



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 102012021717-1 B1**



**(22) Data do Depósito: 29/08/2012**

**(45) Data de Concessão: 21/06/2022**

**(54) Título:** CATALISADORES METÁLICOS IONICAMENTE MARCADOS PARA REAÇÕES MULTICOMPONENTES, SEU PROCESSO DE OBTENÇÃO E APLICAÇÃO DO MESMO NA OBTENÇÃO DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS

**(51) Int.Cl.:** B01J 31/04; B01J 31/12; B01J 31/22; B01J 37/04; C07D 201/08; (...).

**(52) CPC:** B01J 31/04; B01J 31/12; B01J 31/2217; B01J 37/04; C07D 201/08; (...).

**(73) Titular(es):** FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA.

**(72) Inventor(es):** BRENNO AMARO DA SILVEIRA NETO; JOSÉ RAIMUNDO CORRÊA; LUCIANA MACHADO RAMOS; BRUNA CÂNDIDO GUIDO.

**(57) Resumo:** CATALISADORES METÁLICOS IONICAMENTE MARCADOS PARA REAÇÕES MULTICOMPONENTES, SEU PROCESSO DE OBTENÇÃO DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS. Originalmente proposta por Pietro Biginelli, a reação multicomponente modelo utilizada nesta invenção envolve a combinação de um aldeído, um (Beta)-cetoéster e ureia sob catálise ácida fornecendo uma DHPM. O grande interesse em DHPMs está no seu potencial farmacológico. A reação Biginelli clássica requer tempos de reação elevados e, muitas vezes, com baixos rendimentos. A presente invenção refere-se a catalisadores ionicamente marcados para reações multicomponentes. Mais especificamente, o invento está relacionado a catalisadores marcados em reações de Biginelli. Outro aspecto da invenção trata do processo de obtenção de catalisadores ionicamente marcados baseados em líquidos iônicos imidazólios compreendendo metais transição. Mais particularmente, da obtenção de catalisadores ionicamente marcados contendo ferro. A viabilidade catalítica dos catalisadores desenvolvidos foi verificada tanto em termos de tempo de reação como também da quantidade de catalisador empregada. Adicionalmente, os catalisadores obtidos são empregados na síntese de dihidropirimidinonas ou dihidropirimidintionas com atividade antitumoral destacada.

## CATALISADORES METÁLICOS IONICAMENTE MARCADOS PARA REAÇÕES MULTICOMPONENTES, SEU PROCESSO DE OBTENÇÃO E APLICAÇÃO DO MESMO NA OBTENÇÃO DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS

### CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a catalisadores ionicamente marcados para reações multicomponentes. Mais especificamente, o invento está relacionado a catalisadores ionicamente marcados para reações de Biginelli.

Outro aspecto da invenção trata-se do processo de obtenção de catalisadores ionicamente marcados baseados em líquidos iônicos imidazólios compreendendo metais de transição. Mais particularmente, a obtenção de catalisadores ionicamente marcados contendo ferro. Além disso, a viabilidade catalítica dos catalisadores desenvolvidos foi verificada tanto em termos de tempo de reação como também da quantidade de catalisadores usados.

Adicionalmente, os catalisadores obtidos são empregados em reações multicomponentes do tipo Biginelli fornecendo compostos com atividade antitumoral já descrita, bem como uma família de derivados destes compostos, a saber, as dihidropirimidinonas (DHPMs).

### ESTADO DA TÉCNICA

Rotas sintéticas divergentes e convergentes são ferramentas úteis para obtenção de novos compostos. Neste contexto, um tipo de reação bastante atrativa é a da classe de reações chamadas de multicomponentes (MCR), que por definição compreende reações com mais de duas matérias-primas que participam da reação e, onde ao mesmo tempo os átomos ficam incorporados no produto formado.

Reações multicomponentes (RMCs) são de importância crescente nas áreas de Química Orgânica e Medicinal e aplicada como alternativas sintéticas em inúmeras sínteses de substâncias bioativas. A diversidade e eficiência no processo de descoberta de drogas amplamente descritas na literatura tornaram as RMCs uma alternativa sintética eficaz, já que oferecem vantagens significativas sobre a síntese linear tradicional (Domling, A. ; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.)

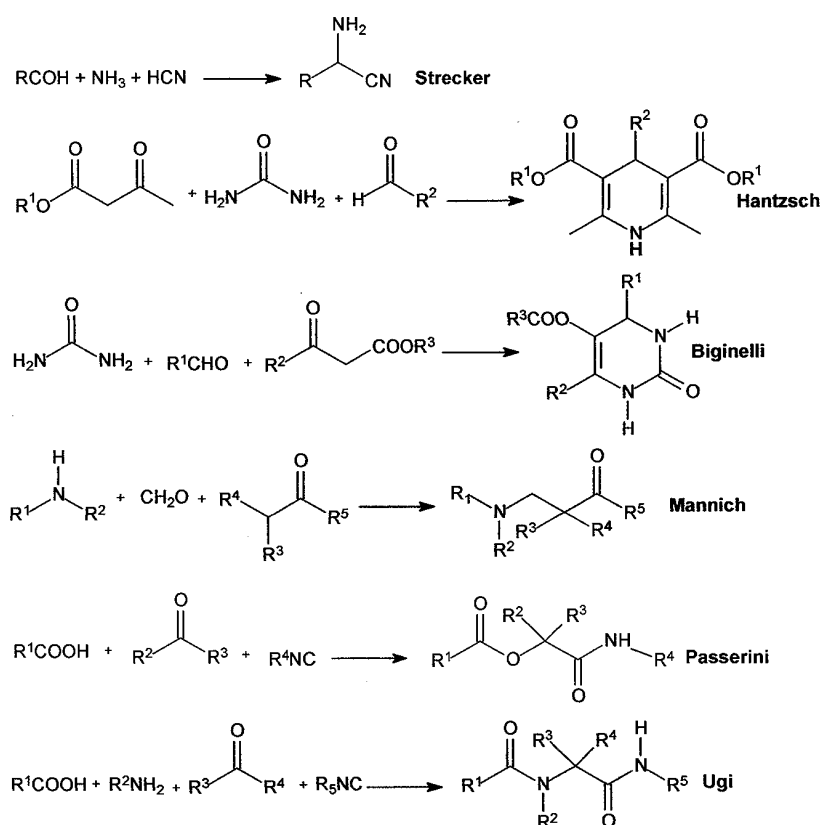
30 As RMCs possuem inúmeras vantagens sobre sínteses clássicas (linear ou síntese divergente). A principal delas é o fato de serem altamente convergentes. A vantagem da convergência sobre uma abordagem sintética divergente é a

considerável redução de tempo na metodologia sintética e melhores rendimentos. Além disso, as RMCs são um procedimento do tipo 'one-pot', o que aumenta a eficiência do processo (Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083). Dessa forma as RMCs apresentam eficiência sintética devido aos seguintes

5 fatores: seletividade, economia de átomos, convergência e redução do número de etapas e de processos de purificação.

O estado da técnica compreende vários exemplos de RMCs representados no **Esquema 1** em ordem cronológica de descobertas: Strecker (1850), Hantzsch (1882), Biginelli (1891), Mannich (1912), Passerini (1921) e a Reação de Ugi (1959)

10 (Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463).

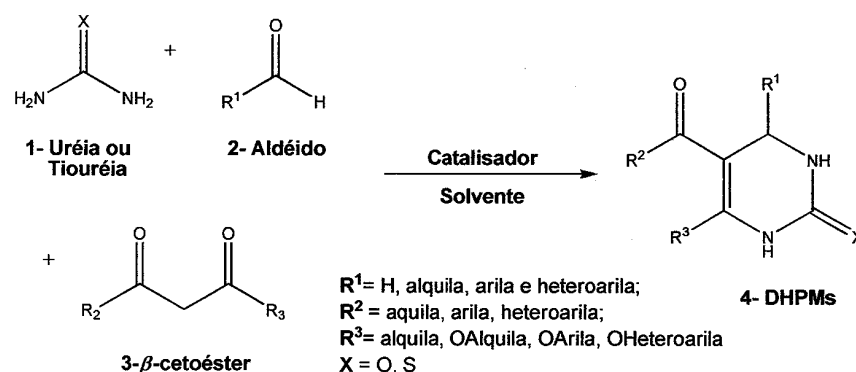


Esquema 1

A reação Biginelli é uma das mais importantes reações para a síntese de dihidropirimidinonas (DHPMs). As DHPMs são conhecidas por apresentar uma ampla variedade de atividades biológicas tais como: antifúngica, antitumoral, moduladores de canais de cálcio, antioxidante e antibacteriana. Este largo espectro

15 de atividade biológica faz com que as DHPMs sejam alvos de interesse sintético (Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879). A reação Biginelli clássica requer tempos de reação elevados e, muitas vezes, com baixos rendimentos. Originalmente

proposta por Pietro Biginelli, essa reação (**Esquema 2**) envolve a combinação de uma ureia ou tiourea **1**, um aldeído **2** e um  $\beta$ -cetoéster **3** sob catálise ácida fornecendo uma DHPM **4** (Narahari, S. R.; Reguri, B. R.; Gudaparathi, O.; Mukkanti, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1543).



Esquema 2

- 5 Com o passar dos anos, os processos catalíticos não apenas se diversificaram, bem como os rendimentos também melhoraram. Metodologias sintéticas cada vez mais diferenciadas nas quais se empregam catálise aliada com ultra-som (Shaabani, A.; Rahmati, A. *Catal. Lett.* **2005**, *100*, 177.; — Dadhania, A. N.; Patel, V. K.; Raval, D. K. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *22*, 511) e ácidos de Lewis
- 10 ou Brønsted (Cepanec, I.; Litvic', M.; Litvic', M. F.; Grungold, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11822) foram aumentando gradativamente sendo destaque: —  $\text{Cu}(\text{NH}_2\text{SO}_3)_2$  (Liu, C.J.; Wang, J. D. *Molecules* **2009**, *14*, 763.) —  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Dadhania, A. N.; Patel, V. K.; Raval, D. K. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *22*, 511) —  $\text{C}_2\text{H}_8\text{O}_7\text{P}_2$  (Savant, M. M.; Pansuriya, A. M.; Bhuvu, C. V.; Kapuriya, N. P.; Naliapara, Y. T. *Catal Lett.*
- 15 **2009**, *132*, 281) — Zr-PILC (Singhl, V.; Sapehiya, V.; Srivastava, V.; Kaur, S. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 571) —  $\text{HBF}_4$  (Chen, W. Y.; Qin, S. D.; Jin, J. R. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 123) —  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (Kamal, A.; Krishnaji, T.; Azhar, M. A. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1929) —  $\text{Fe}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_3$  e  $\text{Fe}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$  (Adibi, H.; Samimi, H. A.; Beygzadeh, M. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 2119) —  $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Chitra, S.;
- 20 Devanathan, D.; Pandiarajan, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 367) —  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Xu, L. W.; Wang, Z. T.; Xia, C. G.; Li, L.; Zhao, P. Q. *Helv Chim Acta.* **2004**, *87*, 2608) —  $[\text{Fe}_2\text{CuO}(\text{CCl}_3\text{COO})_6(\text{THF})_3]$  (Prodius, D.; Macaev, F.; Mereacre, V.; Shova, S.; Lutsenco, Y.; Styngach, E.; Ruiz, P.; Muraviev, D.; Lipkowski, J.; Simonov, Y. A.; Turta, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2009**, *12*, 642) —  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (Wannberg, J.;
- 25 Dallinger, D.; Kappe, C. O.; Larhed, M. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 574) —  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (Kamal, A.; Krishnaji, T.; Azhar, M. A. *Catal. Commun.* **2007**, *8*,

1929) —  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (Hu, H. E.; Sidler, D. R.; Dolling, U. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454) —  $\text{InCl}_3$  (Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270), —  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (Huang, Y.; Yang, F.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16386) —  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Russowsky D.; Lopes, F. A.; Silva V. S. S.; Canto, K. F. S.; D'Ocab, M. M. G.; Godoi, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165) —  $\text{Cu}(\text{NH}_2\text{SO}_3)_2$  (Liu, C.J.; Wang, J.D.; *Molecules* **2009**, *14*, 763) —  $\text{Sn}(\text{ClO}_4)_3$  (Liu, C. J.; Wang, J. D. *Molecules* **2010**, *15*, 2087),  $\text{SbCl}_3$  (Cepanec, I.; Litvic', M.; Litvic', M. F.; Grungold, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1182) —  $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{BF}_4)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$  (Litvic. M.; Vecenaj. I.; Ladisic, Z. M.; Lovric, M.; Vinkovic. V.; Filipan-Litvic, . M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3463) —  $\text{ZrCl}_4$  (Reddy, C. V.; Mahesh, M.; Raju, P. V. K.; Babu, T. R.; Reddy, V. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2657) —  $\text{CaF}_2$  (Chitra, S.; Pandiaraja, N, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2222), —  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (Paraskar, A. S.; Dewkar, G. K.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3305 ) —  $\text{NbCl}_5$  (Cai, Y. F.; Yang, H. M.; Li, L.; Jiang, K. Z.; Lai, G. Q.; Jiang, J.X.; Xu, L. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *26*, 4986) —  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (Zych, A. J.; Wang, H. J.; Sakwa , S. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5103) —  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (Wang, D. C.; Guo, H. M.; Qu, G. R. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1115) — TFA (Xin, J.; Chang, L.; Hou, Z.; Shang, D.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3177) entre outros. Além disso, a literatura recente relata muitos estudos metodológicos envolvendo reações de Biginelli empregando líquidos iônicos (LIs). Os protocolos estabelecidos são bastante amplos e as condições empregadas são diversificadas (Yadav, J. S.; Antony, A. ; Reddy, B. V. S. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 787; — Panda, S. S.; Khanna, P ; Khanna, L. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 507; — Suresh, S.; Sandhu, J. S. *Arkivoc* **2012**, *1*, 66).

