

Boletim da Sociedade
Portuguesa de Química

5,00 € - Distribuição
gratuita aos sócios da SPQ

janeiro-março
Vol. 47 | N.º 168 | 2023
Publicação Trimestral

Química





Ongoing

19

DENDRICARE - Próxima Geração de Agentes Antibiofilme: Dendrímeros Multivalentes com Atividade Antimicrobiana e de Disrupção de Biofilme | **19**

Artigos

21

50 Anos de Catálise em Portugal | **21**

Reativação da p53 Usando Pequenas Moléculas para Terapia Anticancerígena | **32**

Cromeno[3,4-*b*]xantonas: Novos Inibidores da Acetilcolinesterase e Agregação Beta-amiloide | **39**

Quitina e Quitosano: Substratos para Síntese Química de Peptidoglicano | **46**

Editorial | 2

Direção | 3

In Memoriam | 4

Notícias

7

Livros | 15

Atualidades Científicas | 17

Nas Redes | 53

Química Entre Nós | 54

Espaço dos Mais Novos | 55

Destques | 57

Agenda | 58



“A catálise é uma das palavras mágicas da química, e magia significa sortilégio, encanto, sentimentos irresistíveis de mistério (...). A catálise justifica a química e justifica a vida. Está para ficar e durar. Ao contrário de outros temas e capítulos da ciência, não passará de moda nem se tornará obsoleta”. Estas palavras foram proferidas por Jorge Calado no discurso inaugural do 2.º Encontro da Divisão de Catálise da Sociedade Portuguesa de Química, realizado em junho de 1995 no IST, Lisboa. Tinham passado mais de 150 anos desde que Jacob Berzelius, em 1836, referiu a existência de uma *força catalítica* para explicar o facto de algumas transformações químicas se iniciarem pela presença de pequenas

quantidades de substâncias que não eram consumidas durante o processo. Surgia o termo “catálise”, apesar de se saber que a interpretação das observações por Berzelius estava incorreta. No início do século XX, Wilhelm Ostwald definiu “catalisador” como uma substância que altera a velocidade de uma reação química sem ser consumida. Foi o início do reconhecimento da natureza cinética do fenómeno. Os trabalhos de Ostwald valeram-lhe o Prémio Nobel da Química em 1909, o primeiro de muitos na área da catálise. A investigação neste campo foi-se desenvolvendo em diferentes direções e em diferentes períodos, em áreas como a conversão de recursos fósseis em combustíveis e produtos químicos, no setor ambiental e no aproveitamento de recursos renováveis para obtenção de produtos de valor acrescentado. A catálise tornou-se, ao longo dos anos, um dos campos mais importantes da Química, com impacto significativo na economia e na qualidade de vida. Atualmente, desempenha um papel crucial para o desenvolvimento sustentável, uma vez que está envolvida, direta ou indiretamente, em pelo menos nove dos 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da ONU e em vários dos 12 Princípios da Química Verde, constituindo também, por si só, um deles.

A história da catálise passa também pelo nosso País. Vários foram os protagonistas e os acontecimentos que a marcaram, desde o alvorecer, no início da década de 1970, passando pela sua consolidação e desenvolvimento, até à sua maioridade. A história é contada, neste número do Química, por um dos protagonistas. José Luís Figueiredo apresenta-nos uma síntese sobre a investigação e o ensino da catálise em Portugal, recordando alguns eventos importantes deste percurso, em particular a criação da Divisão de Catálise da SPQ (atual Divisão de Catálise e Materiais Porosos). No final do artigo, o leitor poderá encontrar as palavras de Jorge Calado, que abriram o texto deste Editorial.

Neste número do Química é importante destacar a recente eleição dos novos órgãos dirigentes da SPQ (Presidência, Direção, Assembleia Geral e Conselho Fiscal) para o triénio 2023-2025, ocorrida no passado dia 15 de fevereiro. Em nome da equipa editorial desejo aos eleitos os votos dos maiores sucessos e que todo o trabalho a desenvolver possa ocorrer com uma energia de ativação tão baixa quanto possível.

O primeiro número do Química de 2023 inicia-se com uma alteração da equipa editorial. O Pedro Mendes substituiu a Marta Piñeiro, eleita para a Direção da SPQ. À Marta, que agora cessa funções como Diretora-adjunta, quero agradecer todo o empenho, a camaradagem e a partilha ao longo dos últimos três anos.

Uma palavra final para a capa deste número, que teve como inspiração a fotografia vencedora do *FlashChem 2022*, organizado pelo Grupo de Químicos Jovens da SPQ. “A química na luz do quotidiano”, de Vítor Almodôvar, estudante de doutoramento em Química da Universidade de Aveiro, “*mostra-nos que é possível trazer luz mesmo para os momentos mais escuros dos nossos dias*”.

>

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 168, janeiro-março 2023

REDAÇÃO, EDIÇÃO E ADMINISTRAÇÃO

Av. da República, 45 - 3.º Esq. - 1050-187 Lisboa
 Tel.: 217 934 637 - Fax: 217 952 349
 bspq@uevora.pt - www.spq.pt

Diretor: Paulo Mendes**Diretores-adjuntos:** Ana Paula Esteves, Bruno Machado, Maria José Lourenço, Marta Piñeiro Gómez, Pedro F. S. Mendes, Vasco D. B. Bonifácio**Comissão de Aconselhamento Editorial:**

Augusto Tomé, Helder T. Gomes, João Paulo R. F. André, Joaquim L. Faria, Jorge Morgado, Mário N. Berberan-Santos

ESTATUTO EDITORIAL

Disponível em:
www.spq.pt/boletim/estatuto_editorial

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

Sersilto, Empresa Gráfica, Lda.
 Travessa Sá e Melo, 209, Apartado 1208
 4470-116 Gueifães, Maia
 +351 229 436 920
administracao@sersilto.pt
 Tiragem: 1.250 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

A Química na Mudança

A Assembleia Geral (AG) eletiva de 15 de fevereiro marcou o arranque de mais um ciclo na vida da nossa Sociedade com o início de funções dos novos corpos diretivos para o triénio 2023-2025. Esta AG introduziu pela primeira vez a possibilidade de votação telemática que se traduziu num número de votos sem precedentes na história recente da SPQ. Será sob a égide da renovação que fazemos esta transição e esperamos que esta seja a nota dominante do período que se inicia.

Quando a anterior direção tomou posse em 2016, ninguém poderia imaginar a vertigem que se iria apossar das nossas vidas e mudá-las de formas que nunca julgámos possíveis. O adiar e retomar de projetos, e a reinvenção de novas fórmulas para substituir as que deixaram de fazer sentido nas rotinas habituais da nossa Sociedade, das suas Divisões, e dos seus Grupos. A passagem do presencial ao remoto, depois ao híbrido e de volta ao novo presencial, bem distinto do anterior (a própria eleição com recurso aos referidos meios telemáticos é disso um bom exemplo). Tivemos de acompanhar os desafios globais de uma pandemia decretada em 2020, que à data de hoje se acredita ter causado 6,87 milhões de mortes. Foi um ciclo longo e complicado e foi com coragem que os corpos diretivos em exercício cuidaram dos destinos da SPQ, muito para além do planeado inicialmente. Como no caso de muitas outras organizações, a SPQ teve de se adaptar e prosseguir na persecução da sua missão.

Venceu-se a crise e criaram-se oportunidades. Acabou de ser lançado um novo Prémio Científico, o “Prémio Fraústio da Silva”, que será entregue pela primeira vez em 2023. O ECC8 - 8th EuChemS Chemistry Congress, inicialmente programado para 2020, acabou por ter lugar em agosto de 2022. A SPQ criou um Centro de Formação acreditado pelo Conselho Científico-Pedagógico da Formação Contínua (CCPFC) em março de 2018. Estabeleceram-se novas interconexões internacionais e renovaram-se as existentes. Vimos nascer novos Grupos, como o Grupo de Químicos no Estrangeiro, e novas Divisões, como a Divisão de Química Medicinal e Biológica, resultante da fusão de outras existentes.

Como elemento de ligação entre os dois ciclos, queremos afirmar aqui o compromisso da presente direção com a modernização da SPQ e a sua constante evolução no sentido de a tornar mais atual, mas adaptada, mais ágil e mais atrativa para as novas gerações de jovens químicos portugueses. Renovação vai ser a força motriz da nossa atuação,

para fazer face aos desafios que se desenham no horizonte. Chamar a nós os nossos jovens químicos mais promissores e envolvê-los ativamente nos trabalhos das Delegações, Divisões e Grupos. O nosso envolvimento na comunidade educativa através do Centro de Formação, das Olimpíadas, e do trabalho com as instituições de governo tem de ser consolidado. O trabalho do Centro de Formação vai requerer um reforço de meios que é prioritário. Temos de atingir uma franja da Química Industrial que ainda nos escapa, colaborando de forma sinérgica com parceiros de longa data, como as ordens e associações profissionais. Internacionalmente, temos de reforçar a nossa presença na IUPAC, EuChemS, e nas cerca de doze outras representações internacionais que asseguramos a expensas próprias – estas representações têm de algum modo de ser refletidas e apoiadas pelas Divisões e Grupos que lhes estão associadas.

O tempo que vivemos é de incerteza, e de rápida e profunda mudança. O passado recente mostrou-nos que também pode ser um tempo de grandes oportunidades. A ciência em geral, e a química em particular, podem ser agentes privilegiados dessa mudança na busca de oportunidades. A SPQ conta convosco para manter a sua reputação de elevada respeitabilidade e independência, enquanto serve a investigação, o ensino e o desenvolvimento justo e humanista da sociedade, de uma forma ágil, eficaz e inspiradora.

Conselho Executivo: António Jorge Dias Parola (Secretário-Geral); Pedro Miguel Pimenta Góis (Secretário-Geral Adjunto); João Paulo Arriegas Estevão Correia Leal (Secretário-Geral Adjunto); Marta Piñeiro Gómez (Tesoureiro).

Assembleia Geral: Baltazar Romão de Castro (Presidente); José Ricardo Ramos Franco Tavares (1.º Secretário); Alberta Paula Lobo Machado Gameiro dos Santos (2.º Secretário).

Conselho Fiscal: Cláudia Sofia Castro Gomes da Silva (Presidente); Adrián Manuel Tavares da Silva (Secretário); Maria José Fernandes Sampaio (Relator).

Presidência: Joaquim Luís Bernardes Martins de Faria (Presidente); Luísa Margarida Martins (Vice-Presidente).

>

Joaquim L. Faria (Presidente)

Luísa Martins (Vice-Presidente)

A. Jorge Parola (Secretário-Geral)

António Luís Vieira de Andrade Maçanita

(n. 4 de outubro de 1948 – f. 29 novembro 2022)

O Prof. António Maçanita, António, Maçano, Maçanita, ou simplesmente Mac, como muitos o conheciam, foi um dos mais brilhantes fotoquímicos portugueses que formou cientificamente mais de uma geração e moldou, pela sua forma peculiar de rigor de pensamento, não só inúmeros alunos de doutoramento e licenciatura como também amigos e familiares.

Nasceu e viveu em Ponta Delgada, Açores, até 1966, altura em que veio para Lisboa, tendo-se formado como engenheiro químico, ramo de Processos Químicos do Instituto Superior Técnico em 1972. Doutorou-se no Centro de Química Estrutural (CQE) do IST sob orientação de Sílvia M. Brito Costa em 1981, com a tese “Transferência de Carga no Estado Excitado” e em 1996 obteve a agregação pelo Departamento de Química do IST. No CQE prou com outros fotoquímicos e químicos, Fernando Pina, Eurico de Melo, Isabel Viseu, Manuel Prieto, todos pertencentes ao grupo de Sílvia Costa, e António Xavier, Helena Santos, Gaspar Martinho, Fraústio da Silva, Jorge Calado, Romão Dias, Carlos Romão, José Martinho Simões, Zé Calhorda, Mário Nuno, Teresa Sá e Melo e muitos outros que referia amiúde. No período 1981-83 fez o pós-doutoramento, como bolsheiro *Humboldt* e da *MP-Gesellschaft*, no laboratório de Klaas Zachariasse do Departamento Weller do MPI für *biophysikalische Chemie de Göttingen*, Alemanha, e poucos anos mais tarde, a convite de António Xavier, torna-se Investigador Principal do Grupo de Fotoquímica do ITQB (então CTQB) onde permaneceu de 1989 até 2001, altura em que regressou ao CQE-IST e instalou o Grupo de Cinéticas Rápidas do CQE. Desde a licenciatura ensinava no Departamento de Química do IST tendo atingido a posição de Professor Catedrático em 1998.

Desde o doutoramento especializou-se em cinética fotoquímica ou, para ser mais específico, cinética química seguida por métodos fotofísicos. Os seus artigos da época do doutoramento referiam-se à cinética de transferência de carga entre ésteres aromáticos excitados e aminas. Seguindo este interesse pelas cinéticas de estado excitado estudou, ao longo da sua vida científica, polímeros, e interes-

sou-se por fotopesticidas, desde as cumarinas aos politiofenos e outros tiocompostos, com fotoatividade para fungos. Fez também incursões por cinéticas em micelas e lipossomas com o intuito de estudar a estabilização conferida por mesofases. Mas foram as antocianinas (os corantes e antioxidantes presentes nos vinhos tintos) e os seus análogos sintéticos, os flavílios, os sistemas que mais tempo lhe tomaram no seu percurso científico e que, mais tarde, viriam a influenciar os seus filhos, António Luís e Joana, produtores, entre outros, dos Vinhos Maçanita Irmãos & Enólogos, Fita Preta e Sexy. O estudo dos corantes do vinho tinto foi iniciado, no final dos anos 1980, com Fernando Pina, num projeto em que se pretendia obter envelhecimento de vinhos por ação da luz. Resultaram trabalhos que ficaram na memória de quem com ele conviveu; o primeiro artigo das antocianinas e, anos mais tarde, já nos análogos sintéticos, os flavílios – o primeiro *JACS*, referente ao fotocromismo dos flavílios sintéticos que envolvia, entre outros Fernando Pina e João Carlos Lima, bem como a primeira utilização do RMN a duas dimensões no estudo dos equilíbrios de estado fundamental das antocianinas com Helena Santos (ainda no CQE), este publicado noutra revista.

Apesar de, com António Xavier, ter iniciado o estudo da cinética de transferência eletrónica em citocromos, foi mais por desafio da sua doutoranda Melinda e de Helena Santos, agora no ITQB, que se lançou no estudo do “*fold*ing e *un*fold” da ubiquitina usando a tirosina (Tyr) como sonda fotofísica. Este trabalho ilustra a forma de pensar de Maçanita. Melinda Noronha terá ficado surpreendida quando lhe confessou que durante muitos anos teria evitado o estudo da fotofísica de proteínas por uma questão de linguagem. “Os biólogos falam em código!”, argumentava Maçanita referindo-se às proteínas que eram representadas pelas letras dos aminoácidos e cujo significado não traduzia a sua estrutura química, contrastando com o rigor e clareza que reclamava para entender tudo ao pormenor. Quando observou uma estrutura mais simples, o seu “olho clínico” fê-lo logo concluir “O quê, mas a tirosina é um fenol!”. E assim, o que

era um interesse distante por proteínas, conduziu a um estudo criterioso das cinéticas do triptofano onde foram excluídos tempos de vida médio e os resíduos de Tyr na ubiquitina passaram a ser mono, bi- ou tri-exponenciais e o sistema ganhou uma interpretação e clarezas notáveis.

Todos os projetos em que trabalhava eram pensados e amadurecidos na sua cabeça. Os temas eram, ou criações próprias ou desafios levantados por colaborações. Nunca lhe faltaram ideias científicas, o que lhe faltava era tempo para as explorar, e publicava nos melhores jornais científicos da área (*JACS*, *J. Phys. Chem.*, *Macromolecules*, *Langmuir*, etc.). Quando elegia um assunto para ser estudado nunca era demovido por dificuldades inesperadas e prosseguia obstinadamente até um resultado que considerasse final.

O António Maçanita era um “Personagem”. Só quem conviveu regularmente com ele poderá entender esta afirmação, mas tudo se resume a que era um homem de convicções fortes que defendia os seus pontos de vista, certos ou errados, com um brilhantismo e uma obstinação invulgares. Por vezes estava errado, e era quando estava errado que se tornava mais admirável a sua capacidade de argumentação e o seu brilho intelectual que arrasava o interlocutor, diga-se de verdade, muitas vezes pelo cansaço. Era estruturalmente um experimentalista, mas um experimentalista de extrema exigência em relação àquilo a que ele próprio chamava “a verdade experimental”, e ao rigor da medida que era repetida e aperfeiçoada até que considerasse, nas palavras dele, que “O resultado é à prova de bala”. E, dentro dos meios experimentais de que dispunha, pode afirmar-se que era mesmo aquele o resultado. Só a evidência experimental o vergava e era sem dificuldade que uma experiência que ele considerasse bem realizada o dissuadia de ideias pré-concebidas. Numa discussão não se mostrava indeciso, mas quando o interlocutor lhe apresentava dados experimentais aparentemente credíveis dizia contrafeito: “Pode ser que tenhas razão”. Entenda-se que o “pode ser” ficava sujeito a posterior verificação. Sem um facto objetivo sonante era inútil tentar convencê-lo fosse do que fosse que não encaixasse nas suas ideias. Como é natural, estas características manifestavam-se na sua atividade científica sempre suportada por resultados experimentais de primeira água. Esta inata primazia ao experimentalismo foi exacerbada durante o período de pós-doutoramento, pois para Klaas Zachariasse cada experiência devia ser aperfeiçoada até eliminar qualquer suspeita de artefactos.

Não era só um experimentalista-fundamentalista. Tinha uma formação sólida nas áreas de

química-física e matemática que estavam relacionadas com o trabalho que desenvolvia. Abordava as cinéticas mais complexas com visível prazer, partindo do zero como se nunca ninguém tivesse pensado na solução, tal como o fazia com as mais tradicionais deduções. Alguns destes esforços eram estéreis porque sobejamente conhecidos (contam os seus colegas e amigos que passou dias a deduzir as expressões para as raízes de um polinómio de 3.^o grau), mas muitas vezes conduziam a resultados brilhantes e inovadores. Sempre prestável, valia a pena pedir-lhe a solução para um problema porque não se baralhava nas equações por complexas que fossem e fazia-o com um prazer e alegria contagiantes. Saíamos sempre com uma solução, que por vezes não era útil porque fora impossível desviá-lo da torrente de pensamento por que tinha enveredado, mas sempre satisfeitos com o espetáculo de lucidez e brilhantismo a que tínhamos assistido e com uma tarde bem passada no meio de inúmeras bicas e cigarros.

Como professor de pós-graduação, formou um grande número de alunos. Do CQE para o ITQB trouxe Jorge Magalhães e António Dias. Já no ITQB juntaram-se Sérgio Seixas de Melo e João Carlos Lima (doutorados em 1996 e que com ele colaboraram cientificamente até ao final da sua vida), Fernando Baião Dias (2001) e Marta Borges (2002). De regresso ao CQE leva Melinda Noronha que termina o doutoramento em 2007 e, também já no CQE, iniciam e terminam o seu doutoramento Rita França Rodrigues (2010), Ying Yang (bolseira do governo Chinês, 2015) e Bruno Ferreira (2016). No laboratório acolheu vários outros investigadores: Adelino Galvão, Palmira Ferreira da Silva, Roberto Di Paolo, Adilson Freitas, além dos muitos colaboradores nacionais e internacionais que beneficiaram da excelência dos resultados experimentais obtidos no seu laboratório para realizar trabalhos de investigação, em certos casos conducentes a doutoramento, como aconteceu com Jorge Martins ou Tiago Faria.

Vivia a vida intensamente, tanto nas suas relações pessoais como profissionais que, bem à sua maneira, por vezes se misturavam. Cultivava um ambiente familiar e de amizade no laboratório. Defendeu sempre os seus alunos de pós-graduação treinados no seu característico rigor experimental, diligenciando e lutando no sentido de lhes dar uma carreira científica digna, não só pela amizade que lhes tinha, mas também pelo valor que lhes reconhecia. Esta defesa tenaz dos seus alunos e a sua intransigência quanto ao rumo da sua investigação trouxe-lhe dissabores institucionais, sendo objeto de represálias mesquinhas e patéticas. O Maçanita, que nem sequer parecia entender o que era ser

mesquinho, ultrapassou sempre estes escolhos pela positiva qual esfinge renascida do fogo com mais brilho do que antes.

Para além da sua ligação a Zachariasse (MPI, Alemanha), colaborou com Ralph Becker (U. Houston, EUA), um dos mais eminentes fotoquímicos da sua geração, Frank Quina (IQ-USP, Brasil), Inés Pierola e Arturo Horta (ambos da UNED-Espanha) e muitos outros. Era visita frequente da Universidade de Coimbra onde colaborou cientificamente com, para além de Sérgio Seixas de Melo, Graça Miguel e Hugh Burrows. Entenda-se que estas colaborações eram acompanhadas de um mútuo respeito científico e de uma enorme amizade como era o estilo típico do Maçanita.

Era um docente com invulgar prazer em ensinar, não só ao nível pós-graduado, como no de licenciatura. Foi dos melhores professores de licenciatura que já passou pelo IST. Tinha uma habilidade pedagógica que o fazia apresentar de uma forma inteligível mesmo os conceitos mais complexos. O que o caracterizava era que, em vez de “simplificar” com prejuízo do

conhecimento e da verdade científica, punha nele próprio o desafio de conseguir transmitir os conceitos corretos com a maior profundidade possível tendo em conta a capacidade e formação dos alunos. Passava horas a pensar e discutir com alguns colegas qual a melhor aproximação pedagógica a um tema. Em vez de tentar agradar aos alunos pela simplificação, entusiasmava-os a mergulharem nas dificuldades como um desafio, como um jogo divertido e compensador. Este esforço era reconhecido pelos alunos que tinham por ele admiração e afeto. Ainda hoje se encontram engenheiros já de meia-idade que recordam as assombrosas aulas de um tal Prof. Maçanita.

António Maçanita foi profissionalmente um experimentalista rigoroso e obstinado, excelente químico-físico especialista em cinética química e professor excepcional. Humanamente, uma excelente pessoa e um amigo seguro.

Frank Quina, disse após saber da triste notícia: “Perdi o meu irmão intelectual e um amigo de verdade com quem aprendi muito da vida.” Todos os que com ele privaram poderiam dizer o mesmo.



>
Eurico de Melo
eurico@itqb.unl.pt

>
Helena Santos
santos@itqb.unl.pt

>
Palmira Silva
palmira@ist.utl.pt

>
J. Sérgio Seixas de Melo
sseixas@ci.uc.pt

>
Fernando Pina
fp@fct.unl.pt

>
Adelino M. Galvão
adelino@tecnico.ulisboa.pt

>
João Carlos Lima
lima@fct.unl.pt

14.º Encontro Nacional do Grupo de Glúcidos



Sessão de Abertura. Da esquerda para a direita: Professora Amélia Pilar Rauter, Presidente da ICO; Professor José Júlio Alferes, Diretor da FCT-NOVA; Professora Maria João Romão, Coordenadora da UCIBIO; Professor Celso Reis, Presidente do Grupo de Glúcidos; e Professora Angelina S. Palma, Chair do GLUPOR14.

O 14.º Encontro Nacional do Grupo de Glúcidos (GLUPOR14) decorreu de 16 a 18 de janeiro de 2023 na NOVA School of Science and Technology (FCT-NOVA), Campus da Caparica, com o apoio institucional da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO). O GLUPOR tem como missão reunir a comunidade académica, científica e empresarial que se dedica à ciência dos hidratos de carbono, a Glicociência, nas suas diversas vertentes. Este Encontro, com palestras de investigadores de renome, é uma excelente oportunidade para apresentar e discutir os avanços científicos nestas áreas e estabelecer novas colaborações entre a comunidade nacional que faz investigação em hidratos de carbono.

A primeira edição do GLUPOR teve lugar em 1995, em Lisboa, presidida pela Professora Amélia Pilar Rauter. Após a edição inaugural, as edições seguintes têm-se realizado de modo bienal, a cada ano ímpar, intercaladas com o Encontro Ibérico de Hidratos de Carbono. No entanto, a pandemia da COVID-19, e as várias restrições sociais que daí resultaram, levaram à decisão de adiamento do Encontro, que na opinião da Comissão Organizadora só faria sentido decorrer em modo presencial. O ambiente criado foi excecional e a interação social entre os participantes promoveu uma discussão ativa dos diversos temas apresentados, principalmente para os mais jovens, que presenciaram ao vivo o reconhecimento do seu trabalho pelos pares.

O balanço da participação foi bastante positivo, com 105 inscritos, e o programa foi bastante rico e completo, tendo sido abordadas temáticas abrangentes e transversais às áreas da Química, Bioquímica, Biomedicina, Saúde Humana, Ciências dos Alimentos, Ciências dos Materiais e Indústria. Tivemos a honra de ter o Professor Celso Reis (i3S, Universidade do Porto) para a palestra da sessão de abertura e ainda quatro plenárias apresentadas pelas

Professora Júlia Costa (ITQB-NOVA), Doutora Salomé Pinho (i3S, Universidade do Porto), Professora Iva Pashkuleva (3B's, Universidade do Minho) e pelo Professor Manuel Coimbra (Universidade de Aveiro). Contámos ainda com a apresentação de 16 conferencistas convidados, líderes nos vários tópicos abordados no Encontro, e foram admitidos, pela comissão científica, 14 trabalhos para comunicação oral e 49 para apresentação em painel. Destes últimos, 17 foram selecionados para apresentações *flash*. No final do evento foram atribuídos prémios para as duas melhores comunicações orais e para as três melhores comunicações em painel. Estes prémios foram patrocinados pela NZYTech Genes and Enzymes.

O programa intensivo do evento contemplou a reunião dos membros do Grupo dos Glúcidos em Assembleia Geral. Foi proposta a realização do próximo Encontro, o GLUPOR15, na cidade de Coimbra em 2025, com a organização a cargo do Professor Nuno Empadinhas (CIBB, Universidade de Coimbra). Angelina S. Palma (UCIBIO, FCT-NOVA) tomou posse como Presidente do Grupo dos Glúcidos.

Um dos pontos marcantes do Encontro foi a discussão em mesa-redonda do tema “*The future of Glycoscience in Europe*”, moderada pelo Professor Serge Perez (Universidade de Grenoble) e pela Professora Amélia Pilar Rauter (Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa).

No último dia do Encontro realizou-se o evento satélite “*GLYCOTwinning: Building Networks to Excel in Glycoscience*”, que apresentou à comunidade científica o projeto, recentemente aprovado no âmbito do *Horizon Europe*, que financia uma rede internacional de capacitação em excelência científica e inovação na área da Glicociência, coordenada por Paula Videira, Angelina S. Palma e Filipa Marcelo (UCIBIO, FCT-NOVA) em parceria com três instituições europeias. Este evento contou com plenárias dos representantes de cada instituição parceira: Professor Jesús Jiménez-Barbero (*Center for Cooperative Research in Biosciences - CICbioGUNE*, Espanha), Professora Ten Feizi (*Imperial College London*, Reino Unido) e Professor Manfred Wuhrer (*Leiden University Medical Center - LUMC*, Países Baixos).

O GLUPOR14 teve lugar na cidade de Almada, com vista privilegiada para o Rio Tejo, Cristo Rei e Ponte 25

Foto de grupo.





— Mesa-redonda “The future of glycoscience in Europe”. Moderadores: Serge Perez (Universidade de Grenoble) e Amélia Pilar Rauter (Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa). Acesso em glycopedia.eu/resources/14-glupor2023/Mesa_Rotonda.

de Abril, que inspirou, junto com a estrutura linear de polissacáridos, o logótipo do Encontro, criado pela Doutora Benedita Pinheiro (UCIBIO, FCT-NOVA). O GLUPOR14 beneficiou do acordo tácito da FCT-NOVA com a Câmara Municipal de Almada, que cedeu o Solar dos Zagallos para o Jantar de Gala. Os participantes ficaram a conhecer este valioso património de Almada do século XVIII. Conhecido igualmente como Quinta dos Pianos, foi cabeça do Morgado da Sobreda, instituído em 1745 pelo desembargador Rodrigo de Oliveira Zagallo. O edifício principal, os jardins e as três capelas conservam um espólio de azulejos, abran-

gendo três séculos da história do azulejo em Portugal.

A organização do GLUPOR14 deixa aqui um agradecimento ao Diretor da FCT-NOVA, Professor José Júlio Alferes, pela cedência dos espaços e todo o apoio logístico dos gabinetes da FCT-NOVA, bem como à tuna masculina da FCT-NOVA, anTUNiA, e aos patrocinadores Laborspirit, Lda., NZYTech Genes and Enzymes, CellmAbs e Câmara Municipal de Almada. Um agradecimento final a todos os participantes pelas variadas contribuições científicas, aos *chairs* das sessões, à comissão de estudantes, aos moderadores e painel da mesa-redonda e à comissão científica do GLUPOR14.



— Encontro satélite GLYCOTwinning.

>

Comissão Organizadora UCIBIO, FCT-NOVA
Angelina S. Palma (chair)
Paula Videira

Filipa Marcelo
Ana Luísa Carvalho
Benedita Pinheiro

5th Symposium on Medicinal Chemistry of University of Minho

O 5th Symposium on Medicinal Chemistry of University of Minho ocorreu a 17 e 18 de novembro de 2022, no Campus de Gualtar em Braga. Recebeu participantes provenientes de Universidades de todo o país e também alguns participantes estrangeiros, num total de 98. Do programa científico, dia 17, fizeram parte lições plenárias, comunicações orais convidadas, um número considerável de comunicações orais selecionadas de entre trabalhos submetidos e ainda duas sessões de *posters*. O primeiro dia do simpósio caracterizou-se por uma forte participação de jovens investigadores (80% dos participantes) e um ambiente descontraído e convidativo à discussão e troca de saberes. Como incentivo à participação dos jovens criou-se o prémio para a melhor comunicação oral apresentada por um jovem investigador, que foi ganho pela jovem Mariana Monteiro, proveniente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. As atividades do dia 18, foram concebidas para fazer a ponte entre a academia e o mundo empresarial. Após o *workshop* sobre a importância da valorização do conhecimento em Química Medicinal seguiu-se uma mesa-redonda



com Químicos Medicinais recentemente entrados no mundo do trabalho e um *roadshow* de empresas. Os testemunhos, as expectativas dos jovens e das empresas, e o caminho a percorrer após terminar uma pós-graduação foram temas de discussão.

No dia 15 de junho de 2023 terá lugar a 6.^a edição do Symposium on Medicinal Chemistry of University of Minho sob o tema “Drug Discovery in the 21st Century”. O programa cobrirá diferentes áreas relacionadas com a descoberta de fármacos e abordará alguns dos desafios que os químicos medicinais enfrentarão. A Comissão Organizadora convida todos os interessados a participarem no simpósio. Para mais informação sobre o evento consultar: 6smcuminho.wixsite.com/6th-smq-um e/ou o e-mail 6smc.uminho@gmail.com.

>

Maria Alice Carvalho
mac@quimica.uminho.pt

EuChemS dá as Boas-vindas ao Seu Mais Recente Membro

A EuChemS dá as boas-vindas à Sociedade Química da Lituânia (LChS), cujo pedido de adesão foi aprovado durante a Assembleia Geral de 2022 em Lisboa.

Restabelecida em 2017, a LChS é uma organização não governamental que atua como uma Associação. A LChS reúne químicos, professores de química, engenheiros, estudantes e representantes jurídicos, sendo composta por 45 membros em julho de 2022.

Desde 1 de janeiro de 2023, a Sociedade Química da Lituânia é a 50.^a organização membro da EuChemS. Com esta adesão, a EuChemS passa a representar químicos de 34 países.



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

Marcela Segundo é a Nova *Chair* da Divisão de Química Analítica da EuChemS

Marcela Segundo, Presidente-Futuro da Divisão de Química Analítica da SPQ, docente do Laboratório de Química Aplicada do Departamento de Ciências Químicas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e investigadora integrada no LAQV – Laboratório Associado para a Química Verde, iniciou em janeiro de 2023 o mandato como *Chair* da Divisão de Química Analítica da EuChemS (euchems.eu/divisions/analytical-chemistry/governance). Eleita em agosto de 2022 pelos delegados da Divisão, nomeados por 33 sociedades europeias de Química, Marcela Segundo liderará a Divisão durante os próximos três anos (2023-2025), tendo um papel de coordenação das respetivas

atividades, nomeadamente a organização da conferência EuroAnalysis (euroanalysis2023.ch) e os trabalhos em curso nos diversos *working groups*. A EuChemS (euchems.eu) representa mais de 160.000 químicos europeus através de 49 sociedades científicas e organizações da área da Química e teve origem na FECS – *Federation of European Chemical Sciences*, estabelecida em 1970.

Além da organização bienal do EuroAnalysis, a Divisão de Química Analítica promove também o debate científico na sua área de especialidade e a atividade científica dos delegados através de *Working Groups*, dedicados a assuntos emergentes e assuntos transversais com uma forte componente analítica, incluindo aspetos da bioanalítica, da quimiometria, da educação, da química eletroanalítica, da história, da nanoanalítica e da preparação de amostras. Também é responsável pela publicação anual da *European Analytical Column* (link.springer.com/article/10.1007/s00216-022-04373-0), disseminada na revista *Analytical and Bioanalytical Chemistry* e traduzida em vários idiomas europeus.



