

## Avaliação e Otimização da Verdura Química da Síntese de Complexos de Cobre

### *Evaluation and Optimization of the Chemical Greenness of Copper Complex Synthesis*

Lucéli Roloff,<sup>a</sup>  Maria Gabriela Teles Cepeda Ribeiro,<sup>b</sup> Fauze Jacó Anaissi<sup>a,\*</sup> 

<sup>a</sup> Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Química, Alameda Élio Antônio Dalla Vecchia 838, Guarapuava-PR, CEP 85040-167, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Departamento de Química e Bioquímica, LAQV/REQUINTE, Rua do Campo Alegre 687, CEP 4169-007, Portugal

\*Email: [anaissi@unicentro.br](mailto:anaissi@unicentro.br)

Submissão: 22 de Março de 2024

Aceite: 3 de Fevereiro de 2025

Publicado online: 6 de Março de 2025

This article reports a study, performed in educational context, to increase the greenness of the copper complex synthesis. Protocols from the literature were evaluated with the green star (GS) metric and new protocols, based on them, were designed to improve the overall greenness. They were tested in the laboratory and their greenness was evaluated by traditional greenness metrics and metrics inspired in industrial activity. The results showed that the decrease in the quantity of solvents exhibited the highest overall greenness when evaluated by mass metrics. However, when they were evaluated with the GS, there were no greenness improvements. This conflict denotes the complexity of the chemical green concept and the need to use different types of metrics when green assessment is a goal. The results showed that the inclusion of experiments in the copper complex synthesis in the educational laboratory is efficient in showing the difficulties of evaluating the greenness of chemistry and its implementation.

**Keywords:** Green metrics; copper complex; green chemistry education; greenness improvement.

### 1. Introdução

A Química Verde (QV) tornou-se uma abordagem poderosa para reduzir os perigos dos produtos químicos e de sua produção, mantendo e melhorando o desempenho necessário para atender às principais necessidades da sociedade. Assim como a QV pode mudar a prática da química na indústria e na academia, o ensino da QV tornou-se um tema cada vez mais importante para a formação dos futuros químicos, com inclusão de novos conceitos e estratégias no currículo.<sup>1</sup> Esses novos conceitos são fundamentais para futuras inovações em pesquisa e aplicações que serão necessárias para atender à crescente demanda da sociedade por produtos e processos mais sustentáveis.<sup>1,2</sup> Incorporar a QV no ensino de química é essencial para preparar os alunos para os desafios do mundo moderno, promover práticas responsáveis e sustentáveis, e fomentar a inovação no campo da química, causando um impacto positivo na sociedade e no planeta.

A literatura sobre QV experimental e sobre otimização de sínteses é composta predominantemente de exemplos no contexto da química orgânica,<sup>3-12</sup> como a otimização da síntese do citrato de sildenafil (Viagra<sup>TM</sup>), do ibuprofeno (Advil<sup>TM</sup>) e do ácido acetilsalicílico.<sup>13,14</sup> São poucos trabalhos publicados na área da química inorgânica.<sup>15-17</sup> Para implantar os princípios e métricas da QV em química inorgânica e na síntese de compostos de coordenação, é necessário modificar e melhorar os conhecimentos das vias de síntese, a fim torná-las mais ecológicas e sustentáveis.<sup>18</sup> Em geral, a QV na síntese inorgânica pode seguir os mesmos passos que já são utilizados na síntese orgânica: (i) redução do volume de resíduos e subprodutos gerados durante cada etapa da síntese;<sup>19</sup> (ii) substituição/eliminação de reagentes e solventes tóxicos,<sup>20</sup> e (iii) uso de catalisadores.<sup>21,22</sup> Outra questão importante que também é realizada na síntese orgânica verde é a redução do uso de energia através da substituição do aquecimento tradicional por fontes alternativas de energia, como micro-ondas,<sup>23</sup> irradiação por luz visível,<sup>24</sup> ultrassom,<sup>25</sup> ou irradiação sob comprimentos de onda específicos.<sup>26</sup> Essas modificações, se incorporadas na química inorgânica, levam a benefícios, como o barateamento das experiências, menor desperdício de reagentes, maior segurança, modernização do currículo, além de despertar o interesse de estudantes e professores pelas questões ambientais.<sup>27</sup> Por estas razões, o presente trabalho teve como objetivo global investigar os índices de QV de duas sínteses de complexos de cobre, tendo em vista a sua aplicação no laboratório educacional.

Em suma, os objetivos específicos deste trabalho foram: gerar os índices (em porcentagem) da estrela verde de dois protocolos publicados para sínteses de complexos de cobre; utilizando

métricas tradicionais, para realizar uma avaliação multidimensional do quão verde são os protocolos, e se podem ser otimizados. Os parâmetros utilizados para gerar a estrela verde (EV) e estimar os índices de preenchimento da estrela (IPE) são chamados de *greenness*, e devem ser compreendidos como mais verde, grau verde ou verdura química. O grau verde de uma reação ou de um processo químico está relacionado ao cumprimento dos princípios da QV. Assim, quanto mais princípios forem cumpridos, maior será o grau verde do procedimento em questão.

## 2. Metodologia

O trabalho desenvolveu-se em quatro etapas: seleção dos protocolos, hipóteses de melhoramento das sínteses, realização experimental, otimização e avaliação dos resultados.

A pesquisa bibliográfica para a seleção dos dois protocolos experimentais referentes a complexos de cobre foi baseada no livro de experiências de Química Inorgânica.<sup>28</sup> Na avaliação feita com a EV, verificou-se que os dois protocolos apresentavam índice de verdura limitada, pelo que se optou por desenhar novos protocolos e testar a substituição de um reagente estequiométrico e a diminuição da quantidade de solventes visando o melhoramento do IPE.

Na sequência, foram realizadas as sínteses dos complexos de cobre com glicina e sacarina, utilizando o protocolo original, bem como os protocolos desenhados no trabalho para tentar aumentar o IPE do processo. Por fim, procedeu-se à avaliação dos índices da verdura química dos protocolos realizados experimentalmente, utilizando a métrica holística EV e as métricas quantitativas de massa, descritas a seguir. Para a avaliação dos perigos das substâncias, foi utilizada a ferramenta SHE (da abreviatura do inglês: *Safety, Human Health and Environment*) já descrita anteriormente na referência 29.

### 2.1. Reagentes

Para o desenvolvimento do trabalho experimental, foram utilizados os seguintes reagentes de grau analítico: acetato de cobre(II) ( $\text{CuC}_4\text{H}_6\text{O}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ ; P.A.; Dinâmica),

etanol absoluto puro ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ; P.A.; Êxodo Científica), glicina ( $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ; P.A.; NEON), oxalato de potássio ( $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ ; P.A.; Vetec), sacarina sódica ( $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3\text{SNNa}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; P.A.; Dinâmica) e sulfato de cobre(II) pentahidratado ( $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ; P.A.; Biotec).

