

铜纳米颗粒催化的炔、二卤甲烷、胺三组分偶联反应研究

曾苏伟^{†,a} 徐森^{†,a} 王勇^a 喻敏^a
朱荔^b 姚小泉^{*,a}(^a 南京航空航天大学材料科学与技术学院 南京 210016)(^b 南京医科大学药学院 南京 210029)

摘要 以铜纳米颗粒作为催化剂, Cs₂CO₃ 为碱, 二卤甲烷为底物和溶剂, 发展了一个高效的催化炔、二卤甲烷、胺三组分偶联反应(AHA 偶联反应)生成炔丙胺的反应体系. 与文献相比, 该催化体系具有催化剂廉价易得、反应条件相对温和、底物适应性优良、使用单一溶剂体系后处理方便的特点. 同时, 以铜纳米颗粒为催化剂, 易于实现催化剂的有效循环利用, 经 5 次反应催化活性未见明显下降.

关键词 铜纳米颗粒; AHA 偶联反应; 炔丙胺; 催化剂循环

Copper Nanoparticles Catalyzed Three-Component Coupling of Alkyne, Dihalomethane and Amine for the Synthesis of Propargylic Amine

Zeng, Suwei^{†,a} Xu, Sen^{†,a} Wang, Yong^a Yu, Min^a Zhu, Li^b Yao, Xiaoquan^{*,a}(^a Department of Applied Chemistry, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016)(^b School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 210029)

Abstract A copper nanoparticles-catalyzed three-component coupling reaction of alkyne, dihalomethane, and amine (AHA coupling) was reported for the synthesis of propargylic amine. The catalytic AHA coupling reaction was carried out under mild conditions with dihalomethane as substrate and solvent, and good to excellent yields were also achieved. Furthermore, the nanoparticle catalyst could be recovered and reused effectively, and no obvious reduction on catalytic activity was observed for five recycles.

Keywords copper nanoparticles; AHA coupling reaction; propargylic amines; catalyst recycling

经由碳-氢键活化和碳-卤键活化形成碳-碳键是有机合成化学中最让人关注的反应之一^[1]. 对这类反应的探索给我们在合成、构建化合物时提供了很多新的路线和方法, 提供了更多的选择和可能. 近年来, 炔丙胺作为一类重要的有机化合物, 引起了人们的广泛关注. 一方面炔丙胺作为重要中间体可以合成许多具有重要价值的化合物, 如烯丙胺类化合物^[2,3]、噁唑烷酮^[4,5]、丙二烯^[6]、取代吡咯类化合物^[7]等, 同时一些炔丙胺化合物本身就具有重要的生物活性^[8].

传统方法中, 炔丙胺是通过使用叔丁基锂、格氏试

剂和金属氢化物等敏感的有机金属试剂, 通过分步反应制备得到的^[9], 这些方法都有很大的局限性. 近 10 年来, 一种通过端炔、醛、胺三组分偶联反应合成炔丙胺的方法(即所谓的 A3 反应)受到人们普遍的关注. 研究发现很多金属催化剂能很好地催化该反应的进行, 如 Cu^[10], Ag^[11], Au^[12], Zn^[13], Fe^[14], In^[15], Ir^[16], Co^[17], Hg^[18], Ni^[19]等. 最近研究发现, 一种新型的三组分偶联反应——端炔、二卤甲烷、胺三组分偶联反应(即 AHA 反应)也能够得到炔丙胺产物(Eq. 1), 目前报道的催化剂主要有 Au^[20], CuCl^[21], In₂O₃^[22]和 CoCl₂^[23], 上述催化剂都能有

* E-mail: yaqxq@nuaa.edu.cn

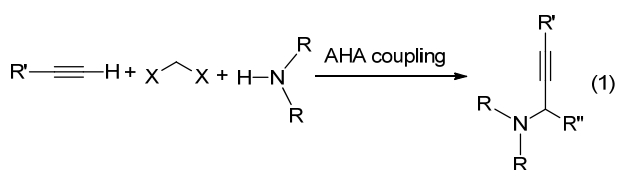
Received December 27, 2014; revised March 12, 2015; published online March 17, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21172107).

国家自然科学基金(No. 21172107)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

效催化该反应的进行。



尽管上述催化反应体系各有优点,但是依然普遍存在诸如需要使用额外溶剂、后处理麻烦、催化剂不能实现循环利用等缺点。近年来,随着对于纳米催化剂的合成研究和催化研究,在有机合成方面,纳米催化剂也越来越被人们所关注^[24]。研究报道表明,金属纳米催化剂催化有机反应时一般具有以下两个特点。第一,高的化学活性。由于存在表面界面效应即随着纳米颗粒的粒径减小,其比表面积迅速增大,表面暴露的原子数也增多,而这些原子由于存在悬空键,具有很高的反应活性,同时可能存在的纳米尺寸效应也会导致其有较高的反应活性。第二,金属纳米催化体系兼具均相催化和多相催化的优点。由于纳米催化剂的粒径较小,相对分散性更好,因此具有均相催化的体系催化效率高、效果好等优点。同时,在结束反应后,通过过滤、离心等方法,能够很方便地将金属纳米颗粒从体系中分离出来,因此金属纳米催化剂能够很好地达到回收再利用的目标^[24,25]。近年来,我们组^[26]也报道了一系列基于 IB 族金属纳米颗粒催化的合成反应。基于以往的研究,本工作试图在温和的反应条件下,利用铜纳米颗粒(Cu NPs)作为催化剂催化该 AHA 偶联反应,并使用二氯甲烷作为反应物和唯一溶剂,期望使得反应条件更加温和,后处理方便,催化剂可循环利用,实现反应的绿色化。