Marcela Segundo (à direita) acompanhada por Slavica Razic (ao centro), *Chair* da Divisão entre 2018 e 2022 e por Snezana Miljanic (à esquerda), Secretária a partir de 2023.

> **Marcela Segundo**
mseguno@ff.up.pt

Prémio Ferreira da Silva 2022, Medalha Vicente de Seabra 2022 e Prémio Fraústo da Silva 2023

Os júris do Prémio Ferreira da Silva 2022 e da Medalha Vicente de Seabra 2022 reuniram-se via Zoom no dia 7 de fevereiro de 2023, decidindo a atribuição, por unanimidade, do Prémio Ferreira da Silva 2022 a José Moura, Professor Catedrático Aposentado da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, e da Medalha Vicente de Seabra a Tiago Rodrigues, Investigador

Auxiliar na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Os interesses de investigação do Professor José Moura incluem Química Bioinorgânica (biociclos S e N), Biofísica, Biocatálise, Biocorrosão, Bioconversão de energia (hidrogénio), o papel de iões metálicos em Biologia (ferro hémico e não-hémico, molibdénio, níquel, cobre, vanádio e cobalto), sistemas inorgânicos como modelos para biocatálise, espectroscopias de RMN, RPE e Mössbauer, Bioeletroquímica, interações macromoleculares e reconhecimento molecular. Os interesses científicos do Doutor Tiago Rodrigues situam-se na fronteira da Química, Química Biológica e Inteligência artificial, tendo desenvolvido tecnologia atualmente em uso pela indústria farmacêutica.

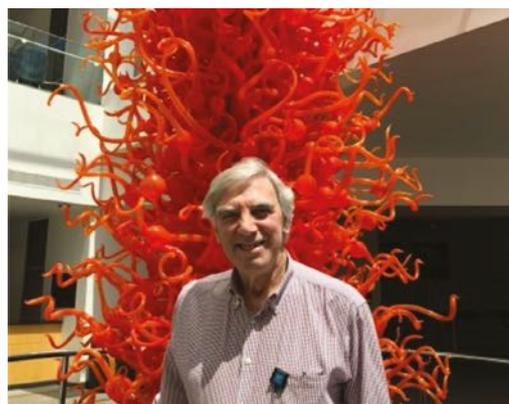


■ José Moura, Prémio Ferreira da Silva 2022



■ Tiago Rodrigues, Medalha Vicente de Seabra 2022

Recentemente, com vista a fomentar as Ciências Químicas em Portugal através do reconhecimento da atividade de investigação desenvolvida nestas ciências, a Sociedade Portuguesa de Química, no âmbito da sua missão, instituiu o Prémio Fraústo da Silva em memória de um dos cientistas que mais influenciaram e dignificaram a Ciência em Portugal. O júri do Prémio Fraústo da Silva 2023 reuniu via Zoom no dia 13 de fevereiro de 2023, decidindo



■ Carlos Geraldês, Prémio Fraústo da Silva 2023

a atribuição, por unanimidade, do Prémio Fraústo da Silva 2023 a Carlos Geraldês, Professor Catedrático Convidado da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. As principais áreas de investigação do Professor Carlos Geraldês incluem Lantanídeos, Cristalografia, Nanotecnologia, Quelação e Soluções Aquosas. Os seus estudos biológicos abrangem uma ampla gama de tópicos, incluindo Suscetibilidade Magnética, Rendimento Quântico, Paramagnetismo e Química Analítica.

Os três prémios serão entregues durante o XXVIII Encontro Nacional da SPQ que se realizará em Aveiro entre 24 e 26 de julho de 2023.

Mais informações sobre os prémios e lista de vencedores podem ser encontrados em: spq.pt/premios/ferreira-silva, spq.pt/premios/frausto_da_silva e spq.pt/premios/vicente-seabra.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

Prémio Madinaveitia-Lourenço 2022 Atribuído a Luis Liz-Marzan

O Prémio Madinaveitia-Lourenço de 2022 foi atribuído a Luis Manuel Liz-Marzan, Investigador Principal no *Biomedical Research Networking Center on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine* (CIBER-BBN).

O Doutor Luis Liz-Marzan é reconhecido pelo seu trabalho na aplicação da Química de Coloides ao campo da nanoplasmónica. Ele tem sido um dos pioneiros na síntese coloidal de nanopartículas de metal, com contribuições relevantes para o controlo da morfologia dessas nanopartículas, bem como para a sua modificação química de superfície e automontagem (*self-assembly*).

Este prémio Luso-Espanhol de Química, instituído em parceria pela Sociedade Portuguesa de Química e pela *Real Sociedad Española de Química*, é atribuído

anualmente, e em alternância, a químicos portugueses e espanhóis com projeção internacional. A escolha do premiado cabe à sociedade que atribui o prémio, que este ano foi a Sociedade Portuguesa de Química. A instituição deste prémio destina-se a recordar dois químicos notáveis: Antonio San Quintín Madinaveitia y Tabuyo (1890-1974) e Agostinho Vicente Lourenço (1822-1893). A lista de todos os premiados pode ser encontrada na página da SPQ em: spq.pt/premios/luso-espanhol/lista.



>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

Medalha Prof. Janusz Pawliszyn Atribuída a Sílvia Rocha



O “*Workshop em Avanços Recentes no Preparo de Amostras*” ou WARPA, é um fórum anual que se iniciou por proposta da Prof.^a Maria Eugénia Queiroz, na Universidade de S. Paulo (polo de Ribeirão Preto, Brasil) em 2012, visando a discussão, promoção e divulgação das técnicas de “preparação de amostras”, tratando-se de um domínio de importância crucial na área da Química Analítica instrumental.

O principal objetivo do WARPA é reunir docentes, investigadores/pesquisadores, estudantes de graduação e de pós-graduação da academia e, ainda, analistas, técnicos e chefes de laboratório do tecido laboratorial/industrial, tendo como fio condutor a apresentação e o debate dos diversos avanços no domínio da “preparação de amostras”, fundamentalmente no que diz respeito às inovações, vantagens e limitações que muitas evidenciam ou se revestem. Tem sido um evento itinerante para dinamizar e ajudar a desenvolver o domínio da “preparação de amostras” noutros locais. Em todas as edições realizadas, o WARPA distingue sempre um cientista que tenha dado um contributo significativo e, com reconhecimento internacional, no domínio da “preparação de amostras”, atribuindo a medalha “Prof. Janusz Pawliszyn”, cientista contemporâneo pioneiro na introdução e desenvolvimento das técnicas de microextração modernas.

A 14.^a edição do WARPA decorreu pela primeira vez em Portugal, conjuntamente com o 12.^o Encontro Nacional de Cromatografia, organizado em 2022 pela Sociedade Portuguesa de Química na Universidade de

Aveiro (UA), tendo a Comissão Científica, por unanimidade, distinguido a Prof.^a Sílvia M. Rocha, docente do Departamento de Química da UA e investigadora no LAQV-REQUIMTE, com a atribuição deste prémio pelo significativo contributo que tem vindo a oferecer à comunidade científica internacional no domínio da “preparação de amostras”.

A investigação de Sílvia M. Rocha centra-se fundamentalmente na caracterização de matérias-primas vegetais e subprodutos agroalimentares para a prospeção de compostos bioativos, assim como compreendê-los do ponto de vista analítico, tecnológico e sensorial, para o desenvolvimento e conceção de novas formulações. Os seus interesses são igualmente dedicados ao uso de metodologias cromatográficas e acopladas avançadas para melhor conhecer os sistemas biológicos complexos com base na abordagem metabolómica. Cerca de 85% das suas publicações centram-se no estudo de sistemas biológicos, utilizando amostras reais, como plantas, microrganismos (com interesse biotecnológico ou patogénico), fluidos corporais (recolhidos de forma não invasiva) e ainda alimentar.

No desenvolvimento dos seus projetos, recorreu diversas vezes a conceitos inovadores no domínio da “preparação de amostras” que, para além de outras abordagens, se destacam os trabalhos que envolveram a aplicação da microextração em fase sólida combinada com técnicas instrumentais avançadas, fundamentalmente cromatografia em fase gasosa e cromatografia em fase gasosa bidimensional abrangente combinada com espetrometria de massa, para análise e monitorização, sobretudo de compostos orgânicos voláteis e semivoláteis com interesse na área alimentar, clínica, ambiental e até forense, tendo obtido resultados muito relevantes e dado uma contribuição científica muito significativa nos estudos que se propôs realizar. Para mais informações sobre o seu trabalho de investigação, consultar: xchromatographylab.x10.mx e scopus.com/authorid/detail.url?authorid=7006653213.

>

J. M. F. Nogueira

Comissão Científica do WARPA
nogueira@fc.ul.pt

1.º Prémio *Chemistry Europe* Atribuído a Bert Weckhuysen

A *Chemistry Europe* e a *ChemistryViews* reconhecem contribuições excecionais para a Química com o seu

novo Prémio *Chemistry Europe*. O prémio, na sua 1.^a edição, foi atribuído a Bert Weckhuysen, professor da Universidade de Utrecht, Países Baixos, reconhecendo o seu contributo para “conquistas notáveis e liderança no campo da química sustentável e investigação em catálise”. A cerimónia será realizada em agosto, durante o 49.^o Congresso Mundial de Química da IUPAC (IUPAC|CHAINS2023) em Haia, Países Baixos, onde Bert

Weckhuysen receberá o prémio e dará uma palestra.

O prémio *Chemistry Europe* reconhece as contribuições excecionais para a Química. O prémio é concedido a cada dois anos e concentra-se num tópico específico. O tema para 2023 é Química para Sustentabilidade, Energia, Materiais, Meio Ambiente. Este prémio está aberto a membros e não membros das sociedades *Chemistry Europe* de todas as nações.



>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

Prémio IUPAC-CHEMRAWN VII em Química Verde 2022 Atribuído a Vivek Polshettiwar

O Prémio IUPAC-CHEMRAWN VII em Química Verde 2022 foi atribuído a Vivek Polshettiwar como reconhecimento pelas suas excelentes contribuições nesta área. O prémio foi entregue durante a 9.ª Conferência Internacional da IUPAC em Química Verde, que se realizou em Atenas, Grécia, entre 5 e 9 de setembro de 2022.

O Professor Vivek Polshettiwar (*Tata Institute of Fundamental Research*, Mumbai, Índia) trabalha no desenvolvimento de novos nanomateriais para catálise, captação de energia solar e captura/conversão de CO₂ para combater as alterações climáticas.

O Prémio CHEMRAWN VII foi anunciado pela primeira vez em agosto de 2008 e, desde então, tem sido concedido a cada dois anos na Conferência Internacional da IUPAC em Química Verde a um jovem investigador com menos de 45 anos de uma região emergente que esteja a contribuir ativamente para a investigação nesta área.

Entre os vencedores anteriores deste prémio encontram-se Noureddine Yassaa (Argélia) em 2010, Rashimi Sanghi (Índia) em 2012, Vania G. Zuin (Brasil) em 2014, Ali Maleki (Irão) em 2016, Mirabbos Hojamberdiev (Uzbequistão) e Huizhen Liu (China) em 2018 e Banothile Makhubela (África do Sul) em 2020.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt



Prémio EUCYS EuChemS Atribuído a Ema Bojnec e Daša Žuman

Os estudantes eslovenos Ema Bojnec e Daša Žuman receberam o prémio atribuído pela EuChemS no Concurso da UE 2022 para Jovens Cientistas (*European Union Contest for Young Scientist*, EUCYS) em Leiden, Países Baixos. Este prémio visa reconhecer a melhor candidatura em Química, na qual podem participar jovens estudantes europeus com idades compreendidas entre os 14 e os 20 anos.

Ema e Daša foram premiados pela criação de uma notação de estrutura linear de compostos químicos para pessoas com deficiência visual. O objetivo deste projeto é aumentar a acessibilidade à Química.

O prémio especial EuChemS para a melhor contribuição em Química no EUCYS é atribuído todos os anos a um jovem cientista pelo seu trabalho de investigação na



área da Química. O EUCYS é uma iniciativa da Comissão Europeia criada em 1989 com o objetivo de promover a cooperação e o intercâmbio entre jovens cientistas e orientá-los para uma futura carreira em ciência e tecnologia. A lista de vencedores anteriores pode ser consultada em: euchems.eu/awards/euchems-eucys-award.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

FlashChem 2022

A mais recente edição do concurso de fotografia “FlashChem – Um flash sobre a química”, organizado pelo Grupo de Químicos Jovens da SPQ, decorreu entre os dias 14 de outubro e 18 de novembro de 2022. O concurso, direcionado a estudantes inscritos em mestrados e doutoramentos na área científica de Química e afins, assim como a jovens investigadores da mesma área, teve como tema “A química do dia-a-dia”. Na sua terceira edição, o *FlashChem* tem como objetivo estimular a criatividade e promover um espírito de competição saudável através da prática fotográfica.

Os premiados do concurso *FlashChem* foram os seguintes:

1.º lugar – “A química na luz do quotidiano”, Vítor Almodôvar

2.º lugar – “Uma gota de lignina num oceano de polímeros”, Inês Escobar

Menção honrosa – “Quando a lignina dá origem à árvore”, Cátia Esteves

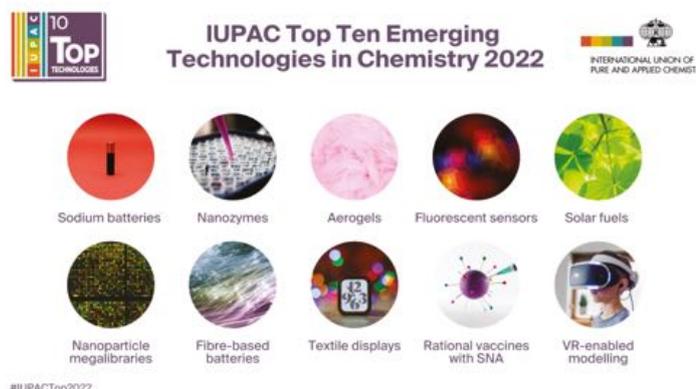


Os prémios atribuídos são a inscrição gratuita no 8th PYChem (*Portuguese Young Chemists Meeting*) e a possibilidade de a fotografia ser capa de uma das edições do QUÍMICA, para o primeiro classificado; a submissão de um resumo extra no 8th PYChem e a possibilidade de a fotografia ser capa de uma das edições do *YoungChem*, o boletim do GQJ, para o segundo classificado; foi ainda atribuída à menção honrosa a possibilidade de submissão de um artigo científico na próxima edição do *YoungChem*.

>
Rui Sousa
 gqj@spq.pt

IUPAC Anuncia as Dez Principais Tecnologias Emergentes em Química de 2022

A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) divulgou os resultados da sua pesquisa de 2022 para as dez principais tecnologias emergentes em Química. O objetivo deste projeto é demonstrar o valor da Química e informar o público em geral sobre como as ciências químicas contribuem para o bem-estar da sociedade e para a sustentabilidade do Planeta. Desde 2019, o júri seleciona as tecnologias emergentes entre as novas descobertas científicas e as tecnologias totalmente comercializadas, e aquelas com maior capacidade de abrir novas oportunidades em áreas onde a Química desempenha um papel fundamental. Os finalistas de 2022 são, por ordem alfabética: Aerogéis; Baterias de fibra; Baterias de iões de sódio; Ecrãs de tecido; Megabibliotecas de nanopartículas; Modelação interativa através de realidade virtual; Nanoenzimas; Sensores fluorescentes baseados em filmes; Síntese de combustíveis solares líquidos; Vacinas com ácidos nucleicos esféricos (*Spherical nucleic acids*, SNAs).



As dez principais tecnologias emergentes em Química de 2022 encontram-se detalhadas num artigo publicado na edição de outubro da revista *Chemistry International*. Este pode ser acedido gratuitamente em degruyter.com/document/doi/10.1515/ci-2022-0402/html.

A primeira edição foi lançada em 2019 como uma atividade especial e de homenagem ao 100.º aniversário da IUPAC. A edição de 2023 já começou e as nomeações podem ser realizadas até 31 de março de 2023 em cognitofirms.com/IUPAC1/_2023TopTenEmergingTechnologiesInChemistry. Para obter mais informações, consulte iupac.org/what-we-do/top-ten.

>
Bruno Machado
 brunofm@fe.up.pt

“A Química do Amor”, em CD

“Há química em toda a parte” é o título da primeira canção do CD, “A Química do Amor”, do grupo “Encerrado para Obras”. Este reúne uma parte das canções do espetáculo “Quimicomic”, estreado em 2019, Ano Internacional da Tabela Periódica. São sete canções bem-humoradas, com letras e música de David Cruz, cantadas por este e Cláudia Santos, dirigidas por João Balão e com arranjos muito interessantes e divertidos de David Cruz e João Balão.

As seis primeiras canções são do espetáculo e a sétima foi composta para este disco e pensada para professores e alunos que queiram decorar a Tabela Periódica com mnemónicas divertidas. Este CD e as suas músicas terão interesse não só para os professores de Química e para os amantes desta ciência, mas para todos, dada a qualidade e originalidade do resultado.

As canções são muito divertidas e seguem a peça de teatro, onde são realizadas várias demonstrações científicas, em particular de Química. Lino Alcalino, um cientista distraído e bastante cómico, encontra o grande amor da sua vida em Fiona Fosfato, que veio do Brasil e por isso canta com sotaque. A primeira canção começa com Fiona a limpar a sujidade originada pelas experiências de Lino, mas rapidamente evolui para um dueto que é também uma análise do mundo centrada na Química. Naturalmente, há alguns atritos entre Fiona e Lino, os quais fazem parte da trama da peça e originam novas canções. Em algumas alturas, Fiona acusa Lino de ser “ácido,” mas isso é que ele não é, diz ele! O seu nome é “Lino Alcalino” e responde-lhe com um fado também muito engraçado sobre esse aspeto do pH.

A canção seguinte, a qual dá nome ao disco, “A química do amor,” é também muito bem-humorada e, de certa forma, bastante profunda. O resultado, envolvendo os neurotransmissores noradrenalina, dopamina e serotonina e as proteínas oxitocina e vasopressina, é também bastante interessante em termos musicais.

Segue-se um “lamento” de Fiona por Lino lhe ligar menos do que esta esperaria, pois Lino distrai-se com as suas experiências: “Onde está a química do amor?” e a “Dança da couve roxa” onde Fiona mostra que também sabe Química. Esta canção é especialmente interessante, pois procura contrariar alguns dos estereótipos da peça de teatro (os quais, sendo usados para potenciar o efeito cómico, podem acabar por contribuir tanto para o descrédito como para o reforço social destes). Assim, nunca é demais reafirmar a igualdade das mulheres perante a ciência.

As canções do espetáculo terminam com “Criogénica”, que dá conta de uma discussão mais grave entre os dois. A letra é também muito divertida. É especialmente engraçado o verso “Você é mais fria que zero absoluto.” Os autores e os cientistas, assim como o público em geral, sabem (ou deveriam ser) que isso não é possível, mas as relações humanas envolvem muitas vezes estas impossibilidades e paradoxos. Felizmente, no espetáculo tudo acaba bem. É a “Química do amor” que é muito mais do que oxitocina, claro, mas também passa por esta molécula.

Finalmente, a última música, “O Alfabeto do Universo”, apresenta várias mnemónicas divertidas para a Tabela Periódica e tem a particularidade de contar na orquestração com a colaboração da Sociedade Filarmónica Lousanense.

Em resumo, é um CD muito interessante, original e bem-humorado, de um espetáculo bem conseguido que vale a pena rever e ouvir.

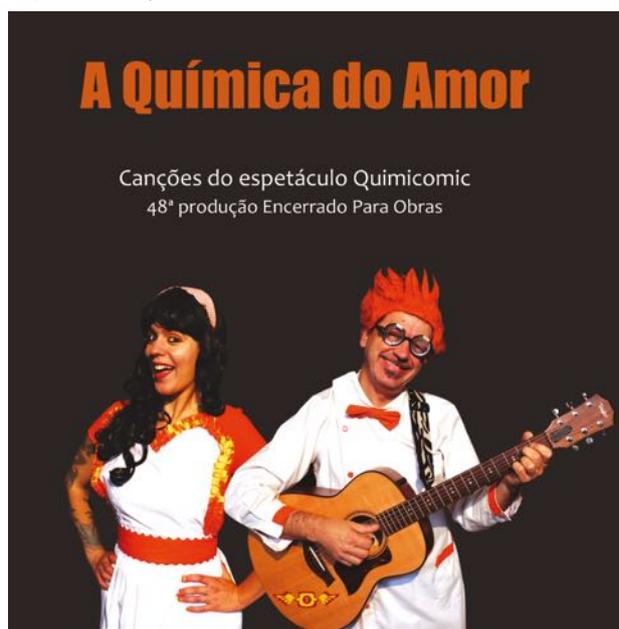
O CD pode ser obtido através do preenchimento de um formulário disponível em encerradoparaobras.net.

>

Sérgio P. J. Rodrigues

spjrodrigues@ci.uc.pt

CD “A Química do Amor”
Edição: Encerrado para Obras, novembro de 2022



Irmãs de Prometeu

– A Química no Feminino, de João Paulo André

O título “Irmãs de Prometeu” é, desde logo, uma promessa. Leia-se o livro, e reconheça-se como ela foi exemplarmente cumprida. O subtítulo “A Química no Feminino”, por seu lado, imprime força a uma área científica e reforça o género em análise.

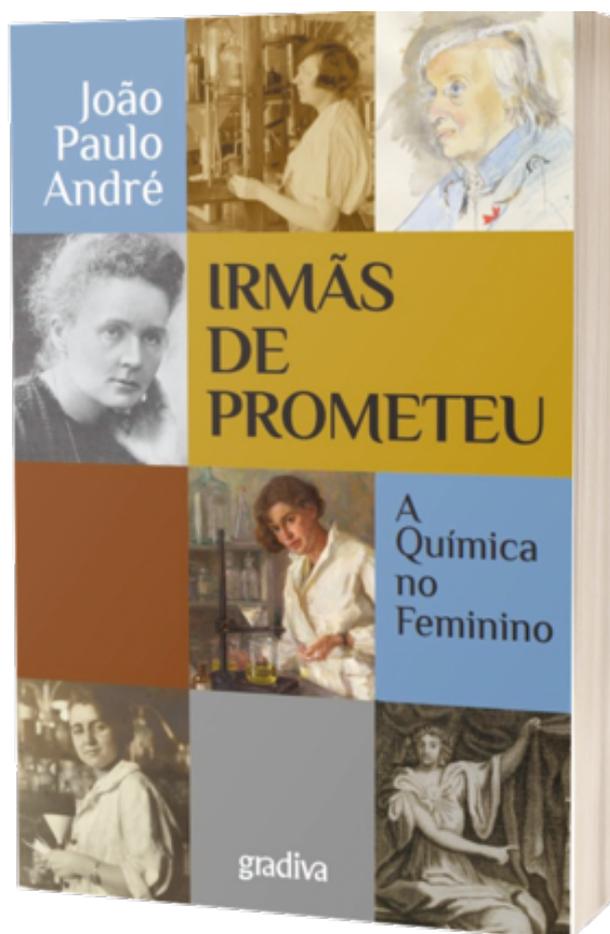
O autor, João Paulo André, professor de Química na Escola de Ciências da Universidade do Minho, já nos vinha habituando ao seu alargar de horizontes, pela arte, pela música, pela literatura. “Poções e Paixões – Química e Ópera” (Gradiva – Ciência Aberta) foi, com justiça, muito bem recebido. Nesta nova contribuição, o autor engrandece-se e apresenta-nos uma Obra admirável.

As mulheres e o seu desempenho científico são, indubitavelmente, o foco central do livro, desde a Antiguidade aos tempos atuais – “Perfumistas e hermetistas”, “Monjas e alquimistas”, “Iluminadas e revolucionárias” ... autoras, mestres, cientistas, “Nobelizadas e nobelizáveis”. Fabulosas, as denominações dos capítulos!

E, naturalmente, o livro vai-se recheando das histórias das “primeiras mulheres” e dos seus conflitos latentes ou efetivos de integração social: as primeiras mulheres alquimistas; as primeiras que se dedicaram a práticas que envolvem processos físico-químicos; as primeiras que publicaram obra escrita neste domínio; as primeiras professoras de química; as primeiras que se dedicaram à investigação em química ou a carreiras técnicas; as primeiras licenciadas e doutoradas; as primeiras mulheres nobelizáveis, as que receberam o prémio e as que o não receberam.

Algumas pioneiras, pouco conhecidas, pelo seu isolamento propositado ou imposto, e que até agora não tinham sido objeto de estudo histórico são trazidas à luz pela mão do escritor.

O tema geral é muito sério e descrito com a austeridade e o bom estilo que merece, salpicado de pormenores que exemplificam e provocam o encantamento de prosseguir a leitura.



Gradiva, Coleção Ciência Aberta
ISBN: 978-989-785-175-9
Páginas: 664
Edição: outubro 2022

O autor é exaustivo, e original, na descrição dos factos, temperamentos e personalidades nas artes e nas ciências químicas, com a imagem da mulher, quase sempre negativa, quer visionada por médicos e filósofos, quer pelos doutos do cristianismo – “inferior ao homem, física e intelectualmente”, “incapaz de controlar os impulsos”, “frágil” ... “detentora do pecado original”.

Igualdade de género? Em geral, não existia. E, muito provavelmente, a maioria das mulheres também não a queria, não a compreendia. A escola primária ensinava rendas e bordados às meninas... para serem boas esposas e boas mães. E algumas disciplinas extra – são muitas as excentricidades curiosíssimas que o escritor nos oferece: o ensino de química para treino doméstico culinário ou o ensino de canto para treino de embalar crianças ou estimular as tropas para a guerra... Pequenas levezas, propositadamente introduzidas no texto, deixam-nos respirar e sorrir.

Projetos educativos variados vão animar as instituições de ensino, secundário e universitário, as mulheres “tocam a rebate” – palavras do autor – e exigem igualdade de direitos. Criam e dirigem escolas, mostram a sua “natural aptidão intelectual”, contradizem a argumentação da “selecção sexual” de Charles Darwin. Salientam-se os homens que argumentaram em favor da inclusão das mulheres nas universidades, na docência, na investigação, nas sociedades científicas. Um exemplo: William Tilden, presidente da *Chemical Society*, secundado pelo químico Edward Thorpe, defendeu a inclusão das mulheres na sociedade (1905) – privá-las, disse ele, “*seria uma forma irracional de conservadorismo*”. Mas apenas em 1919 as mulheres obtiveram o pleno direito.

Estamos perante um ensaio ou um romance? Ambos, sem dúvida. O elevado grau de elaboração da escrita, palavra após palavra, e a sagacidade da trama subjacente, tão caras ao romance, estão presentes. Quase podemos escutar as conversas sobre química da Sra. B com as pequenas Caroline e Emily que Janet Marcet escreveu. Ou adivinhar os silêncios trocados, junto ao leito de morte de Émilie du Châtelet, entre os três homens da sua vida, Voltaire, Saint-Lambert e o Marquês. Ou tentar adivinhar o porquê do gato siamês do casal de químicos Mary e Louis Fieser se chamar “Vitamina K Sintética Pooh”. Ou assistir à ansiedade de Berzelius para contratar uma criada de confiança que até soubesse destilar ácido clorídrico! Ou sentir a ira de Rachel Bodley, ao tempo a única mulher da *American Chemical Society*, perante o teor do panfleto “O Jantar Misógino da ACS” (1880). Ou cheirar o aroma do café servido pelo Sage (Desmond Bernal) no canto da bancada de laboratório, enquanto desenhava mentalmente a estrutura do colesterol. Ou visualizar Branca Edmée Marques num adeus de despedida ao marido, rumo



João Paulo André

a Paris e ao *Laboratoire Curie* no Instituto do Rádio.

Mas não se duvide que este livro é um ensaio, um ensaio como deve ser um ensaio, uma obra de profunda reflexão sobre um tema, neste caso a Ciência (Química) no feminino – conceito, teoria e prática, oral e escrita, investigação e ensino – sua evolução, resistência e transformação ao longo de muitos séculos.

A informação contida na obra é imensa e dificilmente se imagina o trabalho hercúleo que o autor terá despendido para tão bem a organizar tematicamente. Um número, dir-se-ia infundável, de notas e referências complementam o texto e testemunham a multiplicidade de livros, artigos, palestras, declarações, esclarecimentos e outros consultados pelo escritor, a fim de consubstanciar exaustivamente a sua escrita e, simultaneamente, oferecer ao leitor a oportunidade de mais e mais saber.

Uma chamada de atenção, mais uma, para a qualidade desta obra. João Paulo André ilustra profusamente o seu discurso. Ficamos mesmo a conhecer cada figura marcante da História da Química – a sua face, o seu ambiente, o seu percurso de vida amador e profissional.

“Irmãs de Prometeu – A Química no Feminino” não é um livro de uma só leitura. É um livro que merece ser revisitado, parcialmente ou no seu todo, múltiplas vezes. É uma obra padrão, um modelo em elucidação e orientação.

>

Raquel Gonçalves-Maia

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

rmcgonc@gmail.com

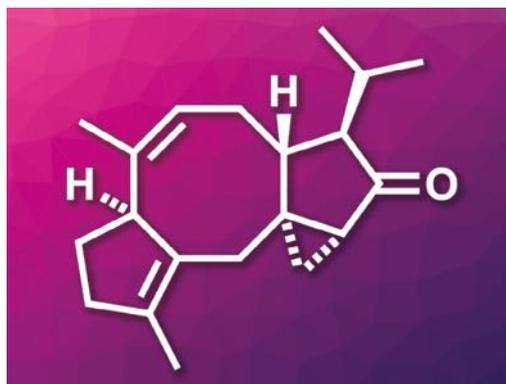
Primeira Síntese Total Assimétrica de Hipoestina A

Os sesterpenoides e os diterpenoides são compostos de estrutura complexa, importantes em química orgânica sintética e na descoberta de fármacos devido às suas atividades biológicas. Por exemplo, a hipoestina A é um diterpenoide que apresenta atividade inibitória de um canal de cálcio encontrado nas células nervosas e cardíacas. A sua estrutura (ver figura) apresenta um esqueleto tetracíclico [5-8-5-3] com cinco centros quirais, quatro deles contíguos.

Chuang-Chuang Li (Universidade de Ciência e Tecnologia do Sul, Shenzhen, China) e colaboradores realizaram a primeira síntese total assimétrica de hipoestina A. A equipa de investigação usou como reagente de partida o (*R*)-limoneno, disponível comercialmente, o qual foi convertido num derivado funcionalizado de ciclopenteno. Este intermediário foi, em seguida, funcionalizado com um grupo alcino e após outras transformações, reagiu com um derivado do propargilborano para introduzir uma função álcool alénico. O álcool obtido foi protegido com o grupo *tert*-butil(dimetil)sililo (TBDMS). Esta sequência reacional originou o precursor para a etapa chave: uma reação de Pauson-Khand para a formação do núcleo tricíclico [5-8-5]. A redução posterior com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL), seguida por uma ciclopropanação diastereosseletiva de Simmons-Smith, permitiram a introdução do anel de três membros. Com o esqueleto tetracíclico completo, transformações posteriores originaram a hipoestina A pretendida.

A síntese realizada envolveu 15 etapas a partir do (*R*)-limoneno. De acordo com os investigadores, este trabalho utiliza, pela primeira vez, uma reação de

Pauson-Khand para formar sistemas de anéis de oito membros, sinteticamente desafiadores na síntese de produtos naturais. Esta estratégia também pode ser útil para a síntese total de outros produtos naturais com sistemas de anéis [X-8-5].



Crédito: ChemistryViews

Fontes

First Asymmetric Total Synthesis of Hypoesthin A, chemistryviews.org/first-asymmetric-total-synthesis-of-hypoesthin-a/ (acedido em 06/06/2022).

Y.-Q. Wang, K. Xu, L. Min, C. C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10162-10167. DOI: 10.1021/jacs.2c04633.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Transformações Eletroquímicas do (*R*)-Limoneno em Compostos Aromatizantes

O (*R*)-limoneno é um monoterpeno presente em frutas cítricas. Com cheiro a laranja, o seu sabor e fragrância são usados em muitas formulações. Outros compostos aromatizantes, como o mentol ou a carvona, podem ser sintetizados a partir do limoneno por meio de reações de oxidação naturais. Por síntese química podem obter-se outros compostos novos, com aroma, a partir do limoneno, uma vez que é um material de partida facilmente acessível. A oxidação eletroquímica, em particular, pode ser uma maneira sustentável de realizar essas reações.

Holger Zorn (Universidade de Gießen e Instituto Fraunhofer de Biologia Molecular e Ecologia Aplicada, Gießen, Alemanha) e colegas oxidaram eletroquimicamente o limoneno na presença de etanol para criar novos compostos com aroma, que foram isolados, caracterizados estruturalmente e testados quanto ao

seu odor e sensações dele decorrentes. A equipa de investigação usou uma solução de (*R*)-limoneno e metilssulfato de metil-tri-*n*-butilamónio em etanol, a qual foi submetida a eletrólise, a 25 °C, usando ânodos de grafite e cátodos de aço.

