金催化 2-炔基芳基叠氮串联反应有效合成 3-炔基吲哚

张小祥* 孙小萍 崔杏丽 张海飞

(南京林业大学化工学院 江苏省生物质绿色燃料与化学品重点实验室 南京 210037)

摘要 通过炔基化合物捕捉由金催化 2-炔基芳基叠氮化合物产生的金卡宾, 经串联反应有效合成了 3-炔基吲哚. 在 60 °C 以 2 mol% JohnPhosAuCl 作为催化剂进行反应, 获得了高达 94% 产率的 3-炔基吲哚目标产物. 提供了一种非常简单、有效、普适性高的合成 3-炔基吲哚的方法.

关键词 α -亚胺金卡宾; 串联反应; 炔基化合物; 3-炔基吲哚

Gold-Catalyzed Tandem Reactions of 2-Alkynyl Arylazides: Efficient Access to 3-Alkynyl Indoles

Zhang, Xiaoxiang* Sun, Xiaoping Cui, Xingli Zhang, Haifei

(College of Chemical Engineering, Jiangsu Key Laboratory of Biomass-based Green Fuels and Chemicals, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037)

Abstract 3-Alkynyl indoles were efficiently prepared through trapping of α -imino gold carbenes by alkynes, generated by gold-catalyzed tandem reactions of 2-alkynyl arylazides. The desired products were afforded up to 94% yield at 60 °C with 2 mol% JohnPhosAuCl as catalyst. A very simple and general synthetic method for the efficient synthesis of 3-alkynyl indoles was provided.

Keywords α -imino gold carbene; tandem reaction; alkyne; 3-alkynyl indole

吲哚类衍生物是一类非常重要的含氮杂环化合物, 存在于许多天然产物或者具有生物活性的化合物中^[1], 如蟾毒色胺、裸头草碱、巴西碱以及乙酸-3-吲哚衍生物^[2]. 由于吲哚衍生物的重要性, 大量的合成方法被报道出来^[3]. 但涉及 3-炔基吲哚衍生物的合成方法还不多, 主要是炔与 C-3 位官能化的吲哚或者吲哚与卤代炔经 Pd 催化的 Sonogashira 偶联法^[4]. 但这些方法的缺点很明显, 常常需要对吲哚 N 原子进行预先保护, 反应时间较长或者底物的普适性不高. 因此, 需要发展一种操作简单、缩短反应时间、底物普适性高的催化反应方法, 这对于 3-炔基吲哚衍生物的合成以及进一步官能团转化应用具有十分重要的意义.

近年来用金作催化剂的有机反应有很多^[5], 但关于金催化的叠氮化合物与炔的串联反应的报道还是较少的. 2005 年, Toste 课题组^[6]发表了第一篇关于金催化的

叠氮与炔的 Schmidt 反应合成吡咯衍生物, 这类反应利用均相金催化炔基叠氮化合物形成 α -亚胺金卡宾, 被亲核试剂捕捉合成含氮杂环化合物. 直到最近国内外发表的关于对 α -亚胺金卡宾捕捉的文章还是不多^[7], 代表性的研究主要有 Zhang^[8]和 Gagosz^[9]两个课题组同时报道了 α -亚胺金卡宾被各种亲核试剂捕捉合成吲哚衍生物的反应, 以及最近 Gong 课题组^[10]发表的用炔丙基醇捕捉 α -亚胺金卡宾, 经 3,3-重排/胺基化反应形成含氮杂环化合物. 我们注意到这类反应中 C_{sp^2} -H 和 C_{sp^2} -H 杂化的作为亲核试剂的已经被报道了, 而 C_{sp} -H 杂化的作为亲核试剂的还未见报道. 最近, 我们课题组在研究 α -亚胺金卡宾的反应中发现, 炔基化合物可以有效地分子间捕捉生成的 α -亚胺金卡宾, 经过串联反应从而为 3-炔基吲哚衍生物的制备提供了一种合成方法(Scheme 1).

