

Artigo

Reverendo a Teoria por trás da Reação de Biginelli

Tejero, T. N.; Kümmerle, A. E.; Bauerfeldt, G. F.*

Rev. Virtual Quim., 2019, 11 (4), 1203-1224. Data de publicação na Web: 30 de julho de 2019

<http://rvq.sbq.org.br>

Theory Behind Biginelli Reaction Revisited

Abstract: Multicomponent reactions (MCRs) have received great attention in organic and chemical synthesis, since they allow planning of new molecules and pharmaceuticals, in particular, with great structural complexity and in excellent yields. One of the most remarkable MCRs is the Biginelli reaction, which forms the dihydropyrimidinones / thiones product through the reaction of aldehyde, β -ketoester and urea or thiourea. In the mechanism of this reaction three pathways can be expected: the Knoevenagel pathway, the iminium ion pathway and the enamine pathway, as this reaction occurs through bimolecular combinations of the reactants. After several experimental and theoretical studies, it was possible to observe that the mechanism of this reaction occurs preferentially through the formation of iminium ion, but may lead to other initiation pathways, depending on the experimental conditions. The goal of this work is to present the changes in the initiation of the reaction mechanism, in view of the different experimental arrangements, observed through studies conducted for this type of reaction over the years, as well as to discuss the results of theoretical studies that support these experimental observations.

Keywords: Multi-component reactions; Biginelli reaction; reaction pathways.

Resumo

As reações multicomponentes (RMCs) têm recebido grande atenção na síntese orgânica e química medicinal, pois permitem o planejamento de novas moléculas e produtos farmacêuticos, em especial, com grande complexidade estrutural e em excelentes rendimentos. Uma das RMCs de grande destaque é a reação de Biginelli, que forma como produto diidropirimidinonas/tionas, através da reação de aldeído, β -cetoéster e ureia ou tioureia. No mecanismo desta reação podem ser esperadas três vias: a via de Knoevenagel, a via do íon imínio e a via de enamina, visto que esta reação ocorre através de combinações bimoleculares dos reagentes. Após diversos estudos experimentais e teóricos foi possível observar que o mecanismo dessa reação ocorre preferencialmente através da formação de íon imínio, mas pode dar lugar a outras vias de iniciação, conforme as condições experimentais. O intuito deste trabalho é apresentar as mudanças na iniciação do mecanismo de reação, face aos diferentes arranjos experimentais, observadas através de estudos conduzidos para esse tipo de reação ao longo dos anos, assim como discutir resultados de estudos teóricos que apoiam estas observações experimentais.

Palavras-chave: Reações multicomponentes; reação de Biginelli; vias de reação.

* Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Campus de Seropédica, CEP 23897-000, Seropédica-RJ, Brasil.

✉ bauerfeldt@ufrj.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20190083](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20190083)

Reverendo a Teoria por trás da Reação de Biginelli

Tatiane Nicola Tejero, Arthur Eugen Kümmerle, Glauco Favilla
Bauerfeldt*

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Campus de Seropédica,
CEP 23897-000, Seropédica-RJ, Brasil.

*bauerfeldt@ufrj.br

Recebido em 15 de janeiro de 2019. Aceito para publicação em 17 de junho de 2019

1. Introdução

2. Reação de Biginelli

- 2.1. Variabilidade dos reagentes utilizados
- 2.2. Efeito do solvente e catalisador
- 2.3. Vias de reação
- 2.4. Via de reação da enamina
- 2.5. Via de reação de Knoevenagel
- 2.6. Via de reação do íon imínio
- 2.7. Propostas de mecanismos

3. Conclusão

1. Introdução

As sínteses tradicionais, também chamadas de lineares, transcorrem por meio de uma sequência de reações, que acarretam em aumento de trabalho e trazem a necessidade de processos consecutivos, como isolamento e purificação de intermediários ou do próprio produto, levando à redução do rendimento global.^{1,2} Em oposição aos métodos tradicionais, as chamadas reações multicomponentes (RMCs) são processos em que três ou mais compostos reagem através de processo *one pot* (uma etapa única de reação). As RMCs são normalmente realizadas por métodos simples, com eficiência sintética e ainda ótima economia atômica já que

praticamente todos os átomos dos reagentes são incorporados ao produto. Em geral, bons rendimentos são relatados para tais métodos.³ Esse tipo de reação é muito utilizado na área da química combinatória e química medicinal.^{4,5,6} Utilizando a ideia de um quadro e mistura de cores é possível criar um exemplo pictórico desta incorporação dos átomos em RMCs. Em sínteses lineares, ao se misturar as cores azul e amarelo (reagentes), o resultado é a cor verde, que seria um intermediário. Em seguida, o verde pode ser misturado com a cor vermelha (outro reagente) resultando na cor marrom, que no caso seria o produto final desejado. Porém, através de uma RMC, é possível chegar à coloração marrom misturando as três cores (três reagentes) ao mesmo tempo como mostrado na Figura 1.

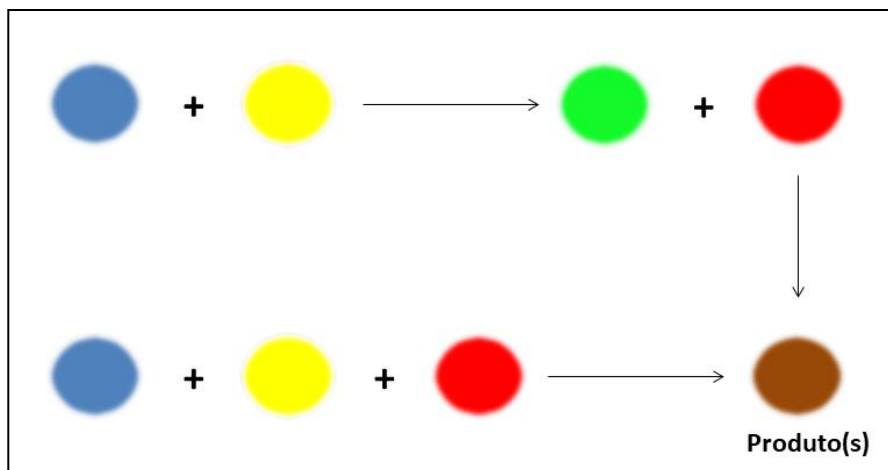


Figura 1. Exemplo genérico demonstrando a diferença entre reação linear (parte superior) e reação multicomponente (parte inferior) quando utilizados três reagentes

As RMCs possuem diversas vantagens quando comparadas com as reações de múltiplas etapas, sendo elas: apresentam uma maior eficiência de síntese, geram quantidades menores de resíduos, dispõem de número de etapas menores, dispõem de um número menor de processos de purificação, possuem capacidade de formar diversas classes de compostos. E ainda contemplam uma facilidade operacional que inclui a omissão do isolamento de intermediários, o que fez com que essas reações ganhassem grande importância na síntese de diversos tipos de compostos, com destaque para aqueles de interesse na área de desenvolvimento de fármacos.^{1,6-8}

Na abordagem em nível molecular, é possível notar que estas reações ocorrem de maneira bimolecular avançando pelo “princípio dominó”, que nada mais é do que a formação de uma espécie reativa (intermediário) entre dois reagentes, que então pode reagir com os demais componentes ainda presentes no meio reacional. Através de sucessivas etapas similares será formado o produto final.⁹ Por isso é possível observar mais de uma via

resultando em um mesmo produto, como demonstrado na Figura 2.

Outra vantagem das RMCs, que não é observada em outros processos do tipo dominó, é a variação dos reagentes de forma combinatória, que possibilita a síntese de uma vasta quantidade de substâncias similares apresentando estruturas complexas, e de forma mais convergente do que as sínteses lineares.^{9,10}

Existem diversos tipos de RMCs descritas atualmente na literatura, sendo que o que faz com que elas sejam diferentes entre si são os reagentes utilizados, sendo três ou mais desses compostos. O uso de cada reação depende do tipo da atividade biológica ou química que se espera que o produto apresente. A primeira aparição de uma RMC na literatura foi feita em 1850 com a reação de Strecker, continuando a surgir as demais nos anos seguintes, como as reações de Hantzsch em 1882, reação de Biginelli em 1893, reação de Mannich em 1912, reação de Passerini em 1921 e a reação de Ugi em 1959, fazendo com que esta área ganhasse visibilidade e tivesse uma boa expansão de suas aplicações.¹¹⁻¹⁷ Esta cronologia das RMCs está descrita na Figura 3.

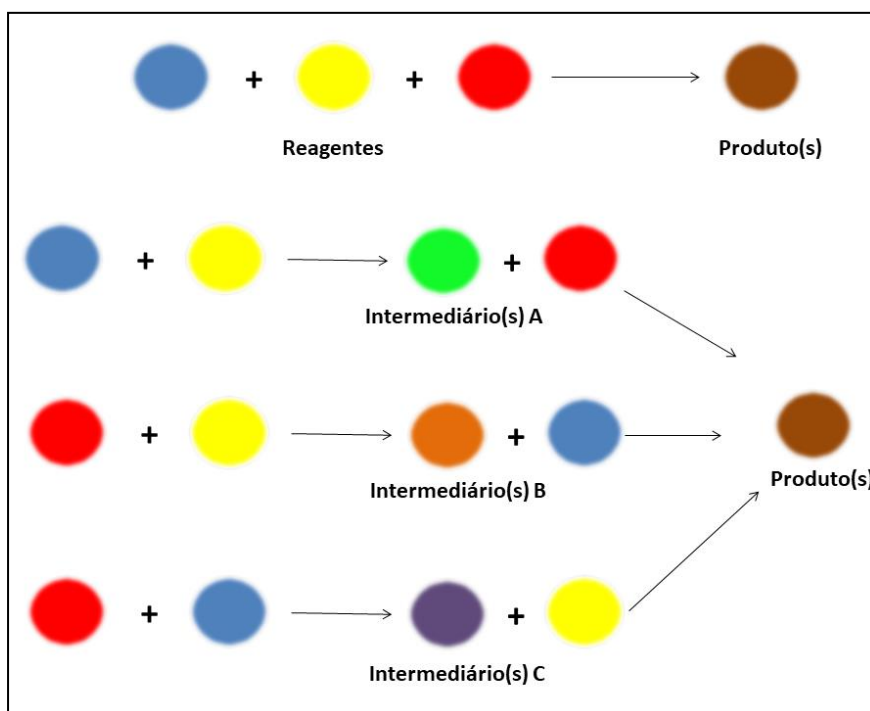


Figura 2. Possibilidade de caminhos criados pela RMC quando utilizados três compostos de partida

