros), que me permitiu manter o espectrómetro de RMN de sólidos adquirido com fundos do programa CIÊNCIA, e começar um grupo de investigação bem equipado e recheado de alunos de doutoramento motivados. Se quiser reduzir a minha carreira a dois momentos fundadores (para além do doutoramento) identifico os seguintes. Em primeiro lugar, a publicação de um artigo na *Nature*, em 1994, em colaboração com os meus amigos Michael Anderson da Universidade de Manchester, e Osamu Terasaki da Universidade de Tohoku, e com o meu primeiro aluno de doutoramento Artur Ferreira, intitulado “Structure of the microporous titanosilicate ETS-10”. Este material nanoporoso tem propriedades de adsorção e separação de gases, permuta iónica, e catálise, excecionais. No entanto, a resolução da sua estrutura cristalina revelou-se um *tour de force* ou, dito de outra forma, um monumental quebra-cabeças, pelo facto de se tratar de um material microcristalino (“pó”) muito desordenado. A forma pioneira como resolvemos este problema, combinando difração de raios-X de pós, microscopia eletrónica de transmissão, RMN de sólidos e modelação molecular, tornou-se num verdadeiro caso de estudo de química do estado sólido (o artigo continua a receber mais de uma dúzia de citações por

ano, um quarto de século depois). Este trabalho pôs Aveiro no mapa-múndi dos materiais nanoporosos e deu início ao que, provavelmente, foi uma das décadas mais criativas da minha vida científica. O segundo momento fundador, que gostaria de relevar, foi a criação em 2002 do Laboratório Associado CICECO. A Universidade tinha, então, vários grupos com interesses no domínio da ciência e engenharia de materiais, que se encontravam dispersos e isolados nos departamentos de química, física, e engenharia cerâmica e do vidro. Aproveitando a abertura de candidaturas ao estatuto de Laboratório Associado promovida pelo Prof. Mariano Gago, liderei um pequeno grupo, que viria a apresentar uma candidatura vencedora (algo que muitos não esperavam, vindo do pessoal das beiras...). Nos anos seguintes, sob a minha direção, o CICECO afirmou uma ética comum e um *ethos* próprio, cultivando a diversidade cultural e a liberdade intelectual, crescendo das cerca de 200 pessoas iniciais para as quase 500 atuais, tornando-se no maior e mais bem avaliado (FCT) laboratório nacional no domínio da ciência e engenharia de materiais, com visibilidade europeia. Números do início de 2020 atestam-no bem, por exemplo: 6448 artigos publicados (20% dos quais em revistas do topo 10%), 153802 citações, índice *h* 134, 170 patentes depositadas, 8 bolsas do *European Research Council*, 20% do financiamento proveniente de projetos com empresas nacionais e internacionais.

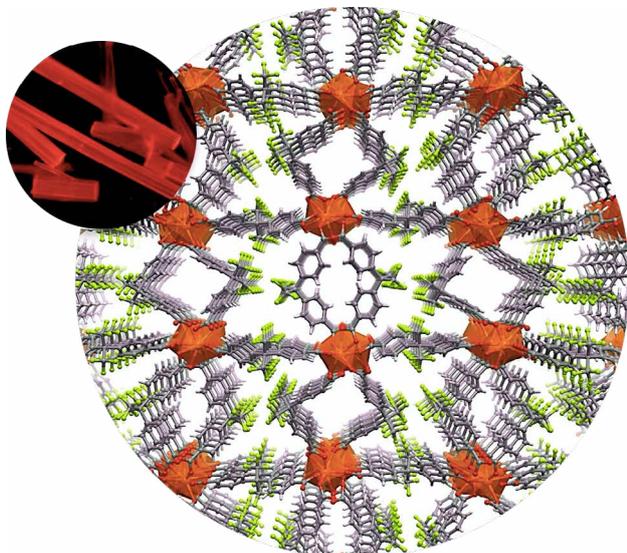
### **Que técnicas e métodos de trabalho foram utilizados?**

Ao longo da minha carreira científica tenho usado uma grande panóplia de técnicas e métodos pertinentes ao estudo de sólidos. De forma breve, a maior parte dos materiais, em particular os silicatos, são preparados através de síntese hidrotérmica. A RMN de sólidos e a difração de raios-X de pós são as principais técnicas de caracterização estrutural que uso. O meu grupo deu até vários contributos fundamentais para o desenvolvimento da espectroscopia de RMN de sólidos. Não devo esquecer, ainda, a importância do trabalho de química computacional que acompanha a investigação empírica, feito em colaboração com vários colegas da Universidade de Aveiro.

### **Para além das inúmeras e apelativas funcionalidades exibidas pelos nanomateriais, é nas propriedades que estes materiais podem oferecer que concentra a sua atenção. Que propriedades está mais interessado em explorar? Que descobertas/avanços científicos gostaria de anunciar num prazo de 5-10 anos?**

No passado, investiguei em detalhe as propriedades de adsorção e separação de gases, permuta iónica e

catálise dos novos materiais nanoporosos preparados no grupo. Nos últimos anos, tenho-me interessado, em particular, pelas propriedades de emissão de luz (luminescência) de materiais contendo iões de metais lantanídeos. O estudo deste leque de propriedades requer métodos especializados. Interessam-me, cada vez mais, sistemas multifuncionais como, por exemplo, um material ferroelétrico híbrido orgânico-inorgânico foto-responsivo (*i.e.*, que sofre uma modificação estrutural reversível quando iluminado com luz apropriada), que publiquei em setembro de 2020 no *JACS*. Este trabalho é um passo importante no sentido do desenvolvimento de memórias ferroelétricas de múltiplos estados, interruptores óticos e outros dispositivos para optoeletrónica. Por outro lado, a conjugação de nanoporosidade e propriedades de emissão de luz permite pensar em sensores sofisticados, por exemplo, de gases. Em colaboração com o meu colega da Universidade de Aveiro, Luís Carlos, e muito por mérito dele, temos investigado aspetos fundamentais da estrutura da água, uma substância absolutamente fascinante. Creio poder dar, ainda, uma contribuição relevante no que concerne à aplicação prática dos materiais nanoporosos, surpreendentemente talvez na área alimentar.



■ Estrutura cristalina da rede metalo-orgânica ITQMOF-2 construída a partir do ligando ácido 4,4'-(hexafluoroisopropilideno)dibenzóico e de  $\text{Eu}^{3+}$  (O-vermelho, C-cinza, F-verde, H- branco, Eu-laranja). Os cristais deste material (largura ca. 50  $\mu\text{m}$ ) luminescem quando iluminados com luz ultravioleta [B. V. Harbuzaru, A. Corma, F. Rey, P. Atienzar, J. L. Jordá, H. García, D. Ananias, L. D. Carlos, J. Rocha, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 1080-1083. DOI: 10.1002/anie.200704702].

**Quais os aspetos mais relevantes em termos científicos e benéficos para a sociedade que a investigação nesta área pode trazer? Fale-nos do Lokelma.**

### Quantas pessoas em todo o mundo poderão beneficiar com este produto?

Para ser sincero, a minha atividade de investigação foi durante muito tempo exclusivamente motivada pela curiosidade e pela adrenalina da descoberta. Os materiais nanoporosos encontram muitas aplicações no mundo real, tendo um considerável impacto societal. Por exemplo, os catalisadores heterogéneos mais importantes, os chamados zeólitos, são nanoporosos (todas as gotas de gasolina passam algures por um zeólito). Estes também apresentam notáveis propriedades de troca iónica, de que se tira partido em detergentes (para amaciar a água), e de adsorção e separação de gases, para um sem número de aplicações. Com o tempo, percebi que também poderia contribuir, ainda que um pouco, para um mundo mais sustentável e para o bem-estar das pessoas. E as melhores novidades vieram de um sólido em que quase ninguém apostaria, um silicato de zircónio com nanoporos tão estreitos que tem muito pouco interesse para catálise ou adsorção. Este material desenvolvido no meu grupo, que também resolveu a sua estrutura, encontrou (numa forma um pouco modificada) uma aplicação muito importante e inesperada como medicamento, já colocado no mercado pela AstraZeneca sob o nome de Lokelma, para tratamento da hipercalemia, o excesso de potássio no sangue. Basta engolir 5 gramas de um pó branco que, ao percorrer o trato gastrointestinal, absorve, como uma esponja, os iões potássio, sendo o material posteriormente excretado nas fezes. Muitas pessoas com doença renal crónica, mesmo em hemodiálise, sofrem de hipercalemia, assim como outros pacientes com certos problemas cardíacos. Segundo uma estimativa recente, publicada na página da AstraZeneca ([astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/lokelma-recommended-for-approval-in-eu-for-patients-with-hyperkalaemia-on-stable-haemodialysis.html](https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/lokelma-recommended-for-approval-in-eu-for-patients-with-hyperkalaemia-on-stable-haemodialysis.html)), a hipercalemia poderá vir a afetar uns 800 milhões de pessoas no mundo. Tive o prazer de poder trabalhar com a empresa ZSPharma (posteriormente vendida à AstraZeneca), que desenvolveu este fármaco. Uma história fascinante que, infelizmente, não posso ainda contar, por estar a coberto do segredo profissional.

### Que importância teve a sua experiência em Inglaterra na definição e desenvolvimento do seu percurso científico?

A minha estadia no Departamento de Química da Universidade de Cambridge para fazer o doutoramento e, depois, um pós-doutoramento, foi absolutamente crucial. Pôs-me em rota de colisão intelectual com algumas das mentes mais brilhantes que conheci, abriu-me a cabeça, deu-me confiança em mim mesmo e nas minhas ideias. Deixou-me uma paixão

permanente pela Ciência, e mostrou-me que a clássica separação entre disciplinas (química, física, biologia, geologia...) não faz sentido, é improdutiva e inibidora da criatividade. Abriu-me a porta de bibliotecas mágicas, fez-me descobrir literatura que desconhecia, música que não tinha ouvido, formas de arte que não imaginava. Muito disto pela mão do muito excêntrico, e hoje grande amigo, orientador de doutoramento Jacek Klinowski, com doutoramentos em química e em matemática, cinéfilo militante, que fez parte de júris internacionais e escreveu dois livros sobre cinema, num total de quase 2000 páginas.

**Ao regressar a Portugal, que diferenças encontrou nas condições oferecidas, comparando com as que teve durante o período que passou em Inglaterra?**

Não vale a pena comparar o que era, então, incomparável. O que importa é que tive imensa sorte. Quando regresssei ao Departamento de Química da Universidade de Aveiro beneficieei do programa CIÊNCIA que permitiu equipar a sério várias universidades portuguesas. Em 1992, Aveiro adquiriu um espectrómetro de RMN de sólidos *state-of-the-art* (entre muitos outros equipamentos), enquanto que o projeto europeu que ganhei em 1993 permitiu colmatar outras limitações técnicas. Evidentemente, fez-me muita falta a cultura e o ambiente científico de Cambridge. Mas meti mãos à obra e tratei de tentar recriá-la em Aveiro, guardadas as devidas diferenças, porventura com algum sucesso. E mantive e alarguei a minha rede de contactos científicos, de forma a não ficar isolado.

**Fale-nos da sua experiência como diretor do CICECO. Quantas pessoas constituem atualmente o seu grupo? Quais têm sido os principais desafios? Como caracteriza o acesso ao financiamento na área que escolheu para desenvolver a sua investigação?**

Sonhar e criar de raiz em menos de uma geração, num canto salgado de um pequeno país com pouca tradição científica, um instituto da dimensão do CICECO e elevá-lo ao nível das instituições congéneres europeias foi um enorme desafio, certamente o maior e mais feliz da minha vida científica. Mas é preciso deixar o palco na altura certa, sob pena de estragar a peça. É, pois, tempo de outros continuarem a obra, deixarei a direção do CICECO em 2021. Atualmente, o meu grupo de investigação conta com 3 pós-doutorados e 6 alunos de doutoramento. No entanto, se alargar este núcleo a outros colaboradores muito próximos (entre os quais destaco o Prof. Luís Carlos, e os Doutores Filipe Paz e Luís Mafra) facilmente chego às duas dezenas de pessoas. Alargando ainda um pouco mais,

“  
**A imprevisibilidade, mais do que o montante, do financiamento da Ciência em Portugal, no entanto, impediu-me de desenvolver alguns projetos de maior fôlego, cujo impacto poderia ter sido muito grande.**

tenho uma interação profícua com várias dezenas de investigadores. O desafio principal tem sido criar condições físicas e culturais para que o rigor intelectual, a criatividade e a paixão pela Ciência possam florescer, principalmente entre os mais jovens. Durante a última década do século XX, a minha investigação foi financiada quase em exclusivo por projetos europeus. Depois, as fontes diversificaram-se, para além daqueles fundos, FCT, empresas, etc. Não tendo acesso às verbas gargantuescas com que contam alguns dos meus colegas europeus, não posso, contudo, queixar-me. Não terá sido por falta de dinheiro que não fiz melhor. A imprevisibilidade, mais do que o montante, do financiamento da Ciência em Portugal, no entanto, impediu-me de desenvolver alguns projetos de maior fôlego, cujo impacto poderia ter sido muito grande.

**Que mensagem gostaria de deixar aos jovens investigadores portugueses que estão a realizar os seus trabalhos de doutoramento e ambicionam prosseguir uma carreira de investigação de alto nível? Como vê o futuro destes jovens investigadores?**

Os jovens investigadores enfrentam hoje grandes dificuldades para desenvolver as suas carreiras e alcançarem notoriedade internacional. A competição é (meço as palavras) desumana, principalmente porque o número de investigadores é muito grande e os recursos disponíveis nas potências científicas emergentes, como a China, Coreia, Singapura, são muitíssimo mais significativos do que os que dispomos em Portugal (e cada vez mais também na Europa). Creio que apenas quem tem real paixão pela Ciência, e está disposto a pagar um preço pessoal considerável,

poderá ambicionar ter um lugar ao Sol. Os jovens devem identificar problemas (fundamentais ou aplicados) importantes e procurar soluções inovadoras, fora da manada, e não se contentando com o sucesso rápido. Tendo dito isto, a Ciência não se faz, nem nunca se fez, apenas com “investigadores de alto nível”, muitos outros são precisos. Apesar das dificuldades, creio que há hoje condições em Portugal para enveredar por uma carreira de investigação. A título de exemplo, o CICECO tem cerca de três dezenas de investigadores com contrato permanente, ou semelhante, alguns dos quais excecionais.

**O que considera que pode mudar tendo em conta o período conturbado que o país atravessa? Que planos tem para curto/médio prazo? O que ambiciona fazer futuramente? Que etapa profissional pretende alcançar?**

O País enfrentou no passado recente uma crise financeira considerável e a investigação sobreviveu (e, em certos casos, até floresceu). A crise que a pandemia trouxe também será ultrapassada. Preocupa-me a tendência crescente dos países para o isolamento, para a falta de cooperação, e para o imediatismo. A força da Ciência reside nas redes de pensamento, que se estendem no tempo e no espaço. Quando deixar, em 2021, a direção do CICECO voltarei a ser docente e investigador, a paixão por contar histórias e por espreitar o desconhecido é ainda muito forte. Provavelmente, não limitarei a minha atividade a Portugal. Um projeto fundamental é a criação em Aveiro de um grande centro europeu de RMN, que irei dirigir. Para tal, em breve começará a ser contruído um edifício adjacente ao Departamento de Química, que albergará os nossos seis espectrómetros, incluindo um dos poucos equipamentos de DNP (*Dynamic Nuclear Polarization*) na Europa. Concorremos já a um programa para financiar a constituição de uma rede europeia de centros de RMN de sólidos, que permitirá receber cientistas e alunos em Aveiro, e estou convicto que dentro de 5 anos teremos uma visibilidade mundial nesta área.

**Nos seus textos recorre à designação “croché molecular”. Croché, do francês *crochet* que significa ganchinho devido à forma da agulha utilizada para a produção de trabalhos manuais com uma linha. Esta designação tem inspiração nos trabalhos com os colegas franceses? Na sua investigação “quem” pode ser a agulha e “quem” será a linha?**

A síntese dos materiais nanoporosos, por exemplo os silicatos, é, na sua essência, uma forma de croché

molecular em que os átomos de silício são malhas que se entrelaçam com quatro outras malhas, os átomos de oxigénio, enquanto as malhas de um metal (como o zircónio) se entrelaçam com seis malhas de oxigénio, todos formando em conjunto um cordão. Estes juntam-se e justapõem-se, originando um naperão perfurado. A ideia de croché vem do meu baú de memórias, da beleza dos gestos e das mãos da minha avó Balbina, sentada no pátio esgrimindo as agulhas. Estas, são a imaginação do químico, as linhas, a matéria que este molda, qual oleiro.

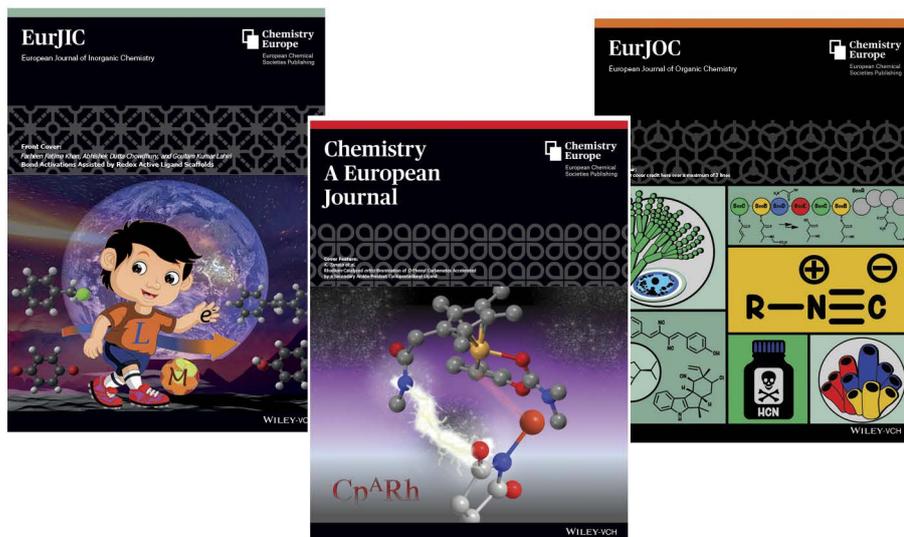
**Para além do trabalho de investigação, está também envolvido noutras vertentes. Gostaria de referir-se sumariamente a essas atividades e a satisfação pessoal que retira de cada uma delas?**

O trabalho que mais prazer me dá é a orientação científica de jovens, ao nível do doutoramento (ou mesmo antes), pós-doutoramento, ou no início das suas carreiras como investigadores ou professores. A minha restante atividade profissional estende-se por vários domínios. A gestão científica e executiva do CICECO, assim como alguns cargos que ocupo por inerência na Universidade de Aveiro, levam quase a metade do meu tempo. De resto, desenvolvo uma considerável atividade de avaliação de institutos, pessoas, projetos, artigos, etc., frequentemente no estrangeiro. Gosto muito de comunicar Ciência, quer seja em congressos quer seja junto do público, em particular dos jovens. Os meus tempos livres são ocupados com, porventura, demasiadas atividades. Sou um fanático do exercício diário, em particular de karaté, que pratico quase religiosamente. Sou apaixonado pela natureza e pela vida ao ar livre, conheço e já vi a maior parte dos animais dos nossos campos, florestas, rios e mar; em particular, tenho uma admiração incontida por águias e outras aves de rapina. Acompanho esta paixão por outra, a fotografia de natureza. Quando não tenho tempo para aquelas incursões naturais, posso ser encontrado no jardim, que desenhei e construí ao longo de mais de vinte anos, e cujas plantas inspeciono, uma a uma, todas as semanas. Ou a ver o mar, tão perto de casa. De resto, procuro encontrar algum tempo para ler, escrever alguma coisa (que, quem sabe, publicarei um dia), ir ao cinema e ouvir música, de preferência ópera. Atualmente já não encontro tempo para cantar num coro, fica para mais tarde.

**Esta interação terminou. Muito obrigada pelo tempo disponibilizado e uma vez mais parabéns pelo Prémio Luso-Francês 2020.**

# Change is here

ChemPubSoc Europe has transformed into Chemistry Europe.



## Our mission is

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

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

## Chemistry Europe

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

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

Batteries & Supercaps

ChemBioChem

ChemCatChem

ChemElectroChem

ChemistryOpen

Chemistry-Methods

ChemistrySelect

ChemMedChem

ChemPhotoChem

ChemPhysChem

ChemPlusChem

ChemSusChem

ChemSystemsChem



**Chemistry  
Europe**

European Chemical  
Societies Publishing

published in partnership with

**WILEY-VCH**

# A Pele Eletrónica Pode Sentir o Toque, a Dor e o Calor

A pele humana é o maior órgão sensorial. Consiste num conjunto de sensores complexos (somatossensores) que reconhecem rapidamente os estímulos e enviam sinais ao sistema nervoso central para, possivelmente, desencadear uma resposta motora. Reproduzir isto artificialmente é complexo. Não existe somatossensor que responda a estímulos reais de dor.

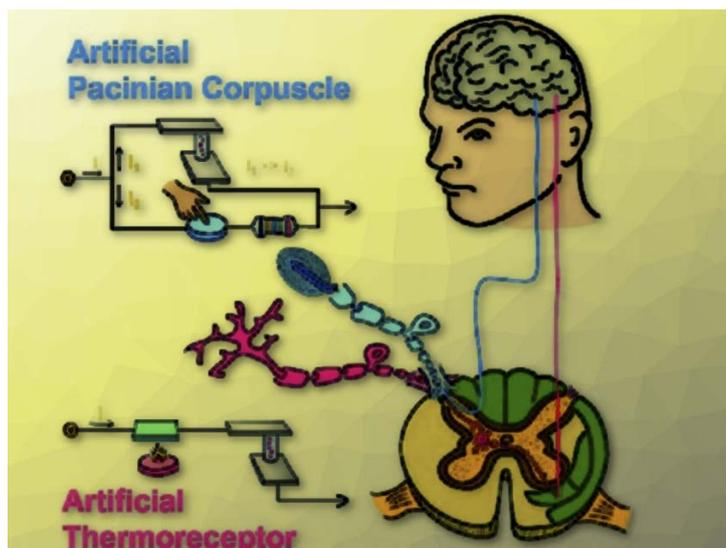
Md. Ataur Rahman, Madhu Bhaskaran e Sharath Sriram, da Universidade RMIT (Melbourne, Austrália), e colaboradores, criaram três recetores de pele artificiais usando sistemas eletrónicos integrados que imitam a resposta de *feedback* dos somatossensores. Os investigadores desenvolveram uma pele artificial eletrónica que reage à dor, ao calor e à pressão, tal como a pele real. O dispositivo pode reagir a sensações dolorosas à mesma velocidade com que os sinais nervosos chegam ao cérebro.

Estes investigadores combinaram três tecnologias que tinham desenvolvido e patenteado anteriormente:

- Eletrónica extensível: combinação de óxidos com silício biocompatível para formar materiais eletrónicos transparentes, inquebráveis e vestíveis tão finos quanto um adesivo (*um sensor de pressão de ouro sobre elastómero elástico - polidimetilsiloxano, PDMS*);

- Revestimentos reativos à temperatura: revestimentos auto-modificados, mil vezes mais finos que um cabelo humano, baseados num material que se transforma em resposta ao calor (*um "disparador" de temperatura baseado num óxido de mudança de fase - óxido de vanádio, VO<sub>2</sub>*);

- Memória mimetizadora do cérebro: células de memória eletrónicas que mimetizam o modo como o cérebro usa a memória de longo prazo para recordar e reter informações anteriores (*um memoristor de tomada de decisão baseado em titanato de estrôncio deficiente em oxigénio - SrTiO<sub>3-x</sub>, STO*).



Crédito - Chemistry Views

O protótipo do sensor de pressão combina materiais eletrónicos extensíveis e células de memória de longo prazo, o sensor de calor reúne revestimentos reativos à temperatura e memória e o sensor de dor integra as três tecnologias. De acordo com os investigadores, a pele artificial pode distinguir entre um toque suave num alfinete com o dedo ou picar-se acidentalmente com ele e assume que esta é uma distinção crítica que nunca foi alcançada antes eletronicamente.

>

**Ana Paula Esteves**

aesteves@quimica.uminho.pt

## Fontes

Electronic Skin Can Sense Touch, Pain, and Heat, [chemistryviews.org/details/news/11263228/Electronic\\_Skin\\_Can\\_Sense\\_Touch\\_Pain\\_and\\_Heat](https://chemistryviews.org/details/news/11263228/Electronic_Skin_Can_Sense_Touch_Pain_and_Heat) (acedido em 03/09/2020).

Md. A. Rahman, S. Walia, S. Naznee, M. Taha, S. Nirantar, F. Rahman, M. Bhaskaran, S. Sriram, *Adv. Intell. Syst.* **2020**, 2000094. DOI: 10.1002/aisy.202000094.

## Tijolos que Armazenam Energia

O tijolo é um material de construção universal, produzido por tecnologia milenar, que ao longo da história raramente serviu para qualquer outro fim. O material consiste principalmente de sílica ( $\text{SiO}_2$ ), alumina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) e hematite ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ). O teor em ferro e a estrutura porosa possibilitam a conversão de tijolos em materiais de eletrodo eficientes.

Julio M. D'Arcy, da Universidade Washington (St. Louis, MI, EUA), e colegas desenvolveram um novo tipo de supercondensador feito de tijolos. A equipa usou a hematite dos tijolos como reagente na deposição de vapor de um revestimento nanofibrilar do polímero condutor poli (3,4-etilenodioxitiofeno) (PEDOT). A equipa dissolveu a hematite dos tijolos a 160 °C usando vapor de HCl, o que leva à formação de núcleos FeOOH que induzem a polimerização radicalar oxidativa do monómero 3,4-etilenodioxitiofeno (EDOT) no estado de vapor. A polimerização origina um revestimento PEDOT nanofibrilar em 4-14 horas, verificando-se um aumento da espessura para tempos de reação mais longos.

Usando dois tijolos revestidos com PEDOT como eletrodos e um gel de álcool polivinílico/ $\text{H}_2\text{SO}_4$  como eletrólito e separador, os investigadores construíram supercondensadores simétricos. Os dispositivos foram revestidos com epóxi para selá-los. Quando conectados em série, os tijolos revestidos formam um supercondensador modular à prova de água e estável. Este dispositivo pode armazenar energia a temperaturas entre -20 °C e 60 °C.



Crédito - Chemistry Views

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

### Fontes

Energy-Storing Bricks [chemistryviews.org/details/news/11259531/Energy-Storing\\_Bricks](https://chemistryviews.org/details/news/11259531/Energy-Storing_Bricks) (acedido em 12/09/2020).

H. Wang, Y. Diao, Y. Lu, H. Yang, Q. Zhou, K. Chruslki, J. M. D'Arcy, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3882. DOI: 10.1038/s41467-020-17708-1.

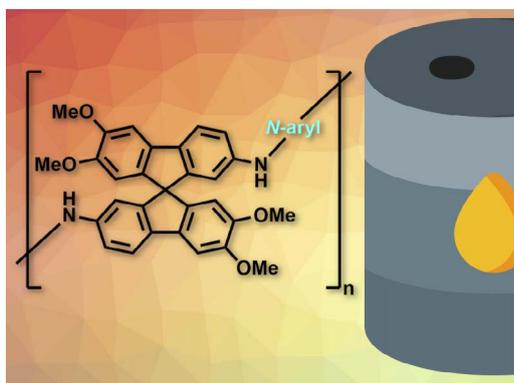
## Processo de Membrana Energeticamente Eficiente para Refinamento de Petróleo

O petróleo bruto precisa ser separado nos seus componentes antes de ser usado. Essa separação é realizada em larga escala por destilação térmica, que consome grande quantidade de energia. As separações baseadas em processos de membrana com eficiência energética podem ser uma alternativa mais ecológica - ou um complemento - às técnicas convencionais de destilação. No entanto, faltam materiais de membrana adequados para esta aplicação.

Ryan P. Lively, M. G. Finn, do Instituto de Tecnologia da Geórgia (Atlanta, EUA), e colegas desenvolveram polímeros espirocíclicos com ligandos *N*-arilo (imagem), que podem ser usados para criar membranas microporosas para o fracionamento de petróleo. Estes investigadores usaram como monómero um espirobifluoreno dibromado, que foi polimerizado com diferentes diaminoarilos usando uma aminação de Buchwald-Hartwig catalisada por paládio. Os polímeros

de aril diamina espirobifluoreno (SBAD – *spirobifluorene aryl diamine*) resultantes foram fundidos para criar filmes microporosos.

A equipa comparou a eficiência de separação por SBAD com a do polímero protótipo microporoso PIM-1. Usando uma mistura de 1,3,5-triisopropilbenzeno (TIPB) e tolueno como sistema modelo, verificaram que todas as membranas de polímero SBAD retinham o TIPB de forma mais eficiente do que PIM-1, com o polímero de melhor desempenho rejeitando 80% do TIPB. As propriedades de separação das membranas SBAD dependem do tamanho e da



Crédito - Chemistry Views

aromaticidade dos hidrocarbonetos.

Os investigadores também testaram as membranas SBAD na separação de petróleo. A passagem do petróleo bruto pela membrana permitiu obter petróleo enriquecido significativamente nas moléculas mais leves, tendo sido retidos os hidrocarbonetos mais pesados. De acordo com os investigadores, a combinação de tecnologia de membrana com eficiência energética com processos convencionais, como a destilação, pode ajudar a economizar energia e a reduzir as emissões de carbono.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

## Fontes

Energy-Efficient Membrane Process for Oil Refining, [chemistryviews.org/details/news/11254433/Energy-Efficient\\_Membrane\\_Process\\_for\\_Oil\\_Refining](https://chemistryviews.org/details/news/11254433/Energy-Efficient_Membrane_Process_for_Oil_Refining) (acedido em 23/07/2020).

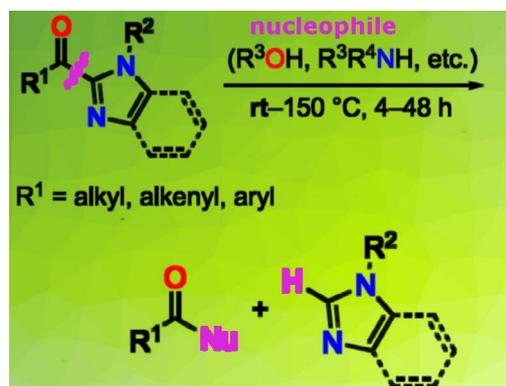
K. A. Thompson, R. Mathias, D. Kim, J. Kim, N. Rangnekar, J. R. Johnson, S. J. Hoy, I. Bechis, A. Tarzia, K. E. Jelfs, B. A. McCool, A. G. Livingston, R. P. Lively, M. G. Finn, *Science* **2020**, 369, 310–315. DOI: 10.1126/science.aba9806.

Os 2-acilimidazóis (estrutura à esquerda na imagem) são muito usados como equivalentes transformáveis de ácidos carboxílicos em reações quimio- e enantio-seletivas. Contudo, as suas transformações requerem pré-tratamento com reagentes metilantes tóxicos e altamente reativos, como MeOTf e MeI de modo a facilitar a clivagem da ligação C–C. Um protocolo de metilação como este limita a tolerância do grupo funcional, sendo necessário um passo de proteção antes da transformação, de modo a evitar a formação de subprodutos metilados não desejados.

Hiroyuki Morimoto, Takashi Ohshima e colaboradores, da Universidade Kyushu (Fukuoka, Japão), reportaram que a ligação C–C de 2-acilimidazóis não ativados pode ser clivada, sob condições neutras, sem o uso de catalisadores ou reagentes adicionais e sem pré-tratamento. Esta equipa de investigação transformou 2-acilimidazóis nos ésteres correspondentes com rendimento elevado, por aquecimento destes compostos com um nucleófilo, como álcool, amina e tiol num recipiente de reação hermeticamente fechado de modo a evitar a evaporação do álcool.

Primeiro, o nucleófilo ataca a parte carbonilo do

# Clivagem da Ligação C–C em 2-Acilimidazóis Não Ativados



Crédito - Chemistry Views

2-acilimidazole originando um intermediário álcool terciário. Este intermediário, estabilizado por ligação de hidrogénio intramolecular entre o grupo hidroxilo e o grupo imidazole, é a “chave” para promover a reação. Em segundo lugar, a ligação C–C é clivada via um estado de transição cíclico com transferência protónica simultânea a partir do grupo OH terciário. A clivagem da ligação C–C prossegue com a participação da parte imidazole.

A equipa de investigação continua a estudar este mecanismo e se o protocolo descrito pode ser alargado a outras transformações.

&gt;

**Ana Paula Esteves**

aesteves@quimica.uminho.pt

---

### Fontes

C–C Bond Cleavage of Unactivated 2Acylimidazoles, [chemistryviews.org/details/news/11263227/CC\\_Bond\\_Cleavage\\_of\\_Unactivated\\_2Acylimidazoles](https://chemistryviews.org/details/news/11263227/CC_Bond_Cleavage_of_Unactivated_2Acylimidazoles) (acedido em 03/09/2020).

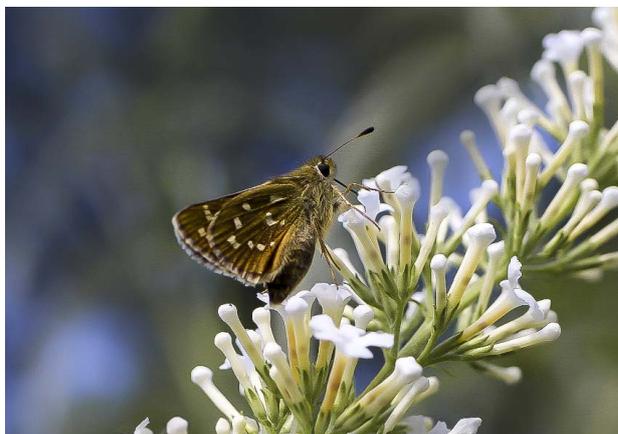
H.–L. Xin, B. Pang, J. Choi, W. Akkad, H. Morimoto, T. Ohshima, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 11592–11606. DOI: 10.1021/acs.joc.0c01458.

## Os Níveis de Ozono Afetam o Modo como as Flores Atraem os Insetos Polinizadores

Os insetos polinizadores são importantes para a produção de alimentos e para manter os ecossistemas saudáveis. As plantas atraem polinizadores, por exemplo, por odores e sinais visuais. Poluentes presentes na atmosfera, como níveis elevados de ozono, podem alterar os cheiros florais, por exemplo, por reações de oxidação.

Markus Knaden do Instituto Max Planck de Ecologia Química (Jena, Alemanha) e colaboradores estudaram o efeito da elevada poluição do ar por ozono na comunicação química entre flores e polinizadores. A equipa de investigação expôs traças do tabaco (*hawkmoth*, *Manudca sexta*) ao odor das suas flores preferidas (*Nicotiana glauca*) num túnel de vento, usando o odor da flor inalterado ou uma mistura alterada por ozono. As traças foram libertadas na direção do vento a partir da fonte do odor e observadas. Os investigadores verificaram que as traças perderam a atração pelo odor floral quando ele foi alterado pelo ozono.

Estes investigadores avaliaram, então, se as traças poderiam aprender a reconhecer flores com base no odor floral alterado pelo ozono. Para isso, desenvolveram uma experiência de treino em que as traças tinham de seguir o odor alterado pelo ozono até à flor, mas sendo “presenteadas” com o odor original numa flor artificial contendo açúcar como recompensa. Nesta experiência, que simula condições reais em que um odor floral só se altera com o ozono à medida que se move a favor do vento em direção à flor e se mistura



Crédito - Chemistry Views

com o ozono, as traças aprenderam rapidamente que o cheiro poluído podia levar a uma recompensa nutritiva. No entanto, os investigadores alertam que a poluição do ar pode representar um sério risco para a polinização. Não está claro se outros polinizadores têm capacidades semelhantes para aprender novos cheiros.

&gt;

**Ana Paula Esteves**

aesteves@quimica.uminho.pt

---

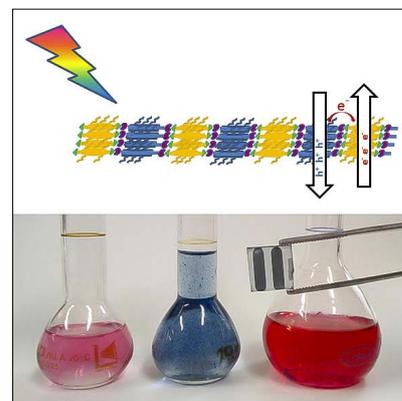
### Fontes

Ozone Levels Affect How Flowers Attract Pollinating Insects [chemistryviews.org/details/news/11264625/Ozone\\_Levels\\_Affect\\_How\\_Flowers\\_Attract\\_Pollinating\\_Insects](https://chemistryviews.org/details/news/11264625/Ozone_Levels_Affect_How_Flowers_Attract_Pollinating_Insects) (acedido em 12/09/2020).

