

铜催化、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 参与下炔与胺构建炔丙胺类化合物的研究胡冬燕^{*,a,b} 李孟顺^{a,b}^(a) 中国科学院成都有机化学研究所 成都 610041)^(b) 中国科学院大学 北京 100049)

摘要 在 CuBr 催化以及醋酸碘苯 $[\text{PhI}(\text{OAc})_2]$ 参与下, 利用炔、胺建立了一种合成炔丙胺类化合物的新方法. 通过对金属催化剂的种类、反应溶剂和温度等因素的考察, 最终确定了反应的最优条件为 5 mol% CuBr 作催化剂、乙腈为溶剂、氮气环境下 70 °C 反应 3 h. 同时, 该反应具有一定的底物普适性, 芳香炔和脂肪炔都适宜于该反应体系. 本文第一次报道了 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 用于炔丙胺类化合物的合成.

关键词 溴化亚铜; 醋酸碘苯; 炔丙胺

Copper-Catalyzed Coupling of Alkynes and Amines for the Synthesis of Propargyl Amines in the Presence of $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ Hu, Dongyan^{*,a,b} Li, Mengsun^{a,b}^(a) Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041)^(b) University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

Abstract In the presence of iodobenzene diacetate ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$), a new CuBr catalyzed coupling reaction of alkynes and amines for the synthesis of propargyl amines was developed. When terminal alkynes, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, and amines were reacted in CH_3CN at 70 °C for 3 h under N_2 atmosphere and in the presence of CuBr , the desired propargyl amines were obtained in good yields. Furthermore, no matter aromatic or aliphatic alkynes, were all found to tolerate the reaction conditions. To the best of our knowledge, it is the first time that $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ has been used for the synthesis of propargyl amines in one-pot operation from alkynes and amines.

Keywords cuprous bromide; $\text{PhI}(\text{OAc})_2$; propargyl amines

在过去几十年间, 由于在医药和合成化学中的广泛应用, 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^[1]. 一方面, 炔丙胺作为重要合成模块, 可用于合成天然产物^[2]、生物活性分子^[3]等; 另一方面, 一些炔丙胺化合物本身就具有重要的生物活性^[4].

通常, 合成炔丙胺有以下几种方法: 利用叔胺与炔基锂试剂或格氏试剂分步反应制备^[5], 或者苯并三唑与炔基铝试剂的取代反应制备^[6], 这两种方法因需要使用存在较大危险性的化学当量的金属试剂, 因此限制了其应用; 近十年来发展起来的 A3 反应, 即端炔、醛、胺等三组分在金属 Cu ^[7]、 Ag ^[8]、 Au ^[9]、 Fe ^[10]、 Zn ^[11]、 In ^[12]、 Co ^[13]等催化剂条件下, 通过偶联反应合成炔丙胺; 此外, 近年来还发展了一类利用端炔、二卤甲烷、胺等三

组分偶联合成炔丙胺化合物的反应, 即 AHA 偶联反应, 对于该反应的研究也很多, 但主要局限于对不同催化剂的考察上, 如 Cu ^[14]、 Ag ^[15]、 Co ^[16]、 In ^[17]、 Au ^[18]等. 虽然上述反应, 特别是近些年来发展起来的 A3 和 AHA 反应, 有其各自的优点, 但鉴于炔丙胺化合物有如此多的用途, 发展一种新的合成炔丙胺类化合物方法仍然显得很有必要. 在此, 我们报道一种新的合成炔丙胺类化合物的方法: 在 CuBr 催化下, 乙腈为溶剂, 70 °C 下端炔、胺、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 一锅法合成炔丙胺类化合物. 该方法具有高效、条件温和、反应时间短、不需要加入额外的碱以及一定的底物普适性等优点. 据我们所知, 本文也是 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 用于炔丙胺类化合物合成的首例报道.

* E-mail: hudy@cib.ac.cn

Received March 3, 2016; revised April 11, 2016; published online April 20, 2016.

