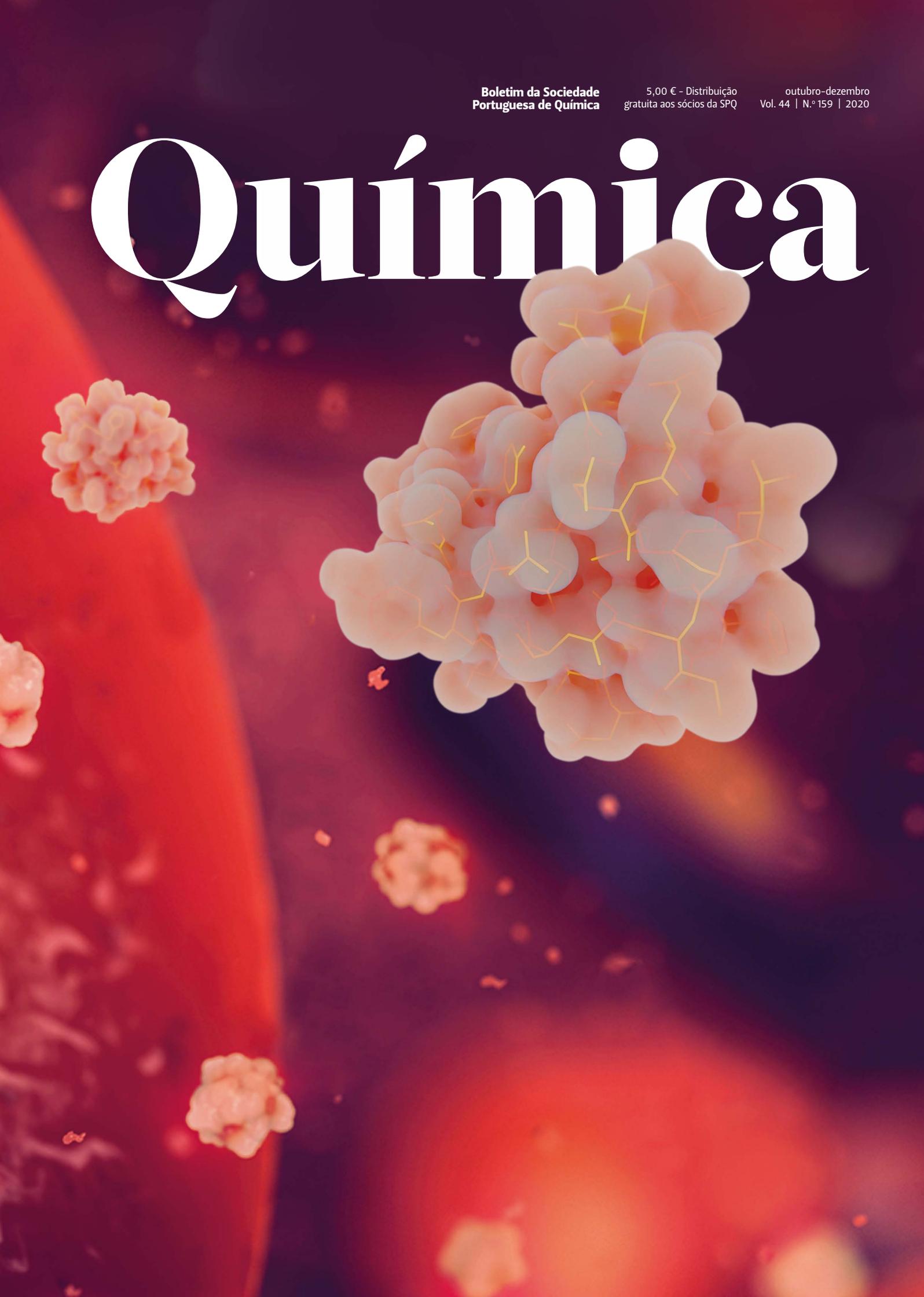


Boletim da Sociedade
Portuguesa de Química

5,00 € - Distribuição
gratuita aos sócios da SPQ

outubro-dezembro
Vol. 44 | N.º 159 | 2020

Química





Editorial | 230

Vice-Presidente | 231

In Memoriam | 232

Notícias

234

Livros | 239

Interação Química

241

Anthony J. Burke

Atualidades Científicas | 245

On Going

251

BioMIPs - Desenvolvimento de Anticorpos Plásticos para Reconhecimento de Biomoléculas Utilizando uma Estratégia Verde | **251**

Abordagem Computacional sobre Sistemas Baseados em DNA: Da Adsorção em Membranas ao Desenvolvimento de Veículos para Transporte e Entrega de Fármacos | **252**

Artigos

253

Sensores Óticos de Base Porfirínica para Aplicações Ambientais e Biomédicas | **253**

Reações Multicomponente - Uma Ferramenta Valiosa na Descoberta e Produção de Fármacos | **264**

Combate ao Cancro da Mama Invasivo com Fármacos de Ruténio | **277**

Determinação da Glicemia, ou como a Química Ajuda a Melhorar a Qualidade de Vida das Pessoas com Diabetes | **284**

Nas Redes | 291

Química Entre Nós | 292

Espaço dos Mais Novos | 294

Destques | 297

Agenda | 298



Recentemente, foi publicado o *Estudo Diagnóstico das Aprendizagens*, promovido pelo IAVE para avaliar a situação das aprendizagens decorrente da situação excepcional vivida nos três últimos meses do ano letivo de 2019/2020, causada pela pandemia de COVID-19, e que levou à suspensão das atividades presenciais em março de 2020. O estudo incidiu na avaliação das competências e literacias científica, de leitura e informação, e da matemática por parte dos alunos a frequentar os 3.º, 6.º e 9.º anos do ensino básico no ano letivo de 2020/2021. Adicionalmente, pretendeu caracterizar os contextos do processo de ensino/aprendizagem, do ambiente e das práticas escolares e das circunstâncias individuais e familiares

dos alunos durante o período de ensino remoto. Os resultados não são animadores. Em praticamente todos os parâmetros avaliados mais de metade dos alunos ficaram abaixo do desempenho considerado positivo, em particular os alunos dos 6.º e 9.º anos. É preocupante notar a má prestação dos alunos nas respostas às questões consideradas de nível mais elementar. O estudo traduz também as dificuldades percebidas por alunos, pais e professores para lidar com a realidade do ensino não presencial, agravado num contexto de emergência. As dificuldades manifestadas pelos alunos nas aprendizagens terão uma componente estrutural, mas o *efeito pandemia* explicará também uma parte dos resultados. Este estudo, apesar de preliminar, merece reflexão e leva-nos a questionar (se dúvidas houvesse) se o ensino à distância se equipara minimamente ao ensino presencial e que novos desafios se colocam perante este novo paradigma.

As preocupações estendem-se ao ensino superior. Os constrangimentos do ambiente remoto, nomeadamente no que respeita às metodologias de ensino, à integração, ao acompanhamento e à avaliação dos alunos continuam a ser um enorme desafio para as instituições de ensino superior. No que à Química diz respeito, uma ciência com forte componente experimental, devemos preocupar-nos com os efeitos que uma possível tendência para a substituição de aulas laboratoriais por soluções tecnológicas mais ou menos criativas possam ter nas competências dos alunos. As soluções tecnológicas, sempre bem-vindas, deveriam ser usadas em complemento e não em substituição das metodologias de ensino ditas tradicionais.

Neste número, a *Química e as novas oportunidades num mundo em rápida mudança* é o foco de reflexão do vice-presidente da SPQ, onde também se faz um apelo à participação no XXVII ENSPQ dedicado àquele tema. Como a educação e a investigação em Química é crítica para enfrentar uma série de desafios sociais atuais, continuamos a relevar o seu papel na persecução deste objetivo dando a conhecer sensores óticos com potenciais aplicações ambientais e biomédicas, a síntese de fármacos de uma forma mais sustentável ou como compostos organometálicos de ruténio podem ser promissores no combate ao cancro da mama. Em 2021 comemora-se o centenário da descoberta da insulina, um marco no tratamento da diabetes. Para assinalar a efeméride exploramos como a Química, através da determinação da glicemia, pode ajudar a melhorar a qualidade de vida das pessoas com esta doença. Parece também oportuno, e porque o ensino *online* teima em permanecer, dar a conhecer um *e-book* sobre *Educação Digital em Rede*. Espaço ainda para a *Interação Química* com Anthony J. Burke, do Departamento de Química da Universidade de Évora, no seguimento da atribuição, em 2020, da distinção *ChemPubSoc Europe Fellow Class 2018/2019*. Uma nota final para homenagear um divulgador e fazedor de Química que partiu em 2020. O Doutor Carlos Silva, do Departamento de Química da Escola de Ciências da Universidade do Minho, perdurará na memória de todos aqueles que tiveram o privilégio de com ele conviver.

>

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 159, outubro-dezembro 2020

REDAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO

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

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

bspq@uevora.pt • www.spq.pt

Diretor: Paulo Mendes

Diretores-adjuntos: Ana Paula Esteves, Bruno

Machado, Maria José Lourenço, Marta Piñeiro Gómez,

Vasco D.B. Bonifácio

Comissão de Aconselhamento Editorial:

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

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

Berberan-Santos

ESTATUTO EDITORIAL

Disponível em:

www.spq.pt/boletim/estatuto_editorial

PUBLICIDADE

Sociedade Portuguesa de Química

secretariado@spq.pt

DESIGN GRÁFICO E PAGINAÇÃO

Rodrigo Nina

www.rodrigonina.com

rodrigo.pnina@gmail.com

Tel.: 964 819 822

IMPRESSÃO E ACABAMENTO

Tipografia Lessa

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

4470-343 Maia

+351 229 441 603

geral@tipografialessa.pt

Tiragem: 1.500 exemplares

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

PUBLICAÇÃO SUBSIDIADA PELA

FCT Fundação para a Ciência e a Tecnologia

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

A Química e as Novas Oportunidades num Mundo em Rápida Mudança

Por Joaquim Luís Faria

Ensinar num contexto de incerteza e mudança tem obrigatoriamente de mudar a nossa perceção sobre a forma de como ensinamos. Seja a que nível for, desde o ensino primário à pós-graduação, é irrefletido recusar refletir sobre os meses que passaram e os anos que se avizinham. Será suficiente reduzir os eventos recentes a uma fatalidade pandémica e pensar em voltar à nossa rotina química, seja nos nossos laboratórios de investigação, nos cursos das nossas universidades, ou nas instalações das nossas empresas?

A mudança forçada e sob pressão para um ensino quase completamente remoto, *online*, ou mesmo híbrido, conduziu na maioria dos casos a adaptações na forma. Resultaram no que eufemisticamente classificamos como reformulação de práticas e métodos de ensino. Nalguns casos, não foram mais que novas formas de apresentar os mesmos *Powerpoints* que antigamente projetávamos em grandes anfiteatros, nem sempre reconvertidos para uma visualização em 12 polegadas ou menos, embora com o cuidado de deixar um canto vazio para a nossa janela *Zoom* ou para o tradutor de linguagem gestual obrigatório na *Escola em Casa*. Procurámos maneiras inovadoras de ensinar as reações químicas fundamentais presentes em todos os manuais, recorrendo a software tridimensional, filmes apelativos, e auxiliares digitais sofisticados como mesas gráficas, *iPads*, *Tablets* e respetivas canetas com ligação USB. Toda uma parafernália de meios para ampliar a interação, incentivar o diálogo e poder olhar os alunos de frente no ecrã, numa tentativa de tornar familiar esta relação híbrida de ensino/aprendizagem: o conjugar das (agora já antigas) salas de aula com os (novos) meios digitais, para no futuro aproveitar o melhor dos dois mundos.

Mas será que refletimos na mesma medida sobre quem são os nossos alunos de agora e quais os conceitos e ideias mais relevantes para as suas necessidades de aprendizagem nos tempos atuais? Os programas de ensino da química estão mesmo preparados para um mundo em constante evolução a uma velocidade quase alucinante? No ensino básico e secundário, surgiu em 2018 uma tentativa dinâmica de se estabelecer um referencial curricular sob a égide das *Aprendizagens Essenciais* (AE) – um conjunto de documentos de orientação curricular que tinham o objetivo de promover o desenvolvimento

das áreas de competências inscritas no *Perfil dos Alunos à Saída da Escolaridade Obrigatória* (Despacho n.º 9311/2016, de 21 de julho). Foi provavelmente a primeira vez, que de um modo estruturado, se abordaram as questões sobre o que os alunos deviam aprender em química, como deviam aprender, e o que podiam fazer com o que aprendiam. Em 2020/2021 estas AE chegaram finalmente ao ensino profissional! E em todo este processo a SPQ tem sido um parceiro, interveniente e ativo.

Agora, este debate requer continuidade nas universidades, seja para os cursos de ciências fundamentais, seja para as engenharias. Há que se debruçar efetivamente sobre qual a composição dos currículos de química que melhor preparariam os nossos estudantes, como cidadãos e como profissionais ativos. Qual a química necessária para um jovem graduado lidar com a complexidade atual, num mundo de evolução excepcionalmente rápida, carregado de incertezas, receios e vulnerabilidades?

A SPQ, através do esforço de adaptação nestes últimos meses para manter a sua atividade como pilar de promoção e desenvolvimento da investigação, do ensino e da aplicação da Química em Portugal, fornece – através das suas Divisões, Grupos, Delegações, dos Congressos, Eventos, Cursos de Formação, Olimpíadas, Reuniões e todas as restantes ações e atividades – uma plataforma privilegiada para este debate. É por isso que, ciente desse papel da Química neste novo mundo rapidamente em evolução, a SPQ organizará este ano o seu XXVII Encontro Nacional sob o tema *A Química e as Oportunidades na Sociedade Global*. É também por isso que contamos consigo: a participar ativamente e a trazer mais vozes para este debate.



>

Joaquim Luís Faria

Vice-Presidente SPQ. Professor Associado com Agregação da FEUP. Investigador do LSRE-LCM. Colabora ativamente com a SPQ desde 1985. jlfaria@fe.up.pt
ORCID.org/0000-0002-6531-3978

Carlos Jorge Ribeiro Silva

30/8/1960
– 27/8/2020

>

Dulce Geraldo

gdulce@quimica.uminho.pt

João Paulo André

jandre@quimica.uminho.pt

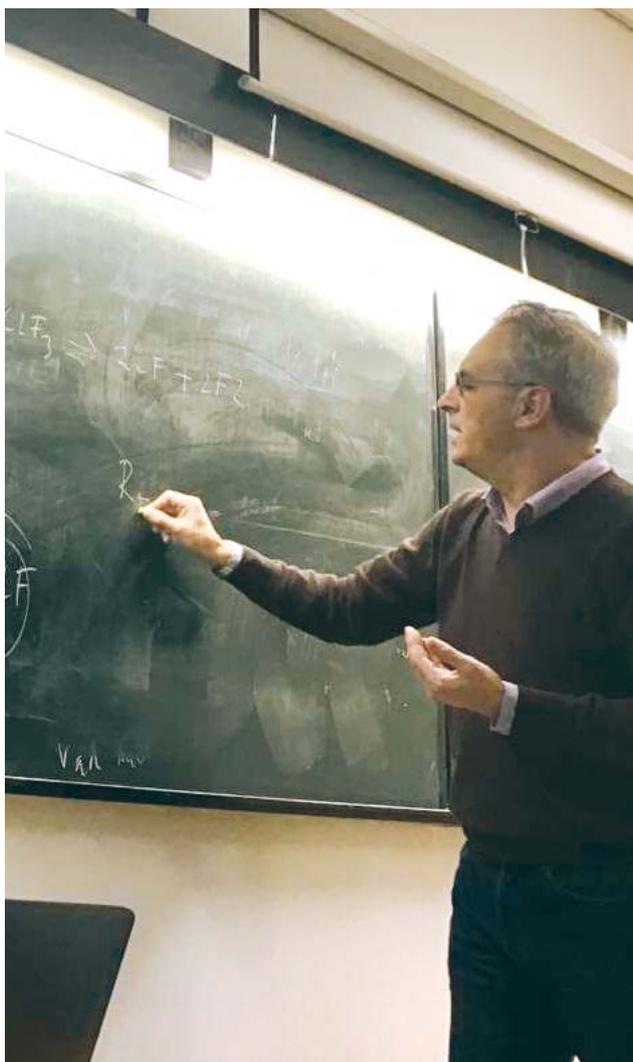
No passado dia 27 de novembro teve lugar no Anfiteatro A1 do *Campus* de Gualtar da Universidade do Minho, em Braga, uma sessão de homenagem ao Doutor Carlos Jorge Ribeiro Silva, Professor Associado do Departamento de Química (DQ), recentemente falecido. Este sentido tributo contou com a participação de cinco dezenas de depoimentos de colegas, colaboradores, amigos e estudantes, e a projeção de vários vídeos (disponíveis na página oficial de Facebook do Departamento de Química, facebook.com/media/set/?vanity=Dep.Quimica.UMinho.pt&set=a.3239397366172949), recordando a sua carreira profissional e os seus interesses pessoais.

Na abertura da sessão participaram o Pró-Reitor para a Investigação e Projetos, Filipe Vaz, a Presidente da Escola de Ciências da Universidade do Minho (ECUM), Manuela Côrte-Real, a Diretora do Departamento de Química, Ana Paula Esteves, a representante da organização do evento, Dulce Geraldo, a Presidente do Núcleo de Estudantes de Química, Sara Sousa, e ainda um amigo do homenageado, Manuel dos Prazeres.

Na primeira parte, dedicada ao percurso científico de Carlos Jorge Silva, tiveram lugar as intervenções de Fernando Silva, orientador da tese de licenciatura, Irene Montenegro, antiga Diretora do Grupo de Química Física e Analítica do DQ, Michael Smith, orientador da tese de doutoramento, Rita Figueira, ex-aluna de doutoramento e investigadora júnior. Todos os Centros de I&D da ECUM quiseram associar-se à homenagem, tendo a sessão contado com os testemunhos de Fernanda Cássio (Biologia), Teresa Valente (Ciências da Terra), Luís Cunha (Física) e Rui Ralha (Matemática). Comungando de um grande sentimento de perda pela partida inesperada de um colega como o Carlos Jorge Silva, todos os membros do Departamento/Centro de Química se uniram na sua evocação, participando num vídeo que foi exibido durante a sessão.



Numa segunda parte, dedicada ao percurso pessoal do homenageado, entrevistaram alunos e ex-alunos, Sara Sousa (Núcleo de Estudantes de Química), Cosme Moura (colega de curso), Francisco Fernandes (colaborador internacional), Jorge Barrote (Associação Aventura da Saúde) e Pedro Aguilar (Braga Rugby). Simon Ayogu, pároco da Igreja de Nogueira, fez uma alocação e ouviu-se o poema



Carlos Jorge Silva numa das suas aulas

**“
Os amigos não morrem:
andam por aí, entram
por nós dentro quando
menos se espera e então
tudo muda; desarrumam
o passado, desarrumam
o presente, instalam-se
com um sorriso num canto
nosso e é como se nunca
tivessem partido. É como,
não: nunca partiram.**

António Lobo Antunes

de Ruy Belo “Ácidos e Óxidos”, dito pelo Sindicato da Poesia. Transmitida em *streaming* através do Facebook do DQ, a sessão foi seguida em países como o Vietname, Cabo Verde, Brasil e Bulgária, tendo tido mais de 4,5 mil visualizações na primeira semana (pode ser atualmente visualizado no canal Youtube do DQ [youtube.com/watch?v=hKAPJ6dcNd0&t=39s](https://www.youtube.com/watch?v=hKAPJ6dcNd0&t=39s)).

Inserido na semana da Ciência e Tecnologia, o tributo a Carlos Jorge Silva contou ainda com a leção de aulas que lhe foram dedicadas por docentes de diferentes cursos da ECUM. Além de Diretor do Centro de Química, o *Cajó* - como era carinhosamente chamado -, era coordenador da linha Química Sustentável - Novos Métodos e Materiais. A sua investigação abrangia o estudo de materiais sol-gel, géis de nanopartículas de metal e semicondutores funcionalizados, revestimentos de gel e revestimentos de proteção anticorrosão.

Carlos Jorge Silva rodeado dos membros do Centro/Departamento de Química da UMinho





Olimpíadas de Química 2020

A edição de 2020 das Olimpíadas de Química da Sociedade Portuguesa de Química decorreu em plena crise pandémica de COVID-19 e, conseqüentemente, com um forte impacto logístico na sua realização. As semifinais, que decorrem normalmente entre março e abril, só decorreram na segunda quinzena de julho e as finais, habitualmente realizadas no mês de maio, foram adiadas para 7 de novembro (Mais) e 19 de dezembro (Júnior). A organização, que habitualmente se centraliza nas instituições de ensino superior, foi direcionada para regime *online*.

As semifinais

Nas “Olimpíadas de Química Júnior” os alunos participaram a partir de casa através da plataforma *espaço elearning-projetos* da Universidade de Aveiro, realizando a prova nos seus computadores. Para tal, utilizaram a aplicação *Safe Exam Browser* e foram acompanhados pelos organizadores das instituições via aplicação *Zoom* que os alunos abriram através do telemóvel. A prova foi realizada no dia 17 de julho de 2020, mas todos os alunos tiveram a possibilidade de aprender a usar o sistema com uma prova de funcionalidade. O mesmo sistema foi usado para a semifinal das “Olimpíadas de Química Mais”, com a particularidade de os alunos se encontrarem nas suas escolas e a prova ser realizada no dia 24 de julho de 2020. A execução com sucesso de todo este sistema de realização de provas foi possível com o esforço dos docentes da Universidade de Aveiro, que prepararam as provas *online*, e da Dr.ª Susana Caixinha, responsável pela plataforma *espaço elearning-projetos* da Universidade de Aveiro.



Imagem da página inicial da prova das semifinais das Olimpíadas de Química Mais.

Olimpíadas de Química Júnior – Final

No dia 19 de dezembro de 2020 decorreu a final das Olimpíadas de Química Júnior, este ano realizada via *Zoom* a partir do Departamento de Química da Universidade de Coimbra. Apesar das limitações causadas pela pandemia de COVID-19 que obrigou a que as provas não se realizassem presencialmente, a competição gerou, uma vez mais, um grande entusiasmo junto de alunos e professores do ensino básico, tendo sido possível reunir todas as equipas vencedoras das semifinais a nível nacional.

O primeiro lugar (medalha de Ouro) foi conquistado pela equipa “Covalente” (alunos Eleazar Ramos Pereira e João Pedro de Freitas Alexandre, Professor Adelino dos Santos Veríssimo Afonso) da Escola Básica dos 2.º e 3.º Ciclos Eng.º Duarte Pacheco, Loulé). O segundo lugar (medalha de Prata) foi ganho pela equipa “Os Estrôncios” (alunos Inês Teixeira Francisco e Afonso Casimiro de Oliveira, Professora Lúcia Pinto), da Academia Vilar Paraíso, Vila Nova de Gaia. Em terceiro lugar, com a medalha de Bronze, ficou a equipa “Átomos” (alunos Maria Rita de Sousa e Silva, Margarida Carvalhal Martins e Álvaro Gil Azevedo de Castro, Professora Fátima Ferreira) da Escola Secundária Camilo Castelo Branco, Vila Nova de Famalicão.

A Delegação de Coimbra da Sociedade Portuguesa de Química parabeniza todos os vencedores e alunos participantes e agradece o apoio a todos os professores, e também por continuarem a transmitir de forma entusiástica o que é a Química.



Olimpiadas de Química Mais – Final

A final das Olimpíadas de Química Mais foi realizada a 7 de novembro de 2020 nas Universidades de Aveiro, Algarve e Açores. Este ano, em virtude do estado em que o nosso País se encontra, achou-se por bem evitar longas viagens e convívio entre os participantes. Os alunos das escolas cuja deslocação a Aveiro (local da realização da final) não pôde ser feita no próprio dia fizeram a prova na Universidade mais próxima da sua escola. Por esta razão foram envolvidas três Universidades na realização da final. No entanto, as provas foram corrigidas e classificadas pelo júri de provas de Aveiro.

A medalha de Ouro foi atribuída à aluna Beatriz Crisóstomo Valério Figueiredo, da Escola Secundária

Infanta D. Maria (Coimbra). No segundo lugar, com a medalha de Prata, ficou o aluno João Pedro Bonito Caldeira, também da Escola Secundária Infanta D. Maria (Coimbra). Finalmente, a medalha de Bronze foi entregue ao aluno Pedro Xavier Costa Almeida, da Escola Secundária Alves Martins (Viseu). O prémio para melhor escola foi entregue à Escola Secundária Infanta D. Maria (Coimbra).

Os alunos Beatriz Crisóstomo Valério Figueiredo, Daniela Rodrigues Correia, David Moreira Freiria, Gabriel Alberto Mourão Almeida, Gonçalo Pacheco Coelho, Gonçalo Resendes de Sousa, Guilherme Alberto do Couto Gonçalves, João Alexandre Ferreira Almeida, João Pedro Bonito Caldeira, Martim José Batista Lousado e Pedro Xavier Costa Almeida foram selecionados para preparação da participação nas Olimpíadas Internacionais de Química 2020 e Olimpíadas Ibero-Americanas de Química 2020.

A participação portuguesa nas Olimpíadas Internacionais de Química é objeto de outra notícia neste número. Em consequência da pandemia COVID-19 as Olimpíadas Ibero-Americanas de Química 2020, previstas para decorrer no Brasil, foram adiadas para 2021.

>

Diana Pinto
diana@ua.pt

Sara Pinto
smpinto@qui.uc.pt

Bruno Machado
brunofm@fe.up.pt

Olimpiadas Internacionais de Química 2020



52nd IChO 2020
International Chemistry Olympiad

Istanbul, Turkey

As Olimpíadas Internacionais de Química (*International Chemistry Olympiad* – IChO) decorrem anualmente em local itinerante e são destinadas aos alunos do ensino secundário. Em 2020, a equipa portuguesa, constituída pelos alunos Ana Leitão, Beatriz Figueiredo, João Caldeira e Miguel Borges participou na 52.^a edição desta competição, organizada pelo Conselho de Investigação Científico e Tecnológico da Turquia e pelo Ministério Turco da Indústria e Tecnologia. Esta foi uma competição marcada pelas limitações impostas pela pandemia da COVID-19, consistindo apenas de uma prova teórica realizada remotamente. A equipa portuguesa foi preparada ao longo do ano letivo 2019/2020 através de plataformas de videoconferência e com o apoio do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Apesar da clara desvantagem da ausência de uma prova prática, onde os nossos alunos frequentemente se destacam, obtivemos uma participação positiva no panorama geral. Os alunos realçaram a possibilidade de aprender bastantes conceitos novos e despertar o interesse pela Química. Toda a logística envolvida nesta participação remota, desde discussão de provas com o Conselho Científico, impressão das provas, realização da prova, classificação e discussão de notas decorreu na Universidade de Aveiro, sob a coordenação dos mentores Dr. João Pimenta e Dr. Vasco Batista.

>

Bruno Machado
brunofm@fe.up.pt

Alterações ao Conselho Executivo da EuChemS a Partir de 2021



A 1 de janeiro de 2021, o Professor Floris Rutjes (na foto) iniciou o seu mandato de três anos como Presidente da EuChemS, sucedendo à Professora Pilar Goya, que continuará no Conselho Executivo como Vice-Presidente. O Professor Floris Rutjes foi Vice-Presidente da *Royal Netherlands Chemical Society* (KNCV) e Vice-Reitor e Professor da *Radboud University* na Holanda. Os seus interesses científicos centram-se na área da síntese

orgânica, em especial no desenvolvimento de novas e sustentáveis metodologias de síntese, no desenho e síntese de moléculas biologicamente ativas, novas sondas para conjugação bio-ortogonal e química de fluxo contínuo em sistemas de microrreatores. Em 2002, o novo Presidente da EuChemS foi premiado com a Medalha de Ouro da KNCV e em 2003 recebeu o Prémio AstraZeneca de Pesquisa em Química Orgânica.

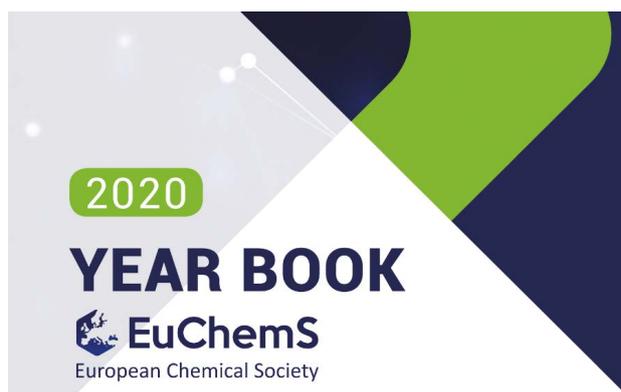
O Conselho Executivo da EuChemS também dá as boas-vindas a três recém-chegados: Professora Renáta Oriňaková, Professora Slavica Ražić e Professor Péter Szalay. A EuChemS espera que o renovado Conselho Executivo possa dar início a várias atividades na e para a Química na Europa no futuro, e reitera o seu agradecimento aos ex-membros do Conselho Executivo cujos mandatos terminaram em 31 de dezembro de 2020: Dr. Nausicaa Orlandi, Professor Francisco Javier Pérez Trujillo, Professor Marco Arlorio e Professora Anna Trzeciak.

>
Bruno Machado
 brunofm@fe.up.pt

2020: Um Ano para Lembrar ou para Esquecer?

O ano 2020 foi realmente muito especial. Contudo, embora muitos prefiram esquecer 2020, para a EuChemS foi um ano de grande importância já que assinalou o seu 50.º aniversário! As atividades relacionadas com a celebração deste aniversário, bem como muitos outros projetos e feitos da EuChemS e da sua comunidade, estão compiladas no anuário EuChemS 2020, que agora está disponível *online*.

O anuário reflete sobre as iniciativas na área da política científica, faz uma retrospectiva de vários encontros e *webinars*, considera vários aspetos da comunicação científica e oferece uma visão geral das Redes Profissionais EuChemS e do seu trabalho. Além disso, os vencedores de vários prémios EuChemS são também apresentados, juntamente com as inúmeras atividades e publicações inspiradas na celebração do 50.º aniversário da organização desde a sua fundação em



1970 em Praga. Portanto, do ponto de vista da EuChemS, 2020 foi definitivamente um ano para lembrar!

Pode consultar este e outros anuários da EuChemS em euchems.eu/about-us/year-books.

>
Bruno Machado
 brunofm@fe.up.pt

Pilar Goya Designada Membro Honorário da RSC

Pilar Goya, Vice-Presidente da EuChemS, foi agraciada com a designação de Membro Honorário da *Royal Society of Chemistry* em 2020. Existem atualmente mais de uma centena de Membros Honorários, tendo a sua admissão como base o reconhecimento pelas suas contribuições notáveis para o avanço das ciências químicas. Mais detalhes sobre esta distinção podem ser encontrados em euchems.eu/pilar-goya-honorary-fellow-rsc.



Pilar Goya awarded
Honorary Fellow
of the
Royal Society of
Chemistry (RSC)



>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

Prémio IUPAC-CHEMRAWN VII 2020

As investigadoras Huizhen Liu (Instituto de Química da Academia Chinesa de Ciências, China) e Banothile Makhubela (Universidade de Joanesburgo, África do Sul) foram agraciadas com o Prémio IUPAC-CHEMRAWN VII 2020 de Química Verde em reconhecimento pelas suas contribuições notáveis para a área.

O trabalho da Dr.^a Makhubela centra-se na conversão de gases com efeito estufa e matérias primas vegetais em produtos de valor acrescentado, bem como abordagens computacionais para clarificar como as moléculas interagem entre si. Este trabalho contribui para a meta de desenvolvimento sustentável de produção e consumo responsáveis. O trabalho da

Dr.^a Huizhen Liu foca-se na transformação do CO₂ e biomassa. Ela é reconhecida pelo seu trabalho com transformações catalíticas seletivas da lignina, que abrem o caminho para a produção de produtos de valor acrescentado a partir desta macromolécula.

O Prémio CHEMRAWN VII foi atribuído 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. O Prémio é concedido a um jovem investigador (com menos de 45 anos) de uma região emergente que contribua ativamente para a investigação em Química Verde.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt



O Papel da Química Durante a Pandemia COVID-19

Luigi Campanella, Presidente Sénior do Grupo de Trabalho sobre Ética em Química da EuChemS, escreveu uma contribuição para a EuChemS sobre o papel da Química na pandemia COVID-19. No seu artigo, o Professor Campanella explora possíveis respostas científicas que podem ser encontradas nos conceitos de Ciência Aberta, nomeadamente no acesso facilitado a revistas, jornais e resultados de investigação, *Big Data*, conhecimento e especialidade. O texto integral pode ser encontrado em euchems.eu/the-role-of-chemistry-during-the-pandemic.

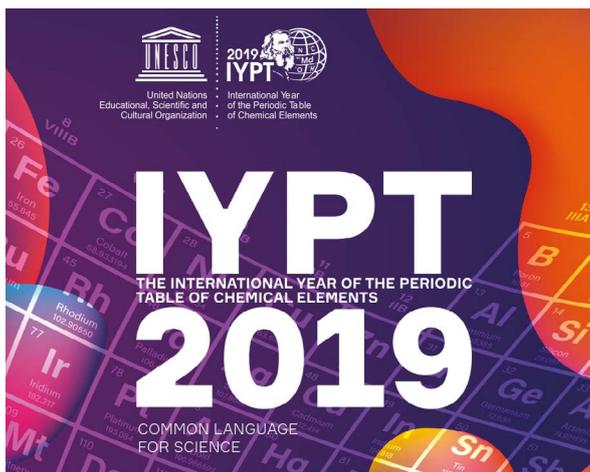
Num outro texto, também o papel da Química Analítica no contexto da pandemia foi abordado. Slavica Ražić, Presidente da Divisão de Química Analítica da DAC-EuChemS e Marcela Segundo, Secretária da Divisão, publicaram uma coluna sobre o papel das ciências analíticas durante a atual crise pandémica. Neste artigo, Slavica Ražić e Marcela Segundo também explicam como a DAC-EuChemS está a contribuir para o combate à COVID-19. O texto integral pode ser encontrado em link.springer.com/article/10.1007/s00216-020-03007-7.

>
Bruno Machado
brunofm@fe.up.pt

Publicação do Relatório Final do Ano Internacional da Tabela Periódica 2019

A Assembleia Geral das Nações Unidas proclamou 2019 como o Ano Internacional da Tabela Periódica dos Elementos Químicos (IYPT2019). A celebração, que durou um ano, marcou o 150.º aniversário da publicação da classificação sistemática de todos os elementos conhecidos em 1869 por parte de Dmitri Ivanovich Mendeleev no jornal da Sociedade Russa de Química, e cujo resumo foi republicado em alemão (*Zeitschrift für Chemie* **1869**, 12, 405-406). No âmbito das comemorações, foram realizados inúmeros eventos e festividades em mais de 130 países em todo o mundo, incluindo Portugal. Uma compilação dos principais eventos no nosso país pode ser encontrada em iypt2019.pt e no *Química* (Número 155, Volume 43), que terá em breve uma versão atualizada.

Em outubro de 2020 foi publicado o relatório final do Ano Internacional da Tabela Periódica. Este relatório foi compilado a partir de informações, fotografias e dados fornecidos por um grande número de professores e cientistas de todo o mundo, e pelos parceiros IYPT2019. O relatório encontra-se publicado em iypt2019.org/news/iypt2019-final-report.



>
Bruno Machado
brunofm@fe.up.pt

Educação Digital em Rede: Princípios para o *Design* Pedagógico em Tempos de Pandemia



Universidade Aberta
ISBN: 978-972-674-881-6

Sobre o Livro

O *e-book* “Educação digital em rede: princípios para o *design* pedagógico em tempos de pandemia” é a mais recente edição da coleção “Educação a Distância e eLearning” disponível no Portal da Universidade Aberta (UAb).

A publicação, da autoria dos docentes José António Moreira, Susana Henriques, Daniela Barros, Maria de Fátima Goulão e Domingos Caeiro, apresenta os princípios básicos para o *design* de um ambiente *online* e visa responder às inúmeras questões que os professores e estudantes enfrentam no seu dia-a-dia em contexto de pandemia COVID-19.