B. Cook, A. Haverkamp, B. S. Hansson, T. Roulston, M. Lerdau, M. Knaden, *J. Chem. Ecol.* **2020**, 46, 987–996. DOI: 10.1007/s10886-020-01211-4.

# SUPRASOL

## - Agregados Supramoleculares para Células Solares Orgânicas Eficientes, Estáveis e Ecológicas



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

• • • A tecnologia solar fotovoltaica com base em semicondutores orgânicos representa atualmente uma alternativa muito interessante à tecnologia convencional à base de silício. A utilização de compostos orgânicos que absorvem luz na região do visível e são semicondutores, como alguns polímeros e moléculas de conjugação eletrónica  $\pi$ , possibilita o fabrico de dispositivos com características muito vantajosas, como menor custo, flexibilidade mecânica e semi-transparente, e potencia aplicações inovadoras, como janelas e paredes verticais ou curvas geradoras de energia, produtos de utilização pessoal, etc.

O principal objetivo deste projeto consta da síntese de novos compostos orgânicos para aplicações em dispositivos fotovoltaicos que permitam aumentar a

sua estabilidade (em termos de desempenho elétrico) e com solubilidade em solventes de baixa toxicidade. De facto, os compostos orgânicos que se têm mostrado mais eficientes até à data exigem solventes muito tóxicos (ex. clorobenzeno) para a sua deposição. O *design* molecular proposto visa ainda obter estruturas supramoleculares estáveis e propícias a fenómenos físicos importantes (geração e transporte de carga elétrica) que ocorrem na camada orgânica.

O consórcio reúne duas equipas complementares: a equipa do IT é experiente na síntese de compostos orgânicos condutores e no fabrico de dispositivos fotovoltaicos (protótipos laboratoriais); a equipa do IST-ID realiza os estudos de fotofísica e cálculos teóricos de química quântica.

• • •



>  
**Ficha Técnica do Projeto**

**Dr.ª Ana Charas**

**Referência:** PTDC/QUI-QOR/28365/2017.

**Financiamento:** FCT (Portugal), 2018-2021.

**Equipa:** IT - Ana Charas (IR), Jorge Morgado (co-IR), Joana Farinhas, Bárbara Oliveira, Quirina Ferreira, Luís Alcácer. **IST-ID** - Glória Toste,

Adelino Galvão, António Maçanita.

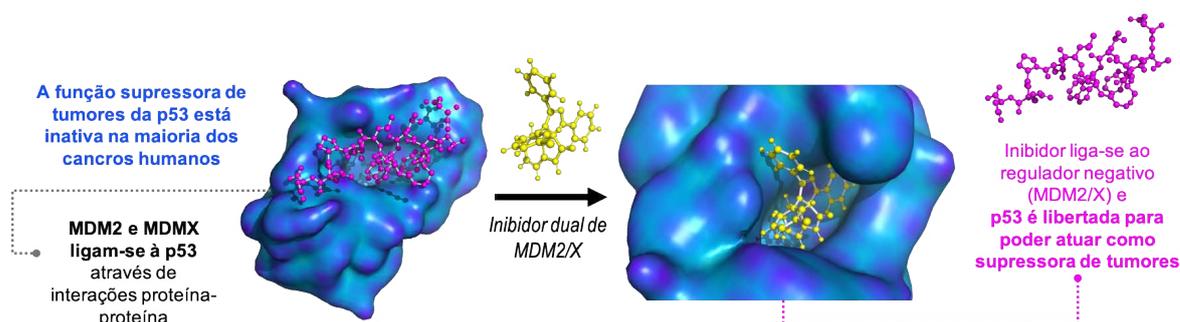
**URL:** [suprasol.lx.it.pt](http://suprasol.lx.it.pt)

# DD4PPI – Descoberta de Fármacos Inibidores de Interações Proteína-Proteína da p53

&gt;

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt



• • • Nas próximas décadas a estrutura etária da União Europeia sofrerá mudanças significativas que se caracterizarão por um aumento da população mais idosa em detrimento das outras faixas etárias. Garantir o envelhecimento saudável e digno da população europeia será, por conseguinte, um dos principais desafios para a próxima década. Um passo importante será a disponibilização de melhores opções de tratamento farmacológico para doenças relacionadas com o envelhecimento, como é o caso do cancro. Em quase 50% dos cancros, a função supressora de tumores da proteína p53 está inativada por sobre-expressão de reguladores negativos (ex.: MDM2 e MDMX) que se ligam à p53 através de interações proteína-proteína. Por esse motivo, a comunidade científica tem vindo a desenvolver esforços para a descoberta de compostos que inibam os reguladores negativos da proteína p53. Desse esforço, foram já descobertos diversos inibidores para um dos principais reguladores negativos

da p53, a MDM2, estando alguns em ensaios clínicos para o tratamento de cancros humanos.

Estudos recentes indicam que para uma ativação efetiva da p53 será necessária uma inibição de ambos os reguladores negativos MDM2 e MDMX. No entanto, a maioria dos inibidores de MDM2 não inibem significativamente a MDMX, existindo muito poucos exemplos de compostos que sejam inibidores, ao mesmo tempo, da MDM2 e MDMX. Este projeto pretende preencher esta lacuna. Especificamente, o principal objetivo é a descoberta de novas famílias químicas que inibem ambas as proteínas, MDM2 e MDMX. Para alcançar esse objetivo, o consórcio reúne uma equipa multidisciplinar, com conhecimentos nas áreas de química computacional, química orgânica, biologia e toxicologia. O principal objetivo é a obtenção de um composto que atue como inibidor da MDM2 e da MDMX e possua parâmetros farmacocinéticos adequados para poder ser selecionado para estudos pré-clínicos.



&gt;

## Ficha Técnica do Projeto

**Dr.ª Maria Santos**

**Referência:** PTDC/QUI-QOR/29664/2017.

**Financiamento:** FCT (Portugal), 2018-2021.

**Equipa:** FF-ULisboa – Maria Santos (IR), Alexandra Paulo (co-IR), Ana Paula Francisco, Cecília Rodrigues, Daniel Santos, Elizabeth Lopes, Joana

Amaral, Luis Constantino, Margarida Espadinha, Valentina Barcherini. **IST-ID** – Alexandra Antunes. **Universidade de Viena** – Nuno Maulide.

**Universidade de Michigan** – Shaomeng Wang

**URL:** dd4ppi.wixsite.com/home

# Bisfosfonatos: Os Compostos Multivalentes da Indústria Farmacêutica

>  
Jéssica S. Barbosa\*  
Susana S. Braga  
Filipe A. Almeida Paz

**Bisphosphonates: the multivalent compounds of the pharmaceutical industry.** Bisphosphonates (BPOs) are a class of compounds of growing interest to the pharmaceutical industry. Offering the readership the chance to improve the knowledge on these compounds, this article begins by describing the circumstances of their discovery, followed by a description of their composition, structure and the mechanisms underlying their therapeutic effects. The description of their clinical uses is presented under two main categories, one concerning their use as regulators of bone metabolism, and the other as therapeutic agents for malignant bone disorders. Further highlight is given to new applications of BPOs developed over the last few years, ranging from radiology to potential biological applications of their chelating abilities. The last section presents a comprehensive overview on the synthetic procedures available to prepare BPOs. The limitations of the current methods are described, and emerging improved methodologies are presented. In the near future, these innovative methods are expected to provide an adequate response to the growing demand of BPOs.

Os bisfosfonatos (BPOs) são uma classe de compostos com grande interesse farmacêutico. Para oferecer ao leitor a possibilidade de conhecer melhor estes compostos, começa-se por apresentar uma breve descrição das circunstâncias que rodearam a sua descoberta, apresentando-se de seguida a sua composição, estrutura e os mecanismos pelos quais exercem a sua ação terapêutica. As indicações terapêuticas dos BPOs são apresentadas em duas categorias, uma referente ao seu uso mais comum como reguladores do metabolismo ósseo, e a segunda reportando-se ao uso em lesões ósseas associadas a neoplasias. Destacam-se ainda novas aplicações que nos últimos anos têm vindo a ser desenvolvidas para os BPOs, em áreas que vão desde a imagiologia a potenciais aplicações biológicas da sua ação quelante de metais. Para finalizar, é apresentada uma análise detalhada das diferentes variantes de síntese dos BPOs. Ilustram-se as limitações dos métodos atuais bem como os novos e mais eficazes métodos de preparação propostos por diferentes investigadores que se prevê permitir, num futuro próximo, responder adequadamente ao aumento da procura de BPOs.

## 1. Perspetiva histórica: foram os bisfosfonatos na farmácia um fruto do acaso?

Os bisfosfonatos (BPOs) foram descobertos pela primeira vez em 1894 pelo farmacêutico Theodor Salzer, sendo inicialmente utilizados em processos industriais como inibidores de corrosão ou agentes complexantes nas indústrias têxtil, de fertilizantes e do petróleo [1,2]. Somente sete décadas depois, em 1962, é que o seu potencial biológico e terapêutico foi descoberto por Herbert Fleisch, no decurso de estudos para avaliar mecanismos de calcificação com pirofosfato inorgânico (PPI). Nestes, observou que o PPI, normalmente presente nos fluidos corporais, tem a capacidade de se ligar à hidroxiapatite (HAP, fosfato de cálcio que constitui o

tecido ósseo) e de evitar a sua dissolução, prevenindo desta forma a calcificação de tecidos moles. Com base nestes resultados, e dado que o PPI é um composto análogo aos BPOs (Figura 1), foram realizados estudos adicionais para avaliar se os BPOs teriam um efeito semelhante. De facto, foi demonstrado que, tal como o PPI, os BPOs também são capazes de inibir a calcificação de tecidos moles. Mais importante ainda foi a observação concomitante de que os BPOs evitam a destruição de tecido ósseo [3,4]. É sobre esta última característica que têm recaído as mais recentes aplicações dos BPOs na indústria farmacêutica.

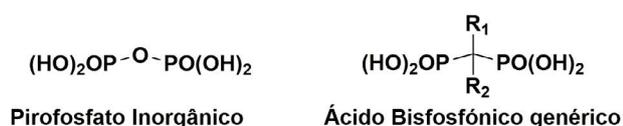


Figura 1 - Comparação da estrutura do pirofosfato inorgânico com a de uma forma genérica de um ácido bisfosfônico (ou bisfosfonato, quando na forma de sal). A cadeia lateral  $\text{R}_1 = \text{OH}$ , exceto no caso do ácido clodríonico e do ácido ibandríonico em que  $\text{R}_1 = \text{Cl}$  e  $\text{R}_1 = \text{H}$ , respetivamente. A cadeia lateral  $\text{R}_2$  é específica de cada BPO.

## 2. A importância da estrutura dos BPOs na sua função terapêutica

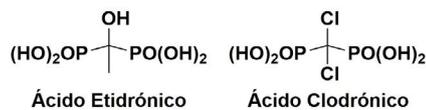
A estrutura molecular dos BPOs (Figuras 1 e 2) consiste em dois grupos fosfonato ligados a um átomo de carbono central por ligações fosfo-éter não hidrolisáveis (grupo central P-C-P), e em duas cadeias laterais  $\text{R}_1$  e  $\text{R}_2$  ligadas covalentemente ao carbono central. A cadeia lateral  $\text{R}_2$  é específica para cada BPO [5].

A atividade terapêutica dos BPOs está dependente do grupo central P-C-P que confere afinidade para o tecido mineral ósseo (hidroxiapatite), mas é também definida pelas cadeias laterais  $\text{R}_1$  e  $\text{R}_2$ . Modificações em um dos grupos fosfonato (ou em ambos) como, por exemplo, a substituição de um grupo hidroxilo por um grupo metilo, resultam numa diminuição da afinidade para o tecido ósseo, comprometendo, conseqüentemente, a eficiência terapêutica [2,6-8]. A cadeia  $\text{R}_1$  também contribui para criar afinidade para o tecido ósseo, no caso de ser apenas constituída por um grupo OH. O hidroxilo cria um local adicional de coordenação aos íons cálcio presentes na hidroxiapatite (HAP), formando-se uma ligação tridentada em vez de uma bidentada. Por seu turno, a cadeia  $\text{R}_2$  é responsável pelo potencial terapêutico específico de cada BPO, sendo que a presença (ou não) de grupos com átomos de nitrogénio (N) pode traduzir-se em diferentes afinidades de ligação e influenciar a extensão da adsorção e retenção dos BPOs [5,6,9,10].

Os BPOs, após a adsorção ao osso, ficam em contacto com as células deste tecido, podendo interferir com o seu normal funcionamento, nomeadamente com o processo de remodelação óssea<sup>1</sup>. Está demonstrado que os BPOs adsorvidos à superfície óssea são internalizados pelos osteoclastos, células responsáveis pela degradação óssea durante o processo de remodelação [5,7]. Uma vez no meio intracelular dos osteoclastos, os BPOs exercem um efeito catalítico que segue diferentes mecanismos de ação de acordo com a presença ou ausência de átomos de nitrogénio no grupo  $\text{R}_2$  (N-BPOs ou não-N-BPOs) (Figuras 2 e 3) [5,6,9,10]. Os não-N-BPOs (sais de etidronato e clodronato) são metabolizados intracelularmente em conjunto com o monofosfato de adenosina (AMP) e originam análogos de ATP não hidrolisáveis e tóxicos. Os N-BPOs (sais de pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato e zoledronato), além de originarem análogos

de ATP tóxicos, inibem igualmente enzimas responsáveis pela síntese de metabolitos-chave para os osteoclastos. O resultado desta ação dos BPOs é a apoptose dos osteoclastos e a diminuição da destruição do osso que por eles seria feita [2,5,7,11-16]. Note-se que a atividade anti-osteoclástica permanece como o foco principal da ampla aplicação dos BPOs na terapêutica.

### Não-N-BPOs



### N-BPOs

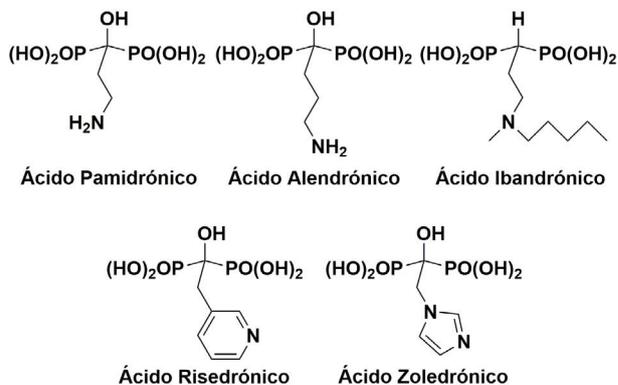
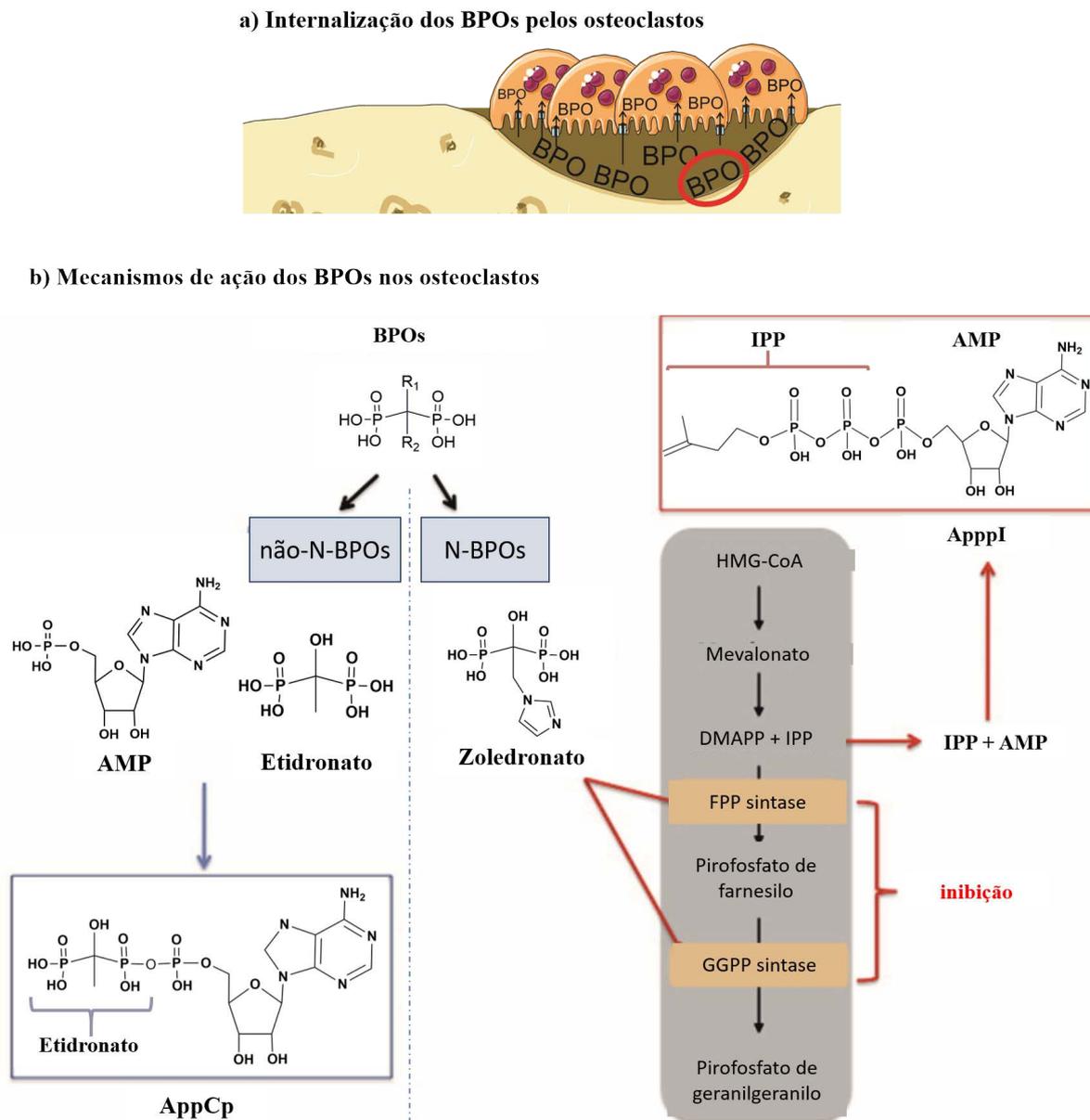


Figura 2 - Estrutura molecular dos ácidos bisfosfônicos disponíveis comercialmente.

Figura 3 - Esquema ilustrativo demonstrando: (a) a internalização dos BPOs pelos osteoclastos; e (b) os mecanismos de ação pelos quais os BPOs provocam a apoptose dos osteoclastos. Adaptada das referências [5,12].



### 3. Aplicações dos BPOs

Atualmente, as aplicações terapêuticas dos BPOs estão centradas na sua capacidade de interferir com o processo de remodelação do tecido ósseo por ação anti-osteoclástica e diminuição da perda de tecido ósseo. Os BPOs são amplamente usados como agentes terapêuticos em inúmeras formulações farmacêuticas para patologias em que ocorre uma elevada destruição óssea [7,17].

#### 3.1. Tratamento da osteoporose: o uso mais comum

O uso terapêutico mais comum dos BPOs é no tratamento da osteoporose, uma disfunção que está associada ao aumento exacerbado da atividade dos osteoclastos e, conseqüentemente, a uma elevada degradação do tecido ósseo [18,19]. A osteoporose surge normalmente associada ao envelhecimento dos indivíduos e, nas mu-

lheres, pode ser potenciada pelas alterações hormonais resultantes da menopausa. Caracteriza-se por perda progressiva da densidade óssea, acompanhada pela perda da arquitetura estrutural e resistência mecânica dos ossos (Figura 4). Existe, portanto, um maior risco de fraturas que, conseqüentemente, promove limitações no estilo de vida dos pacientes. Contudo, as implicações mais severas estão associadas a casos em que ocorre efetivamente uma fratura, havendo frequentemente uma recuperação mais demorada e taxas mais elevadas de morbidade e mortalidade [11,18,20,21].

A osteoporose afetava já em 2012 uma parte significativa da população portuguesa – cerca de meio milhão de pessoas. A maior prevalência em idosos é um fator preocupante quando se considera o atual aumento da esperança média de vida, isto porque permite estimar que o número de pacientes osteoporóticos continuará a aumentar gradualmente [20,22,23]. Tendo em conta todos estes aspetos, não é surpreendente que se encontrem várias formulações à base de BPOs disponíveis no mercado farmacêutico para o tratamento da osteoporose (medicamentos genéricos ou de marca, Tabela 1) [7,8,24-28].

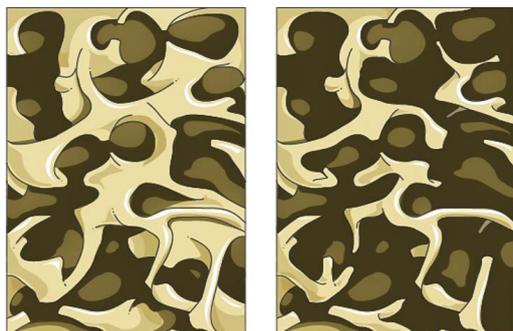


Figura 4 - Representação ilustrativa da morfologia de um osso saudável (esquerda) e osteoporótico (direita).

A eficácia dos BPOs como fármacos no tratamento da osteoporose é corroborada por diversos estudos. Um estudo longitudinal com mulheres na pós-menopausa sob administração continuada de alendronato por um período de 10 anos mostrou um aumento significativo da densidade mineral óssea, em cerca de 10 a 13% na coluna vertebral e 5 a 6% no osso femoral. O estudo demonstrou ainda que este efeito se associa à diminuição da degradação óssea, medida por marcadores na urina, nomeadamente resíduos de colagénio (um dos principais componentes do osso). As pacientes continuaram a ser observadas por um ano após a descontinuação, tendo-se registado, ao fim desse ano, uma ligeira redução do efeito terapêutico, embora sem reverter aos valores antecedentes ao tratamento [30]. Num outro estudo, a administração de

Tabela 1 - Exemplos de formulações de BPOs (e dos seus sais) disponíveis no mercado Português [29].

Nome Comercial	Formulação	Fabricante
<b>Ácido Alendrónico e Alendronato de Sódio</b>		
Fosamax	Comprimido	Merck Sharp & Dohme, Lda.
Bonasol	Solução Líquida Oral	Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A.
Binosto	Comprimido Efervescente	Laboratórios Atral, S.A.
Ácido Alendrónico GP	Comprimido Revestido	GP - Genéricos Portugueses, Lda.
Ácido Alendrónico Jaba	Comprimido Revestido	Jaba Recordati, S.A.
Ácido Alendrónico Azevedos	Comprimido	Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A.
<b>Ácido Ibandrónico</b>		
Ácido Ibandrónico Aurobindo	Comprimido Revestido	Generis Farmacêutica, S.A.
Ácido Ibandrónico Bluefish	Comprimido Revestido	Bluefish Pharmaceuticals AB
Ácido Ibandrónico Stada	Comprimido Revestido	Stada, Lda.
<b>Risedronato de Sódio</b>		
Actonel	Comprimido Revestido	Theramex Ireland Limited
Risedronato de sódio Mylan	Comprimido Revestido	Mylan, Lda.
Risedronato de sódio Ciclum	Comprimido Revestido	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.
Risedronato de sódio Teva	Comprimido Revestido	Accord Healthcare, S.L.U.
<b>Ácido Zoledrónico</b>		
Aclasta	Solução para perfusão	Novartis Europharm, Ltd.

ibandronato a mulheres osteoporóticas ao longo de um ano apresentou resultados semelhantes. Observou-se uma diminuição de degradação óssea, medida pelos níveis urinários de resíduos de colagénio, bem como um aumento da densidade óssea [31]. O risedronato e o ácido zoledrónico, em estudos com a duração de três e um anos, respetivamente, induziram um aumento na densidade óssea dos pacientes, permitindo reduzir significativamente o número de fraturas ósseas em pacientes com osteoporose [32,33].

No seu conjunto, os estudos apresentados demonstram que a administração de BPOs é benéfica para os pacientes osteoporóticos. Os BPOs permitem diminuir a degradação do tecido ósseo, levando a um ligeiro aumento de densidade óssea e diminuindo o número de fracturas a que os pacientes estão sujeitos.

### 3.2. Tratamento de outras patologias: a sua potencialidade em quadros neoplásicos

Nos EUA, os BPOs recebem a categoria terapêutica de "agentes para doenças metabólicas do tecido ósseo", o que reflete uma gama de patologias enumerada na Tabela 2 [34]. Para além da prevenção e tratamento da osteoporose [35,36], surgem na prevenção e tratamento de lesões osteolíticas associadas a quadros

Tabela 2 - Exemplos de formulações de BPOs (e dos seus sais) disponíveis nos EUA e respetivas indicações terapêuticas [17].

Nome Comercial	Formulação	Uso Terapêutico
<i>Pamidronato de Sódio</i>		
Aredia	Solução para Injeção Intravenosa	Hipercalemia associada a malignidade, metástases ósseas osteolíticas do cancro da mama, lesões osteolíticas do mieloma múltiplo, doença de Paget
<i>Alendronato de Sódio</i>		
Fosamax	Comprimido	Osteoporose, doença de Paget
Binosto	Comprimido Efervescente	Osteoporose
<i>Ibandronato de Sódio</i>		
Boniva	Comprimido	Osteoporose
Boniva	Solução para Injeção Intravenosa	Osteoporose
Ibandronate Sodium	Solução para Injeção Intravenosa	Osteoporose
<i>Risedronato de Sódio</i>		
Actonel	Comprimido	Osteoporose, doença de Paget
Atelvia	Comprimido de Libertação Controlada	Osteoporose
Risedronate Sodium	Comprimido	Osteoporose, doença de Paget
<i>Ácido Zoledrónico</i>		
Reclast	Solução para Injeção Intravenosa	Osteoporose, doença de Paget
Zometa	Solução para Injeção Intravenosa	Hipercalemia associada a malignidade, mieloma múltiplo, metástases ósseas
Zoledronic Acid	Solução para Injeção Intravenosa	Hipercalemia associada a malignidade, mieloma múltiplo, metástases ósseas

de mieloma [37] e de metástases ósseas associadas a cancro da mama [38]. Na Europa, os BPOs começaram, no início dos anos 90, por ser usados no tratamento de casos de hipercalemia (níveis excessivamente elevados de cálcio no sangue) e na prevenção de alterações no tecido ósseo em pacientes com cancro. Anos mais tarde, em meados dos anos 90, o seu uso ampliou-se a casos de osteoporose e à doença de Paget (patologia derivada da exacerbada atividade dos osteoblastos e osteoclastos – ver nota 1 – em algumas zonas do osso, zonas essas cuja área aumenta significativamente, mas apresenta tecido ósseo frágil e estruturalmente anormal) [20,39,40].

#### 4. O que esperar dos bisfosfonatos no futuro?

Além de serem globalmente utilizados como princípio terapêutico no tratamento de diversas patologias do osso, os BPOs têm sido também o foco de vários estudos com o intuito de melhorar as formulações já conhecidas, assim como ampliar a gama de aplicações [41-44].

##### 4.1. Novas formulações: menos efeitos secundários e maior biodisponibilidade?

Não obstante aos efeitos terapêuticos dos BPOs, e após os vários anos de utilização desta classe de compostos, tornou-se evidente a correlação entre o

seu uso e o aparecimento de efeitos colaterais indesejados. Normalmente, estes compreendem sintomas gastrointestinais, como a irritação do esófago ou da mucosa gástrica [45,46]. Estudos mais recentes têm correlacionado a administração de BPOs a um maior risco de desenvolver cancro do esófago [47], ou ao aparecimento de osteonecrose da mandíbula [48,49]. Aquando da injeção intravenosa de determinados BPOs, têm surgido casos de toxicidade renal, por vezes graves, devido aos elevados níveis séricos de BPOs que são posteriormente eliminados por via renal [50].

Os BPOs disponíveis comercialmente apresentam outra grande limitação à sua eficácia terapêutica: a sua baixa biodisponibilidade. Na sua maioria, as formulações de BPOs são administradas por via oral, tendo, portanto, de ser absorvidos no trato gastrointestinal (GI) para atingir a circulação sistémica, sendo só depois distribuídos até chegarem ao local de ação, o tecido ósseo. No entanto, dado que os BPOs são compostos extremamente hidrofílicos, a sua absorção através das células epiteliais do trato GI não é possível pois não atravessam a membrana celular. Em alternativa, são absorvidos através das junções entre estas células (*tight junctions*), o que causa a sua baixa biodisponibilidade. Apenas uma pequena fração dos BPOs presentes na formulação comercial atinge de facto a circulação sistémica,

podendo depois atuar no tecido ósseo [51,52]. De acordo com estudos na literatura, a administração oral dos BPOs pamidronato, alendronato, ibandronato e risedronato está associada a valores de biodisponibilidade compreendidos entre 0,31-0,48 [53], 0,59-0,76 [54], 0,44-0,6 [55,56] e 0,6-0,63% [57,58], respetivamente. Esses valores tendem a ser ainda mais baixos quando a administração do BPO ocorre aquando da ingestão de alimentos, o que implica a toma dos BPOs em jejum e, pelo menos, trinta minutos antes da primeira refeição do dia. Por sua vez, no caso em que os BPOs são administrados por via intravenosa, como por exemplo os ácidos pamidrónico e zoledrónico, toda a quantidade de BPO administrada estará disponível na circulação sistémica, para ser posteriormente distribuída pelo local de ação. No entanto, foi demonstrado que ca.  $46 \pm 16\%$  e  $39 \pm 16\%$  das doses do ácido pamidrónico e zoledrónico administrados são excretadas na urina. Ou seja, mesmo através de injeção intravenosa, apenas pouco mais de metade da dose de BPO administrada chega efetivamente ao tecido ósseo [59-62].

Em busca de terapias capazes de manter a ação benéfica dos BPOs, enquanto se tentam evitar os efeitos colaterais e melhorar a sua biodisponibilidade, diferentes grupos de investigação têm procurado vias de administração alternativas e formulações inovadoras. Este processo passa, por vezes, pelo desenvolvimento de formulações de BPOs que possam ser aplicadas diretamente no tecido ósseo, no decurso de uma intervenção cirúrgica [63]. Tal é o caso de, por exemplo, cimentos ósseos contendo na sua composição BPOs como o alendronato ou pamidronato [64,65]. Em alternativa, têm sido desenvolvidos sistemas de entrega menos invasivos, e, portanto, mais bem aceites pelo doente. Estes baseiam-se em géis ou cimentos injetáveis que permitem a libertação dos BPOs nas zonas alvo [66,67]. Nesta área, os cimentos ósseos injetáveis à base de fosfato de cálcio (CaP) parecem ser particularmente promissores para a entrega local de BPOs. Além de serem biocompatíveis, bioativos e osteogénicos, existe uma elevada afinidade dos BPOs em relação ao cálcio, presente em grande quantidade nestes cimentos [68]. Uma outra abordagem passa pelo desenvolvimento de novas formulações orais [69]. Estas podem compreender formulações à base de nano-lipossomas que são absorvidas com grande eficácia (e podem evitar parte da eliminação renal), ou ainda a preparação de comprimidos revestidos ou cápsulas de gelatina, compostos por uma mistura física do BPO e dois excipientes, um que permita melhorar a absorção intestinal do BPO (dodecilsulfato de sódio), e outro que atue como agente quelante de cálcio, limitando a complexação do BPO com este ião e consequente

precipitação (*myo-inositol-hexakis(dihydrogenphosphatedodecasodium salt)*) [70,71]. Note-se, contudo, que a maioria destes estudos ainda estão em estágios iniciais de desenvolvimento, com exceção do último exemplo que já se encontra patenteado. Desta forma, o processo até à sua comercialização, se alcançada, pode ser longo.

#### 4.2. Novas aplicações farmacológicas

A ação anti-osteoclástica dos BPOs torna-os potencialmente úteis no tratamento de periodontite, uma doença inflamatória do periodonto, de origem predominantemente bacteriana. Além da gengiva, o periodonto compreende toda a estrutura fisiológica que fixa os dentes na cavidade bucal, incluindo ligamentos e tecido ósseo. A periodontite caracteriza-se por uma perda progressiva do osso à volta do dente, que fica progressivamente mais solto e pode, eventualmente, cair. Um estudo piloto recorreu a alendronato, formulado em gel, para preencher as cavidades da zona periodontal de cinco pacientes. Seis meses após o tratamento, foi observada uma diminuição significativa da degradação de tecido ósseo, sendo também visível o aumento da formação de osso na área de análise (círculo vermelho demarcado na Figura 5) [67].

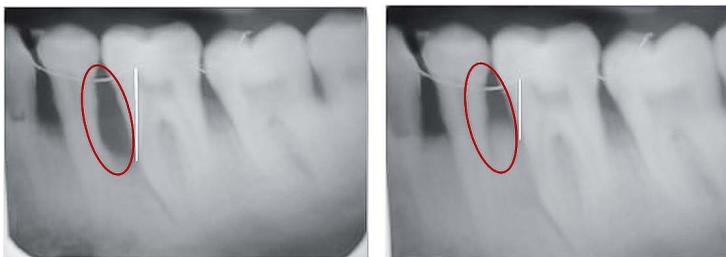


Figura 5 - Ilustração dos efeitos de uma formulação em gel composta pelo BPO alendronato num doente com periodontite, no início (esquerda) e após seis meses da aplicação (direita). Adaptada da referência [67].

Numa perspetiva diferente, ao invés de serem usados como fármacos, os BPOs podem ser usados como agentes para a entrega de outros princípios ativos ao tecido ósseo [72,73]. Um exemplo é o anti-inflamatório Diclofenac, vulgarmente utilizado no tratamento do reumatismo articular crónico, mas cuja repetida e frequente administração pode acarretar problemas gastrointestinais. Para evitar tais efeitos, e tirando partido da seletividade dos BPOs para o tecido ósseo, Hata *et al.* prepararam

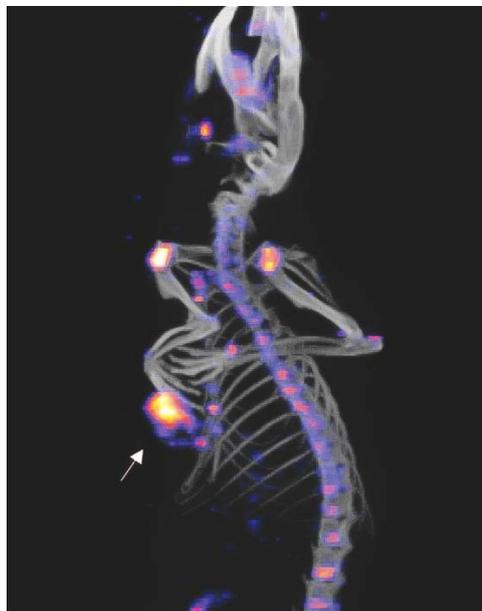
bioconjugados de BPO-Diclofenac. Desta forma, o BPO atua como uma sonda para transportar o Diclofenac em maior quantidade para o osso, permitindo reduzir o número de administrações deste fármaco. A conjugação ao BPO também ajuda a evitar a distribuição do Diclofenac por outros tecidos, onde exerceria efeitos secundários [74].

Num outro estudo, Rudnick-Glick *et al.* prepararam nanopartículas funcionalizadas à superfície com BPOs e Doxorubicina. Este último é um fármaco amplamente utilizado na quimioterapia para o tratamento de cancro, como por exemplo o osteossarcoma, mas cuja administração envolve doses bastante elevadas estando, portanto, associada a efeitos secundários indesejáveis. As nanopartículas visam contornar as limitações do fármaco através da ação dos BPOs presentes na sua superfície que as guia especificamente para o tecido ósseo. Estudos *in vivo*, num modelo de embrião de galinha com um xenoinxerto de osteossarcoma humano Saos-2, demonstraram que estas nanopartículas são significativamente mais eficazes do que a Doxorubicina pura na inibição do crescimento tumoral [75].

#### 4.3. BPOs como novos agentes imagiológicos

Os BPOs têm demonstrado também a sua utilidade na área da imagiologia. Dado a sua elevada afinidade para o tecido ósseo, estes compostos podem ser usados para a preparação de conjugados capazes de complexar isótopos como o  $^{68}\text{Ga}$  ou o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , podendo, no final, ser usados como agentes de contraste do osso. Este tipo de conjugados apresenta ainda uma capacidade de diagnóstico, pois, além de marcarem todo o esqueleto, são acumulados com mais expressão em áreas de elevada taxa de remodelação óssea, como por exemplo metástases ósseas ou microcalcificações resultantes de cancro (Figura 6) [76-78]. A nível laboratorial, esta atividade também pode ser útil, conforme mostrou a equipa de Sun *et al.* ao preparar uma série de BPOs (risedronato, zoledronato ou análogos) conjugados com grupos emissores de fluorescência – fluoróforos (por exemplo, 6-carboxifluoresceína, 6-FAM, ou Rhodamine Red™-X, RhR-X) que vão distribuir-se de forma específica e localizada no tecido ósseo e marcá-lo com a fluorescência característica de cada fluoróforo. Os autores esperam que a vasta gama de conjugados preparados possa, graças às suas propriedades espectroscópicas distintas, ser aplicada em estudos imagiológicos para melhor compreender a fisiologia do tecido ósseo [79].

