

The background features a blue-to-white gradient with faint molecular structures at the top. In the foreground, several test tubes are arranged in a row, and a pipette is shown dripping a drop of liquid into one of them.

O papel fundamental da

QUÍMICA entre as CIÊNCIAS NATURAIS

Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua
(Organizador)

 **Atena**
Editora
Ano 2022

The background features a light gray gradient with faint, white chemical structures and molecular diagrams scattered across the top. In the lower half, a series of clear glass test tubes are arranged in a row, and a glass dropper is positioned above them, with a single drop of liquid about to fall into one of the tubes.

O papel fundamental da

QUÍMICA entre as CIÊNCIAS NATURAIS

Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua
(Organizador)

 **Atena**
Editora
Ano 2022

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-Não-Derivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Profª Drª Alana Maria Cerqueira de Oliveira – Instituto Federal do Acre

Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie

Profª Drª Ana Paula Florêncio Aires – Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná



Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Bitencourt Campos – Universidade do Extremo Sul Catarinense
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof. Dr. Miguel Adriano Inácio – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista



O papel fundamental da química entre as ciências naturais

Diagramação: Daphynny Pamplona
Correção: Yaidy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizador: Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P214 O papel fundamental da química entre as ciências naturais /
Organizador Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua. -
Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-950-6

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.506222202>

1. Química. 2. Ciências naturais. I. Paniagua, Cleiseano
Emanuel da Silva (Organizador). II. Título.

CDD 540

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br



Atena
Editora
Ano 2022

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



APRESENTAÇÃO

O e-book: “O papel fundamental da química entre as ciências naturais” apresenta vinte e sete capítulos de livros que foram organizados em quatro temáticas: *i)* química e sociedade: em busca da ressignificação e contextualização do processo de ensino-aprendizagem; *ii)* química orgânica e de produtos naturais; *iii)* síntese, caracterização e avaliação de materiais nanoestruturados e *iv)* química e remediação ambiental.

O primeiro tema é constituído por doze capítulos que procuraram avaliar o processo de ressignificação e contextualização do ensino de química a partir: *i)* da percepção dos estudantes em relação ao consumo de água; *ii)* o ensino de química por meio de projetos; *iii)* a visão do aluno em relação ao processo de aprendizagem; *iv)* utilização de recursos tecnológicos e midiáticos como ferramentas facilitadoras no processo de aprendizagem; e *v)* utilização de materiais alternativos para a experimentação no ensino de química.

O segundo tema possui seis capítulos que procuraram avaliar o desempenho de novas substâncias químicas com inúmeras propriedades biológicas, entre as quais: a redução do número de larvas do mosquito *Aedes Aegypti*, bem como propriedades anti-inflamatória, antimicrobiana entre outras de interesse biológica. O terceiro tema é constituído por três capítulos que investigaram a síntese de nanopartículas de polianilina para composição de tintas utilizadas na impressão e do mineral hidroxiapatita. Por fim, o último tema é composto por seis capítulos que investigaram a remediação ambiental que se utilizou de resíduos de biomassa para remoção de metais pesados, a síntese de nanopartículas de sílica para a remoção de Ba^{2+} em matrizes aquosas, remediação de efluente contaminado com cádmio e chumbo e a aplicação de diferentes Processos Oxidativos Avançados para remoção de contaminantes.

Nesta perspectiva, a Atena Editora vem trabalhando com o intuito de estimular e incentivar os pesquisadores brasileiros e de outros países a publicarem seus trabalhos com garantia de qualidade e excelência em forma de livros, capítulos de livros e artigos que são disponibilizados de forma gratuita no site da Editora e em outras plataformas digitais.


Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

QUÍMICA, TECNOLOGIA E SOCIEDADE: UMA ABORDAGEM SOBRE O LIXO


Kalebe Pinheiro Ramos
Alice Pantoja Trindade
Brennda Monteiro Gama
Fabricia Oliveira da Silva
Laura Cristina Ponte Moraes
Mateus de Jesus Silva Matos
Ruan Brandão Quintela
Yasmim Cristini Ribeiro dos Santos
Filipe dos Anjos Queiroz
Francisco Diniz da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5062222021>

CAPÍTULO 2..... 10

CARACTERIZAÇÃO DE OBSTÁCULOS EPISTEMOLÓGICOS NA CONCEPÇÃO DE LICENCIANDOS EM QUÍMICA QUE DIFICULTAM O DESENVOLVIMENTO DO CONHECIMENTO PROFISSIONAL DOCENTE


Graziele Borges de Oliveira Pena
Nyuara Araújo da Silva Mesquita

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5062222022>

CAPÍTULO 3..... 34

A QUÍMICA E O USO CONSCIENTE DA ÁGUA: PERCEPÇÕES DE ESTUDANTES DO ENSINO MÉDIO DE ESCOLA DA REDE PÚBLICA DO MUNICÍPIO DE OLIVEIRA - MG


Luísa Resende Lobato de Almeida
Carlos Alexandre Vieira
Alexandre Fernando da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5062222023>

CAPÍTULO 4..... 42

CONTRIBUIÇÕES PEDAGÓGICAS DAS METODOLOGIAS DE PROJETOS NO ENSINO DE QUÍMICA


Luiz Gabriel Araújo da Fonseca
Maria Fabiana Sousa Rosa
Ronilson Freitas de Sousa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5062222024>

CAPÍTULO 5..... 52

ENSINO DE QUÍMICA: INVESTIGAÇÃO DAS CONCEPÇÕES DE APRENDIZADO SEGUNDO A VISÃO DOS ALUNOS


Alan Stampini Benhame de Castro
Hauster Maximiler Campos de Paula
Cristiana Resende Marcelo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5062222025>

CAPÍTULO 6..... 70

**CONSTRUÇÃO DE JOGOS LÚDICOS E BRINQUEDOS A PARTIR DE GARRAFAS PET'S:
UM PROJETO DE AÇÃO EM UMA ESCOLA MUNICIPAL DE PARINTINS, AM**

Clailson Lopes dos Santos
Gabriela Rodrigues Conceição
Ivan Souza Tavares
Pedro Campelo de Assis Junior
Raymara Fonseca dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5062222026>

CAPÍTULO 7..... 80

CONSTRUÇÃO DE UM KIT ALTERNATIVO PARA TITULAÇÃO ÁCIDO-BASE

Adriano Olímpio da Silva
Regiane Auzier Coelho
Valeria Lopes Amorim
Luciane Lasle Cordeiro da Silva
Rosângela da Silva Lopes
Aline Alves dos Santos Naujorks

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5062222027>

CAPÍTULO 8..... 89

**INSTRUMENTOS ALTERNATIVOS PARA AULAS PRÁTICAS DE QUÍMICA NO ENSINO
REMOTO**


Alcy Favacho Ribeiro
Anderson Rogério Beltrão Franco
Geane da Silva de Souza
Karla do Socorro Ramos Gatinho
Natasha de Jesus Sousa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5062222028>

