铜催化炔基溴与丙炔醇的偶联-异构化反应合成戊炔烯酮

杨宗莲^a 廖沛球^a 李兴奇^a 毕锡和^{*,a,b}^(a) 东北师范大学化学学院 长春 130024^(b) 南开大学元素有机化学国家重点实验室 天津 300071

摘要 乙炔溴和丙炔醇在哌啶溶剂中, 用醋酸铜作催化剂, 能够发生偶联-异构化反应获得具有立体选择性的唯一产物(*E*)-1,5-二取代-戊-2-烯-4-炔-1-酮。机理研究表明, 哌啶在反应体系中起到了溶剂和碱的双重作用。该反应具有简单、高效、反应范围宽泛等特点, 能够以 40%~83% 的产率获得目标产物反式 1,5-二取代的戊炔烯酮。

关键词 戊炔烯酮; 乙炔溴; 丙炔醇; 偶联-异构化反应

Pentynenones Formation through Copper Catalyzed Coupling-Isomerization Reaction between Alkynyl Bromides and Propargylic Alcohols

Yang, Zonglian^a Liao, Peiqiu^a Li, Xingqi^a Bi, Xihe^{*,a,b}^(a) Department of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun 130024^(b) State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071

Abstract 1,5-Disubstituted (*E*)-pent-2-en-4-yn-1-ones can be exclusively synthesized by copper-catalyzed tandem coupling-isomerization reaction of alkynyl bromides and secondary propargylic alcohols in piperidine. This method is operation-simple and allows the synthesis of a wide variety of stereodefined 1,5-disubstituted pentynenones in 40%~83% yields. The mechanistic investigations suggest that piperidine plays a dual role being both a solvent and a base in the reaction.

Keywords pentynenones; alkynyl bromides; propargylic alcohols; coupling-isomerization reaction

戊炔烯酮是含有共轭 C≡C, C=C 和 C=O 键的一类化合物。该类化合物广泛存在于天然产物中, 是具有潜在生物活性的一类化合物。同时, 由于戊炔烯酮含有叁键、双键和酮羰基相互共轭的结构特征, 其不但具有孤立炔烃、烯烃和酮羰基的基本性质, 同时还具有由共轭相互作用所带来的独特性质, 是一类非常重要的有机合成中间体^[1~5]。这些官能化的共轭炔烯酮, 能够被选择性地修改用以合成许多杂环化合物, 如咪唑^[1]、吡啶^[2]、吡喃^[3]、二氢硫代吡喃酮^[3b,3c,4]和天然产物或药物全合成中的分子片段^[5]。因此, 戊炔烯酮的合成方法引起了大量合成研究者的兴趣, 并发展了许多新的合成方法来合成该类化合物。经过文献调研, 我们发现目前普遍使用的合成方法是利用炔烃和炔烃衍生物作为反应前体来获得炔烯酮化合物, 尤其是 1,5-二取代戊炔烯酮

类化合物^[6~9]。如图 1 所示, 所用方法包括: (1)碱催化 1,5-二取代戊二炔基化合物的甲硅烷基醚或它们的醇衍生物的异构化反应^[6]; (2)末端炔烃和烯烃之间的偶联反应^[7]; (3)芳炔醛和芳基甲基酮的克莱森-施密特缩合反应^[8]; (4) Pd-催化的叔炔丙醇和烯烃的炔化反应^[9]。此外, 合成含有多个取代基的戊炔烯酮的方法也多有报道, 比如芳基炔丙基甲基醚的烷基化反应^[10], 端炔与活化烯酮或烯醛的 Sonogashira 偶联反应^[11], 以及丙炔醛的缩合反应^[12]等。然而, 这些方法有的会产生大量副产物给环境带来危害^[7a], 有的会导致生成炔烯酮的 *Z/E* 两种异构体的混合物^[6,10]。因此, 发展能够简单、高效地获得具有立体选择性的戊炔烯酮的合成方法是非常必要的。炔丙醇是一类易得的双官能化合成砌块, 近年来, 在有机合成中被广泛应用^[13]。在各种碱催化条件下, 通

* E-mail: bixh507@nenu.edu.cn

Received November 10, 2010; revised December 16, 2014; published online December 18, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172029, 21202016, 21372038).

