铜(I)催化丙炔酸、仲胺、醛和甲醛一锅法交叉偶联构建非对称
1,4-二氨基丁炔

刘博瑜 徐仙君 黄立梁* 冯煌迪*

(上海工程技术大学化学化工学院 上海 201620)

摘要 以丙炔酸、仲胺、烷基醛和甲醛为试剂,在过渡金属铜催化下高效地构建了一系列非对称 1,4-二氨基-2-丁炔化合物.该多组分一锅二步方法历经 A^3 -脱羧偶联生成关键中间体炔丙胺,随后该中间体加成到原位形成的亚胺离子上,最终以中等到优异的产率得到交叉偶联产物.该策略成功地将脂肪族仲胺引入到反应体系中,具有底物胺兼容性较好的特点.

关键词 非对称二氨基丁炔; 脱羧偶联; A^3 -偶联; 交叉偶联; 铜催化

One-Pot Synthesis of Unsymmetrical 1,4-Diaminobutynes by
Cu(I)-Catalyzed Cross-Coupling of Propiolic Acid,
Secondary Amine, Aldehydes and FormaldehydeLiu, Boyu^a Xu, Xianjun Huang, Liliang* Feng, Huangdi*^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620

Abstract A highly selective and efficient copper-catalyzed sequential approach for the one-pot two-step synthesis of unsymmetrical 1,4-diamino-2-butyne from propiolic acid, secondary alkylamine, aldehyde and formaldehyde solution has been developed. The process of this reaction was involved in the generation of key intermediate propargylamines which were obtained via decarboxylative A^3 -coupling reaction. After that, the intermediate propargylamines would react with *in situ* formed iminium ions to give the cross-coupling target products in moderate to excellent yields under microwave irradiation.

Keywords unsymmetrical diaminobutyne; decarboxylative coupling; A^3 -coupling; cross-coupling; copper-catalyzed

在有机合成中,实现反应的原子经济与步骤经济性是至关重要的.多组分一锅法反应可以从相对简单易得的原料出发,经过多步串联快速构建分子复杂、结构多样以及高附加值的化合物^[1,2].由于该方法无需中间体的分离,具有简洁、高效以及环境友好的优点^[3,4],目前,一锅法合成策略在组合化学和药物开发中的应用越来越广泛^[5~7].然而,具备良好应用范畴的多组分一锅法的反应仍相对较少,为此不断开发此类新型反应显得尤为重要^[8~10].过去几年过渡金属催化的一锅法丙炔酸衍生物脱羧偶联反应取得了长足的发展,得到了广泛的应用^[11~16].在这些反应中,利用形式多样的丙炔酸衍生物参与的多米诺反应,实现了结构多样的炔丙胺^[17,18]、三

氯甲基酮^[19]、二芳基炔^[20,21]以及 1,3-二炔^[22,23]的构筑.相比之下,涉及丙炔酸的多组分串联反应的报道较为有限,现有研究主要集中在构建二芳基烷基酮^[24]、1,2-二苯基乙炔^[25]和 1,4-二取代-2-丁炔上^[26].

最近,我们系统研究了铜催化丙炔酸、醛和胺多组分反应,实现了一系列非对称 1,4-二氨基-2-丁炔的快速合成^[27].然而,该方法在很大程度上只局限于 *N*-取代苯胺的一锅法转化,对于其它无芳环的仲胺(如脂肪族仲胺和环状仲胺)的一锅法转化仍然是一个极大的挑战.基于此,在本工作中我们利用底物醛的活性差异,对过渡金属铜催化的丙炔酸、醛、二烷基仲胺(环状和非环状脂肪族仲胺)与甲醛的 A^3 -脱羧偶联与 A^3 -偶联串联反

* Corresponding authors. E-mail: hdfeng@sues.edu.cn; llhuang999@126.com

Received November 12, 2019; revised January 21, 2020; published online February 23, 2020.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shanghai City (No. 15ZR1418800), the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2016M601681), and the Shanghai University of Engineering Science (Nos. cs1704006, 201810856017).

上海市自然科学基金(No. 15ZR1418800)、中国博士后科学基金(No. 2016M601681)、上海工程技术大学(Nos. cs1704006, 201810856017).

应进行了研究, 通过分步加料的方式实现了上述非环状脂肪仲胺的一锅法转化, 有效弥补了此前该类反应对非环状仲胺底物不兼容的缺陷, 但对于环状脂肪仲胺的局限性仍有待突破(Scheme 1).