### 2.2. As métricas

A métrica EV é uma métrica holística que possibilita gerar o IPE,<sup>30-32</sup> de natureza gráfica, e que aborda todos os princípios da QV aplicáveis em cada situação sob estudo (experiência, operação, síntese), permitindo comparações visuais fáceis do quão verde é a rota de síntese.<sup>33</sup> No presente trabalho, os princípios P4 e P11 não foram considerados, pois não foram realizadas as sínteses de novos produtos químicos (P4), e nem a análise em tempo real para prevenção da poluição (P11).

As métricas de massa utilizadas são apresentadas na Tabela 1, na qual se incluem as expressões para o seu cálculo.

O rendimento (%) é a métrica mais comumente utilizada em química, sendo definido como a razão entre a quantidade de produto obtido na reação e a quantidade teoricamente esperada, a partir da estequiometria da reação no caso de todo o reagente limitante originar produto.<sup>34</sup> A economia atômica (EA) é uma métrica de natureza teórica, que não leva em consideração o rendimento da reação ou a presença de outras substâncias além dos reagentes estequiométricos, tanto durante a reação (por exemplo solvente) quanto na etapa de purificação do produto. Por ser uma métrica teórica, é possível determinar o seu valor sem realizar qualquer trabalho experimental, sendo seu valor ideal 100%.<sup>35,36</sup> A eficiência de massa da reação (EMR) leva em conta as condições reais da síntese (excesso de reagentes e rendimento). Assim como a EA, essa métrica varia de forma direta com o grau verde, sendo o valor de EMR sempre inferior ao valor de EA, dado que o rendimento é inferior a 100%. O valor máximo de EMR é o valor de EA.<sup>36,37</sup>

A intensidade de massa da reação (IMR) avalia a utilização dos reagentes para se obter o produto. Essa métrica pode ser verificada por etapas, obtendo-se a intensidade de massa para a fase de reação, IMR(RS) e para o *workup* (isolamento e purificação), IMR(WS), com o objetivo de aferir a utilização

**Tabela 1.** Métricas utilizadas na avaliação do trabalho experimental

Rendimento (%)	$\% = \frac{m \text{ produto obtido}}{m \text{ produto teórico}} \times 100$
Economia Atômica (EA)	$EA = \frac{\text{massa molar produto}}{\text{massa molar reagentes estequiométricos}} \times 100$
Eficiência de Massa da Reação (EMR)	$EMR = \frac{m \text{ produto}}{m \text{ reagentes estequiométricos}} \times 100$
Intensidade de Massa da Reação (IMR)	$IMR = \frac{m \text{ reagentes totais}}{m \text{ produto}}$
Intensidade em massa de solventes (IMS)	$IMS = \frac{m \text{ solventes totais}}{m \text{ produto}}$

de massa separadamente por fase da síntese.<sup>38</sup> O parcelamento da IMR por grupos de substâncias permite obter informação sobre a utilização de massa em cada fase da síntese. Por exemplo, para se obter informação apenas sobre os solventes, calcula-se a intensidade (em massa) de solventes (IMS).<sup>39</sup>

Para a avaliação dos perigos das substâncias, utilizou-se a ferramenta SHE,<sup>40,41</sup> que fornece informações sobre os perigos potenciais intrínsecos das substâncias químicas, que podem ser classificados em três tipos: perigos físicos, relativos à segurança física (incêndio, explosão); perigos para a saúde humana (corrosão de tecidos e órgãos, intoxicações de variados tipos); e perigos para o ambiente (ecotoxicidades variadas, contaminações da atmosfera que provocam a degradação da camada de ozônio e a intensificação do efeito estufa). Para a aplicação da ferramenta SHE, começa-se por consultar as FISPQ (Ficha de Informação de Segurança de Produtos Químicos) das substâncias a serem analisadas, as quais podem ser obtidas nas páginas web de fornecedores de produtos químicos para laboratório. Das FISPQ consulta-se, para cada substância, informação sobre os perigos SHE, através das respectivas advertências de perigo. As advertências de perigo, sinalizadas com um código de perigo (composto pela letra H ou EUH seguido de três algarismos, 200 para os perigos físicos, 300 para os perigos para a saúde humana, e 400 para os perigos para o ambiente), são usadas para pontuar a periculosidade, de 0 (benignidade máxima) a 2 (periculosidade máxima).<sup>41</sup>

### 3. Resultados e Discussão

O trabalho experimental envolveu a análise detalhada de cada protocolo e seus objetivos, tentativas de alterações e otimizações dos protocolos para se obter a melhoria da verdura da síntese.

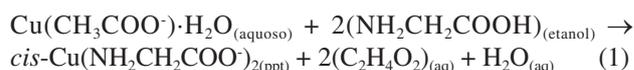
#### 3.1. Pesquisa bibliográfica dos protocolos

Foram encontrados dois protocolos, o primeiro de um complexo de cobre com sacarina, e o segundo de um

complexo de cobre com glicina. A escolha destes dois complexos foi feita devido às propriedades antimicrobianas do cobre. Em 2008, a Agência de Proteção Ambiental (Environmental Protection Agency - EPA) reconheceu oficialmente o cobre e suas ligas como o primeiro agente antimicrobiano metálico eficaz e registrou quase 300 superfícies de cobre como antimicrobianas.<sup>42</sup> Desde então, o interesse de pesquisadores na síntese de complexos de cobre e da sua atividade antimicrobiana cresceu,<sup>43-46</sup> tornando-se uma área promissora da Química, com muitos avanços e resultados benéficos importantes no tratamento de doenças,<sup>47-50</sup> e potencial para aplicações terapêuticas e de diagnóstico.<sup>51</sup> Além disso, os dois ligantes não apresentam perigos elevados para a saúde, meio ambiente e perigos físicos. A redução da periculosidade das substâncias utilizadas é importante para uma química que se pretende mais verde, de acordo com os primeiro, terceiro, quarto e quinto princípios dos doze princípios da QV.<sup>52</sup>

#### 3.2. Síntese do *cis*-diglicinatocobre(II) (Cu-Gli)

O *cis*-diglicinatocobre(II) pode ser obtido por uma reação de substituição; onde o grupo acetato ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) é trocado pelo ligante glicinato ( $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ ). A reação ocorre em meio de água/etanol (20:80, v:v), conforme reação representada na Equação 1.



Na Figura 1 estão apresentadas as etapas envolvidas na preparação e isolamento do complexo Cu-Gli.

