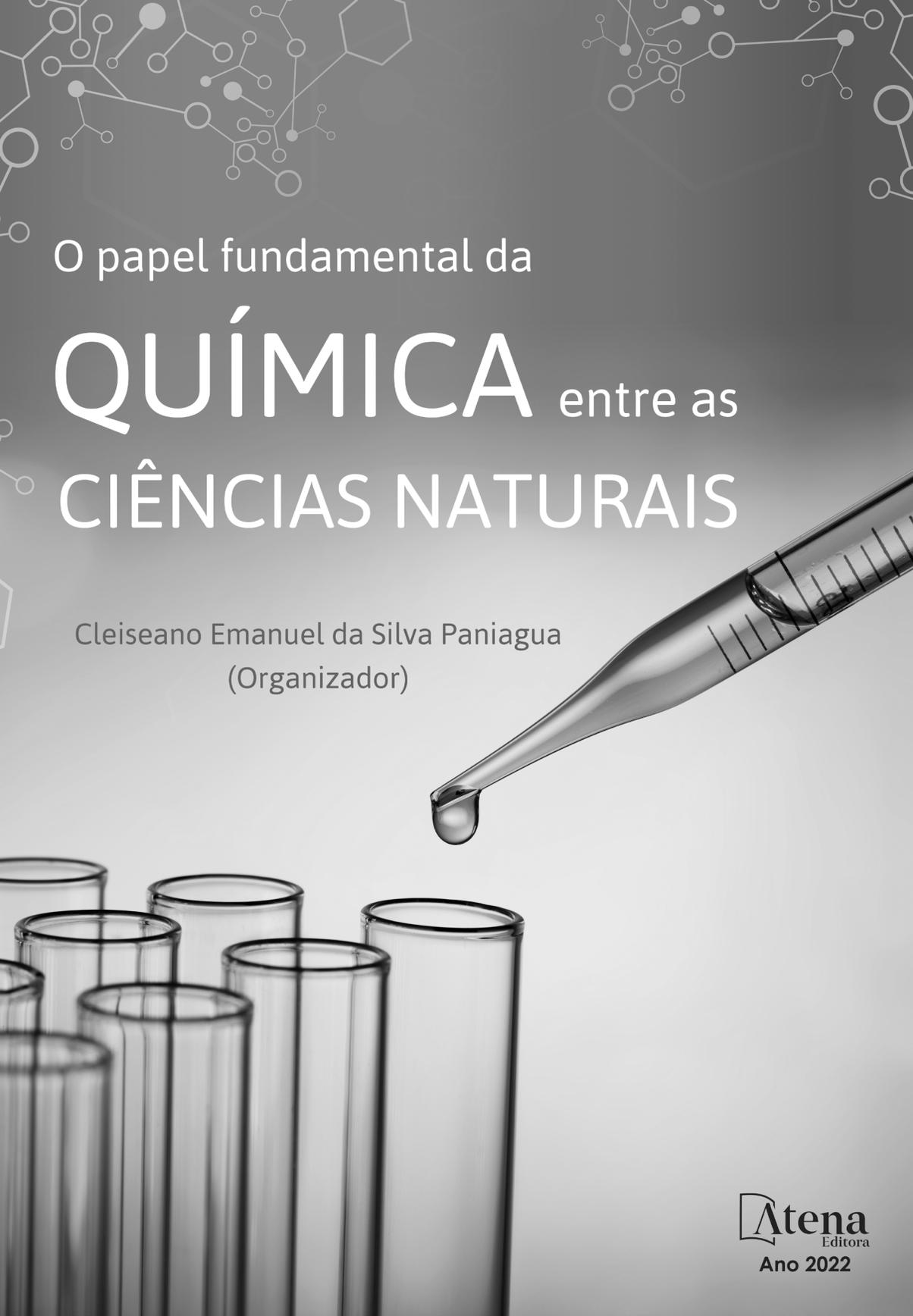
The background features a blue-to-white gradient with faint molecular structures at the top. In the foreground, several test tubes are arranged in a row, and a pipette is shown dripping a drop of liquid into one of them.

O papel fundamental da

# QUÍMICA entre as CIÊNCIAS NATURAIS

Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua  
(Organizador)



O papel fundamental da

# QUÍMICA entre as CIÊNCIAS NATURAIS

Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua  
(Organizador)

**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](http://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 Ba<sup>2+</sup> 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**

# CAPÍTULO 17

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

Data de aceite: 01/02/2022

### **Sidney Silva Simplicio**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Biológicas  
Universidade Federal do Vale do São Francisco  
Petrolina – Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/3330976249968656>

### **Victória Laysna dos Anjos Santos**

Programa de Doutorado em Biotecnologia – Rede Nordeste de Biotecnologia  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Recife – Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/7950494299600778>

### **Cristiane Costa Lima**

Colegiado de Ciências Farmacêuticas,  
Universidade Federal do Vale do São Francisco  
Petrolina – Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/2290622088607350>

### **Matheus Vieira Castro**

Colegiado de Ciências Farmacêuticas,  
Universidade Federal do Vale do São Francisco  
Petrolina – Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/5869940012740368>

### **Arlan de Assis Gonsalves**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Biológicas, Universidade Federal do Vale do São Francisco  
Petrolina – Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/5431415076004332>

### **Cleônia Roberta Melo Araújo**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Biológicas, Universidade Federal do Vale do São Francisco  
Petrolina – Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/0345962384656771>

**RESUMO:** A reação de Debus-Radziszewski é uma metodologia eficiente para a síntese dos heterociclos imidazol e oxazol. Em razão das atividades biológicas apresentadas por moléculas que possuem o núcleo imidazol, este é considerado uma estrutura privilegiada do ponto de vista da Química Medicinal. Já os compostos contendo o heterociclo oxazol possuem propriedades fotofísicas que os tornam promissores para o desenvolvimento de materiais fluorescentes com possibilidade de aplicação em tecnologia e em medicina. A relevância dos heterociclos imidazol e oxazol levou os pesquisadores a voltarem os reforços ao aperfeiçoamento das condições reacionais da reação de Debus-Radziszewski. E este trabalho apresenta as principais adaptações que essa metodologia sofreu ao longo dos anos. Os trabalhos encontrados mostram que os imidazóis e oxazóis mono, di e trissubstituídos, bem como, imidazóis tetrassubstituídos podem ser obtidos através da reação de Debus-Radziszewski. E o grau de substituição dos heterociclos depende do composto  $\alpha$ -dicarbonílico e do aldeído empregados na reação. Com o intuito de melhorar os rendimentos reacionais, gerar seletividade, reduzir os tempos de reação e utilizar fontes de energia alternativas, os pesquisadores realizaram

modificações no agente fornecedor de amônia, da fonte de energia, e empregaram diferentes solventes e catalisadores.

