

Boletim da Sociedade
Portuguesa de Química

5,00 € - Distribuição
gratuita aos sócios da SPQ

julho-setembro
Vol. 44 | N.º 158 | 2020

Química





Editorial | 158

Perspetiva | 159

Notícias

160

Livros | 165

Interação Química

167

Miguel Castanho

Atualidades Científicas | 173

On Going

177

SpiroLactams4Life - Novas Espiro- β -lactamas com Atividade Antimicrobiana Potente: Uma Nova Arma para o Tratamento de Infecções por HIV e Malária | **177**

SUPRASORT – Dispositivos Supramoleculares Autorregulados Baseados na Complementaridade dos Pares de Base do ADN: Uma Tecnologia Biomimética e com Reconhecimento Molecular | **178**

Artigos

179

Considerações Sobre o Possível Papel do Cálcio, Ferro e Boro na Origem da Vida | **179**

Glossário de Termos Usados em Química Medicinal | **189**

Terapêutica Farmacológica da Leishmaniose: Perspetiva Atual e Desenvolvimento de Complexos de Ruténio Leishmanicidas | **195**

Investigação de Aminopiridinas Não Halogenadas como Substratos Promissores para a Síntese de Azaindoles | **205**

Ensino

215

O Mito da Estabilidade da Configuração Eletrónica de Gás Nobre

Nas Redes | 217

Química Entre Nós | 218

Espaço dos Mais Novos | 221

Destaque | 224

Agenda | 226



Há semanas que penso num tema para este espaço, mas o tempo passa e só me vem à *memória a frase batida* “Como estaremos no final desta pandemia?”. É difícil escrever sobre outro assunto quando somos diariamente atingidos pela realidade. É impossível ficar-lhe indiferente. A evolução preocupante da pandemia de COVID-19 trouxe com ela números sombrios. São números crescentes de casos ativos, de pessoas em cuidados intensivos, de óbitos. O mapa de risco publicado diariamente pela DGS está, neste início de 2021, pintado com as cores escolhidas por Edvard Munch, em 1893, para pintar o céu por cima da doca Oslofjord. As cores contrastam com o azul e o cinzento, frios, do mar

de números que ninguém gostaria de ver. Imagino os profissionais que estão na primeira linha do combate à doença e todos aqueles que sentem a dor pelos que agonizam e sucumbem personificados na figura humana em desespero do quadro de Munch. O grito, mudo, é ensurdecador. A repetição diária dos números e notícias sobre a pandemia parece criar, inconscientemente, a ideia de uma certa normalidade. Um torpor desconfortável, anormal, vai-se instalando com o prolongar da situação, tornando-nos mais insensíveis, ofuscando os rostos por detrás daqueles números. Rostos esses que já só se conseguem ver parcialmente.

Há que tornar rapidamente esta realidade presente num passado que se quer longínquo. Dar *a volta ao medo*, dar *a volta ao Mundo*. Nunca é demais enaltecer o papel da ciência e dos seus protagonistas na persecução deste objetivo. O desenvolvimento de vacinas para combater o vírus SARS-CoV-2 num tempo adaptado à emergência do momento, e num esforço conjunto entre ciência, indústria e poder político, traz a ESPERANÇA necessária para se *enfrentar a vida de fio a pavio*. ACREDITAR no conhecimento. É esta CONFIANÇA que é necessária.

A participação da comunidade científica no contexto da presente pandemia não se cinge ao desenvolvimento de vacinas. Tem (deve ter) um papel cada vez mais ativo no estabelecimento de planos de ação coerentes e eficientes para a mitigação desta doença. Na Interação Química deste número com o sócio da SPQ Miguel Castanho fala-se sobre a ação do vírus SARS-CoV-2, a importância da ciência e da comunidade científica, o papel da Química enquanto ciência central e as lições que se podem retirar do atual contexto pandémico. Espaço ainda para a apresentação de um glossário de termos usados em Química Medicinal, importante num momento em que esta área da química desempenha um papel fundamental na investigação científica. Para o provar, está a inclusão de um artigo sobre a terapêutica farmacológica da Leishmaniose e um artigo sobre a síntese de azaindoles, no contexto do desenvolvimento de compostos bioativos. Este último artigo vem no seguimento da atribuição da Melhor Comunicação Oral de Química Orgânica no 13.º Encontro Nacional de Química Orgânica/6.º Encontro Nacional de Química Terapêutica. Nos tempos difíceis em que vivemos é importante relevar a VIDA. Nada como ir às origens e ler o artigo publicado neste número para nos ajudar a perceber como terá a VIDA começado e o papel desempenhado por alguns elementos da Tabela Periódica nesse processo.

Relevar a VIDA... Vem-me novamente à *memória a frase batida*... Vivemos em emergência. Vive-se a emergência. Vive-se na espuma dos dias e apercebemo-nos da fragilidade da existência humana. Não se está bem *no silêncio e no burburinho*... *Navega-se sem mar, sem vela ou navio / Bebe-se a coragem até dum copo vazio*... *MAS ...Entretanto o tempo fez cinza da brasa / E outra maré cheia virá da maré vazia / Nasce um novo dia e no braço outra asa*... HÁ ESPERANÇA. Que seja hoje o primeiro dia.

>

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 158, julho-setembro 2020

REDAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO

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

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

bspq@uevora.pt • www.spq.pt

Diretor: Paulo Mendes

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

Comissão de Aconselhamento Editorial:

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

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

Berberan-Santos

ESTATUTO EDITORIAL

Disponível em:

www.spq.pt/boletim/estatuto_editorial

PUBLICIDADE

Sociedade Portuguesa de Química

secretariado@spq.pt

DESIGN GRÁFICO E PAGINAÇÃO

Rodrigo Nina

www.rodrigonina.com

rodrigo.pnina@gmail.com

Tel.: 964 819 822

IMPRESSÃO E ACABAMENTO

Tipografia Lessa

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

4470-343 Maia

+351 229 441 603

geral@tipografialessa.pt

Tiragem: 1.500 exemplares

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

PUBLICAÇÃO SUBSIDIADA PELA

FCT Fundação para a Ciência e a Tecnologia

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

Diversidade na Ciência, um Café e um Pastel de Nata por Cristina Delerue-Matos

Vivemos um período nunca imaginado. Obrigados a estar isolados, confinados, apenas conseguimos comunicar porque o desenvolvimento científico e tecnológico colocou ao nosso alcance ferramentas que tornam possível a ligação entre todos. A distância deixou de ter o mesmo significado e conseguimos estar todos juntos, cada um no seu local de residência, unidos em família, ligados por profissões, pela amizade, misturando gerações, culturas, origens e experiências.

Desde março de 2020, data em que fomos confrontados com a pandemia COVID-19, participamos num sem número de iniciativas à distância de um clique, procurando manter-nos ativos, acompanhar o desenrolar dos acontecimentos e continuar a ser intervenientes no Mundo que continua a existir fora de portas.

Tudo parece ter mudado. A comunicação torna-se prioritária e o saber comunicar à distância, uma competência valorizada. Multiplicam-se as iniciativas *online*, e quando damos conta os horários alargados fizeram os dias ficar mais pequenos, as pausas para um café foram eliminadas e os fins de semana tornaram-se iguais aos restantes dias de trabalho. As tarefas parecem não ter fim e os prazos dificilmente são cumpridos.

Em 2020 a Ciência é enaltecida. É dela que surge o conhecimento necessário para lidar com o novo vírus. Médicos e investigadores de todo o mundo têm concentrado esforços e saberes na procura de uma resposta à pandemia, com um nível de colaboração sem precedentes. O aparecimento da vacina para combater o coronavírus, desenvolvida em tempo recorde, traz confiança no futuro e a esperança de dias melhores.

Foi nesta nova e recente realidade que a IUPAC nos

convidou, mais uma vez, a participar no *Global Women's Breakfast* (GWB; iupac.org/gwb). Este evento visa estabelecer uma rede virtual em que as mulheres com formação e atividade profissional na área da Química, se encontram e partilham as suas preocupações, sucessos e aspirações profissionais. O GWB é aberto à participação de todo o tipo de organizações científicas, educacionais e industriais, assim como sociedades científicas e organizações governamentais. Unidos pela Química, o objetivo comum é aproximar os participantes através da partilha de conhecimentos e competências, na procura de um Mundo mais pacífico, próspero e sustentável. A título individual ou em grupo, todos têm lugar.

O pequeno almoço é um pretexto. O tema de 2021 centra-se em *Empowering Diversity in Science*. Esta iniciativa GWB teve uma primeira edição em 2011 sob o tema *Women Sharing a Chemical Moment in Time – Networking Breakfast*. No centésimo aniversário da IUPAC e centésimo quinquagésimo aniversário da Tabela Periódica em 2019, a iniciativa foi reavivada. Em torno do tema *Empowering Women in Chemistry: A Global Networking Event*, o pequeno almoço reuniu cientistas de todo o Mundo. *Empowering and Educating* foi o tema selecionado na edição de 2020. O sucesso dos GWB evidenciou a necessidade de construir uma rede de investigadores que trabalhem juntos, contribuindo para o cumprimento dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável.

Conicionados pelo confinamento, a participação acarreta desafios ainda maiores, mas a vontade de acenar que somos resilientes fez com que a SPQ se associasse ao GWB criando o menu com marca Portugal: um café e um pastel de nata.

>

Cristina Delerue-Matos

Professora Coordenadora Principal do Instituto Superior de Engenharia do Porto (ISEP), Politécnico do Porto, coordenadora do grupo de Química Ambiental da unidade de investigação Laboratório Associado para a Química Verde (LAQV) e do Grupo de Reação e Análises Químicas do ISEP. Representante de

Portugal na VI Divisão da IUPAC - Química e Ambiente. As suas áreas de interesse científico são a Química Analítica, a Eletroanalítica, a monitorização de poluentes, a remediação de águas e solos e a segurança alimentar. cmm@isep.ipp.pt
ORCID.org/0000-0002-3924-776X





ANALÍTICA 2020

O 10.º Encontro da Divisão de Química Analítica da SPQ, ANALÍTICA 2020, decorreu em modo virtual, on-line, de 26 a 28 de outubro. Coordenado na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (FCUL), teve início com o curso “Um Dia com pH”, evento do projeto europeu Uniphied em que o CQE@FCiências é parceiro. Como nas edições anteriores do ANALÍTICA, foram focados os desenvolvimentos recentes de química analítica e as suas aplicações em áreas que vão desde o ambiente e alimentos, até à saúde e à indústria. Foi também reconhecido o papel que a Química Analítica desempenha para alcançar os objetivos do desenvolvimento sustentável, descritos na Agenda 2030 das Nações Unidas, através de monitorização, por exemplo, da acidificação oceânica, de poluentes vários, de microcontaminantes e de fármacos no ambiente.

No primeiro dia, 26 de outubro, o curso sobre pH, nas suas diferentes vertentes desde conceitos fundamentais de acidimetria e abordagens mais clássicas, até situações emergentes de medição em matrizes complexas como a água dos oceanos e solventes mistos, foi coordenado por Maria Filomena Camões.

O ANALÍTICA 2020 prosseguiu nos dias 27 e 28 de outubro, com duas lições plenárias proferidas por Ivo Leito (Univ. Tartu, Estónia) e Marcela Segundo (Univ. do Porto), cinco lições convidadas, trinta comunicações orais distribuídas em duas sessões paralelas pelos tópicos de novas metodologias, metrologia e validação, métodos de separação, sensores e biossensores, ambiente, alimentos e aplicações biomédicas. Adicionalmente, 34 apresentações em painéis, disponíveis na plataforma virtual do encontro, foram objeto de apresentação oral *poster-pitch*, o que enriqueceu o conteúdo e promoveu um contacto mais próximo e a discussão entre os participantes presentes em modo virtual. Foram ainda

atribuídos prémios para as três melhores comunicações orais a Ana Catarina Rocha (Instituto Hidrográfico, Lisboa), Bárbara Anes (Univ. Lisboa) e Sara Marques (Univ. Porto), e três melhores painéis a Carlos Monteiro (Univ. Lisboa), Margarida Nunes (Univ. Évora) e Priscila Estevão (Univ. Federal do Paraná, Brasil).

Numa altura em que os encontros presenciais não são possíveis, a realização do ANALÍTICA 2020, na modalidade on-line, demonstrou ser eficaz e importante para permitir a continuação dos eventos científicos já planeados, tendo-se revelado um sucesso na promoção e partilha da Química Analítica entre uma comunidade ativa que aderiu e se manifestou de forma entusiasta.

O próximo ANALÍTICA, 11.º Encontro da Divisão de Química Analítica, está previsto para o ano de 2022, nas melhores condições que as circunstâncias permitirem.

Agradecemos à Comissão Organizadora, à Comissão Científica e ao Secretariado da SPQ o seu empenho em tornar este encontro virtual uma realidade.

>
Christopher Brett
 cbrett@ci.uc.pt

>
M. Filomena Camões
 mfcamoes@fc.ul.pt



Captura de ecrã tirada durante uma das sessões Zoom



Artur Silva Reeleito para o Conselho Executivo da EuChemS

Artur Silva, Presidente da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ), Vice-Reitor da Universidade de Aveiro (UA), e Professor Catedrático do Departamento de Química desta universidade foi reeleito para o Conselho Executivo da EuChemS, após uma primeira eleição em 2016.

Além de Artur Silva, foram ainda eleitos para o mesmo órgão Renáta Oriňaková e Christophe Copéret. Renáta Oriňaková é Professora e Diretora do Departamento de Físico-Química do Instituto de Química da Faculdade de Ciências na Universidade Pavol Jozef Šafárik em Košice, Eslováquia. Atualmente, é Vice-Reitora da Faculdade de Ciências para a área de ciência, investigação e desenvolvimento. Christophe Copéret é Professor no Departamento de Química e Biociências Aplicadas da ETH Zürich desde novembro de 2010.

A eleição decorreu durante a Assembleia Geral da EuChemS que teve lugar a 24 setembro de 2020. O mandato teve início a 1 de janeiro de 2021.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

O Prémio Luso-Espanhol *Conferencia Lourenço-Madinaveitia* 2020, instituído pela Sociedade Portuguesa de Química e pela *Junta de Gobierno de la Real Sociedad Española de Química*, foi atribuído ao Professor Tomás Torres Cebada, da Universidade Autónoma de Madrid, em reconhecimento do seu trabalho e impacto na comunidade científica, além do seu contributo para a colaboração entre Portugal e Espanha no domínio da Ciência. O prémio é atribuído anualmente, e em alternância, a químicos portugueses e espanhóis com projeção internacional. A lista de todos os premiados pode ser encontrada na página da SPQ em spq.pt/premios/luso-espanhol/lista.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

Prémio Luso-Espanhol *Conferencia Lourenço- Madinaveitia* 2020





Marcela Segundo Destacada pelo seu Papel de Liderança em Química Analítica

Marcela Segundo, Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP) e investigadora do LAQV/REQUIMTE, integra o grupo de cerca de 60 cientistas destacadas pela revista *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, uma publicação da editora *Springer Nature*, através da publicação de um número especial (springer.com/journal/216/volumes-and-issues/412-24).

A distinção de *Female Role Model in Analytical Chemistry* visou a celebração do papel da mulher na liderança de investigação na área da Química Analítica.

Marcela Segundo fez parte da Direção da Sociedade Portuguesa de Química entre 2010 e 2013 e foi Presidente da Divisão de Química Analítica entre 2016 e 2018. Desde 2018 que é Secretária da Divisão de Química Analítica da *European Chemical Society*, EuChemS.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

Prémio EuChemS Lecture 2019 Atribuído a David Portehault

O Prémio *EuChemS Lecture 2019* foi concedido a David Portehault. Todos os anos são premiados os principais resultados atingidos por um cientista júnior que trabalha no campo da Química num país com uma organização pertencente à EuChemS. Normalmente, o vencedor tem a oportunidade de dar uma palestra no próximo *EuChemS Chemistry Congress* ou numa conferência de Divisão Científica da EuChemS (*Professional Networks, PN*). Porém, devido à pandemia COVID-19 e ao adiamento do 8th *EuChemS Chemistry Congress* (ECC8) para 2022, o evento será realizado online em 2021.

Na sua palestra, David Portehault irá apresentar os resultados recentes do seu grupo para a síntese de nanomateriais originais, baseados em condições geológicas observadas na Natureza. Ele irá mostrar vários exemplos de nanomateriais inorgânicos, discutir os seus mecanismos de formação, e ilustrar as propriedades eletrocromáticas e eletrocatalíticas demonstradas por nanopartículas destes materiais.



>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

Comissão Europeia Lança Plano de Ação para as Matérias-Primas Essenciais

Recentemente, a Comissão Europeia apresentou um plano de ação para as matérias-primas essenciais. O objetivo deste plano é garantir o acesso da União Europeia a matérias-primas essenciais, reduzindo a dependência da Europa em relação a países terceiros, diversificando o aprovisionamento a partir de fontes primárias e secundárias e melhorando a eficiência de recursos e a circularidade, promovendo em simultâneo um aprovisionamento responsável em todo o mundo.

Com o plano de ação sobre matérias-primas essenciais, a Comissão Europeia delineou dez ações concretas para alcançar essas ambições, sendo a primeira o estabelecimento de uma Aliança Europeia de Matérias-Primas. Esta aliança centrar-se-á principalmente nas necessidades mais prementes, em particular o aumento da resiliência da UE a nível das cadeias de valor das terras raras e ímanes, pois trata-se de um domínio vital para a maioria dos ecossistemas industriais da UE, tais como a energia renovável, a defesa e o espaço.

O Vice-Presidente Maroš Šefčovič e o Comissário Thierry Breton apresentaram a lista de matérias-primas essenciais para 2020. A lista foi atualizada a fim de refletir



Crédito - Comissão Europeia 2020

a nova importância económica e os desafios de aprovisionamento com base na sua aplicação industrial. A lista adiciona quatro novas matérias-primas essenciais (bauxite, lítio, titânio e estrôncio), perfazendo trinta no total.

Na Tabela Periódica da EuChemS que descreve a escassez dos elementos naturais, publicada por ocasião do Ano Internacional da Tabela Periódica 2019, o Lítio e o Estrôncio já estavam listados como elementos em risco de escassez nos próximos 100 anos.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

Comissão Europeia Adota Nova Estratégia para os Produtos Químicos num Contexto de Sustentabilidade



A 14 de outubro de 2020, a Comissão Europeia adotou a Estratégia para a Sustentabilidade dos Produtos Químicos. Esta estratégia faz parte da ambição de assegurar a neutralidade carbónica da União Europeia até 2050, conforme anunciado no Pacto Ecológico Europeu.

Com este plano, a Comissão Europeia reconhece o papel dos produtos químicos para alcançar a transição verde e seus benefícios para o bem-estar Humano, mas também fortalece a regulamentação sobre os produtos químicos mais perigosos e nocivos. A Estratégia da UE para a Sustentabilidade dos Produtos Químicos estabelece ações concretas para um futuro mais seguro e verde.

O principal objetivo da nova Estratégia dos Produtos Químicos é aumentar a proteção do meio ambiente e da saúde humana, com atenção especial para os grupos mais vulneráveis da população. Além disso, irá proibir a utilização das substâncias mais nocivas nos produtos de consumo. A estratégia também permitirá a transição verde deste setor e promoverá padrões

elevados, bem como a proibição da exportação de produtos químicos interditados na UE.

O comunicado de imprensa da Comissão Europeia sobre a estratégia da UE para a sustentabilidade dos produtos químicos está disponível em: ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1839.

>

Bruno Machado
brunofm@fe.up.pt

IUPAC Anuncia as Dez Principais Tecnologias Emergentes de 2020 em Química

A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) divulgou os resultados da sua pesquisa de 2020 para as dez principais tecnologias emergentes em Química. O objetivo deste projeto é demonstrar o valor da Química e informar o público em geral sobre como as ciências químicas contribuem para o bem-estar da sociedade e para a sustentabilidade do Planeta. Seguindo a mesma orientação do ano anterior, o júri selecionou tecnologias emergentes entre novas descobertas científicas e tecnologias totalmente comercializadas, e aquelas com a maior capacidade de abrir novas oportunidades em áreas onde a química desempenha um papel fundamental.

Os finalistas de 2020 são (por ordem alfabética):

- Baterias de ião duplo
- Testes rápidos para diagnóstico
- Emissão induzida por agregação
- Inteligência artificial aplicada à química
- Macronómeros para uma melhor reciclagem de plástico
- Microbioma e compostos bioativos
- Nanossensores
- Química inorgânica de alta pressão
- Tecnologia de *liquid-gating*
- Vacinas de RNA



O júri foi constituído por um grupo internacional de especialistas de diferentes áreas que analisou os nomeados e, por fim, selecionou os dez primeiros classificados. Este incluiu Michael Droescher (*German Association for the Advancement of Science and Medicine*, Alemanha), presidente do júri, Javier García-Martínez (*Universidad de Alicante*, Espanha), Ray Kookana (*CSIRO Land & Water*, Austrália), Ken Sakai (*Universidade de Kyushu*, Japão) e Bernard West (*Life Sciences Ontario*, Canadá).

A primeira edição das dez Principais Tecnologias Emergentes em Química foi lançada em 2019 como uma atividade especial e de homenagem ao 100.º aniversário da IUPAC. A próxima edição já começou e será liderada novamente pelo Prof. Dr. Michael Droescher.

>

Para obter mais informações, consulte: iupac.org/what-we-do/top-ten

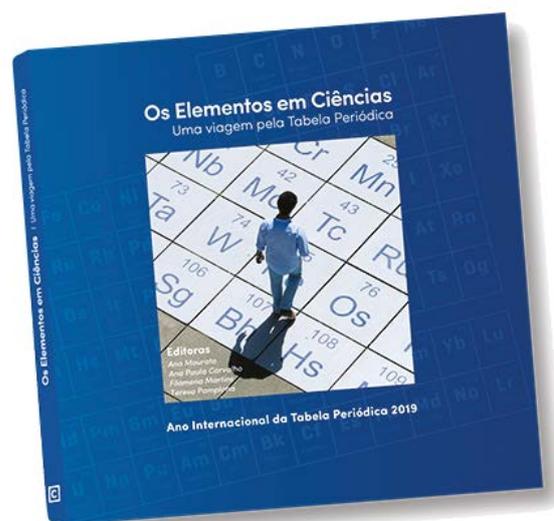
Bruno Machado
brunofm@fe.up.pt

Os Elementos em Ciências

Uma Viagem pela Tabela Periódica

Sobre o Livro

A Assembleia Geral das Nações Unidas proclamou o ano de 2019 como o Ano Internacional da Tabela Periódica dos Elementos Químicos (IYPT 2019) para comemorar os 150 anos do seu estabelecimento. No âmbito destas comemorações, o Departamento de Química e Bioquímica de Ciências ULisboa editou o livro “Os Elementos em Ciências – Uma viagem pela Tabela Periódica” no qual participaram 92 autores, nomeadamente professores e investigadores de vários Departamentos e Unidades de Investigação de Ciências, bem como investigadores de outras instituições com as quais Ciências colabora. Neste livro coligiram-se 73 textos, sobre 88 elementos químicos, em que alguns, como por exemplo o nitrogénio e o carbono, são abordados em mais do que um texto, traduzindo a diversidade de abordagens sobre estes elementos em várias áreas da Ciência. Este livro tem como objetivo a divulgação da investigação desenvolvida em Ciências ULisboa centrada em vários elementos químicos e o impacto dessa investigação na sociedade. Nessa medida, tem como público-alvo investigadores, docentes e alunos de todos os graus de ensino e o público em geral.



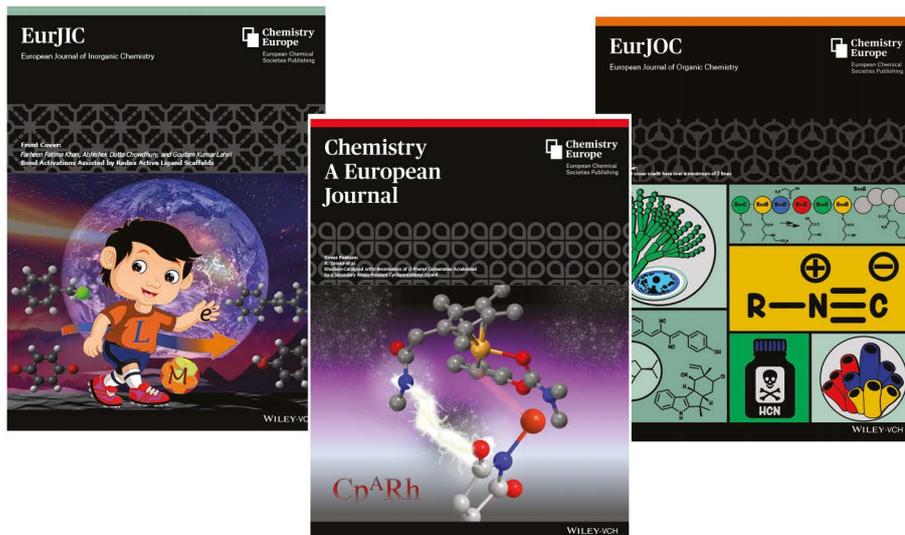
Ciências ULisboa
 ISBN: 978-972-9348-22-8 (impressão);
 978-972-9348-21-1 (e-book)
 Editoras: Ana Mourato, Ana Paula Carvalho,
 Filomena Martins e Teresa Pamplona

Sobre as Editoras

As editoras são docentes e investigadoras no Departamento de Química e Bioquímica de Ciências ULisboa, com áreas de especialização distintas, nomeadamente Química-Física, Química Orgânica e Química dos Materiais, e gosto pela comunicação de Ciência.

Change is here

ChemPubSoc Europe has transformed into Chemistry Europe.



Our mission is

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

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

Chemistry Europe

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

www.chemistry-europe.org

Batteries & Supercaps

ChemBioChem

ChemCatChem

ChemElectroChem

ChemistryOpen

Chemistry–Methods

ChemistrySelect

ChemMedChem

ChemPhotoChem

ChemPhysChem

ChemPlusChem

ChemSusChem

ChemSystemsChem



European Chemical
Societies Publishing

published in partnership with

WILEY-VCH

Miguel Castanho



Miguel Augusto Rico Botas Castanho
macastanho@medicina.ulisboa.pt

>

Interação Química com

Maria José Lourenço

mjlourenco@ciencias.ulisboa.pt

Esta Interação Química pretende esclarecer a nossa comunidade científica sobre alguns aspetos da Química envolvidos na atual pandemia e contribuir para uma divulgação mais elucidativa, menos mediática e ausente de pressões políticas e/ou comerciais. O convite realizado ao nosso sócio Professor Miguel Castanho, especialista na área da Biofísica Molecular, contribuirá certamente para uma divulgação mais esclarecedora ao público em geral e permitirá ao investigador apresentar a importância dos seus estudos e conhecimentos ao serviço da sociedade.

Estarão as autoridades nacionais a envolver com responsabilidade os cientistas portugueses no plano de ação para a mitigação da COVID-19? Que conhecimentos já existem que podem conduzir a medidas menos proibitivas e mais organizacionais? Que consequências poderão resultar dos excessos de higiene praticados desde março de 2020? Estas e outras questões serão aqui apresentadas, discutidas sobre um inimigo invisível que nos perturba, as armas químicas que temos disponíveis para nos proteger, além de viajar pelo percurso académico e científico do nosso prestigiado investigador.

Miguel Castanho é Licenciado em Bioquímica pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (1990) e Doutoramento em Biofísica Molecular pela Universidade Técnica de Lisboa desde 1993. Foi Vice-Presidente da Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P. Desde 2007 é Professor Catedrático e Diretor do Instituto de Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Dirige o seu grupo de Investigação no Instituto de Medicina Molecular, denominado *MCastanho Lab - Physical Biochemistry of Drugs and Targets*. Investiga na área de desenvolvimento de

novos fármacos para combate à dor, à doença de Alzheimer, a alguns tumores, e a vírus como o HIV e o Dengue. Recentemente, coordena um consórcio europeu para desenvolver fármacos que protejam o sistema nervoso central da ação de vários vírus, incluindo o SARS-CoV-2. Participa regularmente em ações de divulgação científica para públicos não especializados quer em iniciativas públicas presenciais (nas escolas, por exemplo), quer através dos media. É o sócio n.º 2297 da SPQ e foi editor-adjunto do Boletim “Química” no período compreendido entre 1997 e 1998.

Gostava que caracterizasses o teu percurso académico e científico.

Decidi tirar o curso de Bioquímica porque me pareceu muito eclético e próximo da investigação científica. Em particular, o curso de Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (CIÊNCIAS ULisboa) tinha uma grande componente de Química, Física e Matemática, o que me agradou. Algumas disciplinas do curso foram marcantes, por darem uma perspetiva muito Química-Física da natureza. Na altura de fazer o estágio, juntei-me ao grupo do Professor Manuel Prieto, no Instituto Superior Técnico (IST), vincando ainda mais o ecletismo e a abordagem Biofísica. No IST aprendi muito sobre análise instrumental espectroscópica. A partir daí, desenvolvi sempre a minha atividade cruzando o rigor de uma abordagem instrumental própria da Biofísica com temas relacionados com o desenvolvimento de fármacos, em particular fármacos cujo modo de ação envolve a intervenção de membranas biológicas.

Em 2004 foste distinguido com a Medalha Vicente de Seabra, atribuição pela Sociedade Portuguesa de Química, “by the contribution to the Development of Chemistry and early career” e foi com toda a certeza um momento muito importante para a tua carreira.

Muito importante, sim. Foi o primeiro prémio que não distinguiu apenas um trabalho específico e concreto. Ao invés, tratou-se do reconhecimento de um corpo de trabalho. No início de carreira isto é muito importante. Fui reconhecido pelos pares pelo caminho trilhado, não apenas por ter cruzado uma meta. Como se faz caminho ao andar, é importante que se olhe para a rota, além dos destinos. O prémio deu-me entusiasmo e força para o caminho. São prémios importantes porque, mais do que reconhecimento pelo passado, dão entusiasmo para o futuro; e ganhar o futuro é sempre o valor mais alto.

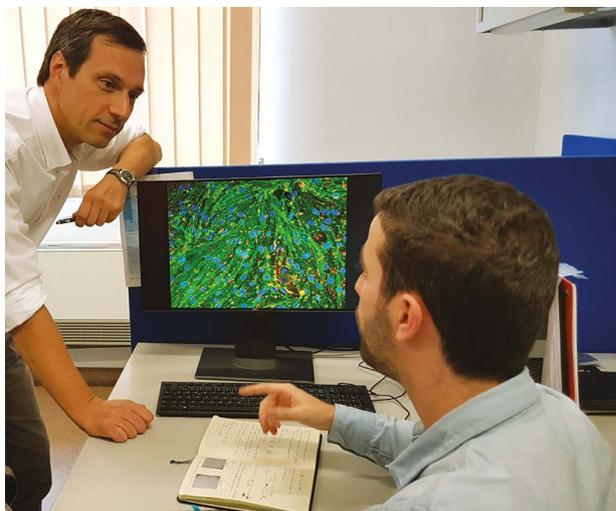
Que importância tem este prémio e todos os outros para ti, para o Instituto de Medicina Molecular (iMM) e para a ULisboa, em especial para a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa onde estás inserido?

Para mim, são importantes porque são provas de reconhecimento e são “caféina” que estimulam a atividade seguinte. Alguns prémios ainda financiam um pouco a nossa atividade de investigação e, em certa altura, tiveram um papel muito importante nesta vertente. Para as organizações que integro (a Faculdade de Medicina da ULisboa e o iMM) o efeito será semelhante. As organizações académicas enquadram

e alimentam-se do trabalho dos seus investigadores/docentes e partilham, por isso, por extensão, o mérito das distinções dadas aos grupos de investigação.

Quantas pessoas constituem atualmente o teu grupo?

Nunca gostei muito de grupos grandes, hierarquizados e subdivididos. O meu grupo tem cerca de 15 pessoas atualmente; antes da pandemia era um número muito flutuante, entre os que saíam para estadias curtas em laboratórios estrangeiros e os visitantes que chegavam de laboratórios estrangeiros. Temos de procurar um equilíbrio entre conseguir avançar para concretizar as ideias que temos e a responsabilidade de encontrar financiamento e tempo para dedicar a todas as pessoas e todos os projetos. Não vale a pena ter um grupo muito grande se não houver sustentabilidade de financiamento e não conseguirmos prestar atenção ao trabalho desenvolvido. O nosso trabalho laboratorial é muito diverso, desde as interações moleculares até ao efeito macroscópico no comportamento animal, por exemplo. São condições muito exigentes em multidisciplinaridade e financiamento para conseguir manter um grupo com estas características e acompanhar o ritmo de evolução do estado da arte.



Miguel Castanho em plena análise de resultados com o doutorando Diogo Mendonça.

Fala-nos da tua experiência como Vice-Presidente da FCT.

A Bioquímica é uma ciência experimental: aprende-se fazendo. A Gestão de Ciência também! Só vivendo por dentro do mundo da gestão e administração das instituições científicas sabemos a verdadeira dimensão do que é a Investigação Científica como

“

A atual situação de pandemia veio trazer muitos olhares e holofotes sobre a Ciência. Há uma aproximação sem precedentes entre jornalistas e cientistas. Esperemos que este impulso não se perca por completo e crie raízes.

setor de atividade em Portugal. A passagem pela Vice-Presidência da FCT foi enriquecedora e intensa. Ajudou-me a entender as forças e fraquezas do sistema, e os seus males endémicos, que vão muito além do subfinanciamento crónico.

Como caracterizas o acesso ao financiamento na área que escolheste para desenvolver a tua investigação?

Minguante! As taxas de sucesso em concursos nacionais competitivos para financiamento de projetos de Investigação Científica falam por si.

Que análise fazes sobre a cultura científica em Portugal?

Portugal não tem qualquer tradição de cultura científica, tal como tem pouquíssima tradição de participação de cidadania na vida pública. A vida pública tem pouca intervenção de organizações da sociedade civil, incluindo das próprias universidades. Mas é um caminho que está a ser feito, apesar do eclipse da Agência Ciência Viva, por exemplo. As instituições académicas têm feito muito trabalho de promoção da cultura científica, apesar das dificuldades. A atual situação de pandemia veio trazer muitos olhares e holofotes sobre a Ciência. Há uma aproximação sem precedentes entre jornalistas e cientistas. Esperemos que este impulso não se perca por completo e crie raízes.

Que mensagem gostarias de deixar aos jovens investigadores portugueses que estão a realizar os seus trabalhos de doutoramento e ambicionam prosseguir uma carreira de investigação de alto nível?

A primeira mensagem é de distinção entre doutoramento e carreira de investigação; o doutoramento é formação avançada que é útil a muitas carreiras e, sobretudo, à formação de cada um, com o aperfeiçoamento de algumas capacidades humanas, como a maturidade para melhor analisar e melhor decidir. É um passo essencial para uma carreira de investigação, mas não é um passo da carreira de investigação em si. Segunda mensagem: como outras carreiras profissionais em setores criativos, como as artes, vive muito de entrega, convicção, paixão e entusiasmo. Dito de outra forma, vive muito de vocação. Terceira mensagem: embora uma carreira científica exija vocação, é um erro pensar que vive de intuição e inovação permanente. Existem muitos períodos de frustração e trabalho repetitivo e insistente, pouco apelativo. Não é uma tulipa; é uma rosa com espinhos.

O que consideras que pode mudar tendo em conta o período conturbado que o país atravessa?

Como disse antes, espero que o mundo da Comunicação de Ciência tenha um impulso e o mundo dos jornalistas e dos cientistas se sobreponha muito mais do que antes da pandemia. Espero ainda que as doenças infetocontagiosas voltem a constar das agendas das agências de financiamento de Investigação Científica, de onde tinham saído já há muito tempo. O sucesso de vacinas e de antibióticos ao longo do século XX fez-nos esquecer dos microrganismos. Vírus, bactérias e fungos têm evoluído mais rapidamente que as nossas terapêuticas. A pandemia da COVID-19 lembrou-nos desta realidade da pior forma, mas as bactérias super-resistentes já deram muitos alertas também.