国家自然科学基金(Nos. 21172029, 21202016, 21372038)资助项目。

过炔丙醇或炔丙醇甲硅烷基醚的异构化反应能够获得反式或顺式的查尔酮衍生物^[14]。2010年,刘元红课题组^[6]报道了碱催化 1,5-二取代戊二炔基化合物的甲硅烷基醚或醇的异构化反应,能够高选择性地获得顺式或反式的 1,5-二取代戊炔烯酮类化合物,但所得产物中仍然会有少量的 *Z/E* 异构体的混合物存在。我们课题组^[15]在发展基于官能化炔烃的新反应基础上,发现炔基溴化物和端基炔丙醇在醋酸铜催化下,可以发生交叉偶联反应生成 1,5-二取代的戊二炔醇,获得的戊二炔醇在哌啶溶剂条件下能够进一步异构化、选择性专一的生成反式共轭戊炔烯酮。该反应中加入了金属铜催化剂,反应机理与只有碱催化的戊二炔醇异构化反应不同^[6],反应体系中生成一种反式的戊炔烯酮化合物。因此,本文报道一种反应条件温和、高效地铜催化一锅法合成反式 1,5-二取代戊炔烯酮的新反应。在哌啶溶剂中使用 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 为催化剂,氮气保护下, 0 °C 条件下催化炔基溴化物和炔丙醇反应 1 h, 之后升温到常温下反应 12 h, 能够获得具有立体选择性的 (*E*)-1,5-二取代-戊-2-烯-4-炔-1-酮。该反应中,哌啶既是溶剂,同时也是碱性介质。

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先,以 4-氯苯基乙炔溴和苯基丙炔醇为模型反应底物,在 N_2 保护条件下,考察了各类铜盐及其他金属催

化剂、溶剂对反应结果的影响,结果见表 1。当使用 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 为催化剂时,通过对溶剂的筛选,发现溶剂对反应的进行有显著影响。例如,使用 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)作为溶剂,产物产率只有 16% (表 1, Entry 1)。而其他溶剂如吗啉、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DACBO)和 *N*-甲基哌啶都不能使反应进行 (表 1, Entries 2~4)。使用哌啶为溶剂的反应效果最好,产物 **3a** 产率升高到 82% (表 1, Entry 5)。然后,我们考察了一价铜盐如 CuI 和 CuCl 的催化效果,发现一价铜盐催化效果没有二价铜盐好,只分别获得了 31% 和 65% 的产率 (表 1, Entries 6~7)。其他的金属催化剂如 $\text{Pb}(\text{PPh}_3)_2$ 和碳酸银的催化效果也并不令人满意, $\text{Pb}(\text{PPh}_3)_2$ 不能使反应发生 (表 1, Entry 8), 而使用碳酸银只能得到产率为 12% 的产物 (表 1, Entry 9)。最后,为了研究哌啶在该反应中是否起到了溶剂和碱的双重作用,我们将哌啶的量减少到 1.3 mL, 同时在反应体系中加入另外一种溶剂。然而,所得的反应结果均没有单一使用哌啶溶剂的好。在哌啶和 THF 的混合溶剂下能获得 50% 产率的产物 (表 1, Entry 10), 其他溶剂如甲苯、DMF 和 1,4-二氧六环与哌啶的混合溶剂均不能使反应发生 (表 1, Entries 11~13)。条件对照实验表明反应在空气中进行时产物产率只有 53%, 表明该反应采用 N_2 气保护是必要的 (表 1, Entry 14)。

