

碱催化对亚甲基苯醌的 1,6-共轭重氮甲基化反应

刘洋, 罗金华, 王欣*, 李蕾, 王贺*

(辽宁石油化工大学 石油化工学院, 辽宁 抚顺 113001)

摘要: 以对亚甲基苯醌 (*p*-QMs) 为 Michael 受体、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 为碱催化剂, 重氮乙酸乙酯形成的重氮甲基碳负离子进攻 *p*-QMs, 发生 1,6-共轭加成和互变异构, 实现了 *p*-QMs 的重氮甲基化反应, 一步合成了 β -二芳甲基化- α -重氮乙酸乙酯。考察了模型反应的催化剂种类及用量、溶剂、重氮化合物用量、反应时间对产物产率的影响。通过 ¹HNMR 原位实验探究了反应机理。在以二甲基亚砜为溶剂、催化剂 DBU 用量为 *p*-QMs 物质的量的 20%、反应温度 25 °C、反应时间 2 h 的最佳条件下, 合成了 20 种 β -二芳甲基化- α -重氮乙酸乙酯, 产物产率为 60%~79%。克级实验中, β -二芳甲基化- α -重氮乙酸乙酯以 75% 的产率得到目标产物, 具有潜在的放大合成能力。

关键词: 对亚甲基苯醌; 重氮乙酸乙酯; 重氮甲基化; 1,6-共轭加成; 精细化工中间体

中图分类号: O622.6 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2025) 12-2776-09

Base catalyzing 1,6-conjugate diazo methylation of *p*-quinone methides

LIU Yang, LUO Jinhua, WANG Xin*, LI Lei, WANG He*

(School of Petrochemical Engineering, Liaoning Petrochemical University, Fushun 113001, Liaoning, China)

Abstract: β -Diarylmethyl- α -diazoacetate was synthesized by one step method using *p*-methylene benzoquinone (*p*-QMs) as Michael receptor and 1,8-diazadiazobicyclic[5.4.0]undecane 7-ene (DBU) as base catalyst, of which the diazomethyl carbanion formed by ethyl diazoacetate attacked *p*-QMs involving a tandem sequence of 1,6-conjugate addition and tautomerism. The effects of catalyst type and dosage, solvent and diazo compound dosage and reaction time on the product yield were evaluated, with the reaction mechanism analyzed by ¹HNMR *in situ* experiment. The results showed that under the optimum reaction conditions of dimethyl sulfoxide as solvent, catalyst DBU dosage 20% of the amount substance of *p*-QMs, reaction temperature 25 °C, and reaction time 2 h, 20 kinds of β -diarylmethyl- α -diazoacetic esters in yields 60%~79% were synthesized. In gram-scale experiment, the synthesis of β -diarylmethyl- α -diazoacetate achieved target product with a 75% yield, demonstrating the potential for scaling up synthesis.

Key words: *p*-quinone methides; ethyl diazoacetate; diazo methylation; 1,6-conjugate addition; fine chemical intermediates

自从 1883 年 CUTIUS 首次合成出结构独特的重氮化合物^[1]以来, 该类化合物的研究开辟了有机合成方法学的新局面, 同时对天然产物化学、药物化学以及材料化学等产生深远的影响。重氮化合物 ($R_1R_2C=N_2$) 双键两端的碳和氮电子云密度较高, 决定了其具有多样的反应活性^[2-6]。通常, 重氮化合

物的反应类型主要包括卡宾反应^[3]、1,3-偶极子环加成^[4]、碳亲核体的加成^[5]、氮亲电体参与反应^[6]以及最新开发的重氮甲基自由基作为卡拜等价物参与的反应^[7]。因重氮化合物独特的反应活性及在合成中的重要性, 开发其多样化的合成方法及新的反应类型受到关注和重视。

收稿日期: 2024-12-25; 定用日期: 2025-02-13; DOI: 10.13550/j.jxhg.20240961

基金项目: 辽宁省自然科学基金面上项目 (2022MS361); 辽宁省教育厅基本科研项目 (JYTMS20231451)

作者简介: 刘洋 (1997—), 男, 硕士生, E-mail: liuyang289023@163.com。联系人: 王欣 (1981—), 女, 讲师, E-mail: 410353673@qq.com; 王贺 (1986—), 男, 教授, E-mail: heliwang123@126.com。

对亚甲基苯醌 (*p*-QMs) 在有机合成中是重要的中间体^[8-11], 其最经典的反应类型是与亲核试剂发生 1,6-共轭加成, 合成多官能化的二芳基甲烷类化合物。2018 年, GUPTA 等^[12]以碳酸铯为催化剂, 其用量为底物物质的量的 2 倍条件下, 实现了重氮甲基膦酸二甲酯 (SGR 试剂) 与 *p*-QMs 的 1,6-共轭重氮甲基化反应, 合成了一系列 β -二芳甲基化- α -重氮甲基膦酸酯 (图 1a)。2021 年, CHEN 等^[13]以手性碱为相转移催化剂, 在碳酸铯用量为底物物质的量的 1.5 倍、手性相转移催化剂为底物的物质的量的 10% 的条件下, 通过氢键作用实现反应的立体选择性控制, 最后以较高的对映选择性得到目标产物 (图 1b)。同年, PATI 等^[14]在氢氧化钾用量为底物物质的量的 3 倍条件下, 完成了 *p*-QMs 与 (α -重氮基- β -氧代丙基)膦酸二乙酯 (BOR 试剂) 的脱乙酰基 1,6-共轭加成反应, 得到 β -二芳甲基化- α -重氮乙基膦酸酯 (图 1c)。2024 年, LIU 等^[15]报道了以四丁基溴化铵 (TBAB) 为催化剂, 在催化剂用量为底物物质的量的 20%、碳酸铯用量为底物物质的量的 5 倍的条件下, 实现了重氮乙酸乙酯与 *p*-QMs 的 1,6-共轭重氮甲基化反应 (图 1d)。上述反应均需使用底物倍量的碱催化。本课题组在对 *p*-QMs 进行 1,6-共轭加成反应研究的基础上, 突破过渡金属或碱催化剂的倍量用量, 在催化剂剂量的碱作用下, 分别实现 *p*-QMs 与磷酸酯或二芳基磷氧以及醇的 1,6-共轭加成反应^[16-17]。

