

Princípios de química

2

Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua
(Organizador)



Princípios de química

2

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

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 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
Prof^o Dr^o Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^o Dr^o Glécilla Colombelli de Souza Nunes – Universidade Estadual de Maringá
Prof^o Dr^o Iara Margolis Ribeiro – Universidade Federal de Pernambuco
Prof^o 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
Prof^o Dr^o 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^o Dr^o Maria José de Holanda Leite – Universidade Federal de Alagoas
Prof. Dr. Miguel Adriano Inácio – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
Prof. Dr. Milson dos Santos Barbosa – Universidade Tiradentes
Prof^o Dr^o Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^o Dr^o Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Dr. Nilzo Ivo Ladwig – Universidade do Extremo Sul Catarinense
Prof^o Dr^o Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof^o Dr Ramiro Picoli Nippes – Universidade Estadual de Maringá
Prof^o Dr^o Regina Célia da Silva Barros Allil – Universidade Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Diagramação: Camila Alves de Cremo
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)	
P957	Princípios de química 2 / Organizador Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0977-9 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.779230501 1. Química. 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

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.

O e-book: “Princípios de Química 2” é constituído por seis capítulos de livro que investigaram: *i)* ensino de química, sustentabilidade e metodologias ativas; *ii)* química dos produtos naturais e; *iii)* química verde e aplicação de metodologias analíticas mais sustentáveis.

O ensino de Química necessita romper os paradigmas impostos pela metodologia tradicional de ensino que não atingem alunos com dificuldades de aprendizagem e tão poucos os alunos que possuem alguma necessidade de cunho cognitivo. Neste sentido, o primeiro capítulo avaliou o desenvolvimento e criação de um jogo como metodologia ativa, a fim de facilitar o processo de ensino-aprendizagem e promover o estudante a condição de protagonista de seu próprio processo de aprendizagem em relação ao tema Tabela periódica. Já o capítulo 2 apresenta uma proposta de metodologia ativa destinada a inclusão escolar de alunos com Transtorno de Espectro de Autismo (TEA) e Síndrome do X Frágil (SXF) a partir do emprego de frutas (banana, kiwi, maçã verde, limão e abacaxi), de acordo com os conceitos de ácidos e bases desenvolvidos por Arrhenius. Por outro lado, o terceiro capítulo avaliou a implementação de atividades experimentais e lúdicas, a fim de facilitar o processo de ensino-aprendizagem dos alunos que englobe a contextualização e inclusão dos sujeitos estimulando a interação social e ambiental que demonstre a interdisciplinaridade da química com outras áreas de conhecimento.

O quarto capítulo abordou os resultados obtidos a partir de um experimento que identificou três compostos (ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína) em diferentes amostras de formulações farmacêuticas identificadas pela cromatografia em camada fina e que foram apresentados no Programa de Olimpíadas de Química organizado pela Faculdade de Química da Universidade Autônoma do México (UNAM). O capítulo 5 investigou a síntese de amidas a partir do ácido S-Mandélico, composto largamente utilizado em formulações farmacêuticas e cosméticas, a partir de rotas mais sustentáveis e que estejam em consonância com os princípios da Química Verde. Por fim, o sexto capítulo apresentou uma metodologia de identificação e quantificação de nitrito em diferentes tipos de matrizes para fins alimentar que empregue uma reduzida quantidade de reagentes, reduzindo custos e norteando os doze princípios da Química Verde.

Nesta perspectiva, a Atena Editora vem trabalhando de forma a estimular e incentivar cada vez mais pesquisadores do Brasil e de outros países a publicarem seus trabalhos com garantia de qualidade e excelência em forma de livros, capítulos de livros e artigos científicos.

CAPÍTULO 1	1
USO DE ATIVIDADE LÚDICA “PERFIL QUÍMICO” PARA O ENSINO DE PROPRIEDADE PERIÓDICAS EM UMA DISCIPLINA ELETIVA	
Paulo Henrique de Carvalho Alex Junior Barbosa de Farias Deise Morone Perígolo	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7792305011	
CAPÍTULO 2	10
AS FRUTAS COMO TEMÁTICA PARA O ENSINO DE ÁCIDOS E BASES: ANÁLISE DE UMA EXPERIÊNCIA SOBRE INCLUSÃO ESCOLAR	
Alexandra de Souza Fonseca Nicole Lima da Silva	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7792305012	
CAPÍTULO 3	18
SUSTENTABILIDADE AMBIENTAL E USO DE TECNOLOGIAS ATIVAS NO ENSINO DE QUÍMICA	
Francisco Coutinho de Assis Curcino	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7792305013	
CAPÍTULO 4	26
IDENTIFICACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS MÁS UTILIZADOS EN MÉXICO, POR MEDIO DE REACCIONES DE IDENTIFICACIÓN Y DE LA CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA	
Fernando León Cedeño Patricia Elizalde Galván José M. Méndez Stivalet Martha Menes Arzate Gloria Pérez Cendejas	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7792305014	
CAPÍTULO 5	34
SÍNTESE BIOCATALÍTICA DE AMIDAS E AMIDAS-GRAXAS DERIVADAS DO S-MANDELATO DE ETILA E POTENCIAIS APLICAÇÕES COSMÉTICAS	
Rafaely Nascimento Lima André Luiz Meleiro Porto	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7792305015	
CAPÍTULO 6	49
ESTUDO DA REDUÇÃO DE REAGENTES NA DETERMINAÇÃO DE NITRITO EM ALIMENTOS	
Daiane Einhardt Blank Gleisson Antonio de Almeida Marcelo Henrique dos Santos Antonio Jacinto Demuner	

Cristiane Isaac Cerceau
Iara Fontes Demuner
Marcela Ribeiro Coura
Maria José Magalhães Firmino
Tainá Figueiredo
Vanusa Baeta Figueiredo Peres

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7792305016>

SOBRE O ORGANIZADOR.....57

ÍNDICE REMISSIVO.....58

SÍNTESE BIOCATALÍTICA DE AMIDAS E AMIDAS-GRAXAS DERIVADAS DO S-MANDELATO DE ETILA E POTENCIAIS APLICAÇÕES COSMÉTICAS

Data de submissão: 22/11/2022

Data de aceite: 02/01/2023

Rafaely Nascimento Lima

Profa. Dra. - Departamento de Química,
Universidade Federal do Maranhão, São
Luís, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/2858256686664316>

André Luiz Meleiro Porto

Prof. Dr. - Laboratório de Química
Orgânica e Biocatálise, Instituto de
Química de São Carlos, Universidade de
São Paulo, São Carlos, São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/2689760395534218>

Nota dos Autores: Este capítulo foi originado da Tese de Doutorado "Síntese de amidas e amidas-graxas utilizando metodologias aplicadas aos princípios da química verde" da Profa. Dra. Rafaely N. Lima, concluída em 17/08/2018, no Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo. <https://doi.org/10.11606/T.75.2018.tde-13112020-175102>.

