

合成与工艺技术

硼酸树脂的制备及其催化 Biginelli 反应性能研究

李文静, 蔡楠, 周宇涵*

(大连理工大学 化工学院 药学系精细化工国家重点实验室, 辽宁 大连 116024)

摘要:以苯乙烯、二乙烯基苯和 4-乙烯基苯硼酸为原料, AIBN 为引发剂, 合成了含有硼酸基团的树脂, 其活性硼酸基团含量可通过制备工艺调节。采用频哪醇吸附法, 测定所合成树脂的活性硼酸基团含量, 最高可达 0.562 mmol/g。选取了几种活性硼酸基团含量较高的硼酸树脂催化 Biginelli 反应, 优化了 Biginelli 反应条件。结果表明, 以活性硼酸基团含量为 0.486 mmol/g 的硼酸树脂为催化剂, 乙腈为溶剂, 在催化剂的用量为 0.412 g/(1 mmol 乙酰乙酸乙酯), 回流 36 h 的条件下, 催化乙酰乙酸乙酯、苯甲醛和尿素的 Biginelli 反应, 分离产率高达 71%。催化剂反复使用多次, 仍具有一定的催化活性。该方法也适用于不同取代基的芳醛、2-噻吩甲醛或硫脲, 以中等产率得到一系列 3,4-二氢嘧啶-2-酮类衍生物(DHMPs)。

关键词:硼酸基树脂; 制备; 催化; Biginelli 反应; 3,4-二氢嘧啶-2-酮类衍生物

中图分类号: TQ325 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)04-0144-08

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0885

Preparation of Boric Acid Resin and Its Catalytic Performance Evaluation on the Biginelli Reaction LI Wen-jing, CAI Nan, ZHOU Yu-han* (State Key Laboratory of Fine Chemicals, School of Pharmaceutical Sciences, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract: The resin containing boric acid group was synthesized using styrene, divinylbenzene and 4-vinylphenylboric acid as the starting materials and AIBN as the initiator. The content of active boric acid groups could be tuned by adjusting the preparation process. The content of active boric acid groups of the as-synthesized resin is up to 0.562 mmol/g, as determined by Pinna alcohol adsorption method. Several boric acid resins with high content of active boric acid groups were selected to catalyze the Biginelli reaction, and the reaction conditions were optimized. The results showed that the Biginelli reaction of ethyl acetoacetate, benzaldehyde and urea was catalyzed by boric acid resin with active boric acid group content of 0.486 mmol/g. Under the optimized conditions, 0.412 g/(1 mmol ethyl acetoacetate) of catalyst dosage, acetonitrile as solvent and reflux for 36 h, the product was isolated in a yield of 71%. The resin can be recycled and reused for several times with limited decrease in activity. The method is also suitable for aromatic aldehydes with different substituents, 2-thiophene formaldehyde and thiourea, and a series of 3,4-dihydropyrimidine-2-ketone derivatives (DHMPs) can be obtained in a moderate yield.

Key words: boric acid based resin; preparation; catalysis; Biginelli reaction; DHMPs

芳基硼酸在酰胺化、酯化、Biginelli 等反应中具有一定的催化活性^[1-3], 且能够识别、检测和分离具有邻二羟基官能团化合物^[4], 引起研究者普遍关注。但芳基硼酸不易分离和回收, 因此研究者提出用硼酸树脂代替芳基硼酸。该方法不仅解决了分离回收困难的问题, 而且安全、环境友好, 符合绿色化学理念^[5]。目前, 关于硼酸树脂的报道不多, 因此, 进一步探索硼酸树脂的合成与应用具有一定的研究意义。

硼酸树脂的合成方法主要有两种, 即直接聚合法和修饰-改性法。Chen 等^[6]采用直接 RAFT 聚合法合成了线性 PVPBA 均聚物。该方法合成的树脂, 易溶于常见有机溶剂, 应用范围较窄。Liu 等^[7]以聚(4-乙烯基苯硼酸)为壳, 以二氧化

硅为核合成了带有硼酸基团的树脂。该方法合成的树脂, 虽然硼酸基团大部分负载在树脂表面, 但是硼酸基团易脱落, 回收次数受限。Liu 等^[8]利用 Friedel-Crafts 酰化反应向 BNKX-5 树脂中引入硼酸基团, 合成了 BNKX-5-BA 树脂。该树脂表面虽然含有大量硼酸基团, 但易脱落, 严重影响了循环利用。葛春华等^[9]采用直接聚合法合成了多

