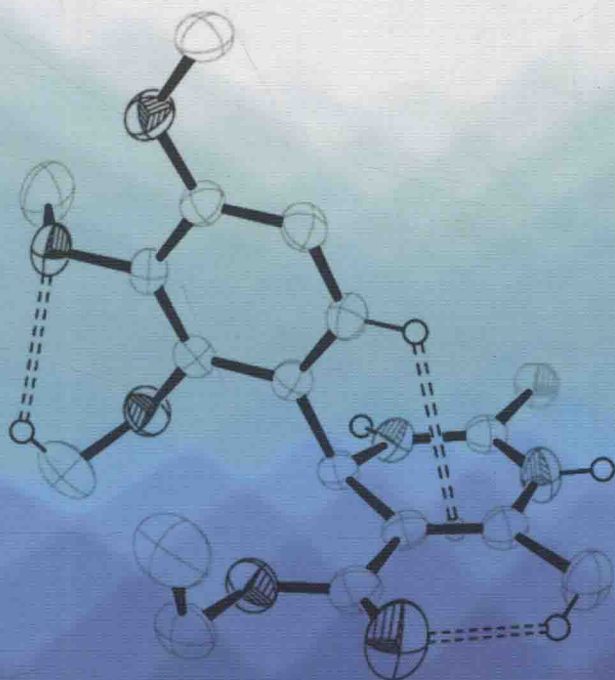


Biginelli反应 及其产物化学

权正军 王喜存 张彰 著



非外借



化学工业出版社

Biginelli反应 及其产物化学

权正军 王喜存 张彰 著



化学工业出版社

· 北京 ·

《Biginelli 反应及其产物化学》由 5 章组成，第 1 章详细介绍了 Biginelli 反应的历史背景；第 2 章为 Biginelli 反应的理论，主要包括 Biginelli 反应的机理，溶剂和催化剂对 Biginelli 反应的影响，Biginelli 反应的范围和限度，合成二氢嘧啶酮结构的其他方法及对映异构体纯 3,4-二氢嘧啶酮的合成五部分内容；第 3 章较详细介绍了 Biginelli 反应产物 3,4-二氢嘧啶-2-(硫)酮的结构和物理性质，内容包含代表化合物的波谱性质，构型和构象，理论计算研究和代表药物化合物的合成实验；第 4 章是 Biginelli 反应产物化学，重点介绍了 Biginelli 反应产物——3,4-二氢嘧啶-2-(硫)酮的化学反应，内容涉及 *N* 烷基化、酰基化，*C*2-衍生化反应，对甲苯磺酸嘧啶酯参与的反应，嘧啶硫酮参与的脱硫偶联反应，*C*5 和 *C*6-功能化反应，成环反应和氧化反应七大类反应类型。第 5 章介绍 DHPM 及其衍生物的生物活性。

《Biginelli 反应及其产物化学》可供化学及相关专业的本科生、研究生以及有机合成相关领域科技人员学习参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

Biginelli 反应及其产物化学/权正军，王喜存，张彰著. —北京：化学工业出版社，2019.8
ISBN 978-7-122-34544-8

I. ①B… II. ①权…②王…③张… III. ①多组分-化学反应-研究 IV. ①O643.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 095920 号

责任编辑：马泽林 杜进祥
责任校对：边 涛

文字编辑：陈 雨
装帧设计：韩 飞

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 装：中煤（北京）印务有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张 13¼ 字数 231 千字 2019 年 10 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888 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：88.00 元

版权所有 违者必究

▶ 前言

三种或三种以上的反应物通过一步化学反应，且生成的产物中含有所有起始反应物片段的反应称为多组分反应（MCR），多组分反应可以满足理想有机合成反应的许多要求，如原料易得、操作简单、易于实现自动化、资源有效及原子经济等。目前，多组分反应得到了飞速发展，涉及有机化学、应用化学、医药及材料科学等多个领域。在众多的多组分反应中，Biginelli（比吉内利）三组分反应是非常重要的反应，也是有机合成中最经典的多组分反应之一，在药物化学合成领域具有非常重要的应用价值。

目前，国内外有关 Mannich、Hantzsch、Ugi 和 Biginelli 反应等多组分反应及其应用已有大量文献报道，外文专著也已出版，我国除了 Mannich 反应（曼尼希反应）外，还没有系统总结和归纳 Biginelli 反应及其应用的专著出版。基于此，编者将从事 Biginelli 反应及其产物化学多年研究的经验和结果，结合收集整理的国内外有关的较新和权威的文献资料，编写《Biginelli 反应及其产物化学》，希望本书的出版能对嘧啶类化合物的研究开发起到一定的推动作用。