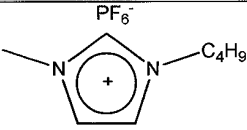
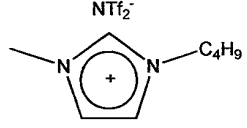
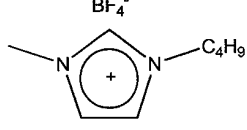
Por obedecer alguns princípios da química verde, a utilização de LI vem se tornando uma alternativa sintética. A pressão de vapor desprezível é um dos mais importantes benefícios na utilização de LIs, que oferece uma menor toxicidade em relação ao ponto de ebulição dos solventes. Os LIs possuem uma série de propriedades físicas e químicas que são determinadas pela combinação de cátions e ânions, o que permite se modular as propriedades desejadas (Dadhania, A. N.; Patel, V. K.; Raval, D. K. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 511; — Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817; — Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 123).

O desenvolvimento de novos sistemas catalíticos eficientes, sustentáveis, seletivos e baratos é um objetivo fundamental na química moderna. O uso de metais

não tóxicos e meios reacionais recicláveis é um grande desafio em muitos grupos de pesquisas no mundo. Nesse sentido, o uso de metais não tóxicos e biocompatíveis podem tornar-se uma alternativa viável a sistemas catalíticos caros e raros que utilizam metais preciosos e economicamente caros como paládio, platina, ródio, rutênio, irídio e outros.

Em sistemas catalíticos também podem ser utilizados como meios reacionais os líquidos iônicos (LIs). Estes, em especial os imidazólios, são excelentes meios para catálise organometálica, em particular, catálise bifásica líquido-líquido envolvendo duas fases imiscíveis. Além disso, aparecem como meios reacionais alternativos ecologicamente corretos com inúmeras propriedades atrativas para a sua utilização em reações industriais (Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 123). Alguns dos líquidos iônicos imidazólios comumente utilizados em catálise bifásica estão dispostos na **Tabela 1**, apresentada abaixo.

TABELA 1

Representação	Estrutura	Nomenclatura
BMI.PF <sub>6</sub>		hexafluorofosfato de 1-butil-3-metil-imidazólio
BMF.NTf <sub>2</sub>		bis-trifluorometanosulfonimidato de 1-butil-3-metil-imidazólio
BMI.BF <sub>4</sub>		tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-imidazólio

O potencial dos LIs para catálise multifásica torna-os um meio muito atrativo e eficiente para o suporte de diferentes catalisadores organometálicos, uma vez que suas características e propriedades únicas fazem destes compostos uma alternativa muito interessante aos solventes orgânicos clássicos e à água, proporcionando a aplicação em diversas áreas.

O uso de LIs em catálise bifásica tem sido introduzido de forma a facilitar a separação entre o catalisador e o produto após o término da reação e possibilitar a reutilização desse sistema catalítico. Diferentes aplicações destes sistemas têm sido

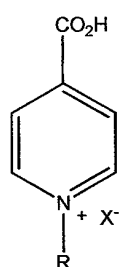
descritas em temas tão distintos quanto às reações de polimerização, oligomerização, metátese e hidrogenação de substratos insaturados. O uso de LIs em sistemas catalíticos bifásicos utilizando complexos de metais de transição e representativos, bem como o papel destes líquidos nos sistemas catalíticos, foram descritos em diversos artigos de revisão publicados recentemente, como as publicações: Welton., T.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071; — Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. J. *Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 337; — Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667; — Welton, T. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459; — Dupont J. J. *Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 341; e — Dupont, J.; Suarez, P. A. Z. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 2441.

Sempre que um catalisador é adsorvido em LIs há uma elevada diminuição da sua atividade após algumas reações. A principal causa deste efeito é usualmente o processo de lixiviação do catalisador durante a extração do produto da mistura reacional ou durante a purificação da fase iônica para o reciclo. O uso de catalisadores modificados, com propriedades físico-químicas mais similares que a dos LIs, pode ser uma possível solução para o problema da lixiviação dos catalisadores, sendo a incorporação de uma porção iônica na estrutura do catalisador, uma estratégia direta (Sebesta, R.; Kmentová, I.; Toma, S. *Green. Chem.* **2008**, *10*, 484). Uma importante premissa é a de que a porção iônica deve ser inerte sob as condições reacionais, mas não é sempre que isso ocorre. Com isso, o desenvolvimento racional e a otimização da estrutura do catalisador é vista como crucial para o sucesso.

A marcação iônica é indubitavelmente uma interessante opção, e tem sido empregada com sucesso para reagentes estequiométricos. A associação entre metais e ligantes ionicamente carregados caracteriza uma nova e promissora classe de catalisadores, denominada catalisadores ionicamente marcados. Eles também podem ser utilizados em solventes orgânicos clássicos, e devido a sua insolubilidade ou imiscibilidade com tais solventes, podem ser facilmente recuperados e reutilizados. O uso de catalisadores ionicamente marcados com grupos carregados (*i.e.* imidazólios, piridínios, fosfônios, amônios) possibilita um suporte mais eficiente em LIs, observando-se normalmente uma maior atividade, estabilidade e possibilidade de reciclo do mesmo (Huo, C.; Chan, T. H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2977).

Embora o estado da técnica reúna uma gama de variações nas condições reacionais empregadas nas reações de Biginelli, até mesmo empregando LI, algumas condições reacionais são severas, tais como: temperatura de reação elevada, tempo de reação grande e refluxo em meio bastante ácido.

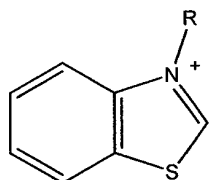
- 5 O documento de patente CN102225910 descreve um líquido iônico contendo como cátion o ácido isonicotínico substituído (**Fórmula I**). O líquido iônico com características de ácido de Brønsted foi utilizado para catalisar reações de Biginelli, propiciando como vantagens uma boa atividade catalítica, condições reacionais suaves, tempos reacionais curtos, operações simples e elevado rendimento.



onde: R = (CH<sub>2</sub>)SO<sub>3</sub>H ou (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H  
X<sup>-</sup> = HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HPO<sub>4</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, TSO<sup>-</sup>,  
CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>

**Fórmula I**

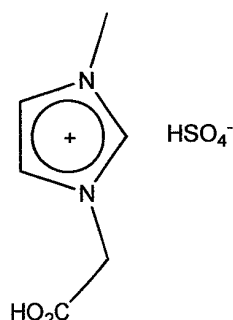
- 10 O pedido de patente chinês CN102153525 emprega líquidos iônicos derivados de benzotiazol (**Fórmula II**) como catalisadores altamente eficientes para reações de condensação de benzoína e de Biginelli. O processo apresenta como vantagens: procedimentos simples, rendimentos elevados e baixo custo.



onde: R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>  
Y<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>

**Fórmula II**

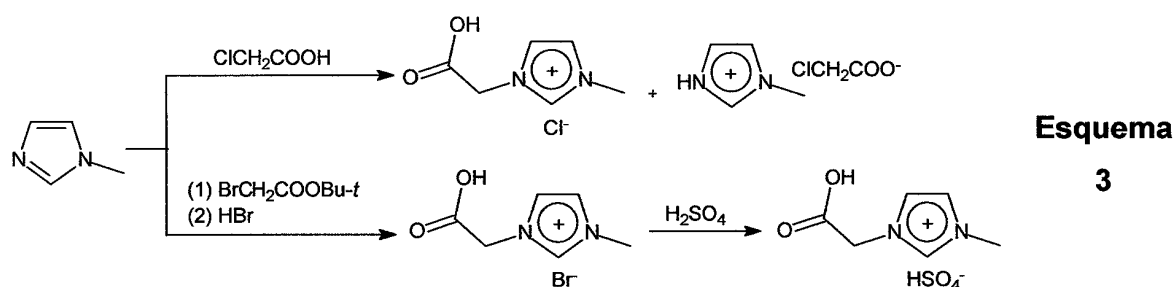
- 15 R. Zheng e colaboradores, em 2006, descreveram o uso do bissulfato de 3-carboximetil-1-metilimidazólio (**Fórmula III**) na síntese de 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas e 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-tionas. O catalisador foi recuperado e reutilizado sem perda de atividade (Zheng, R.; Wang, X.; Xu, H.; Du, J. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1503).



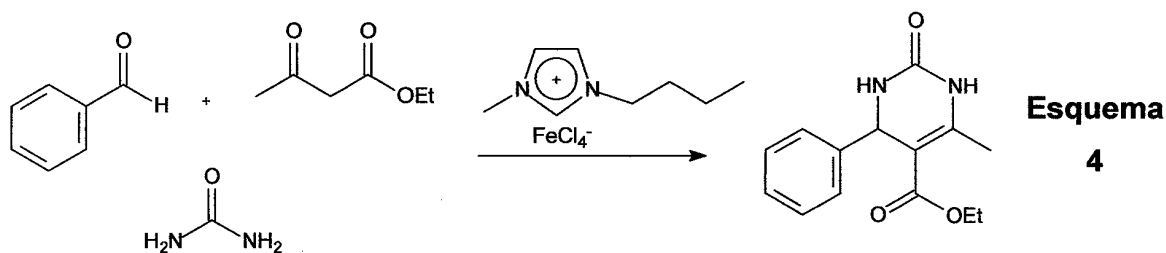
**Fórmula III**



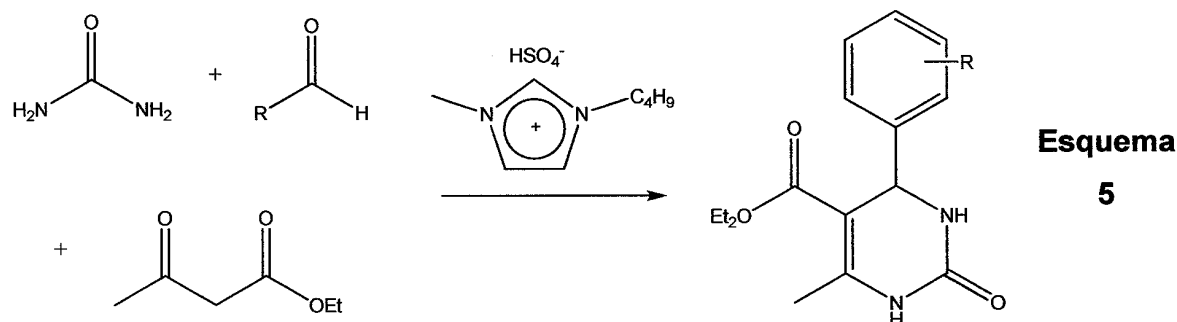
Em 2007, A. Barba e colaboradores relataram estudos relacionados à reação de Biginelli em meio compreendendo um sal de carboxi-imidazólio livre como catalisador de Brønsted (Makaev, F.; Styngach, E.; Shargarovskii, V.; Bets, L.; Vlad, L.; Barba, A. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2010**, *46*, 610; — Makaev, V.; Styngach, E.; Muntyanu, V.; Pogrebnoi, S.; Rybkovskaya, Z.; Barba, A. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2007**, *43*, 1512). A reação de Biginelli empregando os catalisadores descritos no **Esquema 3**, proporcionou rendimentos de 50-78% sob temperatura de 100-125°C.



X. Chen e colaboradores, em 2008, utilizaram Lis com características de ácido de Lewis nas reações de Biginelli (**Esquema 4**). As condições experimentais empregadas foram: 71-90°C, 2 – 3 horas de reação e 10 mol% catalisador (Chen, X.; Peng, Y. *Catal Lett*, **2008**, *122*, 310).

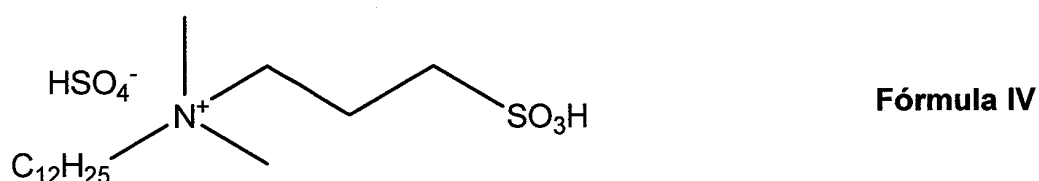


O documento de patente CN101260082 apresenta um processo de preparação de 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-onas que compreende os seguintes reagentes: um aldeído aromático, uma ureia e o acetoacetato de etila na proporção razão molar de 1:1.5:1, e o catalisador bissulfato 1-butil-3-imidazólio (**Esquema 5**). A reação é conduzida numa faixa de temperatura entre 60 e 70 °C por um período de 2 a 6 horas. O aduto de Biginelli é obtido em rendimento entre 80 e 90 %, sendo o catalisador recuperado e reutilizado.

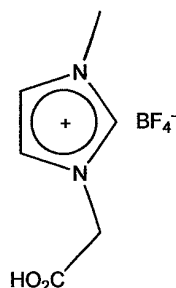


Em 2009, J. Gui e co-autores também relataram o emprego de LIs com caráter de ácido de Brønsted para catalisar reações do tipo Biginelli (Gui, J.; Liu, D., Wang, C.; Lu, F.; Lian, J., Jiang, H.; and Sun, Z. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3436). As 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas são obtidas em bons rendimentos e em condições livres de solvente, sendo a atividade catalítica mantida mesmo após cinco

reciclos. O documento chinês CN102010374 descreve um método de síntese de 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas catalisada pelo líquido iônico da **Fórmula IV**. O processo apresenta como vantagens: — uso de um líquido iônico biodegradável como catalisador — emprego água como solvente — as condições reacionais são brandas — o tempo reacional é curto — e o rendimento obtido foi da ordem de 82% a 94%. Tal processo sintético agrega alta eficiência e favorece a produção em grande escala.



