

Young chem

**A Química Orgânica
na preparação de compostos
biologicamente ativos**



Grupo de Químicos Jovens



SPQ

www.gqj.spq.pt

PyCh

Portuguese Young Chemists Award

2016

O Portuguese Young Chemists Award é atribuído pelo GQJ e visa promover a excelência da Química desenvolvida por Jovens Investigadores, com especial enfoque no impacto desta Ciência na Sociedade. O prémio é atribuído de 2 em 2 anos, destina-se a recém-doutorados com idade até 35 anos e premeia o trabalho desenvolvido durante o Doutoramento.

Prémio: apresentação oral no 5 PyChem e prémio monetário

CANDIDATURAS ABERTAS DE
1 DE JANEIRO DE 2016 A 24 DE MARÇO DE 2016

CONSULTE:
www.gqj.spq.pt



Ficha Técnica

Propriedade

Grupo de Químicos Jovens da Sociedade Portuguesa de Química

gj@spq.pt

Nº2 - março de 2016

Redação e Administração

Sociedade Portuguesa de Química

Av. da República, 45, 3º esq

1050-187 Lisboa - Portugal

sede@spq.pt

Design Gráfico e Paginação

Leonardo Mendes

Equipa editorial

David Conceição

César Henriques

Diana Ferreira

Gonçalo Sá

Pedro Góis

Editorial	1
Actividades GQJ: Balanço Biénio 2014-2016	2
Notícias EYCN	3
Notícias ANEQ	5
Artigos de Opinião	
Desafios emergentes para um Químico Orgânico na Industria Farmacêutica Rafael Antunes	6
Artigos Científicos	
A QUÍMICA ORGÂNICA: Uma ferramenta essencial no desenvolvimento de novos fármacos Maria M. M. Santos	13
Síntese de esteróides hexacíclicos quirais com potencial actividade anticancerígena Emanuel P. Sousa, Teresa M.V.D Pinho e Melo	19
Síntese e valorização do 5-Hidroximetilfurfural (HMF) Jaime Coelho	26
Entrevistas	
Entrevista: Gonçalo Bernardes	32
Entrevista: Nuno Candeias	36
Agenda	39

Pedro Góis

A Química, nomeadamente a química orgânica, tem vindo a desempenhar um papel central nas sociedades modernas suprimindo muitas das necessidades de consumo com uma capacidade quase ilimitada de gerar sinteticamente novas entidades químicas.¹

Desde o final da segunda guerra mundial, a Química experimentou um crescimento das suas capacidades para analisar, compreender e construir sistemas complexos beneficiando do desenvolvimento tecnológico, e de uma relação muito estreita entre a academia e uma indústria dinâmica e comprometida em introduzir novos produtos no mercado. Porém, esta época de ouro chegou ao fim nos anos noventa, década a partir da qual, se verificou um abrandamento das descobertas fundamentais na academia e o arrefecimento do interesse da indústria pelo desenvolvimento de novos produtos. Apesar disto, a Química entrou recentemente num processo de reinvenção e de fortalecimento do seu papel central na sociedade, não mais como uma ciência preparativa de bens de consumo, mas como uma ciência eclética, cujo potencial teórico-prático permite resolver problemas translacionais de elevada complexidade na fronteira com outras ciências.¹ Esta (re)evolução é particularmente evidente no ramo da Química Terapêutica.

A comercialização de novas entidades moleculares (NEM) para fins terapêuticos iniciou-se com a introdução no mercado da morfina em 1827 tendo sido seguida pela aspirina em 1899. Apesar destas conquistas, a introdução de NEM permaneceu residual até à década de 50 do século XX a partir da qual começaram a chegar ao mercado uma média de 15 novos fármacos por ano, tendo esse número subido para 25-30 a partir da década de 80, valores que se mantiveram constantes, apesar de algumas flutuações pontuais, até ao fim da primeira década do século XXI.² A partir de 2010, registou-se porém um retomar do aumento de aprovações de novos fármacos pela FDA, tendo-se atingido um pico de 41 novos fármacos em 2014.^{2,3} Para este número, contribuiu decisivamente a aprovação de 11 novos fármacos de base biológica.³ Esta classe de novos fármacos de base biológica está indelevelmente associada ao desenvolvimento da biologia mas também reflecte a

adaptação e utilização da Química na manipulação de macromoléculas biológicas.⁴ Como exemplo da relevância desta nova área translacional na fronteira da biologia e a química (Química Biológica), os Conjugados Fármaco-Anticorpo (do inglês Antibody-Drug-Conjugates, ADC) preparados recorrendo a ferramentas químicas, representam a classe de maior crescimento dos fármacos que utilizam anticorpos e perspectiva-se que os ADCs passem a representar já em 2016 cerca de 10% deste importante segmento de mercado.⁵

Para esta edição da YoungChem a equipa editorial seleccionou diversos contributos de investigadores nacionais com os quais pretende sedimentar esta ideia da existência de uma Química Orgânica estimulante cuja capacidade técnica permite a resolução de problemas prementes da nossa sociedade. Numa série de artigos apresentados por jovens investigadores recentemente distinguidos pela Sociedade Portuguesa de Química como melhor investigador (Maria Santos), melhor tese de doutoramento (Jaime Coelho) e mestrado (Emanuel Sousa) na área da Química Orgânica, é evidente o papel central desta ciência na descoberta e desenvolvimento de moléculas biologicamente ativas e como ferramenta essencial para enfrentar os desafios da sustentabilidade ambiental. No artigo “Desafios emergentes para um Químico Orgânico na Indústria Farmacêutica” o Dr. Rafael Antunes, diretor da Hovione SA, destaca a importância da Química Orgânica como motor vital de uma indústria farmacêutica em plena fase de reinvenção científica e económica. Por fim, em duas excelentes entrevistas concedidas pelos investigadores Gonçalo Bernardes e Nuno Candeias, a Química Orgânica sobressai como uma vocação desafiante através da qual se pode encontrar uma enorme realização pessoal e profissional.

Referências

1. G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 3196.
2. M. S. Kinch, A. Haynesworth, S. L. Kinch, D. Hoyer, *Drug Discov. Today* 2014, 19, 1033.
3. A. Mullard, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015, 14, 77.
4. J. B. Evans, B. A. Syed, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014, 13, 413.
5. R. V. J. Chari, M. L. Miller, W. C. Widdison, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 3796.

O panorama científico e universitário português atravessou um dos períodos mais dramáticos da sua história recente atendendo à diminuição de recursos humanos, técnicos e financeiros. A crise económica nacional obrigou a rever os padrões de financiamento das Universidades portuguesas, uma vez que o financiamento derivado do orçamento de estado diminuiu praticamente 10% em 2014 e 2015 [MCTES]. Para além disso, e no caso específico da Química em Portugal, verificou-se uma diminuição substancial das vagas disponíveis em todo o País, bem como no número de entradas de novos estudantes [YoungChem-1].

Este difícil contexto foi reconhecido pelos corpos dirigentes da Sociedade, o que levou a inúmeras posições públicas de forma a contornar um futuro menos risonho para a nossa ciência. Atendendo a este situacionismo, a direção do GQJ não poderia basear a sua ação exclusivamente na execução dos projetos herdados (**chemRus**, **PYCA** e **PYChem**). Era necessário mais, nomeadamente na intervenção cívica, de forma a aumentarmos a exposição da Química aos futuros alunos universitários. Esta estratégia decorreu através de dois eixos prioritários:

- i) Campanhas de divulgação da Química, em várias escolas do ensino secundário dos distritos de Coimbra, Leiria e Lisboa – “A Química em Portugal – o que é e o que podem ser”.
- ii) Produção de uma revista digital em exclusivo para os alunos universitários de Química (**YoungChem**).

O tempo de análise aos efeitos práticos desta estratégia é manifestamente curto, contudo através destes workshops, o GQJ conseguiu aumentar em 50% a participação do chemRus, o que revela que a sociedade se encontra atenta e ávida deste tipo de atividades. A 2ª parte da estratégia é impossível de avaliar atualmente, contudo a mensagem é muito simples: apenas e só a retenção dos melhores alunos nos cursos de Química permitirá uma renovação efetiva dos recursos humanos (e das temáticas estudadas)

dos vários Departamentos de Química nos próximos 20 anos.

Na opinião do GQJ, a crise económica nacional e internacional recentrou a missão científica da Universidade, uma vez que os seus quadros mais qualificados encontram enormes dificuldades de financiamento das suas atividades científicas pela FCT, daí que a cooperação com empresas ou a exploração direta da propriedade intelectual se apresentem como alternativas corretas. Felizmente, a Química, pela sua natureza, encontra-se no centro do empreendedorismo português (a par da revolução digital da Startup Lisboa) e empresas como a Bial, Hovione, Bluepharma e Altri (só para citar algumas) têm lançado projetos de colaboração que perspetivam um futuro risonho para a Química portuguesa.

Ainda não existem casos de sucesso empresarial internacional (ou seja, retorno para ao seus acionistas e investidores), porém empresas instaladas nas incubadoras **Biocant** (Exogenous Therapeutics, Cell2B), **IPN** (LaserLeap Technologies, Active Space Technologies) e **Tagus Park** (Magnumics, Biosurfit), entre outras, lideram o empreendedorismo português baseado na Química e na Biotecnologia.

Em tempo de balanço é necessário afirmar que o paradigma social associado à Química portuguesa não se muda de um momento para o outro, mas a aposta em atividades disruptivas e a sua continuidade por um período alargado é a única hipótese de transformarmos esta visão.

Se somos a ciência portuguesa com mais artigos e mais citações por investigador/professor como é possível que não sejamos reconhecidos enquanto tal?

Convidamos todos a estarem presentes no 5PYCHEM e no 1EYCHEM, em Guimarães, de 26 a 29 de Abril.



11ª Assembleia de Delegados do EYCN

O European Young Chemists' Network (EYCN) juntamente com o Grupo de Jovens Químicos Portugueses da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) irão organizar a **11ª Assembleia de Delegados** em Guimarães de 26 a 30 de Abril de 2016.

O EYCN é a divisão mais jovem da Associação Europeia de Química e Ciências Moleculares (EuCheMS). Hoje em dia o EYCN representa 26 Sociedades Europeias de Química de 22 países diferentes e de 2 membros afiliados – Sociedade Americana de Química e a Sociedade de Química Israelita. Todos os anos é organizada uma Assembleia que reúne todos os representantes nacionais: a Assembleia de Delegados do EYCN.

Esta iniciativa destina-se a reforçar as relações entre os jovens químicos de toda a Europa e torna-se muito importante para estabelecer e expandir a importância da Química na nossa sociedade a nível Europeu. Pretende-se também reforçar o desenvolvimento de redes de network entre jovens químicos, aproveitando, em particular, as suas capacidades de comunicação e de trabalho.

Além disso, pretendemos com esta assembleia promover novas oportunidades profissionais, motivar o empreendedorismo e incentivar carreiras na área da Química.

Para mais informações consultar:

www.11da.eventos.chemistry.pt

Concurso de Fotografia PHOTOCHIMICA 2016

Este concurso será o primeiro concurso europeu de fotografia organizado pelo EYCN. A competição está aberta a fotógrafos profissionais ou químicos mas também está aberta a todos os jovens que são apaixonados por fotografia e por química. O objectivo deste concurso é promover a química através do poder das artes visuais. O prazo de submissão é até 6 de Março de 2016.

Para mais informações consultar:

www.eycn.eu.

Bolsa "COST Action 1201 & Clickgene"

O EYCN juntamente com a "European Cooperation in Science and Technology (COST) Action CM1201 Biomimetic Radical Chemistry" e o "Horizon 2020 Initial Training Network (ITN) ClickGene", estão a oferecer uma bolsa para um jovem químico (<35 anos), para participar e apresentar os resultados da sua investigação na sessão de Jovens Investigadores da reunião conjunta que terá lugar de 25 a 27 de Abril de 2016, em Grenoble (França).

Para mais informações consultar:

www.eycn.eu www.facebook.com/eycn.eu/



6º Conferência EuCheMS

O EYCN está a organizar um programa dedicado aos jovens investigadores no congresso internacional **EuCheMS** que se realizará entre 11 e 15 de Setembro de 2016 em Sevilha.

Para mais informações consultar:

www.euchems-seville2016.eu/euchems-eycn/.



O Grupo de Químicos Jovens (GQJ) da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ), o Grupo de Investigação 3B's (Biomateriais, Biodegradáveis & Biomiméticos) e o Departamento de Química da Universidade do Minho organizam conjuntamente o **5º Encontro Português de Jovens Químicos (PYChEM)** e o **1º Encontro Europeu de Jovens Químicos (EYChEM)** entre os dias 26 e 29 de Abril de 2016, em Guimarães.

Entre os oradores já confirmados estão Ei-ichi Negishi (Prémio Nobel da Química em 2010), Martyn Poliakoff (Universidade de Nottingham e vice-presidente da Royal Society of Chemistry), Buddy Ratner (Universidade de Washington, Estados Unidos), Nuno Maulide (Universidade de Viena, Áustria), Hélder Santos (Universidade de Helsínquia, Finlândia) e Cláudia Vaz (Diretora de Inovação da Hovione).



O Grupo de Químicos Jovens da Sociedade Portuguesa de Química iniciou a quarta edição do concurso ChemRus, destinado aos alunos até ao 12º ano, e que visa promover o gosto pela Química através da elaboração de um vídeo com uma experiência química.

Para participar, cada grupo de alunos interessados, acompanhado do respectivo professor responsável deverá realizar um pequeno vídeo, com a demonstração de uma experiência química simultaneamente apelativa, interessante e relevante no contexto programático do ensino de Química. A equipa vencedora será premiada assim como a escola e o professor. Todos os vídeos serão publicados numa plataforma online.

MAIS INFORMAÇÕES EM WWW.GQJ.SPQ.PT INSCRIÇÕES ATÉ 31 DE MARÇO DE 2016

2016



Vasco Batista

Presidente da Associação Nacional de Estudantes de Química



A Associação Nacional de Estudantes de Química (ANEQ) encontra-se no seu segundo mandato de atividade, assumindo um papel fundamental enquanto estrutura representativa de todos os estudantes da área científica de Química de 1º e 2º ciclo de Instituições de Ensino Superior em Portugal.

Desde a sua criação, a 30 de Março de 2014, lutou por uma base financeira e legal sólida, luta essa marcada pela integração no Registo Nacional de Associações Juvenis. Mais ainda, procurou ganhar voz no panorama nacional através de uma consolidação da sua imagem externa e de uma maior ligação com os estudantes que representa; era preciso uma associação forte, séria e verdadeiramente “nacional”.

Agora, com uma estrutura associativa coesa, os objetivos foram reajustados. O apoio dado aos seus núcleos membros, enquanto contacto mais direto com os estudantes de Química, terá de ser complementado com a organização de atividades que procurem dar aos estudantes novos conhecimentos e competências. Mais

ainda, a criação do website da ANEQ, no qual estará inserido o Calendário Nacional de Atividades, providenciará uma centralização de informações essencial para maximizar o contacto com os estudantes e o alcance das atividades “químicas” organizadas no país.

Assim, neste ano de 2016 os estudantes de Química poderão esperar uma nova atividade, sincronizada a nível nacional, de promoção do conhecimento científico e divulgação da investigação científica nas Instituições de Ensino Superior. Mais ainda, encontrarão nova avidéz científica com um concurso que não só testará os seus conhecimentos como divulgará os pontos fortes de cada instituição de ensino.

A procura de novas atividades não simboliza um descuro por objetivos anteriores e, como tal, a ANEQ focará recursos no combate ao problema da falta de colocados nos cursos de Química, uma situação nacional que põe em risco a continuidade de diversos ciclos de estudo de todo o país. Mais ainda, é objetivo contínuo da associação o acompanhamento e incentivo à participação dos estudantes em programas de mobilidade, e o aumento do seu raio de ação efetivo, nomeadamente com a inclusão de novos núcleos de instituições de ensino superior distintas como a Universidade do Minho ou a Universidade de Lisboa.

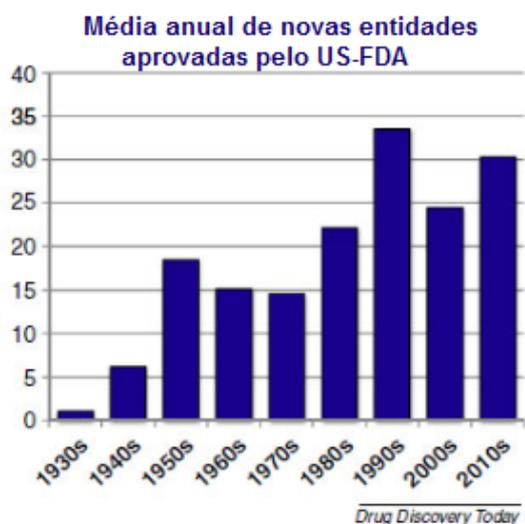
Termino com um breve incentivo à participação no IV Encontro Nacional de Estudantes de Química, a ser realizado no Porto, e que será certamente um grande sucesso pela sua qualidade científica e pela riqueza cultural e social da cidade onde se insere. Neste encontro, uma nova direção irá tomar posse, à qual desejo deste já votos de muito sucesso e que consigam levar a ANEQ a novos patamares.

Desafios emergentes para um Químico Orgânico na Indústria Farmacêutica

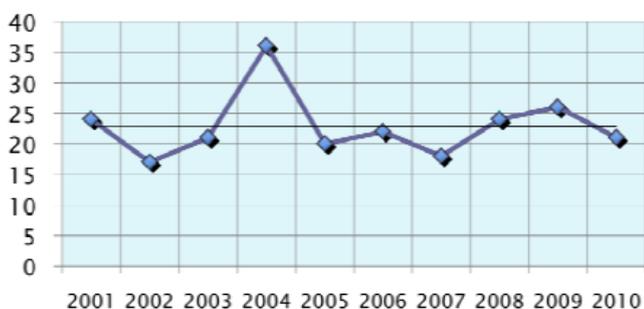
Rafael Antunes

Hovione SA

Em Janeiro de 2002, na nota editorial do lançamento da revista Nature Reviews - Drug Discovery, referia-se que, apesar da excitação que acompanhava cada vaga de inovação técnica, como a determinação estrutural de proteínas, a proteómica, a química combinatorial ou os ensaios clínicos electrónicos, a verdade fundamental era que a indústria farmacêutica não produzia novos princípios activos mais depressa do que antes do aparecimento destas inovações. Estávamos a entrar no período de 'ressaca' depois de 3 décadas de crescimento inebriante.



Passados 5 anos, em Janeiro de 2007, um novo editorial da mesma revista constatava que o número de novas entidades químicas aprovadas se mantinha abaixo das expectativas.



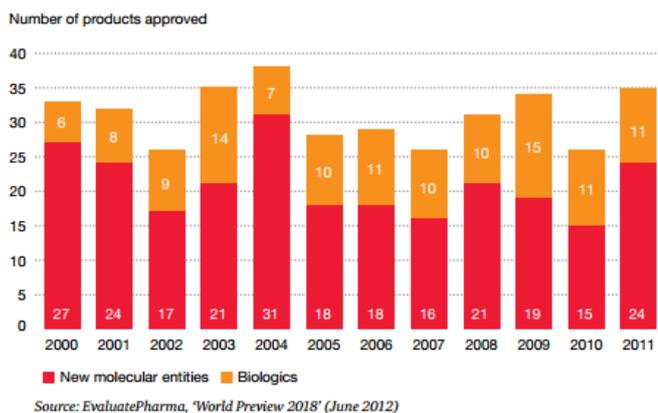
A Indústria Farmacêutica mundial sofria as consequências de problemas relacionados com a baixa produtividade, segurança dos medicamentos e da expiração de patentes

de medicamentos de topo de vendas. Em breve, o tópico da produtividade da Investigação e Desenvolvimento (I&D) passou a ser uma das principais preocupações e objectivos das empresas farmacêuticas, consultoras e dos investidores.

Um dos ângulos abordados para atacar este problema foi o de aumentar o numerador, aumentando a velocidade a que foram gerados novos compostos candidatos, recorrendo à síntese combinatorial e à proteómica. No entanto, esta abordagem levanta uma segunda vaga de problemas que afectam negativamente a produtividade: com um maior número de entidades para testar, os custos e o tempo de avaliação cresceram e a necessidade de estabelecer critérios de selecção tornou-se premente. De facto, a solução para o desafio da produtividade não passa apenas por 'atirar' dinheiro para cima do problema, investindo em maior capacidade de gerar candidatos ou por criar um ambiente estimulante para os cientistas e dotá-los com as plataformas para testar as suas hipóteses, mas passa sobretudo por definir critérios de sucesso que permitam identificar e seleccionar os candidatos de maior potencial, com o menor custo de avaliação e no menor espaço de tempo possível.

