Artigo

Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas**Rogério, K. R.; Vitória, F.; Kümmerle, A. E.;* Graebin, C. S.****Rev. Virtual Quim.*, 2016, 8 (6), 1934-1962. Data de publicação na Web: 22 de dezembro de 2016<http://rvq.sbq.org.br>**Multicomponent Reactions: A Brief History and their Versatility for the Synthesis of Biologically Active Molecules**

Abstract: Multicomponent reactions (MCRs) are reactions that start from three or more reagents in order to obtain only one final product that has all or most of the carbon atoms from its starting materials. Regarding the Green Chemistry goals, MCRs emerge as ideal processes, with its atomic economy and less waste, as well as being tools for the creation of wide ranges of compounds with potential biological activity. These reactions represent, in the Medicinal Chemistry context, a great potential in the research for new drug candidates, since their products can present great structural complexity. The aim of this review is to present the main multicomponent reactions since its inception, and especially its evolution, emphasizing the synthetic, biological and pharmaceutical importance of the same.

Keywords: Multicomponent Reactions; Heterocycles; Medicinal Chemistry.

Resumo

As Reações Multicomponentes (RMC) são reações que partem de três ou mais reagentes, de modo a se obter um único produto final que contenha todos ou a maior parte dos átomos de carbono envolvidos em sua formação. No contexto da Química Verde as RMC despontam como a idealidade, com sua economia atômica e a menor geração de resíduos. Além disso, estas reações são uma importante ferramenta para a criação de uma gama de compostos de onde surgem moléculas biologicamente ativas. No âmbito da Química Medicinal estas reações representam um grande potencial na pesquisa de novos candidatos a fármacos, já que as mesmas permitem obter como produtos reacionais compostos relativamente simples ou com grande complexidade estrutural. O objetivo desta revisão é mostrar as principais reações multicomponentes destacando seus aspectos mecanísticos desde seu surgimento e, principalmente, a importância sintética, biológica e farmacêutica das mesmas.

Palavras-chave: Reações Multicomponentes; Heterociclos; Química Medicinal.

* Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, BR 465, Km 07, CEP 23.897-000, Seropédica-RJ, Brasil.

✉ akummerle@ufrj.br, cedric@ufrj.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20160132](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20160132)

Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas

Kamilla Rodrigues Rogerio, Felipe Vitória, Arthur Eugen Kummerle,*
Cedric Stephan Graebin*

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, BR 465, Km 07, CEP 23.897-000, Seropédica-RJ, Brasil.

* akummerle@ufrj.br, cedric@ufrj.br

Recebido em 5 de abril de 2016. Aceito para publicação em 20 de dezembro de 2016

1. Introdução
2. Reação de Strecker
3. Reação de Hantzsch
4. Reação de Biginelli
5. Reação de Mannich
6. Reação de Passerini
7. Reação de Ugi
8. Conclusão

1. Introdução

Atualmente a idealidade de uma síntese não é vinculada apenas a bons rendimentos e a pureza do produto final, com o desenvolvimento da química verde, é hoje relacionada também aos fatores ambientais. Tendo em vista a necessidade de os processos químicos tornarem-se mais benignos em relação ao meio ambiente, as reações multicomponentes (RMC) têm sido vistas como um dos pontos fundamentais do que seria uma “síntese ideal”. Pelo fato destas reações apresentarem número

reduzido de etapas geram menos resíduos (fator ambiental) e tem uma maior eficiência de síntese (fator econômico).¹

Um dos princípios mais relevantes da química verde está diretamente relacionado à alta eficiência de síntese, que se reflete na importante economia atômica que o uso das RMC proporciona. A porcentagem desta economia pode ser calculada levando-se em consideração a massa molar do produto desejado na reação e a soma das massas molares de todos os reagentes envolvidos na síntese, como pode ser visto na Equação 1 abaixo:²

$$\% \text{ de economia atômica} = \frac{\text{Massa molar do produto}}{\text{soma da massa molar dos reagentes utilizados}} \times 100$$

Equação 1. Cálculo da economia atômica

As reações multicomponentes são reações onde três ou mais reagentes (denominados nesse contexto de *componentes*) se combinam de modo *one-pot*. Ao nível molecular as RMC são sequências de reações em que uma transformação prévia torna a espécie obtida reativa frente a outro reagente que também se encontra presente no meio reacional, seguindo-se assim até a formação do produto final esperado.³

Estas reações apresentam inúmeras vantagens sobre as reações ditas lineares: menor número de etapas, possibilidade de automação, menor número de processos de purificação, não há necessidade de isolamento de intermediários, facilidade operacional, possibilidade de formação de uma ampla variedade de compostos, além de gerar menos resíduos.⁴

As RMC são bastante flexíveis podendo gerar compostos contendo uma grande variedade de grupos funcionais, além de permitirem a criação de novas estruturas através de uma variação sistemática de reagentes, possibilitando produzir extenso número de substâncias distintas com grande diversidade estrutural, as quais podem apresentar atividade biológica ou serem modificadas para tal fim.³⁻⁴ No âmbito da Química Medicinal estas reações representam um grande potencial na busca por novos candidatos a fármacos, já que as mesmas permitem obter, como produtos

reacionais, compostos relativamente simples ou com grande complexidade estrutural.⁵

A evolução das RMC pode ser vista na literatura a partir de 1850 com a publicação da reação de Strecker.⁶ A partir de 1882 outras importantes reações foram reportadas, como as reações de Hantzsch (1882),⁷ Biginelli (1891),⁸ Mannich (1917),⁹ Passerini (1921),¹⁰ e Ugi (1959),¹¹ entre outras.^{12a-b} Por muitos anos elas permaneceram inexploradas devido à falta de interesse comercial em relação a seus produtos de síntese. Porém, com a descoberta de aplicações biológicas e farmacológicas de alguns dos produtos obtidos, somado às suas vantagens sobre a síntese linear, seu estudo está em expansão, como pode ser observado no gráfico abaixo construído a partir de dados obtidos através da base de dados Scopus utilizando “multicomponent reaction” como termo de busca no título e/ou *abstract*.¹³

Embora este assunto já tenha sido objeto de outras revisões em língua portuguesa,⁴ pretende-se nesta revisão da literatura, a partir do exposto acima, mostrar as principais reações multicomponentes desde seu surgimento (ou descoberta) e, principalmente, sua evolução, ressaltando a importância das mesmas para a síntese orgânica, além das propriedades biológicas e sua aplicação na síntese de fármacos.