* E-mail: s070038@hotmail.com

Received January 30, 2015; revised March 23, 2015; published online April 24, 2015.

Project supported by the Young National Natural Science Foundation of China (No. 21302096), the Young Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20130962) and the Project Fund from the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD).

国家自然科学基金(No. 21302096)、江苏省自然科学基金(No. BK20130962)和江苏高校优势学科建设工程(PAPD)资助项目.

图式 1 设计捕捉 α -亚胺金卡宾Scheme 1 Synthetic design for the trapping of α -imino gold carbene

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

2-正丁炔基苯基叠氮(**1a**) (0.1 mmol), 2 mol% JohnPhosAuCl 和 0.5 mL 苯乙炔(**2a**), 搅拌均匀后在 60 °C 反应, 经 TLC 监控反应 1.3 h 后完成, 反应液冷却至室温, 经柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=40:1→20:1→10:1]分离提纯得到产率为 92% 目标产物 **3a**(表 1, Entry 1). 用上述投料比, 以 **1a** 为模板底物进行优化反应条件, 底物 **1a** 在不同条件下的串联反应结果见表 1.

首先考察温度对反应的影响. 相同的反应时间内降低反应温度至 30 °C 时, 目标产物的产率只有 28%, TLC 和粗品核磁分析有大量未反应完全的原料 **1a** 存在; 而升高反应温度至 80 °C 时, 产物的产率下降至 74%(表 1, Entries 2, 3). 接着以 *t*-BuXPhosAuNTf₂ 代替 JohnPhosAuCl 为催化剂, 在相同条件下需经过 7 h 才能达到和以 JohnPhosAuCl 为催化剂类似的效果, 获得产率为 78% 目标产物(表 1, Entry 4). 当以二氯乙烷为溶剂时, 反应则需更长时间才能进行完全, 目标产物 **3a** 产率降至 67%(表 1, Entry 5). 另外, 还考察了 AuCl₃, Xphos, PPh₃ 和卡宾 IPr 配体的金催化剂, 在相同条件下, 虽都能获得目标产物 **3a**, 但目标产物的产率相对较低(表 1, Entries 6~9). 当 AgNTf₂ 作该反应的催化剂时, 在相同条件下能得到 42% 的产率(表 1, Entry 10), 根据最新的报道银卡宾^[11]是可以存在的. 另外值得注意的是, 该反应不添加任何催化剂, 在 60 °C 时反应 1.3 h 可以获得预期的目标产物, 该产物经 TLC 及核磁分析确认为目标产物 **3a**. 通过延长反应时间至 24 h 或者升高温度至 80 °C, 不加催化剂条件下都能获得目标产物, 但和金催化剂相比产率较差(表 1, Entries 11~13). 通过上述条件的优化, 最后选择以 0.1 mmol 2-正丁炔基苯基叠氮(**1a**), 0.5 mL 苯乙炔(**2a**)作为反应物以及溶剂, 2 mol% JohnPhosAuCl 在 60 °C 下进行催化反应作为最优反应条件.

1.2 反应底物适用性扩展

根据得到的最优化反应条件, 作者首先对多种 2-炔

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Catalyst	T/°C	t/h	Yield ^b /%
1	JohnPhosAuCl	60	1.3	92
2	JohnPhosAuCl	30	1.3	28
3	JohnPhosAuCl	80	1.3	74
4	<i>t</i> -BuXPhosAuNTf ₂	80	7	78
5 ^c	<i>t</i> -BuXPhosAuNTf ₂	80	24	67
6	AuCl ₃	80	1.3	37
7	XPhosAuNTf ₂	80	1.3	33
8	PPh ₃ AuNTf ₂	80	1.3	36
9	IPrAuNTf ₂	80	1.3	34
10	AgNTf ₂	80	1.3	42
11 ^d	—	60	1.3	22
12 ^d	—	60	24	67
13 ^d	—	80	4.4	61

^a Unless stated otherwise, all reactions were performed in 0.5 mL of phenylacetylene (**2a**) with catalyst: **1a**=0.02:1. ^b Isolated yield. ^c (CH₂Cl)₂ was used as solvent. Tf=Trifluoromethanesulfonyl. ^d The reaction was proceeded without catalyst.