Uma outra forma de aumentar o funil da inovação farmacêutica foi o estabelecimento de importantes parcerias com a Academia, o que por seu lado levanta frequentemente debates mais ou menos acesos sobre a propriedade intelectual. Em contraponto, o financiamento industrial de actividades de I&D em Instituições Académicas teve o reconhecido benefício do avanço científico aplicado, que de outra forma não existiria ou pelo menos não avançaria tão rápido por falta de financiamento, de protecção da propriedade intelectual e de perspectiva comercial.

A quebra no número de novas entidades aprovadas na primeira década do milénio associada com a expiração de um conjunto significativo de patentes e o forte crescimento dos genéricos eliminou uma importante fatia do financiamento das actividades de I&D da Indústria farmacêutica. Só em 2007 desapareceram das receitas 16 mil milhões de Dólares devido à queda da patente de vários medicamentos. Como consequência houve um aumento da pressão para reduzir os custos e o risco das actividades de I&D, levando entre outras situações ao outsourcing das actividades de I&D e à incorporação de portfolios de outras empresas quer através de acordos de licenciamento, de fusões ou aquisições. Para dar uma ideia mais clara da dimensão do fenómeno, este movimento consolidou o número de membros a associação PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) de 42 em 1988 para apenas 11 em 2012.

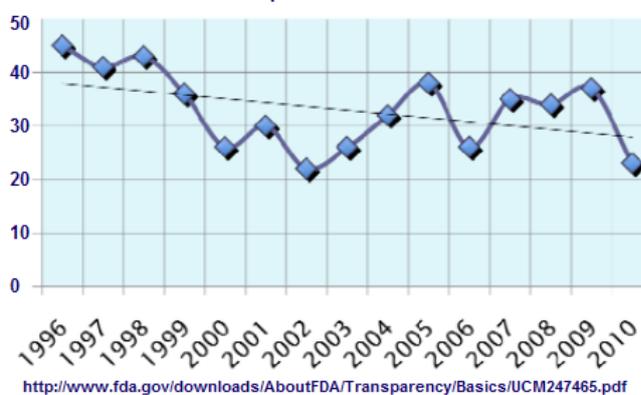


Apesar das operações de concentração, a que temos assistido nos últimos anos, endereçarem o problema da renovação dos portfolios, na realidade não têm gerado mais valor, mantendo-se uma capitalização de mercado mais ou menos constante. Se olharmos para a capitalização de mercado das top 10 empresas farmacêuticas em 2001, o valor era de \$1,240 mil milhões, enquanto em 2011 era de \$1,110 mil milhões, apesar de uma inflação cumulativa superior a 25% nessa década. Mas tal aconteceu em paralelo com o duplicar das vendas dos campeões de vendas ('blockbusters') e com a entrada no top 10 dos fármacos biológicos. De acordo com as previsões da EvaluatePharma publicadas pela PWC no relatório From vision to Decision Pharma 2020, o número

de fármacos biológicos tem vindo a ganhar expressão significativa nas novas aprovações, apesar de as moléculas de síntese orgânica continuarem a ser predominantes.

Então como se explica essa perda de valor? Para responder a essa questão temos que entender que as vendas são apenas a parte visível do iceberg. Por cada novo fármaco que é aprovado pelas autoridades existe um número muito maior de outras moléculas que são abandonadas e que representam verdadeiros custos afundados e que são suportados pelas vendas da parte visível.

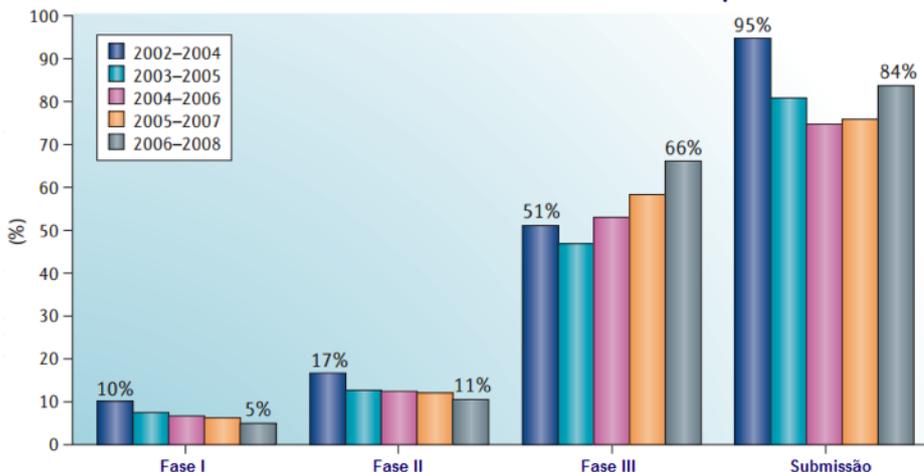
Evolução do número de submissões de pedidos de aprovação de novas entidades químicas ao CDER do US-FDA



Considerando que os esforços de aumento da produtividade da I&D na década passada se focaram no aumento do número de candidatos mas que, na realidade, o número de fármacos a ultrapassar todas as fases clínicas e a ser submetido às autoridades para aprovação tem vindo a declinar, facilmente se conclui que o atrito tem vindo a aumentar, reduzindo a taxa de sucesso e aumentando o risco dos investidores.

De acordo com dados da CMR International publicados na Nature Reviews em Janeiro de 2012, apenas 5% dos fármacos candidatos em fase I dos ensaios clínicos chega ser lançado no mercado. Na fase II dos ensaios clínicos, de onde apenas 11% dos fármacos em avaliação chegarão a ser aprovados, 50% dos rejeitados serão por falta de eficácia, 30% por decisões estratégicas e 20 % por questões de segurança para o paciente.

Probabilidade de sucesso de um novo fármaco ser aprovado



Por volta de 2008 a Indústria farmacêutica assistiu a uma inversão do paradigma e atacou o problema da produtividade de forma diferente, racionalizando os seus portfolios de desenvolvimento, focando-se num menor número de candidatos, suportados por uma base científica mais robusta e abandonando estratégias de plano b e plano c, de ter múltiplos candidatos para a mesma aplicação. As empresas passaram a especializar-se em determinadas áreas terapêuticas e a abandonar candidatos cuja probabilidade de ser o melhor na sua classe, um requisito para assegurar a aprovação pelo FDA fosse baixa.

Sob a pressão para reduzir os custos das actividades de I&D e numa perspectiva de gestão de risco, as empresas procuraram novas formas de inovar, aumentando de forma significativa a externalização das actividades de I&D (outsourcing) e aumentando as parcerias com a Academia e outras empresas, através da formação de consórcios ou explorando a inovação aberta através das massas (crowdsourcing) como no conhecido exemplo da plataforma InnoCentive uma spin-off da farmacêutica Eli Lilly.

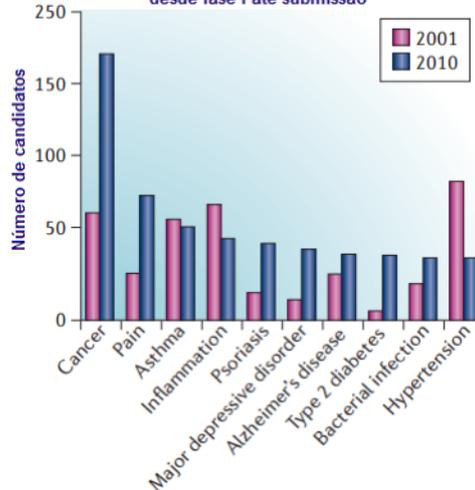
No entanto e de uma forma geral, os custos de I&D continuam numa trajectória ascendente, à medida que a Indústria avança para soluções mais complexas, tratamentos mais personalizados, requisitos de segurança e de demonstração de eficácia mais exigentes, consequentemente com custos de desenvolvimento mais elevados. Em 2006 estimava-se que este custo rondaria 1.3

mil milhões de dólares, actualmente pode chegar aos 4 mil milhões.

Na última década observou-se ainda uma mudança nas áreas terapêuticas alvo, deixando para trás áreas como a hipertensão já suficientemente povoadas com versões genéricas, para se focar no tratamento do cancro, diabetes, Alzheimer, dor e depressão. A Indústria passou a dedicar um

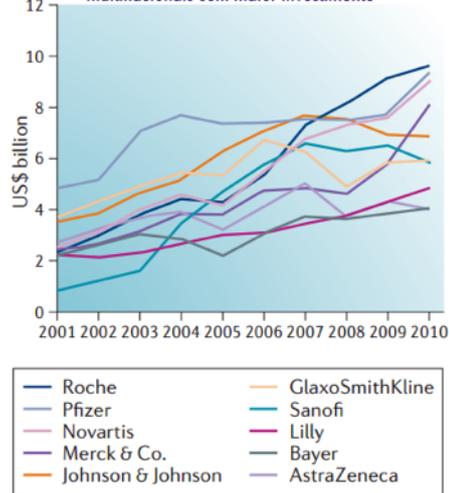
esforço no tratamento de doenças raras até então ignoradas.

Mudança de área terapêutica nos projectos desde fase I até submissão



Thomson Reuters/Nature reviews, Vol 11, Janeiro 2012

Orçamentos de I&D das farmacêuticas multinacionais com maior investimento



Thomson Reuters/Nature reviews, Vol 11, Janeiro 2012

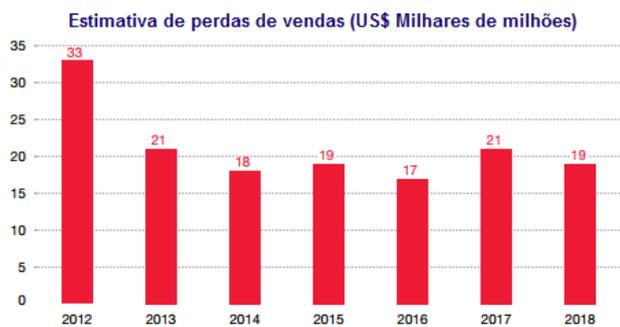


Mas o esforço de redução de custos não se fica pela I&D. A deslocalização da produção de princípios activos para a Ásia deixou a Europa com uma pequena representação do que fora outrora o berço da Indústria Farmacêutica e da indústria produtora de Ingredientes Activos Farmacêuticos, abreviadamente referidos como APIs. Algumas empresas farmacêuticas concentraram-se no processo de descoberta de novas moléculas e na sua comercialização, externalizando as actividades de desenvolvimento de processo e manufactura dos princípios activos e formulação.

Mas a deslocalização para mercados onde com alguma frequência a regulamentação e a inspecção (ou a falta dela) utilizava padrões inferiores aos das boas práticas de fabrico (cGMP) em prática na Europa e outros mercados regulamentados trouxe outro tipo de preocupações. Escândalos como o da heparina falsificada ou mais recentemente sobre a integridade de dados que apontam para uma falsificação de resultados levaram à suspensão das autorizações e ao bloqueio das importações de APIs de alguns fabricantes asiáticos. As directivas Europeias e Norte-Americanas (Falsified Medicine Directive e GDUFA) vieram repor alguma lealdade na concorrência de um mercado globalizado. Após a intensificação das inspecções por parte das autoridades de saúde Europeias e Norte-Americanas, empresas cumpridoras das normas como a Hovione observaram um retorno da Indústria às suas origens Europeias e um importante crescimento do negócio.

Esta decisão de subcontratar empresas para desenvolver e produzir os princípios activos e formulações é utilizada tanto por grandes farmacêuticas que procuram reduzir os custos e os riscos como por pequenas empresas de biotecnologia praticamente virtuais, sustentadas por propriedade intelectual e alavancadas em capital de risco, que não possuem instalações próprias e recorrem a organizações de manufactura contratada (CMOs) para levarem os seus produtos através das várias etapas dos ensaios clínicos e submissão, terminando quase sempre por licenciar a sua propriedade intelectual ou sendo adquiridas por empresas maiores com a capacidade de concluir o esforço financeiro da submissão e de comercializar o novo medicamento.

Em Portugal a Hovione é a maior empresa produtora de APIs, servindo os mais exigentes mercados mundiais e trabalhando como CMO com as melhores e mais inovadoras empresas da Indústria Farmacêutica. A Hovione é uma empresa portuguesa impulsionada por químicos, engenheiros e farmacêuticos que partilham uma paixão pela ciência e inovação. Desenvolve processos de síntese e de engenharia de partículas, produz APIs e formulações, desenvolve inaladores e tem mais de 400 patentes depositadas em todo o mundo. Em 2014 foi a empresa privada Portuguesa que mais patenteou, tendo depositado 5 patentes no INPI num só dia. A Hovione possui também um portfolio de produtos próprios que fornece para empresas de genéricos, para novas aplicações ou para licenciamento.



Fontes: EvaluatePharma, "World Preview 2018" (Junho 2012)
PWC, "Pharma 2020"

A Hovione colabora com farmacêuticas inovadoras no desenvolvimento e registo, na manufactura de novos medicamentos, de APIs, pré-formulados e dosagens finais.

Uma multinacional com mais de 50 anos e actividade a nível mundial com sede em Loures, Portugal. Tem centros de investigação em Portugal e EUA, unidades produtivas à escala industrial em Portugal, Irlanda, EUA, Macau e China, e escritórios em Hong Kong, Índia e Suíça. As suas fábricas são regularmente inspeccionadas pelas autoridades de saúde e auditadas pelos seus clientes. Em 2014 a Hovione vendeu mais de 200 milhões de Dólares, tendo exportado a totalidade da sua produção realizada em Portugal.

Com o ano de 2020 no nosso horizonte quais as perspectivas e desafios que a Indústria Farmacêutica tem pela frente? O panorama é de crescimento da procura, com a população mundial em crescimento de 6.9 biliões para 7.6 biliões, mais informada e com maior acesso a tratamento médico, dos quais 30% serão sedentários, 20% com excesso de peso e 13% com mais de 60 anos, ou seja, uma combinação de factores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes, cancro e demência. Há também um crescimento da incidência de doenças infecciosas, resultantes do aumento de doenças resistentes aos fármacos (HIV, MRSA, etc.).

No entanto, o fim do prazo de protecção de patente provocará a erosão genérica de cerca de 20 mil milhões de dólares por ano. Os analistas prevêem um crescimento do mercado genérico em \$35-40 mil milhões nos mercados mais desenvolvidos nos próximos 5 anos, sendo que 60% desse crescimento deverá vir de uma maior utilização de medicamentos genéricos actuais. Adicionalmente, a

aplicação de controlo de preços em alguns mercados transfere parte da pressão do controlo de custos com a prestação de cuidados de saúde para os fornecedores de medicamentos. Com a sustentabilidade dos sistemas de saúde de alguns países sob pressão, os governos e as seguradoras procuram reduzir a factura, promovendo uma mudança do enfoque do tratamento para a cura ou preferencialmente para a prevenção da doença. Esta mudança deverá levar a um esforço da indústria para responder a esta abordagem com novos fármacos. Os pacientes pretendem novos medicamentos, clinicamente e economicamente melhores que os existentes, com dados reais de largas populações que comprovem a sua eficácia.

A Indústria Farmacêutica tem tentado responder a estes desígnios, através de infoestruturas poderosas alavancadas pelo rápido desenvolvimento da capacidade de aquisição e processamento de grandes quantidades de dados. Cruzando informação de múltiplas fontes para monitorizar pacientes, reportando efeitos secundários ou outras ocorrências, recebendo feedback dos pacientes, a Indústria e os Reguladores têm aumentado o esforço de promoção da segurança e do cumprimento do tratamento prescrito. Através da aquisição e processamento de grandes volumes de informação e da rápida disseminação da mesma através de sistemas de monitorização ligados a aplicações móveis, o paciente toma um papel mais activo no processo. O paciente monitorizado permite identificar falhas nos tratamentos ou lançar alertas para um diagnóstico precoce em fases onde os tratamentos podem ser mais eficazes ou pelo menos mais eficientes. Através do envolvimento do paciente no processo de melhoria das terapias existentes e no desenvolvimento de novas terapias, será possível reduzir os custos dos tratamentos e aumentar a eficiência do desenvolvimento de novas soluções terapêuticas. Através do estabelecimento de correlações entre estrutura química e actividade biológica, da genómica e da identificando padrões desenham-se novos fármacos.



Através da modelação matemática e do desenho factorial de experiências reduzem-se os custos e riscos de desenvolvimento e aumento de escala. O esforço, intelectual e financeiro, que investimos hoje nestas áreas, assegurarão a sustentabilidade em 2020.

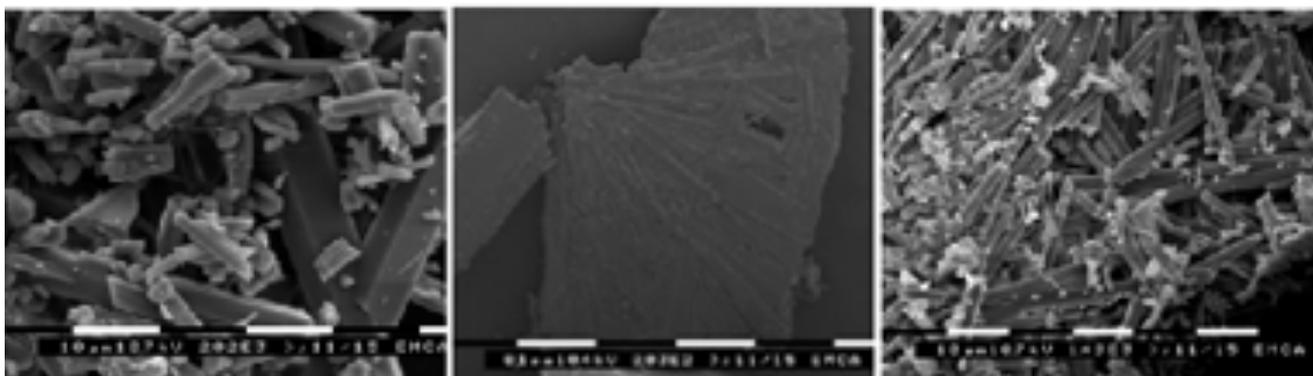
É neste sentido que se tem evoluído, com a descoberta e desenvolvimento de novas terapias para doenças até agora incuráveis como a hepatite C ou a fibrose quística, de moléculas biológicas para o tratamento do cancro ou de doenças raras. Cerca de 30% das moléculas em ensaios clínicos estão a ser testadas no tratamento de cancro ou de doenças autoimunes. No entanto, o custo actual destes medicamentos é em média bastante mais elevado que a terapia convencional e este é um desafio que a Indústria tem pela frente para poder tornar estas terapias inovadoras acessíveis a um maior número de pacientes.

Nos últimos 5 anos, a Hovione esteve sempre presente em uma a três aprovações de aplicações de novos fármacos (NDA – New Drug Application) e os seus CEP (Certificates of Suitability) e DMF (Drug Master File) são referenciados anualmente em dezenas de aprovações de genéricos (ANDAs) e Autorizações de Introdução no Mercado.

Mas por mais voltas que se dê, o tema da produtividade da I&D estará presente no topo da lista das prioridades de

todas as farmacêuticas como o grande desafio a superar. Uma das principais causas pelas quais as novas entidades falham nas fases iniciais dos estudos clínicos é a sua baixa biodisponibilidade, relacionada com solubilidade reduzida, baixa permeabilidade ou instabilidade química. Em 2009 o FDA emitiu um sistema para a classificação dos biofarmacêuticos, o sistema BCS, que agrupa os fármacos em 4 classes consoante a sua solubilidade e permeabilidade. É nos compostos de menor solubilidade que encontramos as maiores taxas de insucesso. Esta é uma oportunidade que a Indústria Farmacêutica tem para reduzir o atrito e o risco do desenvolvimento, através de tecnologias e plataformas que permitam ultrapassar as limitações de solubilidade dos seus candidatos a fármacos. E é aqui que empresas como a Hovione, contam com os jovens químicos em colaboração com cientistas de outras áreas de interface, como a ciência dos materiais, da física, da matemática ou das ciências farmacêuticas. A qualidade dos cientistas Portugueses é reconhecida.

Em Portugal existem bons químicos e bons engenheiros com experiência em síntese e catálise permitindo o recrutamento de talentos na área da investigação e desenvolvimento de processo químicos, no aumento de escala e na manufactura à escala industrial.





As Universidades Portuguesas têm feito um excelente trabalho neste sentido. Ao nível do desenvolvimento e validação de métodos analíticos, uma área fundamental na nossa actividade, é um pouco mais difícil encontrar jovens químicos com formação mais além da experiência básica em HPLC e GC, em especial quando procuramos licenciados com experiência em caracterização de estado sólido (difracção de raio-X, calorimetria diferencial, análise termogravimétrica, microscopia electrónica ou análise de tamanho de partícula). É precisamente nas áreas de interface entre a química e a ciência de materiais ou as ciências farmacêuticas onde existem boas oportunidades de recrutamento na Hovione, especialmente para jovens cientistas e engenheiros que tenham desenvolvido trabalho na área da co-cristalização, secagem por atomização (spray-drying), homogeneização a altas pressões, entre outras técnicas (spray-congealing, jet milling, hot-melt extrusion).

