



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA



Aluna: Lídia Maria Barbosa do Nascimento

Título da Monografia: Aplicações de Reações Multicomponentes em Química Medicinal

RECIFE

2021

LÍDIA MARIA BARBOSA DO NASCIMENTO

Título da Monografia: Aplicações de Reações Multicomponentes em Química Medicinal

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Licenciatura Plena em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito necessário à obtenção de título de licenciada em Química, pelo curso de Licenciatura Plena em Química da UFRPE.

**Orientador: Prof. Dr. André
Augusto Pimentel Liesen
Nascimento**

RECIFE

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

N244a Nascimento, Lídia Maria Barbosa do
Aplicações de reações multicomponentes em química medicinal /
Lídia Maria Barbosa do Nascimento. – 2022.
48 f. : il.

Orientador: André Augusto Pimentel Liesen Nascimento.
Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) –
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de
Química, Recife, BR-PE, 2021.
Inclui bibliografia e apêndice(s).

1. Química farmacêutica 2. Reações químicas I. Nascimento,
André Augusto Pimentel Liesen, orient. II. Título

CDD 615.19

**APLICAÇÕES DE REAÇÕES MULTICOMPONENTES EM QUÍMICA
MEDICINAL**

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Licenciatura Plena em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito necessário à obtenção de grau de licenciada em Química, pela banca examinadora representada pelos membros:

Aprovada em: 20 de dezembro de 2021

Orientador

Prof. Dr. André Augusto Pimentel Liesen Nascimento (UFRPE)

1º Examinador

Prof. Dr. Marcílio Martins de Moraes (UFRPE/SEDE)

2º Examinador

Prof. Dr. Jucleiton José Rufino de Freitas (UFRPE/UACSA)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, por toda a graça que me concede em viver e me amparar na realização de todos os meus sonhos.

Aos meus pais, Luiznaldo Ferreira do Nascimento e Kátia Alexandrina Barbosa e a toda minha família, por serem meu incentivo e suporte principal em todas as minhas conquistas.

Aos meus amigos de curso, em especial Eddie e Severino, por me ajudarem tanto nesses longos 5 anos de curso, enfrentando numerosas dificuldades na academia.

Aos meus professores por todo o conhecimento prestado com grande excelência.

Aos membros do grupo de pesquisa do Laboratório de Ecoquímica e Síntese (LEQS) da UFRPE.

Ao meu orientador, Prof. Dr. André A. P. Liesen Nascimento, pela brilhante orientação prestada e toda a paciência atribuída.

RESUMO

As Reações Multicomponentes (RMCs) são reações bastante importantes na área da química orgânica e vêm se expandindo ao longo das décadas. Essas reações partem de 3 ou mais componentes para formar um único produto, em um método conhecido como one-pot, ou seja, em um único recipiente. O que traz muitas vantagens devido atender os princípios Química Verde, por ser uma síntese linear e rápida, e ainda colaborar para a chamada “economia atômica”; além de formar moléculas complexas partindo de precursores simples e acessíveis, sendo base para a formação de intermediários ou produtos com atividades biológicas, trazendo assim grandes colaborações e aplicações na Química Medicinal. Muitas reações se baseiam no princípio das RMCs, dentre as mais conhecidas e amplamente utilizadas estão a reação de Strecker, Hantzsch, Biginelli, Mannich, Passerini e Ugi, sendo as duas últimas baseadas em isocianetos.

Palavras-chave: one-pot, síntese ,química medicinal.

ABSTRACT

The Multicomponent Reactions (RMCs) are very important reactions in the field of organic chemistry and have been expanding over the decades. These reactions start from 3 or more components to form a single product, in a method known as one-pot, that is, in a single container. Which brings many advantages due to meet the Green Chemistry principles, for being a linear and rapid synthesis, and still collaborate for the call “atomic economy”; in addition to forming complex molecules starting from simple and accessible precursors, as a basis for the formation of intermediaries or products with biological activities, thus bringing great collaborations and applications in Medicinal Chemistry. Many reactions are based on the principle of RMCs, among the best known and widely used are the reaction of Strecker, Hantzsch, Biginelli, Mannich, Passerini and Ugi, the last two being based on isocyanides.

Keywords: one-pot, synthesis, medicinal chemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Planta do Gênero <i>Chondrodendron tomentosum</i> (representante do Curare).....	10
Figura 2: Estrutura da tubocurarina	11
Figura 3. <i>Papaver somniferum</i>	11
Figura 4: Estrutura da Morfina.....	11
Figura 5. Citações e publicações das reações multicomponentes.....	14
Figura 6. Citações e publicações das reações multicomponentes na área da química medicinal.....	15
Figura 7. Reação Multi Etapas versus Reação Multicomponente.....	20
Figura 8. Desenvolvimento das RMCs).....	20
Figura 9. Crescimento no número das publicações sobre reações multicomponente ao longo dos últimos 50 anos (1946-2016).....	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(AAS) - Ácido Acetilsalicílico

(AChE) - Acetylcholinesterase Enzyme

(ADP)- Adenosina difosfato

(BCC) - Bloqueadores do Canal de Cálcio

(CSA) - Camphorsulfonic Acid

(DHP) – Dihidropiridínicos

(DHPMs) - Diidropirimidinonas

(FDA) - Food and Drug Administration

(MCAP) - Processos de Montagem de Múltiplos Componentes

(PPAR) - Proliferador de Peroxissoma

(RMCs) - Reações Multicomponentes

(SAR) – Structure-Activity Relationships

(TMSCN) - Trimethylsilyl cyanide

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
3. 1 Química medicinal	18
3.2 Reações multicomponentes.....	19
3.3 Tipos de reações multicomponentes	21
3. 4 Aplicações das reações multicomponentes em química medicinal	27
4.METODOLOGIA	36
5.CONCLUSÕES	37
REFERÊNCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

O conhecimento químico da natureza a partir dos povos primitivos, e também dos indígenas que sempre fizeram uso da natureza em seus rituais de cura e caça, contribuíram significativamente para o surgimento da Química Medicinal. O uso de substâncias tóxicas como os Curares, onde eram extraídas de diversas espécies de plantas nativas como *Chondrodendron tomentosum* (Figura 1), utilizadas pelos índios para produzir flechas envenenadas para caça e pesca, foram estudadas e posteriormente seus constituintes ativos foram isolados para testes com fins terapêuticos (MONTANARI, C. A, *et al.* 2001). Com isso, foi descoberto a partir do pesquisador Claude Bernard (1856) que um corante do curare agia como bloqueador neuromuscular, onde só após 12 anos, com a caracterização da Tubocurarina (Figura 2), que é o principal constituinte ativo do Curare, que apareceram os primeiros bloqueadores ganglionares, ou seja, eficazes no controle da pressão sanguínea em pacientes com aneurisma aórtico dissecante agudo, e também para induzir hipotensão durante uma cirurgia (VIEGAS, Cláudio Jr, *et al.* 2006). Além disso, a partir do Curare, se deu início aos estudos sobre a relação entre estrutura química e atividade biológica *Structure-Activity Relationship* (SAR), sendo o primeiro trabalho publicado sobre SAR em Química Farmacêutica, no ano de 1869.



Figura 1: Planta do gênero *Chondrodendron tomentosum* (representante do Curare)

Fonte: en.public-welfare.com, 2019.

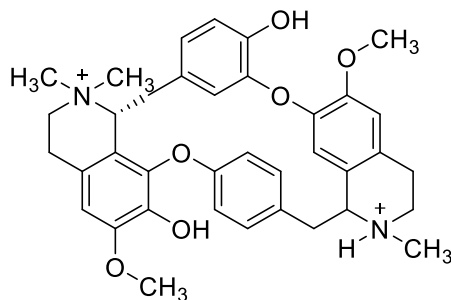


Figura 2: Estrutura da Tubocurarina

Além do Curare, outras substâncias muito utilizadas pelas antigas civilizações foram estudadas e isoladas, como o Ópio, substância extraída da espécie *Papaver somniferum* (Figura 3) que apresentava propriedades soporíferas e analgésicas, onde o seu constituinte majoritário é a Morfina (Figura 4), utilizado em dores severas para pacientes em estado terminal (HENRIQUES, A. T, *et al.* 1999) e também a quinina isolada a partir das cascas secas de espécies de *Cinchona*, sendo o único princípio ativo eficaz contra a malária (BARREIRO, E. J, *et al.* 1990).



Figura 3: *Papaver somniferum*

Fonte: DANTAS, Tiago. Mundo Educação.

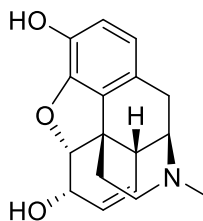


Figura 4: Estrutura da Morfina

A partir dessa atenção e importância dos recursos naturais para fins medicinais, a química e a medicina começaram a ter uma relação mais estreita, onde substâncias foram mais conhecidas e introduzidas para fins terapêuticos, sendo utilizados até hoje, dando origem a Química Medicinal.

Dessa forma, a Química Medicinal é uma área da química que engloba aspectos da biologia, medicina e farmácia, a partir de etapas como, planejamento, invenção, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos, que são os chamados protótipos. O termo "relação estrutura-atividade" (SAR) muito utilizado na Química Medicinal, está relacionado com os efeitos que a estrutura química de um composto pode causar durante sua interação com o receptor biológico, logo, quanto melhor a interação, maior será sua afinidade e atividade biológica. Assim, um dos principais objetivos da Química Medicinal é realizar a determinação das atividades farmacológicas do ligante, que uma vez ativo *in vivo* e de baixa toxicidade, passa a ser denominado protótipo (LIMA, Lídia M. 2007).

As substâncias com atividade terapêutica descobertas até alguns anos atrás, tinham os seus compostos sintetizados e testados, tanto *in vitro* como *in vivo*, de forma randomizada, ou seja, um processo de seleção em que cada paciente tem a mesma probabilidade de ser sorteado para formar a amostra ou para ser alocado em um dos grupos de estudo.

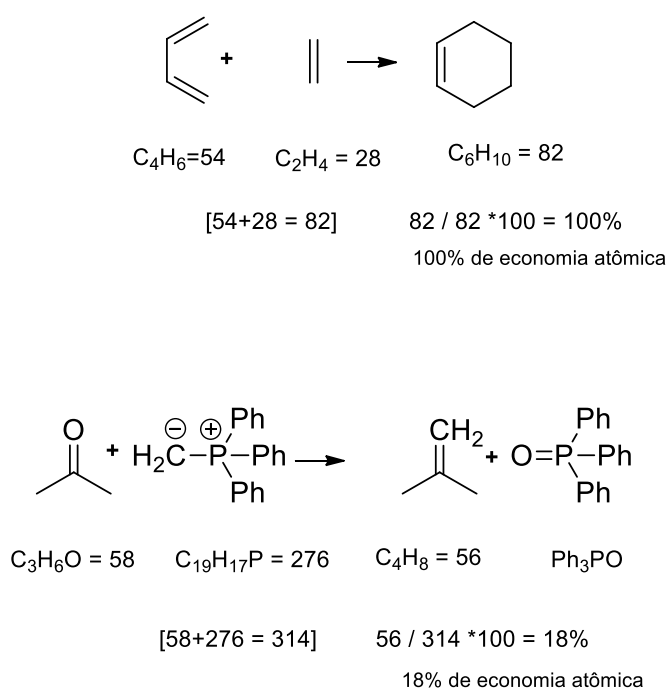
A síntese orgânica tem objetivo de mimetizar uma molécula alvo, principalmente com efeitos bioativos. Esse processo consiste na preparação de apenas um produto a partir de uma reação química entre um substrato e um reagente, onde após ser identificado o término da reação, é iniciado um processo de purificação, podendo ser mais demorado que o processo da síntese, por empregar evaporação de solventes e técnicas cromatográficas em geral. Na síntese orgânica clássica, pode surgir alguns produtos secundários, oriundos de reações paralelas ou de degradação dos intermediários, podendo levar a um menor rendimento final (MARQUARDT, Marcos, *et al.* 2001).

Uma estratégia de minimizar esses produtos secundários e nocivos ao meio ambiente, através de metodologias que usem e gerem a menor quantidade de materiais tóxicos e/ou inflamáveis, como também diminuir os gastos no tratamento de resíduos, é a implementação da Química Verde, essa também conhecida como Química limpa é um

tipo de prevenção de poluição causada por atividades na área de química (ANASTAS, P. T, *et al.* 2000).

Esse método mais sustentável de se trabalhar, prioriza alguns princípios em processos químicos como:

A prevenção, ao invés do tratamento ou limpeza dos resíduos de processos químicos depois de formados; a chamada “Economia Atômica” onde os processos sintéticos incorporam toda a massa dos reagentes nos produtos; uso de substâncias menos tóxicas possíveis à vida humana e ao ambiente; evitar o uso de solventes e agentes de separação, sempre que possível; fazer uso de matérias-primas renováveis e evitar derivatizações como grupos protetores em rotas sintéticas (SILVA, Flavia Martins da, *et al.* 2005). Um bom exemplo de economia atômica, são as reações de adição Diels-Alder, já que toda a massa dos reagentes é incorporada ao produto, em comparação as reações de Wittig existe uma grande perda de massa dos materiais de partida, gerando um subproduto no processo.



Esquema 1: Reação de Diels Alder e Wittig, respectivamente.

Dessa forma, uma rota sintética eficiente que empregue e esteja de acordo com as demandas da Química verde deve ser caracterizada por possuir uma boa seletividade; obter o menor número possível de etapas; permitir uma recuperação de solventes e

matéria prima; ter um alto rendimento e pureza do produto desejado e fazer uso de catalisadores, menos nocivos ao meio ambiente sempre que possível.

