

## **Project proposal for Master in Química (AY 2016 2017)**

**Project Title:** Investigation on cooling performance of nanofluids in computer cooling systems

**Supervisors:** S M Sohel Murshed and Fernando J V Santos

**Emails:** [smmurshed@ciencias.ulisboa.pt](mailto:smmurshed@ciencias.ulisboa.pt); [fjsantos@ciencias.ulisboa.pt](mailto:fjsantos@ciencias.ulisboa.pt)

**Address:** DQB/FCUL, Room# 8.4.33

**Research Centro de Investigação:** CQE@FCUL

**Local de trabalho:** 8.4.31

**Project Synopsis:** With ever-increasing thermal loads due to smaller features of electronic and microelectronic devices and higher power outputs, thermal management of such devices is one of the most important technical challenges which cannot be met using conventional method of increasing the cooling rate. Here comes a novel class of heat transfer fluids term- nanofluids which possess substantially higher thermal properties particularly thermal conductivity compared to their base fluids (i.e., conventional heat transfer fluids) can be used as coolants to meet the cooling demand of those high-tech devices. Several types of nanofluids will be prepared by dispersing various concentrations of nanoparticles in base fluids. A liquid cooling system for cooling computer will be built in this study and experiments will be conducted using both the nanofluids and base fluids in that cooling systems. Results of nanofluids with respect to base fluids and any other results from the literature will be compared.

### **Plano de trabalho/Work plan:**

- Studying literature works to better understanding the thermophysical and convective heat transfer performance of nanofluids.
- Several types of nanofluids will be prepared by dispersing various concentrations of TiO<sub>2</sub> and SiO<sub>2</sub> nanoparticles in water and water/ethylene glycol mixture.
- Since thermophysical properties of fluids play key role in the heat transfer performance of fluids, relevant thermophysical properties of nanofluids will also be characterized.
- In this study a liquid cooling system of computer cooling will be built. Experiments will be conducted using both the nanofluids and base fluids in the built cooling systems.
- The cooling performance of nanofluids as well as base fluids will be evaluated by determining their convective heat transfer coefficient in cooling systems. Effect of nanofluids flow rate and concentration of nanoparticles on the cooling performance will be investigated.
- Comparing the results of nanofluids with respect to base fluids and any other results (if any available) in the literature.

### **Inovação do trabalho/Work Innovation:**

Nanofluids are a new class of heat transfer fluids. Application of these nanofluids in such computer cooling systems will be of innovative kind of coolant in such high-tech electronics devices. This investigation will exploit nanofluids in new and huge applications in computer or similar cooling systems.

### **Aplicação do trabalho final/Application of the final work:**

As expected if nanofluids show better cooling performance compared to their base fluids that will be great development for replacing conventional liquids in such computer cooling systems.

## Pró-fármacos de ácidos fracos com actividade sobre *M. tuberculosis* (2 alunos)

Orientadores: Externos: Luís Constantino. Interno: Teresa Pamplona

Local onde o trabalho será realizado: IMED, faculdade de Farmácia de Lisboa, Av. Prof Gama Pinto. Lisboa

Há muito que se esperava que no início do presente século o problema da tuberculose estivesse debelado, principalmente depois da descoberta de potentes fármacos como a rifampicina, a pirazinamida ou a isoniazida, na segunda metade do século passado. No entanto não só isso não aconteceu como também emergiram novas estirpes resistentes a esses mesmos compostos, criando um problema de difícil resolução e mostrando quão frágil é a posição da espécie humana perante uma simples bactéria. O aparecimento de alternativas que possibilitem combater eficazmente a tuberculose é extremamente urgente, no entanto compreensivelmente esta área não é considerada prioritária pela indústria farmacêutica originadora pois a população alvo não tem o poder de compra necessário à rentabilização dos custos de desenvolvimento de novos fármacos os quais ficam frequentemente acima dos mil milhões de euros. Uma alternativa viável é o desenvolvimento de fármacos a partir de moléculas já existentes e comprovadamente activas, de modo a baixar os custos de todo o processo, tornando-o acessível à investigação académica e às agências não governamentais.

Existem vários ácidos fracos com actividade sobre o bacilo da tuberculose que no entanto não são usados em terapêutica (ou são pouco usados) devido principalmente a problemas de absorção, transporte e provavelmente de entrada nas células micobacterianas. Pretendemos obter derivados destes compostos de modo a alterar a sua lipofilia e melhorar a actividade. Tendo já tido resultados muito promissões nomeadamente com derivados do ácido pirazinóico os quais inclusivamente apresentam uma actividade superior ao fármaco de referência pirazinamida.

De modo a resolver o problema da estabilidade deste tipo de compostos, desenvolvemos metodologia para estudar a activação de pró-fármacos por micobactérias [1] e pudemos então estudar a activação de pró-fármacos do ácidos fracos por homogenatos de micobactérias e a estabilidade dos mesmos compostos em plasma, tendo demonstrado que não estão correlacionados [2]. Por exemplo obtivemos pró-fármacos lipofílicos que são facilmente activados por esterases micobacterianas mas que são estáveis em presença de plasma humano[3]. É assim possível obter ésteres resistente à hidrólise plasmática mas susceptíveis à hidrólise pelas esterases micobacterianas.

Pretendemos obter derivados de ácidos activos contra o *M. tuberculosis* como o ácido nalidixico [5] e o ácido cinâmico e ainda derivados de outros ácidos que embora não tenham actividade relevante contra *M. tuberculosis* tenham potencial de ter a actividade aumentada. Uma das abordagens será conjugação com álcoois de cadeia longa de modo a aumentar a lipofilia dos compostos. Os compostos obtidos serão seguidamente testados para obter dados sobre a sua actividade, estabilidade e activação. A actividade

será estudada in vitro contra *M. tuberculosis* e a activação será estudada usando um homogenato de *M. smegmatis*. A estabilidade será determinada em plasma humano. Da tese deverão surgir propostas concretas de compostos a desenvolver no futuro.

- [1] E. Valente, M. F. Simões, B. Testa, and L. Constantino, “Development of a method to investigate the hydrolysis of xenobiotic esters by a *Mycobacterium smegmatis* homogenate.,” *J. Microbiol. Methods*, vol. 85, no. 2, pp. 98–102, May 2011.
- [2] E. Valente, *Beta lactamas como inibidores de proteases de serina e activação de pró-fármacos por esterases*. Lisbon, 2009, pp. 364–367.
- [3] M. F. Simões, E. Valente, M. J. R. Gómez, E. Anes, and L. Constantino, “Lipophilic pyrazinoic acid amide and ester prodrugs stability, activation and activity against *M. tuberculosis*.,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 37, no. 3–4, pp. 257–63, Jun. 2009.
- [4] P. Gu, L. Constantino, and Y. Zhang, “Enhancement of the antituberculosis activity of weak acids by inhibitors of energy metabolism but not by anaerobiosis suggests that weak acids act differently from the front-line tuberculosis drug pyrazinamide.,” *J. Med. Microbiol.*, vol. 57, no. Pt 9, pp. 1129–34, Sep. 2008.
- [5] G. C. Crumplin and J. T. Smith, “Nalidixic acid: an antibacterial paradox.,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 8, pp. 251–261, 1975.

De facto existem vários ácidos com actividade sobre a tuberculose adequados para a conjugação com álcoois de cadeia longa. Geralmente os ácidos são compostos relativamente polares com dificuldades a nível de absorção os quais poderiam muito provavelmente ser resolvidos por transformação num pró-fármaco com características físico-químicas muito mais favoráveis à absorção, transporte e distribuição. Um exemplo simples o próprio ácido benzóico [9] mas a lista é extensa incluindo por exemplo o clássico paminosalicílico [10], o ácido pirazinóico[11] ou a ácido nalidixico([12]. A metade escolhida poderá ter a mesma acção biológica do LCA e levar a uma acção sinérgica ou poderá tr alguma acção biológica adicional e assim promover algum benefício adicional.

## Comparação de abordagens de avaliação da incerteza da medição de metais em sedimentos

---

### Resumo:

Os resultados de medições só podem ser interpretados de forma objectiva se forem reportados com uma medida quantitativa da sua qualidade: a incerteza da medição. Esta incerteza só é adequada se tiver uma dimensão suficientemente baixa considerando o objetivo da medição. Nalguns sectores de atividade está definida a incerteza máxima admissível, designada incerteza alvo [1], que permite um controlo adequado de uma determinada grandeza. É importante definir a incerteza alvo quando a medição é usada na avaliação da conformidade de um produto ou em investigação fundamental ou aplicada. Por exemplo, se a determinação da Carência Química de Oxigénio (COD) é usada para acompanhar a optimização do tratamento de águas residuais à escala piloto e for considerado importante assegurar ganhos de eficiência superiores a 10 %, a redução da COD tem de ser determinada com uma incerteza padrão relativa menor ou igual a 2,4 % (i.e. 10 %/4,2) [2].

A dimensão da incerteza de uma medição é função da qualidade do procedimento de medição incluindo dos modelos preditivos da incerteza. Estão disponíveis diversas abordagens de avaliação da incerteza que variam de estudos detalhados do desempenho das etapas analíticas individualmente e combinação destes efeitos, à quantificação de um ou dois componentes de incerteza que sobrestimam o efeito combinado de todas as componentes de incerteza [3]. As abordagens mais pragmáticas têm a vantagem de permitir uma quantificação fácil e rápida da qualidade da medição. No entanto, por vezes, a simplificação realizada produz estimativas da incerteza superiores ao valor alvo, requerendo uma avaliação mais exata e exigente da incerteza.

Este trabalho tem como objectivo comparar abordagens detalhadas e pragmáticas de avaliação da incerteza da determinação de metais em sedimentos por espectrometria de absorção atómica com vista a avaliar quais das metodologias devem ser aplicadas. Este trabalho inclui a modelação da variação da incerteza com a fração mássica que poderá indicar diferentes abordagens ao longo da gama de aplicação do procedimento.

De acordo com a Portaria n.º 1450/2007 de 12 de novembro, a utilização de sedimentos dragados de rios, estuários e áreas costeiras deve ser efetuada em função do seu teor em alguns contaminantes. A título de exemplo, estes sedimentos só podem ser usados para a alimentação de praias sujeitas à erosão e assoreamentos artificiais com vista à utilização balnear, se estiverem inseridos na classe de qualidade 1, correspondente a determinados teores de metais pesados.

### Referências:

1. International Vocabulary of Metrology—Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM), 3rd ed.; International Bureau of Weights and Measures: Paris, France, 2008.
2. R. J. N. Bettencourt da Silva, Water 5, 1279-1302, 2013
3. R. J. N. Bettencourt da Silva, J. R. Santos, M. F. G. F. C. Camões, Accred. Qual. Assur., 10, 664-671, 2006.

### Coorientação:

Dra. Carla Palma (Chefe da Divisão de Química e Poluição do Meio Marinho do Instituto Hidrográfico)

Doutor Ricardo Bettencourt da Silva (Professor convidado, FCUL)

### Aluno:

Vanessa Moreira Morgado (num. 43678)

### Local de realização da parte experimental:

Instituto Hidrográfico; Rua das Trinas 49, 1249-093 Lisboa

## **Síntese de novos complexos organometálicos de ruténio com potencial aplicação na terapia do cancro**

O cancro é uma das principais causas de morte no mundo (segunda na Europa) e o número total de casos continua a aumentar. Segundo a Organização Mundial de Saúde o número de mortes deverá aumentar 45% até 2030, passando de 7,9 milhões para 11,5 milhões [1]. As estratégias para controlar o cancro, após remoção cirúrgica, são focadas em tratamentos convencionais: radioterapia e quimioterapia. Ambos apresentam baixos índices terapêuticos e um amplo espectro de efeitos secundários graves [2]. A quimioterapia atual apresenta ainda outras limitações nomeadamente o desenvolvimento de resistência ao fármaco e a ineficiência contra metástases. Assim para ultrapassar estas graves limitações é de extrema urgência a descoberta de novos fármacos anticancerígenos baseados em novos modos de acção com maior selectividade e eficiência contra as metástases. Neste âmbito insere-se o trabalho desenvolvido no Grupo de Química Organometálica da FCUL, que já identificou vários compostos bio-organometálicos de ruténio que apresentam nos testes *in vivo* grande eficiência contra o desenvolvimento de metástases para além de inibirem o crescimento do tumor primário[3,4].

Este projeto insere-se nesta linha de trabalho e tem como objetivo o desenvolvimento de novos agentes anti-tumorais de ruténio para terapia seletiva, isto é, altamente direccionados para as células tumorais poupando as células saudáveis.

O trabalho compreende as seguintes vertentes:

- i) Síntese de novos complexos organometálicos de “RuCp” concebidos na sua formulação para atingir os alvos tumorais;
- ii) Os novos compostos serão caracterizados pelas técnicas espectroscópicas usuais: FT-IR, UV-vis. e RMN de vários núcleos. Serão realizadas análises elementares de %C, H%, N%, S%, etc. para obter uma garantia da pureza dos compostos e confirmar as estruturas propostas. Sempre que se obtiverem cristais, será determinada a sua estrutura cristalina por difracção de raios-X. Serão realizados estudos complementares por voltametria cíclica para avaliar os possíveis estados de oxidação do Ru, bem como a estabilidade e reactividade das várias espécies redox;
- iii) Estudos de estabilidade em meio fisiológico;

- iv) Estudos de interação com o DNA e proteínas séricas por técnicas espectroscópicas como UV-vis. e fluorescência;
- v) Avaliação das potencialidades anti-tumorais dos novos complexos em várias linhas celulares cancerígenas humanas.

## Referências

- [1] The World Health Organization website, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>, 10 Julho 2013.
- [2] C. Soussain, D. Ricard, J.R. Fike, J.J. Mazon, D. Psimaras, J.Y. Delattre, *Lancet*. **374** (2009) 1639-1651.
- [3] T.S. Morais, F.C. Santos, T.F. Jorge, L. Côrte-Real, P.J.A. Madeira, F. Marques, M.P. Robalo, A. Matos, I. Santos, M.H. Garcia, *J. Inorg. Biochem.* **130** (2014), 1 - 14.

## Orientação:

Doutora Tânia Morais

Instituição de Acolhimento: FCUL – Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Departamento: DQB – Departamento de Química e Bioquímica

Centro de Investigação: Centro de Química Estrutural

Local de trabalho: FCUL, Ed. C8, 5º piso, Laboratório de Química Organometálica (8.5.46)

# **Determinação do efeito de compostos fenólicos de cascas de fruta na metabolómica e proteómica de células humanas**

## **Introdução**

A indústria alimentar produz resíduos ricos em compostos com elevado potencial para melhoramento da saúde. Naringenina e naringina são exemplos de flavonoides que podem ser encontrados na casca da cítricos. O aproveitamento de resíduos da indústria alimentar é uma prioridade, por aumentar o rendimento do aproveitamento de recursos alimentares (reduzindo o desperdício) e permitir a obtenção de novos produtos a partir de matéria-prima cuja obtenção é de baixo custo por ser um sub-producto.

A actividade de compostos fenólicos como naringenina e naringina ao nível celular poderá ser observado pelo seu efeito no metabolismo celular e/ou na expressão proteica. Vários trabalhos desenvolvidos no GEMAB (Grupo de Espectrometria de Massa Ambiental e Biológica) têm revelado importantes actividades biológicas de interesse farmacológico destes compostos no âmbito de “age-related diseases” crónicas como doença de Alzheimer e hipercolesterolemia. O metabolismo celular poderá ser analisado por métodos analíticos com base em espectrometria de massa (MS e LC-MS) e espectroscopia de infra-vermelhos (FTIR), que permitem a obtenção de dados estruturais dos componentes celulares e alterações causadas por exposição a compostos activos. A expressão proteica poderá ser estudada recorrendo a métodos com base em electroforese, numa perspectiva genérica (electroforese bidimensional) ou direccionada a proteínas de interesse (Western blot).

## **Objectivo**

O objectivo deste projecto é estudar o efeito de naringenina/naringina na saúde humana, usando como modelos linhas celulares humanas. O efeito em linhas celulares humanas será observado em perfis metabolómicos (LC-MS/FTIR) de células tratadas com os compostos potencialmente activos, assim como na expressão proteica (electroforese/Western blot), relacionando com doenças como aterosclerose, Alzheimer e cancro.

## **Metodologia**

- ✓ Cultura de linhas celulares e tratamento com compostos activos;
- ✓ Obtenção e análise de perfis metabolómicos (LC-MS/FTIR) das células na presença e ausência de compostos activos;
- ✓ Análise de proteínas celulares por electroforese bidimensional/Western blot na presença e ausência de compostos activos.

## **Orientadores**

Pedro Luis Falé

Maria Luísa Serralheiro

## **Local de Trabalho**

DQB, Edifício C8, Laboratório 8.2.33 e 8.4.41



## Tese de Mestrado em Química

Título do trabalho: **Síntese de complexos de cobre(I) com potencial aplicação anti-tumoral**

### Introdução

O cancro é uma das principais causas de morte no mundo inteiro, sendo, por isso, alvo de uma intensa pesquisa. A descoberta casual das propriedades antitumorais da cisplatina foi um dos marcos mais importantes para a terapia do cancro no século XX.

