对映纯 3,4-二氢嘧啶酮衍生物的合成研究进展

饶红红^{*a} 权正军^b 白林^a 叶鹤琳^a^(a) 兰州城市学院化学与环境科学院 兰州 730070^(b) 西北师范大学化学化工学院 兰州 730070

摘要 3,4-二氢嘧啶酮本身是不对称分子, 但绝大多数 Biginelli 反应得到的都是外消旋的 3,4-二氢嘧啶酮类化合物. 大量研究表明 3,4-二氢嘧啶酮的 C(4) 立体中心的绝对构型对其生物活性有重要影响. 主要归纳了获得对映纯 3,4-二氢嘧啶酮类化合物的新发展, 特别是不对称催化 Biginelli 反应合成此类化合物的文献方法.

关键词 对映纯 3,4-二氢嘧啶酮; 不对称催化; Biginelli 反应; 多组分反应

Progress on the Synthesis of Enantiomerically Pure 3,4-Dihydropyrimidin-2-one Derivatives

Rao, Honghong^{*a} Quan, Zhengjun^b Bai, Lin^a Ye, Helin^a^(a) School of Chemistry and Environmental Science, Lanzhou City University, Lanzhou 730070^(b) College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070

Abstract 3,4-Dihydropyrimidinethiones are chiral molecules, however, only racemic products are isolated in the most reported Biginelli reactions. It has been proved that the absolute configuration of the C(4) stereogenic center has significant influence on the biological activity. The development in the accessing of optically active 3,4-dihydropyrimidinethiones focusing on the recent advances in the asymmetric catalytic Biginelli reactions is summarized.

Keywords enantiomerically pure 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones; asymmetric catalysis; Biginelli reaction; multicomponent reactions

1893 年, 意大利化学家 Pietro Biginelli 首次利用浓盐酸催化下由芳香醛(1)、乙酰乙酸乙酯(2)和尿素(3)的“一锅法”三组分反应合成了 3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物 4 (DHPM) (Eq. 1), 这一合成法被称为 Biginelli 反应 (Biginelli 缩合或 Biginelli 二氢嘧啶酮合成)^[1]. 在 Biginelli 反应报道后的三十多年, 这个新的多组分反应在合成方面的巨大潜力并未被充分发掘, 含有此类杂环结构的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 4 结构相似的吡啶类化合物被发现具有钙拮抗活性^[2], 这一发现引发了人们对 DHPM 类化合物药理活性的研究兴趣, 结果发现 DHPM 类化合物具有钙拮抗、降压、 α_{1a} -拮抗和抗癌等活性^[3]. 例如, 20 世纪 60 年代报道的 Nitractin (5) 是首次报道抗沙眼病毒的特效物质(图 1)^[4]. 此后, 对 Biginelli 反应的研究受到了广泛的关注^[5].

众所周知, DHPMs 及其衍生物一般具有广谱药理活性^[3]. 然而事实是, 在 DHPM 的外消旋体中, 互为对映异构体的两种化合物通常表现出了不同的药理活性, 甚至具有相反的拮抗/兴奋活性. 例如, 在钙通道阻滞剂 SQ 32926 中, (R)-SQ 32926 (6) 对映异构体的抗高血压药效是其他异构体的 400 倍^[6], α_{1a} 选择性的肾上腺素能变

* E-mail: rhh@nwnu.edu.cn; Tel.: 0931-7601139

Received July 1, 2015; revised September 14, 2015; published online October 13, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21265009, 21362032).

国家自然科学基金(Nos. 21265009, 21362032)资助项目.

体拮抗剂 *L*-771688 (**8**)的(*S*)-对映体的药理活性远远高于(*R*)-对映体的^[7]。再如,有丝分裂驱动蛋白 Eg5 抑制剂(*S*)-monastrol (**7**)的药效是(*R*)-monastrol 的十五倍,其作为药物前体可发展成为一种新型的抗癌药物^[8]。乙型肝炎 B 病毒复制的非核酸抑制剂——Bay 41-4109 (**9**)也有同样的现象,其(*S*)-对映体的活性比(*R*)-对映体更强(图 1)。

图 1 具有药活性的 DHPM 类化合物
Figure 1 Bioactive DHPM compounds

此外,绝对构型的测定也是制备对映纯产物的关键问题。对于 DHPM 类化合物,研究者已建立了基于对映选择性高效液相色谱法(HPLC)和圆二色谱法(CD)相结合确定绝对构型的简单方法。将各个 DHPM 对映异构体的特征 CD 谱图与已知绝对构型的参比样品进行对比,可以确定 monastrol、SQ 32926 等 4-Ar-DHPM 及类似化合物的绝对构型。其中,360 nm 处具有的烯酰胺发色团的特征 CD 峰可以用于确定 DHPM 衍生物的绝对构型。

DHPM 本身是不对称分子,但绝大多数报道的 Biginelli 反应得到的都是外消旋体。由此可见,获得对映纯的 DHPM 具有非常重要的科学和现实意义,也是此领域进一步开展药物研究必不可少的条件之一。目前获得对映纯 DHPM 类化合物的主要方法有手性拆分法(生物催化法)、不对称诱导 Biginelli 反应合成法和不对称催化 Biginelli 反应合成法等。近年来,不对称催化

