

• 研究论文 •

无溶剂下位阻控制的 Biginelli 反应

程青芳^{*,a,b} 许兴友^{b,c} 张 辉^c 阮明杰^c 林 俏^c 杨绪杰^b

(^a 淮海工学院江苏省海洋生物技术重点实验室 连云港 222005)

(^b 南京理工大学材料化学实验室 南京 210094)

(^c 淮海工学院化学工程系 连云港 222005)

摘要 在 NaHSO₄ 作催化剂, 无溶剂下将水杨醛、活泼亚甲基化合物和尿素或硫脲进行 Biginelli 反应, 高收率地合成了一系列 monastrol 类物质. 产物的结构通过 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR 光谱数据和单晶解析表征和确定. 对于不同活泼亚甲基化合物参与的反应, 形成了 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物 **2** 和氧桥嘧啶衍生物 **3** 两类物质, 活泼亚甲基化合物分子中醇酯基的结构是决定两种嘧啶衍生物结构的主要因素. 对于以前报道的 Biginelli 产物 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物 **2a** 和氧桥嘧啶衍生物 **3e** 的形成也进行了讨论.

关键词 Biginelli 反应; monastrol 类物质; 位阻控制; 晶体结构

Biginelli Reactions by Steric Control under Solvent-free Conditions

Cheng, Qingfang^{*,a,b} Xu, Xingyou^{b,c} Zhang, Hui^c

Ruan, Mingjie^c Lin, Qiao^c Yang, Xujie^b

(^a Jiangsu Key Laboratory of Marine Biotechnology, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005)

(^b Materials Chemistry Laboratory, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094)

(^c Department of Chemical Technology, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005)

Abstract Monastrol analogues were synthesized by Biginelli reaction of salicylaldehyde, urea or thiourea and active methylene compound under solvent-free conditions with NaHSO₄ as catalyst in high yields. The structures of the products were characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and X-ray single crystal diffraction. The reaction formed two different products, 4-(2-hydroxyphenyl)pyrimidines (**2**) and oxygen-bridged pyrimidine derivatives **3**, depending on the structures of active methylene compound. The products were caused by steric effects exerted by the alcohol terminus of the ester group in the active methylene component. Previous controversial results as to the structures of the Biginelli product 4-(2-hydroxyphenyl)-pyrimidine (**2a**) and oxygen-bridged pyrimidine derivative **3e** were also discussed.

Keywords Biginelli reaction; monastrol analogue; steric control; crystal structure

二氢嘧啶酮衍生物作为钙通道阻滞药、抗高血压药物、 α_{1a} -拮抗剂和神经肽 Y 的拮抗剂, 显示出良好的药物性质, 近年来受到广泛的关注^[1~7]. 此外, 几种含二氢嘧啶酮-5-羧酸盐海洋生物碱也表现出有趣的生物学性质^[8]. 其中, 6-甲基-4-(3-羟基苯基)-2-硫代-1,2,3,4-四

氢嘧啶-5-羧酸乙酯(monastrol)是二氢嘧啶酮类化合物中药理活性最为突出的一个, 它能影响 Eg5 的功能^[9,10], 可作为研制抗癌药物的先导物^[11,12], 正是由于 monastrol 类物质独特的药理活性, 对这类物质的合成及研究引起了人们极大的兴趣^[13,14], 它们一般都是由含有羟基的芳

* E-mail: cheng_qingfang@yahoo.com.cn, xuxy@hhit.edu.cn

Received September 14, 2008; revised December 1, 2008; accepted January 16, 2009.

江苏省教育厅重大基础研究基金(No. 07KJA15011)、连云港市科技攻关项目基金(No. CG0713)和江苏省海洋生物技术重点建设实验室基金(No. 2007HS009)资助项目.

