

۳-متیل-۱-سولفونیک اسید ایمیدازولیوم کلرید به عنوان کاتالیزوری بسیار کارآمد برای سنتز بدون

حلال ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲(H1)-اون‌ها

زهرا بهادری^۱، عبدالکریم زارع^{۱*}، خدیجه دیده‌بان^۱

۱ گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، ص.پ. ۱۹۳۹۵-۳۶۹۷ تهران، ایران

(تاریخ وصول: ۹۶/۰۳/۱۱ – تاریخ پذیرش: ۹۷/۲/۲۴)

Methyl-1-sulfonic acid imidazolium chloride as a highly efficient catalyst –3

for the solvent-free synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones

Zahra Bahadori¹, Abdolkarim Zare^{1*}, Khadijeh Didehban¹

1 Department of Chemistry, Payame Noor University (PNU), P.O.Box 19395-4697, Tehran, Iran

(Received: Jun. 01, 2017 - Accepted: May. 14, 2018)

Abstract

3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones are an important class of heterocyclic compounds, and possess many pharmaceutical and biological activity, such as antitumor, antibacterial, antiviral properties. These heterocycles are essential moiety of SWO2 and SQ32547 structures which possess antihypertensive property. In addition, dihydropyrimidines are essential backbones of calcium channel blockers. In this research, a new and highly efficient method for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via one-pot-multi-component reaction between β -ketoesters, aromatic aldehydes and urea in the presence of acidic ionic liquid 3-methyl-1-sulfonic acid imidazolium chloride ([Msim]Cl) under solvent-free conditions have been introduced. These reactions has completed in 20 min. In this method, these compounds have been prepared in excellent yields. The advantages of this protocol are efficiency, generality, high yields of the products, short reaction times, simplicity, low cost, easy preparation of the catalyst, and performing the reactions in solvent-free conditions.

The advantages of this protocol are efficiency, generality, high yields of the products, short reaction times, simplicity, low cost, easy preparation of the catalyst, and performing the reactions in solvent-free conditions.

Keywords:

3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one; 3-methyl-1-sulfonic acid imidazolium chloride ([Msim]Cl); multi-component reaction; solvent-free reaction

چکیده

۳-متیل-۱-سولفونیک اسید ایمیدازولیوم کلرید به عنوان کاتالیزوری بسیار کارآمد برای سنتز بدون حلال ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲(H1)-اون‌ها در شرایط بدون حلال ارائه شده است. این واکنش‌ها در بیست دقیقه کامل شدند. در این روش، این ترکیبات با بازده عالی در زمان کوتاه تهیه شدند. نقاط قوت این روش عبارتند از: کارآمدی، عمومیت، بازده بالای محصولات، زمان کوتاه واکنش، سادگی، ارزان بودن، سهولت تهیه کاتالیزور و انجام واکنش در شرایط بدون حلال.

کلمات کلیدی

۳-متیل-۱-سولفونیک اسید ایمیدازولیوم کلرید ([Msim]Cl)، واکنش چندجزیی، واکنش بدون حلال

*Corresponding Author: Abdolkarim Zare

Email: abdolkarimzare@pnu.ac.ir

*نویسنده مسئول: عبدالکریم زارع

مقدمه

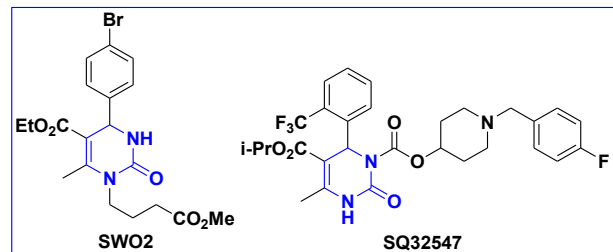
محیط واکنش. بنابراین، ارائه کاتالیزورهای دارای روش سنتز آسان، کارآمد و ارزان برای این واکنش بسیار مهم می‌باشد.

