

无催化剂和无添加剂条件下直接合成 *N*-磺酰基胍类化合物麦尔哈巴·居来提^a 布鲁努尔·玉散^a 阿不都热合曼·乌斯曼^{*,a,b}^(a) 新疆师范大学化学化工学院 乌鲁木齐 830054)^(b) 新疆储能与光电催化材料重点实验室 乌鲁木齐 830054)

摘要 报道了一种在无催化剂和无添加剂条件下,以磺酰胺和碳二亚胺为原料直接合成 *N*-磺酰基胍类化合物的方法。该方法无需催化剂和添加剂,操作简单,官能团兼容性良好,底物适用范围广,产率高,具有较高的原子经济性以及可按比例放大等优点,为 *N,N',N''*-三取代磺酰基胍类化合物的合成提供了一种简单、有效的途径。

关键词 磺酰基胍;磺酰胺;碳二亚胺;无催化剂;无添加剂

Catalyst- and Additive-Free Direct Synthesis of *N*-Sulfonyl GuanidinesMaierhaba, Julaiti^a Bulunuer, Yusan^a Abudurehman, Wusiman^{*,a,b}^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang Normal University, Urumqi 830054)^(b) Xinjiang Key Laboratory of Energy Storage and Photoelectrocatalytic Materials, Urumqi 830054)

Abstract A simple and direct method for the synthesis of *N*-sulfonyl guanidines from sulfonamide and carbodiimides under catalyst- and additive-free conditions was demonstrated. This method has the advantages of no catalyst and additive required, simple operation, good functional group compatibility, a wide range of substrate applications, high yield, high atomic economy, and the ability to scale up proportionally. It provides a facile and efficient strategy for the preparation of *N,N',N''*-trisubstituted sulfonyl guanidines.

Keywords sulfonyl guanidine; sulfonamide; carbodiimide; catalyst-free; additive-free

胍及其衍生物是一类很重要的有机化合物,其独特的三氮骨架和显著的化学性质及生物活性,使其在有机合成、药物化学、超分子化学、离子液体^[1]和食品化学等^[2-4]领域都有广泛的应用。比如,作为一种有机强碱,在许多不对称合成中被用作碱辅助有机催化剂^[5-8]。胍是多种具有生物活性分子的重要结构单元,广泛存在于许多生物活性天然产物中,比如精氨酸、磷酸肌酸和嘌呤等^[9-13]。另外,胍也可用作含氮配体生成多种过渡金属配合物^[14-15]。因此长期以来胍类化合物的合成研究引起了有机化学家的广泛关注^[16]。

胍及其衍生物的经典合成方法主要依赖于亲核性的胺与亲电性的胍化试剂,如硫脲、异硫脲、脒磺酸、氰胺、碳二亚胺、吡唑脒类、三氟甲磺酰胍及苯并三唑脒等的相关反应^[17-18],其中胺与碳二亚胺的加成反应合

成胍是最直接和原子经济的方法^[19]。近 10 多年来,过渡金属催化下胺与碳二亚胺直接反应合成胍及其衍生物的研究取得了快速的发展,最近涌现出一批新的催化剂及催化体系^[20-23],但是类似的方法应用于 *N*-磺酰基胍及衍生物的合成研究相对较少。目前已报道的合成方法主要有两种途径。一种是以碳二亚胺为原料的直接合成法。早在 1977 年, Yamamoto 课题组^[24]报道了在 Cu 单质催化作用下通过 4-甲基苯磺酰叠氮与碳二亚胺的反应合成 *N*-磺酰基胍的方法(Scheme 1, a)。2014 年, Frišić 等^[25]报道了在 CuCl (5~10 mol%)的催化作用下将芳基磺酰胺与碳二亚胺直接加成的策略,反应在液体辅助研磨的条件下进行,可高效合成 *N*-磺酰基胍类化合物(Scheme 1, b)。另一种是在原位生成活性磺酰基碳二亚胺中间体的多组分反应方法。1995 年, Macaccini 课题

* Corresponding author. E-mail: arahman@xjnu.edu.cn

Received August 20, 2023; revised November 16, 2023; published online December 8, 2023.

Project supported by the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (No. 2021D01A115) and the Xinjiang Key Laboratory of Energy Storage and Photoelectrocatalytic Materials (No. XJDX1709-2022-02).

新疆维吾尔自治区自然科学基金(No. 2021D01A115)和新疆储能及光电催化材料重点实验室(No. XJDX1709-2022-02)资助项目。

组^[26]报道了在相转移催化剂苄基三乙基氯化铵(TEBA)存在下氯胺-T、异腈和苯胺的三组分反应方法(Scheme 1, d). 张振华^[27-28]和纪顺俊课题组^[29-30]分别报道了Rh、Pd和Co催化下的磺酰叠氮、异腈(二异氰基苯)和伯(仲)胺的三组分反应方法(Scheme 1, e). 这个反应中磺酰叠氮与异腈在金属催化剂的作用下原位生成金属活化磺酰基碳二亚胺中间体, 随后经历胺的亲核加成生成相应的磺酰胍。2019、2020和2023年, Phukan 课题组^[31-33]分别报道了无金属催化剂存在条件下, 利用*N,N*-二溴芳基磺酰胺、异腈和胺(氨基胍)来合成*N*-磺酰基胍的方法(Scheme 1, f), 反应中K₂CO₃对磺酰基碳二亚胺中间体的原位生成起到非常重要的作用。