Embora os fármacos à base de platina continuem a ser os mais utilizados em quimioterapia, vários efeitos secundários causados por estes fármacos e a resistência intrínseca ou adquirida limitam seriamente as suas aplicações. Estas desvantagens contribuíram para o desenvolvimento da química inorgânica medicinal, apoiada pelo extenso conhecimento da química de coordenação e das propriedades redox dos iões metálicos e a investigação neste campo estendeu-se a muitos outros metais.

Uma estratégia que tem sido utilizada baseia-se na utilização de metais endógenos, admitindo que poderão mais facilmente atingir alvos específicos e originar uma menor toxicidade sistémica. Entre estes, o cobre é um elemento essencial para a maioria dos organismos vivos, desempenhando importantes funções biológicas. Os compostos de cobre têm uma longa história de aplicações médicas devido às suas propriedades antibacterianas, antivirais e anti-inflamatórias, entre outras. Publicações recentes referem também o seu potencial como anticancerígeno. Embora a maioria dos compostos estudados sejam de Cu(II), publicações recentes referem a existência de complexos de Cu(I) com forte actividade citotóxica *in vitro*.

Este projecto visa a síntese e o estudo de novos complexos contendo cobre(I) com potenciais aplicações no tratamento de vários tipos de cancros.

### Resumo do trabalho desenvolver

O trabalho compreende as seguintes vertentes:

- i) Síntese de novos complexos de Cu(I/II) e Fe(II/III) com ligandos heteroaromáticos, aminoácidos e/ou fosfanos.
- ii) Caracterização dos compostos pelas técnicas espectroscópicas usuais (FT-IR, UV-vis. e RMN de vários núcleos); estudos complementares por voltametria cíclica para avaliar o comportamento redox dos centros metálicos, bem como a estabilidade e reactividade dos compostos resultantes.
- iii) Estudos de estabilidade em meio fisiológico;
- iv) Estudos de interação com o DNA e proteínas séricas por técnicas espectroscópicas como UV-vis. e fluorescência;
- v) Avaliação das potencialidades anti-tumorais dos novos complexos em várias linhas de células tumorais humanas (Ex: mama, leucemia, próstata).

### Orientadoras

**Maria José Brito** (Prof. Auxiliar DQB-FCUL)

Gabinete 8.5.48      Ext. 28548      Telefone: 217500963; e-mail: [mjbrito@ciencias.ulisboa.pt](mailto:mjbrito@ciencias.ulisboa.pt)

**Tânia Morais** (Post Doc DQB-FCUL)

Gabinete 8.6.22      Ext. 28622      Telefone: 217500993; e-mail: [tsmorais@ciencias.ulisboa.pt](mailto:tsmorais@ciencias.ulisboa.pt)

**Local onde o trabalho vai ser realizado:** DQB, Edifício C8, Laboratório 8.5.46



# MESTRADO EM QUÍMICA

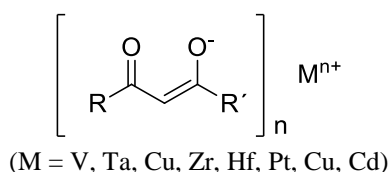
## PROPOSTA DE PROJECTO 2016/2017

**Título** Entalpias de Sublimação de Compostos Organometálicos

**Resumo** O desenvolvimento de métodos de química computacional para previsão de estruturas cristalinas é, actualmente, uma área de intensa actividade científica, dada a contribuição que esses métodos podem dar para o projecto e processamento de novos materiais. De facto, é frequente, por exemplo, um material sólido poder adoptar diferentes estruturas cristalinas (polimorfos), cujas propriedades físicas diferem significativamente. Isto torna problemática a produção desse material de forma reprodutível, uma questão que é da maior importância, por exemplo, na indústria farmacêutica e na indústria de tintas e corantes. É pois desejável, poder prever *a priori* se um novo material é susceptível à ocorrência de polimorfismo e quais os polimorfos mais prováveis. As capacidades de previsão actuais nesta área são ainda bastante incipientes, em parte, porque os potenciais intermoleculares usados nesses cálculos não modelam convenientemente as interacções nos sólidos. Para desenvolver esses potenciais é essencial dispor de valores fiáveis de entalpias de sublimação,  $\Delta_{\text{sub}}H$ , para um leque alargado de famílias de compostos. Note-se que as entalpias de sublimação são também frequentemente necessárias para obter entalpias de formação de moléculas em estado gasoso, a partir das quais se determinam as energias das ligações que as constituem. Estas são por sua vez usadas para discutir modelos de ligação química, bem como reactividade química, uma vez que esta é determinada pela natureza das ligações que se quebram e formam na reacção.

Existe na literatura uma grande escassez de valores experimentais de  $\Delta_{\text{sub}}H$  para compostos organometálicos, em particular, com a identificação clara da fase cristalina a que correspondem. Atendendo às razões acima referidas e, dada a importância destes compostos no contexto da química moderna (catalisadores, novos materiais, modelos de centros activos de proteínas, etc.), há presentemente bastante interesse na obtenção de entalpias de sublimação fiáveis para compostos organometálicos.

Este projecto tem por objectivo a determinação de entalpias de sublimação de compostos como os ilustrados no Esquema 1. Trata-se na maioria dos casos de substâncias acessíveis comercialmente, com estruturas cristalinas conhecidas e que formam famílias estruturalmente semelhantes. São assim bons candidatos a um estudo sistemático da variação de  $\Delta_{\text{sub}}H$  com a natureza do metal. As medidas de  $\Delta_{\text{sub}}H$  serão realizados por microcalorimetria Calvet. A caracterização prévia dos compostos envolverá difracção de raios-X em pó, espectroscopia de infravermelhos, RMN e calorimetria diferencias de varrimento.



**Esquema 1**

**Local de trabalho** FCUL grupo de Energética Molecular do CQB (<http://molenergetics.fc.ul.pt/>)

**Orientadores** Carlos E. Bernardes (FCUL); Manuel E. Minas da Piedade (FCUL);

**Informações** CEB ([cebernardes@fc.ul.pt](mailto:cebernardes@fc.ul.pt)); MEMP ([memp@fc.ul.pt](mailto:memp@fc.ul.pt))

# MESTRADO EM QUÍMICA

## PROPOSTA DE PROJECTO 2016/2017

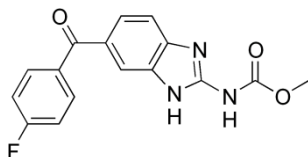
### Título Entalpias de Sublimação de Compostos Organometálicos

**Resumo** A identificação e controlo do polimorfismo (existência de mais do que uma estrutura cristalina para a mesma substância) é, hoje em dia, uma das questões mais importantes para a indústria farmacêutica. Esta questão põe-se, tanto no desenvolvimento de novos princípios activos como na formulação de genéricos. De facto, as propriedades físicas e químicas dos sólidos orgânicos dependem não só do tipo de moléculas que os constituem mas, também, do modo como elas se dispõem na rede cristalina. Dois polimorfos do mesmo composto podem, assim, diferir significativamente em propriedades como o ponto de fusão, a compressibilidade ou a velocidade de dissolução num dado meio biológico, que necessitam ser estritamente controladas para que um medicamento possa ser produzido com propriedades bem definidas e utilizado com segurança. Se, por hipótese, um genérico for desenvolvido a partir de um polimorfo diferente do utilizado no medicamento original as diferenças de biodisponibilidade do princípio activo podem ser significativamente diferentes. Para evitar problemas deste tipo as agências reguladoras exigem testes rigorosos de vários tipos, antes de autorizar a comercialização de novos fármacos. Problemas de polimorfismo podem, no entanto, ocorrer inesperadamente quando um medicamento já está a ser comercializado. Em 1998, por exemplo, os laboratórios Abbott foram forçados a retirar do mercado o Norvir (ritonavir), um medicamento essencial à época para o tratamento da SIDA, porque as cápsulas produzidas falharam inesperadamente testes de dissolução. Verificou-se que a origem do problema estava no aparecimento de um polimorfo mais estável e menos solúvel, que não tinha sido identificado durante a fase de desenvolvimento do Norvir. A reformulação do medicamento durou cerca de um ano e custou aos laboratórios Abbott centenas de milhões de dólares.

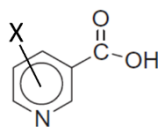
O presente projeto, visa investigar o polimorfismo em fármacos ou compostos modelo como os representados no Esquema I. O flubendazole é um princípio activo que em fase pré-clínica apresentou actividade comprovada relativamente à leucemia e ao mieloma múltiplo. O seu potencial em termos de polimorfismo está por elucidar. O ácido nicotínico, também conhecido como niacina ou vitamina B3, é um nutriente indispensável para os seres humanos e animais, e tem sido largamente usado como aditivo em alimentos e cosméticos. Possui aplicações farmacêuticas importantes, particularmente no tratamento da hipercolesterolemia e aterosclerose. Muitos dos seus derivados, como os hidroxilados, apresentam actividade biológica e têm problemas de polimorfismo. Alguns compostos do tipo hidroxibenzoilo são usados como excipientes em diversas formulações farmacêuticas. Constituem, para além disso, uma família muito importante para estudar o modo como variações de estrutura molecular podem alterar padrões de polimorfismo.

O trabalho a realizar envolve essencialmente: (i) a identificação de polimorfos por métodos de cristalização em diversos solventes; (ii) a sua caracterização estrutural usando difracção de raios-X e espectroscopia de infravermelho; (iii) a caracterização dos domínios de estabilidade por meio de diversas técnicas calorimétricas (calorimetria de combustão, calorimetria de solução-reacção, calorimetria diferencial de varrimento – DSC).

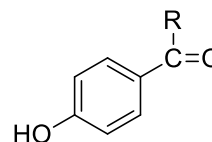
Convém finalmente referir que este projecto está enquadrado na Ação COST CM1402 "Das Moléculas aos Cristais" (<http://tinyurl.com/ku96h2z>) o que facilita, caso necessário, o acesso a vários laboratórios internacionais.



Flubendazole



Ácidos nicotínicos  
(X = H, OH, Cl, etc.)



Hidroxibenzoilo  
(R = H, CH<sub>3</sub>, etc.)

### Esquema 1

**Local de trabalho** FCUL grupo de Energética Molecular do CQB (<http://molenergetics.fc.ul.pt/>)

**Orientadores** Carlos E. Bernardes (FCUL); Manuel E. Minas da Piedade (FCUL);

**Informações** CEB ([cebernardes@fc.ul.pt](mailto:cebernardes@fc.ul.pt)); MEMP ([memp@fc.ul.pt](mailto:memp@fc.ul.pt))

# Proposta de tese de mestrado

**Tema:** Desenvolvimento de um método de dinâmica molecular para o estudo da permeabilidade de membranas biológicas

**Local de Trabalho:** CQB-FCUL (C8, 8.5.52)

**Duração:** 12 meses

**Orientação:** Diogo Vila-Viçosa ([diogo.vicosa@ciencias.ulisboa.pt](mailto:diogo.vicosa@ciencias.ulisboa.pt)), CQB-FCUL,  
Miguel Machuqueiro ([machuque@ciencias.ulisboa.pt](mailto:machuque@ciencias.ulisboa.pt)), CQB-FCUL,  
Paulo J. Costa ([pjcosta@ciencias.ulisboa.pt](mailto:pjcosta@ciencias.ulisboa.pt)), CQB-FCUL

## Plano de trabalhos:

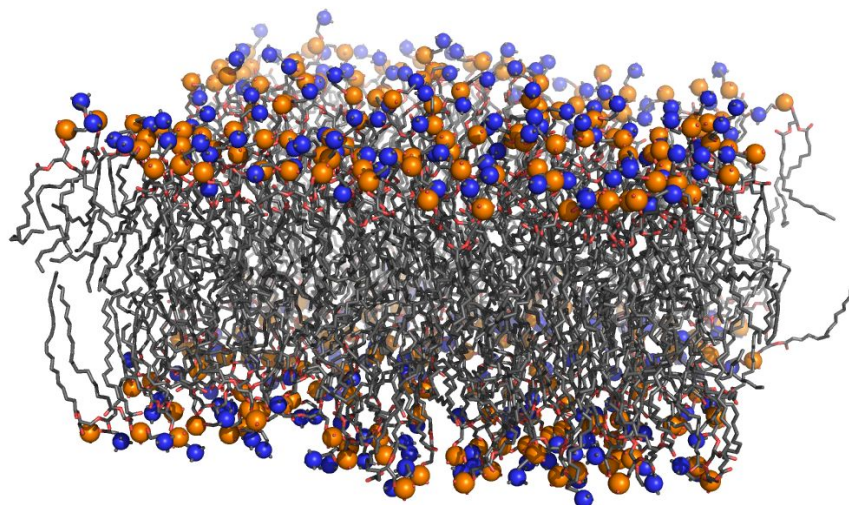
A bicamada lipídica é a estrutura básica das membranas biológicas. As suas propriedades físico-químicas influenciam os modos de interação com os seus parceiros não membranares. Em particular, a permeabilidade de uma membrana determina a partição de drogas entre esta e o meio aquoso envolvente. Para além disso, sabe-se agora que o mecanismo de ação de algumas drogas poderá estar relacionado com a capacidade destas alterarem a permeabilidade da membrana. Por esta razão, o estudo dos efeitos destes solutos estranhos à célula (drogas) nas membranas é fundamental para o desenvolvimento de novos fármacos.

Nas últimas duas décadas, com o enorme aumento do poder computacional, têm sido desenvolvidos muitos métodos de simulação molecular de biomembranas complementando, em grande parte, os métodos biofísicos experimentais clássicos. Em particular, é possível estudar o comportamento dinâmico destes sistemas com detalhe molecular.

O objectivo deste trabalho de mestrado é desenvolver um método que permita estimar a permeabilidade de modelos de membranas biológicas. O método consistirá em determinar qual a energia livre associada a retirar um soluto hidrofóbico do interior de uma membrana [1] sendo previsível que esta energia seja menor para uma membrana mais permeável. Irá ser estudado o efeito dos raios de van der Waals a utilizar, bem como, qual o efeito de uma eventual carga desse soluto na membrana. Este método permitirá estudar em detalhe o mecanismo de acção e os efeitos de certos fármacos nas propriedades biofísicas de membranas biológicas.

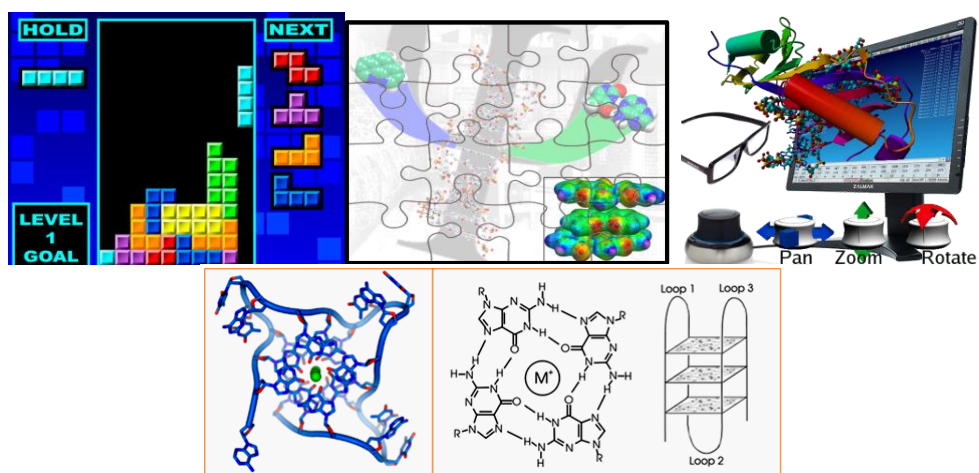
O trabalho será realizado na FCUL e pretende-se neste projecto alguém com entusiasmo para trabalhar nas áreas da Biofísica Molecular, Modelação Molecular e Bioinformática Estrutural. O uso de técnicas computacionais requer naturalmente motivação para o uso de meios informáticos.

[1] H. I. Ingólfsson, P. Thakur, K. F. Herold, E. A. Hobart, N. B. Ramsey, X. Periole, D. H. de Jong, M. Zwama, D. Yilmaz, K. Hall, T. Marezky, H. C. Hemmings, Jr., C. Blobel, S. J. Marrink, A. Koçer, J. T. Sack, O. S. Andersen (2014) *ACS Chemical Biology*, 9:1788-1798.



