

**MONTMORILLONITE HOẠT HÓA ACID  
TRAO ĐỔI ION KIM LOẠI XÚC TÁC HIỆU QUẢ PHẢN ỨNG TỔNG HỢP  
DẪN XUẤT 3,4-DIHYDROPYRIMIDIN-2-ONE  
TRONG ĐIỀU KIỆN PHẢN ỨNG KHÔNG DUNG MÔI**

PHẠM ĐỨC DŨNG\*, BÙI THỊ TÂM\*\*, ĐỖ THỊ HOÀI\*\*, LÊ NGỌC THẠCH\*\*\*

**TÓM TẮT**

*Montmorillonite hoạt hóa acid trao đổi cation xúc tác hiệu quả phản ứng tổng hợp ba thành phần giữa một aldehyde, ethyl acetoacetate và urea trong điều kiện không dung môi thu được sản phẩm 3,4-dihydropyrimidin-2-one với hiệu suất cao. Xúc tác sử dụng có thể thu hồi và tái sử dụng dễ dàng.*

**Từ khóa:** Biginelli, không dung môi, trao đổi ion, montmorillonite trao đổi cation.

**ABSTRACT**

*Metal cation-exchanged montmorillonite catalyzed efficiently synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-one derivatives under solvent-free condition*

*Cation exchanged acid activation montmorillonite efficiently catalyzed the three-component Biginelli reaction between an aromatic aldehyde, ethyl acetoacetate and urea under solvent-free condition to afford the corresponding 3,4-dihydropyrimidin-2-ones in high yields. The catalyst can be easily recovered and reused.*

**Keywords:** Biginelli, solvent-free, cation exchange, cation exchange montmorillonite.

**1. Mở đầu**

Ô nhiễm môi trường hiện nay là vấn đề đang được xã hội quan tâm. Do đó, những nghiên cứu chuyên xúc tác đồng thể sang xúc tác dị thể phát triển ngày càng nhiều. Xúc tác dị thể sử dụng trong tổng hợp hữu cơ đã chứng tỏ ưu điểm so với xúc tác đồng thể khi sử dụng trong phòng thí nghiệm cũng như trong quy mô công nghiệp là do không có tính ăn mòn, dễ sử dụng và bảo quản, thân thiện với môi trường, có thể thu hồi và tái sử dụng [3]. Những năm gần đây các dẫn xuất 3,4-dihydropyrimidin-2-one (DHPM) được biết dưới tên hợp chất Biginelli được quan tâm nghiên cứu nhiều do có hoạt tính sinh học và dược học quan trọng như ức chế HIV [6], ức chế kinesin EG5 [4], chống tăng huyết áp [13], kháng nấm, vi khuẩn và virus. [5], [12]

Phương pháp truyền thống tổng hợp dẫn xuất DHPM là phản ứng ngưng tụ giữa aldehyde hương phương, 1,3-dicarbonyl và urea trong dung môi ethanol với xúc tác

\* ThS, Trường Đại học Sư phạm TPHCM; Email: dungpd@hcmup.edu.vn

\*\* SV, Trường Đại học Sư phạm TPHCM

\*\*\* GS TS, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG TPHCM

acid mạnh nhưng hiệu suất thấp [15]. Để cải thiện hiệu suất, các xúc tác khác đã được nghiên cứu áp dụng như CuI [8], ClCH<sub>2</sub>COOH [16], LiBr [10], CdCl<sub>2</sub> [11], InBr<sub>3</sub> [1], CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O [2]. Các muối vô cơ thường được sử dụng làm xúc tác dưới dạng đồng thể. Với mục đích sử dụng xúc tác dị thể trong phản ứng tổng hợp DHPM chúng tôi tiến hành trao đổi một số cation kim loại với montmorillonite hoạt hóa acid điều chế từ đất sét bentonite Lâm Đồng và nghiên cứu áp dụng trên phản ứng tổng hợp DHPM trong điều kiện không dung môi.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Vật liệu và thiết bị phân tích

Montmorillonite Lâm Đồng, benzaldehyde, ethyl acetoacetate (Sigma-Aldrich), urea (Merck).

Máy đo điểm chảy BUCHI Melting Point M-560, máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker AV 500.