واکنش‌های چندجزیی به طور گسترده‌ای در سنتز ترکیبات هتروسیکل به کار رفته‌اند. در این واکنش‌ها سه ماده اولیه (یا بیشتر) در یک مرحله با هم ترکیب شده و یک محصول نهایی تولید می‌کنند که دارای اجزا همه مواد اولیه می‌باشد. نقطه قوت واکنش‌های چند جزئی عبارتند از: کاهش مصرف انرژی و زمان، تولید محصولات با گزینش پذیری و با بهره‌وری اتمی بالاتر، عدم نیاز به جداسازی و خالص‌سازی حدواسط‌ها، مصرف کمتر حلال و سازگاری با محیط زیست [۱۷-۱۵].

مایعات یونی دسته‌ای از ترکیبات آلی هستند که دارای یک کاتیون آلی حجیم و نامتقارن و یک آنیون معدنی یا آلی هستند و در دمای زیر ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد ذوب می‌شوند. این ترکیبات به علت خواص بی‌نظیری که دارند اخیراً به طور گسترده‌ای به عنوان حلال و کاتالیزور در واکنش‌های آلی به کار رفته‌اند [۲۴-۱۸]. خواص ویژه مایعات یونی عبارتند از: فشار بخار بسیار کم، پایداری گرمایی و شیمیایی بالا، آتش‌گیر نبودن، نقطه جوش بالا و حلالیت بالا برای مواد آلی و معدنی. در بین دسته‌های مختلف این ترکیبات، مایعات یونی اسیدی کاربرد ویژه‌ای به عنوان کاتالیزور در سنتز آلی دارند [۲۴-۲۰].

با توجه به مطلب فوق‌الذکر، در این تحقیق، هایع یونی اسیدی ۳-متیل-۱-سولفونیک اسید ایمیدازولیوم کلرید ([Msim]Cl) به عنوان کاتالیزوری بسیار کارآمد برای سنتز ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲(۱H)-اون‌ها از طریق واکنش چندجزیی بین β -کتواسترها، آریل آلدهیدها و اوره در شرایط بدون حلال استفاده شده است. این روش، نقاط ضعف ذکر شده، را ندارد.

۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲(۱H)-اون‌ها دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل به شمار می‌روند و دارای خواص دارویی و زیستی زیادی هستند، از جمله خواص ضد تومور [۱]، ضد باکتری [۲] و ضد ویروس [۳]. این هتروسیکل‌ها جز اصلی سازنده ترکیبات SWO2 و SQ32547 هستند که خاصیت ضد فشار خون دارند (شکل ۱) [۴]. علاوه بر این، دی‌هیدروپیریمیدین‌ها واحد اساسی ساختار مسدود کننده‌های کانال کلسیم می‌باشند [۵].



شکل ۱- ساختار ترکیبات ضد فشار خون

یکی از بهترین روش‌های سنتز ۳،۴-دی-هیدروپیریمیدین-۲(۱H)-اون‌ها، واکنش چندجزیی بین β -کتواسترها، آلدهیدها و اوره می‌باشد. تاکنون چندین کاتالیزور برای این سنتز استفاده شده است، مانند n -پروپیل سولفامیک اسید نشانده شده روی سیلیکاژل [۶]، ۱-بوتیل-۳-تیازیلیدین-۲-تیون پارا-تولون سولفونات [۷]، $H_4SiMO_{12}O_{40}$ [۸]، نانوذرات مغناطیسی [۹]، P_2O_5/SiO_2 [۱۰]، $InBr_3$ [۱۱]، $H_3PW_{12}O_{40}$ [۱۲]، $TiCl_3OTf$ [۱۳] و کربن سولفون شده [۱۴]. با این حال، بسیاری از روش‌ها و کاتالیزورهای گزارش شده برای سنتز مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲(۱H)-اون دارای یک یا چند مورد از این اشکالات می‌باشند: الف) بازده متوسط، ب) زمان طولانی واکنش، ج) استفاده از کاتالیزور گران یا سمی، د) شرایط سخت واکنش، ه) روش سخت تهیه کاتالیزور و و) استفاده از حلال‌های آلی فرار به عنوان

بخش تجربی

روش عمومی سنتز مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین -

۲(H)-اون:

