

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 31/08/2018.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE
MESQUITA FILHO**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS
MATERIAIS - PPGCM**

WILLIAN PEREIRA GOMES

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE
AZO-ANÁLOGOS DE LIGNANAS NATURAIS**

ILHA SOLTEIRA

2017

WILLIAM PEREIRA GOMES

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE AZO-
ANÁLOGOS DE LIGNANAS NATURAIS**

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de doutor em Ciência dos Materiais, junto ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Orientadora: Profa. Dra. Rosângela da Silva de Laurentiz

ILHA SOLTEIRA

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

G633e Gomes, Willian Pereira.
Estudo sobre a síntese e avaliação biológica de azo-análogos de lignanas naturais / Willian Pereira Gomes. -- Ilha Solteira: [s.n.], 2007
280 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira. Área de conhecimento: Ciência dos Materiais, 2007

Orientador: Rosangela da Silva de Laurentiz
Inclui bibliografia

1. Micro-ondas. 2. Azo-heterocíclicos. 3. Lignanas. 4. Reação multicomponentes.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: ESTUDO SOBRE A SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE AZO-ANÁLOGOS DE LIGNANAS NATURAIS

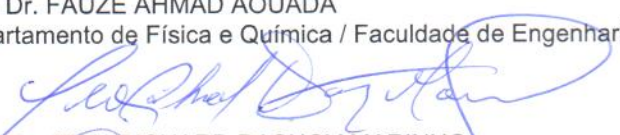
AUTOR: WILLIAN PEREIRA GOMES

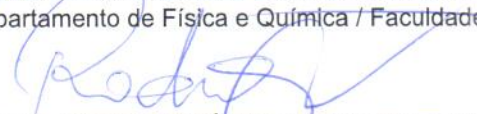
ORIENTADORA: ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ

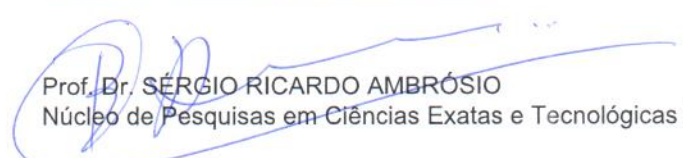
Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIA DOS MATERIAIS, área: QUÍMICA DOS MATERIAIS pela Comissão Examinadora:


Profa. Dra. ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira


Prof. Dr. FAUZE AHMAD AOUADA
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira


Prof. Dr. JEAN RICHARD DASNOY MARINHO
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira


Prof. Dr. RODRIGO CÁSSIO SOLA VENEZIANI
Núcleo de Pesquisas em Ciências Exatas e Tecnológicas / Universidade de Franca - UNIFRAN


Prof. Dr. SÉRGIO RICARDO AMBRÓSIO
Núcleo de Pesquisas em Ciências Exatas e Tecnológicas / Universidade de Franca - UNIFRAN

Ilha Solteira, 31 de agosto de 2017

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Edson e Antonia e minha irmã Priscila, pelo apoio incondicional. À minha esposa Deigilam pelo amor e compreensão. E minhas filhas Mariana e Maria Alice por me ensinarem como ser pai e um homem melhor.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Edson e Antonia, pela incessante luta durante todo o tempo para proporcionar a mim e minha irmã, Priscila, educação, respeito, dignidade e amor.

A minha irmã Priscila pelo carinho e atenção a mim dedicada, mesmo que o momento não fosse de total harmonia. Aos meus primos, Raphael e Michele, e padrinhos, Benedito e Marcia, que considero sem dúvida alguma meus segundos irmãos e pais. E a todos meus tios, tias e primos que sempre torceram por mim e me apoiaram.

A minha esposa Deigilam pelas conversas, apoio, dedicação, paciência e sendo um exemplo de pessoa para nossas filhas. Sei que muitas vezes não foi fácil, mas sempre estive a meu lado me apoiando.

A Prof^ª. Dra. Rosangela da Silva Laurentiz, que apesar de muitas vezes eu não merecer, sempre me apoiou e me orientou da melhor maneira, na vida acadêmica e pessoal, com conselhos e ideias que levarei por toda minha vida. Obrigado pela orientação, ensinamentos, conversas e pela amizade.

Aos Professores(a) Dr. Luiz Francisco Malmonge, Dr. Walter Katsumi Sakamoto, Dra. Darcy Hiroe Fuji Kanda, Dr. Claudio Luiz Carvalho, Dr. Rafael Zadorosny, Dr. Fauze Ahmad Auoada, Dra. Marcia Regia de Moura Aouada Dra. Maria Angela de Moraes Cordeiro e Dr. Jean Richard Dasnoy Marinho pelo carinho, atenção e

Aos meus amigos de Barretos, Felipe e Priscila, Priscila, Patricia, Allan, Fabricia, Filipe, Pillar, pelos momentos de descontração, nostalgia e alegria durante minhas visitas.

Aos amigos e colegas que fiz em Ilha Solteira, Jô, Gustavo, Felipe, Lucas, Vitor, William, Lucas Marini, Giovana, Isaac e Eduardo, Massayuki, Daniel, Gisele, Cicero, Gabriel, Éder, Felipe, Alex, Lincon, Ricardo Santim e tantos outros que conheci durante esses 6 anos.

Não poderia me esquecer daqueles que não estão mais aqui entre nós, pois agora são anjos e sei que continuam intercedendo por mim, sempre os levarei em meu coração, Gustavo (Frank), Elza, Alice e você Bruna, que até hoje me ensina e me inspira.

Aos amigos e colegas de laboratório de Síntese e Produtos Naturais Regi, Ana, Fernanda, Rodolfo, Alexandre e Aline.

Aos funcionários do DFQ e da FEIS que de forma direta e indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr Carlos H. Gomes Martins da Universidade de Franca pela realização dos ensaios de atividade antimicrobiana.

À Profa Dra. Lizandra Guidi Magalhães da Universidade de Franca pela realização dos ensaios de atividade leishmanicida e esquistossomicida.

À Profa Dra. Flavia Cristina Rodrigues Lisoni pela realização dos ensaios de citotoxicidade .

A CAPES pela bolsa concedida.

A Fapesp (projeto 2014/07493-5) pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento do trabalho

EPÍGRAFE

“Um sonho que se sonha só é apenas um sonho
que se sonha só, mas um sonho que se sonha
junto é realidade.”

Raul Seixas

RESUMO

As lignanas apresentam grande variedade estrutural e diversidade de propriedades biológicas, desta forma ocupam um papel de destaque na busca por moléculas bioativas. A introdução de nitrogênio no esqueleto químicos de lignanas ariltetralínicas e arilnaftalênicas fornece compostos azo-heterocíclicos que contém o núcleo quinolínico e o anel lactônico e, portanto, são lactonas dihidroquinolínicas e quinolínicas. Essas estruturas podem ser potenciais alvos na pesquisa por novas moléculas para o desenvolvimento de fármacos para uma série de enfermidades. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi sintetizar azo-análogos de lignanas ariltetralínicas, de estruturas conhecidas e inéditas, a fim de determinar suas propriedades leishmanicida, esquistossomicida, antimicrobiana e citotóxica contra células tumorais. A síntese dos azo-ariltetralínicos foi realizada a partir da reação multicomponente assistida por micro-ondas entre ácido tetrônico, anilinas substituídas e aldeídos aromáticos. O uso de reação multicomponente assistida por micro-ondas tem a finalidade a obtenção desses compostos de uma forma mais rápida e eficiente em relação às metodologias tradicionais de síntese. Foram obtidos 39 derivados azo-ariltetralínicos, pela variação dos substituintes dos aldeídos e anilinas, em rendimentos que variaram de 70 a 94%. Dentre os ensaios biológicos aos quais esses compostos foram submetidos, deve-se destacar a atividade leishmanicida e atividade antimicrobiana com valores de CI_{50} , para os compostos mais ativos, variando de 1,07-3,57 $\mu\text{g/mL}$ e 12,5-100 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Derivados azo-arilnaftalênicos foram obtidos a partir da oxidação dos azo-ariltetralínicos com DDQ, entretanto maiores rendimentos para esses compostos foram obtidos através do uso de DDQ sem o isolamento dos azo-ariltetralínicos. Todos os azo-derivados obtidos tiveram suas estruturas confirmadas por análise de RMN de ^1H e ^{13}C .