CAPÍTULO 9..... 100

**APLICAÇÃO DO CONTEÚDO DE RADIOATIVIDADE E SUA INTERDISCIPLINARIDADE
ATRAVÉS DE UM JOGO LÚDICO NO ENSINO REMOTO**

Celine Eveli Teixeira de Barros
Yasmim dos Santos Barros
Alexsandro Sozar Martins
Ana Rosa Carriço de Lima Montenegro Duarte
Kelly das Graças Fernandes Dantas


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5062222029>

CAPÍTULO 10..... 107

**O USO DE MÁSCARAS COMO TEMA PARA AULA DE GASES E DIVULGAÇÃO
CIENTÍFICA NO CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID-19**

Igor Andrade Ribeiro
Poliane Moreira Pereira
André Luigi Soares de Souza
Matheus Conceição Jacaúna

Rosenir Xavier Tavares
Jackson Guerreiro de Almeida
Crisquelen Guimarães de Souza
José Nilton Almeida da Silva Filho
Alex Izuka Zanelato
Ataiany dos Santos Veloso Marques

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220210>

CAPÍTULO 11..... 111

O ENSINO DE CHUVA ÁCIDA POR MEIO DE MÍDIAS DIGITAIS


Alice Pantoja Trindade
Brennda Monteiro Gama
Fabricia Oliveira da Silva
Kalebe Pinheiro Ramos
Laura Cristina Ponte Moraes
Mateus de Jesus Silva Matos
Ruan Brandão Quintela
Yasmim Cristini Ribeiro dos Santos
Filipe dos Anjos Queiroz
Francisco Diniz da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220211>

CAPÍTULO 12..... 119

O ENSINO DE ESTEQUIOMETRIA POR MEIO DE JOGOS E SIMULADORES DIGITAIS

Fabricia Oliveira da Silva
Alice Pantoja Trindade
Brennda Monteiro Gama
Kalebe Pinheiro Ramos
Laura Cristina Ponte Moraes
Mateus de Jesus Silva Matos
Ruan Brandão Quintela
Yasmim Cristini Ribeiro dos Santos
Filipe dos Anjos Queiroz
Francisco Diniz da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220212>

CAPÍTULO 13..... 126

DESENVOLVIMENTO DE UM CARBOIDRATO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL APLICADO NO COMBATE ÀS LARVAS DO MOSQUITO AEDES AEGYPTI


Herbert Igor Rodrigues de Medeiros
Rodrigo Ribeiro Alves Caiana
Rayane de Oliveira Silva
Jonh Anderson Macêdo Santos
Cláudia Laís Araújo Almeida Santos
Juliano Carlo Rufino de Freitas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220213>

CAPÍTULO 14..... 138

MOLECULAR INTERACTION PROFILES OF SOLIDAGENONE WITH INFLAMMATORY MARKERS


Simone Sacramento Valverde
Bruna Celeida Silva Santos
Temistocles Barroso de Oliveira
Orlando Vieira de Sousa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220214>

CAPÍTULO 15..... 146

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE SUBSTÂNCIAS ISOLADAS DE *Usnea steineri* FRENTE A FITOPATÓGENOS

Lucas Silva Cintra
Marcos Gomide Tozatti
Maria Anita Lemos Vasconcelos
Carlos Henrique Gomes Martins
Márcio Luis Andrade e Silva
Ana Helena Januário
Patricia Mendonça Pauletti
Wilson Roberto Cunha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220215>

CAPÍTULO 16..... 160

USO DE PROCESSOS MULTICOMPONENTES NA SÍNTESE DE NOVOS PEPTOIDES DE INTERESSE BIOLÓGICO


Paulo Marcos Donate
Mike Gustavo Coelho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220216>

CAPÍTULO 17..... 172

REAÇÃO DE DEBUS-RADZISZEWSKI – RELEVANTE METODOLOGIA PARA A SÍNTESE DE 1,3-IMIDAZÓIS E 1,3-OXAZÓIS

Sidney Silva Simplicio
Victória Laysna dos Anjos Santos
Cristiane Costa Lima
Matheus Vieira Castro
Arlan de Assis Gonsalves
Cleônia Roberta Melo Araújo


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220217>

CAPÍTULO 18..... 189

ATUAÇÃO DOS NEUROTRANSMISSORES NO COMBATE À ANSIEDADE NO CENÁRIO DA PANDEMIA

Wallyson Oliveira de Sousa
Danilo Batistuta da Silva Lopes
Alexsandro Sozar Martins
Ana Rosa Carriço de Lima Montenegro Duarte

Kelly das Graças Fernandes Dantas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220218>

CAPÍTULO 19..... 196

ANÁLISE DE FATORES QUE MELHORAM O ÍNDICE DE FLUIDEZ EM POLIPROPILENO

Juliano Antonio Frizzo

Andrei Goldbach

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220219>


CAPÍTULO 20..... 204

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE POLIANILINA PARA USO EM TINTAS DE IMPRESSÃO

Cristiane Krause Santin

Manuela Arend Prediger

Tatiana Louise Avila de Campos Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220220>


CAPÍTULO 21..... 211

AVALIAÇÃO DA ROTA DE SÍNTESE PARA OBTENÇÃO DE HIDROXIAPATITA NANOESTRUTURADA

Thaíla Gomes Moreira

Kaline Melo de Souto Viana

Amanda Melissa Damião Leite

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220221>


CAPÍTULO 22..... 218

MONITORAMENTO DE RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS EM LEITE PRODUZIDOS EM SERGIPE E COMERCIALIZADO NA CIDADE DE ARACAJU

Gislaine Santos Santana Leal

Adalberto Menezes Filho

Antônio Sérgio Oliveira dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220222>

CAPÍTULO 23..... 228

REMOÇÃO DE METAL PESADO POR BIOMASSA OBTIDA A PARTIR DO PROCESSO DE PRODUÇÃO DE BIOETANOL

Helder Lopes Vasconcelos


Isamara Godoi

Divair Christ

Débora Danielle Virginio Silva

Maria das Graças Almeida Felipe

Luciane Sene


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220223>

CAPÍTULO 24..... 239

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DE SÍLICA

MESOPOROSA PARA REMOÇÃO DE Ba²⁺ DE MEIO AQUOSO


Daniel Walker Tondo
Caroline Mayara Meurer Reolon
Renata Mello Giona
Alessandro Bail

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220224>

CAPÍTULO 25.....252

REMEDIAÇÃO DE EFLUENTE CONTAMINADO COM CÁDMIO E CHUMBO: UMA ABORDAGEM ECO AMIGÁVEL


Ana Lúcia Eufrazio Romão
Katiany do Vale Abreu
Dalila Maria Barbosa Davi
Maria Roniele Félix Oliveira
Carlos Emanuel Carvalho Magalhães
Carlucio Roberto Alves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220225>