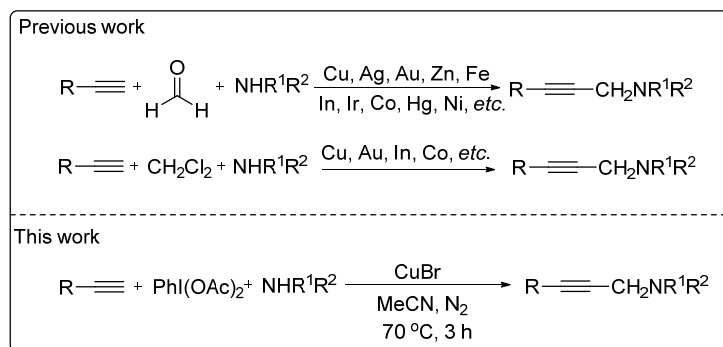


图1 炔丙胺类化合物的两种主要合成方法

Scheme 1 Two main methods for the synthesis of propargylic amines

1 结果与讨论

1.1 最优条件筛选

首先, 以苯乙炔 **1a**、吗啉 **2a** 和 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ **3** 为模板底物对反应的条件进行了优化, 通过对催化剂、溶剂、温度、反应底物配比等条件的筛选, 确定了反应的最优条件, 实验结果见表 1。

最初, 选 CH_3CN 为溶剂, 反应底物配比为 **1a**/**2a**/ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ = 1/2/2, CuI (5 mol%) 为催化剂, 60°C 下反应 3 h 时, 得到炔丙胺类化合物 **4aa** 的收率为 33%。而当无催化剂加入时, 该反应不能发生, 确定了该反应需要金属催化。通过对多种金属催化剂的考察(表 1, Entries 2~7), 发现 CuBr (表 1, Entry 7) 的催化效果最好, **4aa** 的收率达到 64%。催化剂的量对反应也有一定的影响, 其结果见表 1, Entries 7~10。增加催化剂的量, 反应收率反而降低, 这是因为随着催化剂量量的增加, 易于生成副产物连炔。在获得最优的催化体系后, 我们对反应的其他参数(如溶剂、温度及底物的配比)也进行了考察, 如表 1 所示。首先对反应的溶剂进行了考察, 结果表明, 该反应在 CH_3CN 中进行比在其他溶剂(如 THF, 1,4-dioxane, Toluene, DCE 等)中进行更优越(表 1, Entries 11~15); 接下来考察了温度对反应的影响(表 1, Entries 16~19), 反应温度在 25 和 40°C 都只能得到较低收率, 70°C 比 60°C 要好(表 1, Entry 18), 反应收率达到 73%, 但当温度升高到 80°C (表 1, Entry 19)时产率却反而降低。因此, 70°C 是最佳反应温度; 对反应底物配比研究发现: 当 **1a**/**2a**/ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 的配比为 2 : 1 : 2 或者 1 : 2 : 1 时(表 1, Entries 20~21), 都只能得到较低的收率。还值得注意的是, 反应在 N_2 条件下优于在 O_2 、空气下(表 1, Entries 22~23)。综上, 通过上述对反应体系的优化, 我们得到的最佳反应条件是: 5 mol% 的 CuBr 为催化剂、反应物配比为 **1a**/**2a**/ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ = 1/2/2、 CH_3CN 为溶剂、 70°C 及氮气环境。

表 1 反应条件筛选^a

Table 1 Screening of the reaction conditions

Entry	Cat./mol%	Solvent	$T/^\circ\text{C}$	Yield ^b /%
1	—	CH_3CN	60	0
2	CuI (5)	CH_3CN	60	33
3	CuCl (5)	CH_3CN	60	37
4	CuBr_2 (5)	CH_3CN	60	48
5	AgOAc (5)	CH_3CN	60	29
6	FeBr_3 (5)	CH_3CN	60	0
7	CuBr (5)	CH_3CN	60	64
8	CuBr (2.5)	CH_3CN	60	55
9	CuBr (10)	CH_3CN	60	63
10	CuBr (20)	CH_3CN	60	58
11	CuBr (5)	THF	60	0
12	CuBr (5)	1,4-Dioxane	60	0
13	CuBr (5)	Toluene	60	53
14	CuBr (5)	DCE	60	58
15	CuBr (5)	DMSO	60	30
16	CuBr (5)	CH_3CN	25	26
17	CuBr (5)	CH_3CN	40	43
18	CuBr (5)	CH_3CN	70	73
19	CuBr (5)	CH_3CN	80	71
20	CuBr (5)	CH_3CN	70	33 ^c
21	CuBr (5)	CH_3CN	70	15 ^d
22	CuBr (5)	CH_3CN	70	66 ^e
23	CuBr (5)	CH_3CN	70	68 ^f