Biginelli 已成为获得对映纯 DHPM 化合物的主要方法,国内外学者在此领域做出了卓越的工作,非常值得关注和总结。本文作者之一权正军与合作者长期以来从事外消旋 DHPM 的合成及其衍生化反应研究^[9],并于 2009 年在本刊归纳综述了 DHPM 的衍生化反应进行^[9e]。本文主要归纳了获得对映纯 DHPM 类化合物的新进展,重点介绍了不对称催化 Biginelli 反应合成此类化合物的文献方法^[10]。

1 外消旋嘧啶酮的手性拆分

在没有对映选择性合成方法来获得对映纯的 DHPM 骨架结构时,拆分法是唯一的选择。20 世纪初,Atwal 等^[6,11]发展了将相应的非对映异构体分馏结晶,再对外消旋体进行拆分,从而获得对映纯 DHPM 的方法。他们首先将中间体 1,4-二氢嘧啶与(4-硝基苯基)氯甲酸酯发生 *N*-酰基化反应得到化合物 **10**,随后 **10** 经(*R*)- β -甲基苄胺 **11** 处理后得到脲的非对映异构体混合物(**12**),结晶处理分离出(*R,R*)-异构体。最后在 TFA 作用下裂解得到高度对映纯的抗高血压药剂(*R*)-SQ 32926 (**6b**) (Scheme 1)。

图式 1 Atwal 法获得 SQ 32926 的外消旋体
Scheme 1 Resolution of the racemic SQ 32926 by Atwal

用同样的方法还可制备许多在药理学中很重要的对映纯 DHPM 衍生物. 例如, *O*-TBNMS 保护的嘧啶硫酮 **13** 与 *C*-糖基酰氯 **14** 选择性地地在 N(3)位发生酰化反应得到非对映异构体酰胺 **15**, 经色谱法分离, 最后去保护得到(*S*)-monastrol 和(*R*)-monastrol (Scheme 2)^[12].

图式 2 拆分法获得 monastrol 的外消旋体
Scheme 2 Resolution of the racemic monastrol

除了化学拆分法外, 生物催化法也是获得对映纯 DHPM 的方法之一. 1999 年, Ikemo 等^[13a]首次利用酶解二氢嘧啶酮的酯基得到了对映纯嘧啶酮类化合物. 2002 年, Sidler 等^[13b]发展了一种相对简单的生物催化法. 嘧啶甲基酯在枯草杆菌蛋白酶的作用下选择性地发生(*R*)-对映异构体的水解, 从溶液中回收未水解的目标产物(*S*)-嘧啶酮(**16b**), 产率 80%~90%, *ee* 值为 98%, 该产物可进一步转化为(*S*)-*L*-771688 (**8**) (Eq. 2).

对映纯的 DHPM 是合成 SQ32926 的重要前体, 该化合物也可以用酶解消旋的 N(3)-乙酰氧基甲基嘧啶酮得到. 此法的关键步骤是通过脂肪酶对 N(3)-乙酰氧基甲基活化的 DHPM (**18**)的酶促拆分(Scheme 3). Prasad 等^[14]将化合物 **18** 在酶作用下拆分得到(*R*)-N(3)-乙酰氧基甲基取代的 DHPM **19**, 进一步在氨水作用下降解生成(*R*)-DHPM (**20a**), **20a** 再与三氯乙酰基异氰酸酯区域选择性实现 N(3)-氨基甲酰化, 得到预期的目标产物

(*R*)-SQ 32926 (**6b**).

图式 3 酶催化法获得外消旋的 DHPM
Scheme 3 Enzymatic approach to racemic DHPM

2 手性诱导不对称 Biginelli 缩合反应

不对称诱导也是实现对映纯有机分子制备的一种有效方法. 不对称诱导反应在其他有机分子合成中的成功, 激发了人们对不对称诱导 Biginelli 反应的研究热情. Dondoni 等^[15]利用手性醛与乙酰乙酸乙酯、尿素的 Biginelli 反应制得了手性 DHPMs 衍生物, 进一步处理得到不对称的 C(4)- α -羟基胺和 α -氨基乙酸酯取代的 Biginelli 衍生物. 虽然使用手性糖醛可以得到嘧啶环

C(4)手性的产物,但由于产率和选择性太低,使得该法的应用受到了很大的限制,并且这种方法也不能制备重要的 4-Ar-DHPMs^[16]. 当 Kappe 等^[17]试图使用手性 β -酮酯,例如利用(-)-乙酰-3-萜醇乙酸酯为原料与尿素、2-萘醛制备光学活性的 DHPM 衍生物时,该反应没有非对映选择性,得到的是一对消旋体. 作者无法通过重结晶法或色谱法分离这一对消旋体.

2005 年, Schaus 等^[18]利用不对称 Mannich 反应合成了手性脒,并将其应用于不对称 Biginelli 反应中,取得了重要的进展. 首先,乙酰乙酸烯丙基酯(**2**)与酰亚胺 **21** 在金鸡纳碱(cat. A)作用下发生不对称 Mannich 反应得到对映选择性的 β -胺基酮酯 **22**. **22** 在 Pd 催化,二甲基巴比妥酸(烯丙基的脱除剂)的存在下,与苄基异氰酸酯反应生成不对称的脒 **23**. 他们将手性脒 **23** 应用于具有挑战性的 4-苯基嘧啶酮 **24** 的不对称合成中,获得了高

达 90% *ee* 的对映选择性,反应产率为 76% (Scheme 4).