基叠氮化合物 **1** 与亲核试剂炔基化合物 **2** 的串联反应进行研究(表 2). 作者将 2-炔基叠氮原料中苯环上的取代基 R¹ 以及和炔相连的 R² 基团进行修饰考察反应情况.

表 2 反应范围^a
Table 2 The reaction scope

Entry	Product ^b	t/h	Yield/%	Entry	Product ^b	t/h	Yield/%	Entry	Product ^b	t/h	Yield/%
1		13	92	2		1.4	90	3		1.3	94
4		4	93	5		2.3	86	6		2.5	90
7		3.5	89	8		2	91	9		1	92
10		1.5	51	11		2.3	81	12		4.5	80
13		1.8	91	14		2	86	15		2.2	81
16		0.7	86	17		4.8	74	18		3.3	71
19		4.8	65	20		20	73				

^a Unless stated otherwise, all reactions were performed in 0.5 mL of alkyne **2** at 60 °C with catalyst: **1**=0.02:1. ^b Isolated yield. ^c 0.5 mL DCE used as solvent.

研究发现, R² 基团是不管是长链烷基(R²=*n*-Bu, *n*-C₅H₁₁)还是带有支链的叔丁基或环丙基基团时, 在优

化条件下都能获得 90%~93%产率的目标产物 **3a**~**3d**, 这些基团对反应无较大影响(表 2, Entries 1~4). 当 R²

基团为含氧原子的苄氧基甲基时, 预期产物 **3e** 的产率略有下降, 只能获得 86% 的产率(表 2, Entry 5). 当 R^2 基团为芳基时, 无论是吸电子的还是供电子的芳基基团, 对反应的影响很小, 都能获得 89%~91% 的目标产物 **3f~3h**(表 2, Entries 6~8). 值得注意的是, 当 $R^2=H$ 时, 不能得到预期的 3-苯乙炔基吲哚产物, 而是获得了苯乙炔的苯环作为亲核基团进攻的产物 **4**(表 2, Entry 9). 对苯环上 R^1 取代基团进行修饰, 发现苯环上双氯取代的底物产率明显下降至 51%, 而苯环上无论是吸电子还是供电子单取代的底物对反应无较大影响, 都能获得 80%~81% 产率的目标产物 **3i~3k**(表 2, Entries 10~12). 对亲核试剂炔上的 R^3 基团进行修饰, 发现无论是苯环上有吸电子还是供电子基团取代苯乙炔还是炔上连有噻吩的炔都能作为好的亲核试剂, 获得相应目标产物 **3l~3n** 的产率为 81%~91%(表 2, Entries 13~15). 另外, 考察了带有吸电子基团的丙炔酸乙酯作为亲核试剂, 同样能够获得目标产物, 产率为 86%(表 2, Entry 16). 对 R^3 基团考察还发现, 无论是长链的还是带有支链的脂肪炔作亲核试剂都能够获得目标产物, 只是相应目标产物 **3l~3o** 的产率稍有下降, 相应的产率为 65%~74%(表 2, Entries 17~20).

1.3 可能的反应机理

根据已报道文献[7~10]以及本工作研究结果, 推测 2-芳基炔基叠氮化合物 **1a** 与炔基化合物 **2a** 的串联反应机理如 Scheme 2 所示. 首先金催化剂活化原料 **1a** 中的炔, 叠氮进攻活化的炔形成 **A**, 经脱去氮气形成 α -亚胺金卡宾 **B**, 接着分子间被炔基化合物 **2a** 捕捉形成 **C**, 最后脱去[Au], 质子化得到目标产物 **3a**.

