

Vol. 9
第九卷

现代有机反应

碳-氮键的生成反应Ⅱ

C-N Bond Formation

胡跃飞 林国强 主编



化学工业出版社

第九卷

现代有机反应

碳-氮键的生成反应 II C-N Bond Formation

胡跃飞 林国强 主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书是《现代有机反应》第二卷《碳-氮键的生成反应》的补充与延伸，书中精选了第二卷之外的一些重要的碳-氮键的生成反应。对每一种反应都详细介绍了其历史背景、反应机理、应用范围和限制，着重引入了近年的研究新进展，并精选了在天然产物全合成中的应用以及 5 个左右代表性反应实例，参考文献涵盖了较权威的 and 新的文献。可以作为有机化学及相关专业的本科生、研究生，以及相关领域工作人员的学习与参考用书。

图书在版编目 (CIP) 数据

碳-氮键的生成反应 II / 胡跃飞, 林国强主编. —北京:
化学工业出版社, 2012.11
(现代有机反应: 第九卷)
ISBN 978-7-122-15416-3

I. ①碳… II. ①胡… ②林… III. ①碳-化学键-化学
反应②氮-化学键-化学反应 IV. ①O613.71②O613.61

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 231711 号

责任编辑: 李晓红
责任校对: 吴 静

装帧设计: 尹琳琳

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司
装 订: 三河市万龙印装有限公司
710mm×1000mm 1/16 印张 25 字数 450 千字 2013 年 1 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 80.00 元

版权所有 违者必究

序 一

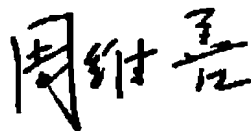
翻开手中的《现代有机反应》，就很自然地联想到 John Wiley & Sons 出版的著名丛书 “*Organic Reactions*”。它是我们那个时代经常翻阅的一套著作，是极有用的有机反应工具书。而手中的这套书仿佛是中文版的 “*Organic Reactions*”，让我感到亲切和欣慰，像遇见了一位久违的老友。

《现代有机反应》第 1~5 卷，每卷收集 10 个反应，除了着重介绍各种反应的历史背景、适用范围和应用实例，还凸显了它们在天然产物合成中发挥的重要作用。有几个命名反应虽然经典，但增加了新的内容，因此赋予了新的生命。每一个反应的介绍虽然只有短短数十页，却管中窥豹，可谓是该书的特色。

《现代有机反应》是在中国首次出版的关于有机反应的大型丛书。可以说，该书的编撰者是将他们在有机化学科研与教学中的心得进行了回顾与展望。第 1~5 卷收录了 5000 多个反应式和 8000 余篇文献，为读者提供了直观的、大量的和准确的科学信息。

《现代有机反应》是生命、材料、制药、食品以及石油等相关领域工作者的良师益友，我愿意推荐它。同时，我还希望编撰者继续努力，早日完成其余反应的编撰工作，以飨读者。

此致



中国科学院院士

中国科学院上海有机化学研究所

2008 年 11 月 26 日

序 二

美国的“*Organic Reactions*”丛书自 1942 年以来已经出版了七十多卷，现在已经成为有机合成工作者不可缺少的参考书。十多年后，前苏联也开始出版类似的丛书。我国自上世纪 80 年代后，研究生教育发展很快，从事有机合成工作的研究人员越来越多，为了他们工作的方便，迫切需要编写我们自己的“有机反应”工具书。因此，《现代有机反应》丛书的出版是非常及时的。

本丛书根据最新的文献资料从制备的观点来讨论有机反应，使读者对反应的历史背景、反应机理、应用范围和限制、实验条件的选择等有较全面的了解，能够更好地利用文献资料解决自己遇到的问题。在“*Organic Reactions*”丛书中，有些常用的反应是几十年前编写的，缺少最新的资料。因此，本书在一定程度上可以弥补其不足。