Os produtos foram separados por cromatografia em coluna e cromatografia líquida preparativa de alta eficiência (HPLC) e analisados por cromatografia gasosa-espectrometria de massa (GC-MS) e espectroscopia de RMN. Os investigadores verificaram que a mistura de produtos tinha um odor frutado, herbal (fitoterápico), cítrico e resinoso e identificaram 20 produtos de oxidação diferentes na mistura. Segundo os investigadores, onze desses compostos ainda não haviam sido descritos na literatura. Vários produtos apresentaram aromas agradáveis. Contudo, terão de ser avaliados do ponto de vista de



Crédito: ChemistryViews

segurança, antes de poderem ser usados. Esta abordagem eletroquímica pode constituir um método útil para a produção sustentável de alguns compostos aromatizantes.

Fontes

Electrochemical Transformations of (*R*)-Limonene into Aroma Compounds chemistryviews.org/electrochemical-transformations-of-r-limonene-into-aroma-compounds/ (acedido em 06/06/2022).

F. Birk, H. Hausmann, M. A. Fraatz, A. Kirste, N. C. Aust, R. Pelzer, H. Zorn, *J. Agric. Food Chem.* **2022**, 70, 7220-7229. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c01301.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fotossíntese Artificial para Produção de Alimentos

A necessidade de alimentos tem vindo a crescer globalmente, mas a sua produção é limitada pela muito baixa eficiência de conversão de energia no processo de fotossíntese. Este processo permite que as plantas convertam água e CO₂ em biomassa usando a energia solar. Contudo, para a maioria das plantas a percentagem de conversão em biomassa vegetal é de cerca de 1% ou até inferior. Esta ineficiência implica a necessidade de grandes extensões de terra para culturas de modo a responder à necessidade crescente de alimentos. Portanto, uma melhor conversão de energia solar em biomassa poderia permitir uma produção de alimentos muito mais eficiente.

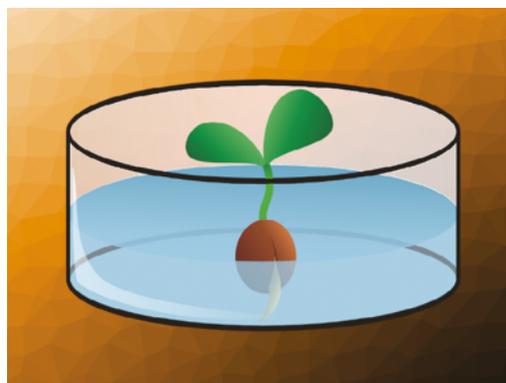
Feng Jiao (Universidade de Delaware, Newark, EUA), Robert E. Jinkerson (Universidade da Califórnia, Riverside, EUA) e colegas desenvolveram um processo eletroquímico em duas etapas que converte CO₂ e água em acetato. O acetato serve, então, como fonte de carbono e energia para o cultivo de algas, leveduras, cogumelos e diferentes culturas alimentares.

Neste processo eletroquímico, o CO₂ é convertido em CO e, em seguida, o CO é convertido em acetato. Assim, são usados dois eletrolisadores para produzir um caudal de acetato. O primeiro utiliza um catalisador de prata comercialmente disponível suportado em papel carbono (papel químico), e o segundo possui um catalisador de cobre comercial para redução de CO. Sob condições otimizadas, 57% do CO₂ foi convertido em acetato.

A equipa de investigação descobriu que o caudal de produtos contendo acetato pode suportar o crescimento da alga fotossintética *Chlamydomonas* – usada como aditivo alimentar – no escuro. Também poderia substituir a glucose para o cultivo de levedura nutricional (*Saccharomyces cerevisiae*) ou de hidratos de carbono nos substratos usados para o cultivo de fungos produtores de cogumelos. Este grupo também usou acetato como

fonte de carbono e de energia para as culturas e avaliou a sua incorporação na biomassa por marcação isotópica com ¹³C. Dos seus estudos verificaram que o acetato pode ser metabolizado por plantas como alface, arroz, ervilhas, pimentos *jalapeño* ou tomates.

De acordo com a equipa de investigação, acoplar a abordagem desenvolvida com o uso de sistemas fotovoltaicos poderia aumentar, em cerca de quatro vezes, a eficiência da conversão de energia solar em alimentos.



Crédito: ChemistryViews

Fontes

Artificial Photosynthesis for Food Production, chemistryviews.org/artificial-photosynthesis-for-food-production/ (acedido em 13/07/2022).

E. C. Hann, S. Overa, M. Harland-Dunaway, A. F. Narvaez, D. N. Le, M. L. Orozco-Cárdenas, F. Jiao, R. E. Jinkerson, *Nat. Food* **2022**, 3, 461-471. DOI: 10.1038/s43016-022-00530-x.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

DENDRICARE – Próxima Geração de Agentes Antibiofilme: Dendrímeros Multivalentes com Atividade Antimicrobiana e de Disrupção de Biofilme

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

O surgimento contínuo de bactérias de elevada patogenicidade, resistentes a antibióticos, é um dos maiores desafios do século XXI para a saúde pública, em particular quando existem infeções clínicas associadas a biofilmes bacterianos. Os antibióticos convencionais são particularmente ineficientes contra os biofilmes bacterianos, geralmente associados a infeções persistentes. Por exemplo, a formação de biofilmes em feridas crónicas afeta profundamente o sucesso do tratamento e pode causar um atraso na cicatrização, a amputação, a sépsis e a morte do paciente.

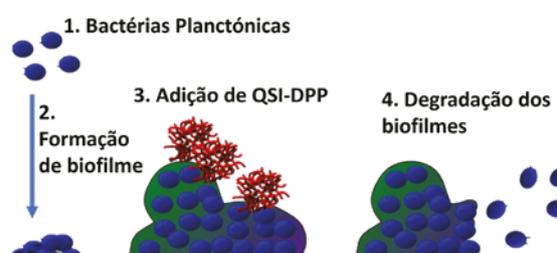
A baixa atividade de agentes antimicrobianos contra biofilmes está geralmente associada a vários mecanismos de resistência, incluindo a difusão restrita de fármacos através da matriz extracelular polimérica (EPS) do biofilme, uma atividade metabólica alterada e a existência de células persistentes.

Uma possível solução, com um elevado potencial para o problema da resistência dos biofilmes aos agentes antimicrobianos, é o uso combinado de agentes inibidores de *quorum sensing* (QSI) com antibióticos convencionais ou outros agentes antimicrobianos. O sistema de *quorum sensing* de bactérias consiste em sinais químicos extracelulares autoproduzidos (chamados autoindutores) que controlam a formação e a maturação do biofilme,

a resistência a antibióticos, a mobilidade das bactérias e interação bactéria-hospedeiro. Espera-se que o uso de QSI reduza a virulência de bactérias e diminua a resistência antimicrobiana. Neste sentido, o projeto DENDRICARE propõe desenvolver nanopartículas híbridas de dendrímeros policatiónicos de poliureia (DPP) com capacidade de penetração ao longo do biofilme e funcionalização com QSI para uso combinado com antibióticos usados na clínica. Deste modo, é proposto um aumento dos níveis locais de QSI na matriz de EPS através de um enriquecimento direcionado.

Os DPP foram selecionados para este estudo devido à sua sustentabilidade, biossegurança, biodegradabilidade e baixo custo, tendo em vista uma fácil translação para a clínica.

DEGRADAÇÃO DO BIOFILME



>
Ficha Técnica do Projeto

Sandra Pinto

Acrónimo: DENDRICARE.

Financiamento: Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) - 2022.03627.PTDC.

Equipa: IST/Universidade de Lisboa – Sandra Pinto (IR), Fábio Fernandes (Co-IR), Vasco D. B. Bonifácio, Marta Alves, Dalila Mil-Homens, Rita F. Pires, Carlos Rodrigues, Adriana Cruz.

Excellence in Chemistry Research



Announcing our new flagship journal

- Gold Open Access
- Publishing charges waived
- Preprints welcome
- Edited by active scientists

Meet the Editors of *ChemistryEurope*



Luisa De Cola

Università degli Studi
di Milano Statale, Italy



Ivo Hermans

University of
Wisconsin-Madison, USA



Ken Tanaka

Tokyo Institute of
Technology, Japan

50 Anos de Catálise em Portugal¹

>
José Luís Figueiredo

50 Years of Catalysis in Portugal. A historical account of Catalysis research and teaching activities in Portugal is presented, recalling several pioneering initiatives and events that contributed to consolidating the discipline. The creation of the Catalysis Division of SPQ (now named Division of Catalysis and Porous Materials), 30 years ago, is also highlighted.

Apresenta-se uma resenha histórica sobre a investigação e o ensino da Catálise em Portugal, recordando algumas iniciativas pioneiras e eventos que contribuíram para consolidar a disciplina. Em particular, destaca-se a criação da Divisão de Catálise da SPQ (agora designada Divisão de Catálise e Materiais Porosos), cujo 30.º aniversário se celebra também nesta data.

Introdução

A Catálise foi a pedra angular sobre a qual assentou o desenvolvimento espetacular da Indústria Química no século XX [1]. A sua importância foi tal que a Catálise acabou por se “emancipar” no período pós-Guerra, deixando de ser apenas um capítulo nos livros de texto, ou uma secção nos congressos de Química, para se assumir como uma disciplina autónoma: em 1948 surgiu o primeiro volume dos *Advances in Catalysis*, uma coleção de livros publicados pela *Academic Press* sobre tópicos distintos em Catálise, que ainda hoje tem continuidade, agora sob a chancela da *Elsevier*; no ano seguinte foi fundado o *Catalysis Club of Philadelphia*, que foi a primeira de muitas “Sociedades de Catálise” em todo o mundo; o primeiro Congresso Internacional de Catálise (ICC) teve lugar em Filadélfia, em 1956, e desde então este evento tem vindo a ser realizado regularmente de quatro em quatro anos (com exceção de 2020, em que o Congresso foi cancelado devido à pandemia da COVID-19; o 18.º ICC terá lugar em Lyon, em 2024); e em 1962 teve início a publicação do *Journal of Catalysis*, a primeira revista científica dedicada exclusivamente à Catálise. Hoje em dia, a Catálise é responsável por 30 a 40% do PIB dos países desenvolvidos e é considerada uma tecnologia imprescindível para a sustentabilidade dos processos químicos. O volume mais recente dos *Advances in Catalysis* (volume 70, publicado em 2022) é precisamente dedicado ao tema *Catalysis for Enabling Carbon Dioxide Utilization*.

Neste artigo descreve-se a evolução da investigação e do ensino da Catálise em Portugal nos últimos 50 anos, na sequência da comunicação que sobre o mesmo tema foi apresentada no 11.º Encontro da Divisão de Catálise e Materiais Porosos (encontro virtual), realizado em 9 e 10 de dezembro de 2021.

O alvorecer da Catálise em Portugal

A Catálise chegou às universidades portuguesas na década de 1970, quando os primeiros bolseiros doutorados neste tema regressaram ao País, introduzindo então o ensino estruturado da disciplina nas suas Escolas, e criando os primeiros grupos de investigação nesta área.

Na Tabela 1 estão compilados alguns dados referentes aos pioneiros da Catálise em Portugal, ordenados de acordo com a data da defesa das suas teses de doutoramento [2].

Tabela 1 – Os pioneiros da Catálise em Portugal [Fonte: Catálise@FEUP, 2020].

Data	Nome e afiliação / Título da Tese / Instituição e Orientador
1971 junho	Luís Sousa Lobo (Univ. Lourenço Marques, Moçambique) “Carbon Formation from Hydrocarbons on Metals” Imperial College of Science and Technology, Univ. Londres (David L. Trimm)
1972	Manuel Farinha Portela (IST, Lisboa) “A Oxidação Deshidrogenante do Buteno-1 sobre Catalisadores de Óxidos de Bismuto-Molibdénio” Instituto Superior Técnico, Lisboa*
1975 janeiro	José Luís Figueiredo (FEUP) “Carbon Formation on Steam-Reforming Catalysts” Imperial College of Science and Technology, Univ. Londres (David L. Trimm)
1977 agosto	Ester F. G. Barbosa (FCUL) “Heterogeneous Catalysis of Organic Halide Reactions in Solution” Imperial College of Science and Technology, Univ. Londres (Michael Spiro)
1977 dezembro	Carlos A. Bernardo (Univ. Lourenço Marques, Moçambique; U. Minho) “Carbon Formation and Removal in the Context of Nickel Catalysts” Imperial College of Science and Technology, Univ. Londres (David L. Trimm)
1980 março	Fernando Ramôa Ribeiro (IST, Lisboa) “Préparation et Propriétés Catalytiques de Platine Zeolithe HY et de Platine H Mordenite” Institut Français du Pétrole (Christian Marcilly) – Univ. Poitiers (Michel Guisnet)

*De 1967 a 1969 realizou estágio no *Institut Français du Pétrole* (IFP), sob orientação de Roger Montarnal.

O primeiro trabalho de autores portugueses que conseguimos identificar neste tema foi um artigo de revisão intitulado “Aplicações industriais da catálise, e tendências do seu desenvolvimento”, de Carlos Lopes Vaz e Artur Lopes Baptista (Gabinete de Estudos da SACOR, Lisboa), publicado em 1969 na revista da *Real Sociedad Española de Física y Química* [3], que corresponde à comunicação apresentada pelo segundo daqueles autores no 1^{er} Simposio Ibero-americo de Catalis, que decorreu em Madrid, de 17 a 19 de junho de 1968. Ainda em 1969, foi publicada uma “nota de laboratório” em que se apresentam alguns resultados sobre a oxidação catalítica do but-1-eno, de que Manuel Farinha Portela é coautor, com afiliação ao *Institut Français du Pétrole* [4]. Luís Sousa Lobo publicou dois artigos em coautoria com D. L. Trimm [5,6] e apresentou uma comunicação ao 5th International Congress on Catalysis, Miami Beach, Florida, 20–26 de agosto de 1972, publicada nos respetivos *Proceedings* [7], mas todos com afiliação ao *Imperial College*. O primeiro trabalho de investigação em Catálise originário de uma instituição portuguesa (Departamento de Química, Universidade de Lourenço Marques, Moçambique) é também de Luís Sousa Lobo [8], e corresponde à comunicação que apresentou no III Simposio Iberoamericano de Catálisis y Reacciones Térmicas, Caracas, Venezuela, 4–12 de setembro de 1972. Mas os resultados que apresenta são ainda da sua tese de doutoramento, em Londres.

Em todo o caso, o título de “Berço da Catálise Portuguesa” deve ser mesmo atribuído à Universidade de Lourenço Marques, pois foi aí que, em março de 1972, Luís Sousa Lobo iniciou trabalhos de investigação em Catálise com a colaboração de um jovem assistente, Carlos A. Bernardo, a quem já tinha, entretanto, encarregado de adquirir os equipamentos necessários para realizar estudos sobre a deposição de carbono em catalisadores metálicos. Os primeiros resultados foram publicados no ano seguinte, na revista da universidade [9]. Seguiram-se dois outros trabalhos de Luís Sousa Lobo e Carlos Bernardo realizados na Universidade de Lourenço Marques: “*Adsorption-isotherms and surface-reaction kinetics*” [10] e “*Kinetics of carbon formation from acetylene on nickel*” [11]. O primeiro destes artigos, publicado na secção “*Textbook Errors*” da revista *J. Chem. Educ.*, teve a sua génese na análise dos resultados obtidos pelos alunos na resolução de um problema apresentado nas aulas e comprova o pioneirismo da Universidade de Lourenço Marques no ensino da cinética das reações catalíticas em Portugal. O artigo do *J. Catal.* corresponde ao primeiro de uma série de trabalhos sobre formação de carbono em metais, complementando os resultados obtidos por L. S. Lobo em Londres.

Luís Sousa Lobo deixou Lourenço Marques no final de 1974, tendo ingressado na Universidade Nova de Lisboa (UNL), mas em 1975 partiu para Paris em comissão de serviço, integrado na delegação de Portugal na UNESCO. Regressou à UNL no final de 1979, onde retomou o ensino e a investigação, incluindo a orientação de vários doutorandos. As suas primeiras publicações com afiliação à UNL são “*Kinetics of carbon formation from acetylene and 1-butene on iron*”, apresentado no 5.º Simpósio Ibero-americo de Catálise (Lisboa, 1976) e posteriormente publicado na Revista Portuguesa de Química [12] e “*Evidence that carbon formation from acetylene on nickel involves bulk diffusion*” [13], ambos em coautoria com Carlos Bernardo (então no *Imperial College*). Note-se que os resultados experimentais reportados nestes trabalhos foram obtidos, respetivamente, em Lourenço Marques e em Londres. A partir de 1990, Luís Sousa Lobo dedicou-se à gestão universitária, tendo sido Vice-Reitor e depois Reitor da UNL durante dois mandatos. A investigação em Catálise na UNL continuou a ser assegurada pelos seus colaboradores, nomeadamente por Isabel Fonseca e Joaquim Vital. Curiosamente, Luís Sousa Lobo retomou a investigação a partir de 2011, já depois de aposentado, tendo publicado vários trabalhos sobre os seus temas prediletos (mecanismo da formação de carbono em metais; gasificação de carbono).

Depois de concluir o seu doutoramento no Instituto Superior Técnico (IST), em 1972, Manuel Farinha Portela iniciou um projeto de investigação financiado pelo Instituto de Alta Cultura (IAC), que mais tarde originou o Grupo de Estudos de Catálise Heterogénea (GRECAT). O primeiro *output* do grupo de catálise do IST terá sido uma comunicação apresentada ao 4.º Simpósio Ibero-americo de Catálise (México, novembro de 1974), “As selectividades de oxidação e isomerização de buteno-1 sobre catalisadores de óxidos de bismuto-molibdénio”, de que foram autores M. F. Portela, M. J. R. Pires e F. R. Ribeiro (não foram publicadas Atas deste Simpósio, pelo que o texto desta comunicação não está disponível). Há ainda um trabalho de M. F. Portela, “Simulação da oxidação moderada e isomerização catalíticas do buteno-1 num reactor de leito fixo em função do tempo de contacto” [14], que corresponde a uma comunicação apresentada ao 1.º Congresso CHEMPOR, em 1975 (Lisboa, 7–12 de setembro). Em 1975, a equipa do GRECAT incluía uma investigadora contratada pelo IAC (Maria João Rodrigues Pires) e vários assistentes e investigadores do IST, nomeadamente Margarida Côrte-Real, Francisco Oliveira, Alice Cabrita Rodrigues, Maria Teresa Lemos e Fernando Ramôa Ribeiro. Em 1976, M. F. Portela organizou em Lisboa o 5.º Simpósio Ibero-americo de Catálise, evento que contribuiu de forma decisiva para a internacionalização da Catálise

que então despontava em Portugal. O primeiro trabalho em revista internacional com afiliação ao GRECAT foi publicado em 1983 [15].

A Catálise foi introduzida na Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto (FEUP) em janeiro de 1975, quando o autor deste texto criou uma linha de investigação em Catálise Heterogénea (Linha n.º 3) no Centro de Engenharia Química (CEQ), financiado pelo Instituto Nacional de Investigação Científica (INIC)². O seu primeiro artigo científico (que reporta ainda trabalho desenvolvido durante o doutoramento, em Londres) foi publicado em novembro desse ano [16]. O primeiro trabalho de catálise realizado na Linha n.º 3 do CEQ, “Gasificação pelo CO₂ de depósitos de carbono em catalisadores de níquel”, foi apresentado ao 6.º Simpósio Ibero-americano de Catálise (Rio de Janeiro, Brasil, 6-8 de agosto de 1978) e está publicado nas respetivas Actas [17]. A primeira publicação em revista internacional, reportando trabalho realizado na Linha n.º 3 do CEQ, surgiu três anos depois [18]. O ensino da Catálise foi também introduzido no currículo da Licenciatura em Engenharia Química da FEUP em 1975, no âmbito da cadeira de Processos Químicos II, e mais tarde a nível pós-graduado, nomeadamente no Curso de Mestrado em Engenharia dos Processos Químicos (criado pela Portaria 458/84 de 14 de julho). Merece ainda destaque a obra “Catálise Heterogénea”, que foi o primeiro livro de texto publicado em Portugal sobre este tema [19], e que passou a apoiar o ensino da disciplina na FEUP, no IST e na UNL. Após a extinção do INIC e dos seus Centros de Investigação, em 27 de agosto de 1992 (DL n.º 188/92), a “Linha n.º 3 – Catálise Heterogénea” do CEQ deu origem ao Laboratório de Catálise e Materiais (LCM).

Depois do seu doutoramento, em 1977, Ester Barbosa regressou à Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (FCUL), onde continuou a desenvolver trabalho de investigação em temas de Química-Física, incluindo a “Catálise Interfacial” (que corresponde à situação em que um catalisador molecular é adsorvido numa interface), tendo orientado o doutoramento de Maria da Soledade Santos, concluído em 1995. As suas primeiras publicações correspondem a trabalhos realizados em Londres, com afiliação ao *Imperial College* [20,21]; a primeira referência a trabalho de catálise realizado na FCUL data de 1980 [22].

Carlos Bernardo iniciou trabalhos de investigação em catálise no Departamento de Química da Universidade de Lourenço Marques em 1972, sob orientação de Luís Sousa Lobo. Em setembro de 1974 ingressou no *Imperial College*, onde veio a concluir o seu doutoramento em dezembro de 1977. Foi, entretanto, contratado pela Universidade do Minho, onde teve a seu cargo, entre outras tarefas, a criação do Departamento de Engenharia de Polímeros, área

em que passaria a focar a sua atividade. No entanto, ainda continuou durante alguns anos a fazer investigação em Catálise, nomeadamente em colaboração com José Luís Figueiredo (no CEQ/FEUP) e com Jens Rostrup-Nielsen (Haldor Topsøe, Dinamarca). A sua primeira publicação com afiliação à Universidade do Minho é o artigo “*Kinetics of carbon formation from acetylene and 1-butene on cobalt*”, em coautoria com L. S. Lobo, apresentado no *International Symposium “Catalyst Deactivation”*, Antuérpia, 13-15 de outubro de 1980, e publicado na coleção “*Surface Science and Catalysis*” (Elsevier) [23], que reporta ainda resultados obtidos em Lourenço Marques.

Fernando Ramôa Ribeiro iniciou trabalho de investigação no *Institut Français du Pétrole* (IFP) em 1977, sob orientação de Christian Marcilly. Obteve o doutoramento pela Universidade de Poitiers em março de 1980, sendo seu patrono Michel Guisnet, com o qual viria a manter uma estreita colaboração durante toda a sua vida. Quando regressou ao IST criou um grupo de investigação sobre Catálise por Zeólitos, tendo mantido colaborações intensas com vários cientistas de renome, nomeadamente Michel Guisnet (Poitiers), Eric Derouane (Namur; Liverpool; Faro), Jacques Védrine (Liverpool; Paris) e Michel Che (Paris). Do seu trabalho no IFP resultou uma comunicação à Academia das Ciências de Paris [24] e uma publicação na Revista do IFP [25]. Após o doutoramento, Fernando Ramôa Ribeiro continuou a publicar com afiliação ao GRECAT e ao IST; só em 1993 aparece mencionado o Grupo de Zeólitos [26]. Foi coautor do livro “Catálise Heterogénea” [19] e de vários outros textos de referência, sobretudo na área da catálise com zeólitos. Faleceu a 29 de agosto de 2011, quando era Reitor da Universidade Técnica de Lisboa [27,28].

A Adsorção e a Engenharia das Reações Químicas são duas importantes áreas complementares da Catálise. O primeiro grupo de investigação dedicado à adsorção gás-sólido foi criado em 1976 por Manuela Brotas de Carvalho³, no Centro de Química-Física e Radioquímica (CQFR) da FCUL, financiado pelo INIC. Até ao início da década de 1990, o Grupo de Adsorção da FCUL era o único, em Portugal, que dispunha de equipamento para a determinação de isotérmicas de adsorção de azoto (método volumétrico) e caracterização textural de materiais porosos, tendo colaborado ativamente com os grupos de Catálise. Em relação à Engenharia das Reações, refira-se a linha de investigação sobre “Processos de Separação e Reação em Meios Porosos e Dispersos” criada por Alírio Rodrigues⁴ no CEQ (FEUP) em 1976, que mais tarde daria origem ao “*Laboratory of Separation and Reaction Engineering*” (LSRE), que se afirmaria como o grupo de referência nesta área.

Na Tabela 2 indicam-se as primeiras participações portuguesas em Congressos Internacionais de Catálise. O impacto do 5.º Simpósio Ibero-americano de Catálise (Lisboa, 25-30 de julho de 1976) é atestado pelo elevado número de participantes e de comunicações apresentadas por autores portugueses [29,30].

Tabela 2 - As primeiras participações portuguesas em Congressos Internacionais de Catálise. (Reproduzida de *Catálise@FEUP* [2]).

Ano	Congresso/ Participantes/ Comunicações
1968	1.º Simp. Ibero-americano de Catálise, Madrid Artur Lopes Baptista (SACOR, Lisboa) <i>Aplicações industriais da catálise, e tendências do seu desenvolvimento</i>
1972	5.º Congresso Int. Catálise Miami Beach, Fla., EUA Luís Sousa Lobo (ULM, Moçambique) <i>Kinetics and mechanism of carbon formation from hydrocarbons on metals</i>
1972	3.º Simp. Ibero-americano de Catálise, Caracas, Venezuela Luís Sousa Lobo (ULM, Moçambique) <i>Carbon formation from olefins on nickel: analysis of the acceleratory period</i>
1974	4.º Simp. Ibero-americano de Catálise*, México, D. F., México M. Farinha Portela (IST, Lisboa) <i>As selectividades de oxidação e isomerização de buteno-1 sobre catalisadores de óxidos de bismuto-molibdénio</i>
1976	6.º Congresso Int. Catálise Londres M. F. Portela (IST)/J. L. Figueiredo (FEUP)/ C. A. Bernardo (IC)** Não houve qualquer comunicação de Portugal
1976	5.º Simp. Ibero-americano de Catálise, Lisboa 90 participantes de Portugal Foram apresentadas 16 comunicações por participantes portugueses
1978	6.º Simp. Ibero-americano de Catálise, Rio de Janeiro, Brasil M. F. Portela (IST) <i>A oxidação e a isomerização catalítica dos butenos-2 sobre molibdato de bismuto</i> J. L. Figueiredo (FEUP) <i>Gasificação pelo CO₂ de depósitos de carbono em catalisadores de níquel</i>

*Não foram publicadas Atas deste Simpósio. **Carlos Bernardo participou no 6.º ICC como "steward".

Esta breve retrospectiva identifica inequivocamente a Universidade de Lourenço Marques como pioneira no ensino e investigação da Catálise em Portugal, dando origem às primeiras publicações em revistas internacionais e participações em Congressos. Estas atividades foram interrompidas quando Carlos Bernardo e Luís Sousa Lobo deixaram Moçambique, em finais de 1974.

Consolidação e desenvolvimento da Catálise (1975-1995)

A partir de 1975 e até meados da década de 1990, a Catálise desenvolveu-se principalmente nos grupos do IST e da FEUP, onde se concluíram oito dos primeiros dez doutoramentos em Catálise Heterogénea realizados em Portugal, listados na Tabela 3. Merece ainda destaque o doutoramento de João Miguel Silva ("Transformação do etilbenzeno e da mistura de etilbenzeno e *orto*-xileno com catalisadores de mordenite e ZSM-5 modificados com hexafluorosilicato de amónio", IST, 1994), por ter

sido o primeiro a ser orientado pela segunda geração de doutorados em catálise (Filipa Ribeiro).

Tabela 3 - Os primeiros doutorados em Catálise *made in* Portugal.

Data	Nome, Instituição e Orientador / Título da dissertação
1984	Maria C. Alvim Ferraz, FEUP (J. L. Figueiredo) <i>Preparação e caracterização de carvões ativado e impregnado</i>
1987	José J. Melo Órfão, FEUP (J. L. Figueiredo) <i>Deposição e gasificação de carbono catalítico em superfícies metálicas</i>
1989	Francisco Lemos, IST (F. Ramôa Ribeiro) <i>Influência das terras raras sobre a actividade de "cracking" dos catalisadores NaY, HNaY e HY</i>
1989	Filipa Ribeiro, IST (F. Ramôa Ribeiro) <i>Isomerização da fracção C8 aromáticos sobre mordenites modificadas</i>
1991	Teresa Tavares, U. Minho (Carlos A. Bernardo) <i>Actividade e desactivação de catalisadores bi-metálicos suportados</i>
1991	Maria Helena Vasques, IST (F. Ramôa Ribeiro) <i>Adaptação da porosidade de zeólitos ZSM-5 para reacções selectivas</i>
1992	Carlos Barros Henriques, IST (M. F. Portela) <i>Epoxidação e oxidação total do etileno e propileno sobre catalisadores de prata</i>
1993	Isabel Fonseca, UNL (L. S. Lobo) <i>Oxidação e hidrogenação de carvão activo, catalisada por molibdénio, cobalto e níquel</i>
1993	Filipe Freire, IST (M. F. Portela) <i>Oxidação desidrogenante e degradação do buteno-1 sobre óxidos mistos de urânio-antimónio</i>
1993	Cristina Rebelo Dias, IST (M. F. Portela) <i>Oxidação de <i>o</i>-xileno a anidrido ftálico sobre catalisadores de V₂O₅ suportados em TiO₂ (anatase)</i>

A Catálise Homogénea começou a desenvolver-se em Portugal na década de 1980, em resultado da reorientação de grupos de investigação em Química Organometálica e Química da Coordenação, como sucedeu com os grupos de Alberto Romão Dias e de Armando Pombeiro no Centro de Química Estrutural do IST, de Júlio Pedrosa de Jesus e José Cavaleiro na Universidade de Aveiro, e mais tarde de Baltazar de Castro na Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. Foi também neste período que surgiram os primeiros grupos de investigação em Catálise Enzimática (ou Biocatálise), liderados por Joaquim Sampaio Cabral no IST e por Maria Helena Gil na Universidade de Coimbra. Há, no entanto, dois episódios anteriores que merecem referência. Em 1972, no IST, Armando Pombeiro estudou a redução do acetileno a etileno catalisada por complexos de molibdénio com ligandos sulfurados, sob orientação de João Fraústio da Silva. Esta reacção foi usada como modelo da redução enzimática do azoto, e o trabalho foi apresentado no ano seguinte na Academia das Ciências de Lisboa, sendo posteriormente publicado [31]. Este terá sido um dos primeiros trabalhos de Catálise Homogénea realizado inteiramente no País. Em 1979, no âmbito das celebrações do bicentenário da Academia das Ciências,

realizou-se em Lisboa o simpósio internacional “*New Trends in the Chemistry of Nitrogen Fixation*”, coordenado pelo Presidente da Academia (L. M. Câmara Pina) e por Armando Pombeiro, (que, entretanto, tinha regressado ao IST após o seu doutoramento em Sussex), originando a publicação de um livro [32].

A década de 1980 ficou também marcada pela realização de uma série de eventos que contribuíram significativamente para o desenvolvimento da Catálise em Portugal, e muito particularmente para a formação dos jovens investigadores. Recorde-se que o País atravessava então um período de graves problemas financeiros, com restrições orçamentais que dificultavam não só a aquisição de equipamentos, mas também as deslocações ao estrangeiro. A participação de doutorandos em Congressos no exterior era quase impossível, pois não havia um programa de bolsas para tal, e mesmo os doutorados tinham dificuldade em arranjar financiamento, limitado no máximo a uma deslocação anual. A realização de Congressos e outras reuniões científicas no País era uma forma de contornar estas dificuldades, proporcionando aos investigadores mais jovens o contacto com cientistas de renome, e facilitando o estabelecimento de colaborações internacionais. Foram particularmente relevantes os Cursos financiados pelo Programa de Estudos Avançados da NATO (*NATO Advanced Study Institutes Programme*), nomeadamente: *Multiphase Chemical Reactors* (Vimeiro, 18-30 de agosto de 1980); *Catalyst Deactivation* (Lagos, 18-29 de maio de 1981); *Zeolites - Science and Technology* (Alcabideche, 1-12 de maio de 1983); *Carbon and Coal Gasification - Science and Technology* (Alvor, 20-31 de maio de 1985). Na sequência das “Reuniões dos Grupos de Adsorção da *Real Sociedad Española de Química*” que decorreram em Oviedo (1978) e Sevilha (1979), nas quais houve uma expressiva participação nacional, realizou-se em Lisboa a 5.ª Reunião Hispano-Portuguesa de Adsorção (24-27 de setembro de 1980). A partir de então foi adotada para estes encontros a designação de “Reuniões Ibéricas de Adsorção”, que passaram a constituir um fórum privilegiado para os investigadores portugueses e espanhóis nas áreas da Adsorção e Catálise. Entretanto, o Simpósio Ibero-americano de Catálise voltou a realizar-se em Lisboa (16-21 de julho de 1984). Mas o maior destaque deve ser atribuído ao “Curso de Mestrado em Química dos Processos Catalíticos”, criado em 1981 por iniciativa de Alberto Romão Dias e do Centro de Química Estrutural do IST, que foi frequentado por várias gerações de estudantes que hoje integram, como docentes ou investigadores, os principais grupos com atividade na área da Catálise.