Com a suspensão das atividades letivas presenciais, professores e estudantes foram obrigados a transpor metodologias e práticas pedagógicas típicas dos territórios físicos de aprendizagem, para o ambiente *online*. No entanto, na maioria dos casos, estas tecnologias foram e estão a ser utilizadas numa perspetiva meramente instrumental, reduzindo as metodologias e as práticas a um ensino apenas transmissivo. Torna-se, assim, urgente passar deste ensino remoto de emergência para uma educação digital em rede de qualidade. Eis algumas das questões a que o *e-book* pretende dar resposta:

- Como proceder para realizar a necessária transição?
- Como se deve desenhar um ambiente *online* de aprendizagem?
- Como devem ser organizadas e planificadas as aulas *online*?
- Como se deve comunicar de forma assíncrona e síncrona com o grupo que agora se transformou numa comunidade virtual?
- Como desenvolver práticas pedagógicas *online* na realidade digital, sem momentos de presença física?
- Que tecnologias e plataformas podem ser utilizadas para enriquecer o ambiente de aprendizagem?
- Como devem ser criadas e desenvolvidas atividades *online* de aprendizagem?
- Como se deve avaliar os estudantes nestes cenários virtuais?

O livro pode ser acedido através do Repositório Aberto da Universidade Aberta (DOI: 10.34627/rfg0-ps07).

Sobre os Autores

José António Moreira é doutor em Ciências da Educação e mestre em Psicologia da Educação pela Universidade de Coimbra. Possui pós-doutoramento em Tecnologias Educacionais e da Comunicação também pela Universidade de Coimbra. É Professor Auxiliar, de nomeação definitiva, no Departamento de Educação e Ensino a Distância (DEED) da Universidade Aberta (UAb). Atualmente é diretor da Delegação Regional do Porto da UAb e Coordenador Executivo da Unidade de Desenvolvimento dos Centros Locais de Aprendizagem (UMCLA) da mesma universidade. É coordenador científico da Unidade Móvel de Investigação em Estudos do Local (ELO) e investigador no Grupo de Políticas e Organizações Educativas e Dinâmicas Educacionais (GRUPOEDE) do Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (CEIS20) da Universidade de Coimbra e no Laboratório de Educação a Distância e eLearning (LE@d) da UAb.

Susana Henriques é doutora em Sociologia, especialidade em Educação, Comunicação e Cultura e mestre em Comunicação, Cultura e Tecnologias da Informação pelo ISCTE, Instituto Universitário de

Lisboa. É Professora Auxiliar, de nomeação definitiva, no Departamento de Educação e Ensino a Distância (DEED) da Universidade Aberta (UAb). Atualmente é coordenadora do mestrado em Administração e Gestão Educacional e vice-coordenadora da Unidade de Desenvolvimento Local dos Centros Locais de Aprendizagem (UMCLA) da mesma universidade. É investigadora do Centro de Investigação e Estudos de Sociologia (CIES-Iscte) e do Laboratório de Educação a Distância e eLearning (LE@d - UAb).

Daniela Barros é doutora em Educação pela UNESP – BRASIL e em *Educación* pela *Universidad Nacional de Educación a Distancia* (UNED) de Madrid. É Professora Auxiliar, de nomeação definitiva, no Departamento de Educação e Ensino a Distância (DEED) da Universidade Aberta (UAb). Atualmente é vice-coordenadora da Licenciatura em Educação, membro do Conselho Pedagógico da Universidade e membro da Unidade de Desenvolvimento Local dos Centros Locais de Aprendizagem (UMCLA) da mesma universidade. É investigadora do Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (CEIS20) e do Laboratório de Educação a Distância e eLearning (LE@d - UAb).

Maria de Fátima Goulão é doutora em Ciências da Educação, especialidade Formação de Adultos, pela Universidade Aberta (UAb) e mestre em Psicologia da Educação, pelo Instituto Superior de Psicologia Aplicada. Possui pós-doutoramento na área da Psicologia pela Faculdade de Psicologia da Universidade de Oviedo, com o projeto “Promoção da aprendizagem autorregulada no ensino superior *online* através da estratégia de calibração: Aprender a aprender - aprender como se aprende”. É Professora Auxiliar, de nomeação definitiva, no Departamento de Educação e Ensino a Distância (DEED) da UAb.

Domingos Caeiro é doutor em Ciências Sociais e Humanas/História Contemporânea e mestre em Comunicação Educacional Multimédia pela Universidade Aberta. Licenciado em História pela Faculdade de Letras da Universidade de Lisboa. É Professor Associado na Universidade Aberta (UAb) na área científica de Ciências Sociais/História. Foi Pró-Reitor para o Processo de Bolonha de 2006 a 2008, Pró-Reitor para Assuntos Académicos e Extensão Universitária de 2008 a 2010 e Vice-Reitor para os Assuntos Académicos de 2010 a 2019. Atualmente é Vice-Reitor para o Desenvolvimento e Cooperação Institucional. Foi coordenador do Gabinete de Gestão Académica e Curricular da UAb de 2014 a 2019. É coordenador geral da Unidade de Desenvolvimento para os Centros Locais de Aprendizagem da UAb.

Anthony J. Burke

ChemPubSoc Europe Fellow 2018/2019



Anthony J. Burke
ajb@uevora.pt

>

Interação Química com

Maria José Lourenço

mjlourenco@ciencias.ulisboa.pt

Paulo Mendes

pjgm@uevora.pt

Esta Interação Química vem no seguimento da atribuição da distinção *ChemPubSoc Europe Fellow Class 2018/2019*, em 2020, ao colega e sócio n.º 4097 da SPQ Anthony J. Burke, do Departamento de Química da Universidade de Évora. O programa *Fellows of ChemPubSoc Europe* tem como objetivo reconhecer o contributo significativo e grau de compromisso na divulgação da atividade científica através das publicações do consórcio ChemPubSoc Europe e pelo serviço exemplar a, no mínimo, uma das sociedades, premiando o desempenho por serviços que em geral não são reconhecidos.

Anthony J. Burke é Doutorado em Química pela *University College Dublin*, tendo feito pós-doutoramento na Universidade de Oxford (com Steve Davies) e no Instituto de Tecnologia Química e Biológica António Xavier (com Chris Maycock). É Professor Associado com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Évora, membro integrado do centro de investigação LAQV-REQUIMTE-Universidade de Évora e *ChemPubSoc Europe Fellow* desde 2020. Possui mais de 130 trabalhos (incluindo livros, capítulos de livros, artigos, patentes, editoriais e apresentações orais) e coordenou vários projetos, entre os quais um projeto atual de desenvolvimento de hidrogéis para promover a cicatrização

de feridas em cães. Obteve sucesso na descoberta de moléculas com potencial aplicação no tratamento da doença de Alzheimer e do cancro e tem um grande interesse em processos catalíticos sustentáveis. Outras áreas de interesse incluem semicondutores e dispositivos optoeletrónicos, síntese de polímeros e RMN. Orientou mais de 70 alunos (pós-doutoramento, doutoramento, mestrado e licenciatura). Foi Vice-Presidente da Divisão de Química Orgânica da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) no período 2011-2013. Fundou a empresa *Chiratecnics* (chiratecnics.com) em 2009 e é *chairman* da série de conferências *International Symposium on Synthesis and Catalysis*. Atualmente é editor da *Open Chemistry* (De Gruyter).

Parabéns pela distinção *Chemistry Europe Fellow Class 2018/2019*. Que significado tem este reconhecimento para si? Como é que este mérito contribui para o desenvolvimento do seu trabalho?

É uma honra e um privilégio receber este prémio, e estar incluído entre tantos outros colegas ilustres em toda a Europa. Também gostaria de aproveitar esta oportunidade para agradecer oficialmente a todos os meus alunos e colaboradores, cuja contribuição nas últimas duas décadas tornou possível este reconhecimento. Este importante prémio irá contribuir de forma significativa para a minha carreira, bem como para as atividades de investigação do meu grupo em Évora. Irá certamente atrair muita atenção sobre mim e o meu grupo, mas também sobre o meu departamento, o centro de investigação e a universidade onde estou inserido. Espero que nos permita divulgar o nosso trabalho a um público mais amplo e que sejamos ainda mais pró-ativos junto da comunidade química europeia, contribuindo ainda mais para o seu avanço e evolução.

Recorda-se do seu primeiro contacto com o que hoje se chama *Chemistry Europe* ou com alguma das suas secções?

Sim, o meu primeiro contacto com a *Chemistry Europe* foi em 2009, quando publicámos um artigo sobre alquilações alílicas assimétricas catalisadas por paládio. Nesta reação estudámos o ligando difosfina DuPhos. Foram alcançadas excelentes enantiosseletividades, tendo sido demonstrada a versatilidade desta

fosfina comercial em catálise assimétrica. Também apresentámos um estudo computacional detalhado para explicar o mecanismo e a regioselectividade da reação. Desde essa altura esta relação foi-se fortalecendo cada vez mais.

“
Tenho uma vasta experiência com as publicações do consórcio *Chemistry Europe*, principalmente como autor, revisor e editor convidado. A experiência foi muito positiva.

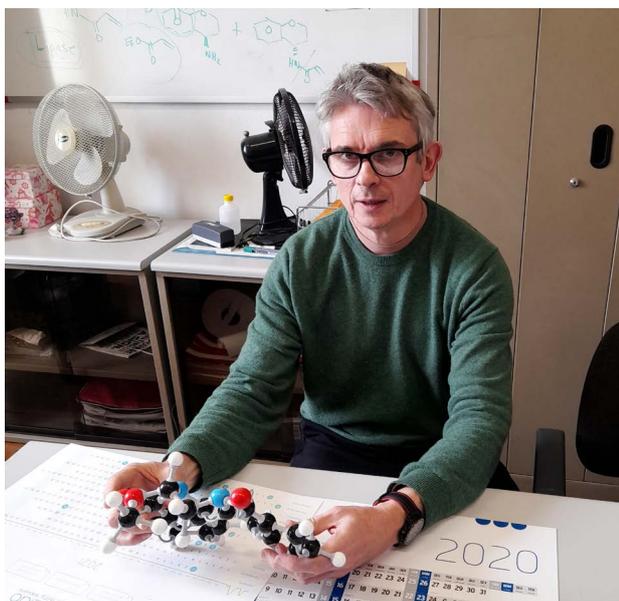
Tem alguma experiência com os periódicos da *Chemistry Europe*? Como foi essa experiência?

Tenho uma vasta experiência com as publicações do consórcio *Chemistry Europe*, principalmente como autor, revisor e editor convidado. A experiência foi muito positiva. Já trabalhei com diversos editores – sempre mostrando grande profissionalismo – e a experiência é sempre gratificante.

O periódico *Chemistry - A European Journal* iniciou a sua publicação há 25 anos e a *ChemistryViews Magazine* há 10 anos. Qual a sua ideia sobre o futuro da *Chemistry Europe*? Porquê?

Eu sugeriria que a *Chemistry Europe* organizasse várias conferências científicas especializadas, semelhantes às conferências da *Tetrahedron* (Elsevier), concentrando-se em vários aspetos da química, desde a síntese química à química medicinal, da eletroquímica e química-física à química verde, entre outras. No contexto da atual pandemia COVID-19, existe a oportunidade para que se organizem em formato digital. A *Chemistry Europe* poderia também patrocinar bolsas de doutoramento para os alunos europeus mais talentosos, bem como patrocinar vários prémios anuais para os melhores investigadores nas áreas de maior importância.

Anthony J. Burke no seu gabinete



Tem alguma experiência com o *Química*, o Boletim da Sociedade Portuguesa de Química? Que significado tem esta publicação para si e quais são os aspetos mais relevantes?

Eu tenho uma boa experiência com esta publicação, já tive a oportunidade de publicar no *Química* e conheço muito bem os editores. Para além da publicação de notícias sobre vários eventos com impacto na comunidade científica portuguesa, homenagens, entrevistas e artigos de natureza muito geral e atual, realço a secção das atualidades científicas com o destaque (*highlights*) de desenvolvimentos químicos significativos a nível internacional e a recente disponibilização *online*, de forma antecipada, dos artigos já aceites para publicação.

Tem alguma sugestão para melhorar a qualidade e a visibilidade do *Química* e tornar esta publicação mais apelativa aos leitores?

Com o novo formato da revista e a disponibilização *online* dos artigos aceites para publicação, além de artigos de revisão, acho que esta revista poderia considerar a publicação de trabalhos de investigação originais, provavelmente em inglês (com resumo em português) para atrair um público nacional e internacional. Além disso, atrairia certamente muita atenção da comunidade de químicos portugueses, em particular os jovens investigadores, e também de investigadores da Europa e de outros países. As publicações poderiam ser mais frequentes, com edições mensais, por exemplo. Poderia estabelecer-se um conselho editorial internacional para garantir a publicação de artigos de elevada qualidade. Seria certamente uma grande oportunidade para a comunidade dos químicos portugueses.

“
A SPQ apoia vivamente todos os aspetos da atividade química em Portugal, desde a pesquisa, ao ensino, passando pela disseminação/divulgação científica e muito mais.

Qual é a sua opinião sobre a Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) e da sua importância na rede das Sociedades Europeias de Química?

A SPQ é uma instituição de apoio à Química a nível nacional. A SPQ apoia vivamente todos os aspetos da atividade química em Portugal, desde a pesquisa, ao ensino, passando pela disseminação/divulgação científica e muito mais. A SPQ é uma componente muito importante da rede europeia de sociedades químicas, e que representa as vozes da comunidade química portuguesa. A química em Portugal tem vindo a ganhar força nos últimos 20 a 25 anos, traduzida pelo número significativo quer de publicações importantes quer pelo número de projetos europeus e internacionais que envolvem investigadores portugueses.

Que medidas se devem implementar para melhorar a SPQ? Que iniciativas devem ser apoiadas?

No ano passado, a SPQ apoiou a investigação de jovens químicos, atribuindo bolsas de doutoramento aos alunos mais talentosos. Eu acho que esta iniciativa deve continuar, com concursos anuais apoiados pela SPQ. A SPQ também atribui prémios aos melhores jovens investigadores (bem como prémios para os investigadores mais seniores) em áreas específicas da química, bem como prémios às melhores teses de doutoramento e de mestrado, e deve continuar a fazê-lo. A indústria química portuguesa é pequena em comparação com a de outros países europeus, mas apesar disso, talvez pudesse haver uma maior interação com essas empresas, talvez usando o *Química* como um catalisador ou *linker* (para usar dois bons termos químicos). No contexto da indústria, existe já um vasto ecossistema de novas *start-ups* a desenvolver-se aqui em Portugal, muitas das quais exploram produtos químicos ou conhecimento químico. A SPQ pode considerar a interação com essas entidades em certos contextos e, novamente, o *Química* poderia ser usado como um “trampolim” para promover boas relações e iniciativas.

Quais são os seus interesses científicos atuais? Quais são os aspetos e os benefícios mais relevantes para a sociedade que a sua investigação pode produzir?

Os meus interesses de investigação diversificaram-se nos últimos 20 anos. Nos primeiros 10 anos, o meu grupo focou-se na síntese orgânica, na catálise, na imobilização de catalisadores e na catálise assimétrica. Porém, nos últimos 10 anos, temo-nos interessado cada vez mais nas aplicações deste trabalho e em como poderão beneficiar a sociedade. Estamos mais focados na saúde e na segurança alimentar, onde usamos a nossa extensa experiência química: a) no desenvolvimento

de novas moléculas para o tratamento de doenças neurodegenerativas e cancro; b) no desenvolvimento de novos materiais poliméricos para análise de pesticidas em azeite; c) nas técnicas de RMN para distinguir variedades de azeite, particularmente no contexto da adulteração deste produto. Os nossos interesses atuais incluem também o *design* e o desenvolvimento de novos materiais optoeletrónicos, novos materiais para a captação de água e a investigação na área de reciclagem de materiais plásticos.

“
Seria fantástico se pudéssemos desenvolver uma nova molécula com impacto no tratamento do cancro ou da doença de Alzheimer.

Que descobertas/avanços científicos gostaria de anunciar nos próximos 5 a 10 anos?

Seria fantástico se pudéssemos desenvolver uma nova molécula com impacto no tratamento do cancro ou da doença de Alzheimer. Ainda estamos a trabalhar nessas áreas, e quem sabe? Ao mesmo tempo, gostaríamos de fazer avanços no campo de materiais eletrónicos orgânicos, leves e estáveis, e outros sistemas com aplicações diretas na sociedade. Talvez pudéssemos desenvolver novos catalisadores químicos que possam mostrar o mesmo nível de eficiência e elegância das enzimas.

Além da sua investigação também está envolvido noutras atividades. Gostaria de fazer uma breve referência a essas atividades e à satisfação pessoal que obtém com cada uma delas?

Ter a possibilidade de dar aulas aos alunos do primeiro, segundo e terceiro ciclos do ensino superior é altamente gratificante. Permite-me melhorar as minhas competências de comunicação e ao mesmo tempo estimular e motivar os alunos para esta área do



Anthony J. Burke numa das suas comunicações

conhecimento. Também fundei a empresa Chiratecnics (chiratecnics.com) há 10 anos, para comercializar a propriedade intelectual desenvolvida na minha Universidade e para desenvolver produtos para clientes das indústrias farmacêutica e química. Esta tem sido uma grande experiência, permitindo-me entender as necessidades e o *modus operandi* da indústria, muito diferentes da academia. Sou *chairman* da série de conferências *International Symposium on Synthesis and Catalysis* com a 4.ª edição agendada para setembro de 2021. Essas conferências são muito bem-sucedidas, tanto a nível profissional como social, trazendo-me muita satisfação pessoal. Esperamos que a série possa continuar indefinidamente. Também sou um dos editores da *Open Chemistry* (De Gruyter) e todos os anos faço a revisão de alguns artigos para diferentes editoras. A satisfação pessoal que este trabalho me dá está relacionada com o facto de poder ajudar os autores a exporem os seus trabalhos e serem reconhecidos pelos seus pares.

Muito obrigado pelo tempo que nos cedeu para esta *Interação Química*.

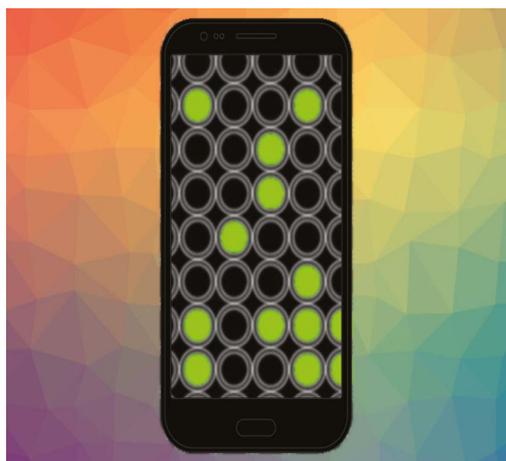
Testes COVID-19 Baseados em Saliva Usando Smartphones

A pandemia de COVID-19 é provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2. O teste para despiste da doença envolve a detecção do material genético do vírus usando testes vulgarmente designados por PCR, que se baseiam na *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Esta reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa origina a multiplicação do RNA do vírus, mas é um processo com algumas limitações devido aos tempos relativamente longos do teste, à capacidade finita de resposta do laboratório e a custos comparativamente elevados.

Para além destas limitações, atualmente a maioria dos testes à COVID-19 requer esfregar a parte superior do nariz ou áreas da garganta, o que pode ser desconfortável e, geralmente, requer profissionais de saúde com equipamento de proteção completo para recolher as amostras. No entanto, o SARS-CoV-2 pode estar igualmente presente na saliva durante o início da infeção, pelo que testes à COVID-19 baseados em saliva podem reduzir ou eliminar o envolvimento de pessoal de saúde para a recolha da amostra, por não serem necessários nem materiais especiais nem experiência.

Tony Y. Hu, da Escola de Medicina da Universidade Tulane, New Orleans, EUA, e colegas desenvolveram uma abordagem ultrasensível e prática para o teste à COVID-19: uma plataforma portátil de *smartphone* baseada em saliva que fornece resultados em 15 minutos sem envolver o teste laboratorial PCR, exigente em termos de recursos. A equipa de investigação construiu um protótipo de *chip* de ensaio que usa a enzima CRISPR / Cas12a para aumentar o sinal de um alvo de RNA amplificado numa amostra de saliva. Este *chip* foi integrado num dispositivo de leitura de microscópio de fluorescência baseado em *smartphone*, que captura e analisa imagens para determinar se o vírus está presente acima de uma concentração limite.

Os investigadores usaram esta técnica para analisar a saliva de doze pacientes com infeções confirmadas



Crédito: Chemistry Views

por COVID-19 e seis controlos saudáveis e verificaram que o método fazia a distinção, com sucesso, entre pacientes com e sem vírus. De acordo com a equipa de investigação, versões futuras do *chip* usado nesta técnica podem conter reagentes pré-carregados e controlos de amostra, e uma aplicação de *smartphone* personalizada pode permitir o envio (*wireless*) seguro de dados para aplicações de tele-saúde. Os investigadores acreditam que esta plataforma de *smartphone*, ou uma aplicação futura semelhante, oferece o potencial para expandir rapidamente a capacidade de triagem de COVID-19 e simplificar o rastreio de contactos, de modo a melhorar a contenção local e informar os responsáveis regionais pelo controlo de doenças.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

Saliva-Based COVID-19 Tests Using Smartphones, chemistryviews.org/details/news/11281981/Saliva-Based_COVID-19_Tests_Using_Smartphones.html (acedido em 10/01/2021).

B. Ning, T. Yu, S. Zhang, Z. Huang, D. Tian, Z. Lin, A. Niu, N. Golden, K. Hensley, B. Threton, C. J. Lyon, X.-Ming Yin, C. J. Roy, N. S. Saba, J. Rappaport, Q. Wei, T. Y. Hu, *Sci. Adv.* **2021**, 7, eabe3703. DOI: 10.1126/sciadv.abe3703.

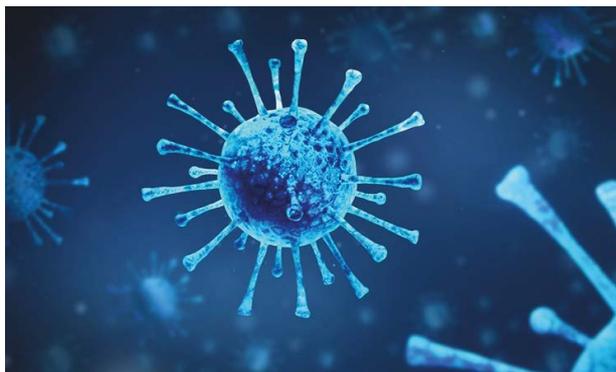
Tapsigargina – um Promissor Antiviral para o Tratamento da COVID-19

A estratégia para o controlo a longo prazo do vírus SARS-CoV-2 e de outros vírus respiratórios importantes passa pelo uso de vacinas eficazes, mas necessita de incluir também antivirais para o tratamento de infeções agudas. Enquanto as vacinas COVID-19 es-

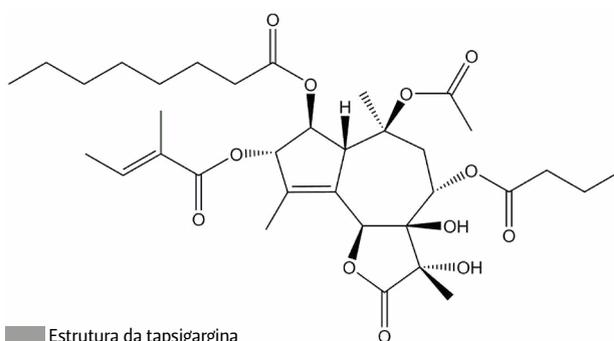
tão em processo de produção para a vacinação em massa, o número modesto de antivirais em uso ou em desenvolvimento para qualquer doença mostra os desafios do desenvolvimento deste tipo de fármaco.

Uma equipa multidisciplinar que inclui investigadores da Universidade de Nottingham, da Agência de Saúde Vegetal e Animal e do *Pirbright Institute*, Reino Unido, e do Laboratório de Epidemiologia Animal da China descobriram uma nova propriedade antiviral de um fármaco, o que pode ter grandes implicações no modo como serão geridas pandemias futuras, incluindo a de COVID-19. O estudo mostra que a tapsigargina, uma lactona sesquiterpénica que pode ser extraída da planta *Thapsia garganica*, em pequenas doses, desencadeia uma resposta imune inata antiviral, centrada no hospedeiro e altamente eficaz contra três tipos principais de vírus respiratórios humanos, o SARS-CoV-2, o vírus sincicial respiratório (VSR) e o vírus da gripe A. Os investigadores descobriram que a tapsigargina é eficaz contra a infeção viral quando usada antes ou durante a infeção ativa, sendo capaz de impedir que um vírus se replique nas células durante, pelo menos, 48 horas após uma única exposição de 30 minutos. Revelaram que este composto é estável ao pH ácido do estômago pelo que pode ser tomado por via oral, e por isso sem necessidade de injeções ou internamento hospitalar. Para além disso, não evidenciou sensibilidade à resistência do vírus, sendo, pelo menos, várias centenas de vezes mais eficaz do que as opções antivirais atuais.

O investigador responsável Kin-Chow Chang, afirmou: *“Embora ainda estejamos nas etapas iniciais da pesquisa sobre este antiviral e o seu impacto no modo como doenças causadas por vírus como o SARS-CoV-2 podem ser tratadas, estas descobertas são extremamente significativas. A pandemia atual evidencia a necessidade de antivirais eficazes para tratar infeções ativas, bem como vacinas, para prevenir a infeção. Dado que as futuras pandemias muito provavelmente serão de origem animal, onde ocorre a propagação de animal para humano (zoonótica) e zoonótica reversa (humano para animal), uma nova geração de antivirais, como a tapsigargina, pode desempenhar um papel fundamental no controlo e tratamento de infeções virais importantes em humanos e animais.”*



Crédito: Drug Target Reviews



Estrutura da tapsigargina

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

Thapsigargin could be used as antiviral to treat COVID-19, study shows, drugtargetreview.com/news/82424/thapsigargin-could-be-used-as-antiviral-to-treat-covid-19-study-shows (acedido em 03/02/2021).

S. Al-Beltagi, C. A. Preda, L. V. Goulding, J. James, J. Pu, P. Skinner, Z. Jiang, B. L. Wang, J. Yang, A. C. Banyard, K. H. Mellits, P. Gershkovich, C. J. Hayes, J. Nguyen-Van-Tam, I. H. Brown, J. Liu, K.-Chow Chang, *Viruses* **2021**, *13*, 1-20. DOI: 10.3390/v13020234.

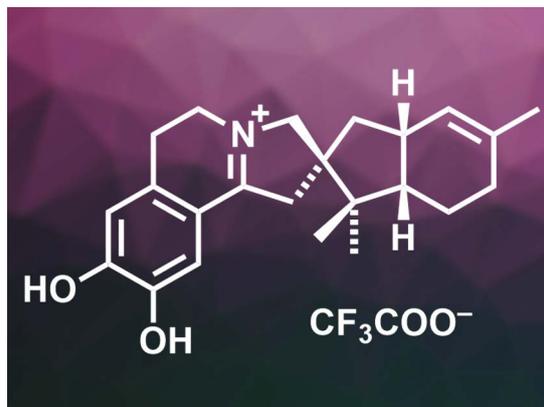
Citronamina A Isolada de uma Esponja Marinha

Ao longo dos séculos a descoberta de produtos naturais biologicamente ativos facilitou o desenvolvimento de fármacos para combater várias doenças, nomeadamente a malária. A malária é uma doença transmitida por mosquitos, que está disseminada nas regiões tropicais e subtropicais, sendo provocada pelo parasita

Plasmodium. Estirpes resistentes deste parasita conduziram à necessidade de desenvolvimento de novas opções de tratamento. A esponja marinha australiana *Citronia astra* (família *Dysideidae*) mostrou ser uma fonte de diversos compostos biologicamente ativos com estruturas e atividades diversas.

Anthony R. Carroll (Universidade Griffith, Southport, Austrália) e colegas isolaram a citronamina A (na imagem), um alcaloide isoquinolínico, de *Citronia astra*, determinaram a sua estrutura e investigaram a sua atividade contra o parasita causador da malária. A equipa de investigação extraiu 10 kg da esponja marinha com água e usou cromatografia em coluna para separar os compostos do extrato bruto. A citronamina A foi obtida na forma do derivado trifluoroacetato. A estrutura deste novo composto, que apresenta um sistema pentacíclico não habitual e uma unidade do tipo isoquinolina, foi elucidada por espectrometria de massa de ionização por *electrospray* de alta resolução (HRESIMS), espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H ($^1\text{H-NMR}$) e de ^{13}C ($^{13}\text{C-NMR}$) e espectroscopia de dicroísmo circular eletrónico (ECD). Como os derivados de isoquinolina podem apresentar propriedades antiplasmódicas, os investigadores testaram a citronamina A que apresentou atividade moderada contra estirpes sensíveis a fármacos e estirpes resistentes a fármacos do parasita *Plasmodium falciparum*, responsável pela malária.

Crédito: Chemistry Views



>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

Citronamine A Isolated from Marine Sponge, chemistryviews.org/details/news/11281088/Citronamine_A_Isolated_from_Marine_Sponge.html (acedido em 23/12/2020).

D. W. Prebble, D. C. Holland, L. P. Robertson, V. M. Avery, A. R. Carroll, *Org. Lett.* **2020**, 22, 9574-9578. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c03633.

Remoção Seletiva de Metais Pesados de Águas Residuais Ácidas

Crédito: Chemistry Views



Grandes quantidades de águas residuais ácidas ($\text{pH} < 2$) com concentrações elevadas de arsénio e de metais pesados (por ex., Cu, Hg, etc.) são produzidas por processos industriais, nomeadamente fundição de metais não ferrosos e processamento de minerais. Esta água fortemente contaminada representa um risco ambiental grave e requer tratamento extensivo. Um procedimento estabelecido para tratar este tipo de efluente baseia-se na neutralização do ácido com cal e no armazenamento dos contaminantes na forma sólida. Uma outra opção consiste na precipitação dos metais pesados e de arsénio na forma de sulfuretos usando o H_2S gerado a partir dos sais de sulfureto. No entanto, ambos os métodos têm desvantagens. A neutralização origina grandes quantidades de resíduos sólidos e os sulfuretos sofrem hidrólise facilmente em meio fortemente ácido, ocorrendo libertação de H_2S , que é tóxico.

Xianjia Peng, da Universidade da Academia Chinesa de Ciências (Pequim), e colegas desenvolveram um processo para remover arsénio e metais pesados de águas residuais fortemente ácidas por meio da

geração seletiva de H_2S a partir de tiosulfato, sob radiação UV. A aplicabilidade prática deste processo foi testada em águas residuais de uma fundição de zinco. Cerca de um terço dos contaminantes foram removidos no escuro. A remoção quase completa foi alcançada sob luz ultravioleta, porque este tipo de radiação promove a formação de H_2S através de um mecanismo radicalar. Para evitar um efeito negativo das partículas de sulfureto precipitadas por ação de UV, a água residual foi filtrada. Não foi observada qualquer libertação de H_2S na ausência de arsénio ou de metais pesados, porque o H_2S formado durante a decomposição do tiosulfato é consumido por reação com sulfito ou por fotólise. Na presença desses contaminantes, a formação de precipitados de metais pesados ou de sulfureto de arsénio é a via reacional preferida, levando a um sistema altamente seletivo. Globalmente, o método não provoca poluição por H_2S e remove com

eficiência espécies de arsénio e de metais pesados de águas residuais ácidas – sem neutralizar o ácido, que permanece disponível para uso posterior. Os custos estimados são comportáveis, tornando o processo adequado para aplicação industrial.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

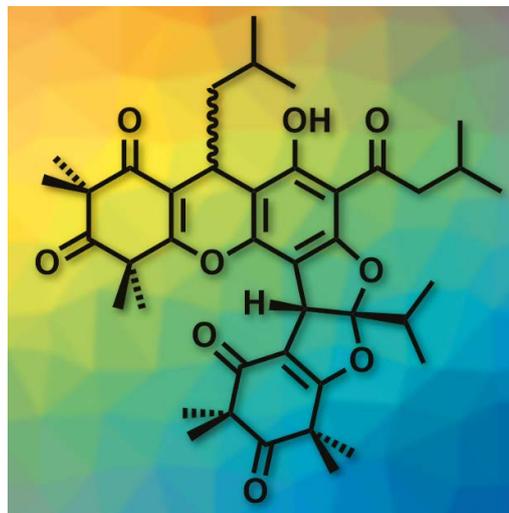
Selective Removal of Heavy Metals from Acidic Wastewater, chemistryviews.org/details/news/11272712/Selective_Removal_of_Heavy_Metals_from_Acidic_Wastewater.html (acedido em 21/10/2020).

L. Kong, X. Hu, X. Peng, X. Wang, *Environ. Sci. Technol.* **2020**, 54, 14076–14084. DOI: 10.1021/acs.est.0c05166.

Sínteses Biomiméticas Totais das Tomentosonas A e B

Floroglucínóis policíclicos polimetilados (PPPs, do inglês *Polycyclic polymethylated phloroglucinols*) representam a família mais característica de metabolitos secundários mais frequentemente encontrados em plantas das famílias *Myrtaceae* (murta) e *Guttiferae*. Os PPPs apresentam estruturas complexas interessantes e podem ter atividades biológicas úteis, por exemplo, efeitos antibacterianos, anti-inflamatórios ou antiparasitários, nomeadamente na luta contra os parasitas causadores da malária. As tomentosonas A e B, por exemplo, são PPPs que foram isoladas do arbusto de murta rosa. Estes compostos têm um sistema de anéis fundidos 6/6/6/5/5/6 e diferem apenas na orientação de uma cadeia lateral isobutilo. A tomentosona A tem boa atividade antimalárica, enquanto a tomentosona B é significativamente menos ativa.

Yingjie Hu (Universidade Guangzhou de Medicina Chinesa), Hongxin Liu (Laboratório de Botânica Aplicada da Província de Guangdong, Academia Chinesa de Ciências e Academia de Ciências de Guangdong), Haibo Tan (Laboratório de Botânica Aplicada da Província de Guangdong e Universidade Central do Sul, Changsha, China), e colegas realizaram a primeira



Crédito: Chemistry Views

síntese biomimética total das tomentosonas A e B. Os investigadores começaram por preparar uma cetona α,β -insaturada como intermediário que fizeram reagir com floroglucinol (um benzenotriol) por meio de uma adição de Michael. Seguiu-se uma desidratação intramolecular e uma acilação de Friedel-Crafts que conduziu à rodomirtona, que contém o sistema de anel 6/6/6 pretendido. A rodomirtona foi então submetida a uma sequência de reações de desidroxilação/adção de Michael/rearranjo de Kornblum-DeLaMare com um intermediário de peróxido para introduzir os anéis restantes

e originar as tomentosonas A e B. De acordo com os investigadores, este trabalho pode ser útil para investigações de biossíntese, para estudos de relação estrutura-atividade e desenvolvimento de fármacos envolvendo estes produtos naturais.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

Total Syntheses of Tomentosones A and B, chemistryviews.org/details/news/11271947/Total_Syntheses_of_Tomentosones_A_and_B.html (acedido em 21/10/2020).

X. Zhang, C. Dong, G. Wu, L. Huo, Y. Yuan, Y. Hu, H. Liu, H. Tan, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8007-8011. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c02943.

Síntese One-pot de Diamantano

Entre os diversos compostos policíclicos e em “gaiola”, um lugar importante é ocupado por compostos semelhantes a diamantes, designados *diamantoides*, cujos representantes inferiores pertencem à série homóloga $C_{4n+6}H_{4n+12}$. Devido à estrutura rígida, os diamantoides normalmente possuem elevadas estabilidade térmica e reatividade quando comparados com hidrocarbonetos alifáticos e alicíclicos saturados e apresentam comportamento químico peculiar. O adamantano é o exemplo mais simples deste tipo de moléculas. O petróleo bruto é a principal fonte natural de diamantoides. Na exploração de campos de petróleo e de gás, a presença de diamantoides é utilizada para avaliar a maturidade do campo.