本书由权正军、王喜存、张彰著。全书由权正军负责统稿，王喜存负责对全书进行系统校核和审阅，张彰负责参考文献核对和文字校核。本书化合物结构的编号是按照同类物质（反应活性基团相似）同一编号原则，特殊结构的化合物按照单独编号原则来进行编写。

在此要特别感谢本课题组研究生任荣国、杨国俊、胡旺华、燕中飞、王忠杰、吕颖、魏英、杨田瑶、张玉山、龚海鹏、张越、杜宝新、陈旭等在实验研究方面的辛勤工作，为本书的完成做出了贡献。书中述及的研究工作，也得到了国家自然科学基金委（Nos. 21362032, 21362031 和 21562036）、甘肃省科学技术厅、保水化学功能材料甘肃省国标科技合作基地和西北师范大学（NWNLU-LKQN-15-1）等基金项目的经费支持，在此一并表示感谢。

受著者理论知识水平所限，书中疏漏之处在所难免，敬请读者提出宝贵意见、批评指正，著者将万分感激。

权正军，王喜存，张彰
2019年5月

目录

第 1 章 Biginelli 反应的历史背景

1

参考文献 7

第 2 章 Biginelli 反应的理论

9

2.1 Biginelli 反应的机理	9
2.1.1 酸催化的反应机理	9
2.1.2 碱催化的反应机理	21
2.2 溶剂和催化剂对 Biginelli 反应的影响	23
2.3 Biginelli 反应的范围和限度	29
2.3.1 醛合成砌块	29
2.3.2 β -酮酯合成砌块	32
2.3.3 尿素合成砌块	44
2.4 合成二氢嘧啶酮结构的其他方法	47
2.4.1 Atwal 改进法	47
2.4.2 固相组合技术在 Biginelli 反应中的应用	48
2.5 对映异构体纯 3,4-二氢嘧啶酮的合成	52
2.5.1 外消旋嘧啶酮的手性拆分	54
2.5.2 手性诱导不对称 Biginelli 缩合反应	56
2.5.3 手性配体与 Lewis 酸共催化不 对称 Biginelli 缩合反应	58
2.5.4 有机小分子催化不对称 Biginelli 缩合反应	61
2.5.5 Biginelli 反应在海洋生物碱合成中的应用	69
参考文献	75

第3章 3,4-二氢嘧啶-2-(硫)酮的结构性质与理论计算研究 82

3.1 代表化合物的波谱性质	82
3.2 3,4-二氢嘧啶-2-(硫)酮的构型和构象	87
3.2.1 构型和构象概述	87
3.2.2 代表化合物的构型和构象分析	88
3.3 理论计算研究	102
3.3.1 几何结构优化及自然原子电荷分析	103
3.3.2 分子总能量及前线轨道能量分析	104
3.3.3 自然键轨道分析	105
参考文献	107

第4章 Biginelli反应产物化学 109

4.1 Biginelli 反应产物的 N-烷基化/酰基化反应	109
4.1.1 N1-取代反应	109
4.1.2 N3-酰基化反应	111
4.1.3 N3-烷基化反应	114
4.1.4 N3-烯丙基化反应	119
4.1.5 N3-其他功能化反应	120
4.2 C2-衍生化反应	121
4.2.1 C2-醚化/氨化反应	122
4.2.2 C2-烷基化/芳基化反应	126
4.3 对甲苯磺酸嘧啶酯参与的偶联反应	129
4.3.1 对甲苯磺酸嘧啶酯参与的亲核取代反应	130
4.3.2 对甲苯磺酸嘧啶酯参与的 C-N 偶联反应	132
4.3.3 对甲苯磺酸嘧啶酯参与的 C-C 偶联反应	134
4.4 基于嘧啶硫酮的脱硫偶联反应	137
4.4.1 嘧啶硫酮与炔、羧酸亚铜盐的脱硫偶联/ 酰化/水合串联反应	137
4.4.2 二嘧啶基二硫醚参与的脱硫偶联反应	139

4.5	C5-和 C6-功能化反应	148
4.5.1	C5-功能化反应	148
4.5.2	C6-功能化反应	151
4.6	成环反应	154
4.6.1	C5/C6-成环反应	154
4.6.2	C2/N3-成环反应	157
4.6.3	N1/C6-成环反应	162
4.6.4	四唑并嘧啶类化合物的合成	163
4.7	氧化反应	166
4.7.1	热化学氧化	166
4.7.2	光化学氧化	173
	参考文献	178

