铱催化异羟肟酸衍生物参与的分子间 N—N 键偶联反应合成酰肼

宋方方 朱士阳 王浩* 陈弓*

(南开大学 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 报道了一类铱催化下异羟肟酸衍生物作为酰基氮宾前体参与的分子间 N—N 偶联合成酰肼化合物的反应. 与之前报道的二噁唑酮参与的反应不同, 该类氮宾前体不仅可以合成 *N*-酰基肼类化合物, 又可以用于 *N*-氧酰基肼类化合物的合成. 计算化学研究说明分子内氢键辅助 N—O 键断裂脱羧形成金属酰基氮宾中间体可能是决速步, 随后芳胺在氢键辅助下亲核进攻金属酰基氮宾形成 N—N 键.

关键词 铱催化; 氮宾; 氮氮偶联; 酰肼; N—H 插入

Iridium-Catalyzed Intermolecular N—N Coupling for Hydrazide Synthesis Using *N*-Benzoyloxycarbamates as Acyl Nitrene Precursor

Song, Fangfang Zhu, Shiyang Wang, Hao* Chen, Gong*

(State Key Laboratory and Institute of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract An iridium-catalyzed intermolecular N—N coupling reaction using various *N*-benzoyloxyamides as acyl nitrene precursor for hydrazide synthesis has been developed. Unlike the carboxylic acid-derived dioxazolones used in previous report, this type of precursors allows the efficient synthesis of both acyl and oxycarbonyl substituted hydrazines from readily accessible precursors. Computational chemistry studies indicated that formation of the metal-acylnitrenoid intermediates via intramolecular hydrogen bond-assisted N—O cleavage may be the rate-determining step, and the subsequent nucleophilic attack of metal-acylnitrenoid by arylamines may be assisted by Cl...HN hydrogen bond to form the N—N bond.

Keywords iridium catalysis; nitrene; N—N coupling; hydrazide; N—H insertion

N—N 键广泛存在于天然产物和药物分子中, 目前, 已知有 300 多种天然产物和药物分子中含有 N—N 键^[1], 由于独特的键合方式, 多数含有 N—N 键的天然产物具有特殊的生物活性, 例如 Fosfazinomycin 和 Kutzneride 均具有优异的抗真菌活性^[2], 因此发展高效的 N—N 键构建策略尤为重要. 通常情况下, 由于形成 N—N 键的两个氮原子均具有较强的电负性和亲核性, 且其键能较弱(≈ 40 kcal/mol)^[3], 因此构建 N—N 键具有一定的挑战, 尤其是构建分子间的 N—N 键^[4]. 目前构建 N—N 键的一般方法是对已含有 N—N 单键或 N=N 双键的化合物进行修饰, 比如对肼类化合物的取代反应^[5]和重氮化合物的加成反应^[6]. 与已发展成熟的 C—N 键的构建相比, 通过直接偶联的方式构建 N—N 键发展较为缓慢^[7]. 然而, N—N 键的直接偶联反应可以为肼类化合物的合

成提供更多的选择性和灵活度. 按照氮原子的反应形式可以大致将分子间 N—N 偶联反应分为三类. 第一类是 N—H 键的氧化脱氢偶联方式, 即在氧化的条件下, 实现芳胺 N—H 键氧化脱氢构建 N—N 键^[8]. 最近, Baran^[8a]和 Stahl^[8c,8f]课题组分别通过电化学氧化的方式和铜催化氧化偶联的方式实现了吡啶和二芳胺的 N—N 偶联反应. 但是, 其缺点是底物局限较大, 仅能适用于吡啶和二芳胺类化合物. 第二类是亲电胺化试剂参与的 N—N 偶联反应, 即通过将氮原子与电负性更强的原子键合, 形成亲电胺化试剂(例如 N—O 化合物^[9]), 随后与氮亲核试剂发生亲核取代反应, 形成 N—N 键. 第三类是氮宾参与的 N—N 键偶联. 目前已报道了亚胺碘烷在铑或银催化下, 发生氮宾对三级胺的氮原子转移反应, 实现 N—N 键构建^[10]. 该途径主要是利用金属氮宾的亲

* Corresponding authors. E-mail: hao@nankai.edu.cn; gongchen@nankai.edu.cn

Received May 25, 2021; revised June 22, 2021; published online July 5, 2021.

Dedicated to the 100th anniversary of Chemistry at Nankai University.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21725204, 21901127) and the China Postdoctoral Science Foundation (Nos. 2018M640225, 2019T120179).

国家自然科学基金(Nos. 21725204, 21901127)和中国博士后科学基金(Nos. 2018M640225, 2019T120179)资助项目.

电性, 实现氮宾对氮原子孤对电子的转移反应, 从而构建 N—N 键。但是, 该方法目前仅适用于三级胺底物, 而无法实现对一/二级胺的氮原子的转移反应, 且产物中均含有难脱除的 *N*-磺酰基, 限制了该方法的应用。

游离氮宾是一类具有高反应活性的物种, 大部分转化所需的反应条件苛刻, 化学选择性差, 限制了其在有机合成中的应用。过渡金属可以与游离氮宾形成金属氮宾复合物, 其具有更加可控的反应活性, 从而在合成上具有更重要的应用价值。基于该策略, 合成化学家已经发展了多种类型的氮宾前体来实现高效的氮宾转移反应^[11], 例如, 使用有机叠氮、亚胺碘烷、异氰酸酯、异羟肟酸衍生物或二噁唑酮作为氮宾前体, 实现氮原子转移反应, 构筑各类含氮化合物。其中线性的异羟肟酸衍生物和环状的二噁唑酮均可以在过渡金属催化下形成具有亲电活性的金属酰基氮宾中间体, 实现对 C—H 键的酰胺化反应^[12]。而目前利用金属酰基氮宾中间体尚未实现对 N—H 的胺化反应, 主要原因是金属酰基氮宾在加热或光照条件下容易发生二聚或 Curtius 重排等副反应^[13]。

