

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410088055.9

C07B 37/00

C07B 41/00

C07C 15/48

C07C 2/00

C07C 45/61

C07C 47/24

C07C 47/232

[43] 公开日 2005 年 7 月 6 日

[11] 公开号 CN 1634810A

[22] 申请日 2004.10.14

[21] 申请号 200410088055.9

[30] 优先权

[32] 2004.4.2 [33] CN [31] 200410017435.3

[71] 申请人 中国科学院上海有机化学研究所

地址 200032 上海市徐汇区枫林路 354 号

[72] 发明人 马大为 刘 烽

[74] 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

代理人 缪利明

C07C 47/277 C07C 43/243 C07C 43/247

C07C 41/30 C07C 59/64 C07C205/11

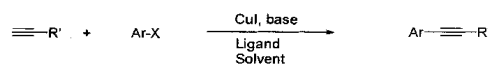
C07C201/12

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 端基炔烃和芳基卤化物的偶联反应

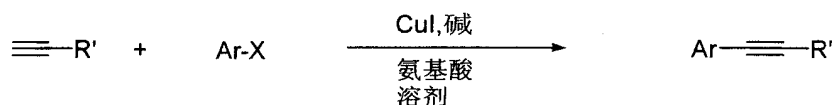
[57] 摘要

本发明涉及端基炔烃和芳基卤化物进行偶联反应的方法。本发明提供了一种偶联反应方法，即使使用氨基酸作为添加剂，CuI 作为催化剂，使端基炔烃和芳基卤化物的偶联反应得以在比较温和的条件下进行。本发明同时提供了一些新的偶联反应产物。本发明中所涉及到的反应可以采用以下的反应通式来表示。本发明中所使用的催化剂和配体价格便宜，易得，在空气中稳定，与文献中报道的同类型反应相比，反应的温度平均降低了约 20℃，反应条件非常的温和，有很好的应用前景。



ISSN 1008-4274

1. 一种端基炔烃和芳基卤化物的偶联反应方法，其特征是用氨基酸作为添加剂，CuI 作为催化剂，使端基炔烃和芳基卤化物发生偶联反应，用反应式表示如下：

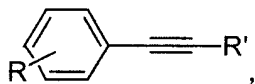


式中 Ar-X 为芳基卤化物，其中 X- 是碘或者溴；

Ar 为芳基或取代芳基，

R' 为 C₁-C₆ 烷基，CH₂OBn、芳基、取代芳基。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征是所述的氨基酸是氮上一取代或者二取代的 α-氨基酸，所述的取代基是 C₁-C₆ 烷基、苄基。
3. 如权利要求 1 所述的方法，其特征是所述的氨基酸是脯氨酸，氮甲基甘氨酸，氮苄基甘氨酸，氮，氮 - 二甲基甘氨酸，氮，氮 - 二苄基甘氨酸。
4. 如权利要求 1 所述的方法，其特征是所述的芳基是苯基、萘基或芳杂环，所述的取代芳基上的取代基是 NO₂-、-COOH、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷酰基。
5. 如权利要求 1 所述的方法，其特征是所述的芳杂环是含 N、O、S 的五到七元环。
6. 如权利要求 1 所述的方法，其特征是催化剂 CuI 用量相对于芳基卤化物为 10% mol 到 20% mol，使用的氨基酸与 CuI 的摩尔比为 2~4: 1，所使用的端基炔烃与芳基卤化物的摩尔比为 1~1.5: 1。
7. 如权利要求 1 所述的方法，其特征是反应进行的温度为 60~110℃，使用的碱可以是 K₂CO₃，CsCO₃，K₃PO₄。所使用的溶剂为 DMSO，DMF，Dioxane。
8. 如权利要求 1 所述的方法，其特征是反应进行的温度为 90~100℃
9. 如权利要求 1 所述的方法，其特征是反应进行的温度为 100℃。
10. 一种端基炔烃和芳基卤化物的偶联反应产物，其结构式为

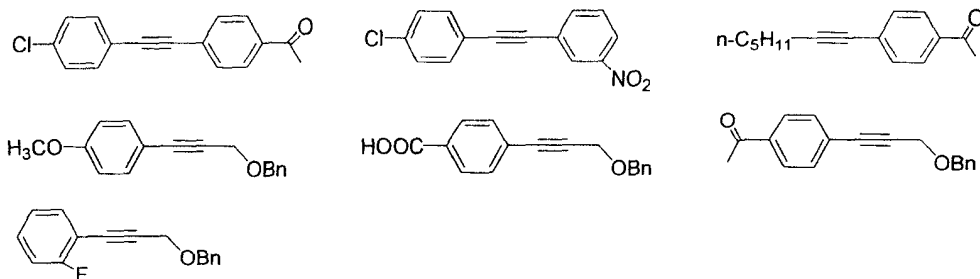


式中 R 为 COOH、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷酰基，卤素，R' 为 CH₂OBn；