**TÍTULO DO TRABALHO: Concepção e optimização computacional de fármacos baseados em fenantrolina: Jogar ao Tetris com biomoléculas.**

**BREVE DESCRIÇÃO:** Os quadruplexes de guanina (G-quadruplexes) são as estruturas não canónicas mais importantes do ADN. Estas estruturas são constituídas por sequências de ácidos nucleicos ricos em guanina capazes de formar estruturas de quatro cadeias que consistem num arranjo em quadrado de guaninas suportado por meio de ligações de hidrogénio. Estudos actuais mostram que alguns ligandos podem estabilizar estes G-quadruplexes e que esta estabilização inibe a actividade da telomerase e causa a apoptose das células cancerosas. Uma vez que a telomerase é sobre-expressada na maioria das células tumorais malignas e em relativamente poucas células somáticas, esta é reconhecida como um alvo potencial específico do cancro. Por outro lado, há também estudos recentes que mostram que a fenantrolina (phen) e os seus derivados se ligam diretamente aos G-quadruplexes e inibem a actividade da telomerase. Complexos de Pt e de Zn com phen e derivados de phen foram preparados e mostraram estabilizar os G-quadruplexes, exibindo conseqüentemente citotoxicidade em relação a linhas de células tumorais. Dado o interesse em utilizar estes sistemas para aplicações médicas, o conhecimento das suas interações com ADN e como modulá-las torna-se importante e resulta num tema desafiante actual na comunidade científica. Muita investigação multidisciplinar está envolvida no estudo dos mecanismos através dos quais a interação de ligandos com G-quadruplexes conduz aos fenómenos acima mencionados. No entanto, os estudos computacionais neste campo ainda são escassos e seriam bastante pioneiros e úteis para compreender todos estes processos. Assim, os principais objetivos deste projeto são a compreensão e racionalização da interação de complexos de coordenação com phen e derivados de phen em processos envolvendo G-quadruplexes, por meio de métodos computacionais. Esperamos que este projeto ajude a compreender: i) como alguns ligandos derivados de phen evoluem em processos biológicos quando interagem com G-quadruplexes, ii) o papel das interações envolvidas nestes processos, e iii) como modulá-los para uma maior eficiência em aplicações médicas.



**LOCAL DE FUNCIONAMENTO:** Laboratório 8.5.53, DQB, FCUL

**ORIENTADOR:** Adrià Gil Mestres (ext: 28553 agmestres@fc.ul.pt)

## PROPOSTA DE TEMA PARA TESE DE MESTRADO EM QUÍMICA (2016/2017)

### TEMA

*Síntese e caracterização de moléculas análogas de compostos naturais com atividade biológica benéfica para a saúde através da interação com biomembranas*

### PLANO DE TRABALHO

Neste trabalho, serão abordadas questões científicas prementes que relacionem a estrutura e a atividade de moléculas bioativas, presentes em alimentos e bebidas promotoras de uma vida saudável, e que se inserem no desenvolvimento do projeto da linha temática da saúde (Healthy Life: Molecular Interventions and Regulation Mechanisms) do Centro de Química e Bioquímica.

Neste projeto pretende-se que o(a)s aluno(a)s sintetize(m) uma serie homóloga de moléculas derivadas de compostos naturais com atividades biológicas associadas a efeitos preventivos e/ou terapêuticos de patologias recorrentes na sociedade moderna. Os compostos serão modificados por inserção de uma cadeia alquilo de tamanho variável, em localizações bem determinadas. Após isoladas e caracterizadas do ponto de vista estrutural, a interação das moléculas com membranas biológicas será estudada utilizando abordagens de biofísica molecular, nomeadamente a espectroscopia de fluorescência. A caracterização de uma serie homóloga de compostos permitirá avaliar o efeito da modificação introduzida na interação com biomembranas e assim perspectivar sobre os efeitos na sua atividade biológica.

Pretende-se que o(a)s aluno(a)s tenha(m) um papel ativo não só na execução do seu projeto de Mestrado, mas também no desenho e desenvolvimento do mesmo. Por exemplo, o aluno poderá propor diferentes alterações estruturais assim como outras formas para avaliar a atividade biológica dos compostos de interesse.

### Referências

Marquês, J.T., Antunes, C.A., Santos, F.C., and **de Almeida, R.F.M.** (2015) "Biomembrane Organization and Function: The Decisive Role of Ordered Lipid Domains" In: *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes*, vol. 22, A. Iglic, C. V. Kulkarni, M. Rappolt (Eds.) (Invited Chapter), ADPLAN, UK: Academic Press, pp 65-96..

H. I. Ingólfsson, P. Thakur, K. F. Herold, E. A. Hobart, N. B. Ramsey, X. Periole, D. H. de Jong, M. Zwama, D. Yilmaz, K. Hall, T. Maretzky, H. C. Hemmings, C. Blobel, S. J. Marrink, A. Koçer, J. T. Sack and O. S. Andersen, Phytochemicals Perturb Membranes and Promiscuously Alter Protein Function, *ACS Chemical Biology*, 2014, 9, 1788-1798.

R. M. S. Cardoso, **H. A. L. Filipe**, F. Gomes, N. D. Moreira, W. L. C. Vaz and M. J. Moreno, Chain Length Effect on the Binding of Amphiphiles to Serum Albumin and to POPC Bilayers, *J. Phys. Chem. B*, 2010, 114, 16337-16346.

<http://bmn.cqb.fc.ul.pt/>

<http://cqb.fc.ul.pt/chemistry-and-biochemistry-for-a-healthy-ageing/>

### LOCAL DE FUNCIONAMENTO

*Laboratório de Biofísica Molecular*, Centro de Química e Bioquímica, C8, Piso 4, FCUL.

### ORIENTADOR e CONTACTOS

Rodrigo de Almeida – Gab. 8.4.51; e-mail: [rfalmeida@fc.ul.pt](mailto:rfalmeida@fc.ul.pt)

Hugo Alexandre Filipe - Gab. 8.4.51; e-mail: [hafilipe@fc.ul.pt](mailto:hafilipe@fc.ul.pt)

## TEMA DE MESTRADO EM QUÍMICA

### Avaliação da qualidade do ar nalguns edifícios de Ciências

A qualidade do ar no local de trabalho não é assunto que nos preocupe demasiado no dia-a-dia pois em geral essa qualidade é assegurada pelas condições de edificação das instalações e/ou de arejamento das mesmas. Tratando-se de laboratórios onde se manuseiam diariamente produtos químicos, alguns tóxicos ou potencialmente tóxicos, embora não deva constituir preocupação excessiva na nossa vida há que pensar na possibilidade de que a exposição a que estamos sujeitos possa acarretar alguns riscos. Esta exposição pode ser a partículas ou a compostos gasosos no ar.

Para assegurar a saúde e bem estar dos trabalhadores existe legislação que fixa valores limite de exposição a determinados agentes químicos. A legislação nacional sobre a protecção dos trabalhadores contra os riscos de exposição a agentes químicos decorre, essencialmente, da transposição de directivas comunitárias. Referem-se a directrizes relacionadas com os métodos de medição e de avaliação das concentrações no ar do local de trabalho e com a determinação, a avaliação e a prevenção de riscos.

Os VLE (valores limite de exposição) constituem linhas orientadoras ou recomendações para apoiar as actividades de apreciação dos riscos para a saúde associados à exposição a agentes químicos nos locais de trabalho, não devendo ser utilizados como linha divisória entre situações seguras e não seguras.

O trabalho proposto tem como objectivo proceder à recolha de amostras de ar em locais específicos dentro das instalações de Ciências com o intuito de analisar as partículas neles existentes, tanto no que se refere à sua quantidade quanto à sua composição química, procedendo-se à análise das mesmas através de técnicas gravimétrica e cromatográficas (CI e GC-MS) ou outras tidas por convenientes. Os resultados serão comparados com os valores legalmente estabelecidos.

**Orientadores:** Cristina Oliveira e José Manuel Nogueira

**Local de trabalho:** Labs 8.3.09 e 8.2.48 – DQB - FCUL



## **TEMA DE MESTRADO EM QUÍMICA**

### **Composição de amostras de ar na Cidade de Lisboa**

As atmosferas urbanas são caracterizadas por conterem um elevado número de substâncias de origem antropogénica, tanto gasosas como na forma de aerossóis. Destes, a fracção fina provém essencialmente, de fontes antropogénicas, como por exemplo, processos de combustão, incluindo os dos motores dos automóveis e das fábricas, enquanto a fracção grosseira tem origem, principalmente, em processos naturais como a erosão, as erupções vulcânicas e a acção do vento sobre a superfície do mar. Especialmente as partículas mais finas afectam a saúde das populações, de forma cada vez mais significativa, na medida em que facilmente penetram pelas vias respiratórias, dando origem a vários tipos de problemas de ordem respiratória e alérgica.

Embora estas substâncias sejam, muitas vezes, resultantes de fontes locais, também podem provir de locais remotos, tanto continentais como marítimos. Se pensarmos que o Campus de Ciências se situa numa zona urbana de elevada densidade de tráfego automóvel (no cruzamento de duas das maiores artérias da cidade), junto a um hipódromo, perto de uma incineradora hospitalar, na rota do aeroporto internacional, e a cerca de 30 km do mar, e dada a enorme importância que a matéria particulada assumiu na qualidade do ar, facilmente se conclui que é um local onde é sempre pertinente a monitorização da qualidade do ar atmosférico.

O trabalho proposto tem como objectivo proceder à recolha de amostras de ar exterior no Campus de Ciências com o intuito de analisar as partículas nele existentes, tanto no que se refere à sua quantidade quanto à sua composição química. Será estabelecido um plano de amostragem de aerossóis atmosféricos coerente, em filtros de diferentes porosidades e natureza. Deles será efectuada a extracção optimizada de componentes das fracções solúvel e insolúvel em água, procedendo-se depois à sua análise por medições cromatográficas (CI e GC-MS). Os resultados serão interpretados em termos de origem, processos de formação, transporte e transformação e comparados com valores anteriormente obtidos.

**Orientadores:** Cristina Oliveira e José Manuel Nogueira

**Local de trabalho:** Labs 8.3.09 e 8.2.48 – DQB - FCUL

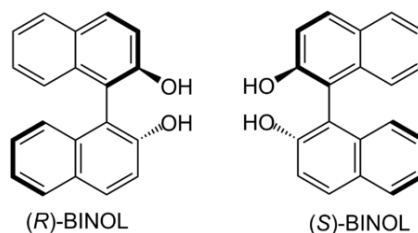
**MESTRADO EM QUÍMICA**  
**PROPOSTA DE TESE 2016/2017**

**TÍTULO: Catálise assimétrica para reacções de aziridinação**

**RESUMO:**

Aziridinas são composto muito importantes devido ao seu papel como intermediários na síntese de diversos produtos, assim como agentes antitumorais entre outras aplicações biológicas. Um dos principais focos de investigação nos últimos anos tem sido a procura de sistemas catalíticos que facilitem a sua síntese em condições mais baratas e amigas do ambiente.

Este projecto visa o desenvolvimento de novos complexos e materiais de ferro e manganês, sendo estes metais baratos e biocompatíveis, e a sua subsequente aplicação como catalisadores homogéneos em reacções de aziridinação. Os complexos irão conter ligandos tetradentados de base de Schiff, que poderão ser quirais, e aniões quirais, para conferir estereoselectividade aos complexos para posterior aplicação em reacções de aziridinação enantioselectiva.



Serão caracterizados os produtos obtidos, desde ligandos a complexos, usando as técnicas apropriadas a cada tipo de composto (análise elementar, espectroscopia de infra-vermelhos, ressonância magnética nuclear, difracção de raios-X, etc).

**LOCAL DE FUNCIONAMENTO:**

Laboratórios 8.6.40, DQB, FCUL

**ORIENTADOR(ES):**

Marta Saraiva (ext: 28624 [mssaraiva@fc.ul.p](mailto:mssaraiva@fc.ul.p))

Paulo Nuno Martinho (ext: 28624 [pnmartinho@fc.ul.pt](mailto:pnmartinho@fc.ul.pt))



**2º CICLO DE QUÍMICA**  
**PROPOSTA DE TESE DE DISSERTAÇÃO 2016/2017**

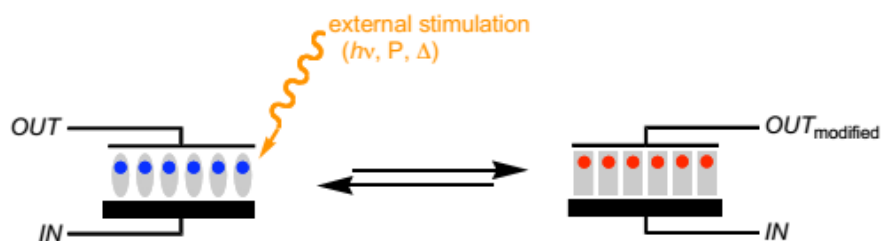
**Título: Nanopartículas de polímeros de coordenação de Fe(II) para dispositivos de armazenamento de informação.**

Os objectivos propostos neste trabalho são:

- 1- Síntese e caracterização de ligandos orgânicos com grupos tiol.
- 2- Síntese e caracterização de polímeros de coordenação de Fe(II).
- 3- Preparação e caracterização de nanopartículas de polímeros de coordenação de Fe(II).
- 4- Fabricação de dispositivos com as nanopartículas preparadas.
- 5- Verificação da aplicação dos dispositivos no armazenamento de informação.

A necessidade de produzir dispositivos de informação com dimensões cada vez mais reduzidas tem atraído um grande número de grupos de investigação de toda a Europa. Investigadores têm combinado esforços para produzir materiais que armazenem informação ao nível molecular aumentando, de forma dramática, a capacidade de armazenamento de informação. Para o efeito, vários materiais baseados em compostos de coordenação com propriedades de transição de spin têm sido reportados. No entanto, a fabricação de dispositivos com estes materiais ainda não foi conseguida.

Neste sentido, pretende-se preparar materiais de polímeros de coordenação de Fe(II) (nanopartículas) que possuem a propriedade de transição de spin e, introduzi-los em dispositivos para funcionarem como agentes de armazenamento de informação.



Será efectuada a caracterização dos ligandos orgânicos, polímeros, e nanopartículas, usando as técnicas apropriadas a cada tipo de composto (análise elementar, espectroscopia de infra-vermelhos e uv-visível, ressonância magnética nuclear, difracção de raios-X, TEM, SEM, etc). A fabricação dos dispositivos de armazenamento de informação será feita ao abrigo do programa ECOSTBio com possibilidades de deslocação a grupos parceiros europeus.

**LOCAL DE FUNCIONAMENTO: Laboratórios 8.6.40 e 8.6.41**

**ORIENTADOR: Paulo Nuno Martinho**

**CONTACTO: ext 28640, [pnmartinho@fc.ul.pt](mailto:pnmartinho@fc.ul.pt)**

**Título:** Materiais porosos para as separações etano/etileno e propano/propileno por adsorção.

**Resumo:**

Os materiais porosos têm aplicações em processos de adsorção e de separação/purificação de gases. No capítulo das separações ressaltam as separações etano/etileno e propano/propileno as quais são importantes na indústria química devido às aplicações do etileno e do propileno no fabrico de materiais plásticos. Actualmente estas separações são feitas por destilação, o que leva a um grande consumo de energia.

Numa fase inicial os materiais adsorventes serão fundamentalmente de dois tipos xerogéis de sílica e estruturas metal-orgânicas (MOFs)

O trabalho envolve metodologias de preparação e caracterização de materiais porosos bem como a determinação de isotérmicas de adsorção dos gases em estudo e/ou a implementação de metodologias experimentais de adsorção nomeadamente relativas à obtenção de isotérmicas calorimétricas de adsorção.

**Local de realização:** Edifício C8 Laboratório 8.3.57 e 8.3.60

**Orientação:** João Pires da Silva

(<http://webpages.fc.ul.pt/~jpsilva/>)

(contacto: [jpsilva@fc.ul.pt](mailto:jpsilva@fc.ul.pt); Gabinete: 8.3.65; ext. 28365)

## **Motores de Combustão a Baixa Temperatura (LTC): Determinação das Propriedades Termoquímicas de Radicais Peroxilo para o Desenvolvimento de Modelos de Combustão**

Todos os automóveis devem obedecer a normas que limitam as emissões de poluentes. Em motores convencionais, as emissões aumentam com a potência do motor. Para respeitarem os limites de emissões impostos, os fabricantes podem recorrer a várias alternativas, das quais a mais óbvia talvez seja a que foi tornada célebre pela Volkswagen: incluir um sistema que diminui a potência do motor na altura dos testes!

Sabe-se que as emissões de poluentes aumentam com a temperatura de funcionamento do motor. Uma alternativa viável para resolver o problema das emissões consiste assim em diminuir essa temperatura, mas de forma a manter (ou até aumentar) a eficiência do motor. Estas estratégias são genericamente chamadas LTC (low temperature combustion) e traduzem-se essencialmente em usar temperaturas mais baixas e pressões mais altas do que nos motores convencionais.

Para a implementação de qualquer estratégia LTC é necessário um conhecimento detalhado do mecanismo de combustão que, por sua vez, depende de dados precisos da termoquímica das principais espécies intermediárias desse mecanismo. O mecanismo de combustão LTC é bastante complexo, mas o essencial pode ser ilustrado considerando o passo elementar  $R + O_2 = ROO$ , onde R é um radical de carbono resultante dos hidrocarbonetos do combustível, e ROO é o radical peroxilo correspondente. Nos motores convencionais este equilíbrio está deslocado para a esquerda, mas a baixas temperaturas e altas pressões ele é fortemente deslocado para a direita, e a espécie dominante do mecanismo global passa a ser o radical peroxilo. Portanto, para se compreender o mecanismo LTC, é essencial dispor de dados termoquímicos precisos de radicais peroxilo.