### 2.2. Hoạt hóa acid montmorillonite Lâm Đồng

Cân 10g montmorillonite Lâm Đồng, khuấy với 200ml dung dịch acid H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> có nồng độ 30% trong 4h tại nhiệt độ 70°C. Sản phẩm được lọc, rửa trên phễu Büchner tới khi hết ion SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> (thử bằng dung dịch BaCl<sub>2</sub> 1 M), sấy khô tại nhiệt độ 110 °C. Sản phẩm được nghiền mịn qua rây 80 mesh.

### 2.3. Phương pháp trao đổi cation với montmorillonite hoạt hóa acid

Thêm từ từ 3g montmorillonite hoạt hóa acid vào 100ml dung dịch muối CuSO<sub>4</sub> 2M, khuấy từ trong 5h ở nhiệt độ phòng. Chất rắn sau đó được lọc, rửa sạch dung dịch CuSO<sub>4</sub>, sấy khô và nghiền mịn thu được xúc tác montmorillonite hoạt hóa acid trao đổi ion Cu<sup>2+</sup>, kí hiệu Cu<sup>2+</sup>-Mont. Phương pháp này được áp dụng cho một số muối vô cơ khác để trao đổi những cation khác. Kí hiệu chung là M<sup>n+</sup>-Mont.

### 2.4. Phương pháp tổng hợp hợp chất DHPM

Cho vào bình phản ứng 0,212g benzaldehyde (2mmol), 0,120g urea (2mmol), 0,260g ethyl acetoacetat (2mmol) và 100mgM<sup>n+</sup>-Mont. Hỗn hợp được trộn đều, thực hiện phản ứng tại 90°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được hòa trong ethanol nóng, lọc xúc tác, dung dịch qualọc được cho bay hơi dung môi dưới áp suất kém, chất rắn kết tinh lại trong ethanol thu được sản phẩm DHPM tinh khiết.

### 2.5. Phương pháp tái sử dụng xúc tác

Xúc tác thu được sau quá trình lọc nóng được rửa lại bằng ethanol nóng, sấy khô tại 110 °C. Chất rắn sau đó được nghiền mịn qua rây 80 mesh.

## 2.6. Định danh sản phẩm

Các sản phẩm được đo phổ  $^1\text{H-NMR}$  và  $^{13}\text{C-NMR}$  dùng dung môi  $\text{DMSO-}d_6$  trên máy cộng hưởng từ hạt nhân có tần số 500 MHz.

**4a** $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  1,08 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H); 2,23 (s, 3H); 3,95 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 5,13 (s, 1H); 7,20-7,32 (m, 5 H); 7,69 (s, 1 H); 9,14 (s, 1 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  14,04; 17,73; 53,95; 59,13; 99,28; 126,21; 127,21; 128,34; 144,84; 138,29; 152,09; 165,31 ppm.

**4b** $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  1,07 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H); 2,22 (s, 3 H); 3,70 (s, 3 H); 3,94 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H); 6,85 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H); 7,18 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H); 7,63 (s, 1 H); 9,11 (s, 1 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  14,57; 18,21; 53,80; 55,53; 59,61; 100,06; 114,18; 127,86; 137,53; 148,46; 152,60; 158,92; 165,85 ppm.

**4c** $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  1,07 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H); 2,22 (s, 3 H); 2,24 (s, 3 H); 3,94 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H); 5,08 (s, 1 H); 7,10 (s, 4 H); 7,67 (s, 1 H); 9,14 (s, 1 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  14,56; 18,22; 21,10; 54,10; 59,62; 99,91; 126,61; 129,35; 136,82; 142,43; 148,59; 152,65; 165,83 ppm.

**4d** $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  1,05 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H); 2,23 (s, 3 H); 3,94 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H); 5,12 (s, 1 H); 7,12-7,26 (m, 4 H); 7,73 (s, 1 H); 9,21 (s, 1 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  14,53; 18,25; 53,81; 59,68; 99,59; 115,49 ( $J = 21,2$  Hz); 128,68 ( $J = 8,2$  Hz); 141,58 ( $J = 3,0$  Hz); 148,99; 152,44; 160,82 ( $J = 241,5$  Hz); 165,72 ppm.

**4e** $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  1,06 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H); 2,23 (s, 3 H); 3,95 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H); 5,13 (s, 1 H); 7,22 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H); 7,36 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H); 7,73 (s, 1 H); 9,21 (s, 1 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  15,54; 18,27; 53,88; 59,72; 99,29; 128,65; 128,86; 132,25; 144,26; 149,19; 152,40; 165,67 ppm.