O diamantano, ou pentaciclo[7.3.1.1^{4,12}.0^{2,7}.0^{6,11}] tetradecano (na figura), é um diamantoide com fórmula $C_{14}H_{20}$. Geralmente, é preparado por meio da isomerização do esqueleto de outros compostos policíclicos $C_{14}H_{20}$ sob tensão. Estes intermediários podem ser obtidos por hidrogenação do dímero de norbornadieno binor-S e isomerizar na presença de catalisadores superácidos para originar diamantano. No entanto, a síntese a partir de binor-S requer condições severas de hidrogenação, sendo um processo em duas etapas. A primeira etapa (a hidrogenação) é a mais complexa e constitui um obstáculo à formação de grandes quantidades de diamantano.

Rishat I. Aminov e Ravil I. Khusnutdinov, do Instituto de Petroquímica e Catálise, Academia Russa de Ciências (Ufa, Rússia), desenvolveram uma síntese direta *one-pot* de diamantano por meio da hidroisomerização de binor-S na presença de ácido sulfúrico concentrado. Quando esta hidroisomerização de binor-S é realizada em ciclo-hexano origina uma mistura de tetra-hi-



Crédito: Chemistry Views

drobinor-S e diamantano. Quando é realizada sem solvente ou em CS_2 , a seletividade para o diamantano é aumentada e pode atingir rendimentos até 65%.

A equipa investigou a fonte de hidrogénio na hidroisomerização realizando experiências de controlo com reagentes deuterados e verificaram que tanto o ácido sulfúrico como o ciclo-hexano podem atuar como as principais fontes de hidrogénio. Quando é usado H_2SO_4 com concentração inferior a 75-80% a reação termina em tetra-hidrobinor-S.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

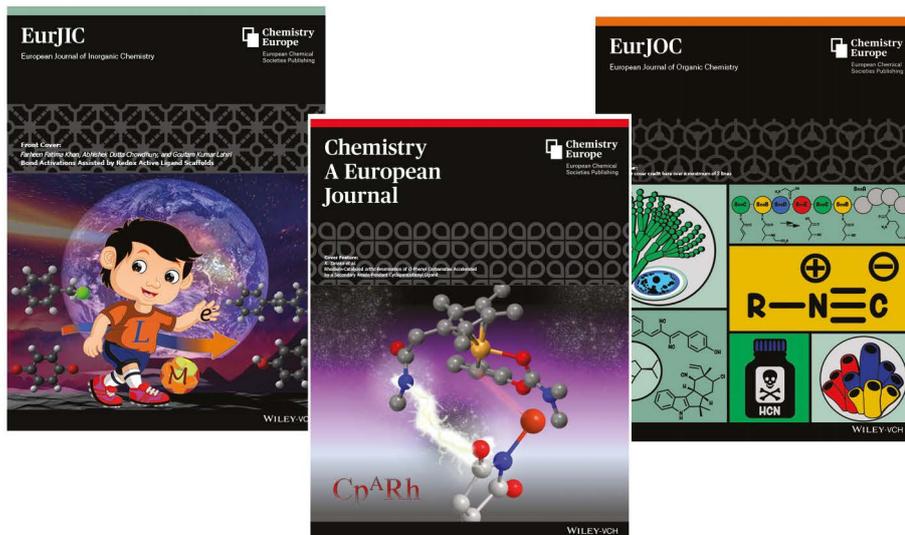
Fontes

One-Pot Synthesis of Diamantane, chemistryviews.org/details/news/11273074/One-Pot_Synthesis_of_Diamantane.html (acedido em 21/10/2020).

R. I. Aminov, R. I. Khusnutdinov, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 2534-2539. DOI: 10.3762/bjoc.16.205.

Change is here

ChemPubSoc Europe has transformed into Chemistry Europe.



Our mission is

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

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

Chemistry Europe

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

www.chemistry-europe.org

Batteries & Supercaps

ChemBioChem

ChemCatChem

ChemElectroChem

ChemistryOpen

Chemistry–Methods

ChemistrySelect

ChemMedChem

ChemPhotoChem

ChemPhysChem

ChemPlusChem

ChemSusChem

ChemSystemsChem



European Chemical
Societies Publishing

published in partnership with

WILEY-VCH

BioMIPs – Desenvolvimento de Anticorpos Plásticos para Reconhecimento de Biomoléculas Utilizando uma Estratégia Verde

>

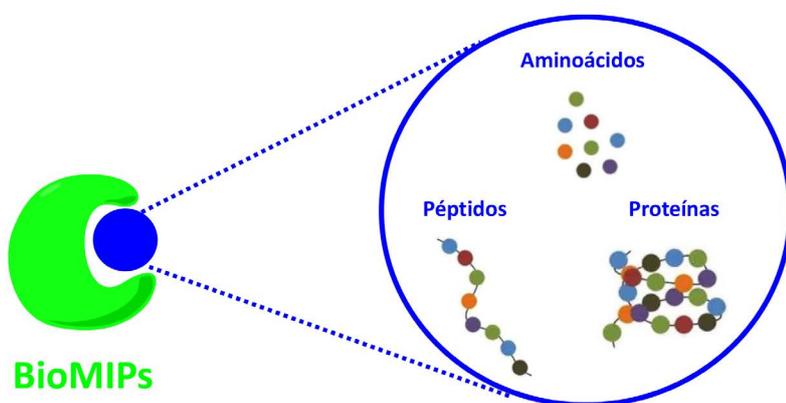
Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

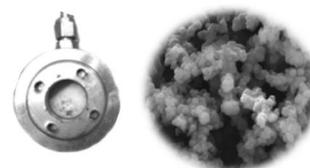
• • • A indústria biofarmacêutica tem aumentado significativamente a sua produção nos últimos anos. É expectável que o mercado biofarmacêutico global atinja os 435 milhões de euros até 2025, com uma taxa de crescimento anual de 13,8%. No entanto, este aumento de produção não tem sido acompanhado com a necessária evolução e *scale up* de processos sustentáveis de purificação. A purificação é um processo complexo, com múltiplos estágios, e representa entre 50 e 80% dos custos de produção.

O projeto BioMIPs tem como principal objetivo desenhar e desenvolver partículas poliméricas inovadoras e competitivas para purificação, nomeadamente com capacidade de reconhecimento molecular para biomoléculas. O seu modo de atuação é inspirado em

anticorpos naturais ou enzimas, num mecanismo de *lock and key*. Será utilizada uma tecnologia limpa, o dióxido de carbono supercrítico ($scCO_2$), combinada com a impressão molecular. A ideia-chave é sintetizar materiais robustos de elevada afinidade, de baixo custo, com elevada potencialidade em diversas indústrias, *kits* de sensores, etc. As partículas são obtidas já secas e puras, sem vestígios de solvente (o CO_2 liberta-se do material), com tamanho homogêneo e de fácil manuseamento. A validação destes materiais será feita em parceria com uma empresa portuguesa de biofungicidas, utilizando misturas-modelo e amostras reais. Espera-se que os BioMIPs tenham impacto na diminuição dos custos de purificação e consequentemente no custo de produção dos medicamentos. • • •

**BioMIPs**

>

Ficha Técnica do Projeto**Teresa Casimiro****Referência:** PTDC/EQU-EQU/32473/2017.**Financiamento:** FCT/MCTES, PIDDAC (2018-2021).**Equipa:** FCT/NOVA – Teresa Casimiro (IR), Raquel Viveiros (LAQV-REQUIMTE/NOVA), José Luís Capelo (co-IR), Hugo Santos (UCIBIO-REQUIMTE/NOVA), Sara Monteiro (CEV).**URL:** sites.fct.unl.pt/clean-mip-tech**Tecnologias verdes**

CleanMIPTech Group, LAQV-FCT/NOVA

Separação/Biopurificação



Deteção



Abordagem Computacional sobre Sistemas Baseados em DNA: Da Adsorção em Membranas ao Desenvolvimento de Veículos para Transporte e Entrega de Fármacos

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

• • •

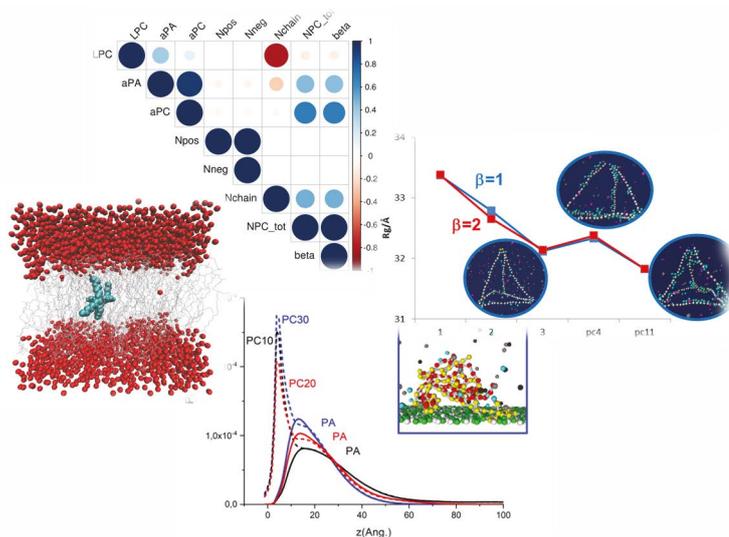
O *design* de sistemas para transporte e entrega de fármacos e/ou material genético tem sido um aspeto amplamente escrutinado nos últimos anos e que continua a ser alvo de intensa pesquisa. O objetivo deste projeto é desenvolver transportadores que venham a ser clinicamente relevantes para combater doenças elusivas como o cancro, Alzheimer, infeções por bactérias multirresistentes, entre outros, recorrendo a tecnologias moleculares baseadas em ácidos nucleicos (DNA e RNA).

Um dos passos-chave em todo o processo é a interação destes sistemas de polieletrólitos com as barreiras celulares. Neste sentido, o estudo da interação entre polieletrólitos e membranas modelo é um assunto da maior relevância, não só para o desenvolvimento de transportadores eficientes como na interpretação de

processos relacionados com a adsorção de proteínas, agregação coloidal e muitos outros.

A simulação computacional é amplamente reconhecida como uma ferramenta poderosa para explorar diferentes aspetos com impacto no desenvolvimento e comportamento destes sistemas, uma vez que abordagens sistemáticas são muitas vezes difíceis de realizar experimentalmente. Este tem sido um dos focos desta equipa de investigação, que recorrendo à simulação *coarse-grained* e atomística pretende a interpretação e *design* de sistemas de poliplexos para entrega genética, o desenvolvimento de nanossistemas direcionados ao tratamento da desordem do olho seco e a tumores cerebrais, com particular enfoque no glioblastoma, e em transportadores do tipo DNA-origami para o combate à resistência microbiana.

• • •



>

Ficha Técnica do Projeto

Alberto Canelas Pais

Financiamento: Coimbra Chemistry Centre (CQC) – UIDB/00313/2020

Equipa: CQC/Universidade de Coimbra – Alberto Canelas Pais (IR), Sandra Nunes, Tânia Cova, Carla Vitorino, Maria Mendes, João Basso.

Sensores Óticos de Base Porfirínica para Aplicações Ambientais e Biomédicas

>

José Almeida
Carla Queirós
Luís Cunha-Silva^{*}
Ana M. G. Silva^{*}
Maria Rangel

Porphyrin-based Optical Sensors for Environmental and Biomedical Applications.

Porphyrins are tetrapyrrolic macrocycles, which are endowed with excellent photophysical and electrochemical properties. However, porphyrins often exhibit low stability and fluorescence quenching under physiological conditions, thus limiting their application in biomedical and environmental sciences. To overcome these limitations, porphyrins can be incorporated into metal-organic frameworks (MOFs), opening new avenues for high-performance materials that integrate the specific physicochemical properties of porphyrins and MOFs, with a wide range of applications, from selective storage of gases, catalysis, to detection of different chemical substances. In this article several examples of porphyrin-based optical sensors are described, addressing the MOFs preparation to porphyrinic MOFs. The detection mechanisms and possible practical applications of the developed systems will also be discussed.

As porfirinas são macrociclos tetrapirrólicos com excelentes propriedades fotofísicas e eletroquímicas. No entanto, estes macrociclos apresentam frequentemente algumas fragilidades associadas à baixa estabilidade e decaimento de fluorescência em condições fisiológicas, limitando a sua aplicação nas áreas da biomedicina e do ambiente. Tendo em vista a superação dessas limitações, as porfirinas têm vindo a ser incorporadas em redes metalo-orgânicas (MOFs, do inglês Metal-Organic Frameworks), abrindo portas para a construção de novos materiais de elevado desempenho que integram as propriedades físico-químicas específicas de porfirinas e MOFs, apresentando um vasto leque de aplicações, desde o armazenamento seletivo de gases, catálise, até à deteção de diferentes substâncias químicas. Neste artigo descrevem-se vários exemplos de sensores óticos baseados em porfirinas, passando pela preparação de MOFs até chegar aos MOFs porfirínicos. Os mecanismos de deteção e eventuais aplicações práticas dos sistemas desenvolvidos serão também discutidos.

Introdução

A generalidade da população é diariamente exposta a vários contaminantes e substâncias nocivas que têm um forte impacto na saúde humana, quer por inalação de ar poluído, quer por consumo de alimentos contaminados. Uma das possíveis formas de evitar esta exposição inclui o desenvolvimento de sensores eficientes de modo a detetar, capturar e, se possível, destruir substâncias consideradas nocivas ou perigosas para o ambiente ou a saúde humana.

Atualmente, a tendência passa pelo desenvolvimento de sensores com sistemas microeletromecânicos em que são incluídos elementos nanoestruturados, permitindo deste modo a compactação, economia e portabilidade do sensor. De um modo geral, um sensor é constituído por elementos que respondem através de alterações das suas propriedades físicas ou químicas após o contacto com um analito, sendo a resposta convertida num sinal elétrico por transdutores [1].

Os sensores de natureza química, ou seja, com uma resposta traduzida em alteração das suas propriedades químicas têm sido alvo de investigação contínua nas últimas décadas. Os sensores óticos são sistemas que convertem os estímulos químicos numa resposta ótica facilmente detetada, podendo esta ser uma alteração simples de cor ou de fluorescência.

A combinação de moléculas fluorescentes (fluoróforos) com unidades recetoras (ligandos) tem mostrado grande potencial na construção de sensores fluorescentes para a deteção de analitos de importância ambiental e biológica. O rendimento quântico de fluorescência (antes e após a adição do analito), a capacidade quelante do ligando e a sensibilidade são parâmetros determinantes a serem considerados na obtenção de um sensor com bom desempenho [2].

Principais mecanismos de fluorescência

A fluorescência envolve a emissão de um fóton quando o eletrão que está no estado excitado (por absorção de energia da molécula) decai e a energia é libertada na forma de um fóton. Como tal, só quando o eletrão decai para o estado fundamental é que ocorre fluorescência.

No contexto dos sensores óticos, a fluorescência apresenta-se como uma ferramenta analítica particularmente atrativa e que permite a deteção e quantificação de substâncias específicas, em tempo real e com elevada sensibilidade, mesmo quando presentes em misturas complexas.

Os principais mecanismos de fluorescência envolvidos na construção de sensores óticos encontram-se esquematizados na Figura 1 e incluem:

(i) Transferência fotoinduzida de eletrões (PET, do inglês *Photoinduced Electron Transfer*, Figura 1A). Inicialmente demonstrado na década de 80 do século XX por A. Prasanna de Silva e colaboradores [3], trata-se de um mecanismo fotoquímico que envolve estruturas do tipo fluoróforo-espaçador-recetor. O espaçador é usado para separar o fluoróforo do recetor a uma determinada distância, enquanto permite a transferência eletrónica intramolecular, provocando a interrupção da fluorescência do fluoróforo. A ligação do analito ao recetor provoca alteração no potencial redox do recetor e a transferência eletrónica deixa de ser energeticamente favorável, o que leva ao restabelecimento da fluorescência do fluoróforo;

(ii) Transferência interna de carga ou transferência de carga fotoinduzida (ICT ou PCT, do inglês *Internal Charge Transfer* ou *Photoinduced Charge Transfer*, Figura 1B). Em contraste com o PET, no ICT o fluoróforo pode integrar a unidade recetora, e é caracterizado por possuir um grupo dador e outro aceitador de eletrões, formando um sistema *push-pull*. Quando o analito, em particular uma espécie carregada, se liga ao recetor ocorre reforço ou enfraquecimento do carácter *push-pull*,

levando a uma alteração na banda de emissão. Este é um processo característico de sensores ratiométricos [4];

(iii) Transferência de energia por ressonância de fluorescência (FRET, do inglês *Förster Resonance Energy Transfer*, Figura 1C). Este mecanismo implica transferência de energia do estado excitado de um fluoróforo “dador” para um fluoróforo “aceitador”. Este mecanismo é dependente da distância entre os dois fluoróforos e de algumas características fotofísicas (sobreposição espectral e direção do momento dipolar). Na grande maioria dos casos, o mecanismo de FRET ocorre entre dois fluoróforos distintos com sobreposição do espectro de emissão do “dador” e do espectro de absorção do “aceitador” [4].

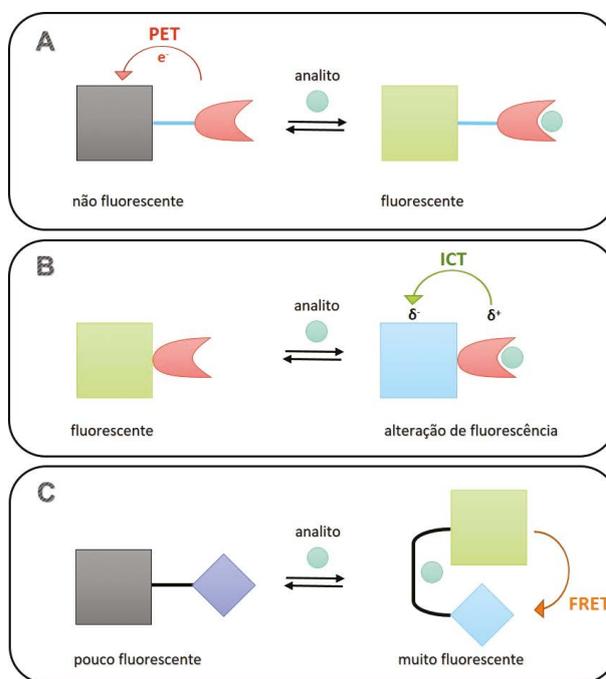


Figura 1 – Esquematização dos principais mecanismos de fluorescência em que a construção de sensores óticos se baseia.

Os mecanismos de fluorescência descritos anteriormente têm inspirado o desenvolvimento de novas estruturas e materiais fluorescentes visando a preparação de sensores óticos para deteção de analitos em cenários reais. Neste artigo focar-se-ão, precisamente, os avanços mais recentes no desenvolvimento de novos materiais fluorescentes como sistemas óticos de controlo e alerta à presença de substâncias consideradas tóxicas ou nocivas, nomeadamente iões de metal, aniões, gases nocivos, vapores químicos e explosivos. Apresentar-se-ão exemplos de sensores baseados em porfirinas, passando pelas redes metalo-orgânicas (MOFs, do inglês *Metal-Organic Frameworks*), até chegar aos MOFs porfirínicos (Figura 2). Os mecanismos de deteção e eventuais aplicações práticas dos sistemas desenvolvidos serão também abordados.

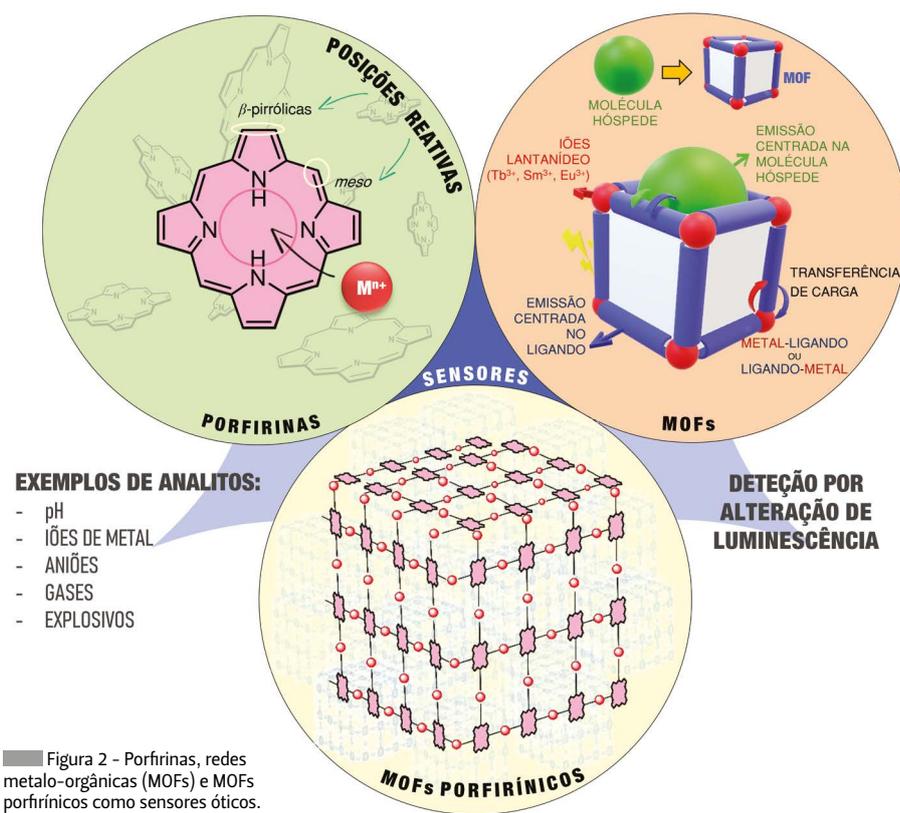


Figura 2 - Porfirinas, redes metalo-orgânicas (MOFs) e MOFs porfirínicos como sensores óticos.

Sensores óticos baseados em porfirinas

As porfirinas são macrociclos que possuem quatro átomos pirrólicos ligados entre si por pontes metínicas (=CH-). Do universo dos macrociclos tetrapirrólicos, as porfirinas sintéticas têm despertado especial atenção para aplicações em áreas como a terapia fotodinâmica [5], células solares [6], materiais optoeletrônicos [7], entre outras. Apresentam, ainda, a possibilidade do macrociclo ser modificado estruturalmente, potenciando as suas propriedades fotofísicas, incluindo as bandas de absorção e emissão. Por outro lado, as porfirinas podem ser combinadas com recetores que respondam seletiva e reversivelmente à presença de estímulos externos, e permitam uma fácil e estável incorporação dos compostos em materiais para detecção em fase líquida ou gasosa [8]. As porfirinas têm sido usadas principalmente na detecção de analitos, como íons de metal [9,10], pH do meio [11], aniões [12], oxigênio [13], amoníaco e aminas [14,15], explosivos [16] e outros. Por exemplo, o conjugado porfirina-terpiridina

(Figura 3), obtido a partir de 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP) e a unidade recetora terpiridina, revelou ser pouco fluorescente quando excitado a 417 nm. No entanto, após adição gradual de Cd^{2+} , ocorre coordenação do íon de metal à terpiridina, conduzindo a um aumento significativo da fluorescência ($\lambda_{em} = 643 \text{ nm}$) a pH 8,62, resultante da inibição do mecanismo PET entre a porfirina e a terpiridina. A resposta ao Cd^{2+} revelou ser linear na gama de $3,2 \mu\text{M}$ até $320 \mu\text{M}$, com um limite de detecção de $1,2 \mu\text{M}$, apresentando resultados promissores na detecção de Cd^{2+} em amostras de água de rios [17,18]. Foi demonstrado que a sensibilidade deste tipo de sensor a Cd^{2+} pode ser aumentada com a utilização de porfirinas hidrofílicas, chegando a um valor de limite de detecção de 32 nM [19]. Este valor encontra-se entre os valores observados para os sensores mais sensíveis a Cd^{2+} em soluções aquosas [20].

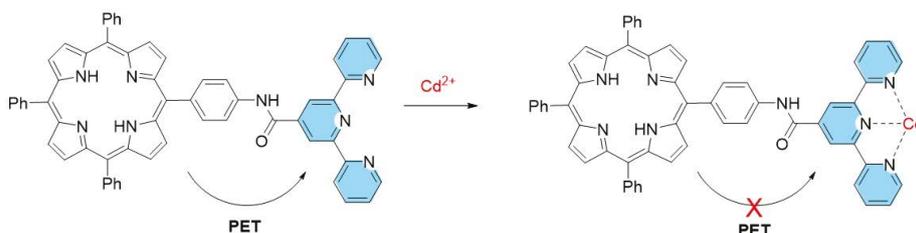


Figura 3 - Mecanismo de PET proposto para detecção de Cd^{2+} do conjugado porfirina-terpiridina.

O exemplo seguinte mostra a conceção de um conjugado contendo dois segmentos, a porfirina e a unidade recetora naftalimida-piridina-piperazina (Figura 4). Neste caso, a adição de Hg^{2+} a soluções de água-etanol (1:1) do conjugado provoca:

- (1) diminuição de fluorescência do conjugado a 650 nm, resultante da coordenação da porfirina a Hg^{2+} ;
- (2) aumento da emissão a 525 nm, resultante da coordenação do segmento piridina-piperazina a Hg^{2+} e ativação do mecanismo de ICT da naftalimida.

A resposta ao ião Hg^{2+} mostrou ser estável na gama de 0,1 μM até 50 μM , com um limite de deteção de 0,02 μM , sendo reversível e rápida (tempo de resposta de 2 minutos). O conjugado mostrou ainda elevada seletividade face a outros iões de metal de importância biológica e ambiental, podendo ser utilizado para deteção de Hg^{2+} em amostras reais, incluindo amostras de água e meios celulares, com resultados muito satisfatórios [21].

O mecanismo de FRET tem sido utilizado como técnica muito promissora para a quantificação de oxigénio dissolvido em solução. Esta técnica baseia-se na transferência de energia de um fluoróforo (geralmente um ponto quântico, do inglês *quantum dot* - QD), a uma porfirina sensível ao analito que

se pretende detetar. A intensidade de fluorescência do QD constitui um sinal de referência, permitindo ao sistema funcionar como sensor ratiométrico, e depende da intensidade de emissão da porfirina. Um exemplo ilustrativo deste conceito é o sensor formado a partir do complexo de Pt^{2+} da forma cetónica de octaetilporfirina (PtOEPK) sensível ao O_2 e nanocristais de QD de CdSe/ZnS. Através de um processo de *spin coating*, o sensor foi fixado a uma matriz de policloreto de vinilo (PVC), inerte e permeável, mostrando elevada sensibilidade ao oxigénio, com potencial aplicação em tecidos vivos (Figura 5) [22].

Como exemplo de deteção em fase gasosa, destaca-se o estudo desenvolvido a partir da estrutura em tríade do complexo de Zn^{2+} de um derivado da TPP (T1, Figura 6) depositada num filme por *spin coating* [15]. Recorrendo a alterações no espectro de absorção eletrónica deste filme, após exposição a diversos vapores de aminas, demonstrou-se que a estrutura T1 era seletiva para diversas aminas e que era capaz de detetar vapores de *n*-butilamina até um limite de 50 ppm. Adicionalmente, os filmes desta estrutura demonstraram menor agregação do que os filmes de monómeros, para além de uma resposta rápida, reversível e reproduzível.

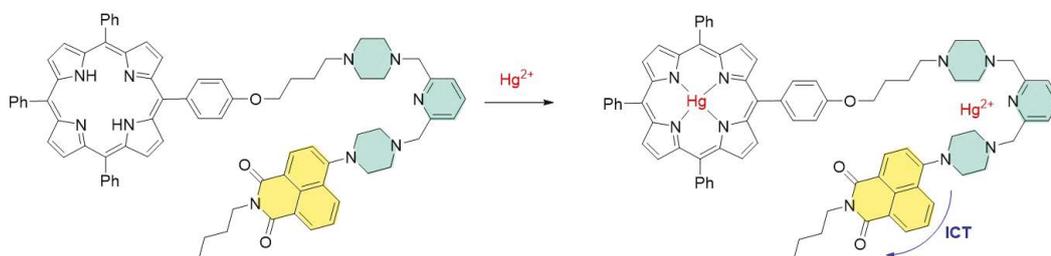


Figura 4 - Mecanismo proposto para a deteção de Hg^{2+} do conjugado contendo os segmentos porfirina e naftalimida-piridina-piperazina.

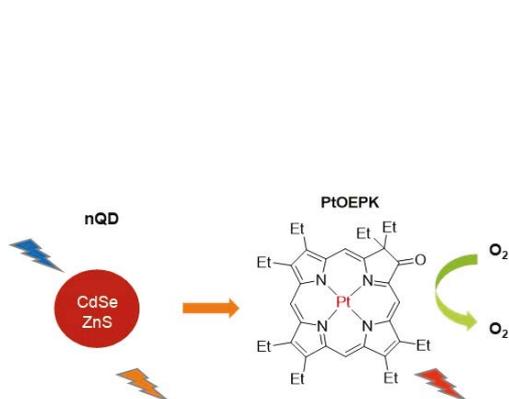


Figura 5 - Mecanismo de FRET envolvendo nQD e a porfirina PtOEPK.

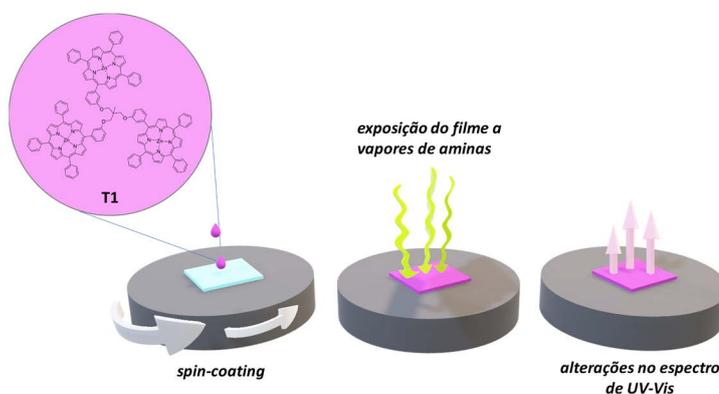


Figura 6 - Deposição em filme da tríade T1 e exposição sucessiva a vapores de aminas.

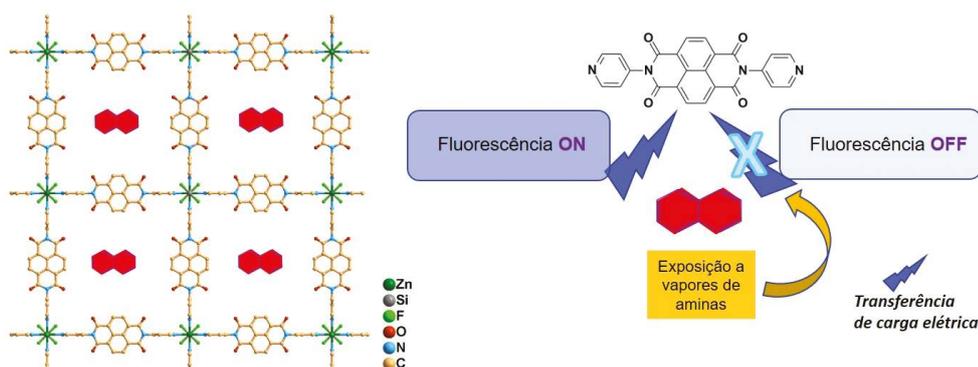
que possibilitam a formação de uma estrutura com elevada porosidade e robustez assinalável. Por outro lado, sendo um composto orgânico aromático, ele atua com efeito antena; este efeito baseia-se na absorção da luz do ligando, sendo excitado para níveis eletrônicos superiores que, por decaimento para o estado tripleto, transfere energia para os iões Ln^{3+} . Globalmente, a absorção de luz é assim significativamente melhorada permitindo que o material emita com maior intensidade. Os resultados revelaram que os dois Ln-MOFs possuem elevada estabilidade em meio ácido e alcalino, e elevada sensibilidade ao ião Fe^{3+} por decaimento de fluorescência [26]. O mecanismo proposto sugere a ocorrência de absorção de energia ao comprimento de onda de excitação, proporcionada por interações entre os átomos de oxigênio não coordenantes existentes no material e o ião Fe^{3+} . Os limites de detecção obtidos para os MOFs de Eu^{3+} e Tb^{3+} são de 1,41 μM e 1,01 μM , respetivamente. Estes valores são mais baixos do que alguns valores reportados para sondas fluorescentes seletivas para Fe^{3+} com potencial aplicação em bioimagemologia [27].

A porosidade, a geometria e a química de superfície dos poros pode ser ajustada e controlada para maximizar as interações entre o material e o analito, permitindo potenciar a sensibilidade, seletividade e reciclabilidade do sensor. Ajustes finos das dimensões dos poros podem ser realizadas por oclusão parcial do poro através da funcionalização da superfície interna ou por inclusão de moléculas hóspede. As moléculas hóspede podem atuar como centros de luminescência independentes ou podem estar envolvidas nos mecanismos de transferência de carga. Este conceito encontra-se

bem documentado num trabalho recentemente publicado por J.-J. Liu e colaboradores [28], onde um MOF foi preparado a partir da reação do ligando *N,N*-di(4-piridil)-1,4,5,8-naftalenodiimida com clusters ZnSiF_6 , e posteriormente dopado com moléculas hóspede de naftaleno (Figura 8). Este material dopado revelou ser muito fluorescente a 600 nm devido a um processo de transferência de carga entre as moléculas de naftaleno, ricas em eletrões, e o ligando naftalenodiimida, deficiente em eletrões. Por outro lado, quando o material dopado é exposto a vapores alcalinos, como aminas alifáticas, ocorre transferência de eletrões do vapor fortemente alcalino para o ligando, interrompendo o mecanismo de transferência de carga, com decaimento da fluorescência.

Da mesma forma, o ambiente químico do poro pode ser controlado através da seleção adequada do ligando; por exemplo, dois materiais luminescentes (MOFs 1 e 2) foram construídos a partir de macrociclos calix[4]areno, contendo quatro grupos carboxilo e anéis aromáticos como benzeno e naftaleno (Figura 9) [29]. Os estudos de luminescência demonstraram que ambos os materiais são altamente eficientes na detecção de pequenas moléculas orgânicas, nomeadamente na detecção de vapor de trietilamina, através do decaimento de fluorescência. Para além da detecção de aminas, estes materiais apresentam a notável capacidade de permitir detetar e distinguir Fe^{2+} e Fe^{3+} . Esta capacidade é raramente reportada na literatura seja em sensores fluorescentes ou materiais compósitos. Os dois materiais constituem um bom exemplo da aplicação de MOFs como multissensores, revelando e mantendo a sensibilidade e seletividade para mais do que um analito.

Figura 8 – Representação esquemática da estrutura 2D do MOF com moléculas de naftaleno incorporadas nos poros (esquerda) e esquema simplificado das transferências de carga que originam os fenómenos de *turn-on* e *turn-off* com a exposição do material a vapores de aminas (direita).