CAPÍTULO 26.....265

DETECÇÃO, QUANTIFICAÇÃO E DEGRADAÇÃO EMPREGANDO DIFERENTES PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS PARA REMOÇÃO DOS FÁRMACOS GEMFIBROZIL, HIDROCLOROTIAZIDA E NAPROXENO EM DIFERENTES MATRIZES AQUOSAS


Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220226>

CAPÍTULO 27.....280

PROCESSO FOTO-FENTON E FOTO-FENTON SOLAR: FUNDAMENTOS, APLICAÇÃO E PANORAMA CIENTÍFICO

Aline Aparecida Carvalho França
Carlos Ernando da Silva
Leonardo Madeira Martins
Ludyane Nascimento Costa
Gabriel e Silva Sales
Felipe Pereira da Silva Santos
Ana Karina Borges Costa
Kerlane Alves Fernandes
José Milton Elias de Matos
José Luiz Silva Sá

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50622220227>

SOBRE O ORGANIZADOR.....295

ÍNDICE REMISSIVO.....296

USO DE PROCESSOS MULTICOMPONENTES NA SÍNTESE DE NOVOS PEPTÓIDES DE INTERESSE BIOLÓGICO

Data de aceite: 01/02/2022

Data da submissão: 08/11/2021

Paulo Marcos Donate

Universidade de São Paulo, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Departamento de Química, Ribeirão Preto – SP, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/3060964061145182>

Mike Gustavo Coelho

Universidade de São Paulo, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Departamento de Química, Ribeirão Preto – SP, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/9558786770183611>

RESUMO: Descrevemos a síntese assistida por microondas de diversos peptóides funcionalizados e avaliamos sua atividade leishmanicida *in vitro* contra formas de promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. A síntese por meio da reação de Ugi com quatro componentes reacionais (Ugi 4CR) forneceu os compostos de interesse com rendimentos de 55-80%; as reações foram conduzidas em um reator de micro-ondas e duraram apenas 10 min. Em seguida, a atividade leishmanicida dos compostos sintetizados foi verificada *in vitro*. Para determinar os valores de IC_{50} (concentração inibitória necessária para inibir o crescimento de 50% dos parasitas), foram selecionados os compostos que inibiram o crescimento de *L. (L.) amazonensis* em mais de 50%. Os seis compostos selecionados exibiram valores de IC_{50} variando de 2,6 a 60,6 μM após incubação por

48 horas. Três peptóides mostraram valores de IC_{50} entre 2,6 e 7,9 μM e podem ser considerados como moléculas biorreativas.

PALAVRAS-CHAVE: Peptoide, peptômero, reação multicomponente, síntese orgânica.

USE OF MULTICOMPONENT PROCESSES IN THE SYNTHESIS OF NEW PEPTOIDS OF BIOLOGICAL INTEREST

ABSTRACT: We describe the microwave-assisted synthesis of several functionalized peptoids and evaluate their *in vitro* antileishmanial activity against forms of *Leishmania (Leishmania) amazonensis* promastigotes. Synthesis via the Ugi four-component reaction (Ugi 4CR) reaction furnished the compounds of interest in 55-80% yield; reactions were conducted in a microwave reactor and lasted only 10 min. We then screened the antileishmanial activity of the synthesized compounds *in vitro*. To determine the IC_{50} (inhibitory concentration necessary to inhibit the growth of 50% of parasites) values, we selected the compounds that inhibited *L. (L.) amazonensis* growth by more than 50%. The seven selected compounds displayed IC_{50} values ranging from 2.6 to 60,6 μM after incubation for 48 h. Three peptoids gave IC_{50} values between 2.6 and 7.9 μM and can be considered as bioreactive molecules (*hit* criteria).

KEYWORDS: Peptoid, peptomer, multicomponent reaction, organic synthesis.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Peptoides e peptômeros

Os peptoides e os peptômeros são duas classes de oligômeros de glicinas *N*-substituídas que imitam a estrutura natural primária de peptídeos e proteínas (YOO e KIRSHENBAUM, 2008), (ZUCKERMANN, 2011), (KOUTSOPOULOS, 2018). A Figura 1 mostra algumas importantes classes de derivados de peptídeos, destacando as principais diferenças entre elas.

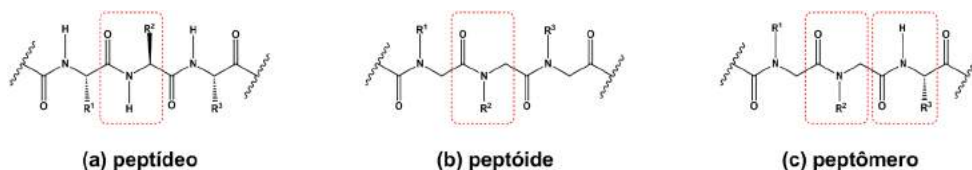


Figura 1. Estruturas de alguns derivados de peptídeo.

Essas moléculas não naturais vêm recebendo muita atenção ultimamente devido a síntese relativamente fácil de ser realizada e a grande variedade de funcionalidades que podem ser incorporadas em suas cadeias, possibilitando gerar novos compostos com uma ampla gama de atividades biológicas (VAGNER, QU e HRUBY, 2008), (SEO, BARRON e ZUCKERMANN, 2010), (SILVA, EMERY, DEL PONTE e DONATE, 2015), (PREVIDI, RODRIGUES, COELHO, CANDIDO, MAGALHÃES e DONATE, 2019).

Nos últimos anos grandes esforços têm sido realizados para melhorar as propriedades farmacológicas de peptídeos através de sua modificação estrutural (ZUCKERMANN e KODADEK, 2009), (PANDA, EL-NACHEF, BAJAJ e KATRITZKY, 2013). Essas modificações estruturais possibilitam a obtenção de moléculas que imitam as propriedades dos peptídeos (*peptidomiméticos*), mas geralmente exibem maior estabilidade proteolítica, maior permeabilidade celular e evitam restrições estereoquímicas.

A Figura 2 mostra estrutura do tetrapeptídeo Ac-DEVD-CHO, que é um exemplo específico de um peptômero (um híbrido de peptídeo e peptóide) (OSTERGAARD e HOLM, 1997) com potencial aplicação terapêutica – é um composto sintético que inibe competitivamente a atividade da capase-3 em células apoptóticas (ZHANG *et al.*, 2014).

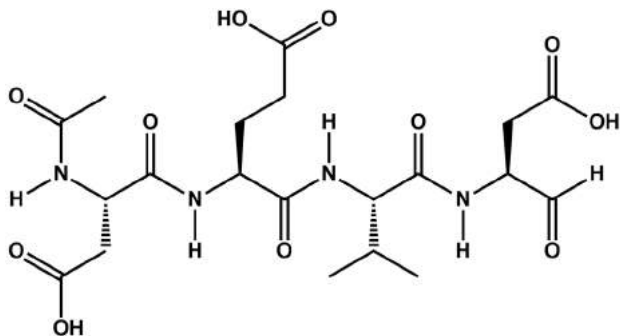


Figura 2. Estrutura do tetrapeptídeo Ac-DEVD-CHO inibidor da caspase-3.