Palavras chave: micro-ondas, azo-heterocíclicos, lignanas, reação multicomponentes

ABSTRACT

Lignans have a great variety of structure and diversity of biological properties, thus they play a prominent role in the search for new bioactive molecules. The introduction of nitrogen into the chemical skeleton of aryltetralin and aryl-naphthalene lignans provides azo-heterocyclic compounds containing the quinolinic nucleus and the lactonic ring and thus are dihydroquinolinic and quinolinic lactones. These structures may be potential targets in the search for novel molecules for the development of drugs for a range of diseases. Thus, the aim of this work was to synthesize azo-analogues of aryltetralin lignans of known and novel structures in order to determine their leishmanicidal, schistosomicidal, antimicrobial and cytotoxic properties against tumor cells. The synthesis of azo-aryltetralinics was carried out from the microwave-assisted multicomponent reaction between tetronic acid, substituted anilines and aromatic aldehydes. The use of microwave-assisted multicomponent reaction has the purpose of obtaining these compounds more quickly and efficiently than traditional synthetic methodologies. Thirty-nine azo-aryltetralin derivatives were obtained by varying the aldehyde and aniline substituents in yields ranging from 70 to 94%. Among the biological assays to which these compounds were submitted, the leishmanicidal activity and antimicrobial activity with IC_{50} values varying of 1.07-3.57 $\mu\text{g/mL}$ and 12.5-100 $\mu\text{g/mL}$, respectively, for the most active compounds, should be highlighted. Azo-aryl-naphthalene derivatives were also obtained from the oxidation of azo-aryltetralinics with DDQ, however greater yields for these compounds were obtained through the use of DDQ without the isolation of azo-aryltetralinics. All azo-derivatives obtained had their structures confirmed by ^1H and ^{13}C NMR analysis.

Keywords: Microwaves, azo-heterocyclics, lignans, multicomponent reactions.

LISTA DE ABREVIACÕES, FÓRMULAS, TERMOS TÉCNICOS E SÍMBOLOS

A - Constante Pré-exponencial

Ar –Anel Aromático

°C – Graus Celsius

CC₅₀ – Concentração Citotóxica a 50%

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

CI₅₀ – Concentração Inibitória a 50%

CIM – Concentração Inibitória Mínima

d – Duplete

dd – Duplo Duplete

ddl – Duplo Duplete Largo

DDQ – 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DEPT 135 – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

dl – Duplete largo

DMF – Dimetilformamida

DMSO-*d*₆ – Dimetilsulfóxido Deuterado

Δ*G* – Variação de Energia Livre de Gibbs

Δ*S* – Variação da Entropia

ε – Constante dielétrica

eV – Elétron Volts

Hz – Hertz

IS – Índice de Seletividade

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry

J – Constante de Acoplamento

k – Constante da Velocidade

LE – Luiz Evangelista

m – Multiplete

MEM – Minimum Essential Medium

MO – Micro-ondas

MTT – 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide

PBS – Phosphate buffered saline

Pf- Ponto de Fusão

ppm – Partes por Milhão

R – Constante dos Gases

REMA – Resazurin Microtiter Assay

RMC`s – Reações Multicomponentes

RMN de ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN de ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RPMI – Roswell Park Memorial Institute Medium

s – Simpleto

sl – Simpleto Largo

SBF – Soro Fetal Bovino

T – Temperatura Absoluta

t – Tripleto

***tan* δ** – Tangente de Perda

TFA – Trifluoroacetic Acid

THF – Tetrahidrofurano

UFC – Unidade de Formação de Colônia

UV-Vis – Ultravioleta na Região do Visível

W – Watts

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas da podofilotoxina e quinina	1
Figura 2: Podofilotoxina, quinina e derivados biologicamente ativos.....	2
Figura 3: Estruturas da quinolina, dihidroquinolina, lignanas ariltetralínicas e arilnaftalênicas com seus azo-análogos.....	3
Figura 4: Estrutura básica das lignanas.....	5
Figura 5: Esqueletos químicos das várias classes de lignanas naturais.....	6
Figura 6: Estrutura de lignanas arilnaftalênicas biologicamente ativas.....	7
Figura 7: Compostos heterocíclicos utilizados como fármacos.....	8
Figura 8: Estrutura da quinolina e de alguns derivados conhecidos.....	9
Figura 9: Etapas reacionais em reações clássicas e RMCs.....	10
Figura 10: Mapa térmico apresentando a diferença da distribuição de calor entre o aquecimento convencional e o aquecimento através de MO.....	23
Figura 11: Os 12 princípios básicos da Química Verde.....	24
Figura 12: Efeito da polarização de dipolos realizados pelas MO.....	25
Figura 13: Espectro de RMN de ^1H do composto 4aa em DMSO- d_6 , a 400 MHz.....	77
Figura 14: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 4aa	78
Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4aa em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	79
Figura 16: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4aa com DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	80
Figura 17: Espectro de RMN de ^1H do composto 4ba em DMSO- d_6 , a 500 MHz.....	83
Figura 18: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 4ba	84
Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ba em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	85
Figura 20: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4ba em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	86
Figura 21: Espectro de RMN ^1H do composto 4ca em DMSO- d_6 , a 400 MHz.....	89
Figura 22: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 4ca	90

Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ca em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	91
Figura 24: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4ca em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	92
Figura 25: Espectro de RMN ^1H do intermediário Ia em DMSO- d_6 , a 400 MHz.....	100
Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C do intermediário Ia em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	101
Figura 27: Espectro de RMN DEPT 135 do intermediário Ia em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	102
Figura 28: Espectro de RMN ^1H do intermediário Ib em DMSO- d_6 , a 400 MHz.....	105
Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C do intermediário Ib em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	106
Figura 30: Espectro de RMN DEPT 135 do intermediário Ib em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	107
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H do composto 5aa em DMSO- d_6 , a 400 MHz.....	111
Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5aa em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	112
Figura 33: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 5aa com DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	113

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação de Strecker.....	12
Esquema 2: Mecanismo geral da reação de Strecker.....	12
Esquema 3: Esquema geral da reação de Hantzsch.....	13
Esquema 4: Mecanismo da reação de Hantzsch.....	14
Esquema 5: Esquema geral da reação de Biginelli.....	14
Esquema 6: Mecanismo da reação de Biginelli para a obtenção de dihidropirimidinas.....	15
Esquema 7: Esquema geral da reação de Mannich.....	16
Esquema 8: Mecanismo da reação de Mannich em meio ácido.....	17
Esquema 9: Mecanismo da reação de Mannich em meio básico.....	17
Esquema 10: Esquema geral da reação de Passerini.....	18
Esquema 11: Mecanismo para a reação de Passerini.....	18
Esquema 12: Esquema geral da reação tetracomponente de Ugi.....	19
Esquema 13: Mecanismo para a reação de Ugi.....	20
Esquema 14: Síntese de Benzotriazóis.....	28
Esquema 15: RMC assistida por MO para a síntese de derivados indólicos.....	29
Esquema 16: Síntese de derivados de dihidropiridinas por RMC assistida por MO e catalisada por La ₂ O ₃	29
Esquema 17: Síntese de cianopiridinas por RMC assistida por MO.....	30
Esquema 18: Síntese de derivados pirazólicos por RMC assistida por MO.....	30
Esquema 19: Mecanismo proposto para a reação de obtenção dos derivados 4	95
Esquema 20: Mecanismo geral da oxidação de 4 por DDQ para fornecer 5	114
Esquema 21: Reação para obtenção de 5 a partir da azo-butenolida.....	116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Compostos com interesse farmacológicos sintetizados a partir de RMC's.....	21
Tabela 2: Resultados da otimização das reações nos diferentes solventes para as anilinas 2a-d	73
Tabela 3: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 4aa	76
Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 4ba	81
Tabela 5: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 4ca	87
Tabela 6: Síntese de derivados 4 utilizando irradiação por MO em etanol ou água como solvente.....	93
Tabela 7: Comparação dos resultados das reações de obtenção dos derivados 4bc , 4bb e 4bd por aquecimento por MO (resultados do autor) e convencional.....	97
Tabela 8: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 1a	99
Tabela 9: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o intermediário 1b	104
Tabela 10: Resultado da reação de oxidação de 4aa para a obtenção de 5aa utilizando DDQ variando-se o solvente e o tipo de aquecimento.....	109
Tabela 11: Dados obtidos por RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 5aa	110
Tabela 12: Resultado das reações de obtenção de dos derivados 5 a partir de 4	115
Tabela 13: Triagem <i>in vitro</i> da atividade leishmanicida de compostos de esqueleto 4 e intermediários I , na concentração de 50 $\mu\text{g/mL}$, contra as formas promastigotas de <i>L.</i> <i>amazonenses</i>	118
Tabela 14: Avaliação da atividade leishmanicida <i>in vitro</i> de compostos 4 e intermediários I contra as formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i> , determinação da CI_{50}	120
Tabela 15: Determinação do CC_{50} dos compostos 4 e intermediários contra macrófagos peritoneais e do índice de seletividade (IS).....	121

Tabela 16: Determinação da CIM dos compostos avaliados frente a bactérias aeróbicas e cepas de <i>Mycobacterium</i>	123
Tabela 17: Resultado da avaliação esquistossomicida para os compostos ativos na concentração de 100 µg/mL.....	126
Tabela 18: Avaliação esquistossomicida em menores concentrações. Resultados apresentados apenas para os compostos ativos.....	127
Tabela 19: Resultado da avaliação de proliferação celular da linhagem SiHa com os derivados 4.....	129

