



Cleberton Correia Santos
(Organizador)

**Estudos Interdisciplinares
nas Ciências e da Terra
e Engenharias 4**

Cleberton Correia Santos
(Organizador)

Estudos Interdisciplinares nas Ciências
Exatas e da Terra e Engenharias 4

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Executiva: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Natália Sandrini
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. 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.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^a Dr^a Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.^a Dr.^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
E82	Estudos interdisciplinares nas ciências exatas e da terra e engenharias 4 [recurso eletrônico / Organizador Cleberton Correia Santos. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Estudos Interdisciplinares nas Ciências Exatas e da Terra e Engenharias; v. 4) Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-622-5 DOI 10.22533/at.ed.225191109 1. Ciências exatas e da Terra. 2. Engenharias. 3. Tecnologia. I.Santos, Cleberton Correia. II. Série. CDD 016.5
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

O livro “Estudos Interdisciplinares nas Ciências Exatas e da Terra e Engenharias” de publicação da Atena Editora apresenta em seu 4º volume 37 capítulos com temáticas voltadas à Educação, Agronomia, Arquitetura, Matemática, Geografia, Ciências, Física, Química, Sistemas de Informação e Engenharias.

No âmbito geral, diversas áreas de atuação no mercado necessitam ser elucidadas e articuladas de modo a ampliar sua aplicabilidade aos setores econômicos e sociais por meio de inovações tecnológicas. Neste volume encontram-se estudos com temáticas variadas, dentre elas: estratégias regionais de inovação, aprendizagem significativa, caracterização fitoquímica de plantas medicinais, gestão de riscos, acessibilidade, análises sensoriais e termodinâmicas, redes neurais e computacionais, entre outras, visando agregar informações e conhecimentos para a sociedade.

Os agradecimentos do Organizador e da Atena Editora aos estimados autores que empenharam-se em desenvolver os trabalhos de qualidade e consistência, visando potencializar o progresso da ciência, tecnologia e informação a fim de estabelecer estratégias e técnicas para as dificuldades dos diversos cenários mundiais.

Espera-se com esse livro incentivar alunos de redes do ensino básico, graduação e pós-graduação, bem como outros pesquisadores de instituições de ensino, pesquisa e extensão ao desenvolvimento estudos de casos e inovações científicas, contribuindo na aprendizagem significativa e desenvolvimento socioeconômico rumo à sustentabilidade e avanços tecnológicos.

Cleberton Correia Santos

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
GEOPROCESSAMENTO APLICADO AO MAPEAMENTO DAS ÁREAS DE RISCOS DE INUNDAÇÃO PARA O MUNICÍPIO DE PONTE NOVA – MG	
Anderson Nascimento Milagres Gian Fonseca dos Santos Danilo Segall César Yann Freire Marques Costa Klinger Senra Rezende Alixandre Sanquetta Laporti Luppi Adonai Gomes Fineza	
DOI 10.22533/at.ed.2251911091	
CAPÍTULO 2	8
MUTAGÊNESE DA LEVEDURA <i>Candida viswanathii</i> PARA A PRODUÇÃO DE ENZIMAS LIPOLÍTICAS	
Luiz Renato Lima Silva Miranda Nayra Morgana Lima De Oliveira Erika Carolina Vieira Almeida Adriana Augusta Neto Alex Fernando De Almeida	
DOI 10.22533/at.ed.2251911092	
CAPÍTULO 3	19
A RELAÇÃO ENTRE PROGRAMAS DE DESENVOLVIMENTO DE LIDERANÇA E O CAPITAL SOCIAL NAS ORGANIZAÇÕES	
Bruno Henriques Watté Márcio Vieira de Souza	
DOI 10.22533/at.ed.2251911093	
CAPÍTULO 4	34
BRUNIMENTO FLEXÍVEL DE CILINDROS DE BLOCOS DE COMPRESSORES HERMÉTICOS: AVALIAÇÃO DO EFEITO DA GRANULOMETRIA E DO NÚMERO DE GOLPES DA FERRAMENTA NO PARÂMETRO DE RUGOSIDADE R_p	
Guilherme Henrique Caetano Barros Rosenda Valdés Arencibia Luciano José Arantes	
DOI 10.22533/at.ed.2251911094	
CAPÍTULO 5	41
ANÁLISE DA ACELERAÇÃO POR EXTRAPOLAÇÃO DA FONTE DE FISSÃO CONSIDERANDO A TEORIA DE DIFUSÃO DE NEUTRONS EM REATORES NUCLEARES	
Andrey Silva Pontes Henrique Matheus Ferreira da Silva Lenilson Moreira Araújo	
DOI 10.22533/at.ed.2251911095	

CAPÍTULO 6	51
ANÁLISE DE DESEMPENHO E AVALIAÇÃO DOS PROTOCOLOS DE REDES DE SENSORES SEM FIO EM <i>SMART GRIDS</i>	
Álison De Oliveira Alves Felipe Denis Mendonça De Oliveira	
DOI 10.22533/at.ed.2251911096	
CAPÍTULO 7	64
SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS PERILIL-DIHIDROPIRIMIDINONAS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE HUISGEN COM FORMAÇÃO DE ANÉIS 1,2,3-TRIAZÓLICOS	
Vinícius Vendrusculo Dennis Russowsky	
DOI 10.22533/at.ed.2251911097	
CAPÍTULO 8	74
ANÁLISES DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICAS DA CASTANHOLA	
Jonas Soares de Mesquita Davi Pereira Araújo Maria Carolina Martins da Silva	
DOI 10.22533/at.ed.2251911098	
CAPÍTULO 9	81
USO DE CATALISADORES DE NÍQUEL PARA A RESOLUÇÃO CINÉTICA DINÂMICA DE AMINAS PRIMÁRIAS	
Fernanda Amaral de Siqueira Natália Cavallaro Martins de Sousa Sania Maria de Lima	
DOI 10.22533/at.ed.2251911099	
CAPÍTULO 10	92
AVALIANDO EM MATEMÁTICA: UM ESTUDO DE CASO NO CENTRO-OESTE MINEIRO	
Patrícia Milagre de Freitas Leandro Teles Antunes dos Santos	
DOI 10.22533/at.ed.22519110910	
CAPÍTULO 11	102
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA NO TRABALHO EM TRABALHADORES DA CONSTRUÇÃO CIVIL	
Andre Luis Martins De Souza Renata Evangelista Alexandre Bueno Ronaldo Marques Serigne Ababacar Felipe Rogério Hudson Luis	
DOI 10.22533/at.ed.22519110911	