Figura 1. Crescimento no número das publicações sobre reações multicomponente ao longo dos últimos 50 anos (1946-2016)

2. Reação de Strecker

A reação de Strecker foi relatada na literatura originalmente em 1850, sendo uma das primeiras reações multicomponente descritas.⁶ Originalmente (Esquema 1), a reação foi feita a partir de uma mistura de acetaldeído (**1**, $R^1 = \text{CH}_3$ e $R^2 = \text{H}$), amônia (NH_3) e ácido cianídrico (HCN), gerando uma aminonitrila (**4**), que após ser hidrolisada fornece o aminoácido alanina (**5**, $R^1 = \text{CH}_3$ e $R^2 = \text{H}$).

O Esquema 1 representa este processo de

uma forma generalizada.⁶ É uma síntese de fácil execução e eficaz na preparação de alfa-aminoácidos em escala laboratorial e também em escala industrial.¹⁴⁻¹⁶ A reação de Strecker originalmente pode levar a uma mistura racêmica dos aminoácidos¹⁷ e a busca por metodologias enantiosseletivas tem sido alvo de estudos por pesquisadores ao longo dos últimos anos.^{18,19} Hoje a reação pode ser feita com o uso de aldeídos ou cetonas, aminas primárias ou secundárias e sais de cianeto, que são mais seguros que o HCN . Nestes casos, o HCN é gerado *in situ* no meio reacional.^{18,19}

Esquema 1. Metodologia geral originalmente descrita por Strecker

No século XX acreditava-se que o mecanismo da reação de Strecker poderia ocorrer por duas vias: a formação de um

intermediário cianidrina (**6**),²⁰ ou a formação de um intermediário imina (**7**, Esquema 2).²¹

Esquema 2. Reação de Strecker via mecanismo de formação de uma cianidrina (**6**) ou formação de intermediário imina (**7**)

Ogata e Kawasaki, entretanto, fizeram o uso de ácidos ou bases opticamente ativos para o estudo do mecanismo e isolamento dos intermediários e dos produtos finais. Com isso, observou-se que a formação do intermediário cianidrina (**9**) era bem mais lenta e com rendimento global muito baixo,

mostrando que a formação do intermediário imina (**12**) seria mais adequado como via mecanística, como ilustrado no Esquema 3, onde os rendimentos da segunda etapa reacional foram quantitativos para as aminas utilizadas no teste, *i.e.* metil e etilamina.²²

Esquema 3. Resultados parciais dos estudos mecanísticos de Ogata e Kawasaki²²

De forma complementar, estudos com foco na cinética da reação indicaram que a

concentração do HCN não afeta a velocidade da reação, sendo a formação da imina a

etapa determinante neste caso. Estes resultados foram coerentes para todas as aminas alifáticas e aromáticas aplicadas neste estudo.²³

O mecanismo proposto está representado no Esquema 4.²²⁻²³ A primeira etapa da reação envolve a ativação da carbonila do aldeído ou cetona (**13**) com posterior ataque nucleofílico pela amina (**10**), seguido por uma

etapa de transferência de prótons e eliminação de água para formação do íon imínio (**16**). Na quarta etapa ocorre o ataque nucleofílico do cianeto para a formação, em meio ácido, da aminocianonitrila (**11**) que pode ser facilmente hidrolisada para obtenção de um α -aminoácido (**25**) na forma de mistura racêmica.

Esquema 4. Mecanismo proposto para a reação de Strecker^{22,23}

A reação de Strecker possibilitou a síntese de inúmeros α -aminoácidos e α -aminonitrilas com atividades biológicas interessantes, tais como: antioxidantes,²⁴ inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE),²⁵ e moduladores do bioprocesso de carboidratos.²⁶ A

metodologia de Strecker modificada também se aplica na síntese do fármaco Clopidogrel (**31**, Plavix®), que foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2010 e utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares, atuando no bloqueio

irreversível de difosfato de adenosina (ADP) e no receptor purinérgico P2Y₁₂ que é importante para agregação plaquetária. Esta rota sintética faz o uso do *L*-(-)-Ácido

canforsulfônico (CSA) como agente de resolução quiral, o qual leva ao isolamento por cristalização apenas do produto (+)-Clopidogrel (**31**). (Esquema 5).²⁷

Esquema 5. Uso da Reação de Strecker modificada na preparação do Clopidogrel (Plavix®)

3. Reação de Hantzsch

Arthur Rudolf Hantzsch (1857-1935) realizou, em 1882, a condensação de 2 equivalentes molares de acetoacetato de etila (**32**), 1 equivalente molar de acetaldeído (**33**) e amônia obtendo uma 1,4-diidropiridina (**34**) simetricamente substituída. Frequentemente estas diidropiridinas oxidam-se espontaneamente em contato com o oxigênio molecular atmosférico

resultando nas correspondentes piridinas (**35**) (Esquema 6).⁷ Essa oxidação também é possível e muito comum através da utilização de aditivos oxidantes ao meio reacional, como ácido nítrico ou dióxido de manganês, de modo a promover esta última etapa.²⁸ Originalmente a reação foi desenvolvida a fim de se obter moléculas simétricas, mas existem hoje diversos trabalhos descrevendo a obtenção de diidropiridinas não-simétricas, através do uso de β-ceto ésteres distintos, ou derivatização seletiva do produto final.²⁸