最近, 我们与 Chang 课题组^[14]合作报道了一例金属酰基氮宾对 N—H 键的胺化反应, 该反应使用二噁唑酮作为酰基氮宾前体, $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 或 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 作为催化剂, 实现了金属酰基氮宾与 *N*-烷基芳胺的分子间 N—N 偶联反应(Scheme 1)。机理研究表明金属酰基氮宾中间体具有亲电性, 可以在氯原子的辅助下发生亲核取代反应, 从而实现 N—N 偶联。过去的研究表明, 异羟肟酸衍生物与二噁唑酮类化合物在铱催化条件下具有类似的反应活性^[12], 此外, 异羟肟酸相比于二噁唑酮来源更为广泛, 不仅可以衍生自酸, 还可以源自醇或酚, 容易制备储存和使用。基于此, 我们设想能否使用异羟肟酸衍生物作为酰基氮宾前体, 实现 N—H 键的胺化反应, 从而构筑 N—N 键。

Previous work

This work

- Easy availability of raw materials
- Simple operation
- Strong substrate compatibility

图式 1 金属酰基氮宾参与的 N—N 偶联反应

Scheme 1 Metal-acylnitrenoid-mediated N—N coupling reaction

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先考察不同取代的异羟肟酸衍生物 **2a~2e** 作为酰基氮宾前体与 *N*-甲基苯胺(4 mol/L)在氯仿溶剂中, $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 为催化剂的条件下, 在空气中反应 12 h, 发现在该条件下上述酰基氮宾前体均可顺利转化为乙酰苯胺 **3**(表 1)。其中, *O*-(3,5-双三氟甲基苯基)-乙酰胺(**2e**)反应活性最高, 可以 97% 的核磁收率(94% 分离收率)得到乙酰苯胺 **3**(Entry 1)。因此, 选用 **2e** 作为最优酰基氮宾前体对反应条件进行考察。无 Ir 催化剂时仅有原料剩余, 无乙酰苯胺 **3** 生成(Entry 2); 在无溶剂情况下, 对反应影响甚微, 收率为 92% (Entry 3); 反应浓度降低到 0.1 mol/L 时, 仍能以 95% 的收率得到目标产物(Entry 4), 说明反应浓度对金属酰基氮宾的形成以及反应活性影响不大; 若将酰基氮宾前体 **2e** 用量降低到 1.2 equiv., 收率会降至 82% (Entry 5); 在六氟异丙醇(HFIP)中反应 12 h 未检测到目标产物(Entry 6)。当使用二氯乙烷(DCE)作为溶剂时, 收率为 93% (Entry 7); 在氩气气氛中进行时收率为 92% (Entry 8); 使用 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 作为催化剂时, 仅有原料剩余, 无乙酰苯胺 **3** 生成(Entry 9); 将反应温度提高到 60 °C, 反应收率为 77% (Entry 10);

表 1 反应条件优化

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Variation from the standard conditions	Yield ^a /%
1	Standard condition	97 (94) ^b
2	No $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	No reaction
3	Solvent free	92
4	$[1] = 0.1 \text{ mol/L}$	95
5	1.2 equiv. 2e was added	82
6	HFIP as solvent	No reaction
7	DCE as solvent	93
8	Ar atmosphere	92
9	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5 mol%) as catalyst	No reaction
10	$T = 60 \text{ }^\circ\text{C}$	77
11	AgSbF_6 (5 mol%)	15

^a All experiments were carried out in a 4 mL glass vial. Standard conditions: **1** (0.2 mmol), **2** (0.3 mmol, 1.5 equiv.), $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (0.002 mmol, 1 mol%), air, CHCl_3 (50 μL), 12 h. yields were based on ^1H NMR analysis of the reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as internal standard; ^b Isolated yield.

在标准反应条件下, 向反应体系中加入 AgSbF_6 (5 mol%) 作为氯原子攫取剂, 收率会降至 15% (Entry 11), 表明催化剂中氯原子对反应的顺利进行至关重要。

1.2 反应底物拓展

在最优反应条件下, 对反应的底物适用性进行了考察。首先考察不同取代的酰基氮宾前体的反应性, 结果见表 2。烷基羧酸以及芳基羧酸衍生的酰基氮宾前体可以较高的收率得到目标产物 **4** 和 **5**。醇类衍生的酰基氮宾前体均可以良好到优秀的收率得到目标产物 **6~14** (收率 67%~95%)。其中苯乙醇衍生的酰基氮宾前体的反应活性最高, 收率为 95%。三氟乙醇(**9**)、1-甲基-1-丙醇(**10**)、环己醇(**11**)、9-芴甲醇(**12**)、*D/L*-薄荷醇(**13**)以及叔丁醇(**14**)衍生的酰基氮宾前体均可以良好到优秀的收率得到相应的产物(收率 73%~91%); 苯酚衍生的酰基氮宾前体也可以 67% 的收率得到目标产物 **15**。

表 2 酰基氮宾底物拓展

Table 2 Substrate scope of acylnitrenoid precursors

^a All the experiments were carried out in a 4 mL glass vial at scale of 0.2 mmol, isolated yields.

