

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

**Efeito de Líquido Iônico Sobre a
Reação de Biginelli em Condições de
Catálise Homogênea e Heterogênea**

Aluna: Haline Gerica de Oliveira Alvim

Orientador: Prof. Dr. Wender Alves da Silva

Coorientador: Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto

Brasília, Agosto de 2013.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS QUÍMICA E BIOLÓGICA
(PPGTQB)

Efeito de Líquido Iônico Sobre a Reação de
Biginelli em Condições de Catálise Homogênea
e Heterogênea

Haline Gerica de Oliveira Alvim

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Tecnologias Química e Biológica como pré-requisito para
obtenção do título de Mestre

Brasília, Agosto de 2013.



COMUNICADO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Dissertação de Mestrado do (a) aluno (a) Haline Gerica de Oliveira Alvim, intitulada “**Efeito de Líquido Iônico Sobre a Reação de Biginelli em Condições de Catalise Homogênea e Heterogênea**”, apresentada no Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 12 de agosto de 2013.

Prof.º Dr. Wender Alves da Silva
Presidente (IQ / UnB)

Prof.º Dr. Jaime Martins de Santana
Membro Titular (IB / UnB)

Prof.º Dr. Roberto Fernando de Souza
Membro Titular (IQ / UFRGS)

Brasília, 12 de agosto de 2013.

Dedicatória

Aos meus amores mais queridos, meus pais João e Elizete e minhas irmãs Lauriene, Jussara e Gláucia. Meu sincero e eterno agradecimento. Muito obrigada por fazerem minha vida completa e por apoiarem e incentivarem todas as minhas escolhas.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por me conceder o dom da vida, e colocar em meu caminho pessoas muito especiais.

Agradeço, principalmente, toda a minha família - meus pais João e Elizete, minhas irmãs Lauriene, Jussara e Glaucia e todos que me apoiaram e me encorajaram nessa trajetória da vida. Vocês fazem minha vida ter sentido e, sem vocês, esta vitória não seria completa. Não poderia deixar de agradecer a meus queridos avos por serem essas pessoas tão boas e queridas, em especial ao meu avô que partiu recentemente. Sentirei muito a sua falta.

Aos meus orientadores Prof. Wender Alves Silva e Prof. Brenno Amaro da Silveira Neto agradeço a oportunidade de trabalho, pela paciência, orientação, momentos de descontração e por terem engrandecido os meus conhecimentos científicos através deste trabalho e pelos demais. Obrigada!!!

Aos professores que também fazem parte do nosso grupo de trabalho: Prof. Heibbe Oliveira pela realização dos cálculos teóricos e Prof. Marcelo Oliveira por contribuírem para minha formação. Assim como o Prof. Júlio Lemos por disponibilizar alguns dos catalisadores utilizados.

Meus amigos queridos e de longa data. Obrigada por tudo. Por me escutarem reclamar, por aturarem minhas chatices e pelos momentos mais que divertidos os quais passamos juntos (sexta de filmes, peças de francês). Vocês são uns lindos. Mayrna, Nayara, Joyce, Stephanie, Carlos, Laiane.

Aos amigos da faculdade os quais a convivência nos últimos anos foi de fundamental importância para minha formação acadêmica: Marcos, Lorena, Pollyana, Marysol, Nancy, Ângela, Joelma, Fabíula e a todos que passaram pela minha vida. Em especial esses quatro companheiros: Gabriella, Isaias, Frederico e Naamã. Vocês transformaram cada minuto de estudo árduo em momentos de felicidades e descontração.

Aos professores do LDPQ - primeiro laboratório que trabalhei – Prof. Alexandre Umpierre e Prof. Fabrício Machado. Meus sinceros agradecimentos.

A todos do LaPSCA e LaQuiMeT, onde cada integrante me recebeu de braços abertos. Tenho a satisfação em registrar que se tornaram excelentes amigos os quais levarei por toda a vida. Obrigado a Gisele, Raquel, Rômulo, Júlia, Pedro Pimenta,

Thyago, Baby, Marcelo, Alberto, Diego, Lennine, Luciana, Marina, Pedro Mundel, Pedro Guilherme e Fernanda.

Agradeço a todos os funcionários de Instituto de Química.

Agradeço a banca por gentilmente ter aceitado o convite.

A CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

E, claro, não poderia deixar de agradecer, nesta ordem, algumas pessoas bem especiais: Júlia², Baby, Gabriella, Fernanda, Marcelo, Gisele, Marcos, Heibbe⁷¹ e Lennine por terem dado a oportunidade e motivo para o nosso querido Prof. Brenno me "importunar" com "*Raline, Que Susto!!!*" entre outros. ***Sinceramente, obrigada!***

Sumário

Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	viii
Abstract	ix
Lista de Abreviações e Acrônimos	x
Lista de Figuras	xi
Lista de Esquemas	xiii
Lista de Tabelas	xiv
1 - Introdução	2
1.1 - Química verde	3
1.2 - Catálise	4
1.3 - Líquidos Iônicos (LIs)	6p
1.3.1 - Líquidos Iônicos Funcionalizados	9
1.4 - Reações Multicomponentes	10
1.4.1 - Reação de Biginelli	12
2 - Objetivos	17
Objetivos Gerais	17
Objetivos Específicos	17
3 - Resultados e Discussão	19
3.1 - Estudos Mecanísticos	31
3.2 - Cálculos Teóricos	35
4 - Parte experimental	38
4.1- Síntese dos líquidos iônicos:	38
4.1.1 - Cloreto de 1-N-butil-3-N-metilimidazólio (BMI.Cl)	38
4.1.2 - Tetrafluoroborato de 1-N-butil-3-N-metilimidazólio (BMI.BF ₄)	38

4.1.3 - Bis-trifluorometano sulfonilimidato de 1-N-butil-3-N-metil-imidazólio (BMI.NTf ₂)	39
4.2 - Síntese do líquido iônico utilizado como ligante	39
4.2.1 - 1-metil-3-(3-sulfopropil) imidazólio zwitteriônico	39
4.2.2 - Cloreto de 1-metil-3-(3-sulfopropil) imidazólio	40
4.3- Síntese dos catalisadores	40
4.3.1 -HPW e Zeólita β	40
4.3.2 - Síntese da zeólita β dopada com HPW (1mol%)	40
4.3.3 - Síntese do catalisador MSI.Fe ₂ Cl ₇ ⁻	41
4.3.4 - Síntese do catalisador (MSI) ₃ PW	41
4.4- Reação de Biginelli: metodologia geral adotada para os cinco catalisadores	41
4.4.1 - Metodologia para catalisador MSI.Fe ₂ Cl ₇	41
4.4.2 - Metodologia para catalisador HPW.	42
4.4.3 - Metodologia para catalisador Zeólita β	42
4.4.4 - Metodologia para catalisador Zeólita β/HPW (1mol%)	42
4.4.5 - Metodologia para catalisador (MSI) ₃ PW	42
5 - Conclusão	49
6- Referências	51

Resumo

Neste trabalho foram desenvolvidas condições reacionais para a obtenção de dihidropirimidinonas através da Reação de Biginelli. A reação foi estudada com a utilização de novas condições catalíticas (sistemas homogêneos e heterogêneos).

Para se atingir os objetivos de se desenvolver um meio reacional mais efetivo e aceitável ecologicamente para a Reação de Biginelli, novos catalisadores metálicos foram sintetizados como derivados do líquido iônico de função específica cloreto de 1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólio (**MSI.Cl**) e com derivados aniônicos de heteropoliácido com o cátion **MSI**. As reações foram estudadas em solventes orgânicos clássicos e em líquidos iônicos (LIs) sendo que as realizadas no meio iônico se mostraram muito melhores devido ao efeito do LI.

O mecanismo de reação e o efeito do LI foram investigados por espectrometria de massas com ionização *electrospray* (ESI-MS) e por cálculos teóricos (DFT). Os dados obtidos permitiram inferir o caminho mecanístico preferencial da reação bem como sugerir o efeito de estabilização dos intermediários carregados pela formação de pares iônicos.

Abstract

In this work it was developed better reactional conditions for the synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones using the Biginelli Reaction. Homogeneous and heterogeneous catalytic conditions have been investigated.

To reach our goals, it was developed more effective and eco-friendly catalysts for the Biginelli reaction. New metal-containing catalysts have been synthesized upon reacting the task-specific ionic liquid 1-methyl-3-(sulfopropyl)-imidazolium chloride (**MSI.Cl**) with the corresponding chloride metal salts. Moreover, a derivate bearing an anionic heteropolyacid associated with the **MSI** cation was synthesized. The Biginelli reactions have been studied in both classical organic solvents and ionic liquids (ILs) whereas the ionic medium exhibited the best results as a consequence of the so-called ionic liquid effect.

The reaction mechanism and the ionic liquid effect were investigated by means of electrospray ionization (tandem) mass spectrometry (ESI-MS(/MS)) and by DFT calculations. The results allowed a better understand on the ionic liquid effect over the reaction and strongly suggest the preferred reaction pathway under the best condition developed herein.

Lista de Abreviações e Acrônimos

BMI	1- <i>N</i> -butil-3- <i>N</i> -metil-imidazólio
BMI.BF ₄	Tetrafluoroborato de 1- <i>N</i> -butil-3- <i>N</i> -metilimidazólio
BMI.Cl	Cloreto de 1- <i>N</i> -butil-3- <i>N</i> -metil-imidazólio
BMI.NTf ₂	Bis-trifluorometano sulfonilimidato de 1- <i>N</i> -butil-3- <i>N</i> -metil-imidazólio
BMI.PF ₆	Hexafluorofosfato de 1- <i>N</i> -butil-3- <i>N</i> -metil-imidazólio
DHPM	Dihidropirimidinonas
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetil sulfóxido deuterado
ESI-MS	Espectrometria de Massa com ionização por electrospray
HPW (H ₃ PW ₁₂ O ₄₀)	Ácido 12-tungstofosfórico
Hz	Hertz
LIs	Líquidos Iônicos
<i>m/z</i>	Razão massa sobre carga
MSI	1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólio
MSI.Cl	Cloreto de 1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólio
MSI.CuCl ₂	Diclorocuprato de 1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólio
MSI.Fe ₂ Cl ₇	Heptacloro-bis-ferrato de 1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólio
MSI.FeCl ₄	Tetracloroferrato de 1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólio
MSI.InCl ₄	Tetracloroindato de 1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólio
(MSI) ₂ .CoCl ₄	Tetraclorocobaltato de di(1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólio)
(MSI) ₂ .CuCl ₄	Tetraclorocuprato de di(1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólio)
(MSI) ₂ .FeCl ₄	Tetracloroferrato de di(1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólio)
(MSI) ₂ .MnCl ₄	Tetracloromanganadato di(1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólio)
(MSI) ₃ PW	12-tungstofosforato de tri(1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólio)
QTOF	Quadrupolo tempo de voo
RMC	Reação Multicomponente
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
Zeólita β	Zeólita Beta
Zeólita β/HPW	Zeólita Beta dopada com ácido 12-tungstofosfórico

Lista de Figuras

- Figura 1.** Exemplos da estrutura de catalisadores comumente usados em reações catalíticas (homogêneas e heterogêneas). (A) Heteropoliácidos comumente utilizado em processos homogêneos; (B) Zeólita ácida utilizada usualmente em processos heterogêneos. _____ 5
- Figura 2.** Exemplos de compostos comumente usados como ânions e cátions em sínteses de líquidos iônicos (Adaptada da referência 17). _____ 6
- Figura 3.** Unidade monomérica dos LI imidazólios. (Adaptado da referência 25). ____ 7
- Figura 4.** Arranjo tridimensional para um líquido iônico imidazólio. (Reproduzido com permissão da referência 26). _____ 8
- Figura 5.** Diferenciação entre a estrutura de os líquidos iônicos convencionais e os de função específica. (Adaptada da referência 23) _____ 9
- Figura 6.** Exemplificação de rotas sintéticas lineares e em multietapas para formação do produto. Via substratos (S) passando por vários intermediários (A, B, C, D, E, F) até o produto (P). (Adaptada da referência 30) _____ 10
- Figura 7.** Representação da síntese linear tradicional feita em três etapas reacional versus a síntese utilizando reação multicomponente com apenas uma etapa reacional. (Adaptada da referência 32) _____ 10
- Figura 8.** Exemplificação de reação multicomponente. Todos os substratos convergem para o produto. (Adaptada da referência 30). _____ 11
- Figura 9.** Primeira reação multicomponente relatada por Strecker. _____ 12
- Figura 10.** Primeiros exemplos das duas grandes divisões das reações multicomponentes. (a) Reações multicomponentes não baseadas em isocianetos, (b) MCRs baseadas em isocianetos. _____ 12
- Figura 11.** (A) Derivados de DHPM bioativas. (B) Composto encontrado em medicamentos anti-hipertensivos. (C) Biciclos de DHPMs com atividade modulatória do canal de cálcio. (D) DHPM conhecida como Monastrol, o qual apresenta elevada atividade antimitótica. _____ 16
- Figura 12.** Otimização das condições temperatura e concentração do catalisador em 1 mL de BMI.BF₄ e 1 h. (a) Temperatura otimizada com 10 mol% do catalisador (b) Otimização da concentração do catalisador. A reação com 7 mol% e a 90 °C resultou no aduto de Biginelli em 65% em 4 h (não mostrado). _____ 21

Figura 13. Otimização do tempo reacional com 7 mol% do catalisador e 90 °C com 3 mmols de cada reagente. _____	22
Figura 14. Otimização da concentração do catalisador, onde se utilizou 1mL de BMI.NTf ₂ , 90 °C e 4 horas. _____	24
Figura 15. Otimização das condições experimentais para a zeólita β. Condições experimentais: 1 mL de BMI.NTf ₂ , 90 °C, 3 h e 3 mmols de cada reagente. _____	25
Figura 16. Otimização das concentrações do catalisador. Condições experimentais: 1 mL de BMI.NTf ₂ , 90 °C, 3 horas e 3 mmols de cada reagente. _____	27
Figura 17. Fotografia dos catalisadores em BMI.NTf ₂ , onde se tem da esquerda para direita os catalisadores: MSI ₃ .PrCl ₆ , MSI ₂ .SnCl ₆ , MSI ₂ ZnCl ₄ , MSI.InCl ₄ , MSI ₂ .MnCl ₄ , MSI ₂ .ZrCl ₆ , MSI ₂ .CuCl ₄ , MSI.CuCl ₂ , MSI ₂ .CoCl ₄ , MSI.FeCl ₃ , MSI.FeCl ₄ , MSI.Fe ₂ Cl ₇ , Zeolita beta, HPW(1mol%)/zeolita beta, HPW, MSI ₃ PW. _____	27
Figura 18. (A) Efeito da concentração do catalisador (MSI) ₃ PW. (B) Reciclo do catalisador (MSI) ₃ PW. Condições experimentais empregadas nos ciclos: 90 °C, 4 h, 1 mL de BMI.NTf ₂ , 5 mol% do catalisador. _____	29
Figura 19. ESI(-)-QTOF do catalisador (MSI) ₃ PW, PW ³⁻ (PW ₁₂ O ₄₀ ³⁻). _____	32
Figura 20. Comparação entre os espectros obtidos para (a) catalisador (b) catalisador suportado no líquido iônicos BMI.NTf ₂ . _____	32
Figura 21. ESI(+)-MS(/MS) do monitoramento da reação modelo catalisada por (MSI) ₃ PW. (A) ESI(+)-MS/MS do intermediário de <i>m/z</i> 149. (B) ESI(+)-MS/MS do intermediário de <i>m/z</i> 279. (C) ESI(+)-MS/MS do intermediário de <i>m/z</i> 149. (D) ESI(+)-MS da reação modelo. _____	33
Figura 22. Geometrias otimizadas para os intermediários B e E . (A) Ânion NTf ₂ com conformação <i>cis</i> ; (B) Ânion NTf ₂ com conformação <i>trans</i> ; (C) Intermediário b, imínio ; (D) Intermediário e, adição no imínio; (E) Intermediário b associado ao ânion NTf ₂ na conformação; (F) Intermediário e associado ao ânion NTf ₂ na conformação <i>cis</i> ; (G) Intermediário b associado ao ânion NTf ₂ na conformação <i>trans</i> ; (H) Intermediário e associado ao ânion NTf ₂ na conformação <i>trans</i> . _____	35

Lista de Esquemas

Esquema 1. Reação esquemática geral para a Reação de Biginelli. Onde se tem os três componentes: aldeído, (tio)ureia e composto 1,3 dicarbonílico. _____	3
Esquema 2. Síntese da dihidropirimidinona 4a utilizando-se a reação modelo. _____	19
Esquema 3. Etapas sintéticas para a formação do catalisador de ferro ionicamente marcado. _____	19
Esquema 4. Etapa experimental para obtenção do catalisador (MSI)₃PW . _____	28
Esquema 5. Representação mecanística para a reação envolvendo o catalisador ácido.	34
Esquema 6. Obtenção do líquido iônico BMI.Cl. _____	38
Esquema 7. Obtenção do líquido iônico BMI.BF ₄ . _____	38
Esquema 8. Obtenção do líquido iônico BMI.NTf ₂ . _____	39
Esquema 9. Obtenção do intermediário zwitteriônico MSI. _____	39
Esquema 10. Obtenção do ligante MSI.Cl . _____	40
Esquema 11. Preparação do catalisador MSI.Fe ₂ Cl ₇ ⁻ . _____	41
Esquema 12. Preparação do catalisador MSI ₃ PW. _____	41

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Reação de Biginelli realizada com LIs funcionalizados (cátion **MSI**) com diferentes ânions metálicos. Reações com 3,00 mmols de cada reagente a 80 °C. Reações realizadas sob condições de catálise homogênea sendo que os rendimentos referem-se ao produto **4a** isolado. _____ 20
- Tabela 2.** Reações com diferentes concentrações dos reagentes na reação modelo. Realizadas com BMI.BF₄ (1 mL), a temperatura de 90°C, 4horas e 7 mol%.(**MSI.Fe₂Cl₇**). _____ 22
- Tabela 3.** Otimização reacional para o catalisador HPW. Reações com 1 mol% do catalisador, 90 °C e com 3 mmols de cada reagente em sistemas homogêneos. _____ 23
- Tabela 4.** Otimização reacional para o catalisador zeólita β. Condições experimental utilizada: 1 mol% do catalisador, 90 °C e 3 mmols de cada reagente. Sistemas heterogêneos. _____ 25
- Tabela 5.** Otimização reacional para o catalisador zeólita β/HPW(1%). Condições experimentais utilizadas: 1 mol% do catalisador, 90 °C e 3 mmols de cada reagente. Sistemas heterogêneos. _____ 26
- Tabela 6.** Otimização reacional para o catalisador (**MSI**)₃PW. Condições experimentais utilizadas: 1 mol% do catalisador, 90 °C e 3 mmols de cada reagente. Sistemas homogêneos. _____ 28
- Tabela 7.** Condições otimizadas para os cinco sistemas catalíticos desenvolvidos neste trabalho. _____ 29
- Tabela 8.** DHPMs sintetizadas pelas condições desenvolvidas ao longo do trabalho com os diferentes catalisadores para a catálise homogênea. _____ 30
- Tabela 9.** DHPMs sintetizadas pelas condições desenvolvidas ao longo do trabalho com os diferentes catalisadores heterogêneos. _____ 31
- Tabela 10.** Parâmetros termodinâmicos calculados. _____ 36

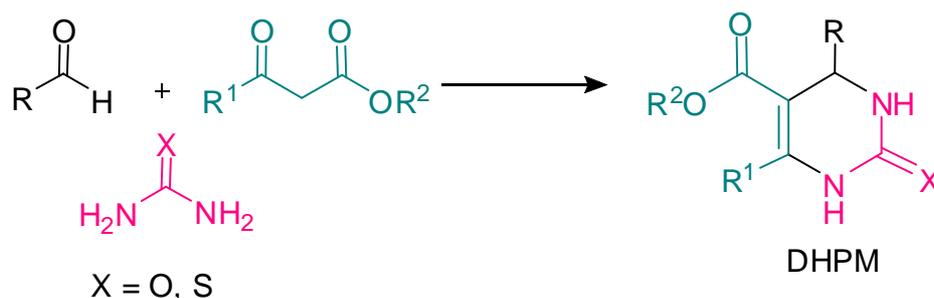
Revisão Bibliográfica

1 - Introdução

Devido a razões econômicas e ambientais, emergiu na sociedade a preocupação a respeito dos impactos causados por transformações químicas no meio ambiente. A crescente preocupação levou à conscientização sobre o desenvolvimento de processos mais eficientes, os quais obedecem aos critérios de sustentabilidade. A química verde é a atual vertente orientadora desses processos, direcionando uma maior eficiência e seletividade reacional, bem como diminuída geração de subprodutos e resíduos tóxicos. Dessa forma, tenta-se desenvolver metodologias sintéticas que possuam cada vez menos etapas, o que envolveria quantidades menores de insumos orgânicos.

Na síntese de moléculas que possuem alta complexidade, convencionalmente, as rotas sintéticas têm grande número de etapas reacionais, o que torna o processo de forma geral dispendioso e ineficiente, uma vez que se tem uma alta produção de resíduo bem como um elevado custo final. Em cada etapa da sequência reacional tem-se, comumente, a necessidade de se isolar e purificar o produto, requerendo o consumo de grande quantidade de solventes e, conseqüentemente, levando à geração de grandes quantidades de resíduos.

Na tentativa de se minimizar esse problema faz-se o uso de uma importante ferramenta sintética, as chamadas reações multicomponentes (MCRs). Esta metodologia é conhecida pela capacidade de conversão dos materiais de partida em um único produto em altos rendimentos e pela alta economia de átomos. Uma característica marcante nas MCRs é que os átomos presentes inicialmente nos substratos estão quase que em sua totalidade no produto final. Dentro do vasto espectro das MCRs dar-se-á enfoque as reações de Biginelli (Esquema 1) uma classe conhecida há mais de 100 anos onde se tem a formação do núcleo de 3,4-dihidropirimidinonas (DHPMs), conhecido por seus derivados normalmente apresentarem alta atividade biológica. Apesar de produzirem em uma única etapa reacional o produto desejado, este procedimento não se mostrava atrativo, devido sobretudo, à baixa eficiência e condições severas relatadas em estudos anteriores.¹



Esquema 1. Reação esquemática geral para a Reação de Biginelli. Onde se tem os três componentes: aldeído, (tio)ureia e composto 1,3 dicarbonílico.

O desenvolvimento de catalisadores mais eficientes, que apresentam as vantagens inerentes às condições de catálise homogênea e/ou heterogênea, tem sido amplamente pesquisado, procurando-se obter melhores condições melhores em termos de seletividade, rendimentos, uso equimolar dos reagentes a menores temperaturas de reação.²⁻⁴

Neste sentido, os líquidos iônicos (LIs) se destacam no cenário da química devido a suas propriedades físico-químicas singulares, surgindo tanto como solventes alternativos frente aos orgânicos tradicionais, quanto como suporte para catalisadores ou moduladores estruturais destes. Analisando-se a química dos LIs, observa-se que sua utilização juntamente com reações multicomponente para obtenção DHPMs via reação de Biginelli é uma emergente estratégia sintética bastante promissora.⁵

1.1 - Química verde

Uma crescente reflexão a respeito dos prejuízos causados ao meio ambiente pelos processos químicos (utilizados pelas indústrias e meios acadêmicos) surgiu e se fundamentou. A conscientização de que rotas ineficientes deveriam ser modificadas buscando, assim, alternativas que fossem mais "limpas", emergiu na sociedade científica. Tendo como interesse básico o desenvolvimento de metodologias com baixo impacto ao meio ambiente, isto é, pequena formação (ou nula) de resíduos tóxicos agregado a um baixo custo operacional.^{6,7}

O conceito de química verde foi introduzido no cenário científico por Anastas e colaboradores, sendo incorporados os 12 princípios que se referiam a uma nova perspectiva de operações ambientalmente corretas.⁸ Esta química não busca o

desenvolvimento dos processos de tratamento de resíduos e poluentes, justo o contrário, ela destaca a importância da não produção ou minimização dos mesmos.⁹

De forma concisa os 12 princípios são: (1) Prevenção; (2) Eficiência de átomos; (3) Produção de produtos químicos com baixa toxicidade; (4) Desenvolvimento de compostos seguros; (5) Uso de solventes e auxiliares inofensivos; (6) Eficiência; (7) Uso de matérias-primas renováveis; (8) Evitar a formação de produto indesejável; (9) Catálise; (10) Desenho reacional; (11) Monitoramento reacional; (12) Processos inerentemente mais seguros. Em suma, o princípio dirigente é a racionalização dos processos onde é necessário um desenho de experimento prévio.^{8,9}

Atualmente, os conceitos de química verde estão sendo aplicados não somente no âmbito acadêmico como também no setor industrial, pois quando aplicada corretamente, não somente levam à formação limpa e eficiente de produtos como reduzem consideravelmente a quantidade de energia requerida, bem como o custo global do processo. Portanto, quanto menor for a quantidade formada de resíduos, menor será o custo para tratá-los e/ou descartá-los. Assim como quanto menor for a utilização de solventes e passos químicos, menor será a quantidade de energia requerida no processo.⁸

Nesse contexto de otimização de métodos que atendam os conceitos da química verde, tem-se a utilização da catálise homogênea ou heterogênea como ferramentas fundamentais na implementação e adequação de processos (menores tempos reacionais, aumento da seletividade).

1.2 - Catálise

Um grande número de processos faz uso de catalisadores, estando estes presentes tanto no meio acadêmico quanto no setor industrial, indo desde a área farmacêutica até área petroquímica. A sua ampla utilização se deve pelo fato de favorecer a cinética das reações, bem como influenciar na seletividade e eficiência, contribuindo assim com aproximadamente 85% das transformações químicas industriais.^{8,10}

A catálise comumente é dividida em duas vertentes: homogênea e heterogênea.^{11,12} O uso de catalisadores homogêneos oferece, usualmente, reações com ótimos rendimentos e seletividades¹³, apresentando, contudo, alguns inconvenientes como a grande dificuldade de recuperação e reciclagem do catalisador, além da

possibilidade de catalisadores metálicos contaminarem o produto final. Este fato é, portanto, um entrave para utilização em processos na indústria farmacêutica, pois compostos destinados a essa finalidade possuem legislação específica e rigorosa no que tange os limites de tolerância da presença de metais.

Em contraste, os catalisadores heterogêneos quando utilizados oferecem a vantagens de uma boa recuperação dos mesmos, havendo uma maior facilidade na separação do produto do meio reacional e na recuperação do catalisador. Entretanto, tem como desvantagens rendimentos e seletividades reacionais normalmente inferiores aos processos realizados com a catálise homogênea. A lixiviação, que normalmente é observada, contribui para diminuir ainda mais o seu potencial catalítico. Na Figura 1, tem-se dois importantes exemplos de catalisadores aplicados em processo químicos.

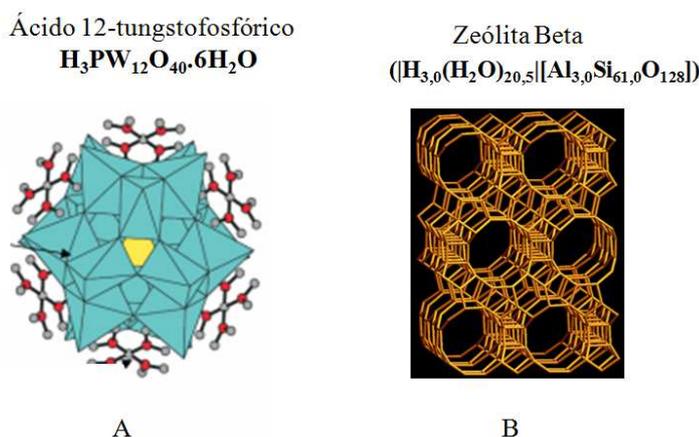


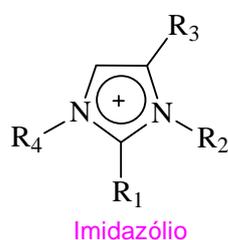
Figura 1. Exemplos da estrutura de catalisadores comumente usados em reações catalíticas (homogêneas e heterogêneas). (A) Heteropoliácidos comumente utilizado em processos homogêneos; (B) Zeólita ácida utilizada usualmente em processos heterogêneos.