图式 2 可能的机理
Scheme 2 Proposed mechanism

2 结论

我们利用均相金催化剂 JohnPhosAuCl 开发了一种操作简单、普适性好、高效构筑 3-炔基吲哚衍生物的方法。

该工作涉及到炔基化合物对 α -亚胺金卡宾捕捉反应, 推测了可能的反应机理, 合成的 3-炔基吲哚衍生物在医药以及生物化学中具有十分重要的潜在应用. 另外, 涉及到 α -亚胺金卡宾的一些特殊底物的设计以及相应的反应将在以后的论文中报道.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

金催化剂购自苏州欣诺科公司, 其它所有药品和试剂均为分析纯, 购自安耐吉、百灵威、阿拉丁等公司. 1H NMR 和 ^{13}C NMR(内标为 TMS, 溶剂为 $CDCl_3$)使用 AVANCE III 600 M 核磁共振仪测定, HRMS 使用 Agilent 6540 UHD Q-TOF 型高分辨质谱仪测定.

3.2 目标产物的合成

室温条件下, 在 5 mL 硬质试管中依次加入 0.1 mmol 2-炔基芳基叠氮化合物 **1**, 2 mol% JohnPhosAuCl 和 0.5 mL 炔基化合物 **2**, 搅拌均匀后在 60 $^{\circ}C$ 反应一段时间后 TLC 监控反应完成, 减压旋去部分炔基化合物 **2**, 剩余物经柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=20:1~10:1] 分离提纯得到目标产物 3-乙炔基吲哚衍生物 **3a~3s** 以及 **4**.

2-正丁基-3-苯乙炔基吲哚(**3a**): 棕色油状物, 产率 92%. 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 0.81 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.30~1.37 (m, 2H), 1.46~1.51 (m, 2H), 2.37 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.35~7.38 (m, 1H), 7.41~7.42 (m, 1H), 7.45~7.48 (m, 3H), 7.58 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 8.51 (br, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 13.5, 19.2, 22.0, 30.4, 62.3, 97.4, 118.2, 120.9, 125.0, 125.7, 128.2, 128.7, 128.9, 130.1, 133.7, 137.8, 147.2; IR (neat) ν : 3448, 2924, 2365, 1637, 1070, 758 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{19}NNa$ [$M+Na$] $^{+}$ 296.1415, found 296.1408.

2-正戊基-3-苯乙炔基吲哚(**3b**): 黄色油状物, 产率 90%. 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 0.80 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.20~1.24 (m, 2H), 1.28~1.32 (m, 2H), 1.48~1.53 (m, 2H), 2.36 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.35~7.37 (m, 1H), 7.40~7.42 (m, 1H), 7.45~7.47 (m, 3H), 7.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 8.51 (br, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 13.8, 19.5, 22.1, 28.0, 31.0, 76.3, 97.5, 118.1, 120.9, 124.9, 125.7, 128.2, 128.7, 128.8, 128.8, 130.6, 133.6, 137.8, 147.1; IR (neat) ν : 3422, 2974, 2365, 1655, 1050, 762 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{21}NNa$ [$M+Na$] $^{+}$ 310.1572, found 310.1575.

2-叔丁基-3-苯乙炔基吲哚(**3c**): 黄色固体, 产率

94%. m.p. 80~85 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 1.23 (s, 9H), 7.35~7.37 (m, 1H), 7.39~7.42 (m, 1H), 7.45~7.47 (m, 3H), 7.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 8.54 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 30.6, 75.1, 105.1, 118.0, 120.9, 124.9, 125.6, 128.2, 128.8, 128.9, 130.6, 133.5, 137.9, 147.0; IR (neat) ν : 3475, 2965, 2381, 1655, 1074, 767 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 296.1415, found 296.1408.