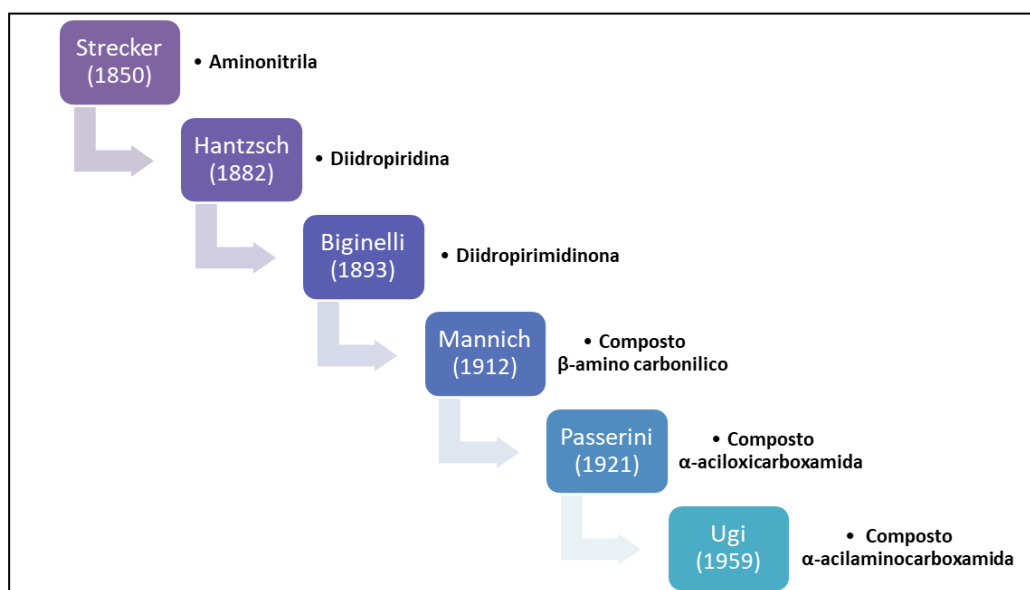


Figura 3. Aparecimento das reações multicomponentes na literatura ao longo dos anos e seus produtos formados

Apesar de terem sido descobertas a partir de 1850, as RMCs permaneceram durante muito tempo sem destaque na área da síntese orgânica, pois os produtos formados não haviam despertado o interesse da indústria.

No entanto, ao longo da década de 1950, este cenário mudou quando, através deste método, diversos compostos com aplicações farmacêuticas e biológicas puderam ser obtidos. Entre os compostos bioativos

sintetizados, destacam-se aqueles com atividades anti-inflamatórias, antibióticas, antitumorais, inibidoras do vírus HIV, para proteção contra radiação ultravioleta, entre outros.^{1,7,18-23}

Ao longo dos anos as RMCs vêm sofrendo alterações como substituições de um ou mais reagentes por derivados funcionalizados, utilização de diferentes solventes e catalisadores, uso de micro-ondas, entre outras mudanças que fazem com que haja uma ampliação da diversidade estrutural dos produtos possíveis de serem obtidos por estes métodos, assim como uma otimização no processo.

Apesar da grande importância de cada RMC, esta revisão dará ênfase à RMC de Biginelli.

2. Reação de Biginelli

A reação de Biginelli é uma RMC envolvendo três componentes e foi descoberta pelo italiano Pietro Biginelli.^{7,17,18,24-26} Em seu primeiro relato (em 1891) os reagentes usados foram salicilaldeído (1), ureia (2) e acetoacetato de etila (3), sendo sugerido que o produto formado apresentava uma estrutura aberta (4) como na Figura 4.^{24,25} Já em 1893, Biginelli utilizou como reagentes ureia (2), benzaldeído (5) e acetoacetato de etila (3), em meio de etanol, mas a reação foi conduzida com quantidades catalíticas de um ácido de Brönsted (HCl) e em refluxo.¹⁷ Foi então obtido o produto 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (DHPM) como visto na Figura 5.^{7,17,18,24-26} Por isso diversos autores referenciam a reação de Biginelli como criada em 1893.^{18,26,27}

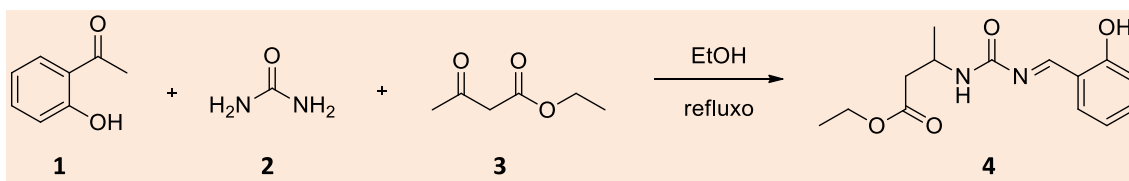


Figura 4. Primeira reação realizada por Biginelli em 1891^{24,25}

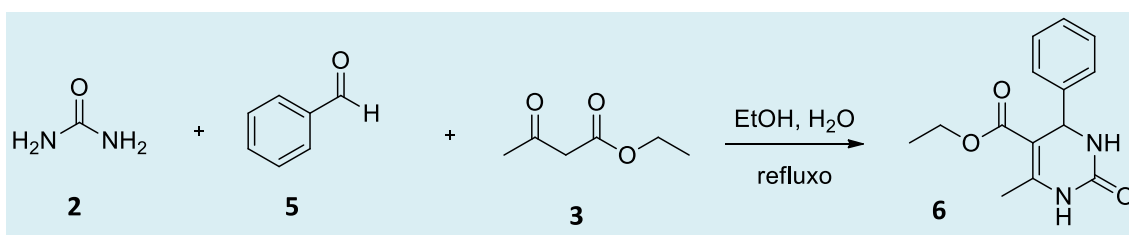


Figura 5. Reação de Biginelli com os reagentes usados em seu primeiro relato na literatura¹⁷

Como dito anteriormente as RMCs ganharam maior atenção depois que foi percebida a possibilidade de síntese de produtos com propriedades biológicas. Na reação de Biginelli, esse destaque se deu com

a descoberta do monastrol (3,4-diidropirimidin-2(1H)-tione, Figura 6, composto que possui atividade antimitótica através da inibição da cinesina Eg5, sendo promissor para o tratamento do câncer.^{28,29}

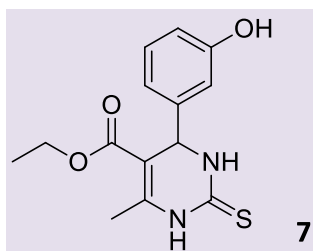


Figura 6. Estrutura do monastrol, composto responsável pelo ganho de destaque das RMCs na química

A partir disso, diversos estudos visando à obtenção de estruturas similares, que pudessem apresentar propriedades farmacológicas semelhantes ou distintas ao monastrol, foram conduzidos.^{1,8,30} A prova indubitável da importância do monastrol para

essa reação é o destaque que a mesma passa a ganhar a partir dos anos 2000, como pode ser observado em seu número de publicações obtido a partir da base de dados Scopus (palavras chave: Biginelli reaction, em 20 de maio de 2019) (Figura 7).³¹

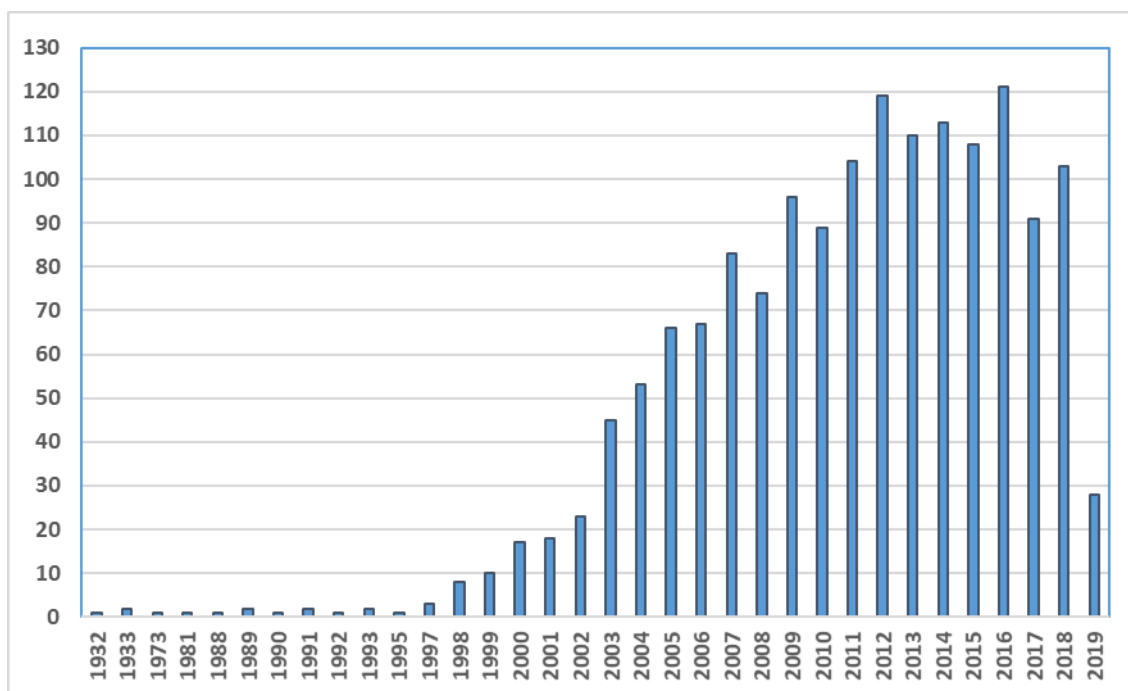


Figura 7. Publicações feitas ao longo dos anos envolvendo a reação de Biginelli

Nos últimos anos, diversas condições reacionais vêm sendo investigadas, como a utilização de diferentes reagentes, natureza do catalisador e do solvente, a ausência de solventes, e o uso de micro-ondas.^{9,18,32,33} Porém, como característica da RMC de