本丛书对反应的选择非常讲究，每章的篇幅恰到好处。因此，除了在科研工作中有需要时查阅外，还可以作为研究生用的有机合成教材。例如：从“科里氧化反应”一章中，读者可以了解到有机化学家如何从常用的无机试剂三氧化铬创造出多种多样的、能满足特殊有机合成要求的新试剂。并从中学习他们的思想和方法，培养自己的创新能力。因此，我特别希望本丛书能够在有机专业研究生的学习和研究中发挥自己的作用。

邢 宏 敏

中国科学院院士
南京大学

2008 年 11 月 16 日

前 言

许多重要的有机反应被赞誉为有机化学学科发展路途上的里程碑，因为它们的发现、建立、拓展和完善带动着有机化学概念上的飞跃、理论上的建树、方法上的创新和应用上的突破。正如我们所熟知的 Grignard 反应 (1912)、Diels-Alder 反应 (1950)、Wittig 反应 (1979)、不对称催化氢化和氧化反应 (2001)、烯烃复分解反应 (2005) 和钯催化的交叉偶联反应 (2010) 等等，就是因为对有机化学的突出贡献而先后获得了诺贝尔化学奖的殊荣。

与有机反应相关的专著和工具书很多，从简洁的人名反应到系统而详细的大全巨著。其中，“*Organic Reactions*” (John Wiley & Sons, Inc.) 堪称是经典之作。它自 1942 年出版以来，至今已经有 76 卷问世。而 1991 年由 B. M. Trost 主编的“*Comprehensive Organic Synthesis*”是一套九卷的大型工具书，以 10400 页的版面几乎将当代已知的重要有机反应类型涵盖殆尽。此外，还有一些重要的国际期刊及时地对各种有机反应的最新研究进展进行综述。这些文献资料浩如烟海，是一笔非常宝贵的财富。在国内，随着有机化学研究的深入及相关化学工业的飞速发展，全面了解和掌握有机反应的需求与日俱增。在此契机下，编写一套有特色的《现代有机反应》丛书，对各种有机反应进行系统地介绍是一种适时而出的举措。本丛书的第 1~5 卷已于 2008 年底出版发行，周维善院士和胡宏纹院士欣然为之作序。在广大热心读者的鼓励下，我们又完成了丛书第 6~10 卷的编撰，适时地奉献给热爱本丛书的读者。

丛书第 6~10 卷传承了前五卷的写作特点与特色。在编著方式上注重完整性和系统性，以有限的篇幅概述了每种反应的历史背景、反应机理和应用范围。在撰写风格上强调各反应的最新进展和它们在有机合成中的应用，提供了多个代表性的操作实例并介绍了它们在天然产物合成中的巧妙应用。丛书第 6~10 卷共有 1954 页和 226 万字，涵盖了 45 个重要的有机反应、4760 个精心制作的图片和反应式、以及 6853 条权威和新颖的参考文献。作者衷心地希望能够帮助读者快捷而准确地对各个反应产生全方位的认识，力求满足读者在不同层次上的特别需求。我们很高兴地接受了几位研究生的建议，选择了一组“路”的图片作为第 6~10 卷的封面。祈望本丛书就像是一条条便捷的路径，引导读者进入感兴趣的领域去探索。

丛书第 6~10 卷的编撰工作汇聚了来自国内外 23 所高校和企业的 45 位专家学者的热情和智慧。在此我们由衷地感谢所有的作者，正是大家的辛勤工作才保证了本丛书的顺利出版，更得益于各位的渊博知识才使得本丛书丰富而多彩。尤其需要感谢王歆燕副教授，她身兼本丛书的作者和主编秘书双重角色，不仅完成了繁重的写作和烦琐的联络事务，还完成了书中全部图片和反应式的制作工作。这些看似平凡简单的工作，却是丛书如期出版不可或缺的一个重要环节。本丛书的编撰工作被列为“北京市有机化学重点学科”建设项目，并获得学科建设经费 (XK100030514) 的资助，在此一并表示感谢。