Numa entrevista ao jornal semanário regional Correio do Ribatejo referes que “a sensibilidade das entidades oficiais responsáveis pela Ciência para as doenças infetocontagiosas é muito baixa. Basta dizer que em 2018 decorreu o primeiro centenário da passagem da Gripe Espanhola e não houve qualquer ato oficial de mínimo relevo”. Que motivos justificaram o abandono ao estudo profundo desta gripe?

A amnésia global sobre uma tragédia da dimensão da Gripe Espanhola, que vitimou mortalmente cerca de 2,5% da população mundial, matando mais gente em 24 semanas do que a SIDA em 24 anos, é intrigante. Como pudemos esquecer? Uma das explicações possíveis é o facto desta tragédia ter coexistido com outra, a I Grande Guerra, e antecedido outra ainda, a II Grande Guerra. A sucessão de devastações fez esquecer a primeira. No entanto, creio que existe ainda

outra explicação: o facto de se ter criado a sensação de que as doenças infetocontagiosas eram coisas do passado, levou a que deixássemos de sentir um elo de ligação ao que se passou em 1918-1919.

Como se originou a atual pandemia? Há informações seguras vindas da China?

Não se sabe exatamente. Sabe-se que o primeiro grande surto desencadeador do resto da pandemia foi na China, mas a origem exata do vírus ainda está por estabelecer. Existem dados que apontam para a circulação do vírus antes do surto. Esta situação é típica em todas as pandemias.

Como atua este vírus SARS-CoV-2?

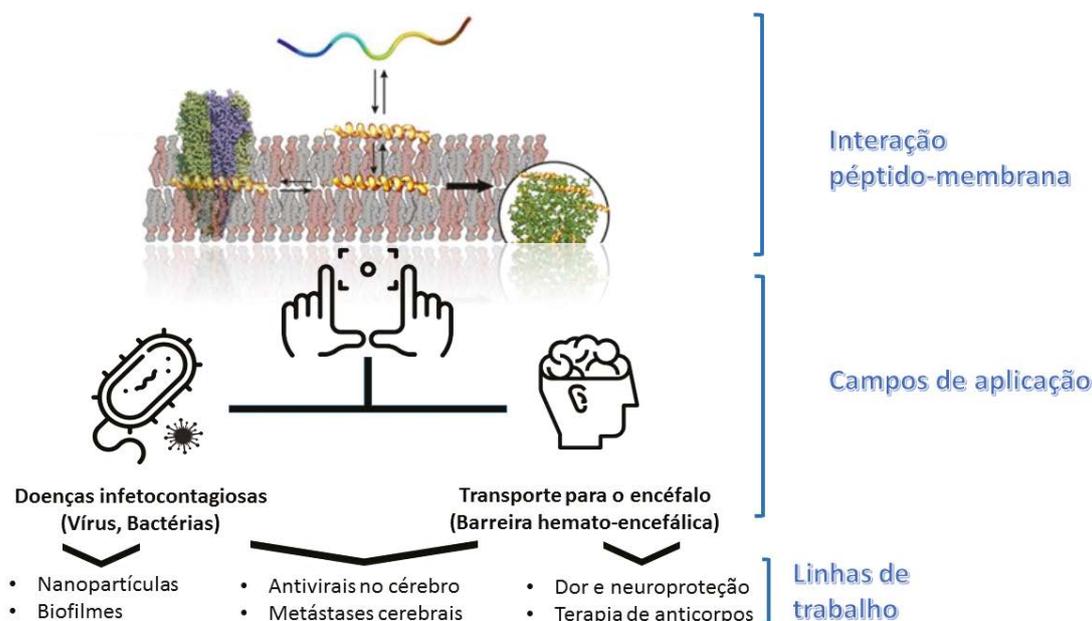
SARS-CoV-2 é um vírus de RNA, o que quer dizer que tem um determinado potencial mutagénico. O RNA é quimicamente instável devido a reações intramoleculares. Não é por acaso que as nossas células guardam a informação genética sob a forma de DNA, muito mais estável quimicamente. A mutabilidade não é tão elevada como para o HIV ou *influenza* mas é apreciável. Uma das proteínas da sua superfície, a proteína S (S de *Spike*), consegue ligar-se especificamente a uma proteína que existe na superfície de algumas células e o processo de infeção segue-se a partir daí. Dá-se o caso dessas células serem sobretudo do sistema respiratório e, por consequência, a doença tem as características que sabemos.

E há uma explicação para que o SARS-CoV-2 não se transmita de forma efetiva através do contacto com as superfícies...

Um vírus não tem metabolismo próprio nem se multiplica por si só – para isso precisa de uma célula. As moléculas que compõem os vírus e a sua organização são relativamente instáveis, do ponto de vista químico e físico. Dentro do organismo do hospedeiro as condições são ideais para os vírus: a temperatura é constante, o pH é tamponado e o ambiente redox é controlado. Contudo, quando está fora de um organismo vivo, estas condições alteram-se e crescem reações fotoquímicas se houver exposição à radiação. Temos ainda de considerar que existem perdas de quantidade viral no percurso superfície-mão-cara-vias respiratórias. No global, considerando todos os fatores combinados, seriam necessárias grandes quantidades de vírus para tornar esta via um perigo considerável. Na maior parte das situações quotidianas, estas quantidades não estão presentes.

Que riscos corremos ao desinfetar muito e muitas vezes as superfícies?

A obsessão da desinfecção de tudo no ambiente que nos rodeia pode levar ao desenvolvimento de bactérias super-resistentes, além de fazer chegar ao ambiente grandes quantidades de desinfetantes.



■ MCastanho Lab - *Physical Biochemistry of Drugs and Targets*. O grupo de investigação estuda sobretudo a interação de péptidos (oligómeros poliamidas de aminoácidos naturais) com membranas lipídicas biológicas. Não só estas interações são importantes para entender a bioquímica de muitos processos celulares como oferece grandes oportunidades para desenvolver fármacos em vários domínios.

“

A Ciência deveria informar a política e esta decidir em consequência da prova estabelecida. Numa situação como a atual, exigir-se-ia que houvesse uma participação real dos investigadores no processo de identificação e implementação de soluções.

Vacina para a COVID-19. Sim? Não? Talvez...

Sim, como sempre, desde que se consiga uma vacina segura e minimamente eficaz. O calcanhar de Aquiles das vacinas cujo desenvolvimento está mais avançado é que todas estão dependentes de detalhes estruturais da proteína S. Mutações nesta proteína podem tornar as vacinas obsoletas. É preciso investigar e desenvolver novas vacinas, não dependentes da proteína S, antecipando mutações futuras do vírus.

Não há uma vacina para a gripe e todos os anos temos uma vacina sazonal. Porquê?

Persegue-se há muito uma vacina universal para a gripe. Tem sido impossível devido às mutações rápidas do vírus, resultado da instabilidade química do RNA. Desenvolvem-se vacinas atualizadas em cada ano, que se tornam obsoletas no ano seguinte.

Como se pode encarar a logística associada à distribuição de uma vacina a nível mundial?

Existem estratégias diferentes para contrariar a instabilidade do RNA, sendo as mais importantes o uso de baixas temperaturas e o uso de encapsulação em nanoagregados de lípidos. As vacinas de RNA em si diferem na eficácia dos nanoagregados, o que quer dizer que requerem temperaturas diferentes para conservação e manuseio. As temperaturas de operação, por sua vez, determinam a logística associada. É curioso ver como o detalhe microscópico do adjuvante da molécula principal vai determinar a macroscopia da logística do transporte aéreo, por exemplo. É o efeito borboleta ao vivo, mesmo em frente dos nossos olhos.

Para Robert Samuel Langer não há impossíveis. A grande sinergia de conhecimentos proveniente da Química, Engenharia Química, Ciência dos Materiais e Medicina será o suporte da compreensão destes fenómenos difíceis de descobrir. Com formação de Engenheiro Químico e forte experiência na área farmacêutica será que os ensaios da empresa Moderna ganharão prioridade, ou serão os testes clínicos que controlarão o processo de resposta humana?

O processo de criação é sempre o mais importante. É aí que se joga todo o avanço. A vantagem de uma empresa sobre outra pode jogar-se num detalhe “acessório” para o fenómeno biológico em si. Os testes clínicos convencionais vêm confirmar, ou não, segurança e eficácia, mas são apenas o que o nome indica: testes. A criação e a inovação estão a montante e exigem pensamento à escala molecular. Desenvolver fármacos e vacinas é manipular interações moleculares; é algo intrinsecamente químico.

O que é que já aprendemos com esta pandemia?

O valor da colaboração científica à escala global, a revalorização da Ciência como bem da Humanidade e a consciência que não deixámos de fazer parte da Natureza.

Como é que a Ciência em Portugal deveria ter um papel de destaque na atual pandemia?

A Ciência deveria informar a política e esta decidir em consequência da prova estabelecida. Numa situação como a atual, exigir-se-ia que houvesse uma participação real dos investigadores no processo de identificação e implementação de soluções. Em vez disso, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior (MCTES) não tem qualquer protagonismo e ninguém do mundo da investigação assume o papel de ser o rosto da responsabilidade das medidas que estão a ser tomadas a nível político. O papel da Ciência em Portugal resume-se ao auxílio a órgãos de comunicação social, descodificando informação científica e estabelecendo a ponte entre Ciência e Sociedade.



Logotipo do projeto NOVIRUSES2BRAIN, coordenado por Miguel Castanho e financiado pelo European Innovation Council com cerca de 4M€. O consórcio abrange três equipas europeias.

“

A SPQ tem grande impacto no mundo da Educação em Química em Portugal. É preciso apoiar quem ensina para que os professores constituam uma “linha da frente” contra a iliteracia científica e o desinteresse.

Num curto espaço de tempo celebrámos dois anos internacionais dedicados à área da Química; em 2011 o Ano Internacional da Química e em 2019 o Ano Internacional da Tabela Periódica. Estarão os portugueses cientes que a Química contribui decisivamente para a satisfação das necessidades da sociedade moderna? Será que a sociedade já se esqueceu dos problemas que existiam no planeta em dezembro de 2019?

Não se esqueceu, mas colocou outra prioridade à frente. Os problemas de saúde são normalmente percebidos como prioritários, ofuscando outros, mesmo os muito importantes para o futuro da Humanidade. Digamos que a combinação da natureza do problema (Saúde Humana) com a sua urgência foi uma combinação fatal para o destaque aos problemas ambientais. É urgente relembrar que os problemas se somam, não se excluem entre si. A pandemia somou-se aos problemas ambientais, não os substituiu. A comunidade científica tem de relembrar a sociedade desta realidade. Os Químicos estão bem posicionados para o fazer por serem peças-chave das soluções, quer no domínio da Saúde Humana, quer do Ambiente.

Como é que a SPQ pode interferir? Será necessário fabricar mais álcool gel? Estarão reunidas as condições para que a QUÍMICA seja uma das protagonistas desta pandemia?

Não é necessário mais álcool gel; é preciso mais e melhor informação sobre o papel da Ciência na resolução de problemas no mundo de hoje. A SPQ tem grande impacto no mundo da Educação em Química em Portugal. É uma agente privilegiada para advogar

pela construção científica através dos professores. É preciso apoiar quem ensina para que os professores constituam uma “linha da frente” contra a iliteracia científica e o desinteresse.

Para além do trabalho de investigação e docente, estás envolvido noutras vertentes. Gostarias de referir-te sumariamente a essas atividades e a satisfação pessoal que retiras de cada uma delas?

Retiro grande prazer da poesia, da arte em vidro e cristal, e da pesca. São formas alternativas à Ciência para abordar a Natureza: a poesia tem a criatividade de interrogar e elaborar respostas, como a Investigação Científica; a arte em vidro e cristal tem a beleza e magia da interação radiação-matéria, como a espectroscopia; e a pesca encaixa-nos no *puzzle* da Natureza como uma peça. Também gostaria de fazer cinema: a criatividade de interrogar, a magia da luz e a concertação de mundos estão todas lá.

Por agora a nossa interação terminou. À data de hoje sabemos mais e o conhecimento adquirido permite que enfrentemos o futuro com segurança convictos que a Química e as suas áreas afins podem resolver problemas da Humanidade.

Miguel, foi um gosto a tua entrevista e muito obrigada pelo tempo disponibilizado.

Obrigado pelo convite e um grande abraço para o *Química*.

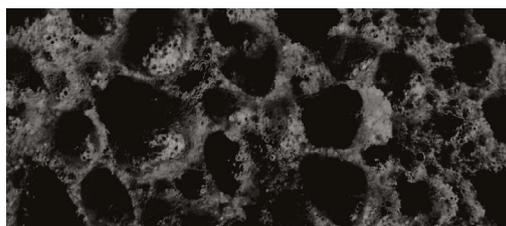
(realizada a 4 dezembro de 2020)

Esponjas de Nanotubos de Carbono como Solução Eficiente para Dissipadores de Calor

A deficiente dissipação de calor é uma séria limitação no contexto da produção de circuitos eletrónicos miniaturizados, já que o funcionamento dos componentes gera sobrecargas de calor que comprometem a sua integridade. Torna-se, assim, premente desenvolver métodos de arrefecimento de elevada eficiência. Os dissipadores ativos, dotados de ventoinha, requerem forçosamente um consumo de energia adicional. Pelo contrário, os dissipadores passivos, silenciosos e cujo funcionamento assenta em fenómenos de convecção térmica natural, são claramente mais vantajosos. A dissipação de calor pode ser melhorada aumentando a superfície de contacto do componente com o meio ambiente, através, por exemplo, do acoplamento de microlâminas de alumínio aos componentes eletrónicos. Contudo, este tipo de abordagem não permite atingir o desempenho requerido em termos de arrefecimento nas aplicações mais exigentes, nem possibilita o grau de miniaturização muitas vezes requerido. É aqui que os nanotubos de carbono (*carbon nanotubes*, CNTs) surgem como materiais promissores para a dissipação de calor, principalmente devido à sua elevada condutividade térmica e ao seu baixo peso.

Changhong Liu e colaboradores (Universidade de Tsinghua, Pequim, China) desenvolveram esponjas duras de CNTs que dissipam o calor de modo eficiente por evaporação de água. Para tal, sintetizaram matrizes de CNTs superalinhados (*superaligned* CNTs, SACNTs) em substratos de silício recorrendo à deposição química de vapor (*chemical vapour deposition*, CVD).

As matrizes de SACNT foram posteriormente colocadas num banho de ultrassons com uma solução de cloreto de cálcio, CaCl_2 , resultando, através de secagem e compressão, um material híbrido CNT/ CaCl_2 autossustentável. Este material é poroso e comporta-se como uma esponja dura com uma compressão de apenas



Crédito – Chemistry Views

10% quando submetido a uma pressão de 4,5 MPa.

As esponjas produzidas proporcionam um aumento da eficiência de arrefecimento de 44% (a uma humidade de 50%) relativamente aos dissipadores comerciais baseados em lâminas de alumínio. Esta melhoria no desempenho deve-se ao elevado calor latente de evaporação da água, à elevada condutividade térmica dos CNTs e à alta emissividade dos compósitos. Em virtude da presença de CaCl_2 uniformemente distribuído na matriz dos SACNTs, as esponjas apresentam uma excelente capacidade de absorção de água do meio ambiente. O processo de absorção-dessorção de água por parte dos SACNTs é autoajustável, regenerativo, e favorece a eficiência de arrefecimento. Os SACNTs conseguem baixar a temperatura dos componentes eletrónicos por evaporação de água quando estes estão a trabalhar a elevadas potências (sobreaquecimento), e absorvem espontaneamente a humidade do meio ambiente para regeneração da esponja quando os componentes se encontram no modo de *standby*.

Esta nova geração de dissipadores de calor de elevado desempenho representa uma alternativa promissora para a gestão térmica na área da eletrónica.

>

Rui F. P. Pereira

rpereira@quimica.uminho.pt

Fontes

Hard Carbon Nanotube Sponges for Highly Efficient Cooling via Moisture Absorption-Desorption Process, chemistryviews.org/details/news/11272800/Carbon_Nanotube_Sponges_for_Efficient_Cooling.html (acedido em 09/11/2020).

W. Yu, G. Zhang, C. Liu, S. Fan, *ACS Nano*, **2020**, 14, 14091-14099. DOI: 10.1021/acsnano.0c06748.

Um Hidrogel Condutor que Funciona como Nervos Artificiais

Os nervos periféricos transmitem sinais do cérebro para o resto do corpo. As lesões em que um nervo periférico é completamente seccionado são muito difíceis de tratar. O transplante autólogo do nervo é um tratamento muito comum, que envolve a remoção de parte de um nervo de outra região do corpo e a sua

aplicação (costura) nas pontas do nervo cortado. No entanto, esta cirurgia nem sempre restaura a função do nervo, sendo por vezes necessário proceder a várias cirurgias para complementar este ato cirúrgico. Outra metodologia utilizada baseia-se na combinação de enxertos de nervos artificiais e de células de suporte, no entanto, é frequente que os nervos demorem muito tempo para recuperarem totalmente. Portanto, seria uma mais valia o desenvolvimento de um tratamento eficaz e de ação rápida que pudesse substituir o transplante de nervo autólogo.

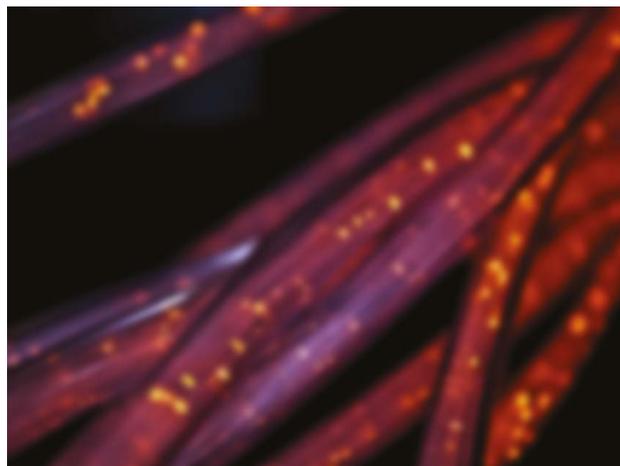
Chang-Chun Wang do Instituto de Tecnologia de Nanjing, Jiangsu Key do Laboratório de Materiais Estruturais Avançados e Aplicação Tecnológica, Nanjing, China, Ze-Zhang Zhu e Qun-Dong Shen, da Universidade de Nanjing, China, e colaboradores usaram hidrogéis condutores como nervo artificial de substituição. Estes hidrogéis são polímeros biocompatíveis que na sua forma hidratada podem transmitir sinais bioelétricos. Esta equipa de investigação sintetizou um hidrogel condutor resistente, mas extensível, baseado em polianilina e poli(acrilamida). O polímero reticulado resultante apresenta-se na forma de uma rede microporosa, que permite uma boa adesão das células nervosas ao material polimérico. A equipa de investigação demonstrou que o referido hidrogel pode conduzir sinais bioelétricos através de um nervo ciático danificado extraído de um sapo. Seguidamente, a equipa implantou o hidrogel em ratos com lesões no nervo ciático, que afeta a mobilidade dos membros inferiores. Os resultados deste teste *in vivo* indicaram que a função nervosa dos ratos foi restaurada, o que sugere que o hidrogel pode ser usado para substituir o nervo danificado. As propriedades elétricas-condutoras

deste material melhoram mediante exposição à radiação no infravermelho próximo (NIR), que penetra nos tecidos humanos/animais. Este facto pode potenciar ainda mais a condução e recuperação do nervo.

>

Sandra Cerqueira Barros

xana@quimica.uminho.pt



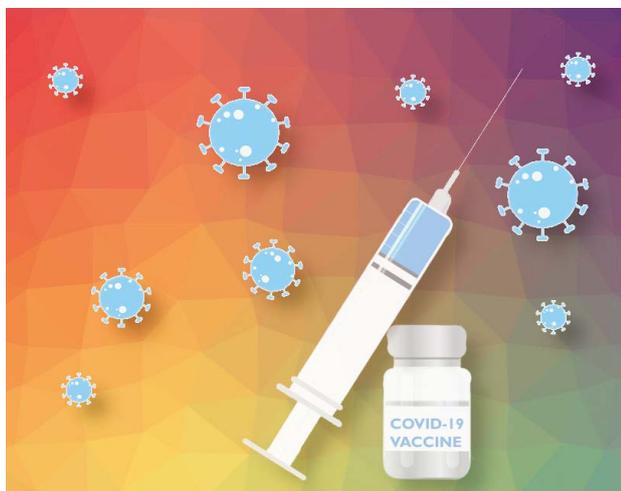
Crédito – Chemistry Views

Fontes

Conductive Hydrogel Acts as an Artificial Nerve, chemistryviews.org/details/news/11272641/Conductive_Hydrogel_Acts_as_an_Artificial_Nerve.html (acedido em 18/10/2020).

M. Dong, B. Shi, D. Liu, J.-H. Liu, D. Zhao, Z.-H. Yu, X.-Q. Shen, J.-M. Gan, B.-I. Shi, Y. Qiu, C.-C. Wang, Z.-Z. Zhu, Q.-D. Shen, *ACS Nano* **2020**, *14*, 16565–16575. DOI: 10.1021/acsnano.0c05197.

Crédito – Chemistry Views



Vacina COVID-19 de Dose Única Eficaz em Ratos

O aparecimento do vírus SARS-CoV-2 na população humana em 2019 causou uma pandemia de crescimento rápido que interferiu (e perturbou) com quase todas as infraestruturas globais, com graves impactos nos sistemas económicos e de saúde. Grandes quantidades de vacinas, e com elevada eficácia, são uma necessidade urgente para combater esta pandemia e constituem efetivamente uma enorme prioridade de saúde pública. As vacinas autorizadas até agora requerem duas doses para serem eficazes, o que pode criar problemas logísticos e de adesão

por parte da população. Assim, será muito útil poder dispor de vacinas eficazes e com administração em dose única. O alvo principal das vacinas COVID-19 é a proteína “espinho” (*spike protein*) necessária para a penetração do vírus nas células. As vacinas de mRNA autorizadas atualmente fazem com que as células humanas produzam temporariamente a proteína *spike*, desencadeando uma resposta imune e a produção de anticorpos.

Peter S. Kim e colaboradores (Universidade Stanford e de *Chan Zuckerberg Biohub*, São Francisco, Califórnia, EUA) desenvolveram uma vacina baseada em nanopartículas que provoca uma resposta de anticorpos que neutralizam o vírus em ratos após a administração de uma única dose. Esta vacina consiste em várias cópias da proteína *spike* exibida em nanopartículas de ferritina. A ferritina é uma proteína de armazenamento de ferro encontrada em muitos organismos e com a capacidade de ligação a nanopartículas. Os investigadores combinaram a proteína *spike* e o DNA da ferritina e, em seguida, expressaram a proteína híbrida resultante em culturas de células de mamíferos. A ferritina ligou-se às nanopartículas, contendo cada uma oito cópias da proteína *spike*.

A equipa de investigação purificou as partículas *spike*/

ferritina e injetou-as em ratos. Após uma imunização única, os ratos produziram anticorpos neutralizantes numa quantidade, pelo menos, dupla da existente no plasma de doentes convalescentes com COVID-19 e significativamente maior do que a existente em ratos imunizados apenas com a proteína *spike*. De acordo com os investigadores, o uso de nanopartículas de *spike*/ferritina pode ser uma estratégia viável para a vacinação em dose única contra a COVID-19. No entanto, os resultados devem ser confirmados em ensaios clínicos em humanos.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

Single-Dose COVID-19 Vaccine Works in Mice, chemistryviews.org/details/news/11284945/Single-Dose_COVID-19_Vaccine_Works_in_Mice.html (acedido em 17/01/2021).

A. E. Powell, K. Zhang, M. Sanyal, S. Tang, P. A. Weidenbacher, S. Li, T. D. Pham, J. E. Pak, W. Chiu, P. S. Kim, *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7, 183-199. DOI: 10.1021/acscentsci.0c01405.

Genes de Neandertal Associados a um Maior Risco de COVID-19 Grave

A pandemia de COVID-19 é provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2. A gravidade desta doença varia de modo significativo, desde casos em que a pessoa infetada não apresenta nenhum sintoma até casos graves que podem ser fatais. Alguns fatores de risco para COVID-19 grave são conhecidos: idade, sexo e algumas comorbilidades (problemas de saúde preexistentes, como hipertensão ou diabetes) podem influenciar a progressão da COVID-19. No entanto, fatores genéticos também podem ser importantes para determinar o nível de risco de uma pessoa para desenvolver um caso grave. Um estudo, publicado na revista *European Journal of Human Genetics*, refere que um grupo de genes localizado no cromossoma 3 está associado a casos graves de COVID-19.

Hugo Zeberg do Instituto Max Planck de Antropologia Evolutiva (Leipzig, Alemanha) e do Instituto Karolinska (Estocolmo, Suécia) e Svante Pääbo do Instituto Max Planck de Antropologia Evolutiva e do Instituto de Ciência e Tecnologia de Okinawa (Japão) compararam esses genes ao DNA de Neandertal. Nesse estudo, os



Crédito – Chemistry Views

investigadores compararam as variantes genéticas associadas à forma grave de COVID-19 com o genoma de um Neandertal da Croácia com 50.000 anos e com os genomas de dois Neandertais das montanhas Altai, no sul da Sibéria (um com cerca de 60.000 e outro com cerca de 120.000 anos). A equipa descobriu que as variantes do gene são semelhantes à região genómica correspondente ao Neandertal da Croácia e menos semelhantes aos Neandertais da Sibéria. De acordo com os investigadores, os genes entraram na população

humana moderna a partir dos Neandertais. Estudaram também a prevalência desses genes em diferentes regiões do mundo atual e descobriram que o grupo de genes principais ocorre em 50% de sul-asiáticos, 16% de europeus e 9% de americanos de ascendência mista, embora seja raro no leste da Ásia e quase totalmente ausente em África. A maior frequência foi encontrada no Bangladesh, onde 63% da população tem, pelo menos, uma cópia dos genes. De acordo com a equipa, ainda não se sabe exatamente como os genes afetam a gravidade da COVID-19 e se outras doenças também podem ser afetadas por esse agrupamento de genes.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

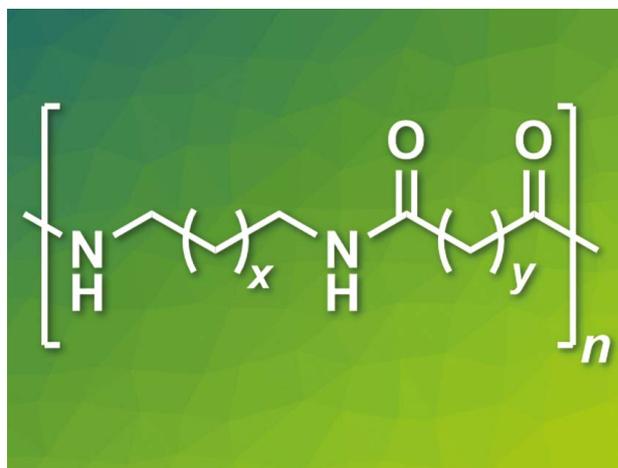
Neanderthal Genes Associated with Higher Risk of Severe COVID-19, chemistryviews.org/details/news/11270633/Neanderthal_Genes_Associated_with_Higher_Risk_of_Severe_COVID-19.html (acedido em 21/10/2020).

H. Zeberg, S.Pääbo, *Nature* **2020**, 587, 610-612. DOI: 10.1038/s41586-020-2818-3. The COVID-19 Host Genetics Initiative, *Eur. J. Hum. Genet.* **2020**, 28, 715-718. DOI: 10.1038/s41431-020-0636-6.

Reciclagem Química de Poliamidas Assistida por Micro-ondas

O aumento da produção de resíduos de plástico constitui um problema ambiental crescente dado que a maior parte destes resíduos “terminam” num aterro ou são incinerados para recuperar, pelo menos uma parte do seu valor, na forma de energia. A reciclagem destes resíduos é fundamental para a redução quer do seu impacto ambiental quer da utilização de recursos não renováveis. A reciclagem mecânica (fundir os resíduos de plástico e reutilizá-los para novos produtos) é limitada pois ao fim de um determinado número de ciclos a qualidade do material degrada-se, devido principalmente à degradação termomecânica das cadeias poliméricas, impedindo a sua reutilização. A reciclagem química pode resolver este problema. Neste tipo de reciclagem, o polímero é convertido nos seus monómeros os quais podem, então, ser usados para a síntese de novos materiais. Por exemplo, as poliamidas (PAs), uma classe de polímeros muito utilizada, são adequadas para a reciclagem química, sendo as PA6 e PA66 as mais estudadas e recicladas mesmo à escala industrial. Contudo, a sua reciclagem química requer condições severas e tempos de reação longos que podem tornar o processo economicamente desencorajador.

Urška Češarek, David Pahovnik e Ema Žagar, do Instituto Nacional de Química (Ljubljana, Eslovénia), desenvolveram um processo de reciclagem química simples e eficiente para a conversão de poliamidas alifáticas nos seus monómeros. Esta equipa de investigação usou PAs preparadas a partir de ácidos dicarboxílicos e diaminas (PA66 e PA1010) ou de monómeros de aminoácidos de cadeia longa (PA11 e PA12) e procedeu à sua hidrólise sob



Crédito – Chemistry Views

irradiação de micro-ondas, em presença de HCl como catalisador ácido. Estes investigadores descobriram que as PAs são rápida e completamente despolimerizadas sob estas condições sem a formação de produtos secundários, mesmo na presença de aditivos (fibras de vidro ou de carbono). Os monómeros recuperados, com rendimento alto, são de alta qualidade e comparável à das matérias-primas comerciais.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

Microwave-Assisted Chemical Recycling of Polyamides, chemistryviews.org/details/news/11273753/Microwave-Assisted_Chemical_Recycling_of_Polyamides.html (acedido em 08/11/2020).

U. Češarek, D. Pahovnik, E. Žagar, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, 8, 16274-16282. DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c05706.

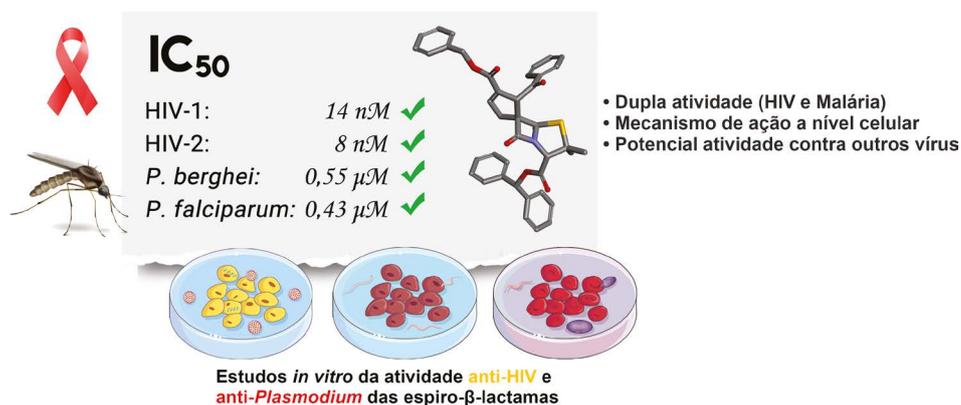
SpiroLactams4Life – Novas Espiro- β -lactamas com Atividade Antimicrobiana Potente: Uma Nova Arma para o Tratamento de Infecções por HIV e Malária

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

• • • De acordo com a ONU, no final de 2019 aproximadamente 38 milhões de pessoas estavam infetadas com HIV-1 e HIV-2. Este vírus continua a ser a causa de morte de aproximadamente 1 milhão de pessoas todos os anos. Por outro lado, a malária é causada por parasitas do género *Plasmodium*, fazendo anualmente aproximadamente quatrocentas mil vítimas mortais. A existência de grande sobreposição geográfica da incidência destas infeções, em particular na África Subariana, leva a que a coinfeção se torne bastante comum. Os dois agentes microbianos estabelecem uma sinergia em que ambas as patologias se potenciam mutuamente, levando a um aumento do risco de transmissibilidade assim como de desenvolvimento de infeções mais severas. As infeções por HIV e por malária são tratadas com fármacos específicos para cada uma das doenças, existindo preocupações relativamente a interações fármaco-fármaco indesejáveis. Neste contexto, a descoberta de novos princípios ativos com atividade potente contra ambos os agentes infecciosos

é particularmente relevante.

Os estudos realizados por uma equipa interdisciplinar levaram à descoberta de novas espiro- β -lactamas com notável atividade contra o HIV e o *Plasmodium* (fase hepática e sanguínea). A molécula mais promissora, além de inibir o HIV-1 e o HIV-2, com valores de IC_{50} de 14 nM e 8 nM, respetivamente, também mostrou ser ativa contra estirpes multirresistentes. Provou, igualmente, ser ativa contra a infeção hepática por *P. berghei* (IC_{50} = 0,55 μ M) e sanguínea por *P. falciparum* (IC_{50} = 0,43 μ M). Novos desenvolvimentos sugerem a existência de um mecanismo de ação novo e complexo. O trabalho de investigação está agora focado no estudo mais aprofundado do mecanismo de ação desta nova classe de compostos espiro- β -lactâmicos, na caracterização das suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, e na avaliação da sua atividade *in vivo*. O estudo da atividade destes compostos contra outros vírus será igualmente uma prioridade desta equipa de investigação.



>
Ficha Técnica do Projeto

Teresa Pinho e Melo

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

Equipa: CQC/Universidade de Coimbra – Teresa Pinho e Melo (IR), Susana Lopes, Isabel Soares, Américo Alves, Nuno Alves.

iMed.Ulisboa/ IUEM – Nuno Taveira, Inês Bártolo. **iMM** – Miguel Prudêncio

SUPRASORT – Dispositivos Supramoleculares Autorregulados Baseados na Complementaridade dos Pares de Base do ADN: Uma Tecnologia Biomimética e com Reconhecimento Molecular

>

Vasco Bonifácio

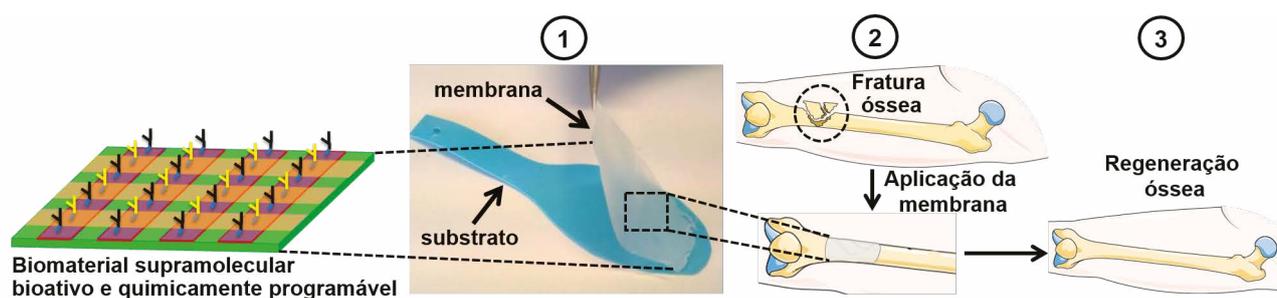
vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

• • • A natureza contempla uma enorme variedade de sistemas supramoleculares complexos, exibindo estruturas, propriedades e funcionalidades sem precedentes desde a nano- à macroescala. Exemplos fascinantes de estruturas supramoleculares em sistemas vivos incluem as células e suas funções autónomas, a estrutura de dupla hélice do ADN, a matriz extracelular dos tecidos e órgãos, entre outras. Neste sentido, os sistemas biológicos são uma extraordinária fonte de inspiração para o desenvolvimento de biomateriais supramoleculares funcionais com o intuito de mimetizarem as características estruturais, funcionais e a natureza dinâmica dos sistemas biológicos. Os biomateriais supramoleculares são extremamente atrativos, permitindo acomodar múltiplas moléculas bioativas num único sistema hierárquico, de uma maneira reversível e dinâmica, a fim de controlar o comportamento celular. De facto, a deteção, isolamento e separação de células é um tema relevante em engenharia de tecidos e medicina regenerativa que está

longe de ser alcançado, atrasando o seu uso em clínica.