CAPÍTULO 12 111

AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO DE UM SOLO RESIDUAL DE GNAISSE MADURO ESTABILIZADO COM LAMA DE CAL

Danilo Segall César
Yann Freire Marques Costa
Anderson Nascimento Milagres
Gian Fonseca dos Santos
Eduardo Souza Candido
Klinger Senra Rezende
Adonai Gomes Fineza

DOI 10.22533/at.ed.22519110912

CAPÍTULO 13 122

AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE RESÍDUOS ELETRÔNICOS: ESTUDO DE CASO COM PILHAS ALCALINAS

Pedro Luiz Dias Barroso
Julia Santos Caetano
Jean Pierre Sayago
Joeci Ricardo Godoi
Rodrigo Souza Banegas
Letícia Flohr

DOI 10.22533/at.ed.22519110913

CAPÍTULO 14 132

CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DE FILMES DE PAADDA/PSS E PDDA/PSS PREPARADOS POR LAYER-BY-LAYER

Samanta Costa Machado Silva
Jorge Amim Júnior
Ana Lucia Shiguihara

DOI 10.22533/at.ed.22519110914

CAPÍTULO 15 144

COMPOSIÇÃO QUÍMICA, FENÓIS TOTAIS E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DAS FOLHAS DE *Simaba ferruginea*

Jessica Sara de Sousa Macêdo Oliveira
Lucivania Rodrigues dos Santos
Adonias Almeida Carvalho
Renato Pinto de Sousa
Gerardo Magela Vieira Júnior
Ruth Raquel Soares de Farias
Mariana Helena Chaves

DOI 10.22533/at.ed.22519110915

CAPÍTULO 16 157

DESENVOLVIMENTO DE MATERIAIS ALCALINAMENTE ATIVADOS PARA MITIGAÇÃO DA REAÇÃO ÁLCALI-AGREGADO: AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES MECÂNICAS, FÍSICAS E QUÍMICAS

Jocélio Jairo Vieira Filho
Kelly Cristiane Gomes
Williamns Tadeu de Oliveira Lins Belo

DOI 10.22533/at.ed.22519110916

CAPÍTULO 17	183
ESTRUTURA AXIOMÁTICA DO ORIGAMI: UMA ABORDAGEM DOS POLIEDROS REGULARES NA FORMAÇÃO DE PROFESSORES DE MATEMÁTICA	
Anita Lima Pimenta Eliane Scheid Gazire	
DOI 10.22533/at.ed.22519110917	
CAPÍTULO 18	193
ESTUDO DO EFEITO DOS PARÂMETROS DE PROJETO DE BICOS EXTRUSORES EM BIOIMPRESSÃO UTILIZANDO FLUIDODINÂMICA COMPUTACIONAL	
Patrícia Muniz de Oliveira Isabela Poley Estevam Barbosa Las Casas Marina Spyer Las Casas Janaina Dernowsek	
DOI 10.22533/at.ed.22519110918	
CAPÍTULO 19	205
IMPACTO DA RESOLUÇÃO HORIZONTAL NA SIMULAÇÃO DOS JATOS DE BAIXOS NÍVEIS NA AMÉRICA DO SUL USANDO O MODELO GLOBAL DO CPTEC	
Dayana Castilho de Souza Paulo Yoshio Kubota Silvio Nilo Figueroa Enver Manuel Amador Ramirez Gutierrez Caio Augusto dos Santos Coelho	
DOI 10.22533/at.ed.22519110919	
CAPÍTULO 20	218
<i>LESSON STUDY</i> : UMA ADAPTAÇÃO PARA O BRASIL	
Renata Camacho Bezerra Maria Raquel Miotto Morelatti	
DOI 10.22533/at.ed.22519110920	
CAPÍTULO 21	226
MICROSCOPIA DE DESFOCALIZAÇÃO COMO UMA FERRAMENTA DE ESTUDO DE PROPRIEDADES MORFOLÓGICAS E MECÂNICAS DE ERITRÓCITOS	
Paula M. S. Roma Luiza C. Mourão Marcelo P. Bemquerer Erika M. Braga Ubirajara Agero	
DOI 10.22533/at.ed.22519110921	
CAPÍTULO 22	232
PENSAMENTO ALGÉBRICO E SUA APLICAÇÃO EM EQUAÇÕES LINEARES	
Fábio Mendes Ramos Fabricia Gracielle Santos Daniel Martins Nunes	
DOI 10.22533/at.ed.22519110922	

CAPÍTULO 23	243
ENSINO DE QUÍMICA VERSUS TICs: RETRATO DE PUBLICAÇÕES BRASILEIRAS	
Eleonora Celli Carioca Arenare	
DOI 10.22533/at.ed.22519110923	
CAPÍTULO 24	253
PREPARAÇÃO E AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE BLENDS DE PHB/PC	
Francielle Schmitz	
Carolina de Andrade	
Ivonete Oliveira Barcellos	
DOI 10.22533/at.ed.22519110924	
CAPÍTULO 25	267
RESINAS DE POLIÉSTER INSATURADO E SUA APLICAÇÃO NA CONSTRUÇÃO DE EMBARCAÇÕES EM FIBERGLASS	
Patricia Reis Pinto	
Sérgio da Silva Feitosa	
Alaíde de Sá Barreto	
DOI 10.22533/at.ed.22519110925	
CAPÍTULO 26	277
APLICAÇÃO DO MÉTODO DA PENALIZAÇÃO ROBUSTA PARA ANÁLISE DE PROBLEMAS DE OTIMIZAÇÃO MULTI-OBJETIVO	
Gustavo Barbosa Libotte	
Fran Sérgio Lobato	
Francisco Duarte Moura Neto	
Gustavo Mendes Platt	
DOI 10.22533/at.ed.22519110926	
CAPÍTULO 27	289
SÍNTESE DE FASE SÓLIDA HÍBRIDA MOLECULARMENTE IMPRESSA PARA EXTRAÇÃO DE CAFEÍNA EM AMOSTRAS ÁGUA SUPERFICIAL	
Fabiana Casarin	
Camila Santos Dourado	
Ana Cristi Basile Dias	
DOI 10.22533/at.ed.22519110927	
CAPÍTULO 28	302
SOLUÇÃO ANALÍTICA DE PROBLEMA BIDIMENSIONAL DE CONDUÇÃO DE CALOR UTILIZANDO FUNÇÕES DE GREEN	
José Aguiar dos Santos Junior	
José Ricardo Ferreira Oliveira	
Eduardo Peixoto de Oliveira	
Guilherme Ramalho Costa	
Jefferson Gomes Do Nascimento	
Alisson Augusto Azevedo Figueiredo	
Gilmar Guimarães	
DOI 10.22533/at.ed.22519110928	