或者 R 为 C₁ - C₆ 烷基, 硝基, R' 为卤代苯基;

或者 R 为 C₁ - C₆ 烷基、C₁ - C₆ 烷氧基、C₁ - C₆ 烷酰基, R' 为 n-C₅H₁₁。

11. 如权利要求 10 所述的偶联反应产物, 其结构式为



端基炔烃和芳基卤化物的偶联反应

技术领域

本发明涉及端基炔烃和芳基卤化物的偶联反应的方法。通过此方法实现了对一系列芳基卤化物和端基炔烃的偶联反应。

背景技术

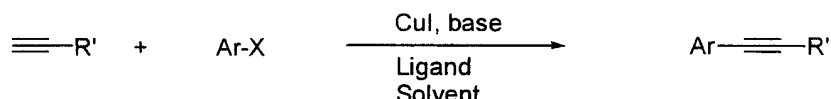
乙炔衍生物在有机合成中有广泛的应用，近年来它的合成方法受到了广泛关注。比较普遍使用的是 Sonogashira 反应 (Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Letter*. **1975**, *50*, 4467.), 使用铜和钯共催化端基炔烃和芳基卤化物以及烯基卤化物的偶联反应。但是由于钯催化剂比较昂贵，且对环境污染较严重，过去几年里，使用 Cu 为催化剂，通过添加配体来进行反应的一些比较温和的方法得到了很大的发展。((a) Miura, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4716 – 4721; (b) Gujadhur, R. K.; Bates, C. G.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4315.) 通过加入合适的配体，使用催化量的 Cu 盐，使乙炔衍生物的合成在比较温和的条件下进行。

发明内容

本发明要解决的问题在于提供一种反应方法，使端基炔烃和芳基卤化物在比较温和的条件下进行偶联反应


本发明提供了一种偶联反应方法，即使用氨基酸作为添加剂，CuI 作为催化剂，使端基炔烃和芳基卤化物的偶联反应得以在比较温和的条件下进行。

本发明中所涉及到的反应可以采用以下的反应通式来表示



Ar-X 为芳基卤化物，其中 X- 是碘或者溴；

Ar 为芳基或取代芳基，所述的芳基优选苯基、萘基或芳杂环，所述的芳基上的取代基优选 NO₂-、-COOH、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷酰基；所述的芳杂环优选含 N、O、S 的五到七元环，例如吡啶环。

所述的芳基进一步优选 ，R 代表 2-, 3-, 4- 位的取代基，所述的取代基是 NO₂-、-COOH, 卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷酰基。

R' 为 C₁-C₆ 烷基，CH₂OBn、芳基、取代芳基等。所述的芳基优选苯基、萘基或芳杂环，进一步优选苯基。所述的芳基上的取代基优选 NO₂-、-COOH、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷酰基，进一步优选卤素。

上述卤素例如氟、氯、溴，C₁-C₆ 烷基例如甲基、乙基、丙基等，C₁-C₆ 烷氧基例如 MeO-。

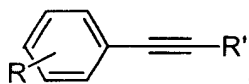
本发明中使用的配体是氨基酸，推荐是氮上一取代或者二取代的 α -氨基酸（所述的取代基优选 $C_1 - C_6$ 烷基、苄基等），比如脯氨酸，氮甲基甘氨酸，氮苄基甘氨酸，氮，氮 - 二甲基甘氨酸，氮，氮 - 二苄基甘氨酸。

本发明的反应中，所使用的催化剂 CuI 用量推荐为 10% mol 到 20% mol（相对于芳基卤化物），使用的配体与 CuI 的摩尔比推荐为 2~4:1，进一步推荐为 3:1；所使用的端基炔烃与芳基卤化物的摩尔比推荐为 1~1.5:1，进一步推荐 1.2:1。

偶联反应进行的温度推荐为 60~110 $^{\circ}\text{C}$ ，进一步推荐为 90~110 $^{\circ}\text{C}$ ，更进一步推荐 100 $^{\circ}\text{C}$ 。

本发明的反应中，所使用的碱可以是 K_2CO_3 ， CsCO_3 ， K_3PO_4 等。所使用的溶剂可以是有机溶剂，推荐为 DMSO，DMF，Dioxane 等。

