

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor,
o texto completo desta tese será
disponibilizado a partir de
07/01/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Ilha Solteira

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

FACULDADE DE ENGENHARIA

CAMPUS DE ILHA SOLTEIRA

FERNANDA AMORIM SANTOS

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE DERIVADOS 4H-CROMENO
LACTONAS**

Ilha Solteira

2023

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

FERNANDA AMORIM SANTOS

ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE 4H-CROMENO LACTONAS

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciência dos Materiais, da
Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira –
UNESP como parte dos requisitos para
obtenção do título de Doutora em Ciências
dos Materiais na área de concentração
Química dos Materiais.

Orientadora:

Prof^ª. Dra. Rosangela da Silva de Laurentiz

Ilha Solteira

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

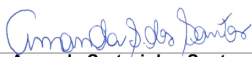
S237e Santos, Fernanda Amorim.
Estudo sobre a síntese de derivados 4h-cromeno lactonas / Fernanda Amorim Santos. -- Ilha Solteira: [s.n.], 2023
121 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira. Área de conhecimento: Química dos Materiais, 2023

Orientador: Rosangela da Silva de Laurentiz

Inclui bibliografia

1. Reação multicomponente. 2. Cromenos. 3. Ondas ultrassônicas.


Amanda Sertori dos Santos

Bibliotecária - CRB/8-9061
Seção Técnica de Referência, Atendimento ao
Usuário e Documentação
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE DERIVADOS 4H-CROMENO-LACTONAS

AUTORA: FERNANDA AMORIM SANTOS

ORIENTADORA: ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIA DOS MATERIAIS, área: Química dos Materiais pela Comissão Examinadora:

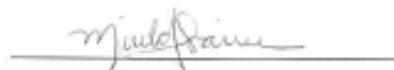


Profa. Dra. ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ (Participação Presencial)
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira - UNESP



Documento assinado digitalmente
ADILSON BEATRIZ
Data: 12/07/2023 19:26:09-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. ADILSON BEATRIZ (Participação Virtual)
Instituto de Química / Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS



Profa. Dra. MIRELA INÊS DE SAIRRE (Participação Virtual)
Centro de Ciências Naturais e Humanas / Universidade Federal do ABC - UFABC

Luiz Carlos da Silva
Filho:18411881822

cc:Luiz Carlos da Silva Filho:18411881822, ou:UNESP -
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho,
o:ICPEda, c:BR
2023.07.12 11:18:06 -0400

Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO (Participação Virtual)
Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP



Prof. Dr. ALEXANDRE BORGES (Participação Virtual)
Faculdade de Medicina / Centro Universitário de Santa Fé do Sul - UNIFUNEC

Ilha Solteira, 07 de julho de 2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido, Russel, meu maior parceiro, apoiador e incentivador.

A pessoa que mais me coloca para cima, mais me aprecia e mais aposta em mim. Aquele que confia no meu potencial, até mais do que eu mesma!

Sem você, meu amor, eu não teria a persistência necessária para concluir esse trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela sua imensa graça, que me permite alcançar vitórias imerecidas.

Aos meus pais, Aurea e Nicomedes, por me dar o exemplo de como ser amável, honesta e digna, por estar ao meu lado me incentivando e torcendo por mim em todos os momentos da minha vida, e por me ensinarem o valor do estudo.

Ao meu marido, Russel, por ser um incrível parceiro e fazer qualquer sacrifício que fosse necessário em prol dos meus estudos e da minha carreira profissional.

À professora Rosangela, pela orientação ímpar durante a realização desse trabalho, pela paciência, amizade e boas conversas.

Às minhas amigas, Mirela e Alessandra, por serem muito compreensivas comigo enquanto eu me esforçava para finalizar esse trabalho e por estarem sempre ao meu lado, me oferecendo apoio e cuidado.

Às minhas amigas do PPGCM Kely e Érika pela parceria, desabafos e conselhos trocados.

A todos os funcionários do DFQ e da FEIS que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização desse trabalho.

À FAPESP, pelo auxílio financeiro (processo 2018/00544-4) e à CAPES, pela bolsa concedida.

