

Boletim da Sociedade  
Portuguesa de Química

5,00 € - Distribuição  
gratuita aos sócios da SPQ

outubro-dezembro  
Vol. 46 | N.º 167 | 2022

# Química

Química

Boletim da Sociedade Portuguesa de Química

outubro-dezembro | Vol. 46 | N.º 167 | 2022

Q







Editorial | 226

Prémio Nobel da Química | 227

Notícias

# 231

Livros | 236

Atualidades Científicas | 240

Ongoing

# 242

*AntibacML*: Exploração de Padrões Químicos e Biológicos Partilhados entre Compostos Antimicrobianos para Construir Melhores Modelos Computacionais para a Descoberta de Novos Antibióticos | 242

Artigos

# 243

Organocatálise Assimétrica: A Solução Sustentável para a Síntese Enantiosseletiva | 243

Isatina: “Bloco de Construção” Promissor no Desenvolvimento de Novos Fármacos | 247

Teoria do Estado de Transição ao Serviço da Química Verde | 258

Cristais e Seus Esqueletos | 266

Ensino

# 272

Nomenclatura de Química Orgânica: Uma Proposta de Domínio de Articulação Curricular para o 12.º Ano | 272

Nas Redes | 283

Química Entre Nós | 284

Espaço dos Mais Novos | 285

Destques | 287

Agenda | 288



Rapidez, simplicidade, rendimentos elevados, especificidade, possibilidade de obtenção de moléculas complexas a partir de estruturas simples, ausência de produtos secundários, possibilidade de se utilizar meios aquosos como solvente, uso de temperaturas baixas ou moderadas e separação fácil dos produtos. Dito assim, parece estarmos a falar do Santo Graal para os químicos que se dedicam à síntese orgânica, em particular aqueles que procuram moléculas funcionais, geralmente complexas, com as mais variadas aplicações, nomeadamente na área da química medicinal. A obtenção deste tipo de estruturas segue habitualmente vias de síntese complexas e demoradas, com custo elevado, e

muitas vezes não conseguindo cumprir com alguns dos Princípios da Química Verde. É um lugar-comum dizer-se que é fácil complicar o que é simples; no entanto, tornar simples o que é complexo exige trabalho, criatividade e alguma ponta de génio.

No dia cinco de outubro de 2022, o Prémio Nobel da Química 2022 foi atribuído a quem se dedicou à demanda de “descomplicar processos e trabalhar com o que é fácil e simples”. Os laureados foram Morten Meldal, Carolyn R. Bertozzi e K. Barry Sharpless (que recebeu pela segunda vez o prémio – a primeira foi em 2001) pelo desenvolvimento da chamada “química do clique” e da “química bio-ortogonal”. Neste número do *Química*, Nuno Maulide e Ana Rita Petronilho fazem um breve resumo da história por detrás deste prémio, explicando e realçando o impacto das descobertas alcançadas.

O uso de processos eficientes e inovadores em síntese química é tão relevante que a Academia Sueca já atribuiu vários Prémios Nobel da Química a investigadores que realizaram trabalhos neste domínio. Por exemplo, há um ano, Benjamin List e David MacMillan foram laureados pelo “desenvolvimento da organocatálise assimétrica”. Neste contexto, afigura-se oportuno visitar este tema. Maria Manuel Marques leva-nos numa pequena viagem sobre a história da organocatálise, relevando o papel dos organocatalisadores na síntese de moléculas com aplicações em várias áreas.

A química do clique e o uso de organocatalisadores está patente no artigo de Carolina Marques e Anthony Burke sobre a síntese de compostos do tipo oxindole e a sua potencial aplicação no desenvolvimento de fármacos para o combate das doenças de Alzheimer e do cancro.

A maioria dos fármacos existentes no mercado é comercializado na forma cristalina, pelo que a possibilidade de existência de estruturas polimórficas, com propriedades físico-químicas distintas, faz com que o controlo e racionalização dos processos de cristalização sejam aspetos fundamentais a ter em conta. Cátia Lopes e Carlos Bernardes apresentam-nos uma visão geral dos processos de produção de cristais e como as condições de cristalização podem influenciar as propriedades do produto final.

A química orgânica está omnipresente neste número do *Química* dada a importância que merece, em particular no âmbito da atribuição do prémio Nobel da Química deste ano. A aprendizagem desta área no ensino secundário, em particular as regras de nomenclatura, nem sempre é uma tarefa fácil. Neste contexto, e na sequência de uma das ações de formação da SPQ, um conjunto de professores do ensino secundário delineou uma proposta de domínio de articulação curricular para o 12.º ano para explorar algumas das regras de nomenclatura de Química Orgânica.

Para finalizar, em nome da equipa editorial do *Química*, faço votos que viva uma excelente quadra festiva. Esperemos que o único fogo que se observe no último dia de 2022 seja o de artifício a anunciar o novo ano. Aguardemos também que haja um *clique* nos decisores políticos internacionais para que a Leste surja algo de novo e positivo em 2023.

&gt;

Paulo Mendes

**BOLETIM DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA**  
 PROPRIEDADE DE SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA  
 NIPC: 501 139 265  
 ISSN 0870 – 1180  
 Registo na ERC n.º 125 525  
 Depósito Legal n.º 51 420/91  
 Publicação Trimestral  
 N.º 167, outubro-dezembro 2022

**REDAÇÃO, EDIÇÃO E ADMINISTRAÇÃO**

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

**Diretor:** Paulo Mendes

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

**Comissão de Aconselhamento Editorial:**

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

**ESTATUTO EDITORIAL**

Disponível em:  
[www.spq.pt/boletim/estatuto\\_editorial](http://www.spq.pt/boletim/estatuto_editorial)

**PUBLICIDADE**

Sociedade Portuguesa de Química  
 secretariado@spq.pt

**DESIGN GRÁFICO E PAGINAÇÃO**

Rodrigo Nina  
[www.rodriginina.com](http://www.rodriginina.com)  
[rodrigo.pnina@gmail.com](mailto:rodrigo.pnina@gmail.com)  
 Tel.: 964 819 822

**ILUSTRAÇÃO CAPA**

Brad Krajina  
[artstation.com/bradkrajina](http://artstation.com/bradkrajina)  
[bradkrajina@gmail.com](mailto:bradkrajina@gmail.com)

**IMPRESSÃO E ACABAMENTO**

Sersilito, Empresa Gráfica, Lda.  
 Travessa Sá e Melo, 209, Apartado 1208  
 4470-116 Gueifães, Maia  
 +351 229 436 920  
[administracao@sersilito.pt](mailto:administracao@sersilito.pt)  
 Tiragem: 1.350 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

# Basta um Clique: O Prémio Nobel da Química de 2022

O Prémio Nobel da Química 2022 foi atribuído a Barry Sharpless, Morten Meldal e Carolyn Bertozzi pelos seus trabalhos na descoberta e desenvolvimento das chamadas “Química do *click*” (“clique”, em língua portuguesa) e “Química bio-ortogonal”. Segundo o Comité Nobel, “O Prémio de Química deste ano vem premiar quem procurou descomplicar coisas e trabalhar com o que é fácil e simples” [1]. De facto, a metodologia clique dotou de uma maior simplicidade a síntese de moléculas complexas. Por outro lado, a sua aplicação em contexto fisiológico e no interior de células e animais, sem afetar funções biológicas importantes, amplificou enormemente o seu impacto.

## Processos clique

Em 2001, Barry Sharpless cunhou o termo “clique” para definir um conjunto de reações robustas, altamente fiáveis e seletivas para a síntese rápida de novos compostos, através da construção de ligações envolvendo heteroátomos (C-X-C) [2]. No artigo em questão, Sharpless descreve a química do clique como um conjunto representativo de reações, simples e bem definidas, que devem obedecer a uma série de critérios de modo que a reatividade latente dos reagentes permita a obtenção rápida e eficaz do produto desejado. O princípio subjacente é o de que, através de um processo “clique”, moléculas cada vez mais complexas sejam construídas a partir de moléculas mais simples, utilizando uma estratégia modular (como se de um móvel da IKEA® se tratasse – analogia, de belo efeito, utilizada no comunicado da academia sueca), que se utiliza de forma fiável tanto em pequena como em grande escala. Os critérios que Sharpless estabeleceu para que uma reação se possa classificar como um processo clique foram os seguintes: a reação deve ser modular, de amplo espectro, com rendimento elevado, estereoespecífica e sem gerar subprodutos que necessitem de uma separação cromatográfica. Idealmente, estas reações não devem ser sensíveis nem à presença de oxigénio nem à presença de água, os reagentes devem ser facilmente acessíveis e não requerer o uso de solventes ou, em alternativa, utilizar unicamente solventes benignos. Finalmente, os métodos separativos devem ser simples (cristalização ou destilação, por exemplo) e os produtos finais devem ser estáveis em meio fisiológico.

Em 2002, de modo independente, Morten Meldal, Barry Sharpless e colaboradores apresentaram pela primeira vez o processo que veio a ser mais representativo da química do clique, descrevendo uma reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre(I) (CuAAC) [3,4]. Em ambos os casos, o processo corresponde a uma otimização de uma reação de cicloadição [3+2], originalmente descoberta por Huisgen. As cicloadições [3+2], ditas de Huisgen, são reações em que um dipolarófilo



Carolyn R. Bertozzi (à esquerda), Morten Meldal (ao centro) e K. Barry Sharpless (à direita). Niklas Elmehed © Nobel Prize Outreach.

reage com um composto 1,3-dipolar para formar anéis heterocíclicos de cinco membros – no fundo, uma prima em primeiro grau da venerável reação de Diels-Alder que resulta em “pentágonos” (anéis de cinco membros) em vez de “hexágonos” (anéis de seis membros). Uma das cicloadições de Huisgen mais comum é precisamente a cicloadição de azidas e alcinos para formar 1,2,3-triazoles; na sua versão original, este processo geralmente resulta na formação de uma mistura dos regioisómeros 1,4- e 1,5-, para além de requerer, em muitos casos, temperaturas elevadas. O que os trabalhos de Meldal e Sharpless vieram introduzir foi um processo seletivo, mediante a utilização de catalisadores de cobre(I) para formação de um único isómero na cicloadição entre azidas e alcinos, o isómero 1,4-, em condições suaves.

Sharpless descreveu um processo de cicloadição entre alcinos terminais e azidas, usando um catalisador de Cu(I) gerado *in situ*, para formar 1,2,3-triazoles 1,4-disubstituídos. A reação entre o éter fenil propargílico e a benzilazida, na presença de 1 mol% de sulfato de cobre(II) e de 5% mol de ascorbato de sódio, em 2:1 de água e álcool *tert*-butílico, dá origem seletivamente ao composto 1,4-dissubstituído, com 91% de rendimento, após 8 horas à temperatura ambiente (Esquema 1). Refere-se que os resultados da reação são superiores quando se utiliza um catalisador de cobre(I) gerado *in situ*, por redução de sais de cobre(II) (redutores típicos são o ácido ascórbico e/ou ascorbato de sódio). Estas condições de reação são bem toleradas por uma variedade de grupos funcionais, tanto para alcinos como para azidas, e esta reatividade mantém-se numa ampla gama de valores de pH (Figura 1). Um dos aspetos que Sharpless e colaboradores destacam neste trabalho é a simplicidade da metodologia, uma vez que o procedimento envolve *pouco mais do que agitar os reagentes e filtrar produtos puros*.

Simultaneamente, Meldal e a sua equipa publicaram uma metodologia similar para a síntese de farmacofóros derivados de triazoles aplicável também em fase sólida (Esquema 2). Tal como no caso dos trabalhos de Sharpless, a cicloadição 1,3 catalisada por sais de cobre(I) apresentou a particularidade de ser seletiva,

dando origem apenas ao isômero 1,4-, e o processo catalítico demonstrou também muita generalidade. A reação é igualmente aplicável em suporte sólido, com temperaturas suaves e com rendimentos excelentes, obtendo-se produtos de elevada pureza. Neste caso, o catalisador é um sal de cobre(I), que é adicionado diretamente sem recorrer ao uso de sais de cobre(II) e sua posterior redução.

Esquema 1 – Reação clique entre o éter fenil propargílico e a benzilazida.

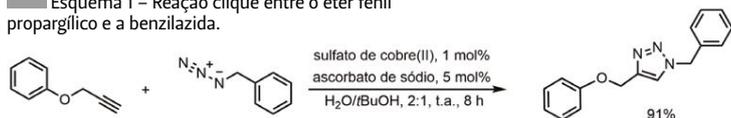
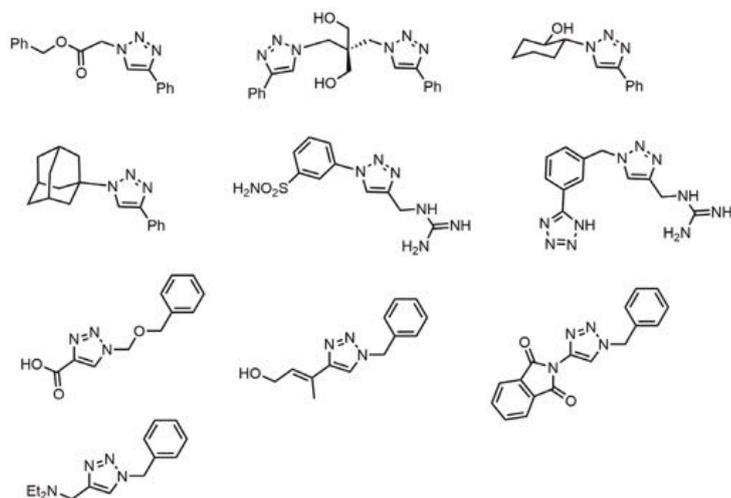
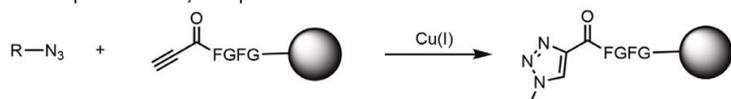


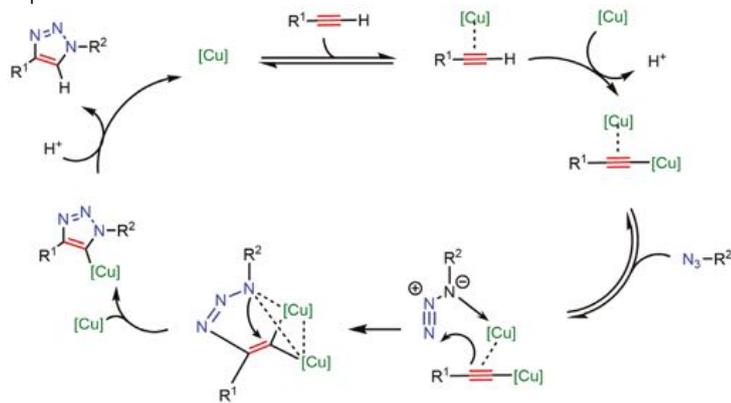
Figura 1 – Produtos de reação clique usando alcinos e azidas com diferentes grupos funcionais.



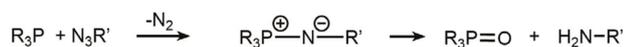
Esquema 2 – Reação clique em fase sólida.



Esquema 3 – Mecanismo da reação clique envolvendo dois átomos de cobre.



Esquema 4 – Reação de Staudinger.



Sharpless propôs primeiramente um mecanismo que envolvia a formação inicial de um acetileto de cobre, sendo que a reação prosseguiria por uma via sequencial e não concertada. Anos mais tarde, Fokin e colaboradores descrevem na revista *Science* um estudo mecanístico detalhado (Esquema 3) onde se evidencia a participação de dois átomos de cobre e não apenas um, como inicialmente avançado [6].

Desde estes trabalhos pioneiros, a reação de acoplamento de alcinos e azidas mediada por cobre tem encontrado inúmeras aplicações, em áreas tão diversas como, por exemplo, a química de materiais, a fotoquímica, a catálise ou processos de bioconjugação. Neste último campo, todavia, a sua aplicação em contexto biológico enfrentava alguns obstáculos devido à elevada toxicidade do cobre nas condições utilizadas para a CuAAC no processo catalítico. Foi aqui que o trabalho da equipa de Carolyn Bertozzi se revelou crucial, ao desenvolver metodologias que viriam a permitir processos de cicloadição entre azidas e alcinos sem necessidade de recorrer a catalisadores à base de cobre.

### Química bio-ortogonal e SPAAC

Em 2000, Bertozzi abriu o campo da química bio-ortogonal ao descrever uma reação altamente seletiva em ambiente celular, baseada na reação de Staudinger [7]. Uma reação bio-ortogonal é uma reação que pode ocorrer em sistemas vivos sem perturbar nenhuma das suas funções biológicas nativas. Dado o elevado número de funcionalidades que existem em sistemas biológicos, é um desafio monumental desenvolver reações seletivas devido à ocorrência de reações secundárias, muitas vezes inevitáveis. Bertozzi explorou uma reação de Staudinger modificada, entre uma azida e uma fosfina (em ambos os casos compostos abióticos e ortogonais aos componentes nativos da célula), que permite formar de modo seletivo um composto estável em meio fisiológico, simultaneamente garantindo que os grupos azida e fosfina reagem unicamente entre si.

A reação de Staudinger tem lugar entre uma azida e uma fosfina para formar um aza-ileto, uma espécie relacionada, de certo modo, com os intermediários da famosa reação de Wittig (Esquema 4). A reação de Staudinger ocorre de forma rápida em meio fisiológico, entre estas duas espécies abióticas, mas a instabilidade do produto formado impede a sua utilização de modo eficaz. Tendo em conta que o aza-ileto formado hidrolisa rapidamente em presença de água, gerando uma amina primária e óxido de fosfina, a sua aplicação em meio fisiológico é difícil.

Bertozzi ultrapassou este problema utilizando uma fosfina modificada, capaz de promover o rearranjo do produto direto da reação de Staudinger para dar origem a uma espécie mais estável. Isto foi conseguido promovendo uma etapa de ciclização, através da introdução de um “depósito eletrofílico” dentro da estrutura da fosfina,

por forma a capturar o aza-ileto formado, gerando uma amida estável em condições fisiológicas (Esquemas 5 e 6).

A reação foi testada em meio celular introduzindo grupos azida à superfície da célula (através de açúcares modificados) e utilizando uma fosfina solúvel (funcionalizada com biotina), tendo-se revelado bastante eficaz (Figura 2). A reação é totalmente bio-ortogonal relativamente às funcionalidades nativas da célula, tanto no que diz respeito a uma hipotética redução do grupo azida como relativamente à reatividade da fosfina. Esta reatividade abriu assim todo um campo de possibilidades para o estudo de processos celulares como, por exemplo, a possibilidade de funcionalizar aminoácidos para o estudo de proteínas intracelularmente.

Em 2004, Bertozzi demonstrou de forma espectacular que a reação de Staudinger pode também ser realizada em organismos vivos [8]. A possibilidade de fazer a marcação de glicanos na superfície celular *in vivo* abria então caminho a novas possibilidades terapêuticas. Por exemplo, a monitorização de biopolímeros por processos não invasivos passa a permitir o estudo de alterações na glicosilação associadas à progressão de doenças.

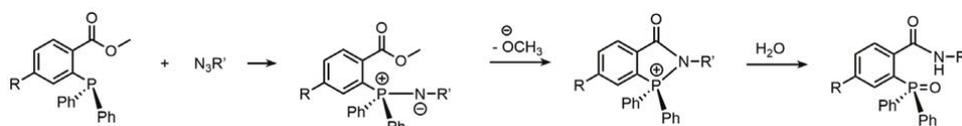
No entanto, apesar da reação de Staudinger entre azidas e fosfinas se ter mostrado biocompatível em células e em organismos vivos, a oxidação da fosfina, bem como a sua síntese, limitam consideravelmente a sua aplicação. Por outro lado, a cicloadição [3+2] catalisada

por Cu(I) de azidas e alcinos, apesar de muito promissora para aplicações biológicas, apresenta o inconveniente de requerer um catalisador de Cu(I), cuja toxicidade faz com o que processo catalítico seja incompatível com aplicações *in vivo*. Um grande avanço surge, pois, em 2004, quando a equipa de Bertozzi descreve pela primeira vez uma cicloadição 1,3 entre azidas e alcinos sem recurso a catalisadores de cobre [9]! Bertozzi terá refletido sobre a necessidade de aumentar a reatividade de um dos dois parceiros – e rapidamente terá imaginado formas de tornar um alcino menos estável. Esta metodologia utiliza, pois, a tensão subjacente à presença de uma ligação tripla dentro de um anel, fazendo uso dessa reatividade latente para induzir um processo de cicloadição sem necessidade de catalisador (Esquema 7). Curiosamente, a reatividade entre um ciclo-octino e fenilazida já havia sido reportada em 1961 por Wittig e Krebs – os autores notaram à altura que a reação entre estes compostos procedia muito rapidamente para dar origem a um triazole [10].



Esta reatividade intrínseca deve-se à deformação da ligação tripla no ciclo-octino, de 180° para 163°, o que resulta numa tensão de anel de aproximadamente

Esquema 5 – Reação de Staudinger modificada.



Esquema 6 – Exemplo de uma reação de Staudinger modificada.

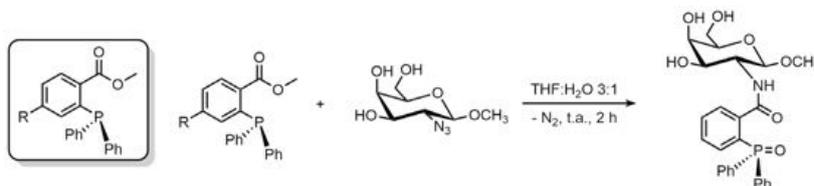
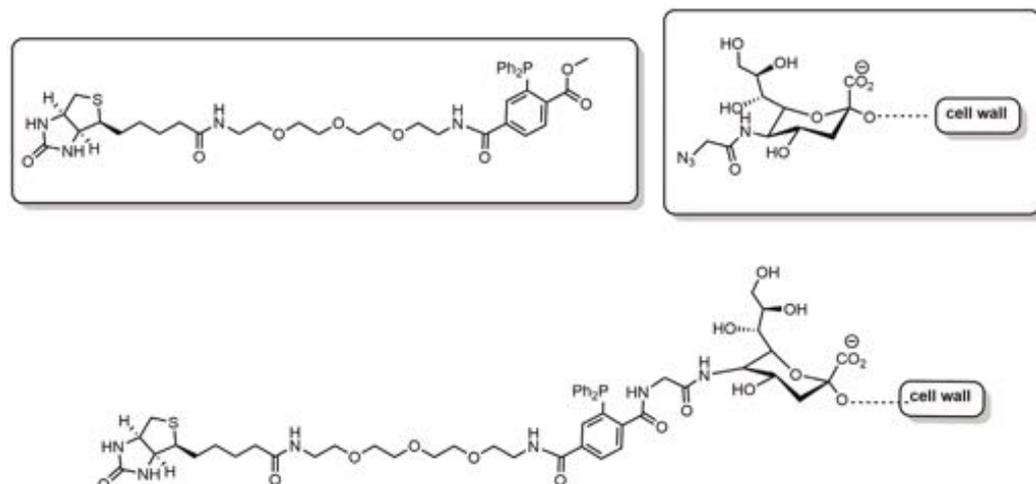


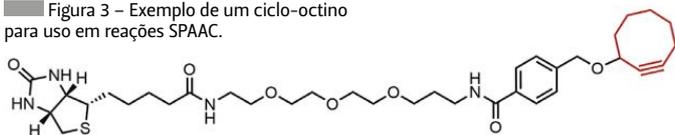
Figura 2 – Reação de Staudinger modificada para uso em meio celular.



18 kcal mol<sup>-1</sup>. O “alívio” que resulta da reação de cicloadição e da formação de um triazole e, portanto, da libertação da tensão de anel, acelera consideravelmente a reatividade destes compostos quando comparados com alcinos sem esta particularidade.

O grupo de Bertozzi desenvolve então a chamada “Strain-Promoted Azide-Alkyne Cycloaddition” (SPAAC), onde utiliza esta reatividade latente para explorar a cicloadição de azidas e cicloalcinos em meio fisiológico, sem necessidade de utilização de um catalisador de cobre (Figura 3).

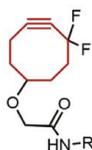
Figura 3 – Exemplo de um ciclo-octino para uso em reações SPAAC.



Posteriormente, Bertozzi aplica uma reação similar para a marcação de glicanos, fazendo uso de um ciclo-octino modificado que permite acelerar consideravelmente a reação. Até então, glicanos e lípidos não podiam ser visualizados com facilidade. No entanto, a marcação metabólica com azidas e posterior SPAAC permite a introdução de sondas para imagiologia. A cinética associada à reação bio-ortogonal é de extrema importância uma vez que deve ser sempre mais rápida que os processos metabólicos inerentes ao biopolímero envolvido no processo bio-ortogonal.

Bertozzi desenvolveu um ciclo-octino capaz de “reconhecer” a azida rapidamente, ao combinar a tensão de anel com a presença de grupos eletroatratores (Figura 4).

Figura 4 – Exemplo de um ciclo-octino com grupos eletroatratores.



Uma análise cinética demonstrou que esta modificação é muito eficaz e que a cicloadição continua a ser completamente bio-ortogonal [11]. A aplicação desta metodologia em animais revelou-se particularmente valiosa e, mais uma vez, um marco importante no desenvolvimento e aplicação da química bio-ortogonal [12].

### Considerações finais

A descoberta da química do clique é uma história de sucesso transversal a praticamente toda a Química. Não deixa de ser curioso que o estudo de um processo fundamental, a otimização de uma reação – a cicloadição de Huisgen – conhecida há décadas, tenha atingido uma repercussão e impacto tão elevado. Nesse sentido, o prémio Nobel da Química 2022 demonstra também a importância da investigação fundamental e a imprevisibilidade do impacto que a mesma pode ter

anos e décadas mais tarde. Se pensarmos bem, as raízes deste prémio estão na Química Orgânica; a catálise do acoplamento azida/alcino, na versão original, assinala a entrada da Química Inorgânica/Organometálica nesta arena. As aplicações deste processo passam para a Bioquímica (ou como hoje em dia se diz *Chemical Biology*) e cruzam fronteiras para a Biologia e a Medicina. Desde a sua descoberta, o processo de acoplamento entre azidas e alcinos tem sido acompanhado por enormes progressos – hoje em dia é possível utilizar catalisadores variados para obter diferentes produtos. Enquanto os catalisadores de cobre conduzem a compostos 1,4-triazole, a utilização de catalisadores de ruténio permite a obtenção de compostos 1,5-triazole, ou ainda a cicloadição com alcinos não terminais. Este campo está longe de estar esgotado – até porque a “química do clique”, numa perspetiva mais lata, abrange todo um conjunto de reações que procedem à temperatura ambiente em condições muito suaves e permitem acoplar os grupos funcionais mais diversos. Quando se percebem as vantagens de conceptualizar e desenvolver uma química que permita, facilmente, até em meio fisiológico, combinar moléculas, pode prever-se uma longa vida à química do clique e às reações bio-ortogonais, com aplicações para lá daquilo que a nossa imaginação descortina hoje.

### Referências

- [1] *Advanced Information, Nobel Prize Chemistry*, nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/advanced-information (accedido em 07/11/2022).
- [2] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021. DOI: 10.1002/1521-3773(20010601)40:11%3C2004::aid-anie2004%3E3.3.co;2-x.
- [3] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599. DOI: 10.1002/1521-3773(20020715)41:14%3C2596::AID-ANIE2596%3E3.O.CO;2-4.
- [4] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064. DOI: 10.1021/jo011148j.
- [5] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565-598. DOI: 10.1002/anie.196305651.
- [6] B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science* **2013**, *340*, 457-460. DOI: 10.1126/science.1229506.
- [7] E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007-2010. DOI: 10.1126/science.287.5460.2007.
- [8] J. A. Prescher, D. H. Dube, C. R. Bertozzi, *Nature* **2004**, *430*, 873-877. DOI: 10.1038/nature02791.
- [9] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046-15047. DOI: 10.1021/ja044996f.
- [10] G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3260-3275. DOI: 10.1002/cber.19610941213.
- [11] J. M. Baskin, J. A. Prescher, S. T. Laughlin, N. J. Agard, P. V. Chang, I. A. Miller, A. Lo, J. A. Codelli, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 16793-16797. DOI: 10.1073/pnas.0707090104.
- [12] P. V. Chang, J. A. Prescher, E. M. Sletten, J. M. Baskin, I. A. Miller, N. J. Agard, A. Lo, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 1821-1826. DOI: 10.1073/pnas.091116107.

>

**Nuno Maulide**

nuno.maulide@univie.ac.at

>

**Ana Rita Petronilho**

ana.petronilho@itqb.unl.pt



Foto de grupo.

## Biopartitioning & Purification Conference 2022

A 21.ª edição da Conferência “*Biopartitioning & Purification Conference*” (BPP2022) decorreu na bela cidade de Aveiro, de 25 a 28 de setembro de 2022. O BPP2022 foi coorganizado pela Universidade de Aveiro (UA) e pelo Instituto Superior Técnico (IST). Ambas as instituições estiveram nos últimos anos ativamente envolvidas no aprimoramento do campo das biosseparações. A conferência foi presidida por Mara Freire (UA) e Ana Azevedo (IST), e copresidida por Pedro Carvalho (UA) e Raquel Aires Barros (IST).

A conferência contou com 110 participantes, membros da academia e da indústria, assim como estudantes que trabalham na separação de bioprodutos de elevado valor e com foco nos aspetos técnicos, desenvolvimento de novos bioprodutos, análise tecno-económica, avaliação do ciclo de vida, aspetos regulatórios, entre outros.

O programa científico incluiu cinco palestras plenárias (*Old and New Uses of Aqueous Biphasic Partitioning You Likely Don't Know About: Radiopharmaceutical Generators to Biomass Processing*, por Robin D. Rogers; *What I Learned From 45 Years of BPP Meetings*, por James Van Alstine; *Membranes in Biomanufacturing – A Truly Enabling Technology*, por Cristiana Boi; *Mild Purification of Biologicals – From a Novel Affinity Molecule to Continuous Pilot Scale Purification*, por Sophia Hober; *Interfacial Processing of Biomaterials*, por João F. Mano), três palestras principais (*Ionic Liquids, Eutectic Solvents and Biosolvents: an Advance in Downstream Processing of Bioproducts from Microbial Sources*, por Jorge F. B. Pereira; *Model Utilisation in the Biopharmaceutical Industry*, por Arne Staby; *New Benchmarks in Magnetic Separation of Protein*

*Purification*, por Sonja Berensmeier), além de 43 palestras orais sobre os seguintes tópicos:

- Separação de bioprodutos;
- Sistemas aquosos bifásicos e outras técnicas de extração líquido-líquido;
- Novos métodos cromatográficos, membranas e ligantes;
- Precipitação, cristalização e floculação;
- Processos de separação híbridos;
- Outras tecnologias de separação emergentes e disruptivas;
- Aspetos moleculares e termodinâmicos na separação de bioprodutos;
- Integração de processos e produção contínua;
- Triagem e automação de elevado rendimento;
- Inteligência artificial e redes neurais para selecionar condições de operação;
- Aspetos regulatórios de bioprodutos;
- Análise tecno-económica e avaliação do ciclo de vida;
- Engenharia de bioprodutos para melhorar o bioprocessamento.

O programa científico encerrou com a palestra do Prémio Albertsson. Os laureados com este prestigiado prémio foram Boris Zaslavsky, Donald E. Brooks, Folke Tjerneld e Milton J. Harris.

A sessão de encerramento do evento incluiu ainda uma cerimónia de entrega de prémios à melhor apresentação oral e aos melhores *posters* apresentados por alunos. A premiada pelo RSC *Sustainability Presentation Prize* foi Diana Gomes e os premiados pela apresentação dos melhores *posters* foram Cariny Polesca, Inês Costa, Lóic Ronin, Marguerita E. Rosa, Maria Del Carme Pons Royo e Maria S. M. Mendes.

>  
**Mara G. Freire**  
 maragfreire@ua.pt

>  
**Ana Azevedo**  
 a.azevedo@tecnico.ulisboa.pt

## IBERSENSOR 2022

O 12.º Congresso Ibero-Americano de Sensores, IBERSENSOR 2022, decorreu na Universidade de Aveiro de 5 a 8 de setembro de 2022. Este congresso, cuja primeira edição teve lugar há 24 anos, tem reunido a comunidade científica com interesse no desenvolvimento e aplicação de sensores.

A primeira edição teve lugar em Havana (Cuba) em 1998. Seguiu-se Buenos Aires (Argentina) em 2000, Lima (Peru) em 2002, Puebla (México) em 2004, Montevideu (Uruguai) em 2006, São Paulo (Brasil) em 2008, Lisboa (Portugal) em 2010, San Juan (Porto Rico) em 2012, Bogotá (Colômbia) em 2014, Viña del Mar (Chile) em 2016, e Barcelona (Espanha) em 2018.

A pandemia da COVID-19 obrigou ao adiamento do congresso, que estava previsto para 2020. Por forma a manter viva a ligação entre os cientistas, foi organizado um ciclo de palestras didáticas “Introdução aos sensores”, que decorreu remotamente nos dias 8 e 9 de setembro de 2021. O ciclo incluiu nove palestras convidadas e teve 205 inscrições de 11 países.

Valeu a pena ter adiado o congresso, pois nada substituiu o calor humano, a vivacidade do discurso presencial e a participação ativa dos congressistas na discussão dos temas. O balanço é muito positivo. Inscreveram-se 91 cientistas de 11 países e foram admitidos, após um processo de revisão pela comissão científica, 74 trabalhos. Tivemos a honra de contar com três inspiradoras lições plenárias, proferidas pelos Professores Christopher Brett, Tony Edmonds e Higinio Correia. Os resumos das 77 apresentações (três plenárias, 35 orais e 39 em painel) foram reunidos num livro com 407 páginas, intitulado “Um olhar sobre os sensores na Península Ibérica e América Latina”, edição da UA Editora, coordenada por Maria Teresa Gomes e Marta Veríssimo, e-ISBN 978-972-789-792-6, DOI: 10.48528/h76t-t092.

A conferência não teria o mesmo brilho sem os nossos patrocinadores: CESAM, UA, UNICAM, SarSpec, Ordem dos Engenheiros, Inforlândia, Salva e Pastelaria Latina.



Sessão de abertura.

O congresso teve lugar na cidade de Aveiro, que possui algumas joias arquitetónicas e tesouros culturais que importa mostrar a quem nos visita. Graças ao Diretor do Museu, Dr. José António Christo, os participantes ficaram a conhecer o Convento de Jesus e a vida da Princesa Santa Joana. O Arq. Sérgio Azeredo guiou-os numa visita à Arte Nova da cidade.

Na qualidade de Presidente do Congresso IBERSENSOR 2022, agradeço a cada uma das pessoas e organizações mencionadas, e ao comité local, onde há que destacar o trabalho de Marta Veríssimo.

Ficou acordado que a próxima edição do Congresso Ibero-Americano de Sensores terá lugar na Argentina. Maria Teresa S. R. Gomes tomou posse como Presidente do fórum IBERSENSOR.



Foto de grupo.

> **Maria Teresa S. R. Gomes (Chair)**  
mtgomes@ua.pt

> **João A. B. P. Oliveira (Co-Chair)**  
jabpo@ua.pt

## Conferência Internacional de Cristais Líquidos (ILCC2022)



A vigésima oitava Conferência Internacional sobre Cristais Líquidos (ILCC2022) realizou-se na NOVA School of Science and Technology da Universidade NOVA de Lisboa, no Campus da Caparica entre 24 e 29 de julho de 2022 ([ilcc2022.org/welcome-to-ilcc2022](http://ilcc2022.org/welcome-to-ilcc2022)). A ILCC2022 foi a primeira, desde o início da realização deste ciclo de Conferências, em 1965, a ser adiada de 2020 para 2022, devido à pandemia da COVID-19, e também a primeira conferência da série a realizar-se em formato híbrido.



Sessão de abertura.

A ILCC2022 contou com o total de 640 participantes oriundos de 43 países. O programa científico consistiu em 280 apresentações orais, que incluíram cinco plenárias, seis tutoriais, 57 convidadas, duas palestras públicas, outras contribuições orais e 348 *posters*. No dia 24 de julho, para além das sessões tutoriais, dedicadas a jovens cientistas, foram proferidas duas palestras sobre a História dos Cristais Líquidos e as suas características mais relevantes, abertas para o público em geral.

No âmbito da Conferência foi também inaugurada, no dia 24 de julho, uma exposição dedicada aos Cristais Líquidos na Biblioteca de *NOVA School of Science and Technology*. Esta exposição contou com fotos de cristais líquidos, selecionadas pela Sociedade Internacional de Cristais Líquidos entre 2018 e 2022. A exposição foi uma demonstração de como a comunidade dos cristais líquidos se manteve viva e ativa no domínio durante a pandemia.

A Conferência cobriu diferentes tópicos que pretendiam traduzir a natureza interdisciplinar que caracteriza os materiais líquidos cristalinos. Neste sentido, os temas principais incluíram: os cristais líquidos na biologia e matéria ativa, os sistemas líquidos cristalinos macromoleculares, os cristais líquidos confinados, o desenho de novos materiais, a modelação matemática, a simetria e a topologia, assim como novas aplicações.

A cerimónia de abertura contou com as intervenções do Diretor da *NOVA School of Science and Technology* da Universidade NOVA de Lisboa, Professor Doutor José Alferes, do Presidente do Instituto Superior Técnico, Professor Doutor Rogério Colaço, e do Presidente do Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, Professor Doutor José Manuel Nascimento. Esta sessão contou também com as presenças do Diretor do Centro de Investigação em Materiais, Professor Doutor Rodrigo Martins, e do Presidente do Departamento de Ciência dos Materiais da NOVA, Professor Doutor João Paulo Borges.

As apresentações científicas decorreram em cinco sessões paralelas de modo presencial e *online*. Devido à diferença de horário, e para permitir aos participantes, nas diferentes partes do Mundo, assistir a todas as palestras, estas foram gravadas e disponibilizadas *online* durante 24 horas.

As sessões de *posters* foram organizadas de modo a decorrerem *online*, na plataforma Padlet. Foi também

dada a possibilidade da apresentação *onsite* dos *posters* para os participantes que assim o desejaram.

As sessões plenárias foram proferidas por Sriram Ramaswamy (*Indian Institute of Science*, Índia) intitulada “Active liquid crystals: order, fluctuations, flow, defects and chirality”, Maria Blanca Ros (*Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón, University of Zaragoza/CSIC*, Espanha) intitulada “Exploiting our know-how in liquid crystals: strategies to benefit from mesogens’ supra-molecular interactions”, Randall Kamien (*University of Pennsylvania*, EUA) intitulada “Why Topology Needs Liquid Crystals”, Robin Selinger (*Advanced Materials & Liquid Crystal Institute, Kent State University*, EUA) intitulada “Morphing Liquid Crystal Elastomer Coatings: A Machine Learning Approach to Inverse Design” e por Sung Tae Shin (*Korea University, Sejong Campus*, Coreia do Sul) intitulada “Envisioning Future Video Displays”. As palestras proferidas ilustraram de forma excelente as áreas atuais importantes no domínio dos materiais líquidos cristalinos.