本发明提供了一类新的化合物如下：

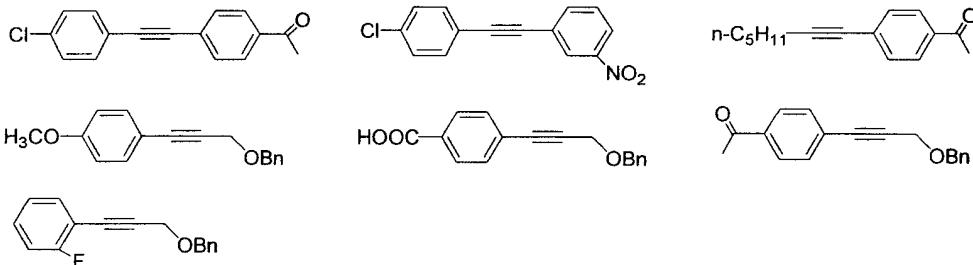


式中 R 为 COOH 、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_6$ 烷酰基，卤素， R' 为 CH_2OBn ；

或者 R 为 $C_1 - C_6$ 烷酰基，硝基， R' 为卤代苯基

或者 R 为 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_6$ 烷酰基， R' 为 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ 。

上述新化合物例如：



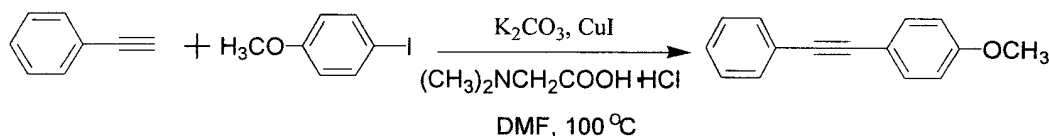
本发明中所使用的催化剂和配体价格便宜，易得，在空气中稳定，与文献中报道的同类型反应相比，反应的温度平均降低了约 20 $^{\circ}\text{C}$ ，反应条件非常的温和，有很好的应用前景。

具体实施方式

通过下述实施例子将有助于理解本发明，但并不限制本发明的内容。

实施例 1

1. 1-甲氧基-4-苯乙炔基苯的制备

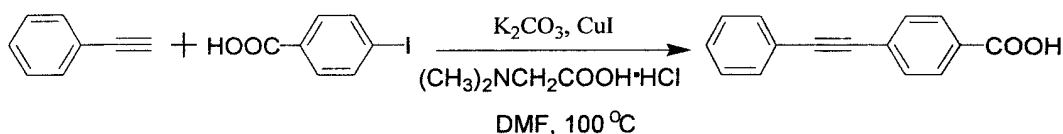


在一个反应管内，加入 122 mg 苯乙炔 (MW = 102.14, 1.2 mmol)，然后加入 234 mg 对甲氧基碘苯 (MW = 234.04, 1 mmol)，414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol)，

42 mg *N,N*-二甲基甘氨酸盐酸盐(MW = 139.58, 0.3 mmol), 19 mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离(淋洗液为石油醚), 得到 175 mg 产物 1-甲氧基-4-苯乙炔基-苯, 产率 84 %。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.81 (s, 3H), 6.87 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.31 -7.53 (m, 7H); MS *m/z* 208(M⁺).

实施例 2

2. 4-苯乙炔基苯甲酸

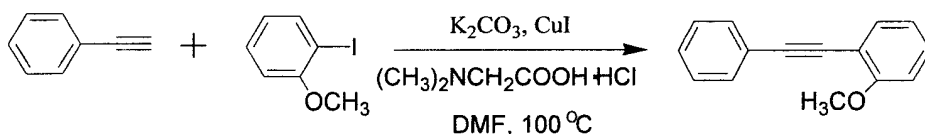


在一个反应管内, 加入 122mg 苯乙炔(MW = 102.14, 1.2 mmol), 然后加入 248 mg 对碘苯甲酸 (MW = 248.02, 1 mmol), 414 mg K₂CO₃(MW = 138.21, 3 mmol), 42mg *N,N*-二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.3 mmol), 19mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 用 2N 盐酸洗至 PH = 2, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离(淋洗液为石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1), 得到 153 mg 产物 4-苯乙炔基苯甲酸, 产率 69 %。

¹H NMR(CD₃COCD₃, 300MHz) δ 7.45 (t, *J* = 3.3Hz, 2H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.80(d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.7Hz, 2H), 8.07(d, *J* = 8.7Hz, 1H); MS *m/z* 248(M⁺).