Esquema 6. Reação clássica de Hantzsch²⁸

O mecanismo da reação de Hantzsch envolve em uma primeira etapa a formação da enamina (37) a partir da reação da amônia com um equivalente de acetoacetato de etila (32). Outra molécula do éster acetoacético reage com o aldeído (33) levando a formação de um composto carbonílico α,β -insaturado (40), que então reage com a enamina (37) formada anteriormente, levando às diidropiridinas correspondentes (34) (Esquema 7).²⁸

A possibilidade de introdução de diferentes grupos alquílicos, arila e heteroarila em R^1 e R^2 a partir do composto β -dicarbonílico, em R^3 no aldeído e também na amina, resulta na síntese de compostos com grande diversidade estrutural e que hoje

são descritos na literatura com uma gama de diferentes atividades biológicas.²⁹⁻³¹

Alguns dos mais importantes fármacos anti-hipertensivos bloqueadores do canal de Cálcio podem ser sintetizados via reação de Hantzsch, como é o caso da nifedipina (45) e do besilato de amlodipino, (54), cujas sínteses são mostradas no Esquema 8.³²⁻³³

Atualmente a literatura mostra o uso dos mais diversos solventes, englobando desde etanol e acetonitrila (os mais empregados) a solventes que se enquadram bem no conceito de química verde como, por exemplo, os líquidos iônicos.³⁴ Utiliza-se também uma enorme variedade de catalisadores como FeF_3 , $Bi(NO_3)_3$, $HClO_4-SiO_2$, entre outros³⁵ e, além do aquecimento convencional, a irradiação por micro-ondas.³⁰

Esquema 7. Mecanismo parcial da reação de Hantzsch, adaptado da referência 28

Esquema 8. Reação de Hantzsch clássica (A), para a obtenção da nifedipina, e modificada em 2 etapas (B), para a obtenção do besilato de amlodipino^{32a,b}

Esta reação também foi empregada na síntese de 4-isoxazolil-1,4-diidropiridina (**56**), composto que apresenta expressiva atividade

como antagonista na transferência de íons cálcio na membrana celular (Esquema 9).³³

Esquema 9. Emprego da reação de Hantzsch na síntese de 4-isoxazolil-1,4-diidropiridina

Como demonstrado, a reação de Hantzsch é considerada uma reação limpa, se enquadrando no conceito de química verde, onde seus produtos de amplo espectro biológico são de extrema importância tanto para estudos acadêmicos quanto para aplicação na Química Medicinal.

4. Reação de Biginelli

Pietro Biginelli (1860-1937), foi responsável pelo descobrimento de uma reação tricomponente entre acetoacetato de etila (**32**), benzaldeído (**57**) e ureia (**58**).⁸ A reação se procedeu sob refluxo em etanol e catálise ácida com HCl, gerando como

produto uma 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (**59**, Esquema 10). Tal procedimento sintético é conhecido atualmente como reação de Biginelli, condensação de Biginelli ou síntese de diidropirimidinonas de Biginelli.³⁵

A reação de Biginelli permite o emprego de derivados funcionalizados nos três componentes utilizados. Vários compostos β -dicarbonílicos, derivados alquilados (simétricos ou não-simétricos) da ureia ou da tiourea e diversos aldeídos alifáticos e aromáticos podem ser empregados nessa reação. Além disso, derivados halogenados do acetoacetato de etila podem ser utilizados, permitindo outras modificações nas diidropirimidinonas após a reação de Biginelli.³⁶

Esquema 10. Reação de Biginelli

Quanto aos catalisadores utilizados nesta reação, a literatura mostra uma gama de opções como AcOH, BiONO₃, CdCl₂, Ce(NO₃)₃, Bi(OTf)₃, CaAl₂Si₇O₁₈.6H₂O, H₃PW₁₂O₄₀, H₃PMo₁₂O₄₀, além de uma variedade de solventes, destacando-se etanol, acetonitrila e água.³⁷ Existem ainda metodologias que fazem uso de micro-ondas e de ultrassom para a realização desta síntese, assim como síntese em fase sólida.³⁷

A reação de Biginelli foi alvo de intensa

investigação por parte de pesquisadores na tentativa de explicar a interação tricomponente e várias propostas de mecanismo são discutidas até hoje. A primeira destas propostas mecanísticas foi a formação das diidropirimidinonas via formação de um intermediário enamina (**64**), estudada na década de 1930 por Folkers e Johnson,³⁸ os quais basearam suas conclusões em rendimentos reacionais (Esquema 11).

Esquema 11. Mecanismo parcial via enamina (**64**) para a síntese de DHPM proposto por Folkers e Johnson³⁸

Em 1973, uma nova proposta mecanística foi sugerida por Sweet e Fissekis.³⁹ Conhecido como mecanismo de Knoevenagel (Esquema 12), este mecanismo envolve, inicialmente, a

condensação entre o benzaldeído (**57**) e o acetoacetato de etila (**32**) formando um carbocátion (**70**) estável, passível de reagir com ureia (**58**).

