

文章编号: 1000-5862(2015)01-0088-06

聚乙二醇负载苯磺酸催化 Biginelli 反应合成 3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物的研究

邓 伟¹, 刘晓玲^{1*}, 毛雪春¹, 廖维林^{2*}

(1. 江西师范大学化学化工学院, 江西 南昌 330022;

2. 江西师范大学国家单糖化学合成工程技术研究中心, 江西 南昌 330022)

摘要: 在聚乙二醇负载的苯磺酸催化作用下, 由醛、乙酰乙酸乙酯(或乙酰丙酮)、脲(或硫脲) 3 组份经 Biginelli 反应“一锅法”合成了系列 3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物. 该方法反应条件温和、反应时间短、产率高, 并且催化剂具有可重复使用的优点.

关键词: Biginelli 反应; 3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物; 聚乙二醇负载的苯磺酸催化剂; 合成

中图分类号: O 625 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2015.01.17

0 引言

自 1965 年 M. M. Shemyakin 等^[1]用线形的聚苯乙烯作为可溶性载体合成了 Gly-Gly-Leu-Gly, 总产率 65%, 从而开创了可溶性聚合物在有机合成中的研究与应用. 可溶性聚合物负载的液相有机合成(LPOS)既有传统的液相有机合成化学的优点, 如反应时间短、反应活性高、中间体容易鉴定等, 又有不溶性聚合物负载的固相有机合成(SPOS)可使用过量的试剂使反应进行完全、产物分离纯化操作简便等优点, 是当前有机合成研究的热点之一^[2].

研究发现, 一些 3,4-二氢嘧啶-2-酮及其衍生物具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、消炎等多种重要的生理活性. 此外, 二氢嘧啶酮类化合物还可以作为研制抗癌药物的先导物^[3]. 从海洋生物中分离得到的一些具有生物活性的生物碱中也含有二氢嘧啶酮母核. 因此, 近年来这类化合物的合成引起了人们的极大兴趣. P. Biginelli 在 1893 年用芳醛、乙酰乙酸乙酯、尿素在盐酸催化下首次得到此类化合物, 这一合成方法称为 Biginelli 反应^[4]. 但是因 Biginelli 反应存在反应产率低、时间长等缺点, 因此人们不断寻找新的反应手段和催化剂来改进这类化合物的合成.

C. O. Kappe 对 3,4-二氢嘧啶-2-酮类化合物的研究进行了详细的综述^[5-6]. 近年来, 人们对 Biginelli 合成法进行了广泛的探索. 如利用 $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$ ^[7]、LiBr 等金属卤化物^[8-44]、 $\text{Cu}(\text{OTf})_3$ 等盐^[15-49] 为催化剂, 或使用离子液体^[20]和微波^[21] 等均能高产率地制得 3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮衍生物. 但是, 有的反应时间较长, 有的催化剂需化学计量, 有的催化剂毒性较大、昂贵. 因此, 寻找廉价易得、无毒、可循环使用的催化剂, 以便在温和的反应条件下促进 3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物合成成为研究者的探索目标. 本文研究了聚乙二醇负载苯磺酸催化醛、尿素(或硫脲)和 1,3-二羰基化合物 2 组份“一锅法”合成 3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物. 此研究鲜见文献报道.

1 实验部分

1.1 主要试剂和测试仪器

聚乙二醇 4000、乙酰乙酸乙酯、乙酰丙酮、脲、硫脲等所有试剂均为市售 A. R. 级试剂, 直接使用; 液体醛在使用之前经蒸馏提纯; WC-1 型显微熔点仪(温度未经校正); Bruker Avance 400 MHz 型核磁共振仪(CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, TMS 为内标); Perkin-Elmer SP One FT-IR 光谱仪.

收稿日期: 2014-11-12

基金项目: 国家自然科学基金(21062007), 江西省教育厅科研基金(GJJ11380)和国家单糖化学合成工程技术研究中心开放基金课题(GJDTZX-KF-201414)资助项目.

通信作者: 刘晓玲(1967-), 女, 江西永新人, 教授, 硕士, 主要从事功能高分子的研究.

廖维林(1963-), 男, 江西抚州人, 教授, 博士生导师, 主要从事精细化学品及糖化学研究.