1 结果与讨论

1.1 催化条件的筛选

选择在氮气保护下以苯乙炔(**1a**)、六氢吡啶(**2a**)和二氯甲烷(**3a**)的三组分偶联反应为模板反应,通过对温度、碱、溶剂等的筛选,寻找铜纳米颗粒催化 AHA 反应发生的最优条件,所得结果如表 1 所示。

首先,选择 5 mol% Cu NPs 作为催化剂,二氯甲烷作为溶剂,60 °C 下反应 24 h,以 28% 的产率得到三组分偶联产物炔丙胺 **4a**。上述结果表明,Cu NPs 作为催化剂可以单独催化苯乙炔、二氯甲烷、六氢吡啶发生 AHA 偶联反应,但反应产率不高(表 1, Entry 1)。

考虑到反应的净结果是生成 2 equiv. 的盐酸,所以有必要再往体系中加入一定量的碱以减少副反应的产生,提高反应产率。因此,添加一系列的碱,以期提高反应产率,其结果见表 1 中 Entries 2, 4~7。当分别加入 1 equiv. 的无机碱如 Na₂CO₃, K₂CO₃ 和 Cs₂CO₃ 时发现,

表 1 铜纳米颗粒催化的苯乙炔(**1a**)、六氢吡啶(**2a**)和二氯甲烷(**3a**)的 AHA 偶联反应^a

Table 1 Copper nanoparticles catalyzed AHA reaction of **1a**, **2a** and **3a**

Entry	Cat. (mol%)	Base (equiv.)	Solvent	Yield ^b /%
1	Cu NPs (5)	None	CH ₂ Cl ₂	28
2	Cu NPs (5)	Cs ₂ CO ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	91
3	None	Cs ₂ CO ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	NR ^c
4	Cu NPs (5)	Na ₂ CO ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	34
5	Cu NPs (5)	K ₂ CO ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	86
6	Cu NPs (5)	TMEDA (1)	CH ₂ Cl ₂	77
7	Cu NPs (5)	DBU (1)	CH ₂ Cl ₂	76
8	Cu NPs (5)	Cs ₂ CO ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	93
9	Cu NPs (5)	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	CH ₂ Cl ₂	65
10	Cu NPs (10)	Cs ₂ CO ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	92
11	Cu NPs (1)	Cs ₂ CO ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	70
12 ^d	Cu NPs (5)	Cs ₂ CO ₃ (1)	Acetonitrile	65
13 ^d	Cu NPs (5)	Cs ₂ CO ₃ (1)	Toluene	68
14	Cu NPs (5)	Cs ₂ CO ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	63 ^e
15	Cu NPs (5)	Cs ₂ CO ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	93 ^f
16	Cu NPs (5)	Cs ₂ CO ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	92 ^g
17	Silica gel supported Cu NPs (5)	Cs ₂ CO ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	86
18	SiO ₂ supported Cu NPs (5)	Cs ₂ CO ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	83
19	Activated-carbon supported Cu NPs (5)	Cs ₂ CO ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	50

^a Molar ratio of phenylacetylene to piperidine is 1 : 1.2, 2 mL of CH₂Cl₂ as substrate and solvent, stirred in a sealed tube at 60 °C. ^b Isolated yields. ^c No reaction. ^d Molar ratio of phenylacetylene to CH₂Cl₂ is 1 : 1.1. ^e Reaction was carried out at 50 °C. ^f Reaction was carried out at 70 °C. ^g Reaction was carried out at 80 °C.

加入 Na₂CO₃ 时产率提高到 34%, 而加入 K₂CO₃ 和 Cs₂CO₃ 后产率发生显著提高, 分别达到 86% 和 91%; 同时我们还尝试加入有机碱促进该反应, 当分别加入 1 equiv. 的 DABCO 和 DBU 时, 发现产率也有明显的提高, 分别达到 77% 和 76%。

上述结果表明, 当加入强碱性物质 K₂CO₃ 和 Cs₂CO₃ 时, 能得到较高收率的反应产物, 并且碱性越强, 反应收率越高。其中以 Cs₂CO₃ 作为碱时, 该反应产率能达到最高。

同时也对碱加入量进行了考察(表 1, Entries 8, 9), 结果表明: 当提高碱的加入量, 从 1 equiv. 增加到 2 equiv. 时, 其产率并未发生明显的变化; 碱的加入量从 1 equiv. 降低到 0.5 equiv. 时, 该反应产率由原来的 91% 大

幅下降至 65%, 说明生成的 HCl 将会抑制该反应的进行, 必须加入足够量的碱以保证反应的进行(表 1, Entry 2 vs. Entry 9). 上述结果说明 1 equiv. 的 Cs_2CO_3 是比较合适的.