第5章

DHPM及其衍生物的生物活性

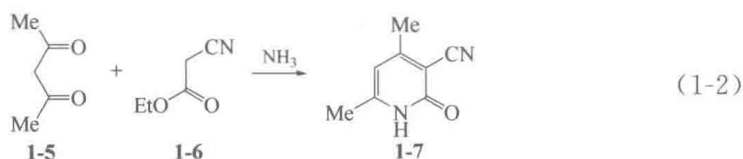
185

5.1	钙通道拮抗剂	186
5.2	α_{1a} -肾上腺素能受体拮抗剂	190
5.3	黑色素聚集激素受体 1 拮抗剂	192
5.4	有丝分裂驱动蛋白抑制剂	193
5.5	ROCK 1 抑制剂	194
5.6	热休克蛋白 70ATP 酶抑制剂	196
5.7	抗炎活性	198
5.8	抗菌活性	199
5.9	抗病毒活性	200
5.10	抗真菌活性	201
5.11	抗氧化活性	202
5.12	市场上含有嘧啶结构的药物举例	204
	参考文献	208

基肿)的化学结构的研究。

另外, Biginelli 曾工作于两个著名科学家的实验室, 两个实验室都具有优秀的科研成果和强大的科研个性, 其一是 H. Schiff, 在他的实验室 Biginelli 反应被发现; 其二是 B. Gosio, 他发现活的有机体可以进行新陈代谢。可以这样说, 正是 Schiff 和 Gosio 等所取得的巨大成功, 遮住了最初 Biginelli 反应在多组分反应和生物有机化学领域的创新性^[1]。

Biginelli 于 1860 年 7 月 25 日出生于 Palazzolo Verellese 的一个面包师家庭(图 1-1)。1881~1886 年于都灵大学从事药物化学研究并跟随 Guareschi 从事萘的多卤化反应研究, 该反应通过萘与溴和氯的连续反应来实现。Guareschi 成名于 α -吡啶酮的合成, 即 Guareschi-Thorpe 反应, 该反应是指氰基乙酸酯与 1,3-二酮在 NH_3 存在下缩合得到 α -吡啶酮 **1-7** 的反应[式(1-2)]。当时, Guareschi 是研究萘及其化学反应的领导者之一。



毕业当年, Biginelli 被提名为米兰农业学院的有机化学助理。在那里, 他与



图 1-1 29 岁时的 P. Biginelli

图片来源于 Eur. J. Chem.^[1]

W. Körner(1839—1925, 德裔意大利人)一起工作, 直到 1890 年他被提名为米兰农业学院的副教授。在此期间, Biginelli 跟随 Körner 研究秦皮素类化合物 **1-8** 和 **1-9**(一种 *Fraxinus ornus* L 树皮的主要成分)的主要结构。秦皮素于 1857 年首次被分离, 但结构一直未被确定。Biginelli 和 Körner 证明, 秦皮素是 B 环上含有两个羟基和一个甲氧基的三氧代香豆素衍生物。在之后的工作中, Biginelli 提出了秦皮素上三个氧的内在关系, 他还制备了 5,6,7-三甲氧基香豆素 **1-10** 和 **1-11**, 并证明该化合物不同于秦皮素 **1-9**(图 1-2)。几乎在 Biginelli 工作的 30 年之后, Wesseley 于 1928 年才确定了其结构。如今, 该类化合物重新被人们所关注, 是由于其广泛存在于用于各种保健食品、

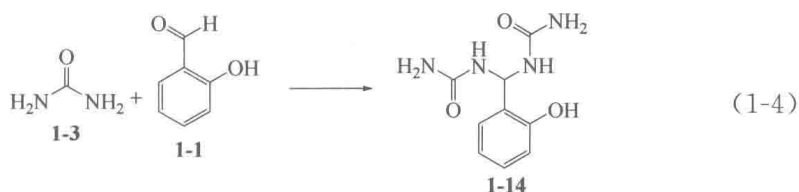
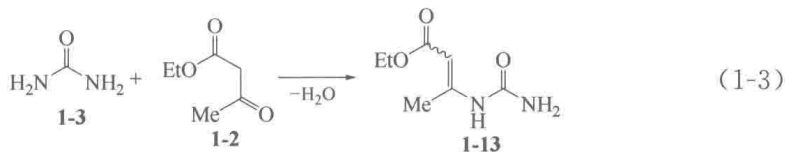
化妆品的植物提取液中。Biginelli 还曾研究过 Hantzsch 反应, 说明他在早期对多组分反应已感兴趣。