RESUMO

Este trabalho aborda a síntese de derivados 4*H*-cromeno-lactonas cujo o interesse vem do desafio sintético e da importância estrutural e biológica que esses compostos apresentam. A fusão de um núcleo cromeno ao anel lactônico gera um composto heterocíclico análogo às lignanas ariltetralínicas, que são conhecidas por suas propriedades biológicas, como a podofilotoxina e derivados que são utilizados como fármacos no tratamento de alguns tipos de câncer. O desafio sintético para a realização da síntese multicomponente entre o ácido tetrônico, aldeído aromático e fenóis está ligado à natureza desses reagentes, pois a combinação entre eles pode gerar não só os compostos de interesse, mas também uma série de subprodutos. As reações de otimização avaliaram diferentes promotores de reação, condições de temperatura e solvente e se constatou que a elevação da temperatura, favorece a formação de subprodutos, mas é também essencial para que a etapa de eliminação de água do intermediário final aconteça e forneça o derivado de interesse. Os melhores resultados das reações de otimização foram obtidos com 2,0 equivalentes de BF₃.OEt₂ como promotor em clorofórmio com o uso de ultrassom inicialmente a 0° C e depois a 50° C. O alcance dessa reação foi evidenciado pela síntese de dez derivados, utilizando aldeídos e fenóis com diferentes grupos substituintes nos anéis aromáticos. Maiores rendimentos foram obtidos com fenóis contendo grupos doadores de elétrons em posições específicas do anel aromático e com aldeídos aromáticos contendo grupos sacadores de elétrons que ativam a carbonila para a reação de interesse, enquanto aldeídos com grupos doadores de elétrons favorecem a formação de subprodutos. Todos os dez derivados tiveram suas estruturas confirmadas por RMN e HRMS e foram obtidos com rendimentos variando de 32 a 93%. Essa metodologia representa uma abordagem inédita, eficiente e de fácil realização para a obtenção dos 4*H*-cromeno-lactonas, tornando esses compostos acessíveis para a realização de estudos mais aprofundados sobre as atividades biológicas já conhecidas e abrindo caminho para outras ainda não investigadas.

Palavras chave: reações multicomponentes; lignanas ariltetralínicas; ácido tetrônico; BF₃.OEt₂; cromenos

ABSTRACT

This study focuses on the synthesis of 4*H*-chromene-lactone derivatives, which are of interest due to their synthetic complexity and their structural and biological significance. The fusion of a chromene nucleus with a lactone ring results in a heterocyclic compound analogous to aryltetralinic lignans, which are known for their biological properties, including their use in cancer treatment. The multicomponent synthesis of these derivatives from tetronic acid, aromatic aldehyde, and phenols presents a challenge due to the potential formation of byproducts. The optimization of reaction conditions, including the use of different reaction promoters, temperatures, and solvents, revealed that higher temperatures favor the formation of byproducts—but are essential for the elimination of water from the final intermediate to yield the desired derivatives. The best results were achieved using 2.0 equivalents of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ as a promoter in chloroform with ultrasound at 0°C and then at 50°C. Ten derivatives were successfully synthesized using different aldehydes and phenols, higher yields obtained when electron-donating groups were present in specific positions of the aromatic ring of the phenols and electron-withdrawing groups in the aromatic aldehydes. The structures of all ten derivatives were confirmed by NMR and HRMS, and yields ranged from 32% to 93%. The obtention of these derivatives is unprecedented by this methodology and provides an efficient and accessible approach for obtaining 4*H*-chromene-lactones, enabling further studies on their biological activities and potential therapeutic applications.