随后在标准条件下, 使用反应活性最高的苯乙醇衍生的异羟肟酸衍生物 **8S** 作为酰基氮宾前体对芳基胺类底物进行拓展, 结果见表 3。各种不同类型的 *N*-烷基芳

胺均可以适用该反应。其中 *N*-一级烷基芳胺均可以大于 93% 的分离收率得到相应产物(**16**, **17**, **29**, **30**), 烷基取代基中可以含有酯基(**29**)和氰基(**30**)等官能团; *N*-二级烷基芳胺, 例如 *N*-异丙基苯胺(**18**)和含有 *N*-Boc 基团的芳胺(**31**), 均可以良好到优秀的收率得到目标产物; *N*-烯丙基苯胺(**19**)与二苯胺(**20**)表现出中等的反应活性, 收率分别为 68% 和 51%。苯胺(**21**)和二乙胺(**32**)由于具有强配位性, 会与 Ir 形成稳定的单晶配合物^[4], 毒化催化剂而无法得到目标产物。对芳环上的不同取代基团进行考察发现, 无论是缺电子取代基团(F, Cl, CF_3 , CN)或富电子取代基团(Me)均可以良好到优秀的收率得到相应产物(**22~28**)。

表 3 *N*-烷基芳胺类底物拓展

Table 3 Substrate scope of *N*-alkyl arylamines

^a All the experiments were carried out in a 4 mL glass vial at scale of 0.2 mmol, isolated yields. N.D. = Not detected.

1.3 反应机理

为了更好地理解该反应的机理, 使用 *N*-甲基苯胺 **1** 与酰基氮宾前体 **2e** 作为反应模型, 对该反应进行密度泛函计算(DFT), 反应势能图如图 1 所示。酰基氮宾前体化合物 **2e** 先通过氮原子的孤对电子与金属 Ir 配位形成反应复合物 **I**, 随后经历五元环状过渡态(**I-TS**, $\Delta G^\ddagger = 17.1 \text{ kcal/mol}$), 通过分子内氢键辅助, 实现质子迁移、N—O 键断裂、羧酸解离后得到金属酰基氮宾中间体 **II**, 接着 *N*-甲基苯胺 **1** 与 **II** 分别形成反应复合物 **II-2** 和 **II-3**, 分别经历氯辅助亲核进攻(**II-TS1**, $\Delta G^\ddagger = 9.6 \text{ kcal/mol}$)或羰基辅助亲核进攻(**II-TS2**, $\Delta G^\ddagger = 14.0 \text{ kcal/mol}$)两种过渡态形成中间体 **III**, 其中氯辅助亲核进攻的途径相比

于羰基辅助途径是优势途径($\Delta G^\ddagger=4.4$ kcal/mol), 得到中间体 **III** 以后发生质子迁移/产物解离得到乙酰苯肼 **3**, 并再生 Ir 催化物种。

图1 N—N 偶联反应势能图

Figure 1 Energy profiles of the N—N coupling reaction. Calculations were performed at the M06-D3(0)/6-311+G**·SDD(Ir)-(SMD-CHCl₃)/B3LYP-D3(BJ)/6-31G*-Lanl2dz(Ir) level of theory, kcal·mol⁻¹.

2 结论

发展了一例铱催化异羟肟酸衍生物作为酰基氮宾前体与 *N*-烷基芳胺的 N—N 偶联反应, 合成了一系列酰肼类化合物, 该反应具有原料易得、操作简单和底物适用范围广泛等优点, 为分子间 N—N 键偶联反应合成酰肼类化合物提供了一个简单而有效的解决方案, 为 N—N 偶联反应的发展提供了新的思路. 计算化学研究说明分子内氢键辅助脱酸形成金属酰基氮宾中间体可能是决速步, 随后芳胺在氯辅助下亲核进攻金属酰基氮宾形成 N—N 键。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR, ¹³C NMR 和 ¹⁹F NMR 采用 Bruker AV 400 核磁共振仪测试, 所用溶剂为 CDCl₃ (δ_{H} 7.26, δ_{C} 77.16, ¹⁹F NMR 未校正). 高分辨质谱(ESI 源)使用 Waters Xevo

G2-Xs QToF 仪器进行测试. 所有反应中使用的 4 mL 玻璃瓶的型号是 Thermo Scientific National B7999-2. 如果没有特殊说明, 所有试剂均为购买后未经任何处理直接使用. 制备酰基氮宾前体所需要的溶剂二氯甲烷使用钙氢进行回流干燥后蒸馏使用, 乙醚使用钠/二苯甲酮进行回流干燥后蒸馏使用. 薄层层析(TLC)使用的是黄海 HSGF254 硅胶板, 用 254/365 nm 紫外灯显色. 快速柱层析使用的是青岛海洋化工的 200~300 目硅胶. 催化剂 [Cp*IrCl₂]₂ 是根据文献报道使用 IrCl₃·xH₂O (99.00%, 上海柏卡)制得^[15]. 芳基胺底物均购买于上海泰坦科技股份有限公司(阿达玛斯试剂)和上海毕得医药科技股份有限公司。

3.2 实验方法

将 *N*-烷基芳胺(0.2 mmol)、[Cp*IrCl₂]₂ (1.6 mg, 0.002 mmol, 1 mol%)和 CDCl₃ (50 μ L)依次加入至 4 mL 的反应瓶中, 然后加入酰基氮宾前体(0.3 mmol), 在室温条件下(25 $^{\circ}$ C)反应 12 h. 薄层色谱检测反应结束后, 向反应体系中加入饱和碳酸氢钠(10 mL), 用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 再分别使用水和饱和食盐水洗涤有机相, 合并有机相后使用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 随后通过硅胶柱层析纯化得到酰肼产物(所有酰肼类产物均是一对旋转异构体^[16], 故核磁为两组峰)。