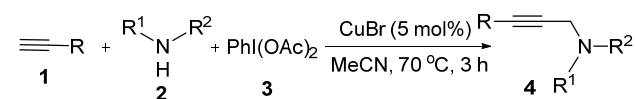
^a **1a** (0.5 mmol), **2a** (1.0 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.0 mmol), catalyst (0~20 mol%), solvent (2.0 mL), 25~ 80°C , 3 h, N_2 . ^b Isolated yields based on **1a**. ^c **1a** : **2a** : $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ = 2 : 1 : 2, isolated yields based on **2a**. ^d **1a** : **2a** : $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ = 1 : 2 : 1. ^e The reaction was carried out in O_2 . ^f The reaction was carried out in air.

1.2 底物普适性研究

为了研究该反应的底物普适性, 选择不同的炔烃和胺为底物进行了研究, 实验结果见表 2。从表中可看出该反应对底物具有一定的普适性。

表 2 底物普适性研究^a

Table 2 Substrate scope



Entry	Alkyne	Amine	4	Yield ^b /%
1			4aa	73
2			4ba	67
3			4ca	66
4			4da	70
5			4ea	65
6			4fa	63
7			4ga	61
8			4ha	62
9			4ia	64
10			4ja	70
11			4ka	65
12			4la	70
13			4ma	55
14			4na	31
15			4oa	33
16			4pa	53
17			4ab	66
18			4ac	51

^a **1** (0.5 mmol), **2** (1.0 mmol), PhI(OAc)₂ (1.0 mmol), CuBr (5 mol%), MeCN (2.0 ml), 70 °C, 3 h, N₂. ^b Isolated yields based on **1**.

由表 2 可知, 不管取代苯乙炔的取代基是供电子基(如 CH₃, OCH₃), 还是吸电子基(如 F、Cl、Br、CN、CF₃ 等), 反应都能得到良好的收率, 说明炔烃电子云密度的强弱对该反应影响不大(**4aa**~**4ja**). 除了苯乙炔类, 对其他芳香炔也进行了考察, 如 3-乙炔基吡啶(**3ka**)和 3-乙炔基噻吩(**3la**)都适宜于该反应, 也能得到较好的收率. 而对于脂肪族炔烃, 在该反应条件下同样能实现转化, 但是目标产物收率相对芳香炔低(**4ma**~**4pa**). 另外, 对除吗啉外的其它二级胺(如在药物分子中经常出现的哌嗪基团)也进行了考察, 结果表明 *N*-Boc 哌嗪和甲基哌嗪对该反应条件有良好的耐受性(**4ab**, **4ac**). 遗憾的是, 对于其他环状二级胺(例如哌啶、吡咯)、开链二级胺(例如二甲胺、二乙胺、二丙胺)和取代二级胺(例如己内酰胺、四氢异喹啉、*N*-乙基苄胺)等的反应效果较差, 几乎不反应.