值得注意的是: 从文献[20~23]的报道可知, 目前在 AHA 偶联反应中, 二氯甲烷仅作为底物使用, 而不能同时利用其作为单一溶剂, 还必须加入其它溶剂进行稀释, 常见有 DMSO、DMF、乙腈等; 过量二氯甲烷反而不利于反应的进行. 这无疑增加了反应的复杂性, 降低了体系效率, 为后处理带来了不必要的麻烦. 而与文献报道结果相反, 从前述实验结果可以看出, 在我们报道的 Cu NPs 催化的 AHA 反应中, 可以使用二氯甲烷同时作为底物和溶剂.

对于溶剂的选择上, 还对比了二氯甲烷、乙腈、甲苯作为溶剂的不同效果(表 1, Entries 2, 12, 13). 结果表明: 二氯甲烷作为溶剂时反应效果最好, 产率最高; 而选择乙腈和甲苯, 尽管反应也能进行, 但只有 65%和 68%的产率. 上述结果说明该 Cu NPs 催化体系中不需要添加其它溶剂, 过量二氯甲烷反而有利于该反应的进行, 并不会导致其它副反应的发生; 二氯甲烷溶剂的使用也使后处理更为方便.

值得特别指出的是, 将该 Cu NPs 催化体系和文献[21]报道的 CuCl 催化体系做简单比较, 文献中利用 CuCl 作为催化剂, 当使用二氯甲烷作为单一溶剂时, 只得到 70%炔丙胺产物; 而本工作中使用二氯甲烷作为单一溶剂, 得到 92%的炔丙胺产物, 显示了该 Cu NPs 催化体系的特别之处.

还对反应温度进行考察, 分别检测了该反应体系在 50, 60, 70 和 80 °C 时的反应产率(表 1, Entries 2, 14~16). 结果表明升高温度的确能促进该反应的进行, 反应温度为 60 °C 时, 反应产率达到 91%, 温度降低到 50 °C 时, 产率大大降低, 当温度从 60 °C 继续增加到 70, 80 °C 时, 反应产率略有增加, 但增加幅度很小.

同时, 尝试用负载型铜纳米颗粒对该反应进行催化(表 1, Entries 17~19). 其中以硅胶负载 Cu NPs 和二氧化硅负载 Cu NPs 的催化效果较好, 但均低于 Cu NPs; 而活性碳负载 Cu NPs 对反应的催化效果较差.

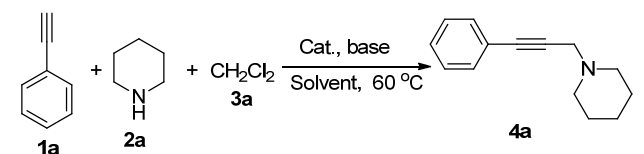
除此之外, 以当前条件(表 1, Entry 2)对其它金属催化剂进行了评价, 其结果如表 2 所示.

首先, 考虑了同为 IB 族金属的 Ag 盐及 Ag NPs 作为催化剂催化该 AHA 反应(表 2, Entries 1, 2). 结果表明, 金属 Ag 也能催化该反应的进行, 以 70%左右的产率得到炔丙胺, 但反应中同时伴随着部分副产物的产生, 产物不单一.

Zn 盐虽然通常被认为是路易斯酸, 但研究表明 Zn 盐

表 2 其它金属催化剂催化的 1a, 2a 和 3a 的 AHA 反应^a

Table 2 AHA reaction of 1a, 2a and 3a catalyzed by other metal catalysts



Entry	Cat. (mol%)	Base (equiv.)	Solvent	Yield ^b /%
1	AgI (5)	Cs_2CO_3 (1)	CH_2Cl_2	72
2	Ag NPs (5)	Cs_2CO_3 (1)	CH_2Cl_2	67
3	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (5)	Cs_2CO_3 (1)	CH_2Cl_2	71
4	ZnBr_2 (5)	Cs_2CO_3 (1)	CH_2Cl_2	72
5	ZnCl_2 (5)	Cs_2CO_3 (1)	CH_2Cl_2	84
6	AlCl_3 (5)	Cs_2CO_3 (1)	CH_2Cl_2	78
7	CoCl_2 (5)	Cs_2CO_3 (1)	CH_2Cl_2	62

^a Molar ratio of phenylacetylene to piperidine is 1 : 1.2, 2 mL of CH_2Cl_2 as substrate and solvent, stirred in a sealed tube at 60 °C. ^b Isolated yields.

