

Elucidação do mecanismo da reação de Biginelli através de estudo teórico (DFT) e experimental (ESI-MS).

Eduardo T. da Penha^{*1} (PG), Rodrigo O. M. A. de Souza¹ (PQ), Humberto M. S. Milagre² (PQ), Marcos N. Eberlin² (PQ), Simon J. Garden¹ (PQ), Pierre M. Esteves¹ (PQ).

tanoue@click21.com.br

¹Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, CT Bloco A, 21949-900, Rio de Janeiro-RJ e ²Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Laboratório ThoMSon de Espectrometria de Massas, Campinas, SP.

Palavras Chave: mecanismo, Biginelli, eletrospray, DFT

Introdução

Di-hidropirimidinas são moléculas de grande interesse na indústria farmacêutica, devido ao seu potencial uso como anti-hipertensivos¹. Sua síntese de forma multicomponente, descrita por Biginelli em 1893, constituiu um grande avanço metodológico. Apesar de largamente discutido na literatura, o mecanismo da reação de Biginelli ainda não foi totalmente explorado. Kappe demonstrou, a partir de estudos por RMN de ¹H e ¹³C, que a etapa inicial não passava pela condensação entre o aceto-acetato (2) e o benzaldeído (1). Sugeriu, sem evidência experimental, que o mecanismo passava pela reação entre a uréia (3) e este último². Empregando espectrometria de massas (ESI-MS) e cálculos computacionais (DFT), nosso grupo explorou todos os possíveis caminhos reacionais, ratificando o mecanismo proposto por Kappe, a partir de evidências experimentais.

Resultados e Discussão

Para investigar os três possíveis mecanismos (via a reação de Knoevenagel (a); via a formação de uma enamina (b); via a condensação de uréia com benzaldeído e subsequente reação com acetoacetato (c)) utilizamos ESI-MS para identificar os possíveis intermediários reacionais. Os seguintes íons foram observados: m/z 149,17; m/z 279,31 e m/z 261,3 (figura 1).

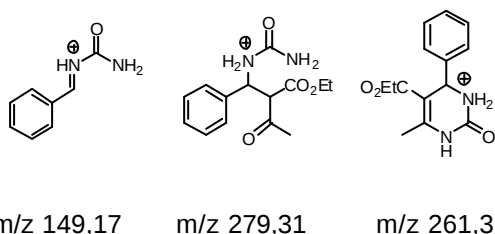


Figura 1. Principais intermediários observados no ESI-MS

Simultaneamente, cálculos DFT dos possíveis mecanismos foram estudados. Destes três mecanismos, o terceiro, proposto por Kappe, apresentou os menores valores para as barreiras de

ativação. Os resultados dos cálculos são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Energias de ativação da etapa controladora da velocidade de reação (ETCVR) para os vários possíveis mecanismos da reação de Biginelli.

Mecanismo	Energia de ativação do ET _{CVR} (kcal/mol)
(a)	63,8
(b)	8,0
(c)	0,7

Os resultados computacionais foram compatíveis com aqueles obtidos por Kappe e reforçados a partir dos intermediários identificados em nosso estudo por ESI-MS.

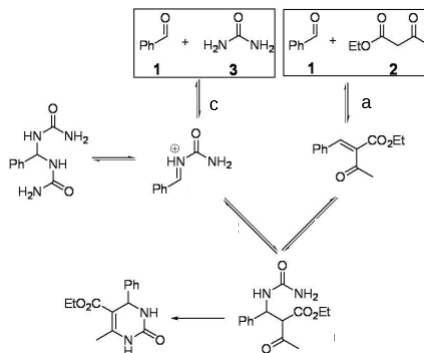


Figura 3. Mecanismo proposta para a reação de Biginelli.

Conclusões

Os resultados teóricos e de espectrometria de massas fornecem forte evidência de que o mecanismo mais plausível seja a condensação da uréia com o benzaldeído, seguido da reação com o aceto-acetato (mecanismo (c), figura 3), confirmando a proposta de Kappe.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES.

¹Cho, H.; Ueda, M.; Shima, K.; Mizuno, A.; Hayashimatsu, M.; Ohnaka, Y.; Takeuchi, Y.; Hamaguchi, M.; Aisaka, K.; Hidaka, T.; Kawai, M.; Takeda, M.; Ishihara, T.; Funahashi, K.; Satoh, F.; Morita, M.; Noguchi, T., *J. Med. Chem.*, **1989**, 32,2399

² Kappe, CO, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.