Biginelli, sempre respeitando a formulação genérica que envolve um composto 1,3-dicarbônico, um aldeído e ureia ou tiourea, resultando em uma alta variedade estrutural de DHPMs.^{32,34}

2.1. Variabilidade dos reagentes utilizados

O aldeído é o composto que apresenta maior variabilidade estrutural possível de ser explorada dentre os componentes envolvidos na reação de Biginelli. A reação de maneira geral funciona melhor com aldeídos aromáticos, sendo possível estes apresentarem substituintes em posições *orto*, *meta* ou *para*.³⁵ Frequentemente é observada a formação dos produtos desejados, com bons rendimentos, quando há presença de grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica nas posições *meta* ou *para* em aldeídos aromáticos. Para aldeídos contendo substituintes volumosos em posição *orto*, os rendimentos podem ser substancialmente menores. Compostos heterocíclicos, como furano e derivados de anéis piridínicos também podem ser aplicados, enquanto o uso de aldeídos alifáticos fornece os produtos correspondentes em rendimentos moderados.^{35,36}

Em oposição ao aldeído, a ureia é o composto que apresenta a menor possibilidade de variação em sua estrutura e esta é usada como substrato na maior parte das reações. A substituição deste componente pode ser feita por ureias substituídas, tiouréias e tiouréias substituídas.^{27,35}

O componente 1,3-dicarbonílico tipicamente escolhido para ser utilizado nesta reação é um acetoacetato de alquila. Porém, estes podem ser trocados por β -ceto-tioésteres, acetoacetatos substituídos e β -dicetonas cíclicas e acíclicas, ainda resultando em bons rendimentos nestas reações. É possível ser feito o emprego de ésteres benzoilacéticos, no entanto, estas resultam em baixos rendimentos.^{27,35} Outra possibilidade de substituição, para síntese de moléculas híbridas, é a utilização de compostos derivados de cumarinas (11). Estes derivados formam DHPMs que possuem propriedades fluorescentes, sendo que alguns podem ser utilizados como sondas de pH.^{16,37,38} Estas possibilidades de substituições estão ilustradas na Figura 8.

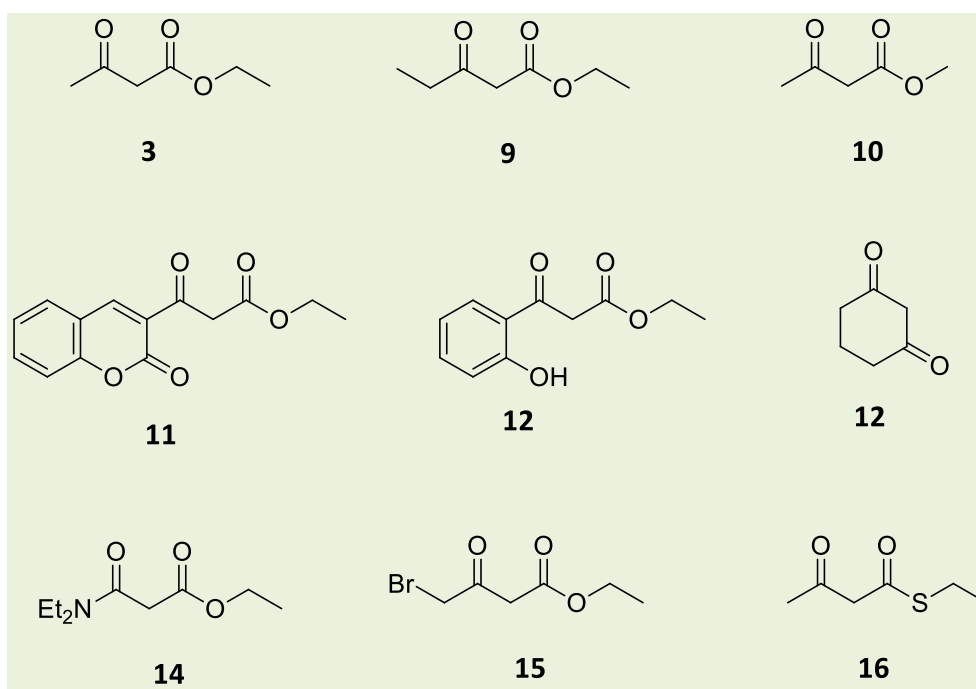


Figura 8. Compostos β -dicarbonílicos possíveis de serem utilizados como reagente na reação de Biginelli

2.2. Efeito do solvente e do catalisador

O uso de solventes polares próticos como metanol, etanol e água faz com que estas reações sejam favorecidas, demonstrando uma velocidade de reação maior do que quando são utilizados solventes apolares, como o tolueno. Metanol e etanol são os solventes normalmente adotados para as reações de Biginelli, visto que a maioria das DHPMs são pouco solúveis nestes solutos em temperatura ambiente, sendo somente necessário um processo de filtração para purificação final. No entanto, já foram relatados bons resultados usando como solvente tetraidrofurano e acetonitrila.^{18,35} Esse comportamento é observado pelo fato de os solventes polares possuírem maior capacidade de solvatação e constantes dielétricas elevadas. Estas condições auxiliam a formação e estabilização de intermediários iônicos, sendo esta estabilização a responsável pelo aumento na reatividade das moléculas envolvidas trazendo uma elevação no rendimento final.³⁹

A utilização de água como solvente em reações multicomponentes faz com que estas reações atendam a alguns dos princípios da Química Verde, visto que este é um solvente altamente disponível, não tóxico e ecologicamente correto.^{9,32,40,41,42} Como nestas reações ocorre o processo de desidratação liberando água no sistema, imaginava-se que usá-la como solvente provocaria um processo de inibição na reação, mas experimentos demonstraram que o uso da água como solvente resulta em rendimentos semelhantes aos observados quando se adotam outros solventes.³⁹

A escolha do solvente na reação de Biginelli mostra-se importante visto que este é determinante no estabelecimento do equilíbrio ceto-enólico (o enol é a espécie reativa na maioria das vias de reação).^{18,43} Este equilíbrio pode ocorrer na ausência de solvente, porém isto implica em severas

restrições na formação do enol, sendo que para aldeídos alifáticos não há sequer a produção de traços de produto.⁴³ Reações sem solvente são dependentes de catálise para ocorrer tendo resultados melhores em líquidos iônicos.^{18,44,45}

A reação de Biginelli requer o uso de catalisadores para que haja bons rendimentos, e essa dependência foi demonstrada experimentalmente, sendo geralmente catalisada por um ácido de Brønsted (normalmente ácido clorídrico ou ácido sulfúrico), no entanto também há relatos de reações ocorrendo com ácidos de Lewis como FeCl₂, CuCl, BF₃OEt₂, EPZ-10 entre outros, sendo possível observar diferenças nos mecanismos de reação catalisadas por cada um.^{35,44,46-48} O catalisador, além de promover melhor rendimento com menor tempo de reação, quando combinado com o solvente, determina a escolha da via preferencial da reação estudada.⁴³ A via que normalmente é observada como preferencial, quando a reação é feita com catálise ácida e solvente prótico, é a do íon imínio.^{15,35,49,50} A via de Knoevenagel geralmente é observada com catalisadores básicos e meio prótico.^{15,26,49} Para que a rota preferencial seja a da enamina é necessário que o catalisador protone o composto dicarbonílico, ocorrendo na catálise ácida, mas também há relatos de que esta via se torna prioritária na presença de líquidos iônicos como catalisadores.^{15,26,33}

Outra condição requerida por esta reação é o uso de aquecimento para que haja a formação inicial do intermediário. Em temperatura ambiente, a reação de Biginelli tende a avançar de maneira muito lenta.³⁵ O efeito da temperatura foi demonstrado experimentalmente por Ramos e colaboradores,³³ utilizando como reagentes a ureia, benzaldeído e acetoacetato de etila (mesmos reagentes, mas meio reacional diferente dos usados no trabalho de Souza e colaboradores em 2009³⁶ e Biginelli em 1893).¹⁷

2.3. Vias de reação

Por haver a adição de múltiplos reagentes em uma única etapa, e pelas reações em todas as etapas serem do tipo bimolecular, a obtenção do produto final pode ser atingida através de diferentes vias de reação possíveis no mecanismo geral, sendo estas vias discutidas até os dias atuais.