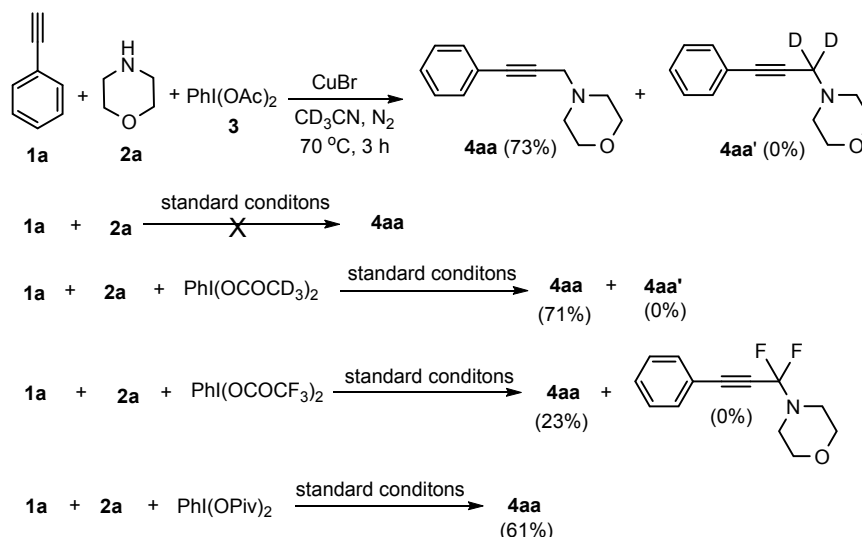
1.3 初步机理研究

目前成熟的合成炔丙胺的 A3 和 AHA 反应有确定的亚甲基碳来源, 然而, 本反应体系中亚甲基碳的来源还不明确, 因此, 确定本反应体系中亚甲基碳的来源十分必要. 在该反应体系中, 亚甲基碳的来源有四方面的可能, 即乙腈中的甲基碳(CH₃)和氰基碳(CN)、PhI(OAc)₂ 中的甲基碳(CH₃)以及羰基碳(CO). 为了明确其确切来源, 我们做了一系列控制实验(Scheme 2). 初步的控制实验结果显示亚甲基的碳应当来源于 PhI(OAc)₂ 的羰基碳(CO).

首先考察了来源于溶剂的可能性, 在条件筛选中可知在甲苯、DCE、DMSO 等溶剂中反应都可以发生, 因此亚甲基碳的来源应该和 CH₃CN 中的 CN 无关; 利用 CD₃CN 代替普通 CH₃CN (Scheme 2), ¹H NMR 和 HRMS 显示没有氘代产物生成, 证明亚甲基的碳来源应该不是来源于溶剂甲基碳(CH₃), 综合以上两方面, 亚甲基碳的来源应与溶剂无关.

接下来考察了来源于 PhI(OAc)₂ 的甲基碳(CH₃)的可能性, 具体做了以下控制实验. 第一, 不加 PhI(OAc)₂ 该反应不能发生; 第二, 用 PhI(OCOD₃)₂ 代替 PhI(OAc)₂, ¹H NMR 和 HRMS 同样显示没有氘代产物生成; 第三, 我们尝试了其它高价碘试剂, 例如 PhI(OCOCF₃)₂ 和 PhI(OPiv)₂, 同样能生成产物 **4aa**, 无含氟产物或其它产物生成. 从以上三方面可以基本证实亚甲基碳的来源应该与 PhI(OAc)₂ 的甲基(CH₃)无关.

在基本排除了其他三个来源后, PhI(OAc)₂ 的羰基碳(CO)很有可能是本反应中亚甲基碳的来源, 该反应的具体机理正在研究中.



图式 2 控制实验

Scheme 2 Control experiments

2 结论

总之, 我们发展了一种新的合成炔丙胺类化合物的方法, 该反应以 CuBr (5 mol%) 为催化剂, 乙腈为溶剂, 端炔、胺、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 一锅法合成炔丙胺类化合物. 该方法不需要加入额外的碱, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 原料便宜易得, 与甲醛相比较, 毒性小且安全, 此外, 该反应还具有反应条件温和($70\text{ }^\circ\text{C}$), 反应时间短(3 h)等优点. 本研究还首次报道了 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 用于炔丙胺类化合物的合成. 初步的控制实验结果显示本反应中亚甲基碳应当来源于 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 中的羰基碳, 相关具体的机理研究正在进行中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR (400 MHz) 和 ^{13}C NMR (100 MHz) 使用 Bruker Advance 400 M NMR (CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标物) 型核磁共振仪测定. 所用原料和催化剂均购于梯希爱(上海)化成工业发展有限公司、百灵威科技有限公司、阿法埃莎(天津)化学有限公司; 溶剂均购于天津市致远化学试剂有限公司, 然后经过标准干燥程序处理; 其他试剂为市售分析纯, 未进一步处理; 柱层析用硅胶 (200~300 目, 青岛海洋化工厂).