Recentemente D. K. Raval e colaboradores descreveram a preparação de 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas via reações multicomponentes catalisadas por líquidos iônicos (**Fórmula V**). A reação foi conduzida em ultrassom, em temperatura na faixa de 30°C e em tempos reacionais que variaram de 30 a 70 min. Os autores postularam um mecanismo baseado na promoção catalítica por parte dos líquidos iônicos e também realizaram pelo menos seis reações de reciclo com boa conservação de atividade (Dadhania, A. N.; Patel, V. K.; Raval, D. K. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 511).



Fórmula V

Cabe salientar que, até o presente momento, nenhum catalisador ionicamente marcado apresentou um mecanismo de dupla ativação em reações de Biginelli, ou seja, nenhum catalisador previamente descrito apresenta o mecanismo de ação e a eficiência do descrito na presente invenção. Além do mais, os catalisadores já relatados no estado da técnica, apresentam uma importante perda de atividade em reações de reciclo, problema este, plenamente resolvido com a utilização de um catalisador de dupla ativação ionicamente marcado e suportado em LIs. Outros catalisadores marcados já divulgados continham ácidos fortes de Brønsted, apresentando, portanto, um potencial impedimento para aplicação industrial, uma vez que ácidos fortes podem corroer os equipamentos. Ácidos de Lewis, entretanto, foram pouco explorados para ativação dupla e suporte em LIs como na presente invenção.

Tendo em vista os problemas referidos e, no propósito de superá-los a presente invenção descreve a obtenção e aplicação de um novo catalisador ionicamente marcado contendo metais de transição para reações multicomponentes, mais particularmente reações do tipo Biginelli.

Notadamente, os catalisadores apresentados nesta invenção apresentam excelentes condições de reaproveitamento dos sistemas catalíticos empregados, gerando pouca quantidade de rejeitos e resultados competitivos em comparação as técnicas empregadas atualmente para obtenção de adutos da reação de Biginelli. Além de possuir inúmeras vantagens em termos operacionais e ecológicos para preparação de DPHMs, tais como:

- Utilização de sistema catalítico sustentável, pela possibilidade de utilização de catalisadores à base de ferro, possuindo baixo impacto ambiental e baixos custos;
- Utilização de quantidades reduzidas de sistema catalítico quando

comparado com os promotores descritos nos estado da técnica;

- O catalisador apresentado pela presente invenção promove as reações RMC's de forma eficiente e permite a reciclagem do sistema sem perda de atividade catalítica;

5 - Não gera grande quantidade de resíduos, sendo, portanto um processo ecologicamente viável e/ou alternativos de processos de produção mais limpa;

- Obtenção de DPHMs em condições brandas e tempos reacionais reduzidos;

- Possibilidade de emprego de líquidos iônicos (ILs) como solvente, evitando o uso de solventes tradicionais e concomitante emissão de compostos orgânicos voláteis (*Volatile organic compounds* – VOCs);

10 - O catalisador com elevada reatividade garante que as reações Biginelli sejam conduzidas em condições reacionais similares as adotadas em ambientes industriais, apresentando rendimento compatível com os observados nos processos industriais, que utilizam sistemas catalíticos clássicos, cujas proporções molares são  
15 significativamente superiores às utilizadas na presente invenção.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a catalisadores ionicamente marcados para reações multicomponentes. Mais especificamente, o invento está relacionado a catalisadores ionicamente marcados em reações de Biginelli.

20 Outro aspecto da invenção trata do processo de obtenção de catalisadores ionicamente marcados baseados em líquidos iônicos imidazólios compreendendo metais de transição. Mais particularmente, da obtenção de catalisadores ionicamente marcados contendo ferro. A viabilidade catalítica dos catalisadores desenvolvidos foi verificada tanto em termos de tempo de reação como também da  
25 quantidade de catalisador empregada.

Adicionalmente, os catalisadores obtidos são empregados na síntese de dihidropirimidinonas ou dihidropirimidintionas com atividade antitumoral destacada.

### DESCRIÇÃO SUCINTA DAS FIGURAS

A invenção poderá ser mais bem compreendida com base nas **Figuras** de 1 a  
30 **10**, cuja descrição segue abaixo:

A **Figura 1** mostra o mecanismo sugerido com a utilização do catalisador

MAI.Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub> (Note que o novo catalisador tem um modo duplo de ativação dos reagentes, sendo um de catálise de Lewis e outro de Brønsted).

A **Figura 2** mostra o espectro de ESI-QToF íon-produto em modo (+) e (-) de espécies reativas derivadas do catalisador MAI.Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>.

5 A **Figura 3** mostra o espectro de <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-NMR **(A)** benzaldeído puro (0,8 mL). **(B)** Mistura de (benzaldeído (0,8 mL), MAI.Cl (≈ 50 mg) e BMI.BF<sub>4</sub> (0,8 mL). **(C)** Expansão a partir de **(A)**. **(D)** Expansão a partir de **(B)**. **(E)** Expansão do solvente DMSO-*d*<sub>6</sub>.

10 A **Figura 4** mostra efeito da temperatura no meio reacional promovido pelo catalisador MAI.Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub> durante o período de uma hora

A **Figura 5** mostra o efeito da concentração do catalisador MAI.Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub> na reação de Biginelli (1h).

15 A **Figura 6** mostra os resultados referentes à análise dos rendimentos das reações de reciclo da reação de Biginelli do **β-dicarbonílico** (3,00 mmol), **aldeído** (9,00 mmol), **ureia** (3,00 mmol) com 5 mol% de **MAI.Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>** em 1 mL de BMI.BF<sub>4</sub> **(LI)** com o uso do catalisador suportado no próprio BMI.BF<sub>4</sub>, durante 2 h a 80 °C de temperatura.

20 A **Figura 7** indica o efeito de derivados de DHPMs em células tumorais MCF-7 **(A-G)** células MCF-7 foram tratadas com concentrações diferentes de cada composto testado (0,5 μM – 1mM) por 24 h e a viabilidade celular foi determinada em ensaios de MTT. Dados representados por media ± SEM de experimentos independentes em triplicata. \*P<0.05, \*\*P<0.01 e \*\*\*P<0.001 vs grupo controle não tratados. A **Figura 7A** compreende derivados de DHPMs com piperonal; **Figura 7B** compreende derivados de DHPMs com benzaldeído; **Figura 7C** compreende  
25 derivados de DHPMs com 3-hidroxi-benzaldeído; **Figura 7D** compreende derivados de DHPMs com 2 ou 3-nitro-benzaldeído; **Figura 7E** compreende derivados de DHPMs com 2 hidroxi ou 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído; **Figura 7F** compreende derivados de DHPMs com formaldeído ou acetaldeído; **7G** compreende derivados de DHPMs com furfuraldeído ou 4-cloro-benzaldeído

30 A **Figura 8** mostra os efeitos de derivados DHPMs em células tumorais MCF-7 **(A-G)** células MCF-7 foram tratadas com diferentes concentrações dos compostos teste (0.50 μM – 1.00 mM) por 48 h e a viabilidade celular determinada por ensaios de MTT® (Sigma-Aldrich, USA). Dados representados por media ± SEM de três

ensaios independentes e em triplicata. \*P<0.05, \*\*P<0.01 e \*\*\*P<0.001 vs grupo controle sem tratamento. A Figura **8A** compreende derivados de DHPMs com piperonal; Figura **8B** compreende derivados de DHPMs com benzaldeído; Figura **8C** compreende derivados de DHPMs com 3-hidroxi-benzaldeído; Figura **8D** compreende derivados de DHPMs com 2 ou 3-nitro-benzaldeído; Figura **8E** compreende derivados de DHPMs com 2 hidroxi ou 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído; Figura **8F** compreende derivados de DHPMs com formaldeído ou acetaldeído; **8G** compreende derivados de DHPMs com furfuraldeído ou 4-cloro-benzaldeído.

A Figura **9** demonstra os efeitos de derivados de DHPMS em células tumorais MCF-7 (A-G) células MCF-7 tratadas com diferentes concentrações de cada composto testado (0.50  $\mu$ M – 1.00 mM) por 72 h e viabilidade celular testada por ensaios de MTT<sup>®</sup> (Sigma-Aldrich, USA). Dados representados por média  $\pm$  SEM de três ensaios independentes e em triplicata. \*P<0.05, \*\*P<0.01 e \*\*\*P<0.001 vs grupo controle sem tratamento. A Figura **9A** compreende derivados de DHPMs com piperonal; Figura **9B** compreende derivados de DHPMs com benzaldeído; Figura **9C** compreende derivados de DHPMs com 3-hidroxi-benzaldeído; Figura **9D** compreende derivados de DHPMs com 2 ou 3-nitro-benzaldeído; Figura **9E** compreende derivados de DHPMs com 2 hidroxi ou 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído; Figura **9F** compreende derivados de DHPMs com formaldeído ou acetaldeído; **9G** compreende derivados de DHPMs com furfuraldeído ou 4-cloro-benzaldeído

A Figura **10** mostra as alterações morfológicas causadas pelo tratamento de células tumorais MCF-7 com os derivados de DHPMs: Células MCF-7 não tratadas (A) ou tratadas por 72 h com 1 mM de monastrol (B), 800  $\mu$ M do derivado **4bt** – (C), 1 mM de **4m** (D), 800  $\mu$ M de **4x** (E), 400  $\mu$ M de **4p** (F) e 1 mM de **4bc** (G) foram analisadas com auxílio do microscópio óptico invertido Axiovert 100 (ZEISS – Germany). As alterações morfológicas como diminuição, arredondamento e perda de adesão celular em decorrência da morte celular causada pelos tratamentos podem ser observadas nas figuras B-G. Barra: 20  $\mu$ M.

## DESCRIÇÃO DETALHADA

O objeto principal da presente invenção revela a obtenção de catalisadores ionicamente marcados baseados em sais imidazólios para reações de catálise metálica, tais como reações multicomponentes. Os catalisadores relacionados no

presente invento compreendem associação metais e ligantes ionicamente marcados. A marcação iônica é de conhecimento da técnica e é extremamente útil, uma vez que líquidos iônicos atuam como solvente de imobilização e também como ligante do catalisador.

5 Para melhor compreensão do presente invento algumas definições prévias são necessárias.

O termo "imidazólios" refere-se a um fragmento cíclico de 5 membros com nitrogênios nas posições 1 e 3, com uma carga positiva deslocalizada;

O termo "LIs" refere-se a Líquidos Iônicos;

10 O termo "marcação iônica" refere-se à utilização de um grupo com carga permanente através de uma ligação covalente, como o grupo imidazólio no caso do cátion MAI.

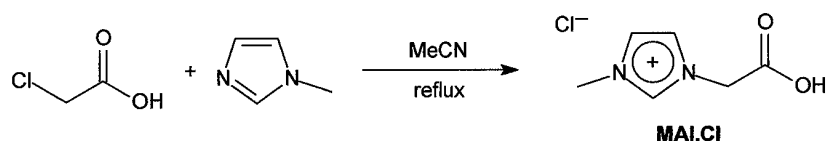
O termo "composto  $\beta$ -dicarbonílico" compreende  $\beta$ -dicetonas acíclicas ou cíclicas e a  $\beta$ -cetoésteres acíclicos.

15 O termo "*dual activatio*" (ativação dupla) refere-se à protonação do benzaldeído pelo ácido de Bronsted (MAI) e à formação do sistema Acac pelo ácido de Lewis ( $\text{Fe}_2\text{Cl}_7$ ) no composto  $\beta$ -dicarbonílico, tendo tanto o cátion como o ânion um papel fundamental para a catálise.

20 O termo "processo de lixiviação" se refere à perda do catalisador da fase iônica para a fase orgânica durante a purificação da mesma ou na extração do produto;

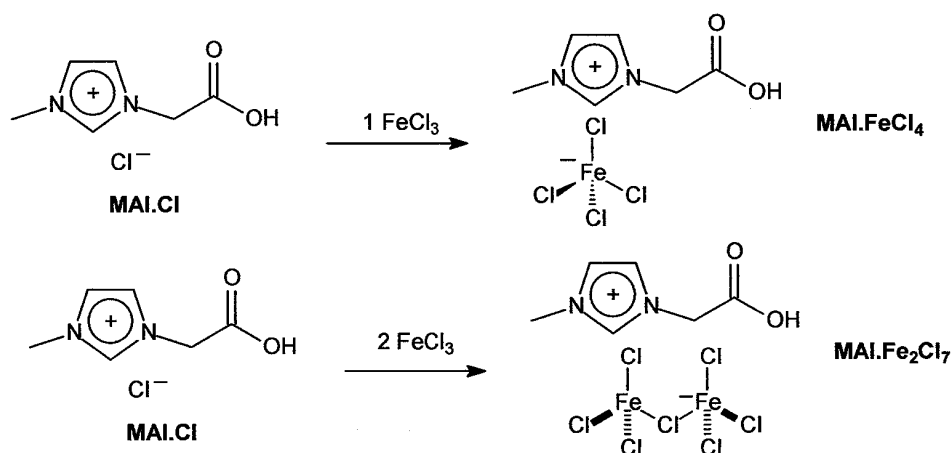
O termo "RMC's" refere-se a reações multicomponentes.