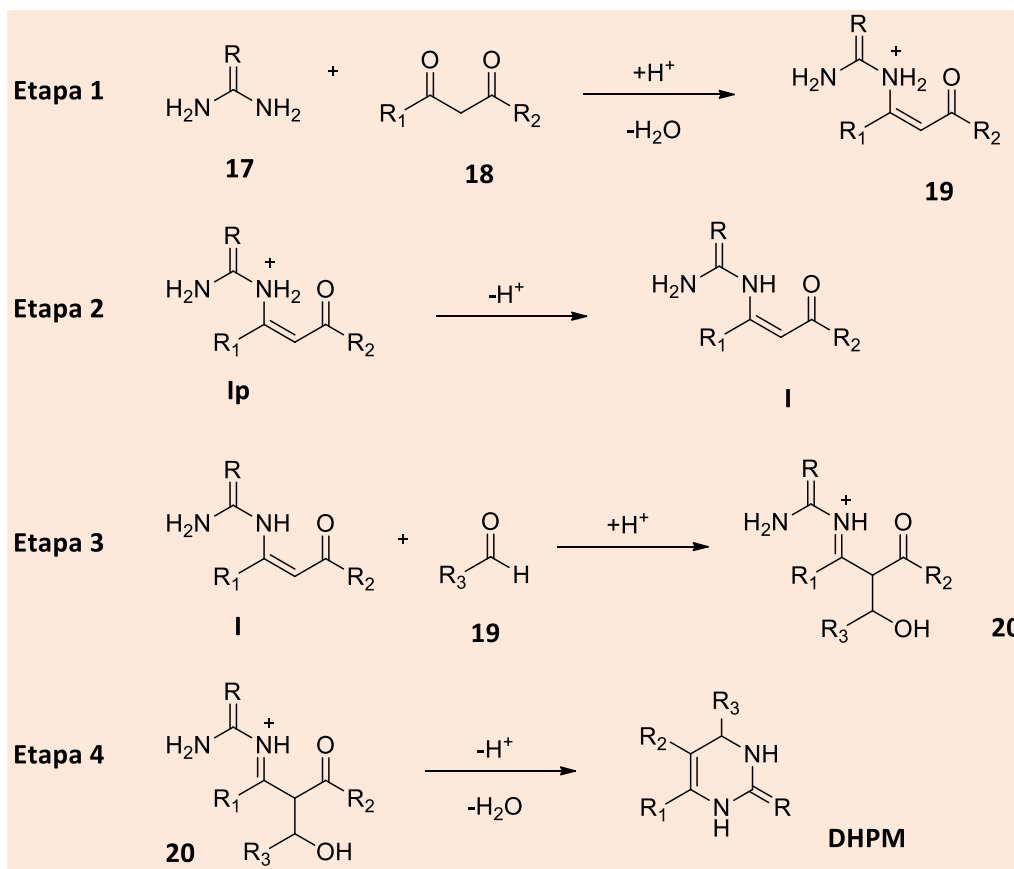
No mecanismo da reação de Biginelli, são aceitas três vias: via de reação da enamina, via de reação do íon imínio e via de reação de Knoevenagel. Estas serão exploradas (de maneira simplificada) a seguir.

2.4. Via de reação da enamina

Em 1933 esta via foi a primeira a ser sugerida como rota da reação de Biginelli por

Folkers e Johnson,⁴⁷ que detectaram experimentalmente o intermediário enamina através de combinações binárias dos reagentes. Este foi um dos principais intermediários que levaram à DHPM depois de tratado com o reagente restante. Este mecanismo baseou-se na reação feita por Biginelli em 1893.^{17,48}

Nesta via de reação ocorre a reação entre a ureia ou tiourea (17) e o composto 1,3-dicarbonílico (18) e, após desidratação do produto de condensação, o intermediário protonado (Ip) é formado (Etapa 1) e passa por uma etapa de desprotonação, formando o intermediário enamina (Etapa 2). Na etapa seguinte, o intermediário enamina reage com o aldeído (19) presente no meio. Após as etapas de desidratação e ciclização, chega-se ao produto (DHPM) na etapa 3. Um exemplo genérico dessa via está representado no Esquema 1.

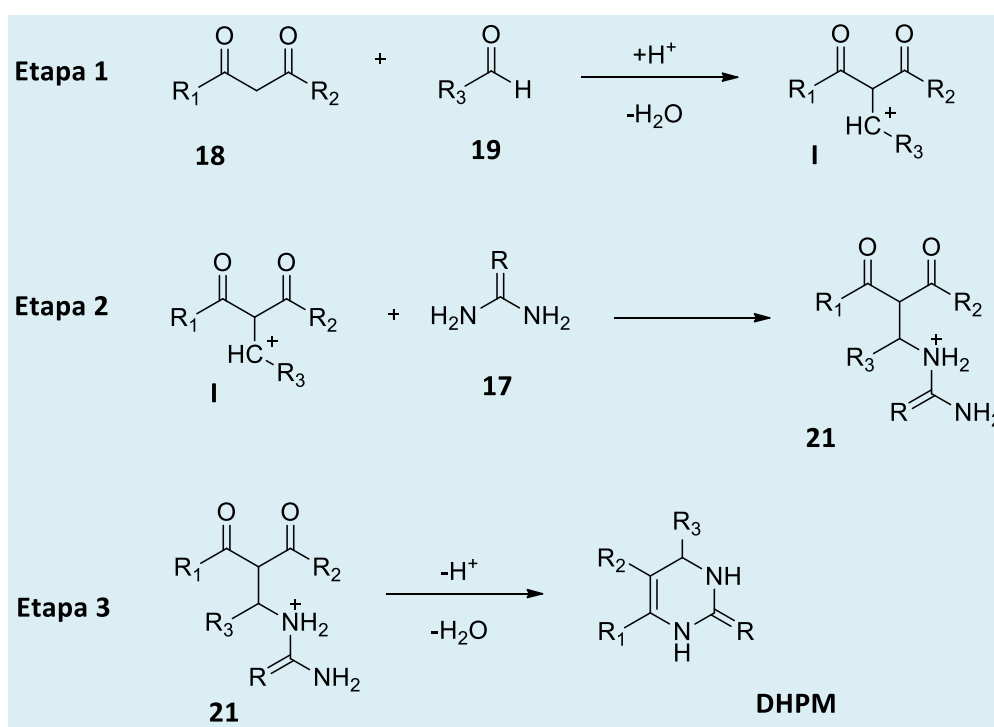


Esquema 1. Representação genérica da via de reação da enamina

2.5. Via de reação de Knoevenagel

Nesta via, a reação se inicia a partir da combinação entre o composto 1,3-dicarbonílico (18) e o aldeído (19) via condensação aldólica e o produto de condensação sofre desidratação formando o intermediário de Knoevenagel (I) (Etapa 1). Na etapa 2 o intermediário de Knoevenagel se combina com a ureia (17; ou qualquer um dos

seus possíveis substitutos descritos anteriormente) formando o composto 21. Na etapa 3, ocorrem os processos de ciclização intramolecular e desidratação, chegando ao produto final (DHPM). Este processo está representado no Esquema 2. Este foi o segundo mecanismo a ser proposto, em 1973 por Sweet e Fissekis, a partir de estudos experimentais com benzaldeído, acetoacetato de etila e a ureia.^{26,51}

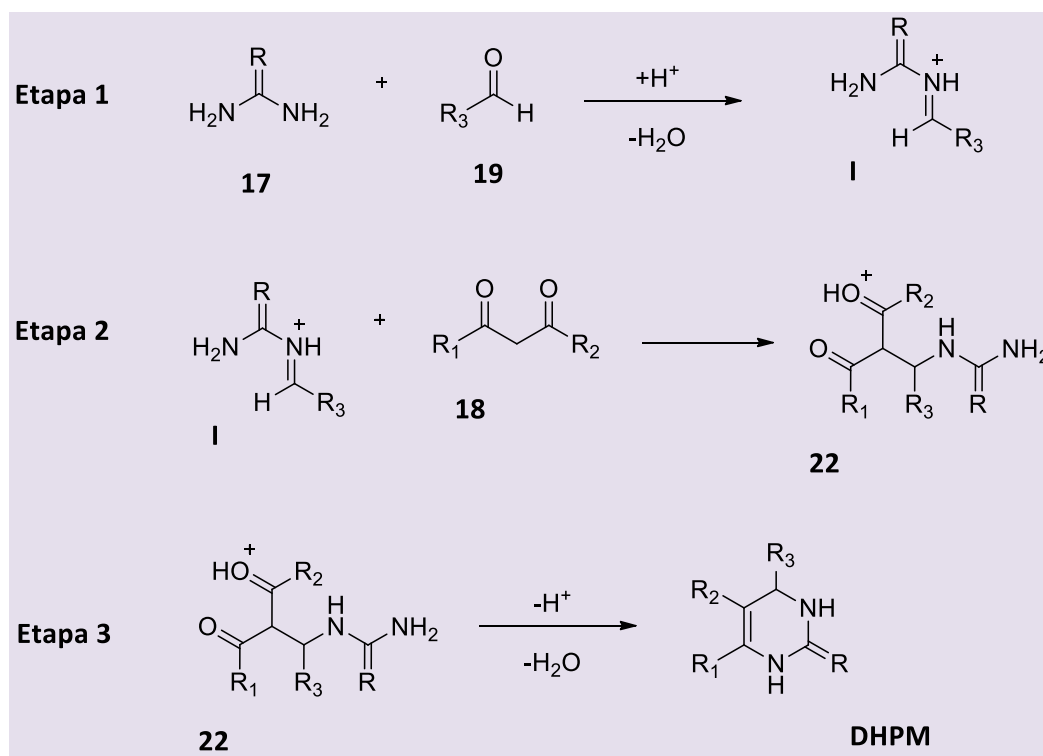


Esquema 2. Representação genérica de reação de Biginelli seguindo pela via de reação de Knoevenagel

2.6. Via de reação do Íon imínio

A proposta de mecanismo onde haveria formação do íon imínio só foi feita em 1997 por Kappe e é considerada a via preferencial para a formação de DHPMs. Esta proposta foi aceita com base nos dados experimentais da reação entre benzaldeído, acetoacetato de etila e a ureia, obtidos através de RMN e cristalografia de raios-X.^{7,48,49,52}

Na via do íon imínio, a reação se dá pela associação do aldeído (19) à ureia/tiourea (17), que após desidratação forma o intermediário íon imínio (I), descrito na etapa 1. Na etapa 2, este intermediário reage com o composto 1,3-dicarbonílico (18) presente no meio, gerando o composto 22. Este sofre uma ciclização intramolecular e desidratação na etapa 3 gerando o produto (DHPM). Este mecanismo está representado no Esquema 3.