N'-甲基-*N*-乙酰苯肼(**3**)^[17]: 31 mg 白色固体, 收率 95%. $R_{\text{f}}=0.32$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:1$); m.p. 89.8~93.4 $^{\circ}$ C (lit.^[18] 89~90 $^{\circ}$ C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (s, 0.5H), 7.33~7.18 (m, 2.5H), 6.95~6.89 (m, 0.5H), 6.86~6.72 (m, 2.5H), 3.11, 3.09 (each s, 3H), 2.03, 1.96 (each s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 176.12, 169.33, 149.44, 149.33, 129.43, 129.12, 120.66, 119.69, 113.35, 113.04, 42.10, 40.69, 20.97, 19.14; IR (KBr) ν : 3239, 3032, 1670, 1599, 1497, 1452, 1372, 1279, 1212, 1117, 1030, 984, 749, 692 cm⁻¹.

N'-甲基-*N*-(3-甲基)戊酰苯肼(**4**): 32 mg 棕色油状液体, 收率 73%. $R_{\text{f}}=0.30$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.72 (brs, 0.64H), 7.31~7.19 (m, 2H), 6.95~6.77 (m, 3.27H), 3.11 (s, 3H), 2.39~2.14 and 1.95~1.90 (m, 3H), 1.45~1.31 (m, 1H), 1.28~1.10 (m, 1H), 0.96~0.82 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 178.01, 171.76, 149.44, 129.42, 129.14, 120.67, 119.65, 113.46, 113.06, 42.55, 41.61, 40.76, 38.00, 37.95, 32.24, 31.07, 29.59, 29.52, 19.57, 19.54, 19.28, 11.51, 11.39; IR (KBr) ν : 3457, 2962, 2927, 1664, 1600, 1499, 1457, 749 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₂₁N₂O [M+H]⁺ 221.1648, found 221.1655.

N'-甲基-*N*-(4-三氟甲基)苯甲酰苯肼(**5**): 37 mg 白色

固体, 收率 62%. $R_f=0.32$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 160.9~162.1 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.54 (brs, 1H), 7.87~7.74 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.25~7.22 (m, 2H), 6.88 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.19, 3.00 (each s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 165.50, 149.18, 136.02, 129.39, 128.70, 127.86, 125.88, 125.84, 120.27, 113.85, 113.22, 40.85; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.02; IR (KBr) ν : 3438, 3261, 3065, 1659, 1598, 1534, 1495, 1453, 1328, 1165, 1122, 1068, 857, 750 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.1053, found 295.1060.

2-甲基-2-苯基胍-1-甲酸甲酯(**6**): 16 mg 黄色液体, 收率 67%. $R_f=0.33$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32~7.22 (m, 2H), 6.97~6.76 (m, 3H), 6.61, 6.38 (each s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.29, 149.65, 129.28, 119.88, 113.07, 52.75, 41.15; IR (KBr) ν : 3286, 3031, 3002, 2956, 2811, 1724, 1600, 1501, 1154, 1357, 1261, 1123, 1068, 1031, 752, 694 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 181.0972, found 181.0972.

2-甲基-2-苯基胍-1-甲酸苄酯(**7**): 39 mg 白色固体, 收率 77%. $R_f=0.45$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 91.9~93.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69~7.27 (m, 4H), 7.27~7.06 (m, 3H), 6.91~6.77 (m, 3H), 6.69, 6.51 (each s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.57, 149.53, 135.92, 129.14, 128.60, 128.37, 119.77, 112.95, 67.34, 41.02; IR (KBr) ν : 3441, 1712, 1600, 1503, 1455, 1314, 1259, 1213, 1120, 1056, 746, 692 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 257.1285, found 257.1287.

2-甲基-2-苯基胍-1-甲酸苯乙酯(**8**): 51 mg 淡黄色液体, 收率 95%. $R_f=0.43$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40~7.25 (m, 4H), 7.24~6.98 (m, 3H), 6.90~6.83 (m, 1H), 6.83~6.76 (m, 2H), 6.55, 6.36 (each s, 1H), 4.38~4.36 (m, 2H), 3.33~3.03 (m, 3H), 3.02~2.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.70, 149.63, 137.72, 129.22, 129.05, 128.58, 126.66, 119.78, 113.00, 65.91, 41.02, 35.51; IR (KBr) ν : 3292, 3030, 2958, 1721, 1600, 1500, 1457, 1419, 1333, 1254, 1224, 1122, 1066, 750, 696 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 293.1260, found 293.1256.

2,2,2-三氟乙基-2-甲基-2-苯基胍-1-羧酸(**9**): 39 mg 黄色油状液体, 收率 80%. $R_f=0.49$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36~7.27

(m, 2H), 6.97~6.74 (m, 3.7H), 6.54 (s, 0.3H), 4.57~4.51 (m, 2H), 3.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 153.78, 149.08, 129.27, 120.37, 113.14, 61.29, 40.98, 29.72; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.96, -74.25; IR (KBr) ν : 3309, 2964, 2924, 1740, 1603, 1503, 1284, 1246, 1216, 1172, 1128, 753, 692 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249.0845, found 249.0846.

2-甲基-2-苯基胍-1-羧酸仲丁基酯(**10**): 36 mg 黄色液体, 收率 82%. $R_f=0.57$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32~7.18 (m, 2H), 6.93~6.73 (m, 3H), 6.69~6.42 (m, 1H), 4.95~4.66 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.81~1.32 (m, 2H), 1.33~1.02 (m, 3H), 1.01~0.55 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.70, 149.87, 129.19, 119.66, 112.91, 73.80, 41.09, 29.10, 19.80, 9.72; IR (KBr) ν : 3422, 2960, 2925, 1713, 1601, 1499, 1459, 1380, 1326, 1254, 1120, 1051 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223.1441, found 223.1442.