25 Uma das modalidades da presente invenção descreve a obtenção de catalisadores ionicamente marcados baseados nos grupos imidazólios, piridínios, fosfônios e amônios contendo uma funcionalização do tipo ácido carboxílico. Dessa forma a primeira etapa de formação dos catalisadores desta invenção envolve a preparação de um ácido de Brønsted ionicamente marcado. O ligante 1,3-dialquilimidazólio, compreendendo um ácido de Brønsted, foi racionalizado como ideal para o catalisador, devido à alta estabilidade térmica dos derivados de líquidos iônicos baseados no íon 1,3-imidazólio e sua solubilidade quase universal. Uma  
30 forma de concretização preferida desta modalidade envolve a reação de 1-metilimidazol com ácido cloroacético fornecendo o cloreto de 3-carboximetil-1-metilimidazólio, a partir deste ponto denotado como MAI.Cl, conforme **Esquema 6**.



Esquema 6

Na sequência sintética, o MAI.Cl é convertido no catalisador ionicamente marcado contendo metal de transição. Na preparação destes catalisadores, o cloreto de metal de transição compreende um cátion selecionado a partir do grupo que consiste de ferro, zinco, estanho, níquel, paládio, platina, cobre, cobalto, titânio, 5 cromo, vanádio, e outros metais de transição, sendo o  $\text{FeCl}_3$  um cloreto de metal de transição com resultados bastante promissores na obtenção do catalisador da presente invenção. Dessa forma, em uma forma de execução preferida o MAI.Cl é associado ao tricloreto de ferro conforme ilustrado no **Esquema 7**.



Esquema 7

De uma forma geral, o processo de obtenção do catalisador da presente 10 invenção compreende as seguintes etapas:

i) Adicionar o cloreto do metal de transição ao ácido de Brønsted ionicamente marcado;

ii) Agitar a mistura obtida na etapa i por um período.

Na etapa (i) os reagentes selecionados foram descritos anteriormente para o 15 catalisador de interesse em reações de Biginelli, sendo exemplificados por  $\text{FeCl}_3$  e o ácido de Brønsted ionicamente marcado pelo MAI.Cl.

O catalisador resultante é de acordo com os reagentes de partida e de suas proporções iniciais utilizadas, como o caso da formação do composto:  $\text{BMI.M}_x\text{Cl}_{3x+1}$  ( $x = 1$  ou  $2$ ).

20 Na etapa (ii) a faixa de temperatura para o meio reacional entre  $0$  e  $170^\circ\text{C}$ ,



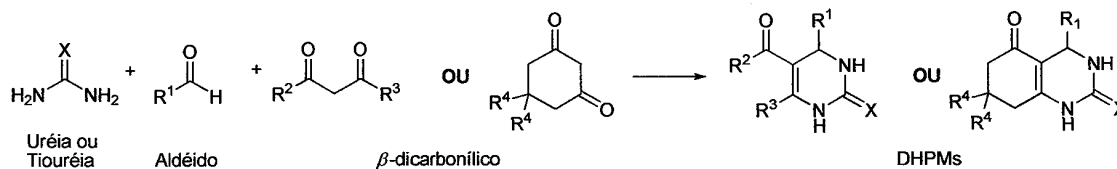
preferencialmente entre 50 de 80 °C, sob agitação magnética ou mecânica durante um tempo reacional entre 2 e 4 horas.

Em uma de suas modalidades preferidas, a presente invenção está relacionada à obtenção de catalisadores iônicos contendo ferro. O processo para obter tal catalisador compreende as seguintes etapas:

- I) Adicionar o  $\text{FeCl}_3$  ao MAI.Cl em diferentes proporções molares;
- II) Agitar a mistura obtida na etapa I.

Na etapa (I) a proporção molar de  $\text{FeCl}_3$ :MAI.Cl em torno de 1:1, fornece o tetracloreto ferrato de 3-carboximetil-1-metilimidazólio (MAI. $\text{FeCl}_4$ ) em rendimento quantitativo. Bem como, a proporção molar de  $\text{FeCl}_3$ :LI em torno de 2:1 fornece o heptacloreto-bisferrato de 3-carboximetil-1-metilimidazólio (MAI. $\text{Fe}_2\text{Cl}_7$ ) em rendimento quantitativo.

Outra modalidade da presente invenção está relacionada ao emprego dos catalisadores da presente invenção em RMCs. Uma forma de realização desta modalidade do invento compreende a utilização dos catalisadores ionicamente marcados na reação de Biginelli (**Esquema 8**).



**Esquema 8**

De forma geral o processo empregado nas reações de Biginelli compreende as seguintes etapas:

- a) Preparar o sistema catalítico pela mistura do catalisador ionicamente marcado a pelo menos um líquido iônico;
- b) Em seguida, adicionar a mistura obtida na etapa (a) um composto  $\beta$ -dicarbonílico, um aldeído e uma ureia ou uma tioureia;
- c) Agitar a mistura resultante, em temperatura controlada;
- d) Após término do tempo reacional, resfriar o sistema e promover a remoção do produto final do sistema catalítico da etapa (a) através da lavagem do sólido formado com solvente;
- e) Em seguida o sólido obtido na etapa (d) é filtrado e seco, sendo o sobrenadante, contendo o sistema catalítico reservado;

f) Opcionalmente, a mistura reacional é separada do sistema catalítico por meio de cromatografia em coluna;

g) Adicionalmente, o sobrenadante reservado na etapa (e), ou a fração contendo o sistema catalítico na etapa (f), é evaporado para recuperação do sistema catalítico, que é reutilizado para um novo ciclo reacional através da adição dos reagentes da etapa (b).

Na etapa a, os líquidos iônicos empregados são preferencialmente o BMI.NTf<sub>2</sub>, BMI.BF<sub>4</sub> e o BMI.PF<sub>6</sub>.

Na etapa (a), os catalisadores utilizados são preferencialmente o MAI.Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub> e o MAI.FeCl<sub>4</sub>.

Na etapa (b), o composto β-dicarbonílico é selecionado preferencialmente entre acetoacetado de etila, acetilcetona, 1,3-ciclohexanodiona e 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona.

Também na etapa (b), o aldeído é selecionado preferencialmente entre benzaldeído, 2-nitro-benzaldeído, 3-nitro-benzaldeído, 2-hidroxi-benzaldeído, 3-hidroxi-benzaldeído, 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído, 4-cloro-benzaldeído, piperonaldeído, acetaldeído, p-formaldeído e furfuraldeído.

Na etapa (d) o solvente é selecionado preferencialmente entre etanol, acetona, acetonitrila e água.

As condições dos sistemas reacionais destacadas desse processo envolvem a faixa de temperatura para o meio reacional compreendendo 25 a 180°C, preferencialmente entre 60 e 90°C. Os tempos reacionais são bastante promissores tecnologicamente, variando de cerca de 1 min a cerca de 720 minutos, preferencialmente entre 1 a 180 minutos.

As relações molares entre a ureia (ou tiureia), o composto β-dicarbonílico, o aldeído e o catalisador estão compreendidas na faixa entre 1,00:0,20:0,20:0,01 e 1,00:5,00:5,00:0,10. A razão entre volume (mL) de líquido iônico e a quantidade molar (mmol) da ureia (ou tiureia) está compreendida na faixa entre 0,10 e 1,00.

Na etapa (e) a obtenção do produto de Biginelli e recuperação dos componentes do sistema catalítico, catalisador ionicamente marcado e líquidos iônicos isolados, ocorre principalmente por filtragem, seguida por lavagens consecutivas do sólido, por solventes apropriados. Em seguida, o solvente é removido através de procedimentos compreendidos no estado da técnica, etapa (g).

Sendo que a reutilização dos componentes recuperados do sistema catalítico na etapa (a), ocorre após a separação por filtragem do produto, seguida de lavagem dos componentes com etanol, seguida da remoção a vácuo do solvente de lavagem.

Nas etapas (f) e (g), nos casos onde não houve a precipitação do produto final, a separação do produto obtido é realizada preferencialmente por coluna cromatográfica utilizando solventes orgânicos selecionados entre acetona, acetato de etila, hexano, éter etílico, etanol. O sistema catalítico recuperado ao final da coluna cromatográfica apresenta boa estabilidade durante os próximos ciclos de reação de Biginelli, garantindo um bom grau de reuso.

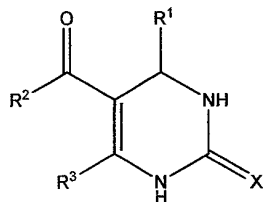
Os LIs empregados como solvente das reações de Biginelli, compreendem a fórmula geral  $A^+X^-$ , onde  $A^+$  representa um cátion amônio quaternário ou um fosfônio quaternário e  $X^-$  representa todos os ânions suscetíveis de formar um sal líquido com esses cátions na temperatura de reação. Os ânions são selecionados do grupo que compreende cloreto, brometo, tetracloroindato, perclorato, nitrato, tetrafluoroborato, tetracloroborato, hexafluorofosfato, hexafluoroantimonato, fluoroarsenato, hexafluorotantalato, trifluorometil sulfato, fluorosulfonato, tetracloroaluminato e diclorocuprato entre outros. É previsto ainda que cátions são selecionados dentre 1,3-dialquilimidazólio, tetra-alquilamônio, alquilpiridínio, tetra-alquilfosfônio. Dessa forma, o uso de hexafluorofosfato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio (BMI.PF<sub>6</sub>), bis-tetrafluoroborato de 1-*n*-butil-3-metil-imidazólio (BMI.BF<sub>4</sub>) e bis-trifluorometanosulfonimidato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio (BMI.NTf<sub>2</sub>) como exemplos de meios reacionais não limita o escopo da presente invenção.

Em uma de suas modalidades, a presente invenção compreende, ainda, o emprego de outros catalisadores ionicamente marcados, contendo metais de transição, selecionados entre ferro, zinco, estanho, níquel, paládio, platina, cobre, cobalto, titânio, cromo, vanádio, como espécies ativas para promover reações multicomponentes, especialmente a reações de Biginelli. Dessa forma, o uso de ferro como espécie ativa nas reações de Biginelli não limita o escopo da presente invenção.

Complementarmente, este sistema reacional para a reação de Biginelli é empregado em batelada, de forma contínua ou semi-contínua.

O processo supracitado para reações multicomponentes do tipo Biginelli permitiu a preparação de 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas e 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-tionas com destacada atividade antiproliferativa. Desta forma, o presente

invento relaciona-se ainda ao uso dos compostos compreendendo a fórmula química (VI):



Fórmula (VI)

em que:

X denota enxofre ou oxigênio

5 R<sup>1</sup> denota alquila ou arila ou heteroarila

R<sup>2</sup> denota alquila ou arila ou heteroarila ou OAlquila ou OArila ou OHeteroarila,

R<sup>3</sup> denota alquila ou arila ou heteroarila

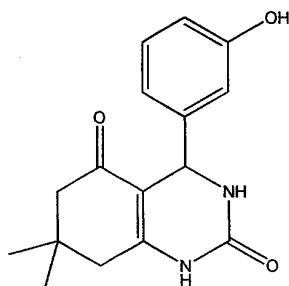
Opcionalmente:

10 R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> denotam -CH<sub>2</sub>C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

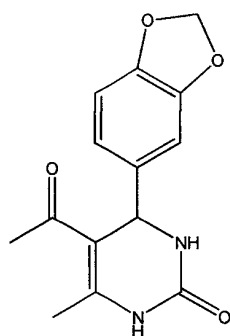
R<sup>4</sup> denota H ou metila

Neste contexto foram realizados ensaios citotóxicos em linhagens de células cancerígenas de mamíferos de MCF-7 (células humanas). Diferenças significativas em células tratadas e não tratadas foram observadas nos ensaios de viabilidade celular, sendo que vários dos compostos têm uma atividade inibidora sobre a proliferação celular em dose e dependência de tempo. Em um prazo de 24 horas alguns já exibiram atividade e a distribuição da viabilidade celular de acordo com o tratamento e tempo, foram mostradas nas Figuras 7-9 (Exemplo 7).

Em outra modalidade o presente invento proporciona a obtenção e a caracterização de uma nova 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona **4bs** e uma nova 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-tiona **4bp** (Fórmula VII e Formula VIII respectivamente) a partir do processo estabelecido para reação de Biginelli empregando os catalisadores do presente invento.



Fórmula (VII)



Fórmula (VIII)

O derivado **4bs** apresentou uma significativa atividade em células MCF-7 (adenocarcinoma de mama) após 72 horas com atividade citotóxica superior a 50% em células tumorais. Não apresentando atividade citotóxica relevante contra estas células normais, tornando-se um candidato potencial no tratamento do câncer.

5 O racionalismo mecanístico para reação de Biginelli empregando o catalisador da presente invenção indica que o ácido de Brønsted da estrutura do MAI é responsável pela ativação (**Figura 1**) do grupamento carbonila do aldeído. Enquanto o ácido de Lewis do ânion ( $\text{Fe}_2\text{Cl}_7^-$ ) é responsável pela formação *in situ* complexo de  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  reagindo com o aldeído ativado. Este complexo de ferro  
10 formado é um forte nucleófilo, quando comparado com acetoacetato de etila.

Na proposta apresentada (**Figura 1**) o catalisador comporta-se como tipo *dual activation* (ativação dupla), sendo uma parte responsável pela catálise de Lewis (ânion) e outra pela catálise de Brønsted (cátion). A formação destes intermediários foi verificada por espectrometria de massas do tipo ESI-QToF, onde se interceptou e  
15 se caracterizou as espécies de interesse (**Figura 2**).

Neste procedimento, apenas os intermediários do mecanismo do imínio foram detectados e não foram observados intermediários das vias mecanísticas da enamina ou Knoevenagel.

Pelos dados experimentais de procedimentos cinéticos e espectrometria de  
20 massa, nossos resultados condizem com as observações de K. Folkers e T. B. Johnson (Folkers, K.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3784) e exploradas mais tarde por Kappe (Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201), sendo o primeiro ataque da ureia ao benzaldeído.