**PALAVRAS-CHAVE:** Reações Multicomponentes; Naftoimidazol; Naftoxazol; Síntese Orgânica; Química Medicinal.

## DEBUS-RADZISZEWSKI REACTION - RELEVANT METHODOLOGY FOR SYNTHESIS OF 1,3-IMIDAZOLES AND 1,3-OXAZOLES

**ABSTRACT:** Debus-Radziszewski reaction is an efficient methodology for the synthesis of the imidazole and oxazole heterocycles. Due to the biological activities presented by molecules that have an imidazole nucleus, this is considered a privileged structure from the point of view of Medicinal Chemistry. The compounds containing the heterocycle oxazole have photophysical properties that are promising for the development of fluorescent materials with the possibility of application in technology and medicine. The relevance of the imidazole and oxazole heterocycles led the researchers to focus on improving the reaction conditions of the Debus-Radziszewski reaction. And this review presents the main adaptations that this methodology has undergone over the years. The papers found show that mono, di and trisubstituted imidazoles and oxazoles, as well as tetrasubstituted imidazoles can be obtained through the Debus-Radziszewski reaction. And the degree of substitution of heterocycles depends on the  $\alpha$ -dicarbonyl compound and of the aldehyde used in the reaction. In order to improve reaction yields, generate selectivity, reduce reaction times and use alternative energy sources, the researchers carried out modifications in the ammonia supplier agent, the energy source, and used different solvents and catalysts.

**KEYWORDS:** Multicomponent Reactions; Naphthoimidazol; Naphthoxazol; Organic Synthesis; Medicinal Chemistry.

## 1 | INTRODUÇÃO

A Química é um importante instrumento para o desenvolvimento social, dentre as suas principais áreas, a Química Orgânica e a Medicinal são de relevância singular para esse desenvolvimento (CORREIA; COSTA; FERREIRA, 2002). Antes do surgimento da Síntese Orgânica, a obtenção de substâncias terapêuticas era realizada principalmente por processos de fermentação ou isolamento de fontes naturais (SANGI, 2016). Assim, o desenvolvimento da Química Medicinal encontrava-se vinculado ao uso de produtos naturais para fins terapêuticos (NOGUEIRA; MONTANARI; DONICI, 2009). Com o surgimento da Síntese Orgânica, a preparação de compostos candidatos a fármacos, consolidou-se como importante parte no processo de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos (SANGI, 2016).

Historicamente, a síntese da ureia realizada em 1828 por F. Wöhler e foi fundamental para a origem da Química Orgânica Sintética (CORREIA; OLIVEIRA, 2011). Outro importante marco sintético foi a produção da mauveína, realizada por W. H. Perkin em 1856. A síntese da mauveína estabeleceu uma forte associação entre Química Orgânica

e Química Medicinal, a muveína é um corante que foi obtido de forma não pretenciosa, quando se almejava sintetizar o quinino para fins medicinais, pois mostrou a importância do desenvolvimento racional e científico de novos compostos bioativos (CORREIA; COSTA; FERREIRA, 2002).

Em 1850, Strecker relatou um protocolo sintético de uma reação realizada em que os reagentes eram adicionados em única etapa (STRECKER, 1850). Posteriormente, reações de síntese que utilizavam metodologias como essa foram chamadas de Reações Multicomponentes (RMCs). As RMCs são definidas como reações, onde três ou mais componentes são adicionados juntos para reagirem em uma reação convergente, onde o produto final apresenta a maioria dos átomos dos reagentes de partida (ALEGRE-REQUENA; MARQUÉS-LÓPEZ; HERRERA, 2015).

A reação de Debus-Radziszewski é um exemplo de RMC, essa metodologia possibilita a obtenção de dois produtos heterocíclicos, o imidazol e o oxazol, estruturas importantes para a Química Medicinal, em razão das atividades farmacológicas e propriedades fotofísicas atribuídas aos seus derivados (DIAS *et al.*, 2021). Desse modo, a presente revisão teve como objetivo abordar, do ponto de vista sintético, a reação de Debus-Radziszewski, enfatizando as principais adaptações que essa metodologia sofreu ao longo dos anos na síntese de derivados imidazólicos e oxazólicos. Assim, os artigos encontrados foram organizados pontuando as principais adaptações descritas na literatura para esta reação a fim de otimizar variáveis como o tempo reacional, o rendimento dos produtos obtidos e consequentemente o custo da sua realização.

Desse modo, a presente revisão teve como objetivo abordar, do ponto de vista sintético, a reação de Debus-Radziszewski, enfatizando as principais adaptações que essa metodologia sofreu ao longo dos anos na síntese de derivados imidazólicos e oxazólicos. Assim, os artigos encontrados foram organizados pontuando as principais adaptações descritas na literatura para esta reação a fim de otimizar variáveis como o tempo reacional, o rendimento dos produtos obtidos e consequentemente o custo da sua realização.

Desse modo, a presente revisão teve como objetivo abordar, do ponto de vista sintético, a reação de Debus-Radziszewski, enfatizando as principais adaptações que essa metodologia sofreu ao longo dos anos na síntese de derivados imidazólicos e oxazólicos. Assim, os artigos encontrados foram organizados pontuando as principais adaptações descritas na literatura para esta reação a fim de otimizar variáveis como o tempo reacional, o rendimento dos produtos obtidos e consequentemente o custo da sua realização.

## 2 | OS HETEROCICLOS IMIDAZOL E OXAZOL

O núcleo imidazol (Figura 1) é caracterizado como um anel heterocíclico de cinco membros, sendo um átomo de nitrogênio do tipo pirrólico na posição 1 e outro do tipo piridínico, localizado na posição 3. A presença desses nitrogênios, conferem ao núcleo

o imidazol um caráter anfótero, sendo ele capaz de atuar como ácido ou base de Lewis (GRIMMETT, 2002; GÂZ; BODA; POP, 2020). O núcleo oxazol, por sua vez, é um isostéro do imidazol (LU *et al.*, 2012), que possui um oxigênio substituindo o nitrogênio pirrólico (Figura 1). Sua estrutura permite que derivados oxazólicos exibam um amplo potencial de aplicação em diversos campos, como na medicinal e na química supramolecular e de materiais (ZHANG; ZHAO; ZHOU, 2018).

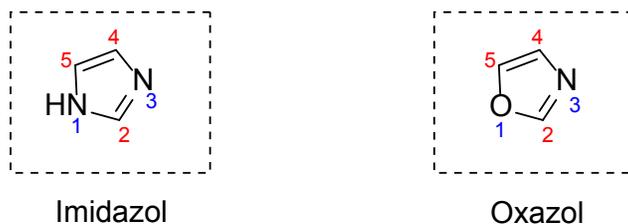


Figura 1 – Heterociclo imidazol e oxazol.

Fonte: O autor (2021).

A natureza anfotérica do heterociclo imidazol, o torna suscetível a ataques eletrofílicos e nucleofílicos (ROMERO *et al.*, 2014). Os estudos apontam que a sua suscetibilidade a ataques eletrofílicos ocorra nas posições C2, C4 e C5 (Figura 1), por meio de reações como nitração, halogenação, sulfonação e hidroximetilação. Além disso, uma variedade de eletrófilos podem atacar o nitrogênio da sua estrutura, por reações do tipo *N*-alquilação, *N*-acilação *N*-arilação, dentre outras. O C2 também é suscetível a ataques nucleofílicos, embora isso acabe exigindo uma ativação considerável, no qual substituintes e reagentes podem exercer efeitos importantes nessa reatividade (GRIMMETT, 2002).

Do ponto de vista estrutural e sintético, o núcleo base oxazol é um heterociclo aromático que possui três pontos potenciais de substituição eletrofílica, C2, C4 e C5 (Figura 1), no qual o ataque ocorre preferencialmente em C5. A reatividade do núcleo permite que o nitrogênio presente na estrutura possa sofrer uma série de reações como desprotonação, aminação, além de ter alta afinidade para sofrer acilação e alquilação. Já as reações de substituição nucleofílica no anel oxazol são incomuns (JOSHI; BISHT; JUYAL, 2017).