2-甲基-2-苯基胍-1-甲酸环己酯(**11**): 36 mg 淡黄色液体, 收率 73%. $R_f=0.51$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36~7.19 (m, 2H), 6.93~6.81 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 4.80~4.70 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.20~1.84 (m, 2H), 1.83~1.62 (m, 2H), 1.53~1.25 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.46, 149.88, 129.20, 119.71, 112.98, 74.14, 41.12, 32.07, 25.42, 23.91; IR (KBr) ν : 3296, 3034, 2936, 2860, 1711, 1601, 1501, 1453, 1309, 1226, 1121, 1056, 749, 691 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249.1598, found 249.1599.

2-甲基-2-苯基胍-1-甲酸-(9H-芴-9-基)甲酯(**12**): 53 mg 白色固体, 收率 77%. $R_f=0.37$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 122.3~123.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98~7.54 (m, 4H), 7.53~7.28 (m, 5H), 7.23~7.09 (m, 1H), 7.07~6.72 (m, 3H), 6.66, 6.63 (each s, 1H), 4.61 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.50~4.03 (m, 2H), 3.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.65, 149.58, 143.72, 141.51, 129.33, 127.88, 127.22, 125.13, 120.14, 113.06, 66.88, 47.51, 41.11; IR (KBr) ν : 3311, 3062, 2955, 2893, 1723, 1601, 1501, 1451, 1400, 1324, 1253, 1219, 1121, 1057, 741, 695 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 367.1417, found 367.1416.

2-异丙基-5-甲基环己基-2-甲基-2-苯基胍-1-甲酸(**13**): 55 mg 棕色固体, 收率 91%. $R_f=0.62$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 62.8~63.4 °C; ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ : 7.30~7.17 (m, 2H), 6.88~6.72 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 4.72~4.36 (m, 1H), 3.25~3.04 (m, 3H), 2.18~1.80 (m, 2H), 1.51~1.26 (m, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.11~0.52 (m, 10H), 0.68~0.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.52, 149.80, 129.07, 119.52, 112.74, 47.45, 41.02, 34.20, 31.35, 26.49, 23.55, 22.00, 20.78, 16.49; IR (KBr) ν : 3295, 2955, 2927, 2868, 1708, 1601, 1500, 1457, 1380, 1311, 1248, 1183, 1121, 1045, 749, 691 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 327.2043, found 327.2050.

2-甲基-2-苯基胍-1-甲酸叔丁酯(**14**): 37 mg 棕色固体, 收率 84%. $R_f=0.58$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 45.6~47.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32~7.24 (m, 2H), 6.92~6.77 (m, 3H), 6.51, 6.44 (each s, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.52 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.91, 149.98, 129.16, 119.40, 112.75, 81.01, 41.03, 28.41; IR (KBr) ν : 3473, 1710, 1601, 1500, 1366, 1248, 1167, 1122, 1066, 750, 690 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 245.1260, found 245.1260.

2-甲基-2-苯基胍-1-甲酸苯基酯(**15**): 32 mg 白色固体, 收率 67%. $R_f=0.44$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 99.3~100.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50~7.24 (m, 4H), 7.24~7.10 (m, 2H), 7.10~6.95 (m, 1.6H), 6.94~6.83 (m, 3H), 6.72 (s, 0.3H), 3.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 153.81, 150.70, 149.46, 129.44, 129.30, 125.65, 121.42, 120.11, 113.22, 40.98; IR (KBr) ν : 3238, 3059, 2931, 1741, 1598, 1494, 1304, 1206, 1119, 746, 687 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243.1128, found 243.1130.

2-乙基-2-苯基胍-1-甲酸苯乙酯(**16**): 55 mg 棕色固体, 收率 96%. $R_f=0.58$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 48.6~50.2 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45~7.03 (m, 7H), 6.92~6.76 (m, 3H), 6.40, 6.19 (each s, 1H), 4.49~4.25 (m, 2H), 3.61~3.30 (m, 2H), 3.11~2.29 (m, 2H), 1.30~1.03 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.03, 148.85, 137.77, 129.34, 129.32, 129.08, 128.61, 126.70, 119.75, 113.33, 65.90, 46.86, 35.52, 11.35; IR (KBr) ν : 3288, 3063, 3031, 2976, 1720, 1599, 1498, 1460, 1410, 1340, 1274, 1249, 1215, 1134, 1068, 748, 694 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.1598, found 285.1596.

2-苄基-2-苯基胍-1-甲酸苯乙酯(**17**): 66 mg 棕色固体, 收率 96%. $R_f=0.58$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 66.6~68.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

7.59~7.00 (m, 12H), 6.96~6.75 (m, 3H), 6.47, 6.24 (each s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.34 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.55, 149.04, 137.66, 136.85, 129.26, 128.97, 128.69, 128.51, 127.97, 127.55, 126.58, 119.81, 113.14, 65.86, 56.73, 35.43; IR (KBr) ν : 3441, 3029, 2960, 2218, 1725, 1605, 1515, 1459, 1353, 1259, 1231, 1178, 1122, 1068, 826, 747, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.1754, found 347.1753.