O projeto SUPRASORT visa desenvolver plataformas supramoleculares bioativas e quimicamente programáveis capazes de isolar e recrutar, de forma seletiva e autorregulada, células específicas de uma mistura heterogénea. Os biomateriais supramoleculares a desenvolver integram múltiplas biomoléculas, processadas via interações não covalentes com recurso a tecnologias verdes, extremamente versáteis e de baixo custo, com o intuito de mimetizar a estrutura complexa, a organização hierárquica, e a robustez mecânica da matriz extracelular nativa. Apesar de se prever a utilização de tais plataformas supramoleculares como biomateriais autorregulados para regeneração óssea, nomeadamente para regenerar fraturas ósseas extensas, a sua natureza adaptativa permitirá a integração de qualquer tipo de molécula bioativa a fim de regular virtualmente qualquer tipo de célula, tecido e/ou órgão e auxiliar efetivamente no processo regenerativo.

• • •



>

Ficha Técnica do Projeto

João Borges

Referência: PTDC/QUI-OUT/30658/2017

Financiamento: FCT (Portugal), 2018-2021

Equipa: Universidade de Aveiro (CICECO e LAQV-REQUIMTE)

João Borges (IR), João Mano (Co-IR), Artur Silva,

Vera Silva, Djenisa Rocha, Vera Sousa, Carmen Machado, Catarina Custódio, Sónia Patrício, Vítor Gaspar, Maria Sousa, Sofia Caridade, Inês Rosa

Considerações Sobre o Possível Papel do Cálcio, Ferro e Boro na **Origem da Vida**

>
Catarina Gonçalves

Considerations on the Possible Role of Calcium, Iron, and Boron in the Origin of Life. Since Classical Antiquity, Humankind has been trying to understand how life could have been originated on Earth. The hypotheses proposed, usually, do not take into consideration the specific contribution of chemical elements. However, the scientific developments, over time, clarified the potential role of some chemical elements in this process, considering their specific reaction characteristics. In this article, within the scope of the International Year of the Periodic Table 2019, the relationship between three elements and some prebiotic reactions was analysed. It was chosen an alkaline earth metal (calcium), a transition metal (iron), and a semimetal (boron). Herein is considered the probable participation of these elements in the reactions leading to the synthesis of two of the main components for pre-biological evolution - ribose and nucleobases. Additionally, calcium and boron's role on ribose stabilization was analyzed.

Desde a Antiguidade Clássica que a Humanidade procura saber de que forma a vida terá surgido no planeta Terra. As hipóteses propostas não têm, tipicamente, em linha de conta o contributo específico dos elementos químicos. No entanto, os constantes avanços científicos têm permitido associar alguns elementos químicos a certas reações pré-biológicas, considerando para tal as especificidades reacionais daqueles. Neste artigo, no seguimento do Ano Internacional da Tabela Periódica 2019, descrevem-se três exemplos de elementos químicos que poderiam ter participado em algumas reações pré-bióticas. Foram escolhidos elementos de zonas distintas da Tabela Periódica, um metal alcalinoterroso (o cálcio), um metal de transição (o ferro) e um semimetal (o boro). Analisou-se a possível participação destes elementos na síntese de dois dos componentes fundamentais para a evolução pré-biológica - a ribose e as nucleobases. Adicionalmente, descreveu-se o papel do cálcio e do boro na estabilização da ribose.

1. Introdução

A origem da vida é um dos grandes mistérios da Humanidade. Desde a Antiguidade Clássica até à atualidade, diversas hipóteses [1] (como seja a geração espontânea, a Neopanspermia e o *RNA World*) têm vindo a ser propostas para explicar o aparecimento de seres vivos no planeta Terra.

O desenvolvimento da Ciência tem permitido, ao longo do tempo, associar o contributo específico de alguns elementos químicos a estas hipóteses. Para que esta associação seja possível, é importante conhecer a composição química do Universo, da Terra atual e dos seres vivos, tentando, com estes dados, extrapolar qual seria a composição da Terra primitiva.

Atualmente, a análise dos elementos químicos presentes nos seres vivos pode funcionar como uma forma de compreender o passado, pois os elementos mais abundantes na Terra primitiva teriam sido, preferencialmente, incorporados nos organismos vivos, podendo ter tido um papel crucial nas primeiras reações pré-biológicas. Igualmente, o estudo da composição do Cosmos revela-se fundamental para conhecer a composição da Terra primitiva, sendo também interessante relacionar os elementos mais abundantes no Cosmos com os mais abundantes nos organismos vivos. A título de exemplo, veja-se a distribuição dos elementos no corpo humano. Este é constituído,

em percentagem atómica, por hidrogénio - 62,8%, oxigénio - 25,4%, carbono - 9,4% e nitrogénio - 1,4%. O restante 1,0% é constituído por outros elementos [2]. No Cosmos, estes elementos pertencem ao grupo dos dez mais abundantes [3], constatando-se que o hidrogénio é, tal como nos seres vivos, o mais abundante, estando o carbono na sexta posição, logo seguido do nitrogénio e do oxigénio [3].

Nos seres vivos, elementos como o sódio, o potássio, o magnésio, o cálcio, o ferro, o fósforo, o enxofre e o cloro, apesar de existirem em baixas quantidades, são considerados essenciais para a vida, estando presentes em todos os sistemas biológicos [2]. Para além destes, elementos como o boro, o vanádio e o cromo são fundamentais para algumas espécies [2]. No Universo, estes elementos (com exceção do boro), não pertencem ao grupo dos dez mais abundantes [3].

As diferentes características reacionais dos elementos químicos, a par com a sua biodisponibilidade, poderão explicar a diferença que se verifica entre a sua abundância no Universo e nos organismos vivos [2]. Desta forma, revela-se pertinente analisar a contribuição individual de cada elemento químico no processo que conduziu à origem da vida.

Neste artigo, optou-se por analisar a importância pré-biológica de elementos químicos menos abundantes nos seres vivos. Escolheu-se um metal alcalino-terroso, o cálcio, um metal de transição, o ferro, e um

semimetal, o boro. A Figura 1 apresenta a localização de cada um destes elementos na Tabela Periódica.

O cálcio é o 20.º elemento mais abundante no Universo [3]. Em solução aquosa ocorre na forma de ião dipositivo [5]. O ferro é o 26.º elemento mais abundante no Cosmos [3], podendo, em solução aquosa, originar catiões com carga +2 ou +3. Por fim, o boro é o 5.º elemento mais abundante no Universo [3].

Começar-se-á com uma contextualização histórica das hipóteses da origem da vida, dando-se ênfase à hipótese mais aceite, atualmente, nos meios científicos - a hipótese do RNA World [6]. Na terceira secção deste artigo, descrever-se-á a síntese e estabilização da ribose, ao passo que na quarta secção serão abordadas algumas reações que poderão ter permitido a síntese de nucleobases na Terra primitiva. Os elementos selecionados serão relacionados com estes processos reacionais, terminando-se, na quinta secção, com algumas considerações gerais sobre o seu possível papel no processo de origem da vida.

2. Hipóteses para explicar a origem da vida

2.1. Breve contextualização histórica

As estimativas atuais indiciam que a Terra ter-se-á formado há aproximadamente 4,6 mil milhões de anos [7]. O momento do aparecimento de vida não é, ainda, consensual. Alguns autores situam-no há

Figura 1 – Tabela Periódica, com os elementos a abordar destacados. Adaptada da referência [4].

Tabela Periódica dos Elementos Químicos

1																		18					
1 H hidrogénio 1,008 [1,0078; 1,0082]																	2 He hélio 4,0026						
3 Li lítio 6,94 [6,938; 6,997]	4 Be berílio 9,0122																	13 B boro 10,81 [10,806; 10,821]	14 C carbono 12,011 [12,009; 12,012]	15 N nitrogénio 14,007 [14,006; 14,008]	16 O oxigénio 15,999 [15,999; 16,000]	17 F flúor 18,998	18 Ne néon 20,180
11 Na sódio 22,990 [24,304; 24,307]	12 Mg magnésio 24,305																	13 Al alumínio 26,982 [28,084; 28,086]	14 Si silício 28,085	15 P fósforo 30,974	16 S enxofre 32,06 [32,059; 32,076]	17 Cl cloro 35,45 [35,446; 35,457]	18 Ar árgon 39,948
19 K potássio 39,098	20 Ca cálcio 40,078(4)	21 Sc escândio 44,956	22 Ti titânio 47,867	23 V vanádio 50,942	24 Cr cromo 51,996	25 Mn manganês 54,938	26 Fe ferro 55,845(2)	27 Co cobalto 58,933	28 Ni níquel 58,693	29 Cu cobre 63,546(3)	30 Zn zinco 65,38(2)	31 Ga gálio 69,723	32 Ge germânio 72,630(8)	33 As arsénio 74,922	34 Se selénio 78,971(8)	35 Br bromo 79,904 [79,901; 79,907]	36 Kr cripton 83,798(2)						
37 Rb rubídio 85,468	38 Sr estrôncio 87,62	39 Y ítrio 88,906	40 Zr zircónio 91,224(2)	41 Nb nióbio 92,906	42 Mo molibdénio 95,95	43 Tc tecnécio	44 Ru ruténio 101,07(2)	45 Rh ródio 102,91	46 Pd paládio 106,42	47 Ag prata 107,87	48 Cd cádmio 112,41	49 In índio 114,82	50 Sn estanho 118,71	51 Sb antimónio 121,76	52 Te telúrio 127,60(3)	53 I iodo 126,90	54 Xe xénon 131,29						
55 Cs césio 132,91	56 Ba bário 137,33	57-71 lanatídeos	72 Hf hafnio 178,49(2)	73 Ta tântalo 180,95	74 W tungsténio 183,84	75 Re rénio 186,21	76 Os ósio 190,23(3)	77 Ir irídio 192,22	78 Pt platina 195,08	79 Au ouro 196,97	80 Hg mercúrio 200,59	81 Tl tálio 204,38 [204,38; 204,39]	82 Pb chumbo 207,2	83 Bi bismuto 208,98	84 Po polónio	85 At ástato	86 Rn rádon						
87 Fr frâncio	88 Ra rádio	89-103 actínídeos	104 Rf ruterfórdio	105 Db dúbnio	106 Sg seabórgio	107 Bh bóhrio	108 Hs hássio	109 Mt meitnério	110 Ds darmstácio	111 Rg roentgénio	112 Cn copernício	113 Nh nipónio	114 Fl fleróvio	115 Mc moscóvio	116 Lv livermório	117 Ts tenesso	118 Og oganésson						



57 La lantânio 138,91	58 Ce cério 140,12	59 Pr praseodímio 140,91	60 Nd neodímio 144,24	61 Pm promécio	62 Sm samário 150,36(2)	63 Eu europóio 151,96	64 Gd gadolínio 157,25(3)	65 Tb térbio 158,93	66 Dy diprosítio 162,50	67 Ho hólmio 164,93	68 Er érbio 167,26	69 Tm itérbio 168,93	70 Yb itérbio 173,05	71 Lu lutécio 174,97
89 Ac actínio	90 Th tório 232,04	91 Pa protactínio 231,04	92 U urânio 238,03	93 Np neptúnio	94 Pu plutónio	95 Am américio	96 Cm cúrio	97 Bk berkélio	98 Cf califórnia	99 Es einsténio	100 Fm fémio	101 Md mendelévio	102 No nobélio	103 Lr lawréncio

3,5 mil milhões de anos [8], ao passo que outros admitem que pode ter ocorrido mais cedo, entre os 4,1 e os 4,2 mil milhões de anos [7].

Aristóteles propôs aquela que se considera a primeira hipótese de origem da vida. Segundo este autor [1], a vida ter-se-ia originado por geração espontânea, hipótese que só começou a ser posta em causa no século XIX, com as experiências de Pasteur [9]. Estas conduziram ao estabelecimento das primeiras hipóteses científicas para a origem da vida.

Em 1908, Arrhenius [10] apresentou a hipótese da Panspermia, segundo a qual a vida teria surgido algures no Cosmos. Posteriormente, os seres vivos teriam sido transportados, por corpos celestes, até à Terra. No entanto, seria improvável que conseguissem sobreviver nas condições inóspitas do espaço cósmico. Assim, surge, mais tarde, a Neopanspermia, que admite a hipótese dos corpos celestes terem transportado alguns dos blocos fundamentais que viriam, posteriormente, a originar os seres vivos [7,11,12]. Nesta hipótese, pressupõe-se que estes blocos teriam chegado à Terra no período conhecido como *Late Heavy Bombardment* (ou Período de Intenso Bombardeamento Tardio, em português), que teria ocorrido entre os 3,8 e os 4,0 mil milhões de anos [7]. Nesta altura, a Terra teria sido bombardeada com material proveniente da cintura de asteroides, como resultado da migração dos planetas gasosos [13]. É discutível se a matéria orgânica transportada por esta via poderia ter mantido a sua integridade, após o impacto, permitindo gerar estruturas pré-biológicas. Alguns autores [11] consideram que o aumento de temperatura resultante do impacto poderia ter promovido a degradação da matéria orgânica presente na superfície destes corpos celestes. Já a matéria localizada no interior do meteorito, caso tivesse sido preservada após o impacto, teria de migrar para o exterior com vista a contribuir para a origem da vida, o que é considerado pouco provável [11]. Porém, existem evidências da presença de nucleobases e monossacarídeos (constituintes fundamentais do RNA) em condritos carbonáceos [14], o tipo mais primitivo de meteorito [15]. Desta forma, serão necessários mais estudos neste campo para aferir a possibilidade de os meteoritos terem transportado para a Terra os blocos fundamentais que contribuíram para a génese da vida. É igualmente fundamental compreender de que forma estes compostos poderiam ter sido gerados no Cosmos (na quarta secção deste artigo apresenta-se uma hipótese de síntese na nebulosa solar).

No século XX, Oparin [12] e Haldane [16] propuseram, de forma independente, a hipótese de a vida ter resultado de reações químicas entre uma mistura de moléculas pequenas. Nesta hipótese

considera-se relevante o papel da radiação solar e da atmosfera com caráter redutivo [7]. Mais tarde, os trabalhos experimentais de Miller, quer como autor único [17], quer conjuntamente com Urey [18], vieram dar alguma credibilidade a esta hipótese. Nas experiências realizadas, os autores simularam a atmosfera primitiva, recorrendo para tal a metano (CH_4), amoníaco (NH_3), água (H_2O) e hidrogénio molecular (H_2), bem como a descargas elétricas, tendo obtido, ao fim de alguns dias, aminoácidos (maioritariamente glicina e alanina, esta última, tanto na forma α , como na forma β) [17].

Para concluir esta contextualização histórica, é ainda importante referir duas hipóteses baseadas em sistemas de ferro- enxofre (pois o ferro é um dos elementos em destaque neste artigo).

A hipótese do mundo de ferro- enxofre [19,20], bem como a hipótese membranar de ferro- enxofre [21] foram propostas em 1988. Ambas sugerem que a vida se teria iniciado em fluidos hidrotermais graças às reações entre sulfuretos de metais de transição, principalmente de ferro.

A hipótese do mundo de ferro- enxofre, proposta por Wächtershäuser [19,20], admite que a reação primordial consistiria na formação de pirite (FeS_2) e de H_2 , partindo para tal de ácido sulfídrico (H_2S) e troilita (FeS). Esta reação teria ocorrido em meio aquoso, o que permitiria a reação de H_2 com dióxido de carbono (CO_2) dissolvido no meio, originando assim ácido fórmico (HCOOH). Adicionalmente, o H_2 poderia atuar como agente redutor dos óxidos de carbono, o que teria favorecido a produção de algumas biomoléculas [20], como se evidencia na Figura 2.

Já a hipótese membranar de ferro- enxofre,

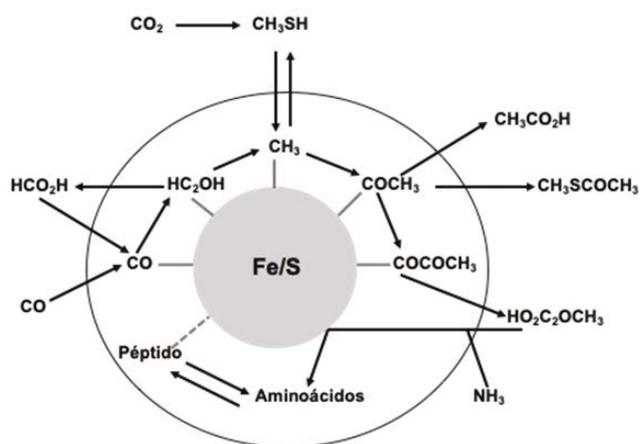
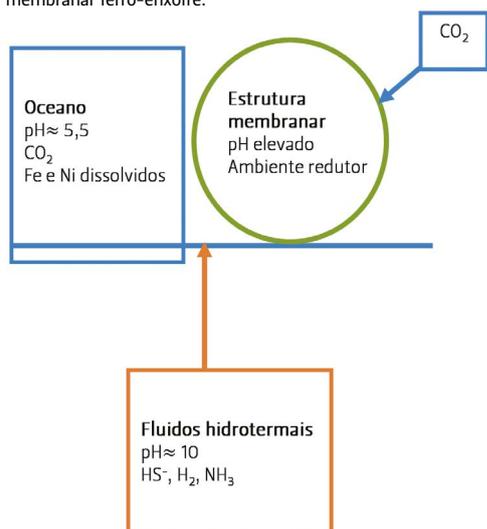


Figura 2 – Reações possíveis para os sistemas pré-biológicos de acordo com a hipótese do mundo de ferro- enxofre. Adaptada da referência [12].

proposta por Russell [21] (e cuja representação esquemática pode ser encontrada na Figura 3), admite que as reações primordiais teriam ocorrido graças à interação dos fluidos hidrotermais com os oceanos primitivos, o que teria permitido a precipitação dos sulfuretos de metais de transição, principalmente de ferro, que teriam, por seu turno, favorecido a formação de estruturas membranares com caráter hidrofóbico. Estas teriam possibilitado a separação do ambiente interior (caracterizado por um ambiente redutor e pH elevado) do exterior. O gradiente de pH entre os dois ambientes, aliado ao gradiente de potencial, teria favorecido a transferência eletrônica, bem como a entrada de CO_2 , com a conseqüente formação de biomoléculas, num processo análogo ao proposto por Wächtershäuser [21].

Figura 3 – Representação esquemática da hipótese membranar ferro-oxofre.



2.2. Hipótese do RNA World

Nesta hipótese, proposta pela primeira vez em 1962 [22], admite-se que o ácido ribonucleico (ou *Ribonucleic Acid* - RNA) ter-se-ia formado, no ambiente terrestre primitivo, antes do ácido desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic Acid* - DNA). O RNA teria funcionado como forma de armazenar informação genética, permitindo a síntese proteica, e, simultaneamente, teria atuado como catalisador reacional na forma de ribozima [23,24].

Tanto o RNA [25] como o DNA são cadeias com caráter polimérico que resultam da reação entre diversos nucleótidos. Estes, por seu turno, são constituídos por uma pentose, uma nucleobase e um grupo fosfato. No RNA, o monossacarídeo utilizado é a ribose,

ao passo que no DNA é a desoxirribose. A ribose é uma molécula que pode adotar duas formas cíclicas, que se apresentam na Figura 4, a forma de furanose (1) ou a de piranose (2). A primeira caracteriza-se por um anel de cinco membros, ao passo que a segunda apresenta um anel de seis membros.

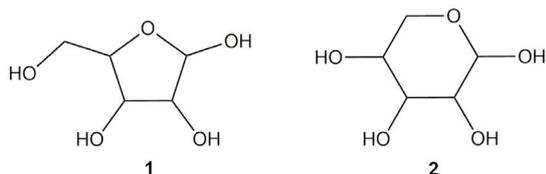
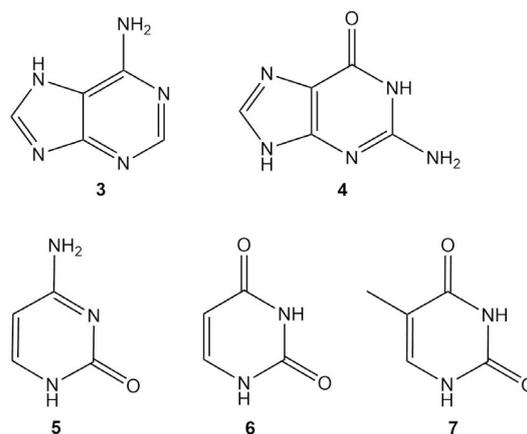


Figura 4 – Formas cíclicas adotadas pela ribose: furanose (1) e piranose (2).

A ribose, no estado sólido e em solução aquosa, ocorre, tipicamente, na forma de piranose. Já nos seres vivos, nas estruturas em que está presente, encontra-se na forma de furanose [26]. Existem cinco nucleobases associadas aos ácidos nucleicos: a adenina, a guanina, a citosina, a timina e o uracilo. As três primeiras são características tanto do DNA como do RNA, ao passo que a timina é exclusiva do ácido desoxirribonucleico e o uracilo é exclusivo do ácido ribonucleico. Na Figura 5 encontra-se a representação esquemática destas nucleobases.

Figura 5 – Representação esquemática das nucleobases associadas aos ácidos nucleicos: adenina (3), guanina (4), citosina (5), uracilo (6) e timina (7).



Para que o RNA se formasse, no ambiente terrestre primitivo, seria necessária a síntese, numa primeira instância, dos seus três constituintes fundamentais e a posterior reação entre si, de forma a

originar ribonucleótidos. Na Figura 6 encontra-se a representação esquemática de um ribonucleótido, o 5'-monofosfato de adenosina.

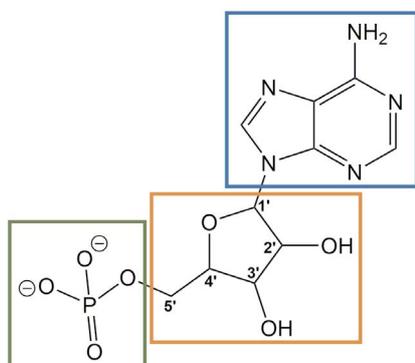


Figura 6 – Representação esquemática do 5'-monofosfato de adenosina (azul - adenina; laranja - ribose; verde - grupo fosfato). Os hidrogênios da ribose foram omitidos para facilitar a leitura.

A observação da figura permite verificar que se estabelece uma ligação *N*-glicosídica entre um dos átomos de nitrogénio do anel de imidazole da adenina e o carbono anomérico (C1') da ribose. Adicionalmente, o grupo fosfato estabelece uma ligação *O*-glicosídica com o carbono 5' do monossacarídeo. Nos restantes ribonucleótidos a ligação é análoga, verificando-se apenas a alteração da nucleobase.

Em seguida, será analisada a forma como os elementos selecionados (cálcio, ferro e boro) poderiam ter contribuído para as reações que favoreceram a síntese da ribose e das nucleobases no ambiente terrestre primitivo. Será também descrita a forma como dois destes elementos (cálcio e boro) contribuem para a estabilização da ribose.

A síntese da ribose e das nucleobases, bem como a síntese dos ribonucleósidos e dos ribonucleótidos já se encontra documentada na literatura [7]. Uma vez que o principal objetivo do presente artigo é relacionar os elementos selecionados com algumas reações pré-bióticas e, admitindo que a síntese dos ribonucleósidos e dos ribonucleótidos ocorreu graças à reação direta entre os seus constituintes fundamentais, optou-se por analisar somente a influência dos elementos selecionados em algumas reações que poderiam ter permitido a síntese destes constituintes, isto é, a ribose e as nucleobases.

3. Ribose

A ribose é uma molécula pouco estável, apresentando a pH 7 e 100 °C, um tempo de semivida de apenas 73 minutos [12]. Desta forma, a sua síntese no ambiente terrestre primitivo pressupõe a sua consequente estabi-

lização, com vista a levar a cabo reações mais complexas, como as que teriam originado os ribonucleótidos. Nesta secção, analisa-se a forma como os elementos químicos selecionados poderiam ter contribuído para a síntese e estabilização da ribose na Terra primitiva.

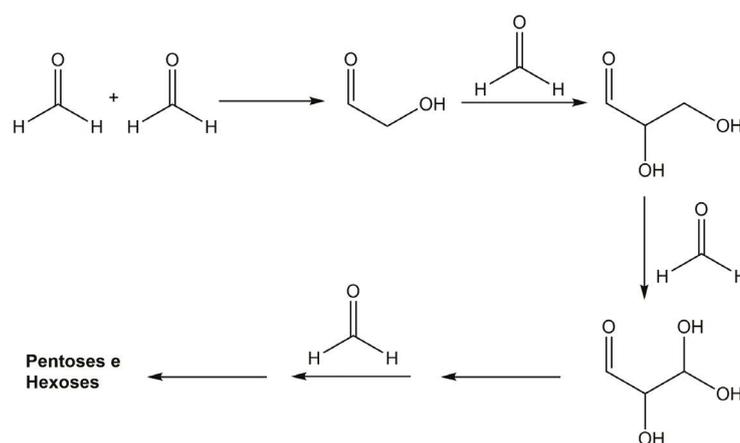
3.1. Síntese

As condições da Terra primitiva eram consideravelmente diferentes das que conhecemos hoje [26], sendo portanto necessário estudar as possíveis reações de síntese em condições admissíveis nesse período. Este trabalho é muitas vezes especulativo, na medida em que há pouca informação do período em causa.

Admite-se que a síntese dos monossacarídeos, particularmente da ribose, no ambiente terrestre primitivo, teria ocorrido a partir do formaldeído (CH₂O) [27], num processo conhecido como reação da formose [28]. É admissível que esta reação esteja de acordo com as condições geoquímicas da Terra primitiva [29].

É preciso compreender, numa primeira instância, como se teria formado o formaldeído na Terra primitiva. Este composto pode ser obtido, quer pela fotorredução do CO₂, quer através de eletrorredução [27], estando esta última hipótese em consonância com as experiências de Miller-Urey. Na Figura 7 apresentam-se alguns passos da reação da formose. Note-se que esta reação ocorre tipicamente para temperaturas na ordem dos 100 °C e requer um pH elevado [27].

Figura 7 – Reação da formose. Adaptada da referência [27].



Um dos grandes problemas da reação da formose prende-se com a rápida degradação dos produtos, o que poderia ter impedido a acumulação dos mesmos, não permitindo, desta forma, a realização de reações subsequentes [27]. As pentoses e hexoses são, tipicamente, mais estáveis do que os monossacarídeos com menor número de átomos de carbono, sendo esses os

produtos preferenciais deste processo reacional. Ainda assim, tendem a degradar-se ao fim de algum tempo [27], o que justifica a necessidade de garantir a sua estabilização no ambiente terrestre primitivo.

A utilização de catalisadores neste processo reacional permitiria um aumento da velocidade da reação. Este aumento de velocidade poderia favorecer a acumulação de produtos no meio ou o seu uso imediato em reações subsequentes, suplantando assim a sua degradação. Uma hipótese passaria por recorrer a sais presentes na Terra primitiva para esta função, não se invalidando ainda assim a estabilização dos produtos resultantes da reação da formose (assunto a abordar em maior detalhe na secção 3.2.).

O hidróxido de cálcio é um sal com elevada atividade catalítica [27], que tem vindo a ser estudado como possível catalisador da reação da formose [29,30]. Já existem evidências laboratoriais da sua possível ação catalítica nesta reação [31]. No entanto, é de notar que as experiências laboratoriais realizadas para obter ribose recorrendo a este processo reacional foram efetuadas com pHs entre 10 e 11 e temperaturas entre os 60 e os 80 °C [32]. O facto da temperatura reacional, na presença de catalisador, ser ligeiramente inferior à temperatura na sua ausência, poderia ter facilitado a ocorrência desta reação no ambiente terrestre primitivo. As condições laboratoriais utilizadas podem ser consideradas consistentes com o ambiente pré-biológico [33]. No entanto, o pH elevado a que se recorreu poderá apresentar desvantagens na medida em que as pentoses nestas condições tendem a degradar-se facilmente [34].

A relação do cálcio com a reação da formose não se fica pelo hidróxido de cálcio. Na realidade, também o carbonato de cálcio pode atuar como catalisador desta reação [35,36]. As evidências de um estudo de 1993 [29] permitiram concluir que, na reação da formose, o cálcio não é essencial para a obtenção dos produtos, inferindo-se assim que tem uma ação meramente catalítica. Este papel é adicionalmente justificado pelo facto de os sais apresentados como exemplo serem constituídos por aniões diferentes, apresentando como fator comum apenas o catião cálcio.

Ao longo do tempo, a comunidade científica tem vindo a debater a possibilidade da reação da formose ter originado ribose no mundo pré-biológico [27,29]. É importante notar que nem todas as reações plausíveis do ponto de vista teórico (e executáveis em laboratório) correspondem a reações pré-bióticas que ocorreram na realidade, sendo, portanto, necessário continuar a estudar esta área da Química.

3.2. Estabilização

Tal como foi referido no início desta secção, a ribose é uma molécula pouco estável, o que se comprova pelas evidências da sua degradação quando em presença

de carbonato [36]. Uma vez que este anião estaria presente na água do mar na Terra primitiva [37], a estabilização da ribose teria sido crucial para permitir a síntese de estruturas mais complexas. Os estudos atuais indiciam que quer o cálcio, quer o boro poderiam ter participado na estabilização deste monossacarídeo.

3.2.1. Cálcio

O cálcio tem um papel fundamental na estabilização da ribose na forma de furanose. Esta estabilização resulta da coordenação do cloreto de cálcio com a furanose, no estado sólido [38]. A coordenação ocorre graças às ligações relativamente fortes que o ião cálcio pode estabelecer com os monossacarídeos [39].

Na Figura 8 ilustra-se, esquematicamente, a coordenação do ião cálcio com a ribose. Este ião coordena-se com duas moléculas de ribose e, simultaneamente, com três moléculas de água. A coordenação ocorre através dos átomos de oxigénio. No caso da ribose, o cálcio coordena-se com os oxigénios ligados aos carbonos 1', 2' e 3' (cf. Figura 6) de uma molécula de ribose e os oxigénios ligados aos carbonos 4' e 5' de outra molécula de monossacarídeo. As ligações podem ter comprimento entre 2,368 e 2,538 Å [38].

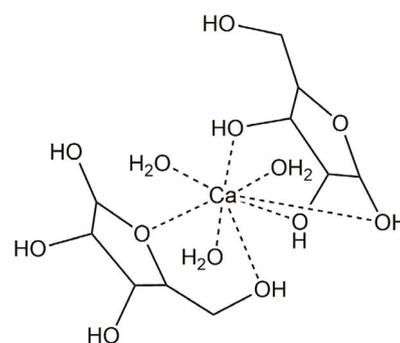


Figura 8 – Representação esquemática da coordenação do cálcio com a ribose. Adaptada da referência [38].

Os lantanídeos apresentam raios iónicos análogos aos do cálcio, podendo também coordenar-se com a ribose. No entanto, esta coordenação ocorre somente quando a ribose se encontra na forma de piranose [40-43], sendo a estabilização na forma de furanose, por ação de um catião, exclusiva do cálcio.

3.2.2. Boro

O boro, na forma de borato, é o único anião capaz de estabilizar a ribose na forma de furanose [44-46] em meio aquoso [47]. Esta estabilização poderia ter ocorrido em associação com a reação da formose, sendo uma propriedade particularmente importante,

na medida em que poderia ter facilitado a acumulação da ribose no ambiente terrestre primitivo [45].

O borato pode formar, com a ribose, ésteres com estequiometria 1:1 ou 1:2. A ligação ocorre tipicamente entre os carbonos 2' e 3' do monossacarídeo (consultar numeração na Figura 6) e o borato. Desta forma, os carbonos 1' e 5' da ribose, permanecem livres para a adição dos restantes constituintes dos ribonucleótidos [43,46]. Na Figura 9 ilustra-se a ligação entre o borato e a ribose na proporção 1:2.

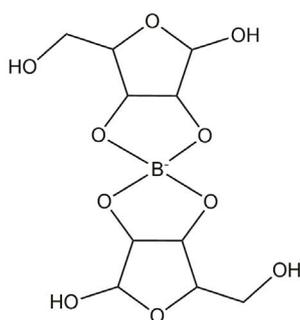


Figura 9 – Representação esquemática da ligação entre o borato e a ribose (1:2).

Existem já estudos, quer experimentais [48] quer computacionais [49], que comprovam a ação do borato como estabilizador da ribose. Ao nível experimental [48], comprovou-se que o aumento da concentração de borato conduz ao aumento de estabilidade do monossacarídeo. Já o estudo teórico [49] veio fundamentar as evidências de que os ésteres de ribose-borato são mais estáveis do que os ésteres de borato com outras pentoses (como seja a arabinose, lioxose e xilose), o que fundamenta o uso preferencial deste monossacarídeo nas estruturas pré-biológicas.

O boro pode igualmente estabilizar a ribose, em meio ácido, sendo neste caso utilizado na forma de ácido bórico [36,50].

4. Síntese das nucleobases

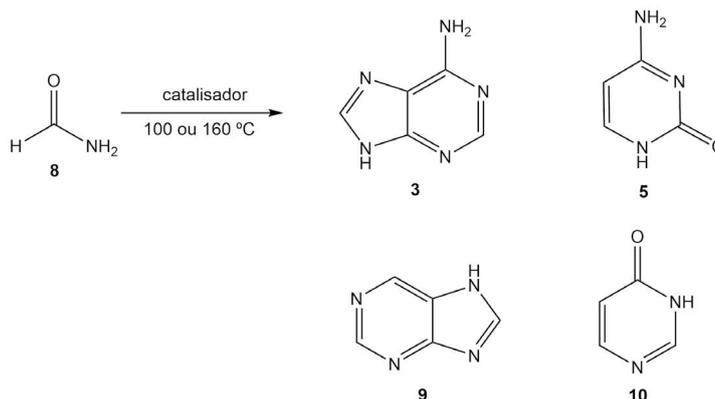
Para além do estudo da forma como a ribose poderia ter sido sintetizada no ambiente terrestre primitivo, é importante compreender como se poderiam ter formado neste ambiente as nucleobases. Nesta secção apresentam-se exemplos da participação do cálcio e do ferro em algumas reações que poderiam ter conduzido à síntese de nucleobases.

4.1. Reação da formamida

A reação da formamida, representada esquematicamente na Figura 10, encontra-se bem documentada na literatura [51-53]. Esta reação tem sido utilizada

para obter quer purinas quer pirimidinas em condições pré-biológicas. Uma vez que a formamida já foi detetada no Cosmos, este composto é considerado um possível reagente pré-biológico [54].

Figura 10 – Reação da formamida (8), originando adenina (3), citosina (5), purina (9) e pirimidin-4(3H)-ona (10).



Os cientistas têm estudado diversas hipóteses de catalisadores para esta reação, tentando perceber quais os minerais mais adequados, na Terra primitiva, à obtenção dos produtos desejados em quantidades que permitissem a síntese dos ribonucleótidos.

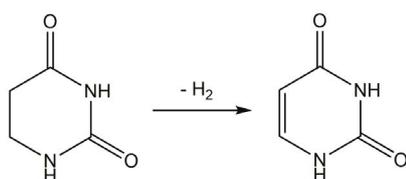
Em 2000 [55], utilizando o carbonato de cálcio como catalisador, verificou-se um aumento de 530% na obtenção de purina em relação à reação sem catalisador. Mais recentemente, em 2010 [56], comprovou-se que o uso deste sal como catalisador, permite, ainda, aumentar a quantidade de adenina obtida a partir da mesma reação.