A Figura 3 mostra a estrutura de um peptídeo que é bastante ativo para a inibição do vírus da dengue. Esse composto produziu 100% de inibição nas concentrações de 1,0 mM e 0,5 mM, demonstrando uma excelente atividade virucida (DONATE e RODRIGUES, 2015).

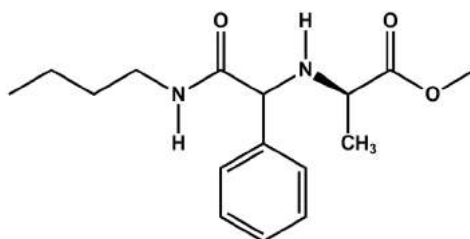


Figura 3. Estrutura de um peptídeo inibidor do vírus da dengue.

A Figura 4 mostra a estrutura de um composto que possui elevada atividade de inibição contra o SARS-CoV-2 (DAI *et al.*, 2020). O valor de IC_{50} desse composto foi de $0,053 \pm 0,005 \mu\text{M}$.

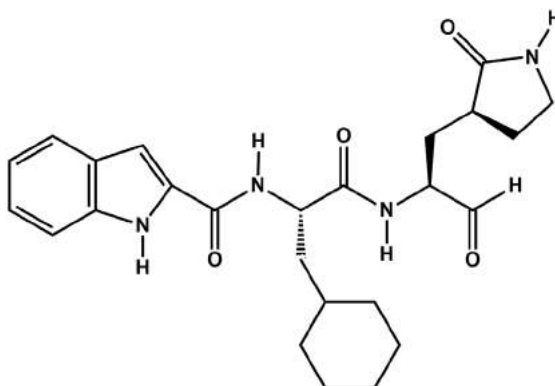


Figura 4. Estrutura de um composto inibidor do SARS-CoV-2.

Nos ensaios de inibição viral *in vitro*, o composto mostrado na Figura 4 exibiu boa atividade anti-SARS-CoV-2, com valor de EC_{50} (concentração efetiva) de $0,53 \pm 0,01 \mu\text{M}$, não causando nenhuma citotoxicidade significativa. Empregando a imunofluorescência e a PCR (Proteína C-Reativa) quantitativa em tempo real para monitorar a atividade antiviral desse composto, foi verificado um forte efeito antiviral no SARS-CoV-2. Um estudo de toxicidade *in vivo* desse composto também foi realizado em ratos e cães. Nenhuma toxicidade óbvia foi observada para este composto, indicando que pode ser um bom candidato para a realização de novos estudos clínicos.

1.2 Reações multicomponentes

Uma reação multicomponente (**MCR**: abreviação de **Multicomponent Reaction**) geralmente é definida como qualquer processo em que três ou mais reagentes se combinam em um único reator (*one pot*), para formar um produto que incorpora todas as características estruturais de cada um dos reagentes (UGI, DÖMLING e HÖRL, 1994), (ARMSTRONG *et al.*, 1996). Além de gerar elevada complexidade estrutural em uma única etapa sintética, as reações multicomponentes possuem as vantagens da simplicidade e da eficiência da síntese orgânica quando comparada com as reações químicas convencionais. As reações multicomponentes mais úteis possuem ainda as vantagens adicionais da seletividade, convergência sintética e economia de átomos (BIENAYMÉ, HULME, ODDONE SCHMITT, 2000). As reações multicomponentes também aliam as particularidades da química combinatória e da síntese orientada para a diversidade e, por causa disso, atualmente vem desempenhando um importante papel no desenvolvimento de modernas metodologias sintéticas para a preparação de novos fármacos e na pesquisa para a descoberta de novas drogas (HULME e GORE, 2003), (DÖMLING, 2006). Por causa de sua elevada produtividade, simplicidade dos procedimentos experimentais e facilidade de execução, as reações multicomponentes são as melhores ferramentas da síntese orgânica moderna para gerar um grande número de compostos para fins de realização de *screening* biológico (DÖMLING, WANG e WANG, 2012), (ZHU, WANG e WANG, 2014).

Em particular, as reações multicomponentes que envolvem isocianetos são as mais versáteis em termos dos tipos de esqueletos químicos e do número de compostos que podem ser obtidos e, por isso, formam a base dos processos bem conhecidos como reações de Passerini (PASSERINI, 1921A, 1921B) e de Ugi (UGI e MEYR, 1958), (UGI, 1962, 2001), (DÖMLING e UGI, 2000), (SINHA, KHOURY, HERDTWECK e DÖMLING, 2013). A reação de Ugi com quatro componentes reacionais (Ugi 4CR) é um processo altamente eficiente em que geralmente uma amina primária (**1**), um composto carbonílico (**2**), um ácido carboxílico (**3**) e um isocianeto (**4**), reagem em um único reator para produzir amidas de α -acilamino (**5**) (peptoides), conforme pode ser visualizado na Figura 5 (ROCHA, RODRIGUES e NETO, 2020).

De acordo com o mecanismo da reação proposto por Ugi (UGI, 1962), (ROCHA,

RODRIGUES e NETO, 2020), mostrado na Figura 6, a amina, o composto carbonílico e o ácido carboxílico estão em equilíbrio com o carboxilato de imínio **6** na mistura reacional. A adição- α do carboxilato de imínio ao carbono carbenóide do isocianeto leva à formação inicial do aduto **7** com quatro componentes, que sofre uma acilação intramolecular, conhecida como rearranjo de Mumm, para produzir o produto estável **5**.

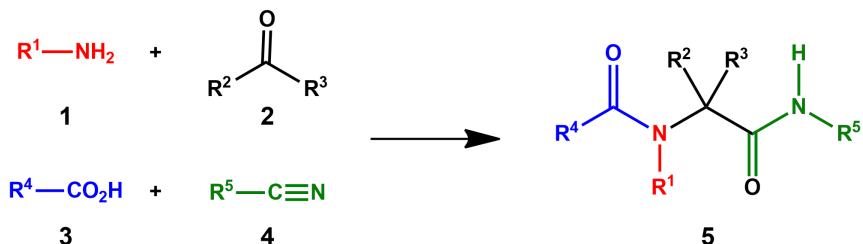


Figura 5. Reação de Ugi com quatro componentes reacionais (Ugi 4CR).

