

树脂 D001×7 绿色催化 Biginelli 反应一锅合成 3,4-二氢嘧啶-2-酮类化合物的研究

蒋卫华,滕巧巧,孟 启,陶永新*

(常州大学石油化工学院,江苏常州 213164)

摘要:比较了 D001×7 树脂和几种常见的催化剂催化 Biginelli 反应的效果,优化了 D001×7 树脂催化 Biginelli 反应的条件。结果表明,以 D001×7 树脂为催化剂、乙醇作溶剂,在催化剂的用量为 0.02 g/(1 mmol 醛)、80℃ 条件下回流反应 2 h,产率高达 92.8%。催化剂反复使用 4 次,产率仍达到 83.6%。通过优化反应条件合成了一系列的 3,4-二氢嘧啶-2-酮类衍生物,产物均经 ¹H-NMR 与 IR 进行了表征和熔点的确认。

关键词:D001×7 树脂; Biginelli 反应; 绿色催化; 一锅反应; 3,4-二氢嘧啶-2-酮

中图分类号: O626

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2020)05-0090-05

DOI: 10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2020.05.021

One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones over D001×7 resin via Biginelli reaction

JIANG Wei-hua, TENG Qiao-qiao, MENG Qi, TAO Yong-xin*

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: Effects of Biginelli reaction over D001×7 resin and several common catalysts are compared. The conditions of Biginelli reaction catalyzed by D001×7 resin are optimized. It is shown that the yield is as high as 92.8% when D001×7 resin is used as catalyst, ethanol is used as solvent, the adding amount of catalyst is 0.02 g/(1 mmol aldehyde) and reaction lasts for 2 h with reflux at 80℃. The yield can still maintain at 83.6% after the catalyst is used repeatedly for 4 times. Through optimizing reaction conditions, a series of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones derivatives are synthesized, and all products are characterized and confirmed by melting point, ¹H-NMR and IR.

Key words: D001×7 resin; Biginelli reaction; green catalysis; one-pot reaction; 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones

3,4-二氢嘧啶-2-酮类化合物(DHPMs)具有抗微生物、抗病毒、杀菌、消炎等药理活性^[1-4],是一种治疗高血压、冠心病、心脑血管疾病的重要药物^[5-7]。临床上 DHPMs 可用作钙拮抗剂、降压剂、钾通道拮抗剂,还可以作为研制抗癌药物的先导物等^[8-11]。近年来, DHPMs 还被用来开发具有新颖光学性质的杂环化合物和作粘合剂、染料等材料的设计元素^[12-13]。

经典的 Biginelli 反应是在浓盐酸催化下由乙酰乙酸乙酯、芳香醛和脲直接缩合得到(如图 1 所示),但存在着反应时间长、产率低(一般 30%左右),且传统的催化剂存在腐蚀性、污染重、难回收等缺陷^[14]。但其优良的药理活性和生物活性却一直吸引着大量研究人员的关注,并取得了许多实际的成效,如采用微波促进、固相合成,使用各种新型的催化剂来缩短反应时间、提高反应产率^[15]。

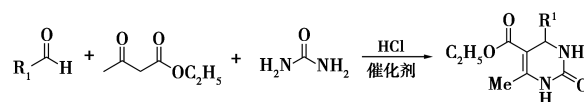


图 1 Biginelli 反应

因此,探索并开发一种高效、经济、绿色环保的 Biginelli 反应已成为许多课题组重要的研究课题^[16]。树脂不仅易保管运输,而且对设备无腐蚀、环境友好、可回收再利用,符合绿色催化的理念与要求,工业上具有较好的实际应用价值。树脂 D001×7 是一种强酸性苯乙烯系阳离子交换树脂,是在苯乙烯与二乙烯苯共聚交联结构的高分子基础上带有磺酸基(-SO₃H)的离子交换树脂,其酸性相当于硫酸、盐酸等无机酸。树脂 D732 负载磷钨酸催化合成水杨酸酯的研究曾报道过^[17],而用树脂直接催化 Biginelli 反应的研究至今鲜有报道。为此,笔者考察了树脂 D001×7 对 Biginelli 反应的催化性能并优

收稿日期:2019-07-24;修回日期:2020-03-20

基金项目:国家自然科学基金(21775013)

作者简介:蒋卫华(1975-),男,硕士,实验师,研究方向为精细有机合成,jwh2005dz@163.com;陶永新(1970-),男,博士,教授,硕士生导师,研究方向为功能材料制备及应用,通讯联系人,taoyx@cczu.edu.cn.