醛、活泼亚甲基化合物和尿素或硫脲在酸或碱催化下, 在有机溶剂如乙腈、氯仿、甲苯、乙醇等极性溶剂中进行 Biginelli 反应来制备的^[15]. 这些有机溶剂一般都是对环境有害的, 绿色合成更注重对反应溶剂的使用, 其中无溶剂下的反应被认为是最理想的绿色反应. 我们报道用 NaHSO_4 作催化剂, 无溶剂下以水杨醛为醛试剂, 与不同的活泼亚甲基化合物和尿素或硫脲发生 Biginelli 反应, 高收率地制备一系列 monastrol 类物质. 通过光谱数据和单晶解析, 确定了这些 monastrol 类物质的结构. 对于不同的活泼亚甲基化合物与水杨醛、尿素或硫脲的 Biginelli 反应, 形成了 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物 **2** 和氧桥嘧啶衍生物 **3** 两种不同的物质, 单晶结构揭示活泼亚甲基化合物分子中醇酯基的结构是决定两种嘧啶衍生物结构的主要因素. 我们还对以前报道的 Biginelli 产物 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物 **2a** 和 **3e** 的形成也进行了讨论. 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物 **2a~2d** 和氧桥嘧啶衍生物 **3a~3f** 的合成路线如图 1.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

晶体培养中用到的试剂均为重蒸后使用, 其它试剂均为化学纯或分析纯, 直接使用. 熔点用 XRC-1 型显微熔点仪测定(温度计未经校正); 化合物的 NMR 用 Bruck-400 型核磁共振仪测定(TMS 为内标); IR 用岛津-440(FT-IR)红外光谱仪测定(KBr 压片); 晶体结构由 Siemens Smart-1000 型 CCD 衍射仪测定.

1.2 合成 monastrol 类物质的一般步骤

向反应瓶中加入水杨醛(10 mmol), 活泼亚甲基化合物(10 mmol), 尿素或硫脲(15 mmol)以及 NaHSO_4 (5

mmol), 在 90 °C 的油浴中加热 3~5 h, 冷却至室温后, 将反应混合物倾入 100 g 冰水中, 搅拌 5~10 min, 抽滤析出的固体, 依次用冰水、40% EtOH-H₂O 溶液洗涤至少两次, 最后用无水乙醇重结晶得纯净产物 **2a~2d** 或 **3a~3f**.

2a: 收率 91%, m.p. 201~202 °C (lit.^[14] m.p. 201~203 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 9.10 (s, 1H, NH), 7.18 (s, 1H, NH), 6.68~7.16 (m, 5H, ArH, OH), 5.45 (d, J =2.9 Hz, 1H, H-4), 4.21 (q, J =6.8 Hz, 2H, OCH₂), 2.26 (s, 3H, CH₃), 1.24 (t, J =6.8 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ : 18.6, 24.8, 44.7, 59.8, 98.6, 119.6, 121.3, 128.1, 129.6, 130.6, 149.4, 151.5, 155.5, 169.3; IR (KBr) ν : 3354 (OH), 3268 (NH), 1683 (COO), 1597 (NCON) cm⁻¹.

2b: 收率 86%, m.p. 162~164 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 9.72 (s, 1H, NH), 9.10 (s, 1H, NH), 6.83~7.31 (m, 5H, ArH, OH), 5.51 (d, J =2.5 Hz, 1H, H-4), 4.14 (q, J =7.3 Hz, 2H, OCH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃), 1.23 (t, J =7.3 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ : 18.4, 24.7, 44.2, 58.6, 102.5, 118.7, 120.9, 127.2, 129.1, 131.7, 148.3, 150.5, 169.2, 177.5; IR (KBr) ν : 3359 (OH), 3279 (NH), 1689 (COO) cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₄H₁₆N₂O₃S: C 57.51, H 5.52, N 9.58; found C 57.46, H 5.44, N 9.65.