CAPÍTULO 29 310

TAXAS DE FREQUÊNCIA E GRAVIDADE DOS ACIDENTES OCORRIDOS EM UM GRUPO DE PROPRIEDADES CAFEEIRAS CERTIFICADAS

Rafael Augusto Silva Souza
Geraldo Gomes de Oliveira Júnior
Armando Mendes Nogueira
Raphael Nogueira Rezende
Agda Silva Prado Oliveira
Adriano Bortolotti da Silva
Patrícia Ribeiro do Valle Coutinho

DOI 10.22533/at.ed.22519110929

CAPÍTULO 30 315

UM SISTEMA COLABORATIVO DE INCENTIVO A DOAÇÃO DE SANGUE

Alúcio José Pereira
Fábio Abrantes Diniz
Elder Gonçalves Pereira
Francisco Paulo de Freitas Neto
Elissandra Cheu Pereira do Nascimento

DOI 10.22533/at.ed.22519110930

CAPÍTULO 31 329

UMA PROPOSTA DIDÁTICA PARA O ENSINO DE NÚMEROS DECIMAIS NO 5º ANO DO ENSINO FUNDAMENTAL

Cristiana Monique Feltes Sivert
Cassiano Scott Puhl

DOI 10.22533/at.ed.22519110931

CAPÍTULO 32 339

ESTUDO DA VIABILIDADE NO DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA COMPUTACIONAL DE BAIXO CUSTO PARA MONITORAMENTO DA QUALIDADE DA ÁGUA EM CULTIVOS DE ORGANISMOS AQUÁTICOS: APLICAÇÃO INICIAL EM VIVEIROS ESCAVADOS

Wilmar Borges Leal Junior
Fabiano Medeiros Tavares
Ítalo Cordeiro Silva Lima
Delfim Dias Bonfim
Lucyano Campos Martins
Nailson Martins Dantas Landim
Haryson Huan Arruda da Silva Santos
Douglas Ferreira Chaves

DOI 10.22533/at.ed.22519110932

CAPÍTULO 33 349

REGRESSÃO POLINOMIAL E REDES NEURAS ARTIFICIAIS NA AVALIAÇÃO DE IMÓVEIS

Carlos Augusto Zilli
Luiz Fernando Palin Droubi
Norberto Hochheim

DOI 10.22533/at.ed.22519110933

CAPÍTULO 34 363

ANALISE DE RECALQUES NO CONTORNO RODOVIÁRIO DA GRANDE FLORIANÓPOLIS

Wagner de Sousa Santos
Amanda Morlos

DOI 10.22533/at.ed.22519110934

CAPÍTULO 35	376
SIMULAÇÃO DA ESTABILIDADE DE UM TÚNEL EM MACIÇO ROCHOSO	
Yann Freire Marques Costa	
Danilo Segall César	
Gian Fonseca dos Santos	
Anderson Nascimento Milagres	
Klinger Senra Rezende	
Adonai Gomes Fineza	
DOI 10.22533/at.ed.22519110935	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	387
ÍNDICE REMISSIVO	388

SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS PERILIL-DIHIIDROPIRIMIDINONAS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE HUISGEN COM FORMAÇÃO DE ANÉIS 1,2,3-TRIAZÓLICOS

Vinicius Vendrusculo

Instituto Federal Sul-rio-grandense
Venâncio Aires - Rio Grande do Sul

Dennis Russowsky

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre - Rio Grande do Sul

(queratinocitos humanos normais) sugerem uma boa seletividade dos compostos em questão, característica essencial aos MFC.

PALAVRAS-CHAVE: Compostos Multifuncionais, Dihidropirimidinonas, Álcool Perílico, Hibridização Molecular.

RESUMO: A síntese de compostos multifuncionais (MFC) é um campo promissor na busca pelo tratamento de doenças multifatoriais. Esse tipo de composto pode ser sintetizado via hibridização molecular de dois núcleos com atividades biológicas conhecidas, podendo proporcionar efeitos sinérgicos na atividade do composto híbrido obtido. As Dihidropirimidinonas (DHPM) possuem conhecida atividade antiproliferativa contra células de câncer, assim como o núcleo perillil, presente no álcool (*S*)-perílico. A união destes dois núcleos utilizando um anel triazol como *linker* produziu os novos compostos híbridos Perillil-DHPM em bons rendimentos. A atividade antiproliferativa contra células tumorais de cinco diferentes linhagens de câncer foi avaliada. Os compostos 7b, 7d e 8b destacaram-se pela promissora atividade antiproliferativa contra as linhagens de células OVCAR-3 (ovário), UACC-62 (melanoma), U251 (glioma), respectivamente. A baixa atividade antiproliferativa apresentada com relação às células não tumorais HaCaT

SYNTHESIS OF PERILLYL-DIHYDROPYRIMIDINONE HYBRID COMPOUNDS THROUGH HUISGEN REACTION WITH THE FORMATION OF 1,2,3-TRIAZOLIC RINGS

ABSTRACT: The synthesis of multifunctional compounds (MFC) is a promising field towards the treatment of multifactorial diseases. These compounds can be synthesized through molecular hybridization of two different molecular cores with known biological activities bringing a possible synergistic effect to the new hybrid compound. Dihydropyrimidinones (DHPM) have known antiproliferative activity against tumor cells as well as the molecule of (*S*)-perillyl alcohol. The hybridization strategy of these two molecular cores through a triazole ring produced the new Perillyl-DHPM hybrids. The antiproliferative activity against five different tumor cell lines was evaluated. Noteworthy, the compounds 7b, 7d and 8b showed a promising

antiproliferative activity against the OVCAR-3 (ovarian), UACC-62 (melanoma) and U251 (glioma) cell lines, respectively. The low activity against the non-malignant cells HaCaT (normal human keratinocytes) suggests a good selectivity of the compounds, which is an essential characteristic to the MFC.