图 1-2 秦皮素及其衍生物

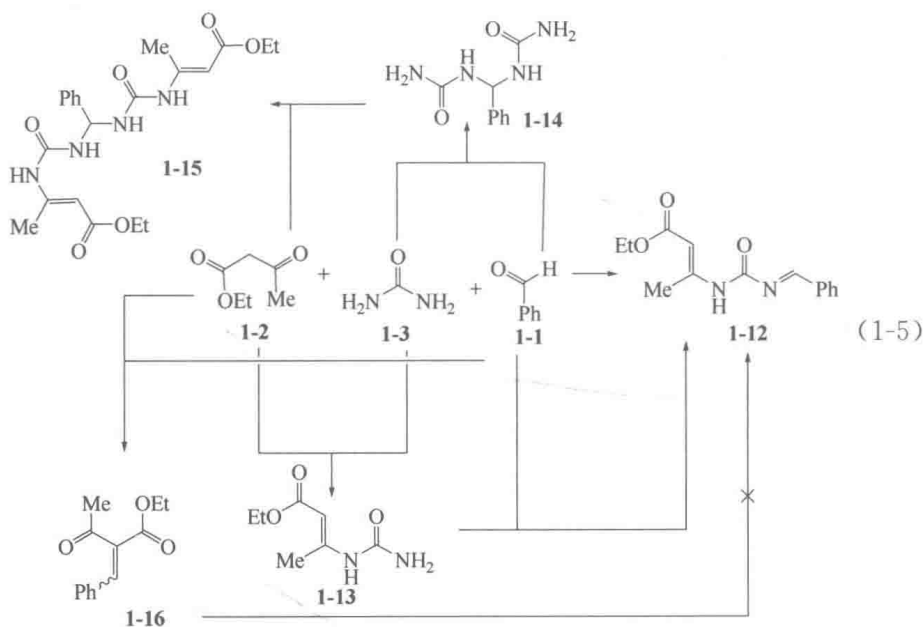
1890 年 10 月, Biginelli 从米兰搬到了佛罗伦萨。1891 年, Biginelli 就在 *Gazzetta Chimica Italiana*^[2] 和 *Berichte* 发表了两篇简报^[3], 就是现在被认为是使他出名的反应(图 1-2)^[4]。全文分别于 1893 年发表于两个杂志, Biginelli 则是这些论文的唯一作者。Hantzsch 反应的经验和在佛罗伦萨实验室中的熏陶, 无疑培养了他对羰基缩合化学的兴趣。起初该反应的新颖性被忽略了, 是由于起初反应产物的结构被误认为是开链结构的化合物 **1-12** (事实上该化合物就是环状的 3,4-二氢嘧啶酮 **1-4**), 1893 年 Biginelli 提出了正确的结构。

Biginelli 多组分反应是在汲取 Behrend 和 Schiff 前期工作的基础上发现的, 他们尝试用尿素代替糖基化学反应中的一种胺。Behrend 发现使用尿素时得到了与乙酰乙酸酯的稳定加成物, 并称之为酰脲(i. e., **1-13**) [式(1-3)]。然而, 在 Schiff 有关醛和含氮化合物的经典反应中, 尿素与芳香醛或脂肪醛反应都给出对称的亚苄基双尿素 **1-14** [式(1-4)]。



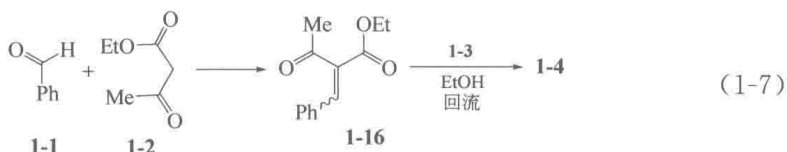
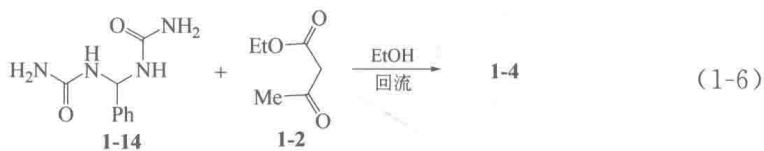
在此基础上, Biginelli 探索了乙酰乙酸乙酯与尿素在醛存在下的反应: 将尿素、乙酰乙酸乙酯和水杨醛在无水乙醇中加热煮沸 2h 即有沉淀析出, 经过滤、冷乙醇洗涤, 乙醇重结晶得到的化合物的元素分析表明其分子式为 $C_{14}H_{16}N_2O_3$, 这说明三个起始原料的所有碳原子都进入了产物分子中(图 1-2, $R^2 = 2-OHC_6H_4$), 这就是 Biginelli 于 1891 年最早报道的开链结构 **1-12**。