Experiências realizadas em RMN também identificaram a atuação do próton  
25 MAI.Cl na ativação pelo cátion no benzaldeído. Em tubo de RMN foi colocado um tubo capilar lacrado contendo  $\text{DMSO-}d_6$  para ajustar a escala (padrão externo). Inicialmente colocou-se benzaldeído, depois benzaldeído e MAI.Cl e posteriormente

benzaldeído, MAI.Cl e BMI.BF<sub>4</sub>, os deslocamentos das espécies analisadas foram identificadas como mostrado nos espectros abaixo (**Figura 3**). O efeito de desblindagem do aldeído C = O a partir de 191,1 ppm (C) a 192,0 ppm (D) com mistura dos reagentes. Observe também a baixa intensidade de sinais MAI.Cl em (B), devido à sua baixa concentração em relação ao aldeído e concentrações iônicas de líquidos (**Figura 3**).

Nota-se que a carbonila (C=O) do aldeído sofre desblindagem, com deslocamento em uma frequência mais elevada na presença do MAI.Cl. Isso demonstra que na presença do ácido de Brønsted, o carbono do eletrofílico torna-se mais disposto a um ataque nucleofílico (**Figura 3**). Assim como nos experimentos de massa, a análise em RMN confirma a cinética da reação.

O catalisador apresentado pela presente invenção promove as reações RMC's de forma eficiente e permite a reciclagem do sistema sem perda de atividade catalítica. Reciclos do catalisador e do LI também foram avaliados e, pelo menos, oito reciclos (**Figura 6**) foram realizados sem perda alguma de atividade. Demonstrando a eficiência do catalisador com *dual activation* em reações de Biginelli. Como não ocorre a lixiviação do catalisador da fase iônica, a atividade catalítica é mantida constante, mesmo após diversas reações de reciclo.

O sistema catalítico desenvolvido é bastante versátil podendo realizar as reações Biginelli com utilização de quantidades reduzidas de sistema catalítico quando comparado com os promotores descritos no estado da técnica. Além disso, por empregar ferro como centro metálico e por ser reutilizado diversas vezes sem perda da atividade catalítica, esse catalisador revela-se extremamente promissor tanto do ponto de vista econômico como do ponto de vista ambiental.

Os exemplos abaixo são representados a fim de ilustrar mais detalhadamente determinadas modalidades da invenção. É importante destacar que a presente invenção não se limita aos exemplos citados, podendo ser utilizada em todas as aplicações descritas ou em quaisquer outras variações equivalentes.

## EXEMPLOS

**EXEMPLO 1: SÍNTESE DO CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO À BASE DE FERRO (III).**

### **Exemplo 1.1: Obtenção do cloreto de 3-carboximetil-1-metil-imidazólio (MAI.Cl)**

Em um balão de duas bocas foram adicionados 1 equivalente de cloroacético

e acetonitrila, sendo gotejados lentamente metil imidazol (1 equivalente) vagarosamente, sob refluxo e agitação contínua em atmosfera inerte por 48 h à 80°C. O produto foi lavado com acetonitrila e seco à vácuo.

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3158, 3095, 2984, 2884, 1735, 1578, 1439, 1395, 1201, 1191, 772.

5 **RMN<sup>1</sup>H (HOD, 300 MHz,  $\delta$  em ppm):** 8.83 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 5.15 (s, 1H) e 3.94 (s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (HOD, 75 MHz,  $\delta$  em ppm):** 170.8, 138.1, 124.2, 50.8 e 36.6.

### **Exemplo 1.2: Produção de Catalisador MAI.Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>**

Em um balão foram adicionados 1 equivalente de MAI.Cl<sup>-</sup> e 2 equivalentes  
10 de Fe<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>, sob agitação contínua e em atmosfera inerte. O produto foi conservado no balão e utilizado em seguida.

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3156, 1728, 1644, 1457, 1393, 1164, 625.

### **EXEMPLO 2: REAÇÃO DE BIGINELLI EMPREGANDO O CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO.**

15 A reação tradicional de Biginelli envolvia 1 equivalente do benzaldeído, 1 equivalente do acetoacetato de etila, 1 equivalente de ureia e severas de condições de reação: catálise ácida (HCl) durante 18 h na presença de etanol (Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937).

As reações foram conduzidas variando-se as concentrações de cada  
20 reagente, sendo que utilizado inicialmente 3 mmol de cada um dos reagentes, conforme a reação modelo descrita anteriormente.

A partir da concentração de 9 mmols de ureia, não há mais aumento da  
velocidade reacional, o que indica uma ordem reacional relativa aparente de zero  
para este reagente, pois o aumento de sua concentração não irá aumentar a  
25 velocidade reacional. Outro fato importante observado foi que somente a presença em excesso do benzaldeído levou a rendimentos maiores. Com 9 mmols de aldeído no meio reacional o rendimento foi quantitativo em 2 h de reação.

### **EXEMPLO 3: AVALIAÇÃO DO EFEITO DA TEMPERATURA NA REAÇÃO DE BIGINELLI.**

30 O efeito da temperatura na reação, a fim de se avaliar o efeito entrópico na formação do aduto de Biginelli, também foi investigado variando a temperatura de 20-120°C obtendo-se variações de rendimento de 0 a 46% usando 3 mmol  $\beta$ -

dicarbonílico, 3 mmol aldeído, 3 mmol de ureia (**Figura 4**).

A partir de 80 °C observa-se que ocorre uma queda no rendimento devido à instabilidade decorrente do aumento da temperatura na formação dos estados de transição e intermediários da reação de Biginelli.

5 **EXEMPLO 4: AVALIAÇÃO DO EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DO CATALISADOR NA REAÇÃO DE BIGINELLI.**

Para análise do efeito catalítico do MAI.Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>, onze reações foram realizadas variando a quantidade do catalisador no meio reacional: uma reação sem catalisador e variações de 1-10 mol% de MAI.Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub> (**Figura 5**). Após 5 mol% ocorre  
10 uma agregação do catalisador ionicamente marcado, característica comum de derivados imidazólios e, desta forma, a concentração da espécie ativa no meio reacional diminuiu. Por consequência, tem-se uma queda de rendimento.

**EXEMPLO 5: OBTENÇÃO DOS ADUTOS DE BIGINELLI SEGUNDO AS MELHORES CONDIÇÕES REACIONAIS ESTABELECIDAS.**

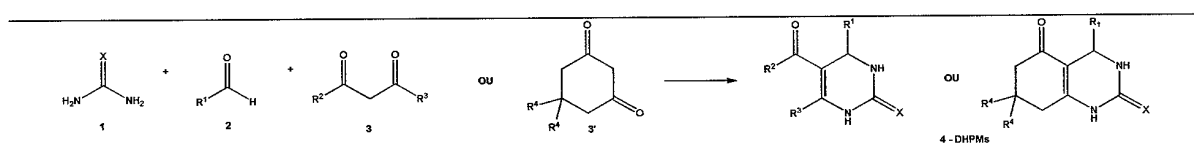
15 Como evidenciado nos exemplos anteriores muitas condições reacionais foram avaliadas para atingir o aduto desejado. A melhor condição foi obtida a 80 °C usando 5% em mol do catalisador, 9,00 mmol de benzaldeído, 3,00 mmol acetoacetato de etila, 3,00 mmol de ureia, 1,0 mL de BMI.BF<sub>4</sub> em 2 h de reação. Outros LIs derivados dos cátions imidazólios, piridínios, amônios e fosfônios também  
20 são utilizados eficientemente. Concentrações acima e abaixo de 5 mol% também promovem a formação da DHPM desejada, mas em rendimentos menores e tempos maiores.

Após, realizada toda cinética de reação e estabelecidas todas as condições reacionais para reação de Biginelli em LI e um catalisador ionicamente marcado,  
25 foram realizadas variações de substratos no intuito de sintetizar compostos que possivelmente possuem uma pronunciada atividade biológica (**Tabela 2**).

Quando comparado com outros protocolos do estado da técnica para reações de Biginelli, que também empregam catálise por LIs, observamos que o catalisador da presente invenção, apresenta vantagens significativas e rendimentos  
30 satisfatórios: tempo de reação pequeno (2 h), baixas temperaturas (80°C), pouca quantidade de catalisador (5 mol%).



Tabela 2



Entrada	Reagente				Produto	Rend. (%)
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X		
1	Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	O	<b>4b</b>	99
2	Ph	Me	Me	O	<b>4c</b>	99
3	Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	S	<b>4d</b>	93
4	Ph	Me	Me	S	<b>4e</b>	83
5	4-Cl-Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	O	<b>4f</b>	87
6	4-Cl-Ph	Me	Me	O	<b>4g</b>	82
7	4-Cl-Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	S	<b>4h</b>	80
8	4-Cl-Ph	Me	Me	S	<b>4i</b>	77
9	3-OH-Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	O	<b>4j</b>	98
10	3-OH-Ph	Me	Me	O	<b>4k</b>	80
11 <sup>a</sup>	3-OH-Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	S	<b>4l</b>	93
12	3-OH-Ph	Me	Me	S	<b>4m</b>	88
13	2-OH-Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	O	<b>4n</b>	84
14	2-OH-Ph	Me	Me	O	<b>4o</b>	80
15	2-OH-Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	S	<b>4p</b>	84
16	2-OH-Ph	Me	Me	S	<b>4q</b>	90
17	3-NO <sub>2</sub> -Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	O	<b>4r</b>	96
18	3-NO <sub>2</sub> -Ph	Me	Me	O	<b>4s</b>	97
19	3-NO <sub>2</sub> -Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	S	<b>4t</b>	86
20	3-NO <sub>2</sub> -Ph	Me	Me	S	<b>4u</b>	86
21	2-NO <sub>2</sub> -Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	O	<b>4v</b>	70
22	2-NO <sub>2</sub> -Ph	Me	Me	O	<b>4x</b>	60
23	2-NO <sub>2</sub> -Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	S	<b>4y</b>	72
24	2-NO <sub>2</sub> -Ph	Me	Me	S	<b>4z</b>	60 <sup>e</sup>
25	4-OH-3-MeO-Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	O	<b>4ba</b>	98
26	4-OH-3-MeO-Ph	Me	Me	O	<b>4bb</b>	80
27	4-OH-3-MeO-Ph	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	S	<b>4bc</b>	85
28	4-OH-3-MeO-Ph	Me	Me	S	<b>4bd</b>	85
29	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	O	<b>4be</b>	96
30	H	Me	Me	O	<b>4bf</b>	94
31	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	S	<b>4bg</b>	86
32	H	Me	Me	S	<b>4bh</b>	84
33	Me	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	O	<b>4bi</b>	82
34	Me	Me	Me	O	<b>4bj</b>	66
35	Me	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	S	<b>4bk</b>	70
36	Me	Me	Me	S	<b>4bl</b>	60

Continuação na próxima página

## Continuação da Tabela 2

37		OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	O	<b>4bm</b>	87
38		Me	Me	O	<b>4bn</b>	89
39 <sup>b</sup>		OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	S	<b>4bo</b>	97
40		Me	Me	S	<b>4bp</b>	71
41	3-OH-Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		O	<b>4bq</b>	80
42 <sup>c</sup>	3-OH-Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		S	<b>4br</b>	82
43	3-OH-Ph	-CH <sub>2</sub> C(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		O	<b>4bs</b>	70
44 <sup>d</sup>	3-OH-Ph	-CH <sub>2</sub> C(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		S	<b>4bt</b>	80
45			Me	O	<b>4bu</b>	66 <sup>f</sup>
46		Me	Me	S	<b>4bv</b>	50 <sup>f</sup>
47		OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	S	<b>4bx</b>	42 <sup>f</sup>
48		Me	Me	O	<b>4by</b>	83 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Monastrol. <sup>b</sup> Piperastrol. <sup>c</sup> Enastron. <sup>d</sup> Dimetilenastron. <sup>e</sup> 12 h de reação. <sup>f</sup>

Conversões acima de 90%, mas há perda na purificação.

**Exemplo 5.1: OBTENÇÃO DO 7,7-DIMETIL-4-(3-HIDROXIFENIL)-4,6,7,8-TETRAHIDRO-QUINAZOLINA-2,5(1H,3H)-DIONA (DHPM 4BS):**

Sólido de coloração branca com 70% de rendimento. Ponto de Fusão 220-222°C (sem dados na literatura) e *R<sub>f</sub>* 0,36 (hexano/ AcOEt 7:3).

5 **Dados espectroscópicos:**

FT-IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3577, 3314, 2957, 1678, 1628, 1514, 1266, 728.

RMN<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz, δ em ppm): 9.52 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, *J*= 7.5 Hz), 6.81 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 6.57 (s, 1H), 6.50 (d, 1H, *J*= 3 Hz), 3.56 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

10 RMN<sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz, δ em ppm): 209.8, 205.2, 193.6, 157.8, 138.5, 129.8,

119.5), 116.1, 66.6, 62.8, 56.06, 54.29, 30.5, 28.4.

**EXEMPLO 5.2: OBTENÇÃO DO 6-METIL-[4-BENZO-[1,3]DIOXOL-5-IL)-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINIL- 5-ETANONA (DHPM 4BP):**

Sólido de coloração amarela com 71% de rendimento. Ponto de Fusão 238-  
5 240°C (sem dados na literatura) e *Rf* 0,48 (hexano/ AcOEt 7:3).

**Dados espectroscópicos:**

FT-IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 3286, 3177, 2677, 1613, 1478, 1406, 1185, 1043, 729, 485.