O ferro, à semelhança do cálcio, poderia ter participado como catalisador na reação ilustrada na Figura 10. Neste caso, o ferro encontrar-se-ia na forma mineral como FeS_2 ou calcopirite (FeCuS_2), por exemplo [57]. A pirite teria sido um mineral abundante no período pré-biológico, sendo adicionalmente um componente importante da hipótese do mundo de ferro-enzofre [57]. Os estudos laboratoriais realizados utilizando minerais de ferro como catalisadores da reação da formamida revelaram que a tetraedrite, $(\text{Cu,Fe})_{12}\text{Sb}_4\text{S}_{13}$, [57] permitiu um aumento de 9,8% na obtenção de purina em relação à reação não catalisada. Adicionalmente, estudos que recorreram a olivinas (minerais de ferro, magnésio e silicatos) como catalisadores permitiram obter citosina e pirimidin-4(3H)-ona a partir da mesma reação [58], produtos estes que não tinham sido obtidos na ausência de catalisador.

4.2. Reação de fotodesidrogenação do DHU

A reação de fotodesidrogenação do DHU (5,6-di-hidrouracilo) é uma reação que poderia ter permitido a obtenção de uracilo no mundo pré-biológico. A representação esquemática desta reação está presente na Figura 11. Nas experiências laboratoriais, o DHU foi obtido, numa primeira instância, graças à reação entre a β -alanina e a ureia (possíveis reagentes pré-biológicos) [59].

Figura 11 – Reação de fotodesidrogenação do DHU a uracilo.



De entre os elementos selecionados neste artigo, o cálcio, na forma de carbonato, foi utilizado em 1976 [59] como possível catalisador desta reação. No entanto, a utilização deste sal permitiu a obtenção de um rendimento de apenas 2%, valor este que é bastante baixo quando comparado com o de outros catalisadores (como seja a montmorilonite, argilo-mineral constituído por dióxido de silício, alumínio e oxigénio). Conclui-se assim que, provavelmente, este sal não teria atuado como catalisador na reação descrita. No entanto, os processos reacionais no mundo pré-biológico poderiam ter decorrido ao longo de milhares de anos, por isso o baixo rendimento poderia não ser problemático. Desta forma, serão necessários mais estudos para perceber se o carbonato de cálcio poderia ter contribuído de alguma forma para este processo reacional.

4.3. Possíveis sínteses na nebulosa solar

Tal como descrito anteriormente (ver ponto 2.1.), a hipótese da Neopanspermia pressupõe a síntese dos blocos fundamentais no Cosmos. Uma possibilidade seria sintetizar estes compostos na nebulosa solar. Nesta secção, analisa-se o papel que os elementos selecionados poderiam ter desempenhado nas referidas sínteses. Note-se ainda que a presença de nucleobases e monossacarídeos em condritos carbonáceos [14,15] indicia que estes compostos poderiam ter sido transportados até à Terra pelos corpos celestes.

Existem já estudos que sugerem que os compostos de nitrogénio (nomeadamente as purinas) poder-se-iam ter formado graças a reações envolvendo CO_2 , H_2 e NH_3 , o que fundamentaria a síntese deste tipo de compostos na nebulosa solar. Nas experiências laboratoriais realizadas neste campo recorreu-se aos meteoritos Orgueil e Murray [60]. Estes foram pulverizados, tendo o pó resultante sido utilizado como catalisador reacional. Este pó continha,

entre outros compostos, ferro [61], o que indicia a importância deste elemento para as sínteses na nebulosa solar. Foi possível assim fundamentar a hipótese da génese dos blocos fundamentais ter ocorrido na nebulosa solar [62] por reações espontâneas. Reações similares foram realizadas em 1971 recorrendo neste caso a catalisadores de ferro e níquel [63]. Nos ensaios laboratoriais descritos, admitiu-se que a síntese dos compostos de nitrogénio teria ocorrido graças a reações de Fischer-Tropsch, reações que permitem obter hidrocarbonetos líquidos a partir de monóxido de carbono (CO) e H_2 gasosos. Esta é uma alternativa apresentada para explicar o processo reacional na nebulosa solar, pois as sínteses de Miller-Urey não permitem obter, entre outros, os hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos, os anéis heterocíclicos de nitrogénio e vários compostos contendo oxigénio [64].

5. Considerações finais

A origem da vida constitui uma das maiores questões da Humanidade. O desenvolvimento da Ciência tem permitido, ao longo dos séculos, formular novas hipóteses para tentar dar respostas mais completas e satisfatórias a esta questão. No entanto, a dificuldade em reproduzir as condições da Terra primitiva, aliada à dificuldade de obtenção de amostras desse período não permitiu ainda perceber inequivocamente de que forma a vida teria surgido no planeta Terra. A análise detalhada dos elementos químicos e das suas propriedades poderá ser fundamental para compreender os mecanismos reacionais no ambiente pré-biológico, sendo, portanto, necessário continuar a estudar esta área da Química.

A análise aqui efetuada do possível papel do cálcio, ferro e boro na origem da vida indicia que estes elementos são bastante versáteis, na medida em que poderão ter participado em algumas reações pré-biológicas com natureza distinta. O cálcio e o boro podem ter sido importantes para a síntese e estabilização da ribose, ao passo que o ferro poderá ter atuado como catalisador na síntese das nucleobases. Neste processo reacional é também de destacar a possível ação catalítica do cálcio.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor José Armando Luísa da Silva o apoio e as sugestões de melhoria do texto deste artigo.

Referências

- [1] L. T. Ackert, "History of Origins of Life, Encyclopedia of Evolutionary Biology", 181-185, Elsevier, Pennsylvania, 2016.
- [2] J. J. R. Fraústo da Silva, R. J. P. Williams, "The biological chemistry of the elements - The inorganic chemistry of life", Oxford University Press, 2nd ed., Oxford, 2001.

- [3] A. G. W. Cameron, *Space Sci. Rev.* **1970**, 15, 121–146. DOI: 10.1007/BF00172440.
- [4] Tabela Periódica SPQ [Online]: spq.pt/files/files/tabela_periodica.pdf (Acedido em 06/02/2020).
- [5] J. Kazmierczak, S. Kempe, B. Kremer, *Curr. Org. Chem.* **2013**, 17, 1738–1750. DOI: 10.2174/1385272811379990081.
- [6] A. Lazcano, *BIO Web Conf.* **2015**, 4, 00013. DOI: 10.1051/bioconf/20150400013.
- [7] N. Kitadai, S. Maruyama, *Geosci. Front.* **2018**, 9, 1117–1153. DOI: 10.1016/j.gsf.2017.07.007.
- [8] P. G. Higgs, "RNA World and Origin of life", Encyclopedia of Evolutionary Biology, 175180, Elsevier, Pennsylvania, **2016**.
- [9] B. L. Ligon, *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* **2002**, 13, 134–141. DOI: 10.1053/spid.2002.125138.
- [10] S. Arrhenius, "Worlds in the making - The evolution of the universe", Harper & Brothers, **1903**.
- [11] S. Maruyama, K. Kurokawa, T. Ebisuzaki, Y. Sawaki, K. Suda, M. Santosh, *Geosci. Front.* **2019**, 10, 1337–1357. DOI: 10.1016/j.gsf.2018.09.011.
- [12] A. I. Oparin, H. Abreu, S. Tirard, A. F. Amaral, J. A. L. da Silva, J. M. Torres, A. L. Araujo, M. Cachão, T. Rodrigues, L. Pereira, F. Carrapiço, R. J. Agostinho, G. V. Levin, "Vida - Origem e evolução", Esfera das Ciências, Lisboa, **2011**.
- [13] J. Bailey, *Proceedings of the 6th Australian Space Science Conference 2006*, 17–22. Disponível em: citesexx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.518.7146&rep=rep1&type=pdf.
- [14] Y. Furukawa, Y. Chikarishi, N. Ohkouchi, N. O. Ogawa, D. P. Glavin, J. P. Dworkin, C. Abe, T. Nakamura, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2019**, 116, 24440–24445. DOI: 10.1073/pnas.1907169116.
- [15] A. S. Burton, J. C. Stern, J. E. Elsila, D. P. Glavin, J. P. Dworkin, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 5459–5472. DOI: 10.1039/C2CS35109A.
- [16] J. B. S. Haldane, *Origin of Life. The Rationalist Annual 1929*, 148, 3–10. Disponível em: uv.es/~orlife/textos/Haldane.pdf
- [17] S. L. Miller, *Science* **1953**, 117, 528–529. DOI: 10.1126/science.117.3046.528.
- [18] S. L. Miller, H. C. Urey, *Science* **1959**, 130, 245–251. DOI: 10.1126/science.130.3370.245.
- [19] G. Wächtershäuser, *Microbiol. Rev.* **1988**, 52, 452–484. ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC373159.
- [20] G. Wächtershäuser, *Syst. Appl. Microbiol.* **1988**, 10, 207–210. DOI: 10.1016/S0723-2020(88)80001-8.
- [21] M. J. Russell, A. J. Hall, A. G. Cairns-Smith, P. S. Braterman, *Nature* **1988**, 334, 609611. DOI: 10.1038/334609a0.
- [22] P. M. Perrig, V. A. Erdmann, J. Barciszewski, *Trends Biochem. Sci.* **2015**, 40, 623624. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.08.009.
- [23] T. R. Cech, *Gene* **1993**, 135, 33–36. DOI: 10.1016/0378-1119(93)90046-6.
- [24] T. R. Cech, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1986**, 83, 4360–4363. DOI: 10.1073/pnas.83.12.4360.
- [25] S. Clancy, *Chemical structure of RNA*, *Nature Education* **2008**. Disponível em: nature.com/scitable/topicpage/chemical-structure-of-rna-348 (Acedido em 08/07/2019).
- [26] P. Pontarotti, *Evolution, "Origin of Life, Concepts and Methods"*, Springer, Marseille, **2019**.
- [27] D. Kopetzki, M. Antonietti, *New J. Chem.* **2011**, 35, 1787–1794. DOI: 10.1039/C1NJ20191C.
- [28] A. Butlerow, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1861**, 53, 145–147. [online]: biodiversitylibrary.org/item/23712#page/150/mode/1up.
- [29] A. W. Schwartz, R. M. de Graaf, *J. Mol. Evol.* **1993**, 36, 101–106. DOI: 10.1007/BF00166245.
- [30] L. Burroughs, P. A. Clarke, H. Forintos, J. A. R. Gilks, C. J. Hayes, M. E. Vale, W. Wade, M. Zbytniewski, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1565–1570. DOI: 10.1039/C1OB06798B.
- [31] H. J. Kim, A. Ricardo, H. I. Illangkoom, M. J. Kim, M. A. Carrigan, F. Freye, S. A. Benner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9457–9468. DOI: 10.1021/ja201769f.
- [32] S. A. Benner, H. J. Kim, M. A. Carrigan, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 2025–2034. DOI: 10.1021/ar200332w.
- [33] N. H. Sleep, D. K. Bird, E. C. Pope, *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **2011**, 366, 2857–2869. DOI: 10.1098/rstb.2011.0129.
- [34] C. Reid, L. E. Orgel, *Nature* **1967**, 216, 455. DOI: 10.1038/216455a0.
- [35] A. G. Cairns-Smith, P. Ingram, G. L. Walker, *J. Theor. Biol.* **1972**, 35, 601–604. DOI: 10.1016/0022-5193(72)90153-1.
- [36] A. F. Amaral, M. M. Marques, J. A. L. da Silva, J. J. R. Fraústo da Silva, *New J. Chem.* **2008**, 32, 2043–2049. DOI: 10.1039/B809636H.
- [37] J. W. Morse, F. T. Mackenzie, *Aquat. Geochem.* **1998**, 4, 301–319. DOI: 10.1023/A:1009632230875.
- [38] Y. Lu, G. Deng, F. Miao, Z. Li, *J. Inorg. Biochem.* **2003**, 96, 487–492. DOI: 10.1016/S0162-0134(03)00251-4.
- [39] H. Hu, J. Xue, X. Wen, W. Li, C. Zhang, L. Yang, Y. Xu, G. Zhao, X. Bu, K. Liu, J. Chen, J. Wu, *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 13132–13145. DOI: 10.1021/ic402027j.
- [40] Y. Lu, J. Guo, *Carbohydr. Res.* **2006**, 34, 683–687. DOI: 10.1016/j.carres.2005.12.011.
- [41] Y. Lu, G. Deng, F. Miao, Z. Li, *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1689–1696. DOI: 10.1016/j.carres.2004.04.009.
- [42] J. Guo, Y. Lu, *J. Carbohydr. Chem.* **2010**, 29, 10–19. DOI: 10.1080/07328300903477788.
- [43] Y. Lu, G. Deng, F. Miao, Z. Li, *Carbohydr. Chem.* **2003**, 338, 2913–2919. DOI: 10.1016/j.carres.2003.08.015.
- [44] M. Aureliano, P. A. Nolasco, J. J. R. Fraústo da Silva, J. A. L. da Silva, *Quim. Nova* **2012**, 35, 1062–1068. DOI: 10.1590/S0100-40422012000500036.
- [45] A. Ricardo, M. A. Carrigan, A. N. Olcott, S. A. Benner, *Science* **2004**, 303, 196. DOI: 10.1126/science.1092464.
- [46] Y. Furukawa, T. Kakegawa, *Elements* **2017**, 13, 261–265. DOI: 10.2138/gselements.13.4.261.
- [47] R. Scorei, *Orig. Life Evol. Biosph.* **2012**, 42, 3–17. DOI: 10.1007/s11084-012-9269-2.
- [48] T. Furukawa, M. Horiuchi, T. Kakegawa, *Orig. Life Evol. Biosph.* **2013**, 43, 353–361. DOI: 10.1007/s11084-013-9350-5.
- [49] E. Šponer, B. G. Sumpter, J. Leszczynski, J. Šponer, M. Fuentes-Cabrera, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9990–9998. DOI: 10.1002/chem.200800961.
- [50] R. Scorei, V. M. Cimpoiașu, *Orig. Life Evol. Biosph.* **2006**, 36, 1–11. DOI: 10.1007/s11084-005-0562-1.
- [51] S. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2351–2361. DOI: 10.1021/ja01614a001.
- [52] H. Yamada, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, 20, 623–624. DOI: 10.1248/cpb.20.623.
- [53] H. Yamada, M. Hirobe, K. Higashiyama, H. Takahashi, K. T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4039–4042. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)95134-2.
- [54] G. R. Adande, N. J. Woolf, L. M. Ziurys, *Astrobiology* **2013**, 13, 439–453. DOI: 10.1089/ast.2012.0912.
- [55] R. Saladino, C. Crestini, G. Costanzo, R. Negri, E. D. Mauro, *Bioorganic Med. Chem.* **2001**, 9, 1249–1253. DOI: 10.1016/S0968-0896(00)00340-0.
- [56] H. L. Barks, R. Buckley, G. A. Grieves, E. D. Mauro, N. V. Hud, T. M. Orlando, *ChemBioChem* **2010**, 11, 1240–1243. DOI: 10.1002/cbic.201000074.
- [57] R. Saladino, V. Neri, C. Crestini, G. Costanzo, M. Graciotti, E. D. Mauro, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15512–15518. DOI: 10.1021/ja804782e.
- [58] R. Saladino, C. Crestini, V. Neri, J. R. Brucato, L. Colangeli, F. Ciciello, E. D. Mauro, G. Costanzo, *ChemBioChem* **2005**, 6, 1368–1374. DOI: 10.1002/cbic.200500035.
- [59] G. J. F. Chittenden, A. W. Schwartz, *Nature* **1976**, 263, 350–351. DOI: 10.1038/263350a0.
- [60] M. H. Studier, R. Hayatsu, E. Anders, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1968**, 32, 151–173. DOI: 10.1016/S0016-7037(68)80002-X.
- [61] R. Hayatsu, M. H. Studier, A. Oda, K. Fuse, E. Anders, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1968**, 32, 175–190. DOI: 10.1016/S0016-7037(68)80003-1.
- [62] M. H. Studier, R. Hayatsu, E. Anders, *Science* **1965**, 149, 1455–1459. DOI: 10.1126/science.149.3691.1455.
- [63] R. Hayatsu, M. H. Studier, S. Matsuoka, E. Anders, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1972**, 36, 555–571. DOI: 10.1016/0016-7037(72)90075-0.
- [64] E. Anders, R. Hayatsu, *Cosmo- and Geochemistry, Topics in Current Chemistry Chemistry* **1981**, 99, 1–37. Disponível em: ui.adsabs.harvard.edu/abs/1981coge.conf....1A/abstract.

>

Catarina Gonçalves

Catarina Gonçalves, Instituto Superior Técnico (IST), Universidade de Lisboa, é Mestre em Química pelo IST. Desenvolveu este trabalho na sequência da sua tese de mestrado, realizada no Centro de Química Estrutural do IST. catarina.p.goncalves@ist.utl.pt ORCID.org/ 0000-0002-9855-7469

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

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



Ana C. Albéniz



Annette
Beck-Sickinger



Mário N. d. M. S.
Berberan E Santos



Matthias Bickelhaupt



Sílvia Bordiga



Uwe T. Bornscheuer



Anthony J. Burke



Gilberte Chambaud



Benoît Champagne



Iris Cornet



Pier G. Cozzi



Bas de Bruin



Gianluca Farinola



Ivana Fleischer



Katharina Fromm



Karl Gademann



Piet Herdewijn



Nicola Hüsing



Lene Hviid



Ferenc Joó



Karl Anker Jørgensen



Burkhard König



Martin Kotora



Ronald Micura



Viktor Milata



Jean-François
Nierengarten



Marcin Opałło



Pedro J. Pérez



Amélia P. Rauter



Vladimír Šindelář



Agneta Sjögren



Matthieu Sollogoub



Peter Somfai



Sir J. Fraser Stoddart



Nikos Tagmatarchis



Tomás Torres



Anna Trzeciak

Glossário de Termos Usados em Química Medicinal^{i,ii}

>
 Emília Sousa*
 Madalena Pinto
 Jorge Salvador
 M. Matilde Marques
 Rui Moreira

Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry.
The terminology Medicinal Chemistry has been the target of several translations into Portuguese, as reflected in the designation of the courses that minister its contents in Portugal. The existence of a glossary in Portuguese resulting from the translation and adaptation of the glossaries of terms used in Medicinal Chemistry in accordance with IUPAC recommendations of 1998 and 2013 is crucial to harmonize emerging concepts in this field. The need for these glossaries and their updating was felt by IUPAC groups due to rapid changes in Medicinal Chemistry because of advances in genomics and molecular biology and also of the need to establish international standards of definitions. The purpose of translating these glossaries is to provide in a single document a terminology in Portuguese idiom consistent with concise definitions of terms covering the various aspects of Medicinal Chemistry.

A terminologia Medicinal Chemistry tem sido alvo de várias traduções para o português, como refletido nas diferentes designações das disciplinas que ministram o seu conteúdo em Instituições Portuguesas. A existência de um glossário em português, resultante da tradução e adaptação dos glossários de termos utilizados em Química Medicinal de acordo com as recomendações da IUPAC de 1998 e 2013 é importante para harmonizar conceitos emergentes neste campo. A necessidade dos glossários referidos e da sua atualização foi sentida pelos grupos IUPAC devido às rápidas mudanças na Química Medicinal como consequência dos avanços na genómica e biologia molecular e também pela necessidade de estabelecer padrões internacionais de definições. O objetivo de traduzir estes glossários é fornecer num documento único uma terminologia em português, consistente com definições concisas de termos abrangendo os vários aspetos da Química Medicinal.

Introdução

A **Química Medicinal**, do inglês **Medicinal Chemistry** é definida de acordo com a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) [1] como uma: “Disciplina baseada na química, envolvendo também aspetos da biologia, medicina, e ciências farmacêuticas. Engloba a invenção, descoberta, conceção, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos, o estudo do seu **metabolismo**, a interpretação do seu modo de ação a nível molecular e o estabelecimento de **relações estrutura-atividade**.”

A terminologia *Medicinal Chemistry* tem sido alvo de diversas traduções para português, como é o reflexo da designação das unidades curriculares que ministram os seus conteúdos, sendo as mais frequentes **Química Medicinal**, **Química Farmacêutica** e **Química Terapêutica**. O termo, **Química Medicinal**, já expressa que a disciplina compreende três aspetos importantes: i) a conceção de novas moléculas (aspeto medicinal), ii) a síntese

de novas substâncias (aspeto químico sintético) e iii) o estudo farmacêutico, farmacodinâmico e farmacocinético do composto biologicamente ativo e/ou potencial **fármaco** (aspeto farmacêutico).

Neste artigo é incluído um glossário que constitui parte integrante do “Glossário de Termos Usados em Química Medicinal” de acordo com as recomendações da IUPAC, publicadas nos glossários de 1998 [1] e 2013 [2]. O objetivo da tradução conjunta destes glossários é fornecer num documento único a terminologia em português consistente com definições concisas de termos, abrangendo os vários aspetos da **Química Medicinal** e que são utilizados ao longo do documento. O texto apresentado pretende mostrar o início e o fim do glossário, contendo as entradas correspondentes às letras A e B e as últimas correspondentes às letras V e X. As restantes entradas podem ser consultadas como material suplementar no glossário de termos completo, disponível online em spq.pt/files/files/BSPQ/N158-artigo-22.pdf.

Ordem alfabética de entrada

1. Ácido nucleico [1]

Macromolécula composta por sequências lineares de **nucleótidos** que desempenham várias funções nas células vivas, ex., armazenamento de informação genética e sua transferência de uma geração para a seguinte (ADN; ácido desoxirribonucleico), expressão desta informação na síntese proteica (ARNm, ARNt) e podem atuar como componentes funcionais de unidades subcelulares, como ribossomas (ARNr).

O ARN (ácido ribonucleico) contém D-ribose e o ADN contém 2-desoxi-D-ribose como açúcar constituinte.

2. Address-message concept [1]

Ver **mensagem-endereço**.

3. ADME [1]

Acrônimo de absorção, **distribuição**, **metabolismo**, excreção.

Ver também **disponibilidade de fármacos**, **farmacocinética**.

4. ADMET [2]

Acrônimo referente ao perfil ou processos de absorção, **distribuição**, **metabolismo**, excreção e toxicidade para um **xenobiótico** após a sua administração *in vivo*.

Nota: **ADME** também é usado para delinear esses parâmetros selecionados no contexto do perfil farmacocinético de um **xenobiótico**. Na medida em que qualquer uma das cinco características se pode tornar um obstáculo durante o desenvolvimento de **fármacos**, o perfil de **ADMET** é geralmente estudado e otimizado entre **análogos** eficazes numa etapa inicial do processo de **descoberta de fármacos** usando modelos *in vitro* para prever tais comportamentos em estudos clínicos.

Ver também **farmacocinética**, **distribuição de fármacos**.

5. Análise comparativa de campo molecular (*comparative molecular field analysis*, CoMFA) [1]

Método de **3D-QSAR** que usa técnicas de correlação estatística para a análise da relação quantitativa entre a atividade biológica de um conjunto de compostos com um determinado alinhamento e as suas propriedades eletrônicas e estereoquímicas tridimensionais. Outras propriedades, como a **hidrofobia** e ligações de hidrogênio, podem também ser incorporadas na análise.

Ver também **relações quantitativas entre estrutura tridimensional e atividade (3D-QSAR)**.

6. Afinidade [1]

Tendência de uma molécula se associar a outra. A **afinidade** de um **fármaco** corresponde à sua capacidade para se ligar a um alvo biológico (**recetor**, **enzima**, sistema transportador, etc.). Para **recetores** farmacológicos pode ser vista como a frequência com que um **fármaco**, quando se aproxima de um **recetor** por difusão, permanecerá numa posição de energia livre mínima no campo de força desse **recetor**.

Para um **agonista** (ou para um **antagonista**), a representação numérica da **afinidade** é o inverso da constante de equilíbrio de dissociação do complexo **ligando-recetor** denotada como K_A e calculada como o quociente da constante de velocidade de dissociação (k_{-1}) dividida pela constante de velocidade de associação (k_1).

7. Agente biológico [2]

Produto farmacêutico baseado num biopolímero, como uma proteína, aplicável à prevenção, tratamento ou cura de doenças ou lesões em humanos.

Nota: os agentes biológicos podem ser quaisquer vírus, soro terapêutico, toxina, antitoxina, vacina, componente ou derivado do sangue, produto alérgico ou produtos análogos.

8. Agente carcinogénico [2]

Agente (químico, físico ou biológico) que é capaz de aumentar a incidência de neoplasmas malignos, causando cancro.

9. Agonista [1]

Substância endógena ou um **fármaco** que pode interagir com um **recetor** e iniciar uma resposta fisiológica ou farmacológica característica desse **recetor** (contração, relaxamento, secreção, ativação enzimática, etc.).

10. Agonista inverso [1]

Fármaco que atua no mesmo **recetor** de um **agonista**, mas produz um efeito oposto. Também designado como **antagonista** negativo.

11. Agonista parcial [1]

Agonista que é incapaz de induzir a ativação máxima de uma população de **recetores**, independentemente da quantidade de **fármaco** aplicado.

Ver também **atividade intrínseca**.

12. Alerta estrutural [2]

Características químicas presentes num composto **hit** ou **composto-líder**, indicativas de potencial toxicidade.

Nota: tipicamente, tais características incluem funcionalidades quimicamente reativas e componentes conhecidos por serem metabolizados a entidades quimicamente reativas. Exemplos incluem anidridos, aminas aromáticas e epóxidos.

13. Alvo [2]

Ver **alvo molecular**.

14. Alvo molecular [2]

Proteína (ex. **receptor**, **enzima**, ou canal iônico), ARN ou ADN que está implicado num distúrbio clínico ou na propagação de qualquer evento indesejável.

Nota: geralmente estão disponíveis informações bioquímicas, farmacológicas ou genômicas que suportam o papel de tal alvo na doença.

15. Alvo terapêutico (druggable target) [2]

Ver **capacidade para alvo terapêutico**, **druggability**.

16. Análise de Hansch [1]

Investigação da relação quantitativa entre a atividade biológica de uma série de compostos e os parâmetros físico-químicos dos seus substituintes ou globais que representam efeitos hidrofóbicos, eletrônicos, estereoquímicos e outros, usando a metodologia de regressão e correlação múltipla.

17. Análogo [1,2]

Composto químico que possui semelhança estrutural com um composto de referência.

Nota: apesar da semelhança estrutural, um **análogo** pode apresentar propriedades químicas e/ou biológicas diferentes, como é muitas vezes intencionalmente o caso, durante a concepção e a síntese, para otimizar quer a **eficácia** quer as propriedades **ADMET** de uma dada série [2].

Ver também **descoberta de fármacos baseada em análogos**, **congénere**, **fármaco seguinte (follow-on drug)**.

18. Análogo do estado de transição [1]

Composto que mimetiza o estado de transição da reação entre um substrato e uma **enzima**.

19. Analogue-based drug discovery [2]

Ver **descoberta de fármacos baseada em análogos**.

20. Antagonista [1]

Fármaco ou composto que apresenta efeitos fisiológicos opostos aos de outro. A nível do **receptor**, é uma entidade química que se opõe às respostas associadas ao **receptor**, normalmente induzidas por outro agente bioativo.

21. Antagonista alostérico [2]

Composto que se liga a um **receptor** num local separado, mas acoplado ativamente ao do **agonista** endógeno, para reduzir ativamente os sinais do **receptor**.

Nota: Os termos “**antagonista alostérico**”

e “**antagonista não competitivo**” são frequentemente usados como sinónimos, mas não é necessariamente o caso.

Ver também **antagonista não competitivo**.

22. Antagonista neutro (em farmacologia) [2]

Ligando que bloqueia as respostas de um **receptor** a **agonistas** e **agonistas inversos** com a mesma intensidade. Liga-se ao **receptor** sem provocar qualquer alteração de conformação ou mudança na razão das conformações ativadas para inativadas.

Nota: o antagonismo neutro ideal é difícil de atingir.

23. Antagonista não competitivo [2]

Antagonista funcional que se liga irreversivelmente a um **receptor** ou a um local distinto do local do **agonista** natural.

Ver **antagonista alostérico**.

24. Antimetabolito [1]

Análogo estrutural de um intermediário (substrato ou **coenzima**) de uma via metabólica fisiológica que atua substituindo o substrato natural e, deste modo, bloqueia ou desvia a biossíntese de substâncias fisiologicamente importantes.

25. Área de superfície polar (polar surface area, PSA), área de superfície polar topológica [2]

Área da superfície de uma molécula abrangendo todos os átomos polares (geralmente oxigénio e nitrogénio) e incluindo quaisquer átomos de hidrogénio que lhes estejam ligados.

Nota: a **área de superfície polar** é um parâmetro frequentemente utilizado (cf. **descriptor molecular**) para a otimização da permeabilidade celular. Moléculas com uma **PSA** superior a 1,4 nm² são geralmente ineficientes a permear membranas celulares. Para que as moléculas penetrem a **barreira hematoencefálica**, a **área de superfície polar** deve ser normalmente menor do que 0,6 nm², embora possam ser tolerados valores até 0,9 nm².

Ver também **barreira hematoencefálica**.

26. ARNi [2]

Ver **Interferência por ARN (ARNi, ARN interference, RNAi)**.

27. ARNsi [2]

Ver **pequeno ARN interferente (small inhibitory double-stranded RNA, small interfering double-stranded RNA, siRNA)**.

28. Árvore de Topliss [1]

Esquema operacional para o desenho de **análogos**.

29. Atividade constitutiva [2]

Efeito de um **receptor** ou **enzima** exibido na ausência de um **agonista** ou ativador, respetivamente.

30. Atividade intrínseca [1]

Resposta estimuladora máxima induzida por um composto em relação à de um composto de referência.

Ver também **agonista parcial**.

Este termo evoluiu com o uso generalizado. Foi introduzido por Ariëns como um fator de proporcionalidade entre a resposta do tecido-alvo e a ocupação do **receptor**. O valor numérico da **atividade intrínseca** (alfa) pode variar entre a unidade (para **agonistas** totais, isto é, **agonistas** induzindo a resposta máxima do tecido-alvo) e zero (para **antagonistas**); os valores dentro desse intervalo evidenciam **agonistas** parciais. Na definição original de Ariëns, a natureza molecular de alfa só equivale à resposta máxima quando a resposta é uma função linear de ocupação do **receptor**. Esta função tem sido verificada. Assim, a **atividade intrínseca**, que é um parâmetro do **fármaco** e do tecido-alvo, não pode ser usada como um parâmetro característico do **fármaco** para a classificação de **fármacos** ou **receptores** de **fármacos**. Para esse fim deverá ser utilizada a **eficácia** relativa, ou seja, um fator de proporcionalidade derivado de métodos nulos. Finalmente, a “**atividade intrínseca**” não deve ser usada em vez de “**eficácia intrínseca**”. Um “**agonista parcial**” deve ser denominado de “**agonista com eficácia intrínseca intermédia**” num determinado tecido-alvo.

31. Atropoisómero [2]

Estereoisómero resultante da rotação impedida em torno de uma ligação simples em que o impedimento estereoquímico a essa rotação é suficiente para permitir o isolamento de isómeros individuais.

32. Autacoide [1]

Substância biológica segregada por várias células cuja atividade fisiológica está localizada na vizinhança do seu local de libertação; muitas vezes é referido como **hormona** local.

33. Autoindução [2]

Capacidade de um **fármaco** para induzir **enzimas** que medeiam o seu próprio **metabolismo**.

Nota: geralmente resulta numa menor exposição ao **fármaco**, muitas vezes em doses subterapêuticas, em tomas prolongadas ou múltiplas.

34. Autorreceptor [1]

Receptor presente numa terminação nervosa que regula, através de processos de *feedback* positivo ou negativo, a síntese e/ou libertação do seu próprio **ligando** fisiológico.

Ver também **heterorreceptor**.

35. Back-up compound [2]

Ver **composto de reserva**.

36. Barreira hematoencefálica (BHE) [2]

Camada de células endoteliais que revestem os pequenos vasos sanguíneos do cérebro.

Nota 1: estas células formam “junções apertadas” que restringem a troca livre de substâncias entre o sangue e o cérebro. Estas células são ricas em **glicoproteína-P**, que promove o efluxo de substratos de volta ao lado periférico da vasculatura.

Nota 2: a difusão passiva através da **BHE** é altamente dependente da **lipofilia** dos **fármacos** e muito poucos agentes ativos oralmente atuando no sistema nervoso central têm uma **área de superfície polar** maior do que 0,9 nm².

37. Barril beta [2]

Estrutura secundária tridimensional de proteínas contendo uma grande **folha beta** que se torce e enrola para formar uma estrutura fechada na qual a primeira fita se liga à última por ligações de hidrogénio.

38. Base de dados químicos, banco de dados químicos [2]

Repositório eletrónico específico para armazenamento e recuperação de informação química.

Nota 1: as informações estruturais químicas são por vezes armazenadas como cadeias de caracteres ASCII, tais como as notações **InChI** ou **SMILES**.

Nota 2: estas bases de dados podem ser pesquisadas para obter informação estrutural e dados sobre moléculas específicas ou moléculas relacionadas entre si.

Nota 3: uma base de dados gratuita de estruturas químicas de pequenas moléculas orgânicas contendo informação sobre a sua atividade biológica está disponível no repositório *PubChem*.

39. Biblioteca combinatória [1]

Conjunto de compostos preparados por **síntese combinatória**.

40. Biblioteca química, biblioteca de compostos, coleção de compostos [2]

1. Coleção de amostras (ex. compostos químicos, produtos naturais, biblioteca de sobre-expressão de um micróbio) disponível para rastreio biológico.

2. Conjunto de compostos produzidos através de **química combinatória** ou outras abordagens e que se expandem a partir de uma **estrutura-base** (**scaffold**) ou esqueleto único.

41. Biblioteca química virtual [2]

Coleção de estruturas químicas construídas exclusivamente em formato eletrónico ou em papel.

Nota: os blocos de construção necessários para tal biblioteca podem não existir, e as vias de síntese para essa biblioteca podem não ter sido investigadas. Estas coleções são usadas na conceção e avaliação de possíveis bibliotecas.

Ver **rastreio virtual**.

42. Bioensaio [1]

Procedimento para determinar a concentração, pureza e/ou atividade biológica de uma substância (ex. vitamina, **hormona**, fator de crescimento vegetal, antibiótico, **enzima**) através da determinação do seu efeito num organismo, tecido, células, **enzima** ou **recetor**, comparativamente com uma preparação de referência.

43. Bioinformática [2]

Disciplina abrangendo o desenvolvimento e utilização de ferramentas computacionais para armazenar, analisar e interpretar dados biológicos.

Nota: tipicamente, uma proteína ou sequência de ADN ou informação tridimensional.

44. Bioisómero [1]

Composto resultante da troca de um átomo ou grupo de átomos por outro átomo ou grupo de átomos, com características similares. O objetivo de uma substituição bioisostérica é o de criar um novo composto com propriedades biológicas semelhantes às do composto original. A substituição bioisostérica pode ser baseada em propriedades físico-químicas ou topológicas.

Ver também **isómero**.

45. Biologia de sistemas [2]

Integração de medidas de biologia de alta eficiência com modelos computacionais que estudam a projeção das características mecanísticas de vias metabólicas e de sinalização em características fisiológicas e fenótipos patológicos.

46. Biologia química [2]

Aplicação da química ao estudo de eventos moleculares em sistemas biológicos, muitas vezes usando compostos como compostos-ferramenta (*tool compounds*).

Nota: Distingue-se da **química medicinal**, que se foca na conceção e otimização de compostos para alvos moleculares específicos.

Nota dos Tradutores: Compostos-ferramenta (*tool compounds*) são (bio)moléculas pequenas, por exemplo ARNs ou anticorpos, que se sabe afetarem uma biomolécula (ex. um alvo terapêutico) mas cuja utilidade como fármacos é improvável, embora possam constituir pontos de partida no processo de descoberta de fármacos.

47. Biomarcador [2]

Indicador de sinalização de um evento ou condição

num sistema ou amostra biológico(a) e fornecendo uma medida de exposição, efeito ou suscetibilidade.

