

# Utilização do reagente 2,2,6-Trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (TMD) para a obtenção de derivados de Biginelli em uma reação multicomponente

Fernando Henrique de Souza Gama\* (PG)<sup>1</sup>, Simon J. Garden (PQ)<sup>2</sup>

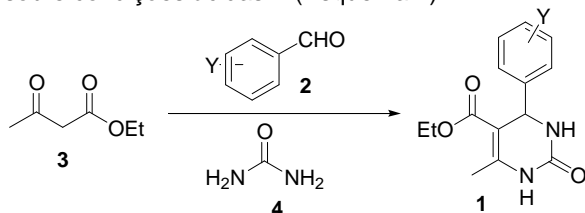
\*fernandogama@ufrj.br

<sup>1</sup>Instituto de Química (IQ) - Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro-RJ.

Palavras Chave: Acetilceteno, acetoacetanilida, reação de Biginelli.

## Introdução

A reação de Biginelli, publicada por Pietro Biginelli em 1893, resulta na síntese de diidropirimidinas (DHPM) **1**, através da reação entre benzaldeído (**2**), acetoacetato de etila (**3**) e uréia (**4**) sobre condições ácidas<sup>1,2</sup> (Esquema 1).



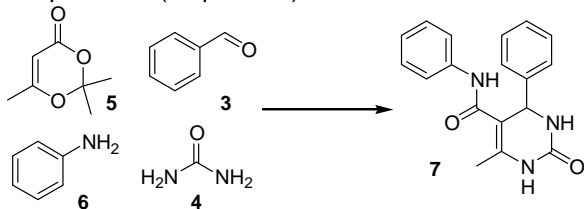
Condições: HCl/Metanol/5h/refluxo

**Esquema 1:** Reação clássica de Biginelli via one-pot.

A reação de Biginelli é bastante versátil e pode ser conduzida com diversas variações em todos os três componentes, fornecendo assim uma quantidade inumerável de DHPMs.<sup>2,3</sup>

Os DHPMs possuem diversas atividades biológicas, por exemplo: antibactericida, antituberculose, diurética, antitumoral, anti HIV, e cardiovascular.<sup>2,3,4</sup>

Neste trabalho divulgamos uma nova versão da reação de Biginelli que utiliza quatro componentes. Acetoacetanilidas foram gerados *in situ* a partir da reação de TMD (**5**) com anilinas e em seguida benzaldeídos e uréia foram acrescentados resultando em uma reação one-pot de quatro componentes (esquema 2).

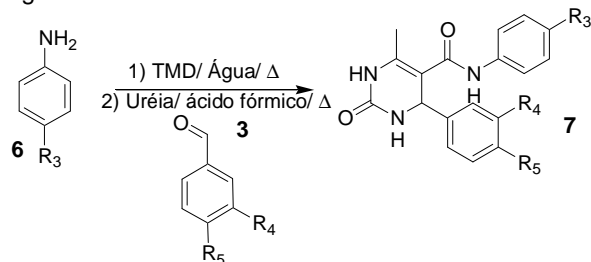


**Esquema 2.** A reação de Biginelli de quatro componentes.

## Resultados e Discussão

Em um trabalho anterior mostramos que a reação de **5** com **3** em água era um método eficiente para a preparação de acetoacetanilidas.<sup>5</sup> Desta forma aplicamos a preparação das acetoacetanilidas na síntese de DHPMs. As anilinas **3** foram suspensas em água em refluxo e uma quantidade equivalente de TMD foi acrescentada.

Ao término da reação, os voláteis foram removidos em um evaporador rotatório sobre pressão reduzida, gerando um óleo viscoso marrom. Este material bruto foi solubilizado em EtOH P.A, com adição de uréia (1,5 eq.) e benzaldeído **9** (1eq.), seguido por ácido fórmico (15 gotas). A mistura reacional foi aquecida em refluxo durante algumas horas. Os resultados são detalhados na figura 1.



- 11a- R<sub>3</sub>=H/ R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=OCH<sub>2</sub>/ 5h - 85%
- 11b- R<sub>3</sub>=H/ R<sub>4</sub>=H;R<sub>5</sub>=CN/ 12h - 64%
- 11c- R<sub>3</sub>=H/ R<sub>4</sub>=H;R<sub>5</sub>=OCH<sub>3</sub>/ 12h - 81%
- 11d- R<sub>3</sub>=H/ R<sub>4</sub>=H;R<sub>5</sub>=NO<sub>2</sub>/ 5,5h - 81%
- 11e- R<sub>3</sub>=H/ R<sub>4</sub>=OMe;R<sub>5</sub>=OH/ 12h - 86%
- 11f- R<sub>3</sub>=Me/ R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=OCH<sub>2</sub>/ 5h - 74%
- 11g- R<sub>3</sub>=Me/ R<sub>4</sub>=H;R<sub>5</sub>=CN/ 12h - 65%
- 11h- R<sub>3</sub>=Me/ R<sub>4</sub>=H;R<sub>5</sub>=OCH<sub>3</sub>/ 12h - 67%
- 11i- R<sub>3</sub>=Me/ R<sub>4</sub>=H;R<sub>5</sub>=NO<sub>2</sub>/ 4,5h - 80%
- 11j- R<sub>3</sub>=Me/ R<sub>4</sub>=OMe;R<sub>5</sub>=OH/ 4h - 64%

**Figura 1:** Produtos e rendimentos das reações de Biginelli.

## Conclusões

O método de síntese dos DHMPs descrito neste trabalho se mostrou mais eficiente em relação ao método de Biginelli e outros métodos contemporâneos, encontrados na literatura<sup>1,3</sup>. Estes derivados serão alvos de estudos para a avaliação de suas respectivas atividades biológicas.

## Agradecimentos

A CAPES/FAPERJ/CNPq pelo apoio financeiro.

- [1] Biginelli, P. *Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.
- [2] Kato, T. *Lect. Heterocycl. Chem.* **1982**, 6, 105.
- [3] 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.
- [4] Singh, K.; Arora, D.; Singh, K.; Singh, S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, 1, 95.
- [5] Trabalho submetido para a 34<sup>a</sup> reunião anual da SBQ., Gama, F.H.S., Garden, S.J., 2011.