#### 3.3. Análise experimental do protocolo de síntese do complexo Cu-Gli

Ao longo do trabalho experimental baseado no protocolo descrito por Farias<sup>28</sup>, foi reduzida a quantidade de solventes usados e foi feita a substituição de um reagente estequiométrico, visando diminuir os perigos elevados

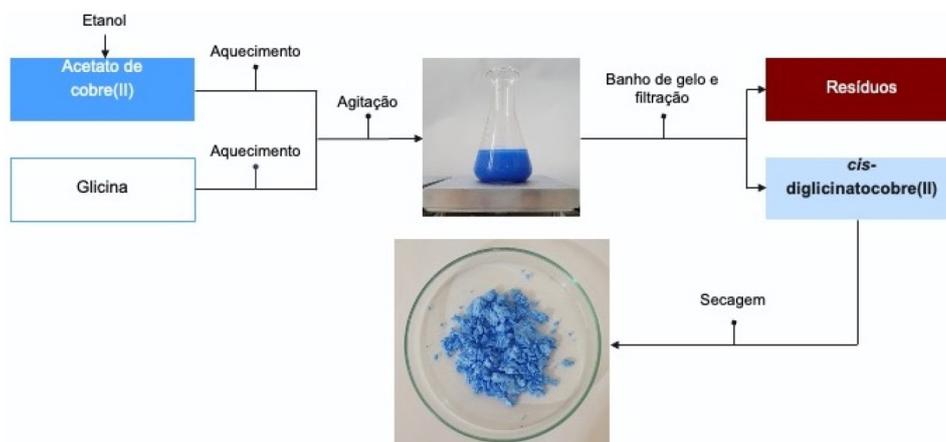


Figura 1. Etapas da síntese do Cu-Gli realizada segundo o protocolo descrito por Farias (2013)<sup>28</sup>

para a saúde e de acidente químico, manter ou aumentar o rendimento e melhorar as métricas de massa em relação ao protocolo original. Na Figura 2, está esquematizado o roteiro que resume as alterações introduzidas no protocolo original e as melhorias obtidas. Destas sucessivas alterações, resultaram duas variantes do procedimento.

### 3.3.1. Avaliação com a EV e a ferramenta SHE

A Figura 3 apresenta informações sobre o protocolo de síntese original (A) e o protocolo otimizado A1 (no caso do protocolo A2, não se formou produto), sobre o grau verde e periculosidade (reagentes estequiométricos, solventes, condições da fase de reação, EV e SHE), antes e depois da otimização experimental. As descrições detalhadas dos protocolos e seus índices de química verde estão disponíveis no catálogo digital do grupo Educa, de acordo com links das referências.<sup>53,54</sup>

Com a utilização da métrica EV e da ferramenta SHE, não foi possível identificar melhorias na verdura química nem diminuição dos perigos com as alterações propostas no protocolo A1, já que a diminuição da quantidade de solventes não teve implicações nos perigos envolvidos, nem nas proporções dos reagentes estequiométricos (no protocolo A2 não houve formação de complexo devido a acidez do meio).

### 3.3.2. Avaliação com as métricas de massa

Na Tabela 2, apresentam-se as massas/volumes dos reagentes e dos solventes utilizados nas sínteses realizadas de acordo com os protocolos A, A1 e A2. Na Tabela 3, apresentam-se os valores do rendimento, bem como das métricas de massa. Os protocolos A e A1 foram feitos em triplicata. Como na execução do protocolo A2 não se formou complexo, os dados apresentados são as médias aritméticas para os protocolos A1 e A2.

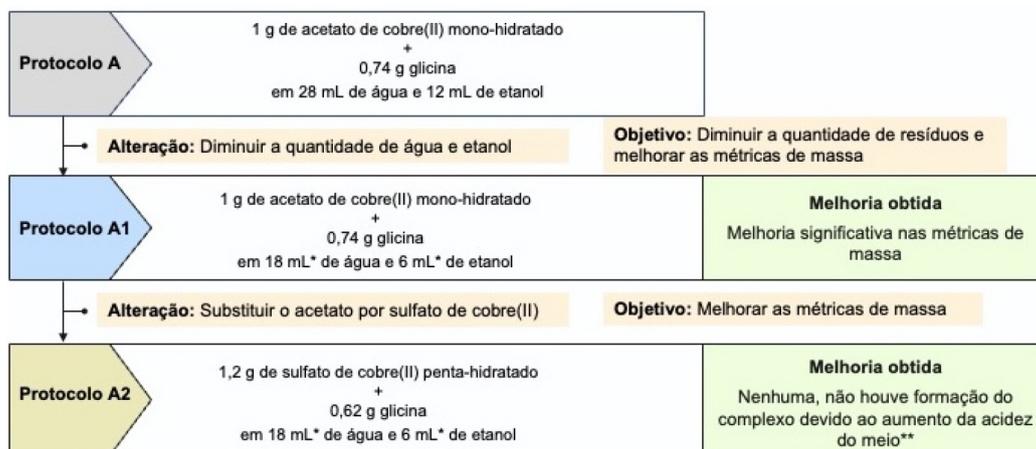


Figura 2. Roteiro que sintetiza o trabalho experimental realizado para a síntese do Cu-Gli

Complexo	EV Global	EPP** Reagentes Estequiométricos	EPP** Solventes	Condições de fase da reação
Cis-di(glicinato) cobre(II) Protocolo A	IPE* = 35% 	Acetato de cobre(II) mono-hidratado  Glicina (condição próxima a estequiométrica) Sem indicação de perigos	Água (sem indicação de perigos) Etanol 	Aquecimento a 70°C Arrefecimento (banho de gelo) Filtração à pressão reduzida
Cis-di(glicinato) cobre(II) Protocolo A1	IPE* = 35% 	Acetato de cobre(II) mono-hidratado  Glicina (condição próxima a estequiométrica) Sem indicação de perigos	Água (sem indicação de perigos) Etanol 	Aquecimento a 70°C Arrefecimento (banho de gelo) Filtração à pressão reduzida

Figura 3. Comparação das análises do protocolo original e do protocolo otimizado da síntese do Cu-Gli. \* IPE = índice preenchimento da estrela; \*\*EPP = espectro de perigos potenciais

O rendimento obtido para a síntese realizada no protocolo A1 foi um pouco superior que o obtido a partir do protocolo A. Isso indica que a realização da síntese com menores quantidades de solvente teve pequena influência no rendimento. No protocolo A2, a substituição do sulfato por acetato de cobre (II) não levou à formação do complexo.

A reação de síntese nos protocolos A e A1 é a mesma, com EA de 60,51%. No protocolo A2, a reação é diferente e o valor da EA, 52,93%, é inferior aos dos outros protocolos. Porém, não ocorreu a formação do complexo. O valor da EMR para o protocolo A1 é maior que para o protocolo A. O valor de EMR (50,98%) para o protocolo A é 15,75% inferior ao máximo possível para esta reação (EA = 60,51%), evidenciando perda pequena de átomos dos reagentes. Já para o protocolo A1 (53,19%), a perda foi um pouco menor (12,09%), indicando mais uma vez que a realização da síntese com menores quantidades de solvente foi favorável.