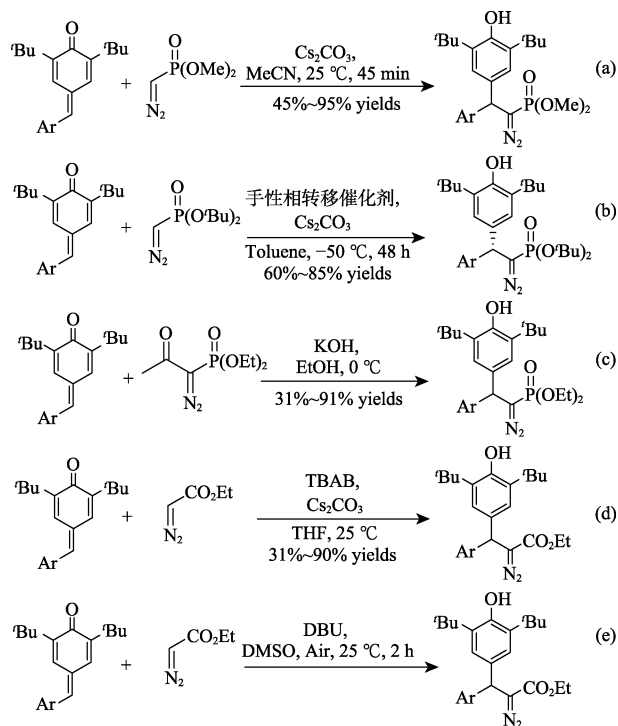


图 1 *p*-QMs 的 1,6-共轭重氮甲基化反应路线

Fig. 1 1,6-Conjugated diazomethylation reaction route of *p*-QMs

另外, 本课题组致力于重氮化的串联环化反应研究, 同时实现多种反应体系的构建^[18-20]。由于 *p*-QMs 烷基化反应需倍量碱, 需要探索无碱、无催化剂工艺。

本文拟在催化剂剂量碱的作用下, 以 *p*-QM 与重氮乙酸乙酯的 1,6-共轭加成反应为模板反应 (图 1e), 探索无碱、无催化剂的反应工艺, 期望以良好的产率合成 β -二芳甲基化- α -重氮乙酸乙酯, 为无碱、无催化剂反应工艺的探究提供理论依据。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

二氯甲烷 (DCM)、乙酸乙酯 (EA)、石油醚 (PE)、氢氧化钾 (KOH)、乙酸酐 (Ac₂O), AR, 天津市恒兴化学试剂制造有限公司; 无水乙醇 (EtOH)、乙腈 (CH₃CN)、四氢呋喃 (THF)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、*N,N*-二甲基乙酰胺 (DMAC)、二甲基亚砜 (DMSO)、甲苯 (Toluene)、三乙胺 (Et₃N)、氢氧化钠 (NaOH), AR, 天津市大茂化学试剂厂; 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU, 质量分数 99.53%)、2,6-二叔丁基苯酚 (质量分数 99.96%)、对甲氧基苯甲醛 (质量分数 98%)、对溴苯甲醛 (质量分数 99%)、邻氟苯甲醛 (质量分数 98%)、间氟苯甲醛 (质量分数 98%)、2-萘甲醛 (质量分数 98%), 上海毕得医药科技有限公司; 碳酸铯 (Cs₂CO₃, 质量分数 99.9%)、叔丁醇钠 (*t*-BuONa, 质量分数 98%)、重氮乙酸乙酯 (质量分数 95%)、对甲基苯甲醛 (质量分数 98%)、邻甲基苯甲醛 (质量分数 98%), 安耐吉 (上海) 医药化学有限公司; 碳酸钾 (K₂CO₃, AR)、碳酸钠 (Na₂CO₃, 质量分数 $\geq 99.9\%$)、对氟苯甲醛 (质量分数 98%)、邻甲氧基苯甲醛 (质量分数 98%)、三乙烯二胺 (DABCO, 质量分数 99%), 上海麦克林生化科技股份有限公司; 二聚醋酸铑 [Rh₂(OAc)₄, 质量分数 $>98.0\%$], 上海皓鸿生物医药科技有限公司; 哌啶, AR, 福晨 (天津) 化学试剂有限公司; 苯甲醛 (质量分数 99%)、邻溴苯甲醛 (质量分数 $\geq 98\%$)、间甲基苯甲醛 (质量分数 $\geq 98\%$)、间氟苯甲醛 (质量分数 $\geq 98\%$)、间溴苯甲醛 (质量分数 $\geq 98\%$), 上海泰坦科技股份有限公司; 邻氯苯甲醛 (质量分数 $\geq 98\%$), 国药集团化学试剂有限公司; 间氯苯甲醛 (质量分数 $>98\%$)、间硝基苯甲醛 (质量分数 98%), 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 间三氟甲基苯甲醛 (质量分数 98%)、3,4-二硝基苯甲醛 (质量分数 97%)、吡啶-3-甲醛 (质量分数 97%), 北京百灵威科技有限公司; 2,6-二甲基吡啶 (质量分数 98%),

上海迈瑞尔生化科技有限公司；硅胶（200~300、300~400目）、硅胶板，山东烟台江友硅胶公司。

AVANCE III HD 型 400 MHz 核磁共振波谱仪，瑞士 Bruker 公司；UPLC G2-XS Qtof 高分辨质谱仪（ESI），美国 Waters 科技有限公司；Q-TOF 6224 高分辨质谱仪（ESI），美国 Agilent 科技有限公司。

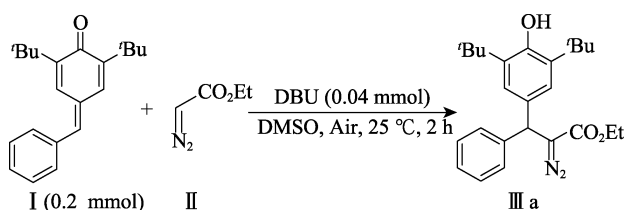
1.2 合成方法

1.2.1 *p*-QMs 的合成

以底物 4-苯亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮（I）为例，将 5.1583 g（25 mmol）的 2,6-二叔丁基苯酚和 2.6530 g（25 mmol）的苯甲醛加入到 250 mL 圆底烧瓶中，再加入 100 mL 甲苯并加热至回流，通过恒压滴液漏斗在 30 min 内（9 s/滴）滴加完 4.2574 g（50 mmol）的哌啶，在 1050 r/min 的搅拌下继续回流 6 h。通过 TLC 检测反应，待反应完全，将混合液冷却至 100 °C，滴加 5.1045 g（50 mmol）乙酸酐并搅拌 15~30 min。随后，将体系冷却至室温，然后将上述反应液倒入 500 mL 冰水中，用乙酸乙酯（3×100 mL）提取有机相，将有机相合并后用饱和食盐水洗涤、无水 Na₂SO₄ 干燥，减压蒸馏除去有机溶剂，通过硅胶柱层析纯化产物〔展开剂为 *V*（石油醚）：*V*（乙酸乙酯）=100：1〕，最后在正己烷中重结晶，得到黄色固体（I）^[21]。