收稿日期: 2022-12-07; 网络首发日期: 2023-01-19

基金项目: 大连市科技创新基金项目(2021JJ12GX025)。

作者简介: 李文静(1999-), 女, 四川资阳人, 硕士生, 主要研究方向为硼酸树脂的制备及其催化性能研究。

通讯作者: 周宇涵, E-mail: zhouyh@dlut.edu.cn。

引用本文: 李文静, 蔡楠, 周宇涵. 硼酸树脂的制备及其催化 Biginelli 反应性能[J]. 化学试剂, 2023, 45(4): 144-151。

孔硼酸树脂。该树脂不仅结构稳定且易于分离。

近年来,硼酸树脂的应用研究主要集中于胶束糖传感器^[10]、糖的分离与纯化^[11]等方面,对其催化性能的研究较少,仅涉及辅助乳糖异构化合成乳果糖^[12]、催化酰胺化反应^[1]和酯化反应^[2]等。目前,还没有硼酸树脂催化 Biginelli 反应的相关报道。为此,笔者通过制备工艺调节,合成了一系列活性硼酸基团含量不同的结构稳定的多孔硼酸树脂,考察了该树脂对 Biginelli 反应的催化性能并优化了反应条件。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Avance 400 MHz 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司);N-1100 型旋转蒸发仪(上海爱朗国际贸易有限公司);SHZ-D(Ⅲ)型循环水式真空泵(巩义市英峪予华仪器厂);SBA224S 型分析天平(北京赛多利斯有限公司);RCT-basic 型磁力搅拌器(德国 IKA 公司);WRS-2 型微机熔点仪(上海电光仪器仪表有限公司);DF-101D 型恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司);Agilent 6890N(G1530N)型气相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司);Isolera 型快速纯化液相制备色谱(瑞士 Biotage 公司)。

镁条(辽宁泉瑞试剂有限公司);苯乙烯、二乙烯基苯、硼酸三甲酯、对叔丁基苯甲醛、对氟苯甲醛、间三氟甲基苯甲醛(安徽泽升科技有限公司);4-溴苯乙烯(上海笛柏生物科技有限公司);对甲基苯甲醛、4-羟基-3-硝基苯甲醛、3-溴-4-羟基苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、对苯基苯甲醛(上海毕得医药科技股份有限公司);2-噻吩甲醛、偶氮二异丁腈(AIBN)、对三氟甲基苯甲醛、2,3,4-三甲氧基苯甲醛(上海泰坦科技股份有限公司);尿素、液体石蜡、苯甲醛(天津市大茂化学试剂厂);硫脲(天津市科密欧化学试剂有限公司);正己烷、正丁醇、乙醇、甲醇(天津市津东天正精细化学试剂厂);乙腈、甲苯、四氯化碳、四氢呋喃、1,4-二氧六环、二氯甲烷、N,N-二甲基苯甲酰胺(西陇科学股份有限公司);乙酰乙酸乙酯(天津光复科技发展有限公司);001×7 阳离子交换树脂(沈阳新兴试剂厂);所用试剂均为分析纯。

1.2 试剂预处理

1.2.1 苯乙烯和二乙烯基苯的预处理

因为购买的苯乙烯和二乙烯基苯中含有少量

的对叔丁基邻苯二酚(TBC)稳定剂,会影响硼酸树脂的合成,所以使用前需用碱除去。具体操作方法如下:配制 300 mL 质量分数为 10% 的氢氧化钠溶液,备用。将 50 mL 苯乙烯和 50 mL 氢氧化钠溶液加入分液漏斗,充分振荡后静置分层,直至分层,丢弃下层水相,如此重复 3 次,再用去离子水反复振荡洗涤至中性,并储存在 4 ℃ 冰箱中备用。

二乙烯基苯的预处理方法与苯乙烯相同。

1.2.2 AIBN 的提纯

AIBN 放置长时间后,会发生部分变质,因此使用前需要提纯。具体操作方法如下:将 10 g AIBN 加入到 50 mL 甲醇中,加热搅拌至 40 ℃,待其完全溶解后趁热过滤,冷却滤液,有白色晶体析出,抽滤得到 AIBN 晶体,在室温中真空干燥后,储存在 4 ℃ 冰箱中备用。

1.3 4-乙基苯硼酸(Ⅱ)的合成

参考文献[13,14]的方法合成 4-乙基苯硼酸(Ⅱ),如图 1 所示。在氩气氛围中,向装有冷凝管和恒压滴液漏斗的 50 mL 干燥圆底烧瓶中,加入 0.4 g(16.5 mmol) Mg 和 10 mL 无水四氢呋喃,再向恒压滴液漏斗中加入 2.89 g(15 mmol, 95%) 4-溴苯乙烯和 20 mL 无水四氢呋喃,加热至 60 ℃ 并加入一粒碘。搅拌一段时间后,向圆底烧瓶中缓慢滴加 4-溴苯乙烯,滴加完毕后,在 60 ℃ 下搅拌 75 min,再在室温下,搅拌 1 h,得到灰色的格氏试剂 I。将 2.7 mL(23 mmol) 硼酸三甲酯加入 40 mL 无水四氢呋喃中,冷却至 -45 ℃。在 -45 ℃ 下,缓慢向硼酸三甲酯溶液中滴加格氏试剂 I,滴加完毕后,缓慢升温至室温,升温时间不低于 3 h。反应完毕,用 50 mL(3 mol/L) HCl 溶液淬灭。分离有机相,水层用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并有机相并在真空中浓缩,得到 4-乙基苯硼酸粗品。向粗品中加入 25 mL 去离子水,加热至沸腾,倒出上清液。向剩余固体中加入 25 mL 去离子水,加热至沸腾,再次倒出。合并上清液,冷却至室温,并放入 4 ℃ 冰箱,冷却 4 h。将混合物过滤,并用去离子水洗涤固体,真

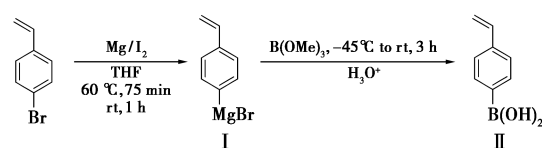


图 1 4-乙基苯硼酸的合成

Fig.1 Synthesis of 4-vinylphenylboric acid

空干燥,得到 1.44 g 白色晶体 II,产率 65%,熔点 188.2~189.0 °C (文献^[15]值:185~189 °C)。

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 8.02 (s, 2H, OH); 7.77 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, ArH); 7.43 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, ArH); 6.73 (dd, 1H, *J* = 17.7, 10.9 Hz, CH=); 5.87 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, =CH₂); 5.28 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, =CH₂)。 ¹³CNMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 139.0, 137.3, 134.9, 125.6, 115.2。