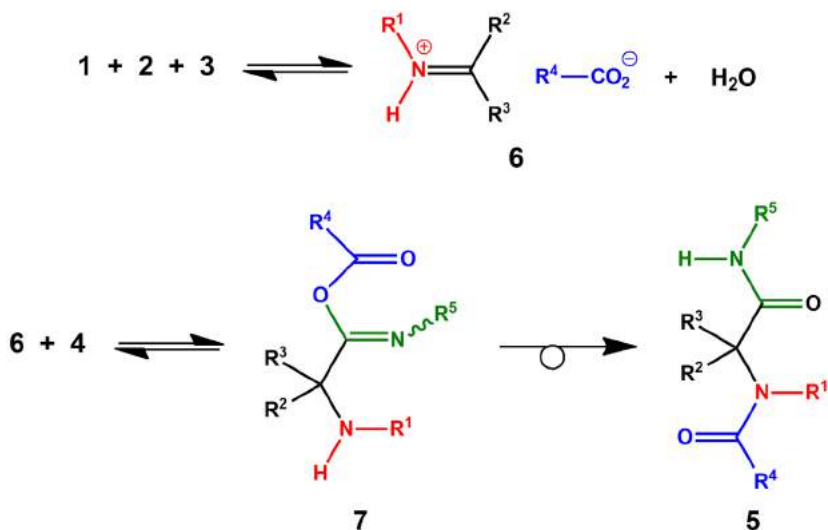


Figura 6. Mecanismo da reação de Ugi com quatro componentes reacionais (Ugi 4CR).

Como parte do interesse do nosso grupo de pesquisa na realização de sínteses de derivados de produtos naturais com atividade biológica, nós planejamos estudar a viabilidade da reação multicomponente de Ugi (Ugi 4CR) para a obtenção de novos compostos de interesse biológico. Esta metodologia de síntese nos permitiu obter rapidamente um grande número de diversas moléculas do tipo peptoides com vários pontos de diversidade, que foram submetidas a ensaios biológicos visando a obtenção de novas drogas.

2 | OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho consistiu em utilizar processos multicomponentes para realizar a síntese de compostos análogos de peptídeos, com potencial para atuar como inibidores peptidomiméticos e, conseqüentemente, auxiliar nos estudos relacionados ao tratamento de diversos tipos de doenças.

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

3.3 Procedimento geral para a síntese dos compostos 5a-5f


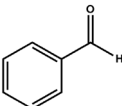
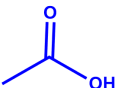
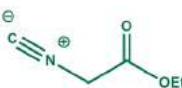
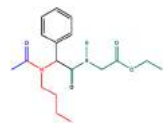
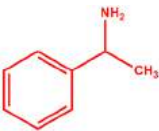
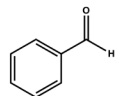
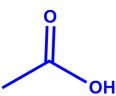
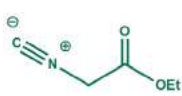
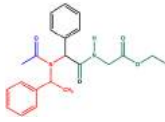
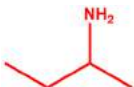
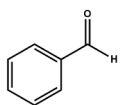
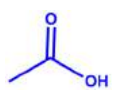
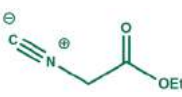
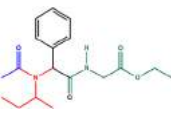

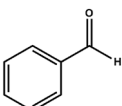
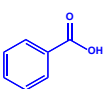
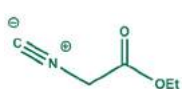
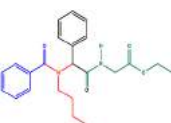

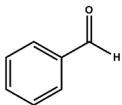
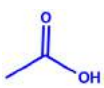

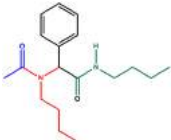
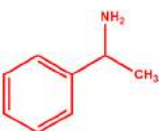
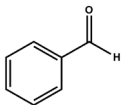
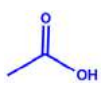
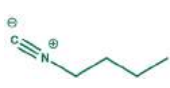
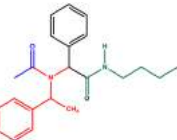

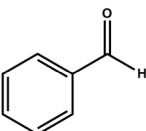
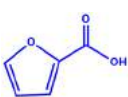
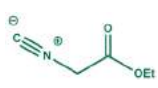


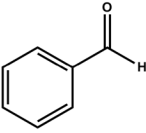
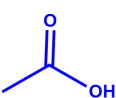
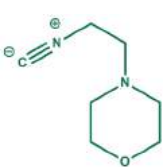
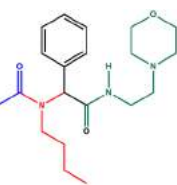
Os compostos **5a-5f** foram sintetizados usando a reação de Ugi com quatro componentes reacionais (Ugi 4CR) (DÖMLING, 2006), (HUANG, YAZBAK e DÖMLING, 2012), (ZHU, WANG e WANG, 2014). As reações foram realizadas sob atmosfera de argônio com a amina **1** (2 mmol), o aldeído **2** (2 mmol), o ácido carboxílico **3** (2 mmol) e o isocianeto **4** (1 mmol), em um frasco de vidro de 5 ml. $MgSO_4$ anidro (0,05 g) foi adicionado ao frasco de reação e a suspensão resultante foi aquecida a 60 °C por 10 minutos em um forno de micro-ondas CEM Discovery® a 150 W. Após filtrar a mistura reacional, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de diclorometano/metanol (95:5 v/v) para fornecer os compostos **5a-5f** (rendimentos de 55-80%).

4 | DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A irradiação de microondas ganhou bastante popularidade como uma ferramenta poderosa para sintetizar uma grande variedade de compostos de forma rápida e eficiente. Este processo é vantajoso em relação ao aquecimento térmico convencional, pois reduz os tempos de reação e suprime a geração de produtos colaterais (LOUPY, 2006), (SURATI, JAUHARI e DESAI, 2012).

Os compostos **5a-5f** foram obtidos através da reação de Ugi com quatro componentes reacionais (Ugi 4CR), conforme mostrado na Figura 5, usando matérias-primas comerciais e irradiação de microondas como fonte de calor. A Tabela 1 resume os resultados dessas reações multicomponentes.

As estruturas de todos os compostos sintetizados foram confirmadas por ressonância magnética nuclear (RMN) de 1H e de ^{13}C NMR, espectroscopia de infravermelho (IR) e espectrometria de massas (EM). Os espectros obtidos foram consistentes com as estruturas dos produtos desejados (PREVIDI, RODRIGUES, COELHO, CANDIDO, MAGALHÃES e DONATE, 2019).