实施例 3

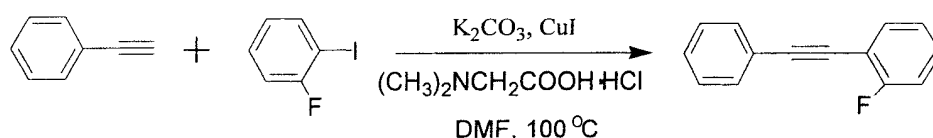
3. 1-甲氧基-2-苯乙炔基-苯的制备



在一个反应管内, 加入 122 mg 苯乙炔 (MW = 102.14, 1.2 mmol), 然后加入 234 mg 邻甲氧基碘苯(MW = 234.04, 1 mmol), 414 mg K₂CO₃ (MW = 138.21, 3 mmol), 42 mg *N,N*-二甲基甘氨酸盐酸盐(MW = 139.58, 0.3 mmol), 19 mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离(淋洗液为石油醚), 得到 172 mg 产物 1-甲氧基-2-苯乙炔基-苯, 产率 82 %。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.91(s, 3H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.25-7.36 (m, 4H), 7.49-7.58(m, 3H); MS *m/z* 208(M⁺).

实施例 4

4. 1-氟-2-苯乙炔基-苯的制备

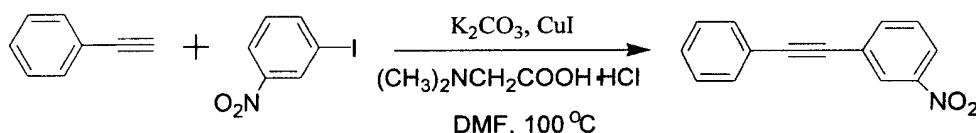


在一个反应管内,加入 122 mg 苯乙炔(MW = 102.14, 1.2 mmol), 然后加入 222mg 邻氟碘苯 (MW = 222, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 42 mg *N,N*-二甲基甘氨酸盐酸盐(MW = 139.58, 0.3 mmol), 19 mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离(淋洗液为石油醚), 得到 180 mg 产物 1-氟-2-苯乙炔基-苯, 产率 92%。

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.10-7.15 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.52-7.58 (m, 2H); MS m/z 196 (M^+).

实施例 5

5. 1-硝基-3-苯乙炔基-苯的制备

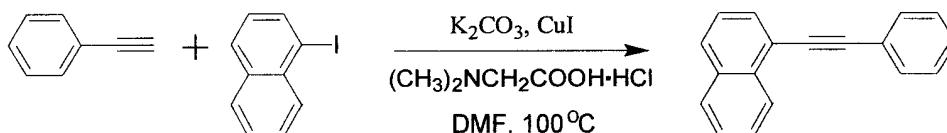


在一个反应管内,加入 122 mg 苯乙炔(MW = 102.14, 1.2 mmol), 然后加入 249mg 间硝基碘苯 (MW = 249.01, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 42 mg *N,N*-二甲基甘氨酸盐酸盐(MW = 139.58, 0.3 mmol), 19 mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离(淋洗液为石油醚), 得到 219 mg 产物 1-硝基-3-苯乙炔基-苯, 产率 98%。

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.37-7.39 (m, 3H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.81(d, J = 4.5Hz, 1H), 8.16 (d, J = 6Hz, 1H), 8.36 (s, 1H); MS m/z 223(M^+).

实施例 6

6. 1-苯乙炔基-萘的制备



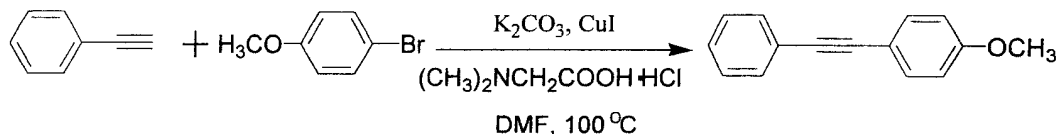
在一个反应管内,加入 122 mg 苯乙炔(MW = 102.14, 1.2 mmol), 然后加入 254mg α -碘萘(MW = 254.07, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 42 mg *N,N*-二甲基甘氨酸盐酸盐(MW = 139.58, 0.3 mmol), 19 mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离(淋洗液为石油醚), 得到 203 mg 产物 1-苯乙炔基-萘的制备, 产率 89%。

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.36-7.66 (m, 8H), 7.67-7.88 (m, 3H), 8.45 (d, J =

8.1Hz, 1H) ; MS m/z 228(M^+).