Infelizmente, estes radicais são particularmente difíceis de estudar, exigindo uma abordagem com técnicas avançadas por via experimental ou teórica ou, preferencialmente, por ambas. A calorimetria fotoacústica resolvida temporalmente (TR-PAC) é uma técnica experimental recente que permite estudar reacções radicalares com muita precisão, iniciando-as com um laser (foto-) e seguindo-as com um microfone (-acústica). Do ponto de vista teórico a utilização de métodos específicos (i.e., métodos compostos aliados ao tratamento explícito da correlação electrónica) de Química Quântica (QC) permite o estudo de sistemas relativamente grandes como os radicais peroxilo com grande precisão. Por outro lado o método de dinâmica molecular (DM) permite estudar a solvatação de radicais peroxilo bem como a obtenção de propriedades necessárias à interpretação dos resultados de TR-PAC, nomeadamente volumes de reacção.

Neste projecto, cujo objectivo principal é a determinação das propriedades termoquímicas dos radicais peroxilo resultantes de modelos de combustíveis, os alunos poderão participar nas três vertentes do trabalho: TR-PAC, QC e DM. Concretamente, poderão participar na purificação e caracterização dos compostos e nos ensaios de TR-PAC, no estudo da estrutura e energética e no desenvolvimento de campos de forças de radicais peroxilo por métodos de QC, e nas simulações de DM de radicais solvatados.

Este projecto pode ser realizado por um ou mais alunos, que terão a possibilidade de desenvolver de forma mais aprofundada uma ou mais vertentes de acordo com os seus interesses. O projecto será desenvolvido no Centro de Química e Bioquímica da FCUL sob orientação do Prof. Rui Borges (TR-PAC), Dr. Filipe Agapito (QC) e Dr. Nuno Galamba (DM).

Contactos:

Prof. Rui Borges: rmsantos@fc.ul.pt  
Dr. Filipe Agapito: fmagapito@fc.ul.pt  
Dr. Nuno Galamba: njgalamba@fc.ul.pt

## Proposta de Tese de Mestrado (Química)

**Título:** Interações proteína:ligando *via* ligações de halogéneo: desenvolvimento de novos parâmetros para simulações de dinâmica molecular.

**Resumo:** Os halogéneos são usados no *design* de fármacos para preencher as cavidades hidrofóbicas em proteínas, melhorar a permeabilidade relativamente à barreira hematoencefálica ou facilitar o transporte através de membranas. Além destes efeitos não específicos, têm também a capacidade de estabelecer ligações não covalentes e direccionais do tipo R-X...B (X = Cl, Br, I; B = base de Lewis) chamadas *ligações de halogéneo*. Este tipo de interações encontra-se presente em diversos complexos proteína:ligando, *e.g.*, a transtiretina (relacionada com a polineuropatia amiloidótica familiar) complexada com a hormona tiroxina, apresenta contactos do tipo I...O, demonstrando assim a importância do tema no *design* de fármacos.

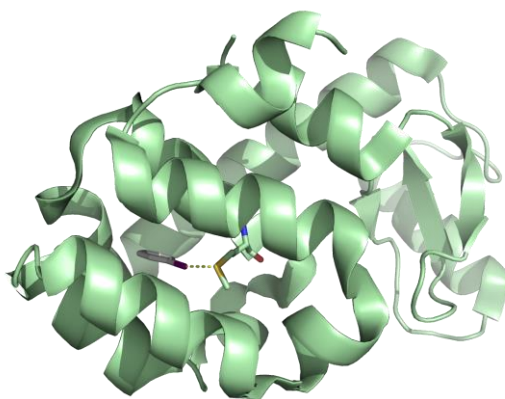
Neste trabalho pretendem-se superar algumas limitações dos métodos computacionais baseados em campos de forças (mecânica molecular/dinâmica molecular) no tratamento destas interações. Irá efectuar-se a validação de novos parâmetros que estão a ser desenvolvidos no nosso grupo para o campo de forças GROMOS 54A7, que permitem a descrição das *ligações de halogéneo*. Tipicamente, esta validação far-se-á recorrendo a simulações de dinâmica molecular de diversos complexos proteína:ligando (ligandos halogenados) retirados da RCSB Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) usando o software GROMACS ([www.gromacs.org](http://www.gromacs.org)). A nova parametrização será testada e afinada com vista à correcta descrição das interações e comparada com os resultados das simulações efectuadas com os parâmetros *default* do campo de forças.

O objectivo final visa a implementação de um método de simulação capaz de discriminar compostos halogenados numa base de dados de potenciais fármacos, aplicar os parâmetros apropriados para ligações de halogéneo para o posterior *screening* dos compostos. Esta metodologia potencialmente será testada em problemas reais da indústria farmacêutica.

Este trabalho será realizado no CQB, FCUL e pretende-se neste projecto alguém com entusiasmo para trabalhar na área da Modelação Molecular e Química Computacional. O uso de técnicas computacionais requer naturalmente motivação para o uso de meios informáticos.

**Orientadores:** Paulo J. Costa ([pjcosta@fc.ul.pt](mailto:pjcosta@fc.ul.pt)) // Miguel Machuqueiro ([machuque@fc.ul.pt](mailto:machuque@fc.ul.pt))

**Local onde decorre o Projecto:** Centro de Química e Bioquímica, Grupo de Química Inorgânica e Teórica, Ed. C8, 5º Piso



## Proposta de Tese de Mestrado (Química)

### **Titulo: Ligações de halogéneo em sistemas bioquímicos: desenvolvimento de novas metodologias baseadas em docking molecular para aplicações farmacêuticas**

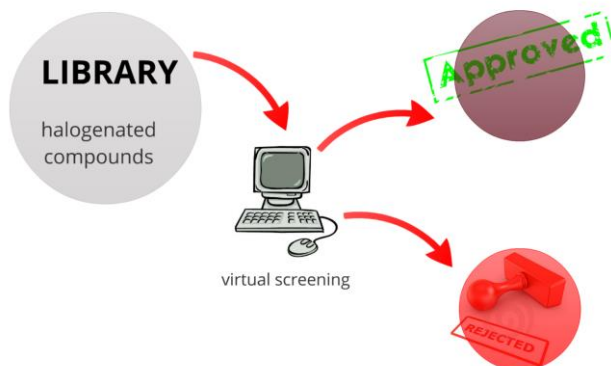
Nos últimos anos as empresas farmacêuticas têm vindo a apostar cada vez mais em técnicas computacionais de *Virtual Screening*, entre as quais o docking molecular,<sup>[1]</sup> com vista à identificação e selecção de compostos com maior afinidade para um determinado alvo terapêutico.

No contexto de *drug design*, os halogéneos são usados em alguns compostos para preencher cavidades hidrofóbicas em proteínas alvo, melhorar a permeabilidade relativamente à barreira hematoencefálica ou facilitar o transporte através de membranas. Para além destes efeitos não específicos, os halogéneos conseguem estabelecer ligações não covalentes e direccionais, chamadas *ligações de halogéneo*, do tipo R-X...B (X = Cl, Br, I; B = base de Lewis).

A maior parte dos programas populares de docking molecular não têm em conta este tipo de interacção<sup>[2]</sup>, embora existam já algumas implementações não optimizadas,<sup>[3]</sup> o que pode levar à perda/exclusão de compostos viáveis quando se efectua um *screening* a bibliotecas de compostos halogenados.

Dada a importância e novidade deste tipo de ligações, neste trabalho pretendem-se superar algumas limitações dos métodos computacionais baseados no docking molecular e implementar parâmetros que descrevam as *ligações de halogéneo* em programas populares e gratuitos como o Autodock (<http://autodock.scripps.edu/>) ou Autodock Vina (<http://vina.scripps.edu/>).

O objectivo final será a implementação de um método computacional com potencial aplicação na indústria farmacêutica, capaz de discriminar compostos halogenados numa biblioteca de potenciais fármacos (ver Figura), aplicando os parâmetros apropriados para as *ligações de halogéneo* no docking molecular desses compostos.



Este trabalho será realizado no CQB, FCUL e pretende-se neste projecto alguém com entusiasmo para trabalhar na área da Modelação Molecular e Química Computacional. O uso de técnicas computacionais requer naturalmente motivação para o uso de meios informáticos

### **Referências**

[1] Kitchen *et. al.* *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004, **3**, 935-949.

[2] Metrangolo *et. al.* *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 2478–2601.

[3] Bronowska *et. al.* *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 981.

**LOCAL DE FUNCIONAMENTO:** Grupo de Química Inorgânica e Teórica

**ORIENTADOR:** Paulo Jorge Costa (Investigador FCT – Gab 8.5.53)

**CONTACTO:** [pjcosta@fc.ul.pt](mailto:pjcosta@fc.ul.pt)

## **Desenvolvimento de têxteis inteligentes através da modificação de fibras naturais com nanopartículas e polímeros condutores**

A modificação de fibras com polímeros condutores e/ou nanopartículas tem sido alvo de elevado interesse pois, permitindo combinar as propriedades destes materiais, possibilita a obtenção de materiais híbridos com características altamente favoráveis, muito frequentemente melhoradas em relação às dos componentes individuais, com potencial aplicabilidade em diversas áreas, como por exemplo na área (bio)médica, nas indústrias automóvel e de construção e no desenvolvimento de têxteis inteligentes.

**Plano de trabalho:** A componente experimental deste projeto compreende a preparação de polímeros condutores (CPs) por via química e electroquímica, a síntese de nanopartículas (NPs) metálicas e/ou semicondutoras, e a síntese de materiais compósitos (CPs-NPs).

Estes materiais serão caracterizados por diversas técnicas, de forma a estudar a sua estrutura, morfologia, estabilidade térmica e propriedades ópticas/espectroscópicas e electroquímicas. O conhecimento adquirido será posteriormente transferido para a modificação de fibras com esses materiais. Após caracterização, será feita uma avaliação da performance das fibras modificadas para o desenvolvimento de materiais com propriedades (electro)crómicas e/ou foto(electro)catalíticas.

Para a síntese das NPs serão testadas várias metodologias, como a preparação de suspensões coloidais de NPs de metais nobres (e.g. Au e Pt), a formação de NPs por precipitação electroless na superfície do CP e a preparação de materiais compósitos, CP-NPs. A preparação de NPs pelo método hidrotérmico será usada para a síntese de NPs cristalinas de semicondutores. A polianilina (PAni) é um polímero condutor amplamente estudado e neste trabalho pretende-se explorar novas propriedades ópticas e electroquímicas, por combinação com outros materiais, de modo a permitir alargar a sua gama de aplicabilidade óptica e de electroactividade.

As fibras usadas serão, preferencialmente, de algodão e será avaliado o efeito da utilização de pré-tratamento e a influência das condições experimentais usadas na sua modificação, com CPs e NPs, nas propriedades dos materiais híbridos.

No decorrer deste plano de trabalho, o aluno terá oportunidade de usar diversas técnicas (electroquímicas, espectroscópicas,...) e adquirir aptidões e conhecimentos numa vasta gama de metodologias de síntese e caracterização de (nano)materiais.

Orientação: Dra. Virgínia Ferreira e Dra. Olinda Monteiro

Endereços de e-mail: [vcferreira@fc.ul.pt](mailto:vcferreira@fc.ul.pt) / [ocmonteiro@fc.ul.pt](mailto:ocmonteiro@fc.ul.pt)

Local de trabalho: CQB, Ed. C8, laboratórios 8.3.46 e 8.3.47.

Supervisor(s): Christopher Maycock

Supervisor(s) email address: [maycock@itqb.unl.pt](mailto:maycock@itqb.unl.pt)

Lab/Institution: Organic synthesis lab/ITQB/Oeiras

**TITLE: Synthesis of natural products using tartaric acid as starting material**

## Background

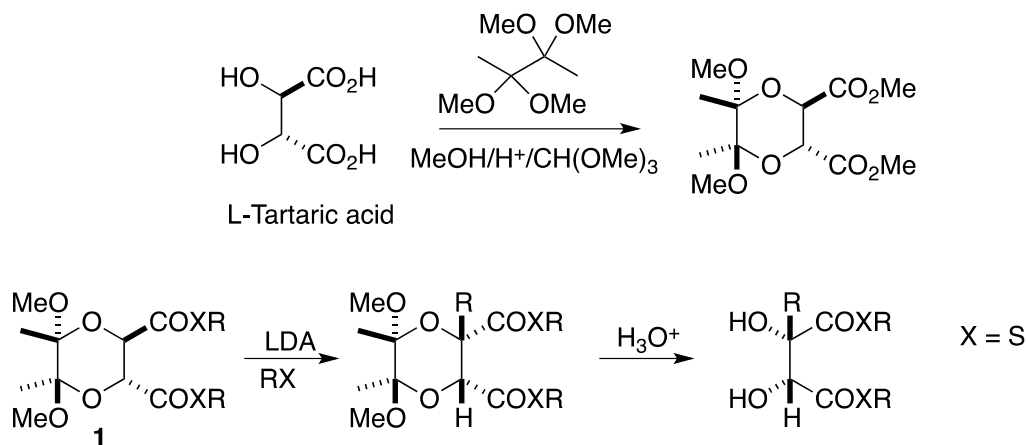
Diacetal alkylations.

Tartaric acid is found naturally as a C2 symmetric diol that has two optically active enantiomers and can also exist as an optically inactive symmetrical meso- form. Both enantiomeric forms are readily available from natural sources and are very inexpensive. Thus retention of their original asymmetry during the synthesis process permits the preparation of optically active products. The use of renewable resources such as tartaric acid for the synthesis of natural products with added value is an efficient, hence green, method

The dioxane **1** (X=S) is easily prepared from L-tartaric acid and can be stereoselectively monoalkylated to form chiral optically pure 1,2-diols where after hydrolysis of the diacetal the hydroxyls are basically cis-. Mitsunobu esterification with inversion resolves this stereochemical problem to afford trans-diol. Retaining the diacetal provides a way for further elaboration in both directions.

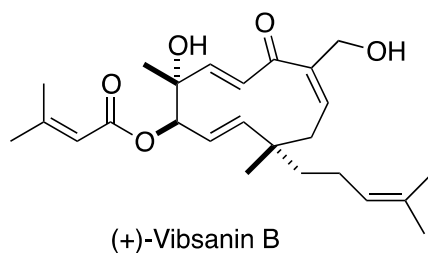
M. T. Barros, C. D. Maycock and M. R. Ventura, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 4097, *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 7529–7533.

The Vibsanins (see *Org. Lett.* 2015, **17**, 756-759) are natural compounds that have been isolated from the leaves of the plant *Viburnum awabuki* a plant used, in Japan, to poison fish thus making them easy to catch. (+)-Vibsanin B has never been synthesised and has the 1,2-diol system easily obtained by the alkylation of the diacetyl described above. For the synthesis of the target molecule the acetal **1** is even more indicated since the double bonds in the left hand side of the of the molecule can be formed using either aldol or Wittig technologies.



**Scheme 1** Synthesis of the tartaric acid derived dioxane and alkylation of its dithioester





Using the diacetal system derived from L-tartaric acid and its stereoselective alkylation the synthesis of the natural product Vibsanin B will be attempted. Construction of the 11-membered ring from the so -formed 1,2-diol ring will involve several reactions of significant interest.

### Work plan

A self explanatory retrosynthetic scheme is presented in scheme 2. Two of the three stereocentres will be formed from tartaric acid the third will probably be constructed alone and connected to the stump at the appropriate time. There are many unknowns to this process and it may not be possible to complete this work during the stipulated time but considerable progress is expected because of the relative simplicity of the reactions. Enough data should be available to write a good Master's thesis.

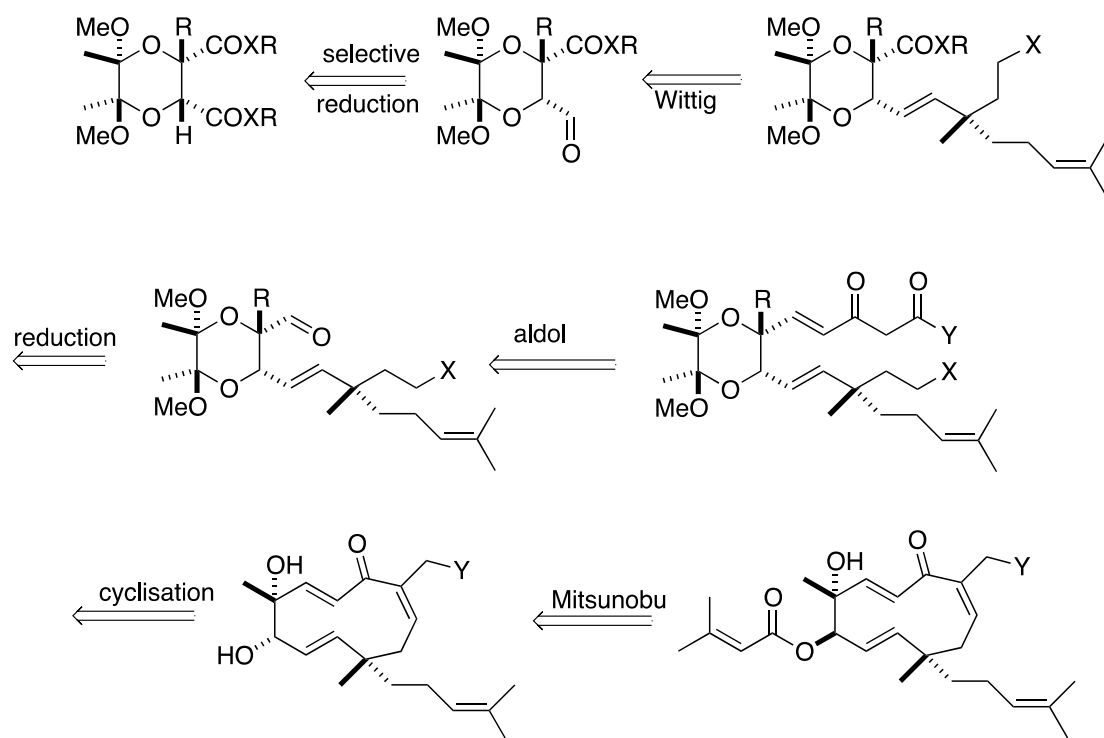
Task 1 Synthesis of dithioesters of the dioxane.