Figura 6 - Aplicação de bisfosfonatos em técnicas de imagiologia, nomeadamente tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT/TC) com recurso a BPO- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Adaptada da referência [76].



#### 4.4. BPOs como agentes quelantes

Tal como referido inicialmente, uma das características estruturais específicas dos BPOs é o seu grupo central P-C-P (Figuras 1 e 2). A importância deste grupo para a aplicação terapêutica dos BPOs é já conhecida. No entanto, novas aplicações podem ser encontradas. Tal é o caso de um estudo reportado por Wang *et al.*, em 2006, no qual foram sintetizadas nanopartículas magnéticas e biocompatíveis revestidas por BPOs. Estas nanopartículas, através dos dois grupos fosfônicos presentes na estrutura dos BPOs, permitiram, por coordenação, remover íons de urânio de amostras de água e de sangue, de forma eficiente e seletiva (Figura 7) [80]. Esta abordagem permitirá eliminar, de fluidos corporais, íons metálicos que, a determinadas dosagens, possam apresentar um risco toxicológico para os humanos.

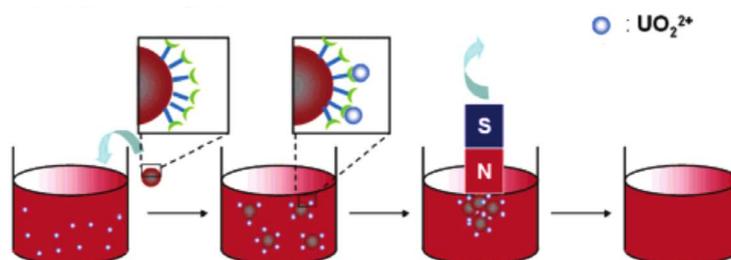


Figura 7 - Ilustração do uso de bisfosfonatos como revestimento de nanopartículas magnéticas, para a remoção seletiva de íons urânio do sangue. Adaptada da referência [80].

Num estudo recente, foi usado um novo derivado de BPO, o tetrabutyl[(2,2'-bipiridino)-5,5'-diilbis(metileno) difosfonato] (Figura 8), para detetar a presença de iões de zinco ( $Zn^{2+}$ ) por um mecanismo de fluorescência. O BPO foi testado quer na forma livre, quer incorporado numa membrana, tendo-se mostrado que permite quantificar  $Zn^{2+}$  tanto em soluções aquosas de sais, como em soluções de fármacos (de origem e estrutura não discriminadas). O processo de deteção apresentou um tempo de resposta rápido (ca. 15 s), sendo também um processo seletivo e com boa sensibilidade para  $Zn^{2+}$  a outros iões ( $Ca^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Cr^{3+}$  ou  $Mg^{2+}$ ). Foi ainda estudado o potencial de aplicação deste BPO como marcador fluorescente de  $Zn^{2+}$  em microscopia de células, tendo-se verificado que marca eficazmente o  $Zn^{2+}$  intracelular em culturas celulares de células HeLa, e que não apresenta citotoxicidade nesta linha celular [81].

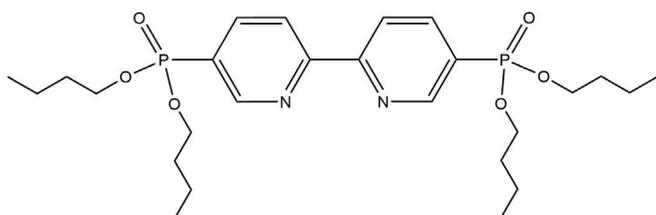
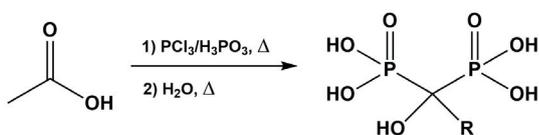


Figura 8 - Tetrabutyl[(2,2'-bipiridino)-5,5'-diilbis(metileno) difosfonato].

### 5. “With great properties, comes great demand”: O desafio na preparação de BPOs

O envelhecimento das populações nos países desenvolvidos tem levado a uma crescente procura por medicamentos à base de BPOs. Torna-se, por isso, necessário encontrar processos que permitam a sua fácil, rápida e eficiente preparação.

A síntese e preparação de BPOs tem sido alvo de vários estudos e patentes [61,82,83]. De entre as diferentes abordagens de síntese, aquela que mais se usa para a preparação em grande escala na indústria farmacêutica é a reação entre o ácido fosforoso ou fosfórico, o tricloreto de fósforo e um ácido carboxílico adequado ao BPO que se pretende obter; segue-se uma etapa de hidrólise (Esquema 1) [82-84]. Por vezes, em alternativa ao tricloreto de fósforo, é utilizado o oxicloreto de fósforo ou o pentacloro de fósforo [85-87].



Esquema 1 - Esquema reacional da síntese de BPOs.

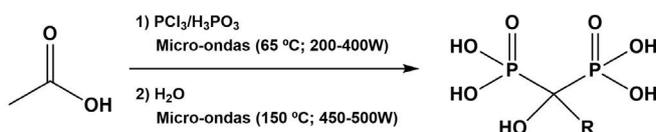
A reação é relativamente simples. Além de consistir em poucas etapas, não complexas, os reagentes e solventes utilizados são acessíveis. No final, o rendimento está dependente de dois fatores principais: (i) o solvente e (ii) as proporções de reagentes utilizados.

O solvente utilizado na reação influencia a homogeneidade da mistura reacional, podendo levar à formação de fases heterogêneas. Com efeito, e ao longo do tempo de reação, é usual observar-se um espessamento parcial e gradual da mistura, obtendo-se, no final, uma mistura extremamente viscosa. Como resultado, a capacidade de homogeneizar o meio reacional fica limitada, pelo que o ácido carboxílico pode não reagir completamente e a eficiência da reação fica comprometida [82,88-93]. Numa tentativa de minimizar este espessamento, foi testada uma grande variedade de solventes como meio reacional. Por exemplo, algumas patentes descrevem o uso de sulfolano como solvente para obter uma mistura reacional homogênea e fluida, permitindo sintetizar vários BPOs com bons rendimentos [92,94-96]. É também de destacar o uso do ácido metassulfônico (MSA) como solvente, que permite manter a mistura reacional fluida, possibilitando assim uma maior taxa de conversão do ácido carboxílico no respetivo BPO [82,94,95,97-101].

A quantidade correta de ácido fosforoso ou fosfórico e tricloreto de fósforo, também conhecidos como reagentes-P, é um outro fator determinante para a eficiência da reação. Está demonstrado que diferentes quantidades de reagentes-P resultam em diferentes rendimentos de reação [82]. Foi ainda demonstrado que para reações feitas com o solvente MSA, o rendimento aumenta com o aumento da proporção de tricloreto de fósforo/ácido fosforoso (Tabela 3). De facto, quando este último é usado sem o primeiro não é possível sintetizar o BPO, permitindo assim postular que o ácido fosforoso seria desnecessário para a reação. No entanto, quando a síntese é realizada noutros solventes, esta hipótese nem sempre se verifica. Por exemplo, quando a síntese é feita em sulfolano, não é possível usar apenas ácido fosforoso para obter os BPOs. Por sua vez, usar apenas tricloreto de fósforo também não permite obter BPOs, ou então estes formam-se com rendimentos muito baixos. Uma possível explicação para estes resultados será que o solvente MSA tenha a capacidade de reagir com o tricloreto de fósforo e de desencadear a reação [102]. Deste modo, postula-se agora que solventes incapazes de reagir com o tricloreto de fósforo, como o sulfolano, necessitem de ambos os reagentes-P para que a reação ocorra de forma eficiente e com bom rendimento.

Em pleno século XXI, numa era em que o conceito de sustentabilidade está cada vez mais presente nas nossas mentes, é expectável que também dentro dos grupos de investigação se almeje a incluir este conceito nos estudos a realizar [103]. Neste contexto, um dos métodos de maior interesse é a síntese assistida por micro-ondas [104-107]. Este é um processo simples e eficaz no qual ocorre o aquecimento uniforme e rápido dos vasos reacionais, reduzindo-se assim o tempo de reação e aumentando o rendimento. As reações usando micro-ondas são muito seletivas, permitindo obter produtos puros, o que se torna particularmente atraente para a indústria [57,104,108].

A preparação de sais de alendronato, pamidronato, risedronato e zoledronato por este método, num processo de duas etapas (Esquema 2), foi reportada recentemente [109]. Comparativamente com processos convencionais de síntese, que envolvem procedimentos de aquecimento tradicionais, a síntese por em micro-ondas permitiu reduzir significativamente o tempo de reação de várias horas para ca. de 17 min. Este resultado é ainda mais notável tendo em conta que os rendimentos obtidos por ambos os procedimentos são semelhantes (Tabela 4).



Esquema 2 - Esquema reacional para a síntese de BPOs em micro-ondas, partindo de uma mistura de um ácido carboxílico apropriado, ácido fosforoso e tricloreto de fósforo na proporção de 1:3:3, e usando sulfolano como solvente reacional.

Tabela 3 - Exemplos de condições reacionais usadas para sintetizar pamidronato e alendronato.

	Estequiometria RCOOH:PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub>	Solvente	Tempo de Reação (h)*	Temp. (°C)**	Rendimento (%)	Ref.
Pamidronato	1:3,2:0	MSA	12-16	75	57	[95]
	1:2,2:1,1	MSA	12-16	75	28	
	1:2,2:2,2	MSA	12-16	75	27	
	1:1,1:2,2	MSA	12-16	75	3	
	1:0:3,2	MSA	12-16	75	0	
	1:3,2:0	Sulfolano	12-15	75	0	
	1:2:1	Sulfolano	12-15	75	42	
	1:2:2	Sulfolano	12-15	75	63	
	1:1:2	Sulfolano	12-15	75	44	
Alendronato	1:0:3,2	Sulfolano	12-15	75	0	[94,96]
	1:3:0	Sulfolano	6	75	8	
	1:2:1	Sulfolano	6	75	37	
	1:3:2	Sulfolano	6	75	52	
	1:2:2	Sulfolano	6	75	46	
	1:2,5:3,5	Sulfolano	19-20	60-65	55	
1:0:3	Sulfolano	6	75	0		

\* Tempo de reação: compreende as etapas 1 e 2 do procedimento de síntese apresentado no Esquema 1.

\*\* Temperatura à qual ocorre a etapa 1 do procedimento de síntese apresentado no Esquema 1. A etapa 2 (hidrólise) é um processo de refluxo, sendo que a temperatura varia tendo em conta o solvente usado.

Tabela 4 - Síntese assistida por micro-ondas versus síntese convencional de BPOs [109].

	Síntese em Micro-ondas			Aquecimento Convencional		
	Tempo de reação (min)		Rendim. (%)	Tempo de reação (min)		Rendim. (%)
	Passo 1	Passo 2		Passo 1	Passo 2	
Pamidronato	3,15	10	64	210	360	72
Alendronato	7	10	41	210	360	38
Risedronato	3,15	10	74	210	360	-
Zoledronato	3,45	10	70	210	360	67

## 6. Conclusões

Os bisfosfonatos fazem parte do quotidiano de muitos pacientes, embora sejam frequentemente mais conhecidos pelos seus nomes comerciais do que pela sua classe química. De facto, existe no mercado uma vasta gama de formulações farmacêuticas e de marcas comerciais de fármacos contendo BPOs. Estes fármacos são prescritos para o tratamento de pacientes que apresentem patologias no tecido ósseo e no seu

metabolismo, sendo o uso terapêutico mais frequente o tratamento e prevenção da osteoporose, mas podendo incluir-se outras patologias como a doença de Paget e lesões ósseas associadas a neoplasias.

A eficácia dos BPOs no aumento da densidade óssea em pacientes com osteoporose é bem conhecida, embora os valores sejam relativamente baixos, ca. 10%. Mais ainda, as formulações orais disponíveis, além de

causarem um forte impacto no aparelho digestivo, apresentam também valores de biodisponibilidade muito baixos. Estes factos levam a ponderar sobre o desenvolvimento de formulações mais eficazes ou que permitam, numa só toma, a administração de terapias combinadas. Para tal, podem preparar-se fórmulas contendo os BPOs e outros componentes vitais para o metabolismo ósseo, como por exemplo o cálcio. Para a redução dos efeitos secundários e aumento da biodisponibilidade, existem já algumas propostas inovadoras, com formulações desenhadas para a administração local no osso (na forma de *scaffolds*, cimentos ou géis injetáveis) e nos dentes.

Os BPOs estão também a ser alvo de estudos que visam alargar as suas aplicações clínicas, destacando-se o seu uso como agentes imagiológicos para o tecido ósseo. A potencialidade deste tipo de aplicação é fortemente sustentada pela elevada

especificidade dos BPOs para o osso. No entanto, a sua eventual aplicabilidade fica condicionada à segurança toxicológica dos radioisótopos que serão usados.

De modo a possibilitar todas estas aplicações, torna-se, portanto, imperativo melhorar os procedimentos pelos quais os BPOs são obtidos. Começando pelo processo de síntese, pode optar-se pelo uso da síntese em micro-ondas, que introduz uma maior sustentabilidade ao reduzir drasticamente o tempo de síntese e, logo, a energia necessária para a mesma. Adicionalmente, pode tentar-se otimizar a síntese de forma a usar solventes ou misturas de solventes que, mantendo a capacidade de homogeneizar a mistura reacional, sejam de manuseamento mais fácil, seguro e ecológico. Idealmente, a Ciência deverá encontrar um processo eficaz e sustentável para produzir BPOs em quantidade suficiente para responder às necessidades globais.

### Agradecimentos

Este trabalho foi desenvolvido no âmbito do projeto QOPNA (Ref. FCT UID/QUI/00062/2019), LAQV-REQUIMTE (Ref. UIDB/50006/2020) e CICECO - Instituto de Materiais de Aveiro (Ref. UIDB/50011/2020 & UIDP/50011/2020), financiado por fundos nacionais através da FCT/MEC e quando aplicável cofinanciado pelo FEDER, no âmbito do Acordo de Parceria PT2020. Agradecemos ainda à FCT pelo financiamento da bolsa de Doutoramento PD/BD/135104/2017 (para JSB).

### Notas

1 - Apesar da sua aparência sólida e robusta, os ossos são tecidos dinâmicos que se encontram num contínuo processo de remodelação. Este processo é crucial para a reparação e renovação do tecido ósseo e é composto por duas etapas principais: (1) formação de tecido ósseo (por células denominadas osteoblastos) e (2) destruição de tecido ósseo (por células denominadas osteoclastos).

### Referências

- [1] G. Petroianu, *Pharmazie* **2011**, 66, 804-807. DOI: 10.1691/ph.2011.1053.
- [2] R. G. G. Russell, *Bone* **2011**, 49, 2-19. DOI: 10.1016/j.bone.2011.04.022.
- [3] H. Fleisch, R. Russell, S. Bisaz, R. Mühlbauer, D. Williams, *Eur. J. Clin. Invest.* **1970**, 1, 12-18. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1970.tb00591.x.
- [4] H. Fleisch, R. Graham, G. Russell, M. D. Francis, *Science* **1969**, 165, 1262-1264. DOI: 10.1126/science.165.3899.1262.
- [5] R. G. G. Russell, N. B. Watts, F. H. Ebetino, M. J. Rogers, *Osteoporos. Int.* **2008**, 19, 733-759. DOI: 10.1007/s00198-007-0540-8.
- [6] D. Goltzman, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1, 784-792. DOI: 10.1038/nrd916.
- [7] R. G. G. Russell, M. J. Rogers, *Bone* **1999**, 25, 97-106. DOI: 10.1016/s8756-3282(99)00116-7.
- [8] S. D. Vasikaran, *Ann. Clin. Biochem.* **2001**, 38, 608-623. DOI: 10.1258/0004563011901037.
- [9] G. H. Nancollas, R. Tang, R. J. Phipps, Z. Henneman, S. Gulde, W. Wu, A. Mangood, R. G. G. Russell, F. H. Ebetino, *Bone* **2006**, 38, 617-627. DOI: 10.1016/j.bone.2005.05.00.
- [10] J. E. Dunford, K. Thompson, F. P. Coxon, S. P. Luckman, F. M. Hahn, C. D. Poulter, F. H. Ebetino, M. J. Rogers, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 296, 235-242. [jpet.aspetjournals.org/content/296/2/235](http://jpet.aspetjournals.org/content/296/2/235).
- [11] S. L. Teitelbaum, *Science* **2000**, 289, 1504-1508. DOI: 10.1126/science.289.5484.1504.
- [12] P. Clézardin, *Bone* **2011**, 48, 71-79. DOI: 10.1016/j.bone.2010.07.016.
- [13] A. J. Roelofs, K. Thompson, S. Gordon, M. J. Rogers, *Clin. Cancer Res.* **2006**, 12, 6222s-6230s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0843.
- [14] M. J. Rogers, J. C. Crockett, F. P. Coxon, J. Mönkkönen, *Bone* **2011**, 49, 34-41. DOI: 10.1016/j.bone.2010.11.008.
- [15] F. H. Ebetino, A.-M. L. Hogan, S. Sun, M. K. Tsoumpra, X. Duan, J. T. Triffitt, A. A. Kwaasi, J. E. Dunford, B. L. Barnett, U. Oppermann, *Bone* **2011**, 49, 20-33. DOI: 10.1016/j.bone.2011.03.774.
- [16] F. P. Coxon, K. Thompson, M. J. Rogers, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, 6, 307-312. DOI: 10.1016/j.coph.2006.03.005.
- [17] FDA U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (acedido em 26/11/2019).
- [18] C. Holroyd, C. Cooper, E. Dennison, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2008**, 22, 671-685. DOI: 10.1016/j.beem.2008.06.001.
- [19] M. J. Seibel, *Clin. Biochem. Rev.* **2005**, 26, 97-122. [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1320175](http://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1320175).
- [20] E. Hernlund, A. Svedbom, M. Ivergard, J. Compston, C. Cooper, J. Stenmark, E. V. McCloskey, B. Jonsson, J. A. Kanis, *Arch. Osteoporos.* **2013**, 8, 1-115. DOI: 10.1007/s11657-013-0136-1.
- [21] S. R. Cummings, J. L. Kelsey, M. C. Nevitt, K. J. O'Dowd, *Epidemiol. Rev.* **1985**, 7, 178-208. DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036281.
- [22] B. L. Riggs, L. J. Melton, *Bone* **1995**, 17, S505-S511. DOI: 10.1016/8756-3282(95)00258-4.
- [23] Osteoporose afeta 500 mil portugueses, Expresso, Dossiê especial, Saúde Pública - dia Mundial da Osteoporose, **2012**, pp. 1-8.

- [24] J. R. Berenson, A. Lichtenstein, L. Porter, M. A. Dimopoulos, R. Bordoni, S. George, A. Lipton, A. Keller, O. Ballester, M.J. Kovacs, H.A. Blacklock, R. Bell, J. Simeone, D.J. Reitsma, M. Heffernan, J. Seaman, R.D. Knight, *N. Engl. J. Med.* **1996**, 334, 488–493. DOI: 10.1056/NEJM199602223340802.
- [25] N. B. Watts, D. L. Diab, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, 95, 1555–1565. DOI: 10.1210/jc.2009-1947.
- [26] D. Hosking, K. Lyles, J. P. Brown, W. D. Fraser, P. Miller, M. D. Curiel, J. P. Devogelaer, M. Hooper, G. Su, K. Zelenakas, *J. Bone Miner. Res.* **2007**, 22, 142–148. DOI: 10.1359/jbmr.061001.
- [27] D. K. Wysowski, P. Greene, *Bone* **2013**, 57, 423–428. DOI: 10.1016/j.bone.2013.09.008.
- [28] G. A. Rodan, T. J. Martin, *Science* **2000**, 289, 1508–1514. DOI: 10.1126/science.289.5484.1508.
- [29] INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php> (acedido em 26/11/2019).
- [30] H. G. Bone, D. Hosking, J.-P. Devogelaer, J. R. Tucci, R. D. Emkey, R. P. Tonino, J. A. Rodriguez-Portales, R. W. Downs, J. Gupta, A. C. Santora, U. A. Liberman, *N. Engl. J. Med.* **2004**, 350, 1189–1199. DOI: 10.1056/NEJMoa030897.
- [31] P. Ravn, B. Clemmesen, B. J. Riis, C. C. *Bone* **1996**, 19, 527–533. DOI: 10.1016/S8756-3282(96)00229-3.
- [32] J.-Y. Reginster, H. Minne, O. Sorensen, M. Hooper, C. Roux, M. Brandi, B. Lund, D. Ethgen, S. Pack, I. Roumagnac, *Osteoporos. Int.* **2000**, 11, 83–91. DOI: 10.1007/s001980050010.
- [33] D. M. Black, P. D. Delmas, R. Eastell, I. R. Reid, S. Boonen, J. A. Cauley, F. Cosman, P. Lakatos, P. C. Leung, Z. Man, C. Mautalen, P. Mesenbrink, H. Hu, J. Caminis, K. Tong, T. Rosario-Jansen, J. Krasnow, T. F. Hue, D. Sellmeyer, E. F. Eriksen, S. R. Cummings, *N. Engl. J. Med.* **2007**, 356, 1809–1822. DOI: 10.1056/NEJMoa067312.
- [34] FDA U.S. Food and Drug Administration. USP Therapeutic Categories Model Guidelines. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (acedido em 10/12/2019).
- [35] N. B. Watts, *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **2001**, 27, 197–214. DOI: 10.1016/S0889-857X(05)70194-0.
- [36] M. M. Iqbal, *South. Med. J.* **2000**, 93, 2–18. DOI: 10.1097/00007611-2000093010-00002.
- [37] J. R. Berenson, B. E. Hillner, R. A. Kyle, K. Anderson, A. Lipton, G. C. Yee, J. S. Biermann, *J. Clin. Oncol.* **2002**, 20, 3719–3736. DOI: 10.1200/JCO.2002.06.037.
- [38] B. E. Hillner, J. N. Ingle, J. R. Berenson, N. A. Janjan, K. S. Albain, A. Lipton, G. Yee, J. S. Biermann, R. T. Chlebowski, D. G. Pfister, *J. Clin. Oncol.* **2000**, 18, 1378–1391. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.6.1378.
- [39] G. Hechmati, S. Cure, A. Gouepo, H. Hoefeler, V. Lorusso, D. Lüftner, I. Duran, C. Garzon-Rodriguez, J. Ashcroft, R. Wei, *J. Med. Econ.* **2013**, 16, 691–700. DOI: 10.3111/13696998.2013.779921.
- [40] European Medicines Agency: Science, Medicines, Health. Questions and answers on the review of bisphosphonates and atypical stress fractures. **2011** (EMA/288359/2011 Rev.1).
- [41] E. V. Giger, B. Castagner, J.-C. Leroux, *J. Control. Release* **2013**, 167, 175–188. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.01.032.
- [42] A. Kuźnik, A. Październiak-Holewa, P. Jewula, N. Kuźnik, *Eur. J. Pharmacol.* **2020**, 866, 172773. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172773.
- [43] K. B. Farrell, A. Karpeisky, D.H. Thamm, S. Zinnen, *Bone Rep.* **2018**, 9, 47–60. DOI: 10.1016/j.bonr.2018.06.007.
- [44] N. Pfannkuchen, M. Meckel, R. Bergmann, M. Bachmann, C. Bal, M. Sathegke, W. Mohnike, R. P. Baum, F. Rösch, *Pharmaceuticals (Basel)* **2017**, 10, 45. DOI: 10.3390/ph10020045.
- [45] K. A. Kennel, M. T. Drake, *Mayo Clin. Proc.* **2009**, 84, 632–637. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60752-0.
- [46] P. C. De Groen, D. F. Lubbe, L. J. Hirsch, A. Daifotis, W. Stephenson, D. Freedholm, S. Pryor-Tillotson, M. J. Seleznick, H. Pinkas, K. K. Wang, *N. Engl. J. Med.* **1996**, 335, 1016–1021. DOI: 10.1056/NEJM199610033351403.
- [47] J. Green, G. Czanner, G. Reeves, J. Watson, L. Wise, V. Beral, *Br. Med. J.* **2010**, 341, c4444. DOI: 10.1136/bmj.c4444.
- [48] R. E. Marx, *J. Oral Maxillofac. Surg.* **2003**, 61, 1115–1117. DOI: 10.1016/S0278-2391(03)00720-1.
- [49] S. Khosla, D. Burr, J. Cauley, D. W. Dempster, P. R. Ebeling, D. Felsenberg, R. F. Gagel, V. Gilsanz, T. Guise, S. Koka, *J. Bone Miner. Res.* **2007**, 22, 1479–1491. DOI: 10.1359/jbmr.070709j.
- [50] M. A. Perazella, G. S. Markowitz, *Kidney Int.* **2008**, 74, 1385–1393. DOI: 10.1038/ki.2008.356.
- [51] J. H. Lin, *Bone* **1996**, 18, 75–85. DOI: 10.1016/8756-3282(95)00445-9.
- [52] S. Cremers, S. Papapoulos, *Bone* **2011**, 49, 42–49. DOI: 10.1016/j.bone.2011.01.014.
- [53] L. Hyldstrup, G. Flesch, S. Hauffe, *Calcif. Tissue Int.* **1993**, 53, 297–300. DOI: 10.1007/BF01351831.
- [54] FDA Database of Approved Drug Products. FOSAMAX(R) (Alendronate sodium). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020560> [Acedido em 05/01/2018].
- [55] FDA Database of Approved Drug Products. BONIVA(R) (Ibandronate sodium). Available at: [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021455](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021455) [Acedido em 05/01/2018].
- [56] B. Leyland-Jones, *Eur. J. Cancer Sup.* **2004**, 2, 9–12. DOI: 10.1016/j.ejcsup.2004.01.003.
- [57] C.O. Kappe, D. Dallinger, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, 5, 51–63. DOI: 10.1038/nrd1926.
- [58] D. Y. Mitchell, W. H. Barr, R. A. Eusebio, K. A. P. Stevens, F. P. Duke, D. A. Russell, J. D. Nesbitt, J. H. Powell, G. A. Thompson, *Pharm. Res.* **2001**, 18, 166–170. DOI: 10.1023/A:1011024200280.
- [59] FDA Database of Approved Drug Products. AREDIA(R) (Pamidronate disodium). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020927>. [Acedido em 05/01/2018].
- [60] FDA Database of Approved Drug Products. ZOMETA(R) (Zoledronic acid). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021223>. [Acedido em 05/01/2018].
- [61] M. Lecouvey, Y. Leroux, *Heteroat. Chem.* **2000**, 11, 556–561. DOI: 10.1002/1098-1071(2000)11:7<556::AID-HC15>3.0.CO;2-N.
- [62] E. M. Lewiecki, *Core Evid.* **2009**, 4, 13–23. DOI: 10.2147/ce.s6011.
- [63] F. B. Torstrick, R. E. Gulberg, *Curr. Osteoporos. Rep.* **2014**, 12, 33–40. DOI: 10.1007/s11914-014-0191-6.
- [64] Ł. Matuszewski, K. Turzańska, A. Matuszewska, M. Jabłoński, I. Polkowska, T. Mazurkiewicz, *Int. Orthop.* **2013**, 37, 1187–1193. DOI: 10.1007/s00264-013-1855-z.
- [65] E. Verron, M.-L. Pisonnier, J. Lesoeur, V. Schnitzler, B. H. Fellah, H. Pascal-Moussellard, P. Pilet, O. Gauthier, J.-M. Boulter, *Acta Biomater.* **2014**, 10, 4887–4895. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.07.012.
- [66] K. Farbod, K. Saribrahimoglu, A. Curci, A. Hayrapetyan, J.N. Hakvoort, J.J. van den Beucken, M. Iafisco, N. Margiotta, S.C. Leeuwenburgh, *Tissue Eng. Part A* **2016**, 22, 788–800. DOI: 10.1089/ten.TEA.2016.0001.
- [67] G. T. Reddy, T. P. Kumar, K. Veena, *Drug Deliv.* **2005**, 12, 217–222. DOI: 10.1080/10717540590952663.
- [68] A. Bigli, E. Boanini, *J. Funct. Biomater.* **2018**, 9, 6. DOI: 10.3390/jfb9010006.
- [69] M. Fazil, S. Baboota, J. K. Sahni, Ameduzzafar, J. Ali, *Drug Deliv.* **2015**, 22, 1–9. DOI: 10.3109/10717544.2013.870259.
- [70] K. M. Hosny, O. A. Ahmed, R. T. Al-Abdali, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2013**, 10, 741–746. DOI: 10.1517/17425247.2013.799136.
- [71] D. T. Breul, S. Silva-Lejmi, S. R. Savu, L. Silvestro, *Pilot Bioavailability Study of a novel Bisphosphonate Osteotropic Drug Delivery System by Oral Route, for Metastatic Bone Treatment*. Disponível em: [inscb.org/uploads/pilot%20bioavailability%20study.pdf](https://inscb.org/uploads/pilot%20bioavailability%20study.pdf), **2011**.
- [72] L. E. Cole, T. Vargo-Gogola, R. K. Roeder, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, 99, 12–27. DOI: 10.1016/j.addr.2015.10.005.
- [73] H. Uludag, *Curr. Pharm. Des.* **2002**, 8, 1929–44. DOI: 10.2174/1381612023393585.
- [74] H. Hirabayashi, T. Takahashi, J. Fujisaki, T. Masunaga, S. Sato, J. Hiroi, Y. Tokunaga, S. Kimura, T. Hata, *J. Control. Release* **2001**, 70, 183–191. DOI: 10.1016/S0168-3659(00)00355-2.
- [75] S. Rudnick-Glick, E. Corem-Salkmon, I. Grinberg, E. Gluz, S. Margel, *SPIE* **2015**, 9550, 955004. DOI: 10.1117/12.2186765.
- [76] K. R. Bhushan, P. Misra, F. Liu, S. Mathur, R. E. Lenkinski, J. V. Frangioni, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17648–17649. DOI: 10.1021/ja807099s.
- [77] M. Fellner, R. P. Baum, V. Kubiček, P. Hermann, I. Lukeš, V. Prasad, F. Rösch, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, 37, 834–834. DOI: 10.1007/s00259-009-1355-y.
- [78] Z. Zha, Z. Wu, S. R. Choi, K. Ploessl, M. Smith, D. Alexoff, L. Zhu, H. F. Kung, *Mol. Pharm.* **2020**, 17, 1674–1684. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00103
- [79] S. Sun, K. M. Błażewska, A. P. Kadina, B. A. Kashemirov, X. Duan, J.T. Triffitt, J. E. Dunford, R. G. Russell, F. H. Ebetino, A. J. Roelofs, F. P. Coxon, M. W. Lundy, C. E. McKenna, *Bioconj. Chem.* **2016**, 27, 329–340. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00369.

- [80] L. Wang, Z. Yang, J. Gao, K. Xu, H. Gu, B. Zhang, X. Zhang, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13358-13359. DOI: 10.1021/ja0651355.
- [81] R. S. Kumar, S. K. A. Kumar, K. Vijayakrishna, A. Sivaramakrishna, P. Paira, C. V. S. B. Rao, N. Sivaraman, S. K. Sahoo, *New J. Chem.* **2018**, 42, 8494-8502. DOI: 10.1039/C8NJ00158H.
- [82] G. R. Kieczkowski, R. B. Jobson, D. G. Melillo, D. F. Reinhold, V. J. Grenda, I. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8310-8312. DOI: 10.1021/jo00130a036.
- [83] L. Widler, K. A. Jaeggi, M. Glatt, K. Müller, R. Bachmann, M. Bisping, A.-R. Born, R. Cortesi, G. Guiglia, H. Jeker, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3721-3738. DOI: 10.1021/jm020819i.
- [84] R. Balasubramaniam, P. Polsani, G. Tammireddy, Improved Process for the Preparation of Risendronate Sodium Hemipentahydrate. WO2009/34580, **2009**.
- [85] P. B. Deshpande, P. K. Luthra, Process for the preparation of bisphosphonic derivatives. U.S. Patent No 7,439,385, **2008**.
- [86] U. P. Senthilkumar, T. Arulmoli, V. S. Lakshmi pathi, S. M. Rao, An improved process for the preparation of bisphosphonic acid. WO2008/035131 A1, **2006**.
- [87] R. Lidor-Hadas, Z. Harel, R. Lifshitz-Liron, E. Kovalevski-Ishai, Novel process for making bisphosphonic acids using diluents other than halogenated hydrocarbons. U.S. Patent No 11/350,462, **2006**.
- [88] K. Dabak, A. E. Ozarslan, F. Sahbaz, T. Aslan, Process for the preparation of 4-amino-1-hydroxybutylidene-1, 1-biphosphonic acid. U.S. Patent No 7,009,071, **2006**.
- [89] L. Dembkowski, R. Rynkiewicz, J. Rachoń, S. Makowiec, W. Przychodzeń, D. Witt, Process for the preparation of [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl) ethylidene] bisphosphonic acid and hemipentahydrate monosodium salt thereof. U.S. Patent No 8,450,488, **2013**.
- [90] M. Szulc, T. Slisewski, L. Dembkowski, B. Jastrzebska, J. Rachon, S. Makowiec, A process for the synthesis of 1-hydroxy-3-(n-methylpentylamino) propylidene bisphosphonic acid monosodium salt, monohydrate. WO2011/016738 A1, **2011**.
- [91] H. Blum, K. H. Worms, Process for the production of  $\Omega$ -amino-1-hydroxyalkylidene-1, 1-bisphosphonic acid. U.S. Patent No 4,407,761, **1983**.
- [92] V. M. Patel, T. R. Chitturi, R. Thennati, Process for preparation of bisphosphonic acid compounds. U.S. Patent No 7,411,087, **2008**.
- [93] M. Wiczorek, T. Stawinski, K. Chruslki, A process for the preparation of risedronic acid. European Patent EP1243592, **2002**.
- [94] D. I. Nagy, A. Grün, S. Garadnay, I. Greiner, G. Keglevich, *Heteroat. Chem.* **2017**, 28, e21370. DOI: 10.1002/hc.21370.
- [95] R. Kovács, A. Grün, O. Németh, S. Garadnay, I. Greiner, G. Keglevich, *Heteroat. Chem.* **2014**, 25, 186-193. DOI: 10.1002/hc.21155.
- [96] G. P. Singh, H. S. Jadhav, N. V. Maddireddy, D. Srivastava, Process for the production of 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid or salts thereof. WO2007/010556 A1, **2007**.
- [97] G. R. Kieczkowski, Process for preparing 4-amino-1-hydroxybutylidene-1, 1-bisphosphonic acid (ABP) or salts thereof. U.S. Patent No 5,019,651, **1991**.
- [98] G. Keglevich, A. Grün, K. Aradi, S. Garadnay, I. Greiner, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2744-2746. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.03.093.
- [99] G. Keglevich, A. Grün, S. Garadnay, I. Greiner, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 2116-2124. DOI: 10.1080/10426507.2015.1072194.
- [100] R. Kovács, A. Grün, S. Garadnay, I. Greiner, G. Keglevich, *Green Process. Synth.* **2014**, 3, 111-116. DOI: 10.1515/gps-2013-0107.
- [101] G. R. Kieczkowski, D. G. Melillo, R. B. Jobson, G. S. Brenner, Crystalline 4-amino-1-hydroxybutylidene-1, 1-bisphosphonic acid monosodium trihydrate, process therefor and compositions and use thereof. European Patent EP0402152 B1, **1995**.
- [102] D. I. Nagy, A. Grün, S. Garadnay, I. Greiner, G. Keglevich, *Molecules* **2016**, 21, 1046. DOI: 10.3390/molecules21081046.
- [103] SusChem - European Technology Platform for Sustainable Chemistry, Available at: <http://www.suschem.org/> [Acedido em 11/11/2017].
- [104] M. Colombo, I. Peretto, *Drug Discov. Today* **2008**, 13, 677-684. DOI: 10.1016/j.drudis.2008.03.007.
- [105] S. M. Vilela, A. D. Firmino, R. F. Mendes, J. A. Fernandes, D. Ananias, A. A. Valente, H. Ott, L. D. Carlos, J. Rocha, J. P. Tomé, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6400-6402. DOI: 10.1039/C3CC42632G.
- [106] M. Larhed, A. Hallberg, *Drug Discov. Today* **2001**, 6, 406-416. DOI: 10.1016/S1359-6446(01)01735-4.
- [107] S. H. Jhung, J. H. Lee, J. W. Yoon, C. Serre, G. Férey, J. S. Chang, *Adv. Mater.* **2007**, 19, 121-124. DOI: 10.1002/adma.200601604.
- [108] F. A. Bassyouni, S. M. Abu-Bakr, M. A. Rehim, *Res. Chem. Intermed.* **2012**, 38, 283-322. DOI: 10.1007/s11164-011-0348-1.
- [109] D. A. Mustafa, B. A. Kashemirov, C. E. McKenna, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2285-2287. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.02.058.