Oradores das sessões plenárias. Da esquerda para a direita: Sriram Ramaswamy, Maria Blanca Ros, Randall Kamien, Robin Selinger e Sung Tae Shin.

No dia 27 de julho foram entregues prémios pela Sociedade Internacional de Cristais Líquidos, que incluíram “*The Glenn H. Brown Prizes*” para os melhores trabalhos de tese de Doutoramento, entregues a Jung-Shen Tai, Taras Turiv, Muhammad Ali e Yuge Huang, “*ILCS Mid-Career Awards*”, atribuídos a Shu Yang e a Teresa Lopez-Leon e “*ILCS de Gennes Prize*”, entregue a Slobodan Zumer. Robert Meyer foi reconhecido como “*Honored Member*”. Na sessão de encerramento foram atribuídos prémios a jovens investigadores para os melhores *posters* (11) e melhores comunicações orais (quatro).

O jantar da Conferência, no dia 28 de julho, foi realizado na “Quinta Pézinhos no Tejo” da qual se contemplou a cidade de Lisboa, do outro lado do rio, e o pôr do sol. Foi ao som do Fado que se iniciou e finalizou o jantar. De salientar também a intervenção das Tunas (anTunia e TunaMaria) nas sessões de boas-vindas e de encerramento da Conferência, assim como diferentes excursões que se realizaram no dia 27 de julho durante a tarde.

A ILCC2022 contribuiu para a promoção da ciência e tecnologia dos cristais líquidos. Um grande agradecimento é devido a todos os participantes, *online* e *onsite*, que permitiram a realização com êxito da conferência. Ficamos a aguardar a próxima ILCC que está agendada para 2024 na cidade do Rio de Janeiro, Brasil.

>  
**Maria Godinho**  
 mhg@fct.unl.pt

>  
**Pedro Marques de Almeida**  
 pla@fct.unl.pt

### 3.<sup>a</sup> Reunião do Grupo de Químicos no Estrangeiro

No passado dia 22 de junho decorreu, em modo *online*, a 3.<sup>a</sup> Reunião do Grupo de Químicos no Estrangeiro, na qual tivemos o privilégio de poder contar com a participação de quatro palestrantes portugueses que desenvolvem as suas atividades de investigação no estrangeiro, nomeadamente Diana Garcia (Universidade de Edimburgo), Armindo Gaspar (Novozymes North America Inc.), David Aragão (Diamond Light Source, R.U.) e Ângelo Figueiredo (University College London).

O primeiro palestrante foi Diana Garcia, licenciada em Bioquímica e com mestrado em Biotecnologia pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa (FCT-UNL). A Diana realizou o seu Doutoramento na Universidade de Kent, onde se especializou na síntese e caracterização de polímeros bioconjugados e biorresponsivos. Esta especialidade conduziu-a até à *Piramal Pharma Solutions*, uma empresa farmacêutica que produz anticorpos conjugados para quimioterapia dirigida. Recentemente, regressou à Academia para a Universidade de Edimburgo, onde atualmente é gestora do projeto DecodeME, uma colaboração entre cientistas e pessoas com EM/SFC (Encefalomielite Miálgica/Síndrome de Fadiga Crónica) que trabalham lado a lado para tentar identificar indicadores genéticos de risco para esta doença. A sua apresentação incidiu sobre este projeto e sobre o desenvolvimento de possíveis aplicações terapêuticas.

Posteriormente, Armindo Gaspar iniciou a sua comunicação oral sobre o papel inovador da empresa Novozymes no desenvolvimento de processos biocatalíticos. O Armindo iniciou o seu percurso académico na Licenciatura em Química Analítica, prosseguindo para o Mestrado em Engenharia de Materiais e o Doutoramento em Química. Todos os graus mencionados foram obtidos pela Universidade de Aveiro, tendo sido professor de Química e Física em várias escolas secundárias em Portugal e efetuado o seu projeto de pós-Doutoramento na *North Carolina State University* (E.U.A.). Atualmente, Armindo é o Gestor da Equipa de Investigação e Desenvolvimento da Novozymes na Carolina do Norte, onde dedica a sua atenção a temas como a exploração do uso da Biotecnologia para novas oportunidades de negócio, a captura, utilização e armazenamento de carbono e combustíveis e produtos químicos do futuro. Na sua apresentação, foi igualmente abordado o tema da hidrólise de biomassa.

Seguiu-se David Aragão, licenciado em Química Aplicada pela Universidade Nova de Lisboa (UNL), que nos apresentou o seu percurso desde aí. Após a licenciatura trabalhou como assistente de investigação, onde se especializou em cristalografia de proteínas, com ênfase particular em metaloproteínas. Este trabalho levou-o a

realizar um Doutoramento em conjunto pelo ITQB-UNL e *European Synchrotron Radiation Facility* (ESRF, França), tendo expandido o seu interesse por metaloproteínas para enzimas envolvidas na formação de biofilmes. Posteriormente passou pela *University of Limerick* e pelo *Trinity College Dublin*. Em 2011 começou a trabalhar no *Australian Synchrotron* como *Beamline Postdoc* e mais tarde como *Beamline Scientist*. Explicou-nos também no que consiste o seu trabalho atual como *Beamline Scientist* no *Diamond Light Source* no Reino Unido, onde presta suporte a investigadores de todo o mundo na obtenção de estruturas de raios-X.

O último palestrante foi Ângelo Figueiredo, licenciado na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias e doutorado pela Universidade de Leeds, tendo dedicado a maior parte da sua carreira à aplicação e desenvolvimento da espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN). Em 2011 regressou a Portugal para assumir a função de gestor de instalações de investigação em RMN no âmbito da nova Rede Portuguesa de RMN (PTNMR) no Departamento de Química da FCT-UNL. Nos últimos sete anos tem trabalhado como gestor de instalações de RMN no Instituto de Biologia Estrutural e Molecular (ISMB) da *University College London*, onde desenvolve técnicas de RMN para caracterizar movimentos macromoleculares, interações e dinâmicas de proteínas e ácidos nucleicos. Esse trabalho tem como objetivo entender o impacto dos movimentos de uma proteína na sua função biológica e foi o tópico da sua apresentação nesta reunião.

Todas as palestras tiveram um elevado nível de discussão científica despertando bastante curiosidade sobre os trabalhos apresentados, existindo mesmo algumas sinergias para eventuais colaborações científicas.

Após as palestras, foi apresentado o balanço anual das atividades realizadas entre junho de 2021 e junho de 2022, bem como o plano futuro para o Grupo de Químicos no Estrangeiro. Resumindo, durante o último ano, além das comunicações científicas na Reunião Geral do Grupo, foram realizadas três palestras de caráter multidisciplinar de Químicos Portugueses no Estrangeiro. Adicionalmente, o Grupo criou páginas nas redes sociais LinkedIn ([linkedin.com/company/74488714/admin](https://www.linkedin.com/company/74488714/admin)) e Facebook ([facebook.com/quimigras](https://www.facebook.com/quimigras)), onde decorre a divulgação de trabalhos recentes de investigadores portugueses a residirem além fronteiras.



> **Pedro Vidinha**  
pvidinha@iq.usp.br

## Prémio Luso-Francês 2022 atribuído ao Professor José Nuno Lopes

José Nuno Lopes, Professor Associado do Instituto Superior Técnico - Universidade de Lisboa, foi galardoado com o Prémio Luso-Francês de 2022 (*Portugal-France Chemistry Bilateral Lectureship Award*), concedido pela terceira vez pela Sociedade Francesa de Química e instituído pela SPQ e pela Sociedade Francesa de Química, pelo seu notável trabalho e pelos fortes laços estabelecidos com os químicos franceses. O Professor José Nuno Lopes sucede assim ao Professor Armando Pombeiro (UL, 2018) e ao Professor João Rocha (UA, 2020).

As suas principais áreas de investigação envolvem a modelação molecular de fluidos e materiais complexos (p. ex., líquidos iónicos, ILs). As suas contribuições para o campo dos ILs incluem o seu reconhecimento como meios nano-segre-



gados, a interpretação das suas propriedades termodinâmicas únicas ao nível molecular e o seu estudo na fase gasosa.

O prémio será entregue durante o Encontro da Sociedade Francesa de Química (SCF23), que se realizará em Nantes, França, entre 26 e 28 de junho de 2023. A lista completa de premiados está disponível em [spq.pt/premios/luso-frances/lista](http://spq.pt/premios/luso-frances/lista).

>

**Bruno Machado**

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



## Carlos Nieto de Castro Eleito *Fellow* da **International Association of Advanced Materials (IAAM)**

O Professor Carlos Nieto de Castro foi eleito *Fellow* da *International Association of Advanced Materials*, sendo o primeiro cientista português com trabalho de investigação na área das Ciências e Tecnologias Químicas a receber este prémio.

A *International Association of Advanced Materials* (IAAM) é uma organização internacional de investigação científica sem fins lucrativos, ativa no mundo dos materiais avançados, agora a comemorar o seu 10.º aniversário. A sua missão é facilitar a existência de uma comunidade altamente interativa de investigadores em materiais avançados e estimular parcerias, colaborações e *joint-ventures* que possam traduzir-se no rápido desenvolvimento do mundo científico e tecnológico. Tendo como lema “O avanço dos materiais para uma excelência global”, a IAAM esforça-se por utilizar o setor de materiais avançados para encontrar soluções alternativas para as questões prementes do mundo atual. Trabalha em sintonia com a agenda das Nações Unidas para o Desenvolvimento Sustentável para a nova década, com o lema “Avanço dos Materiais

para o Mundo Sustentável e Verde”.

O título de *Fellow* da IAAM é reconhecido como um título de prestígio que só é conferido a investigadores que tenham dado um contributo significativo para o mundo da Ciência, Engenharia e Tecnologia de Materiais Avançados, e foi concedido em julho de 2022.

Carlos Nieto de Castro apresentou a sua *Fellow Award Lecture* no *European Advance Materials Congress* que decorreu entre 25 junho e 2 julho 2022, em Génova, Itália, intitulada “*Thermophysical Properties of Fluids and Materials for Energy Applications. From Macro to Nano World*”, tendo recebido o *Award* na área das *Emerging Technologies for Energy Applications*, em Estocolmo, durante o *World Advancement Materials Congress*, que decorreu entre 10 e 14 outubro 2022.

Mais informações em [iaamonline.org/fellow-of-iaam?page=5](http://iaamonline.org/fellow-of-iaam?page=5).

>

**Maria José Lourenço**

[mjlourenco@ciencias.ulisboa.pt](mailto:mjlourenco@ciencias.ulisboa.pt)

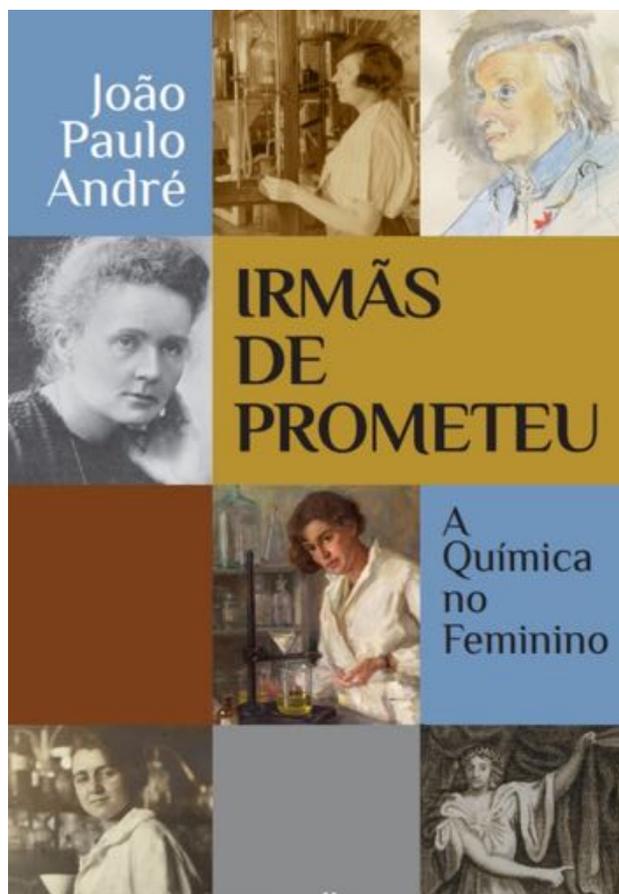
# Irmãs de Prometeu – A Química no Feminino

## Sobre o Livro

*Irmãs de Prometeu – A Química no Feminino* é uma narrativa da evolução da química tendo a mulher como protagonista. Neste livro é possível encontrar um vasto número de figuras femininas que, tantas vezes por percursos ocultos ou com contribuições esquecidas e até usurpadas, fizeram a química.

Profusamente ilustrado com excertos de correspondência e de obras da literatura mundial, *Irmãs de Prometeu* está organizado em doze capítulos, cobrindo um período de cerca de quatro milénios: Perfumistas e hermetistas, Monjas e alquimistas, Castas e guardadoras de segredos, Atomistas e *femmes savantes*, Iluminadas e revolucionárias, Autoras e leitoras, Mestres e aprendizes, Domésticas e cientistas, Pioneiras e inspiradoras, Colegas e assistentes, Esposas e parceiras e Nobelizadas e nobelizáveis.

Uma obra que mostra como há várias "Maddames Curies" por revelar.



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

## Sobre o Autor



>

### João Paulo André

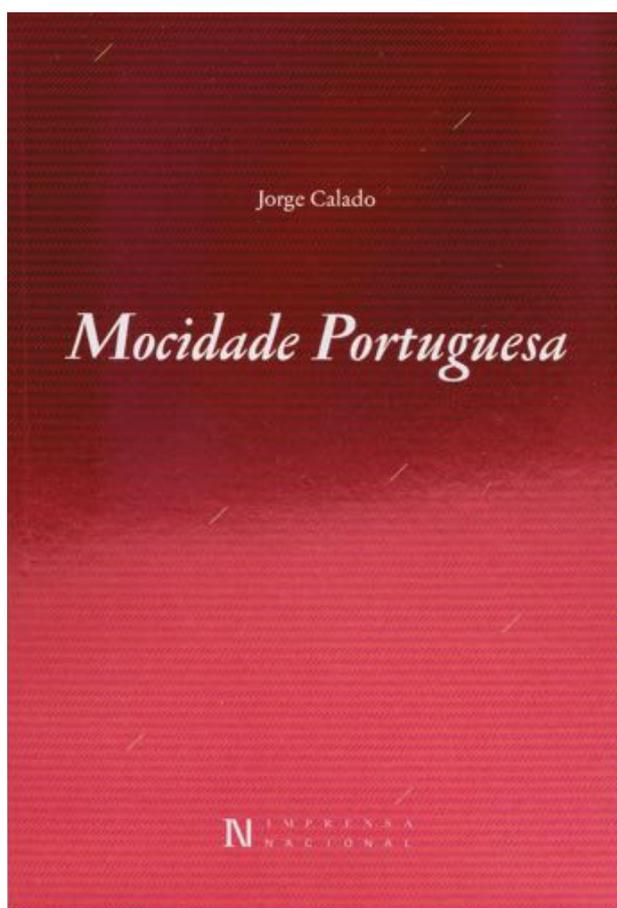
João Paulo André é licenciado em Química pela Universidade de Coimbra e doutorado pela Universidade de Basileia, sendo desde 1999 Professor Auxiliar do Departamento de Química da Universidade do Minho. A par da docência e da investigação, tem mantido uma intensa atividade de divulgação da ciência, centrada nas suas relações com a música, a arte e a literatura. O seu primeiro livro, *Poções e Paixões – Química e Ópera*, publicado pela Gradiva e igualmente produzido em *braille* e formato áudio para invisuais pela Biblioteca Nacional de Portugal, integra o Plano Nacional de Leitura. Tem colaborado como comentador de ópera na Antena 2.

# Mocidade Portuguesa, de Jorge Calado

>  
João Paulo André

Quem está familiarizado com o trabalho de Jorge Calado (Professor Emérito do Instituto Superior Técnico), quer como docente de química e investigador da termodinâmica de fluidos moleculares e das suas misturas, quer como crítico cultural, curador de fotografia e escritor, sabe que vultos como ele são raros, cá e em qualquer lado. A sua obra mais recente, *Mocidade Portuguesa*, um livro que (numa primeira abordagem) se lê compulsivamente (a primeira edição esgotou num ápice!), constitui-se como um conjunto de revelações pessoais, narrativas e reflexões sobre o Portugal salazarista do período compreendido entre os inícios da década de 1940 e 1966, ou seja, desde os anos de tenra idade do autor até à sua ida para Oxford, para se doutorar. Desenganem-se os que, levados pelo título, pensem que nela encontrarão algo referente à Organização Nacional Mocidade Portuguesa. Trata-se somente de uma pequena provocação do autor que, na verdade, nunca participou nas atividades da famigerada organização juvenil de inspiração nazi.

Estruturado em três secções – Casa, Cidade e Mundo (o universo do autor em expansão) –, *Mocidade Portuguesa* compreende um preâmbulo e dezoito capítulos, desde «Jorge» a «Oxford», passando por «Vizinhos», «Azul», «Bairro», «Família», «Livros», «Liceu», «Shakespeare», «Música», «Bichos» e «Ciência», só para referir alguns. No preâmbulo somos informados de que se trata de um «retrato de um estilo de vida esquecido; o passado contado por um jovem que aprendeu a treinar a memória», advertindo-nos o autor que «não é uma biografia, nem um livro de memórias, muito menos um ensaio de pendor social», concedendo, porém, que partilha aspetos com todos esses géneros. Acrescenta ainda que o livro é «o retrato da educação cívica, cultural e sentimental de um miúdo dos anos 1940, um adolescente nos anos 50, um jovem adulto nos anos 60, provavelmente semelhante a muitas outras dessa época», fazendo questão de esclarecer (não vá o leitor julgar que se trata de um livro dominado pela nostalgia) que nem tudo no passado era encantador. Posto isto, convirá sublinhar que esta componente autobiográfica de *Mocidade Portuguesa* lhe confere, logo à partida, um lugar de destaque, porquanto se trata de um género



Imprensa Nacional - Casa da Moeda, Coleção «Olhares»  
ISBN: 978-972-27-2923-0  
568 páginas  
Março, 2022

literário quase inexistente no nosso país, ao contrário do que se verifica no mundo anglo-saxónico, com o qual o autor tem, de resto, grandes afinidades.

Uma característica essencial desta obra, ou melhor, de Jorge Calado, é a fluidez mercúrica com que passa de uns assuntos a outros, inesperados, relacionando sempre tudo (ou não fosse dele o prodigioso *Haja Luz – Uma História da Química através de Tudo!*). Recorrendo a uma escrita elegante, mas não rebuscada,



Jorge Calado. Daniel Rocha ©

de frases curtas e incisivas (como é seu hábito), as descrições, ainda que vivas e pictóricas, são sóbrias e sem sentimentalismos (por vezes dir-se-ia serem apenas eficazes sugestões), mesmo quando aborda questões como as condições de vida dos estratos mais desfavorecidos da população. As preocupações sociais estão lá, mas o autor serve-se de outros recursos. Por exemplo, ao mencionar a «praga do trabalho infantil» observa que faltou em Portugal um Charles Dickens que a denunciasse nos seus romances.

A mesma contenção poderá ter presidido à seleção da fotografia da varina que nos é mostrada na página 201: uma mulher sorridente. A escolha poderia ter recaído sobre um registo fotográfico a acentuar o triste fadário daquelas mulheres que, frequentemente descalças, calcorreavam Lisboa de canastra à cabeça. Fotos dessas não faltam e o autor conhece-as melhor do que ninguém; contudo, optou pela de uma varina que sorri. Terá pretendido dizer-nos que já em moço acreditava que a felicidade é para todos, ou será antes porque o sorriso da vendedeira espelha o modo como o adolescente Jorge (vi) via a sua cidade?

A escolha das imagens é a todos os níveis notável. Cada capítulo é precedido por uma introdução visual, podendo destacar-se, a título exemplificativo, o cartaz do filme *A Vizinha do Lado* (1945) de António Lopes Ribeiro, os anjos góticos de vestes azuis do Díptico de Wilton e a fotografia de Maria Callas à chegada a Lisboa em 1958, rodeada por uma multidão de jornalistas e admiradores (entre os quais se conta o autor, frente à diva e de costas para o fotógrafo). O primeiro serve de preâmbulo a «Vizinhos»; os segundos anunciam «Azul» (capítulo que, a propósito da cor com que tradicionalmente os meninos eram vestidos, é uma verdadeira *lição de química para o povo*); a terceira dá, logicamente, o tom a «Música».

*Mocidade Portuguesa* é um colorido mosaico de uma Lisboa já inexistente, mas também é, e muito, uma narrativa de afetos (vejam-se, por exemplo, «Vizinhos» e «Criadas»). O autor faz-nos amiúde sentir como as nossas vidas de hoje são cada vez mais pobres em interações (reais) com os outros.

Trata-se, incontestavelmente, de uma obra de grande préstimo para todos, e em particular para as gerações mais novas, que com ela aprenderão como se vivia num país isolado, oprimido, pobre e analfabeto, em cuja capital, na década de 40, se cozinhava ainda em fogões de lenha, a água da torneira não era potável e, nas ruas, parcas em automóveis, circulavam ainda veículos de tração animal. Só uma minoria privilegiada chegava às universidades, apesar dos bons liceus existentes nas principais cidades (a que também só uns poucos acediam). Não havia televisão e na rádio ouvia-se fado e, à noite, a Orquestra Ligeira da Emissora Nacional e os poemas que Carmen Dolores e João Villaret declamavam no *Serão para Trabalhadores*. O São Luís tinha uma temporada de teatro francês e o São Carlos apresentava récitas de ópera com os maiores cantores do mundo, frequentadas pela elite, que para o efeito se vestia de gala; no Coliseu dos Recreios havia as récitas populares. Por cá também já andava o arménio Calouste Gulbenkian, que garantiria ao país o museu de arte internacional que, depois de tantas andanças pelo mundo, ainda lhe faltava. (A que acresceria a orquestra, o coro e o ballet, além do instituto de ciência.)

Além da utilidade e do puro prazer que constitui a sua leitura, *Mocidade Portuguesa* apresenta outra notabilíssima virtude: ajuda-nos a esclarecer a questão da escassez de figuras como Jorge Calado, acima enunciada. Dos progenitores (ambos professores) e da família, do bom ensino que o país lhe proporcionou (tendo chegado a ter no liceu um professor de Química doutorado pelo ETH de Zurique), assim como da oferta artística e cultural de Lisboa (e mais tarde da de outras cidades pelo mundo fora), de tudo isso o autor beneficiou. Mas beneficiou, acima de tudo, da perfeita combinação da matéria e do espírito que o compõem: inteligência, sensibilidade, memória, curiosidade, determinação, perseverança, rigor e organização. Fazer um Homem assim não é simples, e custa (no mínimo) um país, mas, neste caso, é o país que lhe está reconhecido.

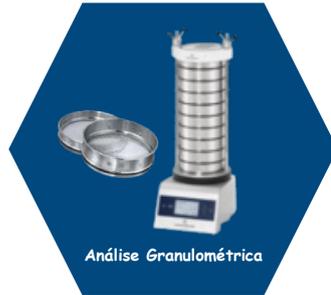


> **João Paulo André**

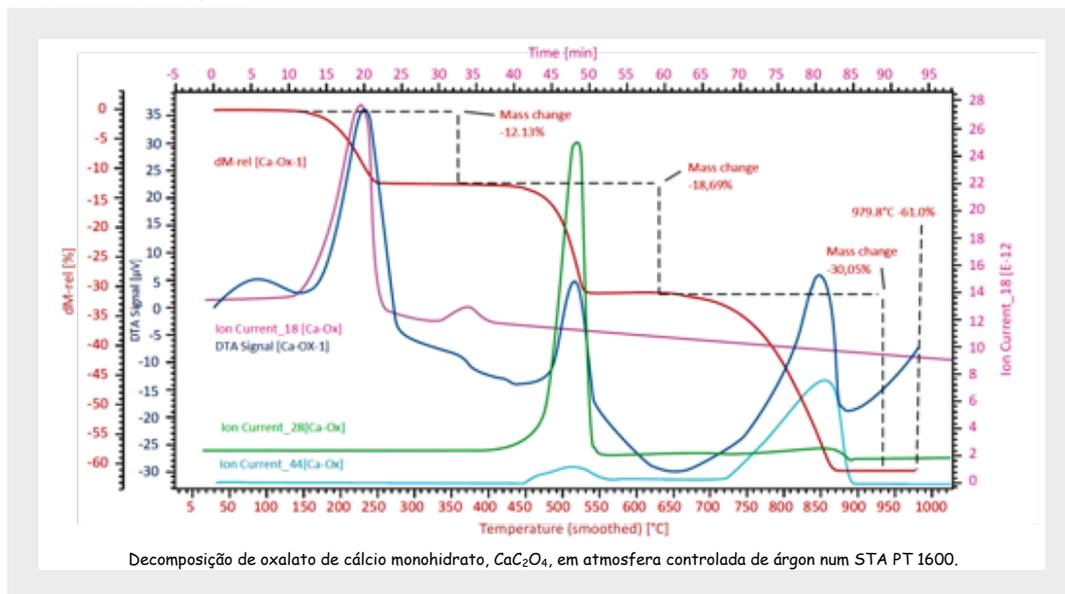
Licenciado em Química pela Universidade de Coimbra e doutorado pela Universidade de Basileia, é Professor Auxiliar do Departamento de Química da Universidade do Minho. A par da docência e da investigação tem mantido uma intensa atividade de divulgação da ciência, centrada nas suas relações com a música, a arte e a literatura.

jandre@quimica.uminho.pt

ORCID.org/0000-0001-6761-171X



## Análise Térmica



### Outros equipamentos:

Análise Granulométrica por Difração a Laser  
 Balanças (agente autorizado SARTORIUS )  
 Consumíveis e padrões para XRF  
 Viscosímetros  
 Equipamento Geral de Laboratório



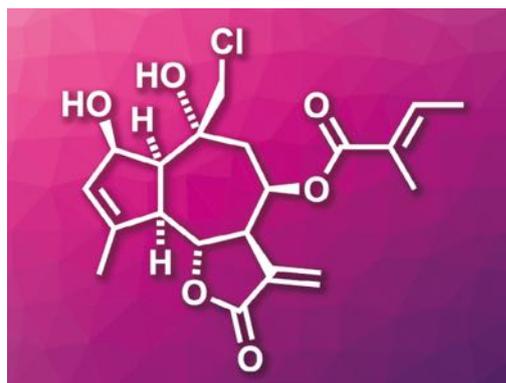
[www.gravimeta.pt](http://www.gravimeta.pt)

## Síntese Total Assimétrica de Eupalinilida E

A eupalinilida E (na figura) foi isolada da planta *Eupatorium lindleyanum*, sendo usada na medicina tradicional. Este composto apresenta atividade citotóxica contra um tipo particular de cancro de pulmão que é resistente aos agentes quimioterápicos tradicionais. Evidencia também capacidade para promover a produção de células-tronco hematopoiéticas humanas e células progenitoras (HSPCs), que podem ser úteis para o tratamento de doenças do sangue. No entanto, as fontes naturais de eupalinilida E são escassas.

R. Maity e S. Hajra (*Sanjay Gandhi Post-Graduate Institute of Medical Sciences*, Lucknow, Índia) desenvolveram uma síntese total assimétrica concisa e escalável da eupalinilida E. A equipa de investigação começou com (*R*)-(-)-carvona, que foi inicialmente convertida em cloro-hidrina e depois em *O*-tosilcloro-hidrina. Um rearranjo-eliminação de Favorskii *tandem* constitui um passo chave para a formação de um intermediário ciclopenteno de ácido carboxílico, o qual foi convertido ao aldeído correspondente.

O segundo “bloco construtor”, um alilboronato, foi sintetizado a partir de um álcool propargílico *O*-protegido. As duas unidades previamente sintetizadas foram combinadas mediante uma alilboração-lactonização *tandem*, fechando o anel de lactona do produto alvo. O núcleo do composto foi completado usando uma sequência de passo único (*one-pot*) de oxidação e eno-ciclicação. Para obter o produto desejado foram ainda



Crédito: ChemistryViews

necessárias mais quatro etapas de funcionalização.

A eupalinilida E foi sintetizada em doze etapas e com um rendimento global de 20%. Esta abordagem sintética envolve apenas seis purificações cromatográficas, é escalável e poderá permitir a síntese de análogos de eupalinilida E.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

### Fontes

Asymmetric total synthesis of eupalinilide E, [chemistryviews.org/asymmetric-total-synthesis-of-eupalinilide-e/](https://chemistryviews.org/asymmetric-total-synthesis-of-eupalinilide-e/) (acedido em 05/07/2022).

R. Maity, S. Hajra, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4745–4749. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c01684.

## Sais de Amónio Quaternários Usados Como Agentes de Metilação Sólidos

A incorporação de um grupo metilo em moléculas orgânicas pode afetar positivamente não só as suas propriedades físicas, mas também a sua eficácia biológica, o conhecido “efeito metilo mágico”, tornando este grupo uma unidade estrutural prevalente em fármacos. Contudo, muitos dos agentes metilantes habitualmente usados são difíceis de manipular, tóxicos e/ou voláteis. Deste modo, agentes metilantes alternativos, sólidos e de fácil manuseamento, constituem um importante alvo de investigação.

Johanna Tempel e Michael Schnürch (TU Wien,



Crédito: ChemistryViews

Viena, Áustria) descobriram que o sal de amónio quaternário iodeto de feniltrimetilamónio ( $\text{PhMe}_3\text{NI}$ ) pode ser usado como agente metilante para a  $\alpha$ -metilação seletiva de arilcetonas. A equipa de investigação avaliou diferentes sais de amónio como fontes de metilo.

O iodeto de feniltrimetilamônio originou boas seletividades para a  $\alpha$ -metilação e rendimentos até 85%.

Os investigadores usaram este reagente para metilar várias cetonas arílicas com rendimentos moderados a bons. Os substratos com impedimento estereoquímico e os que não têm tendência a sofrer enolização evidenciaram ser os mais desafiadores. A *N,N*-dimetilanilina é formada como um subproduto de  $\text{PhMe}_3\text{NI}$ , mas pode ser facilmente removida na forma de sal (cloridrato) mediante *work-up* em meio aquoso. Os sais de amônio quaternários, como o  $\text{PhMe}_3\text{NI}$ , contrastam com muitos agentes de metilação convencionais por não serem voláteis, sendo mais seguros e fáceis de manusear.

&gt;

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

## Fontes

Quaternary Ammonium Salts Used as Solid Methylating Agents, [chemistryviews.org/details/news/6430731/Quaternary\\_Ammonium\\_Salts\\_Used\\_as\\_Solid\\_Methylating\\_Agents.html](https://chemistryviews.org/details/news/6430731/Quaternary_Ammonium_Salts_Used_as_Solid_Methylating_Agents.html) (acedido em 09/03/2022).

J. Templ, M. Schnürch, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4305–4315. DOI: 10.1021/acs.joc.1c03158.

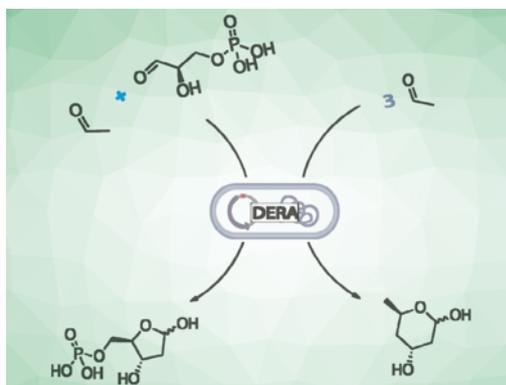
## Adição Aldólica Biocatalisada para Aplicações Industriais

As adições aldólicas estereosseletivas são reações úteis em síntese orgânica. A utilização de biocatalisadores (enzimas) pode originar reações “limpas” e com baixo impacto ambiental, pelo que processos biocatalisados para estas reações aldólicas são alvos de investigação interessantes.

A 2-desoxi-D-ribose-5-fosfato aldolase (DERA) catalisa naturalmente a formação reversível de 5-fosfato de 2-desoxirribose (DR5P) a partir de 3-fosfato de D-gliceraldeído e acetaldeído (à esquerda, na imagem). O DR5P é um intermediário chave na preparação biocatalítica de desoxirribonucleósidos e análogos com atividade antiviral ou antitumoral. A enzima também pode usar acetaldeído como substrato único e, numa reação aldólica *tandem*, originar 2,4,6-tridesoxi-D-eritro-hexapiranose, que cicliza espontaneamente (à direita, na imagem). Esta reação é útil para a síntese da cadeia lateral de fármacos do tipo estatina.

Elizabeth Lewkowicz (Universidade Nacional de Quilmes, Bernal, Argentina) e colegas descobriram que uma variante de DERA de uma estirpe de *Pectobacterium atrosepticum* (PaDERA) pode ser usada num biocatalisador de célula inteira recombinante para sintetizar DR5P e 2,4,6-tridesoxi-D-eritro-hexapiranose. A equipa de investigação utilizou diferentes estirpes recombinantes de *E. coli* contendo *P. atrosepticum* DERA.

Os investigadores selecionaram *E. coli* BL21 (PaDERA C-His AA C49M) como o biocatalisador de



Crédito: ChemistryViews

célula inteira mais apropriado, dado que permite obter rendimentos de 99% para ambos os produtos. Para além disso, este biocatalisador pode tolerar concentrações altas de acetaldeído (uma limitação comum destas enzimas), o que pode torná-lo adequado para aplicações industriais.

&gt;

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

## Fontes

Biocatalyzed Aldol Addition for Industrial Applications, [chemistryviews.org/biocatalyzed-aldol-addition-for-industrial-applications](https://chemistryviews.org/biocatalyzed-aldol-addition-for-industrial-applications) (acedido em 06/06/2022).

R. F. Varela, A. L. Valino, E. Abdelraheem, R. Médici, M. Sayé, C. A. Pereira, P. -L. Hagedoorn, U. Hanefeld, A. Iribarren, E. S. Lewkowicz, *ChemBioChem* **2022**, *e202200147*. DOI: 10.1002/cbic.202200147.

# AntibacML: Exploração de Padrões Químicos e Biológicos Partilhados entre Compostos Antimicrobianos para Construir Melhores Modelos Computacionais para a Descoberta de Novos Antibióticos

&gt;

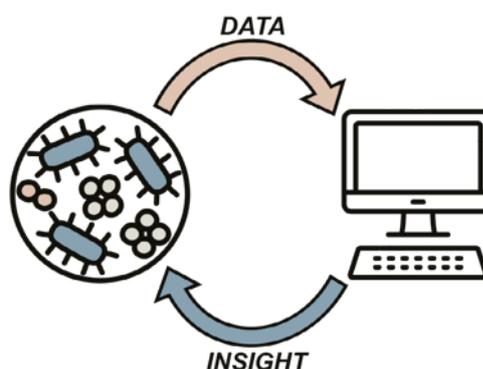
Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

• • • A resistência antimicrobiana atingiu um estado de crise de saúde pública. Em 2050, prevê-se que o número de mortes derivadas desta resistência chegue aos dez milhões por ano, ultrapassando o número de mortes por cancro à escala mundial. Ao mesmo tempo que o arsenal terapêutico de antibióticos diminui, a aprovação de novos antibióticos é lenta e difícil, com atualmente apenas 30-40 novos compostos em ensaios clínicos, sendo a maioria derivados de classes de fármacos pré-existentes. Após a “idade de ouro” de descoberta de antibióticos nos anos 60 do século XX, a qual dependia de descobertas acidentais de novas moléculas a partir da pesquisa intensiva de recursos naturais, o *screening* de alta eficiência de compostos de síntese foi introduzido com a esperança de se manter a alta velocidade com que eram descobertas novas moléculas. Contudo, com o baixo retorno sobre o investimento, a descoberta de novos antibióticos começou a ser associada a um alto risco, desencorajando o investimento por parte de grandes empresas farmacêuticas. Alternativamente, métodos *in silico*, tanto para desenho de fármacos como para *screening*, podem gerar *hits* de forma mais rápida e barata, os quais são desenhados e selecionados por abordagens guiadas por dados (em vez de se apostar na triagem exaustiva de bibliotecas genéricas). O uso de abordagens guiadas por dados, onde o conhecimento prévio é usado para a seleção futura de antibióticos, é potencialmente uma das chaves para aumentar a confiança no investimento para a descoberta de novos antibióticos.

No projeto AntibacML é proposto o uso dos dados de atividade antibacteriana, atualmente disponíveis, para fazer uma análise aprofundada para a extração de padrões estruturais associados a atividade, os quais irão permitir ter uma visão mais clara de que esforços têm sido feitos até ao momento. Esta análise em larga escala ainda não existe e é essencial para levar a um desenho de fármacos mais eficiente. Adicionalmente, é proposto o desenvolvimento de um modelo de *multi-label machine learning* usando os dados de atividade de cinco bactérias no painel de micróbios ESKAPE. Este é um painel de organismos Gram+ e Gram- altamente virulentos e propensos a resistência. Esta técnica de *machine learning* é particularmente apropriada para este problema, uma vez que permite tirar partido de relações entre os dados de diferentes bactérias e o seu uso para este tipo de aplicação ainda não foi explorado.

• • •



&gt;

## Ficha Técnica do Projeto

**Natália Aniceto**

**Acrónimo:** AntibacML

**Financiamento:** Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) - 2022.03752.PTDC.

**Equipa:** IMed.ULisboa/Universidade de Lisboa – Natália Aniceto (IR), Rita Guedes (Co-IR), Madalena Pimentel.

# Organocatálise Assimétrica: A Solução Sustentável para a Síntese Enantiosseletiva

>  
Maria Manuel B.  
Marques

**Asymmetric Organocatalysis: A Sustainable Solution for Enantioselective Synthetic Chemistry.** *Small organic molecules, named organocatalysts, emerged and changed the way we make molecules in a wide range of science fields, from natural product synthesis to drug discovery. These molecules, constituted essentially of carbon, hydrogen, nitrogen, sulfur and phosphorous atoms, can mimic nature, in particular the enzymatic catalysis performed by many natural enzymes.*

*Pequenas moléculas puramente orgânicas, denominadas organocatalisadores, vieram revolucionar a forma de sintetizar moléculas em diversos domínios, desde a síntese de produtos naturais à descoberta de fármacos. Estas pequenas moléculas são constituídas essencialmente por átomos de carbono, hidrogénio, oxigénio, nitrogénio, enxofre e fósforo e possuem a capacidade de imitar a natureza, em particular a catálise enzimática efetuada por um elevado número de enzimas naturais.*

Os catalisadores são substâncias que aceleram as reações químicas, sem incorporarem a estrutura do produto final. Na natureza, as enzimas catalisam inúmeras reações químicas, construindo moléculas essenciais à vida. A economia de átomos é uma medida da eficiência de uma reação, e processos catalíticos eficientes conduzem à produção de compostos com uma elevada economia de átomos, tornando-se este aspeto ainda mais relevante quando o composto é quiral. No passado, a produção de compostos quirais passava pela preparação de misturas racémicas, que eram posteriormente submetidas a métodos de resolução trabalhosos e dispendiosos, ou a métodos bioquímicos. Este problema tornou-se preocupante para a indústria farmacêutica [1].