图式 1 丙炔酸的二胺甲基化

Scheme 1 Bis-aminomethylation of propiolic acid

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先, 选用 *N*-甲基烯丙胺、异丁醛、丙炔酸和甲醛的多组分交叉偶联为模型反应, 以 CuCl_2 为催化剂对该反应进行研究. 在微波辐射条件下, 当 2.5 equiv. 的 *N*-甲基烯丙胺(**1a**), 1.0 equiv. 的异丁醛(**2a**), 0.7 equiv. 的丙炔酸和甲醛在 90 °C 反应时, 以良好的产率获得产物 **4a**(表 1, Entry 1). 然后对 CuBr_2 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 CuI 、 CuCl 和 CuBr 等催化剂进行了筛选研究, 结果表明 CuI 在该交叉偶联反应中的效果最佳(表 1, Entries 2~6). 另外, 无论减少 CuI 的用量到 20 mol% 还是增加其用量到 40 mol%, 产物收率均有不同程度的降低(表 1, Entries 7, 8). 此外对催化剂的组合形式进行了筛选, 将 CuCl_2 分别与 CuBr_2 、 CuCl 、 CuBr 或 CuI 配合使用时, 产率分别达到 68%~83%(表 1, Entries 9~14). 为进一步提高反应收率, 以 CuI 为催化剂, 考察了不同溶剂对反应的影响. 结果显示溶剂的类型对反应有较大的影响(表 1, Entries 15~19). 选用极性溶剂: 乙腈、四氢呋喃或二氧六环时, 可获得良好的反应收率(67%~85%), 尤其是乙腈作为溶剂时, 得到 85% 收率的目标产物(表 1, Entries 15~17). 然而, 当使用非极性溶剂甲苯时, 反应收率大大降低(表 1, Entry 18). 值得注意的是, 在无溶剂条件下, 该反应仍能以 73% 分离产率得到目标化合物(表 1, Entry 19). 随后, 在研究反应温度对一锅法的反应的影响时(表 1, Entries 20, 21), 发现在 75 °C 下的反应产率较高, 而微波反应时间的变化对反应产率影响不大(表 1, Entries 22, 23). 最后, 考察了第一步反应过程中微波作用时间对产物收率的影响, 缩短微波反应时间至 10 min, 收率会有明显降低(75%), 而延长微波反应时间亦无法提高目标产物的产率(表 1, Entries 24, 25). 最终确定表 1 中的 Entry 20 为最优条件.

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Catal. (mol%)	Solvent	Time/ min	Temp/ °C	Yield ^b / %
1	CuCl_2 (30)	DCE	10	90	74
2	CuBr_2 (30)	DCE	10	90	67
3	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (30)	DCE	10	90	64
4	CuI (30)	DCE	10	90	84
5	CuCl (30)	DCE	10	90	73
6	CuBr (30)	DCE	10	90	63
7	CuI (20)	DCE	10	90	75
8	CuI (40)	DCE	10	90	79
9	CuCl_2 (15)+ CuBr_2 (15)	DCE	10	90	68
10	CuCl_2 (15)+ CuCl (15)	DCE	10	90	70
11	CuCl_2 (15)+ CuBr (15)	DCE	10	90	69
12	CuCl_2 (15)+ CuI (15)	DCE	10	90	81
13	CuCl_2 (20)+ CuI (10)	DCE	10	90	72
14	CuCl_2 (10)+ CuI (20)	DCE	10	90	83
15	CuI (30)	CH_3CN	10	90	85
16	CuI (30)	THF	10	90	67
17	CuI (30)	Dioxane	10	90	77
18	CuI (30)	Toluene	10	90	21
19	CuI (30)	—	10	90	73
20	CuI (30)	CH_3CN	10	75	88
21	CuI (30)	CH_3CN	10	65	80
22	CuI (30)	CH_3CN	15	75	86
23	CuI (30)	CH_3CN	5	75	81
24 ^c	CuI (30)	CH_3CN	10	75	86
25 ^d	CuI (30)	CH_3CN	10	75	75

^a Reaction conditions: **1a** (1.5 mmol), **2a** (0.6 mmol), **3** (0.7 mmol) and solvent (1.0 mL) were activated for 15 min under microwave irradiation; then 37 wt% formaldehyde solution (0.5 mmol) were added; The mixture was performed under microwave irradiation. ^b Isolated yield. ^c The reaction was activated for 20 min under microwave irradiation for the first step. ^d The reaction was activated for 10 min under microwave irradiation for the first step instead of 15 min.