1.4 硼酸树脂的合成

参考文献[9]的方法合成硼酸基树脂,反应式如图 2 所示。以 PS-DVB-BA-1 为例,将 1.6 g 苯乙烯、0.4 g 4-乙烯基苯硼酸、0.5 g 二乙烯基苯、0.1 g OP-10 加入至 5 mL 乙醇,混合均匀,记为溶液 A。将 0.1 g 明胶加入到 45 mL 去离子水中,加热搅拌至明胶完全溶解,记为溶液 B。将溶液 A 加入到溶液 B 中,升温至 80 °C,搅拌至充分溶解。将转速调节为 800 r/min,加入 1 mL 甲苯、0.2 g AIBN,在 80 °C 下反应 4 h,85 °C 反应 1 h,90 °C 反应 1 h,95 °C 反应 1 h。反应完成后,减压过滤,滤去反应液。将合成的聚合物微球依次用乙酸乙酯、乙醇搅拌洗涤,抽滤,得到 2.45 g 白色粉末 PS-DVB-BA-1 树脂,产率 98%。

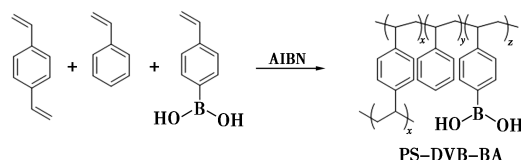


图 2 PS-DVB-BA 树脂的合成

Fig.2 Synthesis of PS-DVB-BA resin

其余树脂的制备方法同上,各个产物的原料用量、转速及致孔剂种类及用量见表 1。

1.5 DHMPs 的合成

参考文献[16]以 5-乙氧羰基-4-苯基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(III a)为例,合成路线如图 3 所示。将 130 mg (1 mmol) 乙酰乙酸乙酯、319 mg (3 mmol) 苯甲醛、180 mg (3 mmol) 尿素、412 mg 树脂 PS-DVB-BA-7 (0.2 mmol B(OH)₂) 和 5 mL 乙腈加入 15 mL 反应瓶中,加热回流 36 h。反应

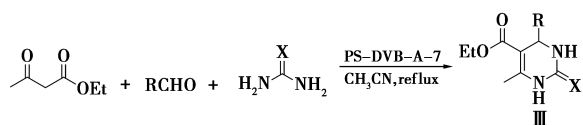


图 3 DHMPs 的合成

Fig.3 Synthesis of DHMPs

结束后,抽滤并在真空中浓缩,通过硅胶柱层析,获得白色固体 III a。其余产物(III b~III m)的制备方法同上。所有目标产物的结构经核磁共振氢谱确认,并测定熔点。

5-乙氧羰基-4-苯基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(III a):白色固体, m. p. 207.8~209.0 °C (文献^[17]值:206~207 °C),产率 71%。 ¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 9.17 (s, 1H, NH); 7.72 (s, 1H, NH); 7.37~7.28 (m, 2H, Ar—H); 7.25~7.19 (m, 3H, Ar—H); 5.14 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, CH); 3.98 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 2.25 (s, 3H, CH₃); 1.09 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃CH₂O)。 ¹³CNMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 165.6, 152.4, 149.7, 149.5, 127.6, 125.92, 125.88, 99.0, 59.8, 54.2, 18.3, 14.5。

5-乙氧羰基-4-(4-三氟甲基苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(III b):白色固体, m. p. 178.5~178.9 °C (文献^[17]值:177~178 °C),产率 50%。 ¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 9.29 (s, 1H, NH); 7.83 (s, 1H, NH); 7.71 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar—H); 7.46 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar—H); 5.23 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, CH); 3.99 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 2.26 (s, 3H, CH₃); 1.09 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃CH₂O)。 ¹³CNMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 165.6, 152.4, 149.7, 149.5, 128.4 (q, *J* = 31.3 Hz), 127.6, 125.9 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.7 (q, *J* = 273.7 Hz), 99.0, 59.8, 54.3, 18.3, 14.4。

5-乙氧羰基-4-(3-三氟甲基苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(III c):白色固体, m. p. 168.3~169.5 °C (文献^[18]值:172~174 °C),产率 51%。 ¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 9.30 (s, 1H, NH); 7.83 (s, 1H, NH); 7.67~7.50 (m, 4H, Ar—H); 5.25 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, CH); 3.99 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 2.26 (s, 3H, CH₃); 1.08 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃CH₂O)。 ¹³CNMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 165.6, 152.4, 149.5, 146.7, 130.8, 130.2, 129.5 (q, *J* = 31.3 Hz), 124.6 (q, *J* = 273.7 Hz), 124.5 (q, *J* = 4.0 Hz), 123.4 (q, *J* = 4.0 Hz), 99.1, 59.8, 54.3, 18.2, 14.3。

5-乙氧羰基-4-(2-噻吩基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(III d):白色固体, m. p. 210.7~212.1 °C (文献^[17]值:210~211 °C),产率 52%。 ¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 9.29 (s, 1H, NH); 7.88 (s, 1H, NH); 7.35 (d, 1H, *J* = 5.0, CH_{arom}); 6.96~