Nesse contexto um grupo de reações denominadas Reações Multicomponentes (RMCs) vêm sendo bastante utilizadas. Essas reações são ideais, pois empregam a economia atômica, alta eficiência, menor tempo e energia, atendendo dessa forma aos parâmetros da Química Verde, tendo grande importância para vários campos de pesquisa, como a biomedicina, química orgânica sintética, química industrial, entre outras (MARQUES, Marcelo Volpato, *et al.* 2012).

As RMCs são reações que contemplam 3 ou mais reagentes para formar um único produto, representando processos de pesquisas mais limpos, por serem reações mais simplificadas, feitas em um único recipiente, denominados de “one pot” (HORVÁTH, I. T, *et al.* 2007). Esses tipos de reações as vezes são chamados de Processos de montagem de múltiplos componentes (MCAP) e vem avançando suas aplicações nas duas últimas décadas de acordo com o gráfico abaixo, que mostra as citações e publicações referentes ao tema.

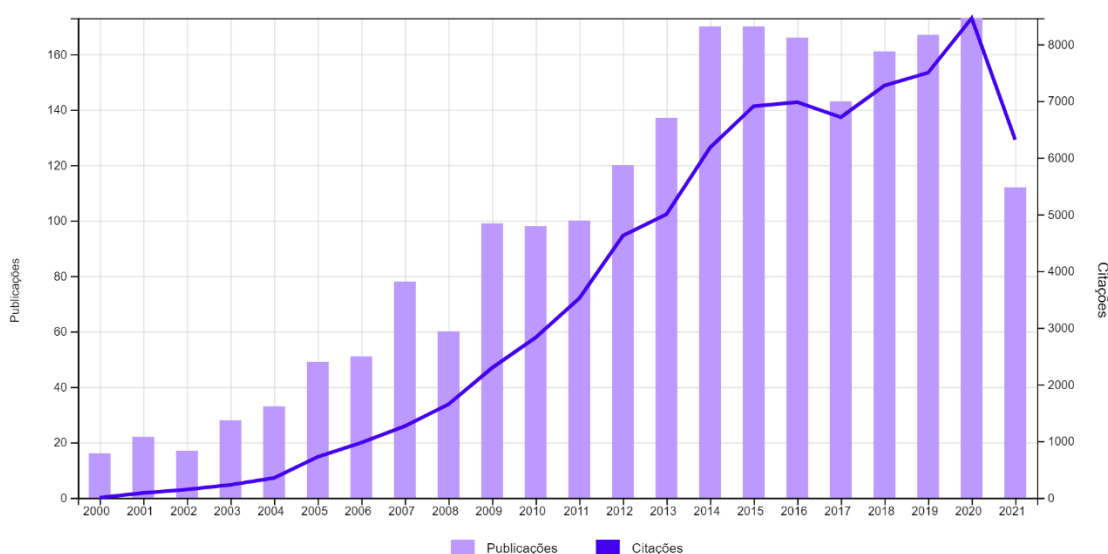


Figura 5: Citações e publicações das reações multicomponentes com as “palavras chave” Multicomponent Reactions e Medicinal Chemistry.

Fonte: Web of Science (Pesquisa realizada em 30 de setembro de 2021)

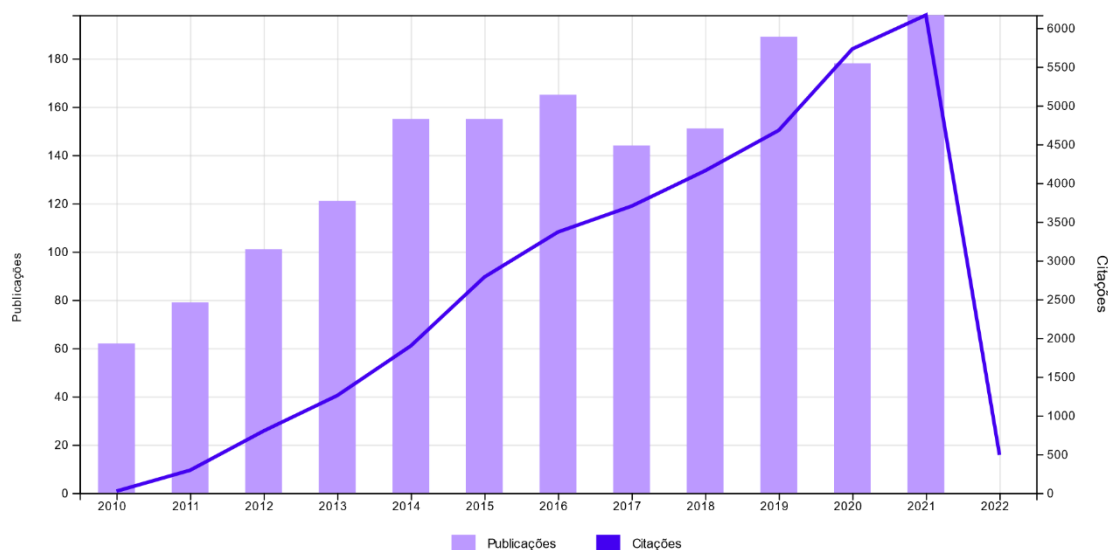
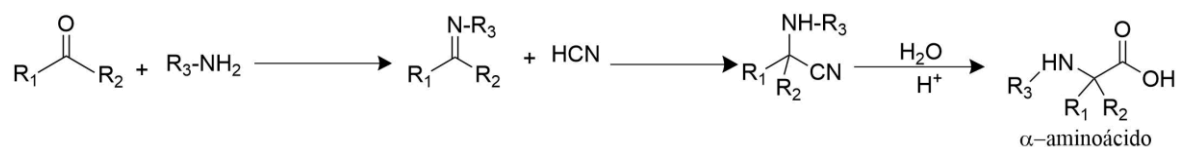


Figura 6: Citações e publicações das reações multicomponentes na área da química medicinal com as “palavras chave” Multicomponent Reactions e Medicinal Chemistry.

Fonte: Web of Science (Pesquisa realizada em 30 de setembro de 2021).

A primeira RMC foi a síntese de Strecker de α -amino cianetos de amônia, compostos de carbonila e cianeto de hidrogênio.

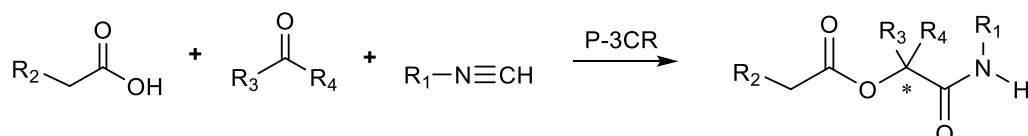


Esquema 2: Reação de Strecker.

Para uma Reação Multicomponente ser considerada ideal, deve-se ser permitido a adição de todos os reagentes, reagentes e catalisadores, reagindo de maneira única sob as mesmas condições da reação. Porém, esse requisito é considerado difícil, uma vez que reações colaterais podem acontecer. Para uma maior eficiência, geralmente são realizadas reações organocatalíticas enantiosseletivas multicomponentes, possibilitando a alta regio-, estereo e quimio-seletividade e alta tolerância de grupo funcional, sendo uma estratégia química de síntese muito promissora, que permite o acesso rápido a moléculas quirais estruturalmente complexas, a partir de precursores simples, mimetizando sistemas biológicos e usando condições de reação ambientalmente amigáveis (RUEPING, M. Nachr. 2007)

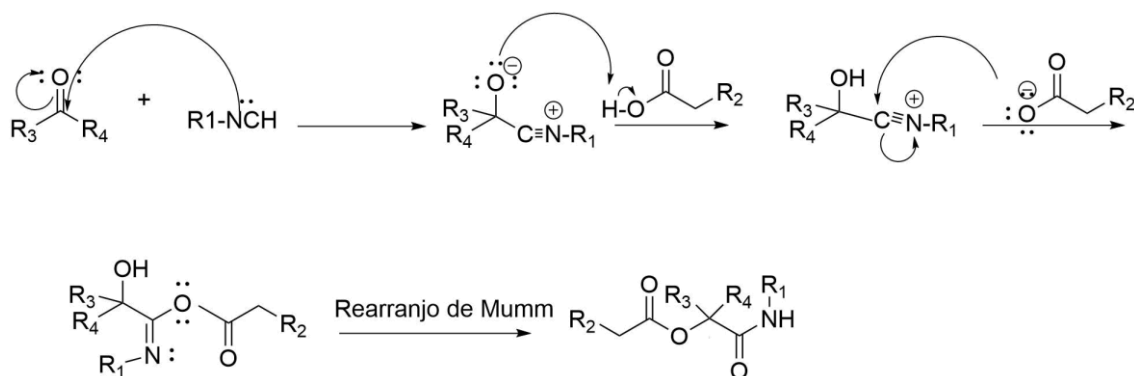
As reações multicomponentes podem ser subcategorizadas em duas classes gerais, MCRs baseados em isocianetos e MCRs não baseados em isocianetos. As mais famosas baseadas em isocianetos são as de Passerini e Ugi (SLOBBE, Paul, *et al.* 2012).

A de Passerini é uma reação tricomponente, que ocorre entre isocianetos, ácidos carboxílicos e aldeídos ou cetonas para proporcionar uma-ácil carboxamidas em uma única etapa.



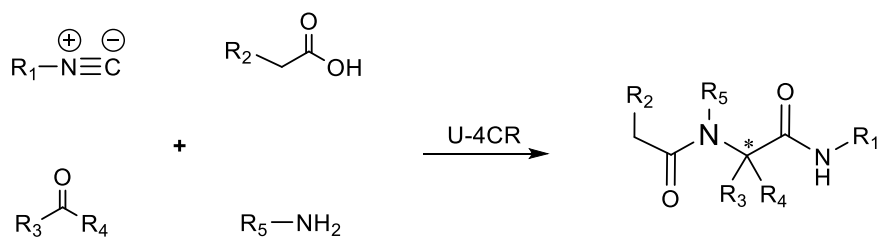
P-3CR: Passerini- tricomponent reaction

Esquema 3: Reação de Passerine.



Mecanismo reação de Passerine

Já a reação de Ugi é tetracomponente e uma das mais usadas, a qual ocorre entre isocianetos, ácidos carboxílicos, cetonas ou (geralmente) aldeídos e aminas primárias para fornecer estruturas semelhantes a dipeptídeos.



U-4CR: Ugi- tetracomponent reaction

Esquema 4: Reação de Ugi

Aplicação de isonitrilas na reação de Ugi ocorre de forma bem-sucedida, já o mesmo não acontece com a reação de Passerini, uma vez que os produtos desta reação já apresentam a funcionalidade éster, facilmente hidrolisável, o que limita a seletividade destes casos (Le, H. V, *et al* .2011)

Nesse sentido, devido as RMCs apresentarem grande relevância na área da Química medicinal com o crescente número de publicações e estudos sobre o tema, bem como atender as perspectivas da Química Verde, esse trabalho foi desenvolvido a partir da revisão de Literatura com objetivo de apresentar os tipos de RMCs aplicadas em Química Medicinal e a importância dessas aplicações.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Apresentar as reações multicomponentes aplicadas em Química Medicinal

2.2 Objetivos Específicos

-Relatar e discutir os principais tipos de reações multicomponentes desenvolvidas nas duas últimas décadas.

-Descrever e discutir as principais aplicações das reações multicomponentes em Química Medicinal.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Química medicinal

O uso de produtos naturais pelos povos primitivos e indígenas no tratamento de algumas doenças, trouxe uma importância significativa para a Química Medicinal. No entanto, o marco da Química Medicinal foi iniciado com a descoberta de novos fármacos que são utilizados até hoje, como o ácido acetilsalicílico (AAS), descoberto pelo alemão Felix Hoffmann em 1889, sendo o primeiro fármaco desenvolvido sinteticamente na indústria, dando origem ao primeiro planejamento racional de moléculas farmacêuticas. Em seguida outras descobertas foram realizadas como a criação do fármaco denominado de *SalvarsanR* (MIKOVSKI, Daniele; *et al.* 2018) por Paul Ehrlich em 1908, indicado no tratamento de sífilis e tripanossomíase; e também descoberta da penicilina por Sir Alexander Fleming em 1945, onde foi possível verificar que outros organismos vivos produziam substâncias terapêuticas e por fim podendo ser utilizada para diversas doenças (BARREIRO, 2011). Ambos os pesquisadores ganharam o prêmio Nobel de Química em suas descobertas.

Com isso, a etapa chave da Química Medicinal é a identificação do composto-protótipo candidatos a fármaco, baseado no planejamento racional de novas substâncias bioativas; no isolamento de princípios ativos naturais (plantas, animais, minerais); na descrição das moléculas desde a sua constituição atômica até suas características estruturais quando das interações com os diferentes sistemas biológicos; estudo da relação quantitativa e não quantitativa da estrutura química e atividade biológica (QSAR - SAR) e estudos farmacocinéticos, toxicológicos e efeitos colaterais ao otimizar e desenvolver novas drogas (MIKOVSKI, Daniele; *et al.* 2018).

O processo de triagem dos protótipos desenvolvidos passa primeiramente por bioensaios farmacológicos *in vivo* ou pré-clínicos, identificando as propriedades farmacocinéticas do ligante. Esses estudos pré-clínicos, são testados em animais para avaliar a toxicidade e eficácia do fármaco e posteriormente são feitos estudos em humanos através de 4 etapas: avaliação da toxicidade; avaliação da dosagem; testes finais de segurança e a nova comercialização e marketing do novo medicamento lançado, sendo requisitado a autorização da agência regulatória nacional e sob os padrões determinados pelas Comissões de Ética (CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, no caso

brasileiro). Caso o ligante obtenha sucesso nesta etapa, diz-se que o novo composto-protótipo é descoberto, tornando-se candidato a fármaco que atuará no alvo eleito (BARREIRO; Fraga. 2005)

Além de aplicarem seu treinamento em química ao processo de síntese ou isolamento de novos produtos farmacêuticos, os químicos medicinais também podem atuar na melhoria dos processos pelos quais os produtos farmacêuticos existentes são produzidos. Dessa forma, é notório que a química medicinal é uma disciplina híbrida e multidisciplinar constituída pelas áreas da biofísica, biologia molecular e química; sendo fundamental nos processos de descobrimento de drogas, e novas tecnologias para o aumento e melhorias nos processos de refinamento.