化了反应的条件。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

苯甲醛、对硝基苯甲醛、大茴香醛、尿素、硫脲、无水乙醇、盐酸、 NaHSO_4 、KI、 AlCl_3 、无水甲醇、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、环己烷、磷钨酸、 AlCl_3 , AR, 国药集团化学试剂有限公司生产;乙酰乙酸乙酯、乙酰乙酸甲酯、对甲苯磺酸、乙腈(CH_3CN)、甲苯、 FeCl_3 , AR, 上海凌峰化学试剂有限公司生产;树脂 D001×7(质量交换容量 ≥ 4.70 mmol/L;体积全交换容量 ≥ 1.95 eq/L(Na^+ 型);堆积密度 770~870 g/L(Na^+ 型);粒度 0.45~1.250 mm), 上海开平树脂有限公司生产。

ZF7 型紫外分析仪, 巩义市予华仪器有限责任公司生产;Avance III 型核磁共振波谱仪, 德国布鲁克生产;TENSOR 型傅里叶红外光谱仪, 日本岛津公司生产;RE-52AA 型旋转蒸发仪, 上海亚荣生化仪器厂生产;SHB-III A 型循环水式多用真空泵, 上海豫康科教仪器设备公司生产。

1.2 树脂的活化

将 10 g 树脂 D001×7 水洗至流出清水后, 用 2%~4% NaOH 浸泡 6 h, 再用水洗至中性, 在 250 mL 2 mol/L 的 HCl 溶液中浸泡 24 h, 然后将树脂装入离子交换柱, 用 1 mol/L 的 HCl 溶液洗淋离子交换柱(溶液的流出速度控制在 30 滴/min), 最后用蒸馏水洗至流出液接近中性($\text{pH} = 6.5 \sim 7.5$), 烘干, 备用。

1.3 DHPM 的合成

在装有电动搅拌器和回流冷凝管的 100 mL 三口圆底烧瓶中, 依次加入 2.12 g(0.02 mol) 苯甲醛、2.6 g(0.02 mol) 乙酰乙酸乙酯、1.8 g(0.03 mol) 脲、0.4 g D001×7 树脂、20 mL 无水乙醇, 加热回流 2 h; 稍冷滤除树脂, 常压蒸馏回收乙醇, 瓶中析出的固体经水洗得淡黄色粗品, 乙醇-水溶液(体积比为 1:10)重结晶得到白色晶体 3.91 g, 产率为 92.8%, 熔点为 204℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ/ppm): $\delta = 9.14$ (s, 1H, NH), 7.66 (s, 1H, NH), 6.87~7.14 (m, 5H; Ar-H), 5.09 (s, 1H, CH), 3.98 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.24 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)。

IR (KBr , σ/cm^{-1}): 3242 cm^{-1} 处有 N—H 伸缩振动吸收峰, 2956 cm^{-1} 处有饱和的 C—H 伸缩振动

吸收峰, 1704 cm^{-1} 处有 C=O 的伸缩振动峰, 1650 cm^{-1} 和 1514 cm^{-1} 处有苯环的骨架振动, 1222 cm^{-1} 处有 C—N 伸缩吸收峰。