6.82 (m, 2H, CH_{arom}); 5.41 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, CH); 4.06 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 2.22 (s, 3H, CH₃); 1.17 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH₂O)。¹³CNMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 165.5, 152.7, 149.3, 149.1, 127.1, 125.1, 124.0, 100.3, 59.8, 49.8, 18.1, 14.6。

5-乙氧羰基-4-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(III e): 白色固体, m. p. 206.9 ~ 208.4 °C (文献^[17]值: 203 ~ 204 °C), 产率 55%。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 9.15 (s, 1H, NH); 7.67 (s, 1H, NH); 7.15 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar—H); 6.88 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar—H); 5.10 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, CH); 3.99 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 2.25 (s, 3H, CH₃); 1.11 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH₂O)。¹³CNMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 165.9, 158.9, 152.7, 148.5, 137.5, 127.9, 114.2, 100.1, 59.6, 55.5, 53.8, 18.2, 14.6。

5-乙氧羰基-4-(4-叔丁基苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮^[19](III f): 白色固体, m. p. >300 °C, 产率 62%。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 9.16 (s, 1H, NH); 7.68 (s, 1H, NH); 7.35 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Ar—H); 7.17 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Ar—H); 5.12 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, CH); 4.01 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 2.25 (s, 3H, CH₃); 1.26 (s, 9H, CH₃); 1.13 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH₂O)。¹³CNMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 165.9, 152.8, 150.1, 148.6, 142.4, 126.4, 125.6, 100.0, 60.0, 53.9, 34.6, 31.6, 18.3, 14.6。

5-乙氧羰基-4-(2,3,4-三甲氧基苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(III g): 白色固体, m. p. 200.3 ~ 201.1 °C (文献^[20]值: 198 ~ 200 °C), 产率 57%。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 9.10 (s, 1H, NH); 7.31 (s, 1H, NH); 6.80 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, Ar—H); 6.73 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, Ar—H); 5.37 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, CH); 3.93 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.74 (s, 3H, OCH₃); 2.27 (s, 3H, CH₃); 1.05 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH₂O)。¹³CNMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 165.8, 153.3, 152.4, 151.3, 148.8, 142.1, 130.3, 122.6, 107.9, 98.8, 61.2, 60.6, 59.4, 56.2, 49.9, 18.3, 14.5。

5-乙氧羰基-4-(4-羟基-3-硝基苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(III h): 黄色固体, m. p. 244.9 ~

246.0 °C (文献^[18]值: 245 ~ 247 °C), 产率 45%。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 10.96 (s, 1H, OH); 9.27 (s, 1H, NH); 7.77 (s, 1H, NH); 7.71 (s, 1H, Ar—H); 7.42 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, Ar—H); 7.12 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, Ar—H); 5.14 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, CH); 4.00 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 2.26 (s, 3H, CH₃); 1.11 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH₂O)。¹³CNMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 165.6, 152.3, 151.9, 149.4, 136.6, 133.8, 123.2, 120.0, 99.1, 59.8, 53.4, 18.3, 14.5。

5-乙氧羰基-4-(4-氟苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(III i): 白色固体, m. p. 180.1 ~ 181.3 °C (文献^[21]值: 182 ~ 183 °C), 产率 61%。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 9.21 (s, 1H, NH); 7.73 (s, 1H, NH); 7.30 ~ 7.10 (m, 4H, Ar—H); 5.15 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, CH); 3.98 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 2.25 (s, 3H, CH₃); 1.09 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH₂O)。¹³CNMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 165.8, 161.8 (d, $J = 243.4$ Hz), 152.6, 148.9, 141.5 (d, $J = 3.1$ Hz), 128.7 (d, $J = 8.2$ Hz), 115.5 (d, $J = 21.3$ Hz), 99.7, 59.7, 53.9, 18.2, 14.4。

5-乙氧羰基-4-(3-溴-4-羟基苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(III j): 白色固体, m. p. >300 °C, 产率 86%。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 10.20 (s, 1H, OH); 9.18 (s, 1H, NH); 7.68 (s, 1H, NH); 7.29 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, Ar—H); 7.04 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.2$ Hz, Ar—H); 6.90 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, Ar—H); 5.05 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, CH); 3.99 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 2.24 (s, 3H, CH₃); 1.11 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH₂O)。¹³CNMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 165.7, 153.7, 152.5, 148.8, 137.7, 131.2, 127.0, 116.7, 109.3, 99.6, 59.7, 53.5, 18.3, 14.6。IR (KBr), ν , cm⁻¹: 3401, 3323, 3261, 3125, 2995, 2945, 1697, 1677, 1647, 1608, 1509, 1465, 1427, 1313, 1284, 1227, 1095。ESI-MS, C₁₄H₁₆BrN₂O₄, 实测值(计算值), m/z : 354.96 (355.02) [M+H]⁺。

5-乙氧羰基-4-(4-甲基苯基)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-酮(III k): 白色固体, m. p. 212.2 ~ 213.6 °C (文献^[17]值: 214 ~ 215 °C), 产率 61%。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 9.13 (s, 1H, NH); 7.66 (s, 1H, NH); 7.11 (s, 4H, Ar—H); 5.10 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, CH); 3.98 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂);