也能催化醛、炔、胺三组分偶联反应(A3 反应)的进行^[13]. 因此, 猜测 Zn 盐也可能催化当前 AHA 偶联反应的进行. 实验证明, Zn 盐是除了铜纳米颗粒外对 AHA 反应催化效果较好的一类催化剂. 我们尝试了三种 Zn 盐, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, ZnBr_2 和 ZnCl_2 , 都能很好的催化 AHA 反应的进行(表 2, Entries 3~5). 其中以 ZnCl_2 效果最好, 催化产率能达到 84%. 值得注意的是, 在以 ZnCl_2 作为催化剂时, 反应试剂、反应溶剂、反应使用的封管在使用前都必须进行严格干燥处理, 操作过程中必须保证体系无水, 否则, 反应产率将大大降低. 分析其原因, 可能是体系中如果有水, 将会使催化剂 Zn 盐发生水解, 降低其催化效果. 反观 Cu NPs 催化的反应中, 可以直接使用市售分析纯 CH_2Cl_2 , 无需进行干燥.

同时考察了 AlCl_3 , CoCl_2 作为催化剂对 AHA 反应催化效果, 发现也都能催化该反应的进行.

综合表 1、表 2 结果, 通过对反应条件的筛选, 发现最佳的催化条件为: 氮气氛下以 5 mol% Cu NPs 为催化剂, 1 equiv. Cs_2CO_3 为碱, 二氯甲烷为底物和唯一溶剂, 60 °C 反应 24 h.

1.2 底物适应性研究

根据上述的最优条件, 通过改变炔、胺的取代基, 制备合成了一系列具有不同取代基的炔丙胺, 如表 3 所示.

由表 3 可知, 5 mol% Cu NPs 作为催化剂, 1 equiv. Cs_2CO_3 为碱, 二氯甲烷为溶剂时, 不同取代的端炔、仲胺、二氯甲烷都能发生三组分偶联反应生成相应的炔丙胺产物. 以吸电子基取代的苯乙炔、供电子基取代的苯乙炔、直链烷基二级胺、环状二级胺等作为底物时, 都可以顺利在该催化体系下发生三组分偶联反应.

从表 3 可以看出: 二级胺在该体系下都能顺利反应.

表 3 Cu NPs 催化的 AHA 偶联反应底物适应性^a

Table 3 Substrates scale study on Cu NPs-catalyzed AHA coupling reaction

$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{H} \\ \text{1} \end{array} + \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^2 \\ \text{2} \end{array} + \begin{array}{c} \text{X} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{X} \\ \text{3} \end{array} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{X}_2, 60^\circ\text{C}, 24\text{ h}]{5\text{ mol\% Cu NPs}, 1\text{ equiv. Cs}_2\text{CO}_3} \begin{array}{c} \text{R}^1 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^2 \\ \text{4} \end{array} $				
Entry	Alkyne	Amine	4	Yield ^b /%
1			4a	91 (94 ^c)
2			4b	87 (92 ^c)
3			4c	92 (92 ^c)
4			4d	83 (89 ^c)
5			4e	58 (87 ^c)
6			4f	86 (91 ^c)
7			4g	82
8			4h	88
9			4i	78
10			4j	43
11			4k	94 (94 ^c)
12			4l	85
13			4m	92
14			4n	85
15			4o	60

续表

Entry	Alkyne	Amine	4	Yield ^b /%
16			4p	96 (96 ^c)
17			4q	93
18			4r	95
19			4s	76
20			4t	40
21			4u	96 (97 ^c)
22			4v	93
23			4w	91
24			4x	53
25			4y	45
26		R ³ NH ₂ ^d	NR ^e	

^a Molar ratio of phenylacetylene to piperidine is 1 : 1.2, 2 mL of CH₂Cl₂ as solvent and substrate. ^b Isolated yields. ^c CH₂Br₂ was used instead of CH₂Cl₂. ^d R³ = Ph, Bn, *i*-Pr. ^e No reaction.

当固定 R¹ = Ph 时, 考察不同的二级胺作为底物时的底物适应性时(表 3, Entries 1~5), 我们发现: 相对而言, 环状的六氢吡啶和吡咯烷以及直链的二乙基胺是较好的底物, 其炔丙胺产物产率较高, 对于含有杂原子的吗啡啉, 其反应产率也在 75% 以上, 而当使用位阻较大的二异丙基胺时, 反应产率显著下降, 可见, 胺上较大的位阻不利于该反应的进行。

实验也考察了伯胺对反应的适应性(表 3, Entry 26). 无论是具有芳香性的苯胺、苄胺, 还是异丙基胺作为底物时, 都不能发生三组分偶联反应. 可见, 该体系不适合伯胺的 AHA 反应. 这与目前文献报道的结果是一致的。

同时, 选择六氢吡啶作为胺来考察炔的底物适应性(表 3, Entries 1, 6, 11, 16, 21, 25). 当取代苯乙炔的取代基无论是给电子基(如 CH₃、OCH₃), 还是吸电子基(如