实施例 7

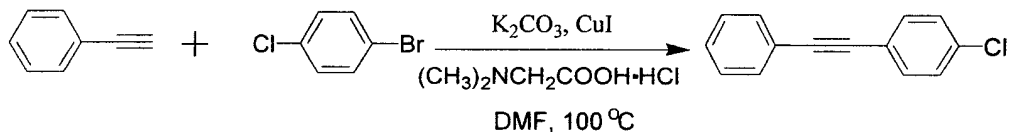
7. 1-甲氧基-4-苯乙炔基-苯的制备



在一个反应管内,加入 122 mg 苯乙炔(MW = 102.14, 1.2 mmol), 然后加入 187mg 对甲氧基碘苯(MW = 187.03, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 84 mg N, N -二甲基甘氨酸盐酸盐(MW = 139.58, 0.6 mmol), 38 mg CuI (MW = 190.446, 0.2 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离(淋洗液为石油醚), 得到 187 mg 产物 1-甲氧基-4-苯乙炔基-苯, 产率 90%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.81 (s, 3H), 6.87 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.31 -7.53 (m, 7H); MS m/z 208(M^+).

实施例 8

8. 1-氯-4-苯乙炔基-苯的制备

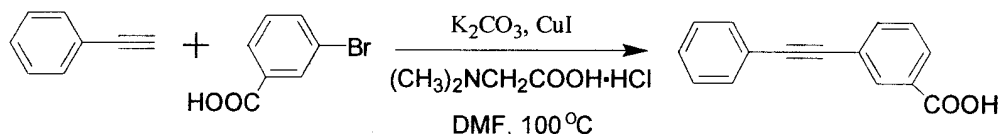


在一个反应管内,加入 122 mg 苯乙炔 (MW = 102.14, 1.2 mmol), 然后加入 192 mg 对氯溴苯 (MW = 191.45, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 84 mg N, N -二甲基甘氨酸盐酸盐(MW = 139.58, 0.6 mmol), 38 mg CuI (MW = 190.446, 0.2 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离(淋洗液为石油醚), 得到 200 mg 产物 1-氯-4-苯乙炔基-苯, 产率 94%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.31 -7.36 (m, 5H), 7.44-7.54 (m, 4H); MS m/z 212(M^+).

实施例 9

9. 3-苯乙炔基苯甲酸的制备



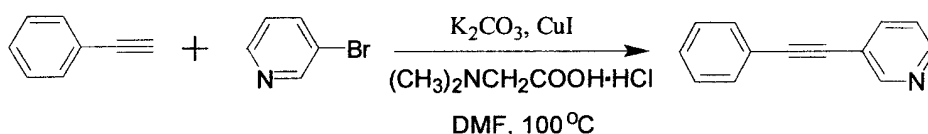
在一个反应管内,加入 122mg 苯乙炔(MW = 102.14, 1.2 mmol), 然后加入 201 mg 间溴苯甲酸(MW = 201.02, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 84mg N, N -二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.6 mmol), 38mg CuI (MW = 190.446, 0.2 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C

油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 用 2N 盐酸洗至 PH = 2, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离 (淋洗液为石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1), 得到 214mg 产物 3-苯乙炔基苯甲酸, 产率 96 %。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 3.32 (br, 1H), 7.30-7.33 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.07 (s, 1H); MS m/z 248(M^+).

实施例 10

10. 3-苯乙炔基吡啶的制备

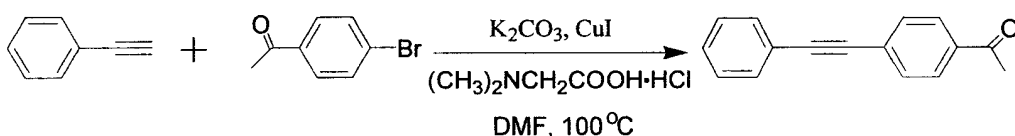


在一个反应管内, 加入 122 mg 苯乙炔 (MW = 102.14, 1.2 mmol), 然后加入 158 mg 间溴吡啶 (MW = 158.00, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 84 mg N, N -二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.6 mmol), 38 mg CuI (MW = 190.446, 0.2 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离 (淋洗液为石油醚), 得到 126 mg 产物 3-苯乙炔基吡啶, 产率 70 %。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 7.26 -7.31 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 8.78 (s, 1H); MS m/z 179(M^+).

实施例 11

11. 4-苯乙炔基苯乙酮的制备

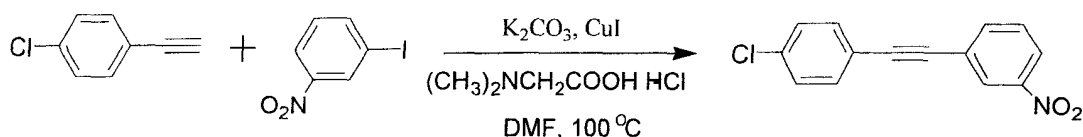


在一个反应管内, 加入 122 mg 苯乙炔 (MW = 102.14, 1.2 mmol), 然后加入 199 mg 对溴苯乙酮 (MW = 199.04, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 84 mg N, N -二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.6 mmol), 38 mg CuI (MW = 190.446, 0.2 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离 (淋洗液为石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1), 得到 174 mg 产物 4-苯乙炔基苯乙酮, 产率 79 %。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 2.63 (s, 3H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.54-7.64 (m, 4H), 7.95 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H); MS m/z 220(M^+).

