



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102014023110-2 A2

(22) Data do Depósito: 18/09/2014

(43) Data da Publicação: 22/03/2016

(RPI 2359)



(54) **Título:** NOVAS 1, 4-DIHIIDROPIRIDINAS E POLIHIDROQUINOLINAS GRAXAS DERIVADAS DE FONTES RENOVAVEIS

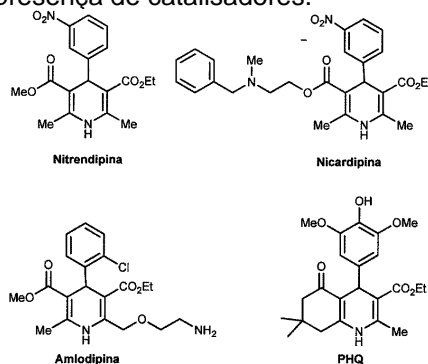
(51) **Int. Cl.:** C07D 213/12

(52) **CPC:** C07D 213/12

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE-FURG, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS

(72) **Inventor(es):** MARCELO GONÇALVES MONTES D'OCA, DENNIS RUSSOWSKY, HERNAN DARIO FONTECHA TARAZONA, CAROLINE DA ROS MONTES D'OCA, SABRINA BRUM ROSA

(57) **Resumo:** NOVAS 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS E POLIHIDROQUINOLINAS GRAXAS DERIVADAS DE FONTES RENOVAVEIS. A presente invenção prevê a síntese novas 1,4-dihidropiridinas e polihidroquinolinas graxas e seus derivados visando o aumento da lipofilicidade das DHPs e PHQs através da inserção de cadeias graxas de doze até vinte e dois carbonos (C12-C22) ramificadas, com diferentes grupos funcionais (-OH, -C=O, -NR₂, -NH₂, -CN, -SH, -SR, sendo que R=alquil ou aril) saturados, poliinsaturados e insaturados. A síntese ocorre através de uma reação multicomponente (RMC) em bons rendimentos com um procedimento simples e direto, realizado, em uma única etapa envolvendo a ciclocondensação de compostos 1,3-dicarbonílicos graxos e seus derivados, aldeídos, fontes de amônia e dicetonas cíclicas na presença de catalisadores.



TÍTULO**“NOVAS 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS E POLIHIDROQUINOLINAS GRAXAS
DERIVADAS DE FONTES RENOVAVEIS”****CAMPO DA INVENÇÃO**

[001] Nesta invenção é proposta a síntese de novas 1,4-dihidropiridinas (DHPs) e polihidroquinolinas (PHQs) provenientes de fontes renováveis bem como o aumento da lipofilicidade destas moléculas biologicamente ativas através da síntese de DHPs e PHQ contendo cadeias graxas em suas estruturas. Após a obtenção dos precursores graxos a reação para obtenção das novas DHPs e PHQs graxas é realizada em uma única etapa através de uma reação multicomponente. A metodologia explora a síntese das 1,4-dihidropiridinas e polihidroquinolinas e a funcionalização destas com substituintes graxos saturados, poliinsaturadas e insaturados, ramificados e com diferentes grupos funcionais, a partir de ácidos graxos provenientes de fontes renováveis, visando à modificação de propriedades físicas, ponto de fusão, polaridade e solubilidade das DHPs e PHQs, as quais resultam em diferentes propriedades biológicas e tecnológicas, expandindo a aplicabilidade destes compostos.

[002] Em consequência, as pesquisas acerca das DHPs e PHQs impulsionaram a investigação da modificação da sua estrutura pela inserção de cadeias graxas, o que pode contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos a serem usados no tratamento do câncer e outras doenças. Cabe ressaltar que estes compostos devido as suas características estruturais também podem ser utilizados para aplicações

tecnológicas, como surfactantes, tensoativos, organogeis, gelificantes, espessantes, emulsificantes, expandindo a aplicabilidade destes compostos.

[003] Outro objeto da invenção é sintetizar novas 1,4-dihidropiridinas graxas e polihidroquinolinas e seus derivados em bons rendimentos com um procedimento simples e direto, realizado, em uma única etapa. A síntese ocorre através de uma reação multicomponente (RMC) envolvendo a ciclocondensação de compostos 1,3-dicarbonílicos graxos, aldeídos e sais de amônio na presença de quantidades catalíticas de catalisadores. Dentro deste contexto, o procedimento respeita os princípios da química verde economia de átomos e geração de resíduos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[004] Compostos heterocíclicos nitrogenados despertam um interesse especial em Química Orgânica e Medicinal por apresentarem uma variedade ampla de propriedades farmacológicas importantes. Dentro deste contexto, 1,4-dihidropiridinas (DHPs) e polihidroquinolinas (PHQs) (Figura 1), comumente chamados de compostos de Hantzsch, têm sido utilizadas para o estudo da função moduladora do canal iônico de cálcio. Estas apresentam atividade bloqueadora do canal de cálcio sendo empregados no tratamento da hipertensão arterial desde meados da década de 1970. Além de outras atividades que vem sendo exploradas como antibacteriana, antimitótica, antiglicêmica etc.

[005] O procedimento mais simples e direto para a síntese de DHPs foi mostrado em 1882 por Artur Hantzsch. A arte de visualizar uma transformação química eficiente levou Hantzsch a realizar, em uma única etapa, a preparação da 1,4-dihidropiridina

dicarboxilato. A síntese ocorreu através de uma reação multicomponente (RMC) envolvendo a ciclocondensação de acetoacetato de etila, benzaldeído e amônia, este protocolo embora considerado prático, conduzia tempos de reação longos e reproduzia baixos rendimentos.