Os catalisadores tornaram-se, assim, ferramentas fundamentais para os químicos na construção de compostos enantiomericamente puros. No entanto, até ao ano 2000 a maior parte dos catalisadores aplicados na síntese enantiosseletiva consistiam essencialmente em enzimas (biocatálise) ou catalisadores metálicos [2].

Os organocatalisadores são pequenas moléculas (moléculas de baixo peso molecular) puramente orgânicas, e constituídas essencialmente por átomos de carbono, hidrogénio, oxigénio e nitrogénio, tal como a L-prolina (um aminoácido natural), enxofre e fósforo. O uso de organocatalisadores constitui uma forma de imitar a natureza, ou seja, a catálise enzimática usada para controlar e regular reações biologicamente importantes em todos os seres vivos.

Em 1853, Pasteur descobriu o potencial dos alcaloides de chinchona na resolução de racematos por cristalização de sais diastereoisoméricos [3,4]. No entanto, a origem da organocatálise remonta ao início da primeira metade do século XX, quando pequenas moléculas orgânicas eram usadas para entender e mimetizar a atividade catalítica das enzimas. Há cerca de 100 anos, em 1912, Bredig e Fiske usaram pela primeira vez alcaloides para catalisar a reação de adição de ácido cianídrico a aldeídos, tendo observado a formação de ciano-hidrinas não racémicas [5]. Em 1928, o químico alemão Wolfgang

Langenbeck publicou “Analogias na ação catalítica de enzimas e substâncias orgânicas definidas” [6-8]. O autor introduziu o termo “Organocatalisador” - *Organische Katalysatoren*.

Apesar de ter atraído a atenção dos cientistas no início do século passado, a organocatálise foi muito pouco explorada, sendo que as reações catalisadas por metais dominavam o campo da catálise assimétrica. Antes do virar do século, o número de aplicações de organocatalisadores era assim muito reduzido. Nos anos 70 do século passado foi descoberta uma reação catalisada por L-prolina, a reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, que consistiu na síntese de uma dicetona bicíclica (cetona Wieland-Miescher). Esta reação chamou a atenção para a organocatálise devido à importância na síntese de esteroides [9,10].

Em 1977, o uso de alcaloides de chinchona (quina), como catalisador de base de Lewis, foi reportado por Wynberg, e mais tarde por Bolm, como catalisador quiral nucleofílico. Os estudos demonstraram que estes alcaloides funcionavam como catalisadores altamente versáteis para uma ampla variedade de transformações enantiosseletivas [11-13].

Na segunda metade do século XX houve um enorme progresso no desenvolvimento da catálise mediada por metais de transição, que culminou na atribuição do prémio Nobel a Sharpless, Noyori e Knowles em 2001. Durante este período foi dedicada pouca atenção ao desenvolvimento dos organocatalisadores e às suas aplicações em transformações assimétricas. Foi durante os anos 90 e virar do século passado que o trabalho pioneiro e inovador de Barbas, List, MacMillan, Jacobsen, Jørgensen e outros cientistas no campo da organocatálise começou a chamar a atenção e iniciou-se a chamada *organocatalysis gold rush* [14]. Nas últimas duas décadas verificou-se um crescimento exponencial da área da organocatálise (Figura 1).

Em 1998, Jacobsen e Sigman demonstraram que um derivado quiral de tioureia contendo um aminoácido catalisa com elevada enantiosseletividade a reação de Strecker de N-alil aldiminas [15]. Estas descobertas estimularam a aplicação desta classe de organocatalisadores, tendo sido desenvolvidos inúmeros estudos e aplicações em reações enantiosseletivas [16].

Apesar do primeiro exemplo de uma reação catalisada por um aminoácido ter sido descrita em 1931, consistindo numa reação aldólica [17,18], foi List que explorou o potencial da L-prolina em reações aldólicas assimétricas. Em 2000, List e colaboradores realizaram estudos pioneiros em reações aldólicas intermoleculares (Figura 2).

List demonstrou que uma pequena molécula, um aminoácido natural, catalisa a adição de acetona a inúmeros aldeídos, com excelentes rendimentos e elevada pureza enantiomérica [19,20]. Esta des-

Figura 1 - Evolução das publicações em organocatálise assimétrica no período 2000-2020. Adaptado de CAS Content Collection.

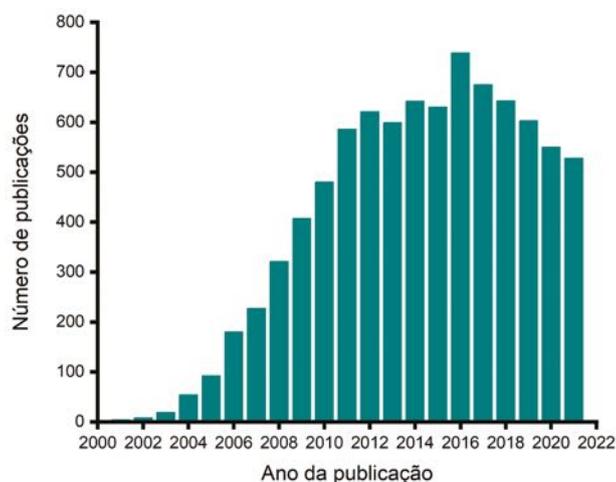
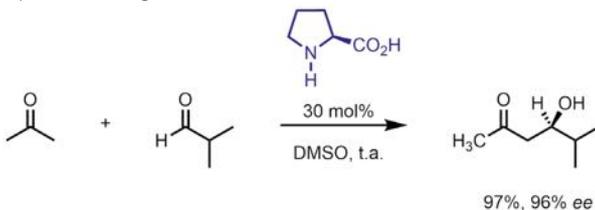


Figura 2 - Reação aldólica intermolecular assimétrica usando L-prolina como organocatalisador.



coberta e os seus resultados tiveram um enorme impacto na comunidade científica, e estimularam a investigação de reações catalisadas por L-prolina e derivados. A catálise de reações como aldólica, Michael, Mannich, e outras semelhantes, usando L-prolina foi investigada intensamente.

Os organocatalisadores podem ser considerados “versões miniatura” das enzimas, uma vez que os mecanismos de catálise enzimática se aplicam ao papel do organocatalisador. Por exemplo, uma aldolase catalisa uma condensação aldólica (Figura 3A), em que o resíduo básico, uma lisina, catalisa a reação aldólica. O mecanismo envolve formação de um intermediário ião imínio que se encontra em equilíbrio tautomérico com a forma enamina. A enamina é uma forma nucleofílica proporcionando o ataque nucleofílico ao aldeído, sendo que o ambiente quiral fornecido pelo sítio catalítico da enzima favorece a formação de um dos estereoisómeros com elevada seletividade. De igual forma, a reação aldólica catalisada pela L-prolina segue um mecanismo semelhante, via enamina (Figura 3B). A L-prolina funciona como uma “micro-aldolase”, fornecendo o grupo amina nucleofílico e um co-catalisador ácido/base na forma de carboxilato, que facilita vários passos no mecanismo.

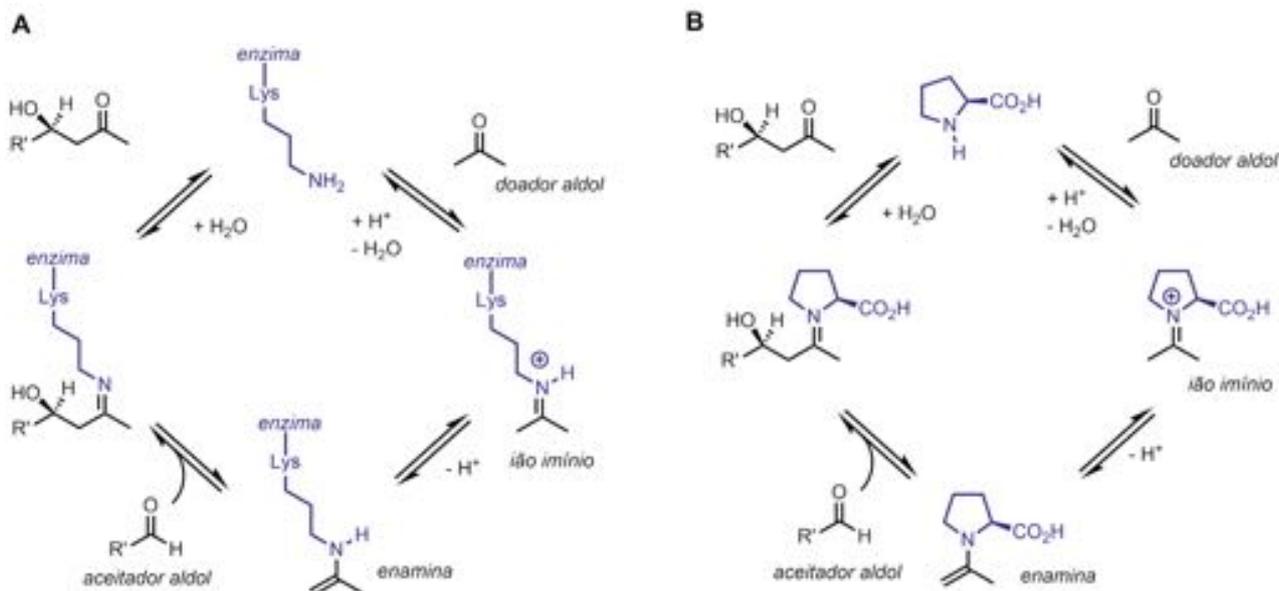


Figura 3 - Mecanismo catalítico da aldolase (A) e reação aldólica catalisada pela L-prolina (B).

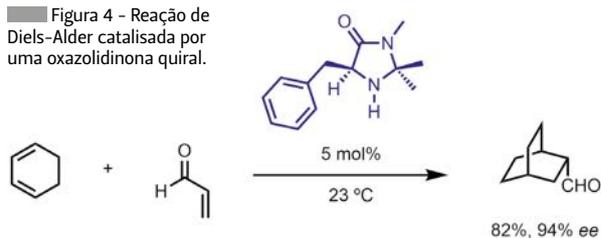
No mesmo ano, MacMillan demonstrou que um derivado de fenilalanina, uma oxazolidinona, catalisa com enantiosseletividades na ordem de 94%, a reação de Diels-Alder de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (Figura 4).

Benjamin List e David MacMillan descobriram de forma independente que pequenas moléculas, tais como aminoácidos e derivados, têm a capacidade de controlar a estereoquímica de uma reação, atuando de forma catalítica, ou seja como organocatalisadores. Um conceito de catálise muito simples, mas que permitiu que moléculas difíceis de sintetizar, e cuja estereosseletividade é crucial para a sua atividade biológica, pudessem ser facilmente preparadas.

Desde 2000 que a organocatálise se desenvolveu de forma surpreendente e impulsionou inúmeras reações químicas, conforme se pode verificar pelos inúmeros artigos publicados no tópico “organocatálise” durante as últimas duas décadas (ver Figura 1).

A descoberta de List e MacMillan estimulou a descoberta de novos modos de ativação que con-

Figura 4 - Reação de Diels-Alder catalisada por uma oxazolidinona quiral.



quistaram as transformações estereosseletivas. Muito recentemente, a organocatálise tem vindo a integrar-se na fotocatalise e na eletrocatalise, bem como na inteligência artificial [21].

Um marco na organocatálise é a descoberta realizada por MacMillan em 2008 [22], que demonstrou que a combinação e integração de organocatálise e a catálise fotoredox permitem uma reação assimétrica eficiente de alquilação de aldeídos, abrindo a porta para a funcionalização de moléculas complexas (Figura 5).

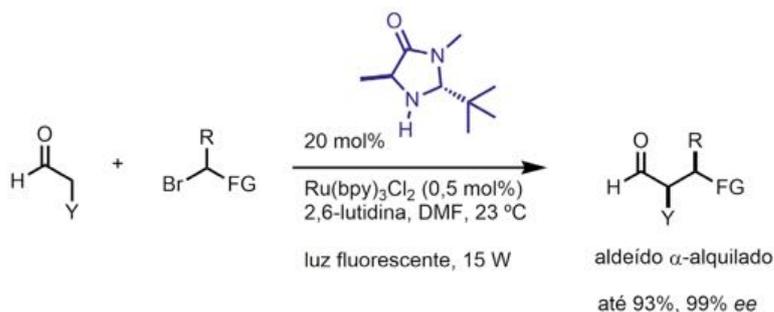
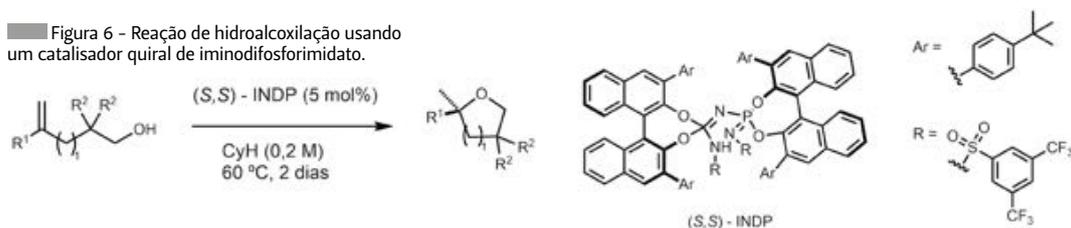


Figura 5 - Reação de fotocatalise usando uma oxazolidinona quiral.

Figura 6 - Reação de hidroalcoilação usando um catalisador quiral de iminodifosforimidato.



Em 2018, List e os seus colaboradores desenvolveram um catalisador quiral de iminodifosforimidato (INDP), que catalisa a hidroalcoilação de álcoois (Figura 6) [23].

A organocatálise veio revolucionar a forma de sintetizar moléculas, em diversos domínios, desde

a síntese de produtos naturais, à descoberta de fármacos. Em 2019, no aniversário do centenário da IUPAC, a organocatálise enantiosseletiva foi eleita como uma das dez tecnologias emergentes em Química, com potencial para tornar o nosso planeta mais sustentável [24].

## Referências

- [1] A. Berkessel, H. Gröger, "Asymmetric organocatalysis: From biomimetic concepts to applications in asymmetric synthesis", Wiley-VCH, **2005**. ISBN: 978-3-527-30517-9. DOI: 10.1002/3527604677.
- [2] H. U. Blaser, E. Schmidt, "Asymmetric catalysis on industrial scale", Wiley-VCH, **2004**. ISBN: 978-3-527-32489-7.
- [3] L. Pasteur, *Acad. Sci.* **1853**, 37, 162.
- [4] L. Pasteur, *Liebigs Ann. Chem.* **1853**, 88, 209.
- [5] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7.
- [6] W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1928**, 41, 740-745.
- [7] W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1932**, 45, 97-99.
- [8] W. Langenbeck, "Die organischen katalysatoren und ihre beziehungen zu den fermenten", 2<sup>nd</sup> ed. Springer, **1949**.
- [9] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, **1971**.
- [10] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621. DOI: 10.1021/jo00925a003.
- [11] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175. DOI: 10.1002/anie.200400650.
- [12] C. Bolm, I. Schiffrers, C. L. Dinter, A. Gerlach, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6984-6991. DOI: 10.1021/jo000638t.
- [13] C. E. Song, *An overview of cinchona alkaloids in chemistry*, in Choong Eui Song (Ed.) *Cinchona alkaloids in synthesis and catalysis*, ligands, immobilization and organocatalysis, Wiley-VCH, **2009**.
- [14] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175. DOI: 10.1002/anie.200400650.
- [15] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901-4902. DOI: 10.1021/ja980139y.
- [16] Y. -L. Sun, Y. Wei, M. Shi, *ChemCatChem* **2017**, 9, 718-727. DOI: 10.1002/cctc.201601144.
- [17] F. G. Fischer, A. Marschall, *Ber.* **1931**, 64, 2825-2827.
- [18] W. Langenbeck, G. Borth, *Ber.* **1942**, 75B, 951-953.
- [19] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396. DOI: 10.1021/ja994280y.
- [20] B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590. DOI: 10.1016/S0040-4020(02)00516-1.
- [21] S. -H. Xiang, B. Tan, *Nat. Commun.* **2020**, 11, 3786. DOI: 10.1038/s41467-020-17580-z.
- [22] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, 322, 77-80. DOI: 10.1126/science.1161976.
- [23] N. Tsuji, J. L. Kennemur, T. Buyck, S. Lee, S. Prévost, P. S. J. Kaib, D. Bykov, C. Farès, B. List, *Science* **2018**, 359, 1501-1505. DOI: 10.1126/science.aag0445.
- [24] F. Gomollón-Bel, *Chem. Int.* **2019**, 41, 12-17. DOI: 10.1515/ci-2019-0203.

>

### Maria Manuel B. Marques

NOVA School of Science & Technology,  
Universidade NOVA de Lisboa

Estudou Química Aplicada na Universidade NOVA de Lisboa, onde também obteve o doutoramento em Química Orgânica, em 2001, sob a supervisão do Prof. S. Prabhakar. De 2001 a 2003 realizou um pós-doutoramento no grupo do Prof. J. Mulzer no Instituto de Química Orgânica da Universidade de Viena. Em 2003,

regressou à FCT-NOVA (REQUIMTE) como investigadora. Desde 2004 que está envolvida no ensino de Química Orgânica no Departamento de Química, e em 2016 obteve a sua Agregação em Química, especialidade em Química Orgânica. Desde 2018 é Professora Auxiliar no Departamento de Química da FCT-NOVA. msbm@fct.unl.pt  
ORCID.org/0000-0002-6712-752X

# Isatina: “Bloco de Construção” Promissor no Desenvolvimento de Novos Fármacos

> Carolina S. Marques\*  
Anthony J. Burke

**Isatin: Promising Building Block for Drug Design.** *Isatin (or 1H-indole-2,3-dione) is a highly desirable heterocyclic compound in the fields of medicinal and synthetic chemistry due to its particularly adaptable structure, allowing it to be derivatized and thus used for many applications. In recent years, it has been extensively modified, functionalized and used for obtaining several interesting potential drug candidates. In this article, we highlight our work on the design and synthesis of new families of oxindole-type compounds and show their potential application in two important troubling diseases, Alzheimer’s disease, and cancer.*

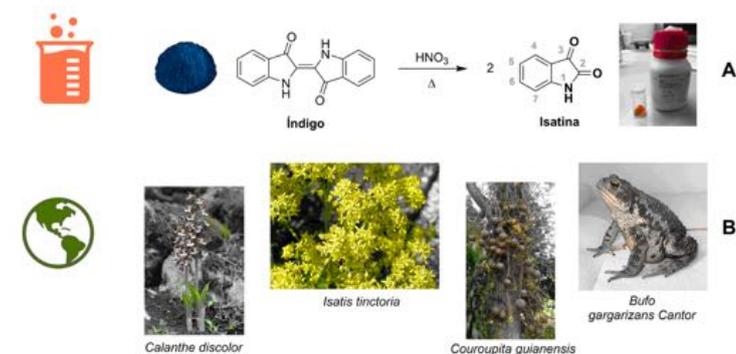
A isatina (ou 1H-indole-2,3-diona) é um composto heterocíclico muito cobiçado nas áreas da química medicinal e sintética devido à sua estrutura particularmente versátil no que diz respeito à possibilidade de modificação estrutural e no leque imenso de aplicações que possui. Nos últimos anos tem sido vastamente modificada de forma a provar o seu interesse como potencial fármaco. Neste artigo pretende-se mostrar o trabalho realizado por nós no âmbito do design e síntese de novas famílias de compostos do tipo oxindole, e de mostrar a sua potencial aplicação em duas doenças preocupantes da atualidade, a doença de Alzheimer e o cancro.

## 1. Isatina: importância e aplicações

Em 1840, Erdmann e Laurent isolaram, pela primeira vez, um sólido cristalino de cor vermelho-alaranjado a partir dos seus estudos de oxidação do corante índigo (de cor azul) e chamaram-lhe isatina (Figura 1A). Num recipiente de porcelana com aquecimento à chama, verificaram que a adição lenta de ácido nítrico a uma mistura de índigo e água até ao total desaparecimento da coloração azul e formação de um líquido de cor amarela originou, após diluição em água quente, cristais de cor vermelha. Observou-se também que a isatina era facilmente recristalizada em etanol ou ácido acético, apresentando um ponto de fusão na ordem dos 200 °C [1,2]. A isatina começou por ser considerada apenas um composto sintetizado em laboratório, mas rapidamente foi isolada (tal como alguns dos seus derivados) a partir de várias fontes naturais. Foi descoberta em plantas abundantes na China com importância crucial em terapêutica caseira (*Couroupita guianensis*, *Isatis tinctoria* e *Calanthe discolor*), na secreção da glândula parótida de sapos do género *Bufo* (*bufo gargarizans* Cantor), em fungos e moluscos

marinhos, no cérebro, tecidos e fluidos humanos (pois é um derivado metabólico da adrenalina), e em muitas outras fontes naturais (Figura 1B) [3-6].

Figura 1 - Reação de oxidação do índigo por Erdmann e Laurent (A) e fontes naturais onde a isatina e derivados foram detetados (B).

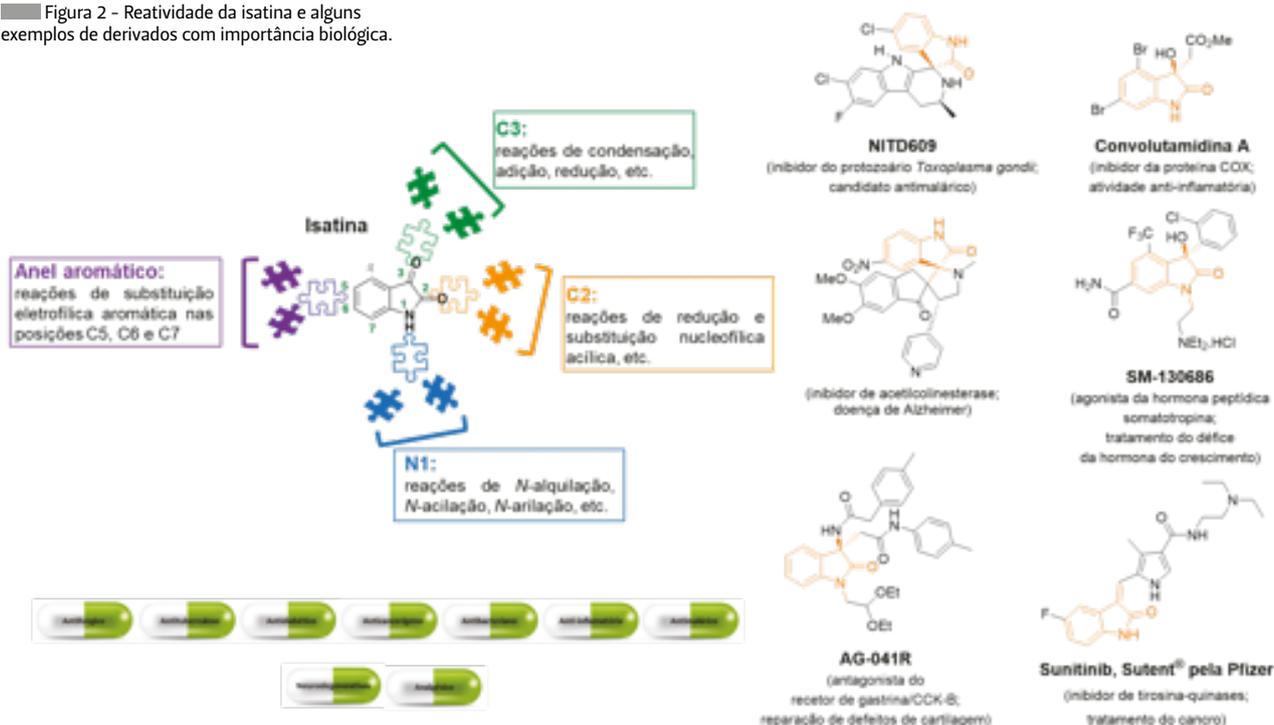


Pequenos compostos heterocíclicos como a isatina (1H-indole-2,3-diona, ou indenediona ou indole quinona) e seus derivados são uma importante

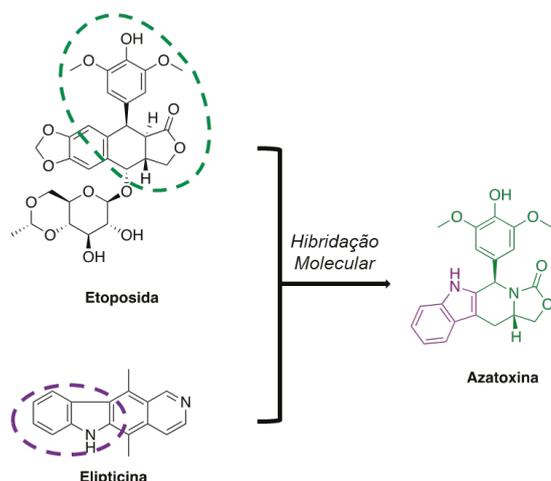
classe de compostos orgânicos bastante explorados devido à sua reatividade interessante e às suas propriedades bioativas, farmacológicas e medicinais [5-10]. A sua estrutura faz da isatina um composto de extremo interesse para ser investigado do ponto de vista sintético, pois possui um largo número de grupos funcionalizáveis: um átomo de nitrogênio na posição 1 e dois grupos carbonilo nas posições 2 e 3; é ainda constituída por um anel aromático de seis membros e um anel antiarômático (sistema conjugado de elétrons  $\pi$  que possui maior energia devido à presença de  $4n$  elétrons  $\pi$ , aumentando a sua instabilidade/reactividade) de cinco membros, fundidos, sendo ambos planares (Figura 2). Prova disso, é o elevado número de publicações reportadas nos últimos anos [11] identificando novas famílias de compostos derivados da isatina com diversas propriedades biológicas, em particular anticancerígena [12], antibacteriana [13], antifúngica [14], antidiabética [15], anti-inflamatória, analgésica e antimicrobiana [16], antidepressiva e ansiolítica [17], antituberculosa [18], antimalárica [19], entre outras. A isatina e seus derivados possuem também algumas aplicações industriais, utilizados, nomeadamente, como inibidores de corrosão [20], como sensores fluorescentes [21] e como pigmentos [22]. Na Figura 2 encontram-se alguns exemplos de derivados da isatina com propriedades farmacológicas de interesse, incluindo um fármaco comercializado pela Pfizer e prescrito para o tratamento do cancro (Sutent<sup>®</sup>).

Os químicos medicinais e sintéticos de todo o mundo continuam fascinados pelos derivados da isatina devido à sua reatividade, química simples e objetiva e, obviamente, pela possibilidade de obter uma variedade de bibliotecas de novos compostos com potencial atividade biológica. A construção de novas estruturas moleculares com vários graus de complexidade a partir de moléculas simples (como a isatina), usando tecnologias e métodos de síntese simples, baratos e sustentáveis, tem sido a grande aposta e a tendência global na química orgânica moderna e na química medicinal. Na última década, esta estratégia tem sido extensamente aplicada na preparação de novos compostos candidatos a fármacos com perfis farmacocinéticos aperfeiçoados. Também designada de *hibridação molecular*, este conceito assenta basicamente no *design* de novos compostos híbridos a partir da modulação de entidades/fragmentos chave de outros compostos de interesse. Pretende-se, com esta metodologia, aumentar e possivelmente expandir a sua bioatividade, melhorando o seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico quando se utiliza, por exemplo, um fármaco já existente para lhe dar origem [23,24]. A vantagem manifesta-se no desenvolvimento de moléculas mais eficientes e com um potencial tóxico mais reduzido. Existem muitos exemplos de fármacos sintetizados pela combinação de estruturas chave (ou farmacóforos) de dois fármacos pré-existentes. A azatoxina, um potencial agente antineoplásico com atividade inibitória contra a enzima topoisomerase II e a

Figura 2 - Reatividade da isatina e alguns exemplos de derivados com importância biológica.



polimerização da tubulina, encontrando-se na fase de testes pré-clínicos, é um composto híbrido sintetizado a partir de dois fármacos já existentes, a etoposida (inibidor da enzima topoisomerase II, utilizada em quimioterapia) [25] e a elipticina (classe de compostos com atividade tumoral) [26] (Esquema 1) [27-29].



Esquema 1 - Esquema descritivo do design da azatoxina, um composto híbrido.

Na última década, o nosso grupo tem trabalhado ativamente no *design* e síntese de novas famílias de pequenas moléculas heterocíclicas com potencial atividade biológica, em particular, mas não exclusivamente, para o combate às doenças neurodegenerativas. A pequena revisão que se segue foca-se na investigação realizada usando derivados da isatina.

## 2. Doença de Alzheimer: o primeiro desafio

### 2.1. Síntese de novas famílias de compostos derivados da isatina

A história desta investigação teve início no ano de 2013 com o projeto *INMOLFARM: Inovação Molecular e Descoberta de Fármacos - Novas estratégias para a descoberta de novos fármacos*, que tinha como objetivo o *design*, a síntese e o estudo do perfil biológico de novas moléculas com potencial interesse para o combate a doenças do foro neurodegenerativo. Contando com uma equipa multidisciplinar (químicos orgânicos, bioquímicos, químicos teóricos, alunos de doutoramento em química e bioquímica, etc.) decidiu-se iniciar o projeto pela análise dos fármacos existentes para mitigar ou protelar as condições dolorosas provocadas pela doença de Alzheimer (DA) nos pacientes.

A DA é uma doença complexa e progressiva do foro neurodegenerativo (agravando-se ao longo do tempo), multifatorial, irreversível, incurável e, em último caso, fatal. É caracterizada pela destruição da memória e pela interrupção das funções mentais normais (como o

esquecimento do nome de um familiar próximo, saber onde o carro está estacionado e, em casos mais graves, perder a capacidade de ingerir uma simples refeição). É motivo de grande preocupação em todo o mundo (a Organização Mundial de Saúde considera-a uma preocupação alarmante ao nível da saúde pública global), considerando os custos de tratamento, o impacto social e o inevitável envelhecimento da população. Não existe cura e os números são inquietantes: estima-se que em 2030 sejam diagnosticados 82 milhões de casos no mundo inteiro e que 152 milhões de casos sejam diagnosticados em 2050 [30-32].

Atualmente, apesar de extensa investigação e estudo na área, ainda não é claro o mecanismo que despoleta a DA, mas sabe-se que disfunções ao nível do neurotransmissor acetilcolina (ACh), amiloidoses do péptido amiloide  $\beta$  (péptido A $\beta$ ), hiperfosforilação da proteína Tau e o *stress* oxidativo estão envolvidas na sua origem [33]. Contudo, parece existir um consenso entre a comunidade científica de que duas destas hipóteses poderão estar envolvidas na causa desta doença: a hipótese colinérgica e a alteração do péptido A $\beta$ . A hipótese colinérgica foi talvez a primeira teoria proposta para explicar a DA e, até agora, tem contribuído para o desenvolvimento dos únicos fármacos existentes no mercado para tratar sintomas moderados da DA. Esta teoria baseia-se no decréscimo dos níveis de ACh no córtex cerebral, evidente no cérebro dos pacientes com DA, e que resulta numa severa e progressiva perda de memória [34]. A ACh é hidrolisada a colina e ácido acético num processo catalisado pelas enzimas colinesterases (ChE: acetil e butirilcolinesterases, AChE e BuChE, respetivamente). A inibição destas enzimas levará a um aumento dos níveis de ACh e, conseqüentemente, ao restauro de défices cognitivos. A ACh é hidrolisada preferencialmente pela AChE, mas parece que a função da BuChE está diretamente associada a este mecanismo. Por exemplo, num paciente num estado avançado de DA, o nível de AChE no cérebro decresce para cerca de 55 a 67%, comparativamente a um cérebro "normal", enquanto o nível de BuChE aumenta para cerca de 120%, indicando que a BuChE tem um papel significativo na hidrólise da ACh em doentes diagnosticados com DA. Existem ainda evidências que a formação de amiloidoses do péptido A $\beta$ , com a respetiva formação de placas proteicas, pode ser causada por ambas as ChE (AChE e BuChE) [35].

Os fármacos existentes no mercado para o tratamento de doentes com DA (Figura 3) pertencem à classe de inibidores de ChE, e têm o intuito de aumentar a concentração de ACh no cérebro e, eventualmente, reduzir a formação de amiloidoses do péptido A $\beta$ . Contudo, estes fármacos apresentam efeitos secundários severos e não atrasam a neurodegeneração [36].

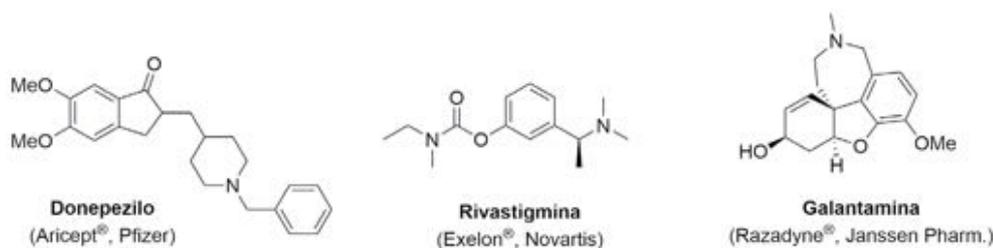
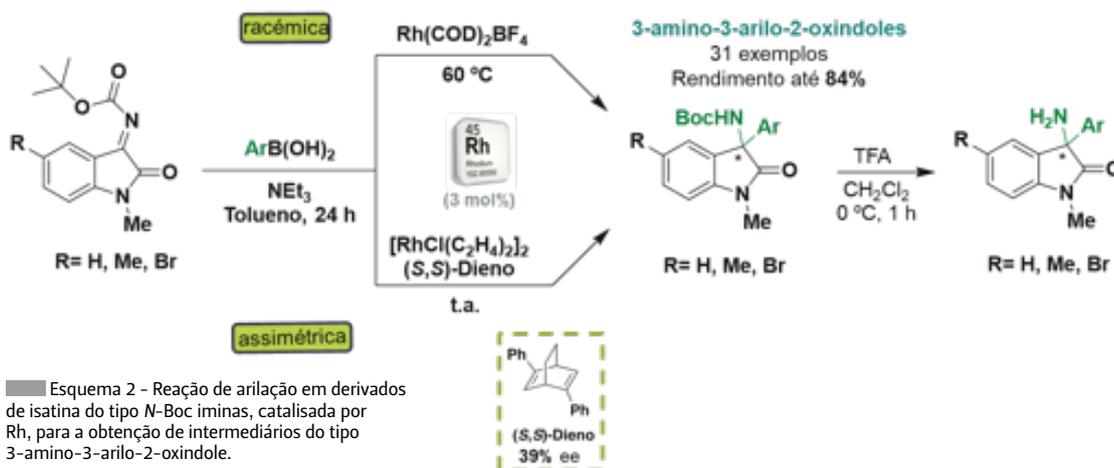


Figura 3 - Fármacos existentes no mercado para a DA.



Esquema 2 - Reação de arilação em derivados de isatina do tipo N-Boc iminas, catalisada por Rh, para a obtenção de intermediários do tipo 3-amino-3-arilo-2-oxindole.

Pelo número diminuto de fármacos existentes no mercado e pela gravidade da doença, o nosso grupo decidiu contribuir para este desafio na procura de novos fármacos que pudessem, se não curar, pelo menos tornar a vida de um paciente com DA menos dolorosa e com mais qualidade. Explorando o potencial supracitado da isatina e derivados, foi desenvolvida a síntese de algumas famílias de compostos com o objetivo de testar o seu potencial inibitório nas ChE. A abordagem inicial, com o objetivo de encontrar o *composto líder* (*hit*), consistiu em realizar diversas modificações nas posições N1, C3, C5 e C6 da isatina, adicionando diversidade estrutural.

Devido ao conhecimento anteriormente adquirido no que diz respeito a reações catalíticas de arilação [37], desenvolveu-se um método eficiente e pioneiro para a obtenção de derivados de 3-amino-3-aryl-oxindoles utilizando ródio como catalisador e ácidos borônicos comercialmente disponíveis como fonte de arilo [38]. Pela importância do farmacóforo possuir grupos do tipo amina, decidiu-se introduzir esta unidade na posição C3 da estrutura central da isatina. Foram sintetizadas as respectivas iminas possuindo um grupo protetor do tipo Boc (*tert*-butiloxicarbonilo), facilmente removível em meio ácido, como substrato para esta transformação química. Depois de otimizadas as condições reacionais,

o uso de  $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$  (3 mol%), trietilamina como base (2 equivalentes) e tolueno como solvente, a 60 °C durante 24 h, permitiu obter uma família diversificada de derivados do tipo 3-amino-3-arilo-2-oxindole com rendimentos satisfatórios e em condições reacionais suaves (Esquema 2). Foi também conseguida uma versão assimétrica desta reação usando o pré-catalisador  $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$  e ligando quiral do tipo dieno (S,S-Dieno) (ambos comercialmente disponíveis), em condições reacionais suaves (temperatura ambiente). A utilização de ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano permitiu a rápida desproteção do grupo protetor Boc e a consequente formação da amina primária substituída na posição C3 (Esquema 2).

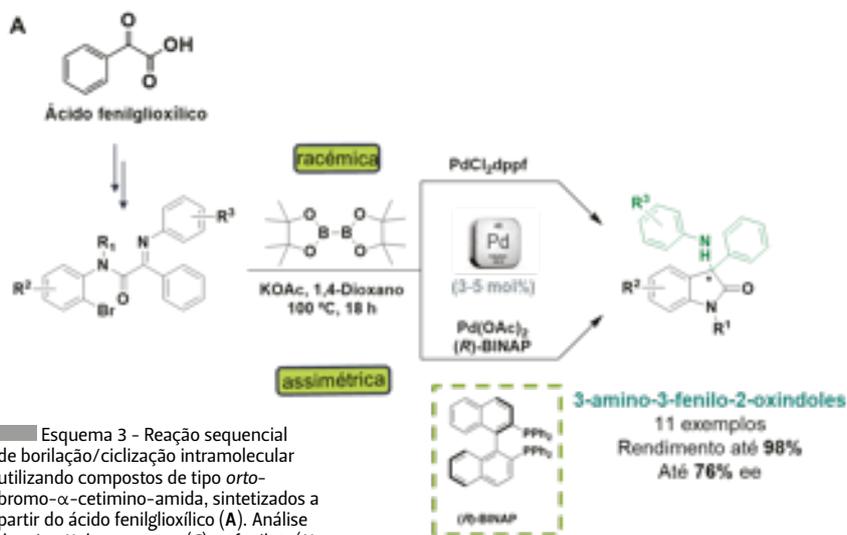
No mesmo âmbito, e enfatizando a importância deste tipo de moléculas, foi ainda desenvolvida e estudada uma outra abordagem sintética para a obtenção deste tipo de intermediários 3-amino-2-oxindole utilizando compostos do tipo *orto*-bromo- $\alpha$ -cetiminó-amida, sintetizados a partir do ácido fenilgloxílico, comercialmente disponível [39]. Utilizando paládio como catalisador, foi possível adicionar um grupo contendo boro a este tipo de intermediário e formar, em dois passos subsequentes e no mesmo balão reacional, derivados de 3-amino-3-fenilo-oxindole numa abordagem sintética do tipo intramolecular

(Esquema 3A). Aparentemente, o catalisador de Pd utilizado consegue promover a introdução de um grupo contendo boro na posição ocupada pelo haleto (bromo, neste caso) de arilo no substrato (reação conhecida por borilação de Miyaura [40]) e promover a consequente reação de ciclização na unidade imina da molécula. A reação funciona muito bem utilizando o catalisador comercial Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3 mol%), acetato de potássio como base (3 equivalentes) e 1,4-dioxano como solvente, a 100 °C.