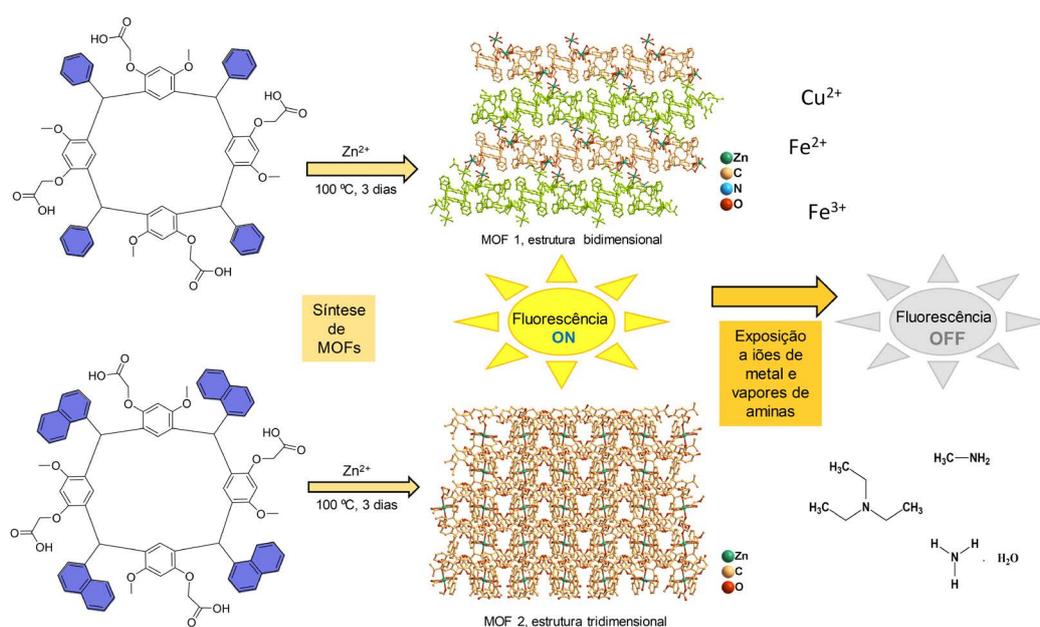


Figura 9 - Representação esquemática das estruturas dos ligandos derivados da resorcina e da preparação dos respectivos MOFs 1 e 2; esquema da diminuição da fluorescência dos materiais por exposição a íons de metal ou vapores de amina.

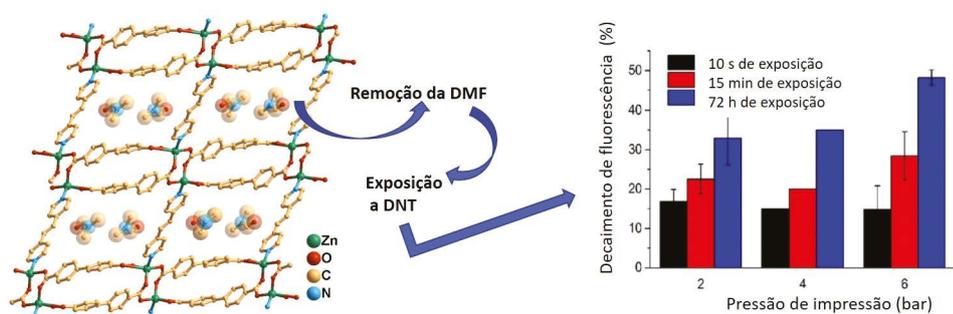


Figura 10 - Representação da estrutura cristalográfica do MOF $Zn_2(bpdc)_2(bpee)$ - ilustrando a presença de moléculas de solvente (DMF) nos poros, as quais são posteriormente removidas - e da diminuição da fluorescência nos filmes preparados a 2, 4 e 6 bar após exposição a DNT (gráfico de barras).

O enorme potencial dos MOFs como sensores óticos tem motivado a investigação com vista à sua aplicação em dispositivos, como por exemplo através da preparação de filmes finos. De facto, os MOFs têm sido depositados em diferentes substratos sólidos usando uma grande variedade de técnicas incluindo *dip-coating*, *spin-coating* e, mais recentemente, a técnica de *soft-imprinting*. Esta última técnica foi desenvolvida para incorporação do MOF $Zn_2(bpdc)_2(bpee)$ (bpdc = 4,4'-bifenildicarboxilato e bpee = 1,2-bipiridileteno) [30] em filmes de acetato de celulose, permitindo a preparação de filmes com elevada estabilidade e acessibilidade a gases (Figura 10) [31]. As propriedades dos filmes obtidos foram avaliadas por exposição à atmosfera saturada de DNT (2,4-dinitrotolueno), que

resultou num decaimento substancial da fluorescência em poucos segundos. Foi também demonstrada a potencialidade deste MOF incorporado em membranas de matriz mista (MMMs do inglês *mixed matrix membranes*) baseadas em polidimetilsiloxano para a deteção seletiva de amoníaco na fase gasosa e em solução, em concentrações reduzidas (entre ppb e ppm). O mecanismo de deteção, através do desvio da banda de emissão do material para menores comprimentos de onda, deve-se a uma troca do ligando bpee por moléculas de amoníaco [32]. O limite de deteção obtido (0,28 ppb) com este material é mais baixo do que os reportados para materiais semelhantes: SNNU-88 (MOF de magnésio com unidades de hidroquinona) [33] ou FJU-56 (MOF contendo Co^{2+} e Co^{3+}) [34].

Outro exemplo representativo inclui o MOF luminescente Tb(BTC) (BTC= benzenotricarboxilato) incorporado em filmes de PMMA (polimetilmetacrilato). Os resultados obtidos revelaram elevada sensibilidade e/ou seletividade do filme Tb(BTC)@PMMA na detecção de explosivos nitroaromáticos, como o 2,4,6-trinitrofenol (TNP), segundo um mecanismo de PET que depende do número de grupos aceitadores de elétrons do composto nitroaromático e da sua capacidade de captar elétrons (Figura 11) [35]. Com esta abordagem foi dado um passo importante no desenvolvimento de sensores óticos em miniatura baseados na tecnologia LED-CCD (do inglês *Light Emitting Diode-Charge Coupled Device*) para a detecção de analitos/contaminantes em fase gasosa.

O mesmo MOF, Tb(BTC), foi ainda imobilizado em filmes de PMMA/PDMS (polimetilmetacrilato/polidimetilsiloxano) por *spin coating*, com obtenção de materiais que respondem com elevada sensibilidade ao gás NO₂ (por decaimento de fluorescência) [36]. Este MOF, quando comparado com outros materiais, tais como compósitos rosamina/TiO₂ [37] e rosamina/SiO₂/TiO₂ [38], apresenta valores de t_{50} (tempo de decaimento de 50% do valor máximo de luminescência) inferiores aos reportados, entre 1-8 min para uma gama de concentração de NO₂ entre 5-500 ppm. Outro exemplo com elevada sensibilidade e limite de detecção mais baixo (até 10 ppb) e cuja detecção é realizada por alterações no espectro de absorção é o de um filme fino preparado a partir de 5,10,15,20-tetraquis(4-butilfenil)porfirina [39].

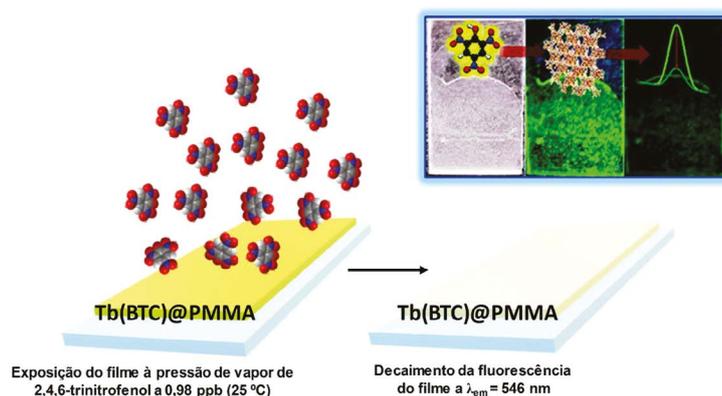


Figura 11 – Representação esquemática do fenômeno de decaimento da fluorescência do MOF Tb(BTC)@PMMA após exposição a uma atmosfera saturada de TNP.

Sensores óticos baseados em MOFs porfirínicos

As porfirinas apresentam propriedades fotofísicas fascinantes, mas sendo compostos de natureza hidrofóbica sofrem fenômenos de agregação em solução aquosa, resultantes da ocorrência de fortes interações π - π entre os macrociclos. Estes fenômenos de agregação influenciam as suas propriedades óticas, frequentemente inibindo a resposta fluorescente aos analitos. A incorporação de porfirinas em materiais porosos, como os MOFs, tem vindo a colmatar esta fragilidade das porfirinas, conferindo-lhes ainda uma elevada área superficial e proporcionando um ambiente ideal para a detecção de analitos.

O primeiro polímero de coordenação porfirínico foi desenvolvido por Robson e colaboradores em 1991 [40]. Trata-se de um material formado a partir de unidades de 5,10,15,20-tetraquis(4-piridil)porfirinato de paládio(II) e iões Cd²⁺ como centros metálicos, apresentando uma geometria octaédrica envolvendo dois ligandos nitrato monodentados, duas moléculas de água e dois ligandos piridilo. No entanto, foi verificado que a presença dos iões Cd²⁺ leva a uma diminuição de robustez da estrutura e perda de cristalinidade após remoção do solvente. Após este estudo pioneiro, seguiram-se muitos outros que exploram a capacidade das porfirinas de coordenarem iões de metal tanto nos átomos de nitrogénio dos anéis pirrólicos como nos grupos substituintes periféricos. Essa coordenação permite que as porfirinas formem MOFs bidimensionais (2D) e tridimensionais (3D), criando estruturas altamente porosas [40,41]. A natureza e quantidade de iões de metal que a porfirina pode coordenar são ditadas pelos grupos substituintes introduzidos no macrociclo, que podem ser alterados na síntese da porfirina, permitindo que as porfirinas sejam desenhadas e preparadas para atender aos critérios necessários do MOF desejado.

A porfirina 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina (TCPP) constitui um dos ligandos comerciais mais utilizados para a construção de MOFs porfirínicos como sensores. O MOF PCN-224 (Figura 12), geralmente obtido por tratamento de TCPP e do sal ZrOCl₂·8H₂O em DMF na presença de ácido benzóico como modelador, ilustra bem esta aplicação. Este MOF apresenta elevada estabilidade química e resistência à água, que se deve à forte interação entre o *cluster* ZrO e os grupos carboxilato da porfirina, ao contrário da porfirina livre que tende a agregar em solução aquosa. J. Gu e colaboradores [42] têm explorado estas propriedades através do estudo da resposta colorimétrica do material ao ião Hg²⁺, possibilitando a sua aplicação como sonda fluorescente para a determinação de Hg²⁺ em água potável, e ainda da resposta do mesmo material

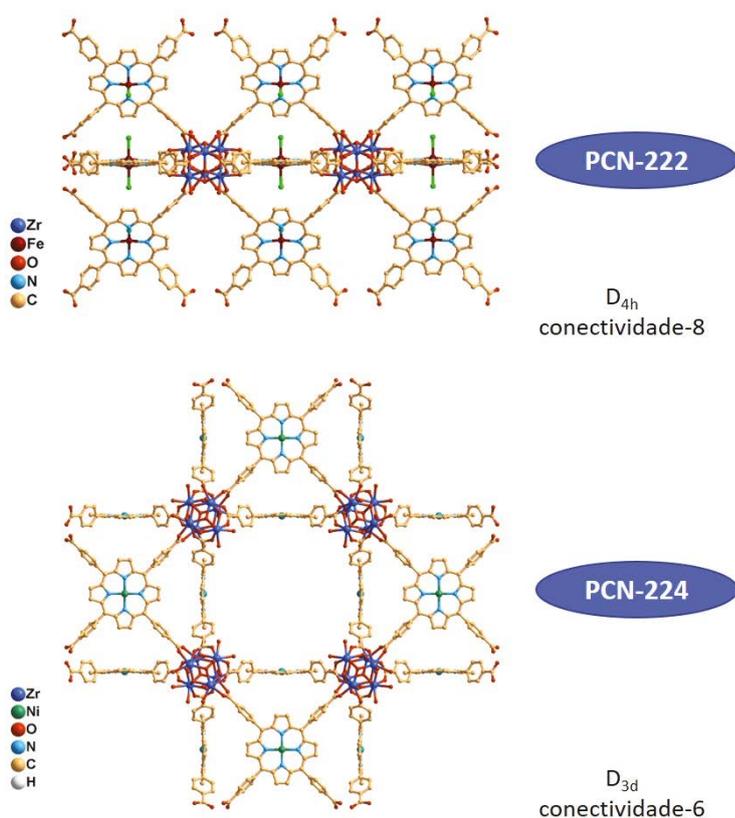


Figura 12 – Representação esquemática da conectividade/simetria e estruturas 2D dos MOFs PCN-222 (Zr) e PCN-224 (Zr).

à presença de explosivos nitroaromáticos, como o TNT (2,4,6-trinitrotolueno), em fase aquosa [43]. Para além da estabilidade do PCN-224 em água, o MOF apresenta uma elevada eficiência de resposta em termos de fluorescência comparativamente à TCPP, associada ao número abundante de locais de reconhecimento do TNT, elevada área superficial e porosidade, resultando num limite de deteção de 0,46 μM . Este limite de deteção é cerca de 20 vezes inferior ao valor obtido para um copolímero de alanina e cloreto de dansilo (9,1 μM) [44], mas cerca de 90 vezes superior ao de uma porfirina derivatizada com grupos fosfonato (5 nM) [45].

Curiosamente, o material PCN-222 (Figura 12), preparado a partir de TCPP e ZrCl_4 em ácido benzóico, com posterior tratamento em tampão Tris-HCl (pH 9,1) e Hg^{2+} , origina o material dopado PCN-222/ Hg^{2+} . Este material é pouco fluorescente, mas após adição de cisteína a fluorescência é rapidamente recuperada, com a libertação de Hg^{2+} por ligação à cisteína, com um limite de deteção de 60 nM [46], um valor cerca de 63 vezes inferior ao reportado para uma sonda fluorescente baseada em carbazol e piridina (3,8 μM) [47]. Numa outra abordagem, o material PCN-224 (Pt), preparado a partir do complexo de Pt^{2+} de TCPP e do sal $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ em DMF, revelou uma resposta fosforescente reversível e um decaimento linear Stern-Volmer para diferentes concentrações

de oxigénio em solução [48]. Mais recentemente, o estudo efetuado por P. Karam e colaboradores [49] veio demonstrar que os MOFs porfirínicos são plataformas ideais para organização estrutural de porfirinas, assegurando a ausência de fenómenos de agregação e a rigidificação das estruturas moleculares, levando a um aumento de fluorescência e fotoestabilidade, o que poderá ter enormes benefícios em futuras aplicações destes materiais.

De referir também, que além da TCPP, existem muitas outras porfirinas e análogos que estão a ser desenvolvidos tendo em vista explorar e melhorar as propriedades fotofísicas e a química de coordenação dos macrociclos. Neste contexto, destaca-se o trabalho realizado por F. A. A. Paz e colaboradores [50], que se foca na preparação de MOFs porfirínicos a partir de uma porfirina com quatro grupos fosfonato e os iões lantanídeo La^{3+} , Yb^{3+} e Y^{3+} . Os materiais obtidos podem ser usados como sensores fluorescentes, mostrando um decaimento de fluorescência acima dos 70% para o nitrobenzeno, 1,4-dinitrobenzeno, 4-nitrofenol e fenol; e com o TNT a exibir um comportamento de fluorescência peculiar.

Destacam-se ainda os trabalhos pioneiros que incidem sobre a preparação de MOFs utilizando novos análogos porfirínicos, que incluem o uso de hidroporfirinas como clorinas [51], porfirinas *N*-confusas [52], ftalocianinas [53], calix[4]pirróis [54,55] e corróis [56].

Conclusões e perspectivas

Tendo em conta os trabalhos desenvolvidos até à data, as vantagens inerentes à utilização de MOFs porfirínicos como sensores são óbvias e incluem:

a) maior diversidade estrutural e possibilidade de desenhar as porfirinas de forma a ajustarem-se à estrutura dos MOFs;

b) maior rigidez das estruturas com potencial aumento de fluorescência dos MOFs porfirínicos em comparação com os compostos independentes (porfirina e MOF);

c) possibilidade de ter regiões espectrais diferentes, umas associadas à porfirina e outras ao MOF.

As vantagens mencionadas, para além das restantes, tornam os materiais híbridos – MOFs porfirínicos – sistemas muito interessantes, versáteis e com elevada aplicabilidade.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação para a Ciência e a Tecnologia/Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior (FCT/MCTES) o apoio financeiro através de fundos nacionais (OE) ao REQUIMTE-LAQV (projeto estratégico com a referência UIDB/50006/2020 e ao projeto PTDC/QUI-QOR/29426/2017 (X-Sensors). L.C.-S. e A.M.G.S. agradecem à FCT/MCTES as posições de investigador obtidas, respetivamente, no Concurso Individual do Estímulo ao Emprego Científico (Ref. CEECIND/00793/2018) e no programa DL 57/2016 – Norma transitória (ao abrigo dos números 4, 5 e 6 do artigo 23, do decreto de lei 57/2016 de 29 de agosto; posteriormente alterado para 57/2017 de 19 de julho). J. A. agradece também à FCT/MCTES o financiamento através da bolsa de doutoramento com a referência PD/BD/142868/2018.

Referências

- [1] O. S. Wolfbeis, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 2657–2669. DOI: 10.1039/B501536G.
- [2] D. Wu, A. C. Sedgwick, T. Gunnlaugsson, E. U. Akkaya, J. Yoon, T. D. James, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 7105–7123. DOI: 10.1039/C7CS00240H.
- [3] A. P. de Silva, R. A. D. D. Rupasinghe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1669–1670. DOI: 10.1039/C39850001669.
- [4] J. F. Callan, A. P. de Silva, D. C. Magri, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8551–8588. DOI: 10.1016/j.tet.2005.05.043.
- [5] Y. Zhou, X. Liang, Z. Dai, *Nanoscale* **2016**, *8*, 12394–12405. DOI: 10.1039/C5NR07849K.
- [6] S. Mathew, A. Yella, P. Gao, R. Humphry-Baker, B. F. E. Curchod, N. Ashari-Astani, I. Tavernelli, U. Rothlisberger, M. K. Nazeeruddin, M. Grätzel, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 242–247. DOI: 10.1038/nchem.1861.
- [7] R. Dong, Y. Bo, G. Tong, Y. Zhou, X. Zhu, Y. Lu, *Nanoscale* **2014**, *6*, 4544–4550. DOI: 10.1039/C4NR00212A.
- [8] R. Paolesse, S. Nardis, D. Monti, M. Stefanelli, C. Di Natale, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2517–2583. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00361.
- [9] J. I. T. Costa, E. Oliveira, H. M. Santos, A. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, C. Lodeiro, *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 143–153. DOI: 10.1002/cplu.201500386.
- [10] A. M. G. Silva, A. Leite, P. Gonzalez, M. R. M. Domingues, P. Gameiro, B. de Castro, M. Rangel, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7821–7828. DOI: 10.1016/j.tet.2011.07.063.
- [11] Y.-Y. Liu, M. Wu, L.-N. Zhu, X.-Z. Feng, D.-M. Kong, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1304–1310. DOI: 10.1002/asia.201500106.
- [12] J. M. M. Rodrigues, A. S. F. Farinha, P. V. Muteto, S. M. Woranovicz-Barreira, F. A. A. Paz, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, A. C. Tomé, M. T. S. R. Gomes, J. L. Sessler, J. P. C. Tomé, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1359–1361. DOI: 10.1039/C3CC47504B.
- [13] N. Araki, Y. Amao, T. Funabiki, M. Kamitakahara, C. Ohtsuki, K. Mitsuo, K. Asai, M. Obata, S. Yano, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, *6*, 794–803. DOI: 10.1039/B618030B.
- [14] P. Castillero, J. Roales, T. Lopes-Costa, J. Sánchez-Valencia, A. Barranco, A. González-Elípe, J. Pedrosa, *Sensors* **2017**, *17*, 24. DOI: 10.3390/s17010024.
- [15] J. Roales, J. M. Pedrosa, M. G. Guillén, T. Lopes-Costa, S. M. A. Pinto, M. J. F. Calvete, M. M. Pereira, *Sensors Actuators B: Chem.* **2015**, *210*, 28–35. DOI: 10.1016/j.snb.2014.12.080.
- [16] M. Kiemann, C. Prior, M. O. Senge, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 7529–7550. DOI: 10.1039/C7NJ04679K.
- [17] H. Y. Luo, J. H. Jiang, X. B. Zhang, C. Y. Li, G. L. Shen, R. Q. Yu, *Talanta* **2007**, *72*, 575–581. DOI: 10.1016/j.talanta.2006.11.028.
- [18] N. M. M. Moura, I. F. A. Mariz, J. A. S. Cavaleiro, A. M. S. Silva, C. Lodeiro, J. M. G. Martinho, E. M. S. Maçôas, M. G. P. M. S. Neves, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5282–5287. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00208.
- [19] W. B. Huang, W. Gu, H. X. Huang, J. B. Wang, W. X. Shen, Y. Y. Lv, J. Shen, *Dyes Pigment.* **2017**, *143*, 427–435. DOI: 10.1016/j.dyepig.2017.05.001.
- [20] P. Devi, P. Rajput, A. Thakur, K.-H. Kim, P. Kumar, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2019**, *114*, 171–195. DOI: 10.1016/j.trac.2019.03.003.
- [21] C.-Y. Li, X.-B. Zhang, L. Qiao, Y. Zhao, C.-M. He, S.-Y. Huan, L.-M. Lu, L.-X. Jian, G.-L. Shen, R.-Q. Yu, *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 9993–10001. DOI: 10.1021/ac9018445.
- [22] J. M. Ingram, C. Zhang, J. Xu, S. J. Schiff, *J. Neurosci. Methods* **2013**, *214*, 45–51. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2013.01.002.
- [23] L. Wang, J. Li, Y. Wang, K. Yu, X. Tang, Y. Zhang, S. Wang, C. Wei, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 35079. DOI: 10.1038/srep35079.
- [24] M. Pamei, A. Puzari, *Nano-Structures and Nano-Objects* **2019**, *19*, 100364. DOI: 10.1016/j.nanoso.2019.100364.
- [25] J. Dong, D. Zhao, Y. Lu, W.-Y. Sun, *J. Mater. Chem. A* **2019**, *7*, 22744–22767. DOI: 10.1039/C9TA07022B.
- [26] L. Liu, Y. Wang, R. Lin, Z. Yao, Q. Lin, L. Wang, Z. Zhang, S. Xiang, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 16190–16196. DOI: 10.1039/C8DT03741H.
- [27] S. K. Sahoo, G. Crisponi, *Molecules* **2019**, *24*, 3267. DOI: 10.3390/molecules24183267.
- [28] J.-J. Liu, Y.-B. Shan, C.-R. Fan, M.-J. Lin, C.-C. Huang, W.-X. Dai, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 3680–3684. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.6b00252.
- [29] S.-S. Zhao, J. Yang, Y.-Y. Liu, J.-F. Ma, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 2261–2273. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.5b02666.
- [30] A. J. Lan, K. H. Li, H. H. Wu, D. H. Olson, T. J. Emge, W. Ki, M. C. Hong, J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2334–2338. DOI: 10.1002/anie.200804853.
- [31] J. Roales, F. G. Moscoso, F. Gámez, T. Lopes-Costa, A. Sousaraei, S. Casado, J. R. Castro-Smirnov, J. Cabanillas-Gonzalez, J. Almeida, C. Queirós, L. Cunha-Silva, A. M. G. Silva, J. M. Pedrosa, *Materials (Basel)* **2017**, *10*, 992. DOI: 10.3390/ma10090992.
- [32] A. Sousaraei, C. Queirós, F. G. Moscoso, T. Lopes-Costa, J. M. Pedrosa, A. M. G. Silva, L. Cunha-Silva, J. Cabanillas-Gonzalez, *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 15853–15859. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b04291.
- [33] Y.-P. Li, S.-N. Li, Y.-C. Jiang, M.-C. Hu, Q.-G. Zhai, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9789–9792. DOI: 10.1039/C8CC05459B.
- [34] J. Zhang, J. Ouyang, Y. Ye, Z. Li, Q. Lin, T. Chen, Z. Zhang, S. Xiang, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 27465–27471. DOI: 10.1021/acsami.8b07770.

- [35] F. G. Moscoso, J. Almeida, A. Sousaraei, T. Lopes-Costa, A. M. G. Silva, J. Cabanillas-Gonzalez, L. Cunha-Silva, J. M. Pedrosa, *J. Mater. Chem. C* **2020**, *8*, 3626-3630. DOI: 10.1039/d0tc00376j.
- [36] F. G. Moscoso, J. Almeida, A. Sousaraei, T. Lopes-Costa, A. M. G. Silva, J. Cabanillas-Gonzalez, L. Cunha-Silva, J. M. Pedrosa, *Mol. Syst. Des. Eng.* **2020**, *5*, 1048-1056. DOI: 10.1039/C9ME00164F.
- [37] M. G. Guillén, B. Suárez, J. Roales, F. Gámez, A. P. Vargas, F. G. Moscoso, T. Lopes-Costa, C. Queirós, A. M. G. Silva, J. M. Pedrosa, *J. Sensors* **2018**, *2018*, 7954839. DOI: 10.1155/2018/7954839.
- [38] M. G. Guillén, F. Gámez, B. Suárez, C. Queirós, A. M. G. Silva, Á. Barranco, J. R. Sánchez-Valencia, J. M. Pedrosa, T. Lopes-Costa, *Materials (Basel)* **2017**, *10*, 124. DOI: 10.3390/ma10020124.
- [39] H. Abudukeremu, N. Kari, Y. Zhang, J. Wang, P. Nizamidin, S. Abliz, A. Yimit, *J. Mater. Sci.* **2018**, *53*, 10822-10834. DOI: 10.1007/s10853-018-2374-5.
- [40] B. F. Abrahams, B. F. Hoskins, R. Robson, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3606-3607. DOI: 10.1021/ja00009a065.
- [41] C. Zou, C. De Wu, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 3879-3888. DOI: 10.1039/C2DT11989G.
- [42] J. Yang, Z. Wang, Y. Li, Q. Zhuang, W. Zhao, J. Gu, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 69807-69814. DOI: 10.1039/C6RA13766K.
- [43] J. Yang, Z. Wang, K. Hu, Y. Li, J. Feng, J. Shi, J. Gu, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7*, 11956-11964. DOI: 10.1021/acsami.5b01946.
- [44] V. Kumar, B. Maiti, M. K. Chini, P. De, S. Satapathi, *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 7269. DOI: 10.1038/s41598-019-43836-w.
- [45] N. Venkatramiah, C. F. Pereira, R. F. Mendes, F. A. A. Paz, J. P. C. Tomé, *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 4515-4522. DOI: 10.1021/acs.analchem.5b00772.
- [46] J. He, X. Wu, Z. Long, X. Hou, *Microchem. J.* **2019**, *145*, 68-73. DOI: 10.1016/j.microc.2018.10.001.
- [47] S. Das, A. Ghosh, S. Kundu, S. Saha, H. S. Sarkar, P. Sahoo, *Anal. Bioanal. Chem.* **2019**, *411*, 6203-6212. DOI: 10.1007/s00216-019-02012-9.
- [48] J. Yang, Z. Wang, Y. Li, Q. Zhuang, J. Gu, *Chem. Mater.* **2016**, *28*, 2652-2658. DOI: 10.1021/acs.chemmater.6b00016.
- [49] G. F. Hassan, N. E. H. Saad, M. Hmadeh, P. Karam, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 15765-15771. DOI: 10.1039/C8DT03638A.
- [50] C. F. Pereira, F. Figueira, R. F. Mendes, J. Rocha, J. T. Hupp, O. K. Farha, M. M. Q. Simões, J. P. C. Tomé, F. A. Almeida Paz, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 3855-3864. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.7b03214.
- [51] X. Zheng, L. Wang, M. Liu, P. Lei, F. Liu, Z. Xie, *Chem. Mater.* **2018**, *30*, 6867-6876. DOI: 10.1021/acs.chemmater.8b03043.
- [52] Y. Yang, R. Sakashita, K. Yamasumi, M. Ishida, T. Yamada, H. Furuta, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1230-1232. DOI: 10.1246/cl.170461.
- [53] H. Nagatomi, N. Yanai, T. Yamada, K. Shiraishi, N. Kimizuka, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1806-1810. DOI: 10.1002/chem.201705530.
- [54] J. Aguilera-Sigalat, C. S. de Pipaón, D. Hernández-Alonso, E. C. Escudero-Adán, J. R. Galan-Mascarós, P. Ballester, *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 1328-1338. DOI: 10.1021/acs.cgd.6b01732.
- [55] J. Lee, N. W. Waggoner, L. Polanco, G. R. You, V. M. Lynch, S. K. Kim, S. M. Humphrey, J. L. Sessler, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8514-8517. DOI: 10.1039/C6CC03471C.
- [56] S. Brandès, V. Quesneau, O. Fonquernie, N. Desbois, V. Blondeau-Patissier, C. P. Gros, *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 11651-11662. DOI: 10.1039/C9DT01599J.

>

***Ana M. G. Silva**

Investigadora do LAQV/REQUIMTE, localizado na FCUP. Nos últimos anos tem focado a sua investigação na síntese de moléculas multifuncionalizadas e fluoróforos dotados de propriedades óticas melhoradas para aplicação em medicina e ambiente.

ana.silva@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0003-0393-1655

>

Carla Queirós

Investigadora Doutorada do LAQV/REQUIMTE, localizado na FCUP, e integrada no projeto X-Sensors. Tem desenvolvido o seu trabalho na síntese de moléculas fluorescentes e preparação de polímeros de coordenação com propriedades diversas, incluindo luminescência. As áreas de aplicação incluem deteção de gases e iões de metal, catálise e, recentemente, remediação.

carla.queiros@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0003-0485-8023

>

José Almeida

Estudante de doutoramento no programa doutoral em Química Sustentável na FCUP. Como parte da tese de doutoramento, tem-se focado no desenvolvimento de novos fotossensibilizadores para a terapia fotodinâmica do cancro e agentes quelantes para aplicações em medicina e como sensores em aplicações ambientais.

j.almeida@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0003-2656-6443

>

Luís Cunha-Silva

Investigador Auxiliar do LAQV/REQUIMTE e docente (colaborador) do Dep. Química e Bioquímica da FCUP. Na última década tem centrado a sua investigação no desenvolvimento de compostos cristalinos multifuncionais, em particular materiais baseados em redes metal-orgânicas com potencial aplicabilidade em catálise, adsorção de gases e sensores.

l.cunha.silva@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0001-9229-1412

>

Maria Rangel

Professora Associada Agregada no Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade de Porto. A sua área de especialização é a Bioinorgânica, com ênfase nos domínios da química de coordenação, biofísica e espectroscopia molecular. Os interesses de investigação centram-se no design de quelantes e quelatos de metal com aplicação em medicina, ambiente e agricultura.

mcrangel@fc.up.pt

ORCID.org/0000-0002-0998-1437

Reações Multicomponente – Uma Ferramenta Valiosa na Descoberta e Produção de Fármacos

>
Pedro Brandão*
Anthony J. Burke
Marta Piñeiro

Multicomponent Reactions – a Valuable Tool for Drug Discovery and Production.

Multicomponent reactions (MCRs) allow the combination, in one step, of three or more reactants in one product, being a very useful tool for the generation of new compound libraries since they lead to a wide structural diversity. These reactions are characterized by their high atom economy, hence being excellent models for sustainable chemistry methodologies throughout the drug discovery, development, and production process, inclusively being applied in the synthesis of commercialized drugs, with a considerable reduction in the number of synthetic steps. The application of MCRs in drug synthesis is clear with the large number of reports published recently, and herein we explore in further detail some of these examples.

As reações multicomponente (RMC) permitem, num único passo, a combinação de três ou mais reagentes num só produto, pelo que a sua aplicação na geração de bibliotecas de novos compostos é muito útil, uma vez que conduzem a uma grande diversidade estrutural. Estas reações são caracterizadas pela sua elevada economia atômica e são, por isso, excelentes ferramentas para o desenvolvimento de metodologias de química sustentável durante o processo de descoberta, desenvolvimento e produção de fármacos, podendo conduzir à síntese de fármacos, com considerável diminuição do número de passos reacionais. A aplicabilidade das RMC na síntese de fármacos é bem evidente no elevado número de exemplos que se encontram na literatura científica, alguns deles explorados em mais detalhe neste trabalho.

RMC na química medicinal e na indústria farmacêutica

Os grupos de investigação e desenvolvimento (I&D), tanto a nível académico como industrial, enfrentam vários desafios no que diz respeito à síntese de novas moléculas com potencial efeito terapêutico e ao estabelecimento de novas vias sintéticas, mais sustentáveis, para fármacos já comercializados. A obtenção de novas moléculas de uma forma expedita, que possam ser submetidas rapidamente a avaliação da sua atividade biológica, bem como as crescentes exigências das entidades reguladoras no que diz respeito ao impacto ambiental da produção de fármacos, fazem com que metodologias que permitam obedecer a estes critérios se tornem cada vez mais necessárias [1]. As atuais normas para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos colocam a química verde e a sustentabilidade na linha da frente, e as RMC aproximam-se do ideal de reações, aliando os interesses

ambientais e económicos, e facilitando à indústria farmacêutica o cumprimento da regulamentação.

A aplicação de RMC permite colmatar estas duas necessidades de I&D de fármacos, quer por permitir uma grande diversidade estrutural em poucos passos, quer por aumentar a eficiência e sustentabilidade das rotas de síntese.

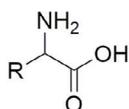
As vantagens da aplicação deste tipo de reações são muitas, desde a elevada economia atômica (a maioria dos átomos dos reagentes são incluídos na estrutura do composto final), elevada seletividade (a reação tende a ocorrer no sentido da formação do produto desejado, sem formação considerável de produtos secundários), diminuição dos passos de reação e concomitantemente de solventes, auxiliares de reação e processos de isolamento, o que origina processos menos dispen-

diosos e mais rápidos, utilizando menos recursos e consumindo menos tempo [2].

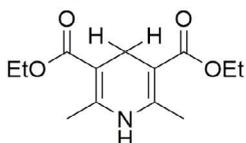
As RMC têm em comum o facto de deverem os seus nomes aos cientistas que as descreveram pela primeira vez. A reação de Strecker foi uma das primeiras a ser reportada (1850) [3] e durante o século XIX seguiram-se as reações de Hantzsch (1882) [4] e Biginelli (1893) [5]. Já no século XX as reações de Mannich (1912) [6], Passerini (1921) [7], Bucherer-Bergs (1934) [8], Kabachnik-Fields (1952) [9], Asinger (1956) [10], Ugi (1959) [11], Gewald

(1966) [12], Pauson-Khand (1971) [13], Grieco (1985) [14], Petasis (1993) [15] e Groebke-Blackburn-Bienaymé (1998) [16] exemplificam bem o interesse crescente em RMC. A Figura 1 mostra exemplos de produtos destas reações. O interesse nas RMC e o desenvolvimento de novas sínteses, ainda que não associadas ao nome do autor ou autores, mas envolvendo esta estratégia, tem continuado no século XXI, o que é bem patente no notável aumento do número de publicações feitas neste âmbito ao longo dos últimos anos (Gráfico 1).

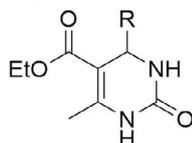
Reação de Strecker



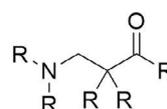
Reação de Hantzsch



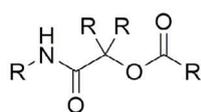
Reação de Biginelli



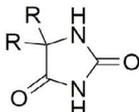
Reação de Mannich



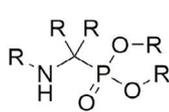
Reação de Passerini



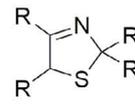
Reação de Bucherer-Bergs



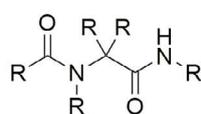
Reação de Kabachnik-Fields



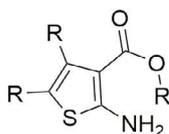
Reação de Asinger



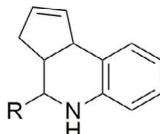
Reação de Ugi



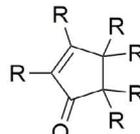
Reação de Gewald



Reação de Grieco



Reação de Pauson-Khand



Reação de Petasis



Reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé

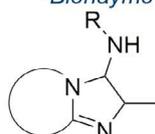


Figura 1 - Exemplos dos produtos obtidos nas RMC mais comuns até ao final do século XX.