Keywords: multicomponent reactions; aryltetralin lignans; tetronic acid; $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; chromenes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esqueleto básico dos principais compostos heterocíclicos.....	15
Figura 2. Estrutura química da Benzilpenicilina e Amoxicilina.....	16
Figura 3. Estrutura química da quinina e seus derivados cloroquina e hidroxicloroquina.....	17
Figura 4. Estrutura de alguns compostos heterocíclicos utilizados como fármacos.	18
Figura 5. Alguns fármacos contendo o núcleo quinolínico em sua estrutura.....	19
Figura 6. (a) Estrutura geral dos <i>2H</i> -cromenos. (b) Estrutura geral dos <i>4H</i> -cromenos.....	29
Figura 7. Compostos biologicamente ativos que contém o núcleo <i>4H</i> -cromeno.....	30
Figura 8. Derivado <i>2H</i> -cromeno com atividade citotóxica superior ao fármaco de referência.....	31
Figura 9. Estrutura básica de lignanas ariltetralínicas, podofilotoxina e seu oxo-análogo.....	32
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do composto 5a	45
Figura 11. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 5a	47
Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5a	48
Figura 13. Espectro de RMN DEPT-135 do composto 5a	49
Figura 14. Espectro de HRMS do composto 5a	49
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto 4a	50
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4a	51
Figura 17. Espectro de HRMS do composto 4a	52

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. RMC de Strecker (1850).....	21
Esquema 2. RMC de Hantzsch (1882).....	21
Esquema 3. RMC de Bigineli (1891).....	22
Esquema 4. RMC de Mannich (1917).....	22
Esquema 5. RMC de Passerini (1921).....	23
Esquema 6. RMC de Ugi (1959).....	23
Esquema 7. Adaptação da rota desenvolvida por Biginelli por Quy et al. (2023) ³⁰ para obtenção de derivados.....	24
Esquema 8 . Reação de obtenção de compostos naftoquinolínicos por RMC assistida por MO.....	25
Esquema 9. Protocolo sintético promovido por micro-ondas para síntese de cumarinas ligadas a um anel diidrofurano.....	26
Esquema 10. Síntese assistida por ultrassom de pirimido-pirimidinas Jadhav (2018).....	27
Esquema 11. Síntese de derivados de hidroquinolina assistida por ultrassom (Pagadala et al, 2014).....	27
Esquema 12. Síntese de derivados 4 <i>H</i> -pirano assistida por ultrassom por Auria-Luna et al (2020).....	28
Esquema 13. Síntese promovida por ultrassom de derivados cromenos associados ao núcleo piridina Abdolmohammadi (2019).....	33
Esquema 14. Síntese de derivados benzocromenos contendo anel N-heterocíclico utilizando (a) micro-ondas e (b) ultrassom.....	34

Esquema 15. Protocolo sintético relatado por Jurd (1997) para a síntese de 4 <i>H</i> -cromeno-lactonas.....	35
Esquema 16. Protocolo sintético relatado Frackenpohl et al (2009) para a síntese de 4 <i>H</i> -cromeno-lactonas.....	36
Esquema 17. Reação proposta para obtenção dos derivados 4 <i>H</i> -cromeno-lactonas 5a.....	44
Esquema 18. Possível mecanismo de reação para a formação dos derivados 5 a partir da RMC promovida por BF ₃ .OEt ₂	55
Esquema 19. Produtos secundários formados pela reação entre ácido tetrônico e aldeído aromático.....	57
Esquema 20. Produto secundário formado pela reação entre ácido tetrônico e 3,4-dimetoxifenol.....	58
Esquema 21. Reação entre 3,4,-dimetoxifenol e 4-clorobenzaldeído com formação do respectivo xanteno.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 5a (400 MHz, DMSO d_6)...	46
Tabela 2. Otimização das condições reacionais para obtenção de 5a	53
Tabela 3. Avaliação da quantidade de promotor na reação de obtenção de 5a	60
Tabela 4. Rendimentos das reações de formação dos compostos 5a-j	62

LISTA DE ABREVIACÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

RMC: Reação multicomponente	ppm: parte por milhão
MO: Micro-ondas	s= singlete
US ou))): Ultrassom	d= duplete
IC ₅₀ : concentração inibitória média	dd= duplo duplete
HL-60: Linhagem de células tumorais de leucemia	dt= duplo tripleto
MCF-7: Linhagem de células tumorais de mama	m= multiplete
SK-OV-3: Linhagem de células tumorais de ovário	arom= aromático
CCRF-CEM: Linhagem de células tumorais de leucemia	<i>J</i> = constante de acoplamento
HePG2: Linhagem de células tumorais de fígado	Hz= Hertz
A549: Linhagem de células tumorais de pulmão	CCD= cromatografia em camada delgada
T47D: Linhagem de células tumorais de mama	HRMS= High-Resolution Mass Spectrometry (Espectrometria de Massa de Alta Resolução)
RMN: Ressonância Magnética Nuclear	TBAF: fluoreto de tetrabutílamônio
δ: deslocamento químico	PEG: Polietileno glicol
	p-TSA: Ácido para-toluenosulfônico
	TFA: Ácido trifluoroacético
	R _f = fator de retenção