2. 26(s, 3H, Ar—CH₃); 2. 23(s, 3H, CH₃); 1. 10(t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH₂O)。¹³CNMR(DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 165. 8, 152. 7, 148. 6, 142. 4, 136. 9, 129. 4, 126. 6, 99. 9, 59. 6, 54. 1, 21. 1, 18. 2, 14. 6。

5-乙氧羰基-4-苯基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-硫酮(Ⅲl):白色固体, m. p. 205. 3~206. 6 °C(文献^[17]值: 205~207 °C), 产率 40%。¹HNMR(DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 10. 33(s, 1H, NH); 9. 64(s, 1H, NH); 7. 42~7. 11(m, 5H, Ar—H); 5. 17(d, 1H, $J = 3.7$ Hz, CH); 4. 01(q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 2. 29(s, 3H, CH₃); 1. 10(t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH₂O)。¹³CNMR(DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 174. 7, 165. 6, 145. 5, 144. 0, 129. 0, 128. 2, 126. 9, 101. 2, 60. 1, 54. 5, 17. 7, 14. 5。

5-乙氧羰基-4-(4-甲氧基苯)-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-硫酮(Ⅲm):白色固体, m. p. 148. 3~150. 0 °C(文献^[20]值: 150~152 °C), 产率 70%。¹HNMR(DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 10. 29(s, 1H, NH); 9. 60(s, 1H, NH); 7. 14(d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar—H); 6. 91(d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar—H); 5. 12

(d, 1H, $J = 3.7$ Hz, CH); 4. 00(q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 3. 74(s, 3H, OCH₃); 2. 29(s, 3H, CH₃); 1. 12(t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH₂O)。¹³CNMR(DMSO-*d*₆, 101 MHz), δ : 174. 5, 165. 6, 159. 2, 145. 2, 136. 2, 128. 1, 114. 4, 101. 5, 60. 0, 55. 6, 53. 9, 17. 6, 14. 5。

2 结果与讨论

2.1 PS-DVB-BA 树脂的合成及其活性硼酸基团含量测定

合成的 PS-DVB-BA 树脂中的硼酸基团会有部分包裹在树脂里面, 导致树脂的活性硼酸基团含量比实际硼酸基团含量低, 因此树脂使用前, 需测定其活性硼酸基团含量。将硼酸树脂与具有邻二羟基官能团的化合物的溶液作用, 硼酸树脂能够吸附邻二羟基官能团化合物, 通过测定吸附前后溶液中邻二羟基官能团化合物含量, 计算出被树脂吸附的量, 从而测定活性硼酸基团含量。因此, 参考文献[22], 以苯乙酮为内标, 用气相色谱作用前后溶液中频哪醇的含量, 计算出的活性硼酸基团含量结果如表 1 所示。

表 1 PS-DVB-BA 树脂的合成配方、产率及活性硼酸基团含量^注

Tab.1 Synthesis formula, yield and content of active boric acid group of PS-DVB-BA resin

树脂编号	4-乙烯基苯硼酸/ wt%	AIBN/ mmol	二乙烯基苯/ wt%	转速/ (r·min ⁻¹)	致孔剂	产率/ %	$c(-B(OH)_2)^{1)}/$ (mmol·g ⁻¹)
PS-DVB-BA-1	16	1. 2	20	800	甲苯	98	0. 054
PS-DVB-BA-2	16	1. 2	20	1 500	甲苯	54	0. 151
PS-DVB-BA-3	16	1. 2	20	1 500	正己烷	69	0. 281
PS-DVB-BA-4	16	1. 2	20	1 500	液体石蜡	74	0. 184
PS-DVB-BA-5	16	1. 2	20	1 500	正丁醇	82	0. 140
PS-DVB-BA-6	32	1. 2	20	1 500	正己烷	98	0. 367
PS-DVB-BA-7	48	1. 2	20	1 500	正己烷	89	0. 486
PS-DVB-BA-8	64	1. 2	20	1 500	正己烷	96	0. 562
PS-DVB-BA-9	32	0. 6	20	1 500	正己烷	63	0. 410
PS-DVB-BA-10	32	1. 8	20	1 500	正己烷	86	0. 346
PS-DVB-BA-11	16	1. 2	4	1 500	正己烷	78	0. 065
PS-DVB-BA-12	16	1. 2	12	1 500	正己烷	86	0. 151
PS-DVB-BA-13 ²⁾	16	1. 2	20	1 500	正己烷	95	0. 130
PS-DVB-BA-14 ³⁾	16	1. 2	20	1 500	正己烷	95	0. 130
PS-DVB-BA-15	16	1. 2	28	1 500	正己烷	84	0. 140
PS-DVB-BA-16	64	0. 6	20	1 500	正己烷	90	0. 475

注: 反应条件为苯乙酮, 4-乙烯基苯硼酸, 二乙烯基苯, 0. 1 g OP-10, 5 mL 乙醇, 0. 1 g 明胶, 45 mL 去离子水, 1 mL 致孔剂, AIBN, 调节转速, 在 80 °C 下反应 4 h, 85 °C 反应 1 h, 90 °C 反应 1 h, 95 °C 反应 1 h; 1) $c(-B(OH)_2)$ 测定方法: 236 mg PS-DVB-BA 树脂加入 6 mL 5 mg/mL 的频哪醇/乙醇溶液中, 反应 12 h, 内标为苯乙酮; 2) 致孔剂用量为 2 mL; 3) 致孔剂用量为 3 mL。

