

A Biginelli-reakció és reprodukálhatóságának vizsgálata

MILEN Mátyás,^{a,*} POLLÁK Patrik^a

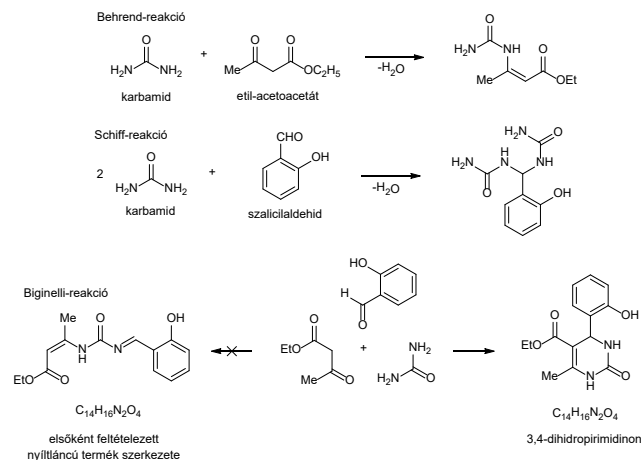
^aEgis Gyógyszergyár Zrt., Keresztúri út 30–38, 1106 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A Biginelli-reakció az egyik legrégebben ismert és legfontosabb multikomponensű reakciók közé tartozik. Multikomponensű reakciónak nevezzük azt a reakciót, amelyben három vagy több kiindulási anyag vesz részt egyszerre és a reaktánsok atomjainak többsége beépül a termékbe.¹ Néhány esetben csak egyetlen termék keletkezik, de gyakran előfordul, hogy a főterméket valamilyen kis molekulatömegű vegyület, rendszerint víz, alkohol, ammónia, kén-hidrogén kíséri. A multikomponensű reakciók a kétkomponensű és a polimerizációs reakciók között foglalnak helyet, általában gyűrűs vegyületek előállítására használhatók és gyakran a felfedező nevét viselik. Ilyen a következőkben tárgyalt Biginelli-reakció is.

2. A Biginelli-reakció története

Pietro Biginelli (1860–1937) a karbamid, az etil-acetoacetát és az aldehidek között lejátszódó háromkomponensű reakciót fedezte fel.² Felfedezését Behrend és Schiff korábbi megfigyeléseire alapozta. Behrend a karbamid és az etil-acetoacetát, Schiff pedig a karbamid és különböző aldehidek, például a szalicilaldehid között lejátszódó reakciót vizsgálta (1. ábra). Az első esetben a karbamid aminocsoportja és az etil-acetoacetát karbonilcsoportja között játszódik le a kondenzációs reakció, míg a második esetben két karbamid molekula reagál egy szalicilaldehiddel szintén vízkilépés közben.

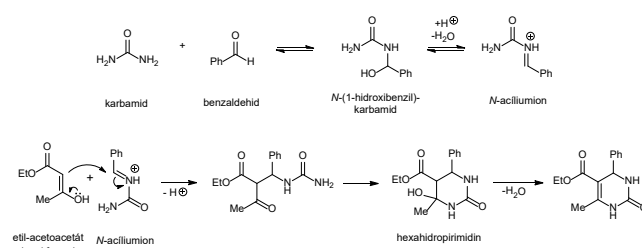


1. Ábra. Behrend-, Schiff- és Biginelli-reakció

Biginelli a Behrend- és a Schiff-reakció kiindulási anyaga-it: a karbamidot, az etil-acetoacetátot és a szalicilaldehidet egyszerre reagáltatta forró etanolban. Az etanolos oldatból két óra után kristályos anyag vált ki, amelynek pontos szerkezetét csak később sikerült meghatározni. A reakció terméke 3,4-dihidropirimidinon-származéknak bizonyult, amelynek összegképlete megegyezik az eredetileg feltételezett nyíltláncú vegyület összegképletével.