2-异丙基-2-苯基胍-1-甲酸苯乙酯(**18**): 48 mg 淡黄色固体, 收率 81%. $R_f=0.54$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 109.1~109.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38~7.26 (m, 2H), 7.25~7.07 (m, 5H), 6.93~6.75 (m, 3H), 6.06, 5.87 (each s, 1H), 4.48~4.29 (m, 2H), 4.24~4.11 (m, 1H), 3.07~2.85 (m, 2H), 1.28~0.95 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 158.32, 156.90, 148.44, 137.80, 129.40, 129.09, 128.64, 128.49, 126.70, 119.85, 113.89, 66.53, 65.89, 50.96, 35.64; IR (KBr) ν : 3440, 3030, 2973, 1710, 1598, 1496, 1207, 1075, 1030, 745, 692 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.1754, found 299.1752.

2-烯丙基-2-苯基胍-1-甲酸苯乙酯(**19**): 40 mg 白色固体, 收率 68%. $R_f=0.53$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 72.6~74.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60~6.94 (m, 7H), 6.93~6.70 (m, 3H), 6.47, 6.26 (each s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.34~5.11 (m, 2H), 4.51~4.24 (m, 2H), 4.22~3.63 (m, 2H), 3.09~2.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.90, 148.73, 137.75, 132.34, 129.35, 129.11, 128.64, 126.72, 119.98, 119.03, 113.39, 66.02, 55.78, 35.57; IR (KBr) ν : 3262, 3031, 2962, 1708, 1599, 1497, 1267, 1204, 1086, 742, 694 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 319.1417, found 319.1416.

2,2-二苯基-1-甲酸苯乙酯(**20**): 34 mg 白色固体, 收率 51%. $R_f=0.53$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 134.5~136 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42~6.99 (m, 15H), 6.94, 6.68 (each s, 1H), 4.48~4.24 (m, 2H), 3.03~2.70 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.81, 146.08, 137.57, 129.17, 128.95, 128.51, 126.59, 123.03, 119.48, 66.07, 35.45; IR (KBr) ν : 3436, 3259, 1710, 1592, 1521, 1493, 1452, 1239, 1169, 1125, 1074, 1026, 748, 695 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{-Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 355.1417, found 355.1416.

2-甲基-2-(邻甲苯基)胍-1-羧酸苯乙酯(**22**): 36 mg 白色固体, 收率 64%. $R_f=0.58$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=$

3 : 1); m.p. 76~77 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.06 (m, 8H), 7.05~6.95 (m, 1H), 6.27, 6.11 (each s, 1H), 4.31 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.91 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.18, 148.66, 137.88, 132.15, 131.55, 129.05, 128.57, 126.66, 126.24, 124.24, 118.03, 65.64, 42.92, 35.55, 18.80; IR (KBr) ν : 3278, 3061, 3027, 2956, 1718, 1601, 1497, 1453, 1416, 1336, 1245, 1191, 1107, 1066, 758, 701 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.1598, found 285.1598.

2-(3-氯苯基)-2-甲基胍-1-甲酸苯乙酯(**23**): 63 mg 棕色固体, 收率 97%. $R_f=0.36$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 59.5~63.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45~6.93 (m, 6H), 6.92~6.72 (m, 2H), 6.69~6.63 (m, 1H), 6.61, 6.41 (each s, 1H), 4.37 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.96 (t, $J=7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.53, 150.76, 137.61, 135.12, 130.20, 129.00, 128.60, 126.69, 119.44, 112.90, 110.91, 66.14, 40.78, 35.44; IR (KBr) ν : 3388, 3287, 1719, 1595, 1487, 1332, 1253, 1226, 1128, 1100, 1069, 726, 690 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 327.0871, found 327.0869.

2-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)胍-1-甲酸苯乙酯(**24**): 54 mg 白色固体, 收率 79%. $R_f=0.42$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 65.0~65.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56~7.28 (m, 3H), 7.28~7.16 (m, 3H), 7.16~7.09 (m, 1H), 7.08~7.00 (m, 1H), 6.99~6.87 (m, 1H), 6.68, 6.52 (each s, 1H), 4.40 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.00 (t, $J=6.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.46, 149.89, 137.61, 131.79, 131.47, 131.15, 129.78, 129.02, 128.66, 126.77, 125.74, 123.03, 116.12, 115.78, 109.30, 66.27, 40.85, 35.49; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.66; IR (KBr) ν : 3288, 3031, 2923, 1721, 1613, 1499, 1459, 1346, 1318, 1229, 1165, 1123, 1071 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.1315, found 339.1311.

2-(4-氟苯基)-2-甲基胍-1-甲酸苯乙酯(**25**): 37 mg 白色固体, 收率 64%. $R_f=0.36$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 72.4~72.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56~7.03 (m, 5H), 7.03~6.89 (m, 2H), 6.87~6.70 (m, 2H), 6.62, 6.43 (each s, 1H), 4.39 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.98 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 158.48, 155.67, 146.17, 137.69, 129.07, 128.64, 126.73, 115.80, 115.58, 114.45, 66.00, 41.55, 35.53, 29.85; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -125.58; IR (KBr) ν :

3439, 2923, 1720, 1508, 1334, 1257, 1223, 1220, 1068 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289.1347, found 289.1347.

2-(4-氯苯基)-2-甲基胍-1-甲酸苯乙酯(**26**): 58 mg 棕色固体, 收率 96%. $R_f=0.36$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 82.4~82.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55~6.91 (m, 7H), 6.83~6.66 (m, 2H), 6.58, 6.42 (each s, 1H), 4.36 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.96 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.56, 148.32, 137.62, 129.04, 128.60, 126.70, 124.61, 114.16, 66.06, 40.99, 35.48; IR (KBr) ν : 3433, 2957, 1719, 1597, 1495, 1457, 1330, 1253, 1121, 1068 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 327.0871, found 327.0872.