به مخلوطی از β -کتواستر (۱ میلی‌مول)، آریل آلدهید (۱ میلی‌مول) و اوره (۱/۵ میلی‌مول، ۰/۰۷۵ گرم)، [Msim]Cl (۰/۲۵ میلی‌مول، ۰/۰۴۹ گرم) اضافه شد. مخلوط حاصل، به وسیله همزن شیشه‌ای به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد هم‌زده شد. سپس، مخلوط واکنش تا دمای اتاق سرد شد و جامد حاصل در اتانول (۹۵٪) تبلور مجدد یافت تا محصول خالص تولید شد.

داده‌های طیفی برخی از محصولات:

Ethyl 6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (1):

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.07-7.20 (m, 5H), 8.26 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 18.3, 54.6, 61.2, 102.1, 126.5, 127.5, 128.2, 143.0, 146.6, 163.2.

Ethyl 6-methyl-2-oxo-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.99 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 7.13 (s, 4H), 7.70 (s, 1H), 9.16 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 14.6, 18.2, 21.1, 54.1, 59.6, 99.9, 126.6, 129.4, 136.8, 142.4, 148.6, 152.7, 165.8.

Ethyl 6-methyl-2-oxo-4-(4-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (7):

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.97 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 9.22 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, DMSO-d_6): δ 14.0, 17.6, 53.3, 59.2, 98.7, 128.1, 128.3, 131.7, 143.7, 148.6, 151.6, 165.1.

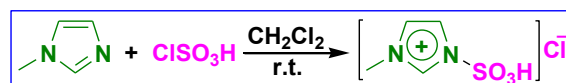
بحث و نتیجه‌گیری

برای بهینه‌سازی شرایط واکنش، به عنوان مدل، واکنش بدون حلال اتیل استواتات (۱ میلی‌مول) با ۳-

مواد شیمیایی از شرکت‌های شیمیایی مرک یا فلوکا خریداری شده‌اند. تمام محصولات، با مقایسه نقطه ذوب و داده‌های طیفی آن‌ها با ترکیبات شناخته شده شناسایی شده‌اند. نقاط ذوب توسط دستگاه Buchi B-545 اندازه‌گیری شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و با استفاده از ورقه‌های سیلیکاژل SIL G/UV254 مشخص شده است. طیف‌های $^1\text{H NMR}$ (۲۵۰ MHz، ۳۰۰ یا ۴۰۰) و $^{13}\text{C NMR}$ (۶۲/۵ MHz، ۷۵ یا ۱۰۰) توسط اسپکترومترهای FT-NMR مدل Bruker Avance DPX ثبت شده‌اند.

روش ساخت مایع یونی [Msim]Cl:

محلول کلروسولفونیک اسید (۵/۲ میلی‌مول، ۰/۶۰۵ گرم) در دی‌کلرومتان (۲۰ میلی‌لیتر) قطره قطره به محلول ۱-متیل ایمیدازول (۵ میلی‌مول، ۰/۴۱۰ گرم) در دی‌کلرومتان (۲۰ میلی‌لیتر) طی ۵ دقیقه در دمای اتاق اضافه شد. سپس، مخلوط حاصل به مدت ۲۰ دقیقه هم‌زده شد، ۵ دقیقه ساکن ماند و حلال سرریز شد. مایع غلیظ باقیمانده ۳ بار با ۲۰ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان شسته شده و خشک شد تا [Msim]Cl به صورت مایعی غلیظ با بازده ۹۲ درصد به دست آمد (طرح ۱) [۲۰].



