

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2019.09.013

一种绿色合成 N1-取代的 3,4-二氢嘧啶酮的简便方法^①

宋志国¹, 张皜昊², 蒋晓宇²

1. 渤海大学 实验管理中心, 辽宁 锦州 121013; 2. 渤海大学 化学化工学院, 辽宁 锦州 121013

摘要: 以等摩尔芳香醛(10 mmol)、乙酰乙酸甲(乙)酯和单取代脲为原料, 一水合硫酸氢钠(0.5 mmol)为催化剂, 在 70 °C、无溶剂条件下, 采用 Biginelli“一锅法”合成了一系列 N1-取代的 3,4-二氢嘧啶酮衍生物. 考察了催化剂用量和反应温度对产率的影响. 产品结构经 IR, ¹H NMR 和 ¹³C NMR 进行表征, 并通过 X-单晶衍射分析确证了其结构. 提出了可能的催化作用机理. 该方法操作简单, 反应条件温和, 催化剂廉价易得, 产品产率高, 是一种绿色合成方法.

关键词: Biginelli 反应; 一锅法; 3,4-二氢嘧啶酮; 一水合硫酸氢钠

中图分类号: O626.4

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2019)09-0101-05

二氢嘧啶酮化合物(DHPMs)具有广泛的生物和药理活性, 如抗病毒、抗肿瘤、抗菌、抗癌和抗高血压等^[1]. 近年来, 绿色化学的理念深入人心^[2], 嘧啶酮类衍生物因其具有低毒性、无刺激性等特点而被广泛应用于医药和化工等领域^[3], 因此 DHPMs 的合成和应用受到人们的极大关注^[4]. 1893 年, Biginelli 利用浓盐酸催化芳香醛、乙酰乙酸乙酯和尿素三组分, 合成了 3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮衍生物, 该反应称为 Biginelli 反应^[5]. 此后, 人们在研究 Biginelli 反应的同时, 重点在催化剂的选择、反应条件的优化、反应原料范围的扩展、绿色合成方法等方面进行了大量的研究, 使得该类反应在条件、产率、产品结构的多样性等方面得到了一定的改善和发展, 同时也得到了许多结构新颖的多官能化的 3,4-二氢嘧啶酮衍生物. 在众多的新型化合物中, N1-取代的 DHPMs 具有更广泛、更优良的药理及抗菌活性^[6], 因此, 合成更多结构多样的、N1-取代的 DHPMs 具有一定的意义.

关于 N1-取代的 3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮衍生物的合成, 近年来相继报道了用 I₂^[7], polyphosphate ester^[8], MgBr₂^[9], H₃BO₃^[10], alumina sulfuric acid^[11], Y(OAc)₃^[12], Me₃SiCl^[13], NaHSO₄^[14], Co(HSO₄)₂^[15], Cs₂CO₃^[16], Bi(NO₃)₃·5H₂O^[17] 和 FeCl₃·6H₂O^[18] 等作催化剂, 虽然在较短反应时间内, 获得较高的产率, 但仍存在反应温度高、催化剂昂贵、使用剧毒溶剂或微波辅助等弊端. 另外, 关于 N1-取代的 3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮衍生物合成研究较少, 所用的取代脲多限于烷基取代, 产物结构有限.

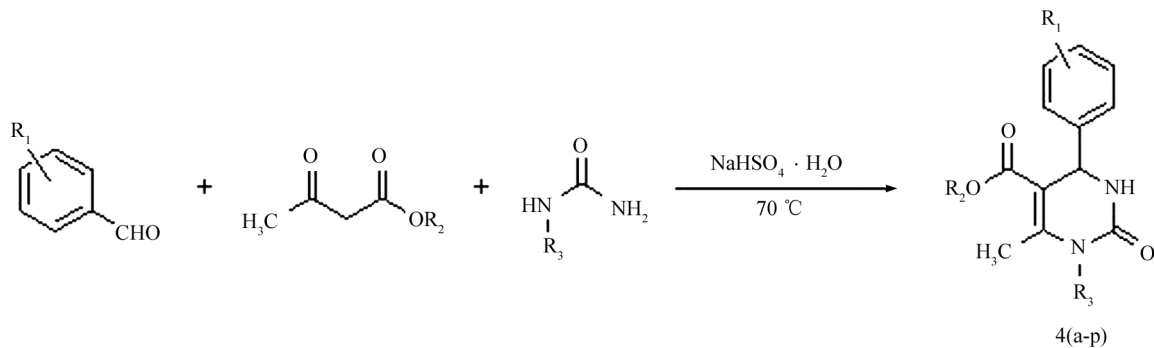
为解决以上问题, 本研究以廉价、易得的 NaHSO₄·H₂O 为催化剂, 在 70 °C、无溶剂条件下, 通过等