[006] Mais tarde o protocolo de Hantzsch emergiu na literatura, metodologias utilizando modificações em busca de melhores rendimentos tornaram esta reação mais atrativa para obtenção de DHPs e PHQs, inclusive em larga escala, estando em destaque e sendo assunto de grande interesse para químicos, engenheiros e gerando interesse crescente por ferramentas de descoberta e otimização de benefício para a produção de biblioteca de moléculas. Experimentos na ausência de solventes foram relatados utilizando In-SiO₂. O uso de catalisadores reutilizáveis como, Yb(OTf)₃, nanopartículas de dióxido de titânio levaram a formação de DHPs. A utilização dos líquidos iônicos [Tbmin]Cl₂/AlCl₃ e BMImSac e de ácidos de Lewis CAN e Gd(OTf)₃, também levou aos produtos de Hantzsch em melhores rendimentos.

[007] Estudos *in vitro* mostraram que 1,4-dihidropiridinas possui atividade anticâncer, Os compostos foram avaliados para o seu crescimento efeitos inibitórios contra três linhas de células cancerosas humanas incluindo MCF-7 (mama), HT-29 (colo-retal), e A431 (pele) , o resultado para a concentração do composto derivado da 1,4-DHP apresentou inibição da taxa de proliferação das células tumorais de 50 % podendo ser considerada um candidato promissor para o tratamento do câncer, outros testes pra atividade antibacteriana e atividade antituberculose tiveram bons resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* 1882, 215, 1.
2. Affeldt, R.F.; Benvenuti, E.V.; Russowsky, D. *New J. Chem.* 2012, 36, 1502.
3. Sirisha, K.; Achaiah, G.; Reddy, V.M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2010, 343, 342.
4. Swarnalatha, G.; Prasanthi, G.; Sirisha, N.; Madhusudhana, C.C. *Int. J. Chem Tech.* 2011, 1, 3.
5. Pacheco, K.S.; Braga, T.C.; da Silva, D.L.; Horta, L.P.; Reis, F.S.; Ruiz, L.T.A.L.; de Carvalho, J.E.; Modolo, L.V.; de Fatima, A. *Med. Chem.* 2013, 9, 889.
6. Kumar, A.; Sharma, S.; Tripathi, V.D.; Maurya, R.A.; Srivastava, S.P.; Bhatia, G.; Tamrakar, A.K.; Srivastava, A.K. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 4138.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] A presente invenção prevê a síntese das 1,4-dihidropiridinas e polihidroquinolinas graxas e seus derivados, substituídas com a cadeia graxa nas posições C-3 e C-5, ou C-2 e C-6, ou em ambas as posições, a partir da reação multicomponente de Hantzsch, utilizando compostos 1,3-dicarbonílicos como, por exemplo, acetoacetatos, β -cetoésteres, ou β -cetoamidas, dicetonas cíclicas, fontes de amônia como, acetato de amônia, carbonato de amônia, hidróxido de amônia e diferentes aldeídos aromáticos contendo ou não heteroátomos, pirróis, aldeídos aromáticos substituídos com grupos doadores ou retiradores de elétrons e aldeídos alifáticos, conforme mostrado nas Figuras 2-6.

[009] Assim, é objeto desta invenção é a síntese novas 1,4-dihidropiridinas graxas e polihidroquinolinas e seus derivados visando o aumento da lipofilicidade das DHPs e PHQs através da inserção de cadeias graxas de doze até vinte e dois carbonos (C12-C22) ramificadas, com diferentes grupos funcionais (-OH, -C=O, -NR₂, -NH₂, -CN, -SH, -SR, sendo que R=alquil ou aril) saturados, poliinsaturados e insaturados.

[010] A síntese das novas 1,4-dihidropiridinas e polihidroquinolinas graxas ocorre na presença de catalisadores básicos ou ácidos, ácidos de Lewis, ácidos de bronsted, metais, sais metálicos, óxidos metálicos, organocatalisadores ou líquidos iônicos, na presença ou não de solvente.

[011] Em uma fórmula de realização preferida da presente invenção para a síntese das 1,4-dihidropiridinas graxas e seus derivados substituídos na posição C-3 e C-5, na Figura 7 descreve-se, por exemplo, sem limitar a invenção a particularidade deste exemplo, o processo a partir da reação multicomponente de Hantzsch utilizando-se os acetoacetatos graxos **Ia** derivados, por exemplo, do ácido palmítico, esteárico, oleico, ricinoleico ou linoleico, acetato de amônia e benzaldeído na presença de catalisadores tricloreto de índio e de acetonitrila (InCl₃, MeCN) como solvente.

[012] A presente invenção também se reporta para a síntese das polihidroquinolinas graxas e seus derivados substituídos na posição C-3, na Figura 8 descreve-se, por exemplo, sem limitar a invenção a particularidade deste exemplo, o processo a partir da reação multicomponente de Hantzsch utilizando-se os acetoacetatos graxos **Ia** derivados, por exemplo, do ácido palmítico, esteárico, oleico, ricinoleico ou linoleico, acetato de amônia, benzaldeído e dicetonas cíclicas (como exemplo a dimedona) na

presença de catalisadores tricloreto de índio ou ácido sulfâmico e de acetonitrila ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$, MeCN) como solvente.

[013] Em outra forma de realização da presente invenção para síntese das 1,4-dihidropiridinas graxas e seus derivados substituídas na posição C-2 e C-6, na Figura 9 descreve-se, por exemplo, sem limitar a invenção a particularidade deste exemplo, o processo a partir da reação multicomponente de Hantzsch utilizando-se os β -cetoésteres graxos **Ib** derivados, por exemplo, do ácido palmítico, esteárico, oleico, ricinoleico ou linoleico, acetato de amônia e benzaldeído na presença de catalisadores cloreto de índio ou ácido sulfâmico e de Metanol (MeOH) como solvente.

