

蒽醌類化合物乙醯化反應之檢討

彭明玲

摘要：

以各種不同之方法檢討 anthraquinone (蒽醌) 之乙醯衍生物合成，結果發現下述方法最為適宜，該方法係先將 diethyl malonate 用氫化鈉處理後，再與 anthraquinone-2-carboxyl chloride 反應，繼而用濃硫酸加水分解、脫羧酸，即可得 acetylanthraquinone。

目標化合物～acetylanthraquinone 經細胞致毒活性試驗結果顯示對 KB cell 具有明顯之活性。

一、緒論

自從 1835 年 Laurent 以 Anthracene 氧化得 Anthraquinone 後，Anthraquinone 即被常用於製造染料之中間體，如 1-chloro-2-methylantraquinone 及 1-Amino-2-methylantraquinone 等重要染料之製造，同時 Anthraquinone 也常用於 Photodegradable polystyrene resin 之 light sensitizers⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾，可說是非常重要之工業原料，其物理化學性質和合成方法之研究報告不勝枚舉。

由文獻得知，含有 9,10-Anthraquinone 結構之化合物具有廣泛的生物活性 (Biological activities)，例如 1979 年 Winkelmann 氏⁽⁵⁾ 合成了一系列 2,6-Diacetaminoanthraquinone 類化合物發現具有抗菌效果，進而發現 2,6-Diamidinoanthraquinone 類化合物具有廣泛而強大的殺阿米巴效果，1986 年 Raether 氏⁽⁶⁾ 合成了一系列 2,6- 和 2,7-Bis-aminomethylantraquinone 類化合物，並發現其具有抗 Entamoeba histolytica 活性和顯著的干擾素誘導作用。

2-Acetylanthraquinone 化合物也是一種製造染料之中間體，關於其合成方面之文獻，早在1929年 Arthur Luttringhaus等⁽⁷⁾以 β -Acetylanthracene 氧化；1963年 Andre Etienne 等⁽⁸⁾以 2-Ethylanthraquinone 氧化；1966年 Georg Manecke 等⁽⁹⁾以 2-Isopropylanthraquinone 氧化；同年 H.F. Bassilios 等⁽¹⁰⁾首先以 Anthracene 乙醯化得39%之 2-Acetylanthracene，再行氧化作用而得 2-Acetylanthraquinone。這些合成方法都僅限於 Monoacetylanthraquinone 之合成，關於 Acetylanthraquinone 應用方面迄今只有關於染料之製造而已，至於其生理活性之研究可以說是屬於尚未開發之領域。

新抗乳癌藥物 Mitoxantrone 是一種 Anthraquinone 衍生物，鄭家駿博士在開發此新藥之過程中發現其兩個 { 2 [(2-hydroxyethyl) amino] ethyl } amino chain 是重要而非充分之抗腫瘤活性因子，因為其他含有此 side chain 之 ring system 並不一定具有抗腫瘤活性⁽¹¹⁾，也可認為 Anthraquinone 基本骨架本身對抗腫瘤活性具有相當重要之意義。

最近 M. Madhnsudana 從 *Tabebuia Cassinoides* (Bignoniaceae)⁽¹²⁾ 分離出 2-Acetyl naphtho [2,3-b] furan-4,9-dione 化合物，經 KB cell culture assay 的結果發現具有顯著的細胞致毒活性 (Significant cytotoxicity) 其 ED50 為 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

最近發現 Naphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dione 之 monoacetyl 及 diacetyl derivative 具有相當強之細胞致毒活性效用 (ID50 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 < 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$)，然而其產率極低而且反應後處理不易，難以大量製備提供進一步之 in vivo 試驗；於是擬定各種不同之 Anthraquinone 及其相關化合物 Acetylation 之方法，加以檢討以期尋求高產率、操作簡便而且可利用性廣泛之合成途徑，做為今後合成 Anthraquinone 及其生物等價物 (Bioisostere) 之 acetyl derivative 之參考。