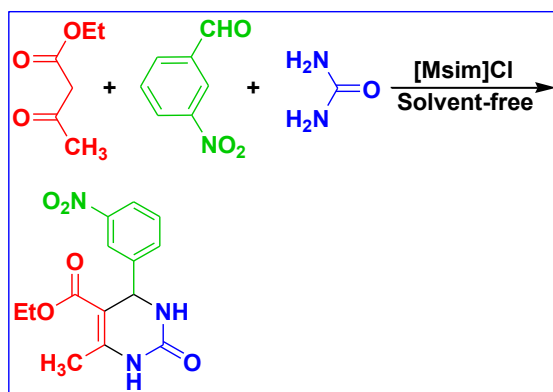
طرح ۱: ساخت ۳-متیل-۱-سولفونیک اسید ایمیدازولیوم کلرید

داده‌های طیفی [Msim]Cl:

$^1\text{HNMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.77 (s, 3H, CH₃), 7.46 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 13.96 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6): δ 36.5, 120.6, 124.2, 136.6.

استفاده از مقدار ۲۵ مول درصد کتالیزور در دمای ۹۰ درجه سانتی گراد انجام شد (جدول ۱، ردیف ۲). مقدار کمتر کاتالیزور نتوانست واکنش را به خوبی پیش ببرد و محصول را با بازده کمتر تولید کرد (ردیف ۱).

نیتروبنزaldehid (۱ میلی مول) و اوره (۱/۵ میلی مول) (طرح ۲) در حضور مقادیر مختلف [Msim]Cl در محدوده دمایی ۸۰-۱۰۰ درجه سانتی گراد امتحان شد. نتایج در جدول ۱ آورده شده است. همان طور که از جدول ۱ مشخص است بازده بالاتر وقتی به دست آمد که واکنش با



طرح - واکنش مدل

کاهش بازده با افزایش دما به علت تولید محصولات جانبی بود (ردیف ۵).

افزایش مقدار کاتالیزور تا ۲۷ مول درصد، تاثیری روی بازده و زمان واکنش نداشت (ردیف ۳). کاهش و افزایش دمای واکنش، بازده را کاهش داد (ردیف های ۴ و ۵).

جدول ۱: اثر مقدار کاتالیزور و دما روی واکنش مدل

| ردیف | مول درصد کاتالیزور | دما (°C) | زمان (دقیقه) | بازده (%) |
|------|--------------------|----------|--------------|-----------|
| ۱ | ۲۰ | ۹۰ | ۲۰ | ۸۹ |
| ۲ | ۲۵ | ۹۰ | ۲۰ | ۹۴ |
| ۳ | ۲۷ | ۹۰ | ۲۰ | ۹۴ |
| ۴ | ۲۵ | ۸۰ | ۲۰ | ۸۵ |
| ۵ | ۲۵ | ۱۰۰ | ۲۰ | ۹۲ |

(بازده محصولات ۱ تا ۳ را ببینید)؛ درحالی که این آلدهید در واکنش با متیل استواتات، بازده را ۳٪ افزایش داد (محصولات ۹ و ۱۰). گروه های الکترون-دهنده متیل، هیدروکسی و متوکسی بازده را ۳-۵٪ کاهش دادند (بازده محصول ۱ را با ۴ و ۵؛ و ۹ را با ۱۱ مقایسه کنید). وقتی اتیل استواتات در واکنش استفاده شد، گروه های برم در موقعیت سه و کلرو در موقعیت چهار تاثیر خاصی روی بازده نداشتند،

برای ارزیابی کارایی و عمومیت کاتالیزور، β -کتواسترها (اتیل و متیل استواتات) با آریل آلدهیدهای مختلف (بنزآلدهید و آریل آلدهیدهای دارای گروه های الکترون-کشنده، الکترون-دهنده و هالوژن) و اوره در شرایط بهینه واکنش داده شدند؛ نتایج مربوطه در جدول ۲ خلاصه شده است. همان طور که این جدول نشان می دهد آلدهید دارای گروه الکترون-کشنده نیترو (در مقایسه با بنزآلدهید) در واکنش با اتیل استواتات، تاثیر خاصی روی بازده نداشت

پیشرفت کرده و همه ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲(۱H)-اون‌ها با بازده بالا در زمان کوتاه تولید شده‌اند. بنابراین، مایع یونی اسیدی [Msim]Cl کاتالیزوری بسیار کارآمد و عمومی برای انجام این واکنش بود.