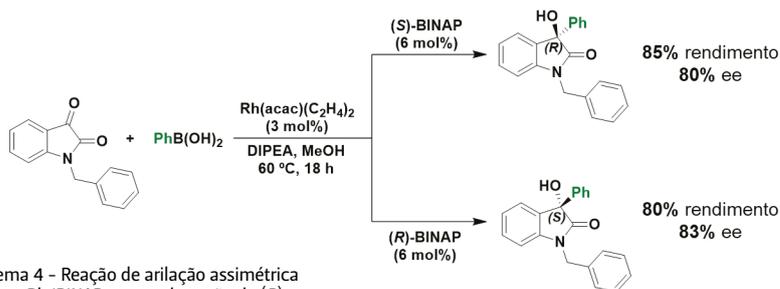
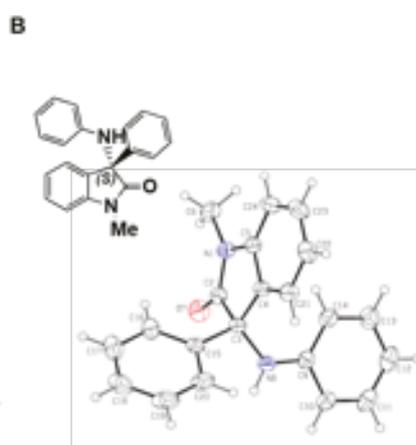
A maioria dos fármacos comercializados atualmente são estereoisômeros (enantiômeros ou diastereoisômeros), pois desde que ocorreu o desastre da talidomida nos anos 60 [41] foi priorizada a importância da quiralidade dos fármacos e das suas propriedades estereoquímicas. Por esta razão, desenvolveu-se uma versão assimétrica desta reação intramolecular. Após otimização, testando vários pré-catalisadores de paládio, vários ligandos quirais, bases e condições reacionais, concluiu-se que a reação funciona bastante bem, com grande tolerância a grupos funcionais eletrodoadores e eletroaceitadores, utilizando o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub> e o ligando quiral (*R*)-BINAP ((*R*)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno), nas mesmas condições reacionais que as utilizadas para a

reação racêmica (Esquema 3A). Foi obtida uma nova família de compostos do tipo 3-amino-3-fenil-oxindole (no total de 11 novos compostos) com rendimentos excelentes e bons valores de enantiosseletividade (até 76% ee). Foi realizada uma análise por raio-X de um destes derivados mostrando a configuração absoluta do mesmo como sendo (*S*) (Esquema 3B).

O interesse em colocar variedade estrutural na posição C3 e N1 da isatina levou a considerar-se a introdução de grupos hidroxilo (-OH), éteres (-OR) ou do tipo acetal no carbonilo da posição C3 e também mostrar a versatilidade do nitrogênio da amida na posição N1. Começou por usar-se a 1-benzilindolina-2,3-diona (sintetizada facilmente a partir da isatina por meio de uma reação de alquilação com brometo de benzilo e uma base) numa reação de arilação assimétrica utilizando Rh como catalisador e *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) como base em condições reacionais suaves (Esquema 4). Utilizando o ligando BINAP (aplicado com sucesso em reações semelhantes - ver Esquema 3) foi possível obter o respetivo produto, 1-benzil-3-fenil-3-hidroxi-indolin-2-ona, com muito bom rendimento e enantiosseletividade [42]. Como este composto mostrou potencial atividade em enzimas do tipo ChE (os pormenores serão discutidos *a posteriori*),



Esquema 3 - Reação sequencial de borilação/ciclização intramolecular utilizando compostos de tipo orto-bromo- $\alpha$ -cetimino-amida, sintetizados a partir do ácido fenilgloxílico (A). Análise de raios-X do composto (*S*)-3-fenil-3-(*N*-fenilamino)-1-metilindolin-2-ona (B).



Esquema 4 - Reação de arilação assimétrica catalisada por Rh/BINAP para a obtenção de (*R*)- e (*S*)-1-benzil-3-fenil-3-hidroxi-indolin-2-ona.

1-benzil-3-fenil-3-hidroxi-indolin-2-ona

decidiu-se fazer várias modificações nas posições N1, C3, C4 e C5 da unidade estrutural. A partir de reações químicas simples obteve-se uma biblioteca de derivados de 3-OR-oxindole com diferentes unidades chave ligadas à estrutura central (Figura 4).

Pensando em unidades estruturais que podem

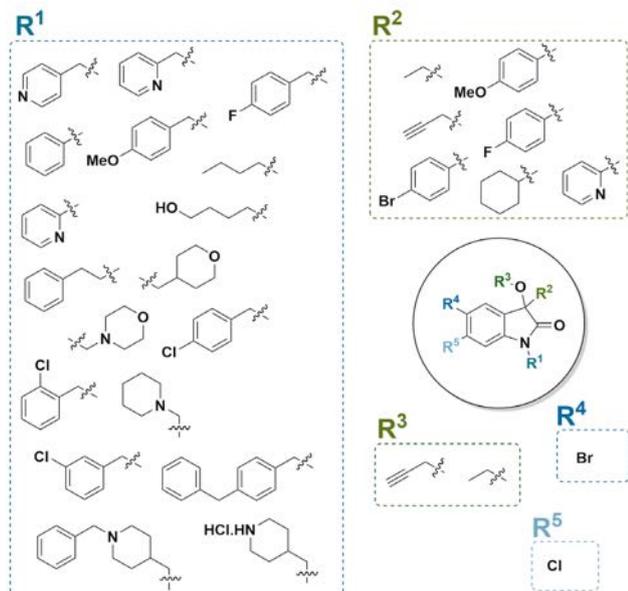


Figura 4 - Família de derivados 3-OR-oxindole, sintetizados a partir da isatina.

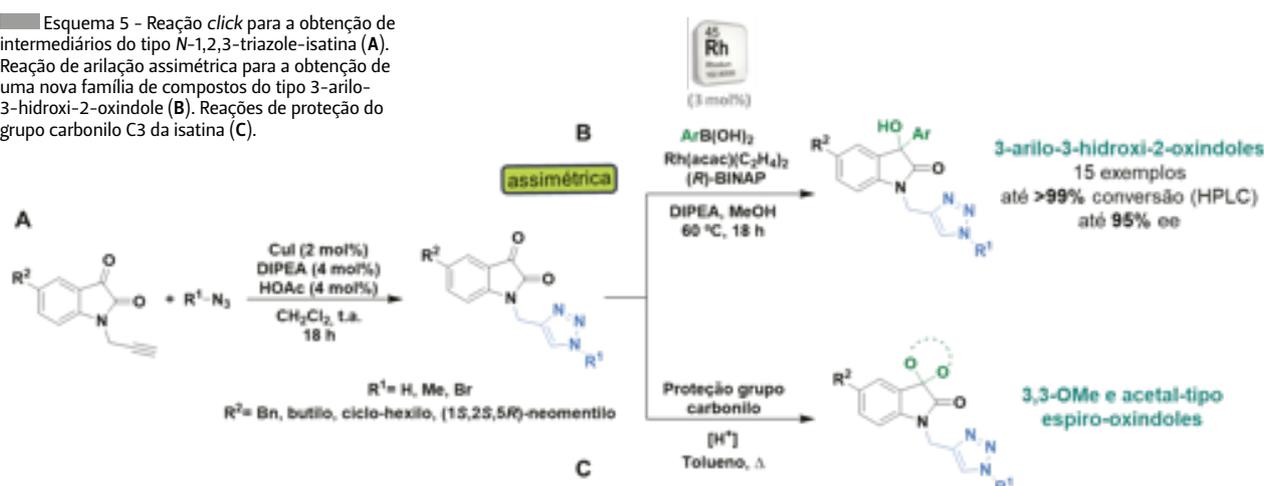
ser do interesse da química medicinal, os compostos do tipo 1,2,3-triazole possuem bastante potencial do ponto de vista biológico e a sua síntese abrange uma reação bastante explorada na literatura e fácil de executar, em condições reacionais suaves: a chamada “reação *click*” ou “química *click*” (do inglês *click chemistry*) de Sharpless e Meldal [43-45]. Esta transformação química interessante, normalmente catalisada por cobre, pode ser também chamada de reação de cicloadição [3+2] (ou reação de Huisgen) e ocorre diretamente entre um intermediário azida e um alcino. Decidiu-se introduzir esta unidade na posição N1 da isatina e realizar reações de arilação catalisadas por Rh na sua forma racêmica e assimétrica (Esquema 5) [46]. A reação *click* foi facilmente realizada utilizando *N*-propargil-isatina e vários intermediários do tipo azida, CuI (2 mol%), DIPEA (4 mol%) e ácido acético (4 mol%), em diclorometano, à temperatura ambiente (Esquema 5A). Os respectivos intermediários do tipo *N*-1,2,3-triazole-isatina foram obtidos com rendimentos moderados. Provando mais uma vez a versatilidade e utilidade do ligando quiral BINAP, este foi utilizado, juntamente com pré-catalisadores de Rh, com sucesso, na reação de arilação assimétrica

utilizando como substrato os intermediários do tipo *N*-1,2,3-triazole-isatina e ácidos borônicos comercialmente disponíveis (Esquema 5B). Depois de otimizadas as condições reacionais, a utilização das mesmas anteriormente testadas para a obtenção de (*R*)- e (*S*)-1-benzil-3-fenil-3-hidroxi-indolin-2-ona (ver Esquema 4) provaram ser as mais eficazes para intermediários do tipo *N*-1,2,3-triazole-isatina. Foi assim obtida uma nova família de compostos do tipo 3-arilo-3-hidroxi-2-oxindole, com unidades 1,2,3-triazole substituídas na posição N1 do esqueleto central, com excelentes conversões e muito boas enantiosseletividades.

Os compostos do tipo espiro-oxindole já provaram, na vasta lista de publicações encontrada na literatura [47-49], que possuem bastante potencial biológico, principalmente para o desenvolvimento de fármacos para tratamento de vários tipos de cancro [50]. Por essa razão, foram sintetizados também derivados do tipo espiro-acetal-oxindole através de reações simples de proteção do grupo carbonilo na posição C3 da isatina, utilizando etilenoglicol ou metanol, em meio ácido, em refluxo de tolueno (Esquema 5C) [51]. Recentemente, constatou-se que a proteção do grupo C3 da isatina mostrou ser fundamental para a manipulação das outras posições estruturalmente acessíveis [52,53]. Apesar de quer o etilenoglicol quer o metanol poderem ser usados como agentes de proteção, optou-se essencialmente pelo último pois pode ser facilmente reconvertido no grupo carbonilo utilizando meio ácido, em condições reacionais suaves.

Com o intuito de modificar estruturalmente o anel aromático da isatina, nomeadamente na posição C5, decidiu-se utilizar ferramentas mais sustentáveis e testar a versatilidade do método. As chamadas reações multicomponente (RMC) devem o seu nome ao facto de serem definidas como um processo realizado num só passo (*one-pot*) usando, pelo menos, três reagentes para a obtenção de um produto final contendo essencialmente todos os átomos existentes nos reagentes de partida. Esta metodologia, que permite a economia molecular e o decréscimo significativo de desperdício reacional, tem sido uma das ferramentas mais utilizadas para aceder rapidamente a estruturas moleculares complexas e com elevado potencial biológico [54-56]. De entre as muitas RMC existentes na literatura, decidiu-se escolher a reação de Petasis (RP), uma reação tricomponente (R3C), para testar em intermediários originários da isatina. A RP deve o seu nome aos seus inventores, Petasis e Akritopoulou, que em 1993 desenvolveram a síntese de alilamimas utilizando uma amina secundária, *p*-formaldeído e ácido (*E*)-vinilborónico [57]. Esta reação também pode ser

Esquema 5 - Reação click para a obtenção de intermediários do tipo *N*-1,2,3-triazole-isatina (A). Reação de arilação assimétrica para a obtenção de uma nova família de compostos do tipo 3-arilo-3-hidroxi-2-oxindole (B). Reações de proteção do grupo carbonilo C3 da isatina (C).



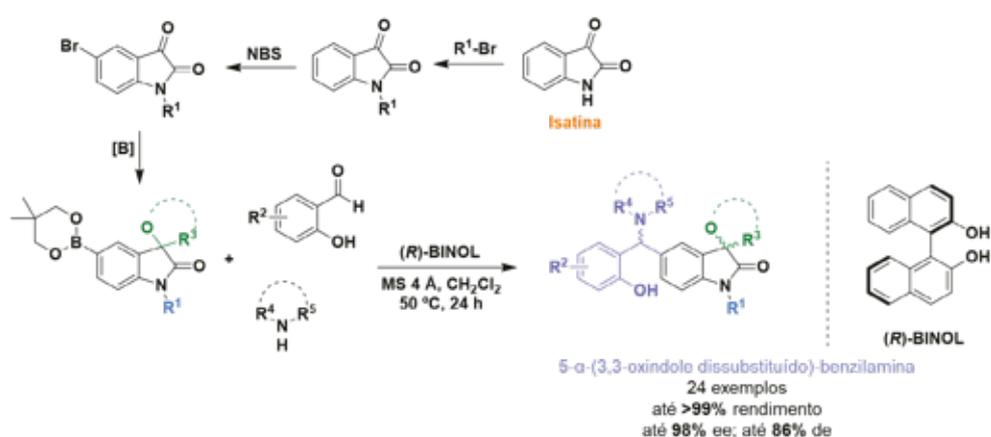
denominada por reação de Petasis borono-Mannich e tem sido vastamente modificada e explorada nos últimos 30 anos, dando acesso a uma diversidade de moléculas com as mais variadas potenciais aplicações [58,59]. Procedeu-se à borilação da isatina a partir do derivado bromado na posição C5 para ter acesso a intermediários do tipo 5-arilboronato-3-oxindole com o grupo carbonilo na posição C3 protegido (Esquema 6) [52]. Após otimização das condições reacionais, foi possível obter uma nova família de compostos do tipo 5- $\alpha$ -(3,3-oxindole dissustituído)-benzilamina a partir dos intermediários do tipo boronato, derivados de *o*-hidroxi-benzaldeído (ou salicilaldeído) e aminas secundárias, com excelentes rendimentos, apenas utilizando tolueno como solvente, a 90 °C. Uma versão assimétrica desta RP foi também realizada com sucesso utilizando o organocatalisador (*R*)-BINOL (bifenilnaftol ou 1,1'-bi-2-naftol), diclorometano como solvente, em condições reacionais mais suaves (50 °C) (Esquema 6). Este processo permitiu o acesso a uma variedade estrutural na posição C5 do anel aromático da isatina e à criação de uma nova família de compos-

tos, com elevada enantio- ou diastereosseletividade. Esta RMC de Petasis foi também aplicada com sucesso a compostos da família da triptantina (obtida através da isatina), outro alvo molecular muito interessante do ponto de vista biológico [60].

## 2.2. Ensaio biológicos: colinesterases (ChE), monoamina oxidases (MAO) e péptido amiloide $\beta$ (péptido A $\beta$ )

Após a síntese de novas famílias de derivados do tipo oxindole, alguns destes compostos (Figura 5) foram testados quando à sua capacidade inibitória em algumas enzimas chave envolvidas na DA, nomeadamente as colinesterases (AChE e BuChE), as monoaminas oxidases (MAO A e B) e o péptido amiloide  $\beta$  (péptido A $\beta$ ). Os compostos selecionados foram testados nas enzimas AChE de enguia (*electrophorus electricus*, eeAChE) e BuChE de sêrum equino e humana (eqBuChE e hBuChE), tendo sido utilizada a galantamina (um dos poucos fármacos aprovados para a DA) como controle positivo. Os resultados obtidos relativamente à atividade nas ChE encontram-se reportados na Tabela 1.

Esquema 6 - RP enantiosseletiva e estereosseletiva entre compostos do tipo 5-arilboronato-3-oxindole, derivados de *o*-hidroxi-benzaldeído e aminas secundárias. NBS: *N*-bromosuccinimida. [B]: reação de borilação.



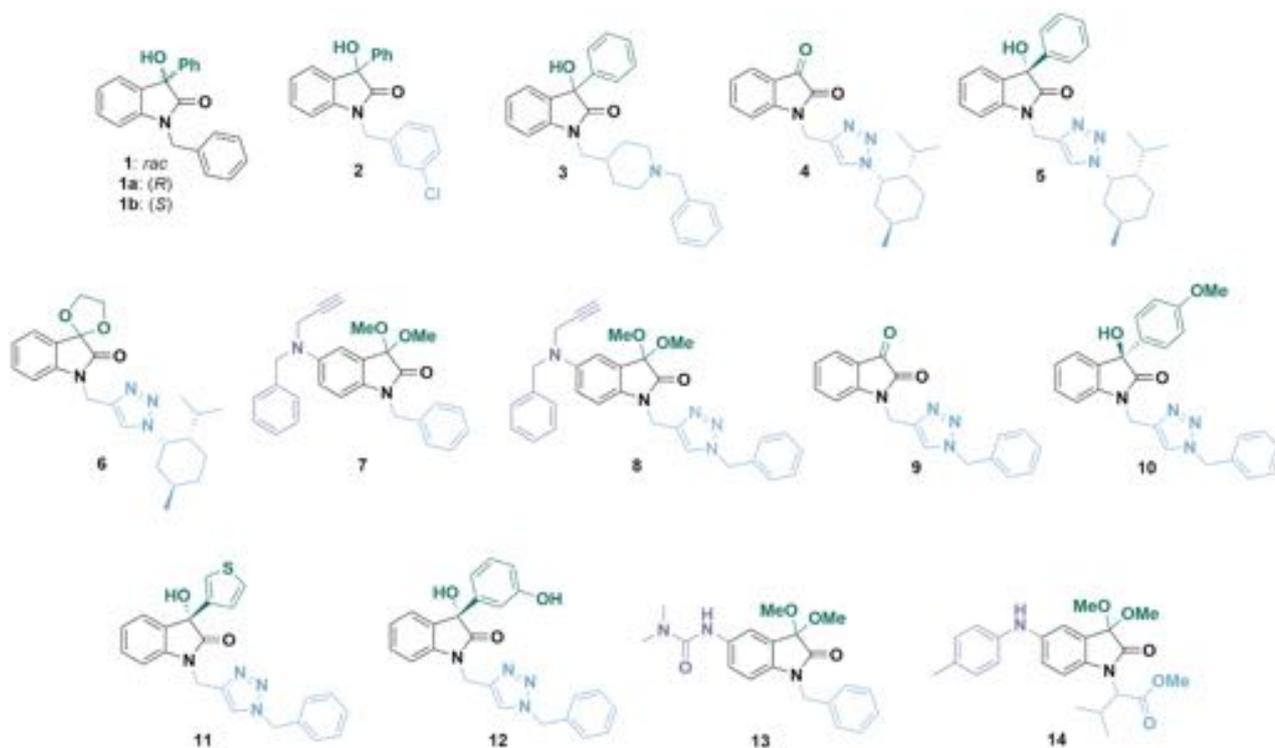


Figura 5 – Derivados do tipo oxindole selecionados para ensaios *in vitro*.

Tabela 1 – Resultados *in vitro* de  $IC_{50}$  relativos à inibição de *eeAChE*, *eqBuChE* e *hBuChE*, determinados para compostos do tipo oxindole-3-substituídos [42,51,53].

Composto	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )		
	<i>eeAChE</i>	<i>eqBuChE</i>	<i>hBuChE</i>
<b>1</b>	237,18 $\pm$ 6,97	7,41 $\pm$ 0,001	-
<b>1a</b>	160 <sup>a</sup>	54 <sup>a</sup>	-
<b>1b</b>	143,13 <sup>a</sup>	6,19 <sup>a</sup>	-
<b>2</b>	128,62 $\pm$ 18,48	1,02 $\pm$ 0,001	-
<b>3</b>	193,09 $\pm$ 10,12	6,61 $\pm$ 0,26	-
<b>4</b>	> 100 <sup>a</sup>	0,46 <sup>a</sup>	0,51 <sup>a</sup>
<b>5</b>	> 100 <sup>a</sup>	2,2 <sup>a</sup>	4,2 <sup>a</sup>
<b>6</b>	90,0 <sup>a</sup>	3,6 <sup>a</sup>	25,2 <sup>a</sup>
<b>7</b>	> 50 <sup>b</sup>	1,6 $\pm$ 0,2 <sup>b</sup>	-
<b>8</b>	> 50 <sup>b</sup>	2,6 $\pm$ 0,0 <sup>b</sup>	-
<b>Galantamina</b>	2,7 $\pm$ 0,2 <sup>a</sup>	10,0 <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>[S] = 0,452  $\mu M$ . <sup>b</sup>[S] = 121  $\mu M$  para AChE e 112  $\mu M$  para BuChE.

De uma forma geral, todos os compostos testados não mostraram atividade relevante na inibição da enzima AChE. Foram obtidos resultados bastante promissores relativamente à inibição da enzima BuChE em compostos do tipo 3-hidroxi-oxindoles (compostos **1**, **2**, **3** e **5**) [42]. O enantiômero (*S*) da 1-benzil-3-fenil-3-hidroxi-indolin-2-ona (**1b**) mostrou ser mais ativo que o enantiômero (*R*), **1a**. O melhor resultado obtido até ao momento foi usando o derivado *N*-1,2,3-triazole-mentol isatina (composto **4**) que

mostrou valores de  $IC_{50}$  de 0,46  $\mu M$  para a *eqBuChE* e 0,51  $\mu M$  para a *hBuChE* [51]. Isto mostra a importância do grupo carbonilo livre na posição C3. Quanto à sua proteção, e ainda sublinhando a atividade nas enzimas ChE, não existem diferenças significativas no que respeita à presença de um grupo hidroxilo e arilo (**5**), espiro-acetal (**6**) ou dois grupos metoxilo (**8**). Recentemente, foram reportadas novas famílias de moléculas derivadas da isatina com diferentes unidades estruturais na posição C5 do anel aromático [53], que mostraram também bons valores de atividade na BuChE (ver Tabela 1, compostos **7** e **8**). A maioria dos compostos selecionados mostrou maior atividade que o controlo positivo, galantamina, para a enzima BuChE.

Alguns compostos foram também analisados quanto à sua atividade relativamente às enzimas monoamina oxidases (MAO A e B), cujos resultados alusivos à percentagem de inibição encontram-se reportados na Figura 6 [53]. De um modo geral, os compostos obtidos até ao momento não mostraram potencial ativo para as enzimas MAO. Salientam-se apenas os compostos **13** e **14** (ver Figura 5) com 17,3 e 14,1% de inibição para a MAO-A, respetivamente. O composto **14** revelou também ser o mais ativo na inibição da MAO-B (com 22,7% de inibição). Estes ensaios foram realizados com a utilização da clorgilina (MAO-A) e da safinamida (MAO-B) como controlo positivo em cada enzima.

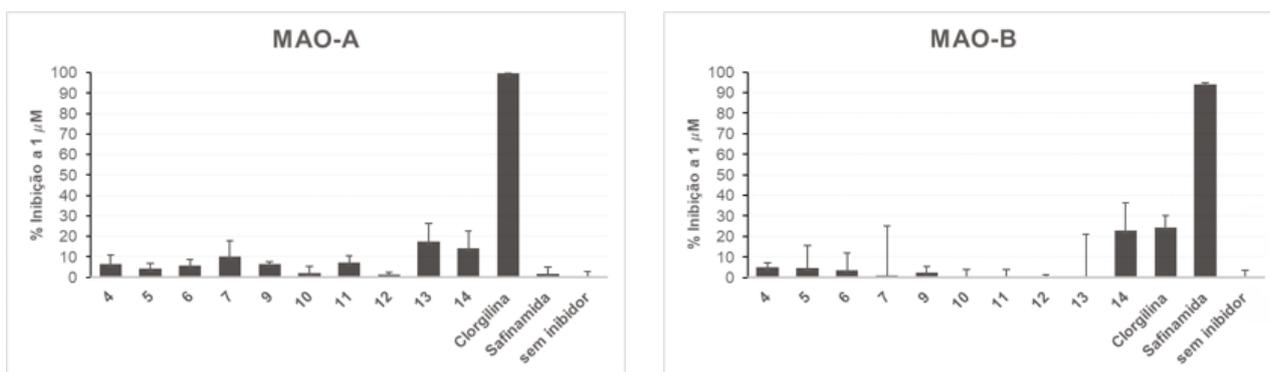


Figura 6 - Resultados da inibição das enzimas MAO para alguns compostos previamente selecionados (ver Figura 5). Clorgilina e safinamida foram utilizadas como controle positivo. Adaptada da referência [53].

Foram ainda realizados ensaios preliminares para testar alguns compostos previamente selecionados quanto à sua capacidade de inibição da agregação do péptido amiloide  $\beta$  (péptido A $\beta$ ) [51]. Uma das consequências notórias associada à DA é a formação de placas do péptido A $\beta$  no cérebro, placas estas que se acumulam fora dos neurónios levando à sua morte e a uma falha grave no processo de comunicação celular. Uma das formas de conseguir reverter este mecanismo pode estar na criação de moléculas que inibam este processo. Os compostos **4**, **5**, **6** e **9** (ver Figura 5) foram testados no ensaio *in vitro* e a percentagem de inibição determinada foi bastante limitada (< 20% em todos os compostos testados, Tabela 2). A curcumina foi utilizada como controlo positivo.

Tabela 2 - Resultados *in vitro* referentes aos valores de % de inibição da agregação do péptido A $\beta_{42}$  [51].

Composto	% Inibição da agregação do péptido A $\beta_{42}$ <sup>a</sup>
<b>4</b>	11,5 ± 4,2
<b>5</b>	13,3 ± 5,0
<b>6</b>	8,3 ± 2,8
<b>9</b>	16,8 ± 2,5
Curcumina	80,4 ± 5,3

<sup>a</sup>Ensaio feito com 50  $\mu$ M de inibidor e 50  $\mu$ M de A $\beta_{42}$ .

### 3. Cancro: o desafio futuro

O cancro é outra doença assustadora em termos dos números de mortalidade e com elevado impacto social e económico. Estima-se que em 2020 tenham sido diagnosticados no mundo 19,3 milhões de novos casos e reportadas cerca de 10 milhões de mortes devido à doença. De entre os cancros diagnosticados, estima-se que os mais comuns sejam o cancro da mama (cerca de 2,26 milhões de casos), o cancro do pulmão (cerca de 2,21 milhões de casos) e o cancro da próstata (cerca de 1,41 milhões de casos). O cancro do pulmão foi o mais mortífero no ano de 2020 (cerca de 1,79 milhões de morte associadas) [61].

O cancro é uma doença caracterizada pela rápida e descontrolada proliferação celular. A maioria dos fármacos existentes para o tratamento dos vários tipos de cancro apresenta baixos níveis de seletividade a nível celular e provocam graves efeitos secundários nos pacientes. Na maior parte dos casos, verifica-se também o desenvolvimento de resistência ao fármaco. Apesar de existir uma massiva investigação sobre a doença e os seus modos de ação, o desenvolvimento de novos fármacos continua a ser prioritário e um grande desafio para uma quimioterapia mais eficaz e segura para o paciente, sendo uma área de investigação muito ativa e dinâmica na área da química medicinal.

De entre os compostos com potencial para cumprir este objetivo, os compostos do tipo isatina-oxindole ocupam um lugar privilegiado [62-64]. Existem atualmente dois fármacos aprovados que são derivados do tipo oxindole, o nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática, e o sunitinib (Sutent<sup>®</sup>) para o tratamento do tumor maligno do estroma gastrointestinal, carcinoma de células renais metastático e tumores neuroendócrinos pancreáticos (Figura 7) [65,66].

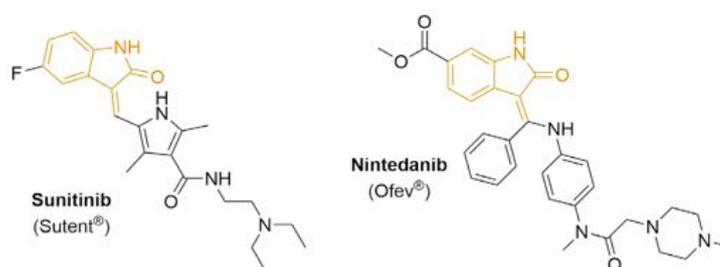


Figura 7 - Exemplos de fármacos do tipo oxindole existentes no mercado, utilizados em quimioterapia.

Os compostos isatina-oxindole sintetizados foram testados relativamente à atividade antiproliferativa em várias linhas celulares tumorais e também em linfomas. O facto de algumas famílias possuírem grupos 1,2,3-triazole ligados na posição N1 da estrutura central levou a pensar que os mesmos poderiam ter

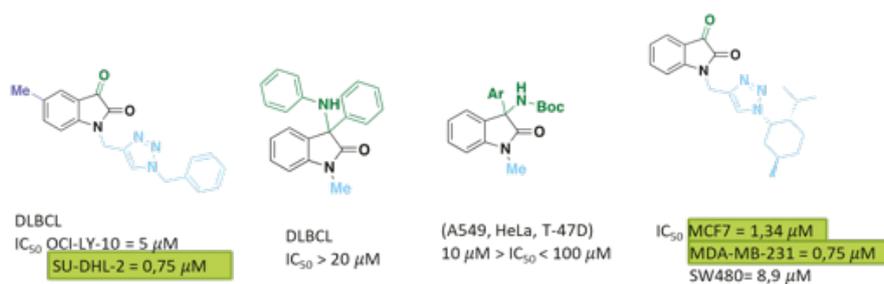


Figura 8 - Ensaios preliminares antiproliferativos em tumores líquidos (DLBCL) e sólidos (HeLa, A549, T-47D, MCF7, MDA-MB-231, SW480). DLBCL: *diffuse large B-cell lymphoma*. A549, HeLa, T-47D, MCF7, MDA-MB-231, SW480: linhas celulares.

atividade em ensaios antiproliferativos, visto que esta unidade estrutural foi já reconhecida como privilegiada na descoberta de novos fármacos anticancerígenos, muitos deles já nas últimas fases de ensaios clínicos [62,67,68]. Na Figura 8 encontram-se os resultados preliminares realizados com alguns dos compostos mais promissores, protegidos por uma patente europeia [69]. Foram realizados ensaios em algumas linhas celulares de linfoma difuso de grandes células B (DLBCL: *diffuse large B-cell lymphoma*) e os resultados foram bastante promissores com uma molécula derivada de isatina-oxindole com uma unidade 1,2,3-triazole substituída na posição N1 (ver Figura 8). O linfoma difuso de grandes células B é o tipo de linfoma (câncer que se desenvolve no sistema linfático) não Hodgkin (câncer hematológico), bastante agressivo, mais comum. Por sua vez, um derivado com estrutura semelhante mostrou boa atividade antiproliferativa em linhas celulares do câncer da mama (MCF7, MDA-MB-231) e do cólon retal (SW480). Compostos do tipo 3-amino-isatina-oxindole mostraram alguma atividade em células DLBCL e também em linhas celulares de câncer de pulmão (A549) e em linhas celulares HeLa. Face a estes resultados promissores, este tipo de compostos isatina-oxindole poderá ter potencial para ser explorado quanto à sua atividade antiproliferativa. Este é um estudo que está ainda no início e a que se pretende dar continuidade.

#### 4. Conclusão

Pelo que foi descrito, a investigação que tem vindo a ser realizada nos compostos descritos nos últimos anos e

que terá continuação, parece ser bastante promissora. Mostrou-se a versatilidade e potencial aplicação dos compostos derivados da isatina, um material de partida comercialmente disponível e economicamente viável, como potencial inibidor da enzima butirilcolinesterase (BuChE), uma enzima crucial no desenvolvimento de novos fármacos para tratar doenças do foro neurodegenerativo, como a doença de Alzheimer. Por outro lado, estes compostos mostraram também atividade antiproliferativa em algumas linhas celulares de cancro. Estes resultados parecem demonstrar a importância do desenvolvimento de fármacos baseados na unidade oxindole para o tratamento de diferentes patologias.

#### Agradecimentos

Este trabalho foi suportado pelo projeto INMOL-FARM: *Molecular Innovation and Drug Discovery* (ALENT-57-2011-20) do programa FEDER-INALENTEJO ALENT-07-0224-FEDER-001743 e pelo fundo estratégico da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) do Pest-OE/QUI/UI0619/2019 e do LAQV-REQUIMTE (UIDB/50006/2020 e UIDP/50006/2020). CSM agradece à FCT pela sua bolsa de pós-doutoramento (SFRH/BPD/92394/2013) e ao LAQV-REQUIMTE pelo contrato DL 57/2016 (UIDB/50006/2020 e UIDP/50006/2020). Os autores agradecem à ação COST 15135: *Multi-target paradigm for innovative ligand identification in the drug discovery process* (Mu-TaLig) pela fantástica colaboração entre Universidades e áreas. Agradecem ainda a todos os que estiveram envolvidos em todas as etapas deste extenso processo.

#### Referências

- [1] A. Laurent, *Ann. Chim. Phys.* **1840**, 3, 393-434.
- [2] O. L. Erdmann, *J. für Prakt. Chemie* **1840**, 19, 321-362.
- [3] J. Bergman, J.-O. Lindström, U. Tilstam, *Tetrahedron* **1985**, 41, 2879-2881. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)96609-8.
- [4] S. Kiho, T. Yoshida, I. Katsuragawa, M. Sakushima, M. Usui, S. Ukai, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 17, 1460-1462. DOI: 10.1248/bpb.17.1460.
- [5] J. F. M. da Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 273-324. DOI: 10.1590/S0103-50532001000300002.
- [6] F. A. Khan, A. Maalik, *Trop. J. Pharm. Res.* **2015**, 14, 1937-1942. DOI: 10.4314/tjpr.v14i10.28.
- [7] S. Varun, R. Kakkar, *Medchemcomm.* **2019**, 10, 351-368. DOI: 10.1039/c8md00585k.
- [8] A. S. Grewal, S. Redhu, *Int. J. Pharm. Res.* **2014**, 6, 2015-2021.
- [9] P. Pakravan, S. Kashanian, M. M. Khodaei, F. J. Harding, *Pharmacol. Reports* **2013**, 65, 313-335. DOI: 10.1016/s1734-1140(13)71007-7.
- [10] S. N. Pandeya, S. Smitha, M. Jyoti, S. K. Sridhar, *Acta Pharm.* **2005**, 55, 27-46. PMID: 15907222.
- [11] R. Nath, S. Pathania, G. Grover, M. J. Akhtar, *J. Mol. Struct.* **2020**, 1222, 128900. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.128900.
- [12] Z. Ding, M. Zhou, C. Zeng, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2020**, 353, 1-13. DOI: 10.1002/ardp.201900367.
- [13] H. Guo, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 164, 678-688. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.12.017.
- [14] O. A. Dar, S. A. Lone, M. A. Malik, F. M. Aqlan, M. Y. Wani, A. A. Hashmi, A. Ahmad, *Heliyon* **2019**, 5, e02055. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e02055.
- [15] A. Toumi, S. Boudriga, K. Hamden, M. Sobeh, M. Cheurfa, M. Askri, M. Knorr, C. Strohmann, L. Brieger, *Bioorg. Chem.* **2021**, 106, 104507. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104507.
- [16] K. Lahari, R. Sundararajan, *J. Chem. Sci.* **2020**, 132, 94. DOI: 10.1007/s12039-020-01795-0.