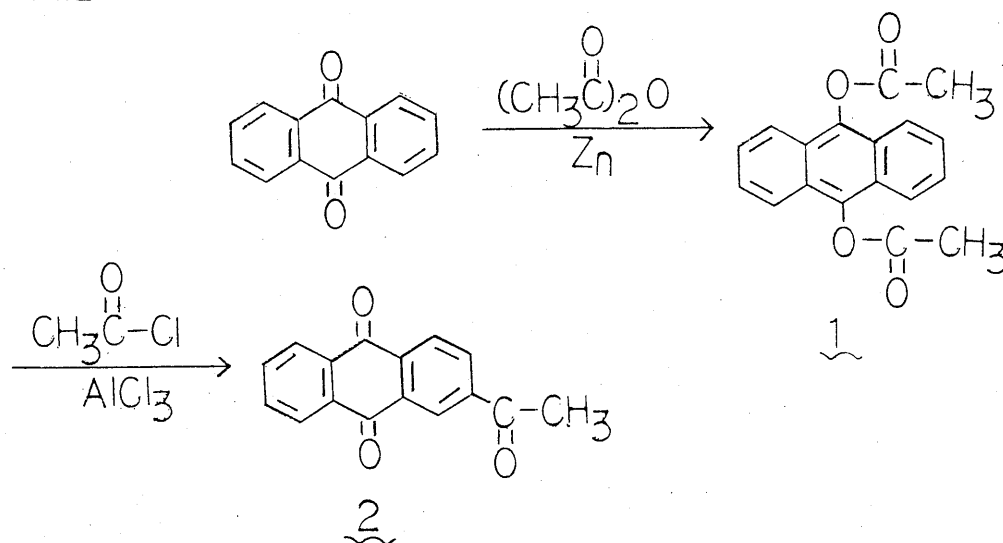
二、研究結果及討論

如上所述，文獻上已有 2-Acetylanthraquinone 的合成法，但均未以容易取得之 Anthraquinone 為起始原料，進行乙醯化，所以先以 Anthraquinone 為原料檢討乙醯

化之條件，並嘗試各種不同之合成途徑，期能找出方便、高產率之 2-Acetylanthraquinone 合成法。

(一)方法 I：

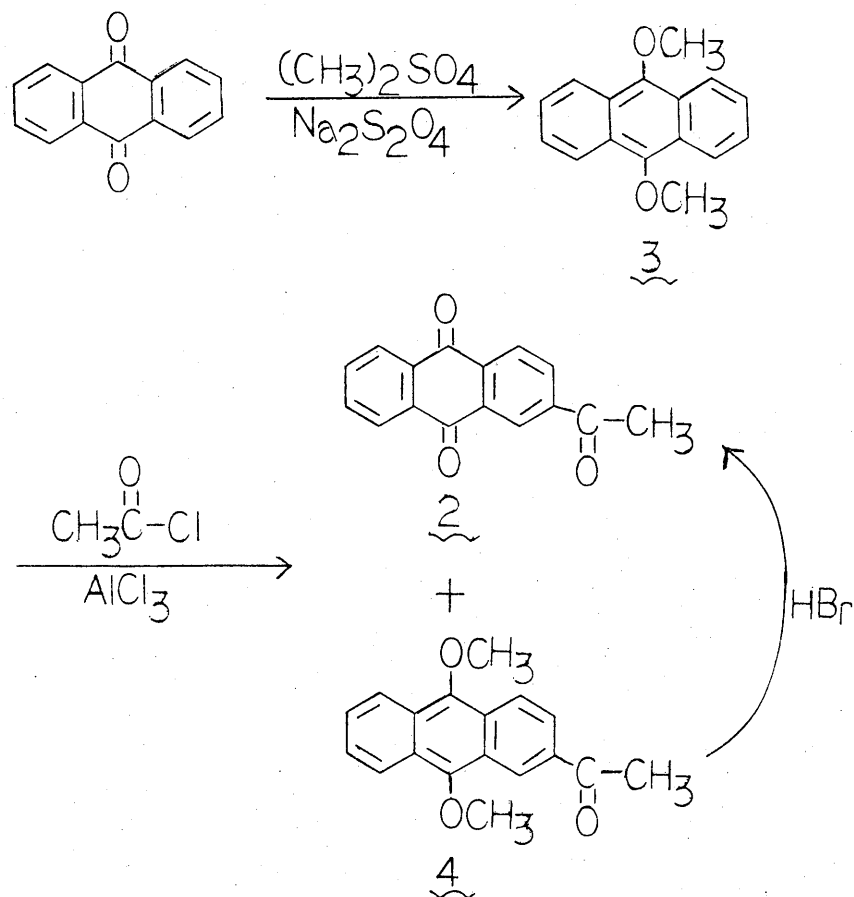
首先將 Anthraquinone 懸浮於醋酸酐中，加入鋅粉、醋酸鈉，加熱迴流下進行還原及乙醯化反應，得 9,10-Diacetoxyanthracene (1)⁽¹⁴⁾，m.p 210°C ~ 211°C。紅外光譜在 1750 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) 有一吸收峯，而原料所具有之 1675 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) 吸收峯已消失。質譜 (m/z)：294 為其分子離子峯 (M^+)。在氫磁譜 $\delta 2.56$ 有 6 個質子訊號，此為兩個乙醯基之甲基。這些光譜數據皆符合預期產物 9,10-Diacetoxyanthracene (1) 之結構，繼而將化合物 (1) 進行 Friedel-Crafts 之乙醯化反應，即以 1,2-二氯乙烷為溶媒，氯化鋁存在下加入氯化乙醯 (Acetylchloride)，於 39-40°C 下進行反應，結果得到 2-Acetylanthraquinone (2)。m.p 143°C ~ 144°C。紅外光譜在 $1680, 1690\text{ cm}^{-1}$ 均有 $\nu_{\text{C=O}}$ 之吸收。其質譜 (m/z)：250 為其分子離子峯 (M^+)。氫磁譜在 $\delta 2.74$ 有 3 個質子訊號，而原在 $\delta 2.56$ 之二個甲基之訊號消失。由上述光譜數據可知在進行乙醯化過程中，Diacetate 亦被水解，而所得產物可確認為化合物 (2)。產率僅有 5%，可能是因化合物 (1) 在進行乙醯化反應過程中，大部分先被水解為 Anthraquinone，使親電子性之乙醯化反應不能進行之故。為期使產率提高，溶媒改以硝基苯，在氯化鋁存在下以氯化乙醯進行乙醯化反應，結果大部分還是在未乙醯化之前先被水解為 Anthraquinone。本合成途徑如 Scheme 1 所示。