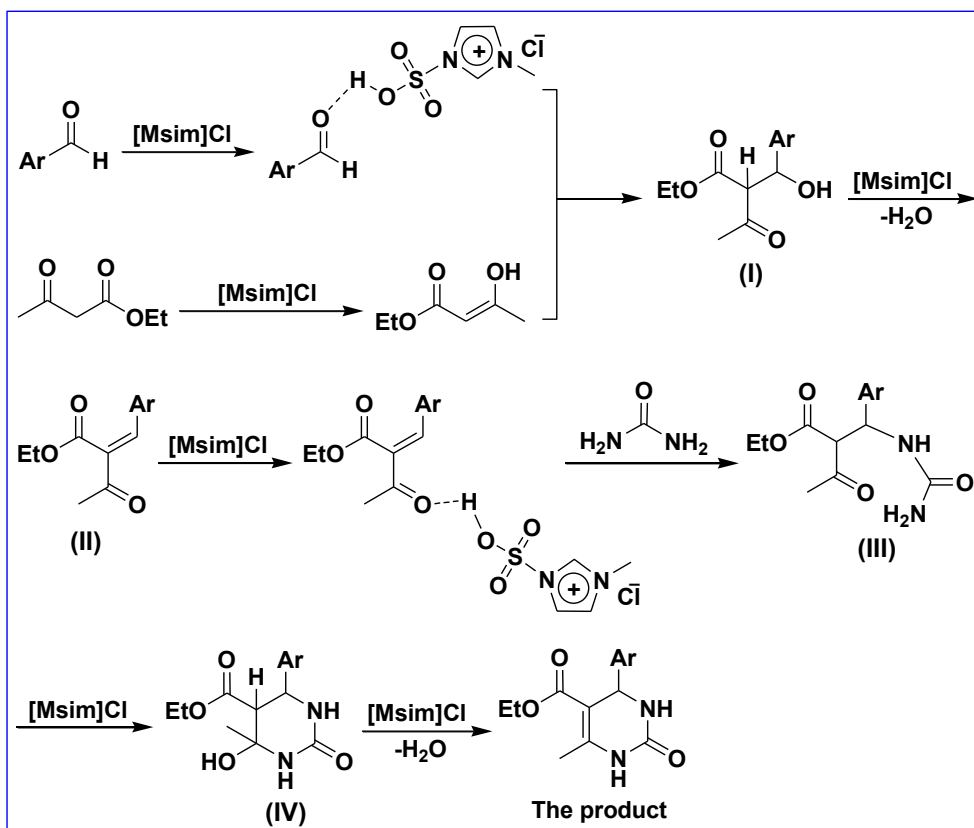
ولی گروه کلرو در موقعیت سه، بازده را ۳٪ کاهش داد (بازده محصولات ۱ و ۶-۸ را ببینید). استخلاف کلرو در موقعیت ۴، وقتی متیل استواسات استفاده شد، تاثیر بسیار جزیی بر بازده داشت (محصولات ۹ و ۱۲). با این وجود، واکنش‌ها به خوبی

جدول ۲: سنتز ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲(۱H)-اون‌ها در حضور ۳-متیل-۱-سولفونیک اسید ایمیدازولیوم کلرید

