

## 以氨基氰为原料合成含氮化合物的研究进展

吴江龙<sup>†</sup> 王中杰<sup>†</sup> 王晨宇 王彦 李红俊 罗辉  
李昊 王富强\* 李典军\* 杨金会\*

(宁夏大学化学化工学院/省部共建煤炭高效利用与绿色化工国家重点实验室 银川 750021)

**摘要** 含氮化合物存在于许多天然产物中, 具有广泛的药理和生理活性. 它们不仅被广泛应用于医药或农药领域, 在工业及多功能材料等领域也多有应用. 近年来, 含氮化合物的合成方法研究发展迅速, 不断有新的以氨基氰为原料合成各种含氮化合物的反应涌现. 简要介绍了近二十年来, 以氨基氰( $\text{NH}_2\text{-CN}$ )为原料合成各种含氮化合物的研究进展, 并归纳总结了它们的特点、规律和优劣势, 为它们的合成方法和反应性的研究提供帮助.

**关键词** 氨基氰; 天然化合物; 含氮化合物; 药物分子

## Research Progress on the Synthesis of Nitrogen-Containing Compounds with Cyanamide as a Building Block

Wu, Jianglong<sup>†</sup> Wang, Zhongjie<sup>†</sup> Wang, Chenyu Wang, Yan Li, Hongjun  
Luo, Hui Li, Hao Wang, Fuqiang\* Li, Dianjun\* Yang, Jinhui\*

(College of Chemistry and Chemical Engineering/State Key Laboratory of High-efficiency Utilization of Coal and Green Chemical Engineering, Ningxia University, Yinchuan 750021)

**Abstract** Nitrogen-containing compounds are widely found in many natural products and have a wide range of pharmacological and physiological activities. Furthermore, they have comprehensive applications in medicine and pesticide fields, industry and multi-functional materials. Great advances in the synthesis of these compounds have been sprung up, a diversity of synthetic methods of them via cyanamide ( $\text{NH}_2\text{-CN}$ ) as raw material were exploited in recent years. The research progress on the synthesis of nitrogen-containing compounds through cyanamide as a building block is introduced comprehensively. Moreover, their characteristics, rules, advantages and disadvantages are summarized and discussed for the development of new synthetic methodologies and reactions of nitrogen-containing compounds.

**Keywords** cyanamide; natural origin; nitrogen-containing compound; pharmaceutical

含氮化合物具有生物活性和药物活性(图 1), 如抗肿瘤药性<sup>[1]</sup>、抗菌药性<sup>[2]</sup>、杀虫活性及杀菌活性<sup>[3]</sup>、抗组织蛋白酶活性<sup>[4]</sup>和抗磷酸二酯酶活性<sup>[5]</sup>. 因此, 它被广泛地应用于医药和农药等领域. 此外, 它也被作为重要的染料成分和有机合成中间体.

氨基氰( $\text{NH}_2\text{-CN}$ )是一种带有氨基和氰基双官能团的重要精细化工原料, 可用于各种官能团转化. 比如氰胺转化为碳二亚胺<sup>[6]</sup>、双氰胺<sup>[7]</sup>、胍<sup>[8]</sup>、硫脲<sup>[9]</sup>和尿素<sup>[10]</sup>

等. 氨基氰作为关键的合成原料及中间体在有机合成中占有重要地位, 尤其在医药、农药、塑料工业及杂环化合物的合成上应用广泛. 近年来, 氨基氰作为氰氨源被广泛地应用在有机合成中, 促进了含氮化合物合成方法的快速发展, 展现了氨基氰在有机合成中的广阔前景. 基于此, 本文主要综述了近 20 年来以氨基氰为原料合成含氮化合物的研究进展.

\* Corresponding authors. E-mail: nxlijdj@126.com; 6960463@qq.com; yang\_jh@nxu.edu.cn

Received August 16, 2022; revised September 18, 2022; published online October 31, 2022.

Project supported by the Ministry-Level Natural Science Other Projects (No. 2019NXZD1), the Scientific and Technological Research (Support) Project of Ningxia (Nos. 2021BEG02001, 2021BEE03003) and the Key Research and Development Project of Ningxia (No. 2022BDE03009).

部委级自然科学基金其他项目(No. 2019NXZD1)、宁夏自治区科技攻关(支撑)计划(Nos. 2021BEG02001, 2021BEE03003)及宁夏自治区重点研发计划(No. 2022BDE03009)资助项目.

<sup>†</sup> 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

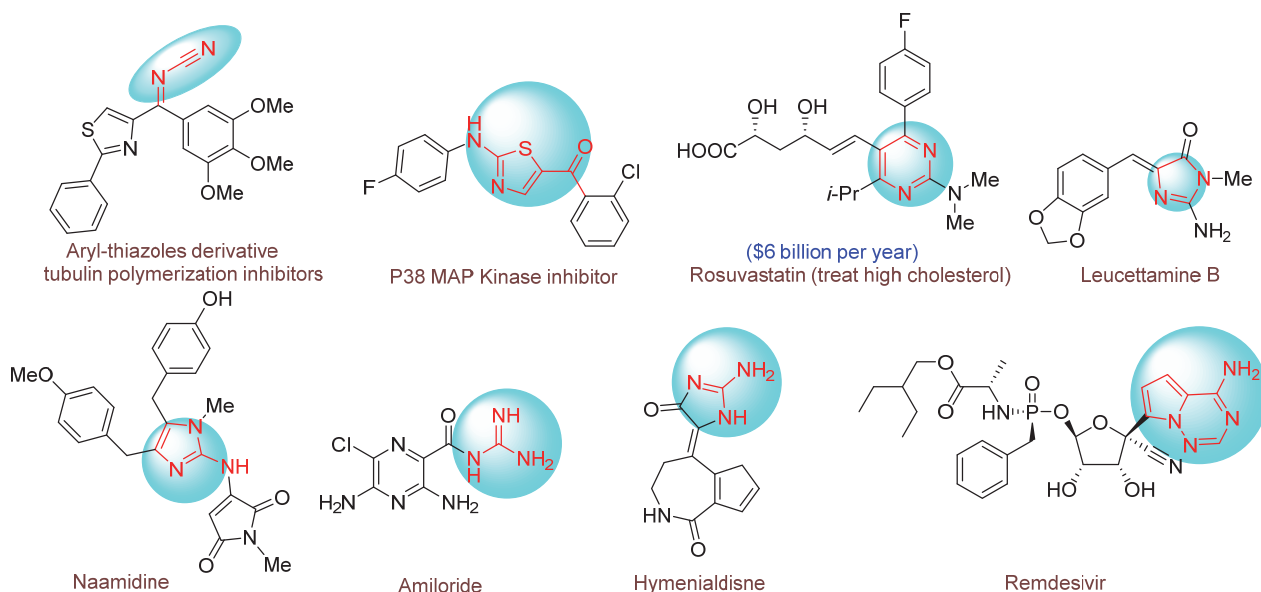


图1 多种具有生物活性及药用价值的含氮杂环药物分子

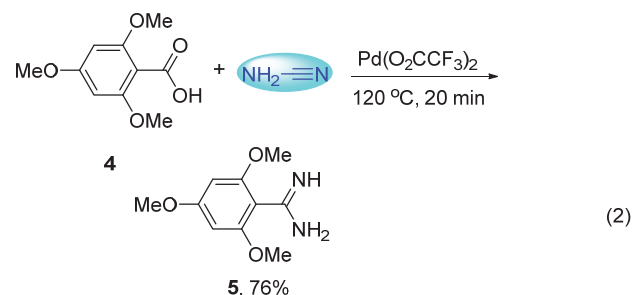
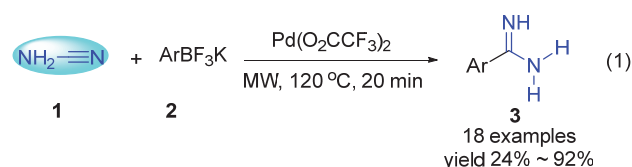
Figure 1 A variety of nitrogen-containing heterocyclic drug molecules with biological activity and medicinal value

## 1 以氨基氰为原料合成含氮化合物

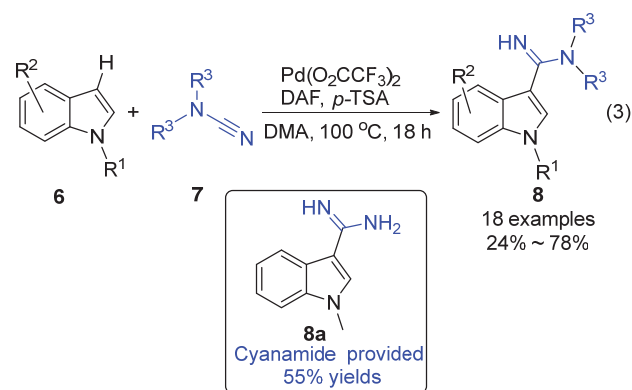
近年来, 氨基氰( $\text{NH}_2\text{CN}$ )在有机合成中的角色越来越重要. 从结构来看, 氨基氰是两性化合物, 一方面, 它为弱酸, 是较活泼的化合物; 另一方面, 氨基氰分子中氨基( $\text{NH}_2$ )基团是亲核中心, 氰基( $\text{CN}$ )基团是亲电中心. 两个活性中心既可以单独反应, 也可以同时参与反应, 使氨基氰能发生多样性的化学反应. 比如, 易发生加成、取代、缩合或成环等反应, 可应用于合成多种含氮类化合物, 其中具有广泛应用价值的脒、胍及其衍生物和氰基化合物即为典型代表.

### 1.1 合成脒、胍及其衍生物

脒(amidine)是一种碱性化合物, 含有  $\text{RC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ , 由氨和腈类反应或氨与亚胺酸酯反应得到. 脒类化合物作为重要的药物骨架分子, 既可以作为酸敏感离子通道(ASIC1)阻断剂<sup>[11]</sup>, 作为毒蕈碱激动剂来治疗阿尔茨海默症<sup>[12]</sup>, 也用作血小板聚集抑制剂<sup>[13]</sup>或丝氨酸蛋白酶抑制剂<sup>[14]</sup>等. 2012年, Larhed等<sup>[15]</sup>报道了利用氨基氰和芳基三氟硼酸钾快速高效地合成芳基脒的方法. 该方法以  $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  为催化剂,  $120^\circ\text{C}$  微波反应 20 min, 高效得到芳基脒衍生物(Eq. 1). 2013年, Larhed等<sup>[16]</sup>再次发展了一种羧酸和不同种类的氰胺反应, 以  $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  作为催化剂,  $N$ -甲基吡咯烷酮(NMP)为溶剂,  $120^\circ\text{C}$  微波反应 20 min 后可制备出 21 种相应的芳基脒衍生物(Eq. 2), 其中 2,4,6-三甲氧基苯甲酸与氨基氰在最优条件下可以生成相应的芳基脒化合物(76%). 这种方法为芳基脒衍生物的构建提供了新方法.

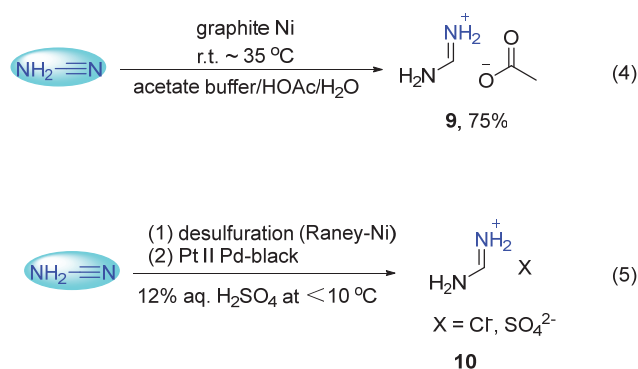


2017年, Larhed等<sup>[17]</sup>再次报道了吡啶和氨基氰在钯催化条件下合成 3-脒基吡啶衍生物的方法(Eq. 3). 该方



法仍采用  $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  作为催化剂,  $N,N$ -二甲基乙酰胺(DMA)为溶剂, 5-二氮杂芴-9-酮(DAF)为配体,  $100\text{ }^\circ\text{C}$  反应 18 h, 成功制备了相应的 3-胍基吡啶衍生物. 其中, 1-甲基吡啶和氨基胍在该条件下可成功制备出芳基胍化合物(55%).

目前以氨基胍作为反应物合成含氮化合物的电化学反应体系报道甚少. 2021 年, Klein 等<sup>[18]</sup>报道使用氨基胍为原料以电化学体系的方式合成醋酸甲脒的方法(Eq. 4), 该体系在电解质中对胍胺进行阴极还原, 收率很高. 且粗产物不经过纯化可用于进一步转化, 如转化为嘧啶等. 与 Odo 等<sup>[19]</sup>的工作相比(Eq. 5), 该体系未使用贵金属催化剂, 且反应条件温和, 反应体系更加稳定.



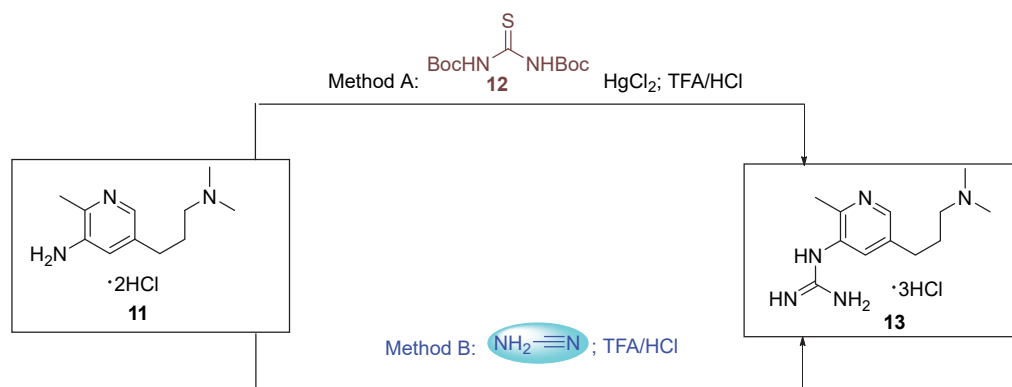
胍(guanidine), 分子式  $\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ , 也可看作亚胺脒, 主要用于含氮杂环化合物的合成. 近年来, 合成

胍类衍生物方法主要是以富电子的芳香胺作原料合成<sup>[20]</sup>. Lipton 等<sup>[21]</sup>开发了(Method A)合成胍类衍生物的方法(Scheme 1), 使用叔丁氧羰基(Boc)基团保护的硫脲为原料, 在  $\text{HgCl}_2$  存在条件下合成了系列胍衍生物, 这类方法使用有毒的金属盐, 有大量副产物生成, 且原子利用率差, 分离产量低. 因此以氨基胍为原料, 这类反应已被应用于合成有价值的胍及其衍生物的应用研究. 2006 年, Oza 等<sup>[22]</sup>再次发展了一种利用氨基胍和吡啶胺合成胍类化合物的方法(Scheme 1, Method B). 这种方法避免了有毒试剂的使用, 且副产物少, 可以进行克级规模反应.