2-环丙基-3-苯乙炔基吡啶(**3d**): 黄色固体, 产率 93%. m.p. 105~110 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.69~0.71 (m, 2H), 0.82~0.85 (m, 2H), 1.37~1.42 (m, 1H), 7.36~7.41 (m, 2H), 7.43~7.49 (m, 3H), 7.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 8.49 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 0.2, 8.6, 71.4, 100.4, 118.0, 120.8, 124.8, 125.7, 128.2, 128.6, 128.8, 128.9, 130.5, 133.5, 137.9, 147.1; IR (neat) ν : 3448, 2924, 2346, 1655, 1059, 760 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258.1283, found 258.1294.

2-苄氧甲基-3-苯乙炔基吡啶(**3e**): 黄色油状物, 产率 86%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 4.33 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 7.23~7.26 (m, 3H), 7.33~7.36 (m, 1H), 7.40~7.42 (m, 2H), 7.45~7.48 (m, 1H), 7.52~7.55 (m, 1H), 7.66 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.50 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 57.7, 71.9, 81.9, 91.9, 116.9, 120.9, 125.2, 125.9, 127.9, 128.0, 128.3, 128.5, 128.9, 129.0, 129.8, 130.4, 133.9, 137.0, 138.1, 147.5; IR (neat) ν : 3430, 2926, 2357, 1638, 1044, 779 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 360.1364, found 360.1365.

2-苄基-3-苯乙炔基吡啶(**3f**): 黄色油状物, 产率 90%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.285~7.30 (m, 2H), 7.32~7.34 (m, 1H), 7.37~7.39 (m, 3H), 7.44~7.50 (m, 3H), 7.52~7.55 (m, 1H), 7.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.840 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.59 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 85.0, 95.7, 117.4, 120.9, 122.1, 125.1, 125.8, 128.2, 128.5, 128.9, 128.9, 129.0, 129.5, 130.4, 131.5, 133.4, 137.8, 147.3; IR (neat) ν : 3432, 2930, 2370, 1655, 1073, 770 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294.1283, found 294.1285.

2-(4-甲氧基苯基)-3-苯乙炔基吡啶(**3g**): 黄色固体, 产率 89%. m.p. 96~100 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 3.79 (s, 3H), 6.79~6.82 (m, 2H), 7.30~7.32 (m, 2H), 7.35~7.38 (m, 1H), 7.44~7.47 (m, 3H), 7.49~7.51 (m, 1H), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89

(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.59 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 55.3, 83.8, 96.0, 114.2, 117.7, 120.9, 124.9, 125.7, 128.2, 128.9, 128.9, 129.1, 130.5, 133.0, 133.1, 133.1, 137.5, 147.2, 160.2; IR (neat) ν : 3448, 2923, 2365, 1655, 1074, 766 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO-Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 346.1208, found 346.1207.

2-(4-氯苯基)-3-苯乙炔基吡啶(**3h**): 黄色固体, 产率 91%. m.p. 94~98 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.25~7.26 (m, 2H), 7.28~7.29 (m, 2H), 7.36~7.39 (m, 1H), 7.45~7.50 (m, 3H), 7.53~7.56 (m, 1H), 7.70 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.50 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 85.8, 94.4, 117.3, 120.5, 120.8, 125.2, 125.7, 128.3, 128.9, 128.9, 129.1, 129.7, 130.3, 132.7, 133.3, 135.1, 137.8, 147.3; IR (neat) ν : 3449, 2934, 2373, 1655, 1066, 771 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.0893, found 328.0895.

3-(4-乙炔基苯基)吡啶(**4**): 棕色油状物, 产率 92%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 3.30 (s, 1H), 7.35~7.37 (m, 1H), 7.44~7.47 (m, 3H), 7.53~7.55 (m, 1H), 7.69 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 8.49 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 79.1, 83.8, 116.1, 120.8, 125.1, 125.8, 128.3, 128.8, 128.9, 130.1, 130.3, 134.4, 138.3, 147.4; IR (neat) ν : 3448, 2923, 2346, 1655, 1073, 759 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218.0970, found 218.0970.