LISTA DE ESPECTROS – ANEXO

Espectro 1. RMN de ^1H do composto 5a em DMSO- d_6	84
Espectro 2. RMN de ^{13}C do composto 5a em DMSO- d_6	85
Espectro 3. RMN DEPT-135 do composto 5a em DMSO- d_6	86
Espectro 4. HRMS do composto 5a em DMSO.....	87
Espectro 5. RMN de ^1H do composto 5b em DMSO- d_6	88
Espectro 6. RMN de ^{13}C do composto 5b em DMSO- d_6	89
Espectro 7. HRMS do composto 5b em DMSO.....	90
Espectro 8. RMN de ^1H do composto 5c em DMSO- d_6	91
Espectro 9. RMN de ^{13}C do composto 5c em DMSO- d_6	92
Espectro 10. RMN DEPT-135 do composto 5c em DMSO- d_6	93
Espectro 11. HRMS do composto 5c em DMSO.....	94
Espectro 12. RMN de ^1H do composto 5d em DMSO- d_6	95
Espectro 13. RMN de ^{13}C do composto 5d em DMSO- d_6	96
Espectro 14. RMN DEPT-135 do composto 5d em DMSO- d_6	97
Espectro 15. HRMS do composto 5d em DMSO.....	98
Espectro 16. RMN de ^1H do composto 5e em DMSO- d_6	99
Espectro 17. RMN de ^{13}C do composto 5e em DMSO- d_6	100
Espectro 18. HRMS do composto 5e em DMSO.....	101
Espectro 19. RMN de ^1H do composto 5f em DMSO- d_6	102
Espectro 20. RMN de ^{13}C do composto 5f em DMSO- d_6	103
Espectro 21. HRMS do composto 5f em DMSO.....	104
Espectro 22. RMN de ^1H do composto 5g em DMSO- d_6	105
Espectro 23. RMN de ^{13}C do composto 5g em DMSO- d_6	106

Espectro 24. RMN DEPT-135 do composto 5g em DMSO-d ₆	107
Espectro 25. HRMS do composto 5g em DMSO.....	108
Espectro 26. RMN de ¹ H do composto 5h em DMSO-d ₆	109
Espectro 27. RMN de ¹³ C do composto 5h em DMSO-d ₆	110
Espectro 28. HRMS do composto 5h em DMSO.....	111
Espectro 29. RMN de ¹ H do composto 5i em DMSO-d ₆	112
Espectro 30. HRMS do composto 5i em DMSO.....	113
Espectro 31. RMN de ¹ H do composto 5j em DMSO-d ₆	114
Espectro 32. RMN de ¹³ C do composto 5j em DMSO-d ₆	115
Espectro 33. HRMS do composto 5j em DMSO.....	116
Espectro 34. RMN de ¹ H do composto 4a em DMSO-d ₆	117
Espectro 35. RMN de ¹³ C do composto 4a em DMSO-d ₆	118
Espectro 36. HRMS do composto 4a em DMSO.....	119