&gt;

**Filipe A. Almeida Paz**

Licenciou-se pela Universidade de Aveiro (UA, 2000) e obteve o doutoramento pela Universidade de Cambridge (Peterhouse College, Reino Unido) em *Metal-Organic Frameworks* (MOFs) e materiais zeolíticos. Regressou a Portugal em 2004 para criar o seu grupo de investigação em MOFs e na utilização de raios-X. É atualmente Investigador Principal da UA, onde também leciona nos três ciclos de estudos e membro do CICECO (Instituto de Materiais de Aveiro). É detentor de vários prémios, desta-

cando-se a Medalha Vicente de Seabra (2015) da SPQ, e fundou o Grupo de Cristalografia da SPQ, e preside à Divisão de Química Inorgânica e Bioinorgânica. [filipe.paz@ua.pt](mailto:filipe.paz@ua.pt)

ORCID.org/0000-0003-2051-5645

&gt;

**\*Jéssica S. Barbosa**

É uma jovem Bioquímica que se encontra a frequentar o terceiro ano do Programa Doutoral em Química

&gt;

**Susana S. Braga**

É natural do Porto e fez a sua licenciatura nesta cidade, na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Continuou o seu percurso académico na Universidade de Aveiro, onde se doutorou em Química em 2003 e onde, desde então, tem vindo a desenvolver o seu trabalho de investigação. Publicou 67 artigos, 7 capítulos em livros e mais de 80 comunicações em conferências. É membro do LAQV-REQUIMTE.

[sbraga@ua.pt](mailto:sbraga@ua.pt)

ORCID.org/0000-0003-4460-970X

Sustentável, na Universidade de Aveiro, desenvolvendo novos *Metal-Organic Frameworks* (MOFs) para futuras aplicações no tratamento da osteoporose. Este trabalho tem vindo a atrair grande interesse, tendo já conquistado, por dois anos consecutivos, o prémio de melhor aluna na área da Química Sustentável. É membro do CICECO (Instituto de Materiais de Aveiro) e LAQV-Requmite.

[jessicambarbosa@ua.pt](mailto:jessicambarbosa@ua.pt)

ORCID.org/0000-0002-7220-661X

# Opicapona

## – o Primeiro Inibidor da COMT de Terceira Geração

>  
 Miriam Colaço\*  
 Marcos Bento  
 Rúben Guerreiro

**Opicapone - The First COMT Inhibitor from the Third Generation.** *Levodopa is the most commonly used drug to treat Parkinson's disease. This drug must be co-administered with enzyme inhibitors that metabolize it before reaching the brain, including catechol O-methyltransferase (COMT) inhibitors. A drug has been recently launched to inhibit this enzyme, which is safer and more effective than the previous ones and whose active ingredient is opicapone (OPC). It presents an optimized pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, in which OPC and its metabolites are rapidly excreted, however the high durability of the COMT-OPC complex allows a single daily administration.*

*A levodopa é o fármaco mais utilizado no tratamento da doença de Parkinson. Este fármaco tem de ser coadministrado com inibidores de enzimas que o metabolizam antes de chegar ao cérebro, entre os quais estão os inibidores da catecol O-metiltransferase (COMT). Recentemente foi desenvolvido um fármaco para inibir esta enzima, que é mais seguro e eficaz que os anteriores e cujo princípio ativo é a opicapona (OPC). Denota-se um perfil farmacocinético e farmacodinâmico otimizado, no qual a OPC e os seus metabolitos são rapidamente excretados, mas a elevada durabilidade do complexo COMT-OPC permite uma única administração diária.*

### A doença

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que afeta cerca de 5,2 milhões de pessoas em todo o mundo. Na maioria dos casos, a patologia surge esporadicamente, pelo que a idade média para o aparecimento dos primeiros sintomas da DP é aos 65 anos. Contudo, cerca de 5 a 10% dos pacientes são diagnosticados antes dos 40 anos uma vez que esta doença também pode surgir devido a fatores genéticos [1].

O desenvolvimento desta patologia incurável advém da progressiva degeneração e morte dos neurónios dopaminérgicos da substância negra (porção do mesencéfalo). A concomitante redução da libertação do neurotransmissor dopamina (DA) afeta a via nigro-estriatal, levando à perda de algumas funções motoras como bradicinesia, tremores, rigidez ou perda de olfato e paladar. Alguns distúrbios psiquiátricos

(depressão, ansiedade, demência, insónias) também estão associados a pacientes com DP [1].

Muitos são os mecanismos que levam ao despoletar e à progressão da doença, alguns dos quais ainda não são conhecidos ou totalmente compreendidos [2].

Uma importante característica histopatológica da DP é a acumulação de corpos de Lewy, que são agregados proteicos constituídos maioritariamente por  $\alpha$ -sinucleína (aparentemente envolvida no controlo de processos das membranas sinápticas). A sua liberdade conformacional permite a ligação a membranas e a formação de oligómeros citotóxicos, causando disrupção de membranas (formação de poros), disfunção mitocondrial, stresse oxidativo e do retículo endoplasmático e comprometimento do proteossoma (Figura 1) [3].

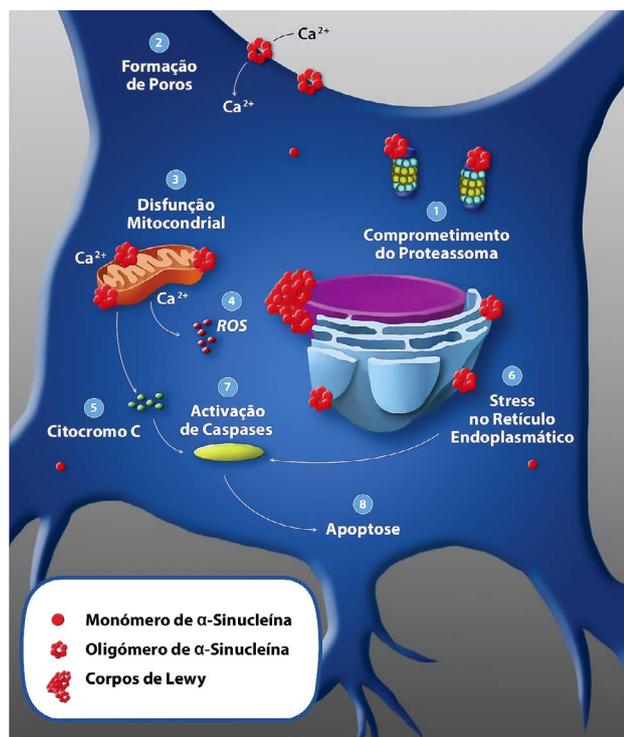


Figura 1 – Mecanismos de toxicidade da  $\alpha$ -sinucleína que culminam em morte celular programada (adaptada da referência [3]).

No entanto, nalgumas formas hereditárias da doença podem não se formar corpos de Lewy. Um conhecido exemplo é quando a doença é causada por mutações no gene da Parkina, (uma E3 ubiquitina ligase), que resultam em disfunção mitocondrial e consequente perda neuronal [2].

### Fármacos existentes no mercado

A Levodopa (L-DOPA), o principal fármaco utilizado no tratamento da DP, é um aminoácido não natural, o que lhe permite atravessar a barreira hematoencefálica através de um transportador de aminoácidos. Uma vez no cérebro, a levodopa é convertida em DA pela enzima descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos (AADC) (Figura 2). Contudo, apenas 1% da dose oral de L-DOPA alcança o cérebro. Assim, é necessário coadministrar um inibidor da AADC periférica, como carbidopa ou benserazida [4].

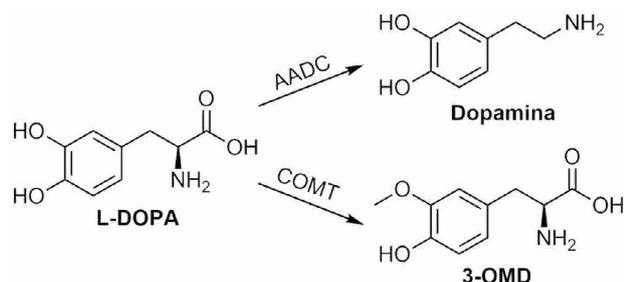


Figura 2 – Ação das enzimas descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos (AADC) e catecol-O-metiltransferase (COMT) na metabolização da levodopa.

No entanto, após longos períodos de terapia, muitos pacientes começam a apresentar flutuações, isto é, os sintomas reaparecem antes da administração da dose seguinte (período *off*). Nestes casos, além da combinação anterior pode ainda ser coadministrado um inibidor da catecol O-metiltransferase (COMT), uma vez que esta converte cerca de 90% da L-DOPA em 3-O-metil-levodopa (3-OMD) (Figura 2), que ainda compete com a L-DOPA ao nível do transporte para o cérebro por continuar a ser um aminoácido [4].

Em junho de 2016, entrou no mercado um novo fármaco da BIAL chamado Ongentys, cujo princípio ativo é a opicapona (OPC ou BIA 9-1067, Figura 3), um inibidor reversível da COMT de terceira geração. Este foi desenvolvido para colmatar os problemas associados aos principais inibidores de segunda geração previamente existentes (Figura 3): entacapona (eficácia reduzida devido à sua baixa biodisponibilidade e fraca inibição) e tolcapona (atravessa a barreira hematoencefálica, mas é hepatotóxico) [4].

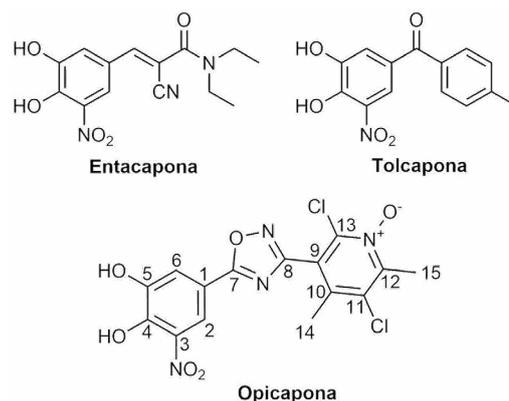


Figura 3 – Estruturas dos principais inibidores da COMT de segunda geração e estrutura da opicapona (OPC).

### Alvo biológico

A atividade fisiológica da COMT (EC 2.1.1.6) segue a via de inativação metabólica de neurotransmissores endógenos de catecol e substâncias xenobióticas. A COMT é intracelular (podendo ser solúvel, S-COMT, ou membranar, MB-COMT) e pode ser encontrada em tecidos periféricos (principalmente nos rins) ou no sistema nervoso central, onde se encontra uniformemente distribuída, mas possui menor atividade [5].

Esta enzima é uma transferase dependente de magnésio, que catalisa a transferência de grupos metilo do cofator S-adenosil-L-metionina (AdoMet ou SAM) para substratos catecólicos, resultando na formação de produtos mono-O-metilados e S-adenosil-L-homocisteína (AdoHcy ou SAH) [5,6].

O desenho racional de inibidores para este alvo biológico tem por base a cocrystalização da forma

solúvel da COMT com os seus cofatores e um ligando de elevada afinidade (Figura 4) [6].

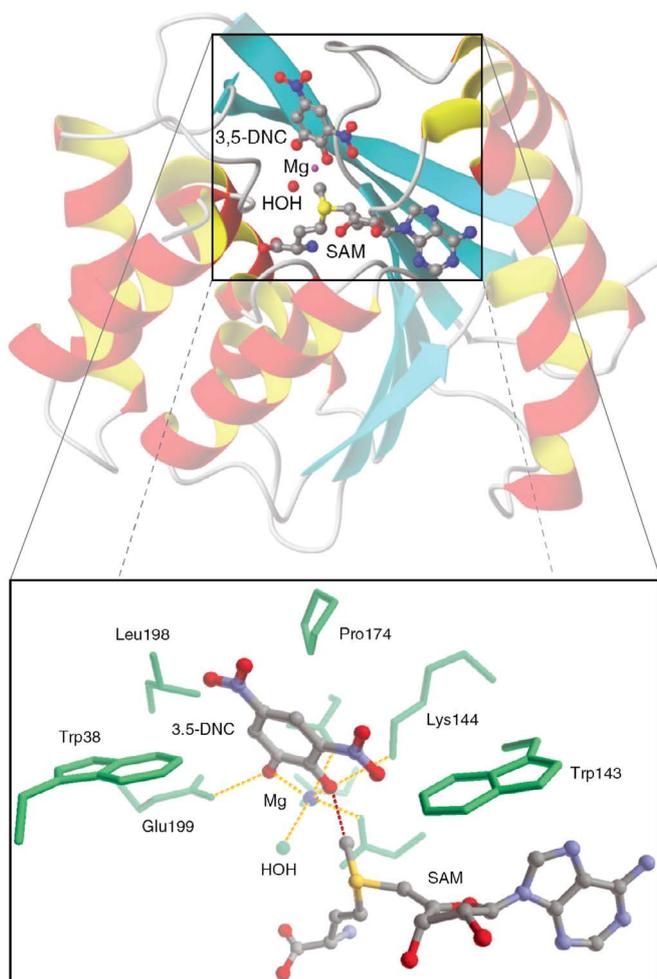


Figura 4 – Representação esquemática da estrutura tridimensional e ampliação do centro catalítico da enzima S-COMT de rato com o ligando 3,5-dinitrocatecol e os cofatores SAM e íon  $Mg^{2+}$ . As ligações de coordenação com o íon metálico e as pontes de hidrogénio estabelecidas entre os grupos hidroxilo do ligando catecólico e os resíduos da proteína estão representados com um traçado amarelo e a ligação covalente que se formaria por catálise enzimática está representada com o traçado vermelho (adaptada da referência [7]).

A coordenação com o  $Mg^{2+}$  reduz o  $pK_a$  do catecol facilitando a captura do próton mais ácido pela Lys144. De seguida dá-se o ataque nucleofílico do íon fenolato ao catião de enxofre do SAM com transferência do

grupo metilo para o catecol através de um mecanismo do tipo  $S_N2$  (sem formação de um intermediário com a enzima metilada) [7].

### Desenvolvimento do inibidor

O processo de desenvolvimento de um novo inibidor para a COMT teve início com um *screening* de compostos catecólicos através de testes *in vitro* em homogenatos de fígado de rato, tendo-se obtido o composto guia 2,4-[4-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]benzeno-1,2,3-triol (**1**, Figura 5). Em seguida efetuaram-se estudos sobre os substituintes no anel catecólico, concluindo que o grupo eletroatrator nitro na posição 3 do catecol é indispensável para a inibição, uma vez que reduz a nucleofilia do grupo hidroxilo, diminuindo a susceptibilidade do inibidor à reação de *O*-metilação enzimática [8]. De facto, o nitrocatecol já era o farmacóforo usado para desenvolver os inibidores competitivos da COMT desde que estes mostraram ter relevância clínica (segunda geração) [6]. Confirmado o farmacóforo, a atenção voltou-se para o anel de pirazolo, no qual se utilizaram substituintes no átomo de nitrogénio adjacente ao catecol, observando-se que grupos fenílicos nesta posição inibiam totalmente a atividade enzimática. Adicionando um grupo fenilo *orto* ao nitrocatecol e inserindo um grupo carbonilo entre o átomo de nitrogénio e um *p*-tolueno (**2**, Figura 5), obteve-se uma inibição mais moderada. Os compostos com melhor atividade inibitória foram testados na fase seguinte [8].

A partir deste ponto, os compostos foram testados *in vivo* em ratos através de administração oral e, após poucas horas, determinou-se a atividade da COMT nos seus fígados. Procedeu-se à otimização do centro heterocíclico, alterando as posições relativas, número e tipo de heteroátomos, e ainda variando o tamanho deste anel. No fim foram testados os anéis de oxadiazole e detetou-se um aumento da inibição, em especial com o 3-fenil-5-(3-nitrocatecol-5-il)-1,2,4-oxadiazole (**3**, Figura 5) que, neste ensaio, se mostrou equipotente à tolcapona. Adicionalmente, este composto também demonstrou ser seletivo para a COMT no fígado, em detrimento da existente no cérebro [8].

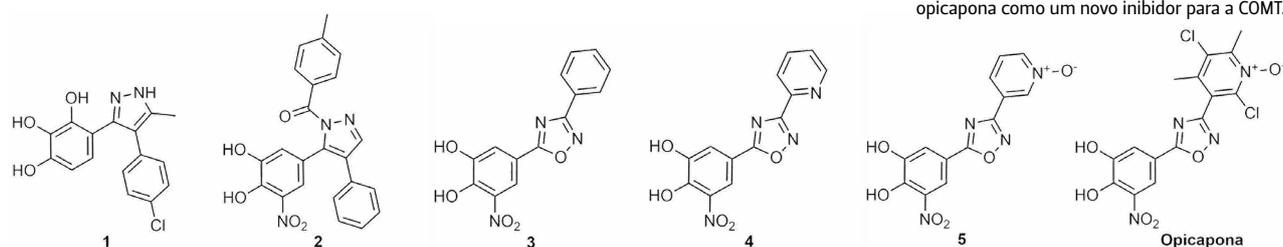


Figura 5 – Estruturas químicas dos principais compostos que definiram o rumo da investigação que culminou com a opicapona como um novo inibidor para a COMT.

Os estudos da relação estrutura-atividade (SAR) continuaram com a otimização do substituinte da posição 3 do anel de oxadiazole. Além da atividade enzimática da COMT, também foram tidos em conta a lipofilia dos compostos ( $\log P$ ) e a viabilidade celular (teste de toxicidade *in vitro* em linhas celulares de neuroblastoma de ratinho). Os primeiros substituintes tinham por base o grupo fenilo: os que tinham substituintes halogenados eram potentes, mas muito lipofílicos e tóxicos; os que tinham substituintes mais polares não eram tóxicos, mas demonstraram ser inibidores muito pouco potentes. Por conseguinte, o grupo fenilo foi excluído e foram testados substituintes mais hidrofílicos com anéis heterocíclicos saturados e depois anéis heteroaromáticos. Embora muitos compostos tenham sido testados, a maioria era tóxica ou demonstrava uma fraca inibição da COMT, sendo que o substituinte mais promissor foi o 2-piridil (4, Figura 5). Testou-se, em seguida, o efeito dos substituintes neste anel, contudo, os compostos obtidos apresentaram elevada toxicidade [8].

Apesar da anterior toxicidade, o átomo de nitrogénio do anel foi oxidado e chegou-se a um *N*-óxido de piridina não substituído (5, Figura 5) que demonstrou não ser tóxico. Contudo, este é muito polar, o que pode justificar uma fraca absorção por via oral e, consequentemente, uma fraca inibição da COMT. Assim, foram testados vários substituintes, como  $CF_3$ , metilo ou Cl, em diversas posições do anel. Por fim, obteve-se a opicapona (Figura 5), que é muito potente e bastante segura, pelo que se prosseguiu para os testes farmacológicos [8].

### Estudos computacionais

Num estudo de modelação de um farmacóforo para inibidores da COMT com base em ligandos conhecidos para a referida enzima, a opicapona (OPC) foi a molécula que melhor mapeou as características químicas do farmacóforo selecionado nesse estudo (Figura 6) [9].

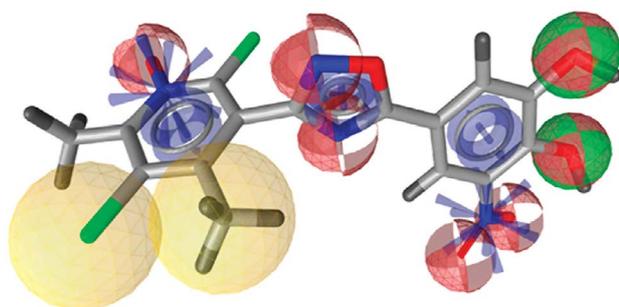
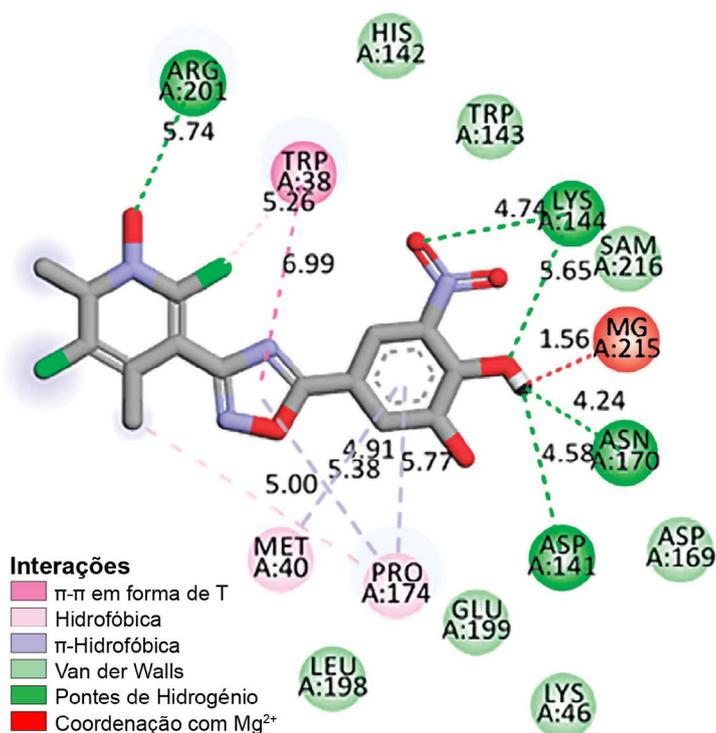


Figura 6 - Modelo de farmacóforo da OPC gerado no programa *LigandScout* (representações em 3D e 2D). Este farmacóforo inclui como características: a vermelho sete aceptores de pontes de hidrogénio (HBA), a verde dois dadores de pontes de hidrogénio (HBD), a amarelo duas regiões hidrofóbicas (H), a azul três anéis aromáticos (PI) e com asteriscos azuis duas áreas ionizadas (adaptada da referência [9]).

Na ausência de uma estrutura cristalográfica da COMT com os seus cofatores e a OPC, existem estudos de *docking* molecular nos quais são identificadas as interações estabelecidas entre ligando e recetor. A Figura 7 demonstra que a OPC interage com o  $Mg^{2+}$ , o SAM e com os resíduos de aminoácidos Trp38, Met40, Asp141, Trp143, Lys144, Asp169, Asn170, Pro174, Glu199 e Arg201 [9].

Figura 7 - Interações ligando-recetor calculadas em estudos de *docking* molecular da OPC com a estrutura cristalográfica da COMT humana complexada com SAM e o 3,5-dinitrocatecol (código PDB: 3a7e). A energia de ligação obtida foi 7,634 kcal/mol (adaptada da referência [9]).



As propriedades farmacocinéticas (ADMET) da OPC também foram calculadas: 413,17 g/mol de massa molecular, três ligações rotáveis e dezanove rígidas, uma flexibilidade de 0,14, dez aceitadores de pontes de hidrogênio (HBA) e dois doadores (HBD), um coeficiente de partição ( $\log P$ ) de 3,42, um coeficiente de distribuição ( $\log D$ ) de 1,93, uma solubilidade em água ( $\log S_{aq}$ ) de -4,7 e a área superficial polar topológica (TPSA) de 150,33 Å [9]. Tendo em conta estas previsões, a OPC aparenta ter potencial para ser administrada oralmente com base nas regras empíricas de Lipinski e no filtro de Ghose (refratividade não considerada). Todavia, quando ponderadas as regras de Veber (biodisponibilidade oral), a OPC excede um pouco o critério de que a TPSA não deve ultrapassar os 140 Å.

### Ensaio clínico

Ensaio pré-clínico realizado com ratos revela que a OPC inibe a COMT periférica durante 8 a 24 horas e que, 6 horas após a administração, os valores de  $ED_{50}$  eram superiores a 1,4 mg/kg. Uma única dosagem de OPC em ratos resulta no aumento dos níveis de L-DOPA no plasma (e redução do 3-OMD) 2 a 24 horas após a administração. Adicionalmente, a OPC não demonstrou efeitos citotóxicos quando avaliada clinicamente em hepatócitos humanos [10].

Num estudo realizado com administrações de OPC (10 a 1200 mg) por via oral a voluntários masculinos saudáveis, determinou-se que a extensão da sua exposição sistêmica é diretamente proporcional à dose administrada, podendo decrescer se for administrada após uma refeição rica em calorías e gordura. Este composto é solúvel na corrente sanguínea e não atravessa a barreira hematoencefálica [4].

A 3-*O*-sulfatação da OPC (**6**, Figura 8) nos intestinos e no fígado pela sulfotransferase SUL1A1 (enzima de fase II que catalisa a *O*-sulfatação de compostos fenólicos [5]) aparenta ser a via metabólica preferencial para a OPC. O único metabolito ativo é a amina, a forma reduzida do grupo *N*-óxido da OPC (**9**, Figura 8), que também pode ser encontrado no plasma, mas é minoritário (menos de 15%). O metabolito 3-*O*-metilado (**7**, Figura 8) pode ser detetado em quantidades vestigiais em doses desde 400 mg. Por fim, o metabolito 3-*O*-glucuronidado (**8**, Figura 8) é o único que é detetado na urina e corresponde apenas a 2% da dose de OPC administrada, pelo que a via de excreção preferencial para esta e todos os seus restantes metabolitos é a bÍlis [4,11].

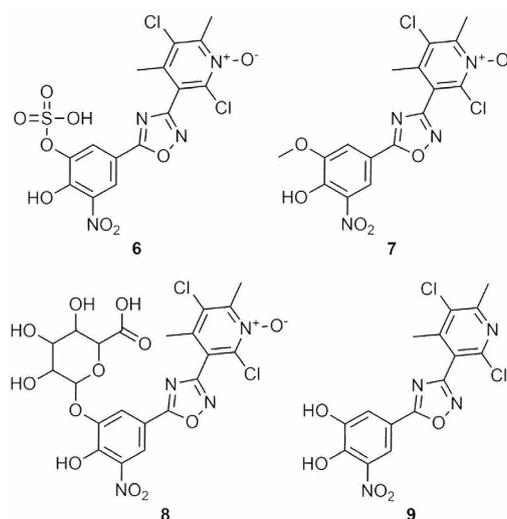


Figura 8 – Principais metabolitos da OPC.

O tempo de meia-vida ( $t_{1/2}$ ) da OPC no plasma é relativamente curto (0,8 a 3,2 horas), todavia, o  $t_{1/2}$  da OPC associada ao seu alvo biológico COMT é consideravelmente superior (61,6 horas). Este longo tempo de atividade *in vivo* deve-se à sua elevada afinidade ( $K_i = 17 \times 10^{-12}$  M) e reduzida constante de dissociação do complexo COMT-OPC ( $K_d = 3 \times 10^{-14}$  M), resultando num longo tempo de existência do complexo ( $k_{off} = 10^{-7}$  s<sup>-1</sup>), apesar da elevada atividade enzimática ( $k_{cat} = 10^{-4}$  s<sup>-1</sup>). Esta propriedade permite uma única administração diária [4,10,11]. A inibição máxima da COMT pela OPC depende da dose (36,1% para 10 mg e 100% a partir de 200 mg), já a duração da inibição é praticamente independente da dose administrada [4].

Durante os estudos clínicos de fase II, os efeitos da OPC na farmacocinética da L-DOPA, relativamente ao grupo placebo, revelaram que a exposição à L-DOPA aumentou 25, 54 e 66%, relativamente a doses administradas de 5, 15 e 20 mg, respetivamente. Os tratamentos foram, na generalidade, bem tolerados e seguros [12].

### Síntese do fármaco

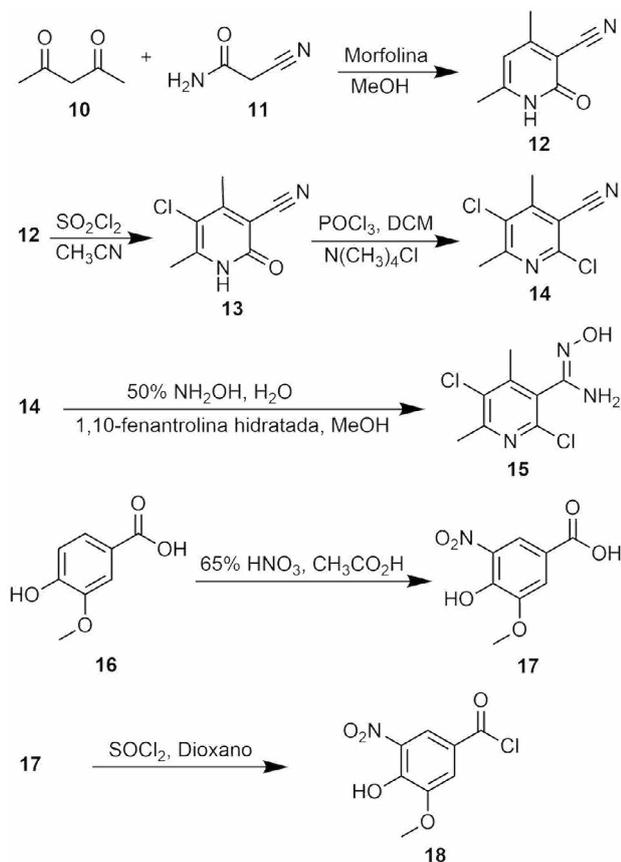
A síntese da opicapona foi patenteada pela BIAL (Figuras 9 e 10) e inicia-se com a obtenção dos compostos intermediários **15** e **18** [13].

A preparação do composto **15** inicia-se com a formação do composto **12** a partir da condensação da cianoacetamida **11** com a acetilacetona **10** em metanol e morfolina a 65 °C. O produto formado é arrefecido em acetonitrilo e posteriormente é adicionado cloreto de sulfúrio deixando à temperatura ambiente para originar o composto **13**. O composto **14** é sintetizado a partir da reação do produto anterior com cloreto de fosforilo e cloreto de tetrabutílamónio em diclorometano a 85 °C. O composto **15** é então obtido por reação de **14**

com hidroxilamina na presença de 1,10-fenantrolina mono-hidratada numa mistura de metanol e água a uma temperatura de 70 a 80 °C [13].

O composto **18** é preparado via reação de nitração no anel aromático do ácido vanílico (**16**) com ácido nítrico (originando o composto **17**), seguida de uma reação adição-eliminação com cloreto de tionilo em dioxano ou em diclorometano com dimetilformamida (usado como catalisador), a uma temperatura entre 75 e 85 °C [13].

Figura 9 – Síntese patentada da OPC (primeiros passos).



A síntese prossegue através de uma reação de cicloadição dos compostos **15** e **18**, com uma mistura de dimetilacetamida, tetra-hidrofurano ou dioxano na presença de piridina a uma temperatura de 100 a 120 °C. A estas reações seguiu-se a *N*-oxidação do composto **19**, utilizando peróxido de hidrogénio como agente oxidante (adicionado através de um complexo de ureia), sendo este passo realizado numa solução em diclorometano e na presença do anidrido trifluoroacético (formando o composto **20**). Por fim, a OPC é obtida pela desproteção de um grupo hidroxilo

a partir da sua forma metilada, sendo utilizados como reagentes o ácido de Lewis  $\text{AlCl}_3$ , piridina (usada como base e solvente) e uma solução de *N*-Metilpirrolidona a temperaturas entre 55 e 65 °C [13].

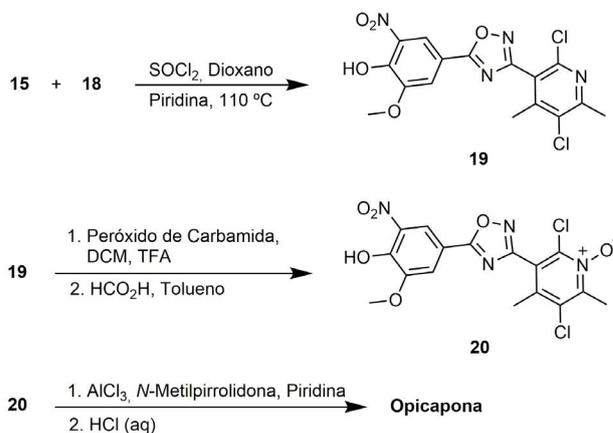


Figura 10 – Síntese patentada da OPC (passos finais)

## Conclusão

Muitos compostos têm vindo a ser sintetizados e testados para auxiliar no tratamento da DP. A opicapona é um destes compostos, demonstrando propriedades farmacológicas promissoras e resultados favoráveis nos ensaios clínicos efetuados. Após estes estudos, a OPC foi considerada como um fármaco relativamente eficaz e seguro, sendo produzida industrialmente e comercializada sob o nome Ogentys.

Desde que este fármaco saiu para o mercado, demonstrou uma redução dos efeitos secundários durante o tratamento da DP comparativamente aos outros fármacos mencionados. A OPC tem sido um dos inibidores da COMT mais eficientes no tratamento desta doença, embora apenas seja usada em 20 a 25% dos pacientes com DP. Futuramente as empresas de produção deste fármaco pretendem executar novos testes clínicos de modo a estudar novas formas de administração e tratamentos utilizando diversos tipos de compostos [14].

## Agradecimentos

Este trabalho foi desenvolvido no âmbito da unidade curricular de Química Medicinal do Mestrado em Química Bioorgânica do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, sob o imprescindível apoio e supervisão da Professora Doutora Maria Manuel B. Marques.

---

**Referências**

- [1] A. Blochberger, S. Jones, *Clin. Pharm.* **2011**, *3*, 361-366.
- [2] C. Klein, A. Westenberger, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2012**, *2*, 363-369. DOI: 10.1101/cshperspect.a008888.
- [3] S. Gallegos, C. Pacheco, C. Peters, C. Opazo, L. G. Aguayo, *Front. Neurosci.* **2015**, *9*, 1-11. DOI: 10.3389/fnins.2015.00059.
- [4] L. Almeida, J.-F. Rocha, A. Falcão, P. N. Palma, A. I. Loureiro, R. Pinto, M. J. Bonifácio, L. C. Wright, T. Nunes, P. Soares-da-Silva, *Clin. Pharmacokinet.* **2013**, *52*, 139-51. DOI: 10.1007/s40262-012-0024-7.
- [5] C. M. F. Lopes, *Opicapone Sulfation: Sulfotransferase Isoforms Characterization*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, **2013**.
- [6] L. E. Kiss, P. Soares-da-Silva, *J. Med. Chem.* **214**, *57*, 8692-8717. DOI: 10.1021/jm500572b.
- [7] D. A. Learnmonth, L. E. Kiss, P. Soares-da-Silva, *Int. Rev. Neurobiol.* **2010**, *95*, 119-162. DOI: 10.1016/b978-0-12-381326-8.00006-5.
- [8] J. Fischer, C. Klein, W. E. Childers, *Successful Drug Discovery*, Volume 3, Wiley-VCH, Weinheim, **2018**, 319-339.
- [9] C. N. Patel, J. J. George, K. M. Modi, M. B. Narechania, D. P. Patel, F. J. Gonzalez, H. A. Pandya, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2018**, *36*, 3938-3957. DOI: 10.1080/07391102.2017.1404931.
- [10] M. J. Bonifácio, L. Torrão, A. I. Loureiro, P. N. Palma, L. C. Wright, P. Soares-da-Silva, *Br. J. Pharmacol.* **2015**, *172*, 1739-1752. DOI: 10.1111/bph.13020.
- [11] J.-F. Rocha, L. Almeida, A. Falcão, P. N. Palma, A. I. Loureiro, R. Pinto, M. J. Bonifácio, L. C. Wright, T. Nunes, P. Soares-da-Silva, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *76*, 763-775. DOI: 10.1111/bcp.12081.
- [12] J. J. Ferreira, J.-F. Rocha, A. Falcão, A. Santos, R. Pinto, T. Nunes, P. Soares-Da-Silva, *Eur. J. Neurol.* **2015**, *22*, 815-e56. DOI: 10.1111/ene.12666.
- [13] Domenico Russo, Laszlo Erno Kiss, Jorge Bruno Reis Wahnon, David Alexander Learnmonth, Tibor Eszenyi, Axel Zimmermann, Bjoern Schlummer, Michael Kreis, Klaus Reiter, *Chemical compound useful as intermediate for preparing a catechol-O-methyltransferase inhibitor*. WO 2013/089573 A1, **2019**.
- [14] M. Fabbri, J. J. Ferreira, A. Lees, F. Stocchi, W. Poewe, E. Tolosa, O. Rascol, *Movement Disord.* **2018**, *33*, 1528-1539. DOI: 10.1002/mds.27475.