RESUMO: As enzimas vêm desempenhando contribuições cruciais no avanço da biotecnologia, na descoberta de novos agentes terapêuticos e em processos químicos industriais. Nesta perspectiva, estudos de reações biocatalisadas como de aminólise e esterificação, utilizando a

lipase de *Candida antarctica* (CAL-B), têm se tornado uma ferramenta valiosa para a obtenção de compostos de alto valor agregado com procedimentos alinhados aos princípios de Química Verde. Sendo assim, nesse capítulo, foram abordadas algumas metodologias quimioenzimáticas para a síntese de amidas e amidas-graxas derivadas do ácido S-mandélico, um α -hidroxiácido com larga aplicação comercial e de interesse químico, farmacêutico e cosmético.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido mandélico, Química verde, Lipase, Biocatálise

BIOCATALYTIC SYNTHESIS OF AMIDES AND FATTY-AMIDES DERIVED FROM ETHYL S-MANDELATE: POTENTIAL FOR FUTURE COSMETIC APPLICATIONS

ABSTRACT: Enzymes have been playing crucial contributions in the advancement of biotechnology, in the discovery of new therapeutic agents and in industrial chemical processes. In this perspective, studies of biocatalyzed reactions such as aminolysis and esterification, using lipase from *Candida antarctica* (CAL-B), have become a valuable tool for obtaining compounds with high added value with procedures aligned

with the principles of Green Chemistry. Therefore, in this chapter, some chemoenzymatic methodologies for the synthesis of amides and fatty amides derived from *S*-mandelic acid, an α -hydroxy acid with wide commercial application and of chemical, pharmaceutical and cosmetic interest, were discussed.

KEYWORDS: Mandelic acid, Green chemistry, Lipase, Biocatalysis.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Hidroxiácidos

A preocupação com a beleza e a estética tem cada vez mais se intensificado nos dias atuais. Medicamentos, cosméticos e procedimentos cirúrgicos estão sendo utilizados para melhorar a aparência corporal, como também para auxiliar em tratamentos e prevenção de doenças. São exemplos as aplicações cosméticas para o tratamento cutâneo para acnes, cravos, hiperpigmentação e o fotoenvelhecimento (LEUTHARD e IMHOF, 2020).

Dentre as substâncias empregadas com esse propósito, os α -hidroxiácidos (ácido glicólico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico e ácido tartárico) são amplamente incorporadas em cremes, loções e até mesmo em medicamentos para tratamentos dermatológicos (**Figura 1**).

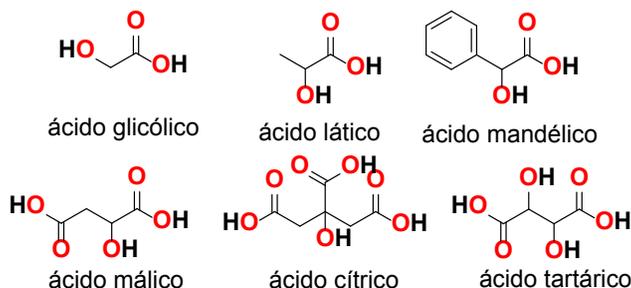


Figura 1. Exemplos de α -hidroxiácidos usados em tratamentos dermatológicos e em composição cosmética.

Mesmo demonstrando eficácia para os tratamentos epidérmicos, são necessários cuidados para o uso adequado dessas formulações, evitando danos que podem ser causados pelas aplicações indevidas e sem a supervisão de profissionais especializados (DREHER et al., 2022; CLARYS e BAREL, 2009).

Exemplo de efeitos colaterais que podem ser observados são alta sensibilidade, cicatrizes, infecção, hiperpigmentação pós-inflamatória, hipopigmentação pós-inflamatória, eritema persistente, alergias e irritações (DREHER et al., 2022; CLARYS e BAREL, 2009).

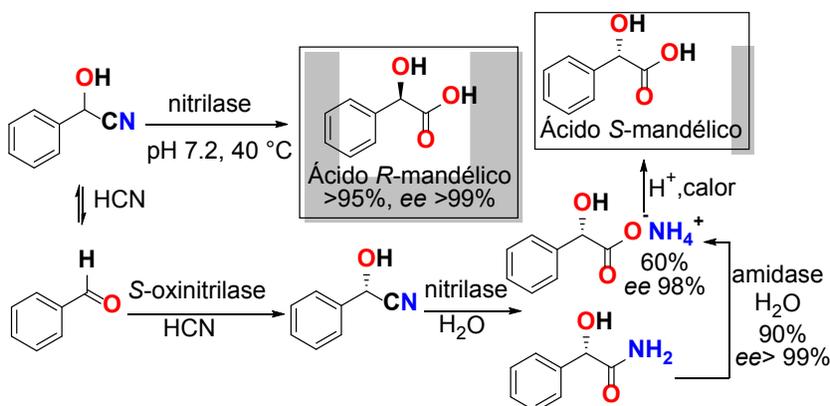
Com o objetivo de expandir a diversidade e disponibilidade de compostos com atividade biológica em tratamentos cutâneos e reduzir os efeitos colaterais observados em

muitos produtos comercializados, a síntese de novos derivados, a partir de α -hidroxiácidos, têm se intensificado. Por isso, abordaremos a síntese biocatalítica de novas moléculas a partir do ácido *S*-mandélico as quais podem ter potencial para usos e tratamentos cutâneos.

1.2 Ácido mandélico

O ácido mandélico é um α -hidroxiácido (AHA) aromático encontrado em pequenas quantidades em folhas de trigo, uvas, microrganismos (ex. *Penicillium chrysogenum*) e em alguns fitoplânctons, que conseguem converter os compostos naturais L-fenilalanina e o ácido fenilacético em ácido mandélico (PRYDDERCH et al., 2017; VIAFARMA, 2017).

Na indústria, a produção do ácido mandélico é realizada pela hidrólise ácida ou enzimática da mandelonitrila. A produção do ácido *R*-mandélico ocorre pela resolução cinética com a *R*-feniletilamina [Yamakawa Chemical Industry Ltd (Japan)] ou por nitrilases expressas em *E. coli* (**Esquema 1**) (BREUER et al., 2004).



Esquema 1. Síntese biocatalítica dos ácidos *R*- e *S*-mandélico.