2c: 收率 88%, m.p. 217~219 °C (lit.^[16] m.p. 215~217 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 9.61 (s, 1H, NH), 9.05 (s, 1H, NH), 6.71~7.22 (m, 5H, ArH, OH), 5.52 (s, 1H, H-4), 4.09 (q, J =7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.84 (q, J =7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.62 (d, J =16.1 Hz, 1H, CH₂), 1.18 (t, J =7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.01 (t, J =7.1 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR

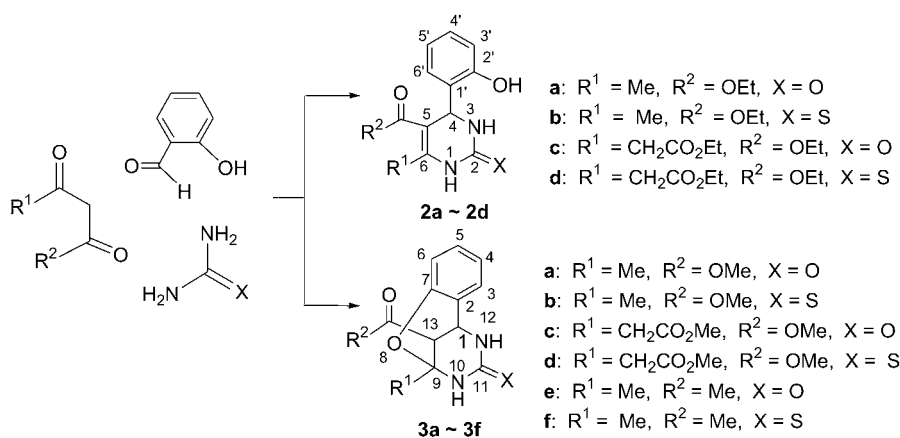


图1 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物**2a~2d**和氧桥嘧啶衍生物**3a~3f**的合成路线

Figure 1 Synthesis route of 4-(2-hydroxyphenyl) pyrimidines **2a~2d** and oxygen-bridged pyrimidine derivatives **3a~3f**

(CD₃COCD₃) δ : 13.8, 14.1, 37.2, 48.5, 59.3, 60.7, 100.2, 115.3, 118.7, 127.5, 128.4, 129.4, 144.8, 152.3, 154.4, 164.9, 168.7; IR (KBr) ν : 3366(OH), 3215(NH), 1721(COO), 1702(COO), 1632(NCON) cm⁻¹.

2d: 收率 84%, m.p. 187~190 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 9.93 (s, 1H, NH), 9.38 (s, 1H, NH), 6.93~7.45 (m, 5H, ArH, OH), 5.67 (s, 1H, H-4), 3.96 (q, J =7.5 Hz, 1H, CH₂), 3.89 (q, J =7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.71 (d, J =16.1 Hz, 2H, CH₂), 1.21 (t, J =7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.15 (t, J =7.5 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ : 14.1, 14.9, 37.1, 48.9, 60.4, 60.9, 99.8, 115.1, 117.9, 127.2, 128.6, 129.1, 145.6, 152.7, 165.2, 168.3, 177.9; IR (KBr) ν : 3378 (OH), 3336 (NH), 1745 (COO), 1731 (COO) cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₂₀N₂O₅S: C 56.03, H 5.53, N 7.69; found C 56.12, H 5.47, N 7.78.

3a: 收率 92%, m.p. 117~120 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7.19 (s, 1H, NH), 6.78~7.18 (m, 5H, ArH, NH), 4.61 (dd, J =2.8, 2.8 Hz, 1H, H-1), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.49~3.52 (m, 1H, H-13), 1.81 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ : 25.7, 48.9, 50.3, 51.8, 82.1, 116.4, 121.7, 123.1, 128.5, 130.1, 151.3, 155.8, 169.1; IR (KBr) ν : 3308 (NH), 1683 (COO), 1643 (NCON) cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₃H₁₄N₂O₄: C 59.53, H 5.38, N 10.68; found C 59.48, H 5.43, N 10.74.

3b: 收率 90%, m.p. 148~150 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 9.17 (s, 1H, NH), 6.81~7.19 (m, 5H, ArH, NH), 4.58 (dd, J =3.1, 2.4 Hz, 1H, H-1), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.34~3.41 (m, 1H, H-13), 1.77 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ : 24.2, 43.1, 48.8, 52.9, 82.2, 117.3, 121.7, 124.6, 129.6, 130.6, 151.3, 169.2, 177.2; IR (KBr) ν : 3307 (NH), 1670 (COO) cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₃H₁₄N₂O₃S: C 56.09, H 5.07, N 10.07; found C 56.13, H 5.13, N 10.02.