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	5
2.1 Lignananas.....	5
2.2 Compostos heterocíclicos.....	7
2.3 Reações multicomponentes.....	9
2.3.1 Histórico das reações multicomponentes.....	11
2.3.1.1 Strecker (1850).....	11
2.3.1.2 Hantzsch (1882).....	13
2.3.1.3 Biginelli (1891).....	14
2.3.1.4 Mannich (1912).....	16
2.3.1.5 Passerini (1921).....	18
2.3.1.6 Ugi (1959).....	19
2.4 Utilização de micro-ondas como forma de aquecimento.....	22
2.5 Uso de MO em síntese orgânica.....	27
3 OBJETIVOS.....	31
3.1 Objetivo geral.....	31
3.2 Objetivos específicos.....	31
4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	32
4.1 Equipamentos e reagentes.....	32
4.2 Síntese das lactonas dihidroquinolínicas 4.....	33

4.2.1 Otimização da reação para obtenção dos compostos 4 em função do solvente.....	33
4.2.1.1 Dados de caracterização dos compostos 4aa, 4ba, 4ca, 4da.....	34
4.2.2 Síntese dos derivados 4.....	36
4.2.2.1 Dados de caracterização dos derivados 4.....	37
4.3 Síntese das lactonas quinolínicas 5.....	53
4.3.1 Procedimento para a otimização da reação de obtenção dos derivados quinolínicos 5.....	53
4.3.1.1 Dados de caracterização do composto 5aa.....	54
4.3.2 Procedimento para a obtenção dos derivados quinolínicos 5.....	54
4.3.2.1 Dados de caracterização dos derivados quinolínicos 5.....	55
4.4 Atividades biológicas.....	65
4.4.1 Atividade Leishmanicida.....	65
4.4.1.1 Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados 4 contra as formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i>	65
4.4.1.2 Ensaios citotóxicos sobre macrófagos peritoneais de camundongos.....	66
4.4.2 Atividade esquistossomicida.....	67
4.4.2.1 Manutenção do ciclo de vida do <i>Schistosoma mansoni</i>	67
4.4.2.2 Avaliação <i>in vitro</i> frente aos vermes adultos de <i>S. mansoni</i>	68
4.4.3 Atividade Antimicrobiana.....	69
4.4.3.1 Determinação da CIM.....	69
4.4.3.2 Microrganismos testados.....	70
4.4.4 Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais, determinação da inibição da proliferação celular.....	71

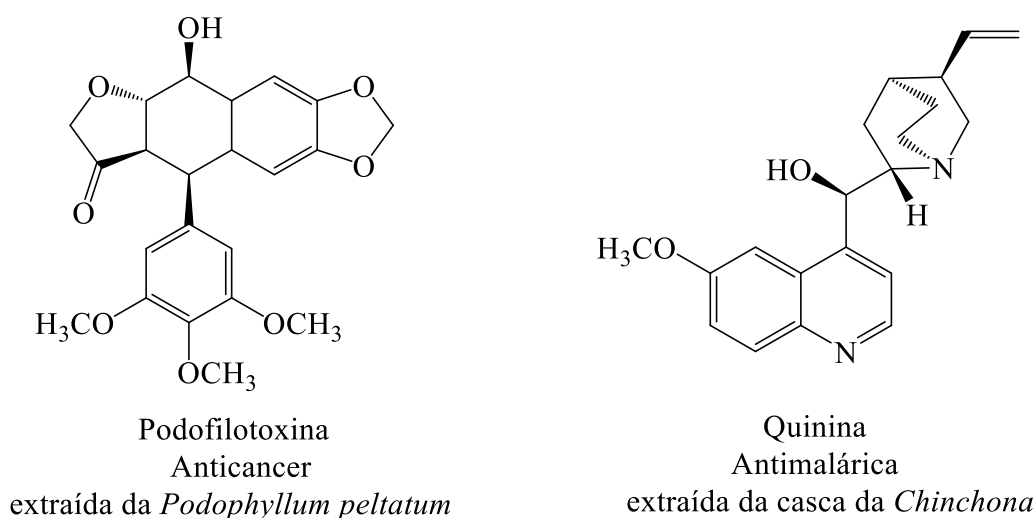
5 RESULTADOS E DISSCUSSÃO.....	72
5.1 Síntese das lactonas dihidroquinolínicas 4.....	72
5.2 Síntese das lactonas quinolínicas 5.....	108
5.3 Avaliação biológica.....	117
5.3.1. Atividade Leishmanicida.....	118
5.3.2 Atividade Antimicrobiana.....	122
5.3.3 Atividade Esquistossomicida.....	125
5.3.4 Citotoxicidade sobre células tumorais.....	128
 6 CONCLUSÃO.....	 130
 REFERÊNCIAS.....	 132
 ANEXOS	
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados 4.....	151
Anexo 2: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados 5.....	228

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a busca por novas substâncias ativas para o controle e combate a diversas doenças, como o câncer, a leishmaniose e o surgimento de patógenos resistentes, tem se intensificado. Dentre os compostos alvos para o desenvolvimento de novos fármacos, grande destaque tem sido dado àqueles extraídos de plantas, entretanto muitos desses compostos possuem estruturas complexas, o que dificulta suas sínteses totais como forma de obtenção.^{1, 2}

Apesar das dificuldades na síntese de vários produtos naturais, muitos deles já foram alvos de vários grupos de pesquisa devido ao desafio sintético imposto pela complexidade estrutural e pelo interesse biológico.³ Dentre os vários produtos naturais com propriedades biológicas, é possível destacar a podofilotoxina⁴ e a quinina,⁵ (Figura 1) que, apesar de possuírem várias rotas sintéticas descritas na literatura para suas sínteses totais,^{6, 7} continuam a serem obtidos através da extração das plantas em que ocorrem em maior proporção.^{8, 5}

Figura 1: Estruturas da podofilotoxina e quinina

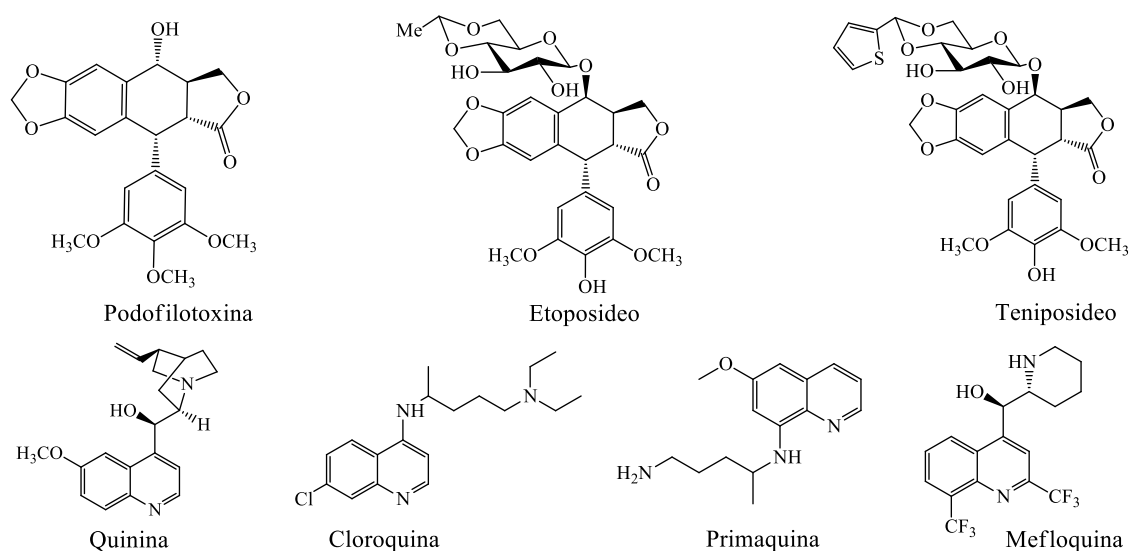


Fonte: Adaptada de Li e Corey (2012)³.

A podofilotoxina apresenta excelente ação contra vários tipos de câncer, entretanto apresenta sérios efeitos colaterais o que a restringe apenas para uso tópico.⁹ Essas propriedades despertaram em muitos pesquisadores o interesse em sintetizar derivados que pudessem ser mais potentes e com menores efeitos colaterais. A modificação estrutural no esqueleto básico da podofilotoxina resultou em uma série de derivados, dentre eles o teniposídeo e o etoposídeo (Figura 2) que são potentes agentes quimioterápicos.¹⁰ A podofilotoxina é um exemplo clássico de como modificações estruturais em compostos com propriedades biológicas, sejam eles naturais ou sintéticos, podem resultar em aumento da atividade biológica aliada à diminuição de efeitos colaterais.¹¹

Assim como a podofilotoxina, a quinina é outro produto natural extraído de plantas e possui ação antimalárica, sendo usada por décadas em alguns países como único fármaco contra a malária.⁶ Entretanto, devido à sua toxicidade, outros derivados mais potentes foram também desenvolvidos, como a cloroquina, primaquina e mefloquina.^{11, 12} que são agora utilizados em associação com outros fármacos para o tratamento da malária (Figura 2).