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS.....	15
1.1.1 Propriedades biológicas de compostos heterocíclicos.....	16
1.1.2 Síntese de compostos heterocíclicos.....	19
1.1.1.1 RMCs assistidas por micro-ondas (MO).....	24
1.1.1.2 RMCs assistidas por ultrassom	26
1.2 CROMENOS.....	28
1.2.1. Atividades biológicas de cromenos.....	29
1.2.2 Síntese de cromenos.....	33
2. OBJETIVO.....	38
3. EXPERIMENTAL.....	39
3.1 EQUIPAMENTOS E REAGENTES.....	39
3.2 SÍNTESES.....	40
3.2.1 Otimização da reação multicomponente para obtenção do derivado 5a utilizando ácido tetrônico, 4-clorobenzaldeído (3a) e 3,4- dimetoxifenol (2a).....	40
3.2.2 Otimização das condições reacionais para a síntese de 5a variando a quantidade de promotor.....	41
3.2.3 Reações de obtenção dos compostos 5b-j	42
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	43
5. CONCLUSÕES.....	72
IMPACTO SOCIAL.....	73
REFERÊNCIAS.....	74

IMPACTO SOCIAL

A tese desenvolvida teve como objetivo desenvolver uma metodologia mais eficiente para a síntese de moléculas que possuem estrutura carbônica análoga a produtos naturais biologicamente ativos, facilitando o acesso a esses compostos para que possam ser avaliados em inúmeros ensaios biológicos contribuindo assim na busca por novas moléculas para o desenvolvimento de fármacos visando a saúde e bem estar da população.

REFERÊNCIAS

1. Katritzky, A. R., Wayne, C., Scriven, E. F. V. Comprehensive heterocyclic chemistry II. **1996**, 2.
2. Prasad, T. et al. Dihydropyrimidinones as potent anticancer agents: Insight into the structure–activity relationship. *Archives of Pharmacal Research*, **2023**, 356(6), 2200664.
3. Choi, J. S. et al. The structure-activity relationship of flavonoids as scavengers of peroxynitrite. *Phytotherapy Research*, **2002**, 16(3), 232–235.
4. Li, X. et al. Synthesis, structure–activity relationship, and biological evaluation of quinolines for development of anticancer agents. *Archives of Pharmacal Research*, **2023**, Preproof, e2200673.
5. Sekhri, L. et al. Synthesis of penicillin derivatives and study of their biological antibacterial activities. *Biomedical and Pharmacology Journal*, **2008**, 1(2).
6. Chen, J. et al. Insights into drug discovery from natural products through structural modification. *Fitoterapia*, **2015**, 103, 231–241.
7. Jones, R. A.; Panda, S. S.; Hall, C. D. Quinine conjugates and quinine analogues as potential antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, 97, 335–355.
8. Chen, Y., Sheng, R., & Zhang, Y. Heterocyclic compounds as potential therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*, **2022**, 229, 114036.
9. Gupta, S., Sharma, S. K. Heterocycles as Anti-Inflammatory Agents: A Review. *Current topics in medicinal chemistry*, **2017**, 17(19), 2140–2179.

10. Sharmal, P. K., Amin A., M. Kumar, M. A Review: Medicinally Important Nitrogen Sulphur Containing Heterocycles. *The open medicinal chemistry journal*, **2020**, 14, 49-64.
11. Chen, D. et al. Non-noble-metal-based organic emitters for OLED applications. *Materials Science and Engineering R: Reports*, **2020**, 142, 100581.
12. Kumari, S. et al. Pivotal role of nitrogen heterocycles in Alzheimer's disease drug discovery. *Drug Discovery Today*, **2022**, 27(10), 103322.
13. Ilakiyalakshmi, M., Napoleon, A. A. Review on recent development of quinoline for anticancer activities. *Arabian Journal of Chemistry*, **2022**, 15(11), 104168.
14. Thangarasu, P., Selvi, S. T., Manikandan, A. Unveiling novel 2-cyclopropyl-3-ethynyl-4-(4-fluorophenyl)quinolines as GPCR ligands via PI3-kinase/PAR-1 antagonism and platelet aggregation valuations; development of a new class of anticancer drugs with thrombolytic effects. *Bioorganic Chemistry*, **2018**, 81, 468–480.
15. Momo, C. H. K. et al. New pyran derivative with antioxidant and anticancer properties isolated from the probiotic *Lactobacillus plantarum* H24 strain. *Natural Product Research*, **2022**, 36(4), 909–917.
16. Le-Nhat-Thuy, G. et al. Synthesis and biological evaluation of novel benzo[a]pyridazino[3,4-c]phenazine derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2021**, 43, 128054.
17. Salehian, F. et al. A review: Biologically active 3,4-heterocycle-fused coumarins. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2021**, 212, 113034.
18. Almalki, F. A. An overview of structure-based activity outcomes of pyran derivatives against Alzheimer's disease. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **2023**, 31(6), 998-1018.
19. Török, B., Schäfer, C., Kokel, A. Multicomponent reactions. *Heterogeneous Catalysis in Sustainable Synthesis*, **2022**, 443–489.