- [17] G. C. Montes, B. N. M. da Silva, B. Rezende, R. T. Sudo, V. F. Ferreira, F. C. da Silva, A. C. Pinto, B. V. da Silva, G. Zapata-Sudo, *Molecules* **2017**, *22*, 800. DOI: 10.3390/molecules22050800.
- [18] Z. Xu, S. Zhang, C. Gao, J. Fan, F. Zhao, Z. S. Lv, L. S. Feng, *Chinese Chem. Lett.* **2017**, *28*, 159–167. DOI: 10.1016/j.ccllet.2016.07.032.
- [19] R. K. Thakur, P. Joshi, K. Upadhyaya, K. Singh, G. Sharma, S. K. Shukla, R. Tripathi, R. P. Tripathi, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 448–454. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.11.008.
- [20] Y. Kharbach, F. Z. Qachchachi, A. Haoudi, M. Tourabi, A. Zarrouk, C. Jama, L. O. Olasunkanmi, E. E. Ebenso, F. Bentiss, *J. Mol. Liq.* **2017**, *246*, 302–316. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.09.057.
- [21] M. Shakir, A. Abbasi, *Inorg. Chim. Acta* **2017**, *465*, 14–25. DOI: 10.1016/j.ica.2017.04.057.
- [22] M. El-Sedik, S. A. Elmegied, T. Aysha, S. A. Mahmoud, *Egypt. J. Chem.* **2019**, *62*, 2253–2264. DOI: 10.21608/ejchem.2019.12976.1810.
- [23] C. Viegas-Junior, A. Danuello, V. da S. Bolzani, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga, *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829–1852. DOI: 10.2174/092986707781058805.
- [24] C. A. M. Fraga, *Expert Opin. Drug Discov.* **2009**, *4*, 605–609. DOI: 10.1517/17460440902956636.
- [25] M. B. Viana, K. C. C. M. S. Cunha, G. Ramos, M. Murao, *J. Pediatr. (Rio. J.)* **2003**, *79*, 489–496. DOI: 10.2223/JPED.1108.
- [26] J. J. V. Cirino, P. Belletato, S. de O. Dantas, *Quim. Nova* **2005**, *28*, 30–36. DOI: 10.1590/S0100-40422005000100006.
- [27] L. K. Gediya, V. C. Njar, *Expert Opin. Drug Discov.* **2009**, *4*, 1099–1111. DOI: 10.1517/17460440903341705.
- [28] S. D. Cline, T. L. Macdonald, N. Osheroff, *Biochemistry* **1997**, *36*, 13095–13101. DOI: 10.1021/bi971770z.
- [29] L. Gate, *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* **2007**, 1–2. DOI: 10.1016/B978-0-08055232-3.61272-3.
- [30] (a) WHO, *World Health Organization*, who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia (accedido em 09/10/2021); (b) *2020 Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimer's Association Report* **2020**, *16*, 391–460. DOI: 10.1002/alz.12068.
- [31] I. Santana, F. Farinha, S. Freitas, V. Rodrigues, Á. Carvalho, *Acta Med. Port.* **2015**, *28*, 182–188. DOI: 10.20344/amp.6025.
- [32] R. Fleming, J. Zeisel, K. Bennet, *World Alzheimer Report 2020: Design Dignity Dementia: dementia-related design and the built environment*, Volume 1, Londres, Inglaterra: Alzheimer's Association International, **2020**. alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2020Vol1.pdf.
- [33] Z. Breijeh, R. Karaman, *Molecules* **2020**, *25*, 5789. DOI: 10.3390/molecules25245789.
- [34] L. A. Craig, N. S. Hong, R. J. McDonald, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2011**, *35*, 1397–1409. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.03.001.
- [35] Q. Li, H. Yang, Y. Chen, H. Sun, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *132*, 294–309. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.03.062.
- [36] A. Martorana, Z. Esposito, G. Koch, *CNS Neurosci. Ther.* **2010**, *16*, 235–245. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00175.x.
- [37] A. J. Burke, C. S. Marques, "Catalytic Arylation Methods - From the Academic Lab to Industrial Processes", 1<sup>st</sup> Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, ISBN 978-3-527-67270-7.
- [38] C. S. Marques, A. J. Burke, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 806–812. DOI: 10.1002/ejoc.201501399.
- [39] C. S. Marques, S. E. Lawrence, A. J. Burke, *Synlett* **2018**, *29*, 497–502. DOI: 10.1055/s-0036-1590940.
- [40] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510. DOI: 10.1021/jo00128a024.
- [41] M. Melchert, A. List, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2007**, *39*, 1489–1499. DOI: 10.1016/j.biocel.2007.01.022.
- [42] J. Totobenazara, P. Bacalhau, A. A. S. Juan, C. S. Marques, L. Fernandes, A. Goth, A. T. Caldeira, R. Martins, A. J. Burke, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 3580–3588. DOI: 10.1002/slct.201600932.
- [43] S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. Pore, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696–2718. DOI: 10.1002/asia.201100432.
- [44] J. Totobenazara, A. J. Burke, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2853–2859. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.03.136.
- [45] J. Hou, X. Liu, J. Shen, G. Zhao, P. G. Wang, *Expert Opin. Drug Discov.* **2012**, *7*, 489–501. DOI: 10.1517/17460441.2012.682725.
- [46] C. S. Marques, A. J. Burke, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3518–3526. DOI: 10.1002/cctc.201600901.
- [47] T. L. Pavlovska, R. G. Redkin, V. V. Lipson, D. V. Atamanuk, *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 299–344. DOI: 10.1007/s11030-015-9629-8.
- [48] A. J. Boddy, J. A. Bull, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1026–1084. DOI: 10.1039/d0qo01085e.
- [49] P. Brandão, C. S. Marques, E. P. Carreiro, M. Pineiro, A. J. Burke, *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 924–1037. DOI: 10.1002/tcr.202000167.
- [50] B. Yu, D. Q. Yu, H. M. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 673–698. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.06.056.
- [51] C. S. Marques, Ó. López, D. Bagetta, E. P. Carreiro, S. Petralla, M. Bartolini, M. Hoffmann, S. Alcaro, B. Monti, M. L. Bolognesi, M. Decker, J. G. Fernández-Bolaños, A. J. Burke, *Bioorg. Chem.* **2020**, *98*, 103753. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103753.
- [52] C. S. Marques, P. McArdle, A. Erxleben, A. J. Burke, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 3622–3634. DOI: 10.1002/ejoc.202000334.
- [53] C. S. Marques, Ó. López, L. Leitzbach, J. G. Fernández-Bolaños, H. Stark, A. J. Burke, *Synthesis* **2022**, *54*, 4304–4319. DOI: 10.1055/s-0041-1737343.
- [54] S. Zhi, X. Ma, W. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7632–7650. DOI: 10.1039/C9OB00772E.
- [55] A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083–3135. DOI: 10.1021/cr100233r.
- [56] J. Zhu, Q. Wang, M. Wang (Editors), *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*, **2015**, Wiley-VCH. DOI: 10.1002/9783527678174.
- [57] N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *34*, 583–586. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)61625-8.
- [58] N. R. Candias, F. Montalbano, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169–6193. DOI: 10.1021/cr100108k.
- [59] P. Wu, M. Givskov, T. E. Nielsen, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11245–11290. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00214.
- [60] P. Brandão, C. Marques, E. Pinto, M. Pineiro, A. J. Burke, *New J. Chem.* **2021**, *45*, 14633–14649. DOI: 10.1039/D1NJ02079J.
- [61] (a) WHO, *World Health Organization*, who.int/health-topics/cancer#tab=tab\_1 (accedido em 15/11/2021). (b) J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, D. M. Parkin, M. Piñeros, A. Znaor, F. Bray, *Int. J. Cancer* **2021**, *149*, 778–789. DOI: 10.1002/ijc.33588.
- [62] Z. Xu, S. J. Zhao, Y. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *183*, 111700. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111700.
- [63] P. Dhokne, A. P. Sakla, N. Shankaraiah, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *216*, 113334. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113334.
- [64] R. E. Ferraz de Paiva, E. G. Vieira, D. Rodrigues da Silva, C. A. Wegermann, A. M. Costa Ferreira, *Front. Mol. Biosci.* **2021**, *7*, 1–24. DOI: 10.3389/fmolb.2020.627272.
- [65] G. J. Roth, R. Binder, F. Colbatzky, C. Dallinger, R. Schlenker-Herceg, F. Hilberg, S. L. Wollin, R. Kaiser, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1053–1063. DOI: 10.1021/jm501562a.
- [66] L. Q. M. Chow, S. G. Eckhardt, *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 884–896. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.3602.
- [67] M. R. Ouad, M. A. Almeahmadi, N. Rezk, F. F. Al-blewi, M. Messali, I. Ali, *J. Mol. Struct.* **2019**, *1188*, 153–164. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.04.005.
- [68] P. Singh, P. Sharma, A. Anand, P. M. S. Bedi, T. Kaur, A. K. Saxena, V. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 455–461. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.06.057.
- [69] C. S. Marques, N. Busto, E. Gaudio, F. Bertoni, A. J. Burke, "Novel N-(1,2,3-triazolmethyl)isatin and N-(1,2,3-triazolmethyl)-3-hydroxy-3-aryloxindoles with cytotoxic and anti-tumor activity", Patente Europeia EP3400938 (A1), **2018**.

&gt;

**Anthony J. Burke**

Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Centro de Química de Coimbra. LAQV-REQUIMTE - Universidade de Évora. Anthony J. Burke é Professor Associado com agregação na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Possui cerca de 150 publicações/comunicações/patentes. Coordenou vários projetos e supervisionou vários alunos. Possui uma lista considerável de publicações científicas na

área da descoberta de fármacos para a doença de Alzheimer e cancro e possui forte interesse na área de processos catalíticos sustentáveis. Fundou a empresa ChiraTecnics em 2009 e é o presidente do congresso bienal ISySyCat (*International Symposium on Synthesis and Catalysis*). É editor na *Open Chemistry* (De Gruyter) e *Fellow da Chemistry Europe*.  
ajburke@ff.uc.pt  
ORCID.org/0000-0001-8248-1116

&gt;

**\*Carolina S. Marques**

Universidade de Évora, Instituto de Investigação e Formação Avançada. LAQV-REQUIMTE - Universidade de Évora. Carolina S. Marques é investigadora contratada DL57/2017 pela Universidade de Évora e membro integrado do LAQV-REQUIMTE - Universidade de Évora. O seu foco de trabalho centra-se na química medicinal e na descoberta de novas moléculas com potencial ati-

vidade farmacológica, nomeadamente em doenças do foro neurodegenerativo e cancro. O uso de metodologias de síntese sustentáveis e novos processos eficientes é a sua prioridade.  
carolsmarq@uevora.pt  
ORCID.org/0000-0003-1697-7871

# Teoria do Estado de Transição ao Serviço da Química Verde

> Luís Pedro Viegas

**Transition State Theory at the Service of Green Chemistry.** *Transition state theory (TST) is considered to be the cornerstone of theoretical study of chemical reaction kinetics, having revolutionized the understanding of chemical reactivity and selectivity since the beginning of the 20<sup>th</sup> century. Despite its limitations and simplicity, TST has been remarkably successful in predicting and interpreting experimental rate constants. However, certain situations require the use of adaptations and extensions of the original TST formulation. This paper demonstrates the utility of two of these TST versions in the computational design of chemical compounds and new synthetic routes within the framework of Green Chemistry principles.*

*A teoria do estado de transição (TST) é considerada a pedra angular no estudo teórico da cinética das reações químicas, tendo revolucionado a compreensão da reatividade e seletividade química a partir do início do século XX. Apesar das suas limitações e simplicidade, a TST tem sido notavelmente bem-sucedida na previsão e interpretação de constantes de velocidade experimentais. Contudo, existem determinadas situações que requerem o uso de adaptações e extensões à formulação original da TST. Este artigo demonstra a utilidade de duas dessas versões da TST na conceção computacional de compostos químicos e de novas rotas sintéticas com base nos princípios da Química Verde.*

## 1. Introdução

A Química Verde é definida como “a invenção, conceção e aplicação de produtos químicos e processos que reduzam ou eliminem o uso e geração de substâncias perigosas” [1]. Por requerer que o impacto dos produtos e processos químicos seja incluído como critério de conceção, a definição de Química Verde conecta inexoravelmente considerações de perigosidade a critérios de *performance* [2], nascendo assim o conceito “benigno-por-conceção” (do inglês, *benign-by-design* [3]). Como esperado, o grande aumento do poder computacional registado nas últimas décadas teve também um impacto positivo na Química Verde, onde se verificou um grande e vantajoso aproveitamento das ferramentas de química teórica e computacional no processo de planeamento e conceção no âmbito dos princípios da Química Verde [4]. Neste processo, a previsão da reatividade associada a determinadas reações químicas assume, naturalmente, um papel de particular relevo. Assim, e tendo em conta algumas das características da teoria do estado de transição (*transition state theory*, TST), que irão ser abordadas mais à frente, é natural que esta seja encarada como uma ferramenta de grande utilidade preditiva no cál-

culo de constantes de velocidade de reações químicas no contexto da Química Verde.

Este trabalho pretende demonstrar a utilidade e potencial da TST no contexto dos 12 princípios da Química Verde [1]. Para esse efeito, ir-se-ão reportar situações de interesse para a Química Verde que requerem o uso de extensões e variantes da formulação original da TST. Em particular, começar-se-á por demonstrar a utilidade da TST multiconformacional na conceção de compostos químicos sob o prisma do princípio número dez da Química Verde (“*design for degradation*”), que diz que os produtos químicos devem ser concebidos de modo que, no final da sua função, não persistam no ambiente e se decomponham em produtos de degradação inócuos. Depois, ir-se-á aplicar a TST não-adiabática a reações químicas que ocorrem apenas devido ao efeito de túnel e onde este promove uma mudança de *spin* eletrónico. Este tipo de reações poderá representar um grande interesse para a Química Verde pois permite o controlo de reações químicas e abre portas à descoberta de um novo universo molecular e de novas rotas sintéticas que respeitem uma grande parte dos 12 princípios da Química Verde.

## 2. Teoria do estado de transição

A TST tem uma história já longa, tendo dado os primeiros passos com o trabalho pioneiro de Arrhenius em 1889 [5] e aparecendo definitivamente com as publicações de Eyring, Evans e Polanyi [6,7]. Uma versão mais detalhada da história da TST pode ser lida nalguma da extensa bibliografia sobre o assunto [8-11]. A TST assenta em algumas suposições fundamentais muito bem detalhadas na literatura [9,11-13], sendo que uma das principais [9] consiste em assumir que existe uma hipersuperfície no espaço de fase que divide os reagentes dos produtos, denominada superfície divisora do estado de transição [14] ou simplesmente estado de transição. Assume-se também que trajetórias que cruzem esta superfície divisora na direção dos produtos não a voltarão a cruzar no sentido dos reagentes (regra do não-recruzamento). Na TST convencional (ou seja, não variacional) o referido estado de transição é convenientemente colocado [15] no ponto de sela de interesse na superfície de energia potencial (SEP), que será o ponto de energia máxima no caminho de energia mínima que liga os reagentes aos produtos da reação em causa.

No contexto da TST convencional, a expressão para o cálculo da constante de velocidade dependente da temperatura (formulação canónica) para uma reação unimolecular de um reagente A a originar um produto P é dada pela equação (1) [11,16].

$$k_{\text{unimol}}^{\text{TST}}(T) = \frac{k_B T}{h} \frac{Q^\ddagger}{Q_A} e^{-E_0/k_B T} \quad (1)$$

No caso de uma reação bimolecular entre os reagentes A e B a originar um produto P, a constante de velocidade é dada pela equação (2) [11,16].

$$k_{\text{bimol}}^{\text{TST}}(T) = \frac{k_B T}{h} \frac{Q^\ddagger/V}{(Q_A/V)(Q_B/V)} e^{-E_0/k_B T} \quad (2)$$

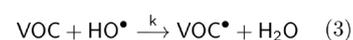
Nestas expressões, que são válidas no limite de alta pressão,  $k_B$ ,  $h$ ,  $T$  e  $V$  são as constantes de Boltzmann e de Planck, a temperatura e o volume, respetivamente. Os  $Q$ 's representam as funções partição dos reagentes e do estado de transição  $\ddagger$ , e  $E_0$  representa a diferença de energia (incluindo energia de ponto zero, EPZ) entre o estado de transição e os reagentes, quantidades que podem ser obtidas com cálculos rotineiros de estrutura eletrónica. Note-se que em ambas as equações falta incluir uma correção devido ao efeito de túnel.

Em seguida ir-se-ão apresentar extensões a estas duas equações de modo a poder lidar com dois problemas específicos e de interesse para a Química Verde: reações unimoleculares cujos reagentes e produtos apresentam uma multiplicidade de *spin* diferente (duas SEP envolvidas) e cujo efeito de túnel é o responsável único pela transição de uma SEP para a outra; reações bimoleculares em que um dos reagentes

apresenta complexidade conformacional. A exposição irá começar com este último caso.

### 2.1. Teoria do estado de transição multiconformacional

Um dos exemplos onde é recorrente a necessidade de calcular constantes de velocidade é no contexto da química atmosférica, mais precisamente em reações troposféricas. Uma das mais importantes é a reação do radical hidroxilo ( $\text{HO}\bullet$ ) com compostos orgânicos voláteis (VOCs, do inglês *volatile organic compounds*). Os VOCs são componentes químicos (sintéticos ou naturais) com uma forte presença no nosso quotidiano. Os VOCs possuem uma pressão de vapor elevada e alguns deles podem causar problemas de saúde a curto e longo prazo, por via direta ou indireta (os VOCs têm um papel crucial na formação de ozono troposférico, que para além de provocar irritação nos olhos, nariz e garganta pode também agravar doenças pulmonares). O foco, no entanto, irá incidir num problema ambiental específico causado por muitos VOCs: o seu contributo para o aquecimento global. A contribuição de um composto para o aquecimento global é medida através do potencial de aquecimento global (GWP, do inglês *global warming potential*), cujo valor depende do tempo de vida atmosférico do VOC em causa. O tempo de vida atmosférico de um VOC é aproximadamente determinado pela sua reação bimolecular de oxidação troposférica com o radical hidroxilo ( $\text{HO}\bullet$ ), originando o correspondente radical VOC e água (equação 3).



O radical  $\text{HO}\bullet$  é um dos principais agentes de remoção de compostos poluentes, sendo conhecido como o “detergente da atmosfera” por abstrair átomos de hidrogénio dos VOCs e assim iniciar o seu processo de degradação química. O tempo de vida atmosférico ( $\tau$ ) de um VOC é calculado aproximadamente usando o valor da constante de velocidade ( $k$ ) da reação anterior através da equação (4) [17], onde  $[\text{HO}\bullet] = 1 \times 10^6$  molécula  $\text{cm}^{-3}$  é o valor usado para a concentração média global de radicais hidroxilo [18].

$$\tau = \frac{1}{k[\text{HO}\bullet]} \quad (4)$$

Deste modo, quanto maior for a constante de velocidade associada ao processo de oxidação de um VOC, menor será o seu tempo de vida atmosférico e, por conseguinte, menor será também o seu GWP e a sua contribuição para o aquecimento global. O cálculo das constantes de velocidade destas reações de oxidação é, pois, de crucial importância para a previsão e compreensão do impacto atmosférico associado aos VOCs. Acontece que, pela sua natureza, os VOCs exibem

frequentemente uma grande variedade conformacional. Imagine-se um VOC contendo cinco átomos de hidrogênio e cuja análise conformacional revela 10 conformémeros. Se se considerar que o radical HO• poderá abstrair cada um desses átomos de hidrogênio, então haverá no mínimo 50 estados de transição possíveis (10 conformémeros  $\times$  5 átomos de hidrogênio). A existência de variabilidade conformacional em, pelo menos, um dos reagentes (neste caso, no VOC) e nos respectivos estados de transição exige uma adaptação da TST. A inclusão desta variabilidade conformacional na TST origina a chamada TST multiconformacional (MC-TST, do inglês *multiconformer TST*) [19–25] ou metodologias mais robustas baseadas em melhorias e extensões à TST variacional (VTST, do inglês *variational TST*) [13]. No entanto, o nível de detalhe e complexidade associado à aplicação das metodologias baseadas em VTST limita o seu uso a reações com um número modesto de átomos. Tendo em conta o âmbito bastante alargado do estudo da reação (3) e de, à data de 2018, o único estudo [21] sobre a aplicação de MC-TST fora do âmbito VTST a reações bimoleculares entre VOCs e o radical HO• apresentar muito pouco detalhe e ser dificilmente extensível a VOCs mais complexos, decidiu-se, então, construir um protocolo computacional que conseguisse ultrapassar todas essas limitações [23]. Mas quais seriam os VOCs mais interessantes para serem estudados no desenvolvimento e subsequente teste deste protocolo MC-TST? A resposta dada a esta pergunta tem um contexto histórico que será revisto de seguida.

### 2.1.1. O Protocolo de Montreal, o acordo de Paris e a emenda de Kigali

Em 1928, como resposta a um pedido da secção de pesquisa da *Frigidaire* (propriedade da General Motors) para o desenvolvimento de um líquido refrigerante que fosse não-tóxico e não-inflamável, Thomas Midgley desenvolveu o Freon, um clorofluorocarboneto (CFC) hoje em dia denominado CFC-12 (CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, diclorodifluorometano). O CFC-12, juntamente com outros CFCs que foram produzidos posteriormente, revelou também ser não-explosivo e de produção barata, o que massificou o seu uso nos anos 50 e 60 do século XX a uma imensa variedade de aplicações (agentes de limpeza para semicondutores e peças de precisão, produtos médicos, fluídos térmicos, adesivos estruturais, ceras, propelentes para aerossol, fumigantes agrícolas, supressores de incêndios, etc.).

No entanto, os CFCs são compostos muito estáveis e não-reativos em condições troposféricas, em grande parte por não terem átomos de hidrogênio e, consequentemente, não poderem ser oxidados pelo radical HO• (por exemplo, o tempo de vida troposférico do CFC-12 é de aproximadamente 100 anos). Assim, estes compostos acabam por ser transportados até camadas

superiores da atmosfera, neste caso a estratosfera, onde se encontra a importante camada de ozono. As consequências nefastas associadas à emissão de CFCs começaram a ser descobertas em 1974 [26] quando Molina e Rowland previram que os CFCs atuavam como peça central no mecanismo de depleção do ozono. Em 1985, as piores previsões foram confirmadas por Farman, Gardiner e Shanklin [27], ao mostrar que os níveis de ozono sobre a Antártida tinham decaído cerca de 40% entre 1975 e 1984. Considerando a importância fundamental do ozono para a existência de vida no nosso planeta, rapidamente as Nações Unidas traçaram uma linha de ação, anunciando em 1985 um conjunto de princípios gerais na Convenção de Viena para a Proteção da Camada do Ozono. As regras específicas dessa cooperação internacional, em que os países signatários se comprometeram a substituir as substâncias responsáveis pela destruição da camada de ozono (nomeadamente os diferentes tipos de CFC), entraram em vigor em 1987 sob o nome de Protocolo de Montreal [28].

Como consequência deste protocolo, os países signatários desenvolveram novos compostos (substituintes de primeira e segunda gerações) com as propriedades físico-químicas necessárias de modo a poderem substituir os CFCs. Uma das famílias de compostos que revelou ter mais sucesso foi a família dos hidrofluorocarbonetos (HFCs, substituinte de segunda geração), que foram (e ainda são) muito usados [29]. Mesmo representando uma pequena fração da totalidade dos gases de efeito de estufa presentes na atmosfera, muitos destes compostos têm um GWP extraordinariamente elevado (centenas e milhares de vezes superior ao CO<sub>2</sub>), sendo que as suas emissões tiveram um crescimento muito rápido [30], estando projetado que aumentem por um fator de 20 vezes nas próximas décadas, se nada o impedir. Sob a ameaça deste cenário se tornar uma realidade futura e colocar em risco as metas do acordo de Paris de 2015 [31], as Nações Unidas entraram novamente em cena, delineando uma emenda ao Protocolo de Montreal em que se estabelece como objetivo que os países reduzam drasticamente o uso de HFCs. Esta emenda foi assinada por 197 países a 16 de outubro de 2016 em Kigali, sendo conhecida como a Emenda de Kigali ao Protocolo de Montreal [32]. As diretrizes da Emenda de Kigali começaram a ser aplicadas em 2019, tendo como consequência o reforço da urgência em desenvolver substitutos de terceira geração que possuam um GWP muito mais baixo do que os HFCs.

É precisamente neste ponto que faz sentido voltar à pergunta colocada no final da subsecção anterior.

### 2.1.2. Hidrofluoropoliéteres: um teste desafiante para MC-TST

Os hidrofluoropoliéteres (HFPEs), substitutos de terceira

geração dos CFCs [33,34], foram a família de compostos escolhida para desenvolver e testar o protocolo MC-TST desenvolvido, essencialmente por quatro motivos:

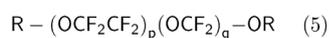
1. Os HFPEs são bons candidatos a substituírem os HFCs, pois a introdução dos átomos de oxigénio diminui os seus tempos de vida atmosféricos [35];

2. Existem algumas constantes de velocidade experimentais [36,37] calculadas para a reação HFPEs + HO•, permitindo assim uma comparação dos resultados teóricos com os trabalhos experimentais;

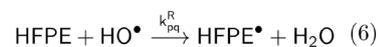
3. Até à data dos nossos estudos, não havia qualquer trabalho teórico que tivesse apresentado o cálculo das constantes de velocidade para a reação HFPEs + HO•;

4. Os HFPEs são exemplo de um VOC com uma complexidade conformacional elevada e, portanto, adequada ao teste de um protocolo MC-TST.

Os HFPEs são uma família de compostos organofluorados oligoméricos de cadeia linear com a fórmula [34]:



em que  $p + q \geq 1$ , com  $p$  e  $q$  definindo o número de unidades monoméricas repetidas de difluorometoxilo ( $-CF_2O-$ ) e tetrafluoroetoxilo ( $-CF_2CF_2O-$ ) ao longo da cadeia perfluoropoliéter. O tipo de grupo R define a classe a que pertencem estes HFPEs. Nesta investigação foram usadas duas classes: a classe dos  $\alpha,\Omega$ -dialcoxilfluoropoliéteres [38,39] (DA-FPEs), obtida quando R é um grupo alquila ( $C_nH_{2n+1}$ ) e a classe dos  $\alpha,\Omega$ -di-hidrofluoropoliéteres [33] (DH-FPEs), obtida quando R =  $CF_2H$ . É importante salientar que o aumento dos índices  $p$  e  $q$  e uma crescente complexidade do grupo R originam compostos com cadeias cada vez mais longas, em que o aumento do número de ligações simples determina um maior número de conformeros (rotâmeros). Como tal, cada par de valores  $p$  e  $q$  e cada grupo R definirão um composto específico para o qual haverá uma constante de velocidade MC-TST associada (equação 6), calculada através da equação (7).



$$k_{pq}^R(T) = \kappa(T) \frac{k_B T}{h Q_{OH}} V \frac{\sum_i^M \frac{\alpha_i \omega_{TS_i} Q_{TS_i}}{\sigma_{rot, TS_i}} e^{-E_0/k_B T}}{\sum_j^N \frac{\alpha_j \omega_{HFPE_j} Q_{HFPE_j}}{\sigma_{rot, HFPE_j}}} \quad (7)$$

Aqui, N e M representam o número total de conformeros de HFPEs e de estados de transição (TS). Os Q's representam as funções de partição para o radical HO•, o  $j$ -ésimo HFPE e o  $i$ -ésimo TS. As quantidades  $\omega_{HFPE_j}$  e  $\omega_{TS_i}$  representam os fatores de Boltzmann para as conformações HFPE<sub>*j*</sub> e TS<sub>*i*</sub>, respetivamente. De modo similar,  $\sigma_{rot, HFPE_j}$ ,  $\sigma_{rot, TS_i}$ ,  $\alpha_j$  e  $\alpha_i$  são os números de simetria rotacional e os parâmetros de degenerescência [23] das conformações HFPE<sub>*j*</sub> e TS<sub>*i*</sub>, respetivamente. A energia das conformações HFPE<sub>*j*</sub> e TS<sub>*i*</sub> (incluindo EPZ) é escrita como como  $E_{HFPE_j}$  e  $E_{TS_i}$ . A quantidade  $E_0$  é calculada como  $E_0 = E_{TS_0} - (E_{HFPE_0} + E_{OH})$

em que o subscrito 0 indica o conformero de mais baixa energia [20,22,23,40]. A correção de efeito de túnel  $\kappa(T)$  é calculada através da fórmula de Eckart [41].

Embora a equação (7) apresente, na sua essência, uma certa simplicidade, a sua aplicação não é, de todo, simples. De facto, para se conseguir usar esta equação de uma forma sistemática e o mais automatizada possível, torna-se necessário ter um protocolo computacional previamente preparado que consiga lidar com as consequências da análise conformacional ao HFPE em estudo. O desenvolvimento de um protocolo eficiente foi nosso objeto de estudo nos últimos anos [23,42], tendo sido testado na reação (6) [23,42-45]. No conjunto das 16 reações estudadas, o referido protocolo não só prevê com um grau de precisão considerável as cinco constantes de velocidade que já tinham sido obtidas experimentalmente (diferença entre valores teóricos e experimentais bem abaixo de uma ordem de magnitude [42]), como também prevê as restantes constantes de velocidade dentro da tendência expectável de reatividade, de acordo com a literatura existente [35,36,42,46]. Considerem-se dois exemplos específicos. Para  $p = 1$ ,  $q = 1$  e R =  $CF_2H$  as constantes de velocidade MC-TST [42] e experimentais [36] são praticamente concordantes, com  $k_{11}(MC-TST) = 1,1 \times 10^{-15} \text{ cm}^3 \text{ molécula}^{-1} \text{ s}^{-1}$  e  $k_{11}(exp) = (4,6 \pm 1,6) \times 10^{-15} \text{ cm}^3 \text{ molécula}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . A boa concordância entre os resultados MC-TST [42] e experimentais [37] acontece também para  $p = 2$ ,  $q = 0$  e R =  $CH_3$ , com  $k_{20}(MC-TST) = 1,9 \times 10^{-14} \text{ cm}^3 \text{ molécula}^{-1} \text{ s}^{-1}$  e  $k_{20}(exp) = (2,9 \pm 0,5) \times 10^{-14} \text{ cm}^3 \text{ molécula}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Considerando apenas os valores MC-TST, os tempos de vida atmosféricos para estas espécies são  $\tau_{11} \approx 29$  anos e  $\tau_{20} \approx 2$  anos, evidenciando assim um decréscimo benéfico do tempo de vida ao mudar o grupo R de  $CF_2H$  para  $CH_3$ . Os cálculos MC-TST para R =  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$  e  $CH_2CH_2CH_3$  conduzem novamente a um decréscimo do tempo de vida, para entre 15 a 60 dias [42]. Assim, este protocolo poderá ser usado para prever constantes de velocidade de reações de oxidação troposférica para VOCs nunca antes estudados e, deste modo, guiar a indústria para a produção de compostos com baixos tempos de vida atmosféricos, respeitando o princípio número dez da Química Verde.

## 2.2. Teoria do estado de transição não-adiabática

Até agora foram consideradas reações químicas adiabáticas, ou seja, que ocorrem numa só SEP, não havendo transições para nenhuma outra SEP, seja ela da mesma multiplicidade de *spin* ou diferente (este último também conhecido como cruzamento intersistema ou reação proibida por *spin*). Se estas reações adiabáticas forem estudadas a temperaturas

criogénicas, o efeito de túnel ganha uma importância fundamental no entendimento da reatividade [47], pois não haverá energia térmica suficiente no sistema para que sejam ultrapassadas muitas das barreiras energéticas reacionais. Assim, o efeito de túnel torna-se o responsável único pela eventual ocorrência da reação, podendo ser usado para controlar reações químicas [47-51] e assim abrir portas [51] ao desenvolvimento de novos compostos e novas rotas sintéticas verdes no quadro dos 12 princípios da Química Verde [52].

O mesmo paradigma poderá ser usado em reações em que exista, por exemplo, uma (e uma só) mudança de *spin* eletrónico ao longo da coordenada de reação. Aqui, reagentes e produtos terão multiplicidades de *spin* diferentes e tornar-se-á necessário considerar duas SEP distintas (processo não-adiabático). Neste caso, como poderá ser calculada a constante de velocidade da reação? E como incluir o efeito de túnel, se este for o responsável pela transição de uma SEP para outra? Para facilitar o entendimento desta questão, observe-se a Figura 1.

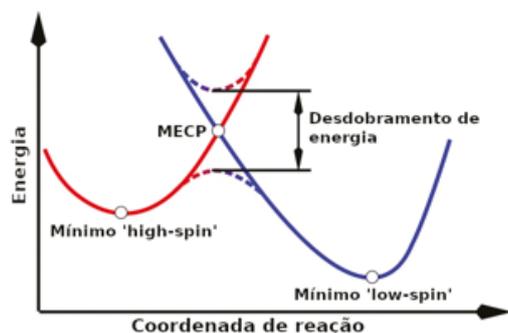


Figura 1 - Representação unidimensional de duas SEP com diferentes multiplicidades de *spin* (linhas cheias) que se cruzam no ponto de interseção de energia mínima (MECP, do inglês *minimum energy crossing point*). O desdobramento de energia observado nas SEP adiabáticas resultantes (linhas tracejadas) é causado pelo acoplamento *spin*-órbita.

Considere-se uma situação recorrente, em que a SEP *spin*-diabática dos reagentes tem multiplicidade de *spin* tripleto (curva vermelha). Entre os reagentes e os produtos (multiplicidade de *spin* singuleto, curva azul) haverá um MECP, que terá de conectar os dois mínimos de diferentes multiplicidades de *spin*. O desdobramento de energia resultante do acoplamento *spin*-órbita determinará a topologia das SEP adiabáticas resultantes (linhas tracejadas). Nesta representação adiabática, o estado de transição para esta reação situar-se-á no topo da curva tracejada que liga os dois mínimos. A temperaturas criogénicas, dificilmente o sistema atingirá a energia do estado de transição adiabático, e o efeito de túnel será o único responsável por conduzir a reação do reagente tripleto para o produto singuleto.

A importância da obtenção do MECP em reações

proibidas por *spin* é bem conhecida [53-57]. A busca de MECPs pode ser efetuada através de um algoritmo [58] presente no GAMESS [59], o programa escolhido para efetuar toda a bateria necessária de cálculos de estrutura eletrónica. O MECP não é um mínimo nas  $3N - 6$  dimensões de nenhuma das SEP em consideração, mas sim um mínimo na superfície de interseção, que é um subespaço de  $3N - 7$  dimensões das SEP. Devido a esta dimensionalidade reduzida, não é ainda possível no GAMESS (nem na grande maioria dos programas de cálculo) efetuar a análise vibracional no final da otimização MECP, o que leva a dois problemas: 1) não é possível calcular imediatamente a EPZ do MECP e 2) a verdadeira natureza do ponto estacionário obtido na otimização (mínimo ou ponto de sela de qualquer ordem) permanece indeterminada [60]. De modo a ultrapassar estas dificuldades, calcula-se uma nova matriz Hessiana efetiva [53,60],  $\mathbf{H}_{\text{eff}}$ , que depende dos dois gradientes das duas SEP no MECP ( $\mathbf{G}_1$  e  $\mathbf{G}_2$ ), e também das Hessianas ( $\mathbf{H}_1$  e  $\mathbf{H}_2$ ), (equação 8).

$$\mathbf{H}_{\text{eff}} = \frac{|\mathbf{G}_1| \mathbf{H}_2 \pm |\mathbf{G}_2| \mathbf{H}_1}{|\mathbf{G}_1 - \mathbf{G}_2|} \quad (8)$$

O sinal “-” é usado quando  $\mathbf{G}_1 \cdot \mathbf{G}_2 > 0$  e o sinal “+” usado quando  $\mathbf{G}_1 \cdot \mathbf{G}_2 < 0$  [61]. De modo a efetuar a análise vibracional no MECP, a coordenada de reação (ortogonal à superfície de interseção) tem de ser projetada [62], tal como os três graus de liberdade rotacionais e translacionais. Depois da projeção,  $\mathbf{H}_{\text{eff}}$  pode ser diagonalizada de modo a obter as  $3N - 7$  frequências vibracionais correspondentes aos deslocamentos nucleares na superfície de interseção e assim poder responder aos pontos 1) e 2). Assim,  $\mathbf{H}_1$  e  $\mathbf{H}_2$  são determinados com cálculos adicionais de Hessiana no GAMESS. O passo seguinte consiste em usar o *script gamread* [63], um pequeno programa da nossa autoria que extrai a geometria,  $\mathbf{G}_1$ ,  $\mathbf{G}_2$ ,  $\mathbf{H}_1$  e  $\mathbf{H}_2$  dos ficheiros resultantes dos cálculos no GAMESS, e escreve os dados num formato adequado para ser usado pelo programa GLOWfreq [64]. Este programa não só efetua a análise vibracional do MECP, como também determina as restantes quantidades necessárias ao cálculo da constante de velocidade.

De acordo com a formulação canónica da NA-TST [53,65-70] (do inglês *non-adiabatic TST*), a constante de velocidade para o cruzamento intersistema (ISC, do inglês *intersystem crossing*) pode ser escrita aproximadamente [71] como expressa na equação (9) [61].

$$k_{\text{ISC}}(T) = \frac{Q_{\text{MECP}}(T)}{hQ_{\text{R}}(T)} \int_0^{\infty} P_{\text{trans}}(\epsilon_{\perp}) \exp(-\beta \epsilon_{\perp}) d\epsilon_{\perp} \quad (9)$$

Nesta equação  $Q_{\text{MECP}}$  e  $Q_{\text{R}}$  são as funções de partição do MECP e reagente, respetivamente,  $\beta = 1/k_{\text{B}}T$ ,  $P_{\text{trans}}$  é a probabilidade de transição entre as duas SEP para

uma determinada energia  $\epsilon_{\perp}$ , que é a componente da energia interna da coordenada de reação. De notar que a equação (9) resulta da conversão da constante de velocidade NA-TST microcanónica (dependente da energia) e que se considerarmos um processo adiabático,  $P_{\text{trans}}$  poderá ser escrita como a função de Heaviside, assim recuperando a equação (1) [61].

A probabilidade de transição entre duas SEP adiabáticas (*mixed-spin*) pode ser calculada com a fórmula Landau-Zener (LZ) (equação 10) [72-74].

$$p^{\text{LZ}}(\epsilon_{\perp}) = \exp\left(-\frac{2\pi H_{\text{SO}}^2}{\hbar|\Delta\mathbf{G}|} \sqrt{\frac{\mu_{\perp}}{2(\epsilon_{\perp} - E_{\text{MECP}})}}\right) \quad (10)$$

Nesta expressão,  $\mu_{\perp}$  é a massa reduzida do modo ortogonal à superfície de interseção,  $E_{\text{MECP}}$  é a energia (eletrónica mais EPZ) do MECP relativamente ao mínimo da SEP *spin*-diabática do reagente R,  $H_{\text{SO}}$  é a constante de acoplamento *spin*-órbita e  $|\Delta\mathbf{G}|$  é a norma da diferença dos gradientes das duas SEP no MECP,  $|\Delta\mathbf{G}| = |\mathbf{G}_1 - \mathbf{G}_2|$ , que é ortogonal à superfície de interseção no MECP. No entanto, o objetivo é calcular a probabilidade de transição entre as duas SEP *spin*-diabáticas, que é então  $1 - p^{\text{LZ}}$ , sendo frequentemente determinada considerando a versão da dupla passagem da fórmula LZ, introduzida para descrever a decomposição unimolecular (equação 11) [65].

$$P_{\text{trans}}^{\text{LZ}}(\epsilon_{\perp}) = (1 - p^{\text{LZ}}) + p^{\text{LZ}}(1 - p^{\text{LZ}}) \quad (11) \\ = 1 - (p^{\text{LZ}})^2$$

Nesta equação,  $(1 - p^{\text{LZ}})$  é a probabilidade de transição na primeira passagem e  $p^{\text{LZ}}(1 - p^{\text{LZ}})$  é a probabilidade de não haver transição na primeira passagem pela interseção e haver transição na segunda passagem, desta vez em sentido inverso [54,61]. De notar que na equação (10), a probabilidade  $p^{\text{LZ}}(\epsilon_{\perp})$  só está matematicamente definida quando a energia interna  $\epsilon_{\perp}$  estiver acima do MECP ( $\epsilon_{\perp} > E_{\text{MECP}}$ ), apresentando um comportamento incorreto para energias próximas de  $E_{\text{MECP}}$  e negligenciando a possibilidade de haver transições entre SEP para energias abaixo de  $E_{\text{MECP}}$  causadas por efeito de túnel. Naturalmente, estes regimes de energia são de extrema importância quando se consideram reações a temperaturas criogénicas, pois nestas condições apenas o estado vibracional fundamental estará populado e a função integranda da equação (9) só terá contribuições relevantes para  $\epsilon_{\perp} \approx 0$ .