1.2 聚乙二醇负载苯磺酸试剂的制备

参照文献[22-23]的方法,将二羟基聚乙二醇 4 000 10.0 g(2.5 mmol)溶解于 100 mL 二氯甲烷中,冷却至 0 °C,加入甲磺酰氯 2.0 mL(25.0 mmol)和三乙胺 1.5 mL,逐渐升至室温并搅拌 24 h,真空浓缩。再把粗产物溶解于 100 mL 二氯甲烷中,加入 1.0 L 冷的乙醚,搅拌析出沉淀,过滤,用冷的乙醚洗涤(3 × 30 mL),真空干燥,制得白色的聚乙二醇甲磺酸酯 9.76 g,产率 94%。¹H NMR δ : 3.50 ~ 3.66 (m, PEGCH₂), 3.06 (s, 6H, SO₂CH₃); IR (KBr) ν : 1 365, 1 158 cm⁻¹。

将聚乙二醇甲磺酸酯 10.0 g(2.40 mmol)溶解于 50 mL 丙酮中,加入溴化锂 1.47 g(16.9 mmol),加热回流 18 h,冷却至室温,过滤除去白色固体,真空浓缩。再把粗产物溶解于 50 mL 热的 2-丙醇中,再冷却至 5 °C 左右,搅拌析出沉淀,过滤,依次用 2-丙醇(10 mL)、冷的乙醚(2 × 25 mL)洗涤,真空干燥,制得白色的二溴端基聚乙二醇 9.90 g,产率 99%。¹H NMR δ : 3.40 ~ 3.86 (m, PEG CH₂), 3.45 (t, J = 6.3 Hz, CH₂Br). IR (KBr) ν : 1 595, 1 253, 1 135 cm⁻¹。

将二溴端基聚乙二醇 8.25 g(2.0 mmol)溶于 100 mL 2-丙醇/水(体积比 1:1)的混合溶剂中,加入 4-羟基苯磺酸钠 4.65 g(20.0 mmol),氢氧化钠 0.8 g(20.0 mmol),将此混合物加热回流反应 24 h,冷却至室温,过滤除去白色固体,真空浓缩。把粗产物溶解于 100 mL 热的 2-丙醇中,再冷却至 5 °C 左右,搅拌析出沉淀,过滤,依次用 2-丙醇(10 mL)、冷的乙醚(2 × 25 mL)洗涤,真空干燥,制得白色的聚乙二醇负载苯磺酸钠 8.10 g,产率 93%。¹H NMR, δ : 3.41 ~ 3.84 (m, PEG CH₂), 4.15 (t, J = 5.1 Hz, 4H, CH₂OAr), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 4H, ArH), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 4H, ArH). IR (KBr) ν : 1 245, 1 035 cm⁻¹。

将聚乙二醇负载苯磺酸钠 21.8 g(5.0 mmol)溶于 100 mL 2-丙醇/水(体积比 1:1)的混合溶剂中,加入浓盐酸 2.5 mL 并于室温下搅拌 5 h。真空浓缩,把粗产物溶解于 100 mL 热的 2-丙醇中,再冷却至

0 °C 左右,过滤,浓缩,过滤,合并析出的沉淀,再用 2-丙醇(10 mL)、冷的乙醚(2 × 25 mL)洗涤,真空干燥,制得白色的聚乙二醇负载苯磺酸 20.30 g,产率 94%,功能基含量为 0.22 mmol · g⁻¹。¹H NMR δ : 3.38 ~ 3.88 (m, PEG CH₂), 4.22 (t, J = 4.6 Hz, 4H, CH₂OAr), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 4H, ArH), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 4H, ArH), 11.26 (s, 2H). IR (KBr) ν : 1 352, 1 150 cm⁻¹。

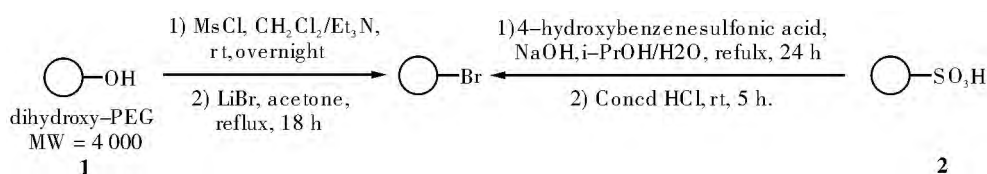
1.3 3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物(6a~6s)的制备