KEYWORDS: Multifunctional compounds, Dihidropirimidinone, Perillyl Alcohol, Molecular Hybridization

1 | INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica tem enfrentado dificuldades no desenvolvimento de novos medicamentos, com quedas de até 50% na aprovação de novas drogas, mesmo com o aumento crescente de investimentos no período (ZHANG, 2005). Um dos motivos apontados como causa para este fato é o planejamento dos fármacos, que tem buscado a construção de moléculas que atuem apenas sobre um alvo molecular específico. Também é conhecido que grande parte das doenças tem causas multifatoriais, ou seja, envolvem diferentes fatores patogênicos, fato este que dificulta o combate com a utilização de drogas que atuem sobre apenas um dos fatores (MAGGIORA, 2011). Uma das alternativas para contornar estes problemas é o emprego de coquetéis de medicamentos que tenham ação efetiva sobre diferentes alvos moleculares. Entretanto, a ocorrência de efeitos colaterais e a baixa adesão dos pacientes são entraves à sua aplicação (BANSAL; SILAKARI, 2014).

Paralelamente, outra alternativa é o design de novos compostos que atuem como drogas multifuncionais (*MFC – Multifunctional compounds*), tendo ação sobre diferentes alvos moleculares no organismo. A minimização dos efeitos colaterais, a menor possibilidade de interação droga-droga, e a possibilidade de efeitos sinérgicos são algumas das vantagens que os fármacos multifuncionais podem oferecer (BANSAL; SILAKARI, 2014).

Dada a complexidade estrutural da maior parte dos MFC, uma alternativa eficaz neste tipo de síntese é a utilização da estratégia de “Hibridização Molecular”. Nesta estratégia, dois compostos previamente sintetizados são unidos através de um *linker*, que pode ser uma conexão estável ou metabolizável entre ambos (BOSQUESI *et al*, 2011).

2 | BLOCOS ESTRUTURAIS DOS COMPOSTOS HÍBRIDOS

Os compostos híbridos sintetizados nesta pesquisa foram projetados a partir da hibridização das Dihidropirimidinonas (DHPM) e do álcool (S)-perílico através de anéis 1,2,3-triazólicos utilizados como *linker*. A escolha desta estratégia foi justificada pela reconhecida atividade biológica apresentada pelas DHPM, pelo álcool (S)-perílico e também pelo anel triazol utilizado como *linker*.

2.1 As Dihidropirimidinonas

As DHPM são heterociclos nitrogenados com grande variabilidade estrutural, tendo seu núcleo presente em muitos compostos naturais e sintéticos. Diversas atividades biológicas têm sido associadas a estes compostos e seus derivados, entre elas, destaca-se a atividade antimitótica contra células de câncer de diversas linhagens (SANDHU, 2012). A figura 1 mostra alguns exemplos de derivados de DHPM bioativos (WRIGHT *et al*, 2008; SASHIDHARA *et al*, 2013; SHAIKH; MESHRAM, 2013; TREPTOW *et al*, 2015).