3c: 收率 87%, m.p. 213~214 °C (lit.^[17] m.p. 214~216 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7.68 (s, 1H, NH), 7.41 (d, J =4.2 Hz, 1H, NH), 6.79~7.24 (m, 4H, ArH), 4.61 (dd, J =4.8, 3.0 Hz, 1H, H-1), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.67~3.71 (m, 1H, H-13), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.32 (dd, J =16, 16 Hz, 2H, CH₂CO₂); ¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ : 40.2, 41.8, 46.9, 51.3, 52.8, 83.3, 116.9, 121.8, 125.7, 128.8, 129.7, 150.4, 154.6, 168.9, 169.9; IR (KBr) ν : 3201 (NH), 1746 (COO), 1731 (COO), 1678 (NCON) cm⁻¹.

3d: 收率 83%, m.p. 198~200 °C (lit.^[17] m.p. 198~200 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 9.34 (d, J =4.2 Hz, 1H, NH), 9.18 (br s, 1H, NH), 6.81~7.29 (m, 4H, ArH), 4.72

(dd, J =4.8, 2.7 Hz, 1H, H-1), 3.81 (br s, 1H, H-13), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.38 (t, J =17.0 Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ : 39.9, 40.8, 47.3, 51.3, 52.9, 81.7, 116.3, 121.8, 123.8, 129.7, 130.4, 151.3, 168.9, 169.7, 176.8; IR (KBr) ν : 3356 (NH), 1751 (COO), 1737 (COO) cm⁻¹.

3e: 收率 85%, m.p. 250~252 °C (lit.^[18] m.p. 200~202 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7.45 (s, 1H, NH), 6.72~7.16 (m, 5H, ArH, NH), 4.23 (dd, J =3.6, 3.1 Hz, 1H, H-1), 3.36~3.42 (m, 1H, H-13), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ : 27.3, 33.1, 41.2, 45.3, 83.1, 117.3, 121.0, 126.6, 129.6, 129.8, 152.3, 156.0, 204.9; IR (KBr) ν : 3232 (NH), 1713 (COO), 1686 (NCON) cm⁻¹.

3f: 收率 83%, m.p. 202~204 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 9.17 (s, 1H, NH), 6.78~7.16 (m, 5H, ArH, NH), 4.27 (dd, J =3.5, 2.9 Hz, 1H, H-1), 3.37~3.44 (m, 1H, H-13), 2.27 (s, 3H, CH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ : 26.4, 31.3, 41.2, 46.1, 81.5, 117.3, 121.4, 124.7, 129.9, 130.1, 152.1, 176.9, 205.3; IR (KBr) ν : 3229 (NH), 1706 (COO) cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₃H₁₄N₂O₂S: C 59.52, H 5.38, N 10.68; found C 59.59, H 5.41, N 10.64.

1.3 X射线衍射实验与晶体结构分析

为了进一步确证产物的结构, 我们培养了化合物 **2a** 和 **3b** 的单晶. 将少许化合物 **2a** 和 **3b** 纯品用无水乙醇加热溶解, 使滤液在室温下缓慢挥发, 15 d 后得到针状单晶, 它们可直接用于 X 射线衍射分析. 用 Siemens Smart-1000 型 CCD 衍射仪, 以 Mo Ka 射线作为光源 (λ =0.071073 nm), 都在 298 K 下进行. 收集到的衍射数据还原作吸收校正 (SANABS 程序), 晶体结构采用 SHELXL-97 程序由直接法解出, 对于非氢原子用全矩阵最小二乘法修正, 氢原子采用各项同性热参数. 其中, **2a** 晶体属于单斜晶系, 空间群为 *C2/c*, 偏差因子 R =0.0483, wR_2 =0.1078. **3b** 晶体属于单斜晶系, 空间群为 *P2(1)/n*, 偏差因子 R =0.0680, wR_2 =0.1391.