人们对此三组分加成产物结构的疑问促使 Biginelli 在 1893 年对此反应做了大量的化学逻辑推理, 该逻辑分析如式 (1-5) 所示。在进行了严密规划后, Biginelli 对该多组分反应的各个步骤进行组合剖析。由于三种反应物都可以两两组合反应, 如按 1:1 的量(乙酰乙酸乙酯/尿素或乙酰乙酸乙酯/醛), 或 2:1 的量(尿素/醛)。三元加成物——开链产物 **1-12** 可以通过醛与 **1-13** 直接反应得到。同时, 尿素和醛缩合还得到 **1-14** 类化合物, **1-14** 与乙酰乙酸乙酯反应会生成链结构 **1-15**。但是, 使用苯甲醛与乙酰乙酸乙酯的反应物——亚苄基乙酰乙酸乙酯 **1-16** 与尿素反应却无法得到如同多组分反应中生成的产物 **1-12**。



虽然加成物 **1-13** 很容易与一分子的醛作用生成与多组分反应相同的产物 **1-12**, 然而, 与预期不同的是, 当乙酰乙酸乙酯与 **1-14** 作用时, 如同将酰脲和醛处理时的结果一样, 得到的是三组分缩合产物 **1-4**。因此, 在乙醇中加热回流 6h **1-14** 与乙酰乙酸乙酯的混合物, Biginelli 得到了三元加成产物 **1-4**, 而不是预期的双开链酰脲 **1-15**[式(1-6)]。相同的产物也可通过如下方法得到: 首先将乙酰乙酸乙酯与苯甲醛反应得到 **1-16** 后, 再与尿素作用

得到产物 **1-4**[式(1-7)]。有趣的是,他还通过亚苄基双尿素与乙酰乙酸乙酯的反应得到了少量的酰脲 **1-13**。该结果表明,形成 Behrend 和 Schiff 加成物的反应都是可逆的,这就解释了该三组分反应最终都得到同样产物的原因,而不管三种组分以何种顺序两两混合。



综上,正如当代有机化学的逻辑学描述的一样,**1-13**与醛作用时,表现出一种双亲核性的行为,而不单单是简单的含氮化合物的单亲核性质。Biginelli 通过加入 Brønsted(HCl 溶液)酸催化剂提高了此多组分反应的产率,并且通过扩展不同的醛底物(脂肪醛, α,β -不饱和醛和糠醛)验证了其广泛的适用范围。然而,在 19 世纪末期,有关尿素的缩合反应更可能被认为是一个非主流的课题(1864 年 Baeyer 合成了巴比土酸),嘧啶的合成也就不足为奇,只是深奥的杂环化合物而已。在那些年,Schiff 的关注重点是氨基酸及其与甲醛的反应。

1897 年,Biginelli 进入罗马大学工作,那时 Biginelli 38 岁。他在申请讲师职位时提交的被称为 Biginelli 反应的论文受到了积极评价。随后,他转向对 Gosio 气体的研究。壁纸在当时非常流行,而无机砷染料在绿色壁纸中被广泛使用。初步估计,仅在 1858 年的英国,就有 1 亿平方米的含砷壁纸被使用,但是,在当时含砷壁纸导致中毒现象时有发生。1839 年,Gmelin 认为是挥发性的砷衍生物引起的中毒,由于中毒时总是伴随有大蒜味。1874 年,Selmi 建议室内砷污染是由于壁纸糨糊中的挥发性砷所致。Gosio 认为多种微生物可以在砷表面快速增长,并释放出混合有砷和碳元素的有毒气体,此气体被称为 Gosio 气体。

在 Gosio 建立的模型基础上,Biginelli 决定分离纯化这些挥发性砷衍生物。在获得对粗品的分析数据后,Biginelli 决定通过形成难溶沉淀来捕获砷。Biginelli 发现溶于 20% HCl 中的 10% HgCl_2 溶液效果更佳,将气体混合物通入该溶液时,就能得到漂亮的晶体。该溶液被称为 Biginelli 溶液,我们很难想象当时 Biginelli 做这个实验时有多困难和危险。无论如何,经过将