Task 2 Alkylation and selective hydrolysis or reduction

Task 3 Elaboration of one chain (scheme 2)

Task 4 Elaboration of other ketone chain

Task 5 Cyclisation and Mitsunobu inversion/esterification.



Scheme 2 Retrosynthetic analysis for the synthesis of Vibsanin B

## Tema de Mestrado

Project Title: Reexamining the synthesis of AI-2 an interspecies bacterial quorum sensing compound

Supervisor: Christopher David Maycock (maycock@itqb.unl.pt)

Trabalho para ser feito no laboratório de Síntese Orgânica ITQB-UNL/Oeiras

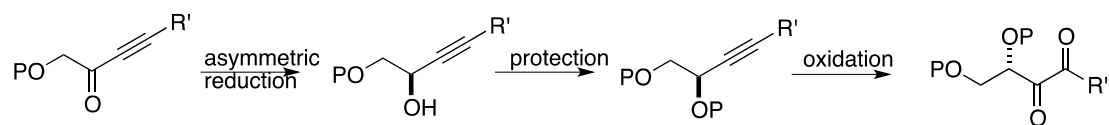
### Background

AI-2 is an interspecies bacterial signalling molecule that provokes several different activities by the bacteria present. Each bacteria reacts in a different way and this is dependent upon the concentration of AI-2 in the medium. Since the bacteria produce and metabolise this compound the concentration of AI-2 increases with the bacterial population and is the factor that determines the trigger concentration for these activities (quorum sensing).

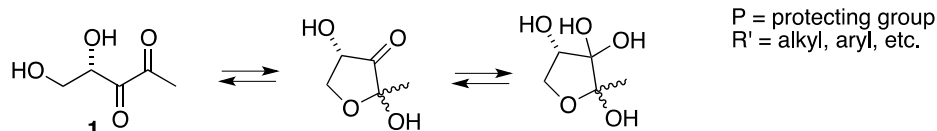
Chemically AI-2 is a mixture of compounds derived from the dione **1** that cyclises and is also hydrated. In some bacteria it is also coordinated to a borate species. The synthesis of this small molecule has been carried out both racemically and enantioselectively. It can be prepared enantioselectively from natural products where the chiral centre is derived from the starting material or by the reduction of a suitable alkynic ketone using chiral reducing agents (Ascenso, O. S., Marques, J. C., Santos, A. R., Xavier, K. B., Ventura, M. R., Maycock, C. D.; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2011, 19, 1236-1241.

and references therein). At the present time this asymmetric reduction is carried out using alpine borane to afford 85% enantiomeric excess that can be increased to greater than 95% by recrystallisation. There are some drawbacks with this synthesis: This reduction is not atom efficient and the product is contaminated with a large amount of the terpene ligand. The acetylenic group is oxidised to a 1,2-dione using catalytic quantities of ruthenium or osmium tetroxides in the presence of a reoxidant. This process is prone to overoxidation to afford cleavage products and hence the time and temperature has to be carefully controlled to avoid this.

Partial synthetic scheme



Some components of AI-2



### Objectives

Reexamine the synthesis of AI-2, study the use of different asymmetric reducing agents to generate the asymmetric centre and oxidising agents for the formation of 1,2-diones from alkynes.

To improve the asymmetric synthesis of AI-2.

Test new methods for the asymmetric reduction of acetylenic ketones using both biological and hydrogen transfer reagents.

Find conditions for the general oxidation of alkynes to 1,2-diketones avoiding overoxidation reactions.

Synthesise new AI-2 analogues for testing in biological systems (Collaboration with Karina Xavier IGC).

### Project Description

The proposal involves the search for a reducing agent that is chemically and stereochemically more efficient than alpine borane. Metal catalysed hydride transfer from a simple molecule such as isopropanol in the presence of a suitable metal catalyst having an optically pure ligand should provide a clean method to carry out this transformation. Several options are possible using both transition metals and alkaline earth metals such as magnesium. For the oxidation with metal catalysts the use of different reoxidation materials could be tried since many reoxidants react with the diketone or with oxidation intermediates causing the production of by-products. Reoxidants of iodine, sulphur and nitrogen (N-oxides) could be tried.

Alkylation of the secondary hydroxyl group has produced AI-2 with enhanced activity. Optically pure products are important for realistic biological testing.

Task 1 Synthesis of the acetylenic ketone

Task 2 Reduction of carbonyl using asymmetric reducing agents

Task 3 Optimisation of oxidation system, time, temperature, reoxidant.

Task 4 Preparation of simple analogues e.g alkylation of secondary hydroxyl, formation of sulfate etc.

Task 5 Collate data, complete characterisation, write thesis.

## 2º CICLO EM QUÍMICA

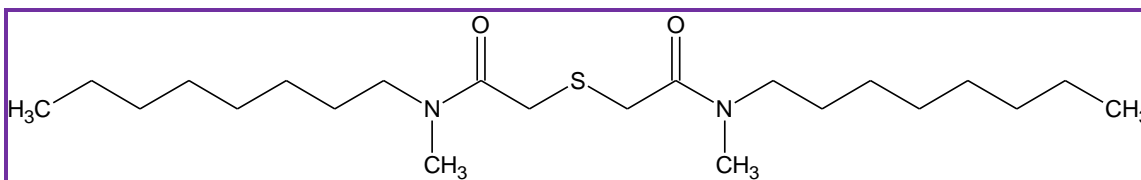
### PROPOSTA DE DISSERTAÇÃO 2016/2017

#### TÍTULO E OBJECTIVOS

Extração líquido-líquido de paládio(II) de soluções cloretadas pela *N,N'*-dimetil-*N,N'*-dioctiltiodiglicolamida (DMDOTDGA)

#### RESUMO

Pretende-se proceder à síntese e respetiva caracterização da *N,N'*-dimetil-*N,N'*-dioctiltiodiglicolamida (DMDOTDGA) e investigar as suas capacidades extrativas para a recuperação de metais do grupo da platina (PGMs) - Pt(IV), Pd(II), Rh(III) - de soluções aquosas de ácido clorídrico.



As capacidades extrativas da DMDOTDGA para Pd(II) serão comparadas com as de outros derivados semelhantes previamente estudados [1-3]. Investigar-se-ão aprofundadamente os processos de re-extração metálica e as reações de extração envolvidas. A seletividade da DMDOTDGA para Pd(II) quando em presença de metais básicos e de outros PGMs será também avaliada. Prevê-se igualmente o teste da *performance* extrativa do composto para a recuperação de Pd(II) de soluções de lixiviação reais obtidas por tratamento hidrometalúrgico de um catalisador industrial esgotado proveniente da indústria petroquímica.

#### REFERÊNCIAS

1. AP Paiva, GI Carvalho, MC Costa, AMR Costa, C Nogueira, *Solv. Extr. Ion Exch.* 32 (2014) 78–94.
2. O Ortet, AP Paiva, *Sep. Purif. Technol.* 156 (2015) 363–368.
3. AP Paiva, ME Martins, O Ortet, *Metals* 5 (2015) 2303–2315.

#### LOCAL DE FUNCIONAMENTO

Laboratório de Separação Hidrometalúrgica, 8.5.35.

#### ORIENTAÇÃO

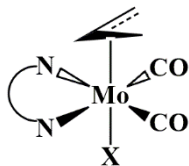
Ana Paula Paiva, extensão 28545, e-mail [appaiva@fc.ul.pt](mailto:appaiva@fc.ul.pt)

**MESTRADO EM QUÍMICA**  
**PROPOSTA DE TESE 2016/2017**

**TÍTULO: Estudo da atividade catalítica de complexos de molibdênio(II)**

**RESUMO:**

Os complexos de molibdênio(II) têm provado ser pré-catalisadores com grande atividade em inúmeras reações catalíticas, como por exemplo em reações de oxidação de olefinas ou sulfuretos. Estes complexos têm boas atividades tanto como catalisadores homogêneos como catalisadores heterogêneos, em que os complexos são suportados em materiais de silício como por exemplo sílica ou MCM-41. Este projeto propõe a síntese de novos catalisadores de molibdênio(II) da família  $[\text{MoX}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{CO})_2\text{L}]$ , sendo L ligandos bidentados azotados da família da 1,10-fenantrolina e dipiridofenazina (dppz), e consequente estudo como catalisadores homogêneos em diferentes reações de oxidação. Estes complexos serão estudados também como catalisadores heterogêneos usando três abordagens diferentes.



Numa primeira abordagem, diferentes líquidos iônicos serão usados como solventes das reações, catálise bifásica.

Como segunda abordagem, realizar-se-á a preparação de novos materiais através da imobilização destes complexos em diferentes materiais como por exemplo nanotubos de carbono, podendo assim estudar a influência destes materiais de carbono na sua atividade catalítica.

Por último, serão também preparados materiais com líquidos iônicos imobilizados em conjunto com os complexos, variando o método de imobilização tanto dos ILS assim como dos complexos. Todos os complexos preparados serão caracterizados por espectroscopia de infra-vermelhos, ressonância magnética nuclear, e análise elementar, e os materiais serão caracterizados por espectroscopia de infra-vermelhos, difração de raios-X, Raios-X de pós, isotérmicas de  $\text{N}_2$ , entre outros.

**LOCAL DE FUNCIONAMENTO:**

Laboratórios 8.6.40, DQB, FCUL

**ORIENTADOR(ES):**

Marta Saraiva (ext: 28624 mssaraiva@fc.ul.p)

## Proposta de Tema de Mestrado (2016-2017)

**Título:** Síntese e avaliação da atividade antitumoral de novas tiobenzanilidas

### Resumo:

De acordo com os dados da Organização Mundial e Saúde (OMS)<sup>1</sup> cerca de 13% da população mundial morre todos os anos de cancro, num total de 8,2 milhões de pessoas. Entre a população feminina o cancro da mama é o mais prevalente, estando a aumentar tanto nos países desenvolvidos como em vias de desenvolvimento, em parte devido ao aumento de esperança de vida e à adoção de estilos de vida pouco saudáveis.

A complexidade e especificidade de cada cancro, que nem sempre responde às terapias atualmente disponíveis, tornam imperativa a necessidade de novos medicamentos e novos regimes terapêuticos. As companhias farmacêuticas e a academia têm investido fortemente em programas de I&D nesta área, sendo o *pipeline* de fármacos contra o cancro da mama constituído por cerca de 1050 compostos em várias fases de programas clínicos e pré-clínicos<sup>2</sup>.

Também de acordo com a OMS o cancro de pele é o cancro mais comum do ser humano<sup>1</sup>, responsável por 1/3 de todos os casos de cancro do mundo, sendo o melanoma responsável por cerca de 1% dos casos, com um alta taxa de mortalidade.

Os compostos da família das tiobenzanilidas possuem um largo espectro de ação farmacológica, nomeadamente ação antimalárica, antibacteriana e antiespasmolítica<sup>3</sup>. Mais recentemente, alguns derivados de tiobenzanilida foram reportados como possuindo atividade moduladora dos recetores de estrogénio envolvidos em vários tipos de cancro de mama<sup>4</sup>.

No âmbito de um projeto de síntese de novos compostos antituberculares, no grupo de trabalho onde este trabalho se insere, sintetizou-se um conjunto de tiobenzanilidas que foi igualmente avaliado no que se refere à sua ação anticancerígena em células A375 do melanoma humano, com resultados prometedores.

Assim, para esta dissertação propõe-se a síntese de novos derivados de tiobenzanilida, e a avaliação da sua atividade biológica nalguns tipos de linhas celulares cancerígenas. Na parte de síntese serão utilizadas as técnicas tradicionais na área da Química Orgânica, incluindo técnicas cromatográficas (cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina, e eventualmente GC e/ou HPLC) e técnicas de identificação espectroscópica (IV, MS, RMN). Na parte da avaliação das propriedades antitumorais serão testadas as toxicidades dos compostos sintetizados em culturas de linhas celulares humanas de cancro da mama (MCF-7) e de melanoma (A375).

Para os compostos mais promissores serão realizados estudos preliminares de propriedades farmacocinéticas, nomeadamente estabilidade em tampão e meio biológico e avaliação dos coeficientes de partição.

### Referências:

<sup>1</sup> World Health Organization (<http://www.who.int/cancer/en/>), consultado a 27 de abril 2015.

<sup>2</sup> Buffery, Dalia (2015). The 2015 Oncology Drug Pipeline: Innovation Drives the Race to Cure Cancer. *Am Health Drug Benefits* 8, 216–222.

<sup>3</sup> Kozic, J. *et al.* (2012) Synthesis and in vitro antimycobacterial and isocitrate lyase inhibition properties of novel 2-methoxy-20-hydroxybenzanilides, their thioxo analogues and benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 56, 108- 119.

<sup>4</sup> Kucinska M. *et al.* (2016) Novel promising estrogenic receptor modulators: cytotoxic and estrogenic activity of benzanilides and dithiobenzanilides. *PLoS ONE* 11 (1): e0145615.

### **Local**

DQB/FCUL labs. 8.5.31A /8.4.41

### **Orientadores**

Susana Pina Santos

Rita Pacheco

### **Informações**

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

[ripacheco@fc.ul.pt](mailto:ripacheco@fc.ul.pt)



# Proposta de Tema (2016-2017)

## 2º Ciclo – Licenciatura em Química

<b>Título</b>	<b>Síntese de nanomateriais para aplicação em hipertermia magnética</b>
<b>Resumo</b>	<p>A síntese de nanomateriais magnéticos, capazes de gerar calor sob efeito de um campo magnético externo de frequência alternada (hipertermia magnética) é um desafio científico actual, sendo relevante devido à sua potencial aplicação em medicina, tais como a terapia do cancro ou a libertação controlada de fármacos.</p> <p>Os materiais mais promissores continuam a ser os óxidos de ferro (magnetite ou maghemite), devido à sua conhecida biocompatibilidade. No entanto, o desenvolvimento de novos nanomateriais com capacidade para libertar maior quantidade de calor, permitindo assim o uso de doses menores, é crucial para a sua aplicabilidade.</p> <p>Neste trabalho, pretende-se desenvolver nanomateriais do tipo núcleo-coroa, usando diferentes óxidos magnéticos à base de ferro.</p> <p>A síntese será efectuada recorrendo ao método hidrotérmico, explorando diferentes composições (núcleo e coroa) e diferentes condições experimentais.</p> <p>A caracterização morfológica e estrutural das amostras será efectuada por difracção de raios-X de pós, espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier e microscopia electrónica de varrimento e/ou de transmissão.</p> <p>Os materiais que apresentarem melhores características morfológicas e estruturais serão ainda estudados do ponto de vista de propriedades magnéticas.</p> <p>Finalmente, e de modo a avaliar a sua potencialidade como nanomateriais para aplicação em hipertermia magnética, serão efectuadas medidas de libertação de calor sob aplicação de um campo magnético externo.</p>
	DQB- Laboratórios do C8 (especialmente 8.5.61)
<b>Orientadores</b>	Maria de Deus Carvalho (CQB) e Liliana Ferreira (BioISI) ( <a href="mailto:mdcarvalho@fc.ul.pt">mdcarvalho@fc.ul.pt</a> ; 28534)
<b>Informações</b>	
<b>Aluno</b>	

## PROPOSTA DE TEMA DE TESE DE MESTRADO EM QUÍMICA

**Título:** Desenvolvimento de novos potenciais inibidores de glicosiltransferases como uma estratégia terapêutica promissora para o cancro

### **Resumo do trabalho proposto:**

As glicosiltransferases têm um papel essencial na biossíntese de glicanos e glicoconjugados, catalizando as reações de glicosilação nas quais os substratos açúcares de nucleósido difosfato funcionam como dadores de glicosilo. Estas enzimas têm-se tornado alvos terapêuticos de interesse para o cancro, inflamação ou doenças infecciosas, nas quais, frequentemente, a sua expressão está alterada.<sup>[1]</sup> Em particular, é comum as células tumorais expressarem padrões de glicosilação anormais, contendo estruturas de glicanos ou glicoproteínas alteradas, e portanto a inibição de enzimas implicadas na biossíntese dessas estruturas é uma estratégia potencial para o tratamento do cancro.<sup>[2]</sup>

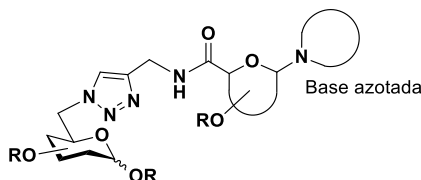
Um açúcar de nucleósido difosfato relevante é a a uridina difosfato *N*-acetilgalactosamina (UDP-GalNAc), que é substrato de GalNAc transferases, enzimas críticas para o controlo da *O*-glicosilação. Os *O*-glicanos associados a cancro contribuem para a diferenciação celular e capacidade metastática das células tumorais, e a inibição de algumas GalNAc transferases demonstrou atenuar a perfil maligno das células tumorais.