O programa “welcome back” da Hovione tem-nos ajudado a trazer Doutorados portugueses a residir no estrangeiro de volta a Portugal onde podem abraçar uma carreira científica desafiante num meio industrial. Programas como o concurso de inovação SHIC, co-promovido pela Solvay e pela Hovione, ou os Estágios, Mestrados e Doutoramentos em empresa têm identificado jovens cientistas de grande valor.

Os desafios são variados e constantes numa empresa que trabalha na vanguarda da inovação farmacêutica. Esta é uma Indústria que olhando para o futuro e pensando nos seus pacientes, desenvolve fármacos melhores, tecnologicamente avançados, mais seguros e de desempenho superior. Neste sentido a Hovione investe na incorporação da Qualidade nos seus produtos (QbD -

Quality by Design) através, por exemplo, do desenho factorial de experiências (DoE – Design of Experiments) e do tratamento de dados gerando conhecimento de processo que se traduz numa melhoria contínua ou da modelação computacional para desenhar o aumento de escala. É uma empresa que aposta em novas soluções e abordagens como a secagem por atomização (spray-drying), microfluidização ou processo contínuos explorando a tecnologia dos micro-reactores. Estes são alguns dos desafios que a Indústria Farmacêutica, e em particular a Hovione, tem pela frente. A sua capacidade para criar soluções inovadoras integradas que acrescentam valor aos seus clientes ao mesmo tempo que disponibilizam fármacos melhores aos seus pacientes depende dos seus colaboradores.

Portugal tem um contributo importante a dar no desenvolvimento dos fármacos do futuro. O desafio do estabelecimento das redes de colaboração e do recrutamento é no presente. A aposta na expansão da sua capacidade de I&D é uma realidade. Em 2015 a Hovione adquiriu uma fábrica de produtos formulados em Portugal, aumentando a sua capacidade de desenvolvimento de formulações especializadas, iniciou a expansão das instalações nos EUA, duplicando a sua capacidade e em breve irá ampliar a sua capacidade de I&D em Portugal com novas instalações.

Se és um jovem cientista à procura de novos desafios e te identificas com os valores da nossa empresa, vem saber mais em <http://careers.hovione.com/>.

Maria M. M. Santos

Research Institute for Medicines (iMed.U LISboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

Este artigo pretende ser uma breve revisão da investigação desenvolvida nos últimos 10 anos pela equipa liderada pela autora, que recebeu recentemente o Prémio para Melhor Químico Orgânico Jovem 2015, atribuído pela Sociedade Portuguesa de Química e patrocinado pela BIAL.

A investigação desenvolvida pela equipa de investigação da autora combina síntese orgânica e química medicinal, com o intuito de desenvolver novas moléculas bioactivas. Especificamente, desenvolve metodologias sintéticas para a síntese de pequenas moléculas, assim como bibliotecas de compostos que actuam em alvos terapêuticos relevantes para indicações clínicas (ex: doenças neurodegenerativas e cancro).

A química orgânica e a descoberta de fármacos

É sobejamente reconhecido hoje em dia pela indústria farmacêutica e pela academia que são essenciais fortes conhecimentos em química orgânica para um investigador ter uma carreira de sucesso na descoberta de fármacos. No entanto, é de extrema importância para um investigador estabelecer colaborações interdisciplinares (ex. grupos de biologia, farmacologia, toxicologia, etc) que lhe permitam obter uma visão mais abrangente sobre todo o processo que conduz à descoberta de novos fármacos.

Nos últimos 10 anos a nossa equipa tem desenvolvido projectos de investigação que combinam síntese orgânica e química medicinal, com o intuito de desenvolver novas moléculas bioactivas. Neste artigo, pretendo dar ao leitor uma breve visão dos principais trabalhos desenvolvidos pela nossa equipa no centro de investigação iMed.U LISboa da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Utilização de indutores quirais para o desenvolvimento de bibliotecas de compostos enantiopuros

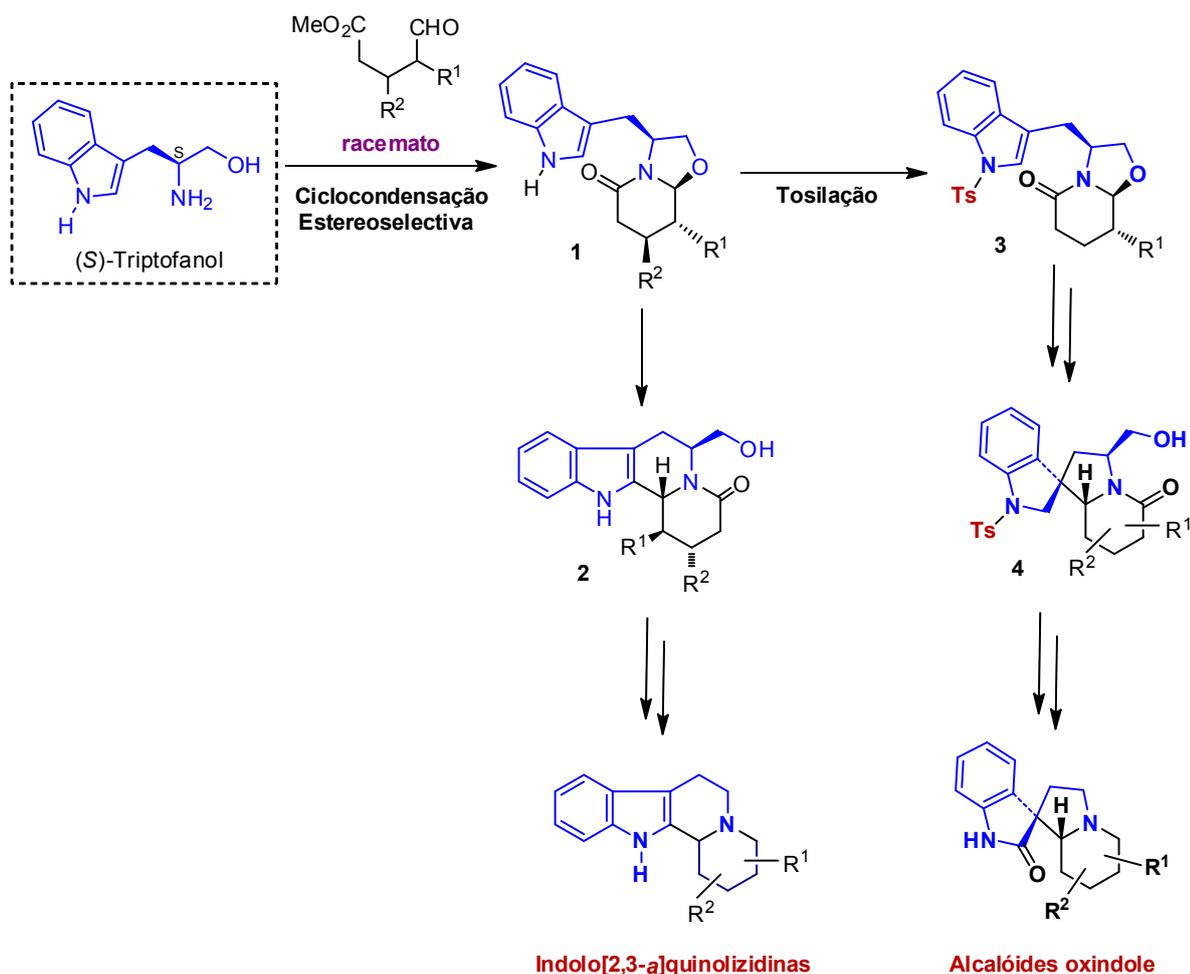
Os compostos quirais existem como dois enantiómeros que podem ter efeitos totalmente distintos num mesmo

alvo terapêutico. Prova disso, foi o desastre ocorrido durante a década de 60 com a talidomida (medicamento prescrito a mulheres grávidas) em que o enantiómero (R) tinha um efeito sedativo, enquanto o isómero (S) era teratogénico [1]. Por esse motivo, actualmente é de extrema importância para a indústria farmacêutica o desenvolvimento de fármacos enantiopuros, mas também a garantia de que não ocorre racemização de fármacos enantiopuros no organismo dos pacientes.

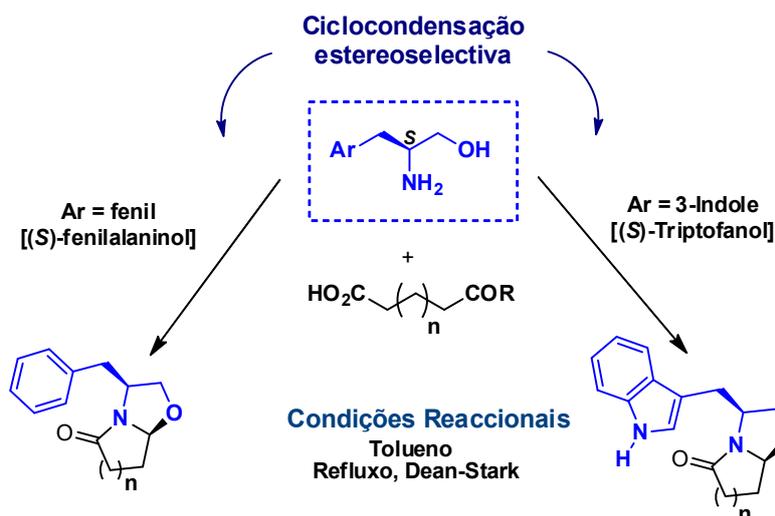
Compreende-se então que o desenvolvimento de metodologias eficientes para a criação num único passo de vários centros estereogénicos com alta diastereoselectividade e enantioselectividade seja uma das áreas mais desafiantes na síntese orgânica. Nos últimos anos, o nosso grupo de investigação tem desenvolvido diversas bibliotecas de compostos enantiopuros, a partir de 1,2-aminoálcoois contendo um centro estereogénico, utilizando reações assimétricas altamente eficientes na economia de átomos. O indutor quiral (1,2-aminoálcool) funciona não só como fonte de quiralidade, mas também como fonte de incorporação da ariletilamina presente na estrutura dos produtos finais biologicamente activos.

Este trabalho foi uma sequência de uma estratégia desenvolvida na Universidade de Barcelona que envolve a utilização de lactamas de oxazolopiperidona quirais para a síntese de diversos produtos naturais enantiopuros. As lactamas iniciais **1** podem ser obtidas facilmente, com elevadas estereoselectividades, por reação de ciclocondensação de (S)-triptofanol (amino álcool quiral) com δ -oxo(di)ésteres proquirais ou racémicos apropriados. Posterior ciclização das lactamas quirais **1** permite a obtenção do núcleo enantiopuro de indolo[2,3-a]quinolizidina **2** presente em diversos alcalóides com actividade biológica (Esquema 1). Por outro lado, a proteção do azoto indólico com um grupo tosilo (reação de tosilação), permite modular a reactividade do anel de indole. Desta forma, por ciclização das lactamas quirais **3** é possível obter o núcleo enantiopuro de spiro[indole-3,3'-indolizidina] presente em vários alcalóides oxindoles (Esquema 1) [2-8].

Sendo crucial que uma boa parte da investigação desenvolvida nas universidades tenha aplicação, decidimos utilizar uma estratégia semelhante para a síntese de diversos compostos enantiopuros para serem avaliados biologicamente. Os produtos finais foram obtidos facilmente, com elevada estereoselectividade, através de reação de ciclocondensação do aminoálcool quiral (triptofanol ou fenilalaninol enantiopuros) e oxoácidos a refluxo em tolueno utilizando uma montagem do tipo Dean-Stark (Esquema 2). Dada a elevada importância da quiralidade para a actividade dos compostos, para todas as séries de compostos desenhados, foram sintetizados ambos os enantiómeros partindo do respetivo aminoálcool (S) ou (R) [9-11]. Nas duas secções seguintes serão apresentados os resultados biológicos obtidos com alguns destes compostos.



Esquema 1 – Utilização de (S)-triptofanol para a síntese de precursores de diversos alcalóides enantiopuros.



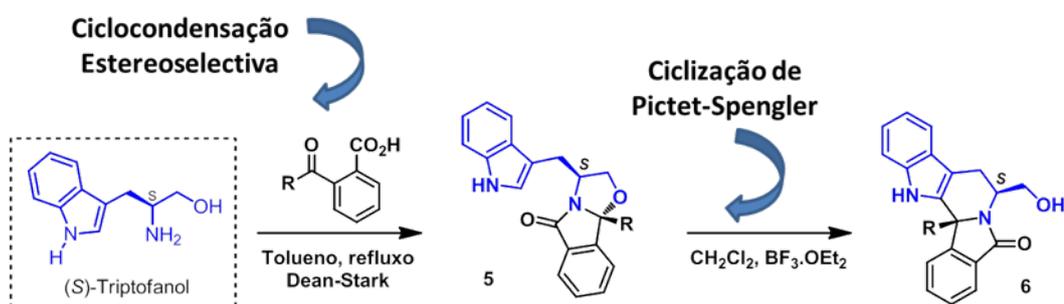
Esquema 2 – Síntese de bibliotecas de compostos enantiopuros.

Desenvolvemos também uma nova classe de compostos com potencial aplicação no tratamento da malária com base em indolizinoindolonas enantiopuras. Os compostos foram sintetizados, com bons rendimentos, por reação de ciclocondensação de (S)- ou (R)-triptofanol e ácidos 2-acil benzóicos, seguida de uma α -amidoalquilação intramolecular (Esquema 3). A ciclização na posição 2 do indole ocorreu estereoselectivamente, dando origem a um único estereoisómero detectado por ressonância magnética nuclear (RMN). É interessante notar que conseguimos sintetizar pela primeira vez estereoisómeros 7,13b-cis indolizinoindolonas utilizando apenas dois passos sintéticos [12].

Antagonistas do recetor de NMDA: Alvo terapêutico em doenças neurodegenerativas

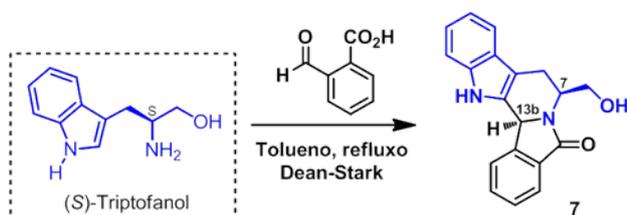
Com o aumento da esperança média de vida e o envelhecimento da população é esperado um aumento de doenças neurodegenerativas, sendo extremamente importante o desenvolvimento de novos fármacos com possível aplicação terapêutica no tratamento de doenças neurodegenerativas.

Os antagonistas do recetor NMDA têm sido estudados para a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e acidentes vasculares cerebrais devido às suas propriedades neuroprotetoras [13]. No início dos anos 90, os bloqueadores de canal que entraram em ensaios clínicos tinham elevada afinidade para o recetor NMDA e apresentaram efeitos secundários intoleráveis (alucinações, perdas de memória e problemas motores). Atualmente, sabe-se que compostos com moderada afinidade para o receptor de NMDA têm um maior potencial terapêutico. Exemplo disso é a memantina, um bloqueador de canal iónico fraco utilizado para reduzir a progressão da doença de Alzheimer em fase avançada [14] e a amantadina, aprovada para utilização em terapia de combinação em pacientes com doença de Parkinson [15].

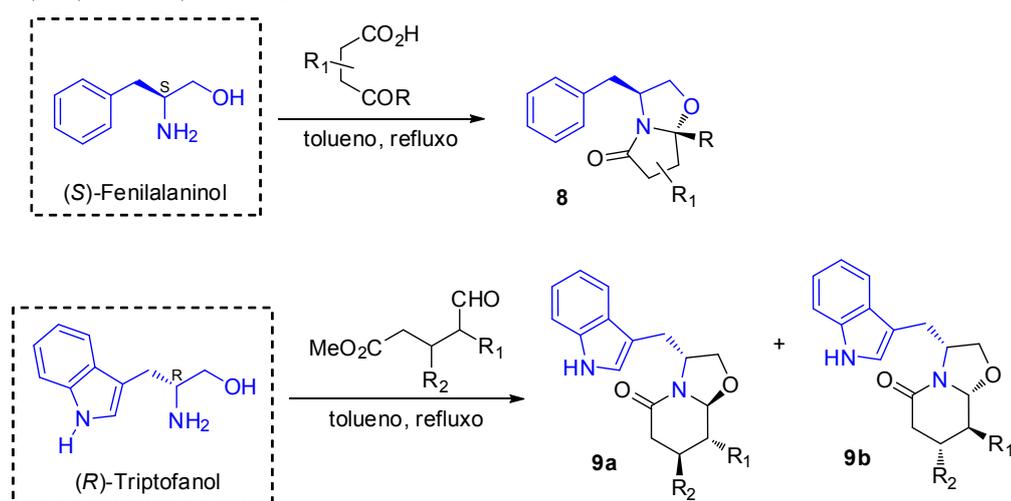


**Reacções altamente estereoselectivas:
apenas um diastereoisómero é produzido**

Esquema 3 – Síntese de benzoindolizinoindolonas enantiopuras.



Nesta área de investigação, a nossa equipa sintetizou vários compostos novos que revelaram ser antagonistas do recetor NMDA, com potencial aplicação no tratamento de doenças neurodegenerativas em que existe uma atividade exacerbada dos recetores NMDA [16]. Em particular, sintetizámos oxazolopirrolidonas enantiopuras derivadas de fenilalaninol **8** e oxazolopiperidonas enantiopuras derivadas de triptofanol **9**, que foram posteriormente avaliadas como antagonistas do recetor de NMDA. As oxazololactamas **8** foram sintetizadas com rendimentos de 70-92%, utilizando (S)-fenilalaninol como indutor quiral, tendo-se formado apenas um diastereoisómero (Esquema 4) [9]. As oxazolopiperidonas **9** foram sintetizadas, com elevada estereoseletividade, através de uma reação de ciclocondensação entre triptofanol enantiopuro e δ -oxo-esteres racémicos ou proquirais (Esquema 4) [10].



Esquema 4 – Lactamas enantiopuras sintetizadas e testadas como antagonistas do recetor NMDA.

De seguida, avaliou-se a atividade inibitória dos compostos sintetizados nos receptores NMDA, tendo-se identificado os compostos **I** e **II** (Figura 1), que mostraram ser 1,5 vezes mais ativos que a amantadina (antagonista do recetor NMDA usado na clinica) [9, 10, 16].

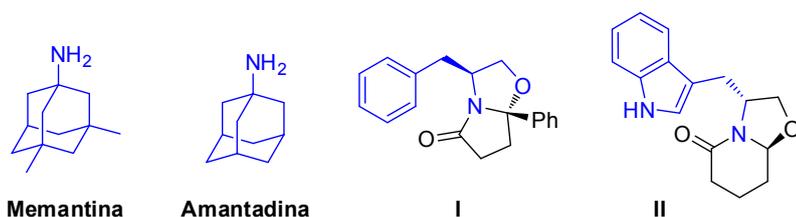


Figura 1 – Antagonistas do recetor NMDA usados na clinica e identificados no grupo de investigação.

Modulação da actividade da proteína supressora de tumores p53

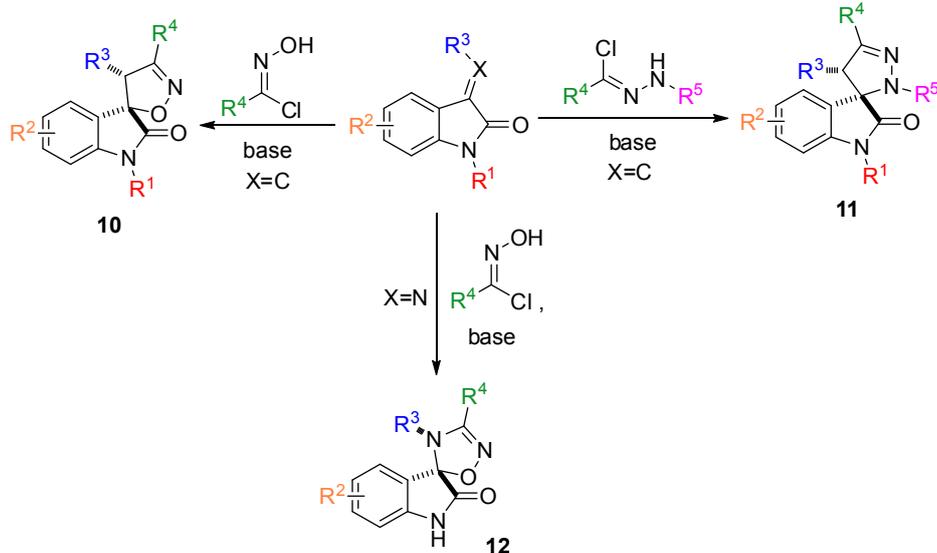
A função supressora tumoral da proteína p53 encontra-se inibida na maioria dos cancros [17]. Em 50% dos casos devido a inibição da p53 por reguladores negativos (exemplo: MDM2 e MDMX), e nos restantes casos devido a mutação da p53. Por esse motivo, é de extrema importância o desenvolvimento de novas moléculas que consigam reactivar a função da proteína p53. Nesta área, o nosso grupo de investigação tem desenvolvido bibliotecas de compostos que inibem a interacção proteína-proteína p53-MDM2, permitindo que a p53 possa ser novamente activada. Para alcançar esse objectivo desenhámos compostos capazes de mimetizar os três resíduos mais importantes para ocorrer a ligação das proteínas p53 e MDM2, isto é, os resíduos Phe19, Trp23 e Leu26 [18]. Em particular, desenvolvemos várias bibliotecas de

spirooxindoles com diferentes anéis de cinco membros que continham grupos a mimetizar estes três resíduos. Os compostos foram sintetizados, com bons rendimentos, através de reação de cicloadição 1,3-dipolar entre 3-imino ou 3-metileno indolinonas e dipolos 1,3 gerados in situ

(Esquema 5). Duas estratégias foram utilizadas para a formação dos dipolos: i) desidrohalogenação de cloretos de hidroximoilo; ii) desidrohalogenação de cloretos de hidrazonoilo [19-23].