混合气通入溶液几周后, Biginelli 获得了一种漂亮的具有大蒜味的晶体沉淀, 经过元素分析确定其结构为二甲基胂。装有这些晶体的反应瓶至今仍保存在罗马。为了确定 Gosio 气体的结构, Biginelli 试图通过金属催化剂(钨或铂)催化砷与乙醇的反应来合成该气体, 然而, 反应只生成了元素砷和乙酸。在 20 世纪 30 年代, Gosio 气体的结构仍然是一个未知的谜题, 最后才被确定为三甲基胂。

在研究了 Gosio 气体之后, Biginelli 的研究兴趣转向了商业品, 例如工业石油和以喹啉结构为基础的药物方面。在退休之前他一直进行这方面的研究, 发表了九篇论文。最大的成就是发展了生物体液中苦味酸的鉴别方法。这种方法使用 Zn 或 Sn 还原苦味酸为三氨基酚, 后者在空气中氧化为蓝色的产物。此法被广泛用于法医化学中, 以“Biginelli 测试”而出名。

1925 年, 他接替 Paternò 成为罗马高等卫生研究所(Istituto di Sanità Pubblica)化学实验室主任, 直到 1928 年退休。1937 年于罗马去世, 享年 78 岁。Biginelli 是一个化学史上的奇人。在短短的 10 年里, 他在当时有机化学最热门的两个领域——应用多组分反应合成生物分子和有机金属化学——留下了自己的深刻印记。他在天然产物、有机合成和生物有机研究领域均发表了标志性的论文。

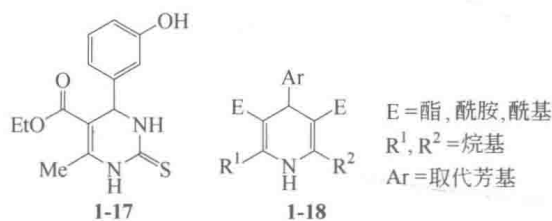


图 1-3 Monastrol 和吡啶的结构

在 Biginelli 反应报道后的 30 多年时间里, 这个新的杂环反应在合成方面的巨大潜力并未被发掘, 含有此类杂环结构化合物的药理活性也未被探索。到了 20 世纪 80 年代早期, 与化合物 1-4 结构相似的吡啶类化合物 1-18 (图 1-3) 被发现具有钙拮抗活性^[5], 这一发现引发了人们对 DHPMs 类化合物药理活性的研究, 结果发现此类化合物具有钙拮抗、降压, α_{1a} -拮抗和抗癌等活性。二氢嘧啶的生物活性及含有该骨架结构的药物化学作为杂环化学的一个分支正在如火如荼地进行着。在这一领域, 标志性的事件是化合物 Monastrol 1-17 (图 1-3) 的发现, 它是一种抗有丝分裂剂, 不像传统的该类药物 (Colchicine, Paclitaxel, Vinca alkaloids) 进攻靶蛋白, 而是直接抑制有丝

分裂驱动蛋白 Eg5, Eg5 是一个纺锤体分裂所需的驱动蛋白质。嘧啶结构也存在于一些生物活性海洋天然产物中(如 Batzelladines、Crambescidin 和 Ptilolomycalin 等生物碱), 基于此, Overman 发展了分子内的 Biginelli 反应合成此类物质的合成方法^[6]。Biginelli 反应还是成功实现了不对称反应的少数多组分反应之一^[7]。在过去的几十年里, Biginelli 反应成为了热点主题, 大量的改进方法被不断报道, 合成各种新颖的 DHPMs 类似物的论文和专利不断涌现(本书中还是沿用 DHPM 来代替此类化合物)。很多化学工作者通过实验和理论计算的方法对 Biginelli 反应机理进行了探讨。近 20 年, 奥地利化学家 Kappe 对 Biginelli 反应的新进展做出了突出贡献^[8]。Biginelli 三组分反应已被选作国内外大学本科生基础化学实验的教学内容^[9]。

2006 年起, 我们开始了以 DHPMs 的合成及其衍生化反应为核心的研究^[10]。10 多年里对以 DHPMs 为起始原料合成含嘧啶杂环的生物活性分子进行了系统而深入的研究, 取得了积极的结果, 发展了一系列嘧啶衍生物的合成方法。在温和、环境友好的条件下实现 Biginelli 类多组分缩合反应以及缩合产物的选择性功能化, 进而实现立体选择性反应仍然是一个值得深入研究的课题^[11]。