O desenvolvimento de compostos cujas estruturas possam mimetizar açúcares de nucleósido difosfato pode conduzir a inibidores das referidas enzimas com potencial ação terapêutica.

Neste contexto, neste trabalho serão sintetizados compostos com estrutura análoga a de açúcares de nucleósido difosfato (Fig. 1), nos quais o fragmento (triazolil)metil amida é planeado como um bioisómero estável e neutro do sistema difosfato.<sup>[3]</sup> A síntese deste tipo de moléculas será realizada de modo convergente. 6-Azido açúcares e nucleósicos derivados de *N*-propargil glucuronamida serão sintetizados e posteriormente acoplados entre si através de uma unidade triazole. A configuração do 6-azido açúcar de partida, bem como o seu padrão de substituição serão variados assim como a natureza da base azotada do nucleósido, o que permitirá o acesso a uma diversidade de estruturas.

Numa segunda fase do trabalho os compostos serão testados em modelos tumorais *in vitro*. Em particular serão usadas linhas celulares já estabelecidas. A capacidade dos novos compostos inibirem as glicosiltransferases ou os respetivos antigénios de interesse será analisada por técnicas de imunofenotipagem. A divisão celular e capacidade de adesão / migração também serão analisadas.<sup>[4,5]</sup>

Este trabalho pretende contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o cancro.



**Fig. 1.** Estrutura geral dos compostos a sintetizar

### **Referências:**

<sup>[1]</sup> L. Tedaldia, G. K. Wagner, *Med. Chem. Commun.* **2014**, 5, 1106–1125

<sup>[2]</sup> S. R. Stowell, T. Ju, R. D. Cummings, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* **2015**, 10, 473–510.

<sup>[3]</sup> N. M. Xavier *et al.*, *Synlett* **2015**, 26, 2663–2672.

<sup>[4]</sup> M. A. Carrascal *et al.* *Mol Oncol.* **2014**, 8, 753–65.

<sup>[5]</sup> Z.Silva *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2011**, 409, 459-64.

**Orientador:** Nuno M. Xavier, Investigador FCT

Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa

<https://ciencias.ulisboa.pt/perfil/nmxavier>

**Co-orientador (externo):** Paula Videira, Professora Auxiliar

Glycoimmunology Group @ UCIBIO, Departamento de Ciências da Vida, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa

<http://www.dcv.fct.unl.pt/pessoas/docentes/paula-videira>

**Contactos:** DQB, FC-UL, Ed. C8, Piso 2, Gab. 8.2.40

Tel. 21 7500853 (ext. FCUL 28239); E-mail: [nmxavier@fc.ul.pt](mailto:nmxavier@fc.ul.pt)

**Locais de trabalho:** Laboratório da Química dos Glúcidos, C8, Piso 5, 8.5.41, FC-UL e Departamento de Ciências da Vida, FCT-UNL.

## PROPOSTA DE TEMA DE TESE DE MESTRADO EM QUÍMICA

**Título:** Desenvolvimento de novos potenciais inibidores de glicosiltransferases como uma estratégia terapêutica promissora para o cancro

### **Resumo do trabalho proposto:**

As glicosiltransferases têm um papel essencial na biossíntese de glicanos e glicoconjugados, catalizando as reações de glicosilação nas quais os substratos açúcares de nucleósido difosfato funcionam como dadores de glicosilo. Estas enzimas têm-se tornado alvos terapêuticos de interesse para o cancro, inflamação ou doenças infecciosas, nas quais, frequentemente, a sua expressão está alterada.<sup>[1]</sup> Em particular, é comum as células tumorais expressarem padrões de glicosilação anormais, contendo estruturas de glicanos ou glicoproteínas alteradas, e portanto a inibição de enzimas implicadas na biossíntese dessas estruturas é uma estratégia potencial para o tratamento do cancro.<sup>[2]</sup>

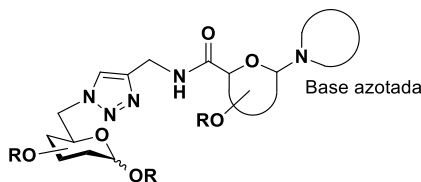
Um açúcar de nucleósido difosfato relevante é a a uridina difosfato *N*-acetilgalactosamina (UDP-GalNAc), que é substrato de GalNAc transferases, enzimas críticas para o controlo da *O*-glicosilação. Os *O*-glicanos associados a cancro contribuem para a diferenciação celular e capacidade metastática das células tumorais, e a inibição de algumas GalNAc transferases demonstrou atenuar a perfil maligno das células tumorais.

O desenvolvimento de compostos cujas estruturas possam mimetizar açúcares de nucleósido difosfato pode conduzir a inibidores das referidas enzimas com potencial ação terapêutica.

Neste contexto, neste trabalho serão sintetizados compostos com estrutura análoga a de açúcares de nucleósido difosfato (Fig. 1), nos quais o fragmento (triazolil)metil amida é planeado como um bioisótero estável e neutro do sistema difosfato.<sup>[3]</sup> A síntese deste tipo de moléculas será realizada de modo convergente. 6-Azido açúcares e nucleósidos derivados de *N*-propargil glucuronamida serão sintetizados e posteriormente acoplados entre si através de uma unidade triazole. A configuração do 6-azido açúcar de partida, bem como o seu padrão de substituição serão variados assim como a natureza da base azotada do nucleósido, o que permitirá o acesso a uma diversidade de estruturas.

Numa segunda fase do trabalho os compostos serão testados em modelos tumorais *in vitro*. Em particular serão usadas linhas celulares já estabelecidas. A capacidade dos novos compostos inibirem as glicosiltransferases ou os respetivos antigénios de interesse será analisada por técnicas de imunofenotipagem. A divisão celular e capacidade de adesão / migração também serão analisadas.<sup>[4,5]</sup>

Este trabalho pretende contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o cancro.



**Fig. 1.** Estrutura geral dos compostos a sintetizar

### **Referências:**

<sup>[1]</sup> L. Tedaldia, G. K. Wagner, *Med. Chem. Commun.* **2014**, 5, 1106–1125

<sup>[2]</sup> S. R. Stowell, T. Ju, R. D. Cummings, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* **2015**, 10, 473–510.

<sup>[3]</sup> N. M. Xavier *et al.*, *Synlett* **2015**, 26, 2663–2672.

<sup>[4]</sup> M. A. Carrascal *et al.*, *Mol Oncol.* **2014**, 8, 753–65.

<sup>[5]</sup> Z.Silva *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2011**, 409, 459-64.

**Orientador:** Nuno M. Xavier, Investigador FCT

Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa

<https://ciencias.ulisboa.pt/perfil/nmxavier>

**Co-orientador (externo):** Paula Videira, Professora Auxiliar

Glycoimmunology Group @ UCIBIO, Departamento de Ciências da Vida, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa

<http://www.dcv.fct.unl.pt/pessoas/docentes/paula-videira>

**Contactos:** DQB, FC-UL, Ed. C8, Piso 2, Gab. 8.2.40

Tel. 21 7500853 (ext. FCUL 28239); E-mail: [nmxavier@fc.ul.pt](mailto:nmxavier@fc.ul.pt)

**Locais de trabalho:** Laboratório da Química dos Glúcidos, C8, Piso 5, 8.5.41, FC-UL e Departamento de Ciências da Vida, FCT-UNL.

## **Estudo Molecular do Processo de Dimerização da Hemoglobina S na Anemia Falciforme**

### **Sumário**

As interações hidrofóbicas desempenham um papel importante em muitos processos biológicos, incluindo o “folding” e a agregação de proteínas e podem alterar significativamente a estrutura e função biomolecular. Um exemplo diretamente relacionado com uma patologia genética, a anemia falciforme, designada de “doença molecular” por Linus Pauling, é o da hemoglobina (Hgb) mutada, HgbS (“Sickle Cell Hgb”), onde se pensa que as interações hidrofóbicas estão na origem da polimerização da HgbS-desoxigenada em fibras. Notavelmente, a HgbS difere da Hgb não mutada, HgbA, apenas num aminoácido, especificamente, a substituição do Glu- $\beta$ 6 (hidrofílico) por a Val (hidrofóbica). Esta Val- $\beta$ 6 tem a cadeia lateral hidrofóbica alojada numa cavidade hidrofóbica de um tetrâmero de HgbS vizinho, levando à distorção em forma de “foice” ou “lua” dos eritrócitos, na origem da anemia falciforme.

As moléculas de água próximas de grupos hidrofóbicos perdem um número significativo de ligações de H e pensa-se que a água forma uma camada fina semelhante a uma interface líquido-vapor junto de superfícies hidrofóbicas. Flutuações nas interações proteína-água numa região entre grupos hidrofóbicos podem então promover a perda completa de moléculas de água originando a associação hidrofóbica (colapso hidrofóbico).

A compreensão do efeito hidrofóbico em ambientes biológicos passa ainda por perceber de que forma a presença ou ausência de alguns iões podem promover ou enfraquecer estas interações.

Neste projecto propomos estudar, através de métodos de Dinâmica Molecular, o papel da água e de alguns iões (*e.g.*, K<sup>+</sup>) na dimerização da HgbS. Por outro lado pretende-se estudar pequenas moléculas/iões alvo que potenciem a inibição da agregação da HgbS, constituindo assim uma possível via terapêutica para a anemia falciforme.

**Orientação Científica:** Nuno Galamba, Centro de Química e Bioquímica da FCUL

Este projecto será desenvolvido no Centro de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

Contactos: njgalamba@fc.ul.pt

# PROPOSTA DE TEMA DE DISSERTAÇÃO DA TESE DE MESTRADO EM QUÍMICA

**Título do trabalho:** Novas moléculas com potencial actividade antitumoral: síntese e *design* racional de glicosilssulfonamidas contendo unidades aromáticas azotadas

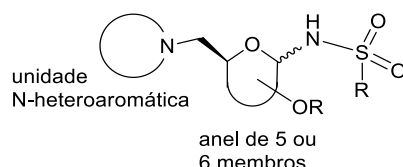
## **Resumo do trabalho a desenvolver:**

O trabalho proposto visa a síntese de novas moléculas com potencial actividade antitumoral *via* inibição de cinases dependentes de ciclina (CDKs, *cyclin-dependent kinases*). As CDKs regulam o ciclo celular através da fosforilação de proteínas por transferência de um grupo fosfato da molécula de ATP, que se liga à enzima. Estas enzimas encontram-se frequentemente sobre-expressas ou a sua actividade está desregulada em células tumorais, o que contribui para o desenvolvimento e progressão de tumores. A inibição de CDKs constitui, portanto, uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento do cancro.<sup>[1,2]</sup>

O trabalho a realizar centrar-se-á na síntese de novas moléculas que tenham potencial para interagir com o sítio de ligação do ATP de CDKs, inibindo a enzima. Os compostos-alvo (Fig. 1) são glicosilssulfonamidas contendo unidades aromáticas azotadas na sua estrutura (*e.g.* 1,2,3-triazole ou uma base azotada). A sua síntese envolverá a glicosilação de sulfonamidas utilizando doadores de glicosilo apropriados (*e.g.* derivados 1-*O*-acetilados) e decorrerá no Laboratório da Química dos Glúcidos. Uma estratégia de proteção/desproteção dos grupos hidroxilo do açúcar permitirá a introdução das unidades estruturais desejadas nas posições pretendidas.

Paralelamente, estudos de *docking* molecular serão efetuados de modo a prever a afinidade de ligação entre as moléculas-alvo e o sítio de ligação do ATP da CDK-2, fornecendo informações para a optimização estrutural bem como para o *design* de novas estruturas potencialmente bioativas (Laboratório de Química Inorgânica e Teórica).

A actividade biológica das moléculas será posteriormente avaliada em colaboração com colegas da Universidade Palacký (Rep. Checa).



**Fig. 1.** Estrutura geral dos compostos a sintetizar

Referências: [1] M. Canavese, L. Santo, N. Rajc *Cancer Biol. Ther.* **2012**, *13*, 451; [2] S. Lapenna, A. Giordano, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 547.

**Orientador:** Nuno Manuel Xavier, Investigador FCT (FC, UL).

**Co-orientador:** Paulo Jorge Costa, Investigador FCT (FC, UL).

## **Contactos:**

Nuno M. Xavier

CQB-DQB, FC, UL, Ed. C8, Piso 2, Gab. 8.2.40, Tel: 21 7500853 (ext. UL 28239)

E-mail: nmxavier@fc.ul.pt

**URL:** <https://ciencias.ulisboa.pt/perfil/nmxavier>

Paulo J. Costa

CQB-DQB, FC, UL, Ed. C8, Piso 5, Gab. 8.5.53 Tel: 21 7500845 (ext. UL 28553)

E-mail: pjcosta@fc.u.pt

**URL:** <https://ciencias.ulisboa.pt/perfil/pjcosta>

**Locais de trabalho:**

- Laboratório da Química dos Glúcidos (8.5.41), Ed. C8, 5º Piso
  - Laboratório de Química Inorgânica e Teórica (8.5.53), Ed. C8, 5º Piso
- Centro de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, UL.



## Síntese e Avaliação Biológica de Catinonas Psicoativas

Na última década surgiram no mercado de drogas de abuso uma série de novas substâncias psicoativas (NSP) com grande popularidade entre os adolescentes e jovens adultos. Embora atualmente, muitas destas novas drogas já sejam ilegais em muitos países, tendo 11 delas passado a ser controladas internacionalmente desde março de 2015, estas drogas apareceram inicialmente no mercado por serem alternativas legais às drogas proibidas. O facto destas substâncias poderem ser adquiridas facilmente *via* internet ou, em alguns países em lojas chamadas “Smart shops”, criou a falsa ideia entre os consumidores que essas substâncias eram mais seguras para o consumo do que as drogas ilegais.

São designadas por NSP, novos estupefacientes ou novos psicotrópicos, puros ou numa preparação, que não façam parte da lista de substâncias controladas pelas convenções das Nações Unidas. O termo "novo" refere-se não só a substâncias recém-inventadas, mas também às substâncias já existentes quando utilizadas de forma imprópria (onde se incluem os fármacos psicoativos). O termo NSP inclui substâncias sintéticas, produtos naturais (plantas, sementes, ou extractos) ou misturas de ambos. As NSP pretendem mimetizar o efeito de uma droga ilegal, mas apresentam uma estrutura química diferente ou ligeiramente alterada de modo a poderem escapar às restrições legais daquelas substâncias.

Entre estas NPS encontram-se as catinonas sintéticas, substâncias estruturalmente análogas à catinona, uma substância natural isolada da planta *Catha edulis*. Contrariamente ao que acontece para as drogas tradicionais, para as quais já existem inúmeros estudos sobre a identificação e quantificação em diferentes matrizes e sobre toxicidade, são escassos os de NPS, desde logo porque a velocidade a que entram no mercado dificultam uma resposta rápida por parte das entidades competentes. Uma caracterização comparativa sistemática dos efeitos das diferentes catinonas a nível da sua hepatotoxicidade ou a nível da sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica para exercer a sua atividade a nível cerebral são áreas que precisam rapidamente de ser incrementadas. Neste projeto de mestrado propomos a síntese e caracterização de uma série de catinonas e a posterior avaliação *in vitro* da sua hepatotoxicidade, capacidade inibitória da acetilcolinesterase e de atravessar as barreiras gástrica e hematoencefálica.

A síntese e purificação das catinonas envolverá as técnicas usuais em Química Orgânica (cromatografia em coluna, recristalização, destilação etc). A caracterização estrutural envolverá diversas técnicas analíticas: IV, MS, HRMS, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  envolvendo experiência 1D e 2D. A avaliação das atividades biológicas envolverá contato com técnicas de preparação de soluções e esterilização de material utilizados nas culturas de células, preparação e manutenção de culturas e posterior avaliação de viabilidade celular usando métodos colorimétricos adequados. A síntese será realizada em colaboração com a Dra. Susana Santos do DQB. Este projeto irá ser realizado no âmbito do protocolo de colaboração entre a FCUL e o Laboratório de Polícia Científica da Polícia Judiciária.

**Orientadores:** Helena Gaspar (hmgaspar@fc.ul.pt) Rita Pacheco (ripacheco@fc.ul.pt)

**Local de trabalho:** DQB/FCUL Labs. 8.5.31A/8.5.55/8.4.41



**Proposta de tema de mestrado – Licenciatura em Química  
2016/2017**

**TÍTULO**

Aplicação de zeólitos a reações catalíticas em fase líquida em condições ambientalmente sustentáveis

**RESUMO**

A síntese orgânica está na base das indústrias farmacêutica e de química fina. Um dos problemas associados a estas atividades é o impacto ambiental de determinadas operações unitárias ou reações utilizadas. Exemplos destes problemas são a utilização de solventes orgânicos nocivos ou de vias reacionais que utilizam catalisadores tóxicos ou não passíveis de reciclagem.