3. A Biginelli-reakció mechanizmusa

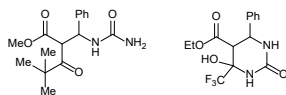
Biginelli azt is megfigyelte, hogy a különböző aldehidek (alifás aldehidek, furfurool, α,β -telítetlen aldehidek), az etil-acetoacetát és a karbamid között lejátszódó háromkomponensű reakciót a hozzáadott sósav katalizálja. Később a sav szerepét a reakció mechanizmusának vizsgálata szintén igazolta, amelyet Kappe ¹H és ¹³C NMR-spektróscópiás módszerrel végzett.³ A mérési eredményekből arra következtetett, hogy először a karbamid és a benzaldehid addíciós reakciója játszódik le. Az így keletkezett *N*-(1-hidroxibenzil)-karbamid sósav hatására vizet veszít, amely a rövid élettartamú, reakcióképes *N*-acilimíniumionhoz vezet. A következő lépésben az *N*-acilimíniumion reakcióba lép az etil-acetoacetát enol formájával, majd az addíciós nyíltláncú intermedierből gyűrűzárással hexahidropirimidin-származékon keresztül intramolekuláris vízkilépéssel képződik a termék (2. ábra).



2. Ábra. A Biginelli-reakció mechanizmusa Kappe szerint

A fenti reakciómechanizmust támasztja alá annak a két köztterméknek a szerkezete, amelyet sikerült izolálni a reakcióelegyből.^{4,5} Az egyik intermedier esetében a nagy térkitöltésű *tert*-butilcsoport gátolja az NH₂ nukleofil addícióját a karbonil szénatomra, míg a másik esetben az erősen elektronszívó CF₃-csoport akadályozza a víz eliminációját (3. ábra). Mindkét intermedierből sav jelenlétében a Biginelli-termék előállítható.

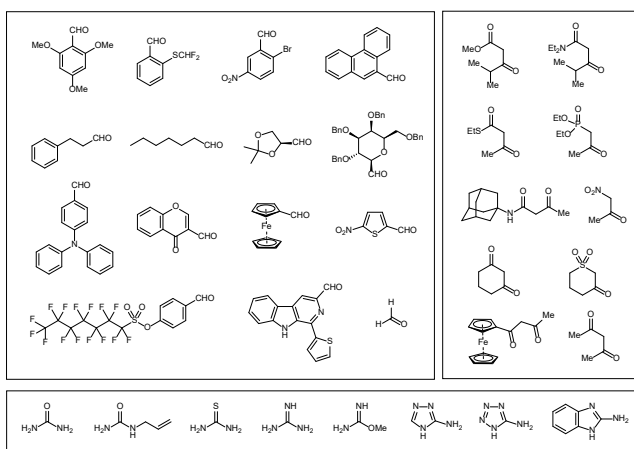
* Tel.: +36 1 803 5555; e-mail: milen.matyas@egis.hu



3. Ábra. Izolálható intermedierek a Biginelli-reakcióból

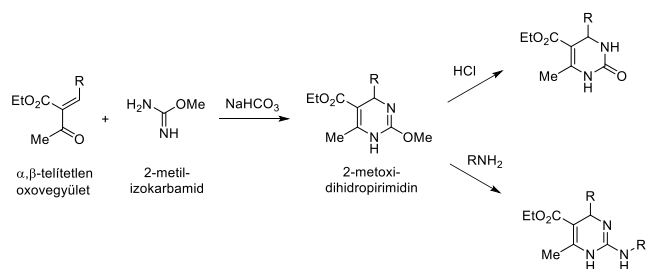
4. A Biginelli-reakcióval előállítható vegyületek

A multikomponensű reakciókkal, így a Biginelli-reakcióval is változatos szerkezetű termékeket állíthatunk elő a kiindulási anyagok változtatásával.⁶ A nagy számban ismert aldehidek mellett a különböző karbamidszármazékok és az aktív metilénsoportot tartalmazó vegyületek szintén felhasználhatók dihidropirimidinek előállítására. A Biginelli-reakcióban alkalmazott néhány kiindulási anyag szerkezeti kápletét a 4. ábra tünteti fel.



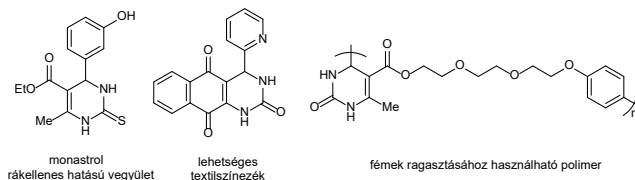
4. Ábra. A Biginelli-reakcióban használt aldehidek, CH-savas vegyületek és karbamidszármazékok

A 3,4-dihidropirimidinek előállításának egy másik módszerét Atwal és munkatársai fedezték fel.⁶ A Biginelli-reakciót úgy módosították, hogy először aldehidből és β -ketoészterből α,β -telítetlen oxovegyületet képeztek (5. ábra). Ezt követően az izolált α,β -telítetlen oxovegyületet gyenge bázis, pl. nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében 2-metil-izokarbamidval reagáltatták. A 2-metoxi-dihidropirimidin-származék az enoléterekre jellemző módon sósavval, vagy trifluoecetsavval könnyen hidrolizál a Biginelli-termék keletkezése közben. Atwal eljárása ugyan két lépésből áll, de nagy előnye, hogy alifás és *ortho*-szubsztituált aromás aldehidek esetében egyaránt jól alkalmazható, valamint a köztitermék metoxicsoportja ammóniával és primer aminokkal is könnyen helyettesíthető.