① 收稿日期: 2018-08-28

基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(2015020201); 辽宁省高等学校优秀人才支持计划(LJQ2015002); 国家自然科学基金项目(21406016).

作者简介: 宋志国(1975-), 男, 辽宁抚顺人, 高级实验师, 主要从事绿色催化的研究.

摩尔芳香醛、乙酰乙酸甲(乙)酯和单取代烷基或芳基脲的三组分 Biginelli 反应, 绿色、高效地合成了一系列 N1-取代的 3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮衍生物, 其中有 2 种未有文献报道的新物质, 反应方程式为:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点采用 RD-II 型熔点仪测定, 温度计未校正; 红外光谱采用 Varian Scimitar 2000 型红外光谱仪测定 (KBr 压片); 核磁共振氢谱和碳谱采用 Agilent 400-MR 型核磁共振仪测定 (DMSO- d_6 作溶剂, TMS 作内标); 晶体结构用 Bruker Smart 1000 CCD 单晶 X-ray 衍射仪测定; 质谱采用 Agilent 1100 型 LC/MSD VL ESI 质谱仪测定. 所用试剂均为市售分析纯或化学纯.

1.2 实验方法

将 10 mmol 芳香醛, 10 mmol 乙酰乙酸甲(乙)酯, 10 mmol 单取代脲和 0.5 mmol $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 置于 70 °C 磁力搅拌下加热反应 (TLC 跟踪反应进程), 期间有固体物质生成. 反应结束后, 冷却至室温, 加入冰水洗涤, 抽滤、烘干得粗产品, 进一步加无水乙醇重结晶得到纯产品. 产品结构用 IR, ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 进行表征. 以下是新产品的表征数据.

4l: 白色固体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.91 (d, 1H, $J=4$ Hz, NH), 7.35 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, ArH), 7.19 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, ArH), 5.10 (d, 1H, $J=4.0$ Hz, CH), 3.98 (q, 2H, $J=8.0$ Hz, CH_2), 3.76 (dd, 1H, $J=16.0, 8.0$ Hz, NCH_2), 3.57 (dd, 1H, $J=16.0, 8.0$ Hz, NCH_2), 2.47 (s, 3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 1.09~1.01 (m, 6H, OCH_2CH_3 , NCH_2CH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 165.88, 152.72, 150.28, 143.56, 132.28, 128.86, 128.44, 102.74, 60.03, 52.42, 37.40, 15.91, 15.20, 14.46; IR (KBr) ν : 3 413, 2 985, 1 686, 1 616, 768 cm^{-1} . MS m/z : 323[M+H] $^+$.

4m: 浅黄色固体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.22 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, ArH), 8.12 (d, 1H, $J=4.0$ Hz, NH), 7.49 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, ArH), 5.26 (d, 1H, $J=4.0$ Hz, CH), 3.81 (dd, 1H, $J=16.0\text{Hz}, 8.0$ Hz, NCH_2), 3.63 (dd, 1H, $J=16.0, 8.0$ Hz, NCH_2), 3.58 (s, 3H, OCH_3), 2.53 (s, 3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 1.07 (t, 3H, $J=8.0$ Hz, NCH_2CH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 166.23, 152.61, 151.58, 151.30, 147.18, 127.83, 124.31, 101.81, 52.44, 51.68, 37.54, 16.02, 15.18; IR (KBr) ν : 3 397, 2 992, 1 686, 1 616, 768 cm^{-1} . MS m/z : 320[M+H] $^+$.