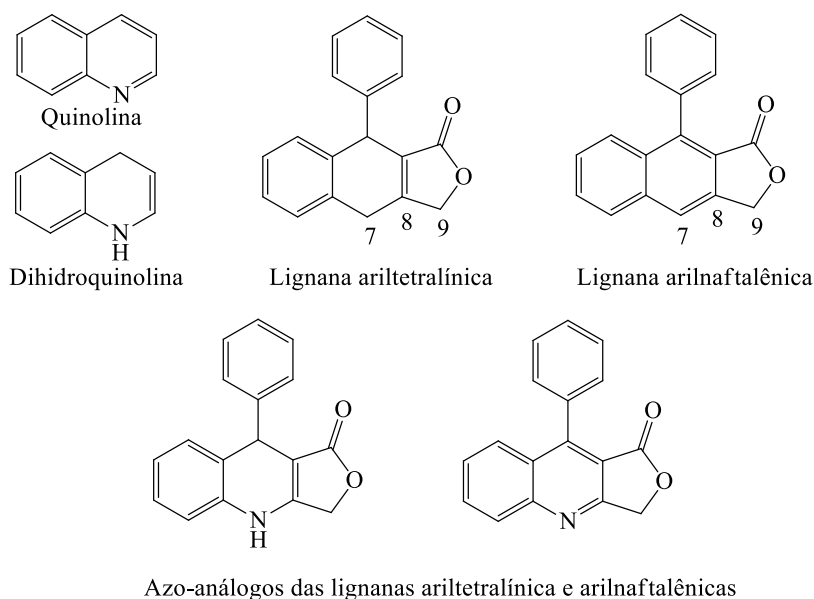
Figura 2: Podofilotoxina, quinina e derivados biologicamente ativos.



Fonte: próprio autor.

Quando se observa o esqueleto carbônico básico da podofilotoxina e o núcleo quinolínico da quinina é possível verificar que a alteração do carbono que contém a hidroxila na estrutura da podofilotoxina, por um nitrogênio, gera um núcleo tetrahydroquinolínico que pode ser transformado em dihydroquinolínico e quinolínico. Essas alterações produzem derivados que contêm o núcleo quinolínico aliado a um anel lactônico, ou seja, dois grupos que possuem características farmacofóricas importantes.¹³ Dentre esses compostos biologicamente ativos estão as lignanas ariltetralínicas,¹⁴ como a podofilotoxina, as lignanas arilnaftalênicas como a Taiwanina A¹⁵ e compostos heterocíclicos nitrogenados.¹⁶ A bioatividade desses compostos está intimamente relacionada à suas estruturas, portanto, variações nessas estruturas podem afetar de forma positiva ou negativa suas propriedades biológicas.¹⁷ A alteração de C7 por nitrogênio na estrutura básica de lignanas ariltetralínicas e arilnaftalênicas produz azo-heterocíclicos de interesse biológico (Figura 3).

Figura 3: Estruturas da quinolina, dihydroquinolina, lignanas ariltetralínicas e arilnaftalênicas com seus azo-análogos.



Fonte: próprio autor.

A obtenção desses azo-análogos, não pode ser realizada por modificação estrutural a partir da podofilotoxina ou da quinolina, mas sim por síntese total. Entretanto, metodologias convencionais de síntese total, envolvendo um grande número de etapas, nem sempre são opções viáveis, principalmente quando envolvem moléculas complexas. Desta forma, sínteses mais eficientes e com menor número de etapas tem sido o principal alvo das pesquisas em síntese orgânica nas últimas décadas.¹⁸ Dentre as principais metodologias de síntese na obtenção de heterocíclicos estão as reações multicomponentes, nas quais três ou mais reagentes num único frasco reacional fornecem moléculas complexas que podem ser obtidas com grande variedade estrutural¹⁹.

Dentre as principais reações multicomponentes estão as reações de Strecker,²⁰ Hantzsch,²¹ Biginelli,²² Mannich,²³ Passerini²⁴ e Ugi,²⁵ que receberam esses nomes em referência a seus descobridores. Nas últimas décadas essas reações têm sido adaptadas para a obtenção de uma grande variedade de compostos heterocíclicos de interesse farmacológico. Essas adaptações aliadas ao uso de catalisadores, ultrassom e micro-ondas tornaram essas reações ainda mais eficientes e com menores tempos reacionais^{26, 27, 28}.

A utilização de rotas mais eficientes e a obtenção dos produtos em menor tempo reacional agiliza o processo de *screening* biológico, contribuindo para o estudo dessa classe de moléculas, a fim de se determinar a possibilidade de usá-los como alvos para o desenvolvimento de novos fármacos.

6 CONCLUSÃO

A utilização de RMCs assistida por MO utilizando ácido tetrônico, anilina e aldeídos aromáticos, forneceu os compostos de interesse em excelentes rendimentos e menor tempo reacional se comparado ao procedimento tradicional de síntese;

O efeito dos substituintes no anel aromático do aldeído tem pequeno efeito sobre o rendimento dos derivados **4**, sendo de maior importância a natureza e posição dos substituintes no anel aromático da anilina. A presença de um grupo doador de elétrons em posição *meta* ao nitrogênio da anilina **2** determina sua reatividade;

O mecanismo da reação para a obtenção de **4** foi proposto e comprovado pelo isolamento do aduto de Knoevenagel originado da reação entre o ácido tetrônico **2** e aldeído aromático **3**;

Em algumas reações, dependendo da natureza dos substituintes do aldeído de origem, houve a formação do composto aromatizado **5** (5 a 10%), e com isso uma pequena diminuição do rendimento de **4**;

A oxidação de **4** com DDQ, após isolamento, forneceu os derivados **5** de forma rápida e eficiente usando aquecimento por MO;

A adição de DDQ no mesmo frasco reacional, após a RMC de síntese de **4**, sem o isolamento, forneceu derivados **5** em melhor rendimento, indicando não haver necessidade de isolar **4** para a oxidação;

Dentre os ensaios biológicos realizados, os derivados **4** foram mais ativos nos ensaios contra *L. amazonenses*. Foram obtidos valores de CI_{50} variando de 0,38 a 26 $\mu\text{g/mL}$ e índice de seletividade para os compostos mais ativos de 10, 11 e 22.

Nos ensaios antimicrobianos os derivados **4** foram mais ativos contra a bactéria *P. gingivales* com valores de CIM variando de 12,5 a 100 µg/mL.

A citotoxicidade de alguns derivados **4** contra células SiHa foi verificada, entretanto, outros ensaios devem estabelecer os valores de CI_{50} para os compostos que apresentaram maiores valores de inibição do crescimento celular;

Os derivados **4** não apresentaram atividade esquistossomicida relevante.

REFERÊNCIAS

-
- ¹ KOEHN, F. E.; CARTER G. T. The Evolving Role of Natural Products in Drug Discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n.3, p. 206-220, 2005.
- ² NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs Over the Last 25 Years. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 3, p. 461-477, 2007.
- ³ LI, J. J.; COREY E. J. **Total Synthesis of Natural Products: at the Frontiers of Organic Chemistry**, Springer Science & Business Media 2013.
- ⁴ CANEL, C. et. al. Molecules of Interest: Podophyllotoxin. **Phytochemistry**, v. 54, n. 2, p. 115-120, 2000.
- ⁵ ACHAN, J. et al. Quinine, an Old Anti-Malarial Drug in a Modern World: Role in the Treatment of Malaria. **Malaria Journal**, v. 10, n. 144, p. 1-12, 2011.
- ⁶ REYNOLD, A. J. et al. The Intramolecular Carboxyarylation Approach to Podophyllotoxin. **Journal American Chemical Society**, v. 125, n. 40, p.12108–12109, 2003.
- ⁷ STORKE, J. et al. The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine. **Journal American Chemical Society**, v. 123, n. 14, p. 3239–3242, 2001.
- ⁸ MEDRADO, H. H. S. et al. Distribuição, Atividade Biológica, Síntese e Métodos de Purificação de Podofilotoxina e seus Derivados. **Química Nova**, v. 38, n. 2, p. 243-258, 2015.
- ⁹ BEUTNER, K. R. et al. Patient-applied Podofilox for Treatment of Genital Warts. **Lancet**, v. 333, n. 8642, p. 831-834, 1989.
- ¹⁰ OJHA, R.; SHARMA S.; NEPALI, K. **Topics in Anti-Cancer Research**, cap 3, p. 156-270, v. 4, Bentham Science Publishers, 2015.