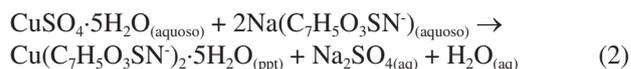
No cálculo da IMR e da IMS, foram considerados todos os solventes utilizados nas sínteses, quer na fase de reação, quer na fase de *workup*. A métrica IMS apresentou menores valores para o protocolo A1 (29,75), e valores maiores para o protocolo A (43,95); os valores mais baixos destas métricas para o protocolo A1 resultaram da diminuição da quantidade de solvente utilizada neste protocolo. Os valores da IMS, parceladas para as fases de reação IMS(RS) e de *workup* IMS (WS), foram, respectivamente, de 43,93 e 5,31 para o protocolo A, e de 26,33 e 5,09 para o protocolo A1. A fase da síntese (IMS (RS)) é a que mais contribui para a materialização, e é a mais problemática em termos

de produção de resíduos, dada a elevada quantidade de reagentes estequiométricos e solventes, contrariamente ao *workup*, no qual a massa de substâncias usadas é consideravelmente menor.

No que diz respeito aos solventes, a análise da métrica IMS mostrou que estes são os maiores responsáveis pelo elevado nível de materialização nesta síntese, sendo a fase de reação onde se utilizaram mais solventes, refletindo de forma global nos elevados valores de IMS (RS) comparativamente aos de IMS(WS), tanto no protocolo A como no protocolo A1. O efeito (positivo) da redução de solventes da fase de reação e *workup* no protocolo A1 traduziu-se em alterações globalmente muito positivas em termos de IMR e IMS, que apresentaram os valores mais baixos (Tabela 3). Considerando-se o procedimento global, o protocolo A1 resultou nos melhores valores, no que se refere à verdura química da síntese, aumentando o rendimento para 87,5%.

### 3.4. Síntese do disacarinatocobre(II) (Cu-Sac)

O disacarinatocobre(II) pode ser obtido por uma reação de substituição em meio aquoso, onde o grupo sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) é trocado pelo ligante sacarinato ( $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3\text{SN}^-$ ). O complexo é obtido de acordo com a reação química mostrada na Equação 2.



**Tabela 2.** Massa/volume dos reagentes/solvente utilizados nas sínteses do Cu-Gli

Protocolo	A	A1	A2
<b>Fase de reação</b>			
m(glicina) / g	0,74 ± 0,001	0,74 ± 0,003	0,62
m(acetato de cobre(II) di-hidratado) / g	1,00 ± 0,004	1,00 ± 0,001	-
m(sulfato de cobre(II) penta-hidratado) / g	-	-	1,2
V(água) / mL	28	18	18
V(etanol) / mL	12	6	12
<b>Fase de workup</b>			
V(etanol) / mL	6	6	6

**Tabela 3.** Valores das métricas de massa

Protocolo	A	A1	A2*
Rendimento (%)	83,80 ± 2,1	87,50 ± 1,1	-
EA (%)	60,51	60,51	52,93
EMR (%)	50,98 ± 1,47	53,19 ± 0,78	-
IMR	43,95 ± 1,19	29,75 ± 2,95	-
IMR (RS)	43,96 ± 1,19	26,33 ± 0,35	-
IMR (WS)	5,31 ± 0,14	5,09 ± 0,07	-
IMS	41,99 ± 1,14	27,87 ± 2,95	-
IMS (RS)	41,99 ± 1,14	24,45 ± 0,32	-
IMS (WS)	5,31 ± 0,14	5,09 ± 0,07	-

\*Não se formou produto para o protocolo A2

Na Figura 4 está representado, de forma esquemática, o procedimento para execução da reação e isolamento do produto.

### 3.5. Análise experimental do protocolo de síntese do complexo Cu-Sac

Ao longo do trabalho experimental baseado no protocolo apresentado por Farias<sup>28</sup>, foram realizadas alterações nas proporções dos reagentes estequiométricos e na temperatura de aquecimento, com o objetivo de manter ou aumentar o rendimento, e melhorar as métricas de massa em relação ao protocolo original. Na Figura 5, apresenta-se o roteiro que sintetiza as alterações introduzidas no protocolo original e as melhorias alcançadas. Essas sucessivas alterações resultaram em duas variantes do procedimento.

#### 3.5.1. Avaliação com a EV e a ferramenta SHE

Na Figura 6 estão apresentadas as informações sobre o protocolo de síntese original (A) e os protocolos otimizados (A1 e A2), a verduza química e periculosidade (reagentes estequiométricos, solventes, condições da fase de reação, EV e SHE), antes e depois da otimização experimental. As descrições detalhadas dos protocolos

estão disponíveis no catálogo digital do grupo educa, nos links das referências.<sup>55,56</sup>

Com a utilização da métrica EV e da ferramenta SHE, não foi possível identificar melhorias na verduza química, nem diminuição dos perigos das substâncias, para os protocolos A1 (sem aquecimento); e A2 (substituição do sulfato de cobre por acetato de cobre).

#### 3.5.2. Avaliação com as métricas de massa

Na Tabela 4 apresentam-se as massas/volumes dos reagentes e do solvente utilizados nas sínteses realizadas de acordo com os protocolos A, A1 e A2. Os valores do rendimento, bem como das métricas de massa estão reportados na Tabela 5. No que se refere às métricas IMR e IMS, estas são parceladas pelas fases de reação (RS) e de *workup* (WS) para se comparar a contribuição de cada uma das fases da síntese para a materialização global. Todos os protocolos foram feitos em triplicata e os dados apresentados são as médias aritméticas.

O rendimento obtido para a síntese realizada no protocolo A foi maior do que os rendimentos para os protocolos A1 e A2. Neste, a substituição do sulfato de cobre (II) por acetato de cobre (II) influenciou de forma negativa, reduzindo o rendimento a menos da metade dos



Figura 4. Etapas da síntese do Cu-Sac realizada segundo o protocolo descrito por Farias (2013)<sup>28</sup>