**4f** $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  1,08 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H); 2,24 (s, 3 H); 3,96 (m, 2 H); 5,14 (s, 1 H); 7,18-7,37 (m, 4 H); 7,76 (s, 1 H); 9,24 (s, 1 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  14,51; 18,29; 54,07; 59,77; 99,08; 125,37; 126,70; 127,72; 130,96; 133,36; 147,70; 149,43; 152,39; 165,64 ppm.

**4g** $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  0,97 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H); 2,28 (s, 3 H); 3,85 (q,  $J = 8,5$  Hz, 2 H); 5,61 (s, 1 H); 7,23-7,39 (m, 4 H); 7,66 (s, 1 H); 9,24 (s, 1 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  14,37; 18,13; 51,95; 59,53; 98,36; 128,21; 129,25; 129,54; 129,82; 132,15; 142,19; 149,76; 151,79; 165,43 ppm.

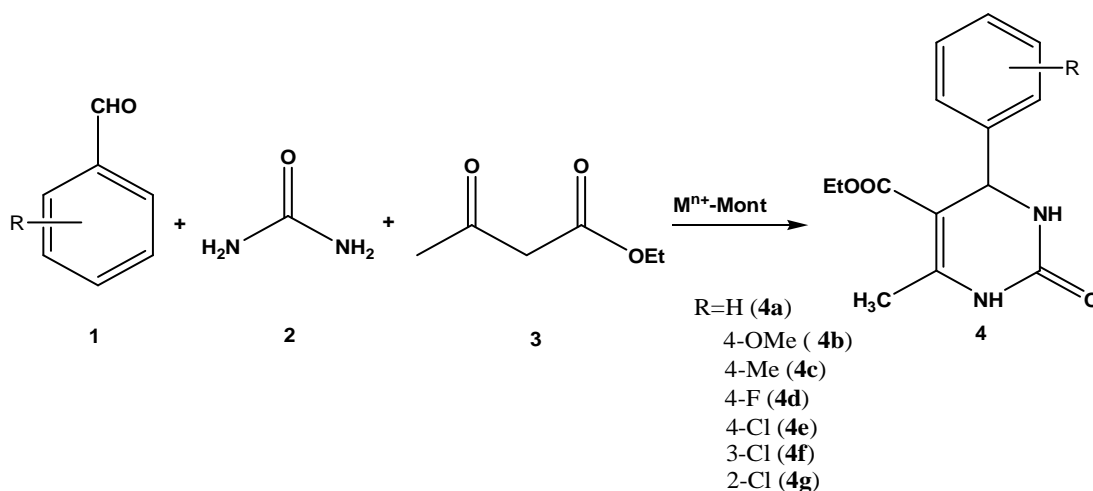
## 3. Kết quả và thảo luận

### 3.1. Khảo sát xúc tác sử dụng

Montmorillonite hoạt hóa acid được điều chế nhằm tăng diện tích bề mặt riêng trước khi tiến hành trao đổi với cation kim loại. Quá trình trao đổi ion  $\text{H}^+$  trong khoảng cách liên lớp của montmorillonite hoạt hóa acid với các muối vô cơ, chuyển cation  $\text{H}^+$  thành những cation kim loại khác nhau [7]. Sử dụng các xúc tác montmorillonite hoạt

hóa acid trao đổi cation đã điều chế trên phản ứng tổng hợp DHPM nhằm tìm ra xúc tác hiệu quả nhất, từ đó tiến hành khảo sát tối ưu hóa phản ứng tổng hợp DHPM. Điều kiện áp dụng khi tiến hành khảo sát xúc tác sử dụng là **1:2:3=1:1:1** (mmol), thời gian 90 phút, nhiệt độ 90 °C, lượng xúc tác là 100 mg.

Kết quả Bảng 1 cho thấy xúc tác trao đổi cation H<sup>+</sup> bằng những cation kim loại hóa trị III cho hiệu suất tổng hợp DHPM trung bình (Bảng 1, thí nghiệm 7,8,9). Khi trao đổi với những cation kim loại hóa trị II thì hiệu suất tổng hợp DHPM không tốt như mẫu xúc tác Cu<sup>2+</sup>-Mont tại cùng điều kiện (Bảng 1, thí nghiệm 1), những xúc tác M<sup>2+</sup>-Mont khác cho kết quả tương đương nhau trừ xúc tác Pb<sup>2+</sup>-Mont (Bảng 1, thí nghiệm 6). Vì vậy, chúng tôi chọn mẫu xúc tác Cu<sup>2+</sup>-Mont để tiến hành tối ưu hóa phản ứng tổng hợp DHPM.