O potencial dos compostos **10**, **11**, e **12** como agentes anticancerígenos foi avaliado através da determinação dos valores de GI₅₀ em diversas linhas celulares cancerígenas. Na Figura 2, encontram-se os compostos mais activos identificados para cada uma das famílias sintetizadas (compostos **III**, **IV** e **V**) [21-23]. Para os compostos mais promissores avaliou-se a capacidade de interferirem na interacção p53-MDM2 utilizando um método de

fluorescência de complementação biomolecular (BiFC) e confirmou-se que os compostos induziam apoptose através de ensaios de Western blotting e luminescência.



Esquema 5 – Spirooxazolina oxindoles 10, spiropirazolina oxindoles 11 e spirooxadiazolina oxindoles 12 sintetizados através de cicloadição 1,3-dipolar.

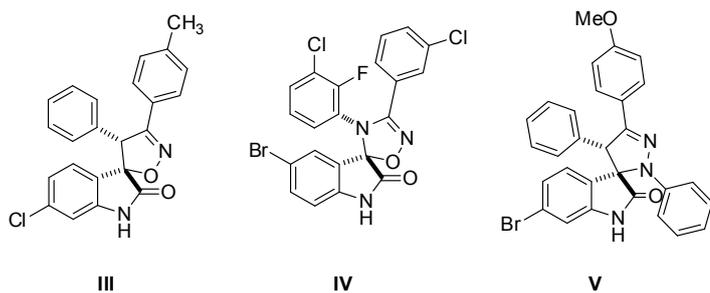


Figura 2 – Compostos mais activos em linhas celulares cancerígenas.

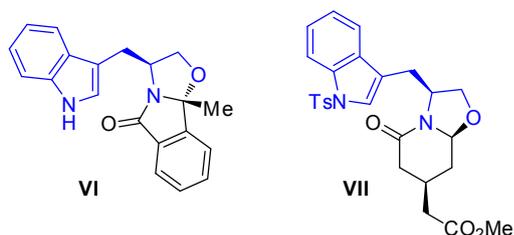


Figura 3 – Derivados de indole enantiopuros desenvolvidos no grupo de investigação que actuam como activadores da p53.

Uma outra estratégia utilizada para a descoberta de novos moduladores da p53 envolveu a avaliação das bibliotecas de compostos enantiopuros derivados de triptofanol (núcleo de indole poderá mimetizar o resíduo Trp23 da p53), num sistema celular de levedura (ensaios realizados no laboratório de Microbiologia da Faculdade de Farmácia

do Porto). Com esta metodologia foram identificadas duas novas famílias de compostos químicos com potencial actividade anticancerígena, sendo de destacar os

compostos **VI** e **VII** (Figura 3 .[24, 25]).

O composto **VI** foi objecto de um Pedido Internacional de Patente [26], e é o primeiro reativador descrito da mut p53 R280K (mutação existente em cancros da mama triplo negativos), tendo apresentado actividade anti tumoral in vitro e in vivo [25].

Considerações finais

Neste artigo foi feita uma breve revisão de alguns dos projectos desenvolvidos pela equipa da investigadora Maria M. M. Santos que recebeu recentemente o Prémio para Melhor Químico Orgânico Jovem 2015, atribuído pela Sociedade Portuguesa de Química e patrocinado pela BIAL. De uma forma simplificada, foram apresentadas as sínteses de algumas das moléculas mais promissoras para o desenvolvimento de novos medicamentos.

Num período em que se observa uma redução do número de grupos de investigação a trabalhar em química orgânica em Portugal, é fundamental captar jovens com interesse nesta área, para desenvolverem projectos que envolvam a síntese de potenciais novos fármacos (uma área de investigação vital para a qualidade de vida dos cidadãos). Para alcançar esse objectivo, é essencial que as faculdades portuguesas forneçam aos seus alunos de 2º ciclo, em áreas de interface da química e da farmácia, disciplinas com uma base forte de química orgânica. As matérias lecionadas nestas disciplinas (ex: Síntese de Fármacos na FFULisboa) fornecem ferramentas extremamente importantes, não só para os estudantes que ambicionem vir a trabalhar na indústria farmacêutica, como para os que pretendam prosseguir os seus estudos para doutoramento.

Agradecimentos

Maria M. M. Santos agradece à Fundação para a Ciência e Tecnologia, "Programa Operacional Potencial Humano", e Fundo Social Europeu o financiamento através do Programa Investigador FCT (IF/00732/2013). Um agradecimento especial a todos aqueles que contribuíram para a sua evolução como investigadora: orientadores de doutoramento, professores Ana Lobo / Sundaresan Prabhakar (Universidade Nova de Lisboa), e orientadores de pós doutoramento, Joan Bosch / Mercedes Amat (Universidade de Barcelona) e Rui Moreira (Universidade de Lisboa). Finalmente, este trabalho não teria sido possível sem a dedicação e o entusiasmo de todos os meus colaboradores que, nos últimos anos, estiveram envolvidos nos trabalhos descritos neste artigo.

Referências

- [1] W. Lenz, *Teratology* 38 (1988) 203-215.
- [2] M. Amat, M.M.M. Santos, O. Bassas, N. Llor, C. Escolano, A. Gomez-Esque, E. Molins, S.M. Allin, V. McKee, J. Bosch, *J. Org. Chem.* 72 (2007) 5193-5201.
- [3] M. Amat, M.M.M. Santos, A.M. Gomez, D. Jokic, E. Molins, J. Bosch, *Org. Lett.* 9 (2007) 2907-2910.
- [4] M. Amat, A. Gomez Esque, C. Escolano, M.M.M. Santos, E. Molins, J. Bosch, *J. Org. Chem.* 74 (2009) 1205-1211.
- [5] M. Pérez, F. Arioli, G. Rigacci, M.M.M. Santos, A. Gomez-Esque, P. Florindo, C. Ramos, J. Bosch, M. Amat, *Eur. J. Org. Chem.* (2011) 3858-3863.
- [6] M. M. M. Santos, Tryptophanol-Derived Oxazolopiperidone Lactams: Valuable Building Blocks for the Enantioselective Synthesis of Piperidine-Containing Alkaloids, in *Heterocyclic Targets in Advanced Organic Synthesis*, Research Signpost, Kerala, 2011, 69-82.
- [7] M. Amat, C. Ramos, M. Perez, E. Molins, P. Florindo, M.M.M. Santos, J. Bosch, *Chem. Commun.* 49 (2013) 1954-1956.
- [8] M. Perez, M. Espadinha, M.M.M. Santos, *Curr. Pharm. Design* 21 (2015) 5518-5546.
- [9] N.A.L. Pereira, F.X. Sureda, M. Turch, M. Amat, J. Bosch, M.M.M. Santos, *Monatsh. Chem.* 144 (2013) 473-477.
- [10] N.A.L. Pereira, F.X. Sureda, R. Esplugas, M. Perez, M. Amat, M.M.M. Santos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24 (2014) 3333-3336.
- [11] J. Soares, N.A.L. Pereira, A. Monteiro, M. Leao, C. Bessa, D.J.V.A. dos Santos, L. Raimundo, G. Queiroz, A. Bisio, A. Inga, C. Pereira, M.M.M. Santos, L. Saraiva, *Eur. J. Pharm. Sci.* 66 (2015) 138-147.
- [12] N.A.L. Pereira, A. Monteiro, M. Machado, J. Gut, E. Molins, M.J. Perry, J. Dourado, R. Moreira, P.J. Rosenthal, M. Prudencio, M.M.M. Santos, *ChemMedChem* 10 (2015) 2080-2089.
- [13] R.M. Santangelo, T.M. Acker, S.S. Zimmerman, B.M. Katzman, K.L. Strong, S.F. Traynelis, D.C. Liotta, *Expert Opin. Ther. Pat.* 22 (2012) 1337-1352.
- [14] C.G. Parsons, A. Stoffler, W. Danysz, *Neuropharmacology* 53 (2007) 699-723.
- [15] A. Thomas, D. Iacono, A.L. Luciano, K. Armellino, A. Di Iorio, M. Onofri, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75 (2004) 141-143.
- [16] N.A.L. Pereira, M.M.M. Santos, *QUÍMICA - Boletim da Sociedade Portuguesa de Química* 135 (2014) 55-61.
- [17] K.T. Biegging, S.S. Mello, L.D. Attardi, *Nature Rev. Cancer* 14 (2014) 359-370.
- [18] M. Millard, D. Pathania, F. Grande, S. Xu, N. Neamati, *Curr. Pharm. Design* 17 (2011) 536-559.
- [19] C.J.A. Ribeiro, S.P. Kumar, R. Moreira, M.M.M. Santos, *Tetrahedron Lett.* 53 (2012) 281-284.
- [20] M.M.M. Santos, *Tetrahedron* 70 (2014) 9735-9757.
- [21] C.J.A. Ribeiro, J.D. Amaral, C.M.P. Rodrigues, R. Moreira, M.M.M. Santos, *Bioorg. Med. Chem.* 22 (2014) 577-584.
- [22] A. Monteiro, L.M. Goncalves, M.M.M. Santos, *Eur. J. Med. Chem.* 79 (2014) 266-272.
- [23] C.J.A. Ribeiro, J.D. Amaral, C.M.P. Rodrigues, R. Moreira, M.M.M. Santos, *MedChemComm* ("New Talent: Europe" issue) (2016) (in press)
- [24] J. Soares, L. Raimundo, N.A.L. Pereira, D.J.V.A. dos Santos, M. Perez, G. Queiroz, M. Leao, M.M.M. Santos, L. Saraiva, *Pharmacol. Res.* 95-96 (2015) 42-52.
- [25] J. Soares, L. Raimundo, N.A.L. Pereira, Â. Monteiro, S. Gomes, C. Bessa, C. Pereira, G. Queiroz, A. Bisio, J. Fernandes, C. Gomes, F. Reis, J. Gonçalves, A. Inga, M.M.M. Santos, L. Saraiva, *Oncotarget* (2016) (in press).
- [26] L. Saraiva, M.M.M. Santos, N.A.L. Pereira, C. Pereira, S. Moreira, M. Leao, A. Monteiro, J. Soares, Tryptophanol-derived oxazoloisoindolinones: small-molecule p53 activators, WO 2014/207688.

Síntese de esteróides hexacíclicos quirais com potencial actividade anticancerígena

Emanuel P. Sousa, Teresa M.V.D Pinho e Melo

Centro de Química de Coimbra, Departamento de Química, Universidade de Coimbra, Portuga

Os primeiros exemplos de ciclo-adição $[8\pi + 2\pi]$ de substratos esteróides com aniões metil diazafulvénio levando à síntese de novos esteróides quirais fundidos à 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridina foram recentemente reportados. Aqui são descritas novas reacções destes 1,7-dipolos na presença de 16-desidropregnenolona e 16-desidroprogesterona que levam à síntese estereosselectiva de novos esteróides hexacíclicos quirais, obtidos pela aproximação do 1,7-dipolo da face menos impedida α do esteróide, com potencial actividade anticancerígena. A estereosselectividade destes compostos foi analisada e racionalizada através de cálculos quânticos ao nível DFT. Os resultados indicam que a cicloadição **endo** da conformação mais estável do dipolo é significativamente mais estável do que a **exo**.

Introdução

Os esteróides são uma classe importante de compostos sintéticos e naturais com uma grande aplicabilidade nas áreas da fisiologia humana e medicina, apresentando uma vasta variedade de actividades biológicas. Algumas das hormonas mais importantes são esteróides como é exemplo a cortisona, a progesterona, o estradiol e a testosterona. Para além desta típica elevada actividade hormonal dos esteróides, estes, podem também exibir potente actividade antimicrobial, anti-inflamatória e anticancerígena.[1] Contudo, a introdução de heteroátomos ou anéis heterocíclicos na estrutura base de um esteróide resulta usualmente na modificação das suas propriedades biológicas, podendo mesmo aumentar a citotoxicidade contra certas linhas celulares tumorais.[2] Na realidade, uma das estratégias de design de inibidores do CYP17, que demonstram potencial no tratamento do cancro da próstata e da hiperplasia benigna da próstata através da diminuição da produção de androgénios, passa pela introdução de anéis heterocíclicos ligados ao anel D do esteróide.[3] São conhecidas várias estratégias sintéticas para a construção de esteróides penta- e hexacíclicos incluindo o uso de reacções Diels-Alder e ciclo-adições 1,3-dipolares. Foi recentemente

desenvolvida uma nova estratégia sintética que leva à síntese de novas classes de esteróides hexacíclicos através da ciclo-adição $[8\pi + 2\pi]$ do acetato de 16-desidropregnenolona a aniões metil diazafulvénio.[4] Os aniões metil aza- e diazafulvénio são gerados a partir de 1H,3H-pirrolo[1,2]tiazole-2,2-dióxidos e 1H,3H-pirazolo[1,5-c]tiazole-2,2-dióxidos, respectivamente, através de extrusão térmica de dióxido de enxofre. (Fig.1) Os aniões metil aza- e diazafulvénio contendo substituintes 4,5-dimetoxicarbonilo participam em ciclo-adições dipolares actuando exclusivamente como 8π 1,7-dipolos, enquanto que os aniões metil 5-(trifluorometil)-azafulvénios podem actuar como 4π 1,3- dipolos ou 8π 1,7-dipolos. Os aniões metil aza- e diazafulvénio contendo grupos metilo ou benzilo nas posições C-1 ou C-7 podem sofrer migrações sigmatrópicas $[1,8]H$ originando vinil-pirroles e vinil-pirazoles, respectivamente. Os derivados 4,5-dimetoxicarbonilo participam exclusivamente em ciclo-adições $[8\pi + 2\pi]$ originando produtos resultantes da adição nas posições 1,7.[5,6] A química dos aniões metil diazafulvénio foi também recentemente aplicada a moléculas com potencial interesse biológico.[6]

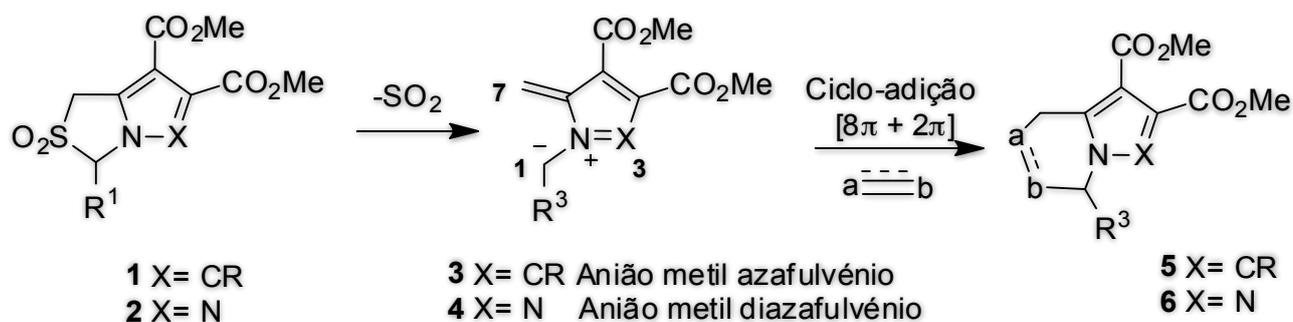


Figura 1 – Reacções pericíclicas dos aniões metil aza- e diazafulvénio contendo 4,5-dimetoxicarbonilo.

Este trabalho pretendeu dar continuidade ao estudo da reactividade de diferentes aniões metil diazafulvénio (**4**) na presença de diversos estruturas esteróides. Foram utilizados dois novos esteróides que contêm uma ligação dupla activada no anel D: a 16-desidropregnenolona (16-DHP) e a 16-desidroprogesterona (16-DHPg). Estes substratos esteróides, que actuam como dipolarófilos, interceptaram os 1,7-dipolos numa reacção de cicloadição $[8\pi + 2\pi]$, dando origem, estereoselectivamente, a novos esteróides hexacíclicos quirais.

Resultados e discussão

A síntese de 2,2-dioxo-1H,3H-pirazolo[1,5-c][1,3]tiazoles **10** e **11** está descrito na figura 2. O sydnone **7**, foi preparado partindo do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico via N-nitrosação usando nitrito de sódio em meio ácido seguido de tratamento com anidrido trifluoroacético. Esta espécie mesoiónica **7** é uma espécie muito reactiva e pode actuar como uma imina azometina em cicloadições 1,3-dipolares. Deste modo, ao adicionar os dipolarófilos etil fenilpropiolato e metil propiolato foram obtidos os correspondentes pirazolo[1,5-c][1,3]tiazoles **8** e **9** com um bom rendimento. Em ambos os casos foram obtidos dois regioisómeros. A cicloadição da espécie mesoiónica **7** com o etil fenilpropiolato originou o 6-carboxilato de 1H,3H-pirazolo[1,5-c][1,3]tiazole **8a** como produto maioritário (45%) e o regioisómero **9a** com um rendimento de 11%. Curiosamente, usando o metil propiolato como dipolarófilo, o 1H,3H-pirazolo[1,5-c][1,3]tiazole-7-carboxilato **9b** foi obtido como produto maioritário com

um rendimento de 53% e o 1H,3H-pirazolo[1,5-c][1,3]tiazole-6-carboxilato **8b** com um rendimento de 21%, respectivamente. A oxidação dos pirazolo[1,5-c][1,3]tiazoles **8** e **9** usando MCPBA originou as sulfonas alvo **10** e **11**, respectivamente.