A Figura 1 destaca alguns dos eventos que mais contribuíram para o arranque e consolidação da Catálise em Portugal. As Figuras 2 e 3 correspondem

aos Cursos Avançados (NATO ASIs) realizados em 1981 e 1983, dirigidos por J. L. Figueiredo e F. Ramôa Ribeiro, respetivamente.



Figura 1 - 5.º Simpósio Ibero-americano de Catálise, o primeiro realizado em Portugal; Curso de Mestrado em Química dos Processos Catalíticos; *Catalyst Deactivation*, o primeiro curso avançado (NATO ASI) na área da Catálise; “*Catálise Heterogénea*”, o primeiro livro de texto.



Figura 2 - Curso Avançado *Catalyst Deactivation*, Lagos, maio, 1981.



Figura 3 - Curso Avançado *Zeolites - Science and Technology*, Alcabideche, maio, 1983.

Deve ainda referir-se o Programa CYTED-D (*Ciencia y Tecnologia para el Desarrollo. V Centenario*), criado pelo Governo espanhol para assinalar o 5.º Centenário da descoberta da América, em que participaram Espanha, Portugal e 19 países da América Latina. Foi particularmente relevante o subprograma dedicado ao tema “Catalisadores e Adsorventes”, que a partir de 1991 constituiu um excelente promotor do intercâmbio e colaboração dos grupos portugueses com investigadores de vários países da área ibero-americana, através da participação em projetos e redes temáticas.

A Divisão de Catálise da Sociedade Portuguesa de Química

A Divisão de Catálise da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) foi criada em 1991, pelo que o seu trigésimo aniversário se celebrou juntamente com as bodas de ouro da Catálise em Portugal. A iniciativa foi dinamizada a partir da Delegação do Porto da SPQ, com o apoio de investigadores dos grupos de Catálise das Universidades do Porto, Aveiro, Coimbra, Lisboa, Nova de Lisboa e IST [33]. A reunião inaugural teve lugar no IST em 30 de janeiro de 1992, durante o 13.º Encontro Nacional de Química. Foi eleito o Coordenador para o primeiro biénio (J. L. Figueiredo), que ficou encarregado de proceder ao inventário dos grupos de investigação em Catálise e temas afins (adsorção, materiais porosos, reatores catalíticos) e de organizar o 1.º Encontro da Divisão de Catálise. Ficou decidido que os encontros seriam realizados de dois em dois anos, alternando com os Simpósios Ibero-americanos de Catálise⁵.

O 1.º Encontro da Divisão de Catálise da SPQ decorreu no Departamento de Química da Universidade de Aveiro, em 17 de dezembro de 1993, reunindo 54 participantes de 18 grupos de investigação das Universidades de Aveiro, Coimbra, Évora, Lisboa (UL, UNL, IST) e Porto, e ainda do INETI. O Programa incluiu uma sessão de apresentação dos grupos de investigação participantes, a que se seguiu a apresentação e discussão de 14 *posters* e de nove comunicações orais. Dois anos depois, a SPQ registava já 196 associados inscritos na Divisão de Catálise, que assumiria a designação “Divisão de Catálise e Materiais Porosos” (DCMP) a partir de 2002.

O 17.º Simpósio Ibero-americano de Catálise realizou-se em Portugal no ano 2000 (Porto, 16-21 de julho; ver Figura 4), e congregou cerca de 320 participantes. Esta foi a primeira vez que este importante evento foi organizado sob a égide da Federação Ibero-americana das Sociedades de Catálise (FISOCAT), e também da SPQ, nomeadamente da sua Delegação do Porto e da Divisão de Catálise [34]. Os Simpósios Ibero-americanos de Catálise passaram a designar-se Congressos (CICAT) a partir de 2010.

Figura 4 - XVII Simpósio Ibero-americano de Catálise, Porto, julho, 2000.



Os Encontros da Divisão de Catálise realizaram-se regularmente até 2007, ano em que se celebrou o 8.º Encontro (Lamego, 21-23 de setembro). Este evento teve uma duração de três dias, a fim de acomodar um interessante programa social, incluindo um passeio de barco no rio Douro e uma prova de vinho do Porto *Vintage*, no Pinhão. Em 2009 não houve Encontro, pois nesse ano a DCMP coorganizou (juntamente com a Sociedade Espanhola de Catálise) o Congresso EuropaCat IX (Salamanca, 30 de agosto a 4 de setembro). Por vários motivos, decorrentes de outras atividades em que a SPQ esteve envolvida em 2011 (nomeadamente as celebrações do Ano Internacional da Química e do Centenário da SPQ), os Encontros da DCMP só foram retomados em 2013, data em que decorreu o 9.º Encontro. O 11.º Encontro da DCMP realizou-se em dezembro de 2021 de modo virtual devido à pandemia da COVID-19, e foi organizado conjuntamente com a 2.ª Reunião do Grupo do Carbono da SPQ. Na Tabela 4 indicam-se todos os Encontros realizados até à data.

Tabela 4 – Encontros da Divisão de Catálise / Divisão de Catálise e Materiais Porosos.

Ano	Encontro/ Data e Local/ Organizador(es)
1993	1.º Encontro da Divisão de Catálise da SPQ 17 de dezembro, Departamento de Química, Universidade de Aveiro José Luís Figueiredo (FEUP) e João Rocha (UA)
1995	2.º Encontro da Divisão de Catálise da SPQ 22 de junho, Instituto Superior Técnico, Lisboa Francisco Lemos (IST)
1997	3.º Encontro da Divisão de Catálise da SPQ 23 de maio, Instituto Superior Técnico, Lisboa Isabel Fonseca (UNL)
1999	4.º Encontro da Divisão de Catálise da SPQ 14-15 de maio, Universidade de Aveiro João Rocha (UA)
2001	5.º Encontro da Divisão de Catálise da SPQ 18-19 de maio, Hotel Eurosol, Leiria José Luís Figueiredo (FEUP)
2003	6.º Encontro da Divisão de Catálise e Materiais Porosos da SPQ 30-31 de maio, Centro de Química, Universidade de Évora Peter Carrott (U. Évora)
2005	7.º Encontro da Divisão de Catálise e Materiais Porosos da SPQ 13-14 de maio, Dep. Eng.ª Química, IST, Lisboa Fernando Ramôa Ribeiro e Francisco Lemos (IST)
2007	8.º Encontro da Divisão de Catálise e Materiais Porosos da SPQ 21-23 de setembro, Hotel Lamego, Lamego Mariette Pereira (U. Coimbra)
2013	9.º Encontro da Divisão de Catálise e Materiais Porosos da SPQ 6-7 de maio, Faculdade de Farmácia da UP, Porto Joaquim L. Faria (FEUP)
2016	10.º Encontro da Divisão de Catálise e Materiais Porosos da SPQ 19-20 de maio, Instituto Superior Técnico, Lisboa Filipa Ribeiro (IST/UL)
2021	11.º Encontro da Divisão de Catálise e Materiais Porosos da SPQ 9-10 de dezembro. Encontro virtual (<i>online</i>), organizado conjuntamente com a 2.ª Reunião do Grupo do Carbono da SPQ. Mário M. Q. Simões (UA) e Anabela A. Valente (UA)

Um dos eventos mais marcantes na história da DCMP foi o Curso Integrado de Catálise 2006, organizado com o apoio da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), da SPQ (Delegação do Porto e DCMP) e da Universidade de Coimbra (por intermédio da colega Mariette Pereira e dos seus colaboradores do Departamento de Química). O Curso ofereceu aos participantes um programa de ensino abrangente no domínio da Catálise Aplicada, e foi implementado segundo o modelo preconizado pela ERA-Net ACENET (*European Network on Applied Catalysis*): os estudantes reuniram-se com os docentes todas as sextas-feiras, durante 11 semanas (de 21 de abril a 30 de junho de 2006), recebendo formação nas diferentes vertentes da Catálise (heterogénea, homogénea, enzimática, fotocátalise e eletrocátalise) e engenharia das reações químicas. Colaboraram docentes e investigadores de seis Universidades (Coimbra, Porto, Aveiro, Lisboa – UTL e UNL – e Évora) e especialistas de quatro empresas nacionais (CIRES, GALP Energia, Quimigal, Hovione), além de vários Professores estrangeiros convidados. O Curso foi frequentado por 50 participantes provenientes de várias Universidades e Institutos Politécnicos, maioritariamente doutorandos, mas incluindo também alguns investigadores já doutorados. O Programa incluiu 45 lições e três sessões práticas, com um total de 55 horas de aula (o programa detalhado pode ser consultado na referência [2], pp. 200-205). O Curso decorreu no Departamento de Química da Universidade de Coimbra, com exceção das três sessões práticas dedicadas aos métodos de caracterização e ensaio de catalisadores (Departamento de Química, U. Aveiro; CEMUP, U. Porto; IST, Lisboa), e do Simpósio de encerramento no IST, para o qual foram convidados vários cientistas estrangeiros. As lições do Curso foram posteriormente coligidas e publicadas em livro [35].

O Prémio Ramôa Ribeiro foi instituído pela DCMP em memória de um dos mais distintos pioneiros da Catálise em Portugal, precocemente falecido em 2011. Este prémio foi atribuído pela primeira vez em 2016, e visa reconhecer o mérito científico de jovens investigadores que se tenham distinguido no domínio da Catálise e Materiais Porosos [36]. O nome do colega Fernando Ramôa Ribeiro fica também associado ao prémio para a melhor tese de Doutoramento em Catálise, atribuído pela primeira vez em 2018. Foi nesse ano que a FISOCAT decidiu distinguir a melhor tese de doutoramento de cada país, oferecendo uma inscrição no CICAT, com direito a uma apresentação oral no evento. O prémio da Melhor Tese de Doutoramento em Catálise – Ramôa Ribeiro passou a ser atribuído pela DCMP de dois em dois anos, com o objetivo

de seleccionar o representante português no CICAT.

Em 2018 realizou-se em Coimbra o XXVI Congresso Ibero-americano de Catálise (CICAT-2018) assinalando o 50.º aniversário destes eventos. O Programa incluiu uma Plenária especial sobre a história desta série de Simpósios/Congressos, iniciada em 1968, e uma “sessão Ramôa Ribeiro”, para dar destaque às apresentações relacionadas com o Prémio Ramôa Ribeiro e com a Melhor Tese de Doutoramento em Catálise – Ramôa Ribeiro. O CICAT-2018 decorreu de 9 a 14 de setembro e foi organizado pela DCMP, presidida por Helder Gomes (IPB), em colaboração com a Universidade de Coimbra e com a FISOCAT, tendo reunido 441 participantes de 20 países (ver Figura 5). Em virtude da realização deste evento, não houve encontro nacional da DCMP nesse ano.

Figura 5 - XXVI Congresso Ibero-americano de Catálise, Coimbra, setembro, 2018.



A maioria da Catálise

O dinamismo da comunidade catalítica portuguesa é atestado pelos numerosos eventos nacionais e internacionais que têm vindo a ser organizados desde a década de 1990, alguns dos quais (os que decorreram no âmbito da DCMP) já foram referidos na secção anterior.

Foi particularmente relevante a série de Cursos Avançados (NATO ASIs) organizados por Fernando Ramôa Ribeiro, Francisco Lemos e Eric Derouane a partir de 1991, com a colaboração de outros cientistas de renome (Claude Naccache, Jerzy Haber, Michel Guisnet, Avelino Corma, Valentin Parmon), listados na Tabela 5. Estes cursos deram visibilidade à catálise que se fazia no País e contribuíram para a internacionalização dos nossos grupos de investigação, promovendo o intercâmbio de estudantes e o estabelecimento de novas colaborações. As correspondentes lições, publicadas em livros da série “NATO ASI” (*Springer*), constituem um precioso auxiliar para o ensino da Catálise e da Engenharia das Reações Catalíticas.

Tabela 5 – Cursos Avançados (NATO ASIs) em Portugal sobre temas de Catálise, 1991 – 2003.

Ano	Curso/ Local e data/ Organizadores
1991	<i>Zeolite Microporous Solids: Synthesis, Structure and Reactivity</i> Sintra-Estoril, 13-25 de maio Eric G. Derouane, Francisco Lemos, Claude Naccache, Fernando Ramôa Ribeiro
1997	<i>Catalytic Activation and Functionalisation of Light Alkanes – Advances and Challenges</i> Vilamoura, 25 de maio – 6 de junho Eric G. Derouane, Jerzy Haber, Francisco Lemos, Fernando Ramôa Ribeiro, Michel Guisnet
1999	<i>Combinatorial Catalysis and High Throughput Catalyst Design and Testing</i> Vilamoura, 11-24 de julho Eric G. Derouane, Francisco Lemos, Avelino Corma, Fernando Ramôa Ribeiro
2001	<i>Principles and Methods for Accelerated Catalyst Design and Testing</i> Vilamoura, 15-28 de julho Eric G. Derouane, Valentin Parmon, Francisco Lemos, Fernando Ramôa Ribeiro
2003	<i>Sustainable Strategies for the Upgrading of Natural Gas: Fundamentals, Challenges and Opportunities</i> Vilamoura, 6-18 de julho Eric G. Derouane, Valentin Parmon, Francisco Lemos, Fernando Ramôa Ribeiro

Em 28 e 29 de maio de 2004 realizou-se em Coimbra o “*Homogeneous Catalysis Coimbra Course*”, organizado por Mariette Pereira. Este terá sido o primeiro evento internacional realizado em Portugal dedicado especificamente à Catálise Homogénea, tendo reunido mais de 120 participantes.

Em 25 e 26 de setembro de 2008, Jacques Védrine e Fernando Ramôa Ribeiro, juntamente com o grupo de Catálise por Zeólitos, organizaram no IST um Simpósio de homenagem a Eric Derouane (que faleceu em 17 de março desse ano, na sua residência em Lagos, Algarve); as comunicações aí apresentadas foram incluídas num número especial da revista *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* [37]. Recorde-se que Eric Derouane manteve uma colaboração intensa com os grupos portugueses de catálise, em particular na área dos zeólitos, tendo também colaborado no Curso Integrado de Catálise, em 2006, no qual apresentou uma lição sobre “*Catalysis for the synthesis of fine chemicals*”.

A primeira década do novo milénio foi particularmente fértil na produção de textos de autores portugueses para apoio ao ensino e investigação em Catálise [35,38-40], nomeadamente a 2.ª edição revista e atualizada da obra “*Catálise Heterogénea*” [41], enriquecida com contributos de José Órfão, Francisco Lemos, Filipa Ribeiro, Isabel Fonseca, José Madeira Lopes e Ricardo Ramos Pinto, e ainda com dois novos capítulos da autoria de Michel Guisnet. A terceira edição desta obra seria publicada em 2015.

De 17 a 20 de junho de 2012 decorreu no Porto o “*7th European Meeting on Solar Chemistry and Photocatalysis: Environmental Applications*” (SPEA 7),

organizado por uma equipa do Laboratório Associado LSRE-LCM (FEUP) coordenada por Joaquim L. Faria, sob os auspícios da SPQ. Uma seleção dos trabalhos apresentados foi publicada em edições especiais das revistas *Photochemical & Photobiological Sciences* [42], *Catalysis Today* [43] e *Chemical Engineering Journal* [44].

Em 8 e 9 de outubro de 2012 decorreu no IST o Simpósio Internacional “*Catalysis: From the Active Site to the Process*”, em homenagem a Fernando Ramôa Ribeiro, um dos vultos notáveis da Catálise em Portugal. O Simpósio foi organizado pelos seus colaboradores do IST com o patrocínio da Embaixada de França, tendo congregado mais de uma centena de participantes de Portugal e de mais 12 países. Os trabalhos apresentados foram publicados numa edição especial da revista *Catalysis Today* [45].

Armando Pombeiro (IST) organizou em Lisboa várias conferências internacionais em que a Catálise (homogénea e heterogénea) marcou presença, embora não figurando explicitamente no título dos eventos. O maior destaque vai para a “*XXV International Conference on Organometallic Chemistry*” (XXV ICOMC, 2012), que decorreu de 2 a 7 de setembro de 2012 e reuniu mais de 1200 participantes, tendo ainda originado a publicação de um livro para assinalar o 50.º aniversário desta série de Conferências [46]. Seguiu-se a “*7th EuChemS Conference on Nitrogen-Ligands*” (4-7 de setembro de 2018) e a “*1st International Conference on Noncovalent Interactions*” (2-6 de setembro de 2019).

Em 2015 (2 a 4 de setembro) Anthony Burke (então docente na Universidade de Évora) organizou o “*International Symposium on Synthesis and Catalysis (ISySyCat)*”, focando em particular aplicações na indústria farmacêutica. Seguiram-se outras edições deste Simpósio em 2017 (5-8 de setembro), 2019 (3-6 de setembro) e 2021 (31 de agosto-3 de setembro, em formato híbrido), sempre na cidade de Évora, estando prevista a 5.ª edição em 2023 (5-8 de setembro). Uma seleção de trabalhos apresentados na edição de 2017 foi publicada na revista *ChemCatChem*, dando início a uma “*Coleção Virtual*” de artigos portugueses na área da Catálise [47].

O primeiro Simpósio dedicado especificamente ao tema dos materiais de carbono em catálise, “*International Symposium on Carbon for Catalysis*” (CarboCat), teve lugar em Lausanne, Suíça, em 2004, tendo o evento decorrido regularmente desde então. A oitava edição do CarboCat (CarboCat VIII) foi organizada por uma equipa do Laboratório Associado LSRE-LCM (FEUP), no âmbito das atividades do Grupo do Carbono da SPQ. O evento decorreu no Porto, de 26 a 29 de junho de 2018, e reuniu 132 delegados de 18 países (ver Figura 6). Uma seleção dos trabalhos então apresentados foi coligida num volume especial da revista *Catalysis Today* [48].



Figura 6 - CarboCat VIII, Porto, junho, 2018.

A 22.ª edição do “*International Symposium on Homogeneous Catalysis*” (ISHC) decorreu de 24 a 29 de julho de 2022 na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. Este importante simpósio, cujas origens remontam a 1978 (Corpus Christi, EUA) foi organizado por Armando Pombeiro (IST) e realizou-se de forma presencial depois de ter sido adiado desde 2020 devido à pandemia da COVID-19, tendo congregado mais de 250 delegados de 29 países. A Figura 7 mostra uma fotografia dos participantes e da medalha comemorativa cunhada especialmente para o evento, em cujo reverso estão gravados os nomes dos locais em que decorreram os ISHC anteriores, assim como uma representação simbólica da “barreira energética associada à COVID-19”, que foi necessário vencer; a ponte Vasco da Gama serve de fundo. Na frente da medalha figura o logótipo do simpósio.

Figura 7 - XXII ISHC, Lisboa, julho, 2022, fotografia de grupo e medalha comemorativa.



A nível do ensino e formação avançada em Catálise, há duas iniciativas que merecem destaque, nomeadamente os Programas Doutorais EngIQ e CATSUS. O Programa Doutor em Engenharia da Refinação, Petroquímica e Química (EngIQ) resulta de uma parceria entre a Associação Portuguesa da Química, Petroquímica e Refinação (APQuímica) e as Universidades do Porto, Aveiro, Coimbra, Lisboa e Nova de Lisboa. O EngIQ arrancou no ano letivo de 2009/2010, e o seu Plano de Estudos inclui uma Unidade Curricular sobre

Catálise Industrial e Reatores Químicos. O Programa Doutor em Catálise e Sustentabilidade (CATSUS), financiado pela FCT, foi criado em 2014 sob a direção de Armando Pombeiro (IST), e envolve instituições e grupos de investigação das Universidades de Lisboa, Coimbra e Nova de Lisboa.

Refira-se ainda o arranque, em março de 2015, da empresa *Innovcat*, uma *spin-off* da Universidade do Porto que tem como objetivo a investigação, desenvolvimento e produção de catalisadores sólidos e materiais funcionais para aplicações industriais. Esta empresa, pioneira na área da Catálise em Portugal, foi criada por Cristina Freire (FCUP) e pela sua colaboradora Andreia Peixoto.

Para concluir esta secção, apresenta-se na Tabela 6 a lista dos investigadores portugueses distinguidos com prémios de Catálise atribuídos pela DCMP e pela FISOCAT.

Tabela 6 – Investigadores portugueses distinguidos com prémios de Catálise.

Ano	Nome e afiliação/ Prémio (Entidade)/ Evento, local e data
2016	Adrián Silva (FEUP) Prémio Ramôa Ribeiro (DCMP/SPQ) 10.º Encontro da DCMP, Lisboa, 19-20 de maio
2016	Adrián Silva (FEUP) Prémio Investigador Júnior (FISOCAT) XXV Congresso Ibero-americano de Catálise, Montevideo, 18-23 de setembro
2018	José Luís Figueiredo (FEUP) Prémio Investigador Sénior (FISOCAT) XXVI Congresso Ibero-americano de Catálise, Coimbra, 9-14 de setembro
2018	Carlos Granadeiro (FCUP) Prémio Ramôa Ribeiro (DCMP/SPQ) XXVI Congresso Ibero-americano de Catálise, Coimbra, 9-14 de setembro
2018	Lucília G. S. Ribeiro (FEUP) Prémio da Melhor Tese de Doutoramento em Catálise – Ramôa Ribeiro (DCMP/SPQ) XXVI Congresso Ibero-americano de Catálise, Coimbra, 9-14 de setembro
2020	Rui S. Silva Ribeiro (IPB e FEUP) Prémio da Melhor Tese de Doutoramento em Catálise – Ramôa Ribeiro (DCMP/SPQ) XXVII Congresso Ibero-americano de Catálise (virtual), Puerto Vallarta, México, 26-28 de outubro. Também distinguido no 11.º Encontro da DCMP (virtual), Aveiro, 9-10 de dezembro de 2021
2021	Vânia M. A. Calisto (UA) Prémio Ramôa Ribeiro (DCMP/SPQ) 11.º Encontro da DCMP, Aveiro (virtual), 9-10 de dezembro
2022	Maria Filipa Ribeiro (IST) Prémio Investigador Sénior (FISOCAT) XXVIII Congresso Ibero-americano de Catálise (virtual), Natal (RGN), 18-23 de setembro
2022	Pedro M. C. Gomes Brandão (UC) Prémio da Melhor Tese de Doutoramento em Catálise – Ramôa Ribeiro (DCMP/SPQ) XXVIII Congresso Ibero-americano de Catálise (virtual), Natal (RGN), 18-23 de setembro

Sumário e perspectivas

Depois de um arranque auspicioso no início da década de 1970, alicerçado na reforma do ensino superior promovida pelo Ministro Veiga Simão, a Catálise foi-se desenvolvendo e consolidando lentamente nas duas décadas seguintes. Recorde-se que à revolução de 25 de Abril (1974), e subsequente descolonização, se seguiu um período de grande instabilidade política (que passou à história sob a designação de “PREC – Processo Revolucionário em Curso”), a que sucedeu uma grave crise económica e financeira durante a qual a investigação científica lutou com dificuldades de vária ordem. Só em finais da década de 1980, quando a Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica (JNICT, então presidida por José Mariano Gago) lançou o Programa Mobilizador de Ciência e Tecnologia, e depois com o apoio do Programa Ciência (1990–1993), que financiou novas infraestruturas de investigação e bolsas de formação avançada, é que a Catálise pôde desabrochar em pleno, para o que muito contribuiu também o impulso da Divisão de Catálise criada no âmbito da SPQ. Hoje em dia, a Catálise é uma área pujante, em que as universidades portuguesas e as suas unidades de investigação são já reconhecidas internacionalmente.

Por outro lado, a Catálise é um “agente de mudança” essencial para enfrentar os desafios da sustentabilidade e para alcançar as metas da neutralidade climática. São particularmente relevantes neste contexto os processos de tratamento de águas e eliminação de poluentes, os dispositivos eletroquímicos para conversão e armazenamento de energia, a produção de combustíveis sintéticos, e a utilização da biomassa e do dióxido de carbono como matérias-primas para a indústria química [49]. Em todos estes temas há lugar para o desenvolvimento de novos catalisadores e processos, e há já muita investigação de qualidade em curso, a nível nacional, pelo que o futuro da Catálise em Portugal se afigura promissor.

Recordemos aqui as palavras do colega Jorge Calado (IST) na abertura do 2.º Encontro da Divisão de Catálise da SPQ: “A catálise é uma das palavras mágicas da química, e magia significa sortilégio, encanto, sentimentos irresistíveis de mistério (...). A catálise justifica a química e justifica a vida. Está para ficar e durar. Ao contrário de outros temas e capítulos da ciência, não passará de moda nem se tornará obsoleta” [50].

Agradecimentos

Agradeço aos colegas Armando Pombeiro e Helder Gomes pelas informações relevantes que forneceram, a Joaquim Faria e Fernando Pereira pela cuidadosa revisão do texto, e a Raquel Rocha pelo apoio gráfico. Agradeço ainda o patrocínio do LSRE-LCM / ALiCE, unidades de investigação financiadas por fundos nacionais através da FCT/MCTES (PIDDAC): LA/P/0045/2020 (ALiCE); UIDB/50020/2020 e UIDP/50020/2020 (LSRE-LCM).

Notas

¹ Nota do editor: O texto original do autor foi convertido para a grafia do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990, em estrito cumprimento das normas editoriais do Química.

² O CEQ sucedeu ao Centro de Estudos de Química Nuclear (CEQN), que foi financiado pelo IAC até 1975. O INIC sucedeu ao IAC, após a extinção deste organismo.

³ Manuela Brotas de Carvalho doutorou-se na Universidade Complutense de Madrid em 1970, tendo realizado trabalho de investigação no Instituto de Química-Física Rocasolano (CSIC), de 1966 a 1969, sob orientação de Anselmo Ruiz Paniago.

⁴ Alírio Rodrigues doutorou-se na Universidade de Luanda em 1974, depois de ter frequentado a Universidade de Nancy (de 1970 a 1973, sob orientação de Pierre Le Goff e Daniel Tondeur), onde obteve o *Diplome d'Études Approfondies* (DEA) em outubro de 1971, e o grau de *Docteur Ingénieur*, em outubro de 1973.

⁵ Cf. Ata da reunião inaugural da Divisão de Catálise, de 30/01/1992, em arquivo na SPQ.

Referências

- [1] G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3196–3209. DOI: 10.1002/anie.201410884.
- [2] J. L. Figueiredo, “Catálise@FEUP”, Publicações FEUP, Porto, **2020**. ISBN: 978-972-752-268-2.
- [3] C. L. Vaz, A. L. Baptista, *Anales de Química* **1969**, tomo LXV, n.º 11, 1071–1080.
- [4] P. Boutry, R. Montarnal, M. F. Portela, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, *1*, 23–26.
- [5] L. S. Lobo, D. L. Trimm, *Nat. Phys. Sci.* **1971**, *234*, 15–16. DOI: 10.1038/physci234015a0.
- [6] L. S. Lobo, D. L. Trimm, *J. Catal.* **1973**, *29*, 15–19. DOI: 10.1016/0021-9517(73)90197-8.
- [7] L. S. Lobo, D. L. Trimm, J. L. Figueiredo, “Kinetics and mechanism of carbon formation from hydrocarbons on metals”, in J. W. Hightower (ed.), “Proceedings of 5th International Congress of Catalysis”, Miami Beach, Florida, 1972, vol. 2. North-Holland, Amsterdam, **1973**, pp. 1125–1135.
- [8] L. S. Lobo, *Acta. Cient. Venez. Supl.* **1973**, *24*, 219–222.
- [9] L. S. Lobo, C. Bernardo, *Revista de Física, Química e Engenharia* **1973**, vol. V, 13–19.
- [10] L. S. Lobo, C. A. Bernardo, *J. Chem. Educ.* **1974**, *51*, 723–724. DOI: 10.1021/ed051p723.
- [11] C. A. Bernardo, L. S. Lobo, *J. Catal.* **1975**, *37*, 267–278. DOI: 10.1016/0021-9517(75)90161-X.

- [12] C. A. Bernardo, L. S. Lobo, *Rev. Port. Quim.* **1977**, *19*, 355-358.
- [13] C. A. Bernardo, L. S. Lobo, *Carbon* **1976**, *14*, 287-288. DOI: 10.1016/0008-6223(76)90132-9
- [14] M. F. Portela, *Rev. Port. Quim.* **1974**, *16*, 173-185.
- [15] M. Oliveira, M. F. Portela, M. J. Pires, F. R. Ribeiro, *Can. J. Chem. Eng.* **1983**, *61*, 87-92. DOI: 10.1002/cjce.5450610115.
- [16] J. L. Figueiredo, D. L. Trimm, *J. Catal.* **1975**, *40*, 154-159. DOI: 10.1016/0021-9517(75)90241-9.
- [17] J. L. Figueiredo, J. J. M. Órfão, "Gasificação pelo CO₂ de depósitos de carbono em catalisadores de níquel", Actas do 6.º Simpósio Ibero-americano de Catálise, vol. 2, pp. 485-496, Rio de Janeiro, Brasil, 6-8 de agosto de **1978**.
- [18] J. L. Figueiredo, *Carbon* **1981**, *19*, 146-148. DOI: 10.1016/0008-6223(81)90126-3.
- [19] J. L. Figueiredo, F. Ramôa Ribeiro, "Catálise Heterogénea", Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, **1989**.
- [20] M. Spiro, E. F. G. Barbosa, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1975**, *3*, 311-314. DOI: 10.1007/BF02067772.
- [21] E. F. G. Barbosa, M. Spiro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, *13*, 423-424. DOI: 10.1039/C39770000423.
- [22] E. F. G. Barbosa, I. M. S. Lampreia, *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *40*, X167. DOI: 10.1016/S0020-1693(00)92288-6.
- [23] C. A. Bernardo, L. S. Lobo, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1980**, *6*, 409-420. DOI: 10.1016/S0167-2991(08)65248-9.
- [24] F. R. Ribeiro, C. Marcilly, G. Thomas, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1978**, *287-C*, 431-434.
- [25] F. R. Ribeiro, C. Marcilly, *Rev. Inst. Fr. Pét.* **1979**, *34*, 405-428. DOI: 10.2516/ogst:1979015.
- [26] C. Pereira, F. Alvarez, M. J. M. Curto, B. Gigante, F. R. Ribeiro, M. Guisnet, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1993**, *78*, 581-586. DOI: 10.1016/S0167-2991(08)63369-8.
- [27] J. L. Figueiredo, *Química* **2011**, *123*, 14-16. DOI: 10.52590/M3.P653. A30001686.
- [28] M. F. Ribeiro, M. Guisnet, J. C. Védrine, *Catal. Today* **2013**, *218-219*, 1-2. DOI: 10.1016/j.cattod.2013.10.050.
- [29] C. M. Pulido (ed.), "Número especial dedicado ao V Simpósio Ibero-americano de Catálise (1.ª parte)", *Rev. Port. Quim.* **1976**, *18*, 1-230.
- [30] C. M. Pulido (ed.), "Número especial dedicado ao V Simpósio Ibero-americano de Catálise (2.ª parte)", *Rev. Port. Quim.* **1977**, *19*, 1-384.
- [31] J. J. R. Fraústo da Silva, A. R. Dias, A. L. Pombeiro, M. J. Calhorda, "Memórias da Academia das Ciências de Lisboa, Classe de Ciências" **1974**, *17*, 195-213.
- [32] J. Chatt, L. M. C. Pina, R. L. Richards (eds.), "New Trends in the Chemistry of Nitrogen Fixation", Academic Press, Londres, **1980**.
- [33] J. L. Figueiredo, *Química* **2017**, *41*, 80-84. DOI: 10.52590/M3.P680. A30002081.
- [34] J. J. M. Órfão, J. L. Faria, J. L. Figueiredo (eds.), "Actas do 17.º Simpósio Ibero-americano de Catálise", FEUP Edições, Porto, **2000**. ISBN: 972-752-036-7.
- [35] J. L. Figueiredo, M. M. Pereira, J. Faria (eds.), "Catalysis from theory to application", Coimbra University Press, **2008**. ISBN: 978-989-8074-35-5.
- [36] H. T. Gomes, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 902-903. DOI: 10.1002/cctc.201700268.
- [37] Fernando Ramôa Ribeiro, Jacques C. Védrine (eds.), *J. Mol. Catal. A Chem.* **2009**, *305*, 1-190.
- [38] Michel Guisnet, Fernando Ramôa Ribeiro, "Zeólitos: Um Nanomundo ao Serviço da Catálise", Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, **2004**. ISBN: 972-31-1071-7.
- [39] Michel Guisnet, Henrique S. Cerqueira, José Luís Figueiredo, Fernando Ramôa Ribeiro, "Desactivação e Regeneração de Catalisadores", Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, **2008**. ISBN: 978-972-31-1241-2.
- [40] Philippe Serp, José Luís Figueiredo (eds.), "Carbon Materials for Catalysis", John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, **2009**. ISBN: 978-0-470-17885-0.
- [41] J. L. Figueiredo, F. Ramôa Ribeiro, "Catálise Heterogénea", 2.ª Edição revista e actualizada, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, **2007**. ISBN 978-972-31-1204-7. Cf. *Química* **2007**, *107*, 10. DOI: 10.52590/M3.P632.A30001396.
- [42] J. L. Faria, S. Malato (eds.), *Photochem. Photobiol. Sci.* **2013**, *12*, 585-710.
- [43] J. L. Faria, P. Fernández-Ibañez, S. Malato (eds.), *Catal. Today* **2013**, *209*, 1-220.
- [44] A. M. T. Silva, O. M. Alfano, D. Dionysiou, G. L. Puma, D. Mantzavinos (eds.), *Chem. Eng. J.* **2013**, *224*, 1-148.
- [45] M. Filipa Ribeiro, M. Guisnet, J. C. Védrine (eds.), *Catal. Today* **2013**, *218-219*, 1-172.
- [46] A. J. L. Pombeiro (ed.), "Advances in Organometallic Chemistry and Catalysis: The Silver/Gold Jubilee International Conference on Organometallic Chemistry Celebratory Book", John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, **2013**. ISBN: 9781118510148.
- [47] A. J. L. Pombeiro, A. J. Burke, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 2712-2716. DOI: 10.1002/cctc.201801006.
- [48] A. M. T. Silva, M. F. R. Pereira, J. L. Faria, J. L. Figueiredo (eds.), *Catal. Today* **2020**, *357*, 1-694.
- [49] J. L. Figueiredo, "A Relevância da Indústria Química e o seu Contributo para a Sociedade", Príncipe Editora, Lda., Cascais, **2022**. ISBN: 978-989-716-294-7.
- [50] Jorge C. G. Calado, "A sorte universal da Catálise", discurso inaugural, 2.º Encontro da Divisão de Catálise da SPQ, IST, Lisboa, 22 de junho, **1995**.