Esquema 12. Mecanismo parcial via Knoevenagel para a síntese de DHPM proposto por Sweet e Fissekis³⁹

Uma terceira possibilidade de mecanismo, envolvendo a formação de um íon imínio intermediário, foi proposta então, em 1997, por Kappe e constitui a explicação mais concisa para formação da DHPMs (Esquema 13). A primeira reação ocorre entre o benzaldeído (57) e a ureia (58), formando um intermediário reativo do tipo íon imínio 73. Este intermediário formado reage com β -cetoésteres (68) para formação do derivado ureídico (61), o qual sofre ciclização intramolecular podendo originar 4 hexaidropirimidinas diastereoisôméricas (75a-d e seus respectivos enantiômeros) que, após desidratação, geram a DHPM (59). Dados obtidos por experimentos de RMN e de cristalografia de Raios-X destes intermediários hexaidropirimidínicos, onde R era uma trifluormetila que impedia a

desidratação final, foram fundamentais para a aceitação da proposta.⁴⁰ Estes intermediários isolados se apresentavam como um par de enantiômeros com acoplamento $^3J_{H5-H6}$ de 11,5 Hz, o que representa um ângulo de diedro entre 150-180°, indicando que estes hidrogênios estariam em planos opostos. Cálculos teóricos demonstraram que termodinamicamente o intermediário 75a era o mais estável, apresentando uma ligação de hidrogênio intramolecular entre os grupos éster e hidroxila que se encontram para o mesmo plano. De fato, a cristalografia de raios-X confirmou a estereosseletividade da reação e a formação de 75a (e seu enantiômero) como intermediário da reação.⁴⁰

Esquema 13. Mecanismo via intermediário imínio para a síntese de DHPMs proposto por Kappe⁴⁰

Em 2009, de Souza e colaboradores caracterizaram, empregando a técnica de ESI-MS/MS, a formação de íon imínios referentes a reação de ureia com benzaldeído numa reação de Biginelli, sem observar, num período menor do que 24h, a formação de íons moleculares com massa correspondente ao intermediário de Knoevenagel proposto por Sweet. Este resultado veio a corroborar com o mecanismo proposto por Kappe, indicando que realmente esta reação passa pela formação inicial do íon imínio, descartando as outras vias mecanísticas.⁴¹

O interesse nas reações de Biginelli aumentou significativamente devido à

descoberta de que muitos dos produtos obtidos através desta apresentam perfil de bioatividade. As DHPMs despontaram como sistemas *N*-heterocíclicos com alta biodiversidade, possuindo diversas propriedades farmacológicas, podendo-se destacar a atividade antiproliferativa,^{42a-b} antibacteriana^{42b-c}, antifúngica,^{42a,d} anti-inflamatória,⁴³ antioxidante,^{44a-b} entre outras, inclusive alguns inibidores de acetilcolinesterase que atuam sobre a doença de Alzheimer.⁴⁵ Os Esquemas 14 e 15 mostram a síntese de alguns compostos DHPMs que apresentam as atividades farmacológicas relacionadas acima.

Ainda nesse contexto, destaca-se o sendo usado como base para o monastrol (**90**) é um composto que vem desenvolvimento de novos fármacos com

propriedades antitumorais. Esta substância pode ser obtida a partir da reação de Biginelli, utilizando-se tioureia (**79**), acetato de etila (**32**) e 3-hidroxi-benzaldeído (**89**), e possui atividade antimitótica *in vitro* inibindo a miosina-cinase Eg5, podendo ser considerada uma molécula promissora para tratamento do câncer. Sua síntese é ilustrada no Esquema 16, onde Godoi e colaboradores

utilizaram o $\text{In}(\text{OTf})_3$, um ácido de Lewis que mostra compatibilidade com diferentes grupos funcionais e bons rendimentos reacionais.⁴⁶ A enastrona (**93**) exibe este mesmo perfil bioativo e foi sintetizada via reação de Biginelli, cuja rota sintética segue os mesmos princípios do monastrol (**90**) e pode ser vista também no Esquema 16.⁴⁷

Esquema 16. Síntese do monastrol e da enastrona

5. Reação de Mannich

Em 1903 Tollens e Van Marle observaram que a reação entre acetofenona (**94**), formaldeído (**95**) e cloreto de amônio (**96**) gerava uma amina terciária (**97**, Esquema 17a). Baseado neste trabalho, o químico alemão Carl Ulrich Franz Mannich (1877-1947) identificou a formação de um produto similar na reação entre antipirina (**98**), cloreto de amônio (**96**) e formaldeído (**95**, Esquema 17b).⁹ Posteriormente a estes

trabalhos, Mannich foi responsável pelo estudo desta reação que consiste na reação de um aldeído ou cetona (**100**) com uma amina primária, secundária ou amônia (**102**) e um aldeído não enolizável (**101**), tendo como produto final aminas alquiladas (**103**) conhecidas como “bases de Mannich” (Esquema 17c). Estas bases são estruturas que apresentam um arcabouço interessante para atividades farmacológicas, sendo também importantes intermediários de reação em síntese orgânica.⁴⁸

(a) Tollens e Von Marle (1903)

(b) Reação clássica de Mannich (1917)

(c) Reação geral de Mannich

$\text{R}^1 = \text{H}$, alquil, aril, OR; $\text{R}^{2,3} = \text{H}$, alquil, aril; $\text{R}^{4,5} = \text{H}$, alquil, aril, $\text{R}^6 = \text{H}$, alquil, OH, NH_2 ; $\text{R}^7 = \text{H}$, alquil. Solvente = ROH, H_2O , AcOH

Esquema 17. Esquemas gerais das reações que levaram a RMC de Mannich. a) Reação de Von Marle, precursora no estudo da reação de Mannich; b) Reação original de Mannich e c) Escopo geral da reação de Mannich²⁸

Muito foi discutido na literatura acerca do mecanismo que rege a reação de Mannich, o qual pode ocorrer em meio básico ou ácido, sendo o último o mais comum. Sob condições ácidas, a primeira reação que ocorre é da amina (**102**) com o composto carbonílico (**104**) não enolizável para se formar o

intermediário “hemiaminal” (**105**) que perde uma molécula de água formando o íon imínio (**107**). Este então reage com o composto carbonílico enolizável (**108**) numa reação do tipo aldólica levando ao produto base de Mannich (**103**) (Esquema 18).²⁸