No âmbito da Química Medicinal as Reações Multicomponentes representam um grande potencial na busca por novos candidatos a fármacos.

3.2 Reações multicomponentes

As Reações Multicomponentes como já mencionado, são reações em que contempla múltiplos componentes em uma única etapa para a formação do produto que contém porções de todos os reagentes de partida em sistema chamado de one-pot, ou seja, em um único recipiente. Essa síntese one-pot pode ser definida por diversos termos como, reações multicomponentes, tandem, cascata, dominó e telescópica, considerando que as RMCs são conduzidas em recipiente único, essas são mais vantajosas, por evitar principalmente que algum intermediário formado apresenta riscos à saúde, tendo características indesejáveis como mal cheiro, alta toxicidade, dentre outras (DE ANDRADE, *et al.* 2021).

Essas reações são bastante adequadas e bem próximas de uma síntese ideal, pois a redução do número de etapas e utilização de materiais de partida simples e baratos levam a uma síntese de diversidade de molécula, o que aumenta a aplicação na síntese de diversos compostos que possuem atividade biológica de moléculas mais complexas (TOURÉ, B.B, *et al.* 2009).

A figura abaixo, mostra um esquema hipotético de uma síntese de Multi etapas em comparação com a RMCs, onde é bem notório a diferença da obtenção de uma síntese linear, rápida e bem mais simples.

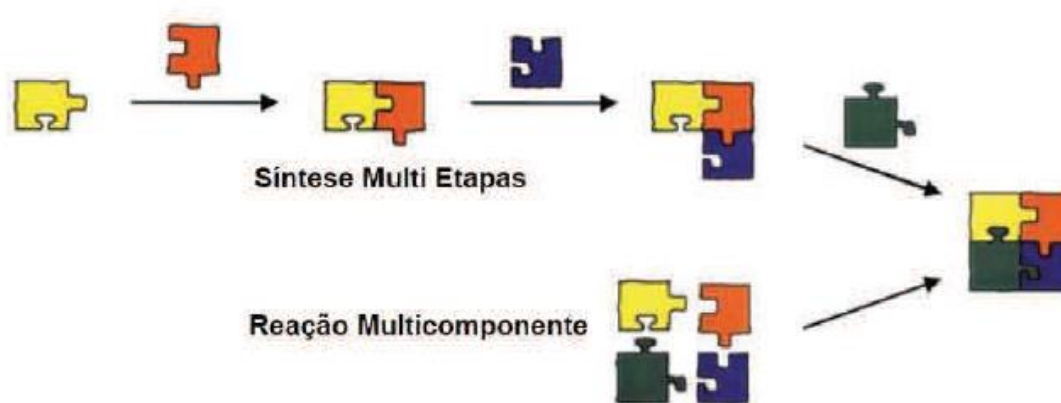


Figura 7: Reação Multi Etapas versus Reação Multicomponente.

Fonte: Adaptado a partir de: (PACZKOWSKI, Ingrid Maliszewski. 2017)

As RMCs são conhecidas há mais de 150 anos e sua evolução foi iniciada no ano de 1850, a partir da primeira contribuição com a publicação da reação de Strecker, desde então diversas e importantes reações foram sendo desenvolvidas como mostrado na figura 8 a seguir:

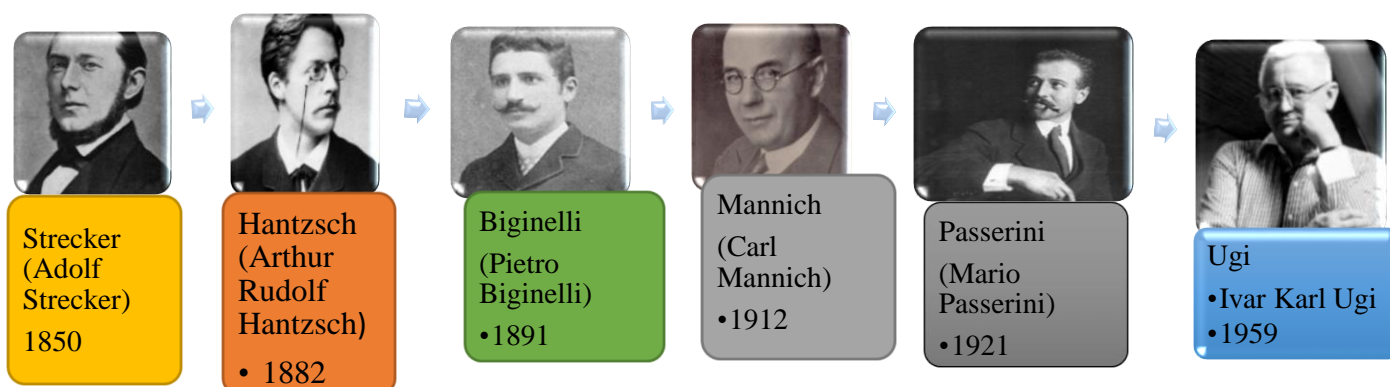


Figura 8-. Desenvolvimento das RMCs

Fonte: Adaptado a partir de: (PACZKOWSKI. 2017)

Por muitos anos essas reações foram inexploradas, pela falta de interesse comercial em relação a seus produtos de síntese, porém devido a descoberta de aplicações biológicas e farmacológicas de alguns dos produtos obtidos, somando às suas vantagens sobre a síntese linear, com número reduzido de etapas e uma maior eficiência de síntese,

seus estudos foram expandidos, de acordo com gráfico a seguir, onde mostra o crescimento no número das publicações a partir do ano de 1946 (ROCHA, D. R, *et al.* 2008).

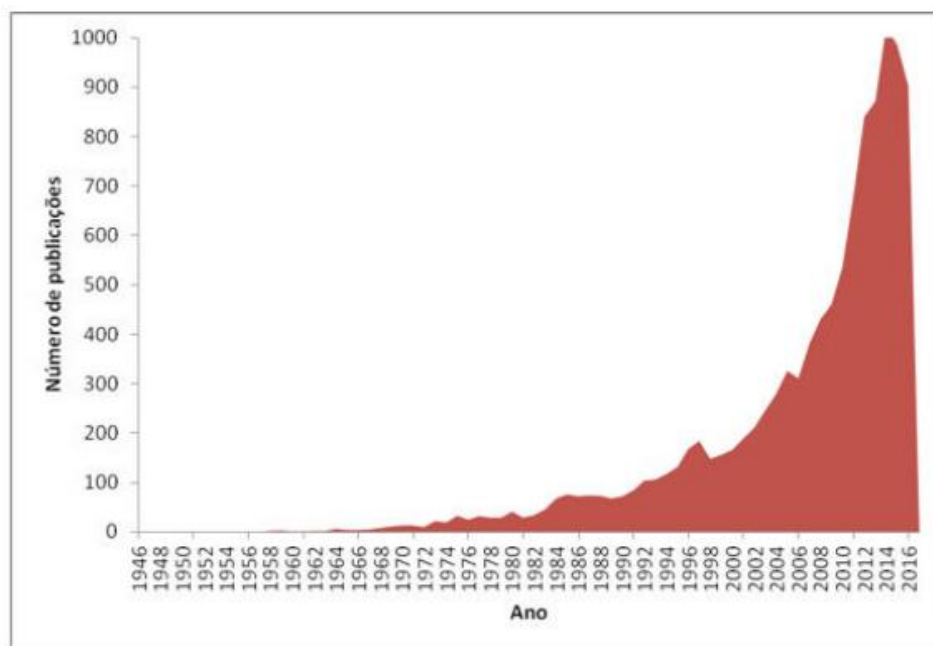


Figura 9. Crescimento no número das publicações sobre reações multicomponente ao longo dos últimos 50 anos (1946-2016). (Pesquisa realizada em 20 de outubro de 2021)

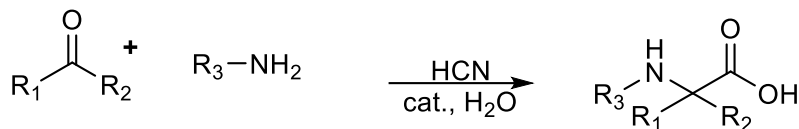
Fonte: (ROGERIO, K. R. *et al.* 2016).

3.3 Tipos de reações multicomponentes

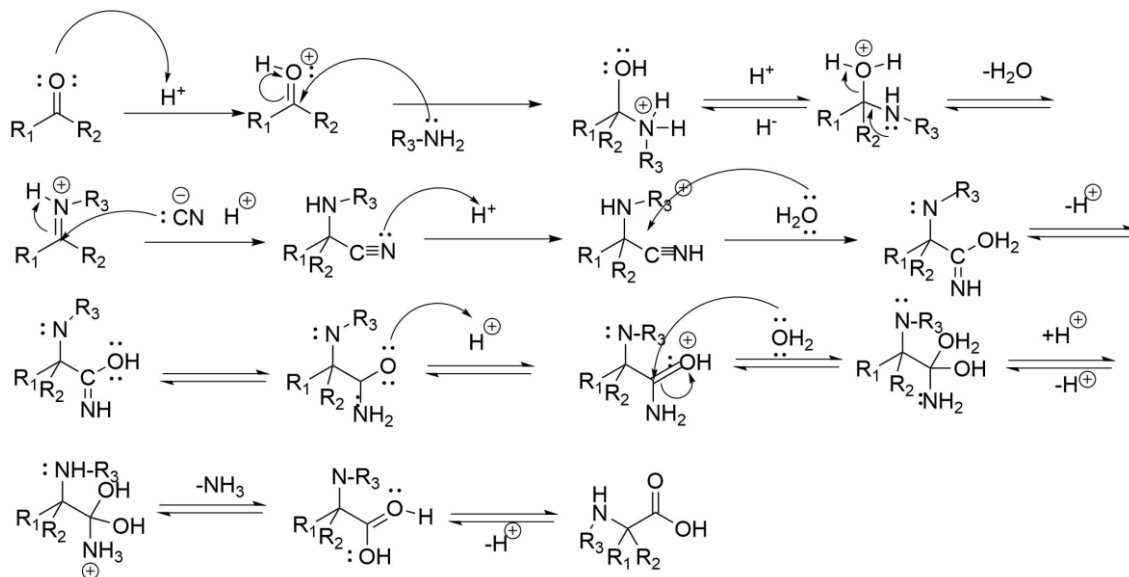
Diante das RMCs descobertas ao longo do tempo, as mais famosas e comumente usadas na atualidade são:

- Reação de Strecker

Sendo a primeira RMCs, descoberta por Adolph Strecker em 1850, essa reação foi feita a partir de uma mistura de acetaldeído tratado com solução de amônia seguida da adição de HCN, formando uma α - aminonitrila intermediária, que após ser hidrolisada fornece o aminoácido alanina (ROGERIO, K. R. *et al.* 2016), como mostrado no esquema abaixo. Essa foi a primeira síntese de α - aminoácidos descoberta, reporta em laboratório.



Esquema 5 - Reação Multicomponente de Strecker.

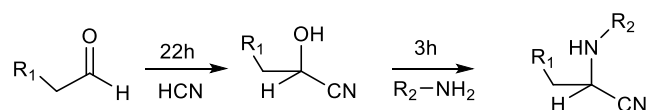


Mecanismo reação de Strecker

A Reação de Strecker é de caráter tricomponente, podendo ser feita com o uso de aldeídos ou cetonas, aminas primárias ou secundárias e sais de cianeto, que são mais seguros que o HCN. Anteriormente, a reação original podia levar a um racemato dos aminoácidos, aumentando dessa forma a busca por metodologias enantiosseletivas por pesquisadores ao longo dos últimos anos (CAI, X, *et al.* 2014)

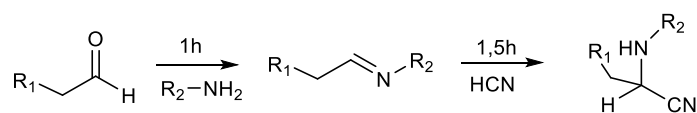
Ogata e Kawasaki, em seus estudos, fizeram o uso de ácidos e bases opticamente ativos para o mecanismo e isolamento dos intermediários e dos produtos finais, onde foi observado que a formação do intermediário cianidrina era bem mais lenta e com rendimento mais baixo menor que 20% em comparação ao intermediário imina com rendimento 100%, sendo esse o mais adequado como via mecanística, tendo o rendimento quantitativo na etapa reacional utilizadas no teste, i.e. metil e etilamina

1) Reação via intermediário Cianidrina



Rendimento: <20%

2) Reação via intermediário Imina



Rendimento: 100%

Rendimento Global: 60%

Esquema 6 - Resultados parciais dos estudos mecanísticos de Ogata e Kawasaki.

Bandyopadhyay e colaboradores em 2011 relataram a síntese tricomponente de α -aminonitrilas, partindo de diversas aminas, aldeídos e TMSCN em uma reação catalisada por índio em água, produzindo o produtos abaixo.