以上数据说明所合成的产品为 3,4-二氢嘧啶-2-酮(DHPM)。

2 结果与讨论

2.1 反应机理

芳醛和脲吸附于活化后树脂 D001×7 的表面或孔隙之间, 在树脂自身强酸性基团— SO_3H 和吸附在表面或孔隙的 H^+ 共同作用下, 首先尿素中的 1 个胺基和芳醛中的羰基发生亲核加成生成 N-酰基胺(I), 然后在树脂的酸性作用之下脱水生成 N-酰基亚胺阳离子中间体(II), 之后酰基亚胺离子中间体与含有活泼氢的乙酰乙酸乙酯类羰基化合物发生缩合(通过羰基化合物的烯醇式互变异构体)形成开链的取代脲(III), 开链的取代脲(III)进一步环化得到相应的 6-羟基嘧啶(IV), 在树脂的酸性条件下进一步环化脱水后得到最终产物 3,4-二氢嘧啶-2-酮(V), 其反应机理如图 2 所示。

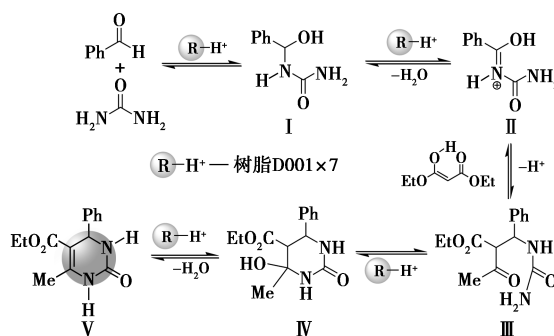


图 2 树脂 D001×7 催化 Biginelli 反应机理

2.2 不同催化剂的催化效果比较

分别以 NaHSO_4 、KI、 AlCl_3 、 TsOH 、 FeCl_3 、树脂 D001×7、磷钨酸为催化剂催化 Biginelli 反应, 其他操作条件与 1.3 中所述相同, 结果如表 1 所示。

表 1 不同催化剂催化 Biginelli 的效果

| 溶剂 | 盐酸 | NaHSO_4 | KI | AlCl_3 |
|------|-----------------|------------------|--------|-----------------|
| 产率/% | 24.1 | 38.7 | 22.3 | 82.3 |
| 溶剂 | FeCl_3 | TsOH | D001×7 | 磷钨酸 |
| 产率/% | 78.6 | 80.5 | 92.8 | 88.7 |

由表 1 可以看出, 用盐酸、 NaHSO_4 和 KI 直接催化的效果都不太理想; AlCl_3 、 FeCl_3 、 TsOH 和磷钨酸的催化产率较高, 但都比树脂 D001×7 的催化效果稍差。且 AlCl_3 的腐蚀性和吸水性, 难以回收再利用; 用 FeCl_3 催化制得的产物含有少量的 Fe^{3+} 离

子而略显黄色,不易去除,产物的品质不太理想;对甲苯磺酸极易潮解,易溶于水和乙醇,后处理麻烦;磷钨酸催化效率尚可,但其价格比较贵,经济上不太合算。因此,选择树脂 D001×7 催化 Biginelli 反应不仅具有较高的催化效率,而且经济、环保、后处理简单、可以回收再用,符合绿色催化的要求,具有一定的工业应用前景。

2.3 反应条件的优化

2.3.1 溶剂的选择

分别用 20 mL 的甲醇、水、DMF、乙腈、正己烷、乙醇作溶剂,树脂 D001×7 为催化剂,其他条件和方法同 1.3,考察不同溶剂下的 Biginelli 反应效果,结果如表 2 所示。

表 2 不同溶剂下 Biginelli 反应效果

| 溶剂 | 甲醇 | 水 | DMF | 乙腈 | 正己烷 | 乙醇 | 甲苯 |
|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 产率/% | 50.5 | 21.4 | 86.6 | 87.3 | 38.2 | 92.8 | 82.1 |

由表 2 中可以看出,用水作溶剂的反应效果欠佳,这是由于反应物在水中的溶解性不太好,为非均相反应;甲醇和正己烷作溶剂的产率都比乙醇略低,这是由于甲醇和正己烷的沸点稍低、回流温度低,导致活性分子数少,且正己烷极性小,反应物在其中的溶解度小;甲苯和 DMF 的沸点都比乙醇高,但其产率却低,这由于温度过高,副反应增多,产物易发生聚合、胶黏等缘故;乙腈和乙醇中的产率都较高,这是由于其极性和沸点都相近的原因,但是乙腈极易挥发且有一定的毒性,不符合绿色溶剂的要求。综上所述,选择无水乙醇作溶剂比较适宜。