O desenvolvimento atual dos catalisadores visa o estreitamento do linear que define os dois tipos de catálises interligando estes campos de tal forma a se obter catalisadores que possuam as vantagens inerentes a ambos os tipos de catálises.¹¹ Neste cenário, tem-se o aperfeiçoamento dos catalisadores homogêneos na busca de espécies que possam ser facilmente recuperadas bem como um aprimoramento para obtenção de uma melhor seletividade e eficiência para os catalisadores heterogêneos.¹⁴

O uso de LIs se enquadra perfeitamente nestes parâmetros, pois possuem propriedades que os destacam dos outros compostos orgânicos, surgindo tanto como solventes alternativos aos orgânicos tradicionais quanto suporte ou moduladores estruturais dos catalisadores.

1.3 - Líquidos Iônicos (LIs)

Os LIs são uma classe de sais fundidos largamente utilizados em vários ramos científicos integrados a processos com características de química verde. Uma definição possível é que os LIs são eletrólitos formados inteiramente por íons cujo ponto de fusão é inferior a 100 °C.¹⁵ Dentre os LIs, destacam-se os derivados imidazólios, pois apresentam uma estrutura altamente organizada possuindo estruturas tridimensionais supramoleculares com direcionalidade. Um ânion (de baixa coordenação) e um cátion orgânico (amônio, imidazólio e piridínio) são os seus componentes.¹⁶ Na Figura 2, tem-se a representação dos ânions e cátions mais utilizados na síntese de LIs.



R1 - R10 = Cadeias carbônicas

X = Cl⁻; Br⁻; I⁻

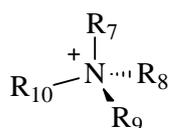


X = Al₂Cl₇⁻; Fe₂Cl₇⁻; Zn₂Cl₅⁻

X = CuCl₂⁻; SnCl₂⁻; Sb₂F₁₁⁻

X = NO₃⁻; PO₄³⁻; HSO₄⁻

X = CF₃SO₃⁻; CF₃CO₂⁻



X = PF₆⁻; SbF₆⁻; BF₄⁻

X = (CF₃SO₂)₂N⁻; (CN)₂N⁻; (CF₃SO₂)₃C⁻

Figura 2. Exemplos de compostos comumente usados como ânions e cátions em sínteses de líquidos iônicos (Adaptada da referência 17).

Na síntese de LIs, de acordo com a escolha do cátion e do ânion, pode-se ajustar especificamente as suas propriedades físico-químicas de modo a torná-los mais atrativo à aplicação desejada.¹⁸

Os LIs possuem um amplo espectro de aplicações,¹⁹ podendo ser usado como: lubrificantes,²⁰ eletrólitos, em cromatografia como fase estacionária e cristais líquidos

entre tantas outras. São notórios substitutos dos solventes orgânicos voláteis, sendo assim conhecidos como solventes "verdes".²¹

O êxito no uso dos LIs se deve principalmente pelas suas características ímpares, sobretudo, onde se destaca:^{16,18,22-24} (1) ampla janela eletroquímica; (2) boa condutividade elétrica; (3) alta mobilidade iônica; (4) relativamente baixa viscosidade; (5) boa estabilidade térmica e química, podendo, dessa forma, ser utilizados em processos que exigem temperaturas mais elevadas; (6) pressão de vapor desprezível favorecendo sua utilização como solvente, sendo alternativa ecologicamente correta por não emitirem compostos orgânicos voláteis na atmosfera; (7) bons solventes tanto para compostos orgânicos e inorgânicos quanto para compósitos poliméricos; (8) Apresentam-se imiscíveis em determinados solvente orgânicos contribuindo para sua utilização em processos polares não aquosos; (9) flexibilidade sintética podendo ser construídos conforme a sua utilização, apenas variando um dos seus constituintes; (10) uma maior eficiência e seletividade são comumente observados na presença de LIs no meio reacional.

Na presente Dissertação, LIs referir-se-á, a partir daqui, aos LIs da classe dos imidazólios, por serem uma classe singular conforme será discutido ao longo do texto aqui apresentado. Dentre os LIs, os derivados 1,3-dialquilimidazólios são os mais investigados. Podendo, isto, ser atribuído tanto a sua facilidade de obtenção e estabilidade quanto a sua característica mutável, isto é, propriedades físico-químicas variáveis de acordo com a mudança nos substituintes *N*-aquil e/ou ânions.

Estruturalmente, os LIs imidazólios apresentam um arranjo organizacional destacado, que se mantém por meio de interações intermoleculares fracas. No caso dos LIs imidazólios estas interações são as ligações de hidrogênio que induzem a direcionalidade estrutural.^{24,25} Na Figura 3, se observa tais características conferidas ao sistema, observando a unidade monomérica que compõem os LIs.

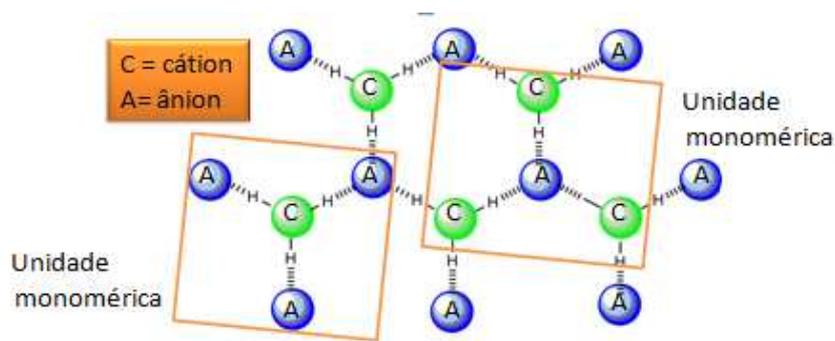


Figura 3. Unidade monomérica dos LI imidazólios. (Adaptado da referência 25).

De forma geral, nesta célula unitária estão presentes os ânions e os cátions, onde essencialmente se tem um cátion imidazólio circundado por três ânions e cada ânion encontra-se envolto por três cátions. É de extrema importância ressaltar que esta auto-organização apresentada pelos LIs imidazólios está presente na fase condensada, na líquida e, em uma grande extensão, na fase gasosa.¹⁹

Tridimensionalmente, os LIs são formados através de cadeias de anéis imidazólios formando um sistema altamente estruturado com as ligações de hidrogênio estendidas. Conforme visto na Figura 4 os pares iônicos estão organizados de tal forma a obter estruturas supramoleculares por meio de uma rede formada pelos anéis imidazólios e ânions.¹⁹

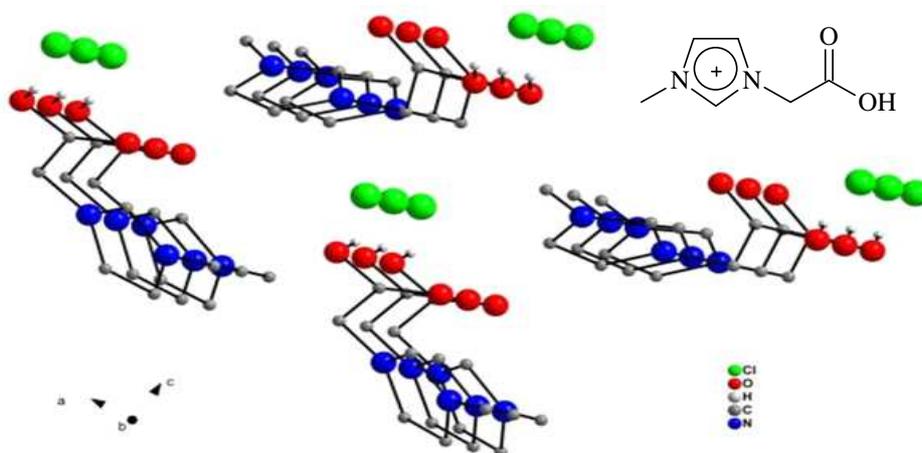


Figura 4. Arranjo tridimensional para um líquido iônico imidazólio. (Reproduzido com permissão da referência²⁶).

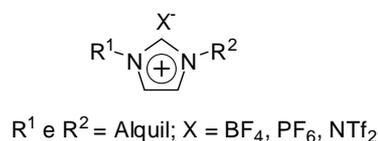
Como mencionado anteriormente, já foi constatado que diversas reações tiveram rendimentos e seletividades melhorados na presença de LIs,²⁷ o que pode ser atribuído ao chamado efeito do LI. Tal efeito relaciona-se com a estrutura dos LIs, composta inteiramente por íons que promovem e auxiliam a estabilização dos intermediários (ou estados de transição) que possuem cargas na reação (ou os polares), por meio da formação de pares iônicos e agregados supramoleculares maiores. Como efeito, nota-se o aumento na velocidade reacional devido à diminuição da barreira de ativação da transformação na presença dos LIs.^{16,19}

1.3.1 - Líquidos Iônicos Funcionalizados

Como mencionado anteriormente, os LIs possuem uma alta flexibilidade sintética podendo ser "desenhados" a fim de se obter funcionalidades e propriedades específicas. Desta forma, é possível uma maior atividade catalítica e seletividade e, ainda, visando-se a recuperação do catalisador.²⁸

Neste sentido, desenvolveram-se os chamados catalisadores ionicamente marcados, que são derivados dos LIs de função específica (do inglês, *task-specific ionic liquids*)²³. Catalisadores ionicamente marcados surgiram como uma nova frente de pesquisa para o aprimoramento dos processos catalíticos. Catalisadores que possuem incorporados em sua estrutura uma etiqueta de carga (ou marcador iônico), sendo usualmente uma porção catiônica oriunda de íons imidazólios e piridínios, são os chamados catalisadores ionicamente marcados (também chamados ionofílicos).²⁹ Podem-se introduzir estas etiquetas em catalisadores e aproveitá-los como ligantes de metais em reações de complexação, permitindo assim, a obtenção do catalisador marcado com propriedades físico-químicas similares as dos LIs.²³ Na Figura 5, tem-se a comparação entre os LI convencionais e os de função específica.

sais 1,3-dialquilimidazólios, LI convencionais



sais 1,3-dialquilimidazólios, LI de função específica

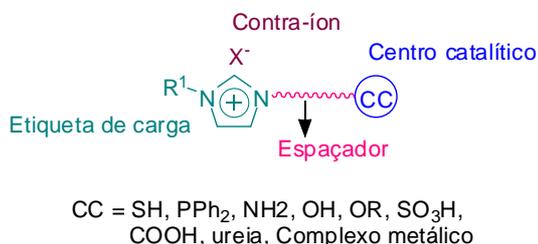


Figura 5. Diferenciação entre a estrutura de os líquidos iônicos convencionais e os de função específica. (Adaptada da referência 23)

Uma problemática recorrente no processo de reciclo de catalisador é a lixiviação do mesmo, apesar da utilização de LIs como solventes ou suporte diminuir o efeito indesejável. No entanto, ao se ter presente na estrutura do catalisador um ligante com carga (marcador iônico), há uma melhora tanto na capacidade de recuperação quanto na atividade do catalisador, fato este atribuído a estrutura do LI. Isto é o catalisador ionicamente marcado irá interagir melhor com o LI por meio das interações entre a etiqueta de carga e o fluído iônico, ocasionando uma melhor retenção do catalisador na fase iônica. Desta forma, ocorre uma minimização da perda do catalisador por processo extrativos.²⁵

1.4 - Reações Multicomponentes

Devido à grande influência exercida pela química verde no desenvolvimento de novas rotas sintéticas se faz necessário a busca por sínteses as quais proporcionem altos rendimentos e mínima formação de resíduos e poluentes.

As rotas convencionais lineares (Figura 6) usualmente necessitam de mais de uma etapa reacional para alcançar o produto desejado o que ocasiona uma grande necessidade de materiais orgânicos, sejam solventes, reagentes e até mesmo catalisadores, além do trabalho preparativo e, por fim, rendimentos globais baixos.

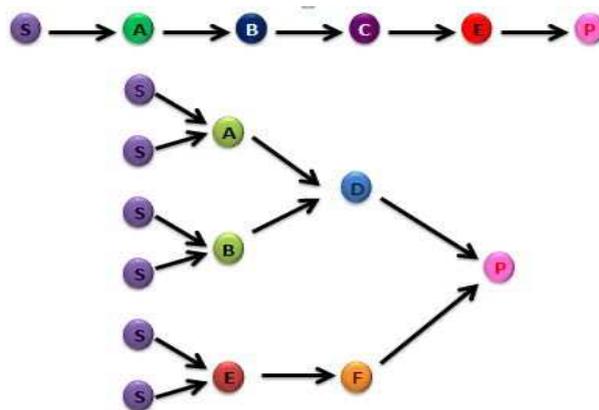


Figura 6. Exemplificação de rotas sintéticas lineares e em multietapas para formação do produto. Via substratos (S) passando por vários intermediários (A, B, C, D, E, F) até o produto (P). (Adaptada da referência 30)

Uma alternativa para o controle desta problemática seria o desenvolvimento de metodologias mais convergentes cuja formação do produto dar-se-ia por meio da construção de várias ligações em uma operação (etapa reacional) única,³¹ conforme ilustrada na Figura 7.

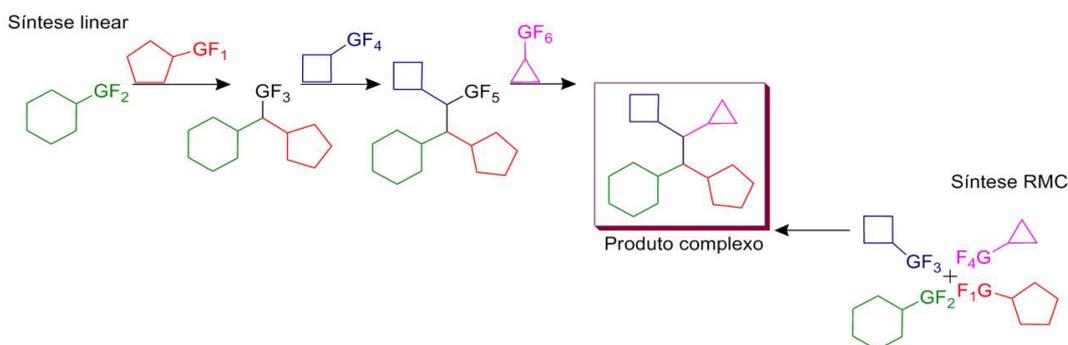


Figura 7. Representação da síntese linear tradicional feita em três etapas reacional versus a síntese utilizando reação multicomponente com apenas uma etapa reacional. (Adaptada da referência 32)

MCRs são procedimentos conhecidos como *one-pot* com uma elevada convergência (Figura 8),^{5,33} onde necessariamente, o produto único tem que conter

partes essenciais dos materiais de partidas.^{32,33, 34,35} Na reação ideal não há necessidade de uma ordem de adição dos compostos orgânicos (solvente, reagentes, catalisador) sendo todos eles adicionados na reação sem preferência em sua ordem.

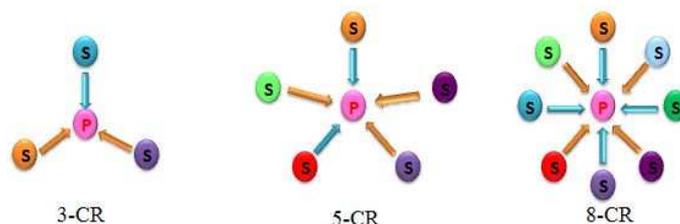


Figura 8. Exemplificação de reação multicomponente. Todos os substratos convergem para o produto. (Adaptada da referência 30).

Em suma, as MCRs oferecem uma série de vantagens com relação às demais rotas, sendo estas:³⁶

1. Economia de átomos: praticamente todos os átomos (se não todos) estão presentes no produto final;
2. Elevada eficiência e produtividade: única etapa operacional onde se tem uma sequência de quebra e formação de múltiplas ligações;
3. Alta convergência: materiais de partida dão origem a um único produto;
4. Boa relação custo/benefício: diminuição no uso de solvente combinados a elevada produtividade;
5. Fácil operação: único recipiente reacional combinado a poucas etapas de purificação.

Estas reações já são conhecidas há mais de 100 anos, ganhando grande destaque no cenário sintético nas últimas décadas devido, sobretudo, a sua aplicabilidade em sínteses de moléculas com potencial bioativo e também em síntese total de moléculas complexas.^{37,38} A vasta química advinda das MCRs oferece a oportunidade de criação de uma biblioteca química na qual se tem uma diversidade de moléculas³⁹, com diferentes ações biológicas, possuindo propriedades terapêuticas e farmacológicas. O que vem a facilitar o desenvolvimento e otimização de novas metodologias.⁴⁰

Atualmente, existem diversas reações multicomponentes sendo possível separá-las em dois grandes grupos:³² (a) MCRs não baseadas em isocianetos e (b)

MCRs a base de isocianetos. A primeira MCR foi reportada em 1850, quando Strecker (Figura 9) sintetizou α -aminocianetos a partir de um composto carbonílico, amônia e cianeto de hidrogênio. Desde então, vem se desenvolvendo outras MCRs (Figura 10) como Hantzsch (1882, síntese de dihidropiridinas), Biginelli (1893, síntese de dihidropirimidinonas) e outras. O primeiro isocianeto foi introduzido por Passerini em 1921 e posteriormente por Ugi em 1959.³³

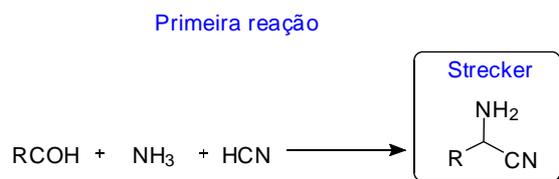


Figura 9. Primeira reação multicomponente relatada por Strecker.

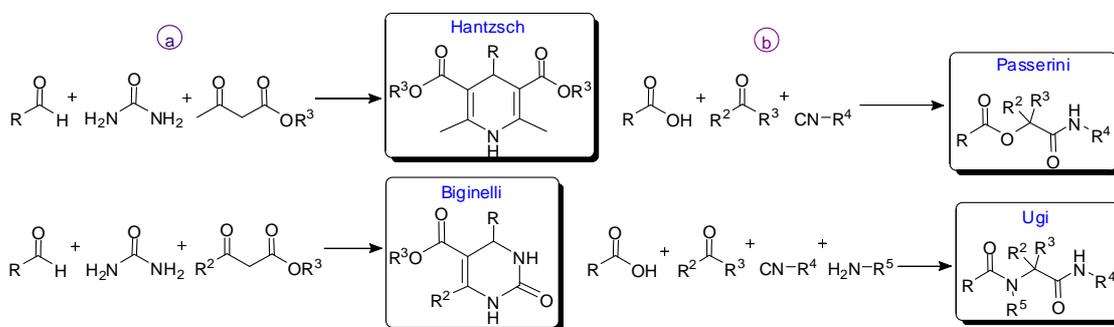
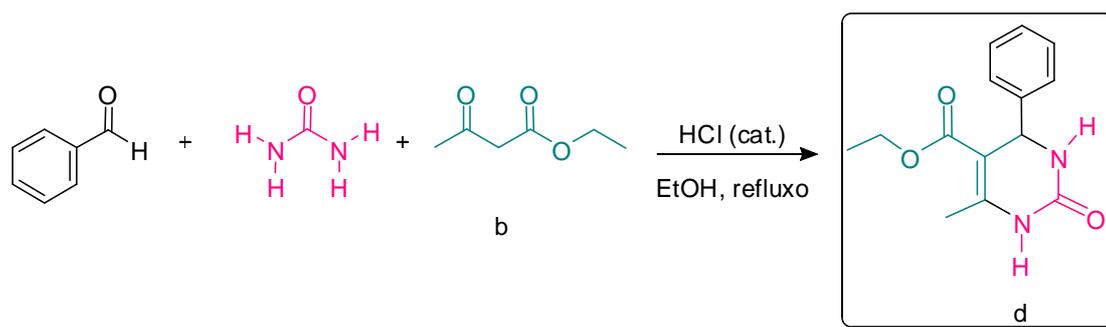


Figura 10. Primeiros exemplos das duas grandes divisões das reações multicomponentes. (a) Reações multicomponentes não baseadas em isocianetos, (b) MCRs baseadas em isocianetos.

1.4.1 - Reação de Biginelli

Descoberta originalmente por Pietro Biginelli em 1893,⁴¹ a reação de Biginelli que leva seu nome é uma reação multicomponente de três constituintes cuja estratégia inicial envolvia a combinação de benzaldeído, acetoacetato de etila e ureia, tendo como produto a DHPM (3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona) desejada. A síntese era feita sob condições de refluxo, etanol como solvente, e um ácido forte como catalisador. Inicialmente, foi utilizado ácido clorídrico como descrito no Esquema 2. Representação da reação de Biginelli com reagentes inicialmente utilizados.³⁹



Esquema 2. Representação da reação de Biginelli com reagentes inicialmente utilizados.

Mesmo fornecendo DHPMs em etapa única e de modo direto, a reação de Biginelli permaneceu inexplorada por anos e, em muito, devido as condições drásticas necessárias para que a mesma ocorra.¹ Inicialmente era necessária catálise ácida em períodos reacionais relativamente longos (18 horas) resultando em rendimentos poucos satisfatórios (20-50%), em especial ao se utilizar aldeídos substituídos.⁴² Em muitos casos, utilizava-se um bom excesso de um dos reagentes iniciais para garantir uma melhora no rendimento.

O interesse nas reações de Biginelli aumentou significativamente devido à descoberta do seu amplo espectro biológico.^{43,44} A partir desse momento, novas propostas e metodologias foram testadas, e com intuito de se compreender as interações que ocorriam entre os materiais de partida, surgiram algumas propostas mecanísticas. Atualmente existem três propostas mais aceitas e que são baseadas em alguns intermediários importantes (mecanismo via Knoevenagel, mecanismo via imínio e mecanismo via enamina).^{45,46,47}

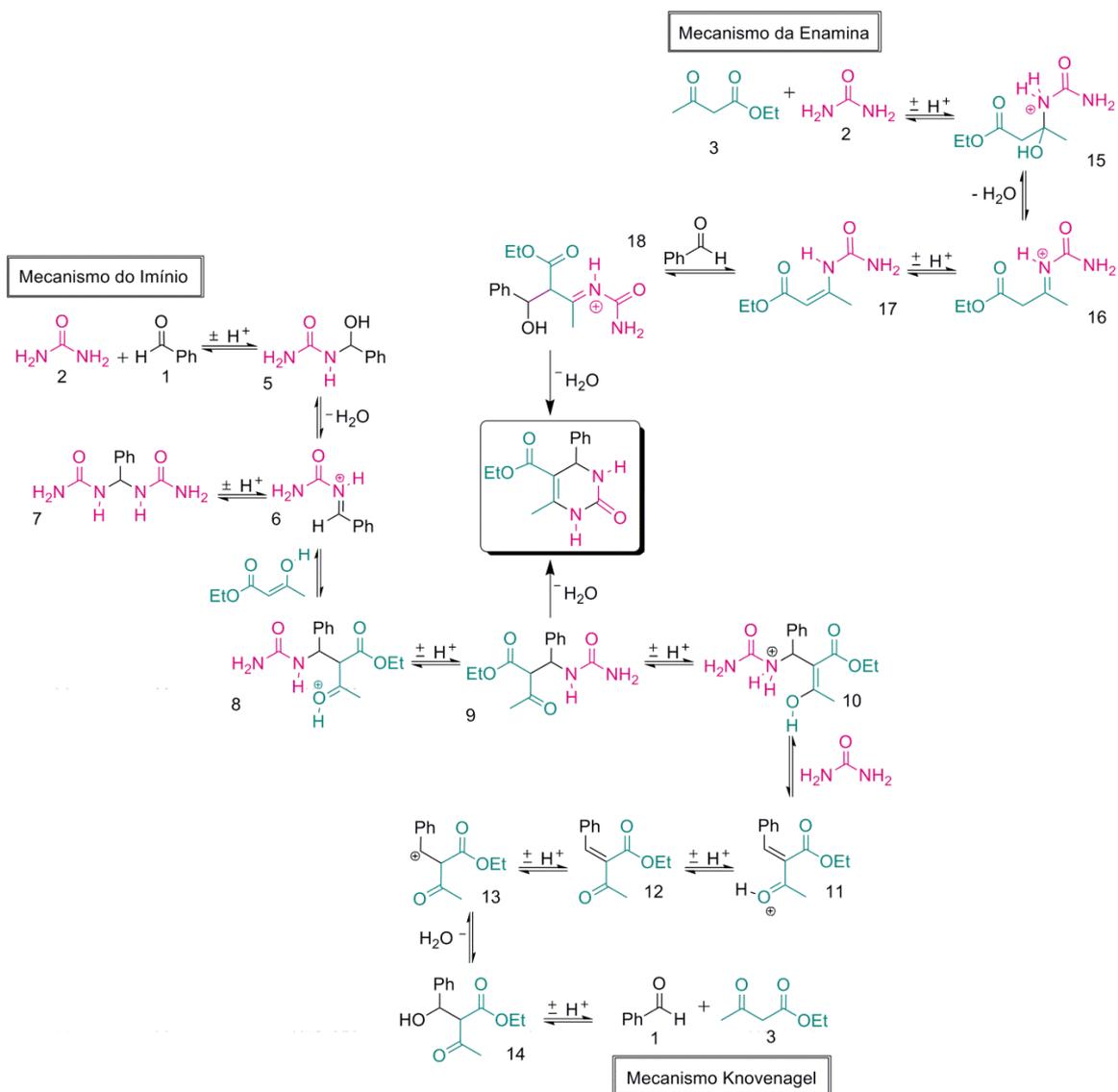
Os primeiros intermediários propostos para desvendar o mecanismo da reação modelo foram divulgados em 1933 por Folkers e Johnson (Esquema 3).⁴⁸ O intermediário **7**, resultado da condensação intramolecular envolvendo uma molécula de benzaldeído **1** com duas moléculas de ureia **2**; o intermediário **17** formado pela condensação do acetato de etila e ureia; o intermediário **12** (aduto de Knoevenagel) seria obtido através da condensação ureia com o acetato de etila.

Algumas décadas depois, Sweet e Fissekis (1973)⁴⁹ propuseram outro mecanismo que ficou conhecido como Mecanismo Knoevenagel. Essa proposta se baseia na formação do carbocátion **13** como intermediário, sendo que a sua formação seria a etapa limitante da velocidade reacional. O carbocátion seria formado a partir da reação entre o benzaldeído (**1**) e o acetoacetato de etila (**3**) seguida de desidratação em meio ácido. Após a geração do carbocátion **13** no meio reacional, ocorre a eliminação,

equilíbrio tautomérico e reação com a ureia (**2**) formando o produto **4** (Esquema 3) após passar pelos intermediários **9** e **10**.

Em 1997, Kappe e colaboradores revisitaram o mecanismo originalmente proposto baseado em dados experimentais obtidos por ^1H e ^{13}C RMN.⁵⁰ Para tal, houve um monitoramento da reação do benzaldeído (**1**) e do acetato de etila (**3**). Nestes estudos não foram identificados nenhum intermediário correspondente a reação aldólica. Com base nisto, eles estabeleceram que a reação ocorreria entre o benzaldeído (**1**) e a ureia (**2**) formando intermediário imínio **6**. Este intermediário, por sua vez, poderia reagir novamente com a ureia formando outro intermediário **7** (detectado no experimento), como também poderia reagir com o acetoacetato de etila ativado (**3**) dando seguimento a reação, formando os intermediários **8** e **9**. Por fim, o produto DHPM **4** é formado (Esquema 3).