实施例 12

12. 1-硝基-3-(4-氯苯乙炔)-苯的制备

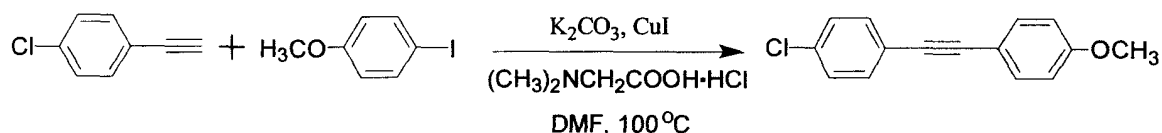


在一个反应管内，加入 164 mg 对氯苯乙炔 (MW = 136.58, 1.2 mmol)，然后加入 249mg 间硝基碘苯 (MW = 249.01, 1 mmol)，414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol)，42 mg *N, N*-二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.3 mmol)，19 mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol)，2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂，在氩气保护下，于 100 °C 油浴中反应 24 h，冷却，加入 2 毫升水，每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取，重复三次，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压蒸馏，过硅胶柱分离（淋洗液为石油醚），得到 120 mg 产物 1-硝基-3-(4-氯-苯乙炔基)-苯，产率 62%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.26-7.39 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.80-7.83(m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.37 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H); MS m/z 257(M^+).

实施例 13

13. 1-甲氧基-4-(4-氯苯乙炔)-苯的制备

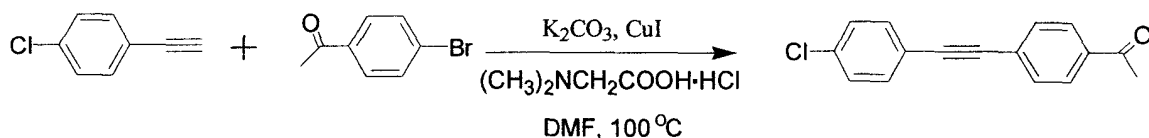


在一个反应管内，加入 164 mg 对氯苯乙炔 (MW = 136.58, 1.2 mmol)，然后加入 234 mg 对甲氧基碘苯 (MW = 234.04, 1 mmol)，414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol)，42 mg *N, N*-二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.3 mmol)，19 mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol)，2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂，在氩气保护下，于 100 °C 油浴中反应 24 h，冷却，加入 2 毫升水，每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取，重复三次，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压蒸馏，过硅胶柱分离（淋洗液为石油醚），得到 192 mg 产物 1-甲氧基-4-(4-氯苯乙炔)-苯，产率 79%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.26-7.39 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.80-7.83 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.37 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H); MS m/z 242(M^+).

实施例 14

14. 4-(4-氯-苯乙炔基)-苯乙酮的制备



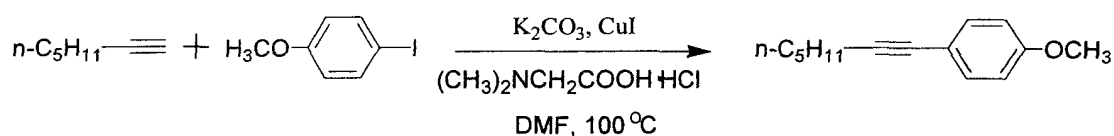
在一个反应管内，加入 164 mg 对氯苯乙炔 (MW = 136.58, 1.2 mmol)，然后加入 199 mg 对溴苯乙酮 (MW = 199.04, 1 mmol)，414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol)，84 mg *N, N*-二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.6 mmol)，38 mg CuI (MW = 190.446, 0.2 mmol)，2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂，在氩气保护下，

于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离 (淋洗液为石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1), 得到 154 mg 产物 4-氯-苯乙炔基-苯乙酮, 产率 60%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.62 (s, 3H), 7.35 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H); MS m/z 254 (M^+).