5. Ábra. A Biginelli-reakció Atwal módosítása

A 3,4-dihidropirimidin-származékoknak elsősorban a biológiai hatásukat vizsgálták és több ígéretes molekulát találtak közöttük. Ezen kívül a Biginelli-reakciót használták már polimerek, színezékek és természetes vegyületek előállításában is (6. ábra).⁷



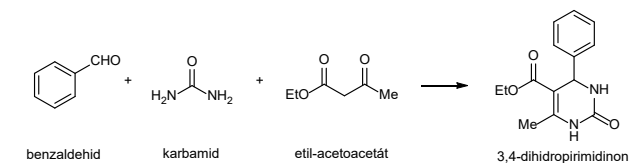
6. Ábra. Biginelli-reakcióval előállítható jelentősebb vegyületek

5. A reakció reprodukálhatósága

Jelenleg a Biginelli-reakció megvalósítására több száz irodalomban leírt kísérleti körülmény található.^{8,9} Katalizátorként használhatunk különböző Brønsted- és Lewis-savakat, zeolitokat, ioncserélő gyantákat, ionos folyadékokat, organokatalizátorokat és enzimeket. Ilyen körülmények között kidolgoztak enantioszelektív módszereket is.^{10,11} Néhány katalizátor jelenlétében a Biginelli-reakció már szobahőmérsékleten igen rövid idő alatt kitűnő termeléssel lejátézik, de jellemzően a reakcióelegy melegítése szükséges. A melegítésre sok esetben használnak mikrohullámú besugárzást, oldószerként pedig etanolt, metanolt, ritkábban tetrahydrofuránt vagy acetonitrilt alkalmaznak, de gyakori az oldószer nélkül megvalósított reakció is.

A természettudományokban, így a kémiában is elengedhetetlenül fontos a leírt kísérletek megbízhatósága.^{12,13} Mivel a Biginelli-reakciót számos körülmény között elvégezték és publikálták az eredményeket, így könnyedén kiválasztható pár példa a reprodukálhatóság vizsgálatára. Kutatócsoportunkban hét egyszerű kísérlet ismétlésére került sor, kiindulási anyagoknak a benzaldehidet, a karbamidot és az etil-acetoacetátot választottuk. Az eredményeket a 1. táblázat foglalja össze, amely tartalmazza a reakció körülményeit, az irodalmi és az általunk megismételt két párhuzamos kísérlet termelését. Etanolban koncentrált sósav jelenlétében a reakció jól reprodukálhatónak bizonyult. Cink-bromid és ammónium-klorid katalizátorokkal a kapott eredmények szintén jó egyezést mutattak az irodalmi termeléssel. Azonban a lítium-bromid és indium(III)-klorid jelenlétében megismételt Biginelli-reakció termelése messze elmaradt az irodalmi értékektől. Érdekes módon a kalcium-fluorid és a réz(I)-jodid katalizátorok nem voltak használhatók, nem sikerült terméket izolálni a reakcióelegy feldolgozása során. Természetesen nem kizárható, hogy más kutatócsoportok az említett kísérletekben a 1. táblázatban megadottaktól eltérő eredményeket kapnának. Mindenesetre érdemes felhívni a figyelmet a szerves kémia területén is arra, hogy az irodalomban leírt kísérletek reprodukálhatósága valóban nem mindig egyszerű vagy talán nem is lehetséges.