A aromaticidade tanto do núcleo imidazol quanto do oxazol pode ser estendida quando são substituídos nas posições C4 e C5 por anéis aromáticos, e a depender da extensão desse anel podem ser formados os derivados benzoimidazóis e benzoxazóis, naftoimidazóis e naftoxazóis ou fenantroimidazóis e fenantroxazóis (Figura 2). O benzimidazol, por exemplo, é um composto heteroaromático bicíclico, formado a partir da fusão do benzeno com um heterociclo imidazol (BELTRAN-HORTELANO *et al.*, 2020), enquanto o benzoxazol é um composto heteroaromático bicíclico do benzeno fundido com o oxazol (SATTAR *et al.*, 2020).

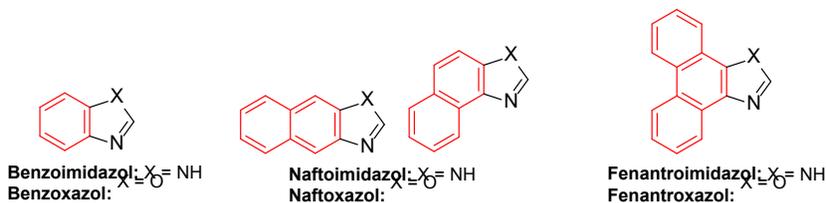


Figura 2 - Classificação dos imidazóis e oxazóis de acordo com o número de anéis aromáticos conjugados.

Fonte: O autor (2021).

Os imidazóis são constituintes de várias substâncias de ocorrência natural (KERRU *et al.*, 2019), sendo um núcleo base de algumas biomoléculas, como a biotina, a histidina e o seu derivado descarboxilado, a histamina (GÂZ; BODA; POP, 2020). Os compostos contendo o heterociclo oxazol não apresentam muitas atividades biológicas, ao contrário dos seus isómeros, os heterociclos imidazolinícos. (DIAS *et al.*, 2021), No entanto, sua aplicação na Química Medicinal encontra-se em contínua investigação, sobretudo no que diz respeito a sua aplicação como sondas fluorescentes (DIAS *et al.*, 2015; DIAS *et al.*, 2016).

Atualmente, existem alguns fármacos que contém os heterociclos imidazol ou oxazol em sua estrutura, como: o tafamidis (1), um fármaco para o tratamento de paramiloidose; o cetoconazol (2) e o miconazol (3), antifúngicos; a oxaprozina (4), um anti-inflamatório; o midazolam (5), um sedativo; e o omeprazol (6), um inibidor da bomba de prótons (Figura 3).

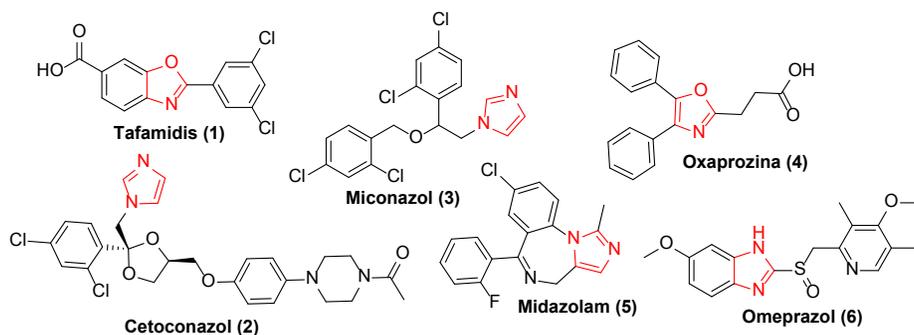


Figura 3 - Estrutura de fármacos contendo oxazol ou imidazol.

Fonte: O autor (2021).

Os derivados benzoimidazóis também são estruturas privilegiadas do ponto de vista da Química Medicinal, estando presente em uma série de drogas usadas clinicamente, como o omeprazol (6) e outros fármacos anticâncer, antibacterianos, antifúngicos, anti-

inflamatórios e antileishmania (KERI *et al.*, 2014). Aos derivados benzoxazólicos, como o tafamidis (**1**), são atribuídas algumas atividades farmacológicas como antibacteriana, anti-inflamatória, antifúngica e anticâncer (AGGARWAL *et al.*, 2017).

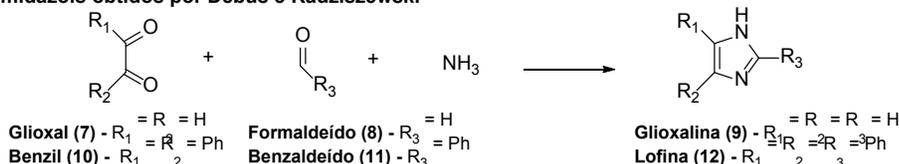
Já os derivados naftoimidazóis, outra extensão aromática do núcleo imidazol, atuam como antiparasitários, anti-inflamatórios, antibiofilme e antimicrobianos (ABRAHAM *et al.*, 2018). Os naftoxazóis, assim como os naftoimidazóis, têm sido investigados, principalmente como substâncias tripanocidas. Por outro lado, estudos biológicos com fenantroimidazol e fenantroxazol têm explorado as suas propriedades anticâncer e para o tratamento da Doença de Alzheimer (DIAS *et al.*, 2021).

### 3 I A REAÇÃO DE DEBUS-RADZISZEWSKI

A reação de Debus-Radziszewski é resultado dos trabalhos independentes de Debus e Radziszewski na síntese de imidazóis. Inicialmente, em 1858, Debus propôs a síntese da glioxalina (**9**), um 1,3-imidazol não substituído. Anos depois, em 1882, Radziszewski e colaboradores obtiveram a lofina (**12**), um imidazol 2,4,5-trissubstituído (SANTOS; GONSALVES; ARAÚJO, 2020). Em decorrência dos trabalhos desses dois pesquisadores, a reação de Debus-Radziszewski é uma das metodologias mais utilizadas para obtenção de imidazóis (Figura 4).

Em 1880, Japp e Wilcock, estudando a reatividade da fenantrenoquinona (**13**) frente a alguns aldeídos obtiveram um heterociclo oxazol ao reagir **13** com o benzaldeído (**11**) em solução aquosa de amônia, em tubo selado, e sob aquecimento (JAPP; WILCOCK, 1880). No ano seguinte, o heterociclo imidazol (**16**) foi preparado ao investigar a mesma reação, utilizando o salicilaldeído (**14**) (JAPP; WILCOCK, 1881). Com esses achados, Japp deduziu que essa metodologia reacional entre compostos  $\alpha$ -dicarbonílicos, aldeídos e amônia, resultava na formação de estruturas contendo dois nitrogênios (**16**) ou um nitrogênio e um oxigênio (**15**) (JAPP, 1883) (Figura 4). Posteriormente, esses heterociclos foram chamados de imidazol e oxazol, respectivamente.