此外, 酰基胍结构单元也存在于许多合成药物中, 如阿米洛利<sup>[23]</sup>和胍法辛<sup>[24]</sup>. 2017 年, Odell 等<sup>[25]</sup>发现碘苯衍生物和氨基胍在钯催化条件下, 三乙胺作碱, 1,4-二氧六环为溶剂, 在  $65\text{ }^\circ\text{C}$  反应 20 h 可以转化为  $N$ -胍基苯甲酰胺中间体, 然后在微波加热条件下加入 1.5 equiv. 胺, 可以转化为  $N$ -酰基胍(Scheme 2). 该反应避免使用高毒性的胍基化合物为原料, 是较环保的合成方法.

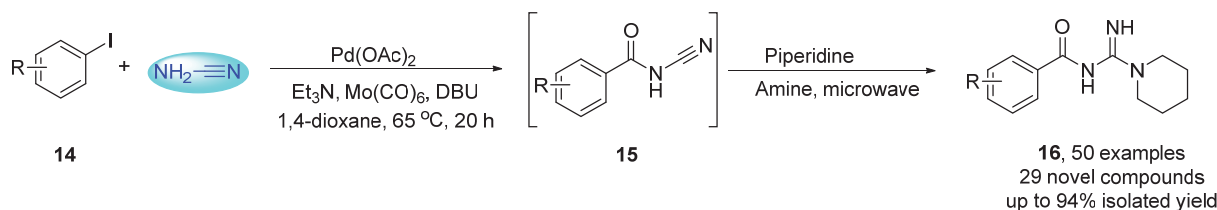
## 1.2 合成 $N$ -胍基化合物

含有胍基(CN)官能团的含氮化合物在有机化学合成、医学、农药、材料及香料等领域均有广泛的应用. 然而, 传统合成胍基化合物的反应条件较为苛刻, 需使用过渡金属催化剂和化学计量的金属盐作为促进剂, 而且大多数胍基反应是以金属胍化物为胍基源, 毒性



图式 1 胍中间体 13 的合成方法

Scheme 1 Desired transformation to guanidine intermediate 13

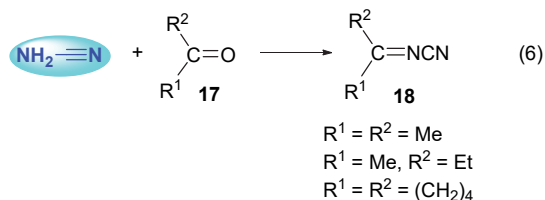


图式 2 钯催化羰基一锅法合成  $N$ -酰基胍

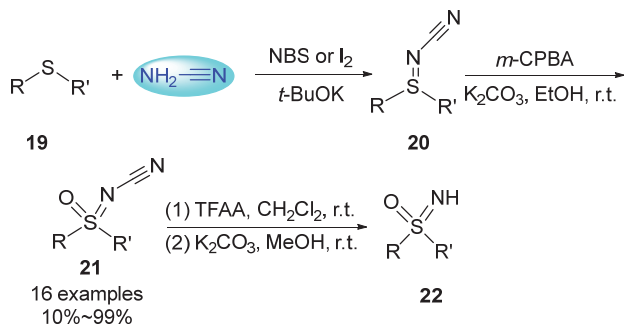
Scheme 2 Pd-catalyzed carbonylative one-pot synthesis of  $N$ -acylguanidines

很大, 容易造成环境污染及金属浪费等问题. 因此, 开发对环境友好、操作简单且反应条件温和的合成方法来构建氰基杂环化合物具有重要意义. 下面主要介绍了近年来, 以氨基氰( $\text{NH}_2\text{CN}$ )为原料合成的氰基化合物的研究进展.

大部分含氰基结构单元的化合物 also 具有很高的药物活性, 氰基亚胺酯衍生物也是重要的药物前体, 如西米替丁(cimetidine)是一种治疗消化溃疡的医用药物. 早在 1984 年, Miller 等<sup>[26]</sup>开发了氨基氰和 1,3-二酮的新反应, 采用球磨仪在碳酸钾作用下研磨数小时以中等产率得到的氰基亚氨基化合物, 相较于金属氰化物的亲核氰基化反应, 该体系避免了使用剧毒试剂(Eq. 6). 但是这种方法反应时间长, 对底物的兼容性不理想, 故需要进一步开发高效绿色的方法.



2007 年, Bolm 等<sup>[27]</sup>报道了以叔丁醇钾作碱, *N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)或  $\text{I}_2$  作为卤化剂, 通过硫化物与氨基氰反应, 可以很容易地合成 15 种 *N*-氰基硫亚胺衍生物(Scheme 3). 此外, 在碱性条件下, 在间氯过氧化苯甲酸(*m*-CPBA)氧化作用下很容易实现 *N*-氰基亚砷胺的制备.

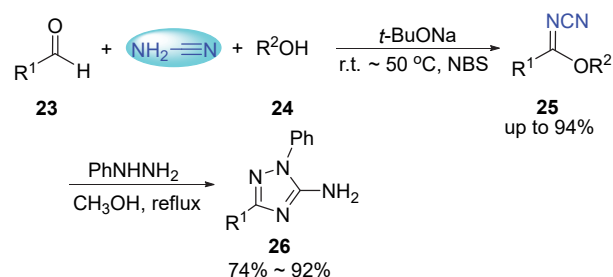


图式 3 碘参与非金属条件下 *N*-氰亚胺化合物的合成

**Scheme 3** Iodine and metal-free synthesis of *N*-cyano sulfilimines

具有三个杂原子的含氮五元芳香杂环, 如 1,2,4-三唑、1,3,4-噻二唑和 1,3,4-噻二唑, 由于它们广泛存在于天然产物、材料和生物活性合成化合物中, 因此深得人们关注<sup>[28]</sup>. 2009 年, 何菱课题组<sup>[29]</sup>发展了氰酰亚胺化反应. 作者使用氨基氰作为氮源和 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)作为氧化剂, 在不添加催化剂的情况下以高产率实现了醛的氰酰亚胺化. 该方法具有反应条件温和、操作简单和试剂廉价等优点. 该体系能够形成分子间 C—

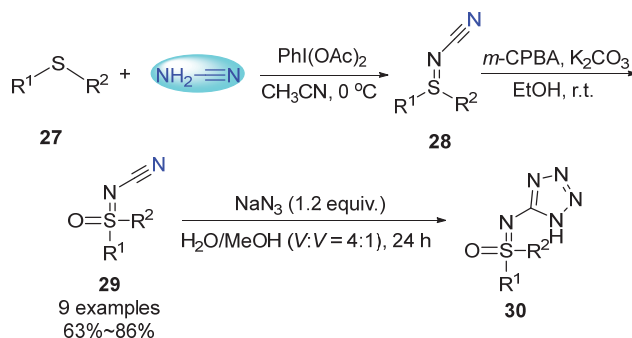
N 键和 C—O 键, 以高产率实现醛的氰酰亚胺化反应(Scheme 4), 取代的 *N*-氰基苯酰亚胺产物进行环化反应, 以高产率得到了 29 种 1,2,4-三唑衍生物, 但是在合成 *N*-氰基苯酰亚胺产物时, 采用脂肪族醛并不能产生相应的氰基酰亚胺化产物.



图式 4 用氰胺和 NBS 进行醛的氰酰化反应

**Scheme 4** Cyanoimination of aldehydes using cyanamide and NBS

除三氮唑外, 四唑(Tetrazoles)也是配位化学中有吸引力的配体, 它具有含有四个氮原子的五元环结构, 是药物分子和材料中重要的骨架结构<sup>[30]</sup>. 其中, 1*H*-四唑可用于制备取代的四唑和其他含氮杂环化合物<sup>[31]</sup>. 2007 年, Bolm 等<sup>[32]</sup>发展了一种制备四唑亚砷胺的新方法(Scheme 5). 在  $\text{ZnBr}_2$  存在下, 将叠氮化钠添加到相应的 *N*-氰基衍生物中, 可以很容易地获得 *N*-(1*H*)-四唑亚砷胺. 传统上合成亚砷胺方法是选择合适的氮源直接亚胺化亚砷, 上述方法采用了氨基氰和相应的硫化物, 成功地合成了 *N*-氰基硫亚胺衍生物, 避免了剧毒试剂、昂贵有毒金属和强路易斯酸或胺的使用, 体系简单高效, 原子经济性高.

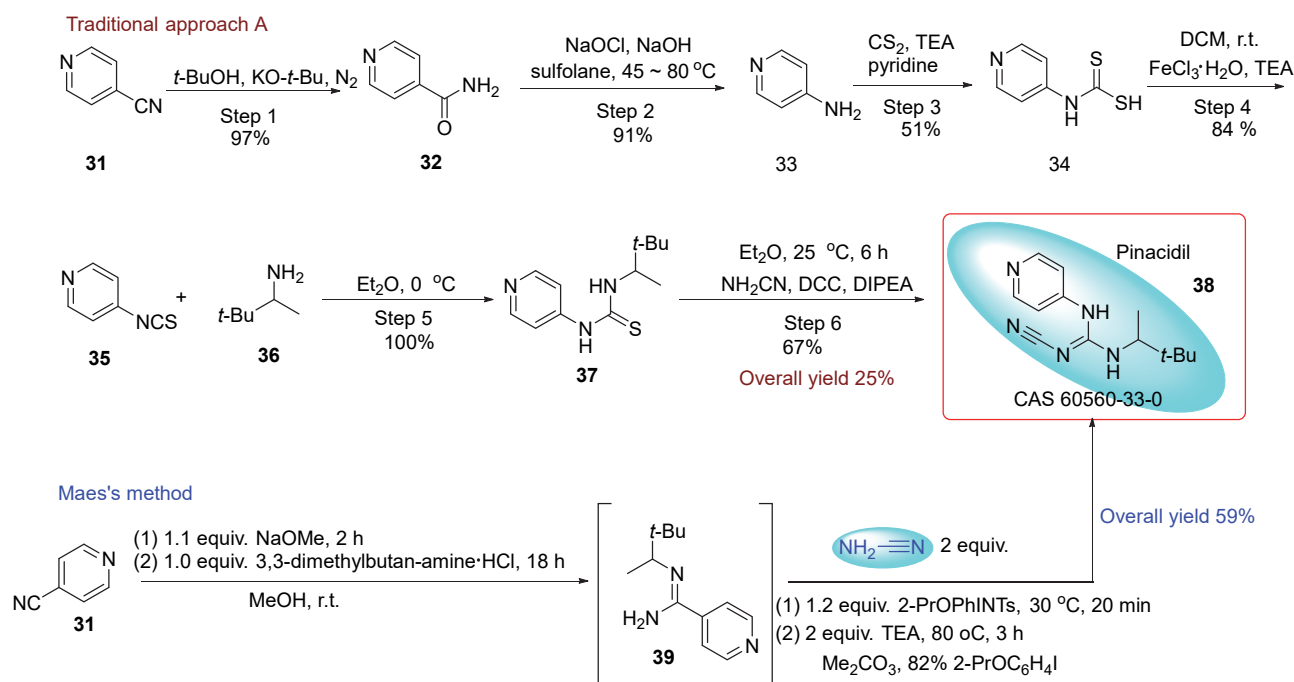


图式 5 *N*-(1*H*)-四唑亚砷胺的合成

**Scheme 5** Synthesis of *N*-(1*H*)-tetrazole sulfoximines

吡那地尔(Pinacidil), 临床主要用于治疗轻、高度高血压病等. 它与利尿药和  $\beta$  受体阻滞药合用可提高疗效. 1980 年, Palomo 等<sup>[33]</sup>发展了以廉价易得的氨基氰合成吡那地尔的方法(Traditional approach A, Scheme 6). 作者采用氨基氰和苯基脒衍生物为原料, [*N*-(对甲苯磺酰基)亚氨基](2-丙氧基苯基)碘烷作为氧化剂, 碳酸二甲



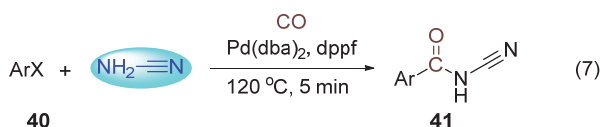


图式 6 以氨基氰为原料合成吡那地尔的路线

Scheme 6 Route to synthesize pinacidil using cyanamide as block

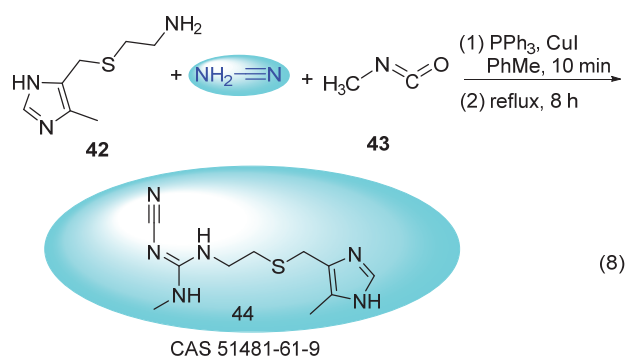
酯为溶剂, 三乙胺为碱, 80 °C 反应 3 h, 反应 6 步可以获得吡那地尔, 总产率为 25%。2016 年, Maes 等<sup>[34]</sup>报道的方法仅需 2 步, 总收率为 59%。其方法极大地简化了繁琐的合成路线, 给工业化生产降低了成本, 且合成原料绿色环保, 为今后吡那地尔药物的合成提供了重要方法参考。

2017 年, Odell 等<sup>[35]</sup>实现了钯介导的氨基氰与一氧化碳和芳基卤化物合成氰基苯甲酰胺衍生物, 作者采用  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  为催化剂, 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(dppf)为配体, 一氧化碳为碳源, 氨基氰为反应原料, 在 120 °C 反应数分钟, 有效地合成了氰基苯甲酰胺衍生物(Eq. 7)。该方法为氟芬那酸、甲弗拉那酸、达唑西本和他米巴罗汀的合成提供了有效合成路径。