De modo a ultrapassar esta e outras limitações [65],  $P_{\text{trans}}$  pode ser calculada de forma mais robusta para casos onde o valor de  $H_{\text{SO}}$  seja baixo, sendo então conhecida como a fórmula '*weak coupling*' (WC) para a probabilidade de transição (equação 12) [65,75,76].

$$P_{\text{trans}}^{\text{WC}}(\epsilon_{\perp}) = 4\pi^2 H_{\text{SO}}^2 \left(\frac{2\mu_{\perp}}{\hbar^2 \bar{G} |\Delta\mathbf{G}|}\right)^{2/3} \text{Ai}^2(\xi) \quad (12)$$

$\bar{G}$  é a média geométrica das normas dos gradientes das duas SEP e  $\text{Ai}(\xi)$  é a função de Airy (que descreve

aproximadamente a sobreposição das funções de onda vibracionais [68,75]) com o argumento  $\xi$  escrito como:

$$\xi = -(\epsilon_{\perp} - E_{\text{MECP}}) \left(\frac{2\mu_{\perp} |\Delta\mathbf{G}|^2}{\hbar^2 \bar{G}^4}\right)^{1/3} \quad (13)$$

A expressão WC para  $P_{\text{trans}}$  conduzirá então a valores diferentes de zero para energias abaixo de  $E_{\text{MECP}}$  descrevendo assim a transição de uma SEP *spin*-diabática para outra através de efeito de túnel. Note-se que o programa GLOWfreq [64] também determina  $\mu_{\perp}$ ,  $|\Delta\mathbf{G}|$  e  $\bar{G}$ , quantidades necessárias às expressões da probabilidade LZ e WC. No entanto, como a fórmula WC é uma probabilidade, é necessário garantir que a sua probabilidade de transição associada seja menor ou igual que um, de modo que esteja fisicamente correta. Desse modo, fazendo a raiz quadrada da equação (12) obtém-se a seguinte condição [61]:

$$2^{4/3} \pi \text{Max}[\text{Ai}(\xi)] H_{\text{SO}} \left(\frac{\mu_{\perp}}{\hbar^2 \bar{G} |\Delta\mathbf{G}|}\right)^{1/3} \leq 1 \quad (14)$$

onde  $\text{Max}[\text{Ai}(\xi)] \approx 0,5357$  é o valor máximo da função de Airy [77]. A equação (14) estabelece então os limites da fórmula WC, podendo esta tornar-se problemática para sistemas com valores elevados de acoplamento *spin*-órbita e massa reduzida, ou valores baixos para os gradientes. Por este motivo, a condição expressa na equação (14) deve ser verificada antes do cálculo do valor da constante de velocidade. Assim, a constante de velocidade WC traduz-se pela equação (15), agregando contribuições tanto da região clássica ( $E_{\text{MECP}} < \epsilon_{\perp} < \infty$ ) como da região classicamente proibida ( $0 < \epsilon_{\perp} < E_{\text{MECP}}$ ), tão importante a temperaturas criogénicas.

$$k_{\text{ISC}}^{\text{WC}}(T) = \frac{Q_{\text{MECP}}(T)}{h Q_{\text{R}}(T)} \int_0^{\infty} P_{\text{trans}}^{\text{WC}}(\epsilon_{\perp}) \exp(-\beta \epsilon_{\perp}) d\epsilon_{\perp} \quad (15)$$

De notar que a abordagem acima descrita foi usada recentemente por nós de forma pioneira [63,78,79] no cálculo de constantes de velocidade de processos proibidos por *spin* originados unicamente por efeito de túnel. Nas reações estudadas, para além de ter sido obtido um excelente acordo com os resultados experimentais obtidos no Laboratório de Crio-espectroscopia e Bioespectroscopia Molecular (LCBM) do CQC-IMS, foi conseguido não só resolver problemas antigos na literatura [78] como também avançar o estado da arte [63,78-80], nomeadamente no que diz respeito ao efeito de túnel de átomos pesados, que tanto interesse tem despertado na comunidade científica [81-83]. Por exemplo, a equação (15) foi usada para calcular a constante de velocidade da ciclização espontânea de *syn*-2-formil-3-fluorofenilnitreno no estado tripleto para 4-fluoro-1,2-benzisoxazol no estado singuleto a temperaturas entre 10 e 20 K. O cálculo, que revela uma quase independência com a temperatura (típica quando o efeito de túnel é dominante), apresenta

valores apenas uma ordem de grandeza superiores aos obtidos experimentalmente ( $k \approx 1,4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ) em matriz de árgon nas temperaturas referidas [63]. De modo similar, foi usada a mesma metodologia para estudar a transferência de átomo de hidrogénio do *syn*-3-fluoro-2-hidroxifenilnitreno no estado tripleto para (*Z*)-2-fluoro-6-imina-2,4-ciclo-hexadienona no estado singuleto a 10 K. Experimentalmente, em matriz de  $\text{N}_2$ , a reação é demasiado rápida para se conseguir traçar uma curva de decaimento. O cálculo teórico da constante de velocidade através da equação (15) traduz-se num tempo de meia-vida de apenas 0,026 s, totalmente compatível com a rapidez da reação observada experimentalmente [79]. É importante frisar que o valor destas constantes de velocidade na formulação de Landau-Zener seria zero, pois neste caso o efeito

de túnel está excluído à partida. Esta capacidade em prever constantes de velocidade nas condições descritas garante uma compreensão renovada da reatividade química e abre portas a abordagens e metodologias fraturantes para a conceptualização de processos de síntese verde e produção de novos compostos, tão necessária no contexto geral da Química Verde e da aplicação dos seus 12 princípios.

### Agradecimentos

O autor agradece ao Centro de Química de Coimbra - *Institute of Molecular Sciences*, apoiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), Portugal, através dos projetos UIDB/QUI/0313/2020, UIDP/QUI/0313/2020 e LA/P/0056/2020 e também à FCT pelo contrato de Investigador Auxiliar.

### Referências

- [1] P. T. Anastas, J. C. Warner, "Green Chemistry: Theory and Practice", Oxford University Press, Oxford, Grã-Bretanha, **1998**.
- [2] P. Tundo, P. Anastas, D. StC. Black, J. Breen, T. J. Collins, S. Memoli, J. Miyamoto, M. Polyakoff, W. Tumas, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1207-1228. DOI: 10.1351/pac200072071207.
- [3] P. T. Anastas, *Benign by Design Chemistry*, in P. T. Anastas, C. A. Farris (ed.), "Benign by Design", American Chemical Society, Washington, DC, EUA, **1994**, 2-22.
- [4] L. Mammìno, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2018**, *13*, 76-80. DOI: 10.1016/j.cogsc.2018.04.001.
- [5] S. Arrhenius, *Z. Phys. Chem.* **1889**, *4*, 226-248. DOI: 10.1515/zpch-1889-0416.
- [6] H. Eyring, *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107-115. DOI: 10.1063/1.1749604.
- [7] M. G. Evans, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* **1935**, *31*, 875-894. DOI: 10.1039/TF9353100875.
- [8] K. J. Laidler, M. C. King, *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 2657-2664. DOI: 10.1021/j100238a002.
- [9] D. G. Truhlar, B. C. Garrett, S. J. Klippenstein, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12771-12800. DOI: 10.1021/jp953748q.
- [10] B. C. Garrett, *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *103*, 200-204. DOI: 10.1007/s002149900046.
- [11] B. Peters, "Reaction Rate Theory and Rare Events", Elsevier, Amsterdão, Países Baixos, **2017**.
- [12] A. Fernández-Ramos, J. A. Miller, S. J. Klippenstein, D. G. Truhlar, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4518-4584. DOI: 10.1021/cr050205w.
- [13] J. L. Bao, D. G. Truhlar, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 7548-7596. DOI: 10.1039/C7CS00602K.
- [14] E. Wigner, *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34*, 29-41. DOI: 10.1039/TF9383400029.
- [15] B. H. Mahan, *J. Chem. Ed.* **1974**, *51*, 709-711. DOI: 10.1021/ed051p709.
- [16] N. E. Henriksen, F. Y. Hansen, "Theories of Molecular Reaction Dynamics: The Microscopic Foundation of Chemical Kinetics", Oxford University Press, Nova Iorque, **2008**.
- [17] E. C. Tuazon, *Environ. Sci. Technol.* **1997**, *31*, 1817-1821. DOI: 10.1021/es961010w.
- [18] R. G. Prinn, J. Huang, R. F. Weiss, D. M. Cunnold, P. J. Fraser, P. G. Simmonds, A. McCulloch, C. Harth, P. Salameh, S. O'Doherty, R. H. J. Wang, L. Porter, B. R. Miller, *Science* **2001**, *292*, 1882-1888. DOI: 10.1126/science.1058673.
- [19] L. Vereecken, J. Peeters, *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 5159-5170. DOI: 10.1063/1.1597479.
- [20] A. Fernández-Ramos, B. A. Ellingson, R. Meana-Pañeda, J. M. C. Marques, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *118*, 813-826. DOI: 10.1007/s00214-007-0328-0.
- [21] A. S. Petit, J. N. Harvey, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 184-191. DOI: 10.1039/C1CP21367A.
- [22] M. P. Rissanen, T. Kurtén, M. Sipilä, J. A. Thornton, J. Kangasluoma, N. Sarnela, H. Junninen, S. Jørgensen, S. Schallhart, M. K. Kajos, R. Taipale, M. Springer, T. F. Mentel, T. Ruuskanen, T. Petäjä, D. R. Worsnop, H. G. Kjaergaard, M. Ehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15596-15606. DOI: 10.1021/ja507146s.
- [23] L. P. Viegas, *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 9721-9732. DOI: 10.1021/acs.jpca.8b08970.
- [24] A. Novelli, L. Vereecken, B. Bohn, H. Dorn, G. L. Gkatzelis, A. Hofzumahaus, F. Holland, D. Reimer, F. Rohrer, S. Rosanka, D. Taraborrelli, R. Tillmann, R. Wegener, Z. Yu, A. Kiendler-Scharr, A. Wahner, H. Fuchs, *Atmos. Chem. Phys.* **2020**, *20*, 3333-3355. DOI: 10.5194/acp-20-3333-2020.
- [25] L. Vereecken, B. Nozière, *Atmos. Chem. Phys.* **2020**, *20*, 7429-7458. DOI: 10.5194/acp-20-7429-2020.
- [26] M. J. Molina, F. S. Rowland, *Nature* **1974**, *249*, 810-812. DOI: 10.1038/249810a0.
- [27] J. D. Farman, B. G. Gardiner, J. D. Shanklin, *Nature* **1985**, *315*, 207-210. DOI: 10.1038/315207a0.
- [28] United Nations: Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer - Adjustments and Amendment, *Int. Leg. Mater.* **1993**, *32*, 874-887. DOI: 10.1017/S0020782900016338.
- [29] S. Montzka, S. Reimann, A. Engel, K. Krüger, S. O'Doherty, W. Sturges, *Ozone-Depleting Substances (ODSs) and Related Chemicals*, in C. A. Ennis (ed.) "Scientific Assessment of Ozone Depletion: 2010", *Global Ozone Research and Monitoring Project-Report N.º 52*; World Meteorological Organization, Genebra, Suíça, **2011**, Capítulo 1.
- [30] UNEP 2011. *HFCs: A Critical Link in Protecting Climate and the Ozone Layer. United Nations Environment Programme (UNEP)*, 36 pp. Disponível online: unep.org/resources/report/hfcs-critical-link-protecting-climate-and-ozone-layer (acedido em 10/11/2022).
- [31] C. A. Horowitz, *Int. Leg. Mater.* **2016**, *55*, 740-755. DOI: 10.1017/S0020782900004253.
- [32] E. A. Heath, *Int. Leg. Mater.* **2017**, *56*, 193-205. DOI: 10.1017/ilm.2016.2.
- [33] G. Marchionni, R. Silvani, G. Fontana, G. Malinverno, M. Visca, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *95*, 41-50. DOI: 10.1016/S0022-1139(98)00297-8.
- [34] W. T. Tsai, *J. Hazard. Mater. A* **2007**, *139*, 185-192. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2006.10.025.
- [35] A. Mellouki, G. Le Bras, H. Sidebottom, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 5077-5096. DOI: 10.1021/cr020526x.
- [36] F. Cavalli, M. Glasius, J. Hjorth, B. Rindone, N. R. Jensen, *Atmos. Environ.* **1998**, *32*, 3767-3773. DOI: 10.1016/S1352-2310(98)00106-X.

- [37] M. P. S. Andersen, M. D. Hurley, T. J. Wallington, F. Blandini, N. R. Jensen, V. Librando, J. Hjorth, G. Marchionni, M. Avataneo, M. Visca, F. M. Nicolaisen, O. J. Nielsen, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 1964-1972. DOI: 10.1021/jp036615a.
- [38] W. Menghua, W. Navarrini, M. Avataneo, F. Venturini, M. Sansotera, M. Gola, *Chimica Oggi* **2011**, *29*, 67-71.
- [39] M. Wu, W. Navarrini, G. Spataro, F. Venturini, M. Sansotera, *Appl. Sci.* **2012**, *2*, 351-367. DOI: 10.3390/app2020351.
- [40] K. H. Møller, R. V. Otkjaer, N. Hyttinen, T. Kurtén, H. G. Kjaergaard, *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 10072-10087. DOI: 10.1021/acs.jpca.6b09370.
- [41] C. Eckart, *Phys. Rev.* **1930**, *35*, 1303-1309. DOI: 10.1103/PhysRev.35.1303.
- [42] L. P. Viegas, *J. Phys. Chem. A* **2021**, *125*, 4499-4512. DOI: 10.1021/acs.jpca.1c00683.
- [43] L. P. Viegas, *Int. J. Chem. Kinet.* **2019**, *51*, 358-366. DOI: 10.1002/kin.21259.
- [44] L. P. Viegas, *Theor. Chem. Acc.* **2019**, *138*, 65. DOI: 10.1007/s00214-019-2436-z.
- [45] L. P. Viegas, F. Jensen, *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124*, 3460-3470. DOI: 10.1021/acs.jpca.0c02911.
- [46] A. Mellouki, S. Teton, G. Le Bras, *Int. J. Chem. Kinet.* **1995**, *27*, 791-805. DOI: 10.1002/kin.550270806.
- [47] P. R. Schreiner, *Trends Chem.* **2020**, *2*, 980-989. DOI: 10.1016/j.trechm.2020.08.006.
- [48] P. R. Schreiner, H. P. Reisenauer, D. Ley, D. Gerbig, C. -H. Wu, W. D. Allen, *Science* **2011**, *332*, 1300. DOI: 10.1126/science.1203761.
- [49] D. Ley, D. Gerbig, P. R. Schreiner, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3781-3790. DOI: 10.1039/C2OB07170C.
- [50] P. R. Schreiner, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15276-15283. DOI: 10.1021/jacs.7b06035.
- [51] C. M. Nunes, A. K. Eckhardt, I. Reva, R. Fausto, P. R. Schreiner, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14340-14348. DOI: 10.1021/jacs.9b06869.
- [52] 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.
- [53] J. N. Harvey, M. Aschi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 5555-5563. DOI: 10.1039/A907723E.
- [54] J. N. Harvey, M. Aschi, *Faraday Discuss.* **2003**, *124*, 129-143. DOI: 10.1039/B211871H.
- [55] J. N. Harvey, R. Poli, K. M. Smith, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238*-239, 347-361. DOI: 10.1016/S0010-8545(02)00283-7.
- [56] J. N. Harvey, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 331-343. DOI: 10.1039/B614390C.
- [57] J. N. Harvey, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, *4*, 1-14. DOI: 10.1002/wcms.1154.
- [58] A. Farazdel, M. Dupuis, *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 276-282. DOI: 10.1002/jcc.540120219.
- [59] M. W. Schmidt, K. K. Baldrige, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery Jr., *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347-1363. DOI: 10.1002/jcc.540141112.
- [60] J. N. Harvey, M. Aschi, H. Schwarz, W. Koch, *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *99*, 95-99. DOI: 10.1007/s002140050309.
- [61] A. O. Lykhin, D. S. Kaliakin, G. E. dePolo, A. A. Kuzubov, S. A. Varganov, *Int. J. Quantum Chem.* **2016**, *116*, 750-761. DOI: 10.1002/qua.25124.
- [62] W. H. Miller, N. C. Handy, J. E. Adams, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 99-112. DOI: 10.1063/1.438959.
- [63] C. M. Nunes, L. P. Viegas, S. A. Wood, J. P. L. Roque, R. J. McMahon, R. Fausto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17622-17627. DOI: 10.1002/anie.202006640.
- [64] K. L. Gannon, M. A. Blitz, C. -H. Liang, M. J. Pilling, P. W. Seakins, D. R. Glowacki, J. N. Harvey, *Faraday Discuss.* **2010**, *147*, 173-188. DOI: 10.1039/C004131A.
- [65] J. B. Delos, *J. Chem. Phys.* **1973**, *59*, 2365-2369. DOI: 10.1063/1.1680345.
- [66] J. C. Tully, *J. Chem. Phys.* **1974**, *61*, 61-68. DOI: 10.1063/1.1681671.
- [67] G. E. Zahr, R. K. Preston, W. H. Miller, *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 1127-1135. DOI: 10.1063/1.430556.
- [68] E. J. Heller, R. C. Brown, *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 3336-3351. DOI: 10.1063/1.446235.
- [69] J. C. Lorquet, B. Leyh-Nihant, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 4778-4783. DOI: 10.1021/j100327a043.
- [70] Q. Cui, K. Morokuma, J. M. Bowman, S. J. Klippenstein, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 9469-9482. DOI: 10.1063/1.478949.
- [71] W. Forst, "Unimolecular Reactions: A Concise Introduction", Cambridge University Press: Cambridge, **2003**.
- [72] L. D. Landau, *Phys. Z. Sowjetunion* **1932**, *2*, 46-51.
- [73] C. Zener, *Proc. R. Soc. Lond. A* **1932**, *137*, 696-702. DOI: 10.1098/rspa.1932.0165.
- [74] J. C. Tully, *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 22A301. DOI: 10.1063/1.4757762.
- [75] L. D. Landau, E. M. Lifshitz, "Quantum Mechanics. Non-relativistic Theory", Pergamon Press Ltd., Oxford, Inglaterra, 2<sup>nd</sup> (revised) ed., **1965**.
- [76] P. V. Coveney, M. S. Child, A. Bányi, *J. Phys. B: At. Mol. Phys.* **1985**, *18*, 4557-4580. DOI: 10.1088/0022-3700/18/23/009.
- [77] K. W. Ford, J. A. Wheeler, *Ann. Phys.* **1959**, *7*, 259-286. DOI: 10.1016/0003-4916(59)90026-0.
- [78] L. P. Viegas, C. M. Nunes, R. Fausto, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, *23*, 5797-5803. DOI: 10.1039/D1CP00076D.
- [79] J. P. L. Roque, C. M. Nunes, L. P. Viegas, N. A. M. Pereira, T. M. V. D. Pinho e Melo, P. R. Schreiner, R. Fausto, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 8266-8271. DOI: 10.1021/jacs.1c04329.
- [80] Z. Wu, R. Feng, H. Li, J. Xu, G. Deng, M. Abe, D. Bégué, K. Liu, X. Zeng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15672-15676. DOI: 10.1002/anie.201710307.
- [81] W. T. Borden, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2016**, *6*, 20-46. DOI: 10.1002/wcms.1235.
- [82] C. Doubleday, R. Armas, D. Walker, C. V. Cosgriff, E. M. Greer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13099-13102. DOI: 10.1002/anie.201708489.
- [83] C. Castro, W. L. Karney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 8355-8366. DOI: 10.1002/anie.201914943.

&gt;

**Luís Pedro Viegas**

Centro de Química de Coimbra - Institute of Molecular Sciences (CQC-IMS).

Universidade de Coimbra, Departamento de Química.

É Investigador Auxiliar no grupo de Química Teórica e Computacional do CQC-IMS, Universidade de Coimbra.

Nos últimos anos tem centrado a sua investigação no desenvolvimento de estratégias computacionais no âmbito da teoria do estado de transição para a previsão cinética de reações com interesse para a Química Verde.

lpviegas@ci.uc.pt

ORCID.org/0000-0003-2312-990X

# Cristais e Seus Esqueletos

>  
Cátia S. D. Lopes  
Carlos E. S. Bernardes\*

**Crystals and Their Skeletons.** *Crystals are everywhere in our lives, being used in fields as different as electronics, food, and drug production. The preparation of these materials is normally made by recrystallization from solution, a process that is extremely sensitive to the experimental conditions, and, as a result, may be difficult to control. This work gives an overview of the production of crystals by recrystallization, the impact of the experimental conditions on the prepared crystal structure, and how this influences the properties of a material.*

*Os cristais estão em toda a parte das nossas vidas, sendo usados em campos tão diversos como a eletrônica, a alimentação e a produção de medicamentos. A preparação destes materiais é normalmente realizada por recristalização em solução, um processo extremamente sensível às condições experimentais e, por isso, difícil de controlar. Neste trabalho será apresentada uma visão geral da produção de cristais, o impacto das condições de cristalização na estrutura cristalina, e como isso pode influenciar as propriedades de um material.*

## Cristais

Os cristais estão presentes nas mais variadas aplicações do cotidiano, podendo ser encontrados, por exemplo, na alimentação (e.g., sal e açúcar), na eletrônica de consumo (e.g., semicondutores) e nos medicamentos. Eles estão também omnipresentes desde a formação da Terra, julgando-se terem sido essenciais no aparecimento da vida no planeta [1]. Se isto não bastasse, é graças à capacidade de obter cristais que se formam os ossos e os dentes [2] e a eles se deve o aparecimento de algumas das doenças (e.g., malária, gota e cálculo renal) [3-5]. Perceber a forma como estes materiais se formam ou como o seu aparecimento pode ser evitado é, por isso, uma questão fundamental.

A cristalização a partir de solução é o método principal pelo qual são obtidos cristais de uma substância, sendo usado pelo Homem há milénios. Os primeiros indícios de obtenção de sal por evaporação de água salgada remontam a ~ 6000 a.C., na China [6]. Alguns milénios depois, já na Idade Média, começaram a ser desenvolvidas técnicas de recristalização para isolar e purificar compostos presentes, por exemplo, em plantas [7]. No entanto, foi durante a revolução industrial que a cristalização começou a ganhar um papel de relevância com a produção em massa de vários compostos. Entre estes inclui-se, por exemplo, a produção de “cinzas do pote” (conhecido em inglês por *potash*), a partir das quais se obtinham cristais de sais de potássio, necessários para preparar sabão,

pólvora e, mais recentemente, fertilizantes usados na agricultura [8]. Sumariamente, este processo permitia obter, por exemplo, carbonato ou cloreto de potássio ( $K_2CO_3$  e  $KCl$ ) a partir da lavagem de cinzas de madeira (processo entretanto substituído pela “lavagem” de rochas em depósitos subterrâneos), obtendo-se em seguida os cristais dos compostos por evaporação da água das soluções [8].

É interessante notar, no entanto, que apesar da cristalização ser usada há cerca de oito milénios, o conhecimento sobre a forma como as moléculas se juntam para formar um cristal é ainda muito incipiente. De facto, este processo é normalmente encarado numa perspectiva de tentativa e erro, onde a experiência passada tem uma relevância maior que o método científico. Para recristalizar um composto a partir de uma solução é necessário produzir um estado metastável, em concreto, preparar uma solução saturada por evaporação de solvente ou arrefecimento da mistura. Isto torna o processo difícil de controlar e suscetível a pequenas alterações das condições experimentais, tais como a velocidade de arrefecimento e agitação, a concentração e a presença de impurezas [9-11]. Por este motivo, o desenvolvimento de um processo de cristalização de um novo composto, e.g., a nível industrial, passa frequentemente pelo teste de várias condições experimentais para encontrar os procedimentos ideais para a sua produção.

O paradigma anterior começou a ser alterado no final da última década do século passado. Por esta altura, vários incidentes enfrentados pela indústria farmacêutica, relacionados com a falta de controlo e racionalização do processo de cristalização, tornaram esta uma das questões principais no desenvolvimento de medicamentos. O Novir<sup>®</sup>, cujo princípio ativo é o ritonavir, foi um dos casos mais importantes para a mudança deste paradigma [12,13]. Introduzido no mercado em 1996, foi o primeiro medicamento eficiente no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, SIDA, reduzindo em ~ 50% a mortalidade associada a esta doença nos Estados Unidos da América, no espaço de dois anos [14]. Na sua formulação original, este medicamento era comercializado em soluções contidas em cápsulas semissólidas. No entanto, após dois anos de produção, os testes de solubilidade começaram a revelar problemas, pois o composto nas soluções não se dissolvia completamente. A análise destas misturas revelou o surgimento de uma nova fase cristalina sem que isso fosse expectável. Por outras palavras, durante o desenvolvimento inicial do medicamento, apenas uma fase cristalina do composto foi identificada (forma I). No entanto, na produção em grande escala do fármaco, as moléculas do composto passaram a organizar-se no estado sólido de forma diferente, isto é, obteve-se um novo polimorfo (forma II). Como a organização das moléculas em estado sólido nos dois polimorfos é diferente, também as propriedades físicas da substância foram alteradas. Neste caso, a nova fase, forma II, apresentava uma solubilidade cerca de cinco vezes inferior à da forma I, e como era termodinamicamente mais estável, tornou-se impossível a preparação da fase cristalina inicial [12,13]. Incrivelmente, por razões ainda hoje não totalmente esclarecidas, este novo polimorfo apareceu quase simultaneamente em todas as fábricas onde o ritonavir era produzido. Como resultado, para além dos prejuízos financeiros associados a este evento, para evitar que os doentes ficassem sem acesso ao medicamento até que os stocks do produto inicial se esgotassem, foi necessário reformular em tempo recorde a produção deste medicamento.

O exemplo anterior ilustra como a falta de controlo sobre o processo de cristalização de um composto pode ser problemática. Ainda assim, em certa medida, este fenómeno pode ser encarado também como uma oportunidade. De facto, estima-se que 70% dos medicamentos atualmente em desenvolvimento podem ser inviáveis por questões relacionadas com a sua baixa solubilidade [15]. A modificação da fase cristalina pode, assim, ser utilizada para melhorar esta propriedade sem a necessidade de alterar o princípio ativo. Para além disso, nos últimos anos, esta capacidade tem vindo a ser explorada pela indústria farmacêutica como meio

de “renovar eternamente” as patentes de um fármaco ou, pelo contrário, “furar” patentes existentes.

A cristalização e o estado sólido de uma grande variedade de compostos orgânicos têm vindo a ser temas principais investigados no Laboratório de Energética Molecular do Centro de Química Estrutural (LEM-CQE). Um dos subprodutos muitas vezes ignorado nestes trabalhos são coleções de imagens de cristais que, só por si, podem servir para mostrar a complexidade por vezes envolvida nestes estudos. Aqui, imagens recolhidas no âmbito destes trabalhos para diversos compostos orgânicos (Figura 1) serão usadas para ilustrar algumas das questões relacionadas com a produção de compostos em estado sólido, aquilo que hoje é conhecido como Engenharia de Cristais [16].

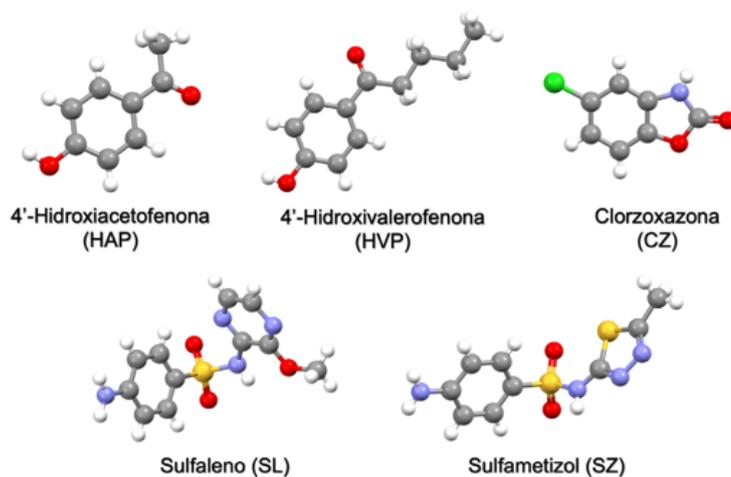


Figura 1 - Estruturas moleculares dos compostos estudados neste trabalho.

### Cristais com estrutura!

Tal como mencionado anteriormente, uma das formas mais eficientes para mudar a organização das moléculas em estado sólido envolve a alteração das condições experimentais durante a cristalização. Destas, as mais promissoras consistem na alteração do solvente ou da concentração. Um bom exemplo deste efeito pode ser encontrado na cristalização da 4'-hidroxiacetofenona (HAP), também conhecida por piceol. Este é um composto com diversas aplicações comerciais, onde se inclui a produção de borrachas, plásticos, fármacos, aromas e cosméticos [17,18].

A cristalização da HAP por arrefecimento de soluções aquosas com fração molar  $x > 0,005$ , usando agitação, permitiu obter os cristais da forma I apresentados na Figura 2 [19,20]. No entanto, se o processo anterior for repetido com soluções  $0,004 < x < 0,005$ , ou usando etanol como solvente, no final do processo são obtidos cristais da forma II (Figura 2). A figura mostra que os cristais das duas formas são, neste caso, significativamente diferentes. De facto, identificar

morfologias diferentes nos cristais de uma amostra pode ser um dos primeiros indícios da obtenção de novos polimorfos. Isto acontece porque a organização das moléculas é diferente (comparar a organização molecular dos polimorfos da HAP mostrada na Figura 2), o que é refletido na característica dos cristais.

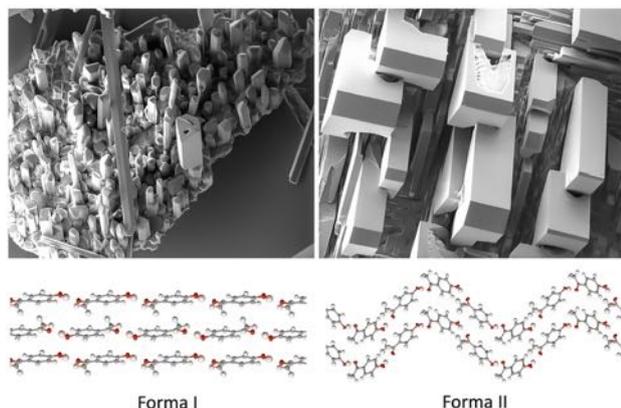


Figura 2 - Imagens de microscopia eletrônica de varrimento de cristais de 4'-hidroxiacetofenona obtidos por arrefecimento de soluções aquosas com diferentes concentrações com agitação magnética: Forma I preparada a partir de soluções com fração molar  $x > 0,005$ ; Forma II usando soluções com  $0,004 < x < 0,005$ . Na parte inferior de cada imagem é apresentada a organização das moléculas (esqueleto) nos cristais, obtida a partir dos dados de difração de raios-X disponíveis [19].

A suscetibilidade do processo de cristalização da HAP a partir de soluções aquosas às condições experimentais é, na verdade, consideravelmente mais complexa do que anteriormente referido. Antes de ser observada a cristalização do composto, à medida que se arrefece a solução, é detetada a formação de uma emulsão (Figura 3), pelo que a formação dos cristais ocorre a partir das partículas desta mistura [19,20]. A agitação tem também um impacto significativo no resultado da cristalização. Preparar a HAP a partir de soluções com  $x > 0,005$  sem agitação permite preparar microtubos da forma I do composto (imagem do lado esquerdo da Figura 4). De forma semelhante, a utilização de agitação ou a sua ausência quando são usadas soluções com  $0,004 < x < 0,005$ , tem um impacto significativo nas fases obtidas [19,20]. Neste caso, quando as soluções são agitadas aparecem inicialmente cristais do hidrato H3, que são instáveis nestas condições. Por este motivo, estes desaparecem rapidamente na presença de agitação (em  $\sim 1$  min), dando origem aos cristais da forma II na Figura 2. Na ausência de agitação, é possível crescer os cristais da forma H3 e preservá-los em solução durante cerca de uma semana (imagem central da Figura 4). No entanto, quando removidos da solução, decompõem-se ao fim de alguns minutos, obtendo-se cristais da forma I da

HAP. Assim, diferentes mecanismos de desidratação/transformação do hidrato H3 ocorrem quando os cristais estão em contacto com a solução mãe ou fora desta. Detalhes sobre a caracterização destas fases cristalinas por difração de raios-X podem ser encontrados numa publicação anterior [20]. Finalmente, quando usadas soluções com  $x < 0,004$ , observa-se a precipitação de cristais do hidrato H2 (imagem do lado direito da Figura 4), cuja estequiometria determinada por termogravimetria, indica serem compostos por três moléculas de água para cada molécula de HAP [19,20].

Figura 3 - Imagens de uma solução de 4'-hidroxiacetofenona obtidas por arrefecimento de uma solução com  $x = 0,011$ . Da esquerda para direita, observa-se a solução (348 K), a formação de uma emulsão (345 K) e o aparecimento dos cristais da forma I da HAP (307 K). Deve reparar-se que a mancha branca na parte inferior da imagem a 348 K corresponde ao agitador magnético usado na experiência.

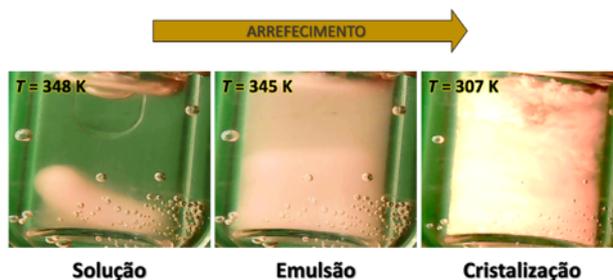
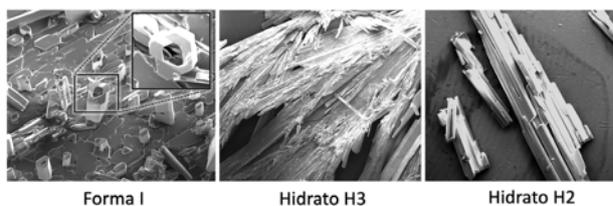


Figura 4 - Imagens de microscopia eletrônica de varrimento de cristais de 4'-hidroxiacetofenona preparados por arrefecimento de soluções aquosas do composto com diferentes concentrações, sem agitação. Cristais da Forma I, Hidrato H3 e Hidrato H2, preparados a partir de soluções com fração molar  $x > 0,005$ ,  $0,004 < x < 0,005$ , e  $x < 0,004$ , respetivamente.



Trabalhos onde se investigou a estrutura das partículas da emulsão que precede a cristalização da HAP a partir de água por arrefecimento, mostraram que os precursores destes cristais são formados por uma mistura de água com HAP [21]. Para além disso, a sua composição varia com a concentração inicial da solução e a temperatura. Por esse motivo, dependendo da quantidade de água existente nas partículas no momento da cristalização, o produto é alterado. Por exemplo, se a concentração de HAP for elevada ( $x > 0,005$ ), as partículas da emulsão são compostas essencialmente por moléculas de HAP, precipitando uma forma anidra. Pelo contrário, para soluções mais

diluídas ( $x < 0,005$ ), a presença de água estabiliza as partículas formadas, permanecendo no seu interior, dando origem a hidratos (Figura 4) [21].

A descrição anterior mostra o quão complicado pode ser a otimização e compreensão do processo de cristalização de um composto. Deve ser salientado que na discussão anterior todas as soluções são extremamente diluídas (*e.g.*,  $x < 0,008$ ), devido à baixa solubilidade deste composto em água. Para além disso, uma pequena variação na fração molar, *ca.*  $\Delta x = 0,001$ , permite obter uma grande variedade de polimorfos e solvatos. Não surpreende, por isso, que quando se otimiza o processo de cristalização de um composto, um pequeno erro, por exemplo, na concentração das soluções, possa levar facilmente à formação de diferentes fases cristalinas.

### Cristais que nos enganam

Como referido anteriormente, quando os cristais de um composto apresentam morfologias diferentes, isto pode ser indicativo da obtenção de diferentes polimorfos. No entanto, esta relação causa-efeito nem sempre é verdadeira, tal como acontece no caso da clorzoxazona, CZ. Este fármaco foi desenvolvido na década de 50 do século passado, sendo usado no tratamento de problemas musculares, doenças oculares, asma, colite ulcerativa e no tratamento de alcoolismo [22-25]. A recristalização deste composto por arrefecimento de soluções preparadas usando solventes com diferentes polaridades e capacidades de formação de ligações de hidrogénio (etanol, acetonitrilo, acetato de etilo e tetra-hidrofurano), permitiram obter as amostras apresentadas na Figura 5. Os cristais nas imagens apresentam características significativamente diferentes, o que, à primeira vista, poderia indicar que diferentes polimorfos do composto foram obtidos. No entanto, resultados de difração de raios-X mostraram que todas as amostras pertencem à mesma forma cristalina [26] que, neste caso, foi previamente reportada por Ide e colaboradores [27]. Como resultado, pelo menos considerando as condições investigadas, concluiu-se que a clorzoxazona é resiliente quanto à formação de polimorfos.

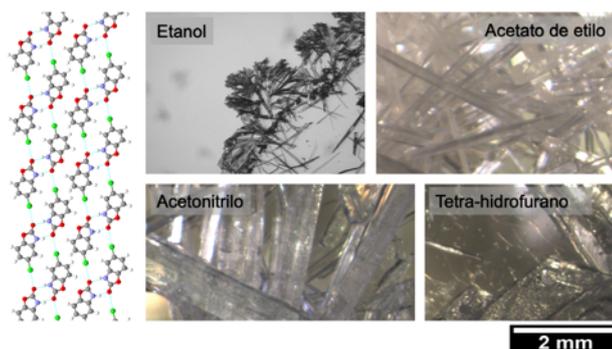
A informação contida nas imagens da Figura 5 é, no entanto, extremamente importante se, por exemplo, a produção industrial deste composto estiver em vista. Após a etapa de recristalização de um produto, seguir-se-á a separação do sólido da solução mãe. Para isso, é normalmente utilizada uma etapa de filtração. Neste ponto, a obtenção de cristais com forma regular é importante para uma otimização deste processo unitário. Por exemplo, na Figura 5, observa-se que os cristais de CZ obtidos de soluções de etanol são pequenos e têm a forma de agulhas. Como resultado, estes podem levar ao fácil entupimento de filtros, dificultando a tarefa de separação [9,10]. Para além disso, após a obtenção do sólido, a etapa seguinte será o seu processamento. No caso da indústria farmacêutica isso representa, muitas vezes, a preparação de comprimidos. Assim, é importante que os cristais, para além de apresentarem uma forma regular, tenham um tamanho uniforme e uma boa compressibilidade. Neste sentido, a otimização das condições de cristalização pode permitir a obtenção de cristais que apresentem as características ideais para as etapas de processamento seguintes.

### Cristais temperamentais

Quando se lida com problemas de polimorfismo, surgem duas questões que importa responder: (i) Qual é a fase cristalina que é mais estável numa determinada condição de temperatura e pressão?; (ii) Existe uma temperatura à qual a ordem de estabilidade das diferentes fases de um composto é invertida?

A estabilidade de um composto pode ser investigada usando tanto técnicas computacionais como experimentais. Um exemplo ilustrativo deste tipo de estudos foi recentemente publicado para os polimorfos do composto modelo 4'-hidroxivalerofenona [28,29]. Este composto apresenta três polimorfos, sendo que dados obtidos por calorimetria de varrimento diferencial (DSC) revelaram uma transição de fase reversível a cerca de 240 K entre as formas II e III [29]. Para investigar este processo de um ponto de vista microscópico, foram realizadas simulações de dinâmica molecular onde o polimorfo III (a fase mais estável a baixa temperatura)

Figura 5 - Imagens de microscopia ótica de cristais de clorzoxazona obtidos por recristalização utilizando soluções preparadas com diferentes solventes. As imagens mostram que, dependendo do solvente, são obtidos cristais de diferentes tamanhos e morfologias. No entanto, do ponto de vista microscópico, as moléculas apresentam o mesmo empacotamento [26]. À esquerda das imagens é mostrado o empacotamento das moléculas nos cristais, obtido com base nos dados de difração de raios-X de cristal único na literatura [27].



foi aquecido progressivamente desde 150 K até 210 K. Nestas simulações foi observada a existência de uma transição da forma III para a II a  $\sim 178$  K (a diferença entre a temperatura teórica e experimental deve-se a limitações do modelo teórico usado). Em concreto, observa-se, por exemplo, uma alteração na dimensão dos parâmetros de malha  $a$  e  $b$  da célula unitária, devido a uma alteração da geometria das moléculas que interagem entre si por ligações de hidrogénio (topo da Figura 6). Como resultado, foi possível concluir que, neste caso, o mecanismo da transição de fase envolve uma alteração concertada e simultânea da orientação de todas as moléculas na caixa de simulação.