**a) Imidazóis obtidos por Debus e Radziszewski**



**b) Azóis obtidos por Japp e Wilcock**

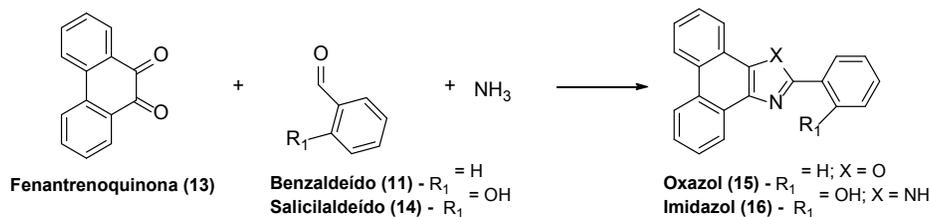


Figura 4 – Esquema das reações dos trabalhos de Debus, Radziszewski e Japp e Wilcock.

Fonte: O autor (2021).

### 3.1 Síntese de 1,3-imidazóis e 1,3-oxazóis substituídos

A reação de Debus-Radziszewski pode ser empregada na obtenção de 1,3-imidazóis e 1,3-oxazóis dissustituídos e trissustituídos, assim como imidazóis tetrassustituídos. Os derivados di e trissustituídos podem ser obtidos mediante a ciclocondensação *one pot* de três componentes usando diferentes compostos  $\alpha$ -dicarbonílicos, aldeídos e uma fonte de amônia. Já a utilização de aminas primárias como o quarto componente da reação de Debus-Radziszewski possibilita a formação de derivados imidazólicos *N*-substituídos ou também chamados de imidazóis tetrassustituídos (Figura 5) (MUNÖZ; JONES JUNIOR; SILVA, 2014).

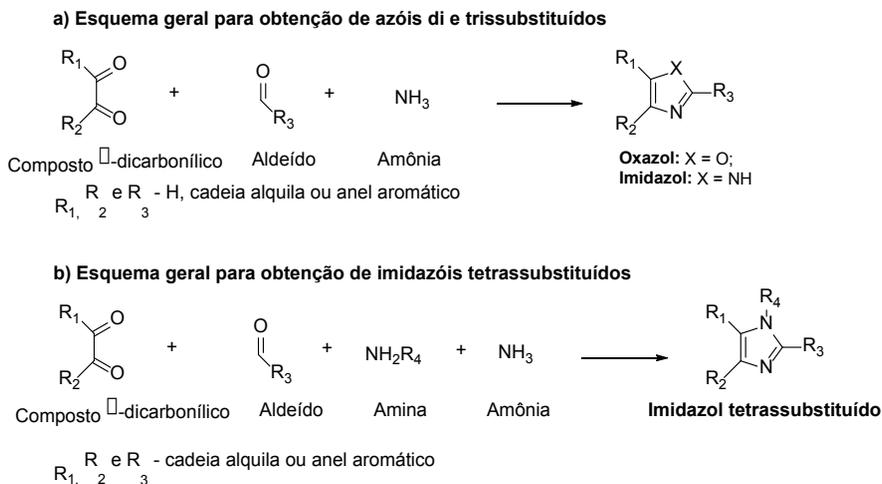


Figura 5 - Esquema geral de obtenção de imidazóis e oxazóis di e trissubstituídos, e imidazóis tetrassubstituídos

Fonte: O autor (2021).

### 3.2 Mecanismos propostos para a Reação de Debus-Radziszewski

A versatilidade da reação de Debus-Radziszewski se dá pela possibilidade de obter diferentes imidazóis ou oxazóis substituídos ao alterar os componentes da reação. Os núcleos imidazol ou oxazol formados via reação de Debus-Radziszewski terão diferentes substituintes nas posições C4 e C5, a depender do composto  $\alpha$ -dicarbonílico empregado, já o substituinte em C2 é dependente do aldeído utilizado (Figura 1). Assim, uma infinidade de pares de isômeros com diferentes substituintes podem ser preparados a partir dessa metodologia.

Apesar de ser possível preparar tanto o núcleo imidazol como o oxazol por meio da reação de Debus-Radziszewski, ainda não foi determinado as condições que conduzem seletivamente a um azol específico (DIAS *et al.*, 2021). Com isso, a maioria dos mecanismos que tentam explicar como se processa a reação de Debus-Radziszewski evidenciam apenas a formação do núcleo imidazol (STECK; DAY, 1943; ACKE; ORRU; STEVENS, 2006; TEIMOURI; CHERMAHINI, 2011; HIGUERA; PEÑA-SOLÓRZANO; OCHOA-PUENTES, 2019).

Recentemente, Dias e colaboradores (2021) propuseram um mecanismo para explicar a formação do naftoimidazol (**26**) e do naftoxazol (**22**), derivados da  $\beta$ -lapachona (**18**) via reação de Debus-Radziszewski. Nesse caso, os núcleos naftoazólicos foram formados pela reação entre a  $\beta$ -lapachona (**18**) (composto  $\alpha$ -dicarbonílico), benzaldeído (**11**) e acetato de amônio em presença de ácido acético (Figura 6).

Segundo os autores, inicialmente, o benzaldeído (**11**) reage com o acetato de

amônio em meio ácido para produzir o aminoálcool (17). Em seguida, a reação entre 17 e a  $\beta$ -lapachona (18) resulta na formação de um intermediário imino-álcool (19) e a partir desse intermediário, dois caminhos podem ser considerados. No primeiro, a tautomerização de 19 fornece a amida 20, que sofre uma heterociclização intramolecular para o heterocíclico (21). Então, a desidratação e aromatização de 21 leva a formação do fenilnaftoxazol (22). Em uma segunda rota, o aminoálcool (19) reage com a amônia proveniente do acetato de amônio para fornecer (23), este tautomeriza formando a benzamida (24). O grupo amino de 24 é um bom nucleófilo que ataca a carbonila, levando a heterociclização intramolecular (25), seguida por desidratação para fornecer o fenilnaftimidazol (26), (Figura 6) (DIAS *et al.*, 2021).

A obtenção do núcleo oxazol é menos explorada que a do imidazol, tanto que reação de Debus-Radziszewski é vista como uma das metodologias mais simples para sintetizar derivados imidazólicos (MUNÕZ; JONES JUNIOR; SILVA, 2014; SAXER *et al.*, 2018).

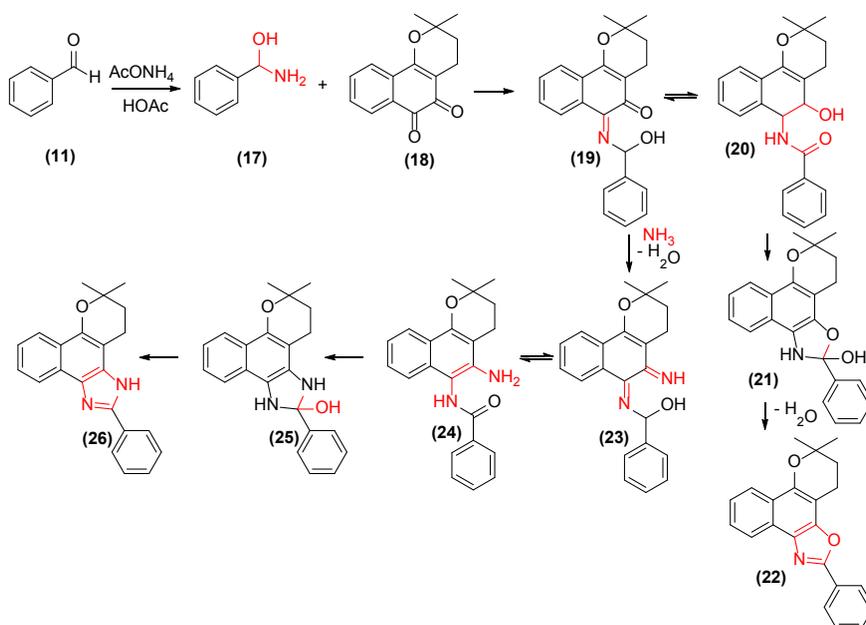


Figura 6 - Mecanismo proposto por Dias e colaboradores (2021) para a formação dos naftoazóis derivados da  $\beta$ -lapachona (18).