利用此法,该课题组还通过金鸡纳碱催化的酰胺基亚砷 **25** 与 β -酮酯的不对称 Mannich 反应合成了不对称 β -胺基酮酯 **26**. 再经过脱保护、不对称脒诱导分子内 Biginelli 反应合成了 N(1)-位取代的不对称嘧啶酮 **27**. 该法底物适用范围广,获得了 >98% *ee* 的对映选择性,产率良好(59%~76%) (Scheme 5)^[19]. 研究者将该嘧啶酮产物进一步在瑞尼镍催化下发生 *syn* 加氢还原,得到了一系列四氢嘧啶酮类杂环产物 **28**. 使用 1% 的 K_2CO_3 处理,还能得到 C5 位构型翻转的产物 **29** (Scheme 6).

与此相类似,以 3,4-二氟苯甲醛的亚胺 **30** 作为底物,依次与乙酰乙酸甲酯、三甲硅基异氰酸酯反应,最后环化合成了(*S*)-*L*-771688 的手性前体化合物 **33**,其可以进一步发生酰胺化反应,选择性的生成 N3-功能化的产物(Scheme 7)^[20].

图式 4 手性脒诱导不对称 Biginelli 反应

Scheme 4 The chiral urea induced asymmetric Biginelli reaction

图式 5 金鸡纳碱催化不对称 Biginelli 反应

Scheme 5 The cinchonine catalyzed-asymmetric Biginelli reaction

图式 6 对映纯四氢嘧啶酮的合成

Scheme 6 The synthesis of tetrahydropyrimidinones

图式 7 不对称诱导合成(S)-L-771688 的手性前体

Scheme 7 Asymmetric induced Biginelli reaction to the precursor of (S)-L-771688

3 手性配体与 Lewis 酸共催化不对称 Biginelli 缩合反应

与手性拆分和手性诱导技术相比,催化不对称 Biginelli 反应无疑是实现对映纯 DHPMs 最直接的方法. 实现不对称催化 Biginelli 反应的努力起始于 2003 年, Muñoz-Muñiz 和 Juaristi 探索了 Lewis 酸/手性配体共催化的不对称 Biginelli 反应. 他们将手性脲催化剂(**cat. B**)与 CeCl_3 联合使用, 实现了 DHPM 的不对称合成^[21]. 以酰胺、磺酰胺为手性配体, 以 CeCl_3 和 InCl_3 为 Lewis 酸催化剂, 也能实现 Biginelli 三组分缩合反应, 得到 8%~40% *ee* 的对映选择性(Eq. 3). 虽然该催化体系的 *ee* 值并不高, 但这个改进的 Biginelli 缩合反应为将来找到合适的不对称合成方法提供了有益的尝试.

在 DHPMs 的手性合成方面, 国内学者做出了非常出色的贡献. 2005 年, 催化不对称 Biginelli 反应取得了突破性的进展. 朱成建课题组^[22]将手性二胺配体(**cat. C**)与 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 用于 Biginelli 反应中, 实现了乙酰乙酸乙酯、芳香醛和尿素或硫脲的不对称 Biginelli 反应, 获得了 80%~99% *ee* 的对映选择性和 73%~87% 的产率(Scheme 8). 多种芳香醛均适用于该方法, 且醛底物上取代基的电子效应对反应活性和对映选择性几乎没有影响. 对于(*E*)-肉桂醛、脂肪族的苯乙醛和富电子的糠醛都能给出理想的产率和对映选择性. 利用该方法合成

图式 10 Lewis 酸/手性配体催化不对称 Biginelli 反应

Scheme 10 The Lewis acid/chiral ligand catalyzed-asymmetric Biginelli reaction

的 DHPM 的绝对构型均为 *R* 型. 该方法具有反应条件温和(室温)、催化剂易于回收等优点, 使得其成为合成光学活性 DHPM 衍生物的高效、可行的途径之一. 重要的是, 应用该方法, 能够成功地合成药物分子 SQ-32926 的关键前体, 再经加成-水解步骤得到对映纯的(*R*)-SQ-32926 (>99% *ee*), 反应总收率为 58% (Scheme 8b). 作者提出的可能的反应历程是: **cat. C** 和 Yb 形成的配合物中的 Yb 原子与醛和尿素原位生成的酰基亚胺中间体配位得到中间体, 再与乙酰乙酸乙酯的烯醇式发生加成反应, 此时, 由于配位后的酰基亚胺的 *Si*-面被吡啶基团所屏蔽, 从而使得乙酰乙酸乙酯只能从亚胺的 *Re*-面进攻

图式 8 手性胺和 Yb 盐催化的不对称 Biginelli 反应

Scheme 8 The chiral amine and Yb catalyzed-asymmetric Biginelli reaction

C=N 双键。接着发生加成反应、成环和脱水反应，最后生成绝对构型为 *R*-型的 DHPM 产物。

2010 年，徐利文等^[23]将 NbCl₅/Q-NH₂ (**cat. D**)组成的 Lewis 酸/手性伯胺催化体系用于不对称 Biginelli 反应，在室温条件下获得了最高 84% *ee* 的对映选择性和最高 99% 的产率(Eq. 4)。总体而言，当 DHPM 的 C4 位苯环上含有吸电子取代基(Cl, Br)时的对映选择性比含有供电子基(Me, MeO)的高。在该催化体系中，NbCl₅有效提高了反应活性，手性伯胺 Q-NH₂ 诱导产生对映选择性。