A terceira proposta, conhecida como mecanismo da enamina, foi apresentada também por Kappe no estudo de formação de um subproduto. Em 2007, Cepanec e colaboradores,⁵¹ corroboraram a proposta através de evidências experimentais. Esta proposta baseia-se na formação do intermediário enamina **17** obtido por meio da reação entre o acetoacetato de etila (**3**) e a ureia (**2**). O produto **4** é formado por meio do ataque nucleofílico do intermediário **17** recém formado ao benzaldeído (**1**).



Esquema 3. Três mecanismos mais aceitos para a síntese de dihidropirimidinonas via reação de Biginelli.

Independentemente do caminho reacional, as DHPMs despontaram como sistemas *N*-heterocíclicos com alta biodiversidade, possuindo diversas propriedades, podendo-se destacar: atividade antiviral^{52,53} anticancerígeno⁵⁴, antifúngica⁵⁵ e outros. Além disto, alguns derivados de DHPMs são constituintes dos alcaloides marinhos naturais *batzelladina* A e B, capazes de inibir a ligação da proteína do HIV (gp-120) com a células humanas CD4, possuindo assim, capacidade terapêutica antiviral.⁵⁶ O Monastrol (Figura 12, **D**), uma DHPMs de estrutura relativamente simples, revelou-se com atividade antimitótica pronunciada, mostrando-se ativo na inibição da miosinacina Eg5. Por isto, considerado uma substância bioativa promissora no desenvolvimento de novos fármacos.⁵⁷⁻⁵⁹

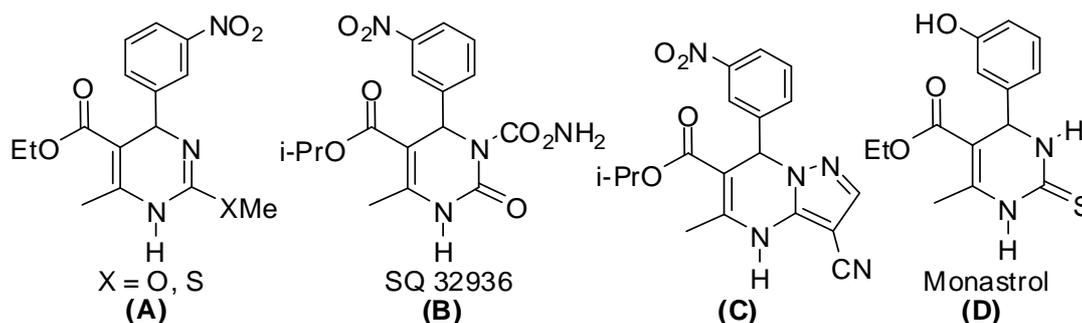


Figura 11. (A) Derivados de DHPM bioativas. (B) Composto encontrado em medicamentos anti-hipertensivos. (C) Biciclos de DHPMs com atividade modulatória do canal de cálcio. (D) DHPM conhecida como Monastrol, o qual apresenta elevada atividade antimitótica.

Os derivados das reações de Biginelli, portanto, se tornaram atrativos devido a sua vasta gama de atividades biológicas. Contudo, as sínteses clássicas além de serem realizadas em condições severas, apresentam baixos rendimentos. Fazendo necessário, portanto, o desenvolvimento de novas metodologias de acesso a derivados DHPMs. Atualmente, encontra-se na literatura diversos processos que promovem estas reações em condições mais suaves, contornando assim, alguns dos problemas descritos anteriormente.⁶⁰ Muitos processos descrevem o uso de catalisadores mais eficientes e de solventes⁶¹ que favorecem as reações dentro do conceito de sustentabilidade, como por exemplo, água⁶² e LIs.^{3,63} Metodologias alternativas⁶⁴ empregam micro-ondas^{65,66} e ultrassom^{62,67} para promoção da reação. Muitas metodologias, entretanto, enfocam na utilização da catálise homogênea e da heterogênea.⁴ Comumente, observa-se a utilização de catalisadores ácidos de Lewis^{68,69} e de Bronsted,^{70,71} como por exemplo: $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$,⁷² $CuCl_2$,³ VCl_3 ,⁷³ zeólitas,⁷⁴ heteropoliácidos,^{75,76} $Fe(OTs)_3 \cdot 6H_2O$,⁷⁷ $H_5PW_{10}V_2O_{40}/Pip-SBA-15$,⁷⁸ $Yb(OTf)_3$,⁷⁹ $H_3PO_3/Pd-Cat$,⁸⁰ $BPAT-TfOH$,⁸¹ ácido polivinilsulfônico,⁸² $p-TSA$,⁸³ $Ag_3PW_{12}O_{40}$,⁸⁴ $H_3PMO_{12}O_{40}$,⁸⁵ H_3BO_3 ,⁸⁶ $BiCl_3$,⁸⁷ $LaCl_3 \cdot 7H_2O$,⁸⁸ $NbCl_5$,⁸⁹ ZrO_2-PILC .⁹⁰

2 - Objetivos

Objetivos Gerais

O objetivo da presente Dissertação é a síntese de derivados DHPMs via reação de Biginelli por meio de catálise homogênea e heterogênea. Desta forma, pretende-se desenvolver condições baseadas na química verde e com aproveitamento das propriedades benéficas dos LIs visando-se uma comparação entre as reações realizadas sob catálise homogênea com as realizadas sob catálise heterogênea. Posteriormente, aplicar as condições desenvolvidas na síntese de uma série de DHPMs, em especial para as biologicamente ativas. Também tem-se por objetivo a compreensão mecanística sob a melhor condição reacional desenvolvida.

Objetivos Específicos

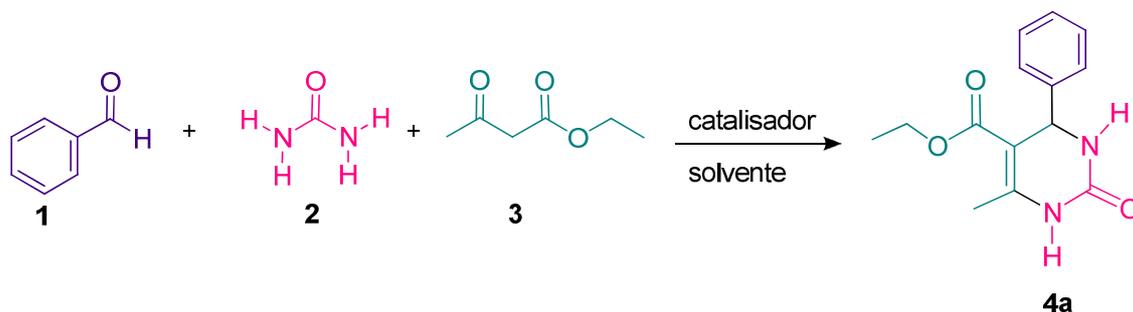
Para se alcançar os objetivos específicos, planeja-se:

1. Síntese dos catalisadores ionicamente marcados com ânions metálicos.
2. Utilização de um catalisador heteropoliácido e suporte do mesmo em zeólita β ;
3. Otimização dos resultados catalíticos;
4. Síntese de dihidropirimidinonas com atividades biológicas sob as condições reacionais desenvolvidas e otimizadas;
5. Testes de reciclo da melhor condição encontrada;
6. Estudo mecanístico via ESI-MS envolvido na síntese das DHPMs pela reação de Biginelli visando também a compreensão do efeito do LI na transformação;
7. Cálculos teóricos (DFT) para compreensão do efeito do LI.

Resultados e Discussão

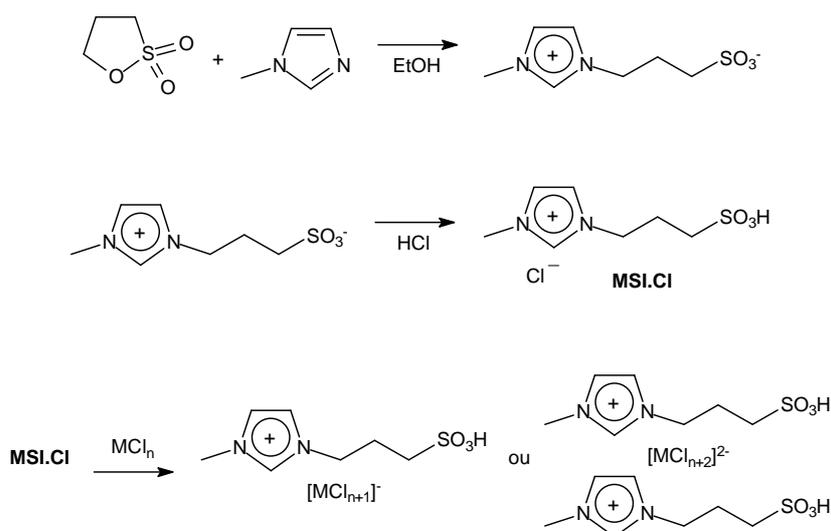
3 - Resultados e Discussão

Inicialmente, realizaram-se testes para otimização das condições para a reação de Biginelli utilizando-se os reagentes da chamada reação modelo: benzaldeído (**1**), acetoacetato de etila (**2**) e ureia (**3**) (Esquema 2) utilizando-se 3,00 mmols de cada reagente, 1 mL de solvente e a 80 °C. Após a determinação da temperatura ideal em 90 °C a mesma foi utilizada nos demais experimentos. Para a otimização foi estudos de variação do solvente, da temperatura, da concentração do catalisador e, por último, do tempo reacional. Os primeiros experimentos foram realizados com 60 minutos de reação para se averiguar a atividade do catalisador nas condições avaliadas.



Esquema 2. Síntese da dihidropirimidinona **4a** utilizando-se a reação modelo.

Os catalisadores a serem testados, inicialmente, como promotor da reação tinha em sua estrutura uma combinação de um LI funcionalizado com um ácido de Brønsted no cátion e um ânion derivado de um cloreto metálico que atua como um ácido de Lewis. Os catalisadores ionicamente marcados foram sintetizados conforme o Esquema 3.



Esquema 3. Etapas sintéticas para a formação do catalisador de ferro ionicamente marcado.

Primeiramente, avaliou-se o melhor meio reacional para a reação de Biginelli, sendo testados solventes orgânicos tradicionais e líquidos iônicos, e os catalisadores metálicos sintetizados aplicados com a reação modelo (Tabela 1).

Tabela 1. Reação de Biginelli realizada com LIs funcionalizados (cátion **MSI**) com diferentes ânions metálicos. Reações com 3,00 mmols de cada reagente a 80 °C. Reações realizadas sob condições de catálise homogênea sendo que os rendimentos referem-se ao produto **4a** isolado.

Entrada	Catalisador (10 mol%)	Solvente (1 mL)	Rendimento (%) (1 h)	Rendimento (%) (4h)
1	MSI.Fe ₂ Cl ₇	H ₂ O	Traços	-
2	MSI.Fe ₂ Cl ₇	MeOH	16	-
3	MSI.Fe ₂ Cl ₇	EtOH	26	-
4	MSI.Fe ₂ Cl ₇	MeCN	3	-
5	MSI.Fe ₂ Cl ₇	PhMe	4	-
6	MSI.Fe ₂ Cl ₇	CH ₂ Cl ₂	Traços	-
7	MSI.Fe ₂ Cl ₇	THF	4	-
8	MSI.Fe ₂ Cl ₇	BMI.NTf ₂	29	-
9	MSI.Fe ₂ Cl ₇	BMI.PF ₆	27	-
10	MSI.Fe ₂ Cl ₇	BMI.BF ₄	40	73
11	MSI.FeCl ₄	BMI.BF ₄	37	70
12	(MSI) ₂ .FeCl ₄	BMI.BF ₄	26	60
13	(MSI) ₂ .SnCl ₅	BMI.BF ₄	29	44
14	(MSI) ₂ .CuCl ₄	BMI.BF ₄	40	47
15	MSI.CuCl ₂	BMI.BF ₄	27	43
16	(MSI) ₂ .CoCl ₄	BMI.BF ₄	32	52
17	(MSI) ₂ .ZnCl ₄	BMI.BF ₄	18	32
18	(MSI) ₂ .ZrCl ₅	BMI.BF ₄	32	50
19	(MSI) ₂ .MnCl ₄	BMI.BF ₄	22	54
20	MSI.InCl ₄	BMI.BF ₄	21	47

A influência do solvente foi verificada testando-se 7 solventes orgânicos clássicos e 3 LIs. Nota-se claramente da Tabela 1 que os LIs têm um ação benéfica para a reação, sendo os rendimentos observados maiores que em solvente orgânicos. Ao se observar os rendimentos obtidos para as reações das Entradas 1 a 10 da Tabela 1, atenta-se que estes variam de 3 a 40 % sendo que o melhor rendimento foi obtido quando o meio reacional era o líquido iônico BMI.BF₄, o que se pode atribuir ao efeito do líquido iônico, que será discutido mais para frente.

Uma vez verificado que o BMI.BF₄ foi o melhor meio reacional, verificou-se qual ânion metálico seria mais ativo para a reação. Para uma melhor visualização deste efeito as reações foram conduzidas em dois tempos reacionais distintos (1 h e 4 h). Para o tempo de 1 h as reações tiveram rendimentos próximos, variando de 18 a 40 %. No entanto, ao se aumentar o tempo reacional, observou-se uma melhora na eficiência sendo que o catalisador **MSI.Fe₂Cl₇** mostrou-se mais ativo (73%, Tabela 1, Entrada 10).

O efeito da temperatura reacional também foi investigado (Figura 12). Reações de 1 h foram realizadas em BMI.BF₄ e utilizando-se **MSI.Fe₂Cl₇** como catalisador.

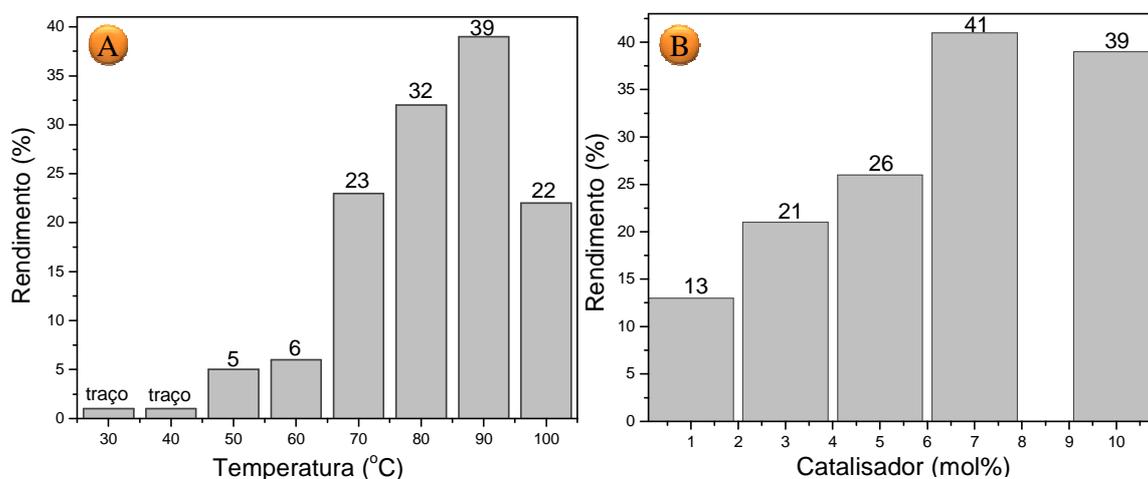


Figura 12. Otimização das condições temperatura e concentração do catalisador em 1 mL de BMI.BF₄ e 1 h. (a) Temperatura otimizada com 10 mol% do catalisador (b) Otimização da concentração do catalisador. A reação com 7 mol% e a 90 °C resultou no aduto de Biginelli em 65% em 4 h (não mostrado).

Analisando a Figura 12A, observa-se que a temperatura ideal para esta reação quando se utiliza o catalisador **MSI.Fe₂Cl₇** foi de 90 °C. Acima desta temperatura observa-se um decréscimo no rendimento. Este decréscimo pode ser atribuído ao aumento da instabilidade para a formação do estado de transição e, por consequência, dos intermediários reacionais, bem como se associar a decomposição dos reagentes.

O efeito da concentração do catalisador é visualizado na Figura 12B, onde se tem o perfil relacionado ao aumento da concentração do mesmo. Primeiramente, tem-se um aumento no rendimento conforme se aumenta a concentração do catalisador até 7 mol%. À partir desta concentração, entretanto, ocorre um decréscimo de rendimento o qual está relacionado à formação de agregados supramoleculares devido ao cátion imidazólio e, portanto, diminuindo a concentração da espécie ativa do mesmo no meio reacional.

Por fim, se otimizou o tempo reacional averiguando-se o perfil da reação. Os experimentos variaram entre 5 min a 700 min (Figura 13). Os rendimentos tiveram um crescimento exponencial nos minutos iniciais, mas a taxa se estabilizou em 240 minutos indicando melhor eficiência reacional nesse tempo. Desta forma se estabeleceu o perfil das reações para condições homogêneas e em proporções equimolares dos reagentes.

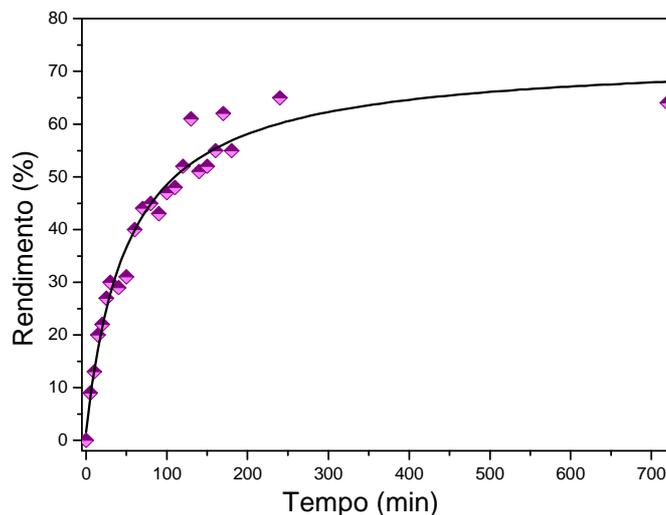


Figura 13. Otimização do tempo reacional com 7 mol% do catalisador e 90 °C com 3 mmols de cada reagente.

A influência das concentrações dos reagentes no meio reacional também foi investigada. Os resultados estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2. Reações com diferentes concentrações dos reagentes na reação modelo. Realizadas com BMI.BF₄ (1 mL), a temperatura de 90°C, 4 horas e 7mol% (MSI.Fe₂Cl₇).

Entrada	Reagente (mmol)			Rendimentos (%)
	Benzaldeído	Ureia	Acetoacetato de etila	
1	3,0	3,0	3,0	65
2	3,0	3,0	4,5	65
3	3,0	4,5	3,0	57
4	4,5	3,0	3,0	82
5	3,0	3,0	9,0	74
6	3,0	9,0	3,0	60
7	9,0	3,0	3,0	85

Analisando-se os dados na Tabela 2, tem-se a informação que um aumento na concentração do aldeído favorece a formação do produto enquanto a concentração elevada de ureia possui o efeito contrário. Os resultados estão plenamente de acordo

com uma das propostas mecanísticas para a formação de DHPMs via mecanismo imínio, conforme será analisado. Recentemente estudos foram publicados os quais os efeitos cinéticos são relatados,² onde se prova que um excesso da concentração de aldeído favorece a formação do produto de Biginelli via mecanismo imínio.

Sabendo-se que ácidos de Bronsted tem comumente um comportamento superácido em meio a LIs, ^{91,92} testou-se as reações utilizando-se HPW ($H_3PW_{12}O_{40}$) como catalisador. Existem muito relatos na literatura, que utilizam o HPW como promotor reacional da Biginelli obtendo-se rendimentos satisfatórios.⁹³ Procedimentos com HPW em reações sem solvente,⁹⁴ sob irradiação de micro-ondas⁹⁴ e suportado em sílicas⁹⁵ foram descritos. No entanto, estes só se mostraram eficientes com excesso de reagentes e, em alguns casos, com uma quantidade grande do catalisador. Para contornar tais inconvenientes, o HPW foi testado em reações Biginelli juntamente com LIs sob condições de catálise homogênea (Tabela 3).

Tabela 3. Otimização reacional para o catalisador HPW. Reações com 1 mol% do catalisador, 90 °C e com 3 mmols de cada reagente em sistemas homogêneos.

Entrada	Tempo (min)	LI (1mL)	Rendimento (%)
1	60	BMI.BF ₄	30
2	60	BMI.PF ₆	30 ^a
3	60	BMI.NTf ₂	37
4	120	BMI.BF ₄	33
5	120	BMI.PF ₆	41 ^a
6	120	BMI.NTf ₂	41
7	180	BMI.BF ₄	37
8	180	BMI.PF ₆	42 ^a
9	180	BMI.NTf ₂	55
10	240	BMI.BF ₄	40
11	240	BMI.PF ₆	46 ^a
12	240	BMI.NTf ₂	69

^a Observou o escurecimento do sistema, sendo notada a degradação do produto/reagente.

Reações realizadas em BMI.PF₆ mostraram sinais de degradação do ânion, fazendo deste um meio racional não favorável. As Entradas 3, 6, 9, 12, cujo meio reacional é o BMI.NTf₂, mostraram uma melhor eficiência com o aumento do tempo

reacional sendo produto obtido sem degradações e com melhores rendimentos. Sendo, assim, a melhor condição para o catalisador HPW é o tempo reacional de 4 horas conforme visto na Entrada 12 (69%). Na próxima etapa do estudo, reações foram feitas com concentrações de catalisador que variaram de 1 a 5 mol%, como observado Figura 14.

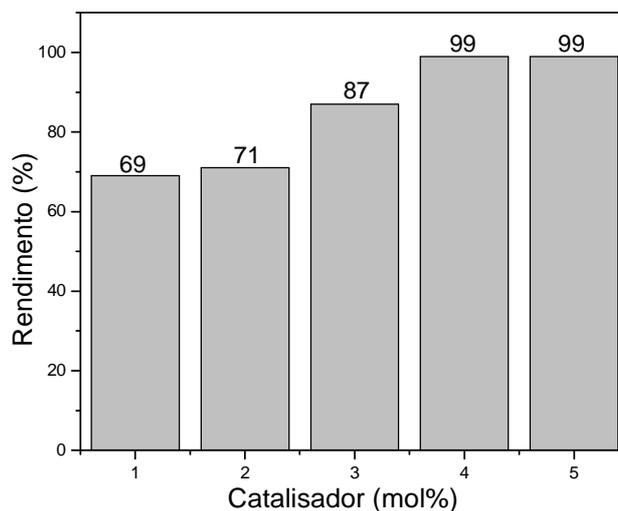


Figura 14. Otimização da concentração do catalisador, onde se utilizou 1mL de BMI.NTf₂, 90 °C e 4 horas.

O aumento da concentração do catalisador acarretou em uma melhor eficiência, assim, em 4 horas e 4 mol% tem-se a formação do aduto de Biginelli em 99%. Importante, não houve necessidade de adição de excesso de nenhum dos reagentes, sendo as reações realizadas na proporção 1:1:1 (3 mmols).

A zeólita β ,⁹⁶ uma zeólita ácida bastante conhecida e aplicada em catálise ácida, foi testada sob condições heterogêneas. Interessantemente, apesar de ser um zeólita muito estudada, não se encontrou relatos na literatura referente ao uso da mesma suportada em LIs para a reações de Biginelli. Assim, novamente testou-se o melhor LI como suporte bem como o tempo reacional. Os dados referentes às reações estão expostos na Tabela 4. Nota-se que a reação em BMI.PF₆ teve melhores rendimentos (Entrada 2). No entanto, com o aumento do tempo reacional, observou-se uma degradação deste LI. O sistema apresentou um forte odor de ácido ao termino da reação. Novamente, o melhor resultado foi obtido com BMI.NTf₂ (Entrada 18), pois o ânion deste LI é termicamente muito mais estável que PF₆⁻ e BF₄⁻.

Tabela 4. Otimização reacional para o catalisador zeólita β . Condições experimental utilizada: 1 mol% do catalisador, 90 °C e 3 mmols de cada reagente. Sistemas heterogêneos.

Entrada	Tempo (min)	LI (1mL)	Rendimento (%)
1	60	BMI.NTf ₂	23
2	60	BMI.PF ₆	46 ^a
3	60	BMI.BF ₄	26
4	120	BMI.NTf ₂	22
5	120	BMI.PF ₆	19 ^a
6	120	BMI.BF ₄	12
7	180	BMI.NTf ₂	65
8	180	BMI.PF ₆	- ^a
9	180	BMI.BF ₄	11 ^a
10	240	BMI.NTf ₂	50 ^a
11	240	BMI.PF ₆	- ^a
12	240	BMI.BF ₄	20 ^a

^a Observou o escurecimento do sistema, sendo notada a degradação do produto/reagente.

Para uma otimização mais ampla, a variação da concentração do catalisador também foi averiguada.

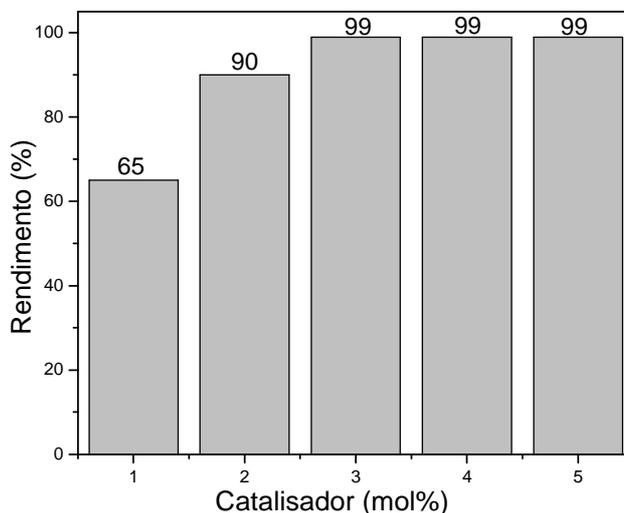


Figura 15. Otimização das condições experimentais para a zeólita β . Condições experimentais: 1 mL de BMI.NTf₂, 90 °C, 3 h e 3 mmols de cada reagente.

Utilizando-se 3 mol% do catalisador zeólita β e 3 h de reação o rendimento foi praticamente quantitativo (Figura 15). Não houve necessidade de adição de excesso de nenhum dos reagentes.

Os resultados tanto do heteropoliácido quanto da zeólita se mostraram promissores, dessa forma, pensando em conciliar estes resultados, testou-se uma combinação de zeólita β dopada com HPW (1 mol%). Os resultados para as reações com sistemas heterogêneos são vistos na Tabela 5.

Tabela 5. Otimização reacional para o catalisador zeólita β /HPW(1%). Condições experimentais utilizadas: 1 mol% do catalisador, 90 °C e 3 mmols de cada reagente. Sistemas heterogêneos.

Entrada	Tempo (min)	LI (1mL)	Rendimento (%)
1	60	BMI.NTf ₂	2
2	60	BMI.PF ₆	6 ^a
3	60	BMI.BF ₄	4
4	120	BMI.NTf ₂	20
5	120	BMI.PF ₆	14 ^a
6	120	BMI.BF ₄	10
7	180	BMI.NTf ₂	41
8	180	BMI.PF ₆	- ^a
9	180	BMI.BF ₄	11 ^a
10	240	BMI.NTf ₂	59
11	240	BMI.PF ₆	- ^a
12	240	BMI.BF ₄	- ^a

^a Observou o escurecimento do sistema, sendo notada a degradação do produto/reagente.