新型多组分反应的开发是一项极具挑战性的课题, 因为不仅要考虑起始化合物的反应匹配性, 还要考虑现场生成的中间体分子的反应匹配性和相容性, 研究反应的机理, 开发并控制新型的化学反应, 开发能活化“惰性”官能团的新技术, 将具有重要的应用价值和理论意义。正如 Tron 等在 Biginelli 的传记文章中所述的那样“现如今的科学, 很多人都在围绕着香艳的花朵打转, 而很少有人花时间去种植新的鲜花。Biginelli 恰恰是其中的另类, 他愿意花费更多的精力去种植新花, 而不是享受它们的花香和发表改头换面型的文献。我们无法对他发表在不同学科领域的文章进行标准判断, 但是, 他确实是一位很好的园艺师。”^[1]

参考文献

- [1] Tron G C, Minassi A, Appendino G. *Eur. J. Org. Chem.*, 2011: 5541.
- [2] (a) Biginelli P. *Gazz. Chim. Ital.*, 1891, 21: 337; (b) Biginelli P. *Gazz. Chim. Ital.*, 1891, 21: 455.
- [3] (a) Biginelli P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1891, 24: 1317; (b) Biginelli P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1891,

Biginelli反应及其产物化学

24: 2962.

- [4] (a) Biginelli P. Gazz. Chim. Ital., 1893, 23: 360;(b)Biginelli P. Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1893, 26: 447.
- [5] Atwal K S, Rovnyak G C, Schwartz J, Moreland S, Hedberg A, Gougoutas J Z, Malley M, Floyd F D M. J. Med. Chem., 1990, 33: 1510.
- [6] (a)Overman L E, Rabinowitz M H, Renhowe P A. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117: 2657; (b) Coffey D S, McDonald A I, Overman L E, Rabinowitz M H, Renhowe P A. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122: 4893;(c) Coffey D S, Overman L E, Stappenbeck F. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122: 4904;(d)Coffey D S, McDonald A I, Overman L E, Stappenbeck F. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121: 6944.
- [7] 饶红红, 权正军, 白林, 叶鹤琳. 有机化学, 2016, 36: 283(综述).
- [8] (a)Kappe O C. Tetrahedron, 1993, 49: 6937;(b)Kappe O C. Acc. Chem. Res., 2000, 33: 879;(c)Kappe O C. Eur. J. Med. Chem., 2000, 35: 1043.
- [9] (a)Holden M S, Crouch R D. J. Chem. Educ., 2001, 78: 1104;(b)Damkaci F, Szymaniak A. J. Chem. Educ., 2014, 91: 943;(c)Aktoudianakis E, Chan E, Edward A R, Jarosz I, Lee V, Mui L, Thatipamala S S, Dicks A P. J. Chem. Educ., 2009, 86: 730.
- [10] 权正军, 张彰, 达玉霞, 王喜存. 有机化学, 2009, 29: 876(综述).
- [11] 部分综述文献: (a)Dallinger D, Stadler A, Kappe O C. Pure Appl. Chem., 2004, 76: 1017;(b)Gong L Z, Chen X H, Xu X Y. Chem. Eur. J., 2007, 13: 8920;(c)Heravi M M, Asadi S, Lashkariani B M. Mol. Diversity, 2013, 17: 389;(d)Wan J P, Lin F, Liu Y. Curr. Org. Chem., 2014, 18: 687.

Biginelli反应的理论

自从 1891 年 Biginelli 反应被报道以来，化学家们已发表了大量的研究报告，其对酸催化下醛、尿素/硫脲及二羰基化合物的三组分反应进行了详细的研究，取得了显著进展，还将固相合成及微波辅助合成等多种合成方法、技术应用于该反应中，对 Biginelli 反应机理也进行了大量探讨。本章主要介绍 Biginelli 反应的反应机理、主要影响因素、反应范围和限度以及改进后的合成方法，还将较详细地介绍 Biginelli 不对称反应在对映异构体纯 3, 4-二氢嘧啶酮衍生物及天然产物合成中的应用。

2.1 Biginelli 反应的机理

Biginelli 在一开始即对该三组分缩合反应的机理做了探讨，并发现三种底物不管以何种顺序两两混合，最终都可以得到产物 DHPMs。很显然，三种组分不大可能通过同时或协同反应生成产物。那么，它的关键中间过程是什么，是由醛与 β -二羰基化合物缩合生成亚苄基二羰基化合物，或是醛与尿素缩合生成酰亚胺，还是二羰基化合物与尿素作用生成酰脲中间体呢？弄清楚这一问题，对于合理选择反应条件，成功实现 Biginelli 反应，提高反应速率，增加产物收率是非常重要的。