2013 年，Bhagat 等^[24]利用 *N*-甲基咪唑盐修饰的甘氨酸作为配体，与金属 Cu 配位形成手性催化剂 **cat. E**，并将之用于催化 Biginelli 反应时得到了很好的对映选择性(Scheme 9)。反应可以在室温无溶剂条件下完成，且催化剂的用量仅是底物醛的万分之一。苯甲醛上引入的不同取代基对对映选择性和产率均有一定的影响，但不明

显。例如，含有吸电子取代基的苯甲醛的反应产率略高于含有供电子取代基的醛，且前者的反应时间也较短。这可能是由于吸电子取代基提高了醛羰基 C 的亲电活性所致。可能的反应机理之一如 Scheme 9 所示：催化剂中甘氨酸的羧基基团与酰基亚胺通过分子间氢键相互作用的同时，邻位的氨基与乙酰乙酸乙酯通过形成烯胺活化了 β-酮酯。这样，烯胺在进攻亚胺基脒时，金属配合物的空间构型限制了其进攻位置，形成关键过渡态 TS II，进而选择性地生成对映纯的 DHPM 类化合物。此外，该催化剂可以回收并重复使用 6 次，催化活性和对映选择性均未显著降低。但是，该文献所用的底物范围相对有限，只使用了一种 β-酮酯和尿素原料，合成了 7 种高对映选择性的 DHPMs。

4 有机小分子催化不对称 Biginelli 缩合反应

有机催化剂是近几年来化学研究中最活跃的领域之一。与传统的有机金属配合物催化剂相比，有机催化剂具有对环境友好、价格低廉、在空气中稳定、操作条件简便、可以循环使用等优点。双功能有机催化剂不仅具有一般有机催化剂的优点，而且因结构中同时具有路易斯酸和路易斯碱活化中心，可以同时亲核试剂和亲电试剂进行活化，是一种高效、高选择性的新型催化剂^[25]。

2006 年，龚流柱课题组^[26]报道了第一例有机小分子催化的不对称 Biginelli 反应，高对映选择性地得到了一系列对映纯的 DHPM 化合物。他们利用手性磷酸 **cat. F** 为催化剂，温和条件下醛与硫脲脱水缩合形成亚胺，亚胺在手性磷酸控制下和乙酰乙酸乙酯发生立体选择性加成反应，再发生分子内缩合、脱水反应，得到最终

图式 9 手性铜催化剂催化的不对称 Biginelli 反应

Scheme 9 The chiral Cu catalyzed-asymmetric Biginelli reaction

产物(Eq. 5). 研究还表明, 形成亚胺中间体和最后一步脱水反应中释放出的水对反应有较小的影响, 这一点可以从加入分子筛反应产率没有提高得到证实. 通过延长反应时间或提高反应温度都可以提高产率, 前者对立体化学没有影响, 但升高温度会导致对映选择性的轻微降低. 磷酸 3,3'-位取代基的位阻对反应的立体选择性影响很大, 调控其大小甚至可以实现反应产物立体构型的反转. 在这些方法中, 不论是经典的芳香醛、 β -酮酸酯与脲或硫脲的三组分 Biginelli 反应, 还是使用 *N*-取代硫脲的 Biginelli 型反应, 都能得到目标产物, 产率和 *ee* 均可达到 88%~97%. 更重要的是, 利用该法成功实现了对映纯药物分子 monastrol 的合成.

$\text{R}^1 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr, } t\text{-Bu}; \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3,5\text{-Br}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,5\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-MeO}_2\text{CC}_6\text{H}_4, 1\text{-BrC}_{10}\text{H}_6, \text{cinnamyl}; \text{X} = \text{O, S}$

在发展了经典 β -酮酯参与的不对称 Biginelli 反应之

后, 他们进一步发展了手性磷酸催化剂 **cat. G**, 催化的醛、环状酮及 *N*-苄基硫脲的不对称 Biginelli 反应, 高对映选择性地合成了 27 种不对称双环产物(51%~86%, 90%~99% *ee*) (Eq. 6). 开链酮如丙酮、2-丁酮、2-己酮、3-甲基 2-戊酮、异戊酮、3-戊酮、对甲基苯乙酮也能实现不对称 Biginelli 反应, 除了 3-戊酮和对甲基苯乙酮的产率及 *ee* 值较低外, 其余酮获得了 92%~97% *ee* 的对映选择性和 57%~83% 的产率^[27]. 使用两分子的异戊醛与 *N*-苄基硫脲反应, 也能得到 Biginelli 产物, 对映选择性适中(64% *ee*), 但产率(40%)较低(Eq. 7).

手性磷酸(**cat. G**)催化的 Biginelli 反应适用于范围很广的醛类底物, 而且能应用于(*S*)-*L*-771688 手性前体 DHPM **35** 的合成(Scheme 10). 二氢嘧啶硫酮 **36** 首先被

氧化为二氢嘧啶酮 **35**, 然后发生溴代, 以 73% 的产率并保持原有的对映选择性生成中间产物 **37**, 进一步发生甲氧基化反应以 81% 的收率得到 6-甲氧基取代的 DHPM **38**. 该前体可以通过已知的步骤转化为 (*S*)-*L*-771688. 该课题组还研究了磷酸催化的 Biginelli 反应过程中的正性非线性效应, 即手性放大现象^[27].