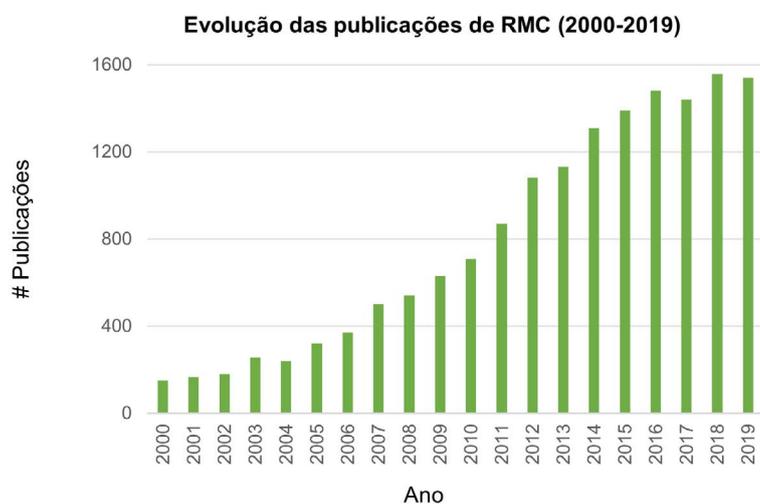


Gráfico 1 - Evolução das publicações sobre RMC ao longo do século XXI (2000-2019) (dados Web of Science em 10/03/2020, com as palavras-chave "multicomponent reaction" na secção tópico).

Inicialmente, estas reações tinham uma aplicabilidade reduzida e constituíam um desafio científico, mais do que uma necessidade industrial. No entanto, a demonstrada diversidade estrutural que pode ser obtida pela utilização das RMC levou a que vários grupos dedicados à química medicinal as explorassem, com o intuito de desenvolver bibliotecas de compostos com potencial aplicação farmacológica. Isto fez com que, no seguimento do processo habitual de desenvolvimento de fármacos, surgissem candidatas a fármacos obtidos através de RMC com atividade biológica relevante, conduzindo a um aumento do interesse por parte da indústria farmacêutica neste tipo de estratégia. Por outro lado, substâncias ativas (API – *Active Pharmaceutical Ingredients*) já comercializadas eram produzidas com sucesso através de RMC, nomeadamente a *nifedipina*,

bloqueador dos canais de cálcio (este vasodilatador, utilizado no tratamento de hipertensão e angina de peito, é comercializado em Portugal como Adalat®), o primeiro fármaco disponível no mercado obtido através da reação de Hantzsch [17].

Reações multicomponente e a síntese de fármacos

A inerente sustentabilidade dos processos envolvendo RMC fez com que, além de serem uma ferramenta valiosa na descoberta de novas moléculas, se tornassem altamente apetecíveis para aplicações industriais, nomeadamente na indústria farmacêutica [18]. Para além da já referida *nifedipina*, muitas outras substâncias com as mais variadas atividades farmacológicas envolvem, num determinado passo crucial da sua síntese, uma RMC (Figura 2).

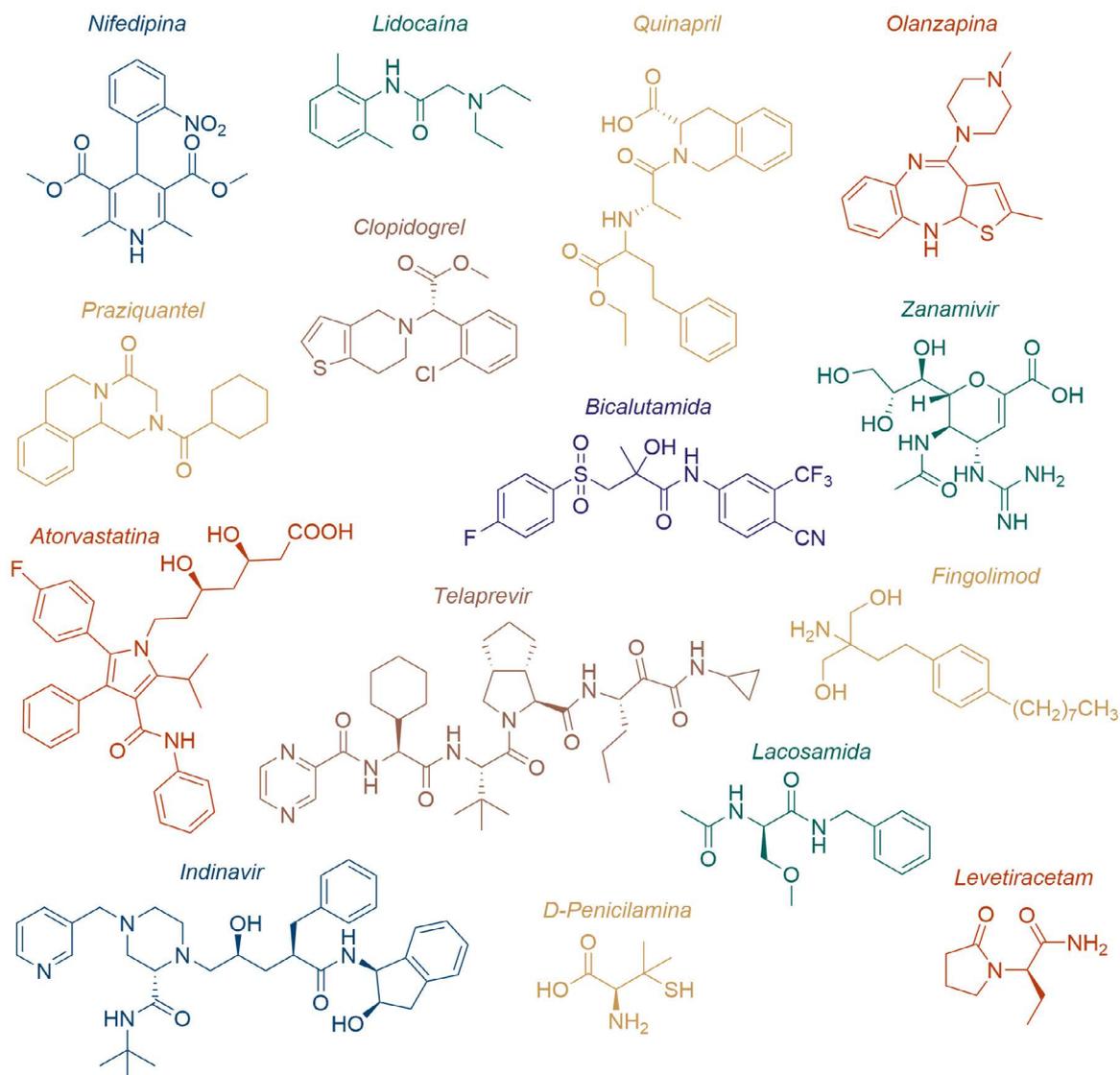


Figura 2 - Exemplos de substâncias ativas sintetizadas através de RMC.

A *nifedipina* foi o primeiro bloqueador dos canais de cálcio a ser autorizado na terapêutica [19], e a sua relevância leva-a a constar da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS), não pela sua capacidade anti-hipertensiva, mas pela sua atividade tocolítica [20]. Esta molécula, assim como alguns outros análogos usados na prática clínica (como a *amlodipina* - Norvasc®), são obtidos através da reação de Hantzsch. Este processo simples, em um passo, caracterizado por um elevado rendimento (85%), ocorre pela reação de dois equivalentes de acetoacetato de metilo com um equivalente de amoníaco e de 2-nitrobenzaldeído (Esquema 1). Alguns procedimentos foram adaptados devido aos inconvenientes do uso de amoníaco gasoso no processo, sobretudo devido à sua capacidade corrosiva e problemas de utilização à escala industrial. Uma dessas alterações consistiu no uso de Mg_3N_2 enquanto precursor de amoníaco, que seria então gerado *in situ*, mas esta alteração continua a requerer vários cuidados, uma vez que podem ocorrer explosões durante a utilização deste reagente [21].

Outro fármaco presente na lista da OMS como medicamento essencial é a *penicilamina* (comercializado como Kelatine®). As suas principais indicações terapêuticas estão direcionadas para o tratamento de artrite reumatoide e doença de Wilson, mas a sua presença na lista da OMS deve-se sobretudo à sua capacidade de funcionar como antídoto para intoxicações causadas por vários metais pesados (ouro, cobre, mercúrio, chumbo) [22]. Esta molécula é obtida pela reação de Asinger entre dois equivalentes de 2-metilpropanal, um de amoníaco e um de enxofre, resultando na formação de um intermediário sintético com o núcleo tiazolina (Esquema 1). O fármaco enantiomericamente puro é obtido após tratamento com HCN, hidrólise ácida e separação enantiomérica [23].

O antipsicótico atípico *olanzapina* (nome comercial Zyprexa®) é usado no tratamento de esquizofrenia e episódios maníacos de pacientes com distúrbios bipolares. Este fármaco atua em diferentes recetores do sistema nervoso central, apresentando uma afinidade maior para os recetores da serotonina do tipo 5-HT_{2A}, embora também apresente alguma afinidade para recetores dopaminérgicos do tipo D₂ [24]. Relativamente à sua síntese, o heterociclo tiofeno pode ser obtido através da reação de Gewald, que leva à formação de 2-aminotiofen-3-carbonitrilo (Esquema 1), precursor necessário para a obtenção da estrutura tricíclica da *olanzapina* [25].

A substância ativa *fingolimod*, comercializada sob o nome Gilenya®, é um imunomodulador de uso exclusivo hospitalar, aplicado na terapêutica da

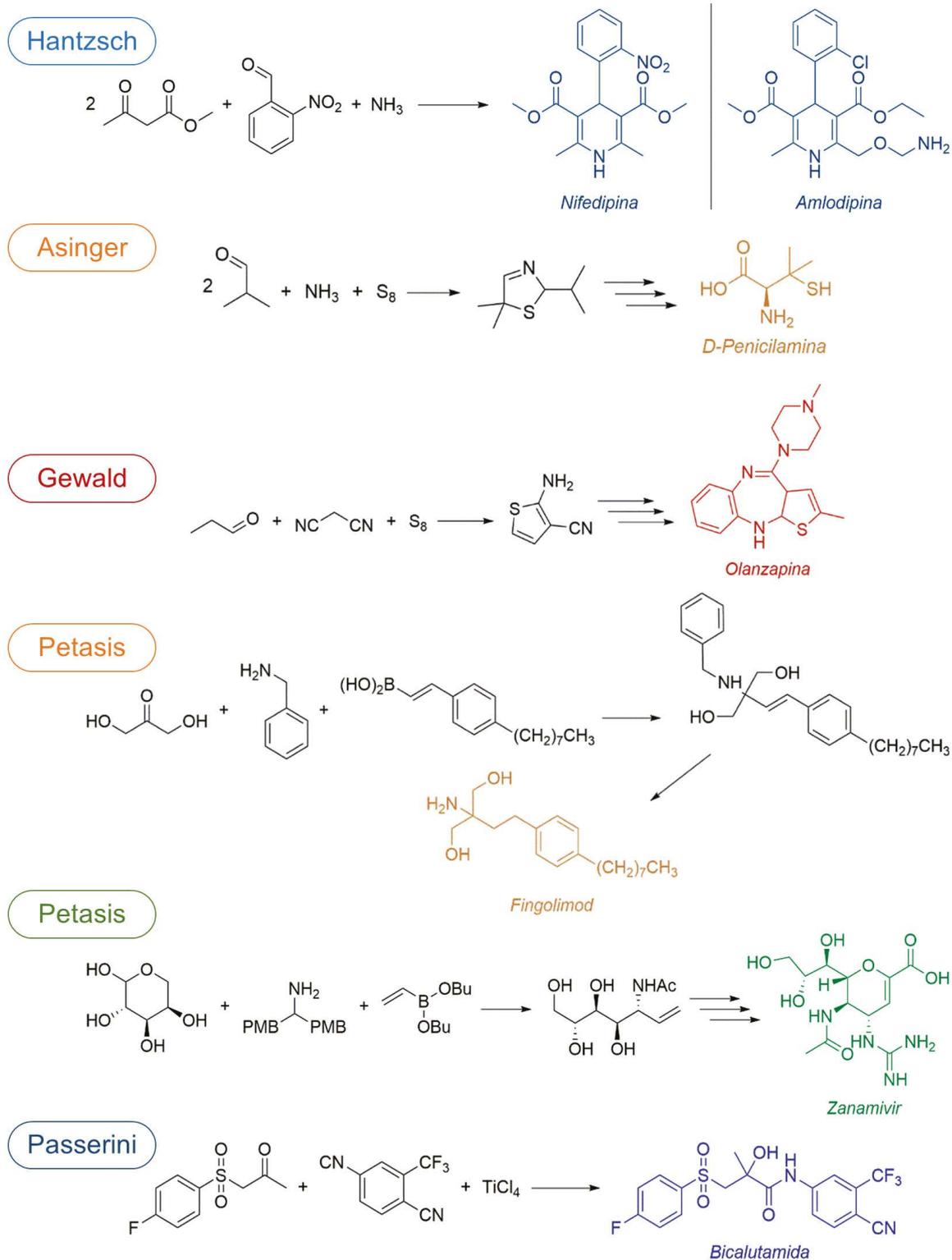
esclerose múltipla. Este fármaco, administrado *per os*, é utilizado sobretudo em casos refratários a outras terapêuticas e apresenta um novo mecanismo de ação, atuando em recetores esfingosina-1-fosfato presentes em células do Sistema Nervoso Central (SNC), neurónios periféricos e linfócitos, apresentando assim efeito farmacológico por ação direta no SNC e sobre o sistema imunitário [26]. A síntese desta substância ativa ocorre em dois passos, uma reação de Petasis, seguida de hidrogenação [27], o que corresponde a uma maior economia sintética (Esquema 1), uma vez que a rota original estabelecida para esta molécula requeria quatro passos reacionais [28].

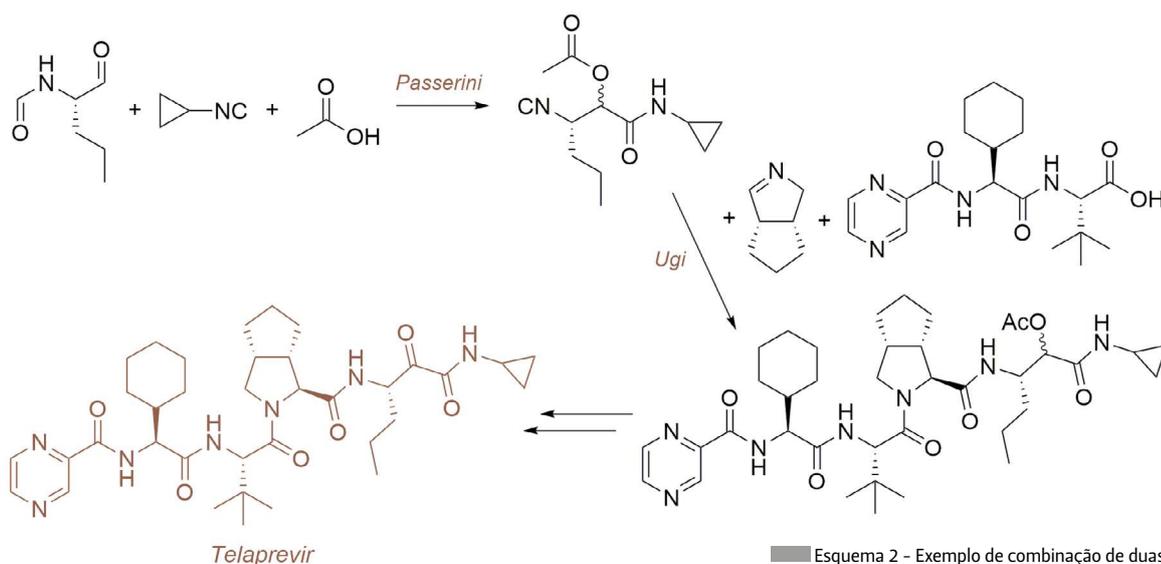
A reação de Petasis é também utilizada como primeiro passo para a síntese do antivírico *zanamivir* (Relenza®), disponível como pó para inalação, dada a sua fraca biodisponibilidade oral. Este fármaco é usado no tratamento de infeções gripais causadas por vírus do tipo *Influenza* A e B, atuando como um inibidor da neuraminidase [29]. Existem várias rotas sintéticas estabelecidas para obter este antivírico [30], mas a utilização da reação de Petasis entre a D-arabinose (Esquema 1), uma amina primária protegida e um ácido borónico vinílico como ponto de partida, surgiu como uma boa opção, uma vez que esta rota sintética, embora envolvendo sete passos, é consideravelmente mais curta que muitas outras previamente reportadas [31].

A *bicalutamida* está presente na lista da OMS de medicamentos essenciais (neste caso, complementar), pela sua ação terapêutica no cancro da próstata, sobretudo em situações avançadas e/ou metastizadas. Este fármaco é um agente anti-androgénico não esteroide, que tem como alvo terapêutico o recetor de androgénios, onde atua como antagonista seletivo [32]. No que diz respeito à sua síntese utilizando RMC, uma reação de Passerini adaptada, onde a componente ácido carboxílico foi substituída por tetracloro de titânio, originando um álcool terciário em vez do habitual grupo éster, foi descrita como uma metodologia eficaz (Esquema 1) [33].

A reação de Passerini é utilizada também para a síntese de um precursor de um outro agente antivírico, o *telaprevir*. Este fármaco, descontinuado pelo aparecimento de agentes mais eficazes, faz parte do grupo de inibidores das proteases, atuando sobre a NS3/4A serina protease viral da hepatite C. A síntese desta substância ativa é muito interessante do ponto de vista das RMC, uma vez que não só é aplicada a reação de Passerini, como também é utilizada uma reação três-componentes de Ugi (Esquema 2) [34].

Esquema 1 - Exemplos de aplicação de RMC na síntese de fármacos.



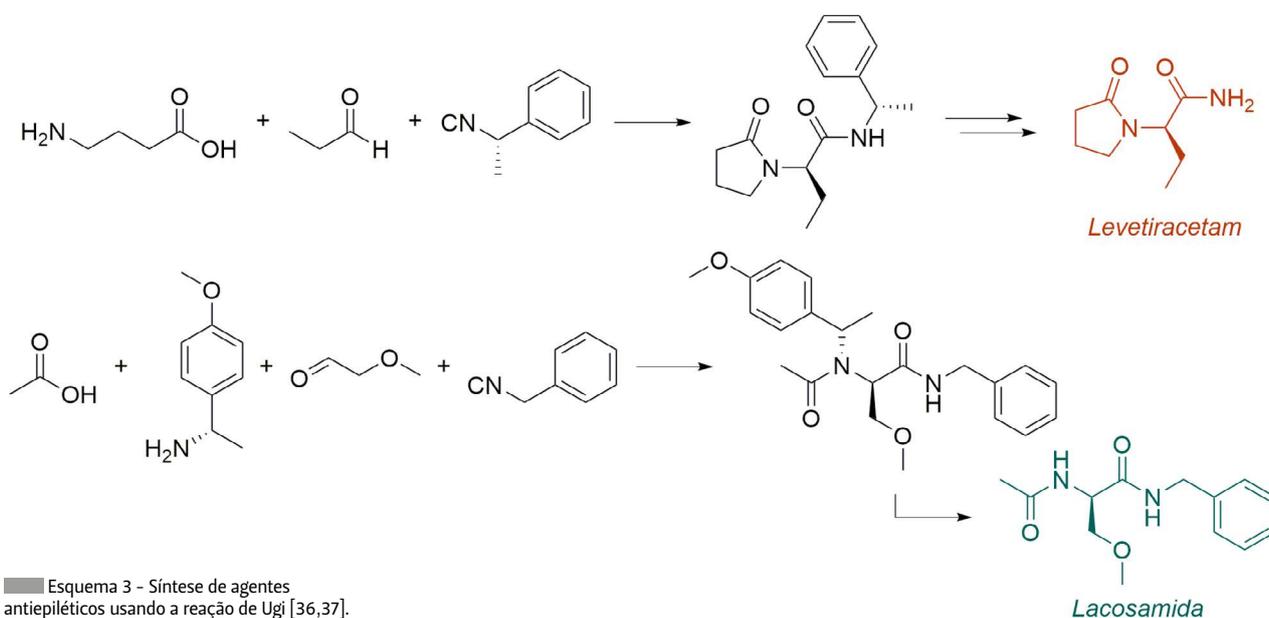


Um caso particular de RMC – a reação de Ugi

A reação de Ugi é sem dúvida uma das mais relevantes para a síntese de fármacos. Esta reação foi primeiramente descrita pelo cientista estónio-alemão Ivar Ugi no fim da década de sessenta do século passado, consistindo, na sua versão mais clássica, na reação de quatro componentes envolvendo uma amina primária, um isonitrilo, um ácido carboxílico e um aldeído [11]. Com o avançar do tempo, novas variações desta reação (reação de Ugi não clássica, reação de Ugi com três componentes, reação de Ugi com quatro grupos funcionais reativos, mas apenas três componentes, etc.) foram sendo descritas, constituindo uma via importante para a formação de novas ligações amida no seu produto final.

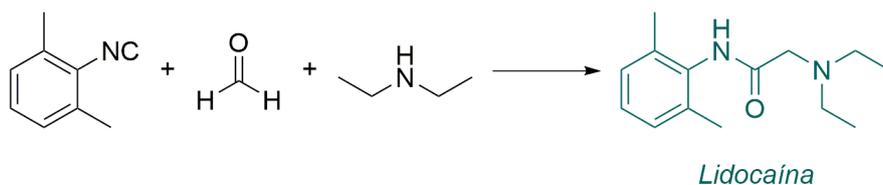
O *levetiracetam* (comercializado como Keppra®)

e a *lacosamida* (Vimpat®) são dois agentes usados no tratamento da epilepsia [35] que podem ser obtidos através desta RMC. O *levetiracetam* é obtido através da utilização de uma reação de Ugi 4-centros-3-componentes (a reação possui os quatro grupos funcionais reativos clássicos, mas o ácido γ -aminobutírico fornece dois desses grupos), formando assim um anel γ -lactâmico. Os dois diastereoisómeros formados são subsequentemente separados para obter o fármaco na forma enantiomericamente pura (Esquema 3) [36]. No caso da *lacosamida*, uma reação de Ugi de quatro componentes é aplicada, usando uma amina quiral para induzir a formação preferencial de um diastereoisómero, que após desproteção leva à formação da substância ativa na forma enantiomericamente pura (Esquema 3) [37].



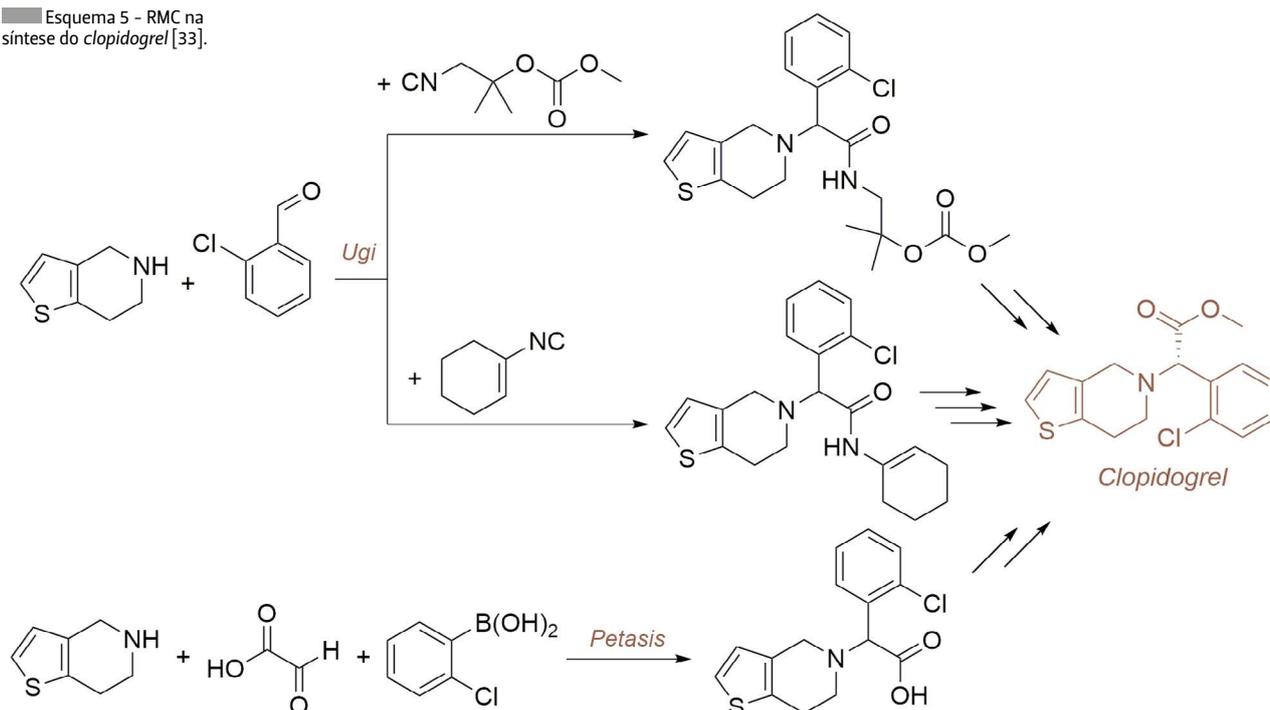
A *lidocaína* é um anestésico local que consta da lista da OMS e que pode ser obtido por RMC. Este fármaco, disponível no mercado português numa série de formulações, isolado ou em associação com outras substâncias ativas, tem lugar na lista da OMS não só pela sua principal aplicação terapêutica, mas também porque atua como antiarrítmico, nomeadamente em casos de taquicardia ventricular [38]. O seu mecanismo de ação está relacionado com o bloqueio da transmissão nervosa, motivo pelo qual também estão a ser reportados alguns desenvolvimentos no que diz respeito à sua aplicação na terapêutica da dor crónica [39]. Relativamente à sua síntese com recurso a RMC, esta substância ativa pode ser obtida através de uma reação de Ugi 3-componentes, não clássica, uma vez que a amina usada é secundária e não é utilizado um componente ácido carboxílico (Esquema 4) [40].

O antiagregante plaquetário *clopidogrel* (nome comercial Plavix®), comumente aplicado na prevenção e controlo de doenças cardiovasculares, também consta da lista da OMS. Trata-se de um pro-fármaco, tornando-se ativo após metabolismo hepático (CYP450) e o seu metabolito ativo é um inibidor seletivo e irreversível dos recetores subtipo P2Y₁₂, pertencente à família dos recetores ADP (adenosina difosfato), presentes nas plaquetas [41]. Dada a relevância comercial desta substância ativa, diversas rotas sintéticas estão descritas para a sua obtenção, incluindo o recurso à reação de Ugi (duas metodologias diferentes, mas ambas três componentes e não clássicas – em que varia o isonitrilo utilizado), que apresenta um dos melhores rendimentos (73%), mas também com recurso à reação de Petasis (44% de rendimento) (Esquema 5) [33].



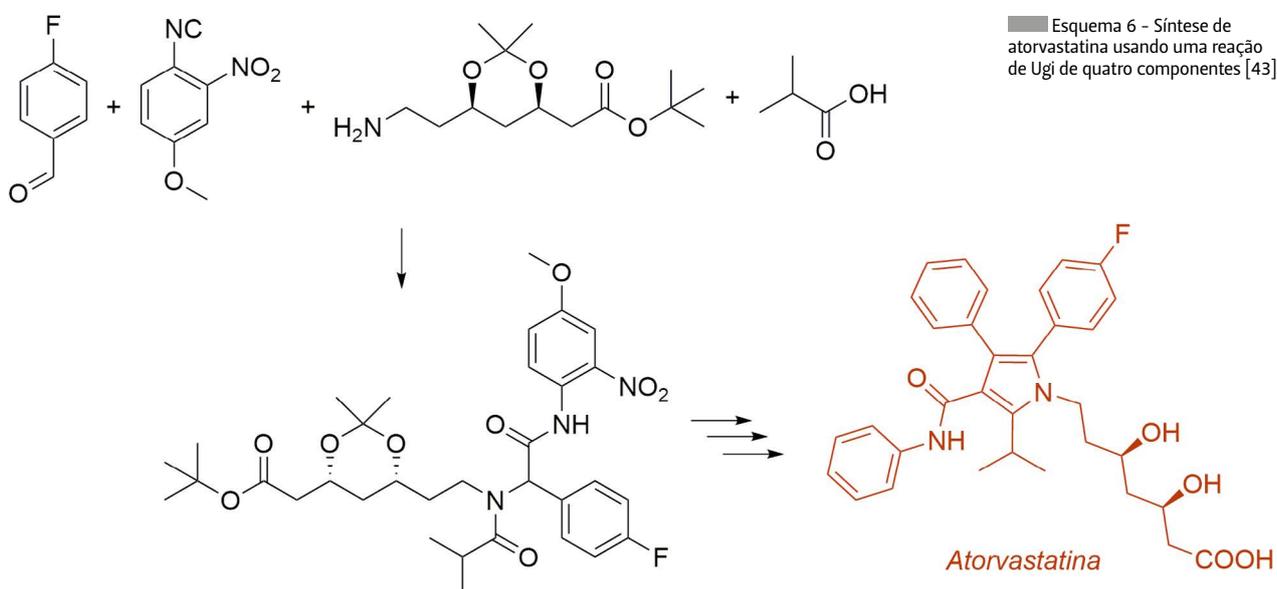
Esquema 4 - Síntese de *lidocaína* por uma reação de Ugi não convencional [40].

Esquema 5 - RMC na síntese do *clopidogrel* [33].

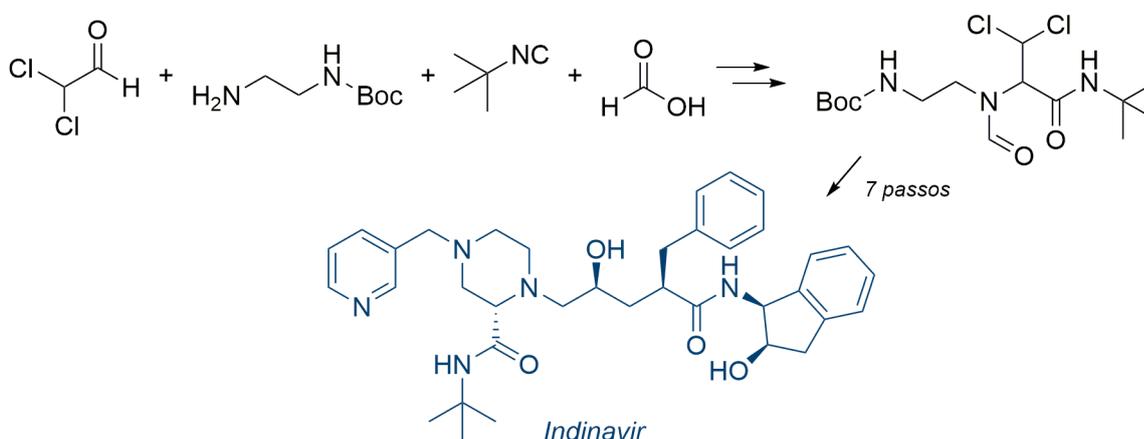


A *atorvastatina* (comercializada como Lipitor®), um inibidor da HMG-CoA redutase (enzima fulcral para a produção endógena de colesterol) utilizado para o tratamento de dislipidemias, é um fármaco de elevado valor comercial [42]. Recentemente, uma reação clássica de Ugi com quatro componentes, foi descrita como rota sintética para a obtenção do precursor sintético da *atorvastatina*, que é sintetizada num total de quatro passos (Esquema 6) [43].

Um outro exemplo da aplicação da reação de Ugi na síntese de fármacos é o caso do agente antirretroviral *indinavir* (Crixivan®), um inibidor de protease usado no tratamento de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1)/SIDA [44]. Este fármaco contém na sua estrutura um núcleo piperazina, cujo precursor pode ser preparado por uma reação de Ugi, que no procedimento descrito ocorre em duas fases: formação de uma imina entre o aldeído e a amina primária, seguida da adição do isonitrilo e de um ácido carboxílico, com substituição do solvente tolueno, numa primeira fase, por metanol (Esquema 7) [45].



Esquema 7 - Síntese de um precursor do *indinavir* através da reação de Ugi [45].



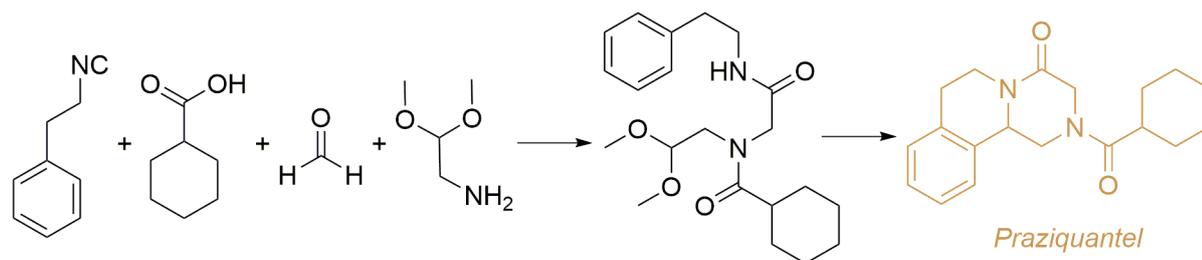
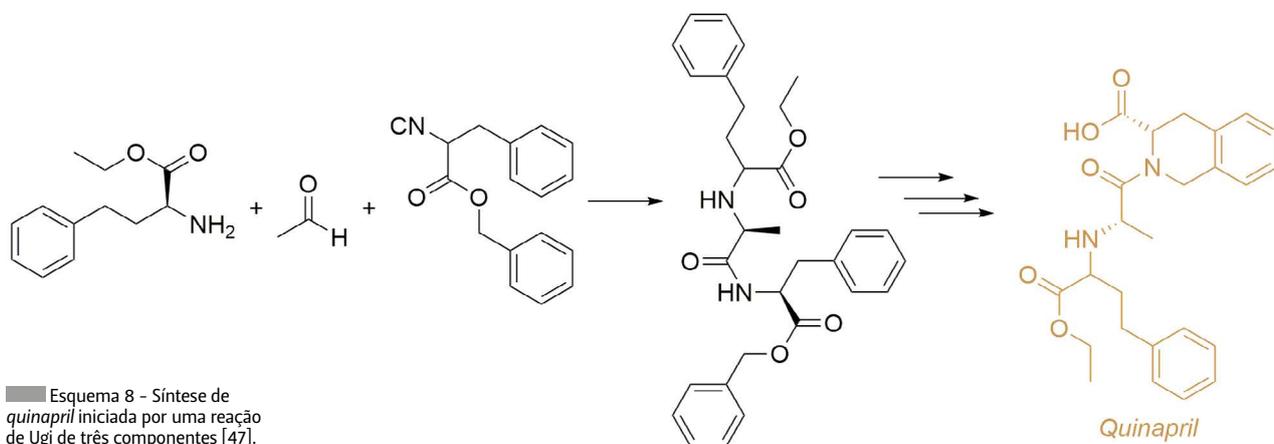
Recentemente, a síntese do fármaco *quinapril* (Acupril®) também foi reportada através de uma reação de Ugi de três componentes. Este pró-fármaco, que é ativado por metabolismo à sua forma ativa, um diácido, através da hidrólise do grupo éster, é usado no tratamento da hipertensão, pertencendo ao grupo dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), considerado o grupo terapêutico de primeira escolha para esta patologia crônica [46]. A sua síntese através da reação de Ugi permite a formação de um precursor com a cadeia α -amino amida, uma característica estrutural de vários fármacos da classe dos IECA, de forma rápida e eficaz, num total de quatro passos reacionais (Esquema 8) [47].

O *praziquantel*, um anti-helmíntico de uso hospitalar, usado no tratamento de infecções parasitárias por céstodos e trematódos [48] pode ser obtido recorrendo a uma reação de Ugi de quatro componentes (Esquema 9), seguida por uma etapa de passo único (*one-pot*) de desproteção/reação de Pictet-Spengler. Este método leva à produção deste fármaco, que consta da lista de medicamentos essenciais da OMS, em apenas três passos reacionais, com elevado rendimento (superior a 75%) [49].