Scheme 1 : 2-Acetylanthraquinone 合成之第 I 法

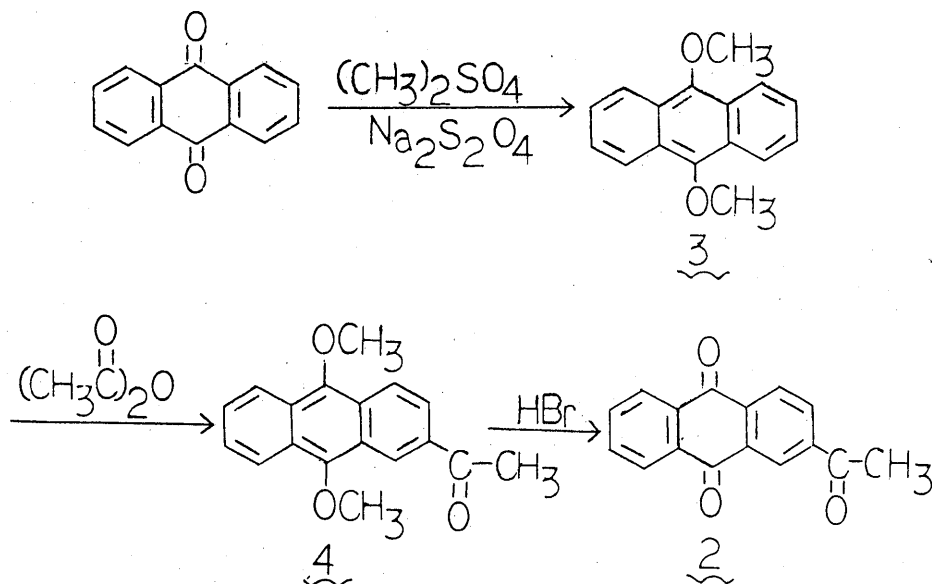
(二)方法 II :