图 1 合成 1,5-二取代戊炔烯酮的方法

Figure 1 Strategies for the construction of 1,5-disubstituted pentynenones

表 1 反应条件筛选和优化^a
Table 1 Reaction conditions screening and optimization

Entry 1	Catalyst (equiv.)	Solvent 1 (mL)	Solvent 2 (mL)	Yield ^b /%
1	Cu(OAc) ₂ (0.1)	DBU (2.0)	—	16
2	Cu(OAc) ₂ (0.1)	Morpholine (2.0)	—	n.r.
3	Cu(OAc) ₂ (0.1)	DABCO (2.0)	—	n.r.
4	Cu(OAc) ₂ (0.1)	N-Methylpiperidine (2.0)	—	n.r.
5	Cu(OAc) ₂ (0.1)	Piperidine (2.0)	—	82
6	CuI (0.1)	Piperidine (2.0)	—	31
7	CuCl (0.1)	Piperidine (2.0)	—	65
8	Pb(PPh ₃) ₂ (0.1)	Piperidine (2.0)	—	n.r.
9	Ag ₂ CO ₃ (0.1)	Piperidine (2.0)	—	12
10	Cu(OAc) ₂ (0.1)	Piperidine (1.3)	THF (0.7)	50
11	Cu(OAc) ₂ (0.1)	Piperidine (1.3)	Toluene (0.7)	n.r.
12	Cu(OAc) ₂ (0.1)	Piperidine (1.3)	DMF (0.7)	n.r.
13	Cu(OAc) ₂ (0.1)	Piperidine (1.3)	1,4-Dioxane (0.7)	n.r.
14	Cu(OAc) ₂ (0.1)	Piperidine (2.0)	—	53 ^c

^a 反应条件: 4-氯苯基乙炔溴(0.5 mmol), 苯基丙炔醇(0.65 mmol), 催化剂(0.05 mmol), 溶剂(2.0 mL); 反应时间 13 h. ^b 分离产率; ^c 空气中.

1.2 铜催化不同底物合成 1,5-二取代戊炔烯酮

利用 Cu(OAc)₂ 催化条件下 4-氯苯基乙炔溴和苯基丙炔醇反应合成反式 1,5-二取代戊炔烯酮的最佳条件(表 1, Entry 5)后, 通过改变乙炔基溴化物的 R¹ 基团和丙炔醇的 R² 基团, 我们进一步研究了此催化体系的普适性(表 2). 从表 2 可知, 催化体系对于各种乙炔溴和丙炔醇均具有较好的催化活性, 对于大部分底物均能以较好收率专一地生成相应目标产物. 首先我们将各种不同取代基的乙炔溴与苯基炔丙醇 **2a** 进行反应. 如表 2 所示, 取代基官能团如芳基、杂芳基、稠芳基、烷氧基和正丁基等均可与苯基炔丙醇反应, 以较高的产率获得反式戊炔烯酮化合物(表 2, Entries 1~9). 对 R¹ 基团的电子效应进行研究后, 发现供电子基团和吸电子基团的乙炔溴与苯基炔丙醇反应无显著取代基效应, 都能生成相应的反式戊炔烯酮, 产率从 40%~83%. 为了扩大这种方法的底物适用范围, 我们研究了具有不同 R² 取代基的丙炔醇与 4-氯苯基乙炔溴的反应. 实验表明, 含有不同取代基的丙炔醇同样表现出良好的反应活性. 富电子或缺电子的 R² 取代基对该反应所得产物产率没有显著影响(表 2, Entries 10~17). 例如, 当 R² 的取代基为 4-MeC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄, 2-萘基和 2-噻吩基时, 产物产率较高(72%~81%, 表 2, Entries 10~11, 15, 17); 当 R² 取代基为 2,4-Cl₂C₆H₄、反式的 PhCH=CH、胡椒基和 3-吡啶基时, 产物产率相对偏低, 为 41%~63%(表 2, Entries 12~14, 16). 当 R² 基团为空间位阻比较大的环己基时, 没有获得目标产物 1,5-二取代戊炔烯酮, 而是产率

为 74% 的 1,5-二取代戊二炔醇 **3s**(表 2, Entry 18). 由此可见, 乙炔溴与丙炔醇在铜催化下是先通过偶联反应生成戊二炔醇后再进一步异构化生成了目标产物戊炔烯酮. 反式戊炔烯酮的结构经过 ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS 和 X 射线衍射(**3r**)分析方法的确认(图 2).