>

José Luís Figueiredo

LSRE-LCM - Laboratory of Separation and Reaction Engineering – Laboratory of Catalysis and Materials, Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto. ALiCE - Associate Laboratory in Chemical Engineering, Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto. Academia das Ciências de Lisboa.

José Luís Figueiredo (Eng.ª Química, FEUP, 1968; PhD, DIC, Imperial College, Londres, 1975; Agregado, FEUP, 1980) é Professor Emérito na Faculdade de

Engenharia da Universidade do Porto, onde criou o Laboratório de Catálise e Materiais. É membro do corpo editorial das revistas *CARBON*, *Fuel Processing Technology*, *Catalysts* e *Periodica Polytechnica – Chemical Engineering*. Foi Presidente da Sociedade Portuguesa de Química (2007-2009) e fundador da Divisão de Catálise e do Grupo do Carbono. Publicou dez livros e mais de 350 artigos científicos em revista. jlfig@fe.up.pt
ORCID.org/0000-0002-0395-8199

Reativação da p53

Usando Pequenas Moléculas para Terapia Anticancerígena

>
Ricardo Ferreira
Paulo Anastácio F. Pacheco
Maria M. M. Santos*

p53 Reactivation for Anticancer Therapy

Using Small Molecules. *The p53 protein is responsible for cell integrity and is involved in cell cycle arrest, apoptosis, senescence, differentiation, and DNA repair. In 50% of human cancers, wild-type p53 is inhibited due to binding to negative regulators (e.g., MDM2/MDMX), while in the remaining 50%, this protein is mutated and unable to perform its functions. The interest in this protein has grown over the last decades, seeking the discovery of small molecules able to reactivate the tumour suppressor function of p53. In recent years, our research group has been involved in developing new p53 activators. In this article, we give a short overview of the most relevant p53 small molecule modulators and the work developed by our group in this area.*

A proteína p53 é responsável pela integridade das células, estando envolvida no processo de interrupção do ciclo celular, apoptose, senescência, diferenciação e reparação do ADN. Em 50% dos cânceres humanos, a p53 selvagem encontra-se inibida por reguladores negativos (ex.: MDM2/MDMX). Nos restantes casos, esta proteína encontra-se mutada não sendo capaz de exercer as suas funções. O interesse nesta proteína tem aumentado ao longo das últimas décadas, incluindo na descoberta de pequenas moléculas capazes de reativar a função supressora de tumores da p53. Nos últimos anos, o nosso grupo de investigação tem desenvolvido novos ativadores da p53. Neste artigo, fazemos uma pequena revisão sobre os moduladores da p53 mais relevantes e sobre o trabalho desenvolvido pelo nosso grupo nesta área.

A proteína supressora de tumores p53

A proteína p53 foi descoberta em 1979, tendo sido reportada como uma fosfoproteína nuclear celular de 53 kD que se ligava ao antígeno transformador do vírus SV40 [1,2]. Em 1983, o gene desta proteína foi classificado como oncogene [3] e a proteína passou a ser designada por p53 [4-6]. Apenas em 1989 as suas propriedades antiproliferativas foram identificadas, tendo o gene *TP53* passado a ser identificado como um gene supressor de tumores [7,8]. A partir desta data o interesse no estudo da p53 aumentou, tendo sido nomeada em 1993 como a molécula do ano [9], e sendo atualmente conhecida como guardiã do genoma (Figuras 1 e 2) [8,10].

No estado selvagem, a p53 é composta por 393 aminoácidos e contém múltiplos domínios estruturais e funcionais: a região N-terminal, contendo o domínio de transativação desordenada (TAD) e a região rica em prolinas (PRR); a região central, contendo o domínio de ligação ao ADN (DBD); a região C-terminal,

Figura 1 – Resumo das principais descobertas relativas à proteína p53.

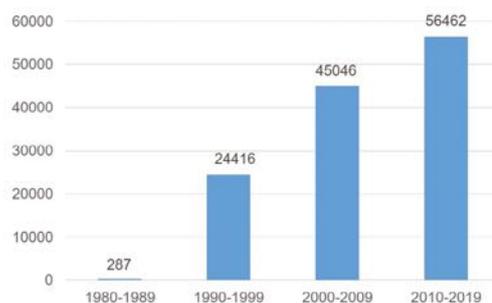
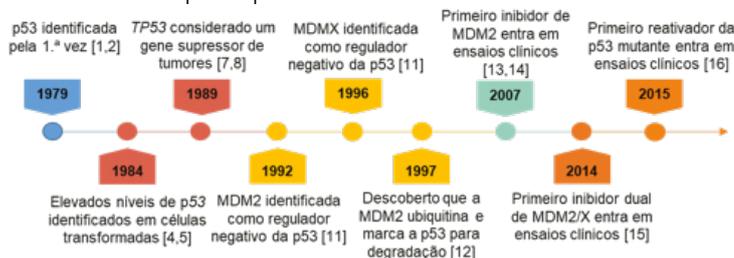


Figura 2 – Publicações sobre a p53 ao longo das últimas quatro décadas. Fonte: Web of Science, webofscience.com/wos/woscc/basic-search, 30/08/2022, Todos os campos: "p53", Ano de publicação: "1980-1989", ou "1990-1999", ou "2000-2009" ou "2010-2019".

contendo o domínio de tetramerização (TET) e o domínio regulatório carboxilo-terminal (CT) (Figura 3). Cada uma destas regiões desempenha um papel importante, desde a interação com outras proteínas parceiras e proteínas-alvo, como a MDM2, MDMX e acetiltransferases (no caso da TAD), interação com o ADN (no caso do DBD) ou estabilização da p53 (como é caso dos domínios PRR e CT) [17,18].

Figura 3 – Domínios estruturais e funcionais da proteína p53.



Nas células, esta proteína existe na forma de tetrâmero, estando envolvida em diversos processos que contribuem para a manutenção e integridade da célula. Em resposta a diversas situações de stresse celular (hipoxia, danos ao ADN, stresse oxidativo, ativação de oncogenes, radiação, etc.), a p53 desencadeia diversos mecanismos de resposta tais como controlo/paragem do ciclo celular, apoptose, reparação do ADN e senescência (Figura 4) [18,19].

Figura 4 – Mecanismos desencadeados pela proteína p53 em situações de stresse celular.

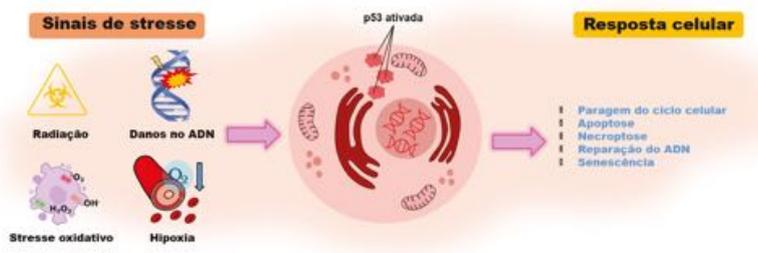
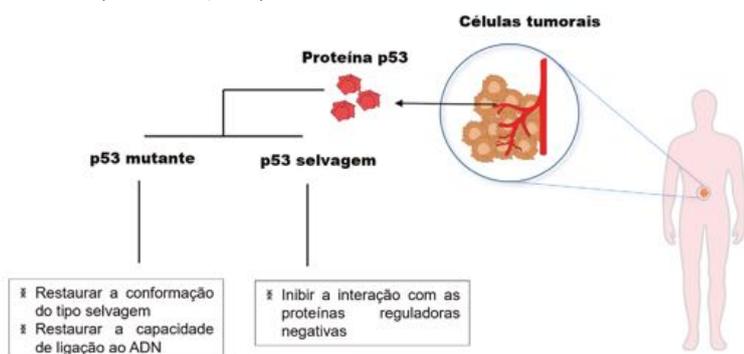


Figura 5 – Principais estratégias estudadas para a reativação da p53.



Nos cancros humanos, esta proteína encontra-se inativada. Em 50% dos casos, a proteína p53 encontra-se mutada não conseguindo, por isso, exercer as suas funções. A maioria destas mutações ocorre no domínio de ligação de ADN e, por sua vez, podem ser agrupadas em: i) mutantes de contacto com ADN e ii) mutantes estruturais [20]. Nos restantes 50% dos casos, a função supressora de tumores da p53 selvagem é inibida pelo aumento da atividade dos seus principais reguladores negativos, tais como a MDM2 e a MDMX.

Por estes motivos, a reativação da p53 nas células tumorais é considerada uma estratégia promissora para a terapia anticancerígena.

Principais estratégias de reativação da p53

As principais estratégias estudadas para a reativação da p53 envolvem, no caso da p53 mutante, a reativação das funções supressoras da p53 e, no caso da p53 selvagem, a inibição dos seus principais reguladores negativos (Figura 5).

No caso da p53 mutante, têm sido explorados diferentes mecanismos de reativação, tais como o uso de pequenas moléculas que consigam induzir e restaurar a conformação ativa da p53, ou que consigam restaurar a sua capacidade de ligação ao ADN, induzindo uma supressão do crescimento de células tumorais dependente da p53 [21]. Apesar da diversidade de mutações que podem ocorrer na p53, existem atualmente duas moléculas em ensaios clínicos ativadoras da p53 mutante (Figura 6): a APR-246 (Eprentapopt (PRIMA-1^{MET})) e a COTI-2. A molécula APR-246, pertencente à família química das quinuclidinas, tem a capacidade de reativar a p53 mutante R175H e encontra-se atualmente em ensaios clínicos de fase I/II para o tratamento de leucemia refratária, cancro da próstata e leucemia mieloide aguda [22,23]. Quando administrado, este composto é convertido no seu metabolito ativo, a metileno quinuclidinona (MQ), que possui como principal mecanismo de ação a capacidade de se ligar covalentemente a grupos tiol específicos de cisteínas pertencentes ao domínio de ligação ao ADN da p53 (Cys277 e Cys124). Esta ligação covalente induz uma alteração conformacional da p53 mutante a uma conformação semelhante à da p53 selvagem, capaz de exercer as suas funções. O composto COTI-2, pertencente à família química das tiossemicarbazonas, é também um ativador da p53 mutante R175H. Este composto encontra-se atualmente em ensaios clínicos de fase I para o tratamento de cancros ginecológicos recorrentes. Este composto tem a capacidade de se ligar à p53 mutante, normalizar a expressão do gene alvo da p53 do tipo selvagem e recuperar as propriedades de ligação do ADN [24].

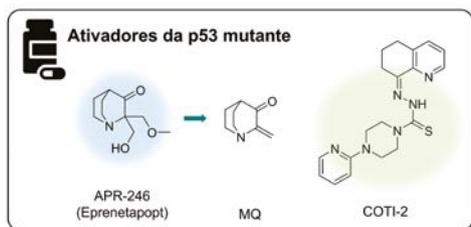


Figura 6 – Moléculas ativadoras da p53 mutante atualmente em ensaios clínicos.

No caso de tumores contendo p53 selvagem, a estratégia mais estudada, até agora, foi o desenvolvimento de moléculas capazes de inibir o regulador negativo MDM2. A maior parte destas moléculas foi desenhada de forma a conseguirem mimetizar os aminoácidos da p53 (Phe19, Trp23, Leu22 e Leu26), essenciais para ocorrer a ligação entre as proteínas p53 e MDM2 [12,13,16,25,26], estando algumas, atualmente, em ensaios clínicos (Figura 7) [14].

No entanto, vários inibidores de MDM2 tiveram os seus efeitos clínicos comprometidos em tumores com alta expressão de MDMX (também conhecida como MDM4), sendo atualmente considerado que para uma ativação efetiva da p53 é necessário inibir quer a MDM2, quer a MDMX [11,16,27]. Descoberta apenas em 1996, até à data praticamente não existem pequenas moléculas com boa atividade inibidora da MDMX ou de ambas as proteínas (MDM2 e MDMX). Os inibidores de MDMX, tal como os de MDM2, devem mimetizar os quatro aminoácidos da p53 (Phe19, Trp23, Leu22 e Leu26), essenciais para a interação p53-MDMX [16]. Um exemplo de um inibidor dual de MDM2/MDMX em ensaios clínicos é o péptido ALRN-6924 (Figura 8), que após estudos de fase I mostrou ser bem tolerado pelos pacientes e ter atividade antitumoral [15,28]. Por este motivo, a comunidade científica continua extremamente interessada no desenvolvimento de pequenas moléculas que inibam seletivamente a MDMX, assim como no desenvolvimento de inibidores duais de MDM2 e MDMX.

Esquema 1 – Síntese de spiropirazolina oxindoles.

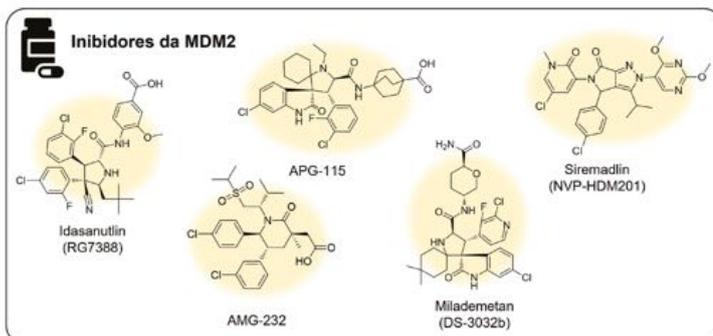


Figura 7 – Exemplos de inibidores de MDM2 que entraram em ensaios clínicos.

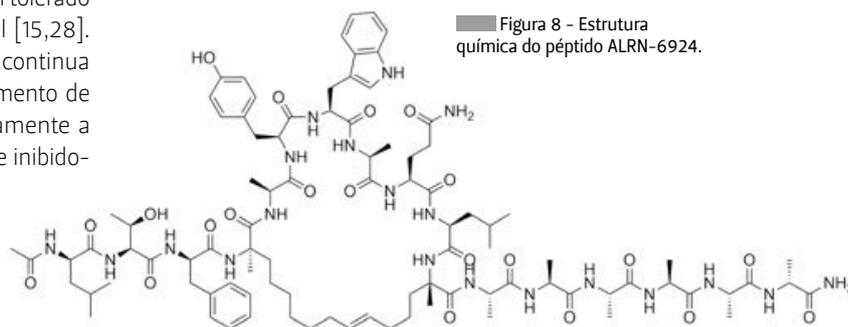
Nas próximas secções será apresentado um resumo dos principais resultados obtidos pelo nosso grupo de investigação no desenvolvimento de novos reativadores da p53.

Spiropirazolina oxindoles: inibidores duais das proteínas MDM2 e MDMX

Com o objetivo de obter inibidores de MDM2, o nosso grupo desenvolveu uma série de spiropirazolina oxindoles que foram testados em linhas cancerígenas MCF-7, MDA-MB-231 e HCT-116. Os compostos foram obtidos com bons rendimentos através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar entre nitrilo iminas, preparadas *in situ* a partir de cloretos de hidrazonilo e 3-metileno indolinonas [29].

Após avaliação da atividade antiproliferativa, foi identificado o composto **1** que induz apoptose e paragem do ciclo celular nas fases G0/G1, diminui os níveis de MDM2, sobrerregula os níveis de p53 e apresenta baixa citotoxicidade em células normais (Figura 9) [30,31].

Figura 8 – Estrutura química do péptido ALRN-6924.



Com o objetivo de obter novos inibidores de MDMX e/ou inibidores duais de MDM2/X, foi realizada uma otimização do composto **1** que envolveu estudos *in silico*, síntese de novos compostos e avaliação da atividade biológica em linhas celulares e como inibidores das interações p53-MDM2/X [32]. Com base nos resultados obtidos por estudos computacionais, foram preparados novos derivados (Esquema 1) contendo:

- no anel de indole (substituinte R¹), halogênios nas posições 5 e 6;
- no substituinte R², grupos aromáticos substituídos com halogênios ou grupo hidroxilo;
- no substituinte R³, amidas e ésteres que permitam o estabelecimento de pontes de hidrogênio;
- no substituinte R⁴, grupos aromáticos e alifáticos.

Foram obtidos e testados 27 compostos em linhas celulares de cancro contendo p53 selvagem e sobre-expressão de MDM2 e/ou MDMX, tendo sido identificados três inibidores duais das interações p53-MDM2/X e

um inibidor seletivo para a interação p53-MDM2, com atividades na escala de nanomolar (Figura 10).

Derivados de triptofanol: pequenas moléculas ativadoras da p53

Com o objetivo de descobrir novas famílias químicas inibidoras de MDM2, foi feito um *screening* de derivados de oxazoloisindolinonas em leveduras transformadas para expressar a p53 selvagem e MDM2, tendo sido identificados dois compostos derivados de fenilalaninol enantiopuro com atividade promissora como inibidores de MDM2. Ambos os compostos foram testados em linhas tumorais contendo p53 e sem p53, tendo um dos enantiômeros sido mais seletivo para a linha com p53 (Figura 11) [33].

Figura 9 - Composto mais promissor identificado na série de spiropirazolina oxindoles, desenvolvido pelo nosso grupo de investigação em 2014.

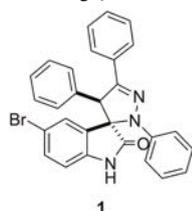
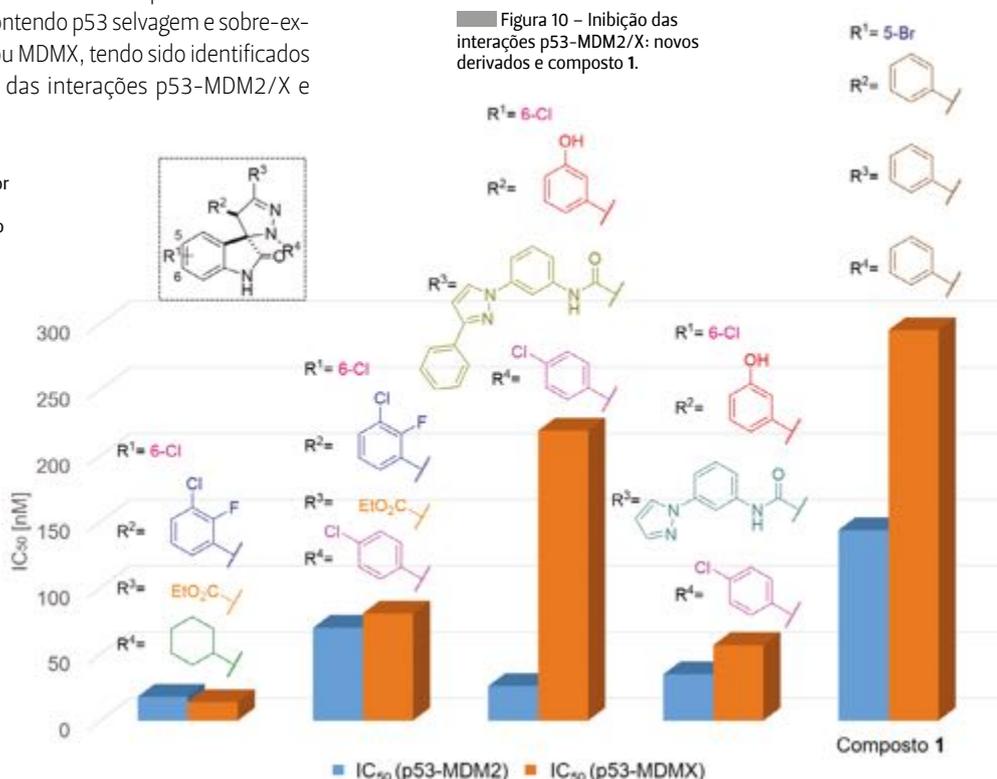
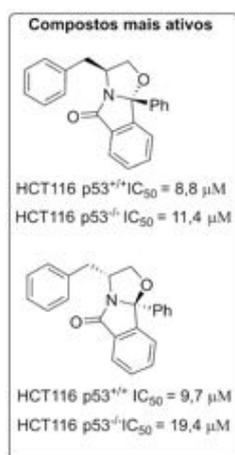


Figura 11 - Série de compostos sintetizados e avaliados no ensaio em levedura e em linhas.

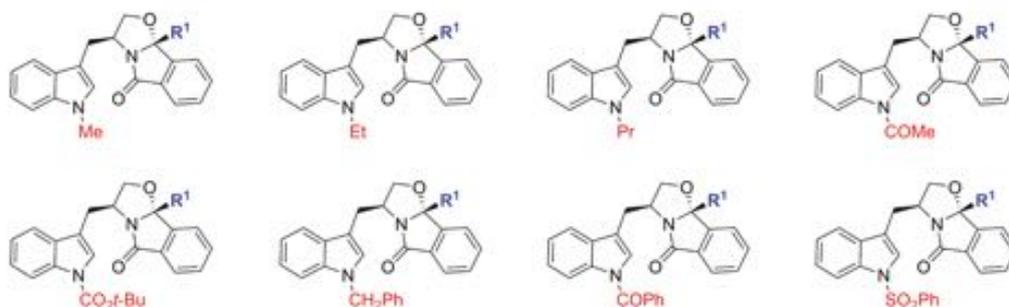
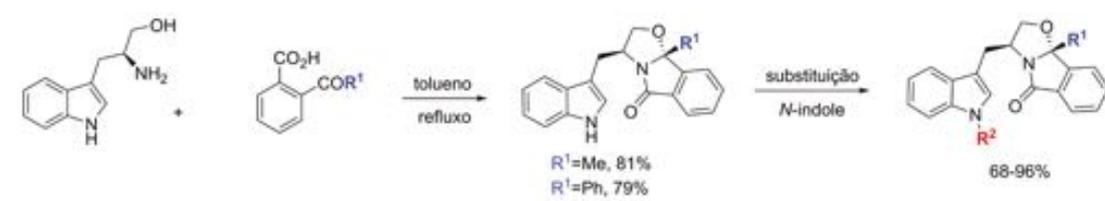


A substituição do grupo fenilo por um indole levou à preparação de uma nova série de compostos enantiopuros derivados de triptofano (Esquema 2). Desta série de compostos, foi identificado um novo derivado de oxazoloisindolinona (SLMP53-1) que demonstrou reativar a via da p53 por dois mecanismos: (i) inibição da interação entre a p53 e o seu regulador negativo MDM2 e (ii) reativação da p53 mutante R280K, restabelecendo a sua capacidade de ligação ao ADN (Figura 12) [34].

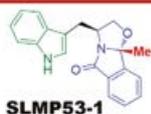
O composto SLMP53-1 mostrou ter um papel importante no metabolismo energético das células tumorais, na angiogénese e na remodelação da matriz extracelular [35], sendo capaz de interagir diretamente com a p53 selvagem e a p53 mutante R280K, aumentando a estabilidade térmica destas proteínas [36]. A otimização do SLMP53-1 levou à síntese de uma nova série de compostos derivados de triptofano (Figura 12).

O composto DIMP53-1 (Figura 12) demonstrou ser um inibidor promissor das interações p53-MDM2/X, induzindo a estabilização da p53 e o aumento da ati-

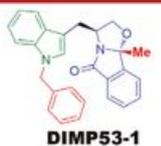
Esquema 2 – Síntese de derivados de oxazoloisindolinona.



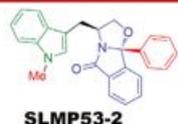
Novos compostos reativadores da p53



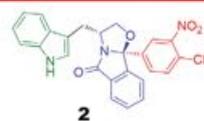
- ⌘ Inibição da interação p53-MDM2
- ⌘ Reativação da p53 mutante R280K
- ⌘ Modulador do metabolismo energético de células tumorais



- ⌘ Indução da estabilização da p53 selvagem e aumento da atividade transcricional dos genes alvo
- ⌘ Inibição da interação p53-MDM2/X
- ⌘ Inibição da migração e invasão de células tumorais



- ⌘ Reativação de múltiplas mutantes da p53
- ⌘ Recuperação da estrutura tridimensional selvagem da p53 mutante Y220C
- ⌘ Aumento da interação da p53 mutante Y220 com a proteína Hsp70



- ⌘ Atividade antiproliferativa 6x mais potente que o composto *hit* previamente identificado (SLMP53-1)
- ⌘ Aumento de seletividade para linhas celulares que expressam p53 selvagem em relação a linhas que não expressam p53

Figura 12 – Novos derivados de triptofano reativadores da p53.

Figura 13 – Derivados sintetizados contendo anéis aromáticos substituídos na posição 9b.



vidade transcricional de genes envolvidos na paragem do ciclo celular e na indução de apoptose, inibindo a migração e a invasão das células tumorais HCT116, e a migração e formação de tubos na linha de células endoteliais HMVEC-D (Figura 12) [37].

O composto SLMP53-2 (Figura 12) revelou a capacidade de reativar múltiplas mutações da p53, incluindo a mutação estrutural Y220C. Embora tenha sido demonstrado que SLMP53-2 não se liga diretamente a p53 mutante Y220C, foi identificado que este derivado é capaz de aumentar a interação com a proteína chaperona Hsp70, o que poderá induzir a recuperação da estrutura selvagem e estabilização da p53 [38].

Mais recentemente, foi preparada uma nova série de derivados de triptofanol contendo um anel aromático substituído na posição 9b (Figura 13). Desta série de compostos, obteve-se o derivado **2** mais ativo (6×) e mais seletivo (3,3×) para células HCT-116 p53^{+/-} que o composto SLMP53-1 (Figuras 12 e 13) [39].

Conclusões

A proteína supressora de tumores p53 é um alvo terapêutico muito relevante para o desenvolvimento de novos fármacos anticancerígenos. A investigação nesta área já conduziu a várias moléculas atualmente em ensaios clínicos, incluindo vários inibidores do regulador negativo MDM2. No entanto, continuam a existir muitas outras estratégias de reativação da p53

por explorar, sendo de grande interesse a descoberta de compostos capazes de reativar p53 mutantes, de modo a que estes possam exercer as funções supressoras de tumores da p53 selvagem, assim como a descoberta de compostos capazes de inibir as interações proteína-proteína MDM2/MDMX-p53. Recentemente, o nosso grupo de investigação desenvolveu três inibidores duais das interações p53-MDM2/X (composto mais ativo com valores de IC₅₀ de 18,5/14,8 nM) e um inibidor seletivo para a interação p53-MDM2 (IC₅₀ de 26,1 nM). Adicionalmente, foram desenvolvidos quatro derivados de triptofanol que atuam como reativadores da p53. Partindo dos compostos mais ativos, pretende-se agora conduzir um estudo de otimização focado em duas mutações da p53 com relevância clínica (R280K e R273H), até agora menos estudadas pela comunidade científica.

Agradecimentos

Parte do trabalho apresentado neste artigo foi financiado por fundos nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., no âmbito dos projetos PTDC/QUI-QOR/29664/2017 e PTDC/QUI-QOR/1304/2020 e da unidade de investigação iMED. ULisboa (UIDB/04138/2020). Os autores agradecem a todos os membros da equipa que estiveram envolvidos nas várias tarefas deste projeto e, em especial, às estudantes de doutoramento Elizabeth Lopes, Margarida Espadinha e Valentina Barcherini.

Referências

- [1] D. I. H. Linzer, A. J. Levine, *Cell* **1979**, 17, 43-52. DOI: 10.1016/0092-8674(79)90293-9.
- [2] D. P. Lane, L. V. Crawford, *Nature* **1979**, 278, 261-263. DOI: 10.1038/278261a0.
- [3] L. Crawford, *Int. Rev. Exp. Pathol.* **1983**, 25, 1-50. PMID: 6321377.
- [4] D. Eliyahu, A. Raz, P. Gruss, D. Givol, M. Oren, *Nature* **1984**, 312, 646-649. DOI: 10.1038/312646a0.
- [5] J. R. Jenkins, K. Rudge, G. A. Currie, *Nature* **1984**, 312, 651-654. DOI: 10.1038/312651a0.
- [6] L. F. Parada, H. Land, R. A. Weinberg, D. Wolf, V. Rotter, *Nature* **1984**, 312, 649-651. DOI: 10.1038/312649a0.
- [7] T. Takahashi, M. M. Nau, I. Chiba, M. J. Birrer, R. K. Rosenberg, M. Vinocour, M. Levitt, H. Pass, A. F. Gazdar, J. D. Minna, *Science* **1989**, 246, 491-494. DOI: 10.1126/science.2554494.