非常遗憾的是，在本丛书即将交稿之际周维善先生仙逝了，给我们留下了永远的怀念。时间一去不返，我们后辈应该更加勤勉和努力。最后，值此机会谨祝胡宏纹先生身体健康！

胡跃飞
清华大学化学系教授

林国强
中国科学院院士
中国科学院上海有机化学研究所研究员

2012 年 10 月

物理量单位与符号说明

在本书所涉及的所有反应式中，为了能够真实反映文献发表时具体实验操作所用的实验条件，反应式中实验条件尊重原始文献，按作者发表的数据呈现给读者。对于在原文献中采用的非法定计量单位，下面给出相应的换算关系，读者在使用时可以自己换算成相应的法定计量单位。

另外，考虑到这套书的读者对象大多为研究生或科研工作者，英文阅读水平相对较高，而且日常在查阅文献或发表文章时大都用的是英文，所以书中反应式以英文表达为主，有益于读者熟悉与巩固日常专业词汇。

压力单位 atm, Torr, mmHg 为非法定计量单位，使用中应换算为法定计量单位 Pa。换算关系如下：

$$1 \text{ atm} = 101325 \text{ Pa}$$

$$1 \text{ Torr} = 133.322 \text{ Pa}$$

$$1 \text{ mmHg} = 133.322 \text{ Pa}$$

摩尔分数 催化剂的用量国际上多采用 mol% 表示，这种表达方式不规范。正确的方式应该使用符号 x_B 表示。 x_B 表示 B 的摩尔分数，单位 %。如：

1 mol% 表示该物质的摩尔分数是 1%。

eq. (equiv) 代表一个量而非物理量单位。本书中采用符号 eq.（当量粒子）表示化学反应中不同物质之间物质的量的倍数关系。

目 录

比吉内利反应.....1 (Biginelli Reaction) 王朝晖 姚其正* 中国药科大学药学院 南京 210009 qz_yao@yahoo.com.cn	哌嗪类化合物的合成..... 230 (Synthesis of Piperazine Derivatives) 李润涛 北京大学药学院 北京 100083 lirt@bjmu.edu.cn
叠氮化合物和炔烃的环加成反应.....42 (Cycloaddition of Azide and Alkyne) 胡跃飞 清华大学化学系 北京 100084 yfh@mail.tsinghua.edu.cn	喹啉和异喹啉的合成..... 280 (Synthesis of Quinolines and Isoquinolines) 王歆燕 清华大学化学系 北京 100084 Wangxinyan@mail.tsinghua.edu.cn
汉栖二氢吡啶合成反应.....86 (Hantzsch Dihydropyridine Synthesis) 王存德 扬州大学化学化工学院 扬州 225002 wangcd@yzu.edu.cn	福尔布吕根糖苷化反应..... 325 (Vorbrüggen Glycosylation Reaction) 姚其正* 王朝晖 中国药科大学药学院 南京 210009 qz_yao@yahoo.com.cn
欧弗曼重排反应.....137 (Overman Rearrangement) 王 竝 复旦大学化学系 上海 200433 wangbing@fudan.edu.cn	温克尔氮杂环丙烷合成..... 364 (Wenker Aziridine Synthesis) 许家喜 北京化工大学理学院 北京 100029 jxxu@mail.buct.edu.cn
施陶丁格环加成反应.....174 (Staudinger Cycloaddition) 许家喜 北京化工大学理学院 北京 100029 jxxu@mail.buct.edu.cn	索引..... 390

比吉内利反应

(Biginelli Reaction)