2.2 底物普适性研究

在确定了最优条件之后, 对醛与胺(脂肪族仲胺)底物的适用范围进行了考察(表 2). 其中, 不同脂肪族醛参与的反应均能以较好的产率得到相应的目标产物(**4a**~**4f**). 另外, 芳香醛也可以很好地兼容, 例如苯甲醛、4-氟苯甲醛和 4-甲基苯甲醛分别以 50%、59% 和 74% 的产率转化为相应的产物 **4g**、**4h** 和 **4i**. 整体而言, 含有给电子基团的芳香醛的反应收率明显优于含有吸电子基团的底物. 值得注意的是, 在苯甲醛的邻位引入位阻基团

表 2 底物范围拓展^a
Table 2 Exploration of substrate scope

^a Reaction conditions: CuI (30 mol%), **1** (1.5 mmol), **2** (0.6 mmol), and **3** (0.7 mmol), in CH₃CN (1.0 mL) at 75 °C for 15 min under microwave irradiation; then 37 wt% formaldehyde solution (0.5 mmol) were added and performed at 75 °C for 10 min under microwave irradiation; isolated yield.

(苯基)并不会对反应产生明显的不利影响, 以 50%的产率得到相应的目标化合物 **4j**。正如预期的那样, 该方法还可兼容二烯丙基胺, 并以 66%的收率得到相应的产物 **4m**。与异丁醛相比, 环丙基甲醛和环己基甲醛也具有相容性, 提供了 73%产率的目标产物 **4k** 和 61%产率的 **4l**。最后, 对非对称和对称的二烷基仲胺展开了考察。结果表明, 这两类底物也能很好地适用于此反应体系, 以良好到优秀的产率得到相应的产物 **4n**~**4t**。令人遗憾的是, 在使用吗啉或吡咯烷时并没有分离获得所需的产物, 具体原因仍不清楚。

2.3 反应机理推测

为更好地了解反应的历程, 开展了控制实验, 如 Scheme 2 所示。研究发现在标准反应条件下, 丙炔酸并不能与 *N*-甲基烯丙基胺和异丁醛反应得到预期化合物 **5**

(Scheme 2a)。另外, 用苯基丙炔酸代替丙炔酸开展上述反应, 也只能以 35%的产率获得相应产物 **6** (Scheme 2a)。上述结果与以往的研究存在一定的冲突^[18,28], 反应体系中过量原料胺的存在可能导致反应被严重抑制。通过核磁共振氢谱分析检测到了混合反应液中一定量缩醛胺中间体的存在, 此说明了上述胺与醛原位生成的亚胺正离子中间体被反应体系中多余的胺捕获。当采用较少量 *N*-甲基烯丙基胺时, 以 67%的收率得到化合物 **5** (Scheme 2b)。

根据上述结果和以往的研究基础^[27,30-32], 推测了可能的反应途径如 Scheme 3 所示。首先丙炔酸与铜盐作用产生炔酸铜 **I**, 再经脱羧并与原位生成的亚胺离子中间体 **II** 作用转化为铜络合物 **III**。随后, 此金属铜物种进攻胺和甲醛反应所得的亚胺离子 **V**, 得到丙炔胺铜配合物 **IV**。最后, 中间体 **IV** 再进一步与亚胺离子 **II** 反应

图式 2 控制实验

Scheme 2 Control experiment

得到最终目标化合物 **4**, 同时实现一价铜催化剂的再生.

图式 3 反应机理的推测

Scheme 3 Proposed mechanistic pathways

2 结论

本文通过一锅二步的策略将铜催化的丙炔酸、烷基仲胺、醛和甲醛之间的串联反应, 应用于一系列非对称 1,4-二氨基-2-丁炔的合成, 从而避免了常规方法, 需要多步完成所带来的原子和步骤经济性问题. 该转化具有较好的产物收率, 同时具备催化剂廉价易得、合成方法操作简便、底物适应性良好等优点.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Avance III-400 MHz 核磁共振测量仪(德国布鲁克公司); ESI-LCMS-IT-TOF HRMS 高分辨质谱仪(日本岛津公司); LC-MS 6130 液质联用仪(美国安捷伦); 实验用的所有试剂均为市售试剂且无需纯化, 所有反应溶剂均