RMN<sup>1</sup>H (DMSO-*d*6, 300 MHz,  $\delta$  em ppm): 10.25 (s, 1H), 9.7 (s, 2H), 6.85-5.99 (m, 3H), 5.18 (d, 1H, *J*=3.3 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

10 RMN<sup>13</sup>C (DMSO-*d*6, 75 MHz,  $\delta$  em ppm): 195.3, 174.3, 147.9, 147.2, 144.9, 137.3, 120.3, 110.7, 108.6, 107.4, 101.5, 53.9, 30.8 e 18.6.

**EXEMPLO 6: RECICLAGEM DO CATALISADOR EM REAÇÕES DE BIGINELLI.**

A realização de reações de reciclo é um objetivo primordial da catálise moderna a fim de alcançar processos ecologicamente sustentáveis. Nesse sentido,  
15 a reciclagem do sistema catalítico foi testada para a reação de Biginelli, os resultados obtidos são visualizados na **Figura 6**. Dessa forma, foi evidenciado que o catalisador com *dual activation* permanece ativo por, pelo menos, 8 ciclos. Cabe ressaltar que a estratégia escolhida de usar o catalisador ionicamente marcado e suportá-lo no LI apropriado forneceu resultados expressivos, tornando o processo  
20 muito atrativo do ponto de vista da eficiência catalítica e ecológica.

O catalisador foi reutilizado sem perda da atividade em oito reciclos. Inicialmente o protocolo foi obedecido e foram adicionados ao sistema 1 equivalente do  $\beta$ -dicarbonílico, 3 equivalentes de aldeído, 1 equivalente de ureia ou tioureia e 1 mL do LI. Os LIs podem ser facilmente recuperados juntamente com o catalisador  
25 pela lavagem do precipitado com etanol gelado ou ainda por adição de um solvente polar após retirar o produto por coluna cromatográfica, de acordo com a necessidade do processo.

**EXEMPLO 7: ESTUDOS DE ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DE ADUTOS DE BIGINELLI**

30 Em virtude dos estudos já realizados para o monastrol, piperastrol, enastron

e dimetilenastron, os compostos sintetizados também foram avaliados quanto à atividade antitumoral.

Os ensaios citotóxicos específicos foram realizados em linhagens de adenocarcinoma mamário humano (MCF-7). A viabilidade das células MCF-7 tratadas com os compostos derivados da 3,4-dihidropirimidinona foi determinada pelo ensaio padrão por brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium (MTT) segundo as recomendações do fabricante. Células semeadas em placas de 96 poços e tratadas com os trinta e sete derivados de DHPMs em concentrações variando de 0,5  $\mu$ M a 1 mM foram analisadas quanto à sua viabilidade nos tempos de 24, 48 e 72h.

Como controle negativo do experimento foram utilizadas células que não receberam o tratamento com os derivados, incubadas por cada um dos tempos indicados. O controle positivo foi feito com o tratamento das células com 1 mM de monastrol. O ensaio de MTT foi feito em triplicata para cada composto e concentração utilizada. A porcentagem de inibição foi determinada comparando a densidade celular das células tratadas com as células controle (não tratadas) no mesmo período de incubação [porcentagem de inibição =  $(1 - \text{densidade da célula do grupo tratado}) / \text{densidade da célula do grupo controle}$ ]. Os experimentos foram realizados em série de três repetições.

Diferenças significativas em células tratadas e não tratadas foram observadas nos ensaios de viabilidade celular, sendo que vários dos compostos têm uma atividade inibidora sobre a proliferação celular em dose e dependência de tempo. Em um prazo de 24 horas alguns derivados já exibiram atividade e os perfis de viabilidade celular de acordo com o tratamento e tempo de incubação, são mostrados nas **Figuras 7- 9**.

Derivados **4bo**, **4bq**, **4x** e **4h** (**Figuras 7A**, **7C**, **7D** e **7F**, respectivamente) exibiram 50% de atividade inibidora na concentração mais alta testada quando comparado com o controle não tratado. Os compostos derivados de piperonal mostraram que este grupo é cerca de 30 vezes mais potente do que monastrol quando foram testadas em diferentes linhagens de células cancerígenas.

Derivados DHPMs com benzaldeído, 2-hidroxi-benzaldeído ou 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído e 4-cloro-benzaldeído também mostraram efeito citotóxico significativo a 1,00 mM em 24 horas, mas com atividade inferior a 50% (**Figuras 7B** e **7D**, respectivamente). Derivados do acetaldeído e formaldeído não apresentaram

atividade significativa.

No tempo de 48 horas (**Figura 8**), os derivados que apresentaram melhor atividade inibidora a 50% foram **4bt, 4bq, 4m, 4r, 4p, 4bc, 4ba e 4i** (**Figuras 8 C-E e 8G**) e três deles exibiram atividade antiproliferativa maior do que 75%: **4bo** (79%),  
5 **4x** (87%) e **4h** (85%) - (**Figuras 8A, 8D e 8G**, respectivamente).

Após 72 horas de tratamento, 33 dos 37 compostos testados mostraram atividade inibidora estatisticamente significativa (**Figura 9**) com a concentração mais elevada testada. Entre os 23 compostos testados, alguns apresentaram atividade superior a 50%, **4bo, 4br, 4bs, 4bt, 4k, 4bq, 4j, 4m, 4v, 4x, 4t, 4u, 4p, 4bc, 4n, 4ba,**  
10 **4bv, 4h, 4i e 4f** (**Figuras 9A, 9C, 9D, 9E, 9F e 9G**). Os grupos tratados com compostos **4bo** (500,00  $\mu$ M), **4bt** (1,00 mM), **4x** (1,00 mM), **4t** (1,00 mM), **4bc** (1,00 mM) e **4h** (1,00 mM) apresentaram uma média de viabilidade celular de 26%, 11% , 10%, 9%, 4% e 10%, respectivamente. Isto mostra que estes derivados têm efeito citotóxico significativo sobre as células tumorais (**Figuras 9A, 9C, 9D, 9E e 9G**).

15 As concentrações mais altas dos DHPMs com benzaldeído e formaldeído não apresentaram atividade satisfatória em qualquer dos três tempos testados (**Figuras 9B e 9F**).

A atividade inibitória foi também observada em células tratadas com os derivados **4bt, 4n e 4p** em doses mais baixas quando comparadas com as células  
20 não tratadas em 72 h (**Figura 9C e 9E**). Estes compostos apresentam-se como promissores agentes quimioterápicos no tratamento do câncer, já que eles apresentaram atividade citotóxica e/ou citostática para células tumorais em pequenas doses, sem qualquer dano considerável às células normais.

As alterações morfológicas causadas por 72 h de tratamento com os  
25 derivados com melhor atividade citotóxica, os quais foram **4bt** (800  $\mu$ M), **4m** (1 mM), **4x** (800  $\mu$ M), **4p** (400  $\mu$ M) e **4bc** (1 mM), podem ser visualizadas nas **figuras 10C, 10D, 10E, 10F e 10G**, respectivamente. Todos estes compostos causam morte das células tumorais, em diferentes taxas, que pode ser observada pela presença de células arredondas e desaderidas do fundo da placa. Células não tratadas (**Figura**  
30 **10A**) e tratadas com 1 mM de monastrol (**Figura 10B**) foram utilizadas como controle.

Estudos preliminares usando fibroblastos humanos provenientes de cultura primária mostraram que os compostos testados não apresentaram atividade

citotóxica relevante contra estas células normais. Estes dados indicam especificidade de ação desta classe de compostos em linhagens celulares tumorais, o que torna estes compostos potenciais candidatos para o tratamento do câncer.

## REINVINDICAÇÕES

1. CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO PARA REAÇÕES MULTICOMPONENTES, **caracterizado por** compreender a associação entre um cloreto de metal de transição, sendo esse o  $\text{FeCl}_3$ , e um ácido de Brønsted 5 ionicamente marcado, sendo o cátion desse ácido um imidazólio.

2. CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do metal de transição do cloreto ser selecionado a partir do grupo que compreende ferro, zinco, estanho, níquel, paládio, platina, cobre, cobalto, titânio, cromo, vanádio.

10 3. CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do ácido de Brønsted ionicamente marcado ser constituído por cátions selecionados entre imidazólios, piridínios, fosfônios e amônios.

15 4. CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do ácido de Brønsted ser preferencialmente o cloreto de 3-carboximetil-1-metil-imidazólio.

20 5. CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser o tetracloreto ferrato de 3-carboximetil-1-metilimidazólio ( $\text{MAI.FeCl}_4$ ) ou o heptacloreto-bisferrato de 3-carboximetil-1-metilimidazólio ( $\text{MAI.Fe}_2\text{Cl}_7$ ).

6. PROCESSO DE OBTENÇÃO DO CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO, conforme uma das reivindicações de 1 a 5, **caracterizado por** compreender as seguintes etapas:

25 i) Adicionar o cloreto do metal de transição ao ácido de Brønsted ionicamente marcado;

ii) Agitar a mistura obtida na etapa i por um período

30 7. PROCESSO DE OBTENÇÃO DO CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelo** fato do ácido de Brønsted ionicamente marcado ser preferencialmente o cloreto 3-carboximetil-1-metil-imidazólio ( $\text{MAI.Cl}$ ).

8. PROCESSO DE OBTENÇÃO DO CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, **caracterizado pelo** fato de

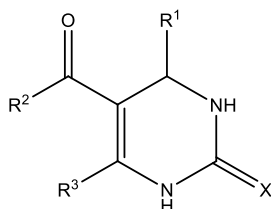
utilizar a proporção molar de  $\text{FeCl}_3$ :  $\text{MAI.Cl}$  em 1:1 fornecer tetracloreto ferrato de 3-carboximetil-1-metilimidazólio ( $\text{MAI.FeCl}_4$ ).

5 **9. PROCESSO DE OBTENÇÃO DO CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO**, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, **caracterizado pelo** fato de utilizar a proporção molar de  $\text{FeCl}_3$ :  $\text{MAI.Cl}$  em 2:1 fornecer heptacloro-bisferrato de 3-carboximetil-1-metilimidazólio ( $\text{MAI.Fe}_2\text{Cl}_7$ ).

**10. PROCESSO DE OBTENÇÃO DO CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO**, de acordo com uma das reivindicações de 6 a 9, **caracterizado pelo** fato da temperatura do meio reacional ser, preferencialmente na faixa de 50 a 80 °C.

10 **11. PROCESSO DE OBTENÇÃO DO CATALISADOR IONICAMENTE MARCADO**, de acordo com uma das reivindicações de 6 a 10, **caracterizado pelo** período de agitação ou tempo reacional ser na faixa de 2 a 4 h.

**12. MÉTODO DE OBTENÇÃO DE 3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-2-(1H)-ONAS E 3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-2-(1H)-TIONAS**, especialmente via reações multicomponentes do tipo Biginelli, **caracterizado pelo** fato de ser de fórmula VI:



**Fórmula (VI)**

em que:

X denota enxofre ou oxigênio,

$\text{R}^1$  denota alquila ou arila ou heteroarila,

20  $\text{R}^2$  denota alquila ou arila ou heteroarila ou OAlquila ou OArila ou OHeteroarila,

$\text{R}^3$  denota alquila ou arila ou heteroarila,

Opcionalmente:

$\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  denotam  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^4)_2\text{CH}_2-$

$\text{R}^4$  denota H ou metila

25 que compreende:

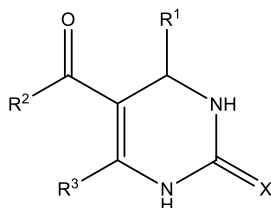
(1) um composto  $\beta$ -dicarbonílico, um aldeído e uma ureia ou uma tioureia;

(2) um catalisador ionicamente marcado, conforme uma das reivindicações de 1 a 7.



(3) um ou mais líquidos iônicos como solventes.

**13. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE 3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-2-(1H)-ONAS E 3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-2-(1H)-TIONAS** especialmente via reações multicomponentes do tipo Biginelli, **caracterizado pelo** fato de ser de fórmula VI:



**Fórmula (VI)**

5 em que:

X denota S ou O,

R<sup>1</sup> denota alquila ou arila ou heteroarila,

R<sup>2</sup> denota alquila ou arila ou heteroarila ou OAlquila ou OArila ou OHeteroarila,

10 R<sup>3</sup> denota alquila ou arila ou heteroarila,

Opcionalmente:

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> denotam -CH<sub>2</sub>C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

R<sup>4</sup> denota H ou metila

que compreende as seguintes etapas:

- 15 a) Preparar o sistema catalítico pela mistura do catalisador ionicamente marcado, conforme uma das reivindicações de 1 a 5, a pelo menos um líquido iônico;
- b) Em seguida, adicionar a mistura obtida na etapa (a) um composto β-dicarbonílico, um aldeído e uma ureia ou uma tioureia;
- 20 c) Agitar a mistura resultante, em temperatura controlada;
- d) Após término do tempo reacional, resfriar o sistema e promover a remoção do produto final do sistema catalítico da etapa (a) através da lavagem do sólido formado com solvente;
- e) Em seguida o sólido obtido na etapa (d) é filtrado e seco, sendo o
- 25 sobrenadante, contendo o sistema catalítico reservado;
- f) Opcionalmente, a mistura reacional é separada do sistema catalítico por meio de cromatografia em coluna;

g) Adicionalmente, o sobrenadante reservado na etapa (e), ou a fração contendo o sistema catalítico na etapa (f), é evaporado para recuperação do sistema catalítico, que é reutilizado para um novo ciclo reacional através da adição dos reagentes da etapa (b).

5           **14. PROCESSO**, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado pelos** compostos  $\beta$ -dicarbonílicos serem selecionados preferencialmente a partir do grupo que compreende acetoacetado de etila, acetilcetona, 1,3-ciclohexanodiona e 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona.