1.2.2 β -二芳甲基化- α -重氮乙酸乙酯的合成

以化合物 III a 为例，在 25 °C 油浴中，将 58.9 mg（0.2 mmol）产物 I 和 1 mL 的 DMSO 加入装有磁力搅拌子的 25 mL 反应管中，随后依次加入 34.2 mg（0.3 mmol）重氮乙酸乙酯（II）和 6.1 mg（0.04 mmol）DBU。然后，将反应混合物置于空气、25 °C 条件下搅拌 2 h，用 TLC 监测反应进程。反应结束后，将反应液倒入 50 mL 饱和食盐水中，用乙酸乙酯（3×10 mL）提取有机相，合并有机相，用饱和食盐水洗涤、无水 Na₂SO₄ 干燥，减压蒸馏除去有机溶剂，通过硅胶柱层析纯化产物〔展开剂为 *V*（石油醚）：*V*（乙酸乙酯）=50：1〕，得到黄色油状产物 III a（61.00 mg，产率 74%），其反应式如下所示。



将 I 中的苯基替换为在不同位置连有不同取代的苯基、萘基和吡啶基，按照上述步骤制备 III b~III t。

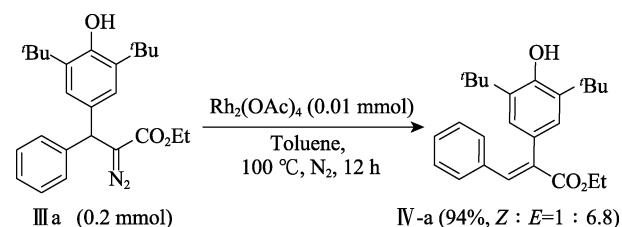
1.2.3 β -二芳甲基化- α -重氮乙酸乙酯的克级实验

在 25 °C 油浴和空气条件下，将 1.4722 g（5 mmol）的 I 加入装有 20 mL DMSO 的圆底烧瓶

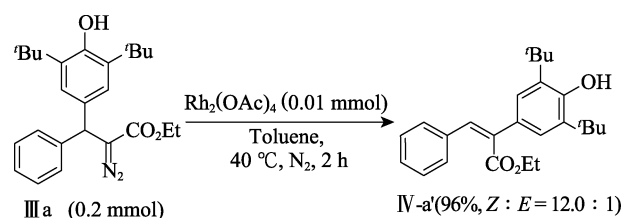
中，搅拌下（1225 r/min）滴加 0.8558 g（7.5 mmol）重氮乙酸乙酯，搅拌 10 min 后，将 0.1522 g（1 mmol）DBU 溶解于 5 mL DMSO 的混合溶液通过恒压滴液漏斗在 5 min 内滴入混合物中，将反应混合物置于空气、25 °C 下搅拌 5 h，用 TLC 监测反应进程。反应结束后，将反应液倒入 100 mL 饱和食盐水中，用乙酸乙酯（4×20 mL）提取有机相，合并有机相，用饱和食盐水（3×50 mL）洗涤、无水 Na₂SO₄ 干燥，减压蒸馏除去有机溶剂，通过硅胶柱层析纯化产物〔展开剂为 *V*（石油醚）：*V*（乙酸乙酯）=50：1〕，得到黄色油状产物 III a（1.5320 g，产率 75%）。

1.2.4 产物 III a 的衍生化实验

将 4.4 mg（0.01 mmol）的 Rh₂(OAc)₄ 加入装有磁力搅拌子的 25 mL 史莱克瓶中，通过双排管用氮气置换 3 次，在氮气下依次加入 2 mL 甲苯和 81.7 mg（0.2 mmol）III a，在 100 °C 油浴下搅拌 12 h。通过 TLC 监测反应进程至反应结束。用 50 mL 饱和食盐水洗涤，乙酸乙酯（3×10 mL）提取有机相，合并有机相，用无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤，并真空浓缩得粗产品，使用硅胶柱分离纯化〔展开剂为 *V*（石油醚）：*V*（乙酸乙酯）=15：1〕残余物，得到黄色固体产物 IV-a（71.5 mg，产率 94%）。其反应式如下（*Z*：*E* 为混合物中 *Z* 型与 *E* 型化合物物质的量比，下同）：



将上述反应中的温度降至 40 °C，反应时间缩短为 2 h 时，将得到另一白色固体产物 IV-a'（73.1 mg，产率 96%）。其反应式如下：



3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-苯基丙酸乙酯（III a）：浅黄色油状液体，产率 74%。¹HNMR（400 MHz，DMSO-*d*₆）， δ ：7.34~7.29（m，2H），7.25~7.20（m，3H），6.94（s，2H），5.15（s，1H），5.12（s，1H），4.23（q，*J* = 7.2 Hz，2H），1.38（s，18H），1.25（t，*J* = 7.2 Hz，3H）。¹³CNMR（100 MHz，DMSO-*d*₆）， δ ：167.0，152.9，141.4，136.2，130.8，128.7，128.2，127.0，125.0，61.1，45.2，34.5，30.4，14.6。HRMS（ESI），*m/z*：

[M+H]⁺理论值 409.2486, 实测值 409.2487。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(4-甲基苯基)丙酸乙酯(III b): 浅黄色固体, 产率 74%。m.p. 106~108 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.14~7.07 (m, 4H), 6.95 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.38 (s, 18H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 167.0, 152.9, 138.4, 136.6, 136.1, 131.0, 129.4, 128.1, 124.9, 61.0, 44.9, 34.5, 30.4, 21.2, 14.6。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 423.2642, 实测值 423.2649。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(4-甲氧基苯基)丙酸乙酯(III c): 浅黄色油状液体, 产率 70%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.15~7.11 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.88~6.83 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.39 (s, 18H), 1.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 167.0, 158.6, 152.9, 136.1, 133.4, 131.1, 129.3, 124.9, 114.0, 61.0, 55.3, 44.5, 34.5, 30.4, 14.6。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 439.2591, 实测值 439.2597。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(4-溴苯基)丙酸乙酯(III d): 浅黄色固体, 产率 75%。m.p. 103~105 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 167.0, 153.2, 140.7, 136.4, 131.8, 130.1, 130.0, 124.8, 61.2, 44.9, 34.5, 30.4, 14.6。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 487.1591, 实测值 487.1599。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(4-氰基苯基)丙酸乙酯(III e): 浅黄色油状液体, 产率 72%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.04 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.37 (s, 18H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 165.9, 155.8, 155.7, 144.9, 136.1, 131.6, 130.1, 129.8, 125.2, 118.9, 115.3, 115.0, 60.1, 34.4, 30.2, 30.1, 14.1。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 434.2438, 实测值 434.2444。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(2-甲基苯基)丙酸乙酯(III f): 浅黄色固体, 产率 61%。m.p. 101~106 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.17~7.13 (m, 3H), 7.06~7.03 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.37 (s, 18H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 167.0, 152.8, 139.9, 136.4, 136.1, 130.8, 129.9, 127.6, 127.1, 126.2, 125.0, 61.0,