A obtenção do ácido *S*-mandélico foi reportado por Mateo et al. (2006), por meio da bioconversão do benzaldeído e adição sequenciada de HCN catalisada por agregados de enzimas (CLEA) contendo *S*-oxinitrilase e nitrilase, obtidas da planta *Manihot esculenta* e da bactéria *Pseudomonas fluorescens* ECB191, respectivamente (**Esquema 1**).

O ácido mandélico é amplamente utilizado como agente antibacteriano, no tratamento de infecções do trato urinário, como antibiótico oral; bem como uma alternativa ao ácido glicólico em produtos de cuidados da pele frente ao tratamento de rugas, cicatrizações, infecções por *Acne vulgaris*, hiperpigmentação, fotoenvelhecimento e *peelings* (TAYLOR, 1999; BRITAIN, 2002; GARG; SINHA; SARKAR, 2009; SKINSTORE, 2016). O ácido *R*-mandélico apresenta propriedades *antifeedant* e inseticida contra a cigarrinha do arroz (*Nilaparvata lugens* Stål) e outros insetos; é utilizado como agente quiral para a resolução cinética de álcoois e aminas racêmicas (SARAVANAN; SINGH, 1998; JIN et al., 2011).

O ácido mandélico também é utilizado como bloco de construção na síntese de algumas cefalosporinas (Cefaloglycina, Cefaclor e Cefalexina) ou penicilinas (*Ampicilina*) semissintéticas, medicamentos reconhecidos por apresentarem potentes atividades antibióticas contra as infecções de pele (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), respiratórias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), urogenital (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) e em ossos (*S. aureus* e *P. mirabilis*) (**Figura 2**) (BLUM; BOMMARIUS, 2010; BIEK et al., 2010).

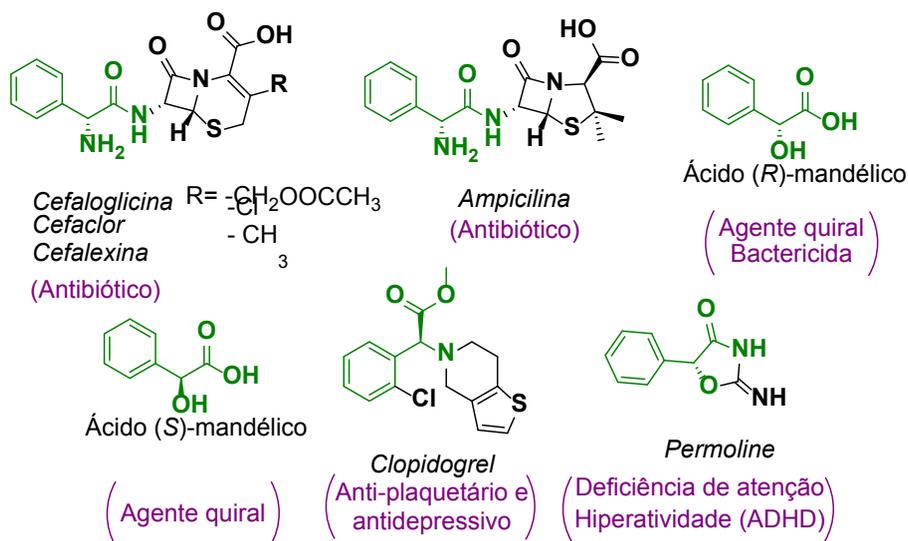


Figura 2. Exemplos de moléculas com propriedades biológicas derivadas do ácido mandélico.

2 | BIOCATÁLISE

A exploração crescente dos recursos naturais e a necessidade de se reduzir a poluição e a contaminação ambiental, a biocatálise vem cada vez mais se tornando uma tendência mundial em pesquisas acadêmicas e em aplicações de processos químicos industriais. O avanço da biocatálise engloba a produção e a aplicação de biocatalisadores em diversos tipos de reações químicas, a adaptação de microrganismos ou enzimas em condições reacionais não usuais ao sistema biológico (solventes orgânicos, altas temperaturas) ou frente aos diferentes tipos substratos, imobilização e a alteração da estrutura do sítio catalítico das enzimas por engenharia de proteínas (PERA; BAIGORI; CASTRO, 2015; ARNOLD, 2018; MILLER; ATHAVALE; ARNOLD, 2022; MONTEIRO; SILVA, 2009).

A biocatálise emprega catalisadores (enzimas) renováveis em condições suaves de reações, as quais incluem vários dos princípios da Química Verde, que tem como a objetivo introduzir o uso de ferramentas e metodologias que reduzam ou eliminem a geração de resíduos e/ou subprodutos que são danosos à saúde e ao meio ambiente. A Química

Verde visa o desenvolvimento de processos químicos completamente sustentáveis para a preservação da vida (MELCHERT; REIS; ROCHA, 2012).

Dessa forma, devem-se desenvolver processos químicos que minimizem a produção de resíduos tóxicos, que reduzam o uso de solventes, que as reações sejam realizadas em condições brandas de temperatura, pressão e acidez, com tempos reacionais curtos (eficiência energética), uso de catalisadores ou materiais renováveis, bem como desenvolver reações com menor número de etapas para a obtenção dos produtos com bons rendimentos. Como exemplos, citam-se a biocatalise, a organocatalise, a fotocatalise, as reações multicomponentes em sistema *one-pot*, reações em fluxo contínuo, em reator de micro-ondas, etc.

Muitos desafios estão sendo enfrentados para a produção segura e eficiente de compostos para as indústrias farmacêutica e de química fina que estejam de acordo com os princípios da Química Verde. Vários medicamentos já estão sendo comercializados em sua forma enantiomérica pura, que apresentam o uso de biocatalisadores em uma ou mais etapas de suas produções (LI et al., 2012; GHISLIERI et al., 2013; GHISLIERI; TURNER, 2014).

As enzimas podem exibir alta quimio-, regio- e enantioseletividade frente às reações químicas que catalisam, podem apresentar promiscuidades em relação ao sítio catalítico e aos diversos tipos de substratos xenobióticos, promiscuidade frente aos diferentes tipos de condições reacionais, aumentando cada vez mais o escopo de aplicações em transformações químicas sustentáveis (FABER, 2011; TRINCONE, 2011; PATEL, 2016).

As enzimas também apresentam algumas limitações quando comparadas aos organocatalisadores ou catalisadores metálicos, pois apresentam suas atividades catalíticas acentuadas em meio aquoso, os substratos e/ou produtos podem inibir a atividade da enzima e poucas são termoestáveis, requerendo de condições específicas de operação (MONTEIRO; SILVA, 2009).