O rendimento se mostrou crescente para a reação de acordo com o aumento do tempo para o meio BMI.NTf₂, chegando aos 59% de rendimento (Entrada 10, Tabela 5). No entanto, conforme observado experimentalmente, a reação com o tempo mais elevado também resultava em degradação dos reagentes e produto. Desta forma, as próximas reações foram realizadas a partir das condições da Entrada 7. A ideia do suporte se revelou pouco eficiente, uma vez que os resultados para este catalisador se mostrou abaixo dos encontrados para a zeólita pura conforme visto na Tabela 4. Os resultados indicaram que um meio extremamente ácido não é apropriado devido as degradações de reagentes e produtos observados no mesmo. Mas, para fins comparativos, o aumento da concentração do catalisador (sistema zeólita β /HPW) também investigado (Figura 16).

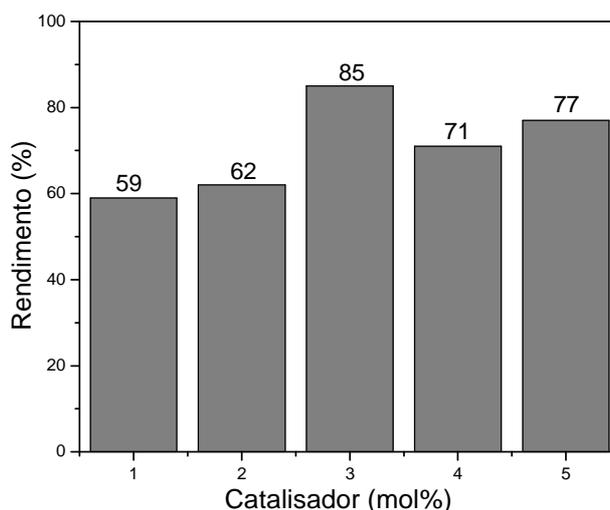


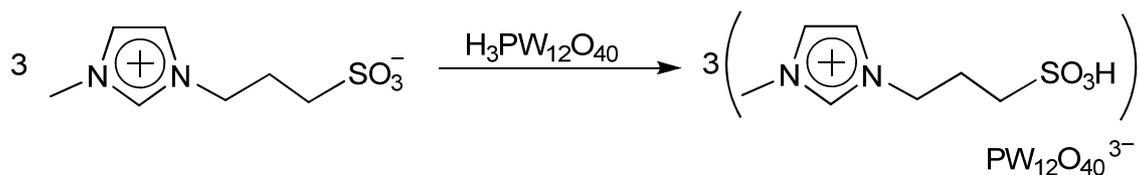
Figura 16. Otimização das concentrações do catalisador. Condições experimentais: 1 mL de BMI.NTf₂, 90 °C, 3 horas e 3 mmols de cada reagente.

De forma geral, os catalisadores homogêneos apresentaram um sistema reacional mais simples de manusear, atribuído a facilidade em visualizar a reação bem como a separação entre o produto/catalisador, uma vez que o produto da reação precipita e o catalisador homogêneo permanece na fase do líquido iônico. Outra vantagem apresentada é a possibilidade de preparação do catalisador *in situ* no meio reacional. Observam-se na Figura 17 todos os catalisadores utilizados no desenvolvimento do trabalho. Os catalisadores estão em meio de LI - BMI.NTf₂.



Figura 17. Fotografia dos catalisadores em BMI.NTf₂, onde se tem da esquerda para direita os catalisadores: MSI₃.PrCl₆, MSI₂.SnCl₆, MSI₂ZnCl₄, MSI.InCl₄, MSI₂.MnCl₄, MSI₂.ZrCl₆, MSI₂.CuCl₄, MSI.CuCl₂, MSI₂.CoCl₄, MSI.FeCl₃, MSI.FeCl₄, MSI.Fe₂Cl₇, Zeolita beta, HPW(1mol%)/zeolita beta, HPW, MSI₃PW.

Fazendo parte do desenvolvimento de novos catalisadores, se imaginou englobar os benefícios do HPW, com as propriedades físico-químicas dos LIs e, com isso, sintetizou-se um catalisador ionicamente marcado, gerado a partir do ânion PW³⁻ (PW₁₂O₄₀³⁻) e a parte catiônica do MSI. Este catalisador (MSI)₃PW, foi utilizado com sucesso em reações de esterificação e dessulfurização.^{97,98}



Esquema 4. Etapa experimental para obtenção do catalisador $(\text{MSI})_3\text{PW}$.

Objetiva-se que este catalisador promova eficientemente as reações de Biginelli, trazendo a vantagem de ser composto inteiramente por íons, aumentando a possibilidade de um melhor suporte nos LIs, bem como de proporcionar reciclo. Assim, foram estabelecidas as melhores condições para $(\text{MSI})_3\text{PW}$, conforme discutido anteriormente. Os resultados estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6. Otimização reacional para o catalisador $(\text{MSI})_3\text{PW}$. Condições experimentais utilizadas: 1 mol% do catalisador, 90 °C e 3 mmols de cada reagente. Sistemas homogêneos.

Entrada	Tempo (min)	LI (1mL)	Rendimento (%)
1	60	BMI.NTf ₂	6
2	60	BMI.PF ₆	15 ^a
3	60	BMI.BF ₄	6 ^a
4	120	BMI.NTf ₂	16
5	120	BMI.PF ₆	17 ^a
6	120	BMI.BF ₄	5 ^a
7	180	BMI.NTf ₂	60
8	180	BMI.PF ₆	31 _a
9	180	BMI.BF ₄	10 ^a
10	240	BMI.NTf ₂	65
11	240	BMI.PF ₆	33 ^a
12	240	BMI.BF ₄	15 ^a

^a Observou o escurecimento do sistema, sendo notado a degradação do produto/reagente,

Mais uma vez, as reações em BMI.PF₆ tiveram bons rendimentos em tempos menores. No entanto, à medida que se aumentou o tempo, o LI BMI.NTf₂ se mostrou o melhor meio reacional, com 65% de rendimento e sem degradações. A Tabela 6 mostrou que as melhores condições para utilização do catalisador $(\text{MSI})_3\text{PW}$ são em BMI.NTf₂, tempo reacional de 4 horas (Entrada 10) e com 3 mmols de cada reagente. A variação da concentração do catalisador e reciclo do mesmo também foram testados (Figura 17).

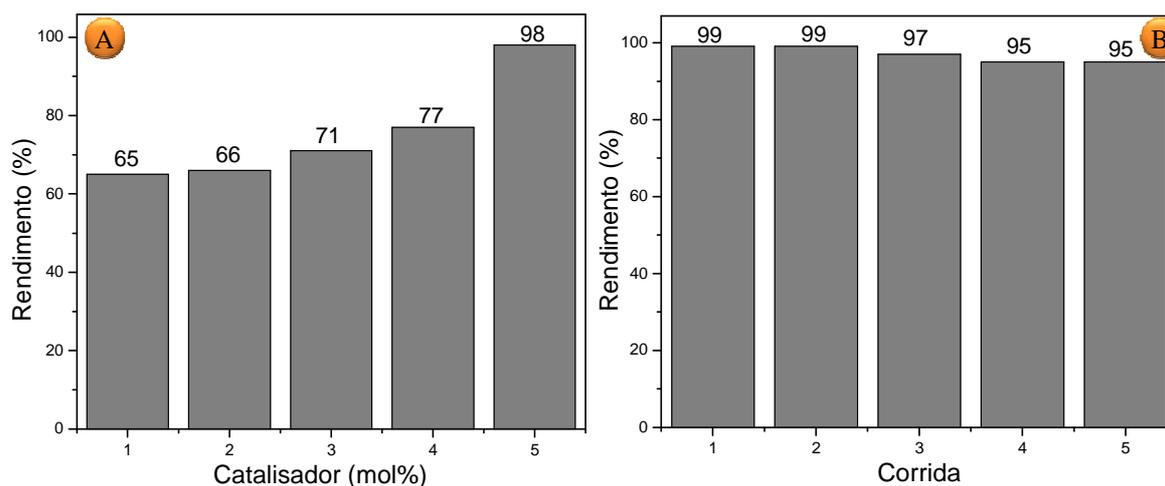


Figura 18. (A) Efeito da concentração do catalisador $(MSI)_3PW$. (B) Reciclo do catalisador $(MSI)_3PW$. Condições experimentais empregadas nos reciclos: 90 °C, 4 h, 1 mL de BMI.NTf₂, 5 mol% do catalisador.

Como o catalisador é ionicamente m

arcado, e suportado eficientemente no LI (BMI.NTf₂), foi realizado estudo de reciclos, sendo que após 5 experimentos, observou-se apenas uma pequena diminuição no rendimento. Fato que indica um pequeno lixiviamento do catalisador.

A Tabela 7 mostra sumarizadas as melhores condições para cada sistema desenvolvido.

Tabela 7. Condições otimizadas para os cinco sistemas catalíticos desenvolvidos neste trabalho a temperatura de 90 °C.

Catalisador (Sistema)	Proporção dos substratos	LI (1 mL)	Catalisador (mol%)	Tempo (min)	Rend. (%)
MSI.Fe ₂ Cl ₇ (homogêneo)	Excesso de Benzaldeído 3:1:1	BMI.BF ₄	7	240	86
HPW (homogêneo)	1:1:1	BMI.NTf ₂	4	240	99
Zeólita β (heterogêneo)	1:1:1	BMI.NTf ₂	3	180	99
Zeólita β/HPW (1%) (heterogêneo)	1:1:1	BMI.NTf ₂	3	180	99
$(MSI)_3PW$ (homogêneo)	1:1:1	BMI.NTf ₂	5	240	99

O próximo passo do estudo foi à extensão das metodologias estabelecidas para diferentes substratos para a obtenção de outros derivados DHPMs. Algumas já tiveram suas atividades biológicas descritas como, por exemplo, o monastrol (**4e**), enastrol (**4j**) e dimetilenastron (**4k**). Para uma melhor visualização das DHPMs sintetizadas, os dados

foram divididos em duas tabelas sendo: Tabela 8, catálise homogênea; Tabela 9, catálise heterogênea.

Tabela 8. DHPMs sintetizadas pelas condições desenvolvidas ao longo do trabalho com os diferentes catalisadores para a catálise homogênea.

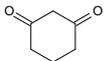
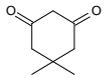
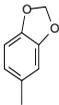
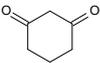
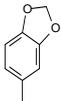
DHPMs (4a-o)	Produto				Rendimento (%)		
	R ¹	R ²	R ³	X	MSI.Fe ₂ Cl ₇	HPW	(MSI) ₃ PW
4a	Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	87	99	99
4b	Ph	CH ₃	CH ₃	O	76	96	99
4c	Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	S	43	88	99
4d	3-OH-Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	99	37	75
4e	3-OH-Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	S	50	98	50
4f	3-NO ₂ -Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	41	81	98
4g	3-NO ₂ -Ph	CH ₃	CH ₃	O	57	93	98
4h	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	56	82	94
4i	4-OH-3OCH ₃ -Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	59	43	99
4j	3-OH-Ph			S	76	59	60
4k	3-OH-Ph			S	21	87	60
4l	2-NO ₂ -Ph	CH ₃	CH ₃	O	65	98	86
4m	2-OH-Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	S	12	36	60
4n		CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	S	35	85	74
4o	3-OH-Ph	CH ₃	CH ₃	O	76	99	85

Tabela 9. DHPMs sintetizadas pelas condições desenvolvidas ao longo do trabalho com os diferentes catalisadores heterogêneos.

DHPMs (4a -o)	Produtos				Rendimentos (%)	
	R ¹	R ²	R ³	X	Zeolita β	Zeolita β (1% HPW)
4a	Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	99	85
4b	Ph	CH ₃	CH ₃	O	82	79
4c	Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	S	99	98
4d	3-OH-Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	66	60
4e	3-OH-Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	S	33	98
4f	3-NO ₂ -Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	69	63
4g	3-NO ₂ -Ph	CH ₃	CH ₃	O	54	63
4h	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	86	76
4i	4-OH-3OCH ₃ -Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	46	80
4j	3-OH-Ph			S	59	59
4k	3-OH-Ph			S	21	53
4l	2-NO ₂ -Ph	CH ₃	CH ₃	O	70	70
4m	2-OH-Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	S	15	97
4n		CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	S	19	71
4o	3-OH-Ph	CH ₃	CH ₃	O	33	65

3.1 - Estudos Mecanísticos

Para a compreensão do mecanismo reacional envolvendo o catalisador (MSI)₃PW, realizaram-se experimentos de espectrometria de massas, sendo utilizada técnica de ionização por *electrospray* (ESI) com analisador quadrupolo/tempo de voo (QTOF). Esta técnica foi escolhida por "pescar" os íons presentes em solução e transferir para a fase gasosa, o que permite uma averiguação controlada de várias reações.⁹⁹ Esta técnica também possibilita a detecção e caracterização de espécies supramoleculares.

A primeira análise envolveu a caracterização do catalisador em modo negativo, de acordo com a Figura 19.

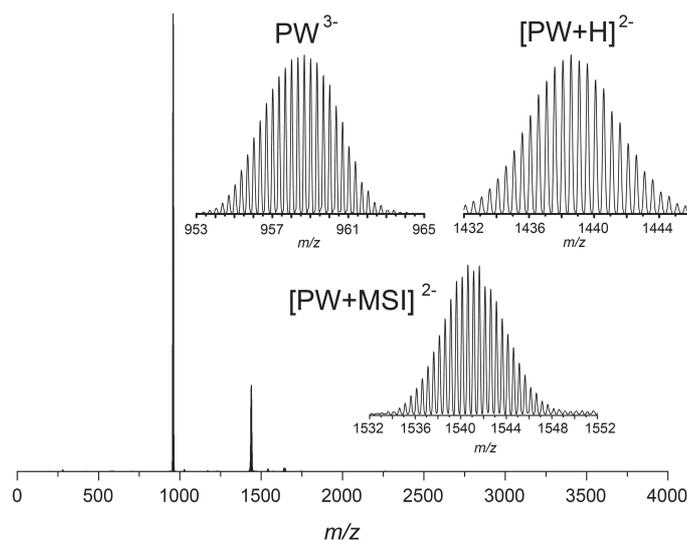


Figura 19. ESI(-)-QTOF do catalisador $(\text{MSI})_3\text{PW}$, PW^{3-} ($\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$).

Observa-se no espectro da Figura 19 três conjuntos de sinais que caracterizavam o catalisador $(\text{MSI})_3\text{PW}$. O primeiro conjunto apareceu no espectro na faixa m/z 953-963 com intensidade bastante alta, e foi atribuído ao ânion PW^{3-} ($\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$) totalmente dissociado. Também foi observada uma espécie duplamente carregada na qual ânion PW^{3-} está com um hidrogênio ainda associado (m/z 1432 a 1448). O terceiro conjunto de sinais foi atribuído ao ânion (PW^{3-}) associado ao cátion MSI (m/z 1532 a 1548).

Foi investigada igualmente a interação entre o catalisador $(\text{MSI})_3\text{PW}$ e o LI usado como meio reacional (suporte), o BMI.NTf_2 . Dessa forma, avaliou-se o comportamento do catalisador no suporte iônico (BMI.NTf_2) (Figura 19).

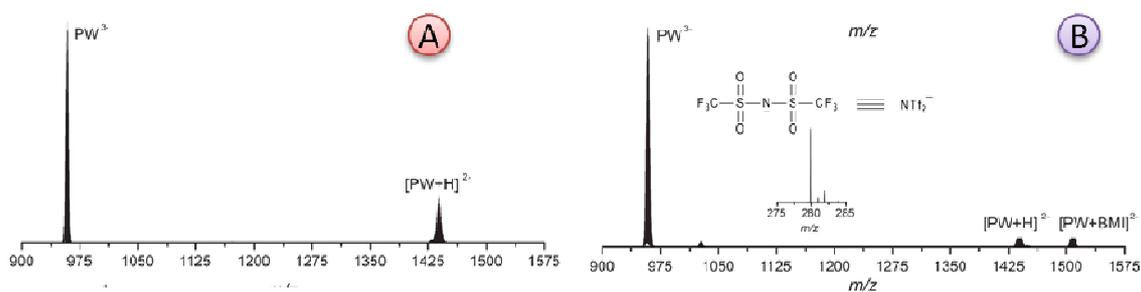


Figura 20. Comparação entre os espectros obtidos para (a) catalisador (b) catalisador suportado no líquido iônico BMI.NTf_2 .

Pela comparação entre os dois espectros obtidos é possível observar o surgimento de dois conjuntos de sinais, bem como a nítida diminuição da intensidade referente à espécie duplamente carregada $(\text{PW} + \text{H})^{2-}$. Mostrado na expansão, tem-se os sinais

característicos do ânion $[\text{NTf}_2]^-$ (sua estrutura está em evidência no espectro B da Figura 20).

O conjunto de sinal mais intenso é o característico do íon PW^{3-} , $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$, totalmente dissociado (sem nenhum dos hidrogênios) e observando-se uma diminuição do sinal relativo ao $(\text{PW} + \text{H})^{2-}$, mostrando assim, uma maior dissociação e, portanto, maior acidez no meio iônico.

O surgimento do conjunto três, com m/z 1501 -1517, foi conferido ao ânion PW^{3-} associado ao cátion BMI. Este conjunto é relativo à espécie duplamente carregada sendo $[\text{PW}+\text{BMI}]^{2-}$.

Determinado a influência do suporte no catalisador, o próximo passo foi a investigação do mecanismo por ESI(+)-MS. Foram detectados três intermediários importantes (Figura 21), com os quais foi possível indicar qual das 3 propostas mecanísticas é mais apropriada para o sistema desenvolvido.

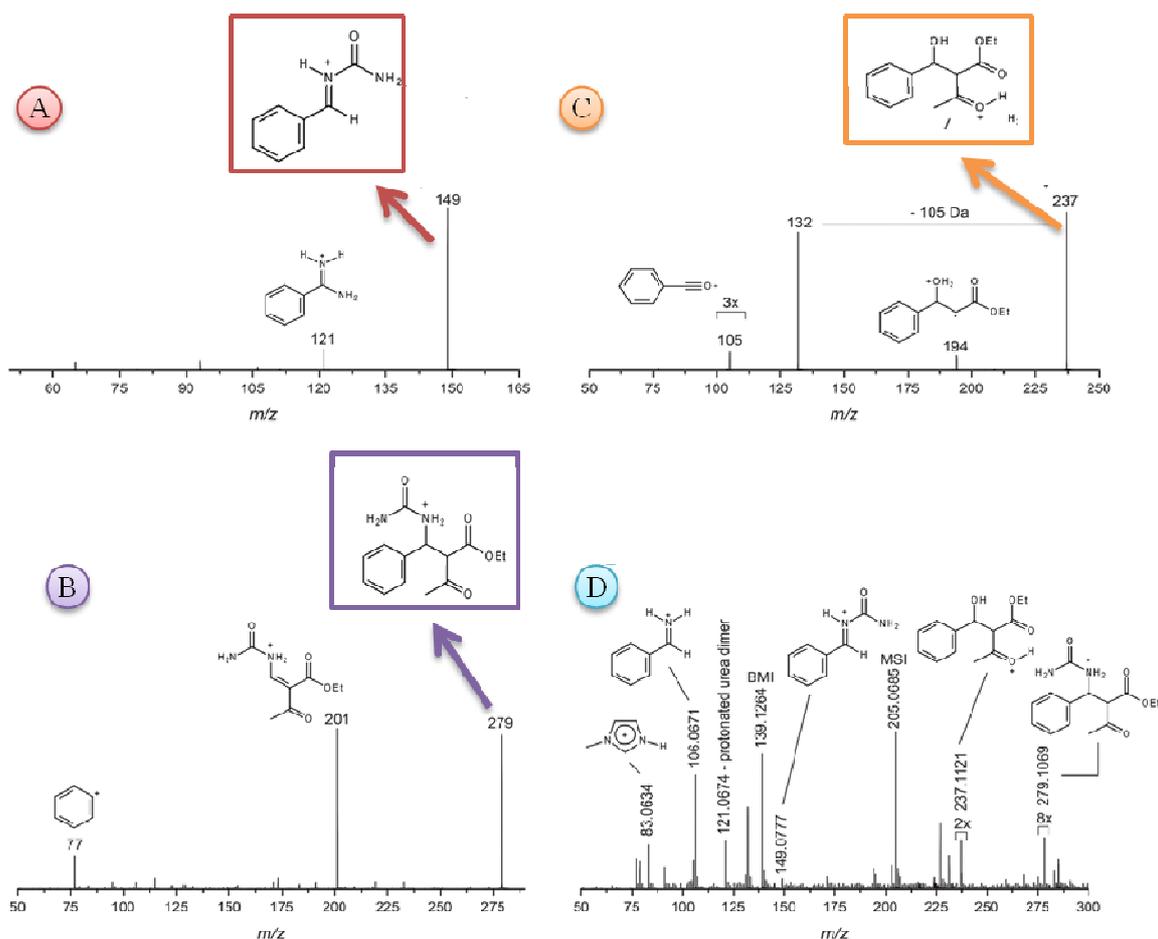
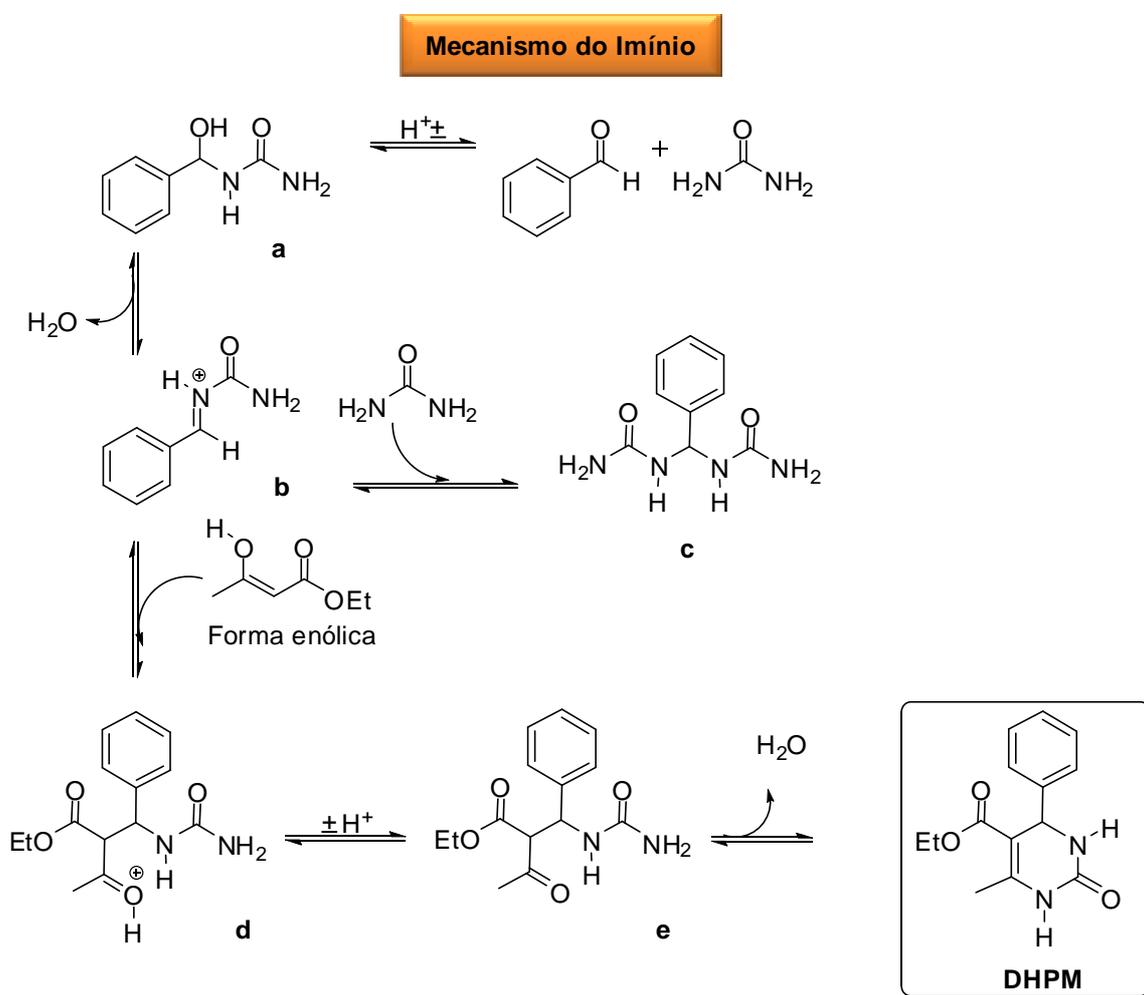


Figura 21. ESI(+)-MS/MS do monitoramento da reação modelo catalisada por $(\text{MSI})_3\text{PW}$. (A) ESI(+)-MS/MS do intermediário de m/z 149. (B) ESI(+)-MS/MS do intermediário de m/z 279. (C) ESI(+)-MS/MS do intermediário de m/z 149. (D) ESI(+)-MS da reação modelo.

Na Figura 21, tem-se quatro espectros obtidos pela espectrometria de massa ESI (+)-QTOF, onde foi possível visualizar íons de grande importância para a indicação do caminho reacional da reação modelo. Na Figura 20A (ESI(+)-MS/MS) tem-se o espectro onde se conta o íon imínio de m/z 149, na Figura 20B (ESI(+)-MS/MS) tem-se o íon do intermediário de m/z 279 e na Figura 20C (ESI(+)-MS/MS) tem-se o íon do intermediário de m/z 237. Apenas o intermediário caracterizado na Figura 20C não faz parte do mecanismo do íon imínio, e sim Knoevenagel. Entretanto, aparentemente, a formação deste intermediário é reversível e o caminho preferencial é do íon imínio (Esquema 5). A Figura 20D apresenta o espectro de ESI(+)-MS da reação.



Esquema 5. Representação mecanística para a reação envolvendo o catalisador ácido.

No Esquema 5, tem-se representado o mecanismo proposto através das observações dos intermediários reacionais obtido por massas. Note a presença dos

intermediários B e E (m/z 149 e 279, respectivamente) correspondem aos encontrados experimentalmente.

3.2 - Cálculos Teóricos

Para melhor compreensão do efeito do líquido iônico na estabilização e promoção dos intermediários detectados e caracterizados por ESI-MS(/MS), cálculos teóricos (DFT) foram realizados considerando-se os intermediários do mecanismo imínio (ver intermediários **b** e **e** do Esquema 5). Otimização usando B3LYP/6-31+G(d,p).

Os cálculos foram direcionados para compreender-se a associação entre os 2 intermediários e o ânion NTf_2^- (do LI utilizado) nas conformações espaciais *cis* e *trans*, conforme ilustrados na Figura 21.