| نقطه ذوب (°C) | | بازده (%) | R | Ar | محصول |
|---------------|-------------|-----------|---------------------------------|--|-------|
| گزارش شده | به دست آمده | | | | |
| [۹] ۲۰۴-۲۰۲ | ۲۰۲-۲۰۰ | ۹۶ | CH ₃ CH ₂ | C ₆ H ₅ | ۱ |
| [۸] ۲۰۹-۲۰۷ | ۲۱۱-۲۰۹ | ۹۵ | CH ₃ CH ₂ | 4-O ₂ NC ₆ H ₄ | ۲ |
| [۷] ۲۲۷-۲۲۵ | ۲۲۷-۲۲۶ | ۹۵ | CH ₃ CH ₂ | 3-O ₂ NC ₆ H ₄ | ۳ |
| [۹] ۲۱۸-۲۱۶ | ۲۱۶-۲۱۴ | ۹۳ | CH ₃ CH ₂ | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ | ۴ |
| [۱۱] ۲۳۲-۲۳۰ | ۲۳۰-۲۲۸ | ۹۲ | CH ₃ CH ₂ | 4-HOC ₆ H ₄ | ۵ |
| [۱۴] ۱۹۷-۱۹۵ | ۱۹۹-۱۹۷ | ۹۵ | CH ₃ CH ₂ | 3-BrC ₆ H ₄ | ۶ |
| [۷] ۲۱۰-۲۰۷ | ۲۱۳-۲۱۱ | ۹۶ | CH ₃ CH ₂ | 4-ClC ₆ H ₄ | ۷ |
| [۶] ۱۹۶-۱۹۴ | ۱۹۳-۱۹۲ | ۹۳ | CH ₃ CH ₂ | 3-ClC ₆ H ₄ | ۸ |
| [۹] ۲۱۳-۲۱۱ | ۲۱۲-۲۱۰ | ۹۲ | CH ₃ | C ₆ H ₅ | ۹ |
| [۱۲] ۲۸۰-۲۷۸ | ۲۷۷-۲۷۵ | ۹۵ | CH ₃ | 3-O ₂ NC ₆ H ₄ | ۱۰ |
| [۱۲] ۱۹۳-۱۹۲ | ۱۹۲-۱۹۰ | ۸۷ | CH ₃ | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | ۱۱ |
| [۱۲] ۲۰۶-۲۰۴ | ۲۰۵-۲۰۳ | ۹۱ | CH ₃ | 4-ClC ₆ H ₄ | ۱۲ |

اوره قرار گرفته تا IV تشکیل شود. حدواسط IV به کمک کاتالیزور یک مولکول آب از دست می‌دهد و ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲(۱H)-اون ساخته می‌شود. این مکانیسم توسط منابع شیمی تایید می‌گردد [۱۴].

در مکانیسم پیشنهادی (طرح ۳)، ابتدا گروه کربونیل آلدئید با استفاده از گروه اسیدی [Msim]Cl فعال می‌شود، از طرفی، اتیل استواسات در حضور کاتالیزور به فرم انول خود تبدیل می‌شود. سپس این انول با آلدئید فعال شده واکنش می‌دهد تا حدواسط I ایجاد شود. با حذف یک مولکول آب از I به کمک گروه اسیدی کاتالیزور، حدواسط II تشکیل می‌شود، II به وسیله کاتالیزور فعال شده و مورد حمله هسته‌دوستی گروه NH₂ اوره قرار می‌گیرد تا حدواسط III تولید گردد. سپس، گروه کربونیل کتون حدواسط III توسط گروه اسیدی کاتالیزور فعال شده و مورد حمله هسته‌دوستی درون مولکولی NH₂



طرح ۳: مکانیسم پیشنهادی برای سنتز مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲(۱H)-اون با استفاده از [Msim]Cl

۳ آورده شده است. همان‌طور که این جدول نشان می‌دهد کارایی کاتالیزور ما از کاتالیزورهای دیگر بیشتر بوده و محصولات را بازده بیشتر در زمان کوتاه‌تر تولید کرده است.

در مطالعه‌ای دیگر، نتایج [Msim]Cl با کاتالیزورهای گزارش شده در منابع شیمی مقایسه شد، برای این مقایسه محصول شماره ۱ انتخاب شد؛ نتایج این مقایسه در جدول