[014] No caso para síntese das polihidroquinolinas graxas e seus derivados substituídas na posição C-2, na Figura 10 descreve-se, por exemplo, sem limitar a invenção a particularidade deste exemplo, o processo a partir da reação multicomponente de Hantzsch utilizando-se os β -cetoésteres graxos **Ib** derivados, por exemplo, do ácido palmítico, esteárico, oleico, ricinoleico ou linoleico, acetato de amônia, benzaldeído e dicetonas cíclicas (como exemplo a dimedona) na presença de catalisadores cloreto de índio ou ácido sulfâmico e de Metanol (MeOH) como solvente.

[015] A seguir é descrito o procedimento experimental típico para preparar os novos compostos graxos descritos na invenção. Este procedimento não limita a invenção a particularidade deste exemplo.

[016] Procedimento Experimental para a síntese das 1,4-Dihidropiridinas graxas: Em um balão de fundo redondo de 25 mL são adicionados aldeído (1 mol), acetoacetato graxo (2 mol), acetato de amônia (1,5 mol), catalisador $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ (0,3 mol) e 5mL de

acetonitrila. A mistura é mantida à 90°C, sob agitação constante até que o consumo total do aldeído seja indicado. A mistura reacional é colocada para resfriar. Após, o sólido resultante é filtrado e lavado com solvente apropriado. Os compostos são purificados por cromatografia em coluna originando as novas DHPs graxas na sua forma pura.

[017] A relação dos materiais de partida é preferivelmente de 1:2:1,5 em mol de aldeído, acetoacetato graxo e acetato de amônia, também foram obtidos bons rendimentos em outras proporções molares.

[018] Procedimento experimental para a síntese das polihidroquinolinas graxas: Em um balão de fundo redondo de 25 mL são adicionados aldeído (1 mol), acetoacetato graxo (1 mol), acetato de amônia (1,5 mol), dimedona (1 mol), catalisador $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ (0,3 mol) e 5mL de acetonitrila. A mistura é mantida à 90°C, sob agitação constante até que o consumo total do acetoacetato seja indicado. A mistura reacional é colocada para resfriar. Após, o sólido resultante é filtrado e lavado com solvente apropriado. Os compostos são purificados por cromatografia em coluna originando as novas polihidroquinolinas graxas na sua forma pura.

[019] Exemplos (Figura 11):

[020] Dioctadecil 4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato:

[021] Sólido, P.F.: 74-77°C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,12 (m, 5H, Ph); 5,67 (s, 1H, NH); 4,91 (s, 1H, CH); 3,94 (m, 2H, CH_2); 2,25 (s, 3H, CH_3); 1,50 (t, 2H, CH_2); 1,09 (m, 60H, 30 CH_2); 0,80 (t, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 167,7, 164,9, 147,7, 143,9, 127,9, 127,8, 126,1, 104,12, 62,9, 39,5, 31,9, 22,7, 15,6, 14,1.

[022] Di-(Z)-octadec-9-enil 4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato:

[023] Líquido, RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,16 (m, 5H, Ph); 5,70 (s, 1H, NH); 5,29 (m, 2H, CH); 4,91 (s, 1H, CH); 3,91 (m, 2H, CH₂); 2,56 (m, 2H, CH₂); 2,25 (s, 3H, CH₃); 1,93 (m, 4H, CH₂) 1,51 (t, 2H, CH₂); 1,07 (m, 56H, 26CH₂); 0,80 (t, 3H, CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 167,7, 164,9, 147,7, 143,9, 127,9, 127,8, 126,1, 104,12, 62,9, 39,5, 31,9, 22,7, 15,6, 14,1.

[024] Octadecil 2,7,7-trimetil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato:

[025] Sólido, P.F.: 133-136 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,96 (m, 6H, CH₃); 1,00 (s, 3H, CH₃); 1,2 (m, 26H, 13CH₂); 1,6 (m, 2H, CH₂O); 2,1–2,4 (m, 4H, CH₂); 4 (m, 2H, CH₂), 5 (s, 1H, CH); 6,2 (s, 1H, NH), 7,3–7,4 (m, 5H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 25, 94; 28, 63; 29, 32; 29, 38; 29, 48; 29, 62; 29, 67, 31, 88; 50, 70, 64, 04, 105, 86, 112, 02, 125, 94, 127, 91, 143, 69, 146, 98, 167, 55, 195, 60.

[026] Os seguintes exemplos **V-XIV** mostrados na Figura 12, 1,4-dihidropiridinas graxas substituídas na posição C-3 e C-5, ou C-2 e C-6, e as polihidroquinolinas graxas substituídas na posição C-2 ou C-3 ou em ambas, são providos para melhor definir a invenção sem, no entanto, limitar a invenção a particularidade desses exemplos.

[027] Embora o relatório ensine os princípios da presente invenção, com vários exemplos para fins de ilustração e melhor entendimento da invenção, será entendido que a invenção engloba todas as variações estruturais utilizáveis, adaptações ou modificações como dentro do escopo das seguintes reivindicações e seus equivalentes.