尽管该研究领域已取得了一定的进展, 但仍存在一些局限性, 例如, 大多数反应需要过渡金属催化剂、磺酰叠氮、氯胺-T和*N,N*-二溴磺酰胺等特殊试剂, 甚至有些方法对底物的适应范围有限。本工作在我们课题组^[34-35]前期的绿色方法合成*N*-磺酰基胍的相关研究工作基础上, 探索了无催化剂、无添加剂条件下, 以磺酰胺与碳二亚胺为原料直接合成*N*-磺酰基胍类衍生物的反应策略(Scheme 1, c)。

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

我们初步设想, 碳二亚胺很可能在三(五氟苯基)硼烷[B(C₆F₅)₃]的作用下被活化, 生成亲电性的中间体^[36], 随后与磺酰胺进行反应得到目标化合物*N*-磺酰基胍。因此, 以4-甲基苯磺酰胺(**1a**)与*N,N'*-二环己基碳二亚胺(DCC, **2a**)的反应为模板, 探索该反应的条件, 结果列在表1。

首先以10 mol%的B(C₆F₅)₃作为催化剂尝试了底物**1a**与**2a**在1,2-二氯乙烷(DCE)溶剂中的加成反应, 结果发现在室温条件下没有发生反应(Entry 1), 当温度升高到回流时以65%的收率得到了目标产物**3a**(Entry 2)。令

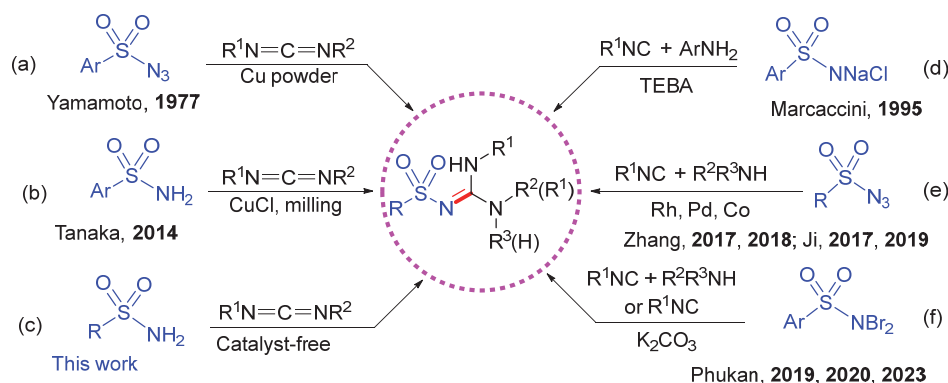
人高兴的是, 在同样的回流条件下, 不加催化剂时24 h后也能以81%的分离产率得到目标化合物**3a**(Entry 3), 说明催化剂对反应没有促进作用, 加热条件对反应有影响显著。然后在不加催化剂条件下考察了其他溶剂对反应的影响, 实验结果显示, 在80 °C的加热条件下, 以乙酸乙酯(EtOAc)、1,4-二氧六环(Dioxane)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)或二甲基亚砜(DMSO)作为溶剂时, 没有得到目标产物(Entries 4, 5, 9和10)。以乙腈(CH₃CN)、氯仿(CHCl₃)、二氯甲烷(DCE)、氯苯(PhCl)、丙酮(Acetone)或异丙醇(*i*-PrOH)作为溶剂时(Entries 6~8和11~13),

表1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

$\text{TsNH}_2 + \text{Cy-N=C=N-Cy} \xrightarrow{\text{conditions}} \text{Ts-N-Cy-N-Cy}$ 1a TsNH₂ 2a Cy-N=C=N-Cy 3a Ts-N-Cy-N-Cy				
Entry	1a : 2a	Solvent	Temp./°C	Yield ^b /%
1 ^c	1 : 2	DCE	r.t.	Trace
2 ^c	1 : 2	DCE	80	65
3	1 : 2	DCE	80	81
4	1 : 2	EtOAc	80	Trace
5	1 : 2	Dioxane	80	Trace
6	1 : 2	MeCN	80	75
7	1 : 2	CHCl ₃	80	88
8	1 : 2	PhCl	80	80
9	1 : 2	DMF	80	Trace
10	1 : 2	DMSO	80	Trace
11	1 : 2	Acetone	80	30
12	1 : 2	<i>i</i> -PrOH	80	78
13	1 : 2	DCM	80	50
14	1 : 2	CHCl ₃	60	72
15	1 : 1.5	CHCl ₃	80	90
16	1 : 1.2	CHCl ₃	80	85
17 ^d	1 : 1.2	CHCl ₃	100	91
18	1 : 1.1	CHCl ₃	100	82

^a Reactions were performed with **1a** (0.5 mmol) in solvent (2.0 mL) at indicated temperature for 24 h, unless otherwise noted. ^b Isolated yields. ^c 10 mol% B(C₆F₅)₃ was used as catalyst. ^d Reaction time was 11 h.