为分析纯且无需进一步纯化即可使用.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 **4a~4s** 的一般合成步骤

在 10 mL 微波管中, 依次加入胺 **1** (1.5 mmol)、醛 **2** (0.6 mmol)、丙炔酸 **3** (0.7 mmol)、CuI (0.15 mmol) 和 1.0 mL 乙腈, 然后加入磁子. 在 75 °C、100 W 的 Biotage 微波反应器中反应 15 min, 然后将 37% 的甲醛溶液 (0.5 mmol) 加入微波管中, 再在 75 °C、100 W 的 Biotage 微波反应器中反应 10 min. 将所得反应混合物快速柱层析, 洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯 ($V:V=25:1\sim10:1$). 所得产物 **4** 为浅黄色油状液体.

3.2.2 产物的表征数据

N^1,N^4 -二烯丙基- N^1,N^4 -5-三甲基-2-己炔-1,4-二胺 (**4a**)^[27]: 103.0 mg, 产率 88%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.88~5.79 (m, 2H), 5.24~5.10 (m, 4H), 3.40 (d, $J=2$ Hz, 2H), 3.10~3.07 (m, 3H), 2.97~2.94 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.78~1.74 (m, 1H), 1.04 (d, $J=8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 136.5, 135.4, 118.0, 116.9, 82.2, 79.9, 62.8, 58.9, 58.1, 45.3, 41.6, 37.8, 31.0, 20.8, 19.7; MS (ESI) m/z : 235.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N^1,N^4 -二烯丙基- N^1,N^4 -二甲基-2-己炔-1,4-二胺 (**4b**): 72.2 mg, 产率 66%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.94~5.75 (m, 2H), 5.24~5.12 (m, 4H), 3.49 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.19~2.96 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.61 (t, $J=11.0$ Hz, 2H), 1.57~1.34 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 136.0, 135.3, 117.9, 117.4, 82.6, 79.7, 58.8, 58.1, 55.4, 45.3, 41.5, 37.4, 36.1, 19.8, 13.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.2174, found 235.2172.

N^1,N^4 -二烯丙基- N^1,N^4 -二甲基-2-奎炔-1,4-二胺 (**4c**): 93.8 mg, 产率 68%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.91~5.80 (m, 2H), 5.18 (m, 4H), 3.46 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.19~2.96 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.65~1.60 (m, 2H), 1.39~1.20 (m, 8H), 0.88 (t, $J=6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 136.2, 135.4, 117.7, 117.1, 82.7, 79.5, 58.8, 58.1, 55.6, 45.2, 41.5, 37.4, 34.1, 31.7, 29.6, 28.9, 26.6, 22.5, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277.2644, found 277.2644.

N^1,N^4 -二烯丙基-5-乙基- N^1,N^4 -二甲基-2-己炔-1,4-二胺 (**4d**): 82.5 mg, 产率 63%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.94~5.73 (m, 2H), 5.29~5.02 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.22 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.11 (t, $J=$

11.0 Hz, 3H), 2.99~2.94 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.77~1.63 (m, 1H), 1.62~1.45 (m, 2H), 1.43~1.36 (m, 2H), 0.88 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 136.5, 135.3, 117.9, 116.8, 82.4, 79.8, 58.8, 58.5, 58.3, 45.3, 42.1, 41.5, 37.8, 22.2, 20.5, 10.5, 9.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.2487, found 263.2487.

N^1,N^4 -二烯丙基-1-环己基- N^1,N^4 -二甲基-2-丁炔-1,4-二胺(**4e**): 95.9 mg, 产率 70%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.91~5.76 (m, 2H), 5.29~5.04 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.14~3.08 (m, 4H), 3.01~2.90 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.06~2.00 (m, 2H), 2.06~1.64 (m, 3H), 1.52~1.42 (m, 1H), 1.31~1.11 (m, 3H), 1.04~0.80 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 136.5, 135.4, 117.8, 116.8, 82.0, 80.1, 61.4, 58.9, 58.0, 45.3, 41.6, 40.1, 37.8, 31.2, 30.2, 26.7, 26.1, 25.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.2487, found 275.2488.