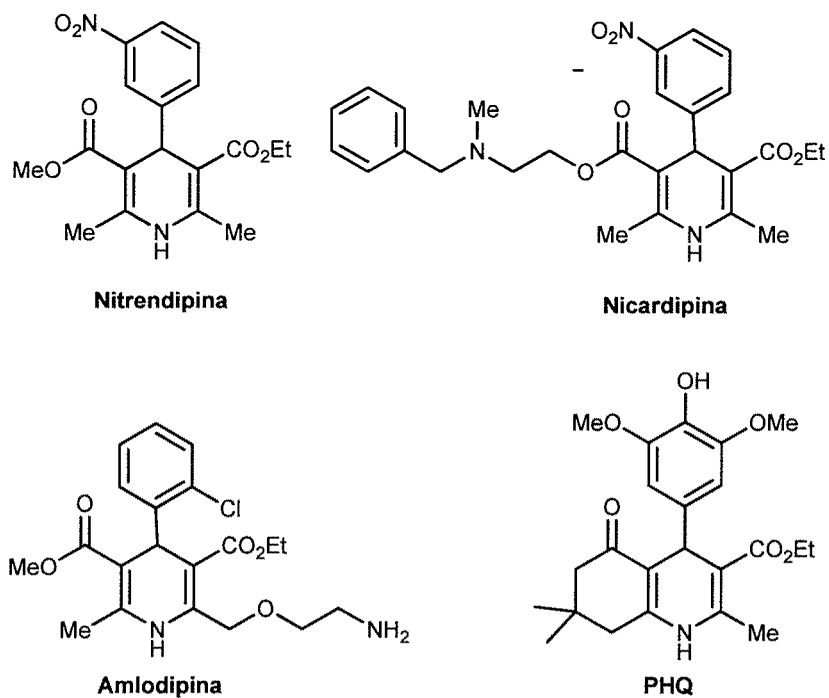
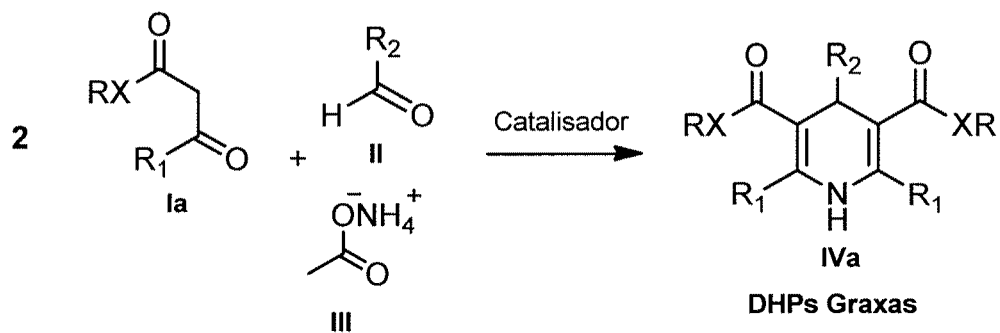
REIVINDICAÇÕES

1 – FORMAÇÃO DE 1,4-DIHDROPIRIDINAS GRAXAS E SEUS DERIVADOS IV E POLIHIDROQUINOLINAS GRAXAS V E SEUS DERIVADOS

caracterizados por conter anel heterocíclico substituído com cadeias graxas contendo de 12 (doze) até 22 (vinte e dois) carbonos, nas posições C-3 e C-5 ou C-2 e C-6 ou em ambas as posições, independentemente da combinação dos grupos **R** e **R₁** e da combinação entre as cadeias graxas utilizadas simultaneamente e grupos alquil ou aril, e também independente do número de carbonos, ramificações, grupos funcionais presentes e grau de insaturação presentes em **R** e **R₁**, garantindo assim em pelo menos **R** e **R₁**, ou em ambos **R** e **R₁**, a inserção de cadeias graxas de doze até vinte e dois carbonos (C12-C22) ramificadas, com diferentes grupos funcionais (-OH, -C=O, -NR₂, -NH₂, -CN, -SH, -SR), sendo que R=alquil ou aril saturados, poliinsaturados e insaturados (Figura 13), obtidas a partir da reação multicomponente de Hantzsch utilizando como reagentes acetoacetatos, β -cetoésteres, ou β -cetoamidas graxos e seus derivados 1,3-dicarbonílicos **I** (Figuras 3 e 4) e também para a formação das novas polihidroquinolinas graxas **V** e seus derivados (Figuras 5 e 6) utilizam-se acetato de amônio, carbonato de amônio, hidróxido de amônio, dicetonas cíclicas diferentes aldeídos aromáticos ou heteroaromáticos contendo átomos de oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio e grupos doadores e/ou retiradores de elétrons (Figura 15) onde a reação ocorre na presença de catalisadores que podem ser básicos ou ácidos, ácidos de Lewis, metais, sais metálicos, óxidos metálicos, organocatalisadores ou líquidos iônicos na presença ou ausência de solventes utilizando fontes de aquecimento convencional, microondas ou ultra-som.

2 – UTILIZAÇÃO DAS NOVAS 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS IV E POLIHIDROQUINOLINAS V GRAXAS E SEUS DERIVADOS PARA FINS FARMACOLÓGICOS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por prever o uso destes compostos, devido as características estruturais das novas 1,4-dihidropiridinas **IV** e polihidroquinolinas **V** graxas e seus derivados, no tratamento de doenças cardiovasculares, hipertensão, inflamações, infecções, câncer, tuberculose, ou contra diferentes atividades, como por exemplo, atividade vasorrelaxante e cardiovascular potente, atividade anti-hipertensiva, antibacteriana e anti-inflamatória e outras atividades biológicas já descritas para esta classe de compostos (Figura 16).

3 – UTILIZAÇÃO DAS NOVAS 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS IV E POLIHIDROQUINOLINAS V GRAXAS E SEUS DERIVADOS PARA FINS INDUSTRIAIS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por prever o uso destas, devido as características estruturais das novas 1,4-dihidropiridinas **IV** e polihidroquinolinas **V** graxas e seus derivados, para aplicações tecnológicas, como surfactantes, tensoativos, organogeis, geleificantes, espessantes e emulsificantes visto que a presença das cadeias graxas lipofílicas na estrutura dos compostos novos compostos graxos **IV** e **V** aliado a hidrofobicidade do anel dihidropiridinico pode influenciar na superfície de contato entre dois líquidos fazendo com que as 1,4-dihidropiridinas **IV** e polihidroquinolinas **V** graxas funcionem como tensoativos, surfactantes domésticos ou industriais, já que estes são estruturalmente compostos por parte solúvel em água e a outra não.