图式1 *N*-磺酰基胍的合成方法
Scheme 1 Synthesis of *N*-sulfonyl guanidines

得到了目标产物, 其中氯仿作为溶剂时的产率最高 (88%, Entry 7). 因此, 选取氯仿作为合适的溶剂考察了反应温度和反应物投料比等因素对反应的影响. 当反应温度从 80 °C 降低到 60 °C 时, 产率从 88% 降到 72% (Entry 14). 其他条件不变, 当 **1a** 与 **2a** 的投料比从 1 : 2 降到 1 : 1.5 时, 依然能得到 90% 产率的目标产物 (Entry 15), 但 **2a** 的投料量继续降低到 1.2 equiv. 时, 反应产率略有降低 (Entry 16). 随后把温度升高到 100 °C, 反应时间缩短到 11 h, 同时产率增加到 91% (Entry 17). 同样的条件下 **2a** 的投料量再降到 1.1 equiv. 时, 产率为 82% (Entry 18). 上述实验结果表明, 反应温度对产率的影响显著.

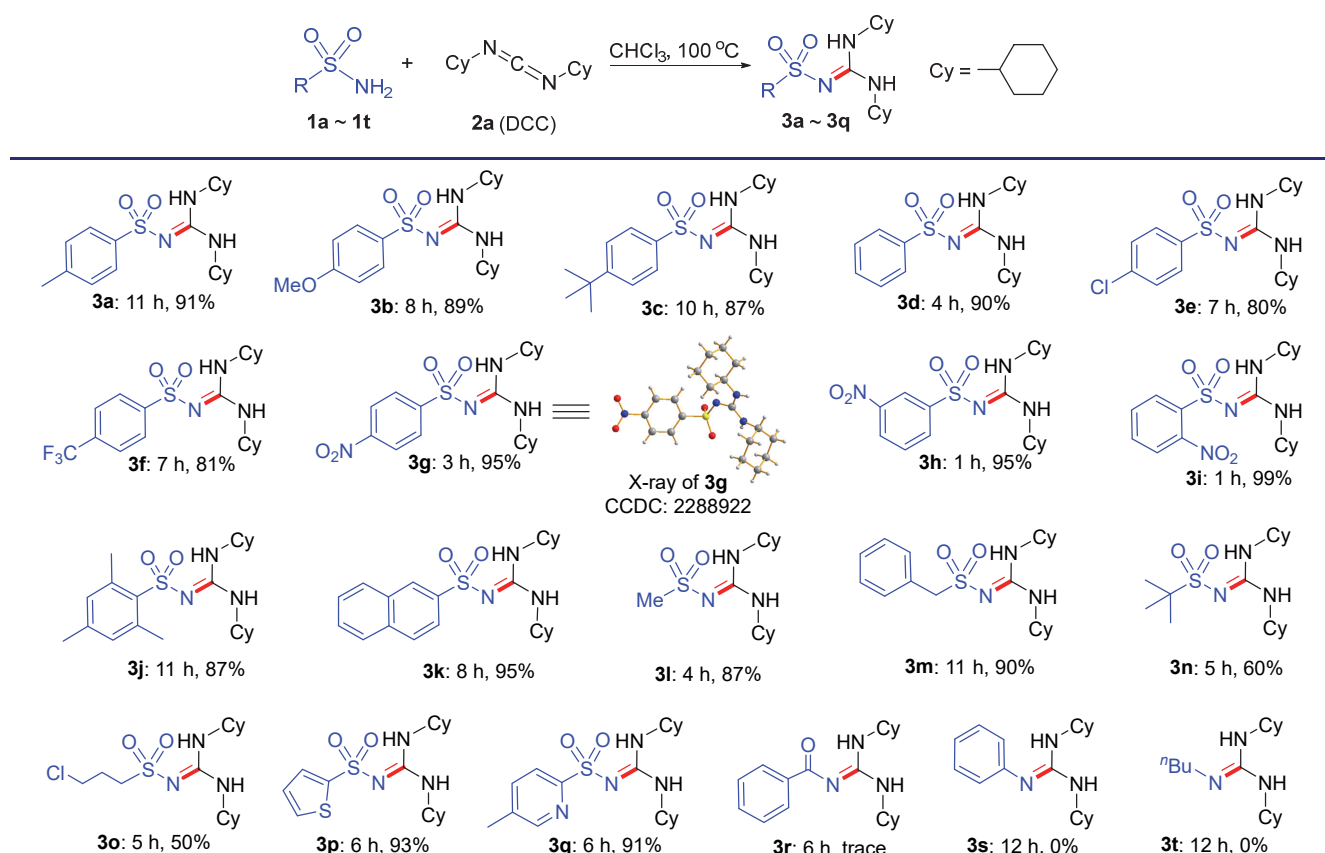
最后确定的最佳反应条件是: 磺酰胺和碳二亚胺的投料比为 1 : 1.2, 以氯仿作为溶剂, 反应温度为 100 °C.

1.2 底物的普适性研究

确定了最佳反应条件后, 进一步探索了该反应的底物适应性 (表 2). 首先对芳基磺酰胺进行考察, 当苯环对位带有供电子基团 (Me、MeO 和 *t*-Bu) 或吸电子基团 (Cl, CF₃ 和 NO₂) 时, 磺酰胺都能够很好地兼容反应条件, 并