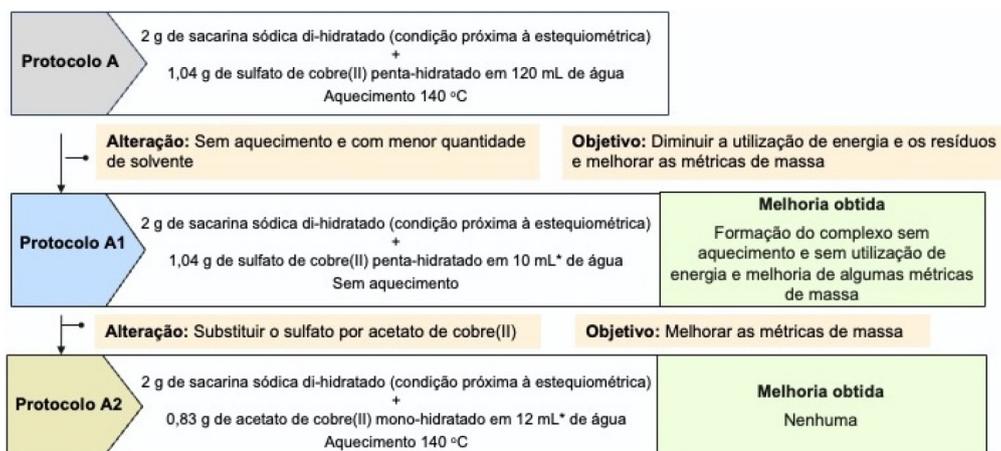
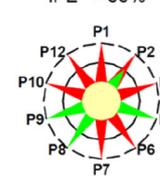
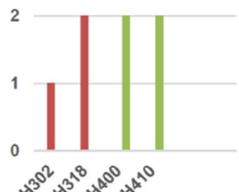
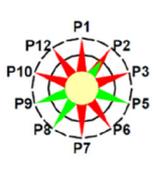
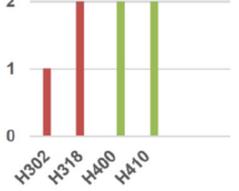
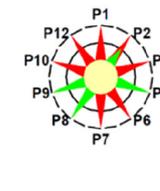
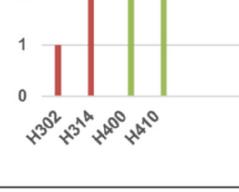


Figura 5. Roteiro que sintetiza o trabalho experimental realizado para a síntese do Cu-Sac

Complexo	EV Global	EPP** Reagentes Estequiométricos	EPP** Solventes	Condições de fase da reação
Disacarinato cobre(II) Protocolo A	IPE* = 35% 	Sacarina sódica di-hidratada (condição próxima a estequiométrica) Sem indicação de perigos  Sulfato de cobre(II) penta-hidratado 	Água Sem indicação de perigos	Aquecimento a 140°C Arrefecimento (banho de gelo) Filtração à pressão reduzida
Disacarinato cobre(II) Protocolo A1	IPE* = 35% 	Sacarina sódica di-hidratada (condição próxima a estequiométrica) Sem indicação de perigos  Sulfato de cobre(II) penta-hidratado 	Água Sem indicação de perigos	Sem aquecimento e com diminuição da quantidade de solvente Arrefecimento (banho de gelo) Filtração à pressão reduzida
Disacarinato cobre(II) Protocolo A2	IPE* = 35% 	Sacarina sódica di-hidratada (condição próxima a estequiométrica) Sem indicação de perigos  Acetato de cobre(II) mono-hidratado 	Água Sem indicação de perigos	Aquecimento a 140°C e com diminuição da quantidade de solvente Arrefecimento (banho de gelo) Filtração à pressão reduzida

**Figura 6.** Comparação das análises do protocolo original e dos protocolos otimizados da síntese do Cu-Sac. \*IPE = índice preenchimento da estrela; \*\*EPP = espectro de perigos potenciais

**Tabela 4.** Massa/volume dos reagentes/solvente utilizados nas sínteses do Cu-Sac

Protocolo	A	A1	A2
<b>Fase de reação</b>			
m(sacarina sódica di-hidratada) / g	2,00 ± 0,005	2,00 ± 0,003	2,00 ± 0,0009
m(sulfato de cobre(II) penta-hidratado) / g	1,04 ± 0,02	1,00 ± 0,002	-
m(acetato de cobre(II) di-hidratado) / g	-	-	0,834 ± 0,003
V(água) / mL	120	10	12
<b>Fase de <i>workup</i></b>			
V(água) / mL	20	6	6

outros protocolos. O valor de IMR para o protocolo A foi muito elevado (84,39), enquanto os protocolos A1 (8,27) e A2 (20,09) apresentaram valores bem menores.

A reação de síntese nos protocolos A e A1 foi a mesma, com EA de 58,45%. No protocolo A2, a reação foi diferente e o valor da EA, 62,74%, foi superior aos dos outros protocolos. No entanto, EMR foi o mais baixo de todos os protocolos, pois é uma métrica que depende das massas envolvidas. O valor da EMR para o protocolo A (55,62%) foi maior do que

os valores para os protocolos A1 (52,31%) e A2 (26,01%), evidenciando baixa perda de átomos dos reagentes. Contudo, a diferença para o protocolo A1 não foi muito elevada.

A métrica IMR apresenta menores valores para o protocolo A1 (8,27) e valores maiores para os protocolos A (84,39) e A2 (20,09). Os valores mais baixos destas métricas para o protocolo A1 resultaram da diminuição da quantidade de solvente utilizada. Os valores da IMR parceladas para as fases de reação IMR (RS) e de *workup* IMR (WS)

**Tabela 5.** Valores das métricas de massa

Protocolo	A	A1	A2
Rendimento (%)	95,20 ± 1,4	88,30 ± 3,3	41,30 ± 0,1
EA (%)	58,45	58,45	62,74
EMR (%)	55,62 ± 0,88	52,31 ± 1,97	26,01 ± 0,1
IMR	84,39 ± 1,25	8,27 ± 0,31	20,09 ± 0,11
IMR (RS)	72,59 ± 1,07	8,23 ± 0,31	20,09 ± 0,11
IMR (WS)	11,79 ± 0,17	3,81 ± 0,14	8,13 ± 0,05
IMS	82,59 ± 1,22	6,36 ± 0,24	16,25 ± 0,096
IMS (RS)	70,79 ± 1,04	6,36 ± 0,24	16,25 ± 0,096
IMS (WS)	11,79 ± 0,17	3,81 ± 0,14	8,13 ± 0,05

foram, respectivamente, de 72,59 e 11,79 para o protocolo A, 8,23 e 3,81 para o protocolo A1, e 20,09 e 8,13 para o protocolo A2. A fase da síntese foi a que mais contribuiu para a materialização (IMR(RS)), e foi a mais problemática em termos de produção de resíduos, dada a elevada quantidade de reagentes estequiométricos e solventes, contrariamente ao *workup*, no qual a massa de substâncias usadas foi consideravelmente menor.

No que diz respeito aos solventes, na métrica IMS demonstrou-se que estes foram os maiores responsáveis pelo elevado nível de materialização nesta síntese, sendo a fase de reação onde se utilizou mais solventes. Isso se reflete nos elevados valores de IMS(RS) comparativamente aos de IMS(WS) nos três protocolos (Tabela 5). O efeito (positivo) da redução de solventes da fase de reação e *workup* no protocolo A1 foi muito superior ao efeito (negativo) do decréscimo do rendimento, traduzindo-se em alterações muito positivas de forma geral, em termos de IMR e IMS, que apresentaram os valores mais baixos (Tabela 5). Globalmente, a execução do protocolo A1 levou aos melhores valores no que se refere à verdura química da síntese, mantendo o rendimento elevado de 88%.