实施例 15

15. 1-(庚-1-炔基)-4-甲氧基-苯的制备

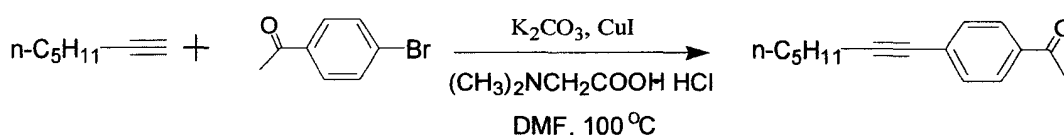


在一个反应管内, 加入 115 mg 正庚炔 (MW = 96.17, 1.2 mmol), 然后加入 234 mg 对甲氧基碘苯 (MW = 234.04, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 42 mg N, N -二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.3 mmol), 19 mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离 (淋洗液为石油醚), 得到 184 mg 产物 1-(庚-1-炔基)-4-甲氧基-苯, 产率 91%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.92 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.36-1.44 (m, 4H), 1.58-1.62 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.79-6.82 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H); MS m/z 202 (M^+).

实施例 16

16. 4-(庚-1-炔基)-苯乙酮的制备

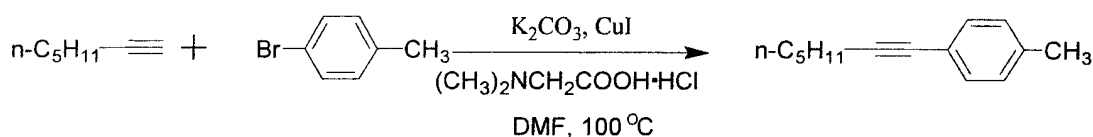


在一个反应管内, 加入 115 mg 正庚炔 (MW = 96.17, 1.2 mmol), 然后加入 199 mg 对溴苯乙酮 (MW = 199.04, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 84 mg N, N -二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.6 mmol), 38 mg CuI (MW = 190.446, 0.2 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100 °C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离 (淋洗液为石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1), 得到 153 mg 产物 4-(庚-1-炔基)-苯乙酮, 产率 71%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.93 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.35-1.49 (m, 4H), 1.56-1.68 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.61 (s, 3H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 2H); MS m/z 214 (M^+).

实施例 17

17. 1-(庚-1-炔基)-4-甲基-苯的制备

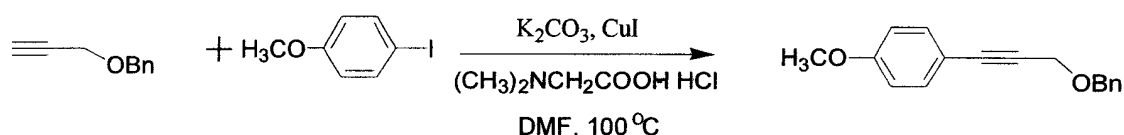


在一个反应管内,加入 115 mg 正庚炔 (MW = 96.17, 1.2 mmol), 然后加入 171 mg 对氯溴苯 (MW = 171.03, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 42 mg N, N -二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.3 mmol), 19 mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100°C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离 (淋洗液为石油醚), 得到 108 mg 产物 1-(庚-1-炔基)-4-甲基-苯, 产率 58%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.92 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.34-1.45 (m, 4H), 1.56-1.60 (m, 2H), 2.24-2.41 (m, 5H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 2H); MS m/z 186(M^+).

实施例 18

18. 1-(3-苄氧基-丙-1-炔)-4-甲氧基-苯的制备

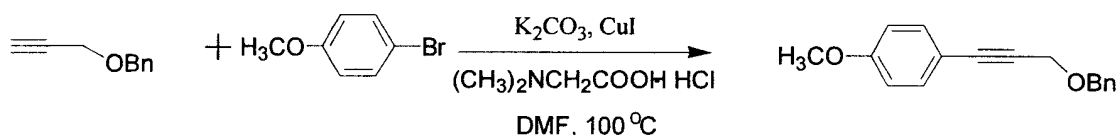


在一个反应管内,加入 175 mg 3-苄氧基-丙-1-炔 (MW = 146.19, 1.2 mmol), 然后加入 234 mg 对甲氧基碘苯 (MW = 234.04, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 42 mg N, N -二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.3 mmol), 19 mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100°C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离 (淋洗液为石油醚: 乙酸乙酯 = 15: 1), 得到 232 mg 产物 1-(3-苄氧基-丙-1-炔)-4-甲氧基-苯, 产率 92%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.80 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.42 (m, 7H); MS m/z 252(M^+).