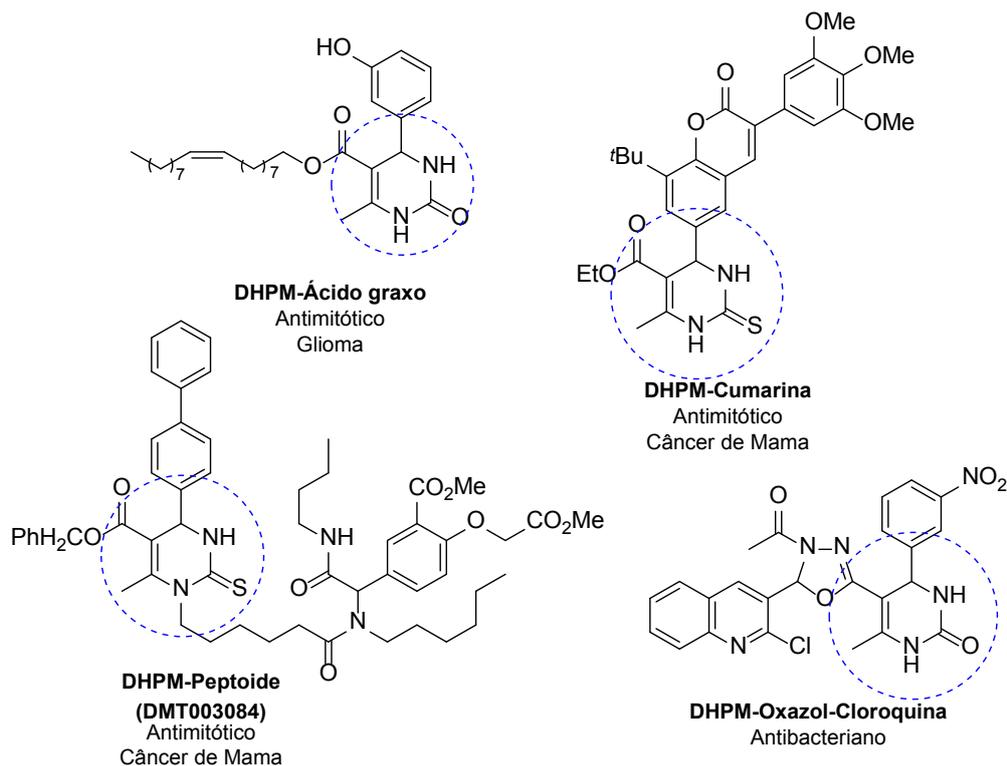


Figura 1: Derivados de DHPM com atividades biológicas

As DHPM podem ser obtidas através da Reação multicomponente (RMC) de Biginelli. As RMC são reações nas quais três ou mais compostos são postos a reagir, e os produtos formados contém a maioria dos átomos dos reagentes, sendo formados por porções dos mesmos. Sendo assim, essas reações permitem a síntese de produtos em um menor número de processos, aumentando assim a eficiência da rota sintética (ZHU; WANG; WANG, 2015). A reação de Biginelli ocorre através da ciclocondensação entre um aldeído, ureia ou tioureia e um composto 1,3-dicarbonílico. Ela foi relatada por seu criador em 1893, e desde então, diversos estudos e modificações em relação à mesma foram relatados, trazendo grande diversidade estrutural e de atividades biológicas em relação aos seus produtos (WAN; LIU, 2010).

2.2 O Álcool Perílico

O álcool (*S*)-perílico (figura 2) é um composto natural isolado do óleo essencial de menta, cereja e de sementes de algumas outras plantas. Diversas atividades biológicas têm sido relatadas na literatura em relação a compostos contendo o núcleo perilil, entre elas a atividade antitumoral, o que faz deste núcleo um bom candidato para a obtenção de compostos multifuncionais (FISCHER *et al*, 2005).

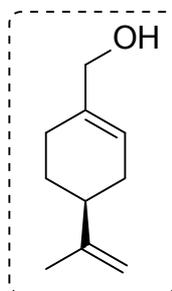


Figura 2: Estrutura do álcool (*S*)-perílico

2.3 Anéis 1,2,3-triazólicos

Tendo sido escolhidos os núcleos a serem unidos no processo de hibridização molecular, precisa-se escolher o grupo que atuará na união dos mesmos, o chamado *linker*. Neste trabalho, utilizou-se anéis 1,2,3-triazólicos. Este grupo traz diversas vantagens, desde a facilidade na sua formação em uma “reação click”, a sua estabilidade em condições fisiológicas normais, a possibilidade de realização de ligações de hidrogênio, além das suas propriedades peptidomiméticas. Essas características sugerem que o anel 1,2,3-triazólico pode desempenhar um importante papel, não apenas como *linker*, mas também contribuindo na atividade biológica do MFC. Trabalhos anteriores relatam compostos com este núcleo com promissoras atividades biológicas anticâncer (ANGELL; BURGESS, 2007).

Os anéis 1,2,3-triazólicos podem ser obtidos via cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, porém, esta reação apresentou diversos problemas em seu início, como altos tempos reacionais e falta de regioseletividade. Em 2001, Sharpless e colaboradores publicaram a catálise desta reação utilizando Cu(I), o que aumentou drasticamente sua velocidade, regioseletividade e tornou mais brandas as condições reacionais. Desta forma, esta reação foi enquadrada no conceito de “reação click”, as quais são reações robustas, seletivas, que ocorrem em condições brandas e são capazes de conectar duas diferentes moléculas (KOLB; SHARPLESS, 2001).

Tendo em vista as reflexões realizadas até aqui, este trabalho teve como objetivo a síntese de novas moléculas híbridas Perilil-dihidropirimidinonas, cujo *linker* entre os núcleos seja um anel 1,2,3-triazólico, conforme mostrado na figura 3.

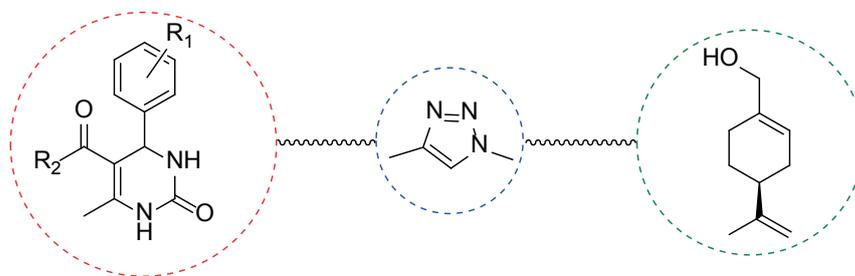


Figura 3: Esquema de hibridização DHPM-Álcool (S)-perílico via triazol

Para se atingir tal objetivo, foi sintetizada uma série de Dihidropirimidinonas com um grupo alcino terminal (propargil), além da produção da molécula da (S)-Perilil Azida. Na sequência, buscou-se a realização da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen para se chegar à síntese dos novos compostos híbridos. Por fim, buscou-se a avaliação de atividade biológica contra diferentes linhagens de células tumorais.

3 | A SÍNTESE DOS COMPOSTOS HÍBRIDOS

O processo foi iniciado pela síntese de DHPMs derivatizadas com um grupo propargil. Para os compostos **4a-e**, realizou-se a síntese de Williamson, utilizando brometo de propargila, obtendo-se assim aldeídos oxi-propargilados com rendimentos entre 84 e 95%, (HANS *et al*, 2010). De posse dos aldeídos propargilados, a rota sintética seguiu o caminho mostrado na figura 4, abaixo.