42.2, 34.5, 30.4, 19.8, 14.6。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 423.2642, 实测值 423.2646。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(2-甲氧基苯基)丙酸乙酯(III g): 浅黄色油状液体, 产率 60%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.91~6.87 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.20 (q, $J = 2.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.38 (s, 18H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.8, 157.4, 152.7, 135.8, 130.2, 129.7, 129.6, 128.4, 124.9, 120.6, 110.9, 60.8, 55.5, 40.7, 34.5, 30.4, 14.6。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 439.2591, 实测值 439.2596。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(2-氯苯基)丙酸乙酯(III h): 浅黄色油状液体, 产率 66%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.38 (dd, $J = 1.2$ 、 7.2 Hz, 1H), 7.24~7.13 (m, 3H), 6.95 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.21 (q, $J = 2.8$ Hz, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.6, 152.9, 139.2, 136.1, 134.1, 129.9, 129.4, 128.8, 128.3, 126.8, 125.0, 61.0, 42.9, 34.4, 30.3, 14.5。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 443.2096, 实测值 443.2100。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(2-溴苯基)丙酸乙酯(III i): 浅黄色油状液体, 产率 61%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.57 (dd, $J = 1.2$ 、 8.0 Hz, 1H), 7.27~7.23 (m, 1H), 7.16~7.07 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.24~4.18 (m, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.6, 152.9, 140.8, 136.1, 133.3, 129.6, 128.8, 128.6, 127.5, 125.0, 124.7, 61.0, 45.4, 34.4, 30.3, 14.5。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 487.1591, 实测值 487.1596。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(2-氟苯基)丙酸乙酯(III j): 浅黄色油状液体, 产率 63%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.27~7.17 (m, 2H), 7.12~7.03 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.24~4.18 (m, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.7, 160.8 (d, $J = 245.4$ Hz), 152.9, 136.1, 129.7 (d, $J = 4.0$ Hz), 128.9 (d, $J = 8.0$ Hz), 128.6 (d, $J = 14.0$ Hz), 124.6, 124.1 (d, $J = 3.6$ Hz), 115.7 (d, $J = 21.9$ Hz), 61.0, 39.9 (d, $J = 2.8$ Hz), 34.4, 30.2, 14.5。¹⁹FNMR (376 MHz, CDCl₃), δ : -115.7。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 427.2391, 实测值 427.2391。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(3-甲基苯基)丙酸乙酯(III k): 浅黄色油状液体, 产率 72%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.24~7.18 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.38 (s, 18H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz,

3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 167.0, 152.8, 141.2, 138.2, 136.0, 130.8, 129.0, 128.4, 127.7, 125.1, 124.9, 60.9, 45.0, 34.4, 30.3, 21.5, 14.5。HRMS (ESI), m/Z : [M+H]⁺理论值 423.2642, 实测值 423.2647。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(3-氯苯基)丙酸乙酯(III l): 浅黄色油状液体, 产率 70%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.26 (s, 1H), 7.24~7.21 (m, 2H), 7.11~7.09 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.23 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.6, 153.1, 143.6, 136.3, 134.5, 129.9, 129.8, 128.3, 127.2, 126.3, 124.9, 61.1, 45.0, 34.4, 30.2, 14.5。HRMS (ESI), m/Z : [M+H]⁺理论值 443.2096, 实测值 443.2099。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(3-溴苯基)丙酸乙酯(III m): 浅黄色油状液体, 产率 74%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.39~7.36 (m, 2H), 7.20~7.11 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.26 (q, $J = 6.8$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.6, 153.1, 143.9, 136.3, 131.2, 130.2, 130.1, 129.8, 126.7, 124.9, 122.8, 61.1, 45.0, 34.4, 30.3, 14.5。HRMS (ESI), m/Z : [M+H]⁺理论值 487.1591, 实测值 487.1595。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(3-氟苯基)丙酸乙酯(III n): 浅黄色油状液体, 产率 77%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.23~7.16 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.87~6.83 (m, 4H), 5.10 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.30 (s, 18H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.8, 163.1 (d, $J = 244.6$ Hz), 153.2, 144.2 (d, $J = 6.5$ Hz), 136.4, 130.2 (d, $J = 8.3$ Hz), 130.1, 124.9, 123.9 (d, $J = 2.8$ Hz), 115.2 (d, $J = 22.0$ Hz), 114.0 (d, $J = 21.0$ Hz), 61.2, 45.1, 34.5, 30.3, 14.6。¹⁹FNMR (376 MHz, CDCl₃), δ : -112.9。HRMS (ESI), m/Z : [M+H]⁺理论值 427.2391, 实测值 427.2398。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(3-三氟甲基苯基)丙酸乙酯(III o): 浅黄色油状液体, 产率 71%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.53~7.50 (m, 2H), 7.47~7.41 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.26~4.21 (m, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.7, 153.3, 142.7, 136.5, 131.6, (q, $J = 0.6$ Hz), 131.1 (q, $J = 31.9$ Hz), 129.7, 129.2, 125.1, 125.0 (q, $J = 3.9$ Hz), 124.2 (q, $J = 270.6$), 124.0 (q, $J = 3.9$ Hz), 61.3, 45.3, 34.5, 30.3。¹⁹FNMR (376 MHz, CDCl₃), δ : -62.6。HRMS (ESI), m/Z : [M+H]⁺理论值 477.2360, 实测值 477.2366。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(3-氰基苯

基)丙酸乙酯(III p): 浅黄色油状液体, 产率 71%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 7.58~7.52 (m, 2H), 7.51~7.43 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 166.4, 153.3, 143.2, 136.5, 132.6, 131.6, 130.7, 129.4, 129.2, 124.8, 118.8, 112.6, 61.3, 45.0, 34.4, 30.2, 14.5。HRMS (ESI), m/Z : [M+H]⁺理论值 434.2438, 实测值 434.2444。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(3-硝基苯基)丙酸乙酯(III q): 浅黄色油状液体, 产率 73%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.16~8.11 (m, 2H), 7.62~7.49 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.4, 153.3, 148.5, 143.9, 136.6, 134.2, 129.5, 129.1, 124.9, 122.9, 122.1, 61.3, 45.3, 34.4, 30.2, 14.4。HRMS (ESI), m/Z : [M+H]⁺理论值 454.2336, 实测值 454.2341。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(3,4-二甲苯基)丙酸乙酯(III r): 浅黄色油状液体, 产率 79%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99~6.96 (m, 3H), 6.90 (dd, $J = 2.0$ 、7.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.39 (s, 18H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.9, 152.7, 138.6, 136.7, 135.9, 135.1, 130.9, 129.8, 129.5, 125.3, 124.8, 60.9, 44.7, 34.4, 30.3, 19.9, 19.4, 14.5。HRMS (ESI), m/Z : [M+H]⁺理论值 437.2799, 实测值 437.2805。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(2-萘基)丙酸乙酯(III s): 浅黄色油状液体, 产率 77%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.82~7.79 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.48~7.39 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.9, 152.9, 138.8, 136.2, 133.4, 132.5, 130.5, 128.3, 127.9, 127.6, 126.7, 126.5, 126.1, 125.8, 125.0, 61.0, 45.3, 34.4, 30.3, 14.5。HRMS (ESI), m/Z : [M+H]⁺理论值 459.2642, 实测值 459.2647。