西咪替丁为  $\text{H}_2$  受体拮抗剂, 能明显抑制组胺或五肽胃泌素刺激引起的胃酸分泌, 用于治疗十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎、应激性溃疡及卓-艾氏(Zollinger-Ellison)综合征。2021 年, 马向东团队<sup>[36]</sup>开发了以廉价易得的氨基氰为原料高效地合成西咪替丁的新路线(Eq. 8)。作者采用 4-[(2-氨基乙基)硫代甲基]-5-甲基咪唑、氨基氰及异氰酸甲酯为反应物, 三苯基膦为配

体, 碘化亚铜为催化剂, 在甲苯溶剂中回流 8 h, 缩合得到西咪替丁。特别是与多步合成相比, 该发明工艺简单, 减少了合成步骤, 在工业生产中大大简化了工艺流程, 降低了成本; 避免了甲硫醇的产生, 故不发出恶臭难闻的气体, 不使用氰胺基荒酸二甲酯。因此, 在环保性和安全性方面有了显著提高。



## 2 以氨基氰为原料合成含氮杂环化合物

含氮杂环化合物是众多天然产物、药物和农用化学品中普遍存在的片段。在过去的几十年中, 这些化合物受到了合成化学界的极大关注, 人们一直致力于开发简单高效的方法来合成这类杂环骨架药物片段。基于氨基氰( $\text{NH}_2\text{CN}$ )特殊的结构功能性, 近年来, 化学家们着眼于以氨基氰为原料合成含氮杂环化合物的深入研究。这类反应凸显出独特的高效性、原子经济性、条件温和性及绿色可行性, 倍受合成化学家的青睐。被广泛应用于

各类环状含氮杂环化合物的合成, 如含有咪唑类药物分子、嘧啶类药物分子、环胍类药物分子、咪唑酮类药物分子、酰基胍类药物分子和咪唑类药物分子等, 为含氮杂环化合物的合成开创了新局面。

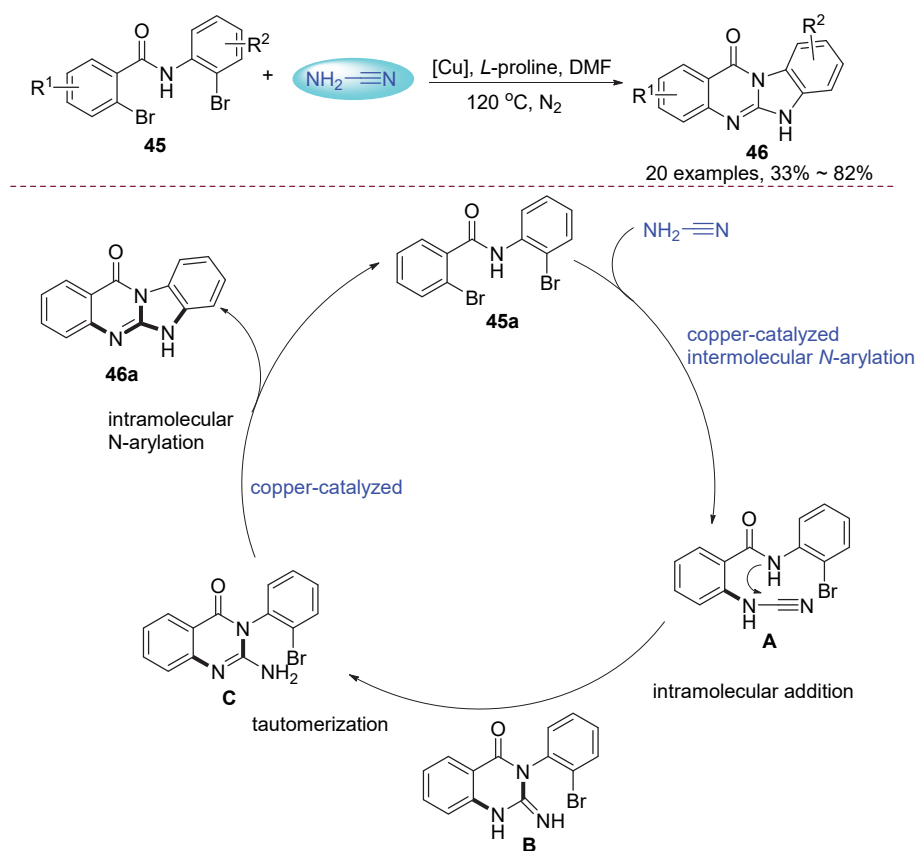
下面对氨基氰作为氰胺源合成含氮杂环化合物的方法进行了归纳阐述。

## 2.1 合成苯并含氮杂环化合物

研究表明, 分子结构中既含有苯并咪唑又含有喹啉酮结构的药物分子具有抗真菌作用、抗肿瘤性<sup>[37]</sup>和潜在免疫性<sup>[38]</sup>。传统上, 合成此类化合物的方法是使用异硫氰酸酯等有毒性试剂在 270 °C 条件下发生重排反应来实现<sup>[39]</sup>。2012 年, 付华课题组<sup>[40]</sup>报道了采用氨基氰和 2-溴-*N*-(2-溴苯基)苯甲酰胺在铜催化条件下合成苯并

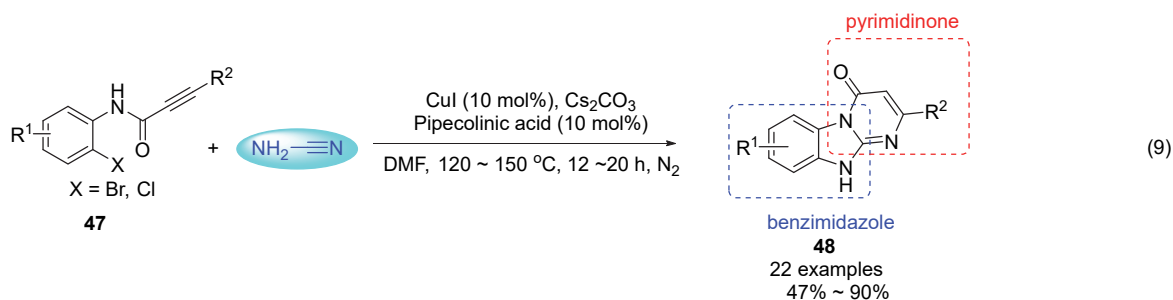
咪唑和喹啉酮结构分子的新方法, 并得到了理想的产率, 且该方法对官能团的兼容性较高(Scheme 7)。在实验探究的基础上, 作者提出了反应机理: 首先, 在配体和铜催化条件下, 氨基氰与底物发生分子间 *N*-芳构化形成中间体 **A**; 中间体 **A** 的酰胺氮进攻氰基位置, 发生分子内加成形成中间体 **B**, **B** 和 **C** 为互变异构型, **C** 分子内芳基化反应得到目标产物 **D**。该体系为苯并咪唑喹啉酮衍生物的制备提供了新思路。

2015 年, 付华团队<sup>[41]</sup>再次采用氨基氰和 *N*-(2-卤代苯基)-3-烷基丙酰胺在铜催化下合成了苯并咪唑嘧啶衍生物(Eq. 9)。氰胺首先和邻卤代芳烃发生 C—N 偶联反应, 接着再进行分子内连续的亲核加成和氢氨化反应, 即可实现对稠环胍的构建。该反应以 CuI 为催化剂, 哌



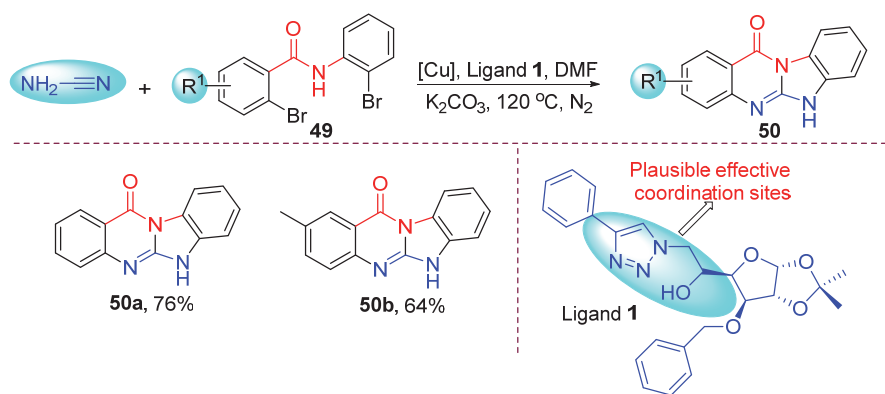
图式 7 铜催化氨基氰合成苯并咪唑并[2,1-*b*]喹啉-12(6*H*)-酮

Scheme 7 Copper-catalyzed synthesis of benzimidazo[2,1-*b*]quinazolin-12(6*H*)-ones from cyanamide



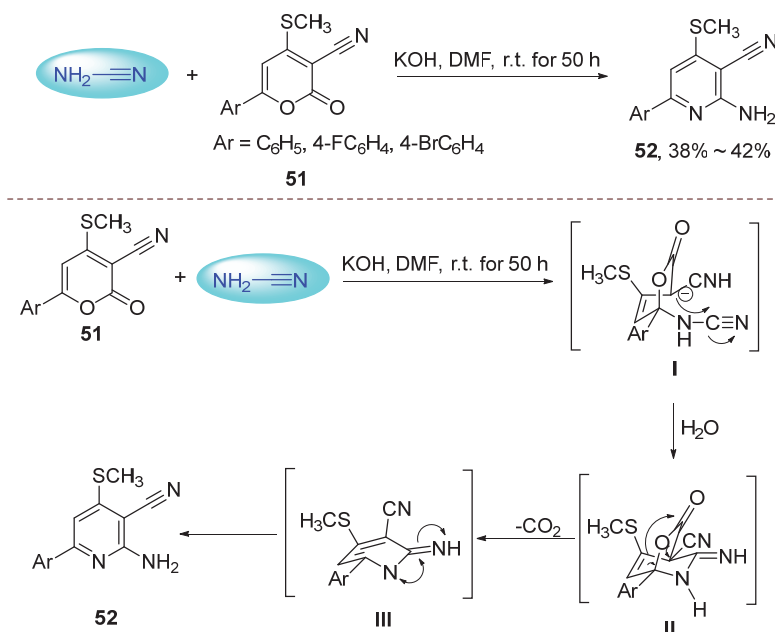
啉酸为添加剂(PA), 碳酸铯为碱, 在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中 120~150 °C 下反应 12 h, 成功地构筑了 22 种相应的苯并咪唑啉衍生物, 产率达 47%~90%. 但该反应对于脂肪族取代的 *N*-(2-溴苯基)-3-苯基丙酰胺, 产率仅为 47%.

2019 年, Tiwari 等<sup>[42]</sup>通过 C—O 交叉偶联合成了具有高活性位点的糖基三唑配体, 并将该反应应用于各种杂环化合物的合成中, 他们采用氨基氰和 2-溴-*N*-(2-溴苯基)苯甲酰胺为原料, 碘化亚铜为催化剂, 糖基三唑化合物为配体(Ligand 1), DMF 作溶剂, 碳酸钾为碱在 120 °C 条件下合成了苯并咪唑并[2,1-*b*]喹唑啉-12(6*H*)-酮, 但是该方法催化剂合成步骤较为复杂, 产率仅为 64%~76% (Scheme 8).



图式 8 铜催化 2-溴-*N*-(2-溴苯基)苯甲酰胺和氨基氰反应合成苯并咪唑并[2,1-*b*]喹唑啉-12(6*H*)-酮

**Scheme 8** Copper-catalyzed reaction of 2-bromo-*N*-(2-bromophenyl)benzamide and cyanamide for the synthesis of benzimidazo[2,1-*b*]quinazolin-12(6*H*)-ones



图式 9 碱催化以氨基氰合成氨基烟腈

**Scheme 9** Synthesis of aminonicotinonitriles through base-catalyzed reaction with cyanamide

## 2.2 合成 2-氨基含氮杂环化合物

2-氨基含氮杂环化合物作为重要的药物骨架结构存在于数量庞大的天然生物活性分子及有机功能材料分子中. 因此, 发展高效、简洁和绿色的新方法制备 2-氨基含氮杂环化合物具有重要意义. 以氨基氰为反应单元合成 2-氨基含氮杂环化合物是一种更为简单绿色且原子经济性高的方法. 下面对氨基氰( $\text{NH}_2\text{CN}$ )作为氰胺源合成 2-氨基含氮杂环化合物的方法进行了归纳阐述.