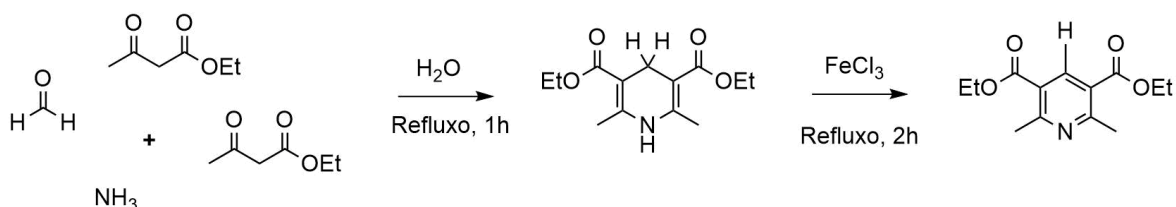


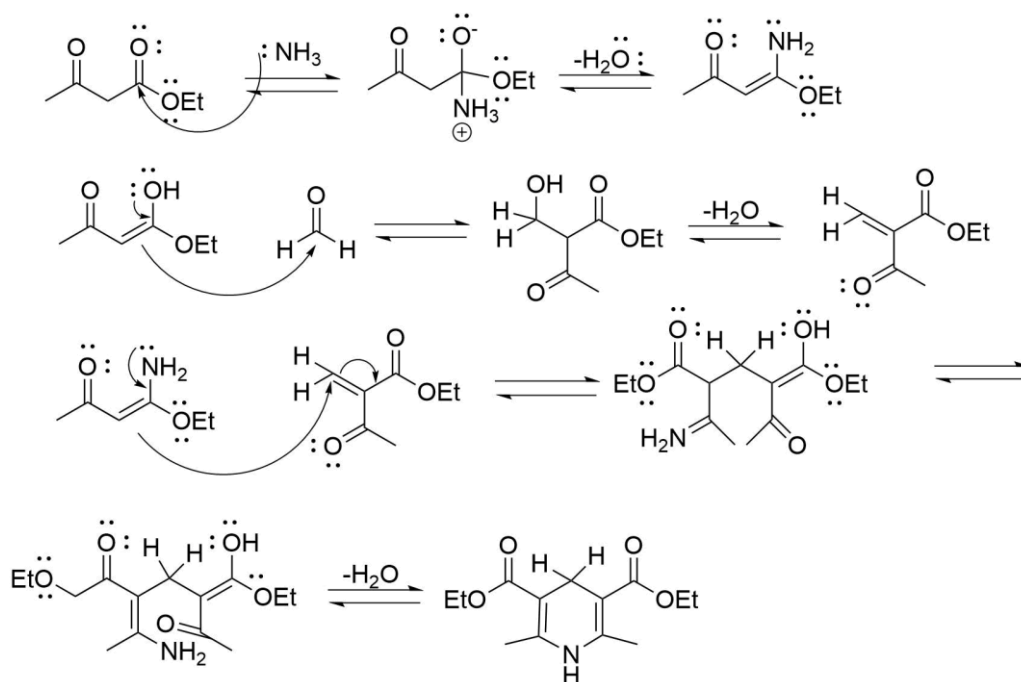
R₁ = H, alquil
 R₂ = Fenil, Benzil, alquil
 R₃ = H, metil
 R₄ = Fenil, Tiofenil, Isobutil, metil

Esquema 7- Síntese tricomponente de α -aminonitrilas.

-Reação de Hantzsch

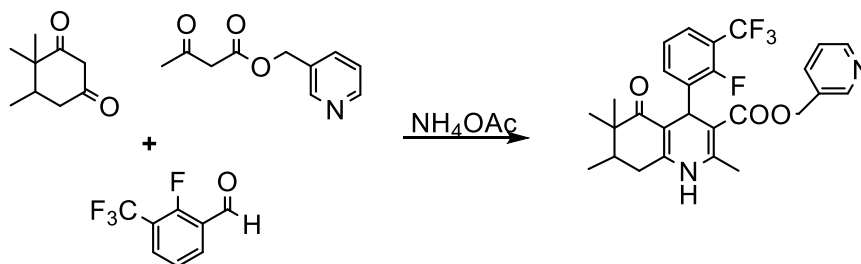
Descrita por Arthur Rudolf Hantzsch, em 1882, como a síntese de diidropiridinas a partir da condensação entre compostos 1,3-dicarbonílicos (2 equivalentes) com aldeídos e amônia ou acetato de amônio, podendo também levar à formação de piridinas substituídas, via reação de oxidação da diidropiridina formada inicialmente.

**Esquema 8** - Reação de Hantzsch.



Mecanismo reação de Hantzsch

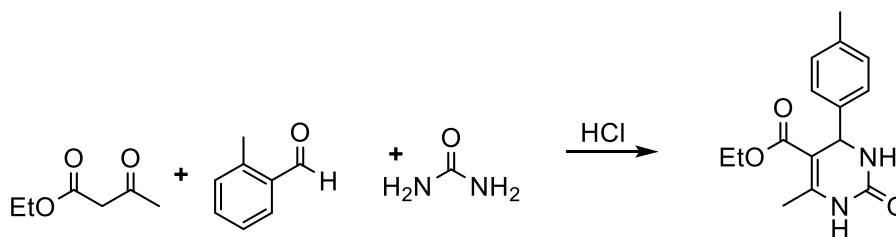
Safak e colaboradores em 2012 relataram a síntese de derivados diidropiridínicos fundidos via reação de Hantzsch, sendo que os novos compostos apresentaram atividade moduladora nos canais de cálcio. No Esquema está representado um exemplo da síntese de diidropiridinas bioativas.



Esquema 9 - Síntese de diidropiridinas via Reação de Hantzsch.

- Reação de Biginelli

A Reação de Biginelli, condensação de Biginelli ou síntese de diidropirimidinonas de Biginelli, foi descoberta por Pietro Biginelli, em 1981, onde sintetizou as primeiras 3,4-diidropirimidinas a partir da condensação tricomponente entre β -cetoésteres, benzaldeído e uréia (ou tiouréia) com catálise de ácido clorídrico (KAPPE, C. O. 2000). De acordo com o esquema a seguir:

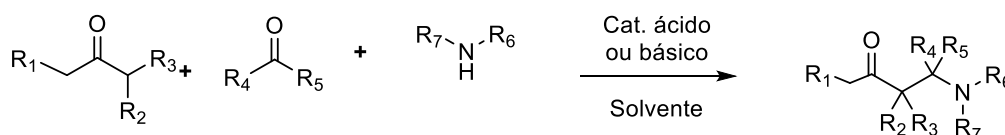


Esquema 10- Reação Multicomponente de Biginelli.

Nessa reação é utilizado uma variedade de solventes, destacando-se etanol, acetonitrila e água. Existem ainda metodologias que fazem uso de micro-ondas e de ultrassom para a realização desta síntese, assim como síntese em fase sólida (KOLOSOV, M. A.; *et al.* 2009).

- Reação de Mannich

O químico alemão Carl Mannich foi responsável pelo estudo desta reação que origina compostos β -aminocarbonílicos e foi descrita pela primeira vez em 1912. Estes compostos são obtidos através de uma reação entre um aldeído ou cetona, com uma amina primária, secundária ou amônia e um aldeído não enolizável, obtendo as chamadas bases de Mannich, de acordo com o esquema abaixo:

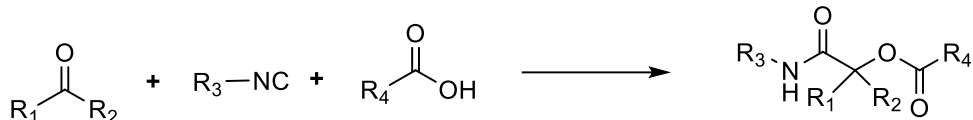


$R_1 = \text{H, alquil, aril, OR}; R_{2,3} = \text{H, alquil, aril}; R_{4,5} = \text{H, alquil, aril};$
 $R_6 = \text{H, alquil, OH, NH}_2; R_7 = \text{H, alquil. Solvente} = \text{ROH, H}_2\text{O, AcOH}$

Esquema 11- Reação Multicomponente de Mannich

-Reação de Passerini

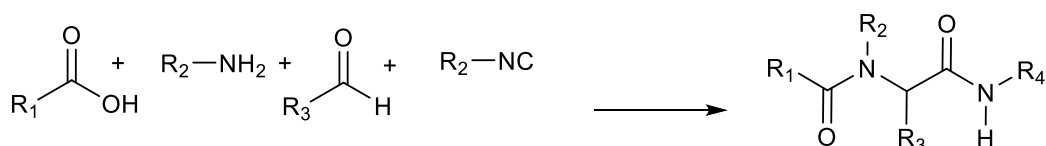
Descoberta em 1921 pelo italiano Mario Passerini, é uma reação tricompente baseada em isocianeto, que envolve o uso de um ácido carboxílico, um composto carbonílico (aldeído ou cetona) e uma isonitrila, levando a formação de uma α -aciloxicarboxiamida. O produto obtido pode ser encontrado em alguns produtos naturais e possui grande importância farmacológica.



Esquema 12 -Reação de Passerini.

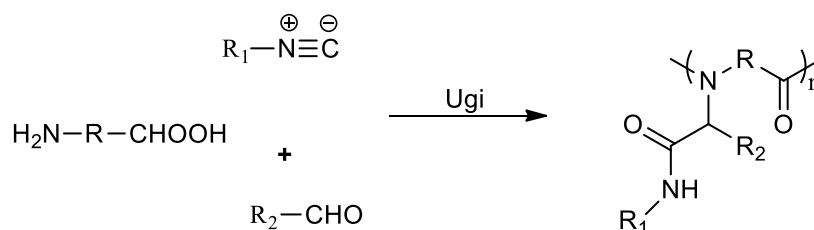
-Reação de Ugi

A primeira RMCs tetracomponente baseada em isocianeto foi introduzida em 1959 pelo químico alemão Ivar Karl Ugi (UGI, I., *et al* 1959). Essa reação é uma condensação entre quatro componentes: um ácido carboxílico, uma amina, um aldeído e uma isonitrila, para formar um único produto sendo um método rápido e simples para a preparação de derivados de α -aminoacilamidas. De acordo com o esquema a seguir:



Esquema 13 - Reação tetracomponente de Ugi.

Wang e colaboradores em 2016, relataram a síntese de polipeptídeos através da reação de Ugi. Os polipeptídeos são interessantes devido às possíveis aplicações biomimétricas em materiais, catálise e fármacos que podem ser feitas a partir deles. A reação de Ugi a partir de aminoácidos naturais conduz a polipeptídeos estruturalmente diversificados que exibem boa biocompatibilidade e atividade bacteriana.



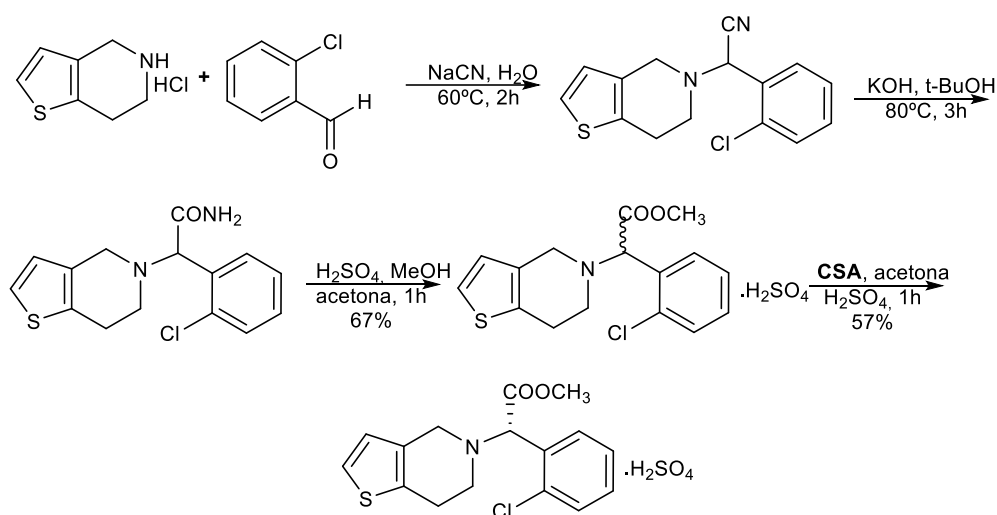
Esquema 14 - Síntese de polipeptídeos através da reação de Ugi.

3. 4 Aplicações das reações multicomponentes em química medicinal

Com o aumento do interesse na síntese de compostos biologicamente ativos, as RMCs se tornaram muito atrativas para a química medicinal, pois, em uma única etapa reacional, pode-se obter uma vasta quantidade de compostos puros e com rendimento elevado. A partir disso, muitas sínteses foram realizadas a partir das reações já vistas, para a produção de compostos biologicamente ativos.