Esquema 3. Representação genérica representando a via de reação do íon imínio

2.7. Propostas de mecanismos de reação

Dentre os inúmeros relatos de sínteses de produtos DHPMs através de reações de Biginelli, 126 publicações são dedicadas a proposições ou estudos de mecanismo da reação de Biginelli no mesmo intervalo de tempo (pesquisa realizada na base de dados Scopus; palavras chave: mechanism of biginelli, em 20 de maio de 2019) (Figura 9).³¹

É possível observar que, assim como as publicações de síntese, o estudo do mecanismo desta reação permaneceu sem muito destaque até os anos 2000 (entre os anos de 1933 e 2000 foram publicados somente cinco artigos nos quais o tema principal era o estudo do mecanismo da reação de Biginelli).³¹ Logo abaixo serão abordados alguns desses artigos, discutindo-se as vias de preferência de cada meio reacional.

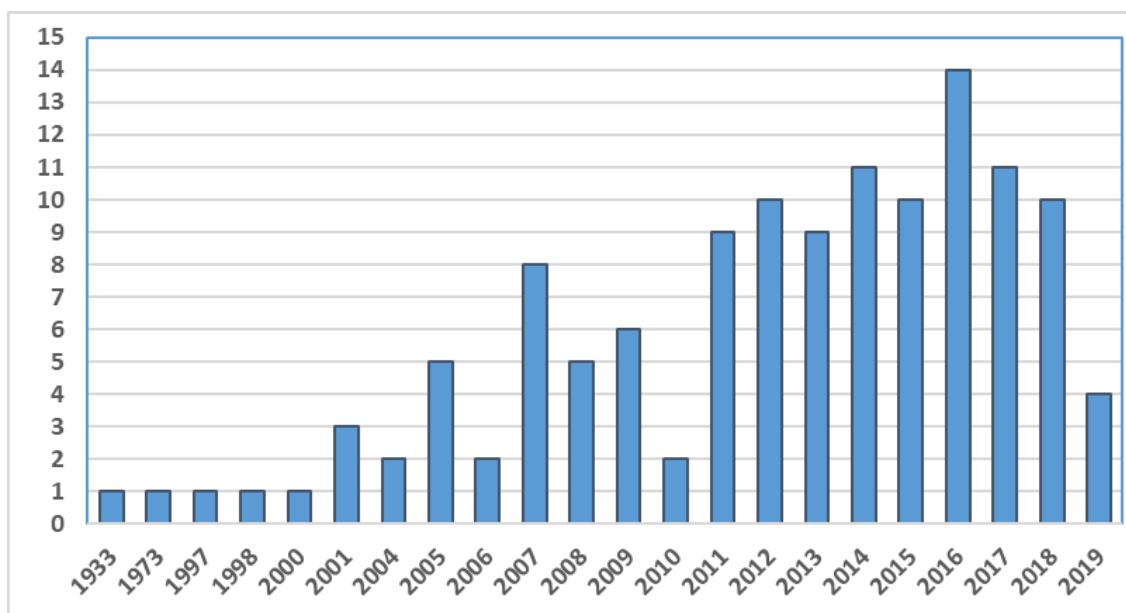


Figura 9. Publicações envolvendo descrição de mecanismo da reação de Biginelli ao longo dos anos

A primeira proposta de mecanismo para a reação de Biginelli foi feita em 1933 por Folkers e Johnson que demonstraram de maneira experimental, que quando esta reação é feita sob catálise ácida há formação de três intermediários. Este experimento foi feito através de combinações dois a dois dos reagentes, sendo estas tratadas com o reagente restante após certo tempo. Com isso foi possível investigar quais intermediários poderiam ser formados. O primeiro intermediário (23) foi formado pela condensação do benzaldeído com o β -

cetoéster; o segundo intermediário observado foi uma enamina, que ocorre pela condensação entre o β -cetoéster e a ureia (24); e o terceiro intermediário (25), uma *N,N*-benzilidenodiureia, era formado através da condensação de duas moléculas de ureia com uma de aldeído. Segundo os autores, apenas os intermediários enamina e *N,N*-benzilidenodiureia resultariam na DHPM (6) com bons rendimentos, enquanto que o primeiro intermediário não reagia ou levava a rendimento muito baixo.^{8,26,47} Esta proposta é resumida na Figura 10.

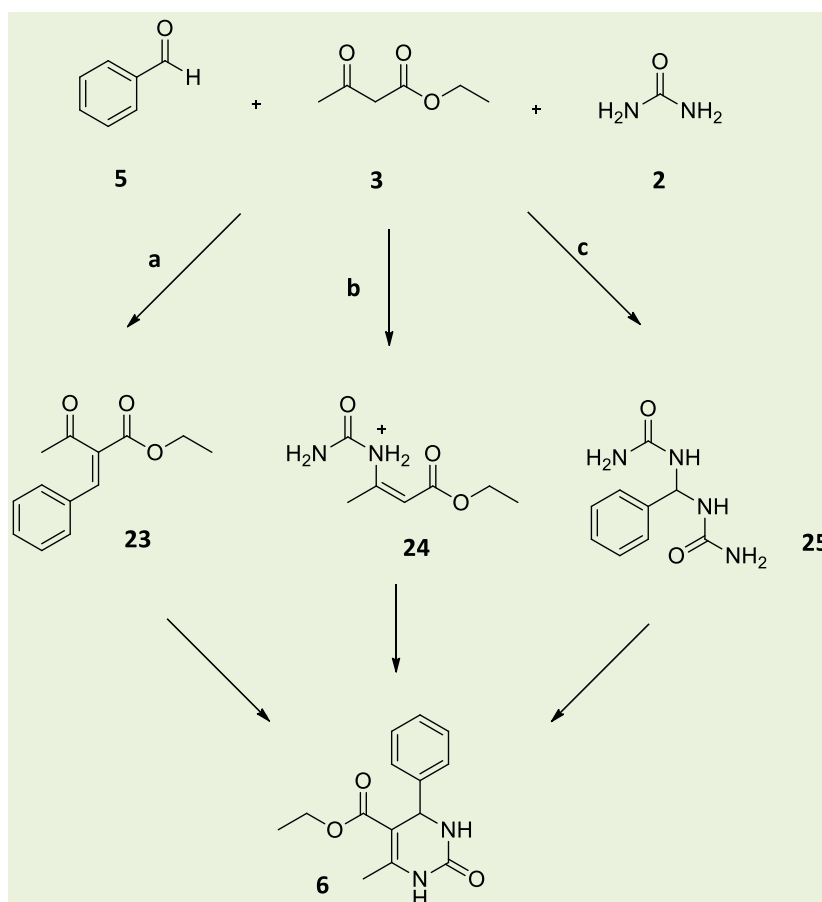


Figura 10. Representação da reação e seus intermediários sugeridos por Folkers e Johnson⁴⁷

Quarenta anos depois do trabalho de Folkers e Johnson, Sweets e Fissekis relataram sua proposta de mecanismo para a reação de Biginelli, em 1973.⁵¹ Baseados em resultados experimentais, eles mostraram que utilizando os mesmos compostos, em meio ácido, seria

possível a formação de um íon carbênio (27), produzido pela condensação aldólica entre o β-cetoéster e o aldeído e chamado de intermediário de Knoevenagel, que em seguida reagiria com a ureia gerando a DHPM, como apresentado na Figura 11.

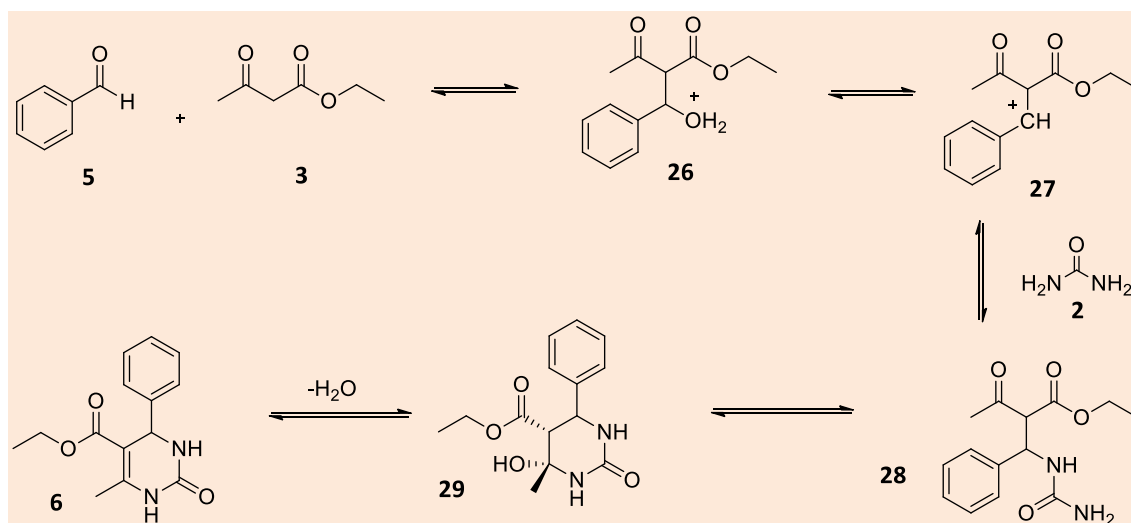


Figura 11. Mecanismo proposto por Sweets e Fissekis em 1973⁵¹

Kappe, em 1997 introduziu a ideia de que a RMC de Biginelli era, na verdade, iniciada pela via do íon imínio.⁴⁹ Seu estudo experimental, utilizando ureia (2), benzaldeído (2) e acetoacetato de etila (3), CH₃OH como solvente e quantidades catalíticas de HCl, demonstrou a formação do intermediário íon imínio (31) e também que a adição do benzaldeído à ureia seria a etapa lenta da reação. No mesmo trabalho também consta a

sugestão de que na presença de acetoacetato de etila, o íon imínio sofre uma reação formando a DHPM (6), enquanto na ausência deste composto há uma segunda adição de ureia ao intermediário fornecendo o derivado bisureído (25), sendo estas conclusões tomadas com base nos resultados de monitoramento da reação por espectroscopia de RMN.⁴⁹ Esta proposta está apresentada na Figura 12.