&gt;

**Marcos Bento**

É licenciado em Química pela Faculdade de Ciências - Universidade de Lisboa. Em 2018 ingressou no Mestrado em Química Bioorgânica da Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade NOVA de Lisboa. A sua tese abrange química inorgânica, catálise e eletroquímica. ma.bento@campus.fct.unl.pt  
ORCID.org/0000-0001-6000-7659

&gt;

**\*Miriam Colaço**

É licenciada em Bioquímica pela Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade NOVA de Lisboa, tendo ingressado no Mestrado em Química Bioorgânica da mesma instituição. Encontra-se a finalizar a tese que engloba síntese, fotoquímica e química supramolecular. mr.colaco@campus.fct.unl.pt  
CIÊNCIA ID: 5D1A-A69B-49AD

&gt;

**Rúben Guerreiro**

É licenciado em Bioquímica pela Universidade da Beira Interior. Em 2018 ingressou no Mestrado em Química Bioorgânica na Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade NOVA de Lisboa, estudos que interrompeu para aceitar uma proposta profissional como Analista de Microbiologia na Hovione. andreruben@live.com.pt  
CIÊNCIA ID: A81C-E7BF-48D5

# 2-Formilporfirina: Plataforma Versátil para a $\beta$ -Funcionalização do Macrocinco Porfirínico

>  
Nuno M. M. Moura

**2-Formylporphyrin: Versatile Platform for the  $\beta$ -functionalization of the Porphyrinic Macrocycle.** *The physicochemical features displayed by tetrapyrrolic macrocycles like porphyrins and analogues render them to be particularly attractive for being explored in a wide range of fields. The great attention devoted to the synthesis and functionalization of porphyrins, in particular to meso-tetraarylporphyrins, is related with their unique properties. The usefulness of this type of macrocycles can be improved through the adequate introduction of appropriate primary functional groups at  $\beta$ -pyrrolic positions, like formyl, thus affording excellent and versatile templates for further synthetic modifications.*

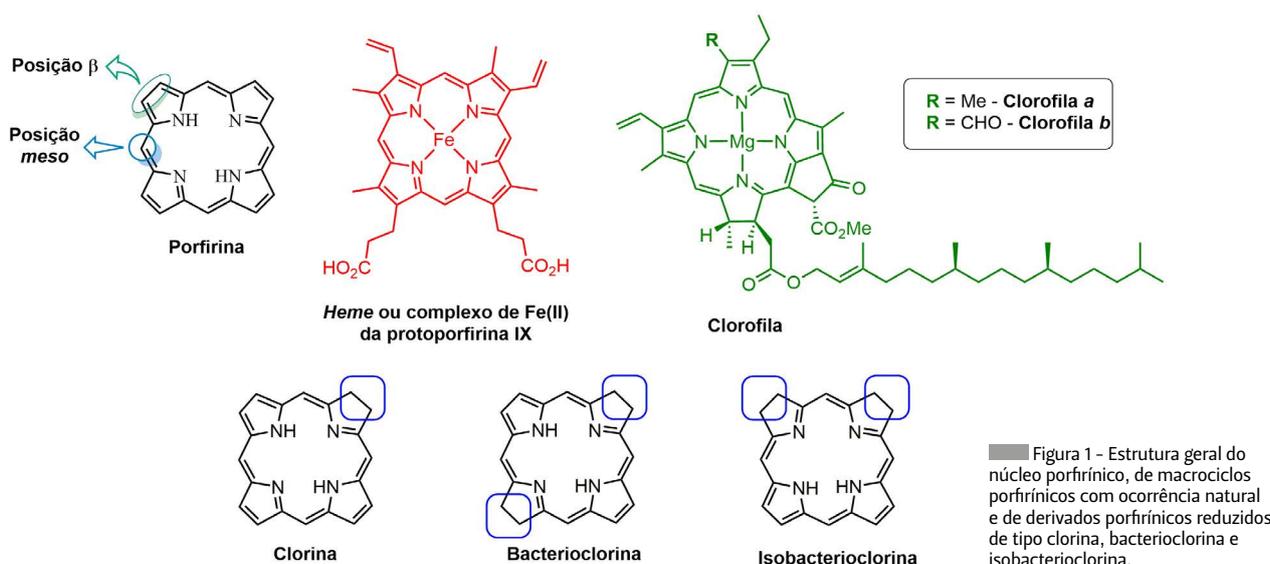
*As propriedades físico-químicas apresentadas por macrociclos tetrapirrólicos, nomeadamente porfirinas e derivados análogos tornam esta família de compostos particularmente atrativa para ser utilizada em diferentes aplicações. O grande interesse na síntese e funcionalização de macrociclos porfirínicos, nomeadamente as meso-tetra-arilporfirinas, está relacionado com as suas propriedades únicas. A utilidade deste tipo de macrociclos pode ser melhorada através da introdução de grupos funcionais como é caso do grupo formilo, numa das posições  $\beta$ -pirrólicas, constituindo plataformas versáteis e de grande importância em modificações sintéticas posteriores.*

## O macrocinco porfirínico

O termo porfirina, que tem origem na palavra grega *porphura* (usada para designar as cores vermelho e púrpura intensa), é utilizado para denominar macrociclos com quatro unidades de tipo pirrol, que se encontram ligadas por quatro pontes metínicas (Figura 1) e que em geral apresentam uma cor púrpura avermelhada intensa característica [1].

Na natureza, a unidade pirrólica ocorre preferencialmente na forma de tetrámeros cíclicos fazendo parte de compostos com importantes funções biológicas, como é o caso do grupo prostético heme (complexo de Fe(II) da protoporfirina IX) que está

presente na hemoglobina e na mioglobina responsáveis pelo transporte e armazenamento de oxigénio, essenciais na vida animal (Figura 1). Para além de estar presente em hemoproteínas, o núcleo porfirínico, na forma de complexo de magnésio(II) e com uma ou mais unidades di-hidro-pirrólicas também ocorre em plantas, algas e bactérias na forma de pigmentos fotossintéticos (*e.g.* clorofilas *a* e *b*). Estes são responsáveis por uma outra função vital, a conversão de energia solar em energia química que medeia a transformação de dióxido de carbono e água em açúcares e oxigénio (Figura 1) [2,3].



A identificação da estrutura do grupo *heme* através da sua síntese total garantiu a Hans Fischer o Prémio Nobel da Química, em 1930. Este cientista teve também uma contribuição importante em estudos relacionados com as propriedades e a síntese das clorofilas e da bilirrubina e é considerado o pai da química moderna das porfirinas [4].

Além das porfirinas, existem ainda outros macrociclos tetrapirrólicos semelhantes, como as clorinas, as bacterioclorinas e as isobacterioclorinas, que diferem no grau de insaturação das unidades pirrólicas e na sua posição relativa no caso das duas últimas (Figura 1). No entanto, uma das características comuns a todos estes compostos e uma das mais importantes é a sua aromaticidade que é explicada pela deslocalização de apenas 18 dos seus 22 eletrões  $\pi$ , permitindo que mesmo os compostos com unidades pirrólicas reduzidas respeitem a regra de Hückel, com  $4n+2$  eletrões  $\pi$  deslocalizados, e que contribui para a sua elevada reatividade [3,5].

Devido às suas propriedades químicas e físicas, os macrociclos porfirínicos apresentam potencial para serem aplicados em várias áreas como (foto)catalisadores, modelos biomiméticos, biocidas, componentes para materiais eletrónicos, (químio)sensores, corantes para células fotovoltaicas e como fotossensibilizadores (FS) em processos fotodinâmicos (Figura 2) [1,3,6-9]. Esta última tem particular relevância na aplicação destes compostos em terapia fotodinâmica (PDT) [1,10]. A PDT está, gradualmente, a tornar-se numa ferramenta médica e já recebeu a aprovação regulamentar para o tratamento, por exemplo, de alguns tumores sólidos, e tem vindo a expandir-se a outros domínios como seja a inativação fotodinâmica (PDI) de microrganismos [10-12].

A aplicação está fortemente relacionada com a estrutura do macrociclo. Assim, vários grupos de investigação têm vindo a estudar e a desenvolver métodos

sintéticos para a preparação e modificação de porfirinas, nomeadamente as de origem sintética como é o caso das *meso*-tetra-*aril*porfirinas [13]. Em geral, estes compostos são facilmente preparados pela condensação de pirrol com aldeídos adequados, em meio ácido e na presença de um oxidante (Esquema 1) [14]. Na funcionalização posterior desses *templates*, a introdução de grupos formilo no macrociclo através da reação de formilação de Vilsmeier-Haack [15] (Esquema 1) assume um particular destaque e relevância atendendo à versatilidade deste grupo funcional para posteriores funcionalizações. De facto, tem sido reportada na literatura a utilização da porfirina **1** como material de partida em várias reações, tais como Horner-Wadsworth-Emmons, Wittig, Grignard, McMurry, formação de bases de Schiff, Knoevenagel ou cicloadições [15,16].

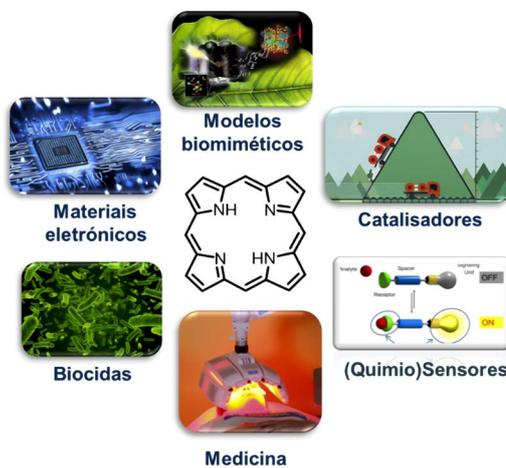
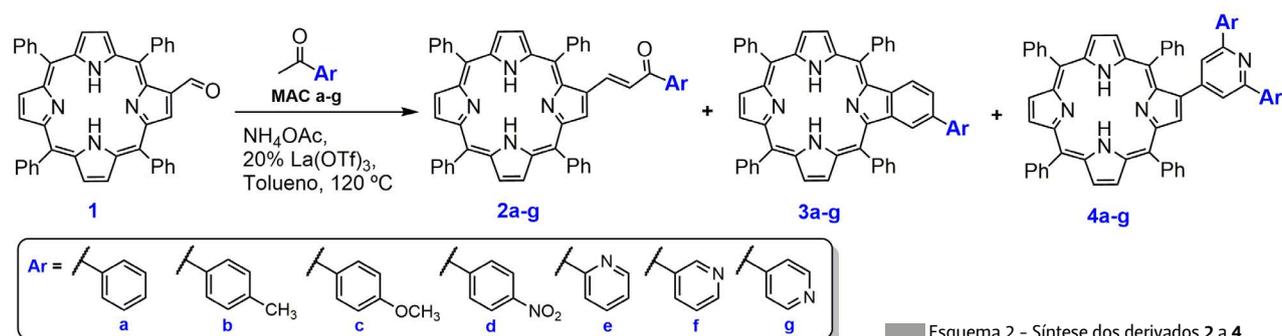
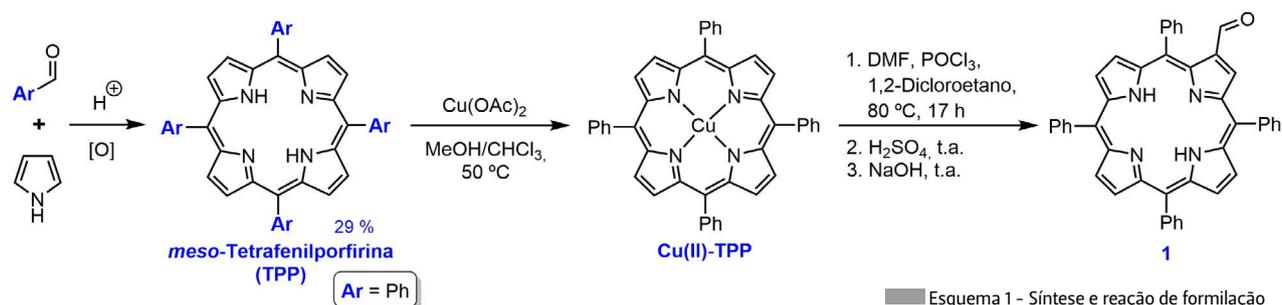


Figura 2 - Algumas aplicações de derivados porfirínicos.



Neste artigo serão descritas algumas reações realizadas no grupo de química orgânica da Universidade de Aveiro, utilizando a 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina **1** como *template* para a modificação do macrociclo porfirínico numa das posições  $\beta$ -pirrólicas, através de diferentes reações como a condensação aldólica, a reação de Kröhnke ou a reação de Radziszewski.

### Estudos de condensação da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com metil-arilcetonas

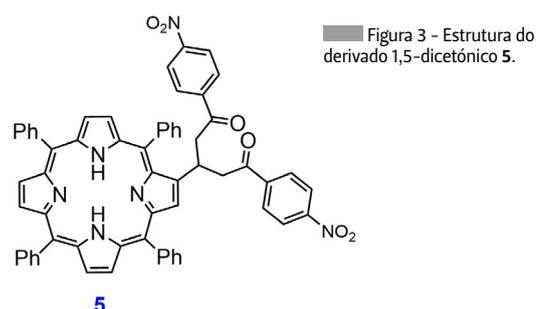
Os primeiros estudos de condensação da 2-formil-TPP **1** com as metil-arilcetonas (MAC) nas condições habitualmente usadas em condensações aldólicas (NaOH/EtOH) não deu origem a qualquer produto, recuperando-se a totalidade do material de partida. Partindo do princípio de que a falta de reatividade observada na mistura se devia ao elevado carácter hidrofóbico do macrociclo porfirínico em estudo, foram analisadas outras condições reacionais, nomeadamente na presença de acetato de amónio e de piperidina.

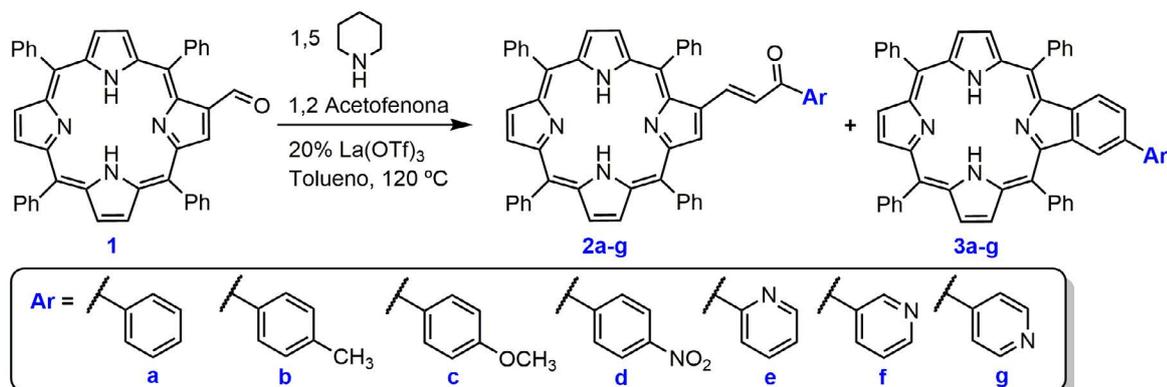
### Estudos de condensação na presença de acetato de amónio

Numa das abordagens selecionadas, a reação de 2-formil-TPP **1** com as MAC foi realizada em tolueno na presença de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (para gerar o enolato) e de quantidades catalíticas de triflato de lantânio (20

mol%; para ativar o grupo carbonilo da porfirina). Neste caso, observou-se a formação de três novos produtos cujas estruturas foram identificadas recorrendo a técnicas espectroscópicas adequadas como sendo os derivados **2**, **3** e **4** (Esquema 2) [17].

As condições reacionais atrás descritas permitiram obter como produto maioritário da reação os derivados porfirina-piridina **4** (45-68%). Os derivados benzopirrolínicos **3** foram obtidos em rendimentos aceitáveis (14-29%) e em alguns casos foram ainda isolados os derivados do tipo porfirina-calcona **2** em baixos rendimentos (6-11%) [17,18]. Nestas condições, foi ainda isolada uma fração bastante mais polar em quantidades vestigiais (< 1%) que se constatou ser constituída pelo composto porfirínico 1,5-dicetónico **5** (Figura 3).



Esquema 3 - Síntese dos derivados **2** e **3** usando piperidina como base.

A obtenção do derivado **5** foi crucial para estabelecer o mecanismo de formação dos derivados **3** e **4**. Ambos têm como intermediário o derivado do tipo calcona **2** que após a sua formação pode sofrer um ataque de tipo Michael 1,6 ou 1,4 de uma segunda molécula de enolato. Se ocorrer a adição de Michael 1,6 de uma segunda molécula de enolato na posição  $\beta$ -pirrólica do macrociclo porfirínico, seguida de uma condensação aldólica intramolecular e aromatização, é obtido o produto **3**. Por outro lado, se a adição de Michael for 1,4 obtém-se o derivado 1,5-dicetoníco **5** que reage com  $\text{NH}_3$  presente em solução, seguido de ciclização e aromatização que conduz à formação dos derivados porfirina-piridina **4** (mecanismo do tipo de Kröhnke) [17].

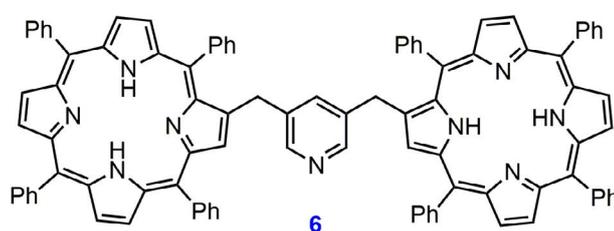
### Estudos de condensação na presença de piperidina

Uma vez que nas condições anteriores os derivados porfirina-calcona foram isolados com muito baixos rendimentos ou não foram mesmo detetados, decidiu-se substituir o  $\text{NH}_4\text{OAc}$  por piperidina de modo a evitar a formação dos derivados do tipo porfirina-piridina **4**. Resolveu-se ainda reduzir o número de equivalentes de acetofenona com o objetivo de minimizar as adições de Michael referidas anteriormente (Esquema 3) [19].

É de referir que Iskhov já tinha reportado anteriormente a baixa reatividade entre 2-formilporfirinas e acetofenonas na presença de piperidina como base, tendo sido necessário recorrer à preparação de sal de piperidínio (com adição de  $\text{HClO}_4$ ) para favorecer a reação de Claisen-Schmidt pretendida [20]. Assim, tendo em atenção o descrito na literatura, decidiu-se combinar a ação da piperidina como base com a do  $\text{La}(\text{OTf})_3$  (20 mol%) como ácido de Lewis (Esquema 3). As reações de **1** com as várias acetofenonas MAC foram realizadas em tolueno e a refluxo, tendo a sua evolução sido acompanhada por cromatografia em

camada fina. Verificou-se que em todos os casos, e ao fim de 24 h, a porfirina de partida tinha sido totalmente consumida dando origem, em geral, a um produto maioritário [19,21].

De facto, nestas condições reacionais, foram isolados os derivados pretendidos **2** com rendimentos que se situaram entre o moderado e o bom (52-71%). Foram ainda isoladas quantidades vestigiais dos derivados benzoporfirínicos **3**, e no caso em que foram utilizadas a acetofenona, a *p*-metil- e a *p*-metoxiacetofenona, um composto de cor vermelha bastante mais polar, que após a análise exaustiva por técnicas espectroscópicas se identificou como sendo o dímero **6** contendo um anel de tipo piridínico como espaçador entre os dois macrociclos porfirínicos (Figura 4) [22].

Figura 4 - Estrutura do dímero **6**.

Verificou-se que a formação do dímero **6** teve origem na condensação de duas moléculas de 2-formil-TPP **1** com uma molécula de piperidina, que após aromatização levou à formação do anel de piridina. De facto, a formação de piridinas 3,5-dissubstituídas por reação de piperidina com aldeídos aromáticos e alifáticos na presença de quantidades catalíticas de ácido (acético), encontra-se bem documentada na literatura [23].

Para comprovar que de facto o composto **6** resultou de uma reação secundária entre o derivado porfirínico 2-formilado e a piperidina, decidiu-se realizar a reação na presença de quantidades catalíticas de  $\text{La}(\text{OTf})_3$ . Ao fim de 19 h de reação, toda a porfirina de partida **1** tinha sido consumida e, após purificação da mistura reacional por coluna cromatográfica, isolou-se um produto maioritário, que veio a comprovar-se corresponder ao dímero **6** (54%). Na ausência de  $\text{La}(\text{OTf})_3$ , o rendimento do produto **6** caiu para 36% verificando-se a formação de um elevado número de produtos secundários [22].

### Síntese de derivados porfirina-pirazol

Os sistemas cetónicos  $\alpha,\beta$ -insaturados são intermediários importantes para a preparação de novos compostos orgânicos [24], nomeadamente pirazoles e 4,5-di-hidropirazoles. A utilização de hidrazinas é um dos métodos mais comuns em química orgânica para a preparação de compostos do tipo pirazol através de metodologias sintéticas, como por exemplo, a síntese de Knorr de pirazoles, condensação de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com hidrazinas, ou o uso de sistemas ditos de multi-componentes.

Assim, foi avaliada a reatividade dos derivados do tipo porfirina-calcona **2** na presença de fenil-hidrazina para a preparação dos novos derivados pirazoles 1,3,5-trissubstituídos **9** (Esquema 4). Esta condensação foi realizada em ácido acético, o

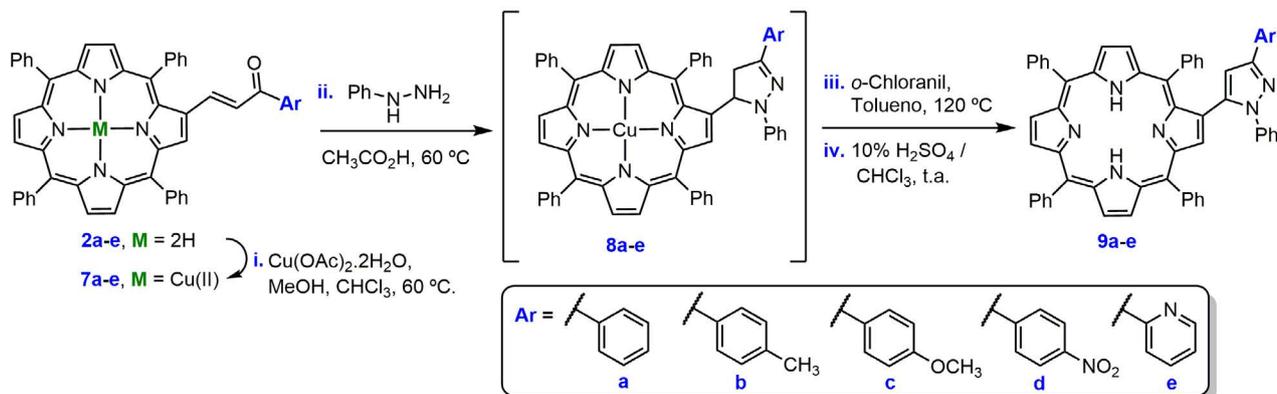
que requereu a proteção do interior do macrociclo através da complexação com  $\text{Cu}(\text{II})$ . A reação dos complexos **7** permitiu a obtenção dos correspondentes derivados porfirina-pirazolina **8**, os quais, além de apresentarem rendimentos relativamente baixos, mostraram ser bastante instáveis quer em solução quer no estado sólido, o que dificultou bastante a sua caracterização estrutural [25].

A melhor opção metodológica em cada caso foi a de realizar a oxidação do derivado porfirina-pirazolina ao estado de porfirina-pirazol sem efetuar o isolamento da respetiva pirazolina **8** obtida. Assim, a *crude* obtido após evaporação do ácido acético, foi retomado em tolueno e adicionado à solução de *o*-cloranil. Depois de 1 h a refluxo, observou-se a total conversão do composto de partida num produto, ligeiramente mais polar. A fim de se poder efetuar uma caracterização completa de cada novo produto procedeu-se à sua descomplexação por remoção do  $\text{Cu}(\text{II})$  com 10% de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  em  $\text{CHCl}_3$ , obtendo-se o derivado porfirina-pirazol **9** na forma de base livre [25].

Os compostos **9** foram isolados com um rendimento global entre os 82 e 87% com tempos de reação entre 1 a 5 horas. A extensão destas condições reacionais à hidrazina levou ao consumo total da porfirina de partida acompanhada da formação de vários compostos que inviabilizaram a purificação da mistura reacional. Acredita-se que a possibilidade de a hidrazina poder atuar como agente redutor das posições  $\beta$ -pirrólicas do macrociclo porfirínico possa ter sido responsável por este resultado [26].

A eficácia dos compostos atrás descritos como quimiossensores de metais, recorrendo a titulações espectrofotométricas e espectrofluorimétricas mostraram que o catião metálico reconhecido, a estequiometria do complexo formado, a constante de associação e o tipo de resposta (sinal) gerados são dependentes da estrutura do ligando [19,22,25,27].

Esquema 4 - Rota sintética para a preparação dos compostos **9**.



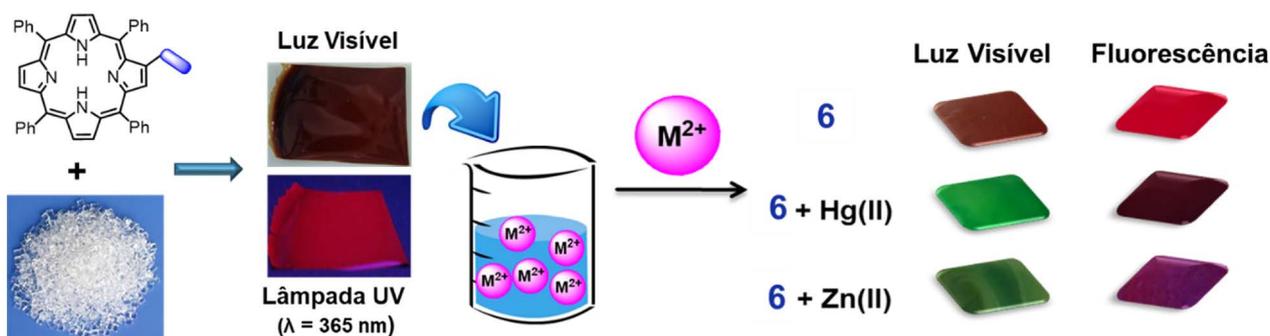


Figura 5 - Filmes de PMMA dopados com derivados porfíricos para a detecção de Hg(II) e Zn(II) em meio aquoso [22].

Em geral, todos os ligandos estudados deixam de emitir fluorescência na presença de  $\text{Cu}^{2+}$ , característica dos quimiossensores fluorescentes do tipo “on-off”, devendo-se este comportamento ao efeito paramagnético do cobre. Um comportamento semelhante foi observado para a maioria dos ligandos na presença de  $\text{Hg}^{2+}$ , com exceção do derivado **3a** que apresenta um aumento na intensidade de emissão de fluorescência, sendo um excelente candidato na detecção deste cátion metálico [27].

Os ligandos **2b** e **2c** são aqueles que apresentam resultados mais promissores na presença de  $\text{Zn}^{2+}$ , com aparecimento de uma nova banda de emissão característica da formação do complexo e um comportamento típico de quimiossensores ratiométricos [19].

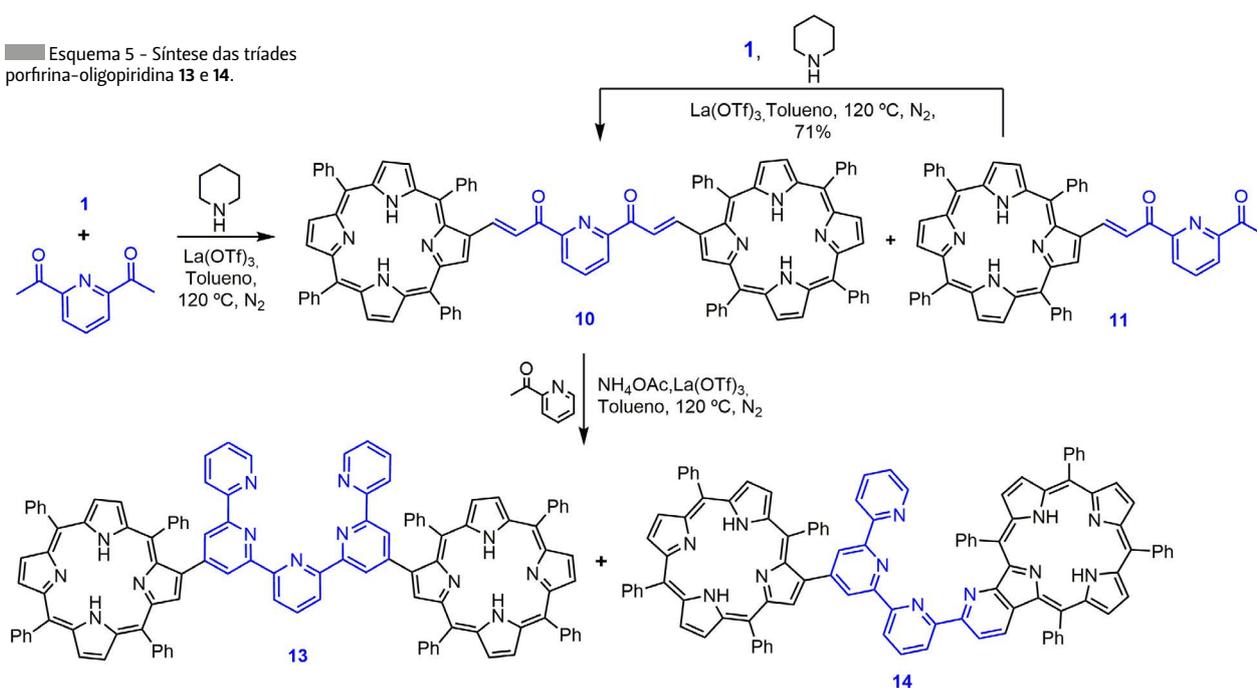
Quando imobilizados em filmes de polimetacrilato de metilo (PMMA) alguns dos ligandos em estudo, em particular o composto **6**, revelaram resultados promissores para a sua utilização na distinção entre  $\text{Zn}^{2+}$  e  $\text{Hg}^{2+}$  (Figura 5) [22].

### Síntese de oligopiridinas

Uma vez que os derivados contendo piridinas estão descritos na literatura como possuindo propriedades bastante relevantes para aplicações em diversas áreas, particularmente como células solares ou quimiossensores, e dado o nosso interesse e conhecimento adquirido no desenvolvimento de novas rotas de síntese deste tipo de compostos, decidiu-se preparar o derivado **13** usando a rota sintética apresentada no Esquema 5 [28].

Começou-se por preparar o derivado bis-calcona **10** (32%) nas condições descritas anteriormente para a preparação dos derivados **2** (Esquema 3). Juntamente com este, foram isolados três outros produtos, o derivado mono-calcona **11** (30%) e, como seria de esperar, pequenas quantidades do derivado **6** (8%). O composto **11** pôde também ser convertido no derivado **10** com um rendimento de 71% quando submetido a reação com a porfirina **1** na presença de piperidina e  $\text{La}(\text{OTf})_3$ . A estrutura do terceiro composto isolado corresponde ao derivado porfirina-di-hidro-azepina **12** (20%) (Figura 6).

Esquema 5 - Síntese das tríades porfirina-oligopiridina **13** e **14**.



A condensação do composto **10** com 2-acetilpiridina foi realizada na presença de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  e  $\text{La}(\text{OTf})_3$  sob condições experimentais que favorecem a síntese de piridinas do tipo reação de Kröhnke. Após 18 h, foram obtidos dois compostos, em que o produto maioritário foi identificado como sendo o composto **13** (52%), com duas unidades de porfirina ligadas por uma unidade quinquepiridina. Surpreendentemente, foi obtido também o composto **14** (21%) com uma ponte do tipo quaterpiridina assimétrica com uma das unidades piridina fundida no anel porfirínico. A síntese do composto **14** mostra que, após a formação da primeira unidade de terpiridina, o intermediário pode reagir com  $\text{NH}_3$  em solução, proporcionando a correspondente imina, que participa numa cicloadição aza-Diels-Alder intramolecular, seguida de desidrogenação (Esquema 5) [28].

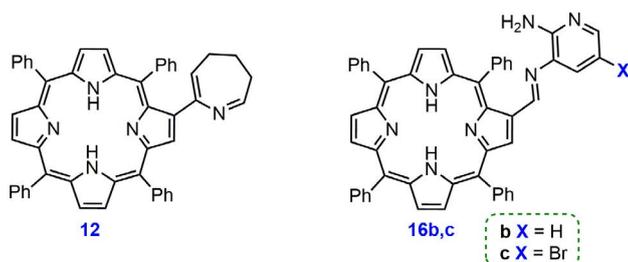
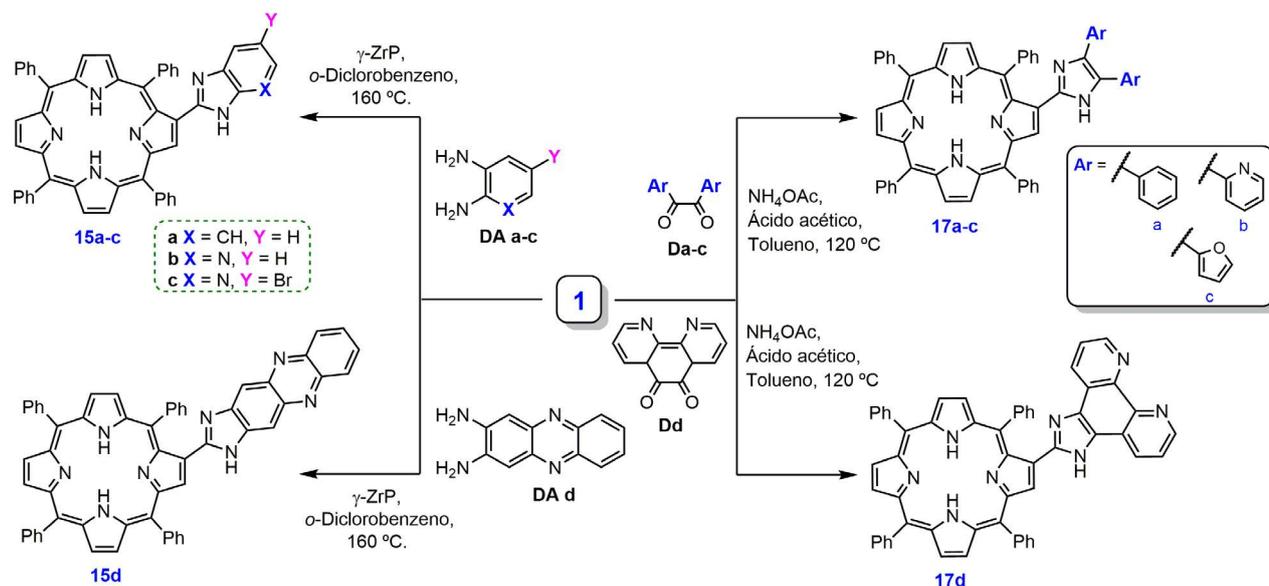


Figura 6 - Estruturas dos derivados porfirina-dihidroazepina **12** e porfirina-imina **16**.

### Síntese de imidazoles

Seguindo o nosso interesse na  $\beta$ -funcionalização de derivados porfirínicos usando como *template* o grupo formilo, procedeu-se à preparação dos derivados porfirina-imidazole **15** (Esquema 6) [29]. O acesso aos novos derivados do tipo porfirina-imidazole envolveu a reação da 2-formil-5,10,15,20-porfirina **1** e uma série de diaminas aromáticas (DA) na presença de um

catalisador de zircônio em refluxo de *o*-diclorobenzeno. Após 3,5 horas de reação os derivados **15** foram obtidos em rendimentos entre 65 e 99%. Quando a reação foi realizada na presença de 2,3-diaminopiridina e 5-bromo-2,3-diaminopiridina foram ainda isoladas as respectivas iminas **16b** e **16c** (Figura 6) em rendimentos de 13 e 31%, respectivamente.



Esquema 6 - Síntese dos derivados porfirina-imidazole **15** e **17**.

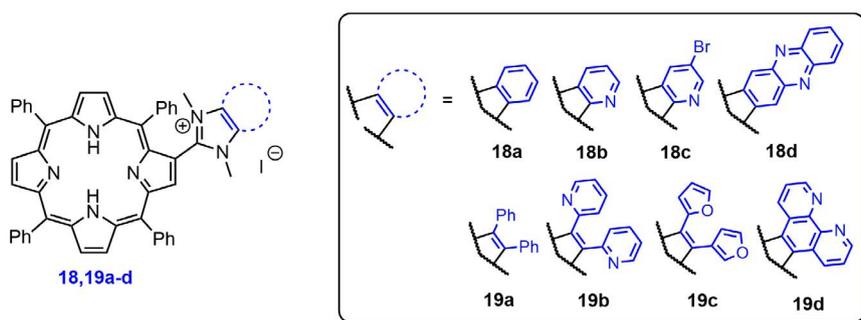


Figura 7 - Estrutura dos derivados mono-catiônicos porfirina-imidazole **18** e **19**.

Outra possível via sintética para a preparação de derivados do tipo porfirina-imidazole envolve a reação do derivado formulado **1** com uma série de (hetero) dionas (D) através de uma reação de Radziszewski [30]. A utilização desta metodologia na presença de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  numa mistura de tolueno/ácido acético (5:1) permitiu preparar os derivados porfirínicos **17** (79-99%) [30].

A alquilação dos núcleos imidazole foi realizada na presença de iodeto de metilo a partir dos respetivos derivados neutros **15** e **17** (Esquema 7). Os respetivos derivados mono-catiônicos **18** e **19** (Figura 7) foram isolados em rendimentos praticamente quantitativos.