20. Hayashi, Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chemical Science*, **2016**, 7, 866.
21. American Chemical Society. 12 Principles of Green Chemistry. Disponível em: <https://www.acs-org.ez87.periodicos.capes.gov.br/greenchemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html>. Acesso em: 01 jun. 2023.
22. Ma, X., Wei, Z. Recent developments in one-pot stepwise synthesis (OPSS) of small molecules. *iScience*, **2022**, 25(9), 105005.
23. Dömling, A. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. *Chemical Reviews*, **2006**, 106(1), 17–89.
24. Strecker, A. The artificial synthesis of lactic acid and a new homologue of glycine. *Liebigs Annalen der Chemie*, **1850**, 75, 27-45.
25. Hantzsch, A. Synthesis of pyridine derivatives from ethyl acetoacetate and aldehyde ammonia. *Liebigs Annalen der Chemie*, **1882**, 215, 1-82.
26. Biginelli, P. Ethyl acetoacetate aldehydeamide. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1891**, 24, 1317-1319.
27. Mannich, C.; Krosche, W. Condensation product of formaldehyde, ammonia, and antipyrine. *Archiv der Pharmazie*, **1912**, 250, 647-667.
28. Passerini, M. Isonitriles II. Compounds with aldehydes or with ketones and monobasic organic acids. *Gazzetta Chimica Italiana*, **1921**, 51, 181-188.
29. (a) Ugi, I. et. al. Studies on isonitriles. *Angewandte Chemie*, **1965**, 4(6), 472-474. (b) Fouad, M. A., Abdel-Hamid, H., Ayoub, M. S. Two decades of recent advances of Ugi reactions: synthetic and pharmaceutical applications. *RSC Advances*, **2020**, 10, 42644.
30. Quy, D.V., et al. Diastereoselective synthesis of pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazines based on the Biginelli reaction. *Tetrahedron*, **2023**, 134, 133298.

31. Machado, I. V. et al. Greener organic synthetic methods: Sonochemistry and heterogeneous catalysis promoted multicomponent reactions. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2021**, 78, 105704.
32. Saranya, S. et al, Ultrasound irradiation in heterocycle synthesis: An overview. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2021**, 58(8), 1570-1580.
33. Adhikari, A., Bhakta, S., Ghosh, T. Microwave-assisted synthesis of bioactive heterocycles: An overview. *Tetrahedron*, **2022**, 126, 133085.
34. Borah, B. et al. Recent advances in the microwave- and ultrasound-assisted green synthesis of coumarin-heterocycles. *Arabian Journal of Chemistry*, **2022**, 15(3), 103654.
35. Dolzhenko, A. V. Microwave-assisted multicomponent reactions. Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science: *Microwaves in Organic Synthesis*, **2021**, 205–229.
36. Santos, F. A. et al. Synthesis and luminescent properties of new naphthoquinoline lactone derivatives. *Journal of Luminescence*, **2020**, 227, 117547.
37. Tangeti, V. S. et al. Synthesis of C3-dihydrofuran substituted coumarins via multicomponent approach. *Synthetic Communications*, **2016**, 46(7), 613-619.
38. Gharat, N. N., Rathod, V. K. Ultrasound-assisted organic synthesis. Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science: Sonochemical Organic Synthesis, **2020**, 1–41.
39. Jadhav, C., Khillare, L. D., Bhosle, M, R. Efficient sonochemical protocol for the facile synthesis of dipyrimido-dihydropyridine and pyrimido[4,5-d]pyrimidines in aqueous β -cyclodextrin. *Synthetic Communications*, **2018**, 48(3), 233–246.
40. Pagadala, R., Maddila, S., Jonnalagadda, S. B. Ultrasonic-mediated catalyst-free rapid protocol for the multicomponent synthesis of dihydroquinoline derivatives in aqueous media. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2014**, 7(2), 131-136.