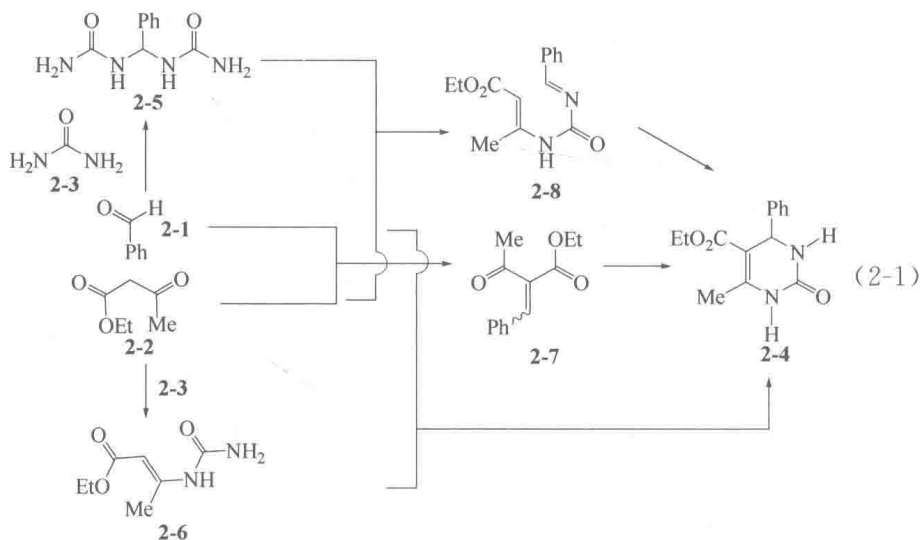
首次完成的 Biginelli 反应以及改进后的实验绝大多数都是在酸催化下进行的，因此，对酸催化的 Biginelli 反应的研究最为彻底，对其机理的研究也较深入，既有理论研究，也有实验研究。其中代表性的机理有 Folkers 和 Johnson、Sweet 和 Fissekis、Kappe 及 Neto 等人分别提出的研究结果。也有文献分别报道了过渡金属和碱催化下的 Biginelli 反应，但其反应机理的研究仍处于推测阶段。

2.1.1 酸催化的反应机理

1933 年，Folkers 和 Johnson 首次较详细地研究了 Biginelli 反应的机

理, 提出了现在所知的烯胺型反应历程[式(2-1)]。他们认为尿素与乙酰乙酸乙酯反应形成的酰脲结构 **2-6** 是该反应的关键中间体, 同时, 在酸性条件下有助于苯甲醛和尿素的缩合, 形成的双尿素 **2-5** 是该反应的第一个中间体^[1], 苯甲醛与乙酰乙酸乙酯通过 Aldol 反应形成的亚苄基乙酰乙酸乙酯 **2-7** 也是可能的中间体。中间体 **2-5** 或 **2-6** 再分别与乙酰乙酸乙酯或苯甲醛作用, 经环化脱水生成 DHPM**2-4**。提出该机理主要是基于如下的实验结果: ①单质碘、盐酸或硫酸的用量对反应的产率有明显的影响, 当向反应体系中加入哌啶时, 没有分离到目标产物; ②三种反应组分中, 增加尿素的量(如为两倍)能明显提高反应产率; ③没有证据显示尿素能与化合物 **2-7** 直接作用给出产物。

根据 Biginelli 曾提出的四种可能反应途径, Folkers 和 Johnson 对四种模型进行了控制实验, 如式(2-2)所示。A 模型中, 苯甲醛、尿素和乙酰乙酸乙酯通过一步的协同反应直接生成产物的可能性不大。因此, 可能的反应模型只有以下三种途径: B(双尿素 **2-5** 和乙酰乙酸乙酯 **2-2** 反应)、C(酰脲 **2-6** 和苯甲醛 **2-1** 反应)和 D(尿素 **2-3** 与亚苄基乙酰乙酸乙酯 **2-7** 反应)。到底经由哪一种途径得到产物, 且是反应的决速步骤? 哪种途径最有可能生成 DHPM 产物? 还有没有除了 B、C 或 D 以外的其他反应途径? 这成了研究机理的最主要突破口和出发点。



考虑到酸对 Biginelli 反应的影响, 他们首先研究了 A 模型中酸催化剂的种类和用量对该三组分反应的影响, 实验结果见表 2-1。不同的酸及其用