Fonte: Adaptado de DIAS *et al.*, (2021).

#### 4 | ADAPTAÇÕES REACIONAIS PARA A REAÇÃO DE DEBUS-RADZISZEWSKI

A reação de Debus-Radziszewski vem sendo adaptada ao longo dos anos com o intuito de obter heterociclos com diferentes substituintes que possam ter diversas aplicações. Além disso, tais adaptações almejam melhores rendimentos reacionais e seletividade, redução dos tempos reacionais e uso de temperaturas mais brandas. Dentre as possíveis

adaptações, serão apresentadas nessa seção a alteração dos reagentes (*α*-dicarbonílicos, aldeídos e aminas), da fonte de nitrogênio e a variação de fontes de energia, emprego de solventes e catalisadores.

#### 4.1 Modificação nos compostos *α*-dicarbonílicos, aldeídos e aminas

O sucesso na obtenção da glioxalina (**9**) e lofina (**12**) usando o benzil (**7**) e o glioxal (**10**), possibilitou que outros compostos *α*-dicarbonílicos fossem empregados à reação de Debus-Radziszewski para a preparação de heterociclos imidazólicos e oxazólicos substituídos. Durante a revisão, observou-se o emprego de uma variedade de compostos *α*-dicarbonílicos na reação de Debus-Radziszewski, tais como: *β*-lapachona (**18**), nor-*β*-lapachona (MOURA *et al.* 2012), fenantroquinona (**13**) (SINGH *et al.*, 2019), *α*-dicetonas com cadeias graxas (BOUCHAKOUR; DAAOU; DUGUET, 2021) e fenantrolina-5,6-diona (ESEOLA *et al.*, 2011).

Além dos compostos *α*-dicarbonílicos, diferentes aldeídos também foram empregados com o intuito de obter imidazóis e oxazóis substituídos em C2. Aldeídos aromáticos como o cinamaldeído (SRAVANI *et al.*, 2019), o benzaldeído, o 4-nitrobenzaldeído e o 2-nitrobenzaldeído (SANTOS *et al.*, 2021) foram aplicados em um número expressivo de trabalhos, com rendimentos satisfatórios.

Em 2017, Evjen e Fiksdahl sintetizaram uma variedade de derivados imidazólicos, empregando a reação de Debus-Radziszewski. Entre os produtos almejados, estava imidazóis di e trissubstituídos, sendo empregados quatro aldeídos alifáticos: o formaldeído, o acetaldeído, o propanal e o butanal; e quatro diferentes compostos *α*-dicarbonílicos: o diacetil, a pentan-2,3-diona, a hexan-2,3-diona e a hexan-3,4-diona. Neste estudo, os heterociclos di e trissubstituídos derivados de aldeídos alifáticos foram obtidos com rendimentos entre 18% e 69%. Com esses dados, os autores observaram uma tendência de diminuição dos rendimentos à medida que as cadeias alquilas foram aumentadas, tanto dos aldeídos empregados quanto dos compostos *α*-dicarbonílicos (EVJEN; FIKSDAHL, 2017).

Já com relação a modificação nas aminas para obtenção dos derivados imidazólicos *N*-substituídos, as referências encontradas apontam que podem ser empregadas tanto aminas alifáticas (MARZOUK *et al.*, 2017; EVJEN; FIKSDAHL, 2017) quanto aromáticas (ZIARANI *et al.*, 2018; HOSSEINI; KIASAT; FARHADI, 2019; VAID *et al.*, 2019).

#### 4.2 Modificação da fonte de amônia

Uma das principais adaptações da reação de Debus-Radziszewski é a alteração da fonte de amônia, com o intuito de obter melhores rendimentos e condições reacionais mais eficientes. Em um estudo realizado em 2012 por Azizi, Dado e Amiri, foi avaliado o emprego de amônia e cinco diferentes sais de amônio para obtenção da lofina (**12**) via reação de Debus-Radziszewski. Dentre os sais de amônio empregados pelos autores, o acetato de

amônio foi o sal que promoveu o maior rendimento, 97%, sendo superior a própria amônia, conforme apresentado na Tabela 1 (AZIZI; DADO; AMIRI, 2012).

c1ccccc1C(=O)C(=O)c2ccccc2 (10) + c1ccccc1C=O (11)  $\xrightarrow[\text{X = F; Cl; NO}_3; \text{SO}_4; \text{OAc}]{\text{NH}_3 / \text{NH}_4\text{X}}$  c1ccccc1C2=NC(=C(C2)c3ccccc3)N (12)

Amina/sais de amônio	Rendimento (%)
NH <sub>3</sub>	20
NH <sub>4</sub> F	40
NH <sub>4</sub> Cl	0
NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	0
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	15
NH <sub>4</sub> OAc	97

Tabela 1 - Rendimentos obtidos por Azizi, Dado e Amiri (2012) empregando diferentes fontes de amônia na reação de Debus-Radziszewski para síntese da lofina.

Fonte: Adaptado de por Azizi, Dado e Amiri (2012).

Em 2019, Rossi e colaboradores analisaram a utilização do acetato de amônio em reações de ciclocondensação para obtenção de imidazóis tetrassubstituídos. (ROSSI *et al.*, 2019).

### 4.3 Variação de fonte de energia, solvente, e uso de catalisador

Os primeiros relatos do emprego da reação de Debus-Radziszewski mostravam a reação acontecendo sob aquecimento convencional e longos tempos reacionais. Visando promover melhores rendimentos em tempos reacionais mais curtos, novas abordagens têm surgido, como: utilização de catalisadores, síntese assistida por micro-ondas ou síntese promovida por ultrassom.

Alguns catalisadores já foram testados e lograram sucesso na reação de Debus-Radziszewski, tais como: iodo (KIDWAI *et al.*, 2007), cobre (KADU *et al.*, 2021), ácido láctico (SRAVANI *et al.*, 2018; SONAR *et al.*, 2019), ácido bórico (ZANG *et al.*, 2016) e ácido acético (SINGH *et al.*, 2019).

Em 2015, Ziarani e colaboradores obtiveram derivados imidazólicos tetrassubstituídos utilizando duas aminas aromáticas: a anilina e a benzilamina, sob a catálise heterogênea utilizando sílica funcionalizada com ácido sulfônico (SiO<sub>2</sub>-Pr-SO<sub>3</sub>H), em condições *solvent free* a 140 °C, com tempo reacional entre 10 min a 2,5 h e rendimentos entre 92-98%.