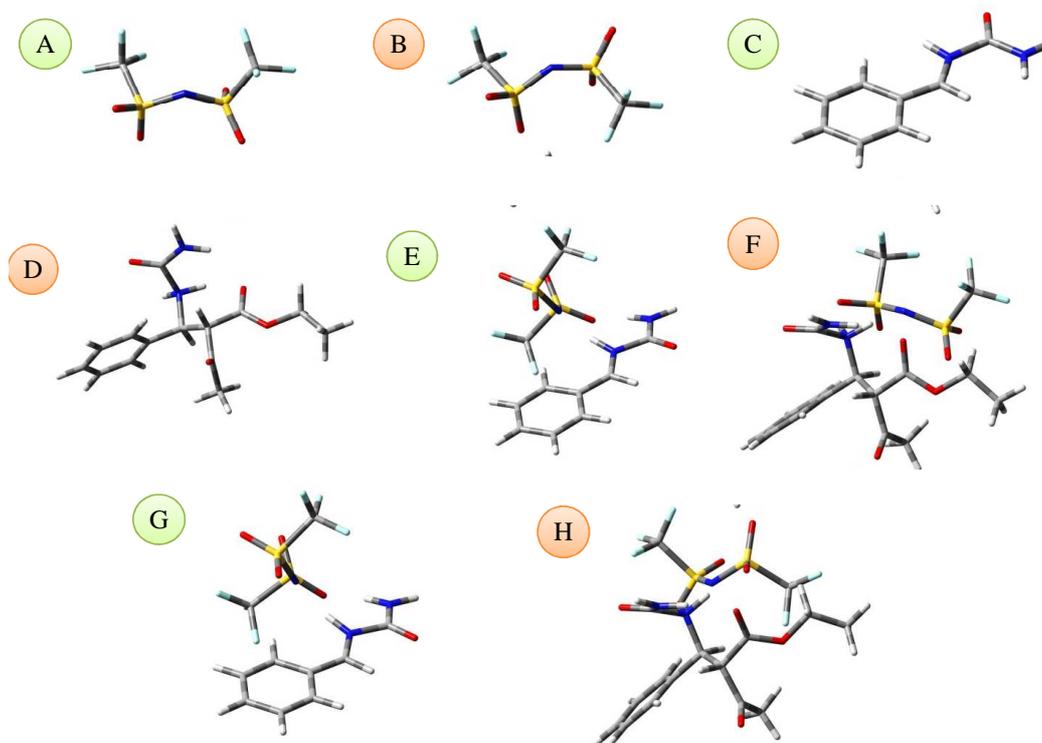


Figura 22. Geometrias otimizadas para os intermediários **B** e **E**. **(A)** Ânion NTf_2^- com conformação *cis*; **(B)** Ânion NTf_2^- com conformação *trans*; **(C)** Intermediário **b**, imínio; **(D)** Intermediário **e**, adição no imínio; **(E)** Intermediário **b** associado ao ânion NTf_2^- na conformação *cis*; **(F)** Intermediário **e** associado ao ânion NTf_2^- na conformação *cis*; **(G)** Intermediário **b** associado ao ânion NTf_2^- na conformação *trans*; **(H)** Intermediário **e** associado ao ânion NTf_2^- na conformação *trans*.

Nota-se que na aproximação do ânion NTf_2^- e os intermediários houve uma mudança de conformação. Dessa forma, associação entre o intermediário **e** e o ânion *cis* ocorre uma isomerização para *trans* espontaneamente para diminuir as repulsões estéricas entre o ânion e o intermediário carregado. Assim, tem-se que o ânion *trans* é levemente favorecido. Para uma maior compreensão da estabilização dos intermediários

pelos pares iônicos, fatores termodinâmicos foram também calculados (Tabela 10), através do cálculo de *single point* no M06-2x/6-11++g(2d,2p)

Tabela 10. Parâmetros termodinâmicos calculados.

Medidas/Parâmetros	ΔG (kcal mol ⁻¹)	ΔH (kcal mol ⁻¹)	ΔS (cal mol ⁻¹ K ⁻¹)	Energia de Ligação (kcal mol ⁻¹)
Int* b + NTf ₂ (<i>cis</i>)	-84.05	-96.01	-40.13	-97.00
Int b + NTf ₂ (<i>trans</i>)	-83.04	-94.34	-37.88	-95.37
Int e + NTf ₂ (<i>cis</i>)	-76.80	-89.94	-44.09	-90.86
Int e + NTf ₂ (<i>trans</i>)	-73.95	-86.11	-40.80	-87.07

*Int.: intermediário

Pela Tabela 10, se observa valores próximos para todos os parâmetros envolvendo as duas geometrias, no entanto se considerou o isômero *trans* como sendo o mais favorável devido aos menores valores encontrados de ΔG para associação. Para ambos os intermediários (**b** e **e**) encontraram-se valores de energia de ligação elevados, indicando claramente uma grande afinidade entre os pares iônicos formados. Se a energia livre de Gibbs for analisada, ambos os processos são altamente favorecidos na presença do LI, estando de acordo com a premissa de estabilização dos intermediários carregados da reação de Biginelli via formação pares iônicos e agregados supramoleculares maiores.

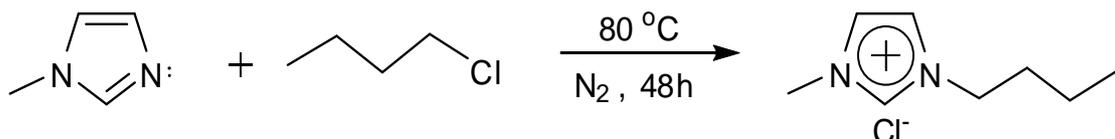
Parte Experimental

4 - Parte experimental

4.1- Síntese dos líquidos iônicos:

Os LIs cujas metodologias sintéticas estão descritas foram utilizados nas reações de Biginelli como meios reacionais.

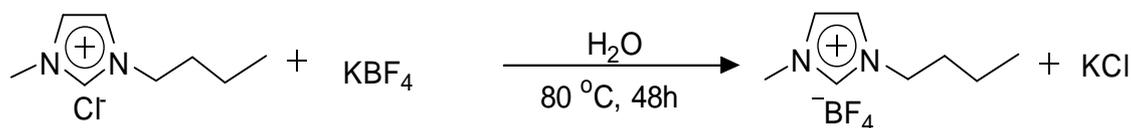
4.1.1 - Cloreto de 1-N-butil-3-N-metil-imidazólio (BMI.Cl)



Esquema 6. Obtenção do líquido iônico BMI.Cl.

Em um Schlenk, adicionou-se de 1 equivalente de *N*-metil-imidazol e 1,2 equivalente de 1-clorobutano, sendo a mistura refluxada por 48 horas à temperatura de 80 °C sob atmosfera inerte e agitação constante. Após este período, a reação foi resfriada a temperatura ambiente obtendo-se o produto bruto que, após lavagem com acetato de etila, é recristalizado e então seco à vácuo.

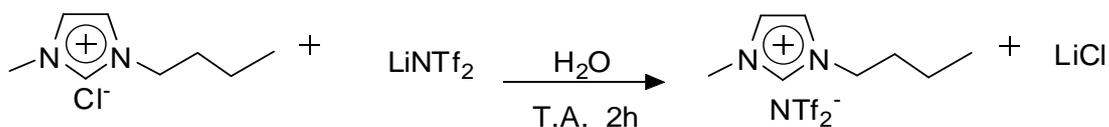
4.1.2 - Tetrafluoroborato de 1-N-butil-3-N-metilimidazólio (BMI.BF₄)



Esquema 7. Obtenção do líquido iônico BMI.BF₄.

A troca iônica do BMI.Cl se dá por meio da solubilização de 1 equivalente do sal em água e adição de 1,5 equivalente de tetrafluoroborato de potássio em acetona. A mistura foi aquecida a 80°C sob refluxo e mantida sob agitação por 48 horas. Após esse período, resfria-se e filtra-se em uma mistura de celite e alumina, eluindo-se com diclorometano.

4.1.3 - Bis-trifluorometano sulfonilimidato de 1-N-butil-3-N-metil-imidazólio (BMI.NTf₂)



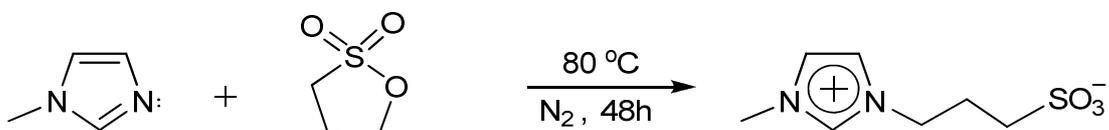
Esquema 8. Obtenção do líquido iônico BMI.NTf₂.

Para a obtenção do BMI.NTf₂, utiliza-se 1 equivalente do BMI.Cl solubilizado em quantidade mínima de água e 1,2 equivalentes do sal bis(trifluorometano-sulfonil)imidato. A mistura reacional é deixada reagindo a temperatura ambiente sob agitação por um período de 2 horas. Duas fases ao final da reação se formam. Para a purificação do LI é necessária a separação das fases formadas através do funil de separação seguido de extração com diclorometano. A parte orgânica é isolada e levada com H₂O para a retirada do excesso de sal em excesso.

4.2 - Síntese do líquido iônico utilizado como ligante

O cloreto de 1-metil-3-(3-sulfopropil)-imidazólio foi utilizado como ligante dos dois catalisadores: **MSI.Fe₂Cl₇** e **(MSI)₃PW** (e os demais derivados com ânions metálicos), o ligante foi preparado mediante a duas reações consecutivas. Primeiramente obteve-se o intermediário zwitteriônico que foi em seguida tratado para a obtenção do ligante **MSI**.¹⁰⁰

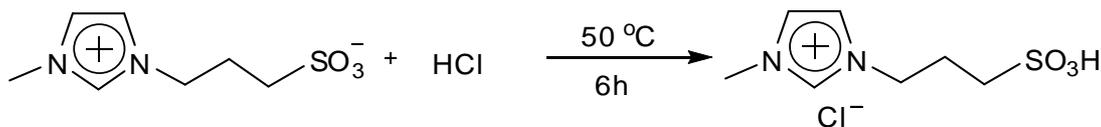
4.2.1 - 1-metil-3-(3-sulfopropil) imidazólio zwitteriônico



Esquema 9. Obtenção do intermediário zwitteriônico MSI.

O intermediário zwitteriônico foi sintetizado por meio da adição lenta de 1,2 equivalentes de 1,3-propanosulfona em um balão de duas bocas de fundo redondo contendo 1 equivalente de metilimidazol e etanol (10 mL). Deixou-se a mistura reagir por 48 horas, a temperatura de 80 °C e a atmosfera inerte. O sólido branco formado foi lavado com acetato de etila e secado em vácuo.

4.2.2 - cloreto de 1-metil-3-(3-sulfopropil) imidazólio

Esquema 10. Obtenção do ligante **MSI.Cl**.

Um equivalente do intermediário zwitteriônico foi adicionado a uma quantidade estequiométrica do ácido HCl e deixou-se por 6 horas aquecendo a 50 °C. Após este período, a solução foi então concentrada no vácuo para a retirada da água sendo adicionado tolueno em seguida, o que provoca a precipitação do produto desejado. O sólido é lavado com acetato de etila, seco à vácuo e seco por 8 horas a temperatura de 80 °C.

Uma rota alternativa a proposta acima foi o borbulhamento de HCl seco a uma suspensão do intermediário zwitteriônico em diclorometano por um período de 24 horas. O diclorometano ao fim é retirado e o **MSI.Cl** seco no vácuo.

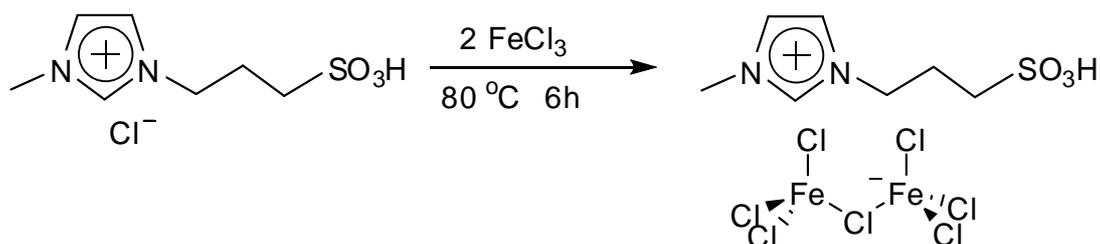
4.3- Síntese dos catalisadores

4.3.1 -HPW e Zeólita β

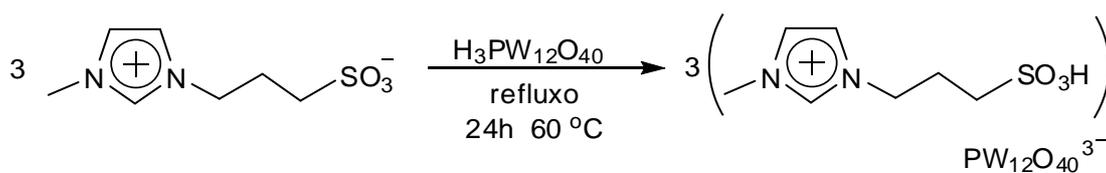
O heteropoliácido, ácido 12-tungstofosfórico ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ou HPW), utilizado como catalisador foi obtido comercialmente e calcinado em uma estufa a 200 °C por 1 hora antes sua utilização. A zeólita β ($[\text{H}_{3,0}(\text{H}_2\text{O})_{20,5}][\text{Al}_{3,0}\text{Si}_{61,0}\text{O}_{128}]$) igualmente ao heteropoliácido era calcinado em uma estufa mas em temperaturas mais altas (450 °C) por 1 hora. A caracterização completa da zeólita já foi previamente descrita.¹⁰¹

4.3.2 - Síntese da zeólita β dopada com HPW (1%)

A impregnação aquosa foi o procedimento adotado para a preparação da zeólita dopada com HPW (1%). A zeólita em questão é então adicionada em uma solução aquosa contendo o equivalente a 1 mol % de HPW. Esta mistura foi deixada agitando a temperatura de 80 °C até a total evaporação da água. Ao fim se obtém a zeólita β dopada em rendimento quantitativo.

4.3.3 - Síntese do catalisador $MSI.Fe_2Cl_7^-$ Esquema 11. Preparação do catalisador $MSI.Fe_2Cl_7^-$.

A preparação do catalisador foi realizada por meio da adição de 1 equivalente de $MSI.Cl$ e 2 equivalente de $FeCl_3$ sob agitação por 6 horas, 80 °C e em atmosfera inerte. Procedimento similar foi realizado para outros sais metálicos (MCl_x).

4.3.4 - Síntese do catalisador $(MSI)_3PW$ Esquema 12. Preparação do catalisador MSI_3PW .

Primeiramente, dissolveu-se em uma pequena quantidade de água o heteropoliácido enquanto o intermediário zwitteriônico foi dissolvido em uma quantidade mínima metanol. Em seguida, estas duas soluções foram adicionadas em um tubo Schlenk selado. Esta mistura foi deixada agitando e refluxando-se por 24 h a 60 °C.

4.4- Reação de Biginelli: metodologia geral adotada para os cinco catalisadores

As reações para a preparação das dihidropirimidinonas via reação multicomponente foram realizadas utilizando reagentes disponíveis comercialmente sendo estes analiticamente puros. No entanto, reagentes líquidos foram purificados por meio de destilação.

4.4.1 - Metodologia para catalisador $MSI.Fe_2Cl_7$

Em um tubo Schlenk selado foi adicionado 1 mL de $BMI.BF_4$. Adicionou-se, então, 9 mmol do aldeído, 3 mmol do composto 1,3-dicarbonil e 3 mmol da ureia ou

tiourea. Por fim, 7 mol% do catalisador **MSI.Fe₂Cl₇**. A reação foi aquecida a 90 °C por 4 horas sob agitação constante. A purificação do produto foi feita através de coluna cromatográfica com uma mistura de eluentes (hexano/acetato de etila) quando o aduto de Biginelli não precipita no meio reacional. No entanto, alguns produtos precipitaram, sendo necessário apenas filtração e lavagem com etanol gelado.

4.4.2 - Metodologia para catalisador HPW.

Em tubo de Schlenk selado foi adicionado 1 mL de BMI.NTf₂, 3 mmol do aldeído, 3 mmol do composto 1,3-dicarbonil, 3 mmol de ureia ou tiourea e, por último, 4 mol% do catalisador HPW. A reação foi aquecida a 90 °C por 4 horas sob agitação. Os produtos foram purificados conforme descrito para metodologia anterior.

4.4.3 - Metodologia para catalisador Zeólita β.

Em tubo de Schlenk selado foi adicionado 1 mL de BMI.NTf₂, 3 mmol do aldeído, 3 mmol do composto 1,3-dicarbonil, 3 mmol de ureia ou tiourea e, por último, 3 mol% do catalisador Zeólita β. A reação foi aquecida a 90 °C por 4 horas sob agitação. Os produtos foram purificados conforme descrito para metodologia anterior.

4.4.4 - Metodologia para catalisador Zeólita β.– 1% HPW

Em tubo de Schlenk selado foi adicionado 1 mL de BMI.NTf₂, 3 mmol do aldeído, 3 mmol do composto 1,3-dicarbonil, 3 mmol de ureia ou tiourea e, por último, 3 mol% do catalisador Zeólita β dopada com 1% δε HPW. A reação foi aquecida a 90 °C por 3 horas sob agitação. Os produtos foram purificados conforme descrito para metodologia anterior.

4.4.5 - Metodologia para catalisador (MSI)₃PW

Em tubo de Schlenk selado foi adicionado 1 mL de BMI.NTf₂, 3 mmol do aldeído, 3 mmol do composto 1,3-dicarbonil, 3 mmol de ureia ou tiourea e, por último, 5 mol% do catalisador **(MSI)₃PW**. A reação foi aquecida a 90 °C por 4 horas sob agitação. Os produtos foram purificados conforme descrito para metodologia anterior.

4.6.1 - 6-metil-4-fenil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (**DHPM 4a**):*Caracterização*

Sólido branco. O ponto de fusão da literatura³ é 213-214 °C MSI.Fe₂Cl₇ 87%; HPW 99%; Zeolita β 99% Zeolita β (1% HPW) 85% (MSI)₃PW 99%.

FT- IR (KBr, cm⁻¹): 3252, 3109, 2972, 1728, 1689, 1645, 1468, 1230, 1097, 778. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 9.22 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 5.14 (s, 1H), 3.97 (q, 2H, *J* = 6.8 Hz), 2.24 (s, 3H), 1.07 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz) ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ ppm): 165.7, 152.6, 148.8, 145.3, 128.8, 127.7, 126.7, 99.7, 59.6, 54.4, 18.2, 14.5.

4.6.2 - 5-acetil-4-fenil-3,4-diidropirimidina-2(1H)-ona (**DHPM 4b**):*Caracterização*

Sólido branco. O ponto de fusão da literatura: 238-240°C. MSI.Fe₂Cl₇ 76%; HPW 96%; Zeolita β 82% Zeolita β (1% HPW) 79% (MSI)₃PW 99%.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3287, 3241, 2914, 1706, 1603, 1466, 1248, 764. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 9.19 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 5H), 5.25 (s, 1H), 3.43 (q, *J* = 6.2 Hz), 1.06 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ ppm): 194.7, 152.6, 148.6, 144.6, 128.9, 128.8, 110.0, 56.5, 30.7, 19.3.

4.6.3 - 6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (**DHPM 4c**):*Caracterização*

Sólido amarelo. O ponto de fusão da literatura²:200-202°C MSI.Fe₂Cl₇ 43%; HPW 88%; Zeolita β 99% Zeolita β (1% HPW) 98% (MSI)₃PW 99%.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3322, 3466, 3176, 3111, 1670, 1575, 1470, 1277, 1197, 1105, 696. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 11.15 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.31-8.04 (m, 5H), 5.94 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 4.75 (q, 2H, *J* = 6.7Hz), 3.05 (s, 3H), 1.84 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ ppm): 174.7, 166.9, 165.4, 145.9, 130.1, 129.0, 128.8, 100.7, 60.1, 53.9, 17.7, 14.6.

4.6.4 - Etil-6-metil-4-(3-hiroxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrapirimidina-5-carboxilato
(DHPM 4d):

Caracterização

Sólido branco. O ponto de fusão da literatura²: 168-170 °C. MSI.Fe₂Cl₇ 99%; HPW 37%; Zeolita β 66% Zeolita β (1% HPW) 60% (MSI)₃PW 75%.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3514, 3364, 3250, 3104, 2978, 1722, 1638, 1600, 1475, 1305, 1221, 1056, 771. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 10.14 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.65 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.44-7.36 (m, 3H), 5.82 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 4.76 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.99 (s, 3H), 1.87 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ ppm): 165.9, 157.8, 152.7, 148.6, 146.7, 129.8, 128.8, 117.3, 114.6, 99.8, 59.6, 54.3, 18.2, 14.6.

4.6.5 - Etil -6-metil-4-(3-hidroxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (DHPM 4e):

Caracterização

Sólido amarelo. O ponto de fusão da literatura²: 180-181 °C. MSI.Fe₂Cl₇ 50%; HPW 98%; Zeolita β 33% Zeolita β (1% HPW) 98% (MSI)₃PW 50%.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3304, 3179, 3109, 2982, 1662, 1573, 1479, 1375, 1293, 1196, 1117, 747. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 10.28 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 6.65 (m, 3H), 5.09 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 3.98 (q, 2H, *J* = 6.7 Hz), 2.27 (s, 3H), 1.08 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ ppm): 174.6, 165.6, 157.9, 145.6, 145.2, 129.9, 117.5, 115.0, 113.8, 101.2, 60.5, 54.4, 17.6, 14.4.

4.6.6 - Etil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato
(DHPM 4f)

Caracterização

Sólido branco. O ponto de fusão da literatura²: 240-242 °C. MSI.Fe₂Cl₇ 41%; HPW 81%; Zeolita β 69% Zeolita β (1% HPW) 63% (MSI)₃PW 98%.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3330, 3213, 3105, 2965, 1709, 1631, 1520, 1456, 1343, 1221, 1084, 810, 686, 530. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 9.39 (s, 1H), 8.16-

7.68 (m, 4H), 3.89 (q, 2H, $J = 2.7$ Hz), 2.28 (s, 3H), 1.10 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ ppm): 165.1, 151.8, 149.5, 147.7, 147.0, 133.0, 130.3, 122.4, 121.0, 98.3, 59.4, 53.6, 17.9, 14.0.

4.6.7 - 5-acetil-3,4-dihidro-6-metil-4-(3-nitrofenil)-pirimidina-2(1H)-ona (**DHPM 4g**)

Caracterização

Sólido amarelo. O ponto de fusão da literatura¹⁰³: 261-262 °C. $\text{MSI.Fe}_2\text{Cl}_7$ 56%; HPW 93%; Zeolita β 54% Zeolita β (1% HPW) 63% $(\text{MSI})_3\text{PW}$ 98%.

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3357, 3271, 3057, 1721, 1683, 1591, 1532, 1347, 1239, 764, 693, 578. m.p. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ ppm): 9.37 (s, 1H), 8.14-7.6 (m, 4H), 5.4 (d, 1H, $J = 3\text{Hz}$), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ ppm): 194.1, 152.0, 149.2, 147.9, 146.5, 133.0, 130.2, 122.4, 121.1, 109.5, 53.0, 30.7, 19.1.

4.6.8 - Etil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (**DHPM 4h**):

Caracterização

Sólido branco. O ponto de fusão da literatura: 256-258 °C. $\text{MSI.Fe}_2\text{Cl}_7$ 56%; HPW 82%; Zeolita β 86% Zeolita β (1% HPW) 76% $(\text{MSI})_3\text{PW}$ 94%.

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3356, 2928, 1621, 1571, 1242, 664. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ ppm): 4.58 (q, 2H, $J = 3.7$ Hz), 3.43 (d, 2H) e 1.07 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz);.

4.6.9 - 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-etil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (**DHPM-4i**):

Caracterização

Sólido branco. O ponto de fusão da literatura³: 228-231 °C. $\text{MSI.Fe}_2\text{Cl}_7$ 59%; HPW 43%; Zeolita β 80% Zeolita β (1% HPW) 80% $(\text{MSI})_3\text{PW}$ 99%.

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3542. 3242, 3115, 2972, 2922, 1703, 1642, 1509, 1219, 1086, 78. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ ppm): 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.81-6.65 (m, 3H), 5.09 (s, 1H), 4.44 (q, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.06 (t, 3H, $J = 5.2$ Hz). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ ppm): 165.9, 152.9, 148.2, 147.7, 146.19, 136.3, 118.0, 115.7, 111.2, 100.1, 59.6, 55.9, 54.0, 18.1, 14.5.

4.6.10 - 2,3,4,6,7,8-hexahidro-4-(3-hidroxifenil)-2-tioxo-quinazolina-5(1H)-ona
(DHPM 4j):

Caracterização

Sólido amarelo. O ponto de fusão da literatura¹⁰⁴: 217-219°C. MSI.Fe₂Cl₇ 76%; HPW 59%; Zeolita β 59% Zeolita β (1% HPW) 59% (MSI)₃PW 60%.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3408, 3284, 2916, 1620, 1447, 1356, 1175, 760. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 10.57 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 4H), 5.08 (d, *J* = 3.3 Hz), 3.38 (s, 1H), 2.47 (q, 1H, *J* = 4.2 Hz), 1.96 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ ppm): 194.4, 184.2, 174.8, 157.8, 151.0, 145.1, 129.9, 117.4, 113.7, 109.5, 52.1, 36.8, 25.7, 20.9.

4.6.11 - 2,3,4,6,7,8-hexahidro-4-(3-hidrofênil)-7,7-dimetil-2-tioxo-5(1H)-quinazolinona
(DHPM 4k):

Caracterização

Sólido amarelo. O ponto de fusão da literatura¹⁰⁵: 220 °C . MSI.Fe₂Cl₇ 21%; HPW 87%; Zeolita β 21% Zeolita β (1% HPW) 53% (MSI)₃PW 60%.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3400, 2957, 1644, 1585, 1463, 1364, 1193, 793, 692, 472. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 10.56 (s, 1H, NH), 9.57 , 9.23 , 7.14- 6.63 (m, 4H), 5.07 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 1.99 (s, 2H), 1.74, 1.19 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ ppm): 196.7, 194.3, 184.2, 174.8, 157.8, 151.0, 145.1, 129.9, 117.4, 109.5, 52.1, 36.8, 32.4, 25.7, 20.9.

4.6.12 - 5-acetil-3,4-dihidro-6-metil-4-(2-nitrofenil)-pirimidina-2(1H)-ona (DHPM 4l):

Caracterização

Sólido amarelo. O ponto de fusão da literatura¹⁰⁶: 258-259 °C. MSI.Fe₂Cl₇ 65%; HPW 98%; Zeolita β 70% Zeolita β (1% HPW) 70% (MSI)₃PW 86%.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3470, 3442, 3371, 3286, 1672, 1592, 1514, 1372, 1199, 787, 586. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 10.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.85-6.51 (m, 4H), 4.13 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 2.31 (s,3H), 2.11 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ ppm): 157.8, 154.9, 148.5, 136.8, 134.6, 133.1, 129.0, 128.9, 124.6, 56.6, 29.0, 19.2.

4.6.13 - 4-(2-hidroxifenil)-etil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridimina-5-carboxilato (**DHPM 4m**):

Caracterização

Sólido amarelo. O ponto de fusão da literatura:¹⁰⁷ 178-179 °C. MSI.Fe₂Cl₇ 12%; HPW 26%; Zeolita β 15% Zeolita β (1% HPW) 97% (MSI)₃PW 60%.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3328, 3201, 2975, 1721, 1565, 1505, 1383, 1260, 1182, 1089, 908, 758, 523. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 9.67 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.94-6.79 (m, 2H), 5.44 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 4.13 (q, 2H, *J* = 1.8 Hz), 1.77 (d, 3H), 1.21 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ ppm): 176.8, 168.26, 150.9, 130.1, 129.2, 124.1, 121.3, 116.8, 100.0, 81.8, 61.2, 48.6, 23.8, 14.4.

4.6.14 - 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-etil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (**DHPM 4n**):

Caracterização

Sólido amarelo MSI.Fe₂Cl₇ 35%; HPW 85%; Zeolita β 19% Zeolita β (1% HPW) 71% (MSI)₃PW 74%. O ponto de fusão da literatura¹⁰⁸ 174-175 °C

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3320, 3185, 2978, 2892, 1163, 1573, 1492, 1336, 1235, 1202, 1107, 742. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 10.34 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (d, 2H, *J* = 1.5 Hz), 6.00 (s, 2H), 5.09 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.12 (t, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ ppm): 174.4, 166.5, 147.8, 147.1, 145.5, 137.8, 134.1, 120.1, 108.6, 107.2, 101.5, 60.0, 54.1, 17.6, 14.5.

4.6.15 5-acetil-3,4-dihidro-4-(3-hidroxifenil)-6-metil-pirimidina-2(1H)-ona(**DHPM4o**):

Caracterização

Sólido branco. O ponto de fusão da literatura²: 214-215 °C. MSI.Fe₂Cl₇ 76%; HPW 99%; Zeolita β 33% Zeolita β (1% HPW) 65% (MSI)₃PW 85%.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3248, 3107, 2942, 1707, 1657, 1606, 1462, 1235, 742. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 10.18 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.88 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.42 (t, 1H, *J* = 10.5 Hz), 5.94 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ ppm): 194.9, 157.9, 152.6, 148.4, 146.1, 130.0, 117.5, 114.8, 113.7, 110.0, 54.3, 30.7, 19.4.