3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-重氮-3-(3-吡啶基)丙酸乙酯(III t): 浅黄色油状液体, 产率 62%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.54~8.51 (m, 2H), 7.57~7.53 (m, 1H), 7.28~7.25 (m, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 166.1, 153.2, 149.6, 148.3, 137.1, 136.5, 136.0, 135.6, 129.4, 125.3, 124.8, 123.4, 116.0, 61.2, 43.1, 34.4, 30.2, 14.5。HRMS (ESI), m/Z : [M+H]⁺理论值 410.2438, 实测值 410.2449。

(E)-2-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-3-苯基丙烯酸乙酯(IV-a): 黄色固体, 产率 94%。¹HNMR (400 MHz,

CDCl₃), δ : 7.72 (s, 1H), 7.17~7.11 (s, 3H), 7.04~7.01 (m, 4H), 5.22 (s, 1H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (s, 18H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 168.4, 153.6, 139.1, 135.7, 135.5, 133.8, 130.3, 128.4, 127.9, 127.1, 125.9, 60.9, 34.3, 30.3, 14.4。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 381.2424, 实测值 381.2431。

(Z)-2-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-3-苯基丙烯酸乙酯(IV-a'): 白色固体, 产率 96%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.30~7.28 (m, 2H), 7.25~7.15 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.37 (s, 18H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 170.2, 154.4, 136.3, 136.1, 128.9, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 123.4, 61.2, 34.5, 30.3, 14.2。HRMS (ESI), m/z : [M+H]⁺理论值 381.2424, 实测值 381.2431。

2 结果与讨论

按 1.2.2 节反应条件, 以 74% 的产率获得 β -二芳甲基化- α -重氮乙酸乙酯 III a。为进一步提高反应的产率, 分别对催化剂种类及用量、溶剂及重氮化合物用量、反应时间和对照实验进行条件的筛选与讨论。

2.1 重氮化反应条件的优化

2.1.1 催化剂种类及用量对反应的影响

以 *p*-QMs 和重氮乙酸乙酯作为反应底物, 控制其他反应条件不变, 对不同种类的催化剂进行筛选, 结果见表 1。

表 1 催化剂种类和用量的优化
Table 1 Optimization of catalyst type and dosage

序号	催化剂	III a 产率 ^① /%
1	DBU	74
2	NaOH	62
3	Cs ₂ CO ₃	58
4	K ₂ CO ₃	58
5	KOH	61
6	Na ₂ CO ₃	35
7	Et ₃ N	38
8	<i>t</i> -BuONa	58
9	DABCO	12
10	2,6-二甲基吡啶	痕量
11 ^②	DBU	62
12 ^③	DBU	61

注: 反应条件为 I 58.9 mg (0.2 mmol), II 34.2 mg (0.3 mmol), 催化剂 6.1 mg (占 I 物质的量的 20%, 即 0.04 mmol), DMSO 1 mL, 在 25 °C 和空气条件下反应 2 h; ①为分离产率, 下同; ②DBU 3.0 mg (占 I 物质的量的 10%, 即 0.02 mmol); ③DBU 9.1 mg (占 I 物质的量的 30%, 即 0.06 mmol)。

由表 1 可知, 当以 DBU 为催化剂时, 反应效果最佳, 以 74% 的产率获得目标产物 III a。当催化剂为无机强碱, 如 NaOH、Cs₂CO₃、K₂CO₃、Na₂CO₃ 和 KOH 时, 反应产率并没有显著提高, 目标产物的产率为 35%~62% (序号 2~6)。当用其他有机碱代替 DBU, 如 Et₃N、*t*-BuONa 和 DABCO, 反应产率为 12%~58% (序号 7~9), 当用 2,6-二甲基吡啶作为碱时, 仅获得痕量的 III a (序号 10)。综上, 实验过程中所用的几种碱都没有使反应产率得到大幅度的提高, 因此, 最优催化剂为 DBU。

为进一步探索 DBU 对反应体系的影响, 对催化剂用量进行优化 (序号 11~12)。当增加和降低 DBU 用量时, 分别以 61% 和 62% 的产率获得目标产物, 产率明显降低, 因此, 确定 DBU 的最佳用量为 *p*-QMs 物质的量的 20%。

2.1.2 溶剂及重氮化合物用量对反应的影响

确定了催化剂及其用量后, 对溶剂进行筛选, 结果如表 2 所示。由表 2 可知, 用其他极性非质子溶剂 MeCN、DMF 和 DMAC 代替 DMSO, 产率并没有提高, 分别为 60%、68% 和 27% (序号 1~3)。当 THF 作溶剂时, 产率降至 43% (序号 4); 以甲苯为溶剂时, 仅获得痕量的目标产物 (序号 5); 以 DCM 为溶剂, 产率仅为 45% (序号 6); 以 EA 为溶剂, 产率只有 8% (序号 7)。因此, DMSO 是该反应体系的最佳溶剂。

重氮化合物 (II) 用量对反应的影响 (序号 8~10) 结果表明, 当重氮化合物用量为 0.3 mmol 时, 反应产率为 74%; 当其用量降为 0.2 mmol 时, 反应产率降为 48%; 当其用量增加到 0.4 mmol 时, 产率为 69%。由此可知, 重氮化合物用量增加或减少都将使反应产率降低, 故重氮化合物的最佳用量是 0.3 mmol。

表 2 溶剂及重氮化合物用量的优化
Table 2 Optimization of solvent and the amount of diazo

序号	II /mmol	溶剂	III a 产率/%
1	0.3	MeCN	60
2	0.3	DMF	68
3	0.3	DMAC	27
4	0.3	THF	43
5	0.3	甲苯	痕量
6	0.3	DCM	45
7	0.3	EA	8
8	0.3	DMSO	74
9	0.2	DMSO	48
10	0.4	DMSO	69

注: 反应条件为 I 58.9 mg (0.2 mmol), DBU 6.1 mg (0.04 mmol), 溶剂 1 mL, 在 25 °C 和空气条件下反应 2 h。