Em seu trabalho, Higuera, Peña-Solórzano e Ochoa-Puentes (2019) demonstraram que uma mistura eutética de cloreto de zinco - ureia é capaz de catalisar a síntese de

2,4,5-triaril-1*H*-imidazóis a partir de diferentes aldeídos aromáticos e acetato de amônio. Neste estudo, também foi realizada a síntese de 2-*aril*-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazóis a partir da fenantrenoquinona (**13**) com diferentes aldeídos aromáticos e acetato de amônio. As reações aconteceram em 30 minutos, e temperatura de 110°C, os nove derivados 2-*aril*-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazóis e os dezesseis derivados 2,4,5-triaril-1*H*-imidazóis foram obtidos com rendimentos entre 75 e 100%.

Khosropour (2008) buscando desenvolver a síntese de imidazóis 2,4,5-trissubstituídos, propôs um procedimento simples, eficiente e verde. No trabalho, foram sintetizados vários imidazóis através de uma reação catalisada por acetilacetato de zircônio (IV) (Zr(acac)<sub>4</sub>), sob irradiação ultrassônica à temperatura ambiente e tempo reacional entre 20 e 85 min. Ainda, buscando avaliar qual a influência da irradiação do ultrassom nos rendimentos dos produtos, as reações foram realizadas seguindo dois protocolos: o primeiro sob irradiação de ultrassom à temperatura ambiente (método A) e o segundo sob condições de refluxo (método B). Comparando os dois métodos, concluíram que os rendimentos são melhorados quando se utiliza o protocolo do método A, em que a fonte de energia convencional é substituída pela irradiação de ultrassom (Figura 7).

A irradiação ultrassônica também foi empregada por Arafa (2018). O pesquisador propôs a síntese de imidazóis trissubstituídos utilizando diversos aldeídos (aromáticos e alifáticos) via reação de Debus-Radziszewski, utilizando um líquido iônico como catalizador, o [DABCO-DOL][OAc]. A metodologia foi utilizada com sucesso tanto para aldeídos aromáticos quanto alifáticos com rendimentos ótimos (95-99%) e tempos expressivamente baixos, variando entre 4-8 minutos. Ainda, observou-se que o catalisador poderia ser usado até sete vezes sem perda significativa de atividade.

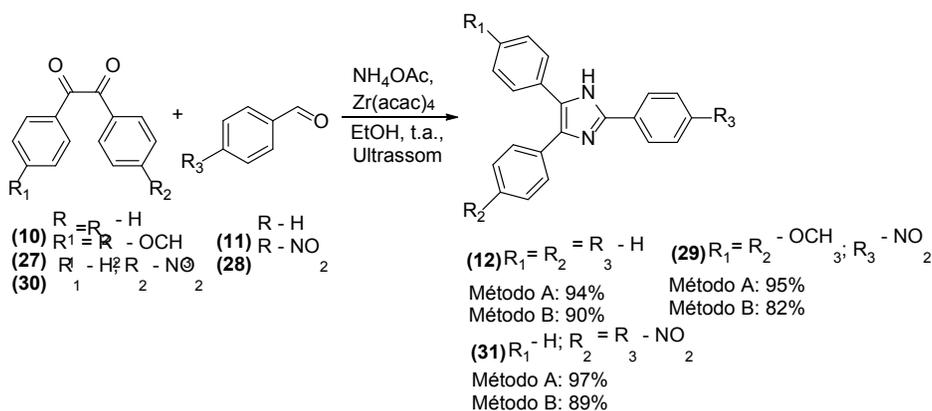


Figura 7 – Esquema da reação de obtenção de imidazóis 2,4,5-trissubstituídos.

Fonte: adaptado de Khosropour (2008).

Khan e Siddiqui (2015) utilizaram irradiação de micro-ondas e quitosana ácida

funcionalizada (quitosana-SO<sub>3</sub>H) como catalisador na síntese de derivados imidazólicos trissubstituídos. Por meio desse protocolo foram obtidos imidazóis com tempos reacionais curtos (5 -15 min) e bons rendimentos (89 - 96%).

Visando tornar a reação de Debus-Radziszewski uma metodologia ambientalmente amigável, pesquisadores têm se dedicado a substituir os solventes orgânicos por água (NIKOOFFAR *et al.*, 2015; BANSAL; SONI; HALVE, 2018), ou realizar a reação *solvent free* (KONG *et al.*, 2010; PRADHAN *et al.*, 2016).

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A reação de Debus-Radziszewski é uma RMC que tem como produtos os heterociclos imidazol e oxazol. Esses heterociclos têm importância para a Química Medicinal e no desenvolvimento de compostos fluorescentes, o que desperta o interesse da comunidade científica por esses heterociclos. Assim, a reação de Debus-Radziszewski sofreu diversas adaptações ao longo dos anos, entre essas, se destaca a modificação do composto  $\alpha$ -dicarbonílico e do aldeído, a utilização de diferentes sais para a geração de amônia, a fonte de energia, catalisadores e vários solventes.

## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, R. *et al.* **A novel series of N-acyl substituted indole-linked benzimidazoles and naphthoimidazoles as potential anti-inflammatory, anti-biofilm and anti-microbial agents.** *Microbial pathogenesis*, v. 114, p. 409-413, 2018.

ACKE, D. R. J; ORRU, R. V. A; STEVENS, C. V. **Continuous synthesis of tri-and tetrasubstituted imidazoles via a multicomponent reaction under microreactor conditions.** *QSAR & Combinatorial Science*, v. 25, n. 5-6, p. 474-483, 2006.

AGGARWAL, N. *et al.* **Biologically active Benzoxazole:** A comprehensive review. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, v. 2, n. 2, p. 1-15, 2017.

ALEGRE-REQUENA, J. V.; MARQUÉS-LÓPEZ, E.; HERRERA, R. P. Introduction: **Multicomponent Strategies.** *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*, p. 1-15, 2015.

ARAFA, W. A. A. **An eco-compatible pathway to the synthesis of mono and bis-multisubstituted imidazoles over novel reusable ionic liquids: an efficient and green sonochemical process.** *RSC advances*, v. 8, n. 29, p. 16392-16399, 2018.

AZIZI, N.; DADO, N.; AMIRI, A. K. **Highly efficient one-pot synthesis of trisubstituted imidazoles under catalyst-free conditions.** *Canadian Journal of Chemistry*, v. 90, n. 2, p. 195-198, 2012.

BANSAL, R.; SONI, P. K.; HALVE, A. K. **Green Synthesis of 1, 2, 4, 5-Tetrasubstituted and 2, 4, 5-Trisubstituted Imidazole Derivatives Involving One-pot Multicomponent Reaction.** *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 55, n. 6, p. 1308-1312, 2018.

BELTRAN-HORTELANO, I. *et al.* **The role of imidazole and benzimidazole heterocycles in Chagas disease: A review.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, p. 112692, 2020.

BOUCHAKOUR, M.; DAAOU, M.; DUGUET, N. **Synthesis of imidazoles from fatty 1, 2-diketones.** *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2021, n. 11, p. 1647-1652, 2021.

CORREIA, C. R. D.; COSTA, P. R. R.; FERREIRA, V. F. **“Vinte e cinco anos de reações, estratégias e metodologias em química orgânica.”** *Química nova* 25 (2002): 74-81.

CORREIA, C. R. D.; OLIVEIRA, C. C. **“A evolução da química orgânica sintética: Quo vadis?”** *Ciência e Cultura*, 63, 1 (2011): 33-36.