王朝晖 姚其正*

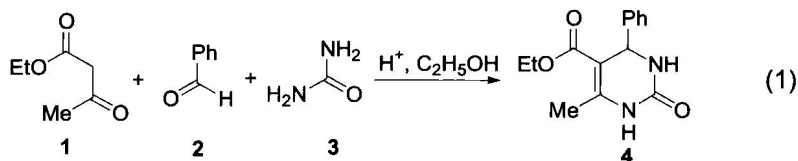
1	历史背景简述	2
2	Biginelli 反应的定义和机理	3
2.1	Biginelli 反应的定义	3
2.2	Biginelli 反应的机理	3
2.3	Biginelli 反应的副反应	7
3	Biginelli 反应的基本概念	9
3.1	含 α -C-H 键的羰基化合物	9
3.2	Biginelli 反应中的醛组分	14
3.3	取代 (硫) 脲的 Biginelli 反应	16
3.4	Biginelli 反应产物的其它合成方法	17
4	Biginelli 反应条件综述	19
4.1	反应溶剂	19
4.2	反应催化剂	20
4.3	微波	25
4.4	离子液体	26
4.5	固相 Biginelli 反应	27
4.6	Biginelli 反应产物的拆分	29
4.7	不对称 Biginelli 反应	30
5	Biginelli 反应在有机合成中的应用	30
5.1	合成新的杂环	31
5.2	药物和天然产物合成中的应用	32
6	Biginelli 反应合成实例	35
7	参考文献	38

1 历史背景简述

比吉内利反应 (Biginelli reaction) 是合成二氢嘧啶酮类化合物的重要有机多组分反应 (Multicomponent reaction)。1893 年, 意大利佛罗伦萨大学的化学家 Pietro Biginelli 首次报道了该反应。

Biginelli (1860-1937) 生于意大利 Palazzolo Vercellese, 他求学于都灵大学, 师从于意大利著名的化学家和化学历史学家 Icilio Guareschi。1891 年, Biginelli 在佛罗伦萨大学的化学实验室工作, 两年后他开发了现在被称之为“Biginelli 嘧啶合成”的方法。1897 年, 他以编外讲师的身份移居罗马。从 1901 年起, Biginelli 作为 Bartolomeo Gosio (含砷气体的发现者) 的助手在罗马国家药物所化学实验室工作。1925-1928 年, 他担任意大利国家药物所化学实验室主任。

Biginelli 第一个著名的科研工作是他与导师 Icilio Guareschi 合作完成的氯代或溴代萘合成及其性质的研究。在佛罗伦萨大学工作期间, Biginelli 发现了一个三组分成环反应: 将乙酰乙酸乙酯 (1)、苯甲醛 (2) 和尿素 (3) 混合物的乙醇溶液在盐酸催化下回流, “一锅法”得到一类含氮杂环化合物 4-苯基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮 (4) (式 1)^[1]。这一反应现在被人们称为“Biginelli 反应”, 也常被称为“Biginelli 嘧啶酮合成”。



在该反应发现后的一个多世纪间很少有人研究它, 但从 20 世纪 70 年代中期开始人们注意到: 在大量具有显著的治疗作用和药理活性的化合物以及具有生物活性的天然产物分子中都含有 3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮结构骨架^[2~5]。从此, 人们对 Biginelli 反应的应用、方法学研究^[2,3]和相关天然产物^[3,6~12]全合成的兴趣日益浓厚。在新世纪前后期间, 人们对 Biginelli 反应的研究达到最高潮, 在全球主流刊物上每个月都有与 Biginelli 反应相关的论文发表。现在, 含 3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮结构的化合物已经成为现代药物发现中最受追捧的化合物之一。

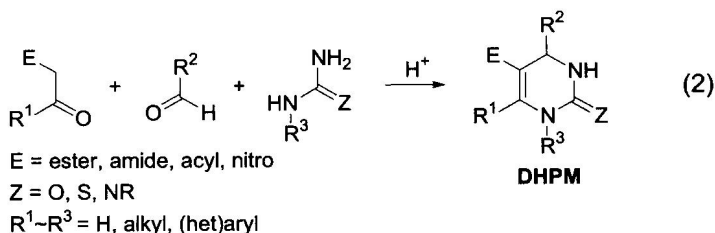
Biginelli 反应令人感兴趣的另一原因是: Biginelli 反应不仅可以方便地合成官能团化的嘧啶产物, 而且这些官能团可以在进一步反应中转换成其它官能团,