以 5-乙氧羰基-4-苯基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(6a)的合成例:在 50 mL 的圆底烧瓶中加入苯甲醛 1.06 g(10 mmol)、乙酰乙酸乙酯 20 mL、尿素 0.90 g(15.0 mmol)和聚乙二醇负载苯磺酸 4.5 g(1.0 mmol,摩尔浓度为 10%),逐步加热,并维持 75 °C 左右反应约 2 h,用 TLC 跟踪反应,反应结束后,用旋转蒸发仪蒸馏除去过量的乙酰乙酸乙酯,冷却至 0 °C,加入 200 mL 乙醚并剧烈搅拌,过滤,析出的固体用冷的乙醚(2 × 20 mL)洗涤,滤液依次用质量分数为 10% 的 NaHCO₃ 溶液和水(每次 20 mL)洗涤,分液,有机层用无水硫酸钠干燥,蒸馏除去溶剂,即得粗产物,进一步用硅胶进行柱层析(淋洗剂为乙酸乙酯/正己烷体积比为 10:90),得产物 6a 2.5 g,产率为 95%。

2 结果与讨论

2.1 聚乙二醇负载苯磺酸试剂的制备

尝试了聚乙二醇负载苯磺酸试剂的制备,合成路线见 Scheme 1。选择相对分子质量为 4 000 的聚乙二醇(PEG)1 为载体,参照文献[22-23]的方法,将其与甲磺酰氯形成端基为甲磺酸酯的 PEG,继而与溴化锂形成相应的二溴化物,随后在氢氧化钠存在下作用于对羟基苯磺酸,再经盐酸酸化,即制得聚乙二醇负载苯磺酸试剂 2,经¹H NMR 和 IR 分析确定了其结构。

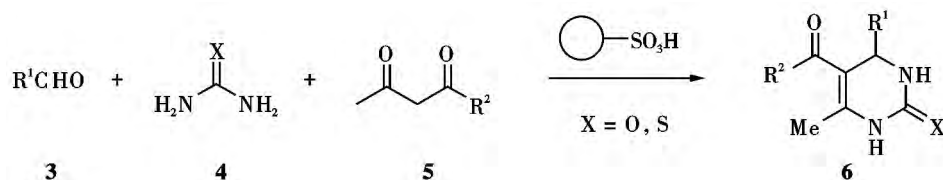


Scheme 1 聚乙二醇负载苯磺酸试剂的合成路线

2.2 聚乙二醇负载苯磺酸试剂催化的 Biginelli 反应

为了优化聚乙二醇负载苯磺酸促进 Biginelli 的反应条件(见 Scheme 2),用苯甲醛(3a)、尿素和乙酰乙酸乙酯为反应底物,考察了聚乙二醇负载苯磺酸(2)催化 Biginelli 反应一锅法合成 5-乙氧羰基-4-苯基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(6a)的溶剂体系、反应温度与时间、催化剂用量等条件.研究发现,分别选用不同的溶剂如 85% 二氯甲烷、76% 乙腈和 50% 乙醚,其结果并不理想.有趣的是,通过优化反应条件,当不加其它溶剂,采用过量的乙酰乙酸乙

酯,使用催化量摩尔分数 10% 的聚乙二醇负载苯磺酸,在 75 °C 左右搅拌反应 2 h,可高产率(95%)获得相应的 6a.需要指出的是,当完成上述反应后(TCL 检测),蒸馏除去过量的乙酰乙酸乙酯,再生的聚乙二醇负载苯磺酸经加入冷的乙醚从溶液中析出.实验表明,也能继续用于同样的反应,从表 1 entries 1~4 中可以看出,聚乙二醇负载苯磺酸经重复使用 4 次,产物 6a 的收率未见明显的下降,这说明聚乙二醇负载苯磺酸重复使用仍具有很好的催化活性.