- Reação de Strecker

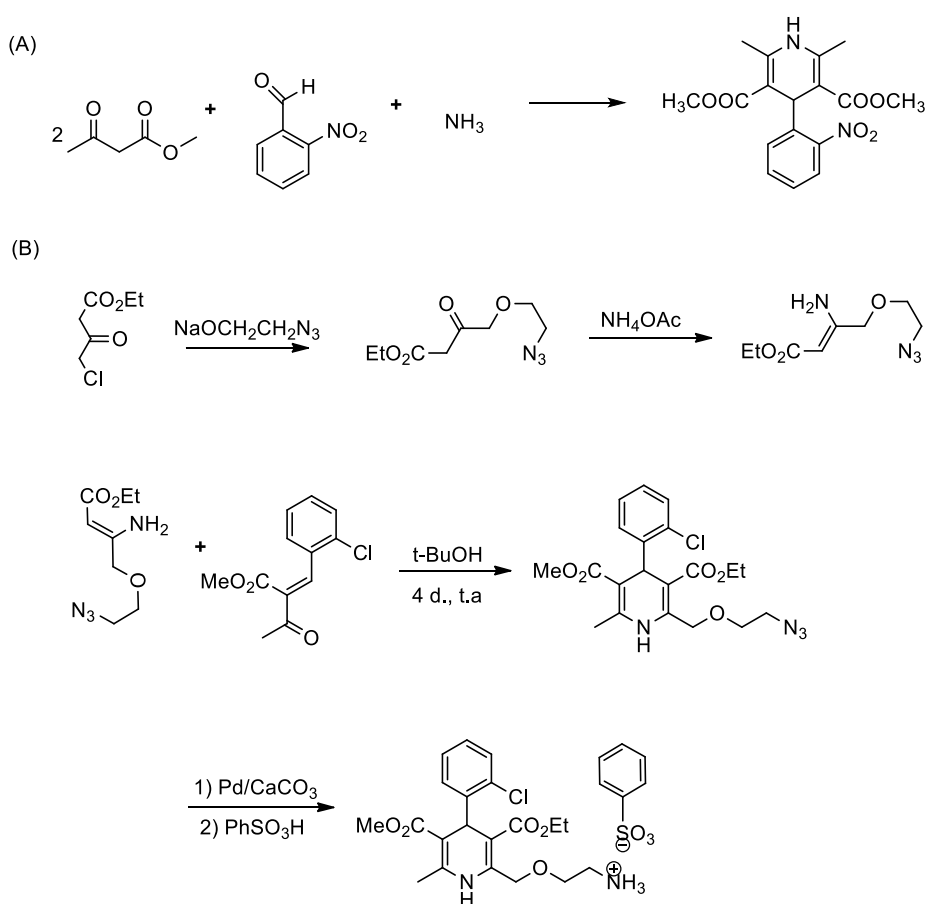
Essa reação possibilitou a síntese de inúmeros α -aminoácido e α -aminonitrilas, que apresentaram atividades biológicas antioxidantes, inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE) e moduladores do bioprocessamento de carboidratos (OTERO, A. L. C.; *et al.* 2014). Essa metodologia também pode ser aplicada na síntese do fármaco Clopidogrel (Plavix®), que foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2010 utilizada no tratamento de doenças cardiovasculares, atuando no bloqueio irreversível de Adenosina difosfato (ADP) e no receptor purinérgico P2Y12 que é importante para agregação plaquetária. A rota sintética a seguir mostra o uso do L-(-)-Ácido canforsulfônico (CSA) como agente de resolução quiral, que leva ao isolamento por cristalização apenas do produto (+)- Clopidogrel (MADIVADA, L. R.; *et al.* 2012)



Esquema 15. Uso da Reação de Strecker modificada na preparação do Clopidogrel (Plavix®).

-Reação de Hantzsch

A reação de Hantzsch, possibilitou a síntese de importantes fármacos anti-hipertensivos Bloqueadores do Canal de Cálcio (BCC), como a nifedipina e o besilato de amlodipino. Esses compostos constituem uma classe de drogas estruturalmente heterogênea. A nifedipina é um protótipo formado que pertence ao grupo dos derivados dihidropiridínicos (DHP). Os BCC de curta duração provocam ativação neurohormonal reflexa do sistema nervoso simpático, caracterizada por taquicardia, aumento do débito cardíaco e aumento da concentração plasmática de catecolaminas e da atividade plasmática da renina. (NIGRO, Doroth. 2005).



Esquema 16. Reação de Hantzsch clássica (A), para a obtenção da nifedipina, e modificada em 2 etapas (B), para a obtenção do besilato de amlodipino

Além disso, também é utilizado nessa síntese uma enorme variedade de catalisadores como FeF_3 , $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, $\text{HClO}_4^- \text{SiO}_2$, entre outros e, além do aquecimento convencional, a irradiação por micro-ondas (SIRISHA, K, *et al.* 2014).

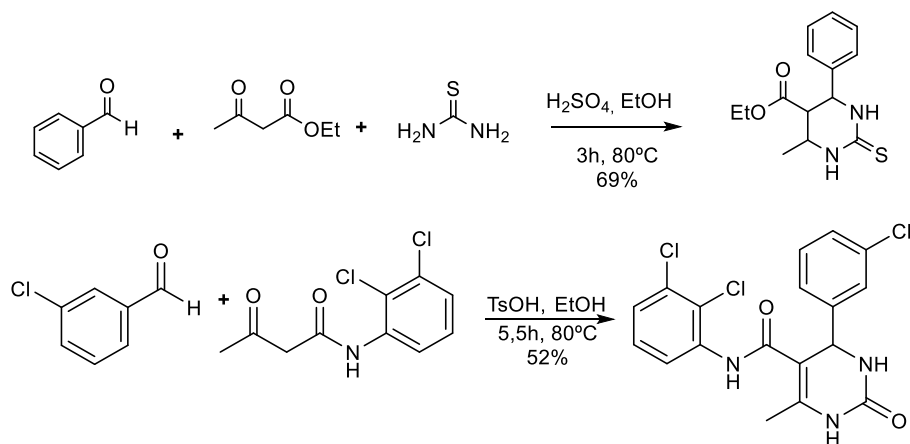
Como visto pela rota sintética, essa reação é considerada limpa, se enquadrando no conceito de química verde, onde seus produtos são de amplo espectro biológico e de

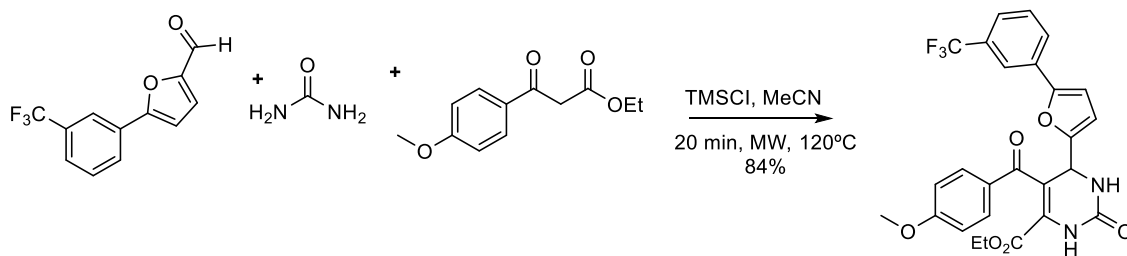
extrema importância tanto para estudos acadêmicos quanto para aplicação na Química Medicinal.

-Reação de Biginelli

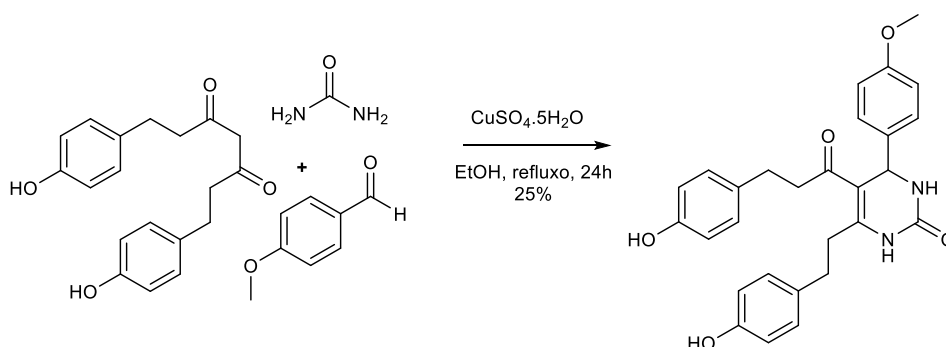
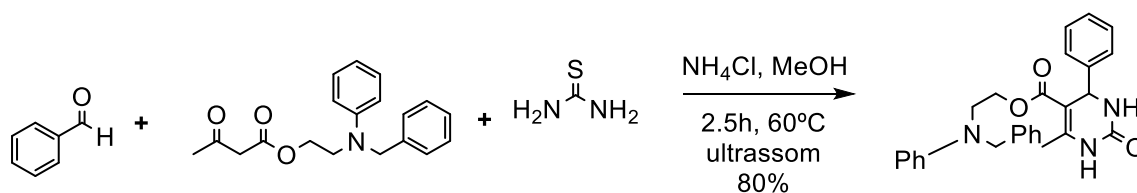
Em 1997 Kappe constituiu uma melhor explicação para a formação de diidropirimidinonas (DHPMs) pelo método de Biginelli. Ao reagir benzaldeído e a ureia, formando um intermediário reativo do tipo íon imínio, esse intermediário ao ser isolado apresentava com um par de enantiômeros, que após testes de cristalografia e raio-x confirmaram a estereoseletividade da reação e a formação do intermediário mais estável, o qual apresentava uma ligação de hidrogênio intramolecular entre os grupos éster e hidroxila (KAPPE, C. O. 1997). Mais tarde, em 2009, de Souza e colaboradores utilizaram a técnica de ESIMS/MS, para a formação de íon imínios referentes a reação de ureia com benzaldeído, onde os resultados corroboraram com o mecanismo proposto por Kappe, indicando que de fato esta reação passa pela formação inicial do íon imínio (DE SOUZA, 2009). Com isso, após a descoberta de que muitos produtos obtidos via reação de Biginelli apresentavam atividade bioativa, essas reações passaram a ser de grande interesse na área da Química Medicinal. As DHMPs formadas apresentavam grande biodiversidades, possuindo propriedades farmacológicas como atividade antiproliferativa, antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, antioxidante e também alguns inibidores de acetilcolinesterase que atuam sobre a doença de Alzheimer (ARUNKHAMKAEW, S; 2013).

Os esquemas abaixo, mostram a síntese de alguns compostos DHMPs e suas atividades farmacológicas.



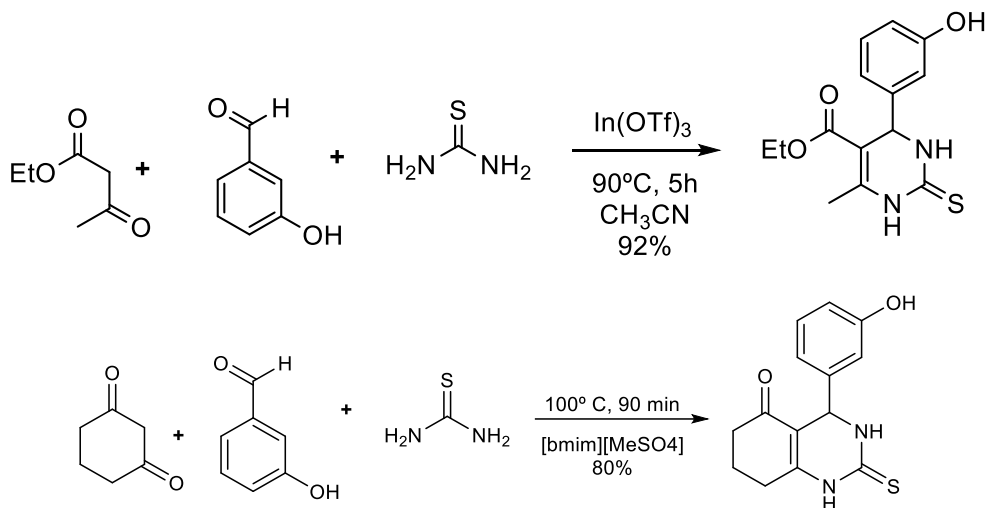


Esquema 17. DHPMs com atividades biológicas



Esquema 18. DHPMs com atividades biológicas

O composto Monastrol utilizado como base na formação de fármacos que apresentam atividades antitumorais, também pode ser obtido via reação de Biginelli, onde é utilizado tioureia, acetato de etila e 3-hidroxi-benzaldeído, apresentando atividade antimitótica *in vitro* inibindo a miosina-cinase Eg5, que pode ser considerada uma molécula promissora para tratamento do câncer. Para essa síntese, Godoi e colaboradores utilizaram o $\text{In}(\text{OTf})_3$, um ácido de Lewis que mostra compatibilidade com diferentes grupos funcionais, apresentando também bons rendimentos (GODOI, M. N. et al. 2005). A molécula enastrona exibe esse mesmo perfil bioativo e segue os mesmos princípios do monastrol, via reação de Biginelli, como mostrado no esquema abaixo.

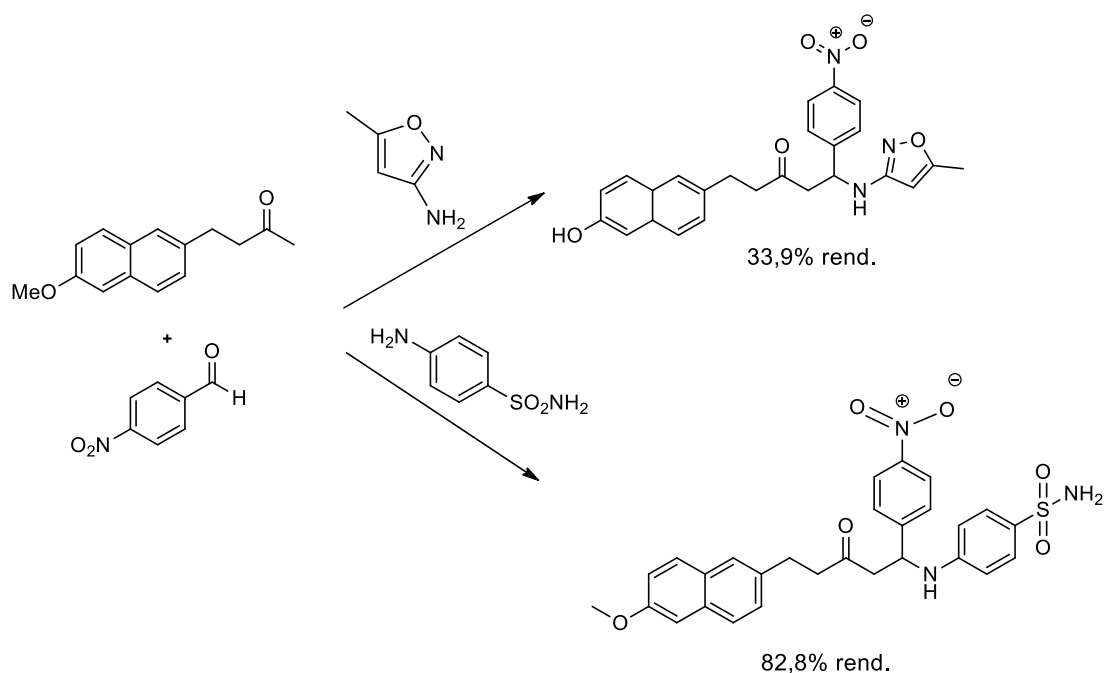


Esquema 19. Síntese do monastrol e da enastrona

- Reação de Mannich

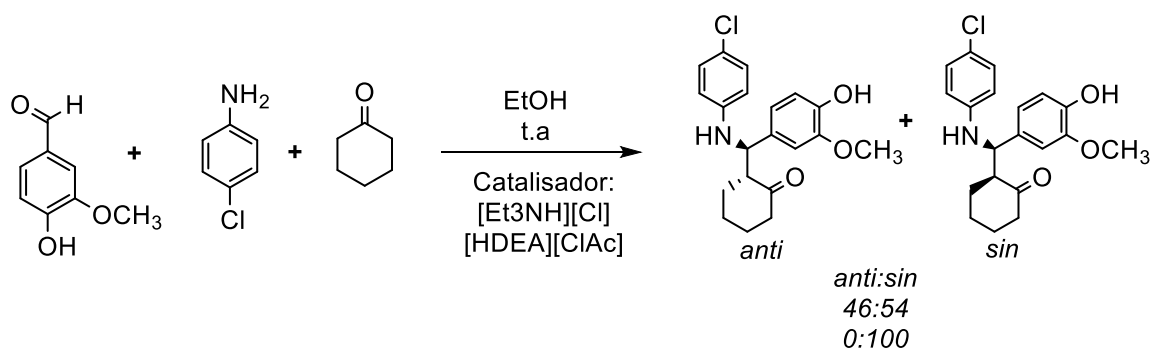
Os produtos obtidos pela reação de Mannich são de grande importância tanto na formação de intermediários sintéticos, como na síntese de produtos naturais, ampliando a sua aplicabilidade na síntese orgânica.