因此在有机合成中有着广泛的应用。

2 Biginelli 反应的定义和机理

2.1 Biginelli 反应的定义

在酸催化下,芳香醛、 β -酮酯和脲经三组分环缩合反应生成多官能团的二氢嘧啶酮衍生物,这样的缩合反应被称为“Biginelli 反应”,也常被称为“Biginelli 缩合反应”或“Biginelli 二氢嘧啶合成反应”。后来,人们对 Biginelli 反应中的三种原料结构范围进行了扩展,将凡是用醛、含 α -C-H 键的羰基化合物和脲类衍生物(或称为“N-C-N”型二氨基化合物)作原料进行的杂环缩合反应都称作 Biginelli 反应。该反应的通式如式 2 所示,缩合产物二氢嘧啶酮(dihydropyrimidon)常用其英文缩写“DHPM”来表示。

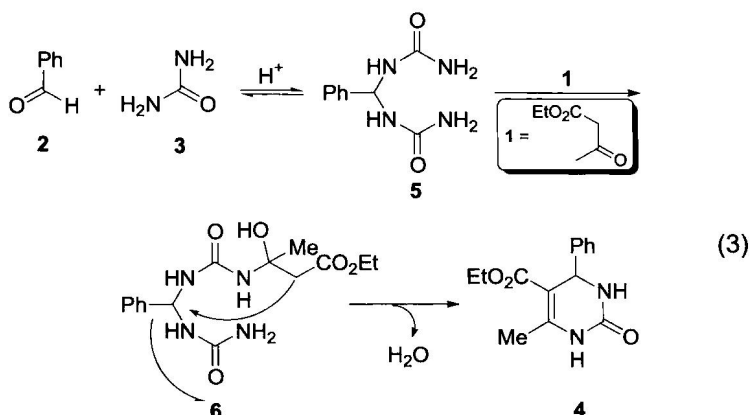


2.2 Biginelli 反应的机理

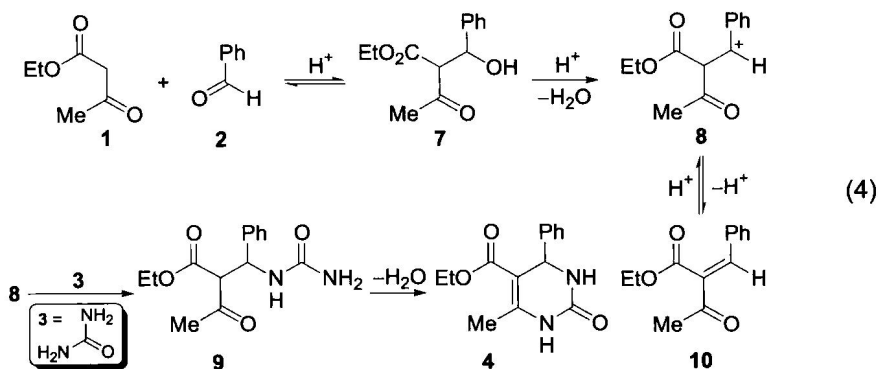
最初使用的三组分原料 1~3 完成的 Biginelli 反应被称为“模板反应”,常常被用于反应机理的研究。在过去几十年中,人们提出了多种不同类型的 Biginelli 反应机理。

1933 年, Folkers 等人首先提出:由苯甲醛 (2) 和两分子尿素 (3) 的初级双分子缩合产物双酰脲 5 是该反应的第一个中间体。然后, 5 再与乙酰乙酸乙酯经亲核加成反应,生成中间体 6。最后, 6 经分子内环合反应脱去一分子脲和水,生成 4-苯基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮 4^[13](式 3)。

1973 年, Sweet 和 Fissekis 提出了另一完全不同的反应机理^[14]。他们认为:在酸催化下,乙酰乙酸乙酯 (1) 和苯甲醛 (2) 首先发生羟醛缩合反应,生成 β -羟基羰基化合物 7。然后, 7 在酸性条件下脱水后生成共振稳定的碳正离子 8,而且是反应的速率控制步骤。最后,碳正离子 8 与尿素 (3) 反应生成酰脲 9,