### 3.6. Análise global dos resultados

Os resultados obtidos na tentativa de otimização das sínteses dos dois complexos encontram-se sumarizados na Tabela 6. Nesta tabela são apresentadas, para as sínteses otimizadas, as vias usadas para cada síntese, bem como os valores de IPE, o número de perigos elevados, os valores dos rendimentos e das métricas de massa EMR, IMR e IMS obtidas para cada uma das sínteses realizadas.

Pela análise dos resultados obtidos, evidencia-se que não se conseguiu otimizar o grau verde em termos de IPE. Em termos de números de perigos elevados, em nenhum protocolo se conseguiu a diminuição deste número.

Em termos de rendimento, na síntese do disacarinatocobre(II), os valores para os protocolos A e A1 foram próximos (95,20% e 88,30%, respectivamente) e para o protocolo A2, o valor foi muito inferior (41,30%). Na síntese do *cis*-diglicinatocobre(II), o valor obtido na execução do protocolo A1 foi levemente superior ao do protocolo A (87,50% e 83,80%, respectivamente). Em relação às métricas de massa, houve melhorias significativas nos valores de IMR e IMS para os protocolos A1 das duas sínteses otimizadas.

Na síntese do disacarinatocobre(II), os valores para as métricas IMR e IMS obtidos na proposta descrita no protocolo A1 (8,27 e 6,36, respectivamente) foram muito inferiores aos dos protocolos A (84,39 e 82,59, respectivamente) e A2 (20,09 e 16,25, respectivamente), o que indicou redução de resíduos. Os valores da métrica IMR para os protocolos A e A1 foram próximos (55,62% e 52,31%, respectivamente), e para o protocolo A2, o valor foi muito inferior (26,01%), o que indicou redução da incorporação dos reagentes no produto.

Na síntese do *cis*-diglicinatocobre(II), o protocolo A1 foi melhor em todos os aspectos, exceto no IPE que foi igual ao do protocolo A. Para as métricas IMR e IMS, os valores para o protocolo A1 (29,75 e 27,87, respectivamente) foram inferiores aos valores para o protocolo A (43,95 e 41,99, respectivamente), o que indica redução dos resíduos; os valores da métrica EMR para o protocolo A (50,98%) e A1 (53,19%) foram próximos.

**Tabela 6.** Sumário dos resultados das otimizações para as sínteses dos dois complexos selecionados

Complexo	Protocolo	IPE%	Nº Perigos Elevados	Rendimento (%)	EMR (%)	IMR (%)	IMS (%)
Cu-Sac	Protocolo A	35	3	95,20	55,62	84,39	82,59
	Protocolo A1	35	3	88,30	52,31	8,27	6,36
	Protocolo A2	35	3	41,30	26,01	20,09	16,25
Cu-Gli	Protocolo A	35	4	83,80	50,98	43,95	41,99
	Protocolo A1	35	4	87,50	53,19	29,75	27,87

É importante inferir que poderiam ter sido introduzidas alterações aos protocolos com intervalos mais estreitos, para se obter uma avaliação mais fina do efeito dessa alteração nos aspectos avaliados (por exemplo, realizar pequenas reduções sucessivas do volume de solventes usados no *workup*). Porém, a duração de cada experimento, o tempo disponível para realizar o trabalho experimental e a análise dos resultados foram limitantes neste aspecto.

O trabalho visou apresentar um modelo de avaliação global da verdura química ou grau verde de sínteses inorgânicas de simples execução,<sup>58</sup> adequadas para aplicação no ensino, que pode ser repetido/aplicado para outros metais de transição de uso corriqueiro em laboratórios de química geral e inorgânica. O exercício de reflexão sobre as várias fases de uma síntese e seu respectivo grau verde é uma boa estratégia a ser aplicada com os alunos nas aulas experimentais, obrigando-os a pensar no próprio processo de síntese, sem se limitarem a seguir rotineiramente um protocolo. Também pode ser uma forma de motivar os alunos de Química, para a adoção da QV e seus princípios na sua prática profissional futura ou, eventualmente, para a escolha da QV como área para prosseguimento dos seus estudos – contribuindo em ambos os casos para o progresso da QV.<sup>57</sup>

Para além desse trabalho, os dois complexos sintetizados serão utilizados em testes de atividade antimicrobiana devido à presença de cobre, na avaliação de seu potencial na aplicação como pigmentos têxteis, para utilização em tecidos hospitalares e máscaras de proteção, bem como disperso em tinta branca mobiliária, possibilitando, assim, proteção extra aos profissionais da saúde.

#### 4. Conclusão

Foi possível otimizar os protocolos iniciais para as duas sínteses de complexos de cobre propostas no que diz respeito à diminuição da quantidade de solventes. A verdura química, verificada pelo IPE, assim como o rendimento da síntese, foi mantida ou aumentada. Reduziu-se a massa de solventes e foram melhoradas as métricas de massa. Contudo, não foi possível reduzir a periculosidade das substâncias utilizadas.

Os resultados obtidos em termos de IPE mostraram que o grau verde foi mantido com a otimização, embora o conjunto de sínteses seja muito limitado para permitir melhorias. Em termos de materialização global, os resultados foram consideravelmente melhores para os protocolos A1, principalmente na síntese do disacarinatocobre(II), sugerindo que pequenas alterações em protocolos originais possam trazer grandes melhorias na verdura química, especialmente em relação às métricas de massa.

Assim, uma reação de síntese deve ser vista como um sistema complexo, cujos componentes são interdependentes, ocorrendo interações que afetam o grau verde global. Em consequência, a procura e otimização dos índices de química verde exige que se analise a reação com visão holística, que

permita considerar em conjunto as numerosas dimensões que integram a estrela verde e conseqüentemente a verdura química.

#### Agradecimentos

LR agradece a bolsa no âmbito do Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior, PDSE/Capes, Processo: 88881.362292/2019-01. MGCTR agradece o apoio financeiro de fundos nacionais (FCT/MEC, Fundação para a Ciência e Tecnologia e Ministério da Educação e Ciência) no âmbito do financiamento UIDB/50006/2020. LR e FJA agradecem ao CNPq (308625/2019-6; 427127/2018-1), à Finep e à Fundação Araucária (001/2016 - CPBA/PROPEP).

#### Informações Suplementares

São apresentados os espectros vibracionais dos ligantes (Gli e Sac) e os respectivos complexos metal-ligante, Cu-Gli e Cu-Sac.