Para além dos exemplos descritos, várias outras moléculas obtidas por RMC encontram-se atualmente na fase de desenvolvimento para poderem, eventualmente, entrar no mercado e serem aplicadas em terapêutica. Alguns exemplos desses fármacos, que estão atualmente em fase de ensaios clínicos, são o *epelsiban*, um antagonista da oxitocina com potencial aplicação para ajudar na implantação de embriões durante procedimentos de fertilização *in vitro*, e também no tratamento da ejaculação precoce; e o *ivosidenib*, um inibidor da isocitrato desidrogenase-1, aplicado em ensaios clínicos devido à sua atividade antitumoral, nomeadamente em leucemia mielóide aguda e em colangiocarcinoma [50].

Sustentabilidade e RMC: o exemplo da *lacosamida*

A *lacosamida* pode ser obtida através de diferentes metodologias, recentemente revistas na literatura [51]. Para além da abordagem multicomponente descrita no Esquema 3, escolhemos o exemplo de S. Stecko como uma abordagem de síntese passo-a-passo [52], já que neste exemplo é reportada uma descrição cuidada do procedimento experi-



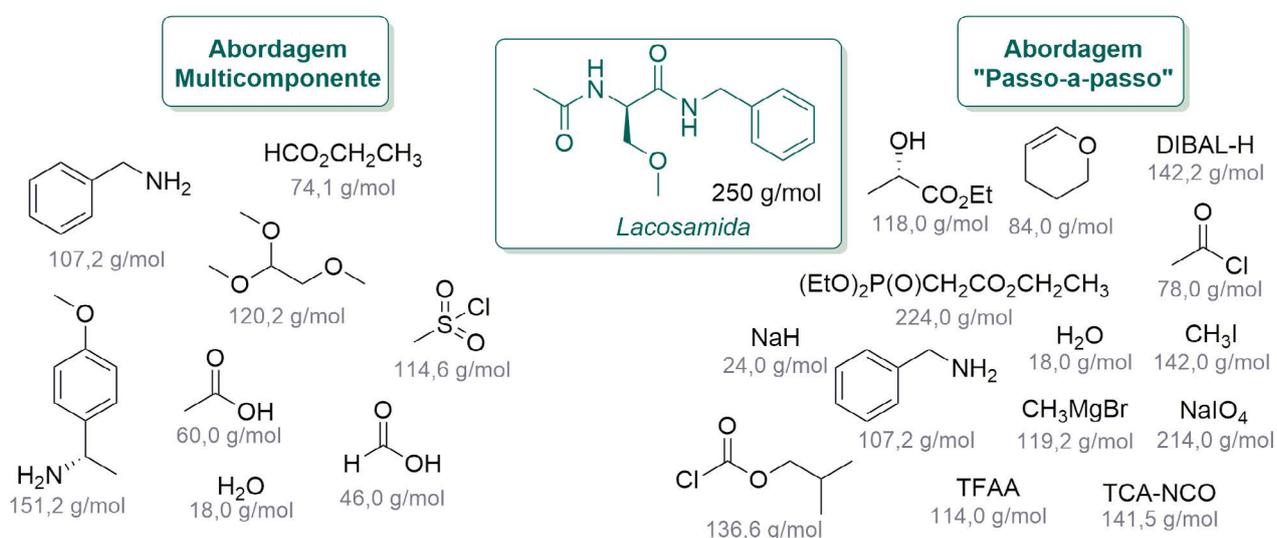
mental, com alguns detalhes sobre o isolamento e purificação dos compostos, o que permite fazer uma comparação sobre a sustentabilidade dos dois processos de síntese desta molécula, em escala piloto (> 1 g). A avaliação da sustentabilidade de um processo químico é um problema complexo, engloba considerações sobre o uso da matéria, segurança dos reagentes e produtos em relação ao Homem e ao ambiente, necessidades energéticas, etc. Neste caso, pretendendo comparar a influência do método de síntese na sustentabilidade, optou-se pela utilização da *Economia Atômica* (EA) e do *Fator E* de entre as diversas métricas disponíveis para a avaliação da sustentabilidade de um processo [53]. Estas duas métricas são “métricas de massa” e, portanto, avaliam a sustentabilidade tendo em consideração o uso da matéria nas reações, intrínseca à própria química, obtida através do cumprimento dos dois primeiros princípios da Química Verde [54].

A EA é a razão da massa de átomos de reagentes que são incorporados no produto desejado (massa molar do produto) e a massa total de átomos nos reagentes (somatório da massa molar dos reagentes, multiplicada pelos seus coeficientes estequiométricos), expressa em percentagem. A EA permite avaliar o processo, mesmo sem o ter realizado experimentalmente, mas não permite avaliar cabalmente os resíduos – quase sempre, estes provêm maioritariamente de solventes e de outras substâncias auxiliares, não dos reagentes

estequiométricos, os únicos materiais envolvidos no cálculo da EA [55]. Contudo, é uma ferramenta útil para a racionalização pré-experimental do processo de síntese. No caso da *lacosamida*, a diminuição dos passos da reação ao promover a síntese através da reação de Ugi traduz-se num aumento da EA de 15,0 para 36,2%, indicando que esta estratégia pode promover o aumento da sustentabilidade do processo (Figura 3).

O *Fator E* é uma métrica de massa normalizada pela quantidade de produto. Introduzida por Roger Sheldon é a razão entre a massa total de resíduos e a massa do produto desejado. Este cálculo tem em linha de conta não apenas os reagentes, mas também todos os solventes usados nas reações e respetivos procedimentos de purificação e isolamento [53b]. Considerando todos os reagentes, solventes, catalisadores e auxiliares de reação, incluindo os utilizados no processo de isolamento e purificação quando a quantidade foi indicada pelos autores, calculou-se um *Fator E* de 215 para a síntese da *lacosamida* através da reação multicomponente de Ugi e um *Fator E* de 1854 para a reação “passo-a-passo” (Esquema 10). A diferença de valores é um bom indicador da redução de resíduos conseguida com a abordagem que inclui a reação multicomponente, o que aponta no sentido do aumento da sustentabilidade, mesmo sem considerações de segurança de reagentes/processos ou produto para o Homem ou o ambiente.

Figura 3 - Reagentes e massas molares dos reagentes utilizados na síntese da *lacosamida* numa abordagem RMC (à esquerda) e passo-a-passo (à direita).



Em conclusão, os exemplos apresentados demonstram a importância das RMC ao longo de todo o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos e tem um papel fulcral na síntese destas moléculas, imprescindíveis para a prática clínica nos dias de hoje. A descoberta contínua de novos métodos de síntese, diferentes técnicas de ativação e a exploração de novas reações, fazem das RMC ótimos pontos de partida para a criação de diversidade estrutural de um modo sustentável para criação de bibliotecas de compostos, mas também no estabelecimento de novas vias sintéticas ou vias sintéticas alternativas para fármacos, muito importantes para a prática clínica.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação para a Ciência e a Tecnologia pelo financiamento, através da bolsa de doutoramento PD/BD/128490/2017, atribuída no âmbito do programa doutoral CATSUS (FCT-PhD Program) (Pedro Brandão). Os centros de investigação envolvidos agradecem à FCT, pelo financiamento dos projetos UIDB/00313/2020 e UIDB/50006/2020 (co-financiados pelo COMPETE2020-UE). Agradecemos também à Comissão Científica do 13.º Encontro Nacional de Química Orgânica e 6.º Encontro Nacional de Química Terapêutica pelo prémio *Melhor Poster em Química Orgânica*.

Referências

- [1] a) J. Messinger, L. Otsomaa, S. Rasku, in *Green and Sustainable Medicinal Chemistry: Methods, Tools and Strategies for the 21st Century Pharmaceutical Industry*, The Royal Society of Chemistry, 2016, pp. 101-115. DOI: 10.1039/9781782625940-00101; b) I. Khanna, *Drug Discov. Today* **2012**, *17*, 1088-1102. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.05.007.
- [2] M. C. Bryan, B. Dillon, L. G. Hamann, G. J. Hughes, M. E. Kopach, E. A. Peterson, M. Pourashraf, I. Raheem, P. Richardson, D. Richter, H. F. Sneddon, *J. Med. Chem.* **2013**, *53*, 6007-6021. DOI: 10.1021/jm400250p.
- [3] A. Streckler, J. Lieb, *An. Chem.* **1850**, *75*, 27-45. DOI: 10.1002/jlac.18500750103.
- [4] A. Hantzsch, J. Lieb, *An. Chem.* **1882**, *215*, 1-82. DOI: 10.1002/jlac.18822150102.
- [5] P. Biginelli, *Gazz. Chim. It.* **1893**, *23*, 360-416.
- [6] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667. DOI: 10.1002/ardp.19122500151.
- [7] M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. It.* **1921**, *51*, 126-129.
- [8] a) H. Bergs, Patente DE566094C, **1929**; b) H. Bucherer, H. Fischbeck, *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 69-89.
- [9] a) M. Kabachnik, T. Medved, *Proc. USSR Acad. Sci.* **1952**, *83*, 689-692; b) E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528-1531. DOI: 10.1021/ja01126a054.
- [10] F. Asinger, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 413. DOI: 10.1002/ange.19560681209.
- [11] I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 373-388. DOI: 10.1002/ange.19590711110.
- [12] K. Gewald, E. Schinke, H. Böttcher, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94-100. DOI: 10.1002/cber.19660990116.
- [13] a) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. D: Chem. Commun.* **1971**, *36a*. DOI: 10.1039/C2971000036A; b) P. L. Pauson, I. U. Khand, *Ann. NY Acad. Sci.* **1977**, *295*, 2-14. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1977.tb41819.x.
- [14] S. D. Larsen, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1768-1769. DOI: 10.1021/ja00292a057.
- [15] N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583-586. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)61625-8.
- [16] a) K. Groebke, J. Hunziker, W. Fraser, L. Peng, U. Diederichsen, K. Zimmermann, A. Holzner, C. Leumann, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 375-474. DOI: 10.1002/hlca.19980810302; b) C. Blackburn, B. Guan, P. Fleming, K. Shiosaki, S. Tsai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635-3638. DOI: 10.1016/S0040-4039(98)00653-4; c) H. Bienaymé, K. Bouzid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234-2237. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19980904)37:16<2234::AID-ANIE2234>3.0.CO;2-R.
- [17] a) F. Bossert, W. Water, Patente US 3485847, Bayer, USA, **1969**; b) A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135. DOI: 10.1021/cr100233r; c) C. S. Graebin, F. V. Ribeiro, K. R. Rogério, A. E. Kümmerle, *Curr. Org. Synth.* **2019**, *16*, 855-899. DOI: 10.2174/1570179416666190718153703.
- [18] E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Drug Discov. Today Technol.* **2013**, *10*, e15-e20. DOI: 10.1016/j.ddtec.2012.10.012.
- [19] E. M. Sorkin, S. P. Clissold, R. N. Brogden, *Drugs* **1985**, *30*, 182-274. DOI: 10.2165/00003495-198530030-00002.
- [20] World Health Organization, in 21st list (Ed.: WHO), 2019.
- [21] a) K. L. Bridgwood, G. E. Veitch, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3627-3629. DOI: 10.1021/ol801399w; b) M. Baumann, I. R. Baxendale, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2265-2319. DOI: 10.3762/bjoc.9.265.
- [22] J. C. Crawhall, D. Lecavaler, P. Ryan, *Biopharm. Drug Dispos.* **1979**, *1*, 73-95. DOI: 10.1002/bdd.2510010205.
- [23] W. M. Weigert, H. Offermanns, P. S. Degussa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 330-336. DOI: 10.1002/anie.197503301.
- [24] a) M. Narasimhan, T. O. Bruce, P. Masand, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2007**, *3*, 579-587. pmc/articles/PMC2656294; b) J. Lally, J. H. MacCabe, *Br. Med. Bull.* **2015**, *114*, 169-179. DOI: 10.1093/bmb/ldv017.
- [25] a) J. K. Chakrabarti, T. M. Hotten, D. E. Tupper, Patente US6008216 (Ed.: E. L. a. C. Ltd), Eli Lilly and Co Ltd, USA, **1998**; b) K. K. Kothakonda, D. CheBhaskar, R. Guntoori, Patente US 7863442 B2 Apotex Pharmachem Inc, **2011**.
- [26] D. R. Jeffery, K. W. Rammohan, K. Hawker, E. Fox, *Expert Rev. Neurother.* **2016**, *16*, 31-44. DOI: 10.1586/14737175.2016.1123094.
- [27] S. Sugiyama, S. Arai, M. Kiriama, K. Ishii, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 100-102. DOI: 10.1248/cpb.53.100.
- [28] K. Adachi, T. Kohara, N. Nakao, M. Arita, K. Chiba, T. Mishina, S. Sasaki, T. Fujita, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 853-856. DOI: 10.1016/0960-894x(95)00127-f.
- [29] a) C. J. Heneghan, I. Onakpoya, M. Thompson, E. A. Spencer, M. Jones, T. Jefferson, *BMJ: Brit. Med. J.* **2015**, *348*, g2547. DOI: 10.1136/bmj.g2547; b) J. L. McKimm-Breschkin, *Influenza Other Respir. Viruses* **2013**, *7 Suppl 1*, 25-36. DOI: 10.1111/irv.12047.
- [30] P. Laborda, S. -Y. Wang, J. Voglmeir, *Molecules* **2016**, *21*, 1513. DOI: 10.3390/molecules21111513.
- [31] H. Zhangyong, C. Zeming, Y. J. Kui, W., Vol. Patente CN104744415A, China, **2013**.
- [32] I. D. Cockshott, *Clin. Pharmacokinet.* **2004**, *43*, 855-878. DOI: 10.2165/00003088-200443130-00003.
- [33] C. Kalinski, H. Lemoine, J. Schmidt, C. Burdack, J. Kolb, M. Umkehrer, G. Ross, *Synthesis* **2008**, 4007-4011. DOI: 10.1055/s-0028-1083239.
- [34] A. Znabet, M. M. Polak, E. Janssen, F. J. J. de Kanter, N. J. Turner, R. V. A. Orru, E. Ruijter, *ChemComm* **2010**, *46*, 7918-7920. DOI: 10.1039/c0cc02823a.
- [35] M. Manford, *J. Neurol.* **2017**, *264*, 1811-1824. DOI: 10.1007/s00415-017-8394-2.
- [36] R. C. Cioc, L. S. Riepmst, P. Schuckman, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Synthesis* **2016**, *49*, 1664-1674. DOI: 10.1055/s-0036-1588672.

- [37] H. Wehlan, J. Oehme, A. Schäfer, K. Rossen, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1980–1986. DOI: 10.1021/acs.oprd.5b00228.
- [38] D. E. Becker, K. L. Reed, *Anesth. Prog.* **2012**, *59*, 90–102. DOI: 10.2344/0003-3006-59.2.90.
- [39] a) F. Yousefshahi, O. Predescu, J. Francisco Asenjo, *Anesth. Pain Med.* **2017**, *7*, e44732–e44732. DOI: 10.5812/aapm.44732; b) H. Hermanns, M. W. Hollmann, M. F. Stevens, P. Lirk, T. Brandenburger, T. Piegeler, R. Werdehausen, *Br. J. Anaesth.* **2019**, *123*, 335–349. DOI: 10.1016/j.bja.2019.06.014.
- [40] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210. DOI: 10.1002/1521-3773(20000915)39:18<3168::Aid-anie3168>3.0.Co;2-u.
- [41] G. L. Plosker, K. A. Lyseng-Williamson, *Drugs* **2007**, *67*, 613–646. DOI: 10.2165/00003495-200767040-00013.
- [42] A. P. Lea, D. McTavish, *Drugs* **1997**, *53*, 828–847. DOI: 10.2165/00003495-199753050-00011.
- [43] T. Zarganes-Tzitzikas, C. G. Neochoritis, A. Dömling, *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 389–392. DOI: 10.1021/acsmchemlett.8b00579.
- [44] R. M. W. Hoetelmans, C. H. W. Koks, J. H. Beijnen, P. L. Meenhorst, J. W. Mulder, D. M. Burger, *Pharm. World Sci.* **1997**, *19*, 159–175. DOI: 10.1023/a:1008629608556.
- [45] K. Rossen, P. J. Pye, L. M. DiMichele, R. P. Volante, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823–6826. DOI: 10.1016/s0040-4039(98)01484-1.
- [46] G. L. Plosker, E. M. Sorkin, *Drugs* **1994**, *48*, 227–252. DOI: 10.2165/00003495-199448020-00008.
- [47] B. B. Borase, H. M. Godbole, G. P. Singh, P. R. Upadhyay, A. Trivedi, V. Bhat, G. G. Shenoy, *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 48–55. DOI: 10.1080/00397911.2019.1682168.
- [48] N. Vale, M. J. Gouveia, G. Rinaldi, P. J. Brindley, F. Gärtner, J. M. Correia da Costa, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61*, e02582–02516. DOI: 10.1128/AAC.02582-16.
- [49] a) H. Cao, H. Liu, A. Dömling, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12296–12298. DOI: 10.1002/chem.201002046; b) H. Liu, S. William, E. Herdtweck, S. Botros, A. Dömling, *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, *79*, 470–477. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2011.01288.x.
- [50] a) A. D. Borthwick, J. Liddle, D. E. Davies, A. M. Exall, C. Hamlett, D. M. Hickey, A. M. Mason, I. E. D. Smith, F. Nerozzi, S. Peace, D. Pollard, S. L. Sollis, M. J. Allen, P. M. Woollard, M. A. Pullen, T. D. Westfall, D. J. Stanislaus, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 783–796. DOI: 10.1021/jm201287w; b) J. Popovici-Muller, R. M. Lemieux, E. Artin, J. O. Saunders, F. G. Salituro, J. Travins, G. Cianchetta, Z. Cai, D. Zhou, D. Cui, P. Chen, K. Straley, E. Tobin, F. Wang, M. D. David, V. Penard-Lacronique, C. Quivoron, V. Saada, S. de Botton, S. Gross, L. Dang, H. Yang, L. Utley, Y. Chen, H. Kim, S. Jin, Z. Gu, G. Yao, Z. Luo, X. Lv, C. Fang, L. Yan, A. Olaharski, L. Silverman, S. Biller, S.-S. M. Su, K. Yen, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 300–305. DOI: 10.1021/acsmchemlett.7b00421.
- [51] E. K. Aratikatla, A. K. Bhattacharya, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 17–24. DOI: 10.1021/acs.oprd.9b00373.
- [52] S. Stecko, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6342–6346. DOI: 10.1021/jo500857t.
- [53] a) M. G. T. C. Ribeiro, D. A. Costa, B. Faria, A. Neves, A. A. S. C. Machado, “Estrela Verde”: Uma Métrica de Verdura para Avaliação de Experiências Laboratoriais, XXI Encontro Nacional da SPQ. DOI: 10.13140/RG.2.2.26112.94722; b) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2017**, *19*, 18–43. DOI: 10.1039/c6gc02157c.
- [54] H. C. Erythropel, J. B. Zimmerman, T. M. de Winter, L. Petitjean, F. Melnikov, C. H. Lam, A. W. Lounsbury, K. E. Mellor, N. Z. Janković, Q. Tu, L. N. Pincus, M. M. Falinski, W. Shi, P. Coish, D. L. Plata, P. T. Anastas, *Green Chem.* **2018**, *20*, 1929–1961. DOI: 10.1039/c8gc00482j.
- [55] R. C. C. Duarte, M. G. T. C. Ribeiro, A. A. S. C. Machado, *Química* **2019**, *43*, 67–78. BSPQuimica/687/article/30002187/pdf.

>

Anthony J. Burke

Professor Associado com Agregação na Universidade de Évora e membro do LAQV-REQUIMTE, Universidade de Évora. Tem mais de 130 publicações/comunicações/patentes, coordenou muitos projetos e supervisionou vários alunos. Tem um forte interesse em química medicinal e processos catalíticos sustentáveis. É *chairman* do *International Symposium on Synthesis and Catalysis (ISyCat)* e *Fellow* da *Chemistry Europe*.
ajb@uevora.pt
ORCID.org/0000-0001-8248-1116

>

Marta Piñeiro

Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Coimbra e membro do Centro de Química de Coimbra. Os seus interesses de investigação centram-se na Química Verde e nos processos sustentáveis para a síntese de heterociclos com potencial aplicação biológica. Publicou mais de 70 artigos científicos, 7 capítulos de livros e 3 patentes.
mpineiro@qui.uc.pt
ORCID.org/0000-0002-7460-3758

>

***Pedro Brandão**

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela FFUP (2011) e frequenta o Doutoramento em Química (ramo de Catálise e Sustentabilidade), sendo bolseiro do programa doutoral CATSUS (Universidade de Coimbra, Universidade de Évora e o Instituto Superior Técnico). O seu foco de trabalho centra-se na descoberta de novas moléculas com potencial atividade farmacológica, usando reações multi-componente e metodologias sustentáveis.
pbrandao@qui.uc.pt
ORCID.org/0000-0002-1455-7470

Combate ao Cancro da Mama Invasivo com Fármacos de Ruténio

> Leonor Côrte-Real

Fighting Triple-Negative Breast Cancer with Ruthenium-based Metallo drugs. Breast cancer is the most common type of cancer and the second leading cause of death in women worldwide. In particular, triple-negative breast cancer (TNBC) has a very poor prognosis, and no effective treatment is currently available. The group of Bioinorganic Chemistry and Drug Development (BIOIN) from Faculdade de Ciências da ULisboa is exploring two different approaches to target TNBC: passive and active targeting, by using macromolecules and/or biomolecules, respectively, in the design of new compounds for selectivity enhancement. Recent results regarding two promising compounds with the general formula $[Ru(Cp)(PPh_3)(bpy-R)]^+$, $bpy = 2,2'$ -bipyridine and $R =$ biotin (LCR134) or a polylactide (PMC78), disclosed promising biological activity. Overall, these results prove that the present new compounds bring innovation on the design of potential drugs for chemotherapy due to their anti-metastatic potential, ability to overcome multidrug resistance and reduced toxicity (zebrafish model).

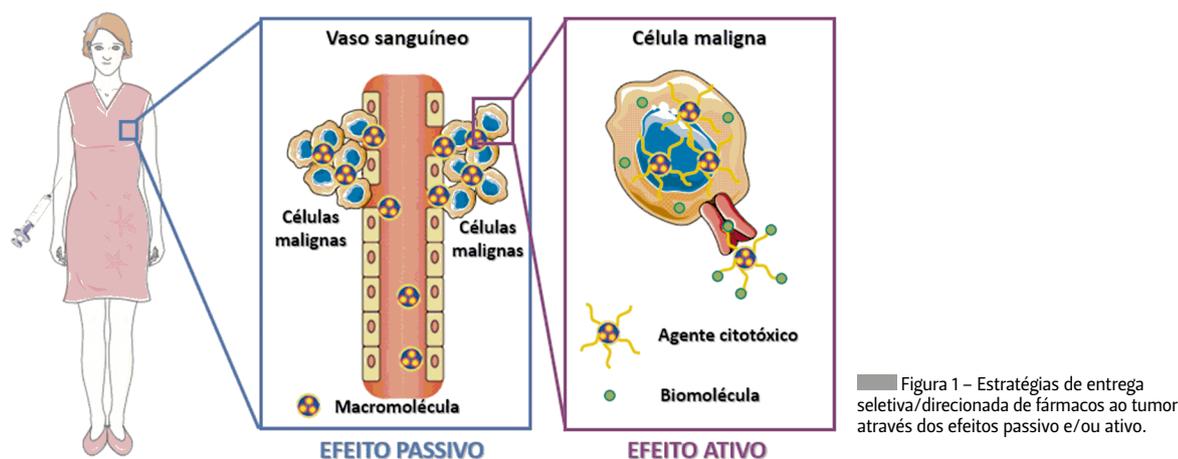
O cancro da mama é o tipo de cancro mais comum e a segunda causa de morte nas mulheres a nível mundial. Em particular, o cancro da mama triplo-negativo (TNBC) tem um mau prognóstico uma vez que não possui qualquer tratamento eficaz. O grupo Bioinorganic Chemistry and Drug Development (BIOIN) da Faculdade de Ciências da ULisboa tem explorado estratégias de síntese de novos compostos organometálicos de ruténio baseadas no conceito de “tiro ao alvo”, i.e., direcionamento e acumulação específica no tumor, através de fenómenos de direcionamento ativo e passivo. O sucesso destas estratégias está refletido nos resultados obtidos para dois compostos da família $[Ru(Cp)(PPh_3)(bpy-R)]^+$, $bpy = 2,2'$ -bipiridina e $R =$ biotina (LCR134) ou ácido poliláctico (PMC78) que revelaram uma atividade biológica promissora nas células TNBC, muito agressivas e metastáticas. Mostraram ainda capacidade para ultrapassar mecanismos de resistência, potencial antimetastático e baixa toxicidade (modelo do peixe zebra). O sucesso da estratégia inovadora aqui apresentada constitui uma abordagem promissora a ser aplicada no design de potenciais novos fármacos.

1. Introdução

1.1. Cancro da mama

Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde, o cancro da mama é o tumor maligno com maior incidência e também a principal causa de morte em mulheres a nível mundial. Estima-se que em 2020 este cancro será responsável por cerca de 650 mil mortes de um total de 2,2 milhões de casos diagnosticados [1]. Dos vários subtipos de cancro da mama conhecidos, o cancro da mama triplo-negativo é caracterizado pela ausência da expressão de receptores hormonais,

nomeadamente estrogénio e progesterona, e ausência da expressão do recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), que tem um papel fundamental no crescimento e desenvolvimento de uma vasta categoria de células, designadas por células epiteliais [2]. Este subtipo de cancro da mama é conhecido por ser biologicamente mais agressivo e não ter um alvo terapêutico identificado, pelo que a procura de fármacos alternativos e eficazes para o seu tratamento é crucial.



1.2. Estratégias de tratamento: direcionamento passivo e ativo

Um dos principais desafios da quimioterapia consiste na descoberta de novos fármacos capazes de atingir o(s) local(is) do tumor, deixando intactas as células saudáveis, evitando assim os efeitos secundários. Para alcançar esse objetivo, estão atualmente em aplicação ou em desenvolvimento vários sistemas de administração de fármacos tais como micelas [3-6], lipossomas [7-10], conjugados metal-polímero [11,12] ou dendrímeros [13,14]. Existem duas estratégias amplamente utilizadas para a entrega de fármacos ao órgão/tecido desejado: o direcionamento passivo e o direcionamento ativo (Figura 1).

A estratégia de direcionamento passivo é baseada num fenómeno designado por efeito de permeabilidade e retenção aumentada (EPR, do inglês *Enhanced Permeability and Retention Effect*), descrito pela primeira vez por Maeda *et al.* em 1986 [15], o qual ocorre na grande maioria dos tumores sólidos humanos. Este conceito baseia-se no facto das células tumorais, na ausência de oxigénio (hipóxia), terem um crescimento acelerado relativamente às células saudáveis, ativando fatores de crescimento (VEGF - fator de crescimento vascular endotelial) para a produção de novos vasos sanguíneos, processo conhecido por angiogénese, com vista à obtenção de oxigénio e nutrientes. Contudo, esta hipervascularização anormal produz vasos defeituosos e de elevada permeabilidade, exibindo poros junto do tecido tumoral. Devido a estas características, as macromoléculas tendem a extravasar para o tecido tumoral através desses poros, onde ficam acumuladas em consequência de uma excreção (drenagem linfática) ineficiente. Assim, as macromoléculas podem ser introduzidas

no *design* de novos fármacos, como por exemplo os conjugados metal-polímero, para beneficiar deste efeito. É importante mencionar que os vasos formados durante a angiogénese não são distribuídos uniformemente num tumor sólido e, conseqüentemente, a permeabilidade pode não ser homogénea, o que faz com que a eficácia do direcionamento passivo possa, por vezes, ser limitada. Assim, outra estratégia que pode ser usada para superar este problema é o direcionamento ativo, pois é uma estratégia complementar bastante promissora para aumentar ainda mais a eficiência dos sistemas de administração de fármacos [16]. O principal mecanismo do direcionamento ativo baseia-se no reconhecimento de uma molécula biologicamente ativa (biomolécula), como por exemplo, anticorpos, péptidos, açúcares, vitaminas, etc., pelo seu substrato/recetor-alvo específico e conseqüente entrada na célula por endocitose. Esta estratégia baseia-se na sobreexpressão de recetores destas biomoléculas nas células tumorais, comparativamente às células saudáveis [16]. É, então, possível incluir estas duas estratégias promissoras para o direcionamento específico dos fármacos para o tumor (aumento de seletividade).

1.3. O ruténio como metal promissor no tratamento do cancro

A descoberta acidental das propriedades antitumorais da cisplatina em 1965 [17] foi um marco na história da quimioterapia onde, pela primeira vez, um metalofármaco entrou em uso clínico para o tratamento do cancro. Apesar da sua inegável importância, a severidade dos seus efeitos secundários limita a dose de tratamento administrada aos pacientes, que pode ser subletal para os tumores,

levando ao desenvolvimento de resistência das células tumorais com os ciclos de quimioterapia (resistência adquirida), embora alguns tipos de cancro sejam intrinsecamente insensíveis ao tratamento com a cisplatina (resistência intrínseca). Os seus principais efeitos secundários incluem neurotoxicidade (danos no sistema nervoso), nefrotoxicidade (danos na função renal), ototoxicidade (perda auditiva) e mielossupressão (diminuição da atividade da medula óssea). Neste contexto, têm surgido outros metais como possíveis alternativas à platina, como por exemplo o ruténio, que tem demonstrado possuir propriedades interessantes para o desenvolvimento de novos fármacos, tais como baixa toxicidade e ter uma gama de estados de oxidação extensa, *e.g.* Ru(II), Ru(III) e Ru(IV), acessíveis em condições fisiológicas.

Nas últimas décadas, vários compostos de ruténio foram sintetizados e testados quanto à sua potencial atividade antitumoral. Destes, destacam-se dois compostos de Ru(III), NAMI-A (*trans*-[tetracloro(1*H*-imidazol)(dimetilssulfóxido)rutenato(III)] de imidazólio) desenvolvido por Sava *et al.* [18] e KP1019 (*trans*-[tetraclorobis(1*H*-indazol)rutenato(III)] de indazólio), desenvolvido por Keppler *et al.* [19] que, apesar dos resultados promissores (potencial antimetastático e atividade para o tumor principal, respetivamente), acabaram por ser excluídos dos ensaios clínicos devido a problemas de formulação. Mais tarde, este problema foi contornado pela síntese do sal de sódio análogo ao KP1019, isto é, o composto NKP-1339 (*trans*-[tetraclorobis(1*H*-indazol)rutenato(III)] de sódio) [20] que é 35 vezes mais solúvel do que o seu análogo. Este composto já completou a fase I dos ensaios clínicos, no que respeita à sua segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica e os resultados deste estudo apontam este fármaco como um candidato promissor para estudos ainda da fase I, mas agora em combinação com outros fármacos e estudos da fase II que estão a ser planeados [21,22].

Foram também desenvolvidos por Sadler *et al.* e Dyson *et al.* complexos organometálicos de ruténio(II)-(η^6 -C₆H₆) com estrutura em banco de piano. Estes compostos mostraram boa atividade *in vitro* e *in vivo* [23] apresentando, em alguns casos, atividade antimetastática [24], abrindo caminho para o desenvolvimento de novos agentes organometálicos de ruténio-areno.

1.4. Complexos de ruténio-ciclopentadienilo (RuCp)

Durante a última década, o grupo *Bioinorganic Chemistry and Drug Development* (BIOIN) do CQE – Ciências, Centro de Química Estrutural, tem

desenvolvido uma ampla família de compostos baseados no fragmento ruténio-ciclopentadienilo, "Ru(η^5 -C₅H₅)", com vista a uma potencial aplicação futura na terapia do cancro. A maioria destes compostos organometálicos tem a fórmula geral [Ru(Cp)(L)(P)_n][X] (P = fosfano; L = ligando heteroaromático; X = CF₃SO₃⁻ ou PF₆⁻; n = 1 ou 2) e uma geometria em banco de piano, em que três posições de coordenação são ocupadas pelo anel ciclopentadienilo, permitindo a introdução de ligandos heteroaromáticos (mono ou bidentados) e/ou ligandos fosfano (mono ou bidentados) nas três restantes posições. Um dos compostos desta família, TM34, com a fórmula geral [Ru(Cp)(PPh₃)(bpy)]⁺ apresentou uma atividade biológica bastante promissora (na gama sub-micromolar) contra um amplo painel de linhas celulares cancerígenas, incluindo a linha celular do carcinoma do ovário resistente à cisplatina (A2780CisR), o adenocarcinoma da mama agressivo e metastático (MDA-MB-231), o carcinoma da próstata grau IV (PC3) e numa linha celular de leucemia humana (HL60) [25]. Os resultados excecionais do TM34 levaram à sua seleção para estudos pré-clínicos num modelo de ratinho (*nude mouse model*). Contudo, este composto mostrou possuir um perfil tóxico neste modelo animal [26]. No entanto, a estabilidade das suas soluções, comprovada por ultravioleta-visível (UV-Vis) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) por um período de 30 h em solventes coordenantes (ex. DMSO) e em meio aquoso tamponado [25], demonstraram que este pode constituir um bom modelo e ser incluído nas estratégias de *design* dos novos fármacos com vista ao direcionamento (ativo e/ou passivo) para as células tumorais.

2. Resultados e discussão

De forma a suprimir a aparente falta de seletividade do composto TM34, criou-se uma nova família de compostos cujo racional de síntese foi a conjugação do fragmento citotóxico presente na estrutura do TM34, ou seja "Ru(Cp)(PPh₃)(bpy)", de elevada estabilidade, a uma biomolécula (biotina, LCR134) [27] ou a um macroligando (ácido poliláctico, PMC78) [12], para beneficiar dos efeitos de direcionamento ativo ou passivo, respetivamente, para as células tumorais. Os compostos LCR134, PMC78 e o composto análogo sem biomolécula ou macroligando PMC79 (Figura 2) foram testados em diversos ensaios celulares *in vitro* em duas linhas distintas do cancro da mama, MCF7 (hormono-dependente) e MDA-MB-231 (modelo do cancro da mama triplo-negativo), ambas apresentando sobreexpressão de recetores de biotina (SMVT) [12,27]. Foi ainda avaliada a toxicidade preliminar de dois destes compostos no modelo do peixe-zebra [27].

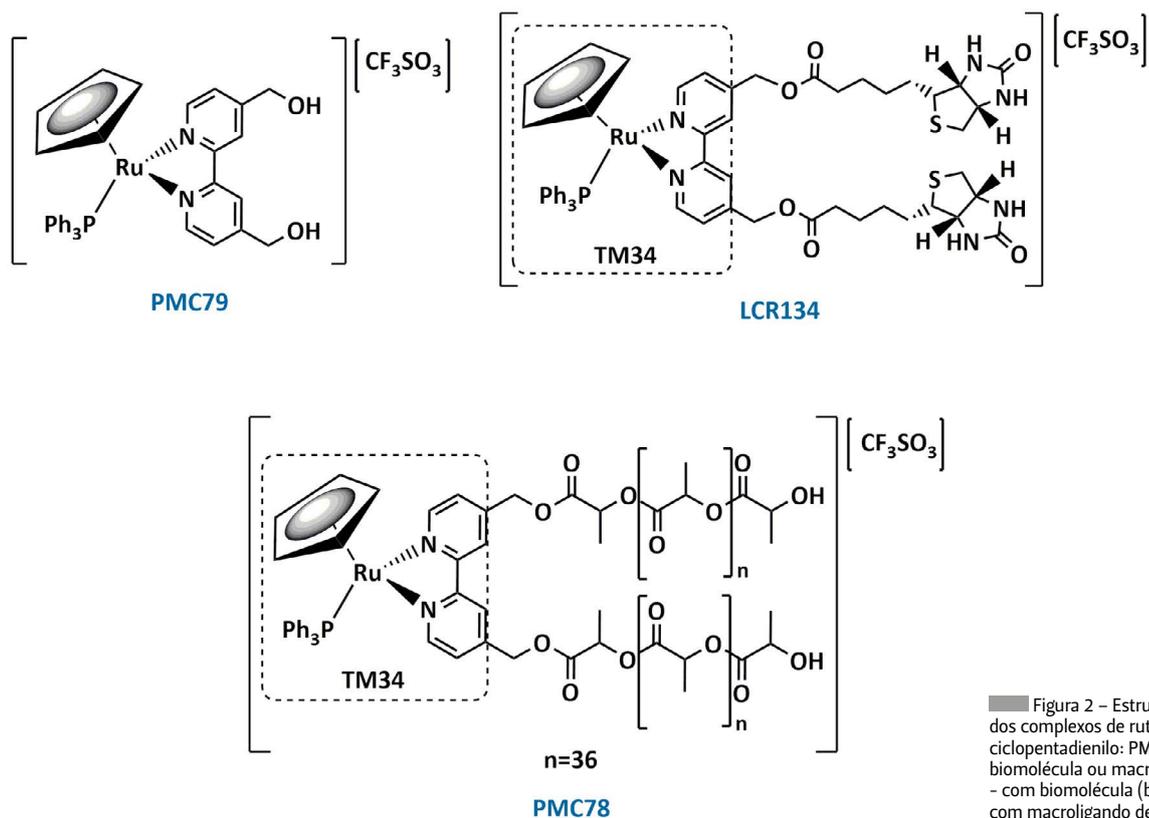


Figura 2 – Estrutura química dos complexos de rutênio-ciclopentadienilo: PMC79 – sem biomolécula ou macroligando, LCR134 – com biomolécula (biotina) e PMC78 – com macroligando de ácido polilático.