图 2 **3r** 的晶体结构

Figure 2 The crystal structure of **3r**

1.3 反应机理分析

根据炔溴和端炔化合物在铜和碱催化下容易发生偶联反应的特点^[16]以及该反应得到的产物, 我们推测反应可能经历以下过程(图 3): 首先乙炔溴与端基炔丙醇发生交叉偶联反应生成 1,5-二取代的戊二炔醇 **A**, 然后哌啶分子和被铜活化的 C≡C 叁键发生亲核加成, 产生中间体 **C**, **C** 从溶剂(Piperidine) 中获取质子后转化成炔烯醇中间体 **D**, **D** 在哌啶碱作用下发生 1,3-氢迁移生成中间体 **E**, **E** 不稳定, 能够很容易的通过酮-烯醇互变异构产生化合物 **F**, 化合物 **F** 可以从反应体系中分离出来, 且化合物 **F** 通过酸性环境的硅胶柱层析后哌啶基离去, 可以得到目标化合物 **3**.

表 2 1,5-二取代戊炔烯酮的合成^a

Table 2 The synthesis of 1,5-disubstituted pentynenones

$ \begin{array}{c} \text{R}^1-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br} + \text{R}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}\equiv\text{CH} \xrightarrow[\text{N}_2, 0^\circ\text{C}, 1\text{ h}]{\text{Cu(OAc)}_2, \text{Piperidine}} \text{R}^1-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2 \\ \text{1} \qquad \qquad \qquad \text{2} \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{3} \end{array} $				
Entry	R ¹	R ²	3	Yield ^b /%
1	Ph (1b)	Ph (2a)	3b	50
2	4-MeOC ₆ H ₄ (1c)	Ph (2a)	3c	72
3	3-MeOC ₆ H ₄ (1d)	Ph (2a)	3d	60
4	4-FC ₆ H ₄ (1e)	Ph (2a)	3e	83
5	2-Naphthyl (1f)	Ph (2a)	3f	78
6	2-Thienyl (1g)	Ph (2a)	3g	52
7	2-BrC ₆ H ₄ OCH ₂ (1h)	Ph (2a)	3h	42
8	PhCOOCH ₂ (1i)	Ph (2a)	3i	50
9	<i>N</i> -Butyl	Ph (2a)	3j	40
10	4-ClC ₆ H ₄ (1a)	4-MeC ₆ H ₄ (2b)	3k	81
11	4-ClC ₆ H ₄ (1a)	3-CF ₃ C ₆ H ₄ (2c)	3l	72
12	4-ClC ₆ H ₄ (1a)	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (2d)	3m	61
13	4-ClC ₆ H ₄ (1a)	<i>trans</i> -PhCH=CH (2e)	3n	41
14	4-ClC ₆ H ₄ (1a)	Piperonyl (2f)	3o	52
15	4-ClC ₆ H ₄ (1a)	2-Naphthyl (2g)	3p	78
16	4-ClC ₆ H ₄ (1a)	3-Pyridyl (2h)	3q	63
17	4-ClC ₆ H ₄ (1a)	2-Thienyl (2i)	3r	75
18	4-ClC ₆ H ₄ (1a)	Cyclohexyl (2j)	3s	74

^a 反应条件: 乙炔溴(0.5 mmol), 丙炔醇(0.65 mmol), 醋酸铜(0.1 mmol), 哌啶(2.0 mL); ^b 分离产率.

图 3 可能的催化机理

Figure 3 The possible catalytic mechanism

2 结论

本文介绍了一种在哌啶溶剂中,以廉价 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 为催化剂,利用乙炔溴与丙炔醇为反应底物通过偶联-异构化反应专一的生成(*E*)-1,5-二取代-戊-2-烯-4-炔-1-酮的方法。该反应具有立体专一、条件温和、产率较高、操作简单和目标产物容易分离的优点,为合成反式 1,5-二取代戊炔烯酮类化合物提供了一条新的途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所用试剂均为市售的分析纯,除特别说明外,未经进一步处理。 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 用 Varian INOVA-500 测定,以 TMS 为内标, CDCl_3 作溶剂;高分辨质谱使用 Bruker micrOTOF II 仪器测定;熔点用 X-4 数字显示显微熔点测定仪;单晶仪 Oxford Diffraction Gemini R Ultra diffractometer;柱层析使用青岛海洋化工厂生产的硅胶 G(颗粒度 10~40 μm)。