41. Auria-Luna, F. et al. Ultrasound-assisted multicomponent synthesis of 4H-pyrans in water and DNA binding studies. *Scientific Reports*, **2020**, 10, 11594.
42. Katiyar, M. K. et al. Synthetic strategies and pharmacological activities of chromene and its derivatives: An overview. *Journal of Molecular Structure*, **2022**, 1263, 133012.
43. Singh, M., Kaur, M., Silakari, O. Flavones: An important scaffold for medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, 84, 206-239.
44. Raj, V., Lee, J. 2H/4H-Chromenes—A Versatile Biologically Attractive Scaffold. *Frontiers in Chemistry*, 2020, 8, 623.
45. Wang, J. et al. Structure-based discovery of an organic compound that binds Bcl-2 protein and induces apoptosis of tumor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **2020**, 97(13), 7124–7129.
46. Rao, M. S. et al. A Greener Synthesis of 2-Aminochromenes in Ionic Liquid and Evaluation of Their Antiproliferative Activities. *Chemistry & Biology Interface*, **2012**, 2, 362-372.
47. El-Azm, F. S. M. et al. Synthesis of new benzo[f]chromene-based heterocycles targeting anti-proliferative activity. *Journal of the Iranian Chemical Society*, **2021**, 18, 1081–1092.
48. Parthiban, A. Synthesis, in vitro and in silico anti-proliferative activity of 4-aryl-4H-chromene derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **2016**, 25, 1308–1315.
49. Ghorab, M. M. et al. Analogue based drug design, synthesis, molecular docking and anticancer evaluation of novel chromene sulfonamide hybrids as aromatase inhibitors and apoptosis enhancers. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2016**, 124, 946-958.
50. Costa, M. et al. Biological importance of structurally diversified chromenes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2016**, 123, 487-507.

51. Katiyar, M. K. et al. Synthetic strategies and pharmacological activities of chromene and its derivatives: An overview. *Journal of Molecular Structure*, **2022**, 1263, 133012.
52. Sun, Y. et al. Three new cytotoxic aryltetralin lignans from *Sinopodophyllum emodi*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2011**, 21(12), 3794-3797.
53. Zhou, J. et al. Lignans from *Bupleurum marginatum* and their antioxidant activity. *Natural Product Research*, **2022**, 36(19), 5016–5021.
54. Cao, J., et al. Arylnaphthalide lignans from *Saussurea medusa* and their anti-inflammatory activities. *Arabian Journal of Chemistry*, **2022**, 15(10), 104155.
55. Xu, X. et al. Plant-derived lignans as potential antiviral agents: a systematic review. *Phytochemistry Reviews*, **2022**, 21(1), 239-289.
56. Clark, P. I., Slevin, M. L. The clinical pharmacology of etoposide and teniposide. *Clinical Pharmacokinetics*, **1987**, 12(4), 223.
57. Laurentiz, R. S. et al. Synthesis and antibacterial activity of new lactone 1,4-dihydroquinoline derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 2018, 27, 1074–1084.
58. Hitotsuyanagi, Y. et al. Synthesis of 4-Oxa-2-azapodophyllotoxin, a novel analog of the antitumor lignan podophyllotoxin. *Tetrahedron Letters*, 1994, 35(50), 9401-9402.
59. Chernysheva, N. B., et al. Synthesis and comparative evaluation of 4-oxa- and 4-azapodophyllotoxins as antiproliferative microtubule destabilizing agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2012**, 22(7), 2590–2593.
60. Pagadala, R. et al, Ultrasound-assisted multicomponent synthesis of heterocycles in water – A review. *Arabian Journal of Chemistry*, **2022**, 15(1), 103544.
61. Baral, N. et al. Microwave-Assisted Rapid and Efficient Synthesis of New Series of Chromene-Based 1,2,4-Oxadiazole Derivatives and Evaluation of Antibacterial Activity with Molecular Docking Investigation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2019**, 56(2), 552-565.