#### Referências Bibliográficas

- Haack, J. A.; Hutchison, J. E.; Green Chemistry Education: 25 Years of Progress and 25 Years Ahead. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering* **2016**, *4*, 5889. [Crossref]
- Timmer, B. J. J.; Schaufelberger, F.; Hammarberg, D.; Franzén, J.; Ramstrom, O.; Dinér, P.; Simple and Effective Integration of Green Chemistry and Sustainability Education into an Existing Organic Chemistry Course. *Journal of Chemical Education* **2018**, *95*, 1301. [Crossref]
- Nelson, J. J. M.; Schelter, E. J.; Sustainable Inorganic Chemistry: Metal Separations for Recycling. *Inorganic Chemistry* **2019**, *58*, 979. [Crossref]
- Martínez, A. R.; Rodríguez, M. C.; Rodríguez-García, I.; Morales, L. P.; Maecker, R. N. R.; Titanocene dichloride: A new green reagent in organic chemistry. *Chinese Journal of Catalysis* **2017**, *38*, 1659. [Crossref]
- Barcena, H.; Tuachi, A.; Zhang, Y.; Teaching Green Chemistry with Epoxidized Soybean Oil. *Journal of Chemical Education* **2017**, *94*, 1314. [Crossref]
- Martínez, A. R.; Rodríguez-García, I.; López-Martínez, J. L.; Green Reductive Regioselective Opening of Epoxides: A Green Chemistry Laboratory Experiment. *Journal of Chemical Education* **2022**, *99*, 2710. [Crossref]
- Shen, M.; Yu, C.; Guan, H.; Dong, X.; Harris, C.; Xiao, Z.; Yin, Z.; Muzzio, M.; Lin, H.; Robinson, J. R.; Colvin, V. L.; Sun, S.; Nanoparticle-Catalyzed Green Chemistry Synthesis of Polybenzoxazole. *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143*, 2115. [Crossref]
- Tan, D.; Fan, W.; Wu, S.-W.; Zhang, D.; Mo, Y.; Transesterification of Isoamyl Acetate—An Experiment in Green Organic Chemistry. *Journal of Chemical Education* **2022**, *99*, 3020. [Crossref]

9. Ritter, S.; Abraham, L.; A Green and Efficient Cyclization of Citronellal into Isopulegol: A Guided-Inquiry Organic Chemistry Laboratory Experiment. *Journal of Chemical Education* **2022**, *99*, 4134. [[Crossref](#)]
10. Liang, L.; Guo, L.-D.; Tong, R.; Achmatowicz Rearrangement-Inspired Development of Green Chemistry, Organic Methodology, and Total Synthesis of Natural Products. *Accounts of Chemical Research* **2022**, *55*, 2326. [[Crossref](#)]
11. Pimenta, S. F.; Gomes, S. I. A. A.; Sandri, M. C. M.; Análise de Experimentos de Química Orgânica sob uma Perspectiva de Química Verde. *Revista Debates em Ensino De Química* **2018**, *4*, 180. [[Link](#)]
12. Zuin, V. G.; Gomes, C. J. C.; Em *Sustainability and Green Chemistry Education: Innovative and Contextualized Experiences from the Undergraduate Chemistry Courses at the Federal University of São Carlos, Brazil*. Zuin, V. G.; Gomes, C. J. C.; American Chemical Society: Washington, DC, 2020, cap 8.
13. Andraos, J.; Dicks, A. P.; Green chemistry teaching in higher education: a review of effective practices. *Chemistry Education Research and Practice* **2012**, *13*, 69. [[Crossref](#)]
14. Domingues, L. A.; Magalhães, C. G.; Sandri, M. C. M.; Síntese do Ácido Acetilsalicílico: Uma proposta para Laboratórios de Graduação empregando a Química Verde. *Química Nova na Escola* **2022**, *44*, 105. [[Crossref](#)]
15. Andraos, J.; Using Balancing Chemical Equations as a Key Starting Point To Create Green Chemistry Exercises Based on Inorganic Syntheses Examples. *Journal of Chemical Education* **2016**, *93*, 1330. [[Crossref](#)]
16. Sharma, R. K.; Gulati, S.; Mehta, S.; Preparation of Gold Nanoparticles Using Tea: A Green Chemistry Experiment. *Journal of Chemical Education* **2012**, *89*, 1316. [[Crossref](#)]
17. Cosio, M. N.; Cardenal, A. D.; Maity, A.; Hyun, S.-M.; Akwaowo, V. E.; Hoffman, C. W.; Powers, T. M.; Powers, D. C.; Exploring Green Chemistry with Aerobic Hypervalent Iodine Catalysis. *Journal of Chemical Education* **2020**, *97*, 3816. [[Crossref](#)]
18. Tobiszewski, M.; Marc, M.; Galuszka, A.; Namiesnik, J.; Green Chemistry Metrics with Special Reference to Green Analytical Chemistry. *Molecules* **2015**, *20*, 10928. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
19. Jiménez-Rosado, M.; Gomez-Zavaglia, A.; Guerrero, A.; Romero, A.; Green synthesis of ZnO nanoparticles using polyphenol extracts from pepper waste (*Capsicum annum*). *Journal of Cleanear Production* **2022**, *350*, 131541. [[Crossref](#)]
20. Sharma, R. K.; Sharma, C.; Sidhwani, I. T.; Solventless and One-Pot Synthesis of Cu(II) Phthalocyanine Complex: A Green Chemistry Experiment. *Journal of Chemical Education* **2011**, *88*, 86. [[Crossref](#)]
21. Ison, E. A.; Ison, A.; Synthesis of Well-Defined Copper *N*-Heterocyclic Carbene Complexes and Their Use as Catalysts for a “Click Reaction”: A Multistep Experiment That Emphasizes the Role of Catalysis in Green Chemistry. *Journal of Chemical Education* **2012**, *89*, 1575. [[Crossref](#)]
22. Harper, B. A.; Rainwater, J. C.; Birdwhistell, K.; Knight, D. A.; Aqueous-Phase Palladium-Catalyzed Coupling. A Green Chemistry Laboratory Experiment. *Journal of Chemical Education* **2002**, *79*, 729. [[Crossref](#)]
23. Ardon, M.; Hayes, P. D.; Hogarth, G.; Microwave-Assisted Reflux in Organometallic Chemistry: Synthesis and Structural Determination of Molybdenum Carbonyl Complexes. An Intermediate-Level Organometallic-Inorganic Experiment. *Journal of Chemical Education* **2002**, *79*, 1249. [[Crossref](#)]
24. Mohammadi, H.; Shaterian, H. R.; Visible Light Irradiation: A Green-Pathway-Promoted Pseudo Four Component Synthesis of Chromeno[4,3,2-*de*][1,6]naphthyridine Derivatives under Mild, and Catalyst-Free Conditions. *ChemistrySelected* **2018**, *3*, 11059. [[Crossref](#)]
25. Goula, A. M.; Ververi, M.; Adamopoulou, A.; Kaderides, K.; Green ultrasound-assisted extraction of carotenoids from pomegranate wastes using vegetable oils. *Ultrasonics Sonochemistry* **2017**, *34*, 821. [[Crossref](#)]
26. Vila, C.; Merging Visible-Light-Photoredox and Nickel Catalysis. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1790. [[Crossref](#)]
27. Hutchison, J. E.; Systems Thinking and Green Chemistry: Powerful Levers for Curricular Change and Adoption. *Journal of Chemical Education* **2019**, *96*, 2777. [[Crossref](#)]
28. Farias, R. F.; *Práticas de Química Inorgânica*, 4a. ed., Átomo: Campinas, 2013.
29. Roloff, L.; Ribeiro, M. G. T. C.; Anaisi, F. J. Avaliação das Substâncias Envolvidas em Sínteses de Complexos Metálicos no Contexto Laboratorial da Graduação em Química no Brasil. *Revista Virtual de Química* **2023**, *15*, 816. [[Crossref](#)]
30. Ribeiro, M. G. T. C.; Costa, D. A.; Machado, A. A. S. C.; Uma métrica gráfica para avaliação holística da verdura de reações laboratoriais – “Estrela Verde”. *Química Nova* **2010**, *33*, 759. [[Crossref](#)]
31. Ribeiro, M. G. T. C.; Costa, D. A.; Machado, A. A. S. C.; “Green Star”: a holistic Green Chemistry metric for evaluation of teaching laboratory experiments. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2010**, *3*, 149. [[Crossref](#)]
32. Ribeiro, M. G. T. C.; Yunes, S. F.; Machado, A. A. S. C.; Assessing the Greenness of Chemical Reactions in the Laboratory Using Updated Holistic Graphic Metrics Based on the Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals. *Journal of Chemical Education* **2014**, *91*, 1901. [[Crossref](#)]
33. Pires, T. C. M.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C.; Extração do R-(+)-Limoneno a partir das Cascas de Laranja: Avaliação e Otimização da Verdura dos Processos de Extração Tradicionais. *Química Nova* **2018**, *41*, 355. [[Crossref](#)]
34. Calvo-Flores, F. G.; Sustainable Chemistry Metrics. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 905. [[Crossref](#)]
35. Merat, L. M. O. C.; San gil, R. A. S.; Inserção do conceito de economia atômica no programa de uma disciplina de química orgânica experimental. *Química Nova* **2003**, *26*, 779. [[Crossref](#)]
36. Dicks, A.P., Hent, A.; Green Chemistry Metrics: A Guide to Determining and Evaluating Process Greenness, Springer: New York, 2015.
37. Benison, C. H.; Payne, P. R.; Manufacturing mass intensity: 15 Years of Process Mass Intensity and development of the metric into plant cleaning and beyond. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry* **2022**, *5*, 100229. [[Crossref](#)]

38. Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L.; Metrics to 'green' chemistry-which are the best? *Green Chemistry* **2002**, *4*, 521. [Crossref]
39. Sítio do Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde. Disponível em: <[http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/construcao\\_she](http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/construcao_she)>. Acesso em: 14 março 2023.
40. Pinto, J. R. M.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C.; Pedagogia da Segurança Laboratorial – Solventes no Ensino Secundário. *Química* **2017**, *41*, 175. [Crossref]
41. Pinto, J. R. M.; *Tese de doutorado*, Universidade do Porto, 2019.
42. Grass, G.; Rensing, C.; Solioz, M.; Metallic Copper as an Antimicrobial Surface. *Applied and Environmental Microbiology* **2011**, *77*, 1. [Crossref]
43. Zalevskaya, O. A.; Gur'eva, Y. A. Recent Studies on the Antimicrobial Activity of Copper Complexes. *Russian Journal of Coordination Chemistry* **2021**, *47*, 861. [Crossref]
44. Vincent, M.; Hartemann, P.; Engels-Deutsch, M.; Antimicrobial Applications of Copper. *International Journal of Hygiene Environmental Health* **2016**, *219*, 585. [Crossref]
45. Gritsch, L.; Lovell, C.; Goldmann, W. H.; Boccaccini, A. R.; Fabrication and characterization of copper(II)-chitosan complexes as antibiotic-free antibacterial biomaterial. *Carbohydrate Polymers* **2018**, *179*, 370. [Crossref][PubMed]
46. Poormohammadi, E. B.; Behzad, M.; Abbasi, Z.; Astaneh, S. D. A.; Copper complexes of pyrazolone-based Schiff base ligands: Synthesis, crystal structures and antibacterial properties. *Journal of Molecular Structure* **2020**, *1205*, 127603. [Crossref]
47. Ejenolu, B. C.; Potential of Copper and its Complexes as Therapeutic Agents. *World Journal of Research and Review* **2016**, *3*, 47. [Link]
48. Gao, L.; Zhang, L.; Zhu, X.; Chen, J.; Zhao, M.; Li, S.; Yu, C.; Hu, L.; Qiao, H.; Guo, Z.; Hyaluronic acid functionalized gold nanorods combined with copper-based therapeutic agents for chemo-photothermal cancer therapy. *Journal of Materials Chemistry B* **2020**, *8*, 4841. [Crossref]
49. Wehbe, M.; Leung, A. W. Y.; Abrams, M. J.; Orvig, C.; Bally, M. B.; A Perspective – can copper complexes be developed as a novel class of therapeutics? *Dalton Transactions* **2017**, *46*, 10758. [Crossref]
50. Zehra, S.; Tabassum, S.; Arjmand, F.; Biochemical pathways of copper complexes: progress over the past 5 years. *Drug Discovery Today* **2021**, *26*, 1086. [Crossref]
51. Duncan, C.; White, A. R.; Copper complexes as therapeutic agents. *Metallomics* **2012**, *4*, 127. [Crossref]
52. Anastas P. T.; Warner J. C.; *Green Chemistry - Theory and Practice*, Oxford UP: Oxford, 1998.
53. Sítio do Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde. Disponível em: <<http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/sinteses/57/203/A>>. Acesso em: 14 março 2023.
54. Sítio do Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde. Disponível em: <<http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/92/269>>. Acesso em: 14 maio 2023.
55. Sítio do Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde. Disponível em: <<http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/sinteses/59/205/A>>. Acesso em: 14 maio 2023.
56. Sítio do Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde. Disponível em: <<http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/87/233>>. Acesso em: 14 maio 2023.
57. Duarte, R. C. C.; *Tese de Doutorado*, Universidade do Porto, 2016.
58. Sítio do Educa. Disponível em: <[http://educa.fc.up.pt/investigacao\\_artigo.php?id=192](http://educa.fc.up.pt/investigacao_artigo.php?id=192)>. Acesso em: 14 janeiro 2024.