3.2 实验方法

以合成(*E*)-5-(4-氯苯基)-1-苯基-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3a**)为例。在 N_2 气氛下,将哌啶(2.0 mL)加入到装有炔溴 **1a** (0.107 g, 0.5 mmol)和炔醇 **2a** (0.086 g, 0.65 mmol)圆底烧瓶中,冰浴条件下搅拌 10 min 后,再加入醋酸铜(0.010 g, 0.05 mmol),反应搅拌 1 h 后升温至室温,在室温下搅拌过夜(12 h)。TLC 监测反应结束后,将混合物倒入饱和氯化铵水溶液中,分离有机层,水层用二氯甲烷萃取(25 mL $\times$ 3)。将有机层和萃取液合并,用无水硫酸镁干燥,过滤,将滤液浓缩,上硅胶柱层析分离,用石油醚/乙酸乙酯(*V*:*V*=90:1),得到 **3a** (0.109 g, 82%)。

(*E*)-5-(4-氯苯基)-1-苯基-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3a**): 淡黄色固体。m.p. 110~111 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.10 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.42~7.45 (m, 3H), 7.49 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.58 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 88.6, 97.8, 120.7, 124.6, 128.5, 128.7, 128.8, 133.1, 133.2, 133.3, 135.5, 137.1, 188.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClO}$ [*M*+*H*] $^+$ 267.0577, found 267.0589。

(*E*)-1,5-二苯基-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3b**): 淡黄色固体。m.p. 99~100 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.14 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 7.35~7.41 (m, 3H), 7.45 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 7.49~7.54 (m, 4H), 7.60 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 87.7, 99.3, 122.2, 125.1, 128.49, 128.54, 128.7, 129.4, 132.0, 133.0, 133.2, 137.2, 188.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}$

[*M*+*H*] $^+$ 233.0966, found 233.0968。

(*E*)-5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3c**): 淡黄色固体。m.p. 96~97 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.84 (s, 3H), 6.89 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 7.44~7.52 (m, 4H), 7.59 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 55.3, 87.1, 100.1, 114.1, 114.2, 125.5, 128.5, 128.6, 132.0, 133.0, 133.7, 137.3, 160.5, 188.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2$ [*M*+*H*] $^+$ 263.1072, found 263.1073。

(*E*)-5-(3-甲氧基苯基)-1-苯基-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3d**): 淡黄色液体; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.82 (s, 3H), 6.95 (dd, *J*=2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.03~7.06 (m, 1H), 7.10~7.16 (m, 2H), 7.25~7.29 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 7.48~7.53 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.60 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 55.3, 87.5, 99.2, 116.1, 116.6, 123.1, 124.6, 125.0, 128.5, 128.7, 129.6, 133.1, 133.2, 137.1, 159.3, 188.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2$ [*M*+*H*] $^+$ 263.1072, found 263.1066。

(*E*)-5-(4-氟苯基)-1-苯基-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3e**): 淡黄色固体。m.p. 76~77 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.05~7.13 (m, 3H), 7.44 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 7.49~7.52 (m, 4H), 7.60 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 87.5, 98.2, 115.8 (d, *J*=22.0 Hz), 118.3 (d, *J*=3.5 Hz), 124.9, 128.5, 128.7, 133.0, 133.3, 134.0 (d, *J*=8.5 Hz), 137.1, 162.1 (d, *J*=252.0 Hz), 188.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FO}$ [*M*+*H*] $^+$ 251.0872, found 251.0849。

(*E*)-5-(萘-2-基)-1-苯基-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3f**): 淡黄色固体。m.p. 79~80 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 7.47~7.55 (m, 6H), 7.60 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.82~7.84 (m, 3H), 8.01 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 88.2, 99.8, 119.5, 125.2, 126.8, 127.3, 127.8, 128.0, 128.20, 128.24, 128.6, 128.7, 132.5, 132.8, 133.0, 133.2, 133.3, 137.2, 188.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}$ [*M*+*H*] $^+$ 283.1123, found 283.1125。

(*E*)-1-苯基-5-(噻吩-2-基)-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3g**): 红褐色油状液体。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.02~7.05 (m, 1H), 7.13 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 7.33~7.37 (m, 1H), 7.38~7.45 (m, 2H), 7.50 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.60 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=7.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 92.2, 92.8, 122.2, 124.6, 127.5, 128.5, 128.7, 129.4, 132.3, 133.2, 133.8, 137.1, 188.6;

HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{11}OS$ $[M+H]^+$ 239.0531, found 239.0531.