通过理论计算和实验结果, 作者提出了该不对称 Biginelli 反应的催化机理 (Scheme 11). 首先是醛与硫脲/脲在 Brønsted 酸催化下缩合形成亚胺, 随后手性磷酸催化剂通过形成手性亚胺离子 **37** 而活化亚胺. 而后, β -酮酯或酮进攻中间体 **37** 经历如 TS III 所示的过渡态后

给出不对称 Mannich 反应的产物 **38**, 最后通过环化、脱水得到不对称的 Biginelli 产物. 理论计算表明, 第一步形成的是 *E*-型亚胺中间体, 其比 *Z*-型的能量低了 25.2 kJ/mol (以对硝基苯甲醛和硫脲的反应为例). 这表明亚胺中间体由于与苯环和硫脲形成的共轭体系而相对较为稳定. 在随后的亲核加成步骤中, 膦酸在活化亚胺的同时也对 β -酮酯的烯醇化结构起到了稳定的作用: 手性膦酸 (cat. **F**) 的羟基与亚胺通过氢键形成一个六元环状结构的两性亚胺离子盐过渡态 TS III 的同时, 显 Lewis 碱性的 P=O 与 β -酮酯的烯醇式也形成了氢键, 最后给出 (*S*)-构型的产物, 这与实验结果一致.

图式 10 (*S*)-*L*-771688 的合成
Scheme 10 The synthesis of (*S*)-*L*-771688

图式 11 手性磷酸催化不对称 Biginelli 反应的可能机理
Scheme 11 The possible mechanism of chiral phosphoric acids catalyzed-asymmetric Biginelli reaction

作为手性磷酸小分子催化剂 **cat. F** 的另一个重要的应用例子是 SNAP-7921 的对映选择性全合成, 该化合物是 MCH1-R 的有效抑制剂. 在手性磷酸 **cat. F** 存在下, 3,4-二氟苯甲醛、尿素和乙酰乙酸甲酯反应, 以 96% 的产率和 94.5:5.5 的 *er* 值得到 DHPM **33**, 该化合物是合成对映纯目标产物 SNAP-7921 的关键合成前体(Scheme 12)^[20].

图式 12 SNAP-7941 的合成

Scheme 12 The synthesis of SNAP-7941

王彦广课题组^[28]报道了手性螺环 SPINOL-磷酸催化(**cat. H**)的对映选择性 Biginelli 反应, 得到了 16 种光学活性的 DHPMs. 此外, 他们利用该法还合成了三种手性药物前体: (*S*)-Monastrol, (*S*)-L-771688 和 (*S*)-SQ 32926. 该法底物适用范围较广, 产物的产率和对映选择性都很高(Eq. 8).

在手性 Brønsted 酸成功催化不对称 Biginelli 反应获

得对映纯 DHPMs 衍生物的基础上, 大量手性有机分子催化剂相继被用于 Biginelli 反应中. Juaristi 等^[29]曾于 2008 年试图利用手性二级胺(**cat. I**)为有机分子催化剂来实现对映选择性 Biginelli 反应. 该反应中, 手性二胺首先与乙酰乙酸乙酯作用生成烯胺中间体, 该中间体诱导发生不对称 Biginelli 反应生成对映选择性的 DHPMs 产物. 然而, 该反应仅得到了 26%~46% *ee* 的对映选择性, 含有强吸电子取代基(NO_2)的苯甲醛底物则只得到外消旋的产物. 作者认为该反应中产生对映选择性的关键仍是仲胺与乙酰乙酸乙酯反应形成的烯胺中间体(Scheme 13).

同年, 冯小明等^[30]将手性仲胺用于 Biginelli 反应, 取得了突破性的进展. 在筛选了 10 多种手性仲胺后, 他们发现以脯氨酸的酰胺衍生物 **cat. J** 与非手性的 Brønsted 酸 (2-氯-4-硝基苯甲酸) 为共催化剂, *t*-BuNH₂·TFA 为添加剂, 于室温下, 成功实现了醛、尿素与乙酰乙酸乙酯(甲酯、异丙酯)的不对称 Biginelli 反应, 以较好的产率(34%~73%)和较高的对映选择性(*ee* 70%~98%)得到了 15 种手性 DHPMs (Eq. 9). 该反应中, Brønsted 酸和仲胺催化剂都是不可或缺的, 当反应在缺失 Brønsted 酸与仲胺中的任何一种时, 都不能有效地给出 DHPM. 非手性的 Brønsted 酸既对亚胺的形成起催化作用, 也对该亚胺进一步参与的不对称诱导反应起活化作用, 其可能的催化机理如下图所示(Scheme 14). 同样, 手性仲胺与 β -酮酯的缩合反应生成的烯胺与亚胺及 Brønsted 酸的配合物形成的过渡态 TSIV 是该反应手性诱导步骤的关键过渡态. 利用该方法合成的 DHPM 的绝对构型多数为 *R* 型. 由于配位后的酰基亚胺的 *Si*-面被酰胺基团所屏蔽, 从而使得烯胺只能从亚胺的 *Re*-面进攻 $\text{C}=\text{N}$ 双键, 最后生成绝对构型为 *R*-型的 DHPM 产物.