جدول - مقایسه نتایج [Msim]Cl با تعدادی از کاتالیزورهای قبلی در سنتز ترکیب ۱

| منبع | بازده (%) | زمان (دقیقه) | کاتالیزور | ردیف |
|------|-----------|--------------|--|------|
| - | ۹۶ | ۲۰ | [Msim]Cl | ۱ |
| [۶] | ۹۵ | ۱۲۰ | <i>N</i> -پروپیل سولفامیک اسید پیوندیافته با سیلیکا | ۲ |
| [۷] | ۹۶ | ۳۰ | ۱-بوتیل-۳،۳-تیازولیدین-۲-تیون- <i>p</i> -تولون سولفونات | ۳ |
| [۸] | ۶۰ | ۹۰ | H ₄ SiMO ₁₂ O ₄₀ | ۴ |
| [۹] | ۹۷ | ۱۸۰ | سولفونیک اسید نشاندۀ روی γ-Fe ₂ O ₃ نانو | ۵ |
| [۱۰] | ۹۵ | ۱۲۰ | P ₂ O ₅ /SiO ₂ | ۶ |
| [۱۱] | ۹۸ | ۴۲۰ | InBr ₃ | ۷ |
| [۱۲] | ۹۳ | ۶۰ | H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ | ۸ |
| [۱۳] | ۹۰ | ۲۰ | TiCl ₃ OTf | ۹ |
| [۱۴] | ۹۲ | ۳۰ | کربن سولفون‌دار شده | ۱۰ |

نتیجه گیری:

به طور خلاصه، ما مایع یونی اسیدی ۳-متیل-۱-سولفونیک اسید ایمیدازولیوم کلرید را به عنوان کاتالیزوری همگن برای واکنش تک ظرف چند جزئی بین آلدهیدهای آروماتیک، β -کتواسترها و اوره برای سنتز ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲(۱H)-اون‌ها معرفی کردیم. نقاط قوت این روش عبارتند از: کارآمدی، عمومیت، بازده بالای محصولات، زمان کوتاه واکنش، سادگی، ارزان بودن، سهولت تهیه کاتالیزور و انجام واکنش در شرایط بدون حلال.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت مالی این کار توسط دانشگاه پیام نور سپاس‌گزاری می‌کنند.

منابع

- [5] Byk G., Gettlieb H. E., Herscovici J., Mirkin F., New regioselective multicomponent reaction: one pot synthesis of Spiro hetero-bicyclic aliphatic rings, *J. Comb. Chem.*, 2000, 2, 732-735.
- [6] Jeti S. R., Bhatewara A., Kadre T., Jai S., Silica-bonded N-propyl sulfamic acid as an efficient recyclable catalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones under heterogeneous conditions, *Chin. Chem. Lett.*, 2014, 25, 469-473.
- [7] Zhang Y., Wang B., Zhang X., Huang J., Liu C., An efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and thiones catalyzed by a novel Brønsted acidic ionic liquid under solvent-free conditions, *Molecules*, 2015, 20, 3811-3820.
- [8] Saher L., Makhoulfi-Chebli M., Dermeche L., Boutemur-Khedis B., Rabia C., Silva A. M. S., Hamdi M., Keggin and Dawson-type polyoxometalates as efficient catalysts for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones: experimental and theoretical studies, *Tetrahedron Lett.*, 2016, 57, 1492-1496.
- [9] 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, *Tetrahedron*, 2014, 70, 1383-1386.
- [10] Hasaninejad A., Zare A., Jafari F., Moosavi-Zare A. R., P2O5/SiO2 as an efficient, green and heterogeneous catalytic system for the solvent-free synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones (and -thiones), *E-J. Chem.*, 2009, 6, 459-465
- [11] Fu N. Y., Yuan Y. F., Cao Z., Wang S. W., Wang J. T., Peppe C., Indium (III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction, *Tetrahedron*, 2002, 58, 4801-4808.
- [1] Haggarty S. J., Mayer T. U., Miyamoto D. T., Fathi R., King R. W., Mitchison T. J., Schreiber S. L., Dissecting cellular processes using small molecules: identification of colchicine-like, taxol-like and other small molecules that perturb mitosis, *Chem. Biol.*, 2000, 7, 275-286.
- [2] Aron Z. D., Overman L. E., The tethered Biginelli condensation in natural product synthesis, *Chem. Commun.*, 2004, 253-265.
- [3] Yarim M., Sarac S., Kilic F. S., Erol K., Synthesis and in vitro calcium antagonist activity of 4-aryl-7,7-dimethyl-1,7,7-trimethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinazoline-2,5-dione derivatives, *Il Farmaco*, 2003, 58, 17-24.
- [4] Kappe C. O., Biologically active dihydropyrimidinones of the Biginelli-type- a literature survey, *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35, 1043-1052.