表 1 结果显示, 4-乙烯基苯硼酸、AIBN 和二乙烯基苯的用量、转速、致孔剂种类及其用量均会影响树脂中活性硼酸基团含量。4-乙烯基苯硼酸的用量越多(表 1 中树脂 PS-DVB-BA-3、PS-DVB-

BA-6、PS-DVB-BA-7 和 PS-DVB-BA-8), 活性硼酸基团含量越多。在一定范围内, AIBN 的用量越少(表 1 中树脂 PS-DVB-BA-6、PS-DVB-BA-9 和 PS-DVB-BA-10), 活性硼酸基团含量越多。二乙烯基

苯的最佳质量分数(表 1 中 PS-DVB-BA-3、PS-DVB-BA-11、PS-DVB-BA-12 和 PS-DVB-BA-15)为 20%。转速越大(表 1 中 PS-DVB-BA-1 和 PS-DVB-BA-2),粒径越小,树脂的吸附性能越好。以不良溶剂(表 1 中 PS-DVB-BA-2、PS-DVB-BA-3、PS-DVB-BA-4 和 PS-DVB-BA-5)作为致孔剂,正己烷为最佳致孔剂。致孔剂用量(PS-DVB-BA-3、PS-DVB-BA-13 和 PS-DVB-BA-14)过多,反而会导致活性硼酸基团含量降低。

2.2 树脂催化 Biginelli 反应性能研究

2.2.1 溶剂和反应时间的影响

考察了不同时间和溶剂对 Biginelli 反应的影响,结果如表 2 所示。结果显示,反应时间为 24 h 时(表 2 中序号 1),原料未反应完全,延长反应时间至 36 h(表 2 中序号 2),产率提升至 46%。继续延长反应时间至 48 h(表 2 中序号 3),产率下降至 31%。说明可能发生一些副反应。因此,最佳反应时间为 36 h。表 2 结果显示,醇类溶剂(表 2 中序号 4 和 5)、醚类溶剂(表 2 中序号 6、7 和 8)和卤代烃类溶剂(表 2 中序号 11 和 12)不利于 Biginelli 反应的进行。在甲苯和乙腈(表 2 中序号 10 和 2)中,产率最高,但产率相差不大,因此溶剂的极性对 Biginelli 反应无影响。由于甲苯的沸点比乙腈的沸点高,且产率比在乙腈中低,因此选用乙腈为溶剂。由于 Biginelli 反应过程会有

表 2 溶剂和反应时间对 Biginelli 反应的影响^注

Biginelli reaction			
序号	溶剂	时间/h	产率 ¹⁾ /%
1	乙腈	24	22
2	乙腈	36	46
3	乙腈	48	31
4	乙醇	36	7
5	甲醇	36	6
6	甲基叔丁基醚	36	5
7	四氢呋喃	36	4
8	1,4-二氧六环	36	28
9	正己烷	36	29
10	甲苯	36	43
11	二氯甲烷	36	5
12	四氯化碳	36	27
13	N,N-二甲基甲酰胺	36	9
14 ²⁾	乙腈	36	46

注:反应条件:130 mg (1 mmol) 乙酰乙酸乙酯,106 mg (1 mmol) 苯甲醛,180 mg (3 mmol) 尿素和 206 mg (0.1 mmol B(OH)₃)树脂 PS-DVB-BA-7,5 mL 溶剂,加热回流;1)产率为核磁产率,内标为对苯二甲酸二甲酯;2)加入 300 mg 无水硫酸钠。

水的产生,可能会对反应产生影响,因此考察向反应体系中加入干燥剂无水硫酸钠对 Biginelli 反应的影响。表 2 结果显示,是否加入干燥剂无水硫酸钠(表 2 中序号 2 和 14)对 Biginelli 反应无影响。

2.2.2 投料比和树脂种类及用量的筛选

将反应时间延长至 36 h,考察了投料比、树脂的种类及用量对 Biginelli 反应的影响,结果如表 3 所示。结果显示,树脂的用量(表 3 中序号 1~3)与 Biginelli 反应产率呈非线性关系。本文选取了活性硼酸基团含量较多的几种树脂(表 3 中序号 3~7),用于催化 Biginelli 反应,实验结果表明,PS-DVB-BA-7 树脂催化效果最好。对投料比进行了筛选(表 3 中序号 2、8、9 和 10),实验结果表明,增加苯甲醛和尿素的用量,均有利于该反应的进行。由于实验结果(表 3 中序号 1~3)显示,0.618 g 为最佳树脂用量,因此提高树脂用量至 0.618 g,以提高反应产率。但实验结果(表 3 中序号 11)显示,反应产率反而下降至 46%。又将树脂用量(表 3 中序号 11)降至 0.206 g,反应产率仍低于 74%。综上,该反应的最优条件为 $n(\text{乙酰乙酸乙酯}):n(\text{苯甲醛}):n(\text{尿素})=1:3:3$,PS-DVB-BA-7 树脂的用量为 0.412 g,该条件下,核磁产率可达 74%。