-
- ¹¹ SAIFI, M. A. et al. Antimalarial Drugs: Mode of Action and Status of Resistance. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 7, n. 5, p. 148-156, 2013.
- ¹² DEEPIKA, F.; CHATURAKA R.; SENAKA R. Primaquine in *Vivax Malaria*: An Update and Review on Management Issues. **Malaria Journal**, v. 10, n. 351, p. 1-12, 2011.
- ¹³ ZONGRU, G. The Modification of Natural Products for Medical Use. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 7, n. 2, p. 119-136, 2017.
- ¹⁴ BOTTA, B. et al. Aryltetralin Lignans: Chemistry, Pharmacology and Biotransformations. **Current Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 11, p. 1363-1381, 2001.
- ¹⁵ HARN, H. J. et al. Taiwanin A Targets Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Activated Gene-1 in Human Lung Carcinoma. **Fitoterapia**, v. 99, p. 227-235, 2014.
- ¹⁶ MARTINS, P. et al. Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box. **Molecules**, v. 20, n. 9, p. 16852-16891, 2015.
- ¹⁷ MAIER, M. E. Design and Synthesis of Analogues of Natural Products. **Organic Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 19, p. 5302-5343, 2015.
- ¹⁸ RAHMAN, A. **Advances in Organic Synthesis**, V. 3. Benthan Science, 2013. p 313.
- ¹⁹ ZHU, J.; WANG, Q.; WANG, M. X. **Multicomponent Reactions in Organic Synthesis**, Wiley-VCH Verlag, 2015.
- ²⁰ STRECKER, A. The Artificial Synthesis of Latic Acid and a New Homologue of Glycine. **Liebigs Annalen der Chemie**, v.75, p. 27-45, 1850.
- ²¹ HANTZSCH, A. Synthesis of Pyridine Derivatives from Ethyl Acetoacetate and Aldehyde Ammonia. **Liebigs Annalen der Chemie**, v.215, p.1-82, 1882.

-
- ²² BIGINELLI, P. Ethyl Acetoacetate Aldehydeamide. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 24, p.1317-1319, 1891.
- ²³ MANNICH, C.; KROSCHE, W. Condensation Product of Formaldehyde, Ammonia, and Antipyrine. **Archive der Pharmazie**, v. 250, p. 647, 1912.
- ²⁴ PASSERINI, M. Isonitriles II. Compounds with Aldehydes or with Ketones and Monobasic Organic Acids. **Gazzetta Chimica Italiana**, v. 51, p.181, 1921.
- ²⁵ UGI, I.; MEYER, R.; FETZER, U.; STEINBRÜCKNER, C. Studies on Isonitriles. **Angewandte Chemie**, v. 71, p. 386, 1959
- ²⁶ GELENS, E. Efficient Library Synthesis of Imidazoles Using a Multicomponent Reaction and Microwave Irradiation. **Molecular Diversity**, v. 10, n. 1, p 17-22, 2006.
- ²⁷ STUERGA, D. et al. **Microwaves in Organic Synthesis**, Second Edition, cap. 2, p 62-107. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2006.
- ²⁸ BATALHA, P. N. Recentes Avanços em Reações Multicomponentes: Uma Perspectiva Entre os Anos de 2008 a 2011. **Revista Virtual de Química**, v.4, n.1, p13-45. 2012.
- ²⁹ BRUCE, A.; PALFREYMAN, J. W. **Forest Products Biotechnology**, CRC Press, p. 151-165, 2002.
- ³⁰ TIWARI, R. RANA, C.S. Plant Secondary Metabolites: A Review. **International Journal of Engineering Research and General Science**, v. 3, n. 5, p. 661-670, 2015.
- ³¹ TEPPONNO, R. B.; KUSARI, S.; SPITELLER, M. Recent Advances in Research on Lignans and Neolignans. **Natural Product Report**, v. 33, p. 1044-1092, 2016.

-
- ³² HAWORTH, R. D. Natural Resins. **Annual Reports on the Progress of Chemistry**, v. 33, p. 266-279, 1936.
- ³³ MOSS, G. P. Nomenclature of Lignans and Neolignans (IUPAC Recommendations 2000). **Pure Apply Chemistry**, v. 72, n. 8, p. 1493-1523, 2000.
- ³⁴ UMEZAWA, T. Diversity in lignan biosynthesis. **Phytochemistry Review**, v. 2, n. 3, p. 371-390, 2003.
- ³⁵ FAZARY, A. E. et al. Bioactive Lignans: A Survey Report on Their Chemical Structures? **Natural Products Chemistry & Research**, v. 4, 226. doi:10.4172/2329-6836.1000226.
- ³⁶ THANH, T. T. et al. Cytotoxic Aryltetralin Lignans From Fruits of *Leistanthus Indochinensis*. **Planta Medica**, v. 80, n. 8-9, p. 695-702, 2014.
- ³⁷ HEMMATI, S.; SERADJ, H. JUSTICIDIN B: A Promising Bioactive Lignan. **Molecules**, v. 21, n. 7, 820, 2016.
- ³⁸ WU, S. J.; WU, T. S. Cytotoxic Arylnaphthalene Lignans from *Phyllanthus Oligospermus*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 54, n. 8, p. 1223-1225, 2006.
- ³⁹ GOVINDACHARI, T. R. et al. Revised Structures of Diphyllin and Justicidin A. **Tetrahedron Letters**, 1967, 36, 3517–3519
- ⁴⁰ KOCSIS, L. S.; BRUMMOND, K. M. Intramolecular Dehydro-Diels–Alder Reaction Affords Selective Entry to Arylnaphthalene or Aryldihydronaphthalene Lignans. **Organic Letters**, v. 16, n. 16, p. 4158-4161, 2014.
- ⁴¹ IONKOVA, L. et al. *Linum narbonense*: A New Valuable Tool for Biotechnological Production of a Potent Anticancer Lignan Justicidine B. **Pharmacognozy Magazine**, v. 9, n. 33, p. 39–44, 2013.

-
- ⁴² CHANG, C. W. et al. Differential Inhibition of Reverse Transcriptase and Cellular DNA Polymerase- α Activities by Lignans Isolated from Chinese Herbs, *Phyllanthus Myrtifolius* Moon, and Tannins from *Lonicera Japonica* Thunb and *Castanopsis Hystrix*. **Antiviral Research**, v. 27, n. 4, p. 367-374, 1995.
- ⁴³ GUPTA, M. Heterocyclic Compounds and their Biological Significance: A Review. **International Journal of Physical, Chemical & Mathematical Sciences**, v. 4; n. 1, p. 21-24, 2015.
- ⁴⁴ SUVARNA A. S. A Review on Synthetic Heterocyclic Compounds in Agricultural and other Applications. **International Journal of Pharmacy and Technology Research**, v. 8, n. 8, p. 170-179, 2015.
- ⁴⁵ KUMAR, V. et al. Synthesis of Quinoline Based Heterocyclic Compounds for Blue Lighting Application. **Optical Materials**, v. 50, p. 275-281, 2015.
- ⁴⁶ MELO, J. O. F. Heterocíclicos 1,2,3-Triazólicos: Histórico, Métodos de Preparação, Aplicações e Atividades Farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569-579, 2006.
- ⁴⁷ MARELLA, A. Quinoline: A Versatile Heterocyclic. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, n. 1, p. 1-12, 2013.
- ⁴⁸ KAUSHIK, N. K. et al. Biomedical Importance of Indoles. **Molecules**, v. 18, n. 6, p. 6620-6662, 2013.
- ⁴⁹ DANSENA, H.; DHONGADE, H. J.; CHANDRAKAR, K. Pharmacological Potentials of Pyrimidine Derivative: A Review. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 8, n. 4, p. 171-177, 2015.
- ⁵⁰ ZHOU, C.H.; WANG Y. Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 239-280. 2012

-
- ⁵¹ SINHA, M. et al. Synthesis of Chiral Chloroquine and Its Analogues as Antimalarial Agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 21, p. 5950-5960, 2014.
- ⁵² COIMBRA, E. S. et al. Quinoline Derivatives: Synthesis, Leishmanicidal Activity and Involvement of Mitochondrial Oxidative Stress as Mechanism of Action. **Chemico-Biological Interactions**, v. 260, p. 50-57, 2016.
- ⁵³ BARBOSA-LIMA, G. et al. N-(2-(arylmethylimino) ethyl)-7-chloroquinolin-4-amine Derivatives, Synthesized by Thermal and Ultrasonic Means, are Endowed with Anti-Zika Virus Activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 127, p. 434-441, 2017.
- ⁵⁴ DELVECCHIO, R. et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. **Viruses**, v. 8, n. 12, p. 322, 2016.
- ⁵⁵ PEREIRA, M. de F.; THIÉRY, V. One-pot Synthesis of Pyrrolo [1, 2-A] Quinoxaline Derivatives via Iron-Promoted Aryl Nitro Reduction and Aerobic Oxidation of Alcohols. **Organic Letters**, v. 14, n. 18, p. 4754-4757, 2012.
- ⁵⁶ MARTINEZ-ARIZA, G.; MCCONNELL, N.; HULME, C. One-Pot Two-Step Multicomponent Process of Indole and Other Nitrogenous Heterocycles or Amines toward α -Oxo-acetamides. **Organic Letters**, v. 18, n. 8, p. 1864-1867, 2016.
- ⁵⁷ XIA, Z. et al. Arylative Cyclization of 2-Isocyanobiphenyls with Anilines: One-Pot Synthesis of 6-Arylphenanthridines via Competitive Reaction Pathways. **Organic Letters**, v. 16, n. 9, p. 2546-2549, 2014.
- ⁵⁸ ZHU, J.; BIENAYMÉ, H. **Multicomponent Reactions**, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- ⁵⁹ STRUBING, D.; et al., A Facile and Efficient Synthesis of Enyne-Reaction Precursors by Multicomponent Reactions. **Tetrahedron**, v. 61, p.11333, 2005