Esquema 18. Mecanismo da reação de Mannich em meio ácido²⁸

Os produtos provenientes das reações de Mannich são importantes intermediários sintéticos tanto no que diz respeito a medicamentos quanto na síntese de produtos naturais, o que lhes confere uma vasta aplicabilidade em síntese orgânica. Essa é uma das reações que mais se destacam na construção de esqueletos de substâncias contendo nitrogênio.⁴⁹

Wang e colaboradores no ano de 2012

sintetizaram via reação de Mannich candidatos a fármacos que possuem atividade *in vitro* antidiabética, atuando ao mesmo tempo na ativação de receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) e inibição da α -glicosidase. Foram sintetizados trinta e um compostos com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (33-97%) utilizando-se como catalisador ácido clorídrico (Esquema 19).⁴⁹

Esquema 19. Reação de Mannich para a obtenção de compostos com atividade antidiabetes (Diabetes mellitus tipo 1 (**115**) e tipo 2 (**113**))⁴⁹

As bases de Mannich são extremamente versáteis em termos de atividade biológica. Em 2014 Petrovic e colaboradores⁵⁰ demonstraram atividades antioxidante e o efeito citotóxico de produtos sintetizados a partir da vanilina (**116**), 4-cloro anilina (**117**) e cicloexanona (**118**) à temperatura ambiente em etanol utilizando-se a reação de Mannich e diferentes catalisadores.⁵⁰ Além de bons rendimentos (72-87%) a reação resultou em alta diastereosseletividade, em alguns casos

de 0:100 na relação *anti:sin*. A rota sintética eleita é ilustrada no Esquema 20. A inibição da formação de radicais livres no teste de atividade antioxidante do DPPH apresentada pelo produto **119** foi de 90,9% em 20 minutos, com uma CI_{50} de 14,5 μ M. O ensaio de citotoxicidade com o revelador MTT mostrou uma atividade citotóxica moderada em linhagens celulares de câncer HCT-216 (câncer de colo) e MDA-MB-231 (adenocarcinoma).⁵⁰

Esquema 20. Reação de Mannich na síntese de compostos antioxidantes

6. Reação de Passerini

Existe um grupo de RMC que se baseia na química das isonitrilas, também denominadas de Reações Multicomponentes de Isonitrilas (RMCI). Esta classe de compostos apresenta uma funcionalidade dupla, reagindo com nucleófilos e eletrófilos, e uma excelente reatividade, o que os torna reagentes interessantes para a síntese de diversas substâncias, destacando-se compostos heterociclos. Como exemplo de RMCI temos a reação descrita por Lavilla (que envolve elementos das reações de Ugi, Reissert,

Chichibabin e de organofluorados), Orru (síntese tricomponente de imidazolininas) e as mais clássicas RMCI de Passerini e Ugi,⁴ sendo estas duas últimas objetos desta revisão.

A reação de Passerini é uma reação tricomponente (3-RMC) descoberta pelo italiano Mario Passerini em 1921. Esta reação envolve o uso de um ácido carboxílico (**121**), um composto carbonílico (aldeído ou cetona, **101**) e uma isonitrila (**120**), levando a formação de uma α -aciloxicarboxiamida (**122**, Esquema 21).¹⁰ O fragmento α -aciloxicarboxiamida é de grande importância farmacológica, sendo encontrado em alguns produtos naturais.⁵¹

Esquema 21. Reação de Passerini

O mecanismo da reação de Passerini envolve na etapa inicial uma adição nucleofílica da isonitrila (**120**) ao aldeído ou cetona (**101**) levando a um intermediário (**124**). A reação de (**124**) com o carboxilato (**125**) leva ao intermediário **126**, que é

convertido logo em seguida em uma α -aciloxicarboxiamida (**122**), por um rearranjo do grupo acila chamado de Rearranjo de Mumm. Baker e colaboradores em seus estudos cinéticos mostraram que a reação é tricomponente (Esquema 22).⁵²

Esquema 22. Mecanismo proposto por Baker

Mais tarde, Maeda e colaboradores, através de método de mecânica quântica chamado de Reação Induzida por Força Artificial, do inglês "*artificial force induced reaction*" (AFIR), propuseram que a reação

seria tetracomponente. Em sua proposta mecanística uma molécula extra de ácido carboxílico participaria como um quarto componente auxiliando a etapa do rearranjo (Esquema 23).⁵³

Esquema 23. Mecanismo tetracomponente teórico proposto por Maeda *et al.* para a reação de Passerini onde uma molécula extra de ácido carboxílico participa como 4º componente. Cálculos realizados em fase gasosa com método M06/6-31 + G** em diclorometano (linhas tracejadas em vermelho representam interações intermoleculares)⁵³

A reação de Passerini tem sido muito utilizada na síntese de diversos heterociclos, policiclos, macrociclos e depsipeptídeos (compostos análogos a peptídeos com ligações éster em vez de amidas) com vasta aplicabilidade em sistemas biológicos. É um método valioso para a construção de diversas quimiotecas de produtos sintéticos simples e rápidos de se obter, onde muitos exibem atividades biológicas expressivas.⁵³

Nesse sentido, os produtos naturais da classe das Azimomicinas (**132**), que apresentam pronunciada atividade antitumoral, podem ser obtidas por processos sintéticos envolvendo a reação de Passerini na síntese de um dos seus intermediários (**131**).⁵⁴⁻⁵⁵ Outro produto natural que também pode ser obtido pela reação de Passerini é o alcaloide conhecido com Hidrastatina (**136**), que apresenta atividade herbicida (Esquema 24).⁵⁶