实施例 19

19. 1-(3-苄氧基-丙-1-炔)-4-甲氧基-苯的制备



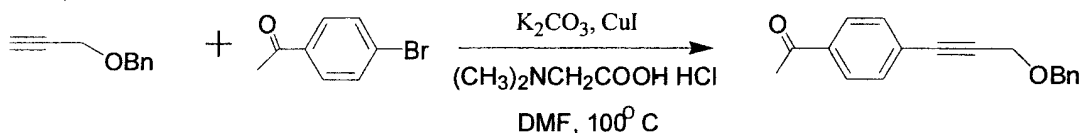
在一个反应管内,加入 175 mg 3-苄氧基-丙-1-炔 (MW = 146.19, 1.2 mmol), 然后加入 187 mg 对甲氧基溴苯 (MW = 187.03, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 84 mg N, N -二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.6 mmol), 38 mg CuI (MW = 190.446, 0.2 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100°C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离 (淋洗液为石油醚: 乙酸乙酯 = 15: 1), 得到 134 mg 产物 1-(3-苄氧基-

丙-1-炔)-4-甲氧基-苯, 产率53%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.80 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.42 (m, 7H); MS m/z 252(M^+).

实施例 20

20. 4-(3-苄氧基-丙-1-炔)-苯乙酮的制备

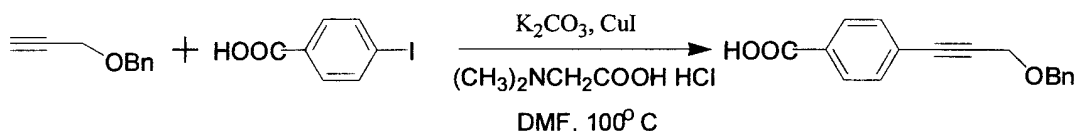


在一个反应管内, 加入 175 mg 3-苄氧基-丙-1-炔 (MW = 146.19, 1.2 mmol), 然后加入 199 mg 对溴苯乙酮 (MW = 199.04, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 84 mg N, N -二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.6 mmol), 38 mg CuI (MW = 190.446, 0.2 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100°C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离 (淋洗液为石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1), 得到 206 mg 产物 4-(3-苄氧基-丙-1-炔)-苯乙酮, 产率 90%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.61 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.35-7.39 (m, 5H), 7.53 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H); MS m/z 264(M^+).

实施例 21

21. 4-(3-苄氧基-丙-1-炔)-苯甲酸的制备

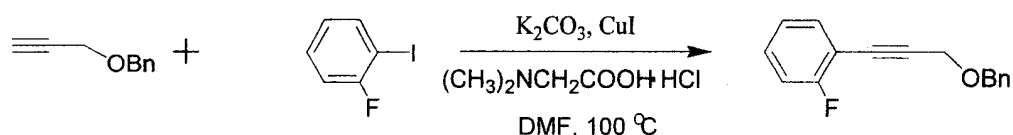


在一个反应管内, 加入 175 mg 3-苄氧基-丙-1-炔 (MW = 146.19, 1.2 mmol), 然后加入 248 mg 对碘苯甲酸 (MW = 248.02, 1 mmol), 414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol), 42 mg N, N -二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.3 mmol), 19 mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol), 2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂, 在氩气保护下, 于 100°C 油浴中反应 24 h, 冷却, 加入 2 毫升水, 用 2N 盐酸洗至 PH = 2, 每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取, 重复三次, 萃取液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸馏, 过硅胶柱分离 (淋洗液为石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1), 得到 204 mg 产物 4-(3-苄氧基-丙-1-炔)-苯甲酸, 产率 77%。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3 , 300 MHz) δ 4.47 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.57 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H); MS m/z 266(M^+).

实施例 22

22. 4-(3-苄氧基-丙-1-炔)-2-氟苯甲酸的制备



在一个反应管内，加入 175 mg 3-苄氧基-丙-1-炔 (MW = 146.19, 1.2 mmol)，然后加入 222 mg 邻氟碘苯 (MW = 222, 1 mmol)，414 mg K_2CO_3 (MW = 138.21, 3 mmol)，42mg *N,N*-二甲基甘氨酸盐酸盐 (MW = 139.58, 0.3 mmol)，19mg CuI (MW = 190.446, 0.1 mmol)，2 ml DMF 和 0.05 ml 水作为溶剂，在氩气保护下，于 100 °C 油浴中反应 24 h，冷却，加入 2 毫升水，每次用 4 毫升乙酸乙酯萃取，重复三次，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压蒸馏，过硅胶柱分离（淋洗液为石油醚：乙酸乙酯 = 10: 1），得到 180mg 产物 1-(3-苄氧基-丙-1-炔)-2-氟苯，产率 75%。

1H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 4.43 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.31-7.46 (m, 7H), MS m/z 240(M⁺).

实施例 23

反应原料、产物和其他条件同实施例 1，反应在 80 °C 下进行 24 小时，得到产物，产率为 70%。

实施例 24

反应原料、产物和其他条件同实施例 1，反应在 60 °C 下进行 24 小时，得到产物，产率为 65%。