-
- ⁶⁰ VITÓRIO, K. R. et al. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1934-1962, 2016.
- ⁶¹ KRÖGER, D. et al. Sequential Multicomponent Reactions and a Cu-Mediated Rearrangement: Diastereoselective Synthesis of Tricyclic Ketones. **Organic Letters**, v. 17, n. 23, p. 5866-5869, 2015.
- ⁶² HULME, C., GORE, V. Multi-component Reactions: Emerging Chemistry in Drug Discovery from Xylocain to Crixivan. **Current Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 1, p.51-80, 2003.
- ⁶³ WEBER L. The Application of Multi-Component Reactions in Drug Discovery **Current Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 22, p. 2085-2093, 2002.
- ⁶⁴ ZARGANES-TZITZIKAS, T.; DÖMLING, A. Modern Multicomponent Reactions for Better Drug Synthesis. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 1, n. 7, p. 834-837, 2014.
- ⁶⁵ KÖHLER, V. et al. Enantioselective Biocatalytic Oxidative Desymmetrization of Substituted Pyrrolidines. **Angewandte Chemie**, v. 122, n. 12, p. 2228-2230, 2010.
- ⁶⁶ WANG, X. J.; ZHANG, F.; LIU, J. T. Asymmetric Synthesis of β , β -Difluoroamino Acids via Cross-coupling and Strecker Reactions. **Tetrahedron**, v. 64, n. 8, p. 1731-1735, 2008.
- ⁶⁷ YUAN, X. M. et al. The Regio-specific Solvent Controlled Asymmetric Strecker Reaction of Trifluoromethyl A, B-Unsaturated N-Tert-Butanesulfinyl Ketimines with Trimethylsilyl Cyanide. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 144, p. 102-107, 2012.
- ⁶⁸ CAI, X. H.; XIE, B. Recent Advances in Asymmetric Strecker Reactions. **Arkivoc**, v. 1, p. 205-248, 2014.

-
- ⁶⁹ WANG, J.; LIU, X.; FENG, X. Asymmetric Strecker Reactions. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 6947-6983, 2011.
- ⁷⁰ KURTI, L.; CZAKÓ, B. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis**, Elsevier, 2005.
- ⁷¹ SIRISHA, K.; RAJYALAXMI, I.; OLIVIA, S. Synthesis and *In Vitro* P-Glycoprotein Inhibitory Activity of Novel 1, 4-Dihydropyridine Derivatives. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, v. 7, p. 2544, 2014.
- ⁷² DE SOUZA, M. V. N. et al. Métodos de Obtenção e Aplicações Sintéticas de Yiazóis, uma Importante Classe de Compostos Heterocíclicos. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 78-83, 2005.
- ⁷³ SAMAUNNISA, A. A.; VENKATARAMANA, C. H. S.; MADHAVAN, V. Q. Studies on Novel 1, 4-Dihydropyridine Derivatives. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 4, n. 8, p. 3057, 2013.
- ⁷⁴ SWEET, F. S.; FISSEKIS, J. D. Synthesis of 3,4- Dihydro-2(1H)-Pyrimidinones and the Mechanism of the Biginelli Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, p. 8741-8749, 1973
- ⁷⁵ DE FÁTIMA, A. et al. A Mini-Review on Biginelli Adducts with Notable Pharmacological Properties. **Journal of Advanced Research**, v. 6, n. 3, p. 363-373, 2015.
- ⁷⁶ PATIL, R.; CHAVAN, J.; BELDAR, A. Review Biginelli Reactions: Reagent Support Based Approaches. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 11, p. 419-432, 2016.
- ⁷⁷ ALLOCHIO FILHO, J. F. et al. Reação de Mannich: Metodologia Clássica na Formação de Ligação Carbono-Carbono. **Orbital-The Electronic Journal of Chemistry**, v. 5, n. 2, p. 96-142, 2013.

-
- ⁷⁸ SHEN, Q. et al. Design, Synthesis and Biological Evaluation of N-Phenylalkyl-Substituted Tramadol Derivatives as Novel M Opioid Receptor Ligands. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 36, n. 7, p. 887, 2015.
- ⁷⁹ QIAN, Y. et al. A Strategy to Synthesize Taxol Side Chain and (–)-epi Cytosine via Chiral Brønsted Acid-Rh² (OAc)₄ Co-catalyzed Enantioselective Three-Component Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 21, p. 7483-7486, 2010.
- ⁸⁰ BARRERO, A. F.; OLTRA, J. E.; ALVAREZ, M. A New Strategy for the Synthesis of (+)-Vernolepin Related Compounds: an Unusual Sulfene Elimination Leads to the 2-Oxa-Cis-Decalin Skeleton. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 40, p. 7639-7643, 2000.
- ⁸¹ JEE, J.-A.; SPAGNUOLO, L. A.; RUDICK, J. G. Convergent Synthesis of Dendrimers via the Passerini Three-Component Reaction. **Organic Letters**, v. 14, p. 3292, 2012.
- ⁸² SHABAAN, S. et al. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Multifunctional Agents with Activity against Cancer Cells. **Chemical Communications**, n. 31, p. 4702-4704, 2009.
- ⁸³ BAKER, R. H.; STANONIS, D. The Passerini Reaction. III. Stereochemistry and Mechanism. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, p. 699-702, 1951.
- ⁸⁴ EL KAIM, L.; GIZOLME, M.; GRIMAUD, L. O-Arylated Passerini Reactions. **Organic Letters**, v. 8, n. 22, p. 5021-5023, 2006.
- ⁸⁵ SEHLINGER, A.; KREYE, O.; MEIER, M. A. R. Tunable Polymers Obtained from Passerini Multicomponent Reaction Derived Acrylate Monomers. **Macromolecules**, v. 46, n. 15, p. 6031-6037, 2013.
- ⁸⁶ DENMARK, S.; FAN, Y. Catalytic, Enantioselective α -Additions of Isocyanides: Lewis Base Catalyzed Passerini-Type Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 24, p. 9667-9676, 2005.

-
- ⁸⁷ UGI, I.; MEYR, R. Isonitrile, V. Erweiterter Anwendungsbereich der Passerini- Reaktion. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 94, n. 8, p. 2229-2233, 1961.
- ⁸⁸ SUNDERHAUS, J. D.; MARTIN, S. F. Applications of Multicomponent Reactions to the Synthesis of Diverse Heterocyclic Scaffolds. **Chemistry-A European Journal**, v. 15, n. 6, p. 1300-1308, 2009.
- ⁸⁹ PAULVANNAN, K. Preparation of Tricyclic Nitrogen Heterocycles Via Tandem Four-Component Condensation/Intramolecular Diels-Alder Reaction. **Tetrahedron letters**, v. 40, n. 10, p. 1851-1854, 1999.
- ⁹⁰ KOOPMANSCHAP, G.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Isocyanide-based Multicomponent Reactions Towards Cyclic Constrained Peptidomimetics. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 544-598, 2014.
- ⁹¹ BONNATERRE, F.; BOIS-CHOUSSEY, M.; ZHU, J. Rapid Access to Oxindoles by the Combined Use of an Ugi Four-Component Reaction and a Microwave-Assisted Intramolecular Buchwald–Hartwig Amidation Reaction. **Organic Letters**, v. 8, n. 19, p. 4351-4354, 2006.
- ⁹² DOMLING, A.; WANG, W.; WANG, K. Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 6, p. 3083-3135, 2012.
- ⁹³ IEDA, S.; KAN, T.; FUKUYAMA, T. Synthesis of the Optically Active Key Intermediate of FR901483. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 4027, 2010.
- ⁹⁴ SCHULTZ, E. E.; PUJANAUSKI, B. G.; SARPONG, R. Synthetic Studies toward Lapidilectine-Type Kopsia Alkaloids. **Organic Letters**, v.14, p. 648-651, 2012.
- ⁹⁵ AKRITOPOULOU-ZANZE, I. et al. Scaffold Oriented Synthesis. Part 4: Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 5-Substituted Indazoles as Potent and Selective Kinase

Inhibitors Employing Heterocycle Forming and Multicomponent Reactions. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 5, p. 1480-1483, 2011.

⁹⁶ BAVISKAR, A. T. et al. N-fused Imidazoles As Novel Anticancer Agents that Inhibit Catalytic Activity of Topoisomerase I α and Induce Apoptosis In G1/S Phase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 14, p. 5013-5030, 2011.

⁹⁷ SHUKLA, N. M. et al. Antibacterial Activities of Groebke–Blackburn–Bienaymé-derived Imidazo [1, 2-a] pyridin-3-amines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 19, p. 5850-5863, 2012.