*Hình 1. Sơ đồ tổng hợp hợp chất DHPM*

*Bảng 1. So sánh các loại xúc tác trao đổi cation khác nhau*

Stt	Xúc tác (M <sup>n+</sup> -Mont)	Hiệu suất (%) <sup>a</sup>
1	Cu <sup>2+</sup> -Mont	68
2	Zn <sup>2+</sup> -Mont	51
3	Cd <sup>2+</sup> -Mont	55
4	Ni <sup>2+</sup> -Mont	53
5	Co <sup>2+</sup> -Mont	58
6	Pb <sup>2+</sup> -Mont	30
7	Fe <sup>3+</sup> -Mont	47
8	Cr <sup>3+</sup> -Mont	51
9	Al <sup>3+</sup> -Mont	58

<sup>a</sup> Hiệu suất cô lập

### 3.2. Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp DHPM

Xúc tác được điều chế khi trao đổi cation  $\text{Cu}^{2+}$  của muối  $\text{CuSO}_4$  với montmorillonite hoạt hóa acid được sử dụng để tiến hành quá trình tối ưu hóa phản ứng tổng hợp DHPM nhằm mục đích khảo sát khả năng xúc tác của montmorillonite trao đổi cation. Kết quả được trình bày trong Bảng 2.

**Bảng 2.** Kết quả tối ưu hóa phản ứng tổng hợp hợp chất DHPM

Stt	1:2:3 (mmol)	Thời gian (phút)	Nhiệt độ (°C)	Lượng xúc tác (mg)	Hiệu suất (%) <sup>a</sup>
1	1:1:1	120	60	100	48
2	1:1:1	120	70	100	74
3	1:1:1	120	80	100	75
4	1:1:1	120	90	100	71
5	1:1:1	90	70	100	70
6	1:1:1	135	70	100	86
7	1:1:1	150	70	100	72
8	1,25:1:1	135	70	100	92
9	1,5:1:1	135	70	100	92
10	1:1,25:1	135	70	100	76
11	1:1,5:1	135	70	100	72
12	1:1:1,25	135	70	100	78
13	1:1:1,5	135	70	100	75
14	1,25:1:1	135	70	50	68
15	1,25:1:1	135	70	75	93
16	1,25:1:1	135	70	125	92

<sup>a</sup> Hiệu suất cô lập

Quá trình khảo sát nhiệt độ phản ứng cho thấy nhiệt độ tốt nhất là 70–80 °C (Bảng 2, thí nghiệm 2,3), nhiệt độ cao hơn thì hiệu suất giảm dần. Chọn nhiệt độ 70 °C để khảo sát những yếu tố tiếp theo. Thời gian phản ứng cho hiệu suất cao nhất là 135 phút (Bảng 2, thí nghiệm 6), tăng thêm thời gian phản ứng thì hiệu suất giảm mạnh (Bảng 2, thí nghiệm 7). Khi khảo sát tỉ lệ các chất tham gia phản ứng chúng tôi nhận thấy hiệu suất phản ứng chỉ tăng khi tăng lượng benzaldehyde sử dụng (Bảng 2, thí nghiệm 8,9). Khi tăng lượng ethyl acetoacetate và urea sử dụng thì hiệu suất giảm (Bảng 2, thí nghiệm 10,11,12,13). Kết quả này phù hợp với cơ chế do Kappe đề nghị [14]. Phản ứng tổng hợp DHPM xảy ra qua trung gian giữa benzaldehyde với ethyl acetoacetate hay giữa benzaldehyde với urea, vì vậy khi tăng lượng benzaldehyde sử