(*E*)-6-(2-溴苯氧基)-1-苯基-己-2-烯-4-炔-1-酮(**3h**): 白色固体. m.p. 88~89 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.00 (s, 2H), 6.88~6.93 (m, 2H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26~7.32 (m, 1H), 7.36 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.56~7.62 (m, 2H), 7.94 (d, $J=7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 57.5, 85.6, 92.9, 112.4, 114.1, 123.0, 123.7, 128.4, 128.6, 128.8, 133.4, 133.6, 134.3, 136.8, 153.9, 188.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{14}O_2$ $[M+H]^+$ 341.0177, found 341.0169.

(*E*)-6-氧代-6-苯基-己-4-烯-2-炔-1-基苯甲酸乙酯(**3i**): 淡黄色固体. m.p. 79~80 °C; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.13 (s, 2H), 6.89~6.94 (m, 1H), 7.40 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.44~7.51 (m, 4H), 7.55~7.62 (m, 2H), 7.95 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J=7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 52.9, 84.5, 92.7, 123.8, 128.4, 128.5, 128.7, 129.2, 129.8, 133.3, 133.4, 134.3, 136.8, 165.7, 188.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{15}O_3$ $[M+H]^+$ 291.1021, found 291.1019.

(*E*)-1-苯基壬-2-烯-4-炔-1-酮(**3j**): 淡黄色液体; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.42~1.49 (m, 2H), 1.54~1.60 (m, 2H), 2.40~2.45 (m, 2H), 6.90 (dt, $J=2.4, 15.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.45~7.50 (m, 2H), 7.55~7.60 (m, 1H), 7.93~7.97 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 13.6, 19.6, 22.0, 30.4, 79.2, 102.1, 126.3, 128.5, 128.6, 132.5, 133.0, 137.3, 189.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{17}O$ $[M+H]^+$ 213.1279, found 213.1270.

(*E*)-5-(4-氯苯基)-1-对甲苯基-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3k**): 淡黄色固体. m.p. 121~122 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.43 (s, 3H), 7.09 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33~7.34 (m, 2H), 7.42~7.44 (m, 3H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 21.7, 88.7, 97.5, 120.8, 124.1, 128.7, 128.8, 129.4, 133.1, 133.4, 134.6, 135.4, 144.2, 188.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{14}ClO$ $[M+H]^+$ 281.0733, found 281.0742.

(*E*)-5-(4-氯苯基)-1-(3-三氟甲基苯基)-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3l**): 淡黄色固体. m.p. 76~77 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.16 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.42~7.47 (m, 3H), 7.66 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 88.4, 99.0, 120.5, 122.5 (q, $J=272.0$ Hz), 125.3 (q, $J=3.5$ Hz), 126.0, 128.9, 129.4,

129.6 (q, $J=3.5$ Hz), 131.2 (q, $J=3.5$ Hz), 131.6, 132.3, 133.3, 135.8, 137.7, 187.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{11}ClF_3O$ $[M+H]^+$ 335.0451, found 335.0437.

(*E*)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3m**): 淡黄色固体. m.p. 89~90 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.85 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.32~7.35 (m, 3H), 7.41~7.46 (m, 4H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 88.0, 100.0, 120.4, 126.0, 127.4, 128.9, 130.3, 130.6, 132.6, 133.2, 135.8, 136.4, 136.6, 137.5, 190.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{10}Cl_2O$ $[M+H]^+$ 334.9797, found 334.9797.

(1*E*,4*E*)-7-(4-氯苯基)-1-苯基-庚-1,4-二烯-6-炔-3-酮(**3n**): 淡黄色固体. m.p. 119~120 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.93 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.96~7.05 (m, 2H), 7.33 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.42~7.44 (m, 5H), 7.55~7.62 (m, 2H), 7.71 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 88.4, 97.9, 120.7, 123.3, 125.3, 128.4, 128.9, 129.0, 133.2, 134.2, 134.4, 135.5, 136.1, 144.2, 187.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{14}ClO$ $[M+H]^+$ 293.0733, found 293.0719.