- [8] D. Lane, A. Levine, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2010**, *2*, a000893. DOI: 10.1101/cshperspect.a000893.
- [9] D. E. Koshland, *Science* **1993**, *262*, 1953-1953. DOI: 10.1126/science.8266084.
- [10] E. Toufektchan, F. Toledo, *Cancers (Basel)* **2018**, *10*, 0135 DOI: 10.3390/cancers10050135
- [11] Y. Liu, X. Wang, G. Wang, Y. Yang, Y. Yuan, L. Ouyang, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *176*, 92-104. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.05.018.
- [12] L. T. Vassilev, B. T. Vu, B. Graves, D. Carvajal, F. Podlaski, Z. Filipovic, N. Kong, U. Kammloft, C. Lukacs, C. Klein, N. Fotouhi, E. A. Liu, *Science* **2004**, *303*, 844-848. DOI: 10.1126/science.1092472.
- [13] B. Vu, P. Wovkulich, G. Pizzolato, A. Lovey, Q. Ding, N. Jiang, J. -J. Liu, C. Zhao, K. Glenn, Y. Wen, C. Tovar, K. Packman, L. Vassilev, B. Graves, *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 466-469. DOI: 10.1021/ml4000657.
- [14] S. Wang, F. -E. Chen, *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *236*, 114334. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114334.
- [15] M. N. Saleh, M. R. Patel, T. M. Bauer, S. Goel, G. S. Falchook, G. I. Shapiro, K. Y. Chung, J. R. Infante, R. M. Conry, G. Rabinowits, D. S. Hong, J. S. Wang, U. Steidl, L. D. Walensky, G. Naik, V. Guerlavais, V. Vukovic, D. A. Annis, M. Aivado, F. Meric-Bernstam, *Clin. Cancer Res.* **2022**, *28*, 429-429. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-21-4241.
- [16] M. Espadinha, V. Barcherini, E. A. Lopes, M. M. M. Santos, *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, *18*, 647-660. DOI: 10.2174/1568026618666180604080119.
- [17] R. Kamada, Y. Toguchi, T. Nomura, T. Imagawa, K. Sakaguchi, *Pept. Sci.* **2016**, *106*, 598-612. DOI: 10.1002/bip.22772.
- [18] A. Hafner, M. L. Bulyk, A. Jambhekar, G. Lahav, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2019**, *20*, 199-210. DOI: 10.1038/s41580-019-0110-x.
- [19] J. Liu, C. Zhang, W. Hu, Z. Feng, *J. Mol. Cell. Biol.* **2018**, *11*, 284-292. DOI: 10.1093/jmcb/mjy070.
- [20] M. J. Duffy, N. C. Synnott, S. O'Grady, J. Crown, *Semin. Cancer Biol.* **2022**, *79*, 58-67. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.07.005.
- [21] E. A. Lopes, S. Gomes, L. Saraiva, M. M. M. Santos, *Curr. Med. Chem.* **2019**, *26*, 7323-7336. DOI: 10.2174/0929867325666181116124308.
- [22] D. A. Sallman, A. E. DeZern, D. P. Steensma, K. L. Sweet, T. Cluzeau, M. A. Sekeres, G. Garcia-Manero, G. J. Roboz, A. F. McLemore, K. L. McGraw, J. Puskas, L. Zhang, C. K. Bhagat, J. Yao, N. Al Ali, E. Padron, R. Tell, J. E. Lancet, P. Fenaux, A. F. List, R. S. Komrokji, *Blood* **2018**, *132*, 3091-3091. DOI: 10.1182/blood-2018-99-119990.
- [23] Q. Zhang, V. J. N. Bykov, K. G. Wiman, J. Zawacka-Pankau, *Cell Death Dis.* **2018**, *9*, 439. DOI: 10.1038/s41419-018-0463-7.
- [24] A. Lindemann, A. A. Patel, N. L. Silver, L. Tang, Z. Liu, L. Wang, N. Tanaka, X. Rao, H. Takahashi, N. K. Maduka, M. Zhao, T. -C. Chen, W. Liu, M. Gao, J. Wang, S. J. Frank, W. N. Hittelman, G. B. Mills, J. N. Myers, A. A. Osman, *Clin. Cancer Res.* **2019**, *25*, 5650-5662. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-19-0096.
- [25] M. Espadinha, S. J. Conway, M. M. M. Santos, "PPIs as therapeutic targets for anticancer drug discovery: the case study of MDM2 and BET bromodomain inhibitors", in A. Trabocchi, E. Lenci (Eds.), "Small Molecule Drug Discovery", Elsevier, **2020**, 267-288.
- [26] P. Chène, *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 102-109. DOI: 10.1038/nrc991.
- [27] A. Gembarska, F. Luciani, C. Fedele, E. A. Russell, M. Dewaele, S. Villar, A. Zwolinska, S. Haupt, J. de Lange, D. Yip, J. Goydos, J. J. Haigh, Y. Haupt, L. Larue, A. Jochemsen, H. Shi, G. Moriceau, R. S. Lo, G. Ghanem, M. Shackleton, F. Bernal, J. -C. Marine, *Nat. Med.* **2012**, *18*, 1239-1247. DOI: 10.1038/nm.2863.
- [28] M. N. Saleh, M. R. Patel, T. M. Bauer, S. Goel, G. S. Falchook, G. I. Shapiro, K. Y. Chung, J. R. Infante, R. M. Conry, G. Rabinowits, D. S. Hong, J. S. Wang, U. Steidl, L. D. Walensky, G. Naik, V. Guerlavais, V. Vukovic, D. A. Annis, M. Aivado, F. Meric-Bernstam, *Clin. Cancer Res.* **2021**, *27*, 5236-5247. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-21-0715.
- [29] A. Monteiro, L. M. Gonçalves, M. M. Santos, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *79*, 266-272. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.04.023.
- [30] R. C. Nunes, C. J. A. Ribeiro, A. Monteiro, C. M. P. Rodrigues, J. D. Amaral, M. M. M. Santos, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *139*, 168-179. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.07.057.
- [31] L. R. Raposo, A. Silva, D. Silva, C. Roma-Rodrigues, M. Espadinha, P. V. Baptista, M. M. M. Santos, A. R. Fernandes, *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *30*, 115880. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115880.
- [32] M. Espadinha, E. A. Lopes, V. Marques, J. D. Amaral, D. J. V. A. dos Santos, M. Mori, S. Daniele, R. Piccarducci, E. Zappelli, C. Martini, C. M. P. Rodrigues, M. M. M. Santos, *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *241*, 114637. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114637.
- [33] J. Soares, N. A. Pereira, Â. Monteiro, M. Leão, C. Bessa, D. J. dos Santos, L. Raimundo, G. Queiroz, A. Bisio, A. Inga, C. Pereira, M. M. Santos, L. Saraiva, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2015**, *66*, 138-147. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.10.006.
- [34] J. Soares, L. Raimundo, N.A.L. Pereira, Â. Monteiro, S. Gomes, C. Bessa, C. Pereira, G. Queiroz, A. Bisio, J. Fernandes, C. Gomes, F. Reis, J. Gonçalves, A. Inga, M. M. M. Santos, L. Saraiva, *Oncotarget* **2016**, *7*, 4326-4343. DOI: 10.18632/oncotarget.6775.
- [35] H. Ramos, J. Calheiros, J. Almeida, V. Barcherini, S. Santos, A. T. P. Carvalho, M. M. M. Santos, L. Saraiva, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 596. DOI: 10.3390/ijms21020596.
- [36] A. S. Gomes, H. Ramos, S. Gomes, J. B. Loureiro, J. Soares, V. Barcherini, P. Monti, G. Fronza, C. Oliveira, L. Domingues, M. Bastos, D. F. A. R. Dourado, A. L. Carvalho, M. J. Romão, B. Pinheiro, F. Marcelo, A. Carvalho, M. M. M. Santos, L. Saraiva, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **2020**, *1864*, 129440. DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.129440.
- [37] J. Soares, M. Espadinha, L. Raimundo, H. Ramos, A. S. Gomes, S. Gomes, J. B. Loureiro, A. Inga, F. Reis, C. Gomes, M. M. M. Santos, L. Saraiva, *Mol. Oncol.* **2017**, *11*, 612-627. DOI: 10.1002/1878-0261.12051.
- [38] S. Gomes, B. Bosco, J. B. Loureiro, H. Ramos, L. Raimundo, J. Soares, N. Nazareth, V. Barcherini, L. Domingues, C. Oliveira, A. Bisio, S. Piazza, M. R. Bauer, J. P. Brás, M. I. Almeida, C. Gomes, F. Reis, A. R. Fersht, A. Inga, M. M. M. Santos, L. Saraiva, *Cancers (Basel)* **2019**, *11*, 1151. DOI: 10.3390/cancers11081151.
- [39] V. Barcherini, J. Almeida, E. A. Lopes, M. Wang, E. S. D. Magalhães, M. Mori, S. Wang, L. Saraiva, M. M. M. Santos, *ChemMedChem* **2021**, *16*, 250-258. DOI: 10.1002/cmdc.202000522.

>

***Maria M. M. Santos**

Research Institute for Medicines (iMed. ULisboa).

Faculdade of Farmácia, Universidade de Lisboa.

Doutorou-se em Química (Síntese Orgânica) pela Universidade Nova de Lisboa em 2004, seguido de um pós-doutoramento na área de síntese assimétrica na Faculdade de Farmácia da Universidade de Barcelona. Desde 2006 que desenvolve o seu trabalho de investigação na área de química medicinal na Universidade de Lisboa: pós-doutoramento (2006-2008), investigadora Ciência (2008-2013), investigadora FCT (2013-2018) e investigadora principal CEEC indivi-

dual (2019). Atualmente, é professora auxiliar da na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e líder do grupo de Química Orgânica Medicinal do Instituto de Investigação do Medicamento. mariasantos@ff.ulisboa.pt
ORCID.org/0000-0002-2239-9353

>

Paulo Anastácio F. Pacheco

Research Institute for Medicines (iMed. ULisboa).

Faculdade of Farmácia, Universidade de Lisboa.

Doutor em Química pelo Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense. Desde 2020, é investigador júnior no grupo de Química Orgânica Medicinal

(MOC) do Instituto de Investigação do Medicamento na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. A sua investigação está focada no desenho e síntese de pequenas moléculas orgânicas, com foco em alvos biológicos de alta relevância medicinal. Atualmente, o seu trabalho de investigação centra-se no desenvolvimento de novos compostos antitumorais reativadores da via da proteína supressora de tumores p53. ppacheco@farm-id.pt
ORCID.org/0000-0002-2273-7332

>

Ricardo Ferreira

Research Institute for Medicines (iMed. ULisboa).

Faculdade of Farmácia, Universidade de Lisboa.

Mestre em Química Medicinal e Biofarmacêutica pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Em outubro de 2022, iniciou um doutoramento em Farmácia, sob orientação da Professora Maria M. M. Santos (Universidade de Lisboa) e do Professor Mattia Mori (Universidade de Siena). Os seus interesses científicos centram-se nas áreas da química medicinal, bioquímica e síntese orgânica, nomeadamente na síntese de ativadores da proteína p53. ricardoferreira@edu.ulisboa.pt
CIÊNCIA ID: DB1E-46C7-63CS

Cromeno[3,4-*b*]xantonas: Novos Inibidores da Acetilcolinesterase e Agregação Beta-amiloide

>
Daniela Malafaia
Ana Oliveira
Pedro A. Fernandes
Maria J. Ramos
Hélio M. T. Albuquerque*
Artur M. S. Silva*

Chromeno[3,4-*b*]xanthenes: new AChE and A β Aggregation Dual-Inhibitors. Alzheimer's disease (AD) is a complex multifactorial disorder mainly characterized by the progressive loss of memory and cognitive, motor, and functional capacity. The absence of effective therapies for AD and consecutive failures in the central nervous system (CNS) drug development motivated the search for new disease-modifying therapeutic strategies for this disease. To address this issue, multitarget-directed ligands (MTDLs) are emerging as a therapeutic alternative to target multiple AD-related factors. Following this concept, herein we describe the design, synthesis, and biological evaluation of a family of chromeno[3,4-*b*]xanthenes as well as their (E)-2-[2-(propargyloxy)styryl]chromone precursors as first-in-class acetylcholinesterase (AChE) and β -amyloid (A β) aggregation dual-inhibitors.

A doença de Alzheimer é uma doença multifatorial complexa, principalmente caracterizada pela perda progressiva de memória e da capacidade cognitiva, motora e funcional. A inexistência de terapias eficazes para o tratamento da mesma, assim como as limitações no desenvolvimento de novos fármacos para o sistema nervoso central (SNC), têm motivado a procura de novas estratégias terapêuticas para esta doença. De forma a mitigar estas limitações, os compostos multialvo têm vindo progressivamente a ser desenvolvidos como uma potencial estratégia alternativa para o tratamento da doença de Alzheimer. Assim, neste artigo descreve-se o design, a síntese e a avaliação biológica de uma nova biblioteca de cromeno[3,4-*b*]xantonas, assim como dos seus respetivos precursores (E)-2-[2-(propargiloxy)estiril]cromonas, como potenciais inibidores da acetilcolinesterase (AChE) e agregação β -amiloide (A β).

A Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo multifatorial, caracterizado principalmente pela perda progressiva de memória e da capacidade cognitiva, motora e funcional, devido à neurodegeneração de várias áreas do cérebro [1,2]. Esta doença é estimada como a forma mais comum de demência e contribui para 60 a 70% de todos os casos, afetando especialmente a população idosa, com idades superiores a 65 anos [3]. Atualmente, o diagnóstico clínico da DA é maioritariamente baseado numa avaliação cognitiva e mental do paciente, sendo que o diagnóstico final é apenas confirmado *post-mortem*, através da examinação histopatológica do tecido cerebral [4]. Apesar do contínuo esforço da comunidade científica, a causa exata da DA continua a não ser totalmente clara. No entanto, é genericamente aceite que diversos alvos terapêuticos possam estar

associados ao desenvolvimento da doença, dos quais a acetilcolinesterase (AChE) e os agregados β -amiloides (A β) são de longe os mais investigados [5,6].

A AChE é a enzima responsável pela hidrólise e inativação do neurotransmissor acetilcolina (ACh) e subsequente regulação da sua concentração na fenda sináptica [7]. A neurotransmissão mediada pela ACh é crucial para o funcionamento do sistema nervoso, uma vez que o seu bloqueio e/ou perda está correlacionado com a deterioração progressiva das funções cognitivas, autonómicas e neuromusculares, características observadas nas doenças neurodegenerativas. Nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado que níveis mais baixos de ACh estão estritamente relacionados com a atividade da AChE e, por conseguinte, esta enzima é considerada um dos principais alvos na terapia da DA. De facto, os primeiros fármacos

comercializados como primeira estratégia terapêutica para esta doença foram inibidores de colinesterases. Estes compostos são responsáveis pelo aumento da concentração de ACh no cérebro, através da inibição da AChE, promovendo assim, por tempo limitado, o alívio sintomático dos pacientes [1].

Os péptidos A β , por sua vez, são produzidos através da proteólise da sua proteína precursora amiloide (APP) [8-10]. Esta proteína pode ser metabolizada pela via amiloidogénica, responsável pela produção em excesso e/ou deficiência na eliminação destes péptidos. Uma vez na superfície da célula, a proteína APP é clivada no *N*-terminal pela β -secretase, levando à produção do β -fragmento da mesma (APPs β) e do *C*-terminal, C99 [8,11,12]. Este fragmento resultante é posteriormente clivado pela γ -secretase, originando assim os péptidos A β [11]. A acumulação destes péptidos leva à produção de fibrilas insolúveis, que em última instância agregam e originam as placas senis, características da DA [13].

Atualmente, existem apenas quatro fármacos aprovados pela Administração de Alimentos e Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) para o tratamento da DA: Donepezil, Galantamina e Rivastigmina (inibidores da acetilcolinesterase) e ainda Memantina (antagonista do recetor *N*-metil-D-aspartato) (Figura 1) [3,5]. No entanto, esta abordagem apenas providencia o alívio sintomático limitado dos pacientes a curto prazo e não diminui a progressão da doença, sendo que, por isso, pacientes diagnosticados com a DA têm cerca de 8 a 10 anos de esperança média de vida [5].

Ao longo dos últimos anos, a comunidade científica tem vindo a desenvolver novas estratégias terapêuticas para diminuir a progressão da doença, tendo surgido diversos agentes terapêuticos [14]. No entanto, o desenvolvimento de novos fármacos tem mostrado uma taxa de sucesso muito baixa (0,4%), com apenas um medicamento aprovado desde 2003, pela decisão controversa da FDA. O então denominado Aduhelm (aducanumab) é um anticorpo monoclonal cujo alvo principal é a patologia A β [15]. A fase III dos ensaios clínicos demonstrou que este medicamento efetivamente reduziu os agregados A β , mas a sua eficácia na promoção da

melhoria cognitiva dos pacientes permanece até hoje ambígua [15]. A natureza multifatorial desta doença, associada à consequente identificação de diversos alvos possíveis e combinações de alvos, pode estar intimamente relacionada com o recorrente fracasso no desenvolvimento de novos fármacos [6,16,17].

A estratégia multialvo

Nos últimos anos tem havido um reconhecimento crescente de que fármacos desenvolvidos para um alvo único podem ser inadequados para o tratamento de doenças multifatoriais, tal como as doenças neurodegenerativas [10,18]. A relação observada entre as principais características histopatológicas da DA, incluindo as placas A β , a agregação da proteína tau e o declínio da função cognitiva associado às mesmas, tem vindo a reforçar a natureza multifatorial desta doença, podendo ainda ajudar a explicar as limitações observadas no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas [19]. De forma a colmatar estas limitações, os compostos multialvo têm vindo a posicionar-se como uma potencial estratégia alternativa para o tratamento da DA [16,20]. Esta estratégia baseia-se no reconhecimento molecular simultâneo de múltiplos alvos associados à mesma patologia por uma única molécula, que combina diferentes farmacóforos de diferentes moléculas bioativas [10,18]. Os compostos multialvo têm o potencial de diminuir as interações farmacológicas e as reações adversas e melhoram a farmacocinética e a segurança do paciente [10]. Embora nenhum composto multialvo tenha sido clinicamente aprovado até ao momento, esta estratégia é ainda considerada uma alternativa interessante à atual abordagem terapêutica e já permitiu o desenvolvimento de vários agentes terapêuticos relacionados com a DA [10]. Prova disso é o Ladostigil, um inibidor multialvo da AChE, butirilcolinesterase (BChE) e monoamina oxidase B (MAO-B), que atingiu a fase II dos ensaios clínicos, concluídos em 2020 (Figura 2) [16]. Este composto multifuncional, constituído por um farmacóforo de Rivastigmina (um inibidor da AChE) e Rasagilina (um inibidor da MAO-B) demonstrou atividade em relação a ambos os alvos, uma vez que diminuiu a neurodegeneração verificada em pacientes com uma ligeira deficiência cognitiva (Figura 2) [16].

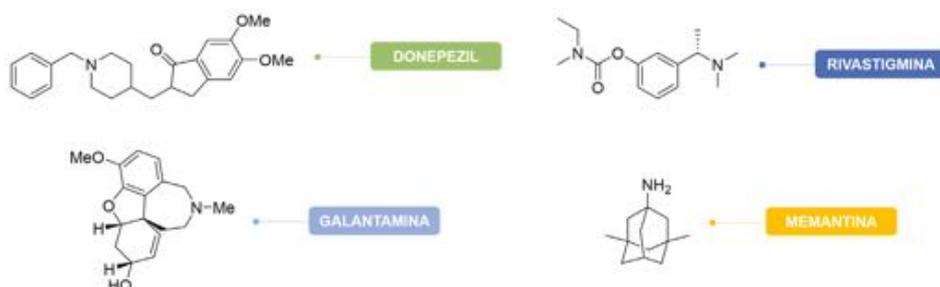
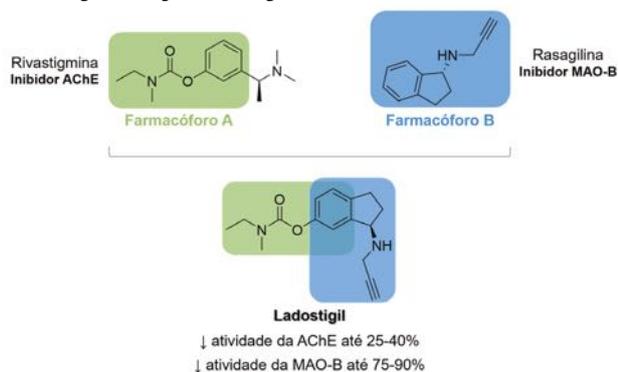


Figura 1 - Fármacos atualmente disponíveis para o tratamento da doença de Alzheimer, aprovados pela FDA e EMA.

Figura 2 - Representação esquemática da estratégia de *design* do Ladostigil.



Os compostos alvo

As xantonas são uma classe de compostos heterocíclicos oxigenados que ocorrem naturalmente e apresentam uma ampla gama de atividades biológicas [21]. A sua estrutura e o perfil farmacológico têm atraído investigadores na área da Química Medicinal para o desenvolvimento de novos fármacos do tipo xantonas [22]. Para além das xantonas, os cromenos, também eles compostos heterocíclicos oxigenados, são considerados farmacóforos importantes, principalmente pela sua atividade anticolinesterásica [23]. Nos últimos anos, diversos compostos derivados de xantonas e cromenos naturais e sintéticos têm sido descritos na literatura devido ao seu perfil farmacológico, como potenciais compostos multifuncionais, particularmente para o tratamento da DA [23,24]. Tendo como inspiração o perfil farmacológico interessante deste tipo de compostos e considerando o conceito de compostos multialvo, neste artigo descreve-se o *design*, a síntese e a avaliação biológica de uma nova família de cromeno[3,4-*b*]xantonas e dos seus respetivos precursores (*E*)-2-[2-(propargiloxi)estiril]cromonas, como uma nova classe de inibidores duplos da AChE e agregação A β [25].

A estratégia de *design*

O *design* dos compostos alvo, cromeno[3,4-*b*]xantonas, foi baseado em diferentes estratégias de hibridização molecular, nas quais um farmacóforo de xantonas e um de cromeno foram fundidos entre si, numa única molécula com potencial atividade anticolinesterásica

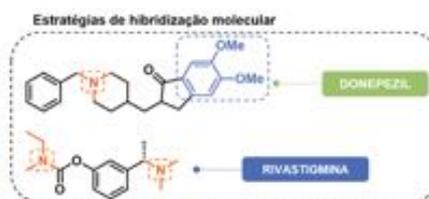
e antiagregante (Figura 3). A estrutura planar altamente aromática/hidrofóbica das cromeno[3,4-*b*]xantonas, concomitantemente com pontos de ligação de hidrogénio, tais como grupos metoxilo ou carbonilo (Figura 3) é também uma característica comum dos inibidores de agregação A β existentes, podendo também aumentar a atividade destes compostos em relação ao alvo referido [26]. Para além destes, os seus precursores, (*E*)-2-estirilcromonas, foram também avaliados em relação a ambos os alvos de forma a, não só estabelecer a denominada relação estrutura-atividade (SAR) dos compostos, como também perceber se estruturas mais flexíveis potencializam a atividade anticolinesterásica e antiagregante dos compostos. Os autores inspiraram-se ainda nos fármacos comercializados mais utilizados de forma a introduzir algumas características estruturais nos compostos, que pudessem potenciar a sua atividade em relação aos alvos selecionados (Figura 3).

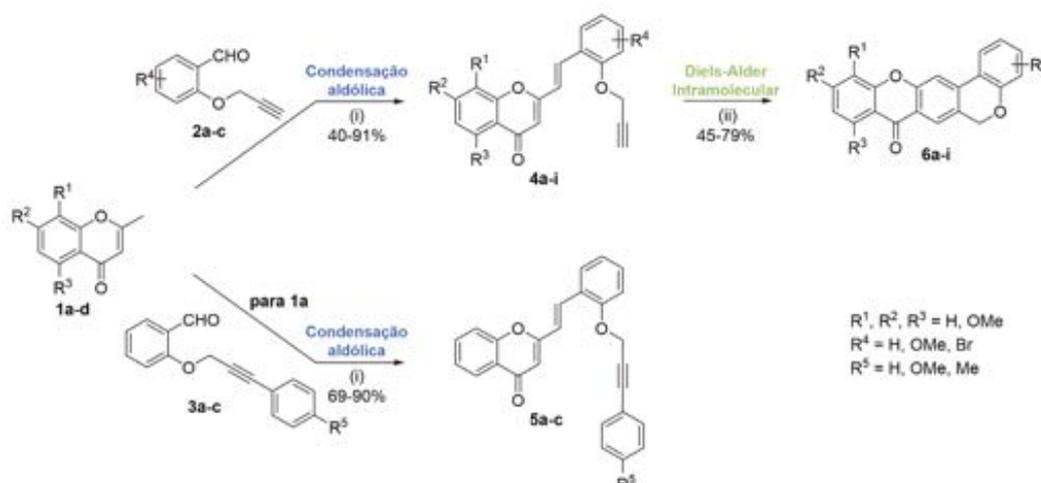
A estratégia de síntese

A síntese das cromeno[3,4-*b*]xantonas **6a-i** englobou duas etapas de reação (Esquema 1). Primeiramente, realizou-se uma condensação aldólica entre as 2-metilcromonas **1a-d** e os aldeídos **2a-c**, obtendo-se as 2-estirilcromonas **4a-i** intermediárias com 40-91% de rendimento. Durante a segunda etapa, as 2-estirilcromonas **4a-i** obtidas foram utilizadas como substrato nas reações de Diels-Alder intramoleculares e oxidação assistida por microondas (MO), obtendo-se as cromeno[3,4-*b*]xantonas **6a-i** com 45-79% de rendimento. As (*E*)-2-estirilcromonas **5a-c**, que por sua vez possuem um anel arilo adicional, foram também sintetizadas a partir da condensação aldólica entre a 2-metilcromona **1a** e os aldeídos **3a-c**, tendo sido obtidas com 69-90% de rendimento. Os aldeídos **3a-c** foram preparados através de uma reação de Sonogashira entre o 2-(propargiloxi)benzaldeído **2a** e os haletos de arilo apropriados.

De forma a aumentar a diversidade da família de compostos e, conseqüentemente, potencializar a atividade biológica dos mesmos, foram sintetizados também os análogos nitrogenados **8** e **10** das (*E*)-2-estirilcromonas utilizando as mesmas condições de reação descritas para os derivados **4a-i**, que foram obtidos com bons rendimentos, 60 e 82%, respetivamente (Esquema 2).

Figura 3 - Estratégia de *design* retrossintético das cromeno[3,4-*b*]xantonas e dos seus respetivos precursores estruturalmente mais flexíveis.





A avaliação biológica

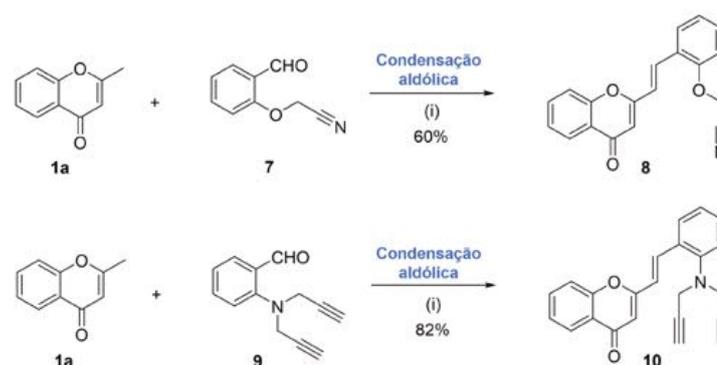
Todas as cromeno[3,4-*b*]xantonas **6a-i** sintetizadas, bem como os seus respetivos precursores (*E*)-2-estirilcromonas **4a-i** e **5a-c** e análogos nitrogenados **8** e **10** foram avaliados *in vitro* quanto ao seu potencial biológico, em relação aos alvos selecionados, AChE e agregação Aβ. Foram ainda realizados estudos de docagem molecular para não só se perceber a interação entre os compostos sintetizados e a AChE, como também para dar suporte à análise SAR.

Inibição da AChE

Os compostos sintetizados foram, em primeiro lugar, avaliados quanto à sua atividade inibitória em relação à AChE (*Electrophorus electricus* - eeAChE), utilizando uma adaptação do método de Ellman [27]. Realizou-se um ensaio preliminar para determinar a inibição enzimática à concentração de 20 μM. Com base neste estudo preliminar, os compostos com potência inibitória superior a 50% foram selecionados para a determinação dos seus valores de IC₅₀. O Donepezil foi utilizado como inibidor de referência.

Entre os vinte e um compostos testados, apenas oito apresentaram um perfil anticolinesterásico interessante, com valores de IC₅₀ entre 2,1 e 9,5 μM, sendo os compostos mais ativos as (*E*)-2-estirilcromonas **4d** e **5c** e as cromeno[3,4-*b*]xantonas **6a**, **6b**, **6e** e **6f** (Figura 4). Através dos resultados obtidos e de uma breve análise SAR às (*E*)-2-estirilcromonas **4a-i** foi possível verificar que, de uma forma geral e excetuando o composto **4d**, a introdução de grupos metoxilo ao longo da estrutura principal da molécula diminuiu a sua atividade anticolinesterásica, assim como a introdução de Br e a substituição do alcino terminal pelo grupo nitrilo, quando comparados com o derivado não substituído **4a**. No entanto, a introdução do grupo arilo demonstrou ser importante para a atividade biológica da (*E*)-2-estirilcromona **5c**, uma vez que esta exibiu um perfil anticolinesterásico interessante, em

Esquema 2 - Síntese das (*E*)-2-estirilcromonas **8** e **10**. Reagentes e condições: (i) Na, EtOH, t.a.



comparação com os compostos **4a-i**. A substituição do grupo *O*-propargílico pelo grupo *N,N*-dipropargílico na (*E*)-2-estirilcromona **10** não mostrou uma diferença significativa na atividade inibitória da mesma, ainda que a tenha aumentado um pouco quando comparada com o composto não substituído **4a**. Em contrapartida, e de uma forma geral, a estrutura rígida das cromeno[3,4-*b*]xantonas **6a-i** promoveu os melhores resultados, em detrimento dos seus respetivos precursores flexíveis **4a-i**, sendo que a cromeno[3,4-*b*]xantona **6a** sem substituintes apresentou o IC₅₀ mais baixo da série de compostos. Ademais, e contrariamente ao verificado para as estirilcromonas, a introdução de grupos metoxilo nas cromeno[3,4-*b*]xantonas demonstrou ser mais importante para a atividade anticolinesterásica dos compostos, particularmente para os derivados **6b**, **6e** e **6f**. Por fim, também a introdução de Br neste tipo de compostos diminuiu o seu potencial inibitório em relação à enzima.

Docagem molecular

Para compreender a base estrutural da capacidade anticolinesterásica determinada para os melhores compostos sintetizados, procedeu-se à avaliação do modo de ligação destes derivados com a AChE, através da denominada

apenas os melhores compostos do ensaio de inibição da AChE para avaliar o seu potencial antiagregante e, potencialmente, a sua atividade dupla em relação a ambos os alvos. Para tal, realizou-se um ensaio preliminar fluorométrico com tioflavina T (ThT) a 20 μM , utilizando péptidos $\text{A}\beta_{1-42}$ previamente tratados com 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (HFIP) e o vermelho de fenol como inibidor de referência [29]. Os dados sobre o ensaio da ThT foram registados durante 24 h e os resultados obtidos ilustrados no gráfico da Figura 6. Verificou-se que quase todos os compostos testados tinham boa atividade antiagregante, quando comparados com o controlo (ThT, $\text{A}\beta$ e DMSO como veículo de controlo) e com o inibidor de referência, particularmente os compostos **5c**, **10**, **6b**, **6e** e **6f**, com um intervalo de inibição de 18 a 70%. A adição destes compostos parece ter promovido um atraso na fase de nucleação da formação dos agregados $\text{A}\beta$ e, subsequentemente, numa diminuição da intensidade de fluorescência.

Uma breve análise SAR indicou que entre os compostos do tipo (*E*)-2-estirilcromona, apenas os derivados **5c** e **10** foram capazes de inibir a agregação $\text{A}\beta$, com percentagens de 66 e 18%, respetivamente (Figura 7). Aparentemente, a substituição do grupo *O*-propargilo pelo grupo *N,N*-dipropargilo parece ter melhorado, ainda que pouco, a capacidade antiagregante do composto **10**, quando comparado com o composto parental **4a**. No entanto, e tal como observado no ensaio de inibição da AChE, a presença do grupo arilo na (*E*)-2-estirilcromona **5c** aumentou ainda mais a capacidade inibitória do composto, em comparação novamente com a (*E*)-2-estirilcromona não substituída **4a**. Por outro lado, e novamente como verificado na inibição da AChE, a rigidificação estrutural dos compostos provou

ser fulcral para o aumento da sua atividade biológica, em relação aos alvos testados. A maioria das cromeno[3,4-*b*]xantonas **6a-i** testadas demonstraram ter boa capacidade inibitória de agregação $\text{A}\beta$, excetuando o derivado **6a**, provavelmente devido à sua natureza altamente hidrofóbica, uma vez que, embora as interações aromáticas pareçam desempenhar um papel crucial na inibição da agregação $\text{A}\beta$, a ausência de grupos hidrofílicos pode limitar a interação dos compostos com os agregados amiloides. Entre as cromeno[3,4-*b*]xantonas sintetizadas, o derivado **6b** exibiu a melhor atividade antiagregante, assim como os derivados **6e** e **6f**, possivelmente devido à sua estrutura aromática planar e à presença de grupos metoxilo. De uma forma geral, estes resultados parecem estar de acordo com diversos estudos, que afirmam que estruturas aromáticas/hidrofóbicas planares, contendo grupos hidroxilo e/ou metoxilo, são capazes de inibir a agregação $\text{A}\beta$ [26].

Análise à dupla atividade dos compostos

Os resultados obtidos a partir dos ensaios de inibição da AChE e agregação $\text{A}\beta$ mostraram que muitos dos compostos sintetizados emergiram como inibidores de alvo único. Não obstante, alguns compostos destacaram-se ainda como potenciais compostos modelo para o desenvolvimento de inibidores com dupla atividade para o tratamento da DA. Destacaram-se os compostos **5c** e **6b**, com valores de IC_{50} de 2,9 μM e 3,9 μM e percentagens de inibição de 66 e 70%, respetivamente (Figura 8). A presença do grupo arilo no derivado **5c** parece ser crucial tanto para o aumento da sua atividade anticolinesterásica como antiagregante, assim como a presença de grupos hidrofílicos (tais como grupos metoxilo) em toda a estrutura aromática do composto **6b**. Como análise

Figura 6 - Ensaio de agregação ThT- $\text{A}\beta$ com (*E*)-2-estirilcromonas **5c** e **10** e cromeno[3,4-*b*]xantonas **6b**, **6e** e **6f**, monitorizadas por fluorescência-ThT.

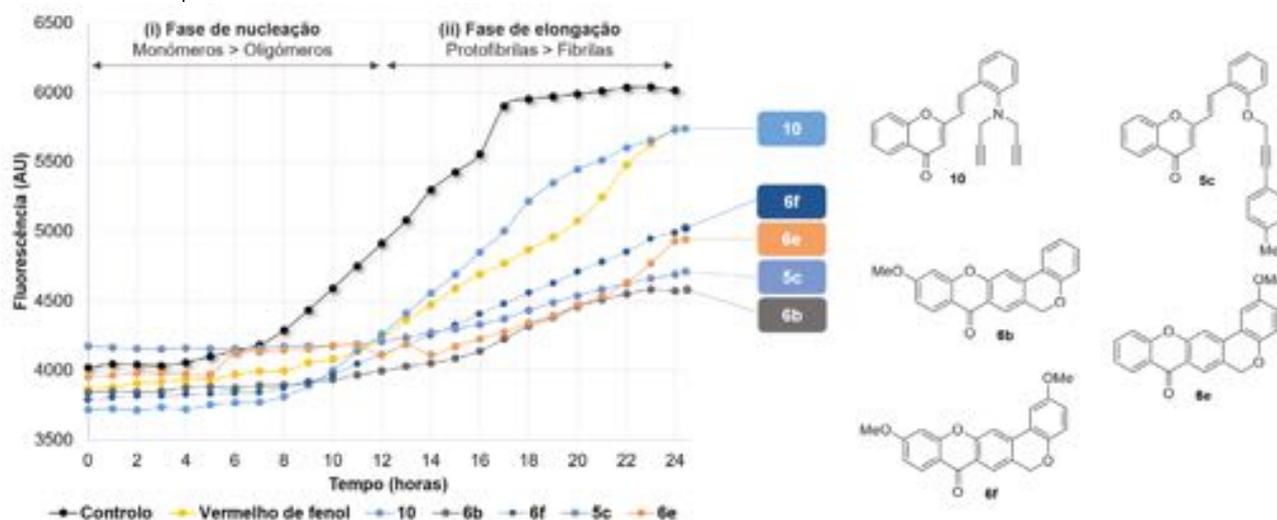


Figura 7 - Análise SAR das (E)-2-estirilcromonas **4a**, **5c** e **10** e cromeno[3,4-*b*]xantonas **6a**, **6b**, **6e** e **6f** em relação à agregação A β .