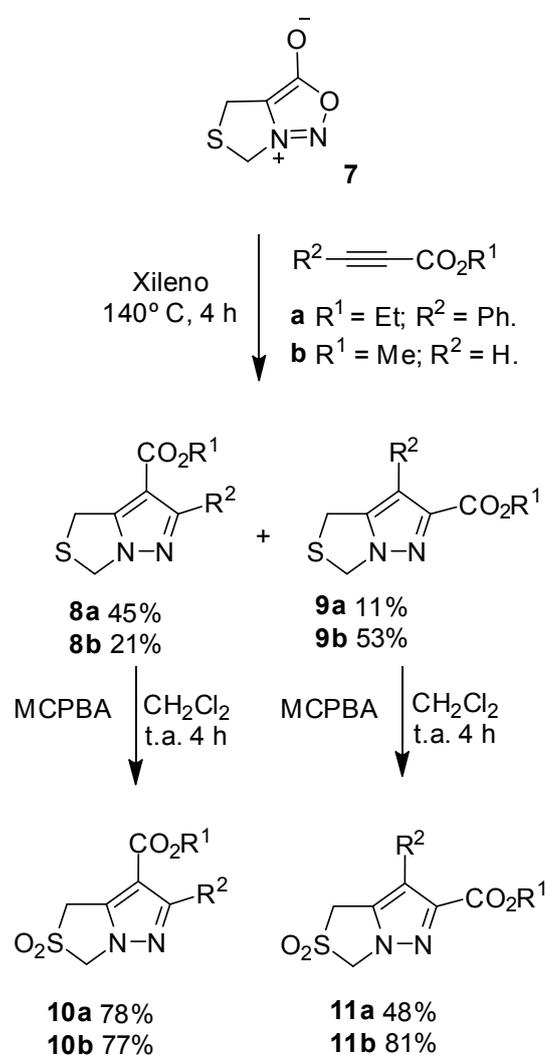
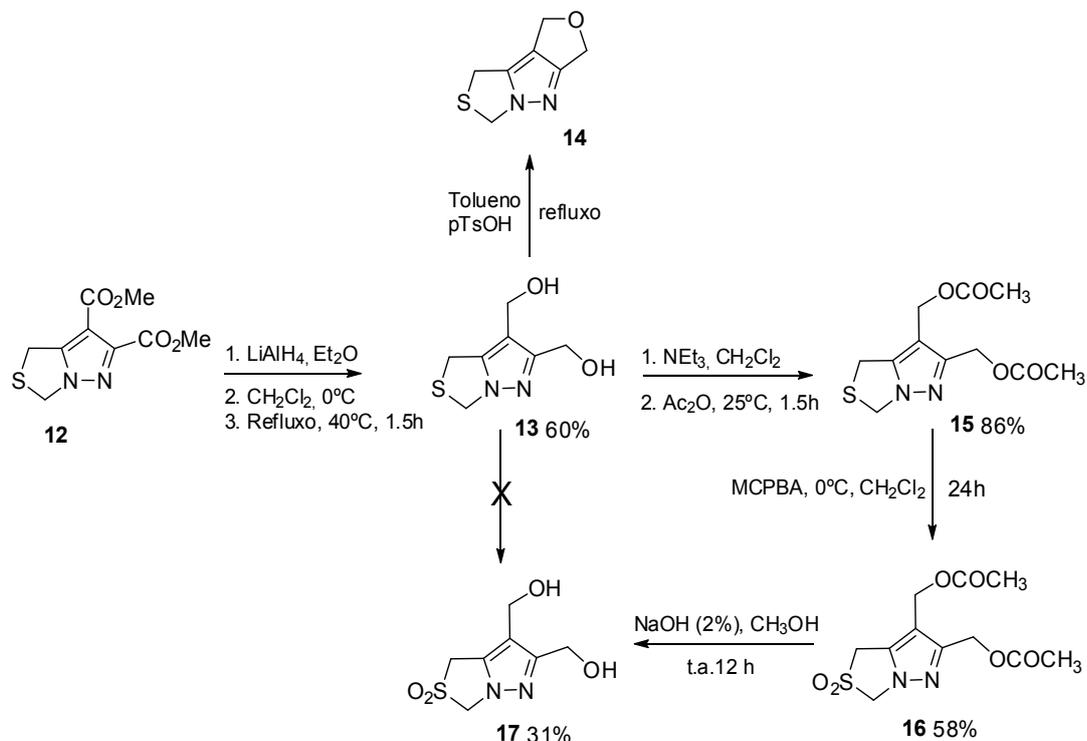


Figura 2 - Síntese dos 2,2-dioxo-1H,3H-pirazolo[1,5-c][1,3]tiazoles **10** and **11**.

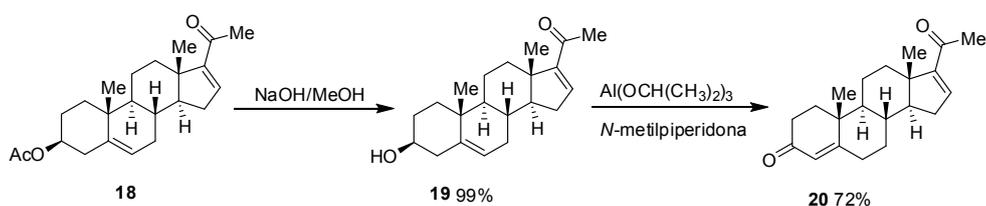
Figura 3- Estratégia sintética para a síntese de novas sulfonas contendo substituintes hidroxilo.

O grande interesse na introdução de grupos hidroxilo como substituintes no anel fundido ao esteróide hexacíclico, de forma a aumentar a hidrofiliabilidade destes compostos, levou ao desenvolvimento de uma estratégia para a síntese da sulfona **17** descrita na figura 2. A síntese deste composto iniciou-se com a redução dos grupos éster do pirazolo-tiazole **12** utilizando hidreto de lítio alumínio. Após esta redução procedeu-se à oxidação do pirazolo-tiazole **13** utilizando MCPBA com o intuito de originar a sulfona alvo **17**. Contudo, não foi possível obter a sulfona **17** por esta via, sendo necessária a protecção dos grupos hidroxilo. Como via alternativa os grupos hidroxilo foram protegidos, via acetilação, originando o pirazolo-tiazole **15**, seguido de oxidação utilizando MCPBA que levou à obtenção da sulfona **16**. Após a síntese da sulfona **16** procedeu-se à desprotecção dos grupos hidroxilo utilizando uma solução aquosa de hidróxido de sódio (2%) obtendo-se a sulfona alvo **17**. Procedeu-se também à síntese do composto **14** através de ciclização dos grupos hidroxilos com eliminação de água em tolueno, catalisada pelo ácido p-toluenosulfónico, como forma alternativa de protecção destes.



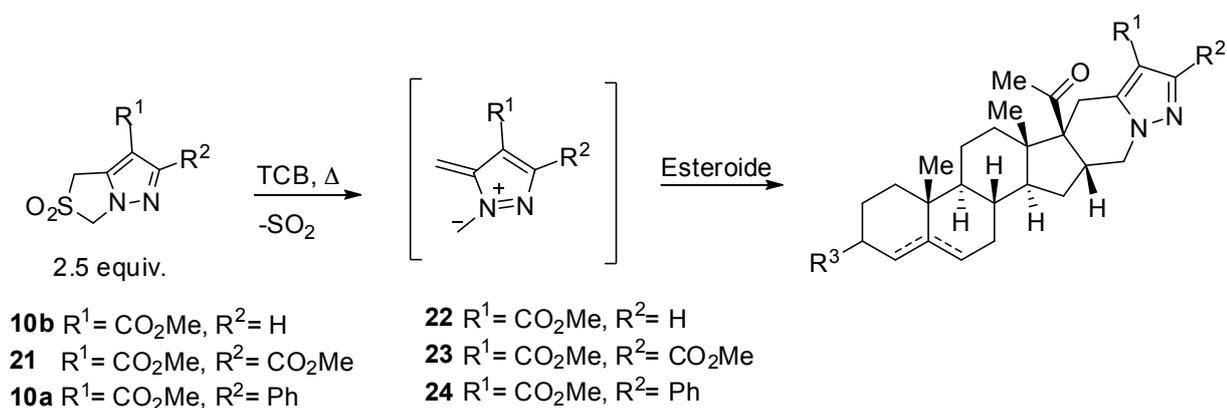
assim como sulfonas cuja síntese foi descrita previamente. [4-6]

O estudo da reactividade de aniões metil 1,2-diazafulvénio foi estendido a dois novos substratos esteróide, a 16-desidropregnenolona (16-DHP) e a 16-desidroprogesterona (16-DHPg). Os esteróides derivados do 16-DHP (**19**), 3-hidroxilados, apresentam uma maior hidrofiliabilidade e, usualmente, maior actividade anticancerígena quando comparados com os derivados 3-acetato. Um exemplo disso é o acetato de abiraterona, um pró-fármaco, que origina o respectivo derivado 3-hidroxilado, activo *in vivo*. [7] A 16-DHP foi sintetizada através da clivagem do grupo 3-acetato do acetato de 16-desidropregnenolona (**18**) utilizando uma solução aquosa de hidróxido de sódio, desprotegendo assim o grupo hidroxilo presente em C3, com um rendimento de 99%. Para além da 16-DHP foi também usada a 16-desidroprogesterona (**20**) como substrato esteróide para a síntese de novos esteróides hexacíclicos quirais



Para o estudo da cicloadição $[8\pi + 2\pi]$ com os vários substratos esteróides, foram utilizadas as sulfonas descritas anteriormente como precursores dos respectivos aniões metil 1,2-diazafulvénio,

Figura 4- Síntese de novos substratos esteróide partindo do acetato de 16-desidropregnenolona.



Entrada	Condições de reacção	Produto	Rendimento				
			R ¹	R ²	R ³	Ligação dupla	
1	16-DHP, refluxo, 4 h	25a	CO ₂ Me	H	β-OH	5,6	43%
2	16-DHPg, MW, 250 °C 10 min.	25b	CO ₂ Me	H	Carbonilo	4,5	39%
3	16-DHP, refluxo, 4 h	26a	CO ₂ Me	CO ₂ Me	β-OH	5,6	48%
4	16-DHPg, MW, 250 °C 10 min.	26b	CO ₂ Me	CO ₂ Me	Carbonilo	4,5	38%
5	16-DHP, refluxo, 4 h	27a	CO ₂ Et	Ph	β-OH	5,6	20%
6	16-DHPg, MW, 250 °C 10 min.	27b	CO ₂ Et	Ph	Carbonilo	4,5	65%

Tabela 1- Estudo da reactividade dos aniões metil diazafulvénio 22, 23 e 24 na presença de 16-DHP e 16-DHPg

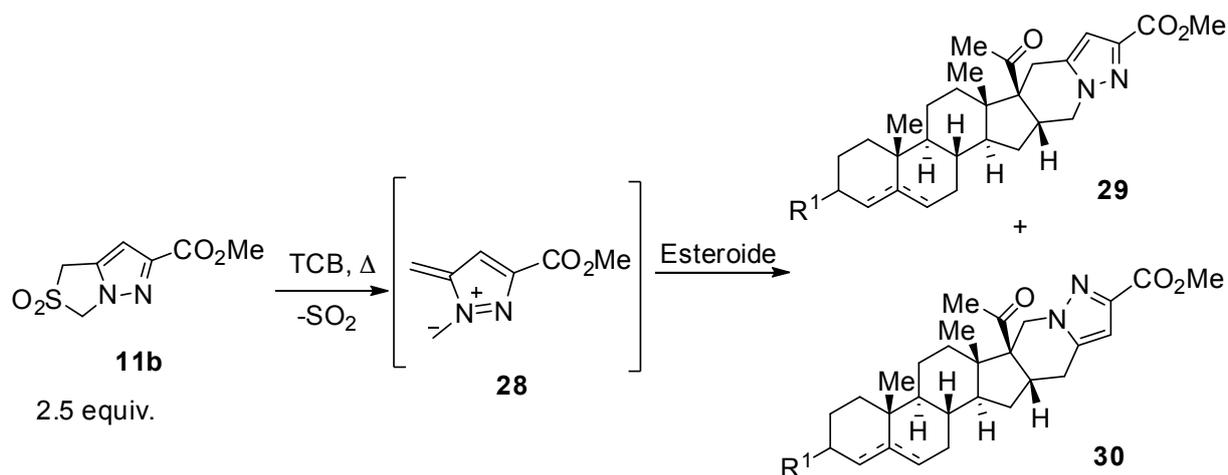
O núcleo da progesterona tem sido usado como ponto de partida para o desenvolvimento de novos inibidores da enzima 5 α -reductase, que apresentam potencial para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata, despertando-se por isso grande interesse na síntese de esteróides hexacíclicos derivados da progesterona. A 16-desidroprogesterona foi sintetizada a partir do 16-DHP na presença de isopropóxido de alumínio em N-metilpiperidona.[8] Este composto foi obtido através de uma oxidação de Oppenauer modificada com migração da ligação dupla da posição 5,6 para a posição 4,5 com um rendimento de 72%, após separação por coluna cromatográfica.

Inicialmente, as sulfonas **16** e **17**, cuja síntese foi descrita na secção anterior (fig 3), foram submetidas a irradiação microondas a 250 ° C durante 10 minutos na presença do acetato de 16-desidropregnenolona. Contudo, os

respectivos esteróides hexacíclicos não foram obtidos, recuperando-se grande parte do reagente de partida, 16-DPA. A ausência do cicloducto e a grande quantidade de 16-DPA presente podem ser explicadas pela possível degradação dos aniões metil diazafulvénio gerados a temperaturas elevadas após eliminação queletrópica de dióxido de enxofre das sulfonas **16** e **17**.

O estudo foi então estendido a outros substratos esteróide e foi explorada a reactividade dos aniões metil diazafulvénio **22**, **23** e **24**, originados a partir das respectivas sulfonas por eliminação queletrópica de dióxido de enxofre na presença do 16-DHP e 16-DHPg.

A ciclo-adição [8 π +2 π] da 16-DHP com os aniões metil diazafulvénio **22**, **23** e **24** foi efectuada sob termólise convencional, refluxando em TCB durante 4 horas. Os respectivos esteróides hexacíclicos foram originados de forma estéreo- e regioselectiva com rendimentos ligeiramente inferiores aos obtidos na presença de 16-DPA nas mesmas condições.[4]



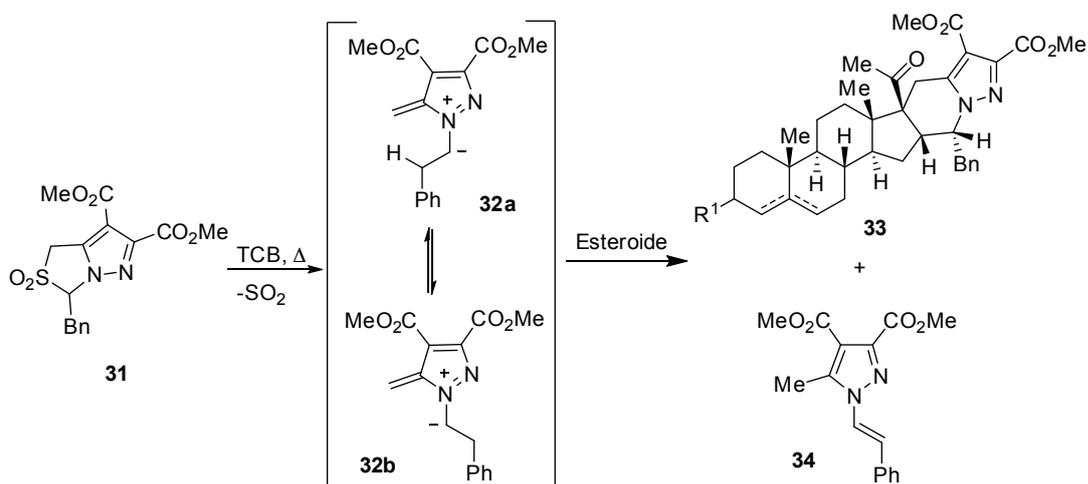
Entrada	Condições de reacção	Produto	Rendimento			Proporção (29 : 30)
			R ¹	Ligação dupla		
1	16-DHP, refluxo, 4 h	29a, 30a	β -OH	5,6	24%	(88 : 12)
2	16-DHPg, MW, 250 °C 10 min.	29b, 30b	Carbonilo	4,5	48%	(79 : 21)

Tabela 2- Estudo da reactividade do anião metil diazafulvénio 28 na presença do 16-DHP e 16-DHPg.

As sulfonas **10a**, **10b** e **21**, na presença de 16-desidroprogesterona, quando irradiadas por microondas a 250° C durante 10 minutos, originaram igualmente estéreo e regioselectivamente os esteróides hexacíclicos **27b**, **25b** e **26b**, respectivamente, com rendimentos bastante inferiores aos obtidos na presença de 16-DPA e 16-DHP como regra geral. O esteróide hexacíclico **27b** foi obtido com um rendimento semelhante ao obtido na presença de 16-DPA para o respectivo aduto (Tab 1).

Do mesmo modo, a sulfona **11b**, regioisómero da sulfona **10b**, foi igualmente submetida à extrusão de dióxido de enxofre para gerar o anião metil diazafulvénio. A termólise desta sulfona na presença da 16-DHP e 16-DHPg levou à formação, para ambos os casos, de dois

regioisómeros, sob a forma de mistura inseparável, obtendo-se os compostos **29a** e **29b** como produtos maioritários, respectivamente (Tab. 3). No caso da interceptação do anião metil diazafulvénio **28** pela 16-DHP a mistura foi obtida com um rendimento de apenas 24%, obtendo-se uma maior proporção do esteróide **29** do que para os casos do 16-DPA e 16-DHPg. O segundo ensaio foi efectuado com 2,5 equivalentes da sulfona **11b** e 16-DHPg, sob irradiação microondas a 250 ° C durante 10 minutos levando à obtenção da mistura regioisomérica com um rendimento de 48% numa proporção de 79:21 dos esteróides hexacíclicos **29b** e **30b**, respectivamente.



Entrada	Condições de reacção	Produto	R ¹		Rendimento	
			R ¹	Ligação dupla	33	34
1	16-DHP, refluxo, 4 h	33a	β-OH	5,6	24%	21%
2	16-DHPg, MW, 250 °C 10 min.	33b	Carbonilo	4,5	18%	51%

Tabela 3- Estudo da reactividade do anião metil diazafulvénio 32 na presença de 16-DHP e 16-DHPg.

Finalmente, foi explorada a reactividade térmica do 3-benzil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*][1,3]tiazole **32** na presença de 16-DHP (Tab 3). Neste caso, para além do esteróide resultante da reacção de ciclo-adição [$8\pi+2\pi$] é expectável que se obtenha a síntese competitiva do respectivo N-vinilpirazole, através de um rearranjo sigmatrópico [1,8]*H* suprafacial no sistema 8π 1,7-dipolar do anião metil diazafulvénio gerado *in situ*. Apesar do 1,7-dipolo **32** existir em equilíbrio de, pelo menos, dois conformeros, apenas o conformero **32a** apresenta um hidrogénio na posição adequada para sofrer a reacção pericíclica. O esteróide hexacíclico **33a** foi obtido após interceptação do anião metil diazafulvénio **32a**, em refluxo em TCB durante 4 horas na presença de 2.5 equivalentes da sulfona **31**. Este cicloaduto **33a** foi obtido juntamente com o N-vinilpirazole **34** com um rendimento de 24% e 21%, respectivamente. Foi igualmente explorada a reactividade do anião metil diazafulvénio **32** na presença da 16-desidroprogesterona. Tal como na reacção descrita anteriormente foram obtidos dois produtos, o esteróide hexacíclico **33b** que foi originado como produto regio- e estereosseletivo, não se detectando a presença de um possível

diastereoisómero, e o N-vinilpirazole **34** (Tab 3). Contudo, dada a menor reactividade deste substrato esteróide, o N-vinilpirazole foi obtido com um rendimento de 51%, obtendo-se o esteróide **33b** com um

rendimento de apenas 18%. Estes esteróides hexacíclicos resultantes da reacção de substratos esteróides com a sulfona que contém um substituinte benzilo na posição 3 foram obtidos regio- e estereosseletivamente, ao contrário do que aconteceu em reacções com o derivado 3-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*][1,3] tiazole, onde se obteve uma mistura de dois diastereoisómeros com o substituinte metil em diferentes posições. Com o objetivo de racionalizar a estereosseletividade dos grupos benzilo e metilo observada nas cicloadições [$8\pi+2\pi$] destes substratos esteróides em relação aos aniões metil diazafulvénios substituídos em C1, foram realizados cálculos quânticos ao nível DFT utilizando a *N*-fenilmaleimida como modelo reaccional.[4] Os cicloadutos obtidos como produto maioritário (neste caso produto único na reacção com aniões metil diazafulvénio 1-benzil) podem resultar de uma cicloadição *endo* do conformero II ou alternativamente de uma cicloadição *exo* do conformero I, considerando a aproximação do dipolo pela face α , a menos impedida do esteróide. A cicloadição *endo* do conformero II é a responsável pela estrutura obtida, uma vez que o conformero II é mais estável do que o conformero I em 14.6 kJ mol⁻¹ e a barreira associada às reacções envolvendo a aproximação *exo* são desfavoráveis em mais de 20 kJ mol⁻¹.

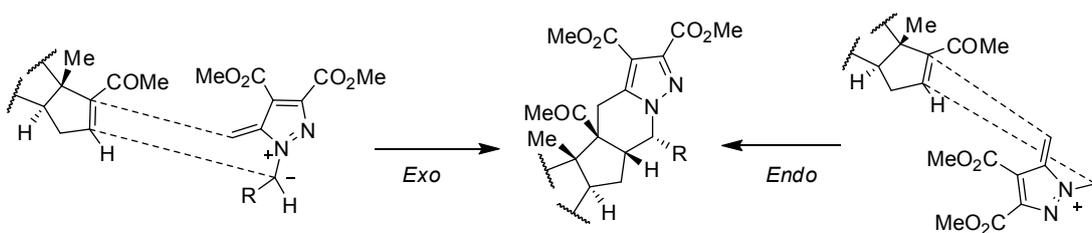


Figura 5- Cicloadição [$8\pi+2\pi$] *exo* e *endo* do substrato esteróide com o anião metil diazafulvénio 1-substituído, considerando a aproximação do dipolo pela face α menos impedida.

Posteriormente à síntese dos esteróides hexacíclicos quirais, procedeu-se à modificação da sua estrutura. Um exemplo é a hidrólise do grupo éster do composto **36**, derivado do acetato de 16-desidropregnenolona, através da adição de uma solução aquosa de hidróxido de potássio obtendo-se o composto **37** com um rendimento de 39% como descrito na figura 6. Para além da hidrólise do grupo éster a ácido, ocorreu também a desprotecção do grupo hidroxilo presente em C3.