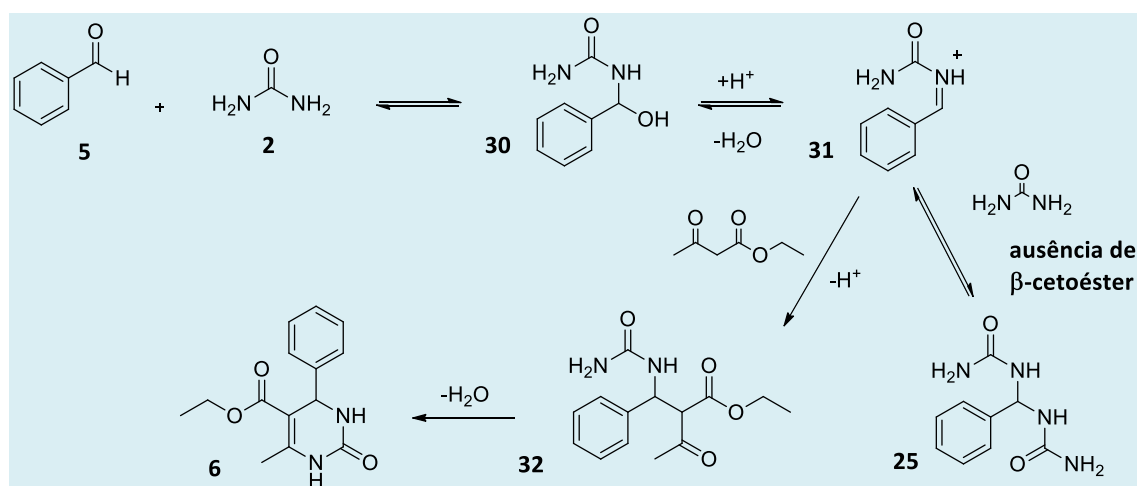


Figura 12. Mecanismo proposto por Kappe para reação de Biginelli utilizando como reagentes acetoacetato de etila, ureia e benzaldeído baseado nos resultados experimentais⁴⁹

Nas condições estudadas, não houve nenhum indício de reação entre o benzaldeído e o acetoacetato de etila, como relatado anteriormente, e também não houve evidência da reação entre ureia e o derivado 1,3-dicarbonílico. Esta conclusão foi baseada nos mesmos resultados espectroscópicos e com isso ele eliminava as vias da enamina e de Knoevenagel das possibilidades de iniciação da reação de Biginelli. Uma explicação para isso seria que o equilíbrio para a formação dos intermediários das vias de Knoevenagel e enamina fica muito deslocado para o lado dos reagentes e, com base na evidência experimental, esses dois caminhos de reação foram descartados. Outra explicação dada para que a via de Knoevenagel não fosse seguida é que neste caso seria preciso que a mesma fosse catalisada por uma base. Como normalmente isto não ocorre, Kappe considerou como improvável que a reação de Biginelli fosse iniciada com a formação do intermediário íon carbênio, que nada mais é que o intermediário de Knoevenagel.^{49,52}

Como foi dito, o catalisador pode ter influência direta na rota preferencial da reação e isso foi demonstrado experimentalmente por Capanec e colaboradores (2007),⁵³ usando os mesmos reagentes usados por Biginelli¹⁷ e Kappe⁴⁹ (benzaldeído, acetoacetato de etila e ureia), o ácido de Lewis $SbCl_3$ como catalisador (nos outros estudos foram utilizados ácidos de Brønsted como catalisador) e MeCN como solvente (meio aprótico). Para verificação do caminho de preferência nestas condições, os autores misturaram dois a dois os reagentes (benzaldeído + ureia, benzaldeído + acetoacetato de etila e ureia + acetoacetato de etila) e, posteriormente, foi adicionado o reagente restante. Foi observado que a mistura de ureia e acetoacetato de etila resultava no intermediário de enamina, que podia inclusive ser isolado e quantificado através de cromatografia preparativa e quando adicionado o benzaldeído, este reagia com o intermediário gerando a DHPM esperada. As demais combinações não geraram nenhum intermediário nestas condições demonstrando que, neste caso, a formação do intermediário enamina seria a

etapa lenta da reação. Com estes resultados foi postulada a proposta de que diversas reações de Biginelli que são catalisadas por ácidos de Lewis em solventes apróticos provavelmente seguem a via da enamina.⁵³

Ma e colaboradores (2008) realizaram cálculos teóricos em níveis B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-31+G(d,p) e B3LYP/6-31+G(3df,2p), simulando o estudo experimental realizado por Kappe, em 1997. Foram localizados os pontos de mínimos assim como os pontos de sela e caminhos de reação. Apesar de não serem levadas em consideração as demais vias relatadas na literatura, o autor afirma que os cálculos realizados demonstram que a etapa lenta desta reação é a reação de adição entre o benzaldeído e a ureia, assim como foi previsto por Kappe.⁵⁴

Em 2009, de Souza e colaboradores reproduziram o experimento de Biginelli usando os mesmos reagentes que a reação original (benzaldeído, acetoacetato de etila e ureia), metanol como solvente e ácido fórmico como catalisador.³⁶ Baseado em técnicas espectroscópicas (espectrometria de massas com ionização por *electrospray*, ESI-MS), foi observado que, nestas condições de reação, o intermediário encontrado majoritariamente é o do íon imínio. Também foi constatado que, na ausência de acetoacetato de etila, é possível detectar e caracterizar o derivado de bisureídeo protonado, além do intermediário de íon imínio. A rota da enamina resultava em um intermediário que revertia para os reagentes no decorrer da reação. A mistura de acetoacetato de etila com ureia, na ausência do benzaldeído, levou ao mesmo produto e nenhum intermediário enamina pôde ser detectado. Não houve nenhuma evidência de formação do intermediário de Knoevenagel na reação, mas se observou a formação do produto de adição do benzaldeído ao acetoacetato de etila, na ausência de ureia, em pequena quantidade ao fim de 24 h, confirmando que este não era um caminho viável. Neste mesmo trabalho foi desenvolvido um estudo teórico que sugeriu, por argumentos termodinâmicos e cinéticos, que o caminho favorecido era o do íon imínio, seguido pela via da enamina. Esta observação

foi feita através dos resultados obtidos em nível B3LYP/6-31G*. Nesta análise foi observado que a via de Knoevenagel possui barreira de ativação muito alta para a formação de seu intermediário e que sua formação deveria ser reversível. O efeito do solvente também foi avaliado usando o método Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model (IEFPCM), através de cálculos *single point* em nível MP2/6-311++G*. Foram observados valores de diferenças de energia de reação e barreiras similares aos obtidos nos cálculos do sistema isolado, reforçando a explicação para a ausência do intermediário da via de Knoevenagel no experimento.³⁶

Shen e colaboradores (2010) escolheram explorar uma condição pouco estudada na literatura, a utilização de uma base de Brønsted como catalisador da reação de Biginelli, sendo este relatado como o primeiro trabalho deste tipo na área.⁵⁵ O etanol foi escolhido como solvente e como catalisador a base t-BuOK. Esta escolha foi feita após experimentos utilizando como reagentes 4-clorobenzaldeído, 2-fenilacetofenona e tioureia, com solventes próticos e apróticos (EtOH, MeOH, i-PrOH, THF, CH₂Cl₂, CH₃CN, n-hexano e tolueno) e diversas bases (K₂CO₃, LiOH, NaOH, KOH, t-BuOK, piridina, DABCO e DBU), sendo a combinação EtOH + t-BuOK a que mostrou maiores rendimentos. Uma vez estabelecido o meio reacional, foram utilizados como reagentes diversos aldeídos, 2-fenilacetofenonas substituídas, ureia e tioureia, gerando rendimentos de moderados a bons (variando de 64 % a 97 %), na maioria das reações executadas. O menor rendimento foi observado utilizando-se aldeídos alifáticos, resultando em apenas 5 % de DHPM e a explicação para isso seria que, em presença de bases fortes, esses compostos teriam uma facilidade em se autocondensar. Estes resultados mostraram que a reação de Biginelli é viável em catalise básica, ao contrário do esperado, demonstrando mais um meio reacional efetivo para a obtenção de DHPM. Visto que era possível a obtenção de DHPM em meio básico, os autores partiram então para o estudo do impacto que esta

alteração de condição reacional poderia gerar na preferência da via reacional predominante. Para isso foi utilizada a combinação de 4-clorobenzaldeído com 2-fenilacetofenona (que formariam o intermediário da via de Knoevenagel) com a posterior adição de ureia ou tioureia. Foi observada uma alta formação de DHPM (rendimento de 96 %) quando adicionada a tioureia, indicando assim que nesta condição a via preferencial seria a de Knoevenagel. Quando foi utilizada ureia, os autores observaram um rendimento de apenas 15%, indicando que esta reação não se propaga de maneira eficiente pela via da enamina. Com este resultado restava realizar testes combinando o 4-clorobenzaldeído com a ureia (gerando o intermediário íon imínio) e a 2-fenilacetofenona com ureia (gerando o intermediário enamina), sendo que o último teste não resultou no intermediário esperado (nem mesmo utilizando a tioureia); sendo assim a via da enamina foi descartada. A combinação do 4-clorobenzaldeído com a ureia resultou facilmente no bisureídeo (intermediário, que segundo Kappe, seria localizado na ausência do β-cetoéster e indica que este reage através da via íon imínio)⁴⁹ e, com posterior adição de 2-fenilacetofenona, a DHPM esperada foi obtida com alto rendimento.