2003 年, Ram 等<sup>[43]</sup>报道了一种氨基氰参与合成 2-氨基烟腈类衍生物的方法(Scheme 9), 在氢氧化钾和 DMF 中, 室温条件下, 通过吡喃环转化得到了氨基烟腈, 这种方法原料廉价易得, 操作简洁, 后处理简单,

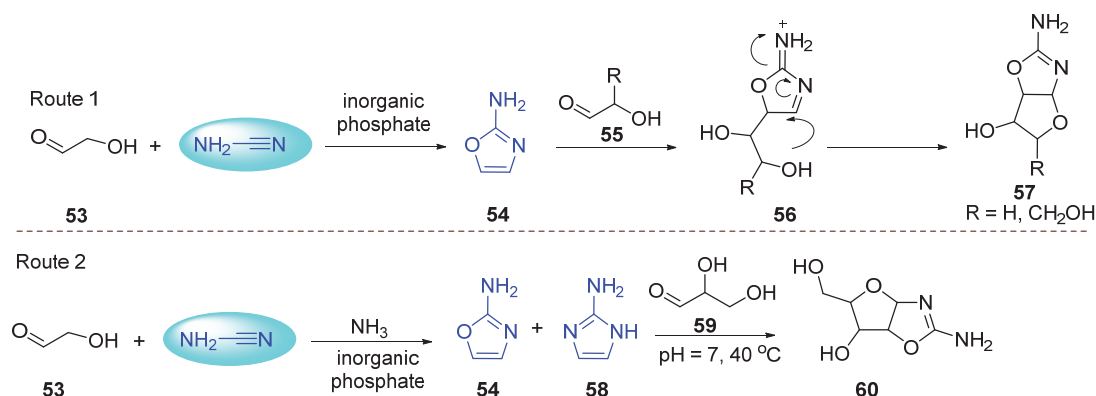
但是反应时间长且产率偏低, 仅为 38%~42%。反应结果明显受电子和位阻效应影响, 位阻大或者吸电子的底物, 反应产率低。作者提出了反应机理, 氨基氰作为亲核试剂进攻 **51** 的碳 6 位置, 进而异构化后形成中间态 **I**, 水提供质子, 形成中间态 **II**, **II** 脱去一分子二氧化碳, 再次异构化后形成产品氨基烟甙 **52**。

含有咪唑骨架单元的化合物在医药领域被广泛应用, 如 2-氨基咪唑和 2-硫代咪唑<sup>[44]</sup>等。2006 年, Sutherland 等<sup>[45]</sup>采用氨基氰和 2-羟基乙醛在简单温和的条件下通过环化合成了 2-氨基噁唑类衍生物(Route 1)。2017 年, Szostak 等<sup>[46]</sup>使用氨基氰合成了 2-氨基咪唑, 并进一步和甘油醛环化生成了 2-氨基环化衍生物(Route 2)。该类方法合成了氨基药物原料, 有效地避免了使用剧毒试剂, 缩短了合成路线, 为医用新药的合成提供了方法参考(Scheme 10)。

2-氨基咪唑骨架结构存在于多种杂环药物分子中, 具有很强的药效性<sup>[47]</sup>, 例如可用于  $\beta$ -分泌酶抑制剂<sup>[48]</sup>和抗癌活性剂<sup>[49]</sup>。常见 2-氨基咪唑的合成方法有: (1)二酮与胍进行环化缩合, 然后催化氢化<sup>[50]</sup>; (2)  $\alpha$ -卤代酮与 *N*-乙酰胍反应<sup>[51]</sup>; (3)  $\alpha$ -叠氮基酯在亚氨基膦条件下进行环化反应等<sup>[52,50]</sup>。但是这些方法存在反应时间较长、

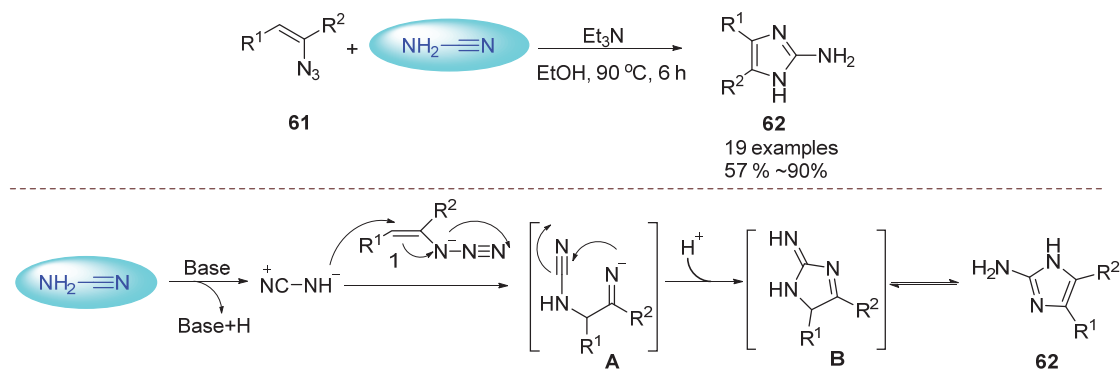
实验操作复杂、使用昂贵的过渡金属作为催化剂、原料制备合成复杂及产率低等诸多缺点。对于多官能团化的 4,5-二取代-2-氨基咪唑衍生物, 很难采用这些方法获得。近年来, 氨基氰也逐渐被用于合成 2-氨基咪唑衍生物。2014 年, 于永平课题组<sup>[53]</sup>发展了一种由乙烯基叠氮化物和氨基氰合成 2-氨基咪唑的方法, 该体系简单、高效、原子经济性好, 为 2-氨基咪唑类药物的合成提供了新的方法参考(Scheme 11)。作者提出了反应机理: 首先是氨基氰与乙烯基叠氮化物 **A** 进行迈克尔加成、消除, 得到活性中间体 **B**, 然后进行分子内加成-异构化得到目标产物。

2015 年, 于永平团队<sup>[54]</sup>再次报道了采用氨基氰、 $\alpha$ -硝基环氧化物及各种胺合成 2-氨基咪唑衍生物的方法(Scheme 12)。该体系无需任何添加剂和催化剂, 室温条件下, 在异丙醇溶液中合成了 20 种 2-氨基咪唑衍生物。作者提出了如下反应机理: 首先, 胺和硝基环氧化物反应开环得到氨基酮中间体 **B**; 氨基酮 **B** 和氨基氰发生缩合反应, 失去一分子水产生  $\alpha$ -氨基亚胺中间体 **C**; 最后氰基位置发生分子内亲核加成反应得到 **D**; 随后经过互变异构化得到最终产物。该反应采用多组分一锅法, 室温条件, 无需添加剂, 为 2-氨基咪唑衍生物的合成提供



图式 10 由氨基氰合成氨基噁唑啉

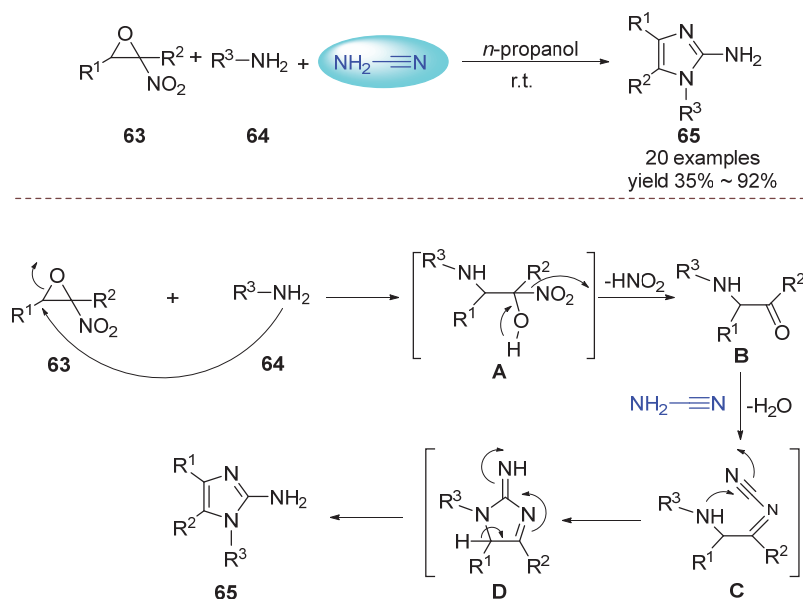
Scheme 10 Synthesis of amino oxazoline from cyanamide



图式 11 乙烯基叠氮化物和氨基氰合成 2-氨基咪唑

Scheme 11 Synthesis of polyfunctionalized 2-aminoimidazoles via vinyl azides and cyanamide





图式 12 氨基氰和  $\alpha$ -硝基环氧化物开环制备 2-氨基咪唑的策略

Scheme 12 Strategy for 2-aminoimidazoles via ring opening of  $\alpha$ -nitro epoxides and cyanamide

了新思路. 缺点是对于含有强吸电子的苯胺衍生物参与反应时, 并没有得到理想的产率.

除上述利用氨基氰构建咪唑类化合物的合成方法外, 含嘌呤和嘧啶骨架的药物结构也可以通过氨基氰作为反应物快速合成.

众所周知, 嘌呤(Purine)是主要以嘌呤核苷酸的形式存在于人体内的一种物质, 在能量供应、代谢调节及组成辅酶等方面起着十分重要的作用, 人体内腺嘌呤和鸟嘌呤嘌呤碱基能够编码 DNA 的一半遗传信息<sup>[55]</sup>. 嘌呤作为一种含氮杂环分子, 参与了人体内数千种蛋白质的合成代谢<sup>[56]</sup>. 因此, 嘌呤已经成为药物开发中的一个特殊骨架, 在相关结构的杂环药物领域引起广泛关注. 如图 2 所示, 5-氮杂嘌呤的化合物 ZM241385<sup>[57]</sup>和含有 8-氮杂嘌呤骨架药物 vipadenant<sup>[58]</sup>, 已在治疗帕金森病的 II 期临床试验中取得成功<sup>[59]</sup>. Dolzhenko 等在合成氮杂嘌呤方面做了诸多工作. 2013 年, Dolzhenko 等<sup>[60]</sup>采用氨基氰、原甲酸三乙酯及三唑类化合物在微波加热条件下 150 °C 于甲醇溶剂中反应 2 min, 制备了 12 种含有嘌呤骨架的氨基三唑三嗪类衍生物. 该方法的优点是以氨基氰作为氨基氰源, 反应时间短, 实验操作简单, 但是反应温度高, 在工业生产对工业设备要求很高, 致使成本太高.

2015 年, Dolzhenko 等<sup>[61]</sup>发展了一种新型的三组分反应体系合成 4-氨基吡唑三嗪类衍生物的方法(Scheme 13). 该方法使用氨基氰、氰胺 5-氨基吡唑-4-腈和原甲酸三乙酯, 在微波加热条件下 150 °C 甲醇溶剂中反应 25 min, 制备了 12 种 4-氨基吡唑三嗪类衍生物(Route

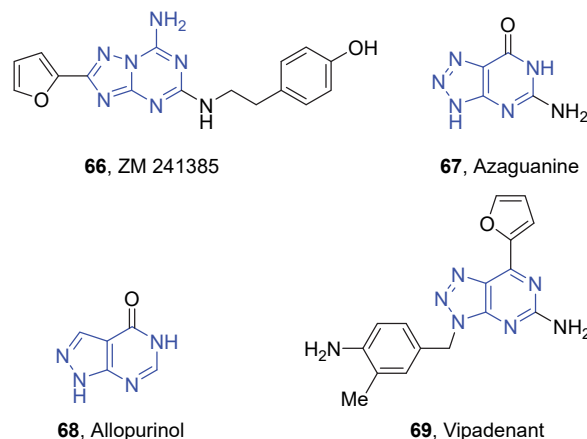
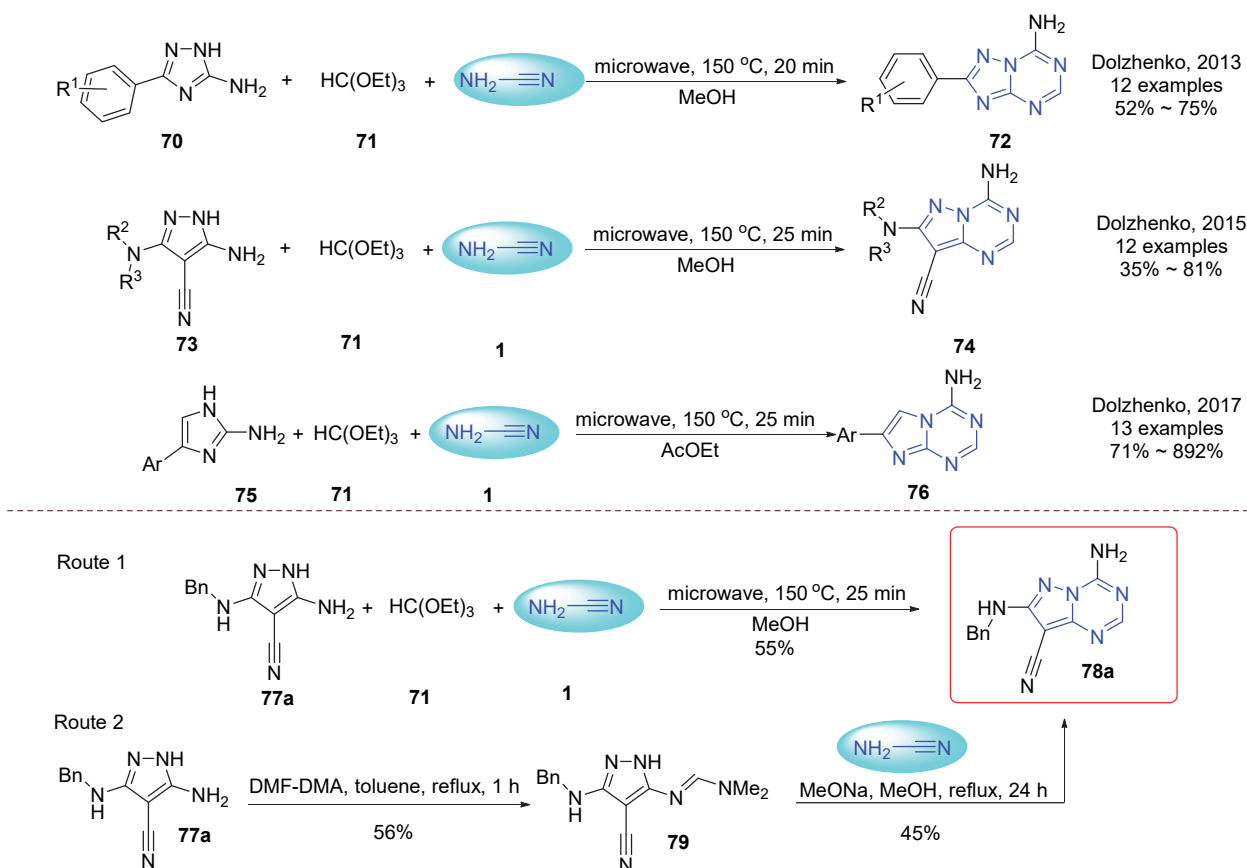


图 2 含有嘧啶骨架结构的药物分子

Figure 2 Drug molecules containing purine building block

1), 反应步骤比文献报道(Route 2)的更简洁<sup>[62]</sup>, 为氨基腺嘌呤药物的合成提供了重要文献支撑. 2017 年, Dolzhenko 等<sup>[63]</sup>再次报道了类似的工作, 不同之处是底物采用了 2-氨基芳基咪唑衍生物, 溶剂使用醋酸酯, 成功地合成了 4-氨基咪唑并三嗪化合物, 并提出导致高选择性目标产物的生成可能是反应重排的结果.