以 80%~95% 的产率获得相应的目标化合物 **3a**~**3g**. 其中化合物 **3g** 的产率为 95%, 其绝对构型通过 X 射线单晶衍射进一步确证. 值得注意的是, 4-硝基苯磺酰胺与 DCC 的反应在 CuCl 作为催化剂的研磨条件下进行时, 反应转化率只有 20%^[25]. 随后分别考察了 3-硝基苯磺酰胺和 2-硝基苯磺酰胺与 DCC 的反应, 同样能得到高产率的目标产物 (**3h** 和 **3i**), 其中 **3i** 的产率最高, 可达到 99%. 然后使用空间位阻较大的 2,4,6-三甲基苯磺酰胺和 2-萘基磺酰胺与 DCC 反应, 分别以 87% 和 95% 的产率得到目标产物 **3j** 和 **3k**. 上述结果表明, 芳香族磺酰胺的电子效应和空间位阻对反应产率影响不是很大. 当脂肪族磺酰胺, 包括甲基磺酰胺、苄基磺酰胺、叔丁基磺酰胺和 3-氯丙基磺酰胺与 DCC 的反应, 也能以 50%~90% 的产率得到相应的产物 (**3l**~**3o**). 随后在最佳反应条件下, 考察了芳杂环类磺酰胺、2-噻吩磺酰胺和 5-甲基-2-吡啶磺酰胺与 DCC 的反应, 分别以 91% 和 93% 的产率得到了相应的 *N*-磺酰基胍 **3p** 和 **3q**. 为了拓展该反应的适应性, 最后尝试了苯甲酰胺、苯胺和正丁胺与 DCC 的反应, 但实验结果并不令人满意 (**3r**~**3t**).

表 2 磺酰胺的底物普适性^a
Table 2 Scope of the sulfonamides



^a Reactions were performed with **1a**~**1t** (0.5 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (0.6 mmol, 1.2 equiv.), CHCl₃ (2.0 mL) in a sealed tube under an atmosphere of air. ^b Isolated yield.

随后考察了其他碳二亚胺的反应情况(表 3)。在最佳反应条件下, *N,N'*-二异丙基碳二亚胺分别与 4-甲基苯磺酰胺和 4-硝基苯磺酰胺进行反应, 均能高产率地得到目标化合物 **3u** 和 **3v**。使用空间位阻更大的 *N,N'*-二叔丁基碳二亚胺时, 带有供电子或吸电子取代基的芳基磺酰胺以及苄基磺酰胺, 都能顺利地进行反应, 也能以 90% 以上的产率得到相应的 *N*-磺酰基胍类化合物 **3w~3z**。值得注意的是, 在 CuCl 作为催化剂的研磨条件下, *N,N'*-二异丙基碳二亚胺与 4-硝基苯磺酰胺的反应产率为 59%, *N,N'*-二叔丁基碳二亚胺与磺酰胺不能进行反应, 甚至 *N*-叔丁基-*N'*-乙基碳二亚胺的反应也没有得到产物^[25]。随后尝试了不对称碳二亚胺的反应, *N*-叔丁基-*N'*-乙基碳二亚胺与 **1a** 的反应在标准条件下顺利进行, 并分离到目标化合物 **3aa** (86%) 和副产物 *N*-乙基-*N'*-叔丁基脲(10%)的混合物(产物比例通过 ¹H NMR 确认)。 *N*-对溴苯基-*N'*-叔丁基碳二亚胺在反应体系内不稳定, 它与 **1a** 的反应只能以 10% 的产率得到产物 **3ab**。令人遗憾的是, 在标准反应条件下选用 *N,N'*-二-(三甲基)硅基碳

二亚胺和 *N,N'*-二对甲基苯基碳二亚胺反应时, 反应没能进行。

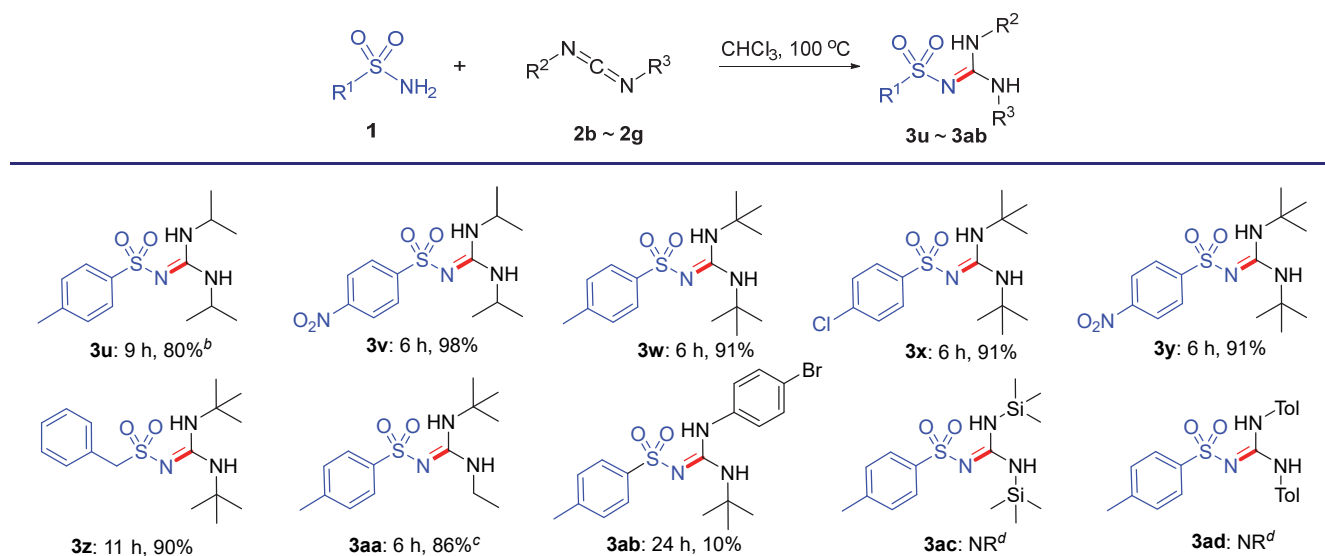
1.3 克级实验

为了进一步探究该体系的实用性与可操作性, 进行了克级规模合成实验(Scheme 2)。在标准条件下, 1.15 g 4-氯苯磺酰胺(**1e**)与 1.11 g *N,N'*-二叔丁基碳二亚胺(**2c**)反应可以顺利进行, 以 93% (1.92 g) 的分离产率得到了产物 **3x**, 其绝对构型也通过 X 单晶衍射进一步确证。这些结果表明该反应可以很好地进行放大。