N^1,N^4 -二烯丙基-1-环丙基- N^1,N^4 -二甲基-2-丁炔-1,4-二胺(**4f**): 97.0 mg, 产率 84%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.92~5.79 (m, 2H), 5.25~5.12 (m, 4H), 3.53 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.26~3.12 (m, 1H), 3.07~3.02 (m, 3H), 2.32 (d, $J=4.1$ Hz, 6H), 1.09~1.01 (m, 1H), 0.64~0.42 (m, 3H), 0.39~0.27 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 136.0, 135.3, 117.9, 117.5, 80.4, 79.5, 58.9, 58.8, 58.2, 45.1, 41.6, 38.0, 13.1, 3.2, 2.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.2018, found 233.2018.

N^1,N^4 -二烯丙基- N^1,N^4 -二甲基-1-苯基-2-丁炔-1,4-二胺(**4g**): 67.6 mg, 产率 50%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.36~7.25 (m, 3H), 5.98~5.77 (m, 2H), 5.35~5.07 (m, 4H), 4.81 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.16~3.11 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 139.1, 136.2, 135.4, 128.3, 128.0, 127.4, 117.9, 117.4, 82.5, 80.3, 59.4, 59.0, 57.8, 45.4, 41.7, 37.7, 29.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269.2018, found 269.2017.

N^1,N^4 -二烯丙基-1-对氟苯基- N^1,N^4 -二甲基-2-丁炔-1,4-二胺(**4h**): 82.7 mg 浅黄色油状液体, 产率 59%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64~7.46 (m, 2H), 7.02 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.96~5.79 (m, 2H), 5.34~5.03 (m, 4H), 4.77 (s, 1H), 3.51 (d, $J=1.7$ Hz, 2H), 3.20~3.03 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.4, 160.9, 136.0, 135.4, 134.9, 129.9, 129.8, 117.9, 117.4, 114.9, 114.6, 82.8, 80.0, 59.0,

58.7, 57.7, 45.3, 41.7, 37.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.1924, found 287.1924.

N^1,N^4 -二烯丙基- N^1,N^4 -二甲基-1-对甲苯基-2-丁炔-1,4-二胺(**4i**): 104.6 mg, 产率 74%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.97~5.76 (m, 2H), 5.32~5.09 (m, 4H), 4.76 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.25~3.02 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 137.0, 136.3, 136.1, 135.4, 128.7, 128.2, 117.9, 117.3, 82.2, 80.5, 59.1, 58.9, 57.7, 45.4, 41.7, 37.7, 21.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.2174, found 283.2171.

N^1,N^4 -二烯丙基- N^1,N^4 -二甲基-1-(2-苯基苯基)-2-丁炔-1,4-二胺(**4j**): 85.5 mg, 产率 50%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.39~7.25 (m, 5H), 7.24 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.45~5.43 (m, 1H), 5.24~5.05 (m, 4H), 4.66 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.10 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.07~3.00 (m, 1H), 2.92~2.87 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 142.6, 141.2, 136.8, 136.1, 135.4, 130.3, 129.6, 129.3, 127.6, 127.4, 126.8, 117.9, 116.8, 81.9, 81.5, 58.9, 57.8, 56.8, 45.4, 41.7, 36.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.2331, found 345.2332.

N^1,N^1,N^4,N^4 -四烯丙基-1-环丙基-2-丁炔-1,4-二胺(**4k**): 103.6 mg, 产率 73%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.99~5.67 (m, 4H), 5.35~4.93 (m, 8H), 3.67 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.98~2.92 (m, 2H), 1.04 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 0.64~0.38 (m, 3H), 0.34~0.28 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 137.0, 135.5, 117.8, 116.5, 82.6, 79.2, 77.3, 77.0, 76.7, 58.3, 56.4, 54.0, 41.6, 40.3, 31.3, 30.3, 26.7, 26.1, 25.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.2331, found 285.2332.

N^1,N^1,N^4,N^4 -四烯丙基-1-环己基-2-丁炔-1,4-二胺(**4l**): 99.4 mg, 产率 61%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.02~5.63 (m, 4H), 5.35~4.97 (m, 8H), 3.44 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J=18.3$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J=9.6$ Hz, 5H), 2.88~2.83 (m, 2H), 2.04 (t, $J=13.7$ Hz, 2H), 1.82~1.61 (m, 3H), 1.57~1.42 (m, 1H), 1.32~1.08 (m, 3H), 1.00~0.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 136.7, 135.4, 117.9, 116.9, 80.2, 79.5, 77.3, 77.0, 76.7, 56.4, 55.8, 54.2, 41.4, 29.6, 13.2, 3.4, 1.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.2800, found 327.2802.