2.3.2 反应温度

以树脂 D001×7 为催化剂,其反应条件和方法同上 1.3,考察温度对 Biginelli 反应产率的影响,结果如图 3 所示。

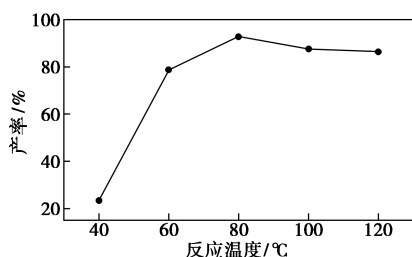


图 3 反应温度的影响

从图 3 中可以看出,反应温度较低时,催化剂的活性小,活化分子数也少,反应产率低;反应温度升高,活化分子数增加,产率增大,反应温度为 80°C 时产率达最大值;进一步提高反应温度,反应的产率却略有下降,这是由于温度过高,副反应增强,部分产

物发生分解、聚合等原因所致。因此,该反应的适宜温度为 80°C。

2.3.3 反应时间

以树脂 D001×7 为催化剂、乙醇为溶剂、80°C 回流温度下,考察反应时间对反应产率的影响,其反应条件和方法同 1.3,结果如图 4 所示。

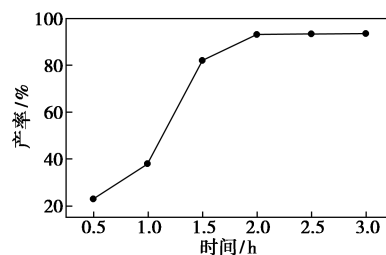


图 4 反应时间的影响

从图 4 可以看出,随着反应时间的延长,反应的产率逐渐增大;2 h 时反应的产率达到最高值,反应基本达到平衡;进一步延长反应时间,反应的产率却略有降低,这是由于继续延长反应时间,逆反应增强或副反应增多的缘故。因此,反应的最佳时间为 2 h。

2.3.4 催化剂的用量

在其他条件相同的情况下,考察树脂 D001×7 的用量对 Biginelli 反应的影响(催化剂用量指每 1 mmol 醛所用树脂的质量),结果如图 5 所示。

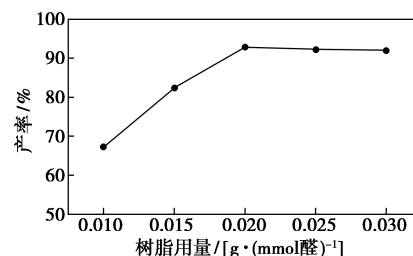


图 5 树脂 D001×7 的用量对反应的影响

从图 5 中可以看出,催化剂的用量较少时,反应中的活化分子数少,产率较低;随着催化剂用量的增加,活化分子数逐渐增多,产率也随之增高;催化剂的用量达到 0.02 g/(mmol 醛)时,产率数值最高;进一步提高催化剂的用量,反应的产率几乎影响不大。因此,每 1 mmol 的醛使用 0.02 g 的 D001×7 树脂作催化剂的效果最佳。

2.3.5 催化剂的重复使用性能

将反应后的树脂 D001×7 回收后继续进行催化 Biginelli 反应,研究催化剂的重复使用性,反应条件和方法同 1.3,结果如表 3 所示。

表 3 树脂 D001×7 的重复使用性

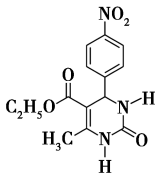
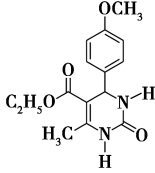
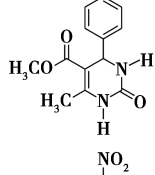
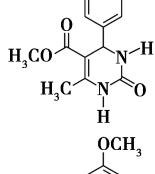
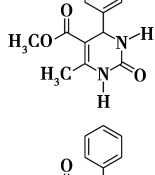
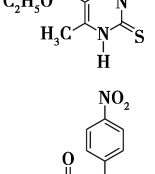
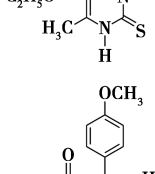
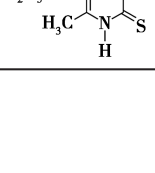
| 重复使用次数 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--------|------|------|------|------|------|------|
| 产率/% | 92.8 | 91.3 | 85.7 | 83.6 | 68.5 | 53.2 |