Scheme 2 3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物的合成路线

表 1 聚乙二醇负载苯磺酸催化合成 3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物

Entry	R ¹	R ²	X	反应时间 / h	产物 ^a	产率 ^b / %
1	C ₆ H ₅	OE _t	O	2.0	6a	95
2	C ₆ H ₅	OE _t	O	2.0	6a ^c	92
3	C ₆ H ₅	OE _t	O	2.0	6a ^d	90
4	C ₆ H ₅	OE _t	O	2.0	6a ^e	88
5	4-ClC ₆ H ₄	OE _t	O	2.0	6b	92
6	4-NO ₂ C ₆ H ₄	OE _t	O	3.0	6c	88
7	4-OHC ₆ H ₄	OE _t	O	2.0	6d	92
8	4-MeOC ₆ H ₄	OE _t	O	1.5	6e	93
9	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	OE _t	O	1.5	6f	60
10	(E)-C ₆ H ₅ CH=CH	OE _t	O	2.5	6g	83
11	2-Furyl	OE _t	O	2.5	6h	70
12	n-C ₃ H ₇	OE _t	O	2.5	6i	78
13	C ₆ H ₅	OE _t	S	2.0	6j	91
14	4-ClC ₆ H ₄	OE _t	S	2.0	6k	91
15	4-NO ₂ C ₆ H ₄	OE _t	S	3.0	6l	87
16	4-MeOC ₆ H ₄	OE _t	S	2.0	6m	92
17	(E)-C ₆ H ₅ CH=CH	OE _t	S	2.5	6n	85
18	2-Furyl	OE _t	S	2.5	6o	72
19	C ₆ H ₅	Me	O	2.0	6p	93
20	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	O	3.0	6q	90
21	4-MeOC ₆ H ₄	Me	O	2.0	6r	92
22	4-MeOC ₆ H ₄	Me	S	2.0	6s	92

a: 产物的熔点、红外光谱、核磁共振氢谱与已知的标准样品一致; b: 分离提纯后产率; c: 同一催化剂使用第 2 次的结果; d: 同一催化剂使用第 3 次的结果; e: 同一催化剂使用第 4 次的结果.

当然,由于多次使用,会导致聚乙二醇负载苯磺酸的量以及功能基含量减少.实验中发现,经过 6 次使用,产物 6a 的收率只有 50%,不过,通过将此试剂用浓盐酸浸泡 24 h,并用冷的乙醚洗涤,干燥后,又能保持聚乙二醇负载苯磺酸试剂的活性.通常,聚乙二醇及其负载试剂的微量残余物可能会混在产品

中,可将粗产物经硅胶柱层析(淋洗剂为乙酸乙酯/正己烷,体积比为 10:90)后加入纯化以便用于其结构分析.

化合物 6a~6s 的 ¹H NMR 和 IR 的分析数据如下:

5-乙氧羰基-4-苯基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(6a): m. p.: 204~205 °C (文献值 202~206 °C^[24]);

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.16 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.21 ~ 7.33 (m, 5H), 5.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3415, 3230, 3110, 2935, 1702, 1650, 1599 cm^{-1} .

5-乙氧酰基-4-(4-氯苯基)-6-甲基-3-*l*-二氢嘧啶-2-酮(**6b**): m. p.: 212 ~ 214 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 213 ~ 215 $^{\circ}\text{C}$ [24]); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.22 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3418, 3245, 3112, 2978, 1708, 1646, 1488 cm^{-1} .

5-乙氧酰基-4-(4-硝基苯基)-6-甲基-3-*l*-二氢嘧啶-2-酮(**6c**): m. p.: 210 ~ 212 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 208 ~ 211 $^{\circ}\text{C}$ [24]); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.33 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3416, 3238, 3085, 2940, 1728, 1694, 1588, 1509 cm^{-1} .

5-乙氧酰基-4-(4-羟基苯基)-6-甲基-3-*l*-二氢嘧啶-2-酮(**6d**): m. p.: 227 ~ 228 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 226 ~ 228 $^{\circ}\text{C}$ [10]); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.32 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3417, 3240, 3085, 3120, 2985, 1687, 1650, 1510 cm^{-1} .

5-乙氧酰基-4-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-3-*l*-二氢嘧啶-2-酮(**6e**): m. p.: 200 ~ 202 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 201 ~ 203 $^{\circ}\text{C}$ [10]); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3415, 3240, 3112, 2954, 1706, 1646, 1512 cm^{-1} .

5-乙氧酰基-4-(4-二甲氨基苯基)-6-甲基-3-*l*-二氢嘧啶-2-酮(**6f**): m. p.: 229 ~ 231 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 230 ~ 232 $^{\circ}\text{C}$ [16]); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.05 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3420, 3244, 3116, 2975, 1700, 1648, 1525 cm^{-1} .

5-乙氧酰基-4-[(*E*)-2-苯乙烯基苯基]-6-甲基-3-*l*-二氢嘧啶-2-酮(**6g**): m. p.: 228 ~ 230 $^{\circ}\text{C}$ (文献

值 229 ~ 230 $^{\circ}\text{C}$ [19]); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.15 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3354, 3262, 2984, 1696, 1655, 1495, 1372, 1224 cm^{-1} .