2 结果与讨论

2.1 反应条件的选择

以等摩尔苯甲醛(10 mmol)、乙酰乙酸乙酯和甲基脲反应为例, 考察催化剂用量和温度对反应的影响, 实验结果见表 1. 由表 1 可知, 不加催化剂时, 反应进行缓慢, 产率很低(序号 1). 随着催化剂用量增多, 反应时间缩短, 产率逐渐提高, 至 0.5 mmol 时, 产率最高(序号 4). 接着考察了反应温度的影响, 仅 70 °C 时, 反应在较短时间内即达到了较高的产率(序号 7). 继续升高温度, 反应时间延长并且产率下降. 因此, 较佳催化剂用量为 0.5 mmol, 反应温度为 70 °C(序号 7).

表 1 催化剂用量和温度对反应的影响

序号	催化剂用量/mmol	反应温度/°C	反应时间/min	产率/%
1	0	80	120	39
2	0.1	80	92	53
3	0.2	80	78	62
4	0.3	80	54	65
5	0.4	80	38	73
6	0.5	80	29	85
7	0.6	80	26	83
8	0.7	80	24	80
9	0.5	50	103	67
10	0.5	60	78	74
11	0.5	70	24	85
12	0.5	90	51	81
13	0.5	100	65	75

2.2 NaHSO₄ · H₂O 催化“一锅法”合成 N1-取代的 3,4-二氢嘧啶酮衍生物

在得出的较佳反应条件下, 采用多种不同的芳香醛、乙酰乙酸甲(乙)酯和单取代脲进行反应, 合成了 16 种结构不同的化合物, 实验结果见表 2. 从表 2 的实验结果可以看出, 所有反应在较短时间内获得了较高的产率. 芳香醛上不论是带有吸电子基团、供电子基团或无取代基, 都能取得较好的结果. 除了甲基脲和乙基脲外, 实验也考察了苯基脲和对甲苯基脲的反应效果(4o 和 4p), 并获得了满意的产率. 研究表明 NaHSO₄ · H₂O 对反应起到了很好的催化作用. 该方法原料无需过量, 无需使用有毒的有机溶剂, 催化剂廉价易得、无污染, 符合绿色化学要求. 尤其是 N1-芳基取代嘧啶酮的合成, 对现有文献报道是一个有益的补充.

表 2 NaHSO₄ · H₂O 催化三组分“一锅法”合成 N1-取代的 3,4-二氢嘧啶酮衍生物

序号	R ₁	R ₂	R ₃	时间/ h	产率/ %	熔 点/°C	
						实测值	文献值
4a	H	Et	Me	0.4	85	178~181	176~177 ^[16]
4b	3-NO ₂	Et	Me	3.0	81	139~141	136~137 ^[16]
4c	2-OCH ₃	Et	Me	3.0	80	144~146	145~146 ^[12]
4d	4-OH	Et	Me	1.2	90	179~181	178~180 ^[9]
4e	4-OH-3-CH ₃ O	Et	Me	0.7	89	175~177	181~183 ^[17]
4f	H	Me	Me	0.3	88	190~192	190~192 ^[9]
4g	2, 4-Cl ₂	Me	Me	1.0	93	167~168	162~163 ^[17]
4h	4-NO ₂	Me	Me	0.5	93	184~186	176~178 ^[12]
4i	2-CH ₃ O	Me	Me	1.5	91	168~170	170~172 ^[12]
4j	4-OH-3-CH ₃ O	Me	Me	0.5	90	200~202	204~206 ^[17]
4k	3-OH	Et	Et	0.5	94	181~182	182~184 ^[17]
4l	4-Cl	Et	Et	0.8	94	142~144	—
4m	4-NO ₂	Me	Et	1.3	85	197~198	—
4n	4-Cl	Me	Et	1.5	91	147~148	146~148 ^[18]
4o	2, 4-Cl ₂	Et	Ph	1.0	90	185~187	178~180 ^[18]
4p	H	Et	p-CH ₃ C ₆ H ₄	1.0	76	180~182	179~182 ^[18]

所有的产物通过红外、核磁共振氢谱及核磁共振碳谱进行表征, 特别是化合物 4b 的 X-单晶衍射分析进一步证明了产物结构(图 1).