N^1,N^1,N^4,N^4 -四烯丙基-5-甲基-2-己炔-1,4-二胺(**4m**): 95.1 mg, 产率 66%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.84~5.63 (m, 4H), 5.27~4.90 (m, 8H), 3.38 (s, 2H), 3.30~3.13 (m, 2H), 3.08 (d, $J=6.7$ Hz, 4H), 2.98 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.81~2.76 (m, 2H), 1.76~1.66 (m, 1H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 136.9, 135.4, 118.0, 116.6, 82.9, 78.8, 77.3, 77.0, 76.7, 59.6, 56.4, 54.0, 41.4, 31.2, 20.8, 19.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.2487, found 287.2488.

5-甲基- N^1,N^1,N^4,N^4 -四丙基-2-己炔-1,4-二胺(**4n**): 117.6 mg, 产率 80%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.44 (s, 2H), 2.90 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.50~2.33 (m, 6H), 2.32~2.20 (m, 2H), 1.79~1.64 (m, 1H), 1.54~1.31 (m, 8H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.91~0.86 (m, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 83.0, 78.7, 61.1, 55.8, 53.6, 41.9, 31.2, 21.5, 20.8, 20.6, 20.1, 11.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.3113, found 295.3133.

N^1,N^1,N^4,N^4 -四丁基-5-甲基-2-己炔-1,4-二胺(**4o**): 161.5 mg, 产率 92%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.58 (s, 2H), 2.94 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.71~2.54 (m, 4H), 2.50~2.43 (m, 2H), 2.40~2.24 (m, 2H), 1.78~1.69 (m, 1H), 1.59~1.52 (m, 4H), 1.43~1.22 (m, 12H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.97~0.89 (m, 15H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 77.3, 77.0, 76.7, 61.0, 53.5, 51.4, 41.6, 31.1, 30.6, 28.7, 20.7, 20.6, 20.0, 14.0, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.3739, found 351.3739.

N^1,N^1,N^4,N^4 -四己基-5-甲基-2-己炔-1,4-二胺(**4p**): 203.7 mg, 产率 88%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.59 (s, 2H), 2.94 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 2.73~2.52 (m, 4H), 2.48~2.41 (m, 2H), 2.28~2.23 (m, 2H), 1.84~1.67 (m, 1H), 1.58 (s, 4H), 1.35 (d, $J=37.6$ Hz, 28H), 1.02 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J=6.5$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 77.3, 77.0, 76.7, 61.0, 53.9, 51.7, 41.6, 31.8, 31.6, 31.1, 27.1, 27.1, 22.6, 22.5, 20.7, 20.1, 14.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{63}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.4991, found 463.4990.

N^1,N^1,N^4,N^4 -四异丁基-5-甲基-2-己炔-1,4-二胺(**4q**): 143.9 mg, 产率 82%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.37 (s, 2H), 2.88 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 2.22~2.18 (m, 5H), 2.09~1.94 (m, 2H), 1.75~1.61 (m, 5H), 1.03~0.99 (m, 6H), 0.94~

0.81 (m, 24H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 82.3, 79.4, 77.2, 76.9, 76.6, 62.5, 61.5, 60.7, 42.6, 30.8, 26.3, 26.0, 21.2, 21.0, 20.8, 20.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.3739, found 351.3737.

N^1,N^1,N^4,N^4 -四乙基-5-甲基-2-己炔-1,4-二胺(**4r**): 得 87.2 mg, 产率 73%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.47 (s, 2H), 2.96 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.63~2.51 (m, 6H), 2.40~2.23 (m, 2H), 1.79~1.70 (m, 1H), 1.09~1.01 (m, 15H), 0.95 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 82.9, 78.4, 77.3, 77.0, 76.6, 60.2, 47.2, 44.8, 40.6, 31.2, 20.7, 20.0, 13.7, 12.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.2487, found 239.2487.

N^1,N^4 -二丁基- N^1,N^4 ,5-三甲基-2-己炔-1,4-二胺(**4s**): 104.1 mg, 产率 78%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.41 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.48~2.31 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.82~1.67 (m, 1H), 1.52~1.23 (m, 8H), 1.05 (t, $J=8.4$ Hz, 3H), 1.00~0.82 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 82.2, 79.8, 77.3, 77.0, 76.7, 63.5, 55.4, 54.6, 45.6, 42.0, 37.8, 30.9, 30.0, 29.7, 20.8, 20.6, 20.5, 19.7, 14.0, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.2800, found 267.2800.