2 结果与讨论

2.1 化合物的光谱和晶体结构解析

monastrol 类物质由水杨醛、尿素或硫脲与不同活泼亚甲基化合物发生 Biginelli 反应而制得, 这些活泼亚甲基化合物包括乙酰乙酸乙酯、乙酰乙酸甲酯、3-氧代戊二酸二乙酯、3-氧代戊二酸二甲酯以及乙酰丙酮. 无溶剂下用 NaHSO₄ 作催化剂, 这些缩合反应都能很好地进行, 收率比在乙腈、氯仿、甲苯、乙醇等溶剂中进行反

应的要高, 而且反应时间比在溶剂中反应的要短得多^[15,17]. 合成的 10 个 monastrol 类物质的结构通过光谱数据进行表征和确证. 在 ^1H NMR 图中, 对于 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物 **2a~2d**, 在 δ 5.5 左右出现了 4-H 的吸收峰, 而对于氧桥嘧啶衍生物 **3a~3f**, 在 δ 4.5 左右出现了相应的 1-H 的吸收峰, 比化合物 **2a~2d** 中的稍低些; 对于化合物 **3a~3f**, 在 δ 3.5 左右还出现了质子吸收峰, 这是 H-13 位的吸收峰, 为叔氢, 意味着 C-9 和 C-13 间不存在双键. 在化合物 **2a~2d** 中, 相应位置没有出现氢质子吸收峰, 该位置可能形成了不饱和键. 在 ^{13}C NMR 谱图中, 对于化合物 **2a~2d**, 在 δ 58 左右出现了 C-4 的吸收峰, 而对于化合物 **3a~3f**, 在 δ 47 左右都出现了相应的 C-1 的吸收峰, 比化合物 **2a~2d** 中的低一些; 对于化合物 **3a~3f**, 在 δ 82 左右和 δ 40~50 范围内都出现了 C-9 和 C-13 的吸收峰, 说明 C-9 和 C-13 分别为叔碳和仲碳, 而对于 **2a~2d**, 在 δ 100 和 145 左右都出现了相应的 C-5 和 C-6 的吸收峰, 说明 C-5 和 C-6 碳是不饱和碳, 也即在 C-5 和 C-6 间形成了不饱和键. 光谱数据表明: 对于不同醇酯基结构的活泼亚甲基化合物, 形成了链状和环状两种不同的物质. 单晶 X 射线衍射进一步证实了产物的结构. 晶体的分子结构如图 2 所示.

2.2 醇酯基位阻对缩合产物结构的影响

光谱数据和单晶结构显示, 对于水杨醛、尿素或硫脲与不同醇酯基结构的活泼亚甲基化合物进行的 Biginelli 反应, 形成了 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物 **2** 和氧桥嘧啶衍生物 **3** 两类产物. 当醇酯基为乙酯基即活泼亚甲基化合物为乙酰乙酸乙酯或 3-氧代戊二酸二乙酯时, 无论是尿素或硫脲, 缩合产物都为 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物 **2**; 而当醇酯基为甲酯基或甲基即活泼亚甲基化合物为乙酰乙酸甲酯、乙酰丙酮或 3-氧代戊二酸二甲酯时, 无论是尿素或硫脲, 缩合产物都为氧桥嘧啶衍生物 **3**. 我们解析了化合物 **2a** 和 **3d** 的单晶结构以比较它们的构象, 从 **2a** 的晶体结构图可以看出, 当 R^2 为 OEt 时, 由于乙氧羰基的体积比较大, 使得 C(3) 周围的空间就被相邻的乙氧羰基所占据, 另外, 乙氧羰基大的位阻使得二氢嘧啶环和苯环只能处在一个平面上, 这样分子比较稳定. 由于采取了二氢嘧啶环和苯环处在一个平面上的构象, 二氢嘧啶环上的 C(3) 和苯环上的羟基相距较远, 而 C(3) 周围又有比较大的位阻, 这样苯环上的羟基向二氢嘧啶环上的 C(3) 进攻, 形成稳定氧桥嘧啶衍生物 **3** 就比较困难. **2a** 的这种 4-(2-羟基苯基)嘧啶结构与很多文献^[14~16,19,20]的报道是一致的, 但与文献^[21~23]报道的不一致, 在这些文献中, 当活泼亚甲基化合物为乙酰乙酸乙酯时都形成了氧桥嘧啶衍生物, 而不是 4-(2-羟基