Reação	Amina (1)	Aldeído (2)	Ácido (3)	Isocianeto (4)	Produto (5)	Rendimento
1					 5a	71%
2					 5b	78%
3					 5c	58%
4					 5d	77%
5					 5e	80%
6					 5f	77%
7					 5g	70%
8					 5h	55%


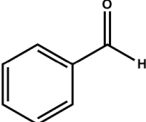
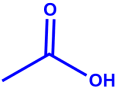
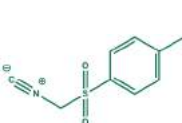
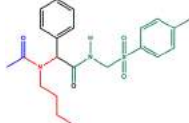

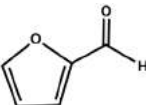
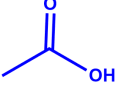
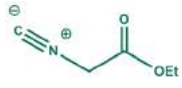
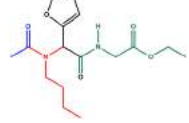

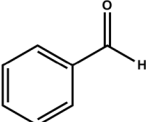
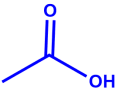
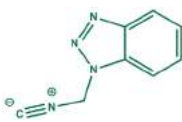
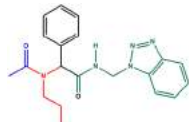

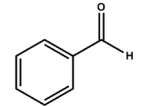
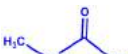
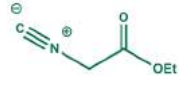
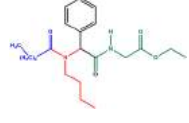
9						57%
10						60%
11						68%
12						55%

Tabela 1. Rendimentos obtidos na síntese dos compostos **5a-5l** pela reação de Ugi 4CR conforme mostrado na Figura 5.

5 | PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

Os ensaios biológicos foram realizados com todos os compostos na forma de misturas de enantiômeros (PREVIDI, RODRIGUES, COELHO, CANDIDO, MAGALHÃES e DONATE, 2019). A avaliação *in vitro* da atividade leishmanicida dos compostos **5a-5l** foi realizada contra formas promastigotas de *Leishmania (L.) amazonensis* (MHOM/BR/PH8). Dentre as substâncias avaliadas, os compostos **5b**, **5c** e **5e** apresentaram um percentual de inibição do crescimento das formas promastigotas de *L. (L.) amazonensis* próximo a 50% em um período de 48 horas. Por outro lado, os compostos **5a**, **5c**, **5d**, **5f**, **5i** e **5k** apresentaram um percentual de inibição do crescimento superior a 50% no período de 48 horas. O resultado de atividade biológica mais promissor foi o peptídeo **5i** que apresentou um percentual de inibição do crescimento de 66% em 24 horas e 88% em 48 horas, respectivamente. Então, seis dos compostos testados foram selecionados para realizar os estudos biológicos posteriores.

Os seis compostos selecionados (**5a**, **5c**, **5d**, **5f**, **5i** e **5k**) foram avaliados *in vitro* contra formas promastigotas de *L. (L.) amazonensis* nas concentrações de 6, 12, 25, 50 e 100 μM , para a determinação dos valores de IC_{50} (Concentração Inibitória) dos parasitas. Esses seis compostos apresentaram valores de IC_{50} entre 2,6 e 60,6 μM para um período

de incubação de 48 horas. Comparativamente, a anfotericina B, um antibiótico poliênico macrocíclico que se liga a esteróis específicos do parasita (MACHADO *et al.*, 2015), que foi usado como controle positivo neste estudo, apresentou um valor de IC_{50} de $0,1 \mu M$ em 48 horas. Embora a anfotericina B seja eficaz no tratamento da leishmaniose ela é altamente tóxica e o uso deste antibiótico pode causar nefrotoxicidade e insuficiência renal (NASCIMENTO *et al.*, 2010).

Quando foram comparadas as porcentagens de inibição do crescimento das formas promastigotas de *L. (L.) amazonensis* pelos compostos **5a-5l**, observou-se que a atividade leishmanicida diminuiu quando o anel aromático benzenoide é substituído por um anel furano, como no caso dos compostos **5a** (55%) e **5j** (25%). O mesmo ocorre quando o grupo acetamido dos peptoides é substituído por um grupo *n*-alquilamido de cadeia longa, como no caso do composto **5l** (24%). Quando os valores de IC_{50} foram relacionados com as estruturas desses peptoides, observa-se que a atividade leishmanicida é maior para as benzamidas do que para as acetamidas, como no caso dos compostos **5a** ($IC_{50} = 60,6 \mu M$) e **5d** ($IC_{50} = 2,6 \mu M$). No entanto, a presença de um grupo *N*-*sec*-butilacetamido aumenta muito a atividade leishmanicida em relação ao grupo *N*-*n*-butilacetamido, como no caso dos compostos **5a** ($IC_{50} = 60,6 \mu M$) e **5c** ($IC_{50} = 2,8 \mu M$). Por outro lado, a presença de um grupo *N*-(1-feniletil)acetamido diminui muito a atividade leishmanicida, como no caso do composto **5f** ($IC_{50} = 59 \mu M$). Apesar dessas considerações, novos estudos são necessários para investigar o mecanismo pelo qual esses substituintes afetam a atividade leishmanicida dessa classe de compostos.

Em 2015, Katsuno e colaboradores (KATSUNO, 2015) estabeleceram alguns critérios para a classificação de moléculas, classificando-as em duas categorias: *hit* e *lead*. A categoria *hit* é uma molécula biorreativa e a categoria *lead* é uma molécula *hit* que foi otimizada e passou por melhorias nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Além disso, para uma substância ser considerada *hit*, ela deve ter $IC_{50} < 10 \mu M$ [concentração inibitória alcançada pelos peptoides **5c** ($IC_{50} = 2,8 \mu M$), **5d** ($IC_{50} = 2,6 \mu M$) e **5i** ($IC_{50} = 7,9 \mu M$)]. Portanto, esses três peptoides apresentam potente atividade *in vitro* contra *L. (L.) amazonensis*, tornando os resultados obtidos bastante promissores. Além disso, recentemente foram identificados vários outros peptoides que apresentam atividade contra a forma promastigota de *Leishmania mexicana* com valores de $IC_{50} \leq 20 \mu M$ (EGGIMANN, BOLT, DENNY e COBB, 2015), (BOLT, EGGIMANN, DENNY e COBB, 2016), (BOLT, DENNY e COBB, 2016). Esses resultados fornecem evidências adicionais de que os peptoides podem ser uma nova classe promissora de agentes anti-infecciosos que, futuramente, terão grande utilidade como agentes leishmanicidas (ZULFIQAR, SHELPER e AVERY, 2017).

6 | CONCLUSÕES

Em resumo, nós apresentamos aqui um método fácil e eficiente para a obtenção rápida de alguns peptídeos funcionalizados, utilizando reações multicomponentes sob irradiação de microondas. A síntese dos compostos desejados foi realizada utilizando reagentes comercialmente baratos e resultou em tempos de reação bastante reduzidos quando comparados com os métodos tradicionais. Este método, usando a reação de Ugi 4CR assistida por micro-ondas, produziu peptídeos funcionalizados (compostos **5a-5l**) com bons rendimentos (55-80%). Todos os compostos obtidos foram testados *in vitro* contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Os resultados dos ensaios biológicos mostraram que os compostos **5a-5l** apresentam atividade leishmanicida variável dependendo de suas estruturas. A partir dos resultados obtidos é possível concluir que os peptídeos **5c**, **5d** e **5i**, apresentaram melhor atividade leishmanicida nas concentrações avaliadas (IC_{50} 2,6-7,9 μ M). Então, será necessário expandir o estudo para entender melhor as relações estrutura-atividades biológicas visando explorar a utilidade desse tipo de peptídeo.