2.1.3 对照实验

为探究反应条件在体系中的必要性, 对该反应体系进行一系列的对照实验, 结果如表 3 所示。由表 3 可知, 当反应体系不加碱时, 没有目标产物生成, 说明碱在该反应中是必要条件; 将空气氛围替换成氮气时, 反应产率降为 42%; 当反应温度由 25 °C 升为 40 °C 时, 反应产率为 70%, 因此空气氛围和 25 °C 条件下的反应效果更好。当反应时间缩短为 1 h 或延长至 3、5 和 12 h 时, 目标产物 III a 的产率下降。因此, 该反应体系的最佳反应时间为 2 h。

表 3 对照实验
Table 3 Controlled experiment

序号	时间/h	催化剂	温度/°C	III a 产率/%
1	2	无	25	0
2 ^①	2	DBU	25	42
3	2	DBU	40	70
4	1	DBU	25	57
5	3	DBU	25	70
6	5	DBU	25	72
7	12	DBU	25	73

①为氮气条件下。

2.2 底物的拓展

在上述最佳条件下, 探索 *p*-QMs 的普适性, 分别探究了不同取代基在芳环上的不同位置对反应的影响, 结果如图 2 所示。

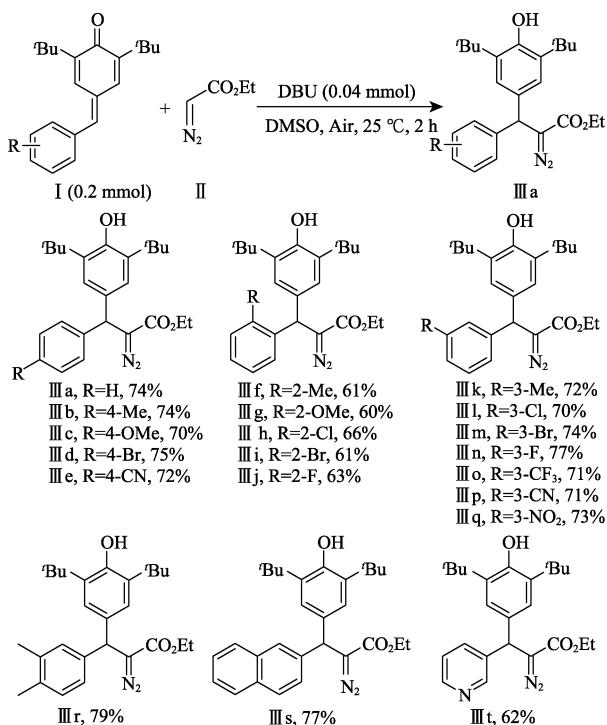


图 2 *p*-QM 底物适用范围
Fig. 2 Substrate scope of *p*-QM

由图 2 可知, 当取代基在底物 *p*-QMs 的芳环对位时, 给电子基团 (Me、OMe)、吸电子基团 (CN) 以及卤素 (Br) 均可顺利地发生 1,6-共轭加成反应, 其分离产率均可达到 70% 以上 (III b~III e)。当取代基在底物 *p*-QMs 的芳环邻位时, 给电子基团 (Me、OMe) 和卤素 (Cl、Br、F) 受到邻位空间位阻的影响, 目标产物的分离产率下降至 60%~66% (III f~III j)。当取代基在芳烃的间位时, 给电子基团 Me、卤素 (Cl、Br、F) 及强吸电子基团三氟甲基 (—CF₃)、氰基 (—CN)、硝基 (—NO₂) 均能顺利地发生 1,6-共轭加成反应, 以 70%~77% 的产率得到相应的产物 (III k~III q)。此外, 二甲基取代的芳基为底物, 重氮甲基化产物 III r 产率为 79%。共轭结构的萘基底物参与反应, 反应产率并没有受到影响, 以 77% 的高产率得到相应的化合物 III s。另外, 当杂环取代基代替芳基时, 得到的目标产物 III t 的产率为 62%。上述结果表明, 芳烃上不同位置连有给电子、卤素或吸电子基团时, 对反应产率没有明显的影响。

为探究电子效应和位阻效应对反应的影响, 本文采用分子间竞争实验进行验证, 将等物质的量的 I b、I e 与重氮乙酸乙酯混合, 在最佳条件下进行反应, 通过产物比例 [*n*(III b) : *n*(III e) = 2.28 : 1, 通过 ¹HNMR 谱图 III b 与 III e 特征峰面积比值得到] 可知, 给电子基有利于该反应的进行。利用相同方法, 选择对位和邻位的甲氧基 (OMe) 底物与重氮化合物反应, 产物的比例为 *n*(III c) : *n*(III g) = 1.73 : 1, 说明空间位阻大的底物对反应不利, 如图 3 所示。

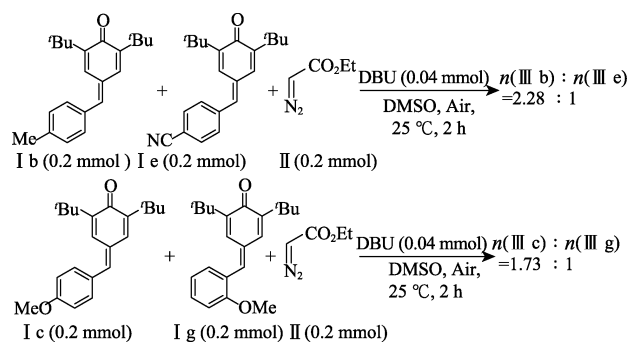


图 3 竞争实验
Fig. 3 Competition experiments

2.3 克级反应结果

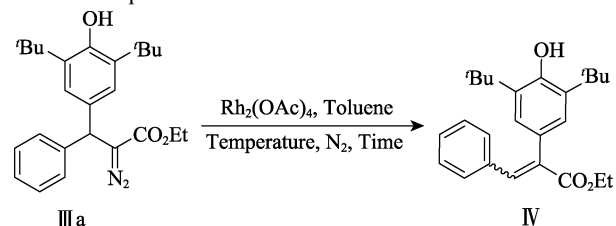
为探索该合成方法潜在的应用性, 对其进行了放大实验研究, 在最佳条件下, 将对亚甲基苯醌 (4-苯亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮) 的量放大至 25 倍。考虑到传质传热问题, 对加料顺序和催化剂的添加方式进行调整, 同时利用 ¹HNMR 的原位监测, 确定最优反应时间为 5 h, 以 75% 的产率得到目标产物 III a, 表明此法具有放大合成的能力。

2.4 衍生实验结果分析

在二聚醋酸铑催化下, 氮气氛围中, 油浴加热反应, 实现 β -二芳甲基化- α -重氮乙酸乙酯参与的卡宾反应, 该反应经历铑碳卡宾、1,2-芳基迁移等历程, 最终得到烯基碳酸酯 (IV)。为探究衍生化实验的最佳反应条件, 分别对二聚醋酸铑 [Rh₂(OAc)₄] 的用量、反应时间以及温度进行优化, 结果见表 4。