De uma forma geral, os derivados mono-catiônicos porfirina-imidazole **18** e **19** apresentam uma boa capacidade de gerar oxigénio singleto. A capacidade de gerar esta espécie citotóxica, ou outras espécies reativas de oxigénio, é essencial para que um composto possa ser utilizado como fotossensibilizador (FS) em processos fotodinâmicos (Figura 8). A eficácia dos derivados **18** e **19** atuarem como FSs foi avaliada na inativação da bactéria Gram-negativa *E. coli*, selecionada como modelo. Os resultados obtidos nos ensaios fotodinâmicos mostraram, pela primeira vez, a elevada

potencialidade dos derivados porfirínicos mono-carregados não imobilizados contendo unidades imidazole em posições  $\beta$ -pirrólicas para serem usados como FSs na fotoinativação de bactérias Gram-negativas [29,30].

### Considerações finais

As reações aqui descritas mostram a versatilidade e utilidade da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina para a modificação do macrociclo porfirínico nas posições *beta* pirrólicas através de metodologias sintéticas simples. A posterior funcionalização de alguns dos derivados obtidos permite a extensão destes derivados a um maior leque de compostos. O desenvolvimento de metodologias que permitem um fácil acesso a porfirinas funcionalizadas com piridinas do tipo de Kröhnke aumentam o potencial de aplicações destes compostos, nomeadamente, na construção de sistemas supramoleculares e quimio-responsivos. Finalmente, as metodologias sintéticas estabelecidas com porfirinas podem ser estendidas a outros macrociclos tetrapirrólicos, ampliando significativamente a gama de novos derivados disponíveis para diversas aplicações.

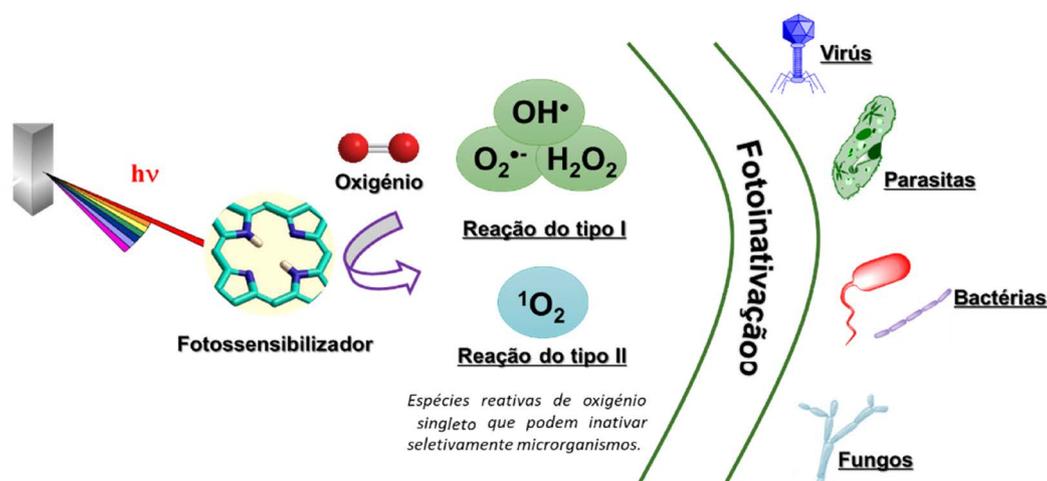


Figura 8 - Esquematização da inativação fotodinâmica utilizando fotossensibilizadores porfirínicos.

## Agradecimentos

Agradece-se à Universidade de Aveiro (UA), às unidades de investigação QOPNA (FCT UID/QUI/00062/2019) e LAQV-REQUIMTE (UIDB/50006/2020) e à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) pelo apoio financeiro. NMM Moura agradece ainda à FCT o seu contrato (Ref.<sup>o</sup> 048-88-ARH/2018) e a todos os colaboradores e coautores dos manuscritos referenciados.

## Referências

- [1] M. A. Rajora, J. W. H. Lou, G. Zheng, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 6433-6469. DOI: 10.1039/C7CS00525C.
- [2] M. Taniguchi, J. S. Lindsey, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 344-535. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00696.
- [3] K. M. Smith, K. M. Kadish, R. Guilard, "Handbook of porphyrin science", World Scientific Publishing Company Co, Singapore, **2010**.
- [4] H. Fischer, K. Zeile, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *468*, 98-116. DOI: 10.1002/jlac.19294680104.
- [5] S. Hiroto, Y. Miyake, H. Shinokubo, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2910-3043. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00427.
- [6] J. M. Park, J. H. Lee, W.-D. Jang, *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *407*, 213157. DOI: 10.1016/j.ccr.2019.213157.
- [7] Y. B. Ding, Y. Y. Tang, W. H. Zhu, Y. S. Xie, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1101-1112. DOI: 10.1039/C4CS00436A.
- [8] T. Joshi, B. Graham, L. Spiccia, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2366-2379. DOI: 10.1021/acs.accounts.5b00142.
- [9] M. Q. Mesquita, C. J. Dias, M. G. P. M. S. Neves, A. Almeida, M. A. F. Faustino, *Molecules* **2018**, *23*, 2424. DOI: 10.3390/molecules23102424.
- [10] H. Abrahamse, M. R. Hamblin, *Biochem. J.* **2016**, *473*, 347-364. DOI: 10.1042/BJ20150942.
- [11] E. Alves, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, A. Cunha, J. P. C. Tomé, A. Almeida, *Future Med. Chem.* **2014**, *6*, 141-164. DOI: 10.4155/fmc.13.211.
- [12] M. R. Hamblin, H. Abrahamse, *Molecules* **2018**, *23*, 3190. DOI: 10.3390/molecules23123190.
- [13] A. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, "Meso-tetraarylporphyrin derivatives: New synthetic methodologies", in K.M. Smith, K.M. Kadish, R. Guilard (ed.), "Handbook of porphyrin science", World Scientific Publishing Company Co., Singapore, **2010**, vol. 2, ch. 9, pp. 193-294.
- [14] A. M. D. A. R. Gonsalves, M. M. Pereira, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 931-933. DOI: 10.1002/jhet.5570220363.
- [15] A. F. R. Cerqueira, N. M. M. Moura, V. V. Serra, M. A. F. Faustino, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, M. G. P. M. S. Neves, *Molecules* **2017**, *22*, 1269. DOI: 10.3390/molecules22081269.
- [16] N. M. M. Moura, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Duarte, J. A. S. Cavaleiro, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, *15*, 652-658. DOI: 10.1142/S1088424611003586.
- [17] N. M. M. Moura, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, F. A. A. Paz, A. M. S. Silva, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6142-6144. DOI: 10.1039/C2CC30727H.
- [18] N. M. M. Moura, C. I. V. Ramos, I. Linhares, S. M. Santos, M. A. F. Faustino, A. Almeida, J. A. S. Cavaleiro, F. M. L. Amado, C. Lodeiro, M. G. P. M. S. Neves, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 110674-110685. DOI: 10.1039/C6RA25373C.
- [19] N. M. M. Moura, C. Núñez, M. A. F. Faustino, J. A. S. Cavaleiro, M. G. P. M. S. Neves, J. L. Capelo, C. Lodeiro, *J. Mater. Chem. C* **2014**, *2*, 4772-4783. DOI: 10.1039/C3TC32496F.
- [20] Y. V. Ishkov, Z. I. Zhilina, L. P. Barday, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2003**, *7*, 761-765. DOI: 10.1142/S1088424603000938.
- [21] C. I. V. Ramos, N. M. M. Moura, S. M. Santos, M. A. F. Faustino, J. P. C. Tomé, F. M. L. Amado, M. G. P. M. S. Neves, *Int. J. Mass Spectrom.* **2015**, *392*, 164-172. DOI: 10.1016/j.ijms.2015.10.008.
- [22] N. M. M. Moura, C. Núñez, S. M. Santos, M. A. F. Faustino, J. A. S. Cavaleiro, F. A. A. Paz, M. G. P. M. S. Neves, J. L. Capelo, C. Lodeiro, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6684-6692. DOI: 10.1002/chem.201402270.
- [23] W. D. Burrows, E. P. Burrows, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1180-1182. DOI: 10.1021/jo01040a004.
- [24] J. Muzart, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *20*, 3779-3790. DOI: 10.1002/ejoc.201000278.
- [25] N. M. M. Moura, C. Núñez, S. M. Santos, M. A. F. Faustino, J. A. S. Cavaleiro, M. G. P. M. S. Neves, J. L. Capelo, C. Lodeiro, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 6149-6158. DOI: 10.1021/ic500634y.
- [26] S. Richeter, C. Jeandon, R. Ruppert, H. J. Callot, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2103-2106. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)02345-5.
- [27] N. M. M. Moura, C. Núñez, S. M. Santos, M. A. F. Faustino, J. A. S. Cavaleiro, M. G. P. M. S. Neves, J. L. Capelo, C. Lodeiro, *ChemPlusChem* **2013**, *78*, 1230-1243. DOI: 10.1002/cplu.201300216.
- [28] N. M. M. Moura, I. F. A. Mariz, J. A. S. Cavaleiro, A. M. S. Silva, C. Lodeiro, J. M. G. Martinho, E. M. S. Maçôas, M. G. P. M. S. Neves, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5282-5287. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00208.
- [29] N. M. M. Moura, M. Esteves, C. Vieira, G. M. S. R. O. Rocha, M. A. F. Faustino, A. Almeida, J. A. S. Cavaleiro, C. Lodeiro, M. G. P. M. S. Neves, *Dyes Pigments* **2019**, *160*, 361-371. DOI: 10.1016/j.dyepig.2018.06.048.
- [30] X. Moreira, P. Santos, M. A. F. Faustino, M. M. M. Raposo, S. P. G. Costa, N. M. M. Moura, A. T. P. C. Gomes, A. Almeida, M. G. P. M. S. Neves, *Dyes Pigments*, **2020**, *178*, 108330. DOI: 10.1016/j.dyepig.2020.108330.

>

### Nuno M. M. Moura

É licenciado em Química pela Universidade de Évora e recebeu o doutoramento em Química pela Universidade de Aveiro, onde é atualmente investigador do LAQV-REQUIMTE no departamento de Química. A sua investigação centra-se na síntese, funcionalização e

potenciais aplicações de macrociclos tetrapirrólicos. Em 2019 foi galardoado com o "Portuguese Award for Best Young Organic Chemist" da SPQ.

nmoura@ua.pt

ORCID.org/0000-0002-9373-7006

# Criando Diversidade Estrutural a Partir de Biomassa: de Furanos a Ciclopentenonas Complexas

>  
 Carlos A. M. Afonso\*  
 Jaime A. S. Coelho  
 Nuno R. Esteves  
 Rafael F. A. Gomes\*  
 Svilen P. Simeonov

## Creating Structural Diversity from Biomass: from Furans to Complex Cyclopentenones.

*One of the major challenges that society faces is the transition from fossil resources to sustainable biorefinery products. Furans are candidates to replace common non-renewable bulk chemicals. Herein we describe recent technologies to overcome common drawbacks of biomass derived furanic platforms in a diversity-oriented synthesis strategy for the preparation of novel cyclopentenones with potential biological activity.*

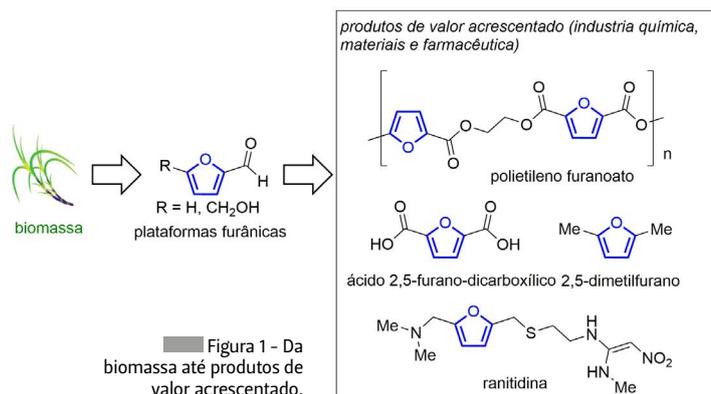
*Um grande desafio da sociedade é a transição entre a grande dependência de recursos de origem fóssil para matérias renováveis. Os furanos são um dos candidatos para substituir matérias-primas importantes não-renováveis. Aqui descrevemos tecnologias recentes para ultrapassar desvantagens comuns das plataformas furânicas obtidas da biomassa e, numa estratégia de síntese orientada para a diversidade, para a preparação de ciclopentenonas com potencial atividade biológica.*

## Importância da biomassa no paradigma da sustentabilidade atual

O crescimento exponencial da população, combinado com o facto de dependermos principalmente de fontes não renováveis para a produção de matérias primas, combustíveis e energia criam um ambiente insustentável propício para a depleção das reservas fósseis [1]. A indústria química tem tentado reduzir a sua pegada ambiental, quer seja pela substituição de processos químicos que usam material tóxico por métodos catalíticos mais sustentáveis, quer pela estratégia de reutilização sobretudo para catalisadores e solventes [2]. Uma nova abordagem que tem ganhado ímpeto é a substituição de matérias-primas de fontes fósseis por materiais obtidos de biorrefinarias [3,4]. A biomassa surge como uma fonte rica em potenciais blocos sintéticos a serem usados pela indústria química e farmacêutica. Entre

vários materiais obtidos da biomassa, os furanos têm tido particular atenção (Figura 1). O furfural, obtido principalmente através de uma combinação de hidratação/desidratação ácida e desoxigenação térmica, é produzido industrialmente a partir de madeira, como produto secundário na produção de biocombustíveis [5]. A sua quota de mercado, em 2018, atingia 370.000 toneladas por ano com um crescimento de 3,1% [6]. Outro furano, o 5-hidroximetilfurfural (5-HMF), tem ganhado importância nos últimos anos devido à maior complexidade em comparação com o furfural. Esse aumento de complexidade vem acompanhado de uma instabilidade inerente ao 5-HMF [7] que, aliado a outros problemas, ainda não permitiram que chegasse ao seu verdadeiro potencial e foi recentemente chamado de

“gigante adormecido” [8]. Uma alternativa que visa ultrapassar esse problema é a utilização de derivados do 5-HMF, tal como o correspondente diácido e diéster que já são mais manuseáveis ao ponto de serem utilizados como monómeros para plásticos. De facto, as primeiras garrafas de plástico de um polímero de polietileno furanoato (PEF) já foram produzidas pela Avantium [9].



### Estabilização do 5-hidroximetilfurfural

De modo a contribuir para acordar o “gigante”, foi tomada uma abordagem de estabilização do 5-HMF. Sabe-se que a inerente instabilidade do 5-HMF é promovida por meio ácido e condições oxidativas [8]. Os maiores produtos de decomposição são, assim, o dímero do 5-HMF obtido por homo-eterificação (promovida por ácido) [10] e polímeros “lamacentos” altamente insolúveis conhecidos como huminas [11,12]. Assim, testaram-se vários estabilizadores básicos e antioxidantes na decomposição térmica do 5-HMF e observou-se que o ditionito de sódio tem as propriedades básicas e antioxidantes ideais para evitar a formação de dímero e de huminas [13]. Este permitiu a preparação de HMF em condições ácidas [14] com maior rendimento e pureza. Também permitiu a destilação do furano, que na ausência de estabilizador origina grande quantidade de produtos secundários, causando baixo rendimento da destilação e obtenção de HMF impuro (Figura 2) [13].

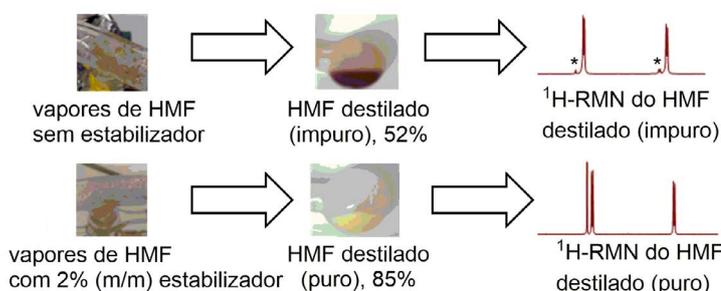
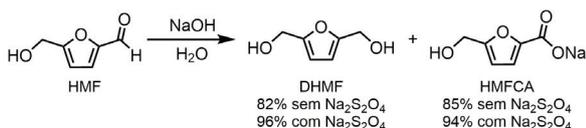
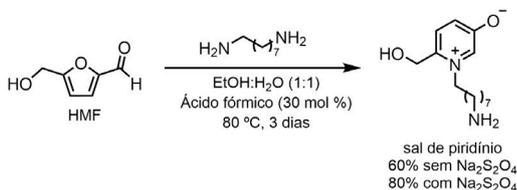


Figura 2 - Comparação visual da destilação de HMF na presença e na ausência de estabilizador e respetivos espectros de <sup>1</sup>H-RMN. A impureza assinalada (\*) corresponde ao dímero.

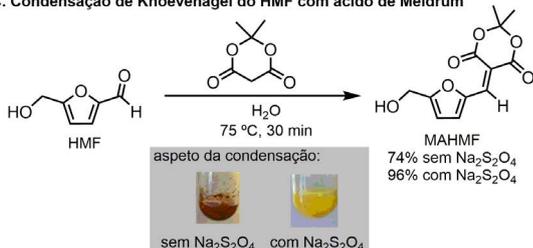
#### A. Reação de Cannizzaro do HMF



#### B. Formação de sais de piridínio do HMF



#### C. Condensação de Knoevenagel do HMF com ácido de Meldrum



Transformações do 5-HMF em blocos industrialmente relevantes como o 2,5-di-hidroximetilfurfural (DHMF) ou o ácido 5-hidroximetilfurano-2-carboxílico (HMFCa) [15] também ganham da utilização do estabilizador. A reação de Cannizzaro permite a obtenção destes blocos simultaneamente a partir do 5-HMF. Observou-se que a utilização do ditionito de sódio não só melhorou o rendimento, mas também a pureza do HMFCa, permitindo a obtenção de um sólido solto, mais claro, importante na sua utilização para a formação de polímeros (Figura 3A) [13].

Figura 3 - Melhoramento de reações por estabilização do HMF. A. Reação de Cannizzaro do HMF; B. Formação de sais de piridínio do HMF; C. Condensação de Knoevenagel do HMF com ácido de Meldrum.

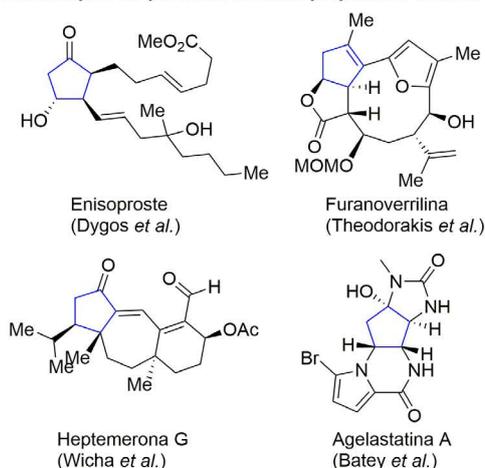
A formação de sais de piridínio (SP) também é uma reação importante de furanos como o furfural [16], que foi previamente estendida ao HMF de modo a obter SPs funcionalizados [17]. Infelizmente, estes sais são bastante instáveis e, mesmo guardados no congelador a  $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ , passam de cristais brancos a óleos pretos, após vários dias. Aplicando o estabilizador na reação, não só houve um aumento do rendimento, como os sais obtidos não se decompõem no congelador após dois meses (Figura 3B) [13].

De modo a sintetizar-se um bloco importante para estudos de reatividade, o estabilizador permitiu sintetizar grandes quantidades de um derivado do 5-HMF obtido por condensação de Knoevenagel com ácido de Meldrum. A metodologia tinha sido descrita para o furfural, em água, com elevados rendimentos [18], mas no caso do HMF, a formação de huminas não permitia a fácil purificação do furano ativado. Usando o estabilizador inibiu-se a formação de huminas, permitindo a purificação por precipitação diretamente do meio reacional (Figura 3C) [13].

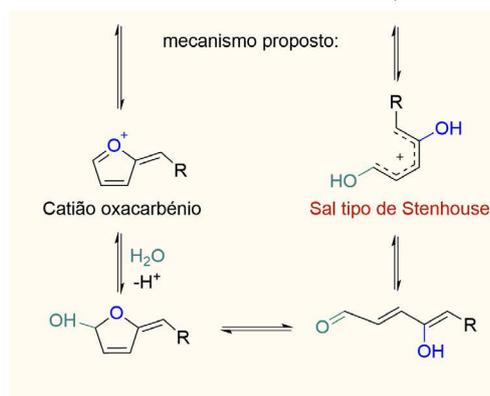
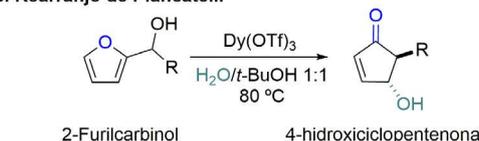
### Transformação de furanos em ciclopentenonas

Ciclopentenonas (CP) são um bloco importante que tem sido explorado tanto em química medicinal [19] como em rotas sintéticas para produtos naturais relevantes [20] (Figura 4A). No século XX, estudos pioneiros demonstraram que tanto o furfural [21] como o seu correspondente álcool furfúrico [22] poderiam sofrer uma abertura do anel furano seguida de uma eletrociclicação de modo a formar CP. Em condições ácidas, o álcool furfúrico sofre um rearranjo, denominado rearranjo de "Piancatelli", começando com uma desidratação para o correspondente catião oxocarbénio, seguida de uma hidratação e abertura do anel furano (Figura 4B). A estrutura linear altamente conjugada sofre então uma eletrociclicação do estilo Nazarov para formar 4-hidroxiciclopentenona [23]. Metodologias mais recentes usam triflato de disprósio como catalisador para suavizar as condições utilizadas [24]. Na presença de anilinas, o rearranjo ocorre com a incorporação de uma amina, sendo conhecido como "Aza-Piancatelli" [25]. Recentemente, uma metodologia assimétrica [26,27] foi descrita de modo a produzir um análogo antagonista de hNK1 [27]. Por seu lado, o furfural na presença de aminas, e em condições ácidas, sofre um mecanismo semelhante com a abertura do anel furano formando sais corados denominados "sais de Stenhouse" (SS) [28]. Estes sais poderão sofrer eletrociclicação do estilo Nazarov para formar *trans*-4,5-diaminociclopentenonas [29,30].

#### A. Exemplos de produtos naturais preparados através de CPs



#### B. Rearranjo de Piancatelli



#### C. Mecanismo proposto para a formação de *trans*-4,5-diaminoCP

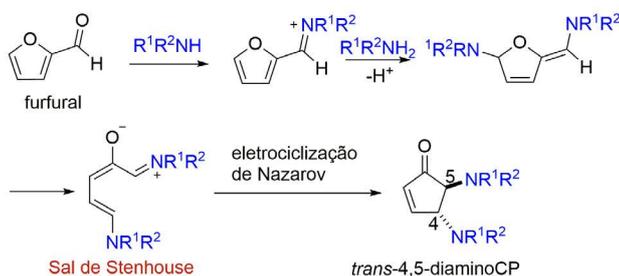


Figura 4 - Importância de ciclopentenonas e mecanismos da sua formação a partir de furanos.

Esta reação foi estudada em grande detalhe ao longo do tempo [20], inclusive dois métodos bastante recentes focam-se no uso de água como solvente no âmbito de metodologias renováveis [31,32]. Observou-se que a utilização de triflato de cobre permite que a reação esteja completa em 5 minutos em condições aquosas de modo quantitativo (Figura 5) [31]. A reação funciona na presença de várias aminas secundárias, desde aminas cíclicas (morfolina, piperidina, metilpiperazina, pirrolidina), mas também dibenzilamina, dialilamina e aminas aromáticas como tetra-hidroquinolina e *N*-metilnilina. Em geral, os rendimentos são quantitativos, com a exceção da dialilamina onde mesmo após 4 horas só se obteve 72% de ciclopentenona. No caso de aminas primárias, após a formação da imina, não ocorre o segundo ataque que leva à abertura do anel furano.

Como previamente referido, a indústria química aposta na reutilização de catalisadores para aumentar a sustentabilidade dos processos. Nesse âmbito, a reutilização do triflato de cobre permite a formação do produto sem perda significativa do rendimento, após quatro reutilizações (Figura 6).

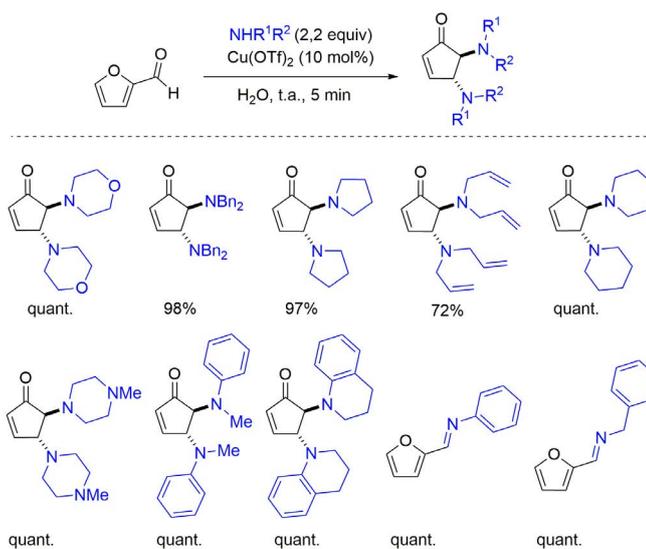


Figura 5 - Preparação de *trans*-4,5-diaminociclopentenonas em água.

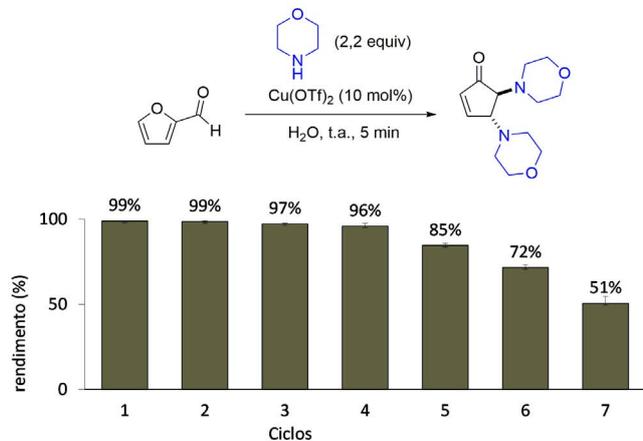
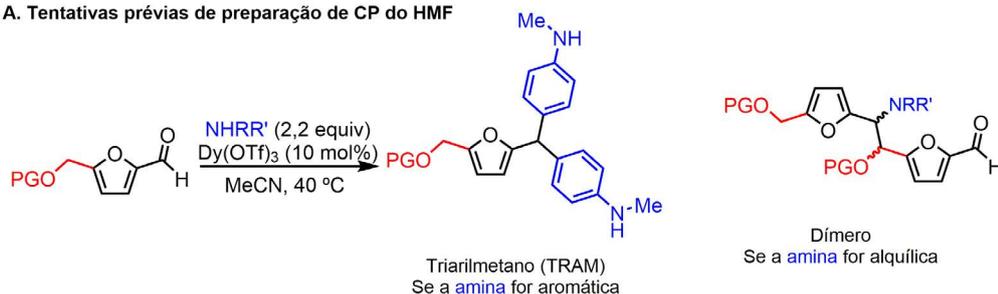


Figura 6 - Preparação de *trans*-4,5-diaminociclopentenonas em água a partir de furfural e reutilização do catalisador.

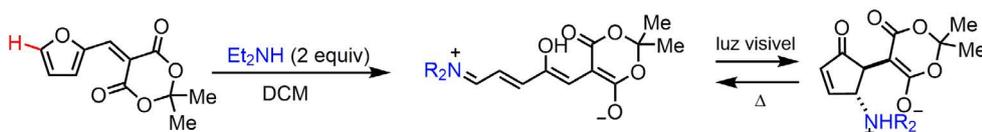
De modo a aumentar a complexidade do sistema CP, 5-HMF foi usado como bloco para a reação. Infelizmente, as primeiras tentativas de estender as metodologias existentes para o furfural acabaram na formação de dímeros [33] na presença de aminas alquílicas ou de triarilmetanos [34], no caso de aminas aromáticas (Figura 7A). Recentemente, Alaniz *et al.* descreveram uma metodologia para a formação de CP a partir de furfural ativado com ácido de Meldrum ou ácido barbitúrico [18]. Peculiarmente, esta transformação ocorre na ausência de catalisador para a formação de SS, que na presença de luz sofre

a eletroclicização para formar a correspondente CP (Figura 7B). Assim, a preparação do derivado de ácido de Meldrum do 5-HMF, que pode ser obtido devido à estabilização previamente descoberta mediada por ditonito de sódio, permitiu pela primeira vez a formação de CP complexas a partir do 5-HMF, obtido da biomassa [35]. Inesperadamente, a reação ocorreu na presença de aminas secundárias, seguida de uma lactonização intramolecular (Figura 7C).

## A. Tentativas prévias de preparação de CP do HMF



## B. Metodologia para formação de CP a partir de furfural ativado com ácido de Meldrum (MAF)



## C. Metodologia para formação de CP a partir de HMF ativado com ácido de Meldrum (MAHMF)

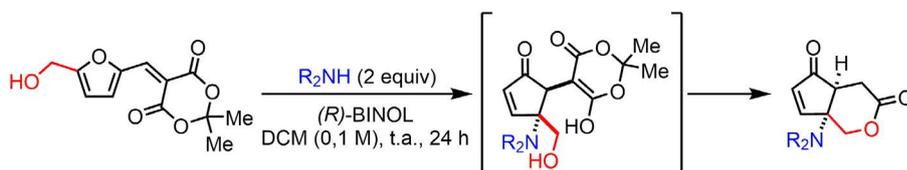


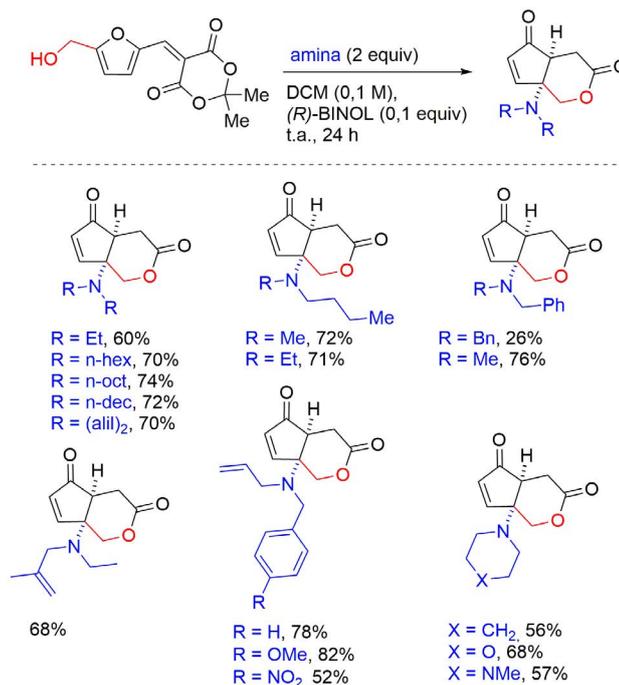
Figura 7 - Percurso para a descoberta de formação de CP a partir do HMF. A. Tentativas mal-sucedidas de formação de CP; B. Formação de CP a partir de furfural ativado; C. Formação de CP a partir de HMF ativado.

A reação ocorre na presença de um largo leque de aminas secundárias. Aminas alquílicas e benzílicas reagem prontamente com o 5-HMF ativado, formando a ciclopentenona bicíclica em elevado rendimento, com a exceção da dibenzilamina onde o rendimento, após 24 horas, é de apenas 26%. Aminas cíclicas, como a morfolina, piperidina e *N*-metilpiperazina, reagem igualmente na presença ou na ausência de (*R*)-BINOL, com rendimentos rondando os 60% (Figura 8).

Estudos mecanísticos mostram que a lactonização ocorre devido a uma dupla ativação sem precedentes do ácido de Meldrum pelo álcool livre e a amina, que permite a sua decomposição mesmo à temperatura ambiente.

Estudos computacionais alinhados com dados experimentais, obtidos seguindo o perfil reacional por <sup>1</sup>H-RMN, são consistentes com o (*R*)-BINOL favorecer a lactonização através de uma ativação do ácido de Meldrum e do carbonilo da enona (Figura 9). Este bloco foi ainda derivatizado numa estratégia de síntese orientada para a diversificação [36] (em inglês conhecida como DOS, *diversity-oriented synthesis*), de modo a preencher um maior espaço químico e testar as suas ações no âmbito da química medicinal (Figura 10). Essa estratégia baseou-se, primeiramente, nas modificações do grupo carbonilo, como por exemplo a adição 1,2 de um reagente de Grignard para gerar o

Figura 8 - Preparação de ciclopentenonas bicíclicas.



álcool **1**, que se formou apenas num diastereoisómero. A formação da hidrazona **7** ocorreu em metanol com um rendimento de 76% em apenas 20 minutos. A redução seletiva do carbonilo é possível em condições de redução de Luche ligeiramente modificadas para formar diastereosseletivamente os álcoois **4A-C**. A redução com hidreto de alumínio e lítio ocorre tanto no carbonilo como na lactona para formar o triol **3**. A desproteção do grupo alilo através de uma metodologia bastante limpa com ácido barbitúrico e paládio formou a amina secundária **5**. Por fim, a adição de Michael de um tiol aromático é seguida da eliminação de uma amina para restabelecer o grupo enona **6**.

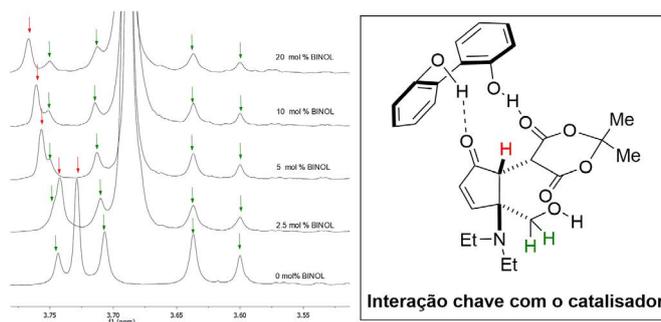


Figura 9 - Interação chave do catalisador com o substrato. Evidências experimentais ( $^1\text{H}$ -RMN) de interação do BINOL com o carbonilo da enona.

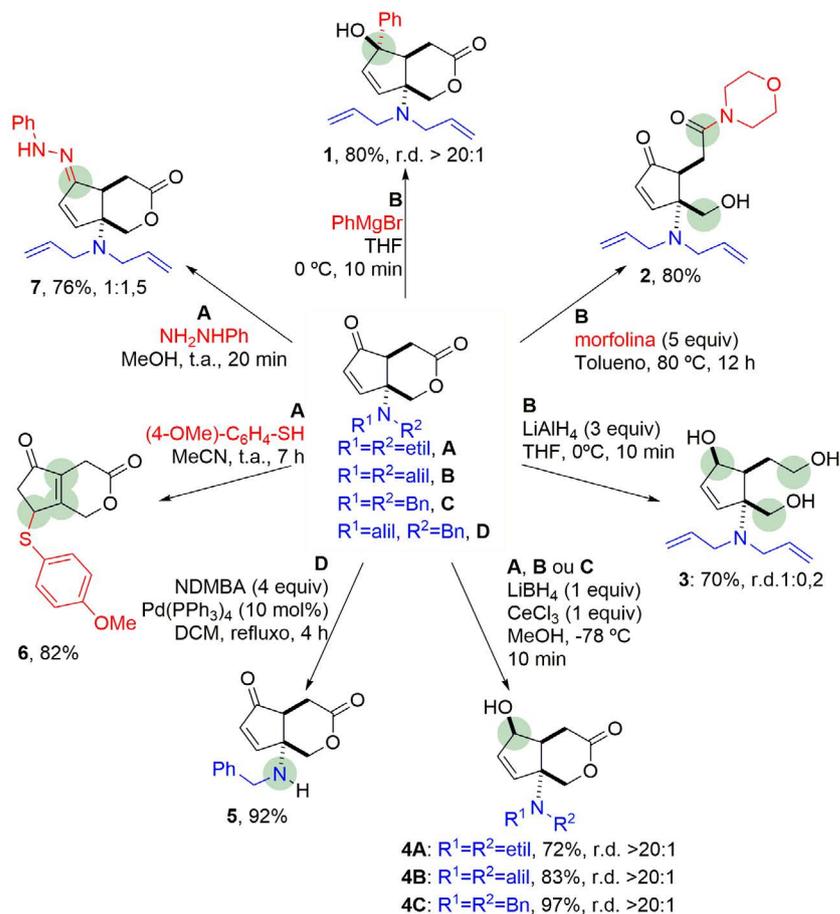


Figura 10 - Metodologias de modificação das ciclopentenonas bicíclicas de modo a obter maior variedade estrutural.

## Conclusão

Com vista a minimizar as dificuldades que a nossa sociedade enfrenta face à depleção de reservas fósseis, foram desenvolvidas metodologias para gerar diversidade de blocos furânicos obtidos através da biomassa. Além de explorar a formação de ciclopentenonas complexas a partir de furanos simples, a estabilização de 5-HMF facilita o seu manuseio, permitindo que se descubra todo um novo leque de reatividade por explorar.