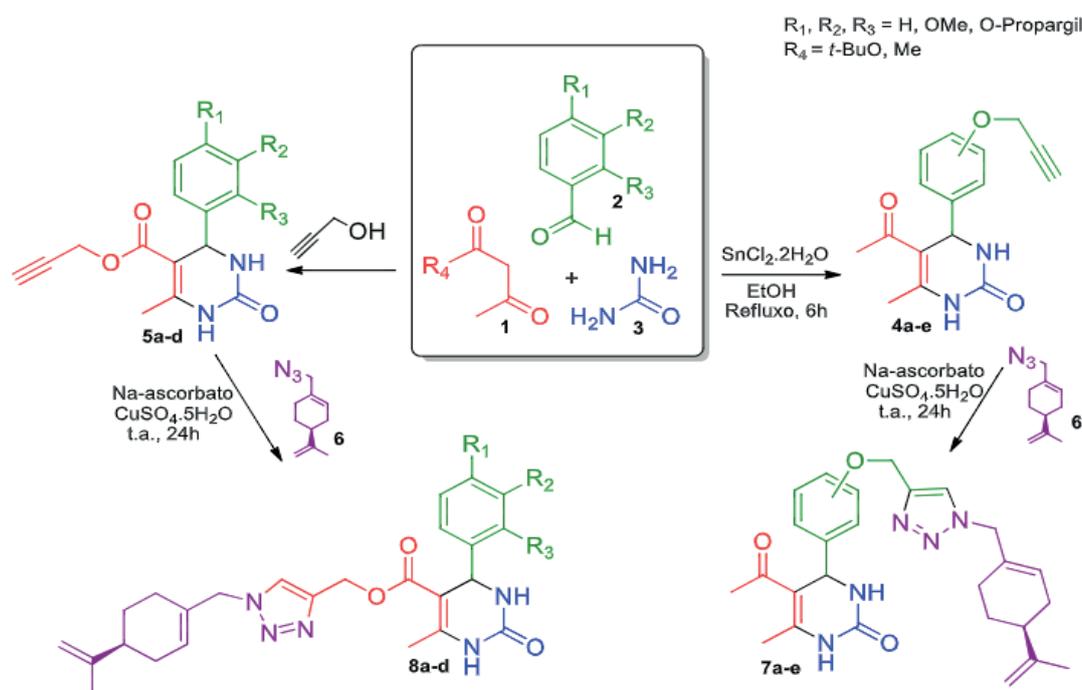


Figura 4: Rotas sintéticas para a obtenção de híbridos Perilil-DHPM

A reação multicomponente de Biginelli com aldeídos oxi-propargilados, ureia e acetil-acetona, na presença de SnCl₂.2H₂O como catalizador, forneceu as DHPM

propargiladas **4a-e** com rendimentos mostrados na Tabela 1. A escolha do catalisador SnCl₂.2H₂O deveu-se aos bons rendimentos obtidos com a utilização de haletos metálicos hidratados, dispensando o uso de condições anidras, conforme estudos anteriores (RUSSOWSKY *et al*, 2004).

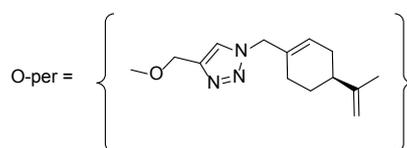
Para a obtenção das DHPM propargiladas **5a-d** foi realizada uma reação tetracomponente na presença de álcool propargílico (RAO; ANJANEYULU; KAUSHIK, 2014). Os resultados são mostrados na tabela 1.

Composto	R ¹	R ²	R ³	Rendimento (%)
4a	O-prop	H	H	89
4b	H	O-prop	H	93
4c	H	H	O-prop	75
4d	O-prop	OMe	H	65
4e	OMe	O-prop	H	62
5a	OMe	H	H	69
5b	H	H	H	70
5c	Br	H	H	62
5d	F	H	H	68

Tabela 1: Rendimento reacional da síntese das DHPM 4a-e e 5a-d

Para inserção do grupo azida, o (*S*)-álcool perílico foi primeiramente transformado no respectivo (*S*)-cloreto de perila na presença de tetracloreto de carbono. Posteriormente, a reação de azidação do (*S*)-cloreto de perila foi conduzida na presença de azida de sódio, e a (*S*)-perilil azida, foi obtida com um rendimento global de 80%.

Por fim, a hibridização molecular entre as DHPM propargiladas e a (*S*)-perilil azida foi realizada via cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por cobre (I) (MORO *et al*, 2013). Desta maneira, os novos MFC híbridos perilil-DHPM foram obtidos com bons rendimentos, como mostrado na Tabela 2.



Composto	R ¹	R ²	R ³	Rendimento (%)
7a	O-per	H	H	85
7b	H	O-per	H	89
7c	H	H	O-per	90
7d	O-per	OMe	H	67
7e	OMe	O-per	H	76
8a	OMe	H	H	68
8b	H	H	H	67
8c	Br	H	H	75

Tabela 2: Rendimento reacional da síntese dos híbridos Perilil-DHPM 7a-e e 8a-d

Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de Infra-Vermelho e Ressonância Magnética Nuclear ^1H e ^{13}C . Os compostos **4a-e** e **5c-d**, por serem inéditos, foram caracterizados por Espectrometria de Massas de Alta Resolução. As sínteses das moléculas **7a-c** e **8a** foram relatadas em estudos iniciais anteriores (VENDRUSCULO *et al*, 2016).

4 | ENSAIOS DE ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA

Ensaio *in vitro* de citotoxicidade são frequentemente realizados com o intuito de avaliar a atividade biológica potencial de novos compostos concebidos para atuarem no combate a linhagens de células tumorais, incluindo células de câncer (ZAHAREVITZ *et al*, 2002). A citotoxicidade das moléculas híbridas sintetizadas foi avaliada *in vitro* contra cinco linhagens de células tumorais (câncer): UACC-62 (melanoma), U251 (glioma), PC-3 (próstata), OVCAR-3 (ovário) e K-562 (leucemia mielóide). A concentração de TGI (*total growth inhibition* – inibição total de crescimento) foi analisada em relação às células não tumorais - HaCaT (queratinócitos humanos normais) com o intuito de estimar a seletividade dos compostos contra células saudáveis. Os resultados são mostrados na tabela 3. O fármaco Doxorrubicina (DOX) foi empregado como controle positivo.