Porém, mesmo com algumas desvantagens, atualmente várias dessas limitações estão sendo contornadas via processos de imobilização, pela tecnologia do DNA recombinante, pela engenharia de proteínas e pela descoberta de extremoenzimas. Esses avanços vêm melhorando os aspectos bioquímicos e fisiológicos das enzimas, aumentando as possibilidades de aplicação em transformações químicas não usuais suportando maiores temperaturas de operação e seus reusos (ARNOLD, 2018; MILLER; ATHAVALE; ARNOLD, 2022; CHEN; ARNOLD, 2020; ROCHA et al., 2012).

As Lipases (EC 3.1.1.3) pertencem a classe das Hidrolases (EC 3), enzimas responsáveis por catalisarem reações de hidrólise e síntese de triacilglicerídeos, apresentam um vasto espectro de aplicação, seja na formação ou hidrólise de glicosídeos, anidridos, ésteres, amidas, peptídeos e outras funções contendo a ligação C-N (KAPOOR; GUPTA, 2012).

As lipases podem ser obtidas de bactérias, fungos, animais, algas e plantas.

Dependendo da origem dessas enzimas a região do sítio ativo pode apresentar diferentes flexibilidades e conformações afetando diretamente a reatividade e a especificidade da enzima, podendo essas propriedades serem vantajosas ou não para as reações (PLEISS; FISCHER; SCHMID, 1998).

A lipase de *Candida antarctica* tipo B (CAL-B), também denominada como lipase de *Pseudozyma (Candida) antarctica* (UPPENBERG et al., 1995) é amplamente aplicada em estudos na academia e na indústria, pois apresenta uma ótima atividade catalítica em reações de resolução de álcoois e aminas racêmicas via reações de esterificação, transesterificação, aminólise, aza-Michael, condensação aldólica, dentre outras (GOTOR et al., 1991; GOTOR-FERNÁNDEZ; BUSTO; GOTOR, 2006; JOUBIOUX et al., 2011, JOUBIOUX et al., 2013b; STAVILA; LOOS, 2013; KIM et al., 2015).

A demanda comercial por produtos cosméticos, como os biosurfactantes, para a proteção da pele (protetor solar, anti-câncer) e tratamento da pele (acne, cravos, rugas, fotoenvelhecimento) está levando a indústria cosmética à procura de compostos que melhor permeiam o tecido cutâneo e com propriedades farmacológicas ativas e sem apresentar efeitos indesejáveis (CLARYS; BAREL, 2009).

Uma abordagem é a síntese de derivados amidas e ésteres, tendo como foco metodologias ambientalmente sustentáveis ou métodos que reduzem a formação de resíduos e os custos dos processos (OJEDA-PORRAS; HERNÁNDEZ-SANTANA; GAMBA-SÁNCHEZ, 2015).

O primeiro estudo, em nosso grupo de pesquisa, foi a obtenção de amidas-graxas derivadas do linoleato de etila e do salicilato de etila, as quais foram sintetizadas utilizando a *N*-dodecilamina e a CAL-B. Foram obtidas as amidas graxas com conversões >95%, em 20 h de reação a 65 °C. As amidas graxas sintetizadas podem ser usadas como componentes em ingredientes cosméticos cutâneos e com potencial para serem utilizados no cuidado da pele (MOUAD et al., 2016).

Etanolaminas derivadas de ácidos graxos são conhecidas por seus efeitos biológicos benéficos ao sistema nervoso central, como a araquidonoiletanolamida (anandamida), que atua como um ligante aos receptores endocanabinoides ou a palmitoiletanolamina que apresenta uma boa atividade anti-inflamatória e analgésica (QUINTANA et al., 2016).

Atualmente, as amidas-graxas têm despertado um maior interesse para as indústrias cosméticas e farmacêuticas e os ácidos α -hidroxilados são comercializados para serem utilizados em procedimentos estéticos. Assim, sintetizar moléculas híbridas destas duas classes químicas, têm potencial para novas formulações cosméticas e em medicamentos, mostrando-se uma abordagem sintética promissora.

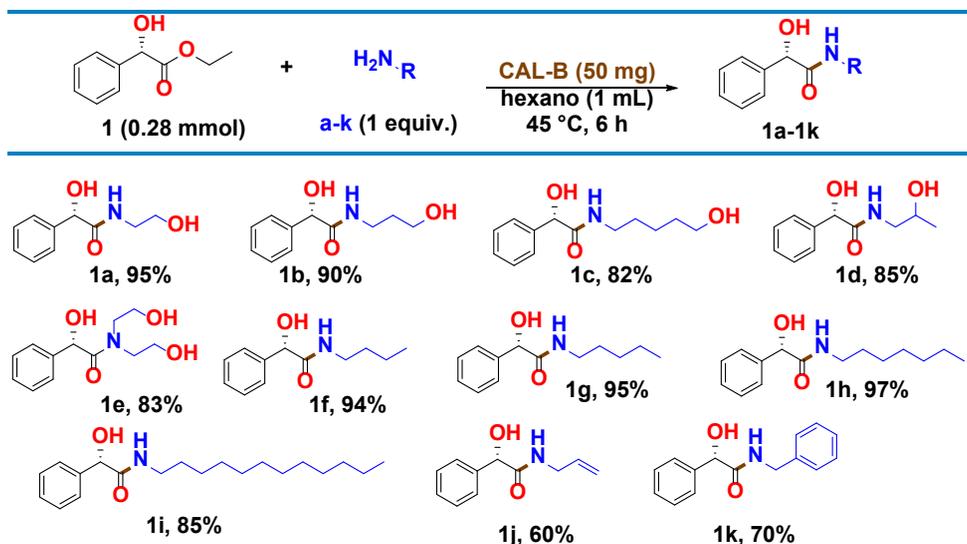
Sendo assim, tendo em vista o potencial farmacológico do ácido mandélico e da necessidade de se aprofundar os estudos com o S-enantiômero, em especial frente às suas possíveis propriedades dermatológicas, apresentamos alguns resultados das sínteses biocatalíticas de amidas e amidas-graxas desenvolvidas por LIMA (2018) e LIMA; PORTO

(2017, 2022).

3 | SÍNTESE DE AMIDAS E AMIDAS-GRAXAS POR BIOCATAÁLISE A PARTIR DO S-MANDELATO DE ETILA

Por meio dos estudos realizados por LIMA; PORTO (2017) e LIMA (2018) empregando a enzima CAL-B como biocatalisador para a formação de ligações amídicas, foi possível obter onze amidas derivadas do *S*-mandelato de etila (**1a-1k**) com rendimentos entre 60-97% (**Esquema 2**).

Após a otimização das condições reacionais, as reações foram realizadas a 45 °C por 3 h ou 6 h de reação, empregando hexano como solvente e 50 mg da CAL-B imobilizada (0,72 U). Em adição, foi realizado o estudo de reuso da enzima, empregando a condição da reação de aminólise otimizada entre o *S*-mandelato de etila **1** e a etanolamina **a** para a obtenção da amida **1a** (**Figura 3**).