48. Biotransformação [1]

Modificação química de substâncias por organismos vivos ou preparações enzimáticas.

49. Boas práticas de laboratório (*good laboratory practice, GLP*) [2]

Conjunto de princípios que fornece um enquadramento segundo o qual os estudos de laboratório são planeados, realizados, monitorizados, registados, reportados e arquivados.

Nota: estes estudos são realizados para gerar dados com os quais podem ser avaliados os riscos para os utilizadores, consumidores e terceiros, incluindo o meio ambiente, associados a produtos farmacêuticos (apenas estudos pré-clínicos), agroquímicos, cosméticos, aditivos alimentares, aditivos para alimentação animal e seus contaminantes, novos alimentos, biocidas, detergentes, etc. As **GLP** ajudam a garantir às autoridades reguladoras que os dados apresentados são um verdadeiro reflexo dos resultados obtidos durante o estudo e são, portanto, confiáveis para avaliações de risco/segurança.

50. Boas práticas de fabrico (*good manufacturing practice, GMP*) [2]

Processo de garantia de qualidade que assegura que os medicamentos são consistentemente produzidos e controlados com os padrões adequados ao uso pretendido.

Nota: os padrões de qualidade são os exigidos para autorização de comercialização ou pela especificação do produto. As **GMP** estão relacionadas tanto com a produção como com o controlo de qualidade.

51. Bomba de efluxo [2]

Proteína transportadora localizada na membrana celular e que utiliza o transporte ativo para mover um composto do ambiente interno para o externo.

Ver também **ATP binding cassette, glicoproteína-P**.

As entradas 52. a 305. podem ser consultadas em material suplementar, glossário de termos completo, disponível em spq.pt/files/files/BSPQ/N158-artigo-22.pdf.

306. Validação do alvo [2]

Processo pelo qual uma proteína, o ARN ou o ADN são implicados numa via biológica considerada relevante para uma doença ou uma patologia adversa.

Nota: normalmente, a validação envolverá a localização do **alvo molecular** em células, órgãos ou tecidos relevantes, evidências da sua regulação ascendente/ativação na patologia, e a capacidade para atenuar as respostas adversas provocadas por agentes conhecidos por interferir com o alvo.

307. Validação do composto-líder ou protótipo [2]

Processo pelo qual um **composto-líder** ou **protótipo** é autenticado pela confirmação das suas propriedades farmacológicas previstas.

Nota: geralmente, um conjunto de compostos estruturalmente semelhantes mostrando uma **relação estrutura-atividade** perceptível reforçará o processo de validação.

308. Virtual screening [2]

Ver **rastreio virtual**.

309. Volume de distribuição (V_d) [2]

Volume aparente (hipotético) de fluido necessário para conter a quantidade total de uma substância no corpo na mesma concentração em que está presente no plasma assumindo que o equilíbrio foi alcançado.

310. Xenobiótico [1]

Composto estranho a um organismo (*xenos* [grego]= estranho).

Agradecimentos

Os autores agradecem aos representantes da IUPAC e SPQ pelo valioso apoio, comentários ou sugestões: Amélia Rauter (Universidade de Lisboa), Artur Silvaⁱⁱⁱ (Universidade de Aveiro), Augusto Tomé (Universidade de Aveiro) e Paula Gomes^{iv} (Universidade do Porto).

Notas

ⁱ Tradução adaptada das recomendações da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) 1998, 2013 [1,2].

ⁱⁱ a) Quando os termos se encontram definidos no glossário de 1998 e no de 2013 optou-se pela terminologia do glossário de 2013; b) As palavras a negrito correspondem a entradas no glossário; c) Foram mantidas entradas em língua inglesa no glossário nos casos em que os termos são frequentemente usados nesta língua.

ⁱⁱⁱ Presidente da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) no período em que este trabalho foi preparado.

^{iv} Representante da IUPAC (*Division: VII Chemistry & Human Health*) no período em que este trabalho foi preparado.

Referências

[1] C. G. Wermuth, C. R. Ganellin, P. Lindberg, L. A. Mitscher, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1129–1143. DOI: 10.1351/pac199870051129.

[2] D. R. Buckle, P. W. Erhardt, C. R. Ganellin, T. Kobayashi, T. J. Perun, J. Proudfoot, J. Senn-Bilfinger, *Pure Appl. Chem.* **2013**, 85, 1725–1758. DOI: 10.1351/PAC-REC-12-11-23.

>

Jorge Salvador

É Professor Catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, líder do grupo de *Medicinal Chemistry & Drug Discovery* no Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra (CNC-UC), membro do consórcio CIBB (*Center for Innovative Biomedicine and Biotechnology*).
salvador@ci.uc.pt
ORCID.org/0000-0003-0779-6083

>

M. Matilde Marques

É Professora Catedrática do Instituto Superior Técnico da Universidade de

Lisboa. Desenvolve a sua investigação no Centro de Química Estrutural, onde coordena a linha temática MEDLife – *Medicinal and Biological Chemistry for Health*. Foi Presidente da Divisão de Química Terapêutica da SPQ entre 2016 e 2019.
matilde.marques@tecnico.ulisboa.pt
ORCID.org/0000-0002-7526-4962

>

Madalena Pinto

É Professora Catedrática Jubilada da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Desenvolve o seu trabalho de

investigação e é Líder do Grupo de Produtos Naturais e Química Medicinal no Centro Interdisciplinar de Investigação Marinha e Ambiental (CIIMAR).
madalena@ff.up.pt
ORCID.org/0000-0002-4676-1409

>

***Maria Emília Sousa**

É Professora Associada com Agregação da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Desenvolve o seu trabalho de investigação no Centro Interdisciplinar de Investigação Marinha e Ambiental. É Presidente da Divisão de

Química Terapêutica da SPQ desde 2020.
esousa@ff.up.pt
ORCID.org/0000-0002-5397-4672

>

Rui Moreira

É Professor Catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, líder do grupo de Química Medicinal no Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), e é Presidente Efetivo da *European Federation for Medicinal Chemistry* (EFMC).
rmoreira@ff.ulisboa.pt
orcid.org/0000-0003-0727-9852

Terapêutica Farmacológica da Leishmaniose: Perspetiva Atual e Desenvolvimento de Complexos de Ruténio Leishmanicidas

> Nácia E. Santos*
Filipe A. Almeida Paz
Susana S. Braga

Pharmacological Treatment of Leishmaniasis: Current Perspective and Development of Anti-leishmania Ruthenium Complexes.

Leishmaniasis, an infectious disease typical from tropical countries, is growing to be a global health concern due to factors like global warming, globalization, and Middle Eastern civil wars. Caused by various species of the Leishmania genus, leishmaniasis can manifest as three clinical forms: cutaneous (CL), mucocutaneous (MCL) and visceral (VL). The approved treatments are based on Sb(V) salts (sodium stibogluconate and meglumine antimoniate), amphotericin B (AmB), miltefosine and some anti-fungal agents such as ketoconazole, itraconazole and fluconazole. The treatment is usually very toxic and aggressive (sometimes lethal) and often drug resistance is observed. For that reason, it is urgent to find new, less aggressive therapeutic agents. Ruthenium complexes gather a very particular set of properties that are associated with the metal centre: redox properties, low toxicity, and iron mimicking properties. Such feat has placed them on the spotlight of the scientific community. Some ruthenium compounds have already demonstrated anti-leishmania action associated with low toxicity. In this paper, we discuss the global impact of leishmaniasis, presenting its propagation mode, clinical forms, and current treatments. Emerging anti-leishmania Ru(II) and Ru(III) complexes are presented, with a brief discussion on the impact of the oxidation state, the nature and geometry of the ligand and the presence of a complete coordination towards activity.

A leishmaniose, uma doença parasitária infecciosa endêmica de países tropicais, é cada vez mais uma preocupação mundial devido a fatores como o aquecimento global, a globalização e a atual Guerra Civil no Médio Oriente. Causada por diferentes espécies de parasitas pertencentes ao género Leishmania, a leishmaniose pode manifestar-se em três diferentes formas clínicas: cutânea (CL), muco-cutânea (MCL) e visceral (VL). Os tratamentos aprovados até à data baseiam-se em sais de Sb(V) (estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina), anfotericina B (AmB), isotionato de pentamidina, miltefosina e agentes anti-fúngicos como o cetoconazol, o itraconazol e o fluconazol. A elevada incidência de efeitos secundários e de resistência à terapêutica atual cria a necessidade de se encontrarem novos possíveis agentes terapêuticos menos agressivos. Os complexos de ruténio, graças a um conjunto de propriedades particulares deste metal (e.g., redox, baixa toxicidade e semelhanças ao ferro), são um grupo que tem vindo a chamar a atenção da comunidade científica, estando já descritos alguns compostos com atividade anti-Leishmania e baixa toxicidade. Com este artigo pretende-se dar a conhecer o impacto da doença da leishmaniose no mundo, o seu modo de propagação, as suas formas clínicas e tratamentos atuais, assim como apresentar alguns exemplos de complexos de Ru(II) e Ru(III) com atividade antiparasitária. Abordar-se-á como o estado de oxidação do metal, a natureza e a geometria do ligando e a existência duma coordenação completa são fatores determinantes para a atividade observada.

1. Leishmaniose, uma doença tropical negligenciada

A leishmaniose é uma doença parasitária infecciosa causada por várias espécies de parasitas do género *Leishmania*, que pode desenvolver-se em humanos e cães. A sua principal incidência ocorre nos países de clima mais quente, estando classificada como uma doença tropical negligenciada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) [1]. A sua distribuição geográfica já cobre nos dias de hoje pelo menos 90 países, com uma tendência expansiva motivada pelo aquecimento global que tem vindo a expandir o território dos flebotomíneos (insetos responsáveis pela transmissão da doença) [2,3]. Um estudo baseado no comportamento de flebotomíneos das espécies *Neotoma floridana*, *N. micropus*, *Lutzomyia diabolica* e *L. antophora* (atualmente presentes no norte do México e no Texas), prevê a sua expansão para o centro dos Estados Unidos da América (EUA) e sul do Canadá, prevendo-se em 2080 um aumento de 70% do risco de infeção e um possível desenvolvimento da doença na população norte-americana [4]. Um outro estudo prevê que entre 2060 e 2080 haverá um maior risco de transmissão de leishmaniose nos países da Europa central e do norte como resultado da presença de espécies com elevada competência como vetor, quer por deslocação territorial, como será o caso do *Phlebotomus perniciosus*, quer pela expansão territorial de *P. ariasi*, *P. mascittii*, e expansão territorial de *P. alexandri*, *P. neglectus*, *P. papatasi*, *P. perfiliewi* e *P. tobbi* [5].

A globalização também contribui para a propagação de doenças infecciosas. Não só se registou uma duplicação no número de viajantes internacionais [6], como também se verifica a internacionalização do intercâmbio e comercialização de produtos como o sangue e derivados [7], que presentemente não são testados para leishmaniose. Além disso, o número crescente de conflitos no Médio Oriente e Norte de África tem causado ondas de migração e a consequente criação de campos de refugiados onde os indivíduos vivem confinados em espaços pequenos, sem condições sanitárias e com fortes carências alimentares [8]. Estes campos têm sido o foco de surgimento de várias epidemias de leishmaniose.

A leishmaniose é, assim, um problema mundial, com os últimos dados da OMS, referentes a 2018, a reportar 1039 casos de leishmaniose cutânea (com exceção da Turquia que só em 2016 reportou 1089 casos importados) e 140 casos importados de leishmaniose visceral [1].

1.1. Formas clínicas da leishmaniose

A leishmaniose inicia-se após a picada da mosca da areia, quando a forma promastigota do parasita é introduzida no sangue do indivíduo e há a consequente

infeção das células imunitárias à volta do local (Figura 1). Esta pode evoluir para uma das três diferentes formas clínicas, classificadas como: cutânea (CL), confinada apenas à pele; mucocutânea (MCL), que afeta não apenas a pele, mas também as mucosas, e por fim a visceral (VL), a forma mais severa da doença que afeta a corrente sanguínea e órgãos viscerais.

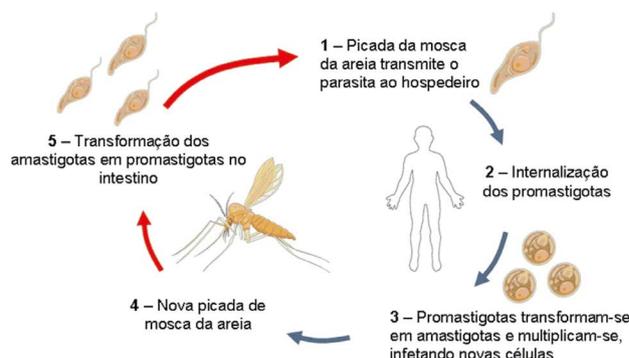


Figura 1 - Ciclo de vida dos parasitas do género *Leishmania* no corpo humano (a azul) e na mosca da areia (a vermelho). Imagens adaptadas da *Servier Medical Art* by *Servie*, smart.servier.com.

1.1.1. Leishmaniose cutânea

A CL é a forma clínica mais abundante, sendo frequente na América do Sul, Ásia, Europa e África. É também a forma mais comum em viajantes e em 2016 foi registado um total de 42 países com CL [1].

A doença manifesta-se por lesões cutâneas que se podem desenvolver semanas ou meses após a exposição. Estas lesões podem ser desde pápulas (idênticas às manifestadas em peles acneicas), placas nodulares e úlceras. Na maioria dos casos, as lesões desaparecem após alguns meses ou até dois anos depois do contágio, deixando o doente imune. No entanto, em doentes imunodeprimidos ou fragilizados podem prevalecer durante vários anos [9].

A terapêutica usa essencialmente os sais de antimónio, com exceção dos EUA onde se usa preferencialmente o cetoconazol [10]. Em doentes sem acesso aos sais de antimónio, foram relatados tratamentos bem-sucedidos com itraconazol [11]. Estes medicamentos são injetáveis, no entanto podem ainda ser utilizados tratamentos tópicos em casos mais ligeiros.

1.1.2. Leishmaniose monocutânea

Frequente em países como o Brasil, Peru e Bolívia, a MCL afeta os tecidos do nariz, do palato e da faringe. Pode causar desfiguramento facial provocado pela destruição parcial ou total das mucosas. A doença é também muitas vezes designada por “uta” nos países dos Andes [12], e em tempos da civilização peruana antiga, chegou a ser vista como um castigo divino. O tratamento segue as linhas gerais do indicado para a

CL, onde são usados medicamentos injetáveis como o cetoconazol, o itraconazol e os sais de antimónio e/ou tratamentos tópicos em casos mais ligeiros, sendo adaptado de acordo com o diagnóstico de cada caso.

1.1.3. Leishmaniose visceral

A VL ocorre principalmente no Brasil, no Este Africano e no Sudeste Asiático. É um tipo de manifestação da doença que afeta a corrente sanguínea e órgãos vitais tais como o baço, o fígado e a medula óssea. O seu período de incubação pode variar entre semanas a meses. Os sintomas são geralmente crises irregulares de febre, perda de peso, anemia e aumento do volume da víscera afetada. Quando não tratada, é fatal em 95% dos casos, contando assim com cerca de 70 mil mortes anualmente [13,14]. O tratamento é essencial, sendo usados como medicamentos de primeira linha os sais de Sb(V) ou, nos EUA, a anfotericina B (AmB) ou a miltefosina. Os compostos da família dos “azóis” também podem ser utilizados quando o diagnóstico mostra infecção por estirpes sensíveis a esta classe. Mais detalhes sobre cada tipo de medicamento, o seu modo de atuação e efeitos secundários são apresentados na secção seguinte.

2. Medicamentos para o tratamento da leishmaniose – origens, modo de ação e complicações

A gama de medicamentos disponíveis para o tratamento da leishmaniose é relativamente pequena e inclui dois sais de antimónio pentavalente, a anfotericina B (AmB), o isetionato de pentamidina, a miltefosina e uma família de compostos designada genericamente por “azóis” - cetoconazol, itraconazol e fluconazol. De realçar que, com exceção dos sais de antimónio pentavalente, os restantes medicamentos para a leishmaniose já existiam comercialmente com outras indicações terapêuticas, tendo sido ampliada a sua gama de indicações. Por exemplo, a AmB e os “azóis” foram inicialmente desenvolvidos enquanto agentes antifúngicos e a miltefosina resultou de estudos para desenvolvimento de agentes antineoplásicos. Este facto ilustra a carência de esforços no desenvolvimento de novos fármacos para a leishmaniose.

2.1. Sais de antimónio pentavalente

Os compostos à base de Sb(V) aprovados para leishmaniose são o estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglumina (Figura 2). O uso de sais de antimónio para a leishmaniose já tem mais de um século, tendo sido reportado pela primeira vez, em 1913, o tartarato de antimónio trivalente como agente para a VL [15]. Por ser um agente extremamente tóxico, foram realizados estudos subsequentes sobre os seus mecanismos de toxicidade, conduzindo à descoberta dos sais de antimónio pentavalente correntemente em uso. Os compostos desta família foram reportados pela primeira vez na década de 1920 para o tratamento da VL [16] e têm-se mantido em uso, com mais ou menos alterações, até à data. Ainda assim, pelo facto de serem compostos amorfos, a elucidação da sua estrutura só recentemente foi estabelecida. Para o antimoniato de meglumina comercial, por exemplo, estudos por espetrometria de massa sugerem que a forma mais abundante consiste em duas unidades de meglumina coordenadas com um ião de antimónio, mostrando ainda a presença de complexos do tipo 1:1, 2:2 e oligómeros de composição diversa [17]. O modo de atuação destes fármacos permanece por confirmar, havendo um modelo que sugere toxicidade intrínseca para Sb(V), enquanto um segundo modelo aponta para redução *in vivo* a compostos de Sb(III) que, por sua vez, induzem apoptose [18].

Os sais de antimónio pentavalente são recomendados pela OMS como fármacos de primeira linha para o tratamento de todos os tipos de leishmaniose [18]. Nos EUA, o único fármaco desta classe aprovado pela agência do medicamento norte-americana (FDA) é o estibogluconato de sódio, mas este é usado como medicamento de segunda linha, ou seja, quando os de primeira escolha (ver Secção 2.2.) falham, quando os doentes são intolerantes a estes ou quando a estirpe lhes é resistente.

Os sais de antimónio pentavalente apresentam uma toxicidade considerável, sendo frequente, nas doses terapêuticas, a ocorrência de dores musculares e nas articulações, elevação de enzimas hepáticas e, mais raramente, cardiotoxicidade (que é grave em 9% dos doentes) [19].

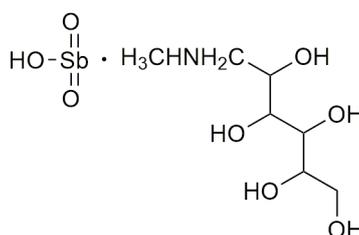
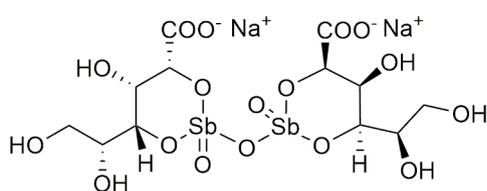
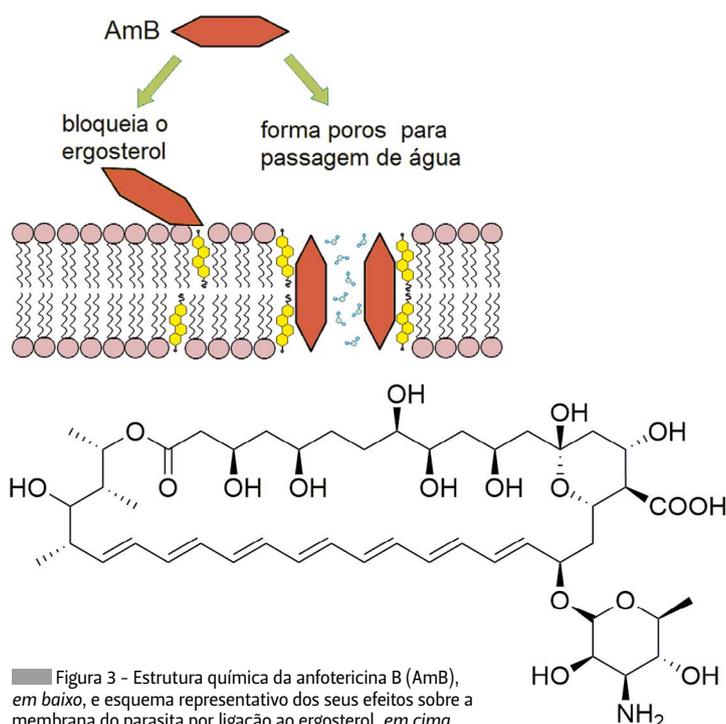


Figura 2 - Representação esquemática dos dois sais de antimónio pentavalente usados no tratamento da leishmaniose cutânea. À esquerda, estibogluconato de sódio, o único desta classe aprovado nos EUA; à direita, representação genérica do antimoniato de meglumina.

2.2. Anfotericina B (AmB) – uma molécula pleiotrópica

A anfotericina B (AmB) (Figura 3) é um agente antimicrobiano que apresenta atividade contra a *Leishmania spp.* e certos fungos. Tem uma grande afinidade para lípidos, tais como as lipoproteínas (quando em circulação), e esteroides membranares, como o ergosterol da membrana do parasita [20-22]. Após ligação, forma canais iônicos capazes de desregular o balanço eletrolítico e, conseqüentemente, causar a morte das células.

Durante vários anos, acreditou-se que a formação de poros membranares era o único modo de ação da AmB. Presentemente, sabe-se que é um composto pleiotrópico, ou seja, capaz de interferir com múltiplos alvos biomoleculares. Assim, para além da formação dos poros, a AmB liga-se ao ergosterol e causa bloqueio funcional [22], o que torna o parasita menos invasivo visto que o ergosterol é necessário para a fusão da membrana do parasita com a das células hospedeiras. A AmB também provoca a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e o aumento do nível de cálcio citosólico, causando a despolarização da membrana mitocondrial e conseqüente libertação do citocromo C (Cyt C) com ativação das caspases que levam à apoptose (uma forma programada de morte celular) [23]. A AmB tem ainda atividade imunoestimuladora por induzir a produção, por parte das células imunes do hospedeiro, de interleucinas, moléculas mediadoras da resposta imune [24,25].



A AmB é administrada por via endovenosa e é usada no tratamento das três formas de leishmaniose. É o medicamento de primeira escolha em alguns países, como os EUA e o Bangladesh [26], e para pacientes co-infetados com VIH ou pacientes que apresentam resistência aos sais de Sb(V) [27,28]. Como desvantagem, é frequente o desenvolvimento de resistência por parte do parasita, o que se pensa resultar de mutações genéticas na enzima 14- α -desmetilase que conduz a alterações ao nível do metabolismo do ergosterol e conseqüente redução do mesmo [29]. Além disso, a superexpressão de genes como o LdAPx (gene da enzima ascorbato peroxidase) também foi detetada em estirpes de *L. donovani* resistentes à AmB, desempenhando um papel fundamental na proteção do efeito do stress oxidativo causado pelo medicamento [23]. Mais desvantagens incluem a possível ocorrência de efeitos tóxicos, que são mais comuns ao nível do rim, mas podem também afetar o sistema nervoso central [30]. Em alguns pacientes, pode ocorrer reação anafilática logo após a injeção [26].

2.3. Miltefosina, um medicamento com múltiplas ações

A miltefosina (Figura 4) foi originalmente desenvolvida para atuar como agente antineoplásico. A sua estrutura química é análoga à dos fosfolípidos, o que lhe confere afinidade para vários alvos biomoleculares. Possui, assim, um leque de ações variado que inclui a sobreexpressão de metacaspases (enzimas pró-apoptóticas) [31], a perturbação da função da enzima reparadora celular metionina aminopeptidase 2 (MAP2) [32], o bloqueio da maquinaria de replicação celular [33], a perturbação dos níveis intracelulares de Ca^{2+} [34,35] e a indução de stress oxidativo a nível mitocondrial [36].

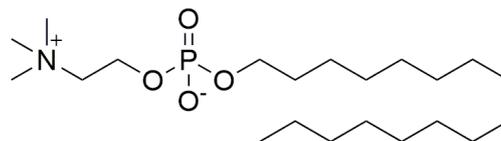


Figura 4 - Estrutura química da miltefosina.

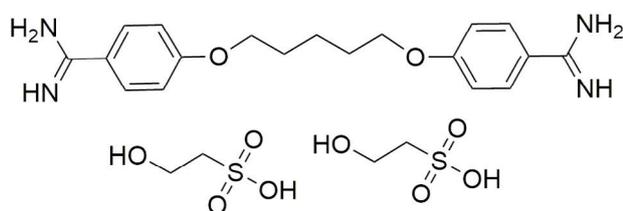
A miltefosina está aprovada para o tratamento da leishmaniose desde 2002, sendo o único medicamento ativo por via oral que está disponível [37]. Por ter um bom tempo de semivida no paciente, pode ser usada em combinação, por exemplo, com AmB que é dada em dose única, sendo seguida de tratamento ambulatorio com miltefosina por 28 dias [38]. Os efeitos secundários fazem-se sentir principalmente a nível gastrointestinal, o que está associado à forma de

administração. Incluem náuseas, êmese e diarreia. Há risco moderado (2-3%) de toxicidade renal e hepática graves. No entanto, apesar das suas múltiplas ações, estudos clínicos já reportaram resistência à mesma por parte dos parasitas [39].

2.4. Isetionato de pentamidina

O isetionato de pentamidina (Figura 5) está aprovado nos EUA como medicamento órfão, exclusivamente para o tratamento de pneumonia causada pelo fungo unicelular *Pneumocystis carinii*. Possui também atividade contra tripanosomatídeos, sendo recomendado pela OMS para o tratamento da leishmaniose e fazendo parte da lista de medicamentos essenciais desta organização [40].

Figura 5 - Estrutura química do isetionato de pentamidina, aqui representado na sua forma neutra.



O seu modo de ação não está bem estabelecido, embora tenha já sido demonstrado que interfere com a síntese das bases do ADN [41]. Recentemente, mostrou-se também que a forma dicatiónica do medicamento liga-se covalentemente a uma proteína transmembranar do tipo aquagliceroporina [42], ou seja, uma proteína capaz de transportar água (e glicerol) através da membrana celular.

A forma ativa é a dicatiónica, mas, a pH básico do lúmen intestinal, o medicamento encontra-se na forma neutra, mais apolar e menos solúvel, o que impede a sua absorção. Assim, tem de ser administrado por via endovenosa. Usa-se em primeira linha no tratamento de infeções por *Leishmania aethiopica* e como medicamento de segunda linha no tratamento de VL e CL com outras espécies a ele sensíveis. A principal limitação ao seu uso advém da possibilidade de causar toxicidade irreversível em alguns pacientes.

2.5. Cetoconazol, itraconazol e fluconazol, medicamentos alternativos para o tratamento da leishmaniose cutânea

Os medicamentos derivados do imidazol (cetoconazol) e dos triazóis (itraconazol e fluconazol – Figura 6) são genericamente denominados de "azóis" e pertencem todos à classe dos agentes antifúngicos.

A sua atividade consiste em inibir a biossíntese de ergosterol por bloqueio da enzima lanosterol 14- α -desmetilase. O ergosterol é o principal esteroide na membrana celular de algumas leveduras e bolores [43-45], bem como na membrana celular dos parasitas da leishmaniose. O reaproveitamento deste grupo de medicamentos deve-se ao facto de terem a lanosterol 14- α -desmetilase como alvo comum [46].

Os "azóis" são administrados por via oral no tratamento da CL (embora para alguns haja também formas injetáveis). O itraconazol não tem efeitos secundários de monta [47] e pode ser uma boa alternativa em pacientes que não respondem aos fármacos de primeira linha [11]. O cetoconazol e o fluconazol podem causar alguns efeitos secundários reversíveis, como a elevação das enzimas hepáticas, mas trazem a vantagem duma ação curativa em CL comparável à dos fármacos de primeira linha [48,49].

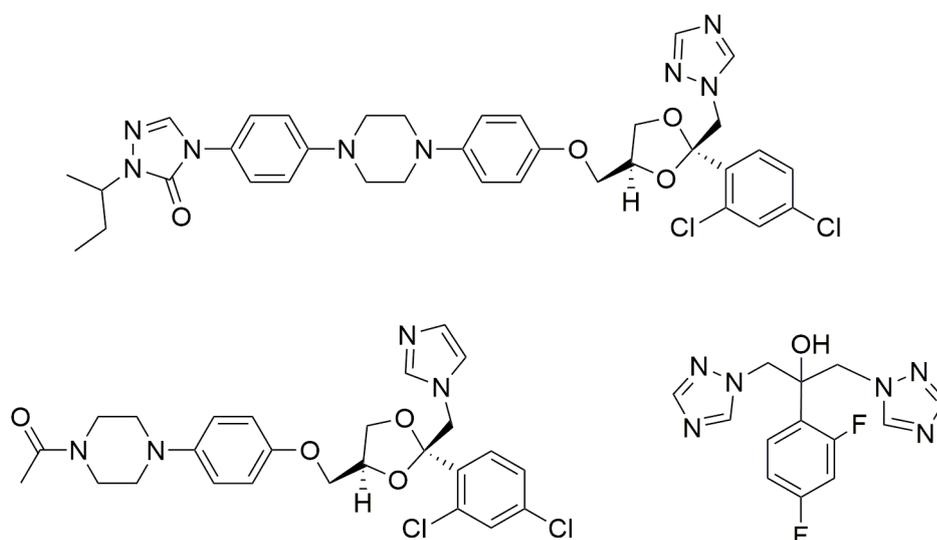


Figura 6 - Estrutura química dos agentes antifúngicos da família dos "azóis" (itraconazol em cima, cetoconazol à esquerda e fluconazol à direita) utilizados no tratamento da leishmaniose cutânea.

2.6. Limitações ao uso e perspectivas futuras

Dos medicamentos aqui apresentados, aqueles que são mais utilizados no tratamento da leishmaniose são, em geral, administrados de forma parenteral. Apenas a miltefosina e os "azóis" são de uso oral, mas a miltefosina é um fármaco de segunda escolha e as indicações terapêuticas dos "azóis" são restritas à forma cutânea de leishmaniose. Mesmo novos agentes, como a paromomicina, aprovada para leishmaniose na Índia e em estudo em alguns países do norte de África [50], trazem uma repetição dos mesmos problemas e limitações: a paromomicina é um medicamento já comercializado como antibiótico, tem uma toxicidade não negligenciável e, mais uma vez, requer administração parentérica. Assim, a norma é que o tratamento implique injeção ou, no caso da AmB na forma lipossomal, perfusão, o que frequentemente provoca dor e inchaço no local da punção. Mais ainda, os regimes terapêuticos são prolongados, podendo demorar várias semanas e requerendo o internamento ou deslocamentos frequentes ao hospital com custos para o paciente. A este quadro soma-se a ocorrência de reações indesejáveis associadas à toxicidade dos medicamentos. Muitas vezes, o resultado é a desmotação dos pacientes, que abandonam o tratamento antes de estar completo. Estas razões reforçam a necessidade de encontrar possíveis novos agentes terapêuticos contra a doença.

3. Em busca de novos fármacos – o papel dos complexos de rutênio

A descoberta de um tratamento universal para a leishmaniose continua a ser um enorme desafio, o que se deve, em grande parte, à complexidade da fisiopatologia da infecção. Neste sentido, estão a ser desenvolvidas várias linhas de investigação de novas moléculas ativas, que incluem a avaliação de produtos naturais [51] e de novos compostos orgânicos derivados de farmacóforos conhecidos, como, por exemplo, azaesteróis, diamidinas aromáticas e 8-aminoquinolinas [50]. Existem também grandes esforços para a identificação de novos alvos terapêuticos por metodologias *in silico* [52,53] e o desenvolvimento de compostos metalo-orgânicos, que trazem uma maior diversidade estrutural e, por consequência, leque de ações [54].

Uma das abordagens a ter em consideração, logo no passo de síntese de novos agentes, é a sua atividade *redox* e a consequente contribuição para a acumulação de espécies reativas de oxigénio que podem matar as células parasitárias. Neste sentido, os complexos metálicos têm ganhado terreno na comunidade científica especializada nesta área. Em particular, foi observada atividade anti-*Trypanosomatidae* para complexos de ferro, rênio, manganês e rutênio [54].

Os complexos de rutênio têm demonstrado resul-

tados bastante promissores já que apresentam um conjunto de propriedades que os torna excelentes candidatos ao tratamento da leishmaniose: 1) as suas propriedades *redox* permitem-lhes interferir com os mecanismos antioxidantes dos parasitas [55]; 2) apresentam toxicidade significativamente inferior aos sais de antimónio(V) correntemente utilizados; 3) uma vez na circulação sanguínea do paciente, podem facilmente ser biotransportados por ligação à transferrina, o que evita interações indesejadas [55]; 4) apresentam elevada tolerabilidade graças às suas propriedades idênticas ao ferro. O rutênio pode ainda potenciar a atividade dos complexos contra os parasitas. De facto, foi já identificado um mecanismo celular de captação de ferro, bem como recetores da transferrina, em algumas espécies de *Leishmania*. Assim, e graças ao mimetismo Ru-Fe resultante do facto de pertencerem ao mesmo grupo da Tabela Periódica, as vias de entrada de ferro e seus compostos poderão oferecer formas privilegiadas de acesso dos complexos de Ru às células do parasita [56,57].

Em muitos dos exemplos que se apresentam a seguir, é feita a coordenação de compostos orgânicos ativos contra a *Leishmania* com um precursor de rutênio para formar complexos inorgânicos seletivos. A atividade dos complexos resultantes é tipicamente superior à dos ativos orgânicos neles usados como ligando, pelo que alguns autores referem este efeito como 'sinergia metal-ligando'.

3.1. Complexos inorgânicos de rutênio

Um dos exemplos mais paradigmáticos de complexos com sinergia metal-ligando data de 2014 e emprega o lapachol, um composto de origem botânica usado tradicionalmente para tratar vários tipos de infeções. Os complexos com ele formados estão representados na Figura 7. A sua esfera de coordenação está preenchida por ligandos de elevada inércia cinética (*i.e.*, pouco lábeis), como a trifenilfosfina (PPh₃), e diferentes ligandos polipiridilo: 1,10-fenantrolina (phen) em **1**, 2,2'-bipiridina (bpy) em **2**, 4,4'-dimetilbipiridina em **3** e 4,4'-dimetoxibipiridina em **4**. As suas atividades são elevadas e bastante superiores à do lapachol, quer contra a forma promastigota, quer contra a forma amastigota, internalizada em macrófagos de *L. amazonensis*. Contudo, também são tóxicos para macrófagos não infetados (da linha J744), conforme indicado pelos valores relativamente baixos de IC₅₀ obtidos nestas células (Tabela 1) [58].

Outro estudo, conduzido em 2017 por Mónica S. Costa *et al.*, incidiu também sobre complexos de Ru(II) e ligandos fenilfosfina, que apresentam ainda três diferentes *p*-alquilbenzoatos como ligandos ativos (complexos **5-7** na Figura 7) [56]. Os alquilbenzoatos são compostos branqueadores por inibição da tirosinase [59], uma

enzima que nos humanos está envolvida na produção de melanina e cuja expressão é muito elevada em doentes com leishmaniose [60]. Os complexos **5-7** apresentam boa atividade leishmanicida em promastigotas de *L. amazonensis*, *L. brasiliensis* e *L. infantum*, com valores de IC_{50} na ordem dos micromolar e, em alguns casos, já na ordem dos nanomolar (Tabela 1). Porém, tal como os da série anterior, apresentam alguma toxicidade contra macrófagos, o que poderá estar relacionado com a presença de ligandos de fenilfosfina, já que o precursor $Ru(Ph_2PCH_2PPh_2)_2Cl_2$ (que só possui ligandos difenilfosfina, Ph_2P , e dois átomos de cloro) também apresenta toxicidade assinalável em macrófagos (última entrada da Tabela 1). De facto, a segurança toxicológica das fenilfosfinas carece de mais estudos, conhecendo-se apenas a toxicidade por inalação de fenilfosfina e trifenilfosfina em ratos. Nestes modelos animais, os valores de LD_{50} foram determinados em 1,55 e 47,8 $\mu\text{mol/L}$, respetivamente (concentração expressa em micromoles por volume atmosférico) [61].