表 3 投料比和树脂种类及用量对反应条件的影响^注

Effects of feed ratio, resin type and dosage on reaction conditions					
序号	苯甲醛/ mmol	尿素/ mmol	树脂编号	树脂用量/ g	产率 ¹⁾ / %
1	1	1.5	PS-DVB-BA-7	0.206	46
2	1	1.5	PS-DVB-BA-7	0.412	33
3	1	1.5	PS-DVB-BA-7	0.618	67
4	1	1.5	PS-DVB-BA-3	0.618	27
5	1	1.5	PS-DVB-BA-6	0.618	34
6	1	1.5	PS-DVB-BA-8	0.618	41
7	1	1.5	PS-DVB-BA-3	0.618	27
8	1	2.0	PS-DVB-BA-7	0.412	63
9	1	3.0	PS-DVB-BA-7	0.412	70
10	3	3.0	PS-DVB-BA-7	0.412	74(71 ²⁾)
11	3	3.0	PS-DVB-BA-7	0.618	46
12	3	3.0	PS-DVB-BA-7	0.206	53

注:反应条件:130 mg (1 mmol) 乙酰乙酸乙酯,苯甲醛,尿素,树脂 PS-DVB-BA-7,5 mL 乙腈,加热回流 36 h;1)产率为核磁产率,内标为对苯二甲酸二甲酯;2)产率为分离产率。

2.2.3 PS-DVB-BA-7 树脂重复使用性能

将反应后的树脂用盐酸洗涤,烘干,继续用于催化 Biginelli 反应,研究了树脂的重复使用性能,

结果如表 4 所示。结果显示,随着树脂回收次数的增多,产率和活性硼酸基团含量均有所下降。因此,产率的下降是活性硼酸基团含量降低导致的。虽然树脂连续使用,其催化效果有所降低,但仍具有一定的催化活性,因此,该树脂具有一定重复使用价值。

表 4 PS-DVB-BA-7 树脂回收次数对产率及活性硼酸基团含量的影响^注

Tab.4 Effect of recovery times of PS-DVB-BA-7 resin on yield and content of active boric acid group

树脂回收次数	0	1	2	3	4
产率 ¹⁾ /%	74	56	52	44	35
$c(-B(OH)_2)^{2)}/(mmol \cdot g^{-1})$	0.486	0.454	0.356	0.324	0.227

注:1)产率为核磁产率,内标为对苯二甲酸二甲酯;2) $c(-B(OH)_2)$ 测定方法:236 mg PS-DVB-BA 树脂加入 6 mL(5 mg/mL)的频哪醇/乙醇溶液中,反应 12 h,内标为苯乙酮。

2.2.4 001×7 阳离子交换树脂的催化效果比较

参考文献[23]将 001×7 阳离子交换树脂进行预处理,备用。同时,参考该文献,将 20 mg 001×7 阳离子交换树脂,106 mg 苯甲醛,130 mg 乙酰乙酸乙酯和 90 mg 尿素加入 5 mL 乙醇,加热回流 2 h。通过测定核磁产率发现,无目标产物生成。又将反应条件换成 1.5 中所述条件,核磁产率仅为 23%。因此,从催化效果上看,PS-DVB-BA 树脂催化效果更好。

2.3 底物的适用性研究

在上述最优条件下,进一步探索了 Biginelli 反应对底物和脲的适用范围,结果如表 5 所示。

表 5 DHPMs 系列衍生物^注

Tab.5 DHPMs derivatives

序号	R	X	产物编号	产率 ¹⁾ /%
1	C ₆ H ₅	O	III a	71
2	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	O	III b	50
3	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	O	III c	51
4	2-Thienyl	O	III d	52
5	4-MeO-C ₆ H ₄	O	III e	55
6	4-C(CH ₃) ₃ -C ₆ H ₄	O	III f	62
7	2,3,4-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	O	III g	57
8	4-OH-3-NO ₂ -C ₆ H ₃	O	III h	45
9	4-F-C ₆ H ₄	O	III i	61
10	3-Br-4-OH-C ₆ H ₃	O	III j	86
11	4-Me-C ₆ H ₄	O	III k	61
12	C ₆ H ₅	S	III l	40
13	4-MeO-C ₆ H ₄	S	III m	70

注:反应条件:130 mg(1 mmol)乙酰乙酸乙酯,3 mmol 脲,412 mg(0.2 mmol B(OH)₃)树脂 PS-DVB-BA-7 和 5 mL 乙醇,加热回流 36 h;1)产率为分离产率。

表 5 结果显示,三氟甲基、甲氧基、烷基、卤素、羟基、硝基等取代苯甲醛、2-噻吩甲醛和硫脲均能很好的反应,具有较宽的适用范围。实验结果显示,苯环上取代基的位置(表 5 中序号 2 和 3)对该反应影响不大。脲的种类(表 5 中序号 1 和 12,5 和 13)对反应产率影响较大。对于取代芳香醛,取代基为供电子基(表 5 中序号 8 和 10)更有利于该反应的进行。

3 结论

3.1 以苯乙烯、二乙烯基苯、4-乙烯基苯硼酸为原料,AIBN 为引发剂,通过悬浮聚合反应,合成了 16 种活性硼酸基团含量不同的树脂,产率为 54%~98%,其中,活性硼酸基团含量最高为 0.562 mmol/g。

3.2 PS-DVB-BA 树脂对 Biginelli 反应具有较好的催化活性,其催化乙酰乙酸乙酯、苯甲醛与尿素反应的最优条件为:以 PS-DVB-BA-7 树脂为催化剂,乙腈为溶剂,在催化剂的用量为 0.412 g/(1 mmol 乙酰乙酸乙酯),苯甲醛与尿素用量均为乙酰乙酸乙酯的 3 倍,回流 36 h,该条件下,产率高达 71%。