⁹⁸ BURCHAK, O. N. et al. Combinatorial Discovery of Fluorescent Pharmacophores by Multicomponent Reactions in Droplet Arrays. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 26, p. 10058-10061, 2011.

⁹⁹ MEDEIROS, G. A. et al. Probing the Mechanism of the Ugi Four-Component Reaction with Charge-Tagged Reagents by ESIMS(/MS). **Chemical Communications**, v. 50, p. 338-340, 2014.

¹⁰⁰ SAYYAFI, M. et al. One-pot, Three-Component Route to 2H-Indazolo [2, 1-B] phthalazine-triones. **Tetrahedron**, v. 64, n. 10, p. 2375-2378, 2008.

¹⁰¹ WU, L.; SUN, J.; YAN, C. Efficient Synthesis of Pyrrolo [2, 1- a] isoquinoline and Pyrrolo [1, 2- a] quinoline Derivatives via One- pot Two- step Metal- catalyzed Three- component Reactions. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 30, n. 3, p. 590-596, 2012.

¹⁰² KIRAN, K. H. C. et al. One Pot Synthesis of Medicinally Important cis-2-Methyl-4-amino Substituted-1, 2, 3, 4-Tetrahydroquinolines. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 30, n. 3, p. 534-540, 2012.

-
- ¹⁰³ TU, X. J. et al. Four-Component Bicyclization Approaches to Skeletally Diverse Pyrazolo [3, 4-b] Ppyridine Derivatives. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 22, p. 11110-11118, 2014.
- ¹⁰⁴ BAENZIGER, M.; DURANTIE, E.; MATHES, C. Development of an Industrial Process Based on the Groebke–Blackburn–Bienaymé Multicomponent Reaction: Efficient Preparation of 3-Aminoimidazo [1, 2-a] Pyrazines. **Synthesis**, v. 49, n. 10, p. 2266-2274, 2017.
- ¹⁰⁵ HE, X. et al. Synthesis of Coumarin-3-Carboxylic Esters Via FeCl₃-Catalyzed Multicomponent Reaction of Salicylaldehydes, Meldrum's Acid and Alcohols. **Tetrahedron**, v. 71, n. 5, p. 863-868, 2015.
- ¹⁰⁶ OSHIRO P. B. et al. Synthesis of 4H-Chromenes Promoted by NbCl₅ Through Multicomponent Reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 30, p. 4476–4479, 2015.
- ¹⁰⁷ SROGI, K. A Review: Application of Microwave Techniques for Environmental Analytical Chemistry Analytical Chemistry. **Analytical Letters**, v. 39, n.7, p. 1261-1288, 2007.
- ¹⁰⁸ TIERNEY, J. P.; LIDSTRÖM, P. **Microwave Assisted Organic Synthesis**, Backwell Publishing. United States of America. 2005.
- ¹⁰⁹ LIDSTRÖM, P. et al. Microwave Assisted Organic Synthesis - A Review. **Tetrahedron**, v.57, p.9225-9283, 2001.
- ¹¹⁰ KAPPE, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 46, p. 6250–6284, 2004.
- ¹¹¹ CORREA, A. G.; ZUIN, V. G. **Química Verde: Fundamentos e Aplicações**. EdUFSCar. São Carlos – SP. 2009.

-
- ¹¹² TUCKER, J. L.; Green Chemistry: Cresting a Summit toward Sustainability. **Organic Process Research & Development**, n. 14, p. 328-331, 2010.
- ¹¹³ TSUKUI, A.; REZENDE, C. M. Extração Assistida por Micro-ondas e Química Verde. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 10, 2014.
- ¹¹⁴ HOZ, A.; LOUPY, A. **Microwaves in Organic Synthesis**, Third Edition. Wiley-VCH. Published 2012
- ¹¹⁵ STEFANIDIS, G.; STANKIEWICZ, A. **Alternative Energy Sources for Green Chemistry**, Cap 1, p. 1-33, Royal Society Chemistry, 2016.
- ¹¹⁶ RAO, K. J. et al. Synthesis of Inorganic Solids Using Microwaves. **Chemistry of Materials**, v. 11, n. 4, p. 882-895, 1999.
- ¹¹⁷ KINGSTON, H. M.; JASSIE, L. B. **Introduction to Microwave Sample Preparation: Theory and Practice**, American Chemical Society, Washington, 1988.
- ¹¹⁸ STUERGA, D. A. C.; GAILLARD, P. Microwave a Thermal Effects in Chemistry: A Myth's Autopsy. **Journal of Microwave Power and Electromagnetic Energy**, v. 31, n. 2, p. 87 -113. 1996.
- ¹¹⁹ HAYES, B. L. **Microwave Synthesis: Chemistry at the Speedy of Light**, CEM Publishing, 2012.
- ¹²⁰ TELLEZ, H. M. et al. Comparative Kinetic Study and Microwaves Non-Thermal Effects on the Formation of Poly(Amic Acid) 4,4'-(Hexafluoroisopropylidene)Diphthalic Anhydride (6FDA) and 4,4'-(Hexafluoroisopropylidene)Bis(P-Phenyleneoxy)Dianiline (BAPHF). Reaction Activated by Microwave, Ultrasound and Conventional Heating. **International Journal of Molecular Science**, v. 12, n. 10, p. 6703-6721, 2011.

-
- ¹²¹ HOZ, A. DE LA; DÍAZ, A, O.; MORENO, A. Review on Non-Thermal Effects of Microwave Irradiation in Organic Synthesis. **Journal of Microwave Power & Electromagnetic Energy**, v. 41, n.1, p. 45-66, 2006.
- ¹²² HOZ, A. DE LA; DÍAZ, A, O.; MORENO, A. Microwaves in Organic Synthesis. Thermal and non-Thermal Microwave Effects. **Chemical Society Reviews**, v. 34, n. 2, p. 164-178, 2005.
- ¹²³ DUDLEY, G. B; STIEGMAN, A. E; ROSANA, M. R. Correspondence on Microwave Effects in Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 31, p. 7918-7923, 2013.
- ¹²⁴ KAPPE, C. O.; Reply to the Correspondence on Microwave Effects in Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, p. 7924 – 7928, 2013.
- ¹²⁵ JAUHARI, S. et al. A Brief Review: Microwave Assisted Organic Reaction. **Archive of Applied Science Research**, v. 4, n. 1, p. 645-661, 2012.
- ¹²⁶ SAHOO, B. M. Microwave Assisted Drug Synthesis (MADS): A Green Technology in Medicinal Chemistry. **Journal of Applied Pharmacy**, v. 8, n. 1, p. 1-2, 2016.
- ¹²⁷ BESSON, T.; FRUIT, C. Recent Developments in Microwave-Assisted Metal-Catalyzed C–H Functionalization of Heteroarenes for Medicinal Chemistry and Material Application. **Synthesis**, v. 48, n. 22, p. 3879-3889, 2016.
- ¹²⁸ SHAH, J. J.; MOHANRAJ, K.. Comparison of Conventional and Microwave-Assisted Synthesis of Benzotriazole Derivatives. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 76, n. 1, p. 46, 2014.
- ¹²⁹ ZHU, S. L.; JI, S. J.; ZHAO, K.; LIU, Y. Multicomponent Reactions for the Synthesis of New 3'-Indolyl Substituted Heterocycles under Microwave Irradiation. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 16, p. 2578–2582, 2008.

-
- ¹³⁰ KRUITHOF, A.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Microwave-Assisted Multicomponent Synthesis of Heterocycles. **Current Organic Chemistry**, v. 15, n. 2, p. 204-236, 2011.
- ¹³¹ KOKEL, A.; SCHÄFER, C.; TOROK, B. Application of Microwave-Assisted Heterogeneous Catalysis in Sustainable Synthesis Design. **Green Chemistry**, 2017. Disponível em: <<http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/gc/c7gc01393k#!divRelatedContent&articles>>. Acessado em: 21 de julho de 2017. DOI: 10.1039/C7GC01393K.
- ¹³² KURAITHEERTHAKUMARAN, A.; PAZHAMALAI, S.; GOPALAKRISHNAN, M. Microwave-assisted Multicomponent Reaction for the Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1h)-ones and Their Corresponding 2 (1h)-Thiones Using Lanthanum Oxide as a Catalyst Under Solvent-Free Conditions. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, p. s461-s465, 2016.
- ¹³³ AMER, A. A.; ABDELHAMID, A, A. Microwave Assisted, One-Pot Multicomponent Synthesis of Some New Cyanopyridines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 2017. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhet.2926/full>> Acessado em: 21 de julho de 2017. DOI: 10.1002/jhet.2926>
- ¹³⁴ GOMHA, S. M. et al. Microwave-Assisted One Pot Three-Component Synthesis of Some Novel Pyrazole Scaffolds as Potent Anticancer Agents. **Chemistry Central Journal**, v. 11, n. 1, p. 37, 2017.
- ¹³⁵ SARMA, R; PRAJAPATI, D. Microwave-promoted Efficient Synthesis of Dihydroquinazolines. **Green Chemistry**, v. 13, n. 3, p. 718-722, 2011.
- ¹³⁶ ABIDA, P. N.; ARPANARANA, M. An Updated Review: Newer Quinazoline Derivatives Under Clinical Trial. **International Journal of Pharmaceutical & Biological Archive**, v. 2, n. 6, p. 1651-1657, 2011.
- ¹³⁷ NANDWANA, N. K. et al. Synthesis of Quinazolinones, Imidazo [1, 2- C] Quinazolines and Imidazo [4, 5- C] Quinolines Through Tandem Reductive Amination of Aryl Halides and

Oxidative Amination of C (sp³)–H Bonds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 3, p. 514-522, 2017.