(*E*)-1-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-5-(4-氯苯基)-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3o**): 白色固体. m.p. 118~119 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.07 (s, 2H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.38~7.44 (m, 3H), 7.49 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=1.5, 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 88.6, 97.4, 101.9, 107.9, 108.2, 120.7, 124.0, 125.0, 128.8, 131.9, 133.1, 133.3, 135.4, 148.4, 152.1, 186.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{12}ClO_3$ $[M+H]^+$ 311.0475, found 311.0477.

(*E*)-5-(4-氯苯基)-1-(萘-2-基)-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3p**): 淡黄色固体. m.p. 118~119 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.17 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.56~7.64 (m, 3H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=1.5, 8.5$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 88.7, 97.9, 120.7, 124.2, 124.6, 126.9, 127.8, 128.7, 128.8, 128.9, 129.6, 130.3, 132.5, 133.2, 133.3, 134.5, 135.6, 135.7, 188.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{14}ClO$ $[M+H]^+$ 317.0733, found 317.0738.

(*E*)-5-(4-氯苯基)-1-(吡啶-3-基)-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3q**): 淡黄色固体. m.p. 98~99 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.17 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.46~7.48 (m, 3H), 8.26~

8.30 (m, 1H), 8.80~8.84 (m, 1H), 9.21 (d, $J=1.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 88.3, 99.2, 120.4, 123.7, 125.9, 128.9, 132.3, 132.5, 133.3, 135.8, 135.9, 149.8, 153.6, 187.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268.0529, found 268.0546.

(*E*)-5-(4-氯苯基)-1-(噻吩-2-基)-戊-2-烯-4-炔-1-酮(**3r**): 白色固体. m.p. 117~118 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.12 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.29~7.35 (m, 3H), 7.44 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=3.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 88.4, 98.0, 120.6, 124.0, 128.4, 128.9, 132.4, 133.1, 133.2, 134.7, 135.6, 144.6, 180.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273.0141, found 273.0144.

5-(4-氯苯基)-1-环己基-戊-2,4-二炔-1-醇(**3s**): 白色固体. m.p. 77~78 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.06~1.24 (m, 5H), 1.59~1.66 (m, 1H), 1.66~1.72 (m, 1H), 1.75~1.82 (m, 2H), 1.84~1.92 (m, 3H), 4.30 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 25.7, 25.8, 26.3, 28.1, 28.5, 44.2, 67.8, 70.0, 74.2, 77.1, 83.2, 120.0, 128.8, 133.8, 135.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.0968, found 272.0979.

5-(4-氯苯基)-3-(哌啶-1-基)-1-对甲苯基-戊-4-炔-1-酮(**F**): 淡黄色固体. m.p. 97~98 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.39~1.48 (m, 2H), 1.49~1.68 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.51~2.60 (m, 2H), 2.65~2.73 (m, 2H), 3.29~3.34 (m, 1H), 3.40~3.48 (m, 1H), 4.29 (dd, $J=5.0$, 8.5 Hz, 1H), 7.22~7.29 (m, 6H), 7.88 (d, $J=8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 21.6, 24.3, 26.0, 42.5, 50.9, 54.1, 84.8, 88.0, 121.6, 128.2, 128.4, 129.2, 132.9, 133.8, 134.5, 143.9, 196.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.1625, found 366.1607.