此外, 嘧啶(pyrimidine)也是一种碱性含氮杂环化合物, 人体内形成 DNA 和 RNA 的五种碱基中, 有三种是嘧啶的衍生物: 胞嘧啶(cytosine)、胸腺嘧啶(thymine)和尿嘧啶(uracil). 嘧啶作为重要的药物骨架结构, 被广泛用于天然药物合成、医用药物、生物活性分子、超分子和生物遗传学和光物理材料中<sup>[64]</sup>. 一般来讲, 合成嘧啶骨架的方法是通过脒与 1,3-二羰基化合物缩合制备获



图式 13 氨基氰、氰胺 5-氨基吡唑-4-腈和原甲酸三乙酯一锅多组分合成 4-氨基吡唑并三嗪腈类化合物

**Scheme 13** A one-pot, three-component reaction of cyanamides, 5-aminopyrazole-4-carbonitriles and triethyl or thioformate for the synthesis of 4-aminopyrazolo[1,5-a]triazine nitrile compounds

得。然而,大多数方法不仅操作复杂,需使用有毒试剂,原料制备步骤长且产率低,而且伴随有副产物产生<sup>[65]</sup>。

吡唑并嘧啶药物骨架作为重要的生物活性杂环分子(图3),在药物分子结构中显示出独特的性质。研究表明,在临床前表现出抗肿瘤活性<sup>[66]</sup>及抗癌性<sup>[67]</sup>,也可以作为腺苷受体的拮抗剂<sup>[68]</sup>等。2011年, Woller 等<sup>[69a]</sup>利用 5-溴-2,4-二氯嘧啶与吗啉-4-甲醛的区域选择性甲酰化,然后用胍进行取代和环化,在钨催化剂存在下用甲酸铵加氢和胺化得到 6-氨基吡唑并嘧啶衍生物(Traditional approach A); 同年, Wainwright 等<sup>[69b]</sup>使用 2-氨基-4,6-二羟基嘧啶作为起始原料,采用 Vilsmeier-Haack 反应

(POCl<sub>3</sub>/DMF)进行甲酰化和氯化反应,胍环化反应后获得 78%的产率。但是这些方法合成步骤较长,原料合成复杂,需使用毒性较大的三氯氧磷,且副产物多,后处理繁琐,总产率低(Woller 报道总产率小于 8%) (Traditional approach B)。为开发更加高效温和的体系,2018年, Wong 等<sup>[70]</sup>将氨基氰作为合成吡唑并嘧啶骨架的原料,采用氨基氰和各种二甲基胍衍生物在甲磺酸溶剂中回流 3~5 h,合成了 10 种吡唑并嘧啶类衍生物,其产率在 63%~83%之间(Scheme 14),该方法为合成嘧啶骨架分子结构提供了重要参考。

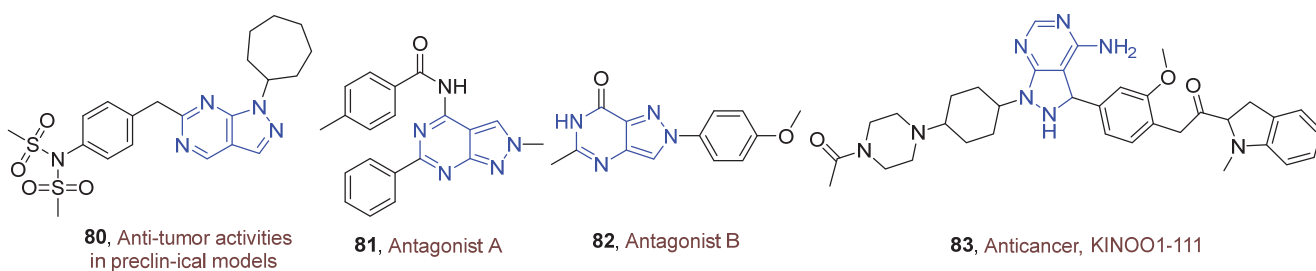
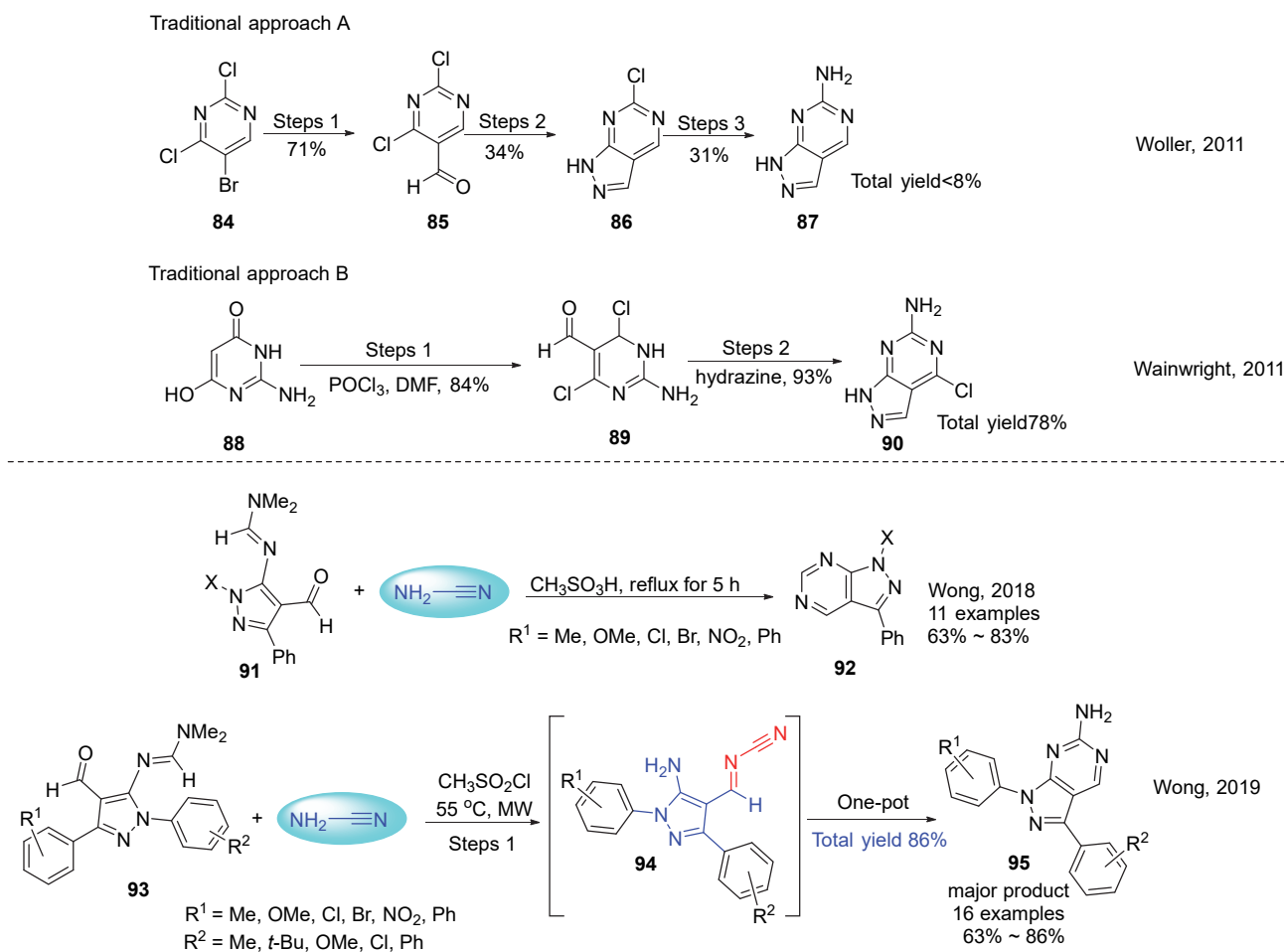


图 3 含有嘧啶骨架结构的药物分子

**Figure 3** Drug molecules containing pyrimidine building block



图式 14 酸介导微波法使用氨基氰合成吡唑并嘧啶

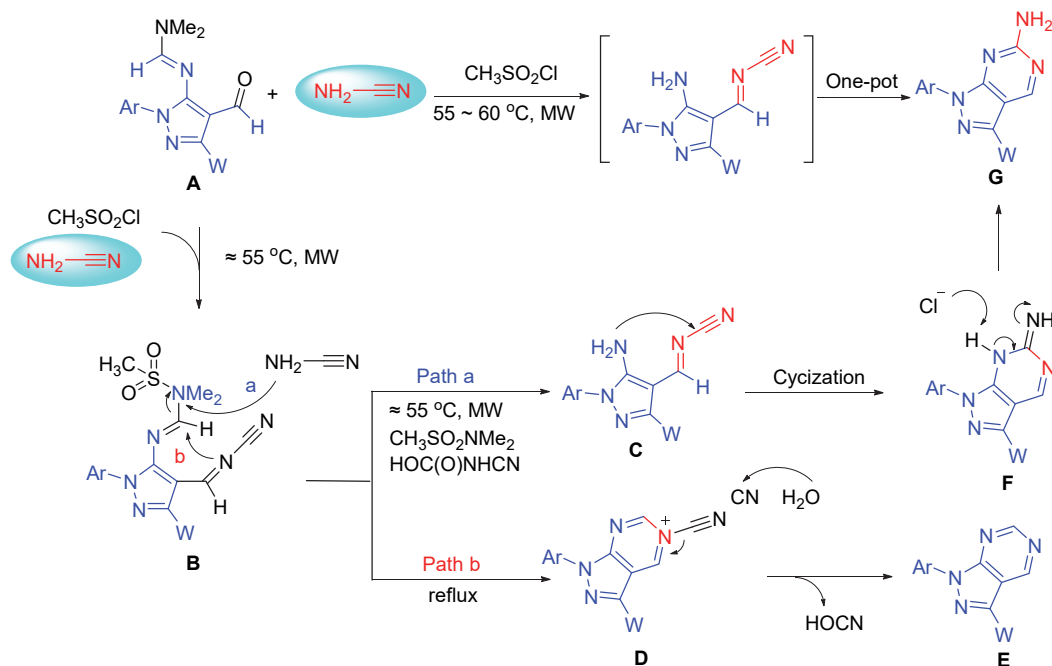
Scheme 14 Acid catalytic microwave-assisted synthesis of pyrazolopyrimidines from cyanamide

一年后, Wong 等<sup>[71]</sup>再次发展了一种微波辅助酸促进合成 6-氨基吡唑并嘧啶衍生物的方法(Scheme 14): 采用氨基氰和吡唑二甲基甲脒在甲基磺酰氯溶剂中反应合成了 6-氨基吡唑并嘧啶衍生物. 这种方法与以前工作<sup>[72]</sup>相比, 反应时间很大程度被缩短, 且总产率达 86%, 可以简化合成 6-氨基吡唑并嘧啶衍生物的反应路线. 作者对反应机理进行了深入研究, 提出了以下反应机理(Scheme 15): 首先, 脒 **A** 被同时进行亚胺化和酸促进反应, 由氨基氰( $\text{NH}_2\text{CN}$ )和甲磺酰氯反应形成的磺酰胺阳离子中间体 **B** 在微波加热下脱氨基, 有效地提供氰胺中间体 **C**, 氨基氰( $\text{NH}_2\text{CN}$ )与中间体 **C** 发生分子内环化生成化合物 **D**, 然后进行质子转移, 在酸促进条件下发生杂环化和芳构化最终生成产物; 在路径 **B** (Path **B**)中, 中间体 **E** 在高温回流条件下发生分子内环化反应, 然后通过亲核试剂(水或过量的氰胺)发生脱氰反应以生成目标产物.

2018 年, 周永波课题组<sup>[73]</sup>在碱性条件下, 通过铜催化酮与脒的环化反应, 以脒类作为亲电子试剂, 连续构

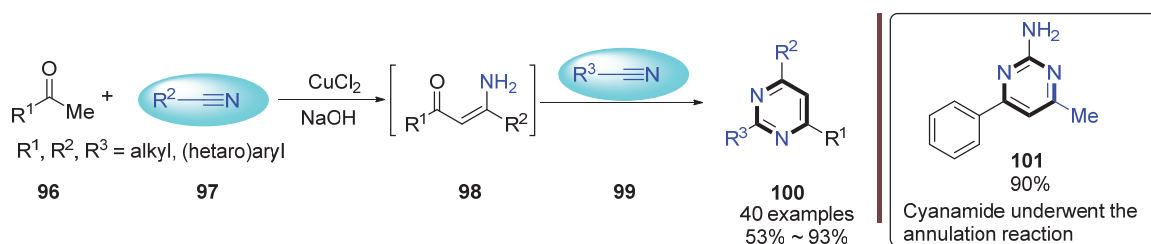
建 C—C 键和两个 C—N 键, 制备了系列嘧啶衍生物(Scheme 16). 该方法对许多重要官能团有良好的耐受性, 其中作者采用了氨基氰和芳基酮胺反应有效地制备了 2-氨基取代嘧啶化合物, 产率达到 90%. 该方法条件温和, 原子经济性高, 体系简单, 为生物学嘧啶类杂环化合物的合成提供了新路线.

噻唑广泛存在于生物活性分子和海洋天然产物中<sup>[74]</sup>. 其中 2-氨基-5-酰基噻唑化合物具有生物活性和药物活性, 比如抗癌性<sup>[75]</sup>、防粘剂<sup>[76]</sup>、抗真菌性<sup>[77]</sup>及抑制肥胖<sup>[78]</sup>等. 2019 年, 傅榕赓课题组<sup>[79]</sup>发展了氨基氰、烯胺酮和单质硫一锅三分反应制备 2-氨基-5-酰基噻唑化合物的新方法(Scheme 17). 该方法在 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)溶剂中, *N*-甲基吗啉作为碱, 100 °C 条件下合成了 28 个具有不同结构的氨基-5-酰基噻唑化合物. 该体系为合成噻唑类化合物提供了方法参考. 该方法操作简单, 底物兼容性广泛, 能够放大生产. 但仍存在两点不足: 第一, 当将氰源换为乙腈、苄腈或取代的氰胺(如二甲基氰胺或 *N*-苯基氰胺)时, 反应效果不好; 第



图式 15 氨基氰合成吡唑并嘧啶可能的反应机理

Scheme 15 Proposed reaction mechanism of synthesis of pyrazolopyrimidine from cyanamide



图式 16 由腈合成取代嘧啶类化合物

Scheme 16 Synthesis of substituted pyrimidines from nitriles

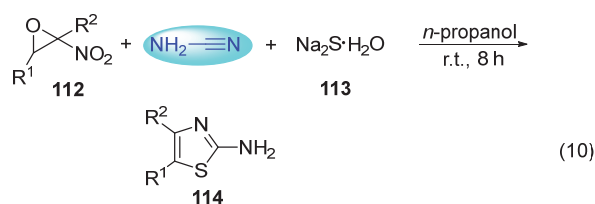
二, 当底物用苯乙胺酮和正丙烯胺酮时, 并没有得到目标产物. 同时作者提出了以下反应机理(Scheme 17): 首先, 单质硫活化亲核试剂 NMP, 然后和烯胺酮的互变异构体形成中间体 **B**, 接着 **B** 和氨基氰加成形成 **C**, **C** 进行分子内亲核加成得到中间体 **D**; 随后中间体 **D** 异构化生成中间体 **E**, 最后中间体 **E** 释放一分子二甲胺得到目标产物.