Esquema 2. Síntese de amidas 1a-1k a partir do *S*-mandelato de etila catalisada pela CAL-B.

A CAL-B apresentou boa estabilidade ao estresse mecânico causado pela agitação magnética (450 rpm) à temperatura de 45°C e ao solvente hexano por até 5 ciclos de reuso. A **Figura 3** mostra que apenas após 5 ciclos foi que houve um decréscimo de 9% na conversão da amida **1a**, demonstrando a eficiência da metodologia desenvolvida. O decréscimo na conversão foi devido a lixiviação de parte da enzima imobilizada provocada pela agitação mecânica e lavagens após cada ciclo de reuso.

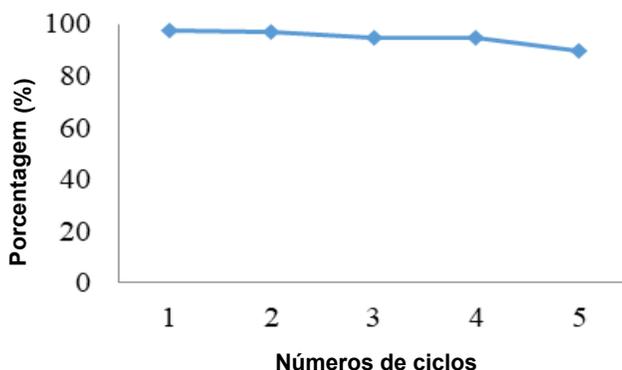
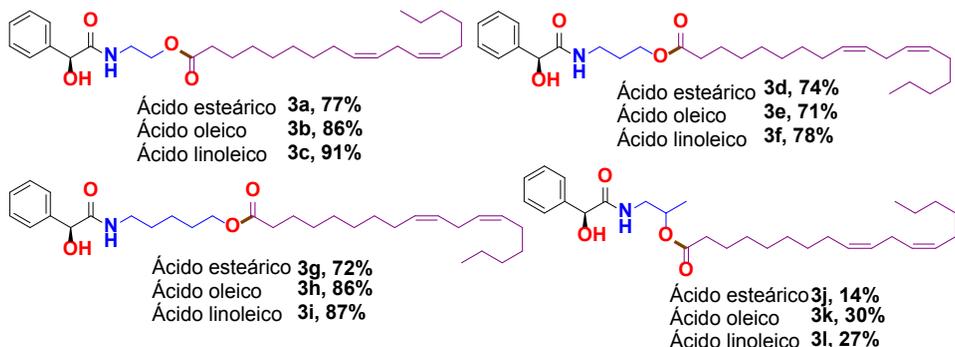
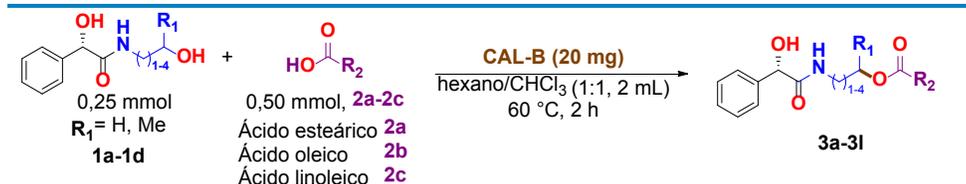


Figura 3. Reuso da CAL-B na síntese da amida **1a**.

Após a obtenção dos resultados promissores para a produção das amidas a partir do *S*-mandelato de etila pela CAL-B, vislumbramos uma ótima oportunidade de expandir a complexidade estrutural das amidas **1a-1d** por meio de uma reação de esterificação com ácidos graxos (estearico, oleico e linoleico) também por processo biocatalítico (LIMA; PORTO, 2022; LIMA, 2018).

As amidas **1a-1d** sintetizadas têm uma função álcool livre em suas estruturas. Neste caso, a reação de aminólise com a CAL-B foi quimiosseletiva na primeira condição reacional obtida (**Esquema 2**), pois a porção reativa dos aminoálcoois **a-k** utilizados para reagir com o *S*-mandelato de etila foi exclusivamente o grupo amino. Assim, foi idealizado um segundo passo para avaliar a regioseletividade da reação com a CAL-B em catalisar reações de esterificação entre álcoois primários e secundários utilizando como substratos as amidas **1a-1d** aumentando a diversidade estrutural dos compostos sintetizados através de uma metodologia altamente sustentável (**Esquema 3**).

Após os estudos das condições reacionais variando-se os tipos de co-solventes, tempo e quantidade de CAL-B (**Figura 4**) foi possível otimizar a reação de esterificação para 2 h, 20 mg de enzima e uma mistura de solventes (hexano/clorofórmio, 1:1). Essa condição foi aplicada para as amidas **1a-1d** e os ácidos estearico, oleico e linoleico que forneceram as amidas-graxas **3a-3l** com rendimentos de até 91%.



Esquema 3. Síntese de amidas-graxas **3a-3l** a partir das amidas **1a-1d** catalisada pela CAL-B.

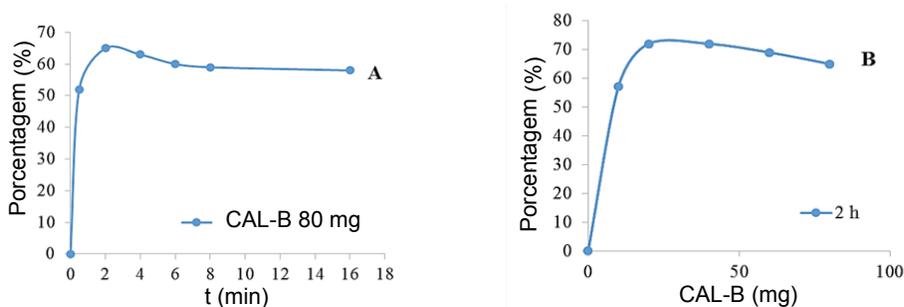
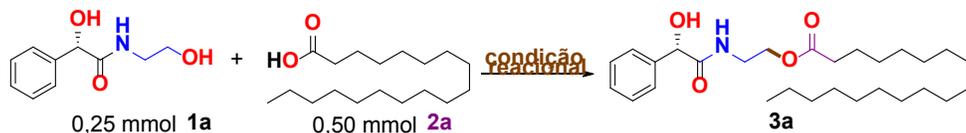


Figura 4. Otimização do tempo reacional para síntese da amida-graxa **3a** (A). Otimização da quantidade de CAL-B para síntese da amida-graxa **3a** (B).