dụng thì sự tạo thành trung gian trong quá trình phản ứng tăng lên nên hiệu suất tạo thành sản phẩm DHPM tăng. Chúng tôi chọn tỉ lệ **1:2:3**=1,25:1:1 (mmol) là tối ưu để khảo sát yếu tố tiếp theo ảnh hưởng đến phản ứng. Lượng xúc tác sử dụng cũng ảnh hưởng nhiều đến khả năng tạo thành sản phẩm. Khối lượng xúc tác cần thiết để phản ứng xảy ra tốt nhất là 75mg (ứng với 2mmol tác chất) (Bảng 2, thí nghiệm 15). Khi sử dụng lượng xúc tác ít hơn 75mg thì phản ứng xảy ra không tốt (Bảng 2, thí nghiệm 14), dùng nhiều xúc tác hơn thì hiệu suất phản ứng không thay đổi (Bảng 2, thí nghiệm 16). Điều kiện phản ứng tối ưu sau khi khảo sát các yếu tố ảnh hưởng là: nhiệt độ 70 °C, thời gian 135 phút, **1:2:3**=1,25:1:1 (mmol), lượng xúc tác 75mg (ứng với 2mmol tác chất). Hiệu suất tạo thành sản phẩm DHPM khi tiến hành tại điều kiện tối ưu rất cao, điều này cho thấy xúc tác montmorillonite trao đổi cation Cu<sup>2+</sup> có khả năng xúc tác tốt trên phản ứng tổng hợp DHPM.

Sau khi nghiên cứu khả năng xúc tác của mẫu montmorillonite trao đổi cation Cu<sup>2+</sup>, chúng tôi tiến hành nghiên cứu khả năng tái sử dụng của xúc tác này. Xúc tác sau khi sử dụng lần đầu tiên được nghiên cứu sử dụng tiếp thêm ba lần. Kết quả trình bày trong Bảng 3 cho thấy hiệu suất tạo thành sản phẩm DHPM giảm dần theo số lần tái sử dụng xúc tác, điều này xảy ra do trong quá trình xúc tác cation Cu<sup>2+</sup> bị thay thế bởi những cation khác sinh ra khi các tác chất phản ứng (chúng tôi đã trao đổi lại xúc tác đã sử dụng 1 lần với cation Cu<sup>2+</sup>, kết quả khi áp dụng với điều kiện không thay đổi cho hiệu suất tổng hợp DHPM tương đương với sử dụng lần đầu tiên). Vì vậy hàm lượng cation Cu<sup>2+</sup> trong mẫu xúc tác giảm dần dẫn đến khả năng xúc tác giảm dần.

**Bảng 3.** Khả năng tái sử dụng của xúc tác

Số lần tái sử dụng	Hiệu suất (%) <sup>a</sup>
0	92
1	72
2	45
3	32

<sup>a</sup> Hiệu suất cô lập

### 3.3. Tổng hợp một số dẫn xuất DHPM

Áp dụng điều kiện phản ứng tổng hợp DHPM đã tối ưu, chúng tôi nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất DHPM khác dựa trên sự thay đổi benzaldehyde thành những dẫn xuất của benzaldehyde. Kết quả Bảng 4 cho thấy khi thực hiện phản ứng tại nhiệt độ tối ưu là 70 °C thì các dẫn xuất phản ứng không tốt, hiệu suất phản ứng tăng đáng kể khi tăng nhiệt độ phản ứng lên 100 °C. So sánh hiệu suất phản ứng tại nhiệt độ 100 °C của các dẫn xuất cho thấy những dẫn xuất benzaldehyde mang nhóm thế đẩy điện tử như 4-methylbenzaldehyde hay 4-methoxybenzaldehyde (**4b,4c**) cho hiệu suất thấp hơn những dẫn xuất benzaldehyde mang nhóm thế rút điện tử (**4g**).

**Bảng 4.** Tổng hợp một số dẫn xuất DHPM

Mẫu	R	Hiệu suất (%) <sup>a</sup>		Điểm chảy (°C)	
		70 °C	100 °C	Nghiên cứu	Tham khảo [9]
<b>4a</b>	H	92	80	205-207	202-203
<b>4b</b>	4-OMe	28	51	200-202	203-205
<b>4c</b>	4-Me	30	70	216-218	209-211
<b>4d</b>	4-F	0	60	183-185	185-186
<b>4e</b>	4-Cl	40	65	216-218	215-216
<b>4f</b>	3-Cl	35	70	215-217	215-216
<b>4g</b>	2-Cl	37	90	215-217	218-220