并经环合脱水后生成 3,4-二氢嘧啶-2(1*H*)-酮 **4** (式 4)。在酸性条件下, 碳正离子 **8** 与其 α,β -不饱和羰基化合物 **10** 之间可以互相转换。一般来说, 酸催化下的羟醛缩合反应产物大多以 α,β -不饱和羰基化合物 **10** 的形式存在, 而不是以 β -羟基羰基化合物 **7** 的形式存在^[15]。



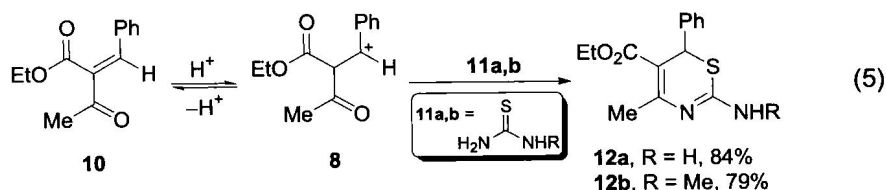
1997 年, Kappe 通过 ^1H 和 ^{13}C NMR 方法捕获和检测中间体的实验详细地研究了 Biginelli 反应机理。试验结果表明: 三组分缩合反应的顺序应有三种可能的路径, 第一步的两组分缩合反应的途径也各不相同。三种路径如下:

- (1) 乙酰乙酸乙酯 + 苯甲醛 + 脲;
- (2) 乙酰乙酸乙酯 + 脲 + 苯甲醛;
- (3) 苯甲醛 + 脲 + 乙酰乙酸乙酯。

第一种可能路径 (乙酰乙酸乙酯 + 苯甲醛 + 脲) 对应了 Sweet 和 Fissekis 提出的酸催化下经羟醛缩合反应生成的碳正离子机理 (式 4)。一方面, 按使用频率来说, 羟醛缩合反应常常在碱催化下进行, 但也不排除酸催化下苯甲

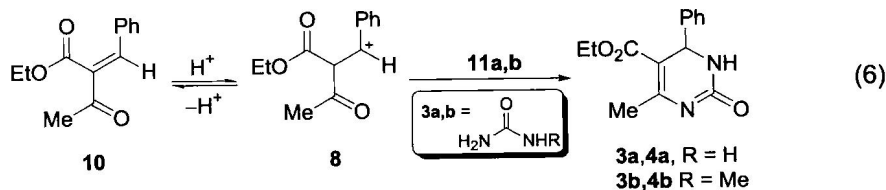
醛与 1,3-二羰基化合物 (例如: 乙酰乙酸乙酯) 的羟醛缩合反应。在酸催化下, 羟醛缩合反应产物以 α,β -不饱和羰基化合物 (例如: **10**) 而非 β -羟基羰基化合物 (例如: **7**) 为主^[15]。将苯甲醛 (**2**) 和乙酰乙酸乙酯 (**1**) 在 $\text{CD}_3\text{OH}/\text{HCl}$ 中室温反应, 其反应过程经 ^1H 和 ^{13}C NMR 方法检测不到任何羟醛缩合或其它反应的产物。

另一方面, 用硫脲 (**11a**) 或 *N*-甲基硫脲 (**11b**) 代替尿素, 在标准的 Biginelli 反应条件下与苯甲醛和乙酰乙酸乙酯缩合, 可以生成所期望的目标产物二氢嘧啶-2-硫酮^[2,13,16]。相反地, Kappe 使用制备好的 α,β -不饱和羰基化合物 **10** 与硫脲 (**11a**) 或 *N*-甲基硫脲 (**11b**) 反应, 却以较好的产率生成异构体 2-氨基-1,3-噻嗪 **12a** 和 **12b**^[17](式 5)。



上述两方面的研究结果排除了形成碳正离子机理作为一种反应路径的结论。因为按照此机理, 此羟醛缩合反应是第一步, α,β -不饱和羰基化合物 **10** 应为其主要的中间体。

若将 α,β -不饱和羰基化合物 **10** 与 *N*-甲基脲反应, 经过 2 周反应也只得中等产率 (36.5%) 的嘧啶酮产物 **4b**^[14](式 6)。而 **10** 与 *N*-甲基硫脲 (**11b**) 的反应时间只需 3~5 h (式 5), 这可以归结为硫的亲核性高。