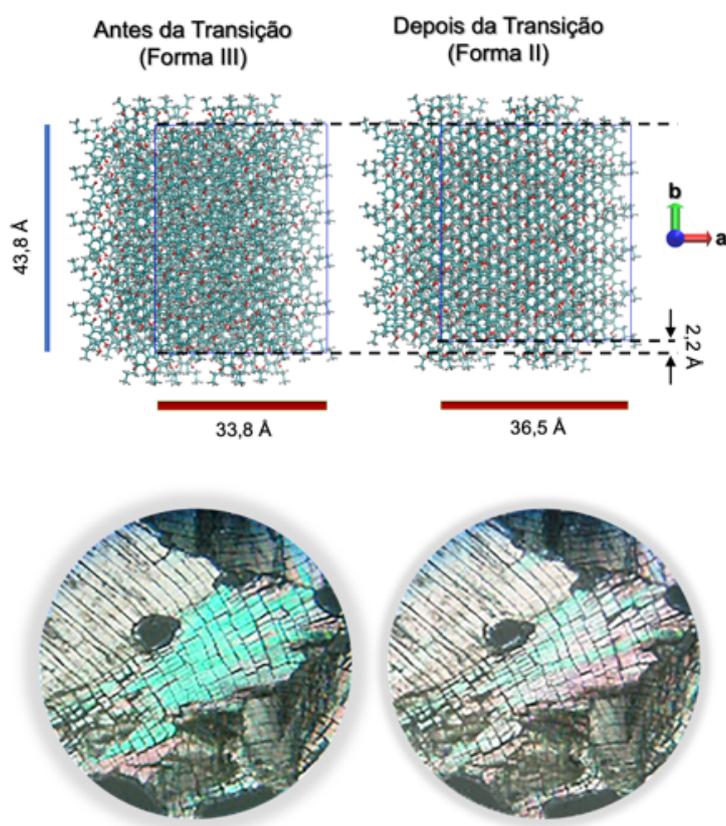


Figura 6 - Transição de fase III  $\rightarrow$  II da 4'-hidroxivalerofenona vista a nível microscópico a  $\sim 178$  K com base em simulações de dinâmica molecular (topo da imagem) e experimentalmente a  $\sim 240$  K por microscopia ótica (base da imagem) [29].

As mudanças descritas anteriormente foram também observadas experimentalmente, por exemplo, com base em resultados de difração de raios-X e termomicroscopia [29]. No caso das imagens recolhidas dos cristais (parte inferior da Figura 6), foi possível observar que a reorientação das moléculas, para além de modificar o tamanho das cristalites, provoca uma mudança na forma como a luz atravessa a amostra.

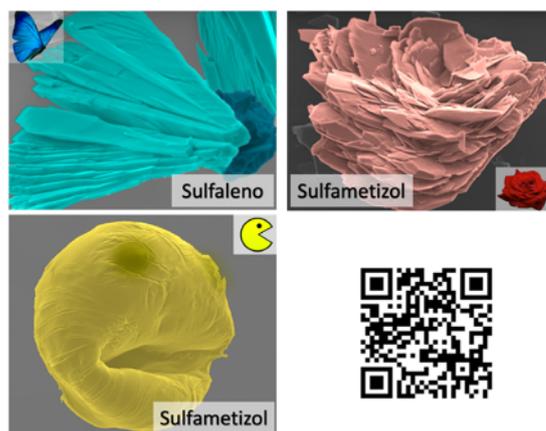
Em concreto, ao passar da forma III para a forma II, nota-se uma alteração da coloração dos cristais de verde para rosa (e vice-versa).

O exemplo anterior ilustra como a alteração das condições ambientais, neste caso a temperatura, pode levar a modificações na fase cristalina de uma substância e consequentemente nas suas propriedades, quando as barreiras cinéticas das transições são reduzidas. Para além disso, parâmetros como a pressão e a humidade podem ter também um papel importante neste tipo de eventos [11]. Como resultado, responder às questões enunciadas em cima é crucial para estabelecer, por exemplo, as condições ideais de armazenamento de um composto.

### Cristais metamórficos!

O estudo da morfologia dos cristais, tal como ilustrado nos exemplos acima, pode ser importante para avaliar as propriedades de um composto. No entanto, com alguma frequência, observam-se detalhes nas imagens dos cristais que só existem na nossa imaginação. Apesar de um ponto de vista científico estas apresentarem um valor relativo, são um exemplo artístico da nossa capacidade de manipular a matéria. Alguns destes “cristais metamórficos” são apresentados na Figura 7, sendo que fazem parte da essência de uma exposição fotográfica virtual de cristais intitulada “*Crystals and Their Skeletons*”, disponível em mol2cryst.rd.ciencias.ulisboa.pt. Nesta página, que os leitores deste artigo estão convidados a visitar, é possível encontrar as imagens aqui apresentadas, informações adicionais sobre cristalização e cristais, e detalhes sobre a história de cada fotografia.

Figura 7 - Imagens de microscopia eletrónica de varrimento de cristais de sulfaleno e de sulfametizol obtidos por evaporação de soluções de acetoneitrilo (topo da imagem) e metanol (base da imagem). O código QR contém um link para a exposição virtual “*Crystals and Their Skeletons*”.



## Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P./MCTES através de fundos nacionais (PIDDAC) (projetos PTDC/QUI-OUT/28401/2017, LISBOA-01-0145-FEDER-028401, UIDB/00100/2020, UIDP/00100/2020 e LA/P/0056/2020). Carlos E. S. Bernardes e Cátia S. D. Lopes agradecem ainda à FCT pelas bolsas SFRH/BD/128794/2017, COVID/

BD/152581/2022 e 2021.03239.CEECIND. Os autores agradecem ainda ao Prof. Hermínio Diogo (IST) pelas imagens de microscopia ótica apresentadas na Figura 6 e pela recolha das imagens de microscopia eletrónica de varrimento nos laboratórios da Dr.ª Franziska Emmerling (BAM, Berlim) e do Prof. Matthias Eppe (*University of Duisburg-Essen*, Essen, Alemanha).

## Referências

- [1] T. Lee, Y. K. Lin, *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 1652-1660. DOI: 10.1021/cg901219f.
- [2] A. Haider, S. Haider, S. S. Han, I. K. Kang, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 7442-7458. DOI: 10.1039/c6ra26124h.
- [3] D. J. Sullivan, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2017**, *114*, 7483-7485. DOI: 10.1073/pnas.1708153114.
- [4] G. Ragab, M. Elshahaly, T. Bardin, *J. Adv. Res.* **2017**, *8*, 495-511. DOI: 10.1016/j.jare.2017.04.008.
- [5] T. Alelign, B. Petros, *Adv. Urol.* **2018**, *2018*, 3068365. DOI: 10.1155/2018/3068365.
- [6] M. Kurlansky, "Salt: a World History", Walker and Co., New York, **2002**.
- [7] D. C. Lindberg, M. H. Shank, *16 - Medieval Alchemy*, in W. R. Newman (ed.), "The Cambridge History of Science", Cambridge University Press, **2013**, 385-403.
- [8] S. K. Jena, *Mining Metall. Explor.* **2021**, *38*, 47-68. DOI: 10.1007/s42461-020-00286-7.
- [9] J. Nývlt, O. Söhnel, M. Matuchová, M. Broul, "The Kinetics of Industrial Crystallization", Elsevier, Amsterdam, **1985**.
- [10] J. W. Mullin, "Crystallization", Butterworth-Heinemann, Oxford, 4<sup>th</sup> ed., **2001**.
- [11] H. G. Brittain (ed.), "Polymorphism in Pharmaceutical Solids", Informa Healthcare, New York, **2009**.
- [12] J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter, J. Morris, *Pharmaceut. Res.* **2001**, *18*, 859-866. DOI: 10.1023/A:1011052932607.
- [13] S. R. Chemburkar, J. Bauer, K. Deming, H. Spiwek, K. Patel, J. Morris, R. Henry, S. Spanton, W. Dziki, W. Porter, J. Quick, P. Bauer, J. Donaubaer, B. A. Narayanan, M. Soldani, D. Riley, K. McFarland, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 413-417. DOI: 10.1021/Op000023y.
- [14] R. M. Selik, R. H. Byers, M. S. Dworkin, *J. Acq. Immun. Def. Synd.* **2002**, *29*, 378-387. DOI: 10.1097/00126334-200204010-00009.
- [15] M. Kakran, L. Li, R. H. Müller, *Pharm. Eng.* **2012**, *32*, 1-7. DOI: ispe.gr.jp/ISPE/07\_public/pdf/201304\_en.pdf.
- [16] G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9952-9967. DOI: 10.1021/ja403264c.
- [17] M. Negoro, I. Wakabayashi, *Biomed. Chromatogr.* **2004**, *18*, 335-340. DOI: 10.1002/bmc.340.
- [18] M. E. Alvarez, A. E. Rotelli, L. E. Pelzer, J. R. Saad, O. Giordano, *Farmaco* **2000**, *55*, 502-505. DOI: 10.1016/S0014-827x(00)00067-7.
- [19] C. E. S. Bernardes, M. F. M. Piedade, M. E. Minas da Piedade, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 2419-2430. DOI: 10.1021/Cg7012792.
- [20] C. E. S. Bernardes, M. E. Minas da Piedade, *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2932-2941. DOI: 10.1021/cg300134z.
- [21] C. E. S. Bernardes, M. L. S. M. Lopes, J. R. Ascenso, M. E. Minas da Piedade, *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 5436-5441. DOI: 10.1021/cg500609g.
- [22] J. T. Stewart, C. A. Janicki, *Chlorzoxazone*, in K. Florey (ed.), "Analytical Profiles of Drug Substances", Academic Press, **1987**, 119-144.
- [23] F. W. Hopf, J. A. Simms, S. J. Chang, T. Seif, S. E. Bartlett, A. Bonci, *Biol. Psychiatry* **2011**, *69*, 618-624. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.11.011.
- [24] K. Feil, J. Claaßen, S. Bardins, J. Teufel, S. Krafczyk, E. Schneider, R. Schniepp, K. Jahn, R. Kalla, M. Strupp, *Neurology* **2013**, *81*, 1152-1158. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a55f6d.
- [25] T. Gnanasambandan, S. Gunasekaran, S. Seshadri, *J. Mol. Struct.* **2014**, *1061*, 124-133. DOI: 10.1016/j.molstruc.2013.12.084.
- [26] C. S. D. Lopes, Trabalho não Publicado, Universidade de Lisboa, **2020**.
- [27] S. İde, A. Topaç, *J. Chem. Cryst.* **1997**, *27*, 303-306. DOI: 10.1007/BF02575978.
- [28] C. S. D. Lopes, C. E. S. Bernardes, M. F. M. Piedade, H. P. Diogo, M. E. Minas da Piedade, *Eur. Phys. J. Special Topics* **2017**, *226*, 849-855. DOI: 10.1140/epjst/e2016-60187-0.
- [29] R. G. Simões, C. S. D. Lopes, M. F. M. Piedade, C. E. S. Bernardes, H. P. Diogo, M. E. Minas da Piedade, *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 2321-2336. DOI: 10.1021/acs.cgd.9b01481.

>

### \*Carlos E. S. Bernardes

Centro de Química Estrutural, Institute of Molecular Sciences, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa  
cebernardes@fc.ul.pt  
ORCID.org/0000-0003-1490-9728

É Investigador Auxiliar do Centro de Química Estrutural (CQE), Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. O seu trabalho de investigação envolve o desenvolvimento e utilização de metodologias experimentais e teóricas (e.g., métodos de Dinâmica Molecular) para investigar as propriedades de compostos orgânicos em estado sólido e a sua formação a partir de solução. Os seus interesses incluem ainda o estudo das propriedades e da estrutura de soluções de líquidos iónicos utilizando métodos computacionais.

>

### Cátia S. D. Lopes

Centro de Química Estrutural, Institute of Molecular Sciences, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa  
É estudante de doutoramento da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. O objetivo do seu trabalho está focado no estudo do processo de formação de cristais de ingredientes farmacêuticos ativos (vulgo APIs), tais como a família dos antibióticos das sulfonamidas.  
csolopes@fc.ul.pt  
ORCID.org/0000-0002-8212-8715

# Nomenclatura de Química Orgânica: Uma Proposta de Domínio de Articulação Curricular para o 12.º Ano

>  
Ana Margarida Ferreira  
Maria da Conceição Vidigal  
Maria Fernanda António  
Marília Peres\*

**Organic Chemistry Nomenclature: A Curricular Articulation Domain Proposal for the 12<sup>th</sup> Grade.** *Chemistry, like all areas of knowledge, has its own language and vocabulary. It is not possible to teach and learn chemistry without knowing the nomenclature and the rules on which it is based, a task that, although essential, is not always easy. In this article, we intend to present a methodology to introduce and explore some nomenclature rules of Organic Chemistry to 12<sup>th</sup> grade students who study Chemistry, preferably along with Biology, since many of these students are highly interested to study Health or Biochemistry at the University. An interdisciplinary project was outlined - a Curricular Articulation Domain - between the two subjects, under the sub-theme "The use of anaesthesia and its impact on health". We plan to use the project methodology as a tool to develop students' skills associated with the Student Profile at the End of Schooling and, at the same time, gamification, to motivate learners and promote their cognitive development.*

*A Química, tal como todas as áreas do saber, tem uma linguagem e vocabulário próprios. Não é possível ensinar e aprender química sem conhecer a nomenclatura e as regras na qual esta assenta, tarefa que, apesar de essencial, nem sempre é fácil. Neste artigo pretendemos apresentar uma metodologia para explorar algumas das regras de nomenclatura de Química Orgânica, com alunos de 12.º ano que estudam Química, preferencialmente em conjunto com Biologia, uma vez que muitos destes alunos, pelos seus interesses, estão focados em ingressar em cursos nas áreas da Saúde ou da Bioquímica. Nesse sentido, delineou-se um projeto interdisciplinar - Domínio de Articulação Curricular (DAC) - entre as duas disciplinas, abordando, entre outros, o subtema "O uso da Anestesia e o seu impacto na saúde". Recorreu-se à metodologia de projeto de modo a desenvolver nos alunos competências associadas ao Perfil do Aluno à Saída da Escolaridade Obrigatória (PASEO) e, ao mesmo tempo, à gamificação, com o intuito de os motivar e promover o seu desenvolvimento cognitivo.*

## Introdução

O que diriam os alunos de hoje se no livro de Química encontrassem o texto de Domingos Vandelli (1735-1816), o primeiro professor de Química da Universidade de Coimbra, como sugestão para uma atividade laboratorial? Neste texto de 1774 é referida a ação do "óleo vitriólico" sobre a água, a formação da "luna cornea", e a reação do "alkali marinho" com o "ácido nitroso" formando um "nitroquadrangular" [1]. No final do séc. XVIII, embora as teorias alquímicas tivessem sido abandonadas, a linguagem permanecia ligada aos princípios das substâncias e não à sua composição.

Com a Revolução Química de Lavoisier (1743-1794) surge a necessidade de uma nova nomenclatura para a Química. Antoine Lavoisier, com Louis Guyton de Morveau (1737-1816), Claude-Louis Berthollet (1748-1822) e Antoine Fourcroy (1755-1809), apresentaram à *Académie Royale des Sciences* de Paris um conjunto de comunicações, na forma de *Mémoires*, entre abril

e junho de 1787, reunidas num só volume, com o título de *Méthode de Nomenclature Chimique* [2] (Figura 1). A simbologia alquímica transformava-se numa linguagem racional e sistemática em que existe uma relação biunívoca entre os nomes usados e as substâncias referidas.

Em Portugal, foi Vicente Coelho de Seabra Silva Telles (1764-1804) quem primeiro usou a nova nomenclatura de Lavoisier [3]. Em 1788 publica o primeiro volume de *Elementos de Química* [4] e o segundo, em 1790. A defesa e utilização que Seabra fez da nova nomenclatura Química de Lavoisier resultou na publicação, em 1801, de *Nomenclatura Chimica Portuguesa, Franceza e Latina a que se ajunta o Systema de Characteres Chímicos Adaptados a esta Nomenclatura por Hassenfratz e Adet* [3,5,6]. Seabra não foi o único a tentar traduzir a nomenclatura para a língua portuguesa, também Luís Mouzinho de

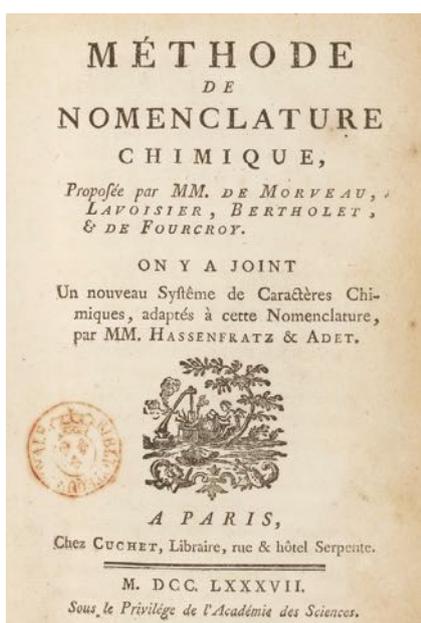


Figura 1 – Capa do livro *Méthode de Nomenclature Chimique* [2].

Albuquerque (1792-1846) e António Teixeira Girão (1785-1863) apresentaram as suas próprias traduções, cerca de duas a três décadas mais tarde [7].

As regras da nomenclatura não são imutáveis, e desde o séc. XVIII que são alteradas e adaptadas ao progresso da ciência e da linguística. A nomenclatura da Química Orgânica não é alheia a esta adaptabilidade e sistematização, e também tem uma longa história. Foi em 1892, em Genebra [8], que um conjunto de Químicos Orgânicos proeminentes constatou a necessidade de estabelecer normas internacionalmente aceites no que diz respeito a hidrocarbonetos e a sistemas heterocíclicos. Em 1962 foi publicado em Portugal *Algumas Regras da Nomenclatura de Química Orgânica, Notas e Exemplos, Secção A - Hidrocarbonetos* da autoria de V. Teixeira, J. Cabral e F. Serrão [9]. Em 1987 é publicado o *Guia dos Compostos Orgânicos e Bioquímicos* de L. S. Campos [10], em 2002 o *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos*, tradução portuguesa nas variantes europeia e brasileira [11] e, em 2009, o livro *Introdução à Nomenclatura de Compostos Orgânicos*, de Augusto Tomé [12].

### Do perfil do aluno à construção de um DAC<sup>1</sup>

O documento PASEO (Perfil do Aluno à Saída da Escolaridade Obrigatória) assenta no primeiro objetivo da UNESCO que consagra como primordial a “educação para todos” [13]. O conhecimento do mundo atual e a previsão do futuro lança desafios para a formação dos cidadãos que necessitam de adquirir conhecimentos e competências que lhes permitam responder às solicitações do presente e aos desafios do futuro.

Os alunos de hoje serão cidadãos do mundo

de amanhã. Assim, é necessário capacitá-los para enfrentarem a diversidade do mundo, a mudança, a imprevisibilidade da evolução humana, o ritmo acelerado do desenvolvimento tecnológico, o crescimento exponencial da informação, etc. As escolas precisam de se adaptar e reconfigurar para conseguirem dar resposta, da melhor forma possível, a tudo isto. É preciso que o processo de ensino e de aprendizagem atinja um equilíbrio dinâmico entre o conhecimento, a compreensão, a criatividade, o sentido crítico, a comunicação e a capacidade de investigação para poder formar cidadãos autónomos, responsáveis e ativos.

Para que as áreas de competências inscritas no PASEO possam ser desenvolvidas é necessário que cada disciplina tenha como base de orientação o que está definido nas Aprendizagens Essenciais. Assim, para a construção do DAC, partiu-se destes documentos referentes às disciplinas de Química e Biologia do 12.º ano [14,15]. Desta análise (ver Tabela 1) verifica-se que os princípios de nomenclatura de química orgânica poderiam ser abordados pela Química desde que inseridos num contexto que envolvesse conhecimentos de Biologia.

Tabela 1 – Excerto dos documentos Aprendizagens Essenciais para as disciplinas de Química e Biologia do 12.º ano [14,15].

Química - 12.º ano	Biologia - 12.º ano
<p><b>Domínio:</b> Combustíveis, energia e ambiente</p> <p><b>Aprendizagens essenciais:</b> Aplicar os princípios de nomenclatura em química orgânica a hidrocarbonetos, álcoois e éteres</p> <p><b>Ações estratégicas:</b> Criar situações conducentes à realização de projetos interdisciplinares, identificando problemas e colocando questões-chave, articulando a ciência e a tecnologia em contextos relevantes a nível económico, cultural, histórico e ambiental.</p>	<p><b>Aprendizagens essenciais transversais:</b> Pesquisar e sistematizar informações, integrando saberes prévios, para construir novos conhecimentos.</p> <p>Explorar acontecimentos, atuais ou históricos, que documentem a natureza do conhecimento científico.</p> <p>Realizar atividades em ambientes exteriores à sala de aula articuladas com outras atividades práticas.</p> <p>Formular e comunicar opiniões críticas, cientificamente fundamentadas e relacionadas com Ciência, Tecnologia, Sociedade e Ambiente.</p> <p>Articular conhecimentos de diferentes disciplinas para aprofundar tópicos de Biologia.</p>

### Da história da anestesia à nomenclatura da Química Orgânica

Em pleno séc. XXI seria impensável submeter pessoas a um procedimento médico, mais invasivo, sem recurso ao uso de anestésicos. Contudo, nem sempre foi assim. Antes da descoberta da anestesia, os procedimentos cirúrgicos eram muito dolorosos. O termo anestesia (do grego *an*, privado de + *aisthesis*, sensação) foi introduzido pelo poeta e médico norte-americano Oliver Holmes (1809-1894) em 1846 [16]. Desde meados do séc. XIX que é feita referência à utilização de anestésicos inalados em cirurgias, mas ainda hoje se mantém a controvérsia sobre a autoria dessa descoberta [17].

Nesta disputa estão implicados três gases distintos: o óxido nítrico (monóxido de dinitrogénio), o éter dietílico (etoxietano) e o clorofórmio (triclorometano).

O primeiro passo para a anestesia geral foi dado por Joseph Priestley (1733-1804) ao descobrir o monóxido de dinitrogénio em 1773 [16-18]. Em 1844 foi utilizado monóxido de dinitrogénio inalado para minimizar a dor em extrações dentárias. Esta ideia de utilização do referido gás,  $N_2O$ , surgiu da colaboração entre um dentista americano, Horace Wells (1815-1848), e um químico amador, Gardner Colton (1814-1898) [16]. A demonstração pública, em Boston, perante professores e estudantes de Medicina da eficácia deste gás, conhecido como “gás hilariante”, não cumpriu os seus objetivos, sendo Wells vaiado como impostor. Assim, desanimado, abandonou as suas experiências e a Odontologia. Posteriormente, o dentista e aluno do 2.º ano de Medicina William Morton (1819-1868) obteve permissão para demonstrar publicamente o uso de uma nova substância como anestésico cirúrgico (este já se encontrava familiarizado com a propriedade anestésica tópica do éter dietílico para fins odontológicos). A demonstração pública, ilustrada na Figura 2, da primeira intervenção cirúrgica com anestesia geral ocorreu em 1846 na cidade de Boston, no anfiteatro cirúrgico do *Massachusetts General Hospital*, com a presença do cirurgião John Warren (1778-1856), num paciente de 17 anos. Morton, para a sua demonstração, usou um equipamento criado por si (ver Figura 3), que continha o anestésico e que não era mais do que o éter dietílico, mas que foi patenteado com o nome “Letheon” [17,18]. A intervenção cirúrgica referida foi considerada um sucesso e a eventual primeira experiência concreta de anestesia geral.

O anestésico éter dietílico ( $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ ) apresentava algumas desvantagens, tais como: provocar nos doentes uma indução prolongada, com grande incidência de náuseas e vômitos, além de que possuía odor desagradável e era altamente inflamável [20].

Perante os constrangimentos referidos, James Simpson (1811-1870), obstetra escocês, em 1847, substituiu o éter dietílico por outro anestésico mais vantajoso, designado por clorofórmio,  $CHCl_3$ . O clorofórmio havia sido descoberto separadamente por Eugène Souberain (1797-1859), Samuel Guthrie (1782-1848) e Justus von Liebig (1803-1873), em 1831. A utilização deste anestésico foi popularizada pelo médico inglês John Snow (1813-1858), que o usou nos partos da rainha Vitória [17,21].

De salientar que Michael Faraday (1791-1867), quando estudou a liquefação dos gases e dos líquidos voláteis [17,22], descobriu que os vapores de éter dietílico possuíam efeitos inebriantes e produziam insensibilidade total, semelhante ao do monóxido de dinitrogénio. Esta descoberta foi, contudo, ignorada pela classe médica.



Figura 2 - Primeira demonstração pública de uma anestesia geral com éter dietílico, por William Morton, em 1846, em Boston.<sup>2</sup> Daguerreótipo de Southworth & Hawes, ca. 1850 (Library of Congress, Prints and Photographs Division, Washington, EUA).

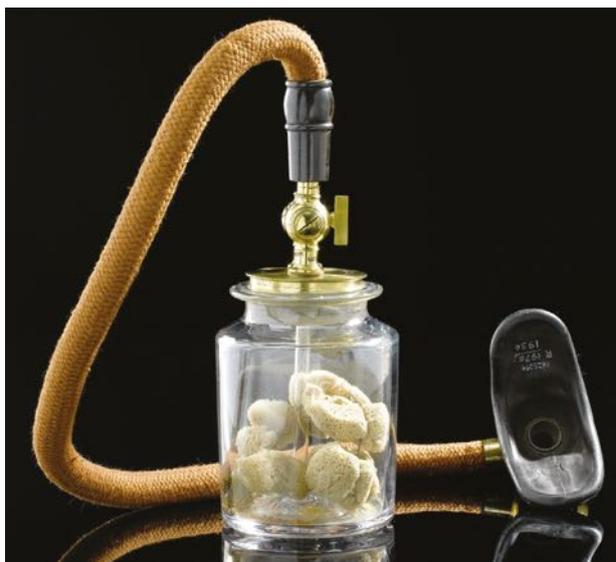


Figura 3 - Réplica do inalador que Morton utilizou, em 1846, para administrar a substância patenteada “Letheon” (Science Museum Group, s.d.) [19].

A anestesia geral inalatória dominou durante décadas, constituindo a base da prática anestésica e da sua evolução, fazendo-se também sentir em Portugal. Na provável tese mais antiga de um autor português sobre anestesia, datada de poucos meses depois do relato de Morton, refere-se também o uso do éter dietílico [23,24].

Durante a segunda metade do séc. XIX, a procura pelo anestésico ideal continuou e, no início do séc. XX, constatou-se que o principal obstáculo continuava a ser a inflamabilidade dos gases obtidos, sendo necessário continuar a busca por novas substâncias com propriedades menos agressivas para a saúde pública.

Em 1930 foi introduzido o anestésico ciclopropano ( $C_3H_6$ ), no entanto, caiu em rápido desuso devido à sua natureza explosiva e ao seu elevado custo [16].

O halotano ( $C_2HBrClF_3$ ) ganhou grande popularidade por ser mais eficaz e menos inflamável. Este foi sintetizado pelo químico inglês Charles Suckling (1920–2013) e usado clinicamente como anestésico em 1956. No entanto, o seu uso foi substancialmente reduzido porque se estabeleceu a sua ligação ao agravamento de algumas doenças, como a arritmia cardíaca e a hepatite [16,17,20]. Entretanto, foram desenvolvidos outros anestésicos menos inflamáveis, tornando o seu uso mais seguro, principalmente o desflurano ( $C_3H_2F_6O$ ) e sevoflurano ( $C_4H_3F_7O$ ). Estes três anestésicos apresentam nomes comerciais e são utilizados na prática da medicina, mas os seus nomes comuns ou comerciais não obedecem às regras da nomenclatura IUPAC.

Além dos compostos citados, existem outros que podem ser utilizados em anestesia, tais como os que se exemplificam na Tabela 2. Nesta tabela é apresentada a fórmula molecular de alguns compostos, apenas por questões de simplicidade. No entanto, é importante referir que em química orgânica, e para estruturas com vários átomos de carbono, o que tem significado é a fórmula estrutural, uma vez que a uma mesma fórmula molecular podem corresponder diversas estruturas isoméricas. Posteriormente, na Figura 9, serão apresentadas as fórmulas estruturais destes compostos. Salienta-se ainda que, para os éteres com fórmulas estruturais mais complexas, a nomenclatura substitutiva é usada preferencialmente.

Se fossem utilizados nomes comerciais para os compostos, seria árdua a comunicação entre a comunidade científica, tal como referiu Morveau em 1787: "... a ciência exige um método constante de denominação que ajude a inteligência e alivie a memória; ..." [2]. Para existir comunicação eficaz entre a comunidade científica é fundamental que todos conheçam as regras e princípios da nomenclatura química de forma a estabelecer com facilidade os nomes e conhecer as respetivas estruturas.

Desta forma, a Sociedade Portuguesa de Química tem vindo a desenvolver esforços no sentido de publicar as mais recentes regras de nomenclatura definidas pela IUPAC, adaptadas à língua portuguesa, como são exemplos o "livro azul" [11], publicado em 2002 e republicado em 2010, e o "livro vermelho" [25], publicado em 2017. Aos problemas de tradução, acresce a questão das duas variantes do português, a europeia e a brasileira.

Tendo em vista a uniformização de um sistema de nomenclatura, comum o mais possível à Química Orgânica e Inorgânica, é importante que os alunos compreendam desde cedo a atual nomenclatura Química e que se habituem a usá-la respeitando as regras e notação definidas pela IUPAC.

### Nomenclatura substitutiva e de classe funcional em Química Orgânica

O número de compostos orgânicos que se conhece é extensíssimo, daí existir a necessidade de procurar, sem ambiguidade, denominar e representar estes compostos de forma simples e sistemática. Note-se que

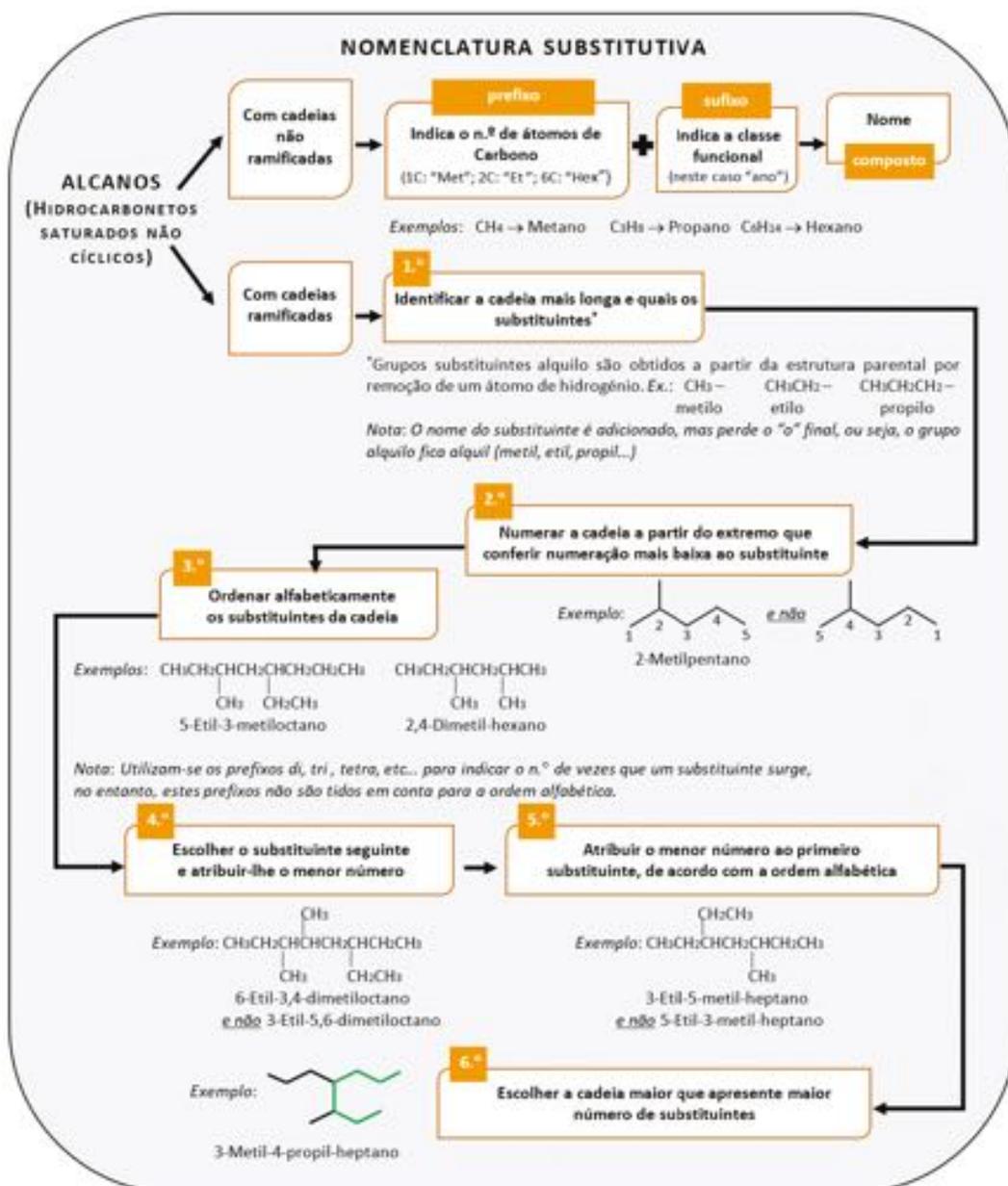
Tabela 2 - Alguns compostos orgânicos que podem ser utilizados em anestesia, de acordo com a nomenclatura substitutiva e de classe funcional [20].

Fórmula Molecular	Nome comercial	Nomenclatura Substitutiva	Nomenclatura da Classe Funcional
$CHCl_3$	Clorofórmio	Triclorometano	-
$C_2HCl_3$	Trileno	1,1,2-Tricloroetano	-
$C_2HBrClF_3$	Halotano	2-Bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano	-
$C_2H_5OC_2H_5$	Éter	Etoxietano	Éter dietílico
$C_3H_2ClF_5O$	Enflurano	2-Cloro-1-(difluorometoxi)-1,1,2-trifluoroetano	Éter 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilico e difluorometílico
$C_3H_2F_6O$	Desflurano	2-(Difluorometoxi)-1,1,1,2-tetrafluoroetano	Éter 1,2,2,2-tetrafluoroetilico e difluorometílico
$C_4H_5F_3O$	Fluroxeno	(2,2,2-Trifluoroetoxi)eteno	Éter 2,2,2-trifluoroetilico e vinílico
$C_3H_4Cl_2F_2O$	Metoxiflurano	2,2-Dicloro-1,1-difluoro-1-metoxietano	Éter 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilico e metílico
$C_3H_2ClF_5O$	Isoflurano	2-Cloro-2-(difluorometoxi)-1,1,1-trifluoroetano	Éter 1-cloro-2,2,2-trifluoroetilico e difluorometílico
$C_4H_3F_7O$	Sevoflurano	1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(fluorometoxi)propano	Éter hexafluoroisopropílico e fluorometílico

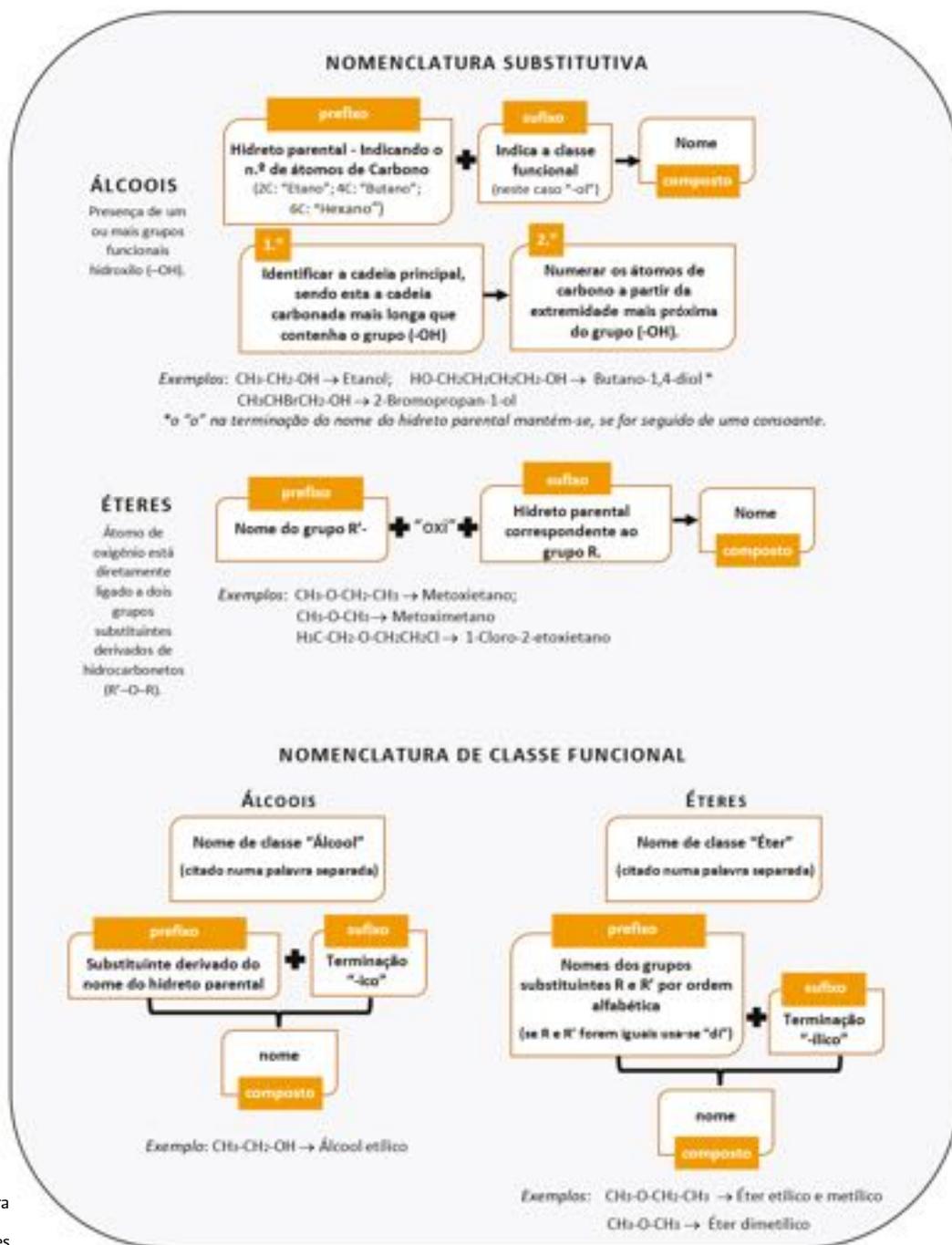
as regras de nomenclatura sistemática não conduzem necessariamente a um nome único para cada composto, embora tenham de conduzir sempre a um nome a que inversamente corresponda, sem ambiguidade, uma estrutura única. Entende-se então que, quando se pretende atribuir um nome a um determinado composto orgânico, seja possível recorrer a diferentes operações de nomenclatura, que assentam em regras específicas, e que permitem destacar uma parte ou partes do composto, que pode ser mais significativo no contexto químico em que o mesmo é utilizado. Existem várias operações de nomenclatura diferentes, mas no contexto deste artigo, e uma vez que o DAC se destina a alunos do 12.º ano, serão apenas apresentadas

duas delas e apenas aplicadas a compostos simples. A nomenclatura substitutiva é a mais frequentemente usada e coloca em destaque os grupos substituintes. A outra, designada de nomenclatura de classe funcional, vai dar destaque à classe funcional presente. Assim, e de acordo com o *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos* [11], a formação de um nome sistemático de um composto envolve várias etapas, as quais devem ser aplicadas, dentro do possível, por uma determinada ordem. Apresentam-se de seguida infográficos com as regras de nomenclatura substitutiva para hidrocarbonetos saturados (Figura 4) e insaturados (Figura 5), e substitutiva e de classe funcional para os álcoois e os éteres (Figura 6).