1. Táblázat. A benzaldehid, a karbamid és az etil-acetoacetát között lejátszódó reakció reprodukálhatóságának vizsgálata



katalizátor	körülmények	irodalmi termelés (%)	megismételt két párhuzamos kísérlet eredménye (%)		irodalom
konc. HCl-vizes oldat	95% EtOH, forralás, 1,5 óra	58	68	64	14
ZnBr ₂	oldószer nélkül, 100 °C, 45 perc	94	93	90	15
NH ₄ Cl	oldószer nélkül, 100 °C, 3 óra	90	92	90	16
LiBr	MeCN, forralás, 3 óra	92	3	3	17
InCl ₃	THF, forralás, 7 óra	95	21	20	18
CaF ₂	EtOH, forralás, 2 óra	98	0	0	19
CuI	MeCN, forralás, 1 óra	85	0	0	20

6. Összefoglalás

A háromkomponensű Biginelli-reakcióval 3,4-dihidropirimidineket állíthatunk elő aldehidekből, karbamid-származékokból és β-oxo-észterekből. Ezt a reakciót Pietro Biginelli fedezte fel 1891-ben, amikor karbamidot, etil-acetoacetátot és szalicilaldehidet reagáltatott etanolban. A Biginelli-reakció mechanizmusát többek között Kappe tanulmányozta, aki NMR-spektroszkópiai mérésekből arra következtetett, hogy először a karbamid és a benzaldehid lép reakcióba. Az addíciós termékből sav hatására *N*-aciliumion keletkezik, amely az etil-acetoacetáttal reagál, majd gyűrűzárás után a hexahidropirimidin intermedierből vízvesztéssel keletkezik a termék. A Biginelli-reakciónak a jelentőségét bizonyítja, hogy segítségével számos biológiailag aktív vegyületet állítottak elő, továbbá alkalmazták polimerek, színezékek és természetes vegyületek szintézisében is.

A Biginelli-reakciót többféleképpen módosították. Ezek közül a legismertebb Atwal módszere, amely ugyan két lépésből áll, de nagy előnye, hogy alifás és *orto*-szubsztituált aromás aldehidek is jól alkalmazhatóak.

A Biginelli-reakció megvalósítására több száz kísérleti körülmény található az irodalomban. Katalizátorként elsősorban Brønsted- és Lewis-savakat, oldószerként pedig gyakran etanolt használtak. A Biginelli-reakció reprodukálhatóságának vizsgálatához hét kísérletet ismételtünk meg publikált eredmények alapján. A reakció kiindulási anyagainak a benzaldehidet, a karbamidot és az etil-acetoacetátot választottuk. A hét kísérletből három jól megismé-

telhetőnek bizonyult, két esetben a terméket az irodalomban megadottnál jelentősen gyengébb termeléssel kaptuk, míg két esetben a várt 3,4-dihidropirimidinont nem tudtunk izolálni.

Hivatkozások

- Zarganes-Tzitzikas T.; Chandgude A. L.; Dömling A. *Chem. Rec.* **2015**, *15* (5), 981–996. <https://doi.org/10.1002/tcr.201500201>
- Tron G. C.; Minassi, A.; Appendino G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, (28), 5541–5550. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100661>
- Kappe C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (21), 7201–7204. <https://doi.org/10.1021/jo971010u>
- Hu E. H.; Sidler D. R.; Dolling U.-H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (10), 3454–3457. <https://doi.org/10.1021/jo970846u>
- Kappe C. O.; Falsone S. F.; Fabian W. M. F.; Belaj F. *Heterocycles* **1999**, *51* (1), 77–84. <https://doi.org/10.3987/COM-98-8336>
- Kappe C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33* (12), 879–888. <https://doi.org/10.1021/ar000048h>
- Nagarajaiah H.; Mukhopadhyay A.; Moorthy J. N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (47), 5135–5149. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.047>
- Suresh; Sandhu J. S. *Arkivoc.* **2012**, (1), 66–133. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0013.103>
- Chandravarkar A.; Aneja T.; Anilkumar G. *J. Heterocycl. Chem.* **2024**, *61* (1), 5–28. <https://doi.org/10.1002/jhet.4742>
- Heravi, M. M.; Moradi, R.; Mohammadkhani, L.; Moradi, B. *Mol. Divers.* **2018**, *22*, 751–767. <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9841-4>
- Díaz-Fernández, M.; Algarra, M.; Calvo-Losada, S.; Quirante, J. J.; Sarabia, F.; Pino-González, M. S. *Molecules* **2024**, *29* (16), 3864. <https://doi.org/10.3390/molecules29163864>
- Ciriminna R.; Angellotti G.; Petri G. L.; Pagliaro M. *Heliyon* **2024**, *10* (14), e33658. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33658>
- Szabó Cs. *Elpazarolt orvostudomány – Hiteltelen kutatók, megbízhatatlan kísérletek.* Corvina Kiadó: Budapest, **2024**.
- Holden S. M.; Crouch R. D. *J. Chem. Educ.* **2001**, *78* (8), 1104–1105. <https://doi.org/10.1021/ed078p1104>
- Yu Y.; Liu D.; Liu C.; Jiang H.; Luo G. *Prep. Biochem. Biotech.* **2007**, *37* (4), 381–387. <https://doi.org/10.1080/10826060701593290>
- Shaabani A.; Bazgir A.; Teimouri F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (4), 857–859. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02612-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02612-6)
- Maiti G.; Kundu P.; Guin C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (13), 2757–2758. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02859-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02859-9)
- Ranu B. C.; Hajra A.; Jana U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (19), 6270–6272. <https://doi.org/10.1021/jo000711f>
- Chitra S.; Pandiarjan K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (19), 2222–2224. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.02.162>
- Kalita H. R.; Phukan O. *Catal. Commun.* **2007**, *8* (2), 179–182. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2006.06.004>