FIGURAS**Figura 1**

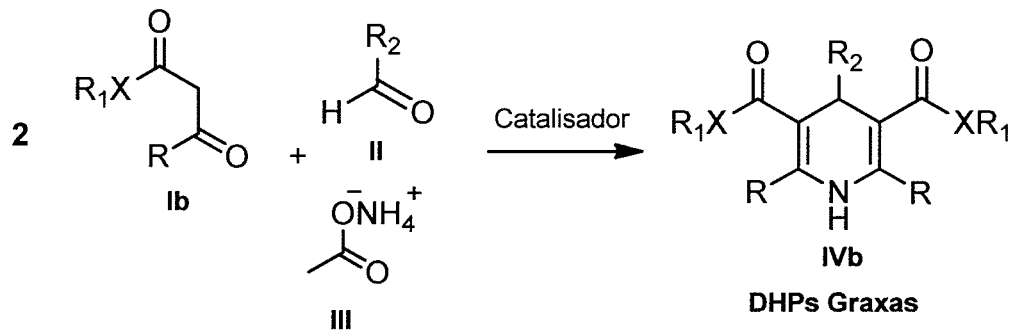
R= Cadeia graxa, C12-C22, saturada, poliinsaturada ou insaturada

R₁= Grupo alquil ou aril

R₂= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons

X= O ou NH

Figura 2



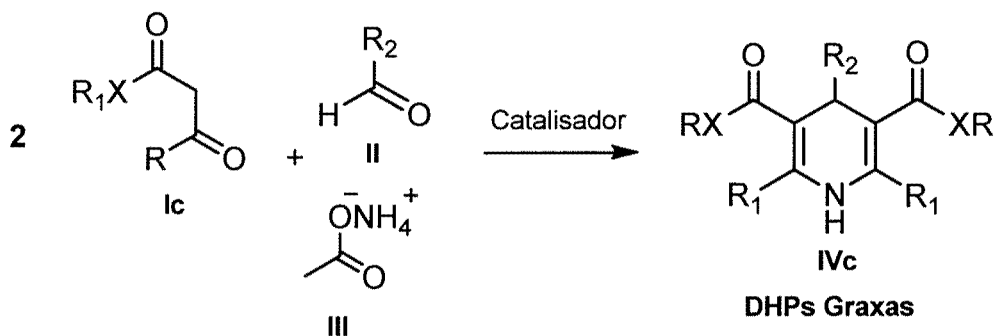
R= Cadeia graxa, C12-C22, saturada, poliinsaturada ou insaturada

R₁= Grupo alquil ou aril

R₂= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons

X= O ou NH

Figura 3

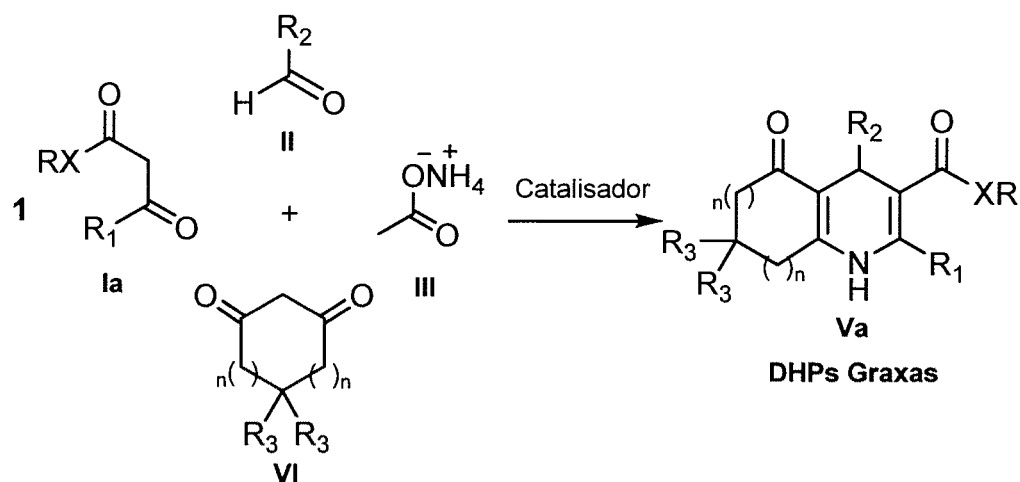


R e R₁= Cadeia graxa, C12-C22, saturada, poliinsaturada ou insaturada

R₂= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons

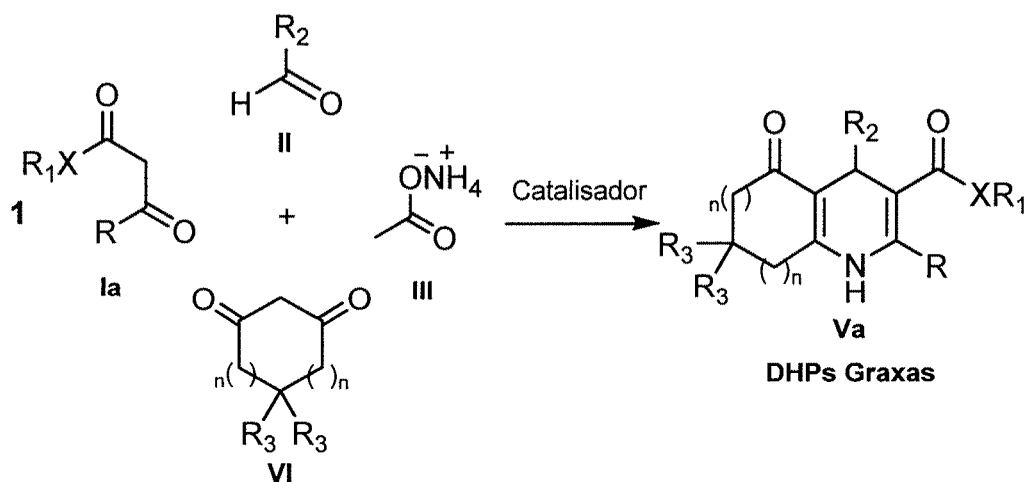
X= O ou NH

Figura 4



R= Cadeia graxa, C12-C22, saturada, poliinsaturada ou insaturada
 R₁= Grupo alquil ou aril
 R₂= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons
 R₃= H, alquil ou aril
 X= O ou NH
 n=0, 1, 2 e 3