Também em 2017, Marzena Fandzloch *et al.* reportaram complexos de $Ru(II)$ e $Ru(III)$ com ligandos lábeis como o cloro e o dimetilssulfóxido (DMSO) tendo apenas um ligando ativo: um análogo da purina. Os complexos foram testados contra promastigotas de *L. infantum*, *L. brasiliensis* e *L. donovani* [62]. O estudo demonstrou a presença de sinergia de ação metal-ligando, mostrando ainda que a geometria de coordenação e o estado de oxidação do Ru são fatores determinantes na atividade. Os dois complexos mais potentes, **8** e **9**, estão representados na Figura 8. Note-se que estes apresentam diferentes estados de oxidação para o ruténio, que é $Ru(II)$ para o complexo **8** e $Ru(III)$ para o complexo **9**. Esta diferença traduz-se numa rápida hidrólise em meio aquoso do complexo **9**; porém, a adição de cloreto de sódio ao meio induz igualmente a rápida hidrólise do complexo **8**, pelo que *in vivo* poderão ter perfis semelhantes. O complexo **8** é o mais ativo, com valores de IC_{50} a oscilar entre $9,2 \pm 0,7$ e $41,8 \pm 3,3 \mu\text{M}$ (dependendo da espécie de *Leishmania*), enquanto que

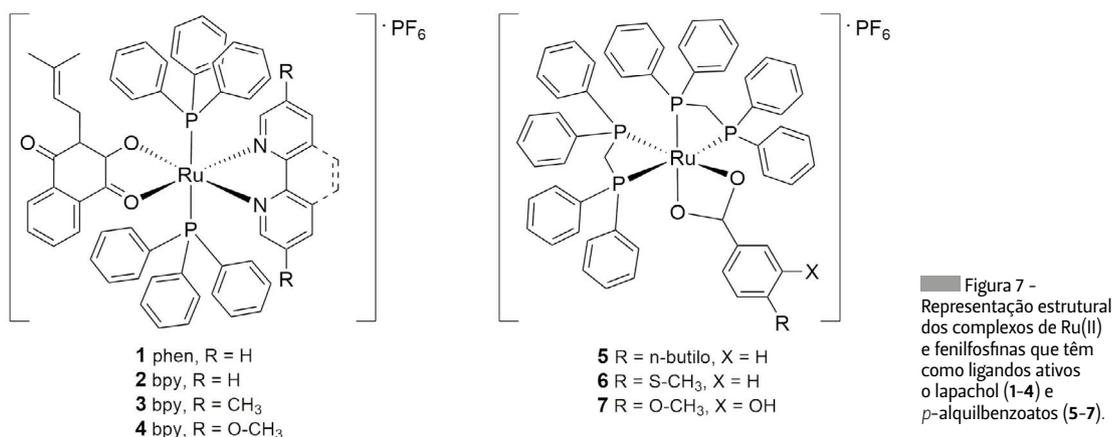


Tabela 1 - Atividade leishmanicida dos complexos **1-7** em comparação com o lapachol e com o precursor $Ru(Ph_2PCH_2PPh_2)_2Cl_2$.^a

Composto	<i>L. amazonensis</i> IC_{50} (μM)		<i>L. brasiliensis</i> IC_{50} (μM)	<i>L. infantum</i> IC_{50} (μM)	Macrófagos IC_{50} (μM)
	promastigotas	amastigotas	promastigotas	promastigotas	
1	> 10	$0,07 \pm 0,002$	—	—	$0,33 \pm 0,08$
2	$0,18 \pm 0,04$	$0,17 \pm 0,01$	—	—	$1,0 \pm 0,46$
3	$0,42 \pm 0,03$	> 10	—	—	$6,7 \pm 1,3$
4	$1,60 \pm 0,44$	n.d.	—	—	$1,9 \pm 1,3$
Lapachol	$12,4 \pm 0,69$	> 10	—	—	> 10
5	7,52	—	9,09	12,59	8,73
6	0,70	—	3,28	3,17	1,85
7	0,52	—	0,86	1,75	2,14
Precursor	15,48	—	3,93	19,46	62,24

^aOs compostos **1-4** e o lapachol foram testados com 72 h de tempo de incubação e a sua toxicidade avaliada em macrófagos de rato da linha J774; os compostos **5-7** e precursor foram testados com 24 h de tempo de incubação e a sua toxicidade avaliada em macrófagos de rato da linha RAW 264.7.

com **9** os valores se situam entre $46,1 \pm 3,7$ e $62,0 \pm 4,9$ μM . Estes complexos têm a grande vantagem de se mostrar inócuos em estudos *in vitro*, com toxicidade em macrófagos e células epiteliais de rim (linha Vero) a apresentar valores de IC_{50} acima de $300 \mu\text{M}$ para **8** e de $800 \mu\text{M}$ para **9**. Ainda assim, deve realçar-se que a presença de ligandos lábeis, com expectável hidrólise *in vivo* rápida e fácil, poderá implicar a sua interação com um maior número de alvos do hospedeiro. Poderá, portanto, perder-se alguma atividade por interação com múltiplos alvos, bem como surgir algum efeito tóxico indesejado. Estudos futuros deverão incluir a avaliação, em modelos animais, da dose eficaz e da segurança destes complexos, para melhor se compreender a sua viabilidade como novos agentes terapêuticos.

3.2. Complexos organometálicos de rutênio

Os complexos organometálicos de rutênio (caracterizados por uma ligação C-Ru) também têm sido um importante foco de estudo enquanto candidatos a novos agentes leishmanicidas, nomeadamente os complexos de rutênio e arenos com geometria do tipo "banco de piano" (Figura 9). Estes trazem as vantagens de permitir incorporar uma variedade vasta de ligandos (X, Y, Z) e de grupos funcionais (R) no anel areno, e de usar diferentes anéis na posição do areno, sendo mais comuns o arilo ou o ciclopentadienilo. A diversidade estrutural é importante para modular as propriedades físico-químicas e bioquímicas destes complexos e, consequentemente, a sua atividade biológica.

Os exemplos mais relevantes de complexos organometálicos de rutênio para tratar a leishmaniose advêm de estudos conduzidos por A. Sánchez-Delgado *et al.* que, entre 2012 e 2013, sintetizaram duas famílias de complexos de rutênio com *p*-cimeno (4-metilisobutilbenzeno), uma tendo como ligando ativo o cetoconazol (KTZ) [54], e outra tendo o clotrimazol (CTZ) [55,63,64]. Regra geral, a atividade antiparasitária destes complexos é superior à dos respetivos "azóis", confirmando-se a ocorrência de sinergia metal-ligando. Os compostos mais ativos das duas famílias estão representados na Figura 9. Os complexos com CTZ, **10** e **11**, destacam-se pela sua elevada atividade contra promastigotas de *L.*

major, já na ordem dos nanomolar. Por outro lado, o complexo com KTZ é o que apresenta melhor margem de segurança, com uma atividade leishmanicida de $0,8 \mu\text{M}$ e ausência de toxicidade *in vitro* em todas as linhas celulares de mamífero em que foi testado (Tabela 2). Os complexos **10** e **11** foram também testados contra amastigotas de *L. major* internalizados em macrófagos peritoneais de ratos, com bons resultados ($\text{IC}_{70} = 29 \text{ nM}$ para **10** e $\text{IC}_{40} = 1 \mu\text{M}$ para **11**).

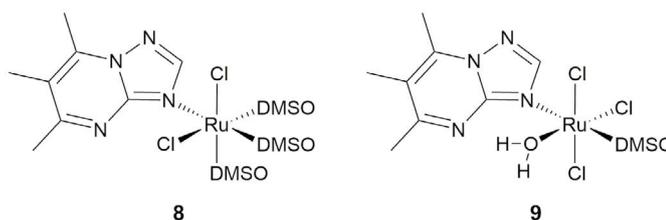


Figura 8 - Estrutura química de complexos com elevada atividade leishmanicida: *cis, fac*-[RuCl₃(DMSO)₃(tmtp)] (**8**) e *mer*[RuCl₃(DMSO)(H₂O)(tmtp)]·2H₂O (**9**) (tmtp= 5,6,7-trimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pirimidina, DMSO= dimetilsulfóxido) [62].

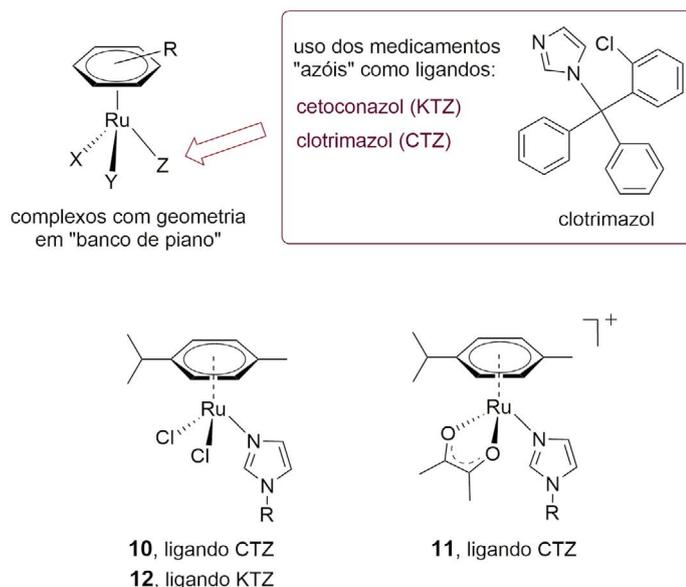


Figura 9 - Representação esquemática da geometria de complexos organometálicos do tipo "banco de piano" e estruturas químicas dos complexos **10-12**, que contêm como ligandos ativos o clotrimazol (CTZ) ou o cetoconazol (KTZ) [62,63].

Tabela 2 - Atividade leishmanicida dos complexos **10-12** em comparação com o clotrimazol e o cetoconazol.^a

Composto	<i>L. major</i> promastigotas IC_{50} (μM)	Macrófagos IC_{50} (μM)	Células tipo osteoblasto IC_{50} (μM)	Fibroblastos IC_{50} (μM)
10	$0,015 \pm 0,004$	—	$> 7,5$	—
11	$0,45 \pm 0,15$	—	$6,55 \pm 1,69$	—
clotrimazol	$1,6 \pm 0,5$	—	$> 7,5$	—
12	$0,8 \pm 1,32$	$> 7,5$	120	> 120
cetoconazol	$1,9 \pm 0,5$	$> 7,5$	120	> 120

^aOs compostos **10**, **11**, **12**, cetoconazol e clotrimazol foram testados com 96 h de tempo de incubação; a sua toxicidade foi avaliada em macrófagos de rato (linha RAW 264.7) e células humanas (fibroblastos da linha Hs27 e osteossarcoma da linha U2-OS HTB-96, que mimetiza o osteoblasto).

4. Conclusões

A procura de novos agentes terapêuticos para a leishmaniose tem sido cada vez mais urgente devido ao aumento da sua taxa de propagação pelo mundo inteiro, aliada aos problemas associados aos tratamentos atuais, que se revelam pouco eficazes.

Na vasta gama de possíveis novos tratamentos, os complexos metálicos de ruténio têm emergido na comunidade científica como potenciais novos medicamentos devido às suas propriedades. Como se pretendeu demonstrar ao longo deste artigo, estes complexos de ruténio, enquanto agentes anti-*leishmania*, são bastante promissores, apresentando uma atividade superior quando comparados à dos seus ligandos isolados. Além disso, muitos destes complexos demonstraram ser seletivos, não apresentando toxicidade significativa para com os macrófagos.

Em suma, podemos concluir que os complexos de ruténio são uma família de compostos promissora para a atividade anti-*leishmania*, mas que ainda carecem

de mais estudos sistemáticos e do desenvolvimento de uma mais ampla variedade de estruturas para se poder compreender melhor a relação entre algumas características (como o estado de oxidação do metal, a natureza e geometria do ligando, entre outros) e a sua atividade. Estudos atempados poderão dar origem a uma biblioteca de novos compostos, e suscitar novas áreas de investigação, para que a leishmaniose não venha a ser um problema em países como Portugal daqui a umas décadas.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade de Aveiro e FCT/MCTES (Fundação para a Ciência e a Tecnologia, Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior) o financiamento concedido aos laboratórios associados CICECO (UIDB/50011/2020 e UIDP/50011/2020) e LAQV-REQUIMTE (Ref.^o UIDB/50006/2020), bem como o suporte da unidade de investigação QOPNA.

Referências

- [1] World Health Organization (WHO), Leishmaniasis - Situation and trends. Global Health Observatory (GHO) data, **2018**: www.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en. (Acedido em 25/03/2020).
- [2] D. Steverding, *Parasit. Vectors* **2017**, *10*, 1-10. DOI: 10.1186/s13071-017-2028-5.
- [3] I. A. Rodrigues, A. M. Mazotto, V. A. Cardoso, R. L. Alves, A. C. F. Amaral, J. R. A. Silva, A. S. Pinheiro, A. B. Vermelho, *Mediators Inflamm.* **2015**, *2015*, 1-12. DOI: 10.1155/2015/835910.
- [4] C. González, O. Wang, S. E. Strutz, C. González-Salazar, V. Sánchez-Cordero, S. Sarkar, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e836. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000836.
- [5] L. K. Koch, J. Kochmann, S. Klimpel, S. Cunze, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 1-10. DOI: 10.1038/s41598-017-13822-1.
- [6] A. C. P. Mansueto, A. Seidita, G. Vitale, *Travel Med. Infect. Dis.* **2014**, *12*, 563-581. DOI: 10.1016/j.tmaid.2014.09.007.
- [7] J. Shaw, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2007**, *102*, 541-546. DOI: 10.1590/S0074-02762007000500001.
- [8] R. Du, P. J. Hotez, W. S. Al-Salem, A. Acosta-Serrano, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2016**, *10*, e0004545. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004545.
- [9] W. H. Markle, K. Makhoul, *Am. Fam. Physician.* **2004**, *69*, 1455-1460. aafp.org/aafp/2004/0315/p1455.html.
- [10] "Global Health - Division of Parasitic Diseases: Parasites - Leishmaniasis. Resources for Health Professionals. Centers for Disease Control and Prevention," **2018**. cdc.gov/parasites/leishmaniasis/health_professionals/index.html. (Acedido em 25/03/2020).
- [11] J. Consigli, C. Danielo, V. Gallerano, M. Papa, A. Guidi, *Int. J. Dermatol.* **2006**, *45*, 46-49. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2004.02429.x.
- [12] E. Martinson, K. J. Reinhard, J. E. Buikstra, K. D. De La Cruz, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2003**, *98*, 195-205. DOI: 10.1590/S0074-02762003000900029.
- [13] R. Arenas, E. Torres-Guerrero, M. R. Quintanilla-Cedillo, J. Ruiz-Esmerjand, *F1000Res.* **2017**, *6*, 1-15. DOI: 10.12688/f1000research.11120.1.
- [14] World Health Organization (WHO): Leishmaniasis key facts. WHO, **2020**. Disponível em: who.int/news-room/fact-sheet (acedido em 25/03/2020).
- [15] G. Vianna, in *Anais do 7.º Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia* **1912**, *4*, 426-428.
- [16] U. N. Brahmachari, "A Treatise on Kala-azar", John Bale, Sons & Danielsson, Ltd., Londres, GB, **1928**.
- [17] F. Frézard, C. Demicheli, R. R. Ribeiro, *Molecules* **2009**, *14*, 2317-2336. DOI: 10.3390/molecules14072317.
- [18] G. Sudhandiran, C. Shaha, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 25120-25132. DOI: 10.1074/jbc.M301975200.
- [19] S. Sundar, J. Chakravarty, *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2010**, *7*, 4267-4277. DOI: 10.3390/ijerph7124267.
- [20] K. C. Gray, D. S. Palacios, I. Dailey, M. M. Endo, B. E. Uno, B. C. Wilcock, M. D. Burke, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, *109*, 2234-2239. DOI: 10.1073/pnas.1117280109.
- [21] T. E. Andreoli, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1974**, *235*, 448-468. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1974.tb43283.x.
- [22] J. Bolard, *BBA - Rev. Biomembr.* **1986**, *864*, 257-304. DOI: 10.1016/0304-4157(86)90002-X.
- [23] A. Kumar, S. Das, B. Purkait, A. H. Sardar, A. K. Ghosh, M. R. Dikhit, K. Abhishek, P. Das, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 6172-6184. DOI: 10.1128/AAC.02834-14.
- [24] K. Sau, S. S. Mambula, E. Latz, P. Henneke, D. T. Golenbock, S. M. Levitz, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 37561-37568. DOI: 10.1074/jbc.M306137200.
- [25] P. D. Rogers, J. K. Stiles, S. W. Chapman, J. D. Cleary, *J. Infect. Dis.* **2000**, *182*, 1280-1283. DOI: 10.1086/315835.
- [26] P. Nath, A. Basher, M. Harada, S. Sarkar, S. Selim, R. J. Maude, E. Noiri, A. Faiz, *Trop. Doct.* **2014**, *44*, 241-242. DOI: 10.1177/0049475514543655.
- [27] S. Sundar, J. Chakravarty, *J. Glob. Infect.* **2010**, *2*, 159-166. Disponível em: jgid.org/text.asp?2010/2/2/159/62886.
- [28] S. S. Braga, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2019**, *93*, 145-155. DOI: 10.1007/s10847-019-00885-y.
- [29] R. Mwenechanya, J. Kovářová, N. J. Dickens, M. Manikhandan, P. Herzyk, I. S. Vincent, S. T. Weidt, K. E. Burgess, R. J. S. Burchmore, A. W. Pountain, T. K. Smith, D. J. Creek, D. H. Kim, G. I. Lepesheva, M. P. Barrett, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2017**, *11*, 1-21. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005649.
- [30] J. S. Glasser, C. K. Murray, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2011**, *84*, 566-568. DOI: 10.4269/ajtmh.2011.10-0662.
- [31] S. Khademvatan, M. J. Gharavi, J. Saki, *Brazilian J. Infect. Dis.* **2011**, *15*, 442-448. DOI: 10.1016/S1413-8670(11)70225-2.
- [32] R. Kumar, K. Tiwari, V. K. Dubey, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 95. DOI: 10.1038/s41598-017-00186-9.

- [33] S. Azzouz, M. Maache, R. G. Garcia, A. Osuna, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, *96*, 60–65. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto960109.x.
- [34] A. K. Pinto-Martinez, J. Rodríguez-Durán, X. Serrano-Martin, V. Hernandez-Rodríguez, G. Benaim, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62*, 1–10. DOI: 10.1128/AAC.01614-17.
- [35] G. Benaim, Y. García-Marchán, C. Reyes, G. Uzcanga, K. Figarella, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2013**, *430*, 1091–1096. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.12.033.
- [36] I. M. Vincent, G. Racine, D. Légaré, M. Ouellette, *Proteomes* **2015**, *3*, 328–346. DOI: 10.3390/proteomes3040328.
- [37] T. Sunyoto, J. Potet, M. Boelaert, *BMJ Glob. Health.* **2018**, *3*, 1–10. DOI: 10.1136/bmjgh-2018-000709.
- [38] S. Sundar, P. L. Olliaro, *Ther. Clin. Risk Manag.* **2007**, *3*, 733–740. pubmed_18472998.
- [39] G. A. S. Romero, D. L. Costa, C. H. N. Costa, R. P. de Almeida, E. V. de Melo, S. F. G. de Carvalho, A. Rabello, A. L. de Carvalho, A. Q. Sousa, R. D. Leite, S. Lima, T. A. Amaral, F. P. Alves, J. Rode, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2017**, *11*, 1–25. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005706.
- [40] World Health Organization, *Model List of Essential Medicines: 21st list 2019*: apps.who.int/iris/handle/10665/325771. (Acedido em 31/03/2020).
- [41] R. S. Bornstein, J. W. Yarbro, *J. Surg. Oncol.* **1970**, *2*, 393–398. DOI: 10.1002/jso.2930020412.
- [42] J. Song, N. Baker, M. Rothert, B. Henke, L. Jeacock, D. Horn, E. Beitz, *PLoS Pathog.* **2016**, *12*, 1–14. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005436.
- [43] M. Bard, N. D. Lees, T. Turi, D. Craft, L. Cofrin, R. Barbuch, C. Koegel, J. C. Loper, *Lipids* **1993**, *28*, 963–967. DOI: 10.1007/BFO2537115.
- [44] Q. Z. Lv, L. Yan, Y. Y. Jiang, *Virulence* **2016**, *7*, 649–659. DOI: 10.1080/21505594.2016.1188236.
- [45] R. S. Shapiro, N. Robbins, L. E. Cowen, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2011**, *75*, 213–267. DOI: 10.1128/MMBR.00045-10.
- [46] L. I. McCall, A. El Aroussi, J. Y. Choi, D. F. Vieira, G. De Muylder, J. B. Johnston, S. Chen, D. Kellar, J. L. Siqueira-Neto, W. R. Roush, L. M. Podust, J. H. McKerrow, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2015**, *9*, 1–17. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003588.
- [47] J. Dogra, V. N. Saxena, *Int. J. Parasitol.* **1996**, *26*, 1413–1415. DOI: 10.1016/S0020-7519(96)00128-2.
- [48] E. Saenz, D. Berman, *Am. J. Med.* **1990**, *89*, 147–155. DOI: 10.1016/0002-9343(90)90292-L.
- [49] A. A. Alrajhi, E. A. Ibrahim, E. B. De Vol, M. Khairat, R. M. Faris, J. H. Maguire, *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 891–895. DOI: 10.1056/NEJMoa011882.
- [50] K. Seifert, *Open Med. Chem. J.* **2011**, *5*, 31–39. DOI:10.2174/1874104501105010031.
- [51] A. G. T. J. H. G. Lago, *Natural Products as a Source of New Drugs Against Leishmania*, in *Drug Discovery For Leishmaniasis*. L. Rivas, C. Gil (eds.), RSC Publishing. **2008**, pp. 179–198.
- [52] N. E. C. C. Roca, V. Sebastián-Pérez, *In silico Tools for Target Identification and Drug Molecular Docking in Leishmania*, in *Drug Discovery For Leishmaniasis*. L. Rivas, Gil (eds.), RSC Publ, **2017**, pp. 130–152.
- [53] A. H. Romero, S. E. López, *J. Mol. Graph. Model.* **2017**, *76*, 313–329. DOI: 10.1016/j.jmkgm.2017.07.013.
- [54] D. Gambino, L. Otero, *Inorg. Chim. Acta* **2018**, *472*, 58–75. DOI: 10.1016/j.ica.2017.07.068.
- [55] R. Trondl, P. Heffeter, C. R. Kowol, M. A. Jakupec, W. Berger, B. K. Keppler, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2925–2932. DOI: 10.1039/C3SC53243G.
- [56] M. S. Costa, Y. G. Gonçalves, D. C. O. Nunes, D. R. Napolitano, P. I. S. Maia, R. S. Rodrigues, V. M. Rodrigues, G. Von Poelhsitz, K. A. G. Yoneyama, *J. Inorg. Biochem.* **2017**, *175*, 225–231. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.07.023.
- [57] M. Reyes-López, C. Piña-Vázquez, J. Serrano-Luna, *BioMed Res. Int.* **2015**, *2015*, 1–12. DOI: 10.1155/2015/641392.
- [58] M. I. F. Barbosa, R. S. Corrêa, K. M. de Oliveira, C. Rodrigues, J. Ellena, O. R. Nascimento, V. P. C. Rocha, F. N. Nonato, T. S. Macedo, J. M. Barbosa-Filho, M. B. P. Soares, A. A. Batista, *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *136*, 33–39. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.03.009.
- [59] X. H. Huang, Q. X. Chen, Q. Wang, K. K. Song, J. Wang, L. Sha, X. Guan, *Food Chem.* **2006**, *94*, 1–6. DOI: 10.1016/j.foodchem.2004.09.008.
- [60] N. Dogra, C. Warburton, W. R. McMaster, *Infect. Immun.* **2007**, *75*, 3506–3515. DOI: 10.1128/IAI.00277-07.
- [61] R. S. Waritz, R. M. Brow, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **1975**, *36*, 452–458. DOI: 10.1080/0002889758507270.
- [62] M. Fandzloch, J. M. M. Arriaga, M. Sánchez-Moreno, A. Wojtczak, J. Jezierska, J. Sitkowski, J. Wiśniewska, J. M. Salas, I. Łakomska, *J. Inorg. Biochem.* **2017**, *176*, 144–155. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.08.018.
- [63] A. Martínez, T. Carreon, E. Iniguez, A. Anzellotti, A. Sánchez, M. Tyan, A. Sattler, L. Herrera, R. A. Maldonado, R. A. Sánchez-Delgado, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3867–3877. DOI: 10.1021/jm300070h.
- [64] E. Iniguez, A. Sánchez, M. A. Vasquez, A. Martínez, J. Olivas, A. Sattler, R. A. Sánchez-Delgado, R. A. Maldonado, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2013**, *18*, 779–790. DOI: 10.1007/s00775-013-1024-2.

>

Filipe A. Almeida Paz

Filipe Paz, CICECO – Instituto de Materiais de Aveiro, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, licenciou-se pela Universidade de Aveiro (UA, 2000), e doutorou-se pela Universidade de Cambridge (Peterhouse College, Reino Unido) em *Metal-Organic Frameworks* (MOFs) e materiais zeolíticos. Regressou a Portugal em 2004 para criar o seu grupo de investigação em MOFs e na utilização de raios-X. É atualmente Investigador Principal da UA, onde também leciona nos três ciclos de estudos. É detentor

de vários prémios, destacando-se a Medalha Vicente de Seabra (2015) da SPQ. Fundou o Grupo de Cristalografia da SPQ e Preside à Divisão de Química Inorgânica e Bioinorgânica.

filipe.paz@ua.pt
ORCID.org/0000-0003-2051-5645

>

***Nádia E. Santos**

Nádia Santos, LAQV-REQUIMTE, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, fez a sua licenciatura em Bioquímica e mestrado em Biotecnologia

– ramo Molecular, na Universidade de Aveiro. Em 2018 iniciou a sua carreira profissional na indústria farmacêutica com foco na investigação de novas moléculas durante todo o ano de 2019. De momento, pretende iniciar o seu doutoramento no respetivo grupo.

nadiasantos@ua.pt
ORCID.org/0000-0003-4560-6172

>

Susana Santos Braga

Susana Santos Braga, LAQV-REQUIMTE, Departamento de Química, Universidade

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

sbraga@ua.pt
ORCID.org/0000-0003-4460-970X

Investigação de Aminopiridinas Não Halogenadas como Substratos Promissores para a Síntese de Azaindoles

>
Ana Sofia Santos

Exploring Halogen-free Aminopyridines as Suitable Scaffolds for Direct Access to Azaindoles. *Indole and its bioisostere, azaindole are considered privileged structures in medicinal chemistry. Thus, there is a continuous effort to develop new and more sustainable ways of attaining these structures, avoiding toxic reagents, harsh conditions, and difficult methods of purification. Nowadays, most methods used for the synthesis of this core involve metal-catalysed reactions, which rely on the use of amino-halopyridines as starting materials. Halogenation of aminopyridines is usually low yielding, poorly regioselective and requires previous protection of the amino group. This article describes the development of an alternative method based on the use of non-halogenated aminopyridines for direct access to azaindoles.*

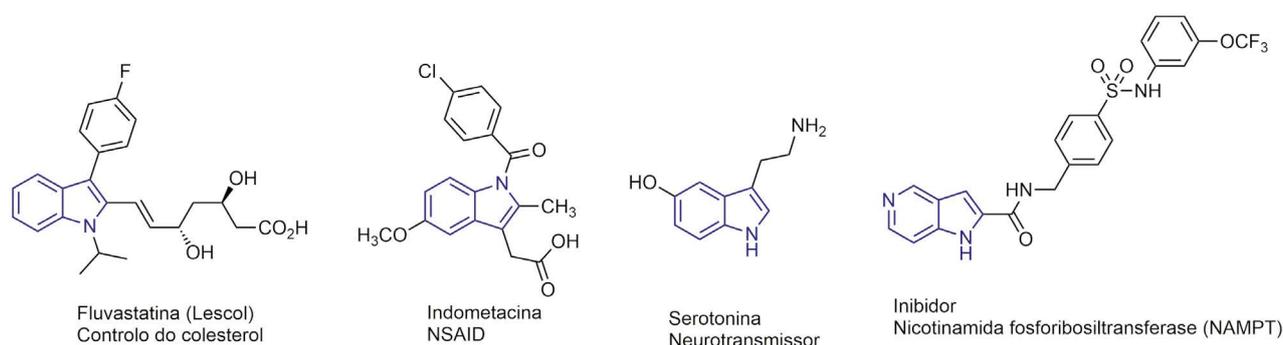
O indole e o seu bioisómero azaindole são considerados estruturas privilegiadas em química medicinal. Desta forma, existe uma contínua necessidade de desenvolver novos métodos sintéticos que sejam mais sustentáveis para o acesso a estas estruturas, evitando o uso de reagentes tóxicos, condições reacionais drásticas e métodos de purificação complexos. Atualmente, a maioria dos métodos usados para a síntese deste núcleo envolve reações catalisadas por um metal, tendo como materiais de partida amino-halopiridinas. A halogenação de aminopiridinas tem normalmente rendimentos baixos, baixa regioselectividade e requer a proteção prévia da amina. Este artigo descreve o desenvolvimento de um método alternativo para síntese de azaindoles baseado no uso de aminopiridinas não halogenadas.

Introdução

O interesse no desenvolvimento de novas vias para aceder a diversos compostos heterocíclicos tem crescido uma vez que estes estão cada vez mais presentes em diversos compostos bioativos. Desta forma, é de extrema importância o desenvolvimento de novas vias sintéticas mais sustentáveis e diretas que permitam acesso fácil a estes núcleos, bem como à sua funcionalização. Um dos núcleos *N*-heterocíclicos mais conhecidos é o núcleo de indole, sendo este uma estrutura privilegiada com potencial aplicação

no campo da química medicinal, estando também presente na estrutura de diversos compostos que existem no nosso organismo. Uma vez possuindo a devida funcionalização, esta estrutura pode apresentar diversas propriedades farmacológicas incluindo anticancerígena, antioxidante e anti-inflamatória. Por exemplo, os fármacos não esteroides anti-inflamatórios (NSAIDs), como a indometacina, constituem uma importante classe de agentes terapêuticos para o tratamento de doenças inflamatórias (Esquema 1) [1].

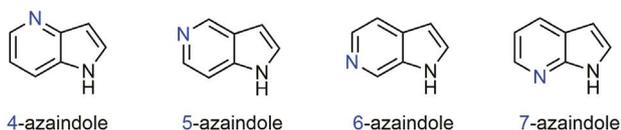
Esquema 1 – Compostos sintéticos e naturais contendo o núcleo de indole ou azaindole.



Este tipo de fármacos tem sido largamente usado para o tratamento de doenças como a osteoartrite reumatoide, a artrite e a dor, desde que se descobriu que estes compostos inibiam a síntese de prostaglandinas pela inibição da enzima COX (ciclooxigenase). A inibição da COX permite aliviar sintomas de inflamação e dor [2].

Os azaindoles são bioisósteros do indole, e igualmente considerados como estruturas privilegiadas, que têm atraído o interesse da comunidade científica devido às suas propriedades farmacológicas, estando cada vez mais presentes em estruturas com interesse medicinal, como é o exemplo do inibidor da NAMPT (Esquema 1) [3].

O facto de possuírem um átomo de nitrogénio endocíclico adicional permite modular o padrão de substituição deste núcleo, o que pode levar a diversos substratos-base relevantes na descoberta de novos fármacos [4]. Estas estruturas são raras na natureza, mas podem ser obtidas usando aminopiridinas como materiais de partida [5], de forma semelhante à síntese de indole a partir de anilinas. A existência de diferentes regioisómeros deste núcleo permite o acesso a diferentes padrões de substituição, dependendo do tipo de aminopiridina utilizada (Esquema 2).



Esquema 2 - Estruturas de 4-, 5-, 6- e 7-azaindole.

As suas propriedades, como o pK_a , solubilidade, lipofilicidade, e propriedades ADME-Tox, que estão relacionadas com a absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade de uma determinada molécula ou fármaco, podem ser também ser moduladas, apre-

sentando assim largas vantagens quando comparados com outros compostos heterocíclicos. Desta forma, os cientistas têm procurado explorar novas metodologias para preparar estas estruturas, uma vez que a maior parte dos métodos sintéticos reportados são baseados nos protocolos clássicos de indolização.

Os métodos clássicos de síntese de indoles envolvem o uso de anilinas, nitrobenzenos e fenil-hidrazinas como materiais de partida [6]. Estas reações podem ser divididas em duas classes: as reações que usam catálise com metais de transição, como o método de Sonogashira e Heck [7,8]; e as reações que usam métodos clássicos como a síntese de Fischer, Bartoli e a de Madelung [9].

Por exemplo, a síntese de Fischer quando aplicada a hidrazinilpiridinas não resulta [10-12], exceto quando estas possuem um grupo eletrodoador, resultando na síntese do 4-azaindole e do 6-azaindole, em rendimentos moderados a bons. Outro método clássico é a síntese de Bartoli que, quando aplicada à síntese de azaindoles, requer o uso de um grande excesso de reagente de Grignard e apenas permite obter o 4-azaindole e o 6-azaindole com rendimentos baixos [13]. Sendo assim, todos estes métodos clássicos têm provado ter pouca versatilidade quando aplicados ao núcleo de azaindole (ex. as sínteses de Reissert e de Hemetsberger-Knittel estão limitadas a poucos isómeros, 6-azaindole e 7-azaindole, respetivamente), e possuem rendimentos baixos a moderados [14,15].

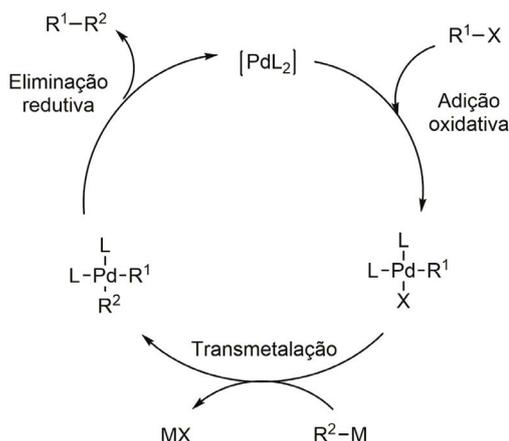
Síntese de azaindole – reações catalisadas por metal

A relevância biológica dos compostos azaindólicos despertou o interesse da comunidade científica uma vez que estes substratos podem ter um papel relevante como potenciais fármacos. Desta forma, têm sido desenvolvidos novos métodos sintéticos para construir este núcleo. Da mesma forma que a síntese de indoles a partir de anilinas, os azaindoles são normalmente sintetizados a partir de aminopiri-

dinas devidamente funcionalizadas, ocorrendo uma reação de ciclização para construção do anel de pirrole. Apesar disso, a eletrodeficiência do anel da piridina altera as propriedades eletrônicas do sistema conjugado e, conseqüentemente, a maior parte dos métodos clássicos para a síntese de indoles não são eficientes ou simplesmente não resultam quando aplicados à síntese de azaindoles, constituindo assim um desafio sintético [16].