Br、Cl), 对反应影响都不大, 都得到较高产率, 可见芳香性端炔是较好的底物; 而当使用 1-己炔作为底物时, 也能发生三组分偶联反应, 但其产率较低, 只有 45%。

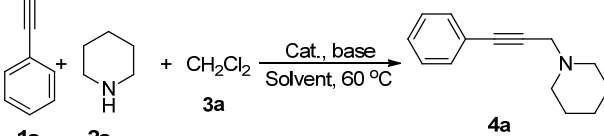
最后, 还考察了不同的二卤甲烷对于反应的影响。利用二溴甲烷代替二氯甲烷作为溶剂和底物时可以发现: 二溴甲烷在大部分例子中与二氯甲烷基本一致, 但对部分难反应底物, 如二异丙基胺, 适应性更好, 其生成炔丙胺的产率更高(表 3, Entry 5)。可能原因是, 反应过程溴比氯更容易离去, 从而促进反应的进行。虽然就反应效果而言, 二溴甲烷略优于二氯甲烷, 但二溴甲烷存在价格高昂, 分子量大, 且沸点较高等一系列缺点。

1.3 Cu NPs 催化的 AHA 偶联机理研究

对于 Cu NPs 催化的 AHA 偶联体系, 为了研究该体系中的催化活性物种, 是可能存在于溶液中的金属离子或配合物, 还是存在于 Cu NPs 固体催化剂表面的活性反应位点, 我们在最优反应条件下(5 mol% Cu NPs, 1 equiv. Cs_2CO_3 , 2 mL CH_2Cl_2), 设计了一个热分离实验^[27], 如表 4 所示。

表 4 Cu NPs 催化的 AHA 偶联反应热分离实验^a

Table 4 Hot-separation experiment on Cu NPs-catalyzed AHA coupling reaction.



Entry	Reaction time/h	Yield ^b /%
0	24	91
1	12	43
	24	45

^a Molar ratio of phenylacetylene to piperidine is 1 : 1.2, 2 mL CH_2Cl_2 as solvent; ^b Isolated yields

我们同时进行了 2 个平行反应, 分别将其标号为 0 和 1, 其中 0 号为对照反应, 直接反应 24 h 得到 91% 的炔丙胺产物。而对于 1 号反应, 在反应 12 h 后, 停止加热, 取样检测到有 43% 的炔丙胺产物生成; 并将其体系中的固体(包括催化剂和碱)在氮氛保护下滤除, 在滤液中补加 1 equiv. 的碱, 60 °C 下继续搅拌反应; 12 h 后检测到只有 45% 的炔丙胺产物生成。由此可见: 滤除催化剂后产率基本不变, 反应基本停止进行。根据上述实验结果, 我们推测该 AHA 反应应当发生在铜纳米颗粒的表面。

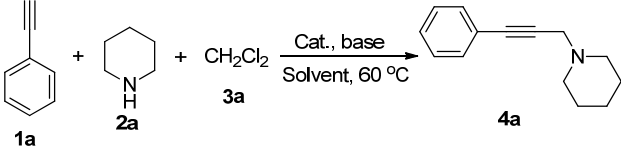
1.4 Cu NPs 催化剂循环性能的初步研究

通过上述热分离实验, 我们证明了该催化反应应当发生在铜纳米颗粒的表面。基于该实验事实, 我们对 Cu NPs、硅胶负载 Cu NPs、二氧化硅负载 Cu NPs 催化剂的循环性能做了考察。在最优反应条件(5 mol% NPs, 1

equiv. Cs_2CO_3 , 2 mL 的二氯甲烷)下, 选取苯乙炔、六氢吡啶、二氯甲烷作为底物, 测试催化剂在其循环利用后催化反应得到炔丙胺产物的产率。所得结果如表 5 所示。

表 5 铜纳米颗粒催化剂在 AHA 偶联反应中的循环性能^a

Table 5 Recyclability of Cu NPs catalyst in AHA coupling reaction



Catalyst	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5
Cu NPS	89%	87%	83%	82%	83%
Silica gel supported Cu NPs ^b	86%	73%	70%	—	—
SiO_2 supported Cu NPs ^b	86%	79%	73%	—	—

^a Molar ratio of phenylacetylene to piperidine is 1 : 1.2, 2 mL CH_2Cl_2 as solvent, 2 mmol scale reaction. ^b The loading amount of Cu NPs on support is 10 wt%.