DIAS, G. G. *et al.* **Selective endocytic trafficking in live cells with fluorescent naphthoxazoles and their boron complexes.** *Chemical Communications*, v. 51, n. 44, p. 9141-9144, 2015.

DIAS, G. G. *et al.* **Fluorescent oxazoles from quinones for bioimaging applications.** *RSC advances*, v. 6, n. 79, p. 76056-76063, 2016.

DIAS, G. G. *et al.* **Imidazoles and Oxazoles from Lapachones and Phenanthrene-9, 10-dione: A Journey through their Synthesis, Biological Studies, and Optical Applications.** *The Chemical Record*, 2021.

ESEOLA, A. O. *et al.* **Luminescent properties of some imidazole and oxazole based heterocycles: Synthesis, structure and substituent effects.** *Dyes and Pigments*, v. 88, n. 3, p. 262-273, 2011.

EVJEN, S.; FIKSDAHL, A. **Syntheses of polyalkylated imidazoles.** *Synthetic Communications*, v. 47, n. 15, p. 1392-1399, 2017.

GÂZ, A. Ş.; BODA, F. A.; POP, R. R. **Imidazole Derivatives and their Antibacterial Activity- a Mini-Review.** *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2020.

GRIMMETT, M. R. Product class 4: **benzimidazoles.** *Science of synthesis*, v. 12, p. 325-528, 2002.

HIGUERA, N. L.; PEÑA-SOLÓRZANO, D.; OCHOA-PUENTES, C. **Urea–zinc chloride eutectic mixture-mediated one-pot synthesis of imidazoles: efficient and ecofriendly access to trifenagrel.** *Synlett*, v. 30, n. 02, p. 225-229, 2019.

HOSSEINI, S.; KIASAT, A. R.; FARHADI, A. **Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>/Bipyridinium Nanocomposite as a Magnetic and Recyclable Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of Highly Substituted Imidazoles Via Multi-Component Condensation Strategy.** *Polycyclic Aromatic Compounds*, v. 41, n. 4, p. 761-771, 2021.

JAPP, F. R. **On Condensations of Compounds which contain the Dycarbonyl-group with Aldehydes and Ammonia.** *Journal of Chemistry Society, Transactions*. [s.l.], v. 43, p. 197-200. 1883.

JAPP, F. R.; WILCOCK, E. **On the Action of Benzaldehyde on Phenanthraquinone, both alone and in presence of Ammonia.** *Journal of Chemistry Society, Transactions*. [s.l.], v. 37, p. 661-672. 1880.

JAPP, F. R.; WILCOCK, E. **On the Action of Aldehydes on Phenanthraquinone in presence of Ammonia (Second Notice)**. Journal of Chemistry Society, Transactions. [s.l.], v. 39, p. 225-228, 1881.

JOSHI, S.; BISHT, A. S.; JUYAL, D. **Systematic scientific study of 1, 3-oxazole derivatives as a useful lead for pharmaceuticals: A review**. The Pharma Innovation, v. 6, n. 1, Part B, p. 109, 2017.

KADU, V. D. *et al.* **Simple practical method for synthesis of trisubstituted imidazoles: an efficient copper catalyzed multicomponent reaction**. RSC Advances, v. 11, n. 36, p. 21955-21963, 2021.

KERI, R. S. *et al.* **Comprehensive review in current developments of benzimidazole-based medicinal chemistry**. Chemical biology & drug design, v. 86, n. 1, p. 19-65, 2015.

KERRU, N. *et al.* **Recent advances in heterogeneous catalysts for the synthesis of imidazole derivatives**. Synthetic Communications, v. 49, n. 19, p. 2437-2459, 2019.

KHAN, K.; SIDDIQUI, Z. N. **An efficient synthesis of tri-and tetrasubstituted imidazoles from benzils using functionalized chitosan as biodegradable solid acid catalyst**. Industrial & Engineering Chemistry Research, v. 54, n. 26, p. 6611-6618, 2015.

KHOSROPOUR, A. R. **Ultrasound-promoted greener synthesis of 2, 4, 5-trisubstituted imidazoles catalyzed by Zr(acac)<sub>4</sub> under ambient conditions**. Ultrasonics Sonochemistry, v. 15, n. 5, p. 659-664, 2008.

KIDWAI, M. *et al.* **One-pot synthesis of highly substituted imidazoles using molecular iodine: A versatile catalyst**. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, v. 265, n. 1-2, p. 177-182, 2007.

KONG, L. *et al.* **Efficient synthesis of imidazoles from aldehydes and 1, 2-diketones under superheating conditions by using a continuous flow microreactor system under pressure**. Organic Process Research & Development, v. 14, n. 4, p. 902-904, 2010.

LU, X. *et al.* **Synthesis and evaluation of anti-tubercular and antibacterial activities of new 4-(2, 6-dichlorobenzyloxy) phenyl thiazole, oxazole and imidazole derivatives. Part 2**. European journal of medicinal chemistry, v. 49, p. 164-171, 2012.

MARZOUK, A. A.; ABU-DIEF, A. M.; ABDELHAMID, A. A. **Hydrothermal preparation and characterization of ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles as an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of multi-substituted imidazoles and study of their anti-inflammatory activity**. Applied Organometallic Chemistry, v. 32, n. 1, p. e3794, 2018.

MOURA, K. C. G. *et al.* **1,3-Azoles from ortho-naphthoquinones: synthesis of aryl substituted imidazoles and oxazoles and their potent activity against Mycobacterium tuberculosis**. Bioorganic & medicinal chemistry, v. 20, n. 21, p. 6482-6488, 2012.

MUNÓZ, J. A. H.; JONES JUNIOR, J.; SILVA, F. M. **Radziszewski reaction: an elegant, easy, simple and efficient method to synthesise imidazoles**. Current Organic Synthesis, v. 11, n. 6, p. 824-834, 2014.

NIKOOFAR, K. *et al.* ZnO nanorods: **Efficient and reusable catalysts for the synthesis of substituted imidazoles in water**. Journal of Taibah University for Science, v. 9, n. 4, p. 570-578, 2015.

NOGUEIRA, L. J.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. **Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia:** de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. *Revista virtual de Química*, v. 1, n. 3, p. 227-240, 2009.

NÜCHTER, M. *et al.* **Organic processes initiated by non-classical energy sources.** *Journal of Physical Organic Chemistry*, v. 13, n. 10, p. 579-586, 2000.

PRADHAN, K. *et al.* **A mechanistic study of carbonyl activation under solvent-free conditions:** evidence drawn from the synthesis of imidazoles. *RSC advances*, v. 6, n. 13, p. 10743-10749, 2016.

ROMERO, D. H. *et al.* **Synthesis of imidazole derivatives and their biological activities.** *J Chem Biochem*, v. 2, n. 2, p. 45-83, 2014.

ROSSI, R. *et al.* **Catalytic Synthesis of 1, 2, 4, 5-Tetrasubstituted 1H-Imidazole Derivatives:** State of the Art. *Advanced Synthesis & Catalysis*, v. 361, n. 12, p. 2737-2803, 2019.

SANGI, D. P. **Estratégias de síntese na descoberta de fármacos:** o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. *Química nova*, v. 39, p. 995-1006, 2016.