5-乙氧酰基-4-(2-呋喃基苯基)-6-甲基-3-*l*-二氢嘧啶-2-酮(**6h**): m. p.: 205 ~ 207 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 204 ~ 206 $^{\circ}\text{C}$ [19]); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3414, 3240, 3119, 2984, 1702, 1645, 1458 cm^{-1} .

5-乙氧酰基-4-(*n*-正丙基)-6-甲基-3-*l*-二氢嘧啶-2-酮(**6i**): m. p.: 154 ~ 156 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 154 $^{\circ}\text{C}$ [7]); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.54 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.59 ~ 1.40 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3414, 3246, 3119, 1708, 1675, 1645 cm^{-1} .

5-乙氧酰基-6-甲基-4-苯基-3-*l*-二氢嘧啶-2-硫酮(**6j**): m. p.: 206 ~ 208 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 206 ~ 208 $^{\circ}\text{C}$ [15]); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.20 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.37 ~ 7.21 (m, 5H), 5.17 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3242, 3115, 2976, 1722, 1700, 1648, 1220 cm^{-1} .

5-乙氧酰基-4-(4-氯苯基)-6-甲基-3-*l*-二氢嘧啶-2-硫酮(**6k**): m. p.: 179 ~ 181 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 180 ~ 182 $^{\circ}\text{C}$ [15]); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.28 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3326, 3175, 2982, 1670, 1575, 1465 cm^{-1} .

5-乙氧酰基-4-(4-硝基苯基)-6-甲基-3-*l*-二氢嘧啶-2-硫酮(**6l**): m. p.: 211 ~ 213 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 210 ~ 213 $^{\circ}\text{C}$ [15]); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.38 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.25 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3325, 3170, 2985, 1677, 1515, 1522, 1466, 1200 cm^{-1} .

5-乙氧酰基-4-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-3-*l*-二氢嘧啶-2-硫酮(**6m**): m. p.: 135 ~ 137 $^{\circ}\text{C}$ (文献值

136 ~ 138 °C^[15]); ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ: 10.18(s , 1H) , 9.55(s , 1H) , 7.14(d , *J* = 8.6 Hz , 2H) , 6.88(d , *J* = 8.6 Hz , 2H) , 5.10(d , *J* = 3.3 Hz , 1H) , 3.91(q , *J* = 7.1 Hz , 2H) , 3.72(s , 3H) , 2.27(s , 3H) , 1.09(t , *J* = 7.1 Hz , 3H); IR(KBr) ν: 3 305 , 3 178 , 3 102 , 2 962 , 1 706 , 1 652 , 1 568 , 1 504 cm⁻¹.

5-乙氧酰基-4-[(*E*)-2-苯乙烯基苯基]-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-硫酮(**6n**): m. p.: 243 ~ 245 °C(文献值 244 ~ 246 °C^[19]); ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ: 8.75(s , 1H) , 7.90(s , 1H) , 7.44 ~ 7.38(m , 5H) , 6.66(d , *J* = 14.6 Hz , 1H) , 6.39(d , *J* = 14.6 Hz , 1H) , 4.73(d , *J* = 5.0 Hz , 1H) , 4.12(q , *J* = 7.0 Hz , 2H) , 2.12(s , 3H) , 1.18(t , *J* = 7.0 Hz , 3H); IR(KBr) ν: 3 340 , 3 265 , 2 967 , 1 620 , 1 543 , 1 225 cm⁻¹.

5-乙氧酰基-4-(2-呋喃基苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-硫酮(**6o**): m. p.: 184 °C(Dec.) [文献值 185 °C(Dec.)^[19]]; ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ: 10.45(s , 1H) , 9.75(s , 1H) , 7.73 ~ 7.67(m , 1H) , 6.49(s , 1H) , 6.24(d , *J* = 3.1 Hz , 1H) , 5.33(d , *J* = 3.9 Hz , 1H) , 4.11(q , *J* = 6.9 Hz , 2H) , 2.39(s , 3H) , 1.14(t , *J* = 6.9 Hz , 3H); IR(KBr) ν: 3 315 , 2 983 , 1 665 , 1 576 cm⁻¹.