Figura 5



R= Cadeia graxa, C12-C22, saturada, poliinsaturada ou insaturada
 R₁= Grupo alquil ou aril
 R₂= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons
 R₃= H, alquil ou aril
 X= O ou NH
 n=0, 1, 2 e 3

Figura 6

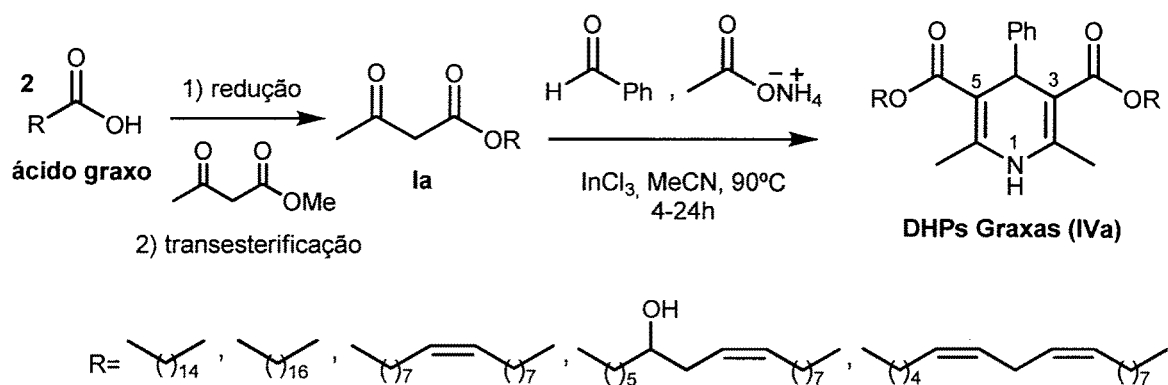


Figura 7

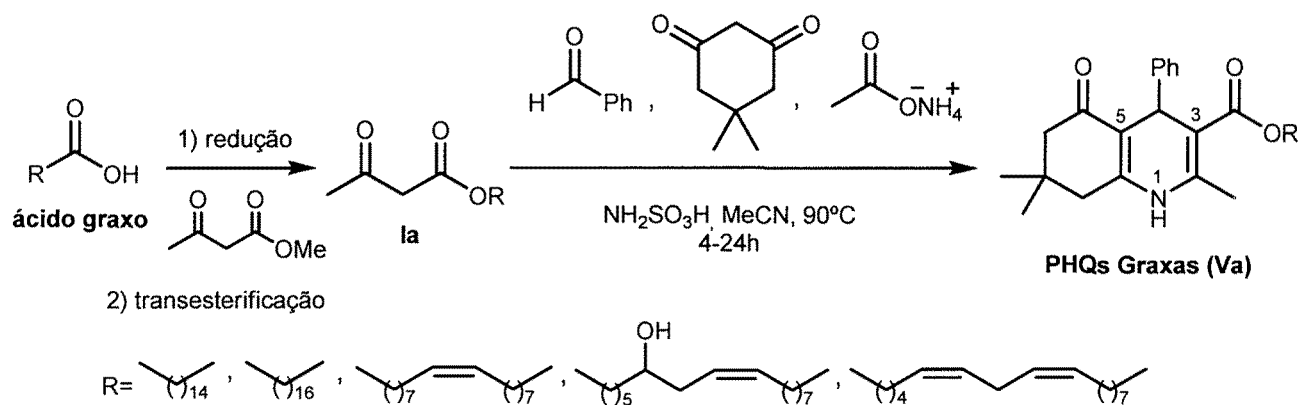


Figura 8

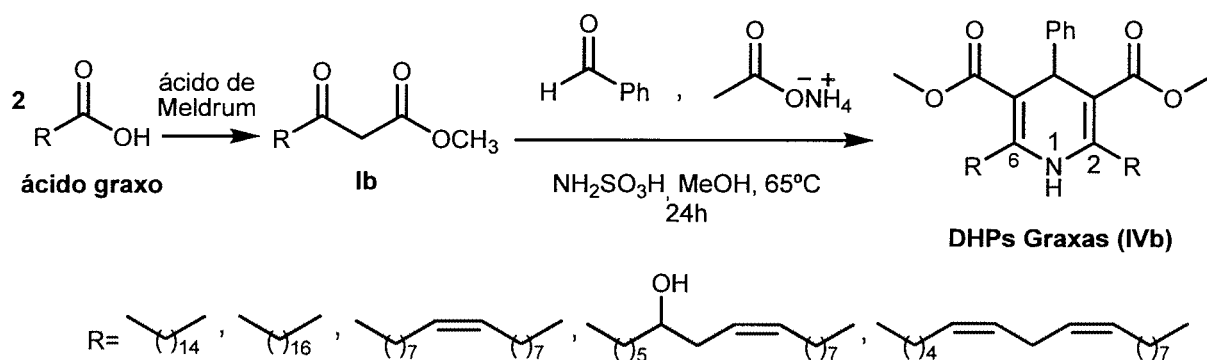


Figura 9

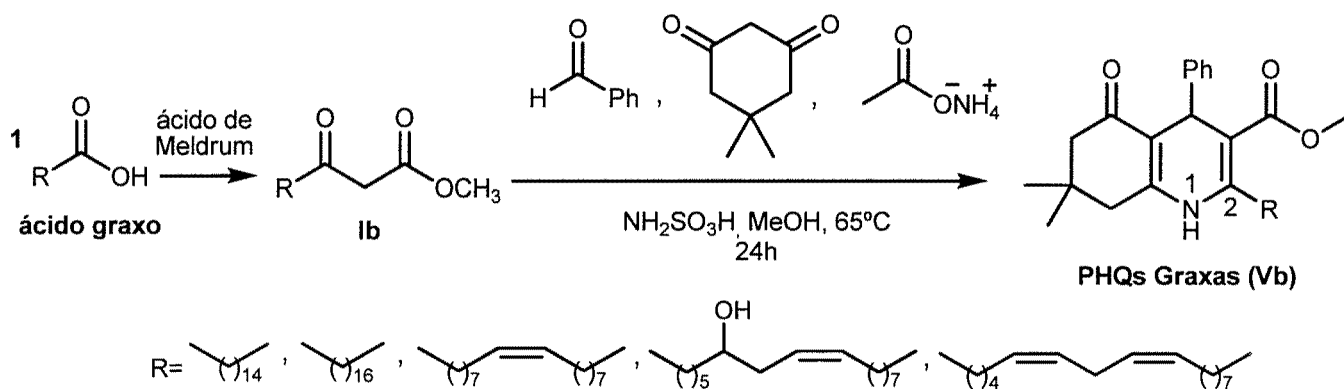