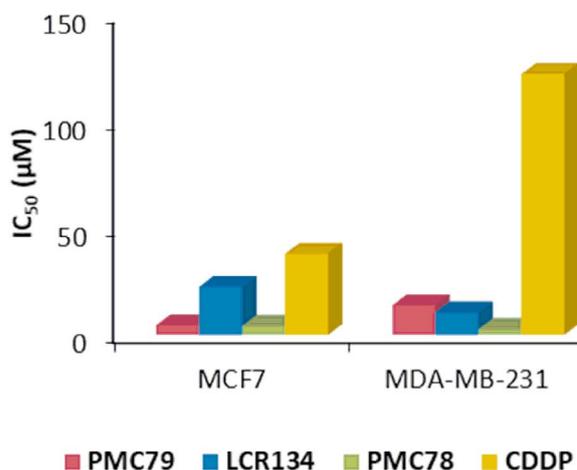
2.1. Atividade biológica e tipo de morte celular

Os resultados preliminares de atividade biológica dos compostos PMC79, LCR134 e PMC78 demonstraram que todos são bastante mais citotóxicos do que a cisplatina (fármaco de referência). O composto PMC78, contendo a macromolécula com vista ao direcionamento passivo, foi o que obteve um valor de IC_{50} (concentração capaz de inibir 50% das células) mais baixo em ambas as linhas celulares e em particular na linha mais agressiva (MDA-MB-231) – Figura 3. De facto, é interessante observar que nos compostos com vista ao direcionamento ativo (LCR134) e passivo (PMC78), se verificou um aumento da atividade biológica na linha mais agressiva, comparativamente à linha hormono-dependente (MCF7), o que poderá estar relacionado com diferenças genéticas entre estas duas linhas [12,27].

Quanto ao tipo de morte celular, existem dois tipos principais: apoptose e necrose. A apoptose é uma forma de morte celular programada ou “suicídio celular” de extrema importância para a renovação dos tecidos, promovendo o equilíbrio do organismo, enquanto que a necrose é um processo desorganizado que origina quase sempre uma resposta inflamatória, pelo que a apoptose é geralmente aceite como o mecanismo preferencial de morte celular. Neste contexto, foi avaliado o tipo de

morte celular dos compostos PMC79, LCR134 e PMC78 na concentração equivalente ao IC_{50} e ao dobro do IC_{50} nas células do cancro da mama triplo negativo (MDA-MB-231), utilizando a técnica de citometria de fluxo, verificando-se que todos potenciam uma morte celular por apoptose [12,28].

Figura 3 – Valores de IC_{50} dos compostos PMC79, LCR134, PMC78 e cisplatina (CDDP) nas linhas celulares do carcinoma da mama, MCF7 (hormono-dependente) e MDA-MB-231 (modelo do cancro da mama triplo-negativo), às 24 h de incubação.



2.2. Ensaio de interação biotina-avidina

Para averiguar se a ligação da biotina ao complexo de rutênio poderia comprometer o reconhecimento do complexo final (LCR134) pelos recetores/transportadores da biotina (SMVT) foi realizado um ensaio *in vitro* geralmente utilizado para fazer uma avaliação preliminar desse reconhecimento, através da interação entre a biotina e a proteína avidina, pois a afinidade relativa entre estes é elevada. Este ensaio permitiu verificar que a ligação da biotina ao complexo não afetou o reconhecimento do complexo final pela avidina, validando assim a nossa estratégia inicial que consiste em promover a entrada para as células tumorais através dos recetores de biotina (direcionamento ativo) [28].

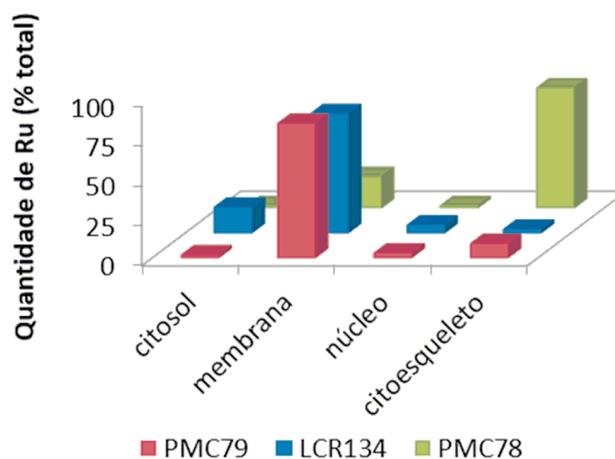
2.3. Ensaio de inibição da formação de colónias

Foi igualmente averiguado o potencial de inibição da formação de colónias na linha mais agressiva (MDA-MB-231) dos compostos PMC79, LCR134 e PMC78. Este ensaio permite determinar a capacidade que as células possuem de sobreviver à exposição a um agente quimioterapêutico por um curto período e posterior capacidade de sobreviver, isto é, de produzir colónias após a remoção desse agente, simulando *in vitro* o que acontece durante os ciclos de quimioterapia. Os resultados deste ensaio mostraram que todos os compostos têm a capacidade de inibir a formação de colónias nesta linha, demonstrando ter uma potencial capacidade antimetastática [12,28].

2.4. Distribuição celular e estudos de proteômica para avaliação dos potenciais alvos celulares

De forma a inferir acerca da possível localização dos alvos celulares destes compostos, foi realizado um ensaio de distribuição celular e posterior quantificação dos níveis de rutênio nos seus principais compartimentos (citoesqueleto, citosol, membrana e núcleo). Assim, as células do cancro da mama mais agressivo (MDA-MB-231) foram incubadas com os compostos PMC79, LCR134 e PMC78 na concentração equivalente ao seu IC_{50} , durante 24 h. Seguidamente, foi utilizado um *kit* de fracionamento para fragmentar a célula nos seus compartimentos principais e os níveis de rutênio nestes organelos foram quantificados através da técnica de Espectrometria de Massa acoplada a plasma indutivo, ICP-MS [12,28]. Os resultados de quantificação do rutênio indicam que os compostos PMC79 e LCR134 se acumulam preferencialmente na membrana celular (Figura 4), o que poderá indicar que têm como possíveis alvos proteínas membranares. Por outro lado, o PMC78 acumula-se preferencialmente no citoesqueleto das células [12,28] (Figura 4).

Figura 4 – Quantificação do rutênio nos principais organelos (citosol, membrana, núcleo e citoesqueleto) das células MDA-MB-231 tratadas com os compostos PMC79, LCR134 e PMC78, na concentração equivalente ao IC_{50} , às 24 h de incubação.



Foram ainda realizados estudos de proteômica na linha celular MDA-MB-231 para identificar possíveis alterações na expressão de diferentes proteínas. Verificou-se que o alvo principal do composto PMC79 são as proteínas que regulam a dinâmica da actina, responsável pela contração celular, atividades de endocitose e exocitose, e migração celular. No caso do PMC78, o principal alvo são as proteínas que regulam a dinâmica dos microtúbulos, que desempenham um papel fundamental na organização e no suporte estrutural da célula [12]. Quanto ao composto LCR134, embora não tenham sido realizados estudos de proteômica, resultados de imunofluorescência mostraram que este composto, tal como o seu análogo sem a biomolécula (PMC79), induz alterações na organização da actina (resultados não publicados). No geral, estes resultados são bastante interessantes pois enquadram estes compostos numa recente categoria de agentes denominados *migrastatics*, ou seja, que têm como possíveis alvos mecanismos essenciais (mobilidade, organização e suporte celular), interferindo com os modos de invasão das células cancerígenas e, consequentemente, com a sua capacidade de metastizar, o que é particularmente importante no tratamento dos cânceros mais agressivos e metastáticos [29].

2.5. Efeito dos complexos na multirresistência

A multirresistência é o principal mecanismo pelo qual muitos cânceros desenvolvem resistência à quimioterapia ao longo do tempo, através da expulsão (efluxo), por proteínas de transporte, dos agentes quimioterapêuticos para fora da célula e/ou diminuição da sua internalização. Estas proteínas de transporte, como são exemplo os transportadores ABC, encontram-se sobreexpressas nas células tumorais. Neste contexto, foi realizado um estudo que pretendia, por um lado

avaliar se as proteínas envolvidas na multirresistência (P-gp, MRP1, MRP2 e BCRP), pertencentes à família dos transportadores ABC, eram capazes de promover o efluxo dos compostos de Ru (PMC79 e LCR134) para fora da célula e, por outro lado, investigar se estes compostos poderiam atuar como inibidores de algum destes transportadores. Enquanto que o PMC79 não mostrou qualquer inibição dos transportadores ABC, o LCR134 demonstrou possuir uma notável inibição seletiva da proteína P-gp, bem como uma atividade biológica promissora na linha celular mais agressiva do cancro da mama, ou seja, possui um raro e importante efeito dual. Até à data, este é o único composto organometálico de ruténio alguma vez reportado na literatura que atua como agente citotóxico e, em simultâneo, como inibidor de uma proteína envolvida na multirresistência ao cancro, mostrando a relevância das estratégias adotadas para a criação desta nova família de compostos [27].

2.6. Avaliação da toxicidade usando o modelo de peixe zebra

O modelo de peixe zebra tem sido amplamente utilizado na investigação científica, pois possui diversas características que o tornam um modelo valioso para o estudo da genética e das doenças humanas, tais como uma elevada semelhança genética com o ser humano [30]. Este modelo *in vivo* permite também avaliar a toxicidade de novos fármacos, ajudando a estabelecer prioridades na escolha dos compostos com propriedades biológicas mais interessantes para serem testados em ensaios pré-clínicos. Nesse sentido, os compostos PMC79 (sem biomolécula), LCR134 (com biomolécula, biotina) e análogos ao composto TM34, com a estrutura geral $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(2,2'\text{-bipiridina})(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{R})_3)]^+$, em que R = F ou OCH_3 , foram testados em peixes zebra para avaliação da sua toxicidade. Verificou-se que os compostos análogos ao TM34, contendo a 2,2'-bipiridina, provocam necrose severa nos peixes após exposição ao composto (Figura 5-A), o que se assemelha aos resultados de toxicidade verificados anteriormente no modelo do ratinho para o TM34. Relativamente ao

composto sem a biomolécula, PMC79, apesar de não ter apresentado efeitos de necrose, mostrou causar alguma hemorragia nos peixes e edemas do saco vitelino e do saco pericárdico (Figura 5-B). Pelo contrário, o composto contendo a biomolécula (LCR134) não mostrou efeitos tóxicos muito graves, tendo apenas provocado edema do saco vitelino e do saco pericárdico nas doses mais altas (Figura 5-C) [27,28,31]. Estes resultados preliminares demonstram que a estratégia inicial de síntese dos complexos com vista ao direcionamento ativo foi bem-sucedida, pois o composto contendo a biomolécula foi o que mostrou uma melhor tolerabilidade *in vivo* e ausência de efeitos tóxicos severos.

Conclusões

Neste trabalho apresentam-se os resultados promissores para dois novos complexos de ruténio que revelaram um grande potencial para ultrapassar os três principais problemas da quimioterapia: i) falta de seletividade para as células tumorais; ii) metástases e iii) multirresistência. A estratégia para o *design* e síntese destes compostos teve em vista ultrapassar a falta de seletividade dos fármacos atuais, utilizando o conceito de quimioterapia dirigida: eliminar as células cancerígenas poupando as saudáveis. Assim, as novas moléculas contêm na sua estrutura uma biomolécula com vista ao direcionamento ativo ou uma macromolécula para o direcionamento passivo.

Os estudos *in vitro* permitiram concluir que estes compostos possuem uma atividade biológica bastante promissora na linha celular mais agressiva do cancro da mama e que estes podem interferir com os modos de invasão das células cancerígenas, de extrema importância quando se pretende desenvolver novos fármacos para a terapia de câncros agressivos e metastáticos, como é o caso do cancro da mama triplo-negativo. Um dos compostos mostrou ainda ser um excelente inibidor da proteína P-gp, envolvida na multirresistência, e estudos preliminares de toxicidade no modelo de peixe zebra revelaram que este possui boa tolerabilidade *in vivo* e ausência de efeitos tóxicos severos.

Globalmente, estes resultados demonstram que foram desenvolvidos compostos menos tóxicos, que

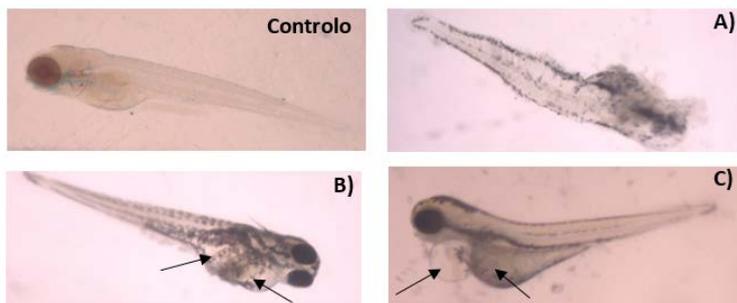


Figura 5 - Imagens representativas das lesões encontradas nos peixes zebra após tratamento com compostos análogos ao TM34, contendo o ligando 2,2'-bipiridina – necrose severa (A), após tratamento com o composto PMC79, sem biomolécula – hemorragia e edemas no saco vitelino e no saco pericárdico (B) e após tratamento com o composto LCR134, contendo uma biomolécula – edema do saco vitelino e do saco pericárdico (C).

conseguem contornar a falta de seletividade dos fármacos atuais, apresentando potencial antimetastático e capacidade para ultrapassar mecanismos de resistência, o que representa uma enorme conquista uma vez que a principal causa de morte por cancro deve-se às metástases e uma das principais causas de falha na quimioterapia é a multiresistência aos fármacos.

Face aos resultados promissores obtidos neste trabalho, espera-se que estas estratégias de *design* possam ser aplicadas no futuro à síntese de outros compostos igualmente promissores.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pela Fundação Portuguesa para a Ciência e a Tecnologia (FCT) – projetos UID/

QUI/00100/2019 e PTDC/QUI-QIN/28662/2017. A autora, atual Investigadora Júnior no projeto Lead-4Target (PTDC/QUI-QIN/28662/2017), agradece à FCT pela concessão da sua bolsa de Doutoramento (SFRH/BD/100515/2014), à *Fulbright* pela possibilidade de realização dos estudos *in vivo* no modelo de peixe zebra na Universidade de Rutgers, E.U.A. e à Comissão Científica do 13.º Encontro Nacional de Química Orgânica e 6.º Encontro Nacional de Química Terapêutica pelo prémio de melhor comunicação oral. Por último, a autora gostaria de fazer um agradecimento especial às suas orientadoras de doutoramento, Doutora Andreia Valente e Professora Maria Helena Garcia por todo o apoio e ajuda na concretização deste trabalho e à direção do *Química*, Boletim da SPQ, pelo convite.

Referências

- [1] International Agency for Research on Cancer: gco.iarc.fr/tomorrow/home (acedido em 05/03/2020).
- [2] F. Cardoso, “100 perguntas chave no cancro da mama”, Permyner Portugal, Lisboa, 2015.
- [3] Y. Li, T. Zhang, Q. Liu, J. He, *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 1-14. DOI: 10.3389/fphar.2019.00808.
- [4] G. Yu, Q. Ning, Z. Mo, S. Tang, *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **2019**, *47*, 1476-1487. DOI: 10.1080/21691401.2019.1601104.
- [5] A. Zajdel, A. Wilczok, K. Jelonek, M. Musiał-Kulik, A. Foryś, S. Li, J. Kasperczyk, *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 169. DOI: 10.3390/pharmaceutics11040169.
- [6] S. Zhen, X. Yi, Z. Zhao, X. Lou, F. Xia, B. Z. Tang, *Biomaterials* **2019**, *218*, 119330. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119330.
- [7] E. Beltrán-Gracia, A. López-Camacho, I. Higuera-Ciajara, J. B. Velázquez-Fernández, A. A. Vallejo-Cardona, *Cancer Nanotech.* **2019**, *10*, 11. DOI: 10.1186/s12645-019-0055-y.
- [8] C. Hong, D. Wang, J. Liang, Y. Guo, Y. Zhu, J. Xia, J. Qin, H. Zhan, J. Wang, *Theranostics* **2019**, *9*, 4437-4449. DOI: 10.7150/thno.34953.
- [9] P. Mandpe, B. Prabhakar, P. Shende, *Stem Cell Rev. Rep.* **2020**, *16*, 103-117. DOI: 10.1007/s12015-019-09933-z.
- [10] B. Tang, Y. Peng, Q. Yue, Y. Pu, R. Li, Y. Zhao, L. Hai, L. Guo, Y. Wu, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *193*, 112204. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112204.
- [11] H. Sun, L. Yan, M. Y. Z. Chang, K. A. Carter, R. Zhang, L. Slyker, J. F. Lovell, Y. Wu, C. Cheng, *Nanoscale Adv.* **2019**, *1*, 2761-2771. DOI: 10.1039/C9NA00282K.
- [12] T. Moreira, R. Francisco, E. Comsa, S. Duban-Deweere, V. Labas, A. Teixeira-Gomes, L. Combes-Soia, F. Marques, A. Matos, A. Favrelle, C. Rousseau, P. Zinck, P. Falson, M. H. Garcia, A. Preto, A. Valente, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *168*, 373-384. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.02.061.
- [13] S. R. Ambekar, M. Choudhary, B. Kandasubramanian, *Eur. Pol. J.* **2020**, *126*, 109546. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2020.109546.
- [14] N. T. T. Le, T. N. Q. Nguyen, V. D. Cao, D. T. Hoang, V. C. Ngo, T. T. H. Thi, *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 110591. DOI: 10.3390/pharmaceutics11110591.
- [15] Y. Matsumura, H. A. Maeda, *Cancer Res.* **1986**, *46*, 6387-6392. cancerres.aacrjournals.org/content/46/12_Part_1/6387.
- [16] M. F. Attia, N. Anton, J. Wallyn, Z. Omran, T. F. Vandamme, *J. Pharm. Pharmacol.* **2019**, *71*, 1185-1198. DOI: 10.1111/jphp.13098.
- [17] B. Rosenberg, L. V. Camp, T. Krigas, *Nature* **1965**, *205*, 698-699. DOI: 10.1038/205698a0.
- [18] G. Sava, S. Pacor, G. Mestroni, E. Alessio, *Clin. Exp. Metastasis* **1992**, *10*, 273-280. DOI: 10.1007/BF00133563.
- [19] K. Lipponer, E. Vogel, B. K. Keppler, *Metal-Based Drugs* **1996**, *3*, 243-260. DOI: 10.1155/mbd.1996.243.
- [20] W. Peti, T. Pieper, M. Sommer, B. K. Keppler, G. Giester, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, *1999*, 1551-1555. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0682(199909)1999:9%3C1551::AID-EJIC1551%3E3.0.CO;2-7.
- [21] R. Trondl, P. Heffeter, M. A. Jakupec, W. Berger, B. K. Keppler, *BMC Pharmacol. Toxicol.* **2012**, *13*, A82. DOI: 10.1186/2050-6511-13-s1-a82.
- [22] R. Trondl, P. Heffeter, C. R. Kowol, M. A. Jakupec, W. Berger, B. K. Keppler, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2925-2932. DOI: 10.1039/C3SC53243G.
- [23] R. E. Morris, R. E. Aird, P. del S. Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3616-3621. DOI: 10.1021/jm010051m.
- [24] P. J. Dyson, *Chimia* **2007**, *61*, 698-703. DOI: 10.2533/chimia.2007.698.
- [25] T. S. Morais, A. Valente, A. I. Tomaz, F. Marques, M. H. Garcia, *Fut. Med. Chem.* **2016**, *8*, 527-544. DOI: 10.4155/fmc.16.7.
- [26] T. Morais, *Síntese de novos complexos bioorganometálicos de ruténio e avaliação das suas propriedades anti-tumorais*, Tese de Doutoramento em Química Inorgânica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, **2013**. repositorio.ul.pt/handle/10451/9908.
- [27] L. Côte-Real, B. Karas, P. Gírio, A. Moreno, F. AVECILLA, F. Marques, B. T. Buckley, K. R. Cooper, C. Doherty, P. Falson, M. H. Garcia, A. Valente, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *163*, 853-863. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.12.022.
- [28] L. Côte-Real, B. Karas, A. R. Brás, A. Pilon, F. AVECILLA, F. Marques, A. Preto, B. T. Buckley, K. R. Cooper, C. Doherty, M. H. Garcia, A. Valente, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 9135-9149. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.9b00735.
- [29] A. Gandalovičová, D. Rosel, M. Fernandes, P. Veselý, P. Heneberg, V. Čermák, L. Petruželka, S. Kumar, V. Sanz-Moreno, J. Brábek, *Trends Canc.* **2017**, *3*, 391-406. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.04.008.
- [30] P. Letrado, I. de Miguel, I. Lamberto, R. Díez-Martínez, J. Oyarzabal, *Cancer Res.* **2018**, *78*, 6048-6058. DOI: 10.1158/0008-5472.can-18-1029.
- [31] B. F. Karas, L. Côte-Real, C. L. Doherty, A. Valente, K. R. Cooper, B. T. Buckley, *J. Appl. Toxicol.* **2019**, *39*, 1173-1180. DOI: 10.1002/jat.3802.

>

Leonor Côte-Real

Leonor Côte-Real é investigadora de pós-doutoramento no grupo *Bioinorganic Chemistry and Drug Development* (BIOIN) do CQE – Ciências, Centro de Química Estrutural, onde desenvolve novos complexos metálicos com vista à terapia dirigida aos tumores. Possui um total de 16 artigos (6 como 1.ª autora) em jornais científicos com revisão por pares. ldcortereal@fc.ulpt
ORCID.org/0000-0002-4974-1075

Determinação da Glicemia, ou como a Química Ajuda a Melhorar a Qualidade de Vida das Pessoas com Diabetes

>
João Valente Nabais

Determination of Blood Glucose, or how Chemistry Helps to Improve the Quality of Life of People with Diabetes. *In this paper, the main methods for the determination of blood glucose are briefly described. Historical, current and future methods are presented giving special emphasis to its importance for the quality of life of people with diabetes.*

Neste artigo são sucintamente descritos os principais métodos para a determinação da glicemia; apresentam-se métodos históricos, atuais e futuros dando especial destaque à sua importância na qualidade de vida das pessoas com diabetes.

O que é a diabetes

Do processo de digestão de alimentos com hidratos de carbono é formada a glucose que, após ser absorvida no intestino, entra na circulação sanguínea ficando disponível para ser utilizada pelas células na produção de energia. O transporte da glucose para o interior das células é efetuado por um processo bioquímico onde a insulina, hormona produzida nas células beta dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, tem um papel crucial. A diabetes é uma doença metabólica crónica que se traduz por uma elevação da concentração de glucose no sangue, designada de hiperglicemia, a qual é motivada pela incapacidade do organismo utilizar convenientemente a glucose. A ausência ou o uso ineficaz da insulina leva a que a glucose fique em excesso na circulação sanguínea sendo depois expelida pela urina, num processo designado de glicosúria [1].

É curioso referir que Paul Langerhans (1847-1888), autor da descoberta das células produtoras de insulina, viveu na ilha da Madeira desde 1874, local escolhido pelo clima ameno da ilha, para curar uma tuberculose pulmonar e onde acabou por falecer a 20 de julho de 1888 [1].

Numa pessoa sem diabetes, quando existe um aumento da glicemia (concentração de glucose no sangue), o pâncreas produz a quantidade de insulina necessária para levar a glucose ao interior das células e ao seu armazenamento no fígado na forma de glicogénio. Numa pessoa com diabetes tipo 1 a produção de insulina não existe pelo facto de as células beta terem sido destruídas pelo sistema imunológico, sendo por isso designada de doença autoimune, enquanto que no caso da diabetes tipo 2 pode existir uma produção insuficiente de insulina e/ou haver uma ineficaz utilização da insulina pelo organismo, normalmente por haver insulinoresistência. Para além destes dois tipos de diabetes, que correspondem a cerca de 90% das pessoas com esta doença, há outros tipos de diabetes, como por exemplo diabetes gestacional, diabetes autoimune latente do adulto (LADA, do inglês *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) e diabetes monogénica (MODY, do inglês *Maturity Onset Diabetes of the Young*). Os sintomas mais frequentes da diabetes são perda de peso, falta de energia, sede em excesso, urinar

frequentemente, infecções recorrentes, aumento de apetite, cansaço, sono excessivo e visão embaçada ou turva. No caso da diabetes tipo 2 as pessoas podem estar assintomáticas durante anos. O tratamento da diabetes tipo 1 é efetuado pela administração de insulina, por injeção ou perfusão contínua, enquanto que na diabetes tipo 2 são usados preferencialmente antidiabéticos orais, podendo também ser usada insulina. Para além destes fármacos é fundamental a educação terapêutica das pessoas, o exercício físico e a alimentação equilibrada.

Os critérios de diagnóstico da diabetes são definidos pela Norma 002/2011 da Direção Geral da Saúde (DGS) com base nos valores de glicemia obtidos em determinadas condições. Os interessados podem consultar e descarregar a norma a partir do sítio de *internet* da DGS [2]. No que diz respeito à prevalência da diabetes, a Federação Internacional da Diabetes estima que em 2019 viviam com diabetes 463 milhões de pessoas em todo o Mundo e 59 milhões na Europa [3]. Em Portugal, o Observatório Nacional da Diabetes estima que em 2015 a prevalência na população portuguesa com idades no intervalo 20-79 anos tenha sido de 13,3% [4].

Importância da determinação da glicemia

Um dos objetivos terapêuticos das pessoas com diabetes é terem valores de glicemia dentro da gama de valores considerados ótimos no maior intervalo de tempo possível, o designado tempo no alvo. Está demonstrado, por diversos estudos, que atingir este objetivo previne, ou retarda, o surgimento das complicações da diabetes, tais como falência renal, doenças cardiovasculares, amputações e cegueira [5]. Para além destas complicações, resultantes da má compensação metabólica da diabetes durante um período mais ou menos longo, podem também surgir as complicações agudas da doença, só possíveis de detetar pela determinação da glicemia, designadamente a hiperglicemia e a hipoglicemia. O caso da hipoglicemia é de particular importância pois, se não for tratada a tempo pode levar, entre outras consequências, à disfunção cognitiva e mesmo ao coma e à morte. Valores de glicemia abaixo de 70 mg/dL requerem a ingestão de açúcar ou de uma bebida açucarada. Para saber mais, pode consultar a página de *internet* da Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP) em apdp.pt. De realçar ainda que as pessoas tratadas com insulina ajustam a dose consoante diversos fatores, tais como a glicemia, a alimentação, o alvo terapêutico e a sensibilidade à insulina, definida como a sensibilidade do corpo aos efeitos da insulina. Esta sensibilidade é traduzida no fator de sensibilidade que quantifica qual a diminuição da glicemia por cada unidade de insulina administrada.

Por estes motivos, pode dizer-se que a medição da glicemia é uma ferramenta indispensável e fundamental para a gestão da diabetes e para a qualidade de vida das pessoas com esta doença. A determinação da glicemia é feita normalmente pelas pessoas com diabetes, ou cuidadores, com o recurso a diversas técnicas e dispositivos abordados neste artigo.

Um pouco de história

Antes de ser possível determinar a glicemia, o diagnóstico e gestão da diabetes eram efetuados pela glicosúria, glucose excretada pela urina, por exemplo através de diversos testes químicos qualitativos que usavam as propriedades redutoras da glucose e a reação com sulfato de cobre(II) para produzir óxido de cobre(I), cuja cor característica indicava a presença de glucose [6]. A primeira tira-teste para a análise qualitativa de glicosúria foi desenvolvida em 1850 [6], tendo sido desde então desenvolvidas diversas tiras-teste e fitas semiquantitativas, tal como a ilustrada na Figura 1.

Figura 1 – Glico-fita (Museu da Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal).



A glicemia é determinada pelo uso de uma gota de sangue, obtida por punção capilar de um dos dedos da mão, a qual é colocada numa tira-teste. O sangue vai reagir com os reagentes fixados na tira-teste sendo o resultado da reação depois analisado. As primeiras tiras-teste foram desenvolvidas em 1965, separadamente pelas empresas Ames e Boehringer Mannheim (BM), as quais usavam a enzima glucose oxidase encapsulada numa membrana semipermeável como catalisador para bloquear a passagem dos glóbulos vermelhos [6]. A tonalidade da cor do produto da reação era proporcional à concentração de glucose. A gota de sangue aplicada na tira era removida com algodão após 1 minuto e a cor comparada com uma

escala disponível no frasco após 1 minuto de espera para se obter um resultado semiquantitativo. Um exemplo destas tiras é mostrado na Figura 2.



Figura 2 – BM teste (Museu da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal).

O passo seguinte foi o desenvolvimento, em 1975, de medidores de glicemia que já permitiam uma determinação quantitativa e que constituíram um incremento significativo na gestão da diabetes [6]. Os primeiros modelos, com cerca de 1,2 kg, baseavam-se na análise espectral das tiras com a determinação da intensidade da radiação refletida, sendo necessário o uso de uma tira de calibração antes das medições. Os primeiros medidores tinham diversas fragilidades, tais como necessidade de uma gota de sangue grande, dependerem de calibrações e fornecerem resultados com uma margem de erro, por vezes, significativa.

A partir de 1980 ocorreu um rápido desenvolvimento dos medidores, tornando-os mais fáceis de usar, mais portáteis, mais apelativos e com memória interna. As tiras-teste também tiveram modificações relevantes para diminuir a quantidade de sangue necessária, deixar de ser necessário limpar a gota de sangue e o uso de outras metodologias. Em 1988 foram introduzidos no mercado medidores e tiras-teste baseados em processos eletroquímicos com pré-calibração, simples de manusear, mais fiáveis e mais rigorosos [7]. Desde então, o mercado evoluiu para o uso generalizado dos processos eletroquímicos com o recurso a tiras-teste com enchimento por capilaridade.

Métodos usados atualmente na determinação da glicemia

Os métodos atuais, exemplos ilustrados na Figura 3, fornecem resultados em cerca de 5 a 15 segundos, precisam apenas de um volume de 0,3 μ L de gota de sangue e envolvem os seguintes passos:

- 1) Inserir a tira-teste no medidor que se liga automaticamente;
- 2) Obter uma gota de sangue por punção capilar;
- 3) Aproximar a gota de sangue da tira-teste para o mesmo ser inserido na tira por capilaridade;
- 4) O resultado da glicemia é mostrado no visor do medidor ou em outro recetor tal como uma aplicação no telemóvel.



Figura 3 – Exemplos de medidores de glicemia atuais. Adaptada de imagens públicas em sítios da internet.

São usados métodos eletroquímicos para a quantificação da glicemia com a utilização de enzimas específicas para a glucose, como por exemplo a glucose oxidase ou glucose desidrogenase (GDH), a qual é oxidada a gluconolactona, sendo os eletrões transferidos para um mediador. Este mediador é, regra geral, uma molécula pequena que consegue rapidamente aceitar e doar eletrões permutando assim entre as suas formas oxidada e reduzida. São usados, por exemplo, derivados de ferroceno, no caso de haver um eletrão a ser permutado, ou quinonas que permutam dois eletrões.

O mediador permuta de seguida os eletrões com um elétrodo presente na tira-teste produzindo uma corrente elétrica proporcional à concentração de glucose. Os mediadores devem ter um potencial redox baixo para permitir que o elétrodo de medida funcione a baixos potenciais reduzindo as interferências e aumentando a exatidão do resultado. As reações ocorrem na superfície das camadas da tira-teste onde os processos de difusão desempenham um papel

determinante para que o transporte das espécies seja efetuado de forma eficaz e rápida.

Nos dispositivos que usam processos colorimétricos, este fluxo de elétrons é captado por uma molécula indicadora que vai desenvolver uma cor proporcional à concentração de glucose. A Figura 4 apresenta um esquema genérico destes processos.

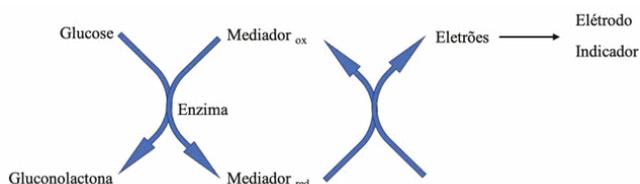


Figura 4 – Esquema genérico dos processos eletroquímicos usados nas tiras teste. Adaptada da referência [7].

Neste processo podem também ser usadas coenzimas, tais como dinucleotídeo de flavina adenina (FAD), pirroloquinolina quinona (PQQ) ou nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), que participam nos passos intermédios do processo, tal como no exemplo mostrado na Figura 5.

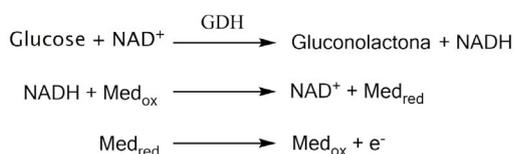


Figura 5 – Reações usadas para determinação da glicemia. Adaptada das referências [7,9].

As tiras-teste contêm os reagentes e elétrodos na forma de camadas constituídas por materiais porosos como a poliamida, poliolefina, polissulfona ou celulose. Há vários processos industriais para produzir tiras-teste, tais como a impressão de tela (*screen printing*), revestimento de lâmina (*blade coating*) ou a ablação a laser, sendo o mais simples a impregnação de uma membrana com uma solução tampão contendo os reagentes.

O desenho das tiras-teste depende do fabricante, em particular no que diz respeito ao número de elétrodos e à forma de deposição dos mesmos na tira. O método mais genérico usa dois elétrodos, o elétrodo de trabalho de carbono, ouro ou platina (o qual tem um revestimento com uma mistura da enzima e do mediador) e o elétrodo de referência de Ag/AgCl. As tiras-teste podem ser vistas como uma célula eletroquímica em miniatura, tal como ilustrado na Figura 6, sendo compostas por suportes de material

poroso onde os elétrodos e reagentes são ancorados ou incluídos em revestimentos. Possuem também um espaçador que separa aqueles suportes e por onde o sangue vai entrar na tira-teste. Para além dos reagentes já referidos, são também usados conservantes, para aumentar o prazo de validade, e surfactantes, para ajudar o sangue a penetrar na tira-teste.

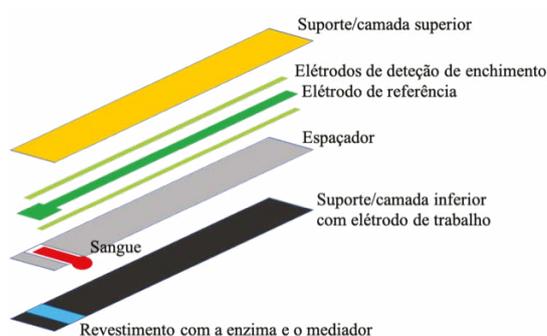


Figura 6 – Esquema típico de uma tira-teste.

