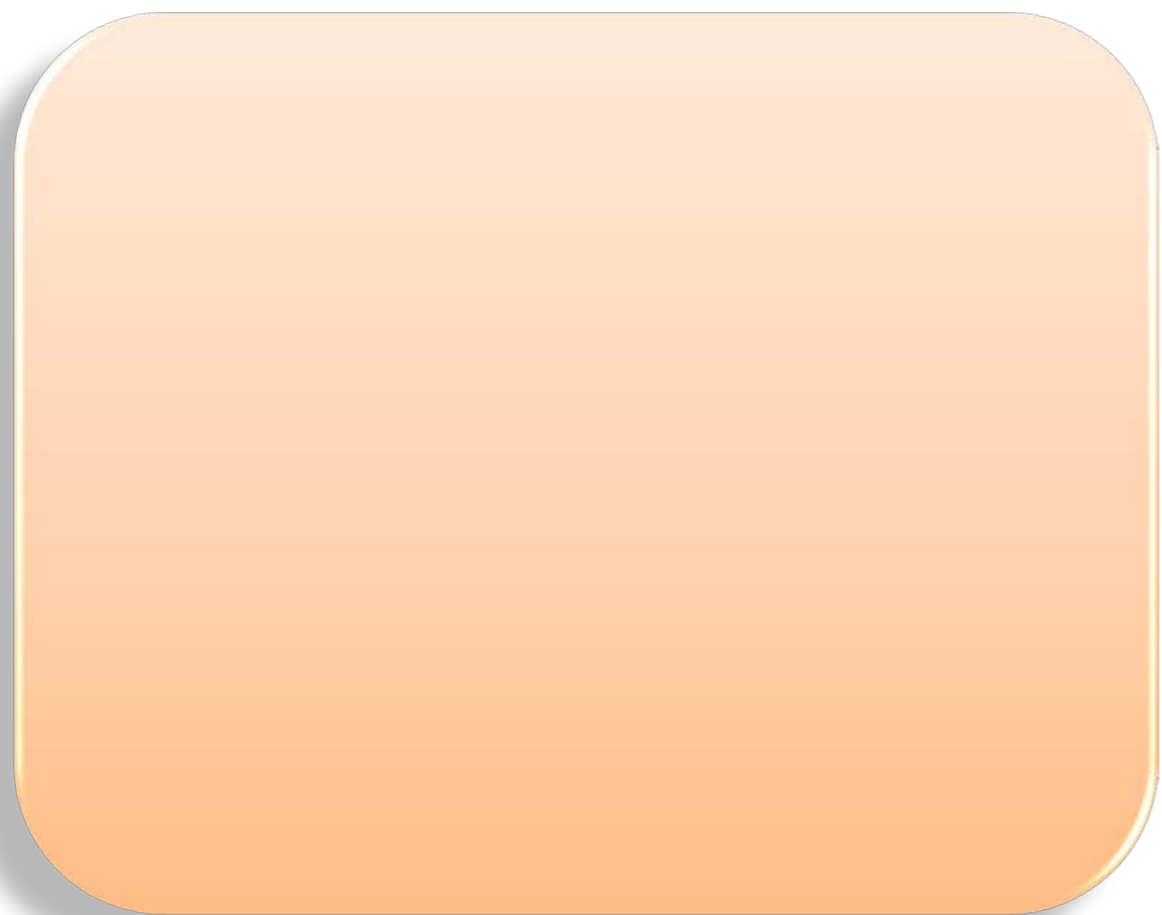


新技术新方法合成3,4-二氢嘧啶-2-酮

王彦广



嘧啶
pyrimidine

3,4-二氢嘧啶-2-酮
3, 4-dihydro pyrimidine-2-ketones



3,4-二氢嘧啶-2-酮
3, 4-dihydro pyrimidine-2-ketones

嘧啶-2-酮
pyrimidine-2-ketones



3,4-二氢嘧啶-2-酮
3, 4-dihydropyrimidine-2-ketones

1,4-二氢嘧啶
3, 4-dihydropyrimidines

尿嘧啶

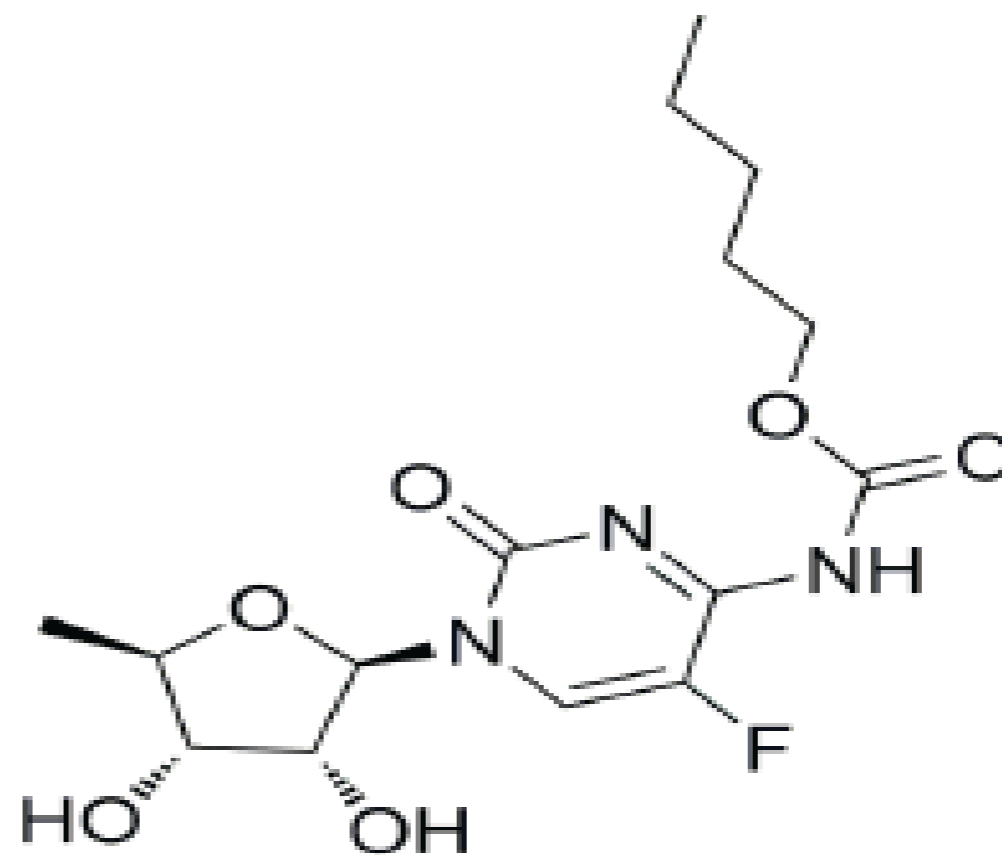


5-氟尿嘧啶

5-fluoropyrimidin-2(1H)-one

102

Xeloda
(Capecitabine)



\$1079 Million
Antimetabolites

Biginelli反应

3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮

Biginelli, P. *Ber.* **1891**, 24, 1317; 2962.

Biginelli, P. *Ber.* **1893**, 26, 447.

各种 β -酮酸酯、硫脲可参与Biginelli反应
质子酸和Lewis酸均可催化Biginelli反应

Biginelli 反应的机理

Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.