Esquema 24. Compostos sintetizados através da reação de Passerini

7. Reação de Ugi

Em 1959 o químico alemão Ivar Karl Ugi fez uma grande contribuição para as reações multicomponente ao introduzir a primeira reação tetracomponente.¹¹ A reação de Ugi é

uma condensação entre quatro componentes: um ácido carboxílico (**121**), uma amina (**10**), um aldeído (**8**) e uma isonitrila (**120**), sendo um método rápido e simples para a preparação de derivados de α -aminoacilamidas (**137**, Esquema 25).⁵⁷

Esquema 25. Reação tetracomponente de Ugi

Os produtos de Ugi são exemplos de compostos que apresentam uma grande variedade de padrões de substituição e que possuem uma vasta aplicação na Química Medicinal.⁵⁸

Duas vias mecanísticas são possíveis para a reação de Ugi.⁵⁹ Em ambas, a primeira etapa envolve a condensação de um aldeído (8) com uma amina (10), gerando a mesma imina (138) pelos caminhos A ou B. Na via A, a imina formada é protonada pelo grupo ácido carboxílico, gerando um íon imínio

(139) que então reage com a isonitrila, formando 140 que, por sua vez, reage com o carboxilato em solução, gerando um intermediário 141, que finalmente se rearranja na etapa posterior para gerar o produto de Ugi (137). Pela via B, a imina inicialmente formada reage com o ácido carboxílico, gerando 142. Este então reage com a isonitrila para formar o mesmo intermediário 141 da via A, o qual sofre rearranjo levando ao produto final. (Esquema 26).

Esquema 26. Mecanismo proposto para a reação de Ugi

No entanto, recentemente foi publicado por Medeiros e colaboradores um trabalho que afirma, baseado em resultados de ESI(+)-MS(/MS), que o mecanismo da reação de Ugi passa pelo intermediário **140** que, então, pela adição do carboxilato, se encaminha para **141** para gerar o produto final da reação multicomponente de Ugi (**137**).⁶⁰

A reação de Ugi pode ser utilizada para sintetizar uma variedade de peptídeos e peptídeo miméticos com uma grande aplicabilidade biológica.⁶¹⁻⁶² Também é utilizada na síntese de produtos naturais de

grande interesse farmacêutico como as penicilinas.⁶³ A síntese de alguns fármacos já aprovados no mercado pode ser feita através desta reação, como no caso da neocaina (**145**), um importante anestésico local que pode ser sintetizado em uma única etapa com 2,6-dimetilfenil isonitrila, formaldeído e dietilamina com rendimento de 78% (Esquema 27). Após isso, vários outros anestésicos análogos à neocaina foram desenvolvidos e comercializados por outras companhias farmacêuticas.⁶²

Esquema 27. Síntese da neocaina a partir da Reação de Ugi

Método semelhante também pode ser utilizado na síntese do Praziquantel (**150**), um antiparasitário de amplo espectro útil no tratamento da esquistossomose, e seus derivados,⁶³ e para um intermediário

piperazínico (**158**) na síntese do fármaco indinavir (**159**, Crixivan®), um antirretroviral empregado no tratamento da AIDS (Esquema 28).⁶⁵

Esquema 28. Reação de Ugi na síntese de fármacos do mercado atual e seus derivados. (A) síntese do Praziquantel (**150**) e derivados. (B) Síntese do intermediário piperazínico (**158**) precursor do antiretroviral indinavir (**159**) (Crixivan®)

8. Conclusão

As reações multicomponente apresentadas nesta revisão, são, em efetivo, uma ferramenta extremamente útil na síntese de compostos de naturezas diversas e complexidade estrutural variável. Estas reações vêm sendo aplicadas a uma variedade de compostos com grande funcionalidade, sendo de importância na obtenção de compostos bioativos. Obviamente que as RMC não são reações

perfeitas pois originam recematos, o que do ponto de vista farmacológico pode ser um problema, necessitando ainda um maior desenvolvimento de reagentes de indução quiral ou separação dos enantiômeros. A grande diversidade estrutural dos compostos obtidos por MCR vem aumentando cada vez mais, pois além das multicomponentes clássicas que foram relatadas acima (Strecker, Hantzsch, Biginelli, Mannich, Passerini e Ugi) existem inúmeras reações que vem sido desenvolvidas atualmente que também são classificadas como multicomponente. A construção de um

grande número de quimiotecas de compostos pode ser feita e, de fato, tem sido realizada por muitos grupos de pesquisa no mundo e no Brasil, como mostrado nesse trabalho e também por nosso grupo.⁶⁶ Assim, as RMC são de indiscutível utilidade na síntese de fármacos já liberados e aprovados no mercado mundial, e também como ferramenta na síntese de candidatos a novos fármacos para diferentes alvos biológicos.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao **CNPq**, **CAPES** e a **FAPERJ** pelas bolsas e auxílios concedidos.