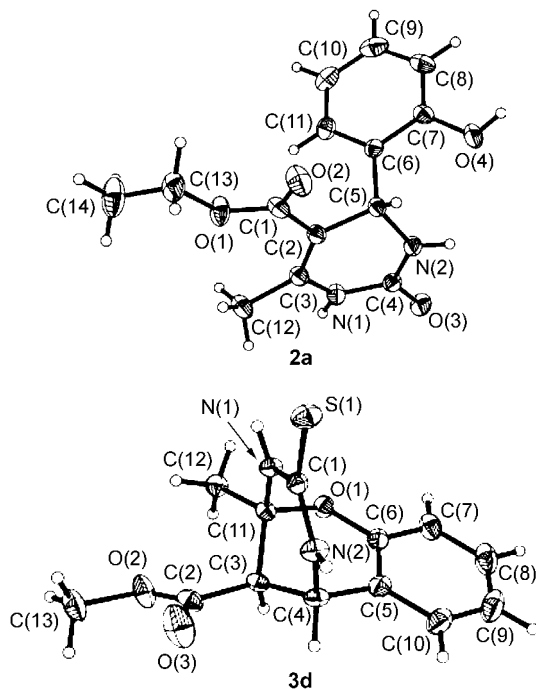


图 2 化合物 **2a** 和 **3d** 的分子结构
Figure 2 Molecular structure of **2a** and **3d**

苯基)嘧啶衍生物 **2a**. 为了进一步弄清水杨醛、尿素与乙酰乙酸乙酯进行缩合的产物到底是 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物还是氧桥嘧啶衍生物, 我们改变了催化剂和方法, 采用文献报道的 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, HCl , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 等作催化剂和方法, 结果发现, 无论用文献中报道的哪一种催化剂和方法, 缩合产物都为 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物 **2a**; 我们还用 NaHSO_4 作催化剂, 在乙醇溶剂中进行水杨醛、尿素或硫脲与乙酰乙酸乙酯或 3-氧代戊二酸二乙酯的缩合反应, 缩合产物仍为 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物. 当活泼亚甲基化合物中的 R^2 为 OMe 或 Me 时, 无论是尿素或硫脲, 缩合产物都为氧桥嘧啶衍生物 **3**, 这也可能是由于甲氧羰基或乙酰基的位阻比较小的缘故, 这从 **3d** 结构图中也可以看出来. 在 **3d** 结构图中, 由于甲氧羰基的位阻比较小, 这样在空间上有利于苯环上的羟基进攻二氢嘧啶环上的 C(11), 另外, 甲氧羰基小的位阻使得二氢嘧啶环可以转到靠近苯环上羟基的位置, 这样有利于羟基的进攻, 从而发生加成反应, 形成稳定的吡喃环, 这与文献^[17, 18]一致, 但与文献^[20]报道的也不一致. 在文献^[20]中, 当 R^2 为 Me 时, 形成了 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物, 而不是氧桥嘧啶衍生物 **3e**. 总之, 对于不同活泼亚甲基化合物与水杨醛、尿素或硫脲的缩合产物, 是形成 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物 **2** 还是形成氧桥嘧啶衍生物 **3**, 与反应溶剂、催化剂的性质等无关, 可能与 R^2 的结构有关, 也即并不是电子效应而是空间效应导致了两种不同的嘧啶衍生物. 对于氧桥嘧啶衍生物 **3** 的形成, 我们推测可能

是先形成 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物 **2**, 然后再发生分子内的 Michael 加成形成氧桥嘧啶衍生物 **3**.