3.2 合成炔丙胺类化合物的一般方法

在干燥的 25 mL 单口圆底烧瓶中先加入 CuBr (5 mol%) 以及 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ **3** (1.0 mmol), 然后加入溶剂 CH_3CN (2.0 mL) 溶解, 接下来将该混合物冷却到 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 缓慢滴加胺 **2** (1.0 mmol), 最后加入炔 **1** (0.5 mmol), 加完后从冰浴中移出, 然后氮气球换气三次, 置于 $70\text{ }^\circ\text{C}$

油浴锅中搅拌反应, 薄层色谱(TLC)检测反应进度, 3 h 后反应结束. 待冷却到室温, 旋转蒸发除去溶剂, 粗产物经柱层析纯化[硅胶 200~300 目, $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=1:1$]分离得到产物 **4**.

4-[3-(苯丙基)-2-炔基-1-基]-吗啉(**4aa**)^[19]: 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45~7.42 (m, 2H), 7.32~7.28 (m, 3H), 3.79~3.77 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.67~2.65 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 131.9, 128.4, 128.3, 123.1, 85.8, 84.1, 67.0, 52.5, 48.2; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 202.1226, found 202.1225.

4-[3-(4-甲基苯基)丙基-2-炔基-1-基]-吗啉(**4ba**)^[19]: 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.77~3.75 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.65~2.61 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 138.3, 131.7, 129.1, 119.9, 85.8, 83.2, 66.9, 52.5, 48.2, 21.5; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 216.1383, found 216.1384.

4-[3-(4-甲氧基苯基)丙基-2-炔基-1-基]-吗啉(**4ca**)^[19]: 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.77~3.73 (m, 7H), 3.46 (s, 2H), 2.63~2.59 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.5, 133.2, 115.1, 113.9, 85.4, 82.5, 66.9, 55.3, 52.5, 48.2; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232.1332, found 232.1333.

4-[3-(4-氟苯基)丙基-2-炔基-1-基]-吗啉(**4da**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42~7.38 (m, 2H), 7.01~6.96 (m, 2H), 3.78~3.75 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.64~2.62 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ :

162.5 (d, $J_{\text{C-F}}=247.7$ Hz), 133.7 (d, $J_{\text{C-F}}=8.3$ Hz), 119.1 (d, $J_{\text{C-F}}=3.5$ Hz), 115.7 (d, $J_{\text{C-F}}=21.9$ Hz), 84.6, 83.9, 67.0, 52.6, 48.1; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 220.1132, found 220.1134.

4-[3-(4-氯苯基)丙基-2-炔基-1-基]-吗啉(**4ea**)^[19]: 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37~7.35 (m, 2H), 7.29~7.27 (m, 2H), 3.79~3.77 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.66~2.62 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 134.3, 133.0, 128.7, 121.5, 85.2, 84.6, 66.9, 52.5, 48.1; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.0837, found 236.0838.

4-[3-(4-溴苯基)丙基-2-炔基-1-基]-吗啉(**4fa**)^[19]: 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44~7.41 (m, 2H), 7.29~7.27 (m, 2H), 3.79~3.74 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.65~2.61 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 133.2, 131.6, 122.4, 121.9, 85.4, 84.6, 66.9, 52.5, 48.1; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280.0332, found 280.0340.

4-[3-吗啉丙基-1-炔基-1-基]-苯腈(**4ga**)^[19]: 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.76~3.74 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.63~2.60 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 132.3, 132.1, 127.9, 118.5, 111.6, 89.0, 84.2, 66.9, 52.5, 48.1; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.1179, found 227.1178.