Referências Bibliográficas

- ¹ 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* **2008**, 2, 9. [Link]
- ² Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. New York: Oxford University Press, 1998. [Link]
- ³ Horváth, I. T.; Anastas, P. T.; Innovations and Green Chemistry. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 2169. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴ Batalha, P. N. Recentes avanços em reações multicomponentes: uma perspectiva entre os anos de 2008 e 2011. *Revista Virtual de Química* **2012**, 4, 13. [CrossRef]
- ⁵ Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. Maximizing Synthetic Efficiency: Multi-Component Transformations Lead the Way. *Chemistry: an European Journal* **2006**, 6, 3321. [CrossRef]
- ⁶ Strecker, A. The artificial synthesis of lactic acid and a new homologue of glycine. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, 75, 27. [CrossRef]
- ⁷ Hantzsch, A. Synthesis of pyridine derivatives from acetoacetic ester and aldehydeammoniak. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1882**, 215, 1. [CrossRef]
- ⁸ Biginelli, P. The urea-aldehyde derivatives of acetoacetic esters. *Gazzetta Chimica Italiana* **1893**, 23, 360. [CrossRef]
- ⁹ Mannich, C.; Krösche, W. Ueber ein Kondensations produkt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. *Archiv der Pharmazie* **1912**, 250, 647. [CrossRef]
- ¹⁰ Passerini, M.; Simone, L. Sopra gli isonitrili (I). Composto del pisonitrilazobenzolo con acetone ed acido acetico. *Gazzetta Chimica Italiana* **1921**, 51, 126. [Link]
- ¹¹ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. Studies on isonitriles. *Angewandte Chemie* **1959**, 71, 386. [Link]
- ¹² a) Powner, M. W.; Zheng, S. L.; Szostak, J. W. Multicomponent Assembly of Proposed DNA Precursors in Water. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, 134, 13889; [CrossRef] [PubMed] b) Jacobine, A. M.; Posner, G. H. Three-Component, One-Flask Synthesis of Rhodanines (Thiazolidinones). *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76, 8121; [CrossRef] [PubMed] c) Heravi, M. M.; Mousavizadeh, F.; Ghobadi, N.; & Tajbakhsh, M. A green and convenient protocol for the synthesis of novel pyrazolopyranopyrimidines via a one-pot, four-component reaction in water. *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, 1226. [CrossRef]
- ¹³ SCOPUS. Disponível em <http://www.scopus.com>, acesso em 22/11/2016.
- ¹⁴ Pori, M.; Galletti, P.; Soldati, R.; Giacomini, D. Asymmetric strecker reaction with chiral amines: A catalyst-free protocol using acetone cyanohydrin in water. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, 9, 1683. [CrossRef]
- ¹⁵ Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. E. Practical Methods for the Synthesis of Symmetrically α,α -Disubstituted α -Amino Acids. *Synthesis* **2010**, 2319. [CrossRef]
- ¹⁶ Najera, C.; Sansano, J. M. Catalytic asymmetric synthesis of α -amino acids. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 4584. [CrossRef] [PubMed]

- ¹⁷ Cai, X.; Xie, B. Recent advances on asymmetric Strecker reactions. *Arkivoc* **2014**, 1, 205. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁸ Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. Asymmetric Strecker reactions. *Chemical Reviews* **2011**, 111, 6947. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ 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* **2016**, 18, 634. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁰ Stadnikoff, G. B. J. Über den Reaktionsmechanismus bei der Entstehung von α -Amino- und Iminosäuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1907**, 40, 1014. [Link]
- ²¹ Snyesarev, A. P. J. *Journal of the Russian Physical Chemistry Society* **1914**, 46, 217. [Link]
- ²² Ogata, Y.; Kawasaki, A. Mechanistic aspects of the Strecker aminonitrile synthesis. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic* **1971**, 325. [CrossRef]
- ²³ Taillade, J.; Commeyras, A. Systemes de strecker et apparentes—II: mécanisme de formation en solution aqueuse des α -alcoylaminoisobutyronitrile à partir d'acétone, d'acidecyanhydrique et d'ammoniaque, methyl ou diméthylamine. *Tetrahedron* **1974**, 30, 2493. [CrossRef]
- ²⁴ Leonor, I. V. M.; Kouznetsov, V. V. First girsensohnine analogs prepared through InCl₃-catalyzed Strecker reaction and their bioprospection. *Current Organic Synthesis* **2013**, 10, 969. [CrossRef]
- ²⁵ 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* **2014**, 78, 392. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁶ Takayama, S.; Martin, R.; Wu, J.; Laslo, K.; Siuzdak, G.; Wong, C. Chemoenzymatic preparation of novel cyclic imine sugars and rapid biological activity evaluation using electrospray mass spectrometry and kinetic analysis. *Journal of American Chemical Society* **1997**, 119, 8146. [CrossRef]
- ²⁷ Madivada, L. R.; Anumala, R. R.; MukkantiKagga, G. G.; Bandichhor, R. An efficient and large scale synthesis of Clopidogrel: Antiplatelet drug. *Der Pharma Chemica* **2012**, 4, 479. [Link]
- ²⁸ Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Oxford: Academic Press, 2005. [Link]
- ²⁹ Kiyani, H.; Ghiasi, M. Solvent-free efficient one-pot synthesis of Biginelli and Hantzsch compounds catalyzed by potassium phthalimide as a green and reusable organocatalyst. *Research on Chemical Intermediates* **2015**, 41, 5177. [CrossRef]
- ³⁰ 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* **2014**, 7, 2544. [Link]
- ³¹ Dollé, F.; Hinnen, F.; Valette, H.; Fuseau, C.; Duval, R.; Péglion, J.; Crouzel, C.; Synthesis of two optically active calcium channel antagonists labelled with carbon-11 for *in vivo* cardiac PET imaging. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1997**, 5, 749. [CrossRef] [PubMed]
- ³² a) Vardanyan, R. S.; Hruby, V. J. *Synthesis of Essential Drugs*. New York: Elsevier, 2006; [Link] b) Johnson, D.D. & Li, J.J. (Eds.). *The Art of Drug Synthesis*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007. [Link]
- ³³ Natale, N. R.; Rogers, M. E.; Staples, R.; Triggle, D. G.; Rutledge, A. Lipophilic 4-Isoxazolyl-1,4-dihydropyridines: Synthesis and Structure–Activity Relationships. *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, 42, 3087. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁴ Sridhar, R.; Perumal, P. T. A new protocol to synthesize 1,4 dihydropyridines by using 3,4,5-trifluorobenzenboronic acid as a catalyst in ionic liquid: synthesis of novel 4-(3-carboxyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,4 dihydropyridines. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2465. [CrossRef]
- ³⁵ Kappe, C. O. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog. *Accounts of Chemical Research* **2000**, 33, 879. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁶ Kappe, C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type — a