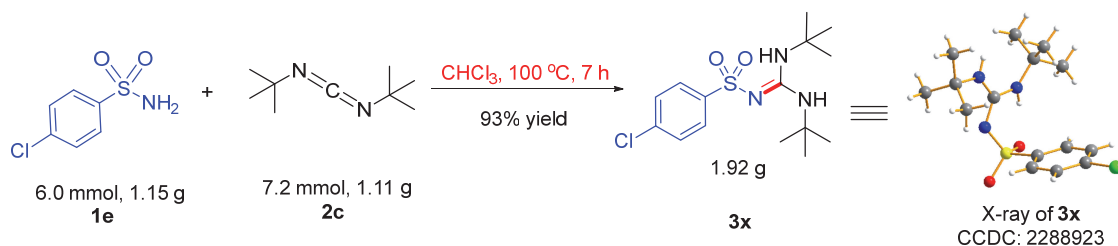
2 结论

综上所述, 报道了无催化剂、无添加剂条件下, 以磺酰胺和碳二亚胺为原料直接合成 *N*-磺酰基胍的有效方法。在该加成反应中, 不同电子和空间特征的芳香族和脂肪族磺酰胺与多种结构的碳二亚胺, 在以氯仿作为溶剂的加热条件下顺利进行反应, 高产率地生成目标产物。本工作中报道的方法具有原料易得、操作简单、官能团兼容性好、高的原子经济性和可按比例放大等优点。

表 3 碳二亚胺的普适性考察^a
Table 3 Scope of the carbodiimides



^a Reactions were conducted using **1** (0.5 mmol, 1.0 equiv.), **2b~2g** (0.6 mmol, 1.2 equiv.) and CHCl_3 (2.0 mL) in a sealed tube under an atmosphere of air. ^b Isolated yield. ^c *N*-tert-Butyl-*N'*-ethylurea was observed with 10% yield. ^d No reaction.



图式 2 克级反应实验
Scheme 2 Gram scale reaction

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 用 Varian Inova 型核磁共振仪(美国 Varian)测试; 高分辨质谱用 Waters G2-XS Qtof 型液质连用仪(美国 Waters)测试; X 射线衍射数据在 Agilent SuperNova, Dual, Cu at zero, AtlasS2 衍射仪上收集(美国 Agilent); 熔点在 BUCHI B-540 熔点测定仪(瑞士 Buchi)上测量. 所用的化学试剂从 Sigma-Aldrich、百灵威 J&K 及安耐吉等公司购买, 没有进一步的纯化; 常用溶剂购自探索平台(Greagent); 薄层层析硅胶板(GF254)和柱层析硅胶(200~300 目)由青岛海洋化工厂生产.

3.2 目标化合物 3 的合成

在带有磁子的 10 mL 防爆瓶中, 将磺酰胺(0.5 mmol, 1 equiv.)溶于 2.0 mL 三氯甲烷中, 然后加入碳二亚胺(0.6 mmol, 1.2 equiv.), 关紧瓶口, 在 100 °C 油浴中搅拌数小时, 通过薄层色谱(TLC)监测反应. 反应结束后冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{二氯甲烷}): V(\text{乙酸乙酯})=3:3:1$]得到目标产物 **3a**~**3ab**. 其中化合物 **3a**、**3u**、**3v**、**3w**、**3x**、**3y** 和 **3ab** 是已知化合物, 其 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据与之前报道的文献^[31,33]一致.

N,N'-二环己基-*N''*-(4-甲基苯基)磺酰基胍(**3a**)^[33]: 产率 90%. 白色固体, m.p. 161~162 °C (lit.^[38] 157~158 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.47 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.89~1.79 (m, 4H), 1.73~1.62 (m, 5H), 1.62~1.53 (m, 2H), 1.39~1.27 (m, 5H), 1.26~1.10 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.69, 141.60, 141.53, 129.11, 126.07, 77.16, 50.13, 33.12, 25.46, 24.51, 21.53.

N,N'-二环己基-*N''*-(4-甲氧基苯基)磺酰基胍(**3b**): 产率 89%. 白色固体, m.p. 172~173 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ : 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (br s, 2H), 1.84~1.74 (m, 4H), 1.69~1.57 (m, 5H), 1.57~1.48 (m, 2H), 1.35~1.22 (m, 5H), 1.21~1.07 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.69, 141.60, 141.53, 129.11, 126.07, 77.16, 50.13, 33.12, 25.46, 24.51, 21.53; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.2164, found 394.2166.

N,N'-二环己基-*N''*-(4-叔丁基苯基)磺酰基胍(**3c**): 产率 87%. 白色固体, m.p. 201~202 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.45 (br s, 2H), 1.89~1.79 (m, 4H), 1.70~1.60 (m, 5H), 1.60~1.52 (m, 2H), 1.31 (s, 14H), 1.24~1.11

(m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.68, 153.79, 141.52, 125.82, 125.46, 77.16, 50.11, 35.04, 33.06, 31.28, 25.47, 24.47; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.2685, found 420.2682.