串联反应

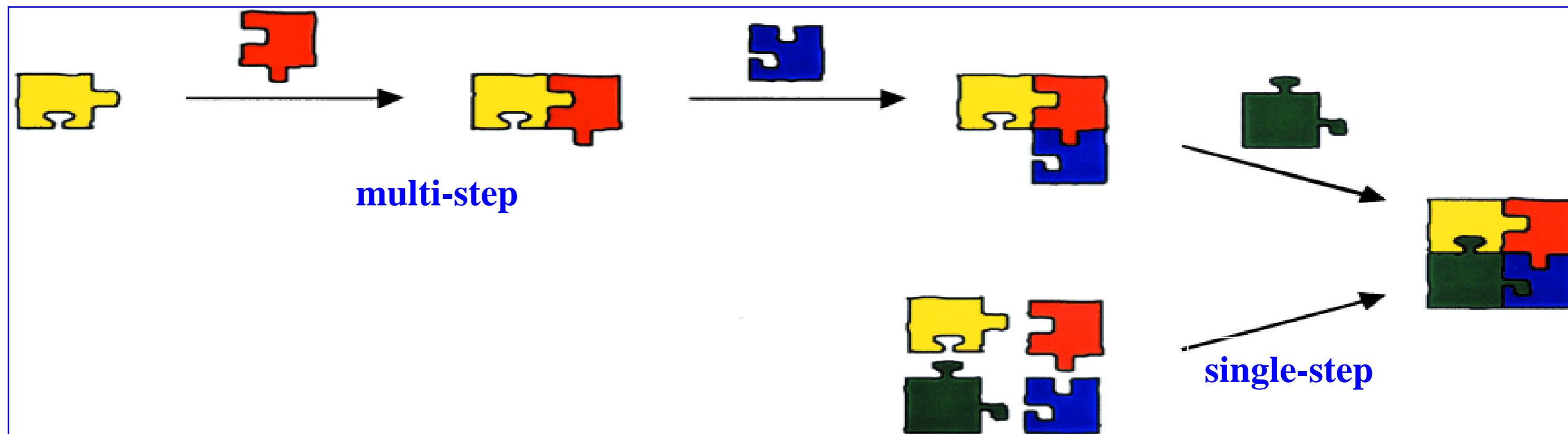
tandem reactions/cascade reactions

多组分反应

multicomponent reactions (MCRs)

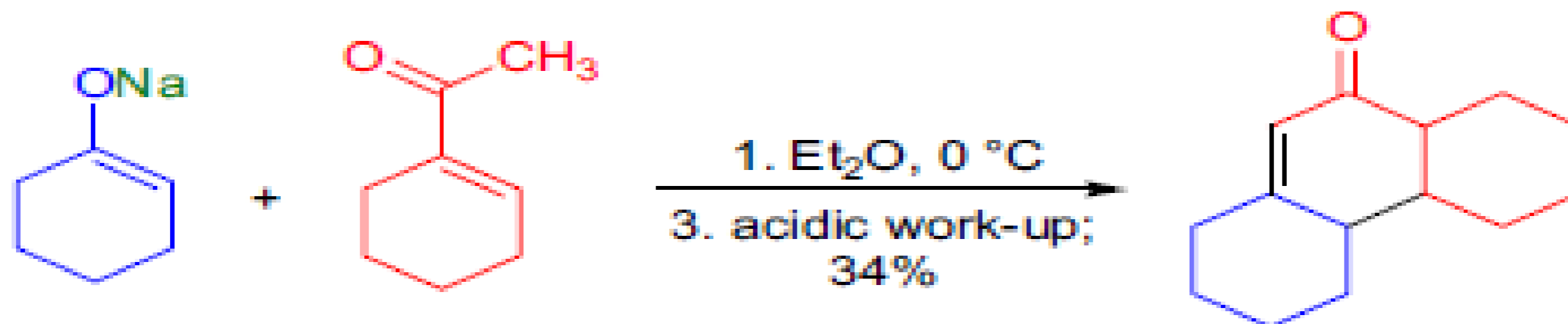
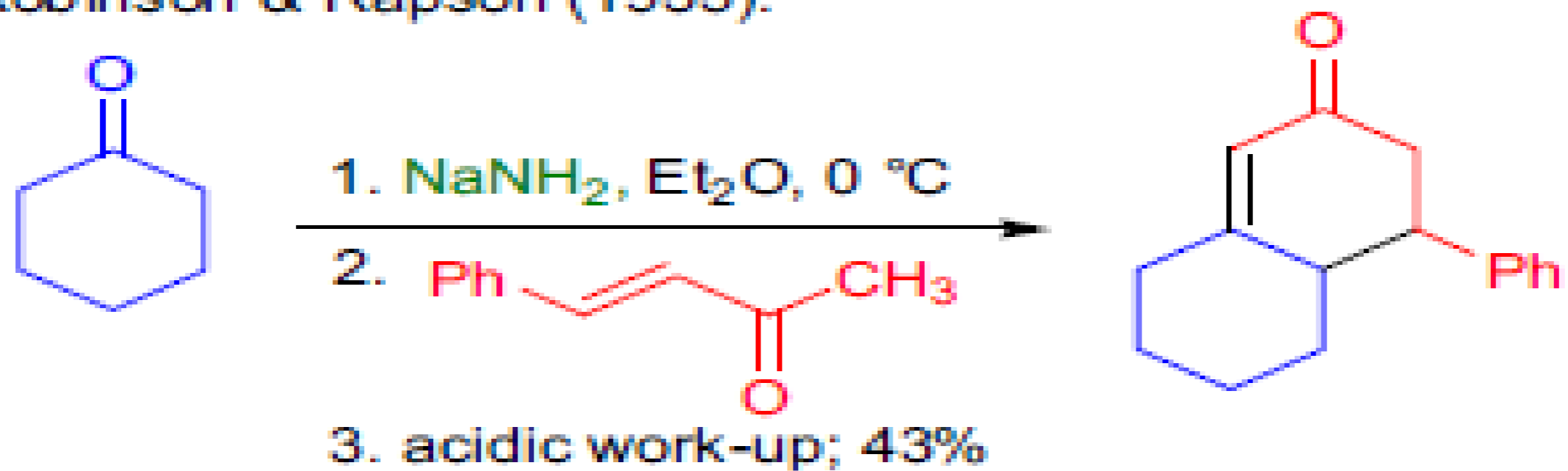
Cascade/Domino/Tandem Reactions & Multi-component Reactions (MCRs)