4-{3-[4-(三氟甲基)苯基]丙基-2-炔基-1-基}-吗啉(**4ha**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47~7.41 (m, 4H), 3.68~3.66 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.55~2.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 132.1, 130.1 (d, $J_{\text{C-F}}=32.4$ Hz), 126.9, 125.3 (q, $J_{\text{C-F}}=3.8$ Hz), 122.7, 86.9, 84.4, 67.0, 52.6, 48.1; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.1100, found 270.1099.

4-[3-(4-硝基苯基)丙基-2-炔基-1-基]-吗啉(**4ia**)^[19]: 淡黄色固体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.76~3.73 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.63~2.61 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 147.1, 132.5, 129.9, 123.6, 90.0, 84.0, 66.9, 52.5, 48.1; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.1077, found 247.1084.

4-(3-吗啉丙基-1-炔基-1-基)-苯甲酸甲酯(**4ja**)^[19]: 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76~3.74 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.65~2.60 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.6, 131.7, 129.6, 129.5, 127.7, 87.3, 85.0, 66.9, 52.5, 52.3, 48.1; ESI HRMS calcd

for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.1281, found 260.1286.

4-[3-(3-吡啶基)丙基-2-炔基-1-基]-吗啉(**4ka**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.62 (s, 1H), 8.47 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=7.8$, 4.9 Hz, 1H), 3.74~3.72 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.61~2.59 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 152.4, 148.6, 138.7, 123.0, 120.1, 87.7, 82.3, 66.9, 52.5, 48.0; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 203.1179, found 203.1177.

4-[3-(3-噻吩基)丙基-2-炔基-1-基]-吗啉(**4la**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=4.9$, 3.0 Hz, 1H), 7.08~7.07 (m, 1H), 3.76~3.73 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.63~2.61 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 130.0, 128.8, 125.3, 121.9, 83.6, 80.8, 66.8, 52.4, 48.0; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 208.0791, found 208.0792.

4-(5-苯基戊基-2-炔基-1-基)-吗啉(**4ma**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33~7.29 (m, 2H), 7.24~7.20 (m, 3H), 3.75~3.72 (m, 4H), 3.23 (t, $J=1.9$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.55~2.51 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 140.7, 128.5, 128.4, 126.3, 85.1, 75.3, 66.9, 52.3, 47.7, 35.2, 20.9; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.1539, found 230.1541.

4-(3-环己基丙基-2-炔基-1-基)-吗啉(**4na**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.74~3.72 (m, 4H), 3.26~3.24 (m, 2H), 2.57~2.51 (m, 4H), 2.41~2.32 (m, 1H), 1.79~1.76 (m, 2H), 1.72~1.64 (m, 2H), 1.54~1.37 (m, 3H), 1.29~1.25 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 90.3, 74.2, 67.0, 52.4, 47.8, 33.0, 29.2, 26.0, 25.0; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 208.1696, found 208.1700.

4-(庚基-2-炔基-1-基)-吗啉(**4oa**)^[20]: 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.75~3.72 (m, 4H), 3.23 (br s, 2H), 2.56~2.52 (m, 4H), 2.21~2.17 (m, 2H), 1.51~1.44 (m, 2H), 1.42~1.35 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 86.0, 74.5, 67.0, 52.5, 47.9, 31.0, 22.1, 18.5, 13.7; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 182.1539, found 182.1540.

7-吗啉庚基-5-炔基腈(**4pa**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.70~3.68 (m, 4H), 3.20 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 2.50~2.43 (m, 6H), 2.37~2.33 (m, 2H), 1.85~1.78 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 119.2, 82.7, 76.6, 66.8, 52.4, 47.6, 24.6, 17.9, 16.2; ESI HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 193.1335, found 193.1340.

N-叔丁基氧羰基-4-(3-苯丙基-2-炔基-1-基)-哌嗪(**4ab**): 淡黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.45~7.43 (m, 2H), 7.31~7.29 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.52~3.50 (m, 4H), 2.62~2.58 (m, 4H), 1.47 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 154.8, 131.8, 128.4, 128.3, 123.0, 85.7, 84.1, 79.8, 51.9, 47.9, 28.5; ESI HRMS calcd for C₁₈H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺ 301.1911, found 301.1916.