如果反应按第二条路径 (乙酰乙酸乙酯 + 脲 + 苯甲醛) 进行, 当 *N*-甲基脲 (**3b**) 与乙酰乙酸乙酯 (**1**) 反应后, 在 Biginelli 反应酸性条件下只能得到脱水反应中间体 **13b**, **13b** 中 *N*-甲基应在端位的氨基上 (式 7)。使用制备好的中间体烯酰胺 **13b**^[18,19]在催化量的酸或水存在下都易迅速水解, 这说明在 Biginelli 反应条件下平衡偏向乙酰乙酸乙酯/脲一侧。所以, 在制备 **13b** 时须用绝对无水条件且长时间反应。

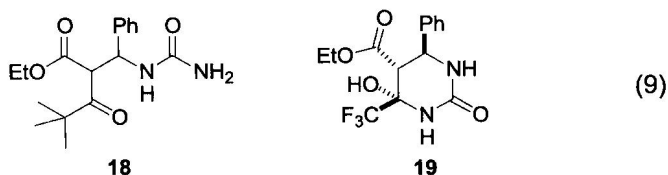


在第三条路径的假设中, **Kappe** 等人认为缩合中的关键步骤是: 在酸催化下, 苯甲醛 (**2**) 和尿素 (**3**) 经亲核加成反应生成中间体 *N*-(1-羟基苄基)脲 (**15**), **15** 在酸性条件下立即脱水生成 *N*-酰基亚胺离子中间体 **16**。乙酰乙酸乙酯 (**1**) 的烯醇异构体与缺电子的中间体 **16** 发生亲核加成反应, 生成具有开链结构的酰脲 **9**, 随后环合成为四氢嘧啶 **17**。在酸催化下, 由 **17** 脱水生成终产物 **4**^[17](式 8)。**Kappe** 同时证实: 当 1,3-二羰基化合物 (例如: **1**) 不存在情况下, 中间体 **16** 与过量的 **3** 加成得到 **Folkers** 等人提出的机理中的双酰脲 **5**。这些结果说明: 由 **Folkers** 和 **Johnson** 在 1933 年提出的机理是正确的, 首先由苯甲醛 (**2**) 和尿素 (**3**) 发生缩合反应。



虽然不能捕获或直接观察到机理中所提及的高活性中间体 **15** 或 *N*-酰基亚胺鎓离子 **16**, 但分别将带有大位阻基团的乙酰乙酸酯或三氟乙酰乙酸酯加到反应体系中, 可以分离得到中间体 **18**^[20]和 **19**^[21](式 9)。这些结果进一步证明了式