Figura 4 - Regras de nomenclatura substitutiva para hidrocarbonetos saturados.







**ÁLCOOIS**

Nome de classe "Álcool"  
(citado numa palavra separada)

prefixo

Substituinte derivado do nome do hidroto parental

+

sufixo

Terminação "-lico"

nome composto

Exemplo: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH → Álcool etílico

**ÉTERES**

Nome de classe "Éter"  
(citado numa palavra separada)

prefixo

Nomes dos grupos substituintes R e R' por ordem alfabética (se R e R' forem iguais usa-se "di")

+

sufixo

Terminação "-ílico"

nome composto

Exemplos: CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> → Éter etílico e metílico  
 CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>3</sub> → Éter dimetílico

Figura 6 - Nomenclatura substitutiva e de classe funcional para álcoois e éteres.

competências, mas também estando preparado para atualizar conhecimento e desempenhar novas funções" [13]. É neste sentido que a Escola tem de encontrar novas formas de ensinar, tornando-se pertinente que os professores se apropriem de novas estratégias, metodologias e tecnologias contemporâneas, para cativar os alunos, fazendo com que estes mais facilmente desenvolvam as competências desejadas, ao seu ritmo, levando a um ensino inclusivo, diferenciado e individualizado. Partindo deste pressuposto, e sabendo que os alunos se identificam, cada vez

mais com ferramentas associadas a jogos e/ou à gamificação, uma vez que preenchem parte do seu mundo extracurricular, será necessário distinguir a essência destas ferramentas para que se torne possível e profícua a sua utilização. A gamificação é um termo que nasceu em 2002, no mundo do *marketing* [29] e que tem sido muito utilizado nos últimos tempos, mas, na verdade, desde há muito que se utiliza na educação [30]. De facto, não se limita à simples utilização do jogo em si, envolve a organização, estruturação de ideias, planos de aula e

## Química e Saúde

**Tarefa 1**  
Exploração, agrupando os alunos, do site do Museu de Farmácia (de Lisboa ou Porto) [27] e seleção de subtemas para trabalharem.  
Investigação sobre os subtemas escolhidos.  
Preparação do guião de cada grupo para a visita ao Museu de Farmácia.  
*Nota:* No dia da visita explorar, entre outros aspetos, todos os instrumentos e infografia relacionada com a história da anestesia.

**Tarefa 2**  
Análise, em sala de aula, do infográfico impresso em A3, que contém numa linha temporal, vários dos compostos usados em anestesia [20].  
Para o jogo, cada grupo de alunos receberá um conjunto de cartas. Cada carta terá um nome IUPAC (nomenclatura substitutiva ou de classe funcional) de um composto. Serão incluídas algumas cartas com nomes incorretos.

**Tarefa 3**  
Produção de um póster, por grupo, sobre o subtema estudado o qual deverá ser apresentado à turma e/ou comunidade educativa.

Figura 7 - Tarefas a desenvolver no projeto Química e Saúde.

## Planificar uma Visita de Estudo

**Etapa 1**  
**Seleção do local a visitar**  
De acordo com os objetivos pretendidos, após a escolha do local a visitar e sempre que possível, os professores organizadores deverão deslocar-se ao local, antes da data prevista para a atividade, e assegurar-se que os objetivos e competências a desenvolver pelos alunos poderão vir a ser atingidos, verificando também as condições de segurança, acessos, tempo necessário para a visita, entre outras situações.

**Etapa 2**  
**Elaboração de um roteiro para os alunos**  
O roteiro servirá de orientação para os alunos, por forma a que os mesmos possam sentir, de forma eficaz e profícua, que a visita tem objetivos delineados e não se trata de um simples passeio. Poderá ser criado, por exemplo, em formato digital, para que possa ser acedido pelo telemóvel dos alunos, e assim terem acesso às orientações, regras e possam ir tirando notas, colocando dúvidas e até acrescentar fotos, se possível. Será um pequeno portefólio individual que poderá servir como base à posterior avaliação da atividade.

**Etapa 3**  
**Exploração da visita**  
Deslocação ao local a visitar com os alunos. A visita poderá ser orientada pelos professores organizadores, ou caso a instituição o proporcione, por um Guia.

**Etapa 4**  
**Avaliação da visita**  
Dependendo dos objetivos delineados para a visita, a avaliação da mesma poderá ter peso apenas na componente formativa. Poderá envolver a apresentação, em grupo, de um relatório elaborado com base em tópicos previamente enumerados e após a análise dos portefólios individuais criados a par com o roteiro fornecido, ou então na realização de questionários de modo a avaliar as competências desenvolvidas pelos alunos.

**Etapa 5**  
**Divulgação à Comunidade Educativa**  
Uma forma apelativa para envolver e incrementar o empenho dos alunos na atividade, será verem o seu trabalho final divulgado aos membros da Comunidade Educativa. A divulgação poderá ser feita através de uma exposição de fotos e/ou trabalhos apresentados (cartazes, notícias, entre outros) de uma forma real, ou em versão virtual, num blog da escola/biblioteca.

Figura 8 - Etapas para planificar uma visita de estudo.

situações de aprendizagem diferenciadas, levando a que o aluno mude a sua atitude e/ou comportamento. Esta metodologia propõe a utilização de elementos que tradicionalmente se encontram nos jogos, como por exemplo, o sistema de *feedback* e de recompensa, cooperação, competição, objetivos e regras, níveis, tentativas, diversão, interação, entre outros, tendo todas estas alternativas o objetivo de manter o mesmo grau de motivação que pode ser encontrado nos jogos.

Julga-se que a interatividade promovida pela aplicação de jogos na educação seja capaz de incrementar a integração dos alunos, incentivando-os a manterem grupos colaborativos, levando a uma dinâmica motivadora, transformando atividades, normalmente definidas pelos alunos como sendo “chatas e sempre iguais”, em processos cativantes e aprazíveis [31].

Os estudos apresentados sobre a aplicação da gamificação no processo de aprendizagem [31] mencionam que esta contribui tanto para a motivação como para o desenvolvimento cognitivo do aluno e para uma maior eficácia na retenção da atenção. Sendo assim, é sem dúvida uma valiosa ferramenta a implementar na educação de modo a auxiliar os alunos no seu processo de aprendizagem e desenvolvimento de competências, especialmente quando os conteúdos de aprendizagem, inerentemente, não lhes despertam muito interesse [32], como acontece com alguns alunos quando se confrontam com a aplicação dos princípios de Nomenclatura Química. Sugere-se, por isso, a metodologia da gamificação, utilizando os passos que se descrevem de seguida.

### Descrição do jogo “Compostos orgânicos e inorgânicos na anestesia”

Tendo em conta o DAC proposto, os alunos irão realizar um jogo sobre os compostos orgânicos e inorgânicos usados em anestesia, visando os compostos referidos no infográfico da Figura 9 [20]. O jogo relaciona a estrutura das funções orgânicas com a nomenclatura atual recomendada pela IUPAC para os respetivos compostos (Figuras 10 e 11). A versão completa do jogo pode ser encontrada como Material Suplementar em [spq.pt/files/files/BSPQ/N167-artigo-70.pdf](http://spq.pt/files/files/BSPQ/N167-artigo-70.pdf).

### Considerações finais e conclusões

A principal finalidade da nomenclatura química é a de identificar as espécies químicas recorrendo a vocábulos e, em alguns casos, a algarismos, de um modo sistemático e inteligível para todos aqueles que, de uma forma mais ou menos especializada, com elas trabalham. Assim, não é possível ensinar e aprender química sem conhecer a sua nomenclatura e as regras na qual esta assenta.

Este artigo pretende ser um contributo para se compreender como é que as novas regras de nomenclatura podem estar inseridas num contexto interdisciplinar



Figura 10 - Infográfico: descrição do jogo.

**Descrição do jogo**

**Objetivos didáticos do jogo**

- Identificar compostos orgânicos e inorgânicos;
- Conhecer a nomenclatura composicional;
- Conhecer a nomenclatura substitutiva e de classe funcional;
- Atribuir nomes a compostos inorgânicos, de acordo com a nomenclatura composicional;
- Atribuir nomes a compostos orgânicos, através da nomenclatura substitutiva ou de classe funcional;
- Associar o nome de um composto, que consta no baralho de cartas, à fórmula estrutural do composto no infográfico.

**Estrutura do jogo**

- Um baralho com 36 cartas;
- Em cada carta do baralho está mencionado o nome de um composto orgânico ou inorgânico;
- Apenas dezoito (18) cartas têm o nome correto do composto orgânico ou inorgânico;
- As restantes dezoito (18) cartas contêm nomes incorretos dos compostos orgânicos ou inorgânicos;
- Um infográfico.

**Número de jogadores**

- Quatro por grupo

**Duração do jogo**

- 30 minutos

**Papel do professor**

- Durante o jogo, o professor pode assumir o papel de mediador entre os grupos, esclarecendo possíveis dúvidas, incentivando a cooperação, a discussão e a manifestação de diferentes pontos de vista entre os membros do grupo.

**Regras do jogo**

1. Cada grupo de alunos terá que retirar entre 6 a 7 cartas do baralho, de modo a que este fique sem cartas.
2. Das cartas selecionadas, cada grupo deve fazer a correspondência correta com as fórmulas estruturais que constam no infográfico.
3. Cada grupo deve mencionar as cartas que estão incorretas.
4. A tarefa termina quando todos os grupos tiverem associado as possíveis cartas às fórmulas estruturais do infográfico.
5. Durante a realização do jogo, se o grupo solicita ajuda ao professor, o grupo será penalizado em termos de tempo (10 min.), independentemente do tempo gasto com a ajuda do professor.
6. Ganha o grupo que conseguir fazer o número de correspondências corretas, em menor tempo, de acordo com as suas cartas.

Figura 11 - Exemplos de cartas com as duas nomenclaturas para o mesmo composto.

**Nomenclatura substitutiva**

**2-cloro-2-(difluoro=metoxi)-1,1,1-trifluoroetano**

**Nomenclatura substitutiva**

**Nomenclatura de classe funcional**

**Éter**

**1-cloro-2,2,2-trifluoroetilico e difluorometílico**

**Nomenclatura de classe funcional**

onde, a partir de um projeto comum, os alunos se conseguem apropriar de vários conceitos das disciplinas envolvidas, ao mesmo tempo que desenvolvem competências necessárias ao seu futuro académico e/ou profissional. Por outro lado, pretendeu-se mostrar que a utilização de uma estratégia de gamificação pode motivar os alunos, incentivando-os a melhorar a sua atenção e o seu desenvolvimento cognitivo.

## Notas

<sup>1</sup> Apesar de no Decreto-Lei n.º 55/2018 “DAC” ser o acrónimo de Domínios de Autonomia Curricular, as autoras consideraram, neste caso, mais adequado considerá-lo como Domínio de Articulação Curricular.

<sup>2</sup> Cena que se acredita ser uma reconstrução da demonstração da anestesia com éter dietílico por Morton, em 16 de outubro de 1846.

<sup>3</sup> Atente-se que, antes de 2020, a escolha da cadeia principal tinha como prioridade a presença do maior número possível de ligações múltiplas [26].

## Agradecimentos

As autoras agradecem aos formadores M. Clara Magalhães, M. Amparo Faustino e José Alberto Costa pela partilha de conhecimento na ação “Nomenclatura Química: Adequação das Regras da IUPAC à Língua Portuguesa”, promovida pela Sociedade Portuguesa de Química, e pelas sugestões dadas aquando da revisão do artigo.

## Referências

- [1] Manuscrito da aula de Química de Vandelli, em 1774 na Universidade de Coimbra *apud* M. Ferraz, “As Ciências em Portugal e no Brasil: (1772-1822): o texto conflituoso da química”, Educ, São Paulo, **1997**.
- [2] L. -B. Morveau, A. Lavoisier, C. -L. Berthollet, A. F. Fourcroy, “Méthode de Nomenclature Chimique”, Chez Cuchet, Libraire, Rue & Hotel Serpente, Paris, **1787**.
- [3] A. Amorim da Costa, *Lavoisier’s Chemical Nomenclature in Portugal, in* B. Bensaude-Vicent, F. Abbri (eds.), “Lavoisier in the European Context. Negotiating a New Language for Chemistry”, Science History Publications, Canton, **1995**, 155-171.
- [4] V. Coelho Seabra, “Elementos de Química”, Real Oficina da Universidade, Coimbra Volume i - **1788**; vol. ii - **1790**.

- [5] V. Coelho Seabra, "Nomenclatura química portuguesa, francesa e latina: à que se ajunta o systema de caracteres químicos adaptados a esta nomenclatura por Haffenratz, e Adet", *Typographia chalcographica, typoplastica, e litteraria do Arco do Cego*, Lisboa, **1801**.
- [6] B. Herold, *Two centuries of Portuguese chemical nomenclature in I. Malaquias, E. Homburg, E. Callapez (eds.), "Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Conference on the History of Chemistry"*, Sociedade Portuguesa de Química, Lisboa, **2006**, 589-603.
- [7] I. M. Peres, S. P. Rodrigues, *História, Ciências, Saúde - Manguinhos* **2018**, *25*, 469-495. DOI: 10.1590/S0104-59702018000200010.
- [8] Congrès de nomenclature Chimique de Genève, 1892 / Congresul de nomenclatură Chimică din Geneva, 1892. *Buletinul Societății de Științe Fizice Din București-România*, **1892**, *1(5/6)*, 146-156. Disponível em: jstor.org/stable/43772130 (accedido em 21/12/2021).
- [9] V. Teixeira, J. Cabral, F. Serrão, "Algumas Regras da Nomenclatura de Química Orgânica, Notas e Exemplos, Secção A - Hidrocarbonetos", Edição da Delegação da Faculdade de Ciências do Porto, Tipografia Bloco Gráfico, Porto 1962, Reimpressões do Centro de Investigação em Química (U. P.), Faculdade de Ciências do Porto, **1977 e 1987**.
- [10] L. S. Campos, "Guia dos Compostos Orgânicos e Bioquímicos", Europress, Odivelas, **1987**.
- [11] A. C. Fernandes, B. Herold, H. Maia, A. P. Rauter, J. A. R. Rodrigues, "Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos, tradução portuguesa nas variantes europeia e brasileira de A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds Recommendations 1993, LIDEL, Lisboa, **2002**.
- [12] A. Tomé, "Introdução à Nomenclatura de Compostos Orgânicos", Escolar Editora, Lisboa, **2009**.
- [13] Ministério da Educação, "Perfil dos alunos à saída da escolaridade obrigatória", **2017**. Disponível em dge.mec.pt/sites/default/files/Curriculo/Projeto\_Autonomia\_e\_Flexibilidade/perfil\_dos\_alunos.pdf (accedido em 08/03/2022).
- [14] Ministério da Educação. Aprendizagens Essenciais | Articulação Com o Perfil dos Alunos / 12.º Ano | Ensino Secundário/Química, **2018**. Disponível em dge.mec.pt/sites/default/files/Curriculo/Aprendizagens\_Essenciais/12\_quimica.pdf (accedido em 20/02/2022).
- [15] Ministério da Educação. Aprendizagens Essenciais | Articulação Com o Perfil dos Alunos / 12.º Ano | Ensino Secundário/Biologia, **2018**. Disponível em dge.mec.pt/sites/default/files/Curriculo/Aprendizagens\_Essenciais/12\_biologia.pdf (accedido em 20/02/2022).
- [16] J. M. Rezende, Breve História da Anestesia geral, in *À Sombra do Plátano: Crônicas de História da Medicina*, **2009**, 103-109. Disponível em books.scielo.org/id/8kf92/pdf/rezende-9788561673635-11.pdf, (accedido em 31/06/2022).
- [17] A. R. Marcos, *Breve História da Descoberta e Evolução da Anestesia*, Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina, Universidade de Lisboa, **2020**. Disponível em hdl.handle.net/10451/46429 (accedido em 30/06/2022).
- [18] Thomas Green Morton, o inventor da anestesia. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* **2009**, *45*, 4. DOI: 10.1590/S1676-24442009000400001.
- [19] Science Museum Group Collection, *Early inhaler for ether anaesthesia*. Imagem disponível em collection.sciencemuseumgroup.org.uk/objects/co75860/early-inhaler-for-ether-anaesthesia-anaesthetic-mask-inhaler (accedida em 05/04/2022).
- [20] Compound Interest, *A Brief Summary of Inhalational Anaesthetics*, **2014**. Disponível em compoundchem.com/2014/11/10/anaesthetics-pt1 (accedido em 20/04/2022).
- [21] Catálogo da Exposição: "A Anestesia nos séculos XIX e XX e os Hospitais da Universidade de Coimbra", Serviço de Anestesiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, **2005**.
- [22] R. J. Maia, C. R. Fernandes, *Rev. Bras. Anesthesiol.* **2002**, *52*, 774-782. Disponível em scielo.br/j/rba/a/94LWwWYDmVvHF6y4SzBb9nB/?format=pdf&lang=pt (accedido em 30/10/2022).
- [23] F. L. Gomez, *Recensão da Tese de Eterização, considerada sob o ponto de vista Teórico e Prático*. Tese Doutoramento Faculdade de Medicina. Montpellier, FMM, **1847**.
- [24] M. T. E. Mendonça, *Gazeta Médica* **2016**, *1*, 44-57. Disponível em gazetamedica.pt/index.php/gazeta/article/download/12/305/3911.
- [25] J. Cardoso, J. A. L. Costa, R. B. Faria, M. H. Garcia, R. T. Henriques, B. J. Herold, M. C. F. Magalhães (coordenação); J. Marçalo, O. Pellegrino, A. S. Serra, "Nomenclatura de Química Inorgânica, tradução portuguesa nas variantes europeia e brasileira", IST Press, Lisboa, **2017**.
- [26] K. -H. Hellwich, R. Hartshorn, A. Yerin, T. Damhus, A. T. Hutton, *Pure Appl. Chem.* **2020**, *92*, 527-539. DOI: 10.1515/pac-2019-0104.
- [27] Museu da Farmácia. Disponível em museudafarmacia.pt/pagina.aspx?lang=pt&id=12 (accedido em 30/06/2022).
- [28] Despacho n.º 6147/2019 de 4 de julho. D.R. Série II. N.º 126/2019, Lisboa, Educação - Gabinetes da Secretária de Estado Adjunta e da Educação e do Secretário de Estado da Educação. Disponível em dre.pt/dre/detalhe/despacho/6147-2019-122920121 (accedido em 20/03/2022).
- [29] C. Pires, *Potencial da gamificação como estratégia pedagógica: Incentivo à participação com base na aplicação Moodle*. Tese de Mestrado em Informação e Sistemas Empresariais. Instituto Superior Técnico, **2018**. Disponível em fenix.tecnico.ulisboa.pt/downloadFile/844820067125895/Thesis.pdf (accedido em 18/03/2022).
- [30] L. R. G. Alves, M. R. S. Minho, M. V. C. Diniz, *Gamificação: diálogo com a educação*, in "Gamificação na Educação", Pimenta Cultural, São Paulo, **2014**, 74-97. ISBN: 978-85-66832-13-6 (PDF) 978-85-66832-12-9 (ePub). Disponível em researchgate.net/publication/304011416\_Gamificacao\_dialogos\_com\_a\_educacao\_no\_eBook\_Gamificacao\_na\_Educacao\_que\_reune\_artigos\_de\_pesquisadores\_sobre\_Gamificacao (accedido em 18/03/2022).
- [31] M. Almeida, R. S. Nascimento, M. L. O. Júnior, *Games e gamificação na educação: conceitos e diferenças práticas*, Dicio Brasil, Rio de Janeiro, **2019**, 131-138. DOI: 10.35417/978-85-92921-56-9\_131.
- [32] N. Sajinčič, A. Sandak, A. I. Starčič, *Gamification in Education and Learning*, EDUvision, Ljubljana, **2019**. DOI: 10.5281/zenodo.3675994.
- [33] S. Ikeda, *J Anesth Hist.* **2020**, *6*, 79-83. DOI: 10.1016/j.jjanh.2019.07.001.
- [34] J. R. Sneyd, *BJA: British Journal of Anaesthesia* **2017**, *119*, i44-i52. DOI: 10.1093/bja/aex328.

&gt;

**Ana Ferreira***Escola Secundária do Sabugal.*

Professora de Física e Química (ensino secundário e 3.º ciclo do ensino básico) na Escola Secundária do Sabugal. Licenciada em Química Tecnológica pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. Profissionalização em serviço pela ESE da Guarda.

f726@aesabugal.com

ORCID.org/0000-0003-2399-0732

&gt;

**Maria Vidigal***Escola Secundária Rafael Bordalo Pinheiro, Caldas da Rainha.*

Professora de Química e Física do ensino secundário na Escola Secun-

dária Rafael Bordalo Pinheiro, Caldas da Rainha. Mestre em Eletroquímica Aplicada pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

mvidigal@esrbp.pt

ORCID.org/0000-0001-6681-2659

&gt;

**Maria Fernanda António***Escola Secundária José Saramago, Mafra.*

Professora de Física e Química do ensino secundário na Escola Secundária José Saramago, Mafra. Mestre em Química para o Ensino pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

fernandaantonio@esjs-mafra.net

ORCID.org/0000-0002-6122-5081

&gt;

**\*Marília Peres***Escola Secundária José Saramago, Mafra.**Centro de Química Estrutural - Ciências.*

Professora de Química e Física do ensino secundário na Escola Secundária José Saramago, Mafra. Doutorada em Química pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. É colaboradora do

Centro de Química Estrutural-Ciências da Universidade de Lisboa. Atualmente

faz investigação em História da Fotografia Científica, Química Fotográfica do século

XIX e História da Química e da Física.

mariliaperes@esjs-mafra.net

ORCID.org/0000-0001-8656-9852



## Química Orgânica Essencial



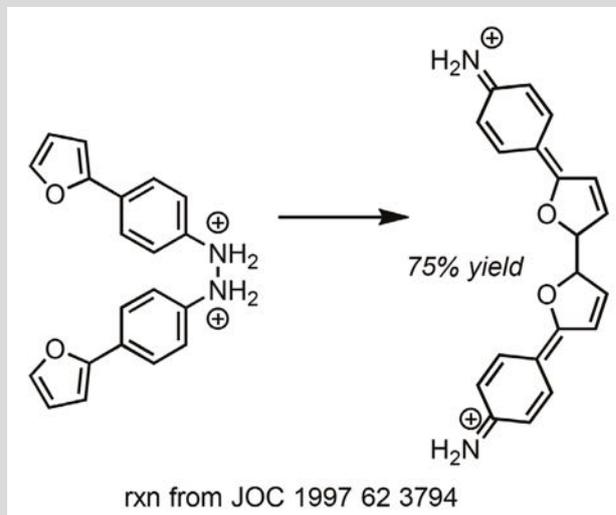
Pensado para ensinar química orgânica, este *site* agrega uma coleção de cerca de 300 reações de química orgânica retiradas da literatura. Com financiamento da *Research Corporation for Science Advancement*, o Prof. Dennis D. Cao, *Macalester College*, desenvolveu esta base de dados com o objetivo de fornecer problemas práticos aos estudantes, usando exemplos reais. A seleção contempla casos com diversos níveis de dificuldade, dos mais simples aos complexos, ao nível de exame. Esta iniciativa permite inspirar professores para as suas aulas e também ajudar os alunos no estudo desta (para muitos fascinante!) química. O autor do *site* escreveu recentemente um artigo sobre este projeto (D. D. Cao, *J. Chem. Educ.* **2022**, 99, 3049–3052. DOI: 10.1021/acs.jchemed.2c00424).

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

>

Vasco Bonifácio

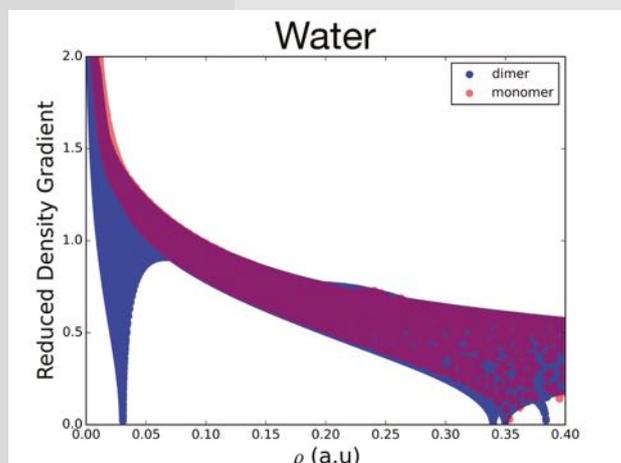
vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt



Exemplo de uma reação pericíclica.  
@realorganicchemistry.



## Química Quântica Mais Fácil



Estudo das interações não covalentes na molécula da água. @chemtools.

O *ChemTools* é uma biblioteca Python gratuita e de código aberto para interpretar os resultados de cálculos de química quântica. O objetivo do *ChemTools* é fornecer uma caixa de ferramentas para expressar em linguagem química os resultados quantitativos dos cálculos teóricos de estruturas eletrônicas. Fornece ainda uma funcionalidade fácil de usar para calcular descritores fundamentais da química quântica conceptual, juntamente com um conjunto de utilitários, permitindo assim que os cientistas testem facilmente as suas próprias descobertas. A versão atual do *ChemTools* compreende ferramentas conceptuais associadas, ou pelo menos inspiradas, na teoria da funcional da densidade (*density-functional theory, DFT*) e na teoria da matriz densidade (*density-matrix theory*). No futuro, está prevista a inclusão de ferramentas baseadas em orbitais, métodos teóricos da informação e vários tipos de população e análise de ligação e topologia química quântica (incluindo a teoria quântica de átomos em moléculas, QTAIM).

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

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

# Fogo de Artifício

&gt;

Marta Pineiro

mpineiro@qui.uc.pt

O QUÍMICA deseja a todos um Feliz Ano Novo! Para festejar um momento tão cheio de simbolismo nada melhor que um pouco (mais) de Química.

Quando, no relógio, o ponteiro dos segundos se despede do ano que passou e soam as doze badaladas, celebramos a mudança de ano, a renovação e a transição. A vontade de mudar e melhorar e os bons propósitos estão presentes nos nossos pensamentos enquanto desfrutamos das tradicionais 12 passas, os copos de espumante borbulhante se tocam num brinde, os olhos se cruzam, as mãos se entrelaçam e abraços envolventes e beijos mais ou menos fugazes acontecem. Chegam também aos nossos olhos os espetáculos dos fogos de artifício que iluminam, com a sua cor e majestuosidade, uma noite que se quer alegre.

É a química do fogo de artifício que nos acompanha nesta celebração. O fogo de artifício não é mais do que uma dança sincronizada de elementos químicos que recriam no céu as cores do arco-íris [1].

Para desfrutar do fogo de artifício é necessário um combustível, um oxidante, um composto metálico e um aglutinante que mantém a mistura unida até ao momento da explosão.

Geralmente, o material utilizado como combustível é a pólvora (75% de nitrato de potássio, 15% de carvão e 10% de enxofre). Os oxidantes produzem o oxigénio necessário para que a explosão ocorra, e os mais utilizados são os nitratos e os percloratos. Os compostos com elevada percentagem de nitrogénio, como os derivados do triazole e da tetrazina, ou de oxigénio, como a nitrocelulose, têm-se revelado muito eficazes como combustíveis menos poluentes, proporcionando quase sempre uma combustão completa, praticamente sem libertação de fumos, o que permite diminuir também a quantidade de sais e intensificadores de cor utilizados. Os sais metálicos, através da sua queima, são utilizados para promover as cores do espetáculo: laranja (cálcio), vermelho (lítio, estrôncio), amarelo (sódio), verde (bário), azul (cobre) e roxo (combinação de estrôncio e cobre). O branco e a cor prateada são produzidos pela queima de pó de titânio, de alumínio ou de magnésio e o dourado é conseguido utilizando ferro (com carbono). Outras tonalidades cromáticas podem ser obtidas pela combinação de diferentes cores. O aglutinante geralmente usado é a dextrina, um polissacarídeo de baixo peso molecular.

Os dois fenómenos que são responsáveis pela luz e a cor são a incandescência, emissão de radiação eletromagnética devido ao aumento de temperatura, e a luminescência, quando os átomos, em estados

excitados devido à absorção da energia da explosão, libertam radiação eletromagnética e regressam ao estado fundamental. A radiação eletromagnética emitida na região do visível é detetada pelos nossos olhos permitindo-nos desfrutar deste espetáculo de luz e cor.

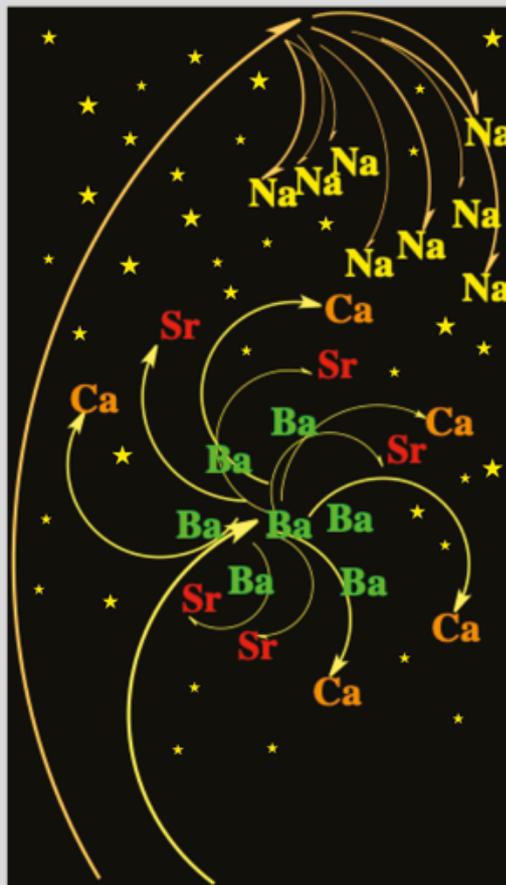
Os fogos de artifício iluminam a passagem para o novo ano, portanto, é a Química que nos acompanha e ilumina nesta transição. Deleitem-se com a beleza da Química. Feliz 2023.

## Saiba mais em:

[1] Paulo Ribeiro Claro, "A química das coisas", Editora Universidade de Aveiro, Aveiro, 2013.

*Química presente nos fogos de artifício*, [brasilecola.uol.com.br/quimica/quimica-presente-nos-fogos-artificio.html](http://brasilecola.uol.com.br/quimica/quimica-presente-nos-fogos-artificio.html) (acedido em 18/10/2022).

[ACS,acs.org/content/acs/en/education/students/highschool/chemistryclubs/activities/fireworks.html](https://acs.org/content/acs/en/education/students/highschool/chemistryclubs/activities/fireworks.html) (acedido em 18/10/2022).



# A Química do Hibisco

> Marta C. Corvo

## Introdução

Existem chás de uma grande variedade de cores. Por vezes, estas cores alteram-se quando lhes adicionamos algo. Esta alteração poderá ser uma indicação de que está a ocorrer uma reação química. Nesta atividade iremos explorar uma cor com origem na flor do hibisco.



## Material

- Flores de hibisco secas
- Água aquecida à ebulição
- Limão
- Hidrogenocarbonato (Bicarbonato) de sódio
- Colher de chá
- Três copos
- Recipiente de 500 mL

**Atenção:** Esta experiência requer a supervisão de um adulto para manusear a água quente. O hidrogenocarbonato de sódio pode ser adquirido em supermercados como bicarbonato de sódio. As flores de hibisco poderão ser adquiridas secas para infusões.

## Procedimento

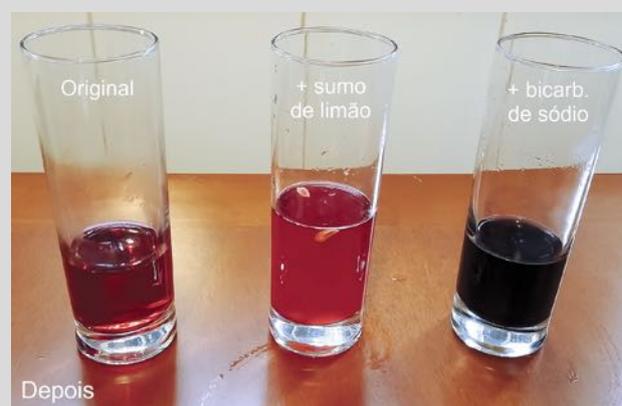
# 1

Colocar duas colheres de chá de flores de hibisco num recipiente de 500 mL. Com o auxílio de um adulto, adicionar 300 mL de água quente (previamente aquecida à ebulição).



**2.** Após aguardar 10 minutos, transferir cerca de 40 mL da infusão para cada um dos copos.

**3.** Manter o primeiro copo sem alterações para que seja possível comparar a evolução da cor. No segundo copo adicionar o sumo de meio limão. Adicionar no terceiro copo uma colher de hidrogenocarbonato de sódio. Observar.



### Explicação

Nesta atividade começámos por preparar uma infusão a partir das flores de hibisco. Neste processo, extraímos alguns compostos químicos da planta, que se dissolveram no líquido de infusão - a água. Nos chás que possuem cores como o vermelho, azul ou violeta, a cor é devida à presença de substâncias denominadas antocianinas [1]. Estes compostos também estão presentes na couve roxa [2]. As antocianinas têm sensibilidade ao pH, o que quer dizer que apresentam uma coloração diferente na presença de um meio ácido ou básico, razão pela qual são por vezes utilizadas como indicadores ácido/base. A solução de hibisco que utilizámos apresenta inicialmente uma cor característica de um pH ácido. Deste modo, quando adicionámos ao segundo copo sumo de limão - uma mistura de substâncias ácida (pH cerca de 2) - a solução permaneceu com uma tonalidade avermelhada, embora mais clara. Quando adicionámos ao terceiro copo hidrogenocarbonato de sódio - uma substância básica (pH cerca de 8-9) - a solução passou de avermelhada para acinzentada. Estas alterações de cor resultam de reações químicas que ocorrem nas moléculas de antocianinas quando existem mudanças de pH.

### Bibliografia

- [1] D. Epp, *J. Chem. Educ.* **1993**, 70, 326. DOI: 10.1021/ed070p326.  
 [2] M. Corvo, *Química*, **2011**, 121, 69-72. DOI: 10.52590/M3.P651.A30001650.

#### > Marta C. Corvo

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

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

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

## 1<sup>st</sup> Iberian Symposium on Functional Organic Polymers



É com grande prazer que a Comissão Organizadora gostaria de convidar todos os interessados a participar no 1<sup>st</sup> *Iberian Symposium on Functional Organic Polymers* (ISFOP2023) que se realizará nos dias 11 e 12 de maio de 2023 na Universidade de Aveiro.

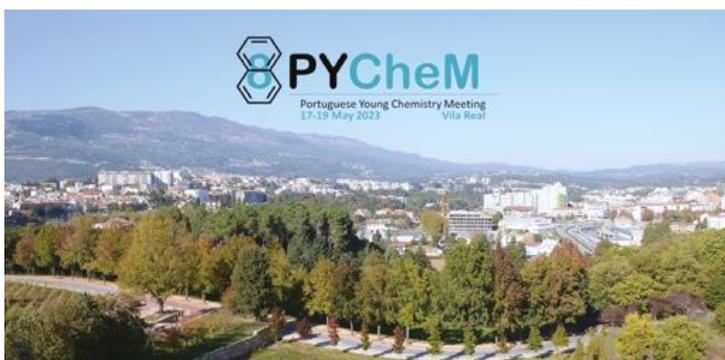
O Simpósio concentrar-se-á no projeto e síntese de uma ampla gama de polímeros orgânicos funcionais, incluindo materiais poliméricos eletroativos, quirais, porosos e bioinspirados. O simpósio também explorará as propriedades fascinantes dos polímeros orgânicos, bem como o seu processamento para

aplicações energéticas, eletrônicas, biomédicas ou ambientais. Alguns dos temas abordados no simpósio incluirão baterias orgânicas, termoelétricos orgânicos, engenharia de tecidos, polímeros quirais e estruturas orgânicas covalentes. Este simpósio servirá também para estimular a colaboração entre grupos de investigação de Espanha e Portugal.

O prazo para submissão de resumos é 31 de janeiro de 2023.

Mais informações disponíveis em:  
[isfop2023.events.chemistry.pt](http://isfop2023.events.chemistry.pt)

## 8.º Encontro de Químicos Jovens Portugueses



Desde 2008 que o Encontro de Químicos Jovens Portugueses percorre Portugal de norte a sul, com o objetivo não só de divulgar a Química nas suas mais amplas vertentes, mas também de dar a conhecer um pouco da cultura das cidades portuguesas que o acolhem.

Os tempos da pandemia de COVID-19 vividos não permitiram o decurso normal do evento anterior, mas em 2023, e com a esperança de ultrapassar todos estes constrangimentos, será a vez de Vila Real abrir as portas ao 8.º Encontro de Químicos Jovens Portugueses (8PYChem) da Sociedade Portuguesa de

Química, entre 17 e 19 de maio de 2023.

Esta conferência bienal permite reunir jovens químicos e investigadores das mais diversas nacionalidades e subáreas da Química para que possam partilhar os seus trabalhos e interesses científicos, assistir a palestras de reconhecidos especialistas e expandir a sua rede internacional de investigação.

O prazo para submissão de resumos é 15 de março de 2023.

Mais informações disponíveis em:  
[8pychem.events.chemistry.pt](http://8pychem.events.chemistry.pt)

# Agenda

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

## > junho de 2023

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

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

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

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

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

## julho de 2023

02 - 06 de julho de 2023, Portorož-Portorose, Eslovénia  
9<sup>th</sup> Conference of the Federation of the European Zeolite Associations (FEZA 2023)  
feza2023.org

09 - 12 de julho de 2023, Praga, República Checa  
18<sup>th</sup> European Conference on Solid State Chemistry (ECSSC 2021)  
ecssc18.com

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

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

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

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

## agosto de 2023

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

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

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

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

## setembro de 2023

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

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

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

17 - 21 de setembro de 2023, Berlim, Alemanha  
ECCE/ECAB 2023 - 14<sup>th</sup> European Congress of Chemical Engineering e 7<sup>th</sup> European Congress of Applied Biotechnology  
chemistryviews.org/details/event/11319574/ECCEECAB\_2023\_-\_14th\_European\_Congress\_of\_Chemical\_Engineering\_and\_7th\_European\_.html

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

27 de setembro - 01 de outubro de 2023, Praga, República Checa  
15<sup>th</sup> European Congress on Catalysis (EuropaCat 2023)  
europacat2023.cz



Boletim da Sociedade  
Portuguesa de Química

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

outubro-dezembro  
Vol. 46 | N.º 167 | 2022

# Química