10           **15. PROCESSO**, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado pelos** aldeídos serem selecionados preferencialmente a partir do grupo que compreende para os 2-nitro-benzaldeído, 3-nitro-benzaldeído, 2-hidroxi-benzaldeído, 3-hidroxi-benzaldeído, 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído, 4-cloro-benzaldeído, furfuraldeído, piperonaldeído, benzaldeído, acetaldeído e *p*-formaldeído.

15           **16. PROCESSO**, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado pelo** fato dos líquidos iônicos serem compostos por ânions selecionados a partir do grupo que compreende cloreto, brometo, tetracloroindato, perclorato, nitrato, tetrafluoroborato, tetracloroborato, hexafluorofosfato, hexafluoroantimonato, fluoroarsenato, hexafluorotantalato, trifluorometil sulfato, fluorosulfonato, tetracloroaluminato e diclorocuprato na formação de uma fase líquida homogênea ou heterogênea.

20           **17. PROCESSO**, de acordo com uma das reivindicações de 13 a 16, **caracterizado pelo** fato dos líquidos iônicos serem compostos por cátions selecionados a partir do grupo que compreende 1,3-dialquilimidazólio, tetraalquilamônio, alquilpiridínio, tetra-alquilfosfônio na formação de uma fase líquida homogênea ou heterogênea.

25           **18. PROCESSO**, de acordo com uma das reivindicações de 13 a 17, **caracterizado pelo** fato dos líquidos iônicos serem selecionados entre hexafluorofosfato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio (BMI.PF<sub>6</sub>), bis-tetrafluoroborato de 1-butyl-3-metil-imidazólio (BMI.BF<sub>4</sub>) e bis-trifluorometanosulfonimidato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio (BMI.NTf<sub>2</sub>).

30           **19. PROCESSO**, de acordo com uma das reivindicações de 13 a 18, **caracterizado pelo** fato de que as proporções molares entre a ureia (ou tiureia), o composto  $\beta$ -dicarbonílico, o aldeído e o catalisador estão compreendidas na faixa entre 1,00:0,20:0,20:0,01 e 1,00:5,00: 5,00:0,10.

**20. PROCESSO**, de acordo com uma das reivindicações de 13 a 19, **caracterizado pelo** fato de que a razão entre volume (mL) de líquido iônico e a quantidade molar (mmol) da ureia (ou tiourea) está compreendida na faixa entre 0,10 e 1,00.

5 **21. PROCESSO**, de acordo com uma das reivindicações de 13 a 20, **caracterizado pela** temperatura do meio reacional compreender a faixa de 25 a 180°C, preferencialmente a faixa de 30 a 90 °C.

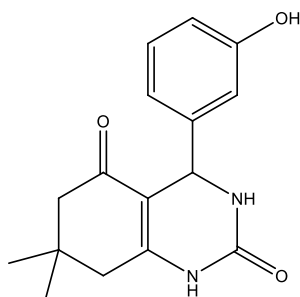
**22. PROCESSO**, de acordo com uma das reivindicações de 13 a 21, **caracterizado pelo** período de agitação ou por um tempo reacional ser 1 min a 720 minutos, preferencialmente entre 1 a 180 minutos.

**23. PROCESSO**, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado pelo** solvente na etapa (d) ser selecionado entre etanol, acetona, acetonitrila e água.

15 **24. PROCESSO**, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado pela** recuperação dos componentes do sistema catalítico, catalisador ionicamente marcado e líquidos iônicos, conforme mencionada nas etapas de (d) a (g), proporcionar reutilização do mesmo inúmeras vezes em novo ciclo do processo.

**25. PROCESSO**, de acordo com uma das reivindicações de 13 a 24, **caracterizado por** operar em modo descontínuo (batelada), semi-contínuo ou contínuo.

20 **26. 3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-2-(1H)-ONA** **caracterizada pelo** fato de que apresenta a fórmula VII:

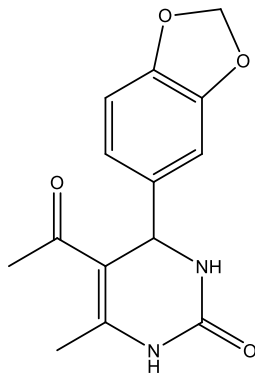


**Fórmula (VII)**

sendo obtida pelo processo conforme definido nas reivindicações de 13 a 25.

**27. 3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-2-(1H)-TIONA** **caracterizada pelo** fato de que apresenta a fórmula VIII:

Fórmula (VIII)

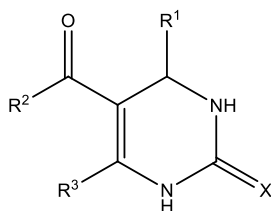


sendo obtida pelo processo conforme definido nas reivindicações de 13 a 25.

**28.** USO do catalisador ionicamente marcado, conforme uma das reivindicações de 1 a 5, **caracterizado por** ser em métodos de reações multicomponentes, especialmente reações de Biginelli.

5 **29.** USO do catalisador ionicamente marcado, conforme uma das reivindicações de 1 a 5, **caracterizado por** ser na preparação 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas e 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-tionas.

**30.** USO das 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas e 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-tionas **caracterizado pelo** fato de ser de fórmula VI:



Fórmula (VI)

10 em que:

X denota enxofre ou oxigênio,

R<sup>1</sup> denota alquila ou arila ou heteroarila,

R<sup>2</sup> denota alquila ou arila ou heteroarila ou OAlquila ou OArila ou OHeteroarila,

15 R<sup>3</sup> denota alquila ou arila ou heteroarila,

Opcionalmente:

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> denotam -CH<sub>2</sub>C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

R<sup>4</sup> denota H ou metila,

na preparação de medicamentos ou composições farmacêuticas para tratamento de  
20 câncer de mama.