图式 13 手性仲胺催化的不对称 Biginelli 反应

Scheme 13 Chiral amine hydrobromic salts catalyzed-asymmetric Biginelli reaction

图式 14 脯氨酸衍生物催化不对称 Biginelli 反应的可能机理
Scheme 14 The possible mechanism of proline derivative catalyzed-asymmetric Biginelli reaction

在冯小明和 Juaristi 的论文发表之后, 由于仲胺价廉易得且能够与 β -酮酯反应生成烯胺中间体, 以及仲胺能够很好地与其他酸性催化剂兼容从而为不对称 Biginelli 开辟了一番新天地. 大量的仲胺, 特别是脯氨酸的衍生物被用于该不对称反应之中. 例如, Jiang 等^[31]采用柱芳烃修饰的脯氨酸的酰胺 **cat. K** 为手性催化剂, 在对甲基苯甲酸和哌啶三氟乙酸盐的存在下, 尝试了 10 余种苯甲醛与尿素和乙酰乙酸乙酯的不对称 Biginelli 反应, 获得了 20%~98% *ee* 的对映选择性, 但该反应的底物范围有限, 且产率较低, 只有 22%~48% (Eq. 10).

在利用脯氨酸的酰胺为催化剂的文献中, 另一个具有代表性的工作是 Mooethy 和 Shaun 报道^[32]的脯氨酸的

酰胺衍生物, 他们尝试了 17 种不同的脯氨酸衍生物用于不对称 Biginelli 反应中. 结果表明, 只有手性有机分子催化剂 **cat. L** 表现出优异的对映选择性和较好的反应活性. 该法中底物醛的范围较广, 包括芳香醛、异戊醛和环己基甲醛(Eq. 11). 通过催化剂的空间位阻效应、氢

键作用和手性诱导的共同作用,从而实现了较好的对映选择性(96%~99% *ee*). 但不足之处是,产率较低,只有44%~68%. 反应机理与冯小明等提出的相近似,在此不再赘述.

2009 年王绍武等^[33]合成了一系列吡咯啉类化合物,并将其应用于催化 Biginelli 反应,结果发现使用吡咯啉类催化剂 **cat. M**,在乙醇溶剂中室温搅拌 24 h 即可实现高对映选择性的 Biginelli 反应,多种苯甲醛、 β -酮酯,尿素和硫脲均可适用于此反应,并得到了 68%~81% *ee* 的对映选择性(Eq. 12).

同年, Lee 等^[34]使用一系列脯氨酸酯的盐酸盐为催化剂,以 3-硝基苯甲醛、尿素及乙酰乙酸乙酯为模型反应,对不对称 Biginelli 反应的对映选择性及其作用机理做了研究. 结果发现具有较大体积的脯氨酸异丙基酯和脯氨酸叔丁基酯(**cat. N**)的效果较好,可以获得 80%以上的产率和 32:68 (*R/S*)的对映选择性. 他们提出该反应的机理是脯氨酸的二级胺与 β -酮酯首先形成烯胺,再然后进攻醛和尿素形成的亚胺,最终给出较高对映选择性的 DHPMs (Eq. 13).

有机手性双功能硫脲催化剂是一类高效的有机双功能催化剂,该类催化剂能通过分子间的氢键作用来活化反应底物中的羰基或硝基等官能团,已发展成为各种亲核试剂对亚胺、醛、缺电子烯烃加成反应的非常有效

的有机催化剂^[35]. 陈茹玉等^[36]首次选用方便易得的基于葡萄糖和环己二胺骨架结构的双官能团伯胺-硫脲(**cat. O**)为手性催化剂, *t*-BuNH₂·TFA 为添加剂,在二氯甲烷(DCM)中于室温下搅拌反应 72 h,成功实现了乙酰乙酸乙酯、取代苯甲醛和尿素或硫脲的不对称 Biginelli 反应,合成了一系列不对称 DHPMs,产率可达 93%,对映选择性高达 99% *ee* (Scheme 15). 但在使用脂肪族醛如丁醛为底物时,只得到了 15% *ee* 的对映选择性. 在催化剂 **cat. O** 存在下,反应产物的构型为 *R*-构型;相反,在催化剂 **cat. P** 的存在下,产物为 *S*-构型.

该小组还在水相中特别是饱和的 NaCl 水溶液中,使用手性相转移催化剂,通过 Biginelli 反应合成了光学活性的 DHPM 及其类似物. 该体系具有它独特的优势:它不仅大大的缩短了反应时间,而且使用水作为反应溶剂,能高产率高选择性的合成某些光学活性的产物^[37]. 有机溶剂中和水相两种反应体系的构型控制步骤的可能过渡态分别为 TS-V 和 TS-VI.

2012 年, Bolm 及其合作者^[38]合成了一类新型的磺酰亚胺修饰的硫脲类手性催化剂 **cat. Q**,并尝试将之应用于苯甲醛、尿素和乙酰乙酸乙酯的 Biginelli 反应中 (Eq. 14). 但结果并不理想,最好的对映选择性也只有 44% *ee*,而且反应需要在催化剂浓度为 0.0025 mol/L 的 DCM 中进行. 若催化剂浓度为 0.025 mol/L 时只得到了 16% *ee* 的对映选择性. 由此表明催化剂的浓度对产物的对映选择性有着重要影响.

2010 年, Zhao 等^[39]将金鸡纳碱修饰的伯胺 QNH₂ (**cat. R**)与盐酸组成的共催化体系用于不对称 Biginelli 反应中,于 0 °C 下反应 6 d 实现了 DHPMs 的对映选择性合成,产率适中,对映选择性一般. 当底物醛的苯环上连有强吸电子取代基,如 NO₂、CN 时,产物收率只有 14%~21%,但对映选择性并不受此影响,其 *ee* 值仍保持在 70%以上. 该法虽对正己醛也能给出 72% *ee* 的对映选择性,但只有 43%的产率(Eq. 15).