2-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)胍-1-甲酸苯乙酯(**27**): 58 mg 白色固体, 收率 81%. $R_f=0.35$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 72.4~74.6 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62~7.42 (m, 2H), 7.40~7.26 (m, 2H), 7.24~6.91 (m, 3H), 6.90~6.74 (m, 2H), 6.71, 6.55 (each s, 1H), 4.38 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.05 (t, $J=7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.43, 151.92, 137.54, 129.00, 128.62, 126.58, 111.99, 66.19, 40.68, 35.44; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -61.32; IR (KBr) ν : 3290, 3029, 2960, 1721, 1616, 1524, 1499, 1327, 1257, 1197, 1162, 1113, 1068, 828, 749, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 361.1134, found 361.1134.

2-(4-氰基苯基)-2-甲基胍-1-甲酸苯乙酯(**28**): 57 mg 淡黄色固体, 收率 97%. $R_f=0.34$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 81.5~82.1 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70~7.42 (m, 2H), 7.42~7.09 (m, 5H), 7.01, 6.58 (each s, 1H), 6.88~6.67 (m, 2H), 4.38 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.04 (t, $J=7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.30, 152.49, 137.43, 133.60, 128.98, 128.62, 126.77, 119.99, 112.21, 101.30, 66.35, 40.44, 35.43; IR (KBr) ν : 3298, 3030, 1721, 1598, 1497, 1454, 1407, 1333, 1248, 1199, 1066, 1030, 746, 696 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.1394, found 296.1389.

2-(2-乙氧基-2-氧乙基)-2-苯基胍-1-甲酸苯乙酯(**29**): 67 mg 淡黄色固体, 收率 98%. $R_f=0.57$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 65.1~66.3 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.28 (m, 2H), 7.28~7.18 (m, 5H), 7.17~7.05 (m, 1H), 6.87~6.83 (m, 1H), 6.82~6.71 (m, 2H), 4.41 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.29 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.19

(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.41, 155.90, 148.06, 137.68, 129.39, 129.10, 128.61, 126.71, 120.65, 113.17, 66.13, 61.44, 53.94, 35.55, 14.28; IR (KBr) ν : 3363, 3057, 2985, 2307, 1738, 1600, 1498, 1423, 1335, 1265, 1195, 1087, 1023, 742, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 343.1652, found 343.1650.

2-(2-氰基乙基)-2-苯胍-1-羧酸苯乙酯(**30**): 57 mg 白色固体, 收率 93%. $R_f=0.40$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 70.5~73.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45~7.27 (m, 2H), 7.25~7.10 (m, 4H), 7.03, 6.79 (each s, 1H), 6.98~6.83 (m, 2H), 6.76~6.63 (m, 2H), 4.73~4.27 (m, 2H), 3.83~3.45 (m, 2H), 3.11~2.71 (m, 2H), 2.65~2.28 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.89, 147.34, 137.52, 129.61, 129.05, 128.63, 126.78, 120.65, 118.37, 112.90, 66.22, 48.70, 35.45, 16.17. IR (KBr) ν : 3463, 2362, 1720, 1600, 1498, 1064, 749, 695 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 310.1550, found 310.1554.