N^1,N^4 ,5-三甲基- N^1,N^4 -二丙基-2-己炔-1,4-二胺(**4t**): 83.3 mg, 产率 70%. 浅黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.40 (s, 2H), 2.90 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.44~2.31 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.81~1.68 (m, 1H), 1.55~1.37 (m, 4H), 1.04 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.97~0.87 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 77.5, 75.0, 58.8, 52.9, 52.0, 40.9, 37.2, 33.1, 26.2, 16.2, 16.0, 15.0, 7.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.2487, found 239.2488.

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

References

- [1] Volla, C. M.; Atodiressei, R. I.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390.
- [2] Pellissier, H. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442.
- [3] Lu, L. Q.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1278.
- [4] Li, X. M.; Jia, X. S.; Yin, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2237 (in Chinese).
(李修明, 贾学顺, 殷亮, 有机化学, **2017**, *37*, 2237.)
- [5] Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695.
- [6] Liu, S. Y.; Yao, W. F.; Liu, Y. Wei, Q. H., Chen, J. H.; Wu, X.; Xia, F.; Hu, W. H. *Sci. Adv.* **2017**, *3*, e1602467.
- [7] Xu, J.; Fan, W. G.; Popowycz, F.; Queneau, Y.; Gu, Y. L. *Chin.*

- J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2131 (in Chinese).
(徐静, 范维刚, 波波维奇·弗洛伦斯, 葛诺伊夫, 顾彦龙, 有机化学, **2019**, 39, 2131.)
- [8] Doemling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
[9] He, Y.; Li, Z. H.; Tian, G. L.; Song, L. L.; Meervelt, L. V.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6413.
[10] Xu, R. Q.; Gu, Q.; You, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 7252.
[11] Irudayanathan, F. M.; Lee, S. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2318.
[12] Feng, H. D.; Jia, H. H.; Sun, Z. H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2447.
[13] Priebbenow, D. L.; Becker, P.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 6155.
[14] Zhang, J. Y.; Huang, X.; Shen, Q. Y.; Wang, J. Y.; Song, G. H. *Chin. Chem. Lett.* **2018**, 29, 197.
[15] Feng, H. D.; Jia, H. H.; Sun, Z. H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11812.
[16] Zhao, Y. W.; Feng, Q.; Song, Q. L. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, 27, 571.
[17] Wang, J. Y.; Shen, Q. Y.; Zhang, J. Y.; Song, G. H. *Tetrahedron. Lett.* **2015**, 56, 903.
[18] Ermolat'ev, D. S.; Feng, H. D.; Song, G. H.; Van der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5346.
[19] Jayaraman, A.; Cho, E.; Francis, M. I.; Jimin, K.; Lee, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 360, 130.
[20] Shi, L. L.; Jia, W.; Li, X.; Jiao, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1951.
[21] Raja, G. C. E.; Irudayanathan, F. M.; Kim, H. S.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 5244.
[22] Park, K.; Bae, G.; Moon, J.; Choe, J.; Song, K. H.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6244.
[23] Yu, M.; Pan, D. L.; Jia, W.; Chen, W.; Jiao, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1287.
[24] Kim, W.; Park, K.; Park, A.; Choe, J.; Lee, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1654.
[25] Moon, J.; Jeong, M.; Nam, H.; Ju, J. H.; Moon, J. H.; Jung, H. M.; Lee, S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 945.
[26] Feng, H. D.; Ermolat'ev, D. S.; Song, G. H.; Van der Eycken, E. V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5149.
[27] Feng, H. D.; Zhao, P. F.; Huang, L. L.; Sun, Z. H. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 161.
[28] Feng, H. D.; Zhang, Y. Z.; Zhang, Z. D.; Chen, F. B.; Huang, L. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1931.
[29] Chen, C. L.; Wu, J. J.; Yan, G. B.; Huang, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 151415.
[30] Lee, Y.; Park, K.; Kim, H. S.; Kim, J. *ARKIVOC* **2016**, V, 1.
[31] Zhao, W. J.; Huang, L.; Guan, Y.; Wulff, W. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 3436.
[32] Zhao, P. F.; Feng, H. D.; Pan, H. R.; Sun, Z. H.; Tong, M. C. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 37.

(Li, L.; Fan, Y.)