	UACC-62	U251	PC-3	OVCAR-3	K-562	HaCaT
7a	20,5	20,0	49,3	32,6	9,5	44,5
7b	31,6	30,5	49,8	13,3	27,8	115,7
7c	34,2	30,2	62,0	34,3	135,0	29,5
7d	3,8	77,9	85,7	48,0	28,4	147,9
7e	335,8	397,9	127,7	108,0	486,2	486,2
8a	6,6	5,8	26,0	50,8	12,5	11,7
8b	28,3	19,2	25,2	20,2	51,9	77,4
8c	12,0	11,2	40,0	25,0	280,4	25,6
8d	537,4	31,7	22,2	62,1	182,3	96,1
DOX	1,65	1,19	4,32	1,04	0,37	0,41

Tabela 3: Atividade antiproliferativas *in vitro* (TGI em μM) dos compostos híbridos

Dentre as moléculas descritas, destacam-se os resultados observados para a molécula **7b**, que apresentou valor de TGI (OVCAR-3) de $13,3 \mu\text{M}$ enquanto o TGI (HaCaT) foi de $115,7 \mu\text{M}$. O híbrido **7d** apresentou TGI (UACC – 62) de $3,8 \mu\text{M}$ e TGI (HaCaT) de $147,9 \mu\text{M}$. Por fim, a molécula **8b** apresentou TGI (U251) de

19,2 μM e TGI (HaCaT) de 77,4 μM . Os resultados encontrados em relação a estes híbridos, assim como outros publicados em estudo recente (VENDRUSCULO *et al*, 2018) sugerem que a hibridização entre o núcleo DHPM e o grupo Perilil possui grande potencial para a síntese de novos MFC com boa seletividade, tendo assim potencial para estudos na área de combate ao câncer com geração de menores efeitos colaterais durante o tratamento.

As estruturas das moléculas híbridas sintetizadas são mostradas na Figura 5, abaixo:

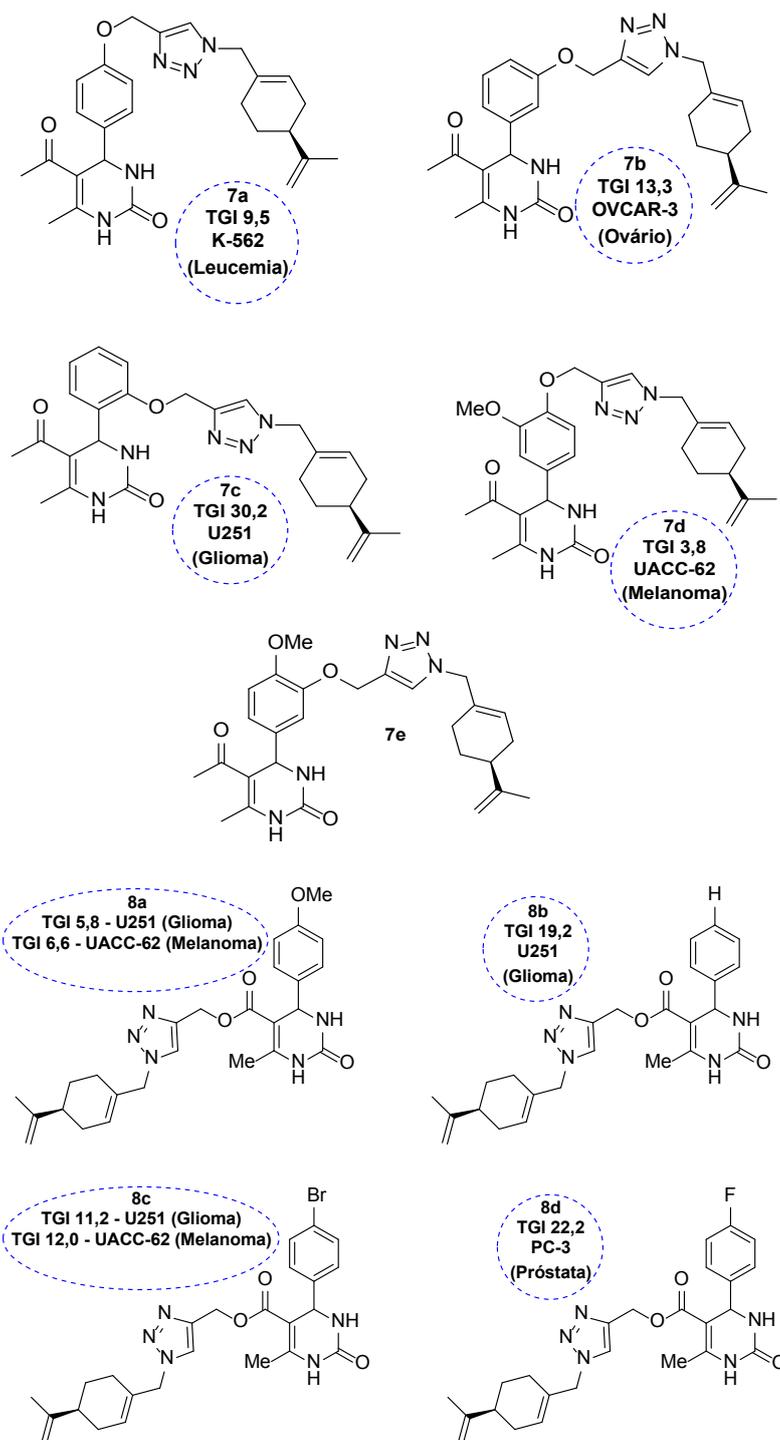


Figura 5: compostos híbridos Perilil-DHPM sintetizados

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

As sínteses dos compostos 7a-e e 8a-d utilizando-se DHPM propargiladas em diferentes posições e perillil azida, foram realizadas com sucesso, obtendo-se bons rendimentos, demonstrando assim que as metodologias propostas para as múltiplas etapas da rota sintética são aplicáveis. A atividade biológica dos MFC sintetizados foi avaliada, dentre os quais, destacaram-se os compostos 7b, 7d e 8b, os quais demonstraram boas atividades antiproliferativas contra células tumorais de diferentes linhagens, tendo ainda boa seletividade em relação às células não tumorais. Novos ensaios de atividade biológica de ciclo celular estão sob avaliação, assim como novas arquiteturas moleculares continuam sendo planejadas com o intuito de verificar o potencial destes híbridos como possíveis futuros fármacos.

REFERÊNCIAS

ANGELL, Yu L.; BURGESS, Kevin. Peptidomimetics via copper-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Chemical Society Reviews*, v. 36, n. 10, p. 1674-1689, 2007.

BANSAL, Yogita; SILAKARI, Om. Multifunctional compounds: smart molecules for multifactorial diseases. *European journal of medicinal chemistry*, v. 76, p. 31-42, 2014.