从表3中可以看出,树脂连续使用4次反应的产率仍达近83.6%,说明该催化剂具有循环使用的价值;重复使用4次后,反应的产率明显降低,这是因为部分树脂发生孔道堵塞、受热破裂、失活等原因所致。筛除破损的树脂,将树脂活化再生,树脂D001×7仍然可以具有催化 Biginelli 反应的性能。

2.4 DHPMs 的合成

根据2.3中优化的反应条件,取0.02 mol 醛、0.02 mol 乙酰乙酸乙酯/乙酰乙酸甲酯、0.03 mol 尿素/硫脲、0.4 g 的 D001×7 树脂、20 mL 乙醇,在80℃下回流2 h,稍冷后滤除树脂,常压蒸馏回收乙醇,水洗固体,乙醇-水重结晶,烘干,得 DHPMs 系列衍生物,结果如表4所示。

表4 DHPMs 系列衍生物的特征结果

| 序号 | 产物结构 | 产物名称 | 熔点/℃ | 产率/% | ¹ H-NMR(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 与 IR(KBr) 数据 |
|----|---|---------------------------------------|---------|------|---|
| 1 |  | 5-乙氧羰基-4-(4-硝基苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮 | 210~212 | 89.6 | ¹ H-NMR: δ=9.33(s, 1H, NH), 8.24(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH), 7.88(s, 1H, NH), 7.64(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH), 5.24(s, 1H, CH), 3.95(q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ O), 2.28(s, 3H, CH ₃), 1.11(t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂ O); IR(KBr), ν, cm ⁻¹ : 3238, 3165, 3110, 2978, 1728, 1696, 1645, 1593, 1520, 1515. |
| 2 |  | 5-乙氧羰基-4-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮 | 200~202 | 90.9 | ¹ H-NMR: δ=9.14(s, 1H, NH), 7.86(s, 1H, NH), 7.14(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH), 6.86(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH), 5.08(s, 1H, CH), 3.97(q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ O), 3.71(s, 3H, OCH ₃), 2.23(s, 3H, CH ₃), 1.10(t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂ O); IR(KBr), ν, cm ⁻¹ : 3415, 3241, 3114, 1708, 1646, 1575, 1512, 1460. |
| 3 |  | 5-甲氧羰基-4-苯基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮 | 233~236 | 87.9 | ¹ H-NMR: δ=8.21(s, 1H, NH), 8.10(s, 1H, NH), 7.50~7.07(m, 5H, ArH), 5.75(s, 1H, CH), 3.32(s, 3H, CH ₃), 2.29(s, 3H, CH ₃ O); IR(KBr), ν, cm ⁻¹ : 3322, 3165, 3108, 1663, 1606, 1460. |
| 4 |  | 5-甲氧羰基-6-甲基-4-(4-硝基苯基)-3,4-二氢嘧啶-2-酮 | 230~231 | 85.7 | ¹ H-NMR(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ=8.76(s, 1H, NH), 8.15(s, 1H, NH), 7.65(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH), 6.70(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH), 5.75(s, 1H, CH), 3.32(s, 3H, CH ₃), 2.52(s, 3H, CH ₃ O); IR(KBr), ν, cm ⁻¹ : 3322, 3165, 3108, 1664, 1608, 1520, 1465. |
| 5 |  | 5-甲氧羰基-6-甲基-4-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氢嘧啶-2-酮 | 178~180 | 88.4 | ¹ H-NMR: δ=8.26(s, 1H, NH), 8.15(s, 1H, NH), 7.15(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH), 6.93(d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H, ArH), 5.78(s, 1H, CH), 3.71(s, 3H, OCH ₃), 3.34(s, 3H, CH ₃), 2.32(s, 3H, CH ₃ OCO); IR(KBr), ν, cm ⁻¹ : 3322, 3165, 3108, 1664, 1608, 1465. |
| 6 |  | 5-乙氧羰基-6-甲基-4-苯基-3,4-二氢嘧啶-2-硫酮 | 207~209 | 79.8 | ¹ H-NMR: δ=10.20(s, 1H, NH), 9.58(s, 1H, NH), 7.37~7.24(m, 5H, ArH), 5.26(s, 1H, CH), 4.00(t, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ O), 2.26(s, 3H, CH ₃), 1.06(t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂ O); IR(KBr), ν, cm ⁻¹ : 3246, 3123, 2989, 1722, 1705, 1648, 1220. |
| 7 |  | 5-乙氧羰基-4-(4-硝基苯基)-5-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-硫酮 | 211~213 | 75.3 | ¹ H-NMR: δ=10.36(s, 1H, NH), 9.62(s, 1H, NH), 8.27(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH), 7.42(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH), 5.24(s, 1H, CH), 4.01(q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ O), 2.30(s, 3H, CH ₃), 1.12(t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂ O); IR(KBr), ν, cm ⁻¹ : 3323, 3171, 3100, 2985, 1678, 1602, 1522, 1467, 1372, 1321, 1281, 1266, 1200. |
| 8 |  | 5-乙氧羰基-4-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-硫酮 | 135~138 | 80.6 | ¹ H-NMR: δ=10.12(s, 1H, NH), 9.56(s, 1H, NH), 7.16(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH), 6.82(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH), 5.12(s, 1H, CH), 3.90(q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ O), 3.72(s, 3H, OCH ₃), 2.25(s, 3H, CH ₃), 1.11(t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂ O); IR(KBr), ν, cm ⁻¹ : 3315, 3172, 3102, 2972, 1693, 1568, 1504, 1463, 1200. |