Em 2012 Wang e colaboradores sintetizaram via reação de Mannich candidatos a fármacos com atividade *in vitro* antidiabética, atuando ao mesmo tempo na ativação de receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) e inibição da α - glicosidase. Com isso, foram sintetizados 31 compostos, com rendimentos que variam de 33 a 97%, utilizando ácido clorídrico como catalisador.



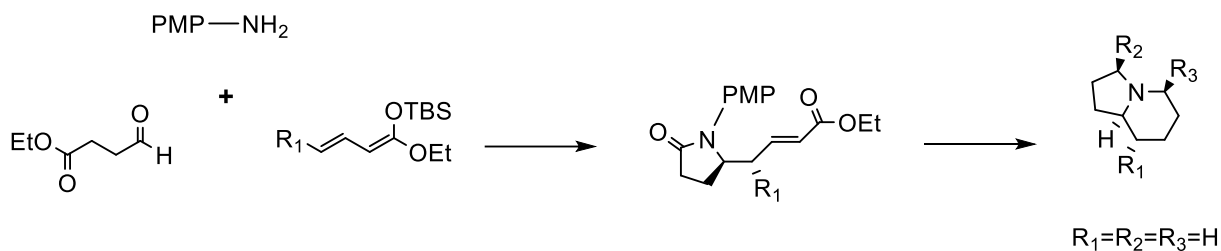
Esquema 20. Reação de Mannich para a obtenção de compostos com atividade antidiabetes (Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2).

As bases de Mannich também apresentam uma versatilidade em termo de atividade biológica. Petrovic e colaboradores em 2014, utilizaram via reação de Mannich, vanilina, 4-cloro anilina e cicloexanona à temperatura ambiente em etanol, onde obtiveram compostos que demonstraram atividades antioxidante e efeito citotóxico (PETROVIC, V.P. *et al.* 2014). A reação resultou alta diastereoseletividade, na relação anti:sin em 0:100 e bons rendimentos, variando de 72 a 87%. O teste de atividade antioxidante do DHPP, em relação a inibição da formação de radicais livres, através do produto anti foi de 90,9% em 20 min, já o ensaio de citotoxicidade com o revelador MTT apresentou valores moderados frente a atividade citotóxica em linhagens celulares de câncer HCT-216 (câncer de colo) e MDA-MB-231 (adenocarcinoma), de acordo com o esquema a seguir:



Esquema 21. Reação de Mannich na síntese de compostos antioxidantes

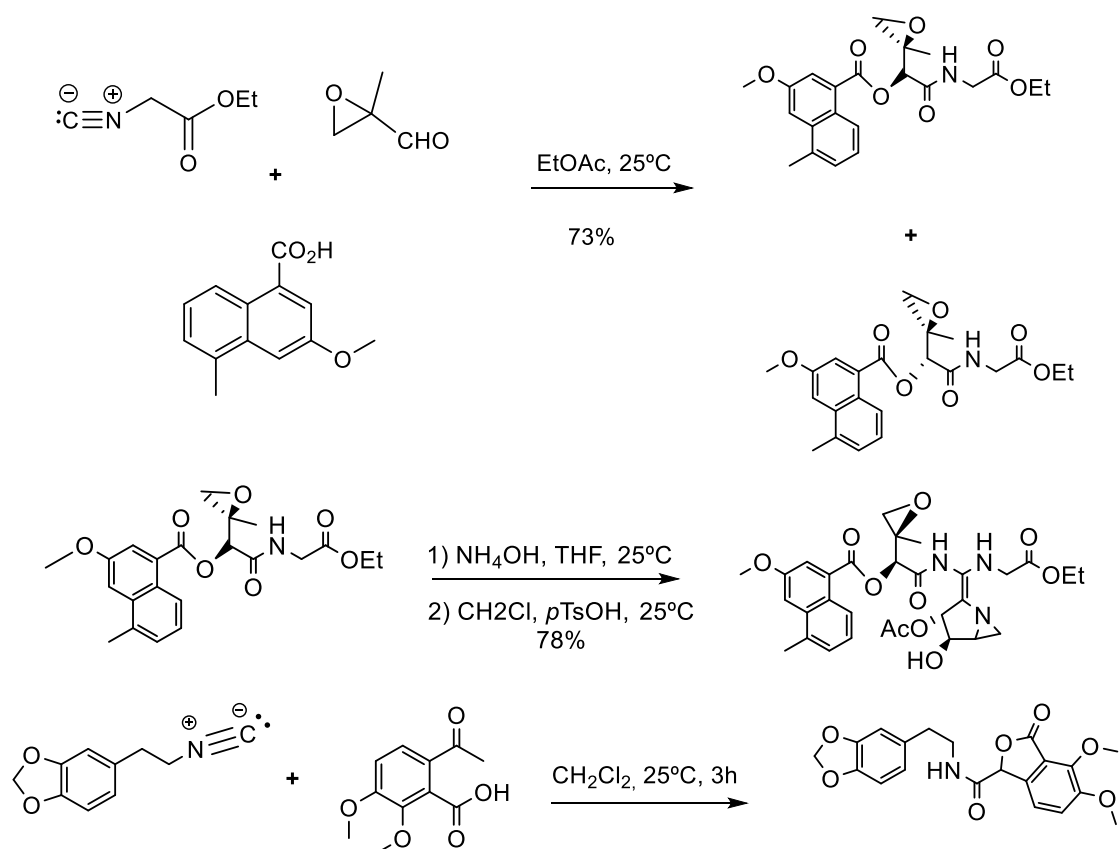
Schneider e colaboradores relataram a síntese de alcalóides indolizidínicos, onde a reação de Mannich é uma das etapas principais. Estes alcalóides possuem atividade biológica e são inibidores nos receptores de acetilcolina (ARONSTAM, R.S. 1986) o que os tornam promissores para o controle do mal de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e mal de Parkinson (ABLES, F; *et al.* 2012).

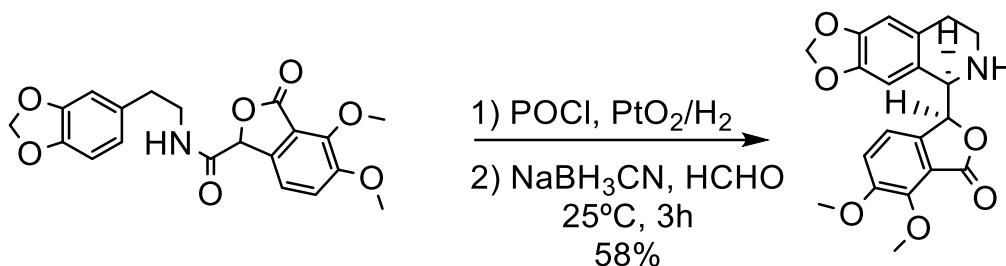


Esquema 22. Síntese de alcalóides indolizidínicos

- Reação de Passerini

Alguns produtos naturais da classe das Azimomicinas, apresentam atividade antitumoral que podem ser obtidas pela reação de Passerini, na síntese de um dos seus intermediários. (MAEDA, S.; *et al.* 2011). A Hidrastatina é um alcaloide (produto natural), que também pode ser obtido via reação de Passerini, o qual apresenta atividade herbicida. (FALCK, J. *et al.* 1981). Essa reação vem sendo muito utilizada na síntese de muitos heterocíclicos (compostos análogos a peptídeos com ligações éster em vez de amidas), de acordo com o esquema abaixo.



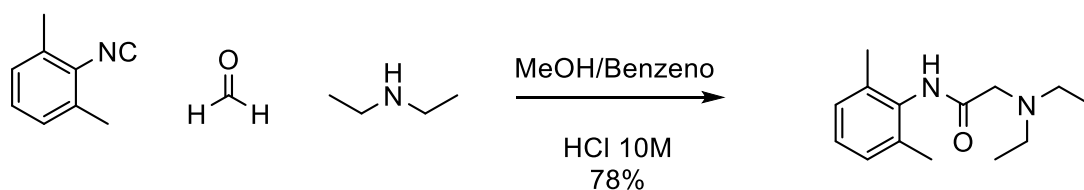


Esquema 23. Compostos sintetizados através da reação de Passerini

-Reação de Ugi

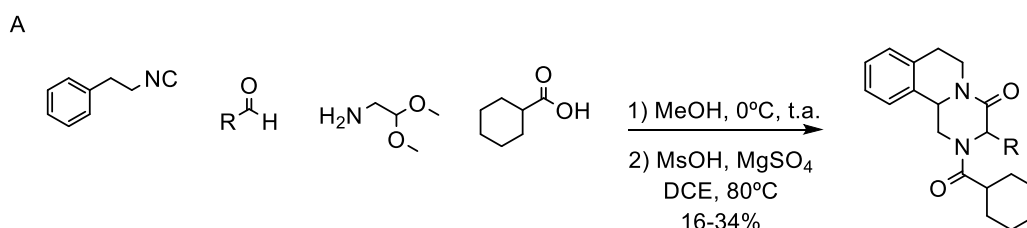
A reação de Ugi é muito utilizada na síntese de vários peptídeos com aplicabilidade biológica como também na de alguns produtos naturais, como as penicilinas, de grande interesse farmacêutico. (LIU, H.; *et al.* 2012).

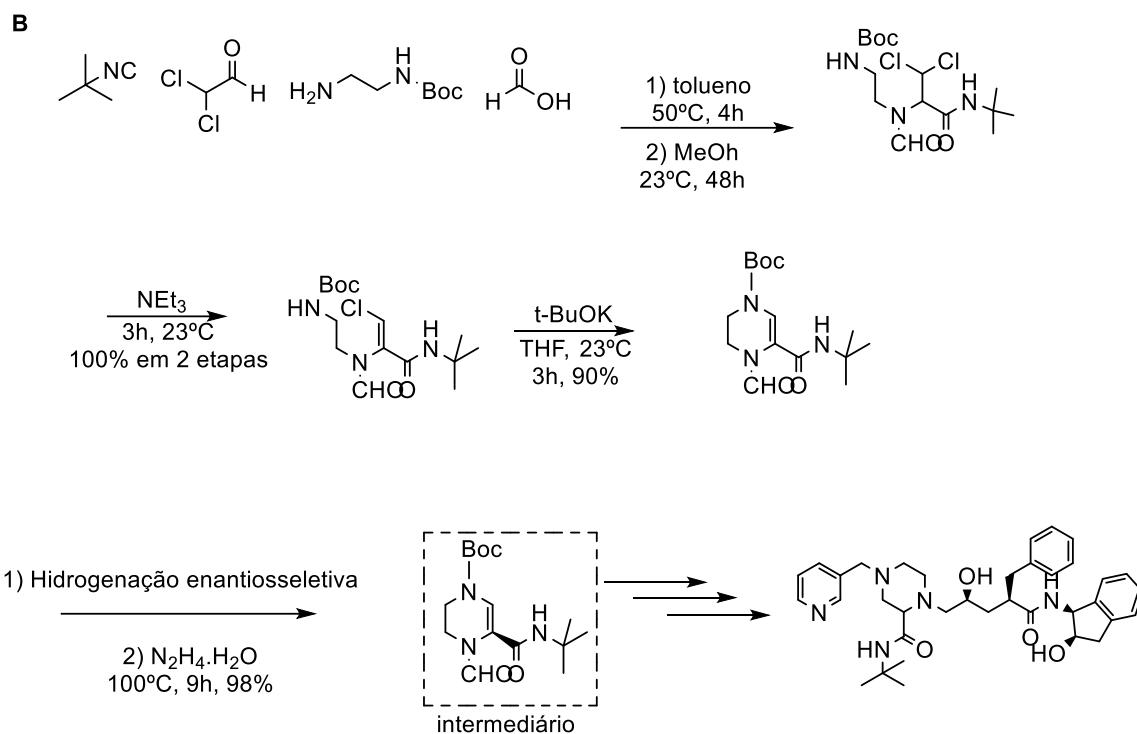
A neocaína é um importante anestésico local, que pode ser obtido através dessa reação sintetizado em uma única etapa com 2,6-dimetilfenil isonitrila, formaldeído e dietilamina com rendimento de 78%.