3.3 PS-DVB-BA 树脂催化 Biginelli 反应具有较宽的适用范围,烷基、烷氧基、三氟甲基、卤素、羟基、硝基等取代的苯甲醛、2-噻吩甲醛和硫脲均能很好的反应,得到 3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物,产率 40%~86%。

3.4 多次回收使用树脂,树脂活性硼酸基团含量降低,但仍具有一定的催化活性。因此,该树脂具有一定的重复使用价值。

参考文献:

- [1] MAKI T, ISHIHARA K, YAMAMOTO H. New boron (III)-catalyzed amide and ester condensation reactions [J]. *Tetrahedron*, 2007, **63** (35): 8 645-8 657.
- [2] MAKI T, ISHIHARA K, YAMAMOTO H. N-Alkyl-4-boropyridinium halides versus boric acid as catalysts for the esterification of α -hydroxycarboxylic acids [J]. *Org. Lett.*, 2005, **7** (22): 5 047-5 050.
- [3] 吴记勇,方浩,徐文方.有机硼酸类催化剂在有机合成中的应用[J]. *有机化学*, 2009, **29** (8): 1 175-1 181.
- [4] 曾兆华,黄永平,王梦真,等.一种表面载有苯硼酸基团的聚合物微球及其制备方法和应用:111 072 876A [P]. 2020-04-28.
- [5] 王英磊,李文欢,叶红勇,等.磺酸功能化黄原胶催化

- 四氢苯并[*b*]吡喃的绿色合成[J].化学试剂,2020,**42**(5):589-594.
- [6] CHEN Q, HILL M R, BROOKS W L, et al. Boronic acid linear homopolymers as effective emulsifiers and gelators [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, **7**(39): 21 668-21 672.
- [7] LIU L, MA G, ZENG M, et al. Renewable boronic acid affiliated glycerol nano-adsorbents for recycling enzymatic catalyst in biodiesel fuel production [J]. *Chem. Commun.*, 2018, **54**(88): 12 475-12 478.
- [8] LIU B, LIU J, HUANG D, et al. Boric acid modified macroporous adsorption resin and its adsorption properties for catechol compounds [J]. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, 2020, **595**: 124 674.
- [9] 葛春华, 许哲, 刘娟娟, 等. 一种苯乙烯-(4-乙烯基苯硼酸)共聚物微球及其制备方法和应用: 105 344 333 [P]. 2018-08-14.
- [10] MAJI S, VANCOILLIE G, VOORHAAR L, et al. RAFT polymerization of 4-vinylphenylboronic acid as the basis for micellar sugar sensors [J]. *Macromol. Rapid Commun.*, 2014, **35**(2): 214-220.
- [11] WANG M, YE F, WANG H, et al. Phenylboronic acid functionalized adsorbents for selective and reversible adsorption of lactulose from syrup mixtures [J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2018, **66**(35): 9 269-9 281.
- [12] 杨瑞金, 祝希宇, 汪明明, 等. 一种利用苯硼酸基载体定向辅助乳糖异构化制备并分离纯化乳果糖的方法: 111 454 305 [P]. 2020-07-28.
- [13] WANG K, ZHOU J, JIANG Y, et al. Selective manganese-catalyzed oxidation of hydrosilanes to silanols under neutral reaction conditions [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**(19): 6 380-6 384.
- [14] POPENEY C S, LEVINS C M, GUAN Z. Systematic investigation of ligand substitution effects in cyclophane-based nickel(II) and palladium(II) olefin polymerization catalysts [J]. *Organometallics*, 2011, **30**(8): 2 432-2 452.
- [15] SACRISTÁN M, RONDA J C, GALIÁ M, et al. Synthesis and properties of boron-containing soybean oil based thermosetting copolymers [J]. *Polymer*, 2010, **51**(26): 6 099-6 106.
- [16] DEBACHE A, BOUMOUD B, AMIMOUR M, et al. Phenylboronic acid as a mild and efficient catalyst for Biginelli reaction [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**(32): 5 697-5 699.
- [17] ZUMPE F L, FLÜßM, SCHMITZ K, et al. Propane phosphonic acid anhydride: A new promoter for the one-pot Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**(8): 1 421-1 423.
- [18] 付振方. 2-噻吩硼酸催化的 Biginelli 反应及丙氰腈酯的合成 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2012.
- [19] ZHENG S, JIAN Y, XU S, et al. N-Donor ligand activation of titanocene for the Biginelli reaction via the imine mechanism [J]. *RSC Adv.*, 2018, **8**(16): 8 657-8 661.
- [20] BESOLUK S, KUCUKISLAMOGU M, NEBIOGLU M, et al. Solvent-free synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by alumina sulfuric acid at room temperature [J]. *J. Iran. Chem. Soc.*, 2008, **5**(1): 62-66.
- [21] CHOUDHARE T S, WAGARE D S, KADAM V T, et al. Rapid one-pot multicomponent dioxane-HCl complex catalyzed solvent-free synthesis of 3,4-dihydropyrimidine-2-one derivatives [J]. *Polycycl. Aromat. Comp.*, 2021, **42**(6): 3 865-3 873.
- [22] JIA Y X, SUN W, YIN C, et al. Efficient and selective adsorption of small polyols by boronic acid functionalized polystyrene adsorbent [J]. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 2019, **94**(4): 1 259-1 268.
- [23] 蒋卫华, 滕巧巧, 孟启, 等. 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 [J]. 现代化工, 2020, **40**(5): 90-94.