- A process involves two or more bond-forming transformations in a single step.



ROBINSON ANNULATION

Robinson & Rapson (1935):



Mannich 反应——一种三组分的串联反应

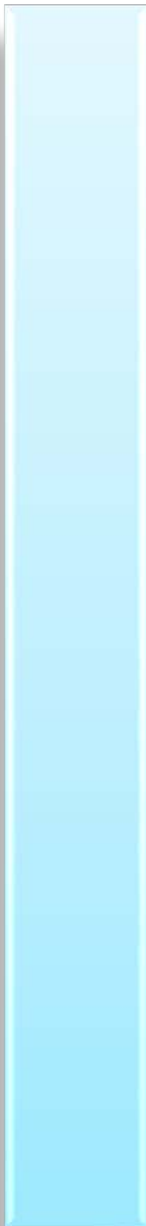
合成效率

化学反应（内在）		合成过程（外在）	
选择性	化学选择性 区域选择性 立体选择性	过程经济性	键形成效率（BEF） 劳动力 时间 能耗 设备
原子经济性	原子利用率 副产物	环境友好性	废物 安全性 自然资源

Biginelli 反应的应用

一种抗肿瘤药物
先导化合物

Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5913.



一种钙离子通道阻滞剂
的对映异构体

Xu, F. X.; Huang, D.; Lin, X. F.; Wang, Y. G.
Org. Biomol. Chem. **2012**, *10*, 4467.

Biginelli反应存在的主要问题

- 反应时间有待进一步缩短
- 副产物有待避免或减少
- 能耗有待进一步降低
- 产率有待进一步提高
- 对映选择性有待进一步提高

合成效率

化学反应（内在）		合成过程（外在）	
选择性	化学选择性 区域选择性 立体选择性	过程经济性	键形成效率（BEF） 劳动力 时间 能耗 设备
原子经济性	原子利用率 副产物	环境友好性	废物 安全性 自然资源

◆新方法探索:

使用新的催化剂, 如 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, FeCl_3 , LaCl_3 , $\text{La}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, LiBr , InX_3 , ZrCl_4 , BiCl_3 , $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, LiClO_4 , $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{I}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$, 离子液体、固体酸等。

不对称催化: 具有重大科学意义和应用价值。

◆新技术探索:

微波技术、超声技术、固相合成技术、无溶剂合成

研究型实验选题与方案设计指导

- ◆ 提出问题——实验的目的
查阅相关文献，充分了解背景，确认“问题”是否成立
- ◆ 解决问题的方法、途径
查阅相关文献，找出依据，提出解决问题的办法
- ◆ 制定实施方案和措施
实验技术手段、仪器设备，药品试剂、溶剂等
- ◆ 实验室安全评估和防护措施考虑
特殊药品试剂的安全要求
- ◆ 实验操作
- ◆ 结果与讨论及实验报告（论文）