Conclusões & Perspectivas

5 - Conclusão

Os resultados obtidos mostram a viabilidade da ideia de se conciliar as vantagens inerentes as reações multicomponentes com diferentes tipos de catalisadores suportados em LIs. As metodologias reacionais não somente se processam mais rapidamente (visto a reação modelo clássica) como também se enquadram no conceito de sustentabilidade por agregarem os benefícios das MCRs associadas com as vantagens da utilização de LIs.

Foi possível a realização de reações de Biginelli com rendimentos satisfatórios em período de tempo curtos, sendo que a reação com tempo mais longo se processava em 4 horas. Importante notar que a quantidade de catalisador utilizada para todos os testados foram pequenas, variando de 3 mol% (zeólita β) até o máximo de 7 mol% para (**MSI**.**Fe₂Cl₇**). Além disto, os melhores resultados foram obtidos com a utilização de quantidades equimolares dos reagentes.

As catálises homogêneas e heterogêneas foram investigadas e comparadas. Se observou que as reações utilizando-se catalisadores homogêneos apresentavam mais vantagens: eficácia, separação após as reações e não causavam a degradação de reagentes ou produto no sistema reacional. Foi possível investigar a atividade catalítica ao longo de mais de um ciclo reacional (5 ciclos) para o (**MSI**)₃**PW** mostrando que ao se utilizar LIs como meio reacional a lixiviação durante o processo é grandemente minimizada.

Todos os efeitos benéficos no sistema reacional estão atribuídos à junção de ambos: catalisadores suportados em LIs e escolha de MCRs.

Através de investigações por ESI-MS foi possível demonstrar que o caminho reacional preferido do melhor sistema catalítico desenvolvido (com (**MSI**)₃**PW**) é o mecanismo do íon imínio. Cálculos teóricos (DFT) auxiliaram na compreensão da origem do efeito do líquido iônico mostrando que a formação de pares iônicos com os intermediários carregados da reação de Biginelli são muito favorecidos. Igualmente, indicam que é viável a formação de agregados supramoleculares maiores, o que em teoria, diminui ainda mais a energia do sistema.

Finalmente, tem-se como perspectivas a aplicação do sistema desenvolvido com o catalisador (**MSI**)₃**PW** para outras MCRs.

Referências

6- Referências

- (1) Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937-6963.
- (2) Ramos, L. M.; Guido, B. C.; Nobrega, C. C.; Correa, J. R.; Silva, R. G.; de Oliveira, H. C. B.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; Neto, B. A. D. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 4156-4168.
- (3) Ramos, L. M.; Tobio, A. Y. P. D. Y.; dos Santos, M. R.; de Oliveira, H. C. B.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; de Oliveira, A. L.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10184-10193.
- (4) Shinde, S. V.; Jadhav, W. N.; Lande, M. K.; Gadekar, L. S.; Arbad, B. R.; Kondre, J. M.; Karade, N. N. *Catal. Lett.* **2008**, *125*, 57-61.
- (5) Isambert, N.; Duque, M. D. S.; Plaquevent, J. C.; Genisson, Y.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1347-1357.
- (6) Li, C. J.; Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 13197-13202.
- (7) Poliakoff, M.; Anastas, P. *Nature* **2001**, *413*, 257-257.
- (8) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. *Appl. Catal. A: Gen.* **2001**, *221*, 3-13.
- (9) Sheldon, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437-1451.
- (10) Mojet, B. L.; Bitter, J. H. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 359-360.
- (11) Corma, A.; Garcia, H. *Top. Catal.* **2008**, *48*, 8-31.
- (12) End, N.; Schoning, K. U. *Immobilized Catalysts* **2004**, *242*, 241-271.
- (13) Dupont, J. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 825-831.
- (14) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 16-58.
- (15) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667-3691.
- (16) Dupont, J. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1223-1231.
- (17) Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D. *Appl. Catal. A: Gen.* **2010**, *373*, 1-56.
- (18) Welton, T. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459-2477.
- (19) Dupont, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 341-350.
- (20) Ye, C. F.; Liu, W. M.; Chen, Y. X.; Yu, L. G. *Chem. Commun.* **2001**, 2244-2245.
- (21) Handy, S. T. *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 2938-2944.
- (22) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2083.
- (23) Lee, S. G. *Chem. Commun.* **2006**, 1049-1063.
- (24) Weingaertner, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 654-670.

- (25) Neto, B. A. D.; Spencer, J. J. *Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 987-1007.
- (26) Figura retirada com permissão da dissertação de Mestrado de Alberto de Andrade Reis Mota, Instituto de Química, Universidade de Brasília - 2012
- (27) Neto, B. A. D.; Ebeling, G.; Goncalves, R. S.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N.; Dupont, J. *Synthesis* **2004**, 1155-1158.
- (28) Lombardo, M.; Trombini, C. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 135-145.
- (29) Sebesta, R.; Kmentova, I.; Toma, S. *Green Chem.* **2008**, *10*, 484-496.
- (30) Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135.
- (31) Singh, M. S.; Chowdhury, S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4547-4592.
- (32) Slobbe, P.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1189-1218.
- (33) Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371-382.
- (34) Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4957-4980.
- (35) Kumaravel, K.; Vasuki, G. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1820-1841.
- (36) Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091-2128.
- (37) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 155-161.
- (38) Toure, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439-4486.
- (39) Kappe, C. O. *Qsar & Combinatorial Science* **2003**, *22*, 630-645.
- (40) Syamala, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 1-68.
- (41) Tron, G. C.; Minassi, A.; Appendino, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5541-5550.
- (42) Godoi, M. N.; Costenaro, H. S.; Kramer, E.; Machado, P. S.; Montes D'Oca, M. G.; Russowsky, D. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 1010-1013.
- (43) Narahari, S. R.; Reguri, B. R.; Gudaparthi, O.; Mukkanti, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1543-1545.
- (44) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879-888.
- (45) 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. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 9799-9804.
- (46) Raj, M. K.; Rao, H. S. P.; Manjunatha, S. G.; Sridharan, R.; Nambiar, S.; Keshwan, J.; Rappai, J.; Bhagat, S.; Shwetha, B. S.; Hegde, D.; Santhosh, U. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3605-3609.
- (47) Suresh; Sandhu, J. S. *Arkivoc* **2012**, 66-133.
- (48) Johnson, T. B.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*.

- (49) Sweet, F.; Fissekis, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741-8749.
- (50) Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201-7204.
- (51) Capanec, I.; Litvic, M.; Filipan-Litvic, M.; Grungold, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11822-11827.
- (52) Kim, J.; Ok, T.; Park, C.; So, W.; Jo, M.; Kim, Y.; Seo, M.; Lee, D.; Jo, S.; Ko, Y.; Choi, I.; Park, Y.; Yoon, J.; Ju, M. K.; Ahn, J.; Kim, J.; Han, S. J.; Kim, T. H.; Cechetto, J.; Namc, J.; Liuzzi, M.; Sommer, P.; No, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2522-2526.
- (53) Kim, J.; Park, C.; Ok, T.; So, W.; Jo, M.; Seo, M.; Kim, Y.; Sohn, J. H.; Park, Y.; Ju, M. K.; Kim, J.; Han, S. J.; Kim, T. H.; Cechetto, J.; Nam, J.; Sommer, P.; No, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2119-2124.
- (54) Raju, B. C.; Rao, R. N.; Suman, P.; Yogeewari, P.; Sriram, D.; Shaik, T. B.; Kalivendi, S. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2855-2859.
- (55) Singh, O. M.; Singh, S. J.; Devi, M. B.; Devi, L. N.; Singh, N. I.; Lee, S. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6462-6467.
- (56) Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; Debrosse, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D. J.; Carte, B.; Breen, A. L.; Hertzberg, R. P.; Johnson, R. K.; Westley, J. W.; Potts, B. C. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182-1188.
- (57) Blasco, M. A.; Thumann, S.; Wittmann, J.; Giannis, A.; Groger, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4679-4682.
- (58) Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; de Fatima, A.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; de Carvalho, J. E. *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173-182.
- (59) Muller, C.; Gross, D.; Sarli, V.; Gartner, M.; Giannis, A.; Bernhardt, G.; Buschauer, A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2007**, *59*, 157-164.
- (60) Panda, S. S.; Khanna, P.; Khanna, L. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 507-520.
- (61) Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; Sherwood, J. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 5174-5182.
- (62) Mandhane, P. G.; Joshi, R. S.; Nagargoje, D. R.; Gill, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3138-3140.
- (63) Joseph, J. K.; Jain, S. L.; Singhal, S.; Sain, B. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 11463-11466.
- (64) Singhal, S.; Joseph, J. K.; Jain, S. L.; Sain, B. *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3*, 23-26.
- (65) Pasunooti, K. K.; Chai, H.; Jensen, C. N.; Gorityala, B. K.; Wang, S. M.; Liu, X. W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 80-84.

- (66) Dadhania, A. N.; Patel, V. K.; Raval, D. K. *J. Chem. Sci.* **2012**, *124*, 921-926.
- (67) Liu, C.-J.; Wang, J.-D. *Molecules* **2010**, *15*, 2087-2095.
- (68) Chen, W. Y.; Qin, S. D.; Jin, J. R. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 123-126.
- (69) Wang, M.; Song, Z. G.; Jiang, H.; Gong, H. *Prep. Biochem. Biotechnol.* **2010**, *40*, 101-106.
- (70) da Silva, D. L.; Fernandes, S. A.; Sabino, A. A.; de Fatima, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6328-6330.
- (71) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156-1171.
- (72) Bose, D. S.; Idrees, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 211-214.
- (73) Rajanarendar, E.; Ramesh, P.; Mohan, G.; Rao, E. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 483-486.
- (74) Zendehtdel, M.; Mobinikhaledi, A.; Asgari, A. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2008**, *60*, 353-357.
- (75) Khabazzadeh, H.; Saidi, K.; Sheibani, H. *Arkivoc* **2008**, 34-41.
- (76) Maradur, S. P.; Gokavi, G. S. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 279-284.
- (77) Starcevich, J. T.; Laughlin, T. J.; Mohan, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 983-985.
- (78) Tayebbe, R.; Amini, M. M.; Ghadamgahi, M.; Armaghan, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *366*, 266-274.
- (79) Dondoni, A.; Massi, A.; Minghini, E.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6172-6183.
- (80) Kumar, P. M.; Kumar, K. S.; Poreddy, S. R.; Mohakhud, P. K.; Mukkanti, K.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1187-1191.
- (81) Wang, Y.; Yu, J.; Miao, Z.; Chen, R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3050-3054.
- (82) Rahmatpour, A. *Catal. Lett.* **2012**, *142*, 1505-1511.
- (83) Jin, T. S.; Zhang, S. L.; Li, T. S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1847-1851.
- (84) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sridhar, P.; Reddy, J. S. S.; Nagaiah, K.; Lingaiah, N.; Saiprasad, P. *S. Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 552-557.
- (85) Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Bamoharram, F. F. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 373-376.
- (86) Tu, S.; Fang, F.; Miao, C. B.; Jiang, H.; Feng, Y. J.; Shi, D. Q.; Wang, X. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6153-6155.
- (87) Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T. N. B. *Synlett* **2001**, 863-865.
- (88) Lu, J.; Bai, Y. J.; Wang, Z. J.; Yang, B. Q.; Ma, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9075-9078.

- (89) 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**, 4986-4990.
- (90) Singh, V.; Sapehiyia, V.; Srivastava, V.; Kaur, S. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 571-578.
- (91) Chiappe, C.; Rajamani, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5517-5539.
- (92) Johnson, K. E.; Pagni, R. M.; Bartmess, J. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 1077-1101.
- (93) Amini, M. M.; Shaabani, A.; Bazgir, A. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 843-847.
- (94) Mishra, B. G.; Kumar, D.; Rao, V. S. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 457-459.
- (95) Rafiee, E.; Shahbazi, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 250, 57-61.
- (96) Chal, R.; Gerardin, C.; Bulut, M.; van Donk, S. *ChemCatChem* **2011**, 3, 67-81.
- (97) Leng, Y.; Wang, J.; Zhu, D. R.; Wu, Y. J.; Zhao, P. P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, 313, 1-6.
- (98) Huang, W. L.; Zhu, W. S.; Li, H. M.; Shi, H.; Zhu, G. P.; Liu, H.; Chen, G. Y. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, 49, 8998-9003.
- (99) Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 5261-5263.
- (100) Kraus, G. A.; Guney, T. *Green Chem.* **2012**, 14, 1593-1596.
- (101) de Macedo, J. L.; Ghesti, G. F.; Dias, J. A.; Dias, S. C. L. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 1584-1592.
- (102) Zhu, W.; Huang, W.; Li, H.; Zhang, M.; Jiang, W.; Chen, G.; Han, C. *Fuel Proc. Technol.* **2011**, 92, 1842-1848.
- (103) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623-11627.
- (104) Sarli, V.; Huemmer, S.; Sunder-Plassmann, N.; Mayer, T. U.; Giannis, A. *ChemBioChem* **2005**, 6, 2005-2013.
- (105) Shirini, F.; Zolfigol, M. A.; Mollarazi, E. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2307-2310.
- (106) Kamal, A.; Krishnaji, T.; Azhar, M. A. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1929-1933.
- (107) Zheng, R. W.; Wang, X. X.; Xu, H.; Du, J. X. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1503-1513.
- (108) Ghosh, R.; Maiti, S.; Chakraborty, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 217, 47-50.

Anexo I
(produção da Dissertação)

Ionic Liquid Effect over the Biginelli Reaction under Homogeneous and Heterogeneous Catalysis

Haline G. O. Alvim,^{†,‡} Tatiani B. de Lima,[§] Heibbe C. B. de Oliveira,[†] Fabio C. Gozzo,[§] Julio L. de Macedo,[‡] Patricia V. Abdelnur,^{||} Wender A. Silva,^{*,‡} and Brenno A. D. Neto^{*,†}

[†]Laboratory of Medicinal and Technological Chemistry, [‡]Laboratory for Bioactive Compounds Synthesis, University of Brasília (IQ-UnB), Campus Universitário Darcy Ribeiro, CEP 70904970, P. O. Box 4478, Brasília-DF, Brazil

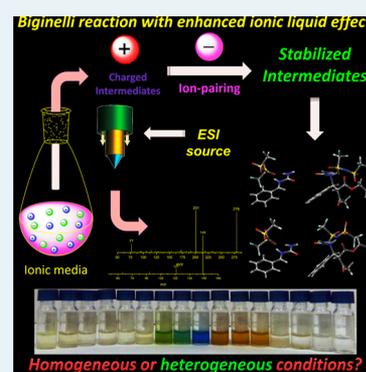
[§]Institute of Chemistry, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

[‡]Laboratory of Catalysis, Institute of Chemistry, University of Brasília, P. O. Box 4478, CEP 70904970, Brasília, DF, Brasil

^{||}Embrapa Agroenergia, PqEB s/nº Avenida W3 Norte (final), Edifício Embrapa Agroenergia, CEP: 70770-901, P. O. Box 40315

S Supporting Information

ABSTRACT: Bronsted and Lewis acid catalysts with ionic tags under homogeneous and heterogeneous conditions have been tested to perform the Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (DHPMs). Metal-containing ionic liquids were evaluated as the catalysts with reasonable results (homogeneous systems). Heterogeneous catalysts (zeolite β and $H_3PW_{12}O_{40}$ supported on zeolite β) have been tested, as well, with good to excellent results. The use of a functionalized acid ionic liquid with a heteropolyacid in the anion moiety (homogeneous system) gave the best results using no excess of the three reagents. The preferred mechanistic pathway was investigated by electrospray ionization (tandem) mass spectrometry in both positive and negative ion modes with very elucidative results. The ionic liquid effect and its origin were also investigated using mass spectrometry and DFT calculations.



KEYWORDS: Biginelli, ionic liquids, homogeneous and heterogeneous catalysis, mechanism and mass spectrometry

INTRODUCTION

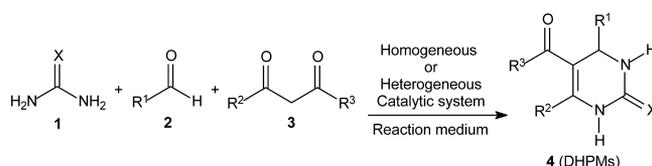
Modern catalysis and related methodologies are centered on the development of more efficient catalysts, which must be used under both more sustainable and eco-friendly conditions; hence, envisaging all possible principles of the so-called green chemistry, with special attention to strategies to approach a renewable chemical industry.¹ In this sense, major concerns regarding waste minimization and sustainability, which are significant current issues in catalysis, are noted.²

On the basis of those considerations, many attempts are presently found to connect the advantages and beneficial features of catalytic chemistry carried out in ionic liquids (ILs)^{3–7} with multicomponent reactions (MCRs).^{8–10} Definitely, the description of such combination as “a perfect synergy for eco-compatible heterocyclic synthesis”¹¹ is far from overrated. ILs have been described as one possible pathway to environmental acceptability,¹² and nowadays, the use of ILs in the chemical industry is a reality under expansion.¹³ The use of heterogeneous and homogeneous catalysts to perform MCRs (also in ILs) is a subject that has been very recently reviewed.¹⁴ It is currently known that these two types of catalysis play important roles for many chemical transformations, and both have some advantages and disadvantages. Whether the catalytic system performing the MCR is heterogeneous or homogeneous, the chemistry and biology of MCRs play a prominent role¹⁵ of

paramount importance in never-ending biologically active compound syntheses and discovery.^{16–18}

Among MCRs, the Biginelli reaction¹⁹ (Scheme 1) is used to the direct synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (DHPM)

Scheme 1. The Biginelli Reaction^a



^aNote it is possible to use homogeneous or heterogeneous conditions to perform the reaction.

derivatives.²⁰ DHPMs such as enastron,²¹ monastrol,²² piperastrol,²³ and other derivatives²⁴ have already displayed interesting biological activities. Moreover, many DHPMs are being studied because of their activities as calcium channel modulators, mitotic Kinesin inhibitors, adrenergic receptor antagonists, antibacterials, antivirals, and others, as reviewed elsewhere.²⁵ Considering all

Received: April 17, 2013

Revised: May 10, 2013

Published: May 30, 2013

attractive features of DHPMs, methodologies to improve the Biginelli synthesis under more amenable and sustainable conditions naturally appeared,²⁶ and ILs became once more an attractive medium to perform the reaction.²⁷ Functionalized ILs, also known as task-specific ionic liquids (TSILs) have already been employed with success as catalysts for the Biginelli reaction.^{28–30} Despite all improvements experienced toward better reaction conditions, this transformation still has many drawbacks associated with it. Problems such as low yields, long reaction times, cost, nonsustainable catalysts, and purification issues, among others, are still challenging the scientific community.^{31–35} In addition, the main drawback is the fact that the Biginelli reaction usually requires a (large) excess of at least one of the three commonly used reagents (i.e., aldehyde, 1,3-dicarbonyl compound, or (thio)urea); hence, a major limitation toward a greener and sustainable process.

Recently, we have demonstrated the importance of BMI·PF₆ to direct the formation and stabilization of some reactive intermediates of the Biginelli reaction carried out in ILs.³⁶ Due to our interest in the development of more sustainable catalytic reaction conditions^{37,38} and our interest in the chemistry of ILs,^{39,40} we report herein new results under heterogeneous and homogeneous catalysis to promote the Biginelli reaction. The developed conditions were then applied in the synthesis of biologically active DHPMs (e.g., enastron, monastrol, piperastrol). Finally, we also investigated both the mechanism and the origin of the ionic liquid effect over this reaction on the basis of mass spectrometry analyses and DFT calculations.

RESULTS AND DISCUSSION

Initially, we investigated the combination of a Bronsted acid TSIL with metal-containing (Lewis acid) anions as the catalysts to promote the Biginelli reaction (Scheme 2) using benzaldehyde, ethyl acetoacetate, and urea as the model reaction (Scheme 2). We also envisaged the reaction using the proportion 1.00:1.00:1.00 between the reagents toward a more efficient and greener process. The reaction performed with no catalyst resulted in only traces of the product independent of the reaction media, including the commonly used ILs (Scheme 2).

The efficiency of anionic Lewis acids with imidazolium cations has already been demonstrated by us⁴¹ and by others⁴² for different reactions. The cooperative effect of this combination (protic and metal-containing ILs as catalysts) may be very promising for catalysis, as some have recently explored.^{43,44} The sulfonic acid group was chosen because some have demonstrated

it may have a beneficial effect for the Biginelli reaction with encouraging results.⁴⁵ The use of preformed or in situ-prepared catalysts gave similar results. Table 1 summarizes the screening

Table 1. Biginelli Reaction with Different Protic (MSI cation) Metal-Containing ILs as Catalysts^a

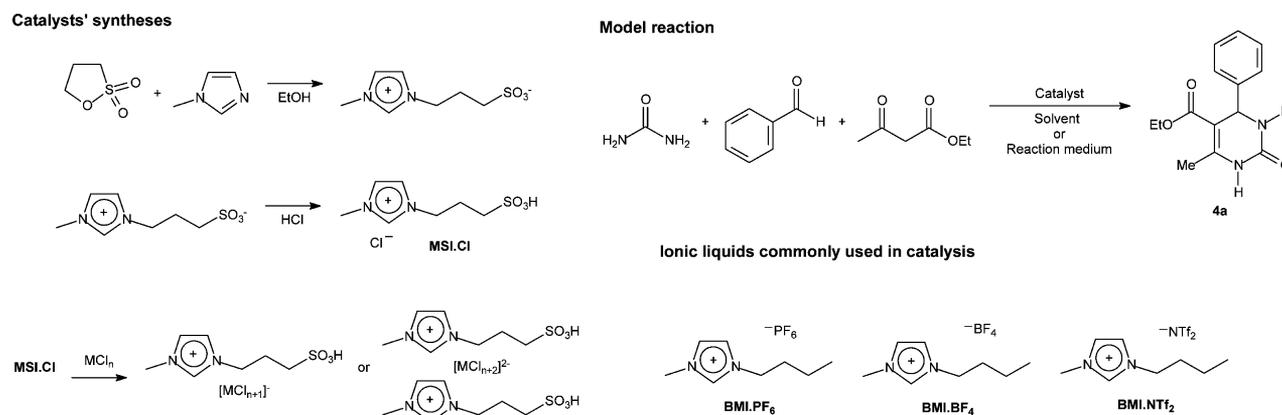
entry	catalyst (10 mol %)	ionic liquid (or organic solvent) (1.0 mL)	yield (%) (1 h)	yield (%) (4h)
1	MSI·Fe ₂ Cl ₇	H ₂ O	traces	
2	MSI·Fe ₂ Cl ₇	MeOH	16	
3	MSI·Fe ₂ Cl ₇	EtOH	26	
4	MSI·Fe ₂ Cl ₇	MeCN	3	
5	MSI·Fe ₂ Cl ₇	PhMe	4	
6	MSI·Fe ₂ Cl ₇	CH ₂ Cl ₂	traces	
7	MSI·Fe ₂ Cl ₇	THF	4	
8	MSI·Fe ₂ Cl ₇	BMI·NTf ₂	29	
9	MSI·Fe ₂ Cl ₇	BMI·PF ₆	27	
10	MSI·Fe ₂ Cl ₇	BMI·BF ₄	40	73
11	MSI·FeCl ₄	BMI·BF ₄	37	70
12	(MSI) ₂ ·FeCl ₄	BMI·BF ₄	26	60
13	(MSI) ₂ ·SnCl ₅	BMI·BF ₄	29	44
14	(MSI) ₂ ·CuCl ₄	BMI·BF ₄	40	47
15	MSI·CuCl ₂	BMI·BF ₄	27	43
16	(MSI) ₂ ·CoCl ₄	BMI·BF ₄	32	52
17	(MSI) ₂ ·ZnCl ₄	BMI·BF ₄	18	32
18	(MSI) ₂ ·ZrCl ₅	BMI·BF ₄	32	50
19	(MSI) ₂ ·MnCl ₄	BMI·BF ₄	22	54
20	MSI·InCl ₄	BMI·BF ₄	21	47

^aReactions were carried out with benzaldehyde (3.00 mmol), ethyl acetoacetate (3.00 mmol), and urea (3.00 mmol) at 90 °C. All reactions were conducted under homogenous catalytic conditions, and all yields refer to the isolated product (4a).

for the Lewis acid metal for the anion and the best solvent/medium for the reaction.

The reactions were initially analyzed using MSI·Fe₂Cl₇ over 60 min to evaluate the most active reaction media (Table 1, entries 1–10). It is worth highlighting that reactions performed in ILs, but in the absence of any catalyst, gave poor results (down to 35% at 90 °C). These results, indeed, are not surprising, since it is necessary to have a synergic effect using protic (acidic) ILs as the catalyst for the Biginelli reaction and under ultrasound irradiation to obtain good results, as already demonstrated.⁴⁶ After BMI·BF₄ proved to be the best media for

Scheme 2. Synthesis of the Bronsted Task-Specific Ionic Liquid (MSI cation) with Lewis Acid Anions Tested as the Catalysts for the Model Biginelli Reaction^a



the Biginelli reaction, both other metal-containing catalysts and longer reaction times (4 h) were evaluated, as well (Table 1, entries 10–20). For all reactions, the product precipitates in the reaction media, allowing easy separation through filtration. The TSIL chloroferrate derivative (MSI-FeCl₄, Table 1, entry 11) showed good results but lower than the nonfunctionalized IL BMI-FeCl₄ (88–91%),⁴⁷ as previously reported. The same is true for the TSIL with the indate anion (MSI-InCl₄, Table 1, entry 20) when compared with the nonfunctionalized IL BMI-InCl₄ (95–98%).⁴⁸ These experiments show that the presence of a functionalization on the system indeed results in a destabilization of the catalytic system, thus lowering the obtained yields. It is worth highlighting, however, that those better yields (already reported) are described with reagent excess and optimized conditions. The use of MSI-Fe₂Cl₇ (Table 1, entry 10) proved to be a promising system, and reactions performed with different solvents (Table 1, entries 1–7) gave poor results when compared with BMI-BF₄ (Table 1, entry 10) as the ionic medium. BMI-NTf₂ (Table 1, entry 8) and BMI-PF₆ (Table 1, entry 9) also gave worse results compared with BMI-BF₄ (Table 1, entry 10), but much better yields than those in organic solvents. The system then had the temperature and catalyst concentration optimized (Figure 1) for the reaction.

The reaction profile (Figure S1 in the Supporting Information) showed that, under homogeneous catalytic conditions and using equimolar proportions of each reagent, the reaction requires 4 h to complete under optimized conditions. The effect of reagent excess was then tested under the same experimental conditions (Table 2).

It can be seen from Table 2 that an aldehyde excess has a direct beneficial effect over the reaction yields. Urea and ethyl acetoacetate excess have the opposite effect, indicating the preferred mechanism among the three accepted mechanisms (i.e., iminium, enamine and Knoevenagel mechanism, Supporting Information Scheme S1) is the iminium mechanism. These results are in full accordance with kinetic experiments recently reported, which indicate that an aldehyde excess favors the iminium mechanism.⁴⁹ The preferred mechanism pathway for the transformation under the developed conditions will be discussed in due course. It is clear from Table 2, however, that the iron-containing catalyst may be of great utility for the Biginelli synthesis, as will be shown herein.