如表 5 所示, 无负载的 Cu NPs 不仅初始催化效果好, 在循环性能方面, 即便经过了 5 次循环后, 依然保持着较高的催化活性。

同时测试了两种负载型催化剂的催化循环性能, 由表可知, 第一次循环后两种负载型催化剂依然能保持较高的催化活性; 但经过三次循环后, 催化剂活性发生了明显的下降, 产物产率下降。

由上可知, 无负载的 Cu NPs 在催化炔、二氯甲烷、胺三组分偶联反应不仅催化产率高, 同时经过多次循环利用, 依然能够保持高的催化活性, 初步实现了催化剂循环利用。而利用负载型 Cu NPs 并未达到进一步提高催化剂的循环性能的效果。

2 结论

以 Cu NPs 为催化剂, Cs_2CO_3 为碱, 二氯甲烷为溶剂, 成功实现了对炔、二卤甲烷、胺三组分偶联反应的催化, 探索出一个铜纳米颗粒催化的新型 AHA 偶联反应体系, 并在此基础上合成出一系列的炔丙胺化合物, 并实现了催化剂的有效循环利用。

与目前我们所知的文献相比, 该 AHA 反应体系具有下面几个特点。第一, 铜金属相对廉价, 其纳米颗粒容易制备; 第二, 催化生成产物产率高, 反应活性好, 反应底物适应性好; 第三, 该催化反应体系可以二氯甲烷为底物及溶剂, 后处理方便, 避免高沸点溶剂的使用; 第四, 易于实现催化剂的回收利用。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

反应底物均购自阿拉丁、百灵威、国药等公司, 所

有药品和试剂均为分析纯。 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 使用 Bruker AVANCE 300 及 Bruker AVANCE III 400 MHz 型核磁共振仪测定。

3.2 催化剂铜纳米颗粒的制备

参考文献[28]制备, 氮气氛围保护下, 往 250 mL 三口瓶中加入 200 mg $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 mmol), 去离子水 100 mL, 250 mg PVP(聚乙烯吡咯烷酮, 上海国药, 平均分子量 58000), 温度控制在 $40\text{ }^\circ\text{C}$, 搅拌 10 min 后, 向三口瓶中慢慢滴加 113 mg NaBH_4 (3 mmol), 168 mg KOH (3 mmol) 和 250 mg PVP 的水溶液 100 mL, 在 15 min 内滴加完毕。温度保持在 $40\text{ }^\circ\text{C}$, 反应 2 h 左右, 停止反应后将体系冷却至室温, 此时可以观察到有黑色粉末状固体沉淀生成, 离心分离(6500 r/min, 2 min), 可以得到黑色固体粉末, 黑色固体粉末再依次经过蒸馏水、乙醇、乙醚各洗涤三次, $80\text{ }^\circ\text{C}$ 真空干燥 5 h, 得黑色的铜粉末 52 mg, 产率 81%。

3.3 Cu 纳米颗粒催化的 AHA 反应

在氮气保护下, 向封管中依次加入苯乙炔(22 mg, 0.2 mmol)、六氢吡啶(20 mg, 0.24 mmol)、铜纳米颗粒(0.7 mg, 0.01 mmol)、碳酸铯(65 mg, 0.2 mmol)和二氯甲烷(2 mL), $60\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 24 h, TLC 检测, 反应结束, 反应混合物直接快速硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$)。得到淡黄色液体 **4a**, 产率 91%。

1-(3-苯基-2-炔丙基)-哌啶(**4a**): 产率 91%。淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.47~7.39 (m, 2H), 7.30~7.27 (m, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.57 (s, 4H), 1.66~1.61 (m, 2H), 1.53~1.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 132.9, 129.9, 129.3, 124.8, 86.5, 86.4, 54.9, 49.8, 27.4, 25.2。

N,N-二乙基-*N*-(3-苯基-2-炔丙基)胺(**4b**): 产率 87%。淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.45~7.37 (m, 2H), 7.33~7.27 (m, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.63 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 133.1, 129.6, 129.3, 124.8, 85.4, 85.8, 48.7, 42.9, 14.0。

1-(3-苯基-2-炔丙基)-四氢吡咯(**4c**): 产率 92%。淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.45~7.40 (m, 2H), 7.33~7.24 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.79~2.65 (m, 4H), 1.94~1.70 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 133.1, 129.6, 129.3, 124.7, 86.8, 85.8, 54.1, 45.2, 25.2。

4-(3-苯基-2-炔丙基)-吗啡啉(**4d**)^[29]: 产率 83%。淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.46~7.41 (m, 2H), 7.32~7.26 (m, 3H), 3.76 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.64 (t, $J=4.6$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 133.1, 129.6, 129.3, 124.7, 83.5, 82.3, 68.3,

53.1, 49.8。

N,N-二异丙基-*N*-(3-苯基-2-炔丙基)胺(**4e**): 产率 58%。淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.48~7.33 (m, 2H), 7.31~7.22 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.26 (dt, $J=12.9, 6.5$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J=6.5$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 133.1, 129.6, 129.3, 124.7, 89.3, 82.5, 48.5, 34.0, 20.0。

1-(3-对甲基苯基-2-炔丙基)-哌啶(**4f**): 产率 86%。淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.56 (br s, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.67~1.61 (m, 4H), 1.53~1.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 139.3, 133.0, 130.3, 121.7, 86.4, 85.7, 54.9, 49.9, 27.4, 25.4, 22.8。

N,N-二乙基-*N*-(3-对甲基苯基-2-炔丙基)胺(**4g**): 产率 82%。淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.63 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 139.3, 133.0, 130.4, 121.7, 86.4, 84.9, 48.7, 42.9, 22.8, 14.0。