REFERÊNCIAS

- ARMSTRONG, R.M. *et al.*; **Multiple-component condensation strategies for combinatorial library synthesis**, *Accounts of Chemical Research*, v. 29, p. 123–131, 1996.
- BIENAYMÉ, H.; HULME, C.; ODDON, G.; SCHMITT, P.; **Maximizing synthetic efficiency: Multi-component transformations lead the way**, *Chemistry - A European Journal*, v. 6, p. 3321–3329, 2000.
- BOLT, H.L.; DENNY, P.W.; COBB, S.L.; **An efficient method for the synthesis of peptoids with mixed lysine-type/arginine-type monomers and evaluation of their anti-leishmanial activity**, *Journal of Visualized Experiments*, v. 117, e54750, p. 1–12, 2016.
- BOLT, H.L.; EGGIMANN, G.A.; DENNY, P.W.; COBB, S.L.; **Enlarging the chemical space of anti-leishmanials: A structure-activity relationship study of peptoids against *Leishmania mexicana*, a causative agent of cutaneous leishmaniasis**, *Medicinal Chemistry Communications*, v. 7, p. 799–805, 2016.
- DAI, W. *et al.*; **Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease**, *Science*, v. 368, p. 331–1335, 2020.
- DÖMLING, A.; **Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry**, *Chemical Reviews*, v. 106, p. 17–89, 2006.
- DÖMLING, A.; UGI, I.; **Multicomponent reactions with isocyanides**, *Angewandte Chemie International Edition*, v. 39, p. 3168–3210, 2000.
- DÖMLING, A.; WANG, W.; WANG, K.; **Chemistry and biology of multicomponent reactions**, *Chemical Reviews*, v. 112, p. 3083–3135, 2012.

DONATE, P.M.; RODRIGUES, S.; **Uso de processos multicomponentes na síntese de de novos peptoides de interesse biológico**, *Projeto FAPESP 2015/05627-7*. Resultados não publicados.

EGGIMANN, G.A.; BOLT, H.L.; DENNY, P.W.; COBB, S.L.; **Investigating the anti-leishmanial effects of linear peptoids**. *ChemMedChem*, v. 10, p. 233–237, 2015.

HUANG, Y.; YAZBAK, A.; DÖMLING, A.; *In Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*, Zhang, W.; Cue Jr., B.W. (eds.); Wiley: Chichester, p. 497–522, 2012.

HULME, C.; GORE, V.; **Multi-component reactions: emerging chemistry in drug discovery from xylocaine to crivivan**, *Current Medicinal Chemistry*, v. 10, p. 51–80, 2003.

KATSUNO, K. *et al.*; **Hit and lead criteria in drug discovery for infectious diseases of the developing world**, *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 14, p. 751–758, 2015.

KOUTSOPOULOS, S. (ed.); **Peptide Applications in Biomedicine, Biotechnology and Bioengineering**, Woodhead Publishing, Elsevier: Duxford, 2018.

LOUPY, A. (ed.); **Microwaves in Organic Synthesis**, 2ª edição, Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

MACHADO, P.R.L. *et al.*; **Treatment of disseminated leishmaniasis with liposomal amphotericin B**, *Clinical Infectious Diseases*, v. 61, p. 945–949, 2015.

NASCIMENTO, R.C.Z. *et al.*; **In vitro sensitivity of *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Leishmania) amazonensis* Brazilian isolates to meglumine antimoniate and amphotericin B**, *Tropical Medicine & International Health*, v. 15, p. 68–76, 2010.

OSTERGAARD, S.; HOLM, A.; **Peptomers: a versatile approach for the preparation of diverse combinatorial peptidomimetic bead libraries**, *Molecular Diversity*, v. 3, p. 17–27, 1997.

PANDA, S.S.; EL-NACHEF, C.; BAJAJ, K.; KATRITZKY, A.R.; **Syntheses of hydrazino peptides and conjugates**, *European Journal of Organic Chemistry*, p. 4156–4162, 2013.

PASSERINI, M.; **Sopra gli isonitrili (I). Composto del *p*-isonitril-azobenzolo con acetone ed acido acético**, *Gazzetta Chimica Italiana*, v. 51, p. 126–129, 1921A.

PASSERINI, M.; **Sopra gli isonitrili (II). Composti con aldeidi o con chetoni ad acidi organici monobasici**, *Gazzetta Chimica Italiana*, v. 51, p. 181–189, 1921B.

PREVIDI, D.; RODRIGUES, S.; COELHO, M.G.; CANDIDO, A.C.B.B.; MAGALHÃES, L.G.; DONATE, P.M.; **Synthesis and antileishmanial activity of some functionalized peptoids**, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 30, p. 1334–1340, 2019.

ROCHA, R.O.; RODRIGUES, M.O.; NETO, B.A.D.; **Review on the Ugi multicomponent reaction mechanism and the use of fluorescent derivatives as functional chromophores**, *ACS Omega*, v. 5, p. 972–979, 2020.

SEO, J.; BARRON, A.E.; ZUCKERMANN, R.N.; **Novel peptoid building blocks: Synthesis of functionalized aromatic helix-inducing submonomers**, *Organic Letters*, v. 12, p. 492–495, 2010.