- [18] BronycaClare A. S., MacFarlane D. R., Ionic Liquids (Topics in Current Chemistry), Kirchner B. (Ed.), Springer, 2010.
- [19] Wasserscheid P., Welton T., Ionic Liquids in Synthesis, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- [20] Zolfigol M. A., Khazaei A., Moosavi-Zare A. R., Zare A., Khakyzadeh V., Rapid synthesis of 1-amidoalkyl-2-naphthols over sulfonic acid functionalized imidazolium salts, *Appl. Catal. A: Gen.*, 2011, 400, 70-81.
- [21] Ahmadi S., Zare A., Aali-Hosaini M., Maghsoudi M., Izadpanah S., Parhami A., Merajoddin M., Design, characterization, and use of N,N-diethyl-N-sulfoethanaminium hydrogen sulfate {[Et₃N-SO₃H]HSO₄} as a novel and highly efficient catalyst for preparation of α,α' -bis(arylidene)cycloalkanones, *Res. Chem. Intermed.*, 2016 42, 6245-6253
- [22] Zare A., Ahmadi S., Abi F., Hekmat-Zadeh T., Merajoddin M., Hatami M., Keshtkar M. and Khazaei A., Characterization and application of pyrazinium di(hydrogen sulfate) as a highly efficient catalyst for synthesis of 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes, 9-aryl-1,8-dioxo-octahydroxanthenes and 1-amidoalkyl/carbamatoalkyl-2-naphthols, *Sci. Iran. C*, 2015, 22, 2271-2281.
- [23] Peng Q., Mahmood K., Wu Y., Liu Z., Wei L., Yuan H., Yang R., Effective binary catalysts of Brønsted acidic ionic liquids and stannous chloride dihydrate for melt polycondensation of L-lactic acid, *Mol. Catal.*, 2017, 434, 140-145.
- [24] Tao D.-J., Dong Y., Cao Z.-J., Chen F.-F., Chen X.-S., Huang K., Tuning the acidity of sulfonic functionalized ionic liquids for highly efficient and selective synthesis of terpene esters, *J. Indust. Engin. Chem.*, 2016, 41, 122-129.
- [12] Mohammadpour Amini M., Shaabani A., Bazgir A., Tangstophosphoric acid (H₃PW₁₂O₄₀): An efficient and eco-friendly catalyst for the one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones, *Catal. Commun.*, 2006, 7, 843-847.
- [13] Farhadi A., Noei J., Aliyari R. H., Albakhtiyari M., Takassi M. A., Experimental and theoretical study on a one-pot, three-component route to 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones TiCl₃OTf-[bmim]Cl, *Res. Chem. Intermed.*, 2016, 42, 1401-1409.
- [14] Moghaddasi M., Davoodnia A., Heravi M. M., Tavakili-Hoseini N., Sulfonated carbon catalyzed Biginelli reaction for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and -thiones, *Chin. J. Catal.*, 2012, 33, 706-710.
- [15] Ahmadi T., Mohammadi Ziarani G., Gholamzadeh P., Mollabagher H., Recent advances in asymmetric multicomponent reactions (AMCRs), *Tetrahedron: Asym.*, 2017, 28, 708-724.
- [16] Zare A., Abi F., Moosavi-Zare A. R., Beyzavi M. H., Zolfigol M. A., Synthesis, characterization and application of ionic liquid 1,3-disulfonic acid imidazolium hydrogen sulfate as an efficient catalyst for the preparation of hexahydroquinolines, *J. Mol. Liq.*, 2013, 178, 113-121.
- [17] Kalita S. J., Bayan R., Devi J., Brahma S., Mecadon H., Deka D. C., A new, convenient and expeditious synthesis of 4-alkyl-5-methyl-1H-pyrazol-3-ols in water through a multicomponent reaction, *Tetrahedron Lett.*, 2017, 58, 566-569.

COPYRIGHTS

© 2022 by the authors. Licensee PNU, Tehran, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