A CAL-B promoveu uma ótima regioseletividade frente à reação de esterificação dos compostos com grupos hidroxílicos primários e secundários (**1a-1d**) empregando os ácidos esteárico, oleico e linoleico como agentes acilantes (72-91%). Porém, houve uma redução dos rendimentos para a reação de esterificação da amida **1d**, que contém dois grupos hidroxílicos secundários em sua estrutura (14-30%). Essa redução da atividade catalítica foi devido ao maior impedimento estérico do grupo hidroxila (**Esquema 3**).

O mecanismo de reação da CAL-B é conhecido como *bi-bi ping-pong* e inicia-se pelo ataque nucleofílico do resíduo de aminoácido serina no centro eletrofílico da carbonila

do éster carboxílico presente no substrato, produzindo um intermediário acil-enzima. Esse intermediário ativa a carbonila do substrato que também é estabilizado por ligações de hidrogênio de resíduos de aminoácidos localizados no sítio catalítico, facilitando o ataque nucleofílico da amina e a consequente formação do produto, regenerando o sítio catalítico da enzima apto para realizar uma nova reação (**Figura 5**) (LAVANDERA et al., 2005; GONZÁLEZ-SABÍN et al., 2006; GOTOR-FERNÁNDEZ; BUSTO; GOTOR; 2006; FABER, 2011).

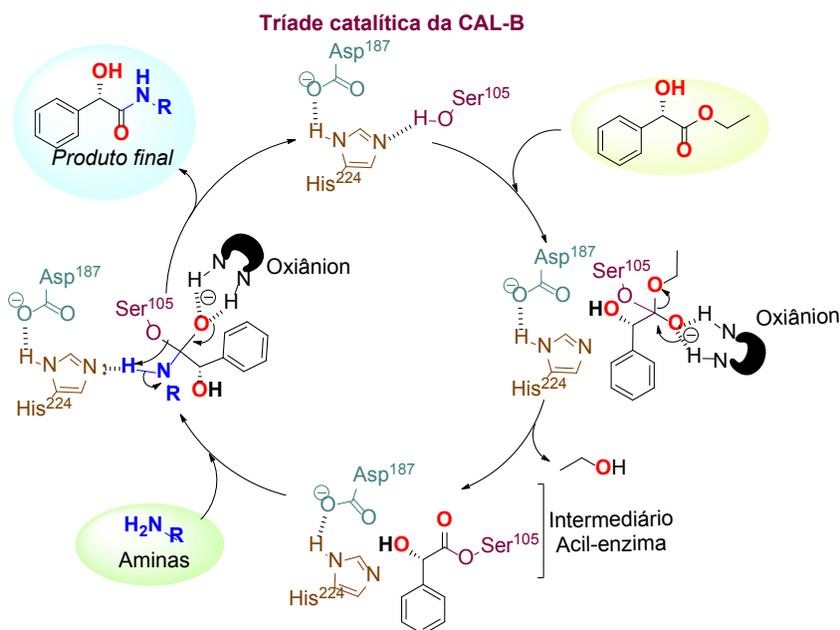


Figura 5. Representação ilustrativa para o mecanismo de reação da CAL-B.

As amidas derivadas de ácidos-graxos não só apresentam potencial para a aplicação em cosméticos ou fármacos, como também há estudos que mostram a atividade de derivados graxos da niacina e do ácido salicílico como potentes inibidores de proteínas relacionadas a regulação e ao metabolismo do colesterol e como potentes agentes anti-inflamatórios (VU et al., 2016).

Derivados de ácidos graxos com cisteamina apresentaram a capacidade de ativar a autofagia de células responsáveis pela fibrose cística (VU et al., 2017). Derivados graxos (C_8-C_{22}) do fármaco Taxol[®] foram patenteados por apresentarem atividades citotóxicas superiores ao Taxol[®] quando submetidos aos ensaios com diferentes linhagens de células de câncer (WEBB et al., 2012).

Derivados contendo ácidos ômega-3 também foram patenteados por apresentarem atividade no tratamento e prevenção de vários tipos de cânceres (JILL et al., 2011) e

atividade anti-inflamatória (WILLIAMS-BEY et al., 2014).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse capítulo abordou a importância dos processos biocatalíticos para a obtenção de amidas e amidas-graxas derivadas do éster *S*-mandélico por meio de condições reacionais brandas e eficientes, via reações de aminólise e de esterificação catalisadas pela CAL-B. Essas metodologias enriquecem os processos biotecnológicos, principalmente por empregar uma enzima comercial, compatível com solventes orgânicos e termoestável.

Trata-se de uma ótima perspectiva para a inserção de métodos enzimáticos em processos industriais sustentáveis e inseridos nos princípios de Química Verde, como foi demonstrado nas reações de aminólise e de esterificação seletivas catalisadas por CAL-B na síntese de derivados graxos a partir do éster *S*-mandélico.

AGRADECIMENTOS

RNL e ALMP agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Finance Code 001) ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/Proc. 301987/2013-0) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP/Proc. 2016/20155-7) pelo financiamento da pesquisa e bolsa de estudos. ALMP agradece ao CNPq pela Bolsa de Pesquisa (Proc. 302528/2017-2).

REFERÊNCIAS

ARNOLD, F.H. Directed Evolution: Bringing New Chemistry to Life. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, p. 4143- 4148, 2018.

BARVE, I.J.; CHEN, L-H; WEI, P.C.P.; HUNG, J-T.; SUN, C-M. Enantioselective synthesis of (-)-(*R*) Silodosin by ultrasound-assisted diastereomeric crystallization. **Tetrahedron**, v. 69, p. 2834-2843, 2013.

BIEK, D.; CRITCHLEY, I. A.; RICCOBENE, T. A.; THYE, D. A. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-gram-positive activity. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, p. 9-16, 2010.

BLUM, J. K.; BOMMARIUS, A. S. Amino ester hydrolase from *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*, ATCC 33913 for enzymatic synthesis of ampicillin. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 67, p. 21–28, 2010.

BREUER, M.; DITRICH, K.; HABICHER, T.; HAUER, B.; KESSELE, M.; STÜRMER, R.; ZELINSKI, T. Industrial methods for the production of optically active intermediates. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, p. 788–824, 2004.

BRITAIN, H. G. Mandelic acid. **Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients**, v. 29, p. 179–211, 2002.

CHEN, K.; ARNOLD, F.H. Engineering new catalytic activities in enzymes. **Nature Catalysis**, v. 3, p. 203–213, 2020.

CLARYS, P.; BAREL, A. O. New trends in antiaging cosmetic ingredients and treatments: an overview. In: BAREL, A. O.; PAYE, M.; MAIBACH, H. I. (Ed.) **Handbook of cosmetic science and technology**. USA: Informa Healthcare, 2009, p.291-301.