It has been already reviewed that Bronsted acid (and Bronsted acid TSILs) may behave as superacids when supported (embedded) in ILs.^{50,51} In this sense, we decided to support a strong known Bronsted acid (H₃PW₁₂O₄₀; HPW) to help in the promotion of the Biginelli reaction carried out in

Table 2. Effect of Reagent Concentrations Variation for the Model Reaction^a

entry	reagent (mol %)			isolated yield (%) (4a)
	benzaldehyde	urea	ethyl acetoacetate	
1	3.00	3.00	3.00	65
2	3.00	3.00	4.50	65
3	3.00	4.50	3.00	57
4	4.50	3.00	3.00	82
5	3.00	3.00	9.00	74
6	3.00	9.00	3.00	60
7	9.00	3.00	3.00	85

^aBMI-BF₄ (1.0 mL), 90 °C, 7 mol % (MSI-Fe₂Cl₇) for 4 h of reaction.

ILs. Drago and co-workers⁵² reported the evaluation of several strong acids using pyridine as the basic probe. They observed that HPW was the strongest acid when compared with CF₃SO₃H, *p*-CH₃C₆H₄SO₃H, H₂SO₄, and others. Some doped Keggin heteropolyacids⁵³ and HPW⁵⁴ have already been tested as the catalyst for the Biginelli reaction in solvent-free versions (with good results). When tested under microwave irradiation⁵⁵ or supported in silica,⁵⁶ demonstrated yields ranged from reasonable to very good. The use of HPW in acetic acid as the solvent has also been described,⁵⁷ but it required long reaction times, and the use of pure acetic acid with reagent excess is not a sustainable condition. To the best of our knowledge, despite all promising results, experiments conducted in ILs to probe the effect on the reaction have not yet been described. Moreover, some drawbacks of such methodologies were the reagent excess and, in one of the cases, the requirement of a large catalyst load to obtain satisfactory results. Considering the expected superacid behavior in ILs, we supported the HPW in those three ILs and monitored the Biginelli reaction (Table 3).

Table 3 shows that BMI-NTf₂ was the best IL for all cases, whereas for BMI-PF₆, the known anion degradation was noted,⁵⁸ making BMI-PF₆ not a good medium for the Biginelli reaction under the tested conditions. After 4 h and with 4 mol % of HPW in BMI-NTf₂, the desired Biginelli adduct **4a** was obtained almost quantitatively. It is worth highlighting that **4a** was synthesized with equimolar quantities of the reagents, thus representing a significant improvement on the reaction conditions.

Heterogeneous catalytic conditions by using zeolite beta as the acid catalyst have also been investigated in ILs. Zeolite β framework has a tridimensional channel system with micropores of 0.68 × 0.73 nm ([100] and [010] directions) and 0.56 × 0.56 nm ([001] direction) and that its disordered

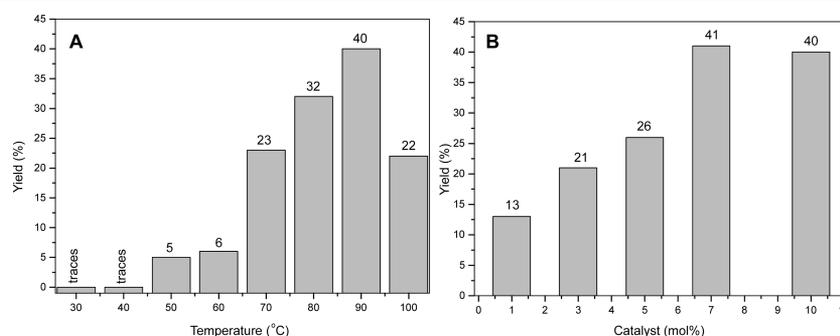


Figure 1. (A) Temperature and (B) catalyst concentration optimization using the model reaction (3.00 mmol of each reagent). The catalyst concentration was optimized at 90 °C (B), and the temperature was optimized with 10 mol % (A) of MSI-Fe₂Cl₇ in BMI-BF₄ (1.0 mL). Importantly, when the reaction was carried out with 7 mol % of the catalyst and at 90 °C, the desired product was obtained at 65% of yield (data not shown).

Table 3. Biginelli Reaction Promoted by HPW as the Catalyst in Ionic Liquids (1.0 mL)^a

entry	catalyst (mol %)	ionic liquid (1.0 mL)	time (h)	yield (%) of 4a
1	1	BMI·NTf ₂	1	37
2	1	BMI·PF ₆	1	30 ^b
3	1	BMI·BF ₄	1	30
4	1	BMI·NTf ₂	2	41
5	1	BMI·PF ₆	2	41 ^b
6	1	BMI·BF ₄	2	33
7	1	BMI·NTf ₂	3	55
8	1	BMI·PF ₆	3	42 ^b
9	1	BMI·BF ₄	3	37
10	1	BMI·NTf ₂	4	69
11	1	BMI·PF ₆	4	46 ^b
12	1	BMI·BF ₄	4	40
13	2	BMI·NTf ₂	4	71
14	3	BMI·NTf ₂	4	87
15	4	BMI·NTf ₂	4	99
16	5	BMI·NTf ₂	4	99

^aReactions were performed with 3.00 mmol of each reagent (model reaction) at 90 °C as homogeneous systems. ^bThe system is dark, and product/reagent degradation was noted.

structure also shows as mesoporous, originating from the intergrowth of both polymorphs A and B.⁵⁹ Some of us have shown that the acidity of zeolite β is strongly dependent on its activation procedure.⁶⁰ The presence of strong Bronsted sites was observed only at lower calcination temperature (450 °C). These kinds of acid zeolites have been used for several catalyzed reactions, as reviewed elsewhere;^{61–63} however, it is surprising that no study is found for the Biginelli reaction (or any multicomponent reaction) promoted by any zeolite when supported in ILs, despite the promising features of this combination. Some groups have described a catalytic system combining a TSIL (Bronsted acid ILs) supported in zeolitic structures as an ecoapproach for the synthesis of spiro compounds.⁶⁴ In this sense, some experiments have been carried out envisaging the achievement of an efficient catalytic system through the combination of the acid zeolite beta embedded in ILs. Moreover, the results could be used for comparing the efficiency of this heterogeneous system with homogeneous catalytic systems when applied to the Biginelli reaction carried out in ILs. Table 4 summarizes the obtained results of the heterogeneous catalytic system.

Reactions carried out in BMI·PF₆ and BMI·BF₄ could not be tagged as “green” because of anion and product degradation. The use of BMI·NTf₂, however, was shown to be promising. In the third reaction hour (Table 4, entry 7), compound **4a** was obtained in 65%. With 3 mol % of the catalyst, the reaction reaches almost quantitative yields in 3 h (Table 4, entry 14), thus showing great potential for use of the heterogeneous system in ILs. One drawback is that the product precipitates in the reaction media, thus making the product and catalyst (heterogeneous) separation a difficult task.

Because of the promising results obtained by the heterogeneous catalytic system, we decided to support the HPW (1%) in the zeolite beta and test the formed heterogeneous system. Some of us have recently described the citronellal cyclization using supported HPW on MCM-41⁶⁵ and some HPW derivatives as efficient catalysts in the esterification reaction of oleic acid with ethanol.⁶⁶ The obtained results for the Biginelli reaction are summarized in Table 5.

Table 4. Biginelli Reaction Promoted by Zeolite Beta as the Catalyst in Ionic Liquids (1.0 mL)^a

entry	catalyst (mol %)	ionic liquid (1.0 mL)	time (h)	yield (%) of 4a
1	1	BMI·NTf ₂	1	23
2	1	BMI·PF ₆	1	46 ^b
3	1	BMI·BF ₄	1	26
4	1	BMI·NTf ₂	2	22
5	1	BMI·PF ₆	2	19 ^b
6	1	BMI·BF ₄	2	12
7	1	BMI·NTf ₂	3	65
8	1	BMI·PF ₆	3	<i>b</i>
9	1	BMI·BF ₄	3	11 ^b
10	1	BMI·NTf ₂	4	50 ^b
11	1	BMI·PF ₆	4	<i>b</i>
12	1	BMI·BF ₄	4	20 ^b
13	2	BMI·NTf ₂	3	90
14	3	BMI·NTf ₂	3	99
15	4	BMI·NTf ₂	3	99
16	5	BMI·NTf ₂	3	99

^aReactions were performed with 3.00 mmol of each reagent (model reaction) at 90 °C as heterogeneous systems. ^bThe system is dark, and product/reagent degradation was noted.

Table 5. Biginelli Reaction Promoted by Zeolite Beta Doped with HPW (1%) as the Catalyst in Ionic Liquids (1.0 mL)^a

entry	catalyst (mol %)	ionic liquid (1.0 mL)	time (h)	yield (%) of 4a
1	1	BMI·NTf ₂	1	2
2	1	BMI·PF ₆	1	6 ^b
3	1	BMI·BF ₄	1	4
4	1	BMI·NTf ₂	2	20
5	1	BMI·PF ₆	2	14 ^b
6	1	BMI·BF ₄	2	10
7	1	BMI·NTf ₂	3	41
8	1	BMI·PF ₆	3	<i>b</i>
9	1	BMI·BF ₄	3	11 ^b
10	1	BMI·NTf ₂	4	59
11	1	BMI·PF ₆	4	<i>b</i>
12	1	BMI·BF ₄	4	<i>b</i>
13	2	BMI·NTf ₂	3	62
14	3	BMI·NTf ₂	3	85
15	4	BMI·NTf ₂	3	75 ^b
16	5	BMI·NTf ₂	3	77 ^b

^aReactions were performed with 3.00 mmol of each reagent (model reaction) at 90 °C as heterogeneous systems. ^bThe system is dark and product/reagent degradation was noted.

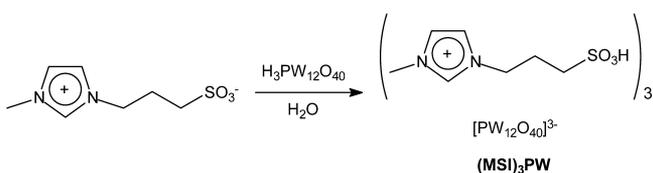
The strategy of doping the zeolite with HPW showed poor results. Indeed, a fast degradation of the product and the aldehyde was observed. Lower yields were observed when compared with those described in Table 4, even though **4a** could be obtained in 85% in 3 h with 3 mol % of the catalyst (Table 5, entry 14).

Overall, when comparing the catalytic systems (homogeneous and heterogeneous) described herein, the homogeneous systems showed some advantages, such as:

- No product/reagent degradation was noted;
- The system is easy to handle, and the product separation is easier, since only one filtration is necessary (the product precipitates in the reaction media);
- The metal-containing catalysts could be prepared in situ;
- It is easier to visualize the reaction.

Despite the fact that the heterogeneous catalysis proceeds faster (3 h) than the homogeneous (4 h), the promising features of the homogeneous systems and the drawbacks for the heterogeneous systems (product and catalyst separation) prompted us to perform the synthesis of other MSI-derivative catalysts, as shown in Scheme 3, and to test them under homogeneous catalytic conditions.

Scheme 3. Synthesis of the Bronsted IL (MSI cation) with Lewis Anions Tested as the Catalysts for the Model Biginelli Reaction



The catalyst $(\text{MSI})_3\text{PW}$ has already been described⁶⁷ and applied for esterification⁶⁸ and desulfurization of fuels.⁶⁹ Some heteropolyanions ($\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$) with other cations (rather than imidazolium) have also been used for Prins reactions,⁷⁰ esterification,⁷¹ and desulfurization of fuels.⁷² For the above-mentioned reasons, we envisaged this combination could be very useful for Biginelli synthesis (Table 6).

Table 6. Biginelli Reaction Promoted by $(\text{MSI})_3\text{PW}$ as the Catalyst in Ionic Liquids (1.0 mL)^a

entry	catalyst (mol %)	ionic liquid (1.0 mL)	time (h)	yield (%) of 4a
1	1	BMI-NTf ₂	1	6
2	1	BMI-PF ₆	1	15 ^b
3	1	BMI-BF ₄	1	6 ^b
4	1	BMI-NTf ₂	2	16
5	1	BMI-PF ₆	2	17 ^b
6	1	BMI-BF ₄	2	5 ^b
7	1	BMI-NTf ₂	3	60
8	1	BMI-PF ₆	3	31 ^b
9	1	BMI-BF ₄	3	10 ^b
10	1	BMI-NTf ₂	4	65
11	1	BMI-PF ₆	4	33 ^b
12	1	BMI-BF ₄	4	15 ^b
13	2	BMI-NTf ₂	4	71
14	3	BMI-NTf ₂	4	77
15	4	BMI-NTf ₂	4	87
16	5	BMI-NTf ₂	4	99

^aReactions were performed with 3.00 mmol of each reagent (model reaction) at 90 °C as homogeneous systems. ^bThe system is dark, and product/reagent degradation was noted.

Once more, BMI-NTf₂ was shown to be the best reaction media. The catalyst $(\text{MSI})_3\text{PW}$ has the advantage of being completely ionic, thus rendering it possibly a more efficient support in the tested ILs and allowing the possibility of recycling. Indeed, five runs were conducted (Figure 2), and from the third run on, a slight loss of the catalytic activity was noted, indicating a slight catalyst leaching from the ionic media.

Once we had optimized all the catalytic reaction conditions with the different developed catalysts, we decided to extend the methodology to the synthesis of different DHPMs to compare five developed catalytic systems. The results are summarized in Table 7.

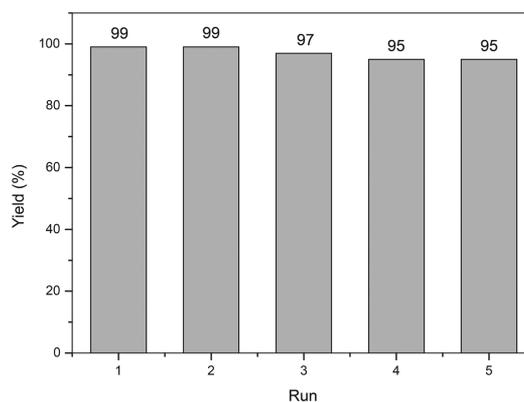


Figure 2. Catalyst's recycling (5 mol % of the catalyst $(\text{MSI})_3\text{PW}$), 4 h in BMI-NTf₂ (1 mL) at 90 °C; recharges using 3.00 mmol of each reagent).

It is noted from Table 7 that all compounds could be obtained at least with very good yields (above 76%). The biologically active compounds Monastrol (**4e**, 98%) and its oxo-analogue (**4d**, 99%), Enastron (**4j**, 76%), Dimethylenastron (**4k**, 87%), and Piperastrol (**4n**, 85%) were obtained in excellent yields (see Table 7), thus showing that different methodologies could be used for a straightforward synthesis of a desired DHPM derivative.

To investigate the mechanism with $(\text{MSI})_3\text{PW}$ as the catalyst, high-resolution electrospray ionization quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (ESI-QTOF-MS) analyses were performed. Very recently, we have determined the role of the reagents for the in situ formation of some reactive intermediates for a Lewis acid-catalyzed version of the Biginelli reaction.³⁶ The potential of MS to evaluate the Biginelli reaction has already been reported, and it proved to be efficient for studying all three accepted mechanisms⁷³ (see Supporting Information Scheme S1 for the mechanisms). The soft ionization from the ESI source allows continuous snapshots of the reaction with a gentle transfer from the solution to the gas phase,⁷⁴ thus allowing excellent online monitoring of several reactions with the possibility of detection and characterization of supramolecular species⁷⁵ (including transient intermediates of catalyzed reactions^{76,77}). First, the best catalyst $(\text{MSI})_3\text{PW}$ was characterized in both positive (Supporting Information Figure S2) and negative (Figure 3) ion modes.

It is noted that the most intense set of signals (m/z 953–963) is attributed to PW^{3-} ($\text{PW} = \text{PW}_{12}\text{O}_{40}$), indicating an excellent dissociation of the acidic hydrogens and the relative stability of the triply charged anionic species. The doubly charged anionic species $[\text{PW} + \text{H}]^{2-}$ was also detected (m/z 1432–1448), thus in accordance with the good stability of the conjugate base. A low-intensity set of signals in the range of m/z 1635–1651 ($[\text{PW} + \text{MSI} + (\text{MSI} - \text{H})]^{2-}$, where $\text{MSI} - \text{H}$ is the zwitterionic MSI derivative, i.e., the dissociation of the acid hydrogen from the side group) could be attributed to the neutral zwitterionic species $(\text{MSI} - \text{H})$ associated with $[\text{PW} + \text{MSI}]^{2-}$ (m/z 1532–1548), which in turn was also detected (see Figure 3). No set of signals related to $[\text{PW} + 2\text{H}]^{-}$ was noted. To probe the ionic liquid effect and its influence on the catalyst behavior, a mixture of $(\text{MSI})_3\text{PW}$ and BMI-NTf₂ was analyzed (Figure 4) and compared with the spectrum in the absence of any IL (Figure 3).

In the presence of BMI-NTf₂, the set of signals of m/z 1432–1448 ($[\text{PW} + \text{H}]^{2-}$) almost disappeared, thus showing that

Table 7. Dihydropyrimidinones (DHPMs) Synthesized Using the Developed Conditions with Different Catalysts at 90 °C Using 3.00 mmol of Each Reagent and 1.0 mL of the Ionic Liquid

Reaction scheme: $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{X})-\text{NH}_2$ (1) + R^1-CHO (2) + $\text{R}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^3$ (3) \rightarrow DHPM (4)

DHPM	Product				Yields (%) for the tested catalysts				
	R ¹	R ²	R ³	X	MSLFe ₂ Cl ₇ ^a	HPW ^b	Zeolite beta ^c	Zeolite beta (1% HPW) ^d	(MSI) ₃ PW ^e
4a	Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	87	99	99	85	99
4b	Ph	CH ₃	CH ₃	O	76	96	82	79	99
4c	Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	S	43	88	99	98	99
4d	3-OH-Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	99	37	66	60	75
4e	3-OH-Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	S	50	98	33	98	50
4f	3-NO ₂ -Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	41	81	69	63	98
4g	3-NO ₂ -Ph	CH ₃	CH ₃	O	57	93	54	63	98
4h	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	56	82	86	76	94
4i	4-OH-3OCH ₃ -Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	O	59	43	46	80	99
4j	3-OH-Ph			S	76	59	59	59	60
4k	3-OH-Ph			S	21	87	21	53	60
4l	2-NO ₂ -Ph	CH ₃	CH ₃	O	65	98	70	70	86
4m	2-OH-Ph	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	S	12	36	15	97	60
4n		CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	S	35	85	19	71	74
4o	3-OH-Ph	CH ₃	CH ₃	O	76	99	33	65	85

^a7 mol % of the catalyst, 4 h in BMI-BF₄, and 9.00 mmol of the aldehyde (homogeneous system). ^b4 mol % of the catalyst, 4 h in BMI-NTf₂ (homogeneous system). ^c3 mol % of the catalyst, 3 h in BMI-NTf₂ (heterogeneous system). ^d3 mol % of the catalyst, 3 h in BMI-NTf₂ (heterogeneous system). ^e5 mol % of the catalyst, 4 h in BMI-NTf₂ (homogeneous system).

in the presence of the IL, the dissociation of the acid is even more effective, hence, making the acidic character of the catalyst stronger. A set of signals of *m/z* 1501–1517 appeared and was attributed to [PW + BMI]²⁻, where BMI is the imidazolium cation (1-*n*-butyl-3-methylimidazolium of 139 Da). The MS data clearly showed a more effective dissociation of the acidic moiety, thus, in accordance with the expected superacid behavior of Bronsted acids supported in ILs.

After the catalyst and catalyst + BMI-NTf₂ interactions and behavior characterizations, the model reaction was monitored online, and interesting signals could be detected and characterized by collision-induced dissociation (CID) showing some Biginelli reaction intermediates in high resolution ESI-QTOF product ion spectra (Figure 5).

It is noted that the iminium mechanism (Scheme 4, also see Supporting Information Scheme S1) is clearly favored under the tested conditions. The key intermediate of *m/z* 149 was isolated and characterized. The intermediate of *m/z* 279 could also be isolated and characterized by ESI(+)-MS/MS. An intermediate of *m/z* 237 from the Knoevenagel mechanism should also be noted; however, only the intermediate from the

first step could be intercepted, indicating the addition takes place in a reversible manner and the preferred pathway is the iminium mechanism.

To gain insights into the mechanism and mainly into the ionic liquid effect in the stabilization of the charged intermediates, theoretical calculations were also performed and discussed. The theoretical investigations were centered on the key intermediates from the iminium mechanism (Scheme 4), that is, the iminium cation (ion of *m/z* 149, Figure 5A, **Int I**) and the ion from the addition to the iminium (ion of *m/z* 279, Figure 5B, **Int II**). We have also considered the association with the anion [NTf₂]⁻ (bis(trifluoromethylsulfonyl)imide) to those ions in both *cis* and *trans* conformations (Figure 6).

It is shown in Figure 6 that upon association with the anion (*cis* or *trans* conformations), intermediates **Int I** and **Int II** change their conformations in a similar manner. When **Int I** is close to the anion, the anion changes its conformation from *cis* to *trans* (Figure 6E), and this was not observed for intermediate **Int II**. This conformational change allows a better ion-pairing formation with steric interactions minimized. The thermodynamics involved in

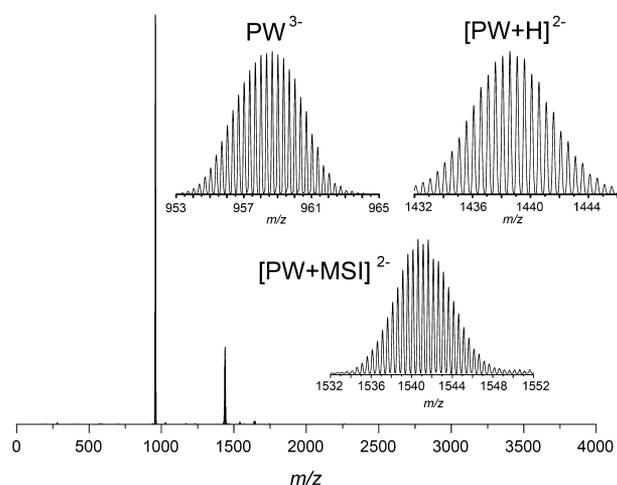


Figure 3. ESI(-)-QTOF mass spectrum of the catalyst $(\text{MSI})_3\text{PW}$. MSI = functionalized cation (205 Da) and $\text{PW} = [\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$.

the stabilization of intermediates through ion-pairing has been investigated, as well (Table 8).

Table 8. Thermodynamics Parameters Calculated at the M062X/6-311++g(2d,2p)//B3LYP/6-31+G(d,p) Level of Theory for the Ion-Pairing of Intermediates Int I and Int II upon Association with $[\text{NTf}_2]^-$

step/ parameter	ΔG (kcal mol ⁻¹)	ΔH (kcal mol ⁻¹)	ΔS (cal mol ⁻¹ K ⁻¹)	binding energy (kcal mol ⁻¹)
Int I + NTf_2^- (cis)	-84.05	-96.01	-40.13	-97.00
Int I + NTf_2^- (trans)	-83.04	-94.34	-37.88	-95.37
Int II + NTf_2^- (cis)	-76.80	-89.94	-44.09	-90.86
Int II + NTf_2^- (trans)	-73.95	-86.1s1	-40.80	-87.07

No significant difference was noted for $[\text{NTf}_2]^-$ in either of its conformations, only a slight difference favoring the trans isomer. For all cases, the Gibbs free energy shows a highly favored process, in accordance with the stabilization of charged intermediates promoted by ILs through ion-pairing and formation of aggregates (ionic liquid effect). A large binding energy is also noted for all cases, indicating a strong interaction between the charged intermediates and $[\text{NTf}_2]^-$. Theoretical calculated values are in accordance with the observed ionic liquid effect over the Biginelli reaction expressed by testing homogeneous and heterogeneous conditions. For all cases, ILs were better than organic solvents. It is necessary to bear in mind that in the ionic medium, additional associations (with both imidazolium cations and $[\text{NTf}_2]^-$ anions) will take place, therefore, with additional stabilizing effects over the system. In this sense, theoretical calculations were important and point firmly to the spontaneous formation of supramolecular aggregates with the charged intermediates.

In summary, we have demonstrated the efficiency of several catalytic conditions to perform the Biginelli reaction with a considerable ionic liquid effect. Heterogeneous and homogeneous conditions were tested, and homogeneous conditions were shown to be more appropriate for many cases, avoiding product/reagent degradation. Five biologically active compounds

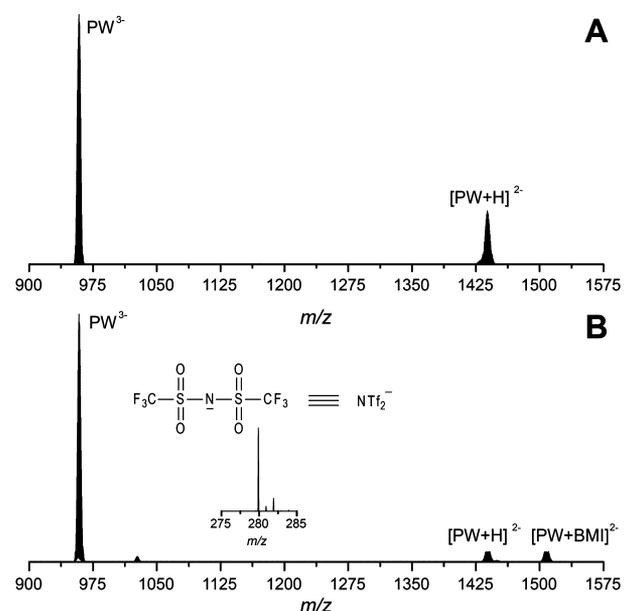


Figure 4. (A) ESI(-)-QTOF mass spectrum of the catalyst $(\text{MSI})_3\text{PW}$. (B) ESI(-)-QTOF mass spectrum of the catalyst $(\text{MSI})_3\text{PW}$ in the presence of BMI-NTf_2 . Note the anion $[\text{NTf}_2]^-$ of m/z 280 (see the inset). BMI = 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium cation (139 Da).

(Monastrol (**4e**) and its oxo-analogue (**4d**), Enastron (**4j**), Dimethylnastron (**4k**), and Piperastrol (**4n**)) were obtained in excellent yields under different conditions. ESI-MS analyses showed that under the best homogeneous conditions (using $(\text{MSI})_3\text{PW}$ as the catalyst) the iminium mechanism is favored, and two key intermediates were detected and characterized via ESI-MS/MS. MS analyses also revealed the origin for the high stability of the conjugate base using the Bronsted acid catalyst $(\text{MSI})_3\text{PW}$, allowing a better understanding of the superacid behavior of Bronsted acids when supported in ILs.^{50,51} Finally, theoretical calculations helped us to understand the efficiency of the stabilization of the charged intermediates of the Biginelli reaction in ILs. The calculated values showed how spontaneous, efficient, and strong the associations of those positively charged intermediates with the anion ($[\text{NTf}_2]^-$) are. It also allowed us to understand the ionic liquid effect over the reaction through ion-pairing and aggregate formation. The application of the described catalysts under optimized conditions for other multicomponent reactions is underway and will be published in due course.

EXPERIMENTAL SECTION

General. Chemicals and solvents were purchased from commercial sources. Liquid reagents and solvents were distilled prior to use.

ESI-MS and ESI-MS/MS measurements were performed in the positive ion mode (m/z 50–2000 range) on a HDMS instrument. This instrument has a hybrid quadrupole/ion mobility/orthogonal acceleration time-of-flight (oa-TOF) geometry and was used in the TOF V+ mode. All samples were dissolved in methanol to form 50 μM solutions and were directly infused into the ESI source at a flow rate of 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ after 5 min at 90 °C. ESI source conditions were as follows: capillary voltage 3.0 kV, sample cone 20 V, extraction cone 3 V.