由表 4 中可以看出,在优化的反应条件下,D001×7 树脂催化 Biginelli 反应合成 3,4-二氢-2-吡啶酮及其衍生物均具有良好的催化效果;芳醛上的取代基的电子效应对反应的产率影响似乎不大;此外,硫脲代替尿素的反应收率略有降低,这是由于硫脲中硫原子比尿素中氧原子电负性小、半径大的缘故所致。

3 结论

(1) 树脂 D001×7 比常见的催化剂 (NaHSO₄、KI、TsOH、FeCl₃ 等) 催化 Biginelli 反应具有更高的催化活性和选择性,且产品质量好,催化剂可以多次回收利用,符合绿色催化的要求。

(2) 树脂 D001×7 催化 Biginelli 反应的最佳反应条件为: C₂H₅OH 为溶剂,醛、乙酰乙酸乙酯、脲的物质的量之比为 1:1:1.5,树脂 D001×7 的用量为 0.02 g/(mmol 芳醛),反应温度为 80℃,反应时间为 2 h,产率最高达 92.8%。

(3) 以树脂 D001×7 为催化剂,在优化的反应条件合成了一系列 3,4-二氢嘧啶-2-酮类衍生物 (DMPHs),所有的产物均经 ¹H-NMR 和 IR 进行表征和熔点测定。

总之,Biginelli 反应虽然是一个经典的一锅反应,但 DMPHs 优良的生物活性和生理活性一直吸引着许多研究者的关注,尤其是在绿色催化^[18]、无溶剂或水相合成^[19]以及 DMPHs 的手性合成^[20]等方面的研究。