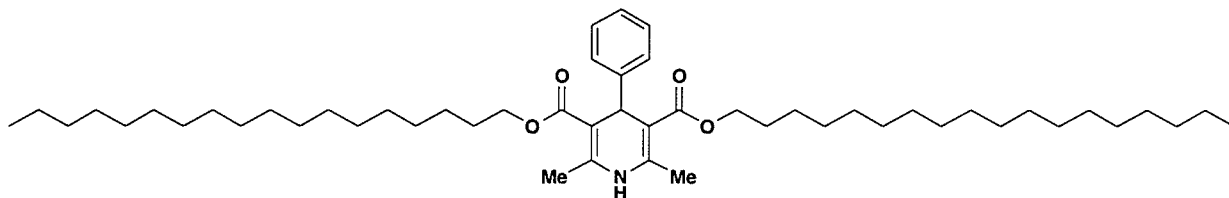
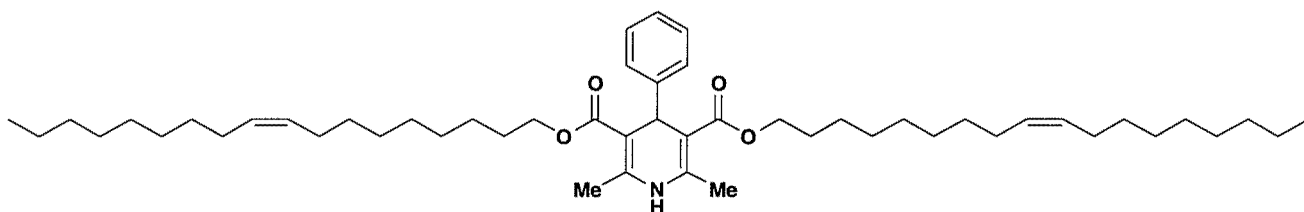


Figura 10

Diocetadecil 4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato



Di-(Z)-octadec-9-enil 4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato



Octadecil 2,7,7-trimetil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato

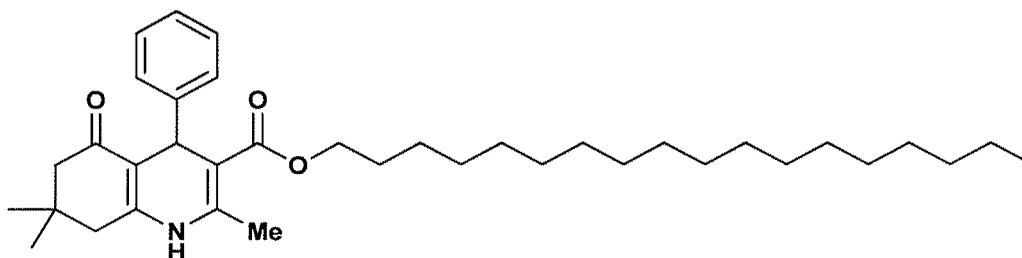
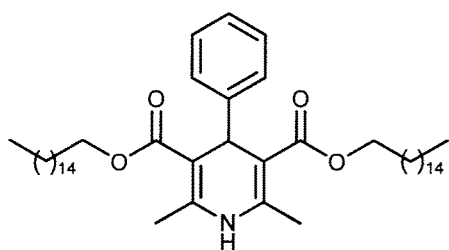
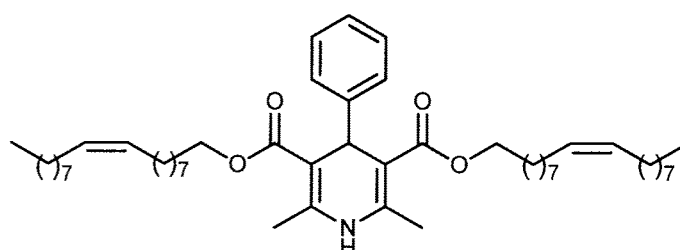