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 **3a**~**3s** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 谱图和 **3r** 的晶体结构数据和图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Miki, K.; Nishino, F.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5260.
(b) Miki, K.; Yokoi, T.; Nishino, F.; Kato, Y.; Washitake, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1557.
(c) Du, X.; Chen, H.; Chen, Y.; Chen, J.; Liu, Y. *Synlett* **2011**, 1010.
(d) Hirata, Y.; Tanaka, M.; Yada, A.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5037.
- [2] (a) Sukhova, L. N.; Ostroumov, I. G.; Belskii, V. K.; Gali-shev, V. A.; Maretina, I. A. *Zh. Org. Khim.* **1994**, *30*, 46.
(b) Waldo, J. P.; Mehta, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6666.
- [3] (a) Iwasawa, N.; Shido, M.; Maeyama, K.; Kusama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10226.
(b) Ohe, K.; Miki, K.; Yokoi, T.; Nishino, F.; Uemura, S. *Organometallics* **2000**, *19*, 5525.
(c) Iwasawa, N.; Shido, M.; Kusama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5814.
- [4] Rosiak, A.; Christoffers, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5095.
- [5] (a) Oliva, C. G.; Silva, A. M. S.; Paz, F. A.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2010**, 1123.
(b) Toshima, H.; Aramaki, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3587.
- [6] Chen, J. J.; Fan, G. Q.; Liu, Y. H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4806.
- [7] (a) Hadi, V.; Yoo, K. S.; Jeong, M.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2370.
(b) Martins, M. A. P.; Rossatto, M.; Rosa, F. A.; Machado, P.; Zannatta, N.; Bonacorso, H. G. *ARKIVOC* **2007**, Part(i), 205.
- [8] Golovanov, A. A.; Latypova, D. R.; Bekin, V. V.; Pisareva, V. S.; Vologzhanina, A. V.; Dokichev, V. A. *Russian J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1264.
- [9] Nishimura, T.; Araki, H.; Maeda, Y.; Uemura, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2997.
- [10] Xie, Y. J.; Yu, M.; Zhang, Y. H. *Synthesis* **2011**, 2803.
- [11] (a) Boukouvalas, J.; Sebastien, C.; Ndzi, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 105.
(b) Fu, X.; Zhang, S.; Yin, J.; Schumacher, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6673.
(c) Fiandrese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; Punzi, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5126.
(d) Emna, Z.; Mohamed Moncef, E. G. *J. Chem. Res.* **2010**, *34*, 5.
(e) Daia, D. E.; Gabbutt, C. D.; Heron, B. M.; Hepworth, J. D.; Hursthouse, M. B.; Abdul Malik, K. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1461.
- [12] Dong, L. J.; Fan, T. T.; Wang, C.; Sun, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 204.
- [13] (a) Cera, G.; Piscitelli, S.; Chiarucci, M.; Fabrizi, G.; Goggiani, A.; Ramón, R. S.; Nolan, S. P.; Bandini, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9891.
(b) Chinkov, N.; Warm, A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2957.
(c) Miura, T.; Funakoshi, Y.; Morimoto, M.; Biyajima, T.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17440.
(d) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550.
- [14] (a) Yoshizawa, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6259.
(b) Braun, R. U.; Ansorge, M.; Müller, T. J. *J. Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 9081.
(c) Schramm, O. G.; Müller, T. J. *J. Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2565.
(d) Ishikawa, T.; Mizuta, T.; Hagiwara, K.; Aikawa, T.; Kudo, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3702.
(e) Cho, C. S.; Lee, N. Y.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 409.
(f) Sonye, J. P.; Koide, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 199.
- [15] (a) Liu, Z.; Liu, J.; Zhang, L.; Liao, P.; Song, J.; Bi, X. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5409.
(b) Liu, Z.; Liu, J.; Zhang, L.; Liao, P.; Song, J.; Bi, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5305.
(c) Liu, J.; Liu, Z.; Wu, N.; Liao, P.; Bi, X. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*,

2154.

(d) Fang, Z.; Liao, P.; Yang, Z.; Wang, Y.; Zhou, B.; Yang, Y.; Bi, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5, 924.

(e) Fang, G.; Li, J.; Wang, Y.; Gou, M.; Liu, Q.; Li, X.; Bi, X. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4126.

(f) Liu, J.; Fang, Z.; Zhang, Q.; Liu, Q.; Bi, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 6953.

(g) Liu, Y.; Barry, B.-D.; Yu, H.; Liu, J.; Liao, P.; Bi, X. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2608.

(h) Fang, Z.; Yuan, H.; Liu, Y.; Tong, Z.; Li, H.; Yang, J.; Barry, B.-D.; Liu, J.; Liao, P.; Zhang, J.; Liu, Q.; Bi, X. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8802.

[16] Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.

(Qin, X.)