BOSQUESI, Priscila Longhin *et al.* Anti-inflammatory drug design using a molecular hybridization approach. *Pharmaceutics*, v. 4, n. 11, p. 1450-1474, 2011.

FISCHER, Juliana de Saldanha da Gama *et al.* Efeito do álcool perílico na expressão gênica de células de adenocarcinoma de pulmão humano. *J Bras Pneumol*, v. 31, n. 6, p. 511-5, 2005.

HANS, Renate H. *et al.* Synthesis, antimalarial and antitubercular activity of acetylenic chalcones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, v. 20, n. 3, p. 942-944, 2010.

KOLB, Hartmuth C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. Barry. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 40, n. 11, p. 2004-2021, 2001.

MAGGIORA, Gerald M. The reductionist paradox: are the laws of chemistry and physics sufficient for the discovery of new drugs?. *Journal of computer-aided molecular design*, v. 25, n. 8, p. 699-708, 2011.

MORO, Angélica V. *et al.* Synthesis and photophysical properties of fluorescent 2, 1, 3-benzothiadiazole-triazole-linked glycoconjugates: selective chemosensors for Ni (II). *Tetrahedron*, v. 69, n. 1, p. 201-206, 2013.

RAO, GB Dharma; ANJANEYULU, B.; KAUSHIK, M. P. Greener and expeditious one-pot synthesis of dihydropyrimidinone derivatives using non-commercial β -ketoesters via the Biginelli reaction. *RSC Advances*, v. 4, n. 82, p. 43321-43325, 2014.

RUSSOWSKY, Dennis *et al.* Multicomponent Biginelli's synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones promoted by SnCl₂. 2H₂O. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 15, n. 2, p. 165-169, 2004.

SANDHU, Jagir S. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *ARKIVOC*, (i), 66, 2012.

SASHIDHARA, Koeni V. *et al.* Discovery of coumarin–monastrol hybrid as potential antibreast tumor-specific agent. *European journal of medicinal chemistry*, v. 60, p. 120-127, 2013.

SHAIKH, Ambareen; MESHARAM, Jyotsna. Synthesis and pharmacological activity evaluation of oxadiazoles containing substituted dihydropyrimidinone and chloroquinoline moities. *Int J Pharm Sci Res*, v. 4, p. 4607-4614, 2013.

TREPTOW, Tamara GM *et al.* Novel hybrid DHPM-fatty acids: synthesis and activity against glioma cell growth in vitro. *European journal of medicinal chemistry*, v. 95, p. 552-562, 2015.

VENDRUSCULO, Vinicius *et al.* Síntese de compostos híbridos Perilil-Dihidropirimidinonas através da reação de Huisgen com formação de anéis 1,2,3-triazólicos. 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Goiânia: livro de resumos, 2016.

VENDRUSCULO, Vinicius *et al.* Synthesis of novel perillyl–dihydropyrimidinone hybrids designed for antiproliferative activity. *MedChemComm*, v. 9, n. 9, p. 1553-1564, 2018.

WAN, Jie-Ping; LIU, Yunyun. Synthesis of dihydropyrimidinones and thiones by multicomponent reactions: strategies beyond the classical Biginelli reaction. *Synthesis*, v. 2010, n. 23, p. 3943-3953, 2010.

WRIGHT, Christine M. *et al.* Pyrimidinone-peptoid hybrid molecules with distinct effects on molecular chaperone function and cell proliferation. *Bioorganic & medicinal chemistry*, v. 16, n. 6, p. 3291-3301, 2008.

ZAHAREVITZ, Daniel W. *et al.* COMPARE: a web accessible tool for investigating mechanisms of cell growth inhibition. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, v. 20, n. 4, p. 297-303, 2002.

ZHANG, Hong-Yu. One-compound-multiple-targets strategy to combat Alzheimer's disease. *FEBS letters*, v. 579, n. 24, p. 5260-5264, 2005.

ZHU, Jieping; WANG, Qian; WANG, Meixiang (Ed.). *Multicomponent reactions in organic synthesis*. John Wiley & Sons, 2014.

SOBRE O ORGANIZADOR

CLEBERTON CORREIA SANTOS- Graduado em Tecnologia em Agroecologia, mestre e doutor em Agronomia (Produção Vegetal). Tem experiência nas seguintes áreas: agricultura familiar, indicadores de sustentabilidade de agroecossistemas, uso e manejo de resíduos orgânicos, propagação de plantas, manejo e tratamentos culturais em horticultura geral, plantas medicinais exóticas e nativas, respostas morfofisiológicas de plantas ao estresse ambiental, nutrição de plantas e planejamento e análises de experimentos agropecuários.

(E-mail: cleber_frs@yahoo.com.br) – ORCID: 0000-0001-6741-2622

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acidentes 109, 310, 311, 312, 313, 314

Aminas primárias 81, 84, 85

Atividade antioxidante 144, 146, 151, 152, 153, 155, 156

B

Bioimpressão 193, 194, 195, 196, 199

C

Castanhola 74, 75, 79

Compostos multifuncionais 64, 67

Compressores Herméticos 34, 35, 36, 39, 40

Construção Civil 102, 105, 112, 113, 157, 179, 363

CPTEC 205, 206, 207, 208, 217

E

Equações lineares 45, 233, 236, 237, 238, 239, 240, 353

Estrutura axiomática 183, 186, 189

F

Fonte de fissão 41, 42, 44, 45, 47, 48, 49

G

Geoprocessamento 1, 2

H

Hemocentro 317, 322, 323, 324, 326

Hibridização 64, 65, 67, 68, 69, 71

L

Lesson Study 218, 219, 220, 221, 222, 224, 225

Leveduras 8

M

Mapeamento 1, 2, 3, 4, 6, 7, 181, 280

Mecânicas de eritrócitos 226

Multi-objetivo 277, 278, 279, 281, 282, 283, 284, 287

Mutagênese 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18

P

PHB/PC 253, 254, 257, 261, 262, 264

Protocolos de redes 52

R

Redes neurais 349, 350, 351, 354, 356, 358, 359, 360, 361, 362

Risco de inundação 1, 3, 4, 5, 6, 7

S

Smart Grids 51, 52, 53, 61

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-622-5