Em seu trabalho, Ramos e colaboradores (2012) questionam se realmente é uma regra que a via enamina seja a via preferencial quando utilizado um ácido de Lewis como catalisador, reexaminando o mecanismo quando ao invés de um meio aprótico era utilizado um líquido iônico (LI).³³ O catalisador utilizado foi CuCl₂ e o LI utilizado foi o hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio (BMI.PF6). Baseado em dados espectroscópicos (RMN e ESI-MS(/MS)) foi possível perceber que apesar das condições reacionais, esta reação seguia pela via do íon imínio assim como as reações catalisadas por ácido de Brønsted. Dados teóricos obtidos em nível B3LYP/6-311G(d,p) confirmaram estes resultados experimentais, demonstrando a formação e estabilização dos intermediários carregados e polares auxiliada pelo efeito do ânion [PF₆]⁻, vindo do LI, presente no meio

reacional. Com isso foi visto o efeito do LI frente aos reagentes e na formação e estabilização dos intermediários reativos, demonstrando, portanto, características importantes para o catalisador de ácido de Lewis.³³

Alvim e colaboradores (2013) realizaram um estudo para propor o mecanismo da reação, quando utilizado um ácido de Brönsted em conjunto com o LI.⁵⁶ Os reagentes adotados foram o benzaldeído, a ureia e o acetoacetato de etila (os mesmos reagentes que Kappe, em 1997 e de Souza e colaboradores, em 2009)^{36,49} e como catalisador foi escolhido o heteropoliácido aniônico ($[PW_{12}O_{40}]^{3-}$) e selecionaram o líquido iônico 3-metilimidazólio bis(trifluorometilsulfonil)imida, BMI·NTf₂. Através de dados obtidos por ESI-MS(/MS), a preferência pela via do íon imínio foi verificada, tendo sido identificados todos os intermediários desta via. Assim como no trabalho feito por de Souza *et al.*³⁶, o produto da adição do β-cetoéster com o benzaldeído foi encontrado, porém nenhum outro intermediário que indicaria a via de Knoevenagel foi caracterizado indicando que esta reação seria reversível e que este intermediário voltaria aos reagentes. Este resultado foi confirmado por meio de cálculos em nível B3LYP/6-31+G(d,p).⁵⁶

Em 2015, Vitorio e colaboradores levantaram a questão da influência que traria para a reação de Biginelli, a adoção de diferentes β-cetoésteres, como um derivado de cumarina.¹⁶ Os reagentes escolhidos foram

o benzaldeído (5), a ureia (2) e o β-cetoéster derivado de cumarina (33) (Figura 13).

Foram testados os catalisadores: HCl (12,5 e 25 μL), H₂SO₄ (12,5 e 25 μL), AcOH (25 μL), TFA (25 μL), p-TsOH (0,1 mol %), CaF₂ (0,1 mol %), Cu(OAc)₂ (0,1 mol %), CdCl₂ (0,1 mol %) e PPh₃ (0,1 mol %). Com o decorrer da reação foi observado que em todos os experimentos realizados com os ácidos de Lewis, bases de Lewis, reações não catalisadas e ácidos de Brönsted fracos, havia o consumo do β-cetoéster e formação de um composto que não se tratava do produto de Biginelli. Quando a reação transcorria em presença de ácidos de Brönsted fortes, foram detectadas pequenas quantidades deste composto que foram totalmente consumidas pela reação. Este composto foi considerado como sendo um intermediário desta reação uma vez que, após sua formação em meio de ácido de Brönsted fraco ou de Lewis, a adição de HCl levou ao total consumo do mesmo no meio.

Após o isolamento deste composto, foi comprovado através do uso de RMN que este se tratava do intermediário da via de Knoevenagel. Como descrito anteriormente, não é comum, dadas as condições reacionais utilizadas, que seja esta a via majoritária em uma reação de Biginelli, inclusive sendo descartada por Kappe em seu trabalho.⁴⁹ Segundo os autores, o fator que pode levar à alteração de rota é justamente o β-cetoéster derivado de cumarina.¹⁶ Deve-se notar que o uso deste tipo de β-cetoéster ainda não havia sido relatado na literatura, que trazia (até então) apenas relatos de utilização de β-cetoésteres alifáticos e aromáticos.

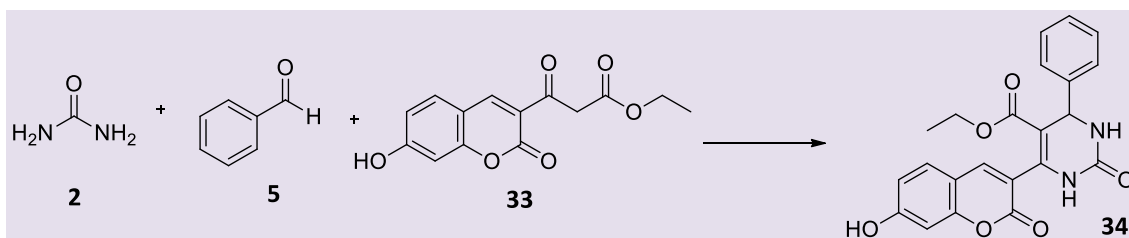


Figura 13. Reação de Biginelli utilizando β-cetoéster derivado de cumarina, ureia e benzaldeído

Por fim, em 2016, Farhardi e colaboradores realizaram a RMC utilizando ureia,

acetoacetato de etila e diversos aldeídos, entre eles o benzaldeído, com o intuito de

reproduzir a reação de Biginelli verificando o seu rendimento ao utilizar o líquido iônico TiCl_3OTf como catalisador, a $140\text{ }^\circ\text{C}$.⁵⁷ Sua motivação era eliminar do processo o uso de solventes, principalmente os tóxicos, conseguindo excelentes resultados. Cálculos realizados em nível B3LYP/6-311G, em fase gasosa, indicam que quando usadas estas condições reacionais o mecanismo seguido nesta reação é a via de Knoevenagel, sem, no entanto, haver uma abordagem experimental para sua comprovação.

Uma compilação dos resultados apresentados e discutidos acima é apresentada na Tabela 1.

3. Conclusão

As reações multicomponentes ganharam destaque ao longo dos anos visto suas vantagens e a possibilidade de criar moléculas com grande complexidade. Entre elas a destacada neste artigo é a reação de Biginelli que possui uma flexibilidade em relação à mudança de reagentes e meios de reação que permite a formação de uma vasta quimioteca com as mais diversas propriedades biológicas e moleculares. Como toda reação multicomponente, a reação de Biginelli faz parte da química combinatória que leva a mais de uma via de reação. As prováveis vias (de Knoevenagel, enamina ou íon imínio) vêm sendo estudadas ao longo dos anos através de experimento e cálculos teóricos mostrando que o meio reacional interfere diretamente no favorecimento de uma determinada via no mecanismo de reação. Além disso, foi sugerida a possibilidade da natureza do reagente influir na prevalência de uma via de reação sobre as demais.¹⁶ Em geral, prevalece a via do íon imínio, para os casos em que a reação de compostos 1,3 dicarbonílicos alifáticos com benzaldeído e uréia é conduzida por catálise com ácidos de Brønsted em solvente prótico.^{36,49,54} A via de Knoevenagel, por outro lado, se mostra favorecida ao se adotar um beta-cetoéster derivado de

cumarina ou quando se adota a tiouréia reagindo com o composto 1,3 dicarbonílico e 4-clorobenzaldeído, em meio básico.⁵⁵ Outras combinações favorecem a via da enamina. Conclui-se que, apesar de todos os relatos na literatura, a reação de Biginelli ainda oferece um vasto campo de estudo, não somente em torno de seus mecanismos, mas de suas possibilidades de formação de novas substâncias químicas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPERJ, CNPq e a Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível superior – Brasil (CAPES)- Código de financiamento 001 pelo apoio financeiro.

Referências Bibliográficas

- ¹ Kappe, C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type--a literature survey. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *35*, 1043. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ² Vieira, Y. W.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de São Carlos, Brasil, 2005. [[Link](#)]
- ³ Marques, M. V.; Bisol, T. B.; Sá, M. M. Reações multicomponentes de Biginelli e de Mannich nas aulas de química orgânica experimental. Uma abordagem didática de conceitos da química verde. *Quimica Nova* **2012**, *35*, 1696. [[CrossRef](#)]
- ⁴ Strübing, D.; Neumann, H.; Klaus, S.; Hübner, S.; Beller, M. A facile and efficient synthesis of enyne-reaction precursors by multicomponent reactions. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11333. [[CrossRef](#)]
- ⁵ Mironov, M. A. Multicomponent Reactions and Combinatorial Chemistry. *Russian Journal of General Chemistry* **2010**, *80*, 2628. [[CrossRef](#)]
- ⁶ Bienaymé, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt,