N,N'-二环己基-*N''*-苯基磺酰基胍(**3d**): 产率 90%. 白色固体, m.p. 176~177 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.89~7.83 (m, 2H), 7.48~7.38 (m, 3H), 3.46 (br s, 2H), 1.89~1.78 (m, 4H), 1.73~1.61 (m, 5H), 1.61~1.52 (m, 2H), 1.39~1.25 (m, 5H), 1.24~1.09 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.79, 144.43, 131.20, 128.50, 126.02, 77.16, 50.17, 33.08, 25.45, 24.49; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 386.1878, found 386.1874.

N,N'-二环己基-*N''*-(4-氯苯基)磺酰基胍(**3e**): 产率 80%. 白色固体, m.p. 193~194 °C (lit.^[37] 186~188 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.47 (br s, 2H), 1.82 (d, $J=10.4$ Hz, 4H), 1.68 (s, 5H), 1.63~1.50 (m, 2H), 1.44~1.25 (m, 5H), 1.19 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.67, 143.00, 137.41, 128.75, 127.54, 50.22, 33.08, 25.41, 24.49; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.1669, found 398.1670.

N,N'-二环己基-*N''*-(4-三氟基苯基)磺酰基胍(**3f**): 产率 81%. 白色固体, m.p. 200~201 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.46 (br s, 2H), 1.90~1.79 (m, 4H), 1.74~1.63 (m, 5H), 1.63~1.54 (m, 2H), 1.41~1.27 (m, 5H), 1.26~0.97 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.60, 147.75, 132.90 (q, $J_{\text{CF}}=129.6$ Hz), 126.38, 125.58 (q, $J_{\text{CF}}=14$ Hz), 124.91, 122.20, 50.18, 32.93, 25.26, 24.35; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.1933, found 432.1931.

N,N'-二环己基-*N''*-(4-硝基苯基)磺酰基胍(**3g**): 产率 95%. 淡黄色固体, m.p. 210~211 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.47 (br s, 2H), 1.90~1.79 (m, 4H), 1.74~1.64 (m, 4H), 1.64~1.54 (m, 3H), 1.41~1.27 (m, 5H), 1.27~0.98 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.66, 150.16, 149.35, 127.24, 123.95, 50.41, 33.08, 25.36, 24.49; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409.1910, found 409.1906.

N,N'-二环己基-*N''*-(3-硝基苯基)磺酰基胍(**3h**): 产率 95%. 淡黄色固体, m.p. 156~157 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.68 (s, 1H), 8.30 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.45 (br s, 2H), 1.90~1.77

(m, 4H), 1.75~1.62 (m, 5H), 1.61~1.51 (m, 2H), 1.41~1.26 (m, 5H), 1.26~1.10 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.71, 148.05, 146.51, 131.70, 129.93, 125.74, 121.25, 77.16, 50.37, 33.01, 25.33, 24.45; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 409.1910, found 409.1907.

N,N'-二环己基-*N''*-(2-硝基苯基)磺酰基胍(**3i**): 产率 99%. 淡黄色固体, m.p. 140~141 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.65~7.54 (m, 3H), 3.47 (br s, 2H), 1.94~1.83 (m, 4H), 1.76~1.62 (m, 5H), 1.61~1.52 (m, 2H), 1.40~1.27 (m, 5H), 1.27~1.11 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.52, 147.62, 137.43, 131.91, 131.52, 129.55, 123.75, 50.31, 32.87, 25.30, 24.38; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 409.1910, found 409.1912.

N,N'-二环己基-*N''*-(2,4,6-三甲基苯基)磺酰基胍(**3j**): 产率 87%. 白色固体, m.p. 161~162 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.87 (s, 2H), 3.46 (br s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.88~1.79 (m, 4H), 1.74~1.63 (m, 5H), 1.61~1.52 (m, 2H), 1.38~1.24 (m, 5H), 1.23~1.10 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.29, 140.17, 138.95, 137.93, 131.34, 50.22, 33.18, 25.47, 24.61, 22.97, 20.91; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 406.2528, found 406.2531.

N,N'-二环己基-*N''*-萘-2-磺酰基胍(**3k**): 产率 95%. 白色固体, m.p. 156~157 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (s, 1H), 7.95~7.81 (m, 4H), 7.61~7.50 (m, 2H), 3.53 (br s, 2H), 1.89~1.77 (m, 4H), 1.75~1.60 (m, 5H), 1.60~1.50 (m, 2H), 1.35~1.24 (m, 5H), 1.24~1.07 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.74, 141.39, 134.40, 132.32, 129.12, 128.73, 127.91, 127.87, 127.06, 126.16, 122.75, 50.18, 33.07, 25.43, 24.48; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 414.2215, found 414.2215.

N,N'-二环己基-*N''*-甲基磺酰基胍(**3l**): 产率 87%. 白色固体, m.p. 141~142 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.46 (br s, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.96~1.87 (m, 4H), 1.77~1.65 (m, 5H), 1.64~1.54 (m, 2H), 1.42~1.28 (m, 5H), 1.28~1.12 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.70, 77.16, 50.15, 42.22, 33.10, 25.48, 24.57; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 302.1902, found 302.1902.