No futuro, espera-se que o trabalho aqui descrito contribua para o desenvolvimento de novas plataformas sustentáveis para a indústria química e farmacêutica.

## Agradecimentos

Os autores agradecem o financiamento concedido pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (PD/BD/128316/2017, PTDC/QUI-QOR/32008/2017 e UID/DTP/04138/2019), COMPETE (SAICTPAC/0019/2015) e European Research Area Network; ERANet LAC (Ref.<sup>a</sup> ELAC2014/BEE-0341).

## Referências

- [1] V. Vandermeulen, M. Van Der Steen, C. V Stevens, G. Van Huylenbroeck, *Biofuels, Bioprod. Bioref.* **2012**, *6*, 453-465. DOI: 10.1002/bbb.1333.
- [2] A. F. Trindade, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 418-514. DOI: 10.1021/cr800200t.
- [3] A. Aden, J. Bozell, J. Holladay, P. Northwest, J. F. White, *US Dep. Energy* **2004**, *1*.
- [4] J. J. Bozell, G. R. Petersen, *Green Chem.* **2010**, *12*, 539-554. DOI: 10.1039/B922014C.
- [5] S. Gunukula, S. J. W. Klein, H. P. Pendse, W. J. Desisto, M. C. Wheeler, *Appl. Energy* **2018**, *214*, 16-23. DOI: 10.1016/j.apenergy.2018.01.065.
- [6] K. Dalvand, J. Rubin, S. Gunukula, M. C. Wheeler, G. Hunt, *Biomass Bioenergy* **2018**, *115*, 56-63. DOI: 10.1016/j.biombioe.2018.04.005.
- [7] K. I. Galkin, E. A. Krivodaeva, L. V. Romashov, S. S. Zaleskiy, V. V. Kachala, J. V. Burykina, V. P. Ananikov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8338-8342. DOI: 10.1002/anie.201602883.
- [8] K. I. Galkin, V. P. Ananikov, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2976-2982. DOI: 10.1002/cssc.201900592.
- [9] [avantium.com/technologies/yxy/](http://avantium.com/technologies/yxy/) (consultado em 10/03/2020).
- [10] N. Stanev, J. C. M. Bordado, C. A. M. Afonso, S. P. Simeonov, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 5406-5409. DOI: 10.1002/cctc.201801560.
- [11] H. Shen, H. Shan, L. Liu, *ChemSusChem* **2020**, *13*, 513-519. DOI: 10.1002/cssc.201902799.
- [12] G. Tsilomelekis, M. J. Orella, Z. Lin, Z. Cheng, W. Zheng, V. Nikolakis, D. G. Vlachos, *Green Chem.* **2016**, *18*, 1983-1993. DOI: 10.1039/C5GC01938A.
- [13] R. F. A. Gomes, Y. Mitrev, S. Simeonov, C. A. M. Afonso, *ChemSusChem* **2018**, *11*, 1612-1616. DOI: 10.1002/cssc.201800297.
- [14] R. Van Putten, J. C. Van Der Waal, E. De Jong, C. B. Rasrendra, H. J. Heeres, J. G. De Vries, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1499-1597. DOI: 10.1021/cr300182k.
- [15] S. Subbiah, S. P. Simeonov, C. A. M. Afonso, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2849-2853. DOI: 10.1039/C3GC40930A.
- [16] S. Kirchhecker, S. Bake, M. Antonietti, A. Taubert, D. Esposito, *Green Chem.* **2015**, *17*, 4151-4156. DOI: 10.1039/C5GC00913H.
- [17] S. Sowmiah, L. F. Veiros, J. M. S. S. Esperança, P. N. Rebelo, C. A. M. Afonso, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5244-5247. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02573.
- [18] S. Helmy, S. Oh, F. A. Leibfarth, C. J. Hawker, J. Read De Alaniz, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11316-11329. DOI: 10.1021/jo502206g.
- [19] S. Simeonov, J. P. M. Nunes, K. Guerra, V. Kurteva, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5744-5893. DOI: 10.1021/cr500504w.
- [20] R. F. A. Gomes, J. A. S. Coelho, C. A. M. Afonso, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9170-9186. DOI: 10.1002/chem.201705851.
- [21] S.-W. Li, R. A. Batey, *Chem. Commun.* **2007**, *8*, 3759-3761. DOI: 10.1039/B709337N.
- [22] G. Piancatelli, A. Scettri, S. Barbadoro, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3555-3558. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)71357-8.
- [23] O. Nieto Faza, C. Silva Lopez, R. Alvarez, Angel R. De Lera, *Chem. - A Eur. J.* **2004**, *10*, 4324-4333. DOI: 10.1002/chem.200400037.
- [24] D. Fisher, L. I. Palmer, J. E. Cook, J. E. Davis, J. Read De Alaniz, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4105-4110. DOI: 10.1016/j.tet.2014.03.007.
- [25] G. K. Veits, D. R. Wenz, J. Read De Alaniz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9484-9487. DOI: 10.1002/anie.201005131.
- [26] Y. Cai, Y. Tang, I. Atodiresei, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14126-14130. DOI: 10.1002/anie.201608023.
- [27] H. Li, R. Tong, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15125-15128. DOI: 10.1002/anie.201607714.
- [28] J. Stenhouse, *Liebigs Ann.* **1850**, *74*, 278-297. DOI: 10.1002/jlac.18500740304.
- [29] P. Šafář, F. Považanec, L. Zalibera, D. Berkeš, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1993**, *58*, 555-564. DOI: 10.1135/cccc19930555.
- [30] P. Šafář, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1989**, *54*, 2425-2432. DOI: 10.1135/cccc19892425.
- [31] R. F. A. Gomes, N. R. Esteves, J. A. S. Coelho, C. A. M. Afonso, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7509-7513. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02931.
- [32] M. Nardi, P. Costanzo, A. De Nino, M. L. Di Gioia, F. Olivito, G. Sindona, A. Procopio, *Green Chem.* **2017**, *19*, 5403-5411. DOI: 10.1039/C7GC02303K.
- [33] J. A. S. Coelho, A. F. Trindade, V. André, M. T. Duarte, L. F. Veiros, C. A. M. Afonso, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9324-9328. DOI: 10.1039/C4OB01759E.
- [34] R. F. A. Gomes, J. A. S. Coelho, R. F. M. Frade, A. F. Trindade, C. A. M. Afonso, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10404-10411. DOI: 10.1021/acs.joc.5b01875.
- [35] R. F. A. Gomes, J. A. S. Coelho, C. A. M. Afonso, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 420-425. DOI: 10.1002/cssc.201802537.
- [36] N. Kato, E. Comer, T. Sakata-kato, A. Sharma, M. Sharma, M. Maetani, J. Bastien, N. M. Brancucci, J. A. Bittker, V. Corey, *et al.*, *Nature* **2016**, *538*, 344-349. DOI: 10.1038/nature19804.

&gt;

**\*Carlos A. M. Afonso**

É desde 2010 Professor Catedrático na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Membro do Instituto de Investigação do Medicamento (iMed. ULisboa). Desenvolve investigação em química orgânica, mas com especial ênfase na síntese de moléculas com atividade biológica e no desenvolvimento de metodologias sintéticas mais sustentáveis, nomeadamente por catálise e reutilização do sistema catalítico, biocatálise, fluxo contínuo e valorização de fontes renováveis. [carlosafonso@ff.ulisboa.pt](mailto:carlosafonso@ff.ulisboa.pt)  
ORCID.org/0000-0002-7284-5948

&gt;

**Jaime A. S. Coelho**

É atualmente Investigador Júnior na Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Obteve o Mestrado em Química

pelo Instituto Superior Técnico e o Doutoramento em Farmácia (Especialidade em Química Farmacêutica e Terapêutica) pela Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Desenvolve investigação em química orgânica, tendo trabalhado, nomeadamente, com os Professores Carlos A. M. Afonso, Nuno Maulide, F. Dean Toste e Matthew S. Sigman.

[jaimeacoelho@ff.ulisboa.pt](mailto:jaimeacoelho@ff.ulisboa.pt)

ORCID.org/0000-0002-7459-0993

&gt;

**Nuno R. Esteves**

Obteve o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa em 2017 com uma tese relacionada com valorização de recursos biológicos orientado pelo professor Carlos A. M.

Afonso. Os seus interesses científicos estiveram focados em química medicinal e processos de *scale-up* industriais. [nuno.reis.esteves@gmail.com](mailto:nuno.reis.esteves@gmail.com)

&gt;

**\*Rafael F. A. Gomes**

Obteve o Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e o Doutoramento em Farmácia (Especialidade em Química Farmacêutica e Terapêutica) pela Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Os seus interesses científicos focam-se na valorização de recursos naturais como potenciais fontes de moléculas de interesse terapêutico, tendo trabalhado, nomeadamente, com os Professores Carlos A. M. Afonso e Nuno Maulide. É membro do Instituto de Investigação

do Medicamento (iMed.ULisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa.

[rafael.gomes@campus.ul.pt](mailto:rafael.gomes@campus.ul.pt)

ORCID.org/0000-0002-2598-8540

&gt;

**Svilen P. Simeonov**

É Professor Associado no Instituto de Química Orgânica com centro de Fitoquímica da Academia das Ciências da Bulgária. Doutorou-se na Universidade de Lisboa sob a supervisão do Prof. Carlos A. M. Afonso. Os seus interesses científicos estão focados principalmente em metodologias de química sustentável, química em fluxo contínuo, valorização de recursos naturais e catálise assimétrica.

[svilen@orgchm.bas.bg](mailto:svilen@orgchm.bas.bg)

ORCID.org/0000-0002-6824-5982

# EYCN: European Young Chemists Network

>  
Carina I. C. Crucho

**European Young Chemists Network – EYCN.** *EYCN is the younger members division of the European Chemical Society (EuChemS), which is an umbrella organization representing national chemical societies from across Europe. EYCN is a motivated team of young scientists from 28 European countries, counting 40 official delegates (under the age of 35), representing and supporting more than 35.000 early career chemists across Europe. The EYCN aims to improve the visibility of chemistry and bring it closer to a wider audience and to people from outside the research field - including schools, partners in industry, business, and management. EYCN wants to provide development and networking opportunities to early career chemists across Europe and beyond. In the last years, more than 30 initiatives were coordinated or supported by the EYCN at a global level, in Europe and abroad. Among these, more than 20 conferences were sponsored and around 30 young chemists were awarded prizes for their outstanding scientific contributions. As young chemists, the EYCN priority is to enhance research collaboration where ideas and people can grow without limits and borders.*

*A Rede Europeia de Químicos Jovens, EYCN, é a divisão de químicos jovens da Sociedade Europeia de Química (European Chemical Society - EuChemS), que é uma organização que representa as sociedades de química nacionais de toda a Europa. A EYCN é uma equipa motivada de jovens cientistas oriundos de 28 países europeus, contando com 40 delegados oficiais (com menos de 35 anos), representando e apoiando mais de 35.000 químicos em início de carreira em toda a Europa. A EYCN visa melhorar a visibilidade da química e aproximá-la de um público mais abrangente e de pessoas para além da academia - incluindo escolas, parceiros na indústria, negócios e administração. A EYCN quer oferecer oportunidades de desenvolvimento e networking para investigadores em início de carreira em toda a Europa e para além desta. Nos últimos anos, mais de 30 iniciativas foram coordenadas ou apoiadas pela EYCN a nível global. Entre elas, mais de 20 conferências foram patrocinadas e cerca de 30 químicos jovens receberam prémios pelas suas excelentes contribuições científicas. Como químicos jovens, a prioridade da EYCN é aumentar a colaboração na investigação, onde ideias e pessoas possam crescer sem limites e fronteiras.*

## Connecting chemists across Europe

Lema da EYCN

Oito jovens químicos entram num bar. Nada de estranho para quem quer pôr a conversa em dia acompanhado de um *cocktail* molecular, não estivesse a química por toda a parte. Tudo normal até aqui. No entanto, quando estes cientistas fazem parte da EYCN, em cima da mesa está sempre o futuro dos químicos jovens na Europa e todas as atividades desenvolvidas para promover a química como ciência central. O cenário poderia ser o ambiente descontraído de um bar, um auditório de uma faculdade, ou uma simples reunião via *Skype*, o que importa são as iniciativas que nascem sempre destes encontros e o entusiasmo que fica no ar de quem quer pô-las em prática.

## 1. História

A EYCN foi fundada em 2006 por dois químicos jovens, Jens Breffke e Csaba Janaky, durante o 1.º Congresso Europeu de Química (*European Chemistry Congress, ECC*) em Budapeste. No ano seguinte, as Sociedades de Química Europeias foram convidadas a enviar os respetivos delegados a Berlim para a primeira assembleia de delegados (AD). Os dados estavam lançados, doze sociedades fizeram-se representar e a EYCN foi criada oficialmente. Desde então a EYCN continua a crescer, contando atualmente com trinta Sociedades de Química europeias, englobando 28 países e um membro afiliado, a Sociedade Americana de Química (ACS) (Figura 1).

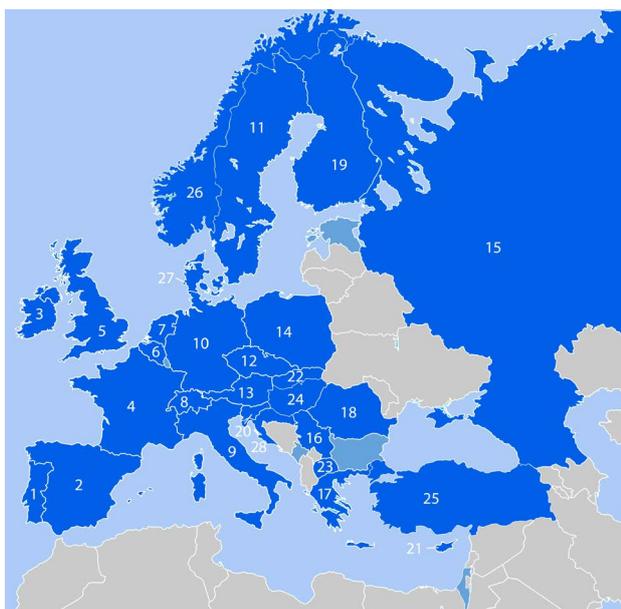


Figura 1 - Mapa de todos os países com delegados ativos na EYCN: (1) Portugal, (2) Espanha, (3) Irlanda, (4) França, (5) Reino Unido, (6) Bélgica, (7) Holanda, (8) Suíça, (9) Itália, (10) Alemanha, (11) Suécia, (12) República Checa, (13) Áustria, (14) Polónia, (15) Rússia, (16) Sérvia, (17) Grécia, (18) Roménia, (19) Finlândia, (20) Eslovénia, (21) Chipre, (22) Eslováquia, (23) República da Macedónia do Norte, (24) Hungria, (25) Turquia, (26) Noruega, (27) Dinamarca, (28) Croácia.

## 2. Organização

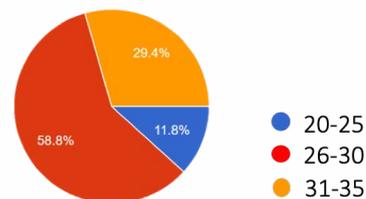
A EYCN vive e prospera devido ao excelente trabalho de equipa de todos os seus membros. Os delegados são a voz da EYCN dentro de cada Sociedade Europeia. Sem a sua preciosa ajuda e divulgação dentro do seu próprio país, seria muito mais difícil tornar a EYCN uma rede cada vez mais internacional. Os delegados de cada sociedade estão organizados por cinco equipas com responsabilidades específicas: equipa de comunicação, equipa de conexões globais, equipa de recrutamento, equipa de *networking* e equipa de ciência. Cada equipa é orientada por um líder, que juntamente com o Presidente, o Secretário, o Tesoureiro e o Conselheiro (o anterior Presidente da EYCN) formam o comité diretivo da EYCN. Atualmente o presidente da EYCN é Antonio M. Rodríguez (Espanha), assistido por Maximilian Menche (Alemanha), Carina Crucho (Portugal), Maxime Rossato (França), Lieke van Gijzel (Holanda), Miguel Steiner (Austria), Jovana V. Millic (Suíça) e Robert-Andrei Tincu (Roménia). A presidente anterior, Alice Soldà (Itália) apoia a direção como conselheira e faz parte do comité científico do 8.º Congresso Europeu de Química (*EuChemS Chemistry Congress*) que iria decorrer em Lisboa em agosto de 2020, mas que foi adiado para 2022 por causa da pandemia COVID-19. Ao antigo presidente cabe a organização do simpósio EYCN durante o *EuChemS Chemistry Congress*, totalmente focado nos interesses dos jovens químicos em início de carreira.

A análise estatística do perfil dos delegados da EYCN revela alguns dados curiosos. Atualmente a EYCN detém igualdade de género entre os seus membros, sem que para isso tenha sido implementado algum plano estratégico. A faixa etária situa-se maioritariamente entre os 26 e os 30 anos de idade e a maioria dos delegados são atualmente estudantes de doutoramento e investigadores pós-doutorais.



Figura 2 - Atual comité diretivo da EYCN. Da esquerda para a direita: Miguel Steiner (recrutamento), Maximilian Menche (secretário), Carina Crucho (tesoureira), Lieke van Gijzel (conexões globais), Antonio M. Rodríguez (presidente), Jovana V. Millic (*networking*), Maxime Rossato (comunicação) e Robert-Andrei Tincu (ciência).

### Idade



### Ocupação



Figura 3 - Perfil estatístico dos delegados da EYCN.

## 3. Atividades

A EYCN é uma das divisões mais ativas da EuChemS e tem vindo a desenvolver uma série de atividades que têm como principal objetivo fomentar a interação e a divulgação científica entre a comunidade de químicos jovens europeus. As atividades desenvolvidas pela EYCN melhoram a visibilidade da química e conectam químicos jovens com parceiros na indústria e na academia.

### 3.1. Assembleia de delegados

Todos os anos, a EYCN organiza um encontro com todos os representantes nacionais das respetivas sociedades, no qual o Grupo de Químicos Jovens (GQJ), com o apoio da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ), se faz sempre representar. A agenda de cada Assembleia de Delegados (AD) é cuidadosamente planeada para que os tópicos incentivem os delegados a participar ativamente e a desenvolver novas ideias. Os projetos e atividades em andamento da EYCN pela Europa são apresentados pelo comité diretivo, assim como apresentações pelos próprios delegados sobre as atividades nas suas respetivas sociedades. A AD é também uma ocasião única para inúmeras sessões de trabalho em equipa, destinadas a preparar atividades futuras, com o intuito de maximizar o desempenho de cada equipa e incrementar a visibilidade da EYCN junto dos químicos jovens. Para além disso, grande parte do tempo da AD é destinado a palestras sobre *soft skills*, incluindo conselhos e orientações sobre a preparação de um currículo, como escrever um artigo científico, bem como oportunidades na indústria química e como funciona o processo de contratação.

### 3.2. Prémios EYCN

Como forma de incentivar a excelência entre os químicos jovens europeus, a EYCN coordena e atribui vários prémios. De todos, o mais importante é o Prémio Europeu de Químico Jovem – *European Young Chemist Award* (EYCA) – patrocinado pela *Società Chimica Italiana* e pelo *Consiglio Nazionale dei Chimici*. O prémio, atribuído de dois em dois anos e entregue no Congresso Europeu de Química, consiste em três medalhas (uma de ouro e duas de prata), em duas categorias (doutoramento e pós-doc). Em parceria com o comité de químicos jovens da Sociedade Americana de Química, a EYCN também promove o programa de intercâmbio, *Young Chemists Crossing Borders*, que permite que os vencedores europeus viagem para o encontro nacional da ACS e os estudantes americanos participem no ECC. Para além disso, a EYCN apoia anualmente vários prémios de comunicação em painel em conferências. É fortemente incentivado o envio de projetos para os quais se deseja fazer uso dos recursos da EYCN.

### 3.3. Chemistry Rediscovered

O concurso bial *Chemistry Rediscovered* é uma competição de vídeo destinada a estudantes do ensino secundário. À semelhança do concurso organizado anualmente pelo GQJ, *ChemRus*, consiste na realização de uma experiência científica com a ajuda de um professor e apresentar os resultados de forma criativa através de um vídeo, acompanhado por um protocolo experimental. O objetivo é promover a química entre os estudantes do ensino secundário de toda a Europa.

### 3.4. Photochimica

A EYCN também promove o concurso de fotografia científica, o *Photochimica*. O objetivo é estimular a visão e perceção sobre a importância da química em todos os aspetos da nossa vida. As doze melhores fotografias são posteriormente reunidas num calendário da EYCN. O GQJ também organiza um concurso semelhante, um *Flash* sobre a química. Aguarda-se ansiosamente as imagens captadas pelas objetivas dos químicos jovens portugueses para a próxima edição.

### 3.5. Encontro europeu de jovens químicos

A EYCN expandiu-se exponencialmente desde a sua fundação em 2006. Por esse motivo, e para comemorar o seu décimo aniversário, a EYCN enfrentou um dos seus maiores desafios: a organização do primeiro Encontro Europeu de Jovens Químicos (EYChem). Em 2016, o GQJ decidiu alargar o seu congresso, o *Portuguese Young Chemists Meeting* (PYChem) à comunidade de jovens químicos europeus, e realizou o 5.º PYChem juntamente com o 1.º EYChem em Guimarães. O 2.º EYChem ocorreu em 2019 em Bremen, Alemanha, juntamente com o encontro nacional de jovens alemães, organizado pela Sociedade Alemã de Química (GDCh-JCF).

### 3.6. Entrevistas EYCN

Aprender com cientistas de renome mais experientes, ou sentir-se inspirado por jovens cientistas em ascensão, levou ao novo projeto realizado pela equipa de ciência: as Entrevistas da EYCN. Durante o 7.º ECC, 30 grandes cientistas foram entrevistados, incluindo os laureados Nobel Prof. Ben Feringa (Sócio Honorário da SPQ desde 2018) e Prof. Frances H. Arnold, sem esquecer os químicos talentosos da nova geração. Horas de filmagens deram origem a pequenos vídeos com perguntas e respostas a temas atuais, como “Quais os desafios da química nos próximos anos?”, ou a curiosidades científicas como: “Qual a sua reação química favorita?”.

### 4. Mascote

Qualquer sociedade que se preze tem de ter uma mascote. Seja um talismã, algo que dá sorte, ou sirva de chamariz, também a EYCN tem a sua mascote oficial, a Prof.<sup>a</sup> ChemChicken. A Prof.<sup>a</sup> ChemChicken não dispensa a sua bata de laboratório decorada com vários *pins* de referência. Viajando pelo mundo todo, a infatigável galinha tem representado a EYCN em incontáveis encontros internacionais. De mão em mão, todos querem uma *selfie* com a Prof.<sup>a</sup> ChemChicken e no livro das suas memórias já contam várias fotos, incluindo com aclamados prémios Nobel.



Figura 4 – A mascote da EYCN, a Prof.<sup>a</sup> ChemChicken.

## 5. Conclusão

A EYCN tem vindo a crescer com o apoio imprescindível da EuChemS, que faz questão de estar sempre presente durante as assembleias de delegados. Estas tornam-se imprescindíveis para a partilha de conhecimentos e atividades entre as várias sociedades. Por isso, é comum a realização das mesmas atividades em vários países. As Sociedades mais recentes acabam por se inspirar nas atividades levadas a cabo pelas mais experientes. É importante ressaltar que qualquer membro de uma Sociedade que pertença ao EuChemS, como por exemplo a SPQ, e que tenha menos de 35 anos, pertence automaticamente à EYCN. A EYCN pretende continuar a trabalhar para estabelecer novas parcerias

com as principais indústrias e sociedades da Europa e para além desta.

Como surgiu a vida? O que existe para lá do Universo? São alguns dos grandes mistérios da humanidade. Talvez à química lhe falte a grande questão. No entanto, como ciência central e estando presente em toda a parte, inúmeras questões não lhe faltam. Agora, cabe a todos nós promovê-la da melhor maneira.

## Agradecimentos

Carina Crucho agradece ao comité científico da EYCN e a todos os delegados pelas imagens e informação sobre a EYCN, incluindo os dados estatísticos.

## Referências

- [1] European Young Chemists Network team, *Introducing the European Young Chemist Network*, *ChemistryViews.org*, outubro, **2012**. DOI: 10.1002/chemv.201200122.
- [2] F. Gomollón-Bel, C. Oger, C. Todasca, EYCN: Ten Years Connecting Young Chemists, *ChemistryViews.org*, Setembro, **2015**, DOI: 10.1002/chemv.201500500.
- [3] EuChemS. *European Young Chemists' Network*: eycn.eu (acedido em: 29/02/2020).

>

### Carina I. C. Crucho

É doutorada em química pela FCT – Universidade Nova de Lisboa e atualmente é investigadora júnior no Instituto de Bioengenharia e Biociências do Instituto Superior Técnico. Os interesses de investigação têm incidido sobretudo no desenvolvimento de nanomateriais para aplicações biomédicas.  
carina.crucho@tecnico.ulisboa.pt  
ORCID.org/0000-0002-6361-2800

# Please join us in congratulating Chemistry Europe Fellows Class 2018/ 2019

**Chemistry Europe** – a partnership of 16 European chemical societies – established this fellowship to honor extraordinary contributions.



Ana C. Albéniz



Annette  
Beck-Sickinger



Mário N. d. M. S.  
Berberan E Santos



Matthias Bickelhaupt



Sílvia Bordiga



Uwe T. Bornscheuer



Anthony J. Burke



Gilberte Chambaud



Benoît Champagne



Iris Cornet



Pier G. Cozzi



Bas de Bruin



Gianluca Farinola



Ivana Fleischer



Katharina Fromm



Karl Gademann



Piet Herdewijn



Nicola Hüsing



Lene Hviid



Ferenc Joó



Karl Anker Jørgensen



Burkhard König



Martin Kótora



Ronald Micura



Viktor Milata



Jean-François  
Nierengarten



Marcin Opałó



Pedro J. Pérez



Amélia P. Rauter



Vladimír Šindelář



Agneta Sjögren



Matthieu Sollogoub



Peter Somfai



Sir J. Fraser Stoddart



Nikos Tagmatarchis



Tomás Torres



Anna Trzeciak

# Extração e Doseamento da Cafeína em Bebidas Energéticas: A Bebida TOP entre os Adolescentes!

> Cristina Galacho

**Extraction and Determination of Caffeine in Energy Drinks. One of the Most Popular Drinks Among Teenagers!** *With the worldwide consumption of energy drinks increasing in recent years and documented in several international and national studies, it is crucial to increase the awareness of society, in general, and of young people, in particular, for this type of consumption and for the potential risks! This article presents a practical laboratory work that aims the extraction and determination of caffeine contents in energy drinks. The main techniques used are liquid-liquid extraction (single and multiple) and ultraviolet-visible spectrophotometry. Relevant safety aspects, relating to the solvent, are also taken into account, namely, the analysis of Physical, Health and Environmental Hazards, Hazard statements, Precautionary statements, as well as personal protective equipment, PPE, and collective protective equipment, CPE, based on the safety data sheets, SDS.*

*Perante o crescente e elevado consumo de bebidas energéticas, verificado nos últimos anos a nível mundial e documentado em diversos estudos internacionais e nacionais, é fundamental aumentar a consciencialização da sociedade, em geral, e dos jovens, em particular, para este tipo de consumo e para os seus potenciais riscos! Neste artigo é apresentado um trabalho prático laboratorial que visa a extração e doseamento da cafeína de bebidas energéticas. Como técnicas principais são usadas a extração líquido-líquido (simples e múltipla) e a espectrofotometria de ultravioleta-visível. Os aspetos relevantes de segurança, relativos ao solvente, são igualmente tidos em consideração, nomeadamente, a análise dos Perigos Físicos, para a Saúde e para o Ambiente, das Advertências de Perigo e Recomendações de Prudência, e ainda do equipamento de proteção pessoal, EPI, e coletiva, EPC, baseada nas fichas de dados de segurança, FDS.*

## Introdução

O que têm em comum o Café, o Chá, a Coca-Cola® e o Red Bull®? Respondendo de forma imediata poder-se-ia dizer que são bebidas, mas há algo mais em comum... até se pode afirmar que há uma certa Química entre eles. Ah, pois há! **É a cafeína...**

A cafeína é um composto natural classificado como um alcaloide do grupo das metilxantinas cujo nome IUPAC é 3,7-di-hidro-1,3,7-trimetil-1H-purina-2,6-diona. Está presente de forma natural nos grãos de café e de cacau, nas folhas de chá e é adicionada a muitos outros produtos, incluindo, formulações farmacêuticas, refrigerantes do tipo "cola" e "bebidas energéticas" [1]. Uma das facetas mais conhecidas da cafeína é seguramente a de estimulante... Quem nunca bebeu um cafezinho ou uma bebida energética

para se sentir mais em forma? Para além de potenciar o estado de alerta e a atenção prolongada, a cafeína apresenta numerosas vantagens reconhecidas pela ciência, tais como, ação antioxidante, efeito diurético, promoção da utilização da gordura corporal durante a prática de exercício físico, etc. A sensibilidade à cafeína varia muito de indivíduo para indivíduo e, quando consumida em excesso, pode causar efeitos indesejáveis, nomeadamente, ansiedade, agitação e inquietação, insónias, distúrbios gastrointestinais, entre outros [1,2].

Na Tabela 1 apresenta-se, a título informativo, o teor de cafeína em diferentes bebidas presentes no nosso quotidiano, incluindo, o das cada vez mais populares bebidas energéticas [1-5].

Tabela 1 - Teor de cafeína em diferentes bebidas presentes no nosso quotidiano [1-5].

Bebida	Quantidade / mL	Teor em cafeína / mg
Café "curto"	17	62
Café "médio"	28	72
Café "cheio"	47	88
Chá preto saqueta (infusão 1-3 min)	150	15-35
Chá preto saqueta (infusão 3-5 min)	150	30-50
Chá (folhas)	150	20-30
Refrigerantes tipo cola	330	30-48
RedBull® Energy Drink	250	80
Monster Energy®	250	80
HELL Strong Red Grape®	250	96
Chocolate Quente	240	10

As bebidas energéticas correspondem a um grupo de bebidas não alcoólicas com um elevado teor de cafeína e às quais são adicionadas outras substâncias, nomeadamente hidratos de carbono (glucoronolactona, dextrose, sacarose), aminoácidos (taurina), vitaminas do grupo B (riboflavina (B2), ácido nicotínico (B3), piridoxina (B6), cianocobalamina (B12)), aminas (L-carnitina) e extratos de plantas (ginseng, guaraná), entre outras [3-8].

O consumo deste tipo de bebidas, isoladas ou combinadas com álcool, tem vindo a aumentar de forma exponencial nos últimos anos e é cada vez mais popular entre os jovens [6-8]. Os objetivos predominantes para este tipo de consumo são a obtenção de mais energia e o aumento da concentração, para diversos fins, como, por exemplo, estudar, *performance* física e diversão [6-8]. Um estudo de 2011 da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), realizado em 16 países europeus, revelou que 68% dos adolescentes com idades compreendidas entre os 10-18 anos, 30% dos adultos e 18% das crianças com idade inferior a 10 anos consumiam bebidas energéticas [9]. Em Portugal, o consumo de bebidas energéticas está ainda pouco estudado. Em 2014, a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) realizou um estudo no distrito de Lisboa, análogo ao da EFSA, tendo verificado o consumo de bebidas energéticas em 42% dos adolescentes [10]. Posteriormente, o artigo "Bebidas Energéticas: Qual a realidade na adolescência?" publicado em 2017 na revista da Sociedade Portuguesa de Pediatria divulgou que 76% dos adolescentes com idades compreendidas entre os 14-17 anos já tinham experimentado bebidas energéticas, tendo a primeira ingestão ocorrido entre os 12 e os 15 anos em 85% dos casos [6].

A crescente popularidade destas bebidas entre os jovens levou algumas organizações, como a Organização Mundial da Saúde (OMS), a alertar para os seus efeitos prejudiciais e a recomendar que estas não sejam

consumidas por crianças e adolescentes. Entre os vários efeitos adversos das bebidas energéticas estão a taquicardia, agitação, cefaleia, insónia, desidratação, tonturas, ansiedade, irritabilidade, tremores, aumento da pressão arterial e distúrbios gastrointestinais [6,9,10]. A OMS alertou ainda para o facto de que outros ingredientes das bebidas energéticas, como os estimulantes e aditivos, não terem sido estudados em profundidade o que implica que os seus efeitos a curto e a longo prazo não sejam totalmente conhecidos e que, associados à cafeína, poderão ser potenciados [6]. Um estudo mais recente, publicado em 2019 no *Journal of American Heart Association*, corrobora alguns dos efeitos adversos destas bebidas concluindo que as bebidas energéticas efetivamente alteram a atividade cardiovascular e aumentam a pressão arterial [11].

A realidade é que os jovens em todo o mundo consomem cada vez mais, e em quantidades excessivas, este tipo de bebidas, apesar dos potenciais efeitos adversos! Assim, é fundamental aumentar a consciencialização da sociedade, em geral, e das crianças e adolescentes, em particular, para este tipo de consumo e para os seus riscos! Extrair e Dosear para Consciencializar e reduzir o consumo no dia-a-dia!

### Descrição global do trabalho prático laboratorial

O trabalho prático laboratorial apresentado permite aos estudantes de 1.º ciclo das Licenciaturas em Química e afins extrair e dosear o teor de cafeína em bebidas energéticas, consciencializando para este tipo de consumo e para os seus potenciais riscos. Os objetivos principais são aquisição de conceitos e competências relativos à técnica de extração líquido-líquido (simples e múltipla), enquanto operação unitária utilizada em Química Laboratorial, e à espectrofotometria de ultravioleta-visível, enquanto técnica de análise quantitativa. Não menos importante são as competências desenvolvidas e a aprendizagem de conceitos fundamentais relativos à segurança em laboratórios.

Este trabalho foi planeado para a unidade curricular "Técnicas e Métodos de Laboratório I" (1.º ano) das Licenciaturas em Química, Bioquímica, Biotecnologia e Biologia Humana da Universidade de Évora. Tem a duração total de 180 minutos, dos quais cerca de 120 são destinados à realização do procedimento experimental, efetuado por grupos de três estudantes. O número ideal de grupos por turma é de 4 (12 estudantes) podendo ir até aos 5 (15 estudantes), dependendo das dimensões do laboratório e do EPC (Equipamento de Proteção Coletiva) disponível, nomeadamente do número de *hottes*. O trabalho pode também ser realizado por alunos do 12.º ano da área de Ciências e Tecnologias que frequentem a disciplina de Química, desde que estejam reunidas todas as condições de segurança laboratorial.

# Protocolo Experimental

## 1. Amostra a analisar

• Bebida energética corada (previamente desgaseificada por agitação mecânica, à temperatura ambiente): Redbull Red Edition (cafeína: 32 mg / 100 mL).

## 2. Solventes e soluções

• Clorofórmio puro (Labsolve 99,93%).  
• Solução de cafeína (Acros Organics, 98,5% em clorofórmio 0,20 g/L).

## 3. Equipamento

• Espectrofotômetro de absorção molecular no UV-Vis (Nicolet Evolution 300).  
• Células de quartzo (l= 1 cm) com tampa.

## 4. Segurança: Equipamentos de Proteção Individual (EPI) e Coletiva (EPC)

• EPI: Bata, luvas e óculos de proteção.  
• EPC: *Hottes*.

## 5. Procedimento experimental

Trabalhar em laboratório com um bom sistema de ventilação e na *hotte* sempre que utilizar clorofórmio.

### 5.1. Preparação das soluções padrão de cafeína a partir da solução de concentração 0,20 g/L

• A uma série de cinco balões volumétricos de 25,0 mL, devidamente identificados, adicionar, respetivamente, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 e 6,0 mL da solução de cafeína 0,20 g/L, medidos com pipeta ou micropipeta.  
• Perfazer o volume com clorofórmio.  
• Homogeneizar as soluções.

### 5.2. Extração da cafeína da bebida energética

#### 5.2.1. Extração simples

• Medir, com pipeta volumétrica, 5,0 mL da bebida energética previamente desgaseificada para a ampola de extração.  
• Adicionar, com pipeta graduada, 15,0 mL de clorofórmio e proceder à extração recolhendo a fase mais densa para um balão de 50 mL.  
• Perfazer o volume com clorofórmio.  
• Homogeneizar e identificar a solução.

#### 5.2.2. Extração múltipla

• Medir, com pipeta volumétrica, 5,0 mL da bebida energética previamente desgaseificada para a ampola de extração.

• Adicionar, com pipeta volumétrica, 5,0 mL de clorofórmio e proceder à extração, recolhendo a fase mais densa para um balão de 50 mL.  
• Repetir a extração por mais duas vezes com volumes de 5,0 mL de clorofórmio, recolhendo a fase mais densa no balão de 50 mL usado na primeira extração.  
• Perfazer o volume com clorofórmio.  
• Homogeneizar e identificar a solução.