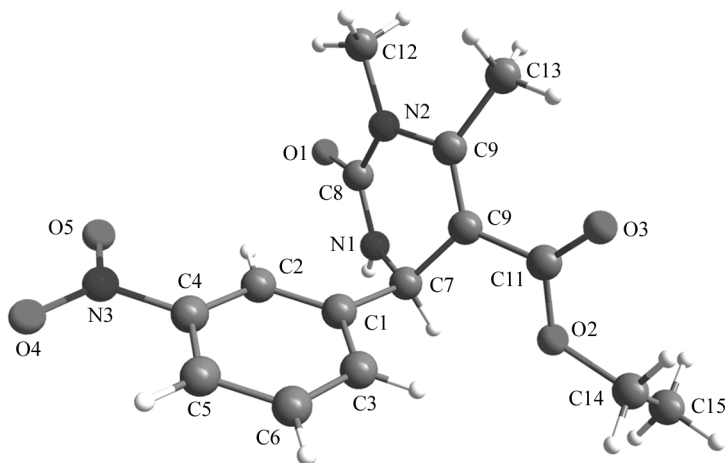


图 1 化合物 4b 的分子结构图

2.3 可能的催化作用机理

根据已有的文献[19]报道推测,首先是醛和脲进行缩合,生成 N-酰基亚胺正离子中间体 1,然后再与酯 2 缩合得到开链的酰脲 3,最后进一步环化、脱水得到相应的 3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮衍生物 4(图 2)。

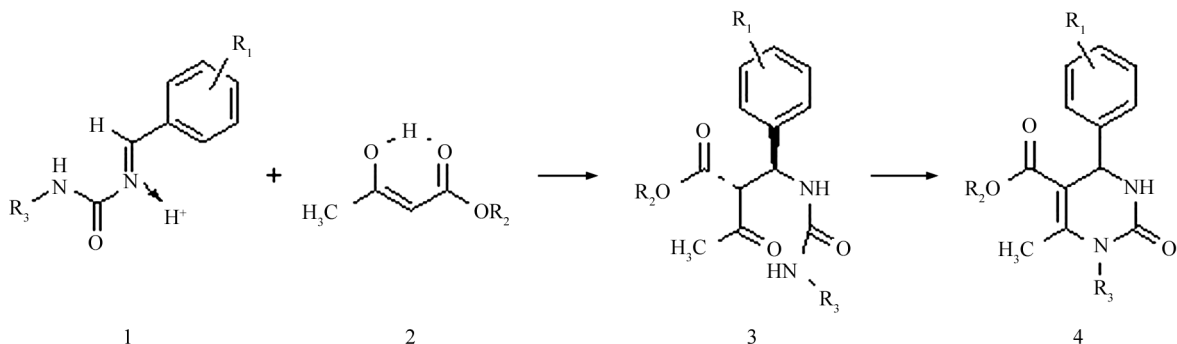


图 2 可能的催化作用机理

3 结论

实验采用 $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 为催化剂,以等摩尔芳香醛、乙酰乙酸甲(乙)酯和单取代脲为原料,“一锅法”高效地合成了一系列 N1-取代的 3,4-二氢嘧啶酮衍生物.该合成方法不使用有毒的有机溶剂,原料无需过量,反应温度低,条件温和,且催化剂价廉易得,符合绿色化学标准.合成的产品结构多样,为 N1-取代的 3,4-二氢嘧啶酮衍生物的合成提供了一个有益补充,是一种高效、便捷的绿色合成途径.

参考文献:

- [1] KAPPE C O. 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis [J]. *Tetrahedron*, 1993, 49(32): 6937-6963.
- [2] 钟国清. 无机及分析化学实验改革与绿色化实验教材建设 [J]. *西南师范大学学报(自然科学版)*, 2018, 43(5): 162-166.
- [3] 章思规. 精细有机化学品技术手册: 下册 [M]. 北京: 科学出版社, 1992.
- [4] 崔册雷, 李晓慧, 张冬暖, 等. 微波辐射下一锅法合成 5-氟基-6-芳基硫脲嘧啶 [J]. *西南大学学报(自然科学版)*, 2014, 36(7): 79-83.
- [5] BIGINELLI P. Aldehyde - Urea Derivatives of Aceto-and Oxaloacetic Acids [J]. *Gazzetta Chimica Italiana*, 1893, 23(1): 360-413.
- [6] SINGH K, ARORA D, POREMSKY E, et al. N1-Alkylated 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones: Convenient One-Pot Selective Synthesis and Evaluation of Their Calcium Channel Blocking Activity [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 44(5): 1997-2001.
- [7] ZALAVADIYA P, TALA S, AKBARI J, et al. Multi-Component Synthesis of Dihydropyrimidines by Iodine Catalyst at