All electronic structure calculations performed in this work were performed within Kohn–Sham density functional theory (DFT) formalism.^{78,79} The geometry optimizations were carried out using the B3LYP/6-31+G(d,p) level of calculation. At the

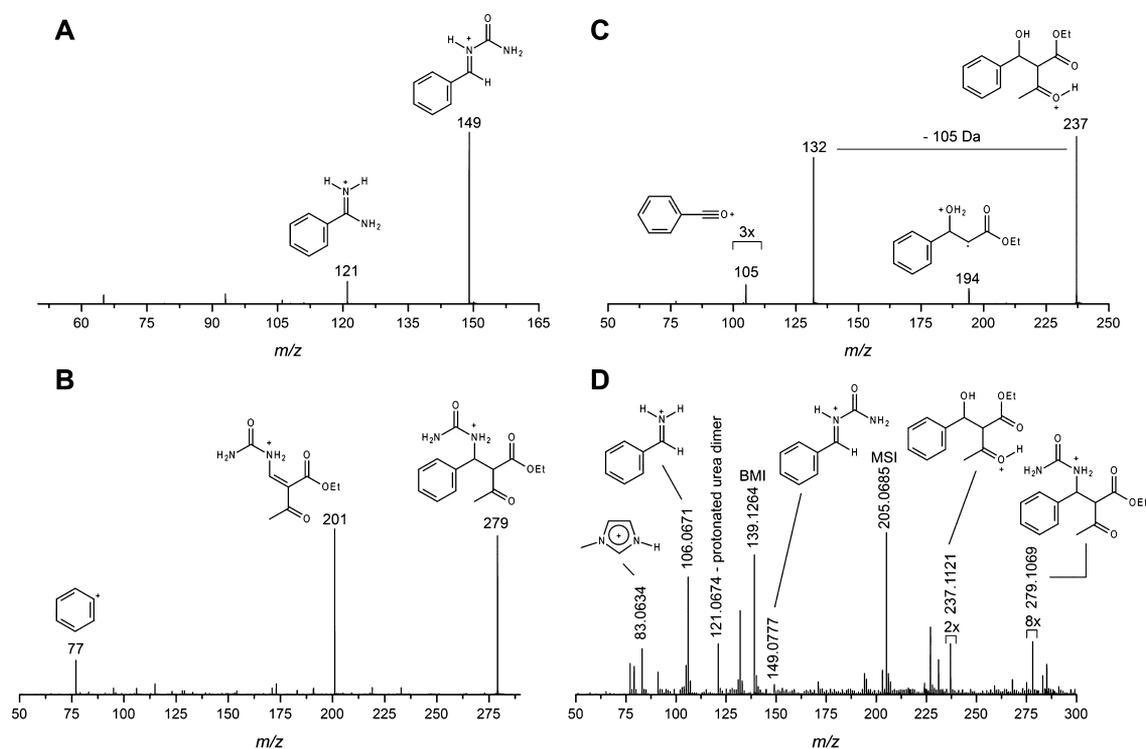
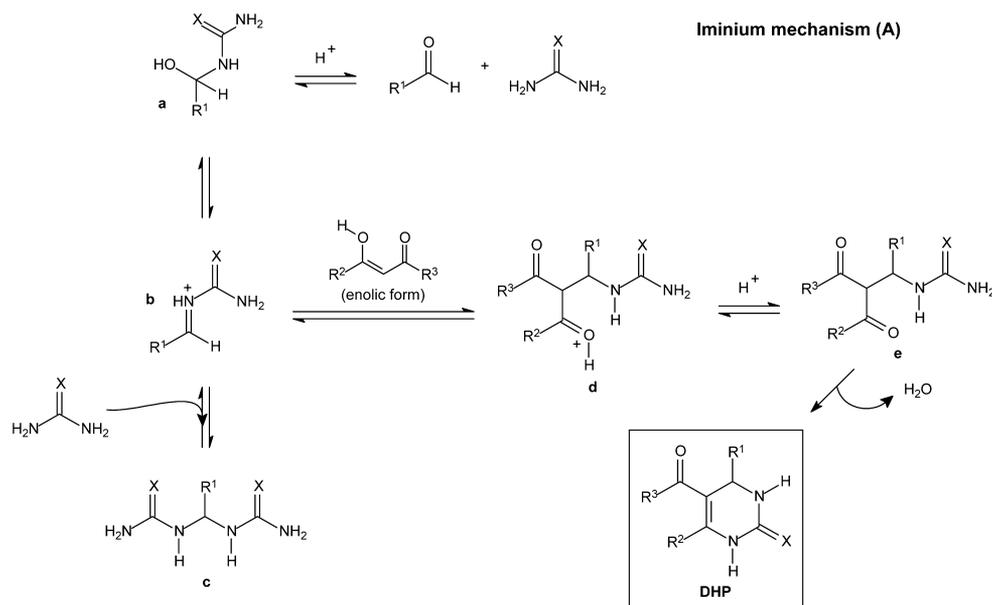


Figure 5. Model reaction catalyzed by $(\text{MSI})_3\text{PW}$ in the presence of BMI-NTf_2 . (A) ESI(+)-QTOF product ion spectrum of m/z 149. (B) ESI(+)-QTOF product ion spectrum of m/z 279. (C) ESI(+)-QTOF product ion spectrum of m/z 237. (D) ESI(+)-QTOF mass spectrum of the model reaction.

Scheme 4. The Proposed Iminium Mechanism for the Biginelli Reaction under Acidic Conditions



same level of theory, the fundamental vibrational frequency calculations were carried out to ensure the true minima, to compute zero-point vibrational energy (ZPVE), and to derive the thermochemical corrections for the heat of formation, Gibbs free energy, and the binding energy. The calculated frequencies were scaled by a factor of 0.9642, and the ZPVE and thermodynamic functions were calculated at 298.15 K and 1 atm. The optimized geometries were used for the single point calculation at the M06-2X/6-311++g(2d,2p) level of calculation. The M06-2X meta exchange-correlation functional is recommend for

applications involving main-group thermochemistry, kinetics, noncovalent interactions, and electronic excitation energies to valence and Rydberg states.⁸⁰ To avoid a basis-set superposition error, the thermodynamics properties and binding energies were counter-poise-corrected using the standard approach by Boys and Bernardi.⁸¹ All theoretical calculations were carried out using the Gaussian 09 program suite.⁸²

NMR spectra were recorded on a 7.05 T instrument using a 5-mm internal diameter probe operating at 300 MHz for ¹H and at 75 MHz for ¹³C. Chemical shifts were expressed in

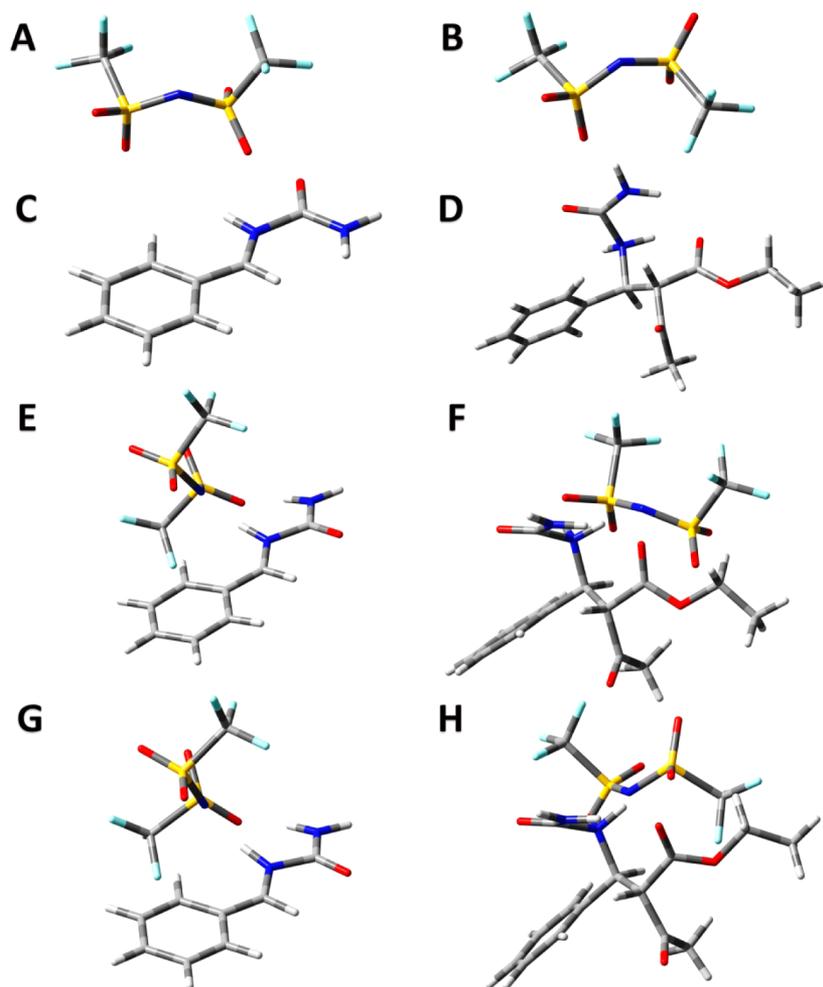


Figure 6. Optimized geometries at the B3LYP/6-31+G(d,p) level of theory. (A) Anion $(\text{NTf}_2)^-$ cis. (B) Anion $(\text{NTf}_2)^-$ trans. (C) **Int I** (iminium). (D) **Int II** (addition to the iminium). (E) **Int I** associated with the anion $[\text{NTf}_2]^-$. Note the anion changed to its trans conformation. (F) **Int II** associated with the anion $[\text{NTf}_2]^-$ (cis). (G) **Int I** associated with the anion $[\text{NTf}_2]^-$ (trans). (H) **Int II** associated with the anion $[\text{NTf}_2]^-$ (trans).

parts per million (ppm) and referenced by the signals of the residual hydrogen atoms of the deuterated solvent ($\text{DMSO}-d_6$), as indicated in the legends.

Zeolite β in the ammonium form was calcined at $450\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h in a muffle furnace. The zeolite full characterization has been described elsewhere.⁶⁰ The 12-tungstophosphoric acid ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ or HPW) was obtained from commercial sources and dried at $200\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h before its utilization. Zeolite β doped with HPW (1%) was prepared by the aqueous impregnation procedure. The zeolitic structure was stirred in a HPW solution at $80\text{ }^\circ\text{C}$ until dryness, affording the doped zeolite quantitatively.

The known MSI cation⁸³ was synthesized as follow: To a solution of 1,3-propanesultone (20 mmol) dissolved in ethanol (100 mL) was added 1-methylimidazole (20 mmol), and the mixture was allowed to react at $100\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h. The white zwitterionic solid formed was washed with ethyl acetate, filtered, and dried in vacuum. Afterward, a stoichiometric amount of acid (HCl) was added to an aqueous solution of the zwitterionic solid, and the mixture was heated at $50\text{ }^\circ\text{C}$ for 18 h. The solution was concentrated under vacuum, and a white solid precipitated after the addition of toluene. The solid with MSI cation was washed with ethyl acetoacetate and dried in vacuum at $50\text{ }^\circ\text{C}$ for 6 h. Alternatively, dry HCl can be bubbled in a suspension of the zwitterionic solid in CH_2Cl_2 for 24 h. All metal (anion)-containing catalysts (see Table 1) were obtained by mixing the

metal chloride salt with $\text{MSI}\cdot\text{Cl}$ and heating ($80\text{ }^\circ\text{C}$) under inert atmosphere for 1 h, affording the metal catalysts in quantitative yields. The known⁷² $(\text{MSI})_3\text{PW}$ was prepared by treating the zwitterionic solid (15 mmol) with HPW (5 mmol) in 30 mL of water:methanol (1:1) at $50\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h. Afterward, the solvent was concentrated under vacuum, and the white solid precipitated was washed with ethyl ether and dried in vacuum, affording the desired product in quantitative yield.

General Procedure for the Biginelli Reaction with the Five Different Methods.

- A sealed Schlenk tube containing 1 mL of $\text{BMI}\cdot\text{BF}_4$, 9.00 mmol of the aldehyde, 3.00 mmol of the 1,3-dicarbonyl compound, 3.00 mmol of urea (or thiourea), and $\text{MSI}\cdot\text{Fe}_2\text{Cl}_7$ (7 mol %) was allowed to react at $90\text{ }^\circ\text{C}$ for 4 h. Products were purified by chromatographic column eluted with mixtures of hexane/ethyl acetate, or if the product precipitated in the reaction medium, it was filtered and washed with cold ethanol.
- A sealed Schlenk tube containing 1 mL of $\text{BMI}\cdot\text{NTf}_2$, 3.00 mmol of the aldehyde, 3.00 mmol of the 1,3-dicarbonyl compound, 3.00 mmol of urea (or thiourea), and HPW (4 mol %) was allowed to react at $90\text{ }^\circ\text{C}$ for 4 h. Substrates were purified by a chromatographic column eluted with mixtures of hexane/ethyl acetate, or if the product precipitated

in the reaction medium, it was filtered and washed with cold ethanol.

- (c) A sealed Schlenk tube containing 1 mL of BMI·NTf₂, 3.00 mmol of the aldehyde, 3.00 mmol of the 1,3-dicarbonyl compound, 3.00 mmol of urea (or thiourea), and zeolite beta (3 mol %) was allowed to react at 90 °C for 3 h. Substrates were purified by a chromatographic column eluted with mixtures of hexane/ethyl acetate, or if the product precipitated in the reaction medium, it was filtered and washed with cold ethanol.
- (d) A sealed Schlenk tube containing 1 mL of BMI·NTf₂, 3.00 mmol of the aldehyde, 3.00 mmol of the 1,3-dicarbonyl compound, 3.00 mmol of urea (or thiourea), and zeolite beta-1% HPW (3 mol %) was allowed to react at 90 °C for 3 h. Substrates were purified by a chromatographic column eluted with mixtures of hexane/ethyl acetate, or if the product precipitated in the reaction medium, it was filtered and washed with cold ethanol.
- (e) A sealed Schlenk tube containing 1 mL of BMI·NTf₂, 3.00 mmol of the aldehyde, 3.00 mmol of the 1,3-dicarbonyl compound, 3.00 mmol of urea (or thiourea), and MSi₃PW (5 mol %) was allowed to react at 90 °C for 4 h. Substrates were purified by a chromatographic column eluted with mixtures of hexane/ethyl acetate, or if the product precipitated in the reaction medium, it was filtered and washed with cold ethanol.

■ ASSOCIATED CONTENT

■ Supporting Information

Spectral data for the synthesized compounds, cited Schemes and Figures, and Cartesian coordinates and energy and thermal corrections for all of the calculated structures. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

■ Corresponding Author

*E-mail: wender@unb.br and brenno.ipi@gmail.com.

■ Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

B.A.D.N. thanks INCT-Catalysis and all founding sources. This work has been supported in part by CAPES, CNPq, FINEP-MCT, FINATEC, FAPESP, FAPDF, DPP-UnB, and ANP-PETROBRAS.

■ REFERENCES

- (1) Dapsens, P. Y.; Mondelli, C.; Perez-Ramirez, J. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1487–1499.
- (2) Sheldon, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451.
- (3) Hallett, J. P.; Welton, T. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508–3576.
- (4) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071–2083.
- (5) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667–3691.
- (6) Neto, B. A. D.; Diniz, J. R.; de Oliveira, A. L. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 273–282.
- (7) Scholten, J. D. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 348–363.
- (8) Singh, M. S.; Chowdhury, S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4547–4592.
- (9) Panda, S. S.; Khanna, P.; Khanna, L. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 507–520.
- (10) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969–4009.

- (11) Isambert, N.; Duque, M. D. S.; Plaquevent, J. C.; Genisson, Y.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1347–1357.
- (12) Petkovic, M.; Seddon, K. R.; Rebelo, L. P. N.; Pereira, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1383–1403.
- (13) Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 123–150.
- (14) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 16–58.
- (15) da Silva, D. L.; Reis, F. S.; Muniz, D. R.; Ruiz, A.; de Carvalho, J. E.; Sabino, A. A.; Modolo, L. V.; de Fatima, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2645–2650.
- (16) Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083–3135.
- (17) Toure, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439–4486.
- (18) Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371–382.
- (19) Tron, G. C.; Minassi, A.; Appendino, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5541–5550.
- (20) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879–888.
- (21) Kaan, H. Y. K.; Ulaganathan, V.; Rath, O.; Prokopcova, H.; Dallinger, D.; Kappe, C. O.; Kozielski, F. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5676–5683.
- (22) Blasco, M. A.; Thumann, S.; Wittmann, J.; Giannis, A.; Groger, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4679–4682.
- (23) Canto, R. F. S.; Bernardi, A.; Battastini, A. M. O.; Russowsky, D.; Eifler-Lima, V. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1379–1388.
- (24) Luo, H. L.; Yang, W.; Li, Y.; Yin, S. F. *Chem. Nat. Compd.* **2010**, *46*, 412–416.
- (25) Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043–1052.
- (26) Suresh; Sandhu, J. S. *Arkivoc* **2012**, 66–133.
- (27) Gu, Y. L. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091–2128.
- (28) Karthikeyan, P.; Aswar, S. A.; Muskawar, P. N.; Bhagat, P. R.; Kumar, S. S. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *723*, 154–162.
- (29) Pourjavadi, A.; Hosseini, S. H.; Soleymann, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *365*, 55–59.
- (30) Fang, D.; Zhang, D. Z.; Liu, Z. L. *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 419–423.
- (31) Litvic, M.; Vecenaj, I.; Ladisic, Z. M.; Lovric, M.; Vinkovic, V.; Filipan-Litvic, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3463–3471.
- (32) Rao, G. B. D.; Acharya, B. N.; Verma, S. K.; Kaushik, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 809–812.
- (33) Narahari, S. R.; Reguri, B. R.; Gudaparthi, O.; Mukkanti, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1543–1545.
- (34) Konkala, K.; Sabbavarapu, N. M.; Katla, R.; Durga, N. Y. V.; Reddy, T. V. K.; Devi, B.; Prasad, R. B. N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1968–1973.
- (35) da Silva, D. L.; Fernandes, S. A.; Sabino, A. A.; de Fatima, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6328–6330.
- (36) Ramos, L. M.; Tobio, A.; dos Santos, M. R.; de Oliveira, H. C. B.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; de Oliveira, A. L.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10184–10193.
- (37) dos Santos, M. R.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; Suarez, P. A. Z.; Neto, B. A. D. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 2383–2389.
- (38) Oliveira, F. F. D.; dos Santos, M. R.; Lalli, P. M.; Schmidt, E. M.; Bakuzis, P.; Lapis, A. A. M.; Monteiro, A. L.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10140–10147.
- (39) Neto, B. A. D.; Meurer, E. C.; Galaverna, R.; Bythell, B. J.; Dupont, J.; Cooks, R. G.; Eberlin, M. N. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 3435–3441.
- (40) Medeiros, A.; Parize, A. L.; Oliveira, V. M.; Neto, B. A. D.; Bakuzis, A. F.; Sousa, M. H.; Rossi, L. M.; Rubim, J. C. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2012**, *4*, 5458–5465.
- (41) Neto, B. A. D.; Ebeling, G.; Goncalves, R. S.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N.; Dupont, J. *Synthesis* **2004**, 1155–1158.
- (42) Zhao, H. B.; Holladay, J. E.; Brown, H.; Zhang, Z. C. *Science* **2007**, *316*, 1597–1600.
- (43) Dengler, J. E.; Doroodian, A.; Rieger, B. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3831–3835.
- (44) Zhang, L. F.; Fu, X. L.; Gao, G. H. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1359–1364.

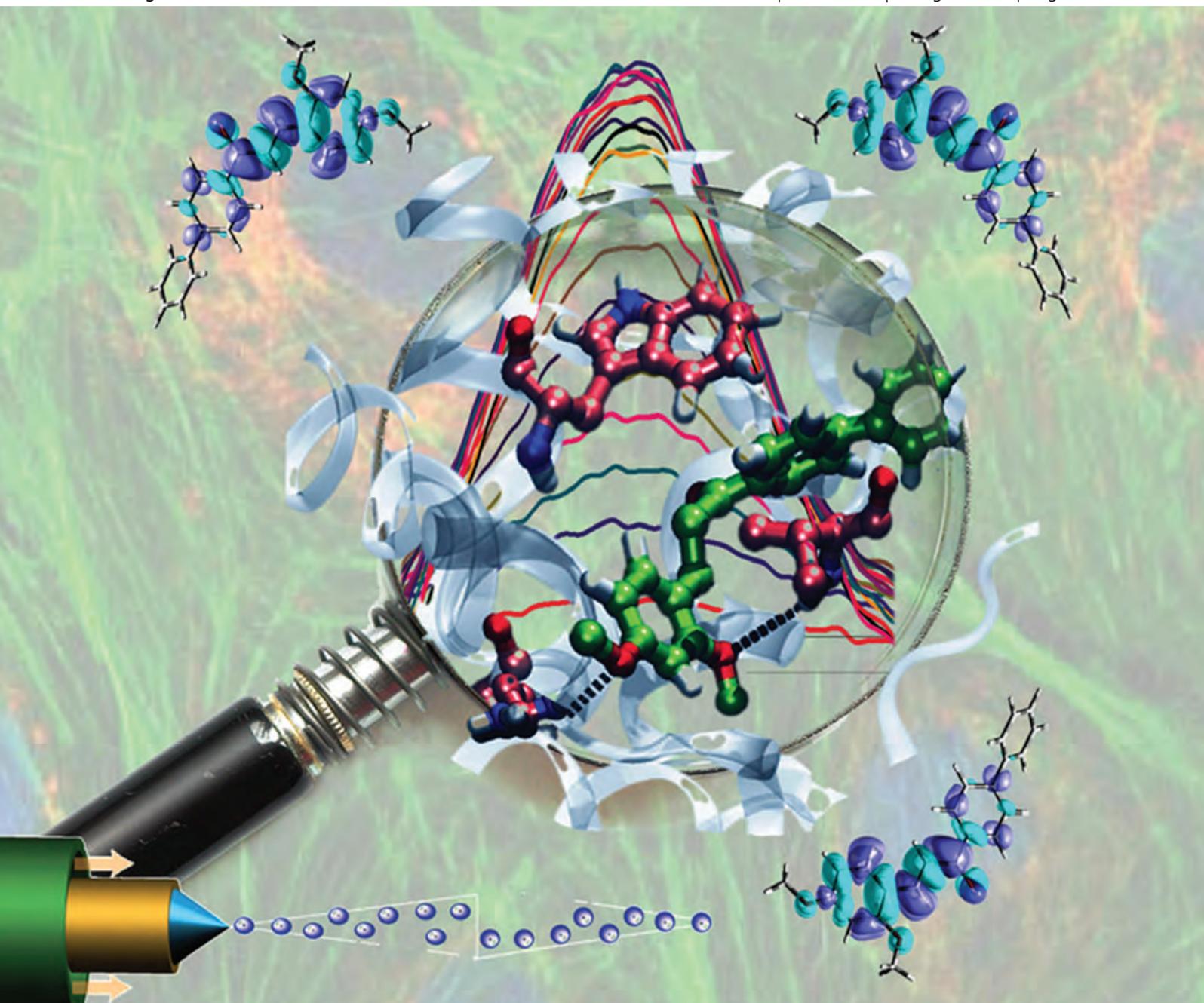
- (45) Kore, R.; Srivastava, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *345*, 117–126.
- (46) Gholap, A. R.; Venkatesan, K.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *Green Chem.* **2004**, *6*, 147–150.
- (47) Chen, X. F.; Peng, Y. Q. *Catal. Lett.* **2008**, *122*, 310–313.
- (48) Joseph, J. K.; Jain, S. L.; Singhal, S.; Sain, B. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 11463–11466.
- (49) Ramos, L. M.; Guido, B. C.; Nobrega, C. C.; Corrêa, J. R.; Silva, R. G.; de Oliveira, H. C. B.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; Neto, B. A. D. *Chem.—Eur. J.* **2013**, *19*, 4156–4168.
- (50) Chiappe, C.; Rajamani, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5517–5539.
- (51) Johnson, K. E.; Pagni, R. M.; Bartmess, J. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 1077–1101.
- (52) Drago, R. S.; Dias, J. A.; Maier, T. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7702–7710.
- (53) D'alessandro, O.; Sathicq, A. G.; Palermo, V.; Sanchez, L. M.; Thomas, H.; Vázquez, P.; Constantieux, T.; Romanelli, G. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2763–2769.
- (54) Amini, M. M.; Shaabani, A.; Bazgir, A. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 843–847.
- (55) Mishra, B. G.; Kumar, D.; Rao, V. S. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 457–459.
- (56) Rafiee, E.; Shahbazi, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *250*, 57–61.
- (57) Heravi, M. M.; Derikvand, F.; Bamoharram, F. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *242*, 173–175.
- (58) Dupont, J.; Spencer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5296–5297.
- (59) Wright, P. A.; Zhou, W. Z.; Perez-Pariente, J.; Arranz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 494–495.
- (60) de Macedo, J. L.; Ghesti, G. F.; Dias, J. A.; Dias, S. C. L. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 1584–1592.
- (61) Olsbye, U.; Svelle, S.; Bjorgen, M.; Beato, P.; Janssens, T. V. W.; Joensen, F.; Bordiga, S.; Lillerud, K. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5810–5831.
- (62) Barbaro, P.; Liguori, F.; Linares, N.; Marrodan, C. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3807–3823.
- (63) Chal, R.; Gerardin, C.; Bulut, M.; van Donk, S. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 67–81.
- (64) Arya, K.; Rawat, D. S.; Sasai, H. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1956–1963.
- (65) Braga, P. R. S.; Costa, A. A.; de Freitas, E. F.; Rocha, R. O.; de Macedo, J. L.; Araujo, A. S.; Dias, J. A.; Dias, S. C. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *358*, 99–105.
- (66) Santos, J. S.; Dias, J. A.; Dias, S. C. L.; de Macedo, J. L.; Garcia, F. A. C.; Almeida, L. S.; de Carvalho, E. *Appl. Catal., A* **2012**, *443*, 33–39.
- (67) Leng, Y.; Wang, J.; Zhu, D. R.; Ren, X. Q.; Ge, H. Q.; Shen, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 168–171.
- (68) Leng, Y.; Wang, J.; Zhu, D. R.; Wu, Y. J.; Zhao, P. P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *313*, 1–6.
- (69) Huang, W. L.; Zhu, W. S.; Li, H. M.; Shi, H.; Zhu, G. P.; Liu, H.; Chen, G. Y. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, *49*, 8998–9003.
- (70) Zhang, W. H.; Leng, Y.; Zhao, P. P.; Wang, J.; Zhu, D. R.; Huang, J. *Green Chem.* **2011**, *13*, 832–834.
- (71) Zhang, W. H.; Leng, Y.; Zhu, D. R.; Wu, Y. J.; Wang, J. *Catal. Commun.* **2009**, *11*, 151–154.
- (72) Zhu, W. S.; Huang, W. L.; Li, H. M.; Zhang, M.; Jiang, W.; Chen, G. Y.; Han, C. R. *Fuel Proc. Technol.* **2011**, *92*, 1842–1848.
- (73) De Souza, R.; da Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 9799–9804.
- (74) Eberlin, M. N. *Eur. J. Mass Spectrom.* **2007**, *13*, 19–28.
- (75) Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5261–5263.
- (76) Santos, L. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 235–253.
- (77) Santos, L. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1827–1840.
- (78) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev. B* **1965**, *137*, A1697–A1705.
- (79) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, B864–B871.
- (80) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
- (81) Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553–566.
- (82) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- (83) Kraus, G. A.; Guney, T. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1593–1596.

Anexo II
(outra produção)

Organic & Biomolecular Chemistry

www.rsc.org/obc

Volume 11 | Number 29 | 7 August 2013 | Pages 4729–4900



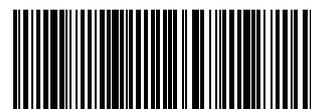
ISSN 1477-0520

RSC Publishing

PAPER

Wender A. Silva, Brenno A. D. Neto *et al.*

Probing deep into the interaction of a fluorescent chalcone derivative and bovine serum albumin (BSA): an experimental and computational study



1477-0520 (2013) 11:29;1-4