<sup>a</sup> Hiệu suất cô lập

#### 4. Kết luận

Một số xúc tác montmorillonite hoạt hóa acid trao đổi cation đã được điều chế, sử dụng trong phản ứng tổng hợp dẫn xuất DHPM cho kết quả tốt. Điều kiện tối ưu của phản ứng tổng hợp DHPM (dùng benzaldehyde) với xúc tác Cu<sup>2+</sup>-Mont là: tỉ lệ tác chất **1:2:3**=1,25:1:1 (mmol), thời gian phản ứng 135 phút, nhiệt độ 70 °C, khối lượng xúc tác cần dùng là 75mg (ứng với 2mmol tác chất). Khả năng tái sử dụng của xúc tác giảm dần khi sử dụng nhiều lần do cation Cu<sup>2+</sup> bị trao đổi trong quá trình phản ứng.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fu, N. Y., Yuan, Y. F., Cao, Z., Wang, S. W., Wang, J. T., &eppe, C. (2001), "Indium (III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: Improved protocol conditions for the Biginelli reaction", *Tetrahedron*, 58, 4801-4807.
2. Gohain, M., Prajapati, D., & Sandhu, J. S. (2004), "A novel Cu-catalysed three component one-pot synthesis of dihydropyrimidine-2(1H)-ones using microwaves under solvent-free conditions", *Synlett*, 235-238.
3. Gladysz, J. A. (2009), "Recoverable catalysts. Ultimate goals, criteria of evaluation, and the green chemistry interface", *Pure and Applied Chemistry*, 73(8), 1319-1324.
4. Haggarty, S. J., Mayer, T. U., Miyamoto, D. T., Fathi, R., King, R. W., Michison, T. J., Scheiber, S. L. (2000), "Dissecting cellular processes using small molecules: Identification of colchicine-like, taxol-like and other small molecules that perturb mitosis", *Chemistry & Biology*, 7, 275-286.
5. Heda, L. C. C., Sharma, R., Pareek, C., & Chaudhari, P. B. (2009), "Synthesis and antimicrobial activity of some derivatives of 5-substituted indole dihydropyrimidines", *E-Journal of Chemistry*, 6(3), 770-774.

6. Hilgeroth, A., Wiese, M., Billich, A. (1999), "Synthesis and biological evaluation of the first N-alkyl cage dimeric 4-aryl-1,4-dihydropyridines as novel nonpeptidic HIV-1 protease inhibitors", *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(22),4729-4732.
7. Jha, A., Garade, A. C., Shirai, M., & Rode, C. V. (2013), "Metal cation-exchanged montmorillonite clay as catalysts for hydroxyalkylation reaction", *Applied Clay Science*, 74 , 141-146.
8. Kalita, H. R., & Phukan, P. (2007), "CuI as reusable catalyst for the Biginelli reaction", *Catalysis Communication*, 8, 179-182.
9. Karade, H. N., Sathe, M., & Kaushik, M. P. (2007), "Synthesis of 4-arylsubstituted 3,4-dihydropyrimidinones using silica-chloride under solvent free conditions", *Molecules*, 12, 1341-1351.
10. Maiti, G., Kundu, & P., Guin, C. (2003), "One-pot synthesis of dihydropyrimidinones catalysed by lithium bromide: An improved procedure for Biginelli reaction", *Tetrahedron Letters*, 44, 2757-2758.
11. Narsaiah, A. V., Basak, A. K., & Nagaiah, K. (2004), "Cadmium chloride: An efficient catalyst for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones", *Synthesis*, 1253-1254.
12. Rana, K., Kaur, B., Chaudhary, G., Kumar, S., Goyal, S. (2011), "Synthesis and anti-ulcer activity of some dihydropyrimidines", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 3(3), 226-229.
13. Rovnyak, G. C., Atwal, K. S., Hedberg, A., Kimball, S. D., Moreland, S., Gougoutas, J. Z., O'Reilly, B. C., Schwartz, J., & Malley, M. F. (1992), "Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 4. Basic 3-substituted-4-aryl-1,4-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid esters. Potent antihypertensive agents", *Journal of Medicinal Chemistry*, 35(17), 3254-3263.
14. Sandhu, J. S. (2012), *Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective*, *ARKIVOC* 66-133.
15. Tron, G. C., Minassi, A., & Appendino, G. (2011), Pietro Biginelli: The man behind the reaction, *European Journal of Organic Chemistry*, 28, 5541-5550.
16. Yu, Y., Liu, D., Liu, C., & Luo, G. (2007), One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones using chloroacetic acid as catalyst, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 3508-3510.

(Ngày Tòa soạn nhận được bài: 28-3-2016; ngày phản biện đánh giá: 10-5-2016;  
ngày chấp nhận đăng: 13-6-2016)