DREHER, F.; JUNGMAN, E.; SAKAMOTO, K.; MAIBACH, H.I. **Handbook of Cosmetic Science and Technology**, 5th Taylor & Francis eBooks, 2022.

FABER, K. **Biotransformations in organic chemistry**. 6. ed. Berlin Heidelberg: Springer, 2011. 422 p.

GARG, V. K.; SINHA, S.; SARKAR, R. Glycolic acid peels versus salicylic-mandelic acid peels in active *Acne vulgaris* and post-acne scarring and hyperpigmentation: a comparative study. **Dermatologic Surgery**, v. 35, p. 59–65, 2009.

GHISLIERI, D.; GREEN, A. P.; PONTINI, M.; WILLIES, S. C.; ROWLES, I.; FRANK, A.; GROGAN, G.; TURNER, N. J. Engineering an enantioselective amine oxidase for the synthesis of pharmaceutical building blocks and alkaloid natural products. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, p. 10863–10869, 2013.

GHISLIERI, D.; TURNER, N. J. Biocatalytic approaches to the synthesis of enantiomerically pure chiral amines. **Topics in Catalysis**, v. 57, p. 284–300, 2014.

GONZÁLEZ-SABÍN, J.; LAVANDERA, I.; REBOLLEDO, F.; GOTOR, V. Redesigning the mechanism of the lipase-catalysed aminolysis of esters. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 17, p. 1264–1274, 2006.

GOTOR, V.; BRIEVA, R.; GONZALEZ, C.; REBOLLEDO, F. Enzymatic aminolysis and transamidation reactions. **Tetrahedron**, v. 47, p. 9207–9214, 1991.

GOTOR, V.; GOTOR-FERNÁNDEZ, V.; BUSTO, E. Hydrolysis and reverse hydrolysis: hydrolysis and formation of amides. In: Yamamoto, H.; Carreira, E. (Ed.) **Comprehensive Chirality**. [s.l.] Elsevier, 2012, p.101-121.

GOTOR-FERNÁNDEZ, V.; BUSTO, E.; GOTOR, V. *Candida antarctica* lipase B: an ideal biocatalyst for the preparation of nitrogenated organic compounds. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 348, p. 797–812, 2006.

HE, Q.; ROHANI, S.; ZHU, J.; GOMAA, H. Resolution of sertraline with (*R*)-mandelic acid: chiral discrimination mechanism study. **Chirality**, v. 24, p. 119–128, 2012.

IMHOF, L.; LEUTHARD, D. Topical over-the-counter antiaging agents: an update and systematic review. **Dermatology**, v. 237, p. 217–229, 2021.

JILL C. M.; MICHAEL R. J.; JEAN E. B. CHI B. V.; AMAL T. **Bis-fatty acid conjugates and their uses**. USA n. WO2012115695A1, 25 fev. 2011.

JIN, L.; HAO, P. Y.; DONG, S. Z.; BIAN, Y. L.; YU, X. P. Antifeedant and insecticidal effects of mandelic acid on the brown planthopper *Nilaparvata lugens* stal. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 66, p. 499–506, 2011.

- KAPOOR, M.; GUPTA, M. N. Lipase promiscuity and its biochemical applications. **Process Biochemistry**, v. 47, p. 555–569, 2012.
- KIM, Y. J.; CHOI, Y. S.; YANG, S.; YANG, W. R.; JEONG, J. H. Continuous-flow kinetic resolution of (\pm)-*cis*-1-amino-2-indanol by lipase-catalyzed *N*-acetylation. **Synlett**, v. 26, p. 1981–1984, 2015.
- LAVANDERA, I.; FERNÁNDEZ, S.; MAGDALENA, J.; FERRERO, M.; KAZLAUSKAS, R. J.; GOTOR, V. An inverse substrate orientation for the regioselective acylation of 3',5'-diaminonucleosides catalyzed by *Candida antarctica* lipase B? **ChemBioChem**, v. 6, p. 1381–1390, 2005.
- LI, T.; LIANG, J.; AMBROGELLY, A.; BRENNAN, T.; GLOOR, G.; HUISMAN, G.; LALONDE, J.; LEKHAL, A.; MIJTS, B.; MULEY, S.; NEWMAN, L.; TOBIN, M.; WONG, G.; ZAKS, A.; ZHANG, X. Efficient, chemoenzymatic process for manufacture of the boceprevir bicyclic [3.1.0]proline intermediate based on amine oxidase-catalyzed desymmetrization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, p. 6467–6472, 2012.
- LIMA, R. N.; PORTO, A. L. M. Biocatalytic aminolysis of ethyl (*S*)-mandelate by lipase from *Candida antarctica*. **Catalysis Communications**, v. 100, p. 157–163, 2017.
- LIMA, R. N.; PORTO, A. L. M. Biocatalytic synthesis of lipophilic amides by the lipase of *Candida antarctica* type B. **Molecular Catalysis**, v. 530, p. 112635-112635, 2022.
- LIMA, R.N. Síntese de amidas e amidas-graxas utilizando metodologias aplicadas aos princípios da química verde". **Tese de doutorado**, Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2018. <https://doi.org/10.11606/T.75.2018.tde-13112020-175102>.
- MATEO, C.; CHMURA, A.; RUSTLER, S.; VAN RANTWIJK, F.; STOLZ, A.; SHELDON, R. A. Synthesis of enantiomerically pure (*S*)-mandelic acid using an oxynitrilase-nitrilase bienzymatic cascade: a nitrilase surprisingly shows nitrile hydratase activity. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 17, p. 320–323, 2006.
- MELCHERT, W. R.; REIS, B. F.; ROCHA, F. R. P. Green chemistry and the evolution of flow analysis. A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 714, p. 8–19, 2012.
- MILLER, D.C.; ATHVALE, S.V.; ARNOLD, F.H. Combining chemistry and protein engineering for new-to-nature biocatalysis. **Nature Catalysis**, v. 1, p. 18-23, 2022.
- MONTEIRO, V. N.; SILVA, R. D. N. Aplicações industriais da biotecnologia enzimática. **Revista Processos Químicos**, v. 3, p. 9–23, 2009.
- MOUAD, A. M.; TAUPIN, D.; LEHR, L.; YVERGNAUX, F.; PORTO, A. L. M. Aminolysis of linoleic and salicylic acid derivatives with *Candida antarctica* lipase B: a solvent-free process to obtain amphiphilic amides for cosmetic application. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 126, p. 64–68, 2016.
- OJEDA-PORRAS, A.; HERNÁNDEZ-SANTANA, A.; GAMBA-SÁNCHEZ, D. Direct amidation of carboxylic acids with amines under microwave irradiation using silica gel as a solid support. **Green Chemistry**, v. 5, p. 1–44, 2015.
- PATEL, R. N. Future of biocatalysis in the synthesis of organic compounds. In: Animesh G., Jon D. S. (Ed.). **Organic synthesis using biocatalysis**. Amsterdam:Elsevier, 2016. v.1, p. 339-411.