此外, 作者采用这一新的合成思路, 有效地合成了抗真菌药物(**105**). 相比已经报道的方法<sup>[80]</sup>, 该策略的优点为反应体系简单高效, 极大程度地缩短了药物合成步骤. 这种方法在合成抗真菌药物方面显示出了其优越性, 为今后此类药物的开发研究提供了新的合成思路.

传统上, 取代嘧啶类衍生的合成方法主要分为两类: 嘧啶杂环骨架的预官能团化和环化构建嘧啶类化合物<sup>[81]</sup>.

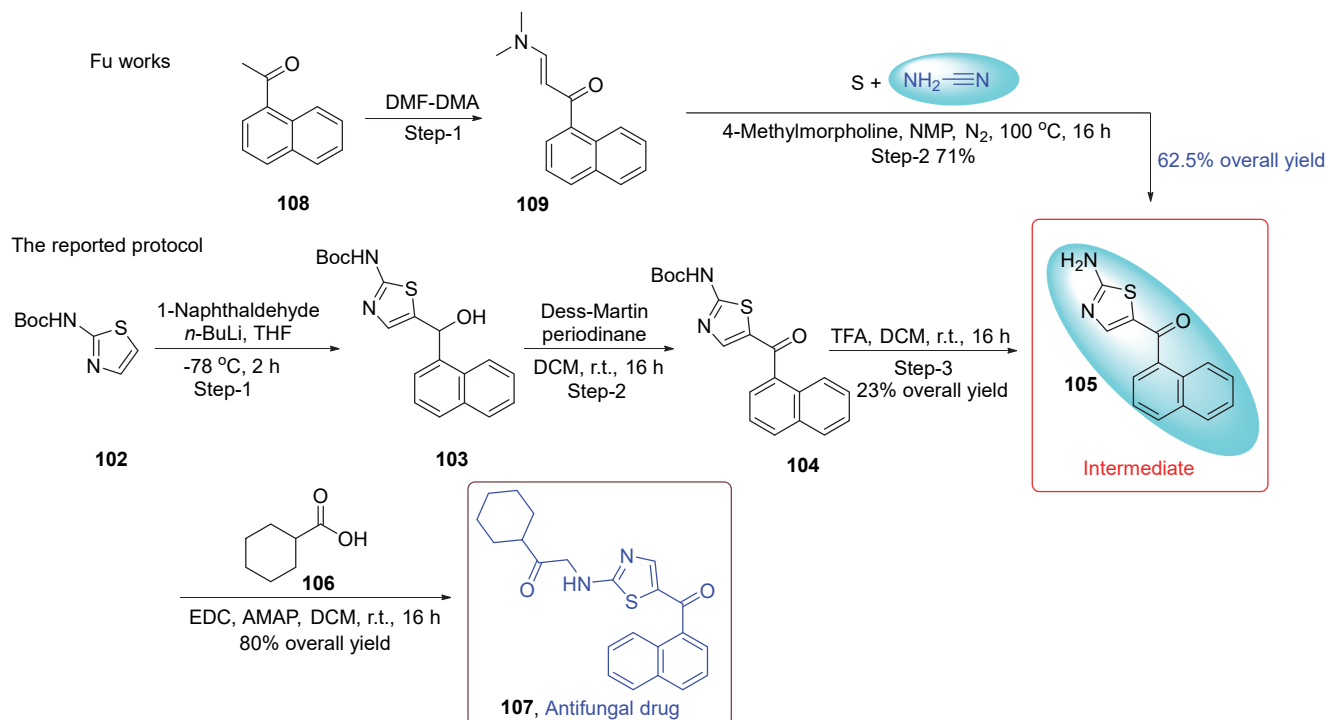
2017 年, 张国林课题组<sup>[82]</sup>在室温条件下以氨基氰、硫化钠和  $\alpha$ -硝基环氧化物为原料合成了系列 2-氨基嘧

啶类化合物(Eq.10), 该方法简单、条件温和且具有优良的产量.

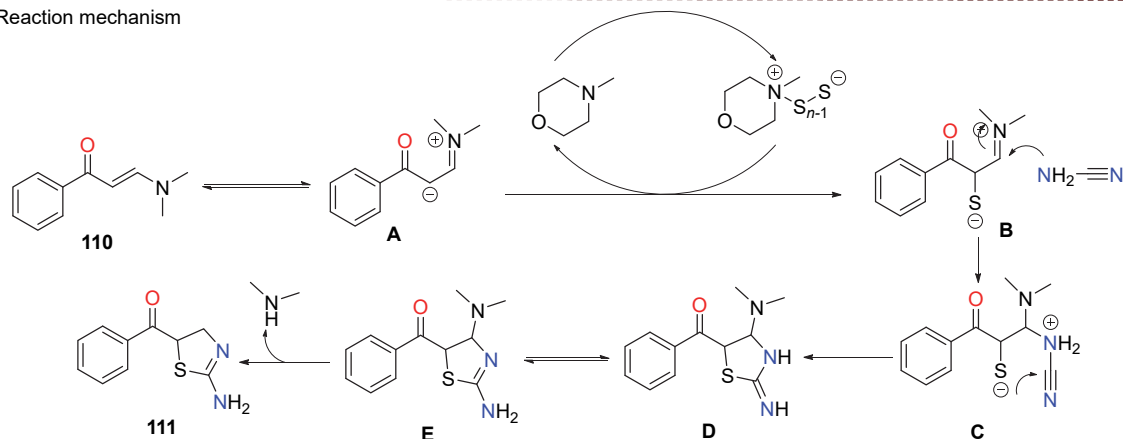


2021 年, Ila 等<sup>[83]</sup>在室温条件下, 利用氨基氰和芳基/杂芳基/烷基二硫酯发生类 Thorpe-Ziegler 型环化反应, 高效地合成了系列嘧啶类药物分子(Scheme 18). 该合成策略已被进一步扩展, 用于修饰抗增殖微管蛋白聚合抑制剂(**117** 和 **118**). 此方法相比之前报道的方法<sup>[84]</sup>, 合成路线缩短至 1 步, 且产率由原来的 52%~58%提升至 77%~81%, 为嘧啶类药物的合成提供了支撑.





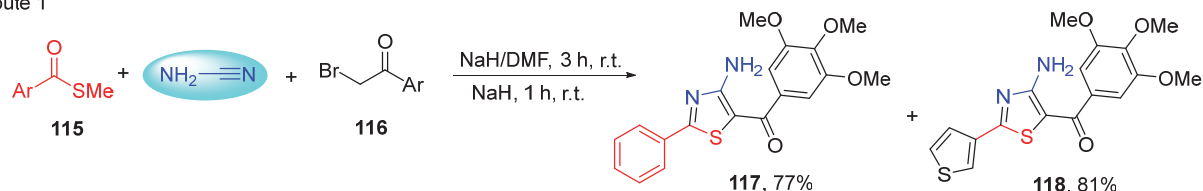
Reaction mechanism



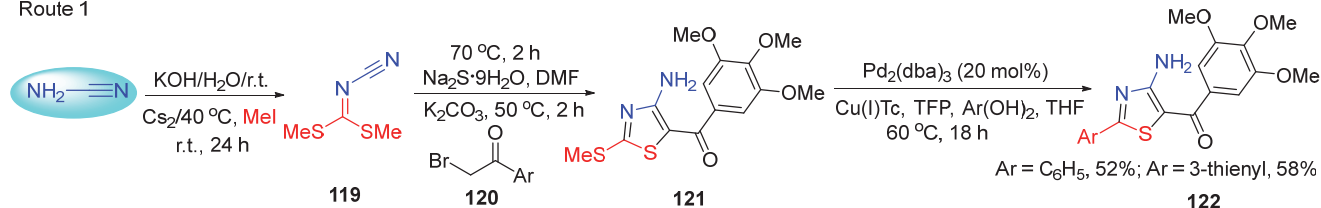
图式 17 以氨基氰为原料合成抗真菌药物

Scheme 17 Route to synthesize antifungal drug using cyanamide as block

Route 1



Route 1

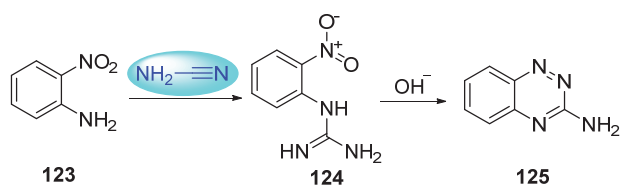


图式 18 氨基氰和二硫酯一锅法合成 2-(杂)芳基/烷基噻唑类化合物

Scheme 18 A one-pot, reaction of cyanamides and dithioesters for the synthesis of 2-(hetero)aryl thiazoles compounds

三嗪类衍生物也是一类重要的含氮杂环化合物, 存在于各种药物和天然产物中<sup>[85]</sup>. 特别是 2,4-二氨基-1,3,5-三嗪衍生物表现出优异抗菌和抗癌活性<sup>[86]</sup>. 已报道合成三嗪类衍生物的方法是用双胍作为原料, 这类方法反应条件苛刻, 原料制备复杂, 而且底物受电子效应和位阻效应影响较大<sup>[86]</sup>. 使用氨基氰作原料来合成三嗪类衍生物是一种绿色高效的新方法. 1954 年, Robinso 等<sup>[88]</sup>报道了硝基苯胺和氨基氰在熔融状态下, 滴加浓盐酸后发生剧烈的放热反应, 从溶液中迅速沉淀形成苯并三嗪, 有效地合成了 20 种苯并三嗪衍生物, 且产率在 20%~60% 之间, 并对其医药活性进行了测试, 实验证实了含有苯并三嗪骨架结构衍生物具有抗疟活性 (Scheme 19).

1997 年, Brill 等<sup>[89]</sup>报道了利用氨基氰在高温条件下生成吡嗪衍生物的方法, 即采用封管反应, 氨基氰在 100~300 °C 氨基氰向双胍转化, 另一方面, 氰胺主要转化为双胍和少量环状吡嗪化合物, 该方法避开了使用有毒的氰基试剂, 巧妙地运用氨基氰作为氰基源, 进一步合成了吡嗪聚合物 (Scheme 20). 该体系具有简单、温和及高效等优点.



图式 19 硝基苯胺和氨基氰合成苯并三嗪,

Scheme 19 Synthesis of benzotriazine from nitroaniline and cyanamine

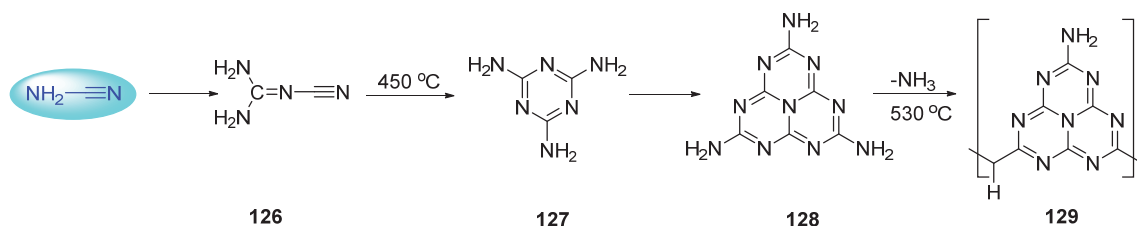
2020 年, 殷国栋课题组<sup>[90]</sup>开发了碘促进多组分合成 2,4-二氨基-1,3,5-三嗪衍生物的方法, 该方法采用氨基氰、甲基酮和芳胺通过多组分环化反应制备二氨基三嗪类化合物 (Scheme 21). 该策略具有操作简单及底物适用性广泛等优点, 为温和条件下制备二氨基三嗪化合物提供了新思路. 基于实验结果, 作者提出了以下反应机理: 苯乙酮碘化后生成  $\alpha$ -碘苯乙酮 **A**, 在 DMSO 作用下发生 Kornblum 氧化反应生成苯乙二醛 **B**, 然后

2 分子氨基氰和酸活化的苯乙二醛 **B** 连续反应生成中间体 **F**; 同时苯胺被碘化生成可以进攻亲核试剂的邻碘苯胺 **E**, 随后和中间体 **F** 反应生成 **G**, **G** 经历环化反应得到 **H**, **H** 通过氧化芳构化过程得到目标产物.

氨基氰在不同领域应用的推广和深入, 促进了医药领域杂环药物的进一步发展. 高效、低毒环保的合成方法有力地推动医药和农药领域药物活性分子的研究. 近年来, 氨基氰作为原料在药物合成中的应用日益广泛.