Esquema 24. Síntese da neocaina a partir da Reação de Ugi

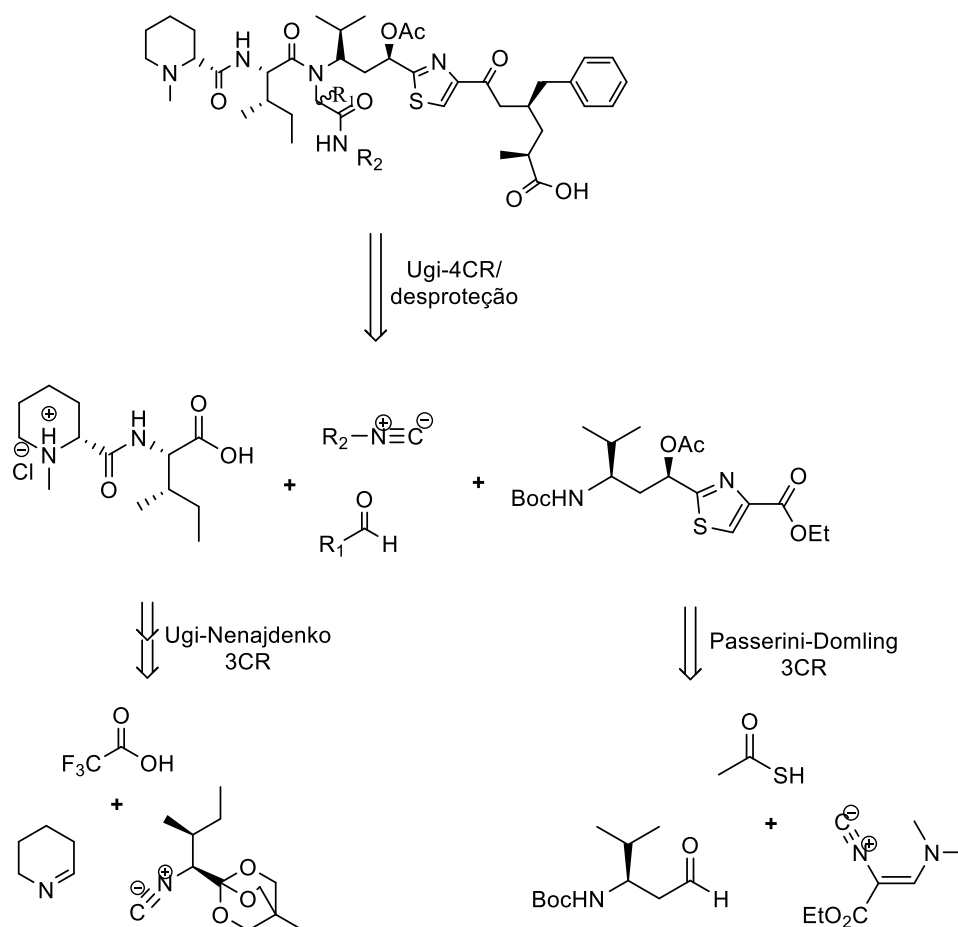
Semelhante a esse método pode ser feito a síntese do Praziquantel, um antiparasitário utilizado no tratamento da esquistossomose, e também na formação do intermediário piperazínico para a síntese da síntese do fármaco indinavir (Crixivan®), um antirretroviral empregado no tratamento da AIDS (ROSSEN, K. *et al.* 1998).





Esquema 25. Reação de Ugi na síntese de fármacos do mercado atual e seus derivados. (A) síntese do Praziquantel e derivados. (B) Síntese do intermediário piperazínico precursor do antiretroviral indinavir (159) (Crixivan®)

As tubulisinas, isoladas pela primeira vez pelo grupo de Höfle, são compostos tetrapeptídicos inibidores da polimerização da tubulina, que induz a parada mitótica (SASSE, F; *et al.* 2000). Diante de ensaios biológicos desses compostos, os mesmos se mostram extremamente citotóxicos para linhagens de células cancerosas multirresistentes, na faixa picomolar, superando inibidores mais conhecidos como o Taxol. Devido essa atividade anticâncer ser extremamente alta, algumas estratégias sintéticas são elaboradas para contemplar a otimização dessa estrutura. Wessjohann *et al.* em 2011 descreveram uma abordagem para a síntese dos tubugis análogos a tubulisinas a partir de 3 RMCs, onde a principal etapa dessa abordagem envolve a reação de Ugi, projetada para introduzir a diversidade o mais tarde possível na síntese (PANDO, O; *et al.* 2011). Nessa reação o isocianeto e o aldeído podem ser substituídos por grupos diferentes para atender a esse propósito, já o ácido carboxílico e o componente amina foram obtidos a partir de outra RMC. A entrada da amina foi preparada via reação de Passerini através de uma única etapa, a utilização de uma variação dessa reação proporcionou a formação de triazóis, com isso a reação envolveu ácido tioacético, aldeído 12 e isocianeto 13 para dar 2-aciloximetil tiazol substituído 9, de acordo com a análise retrossintética abaixo.



Esquema 26: Análise retróssintética de tubugis

Em meio aos testes os tubugis apresentaram boa atividade citotóxica contra duas linhas de células cancerosas, como também uma maior potência comparado ao Taxol, porém a natureza peptídica dos compostos não os tornam tão semelhante as drogas.

4.METODOLOGIA

O processo de análise foi feito inicialmente por uma busca de artigos por meio do portal Periódicos da CAPES, pesquisando dessa forma dois títulos (Multicomponent Reactions) e (Medicinal chemistry), no período de 2000 até 2021. Com isso foram coletados vários artigos e principalmente os que englobavam em seu tema as RMCs como base para sínteses de compostos bioativos. Com isso, os artigos foram traduzidos para

versão em português e extraído apenas as sínteses com aplicação na Química Medicinal. Outra base muito utilizada para se extrair os referenciais teóricos tanto de introdução como da fundamentação teórica, foi o Google acadêmico. O site se mostrou muito útil, trazendo artigos bem atualizados referentes ao tema. As principais pesquisas nesse site tinham como palavras principais: “ Reações Multicomponentes”, “Síntese Orgânica e Química Medicinal” e “Química Verde e Síntese Orgânica”, já na versão em português. Além disso, livros, monografias, dissertações e teses foram selecionados para diversificar as fontes e enriquecer o trabalho. Ao final, as conclusões também foram analisadas, para ratificar se o tema principal estaria sendo relevante de acordo com as pesquisas e estudos feitos nas últimas décadas, comprovando uma grande importância do tema em relação as suas perspectivas com a Química Verde.

5.CONCLUSÕES

A partir da revisão dos artigos pesquisados, bem como seus resultados para fins medicinais pode-se observar que as Reações Multicomponentes é uma ferramenta extremamente útil na síntese de compostos de naturezas diversas e complexidade estrutural variável. Essas reações vêm se mostrando muito eficientes apresentando diversas vantagens como atender os princípios da Química verde, a partir de sua síntese linear e rápida, utilizando solventes menos poluentes; ser base para formação de vários intermediários na obtenção de compostos bioativos, a partir de precursores simples e prontamente disponíveis; gerar uma grande diversidade estrutural dos compostos pelo método one-pot a partir das reações clássicas já relatadas como (Strecker, Hantzsch, Biginelli, Mannich, Passerini e Ugi); oferecer ferramentas eficientes para a Química Medicinal abrangendo o campo da terapia do câncer e doenças infecciosas; e gerar análogos ainda mais potentes a partir de produtos naturais sem exigir longas rotas sintéticas, se aproximando cada vez mais do conceito da “síntese ideal”. Tudo isso vem sendo comprovado em detrimento do aumento e avanço no número de pesquisas e publicações sobre o tema. Porém, apesar de todas essas vantagens, as RMCs apresentam também as suas desvantagens, como a falta de propriedades para a semelhança as drogas dos compostos obtidos, devido à natureza peptídica de alguns produtos formados a partir de reações mais específicas e também alguns problemas como solubilidade; além da geração de racematos, podendo ser um grande problema do ponto de vista farmacológico, tanto para os testes in vivo onde os estereoisômeros podem apresentar comportamentos

diferentes diante das análises; como para a diferença da atividade e inatividade dos isômeros, trazendo resultados inequívocos, o que leva a um maior desenvolvimento de reagentes de indução quiral ou separação dos enantiômeros. Com isso, as RMCs, ainda apresentam muitos desafios para se expandir e se solidificar no campo da Química Medicinal, entretanto essas reações podem ocasionar em contribuições para inovações e descobertas, com muitas perspectivas no desenvolvimento de novos medicamentos para as próximas décadas.

REFERÊNCIAS

AKHAJA, T. N.; RAVAL, J. P. 1,3-dihydro- 2H-indol-2-ones derivatives: Design, Synthesis, in vitro antibacterial, antifungal and antitubercular study. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 46, 5573, 2011.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green Chemistry: Theory and Practice**. New York: Oxford University Press, 1998.

ARÉVALO, M. J.; KIELLAND, N.; MASDEU, C.; MIGUEL, M.; ISAMBERT, N.; Lavilla, R. **Eur. J. Org. Chem.** 617, 2009.

ARUNKHAMKAEW, S; ATHIPORNCHAI, A; APIRATIKUL, N; SUKSAMRARN, A; AJAVAKOM, V. **Novel racemic tetrahydrocurcuminoid dihydropyrimidinone analogues as potente acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters***, 23, 2880, 2013.

ASHOK, M.; HOLLA, B.S.; KUMARI, N. S. **Convenient one pot synthesis of novel derivatives of thiazolo[2,3-b]dihydropyrimidinone possessing 4- methylthiophenyl moiety and evaluation of their antibacterial and antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry***, 42, 380; 2007.

BARRETO, A. F. S.; VERCILLO, O. E.; WESSJOHANN, L. A.; ANDRADE, C. K. Z. **Consecutive isocyanide-based multicomponent reactions: synthesis of cyclic pentadepsipeptoids. *Beilstein Journal of Organic Chemistry***, 10, 1017, 2014.

BATALHA, Pedro N. **Recentes avanços em reações multicomponentes: uma perspectiva entre os anos de 2008 e 2011. *Revista Virtual de Química***, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 13-45, 2012.

BIGGS-HOUCK, J. E.; YOUNAI, A.; SHAW, J. T. **Curr. Opin. Chem. Biol.** 14, 371 2010.

BOREL, Carmindo Ribeiro. **Desenvolvimento de reações multicomponentes para a síntese de 2-(2-piridil) quinolinas**. 2013.

BRANDÃO, Pedro; BURKE, Anthony J.; PIÑEIRO, Marta. Reações multicomponente: uma ferramenta valiosa na descoberta e produção de fármacos. **Química: Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, p. 1-17, 2020.

CHEBANOV, V. A., & DESENKO, S. M. **Multicomponent heterocyclization reactions with controlled selectivity (review)**. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 48(4), 566–583, 2012.

DE ANDRADE, Vitor SC et al. **A abordagem telescópica como ferramenta da química verde**. *Química Nova*, [s.l.], v. 44, p. 912-918, 2021.

DE SOUZA FERNANDES, Fábio. **APLICAÇÃO DA REAÇÃO DE MANNICH NA SÍNTESE DE DERIVADOS DA PIRAZINAMIDA E NO ESTUDO DA ESTEREOSELETIVIDADE DE δ -LACTAMAS**. 2016

DE SOUZA, R. O. M. A.; DA PENHA, E. T.; MILAGRE, H. M. S.; GARDEN, S. J.; ESTEVES, P. M.; EBERLIN, M. N.; ANTUNES, O. A. C. **The threecomponent Biginelli reaction: a combined experimental and theoretical mechanistic investigation**. *Chemistry a European Journal*, 15, 9799, 2009.

DÖMLING, A.; BECK, B.; EICHELBERGER, U.; SAKAMURI, S.; MENON, S.; CHEN Q.-Z.; LU AND L, Y.; WESSJOHANN, A.; *CHEM, Angew., Int. Ed.*, 45, 7235–7239, 2006.

DHANASEKARAN, S.; SUNEJA, A.; BISAI, V.; SINGH, V. K. **Approach to Isoindolinones, Isoquinolinones, and THIQs via Lewis Acid- Catalyzed Domino Strecker-Lactamization/Alkylations**. *Organic Letters*, 18, 634, 2016.

ESHGHI, H.; RAHIMIZADEH, M.; ESHKIL, F.; HOSSEINI, M.; BAKAVOLI, M.; Sanei-Ahmadabad, S. **Synthesis of novel bis(b-aminocarbonyl) compounds and**

some β -aminocarbonyls by catalyst free multicomponent Mannich reactions. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 11, 685, 2014.

FIOROT, R. G., ALLOCHIO FILHO, J. F., PEREIRA, T. M. C., LACERDA, V., Dos Santos, R. B., ROMÃO, W., & GRECO, S. J. **A simple and convenient method for synthesis of new aminonaphthoquinones derived from lawsone by catalytic multicomponent Mannich reaction.** *Tetrahedron Letters*, 55(31), 4373–4377, 2014.

GHANDI, M.; JAMEÀ, A. H. **Tetrahedron Lett**, 52, 4005, 2011.

GIULIANI, A.; RINALDI, A. C. **Cell. Mol. Life Sci**, 68, 2255, 2011.

GUCHHAIT, S. K., & MADAAN, C. **An efficient, regioselective, versatile synthesis of N-fused 2- and 3-aminoimidazoles via Ugi-type multicomponent reaction mediated by zirconium(IV) chloride in polyethylene glycol-400.** *Synlett*, (4), 628–632, 2009.

GUIDO, Rafael VC; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, Glaucius. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas.** *Estudos avançados*, v. 24, p. 81-98, 2010.

GUILLENA, G., & RAMÓN, D. J. **Reações (OEMCRs).** 18, 693–700, 2007.