PERA, L. M.; BAIGORI, M. D.; CASTRO, G. R. Biocatalysis. In: PANDEY, A.; HÖFER, R.; TAHERZADEH, M.; NAMPOOTHIRI, K. M.; CHRISTIAN, L. (Ed.). **Industrial biorefineries & white biotechnology**, [s.l.]:Elsevier, 2015. v. 1, p. 391–408.

PLEISS, J.; FISCHER, M.; SCHMID, R. D. Anatomy of lipase binding sites: the scissile fatty acid binding site. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 93, p. 67–80, 1998.

PRYDDERCH, H.; HAIB, A.; SPULAK, M.; QUILTY, B.; KÜMMERER, K.; HEISE, A.; GATHERGOOD, N. Mandelic acid derived ionic liquids: synthesis, toxicity and biodegradability. **RSC Advances**, v. 7, p. 2115–2126, 2017.

QUINTANA, P. G.; GARCÍA LIÑARES, G.; CHANQUIA, S. N.; GOROJOD, R. M.; KOTLER, M. L.; BALDESSARI, A. Improved enzymatic procedure for the synthesis of anandamide and *n*-fatty acylalkanolamine analogues: a combination strategy to antitumor activity. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016, p. 518–528, 2016.

ROCHA, L. C.; DE SOUZA, A. L.; RODRIGUES FILHO, U. P.; CAMPANA FILHO, S. P.; SETTE, L. D.; PORTO, A. L. M. Immobilization of marine fungi on silica gel, silica xerogel and chitosan for biocatalytic reduction of ketones. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 84, p. 160–165, 2012.

SAKAI, K.; SUKURAI, R.; YUZAWA, A.; KOBAYASHI, Y.; SAIGO, K. Resolution of 3-(methylamino)-1-(2-thienyl)propan-1-ol, a new key intermediate for duloxetine, with (*S*)-mandelic acid. **Tetrahedron: Asymmetry**, v.14, p. 1631-1636, 2003.

SARAVANAN, P.; SINGH, V. K. An efficient synthesis of chiral nonracemic diamines: application in asymmetric synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 39, 1998.

SKINSTORE. **Mandelic Acid**. Disponível em: <<http://www.skinstore.com/mandelic-acid.aspx>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

TAYLOR, M. B. Summary of mandelic acid for the improvement of skin conditions. **Cosmetic Dermatology**, [s.v.], p. 26–28, 1999.

TRINCONE, A. Marine biocatalysts: enzymatic features and applications. **Marine Drugs**, v. 9, p. 478–499, 2011.

UPPENBERG, J.; OEHRNER, N.; NORIN, M.; HULT, K.; KLEYWEGT, G. S.; PATKAR, S.; WAAGEN, V.; ANTHONSEN, T.; JONES, T. A. Crystallographic and molecular-modeling studies of lipase B from *Candida antarctica* reveal a stereospecificity pocket for secondary alcohols. **Biochemistry**, v. 34, p. 16838–16851, 1995.

VIAFARMA. **Ácido mandélico**. Disponível em: <<http://viafarmanet.com.br/wp-content/uploads/2017/08/Ácido-Mandélico.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2018.

VU, C. B.; BRIDGES, R. J.; PENA-RASGADO, C.; LACERDA, A. E.; BORDWELL, C.; SEWELL, A.; NICHOLS, A. J.; CHANDRAN, S.; LONKAR, P.; PICARELLA, D.; TING, A.; WENSLEY, A.; YEAGER, M.; LIU, F. Fatty acid cysteamine conjugates as novel and potent autophagy activators that enhance the correction of misfolded f508del-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 458–473, 2017.

WEBB, N. L.; BRADLEY, M. O.; SWINDELL, C. S.; SHASHOUA, V. E. **Fatty acid-pharmaceutical agent conjugates**. USA n. US8314077B2, 20 nov. 2012.

WILLIAMS-BEY, Y.; BOULARAN, C.; VURAL, A.; HUANG, N.-N.; HWANG, I.-Y.; SHAN-SHI, C.; KEHRL, J. H. Omega-3 free fatty acids suppress macrophage inflammasome activation by inhibiting nf-kb activation and enhancing autophagy. **PLoS ONE**, v. 9, p. e97957, 2014.

A

- Ácido acetilsalicílico 26, 27, 28, 30
Ácidos e bases 10, 12, 14
Aditivos químicos 49
Aluno 1, 4, 5, 6, 7, 11, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25
Analgésicos 26, 27, 28, 29, 32, 33
Atividade lúdica 1, 4, 6, 8
Atividades experimentais 17, 19, 20, 22

B

- Base Nacional Comum Curricular (BNCC) 2
Biocatálise 34, 37, 38, 40

C

- Cafeína 26, 27, 28, 29, 30
Candida antarctica 34, 39, 45, 46, 47
Ciências da natureza 24
Contaminação ambiental 37
Crianças 3
Cromatografia em capa fina 27
Cromatoplaça 31
Curva analítica 50, 52, 53

E

- Educação ambiental 22, 23, 57
Educação ecológica 18, 19
Educação especial 10, 12, 14, 16, 22
Educador 3, 11, 19
Ensino de Química 1, 2, 6, 9, 10, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 57
Enzimas 34, 36, 37, 38, 39
Escolas 21
Espectrofotometria 51, 53

F

- Frutas 10, 12, 13, 14, 15, 16

J

Jogo 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 22, 24, 25

L

Lipase 34, 35, 39, 45, 46, 47

M

Matrizes analíticas 50

Meio ambiente 18, 19, 23, 24, 37, 54

Métodos analíticos 49

Microrganismos 36, 37

N

Nitrito 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56

O

Olimpíadas de Ciências 27

P

Paracetamol 26, 27, 28, 29, 30

Preparo da amostra 51

Principios activos 29, 32

Processo de ensino e aprendizagem 18, 19

Professor 1, 2, 5, 6, 7, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 23, 25

Q

Química fina 38

Química verde 34, 37, 38, 44, 46, 50, 51, 55, 56

R

Reagente 49, 50, 51, 52, 54

Resíduos tóxicos 38

S

Sala de aula 4, 8, 9, 11, 17, 20, 21

Sustentabilidade 18, 19, 23, 24, 51

SXF (Síndrome do X Frágil) 12

T

TEA (Transtornos do Espectro Autista) 10, 12, 13, 16

Princípios de química

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- 📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

2



Princípios de química

2

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- 📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