A reação tem início quando o sangue entra na tira e há uma subida da corrente elétrica, a qual atinge um máximo que decai à medida que a reação prossegue, produzindo assim uma curva de corrente em função do tempo. O método de análise do sinal obtido depende do desenho da tira-teste, podendo ser amperométrico ou coulométrico, onde a corrente instantânea a um tempo específico ou a carga integrada na área da curva, respetivamente, é proporcional à concentração de glucose. O autor e outros investigadores consideram os métodos amperométricos mais sensíveis, sendo também os mais usados.

Alguns sistemas funcionam sem o uso de mediadores, sendo a transferência de elétrons efetuada pelos elétrodos através de complexos capazes de transferir carga, tais como elétrodos de sais orgânicos condutores. O sal condutor é feito crescer num filme eletrocondutor, como por exemplo nanofitas de grafeno, sendo a enzima oxidada diretamente na superfície do cristal, o que constitui as tiras-teste [10].

Recentemente, foi publicada uma revisão bibliográfica sobre os artigos publicados entre 2016 e 2020 sobre os métodos em desenvolvimento com potencial para a determinação da glicemia [8]. Estes métodos envolvem o uso de nanomateriais, polímeros condutores, nanotubos de carbono, grafeno, redes metal-orgânicas (MOFs) e polímeros de impressão molecular (MIPs). Estes materiais não se encontram ainda incorporados em produtos comerciais, nomeadamente devido à sua toxicidade, disponibilidade e custo acrescido, entre outros.

Atualmente, os medidores de glicemia têm que obedecer à norma ISO 15197, publicada em 2003 e revista em 2013, que estabelece os critérios de desempenho aceitáveis para estes dispositivos médicos [11]. Esta norma usa como critério de desempenho adequado a obtenção de, pelo menos, 95% dos resultados no intervalo $\pm 15\text{mg/dL}$, tendo como padrão a determinação laboratorial, ou dentro do limite $\pm 15\%$ do valor padrão para valores de glicemia maiores ou iguais a 100 mg/dL .

Os métodos anteriores fornecem o valor pontual da glicemia associado ao instante em que o teste é realizado. A glicemia pode também ser determinada de uma forma contínua no líquido intersticial por diversos sistemas existentes no mercado. Estes medidores contínuos de glicemia, ilustrados na Figura 7, funcionam pela colocação de um sensor no tecido subcutâneo, normalmente no braço ou abdômen, os quais possuem uma membrana que permite a passagem da glucose até ao compartimento onde está armazenada a enzima glucose oxidase. Após a reação ocorrer é originado um sinal elétrico diretamente proporcional à concentração de glucose. Esse sinal é enviado pelo transmissor (que está ligado ao sensor) para o recetor que o transforma no valor da glicemia permitindo a leitura no visor. Este processo é feito de forma contínua sendo a glicemia determinada a cada 5 minutos. O recetor, fornecido pela empresa, ou uma aplicação no telemóvel mostra a glicemia do momento e também um gráfico com a evolução ao longo do tempo. A comunicação do valor da glicemia pode também ser feita para uma bomba infusora de insulina. Consoante a marca, estes sensores precisam, ou não, de calibrações diárias com valores de glicemia capilar e podem ser usados entre 7 a 14 dias, sendo o transmissor recarregável e reutilizável. O valor da glicemia no líquido intersticial tem um hiato temporal com a glicemia capilar de 5 a 15 minutos, motivado pela difusão da glucose do sangue para o líquido intersticial. Esta diferença é de particular relevância quando existe uma variação brusca de glicemia [12,13].

Figura 7 – Medidores contínuos de glicemia. Adaptada de imagens públicas em sítios da internet.



Os sistemas contínuos têm algumas vantagens importantes pois mostram a evolução da glicemia ao longo do tempo, permitindo um melhor controlo da diabetes e um melhor ajuste da terapêutica. Estes sistemas têm um conjunto de alarmes que são acionados quando a glicemia tem variações bruscas e quando está acima ou abaixo de determinado valor inserido pelo utilizador. Esta é uma vantagem fundamental em pessoas com diabetes sem sensibilidade para hipoglicemias e que sem esta monitorização podem entrar em coma pelo seu não tratamento adequado e atempado. Um exemplo da curva obtida em comparação com os valores de glicemia discretos é mostrado na Figura 8. Para saber mais sobre os sistemas disponíveis em Portugal pode consultar os sítios de internet de algumas empresas comercializadoras [14-16].

Figura 8 – Curva de glicemia em comparação com medidas pontuais.



Surgiu no mercado nos últimos anos um medidor com um sistema *flash* para medição da glicemia. Este sistema é composto por um sensor introduzido no tecido subcutâneo, o qual tem um transmissor acoplado. Os dados são transmitidos por NFC (protocolo de comunicação entre aparelhos por aproximação, *Near Field Communication*) para um leitor, ou um telemóvel com a aplicação, quando estes são aproximados do transmissor. O sistema mede a glicemia a cada minuto e guarda os dados das últimas 8 horas. Quando ocorre a transmissão dos dados, o leitor mostra a glicemia no momento, a curva das glicemias das últimas 8 horas e uma seta de tendência com indicação da evolução mais recente. Este sistema mede a glicemia no tecido intersticial e usa a glucose oxidase e mediadores de ósmio inseridos numa matriz polimérica constituindo uma rede complexa de terminais sensíveis à glucose, não precisando de calibrações diárias (Figura 9). Cada sensor tem uma duração de 14 dias. Para saber mais pode consultar o sítio de internet da empresa Abbott [17].

Foi desenvolvido um sistema de medição contínua implantado no braço e com a duração de uso até seis meses na versão mais recente. Este medidor mede a glucose no líquido intersticial através da reação com o oxigénio molecular, catalisada pela glucose oxidase

imobilizada em grafite, para formar gluconolactona e peróxido de hidrogénio. O aumento da concentração de peróxido de hidrogénio e a diminuição da concentração de oxigénio é proporcional à concentração de glucose [10]. Para saber mais pode consultar o sítio de *internet* da empresa Eversense [18].

Em desenvolvimento estão duas tecnologias, já publicitadas nos meios de comunicação e alguns artigos, designadamente lentes de contacto com sensores e tatuagens [19]. No primeiro caso, a ser desenvolvido pela Google e pela Novartis, a lente tem incorporado um sensor que usa as lágrimas como meio de análise e um transmissor [20]. No caso das tatuagens, estão a ser desenvolvidos pigmentos sensíveis à concentração de glucose a serem incorporados nas tintas usadas nas tatuagens. Estes pigmentos mudam de cor consoante a glicemia e podem ser usados como uma medida semiquantitativa deste valor. Estão também em estudo, ainda laboratorial na esmagadora maioria dos casos, métodos não invasivos para determinação da glicemia que tentam explorar a resposta da glucose a diferentes tipos de radiação, tais como ultrassons, radiofrequências e infravermelho e técnicas espectroscópicas aliadas a inteligência artificial [21].

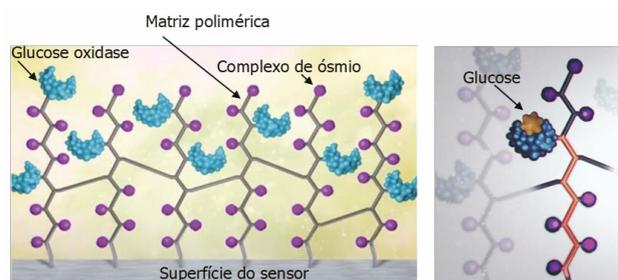


Figura 9 – Sistema em rede usado pelo Freestyle Libre®.

Agradecimentos

Agradeço à Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal a visita ao museu e a disponibilidade para a obtenção das fotografias e sua utilização neste artigo.

Referências

- [1] “Viver com a diabetes, 3.ª Edição”, Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, Lidel-Edições Técnicas Lda, Lisboa, **2012**.
- [2] Norma da Direção Geral da Saúde. Disponível em: dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/circulares-normas-e-orientacoes/norma-da-direcao-geral-da-saude-n-0022011-de-14012011-pdf.aspx (acedido em 18/06/2020).
- [3] “IDF Diabetes Atlas, 9ª Ed.” International Diabetes Federation, Bruxelas, **2019**.
- [4] “Diabetes factos e números – ano 2015”, Observatório Nacional da Diabetes, Lisboa, **2016**. Disponível em: apdp.pt/publicacoes/relatorio-anual-do-observatorio-nacional-da-diabetes-2016.
- [5] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *N. Engl. J. Med.* **1993**, 329, 977–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.
- [6] S. F. Clarke, J. R. Foster, *Br. J. Biomed. Sci.* **2012**, 69, 83–93. DOI: 10.1080/09674845.2012.12002443.
- [7] J. Hones, P. Muller, N. SurrIDGE, *Diabetes Technol. Ther.* **2008**, 10, S10–S26. DOI: 10.1089/dia.2008.0005.
- [8] E. Sehit, Z. Altintas, *Biosens. Bioelectron.* **2020**, 159, 112165. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112165.
- [9] J. Wang, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 814–825. DOI: 10.1021/cr068123a.
- [10] C. Sabu, T. K. Henna, V. R. Raphey, K. P. Nivitha, K. Pramod, *Biosens. Bioelectron.* **2019**, 141, 111201. DOI: 10.1016/j.bios.2019.03.034.
- [11] International Organization for Standardization. ISO 15197: 2013(E): *In vitro diagnostic test systems—requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus*. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization, **2013**.
- [12] P. Apablaza, N. Soto, R. Román, E. Codner, *Rev. Med. Clin. Condes* **2016**, 27, 213–226. DOI: 10.1016/j.rmclc.2016.04.011.
- [13] J. J. Kannampilly, *Continuous Glucose Monitoring System*, 198–200 in A. Muruganathan (ed.) “Medicine Update”, Jaypee Brothers Medical Publishers, **2013**.
- [14] Dexcom Continuous Glucose Monitoring: dexcom.com (acedido em 29/03/2021).
- [15] Medtronic: medtronic-diabetes.com.pt (acedido em 29/03/2021).
- [16] A. Menarini diagnostics: menariniagnostics.com/en-us/Home/Diabetes-care-products/Glucomen-day-CGM/Features (acedido em 29/03/2021).
- [17] Freestyle: provider.myfreestyle.com/freestyle-libre-2-accuracy.html (acedido em 29/03/2021).
- [18] Eversense: eversensediabets.com/sensor (acedido em 29/03/2021).
- [19] D. Meetoo, L. Wong, B. Ochieng, *Br. J. Nurs.* **2019**, 28, 110–115. DOI: 10.12968/bjon.2019.28.2.110.
- [20] M. Senior, *Nat. Biotechnol.* **2014**, 32, 856. DOI: 10.1038/nbt0914-856.
- [21] W. V. Gonzales, A. T. Mobashsher, A. Abbosh, *Sensors* **2019**, 19, 800. DOI: 10.3390/s19040800.

>

João Valente Nabais

João V. Nabais é Professor Auxiliar com Agregação da Universidade de Évora. Desenvolve o seu trabalho de investigação no Comprehensive Health Research Center. Tem desenvolvido atividades letivas e de promoção da ciência na Química Forense. É Vice-Presidente da Federação Internacional da Diabetes desde 2019. jvn@uevora.pt
ORCID.org/0000-0001-9572-6346

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

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



Ana C. Albéniz



Annette
Beck-Sickinger



Mário N. d. M. S.
Berberan E Santos



Matthias Bickelhaupt



Sílvia Bordiga



Uwe T. Bornscheuer



Anthony J. Burke



Gilberte Chambaud



Benoît Champagne



Iris Cornet



Pier G. Cozzi



Bas de Bruin



Gianluca Farinola



Ivana Fleischer



Katharina Fromm



Karl Gademann



Piet Herdewijn



Nicola Hüsing



Lene Hviid



Ferenc Joó



Karl Anker Jørgensen



Burkhard König



Martin Kotora



Ronald Micura



Viktor Milata



Jean-François
Nierengarten



Marcin Opałło



Pedro J. Pérez



Amélia P. Rauter



Vladimír Šindelář



Agneta Sjögren



Matthieu Sollogoub



Peter Somfai



Sir J. Fraser Stoddart



Nikos Tagmatarchis



Tomás Torres



Anna Trzeciak



Khan Academy

Aprender Química Online

Khan Academy é uma organização sem fins lucrativos que tem como missão oferecer uma educação gratuita de elevada qualidade para qualquer pessoa, em qualquer lugar. No *website* podemos encontrar várias centenas de recursos e vídeos sobre diversas áreas do conhecimento, entre elas a química!

Destacamos um vídeo que nos conta a história da química atómica. Uma viagem no tempo que começa nas propostas da matéria dos filósofos gregos Leucipo e Demócrito e termina na teoria quântica de Heisenberg. Os vídeos estão narrados em português do Brasil e também são legendados. Boas aulas!

Veja mais em pt.khanacademy.org/science/chemistry.



Vídeo da história da química atómica: bit.ly/khan-quimica-atomica

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt



U. Porto

Histórias de Desencantar



Podcast da história da sacarina: bit.ly/uporto-sacarina

O projeto *Histórias de Desencantar* tem como objetivo dar a conhecer descobertas científicas inovadoras que pela sua importância científica e social despertam a nossa curiosidade. São histórias que encantam e por vezes desencantam quando a descoberta leva a aplicações perversas. As histórias são contadas aos domingos, à meia-noite, pela voz de Susana Martinho e tendo por base textos escritos por Manuel João Monte do Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da U. Porto e Centro de Investigação em Química da U. Porto.

Destacamos a história da sacarina. Este composto, 300 vezes mais doce que a sacarose, foi descoberto por acaso em 1878, e curiosamente depois de o provarmos ficamos com um ligeiro travo amargo na boca. Nesta história são personagens dois cientistas, Ira Remsen e Constantin Fahlberg, e o presidente americano Theodore Roosevelt Jr.

Veja mais em up.pt/casacomum/historias-de-desencantar-2.

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

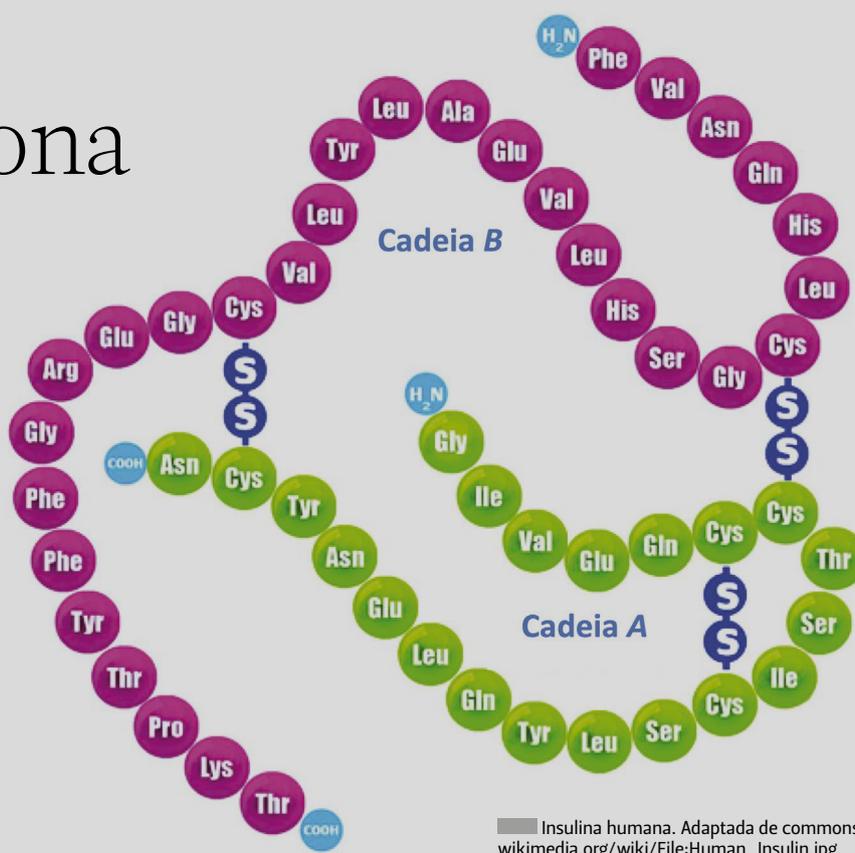
Insulina

– a Hormona da Vida

>

Marta Piñeiro

mpineiro@qui.uc.pt



Insulina humana. Adaptada de commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_Insulin.jpg.

Comemora-se em 2021 o centenário da descoberta da insulina. No laboratório de John MacLeod, em 1921, um jovem cirurgião chamado Frederick Banting e o seu assistente Charles Best descobriram como remover a insulina do pâncreas de um cão. A purificação deste extrato foi efetuada pelo bioquímico James Collip. Em 1923, John MacLeod e Frederick Banting foram laureados com o Prémio Nobel da Medicina pela descoberta da insulina, e dividiram os ganhos com Best e Collip.

A insulina é a hormona responsável pela regulação da concentração de glucose no sangue. A glucose é uma molécula de grande importância biológica, está presente em processos muito importantes para a vida, tais como a fotossíntese e a respiração celular, e tem como função primordial fornecer energia aos seres vivos. A insulina possui uma estrutura constituída por duas cadeias peptídicas, designadas por cadeia A e cadeia B. Na maioria das espécies, a cadeia A é formada por 21 aminoácidos e a cadeia B por 30 aminoácidos, cuja sequência varia de espécie para espécie. Estas duas cadeias estão ligadas entre si por duas ligações dissulfureto (S-S), formadas a partir das cadeias laterais do aminoácido cisteína. A insulina garante que a glucose presente no sangue entra nas células para ser metabolizada e, conseqüentemente, diminui a sua concentração no sangue. A insulina regula também o processo de armazenamento de glucose no fígado, para situações em que o corpo precise de a usar.

A hiperglicemia, concentração elevada de glucose no sangue, é responsável por diversos problemas de saúde, tal como a diabetes. No caso da diabetes pode haver uma ação ou produção insuficiente da insulina (diabetes tipo 2) ou falta total de produção de insulina (diabetes tipo 1). O tratamento da diabetes tipo 2 pode, em alguns casos, ser efetuado com exercício físico e alimentação equilibrada e pelo uso de antidiabéticos orais. No caso da diabetes tipo 1 é necessária a administração de insulina por injeções ou perfusão contínua.

No início, por ser parecida com a humana, a insulina era extraída do pâncreas de animais. Porém, esta insulina podia acarretar problemas, tais como reações alérgicas, sendo também um processo incapaz de fornecer toda a insulina necessária para uma terapêutica a nível global. Atualmente a insulina é produzida através da técnica de ADN recombinante, tendo sido o primeiro produto da biotecnologia moderna a ser comercializado mundialmente.

Saiba mais em:

Healthnews, informação em saúde, healthnews.pt/2021/01/20/2021-odisseia-na-diabetes (acedido em 05/02/2021).

Centenário da descoberta da insulina, 100anosinsulina.pt (acedido em 05/02/2021).

Infoescola, infoescola.com/bioquimica/glicose (acedido em 05/02/2021).

Biologia net, biologianet.com/biologia-celular/glicose.htm (acedido em 05/02/2021).

G. Wilcox, *Clin. Biochem. Rev.* **2005**, 26, 19-39. ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1204764.

Química Sem Dor

>

Marta Piñeiro

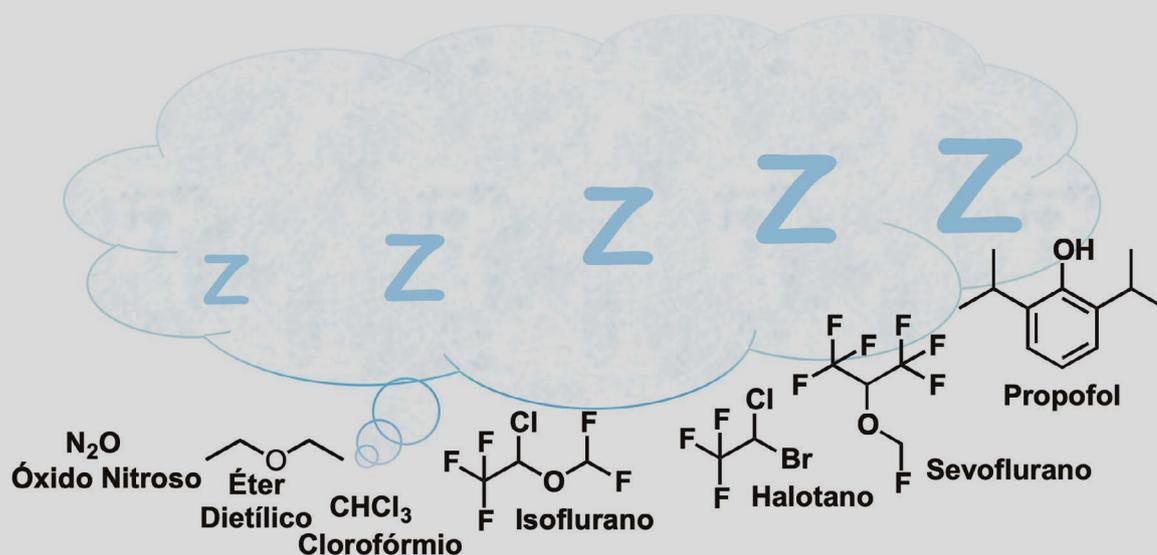
mpineiro@qui.uc.pt

Quando pensamos na relação entre a química e a saúde lembramo-nos imediatamente dos fármacos, das vacinas, e até dos desinfetantes, e reconhecemos o importante papel que a química teve, e tem, no aumento da esperança de vida durante o último século. Mas, há uma parte da relação entre a química e a medicina de que habitualmente não nos lembramos, os anestésicos. O desenvolvimento da anestesia, termo proveniente do grego *anaesthesia*, que significa “insensibilidade” ou “ausência de sensação”, é fulcral no desenvolvimento da medicina moderna. A anestesia é um procedimento médico que diminui a capacidade do paciente sentir dor durante a intervenção médica, habitualmente cirúrgica, o que tem permitido realizar procedimentos que de outra forma seriam insuportáveis, prolongando a vida. O primeiro químico utilizado para a eliminação da dor foi o óxido nítrico (N_2O), também conhecido como gás hilariante. O éter dietílico ($(CH_3CH_2)_2O$)

e mesmo o clorofórmio ($CHCl_3$) foram utilizados como anestésicos gerais administrados por inalação, durante muitos anos.

A investigação nesta área levou ao desenvolvimento de anestésicos para administração por inalação e administração intravenosa. Os anestésicos administrados por inalação são compostos halogenados, tal como o isoflurano, o halotano ou o sevoflurano. Evidentemente, são moléculas de baixo peso molecular e voláteis; os que se encontram no estado líquido à temperatura ambiente são volatilizados para administração como substância pura na forma gasosa. Já os anestésicos administrados por via intravenosa, como o propofol, são líquidos à temperatura ambiente e administrados em emulsão, habitualmente, com óleo de soja, lecitina de ovo e glicerol.

Todos estes anestésicos são preparados por síntese laboratorial. Muita Química, sem dor!



Saiba mais em:

Chemistry Is Life.com, *The Chemistry of General Anesthesia*: chemistryislife.com/the-chemistry-of-general-anesthesia (acedido em 21/12/2020).

Segredos da Luz e da Matéria: *A química da anestesia*: sites.google.com/site/segredosluzmatéria/a-química-da-anestesia (acedido em 21/12/2020).

Eletroscópio

> Marta C. Corvo



Introdução

Esta atividade convida os intervenientes a explorarem os diferentes materiais que existem à nossa volta. Será que conseguimos fazer com que fiquem carregados?

Material

- Recipiente com tampa de plástico
- 2 Clipes de metal
- Papel de alumínio
- Chave com ponta afiada
- Balão
- Placa de esferovite

Atenção:

Esta experiência requer a supervisão de um adulto, especialmente no manuseamento da chave com ponta afiada.

Procedimento

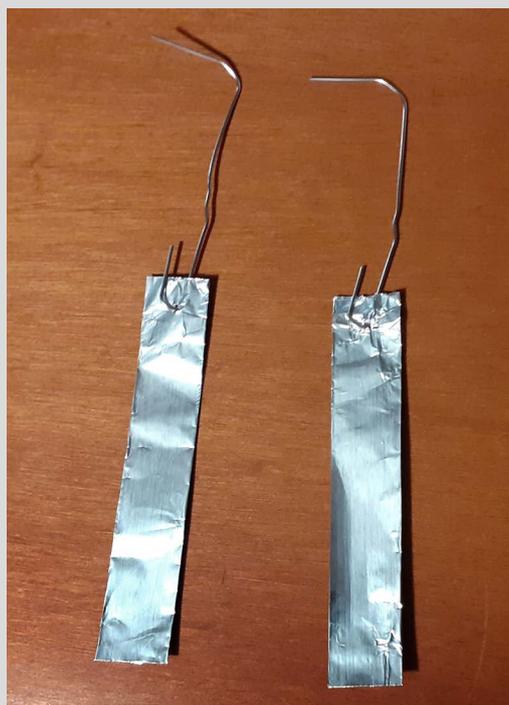
1.

Com o auxílio da chave com ponta afiada, fazer dois furos igualmente distantes do centro na tampa de plástico. Os furos devem ser tão pequenos quanto possível para permitir que os cliques fiquem presos.



2.

Desdobrar os cliques de acordo com a imagem e pendurar um pedaço de papel alumínio em cada clipe. Os pedaços deverão ser idênticos.



3.

Colocar um clipe em cada orifício da tampa, e a tampa no recipiente de vidro.



4.

Encher o balão com ar e fazer fricção entre o balão e a esferovite.



5. ■ Aproximar o balão da tampa várias vezes, sem tocar nos cliques. Observar os pedaços de alumínio.

6. ■ Experimentar com outros objetos.



Explicação

Os átomos têm na sua constituição prótons, neutrões e eletrões. Os primeiros são positivos, enquanto que os últimos são negativos. A fricção de dois objetos um contra o outro provoca uma transferência de eletrões entre eles. Quando isso acontece, o objeto que doa os eletrões fica com uma carga positiva, e o objeto que os aceita fica com uma carga negativa. Assim, quando o balão foi esfregado na esferovite, as respetivas superfícies ganharam cargas opostas – induzimos a carga. A existência de uma superfície carregada foi comprovada utilizando um **eletroscópio de folha**. O eletroscópio foi inventado há muito tempo, em 1600, e aqui fizemos uma versão muito simples em que cliques de metal estão ligados a folhas de alumínio.

Estes materiais conduzem a carga, o que quer dizer que deixam passar os eletrões. Ao aproximarmos um objeto carregado dos cliques, isso causou uma redistribuição de cargas no sistema clipe-folha de alumínio (condutor). Como resultado, os cliques e a folha metálica receberam as cargas induzidas do objeto que aproximámos. Quando segurámos um objeto carregado próximo dos cliques de papel, os pedaços de papel alumínio adquiriram a mesma carga, e como tal, repeliram-se. Se aproximarmos objetos de carga oposta dos cliques, os pedaços de papel alumínio começam a atrair-se. Se se tocarem, vai haver novamente uma redistribuição de eletrões, até que ficam igualmente carregados e deixam de se atrair.

Referências

[1] Adaptado de: (a) J. Stewart, S. Skinner, G. Stewart, *Phys. Teach.* **2013**, *51*, 520. DOI: 10.1119/1.4830060; (b) Electroscopes: how to find an electric charge, melscience.com/AU-en/articles/electroscopes-how-find-electric-charge (acedido em 18/01/2021).

>

Marta C. Corvo

É investigadora no i3N|CENIMAT, Dep. Ciência dos Materiais da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, dedicada à ressonância magnética nuclear. Além da divulgação de ciência, interessa-se pelo 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

12.º Congresso Ibero-Americano de Sensores

IBERSENSOR 12th Ibero-American Congress on Sensors
1-4 September, 2021
Aveiro - PORTUGAL



Mais informações em:
ibersensor2021.events.chemistry.pt

O 12.º Congresso Ibero-Americano de Sensores (IBERSENSOR) irá decorrer em Aveiro, Portugal, entre 1 e 4 de setembro de 2021. O IBERSENSOR é um fórum da comunidade científica de língua espanhola e portuguesa que trabalha na área de desenvolvimento e aplicação de sensores. Desde a sua primeira edição em 1998 em Havana, Cuba, que este congresso promove a interação entre grupos de investigação, contribuindo para aprofundar a cooperação científica entre os países participantes no campo dos sensores, uma atividade com enorme interesse e impacto social em todo o mundo. A IBERSENSOR abrange uma diversidade de áreas interdisciplinares desde física, química, engenharia elétrica, nanociências e engenharia de materiais aplicada às biociências. As línguas oficiais do congresso são o português, o espanhol e o inglês.

XV Encontro de Química dos Alimentos

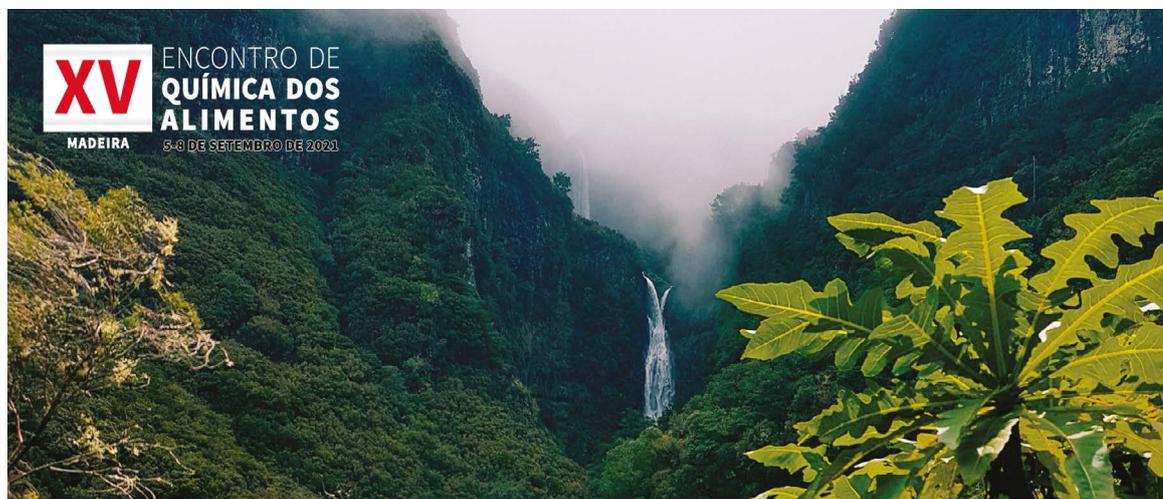
A Comissão Organizadora e a Comissão Científica têm o prazer de convidar todos os cientistas de alimentos da academia, da indústria, representantes de agências nacionais e internacionais, autoridades de controle,

Mais informações em:
xveqa.events.chemistry.pt

laboratórios governamentais e comerciais para participarem no XV Encontro de Química dos Alimentos: Estratégias para a Excelência, Autenticidade, Segurança e Sustentabilidade Alimentar, que terá lugar entre 5 e 8 de setembro de 2021, no Funchal, Ilha da Madeira.

À semelhança dos eventos anteriores, o programa científico incluirá Lições Plenárias e Keynotes por cientistas de renome na área alimentar, bem como sessões paralelas com Comunicações Orais e sessões de Poster que cobrirão uma ampla gama de tópicos.

O XV EQA é um evento reconhecido pela *European Chemical Society* (EuChemS) e *Royal Society of Chemistry* (RSC). A submissão de comunicações pode ser efetuada até 15 de maio para Comunicações Orais e 1 de junho para Comunicações em Poster.



XV ENCONTRO DE
QUÍMICA DOS
ALIMENTOS
MADEIRA 5-8 DE SETEMBRO DE 2021

Agenda

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

> maio de 2021

17 - 19 de maio de 2021, Funchal (Ilha da Madeira), Portugal
ICNF 2021 - 5th International Conference on Natural Fibers
icnf2021.fibrenamics.com

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

20 de maio de 2021, *online*, Lituânia
13th International Conference on the History of Chemistry (13ICHC)
ichc2021vilnius.chgf.vu.lt

maio de 2021, *datas a anunciar*
13th Inorganic & Bioinorganic Chemistry Conference
13ibcc.events.chemistry.pt

junho de 2021

10 de junho de 2021, *online*, Portugal
2.º Encontro do Grupo de Químicos no Estrangeiro (GQE)
2egqe.events.chemistry.pt

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

julho de 2021

05 - 06 de julho de 2021, *online*, Bélgica
22nd European Symposium on Organic Chemistry
esoc2021.org

05 - 09 de julho de 2021, *online*, Reino Unido
8th Conference of the Federation of European Zeolite Associations (FEZA 2020)
fezaconference.org

07 - 09 de julho de 2021, *online*, França
56th International Conference on Medicinal Chemistry (RICT2021)
rict2021.org

07 - 09 de julho, *online*, Eslovénia
9th European Variety in University Chemistry Education Conference
eurovariety2021.si

14- 16 de julho de 2021, Braga, Portugal
XXVII Encontro Nacional da Sociedade Portuguesa de Química (XXVII ENSPQ)
xxviienspq.events.chemistry.pt

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

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

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

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

agosto de 2021

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

29 de agosto - 02 de setembro de 2021, *online*, Suíça
XXVI EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry
efmc-ismc.org

29 de agosto - 02 de setembro de 2021, Madrid, Espanha
XXIV European Conference on Organometallic Chemistry (EUCOMC XXIV)
congresosalcala.fgua.es/eucomc2021

29 de agosto - 02 de setembro de 2021, *online*, França
XXVII EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMC 2022)
efmc.info

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

setembro de 2021

01 - 04 de setembro de 2021, Aveiro, Portugal
12th Ibero-American Congress on Sensors
ibersensor2021.events.chemistry.pt

05 - 07 de setembro de 2021, Tarragona, Espanha
13th Spanish-Italian Symposium on Organic
Chemistry (SISOC XIII)
sisoc2020.com

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

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

08 - 10 de setembro de
2021, Karaganda, Cazaquistão
25th Conference on Isoprenoids
isoprenoids25.phyto.kz

17 - 18 de setembro de 2021, *online*, Portugal
1.º Encontro Nacional de História da Química
ienhq.events.chemistry.pt

26 - 29 de setembro de 2021, Salónica, Grécia
5th EuChemS Conference on Green and
Sustainable Chemistry (EUGSC-5)
5eugsc.org

novembro de 2021

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

07 - 11 de novembro de 2021, Nápoles, Itália
31st International Symposium on the Chemistry of
Natural Products e 11th International Congress on
Biodiversity (ISCNP31 & ICOB11)
iscnp31-icob11.org

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

dezembro de 2021

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

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

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

janeiro de 2022

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

junho de 2022

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

julho de 2022

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

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

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

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

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

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

agosto de 2022

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

setembro de 2022

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

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

Eventos adiados (sem data definida)

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

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

Ljubljana, Eslovénia
26th International
Symposium on Separation Sciences
iss2020.si

Chalkidiki, Grécia
13th European Conference on Computational and
Theoretical Chemistry (EUCCO-CTC 2021)
euchems.eu/divisions/
computational-chemistry-2/conferences

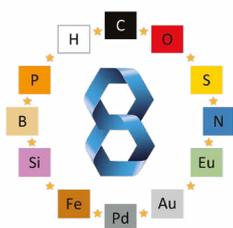
Atenas, Grécia
9th IUPAC International Conference on
Green Chemistry (ICGC-9)
greeniupac2020.org

Praga, República Checa
18th European Conference on Solid
State Chemistry (ECSSC2021)
ecssc18.com

Praga, República Checa
15th European Congress on Catalysis (EuropaCat)
europacat2021.cz



14 - 16 de julho de 2021 - Braga



EuChemS
Chemistry Congress

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

Boletim da Sociedade
Portuguesa de Química

Química

www.spq.pt

outubro-dezembro
Vol. 44 | N.º 159 | 2020



SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE QUÍMICA