2-正丁基-5,7-二氯-3-苯乙炔基吡啶(**3i**): 棕色油状物, 产率 51%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.85 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.21~1.25 (m, 2H), 1.33~1.38 (m, 2H), 2.22 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.28~7.29 (m, 2H), 7.35~7.39 (m, 3H), 7.43~7.45 (m, 2H), 7.93 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 13.4, 19.0, 21.7, 29.7, 74.1, 99.9, 125.5, 126.3, 127.7, 128.9, 129.1, 129.4, 131.0, 132.0, 133.9, 134.5, 136.5, 139.6; IR (neat) ν : 3433, 2923, 2348, 1658, 1073, 762 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.0816, found 342.0818.

2-苄基-6-氯-3-苯乙炔基吡啶(**3j**): 黄色固体, 产率 81%. m.p. 115~118 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.29~7.31 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 4H), 7.44~7.47 (m, 3H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.90~7.92 (m, 3H), 8.62 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 84.2, 96.7, 115.5, 120.6, 121.7, 125.1, 125.8, 128.4, 128.6, 128.9, 129.2, 129.3, 130.1, 131.5, 134.3, 135.3, 138.3, 147.5; IR (neat) ν : 3447, 2922, 1497, 1240, 1023, 752 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.0893, found 328.0895.

2-苯基-6-甲基-3-苯乙炔基吡啶(**3k**): 黄色固体, 产率 80%. m.p. 115~118 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 2.48 (s, 3H), 7.27~7.33 (m, 4H), 7.36~7.38 (m, 3H), 7.43~7.48 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 8.58 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 21.4, 85.1, 95.0, 114.2, 120.9, 122.3, 125.5, 125.7, 128.2, 128.5, 128.8, 128.9, 129.8, 130.5, 131.4, 133.2, 137.5, 140.4, 147.2; IR (neat) ν : 3448, 2921, 1468, 1241, 1035, 753 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 296.1439, found 296.1440.

2-正丁基-3-(4-氯苯乙炔基)吡啶(**3l**): 棕色固体, 产率 91%. m.p. 96~100 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.81 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.31~1.36 (m, 2H), 1.45~1.50 (m, 2H), 2.36 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.41~7.48 (m, 4H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.49 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 13.5, 19.2, 22.0, 30.3, 76.2, 97.4, 118.2, 121.0, 125.0, 125.5, 127.0, 128.8, 129.0, 129.1, 133.7, 133.9, 137.7, 146.1; IR (neat) ν : 3445, 2923, 2352, 1645, 1025, 749 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 308.1206, found 308.1210.

2-正丁基-3-(4-甲氧基苯乙炔基)吡啶(**3m**): 棕色固体, 产率 86%. m.p. 98~101 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.82 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.32~1.37 (m, 2H), 1.47~1.51 (m, 2H), 2.37 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.98~7.00 (m, 2H), 7.39~7.42 (m, 1H), 7.44~7.47 (m, 1H), 7.58 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.42 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 13.5, 19.2, 22.0, 30.3, 76.4, 97.3, 114.3, 118.1, 120.1, 123.3, 125.0, 125.5, 127.0, 128.7, 128.8, 133.6, 147.0, 159.6; IR (neat) ν : 3448, 2924, 2361, 1655, 1048, 754 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NONa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 326.1521, found 326.1518.

2-正丁基-3-(噻吩-3-乙炔基)吡啶(**3n**): 黄色油状物, 产率 81%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.33~1.39 (m, 2H), 1.48~1.53 (m, 2H), 2.38 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.41~7.45 (m, 2H), 7.48 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.53~7.54 (m, 1H), 7.60 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.75~7.79 (m, 2H), 8.42 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 13.4, 19.2, 22.0, 30.3, 76.3, 97.3, 118.2, 120.7, 121.1, 125.0, 125.8, 126.4, 128.7, 128.9, 131.7, 133.6, 137.7, 143.3; IR (neat) ν : 3448, 2927, 2231, 1491, 1032, 761 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 280.1160, found 280.1162.