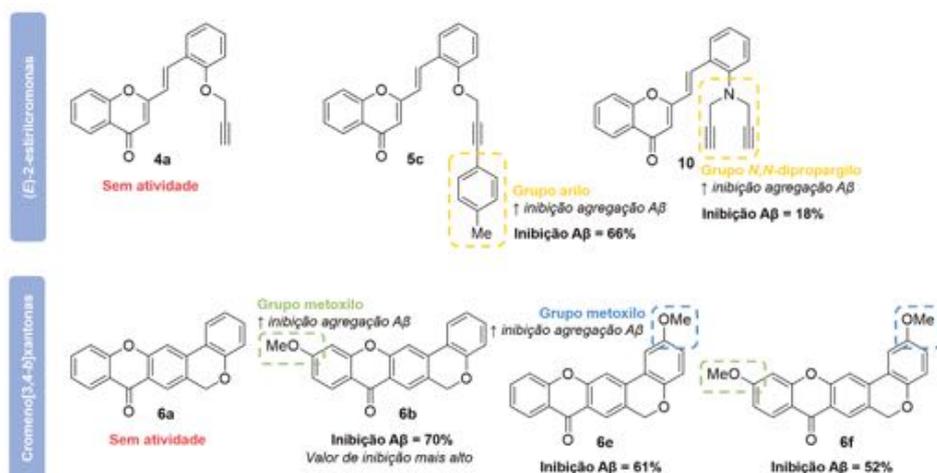
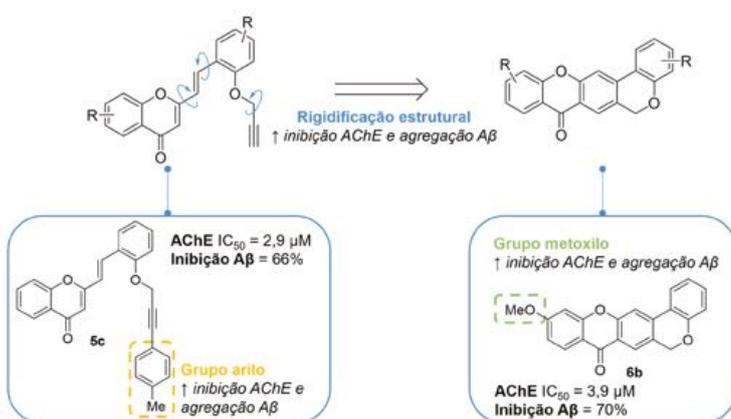


Figura 8 - Análise SAR à dupla atividade da (E)-2-estirilcromona **5c** e cromeno[3,4-*b*]xantona **6b** em relação à AChE e agregação A β .



SAR global, a rigidificação estrutural demonstrou ser crucial para a dupla atividade dos compostos, uma vez que esta modificação estrutural promove o bloqueio de conformações indesejadas, aumentando a atividade biológica dos compostos em relação a ambos os alvos.

Conclusões

O objetivo deste trabalho passou pelo *design*, síntese e avaliação biológica de uma família de cromeno[3,4-*b*]xantonas e dos seus respetivos precursores, (E)-2-estirilcromonas, como inibidores pioneiros de atividade dupla em relação à AChE e à agregação A β . Verificou-se que quase metade dos 21 compostos testados exibiram atividade inibitória em relação a cada um dos alvos selecionados na gama do micromolar. Entre os melhores compostos, destacaram-se a (E)-2-estirilcromona **5c** e a cromeno[3,4-*b*]xantona **6b** como os derivados mais promissores, devido à sua atividade dupla em relação a ambos os alvos selecionados. Futuramente, estes compostos poderão ser um ponto de partida enquanto compostos modelo no desenvolvimento racional de inibidores multi-alvo mais potentes para o potencial tratamento da DA.

Agradecimentos

Agradece-se o apoio concedido através de fundos nacionais (FCT/MCTES, Fundação para a Ciência e a Tecnologia e Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior) no âmbito do financiamento UIDB/50006/2020 e UIDP/50006/2020. Os autores agradecem aos Professores Maria João Ramos e Pedro Alexandrino Fernandes e à Doutora Ana Oliveira da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, pela disponibilidade na realização dos estudos de docagem molecular, bem como na apresentação e descrição dos dados obtidos. Daniela Malafaia agradece em particular à FCT pelo financiamento do seu doutoramento (2021.05641.BD).

Referências

- [1] H. Wang, H. Zhang, *ACS Chem. Neurosci.* **2019**, *10*, 852-862. DOI: 10.1021/acscchemneuro.8b00391.
- [2] C. L. Masters, R. Bateman, K. Blennow, C. C. Rowe, R. A. Sperling, J. L. Cummings, *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2015**, *1*, 15056. DOI: 10.1038/nrdp.2015.56.
- [3] P.-P. Liu, Y. Xie, X.-Y. Meng, J.-S. Kang, *Signal Transduct. Target. Ther.* **2019**, *4*, 29. DOI: 10.1038/s41392-019-0063-8.
- [4] P. Scheltens, K. Blennow, M. M. B. Breteler, B. de Strooper, G. B. Frisoni, S. Salloway, W. M. Van der Flier, *Lancet* **2016**, *388*, 505-517. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
- [5] A. S. Association, *Alzheimer's & Dementia* **2019**, *15*, 321-387. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.01.010.
- [6] L. Blaikie, G. Kay, P. K. T. Lin, *Med. Chem. Commun.* **2019**, *10*, 2052-2072. DOI: 10.1039/C9MD00337A.
- [7] H. Soreq, S. Seidman, *Nat. Rev. Neurosci.* **2001**, *2*, 294-302. DOI: 10.1038/35067589.
- [8] P. Davies, A. J. Maloney, *Lancet (London, England)* **1976**, *2*, 1403. DOI: 10.1016/s0140-6736(76)91936-x.

- [9] M. P. Murphy, H. LeVine, *J. Alzheimers Dis.* **2010**, *19*, 311-323. DOI: 10.3233/JAD-2010-1221.
- [10] S. Makin, *Nature* **2018**, *559*, S4-S7. DOI: 10.1038/d41586-018-05719-4.
- [11] "Encyclopedia of Neuroscience", L. R. Squire (Ed.), Academic Press, **2009**, p 1-3988.
- [12] "Encyclopedia of the Neurological Sciences", M. J. Aminoff, R. B. Daroff (Eds.), Academic Press, **2014**, p 1-4740.
- [13] O. Hansson, H. Zetterberg, E. Vanmechelen, H. Vanderstichele, U. Andreasson, E. Londo, A. Wallin, L. Minthon, K. Blennow, *Neurobiol. Aging* **2010**, *31*, 357-367. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.027.
- [14] J. Folch, M. Etchecot, D. Petrovc, S. Abad, I. Pedrosa, M. Marind, J. Olloqueque, A. Camins, *Neurol. (English Ed.)* **2018**, *33*, 47-58. DOI: 10.1016/j.nrl.2015.03.012.
- [15] J. D. Karlawish, J. D. Grill, *Nat. Rev. Neurol.* **2021**, *17*, 523-524. DOI: 10.1038/s41582-021-00540-6.
- [16] O. Benek, J. Korabecny, O. Soukup, *Trends Pharmacol. Sci.* **2020**, *41*, 434-445. DOI: 10.1016/j.tips.2020.04.008.
- [17] M. Savelieff, G. Nam, J. Kang, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1221-1322. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00138.
- [18] R. Medeiros, D. Baglietto-Vargas, F. M. LaFerla, *CNS Neurosci. Ther.* **2011**, *17*, 514-524. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00177.x.
- [19] A. Majidi, S. Sadigh-Eteghad, S. R. Aghsan, F. Farajdokht, S. M. Vatandoust, A. Namvaran, J. Mahmoudi, *Rev. Neurosci.* **2020**, *31*, 391-413. DOI: 10.1515/revneuro-2019-0089.
- [20] R. Morphy, C. Kay, Z. Rankovic, *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 641-651. DOI: 10.1016/S1359-6446(04)03163-0.
- [21] M. M. M. Pinto, M. E. Sousa, M. S. J. Nascimento, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2517-2538. DOI: 10.2174/092986705774370691.
- [22] Shagufta, I. Ahmad, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 267-280. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.03.058.
- [23] M. Costa, T. A. Dias, A. Brito, F. Proença, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 487-507. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.07.057.
- [24] M. I. Cruz, H. Cidade, M. Pinto, *Future Med. Chem.* **2017**, *9*, 1611-1630. DOI: 10.4155/fmc-2017-0086.
- [25] D. Malafaia, A. Oliveira, P. A. Fernandes, M. J. Ramos, H. M. T. Albuquerque, A. M. S. Silva, *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 4145. DOI: 10.3390/ijms22084145.
- [26] D. Malafaia, H. M. T. Albuquerque, A. M. S. Silva, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *214*, 113209. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113209.
- [27] G. L. Ellman, K. D. Courtney, V. Andres, R. M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88-95. DOI: 10.1016/0006-2952(61)90145-9.
- [28] G. Jones, P. Willett, R. C. Glen, A. R. Leach, R. Taylor, *J. Mol. Biol.* **1997**, *267*, 727-748. DOI: 10.1006/jmbi.1996.0897.
- [29] H. Levine III, *Protein Sci.* **1993**, *2*, 404-410. DOI: 10.1002/pro.5560020312.

>

Ana Oliveira

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

Licenciada em Bioquímica pela Universidade do Porto, obteve o grau de mestre em Biotecnologia Molecular pela Universidade de Barcelona, Espanha, onde também obteve o doutoramento em Farmácia. Depois de um pós-doutoramento na Universidade de Uppsala, Suécia, é atualmente investigadora no LAQV/REQUIMTE e professora convidada da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. Na sua investigação aplica técnicas de bioinformática e bioquímica computacional para a descoberta de novas moléculas bioativas e para a compreensão das propriedades físico-químicas responsáveis pelo reconhecimento molecular dos ligantes. anoliveira@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0001-6594-6022

>

***Artur M. S. Silva**

Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

Atualmente é Vice-Reitor para a Investigação e Inovação e 3.º ciclo da UA, Presidente do Centro Académico Clínico Egas Moniz e Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro. É membro da direção da Sociedade Europeia de Química desde 2017, membro da *European Academy of Sciences* e da *Chemistry Europe*

e também membro correspondente da Academia das Ciências de Lisboa (Secção de Química). Obteve a sua Licenciatura em Física e Química via ensino (1987), o Doutoramento em Química Orgânica (1993) e a Agregação em Química (1999) na UA.

artur.silva@ua.pt

ORCID.org/0000-0003-2861-8286

>

Daniela Malafaia

Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

Obteve a sua licenciatura em Bioquímica em 2018 e o mestrado em Bioquímica Clínica em 2021, ambos na Universidade de Aveiro. Atualmente é aluna de doutoramento (2021.05641.BD) no Programa Doutoral em Química no LAQV/REQUIMTE, na Universidade de Aveiro. A sua investigação foca-se no desenvolvimento de novas estratégias para abordar o tratamento de doenças neurodegenerativas, através da síntese e avaliação biológica de novos inibidores multialvo com potencial terapêutico. danielamalafaia@ua.pt

ORCID.org/0000-0002-3468-9788

>

***Hélio M. T. Albuquerque**

Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

Obteve a sua licenciatura em Química em 2008, na Faculdade de Ciências

da Universidade do Porto e o mestrado na mesma instituição. Em 2017 obteve o seu doutoramento no Departamento de Química da Universidade de Aveiro. Atualmente é Investigador no LAQV/REQUIMTE, na Universidade de Aveiro. Desenvolve investigação nas áreas de Química Orgânica e Química Medicinal, desenvolvendo métodos de síntese inovadores para a obtenção de heterociclos bioativos, esteróides sintéticos para doenças relacionadas com a agregação de proteínas, assim como na descoberta de novos catalisadores para a ativação C-H e a C-glicosilação de pequenas moléculas bioativas.

helio.albuquerque@ua.pt

ORCID.org/0000-0001-5905-3316

>

Maria João Ramos

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

Licenciada em Química pela Universidade do Porto e doutorada pela Universidade de Glasgow, Reino Unido, e no então Instituto Suíço de Investigação Nuclear (SIN) em Villigen, Suíça. É atualmente Professora Catedrática da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. Recebeu diversos prémios internacionais, entre os quais um Doutoramento *Honoris Causa* pela Universidade de Estocolmo, Suécia. Desempenhou diversas atividades administrativas, tais como a Vice-Reitoria

para a Investigação e Desenvolvimento, U. Porto. A sua investigação centra-se na catálise enzimática computacional, dinâmica proteica, mutagenese computacional, docagem molecular e descoberta de fármacos, com vista a uma melhor compreensão das funções e aplicações das enzimas.

mjramos@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0002-7554-8324

>

Pedro Alexandrino Fernandes

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

Licenciado (1993) e Doutorado (2000) em Química pela Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, é neste momento Professor Associado com Agregação desta mesma instituição. Leciona unidades curriculares no campo da bioquímica computacional, modelação molecular, bioinformática molecular e descoberta de fármacos. A sua investigação foca-se na enzimologia, proteómica e descoberta de fármacos, usando meios computacionais clássicos e quânticos, aplicados à biodegradação de plásticos, estudo de venenos de serpente e seus antídotos, determinação de mecanismos de reação enzimática e evolução de enzimas, entre outros temas.

pafeman@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0003-2748-4722

Quitina e Quitosano: Substratos para Síntese Química de Peptidoglicano

>
Fausto Queda*
Sérgio R. Filipe
Maria Manuel Marques

Chitin and Chitosan: Reliable Sources for Peptidoglycan Chemical Synthesis. *Peptidoglycan (PGN) is a major component of bacteria cell walls. The composition of PGN, or enzymes involved in its synthesis, is often linked with the development of bacterial infections. The limited access to pure, chemically defined, amounts of specific PGN fragments hampers the research of processes where PGN has an important role. This work aimed to develop straightforward and sustainable synthetic routes to access PGN fragments that could be valuable for biological studies. Two approaches were developed that rely on the use of chitin or chitosan as starting materials. The first approach involved an acetolysis reaction of chitin to give a peracetylated disaccharide in a gram scale which, through protecting group orthogonal synthesis, gave an advanced PGN intermediate in five synthetic steps. This molecule possesses all the functional groups in the correct positions as the PGN fragments, considered a high-value synthetic intermediate. The second approach used chitosan as the starting material in a chemoenzymatic synthesis. It was possible to modify a high molecular weight chitosan polymer to produce a PGN surrogate through an orthogonal protecting group strategy. Using commercially available PGN hydrolases, we were able to hydrolyze this surrogate and identify the oligosaccharides that are present in the surrogate PGN sugar backbone.*

O peptidoglicano (PGN) é um constituinte importante da parede celular bacteriana que está relacionado, diretamente ou através das enzimas que o sintetizam, com a progressão de diferentes infecções bacterianas e com diferentes mecanismos de resistência a antibióticos. O acesso limitado a fragmentos de PGN de estrutura quimicamente definida e com elevado grau de pureza têm interferido com a investigação do papel crucial que o PGN exerce em diferentes processos biológicos. Numa primeira abordagem, por meio de uma reação de acetólise da quitina, foi possível obter o dissacárido peracetilado correspondente, que através de uma estratégia ortogonal de grupos protetores originou um intermediário avançado em apenas cinco passos de síntese. Esta molécula apresenta todos os grupos funcionais, com um posicionamento correto, tal como os fragmentos de PGN, e conseqüentemente, sendo um intermediário de alto valor sintético. Numa segunda estratégia, foi utilizado quitosano como material de partida numa síntese quimioenzimática. Através de uma estratégia ortogonal com diferentes grupos protetores foi possível modificar um polímero de alto peso molecular num mimético da componente de hidrato de carbono do PGN. Após hidrólise com enzimas que reconhecem e degradam o PGN, foi possível identificar vários oligossacáridos que constituem o PGN.

O peptidoglicano (PGN) é o maior constituinte da parede celular bacteriana. É composto por uma repetição do dissacárido constituído por *N*-acetilglucosamina (NAG) β -(1,4) ácido *N*-acetilmurâmico (NAM) (Figura 1). Nas unidades NAM é frequentemente encontrado um pentapéptido, que diretamente ou através de outras pontes de aminoácidos, é responsável pela interligação das cadeias de PGN e pela construção de uma rede glicopeptídica tridimensional que confere à bactéria uma

elevada resistência a diferentes condições encontradas no seu meio circundante.

Alterações no processo de síntese e/ou da composição do PGN estão por vezes associadas com a capacidade de certas estirpes bacterianas em expressar uma maior resistência ou tolerância a diferentes antibióticos ou bem como com o sucesso destes microrganismos em tolerar ou alterar interações bactéria/hospedeiro.

A determinação do papel do PGN no estudo das

do estabelecimento destas ligações glicosídicas, que são cruciais para a atividade biológica; ii) pelo uso de doadores de 2-acetamido-2-desoxiglicosilo que levam à formação de um intermediário com uma elevada estabilidade, a 1,2-*O,N*-oxazolidina, do que resulta que quando estas moléculas são usadas como aceitadores se comportem como nucleófilos fracos (Figura 3) [3].

Os químicos orgânicos, inspirados pela Natureza, têm desenvolvido estratégias para sintetizar fragmentos de PGN semelhantes aos que são usados pelas bactérias na síntese de PGN. A similaridade entre a síntese orgânica e a síntese por bactérias pode ser realizada em alguns passos-chave: 1) é necessária uma ativação anomérica para que mais tarde possam ser realizadas reações de glicosilação; 2) é essencial uma alquilação da posição *O*-3 em unidades NAG para que seja instalada a unidade peptídica e que transforma as unidades NAG em unidades NAM; 3) é importante o acoplamento de aminoácidos que serão

depois usados na ligação de diferentes cadeias de glicanos.

Este trabalho teve por base uma estratégia inovadora para a síntese de fragmentos de PGN. Para ultrapassar um dos maiores problemas, o estabelecimento da ligação glicosídica β -(1,4), utilizou-se como material de partida os biopolímeros de quitina e de quitosano, dado que já contém a ligação glicosídica β -(1,4) na sua estrutura. Para tal, duas vias sintéticas distintas foram pensadas, ambas partindo de biomassa contendo os biopolímeros quitina e quitosano (Figura 4).

Os resultados preliminares foram focados na modificação seletiva de quitobiose (um dissacárido constituído por duas unidades de glucosamina β -(1,4)) ou de derivados de glucosamina, através de oxidação seletiva ou substituição do grupo *N*-acetilo por outros grupos protetores. A seleção dos novos grupos protetores foi feita considerando que seriam capazes de facilitar a síntese das unidades NAG-NAM. Tendo em conta os resultados obtidos, foram

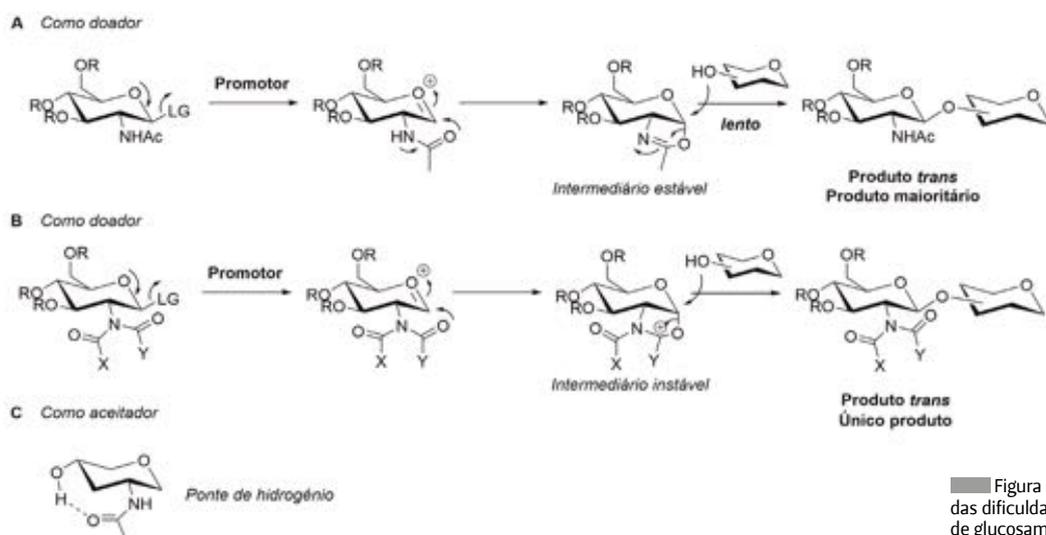
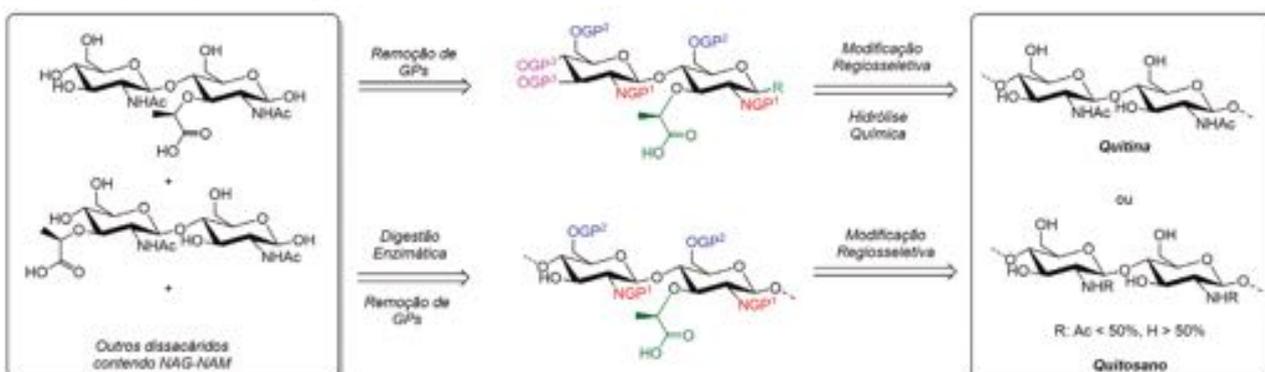


Figura 3 - Esquema representativo das dificuldades de utilização da unidade de glucosamina tanto como doador como aceitador numa reação de glicosilação.

Figura 4 - Esquema da estratégia pensada inicialmente para a síntese de fragmentos de PGN a partir dos biopolímeros quitina e quitosano. GPs: grupos protetores.



desenhadas duas estratégias sintéticas levando à preparação de um dissacárido, um intermediário avançado, contendo a unidade NAG-NAM, e também a obtenção de oligossacáridos que contêm a unidade NAG-NAM.

A primeira abordagem envolveu o uso de quitobiase peracetilada como material de partida, que foi obtida numa escala multi-grama através da acetólise da quitina. Várias experiências foram realizadas para proteger os diversos grupos funcionais presentes (Figura 5). Um precursor da unidade NAG-NAM foi sintetizado em seis passos. Este precursor é essencial para que a cadeia de hidrato de carbono possa ser alongada, criando assim oligossacáridos de maior peso molecular. A transacetilação da quitobiase, que permitiu a obtenção do derivado *N*-trifluoroacetilo (NTFA), revelou ser crucial, bem como com a combinação de diferentes grupos protetores nos diferentes grupos hidroxilo, permitindo uma inserção regioselectiva da unidade Lac em apenas uma das posições *O*-3. A proteção regioselectiva das posições *O*-3 e *O*-4 do residuo terminal revelou-se um desafio, porém ultrapassado com o uso do grupo *O*-protetor butano-2,3-diona. Este protocolo que foi desenvolvido tira partido do facto da ligação glicosídica β -(1,4) estar presente no material de partida, o que elimina uma das grandes dificuldades das sínteses tradicionais de fragmentos de PGN. Mais ainda, este protocolo permite uma síntese rápida, em apenas seis passos, usando um material de partida que pode ser facilmente isolado em vários gramas [4].

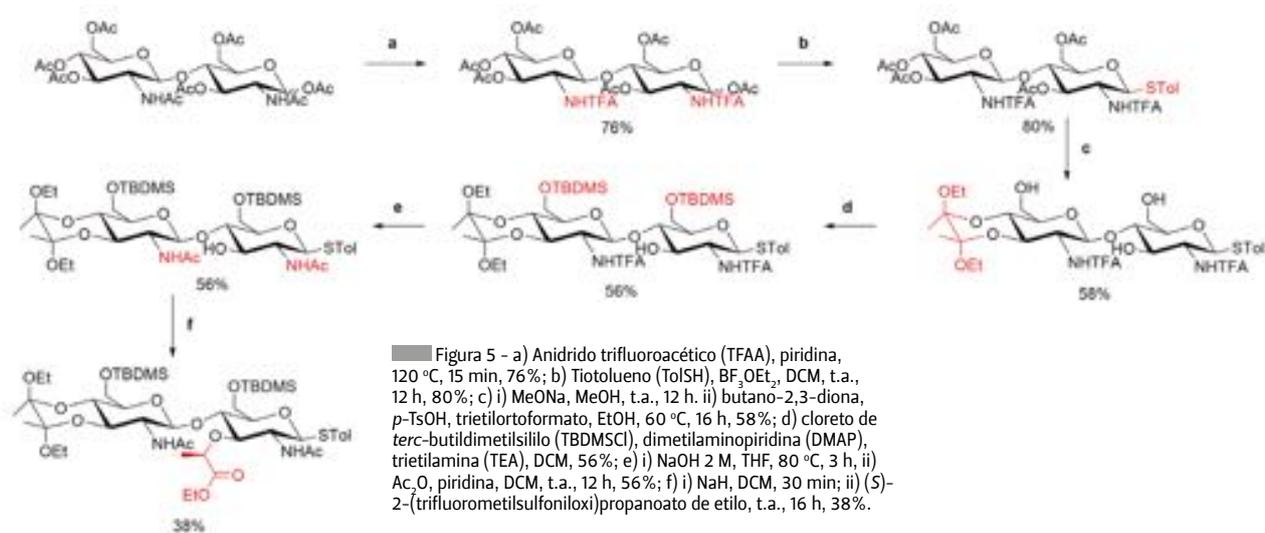
O quitosano foi também investigado como um molde confiável para uma abordagem quimioenzimática para obtenção de oligossacáridos contendo a unidade NAG-NAM (Figura 6), uma vez que na sua composição existem grupos funcionais com diferentes reatividades e, como tal, podem ser aplicadas diferentes estratégias sintéticas [5].

Os miméticos da parede celular bacteriana foram obtidos a partir do quitosano, numa abordagem *top-down* (de cima para baixo) usando, para isso, uma estratégia

quimioenzimática. Assim, o quitosano foi quimicamente modificado através da proteção no átomo de nitrogénio com o grupo ftaloílo e uma proteção das posições *O*-6 recorrendo a uma pinça molecular, que foi introduzida através da esterificação de duas posições *O*-6 em unidades alternadas de glucosamina, levando à criação de diferentes acessibilidades às posições *O*-3. Dois ácidos dicarboxílicos foram utilizados para esta abordagem, com diferentes comprimentos de cadeia e flexibilidade para a produção de oligossacáridos contendo a unidade NAG-NAM. Em oito passos sintéticos foi possível obter um polímero modificado contendo todos os grupos funcionais encontrados no PGN natural. A conversão das unidades NAG, inicialmente presentes no quitosano, em unidades NAM foi avaliada recorrendo à hidrólise química do polímero, com HCl 3 M, e subsequente análise por cromatografia de troca aniónica. A análise do rácio NAM:NAG permitiu verificar que uma das amostras produzidas continha um rácio semelhante (NAM:NAG 1,2:1) ao presente na amostra natural de PGN de *S. aureus*.

A intercalação alternada das unidades NAG-NAM foi avaliada recorrendo a hidrólise enzimática. Desta forma, recorreu-se a enzimas hidrolíticas capazes de reconhecer e digerir PGN, a lisozima e a mutanolisina. Assumiui-se que só seriam hidrolisadas amostras cujo conteúdo NAG-NAM fosse alternado o suficiente para ser reconhecido pela enzima. O resultado da hidrólise enzimática foi avaliado por HPLC e LC-MS. Após esta análise foi possível concluir que 33% do polímero modificado havia sido digerido por estas enzimas, tendo sido identificados, como produtos maioritários, o dissacárido NAG-NAM, bem como o trissacárido NAG-NAG-NAM. Ao mesmo tempo, o polímero modificado mostrou ser capaz de co-precipitar com proteínas PGRPs (do inglês *Peptidoglycan Recognition Proteins*), que são capazes de reconhecer peptidoglicano [6].

Os compostos produzidos são biologicamente rele-



vantes e poderão permitir novos estudos no campo da glicobiologia. Todo o trabalho desenvolvido, representado na Figura 7, os compostos preparados, os precursores alcançados bem como a metodologia de caracterização

abre o acesso a estruturas complexas e possibilita novos estudos de reconhecimento molecular que norteiam as interações chave entre bactéria/hospedeiro e que são cruciais para o entendimento das infecções bacterianas.

Figura 6 - Esquema resumo da estratégia de modificação regioselectiva do quitosano para obtenção de miméticos do PGN. a) Anidrido ftálico, dimetilformamida (DMF) 5% H₂O, 120 °C, 16 h; b) C1 (m = 1) ou C2 (m = 2), carbonil-diimidazole (CDI), DMF, t.a. 24 h; c) i) TBDMSCl, imidazole, DMF, N₂, t.a., 72 h; ii) (S)-2-CPA, NaH, DMF, t.a., 48 h; iii) NH₂NH₂, H₂O, refluxo, 24 h; iv) Ac₂O, piridina, t.a., 16 h; v) fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF), piridina, t.a., 16 h.

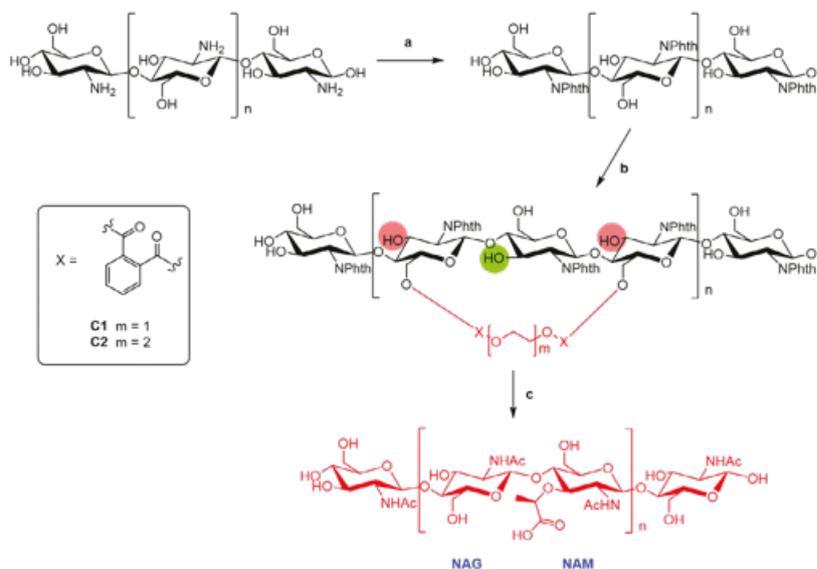
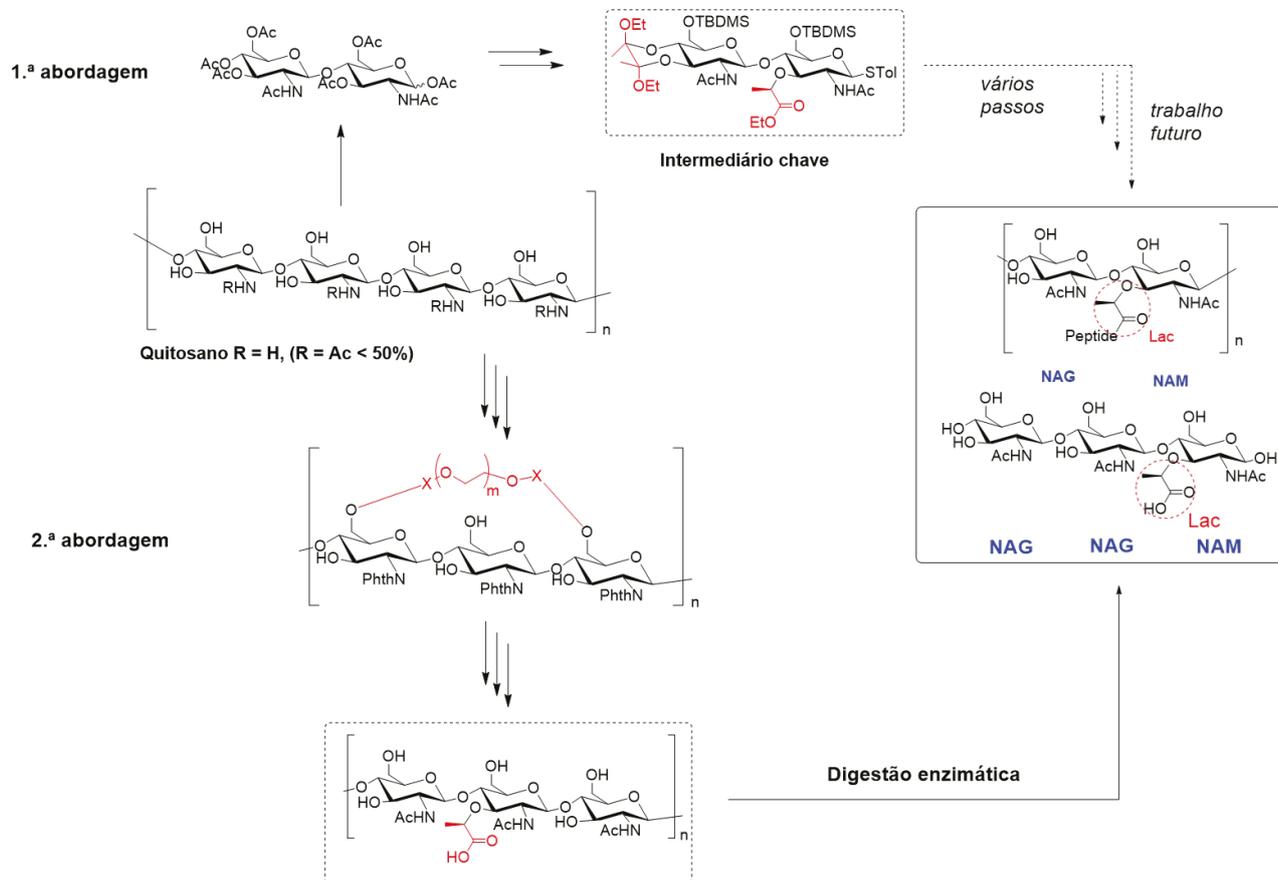


Figura 7 - Esquema resumo das estratégias sintéticas seguidas ao longo do trabalho.



Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pelas operações LISBOA-05-3559-FSE-000007 e CENTRO-04-3559-FSE-000094, cofinanciado pelos programas Lisboa 2020, Centro 2020, Portugal 2020, União Europeia, através do Fundo Social Europeu, bem como pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) e Agência Nacional de Inovação (ANI).

Referências

- [1] S. R. Filipe, A. Tomasz, P. Ligoxygakis, *EMBO Reports* **2005**, *6*, 327-333. DOI: 10.1038/sj.embor.7400371.
- [2] a) F. Queda, G. Covas, S. R. Filipe, M. M. B. Marques, *Pharmaceuticals (Basel)* **2020**, *13*, 392. DOI: 10.3390/ph13110392. b) S. Inamura, K. Fukase, S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7613-7616. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)01619-7. c) Y. Zhang, E. J. Fechter, T. S. A. Wang, D. Barrett, S. Walker, D. E. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3080-3081. DOI: 10.1021/ja069060g. d) S. O. Meroueh, K. Z. Bencze, D. Heseck, M. Lee, J. F. Fisher, T. L. Stemmler, S. Mobashery, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 4404-4409. DOI: 10.1073/pnas.0510182103.
- [3] R. Enugala, L. C. R. Carvalho, M. J. D. Pires, M. M. B. Marques, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2482-2501. DOI: 10.1002/asia.201200338.
- [4] L. C. R. Carvalho, F. Queda, C. V. Almeida, S. R. Filipe, M. M. B. Marques, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 2544-2551. DOI: 10.1002/ajoc.201800592.
- [5] L. C. R. Carvalho, F. Queda, C. V. A. Santos, M. M. B. Marques, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 3468-3481. DOI: 10.1002/asia.201601041.
- [6] F. Queda, G. Covas, T. Silva, C. A. Santos, M. R. Bronze, F. J. Canada, M. C. Corvo, S. R. Filipe, M. M. B. Marques, *Carbohydr. Polym.* **2019**, *224*, 115133. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115133.

>

*Fausto Queda

CoLab AlmaScience.

Fausto Queda é Investigador Sénior no CoLab AlmaScience no campo da química/bioquímica. Em 2012 obteve o grau de Licenciado em Bioquímica pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa. Em 2015 obteve o grau de Mestre em Química Bioorgânica pela mesma instituição. Em 2019 concluiu o doutoramento em Química Sustentável, cuja tese teve como título "Quitina e quitosano: substratos para síntese química de peptidoglicano". A sua tese de doutoramento foi distinguida como "A melhor tese de doutoramento em química orgânica - 2022" pela Sociedade Portuguesa da Química. Depois do seu doutoramento foi investigador na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, onde trabalhou com o Prof. Carlos Afonso em novos métodos para dissolução de biopolímeros e sua utilização em reações sob condições de fluxo. Os seus interesses de investigação estão sempre na interface entre a química

sustentável, a química orgânica e a química dos materiais.

fausto.queda@almascience.pt

ORCID.org/0000-0002-6276-8504

>

Maria Manuel Marques

NOVA School of Science and Technology. Maria Manuel Marques é professora auxiliar com agregação no Departamento de Química da NOVA School of Science and Technology tendo obtido o grau de Doutor em química orgânica, em 2001, na Universidade Nova de Lisboa. Em 2001 iniciou o seu pós-doutoramento no grupo do Prof. Johan Mulzer no Institute of Organic Chemistry na Universidade de Viena. Em 2003, regressou à Faculdade de Ciências e Tecnologia como investigadora do REQUIMTE. No período 2004-2018 foi professora auxiliar convidada do departamento de química (FCT-NOVA) e esteve envolvida com o ensino de química orgânica em diferentes ciclos de estudos. Em 2016 obteve a Agregação em Química. Desde 2018 que é professora auxiliar no

Departamento de Química. Maria Manuel Marques orientou diversos estudantes de mestrado e doutoramento, bem como investigadores de pós-doutoramento. Os seus interesses de investigação estão focados no desenvolvimento de novas vias sintéticas e sustentáveis envolvendo reações catalisadas por metais, em particular para a síntese de compostos heterocíclicos bioativos, e desenvolvimento de novas estratégias sintéticas para preparação de glicopéptidos para o entendimento de sistemas biológicos. msbm@fct.unl.pt

ORCID.org/0000-0002-6712-752X

>

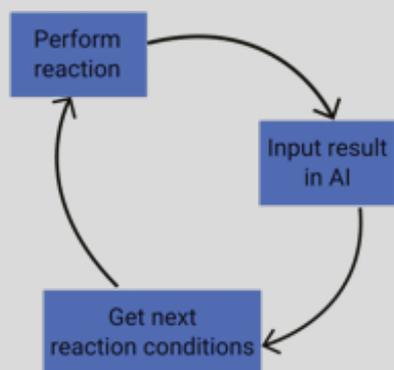
Sérgio R. Filipe

NOVA School of Science and Technology. Sérgio Raposo Filipe é professor auxiliar no Departamento de Ciências da Vida da NOVA School of Science and Technology desde 2015. Em 2001, obteve o grau de doutor em Biologia pelo Instituto de Tecnologia Química e Biológica da Universidade Nova de Lisboa, sob orientação do Prof. Alexander Tomasz e

da Prof.^a Hermínia de Lencastre, tendo nesse ano iniciado o seu pós-doutoramento no grupo do Prof. David Sherratt no Departamento de Bioquímica da Universidade de Oxford. Em 2004, regressou ao Instituto de Tecnologia Química e Biológica, como Group Leader no Laboratório Associado de Oeiras, onde se manteve até 2015. Nesse ano, passou a integrar a unidade de investigação UCIBIO e o Departamento de Ciências da Vida da NOVA School of Science and Technology onde é responsável pelas unidades curriculares de biologia molecular, e outras com ela relacionadas, em diferentes ciclos de estudos. A sua investigação tem-se centrado no estudo dos mecanismos usados pelos organismos bacterianos para a síntese da sua parede celular e nas estratégias usadas por estes microrganismos para a prevenção do reconhecimento da sua parede por receptores de um sistema imunitário. sfilipe@fct.unl.pt

ORCID.org/0000-0002-4485-832X

Inteligência Artificial para a Química



Os algoritmos de *machine learning* requerem sempre um treino prévio. @chemintelligence

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

ChemIntelligence

A Inteligência Artificial (IA) é cada vez mais uma ferramenta dos químicos. Originalmente, a IA aplicada à química teve como base a necessidade de acelerar a descoberta de novos fármacos, reduzindo de forma significativa o tempo investido na síntese, bem como os custos associados. No entanto, as aplicações da IA na química não se limitam apenas à descoberta de fármacos. As ferramentas baseadas em *machine learning* são também capazes de ajudar os cientistas a projetar novas moléculas e a sintetizá-las, aumentando de forma impressionante a sua produtividade. Exemplos de IA na química incluem: a previsão de propriedades, o desenho de moléculas e a retrosíntese (M. Segler, M. Preuss, M. Waller, *Nature* **2018**, 555, 604-610. DOI: 10.1038/nature25978), bem como a previsão da reatividade e das condições reacionais. A IA veio para ficar e os químicos devem tirar o máximo partido do seu potencial, sem hesitar!

Veja mais em chemintelligence.com/ai-for-chemistry

DRUGBANK Online

O *DrugBank* é uma base de dados *online*, de acesso gratuito, que contém informações sobre fármacos e alvos de fármacos. Este projeto nasceu em 2006, no laboratório do Doutor David Wishart na Universidade de Alberta (Canadá), e em 2011 tornou-se parte do *The Metabolomics Innovation Center*. Usando ferramentas de bioinformática e quimioinformática, foram combinados dados detalhados de fármacos, com informações abrangentes sobre o alvo (sequência, estrutura e via metabólica). O *DrugBank* é amplamente utilizado pela indústria farmacêutica, químicos medicinais, farmacêuticos, médicos, estudantes e público em geral. O uso e redistribuição do conteúdo ou dos dados do *DrugBank*, no todo ou em parte, para qualquer finalidade requer uma licença, no entanto os utilizadores académicos podem solicitar uma licença gratuita. Outra ferramenta interessante disponibilizada é o *Drug Interaction Checker*, que possibilita a consulta das interações entre diferentes fármacos ou as interações entre fármacos e alimentos.

DRUG INTERACTIONS FOOD INTERACTIONS

ADD DRUG TO CHECK FOR INTERACTIONS

Tylenol

Doxycycline Isotretinoin Calcium carbonate

Check Interactions CLEAR LOAD EXAMPLE

Warning: If no interactions are found between two drugs, it does not necessarily mean that no interactions exist. Always consult with a healthcare professional.

SEVERITY	DESCRIPTION
MAJOR	The risk or severity of pseudo-tumor cerebri can be increased when isotretinoin is combined with Doxycycline.
EXTENDED DESCRIPTION	Tetracycline antibiotics are associated with a risk of increased intracranial pressure (i.e. pseudo-tumor cerebri) when used at intrathecal therapy. Tetracycline itself appears to carry the greatest risk, although minocycline and doxycycline fail.
REFERENCES	1. Digne KH. Not so benign intracranial hypertension. <i>BMJ</i> . 2003 Mar 22;326(7192):613-4. doi: 10.1136/bmj.326.7192.613. [PubMed]
SEVERITY	DESCRIPTION
MODERATE	Calcium carbonate can cause a decrease in the absorption of Doxycycline resulting in a reduced serum concentration and potentially a decrease in efficacy.
EXTENDED DESCRIPTION	The absorption of tetracyclines from the gastrointestinal tract is impaired by the concomitant administration of divalent and trivalent cations such as iron, calcium, aluminum, magnesium, bismuth and zinc salts. The capacity for cation-antidrug interaction is reduced.
REFERENCES	1. Albert KS, Welch RD, DeGente KA, DiGeroni AB. Decreased tetracycline bioavailability caused by a bismuth subsalicylate antidiarrheal mixture. <i>J Pharm Sci</i> . 1979 May;68(5):588-9. [PubMed]

Consulta de interações entre fármacos. @drugbank

Veja mais em go.drugbank.com

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt



Os Ovos, a Páscoa e a Química

A Páscoa e os ovos estão intimamente ligados. A tradição dos ovos da Páscoa é muito antiga. Já antes da Páscoa Cristã e da Semana Santa, no equinócio da primavera, trocavam-se ovos, como símbolo de abundância, fertilidade e renascimento, para celebrar a chegada da primavera.

Com o cristianismo, o ovo passou a transportar consigo o simbolismo da ressurreição de Cristo. Na Páscoa, oferecem-se ovos de chocolate, pintam-se ovos de galinha para festejar e prepara-se o tradicional foliar. Os foliares podem ser doces ou salgados, ou misturar os sabores doce e salgado, como é feito, por exemplo, na região das Beiras, em que o foliar é temperado com canela e erva-doce, e enfeitado com ovos cozidos, assados junto com a massa, com casca e tudo!

Os ovos já foram classificados como superalimento, têm um alto valor nutricional e o seu consumo tem diversos benefícios para a saúde. A sua constituição é muito simples, tendo apenas três partes: a casca, a clara e a gema. Já a sua composição química é um pouco mais complexa.

A casca é uma membrana semipermeável formada essencialmente por carbonato de cálcio e recoberta por uma membrana interna e outra externa de queratina. A cor da casca dos ovos é devida a pigmentos depositados na casca durante a formação do ovo. A protoporfirina IX, precursor da hemoglobina, é responsável pela cor castanha de alguns ovos. Outros pigmentos, como a oocianina, procedente da biliar, podem ser responsáveis pela coloração verde ou azul da casca do ovo.

A clara é maioritariamente constituída por água (90%), sendo os restantes 10% proteína, principalmente ovoalbumina e, em menor percentagem, a canalbumina e a ovomucina. A gema contém proteína, gordura e praticamente todas as vitaminas, exceto a vitamina C. A característica cor amarela da gema é devida a carotenoides, da família do beta-caroteno, responsável pela cor laranja das cenouras, tal como a luteína e a zeaxantina.

A gema de um ovo de 53 g contém em média, para além da proteína, 215 mg de colesterol, 84 µg de vitamina A e 80,6 mg de fósforo. A clara não tem colesterol,

nem vitamina A e apenas contém 4 mg de fósforo.

Faz parte das tradições da Páscoa pintar os ovos de diferentes cores. Em vários países, como a Rússia ou a Grécia, pintam-se de vermelho e na Alemanha de verde, mas pode haver ovos de Páscoa das mais diversas cores e pintados com diferentes motivos.

Para pintar um ovo basta submergi-lo, depois de cozido, numa mistura do corante, água e vinagre. Utilizando a água de cozer beterraba e couve-roxa [1], o mais concentrada possível, podem tingir-se ovos de vermelho e de azul devido, respetivamente, à betaína e às antocianinas. Utilizando a água de ferver casca de cebola amarela e/ou açafraão podem obter-se ovos amarelos. Neste caso, o corante responsável pela cor é maioritariamente a curcumina.

Quando cozinhamos os ovos, como os do foliar da Páscoa, as proteínas que no ovo cru estão no seu estado natural (*fold*) sofrem um processo de desnaturação e desenrolam-se (*unfold*), criando uma rede tridimensional que retém as moléculas de água e promove a solidificação do ovo. A clara do ovo, inicialmente praticamente incolor, torna-se opaca, com cor branca, devido à rede de proteínas que reflete a luz.

Que a Páscoa venha com química, com ovos e com a sua simbólica abundância!

Saiba mais em:

[1] Os legumes podem ser utilizados, por exemplo para fazer *pickles* ou sopa. A história do ovo da Páscoa, Expresso, 2016, expresso.pt/sociedade/2016-03-27-A-historia-do-ovo-da-Pascoa (acedido em 23/02/2023).

O Ovo, Associação Portuguesa de Nutricionistas, apn.org.pt/documentos/ebooks/Ovo.pdf (acedido em 23/02/2023).

The chemistry of eggs&egg shells, compoundchem.com/2016/03/26/eggs (acedido em 23/02/2023).

Dyeing Easter Eggs, cen.acs.org/articles/95/i15/Periodic-graphics-Dyeing-Easter-eggs.html (acedido em 23/02/2023).

Anatomy of an egg, exploratorium.edu/cooking/eggs/eggcomposition.html (acedido em 23/02/2023).

Food of dream, pt.food-of-dream.com/publication/62888 (acedido em 23/02/2023).

>

Marta Pineiro

mpineiro@qui.uc.pt

A Força da Química numa Pitada de Sal!

> Marta C. Corvo

Introdução

Nos locais mais frios é frequente espalhar sal nas estradas para evitar a formação de gelo. Inspirados pelo frio que se faz sentir no inverno, nesta atividade iremos demonstrar o ponto de congelamento da água, bem como a força da química.



Material

- Quatro copos;
- Água fria;
- Cubos de gelo;
- Sal;
- Quatro pedaços de cordel ou fio (4 x 20 centímetros);
- Marcador;
- Relógio ou temporizador;
- Termómetro (opcional).

Procedimento

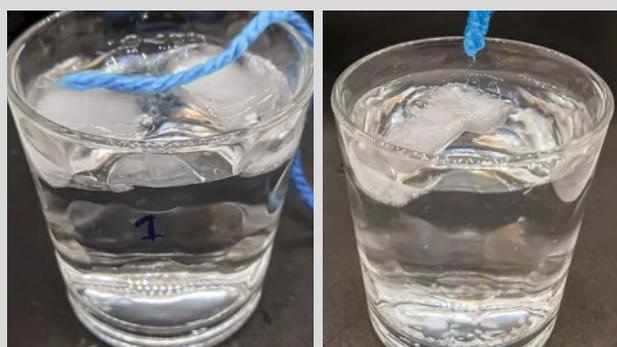
1.

Encher os quatro copos com água fria. Com o auxílio do marcador, identificar os copos com **1; 2; 3; 4** e colocar dois cubos de gelo em cada um dos copos.



2.

No copo **1** encontrar um cubo de gelo com uma superfície ao nível da água e colocar sobre ele uma extremidade de um pedaço de fio. Deixar a outra extremidade do fio fora do copo. Levantar o fio e observar.



3.

Repetir o procedimento no copo **2**, mas agora deitar um pouco de sal sobre o cordel e o cubo de gelo. Levantar o fio do copo **2** e observar.

4.

Nos copos **3** e **4** colocar uma extremidade de um pedaço de fio sobre um cubo de gelo com uma superfície ao nível da água e deixar a outra extremidade do cordel pendurada para fora do copo.

5.

Deitar um pouco de sal sobre o cordel e cubo de gelo no copo **3** e esperar dois a três minutos. Após o tempo indicado, levantar o fio de cada um dos copos e observar. Se, após o tempo recomendado, nenhum cubo for içado, tentar novamente, esperando um pouco mais de tempo.



Explicação

A *força da química* só foi possível nas circunstâncias certas! Quando içámos o fio, nem sempre os cubos de gelo foram erguidos. Para que tal se verificasse, foi necessário colocar sal sobre o gelo e esperar alguns instantes. Quando adicionámos o sal, o gelo à volta do cordel começou a fundir, ou seja, a derreter. Isto acontece porque o sal começa a dissolver-se na fina camada de água acima do gelo. Quando o sal se dissolve na água é absorvido calor. Por esta razão, a água arrefeceu voltando a congelar após esperarmos algum tempo. Ao congelar a água junto ao bloco de gelo, congelamos também o fio nesta zona, que fica “colado”. Sem o sal, a água e o gelo permanecem à mesma temperatura e o fio não congela no gelo. Em todos os casos, o cubo de gelo acabará por derreter gradualmente à medida que for absorvendo o calor do ar à sua volta. Na realidade, o que estamos a fazer é baixar o ponto de congelamento da água por adição de outra substância. A água pura congela a 0 °C, no entanto, a água com sal congela a temperaturas inferiores. É por esta razão que se coloca sal nas estradas, para evitar que congelem facilmente. Nesta atividade, a quantidade de sal utilizada provocou somente uma pequena descida de temperatura, mas foi suficiente para congelar o fio e provar a força da química.

Bibliografia

[1] Adaptado de *Science Buddies: Use Chemistry to Lift Ice Cubes*, sciencebuddies.org/stem-activities/lift-ice-cubes#instructions (consultado em 20/01/2023).

>

Marta C. Corvo

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

Marta Corvo é investigadora no i3N-CENIMAT, Dep. Ciência dos Materiais da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, dedicada à ressonância magnética nuclear. Além da divulgação de ciência, interessa-se pelo desenvolvimento de novos materiais para captura de CO₂, armazenamento de energia e preservação de obras de arte.
marta.corvo@fct.unl.pt
ORCID.org/0000-0003-0890-6133

XXVIII Encontro Nacional da Sociedade Portuguesa de Química

O XXVIII Encontro Nacional da Sociedade Portuguesa de Química terá lugar no centro de congressos de Aveiro, de 24 a 26 de julho de 2023. O tema do congresso será “Química Sem Fronteiras Com Diversidade”. Enquanto Ciência Central, a química é uma área disciplinar que promove o diálogo de conhecimento entre a matemática, a física, a biologia, a medicina, as ciências da terra e do ambiente, e as artes. Ao fazê-lo, esbate ou anula as fronteiras disciplinares supostamente estabelecidas e fomenta a construção de um conhecimento holístico.

Em química, o saber constrói-se na diversidade da teoria e da praxis; na diversidade de género, organização social, idade, cultura, religião e de lugares; na diversidade de atores, cientistas, industriais, pessoal médico, agentes culturais, governantes e de cidadãos. Em química, o saber constrói-se em liberdade.

O Encontro contará, como vem sendo costume, com a entrega do Prémio Ferreira da Silva e Medalha Vicente de Seabra, mas também do recentemente



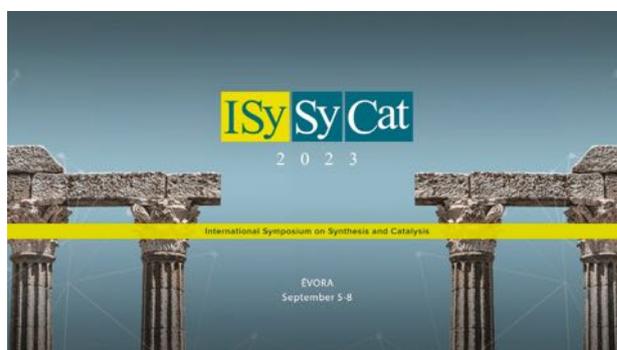
criado Prémio Fraústo da Silva. Este ano celebra-se o centenário da morte do fundador da SPQ, o químico Ferreira da Silva, e o nonagésimo aniversário do nascimento do químico Fraústo da Silva, pelo que duas sessões serão dedicadas a estes dois enormes vultos da Química Portuguesa.

Mais informações disponíveis em:
xxviiienspq.events.chemistry.pt

International Symposium on Synthesis and Catalysis 2023 (ISySyCat2023)

É com grande prazer que a Comissão Organizadora gostaria de convidar todos os interessados a participar na 5.ª edição do *International Symposium on Synthesis and Catalysis* (ISySyCat2023), que irá decorrer na Universidade de Évora entre 5 e 8 de setembro de 2023. A conferência terá lugar no Colégio do Espírito Santo, edifício que remonta ao século XVI.

A conferência concentrar-se-á em tópicos-chave como a síntese orgânica, organometálica e polimérica, e catálise, relevantes para os químicos académicos e industriais. Estes refletem os temas que serão discutidos nas palestras Plenárias. O prazo para submissão de resumos é 20 de maio de 2023.



Mais informações disponíveis em:
isyscat2023.events.chemistry.pt

Agenda

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

> abril de 2023

04 - 05 de abril de 2023, *virtual*

15.º Encontro Nacional de Química Física
xvenqf.events.chemistry.pt

19 - 20 de abril de 2023, Colónia, Alemanha
Conference on CO₂-Based Fuels and Chemicals 2023
co2-chemistry.eu

24 - 26 de abril de 2023, Stellenbosch, África do Sul
34th International Symposium on Polymer Analysis
and Characterization (ISPAC 2023)
ispac-conferences.org

maio de 2023

07 - 11 de maio de 2023, Brunnen, Suíça
56th Bürgenstock Conference
bc23.scg.ch

07 - 11 de maio de 2023, Grindelwald, Suíça
7th International Congress on Operando Spectroscopy
indico.psi.ch/event/8358

11 - 12 de maio de 2023, Aveiro, Portugal
1st Iberian Symposium on Functional Organic Polymers
(ISFOP2023)
isfop2023.events.chemistry.pt

11 - 13 de maio de 2023, Bruxelas, Bélgica
International Summit on Biopolymers and Polymer
Science
spectrumconferences.com/2023/isbps

14 - 18 de maio de 2023, Bertinoro, Itália
European Polymer Conference on Dynamic Polymer
Networks (EUPOC 2023)
aim.it/eupoc2023

16 - 17 de maio de 2023, Londres, Reino Unido
Future of Surfactants Summit
wplgroup.com/aci/event/surfactants-summit

17 - 19 de maio de 2023, Vila Real, Portugal
8th Portuguese Young Chemists Meeting
8pychem.events.chemistry.pt

17 - 19 de maio de 2023, Creta, Grécia
1st Mediterranean Conference on Porous Materials
(MEDPore 23)
medpore.eventsadmin.com

22 - 23 de maio de 2023, Bratislava, Eslováquia
REACH Conference 2023
ekotoxtraining.com/events/reach-conference-2023

22 - 24 de maio de 2023, Dresden, Alemanha
7th Green and Sustainable Chemistry Conference
elsevier.com/events/conferences/green-and-sustai-
nable-chemistry-conference

23 - 27 de maio de 2023, Vilnius, Lituânia
13th International Conference on the History of
Chemistry (13ICHC)
ichc2023vilnius.chgf.vu.lt

28 de maio - 02 de junho de 2023, Daegu, Coreia do Sul
18th IWA Leading Edge Conference on Water
and Wastewater Technologies
iwa-let.org/programme-2023

junho de 2023

05 - 08 de junho de 2023, Bolonha, Itália
European Biomass Conference and Exhibition (EUBCE
2023)
eubce.com

11 - 14 de junho de 2023, Ioannina, Grécia
16th International Symposium on Applied Bioinorganic
Chemistry (16-ISABC)
isabc2023.com

14 - 16 de junho de 2023, Belgrado, Sérvia
XXII EuroFoodChem Congress
xxiieurofoodchem.com

18 - 22 de junho de 2023, Dusseldorf, Alemanha
51st International Symposium on High Performance
Liquid Phase Separations and Related Techniques
hplc2023-duesseldorf.com

20 - 22 de junho de 2023, Zurique, Suíça
26th ETH Nanoparticles (#ethnpc23)
npc23.scg.ch

20 - 24 de junho de 2023, Hong Kong
EcoMat Conference 2023
polyu.edu.hk/abct/ecomatconference

22 - 23 de junho de 2023, Califórnia, EUA
Empowering Women in Organic Chemistry (EWOC 2023)
ewochem.org/ewoc-2023

25 - 28 de junho de 2023, Veneza, Itália
5th International Conference on Nanotechnology-Based
Innovative Applications for the Environment (NINE2023)
aidic.it/nine2023

25 - 29 de junho de 2023, Saragoça, Espanha
39th Biennial Meeting of the Spanish Royal Society
of Chemistry
bqz2023.com

25 - 29 de junho de 2023, La Rochelle, França
16th International Symposium on Biocatalysis and
Biotransformations (Biotrans 2023)
biotrans2023.com

26 - 28 de junho de 2023, Nantes, França
SCF2023
scf2023.fr

26 - 30 de junho de 2023, Singapura
11th International Conference on Materials
for Advanced Technologies
icmat2023.mrs.org.sg

julho de 2023

02 - 06 de julho de 2023, Portoroze, Eslovénia
9th Conference of the Federation of the European
Zeolite Associations (FEZA 2023)
feza2023.org

02 - 07 de julho de 2023, Wrocław, Polónia
International Conference on Cryocrystals and Quantum
Crystals
cc_conference.intibs.pl

05 - 07 de julho de 2023, Lille, França
57th International Conference on Medicinal Chemistry
(RICT 2023)
rict2023.org

09 - 12 de julho de 2023, Praga, República Checa
18th European Conference on Solid State Chemistry
(ECSSC 2023)
ecssc18.com

09 - 13 de julho de 2023, Gent, Bélgica
22nd European Symposium on Organic Chemistry
esoc2023.org

09 - 13 de julho de 2023, Louvain-la-Neuve, Bélgica
13th International Symposium on "Scientific Bases for
the Preparation of Heterogeneous Catalysts" (PREPA13)
prepa13.org

09 - 14 de julho de 2023, Belgrado, Sérvia
38th International Conference on Solution Chemistry
(38ICSC)
icsc2023.pmf.uns.ac.rs

16 - 21 de julho de 2023, Cancun, México
Word Conference on Carbon 2023
carbon2023.org

16 - 25 de julho de 2023, Zurique, Suíça
International Chemistry Olympiad 2023 (IChO 2023)
icho2023.ch

23 - 28 de julho de 2023, Londres, Reino Unido
International Meeting on Wetting and Carbon
Neutralization (IMWCN 2023)
meetwetting.org

24 - 26 de julho de 2023, Aveiro, Portugal
XXVIII Encontro Nacional da SPQ
xxviiienspq.events.chemistry.pt

24 - 28 de julho de 2023, Vancouver, Canadá
21st International Symposium on Organometallic
Chemistry Directed Toward Organic Synthesis (OMCOS 21)
omcos21.ca

agosto de 2023

13 - 17 de agosto de 2023, São Francisco, EUA
ACS Fall 2023 National Meeting & Exposition
acs.org/meetings/acs-meetings/fall-2023.html

20 - 24 de agosto de 2023, Innsbruck, Áustria
21st International Conference on Near Infrared
Spectroscopy (NIR 2023)
nir2023.at

20 - 25 de agosto de 2023, Haia, Países Baixos
49th IUPAC World Chemistry Congress e 11th CHAINS
iupac2023.org

21 - 23 de agosto de 2023, Roma, Itália
World Conference on Food Science & Technology
foodweek.thepeopleevents.com

24 - 25 de agosto de 2023, Berna, Suíça
SCS Fall Meeting 2023
scg.ch/component/eventbooking/fm23

27 - 31 de agosto de 2023, Salónica, Grécia
EuChemS CompChem 2023
euchems-compchem.eu

27 de agosto - 01 de setembro, Praga, República Checa
15th European Congress on Catalysis (EuropaCat)
europacat2023.cz

setembro de 2023

03 - 06 de setembro de 2023, Leipzig, Alemanha
GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2023 (WiFo 2023)
chemistryviews.org/details/event/11316941/GDCh-Wis-
senschaftsforum_Chemie_2023_WiFo_2023.html

03 - 07 de setembro de 2023, Zagreb, Croácia
9th EFMC International Symposium on Advances in
Synthetic and Medicinal Chemistry (EFMC-ASMC 2023)
efmc-asmc.org

04 - 07 de setembro de 2023, Bratislava, Eslováquia
15th Polymer Meeting
pm15.sav.sk

04 - 08 de setembro de 2023, Alcalá de Henares, Espanha
25th Conference on Organometallic Chemistry (EuCOMC
XXV)
congresosalcala.fgua.es/eucomc2023

05 - 08 de setembro de 2023, Évora, Portugal
International Symposium on Synthesis and Catalysis
2023 (ISySyCat2023)
isysycat2023.events.chemistry.pt

08 - 09 de setembro de 2023, *virtual*
II Encontro Nacional da História da Química
iienhq.events.chemistry.pt

12 - 15 de setembro de 2023, Bragança, Portugal
International Chemical and Biological Engineering
Conference - ChemPor 2023
chempor2023.events.chemistry.pt

17 - 21 de setembro de 2023, Berlim, Alemanha
ECCE/ECAB 2023 - 14th European Congress of
Chemical Engineering e 7th European Congress
of Applied Biotechnology
chemistryviews.org/details/event/11319574/
ECCEECAB_2023_-_14th_European_Congress_of_
Chemical_Engineering_and_7th_European_.html

20 - 22 de setembro de 2023, Vila Real, Portugal
I International Meeting Molecules4Life
molecules4life-2023.events.chemistry.pt

WILEY-VCH

Chemistry Europe

Take Advantage and Publish Open Access

By publishing your paper open access, you'll be making it immediately freely available to anyone everywhere in the world.

Submit your paper today. www.chemistry-europe.org

The advertisement features a background image of green plant cells with a white arrow pointing upwards and to the right.

Boletim da Sociedade
Portuguesa de Química

Química

www.spq.pt

janeiro-março
Vol. 47 | N.º 168 | 2023



SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE QUÍMICA