表 4 衍生化反应条件优化

Table 4 Optimization of derivatization reaction conditions



序号	催化剂用量/%	时间/h	温度/°C	产率/%	Z : E
1	5	10	100	88	1 : 6.4
2	10	10	100	82	1 : 6.4
3	15	10	100	86	1 : 6.4
4	5	12	100	94	1 : 6.8
5	5	8	100	93	1 : 5.7
6	5	4	100	82	1 : 5.4
7	5	2	100	93	1 : 3.1
8	5	2	60	85	6.0 : 1
9	5	2	40	96	12.0 : 1
10	5	2	25	痕量	-

注: 反应条件为 III a 81.7 mg (0.2 mmol), Toluene 2 mL, 在氮气条件下反应, 催化剂用量以 III a 物质的量为基准。

由表 4 可见, 催化剂 Rh₂(OAc)₄ 用量为 5%、反应 10 h 时, 以 88% (Z : E = 1 : 6.4) 的产率获得目标产物 (序号 1~3), 因此, 确定催化剂最佳用量为 5%; 接着, 探究不同反应时间对反应产率的影响。当反应时间分别为 12、10、8、4 和 2 h 时, 产率为 94% (Z : E = 1 : 6.8)、88% (Z : E = 1 : 6.4)、93% (Z : E = 1 : 5.7)、82% (Z : E = 1 : 5.4) 和 93% (Z : E = 1 : 3.1) (序号 1、4~7)。结果表明, 缩短反应时间, Z 式构型产物逐渐增加。因此, 推测该产物可能是动力学和热力学竞争控制的。最后, 反应时间为 2 h, 希望通过降低温度来获得更大比例的 Z 式构型产物 (序号 8~10), 与预期的相符, 当温度降到 40 °C 时, 能够以 96% (Z : E = 12.0 : 1) 的产率获得以 Z 式构型为主的产物。

2.5 机理分析

为深入探究反应机理, 利用 ¹H NMR 进行原位监测分析, 结果如图 4、5 所示。通过不同时间段取样, 监测产物与 *p*-QMs 的峰值比判断反应进程, 当反应时间为 2 h 时, 目标产物 (δ 5.09 处出峰) 的含

量几乎达到最高值。尽管从原位核磁的峰值比可以看出, 随着时间的延长, 原料 (δ 7.58~7.43 处出峰) 会进一步减少, 但是分离出产物的量几乎没有变化, 因此, 确定反应的最佳时间为 2 h。

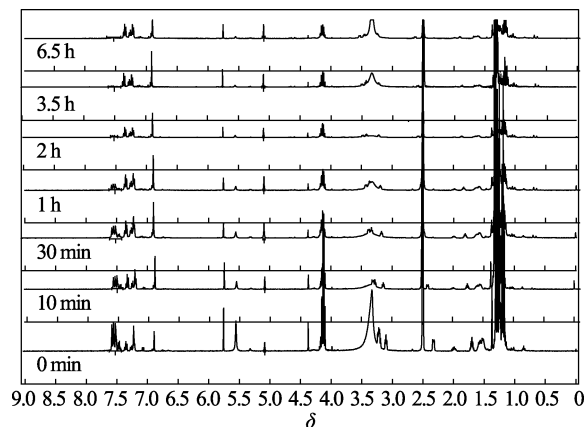


图 4 产物和 *p*-QMs 的峰值比随时间的变化

Fig. 4 Peak ratio of product to *p*-methylbenzoquinone changes with time

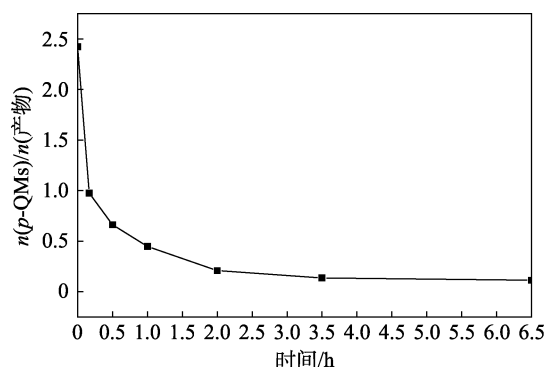


图 5 $n(p\text{-QMs})/n(\text{产物})$ 随时间变化的曲线

Fig. 5 Curve of molar ratio of *p*-QMs to products as a function of time

基于上述实验结果和文献报道^[22-27], 提出可能的反应机理如图 6 所示。

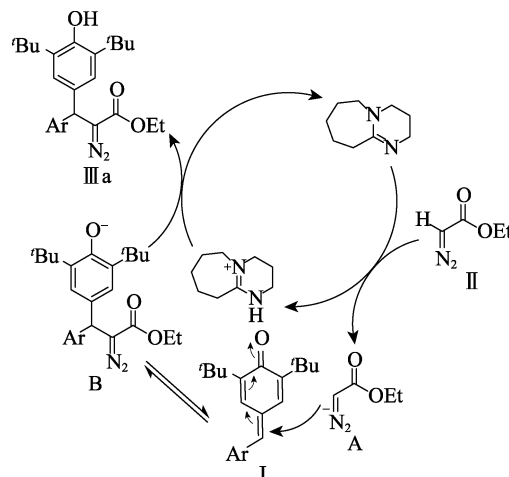


图 6 可能的反应机理

Fig. 6 Possible reaction mechanism

在 DBU 催化下,重氮基乙酸乙酯 II 失去质子形成重氮甲基碳负离子 A;接着,中间体 A 与 I 发生 1,6-共轭加成和互变异构,得到酚氧负离子 B;最后,经过质子化得到目标产物 III a, DBU 在该过程中释放出来,完成其催化循环过程。

3 结论

本文以 DBU 为催化剂,在温和条件下,经 1,6-共轭加成和互变异构等历程,合成一系列多取代的 β -二芳甲基化- α -重氮乙酸乙酯。筛选催化剂种类、用量、溶剂和温度等因素对反应的影响,确定了该反应的最优条件为 DMSO (1 mL) 作溶剂、DBU (0.04 mmol) 作催化剂、25 °C 下反应 2 h,目标产物产率可达到 60%~79%,扩展了 20 种不同取代的 *p*-QMs。

与文献报道^[13-15]相比,仅需催化剂剂量的碱即可完成反应,无需额外添加催化剂,并且反应效率与相应的报道基本一致。催化剂量碱的使用不仅极大地降低了反应成本,而且在后处理上降低了中和碱所用酸的用量,避免了相转移催化剂的后处理等问题,因此,该法具有较高的环境友好性。