## 5.3. Doseamento da cafeína na bebida energética

### 5.3.1. Traçado da curva de calibração

• Proceder à leitura dos valores de absorvância das soluções padrão a 278 nm.

### 5.3.2. Doseamento da cafeína

• Proceder à leitura dos valores de absorvância das soluções contendo os extratos de cafeína da bebida energética a 278 nm.

## 6. Tratamento de resultados

• Calcular a concentração das soluções padrão de cafeína preparadas em 5.1, expressa em mg/L.  
• Traçar a curva de calibração absorvância *versus* concentração das soluções padrão de cafeína.  
• Considerar a gama da curva de calibração onde a resposta da absorvância *versus* concentração é linear. Determinar os parâmetros da equação de calibração linear.  
• Apresentar a equação que relaciona a absorvância e a concentração em cafeína.  
• Determinar o teor de cafeína, expresso em mg/L, da bebida energética analisada e comparar com o valor do rótulo.  
• Comparar os dois processos de extração.

## Resultados e discussão

### Elaboração da curva de calibração

Para a elaboração da curva de calibração foram preparadas cinco soluções padrão de cafeína em clorofórmio, de concentração 4, 8, 16, 32 e 48 mg/L, a partir da solução de cafeína em clorofórmio de concentração 0,20 g/L. A determinação do valor de absorvância de cada uma destas soluções foi efetuada ao comprimento de onda de 278 nm, correspondente ao máximo de absorvância da cafeína no referido solvente. A utilização de um espectrofotômetro de feixe duplo implicou a colocação do solvente usado na preparação de todas as soluções, clorofórmio,

na célula de referência. Na Tabela 2 apresentam-se os valores de concentração das soluções padrão de cafeína, expressos em mg/L, e os respectivos valores de absorvância, medidos a 278 nm. A reta de calibração para a determinação do teor de cafeína em bebidas energéticas apresenta-se na Figura 1.

Tabela 2 - Concentração das soluções padrão e respectivos valores de absorvância.

Solução padrão	[Solução Padrão] / mgL <sup>-1</sup>	Absorvância / 278 nm
1	4	0,2218
2	8	0,4497
3	16	0,8702
4	32	1,7476
5	48	2,5765

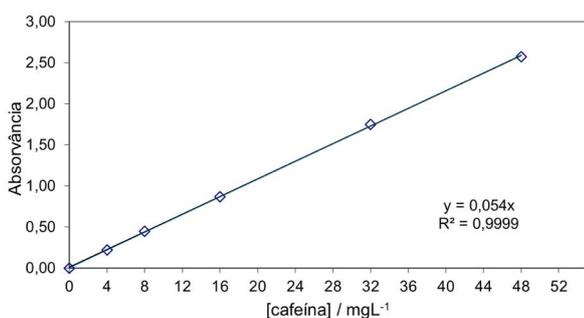


Figura 1 - Reta de calibração para a determinação do teor de cafeína em bebidas energéticas.

A análise dos resultados obtidos, por regressão linear simples, permitiu estabelecer a equação 1, que relaciona absorvância (a 278 nm) e concentração em cafeína (em mgL<sup>-1</sup>).

$$\text{Absorvância (278 nm)} = 0,054 [\text{Cafeína}] \quad (1)$$

A relação linear é válida para a gama de concentrações estudadas, 4-48 mgL<sup>-1</sup>, verificando-se a aplicabilidade da Lei de Beer-Lambert,  $A = \epsilon l c$ , onde  $A$  é a absorvância,  $\epsilon$  a absorvidade molar,  $l$  o percurso ótico e  $c$  a concentração.

#### Determinação do teor em cafeína na bebida energética analisada

Com base na equação 1 e nos valores de absorvância típicos obtidos para os extratos da bebida energética analisada, apresentados na Tabela 3, determinou-se o teor em cafeína expresso em mgL<sup>-1</sup> e em percentagem massa/volume (% m/V). A expressão dos resultados em percentagem massa volume permitiu a comparação direta com os valores constantes no rótulo da bebida.

Tabela 3 - Bebida energética analisada e respectivos valores de absorvância dos extratos obtidos por extração simples e múltipla.

Bebida	Processo de extração	Absorvância	Teor em Cafeína mgL <sup>-1</sup>	Teor em Cafeína % (m/V)
Redbull	Simple (1 x 15 mL clorofórmio)	1,5440	28,6	28,6
Red Edition	Múltipla (3 x 5 mL clorofórmio)	1,6435	30,4	30,4

#### Comparação dos resultados obtidos com o valor rotulado e avaliação da eficiência dos processos de extração

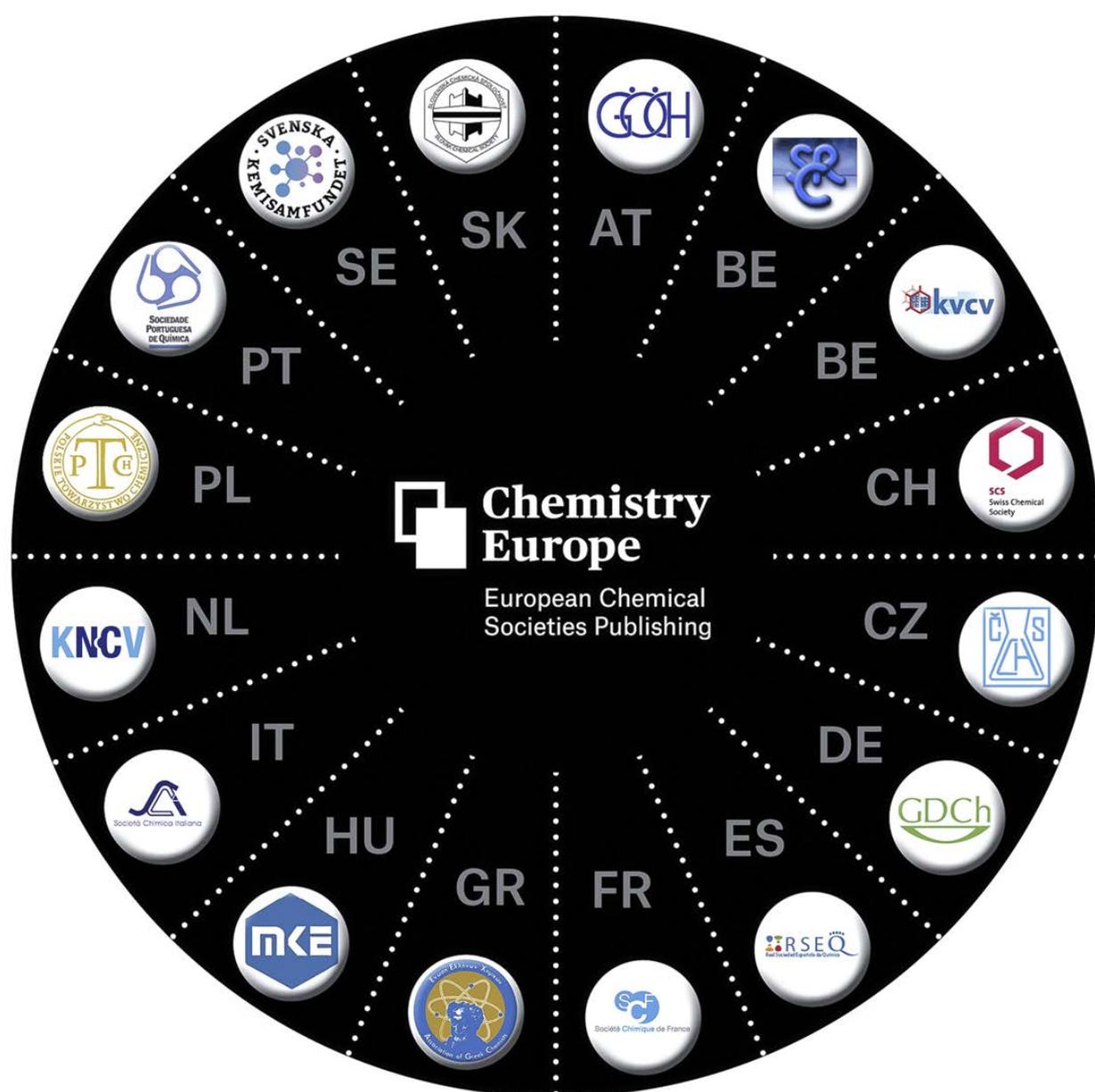
A comparação dos resultados obtidos com o valor expresso no rótulo da bebida energética analisada, Redbull Red Edition, 32 mg de cafeína por 100 mL, permite efetuar uma análise dos dois processos de extração utilizados, verificando-se que o processo de extração múltipla, realizado com três frações de 5,0 mL clorofórmio, é mais eficiente do que o processo de extração simples, realizado uma única vez com o volume total de solvente, 15 mL. O processo de extração múltipla permite extrair 95% da cafeína presente no Redbull enquanto que o processo de extração simples apenas permite extrair 89% da cafeína existente. Considerando, como parâmetros, a rapidez de execução, a facilidade de execução e a eficiência, ambos os processos se revelaram adequados para o objetivo em causa: Extrair e Dosear para Consciencializar e reduzir o consumo no dia-a-dia!

#### Segurança e sustentabilidade

A utilização do clorofórmio como solvente das soluções padrão de cafeína e do processo de extração líquido-líquido implica a identificação dos perigos associados ao mesmo, assim como o conhecimento dos primeiros socorros e do controlo da exposição/proteção individual. Assim, antes da realização do trabalho prático laboratorial, é imprescindível que todos os estudantes envolvidos tenham pesquisado na internet e lido uma ficha de dados de segurança do clorofórmio, nomeadamente a informação constante das seções 2, 4 e 8. Devem ter conhecimento dos pictogramas de perigo e do seu significado, das advertências de perigo (Hxxx) e das recomendações de prudência de prevenção (P2xx) e de resposta (P3xx), das medidas de primeiros socorros e do equipamento de proteção individual, EPI, adequado. A ficha de dados de segurança do clorofórmio, pesquisada e consultada, deve estar atualizada e conforme o estabelecido no CLP (Regulamento CE n.º 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas) [12,13]. Durante a realização do trabalho prático laboratorial é obrigatório o uso de bata, luvas e óculos e trabalhar na *hotte* sempre que indicado no protocolo experimental.



# European Chemical Societies Publishing



# Química sem Fronteiras: Unidos pela Imagem



Fluorescência de pirróis e oligopirróis sob uma lâmpada de UV @CENmag

#

A página do Instagram da C&EN: *Chemistry News* é uma página de referência para os amantes de fotografia e vídeos sobre ciência. Nesta página destacamos a divulgação da famosa e muito popular *#FluorescenceFriday*, um *hashtag* que leva a que centenas de cientistas de todo o mundo publiquem às sextas-feiras fotos e vídeos que mostrem o fenómeno da fluorescência, no seu laboratório ou em casa! Se não possuir uma lâmpada de UV (comprimento de onda de 365 nm) pode usar uma lanterna de LEDs azuis (comprimento de onda de 405 nm) uma vez que o efeito produzido é semelhante. Depois basta explorar o mundo à nossa volta e publicar a foto usando a *hashtag* *#FluorescenceFriday*. As melhores fotos são muitas vezes destacadas na página da C&EN.

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

&gt;

**Vasco Bonifácio**

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

## Química sem Químicos: O Poder dos Laboratórios Virtuais



#

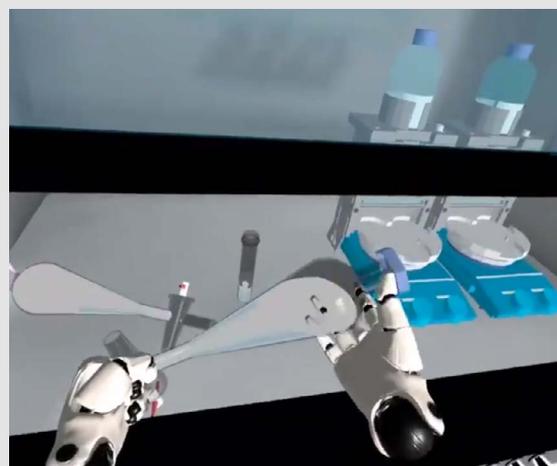
A química virtual tem vindo a ganhar popularidade nos últimos anos. O surgimento da pandemia de COVID-19 veio, entretanto, despoletar um maior interesse por metodologias de ensino envolvendo a realidade virtual. O Prof. Stephen Hilton, Professor Associado na Faculdade de Farmácia da University College London, tem vindo a divulgar, na sua página do Twitter, ferramentas que nos permitem entrar no laboratório, mesmo sem sair de casa! A impressão 3D aplicada à medicina e à química é outra das temáticas da investigação que podemos encontrar nesta página do Twitter.

**Veja mais em [twitter.com/hiltonlab](https://twitter.com/hiltonlab).**

&gt;

**Vasco Bonifácio**

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



Extração líquido-líquido em laboratório virtual @hiltonlab

# A Luz do Natal

No Natal, as ruas das cidades e as nossas casas iluminam-se com uma luz especial. Hoje em dia, a maior parte da iluminação de Natal faz-se com LEDs, díodos emissores de luz (do inglês *light emitting diode*). A luz emitida por um LED, conhecida como luz fria, devido à ausência de irradiação na região do infravermelho, é praticamente monocromática. Os primeiros LEDs desenvolvidos emitiam luz vermelha e estiveram presentes nas nossas casas desde cedo, já que são maioritariamente utilizados em aparelhos eletrónicos para indicar que estão acesos. Se não fosse a crescente preocupação com os problemas ambientais e com a utilização racional dos recursos do Planeta, que promoveram uma intensa investigação em várias áreas da Química, o nosso Natal seria apenas um Natal de cor vermelha!

Os LEDs emitem luz por eletroluminescência, isto é, aplicada uma diferença de potencial, a emissão de luz



&gt;

Marta Piñeiro

mpineiro@qui.uc.pt

ocorre quando os eletrões passam entre as camadas de material semiconductor de que é feito o díodo. Combinando vários semicondutores, nomeadamente, fosfeto de índio e gálio e alumínio (AlGaInP), nitreto de índio e gálio (InGaN), seleneto de zinco (ZnSe), fosfeto de gálio (GaP) ou nitreto de gálio (GaN) em diferentes proporções, são obtidas as cores que compõem o Natal!

Os LEDs mais difíceis de obter foram os de cor azul. Isamu Akasaki, Hiroshi Amano e Shuji Nakamura receberam, em 2014, o prémio Nobel de Física por desenvolverem o LED de cor azul, à base de nitreto de gálio. Os LEDs de luz branca, brilhantes e eficientes, podem ser LEDs emissores de cor azul (revestidos com uma camada de fósforo, que absorve a luz azul e emite a luz branca) ou os chamados RGB que são formados por três *chips*, um vermelho (R de *red*), um verde (G de *green*) e um azul (B de *blue*).

A iluminação com LEDs requer um consumo energético inferior ao das clássicas lâmpadas pelo que esta tecnologia promove a sustentabilidade através da diminuição do consumo energético. Um iluminado e sustentável Natal!

## Saiba mais em:

Ci-Compound Interest, [compoundchem.com/2016/12/14/leds](http://compoundchem.com/2016/12/14/leds) (acedido em 09/11/2020).

Da Física à Química, [mc2h2o.blogspot.com/2011/12/o-brilho-do-natal.html](http://mc2h2o.blogspot.com/2011/12/o-brilho-do-natal.html) (acedido em 09/11/2020).

InfoEscola, [infoescola.com/electronica/led-diodo-emissor-de-luz](http://infoescola.com/electronica/led-diodo-emissor-de-luz) (acedido em 09/11/2020).

# Ouro, Incenso e Mirra

No âmbito da quadra natalícia, a tradição diz que os três Reis Magos percorreram um longo caminho desde o Oriente para entregar três presentes ao Menino Jesus. Os três presentes eram ouro, incenso e mirra, claramente três presentes com muita Química.

O ouro é um dos elementos da tabela periódica, com símbolo químico **Au**, derivado do seu nome em latim *aurum*. O ouro é encontrado na natureza normalmente em estado puro, em forma de pepitas e depósitos aluviais. É um metal denso, amarelo,

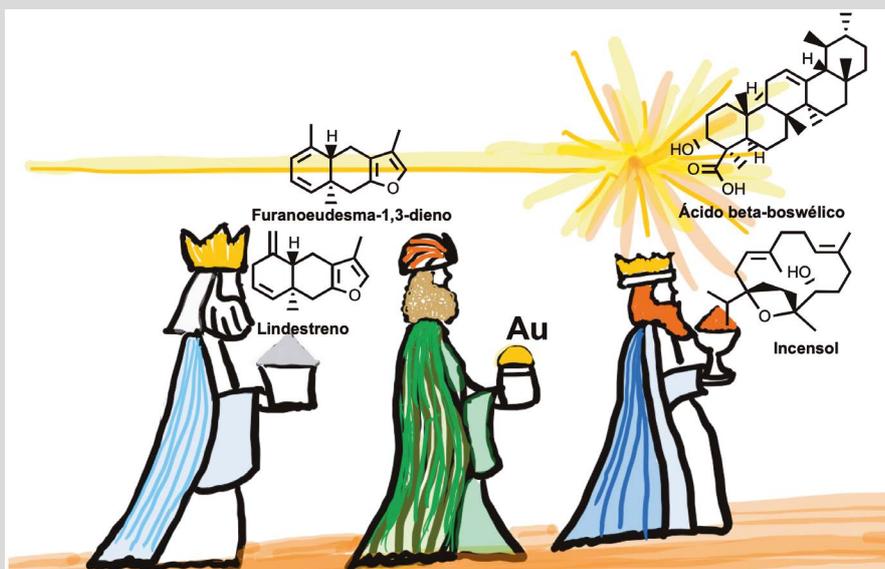
&gt;

Marta Piñeiro

mpineiro@qui.uc.pt

brilhante, maleável e dúctil. A sua durabilidade e o seu brilho metálico estão relacionados com o valor que lhe é atribuído desde tempos imemoriais.

O incenso e a mirra têm uma química menos conhecida. O incenso, também conhecido como olíbano, é obtido de árvores do género *Boswellia* e desprende um odor característico quando é queimado. O aroma, muito intenso, é devido à presença de vários compostos denominados por terpenóides, tais como o ácido beta-boswélico e o incensol. Já a mirra é extraída



da *Commiphora myrrha*, da família das *Burseraceae*. A mirra é utilizada tradicionalmente na preparação de incensos e perfumes a que se atribuem diversas propriedades medicinais, nomeadamente anti-inflamatória, antimicrobiana e antioxidante. O seu aroma é proporcionado por furanosesquiterpenos, tais como o lindestreno e o furanoedesma-1,3-dieno.

#### Saiba mais em:

B. Marongiu, A. Piras, S. Porcedda, A. Scorciapino, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 7939-7943. DOI:10.1021/jf051100x.

A. A. Mohamed, S. I. Ali, F. K. EL-Baz, A. K. Hegazy, M. A. Kord, *Ind. Crops Prod.* **2014**, 57, 10-16. DOI: 10.1016/j.indcrop.2014.03.017.

Compound Interest, [twitter.com/compoundchem/status/547466843666272257/photo/1](https://twitter.com/compoundchem/status/547466843666272257/photo/1) (acedido em 09/11/2020).

School of Chemistry, University of Bristol, [incensole.chm.bris.ac.uk/motm/incensole/incensoleh.htm](http://incensole.chm.bris.ac.uk/motm/incensole/incensoleh.htm) (acedido em 09/11/2020).

## Cheira a Natal, Cheira a Canela!

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

Costumamos passar a época natalícia tão próximos quanto possível de familiares e amigos, e também rodeados de Química.

Com o Natal chegam as filhoses, os sonhos, o arroz doce, a aletria, as rabanadas,... e todas essas delícias que nos acompanham nesses dias em família. As nossas casas enchem-se de aromas que identificamos imediatamente e que nos despertam emoções e lembranças. Um desses aromas é o da canela.

A canela é uma especiaria obtida da casca de várias espécies de árvores do género *Cinnamomum*. A canela é, possivelmente, a especiaria mais conhecida desde a Antiguidade e também a mais popular nos nossos tempos. À canela são atribuídas diversas propriedades: estimulante, antisséptica, antimicrobiana ou anti-inflamatória, entre outras. Um estudo publicado em 2010 relaciona a ingestão de canela com a regulação do açúcar no sangue e da pressão arterial, o que é realmente conveniente após



as, reconhecidamente excessivas, refeições natalícias!

O principal componente do óleo essencial da canela, responsável pelo seu odor e sabor, é o cinamaldeído, também denominado por aldeído cinâmico, *trans*-3-fenilpropenal ou (*E*)-3-fenilprop-2-enal. É um líquido viscoso e de cor amarelo pálido, parcialmente solúvel em água (1,1 g/L a 20 °C), pouco mais denso que a água (1,05 g/mL a 25 °C), funde a *ca* de -7,5 °C e tem um ponto de ebulição elevado (248 °C). O cinamaldeído é muito volátil (2 mmHg a 25 °C), pelo que esta pequena molécula se desprende facilmente do pau ou do pó de canela e viaja até os nossos recetores olfativos.

Reconhecemos imediatamente o aroma e ajuda-nos a viver a magia do Natal.

#### Saiba mais em:

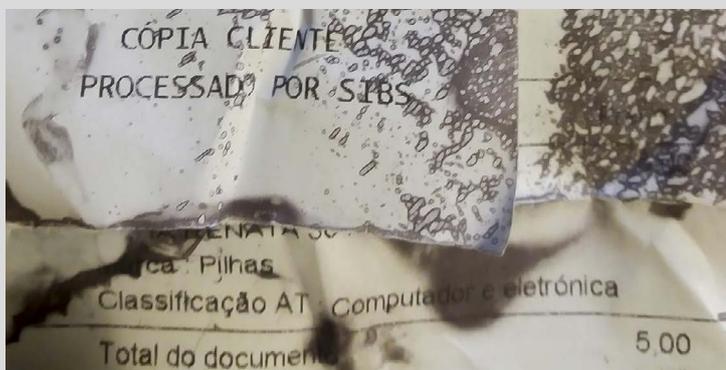
C. S. S. Figueiredo, P. V. Oliveira, W. F. S. Saminez, R. M. Diniz, J. F. S. Rodrigues, M. S. M. Silva, L. C. N. Silva, M. A. G. Grisotto, *Rev. Investig. Bioméd. São Luís* **2017**, *9*, 192-197. DOI: 10.24863/rib.v9i2.143.

R. Akilen, A. Tsiami, D. Devendra, N. Robinson, *Diabet. Med.* **2010**, *27*, 1159-1167. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03079.x.

Virgílio Nogueiro Gomes, *Canela*, virgiliogomes.com/index.php/cronicas/812-canela (acedido em 09/11/2020).

# Papel Térmico

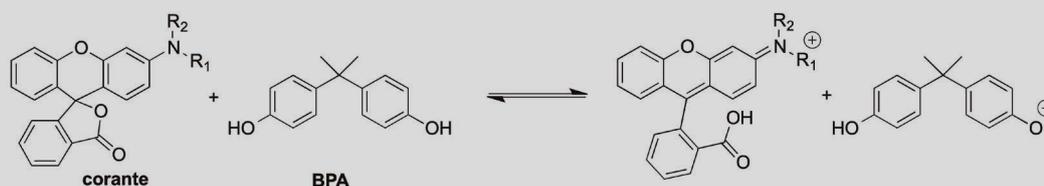
>  
Sérgio P. J. Rodrigues  
spjrodrigues@ci.uc.pt



■ Talões em papel térmico

Está em todo o lado. Nas contas de supermercado, nos pagamentos, nos restaurantes e multibancos. Imagino que muitos talões já tenham ficado manchados quando borrifados com álcool etílico (agora ainda mais nestes tempos de pandemia em que constantemente estamos a desinfetar as mãos com soluções à base daquele álcool...). Porque será? Já se perguntaram? O álcool etílico (atualmente ubíquo) não atua como um reagente, mas como um solvente, permitindo que os reagentes reajam (se combinem entre si) na presença deste solvente. Obviamente, a água, como solvente, não deverá ser eficaz na promoção desta reação pois, nesse caso, qualquer humidade e suor marcaria o papel.

A ideia do papel térmico surgiu nos anos sessenta do século passado e agora quase todos o utilizam. Contando com centenas de patentes, artigos e relatórios, o processo foi-se aprimorando. Basicamente temos matrizes sólidas de corante incolor e do respetivo revelador que se juntam quando o papel é aquecido, por exemplo, um corante e o bisfenol A (BPA), tal como mostrado no esquema.



Mas claro, a investigação e o desenvolvimento não ficarão por aqui. A restrição à utilização de BPA na União Europeia (UE) impulsionou centenas de cientistas em instituições e indústrias a procurar alternativas e melhorias. Querem que o papel seja mais resistente à luz solar ao longo do tempo. Querem que o processo e os materiais sejam ainda mais seguros e sustentáveis. Tudo isto são oportunidades. No papel, nos corantes, nos reagentes, nos protetores solares. A próxima vez que pedir o número de contribuinte ou o talão pense nisso.

#### Saiba mais em:

M. K. Börnsdotter, J. de Boer, A. Ballesteros-Gomez, *Chemosphere* **2017**, *182*, 691-706. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.05.070.

"Passeio à procura do papel térmico", *percursosquimicos.blogspot.com/2020/06/passeio-procura-do-papel-termico* (acedido a 28/07/2020).

# O Que Faz o Gelo Derreter Mais Rápido?

> Marta C. Corvo



## Introdução

Em atividades passadas recorremos a um banho de gelo e sal para fazer gelados. Nessa ocasião utilizámos o mesmo princípio com que se costuma evitar que as estradas nas regiões mais frias congelem no inverno. Nesta edição iremos investigar o que acontece ao estado físico da água, na presença de outras substâncias.

## Material

- 9 cubos de gelo
- 3 recipientes
- Tampa de garrafa de plástico com sal de cozinha
- Tampa de garrafa de plástico com areia

## Procedimento

1. Colocar três cubos de gelo em cada recipiente de modo a que se toquem somente nos cantos.



**2.** Adicionar rapidamente 1/2 colher de chá de sal ao primeiro recipiente, espalhando por cima dos cubos de gelo e, no segundo recipiente, adicionar 1/2 colher de chá de areia. O terceiro recipiente será o controlo.



**3.** Verificar a quantidade de água no estado líquido após 30 minutos. Alternativa: colocar todos os recipientes no frigorífico e verificar a evolução de hora a hora.



### Explicação

O sal diminui o ponto de congelamento da água e altera a fase da matéria em que a água está (ou seja, transformar gelo sólido em água líquida). O sal de cozinha é uma substância chamada de cloreto de sódio (NaCl). Quando se mistura o cloreto de sódio com água, ocorre a sua dissolução, forma-se uma solução química. Nesta solução, a água é o solvente, e o sal é o soluto. O soluto dissolve-se no solvente porque existem forças de atração entre as espécies químicas que as constituem. As moléculas de água que no cubo de gelo estão no estado sólido, na presença de substâncias dissolvidas, como o sal, começam a passar ao estado líquido mais rapidamente. O recipiente do gelo com o sal é o que contém maior quantidade de água no estado líquido no final do tempo. A este fenómeno chama-se uma depressão crioscópica, ou seja, a temperatura do ponto de fusão da água diminui. No caso da areia, como não se dissolve na água, este efeito não se faz sentir e o comportamento fica mais semelhante ao recipiente de controlo.

### Referências

- [1] Adaptado de Science Buddies Staff. (2017, July 28). *What Makes Ice Melt Fastest?*, [sciencebuddies.org/science-fair-projects/project-ideas/Chem\\_p049/chemistry/what-makes-ice-melt-fastest](https://sciencebuddies.org/science-fair-projects/project-ideas/Chem_p049/chemistry/what-makes-ice-melt-fastest) (consultado em 15/10/2019).

### > Marta C. 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 desenvolvi-

mento de novos materiais para captura de CO<sub>2</sub>, armazenamento de energia e preservação de obras de arte.

marta.corvo@fct.unl.pt  
ORCID.org/0000-0003-0890-6133

# Conferências Europeias Sciknowledge

## Descontos para Sócios SPQ

A *Sciknowledge European Conferences* é uma entidade sediada em Espanha dedicada à promoção e gestão de Congressos Científicos e Conferências em toda a Europa. Participar numa destas conferências permite o acesso a apresentações e discussões inovadoras, desenvolver colaborações e criar oportunidades no âmbito do trabalho de investigação nas áreas da Ciência, Tecnologia e Engenharia. Todos os investi-

gadores, incluindo pós-doutorados e estudantes de pós-graduação, são encorajados a participar nestas conferências na sua respetiva área de investigação.

Os sócios SPQ têm desconto nos seguintes quatro congressos a realizar em 2021, necessitando, para isso, de utilizar os cupões #SPQ20%Discount # (20% - *Full Delegate Registration*) ou #SPQ10%Discount # (10% - *Junior Delegate Registration*).



Mais informações acerca deste evento disponíveis em: [waterwaste-20.com](http://waterwaste-20.com)



Mais informações acerca deste evento disponíveis em: [mns-20.com](http://mns-20.com)



Mais informações acerca deste evento disponíveis em: [greenchem-20.com](http://greenchem-20.com)



Mais informações acerca deste evento disponíveis em: [geet-2020.com](http://geet-2020.com)

# ISySyCat2021

É um prazer convidá-lo a participar na quarta edição do Simpósio Internacional de Síntese e Catálise 2021 (ISySyCat2021) que irá decorrer na Universidade de Évora entre 31 de agosto e 3 de setembro de 2021. A conferência irá centrar-se em tópicos como a síntese orgânica, organometálica e polimérica bem



Mais informações acerca deste evento disponíveis em: [isyscat2021.events.chemistry.pt](http://isyscat2021.events.chemistry.pt)

como a catálise, relevantes tanto para químicos académicos como industriais de todo o mundo. Esta organização irá refletir-se nos temas que serão discutidos nas diferentes palestras e comunicações programadas para o evento. O congresso contará com 15 oradores plenários de vários países, académicos e da indústria, 25 comunicações orais dos melhores resumos submetidos e avaliados pela comissão científica, 54 comunicações *flash* (*flash-talks* de 10 min.) e duas sessões de *poster*. Existirão prémios para as melhores apresentações. Sem dúvida que a atmosfera alentejana irá fomentar um bom intercâmbio profissional, cultural e social entre todos os participantes, conduzindo a novos conhecimentos e novos contactos. A submissão de comunicações pode ser efetuada até 15 de maio de 2021.

A Comissão Organizadora tem o prazer de o convidar a participar no XXII Simpósio Internacional de Catálise Homogénea (XXII ISHC), que se irá realizar de 5 a 10 de setembro de 2021 em Lisboa, na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

Esta conferência será realizada pela primeira vez em Portugal, e surge após as edições anteriores bem-sucedidas realizadas bianualmente em Corpus Christi (1978), Dusseldorf, Milão, Leningrado, Kobe, Vancouver, Lyon, Amsterdão, Jerusalém, Princeton, St. Andrews, Estocolmo, Tarragona, Munique, Sun City, Florença, Poznan, Toulouse, Otava, Kyoto e Amsterdão (2018), por ordem cronológica.

Serão abordados os mais variados temas relacionados com a catálise homogénea, sendo destacados campos já estabelecidos e emergentes. Será ainda prestada atenção ao programa social, proporcionando oportunidades de confraternização, visitas a espaços culturais e excursões a sítios de beleza natural única, e para degustação da gastronomia típica portuguesa.

A submissão de comunicações pode ser efetuada até 10 de maio de 2021.

## XXII Simpósio Internacional de Catálise Homogénea



Mais informações acerca deste evento disponíveis em: [xxii-ishc.events.chemistry.pt](http://xxii-ishc.events.chemistry.pt)

# Agenda

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

## > janeiro de 2021

19 - 22 de janeiro de 2021, Vigo, Espanha  
XXIX Simpósio do Grupo Especializado de Cristalografia e Crescimento de Cristais das Reais Sociedades Espanholas de Física e Química  
ge3c.gal

## março de 2021

29 - 31 de março de 2021, Coimbra, Portugal  
14.º Encontro de Química Física  
xivenqf.events.chemistry.pt

## abril de 2021

26 - 29 de abril, Rouen, França  
XXIX European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (EHC 2021)  
echc2021.org

2 dias entre 26 - 30 de abril, Aveiro, Portugal,  
*datas a confirmar*  
13<sup>th</sup> Inorganic & Bioinorganic Chemistry Conference  
13ibcc.events.chemistry.pt

## maio de 2021

19 - 21 de maio de 2021, Bragança, Portugal  
7<sup>th</sup> Portuguese Young Chemists Meeting  
7pychem.events.chemistry.pt

## junho de 2021

27 - 30 de junho de 2021, Nova Iorque, EUA  
37<sup>th</sup> ACS National Medicinal Chemistry Symposium  
nmcsnyc2020.org

## julho de 2021

04 - 07 de julho de 2021, Brighton, Reino Unido  
8<sup>th</sup> Conference of the Federation of European Zeolite Associations (FEZA 2020)  
fezaconference.org

06 - 09 de julho de 2021, Málaga, Espanha  
XXVII National Spectroscopy Meeting / XI Iberian Spectroscopy Meeting  
rne2021.com

07 - 09 de julho de 2021, Bordéus, França  
56<sup>th</sup> International Conference on Medicinal Chemistry (RICT2021)  
rict2021.org

11 - 14 de julho de 2021, Braga, Portugal  
XXVII Encontro Nacional da SPQ

12 - 16 de julho de 2021, Ghent, Bélgica  
22<sup>nd</sup> European Symposium on Organic Chemistry  
esoc2021.org

21 - 23 de julho de 2021, Roma, Itália  
6<sup>th</sup> International Congress on Water, Waste and Energy Management  
waterwaste-20.com

21 - 23 de julho de 2021, Roma, Itália  
5<sup>th</sup> International Conference on Green Chemistry and Sustainable Engineering  
greenchem-20.com

26 - 28 de julho de 2021, Roma, Itália  
2021 International Conference on Materials and Nanomaterials  
mns-20.com

28 - 30 de julho de 2021, Roma, Itália  
2021 International Conference on Green Energy and Environmental Technology  
geet-2020.com

## agosto de 2021

29 de agosto - 2 de setembro de 2021, Basileia, Suíça  
XXVI EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry  
efmc-ismc.org

29 de agosto - 3 de setembro de 2021, Praga, República Checa  
15<sup>th</sup> European Congress on Catalysis (EuropaCat)  
europacat2021.cz

31 de agosto - 3 de setembro 2021, Évora, Portugal  
International Symposium on Synthesis and  
Catalysis 2021 (ISySyCat2021)  
isysycat2021.events.chemistry.pt

#### setembro de 2021

01 - 04 de setembro de 2021, Aveiro, Portugal  
12<sup>th</sup> Ibero-American Congress on Sensors  
ibersensor2020.events.chemistry.pt

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

05 - 10 de setembro de 2021, Lisboa, Portugal  
XXII International Symposium  
on Homogeneous Catalysis  
xxii-ishc.events.chemistry.pt

#### novembro de 2021

17 -19 de novembro de 2021, Galiza, Espanha  
XXVI Encontro Galego Português de Química

#### dezembro de 2021

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

11 - 14 de dezembro de 2021, *local a anunciar*  
Encontro da Divisão de Ensino e Divulgação

dezembro de 2021, *datas e local a anunciar*  
Encontro de Química Analítica e Encontro  
Nacional de Cromatografia

#### janeiro de 2022

janeiro de 2022, Lisboa, *datas a anunciar*  
Encontro de Química Orgânica e Terapêutica

#### junho de 2022

junho de 2022, *datas e local a anunciar*  
Encontro do Grupo de Coloides, Polímeros e  
Interfaces

#### julho de 2022

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

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

julho de 2022, Lisboa, Portugal, *datas a anunciar*  
Encontro do Grupo de Cristalografia e Escola de Verão

#### agosto de 2022

28 de agosto - 1 de setembro  
de 2022, Lisboa, Portugal  
8<sup>th</sup> EuChemS Chemistry Congress  
euchems2022.eu

#### setembro de 2022

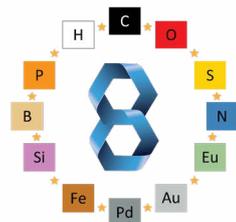
04 - 08 de setembro de 2022, Nice, França  
XXVII EFMC International Symposium on Medicinal  
Chemistry (EFMC-ISMC 2022)  
efmc.info/

setembro de 2022, Oeiras, Portugal, *datas a anunciar*  
Encontro do Grupo dos Glúcidos

setembro de 2022, *datas e local a anunciar*  
Encontro da Divisão de Química nas Ciências da Vida

#### Eventos adiados (sem data definida)

Alcalá de Henares, Espanha  
VII Jornadas Ibéricas de Fotoquímica  
congresosalcala.fgua.es/jif2020



# EuChemS

## Chemistry Congress

**28 August to 1 September  
2022 · LISBON.PT**



Boletim da Sociedade  
Portuguesa de Química

# Química

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

abril - junho  
Vol. 44 | N.º 157 | 2020



SOCIEDADE  
PORTUGUESA  
DE QUÍMICA