The Biginelli reaction and its reproducibility study

Multicomponent reactions are transformations where three or more components react to afford a single product. The Biginelli reaction is a well-known multicomponent reaction involving the condensation of urea, ethyl acetoacetate, and aldehydes to form 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. This reaction is significant due to producing a variety of biologically active compounds and its application in the synthesis of polymers, dyes, and natural products.

Pietro Biginelli (1860–1937) discovered the three-component reaction of various aldehydes (aliphatic aldehydes, furfural, α,β -unsaturated aldehydes), ethyl acetoacetate and urea, which is catalyzed by the addition of hydrochloric acid. Later, the role of the acid was also confirmed by the investigation of the reaction mechanism, which was carried out by Kappe using ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. From the measurement results, he concluded that the addition reaction of urea and benzaldehyde takes place first. The *N*-(1-hydroxybenzyl)urea formed in this way loses water under the influence of hydrochloric acid, leading to the short-lived, reactive *N*-acyliminium ion. In the next step, the *N*-acyliminium ion reacts with the enol form of ethyl acetoacetate, and then the product is formed by ring closure from the addition open-chain intermediate via a hexahydropyrimidine derivative with intramolecular water elimination.

Atwal and co-workers extended the scope of the Biginelli reaction. The reaction was modified by first forming an α,β -unsaturated oxo compound from an aldehyde and a β -ketoester. The isolated α,β -unsaturated oxo compound was then reacted with 2-methylisourea in the presence of a weak base, e.g., sodium bicarbonate. The 2-methoxydihydropyrimidine derivative is readily hydrolyzed with hydrochloric acid or trifluoroacetic acid, as it is typical of enol ethers, to form the Biginelli product. Although Atwal's method consists of two steps, its great advantage is that it is also well applicable to aliphatic and *ortho*-substituted aromatic aldehydes, and the methoxy group of the intermediate can be easily replaced by ammonia and primary amines.

Currently, there are hundreds of experimental conditions described in the literature for the Biginelli reaction. Various Brønsted and Lewis acids, zeolites, ion exchange resins, ionic liquids, organocatalysts and enzymes can be used as catalysts. In the presence of some catalysts, the Biginelli reaction proceeds in excellent yields in a very short time even at room temperature, but typically heating of the reaction mixture is required. Microwave irradiation is often used for heating, and ethanol, methanol, less often tetrahydrofuran or acetonitrile are used as solvents, but the reaction is also often carried out without any solvent.

In the natural sciences, including chemistry, the reliability of the described experiments has high importance. Since the Biginelli reaction has been performed under a wide range of conditions and the results have been published, a few examples can easily be selected for testing reproducibility. In our research group, seven simple experiments were repeated, using benzaldehyde, urea and ethyl acetoacetate as starting materials.

Our study examined the reproducibility of the Biginelli reaction under various conditions using different catalysts. Seven experiments were conducted using benzaldehyde, urea, and ethyl acetoacetate with different catalysts such as HCl, ZnBr_2 , NH_4Cl , LiBr, InCl_3 , CaF_2 , and CuI. The results showed that reactions with HCl, ZnBr_2 , and NH_4Cl were reproducible, while those with LiBr, InCl_3 , CaF_2 , and CuI showed significant deviations from literature values. The reproducibility of the reaction can be affected by the choice of catalyst and reaction conditions. Some catalysts, such as CaF_2 and CuI, were found to be ineffective under the tested conditions.

Of course, it cannot be ruled out that other research groups would obtain results different from those given by us in the mentioned experiments. Although, it is worth drawing attention in organic chemistry as well to the fact that the reproducibility of the experiments described in the literature is indeed not always easy or perhaps not even possible.