8 表述的 Biginelli 反应机理 (以及式 3) 的正确性。

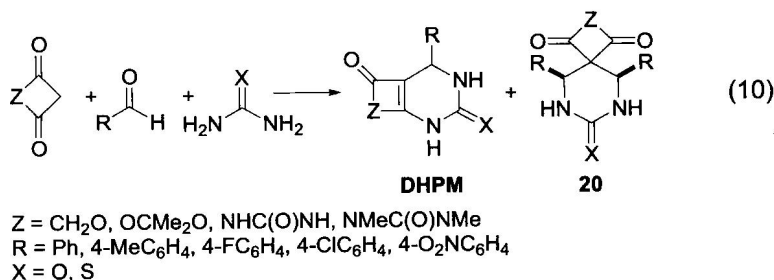


综上所述, Biginelli 反应机理仅有一种可能: 三组分间结合的次序将以第三种路径进行。也就是式 8 所描述的过程, 其中也已包含了式 3 的情况。

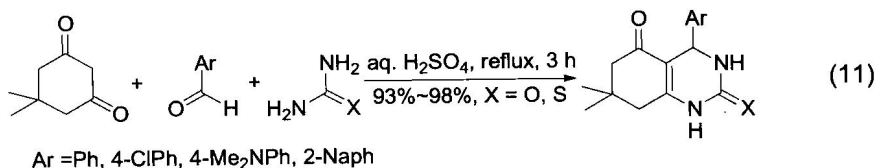
2.3 Biginelli 反应的副反应

Biginelli 反应是从链状化合物生成环状化合物的反应, 它很大的优势是具有较高的选择性 (见上述对机理的讨论)。但是, 在某些情况下存在一些副反应。

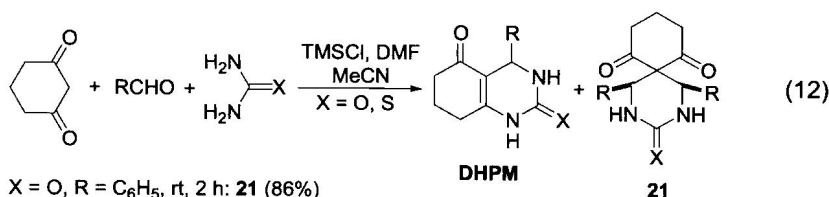
当含 α -C-H 键的羰基化合物为环状 1,3-二羰基化合物 (例如: 环内酯或环内酰胺等) 时, 生成较低产率的 Biginelli 反应产物 DHPM (11%~25%), 而主产物则是螺杂环化合物 **20**。其一般反应通式如式 10 所示^[22~24]:



当环状 1,3-二羰基化合物为 1,3-环己二酮时, 用 H_2SO_4 催化和水作溶剂的条件下, 可得高产率的 Biginelli 反应产物八氢喹啉酮等^[25](式 11)。



然而, 1,3-环己二酮在三甲基氯硅烷 (TMSCl) 催化下, 随着反应中醛和脲的不同而生成的产物和产率也有所不同 (式 12)^[22]。



X = O, R = C₆H₅, rt, 2 h: **21** (86%)
 X = O, R = 4-MeC₆H₄, rt, 2 h: **DHPM** (78%), **21** (15%)
 X = O, R = 4-FC₆H₄, rt, 2 h: **DHPM** (70%), **21** (23%)
 X = O, R = 4-NO₂C₆H₄, rt, 2 h: **DHPM** (69%), **21** (25%)
 X = S, R = C₆H₅, rt, 3 h: **DHPM** (77%), **21** (21%)
 X = S, R = 4-ClC₆H₄, rt, 2 h: **DHPM** (80%), **21** (13%)
 X = S, R = 4-MeC₆H₄, rt, 2 h: **DHPM** (79%), **21** (11%)
 X = S, R = 4-FC₆H₄, rt, 3 h: **21** (76%)
 X = S, R = 4-NO₂C₆H₄, rt, 3 h: **21** (74%)
 X = O, R = 2(3)-F(Br,NO₂)C₆H₄, rt, 2 h: **21** (90%~93%)
 X = S, R = 2(3)-F(Br,NO₂,OMe)C₆H₄, rt, 2 h: **21** (80%~92%)
 X = O, R = alkyl, 80 °C, 3 h: **21** (82%~93%)
 X = S, R = alkyl, 80 °C, 3 h: **21** (77%~85%)

从上式反应结果可以看出：当尿素、芳香醛和 1,3-环己二酮发生反应时，无论芳醛基的对位是供电子基还是吸电子基皆生成以螺杂环为主的产物 (69%~78%)，DHPM 只有 15%~25%。硫脲、芳香醛和 1,3-环己二酮发生反应时，对位有供电子基的芳醛生成螺杂环为主的产物，但对位有吸电子基时则生成 DHPM 产物。其它情况，例如：使用邻或间位取代的苯甲醛或脂肪醛作为原料时，则较高产率地得到单一的 Biginelli 反应产物 DHPM。

如式 13^[22]所描述的反应过程所示：螺杂环的生成与 TMSCl 的作用密切相关。当芳甲醛中的取代基处于醛基的邻或间位时，空间位阻效应阻碍了生成螺杂环所须经过的亲核加成反应，因此仅生成 DHPM 衍生物。