As reações de Friedel-Craft são uma importante via sintética para a obtenção de cetonas aromáticas. A abordagem clássica utiliza catalisadores como o  $\text{AlCl}_3$  ou o HF, não regeneráveis, em condições de sobre-estequiometria que deixam um conjunto de resíduos difíceis de tratar. Uma solução que surgiu nos últimos anos passa pela substituição dos catalisadores clássicos por catalisadores ácidos sólidos (zeólitos).

Os zeólitos são materiais cristalinos de porosidade ordenada que têm vindo a ser testados em reações de Friedel-Craft, usando diferentes estruturas comerciais, em diferentes substratos.

Neste projeto, e na sequência de trabalhos anteriores desenvolvidos no âmbito do GER/CQB, pretende alargar-se o conjunto de substratos testados incluindo alguns de elevado peso molecular simulando desta forma fontes de matéria-prima de origem natural mas com reduzido aproveitamento económico até ao momento.

O aumento de eficiência catalítica poderá ser feito quer por via da utilização de diferentes estruturas zeolíticas comerciais, quer por modificação de estruturas já existentes (p.e., através de tratamentos de dessilicação ou da introdução de elementos de terras raras).

**Orientadores:** Nelson Nunes, GER/CQB (ISEL), Filomena Martins, GER/CQB (FCUL)

**E-mails:** nnunes@deq.isel.ipl.pt; filomena.martins@ciencias.ulisboa.pt  
217500000, Ext. 28368 ou 28307

**Local de trabalho:** C8, Labs. 8.3.12 e 8.3.68 e ISEL, Lab. da ADEQ



## Proposta de tema de mestrado – Licenciatura em Química

2016/2017

### TÍTULO

Distribuição de fitoquímicos derivados do ácido hidroxicinâmico, identificados em infusões com potencial efeito farmacológico, em sistemas de imitação de membrana.

### RESUMO

O papel da alimentação e do estilo de vida na saúde tem vindo a ser reconhecido ao longo das últimas décadas e vem sendo objeto de inúmeros estudos. Porém, o efeito benéfico de alguns destes compostos, nomeadamente os presentes em infusões de plantas, apesar de descrito para o combate a doenças associadas ao envelhecimento como a hipercolesteremia ou a doença de Alzheimer, está longe de ser compreendido. Neste contexto, e tendo presente que um efeito farmacológico pressupõe necessariamente a passagem do composto ativo através de membranas biológicas, uma medida da distribuição dos compostos através de sistemas de imitação de membrana com diferentes graus de complexidade, poderá ser determinante numa avaliação preliminar de biodisponibilidade.

Neste trabalho pretende-se estudar a partição de alguns fitoquímicos abundantes em infusões, concretamente derivados do ácido hidroxicinâmico como o ácido cafeico, o ácido clorogénico ou o ácido rosmarínico em sistemas de imitação de membrana, a saber octanol-água, ar-água e/ou micela-água.

A determinação de coeficientes de partição de compostos ionizáveis, tal como é o caso, implica um estudo da dependência do coeficiente de distribuição com o pH, pelo que o trabalho envolverá uma avaliação preliminar das solubilidades e estabilidades dos compostos nos diversos meios, bem como a determinação de coeficientes de distribuição a diversos pHs.

Pretende-se ainda identificar fatores estruturais relevantes para a permeação destes compostos, tendo em vista uma melhor compreensão do seu comportamento a nível molecular.

**Orientadores:** Filomena Martins e Maria da Soledade Santos GER/CQB (FCUL)

**E-mails:** [filomena.martins@ciencias.ulisboa.pt](mailto:filomena.martins@ciencias.ulisboa.pt); [mssantos@ciencias.ulisboa.pt](mailto:mssantos@ciencias.ulisboa.pt)

217500000, Ext.28307; 28355

**Local de trabalho:** C8, Labs. 8.3.68; 8.3.49

## **Desenvolvimento de têxteis inteligentes através da modificação de fibras naturais com nanopartículas e polímeros condutores**

A modificação de fibras com polímeros condutores e/ou nanopartículas tem sido alvo de elevado interesse pois, permitindo combinar as propriedades destes materiais, possibilita a obtenção de materiais híbridos com características altamente favoráveis, muito frequentemente melhoradas em relação às dos componentes individuais, com potencial aplicabilidade em diversas áreas, como por exemplo na área (bio)médica, nas indústrias automóvel e de construção e no desenvolvimento de têxteis inteligentes.

**Plano de trabalho:** A componente experimental deste projeto compreende a preparação de polímeros condutores (CPs) por via química e electroquímica, a síntese de nanopartículas (NPs) metálicas e/ou semicondutoras, e a síntese de materiais compósitos (CPs-NPs).

Estes materiais serão caracterizados por diversas técnicas, de forma a estudar a sua estrutura, morfologia, estabilidade térmica e propriedades ópticas/espectroscópicas e electroquímicas. O conhecimento adquirido será posteriormente transferido para a modificação de fibras com esses materiais. Após caracterização, será feita uma avaliação da performance das fibras modificadas para o desenvolvimento de materiais com propriedades (electro)crómicas e/ou foto(electro)catalíticas.

Para a síntese das NPs serão testadas várias metodologias, como a preparação de suspensões coloidais de NPs de metais nobres (e.g. Au e Pt), a formação de NPs por precipitação electroless na superfície do CP e a preparação de materiais compósitos, CP-NPs. A preparação de NPs pelo método hidrotérmico será usada para a síntese de NPs cristalinas de semicondutores. A polianilina (PAni) é um polímero condutor amplamente estudado e neste trabalho pretende-se explorar novas propriedades ópticas e electroquímicas, por combinação com outros materiais, de modo a permitir alargar a sua gama de aplicabilidade óptica e de electroactividade.

As fibras usadas serão, preferencialmente, de algodão e será avaliado o efeito da utilização de pré-tratamento e a influência das condições experimentais usadas na sua modificação, com CPs e NPs, nas propriedades dos materiais híbridos.

No decorrer deste plano de trabalho, o aluno terá oportunidade de usar diversas técnicas (electroquímicas, espectroscópicas,...) e adquirir aptidões e conhecimentos numa vasta gama de metodologias de síntese e caracterização de (nano)materiais.

Orientação: Dra. Virgínia Ferreira e Dra. Olinda Monteiro

Endereços de e-mail: [vcferreira@fc.ul.pt](mailto:vcferreira@fc.ul.pt) / [ocmonteiro@fc.ul.pt](mailto:ocmonteiro@fc.ul.pt)

Local de trabalho: CQB, Ed. C8, laboratórios 8.3.46 e 8.3.47.

Titulo: Síntese de análogos de manosilnucleósidos com actividade anticancerígena e anticolinesterásica visando a descoberta de novos mecanismos de ação

Supervisora: Amelia Pilar Rauter

Laboratórios: 8.5.40/8.5.41

Resumo:

A investigação desenvolvida no Grupo da Química dos Glúcidos, mais recentemente em colaboração com a empresa Eli Lilly no Reino Unido, conduziu à descoberta de novos nucleósidos que são inibidores potentes e selectivos de butirilcolinesterase [1] à escala nanomolar, um enzima que atua nas etapas mais avançadas da doença de Alzheimer e cuja função relativa aos vários fatores que provocam esta patologia se encontra ainda em estudo. Estes compostos também revelaram ser anticancerígenos à escala micromolar [2], pelo que se torna importante descobrir o mecanismo de ação desta família de compostos.

Neste mestrado pretende-se sintetizar análogos dos derivados mais ativos, cuja estrutura do açúcar será simplificada, no sentido de serem conhecidos os elementos estruturais essenciais a ambas as atividades biológicas.

Experimentalmente a síntese do nucleósido segue as técnicas descritas na literatura e desenvolvidas no nosso laboratório [1,2]. A unidade sacarídica será simplificada através da introdução de unidades desoxigenadas, e investigados os reagentes de desoxigenação mais apropriados para esse fim.

A estrutura dos produtos isolados por cromatografia líquida será analisada por ressonância magnética nuclear e caracterizada pelos métodos físicos e espectroscópicos utilizados em Química Orgânica.

[1] S. Schwarz, R. Csuk, A. P. Rauter, Microwave-assisted synthesis of novel purine nucleosides as selective cholinesterase inhibitors, *Org. Biomol. Chem.* 2014, 12 (15), 2446 – 2456.

[2] S. Schwarz, B. Siewert, R. Csuk, A. P. Rauter, New antitumor 6-chloropurine nucleosides inducing apoptosis and G2/M cell cycle arrest, *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 90, 592-602.

Título. Síntese de desoxiglicósidos com atividade antibacteriana e potencial atividade antiviral.

Estudo do contributo da fluoração da unidade sacarídica para a atividade biológica.

Supervisão: Amélia Pilar Rauter

Local: laboratórios 8.5.40/8.5.41

Resumo: No nosso laboratório foi desenvolvida uma nova família de antibióticos com estrutura derivada de desoxiglicósidos, que demonstraram possuir uma potente atividade para o combate a infeções provocadas por espécies de *Bacillus*, nomeadamente pelo *Bacillus anthracis* [1], que produz a doença designada antrax, que ataca animais e já foi utilizada como arma de bioterrorismo. Estudos recentes desenvolvidos no CQB (resultados ainda não publicados) indicam que o mecanismo de ação destes compostos é novo e pode também dar origem à sua eficiência para combater doenças virais.

No âmbito deste Mestrado serão desenvolvidas estratégias de síntese originais para a preparação de desoxiglicósidos e análogos C-glicosilados, alguns deles fluorados, visando a obtenção de compostos novos que serão objeto de um estudo da sua eficiência a nível medicinal, para o combate a patologias virais e/ou provocadas por bactérias.

Algumas das reações envolvidas são as seguintes: utilizando glicais como compostos de partida investigar-se-á a sua reatividade com álcoois; a fluoração de unidades sacarídicas; reações de metatase para a síntese de derivados C-glicosilados.

A estrutura dos compostos será analisada por NMR e caracterizada pelos métodos físicos e espectroscópicos usuais.

[1] A. Martins, M. S. Santos, C. Dias, P. Serra, V. Cachatra, J. Pais, J. Caio, V. H. Teixeira, M. Machuqueiro, M. S. Silva, A. Pelerito, J. Justino, M. Goulart, F. V. Silva, A. P. Rauter, Tuning bioactivity of new tensioactive deoxy glycosides with structure: antibacterial activity vs. selective cholinesterase inhibition rationalized by molecular docking, *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 8, 1448-1459.

Título: Investigação da C-glicosilação de polifenóis - um contributo para o estudo da importância da unidade sacarídica na prevenção da alteração das propriedades da camada lipídica

Supervisora: Amélia Pilar Rauter

Co-supervisão: Ana Paula Carvalho

Lab: 8.5.40/8.5.41

Resumo:

É de conhecimento geral que muitos dos compostos descritos como atuando do ponto de vista medicinal como inibidores de um determinado enzima, de facto contribuem para a alteração das propriedades da camada bilipídica, o que resulta na alteração das funções das proteínas membranares. Isto está descrito para vários polifenóis, nomeadamente para a curcumina e a genisteína (anticancerígenas) e galato de epicatequina ( antidiabética).

Não se conhece a ação da presença de um derivado C-glicosilado neste tipo de interação membranar, pelo que é mandatário o (fácil) acesso a este tipo de compostos.

Neste mestrado serão sintetizados derivados de polifenóis C-glicosilados, usando o método clássico por meio da condensação do açúcar ao polifenol mediada por ácidos de Lewis. Será ainda investigada, em paralelo, a reação mediada por catálise heterogénea ácida, na continuação do trabalho preliminar realizado em colaboração com a Prof. Ana Paula Carvalho no âmbito do estudo da glicosilação de fenóis mediada por zeólitos, ainda não publicada.

Título: Estudo de ingredientes de *Salvia sclarioides* – um contributo para o desenvolvimento de um novo suplemento alimentar

Supervisor: Amélia Pilar Rauter

Co-supervisora: Alice Martins

Lab: 8.5.40/8.5.41

Resumo: A *Salvia sclareoides* é uma planta da vegetação espontânea portuguesa que possui propriedades muito relevantes, no âmbito da sua ação a nível colinérgico e na prevenção de formação de placas amiloides [1,2]. Nesse sentido, torna-se necessário investigar se esta espécie, quando plantada, possui as mesmas propriedades que a espécie colhida no campo, de forma a possibilitar a comercialização da mesma e a produção de novos suplementos alimentares.

Nesse mestrado, em colaboração com a empresa ERVITAL e a Universidade de Aberystwyth, serão produzidos extratos de planta e estudada a sua fitoquímica, com a finalidade de adquirir o conhecimento necessário ao desenvolvimento de um novo aditivo alimentar.

[1].A. P. Rauter, C. Dias, A. Martins, I. Branco, N. R. Neng, J. M. Nogueira, M. Goulart, F. V.M. Silva, J. Justino, C. Trevitt, J. P. Waltho, Non-toxic *Salviasclareoides* Brot. extracts as a source of functional food ingredients: phenolic profile, antioxidant activity and prion binding properties, *Food Chem.* 2012, 132(4), 1930-1935.

[2].F. Marcelo, C. Dias, A. Martins, P. J. Madeira, J. Jorge, M. H. Florêncio, F. J. Cañada, Eurico J. Cabrita, J. Jiménez-Barbero, A. P. Rauter, Molecular Recognition of Rosmarinic Acid from *Salvia sclareoides* Extracts by Acetylcholinesterase. A New Binding Site Detected by NMR, *Chem. Eur. J.* 2013, 19(21), 6641-6649.



## **Desenvolvimento de novos materiais híbridos nanoestruturados de carbono para utilização em remediação ambiental**

Um dos maiores desafios da atualidade, na área do desenvolvimento nanotecnológico, é conseguir, por manipulação, um controle preciso das propriedades dos materiais. A síntese de materiais nanocompósitos tem sido um dos métodos mais bem sucedidos para atingir esse objetivo. Desta forma, e como resultado de uma combinação sinérgica de dois ou mais componentes, torna-se possível a criação de novos materiais com propriedades inovadoras/melhoradas.

O trabalho proposto neste projeto insere-se nesta temática e tem como principal objetivo a preparação de nanoestruturas, com um novo design e propriedades inovadoras, com vista à sua aplicação na remoção de poluentes emergentes, nomeadamente pesticidas e produtos farmacêuticos.

Experimentalmente, e considerando as propriedades intrínsecas de carvões ativados e semicondutores nanocristalinos, neste trabalho pretende-se estudar a síntese de novos materiais de carbono modificados pela incorporação de nanopartículas de semicondutores do tipo  $MxSy$ . Numa primeira fase proceder-se-á à produção de carvões por tratamento de biomassa. Após caracterização, estes serão utilizados como matrizes ativas para o crescimento de nanopartículas de semicondutores, incluindo  $ZnS$  e  $Bi_2S_3$ . A influência dos parâmetros experimentais nas propriedades finais dos nanocompósitos será devidamente avaliada durante este processo.

Após uma cuidadosa análise das propriedades adsorbentes e (foto)catalíticas dos materiais obtidos será feita uma seleção e os mais promissores serão testados em processos de remoção combinada de poluentes em sistemas aquosos.

Orientação: Olinda Monteiro e Ana Paula Carvalho

Endereços de e-mail: [ocmonteiro@fc.ul.pt](mailto:ocmonteiro@fc.ul.pt) / [apcarvalho@fc.ul.pt](mailto:apcarvalho@fc.ul.pt)

Local de trabalho: CQB, Ed. C8, laboratórios 8.3.46 e 8.3.60

## Mestrado em Química

### Working Plan

**Title:** "Synthesis of new 3D- $\eta^5$ -carboranyl ruthenium complexes incorporating polymeric ligands towards combinatory therapy of cancer"

**Resume:** The Organometallic Research Group from Centro de Química Estrutural, at Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa has been dedicated to the synthesis and evaluation as antitumor agents of  $[\text{Ru}^{\text{II}}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{PPh}_3)(\text{L})]^+$  complexes (L = bidentate ligand).[1] The results obtained so far have shown that this class of compounds is highly active against several human cancer cell lines, with better cytotoxicities than platinum-based drugs (drugs in clinical use). Recently, a second generation of 'Ru( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)' drugs containing polymeric ligands (RuPMC) has been developed in order to overcome some of the limitations of the first generation of compounds (low water solubility and, in some cases, low half-lives in aqueous solution).[2] RuPMCs were able to address those issues and their mechanism of action leads to changes on the mitochondria of cancer cells causing their apoptosis. These new compounds can be highly internalized into cancer cells (an advantage when comparing to the first generation of compounds), which is an important criteria to develop targeting therapies. The inclusion of boron cluster ligand to our RuPMCs would amplify the action of this class of compounds since a combinatory therapy can be envisaged (traditional chemotherapy and Boron neutron capture therapy). Boron cluster ligands provide structural and bonding possibilities distinct of conventional organic ligands.[3] The best known  $\eta^5$  boron ligand is the dicarbollide anion  $[\text{7,8-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]^{2-}$ . The C<sub>2</sub>B<sub>3</sub> coordinating motif of the dicarbollide anion is geometrically very similar to the widely used cyclopentadienyl ligand ( $[\text{C}_5\text{H}_5]^-$ ).[4] There are two major differences between dicarbollide and cyclopentadienyl: i) the capacity of dicarbollide to stabilize higher oxidation states better than  $[\text{C}_5\text{H}_5]^-$ ; and ii) the out of plane disposition of the open face substituents in dicarbollide.[5] These two differential features could provide new possibilities in fields where  $[\text{C}_5\text{H}_5]^-$  is a fundamental participant, and in which association/dissociation of ligands, and electron capture/release are key steps. Moreover, the biological relevance of  $\eta^5$ -carboranyl half-sandwich complexes of ruthenium, osmium, rhodium and iridium is already known.[6]

Thus, the goal of this Master project is to go a step further and to study the influence that  $\eta^5$  3D-carboranyl ligand might play when this ligand will substitute the  $\eta^5$  cyclopentadienyl ligands in the Ru complexes.