- literature survey. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *35*, 1043. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁷ 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* **2009**, *13*, 5. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁸ Folkers, K.; Johnson, T. B. Researches on pyrimidines. CXXXVI. The mechanism of formation of tetrahydropyrimidines by the Biginelli reaction. *Journal of the American Chemical Society* **1933**, *55*, 3784. [CrossRef]
- ³⁹ 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* **1973**, *95*, 8741. [CrossRef]
- ⁴⁰ Kappe, C. O. A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an N-acyliminium ion intermediate. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 7201. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴¹ 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 three-component Biginelli reaction: a combined experimental and theoretical mechanistic investigation. *Chemistry a European Journal* **2009**, *15*, 9799. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴² a) 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* **2016**, *68*, 265; [CrossRef] [PubMed] b) 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* **2007**, *42*, 380; [CrossRef] [PubMed] c) Sarkar, D.; Sarkar, S.; Joshi, R. R.; Pissurlenkar, R. R. World Patent WO2011151701 (A1), **2011**; [Link] d) 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* **2011**, *46*, 5573. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴³ 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 anti-inflammatory agents blocking prostaglandin E2 synthase-1 enzyme (mPGES-1). *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *80*, 407. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁴ a) Ismaili, 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* **2008**, *43*, 1270; [CrossRef] [PubMed] b) 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* **2006**, *41*, 513. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁵ Arunkhamkaew, S.; Athipornchai, A.; Apiratikul, N.; Suksamrarn, A.; Ajavakom, V. Novel racemic tetrahydrocurcuminoid dihydropyrimidinone analogues as potent acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 2880. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁶ Godoi, M. N.; Costenaro, H. S.; Kramer, Eliane, Machado, Paola S.; D'Oca, Marcelo G. Montes.; Russowsky, Dennis. Síntese do monastrol e novos compostos de Biginelli promovida por In(OTf)₃. *Química Nova* **2005**, *28*, 1010. [CrossRef]
- ⁴⁷ 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* **2011**, 2261. [CrossRef]

⁴⁸ 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* **2014**, *11*, 685. [CrossRef]

⁴⁹ 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. [CrossRef] [PubMed]

⁵⁰ Petrović, V.P.; Simijonović, D.; Živanović, M. N.; Košarić, J. V.; Petrović, Z. D.; Markovića, S.; Marković, S. D.; Vanillic Mannich bases: synthesis and screening of biological activity. Mechanistic insight into the reaction with 4-chloroaniline. *RSC Advances* **2014**, *4*, 24635. [CrossRef]

⁵¹ Kazemizadeh, R. A.; Ramazani, A. Synthetic applications of passerini reaction. *Current Organic Chemistry* **2012**, *16*, 418. [CrossRef]

⁵² Baker, R.H.; Stanonis, D. The passerine reaction. III. Stereochemistry and mechanism. *Journal of the American Chemical Society* **1951**, *73*, 699. [CrossRef]

⁵³ 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* **2011**, *50*, 644. [CrossRef] [PubMed]

⁵⁴ Moran, E. J.; Armstrong, R. W. Highly convergent approach to the synthesis of the epoxy-amide fragment of the azinomycins. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 3807. [CrossRef]

⁵⁵ Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. Multiple-component condensation strategies for combinatorial library synthesis. *Accounts of Chemical Research* **1996**, *29*, 123. [CrossRef]

⁵⁶ Falck, J.; Manna, S. An intramolecular passerini reaction: Synthesis of hydrastine. *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 619. [CrossRef]

⁵⁷ Ugi, I. Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions. *Pure and Applied Chemistry* **2001**, *73*, 187. [CrossRef]

⁵⁸ 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* **2014**, *10*, 1017. [CrossRef] [PubMed]

⁵⁹ Ugi, I.; Offermann, K. Asymmetric 1,3-Induction during the α -Addition of Immonium Ions and Carboxylate Anions onto Isonitriles. *Angewandte Chemie International Edition* **1963**, *2*, 624. [CrossRef]

⁶⁰ Medeiros, G. A.; Silva, W. A.; Bataglion, G. A.; Ferreira, D. A. C.; Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. Probing the mechanism of the Ugi four-component reaction with charge-tagged reagents by ESI-MS(/MS). *Chemical Communications* **2014**, *50*, 338. [CrossRef] [PubMed]

⁶¹ Dolle, R.; Le Bourdonnec, B.; Morales, G.; Moriarty, K.; Salvino, J. Comprehensive survey of combinatorial library synthesis: 2005. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2006**, *8*, 597. [CrossRef] [PubMed]

⁶² Dömling, A.; Ugi, Ivar. Multicomponent reactions with isocyanides. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39*, 3168. [CrossRef]

⁶³ Liu, H.; William, S.; Herdtweck, E.; Botros, S.; Domling, A. MCR synthesis of praziquantel derivatives. *Chemical Biology & Drug Design* **2012**, *29*, 470. [CrossRef] [PubMed]

⁶⁴ Spisa, F.; Feo, A.; Mossetti, R.; Tron, G. C. An Efficient Synthesis of Symmetric and Unsymmetric Bis-(β -aminoamides) via Ugi Multicomponent Reaction. *Organic Letters* **2012**, *14*, 6044. [CrossRef] [PubMed]

⁶⁵ Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. An efficient asymmetric hydrogenation approach to the synthesis of the Crixivan® piperazine intermediate. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 6823. [CrossRef]

⁶⁶ Vitória, 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* **2015**, *39*, 2323. [CrossRef]