5-乙酰基-4-苯基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(**6p**): m. p.: 234 ~ 236 °C(文献值 232 ~ 235 °C^[17]); ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ: 8.21(s , 1H) , 8.10(s , 1H) , 7.50 ~ 7.07(m , 5H) , 5.75(d , *J* = 3.6 Hz , 1H) , 3.32(s , 3H) , 2.29(s , 3H); IR(KBr) ν: 3 308 , 3 204 , 2 958 , 1 663 , 1 606 , 1 466 cm⁻¹.

5-乙酰基-6-甲基-4-(4-硝基苯基)-3,4-二氢嘧啶-2-酮(**6q**): m. p.: 230 °C(Dec.) [文献值 229 °C(Dec.)^[17]]; ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ: 8.76(s , 1H) , 8.15(s , 1H) , 7.65(d , *J* = 8.4 Hz , 2H) , 6.70(d , *J* = 8.4 Hz , 2H) , 5.75(d , *J* = 3.9 Hz , 1H) , 3.32(s , 3H) , 2.52(s , 3H); IR(KBr) ν: 3 303 , 3 204 , 2 958 , 1 664 , 1 608 , 1 520 , 1 465 cm⁻¹.

5-乙酰基-6-甲基-4-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氢嘧啶-2-酮(**6r**): m. p.: 178 ~ 180 °C(文献值 177 ~ 179 °C^[17]); ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ: 8.26(s , 1H) , 8.15(s , 1H) , 7.15(d , *J* = 8.4 Hz , 2H) , 6.93(d , *J* = 8.4 Hz , 2H) , 5.78(d , *J* = 4.1 Hz , 1H) , 3.71(s , 3H) , 3.34(s , 3H) , 2.32(s , 3H); IR(KBr) ν: 3 307 , 3 199 , 2 963 , 1 666 , 1 604 , 1 463 cm⁻¹.

5-乙酰基-6-甲基-4-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氢嘧啶-2-硫酮(**6s**): m. p.: 179 ~ 181 °C(文献值 177 ~ 179 °C^[19]); ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ: 10.21(s , 1H) , 9.68(s , 1H) , 7.15(d , *J* = 8.8 Hz , 2H) , 6.92(d , *J* = 8.4 Hz , 2H) , 5.25(d , *J* = 3.6 Hz , 1H) , 3.74(s ,

3H) , 2.33(s , 3H) , 2.11(s , 3H); IR(KBr) ν: 3 311 , 3 230 , 2 965 , 1 623 , 1 545 , 1 225 cm⁻¹.

3 结论

聚乙二醇负载苯磺酸试剂能有效促进醛、尿素(硫脲)和1,3-二羰基化合物发生 Biginelli 反应合成3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物. 该方法反应条件温和、操作简单、产物纯化方便、催化剂可循环使用,符合绿色化学的要求.

4 参考文献

- [1] Shemyakin M M , Ovchinnikov Y A , Kiryushkin A A , et al. Synthesis of peptides in solution on a polymeric support I. Synthesis of glycylglycyl-L-leucylglycine [J]. Tetrahedron Lett , 1965 , 6(27) : 2323-2327.
- [2] Merritt A T. Solution phase combinatorial chemistry [J]. Comb Chem High Throughput Screening , 1998 , 1(2) : 57-72.
- [3] Jmayer T U , Kapoor T M , Haggarty S J , et al. Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity indentified in a phenotype-based screen [J]. Science , 1999 , 2(S441) : 971-974.
- [4] Biginelli , P. Synthesis of tetrahydropyrimidinones by the acid-catalyzed condensation of an aldehyde α-keto ester and urea [J]. Ber Dtsch Chem Ges , 1891 , 24(2) : 1317-1319.
- [5] Kappe C O. 100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis [J]. Tetrahedron , 1993 , 49(32) : 6937-6963.
- [6] Kappe C O. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog [J]. Acc Chem Res , 2000 , 33(12) : 879-888.
- [7] Salehi P , Dabiri M , Zolfigol M A , et al. Silica sulfuric acid: an efficient and reusable catalyst for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones [J]. Tetrahedron Lett , 2003 , 44(14) : 2889-2891.
- [8] Ranu B C , Hajra A , Jana U. Indium(III) chloride-catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidinones by a three-component coupling of 1,3-dicarbonyl compounds , aldehydes and urea: An improved procedure for the Biginelli reaction [J]. J Org Chem , 2000 , 65(19) : 6270-6269.
- [9] Fu Nanyan , Yuan Yaofeng , Cao Zhong , et al. Indium(III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction [J]. Tetrahedron , 2002 , 58(24) : 4801-4807.
- [10] Liu Jun , Bai Yinjuan. Catalysis of the Biginelli reaction by ferric and nickel chloride hexahydrates. One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones [J]. Synthesis ,