- P. Maximizing synthetic efficiency: Multi-component transformations lead the way. *Chemistry - A European Journal* **2000**, *6*, 3321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷ Rogerio, K. R.; Vitória, F.; Kummerle, A. E.; Graebin, C. S. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. *Revista Virtual de Química* **2016**, *8*, 1934. [[CrossRef](#)]
- ⁸ de Souza, V. P.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Brasil, 2017. [[Link](#)]
- ⁹ Batalha, P. N. Recentes Avanços em Reações Multicomponentes: Uma Perspectiva entre os anos de 2008 e 2011. *Revista Virtual de Química* **2012**, *4*, 13. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰ Zhu, J. Recent Developments in the Isonitrile-Based Multicomponent Synthesis of Heterocycles. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, *2003*, 1133. [[CrossRef](#)]
- ¹¹ Strecker, A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocol homologen Körper; *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, *75*, 27. [[CrossRef](#)]
- ¹² Hantzsch, A. Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1882**, *215*, 1. [[CrossRef](#)]
- ¹³ Mannich, C.; Krösche, W. Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)* **1912**, *250*, 647. [[CrossRef](#)]
- ¹⁴ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. Versuche mit isonitrilen. *Angewandte Chemie* **1959**, *71*, 386. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Hack, C. R. L.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande, Brasil, 2017. [[Link](#)]
- ¹⁶ Vitorio, F.; Pereira, T. M.; Castro, R. N.; Guedes, G. P.; Graebin, C. S.; Kummerle, A. E. Synthesis and mechanism of novel fluorescent coumarin-dihydropyrimidinone dyads obtained by the Biginelli multicomponent reaction. *New Journal of Chemistry* **2015**, *39*, 2323. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷ Biginelli, P. Derivati aldeidureidici degli eteri acetil-ed ossal-acetico. *La Gazzetta Chimica Italiana* **1893**, 360.
- ¹⁸ Kappe, C. O. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog. *Accounts of Chemical Research* **2000**, *33*, 879. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁹ Saher, L.; Makhloufi-Chebli, M.; Dermeche, L.; Boutemur-Khedi, B.; Rabia, C.; Silva, A. M. S.; Hamdi, M. Keggin and Dawson-type polyoxometalates as efficient catalysts for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones: Experimental and theoretical studies. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 1492. [[CrossRef](#)]
- ²⁰ Kappe, C. O.; Fabian, W. M. F.; Semones, M. A. Conformational analysis of 4-aryl-dihydropyrimidine calcium channel modulators. A comparison of ab initio, semiempirical and X-ray crystallographic studies. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2803. [[CrossRef](#)]
- ²¹ Khedkar, S.; Auti, P. B. 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2014**, *14*, 282. [[CrossRef](#)]
- ²² Silva, G. C. O.; Correa, J. R.; Rodrigues, M. O.; Alvim, H. G. O.; Guido, B. C.; Gatto, C. C.; Wanderley, K. A.; Fioramonte, M.; Gozzo, F. C.; De Souza, R. O. M. A.; Neto, B. A. D. The Biginelli reaction under batch and continuous flow conditions: catalysis, mechanism and antitumoral activity. *RSC Advances* **2015**, *5*, 48506. [[CrossRef](#)]
- ²³ Mao, T.; Liu, G.; Wu, H.; Wei, Y.; Gou, Y.; Wang, J.; Tao, L. High Throughput Preparation of UV-Protective Polymers from Essential Oil Extracts via the Biginelli Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 6865. [[CrossRef](#)]
- ²⁴ Biginelli, P. Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1891**, *24*, 1317. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Biginelli, P. Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. II. *Berichte der Deutschen*

- Chemischen Gesellschaft* **1891**, *24*, 2962. [CrossRef]
- ²⁶ Alvim, H. G. O.; da Silva Júnior, E. N.; Neto, B. A. D. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. *RSC Advances* **2014**, *4*, 54282. [CrossRef]
- ²⁷ da Silva, D. L.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2011. [Link]
- ²⁸ Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen. *Science* **1999**, *286*, 971. [CrossRef]
- ²⁹ Maliga, Z.; Kapoor, T. M.; Mitchison, T. J. Evidence that Monastrol Is an Allosteric Inhibitor of the Mitotic Kinesin Eg5. *Chemistry & Biology* **2002**, *9*, 989. [CrossRef]
- ³⁰ Godoi, M. N.; Costenaro, H. S.; Kramer, E.; Machado, P. S.; D'Oca, M. G. M. Síntese do monastrol e novos compostos de Biginelli promovida por $\text{In}(\text{OTf})_3$. *Química Nova* **2005**, *28*, 1010. [Link]
- ³¹ Elsevier, Scopus. Disponível em: <<https://www.scopus.com>>. Acesso em: 20 maio 2019.
- ³² Srivastava, V. An improved protocol for Biginelli reaction. *Green and Sustainable Chemistry* **2013**, *3*, 38. [CrossRef]
- ³³ Ramos, L. M.; Ponce De Leon Y Tobio, A. Y.; Dos Santos, M. R.; De Oliveira, H. C. B.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; De Oliveira, A. L.; Neto, B. A. D. Mechanistic studies on Lewis acid catalyzed Biginelli reactions in ionic liquids: Evidence for the reactive intermediates and the role of the reagents. *Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 10184. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁴ Marques, M. V.; Russowsky, D.; Fontoura, L. A. M. Análise conformacional de compostos de Biginelli com atividade antineoplásica. *Eclética Química* **2010**, *35*, 33. [CrossRef]
- ³⁵ Kappe, C. O. The Generation of Dihydropyrimidine Libraries Utilizing Biginelli Multicomponent Chemistry. *QSAR & Combinatorial Science* **2003**, *22*, 630. [CrossRef]
- ³⁶ 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. The Three-Component Biginelli Reaction: A Combined Experimental and Theoretical Mechanistic Investigation. *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 9799. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁷ Guggilapu, S. D.; Prajapati, S. K.; Nagarsenkar, A.; Lalita, G.; Vegi, G. M. N.; Babu, B. N. MoO_2Cl_2 catalyzed efficient synthesis of functionalized 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones and polyhydroquinolines: recyclability, fluorescence and biological studies. *New Journal of Chemistry* **2016**, *40*, 838. [CrossRef]
- ³⁸ Al-Masoudi, N. A.; Al-Salihi, N. J.; Marich, Y. A.; Markus, T. Synthesis and Fluorescence Properties of new Monastrol Analogs Conjugated Fluorescent Coumarin Scaffolds. *Journal of Fluorescence* **2016**, *26*, 31. [CrossRef]
- ³⁹ Medeiros, M. A.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2006. [Link]
- ⁴⁰ Waller, R. W.; Diorazio, L. J.; Taylor, B. A.; Motherwell, W. B.; Sheppard, T. D. Isocyanide based multicomponent reactions of oxazolidines and related systems. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6496. [CrossRef]
- ⁴¹ Masquelin, T.; Bui, H.; Brickley, B.; Stephenson, G.; Schwerkoske, J.; Hulme, C. Sequential Ugi/Strecker reactions via microwave assisted organic synthesis: novel 3-center-4-component and 3-center-5-component multi-component reactions. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 2989. [CrossRef]
- ⁴² Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis. *Current Opinion in Chemical Biology* **2010**, *14*, 371. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴³ Alvim, H. G. O.; Lima, T. B.; de Oliveira, A. L.; de Oliveira, H. C. B.; Silva, F. M.; Gozzo, F. C.; Souza, R. Y.; da Silva, W. A.; Neto, B. A. D.

- Facts, Presumptions, and Myths on the Solvent-Free and Catalyst-Free Biginelli Reaction. What is Catalysis for? *Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 3383. [CrossRef]
- ⁴⁴ Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; Sherwood, J. The Combined Role of Catalysis and Solvent Effects on the Biginelli Reaction: Improving Efficiency and Sustainability. *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19*, 5174. [CrossRef]
- ⁴⁵ Yıldırım, A.; Kaya, Y. Sustainable synthetic approaches using [C₁₆Im][Oxa] as a flexible organocatalyst and DFT studies toward 3,4-dihydropyrimidinones and benzoxazines. *Monatshefte für Chemie* **2017**, *148*, 1085. [CrossRef]
- ⁴⁶ Folkers, K.; Harwood, H. J.; Treat, B. J. Researches on pyrimidines. CXXX. Synthesis of 2-keto-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines. *Journal of the American Chemical Society* **1932**, *54*, 3751. [CrossRef]
- ⁴⁷ Folkers, K.; Johnson, T. B. Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **1933**, *55*, 3784. [CrossRef]
- ⁴⁸ Ribeiro, F. V.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil, 2015.
- ⁴⁹ Kappe, C. O. A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an NAcyliminium ion intermediate. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 7201. [CrossRef]
- ⁵⁰ Kappe, C. O. 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937. [CrossRef]
- ⁵¹ Sweet, F.; Fissekis, J. D. Synthesis of 3,4-Dihydro-2(1H)-Pyrimidinones and the Mechanism of the Biginelli Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95*, 8741. [CrossRef]
- ⁵² Tron, G. C.; Minassi, A.; Appendino, G. Pietro Biginelli: The Man Behind the Reaction. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011*, 5541. [CrossRef]
- ⁵³ Cepanec, I.; Litvić, M.; Filipan-Litvić, M.; Grüngold, I. Antimony(III) chloride-catalysed Biginelli reaction: a versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11822. [CrossRef]
- ⁵⁴ Ma, J. G.; Zhang, J. M.; Jiang, H. H.; Ma, W. Y.; Zhou, J. H. DFT study on mechanism of the classical Biginelli reaction. *Chinese Chemical Letters* **2008**, *19*, 375. [CrossRef]
- ⁵⁵ Shen, Z.-L.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. Brønsted Base-Catalyzed One-Pot Three-Component Biginelli-Type Reaction: An Efficient Synthesis of 4, 5, 6-Triaryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one and Mechanistic Study. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 1162. [CrossRef]
- ⁵⁶ Alvim, H. G. O.; de Lima, T. B.; de Oliveira, H. C. B.; Gozzo, F. C.; de Macedo, J. L.; Abdelnur, P. V.; Silva, W. A.; Neto, B. A. D. Ionic Liquid Effect over the Biginelli Reaction under Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *ACS Catalysis* **2013**, *3*, 1420. [CrossRef]
- ⁵⁷ Farhadi, A.; Noei, J.; Aliyari, R. H.; Albakhtiyari, M.; Takassi, M. A. Experimental and theoretical study on a one-pot, three-component route to 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones TiCl₃OTf-[bmim]Cl. *Research on Chemical Intermediates* **2016**, *42*, 1401. [CrossRef]

Tabela 1. Resumo das vias preferenciais quando utilizadas condições reacionais citadas nos artigos cobertos por esta revisão bibliográfica

Meio ou reagente diferenciado da reação	Via Principal de Reação			Referência
	Knoevenagel	íon imínio	enamina	
Catálise por ácido de Brønsted em solvente prótico (resultados experimentais e teóricos)		X		36,49,54
Catálise por ácido de Lewis em solvente aprótico (resultado experimental)			X	53
Catálise por ácido de Brønsted usando como solvente líquido iônico (resultados experimentais e teóricos)		X		56
Catálise por ácido de Lewis usando como solvente líquido iônico (resultados experimentais e teóricos)		X		33
Catálise por líquido iônico sem solvente no meio (resultados experimentais e teóricos)	X			57
Utilização de ureia com catálise feita por base de Brønsted em solvente prótico (resultado experimental)		X		55
Utilização de tiouréias com catálise básica feita por base de Brønsted em solvente prótico (resultado experimental)	X			55
Uso de β -cetoésteres derivados de Cumarina com catálise ácida e meio prótico (resultado experimental)	X			16,48