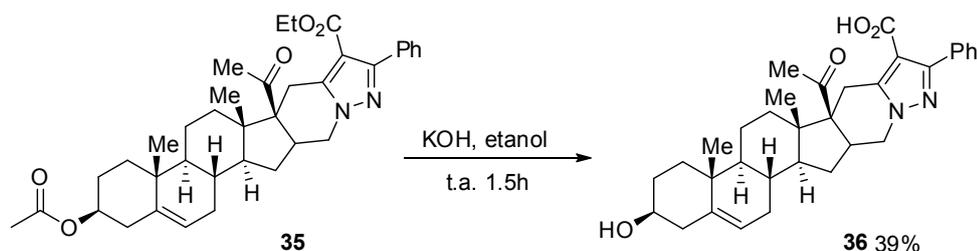


Figura 6- Hidrólise do grupo éster do esteróide hexacíclico 35.

Como foi mencionado anteriormente, a redução dos grupos éster dos esteróides hexacíclicos sintetizados via ciclo-adição $[8\pi+2\pi]$ sempre despertou grande interesse. A adição de hidreto de lítio alumínio ao composto **25a** em diclorometano levou à formação do esteróide **37**, com um rendimento de 80% (Fig 7). Para além da redução do grupo éster, verificou-se também a redução do grupo cetona presente em C-20 quando usados 5 equivalentes de hidreto de lítio alumínio.

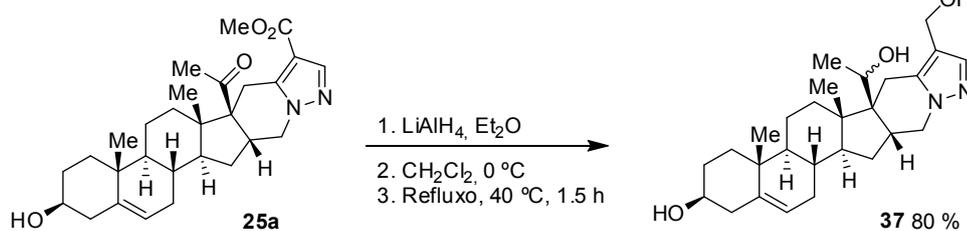


Figura 7- Redução do grupo éster do esteróide hexacíclico 25a.

Conclusão

Foi reportada uma nova estratégia para a síntese de esteróides hexacíclicos quirais contendo o núcleo pregnenolona e progesterona. A 16-desidropregnenolona e a 16-desidroprogesterona reagiram estereosseletivamente com os aniões metil diazafulvenio através de uma ciclo-adição $[8\pi+2\pi]$ originando

esteróides quirais fundidos a 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- α]piridinas. Através de cálculos computacionais ao nível DFT, usando a ciclo-adição de aniões metil diazafulvenio 1-substituídos com a *N*-fenilmaleimida, conclui-se que os cicloadutos formados exclusivamente ou como produto maioritário resultam da cicloadição *endo* da conformação do dipolo, que apresenta o 1-substituinte a apontar para fora, pela face α menos impedida do esteróide. Foram igualmente reportadas modificações aos grupos éster dos

esteróides hexacíclicos anteriormente obtidos.

Agradecimentos

O autor agradece à FCT (Centro de Química de Coimbra) através do projecto UID/QUI/00313/2013 e da bolsa SFRH/BPD/84423/2012 por suporte financeiro. O autor agradece igualmente às instalações UC-RMN pela obtenção dos dados de RMN (www.nmrccc.uc.pt).

Informação suplementar

A informação suplementar está disponível na tese de mestrado “Síntese de novos derivados com potencial atividade anticancerígena” presente na base de dados de teses da uc.

Referências

- [1] B. Zhang et al, *Steroids*, 78 (2013) 1200-1208;
- [2] I. V. Zavarzin et al, *Russ. Chem. Rev.*, 80 (2011) 661-682;
- [3] M. Ibrahim-Ouali, *Steroids*, 73 (2008) 775-797;
- [4] S. M. M. Lopes et al, *Org. Biomol. Chem.*, 13 (2015) 9127-9139
- [5] T. M. V. D. Pinho e Melo, *Arkivoc*, 7 (2006) 89-104;
- [6] N. A. M. Pereira et al, *J. Org. Chem*, 34 (2010) 6539-6543;
- [7] N. M. DeVore, *Nature*, 482 (2012) 116-119;
- [8] R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.* 43 (2000) 4266-4277.

Jaime A. S. Coelho

Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

O aumento do preço dos combustíveis fósseis, a sua disponibilidade limitada e o impacto ambiental têm estimulado o uso de biomassa, uma fonte renovável e abundante, como alternativa para a produção sustentável de combustíveis e outros produtos químicos. Como resultado, estamos perante uma gradual substituição das refinarias petroquímicas por bio-refinarias, sendo estas mais económicas a longo prazo. Entre as várias substâncias provenientes de recursos renováveis é de destacar o 5-Hidroximetilfurfural (HMF), identificado como uma matéria-prima que apresenta inúmeras possibilidades de alterações químicas, que pode ser utilizada para a síntese de vários derivados com diversas aplicações, tais como, biocombustíveis, polímeros ou compostos farmacêuticos

(Figura 1).[1]

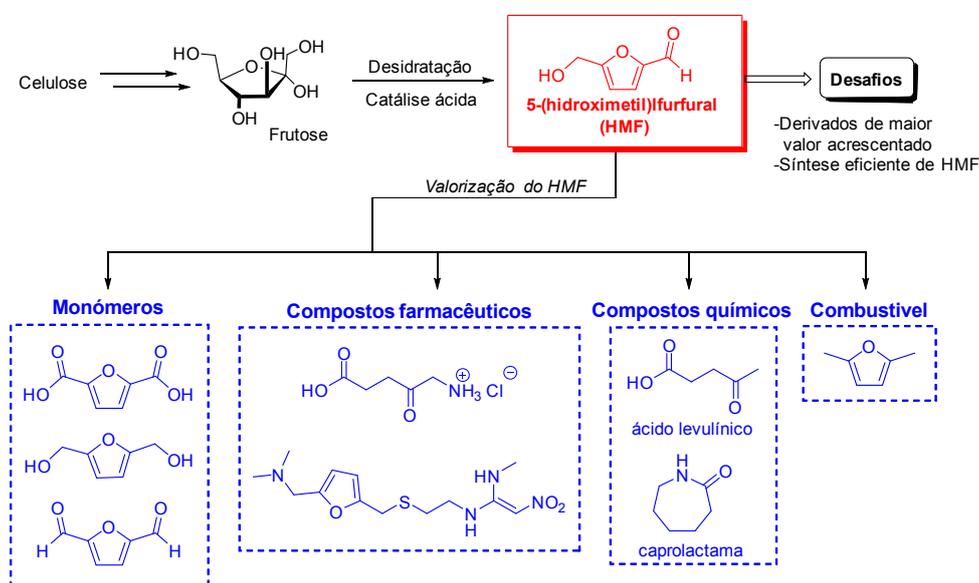


Figura 1 - Exemplo de uma plataforma química para biomassa com base na molécula de HMF.

O elevado interesse no HMF resultou no desenvolvimento de diversas metodologias para a sua síntese a partir de hidratos de carbono. A celulose e a inulina, devido à sua maior abundância, são, idealmente, as matérias-primas

mais atractivas para a síntese desta molécula. Contudo, as principais metodologias descritas baseiam-se, maioritariamente, no uso da D-frutose por se tratar de um monómero simples.[1e] Além disso, na maioria dos estudos, verifica-se que os rendimentos do HMF são determinados analiticamente (por exemplo por cromatografia líquida de alta eficiência, HPLC) e o produto não é isolado. O difícil isolamento do HMF está associado às suas propriedades físico-químicas, tais como, solubilidade elevada em solventes aquosos e solventes orgânicos polares, ponto de ebulição elevado (114-116 °C a 100 Pa), ponto de fusão baixo (30-34 °C) e instabilidade térmica e química, que tornam o seu isolamento incompatível com as técnicas de separação comuns, tais como, a extracção com solventes, a destilação ou a cristalização.

O reconhecimento da necessidade de ultrapassar o problema de isolamento do HMF por parte deste grupo de investigação fez-nos investigar possíveis metodologias eficientes para a produção e isolamento do HMF.[2] Assim, foi desenvolvido um processo que utiliza brometo de tetraetilamónio (TEAB) hidratado como solvente que pode ser

recuperado por cristalização, resultando num isolamento quantitativo de HMF com um grau de pureza elevado. Com base neste novo método foram descritas duas novas metodologias eficientes para a síntese e isolamento do HMF. A primeira é relativa à síntese directa de HMF por desidratação da frutose usando Amberlyst-15®.[3]

A segunda descreve a sua síntese a partir da d-glucose através de uma metodologia integrada envolvendo uma reacção enzimática (isomerização da D-glucose em D-frutose promovida pela Sweetzyme®) seguida de uma reacção química (desidratação da D-frutose em HMF catalisada por HNO₃).[4]

Na primeira metodologia verificou-se que a reacção de desidratação ocorre eficientemente na presença de TEAB e 10% (m/m) de água. Após a formação do HMF, o isolamento baseou-se na simples cristalização (precipitação) do meio de reaccional (TEAB), usando solventes renováveis, tais como etanol e acetato de etilo, seguindo-se a evaporação dos solventes orgânicos. Este procedimento permitiu o isolamento do HMF com um excelente rendimento e grau de pureza elevado, sem necessidade de qualquer purificação adicional e com a vantagem de ser possível reutilizar o meio reaccional e o catalisador numa escala de 10 g de hidrato de carbono (Figura 2).[3] A eficiência e reprodutibilidade deste método foi recentemente confirmada por outro grupo de investigação na China e publicado em conjunto na revista *Organic Synthesis*. [5] Para além disso, o uso desta metodologia foi expandido para um contexto de ensino, devido ao facto de poder ser efectuada em contínuo, tendo sido publicada na revista *Journal of Chemical Education*. [6]

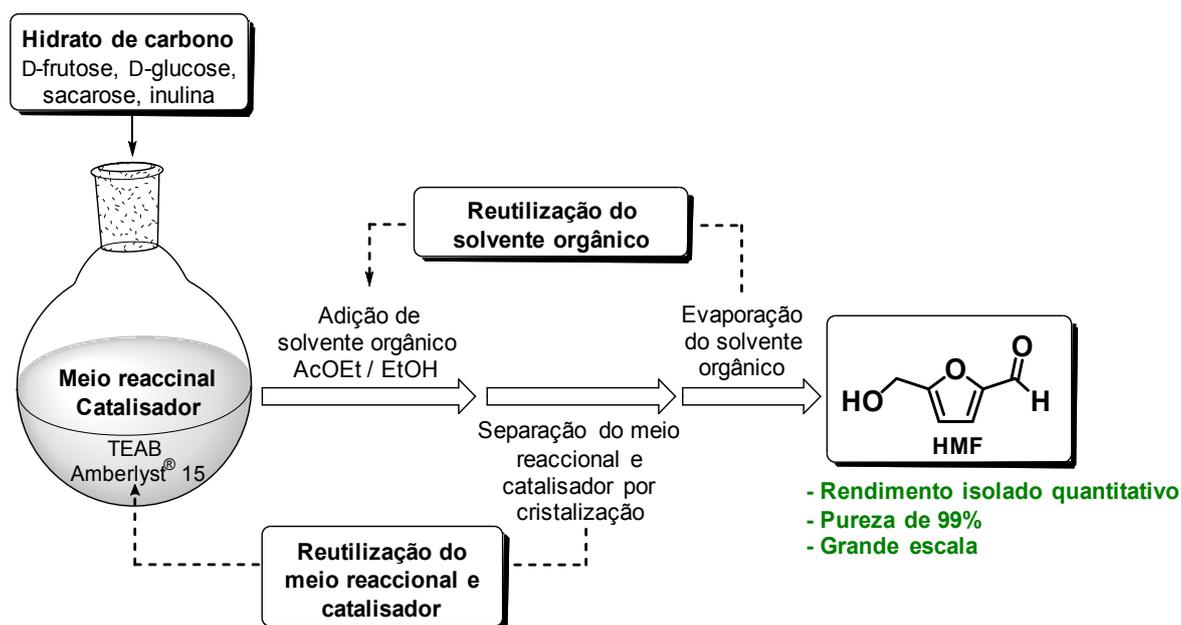


Figura 2 - Produção e isolamento eficientes do HMF a partir de hidratos de carbono (principalmente D-frutose). [3,5]

A segunda metodologia descreve o primeiro processo integrado para a produção e isolamento do HMF a partir da *D*-glucose. O processo global envolve a combinação da isomerização enzimática de Glucose-Frutose, da desidratação selectiva da *D*-frutose em HMF e do isolamento do HMF (**Figura 3**). O isolamento do HMF através da precipitação do meio de reaccional (idêntico ao descrito anteriormente) permitiu a reutilização da enzima e do meio reaccional (TEAB) por 8 vezes, resultando na obtenção do HMF com um rendimento de 87% e com uma elevada pureza (> 99%). O processo de isomerização foi baseado no facto da Sweetzyme® ser utilizada industrialmente em grande escala na produção dos chamados xaropes de glucose/frutose, tratando-se portanto de uma tecnologia bem estabelecida e robusta.

Tendo em conta a investigação intensa que permitiu à comunidade científica identificar potenciais matérias-primas derivadas do HMF, também se torna importante estudar a toxicidade desses compostos. Devido à controvérsia que existe na literatura^[1e] relativamente à toxicidade do HMF e à inexistência de directrizes para as matérias-primas menos tóxicas, este grupo de investigação interessou-se no estudo do impacto toxicológico do HMF e dos seus derivados nas células imortalizadas de fibroblastos provenientes de pele humana (CRL-1502).

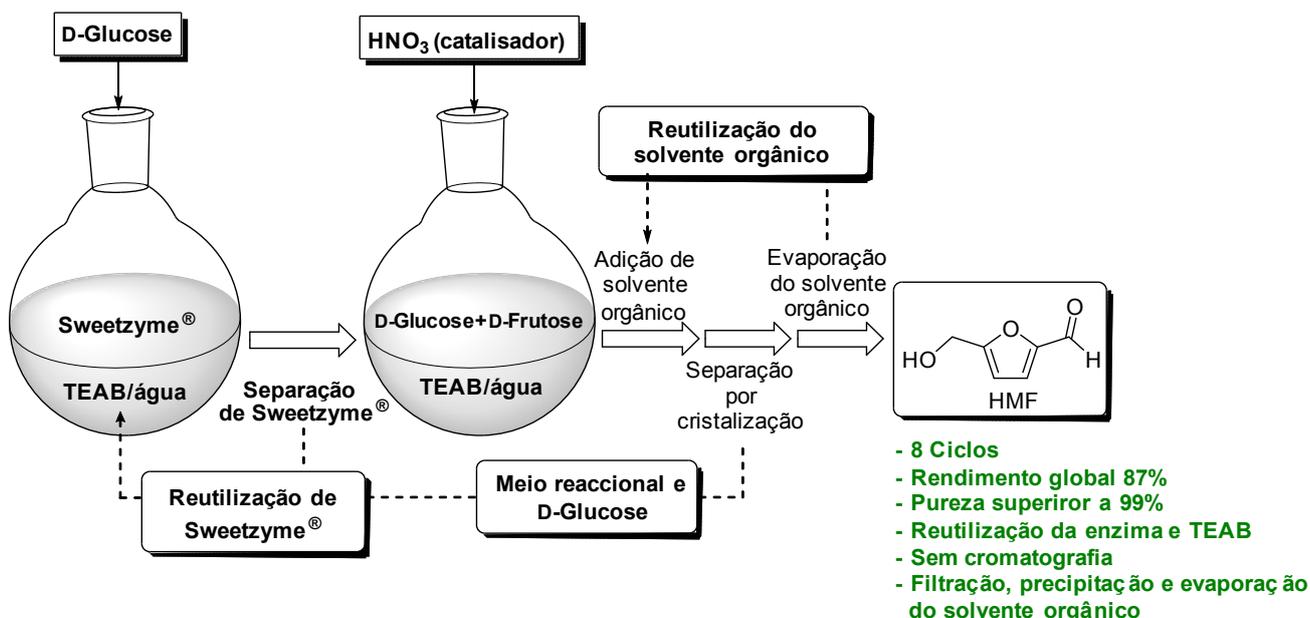


Figura 3 - Produção integrada do HMF a partir da D-glucose. [4]

Determinou-se assim a viabilidade e a capacidade destes compostos gerarem stress oxidativo, sendo possível organizá-los em dois grupos (Figura 4, consultar referência 7): o grupo dos compostos "tóxicos" constituído por compostos que diminuam a viabilidade e/ou aumentaram os níveis das espécies reactivas de oxigénio; e o grupo dos "não tóxicos" constituído por compostos que não diminuam a viabilidade nem aumentaram a geração de espécies reactivas de oxigénio.

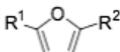
	
Compostos não tóxicos	Compostos tóxicos
R ¹ = Me, R ² =H R ¹ = CH ₂ OH, R ² =H, CH ₂ OEt, CH ₂ ONa R ¹ = CH ₂ OEt, R ² = CH ₂ OEt R ¹ = CHO, R ² =H, CH ₂ OH (HMF) R ¹ = CO ₂ H, R ² = CO ₂ H	R ¹ = Me, R ² =Me R ¹ = CH ₂ OH, R ² = CH ₂ OH R ¹ = CHO, R ² = CHO, CH ₂ Cl

Figura 4 - Indicações de toxicidade para derivados da biomassa contendo o anel de furano. [7]

Observou, por exemplo, os derivados di-aldeído, di-hidroximetil e di-metil são potencialmente mais prejudiciais do que o derivados di-ácido carboxílico e o próprio HMF. Relativamente aos dados controversos existentes na literatura sobre o impacto toxicológico do HMF, não foi observado qualquer impacto significativo nas células

estudadas, sendo por isso considerado neste estudo como um composto "não tóxico". [7]

Ao longo dos últimos cinco anos a modificação e valorização da molécula de HMF têm sido objecto de estudos por parte deste grupo de investigação. Como resultado, foram descobertas várias transformações que, para além de permitirem perceber melhor a reactividade desta molécula, contribuíram para a síntese de novas moléculas com potencial actividade biológica. Em 2013 este grupo de investigação descreveu a transformação directa do HMF em dois produtos importantes da bio refinaria, o 2,5-dihidroximetilfurfural e o ácido 5-hidroximetilfuranóico (isolado na forma de carboxilato de sódio) através da reacção de Cannizzaro.

Esta metodologia caracteriza-se por ser simples, eficiente, possível de ser realizada em escala preparativa (foi testada até 12 g) e apresenta uma economia total de átomos. A reacção é feita em água e são utilizados 0.9 equivalentes de hidróxido de sódio e ambos os produtos são isolados por cristalização selectiva com bons rendimentos (Figura 5). [8]

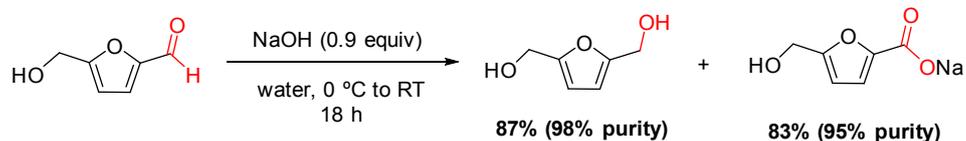


Figura 5 - Reacção de Canizzaro do HMF.

A funcionalização selectiva e exclusiva da posição ϵ de trienaminas provenientes de furfuraldeídos substituídos na posição 5 foi descrita em 2014 por este grupo de investigação.^[9] A funcionalização de 2,4-dienaldeídos através da formação de trienaminas foi o primeiro exemplo descrito na literatura (**Figura 6**), sendo um trabalho de grande interesse para o campo da catálise com aminas, uma vez que a reactividade das trienaminas lineares era limitada a reacções de Diels-Alder.^[10] Através de um estudo mecanístico pormenorizado, também suportado por cálculos computacionais baseados na teoria do funcional da densidade, foi proposto que a transformação ocorre através de uma reacção de Mannich bisviníloga, onde o passo limitante da reacção foi determinado como sendo o da formação do ião imínio vinílico. Esta metodologia foi utilizada na síntese de vários compostos novos usando diferentes aminas secundárias. As moléculas em que a amina incorporada era cíclica apresentaram actividade antiproliferativa promissora contra células tumorais.