图式 15 手性双功能化硫脲催化的不对称 Biginelli 反应

Scheme 15 The chiral bifunctionalized thiourea catalyzed-asymmetric Biginelli reaction

2012 年, 王永梅等^[40]利用手性环己二胺衍生的伯胺为催化剂, 通过 Biginelli 反应实现了 DHPM 的对映选择性合成. 对 11 种环己二胺的实验结果表明, **cat. S** 的对映选择性最佳. 为了获得良好的反应产率, 催化量的 Brønsted 酸是必不可少的, 其中盐酸的催化效果均优于硫酸、磷酸、三氟乙酸、醋酸和取代的苯甲酸. 最后, 在催化剂盐酸的存在下, 乙酰乙酸乙酯, 尿素和不同的苯甲醛反应, 以 5%~91% 的产率和 7%~>99% *ee* 的对映选择性合成了 8 种 DHPMs 产物. 该反应的底物范围有

限, 特别是在使用具有强吸电子的硝基苯甲醛时, 反应产率(5%)和对映选择性(7% *ee*)都极低(Eq. 16).

最近, 双轴手性催化剂——双膦酰亚胺也被用于不对称 Biginelli 反应来制备对映纯的 DHPMs. 在探索的四种双膦酰亚胺催化剂中, 具有大空间位阻的分子具有较高的反应活性和很好的对映选择性. 其中, 2-萘基取代的催化剂 **cat. T** 的催化和对映选择性效果均最好. 该反应可以在较高的反应温度下(50 °C)快速反应, 分别获得了 87%~95% 和 90%~96% *ee* 的产率和对映选择

性. 该反应中, 全部采用硫脲为尿素的替代物, 实现了 13 种嘧啶硫酮的对映选择性合成. 该反应进一步扩展了硫脲底物的反应范围, 而硫脲底物在通常的反应条件下反应效果不理想或文献较少报道. 该反应的催化机理与磷酸催化的相类似, 硫脲与苯甲醛首先形成亚胺中间体后与手性催化剂中的 P=O 结构形成氢键, 不同之处是,

一分子膦酰亚胺中的另一个 P=O 键同时通过氢键作用活化乙酰乙酸乙酯, 得到如 TSVII 所示过渡态, 再进攻亚胺成环, 最终得到产物(Scheme 16).^[41]

5 结论与展望

本文较全面的总结了对映纯 3,4-二氢嘧啶酮的获得方法, 重点介绍了不对称催化 Biginelli 缩合反应在合成对映纯 4-芳基取代-3,4-二氢嘧啶酮中的应用, 总结了目前不对称催化 Biginelli 反应的发展及应用现状.

近二十年来, 不对称催化 Biginelli 缩合反应合成手性 DHPMs 取得了重大进展, 各种高活性、高对映选择性的手性配体和催化剂被设计并合成出来, 各种新的不对称催化方法和策略被发展并得到成功应用. 然而 DHPMs 的不对称催化合成反应依然存在着诸如反应活性低、底物范围窄、反应条件苛刻、催化剂不易回收等问题. 因此, 发展更加高效、高选择性、环境友好的不对称 Biginelli 方法, 并进一步应用于天然产物及生物碱的合成中是未来不对称催化 Biginelli 反应发展的主要方向.

图式 16 双轴手性膦酰亚胺催化的不对称 Biginelli 反应

Scheme 16 A double axially chiral bisphosphorylimide-catalyzed asymmetric Biginelli reaction

References

- [1] Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.
- [2] Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1510.
- [3] (a) 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.
(b) Deres, K.; Schroder, C. H.; Paessens, A.; Goldmann, S.; Hacker, H. J.; Weber, O.; Kraemer, T.; Niewoehner, U.; Pleiss, U.; Stoltefuss, J.; Graef, E.; Koletzki, D.; Masantschek, R. N. A.; Reimann, A.; Jaeger, R.; Grob, R.; Beckermann, B.; Schlemmer, K.-H.; Haebich, D.; Rubsamens-Waigmann, H. *Science* **2003**, 299, 893.
(d) Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043.
(c) Lewis, R. W.; Mabry, J.; Polisar, J. G.; Eagen, K. P.; Ganem, B.; Hess, G. P. *Biochemistry* **2010**, 49, 4841.
(d) Wan, J.-P.; Pan, Y. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, 12, 337.
- [4] Hurst, E. W.; Ann. N. Y. *Ann. NY Acad. Sci.* **1962**, 98, 275.
- [5] (a) Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937.
(b) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879.
(c) Wan, J.-P.; Liu, Y. *Synthesis* **2010**, 2010, 3943.