参考文献

- [1] Kappe C O, Fabian W M F, Semones M A. Conformational analysis of 4-aryldihydropyrimidine calcium channel modulators. A comparison of Ab initio, semiempirical and x-ray crystallographic studies [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53: 2803-2816.
- [2] Atwal K S, Rovnyak G C, O'Reilly B C, et al. Substituted 1,4-dihydropyrimidines. Synthesis of selectively functionalized 2-hetero-1,4-dihydropyrimidin [J]. *J Org Chem*, 1989, 54: 5898-5907.
- [3] Bahekar S S, Shinde D B. Synthesis and anti-inflammatory activity of some [4,6-(4-substituted aryl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl]-acetic acid derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 1733-1736.
- [4] Kappe C O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type: A literature survey [J]. *Eur J Med Chem*, 2000, 35 (12): 1043-1052.
- [5] Kolvari E, Koukabi N, Armandpour O. A simple and efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via Biginelli reaction catalyzed by nanomagnetic-supported sulfonic acid [J]. *Tetrahedron*, 2014, 70(6): 1383-1386.
- [6] Dhumaskar K L, Meena S N, Ghadi S C, et al. Graphite catalyzed solvent free synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones and their antidiabetic activity [J]. *Bioorg Med Lett*, 2014, 24 (13): 2897-2899.
- [7] Sarkar R, Mukhopadhyay C. L-Proline catalyzed expeditious multi-component protocol for the synthesis of fused N-substituted-2-pyridone derivatives in aqueous medium [J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55 (16): 2618-2624.
- [8] J Rovnyak G C, Kimball S D, Beyer B, et al. Calcium entry blockers and activators: Conformational and structural determinants of dihydropyrimidine calcium channel modulators [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 38(1): 119-129.
- [9] Atwal K S, Swanson B N, Unger S E, et al. Dihydropyrimidine calcium channel blockers 3,3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinocarboxylic acid esters as orally effective anti-hypertensive agents [J]. *J Med Chem*, 1991, 34: 806-811.
- [10] Barrow J C, Nantermet P G, Selnick H G, et al. In Vitro and in Vivo Evaluation of Dihydropyrimidinone C-5 Amides as Potent and Selective α -1A Receptor Antagonists for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia [J]. *J Med Chem*, 2000, 43: 2703-2718.
- [11] J Mayer T U, Kapoor T M, Haggagy S J, et al. Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen [J]. *Science*, 1999, 284(5441): 971-974.
- [12] Tamaddon F, Ghazi S. Urease. A highly biocompatible catalyst for switchable Biginelli reaction and synthesis of 1,4-dihydropyrimidines from the in situ formed ammonia [J]. *Catal Commun*, 2015, 72: 63-67.
- [13] Khorshidi A, Tabatabaieian K, Azizi H, et al. Efficient one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones catalyzed by a new heterogeneous catalyst based on Co-functionalized Na⁺-montmorillonite [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(29): 17732-17740.
- [14] Kazemi S, Mobinikhaledi A, Zendehtdel M. NaY zeolite functionalized by sulfamic acid/Cu(OAc)₂ as a novel and reusable heterogeneous hybrid catalyst in efficient synthesis of bis, tris, and tetrakis(indolyl)methanes, 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones, and 2-aryl-1H-benzothiazoles [J]. *J Chin Chem Soc*, 2017, 64(7): 764-776.
- [15] 吴小云, 龚维, 陈卓, 等. 超声条件下低共熔溶剂中的 Biginelli 反应 [J]. *合成化学*, 2018, 26(6): 415-419.
- [16] K Rosi Reddy, Ch Venkateshwar Reddy, M Mahesh, et al. New environmentally friendly solvent free synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by N-butyl-N,N-dimethyl- α -phenylethylammonium bromide [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(44): 8173-8175.
- [17] 蒋卫华, 崔爱军. 树脂 D732 负载磷酸催化合成水杨酸酯 [J]. *离子交换与吸附*, 2014, 30(1): 63-69.
- [18] 宋志国, 张皓. 硝酸铈铵催化绿色合成 N1-取代的二氢嘧啶酮衍生物 [J]. *化学研究与应用*, 2019, 31(4): 710-715.
- [19] 耿静漪, 张颖, 姜文清, 等. 无溶剂条件下一锅法合成 3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮的研究 [J]. *化学研究与应用*, 2013, 25(12): 1702-1706.
- [20] 郭永彪, 高振华, 钟辉, 等. 不对称 Biginelli 反应的研究进展 [J]. *合成化学*, 2016, 24(6): 547-560. ■