¹³⁸ AUREMN - Associação dos usuários de RMN. Disponível em: <<http://auremn.org/wp/pt/>> Acessado em: 30 de julho de 2017.

¹³⁹ FERRARI, M.; FORNASIERO, M.C.; ISETTA, A. M. MTT Colorimetric Assay for Testing Macrophage Cytotoxic Activity *in Vitro*. **Journal of Immunology Methods**, v. 131, n. 2, p. 165-172, 1990.

¹⁴⁰ SMITHERS, S. R.; TERRY, R. J. The Killing of Adult *Shistosoma Mansoni* and the Recovery of the Adults Worms. **Parasitology**, London, v. 55, p. 65, 1965.

¹⁴¹ RAMIREZ, B. et al. Schistosomes: Challenges in Compound Screening. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 2, n. sup1, p. s53-s61, 2007.

¹⁴² PICA-MATTOCCIA, L.; CIOLI, D. Sex and Stage-Related Sensitivity of *Schistosoma Mansoni* to *In Vivo* and *In Vitro* Praziquantel Treatment. **International Journal for Parasitology**, v. 34, p. 527-533, 2004.

¹⁴³ MAGALHÃES, L. G.; et al. *In Vitro* Schistosomicidal Activity of Curcumin Against *Schistosoma Mansoni* Adult Worms. **Parasitology Research**, v. 104, p. 1197-1202, 2009.

¹⁴⁴ PALOMINO, J.C. et al. Resazurin Microtiter Assay Plate Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium Tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, p. 2720-2722, 2002.

¹⁴⁵ CARDIN, L. T. et al. ANXA1_{Ac2-26} Peptide, a Possible Pherapeutic Ppproach in Inflammatory Ocular Diseases. **Gene**, v. 614, p. 26–36, 2017.

¹⁴⁶ LUBINEAU, A.; AUGÉ, J. **Modern Solvents in Organic Synthesis**. Cap 1. Water as Solvent in Organic Synthesis, Springer, p. 1-39, 1999.

-
- ¹⁴⁷ BIGI, F.; QUARANTELLI, C. The Knoevenagel Condensation in Water. **Current Organic Synthesis**, v. 9, n. 1, p. 31-39, 2012.
- ¹⁴⁸ CUNHA, S.; SANTANA, L. L. B. Condensação de Knoevenagel de Aldeídos Aromáticos com o Ácido de Meldrum em Água: Uma Aula Experimental de Química Orgânica Verde. **Química Nova**, Vol. 35, No. 3, 642-647, 2012
- ¹⁴⁹ POON, T.; MUNDY, B. P.; SHATTUCK, T. W. The Michael Reaction. **Journal of Chemical Education**, v. 79, n. 2, p. 12672-12673, 2002
- ¹⁵⁰ GIORGI-RENAULT, S. 4-Aza-2, 3-didéhydropodophyllotoxines: Nouveaux Lignanes à Activité Antitumorale Obtenus par une Synthèse en une Seule Étape. **Annales Pharmaceutiques Françaises**. v. 63, p. 63-68, 2005.
- ¹⁵¹ TU, S. J. et al. Synthesis of Isoxazolo[5,4-*b*]pyridines by Microwave-Assisted Multi-Component Reactions in Water. **Journal of Combinatory Chemistry**, v. 11, p. 428-432, 2009.
- ¹⁵² FRACKENPOHL, J. et al. Insecticidal Heterolignans—Tubuline Polymerization Inhibitors with Activity Against Chewing Pests. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 12, p. 4160-4184, 2009.
- ¹⁵³ HITOTSUYANAGI, Y. et al. Synthesis of (–)-4-aza-4-deoxypodophyllotoxin from (–)-Podophyllotoxin. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 51, p. 9107-9110, 1999.
- ¹⁵⁴ KUMAR, A.; ALEGRIA, A. E. Synthesis of Novel Functionalized 4-Aza-2,3-Didehydropodophyllotoxin Derivatives with Potential Antitumor Activity. **Journal Heterocyclic Chemistry**, v. 47, n. 6, p. 1275-1282, 2010.
- ¹⁵⁵ TU, S. et al. A Simple Procedure for the Synthesis of 4-Aza-podophyllotoxin Derivatives in Water under Microwave Irradiation Conditions. **Synlett**, n. 17, p. 2785-2790, 2006.10.206

-
- ¹⁵⁶ CHARETTE, A. B. **Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Reagents for Heteroarene Synthesis**, John Wiley & Sons, 2017, p. 172-183.
- ¹⁵⁷ TILVE, S. G. et al. Domino Wittig–Diels Alder Reaction: Synthesis of Carbazole Lignans. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 21, p. 2266-2268, 2016.
- ¹⁵⁸ DING, Y. et al. DDQ-promoted Dehydrogenation From Natural Rigid Polycyclic Acids or Flexible Alkyl Acids to Generate Lactones by a Radical Ion Mechanism. **Chemical Communications**, v. 47, n. 33 p. 9495-9497, 2011.
- ¹⁵⁹ SUSPLUGAS, S et al. Cytotoxic Arilnaphthalene Lignan from a *Vietnamese Acanthaceae*, *Justicia Patentiflora*. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 5, p. 734-738.
- ¹⁶⁰ HAYAT, F. et al. Synthesis and Anticancer Activity of 4-aza-daurinol Derivatives. **Archives of Pharmacal Research**, v. 38, n. 11, p. 1975-1982, 2015.
- ¹⁶¹ SEMENOVA, M. N. et al. Polyalkoxybenzenes from Plants. 5. Parsley Seed Extract in Synthesis of Azapodophyllotoxins Featuring Strong Tubulin Destabilizing Activity in the Sea Urchin Embryo and Cell Culture Assays. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 20, p. 7138–7149, 2011.
- ¹⁶² HITOTSUYANAGI, Y. et al. Facile Synthesis of the 4-Aza-analogs of 1-Arylnaphthalene Lignans Chinensin, Justicidin B, and Taiwanin C. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 48, p. 8295-8296, 1997.
- ¹⁶³ HITOTSUYANAGI, Y. et al. 4-Aza-2,3-dehydro-4-deoxypodophyllotoxins: Simple Azapodophyllotoxin Analogues Possessing Potent Cytotoxicity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 10, n. 4, p. 315-317, 2000.
- ¹⁶⁴ SIEGEL, R. et al. Cancer statistics, 2017. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. v. 67, n.3, p. 7-30, 2017.

-
- ¹⁶⁵ PRESTINACI, F.; PEZZOTTI, P.; PANTOSI, A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. **Pathogens and Global Health**, v. 109, n. 7, p. 309–318, 2015.
- ¹⁶⁶ MACKEY, T. K. et al. Emerging and Reemerging Neglected Tropical Diseases: A Review of Key Characteristics, Risk Factors, and the Policy and Innovation Environment. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 4, p. 949-979, 2014.
- ¹⁶⁷ AKHTER, A. et al. Synthesis and Antimalarial Activity of Quinoline-Substituted Furanone Derivatives and Their Identification as Selective Falcipain-2 Inhibitors. **Medicinal Chemistry Research**, v. 14, p. 879-890, 2015.
- ¹⁶⁸ ROBERTSON, J.; STEVENS, K. Pyrrolizidine alkaloids. **Natural Products Report**, v. 31, p. 1721-1788, 2014.
- ¹⁶⁹ ESCUDERO-MARTÍNEZ, J. M. et al. Antileishmanial Activity and Tubulin Polymerization Inhibition of Podophyllotoxin Derivatives on *Leishmania infantum*. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 7, n. 3, p. 272-285, 2017.
- ¹⁷⁰ CORREA, V. C. S. et al. Evaluation of the Antiplasmodial and Leishmanicidal Potential of *Myrciaria Dubia* (Myrtaceae) Extract. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 5, p. 586-592, 2016.
- ¹⁷¹ PISSINATE, K. et al. 2-(Quinolin-4-yloxy)acetamides Are Active Against Drug-Susceptible and Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Strains. **Medicinal Chemistry Letters**, v. 70, n. 3, p. 235–239, 2016.
- ¹⁷² DESAI, N. C.; PATEL, B. Y.; DAVE, B. P. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Quinoline Derivatives Bearing Pyrazoline and Pyridine Analogues. **Medicinal Chemistry Research**, v. 26, n. 1, p. 109–119, 2017.