Num outro trabalho foi descrita a síntese de triarilmetanos contendo anilinas secundárias acelerada por alta-pressão através da reacção de Friedel-Crafts entre aldeídos e as correspondentes anilinas secundárias (**Figura 7**).^[11] A importância desta metodologia deve-se ao facto de ser o primeiro protocolo geral para a preparação de triarilmetanos simétricos contendo anilinas secundárias. Os triarilmetanos e estruturas relacionadas têm atraído a atenção em áreas como a química dos materiais e química medicinal. Estes compostos são, normalmente, obtidos através de reacções de Friedel-Crafts entre aldeídos

aromáticos e anilinas terciárias electronicamente ricas na presença de ácidos de Lewis ou Bronsted sob condições agressivas (refluxo em solventes com elevado ponto de ebulição ou na ausência de solvente a temperatura elevada).^[12] Como consequência, os grupos funcionais susceptíveis à decomposição em condições ácidas não são compatíveis com os métodos anteriormente descritos na literatura. Assim, esta metodologia recentemente descrita por este grupo de investigação resolve esse problema, sendo uma reacção que tolera vários aldeídos com grupos susceptíveis de decomposição em condições fortemente ácidas e permite o uso de anilinas secundárias. Através de estudos mecanísticos foi proposta a formação de um ião imínio como intermediário e parceiro electrofílico da reacção de Friedel-Crafts. Para além disso, observou-se que a reacção é bastante acelerada em condições de alta pressão (cerca de 9 kbar). Finalmente, os novos triarilmetanos sintetizados com este método apresentaram actividade promissora contra linhas de células tumorais HT-29 (o melhor composto exibiu um IC₅₀ de 1,74 micromole)..

Numa abordagem diferente, várias N-acil-hidrazonas, contendo o anel de furano, foram sintetizadas através da adição directa de HMF a compostos diazo utilizando carbenos N-heterocíclicos como catalisadores. Esta estratégia demonstrou ser uma alternativa interessante quando comparada com a síntese de vários passos utilizada normalmente para a síntese de N-acil-hidrazonas.

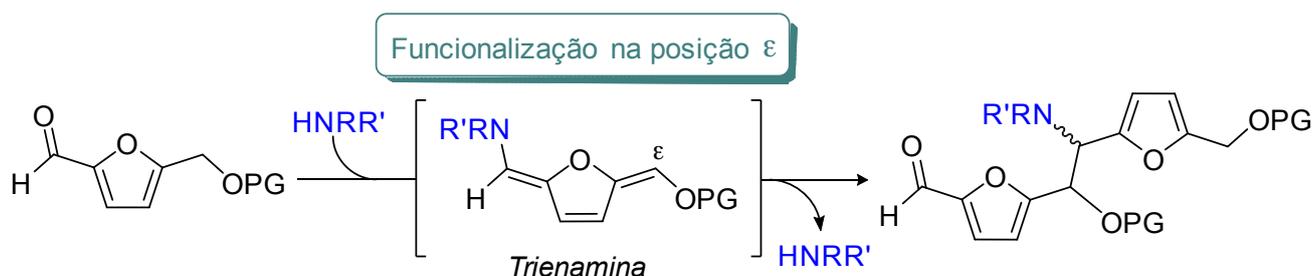


Figura 6. Funcionalização selectiva da posição ϵ de furfuraldeídos substituídos via intermediária trienamine.

Para além disso, este trabalho permitiu sintetizar uma família inexplorada de acil-hidrazonas baseadas na molécula de HMF (**Figura 8**). Estas moléculas mostraram ter actividade anticancerígena contra linhas de células tumorais da mama (MCF-7) e também uma toxicidade muito baixa em células de monocamada diferenciada de CaCo-2.^[13]

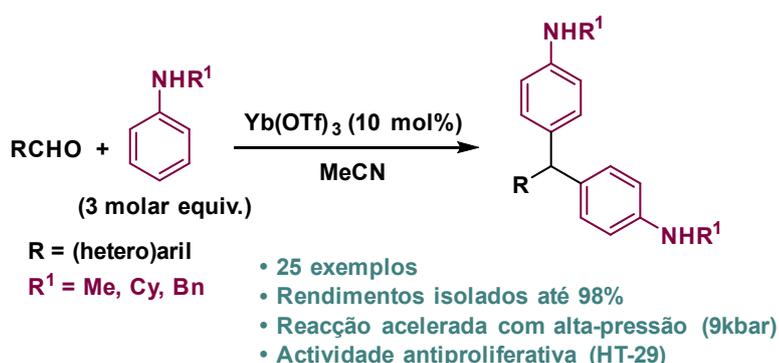


Figura 7 - Síntese de triarilmetanos simétricos contendo anilinas secundárias.

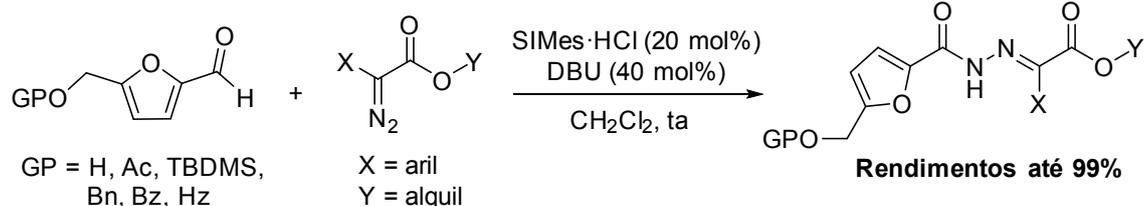


Figura 8 - Síntese de N-acil-hidrazonas a partir de derivados de HMF catalisada por carbenos N-heterocíclicos.

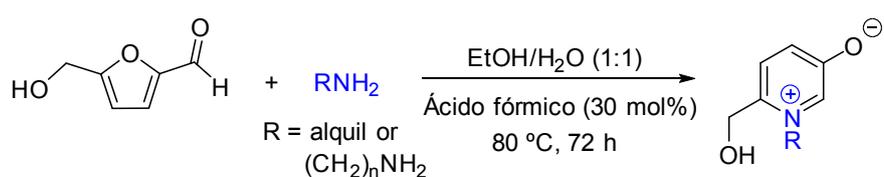


Figura 9 - Síntese de sais de N-alkilpiridínio funcionalizados a partir do HMF e amins alquílicas

Por último, a síntese de sais de N-alkilpiridínio funcionalizados a partir do HMF e amins alquílicas usando uma quantidade catalítica de ácido fórmico foi descrita recentemente por este grupo de investigação (Figura 9). Este protocolo foi também estendido a várias diaminas levando à formação exclusiva dos correspondentes sais de mono-N-alkilpiridínio. Os rendimentos máximos obtidos para ambos os casos rondam os 80%. Mais uma vez o estudo mecanístico foi efectuado experimentalmente e

por cálculos computacionais mostrando que, por exemplo, não há incorporação de moléculas de água de solvente no produto final isolado.^[14]

Actualmente, este grupo de investigação continua interessado na síntese mais sustentável do HMF, no estudo da reactividade de derivados do HMF e na descoberta de novas aplicações para os compostos derivados do HMF.

Agradecimentos

O trabalho aqui apresentado faz parte das teses de Doutoramento (2014) do Doutor Jaime A. S. Coelho e Doutor Svilen P. Simeonov, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, da Tese de Doutoramento (2016) da Doutora Sowmiah Subbiah do Instituto de Tecnologia Química e Biológica António Xavier da Universidade Nova de Lisboa e da Tese de Mestrado (2015) do Mestre Rafael F. A.

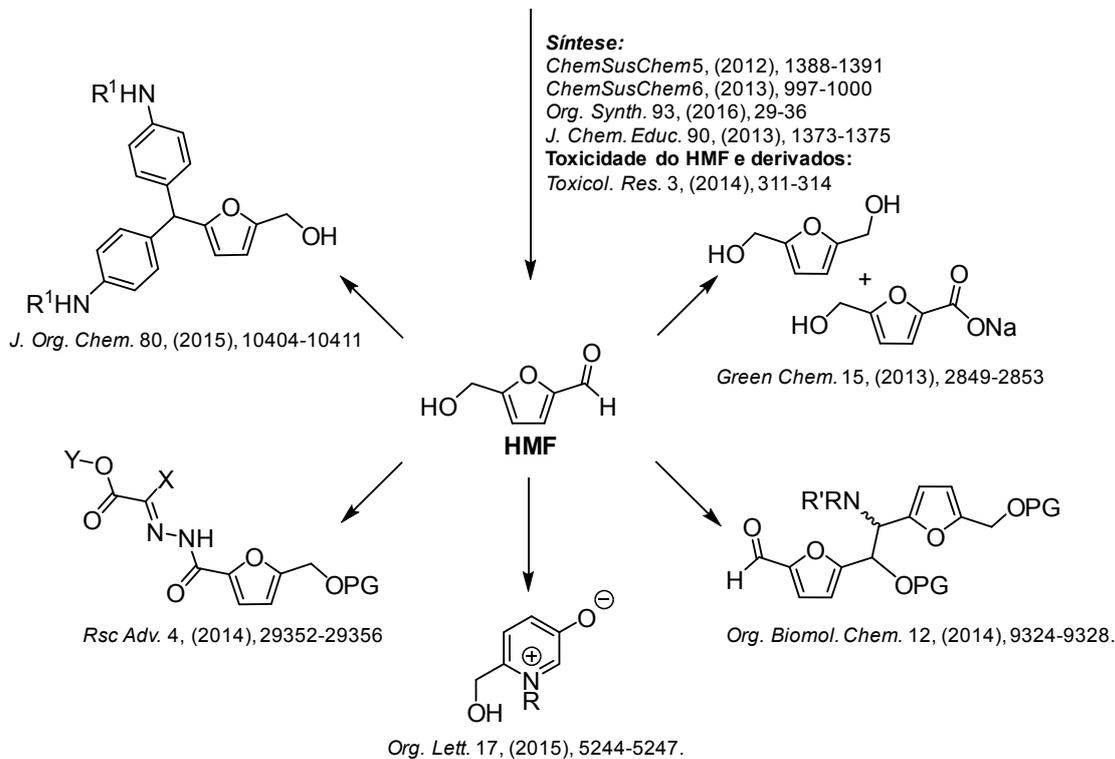
Gomes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Agradecemos o apoio financeiro da Fundação para a Ciência e Tecnologia (SFRH/BPD/73932/2010, SFRH/BPD/73822/2010, SFRH/BPD/100433/2014, PTDC/QUI-QUI/119823/2010, e UID/DTP/04138/2013)) e da Fundação Calouste Gulbenkian (Prémio de Estimulo à Investigação 2012 atribuído a Jaime A. S. Coelho).

Referências

- [1] a) M. Mascal and S. Dutta, *Green Chem.* 13, (2011), 3101-3102; b) M. Mascal and S. Dutta, *Green Chem.* 13, (2011), 40-41; c) T. Stahlberg, W. J. Fu, J. M. Woodley and A. Riisager, *Chemsuschem* 4, (2011), 451-458; d) M. J. Climent, A. Corma and S. Iborra, *Green Chem.* 13, (2011), 520-540; e) A. A. Rosatella, S. P. Simeonov, R. F. M. Frade and C. A. M. Afonso, *Green Chem.* 13, (2011), 754-793; f) T. Buntara, S. Noel, P. H. Phua, I. Melian-Cabrera, J. G. de Vries and H. J. Heeres, *Angew Chem Int Ed Engl* 50, (2011), 7083-7087;

Hidratos de carbonos (Biomassa)



g) A. Corma, S. Iborra and A. Velty, *Chem. Rev.* 107, (2007), 2411-2502; h) P. Gallezot, *Chem. Soc. Rev.* 41, (2012), 1538-1558; i) C. H. Christensen, J. Rass-Hansen, C. C. Marsden, E. Taarning and K. Egeblad, *ChemSuschem* 1, (2008), 283-289; j) Y. Roman-Leshkov, C. J. Barrett, Z. Y. Liu and J. A. Dumesic, *Nature* 447, (2007), 982-U985[2] a) J. A. S. Coelho, Tese de Doutoramento em Farmácia, "New synthetic methodologies for the transformation of biomass derived intermediates to valuable molecules", Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal, 2014. b) S. P. Simeonov, Tese de Doutoramento em Farmácia, "New synthetic methodologies from biorenewable resources", Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal, 2014

[3] S. P. Simeonov, J. A. S. Coelho and C. A. M. Afonso, *ChemSuschem* 5, (2012), 1388-1391.

[4] S. P. Simeonov, J. A. S. Coelho and C. A. M. Afonso, *ChemSuschem* 6, (2013), 997-1000.

[5] S. P. Simeonov, J. A. S. Coelho and C. A. M. Afonso, *Org. Synth.* 93, (2016), 29-36.

[6] S. P. Simeonov and C. A. M. Afonso, *J. Chem. Educ.* 90, (2013), 1373-1375.

[7] R. F. M. Frade, J. A. S. Coelho, S. P. Simeonov and C. A. M. Afonso, *Toxicol. Res.* 3, (2014), 311-314.

[8] S. Subbiah, S. P. Simeonov, J. M. S. S. Esperanca, L. P. N. Rebelo and C. A. M. Afonso, *Green Chem.* 15, (2013), 2849-2853.

[9] J. A. S. Coelho, A. F. Trindade, V. Andre, M. T. Duarte, L. F. Veiros and C. A. M. Afonso, *Org. Biomol. Chem.* 12, (2014), 9324-9328.

[10] a) K. S. Halskov, T. K. Johansen, R. L. Davis, M. Steurer, F. Jensen and K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* 134, (2012), 12943-12946; b) Z. J. Jia, H. Jiang, J. L. Li, B. Gschwend, Q. Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y. C. Chen and K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* 133, (2011), 5053-5061.

[11] R. F. A. Gomes, J. A. S. Coelho, R. F. M. Frade, A. F. Trindade and C. A. M. Afonso, *J. Org. Chem.* 80, (2015), 10404-10411.

[12] a) M. S. Shchepinov and V. A. Korshun, *Chem. Soc. Rev.* 32, (2003), 170-180; b) V. Nair, S. Thomas, S. C. Mathew and K. G. Abhilash, *Tetrahedron* 62, (2006), 6731-6747; c) D. F. Duxbury, *Chem. Rev.* 93, (1993), 381-433; d) S. Mondal and G. Panda, *Rsc Adv* 4, (2014), 28317-28358; e) F. Jafarpour, G. R. Bardajee, H. Pirelahi, V. Oroojpour, H. Dehnamaki and S. Rahmdel, *Chin. J. Chem.* 27, (2009), 1415-1419; f) G. R. Bardajee and F. Jafarpour, *Cent. Eur. J. Chem.* 7, (2008), 138-142; g) G. R. Bardajee, *Beilstein J. Org. Chem.* 7, (2011), 135-144; h) E. F. Pratt and L. Q. Green, *J. Am. Chem. Soc.* 75, (1953), 275-278; i) D. Guzman-Lucero, J. Guzman, D. Likhatchev and R. Martinez-Palou, *Tetrahedron Lett.* 46, (2005), 1119-1122.

[13] J. P. M. Antonio, R. F. M. Frade, F. M. F. Santos, J. A. S. Coelho, C. A. M. Afonso, P. M. P. Gois and A. F. Trindade, *Rsc Adv* 4, (2014), 29352-29356.

[14] S. Sowmiah, L. F. Veiros, J. M. S. S. Esperança, L. P. N. Rebelo and C. A. M. Afonso, *Org. Lett.* 17, (2015), 5244-5247.



1 – A sua formação académica iniciou-se na licenciatura em Química, na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, em 1999. De onde surgiu o seu gosto pela Química?

De facto, a minha formação académica começou em 1998 quando decidi ir estudar Matemática Aplicada e Computação na Universidade Nova de Lisboa. A minha disciplina preferida era Matemática e pareceu-me a escolha acertada na altura. No entanto, durante esse mesmo ano, tive a oportunidade de ouvir uma palestra dada por um médico sobre os efeitos da aspirina. Ainda hoje não sabemos os mecanismos exatos pelos quais aspirina produz alguns dos seus efeitos conhecidos, mas

na altura aquela palestra despertou-me o interesse por estudar biologia e medicina do ponto de vista molecular – e isso para mim é química.

2 - A sua experiência fora de Portugal começou em 2003, quando ingressou na Universidade de Oxford, como research trainee. Fale-nos um pouco desse momento, de como surgiu a oportunidade de poder iniciar e fortalecer a sua carreira científica fora de Portugal, quais as suas ambições e também os seus medos nessa altura específica da sua vida?

Durante a minha licenciatura eu sempre tive claro que gostaria de fazer parte da minha formação numa Universidade de topo. Em 2001 e tendo em conta a minha preferência por química orgânica, a Prof. Amélia Pilar Rauter convidou-me a participar na organização de um congresso europeu de carboidratos, o EuroCarb, que se realizou na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. Nesse mesmo congresso conheci o Prof. Antony Fairbanks e depois de falar com ele surgiu a oportunidade de fazer o meu estágio de final de curso no seu laboratório, o famoso Dyson Perrins lab, em Oxford. Com o apoio de uma bolsa Leonardo da Vinci, fui para Oxford juntamente com a minha namorada na altura, que hoje é a minha esposa, a Filipa Cruz, também ela aluna de Química e também ela foi fazer o estágio no lab do Prof. Antony Fairbanks. O primeiro sentimento que tive foi que a minha preparação não era a melhor em termos de Química Orgânica, embora fosse um excelente aluno durante a Licenciatura. De facto, foi necessário estudar bastante para poder adquirir os conhecimentos que me permitiram desenvolver o estágio com sucesso. Este é um assunto sensível mas é urgente sensibilizar a sociedade e os governos para a necessidade de melhorar a nossa Universidade, como centro de criação de conhecimento e de ensino.

3 – Seguiu-se um doutoramento na área de Biologia Química, ainda na Universidade de Oxford, sob a orientação científica do Prof. Ben Davis. Como surgiu este desafio, e quais os principais obstáculos que teve de superar durante este período?

Durante os últimos meses do estágio ficou claro, tanto para mim como para a Filipa, que queríamos continuar a estudar e que o melhor sítio para o fazer seria Oxford. Não só em termos profissionais, mas em termos pessoais a nossa experiência tinha sido fantástica e daí o nosso desejo em continuar. Durante o estágio foquei-me na síntese de produtos naturais, mas nessa altura já tinha claro que desejava trabalhar na interface entre química sintética e biologia. Daí a escolha do Prof. Ben Davis para fazer o meu doutoramento. Em particular, ele trabalhava numa área que ainda hoje é parte fundamental da minha linha de investigação e que visa desenvolver métodos para a modificação seletiva de proteínas quer *in vitro* quer em células. O principal obstáculo que tive que superar foi continuar a aprofundar os meus conhecimentos de química orgânica e de química-física orgânica – depois de muito trabalho consegui tornar-me *college lecturer* em química orgânica, o que me deu muita satisfação. Costumo dizer agora aos meus alunos que o doutoramento é um período fantástico onde apenas nos temos que preocupar em aprender e investigar. No meu caso foram 4 anos maravilhosos quer em termos profissionais quer pessoais. O contato com múltiplas culturas e com conhecimento das mais diferentes áreas é algo fantástico!

4 – Contactou depois com novas realidades, especificamente na Suíça (Carbohydrate Chemistry and Chemical Biology Laboratory of Organic Chemistry, ETH Zürich) e Alemanha (Max-Planck-Institute of Colloids and Interfaces, Berlin), através de uma bolsa Marie-Curie. Como contextualiza (e compara) o actual cenário educacional-científico nacional, a nível europeu?

Decidi realmente que era fundamental contactar com diversas realidades, especialmente em grupos de investigação e institutos de topo. Além disso a formação que fiz teve sempre pontos de ganho de conhecimento em áreas que complementavam a minha experiência anterior. Por exemplo, quando fui fazer o pós-doutoramento no ETH Zurique em 2010, com o apoio de uma EMBO Long-Term Fellowship, decidi trabalhar com o Prof. Dario Neri, o que me permitiu usar os meus conhecimentos em modificação de proteínas e aplicar os mesmos na construção de antibody-drug conjugates (ADCs) para o tratamento de cancro. Isto permitiu-me aprender biologia molecular e como detetar e tratar cancro em modelos de cancro em animais. Deste trabalho resultou um ADC que já está em fase 2 de ensaios clínicos.

Em relação à segunda questão, penso que Portugal evoluiu muito cientificamente. A criação de institutos fora da Universidade permitiu a contratação de investigadores que são muito competitivos a nível internacional, como atesta as muitas bolsas do European Research Council. Contrariamente, as nossas Universidades são na minha opinião – e como demonstram bem os rankings (embora eu veja estes rankings sempre com algum cuidado) – geralmente muito pouco competitivas a nível internacional. É preciso uma cultura de investigação forte na nossa universidade que permita ao mesmo tempo melhorar a qualidade do ensino – não existe uma boa universidade que não tenha como prioridade a investigação.

5 – Como surgiu a oportunidade de poder liderar um grupo de investigação, na Universidade de Cambridge, uma das mais emblemáticas do mundo?

Durante uma conferência, a Burgenstock meeting na Suíça, dois professores em Cambridge, o Prof. Shankar Balasubramanian e o Prof. Jason Chin, falaram-me de umas bolsas da Royal Society – University Research Fellowship – que escolhem por ano 30 investigadores de qualquer nacionalidade e área para desenvolverem o seu trabalho de investigação numa instituição no Reino Unido.