- 2002 (4) : 466-470.
- [11] Reddy C V ,Mahesh M ,Raju P V K ,et al. Zirconium(IV) chloride catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones [J]. Tetrahedron Lett ,2002 ,43 (14) : 2657-2659.
- [12] Maiti G ,Kundu P ,Guin C. One-pot synthesis of dihydropyromidinones catalysed by lithium bromide: an improved procedure for the Biginelli reaction [J]. Tetrahedron Lett , 2003 ,44(13) : 2757-2758.
- [13] Venkat Narsaiah A ,Basak A K ,Nagaiah K. Cadmium chloride: an efficient catalyst for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones [J]. Synthesis ,2004 , (8) : 1253-1256.
- [14] De S K ,Gibbs R A. RuCl₃-catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions [J]. Synthesis 2004(11) : 1748-1750.
- [15] Chen Ruifang ,Qian Changtao. One-pot syntheses of 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thiones catalyzed by La(OTf)₃ [J]. Chin J Chem 2002 ,20(5) : 427-430.
- [16] Paraskar A S ,Dewkar G K ,Sudalai A. Cu(OTf)₂: a reusable catalyst for high-yield synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones [J]. Tetrahedron Lett ,2003 ,44 (16) : 3305-3308.
- [17] Shaabani A ,Bazgir A ,Teimouri F. Ammonium chloride-catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions [J]. Tetrahedron Lett 2003 ,44(4) : 857-859.
- [18] Varala R ,Alam M M ,Adapa S R. Bismuth triflate catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones: An improved protocol for Biginelli reaction [J]. Synlett 2003(1) : 67-70.
- [19] 陈维一 ,陆军. 高氯酸镁催化合成 1,2,3,4-四氢嘧啶-2-酮 [J]. 有机化学 2004 ,24(9) : 1111-1113.
- [20] 彭家建 ,邓友全. 室温离子液体催化“一锅法”合成 3,4-二氢嘧啶-2-酮 [J]. 有机化学 2002 ,22(1) : 71-73.
- [21] Xue Song ,Shen Yancai ,Li Yali ,et al. Synthesis of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidinones using microwave-assisted solventless Biginelli reaction [J]. Chin J Chem ,2002 ,20 (4) : 385-389.
- [22] Sieber F ,Wentworth P ,Toker J D ,et al. Development and application of a poly(ethylene glycol)-supported triarylphosphine reagent: Expanding the sphere of liquid-phase organic synthesis [J]. J Org Chem ,1999 ,64(14) : 5188-5192.
- [23] Behrendt J M ,Bala K ,Golding P ,et al. Oxetane synthesis via cyclisation of aryl sulfonate esters on polystyrene and PEG polymeric supports [J]. Tetrahedron Lett ,2005 ,46 (5) : 643-645.
- [24] Hu E H ,Sidler D R ,Dolling U H. Unprecedented catalytic three component one-pot condensation reaction: An efficient synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones [J]. J Org Chem ,1998 ,63(10) : 3454-3457.

The Biginelli Reaction Catalyzed by Poly(Ethylene Glycol)-Supported Benzene Sulfonic Acid for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-One Derivatives

DENG Wei¹ ,LIU Xiaoling^{1*} ,MAO Xuechun¹ ,LIAO Weilin^{2*}

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering ,Jiangxi Normal University ,Nanchang Jiangxi 330022;

2. National Monosaccharide Chemical Synthesis Engineering Research Center ,Jiangxi Normal University ,Nanchang Jiangxi 330022 ,China)

Abstract: 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones and their derivatives were synthesized in high yields by one-pot three-component Biginelli condensation reactions of aldehydes ,ethyl acetoacetate or acetylacetone ,urea or thiourea in the presence of catalytic amounts of poly(ethylene glycol)-supported benzene sulfonic acid in ethanol at reflux temperature. This method has such advantages as high yield ,short reaction time and simple manipulation. The catalyst is also found to exhibit reusable activity.

Key words: Biginelli reaction; 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives; poly(ethylene glycol)-supported benzene sulfonic acid catalyst; synthesis

(责任编辑: 刘显亮)