为进一步证明该反应具备潜在的实用性,通过核磁原位实验和传质传热的控制,分别测试了放大实验和产物的后续转化,均能以较好的产率得到了相应产物。该法为 *p*-QMs 的 1,6-共轭重氮甲基化反应提供了条件温和、操作简单、高效绿色、普适性良好的策略。

参考文献:

- MIYAJIMA Y, SAITO Y, TAKEYA M, *et al.* Synthesis of 4-epiparviflorons A, C, and E: Structure-activity relationship study of antiproliferative abietane derivatives[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2019, 84(6): 3239-3248.
- RYU Y B, PARK S J, KIM Y M, *et al.* SARS-CoV 3CLpro inhibitory effects of quinone-methide triterpenes from tripterygium regelii[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20(6): 1873-1876.
- BARAGÁN-HUERTA B E, PERALTA-CRUZ J, GONZÁLEZ-LAREDO R F, *et al.* Neocandentone, an isoflavan-cinnamylphenol quinone methide pigment from *Dalbergia congestiflora*[J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(7): 925-928.
- JANSEN R, GERTH K, STEINMETZ H, *et al.* Elansolid A3, a unique *p*-quinone methide antibiotic from chitinophagancti[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2011, 17(28): 7739-7744.
- WANG P, LIU R P, WU X J, *et al.* A potent, water-soluble and photoinducible DNA cross-linking agent[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2003, 125(5): 1116-1117.
- NILSSON M, HÄMÄLÄINEN M, LVARSSON M, *et al.* Compounds binding to the S2-S3 pockets of thrombin[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 52(9): 2708-2715.
- PATTERSON D E, POWERS J D, LEBLANC M, *et al.* Development of a practical large-scale synthesis of denagliptin tosylate[J]. *Organic Process Research & Development*, 2009, 13(5): 900-906.
- LIU X P, REN Y N, ZHU L Z, *et al.* Recent advances in the cyclization of para-quinone methides[J]. *Tetrahedron*, 2023, 148(16): 133655.
- YANG S (杨爽), WANG N Y (王宁宜), HANG Q Q (杭青青), *et al.* Advances in catalytic asymmetric reactions involving *o*-hydroxyphenyl substituted *p*-quinone methides[J]. *Acta Chimica Sinica (化学学报)*, 2023, 81(7): 793-808.
- LI W J, XU X H, ZHANG P F, *et al.* Recent advances in the catalytic enantioselective reactions of para-quinone methides[J]. *Chemistry-An Asian Journal*, 2018, 13(17): 2350-2359.
- WANG J Y, HAO W J, TU S J, *et al.* Recent developments in 1,6-addition reactions of para-quinone methides (*p*-QMs)[J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2020, 7: 1743-1778.
- GUPTA A K, AHAMAD S, VAISHANV N K, *et al.* Base-mediated 1,6-conjugate addition of the Seyferth-Gilbert reagent to para-quinone methides[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2018, 16: 4623-4627.
- CHEN Y, YU R, WANG M, *et al.* Enantioselective 1,6-conjugate addition of dialkyl α -diazo methylphosphonate to para-quinone methides[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2021, 363(21): 4856-4861.
- PATI S, RAYI S, NAMBOOTHIRI I N N. Stereoselective synthesis of tri- and tetrasubstituted olefins via 1,6-additions of diazo compounds and their precursors to *p*-quinone methides[J]. *Organic & Inorganic Au*, 2021, 1(2): 51-59.
- LIU Z Q, LIU S S, GUAN X Y. TBAB-catalyzed 1,6-conjugate diazotization of para-quinone methides: A very effective access to polysubstituted α -diazocarbonyl compounds[J]. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2024, 28(3): 101846.
- ZHANG B, LIU L, MAO S K, *et al.* Base-catalyzed 1,6-hydrophosphonylation of *p*-quinone methides with diphenylphosphane oxide/phosphites[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019, 2019(24): 3898-3907.
- LUO J H (罗金华), CHEN Y (陈阳), WANG X (王欣), *et al.* A base-catalyzed 1,6-conjugate addition of *p*-QMs for the synthesis of diaryl methyl ethers (thioether)[J]. *Journal of Liaoning Petrochemical University (辽宁石油化工大学学报)*, 2024, 44(4): 1-9.
- LIU L, LI L, MAO S K, *et al.* Synthesis of pyrazolo[1,5-*c*]quinazoline derivatives through the copper-catalyzed domino reaction of *o*-alkenyl aromatic isocyanides with diazo compounds[J]. *Chemical Communications*, 2020, 56: 7665-7668.
- DONG J Y, WANG H, MAO S K, *et al.* Visible light-induced [3+2] cyclization reactions of hydrazones with hypervalent iodine diazo reagents for the synthesis of 1-amino-1,2,3-triazoles[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2021, 363(8): 2133-2139.
- SUN R, DU Y, TIAN C, *et al.* Copper (II)-catalyzed domino reaction of the acyclic ketene-(*S,S*)-acetals with diazo compounds: Convenient synthesis of polysubstituted thiophenes[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2019, 361(24): 5684-5689.
- CHU W D, ZHANG L F, XU B, *et al.* Asymmetric catalytic 1,6-conjugate addition/aromatization of para-quinone methides: Enantioselective introduction of functionalized diarylmethine stereogenic centers[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 125(35): 9399-9403.
- GAO Y (高宇), WANG J Y (王景芸), WANG X (王欣), *et al.* Study on the reaction of ketones benzoyl[J]. *Journal of Liaoning Petrochemical University (辽宁石油化工大学学报)*, 2015, 35(1): 1-3, 7.
- XI S (席爽), WANG R (王锐). Synthesis of indole analogues based on 1,3-cyclohexanedione building blocks[J]. *Journal of Liaoning Petrochemical University (辽宁石油化工大学学报)*, 2022, 42(2): 23-29.
- CHEN Y (陈阳), SUN J (孙京), ZHOU M D (周明东). Synthesis of 1,1-diphenylhepta-1,2-dien-3-yl diphenyl phosphine oxide compound[J]. *Journal of Liaoning Petrochemical University (辽宁石油化工大学学报)*, 2017, 37(3): 6-10.
- WANG H L (王红利), LIU G L (刘改玲), LI Z N (李争宁), *et al.* The synthesis and analysis of ethyl diazoacetate[J]. *Fine Chemical Intermediates (精细化工中间体)*, 2008(1): 40-43, 46.
- LIU Z X (刘志雄), JIA S L (贾石磊), LI Y (李屹), *et al.* Study on monomethylation of 3-benzoylbenzacetone nitrile[J]. *Fine Chemical Intermediates (精细化工中间体)*, 2007(2): 54-55.
- SHEN L Q (申利群), YIN D L (尹笃林), WU Z H (吴志鸿), *et al.* Synthesis of chloranil by hydrogen peroxide[J]. *Fine Chemical Intermediates (精细化工中间体)*, 2005(3): 17-18.