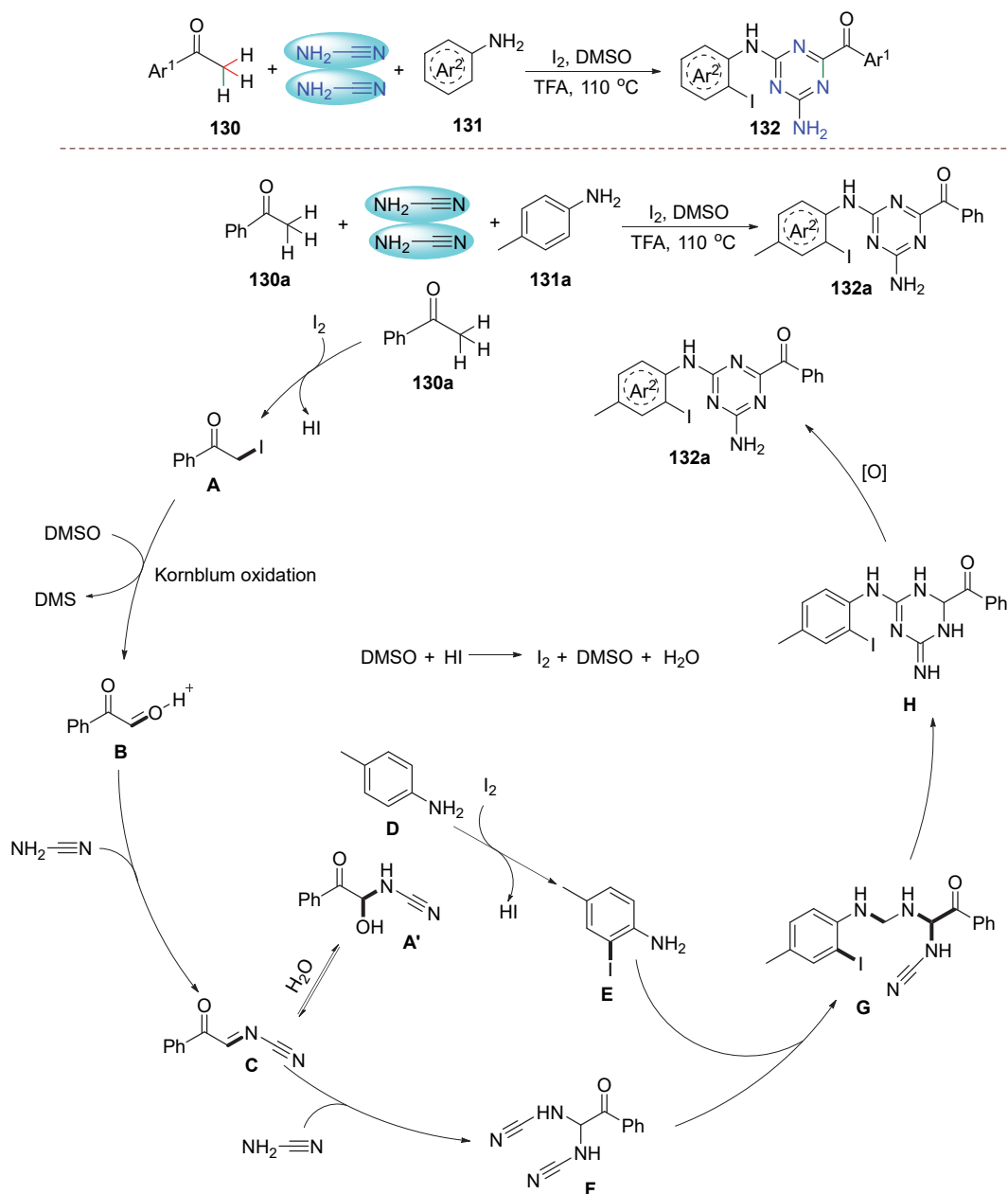
吡咯并三嗪结构是重要的药物骨架之一, 存在于诸多药物结构中, 如阿瓦普利替尼[美国食品和药物管理局(FDA)批准的化疗药物]、罗加替尼(正在进行临床肺癌治疗试验)、受体激酶抑制剂及多肽蛋白抑制剂<sup>[91]</sup>. 也是瑞德西韦药物的重要骨架结构 (Scheme 22), 该药物最初被发现具有抗埃博拉病毒活性, 并被用于治疗埃博拉感染者的临床试验中. 研究表明, 该药物可能对包括非典(SARS)、中东呼吸综合征(MERS)及新型冠状病毒 (COVID-19) 等病毒引起的疾病也有效.

对于吡咯并三嗪骨架的合成, 近年来化学家们也做了诸多研究. 拜耳公司以氨基甲酸酯为原料, 经 4 步合成了吡咯并三嗪骨架<sup>[92]</sup>, 但该方法依然存在步骤冗长及总产率降低等诸多缺点. 胍作为氨基甲酸酯的保护基, 然后氨基甲酸酯必须脱保护后才能形成 1-氨基-1*H*-吡咯-2-腈, 步骤冗长, 致使总产率(31%)降低. 此外, 为解决这些难题, 2020 年, Sncad 等<sup>[93]</sup>以吡咯为原料, 依次通过氰化、胺化和三嗪化反应构建了吡咯并三嗪骨架, 收率从 31% 翻倍到 59%, 合成步骤也减少至 2 步. 为寻找更为绿色的合成路线, 同年 Sarpong 等<sup>[94]</sup>开发了利用氨基氰构建吡咯并三嗪药物片段的方法 (Scheme 22). 该路线使用 2,5-二甲氧基呋喃化合物为原料, 分两步合成中间体甲酰胺, 然后氰胺缩合产生中间体氰脒, 经过路易斯酸介导发生环化反应得到吡咯并三嗪骨架化合物. 该方法相比前面的合成方法, 使用了绿色的氨基氰为氨基氰源, 且原子经济性高. 合成过程所需要的原料大量简化, 路线更加简单, 产率由原来的 31% 提升至 59%, 合成步骤由原来的 4 步简化为 2 步, 为高效绿色地合成瑞德西韦药物提供了重要文献参考.



图式 20 由氨基氰合成吡嗪衍生物

Scheme 20 Synthesis of acridine derivatives from cyanogen

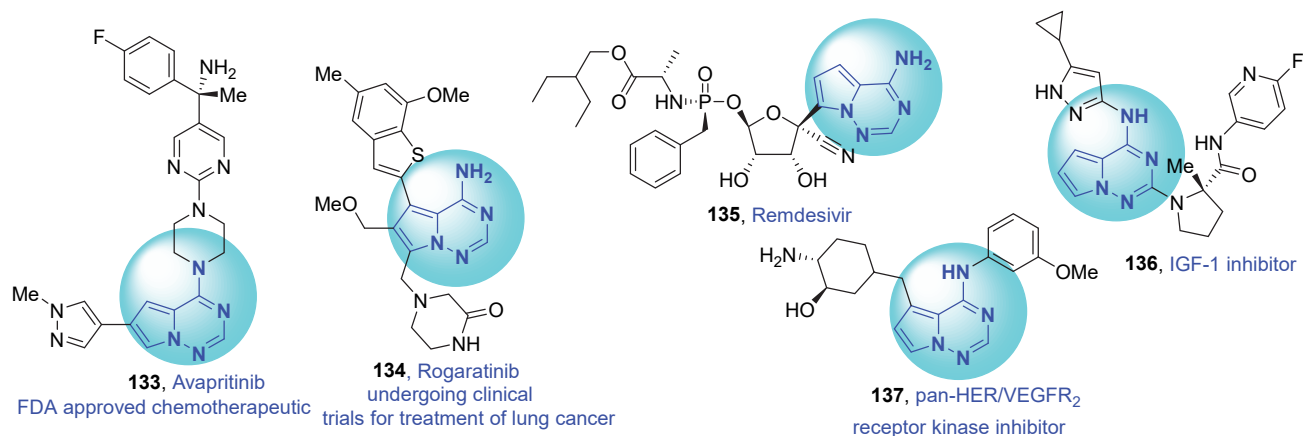


图式 21 氨基氰、甲基酮和芳胺一锅多组分合成 2-氨基-三嗪类化合物

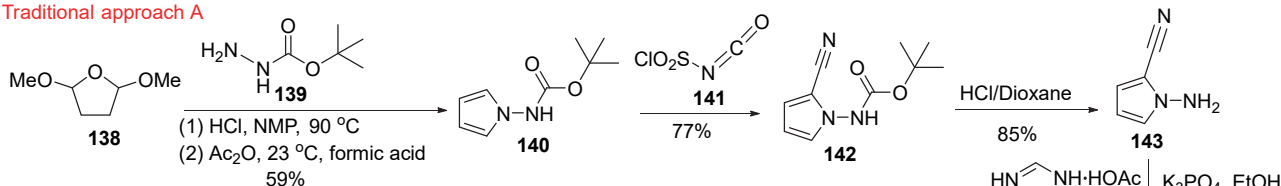
**Scheme 21** A one-pot, three-component reaction of cyanamides, methyl ketones and arylamines for the synthesis of 2-amino-triazines

2021 年, 唐萌课题组<sup>[95]</sup>利用 *N*-甲苯磺酰脲和不同的氰源合成了 1,2,4-三唑、1,3,4-噻二唑及 1,3,4-噻二唑 (Scheme 23). 利用氨基氰作为氰基源和脲类衍生物在三氟化硼乙醚作碱, 二氯乙烷为溶剂, 室温条件下反应生成三氮唑杂环化合物, 获得了优良产率. 基于实验探究, 作者提出了反应机理 (Scheme 24): 脲在三氟化硼乙醚条件下形成 A, 然后  $NH_2CN$  与 *N*-甲苯磺酰脲亚胺盐 A 发生亲核加成形成 B, 随后经过分子内环化得到 C, 1,5-H 迁移得到目标产物. 但该方法底物和官能团的兼容性效果不佳, 对于有杂环的脲类衍生物产率不理想, 使得该反应的应用有一定的局限性.

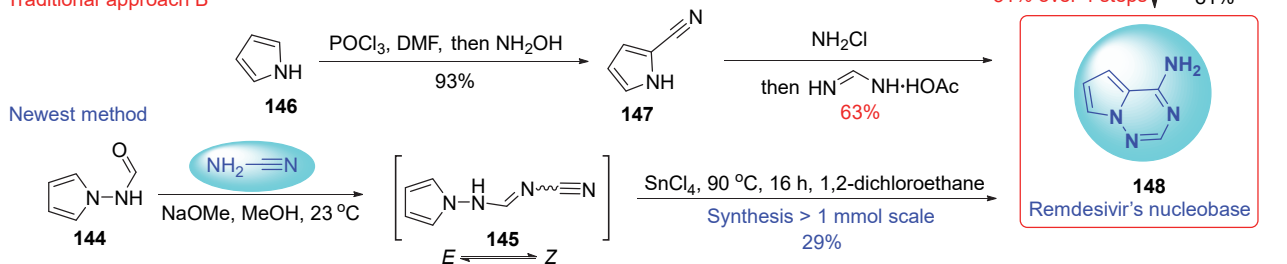
2022 年, 胡雨来团队<sup>[96]</sup>发展了一种氨基氰与三氟甲基 *N*-酰基脲之间的串联环化反应, 为多取代的 3-三氟甲基-1,2,4-三唑及其衍生物的合成提供了一种新颖有效的方法 (Scheme 25). 该方法具有反应条件温和、底物范围广、产物收率好和原子经济性好等优点. 作者提出了可能的机理: 首先, 氨基氰与三氟甲基脲的亲核加成产生阴离子中间体 I, 其经历 1,2-氢迁移得到中间体 II; 阴离子 II 发生分子内亲核加成反应得到中间体 III, 中间体 III 被质子化得到 IV; 最后中间体 IV 异构化生成 158.



## Traditional approach A



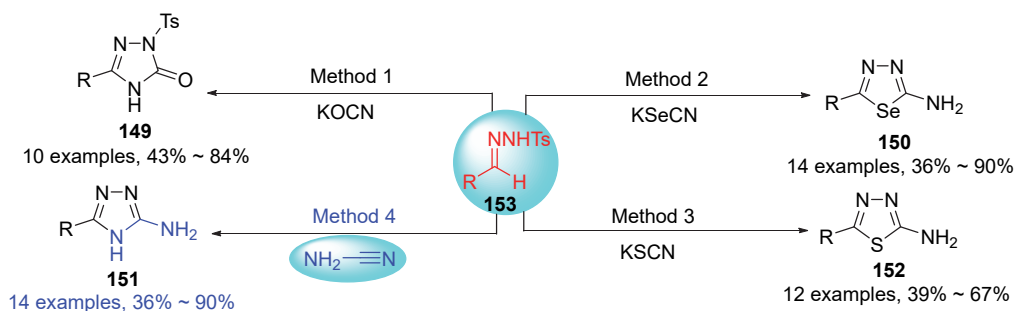
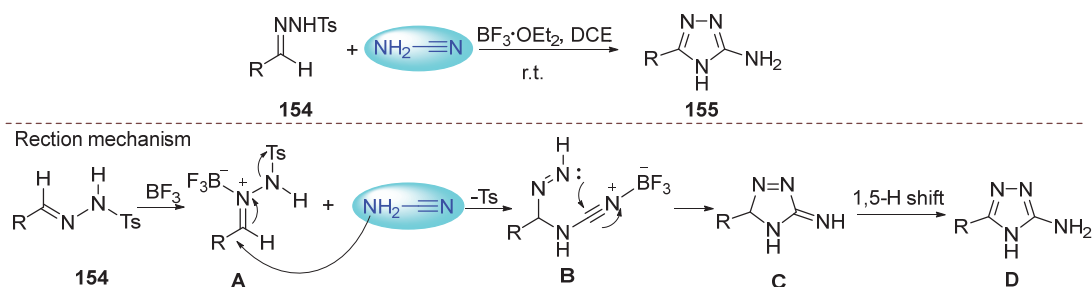
## Traditional approach B

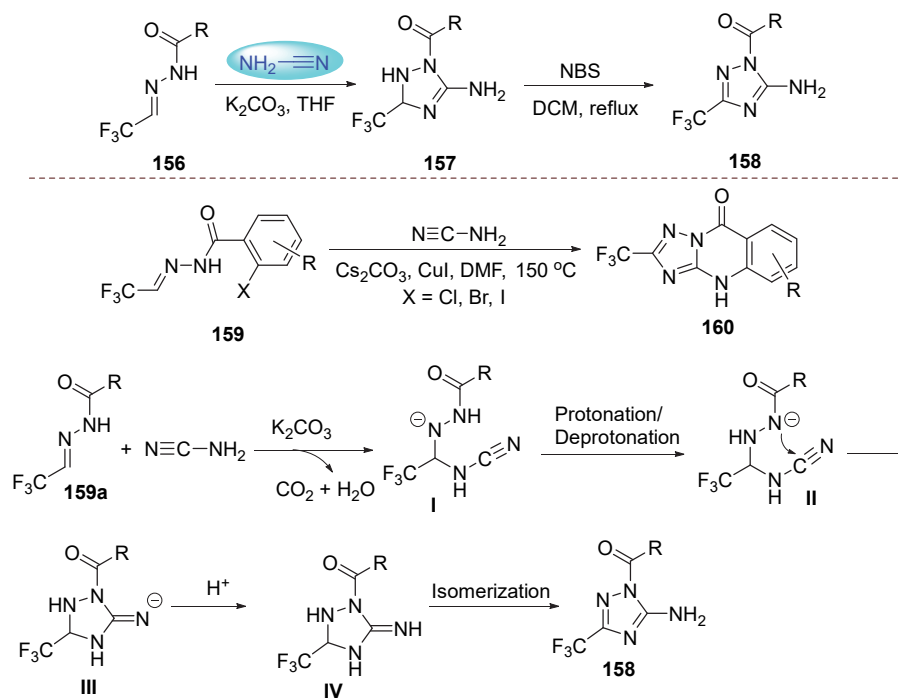


## Newest method

图式 22 合成瑞德西韦核碱基的策略

Scheme 22 Strategies for synthesizing nucleobase of rindesivir

图式 23 以 *N*-甲苯磺酰肼为导向合成 1,2,4-三唑、1,3,4-噻二唑和 1,3,4-硒二唑的方法Scheme 23 Diversity-oriented synthesis of 1,2,4-triazols, 1,3,4-thiadiazols, and 1,3,4-selenadiazoles from *N*-tosylhydrazones图式 24 以氨基氰和 *N*-甲苯磺酰肼合成 1,2,4-三唑类化合物Scheme 24 Synthesis of 1,2,4-triazole compounds from cyanamide and *N*-toluenesulfonyl hydrazone