## FIGURAS

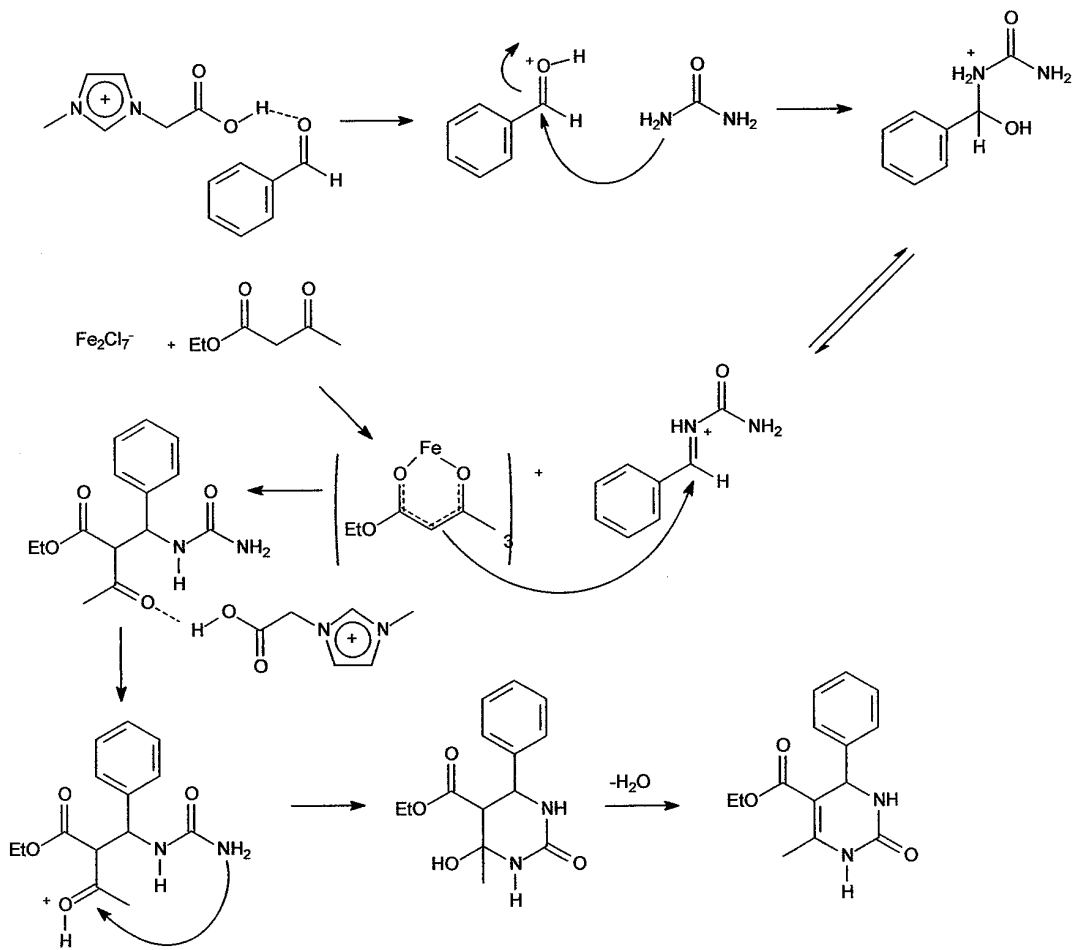


FIGURA 1

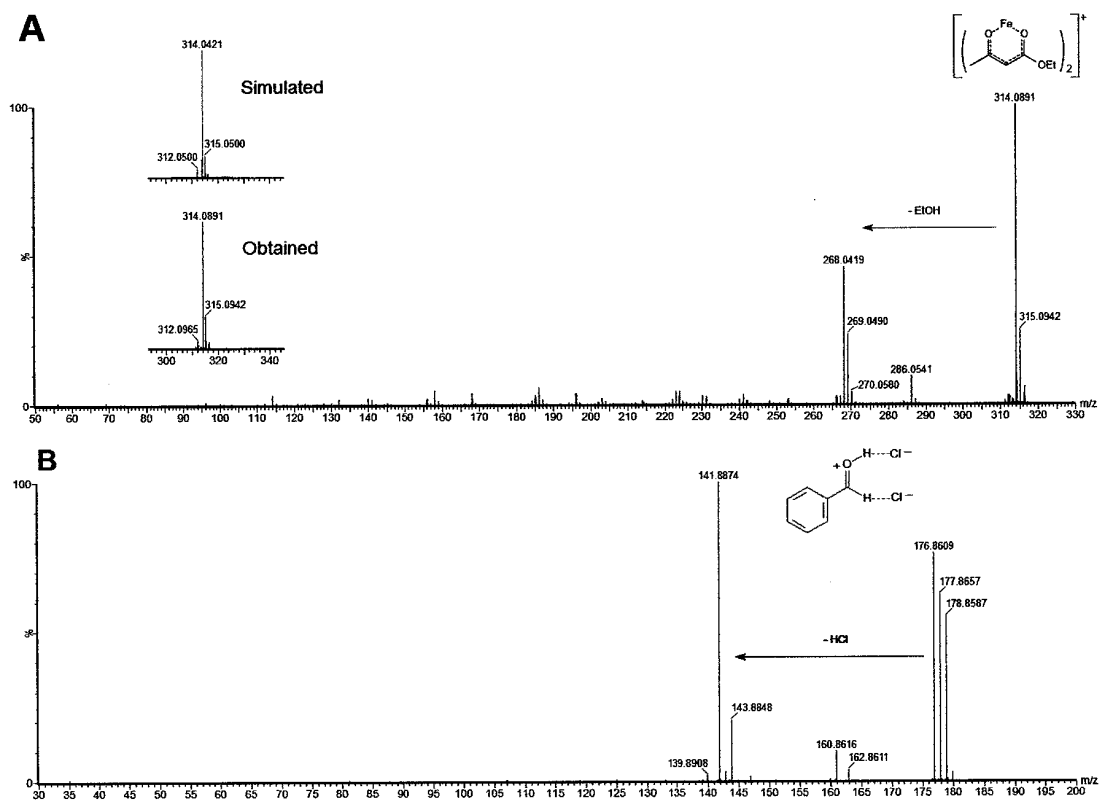


FIGURA 2



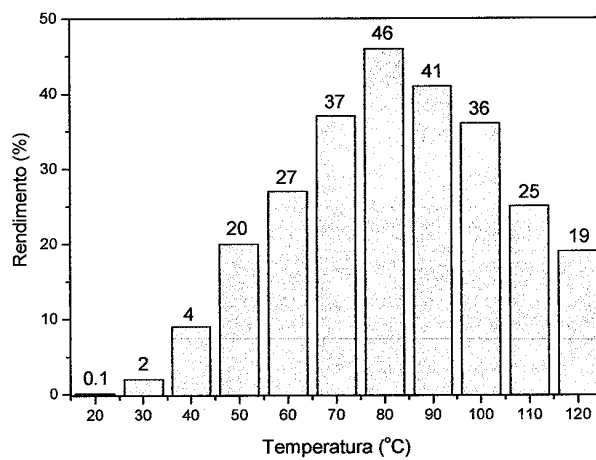


FIGURA 4

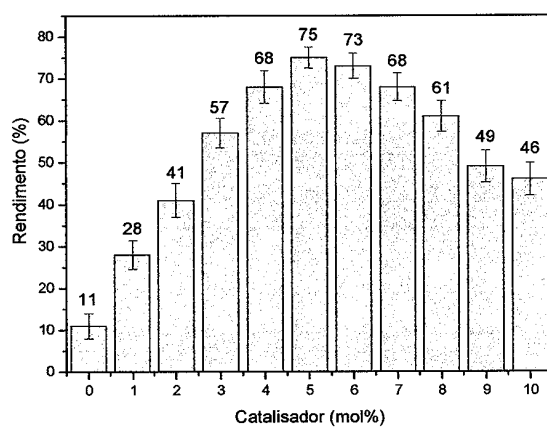


FIGURA 5

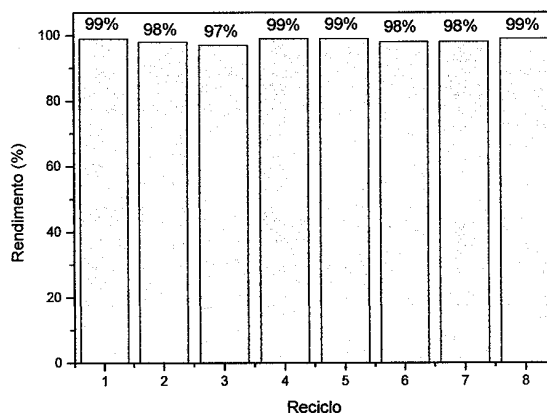


FIGURA 6



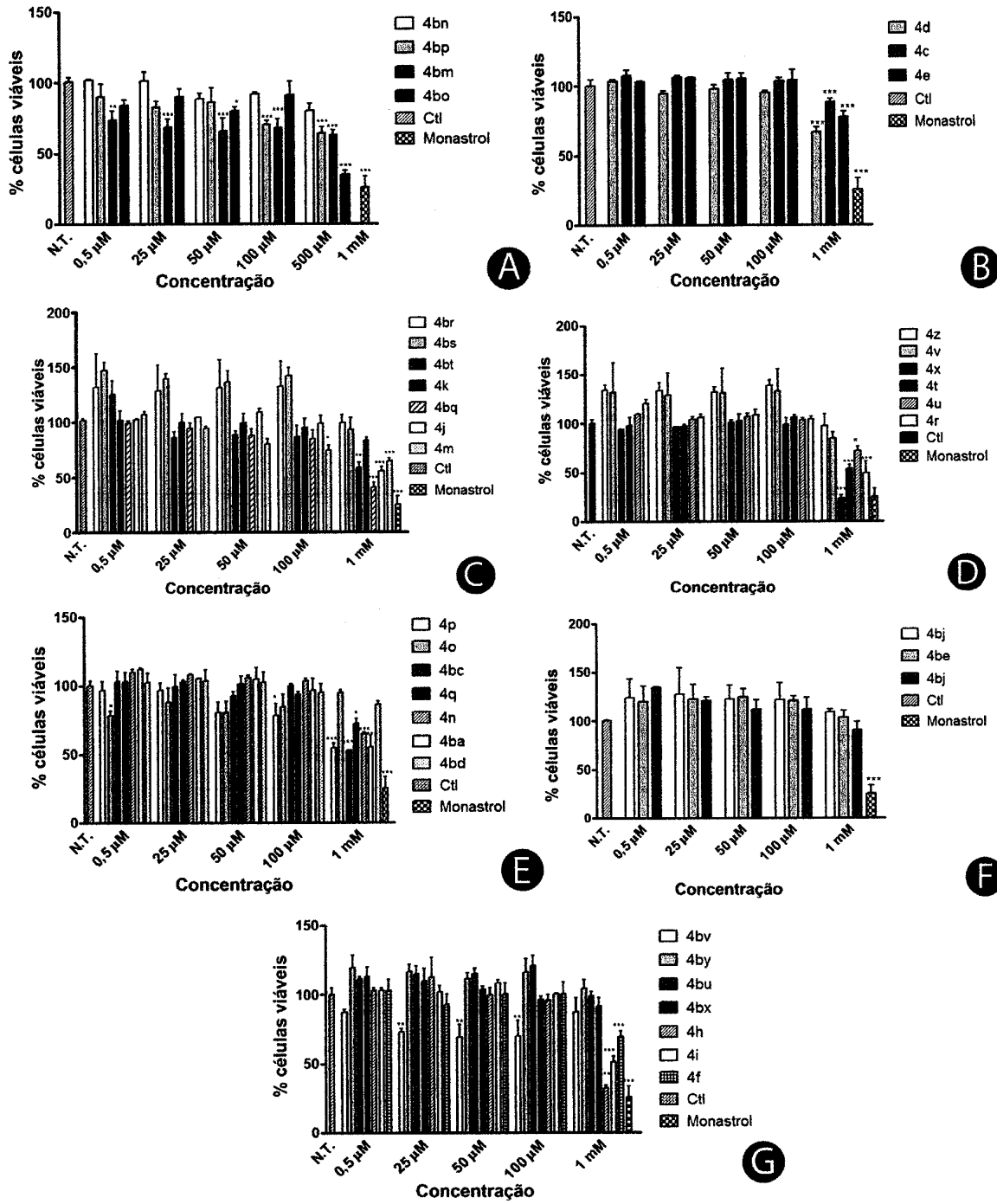


FIGURA 7

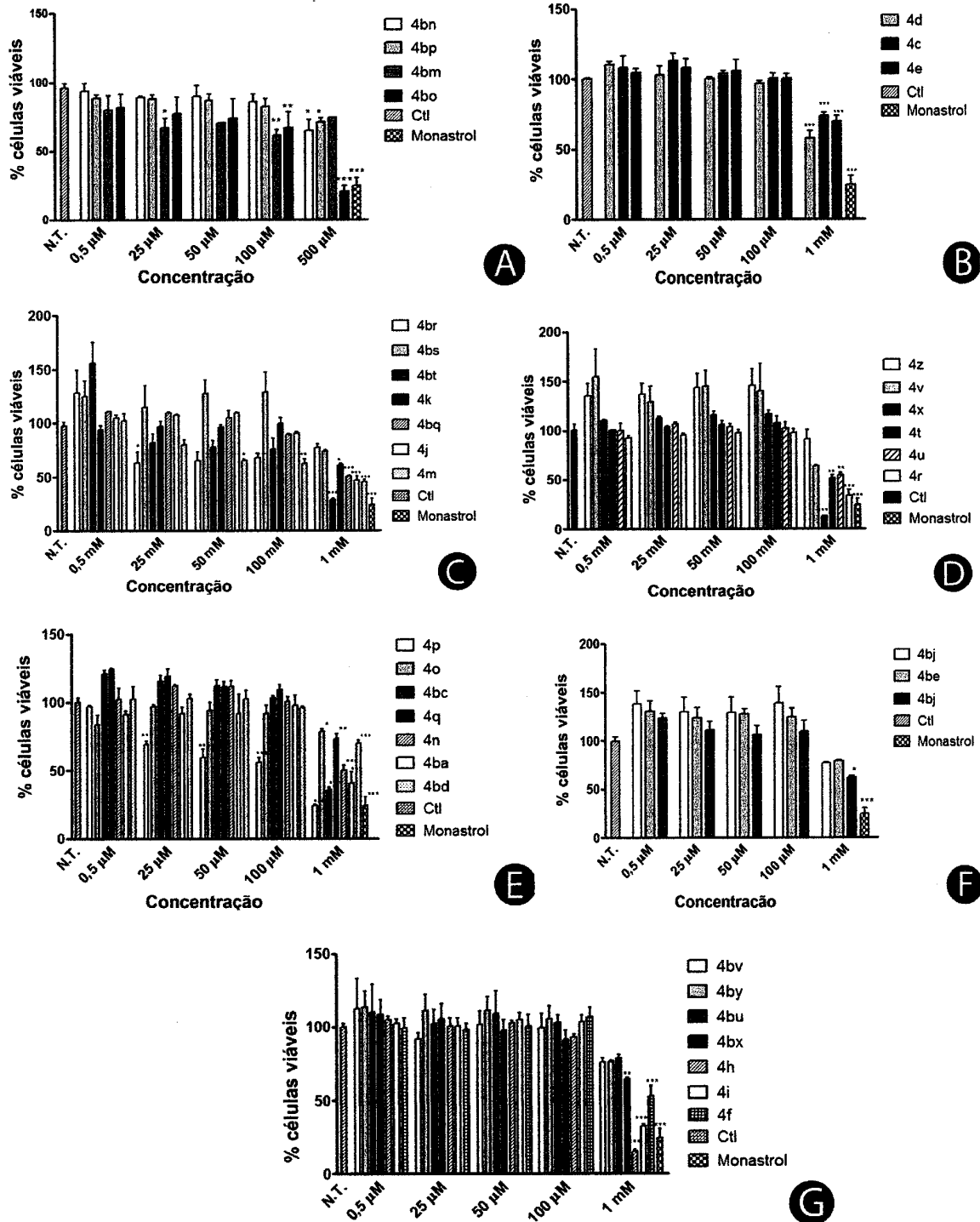
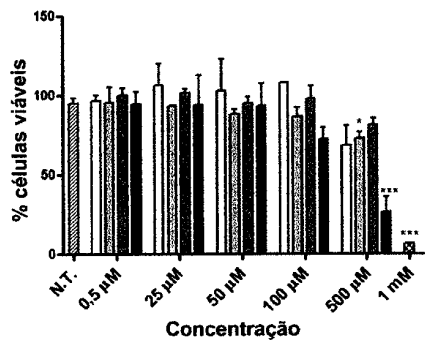
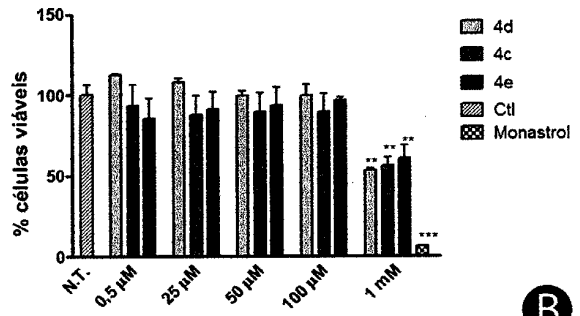


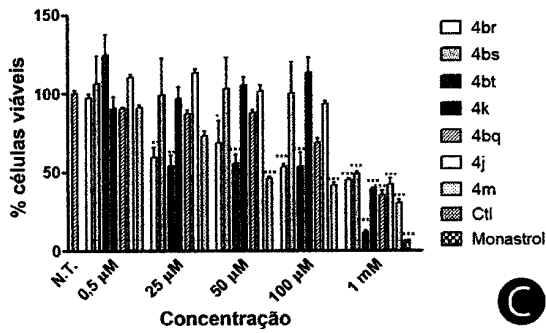
FIGURA 8



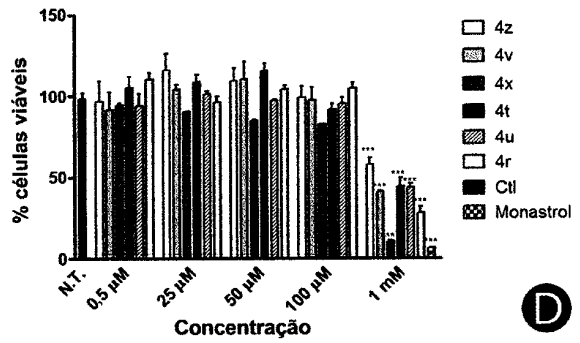
A



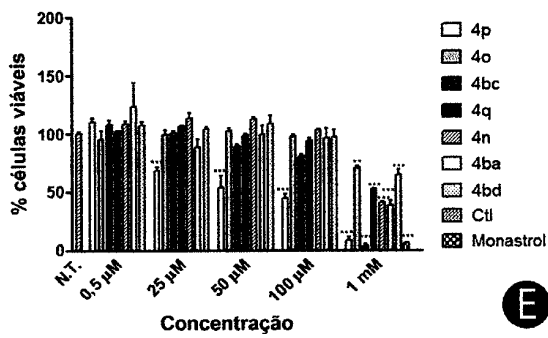
B



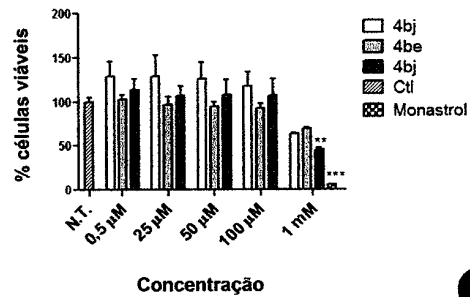
C



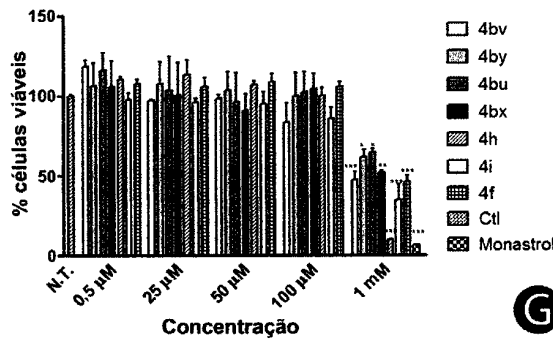
D



E



F



G

FIGURA 9

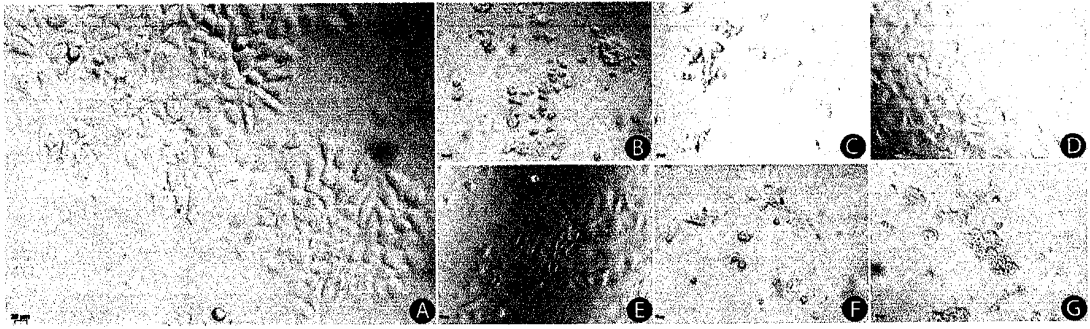


Figura 10