N-甲基-4-(3-苯丙基-2-炔基-1-基)-哌嗪(**4ac**)²¹: 淡黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.45~7.43 (m, 2H), 7.33~7.29 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.80~2.46 (m, 8H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 131.8, 128.3, 128.2, 123.2, 85.5, 84.5, 55.1, 52.1, 47.8, 46.1; ESI HRMS calcd for C₁₄H₁₉N₂ [M+H]⁺ 215.1543, found 215.1547.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **4** 的 ¹H NMR, ¹³C 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] (a) Ohno, H.; Ohta, Y.; Oishi, S.; Fujii, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2295.
(b) Yan, B.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4323.
(c) Zhang, X.; Corma, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4358.
(d) Cao, K.; Zhang, F. M.; Tu, Y. Q.; Zhuo, X. T.; Fan, C. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6332.
(e) Ohta, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1979.
(f) Nakamura, H.; Onagi, S.; Kamakura, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2357.
(g) Sugiishi, T.; Kimura, A.; Nakamura, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5332.
(h) Nakamura, H.; Kamakura, T.; Ishikura, M.; Biellmann, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5958.
- [2] (a) Farwick, A.; Helmchen, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1108.
(b) Jiang, B.; Xu, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2543.
(c) Yoon, T.; Shair, M. D.; Danishefsky, S. J.; Shultee, G. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3752.
- [3] (a) Giles, R. L.; Nkansah, R. A.; Looper, R. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 261.
(b) Samai, S.; Nandi, G. C.; Singh, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5555.
(c) Nakamura, H.; Ishikura, M.; Sugiishi, T.; Kamakura, T.; Biellmann, J. F. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1471.
(d) Trybulski, E. J.; Zhang, J.; Kramss, R. H.; Mangano, R. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3533.
- [4] (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.
- [5] Murai, T.; Mutoh, Y.; Ohta, Y.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5968.
- [6] Ahn, J. H.; Joung, M. J.; Yoon, N. M.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 488.
- [7] (a) Bieber, L. W.; da Silva, M. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8281.
(b) Fodor, A.; Kiss, A.; Debreczeni, N.; Hell, Z.; Gresits, I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4575.
(c) Wei, C.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5683.
(d) Shi, L.; Tu, Y. Q.; Wang, M.; Zhang, F. M.; Fan, C. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1001.
- [8] Wei, C.; Li, Z.; Li, C. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473.
- [9] (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.
- [10] (a) Li, P. H.; Zhang, Y. C.; Wang, L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2045.
(b) Zeng, T. Q.; Chen, W. W.; Li, C. J. *Green Chem.* **2010**, *12*, 570.
- [11] Ramu, E.; Varala, R.; Sreelatha, N.; Adapaa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7184.
- [12] (a) Zhang, Y.; Li, P.; Wang, M.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4364.
(b) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Hara Gopal, A. V.; Patil, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3493.
- [13] Chen, W. W.; Bi, H. P.; Li, C. J. *Synlett* **2010**, 475.
- [14] (a) Yu, D. Y.; Zhang, Y. G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 163.
(b) Zeng, S. W.; Xu, S.; Wang, Y.; Yu, M.; Zhu, L.; Yao, X. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 827 (in Chinese).
(曾苏伟, 徐森, 姚小泉, 有机化学, **2015**, *35*, 827.)
- [15] Chen, X. L.; Chen, T. Q.; Zhou, Y. B.; Au, C. T.; Han, L. B.; Yin, S. F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 247.
- [16] Tang, Y. C.; Xiao, T. B.; Zhou, L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6199.
- [17] Rahman, M.; Bagdi, A. K.; Majee, A.; Hajra, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4437.
- [18] Berrichi, A.; Bachir, R.; Benabdallah, M.; Choukchou-Braham, N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1302.
- [19] Park, K.; Heo, Y.; Lee, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3322.
- [20] Kabalka, G. W.; Venkataiah, B.; Dong, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 729.
- [21] Fodor, A.; Kiss, A.; Debreczeni, N.; Hell, Z.; Gresits, I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4575.

(Li, L.; Lu, Z.)