As reações catalisadas por metais são um tópico emergente no campo da síntese orgânica moderna. O uso de metais de transição como catalisadores tem vindo a revolucionar completamente a química orgânica, permitindo a construção de ligações C-C, C-N, C-O e C-S. Vários metais de transição são utilizados nestas reações, incluindo cobre, níquel, ferro e rutênio, sendo o paládio o mais explorado (Esquema 3) [17].

Esquema 3 – Ciclo catalítico geral para reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio para formação de ligações C-C.

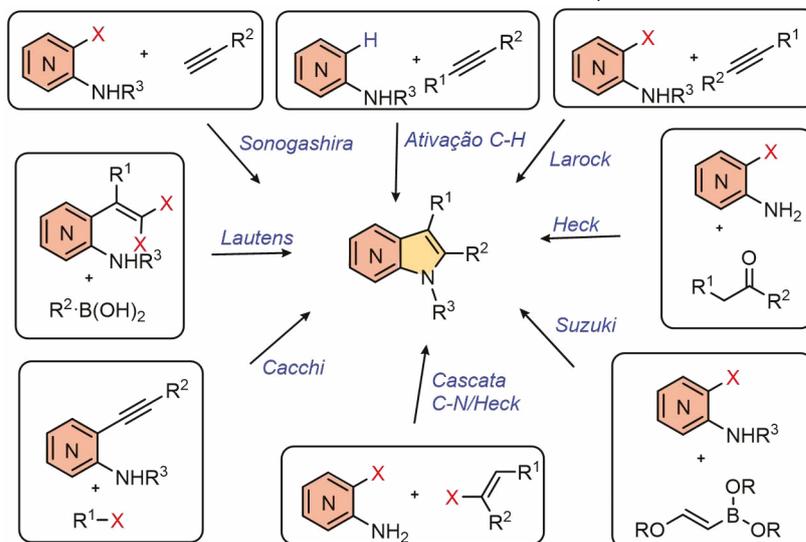


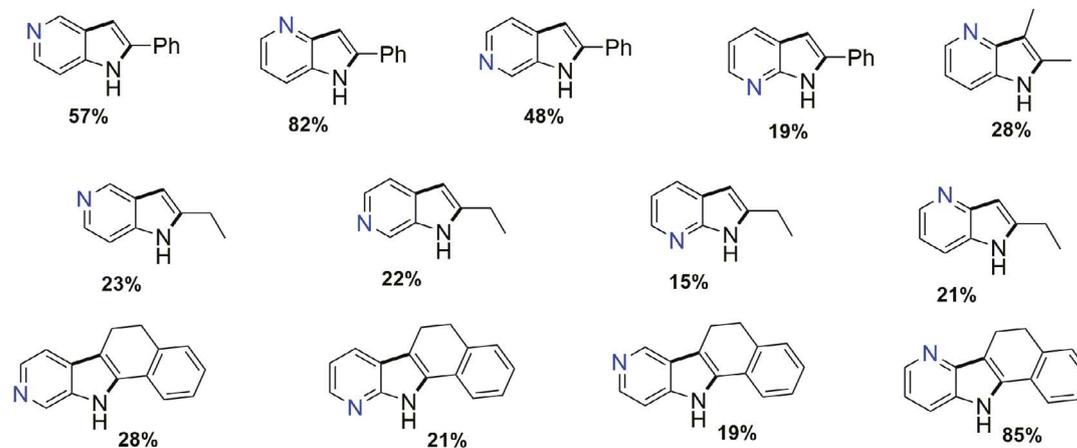
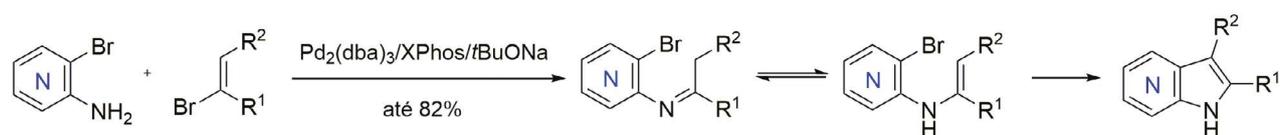
O prêmio Nobel da Química de 2010, atribuído a Negishi, Heck e Suzuki, contribuiu para o fortalecimento da importância da formação direta de ligações carbono-carbono através de métodos envolvendo catálise metálica [18]. Estes métodos têm vindo a transformar os procedimentos utilizados para construção e funcionalização de uma enorme variedade de compostos importantes [3].

Quando comparadas com métodos clássicos para a síntese de azaindoles, as reações de acoplamento cruzado têm provado ser uma alternativa promissora, já que permitem o acesso direto e eficiente a estes compostos com crescente importância medicinal e biológica. Contudo, as aminopiridinas constituem um desafio em reações catalisadas por metais visto que, devido à capacidade de coordenação do átomo de nitrogênio da piridina com os metais, a funcionalização destas estruturas, apesar de extremamente importante, tem provado ser difícil [19].

Até ao momento, diversas vias sintéticas têm sido reportadas para a preparação de azaindoles a partir de aminopiridinas, incluindo a reação de Sonogashira, do tipo-Larock, a reação de Heck, e o acoplamento de Suzuki, bem como outras reações catalisadas por paládio, incluindo os protocolos mais recentes de Cacchi e Lautens. Outras abordagens, como a reação de ativação C-H catalisada por metal, têm sido escassamente exploradas para síntese e funcionalização de azaindoles (Esquema 4) [20]. O nosso grupo tem desenvolvido procedimentos para a síntese de azaindoles, em particular métodos de etapa-única, envolvendo catalisadores de paládio.

Esquema 4 - Representação de diversas reações catalisadas por metal para a síntese de azaindoles.





Esquema 5 - Esquema geral da cascata de aminação de alcenilos/reação de Heck com amino-*orto*-bromopiridinas [5].

Reação tipo-Heck

A primeira aplicação da reação de Heck, envolvendo o acoplamento de alcenos com diversas aminopiridinas halo-substituídas, foi reportada nos anos 90. Mori [21] foi o primeiro a descrever a ciclização de Heck como o acoplamento tipo-Heck mais comumente utilizado em aminopiridinas para formação de azaindoles. A síntese de azaindoles por este método envolve a ciclização direta catalisada por paládio de amino-*orto*-halopiridinas com um aldeído ou uma cetona, passando pela formação *in situ* de uma enamina seguida de reação de Heck.

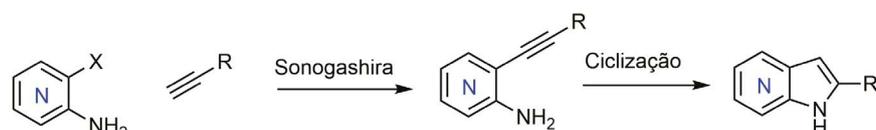
Em 2016, o nosso grupo desenvolveu uma reação em cascata catalisada por paládio envolvendo uma reação de acoplamento cruzado C-N/reação de Heck como um método prático para sintetizar diversos azaindoles, a partir de amino-*orto*-bromopiridinas e brometos de alcenilo (Esquema 5) [5].

O primeiro passo sintético consistiu numa reação de acoplamento cruzado C-N de amino-*orto*-bromopiridinas com brometos de alcenilo, envolvendo a formação *in situ* de um intermediário imina/enamina seguido de reação de Heck, para originar os núcleos de azaindole. O sistema $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{XPhos}/\text{tBuONa}$

provou ser adequado para a nova e versátil síntese de 4-, 5-, 6- e 7-azaindoles substituídos. Apesar da simplicidade deste protocolo para preparar azaindoles 2-substituídos, este não funcionou quando aplicado a *N*-arilamino-*orto*-bromopiridinas, o que limita o acesso aos 1,2-diaril azaindoles. Procedimentos alternativos para sintetizar estas estruturas estão a ser investigados, evitando a difícil *N*-arilação de azaindoles 2-substituídos [22-24].

Reação de Sonogashira

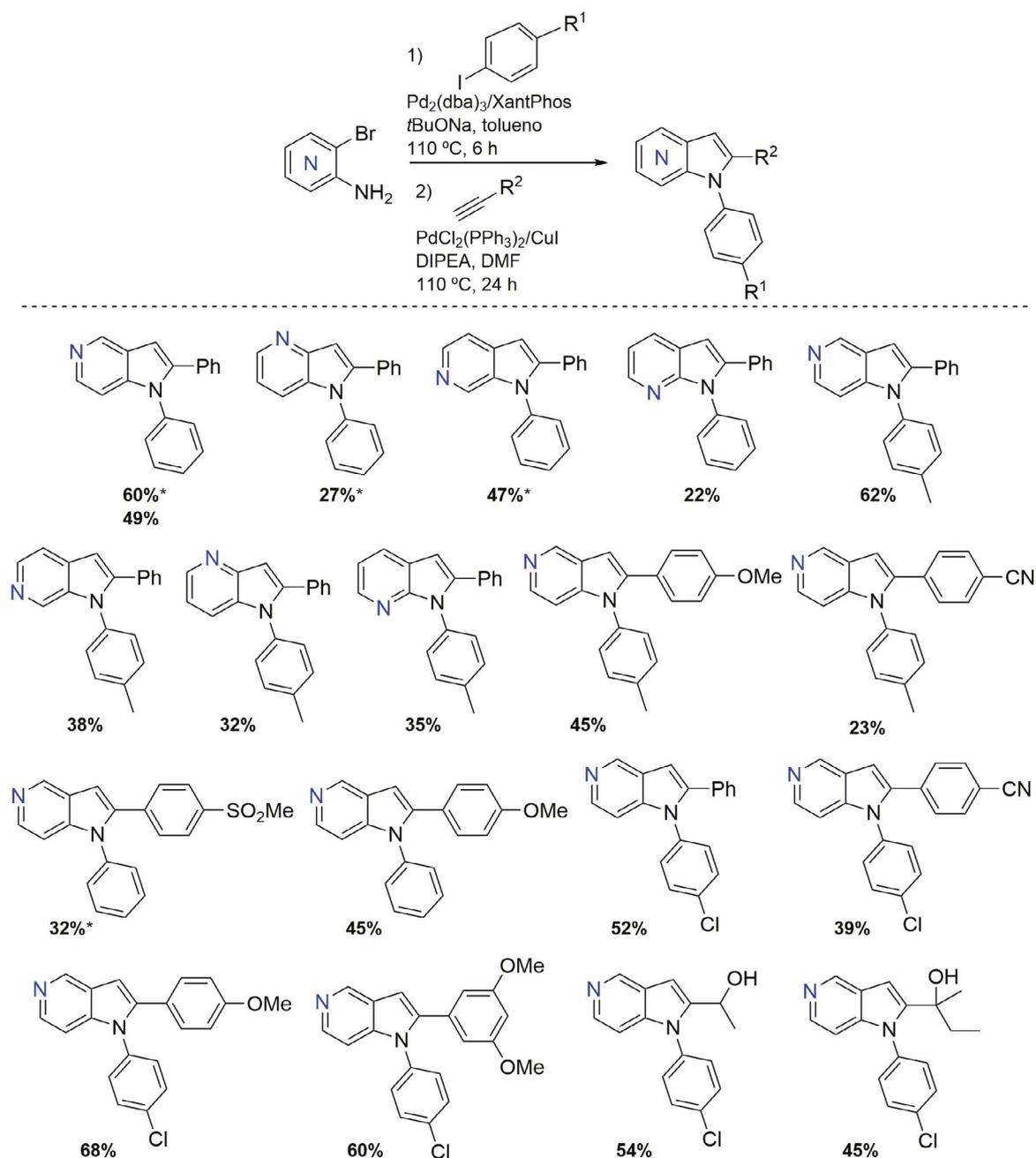
Inicialmente reportada por Sonogashira em 1975, esta reação de acoplamento cruzado foi estabelecida como um método para construção de ligações C-C, via reação de acoplamento catalisada por paládio de alcinos terminais e haletos de arilo e alquilo [25]. Quando aplicada à síntese de azaindoles, a reação de Sonogashira envolve, normalmente, amino-halopiridinas que podem ser acopladas com alcinos terminais, seguido de reação de ciclização na presença de uma base forte como hidreto de potássio [26] ou através de ciclização mediada por cobre (Esquema 6) [27].



Esquema 6 - Esquema geral para síntese de azaindoles por acoplamento de Sonogashira.

Em 2017, o nosso grupo desenvolveu uma nova abordagem de etapa-única para a síntese de azaindoles, a qual envolveu uma reação de *N*-arilação e acoplamento de Sonogashira seguido de ciclização *in situ*. Esta metodologia recorreu ao uso de halo-aminopiridinas como materiais de partida, permitindo a síntese de 4-, 5-, 6- e 7-azaindoles 1,2-dissubstituídos (Esquema 7) [22].

De modo a estudar a versatilidade da reação, diversos iodetos foram utilizados na reação de *N*-arilação, bem como diversos alcinos foram testados na reação de Sonogashira. Os resultados obtidos demonstraram que esta metodologia é aplicável a diversos substratos e compatível com a presença de grupos eletroatraentes e eletrodoadores.

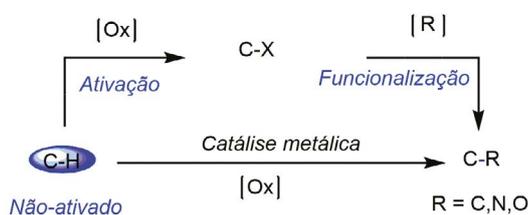


* Reação realizada passo-a-passo

Esquema 7 - Síntese de etapa-única de 4-, 5-, 6- e 7-azaindoles 1,2-dissubstituídos [22].

Reação de ativação C-H

Ao contrário da maior parte das reações catalisadas por metais, a reação de ativação C-H envolve a quebra de uma ligação C-H, para formar uma nova ligação C-C, C-O ou C-N. Quando aplicadas à síntese de azaindoles, as reações catalisadas por um metal normalmente requerem halogenação da aminopiridina de partida, o que constitui um processo com baixo rendimento e baixa regioselectividade. A reação de ativação C-H consiste na ativação de uma ligação C-H presente no anel aromático, permitindo assim o uso de materiais de partida disponíveis comercialmente (Esquema 8) [28].



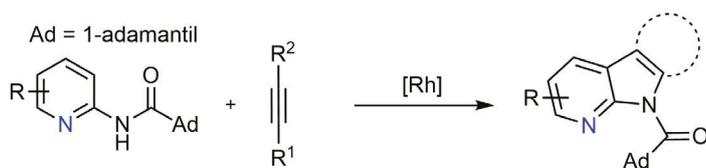
Esquema 8 - Sequência reacional numa reação de ativação C-H.

Até hoje foram reportados apenas dois exemplos de reações de ativação C-H para a síntese de azaindoles envolvendo aminopiridinas como materiais de partida e catalisadores de ródio ou paládio (Esquema 9) [29,30].

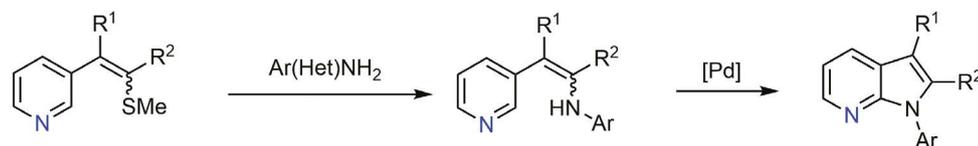
A baixa reatividade das aminopiridinas dificulta a construção do anel de azaindole, particularmente via reações de ativação C-H, uma vez que o processo de ciclização depende da reatividade da ligação C-H que está presente no anel de piridina. Deste modo, a pré-funcionalização destes substratos pode envolver oxidação do nitrogénio da piridina ou uso de aditivos como Ag_2CO_3 e ácido piválico [30-33].

Em 2015, Kim e Hong desenvolveram uma estratégia envolvendo uma reação de ativação C-H catalisada por ródio(III), usando aminopiridinas, alcinos e $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ como catalisador (Esquema 10). Uma vez que o anel da piridina pode ser considerado como uma base de Lewis, um ácido de Lewis (Ag_2CO_3) foi estrategicamente utilizado para coordenar com o nitrogénio da piridina, de modo a facilitar o processo de ciclização. Os autores concluíram que o sal de prata, Ag_2CO_3 , pode funcionar como oxidante e ácido de Lewis. A utilização de um aditivo foi também crucial para a eficiência desta reação, tendo os melhores resultados sido obtidos com AgSbF_6 . Assim, foi possível sintetizar diversos azaindoles com rendimentos bons a excelentes, utilizando o sistema $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{AgSbF}_6$ em 1,2-dicloroetano/tolueno a 90°C [29].

Y. Kim e S. Hong 2015

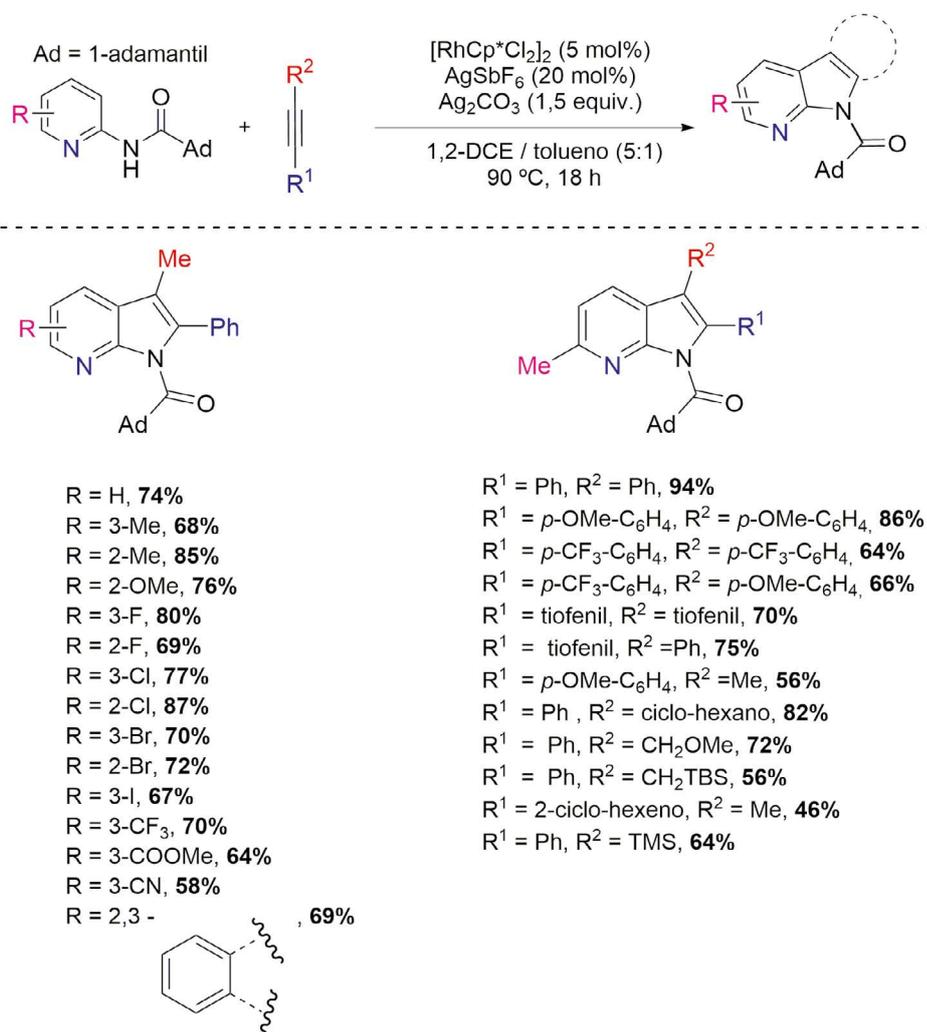


H. Ila et al 2016



Esquema 9 - Métodos de ativação C-H reportados para a síntese de azaindoles [29,30].

Esquema 10 - Síntese de azaindoles a partir de alcinos e aminopiridinas *N*-substituídas via catálise de Rh(III) [29].



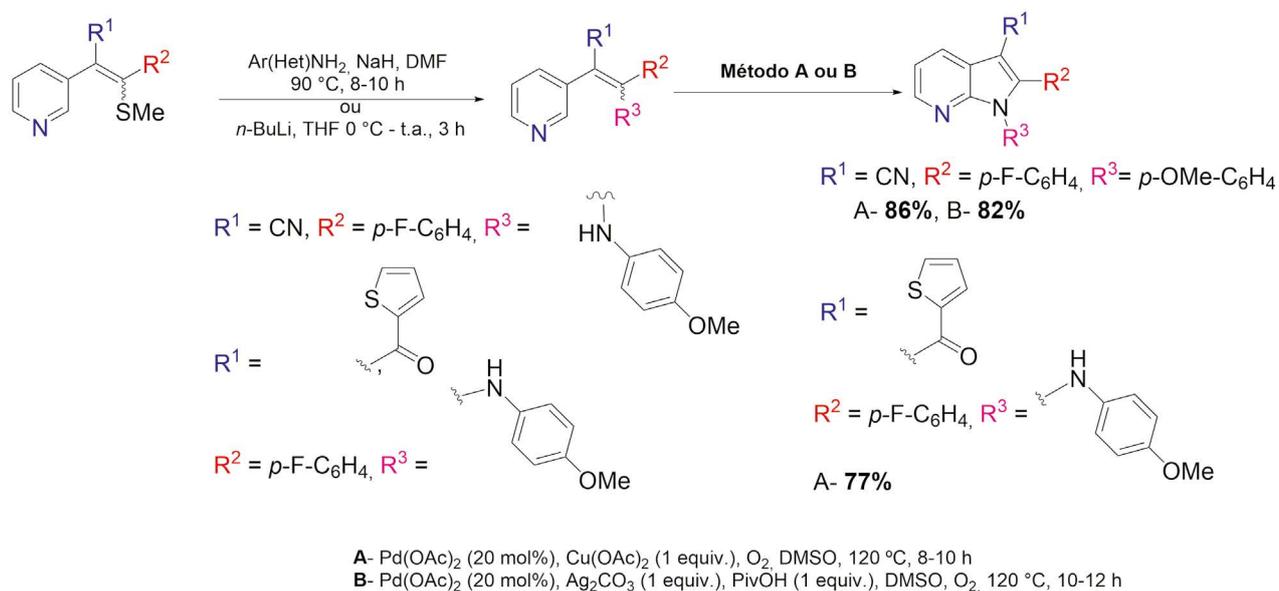
Inspirados pelo trabalho pioneiro de Buchwald [34–36] para síntese de carbazoles via reação intramolecular de ativação C–H/acoplamento C–N por paládio(II), H. Ila e colaboradores reportaram uma via eficiente para a síntese de indoles multissubstituídos e seus análogos via reação de funcionalização-aminação C–H catalisada por paládio (Esquema 11) [30].

Esta reação apresenta elevada regioseletividade e boa tolerância a grupos funcionais, originando os compostos desejados com elevados rendimentos. Esta abordagem constitui um dos únicos exemplos em que uma ligação C–H arílica é ativada por um grupo diretor aminoarílico, que atua posteriormente como parceiro reacional no mesmo processo [30].

Dado o interesse em azaindoles e seus deriva-

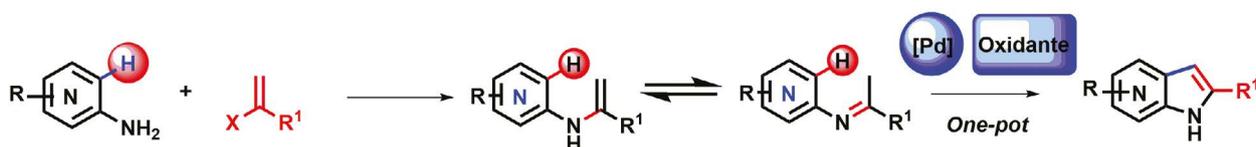
dos, um método que permita o acesso a diferentes regioisômeros, evitando o uso de aminopiridinas halogenadas seria de grande utilidade. No seguimento do nosso trabalho prévio com amino-halopiridinas para a síntese de diversos derivados de azaindole via reação de Heck, foi proposta uma nova metodologia baseada em aminopiridinas não halogenadas. Esta reação permite o uso de aminopiridinas disponíveis comercialmente, que são posteriormente transformadas nos seus respectivos intermediários imina/enamina para síntese de azaindoles via reação de funcionalização C–H. Esta nova metodologia permitiu a síntese de diversos derivados de 4-azaindole e 6-azaindole com rendimentos moderados a bons (Esquema 12).

Esquema 11 – Síntese de 7-azaindoles via catálise de Pd(II) [30].



One-pot

Acoplamento cruzado C-N/Funcionalização C-H



Esquema 12 – Síntese de azaindoles via reação etapa-única de acoplamento cruzado e funcionalização C-H.

Perspetivas futuras

Para o futuro deste projeto, espera-se aumentar a versatilidade do método recorrendo à síntese de diversos alcenos. A utilização de outras aminopiridinas com grupos doadores e atratores também deve ser estudada, de modo a perceber qual a sua influência no rendimento da reação. Estas experiências irão ainda permitir estudar mais pormenorizadamente o mecanismo de reação envolvido na transformação.

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Professor Artur Silva e Professora Maria Manuel Marques, por todo o apoio e contínuo entusiasmo que tanto me ajudaram e inspiraram nesta jornada. Um agradecimento especial aos meus companheiros de laboratório.

Referências

- [1] M. S. Estevão, L. C. Carvalho, D. Ribeiro, D. Couto, M. Freitas, A. Gomes, L. M. Ferreira, E. Fernandes, M. M. B. Marques, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4869-4878. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.07.059.
- [2] M. S. Estevão, L. C. R. Carvalho, M. Freitas, A. Gomes, A. Viegas, J. Manso, S. Erhardt, E. Fernandes, E. J. Cabrita, M. M. B. Marques, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 823-833. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.06.040.
- [3] M. J. D. Pires, D. L. Poeira, M. M. B. Marques, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 7197-7234. DOI: 10.1002/ejoc.201500952.
- [4] J. Y. Mérour, F. Buron, K. Plé, P. Bonnet, S. Routier, *Molecules* **2014**, *19*, 19935-19979. DOI: 10.3390/molecules191219935.
- [5] M. J. D. Pires, D. L. Poeira, S. I. Purificação, M. M. B. Marques, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3250-3253. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01500.
- [6] D. F. Taber, P. K. Tirunahari, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195-7210. DOI: 10.1016/j.tet.2011.06.040.
- [7] H. Yang, P. Sun, Y. Zhu, H. Yan, L. Lu, D. Liu, G. Rong, J. Mao, *Catal. Commun.* **2013**, *38*, 21-25. DOI: 10.1016/j.catcom.2013.04.001.
- [8] N. Suzuki, S. Yasaki, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2003**, *51*, 1170-1173. DOI: 10.1248/cpb.51.1170.
- [9] M. Inman, C. J. Moody, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29-41. DOI: 10.1039/C2SC21185H.
- [10] F. G. Mann, A. F. Prior, T. J. Willcox, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3830-3834. DOI: 10.1039/JR9590003830.
- [11] R. A. Abramovitch, K. A. H. Adams, *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 864-869. DOI: 10.1139/v62-131.
- [12] A. H. Kelly, J. Parrick, *J. Chem. Soc. C Org.* **1970**, 303-307. DOI: 10.1039/J3970000303.
- [13] Z. Zhang, Z. Yang, N. A. Meanwell, J. F. Kadow, T. Wang, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2345-2347. DOI: 10.1021/jo0111614.
- [14] F. Popowycz, J. Y. Mérour, B. Joseph, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8689-8707. DOI: 10.1016/j.tet.2007.05.078.
- [15] L. Guandalini, E. Martini, F. Gualtieri, M. N. Romanelli, K. Varani, *Arkivoc* **2004**, 286-300. DOI: 10.3998/ark.5550190.0005.525.
- [16] J. J. Song, J. T. Reeves, F. Gallou, Z. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1120-1132. DOI: 10.1039/B607868K.
- [17] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489. DOI: 10.1002/anie.200500368.
- [18] C. C. J. Seehurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085. DOI: 10.1002/anie.201107017.
- [19] I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198. DOI: 10.1021/cr020095i.
- [20] A. Santos, A. Mortinho, M. Marques, *Molecules* **2018**, *23*, 2673. DOI: 10.3390/molecules23102673.
- [21] M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1037-1040. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)92822-9.
- [22] S. I. Purificação, M. J. D. Pires, R. Rippel, A. S. Santos, M. M. B. Marques, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5118-5121. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02403.
- [23] C. S. Hong, J. Y. Seo, E. K. Yum, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4831-4833. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.05.062.
- [24] G. Qian, X. Hong, B. Liu, H. Mao, B. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5294-5297. DOI: 10.1021/ol502447w.
- [25] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)91094-3.
- [26] C. Koradin, W. Dohle, A. L. Rodriguez, B. Schmid, P. Knochel, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1571-1587. DOI: 10.1016/S0040-4020(03)00073-5.
- [27] J. A. Dority, E. R. Bacon, G. Y. Leshner, V. Kumar, B. Singh, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6995-6998. DOI: 10.1021/jo00051a062.
- [28] F. Roudesly, J. Oble, G. Poli, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2017**, *426*, 275-296. DOI: 10.1016/j.molcata.2016.06.020.
- [29] Y. Kim, S. Hong, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11202-11205. DOI: 10.1039/C5CC03497C.
- [30] S. Yugandar, S. Konda, H. Ila, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2035-2052. DOI: 10.1021/acs.joc.5b02902.
- [31] H. Wang, Y. Wang, C. Peng, J. Zhang, Q. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13217-13219. DOI: 10.1021/ja1067993.
- [32] M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497. DOI: 10.1021/ja067144j.
- [33] D. Zhao, W. Wang, S. Lian, F. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1337-1340. DOI: 10.1002/chem.200802001.
- [34] B. J. Stokes, T. G. Driver, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4071-4088. DOI: 10.1002/ejoc.201100150.
- [35] H. Kim, S. Chang, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2341-2351. DOI: 10.1021/acscatal.6b00293.
- [36] M. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2243-2270. DOI: 10.1002/adsc.200900426.

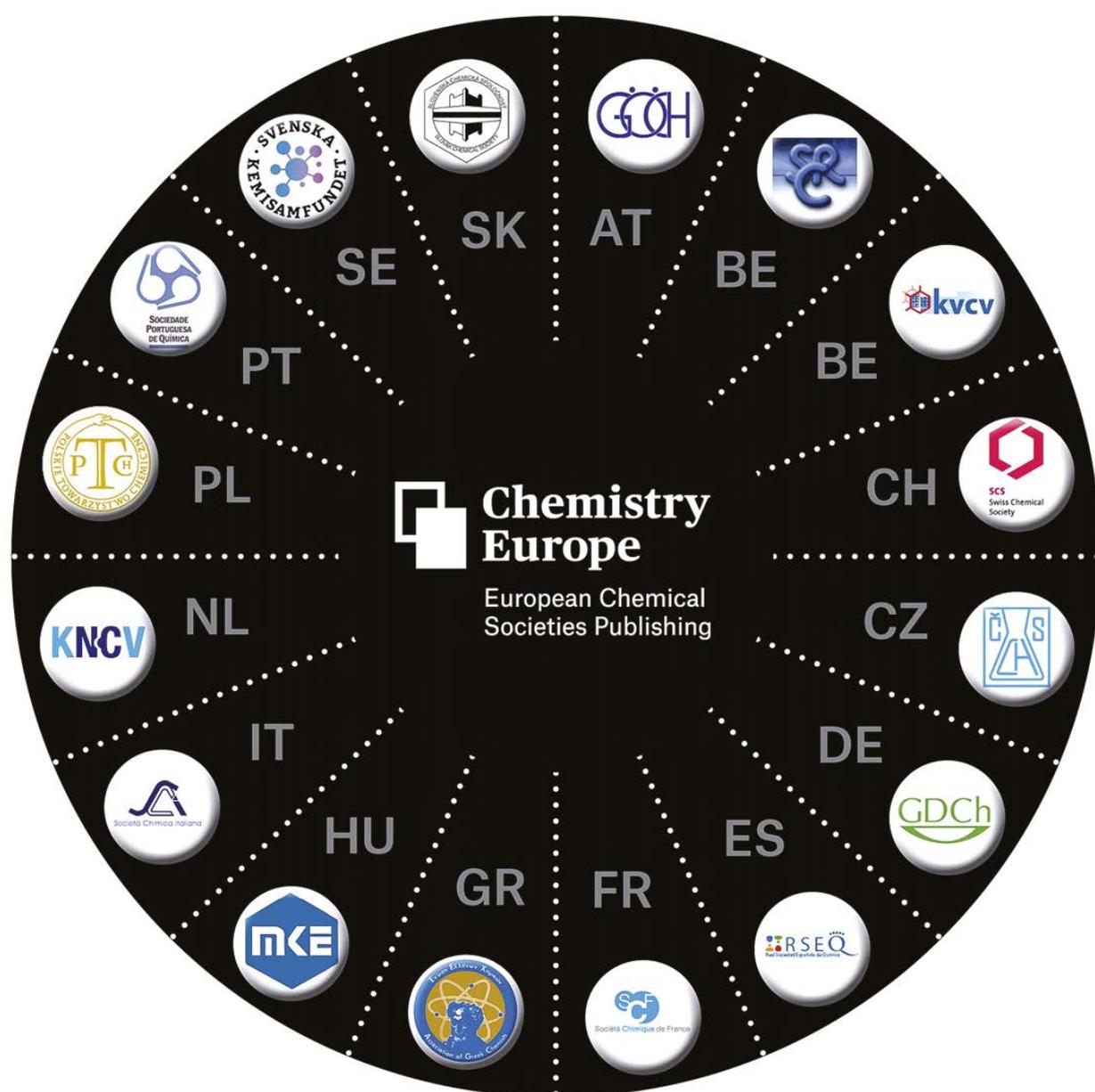
>

Ana Sofia Santos

É mestre em Química Bioorgânica pela Universidade Nova de Lisboa. Atualmente é aluna do Programa Doutoral em Química Sustentável. A sua investigação está focada na síntese sustentável de compostos heterocíclicos, envolvendo reações catalisadas por metais e compostos contendo nitrogénio sob a

orientação da Professora M. Manuel B. Marques da FCT-UNL e do Professor Artur M. S. Silva da Universidade de Aveiro. Em 2018 foi-lhe atribuído o prémio de Melhor Dissertação de Mestrado em Química Orgânica pela SPQ. asb.santos@campus.fct.unl.pt ORCID.org/0000-0002-8852-0742

European Chemical Societies Publishing



O Mito da Estabilidade da Configuração Eletrônica de Gás Nobre

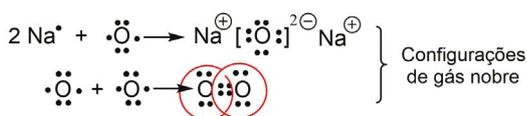
> Carlos Corrêa

The Myth of Stability of the Electronic Configuration of Noble Gas. *The idea that atoms tend to lose or accept electrons in order to get the noble gas electronic configuration is a myth and must be faced as a mnemonic.*

A ideia repetida de que os átomos tendem a perder ou ganhar elétrons de modo a adquirir a configuração eletrônica do gás nobre mais próximo não é correta e deve ser encarada como uma mnemônica.

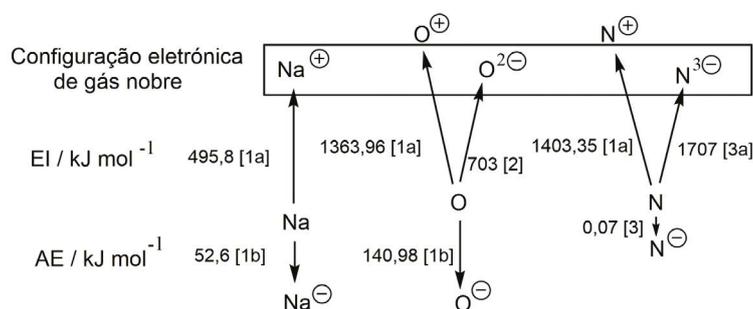
Os manuais escolares, livros de texto e programas oficiais repetidamente propagam a ideia errada de que os átomos tendem a perder ou ganhar elétrons de modo a adquirir a configuração eletrônica do gás nobre mais próximo. Assim, a estabilidade dessa configuração eletrônica seria uma espécie de força motriz de origem um tanto metafísica para a formação dos compostos (Figura 1).