1-(3-对甲基苯基-2-炔丙基)-四氢吡咯(**4h**): 产率 88%。淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.68 (d, $J=5.4$ Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.88~1.79 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 139.3, 132.9, 130.3, 121.6, 86.4, 85.0, 54.0, 45.2, 25.4, 22.8。

4-(3-对甲基苯基-2-炔丙基)-吗啡啉(**4i**): 产率 78%。淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.66 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 139.6, 132.9, 130.0, 121.9, 86.6, 85.0, 67.5, 54.0, 48.4, 22.8。

N,N-二异丙基-*N*-(3-对甲基苯基-2-炔丙基)胺(**4j**): 产率 43%。淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.28 (dt, $J=12.9, 6.5$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.16 (d, $J=6.5$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 139.4, 133.0, 130.3, 121.7, 89.3, 82.6, 48.6, 34.5, 22.8, 20.1。

1-(3-对甲氧基苯基-2-炔丙基)-哌啶(**4k**): 产率 94%。淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.55 (s, 4H), 1.72~1.57 (m, 4H), 1.54~1.35 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 160.7, 134.5, 116.8, 115.5, 86.1, 84.9, 56.6, 54.9, 49.8, 27.4, 25.2。

N,N-二乙基-*N*-(3-对甲氧基苯基-2-炔丙基)胺(**4l**): 产率 85%。淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ :

7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.62 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.11 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 160.7, 134.5, 116.8, 115.2, 86.0, 84.2, 56.6, 48.5, 42.9, 13.9.

1-(3-对甲氧基苯基-2-炔丙基)-四氢吡咯(**4m**): 产率 92%. 淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.74~2.63 (m, 4H), 1.87~1.80 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 160.7, 134.5, 116.8, 115.2, 85.5, 85.3, 56.6, 54.1, 45.3, 25.2.

4-(3-对甲氧基苯基-2-炔丙基)-吗啡啉(**4n**): 产率 85%. 淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (t, $J=4.7$ Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.65 (t, $J=4.6$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 160.7, 134.4, 116.4, 114.9, 86.8, 83.9, 68.3, 56.6, 53.9, 49.4.

N,N-二异丙基-*N*-(3-对甲氧基苯基-2-炔丙基)胺(**4o**): 产率 60%. 淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.27 (dt, $J=12.9$, 6.5 Hz, 2H), 1.14 (d, $J=6.5$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 160.7, 134.5, 116.8, 115.2, 89.2, 82.3, 56.6, 48.3, 34.4, 20.1.

1-(3-对溴苯基-2-炔丙基)-哌啶(**4p**): 产率 96%. 淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.55 (s, 4H), 1.71~1.56 (m, 4H), 1.51~1.35 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 132.9, 131.1, 121.5, 121.2, 85.9, 83.6, 53.1, 48.1, 25.5, 23.7.

N,N-二乙基-*N*-(3-对溴苯基-2-炔丙基)胺(**4q**): 产率 93%. 淡黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.62 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.11 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 133.2, 131.5, 122.3, 122.1, 85.7, 83.9, 47.3, 41.5, 12.6.

1-(3-对溴苯基-2-炔丙基)-四氢吡咯(**4r**): 产率 95%. 淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.69 (t, $J=6.8$ Hz, 3.4 Hz, 4H), 1.92~1.74 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 132.8, 131.1, 121.8, 121.7, 86.1, 83.1, 52.3, 43.4, 23.4.

4-(3-对溴苯基-2-炔丙基)-吗啡啉(**4s**): 产率 76%. 淡黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J=4$ Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.65 (t, $J=4$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl_3) δ : 133.2, 131.6, 122.5, 121.9, 85.2, 84.6, 66.9, 52.4, 48.1.

N,N-二异丙基-*N*-(3-对溴苯基-2-炔丙基)胺(**4t**): 产率 40%. 淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.38~3.23 (m, 2H), 1.16 (d, $J=6.8$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 132.5, 131.1, 123.0, 121.6, 89.3, 82.5, 48.5, 34.2, 20.2.

1-(3-对氯苯基-2-炔丙基)-哌啶(**4u**): 产率 96%. 淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.54 (s, 4H), 1.66~1.59 (m, 4H), 1.48~1.42 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 133.6, 132.6, 128.12, 121.4, 85.8, 83.4, 53.2, 48.1, 25.5, 23.5.

N,N-二乙基-*N*-(3-对氯苯基-2-炔丙基)胺(**4v**): 产率 93%. 淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.61 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.11 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 133.5, 132.5, 128.2, 121.4, 85.1, 83.5, 46.9, 41.1, 12.2.

1-(3-对氯苯基-2-炔丙基)-四氢吡咯(**4w**): 产率 91%. 淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.68 (t, $J=6.8$ Hz, 4H), 1.91~1.73 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 133.6, 132.6, 128.2, 121.3, 86.0, 82.9, 52.4, 43.5, 23.4.