- Ambient Temperature and in-vitro Antimycobacterial Activity [J]. *Archiv Der Pharmazie*, 2009, 342(8): 469-475.
- [8] KAPPE C O. Microwave-Assisted High-Speed Parallel Synthesis of 4-Aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones Using a Solventless Biginelli Condensation Protocol [J]. *Synthesis*, 1999, 1999(10): 1799-1803.
- [9] SALEHI H, GUO Q X. Efficient Magnesium Bromide-Catalyzed One-Pot Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-2-ones Under Solvent-Free Conditions [J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2005, 23(1): 91-97.
- [10] ISMAILI L, NADARADJANE A, NICOD L, et al. Synthesis and Antioxidant Activity Evaluation of New Hexahydropyrimido [5,4-C] quinoline-2,5-Diones and 2-Thioxohexahydropyrimido [5,4-C] quinoline-5-Ones Obtained by Biginelli Reaction in Two Steps [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 43(6): 1270-1275.
- [11] BESOLUK S, KUCUKISLAMOGU M, NEBIOGLU M, et al. Solvent-Free Synthesis of Dihydropyrimidinones Catalyzed by Alumina Sulfuric Acid at Room Temperature [J]. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2008, 5(1): 62-66.
- [12] ARIDOSS G, JEONG Y T. A Convenient One-Pot Biginelli Reaction Catalyzed by $Y(OAc)_3$: An Improved Protocol for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones and Their Sulfur Analogues [J]. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2010, 31(4): 863-868.
- [13] LI W J, LIU S, HE P, et al. New Efficient Synthesis of Pyrimido [1,6-c] Quinazolin-4-Ones by a Biginelli 3CC/Staudinger/Aza-Wittig Sequence [J]. *Tetrahedron*, 2010, 66(41): 8151-8159.
- [14] CHENG Q F, WANG Q F, XU X Y, et al. Solvent-Free Synthesis of Monastrol Derivatives Catalyzed by $NaHSO_4$ [J]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2010, 47(3): 624-628.
- [15] MEMARIAN H R, RANJBAR M. Synthesis of Biginelli Compounds Using Cobalt Hydrogen Sulfate [J]. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2011, 58(4): 522-527.
- [16] PUTATUNDA S, CHAKRABORTY S, GHOSH S, et al. Regioselective N1-Alkylation of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones; Screening of Their Biological Activities Against Ca^{2+} -ATPase [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 54(8): 223-231.
- [17] 王 敏, 姜宏旭, 张 顺, 等. 硝酸铋催化三组分“一锅法”合成 N1-取代的 3,4-二氢嘧啶酮衍生物 [J]. *化学研究与应用*, 2017, 29(10): 1584-1589.
- [18] 王 敏, 张 顺, 姜宏旭. 无溶剂条件下三氯化铁高效催化合成 N1-取代的 3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮 [J]. *渤海大学学报(自然科学版)*, 2017, 38(4): 289-294.
- [19] KAPPE C O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyli-minium Ion Intermediate [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1997, 62(21): 7201-7204.

A Simple Method for Green Synthesis of N1-Substituted 3,4-Dihydropyrimidinones

SONG Zhi-guo¹, ZHANG Hao-hao², JIANG Xiao-yu²

1. Center of Experimental Management, Bohai University, Jinzhou Liaoning 121013, China;

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Bohai University, Jinzhou Liaoning 121013, China

Abstract: This paper reports a one-pot Biginelli condensation of N1-substituted 3,4-dihydropyrimidinones from equimolar aromatic aldehyde (10 mmol), methyl (ethyl) acetoacetate and monosubstituted urea in the presence of $NaHSO_4 \cdot H_2O$ (0.5 mmol) without any solvent at 70 °C. The effects of the catalyst dosage and reaction temperature on the yields are investigated. The structure of the products is characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and X-ray diffraction analysis, and the possible catalytic mechanism is proposed. The advantages of the method are simple operation, mild reaction conditions, inexpensive catalyst, and high yields of products. It is a green synthesis method.

Key words: Biginelli reaction; one-pot synthesis; 3,4-dihydropyrimidinone; sodium bisulfate monohydrate