**Working Plan:** This project offers an excellent formation in chemical synthesis (and compounds purification) using *Schlenk* techniques, together with several characterization techniques, such as spectroscopic (FTIR, multinuclear NMR, UV-Vis., MS and Fluorescence). The work is thus divided in three steps:

- i) Synthesis and purification of new organometallic compounds;
- ii) Characterization: the new compounds will be characterized by the usual spectroscopic techniques, cyclic voltammetry, elemental analysis (%C, %H, %N, etc.) and X-ray diffraction whenever possible, between others.
- iii) Evaluation of the anticancer potentialities of the new compounds: interaction studies with biologic targets (DNA, human blood proteins) by UV-Vis, fluorescence, between others. These studies will be complemented with “*in vitro*” studies in human cancer cells done in collaboration with *Campus Tecnológico e Nuclear* from *Instituto Superior Técnico (Universidade de Lisboa)*.

#### **References:**

- [1] T.S. Morais, A. Valente, A.I. Tomaz, F. Marques, M.H. Garcia, *Future Medicinal Chemistry*, accepted 2016. [2] a) A. Valente, M.H. Garcia, F. Marques, Y. Miao, C. Rousseau, P. Zinck, *J. Inorg. Biochem.* 2013, 127, 79-81; b) Patent application: Garcia, M.H.; Valente, A.; Morais, T.S.F.; Tomaz, A.I., PCT/IB2015/002312. [3] a) A. R. Popescu, F. Teixidor, C. Viñas, *Coord. Chem. Rev.*, 2014, 269, 54 - 84. b) D. Olid, R. Nuñez, C. Viñas, F. Teixidor, *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42(8), 3318-3336. c) P. Farràs, E. Juarez-Perez, M. Lepsik, R. Luque, R. Nuñez, F. Teixidor, *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41(9), 3445-3463. [4] M. F. Hawthorne, D. C. Young, T. D. Andrews, D. V. Howe, R. L. Pilling, A. D. Pitts, M. Reintjes, L. F. Warren, P.A. Wegner, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 879. [5] a) Viñas, C.; Nuñez, R.; Teixidor, F.; Sillanpää, R.; Kivekas, R. *Organometallics* 1999, 18, 4712. b) F. Teixidor, C. Viñas, *Pure Appl. Chem.* 2012, 84(11), 2457-2465. [6] N. P. E. Barry, P. J. Sadler, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, 41(8), 3264-3279.

**Local:** Faculdade de Ciências, Laboratório de Química Organometálica (8.5.46), Ed. C8, Campo Grande, Lisboa

**Supervisors:** Andreia Valente (Investigador FCT, FCUL); Clara Viñas (Research Professor, Institut de Ciència de Materials de Barcelona, Spain)

**Contactos:** [amvalente@fc.ul.pt](mailto:amvalente@fc.ul.pt); Gabinete: 8.3.58; Laboratório: 8.5.46

## **Título**

Materiais de carbono sustentáveis como suporte de catalisadores

## **Plano de Trabalho**

Apesar do elevado número de complexos metálicos com actividade catalítica capazes de promoverem várias reacções com elevados rendimentos e selectividades, o desenvolvimento de catalisadores resultantes da imobilização de complexos em sólidos continua a ser uma prioridade devido à maior facilidade de separação dos produtos do meio reaccional. Na literatura encontram-se exemplos de numerosos trabalhos onde como matriz sólida são usados materiais inorgânicos como sejam sílicas, argilas, zeólitos. O uso de materiais de carbono tem sido também explorado recorrendo a, por exemplo, fibras de carbono. O uso de carvões activados ou outros materiais preparados por métodos menos convencionais é contudo muito mais restrito.

Neste trabalho pretende-se usar materiais de carbono obtidos por métodos não convencionais como suportes de catalisadores. Entre as várias metodologias possíveis serão usadas as que envolvem hidrólise ácida de biomassa (ex: desperdício de sisal) seguida de policondensação [1], ou activação de açúcares usando misturas eutécticas de sais de Zn e Li.[2]

Os materiais serão depois funcionalizados por reacção com ligandos apropriados, contendo pelo menos dois átomos doadores (N/O ou N/N) para posterior coordenação a metais e permitindo a ligação à superfície dos materiais. Os complexos precursores metálicos serão derivados de Mo(II) contendo ligandos lábeis, que serão substituídos pela ligação aos átomos doadores N/O ou N/N.[3,4]

Todos os materiais preparados serão caracterizados por meio de técnicas espectroscópicas adequadas (RMN de estado sólido, FTIR, difracção de raios-X de pós) bem como por termogravimetria, SEM, TEM e medidas de adsorção de azoto a -196 °C.

Os materiais sintetizados serão testados em catálise de oxidação, por exemplo na epoxidação enantioselectiva de olefinas ou na oxidação de álcoois a aldeídos, sendo os resultados (conversões, rendimentos e excessos enantioméricos) analisados por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (GC/MS).

[1] L. Wang, Y. Guo, B. Zou, C. Rong, X. Ma, Y. Qu, Y. Li, Z. Wang, *Bioresour. Technol.*, 2011, 102, 1947-1950.

[2] N. Fechler, S.-A. Wohlgemuth, P. Jaker, M., Antonietti, J. *Mater. Chem. A* 2013, 1, 9418-9421.

[3] C. I. Fernandes, G. B. G. Stenning, J. D. Taylor, C. D. Nunes, P. D. Vaz, *Adv. Synth. Catal.*, 2015, 357, 3127-3140.

[4] M. S. Saraiva, C. I. Fernandes, T. G. Nunes, M. José Calhorda, C. D. Nunes, *Appl. Catal. A: Gen.*, 2015, 504, 328–337.

Orientadores: Ana Paula Carvalho e Carla Nunes

Local: DQB, lab 8.3.57 e 8.5.42



**Proposta de tema de mestrado – Licenciatura em Química  
2016/2017**

**TÍTULO**

Preparação de catalisadores bi-funcionais a partir de zeólitos hierárquicos.

**RESUMO**

A hidroisomerização de *n*-alcanos é um processo catalítico que é parte integrante das refinarias modernas, tendo por objectivo aumentar o índice de octano das gasolinas através da ramificação de alcanos de cadeia curta (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) provenientes da destilação do petróleo. O processo catalítico implica a utilização de catalisadores bi-funcionais constituídos por centros activos ácidos (zeólito) e metálicos (Pt). Várias estruturas zeolíticas têm vindo a ser usadas como suportes ácidos nesta reacção, no entanto o facto de os zeólitos possuírem apenas microporos constitui uma limitação ao máximo rendimento em produtos multi-ramificados.

Na última década tem-se assistido a várias tentativas de criação de zeólitos hierárquicos, isto é, estruturas zeolíticas com dois níveis de porosidade: os microporos, que têm dimensão uniforme e própria para cada estrutura zeolítica e os mesoporos que podem ser criados por vários métodos durante e após a síntese dos zeólitos. Na maior parte dos casos os mesoporos gerados durante tratamentos realizados após a síntese apresentam uma gama de dimensões muito alargada e uma distribuição aleatória.

O objectivo desta proposta de trabalho é a criação de zeólitos hierárquicos em que os mesoporos criados tenham uma dimensão regular. Para isso serão realizados tratamento sobre estruturas zeolíticas comerciais em meio alcalino assistido por moléculas surfactantes, sob pressão auto-gerada em autoclaves. Após optimização das condições experimentais as amostras serão caracterizadas por várias técnicas, nomeadamente, difracção de raios-X, adsorção de N<sub>2</sub> a baixa temperatura, espectroscopia de infravermelho, entre outras. Nas amostras com características mais promissoras será introduzida a função metálica (Pt) de modo a obterem-se catalisadores bi-funcionais. O desempenho dos catalisadores será estudado numa instalação de ensaios catalíticos em fase gasosa, usando H<sub>2</sub> e *n*-hexano como alimentação do rector, estando prevista a optimização dos parâmetros reaccionais como temperatura, razão H<sub>2</sub>/*n*-C<sub>6</sub>, etc. Os produtos da reacção serão analisados por cromatografia gasosa.

**Orientadores:** Ana Paula Carvalho, GAMA/CQB (FCUL); Angela Nunes, GAMA/CQB (ISEL),

**E-mails:** apcarvalho@fc.ul.pt; amartins@deq.isel.ipl.pt

**Local de trabalho:** C8, Labs. 8.3.60 e ISEL, Lab. de Química Física e Catálise da ADEQ

## Mestrado em Química 2016/2017

### Construção de biossensores electroquímicos para a detecção de poluentes

#### PLANO DE TRABALHO:

Tem-se verificado uma acumulação crescente de novos poluentes na natureza que levantam preocupações a nível da saúde pública. Entre os poluentes emergentes incluem-se por exemplo substâncias orgânicas constituintes de fármacos e de produtos de higiene pessoal. O controlo do teor, geralmente baixo, destas substâncias nos efluentes é um factor crucial para se conseguir o seu tratamento de forma eficiente. Os biossensores enzimáticos são ferramentas muito úteis neste contexto e já têm sido utilizados na monitorização em tempo-real da degradação fotocatalítica de poluentes.

Este projecto insere-se no âmbito de uma das Linhas Temáticas do Centro de Química e Bioquímica “Chemistry and Biochemistry for a Clean Environment”, e tem por objectivo desenvolver novas superfícies biossensoras que incorporem enzimas capazes de detectar de um modo sensível e específico determinados poluentes (ex. paracetamol). Testar-se-ão diversas metodologias de imobilização covalente de enzimas (ex. Lacase e Tirosinase) em superfícies transdutoras de carbono, incluindo “screen printed electrodes, SPE”, adequados a sistemas de detecção portáteis. Para tal, os eléctrodos de carbono serão previamente modificados com filmes poliméricos condutores com grupos funcionais susceptíveis de serem quimicamente ligados aos enzimas, e o seu desempenho catalítico será estudado por métodos electroquímicos.

Neste tema, o estudante adquirirá não só experiência em vários métodos electroquímicos bem como em técnicas de caracterização de superfícies avançadas, nomeadamente a microscopia de força atómica e elipsometria.

**ORIENTADORES:** Ana Viana ([anaviana@fc.ul.pt](mailto:anaviana@fc.ul.pt); ext.28253) e Jorge Correia ([jorge.correia@fc.ul.pt](mailto:jorge.correia@fc.ul.pt); ext.28420).

**LOCAL DE FUNCIONAMENTO:** DQB, Centro de Química e Bioquímica, Ed. C8; laboratórios: 8.3.46/47/62.

## **Cocrystalização de Fármacos com Nutracêuticos**

O trabalho visa a obtenção de produtos farmacologicamente activos (PFA's) com propriedades melhoradas. Estes novos compostos são obtidos por cocrystalização, uma das melhores técnicas disponíveis dado que não altera a molécula do fármaco, mantendo intacta a sua actividade biológica mas melhorando as suas propriedades físico-químicas. As propriedades físico-químicas determinam a estabilidade térmica e à humidade, solubilidade e velocidade de dissolução, que são da maior importância e governam a sua biodisponibilidade e bioequivalência. Neste trabalho serão utilizados princípios activos com propriedades antibactericidas e antifúngicas, e como moléculas complementares (cocrystalizantes) compostos nutracêuticos, que têm associados benefícios para a saúde e/ou propriedades medicinais.

Assim, co-cristais de flavonóides-miconazole vai ser alvo, como um meio para melhorar a solubilidade / biodisponibilidade do miconazole, um dos medicamentos mais importantes num sistema básico de saúde (ver WHO Lista de Medicamentos Essenciais). Uma abordagem similar será usado para melhorar a solubilidade de outros fármacos importantes na WHO Lista de Medicamentos Essenciais tais como allopurinol e penicilamina.

As técnicas de síntese supramolecular a utilizar serão técnicas de solução e mecanoquímica (como a moagem ou a moagem com gota de solvente).

Serão utilizadas várias técnicas de caracterização de estado sólido tais como, a difracção de raios-X de pós e de cristal único, para determinar a estrutura molecular e cristalina destes novos produtos, técnicas de caracterização de análise térmica, tais como a calorimetria de varrimento diferencial e a análise termogravimétrica, microscopia de placa quente. Serão ainda efectuados ensaios de estabilidade e de solubilidade e nos compostos promissores serão efectuados testes de biodisponibilidade.

**Fátima Piedade**

**(FCUL)**

**mdpiedade@fc.ul.pt**

CQE\_ -IST -Lab. de Raios-X



**MESTRADO EM QUÍMICA**  
**PROPOSTA DE TEMA 2016/2017**

**TÍTULO: Análise de extractos de algas marinhas com relevância industrial.**

**RESUMO:**

A economia do Mar é uma área-chave do país

com relevância crescente, onde grandes esforços estão a ser desenvolvidos por diversas instituições. Mais ainda, esta área está enquadrada nos tópicos de especialização inteligente da Região de Lisboa e Vale do Tejo, fazendo com que, estrategicamente, tenha uma relevância e impacto ainda maiores a nível regional para a economia nacional.

Neste sentido, o presente tem por objectivo analisar e caracterizar diversos extratos de algas marinhas por técnicas hifenadas, em que técnicas cromatográficas de separação (GC e HPLC) são acopladas à espectrometria de massa com o intuito de identificar o maior número possível de componentes dos extractos em questão.

O trabalho será desenvolvido no laboratório do Grupo de espectrometria de Massa Ambiental e Biológica que está dotado das condições necessárias ao desenvolvimento com sucesso das tarefas propostas.

**LOCAL DE FUNCIONAMENTO:** Laboratório 8,2,36, C8, FCUL

**ORIENTADOR(ES):** Prof<sup>ª</sup> Maria Helena Florêncio e Dr. Pedro D. Vaz (FCUL)

**CONTACTOS:** E-mail: [mhflorencio@fc.ul.pt](mailto:mhflorencio@fc.ul.pt) ou [pmvaz@fc.ul.pt](mailto:pmvaz@fc.ul.pt)

## **Toxicidade versus acção terapéutica de arsénio no cancro**

Espécies de arsénio podem ocorrer na natureza em elevadas quantidades, naturalmente, ou por acção do Homem. A toxicidade induzida por espécies de arsénio tem sido associada à indução de certos tipos de cancro [1], no entanto essas mesmas espécies têm sido usadas como fármacos para quimioterapia [2]. Esta dualidade na acção do arsénio tem despertado o estudo dos mecanismos de acção destes compostos, e de complexos que lhe estão associados, formados durante o metabolismo. Muitos destes estudos têm como objectivo a optimização da acção terapéutica do arsénio em células tumorais, e decréscimo da sua toxicidade tanto em pacientes tratados com arsénio como em vítimas de exposição a arsénio como poluente.

As espécies de arsénio têm a capacidade de se associar a proteínas do sistema circulatório [2] e celulares [3], pretende-se estudar as diferenças entre efeitos de arsénio associado a proteínas e arsénio isolado em linhas celulares tumorais humanas. Os estudos incidirão sobre os efeitos do arsénio na proliferação celular, metabolismo (por métodos espectrométricos) e expressão proteica.

### **Métodos**

1. Determinação de ligação de arsénio a proteínas por métodos espectrométricos.
2. Cultivo de linhas celulares
3. Ensaios de toxicidade e proliferação celular
4. Estudo de biomarcadores para explicar acção do arsénio livre/ligado a proteínas em células tumorais usando técnicas bioquímicas e espectroscópicas

### **Orientadores**

Pedro Luis Falé

Maria Luisa Serralheiro

### **Local de Desenvolvimento do Trabalho da Tese**

FCUL, Centro de Química e Bioquímica, lab 8.2.33.

### **Referencias**

1. Shen *et al.* Arsenic binding to proteins. *Chemical Reviews*, 2013, 113, 7769-7792.
2. Shoostary *et al.* Arsenic trioxide binding to serum proteins. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2015, 148, 31-36.
3. Yan *et al.* Identification of arsenic-binding proteins in human cells by affinity chromatography and mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 2009, 81, 4144-4152.