4-(2-(苯乙氧基羰基)-1-苯基胍基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(**31**): 88 mg 白色固体, 收率 95%. $R_f=0.30$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); m.p. 137.2~137.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40~7.06 (m, 7H), 6.94~6.71 (m, 3H), 6.17, 5.96 (each s, 1H), 4.49~4.00 (m, 4H), 3.95~3.67 (m, 1H), 3.06~2.85 (m, 2H), 2.83~2.60 (m, 2H), 1.96~1.77 (s, 1H), 1.74~1.52 (m, 3H), 1.47 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.75, 154.63, 147.53, 137.57, 129.43, 129.00, 128.55, 126.64, 120.01, 113.59, 79.71, 66.40, 65.88, 57.65, 43.16, 35.51, 28.46; IR (KBr) ν : 3440, 3271, 3028, 2970, 1726, 1681, 1597, 1496, 1424, 1274, 1243, 1167, 1133, 746, 692 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 462.2363, found 462.2368.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **2e**, **4s**~**15s** 和 **3**~**31** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 ^{19}F NMR 谱图, 密度泛函计算细节以及坐标信息. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- (a) Ke, S.; Sun, T.; Liang, Y.; Yang, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1820 (in Chinese).
(柯少勇, 孙婷婷, 梁英, 杨自文, 有机化学, **2010**, 30, 1820.)
(b) Blair, L. M.; Sperry, J. J. *Nat. Prod.* **2013**, 76, 794.
(c) Chen, L.; Deng, Z.; Zhao, C. *ACS Chem. Biol.* **2021**, 16, 559.
- (a) Okuhara, M.; Kuroda, Y.; Goto, T.; Okamoto, M.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1980**, 33, 13.
(b) Ogita, T.; Gunji, S.; Fukazawa, Y.; Terahara, A.; Kinoshita, T.; Nagaki, H.; Beppu, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2283.
(c) Broberg, A.; Menkis, A.; Vasiliauskas, R. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 97.
(d) Wang, K.-K. A.; Ng, T. L.; Wang, P.; Huang, Z.; Balskus, E. P.; van der Donk, W. A. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 3687.
- Forquet, V.; Sabaté, C. M.; Jacob, G.; Guelou, Y.; Delalu, H.; Darwich, C. *Chem.-Asian J.* **2015**, 10, 1668.
- Diccianni, J. B.; Hu, C.; Diao, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 7534.
- (a) Ragnarsson, U. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 205.
(b) Wolter, M.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3803.
- (a) Evans, D. A.; Johnson, D. S. *Org. Lett.* **1999**, 1, 595.
(b) Feng, G.; Wang, X.; Jin, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6728.
(c) Chen, J.; Shen, X.; Lu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 14455.
- Guo, Q.; Lu, Z. *Synthesis* **2017**, 49, 3835.
- (a) Rosen, B. R.; Werner, E. W.; O'Brien, A. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5571.
(b) Pandit, P.; Yamamoto, K.; Nakamura, T.; Nishimura, K.; Kurashige, Y.; Yanai, T.; Nakamura, G.; Masaoka, S.; Furukawa, K.; Yakima, Y.; Kawano, M.; Higashibayashi, S. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 4160.
(c) Ryan, M. C.; Martinelli, J. R.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 9074.
(d) Feng, N.; Hou, Z.; Xu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 1424 (in Chinese).
(冯恩祺, 侯中伟, 徐海超, 有机化学, **2019**, 39, 1424.)
(e) Yin, D.; Jin, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 5646.
(f) Ryan, M. C.; Kim, Y. J.; Gerken, J. B.; Wang, F.; Aristov, M. M.; Martinelli, J. R.; Stahl, S. S. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 1170.
(g) Vemuri, P. Y.; Patureau, F. W. *Org. Lett.* **2021**, 23, 3902.
- (a) Wallace, R. G. *Aldrichim. Acta* **1980**, 13, 3.
(b) Vidal, J.; Hannachi, J. C.; Hourdin, G.; Mulatier, J. C.; Collet, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8845.
(c) Kang, C. W.; Sarnowski, M. P.; Elbatrawi, Y. M.; Del Valle, J. R. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1833.
(d) Lei, L.; Li, C.; Mo, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2989 (in Chinese).
(雷祿, 李承環, 莫冬亮, 有机化学, **2019**, 39, 2989.)
(e) Zhang, Y.; He, J.; Song, P.; Wang, Y.; Zhu, S. *CCS Chem.* **2020**, 2, 2259.
- (a) Li, J.; Cisar, J. S.; Zhou, C.-Y.; Vera, B.; Williams, H.; Rodríguez, A. D.; Cravatt, B. F.; Romo, D. *Nat. Chem.* **2013**, 5, 510.
(b) Kono, M.; Harada, S.; Nemoto, T. *Chem.-Eur. J.* **2019**, 25, 3119.
(c) Maestre, L.; Dorel, R.; Pablo, O.; Escofet, I.; Sameera, W. M. C.; Alvarez, E.; Maseras, F.; Diaz-Requejo, M. M.; Echavarren, A. M.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 2216.
(d) Dehghany, M.; Eshon, J.; Roberts, J. M.; Schomaker, J. M. In *Silver Catalysis in Organic Synthesis*, Vol. 4, Eds.: Li, C.-J.; Bi, X., John Wiley & Sons, Weinheim, **2019**, Chapter 8, pp. 439~532.
- (a) Shimabayashi, T.; Sasakura, K.; Eguchi, A.; Okamoto, K.; Ohe, K. *Chem.-Eur. J.* **2019**, 25, 3156.
(b) van Vliet, K. M.; de Bruin, B. *ACS Catal.* **2020**, 10, 4751.
(c) Wang, Y.-C.; Lai, X.-J.; Huang, K.; Yadav, S.; Qiu, G.; Zhang, L.; Zhou, H. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 1677.
(d) Hong, S. Y.; Hwang, Y.; Lee, M.; Chang, S. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 2683.
(e) Wu, L.-Y.; Zhong, D.; Liu, W.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 4083 (in Chinese).
(郭林洋, 钟大猷, 刘文博, 有机化学, **2021**, 41, 4083.)
- (a) Ng, K.-H.; Chan, A. S. C.; Yu, W.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12862.
(b) Grohmann, C.; Wang, H.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3014.
(c) John, A.; Byun, J.; Nicholas, K. M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10965.
(d) Zhou, B.; Du, J.; Yang, Y.; Feng, H.; Li, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16,

- 592.
- (e) Shi, J.; Zhao, G.; Wang, X.; Xu, H. E.; Yi, W. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6831.
- (f) Huh, S.; Hong, S. Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2808.
- (g) Wang, H.; Park, Y.; Bai, Z. Q.; Chang, S.; He, G.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7194.
- (h) Guo, Q.; Ren, X.; Lu, Z. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 880.
- (i) Jung, H.; Keum, H.; Kweon, J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5811.
- [13] (a) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- (b) Clayden, J.; Donnard, M.; Lefranc, J.; Tetlow, D. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4624.
- (c) Zhou, H.; Hong, J.; Huang, J.; Chen, Z. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 817.
- (d) Li, W. H.; Dong, L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1104.
- (e) Bakhoda, A.; Jiang, Q.; Badiei, Y. M.; Bertke, J. A.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 3421.
- (f) Yoshitake, M.; Hayashi, H.; Uchida, T. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4021.
- [14] Wang, H.; Jung, H.; Song, F.; Zhu, S.; Bai, Z.; Chen, D.; He, G.; Chang, S.; Chen, G. *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 378.
- [15] Ball, R. G.; Graham, W. A. G.; Heinekey, D. M.; Hoyano, J. K.; McMaster, A. D.; Mattson, B. M.; Michel, S. T. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2023.
- [16] Le Grel, P.; Salaün, A.; Mocquet, C.; Le Grel, B.; Roisnel, T.; Potel, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8756.
- [17] Han, S.; Shin, Y.; Sharma, S.; Mishra, N. K.; Park, J.; Kim, M.; Kim, M.; Jang, J.; Kim, I. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2494.
- [18] Zhan, F.; Liang, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1266.

(Zhao, C.)