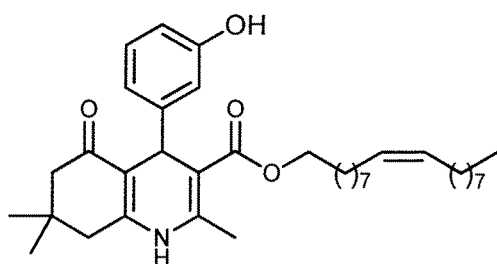
Figura 11



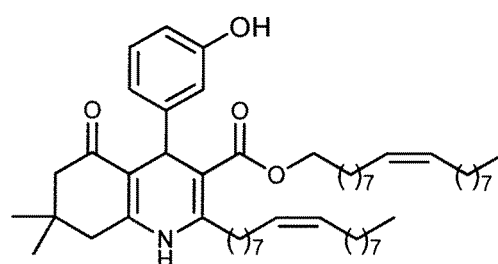
VI



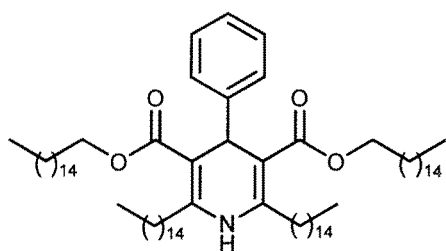
VII



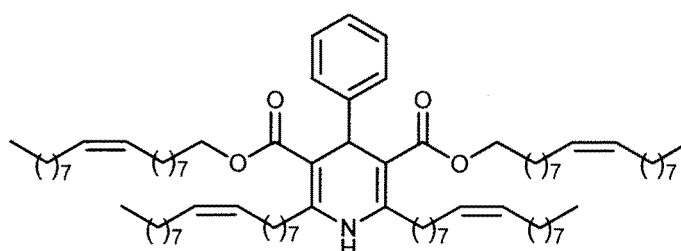
VIII



IX

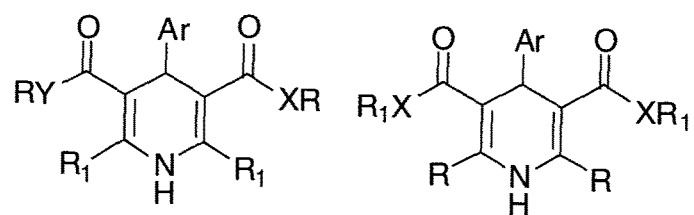


X

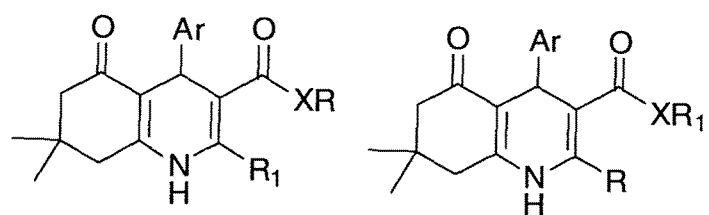


XI

Figura 12

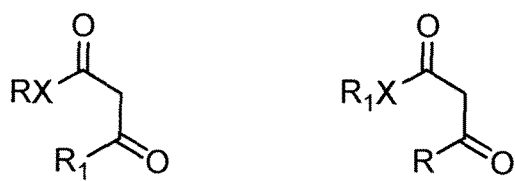


DHPs Graxas IV



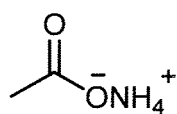
PHQs Graxas V

Figura 13

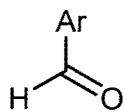


Compostos 1,3-dicarbonílicos I

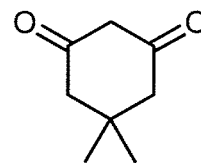
Figura 14



Acetato de amônio



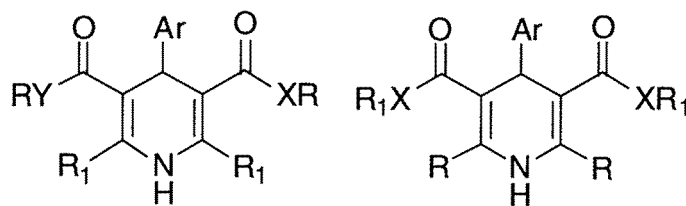
aldeídos aromáticos



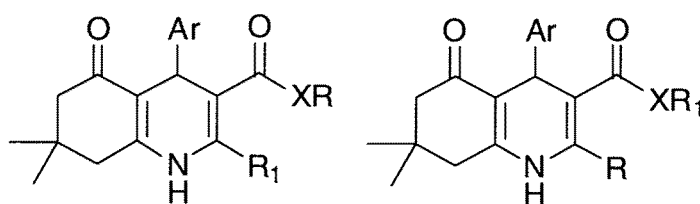
dimedona

Ar= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons

Figura 15



DHPs Graxas IV



PHQs Graxas V

Figura 16

RESUMO**“NOVAS 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS E POLIHIDROQUINOLINAS GRAXAS
DERIVADAS DE FONTES RENOVAVEIS”**

A presente invenção prevê a síntese novas 1,4-dihidropiridinas e polihidroquinolinas graxas e seus derivados visando o aumento da lipofilicidade das DHPs e PHQs através da inserção de cadeias graxas de doze até vinte e dois carbonos (C12-C22) ramificadas, com diferentes grupos funcionais (-OH, -C=O, -NR₂, -NH₂, -CN, -SH, -SR, sendo que R=alquil ou aril) saturados, poliinsaturados e insaturados. A síntese ocorre através de uma reação multicomponente (RMC) em bons rendimentos com um procedimento simples e direto, realizado, em uma única etapa envolvendo a ciclocondensação de compostos 1,3-dicarbonílicos graxos e seus derivados, aldeídos, fontes de amônia e dicetonas cíclicas na presença de catalisadores.