GRAEBIN, Cedric Stephan et al. **Reações Multicomponente: Uma ferramenta versátil para a síntese de moléculas biologicamente ativas.** *Revista Virtual de Química*, v. 8, n. 6, 2016.

HENKEL, B; BECK, B; WESTNER, B; MEJAT AND A. DÖMLING, B. **Tetrahedron Lett.**, 44, 8947–8950, 2003.

H. M. Peltier, J. P. McMahon, A. W. Patterson and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* 128, 16018–16019, 2006.

HACK, Carolina Rosa Lopes. **Síntese de novos organocatalisadores sulfâmicos e aplicação na reação multicomponente de biginelli.** 2017.

HERAVI, M. M., Zadsirjan, V., DEHGHANI, M., & Ahmadi, T. **Towards click chemistry: Multicomponent reactions via combinations of name reactions.** *Tetrahedron*. Elsevier. July 5, 2018.

ISMAILLI, L.; NADARADJANE, A.; NICOD, L. **Synthesis and antioxidant activity evaluation of new hexahydropyrimido [5,4-c]quinoline- 2,5-diones and 2 thioxohexahydropyrimido [5,4-c]quinoline-5-ones obtained by Biginelli reaction in two steps.** *European Journal of Medicinal Chemistry* , 43, 1270, 2008.

JACOBINE, A. M.; POSNER, G. H. **Three-Component, One-Flask Synthesis of Rhodanines (Thiazolidinones).** *The Journal of Organic Chemistry*, 76, 8121. 2011.

JOHN, S. E., GULATI, S., & SHANKARAIAH, N. **Recent advances in multi-component reactions and their mechanistic insights: A triennium review.** *Organic Chemistry Frontiers*, 8(15), 4237–4287, 2021.

KAMPERDICK, C; VAN, N. H; SUNG AND G. ADAM, T. V. **Phytochemistry**, 50, 177–181, 1999.

KAPPE, C. O. **Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type — a literature survey.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 1043, 2000.

KOLOSOV, M. A.; ORLOV, V. D.; BELOBORODOV, D.A.; DOTSENKO, V. V. **A chemical placebo: NaCl as an effective, cheapest, non-acidic and greener catalyst for Biginelli-type 3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones (-thiones) synthesis.** *Molecular Diversity*, 13, 5, 2009.

KÜRTI, L.; CZAKO, B. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis.** Oxford: Academic Press, 2005.

LALLI, C.; BOUMA, M. J.; BONNE, D.; MASSON, G.; ZHU, J. *Chem. Eur. J.* 17, 880, 2011.

LAURO, G.; STROCCHIA, M.; TERRACCIANO, S.; BRUNO, I.; FISCHER, K.; PERGOLA, C.; WERZ, O.; RICCIO, R.; BIFULCO, G. **Exploration of the dihydropyrimidine scaffold for the development of new potential antiinflammatory agents blocking prostaglandin E2 synthase-1 enzyme (mPGES-1).** *European Journal of Medicinal Chemistry*, 80, 407, 2014.

LE, H. V.; FAN, L.; GANEM, B. *Tetrahedron Lett.* 52, 2209, 2011.

LEONOR, I. V. M.; KOUZNETSOV, V. V. **First girgensohnine analogs prepared through InCl₃-catalyzed Strecker reaction and their bioprospection.** *Current Organic Synthesis*, 10, 969, 2013.

LIMA, Lídia M. **Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira.** *Química Nova*, v. 30, p. 1456-1468, 2007.

LIU, H.; WILLIAM, S.; HERDTWECK, E.; BOTROSC, S.; DOMLING, A. **MCR synthesis of praziquantel derivatives.** *Chemical Biology & Drug Design*, 29, 470, 2012.

MAGEDOV, I. V; MANPADI, M; EVDOKIMOV, N. M; ELIAS, E. M., ROZHKOVA E; OGASAWARA, M. A; BETTALE, J. D, PRZHEVAL'SKII, N. M; KORNIENKO, S. Rogelj and A; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 3872–3876, 2007.

MCBRIEN, K. D; GAO, Q; HUANG, S; KLOHR, S. E; WANG, R. R; PIRNIK, D. M; NEDDERMANN, K. M; BURSUKER, I; K. F. Kadow and J. E. Leet, *J. Nat. Prod.*, 59, 1151–1153, 1996.

MADIVADA, L. R.; ANUMALA, R. R.; MUKKANTIKAGGA, G. G.; BANDICHHOR, R. **Na efficient and large scale synthesis of Clopidogrel: Antiplatelet drug.** *Der Pharma Chemica*, 4, 479, 2012.

MAEDA, S.; KOMAGAWA, S.; UCHIYAMA, M. MOROKUMA, K. **Finding reaction pathways for multicomponent reactions: the passerini reaction is a four-component reaction.** *Angewandte Chemie International Edition* , 50, 644, 2011.

MALANI, K.; THAKKAR, S. S.; THAKUR, M. C.; RAY, A.; DOSHI, H. **Synthesis, characterization and in silico designing of diethyl-3-methyl-5- (6-methyl-2-thioxo-4-phenyl-1,2,3,4- tetrahydropyrimidine-5-carboxamido) thiophene-2,4-dicarboxylate derivative as anti-proliferative and anti-microbial agents.** *Bioorganic Chemistry*, 68, 265, 2016.

MARQUARDT, Marcos; EIFLER-LIMA, Vera Lucia. **A síntese orgânica em fase sólida e seus suportes poliméricos mais empregados.** *Química Nova*, v. 24, p. 846-855, 2001.

MARQUES, Marcelo Volpato; BISOL, Tula Beck; SÁ, Marcus Mandolesi. **Reações multicomponentes de Biginelli e de Mannich nas aulas de química orgânica experimental: uma abordagem didática de conceitos da química verde.** *Química Nova*, v. 35, p. 1696-1699, 2012.

MASQUELIN, T.; BUI, H.; BRICKLEY, B.; STEPHENSON, G.; SCHWERKOSKE, J.; HULME, C. *Tetrahedron Lett.* 47, 2989, 2006.

MEHTA, V. P.; MODHA, S. G.; RUIJTER, E.; VAN KECKE, K.; VAN MEERVELT, L.; PANNECOUQUE, C.; BALZARINI, J.; ORRU, R. V. A.; VAN DER EYCKEN, E. **J. Org. Chem.** 76, 2828, 2011.

MIKOVSKI, D., BASSO, J., DA SILVA, P., LUIZ, J., & RIBAS, C. **Química Medicinal E A Sua Importância No Desenvolvimento De Novos Fármacos.** *Revista Saúde e Desenvolvimento*, 12(13), 29–43, 2018.

MONTANARI, Carlos A. **A química medicinal na próxima década.** *Química Nova*, [s.l.], v. 23, p. 134-137, 2000.

NIGRO, Doroth; FORTES, Zuleica Bruno. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. **Revista Brasileira de Hipertensão**, [s.l.], v. 12, n. 2, p. 103-107, 2005.

OTERO, A. L. C.; MÉNDEZ, L. Y. V.; DUQUE, J. E.; KOUZNETSOV, V. V. **Design, synthesis, acetylcholinesterase inhibition and larvicidal activity of girsensohnine analogs on *Aedes aegypti*, vector of dengue fever.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, 78, 392, 2014.

OKAMOTO, K., SAKAGAMI, M., FENG, F., TAKAHASHI, F., UOTANI, K., TOGAME, H., TAKEMOTO, H., ICHIKAWA, S., & MATSUDA, A. **Synthesis of pacidamycin analogues via an Ugi-multicomponent reaction.** *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(14), 4810–4815, 2012.

PANDO, O; DÖRNER, S; PREUSENTANZ, R; DENKERT, A; PORZEL, A; W. Richter and L. Wessjohann, *Org. Lett.* 11, 5567–5569, 2009.

PACZKOWSKI, Ingrid Maliszewski. **Reações multicomponente combinadas com reações de huisgen na síntese de compostos híbridos perilil-4H-piranos.** 2017. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Química), Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2017.

PETROVIĆ, V.P.; SIMIJONVIĆ, D.; ŽIVANOVIĆ, M. N.; KOŠARIĆ, J. V.; PETROVIĆ, D.; Markovića, “.; Marković, “. D.; Vanillic Mannich bases: synthesis and screening of biological activity. Mechanistic insight into the reaction with 4-chloroaniline. *RSC Advances*, 4, 24635, 2014.

POWNER, M. W.; ZHENG, S. L.; SZOSTAK, J. W. **Multicomponent Assembly of Proposed DNA Precursors in Water.** *Journal of the American Chemical Society*, 134, 13889, 2012.

PORI, M.; GALLETTI, P.; SOLDATI, R.; GIACOMINI, D. **Asymmetric strecker reaction with chiralamines: A catalyst-free protocol using acetone cyanohydrin in water.** *European Journal of Organic Chemistry* , 9, 1683, 2013.

PRADO, Alexandre GS. **Química verde, os desafios da química do novo milênio.** *Química Nova*, v. 26, n. 5, p. 738-744, 2003.

QUÍMICA, P. D. E. P. E. M., Paczkowski, I. M., **Multicomponente, R., Com, C., & Huisgen,** R. D. E. 14-03-17-INGRID MALISZEWSKI PACZKOWSKI-DISSERTAÇÃO MESTRADO.pdf, 2017.

ROCHA, D. R.; FERREIRA, V. F.; SANTOS, W. C. **Aspectos da síntese orgânica no desenvolvimento de métodos e de moléculas biologicamente ativas.** *Revista Processos Químicos*, 2, 9. 2008.

ROGERIO, K. R. et al. **Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas.** *Revista virtual de química*, [s.l.], v. 8, n. 6, p. 1934-1962, 2016.

ROY, S. R.; JADHAVAR, P. S.; SETH, K.; SHARMA, K. K.; CHAKRABORTI, A. K. **Organocatalytic application of ionic liquids: [bmim][MeSO₄] as a recyclable organocatalyst in the multicomponent reaction for the preparation of dihydropyrimidinones and – thiones.** *Synthesis* , 2261, 2011.

SASSE, F; STEINMETZ, H; HEIL, J; HÖFLE AND H. REINBACH, G., ANTIBIOT, J. 53, 879–885, 2000.

SANSEVERINO, Antonio Manzollillo. **Síntese orgânica limpa.** *Química nova*, [s.l.], v. 23, p. 102-107, 2000.

SANTOS, Samuel José. **Reações multicomponentes combinadas com a cicloadição de huisgen na síntese de híbridos moleculares.** 2020.

SARKAR, D.; SARKAR, S.; JOSHI, R. R.; PISSURLENKAR, R. R. World Patent WO2011151701 (A1), 2011.

SERHAN, M., SPROWLS, M., JACKEMEYER, D., LONG, M., PEREZ, I. D., MARET, W., Tao, N., & Forzani, E. **Total iron measurement in human serum with a smartphone.** AIChE Annual Meeting, Conference Proceedings, November, 2019.

SILVA, Flavia Martins da; LACERDA, Paulo Sérgio Bergo de; JONES JUNIOR, Joel. **Desenvolvimento sustentável e química verde.** *Química Nova*, [s.l.], v. 28, p. 103-110, 2005.

SLOBBE, P., RUIJTER, E., & ORRU, R. V. A. **Recent applications of multicomponent reactions in medicinal chemistry.** *MedChemComm*, 3(10), 1189–1218, 2012.

SOLOSHONOK, V. A.; SOROCHINSKY, A. E. Practical Methods for the Synthesis of Symmetrically α,α -Disubstituted α -Amino Acids. *Synthesis*, 2319, **2010**.

STEFANI, H. A.; OLIVEIRA, C. B.; ALMEIDA, R. B.; PEREIRA, C. M. P.; BRAGA, R. C.; BORGES, V. C.; SAVEGNAGO, L.; NOGUEIRA, C. W. **Dihydropyrimidin-(2H)-ones obtained by ultrasound irradiation: a new class of potential antioxidant agents.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 513, 2006.

TELESCOPIC, T. H. E., As, A., For, T., & Chemistry, G. *Quim. Nova*, 44(7), 912–918, 2021.

TEJERO, Tatiane Nicola; KÜMMERLE, Arthur Eugen; BAUERFELDT, Glauco Favilla. **Reverendo a Teoria por trás da Reação de Biginelli.** *Revista Virtual de Química*, v. 11, n. 4, 2019.

THROUP, A., & Lightowler, M. **Orgânico e Química Biomolecular**, 7758–7764, 2017.

VIEGAS JR, Cláudio; BOLZANI, Vanderlan da Silva; BARREIRO, Eliezer J. **Os produtos naturais e a química medicinal moderna.** *Química nova*, [s.l.], v. 29, p. 326-337, 2006.

VITÓRIO, F.; PEREIRA, T. M.; CASTRO, R. N.; GUEDES, G. P.; GRAEBIN, C. S.; KÜMMERLE, A. E. **Synthesis and mechanism of novel fluorescent coumarin–dihydropyrimidinone dyads obtained by the Biginelli multicomponent reaction.** *New Journal of Chemistry*, 39, 2323, 2015.

WALLER, R. W.; DIORAZIO, L. J.; TAYLOR, B. A.; MOTHERWELL, W. B.; SHEPPARD, T. D. *Tetrahedron* , 66, 6496, 2010.

WANG, J.; Liu, X.; FENG, X. **Assymmetric Strecker reactions.** *Chemical Reviews* , 111, 6947, 2011.

WANG, H.; YAN, J.; SONG, X.; FAN, L.; XU, J.; ZHOU, G.; JIANG, L.; YANG, D. **Synthesis and antidiabetic performance of β -amino ketone containing nabumetone moiety.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2012, 20, 2119.

ZHANG, J.; WU, J.; SHEN, L.; JIN, G.; CAO, S. *Adv. Synth. Catal.* 353, 580, 2011.