- [6] 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.
- [7] Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Selnick, H. G.; Glass, K. L.; Rittle, K. E.; Gilbert, K. F.; Steele, T. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Ransom, R. W.; Kling, P.; Reiss, D.; Broten, T. P.; Schorn, T. W.; Chang, R. S. L.; O'Malley, S. S.; Olah, T. V.; Ellis, J. D.; Barish, A.; Kassahun, K.; Leppert, P.; Nagarathnam, D.; Forray, C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2703.
- [8] (a) Maliga, Z.; Kapoor, T. M.; Mitchison, T. J. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 989.
(b) Debonis, S.; Simorre, J. P.; Crevel, I.; Lebeau, L.; Skoufias, D. A.; Blangy, A.; Ebel, C.; Gans, P.; Cross, R.; Hackney, D. D.; Wade, R. H.; Kozielski, F. *Biochemistry* **2003**, *42*, 338.
- [9] (a) Du, B.-X.; Quan, Z.-J.; Da, Y.-X.; Zhang, Z.; Wang, X.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1270.
(b) Quan, Z.-J.; Lv, Y.; Jing, F.-Q.; Jia, X.-D.; Huo, C.-D.; Wang, X.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 325.
(c) Quan, Z.-J.; Jing, F.-Q.; Zhang, Z.; Da, Y.-X.; Wang, X.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7175.
(d) Quan, Z.-J.; Lv, Y.; Wang, Z.-J.; Zhang, Z.; Da, Y.-X.; Wang, X.-C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1884.
(e) Quan, Z.-J.; Zhang, Z.; Da, Y.-X.; Wang, X.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 876 (in Chinese).
(f) 权正军, 张彰, 达玉霞, 王喜存, 有机化学, **2009**, *29*, 876.
(g) Wang, X. C.; Quan, Z. J.; Wang, F.; Wang, M. G.; Zhang, Z.; Li, Z. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 451.
- [10] (a) Gong, L. Z.; Chen, X. H.; Xu, X.-Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8920.
(b) Heravi, M. M.; Asadi, S.; Lashkariani, B. M. *Mol. Diversity* **2013**, *17*, 389.
(c) Wan, J.-P.; Lin, F.; Liu, Y. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 687.
- [11] Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. Z.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2629.
- [12] Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5913.
- [13] (a) Chartrain, C. M.; Ikemoto, N.; Taylor, C. S. *WO 9907695*, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 182478].
(b) Sidler, D. R.; Barta, N.; Li, W.; Hu, E.; Matty, L.; Ikemoto, N.; Campbell, J. S.; Chartrain, M.; Gbewonyo, K.; Boyd, R.; Corley, E. G.; Ball, R. G.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 646.
- [14] Prasad, A. K.; Mukherjee, C.; Singh, S. K.; Brahma, R.; Singh, R.; Saxena, R. K.; Olsen, C. E.; Parmar, V. S. *J. Mol. Catal. B: Enzyme* **2006**, *40*, 93.
- [15] Dondoni, A.; Massi, A.; Minghini, E.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6172.
- [16] Dondoni, A.; Massi, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 451.
- [17] Kappe, C. O.; Uray, G.; Roschger, P.; Lindner, W.; Kratky, C.; Keller, W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5473.
- [18] Lou, S.; Taoka, B. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256.
- [19] Lou, S.; Dai, P.; Schaus, S. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9998.
- [20] Goss, J. M.; Schaus, S. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7651.
- [21] Muñoz-Muñoz, O.; Juaristi, E. *ARKIVOC* **2003**, xi, 16.
- [22] Huang, Y.; Yang, F.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16386.
- [23] Cai, Y.-F.; Yang, H.-M.; Li, L.; Jiang, K.-Z.; Lai, G.-Q.; Jiang, J.-X.; Xu, L.-W. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 4986.
- [24] Karthikeyan, P.; Aswar, S. A.; Muskawar, P. N.; Bhagat, P. R.; Kumar, S. S. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *723*, 154.
- [25] (a) Stephen, J. C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.
(b) Phillips A. M. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7291.
- [26] Chen, X.-H.; Xu, X.-Y.; Liu, H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802.
- [27] (a) Li, N.; Chen, X.-H.; Song, J.; Luo, S.-W.; Fan, W.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15301.
(b) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156.
- [28] Xu, F.; Huang, D.; Lin, X.; Wang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4467.
- [29] González-Olvera, R.; Demare, P.; Regla, I.; Juaristi, E. *ARKIVOC* **2008**, vi, 61.
- [30] Xin, J.; Chang, L.; Hou, Z.; Shang, D.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3177.
- [31] Li, Z. Y.; Xing, H. J.; Huang, G. L.; Sun, X. Q.; Jiang, J. L.; Wang, L. Y. *Sci. China Chem.* **2011**, *54*, 1726.
- [32] Saha, S.; Moorthy, J. N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 396.
- [33] Wu, Y.-Y.; Chai, Z.; Liu, X.-Y.; Zhao, G.; Wang, S.-W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 904.
- [34] Sohn, J.-H.; Choi, H.-M.; Lee, S.; Joung, S.; Lee, H.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3858.
- [35] (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
(b) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
(c) Yang, D. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497.
(d) Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488.
(e) Wang, Y.; Han, R. G.; Zhao, Y. L.; Yang, S.; Xu, P. F. Dixon, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9834.
- [36] Wang, Y.; Yang, H.; Yu, J.; Miao, Z.; Chen, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3057.
- [37] Wang, Y.; Yu, J.; Miao, Z.; Chen, R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3050.
- [38] Frings, M.; Thomé, I.; Bolm, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1443.
- [39] Ding, D.; Zhao, C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3802.
- [40] Xu, D.-Z.; Li, H.; Wang, Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7867.
- [41] An, D.; Fan, Y.-S.; Gao, Y.; Zhu, Z.-Q.; Zheng, L.-Y.; Zhang, S.-Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 301.

(Cheng, F.)