SANTOS, V. L. A. *et al.* **Naftoimidazóis como potenciais componentes teranósticos fluorescentes:** síntese e avaliação. In: Paniagua, Cleiseano Emanuel da Silva (Org.). *Trabalhos nas áreas de fronteira da química*. Ponta Grossa-PR: Atena, 2021.

SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, C. R. M. **Resgate da reação de debus-radziszewski: ensino prático de reações multicomponentes na síntese da lofina.** *Química Nova*, v. 43, p. 1344-1349, 2020.

SATTAR, R. *et al.* **Synthetic transformations and biological screening of benzoxazole derivatives:** A review. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 57, n. 5, p. 2079-2107, 2020.

SAXER, S. *et al.* **The multicomponent Debus–Radziszewski reaction in macromolecular chemistry.** *Polymer Chemistry*, v. 9, n. 15, p. 1927-1933, 2018.

SINGH, I. *et al.* **Synthesis of 5-(4-(1H-phenanthro [9, 10-d] imidazol-2-yl) benzylidene) thiazolidine-2, 4-dione as promising DNA and serum albumin-binding agents and evaluation of antitumor activity.** *European journal of medicinal chemistry*, v. 166, p. 267-280, 2019.

SONAR, J. *et al.* **An efficient method for the synthesis of 2, 4, 5-trisubstituted imidazoles using lactic acid as promoter.** *SN Applied Sciences*, v. 1, n. 9, p. 1-7, 2019.

SRAVANI, C. *et al.* **Synthesis and photophysical studies on 2-styrylphenanthro[9, 10-d]oxazole derivatives.** *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 210, p. 171-180, 2019.

STECK, E. A.; DAY, A. R. **Reactions of Phenanthraquinone and Retenequinone with Aldehydes and Ammonium Acetate in Acetic Acid Solution.** *Journal of the American Chemical Society*, v. 65, 3, p. 452-456, 1943.

STRECKER, A. **Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper.** *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, v. 75, n. 1, p. 27-45, 1850.

TEIMOURI, A. E; CHERMAHINI, A. N. **An efficient and one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5 tetrasubstituted imidazoles catalyzed via solid acid nano-catalyst.** Journal of Molecular Catalysis, v. 346, n. 1-2, p. 39-45, 2011.

VAID, R. *et al.* **Sulfoacetate modified silica supported indium (III) triflate [SiSAIn(OTf)<sub>3</sub>]: a novel solid acid nano-catalyst and investigation of its catalytic potential for one-pot synthesis of 1, 2, 4, 5-tetrasubstituted imidazole derivatives.** Chem Sel, v. 4, p. 9179-9184, 2019.

ZHANG, F. *et al.* **A practical and green approach towards synthesis of multisubstituted imidazoles using boric acid as efficient catalyst.** Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, v. 191, n. 5, p. 786-789, 2016.

ZHANG, Hui-Zhen; ZHAO, Zhi-Long; ZHOU, Cheng-He. **Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry.** European journal of medicinal chemistry, v. 144, p. 444-492, 2018.

ZIARANI, G. M. *et al.* **One-pot synthesis of 1, 2, 4, 5-tetra substituted imidazoles using sulfonic acid functionalized silica (SiO<sub>2</sub>-Pr-SO<sub>3</sub>H).** Arabian Journal of Chemistry, v. 8, n. 5, p. 692-697, 2015.

## 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**

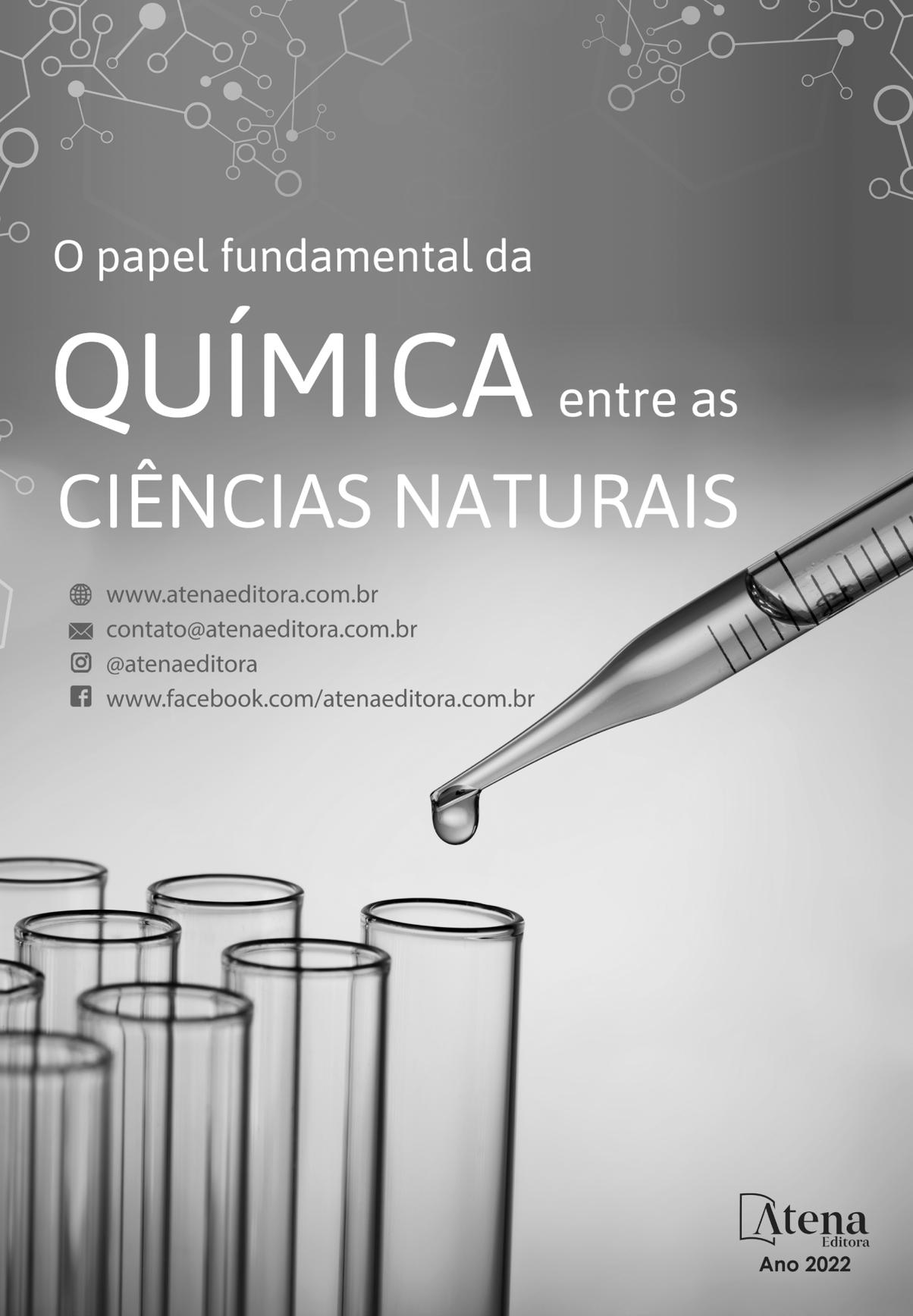
Tecnologias avançadas de tratamento 265

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](http://www.atenaeditora.com.br)

 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

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

 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

O papel fundamental da

# QUÍMICA entre as CIÊNCIAS NATURAIS

 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

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

 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