2-正丁基-3-丙炔酸乙酯基吡啶(**3o**): 棕色油状物,

产率 86%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.32~1.38 (m, 4H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.47~1.52 (m, 2H), 2.35 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.45 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.41~7.46 (m, 2H), 7.57 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.79 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 13.4, 14.3, 19.1, 21.9, 30.0, 61.3, 75.7, 98.0, 118.3, 124.9, 128.7, 129.4, 132.3, 133.6, 137.0, 139.6, 160.7; IR (neat) ν : 3448, 2925, 2347, 1637, 1035, 765 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 270.1494, found 270.1496.

2-正丁基-3-(1-正己炔基)吡啶(**3p**): 黄色油状物, 产率 74%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.36~1.40 (m, 2H), 1.42~1.46 (m, 2H), 1.49~1.53 (m, 2H), 1.70~1.75 (m, 2H), 2.35 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.35~7.37 (m, 1H), 7.40~7.43 (m, 1H), 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.00 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 13.5, 13.8, 19.2, 22.0, 22.3, 25.3, 30.3, 31.6, 76.4, 96.9, 118.1, 122.0, 125.0, 128.5, 128.6, 133.6, 138.1, 147.6; IR (neat) ν : 3431, 2956, 2385, 1038, 760 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 276.1728, found: 276.1729.

2-正丁基-3-(1-正庚炔基)吡啶(**3q**): 黄色油状物, 产率 71%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.90~0.92 (m, 6H), 1.35~1.41 (m, 6H), 1.48~1.53 (m, 2H), 1.72~1.77 (m, 2H), 2.35 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.35~7.37 (m, 1H), 7.40~7.43 (m, 1H), 7.54 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.00 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 13.5, 14.0, 19.2, 22.0, 22.4, 25.6, 29.1, 30.3, 31.4, 76.4, 96.9, 118.0, 122.0, 125.0, 128.5, 128.6, 133.6, 138.1, 147.7; IR (neat) ν : 3448, 2927, 2372, 1655, 1041, 760 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 290.1885, found 290.1888.

2-正丁基-3-(3,3-二甲基-1-丁炔基)吡啶(**3r**): 黄色油状物, 产率 65%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.37~1.40 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.49~1.54 (m, 2H), 2.35 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.34~7.36 (m, 1H), 7.40~7.43 (m, 1H), 7.53 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.00 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 13.5, 19.2, 22.0, 30.4, 30.4, 30.8, 76.5, 96.8, 117.9, 120.0, 125.0, 128.4, 128.6, 133.5, 138.2, 156.9; IR (neat) ν : 3442, 2959, 2323, 1636, 1034, 761 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 276.1728, found 276.1729.

2-正丁基-3-环丙基乙炔基吡啶(**3s**): 黄色油状物, 产率 73%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.90~0.93 (m,