N,N'-二环己基-*N''*-苄基磺酰基胍(**3m**): 产率 90%. 白色固体, m.p. 142~143 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40~7.34 (m, 2H), 7.33~7.26 (m, 3H), 4.21

(s, 2H), 3.32 (br s, 2H), 1.75 (s, 4H), 1.70~1.60 (m, 5H), 1.60~1.51 (m, 2H), 1.37~1.21 (m, 5H), 1.21~1.01 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.98, 131.35, 130.92, 128.31, 127.98, 60.77, 49.92, 33.01, 25.44, 24.53; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 378.2215, found 378.2210.

N,N'-二环己基-*N''*-叔丁基磺酰基胍(**3n**): 产率 60%. 白色固体, m.p. 209~210 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.46 (br s, 2H), 1.95~1.86 (m, 4H), 1.76~1.66 (m, 5H), 1.62~1.55 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.32~1.18 (m, 10H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.35, 77.16, 58.88, 50.13, 33.21, 25.51, 24.61, 24.46; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 344.2372, found 344.2365.

N,N'-二环己基-*N''*-氯丙烷磺酰基胍(**3o**): 产率 50%. 白色固体, m.p. 93~94 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.68 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.12 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.33~2.21 (m, 2H), 1.96~1.84 (m, 4H), 1.81~1.63 (m, 5H), 1.63~1.53 (m, 2H), 1.42~1.28 (m, 5H), 1.28~1.13 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.78, 51.63, 50.19, 43.39, 33.04, 27.57, 25.43, 24.54; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 364.1826, found 364.1829.

N,N'-二环己基-*N''*-噻吩磺酰基胍(**3p**): 产率 93%. 白色固体, m.p. 190~191 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.51 (br s, 2H), 1.93~1.80 (m, 4H), 1.76~1.62 (m, 5H), 1.61~1.53 (m, 2H), 1.44~1.28 (m, 5H), 1.27~1.12 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.79, 146.14, 129.36, 129.28, 126.62, 50.22, 33.04, 25.43, 24.48; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 370.1623, found 370.1620.

N,N'-二环己基-*N''*-(5-甲基-2-吡啶)磺酰基胍(**3q**): 产率 91%. 白色固体, m.p. 154~155 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.52 (br s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.94~1.84 (m, 4H), 1.77~1.63 (m, 5H), 1.61~1.51 (m, 2H), 1.41~1.07 (m, 11H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.46, 154.62, 149.06, 138.00, 135.76, 120.93, 77.16, 50.38, 32.92, 25.52, 24.43, 18.46; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 379.2164, found 379.2168.

N,N'-二异丙基-*N''*-(4-甲基苯基)磺酰基胍(**3u**)^[33]: 产率 80%. 白色固体, m.p. 121~122 °C (lit.^[37] 118~119 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (d, $J=8.4$

Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.79 (br s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.13 (d, $J=6.4$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.85, 141.65, 141.53, 129.11, 126.04, 77.16, 43.51, 22.96, 21.49.

N,N'-二异丙基-*N''*-(4-硝基苯基)磺酰基胍(**3v**)^[33]: 产率 98%. 淡黄色固体, m.p. 158~159 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.31~8.23 (m, 2H), 8.08~7.99 (m, 2H), 3.79 (br s, 2H), 1.17 (d, $J=6.4$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 153.71, 150.03, 149.32, 127.22, 123.97, 77.16, 43.76, 22.92.

N,N'-二叔丁基-*N''*-(4-甲基苯基)磺酰基胍(**3w**): 产率 91%. 白色固体, m.p. 103~104 °C (lit.^[33] 94~96 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.01 (br s, 1H), 4.39 (bs, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.31 (s, 18H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.16, 141.57, 141.48, 129.04, 126.06, 77.16, 50.76, 29.88, 21.48; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 348.1724, found 348.1722.

N,N'-二叔丁基-*N''*-(4-氯苯基)磺酰基胍(**3x**): 产率 93%. 白色固体, m.p. 124~125 °C (lit.^[33] 66~68 °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.15 (br s, 1H), 4.44 (bs, 1H), 1.33 (s, 18H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 154.04, 142.85, 137.40, 128.73, 127.52, 77.16, 51.26, 29.87; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.1354, found 346.1356.

N,N'-二叔丁基-*N''*-(4-硝基苯基)磺酰基胍(**3y**)^[33]: 产率 91%. 淡黄色固体, m.p. 111~113 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.09 (bs, 1H), 4.58 (br s, 1H), 1.32 (s, 18H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.02, 150.04, 149.29, 127.14, 123.87, 77.16, 52.22, 29.79; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.1599, found 357.1597.

N,N'-二叔丁基-*N''*-苄基磺酰基胍(**3z**): 产率 90%. 白色固体, m.p. 99~101 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.44~7.39 (m, 2H), 7.34~7.29 (m, 3H), 6.92 (br, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.17 (br s, 1H), 1.45~1.02 (m, 18H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 154.21, 131.10, 128.37, 128.04, 77.16, 60.72, 50.21, 29.68; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.1895, found 326.1902.