62. Abdolmohammadi, S., Mirzab, B., Vessally, E. Immobilized TiO₂ nanoparticles on carbon nanotubes: an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of chromeno[b]pyridine derivatives under ultrasonic irradiation. *RSC Advances*, **2019**, 9, 41868.
63. Mohammadrezaei, M., Mohebat, R., Tabatabaee, M. Microwave-assisted Multi-component Domino Reaction for the Green Synthesis of Novel Benzo[a]pyrano[3',4':5,6]pyrano[2,3-c]phenazines Using H₃PW₁₂O₄₀ as Efficient, Cost-effective and Recyclable Catalyst. *Organic Preparations and Procedures International*, **2019**, 51, 477–485.
64. Zarabi, M. F., Naeimi, H. Ultrasound Promoted Synthesis of Benzo[a]pyrano-[2,3-c]phenazines Using Multisulfonic Acid HyperbranchedPolyglycerol Functionalized Graphene Oxide as a Novel and Reusable Catalyst. *Polycyclic aromatic compounds*, **2021**, 41(6), 1299–1318.
65. Jurd, L. New Anti-tumor Agents. 3. Phenolic Benzopyran Lactone and Amine Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1997**, 34, 601.
66. Frackenpohl, J. et al. Insecticidal heterolignans-Tubuline polymerization inhibitors with activity against chewing pests. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2009**, 17(12), 4160–4184.
67. Saeid, A., Chojnacka, K. Sulfuric Acid. *Encyclopedia of Toxicology*, **2014**, 3, 424-426.
68. Boyd, M. R. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*, **1995**, 34, 91.
69. Charif, I. E., Mekelleche, S. M., Villemin D. J. Theor. Comput. Chem, **2010**, 9, 1021-1032.

70. Gao, S., Tsai, C. H., Yao, C. A Simple and Green Approach for the Synthesis of Tetrahydrobenzo[a]-xanthen-11-one Derivatives Using Tetrabutyl Ammonium Fluoride in Water. *Synlett*, **2009**, 6, 0949–0954.
71. Shitole, N. V. A Simple and Green Synthesis of Tetrahydrobenzo[α]-xanthen-11-one Using PEG-400 as Efficient and Recyclable Reaction Media. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **2011**, 32(1), 35-36.
72. Orang, N. S. et al. Para toluenesulfonic acid-catalyzed one-pot, three-component synthesis of benzo[5,6]chromeno[3,2-c]quinoline compounds in aqueous medium. *Heterocyclic Communications*, **2021**, 27(1), 90-99.
73. Javahershenas, R.; Nikzat, S. Recent advances in the multicomponent synthesis of heterocycles using tetronic acid. *RSC Advances*. **2023**, 13, 16619-16629.
74. Sharma, N., Peddinti, R. K. BF₃·OEt₂ Mediated Regioselective Reaction of Electron-Rich Arenes with 3-Ylidene Oxindoles. *Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 82(2), 918–924.
75. Finêncio, B. M., Santos, F. A., Laurentiz, R. S. Synthesis of β -Arylbutenolides Mediated by BF₃·OMe₂. *Synlett*, **2023**, 34(1), 77-80.
76. Mali, P. R. et al. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions for the Synthesis of Novel Oxindole Derivatives and Their Cytotoxic Properties. *ACS Combinatorial Science*, **2017**, 19(10) 633–639.
77. Mishra, R. et al. Multicomponent Reactions of Arylglyoxal, 4-Hydroxycoumarin, and Cyclic 1,3-C,N-Binucleophiles: Binucleophile-Directed Synthesis of Fused Five- and Six-Membered N-Heterocycles. *European Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 19, 2789-2800.

78. Khurana, J. M. et al. Green Approaches for the Synthesis of 12-Aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[*a*]xanthen-11-ones in Aqueous Media and Under Microwave Irradiation in Solventless Conditions, *Synthetic Communications*, **2012**, 42, 1796-1803.
79. Bunting, J. W. et al. The acidity and tautomerism of β -diketones in aqueous solution. *Canadian Journal of Chemistry*, **1995**, 73(8), 1305-1311.