Figura 1 - Os átomos de sódio e oxigênio adquirem configuração eletrônica de gás nobre.



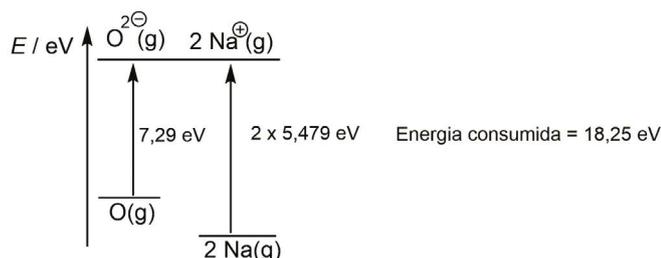
Será que os átomos de sódio e de oxigênio tendem realmente a adquirir as configurações eletrônicas de gás nobre? Os valores da energia de ionização do sódio e da segunda afinidade eletrônica do oxigênio mostram que nenhum deles fica mais estável se se transformar em íon, Na^+ ou O^{2-} (Figura 2). O oxigênio tende a captar um só elétron, mas a passagem à configuração eletrônica de gás nobre não é nada favorável, o mesmo sucedendo com o nitrogênio. Mesmo os metais alcalinos, como é o caso do sódio, têm mais tendência a ganhar do que a perder elétrons (o que lhes conferiria configuração eletrônica de gás nobre).

Figura 2 - Energias de ionização e afinidades eletrônicas de alguns átomos. Note-se que nenhum destes átomos ganha estabilidade ao adquirir configuração eletrônica de gás nobre.

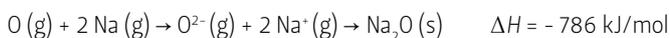


Qual a energia posta em jogo quando dois átomos de sódio reagem com um átomo de oxigênio? Podemos calcular essa energia a partir da energia de ionização do sódio e da 2.^a afinidade eletrônica do oxigênio (Figura 3) e verificar que a transformação é endotérmica, ou seja, que o sistema não ganha estabilidade.

Figura 3 - Para que um átomo de oxigênio receba dois elétrons de dois átomos de sódio, originando dois íons com configuração eletrônica de gás nobre, é preciso fornecer energia ao sistema. Nenhuma das partículas adquiriu maior estabilidade.



No entanto, se partirmos de uma mole de oxigénio atómico e duas moles de átomos de sódio para formar uma mole de Na_2O cristalino, o sistema já liberta energia [1c].



Embora a formação dos iões seja endotérmica (cerca de $703 \text{ kJ/mol} + 2 \times 496 \text{ kJ/mol} = 1695 \text{ kJ/mol}$), a energia libertada pela aproximação dos iões de sinal contrário para formar a rede cristalina (energia reticular, -2481 kJ/mol [1c]), compensa fortemente a energia consumida na ionização ($1695 \text{ kJ/mol} - 2481 \text{ kJ/mol} = -786 \text{ kJ/mol}$). A força motriz da reação não foi a formação de iões com configuração eletrónica de gás nobre, mas as atrações eletrostáticas entre os catiões e aniões no cristal.

Quanto à ligação entre dois átomos de oxigénio para formar uma molécula (Figura 1), a verdade é que nenhum dos átomos ganha estabilidade ao adquirir a configuração eletrónica de gás nobre, pois para formar O^{2-} é preciso fornecer ao átomo $7,29 \text{ eV}$. A razão da formação da molécula é o aumento da densidade eletrónica na zona internuclear, passando os núcleos a serem atraídos para essa nuvem com carga elétrica negativa.

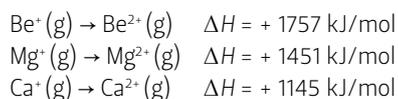
Os valores das afinidades eletrónicas do ião N^{2-} mostram, também, que os átomos de nitrogénio não têm qualquer tendência a adquirir a configuração eletrónica de gás nobre, pois a transformação $\text{N} \rightarrow \text{N}^{3-}$ é bastante endotérmica:



Os átomos de nitrogénio não se ligam para adquirirem a configuração eletrónica de gás nobre (isso seria altamente endotérmico), mas devido à elevada densidade eletrónica internuclear quando se ligam por covalência.

Os valores das energias de segunda ionização dos metais alcalinoterrosos [1d] mostram igualmente que

estes metais não têm qualquer tendência a adquirir a configuração eletrónica de gás nobre:



A maior vulgaridade dos catiões alcalinos em relação aos respetivos aniões deve-se ao facto de haver átomos na Natureza com maior apetência eletrónica, capazes de remover eletrões dos átomos com mais baixa energia de ionização (caso dos metais alcalinos, cuja carga nuclear efetiva é diminuída pelos eletrões das orbitais interiores). Em contraste, átomos como o oxigénio e o flúor, com carga nuclear elevada e pouca blindagem nuclear, têm elevada tendência para remover eletrões de outros átomos. No entanto, a remoção de mais eletrões para adquirir configuração eletrónica de gás nobre é desfavorável pelo aumento das repulsões eletrónicas. Isso só será possível se aumentar a carga nuclear.

Os gases nobres, possuindo a maior carga nuclear do respetivo período e a mesma blindagem nuclear, apresentam assim elevada energia de ionização. Não têm praticamente afinidade eletrónica porque o eletrão teria de ir ocupar a camada $n+1$, com todos os eletrões do cerne a efetuar uma apreciável blindagem nuclear. Daqui resulta a sua estabilidade.

Os exemplos apresentados demonstram claramente que é errado considerar a configuração eletrónica de gás nobre como um fator de estabilidade e motor da formação dos agregados de átomos, pois há outros fatores importantes a considerar (a carga nuclear, a carga nuclear efetiva, a grandeza da carga, o tamanho de cada ião e o estado, gasoso ou cristalino).

Assim, configuração eletrónica de gás nobre deve ser encarada como **uma mnemónica** para os alunos preverem a carga dos aniões e catiões, mas não como a causa da estabilidade dessas partículas. É mais uma consequência da presença de outros fatores.

Referências

- [1] W. M. Haynes, CRC Handbook of Chemistry and Physics, 97th Edition, CRC Press, 2016. a) 10-214; b) 10-147; c) 12-17; d) 10-204. As energias em kJ mol^{-1} foram obtidas a partir dos valores em eV, multiplicados por $96,487 \text{ kJ mol}^{-1}/\text{eV}$.
- [2] Calculado a partir das afinidades eletrónicas de O e O^- : chemguide.co.uk/atoms/properties/eas.html#:~:text=The%20second%20electron%20affinity%20is,easily%20seen%20in%20symbol%20terms (acedido em 17/08/2020).
- [3] [en.wikipedia.org/wiki/Electron_affinity_\(data_page\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Electron_affinity_(data_page)). a) Calculado a partir da afinidade eletrónica de N, N^- e N^{2-} (acedido em 17/08/2020).

>

Carlos Corrêa

É Professor Emérito do Departamento de Química e Bioquímica (DQB) da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto (FCUP). Frequentou a FCUP e a Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto onde se licenciou em Engenharia Química Industrial. Doutorou-se na Universidade de Oxford e na Universidade do Porto em radicais livres de compostos de enxofre. Foi Professor Catedrático

no DQB da FCUP, onde desenvolveu atividade de investigação e docência na área da Química Orgânica, tendo-se jubilado em 2006. É autor de vários artigos científicos publicados em revistas internacionais e de manuais escolares para a disciplina de Física e Química lecionada no ensino básico e secundário. ccorrea@fc.up.pt
Carlos Corrêa_Fcup

Um Olhar Químico: Viagens pelo Laboratório



Jan Griwatz

Nesta página do Instagram, um estudante de doutoramento alemão faz-nos um *tour* fotográfico do laboratório onde trabalha. A investigação decorre no grupo do Prof. Hermann A. Wegner, na *Justus Liebig University Giessen*. As fotografias, muito criativas e de excelente qualidade, mostram reações, operações unitárias e equipamentos. Uma página muito inspiradora e que mostra o lado artístico da química orgânica!

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

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt



Linha de vácuo em miniatura @germanscienceguy



Daniel Fried

Bioquímica para Miúdos: Aprender de Forma Divertida

A bioquímica e a química orgânica permitem-nos responder a grandes questões sobre o mundo que nos rodeia. De que são feitos os materiais do dia a dia? Porque têm propriedades diferentes? De que são feitos os seres vivos e como funcionam? Estas são algumas das perguntas dos mais jovens, as quais não são respondidas nos currículos do ensino secundário e que mais tarde poderão já não entusiasmar os jovens. Portanto, a captura do interesse dos mais jovens, em idades em que ainda têm curiosidade pelas ciências, é crucial para atrair futuros cientistas. O objetivo desta página do Instagram é mostrar que é possível ensinar bioquímica a um público muito jovem.

Veja mais em [instagram.com/daniel.bennett.fried](https://www.instagram.com/daniel.bennett.fried).

>

Vasco Bonifácio

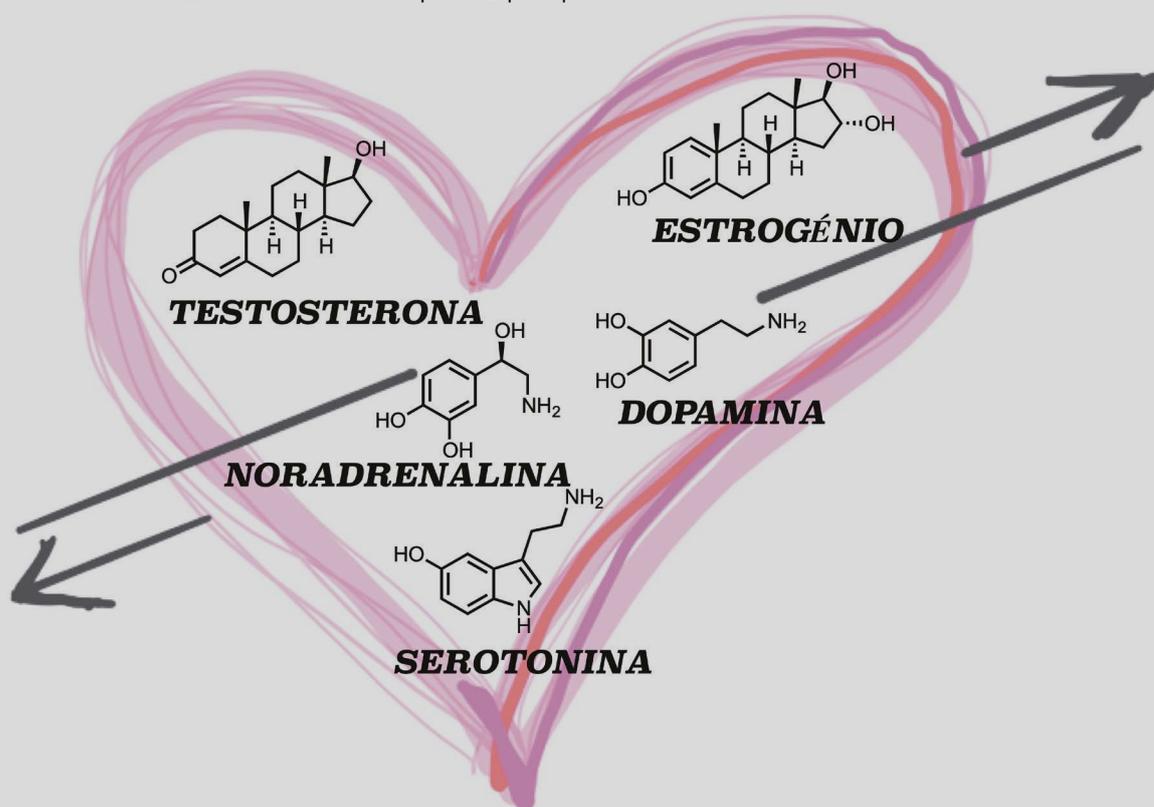
vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt



Uso de modelos moleculares para ensinar bioquímica @daniel.bennett.fried

A Química do Amor

>
Marta Piñeiro
mpineiro@qui.uc.pt



Em fevereiro, pouco antes do início da primavera, celebra-se o dia de São Valentim, também conhecido como o dia dos namorados. Neste dia também se celebra a química.

“Sem querer diminuir tão nobre sentimento, a verdade é que o amor é um complexo fenómeno neurobiológico, baseado em atividades cerebrais como o desejo, a confiança, o prazer e a recompensa. Atividades estas que envolvem a ação de um número elevado de mensageiros químicos. Assim, quando duas pessoas estão apaixonadas, existe mesmo química entre elas!”

“Os cientistas já encontraram muitas relações diretas entre os compostos químicos que circulam no nosso sangue e atuam sobre o nosso cérebro e os comportamentos que temos nas diversas fases do amor. Numa primeira fase, o desejo sexual é despertado pela circulação das hormonas sexuais, iniciada na adolescência: a testosterona nos homens e o estrogénio nas mulheres.”

“A testosterona e o estrogénio são hormonas sexuais que atuam como uma espécie de cupido químico. São elas as responsáveis pela primeira fase do amor: a fase do desejo. Sem querer discutir a magia do amor, hoje

vamos apenas abordar o amor do ponto de vista da química que lhe está associada: os compostos químicos que atuam sobre o nosso corpo – sobre o nosso cérebro, em particular – e nos transmitem todas as sensações e comportamentos que associamos ao amor.”

“A noradrenalina é um estimulante natural do cérebro, que pode estar associada à exaltação, euforia, falta de sono e de apetite.”

“A presença de elevados níveis de dopamina no cérebro parece ser uma característica dos recém-apixonados. O papel da dopamina é muito importante no mecanismo de desejo e recompensa e os seus efeitos no cérebro são análogos aos da cocaína. É um verdadeiro licor do amor.”

“Os baixos níveis de serotonina, por seu lado, parecem estar associados à fixação no ser amado.”

Saiba mais em:

Paulo Ribeiro Claro, “A química das coisas”, Editora Universidade de Aveiro, Aveiro, 2013. A química das coisas em *Apple Books* (Excertos retirados do livro).

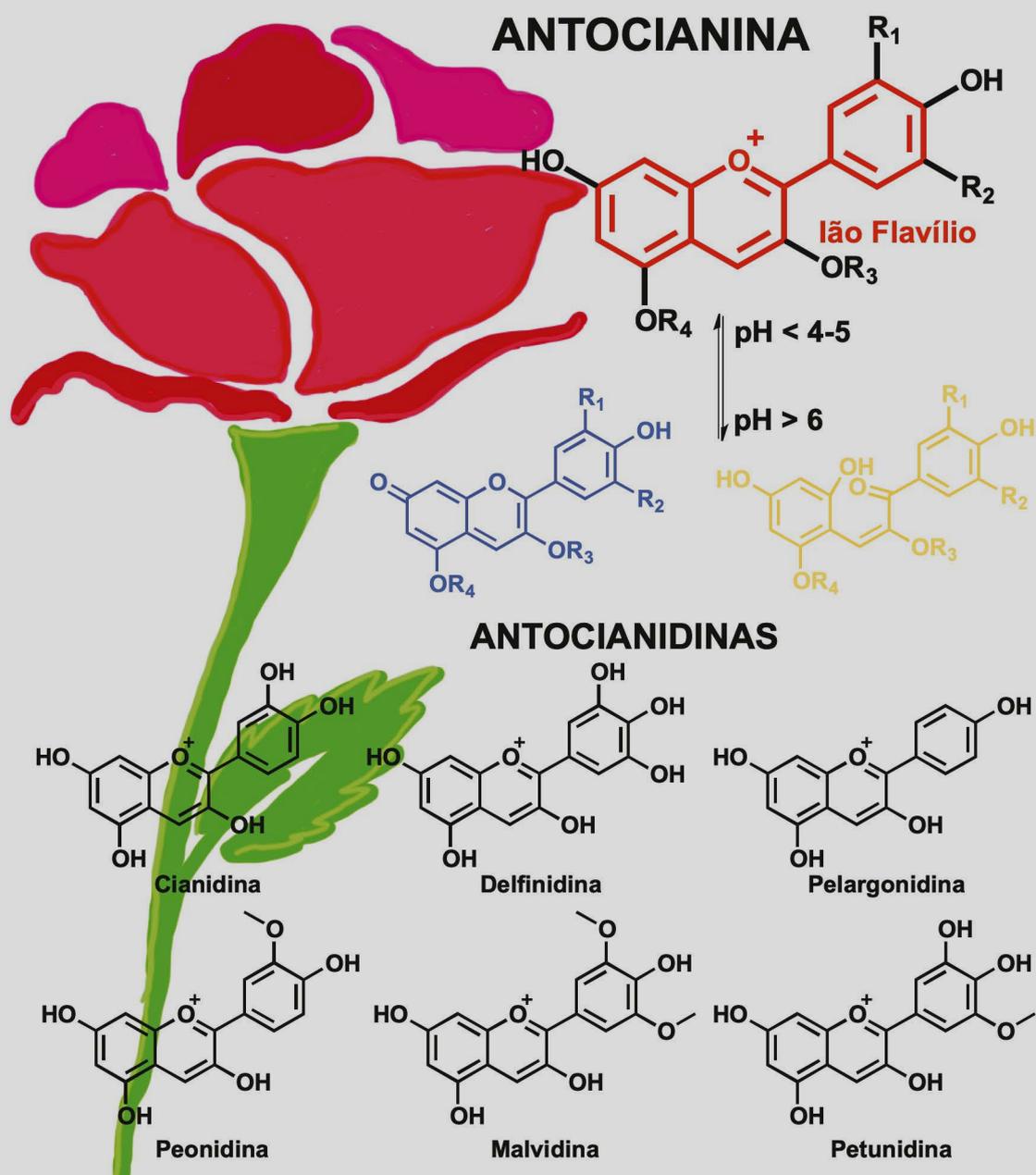
A Química das Coisas, aquimicadascoisas.org, A Química do Amor (acedido em 27/11/2020).

Rosas Vermelhas

>
Marta Piñeiro
mpineiro@qui.uc.pt

As rosas vermelhas são o símbolo de Vénus, a deusa do amor e da beleza na cultura romana, e também são as flores sagradas para a deusa Afrodite, a deusa do amor, da beleza e da sexualidade na antiga cultura grega. Hoje em dia, as rosas vermelhas continuam associadas simbolicamente ao coração, à paixão, à beleza e ao amor.

Evidentemente, todo este amor, esta paixão e esta beleza tinham que ter muita Química! A cor das rosas vermelhas é devida às antocianinas. As antocianinas são uma classe de flavonoides muito presentes em flores e frutos e responsáveis pelas suas cores azuis, vermelho e púrpura. A sua estrutura básica é o flavílio (2-fenilcromenílio) e, na natureza, as antocianinas têm



hidratos de carbono como substituintes nas posições 3 e 5. Os compostos sem resíduos de hidratos de carbono são conhecidos como antocianidinas.

As antocianidinas mais comuns, presentes na natureza, são a cianidina, a delphinidina, a pelargonidina, a peonidina, a petunidina e a malvidina. Apenas a título de exemplo, e para alimentar a curiosidade, a cianidina, de cor magenta, está presente na batata doce vermelha, e a delphinidina e a pelargonidina são responsáveis, respetivamente, pela cor azul e laranja de diversas flores.

A acidez do meio é determinante na cor exibida pelas antocianinas. Em meio ácido, o catião flavílio é vermelho, o vermelho das rosas, no entanto, com o aumento do pH, muda de cor podendo formar chalconas, de cor amarelo pálido, ou formas qui-

noidais de cor azul. A copigmentação é uma das várias estratégias desenvolvidas pela natureza para proteger a cor vermelha. A associação com outras moléculas de alcaloides, ácidos orgânicos e polifenóis, entre outros, estabiliza a estrutura do catião flavílio e a linda cor vermelha das rosas, permitindo-nos desfrutar da sua beleza.

Saiba mais em:

Dicionário de Símbolos, Significado de Rosas Vermelhas, dicionariodesimbolos.com.br/rosas-vermelhas (acedido em 01/12/2020).

Chemistry of Rose Pigments, chemistryviews.org/details/ezone/4330051/Chemistry_of_Rose_Pigments.html (acedido em 01/12/2020).

Instituto Superior Técnico, web.ist.utl.pt/palmira/antocianinas.html (acedido em 01/12/2020).

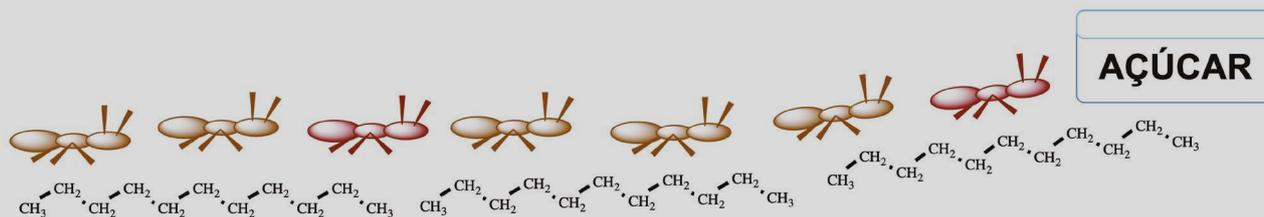
H. E. Khoo, A. Azlan, S. T. Tang, S. M. Lim, *Food & Nutrition Res.* **2017**, 61, 1361779. DOI: 10.1080/16546628.2017.1361779.

A Fileira de Formigas

>

Marta Piñeiro

mpineiro@qui.uc.pt



A feromona é uma substância química, ou um conjunto de substâncias químicas estando uma delas presente em maior quantidade, usadas para o reconhecimento e a comunicação entre indivíduos da mesma espécie. A feromona, portanto, transmite uma mensagem, não na forma de texto ou emoticon, mas na forma de estrutura química. Quando as formigas iniciam o processo de recolha e armazenamento de alimentos para manter a colónia durante os longos meses de inverno, as formigas obreiras saem do formigueiro para explorar ao acaso, à procura de alimento. Quando a formiga encontra alimento volta para o formigueiro raspando o abdómen no chão, o que deixa um rasto de feromonas. No caso da formiga de jardim, a feromona é o *n*-undecano, um alcano com onze átomos de carbono, $C_{11}H_{24}$. As outras formigas farejam a feromona de volta até ao alimento, formando uma fila. No caminho, deixam mais feromona para reforçar o rasto. À medida que as formigas se deslocam, o rasto fica cada vez mais

preciso. Se o alimento que as formigas encontram está na cozinha das nossas casas, então podemos ter um pequeno problema... Uma forma de evitar que elas voltem à cozinha será eliminar a feromona, lavando o rasto por onde elas passam. No entanto, não bastará usar um pano humedecido em água uma vez que o *n*-undecano é um hidrocarboneto insolúvel em água. Deverá usar-se um pano humedecido em água com sabão ou detergente. Por que razão o *n*-undecano é pouco solúvel em água? Fica o desafio para tentar encontrar a resposta!

Saiba mais em:

Super Interessante, super.abril.com.br/ciencia/como-as-formigas-detectam-doce-em-cima-da-mesa-e-pelo-cheiro (acedido em 18/09/2020).

A. L. Quadros, *Química Nova na Escola*, N.º 7, maio 1998, qnesc.sbg.org.br/online/qnesc07/relatos.pdf ou qnesc.sbg.org.br/online/qnesc07 (acedido em 18/09/2020).

Líquidos Flutuantes

> Marta C. Corvo



Introdução

Todos nós já observamos objetos sólidos que flutuam, e outros que se afundam em água. Nesta atividade iremos observar como uns líquidos podem flutuar sobre outros.

Material

- Óleo vegetal
- Água
- 3 Copos de 20 mL transparentes
- 1 Copo de 200 mL transparente
- Clips de metal
- Régua (20 cm)
- Marcador
- Fita adesiva
- Lápis
- Colher
- Corante alimentar

Procedimento

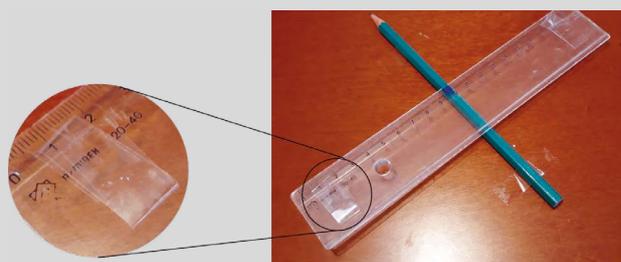
1. Com o auxílio do marcador, identificar um dos copos com ÁGUA e outro com ÓLEO. Colocar uma marca a 1 cm do fundo em cada um dos copos.

2. Colar o lápis numa mesa ou bancada, utilizando a fita adesiva.



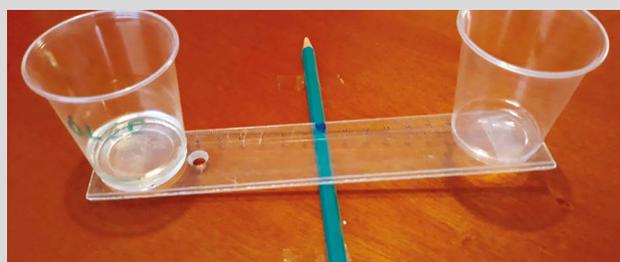
3.

Enrolar dois pedaços de fita adesiva de modo a que fiquem com o lado adesivo virado para fora. Colar cada um destes pedaços numa das extremidades da régua. Colocar a régua sobre o lápis de forma a que fique tão equilibrada quanto possível. Olhar e registar o número da régua que está na posição central do lápis. Este será o ponto de equilíbrio.



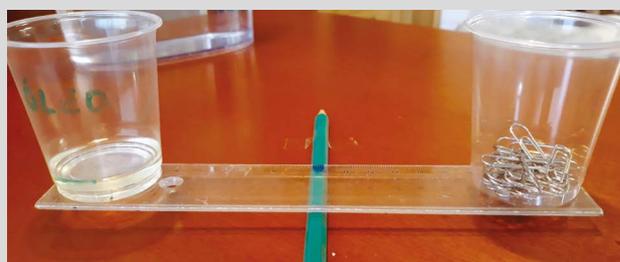
4.

Deitar lentamente o ÓLEO no respetivo copo até atingir a marca de 1 cm. Colocar este copo num dos lados da régua. Colocar um copo vazio na outra extremidade da régua, certificando-se de que esta permanece com o centro no lápis.



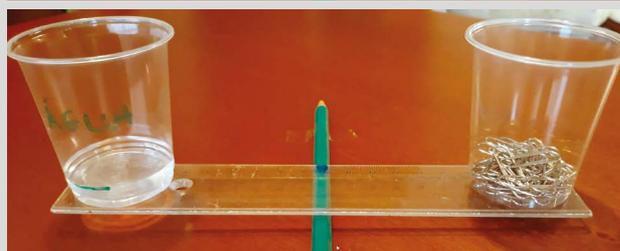
5.

Adicione cliques de metal no copo vazio, um de cada vez, até que o peso dos cliques faça com que o copo de óleo se levante da mesa. Anote o número de cliques.



6.

Repetir os passos 4 e 5 com a ÁGUA.



7.

Quantos cliques pesou o ÓLEO?
E a ÁGUA?

8.

Colocar duas gotas de corante alimentar na ÁGUA e misturar.

9.

Utilizando o copo de plástico maior, deitar lentamente o líquido mais pesado e depois o mais leve. Se o volume dos líquidos for muito reduzido relativamente ao copo maior, colocar maior quantidade de ambos, tendo em atenção que deverá sempre colocar igual volume de um e outro. Observar.



Explicação

Tudo aquilo que ocupa um determinado lugar no espaço (volume), e possui uma determinada massa, podemos dizer que tem a sua densidade. Esta é uma propriedade da matéria. Como pesámos o mesmo volume de água e de óleo, podemos comparar as respetivas densidades. A substância que pesa mais terá a maior densidade. Se tivéssemos utilizado uma balança e recipientes com um volume rigoroso, poderíamos dizer que um centímetro cúbico de água pesa um grama, e um centímetro cúbico de óleo pesa menos do que um grama. Mesmo com a nossa pesagem aproximada, foi possível dizer que o óleo é menos denso do que a água e, assim, flutua sobre esta substância.

Referências

- [1] Adaptado de *Floating Fluids- American Chemical Society Science Activities*, acs.org/content/acs/en/education/resources/k-8/science-activities/characteristicsofmaterials/density.html (acedido em 15/10/2020).

> Marta C. Corvo

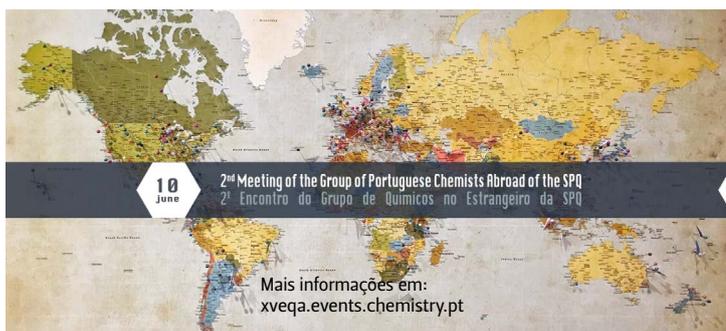
É investigadora no i3N|CENIMAT, Dep. Ciência dos Materiais da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, dedicada à ressonância magnética nuclear. Além da divulgação de ciência,

interessa-se pelo desenvolvimento de novos materiais para captura de CO₂, armazenamento de energia e preservação de obras de arte. marta.corvo@fct.unl.pt
ORCID.org/0000-0003-0890-6133

2.º Encontro do Grupo de Químicos no Estrangeiro da SPQ

É com grande prazer que o convidamos a participar no 2.º Encontro do Grupo de Químicos no Estrangeiro da SPQ. Este evento irá decorrer virtualmente e será realizado simbolicamente na tarde do dia 10 de junho, o Dia de Portugal, de Camões e das Comunidades Portuguesas.

O encontro abrangerá temas diversos, acolhendo palestras e comunicações orais de investigadores portugueses a desempenhar as suas atividades profissionais no estrangeiro. Irá promover interações com os membros da SPQ e a comunidade química em Portugal. A inscrição é obrigatória e a participação é gratuita. Este encontro será uma grande oportunidade para estudantes de doutoramento, pós-doutorandos e jovens investigadores portugueses a trabalhar no estrangeiro de mostrarem o seu trabalho.



Mais informações em:
2egqe.events.chemistry.pt

A língua oficial do encontro será a inglesa, a data limite da submissão de resumos é 7 de maio de 2021 e o prazo para inscrição termina a 4 de junho de 2021.

1.º Encontro Nacional de História da Química



Mais informações em:
xxviienspq.events.chemistry.pt

O Encontro Nacional de História da Química realiza-se pela primeira vez, procurando agregar trabalhos de investigação desenvolvidos neste âmbito e os membros integrantes do Grupo de História da Química da Sociedade Portuguesa de Química. Deseja-se que possa ter continuidade no futuro próximo, potenciando a área de História da Ciência, Tecnologia e Medicina e constituir um fórum de pensamento crítico sobre o desenvolvimento das ciências e o seu impacto na sociedade.

O 1.º Encontro Nacional de História da Química decorrerá entre os dias 17 e 18 de setembro de 2021 e irá decorrer exclusivamente em formato *online* via Zoom, atendendo ao momento histórico que se vive. O *link* será enviado aos participantes inscritos.

Está em fase de preparação a creditação deste evento para os professores inscritos que o desejem.

O envio de resumos, em português ou inglês, e seguindo os padrões do modelo disponibilizado na página do encontro, pode ser efetuado até 30 de abril de 2021.

XXVII Edição do Encontro Nacional da Sociedade Portuguesa de Química

A XXVII edição do Encontro Nacional da Sociedade Portuguesa de Química decorrerá na Universidade do Minho, em Braga, de 14 a 16 de julho de 2021.

Na sequência de um ano em que a sociedade foi, e continua a ser, abalada por uma pandemia sem precedentes e com sérias consequências económicas, sociais e na saúde, os químicos são chamados a ser parte da solução em vertentes como o ambiente, energia, alimentação, saúde e água, entre muitas outras.

Assim, para este Encontro Nacional, sob o tema “A Química e as Oportunidades na Sociedade Global”, está em preparação um programa científico constituído por oradores de renome internacional e nacional que abordará o papel central da Química e a sua contribuição para lidar com os desafios e as oportunidades na sociedade global.

Este XXVII Encontro Nacional da SPQ será uma excelente oportunidade para retomar alguma normalidade na divulgação e partilha da ciência pelo que se convida

toda a comunidade química nacional a participar e (re)estabelecer ligações, assistindo aos mais recentes desenvolvimentos em diversas áreas da química.

E por falar em oportunidades, visitar Braga é fazer uma viagem no tempo dentro da modernidade. A cidade de Braga, cidade milenar com um impressionante legado romano e de enorme beleza e riqueza patrimonial, vive de mãos dadas com o empreendedorismo e espírito jovem em áreas tão vitais como a cultura, o comércio e a gastronomia. Sejam todos bem-vindos!

Reconhecemos a incerteza que ainda se coloca aos eventos planeados, devida ao impacto da pandemia de COVID-19. O programa está a ser desenvolvido num modelo misto, que permitirá a participação presencial ou remota, e estará em revisão constante, de forma a acomodar eventuais alterações resultantes da situação pandémica. Não obstante, encorajamos todos a participar e a submeter o seu trabalho, acompanhando as informações atualizadas na página web do Encontro.



Mais informações em:
xxviienspq.events.chemistry.pt

Agenda

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

> março de 2021

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

abril de 2021

26 - 29 de abril de 2021, Rouen, França
XXIX European Colloquium on
Heterocyclic Chemistry (EHC 2021)
ehc2021.org

2 dias entre 26 - 30 de abril de 2021, Aveiro,
Portugal, *datas a confirmar*
13th Inorganic & Bioinorganic Chemistry Conference
13ibcc.events.chemistry.pt

maio de 2021

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

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

junho de 2021

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

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

julho de 2021

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

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

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

07 - 09 de julho de 2021, Ljubljana, Eslovénia
9th European Variety in University
Chemistry Education Conference
eurovariety2021.si

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

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

19 - 23 de julho de 2021, Estrasburgo, França
2nd International Conference on Noncovalent
Interactions 2021 (ICNI2021)
icni2021.unistra.fr

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

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

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

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

agosto de 2021

15 - 20 agosto de 2021, Praga, República Checa
18th European Conference on Solid
State Chemistry (ECSSC2021)
ecssc18.com

29 de agosto – 01 de setembro de 2021,
Munique, Alemanha
GDCh Science Forum Chemistry 2021 (WiFo 2021)
en.wifo2021.de

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

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

29 de agosto – 03 de setembro de
2021, Praga, República Checa
15th European Congress on Catalysis (EuropaCat)
europacat2021.cz

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

setembro de 2021

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

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

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

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

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

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

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

novembro de 2021

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

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

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

dezembro de 2021

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

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

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

janeiro de 2022

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

julho de 2022

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

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

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

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

agosto de 2022

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

setembro de 2022

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

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

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

Eventos adiados (sem data definida)

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

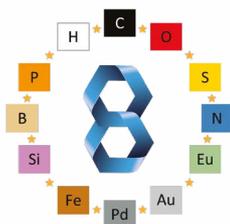
Belgrado, Sérvia
XXI European Food Chemistry
Congress (Euro Food Chem XXI)
horizon2020foodentwin.rs/sr/eurofoodchemxxi

Ljubljana, Eslovénia
26th International
Symposium on Separation Sciences
isss2020.si

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

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

Vilnius, Lituânia
13th International Conference
on the History of Chemistry (13ICHC)
ichc2021vilnius.chgf.vu.lt



EuChemS
Chemistry Congress

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

Boletim da Sociedade
Portuguesa de Química

Química

www.spq.pt

julho-setembro
Vol. 44 | N.º 158 | 2020



SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE QUÍMICA