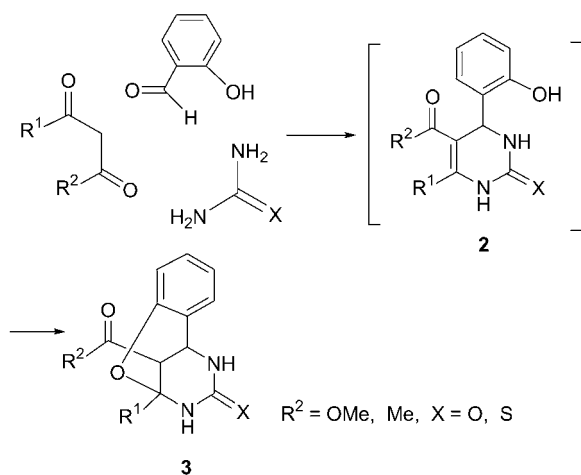


图3 氧桥嘧啶衍生物 **3** 的形成

Figure 3 Formation of oxygen-bridged pyrimidine derivatives **3**

总之, 通过水杨醛、尿素或硫脲与各种活泼亚甲基化合物在 NaHSO_4 作催化剂, 无溶剂下发生 Biginelli 反应, 高效地合成了 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物和氧桥嘧啶衍生物两种类型的 monastrol 类物质. 产物类型主要决定于活泼亚甲基化合物中醇酯基 R^2 的结构, 当 R^2 为 OEt 时, 形成 4-(2-羟基苯基)嘧啶衍生物, 而当 R^2 为 OMe 或 Me 时, 形成氧桥嘧啶衍生物. 对于活泼亚甲基化合物中 R^1 的结构对缩合产物结构的影响还在进一步研究中.

References

- Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O' Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806.
- 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. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254.
- Kappe, C. O.; Fabian, W. M. F.; Semones, M. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2803.
- Snider, B. B.; Chen, J.; Patil, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6977.
- Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9075.
- Tu, S.; Fang, F.; Zhu, S.; Li, T.; Zhang, X.; Zhuang, Q. *Synlett* **2004**, 537.
- Svĕtlík, J.; Hanus, V.; Bella, J. *J. Chem. Res. (S)* **1991**, 4.
- Snider, B. B.; Shi, Z. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3828.
- (a) Sharp, D. J.; Rogers, G. C.; Scholey, J. M. *Nature* **2000**, *407*, 41.
(b) Endow, S. A.; Baker, D. S. *Annu. Rev. Physiol.* **2003**, *65*, 161.
(c) Sawin, K. E.; Mitchison, T. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1995**, *92*, 9.
- (a) Walczak, C. E.; Vernos, I.; Mitchison, T. J.; Karsenti, E.; Heald, R. *Curr. Biol.* **1998**, *8*, 903.
(b) Marcus, A. I.; Peters, U.; Thomas, S. L.; Garrett, S.; Zelnak, A.; Kapoor, T. M.; Giannakakou, P. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 11569.
- (a) Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. J.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, *286*, 971.
(b) Kapoor, T. M.; Mayer, T. U.; Coughlin, M. L.; Mitchison, T. J. *J. Cell Biol.* **2000**, *150*, 975.
- (a) Wood, K. W.; Cornwell, W. D.; Jackson, J. R. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2001**, *1*, 370.
(b) Wood, K. W.; Bergnes, G. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2004**, *39*, 173.
- (a) Kappe, C. O. *Molecules* **1998**, *3*, 1.
(b) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.
(c) Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.
(d) Kappe, C. O.; Stadler, A. *Org. React.* **2004**, *63*, 1.
- Lu, J.; Bai, Y. *Synthesis* **2002**, 466.
- Rafiee, E.; Jafari, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2463.
- Azizian, J.; Mohammadi, A. A.; Kohshari, M.; Karimi, A. R.; Mohammadizadeh, M. R. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 455.
- Svĕtlík, J.; Veizerová, L.; Kettmann, V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3520.
- Salehi, H.; Li, Q. R.; Guo, Q. X. *Chin. J. Chem. Phys.* **2006**, *19*, 84.
- Li, J. T.; Han, J. F.; Yang, J. H.; Li, T. S. *Ultrason. Sonochem.* **2003**, *10*, 119.
- Folkers, K.; Harwood, H. J.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3751.
- Fu, N. Y.; Yuan, Y. F.; Cao, Z.; Wang, S. W.; Wang, J. T.; Peppe, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801.
- Kumar, A.; Maurya, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4569.
- Bose, D. S.; Sudharshan, M.; Chavhan, S. W. *Arkivoc* **2005**, *iii*, 228.

(A0809143 Qin, X.)