图式 25 氨基氰与三氟甲基 *N*-酰基肼的串联加成/环化合成 3-三氟甲基-1,2,4-三唑啉

**Scheme 25** Synthesis of 3-trifluoromethyl-1,2,4-triazolines via tandem addition/cyclization of trifluoromethyl *N*-acylhydrazones with cyanamide

### 3 结论与展望

随着人们对含氮化合物重要性认识的日益增加和对其合成方法的不断发展,以氨基氰为原料构建含氮化合物越来越受到化学家们的重视。一方面,氨基氰作为氰胺产业的下游产品,在医药农药领域凸显出越来越重要的角色。另一方面,随着氨基氰在有机合成领域应用的逐步推广,它在诸多有机化学反应中扮演越来越重要的新角色。这类简单、高效、绿色的反应体系为含氮化合物的合成提供了绿色合成新策略及探索研究的新思路。

尽管以氨基氰为原料合成含氮化合物的研究近年来取得了诸多进展,但是为进一步提高诸类方法的实用性,更好地满足整个市场对含氮化合物药物分子的不断需求,仍存在一些尚待解决的问题。首先,大部分反应需要过量的金属盐或有机(贵)金属试剂,很大程度上阻碍了他们在工业上的进一步开发应用,因此,开发更加温和环保绿色的方法或体系来合成含氮杂环化合物依然至关重要;其次,氨基氰参与的对映选择性反应研究也是未来亟待发展的方向;最后,利用光反应和电化学反应实现以氨基氰为原料合成含氮化合物的转化也是未来值得深入探索的领域,我们课题组正在进行这类研究。总之,站在“双碳”背景的新起点和两个百年奋斗目标的交汇点,在绿色、创新大背景的引领下,氨基氰作为绿色的氰基源合成各类含氮药物骨架分子既是机

遇,也存在挑战。我们相信,在化学家们的不断努力下,以氨基氰作为原料构筑含氮化合物及其在医药领域的应用将会取得更大的突破。

### References

- [1] Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5551.
- [2] Abdelazeem, A. H.; Abdelatef, S. A.; El-Saadi, M. T. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2014**, *62*, 197.
- [3] Zhu, Y.; Loso, M. R.; Watson, G. B. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2950.
- [4] Lainé, D.; Palovich, M.; McClelland, B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 142.
- [5] Stafford, J. A.; Feldman, P. L. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1996**, *31*, 71.
- [6] David, H. D.; Samuel, W. G.; James, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3377.
- [7] Berlinck, R. G. S. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1995**, *66*, 119.
- [8] Castagnolo, D.; Schenone, S.; Botta, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5247.
- [9] Patrick, C. K.; Monica, F.; John, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2663.
- [10] Kamo, T.; Endo, M.; Sato, M. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1166.
- [11] Chen, X.; Orser, B. A.; MacDonald, J. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, *648*, 15.
- [12] Ojo, B.; Dunbar, P. G.; Durant, G. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1605.
- [13] Cannon, C. P. *Clin. Cardiol.* **2003**, *26*, 358.
- [14] Kothaus, J.; Steinmetzer, T.; van de Locht, A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26*, 115.
- [15] Sävmarker, J.; Rydén, J.; Gising, J.; Odell, L. R.; Larhed, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2394.
- [16] Rydén, J.; Svensson, F.; Trejos, A.; Sjöberg, J. R.; Sköld, C.; Sävmarker, J. S.; Odell, L. R.; Larhed, M. *Chem. Small.* **2013**, *19*, 13803.
- [17] Rydén, J.; Skillinghaug, B.; Brandt, P.; Odell, L. R.; Larhed, M.



- Org. Lett.* **2017**, *19*, 4066.
- [18] Klein, M.; Güthner, T.; Sans, J. *Green Chem.* **2021**, *23*, 3289-3294.
- [19] (a) Odo, K.; Sugino, K. *J. Electrochem. Soc.* **1957**, *104*, 160.  
(b) Ichikawa, E.; Odo, K. *Denki Kagaku* **1964**, *32*, 897.
- [20] Katritzky, A. R.; Khashab, N. M.; Bobrov, S. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1664.
- [21] Yong, Y. F.; Kowalski, J.; Lipton, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1540.
- [22] Andrews, D.; Finlay, M. R.; Green, C.; Jones, C.; Oza, V. *WO 095159*, **2006**.
- [23] Bicking, J. B.; Mason, J. W.; Woltersdorf Jr, O. W. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 638.
- [24] Pacha, W.; Salzmann, R.; Scholtysik, G. *Br. J. British. J. Pharmacol.* **1975**, *53*, 513.
- [25] Åkerbladh, L.; Schembri, L. S.; Larhed, M.; Odell, L. R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12520.
- [26] Miller, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4072.
- [27] Mancheno, O. G.; Bistri, O.; O.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3809.
- [28] (a) Serban, G. *Molecules* **2020**, *25*, 942.  
(b) Gao, F.; Wang, T.; Xiao, J.; Huang, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *173*, 274.
- [29] Yin, P.; Ma, W. B.; Chen, Y.; Huang, W. C.; Deng, Y.; He, L. *Org. Lett.* **2009**, 5482.
- [30] (a) Hiskey, M.; Chavez, D. E.; Naud, D. L. *Proc. Int. Pyrotech. Semin.* **2000**, *27*, 3.  
(b) Singh, H.; Chawla, A. S.; Kapoor, V. K. *Prog. Med. Chem.* **1980**, *17*, 151.
- [31] Moderhack, D. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 687.
- [32] Garcia Mancheño, O.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2951.
- [33] For an example of guanidine synthesis with cyanamide and carbodiimide see: Mestres, R.; Palomo, C. *Synthesis* **1980**, 755.
- [34] Baeten, M.; Maes, B. U. W. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 826.
- [35] Nordeman, P.; Chow, S. Y.; Odell, A. F. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4875.
- [36] Ma, X. D.; Huang, W.; Yang, Y. Y. *CN 112979555*, **2021**.
- [37] Lunn, W. H. W.; Harper, R. W.; Stone, R. L. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1069.
- [38] (a) Li, X.; Gan, B.; Xie, T. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 178.  
(b) Hua, G.; Li, Y.; Fuller, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1612.
- [39] (a) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2179.  
(b) Bird, C. W.; Kapilli, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4621.  
(c) Fadda, A. A.; Refat, H. M.; Zaki, M. E.; Monir, A. E. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3537.  
(d) Carpenter, R. D.; Lam, K. S.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 284.
- [40] Yang, D. S.; Wang, Y. Y.; Yang, H. J.; Liu, T.; Fu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 477.
- [41] Lou, Z. B.; Wu, X. D.; Yang, H. J.; Zhu, C. J.; Fu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3961.
- [42] Mishra, N.; Singh, A. S.; Agrahari, A. K.; Singh, S. K.; Singh, M.; Tiwari, V. K. *ACS Comb. Sci.* **2019**, *21*, 389.
- [43] Farhanullah; Agarwal, N.; Goel A.; Ram, V. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2983.
- [44] Zhang, L.; Peng, X. M.; Damu, G. L. V. *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 340.
- [45] Anastasi, C.; Crowe, M. A.; Powner, M. W.; Sutherland, J. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6176.
- [46] Fahrenbach, A. C.; Giurgiu, C.; Tam, C. P.; Li, L.; Hongo, Y.; Aono, M.; Szostak, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8780.
- [47] Cohen, S. H.; Gerding, D. N.; Johnson, S. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2010**, *31*, 431.
- [48] Malamas, M. S.; Erdei, J.; Gunawan, I. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1146.
- [49] Li, W. T.; Hwang, D. R.; Song, J. S. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2409.
- [50] Nishimura, T.; Kitajima, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 818.
- [51] Little, T. L.; Webber, S. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7299.
- [52] Molina, P.; Fresneda, P.; Sanz, M. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2540.
- [53] Liu, S.; Shao, J.; Guo, X.; Luo, J.; Zhao, M.; Zhang, G. L.; Yu, Y. P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1418.
- [54] Guo, X.; Chen, W. T.; Chen, B. H.; Huang, W.; Qi, W. X.; Zhang, G. L.; Yu, Y. P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1157.
- [55] Burnstock, G.; Verkhatsky, A. *Acta. Physiol.* **2009**, *195*, 415.
- [56] Murray, J. M.; Bussiere, D. E. *Chemogenomics* **2009**, *575*, 47.
- [57] Li, X.; Kang, H.; Liu, X.; Liu, Z.; Shu, K.; Chen, X.; Zhu, S. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* **2012**, *32*, 257.
- [58] Gillespie, R. J.; Bamford, S. J.; Botting, R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 33.
- [59] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00442780>.
- [60] Kalinina, S. A.; Kalinin, D. V.; Dolzhenko, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5537.
- [61] Lim, F. P. L.; Luna, G.; Dolzhenko, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 7016.
- [62] Kalinin, D.; Kalinina, S.; Dolzhenko, A. *Heterocycles* **2013**, *87*, 147.
- [63] Lim, F. P. L.; Low, S. T.; Ho, E. L. K.; Halcovitch, N. R.; Tiekink, E. R. T.; Dolzhenko, A. V. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 51062.
- [64] Li, T.; Senesi, A. J.; Lee, B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 80.
- [65] Mahfoudh, M.; Abderrahim, R.; Leclerc, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2856.
- [66] Zhang, L.; Fan, J.; Chong, J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5633.
- [67] Lim, S. M.; Xie, T.; Westover, K. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3382.
- [68] Venkatesan, G.; Paira, P.; Cheong, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *22*, 1751.
- [69] (a) Woller, K. R.; Curtin, M. L.; Frank, K. E.; Josephsohn, N. S.; Li, B. C.; Wishart, N. *WO 156698*, **2011**.  
(b) Wainwright, P.; Maddaford, A.; Simms, M. *Synlett* **2011**, 1900.
- [70] Tsai, S. E.; Yen, W. P.; Tseng, C. C.; Xie, J. J.; Liou, M. Y.; Li, Y. T.; Uramaru, N.; Wong, F. F. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2787.
- [71] Tseng, C. C.; Tsai, S. E.; Li, S. M.; Wong, F. F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 16157.
- [72] Seela, F.; Steker, H. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2521.
- [73] Su, L.; Sun, K.; Pan, N.; Liu, L.; Sun, M. L.; Dong, J. Y.; Zhou, Y. B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3399.
- [74] (a) Qiao, Q.; Dominique, R.; Goodnow, Jr. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3682.  
(b) Desroy, N.; Moreau, F.; Briet, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1276.
- [75] Bey, E.; Marchais-Oberwinkler, S.; Werth, R. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6725.
- [76] Chalopin, T.; Dorta, D. A.; Sivignon, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3913.
- [77] Ishita, K.; Stefanopoulos, S.; Khalil, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2251.
- [78] Nettekoven, M.; Guba, W.; Neidhart, W. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 45.
- [79] Fu, R. G.; Wang, Y.; Xia, F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12237.
- [80] (a) Luo, L.; Meng, L.; Sun, Q. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 259.  
(b) Gruner, M.; Boettcher, G.; Gewald, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1071.
- [81] (a) Kumar, S. V.; Parameshwarappa, G.; Ila, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7362.  
(b) Hodgetts, K. J.; Kershaw, M. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2911.  
(c) Hodgetts, K. J.; Kershaw, M. T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1363.
- [82] Guo, S.; Zhao, D.; Zhu, Y. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 1758.
- [83] Avadhani, A.; Iniyavan, P.; Kumar, Y.; Ila, H. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8508.
- [84] (a) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Salvador, M. K. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5433.  
(b) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Cara, C. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 6015.
- [85] Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5678.
- [86] Mahfoudh, M.; Abderrahim, R.; Leclerc, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2856.
- [87] Chaurasia, S. R.; Dange, R.; Bhanage, B. M. *Catal. Commun.* **2020**,

- 137, 105933.
- [88] Wolf, F. J.; Pfister 3rd, K.; Wilson, Jr, R. M.; Robinson, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3551.
- [89] Belsky, A. J.; Li, T. J.; Brill, T. B. *J. Supercrit. Fluids* **1997**, *10*, 201.
- [90] Zhao, P.; Zhou, Y.; Yu, X. X. Huang, C.; Wu, Y. D.; Yin, G. D. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8528.
- [91] (a) Wu, C. P.; Lusvarghi, S.; Wang, J. C. *Mol. Pharmaceutics* **2019**, *16*, 3040.  
(b) Grünwald, S.; Politz, O.; Bender, S. *Int. J. Cancer* **2019**, *145*, 1346.  
(c) Rouge T. L. M.; Galluzzi, L.; Olaussen, K. A. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 6253.
- [92] (a) Dixon, J. A.; Phillips, B.; Achebe, F.; Kluender, H. C. E.; Newcom, J.; Parcella, K.; Magnuson, S.; Hong, Z.; Zhang, Z.; Liu, Z.; Khire, U.; Wang, L.; Michels, M.; Chandler, B.; O'Connor, S. *US 8143393*, **2006**.  
(b) O'Connor, S.; Dumas, J.; Lee, W.; Dixon, J.; Cantin, D.; Gunn, D.; Burke, J.; Phillips, B.; Lowe, D.; Shelekhin, T.; Wang, G.; Ma, X.; Ying, S.; McClure, A.; Achebe, F.; Lobell, M.; Ehrgott, F.; Iwuagwu, C.; Parcella, K. *US 8431695*, **2006**.  
(c) Song, Y.; Zhan, P.; Zhang, Q.; Liu, X. *Curr. Pharm. Des.* **2013**, *19*, 1528.  
(d) Cascioferro, S.; Parrino, B.; Spano, V.; Carbone, A.; Montalbano, A.; Barraja, P.; Diana, P.; Cirrincione, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *142*, 328.
- [93] Paymode, D. J.; Cardoso, F. S. P.; Agrawal, T.; Tomlin, J. W.; Cook, D. W.; Burns, J. M.; Stringham, R. W.; Sieber, J. D.; Snead, D. R. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7656.
- [94] Knapp, R. R.; Tona, V.; Okada, T.; Sarpong, R.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8430.
- [95] Wei, Z.; Zhang, Q.; Tang, M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4436.
- [96] Liu, X.; Liu, H.; Bian, C.; Hu, Y. L. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5882.

(Zhao, C.)