5H), 0.99~1.02 (m, 2H), 1.36~1.42 (m, 2H), 1.49~1.54 (m, 2H), 2.01~2.06 (m, 1H), 2.36 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.34~7.37 (m, 1H), 7.39~7.42 (m, 1H), 7.53 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.95 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 6.67, 7.7, 13.5, 19.2, 22.0, 30.3, 76.4, 96.9, 118.1, 121.1, 124.9, 128.5, 128.6, 133.6, 138.0, 149.5; IR (neat) ν : 3442, 2926, 2376, 1638, 1071, 761 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 260.1415, found 260.1425.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a~3s** 及 **4** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- (a) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489.
(b) McKay, M. J.; Carroll, A. R.; Quinn, R. J.; Hooper, J. N. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 595.
- Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
- (a) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873.
(b) Seregin, I. V.; Ryabova, V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7742.
For recent examples of Pd-catalyzed arylation of indoles, see: (c) Lane, B. S.; Sames, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2897.
(d) Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050.
(e) Bressy, C.; Alberico, D.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13148.
(f) Deprez, N. R.; Kalyani, D.; Krause, A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972.
(g) Wang, X.; Gribkov, D. V.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1476.
(h) Dwight, T. A.; Rue, N. R.; Charyk, D.; Josselyn, R.; DeBoef, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137.
(i) Stuart, D. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072.
For recent examples of Pd-catalyzed vinylation of indoles, see: (j) Jia, C.; Lu, W.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2097.
(k) Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 95783.
(l) Liu, C.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10250.
(m) Grimster, N. P.; Gauntlett, C.; Godfrey, C. R. A.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3125.
(n) Zhang, D.; Qin, Y. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 147 (in Chinese).
(张丹, 秦勇, 化学学报, **2013**, *71*, 147.)
(o) Li, S.; Han, J.; Li, A. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 295 (in Chinese).
(李森, 韩静, 李昂, 化学学报, **2013**, *71*, 295.)
(p) Xie, W.-Q.; Zuo, Z.-W.; Zi, W.-W.; Ma, D.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 869 (in Chinese).
(谢卫青, 左智伟, 资伟伟, 马大为, 有机化学, **2013**, *33*, 869.)
(q) Dan, D.; Jia, Y.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1144 (in Chinese).
(单冬, 贾彦兴, 有机化学, **2013**, *33*, 1144.)
(r) Liu, Y.-L.; Zhu, F.; Wang, C.-H.; Zhou, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1595 (in Chinese).
(刘运林, 朱锋, 王翠红, 周剑, 有机化学, **2013**, *33*, 1595.)
- (a) Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037.
(b) Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7048.
(c) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Parisi, L. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6213.
(d) Gu, Y.; Wang, X.-M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 763.
- For selected reviews on gold catalysis, see: (a) Hashmi, A. S. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864.
(b) Yeom, H.-S.; Shin, S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966.
(c) Zhang, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877.
(d) Zhang, S.; Wei, F.; Song, C.; Jia, J.; Xu, Z. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 937.
(e) Gulevich, A. V.; Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084.
(f) Zhang, Y.; Luo, S.; Zhu, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2073 (in Chinese).
(张艳, 罗莎, 朱成建, 有机化学, **2012**, *32*, 2073.)
(g) Luo, P.; Tang, R.; Zhong, P.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1924 (in Chinese).
(罗培松, 汤日元, 钟平, 李金恒, 有机化学, **2009**, *29*, 1924.)
(h) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902.
(i) Furstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208.
(j) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266.
(k) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351.
(l) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180.
(m) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395.
(n) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239.
(o) Gulevich, A. V.; Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084.
- (a) Zhang, X.-X.; Sun, X.-P.; Zhang, H.-F.; Cui, X.-L.; Ma, M.-T. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1469 (in Chinese).
(张小祥, 孙小萍, 张海飞, 崔杏丽, 马猛涛, 有机化学, **2015**, *35*, 1469.)
(b) Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.
(c) Witham, C. A.; Mauleon, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838.
- (a) Gronnier, C.; Boissonnat, G.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4234.
(b) Yan, Z.; Xiao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8624.
(c) Xiao, Y.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4662.
(d) Witham, C. A.; Mauleon, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838.
(e) Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.
- Lu, B.; Luo, Y.; Liu, L.; Ye, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358.
- Wetzel, A.; Gagosz, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7354.
- Li, N.; Wang, T.-Y.; Gong, L.-Z.; Zhang, L. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1.
- Zhao, L.; Wang, J.; Zhang, H.; Li, Y.; Yang, K.; Cheng, B.; Jin, X.; Yao, Y.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6378.

(Zhao, C.)