- SILVA, E.H.B.; EMERY, F.S.; DEL PONTE, G.; DONATE, P.M.; **Synthesis of some functionalized peptomers via Ugi four-component reaction**, *Synthetic Communications*, v. 45, p. 1761–1767, 2015.
- SINHA, M.K.; KHOURY, K.; HERDTWECK, E.; DÖMLING, A.; **Various cyclization scaffolds by a truly Ugi 4-CR**, *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 11, p. 4792–4796, 2013.
- SURATI, M.A.; JAUHARI, S.; DESAI, K.R.; **A brief review: Microwave assisted organic reaction**, *Archives of Applied Science Research*, v. 4, p. 645–661, 2012.
- UGI, I.; DÖMLING, A.; HÖRL, W.; **Multicomponent reactions in organic chemistry**, *Endeavour*, v. 18, p. 115–122, 1994.
- UGI, I.; MEYR, R.; **Neue Darstellungsmethode für Isonitrile**, *Angewandte Chemie*, v. 70, p. 702–703, 1958.
- UGI, I.; **Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions**, *Pure and Applied Chemistry*, v. 73, p. 187–191, 2001.
- UGI, I.; **The α -addition of immonium ions and anions to isonitriles accompanied by secondary reactions**, *Angewandte Chemie International Edition*, v. 1, p. 8–21, 1962.
- VAGNER, J.; QU, H.; HRUBY, V.J.; **Peptidomimetics, a synthetic tool of drug discovery**, *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 12, p. 292–296, 2008.
- YOO, B.; KIRSHENBAUM, K.; **Peptoid architectures: elaboration, actuation, and application**, *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 12, p. 714–721, 2008.
- ZHANG, J. *et al.*; **Effect of caspase inhibitor Ac-DEVD-CHO on apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by artesunate**, *AIMS Bioengineering* v. 1, p. 13–24, 2014.
- ZHU, J.; WANG, Q.; WANG, M. (ed.); **Multicomponent Reactions in Organic Synthesis**, Wiley-VCH: Weinheim, 2014.
- ZUCKERMANN, R.N.; KODADEK, T.; **Peptoids as potential therapeutics**, *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, v. 11, p. 299–307, 2009.
- ZUCKERMANN, R.N.; **Peptoid origins**, *Peptide Science*, v. 96, p. 545–555, 2011.
- ZULFIQAR, B.; SHELPER, T.B.; AVERY, V.M.; **Leishmaniasis drug discovery: Recent progress and challenges in assay development**, *Drug Discovery Today*, v. 22, p. 1516–1531, 2017.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aedes aegypti 2, 5, 126, 127, 128, 131, 134, 135, 136

Águas 35, 65, 88, 118, 240, 250, 253, 262, 266, 277, 280, 281, 282, 283, 285, 287, 291, 292, 293, 294, 295

Análise termogravimétrica (TGA) 243

Ansiedade 6, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195

Antibióticos 7, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 287

Antifitopatogênico 146

Antifúngica 146, 155, 156, 157, 158, 159, 177, 263

Antimicrobiana 2, 6, 146, 149, 150, 154, 155

Atividades experimentais 46, 68, 82, 89, 91

B

Base nacional curricular comum (BNCC) 43

Biocompatibilidade 211, 212

Bioetanol 7, 228

Biomassa 2, 7, 228, 252, 253, 254, 255, 257, 259, 260, 262

Biomateriais 211, 217

Biorreativas 160

Biossorção 228, 252, 263

Biossorvente 228, 252, 262

Biota aquática 265

C

Cálculos estequiométricos 55, 66, 67, 119, 121, 122, 124

Carboidratos 126, 127, 128, 135, 136, 137, 219

Chuva ácida 5, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118

Clerodanos 138

Compartimentos aquáticos 265, 267, 273

Compostos-alvos 265, 273

Conhecimento químico 11, 52, 82

D

Diterpenos 138

Dopagem 205, 207, 209

E

Educação ambiental 2, 34, 35, 36, 40, 41, 70, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 79, 295

Efeitos deletérios 265

Efluentes industriais 280, 282, 291, 292

Ensino-aprendizagem 2, 2, 8, 12, 27, 42, 43, 46, 49, 69, 89, 91, 94, 95, 98, 100, 113, 120, 189, 190, 191, 192, 193, 194

Ensino remoto 4, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 98, 100, 117

Epistemológicos 3, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 26, 27, 29, 30, 31

Escola 3, 4, 3, 5, 6, 8, 25, 30, 32, 34, 36, 39, 41, 46, 50, 51, 52, 56, 60, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 82, 84, 87, 90, 91, 98, 106, 107, 108, 111, 114, 118, 119, 121, 122, 190, 204, 210, 211

F

Fármaco 138, 151, 176, 270, 272, 273

Flavonoides 138, 145

Formação docente 10, 14, 26, 30

Foto-fenton 8, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294

Fungo 147, 148, 155, 157, 158

G

Gastroprotetor 138

Gemfibrozil 8, 265, 266, 268, 269, 274, 275, 276, 277

Google meet 4, 89, 91, 101, 111, 112, 114, 119, 120, 122, 191

H

Hidroclorotiazida 8, 265, 270, 277, 278

Hidroxiapatita 2, 7, 211, 212, 215, 216, 217

I

Impactos ambientais 3, 263, 267, 280, 291

In vitro 160, 163, 167, 168, 169, 170

Isotermas 239, 241, 242, 244, 245, 252, 255, 256, 259, 260

J

Jogo lúdico 4, 100, 101, 103, 105

L

Labdanos 138

Laboratórios 91, 94, 98, 150, 263, 295

Larvicidas 126, 128, 131, 134, 135

Leite 7, 41, 101, 189, 191, 211, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227

Letramento digital 119

Lignina 228

Lixo 3, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 48, 71, 72, 73, 74, 75, 265, 267

M

Materiais alternativos 2, 80, 82, 87, 88, 89

Matrizes aquosas 2, 8, 265, 267, 268, 270, 271, 272, 273, 277

Metais pesados 2, 252, 253, 254, 263, 289

Metodologias ativas 42, 43, 48, 50, 189, 190, 191, 192, 193, 194

Microscopia eletrônica de transmissão (MET) 239, 242, 246

Mídias digitais 5, 1, 3, 111, 113

Monômero 196, 198, 206

N

Nanopartículas 2, 7, 204, 205, 206, 239, 240, 241, 250

Naproxeno 8, 265, 269, 271, 277

Neurotransmissores 6, 189, 190, 191, 193, 194

P

Pedagogical Knowledge of Chemistry Content (PCKC) 10

Plásticos 4, 6, 196, 198

Poluentes 113, 240, 250, 253, 280, 281, 282, 284, 285, 292

Práticas inovadoras 42, 43

Processos convencionais de tratamento 265, 266

Processos oxidativos avançados 2, 8, 137, 265, 268, 280, 281, 282, 291, 293, 294, 295

Protagonistas 46, 80, 98

R

Radical hidroxila 280, 288

Radioatividade 4, 45, 100, 101, 102, 103

Reação de Debus-Radziszewski 6, 172, 177, 179, 180, 187

Recalcitrantes 280, 282

Reciclagem 2, 9, 70, 71, 72, 74, 79

Recursos didáticos 52, 99

Recursos midiáticos 111, 114, 116, 117

Remediação 2, 8, 252, 253, 280, 283, 294, 295

Reutilização 3, 38, 40, 41, 70, 71, 74, 77, 283, 295

S

Síntese orgânica 128, 137, 160, 163, 173

T

Tecnologias avançadas de tratamento 265

Titulação 4, 80, 82, 85, 86, 87, 88

Toxicidade 126, 131, 135, 157, 163, 273, 282, 283, 287


U

Usnea steineri 6, 146, 147, 149, 150, 152, 153, 158




O papel fundamental da

QUÍMICA entre as CIÊNCIAS NATURAIS

 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

O papel fundamental da

QUÍMICA entre as CIÊNCIAS NATURAIS

 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

