

## Fatos e mitos da reação de Biginelli: Para que serve a catálise?

Haline G. Alvim (PG), Roberto Y. Souza (PG), Aline L. de Oliveira (PQ), Heibbe C. B. de Oliveira (PQ), Fabricio M. Silva (PQ), Wender A. da Silva (PQ), e Brenno A. D. Neto\* (PQ)

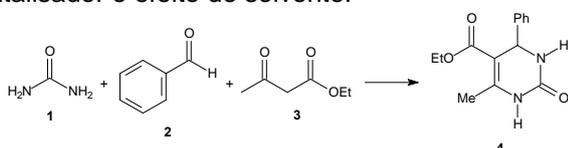
Laboratório de Química Medicinal e Tecnológica (LaQuiMeT), Instituto de Química, Universidade de Brasília (IQ-UnB).

E-mail: [brenno.ipi@gmail.com](mailto:brenno.ipi@gmail.com)

Palavras Chave: Reação de Biginelli, Reações multicomponentes, Mecanismo, Catalisador, Efeito de solvente

### Introdução

A reação multicomponente de Biginelli (Esquema 1) é extremamente útil para obtenção direta de 3,4-dihydropirimidin-2(1H)-(ti)onas (DHPMs) bioativas.<sup>1</sup> Por este motivo, inúmeros sistemas catalíticos foram recentemente desenvolvidos. Algumas publicações relataram, entretanto, a chamada “catalyst-free” Biginelli.<sup>2</sup> Neste trabalho se discute a importância do catalisador e efeito de solvente.



Esquema 1. A reação modelo de Biginelli estudada neste trabalho. Reações com 3.00:2.00:2.00 mmols, respectivamente.

### Resultados e Discussão

Experimentos relatados anteriormente sem a presença de catalisador não se mostrou reproduzível em nossas mãos. O solvente se mostra fundamental para a formação e rápido equilíbrio ceto-enólico, principalmente porque o enol é a espécie ativa (Figura 1).

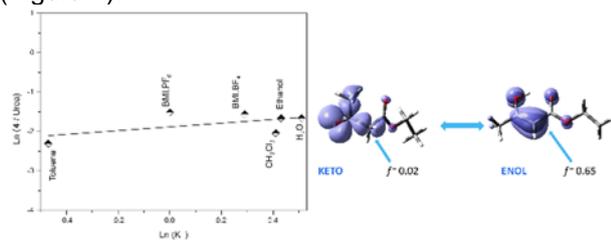


Figura 1. Efeito do solvente sobre o enol em reações sem catalisador e coeficientes de Fukui para o carbono nucleofílico.

Reações sem solvente podem sofrer severas restrições para formação do enol. A reação sem catalisador e efeito da presença de ferroceno foi investigada e comparada (Figura 2). Os valores obtidos para  $K_{obs}$  da reação sem e com ferroceno foram 0.013 (0 mol%), 0.014 (1 mol%), 0.029 (10 mol%), 0.024 (50 mol%), e 0.030 (100 mol%); portanto mostrando que ferroceno e derivados tem efeito de catálise. Cálculos teóricos indicaram que a decomposição do ferroceno gera *in situ* um ácido de Lewis forte capaz de promover a reação (Figura 2). Baseados em dados de espectrometria de massas (ESI(+)-MS) quantitativo, um modelo pode ser

proposto para a reação livre de catalisador utilizando-se um aldeído ionicamente marcado no monitoramento da reação (Figura 4).

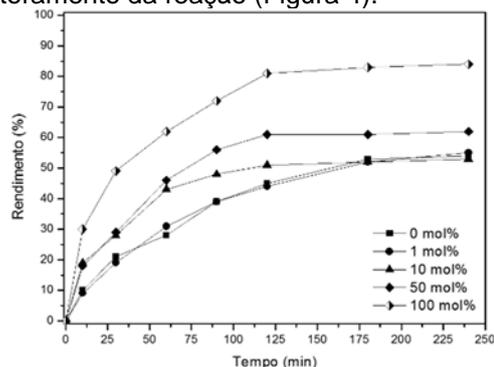


Figura 2. Efeito do ferroceno como catalisador na formação de 4.

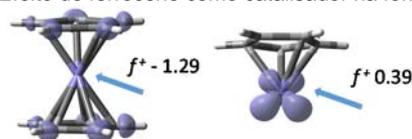


Figura 2. Coeficientes de Fukui para espécie cataliticamente gerada *in situ* (direita) do ferroceno (esquerda).

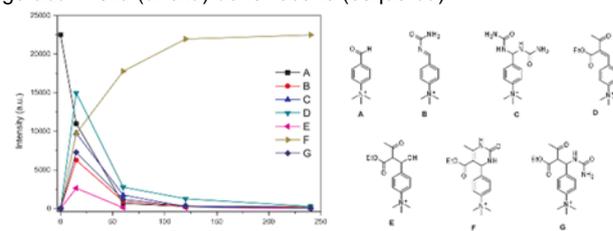


Figura 4. Perfis de formação e consumo por ESI(+)-MS/(MS).

A análise cinética dos dados obtidos indicam que o catalisador também é importante pela seleção do caminho reacional e não somente para melhora dos rendimentos e diminuição do tempo reacional.

### Conclusões

A catálise tem um papel crucial para a reação de Biginelli. Reações sem solventes podem ser boas, mas a ausência de solvente não é essencial.

### Agradecimentos

INCT-Catálise, CAPES, CNPq, FAPDF e DPP-UnB.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Wang, R.; Liu, Z. Q. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3952-3958.