N'-叔丁基-*N''*-乙基-*N'''*-(4-甲基苯基)磺酰基胍(**3aa**)/*N*-乙基-*N'*-叔丁基尿: 总产率 96%. 白色固体混合物. **3aa**: ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.75 (br s, 1H), 3.20–3.13 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.24 (s, 9H), 0.98 (t, $J=7.4$ Hz,

3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 154.27, 141.47, 141.10, 129.02, 125.52, 48.89, 35.98, 28.99, 20.86, 15.66; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.1409, found 320.1410. *N'*-叔丁基-*N''*-乙基尿: ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.54 (t, $J=4.8$ Hz, 0.37H), 2.98~2.93 (m, 0.37H), 1.21 (s, 1.5H), 0.96 (t, $J=7.4$ Hz, 0.53H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 157.32, 51.31, 33.51, 29.34, 14.51; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 167.1160, found 167.1163.

N'-叔丁基-*N''*-对溴苯基-*N'''*-(4-甲基苯基)磺酰基胍(**3ab**): 产率 10%. 白色固体, m.p. 105~107 °C (lit.^[31] 98~100 °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.81 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.54~7.48 (m, 2H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.03~6.98 (m, 2H), 4.61 (br s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 152.67, 142.11, 140.95, 135.09, 133.40, 129.31, 127.26, 126.03, 120.82, 77.16, 52.88, 29.34, 21.59.

辅助材料(Supporting Information) 合成产物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图以及化合物 **3g** 和 **3x** 的单晶数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Guthner, T.; Mertschen, B.; Schulz, B. Guanidine and Derivatives, In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 17th ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, p. 175.
- [2] Muller, G. W.; Walters, D. E.; DuBois, G. E. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 740.
- [3] Buxbaum, A.; Kratzer, C.; Graninger, W.; Georgopoulos, A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *58*, 193.
- [4] Maksic, M.; Glasovac, Z. *WO 2005100306*, **2005**.
- [5] Taylor, J. E.; Bull, S. D.; Williams, J. M. *J. Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2109.
- [6] Ishikawa, T.; Kumamoto, T. *Synthesis* **2006**, *5*, 737.
- [7] Kumamoto, T.; Ishikawa, I. *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts*, John Wiley & Sons Ltd, Noida, India, **2009**, Chapter 10, p. 295.
- [8] Ishikawa, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1555.
- [9] Berlinck, R. G. S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 339.
- [10] Berlinck, R. G.; Trindade-Silva, A. E.; Santos, M. F. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 1382.
- [11] Berlinck, R. G.; Romminger, S. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 456.
- [12] Selig, P. *Guanidines as Reagents and Catalysts II*, Vol. 51, Springer, Cham, Switzerland, **2017**.
- [13] Saczewski, F.; Balewski, L. *Expert. Opin. Ther. Pat.* **2009**, *19*, 1417.
- [14] Bailey, P. J.; Pace, S. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *214*, 91.
- [15] Coles, M. P. *Dalton Trans* **2006**, 985.
- [16] Gomes, A. R.; Varela, C. L.; Pires, A. S.; Tavares-da-Silva, E. J.; Roleira, F. M. *Bioorg. Chem.* **2023**, *138*, 106600.
- [17] Zhang, W. X.; Xu, L.; Xi, Z. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 254.
- [18] Katritzky, A. R.; Rogovoy, B. V. *ARKIVOC* **2005**, *4*, 49.
- [19] Alonso-Moreno, C.; Antinolo, A.; Carrillo-Hermosilla, F.; Otero, A. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3406.
- [20] Wang, L.; Chi, Y.; Zhang, W.; Xi, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*,

- 1341 (in Chinese).
(王连军, 迟樾, 张文雄, 席振峰, 有机化学, **2018**, 38, 1341.)
- [21] Gao, Y.; Carta, V.; Pink, M.; Smith, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5324.
- [22] Karmakar, H.; Anga, S.; Panda, T. K.; Chandrasekhar, V. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 4501.
- [23] Zhang, Z.; Chang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1835 (in Chinese).
(张震, 畅温旭, 有机化学, **2021**, *41*, 1835.)
- [24] Yamamoto, I.; Tokanoue, H.; Uemura, H. A.; Gotoh, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1241.
- [25] Tan, D.; Mottillo, C.; Katsenis, A. D.; Štrukil, V.; Friščić, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9321.
- [26] Zhang, Z.; Huang, B.; Qiao, G.; Zhu, L.; Xiao, F.; Chen, F.; Zhang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4320.
- [27] Qiao, G.; Zhang, Z.; Huang, B.; Zhu, L.; Xiao, F.; Zhang, Z. *Synthesis* **2018**, *50*, 330.
- [28] Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2325.
- [29] Gu, Z. Y.; Liu, Y.; Wang, F.; Bao, X.; Wang, S. Y.; Ji, S. J. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3893.
- [30] Fang, Y.; Yang, J. M.; Zhang, R.; Wang, S. Y.; Ji, S. J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3383.
- [31] Hazarika, D.; Borah, A. J.; Phukan, P. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1418.
- [32] Mishra, D.; Borah, A. J.; Phukan, P.; Hazarika, D.; Phukan, P. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8408.
- [33] Mishra, D.; Rajkhowa, S.; Phukan, P. *iScience* **2023**, *26*, 107258.
- [34] Rouzi, A.; Hudabaierdi, R.; Wusiman, A. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2475.
- [35] Liu, A. R.; Zhang, L.; Li, J.; Wusiman, A. *RSC Adv.* **2021**, *25*, 15161.
- [36] Holthausen, M. H.; Colussi, M.; Stephan, D. W. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 2193.
- [37] Egg, H.; Gnauer, U.; Hambrusch, B. *Arch. Pharm.* **1987**, *320*, 673.

(Zhao, C.)