Depois de uma entrevista em Cambridge, fui selecionado para ter o apoio de Cambridge para concorrer a uma bolsa Royal Society Universty Research Fellowship que vim mais tarde a conseguir. É uma satisfação enorme e ao mesmo tempo uma grande responsabilidade ser um URF em Cambridge.

6 – Fale-nos um pouco do trabalho que é desenvolvido tanto em Cambridge como em Lisboa, no Instituto de Medicina Molecular, especificamente no grupo de Biologia Química e Biotecnologia Farmacêutica, no qual é director.

Sim, a minha vida é repartida entre Cambridge e Lisboa – de segunda a quinta em Cambridge e sextas em Lisboa. O nosso trabalho está na interface entre química sintética, a biologia e medicina. Concretamente desenvolvemos novas metodologias que permitam modificar proteínas num site específico quer no tubo de ensaio quer em células. Desta forma podemos por exemplo fazer marcação de uma proteína diretamente expressa numa célula através de técnicas de expansão genética com um aminoácido não-natural ou modificar um anticorpo com um fármaco para terapias seletivas em cancro. No nosso lab fazemos desde a síntese até aos estudos em animais.

7- Como investigador principal, e desde 2010, conseguiu atrair um financiamento total para projectos de investigação de cerca de 4M €, um número bastante alto quando comparado com o actual panorama presente na maior parte dos centros de investigação na área da Química, o que, por si só, limita tanto o recrutamento de jovens químicos, como o próprio trabalho de investigação. Como avalia esta situação?

Sim, temos tido bastante sucesso a nível internacional em programas muito competitivos tais como a Marie-Curie ou mais recentemente a bolsa Starting Grant que me foi concedida pelo European Research Council no valor de 1.5M €. A minha impressão é que não é um possível ser

competitivo apenas com financiamento nacional, independentemente do país em questão. Parece-me que muitos grupos em Portugal estão ainda apenas habituados a concorrer a projetos da FCT - a necessidade de concorrer a nível internacional é fundamental para a nossa ciência pois como consequência fará também com que os trabalhos, as publicações e as relações com empresas sejam cada vez mais fortes.

8 – Um dos feitos mais relevantes é sem dúvida o financiamento de 2.5M € conseguido este ano, no âmbito do programa europeu de bolsas "Ações Marie Curie" relativo a um trabalho no qual é coordenador, liderando um consórcio europeu para desenvolver um novo tratamento contra o cancro. Como avalia o enquadramento europeu, que a liderança de um projecto desta dimensão oferece a Portugal?

Este projeto Marie-Curie que coordeno em conjunto com o meu colega Dr. Pedro Góis na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e que conta com mais 6 parceiros académicos e 2 empresas de vários países europeus visa estabelecer uma rede europeia para o treino de jovens estudantes numa área muito específica – a de modificação de anticorpos para terapias seletivas em cancro. Com esta rede terei oportunidade de contratar 3 alunos de doutoramento para o meu lab no IMM o que é muito importante para o progresso do nosso programa. Serão contratados mais 7 alunos no âmbito desta rede pelos outros parceiros. É uma oportunidade excelente para estabelecer colaborações.

9 – Sempre teve uma grande ligação com a indústria, particularmente com a indústria química e farmacêutica. Vê progressos na conjugação actual da realidade industrial e da investigação científica, principalmente daquela feita em universidades?

Sim, sempre me foquei em desenvolver e estudar ciência básica que tenha potencial tecnológico e médico.

Dessa forma consegui estabelecer conexões fortes com a indústria de biotecnologia e farmacêutica. Com a decisão das empresas farmacêuticas líderes em terminar alguns dos seus projetos de I&D e de cada vez mais apoiar projetos quer nas empresas de biotecnologia quer nas universidades, existem oportunidades fantásticas para desenvolver projetos arriscados, mas que podem gerar novas tecnologias ou fármacos que podem depois mais rapidamente chegar ao mercado. A indústria farmacêutica sentiu a necessidade de estar mais próxima do conhecimento e isso é refletido de uma forma bem clara na recente decisão da AstraZeneca em fechar os seus sites de investigação espalhados pela Europa e a uma realocação em Cambridge.

No que diz respeito a interações indústria-universidade em Portugal, penso que ainda são muito escassas – no caso do meu grupo de investigação, temos uma colaboração bastante forte com a Hovione, na qual partilhamos alunos de doutoramento e onde parte da nossa investigação é diretamente financiada por eles. Estas interações são essenciais para o desenvolvimento de novas tecnologias e para a prosperidade de um país.

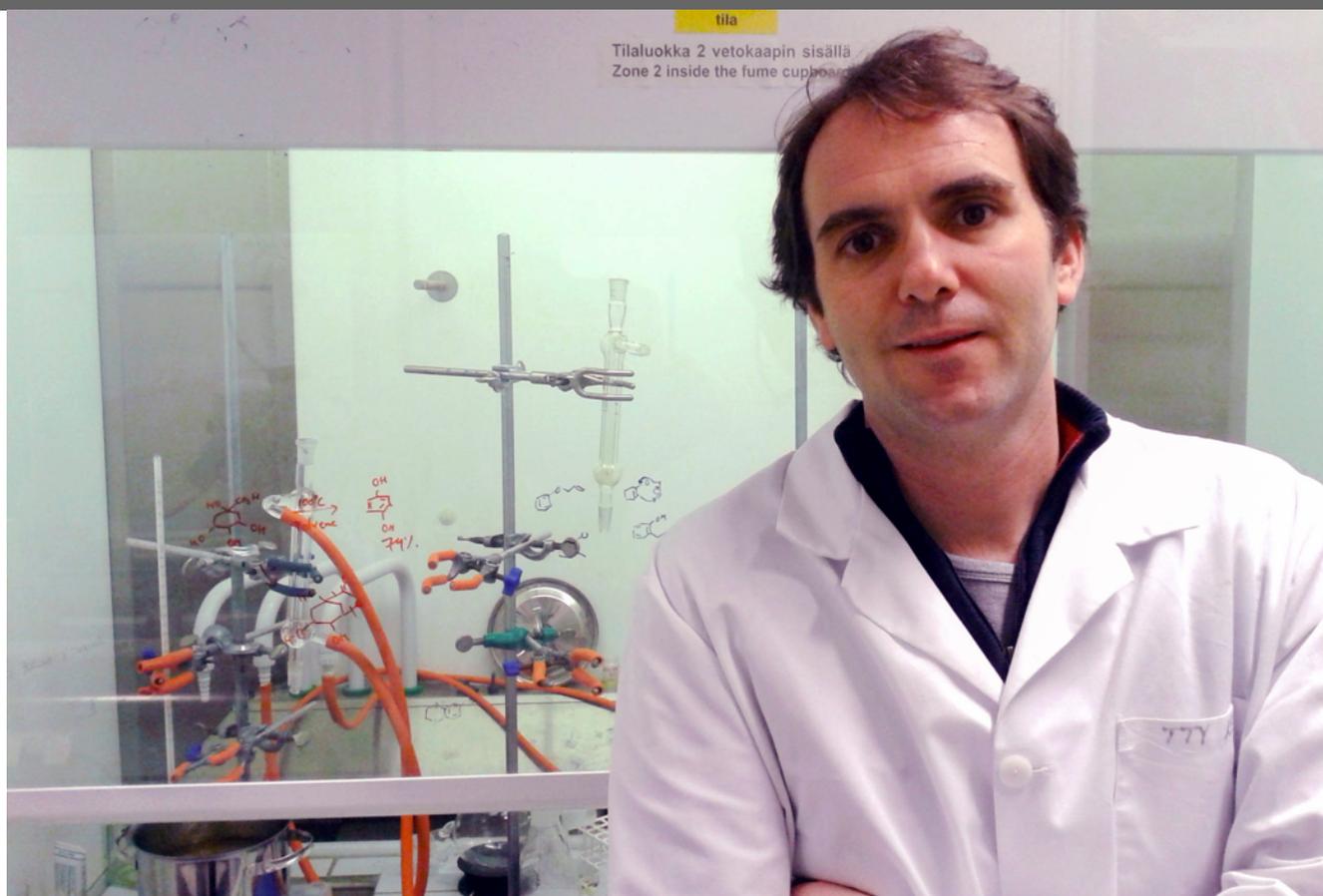
10 – Sendo autor de 51 publicações científicas em revistas internacionais, laureado de diversos prémios e gratificações, vice-presidente e co-fundador de diversas empresas, entre as quais a Domatiga Global Solutions SA, e a Farmcontrol Lda., qual é, ao longo de todos estes anos de

dedicação, o momento que lhe dá maior satisfação em partilhar com os jovens químicos portugueses?

Tem sido um percurso com momentos muito bons e dos quais me orgulho. Gostava de fazer o highlight de dois: o primeiro uma publicação no J Am Chem Soc durante a minha passagem por uma empresa de biotecnologia em Portugal, a Alfama. Foi realmente fantástico pois foi um trabalho desenvolvido em Portugal, em ambiente de empresa e que teve um impacto enorme (>100 citações até agora) no campo de terapias com monóxido de carbono. O outro momento aconteceu recentemente com a atribuição de uma bolsa do European Research Council – estas bolsas são híper competitivas e foi um claro sinal que a investigação que o meu grupo desenvolve é relevante. Além disso vai permitir focar-nos em projetos mais de longo prazo pois é um financiamento a 5 anos.

11 – Por último, que mensagem poderá deixar aos jovens que vão agora iniciar o seu percurso académico na área da Química?

A minha mensagem é que Química é central em todas as disciplinas e que essa centralidade cria enormes oportunidades para criar impacto nas mais diversas áreas desde ciência de materiais a medicina ou biologia. É também fundamental passar por diversos ambientes quer em termos de investigação quer culturais – creio que essas experiências tornam-nos melhores cientistas.



1 - Em 1999 ingressou no curso de Química Aplicada da Universidade Nova de Lisboa. O que o levou a escolher a Química?

O meu interesse pela Química surgiu no ensino secundário tendo sido largamente influenciado por professores de Físico-Química e de Técnicas Laboratoriais de Química. Lembro-me particularmente das aulas de laboratório e da aula em que o Professor Rudolfo Pereira ensinou a nomenclatura sistemática de Química Orgânica que imediatamente me chamou a atenção pelo conjunto de regras bem estabelecidas e que se tornou um jogo. O entusiasmo dos professores de química no secundário fizeram-me interessar cada vez mais pela química, mas talvez o ponto decisivo tenha sido a visita aos laboratórios abertos do Departamento de Química da Nova. O primeiro contacto com um laboratório de ensino bem equipado deixou-me muito bem impressionado e os trabalhos apresentados pelos docentes daquela instituição amplificaram o meu interesse na vertente mais prática da Química.

2 - Ainda durante a licenciatura decidiu enveredar pelo ramo da Química Orgânica. Porque escolheu esta área da Química?

Aquando a entrada na faculdade estava convicto em enveredar pelo ramo de Química Orgânica. No entanto, nos primeiros anos da licenciatura de Química Aplicada o ramo de biotecnologia parecia-me também muito interessante e durante algum tempo estive indeciso acerca de qual dos percursos seguir. No entanto com o decorrer dos estudos cruzei-me com professores e outros docentes que me aproximaram da Química Orgânica, sendo que o Professor Carlos Afonso, que mais tarde seria meu orientador de doutoramento, teve um papel fulcral na minha decisão de enveredar por esse ramo.

3 - Após terminar a licenciatura iniciou o doutoramento ao qual se seguiu o Pos-Doc, tudo isto em Lisboa. O que o levou a escolher este percurso?

Este percurso acabou por construir-se de uma forma muito natural. Depois de ter realizado o estágio de final

de curso no Laboratório do Prof. Carlos Afonso surgiu a oportunidade de prosseguir para doutoramento no Instituto Superior Técnico, para onde o Professor Carlos se tinha recentemente mudado. Desta forma seria possível ter a experiência de evoluir numa nova instituição, ainda que permanecesse em Lisboa. Penso que esta mudança tenha sido talvez mais enriquecedora do que teria sido mudar para uma outra instituição fora de Lisboa, na medida em que a instalação do laboratório foi feita maioritariamente pelos membros do grupo. No final do doutoramento surgiu a oportunidade de iniciar o Pós-Doc na Faculdade de Farmácia em Lisboa, sob a supervisão do Dr. Pedro Góis com quem tinha trabalhado durante o doutoramento. Este foi um novo desafio já que o grupo era ainda muito jovem e a mudança de uma instituição de engenharia para uma instituição vocacionada na área da saúde possibilitou-me o contacto com uma realidade e interesses completamente diferentes dos anteriores.

4- Mais tarde, mudou-se para Tampere, na Finlândia, onde se tornou professor universitário. Como surgiu esta oportunidade?

Enquanto Pós-Doc na Faculdade de Farmácia, e durante o final do doutoramento, tive a oportunidade de dar aulas de Química e Química Orgânica a alunos de primeiro ano da Faculdade de Farmácia e no Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. Tendo gostado da vertente de ensino, decidi ingressar no ensino universitário. No entanto, o número de posições disponíveis nas universidades é bastante escasso e não apenas em Portugal, e por isso considerei a Europa como uma extensão do nosso país em termos de mercado de trabalho e procurei por posições abertas nos sites de emprego científico. Confesso que precisei de procurar Tampere no mapa, após ter lido o anúncio para esta posição, mas sendo a Finlândia um país reconhecido pelo elevado nível de ensino, não hesitei em concorrer. Passei pelo processo normal de recrutamento que incluiu visitas à universidade, fui seleccionado para a posição e mudei-me para terras mais frias, onde posteriormente me foi possibilitada a formação de um grupo de investigação.

5 - Foi uma grande mudança. A Finlândia é um país com um clima e cultura completamente diferentes dos nossos. Fale-nos um pouco sobre a sua experiência. Como foi adaptação?

É um país muito diferente de Portugal em muitos aspectos e um deles é a velocidade com que decisões são tomadas e postas em prática. Isto leva-me a pensar que estou frequentemente a adaptar-me... A mudança foi fácil, já que encontrar casa e o processo de imigração em termos burocráticos foi muito simples. Nos primeiros meses aproximei-me de outros estrangeiros, o que facilitou a integração no país e ajudou a passar os dias cinzentos do outono Finlandês até às primeiras neves. O Verão e o Inverno Finlandeses são experiências únicas, já que os dias longos de Verão dão uma energia extra para aproveitar a natureza e os invernos nevosos chamam por actividades exteriores tão inocentes como fazer bonecos de neve. Ocasionalmente somos brindados com a Aurora Boreal e sentimo-nos sortudos por termos o privilégio de ver as "luzes dançantes", sem necessidade de viajar 10 000 Km. Relativamente à cultura diferente, os pontos fulcrais são entender que os Finlandeses são pessoas reservadas, que prezam o seu espaço pessoal e têm uma noção bem definida de civismo. Tendo isto por base, torna-se mais fácil a integração na sua cultura e os convites para a Sauna tornam-se mais frequentes.

6 - Antes desta mudança só tinha passado 10 meses em San Diego, Califórnia. Porque decidiu sair de Portugal?

A minha estadia na Califórnia foi despoletada pelo meu interesse em Organocatálise. Apesar da excelente investigação feita pelos grupos de Química Orgânica de sucesso em Portugal, senti que poderia desenvolver mais as minhas capacidades numa instituição de reconhecido mérito na área. Desta forma, contactei o Prof. Carlos Barbas no Scripps Research Institute, que prontamente e amavelmente se disponibilizou para me receber no seu laboratório. Apesar de ter sentido que uma experiência internacional deste tipo valorizaria o meu currículo, não pretendia no entanto permanecer nos EUA após este período.

7 - O que acha do estado da ciência em Portugal? A carreira de investigador é pouco valorizada no nosso País?

Portugal está numa situação muito particular em termos científicos, na medida em que houve um investimento enorme na formação avançada das pessoas nos últimos 15 anos. Isto gerou um número de doutorados elevadíssimo, sem que as universidades tenham capacidade de os absorver, e por outro lado a indústria em Portugal não é suficientemente expressiva para possibilitar a empregabilidade de tantos doutorados. Penso que o grande desafio esteja na fomentação da criação de novos negócios resultantes de conhecimento gerado nas universidades, ainda que, na minha opinião, nós Portugueses tenhamos muito medo de arriscar em novos negócios. A competitividade em ciência ao nível internacional é enorme e tem aumentado, e como em todas as competições os melhores são valorizados pelos seus resultados. Não penso que a carreira de investigador seja pouco valorizada, e parecem-me cada vez mais frequentes as ocasiões em que na comunicação social surgem peças acerca do impacto da investigação feita por investigadores portugueses. No entanto, penso que a carreira de investigador deve existir para premiar os excelentes investigadores e não deverá ser utilizada como uma ferramenta para diminuir os números de desempregados doutorados no país.

8 - Pensa em regressar a Portugal?

Sim, mas não sei precisar quando. Gostaria de retornar ao país o investimento que foi feito na minha formação.

9 - Em 2010 recebeu uma menção honrosa no PYCA (Portuguese Young Chemists Awards) do Grupo de Jovens Químicos da Sociedade Portuguesa de Química. O que acha deste prémio? A Química ainda é uma ciência mal vista na sociedade?

Este tipo de prémio é altamente recompensador para jovens cientistas, não só porque é o reconhecimento do trabalho árduo efectuado mas também porque possibilita

a sua divulgação junto dos químicos através da disseminação do trabalho na revista Química. Não acho que a Química seja uma ciência mal vista, já que se tornou uma ciência transversal e utilizada por muitos outros investigadores desde ciência de materiais até à biologia. Penso que hoje em dia a sociedade consegue reconhecer a importância da química em actos tão banais como na utilização de detergentes para a limpeza de superfícies.

10 - Durante o seu percurso a investigação em Química cruzou-se com algumas aplicações na área da medicina/saúde. Na sua opinião, qual a importância da química, principalmente da química orgânica neste sector?

Acho que é indiscutível a importância da química orgânica nas áreas da medicina. Talvez a Química Medicinal continue a ser o porta-estandarte de tal importância, que continua a ser reforçada com o desenvolvimento de novas áreas de interface como a chemical biology. Actualmente existem muitos investigadores nas áreas de medicina e saúde que utilizam ferramentas de síntese para preparar novos materiais sem que se tenham especializado em química orgânica, como por exemplo na área de polímeros ou funcionalização de proteínas. Apesar de, tradicionalmente, a química orgânica estar muito ligada à construção de novas moléculas, o desenvolvimento de reacções robustas e ortogonais tem permitido a sua aplicação em muitas outras ciências. A existência de protocolos bem definidos que permitem a utilização da química orgânica como uma ferramenta de trabalho tem levado a que a química seja cada vez mais uma ciência aplicada, nomeadamente na área da saúde.

11 - Para terminar, pedimos que deixe algumas palavras aos mais jovens que agora iniciam uma carreira na ciência, em particular na Química.

Os 5% de reacções de sucesso justificam os 95% de frustração. Perseverança e humildade podem ser pontos determinantes para atingir o sucesso, mas igualmente importante será rodearem-se das pessoas certas, com a química certa.

abril de 2016

5-8 de abril

12th European Fourier Transform Mass Spectrometry Conference

19-23 de abril

1st joint French-Portuguese NMR Congress

26-29 de abril

5º Encontro Português de Jovens Químicos (5 PYChem)

26-30 de abril

11th EYCN Delegates Assembly

maio de 2016

19-20 de maio

10º Encontro da Divisão de Catálise e Materiais Porosos

junho de 2016

6-7 de junho

Analítica - 2016

22-24 de junho

12º Encontro Nacional de Química-Física/1º Simpósio de Química Computacional

28 de junho a 1 de julho

17th Tetrahedron Symposium

julho de 2016

20-22 de julho

XXV Reunião Nacional de Espectroscopia / IX Congresso Ibérico de Espectroscopia

17-21 de julho

46th IUPAC World Polymer Congress

agosto de 2016

20-26 de agosto

21st International Mass Spectrometry Conference

setembro de 2016

5-7 de setembro

40ª Reunião Ibérica de Adsorção

7-10 de setembro

Vth Spanish-Portuguese Workshop on Photochemistry

11-15 de setembro

6th EuChemS Chemistry Congress

12-14 de setembro

2nd International Caparica Congress on Chromogenic and Emissive Materials

14-16 de setembro

13º Encontro de Química dos Alimentos

18-23 de setembro

XXV Congreso Iberoamericano de Catálisis

22-24 de setembro

7th International Conference of the European Society for the History of Science

outubro de 2016

7-8 de outubro

11th Inorganic Chemistry Conference / 1st Meeting of the Inorganic and Bioinorganic Division of the Portuguese Society of Chemistry

novembro de 2016

9-11 de novembro

XXII Encontro Luso-Galego de Química

dezembro de 2016

10-14 de dezembro

6th BRMASS - 1st IbMASS - IberoAmerican Conference on Mass Spectrometry



SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA

A QUÍMICA EM PORTUGALI!



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
E CIÊNCIA