N,N-二异丙基-*N*-(3-对氯苯基-2-炔丙基)胺(**4x**): 产率 53%. 淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.38~3.20 (m, 2H), 1.16 (d, $J=6.5$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 133.4, 132.3, 128.2, 121.7, 89.2, 82.3, 48.4, 34.1, 20.1.

1-(2-庚炔基)-哌啶(**4y**): 产率 45%. 淡黄色液体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.19 (s, 2H), 2.46 (t, $J=6.8$ Hz, 4H), 2.15 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.65~1.38 (m, 10H), 1.16 (t, $J=8.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 85.2, 76.1, 54.9, 49.8, 30.9, 27.3, 25.0, 21.9, 18.6, 13.5.

辅助材料(Supporting Information) 催化剂电镜图和化合物**4**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] Goldberg, K. I.; Goldman, A. *Activation and Functionalization of C—H Bonds*, Oxford University Press Inc, Oxford, 2004.
- [2] Takeuchi, R.; Ebata, A. *Organometallics* 1997, 16, 3707.

- [3] Reginato, G.; Mordini, A.; Messina, F.; Degl'Innocenti, A.; Poli, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10985.
- [4] Takeda, Y.; Okumura, S.; Tone, S.; Sasaki, I.; Minakata, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4874.
- [5] Shi, M.; Shen, Y. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 16.
- [6] Nakamura, H.; Kamakura, T.; Ishikura, M.; Biellmann, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5958.
- [7] Wang, J. L.; Ueng, C. H.; Yeh, C.-M. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2823.
- [8] (a) Birkmayer, W.; Knol, J.; Riederer, P. *J. Neural Transm.* **1985**, *64*, 113.
(b) Chen, J. J.; Swope, D. M.; Dashtipour, K. *Clin. Ther.* **2007**, *29*, 1825.
- [9] Iwai, I.; Yura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 1049.
- [10] (a) Wei, C.; Mague, J. T.; Li, C.-J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5749.
(b) Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5683.
(c) Shi, L.; Tu, Y.-Q.; Wang, M.; Zhang, F.-M.; Fan, C.-A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1001.
(d) Yu, M.; Wang, Y.; Li, C.-J.; Yao, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6791.
(e) Albaladejo, M. J.; Alonso, F.; Moglie, Y.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *16*, 3093.
- [11] (a) Wei, C.; Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473.
(b) Yan, W.; Wang, R.; Xu, Z.; Xu, J.; Lin, L.; Shen, Z.; Zhou, Y. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *255*, 81.
- [12] (a) Wei, C. M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584.
(b) Zhang, X.; Corma, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4358.
(c) Chng, L. L.; Yang, J.; Wei, Y.; Ying, J. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2887.
- [13] Ramu, E.; Varala, R.; Sreelatha, N.; Adapaa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7184.
- [14] (a) Chen, W. W.; Nguyen, R. V.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2895.
(b) Zeng, T. Q.; Chen, W. W.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2010**, *12*, 570.
- [15] Zhang, Y.; Li, P.; Wang, M.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4364.
- [16] Sakaguchi, S.; Mizuta, T.; Furuwan, M.; Kubo, T.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2004**, *14*, 1638.
- [17] Chen, W. W.; Bi, H. P.; Li, C.-J. *Synlett* **2010**, 475.
- [18] Li, P. H.; Wang, L. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 1076.
- [19] Subhasis, S.; Chandra, G. N.; Singh, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5555.
- [20] Aguilar, D.; Contel, M.; Urriolabeitia, E. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9287.
- [21] Yu, D. Y.; Zhang, Y. G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 163.
- [22] Rahman, M.; Bagdi, A. K.; Majee, A.; Hajra, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4437.
- [23] Tang, Y. C.; Xiao, T. B.; Zhou, L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6199.
- [24] For recent reviews, see: (a) Shiju, N. R.; Gulianti, V. V. *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, *356*, 1.
(b) Somorjai, G. A.; Park, J. Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9212.
(c) Gu, Y.; Li, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 817.
(d) Chng, L. L.; Erathodiyil, N.; Ying, J. Y. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1825.
- [25] Yu, M.; Han, C.; Wang, Y.; Zhu, L.; Yao, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 492 (in Chinese).
(喻敏, 韩成燕, 王勇, 朱荔, 姚小泉, 有机化学, **2013**, *33*, 492.)
- [26] (a) Yu, M.; Lin, M.; Han, C.; Li, Z.; Li, C.-J.; Yao, X. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6722.
(b) Han, C.; Yu, M.; Sun, W.; Yao, X. *Synlett* **2011**, 2363.
(c) Yu, M.; Wang, Y.; Sun, W.; Yao, X. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 71.
(d) Sun, W.; Wang, Y.; Wu, X.; Yao, X. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2356.
- [27] Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4353.
- [28] Sarkar, A.; Mukherjee, T.; Kapoor, S. *J. Phy. Chem. C* **2008**, *112*, 3334.

(Zhao, C.)