由上合成法和化合物(1)在進行乙醯化時，大部分先被水解成原料 Anthraquinone，致使乙醯化反應不能進行。因此擬在 Anthraquinone 之 9,10-二位之碳氧 (Carbonyl) 改爲 Dimethoxy 基，期能減少乙醯化之前先變成無活性 (inactive) 之 Anthraquinone，以利乙醯化反應之進行。即將 Anthraquinone 懸浮於水中，先用硫酸鈉還原，再以二甲基硫酸進行 O-Alkylation 即可得 9,10-Dimethoxy anthracene⁽³⁾⁽¹⁴⁾，m.p 123 °C ~ 124 °C。質譜 (m/z) : 238 爲其分子離子峯 (M⁺)。在紅外光譜中 1675 cm⁻¹ (ν C=O) 吸收消失。氫磁譜在 δ 4.1 有兩個 O-CH₃ 之質子訊號。由這些光譜數據可確認產物(3)之結構。再以此化合物(3)進行 Friedel-Crafts 之乙醯化反應，即以 1,2-二氯乙烷爲溶媒，氯化鋁存在下氯化乙醯於 39 ~ 40 °C 下進行反應，結果得到 2-Acetylanthraquinone (2) 及 2-Acetyl-9,10-dimethoxyanthracene (4) 兩種產物，此反應所得之 2-Acetylanthraquinone 和方法 I 所得之產物(2)具有同樣的熔點 (143 °C ~ 144 °C)，其他紅外光譜、質譜及氫磁譜的數據皆與化合物(2)一致。而產物(4)，m.p 178 °C ~ 179 °C，紅外光譜在 1690 cm⁻¹ (ν C=O) 有一吸收峯。質譜 (m/z) : 280 爲其分子離子峯 (M⁺)。在氫磁譜上 δ 2.72 有 3 個氫質子訊號，δ 4.11 有 6 個氫質子訊號。由上述光譜數據可確認化合物(4)之結構。此方法反應結果化合物(2)之產率 10%，化合物(4)之產率爲 14%。化合物(4)經 10% 溴化氫水溶液加熱去甲基化 (Demethylation) 即可得到 94% 之 2-Acetylanthraquinone，總產率 13%。本合成途徑如 Scheme 2 所示。



Scheme 2 : 2-Acetylanthraquinone 合成之第II法

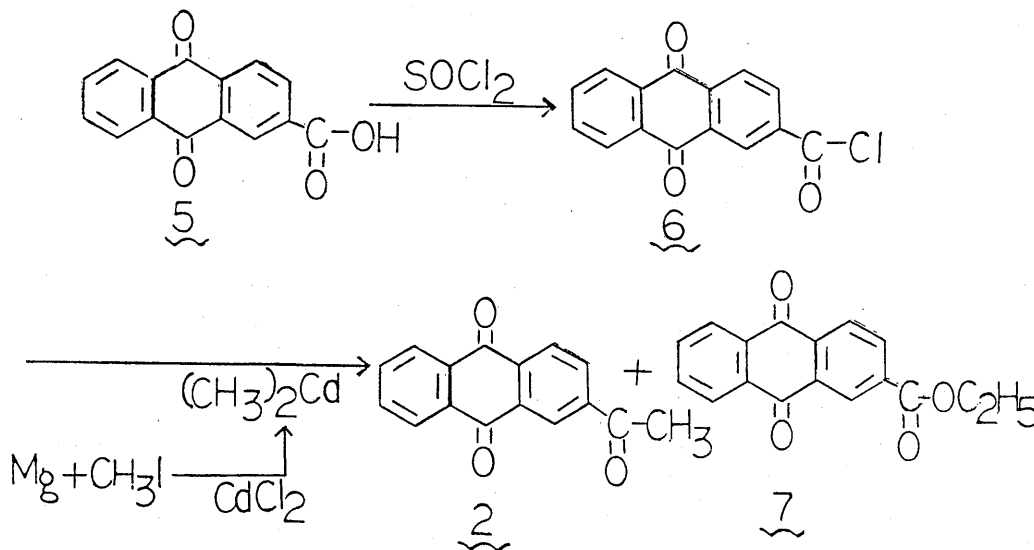
以合成法產率較第 I 法為佳，但仍有部分原料先轉變成 Anthraquinone。因此另以反應性較緩和的醋酸酐代替氯化乙醯，同樣在氯化鋁存在下以 100 °C 反應一星期，結果大部分原料回收，亦僅得到 20% 之 2-Acetyl-9,10-dimethoxyanthracene (4)，依據 m.P、紅 外光譜，質譜和氫磁譜等數據均與化合物(4)一致。本合成途徑如 Scheme 3 所示。(列為方法 II')



Scheme 3 : 2-Acetylanthraquinone 合成之第 II' 法

(三) 方法 III

上述二種 2-Acetylanthraquinone 之合成法，產率均不佳。故改以格陵蘭方法 (Grignard method) 進行 2-Acetylanthraquinone 之合成。即以 Anthraquinone-2-carboxylic acid (5) 為起始原料，先用二氯化亞硫醯 (Thionyl chloride) 處理，得到 Anthraquinone-2-Carboxyl chloride ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾ (6)，再將此化合物 (6) 溶於無水苯中。與同時製備之二甲基鎘 (Dimethyl cadmium) 之乙醚溶液，於室溫下進行反應 ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾，即可得到 38% 之 2-Acetylanthraquinone，其熔點、質譜、紅外光譜、氫磁譜皆與化合物 (2) 符合。本合成途徑如 Scheme 4 所示。

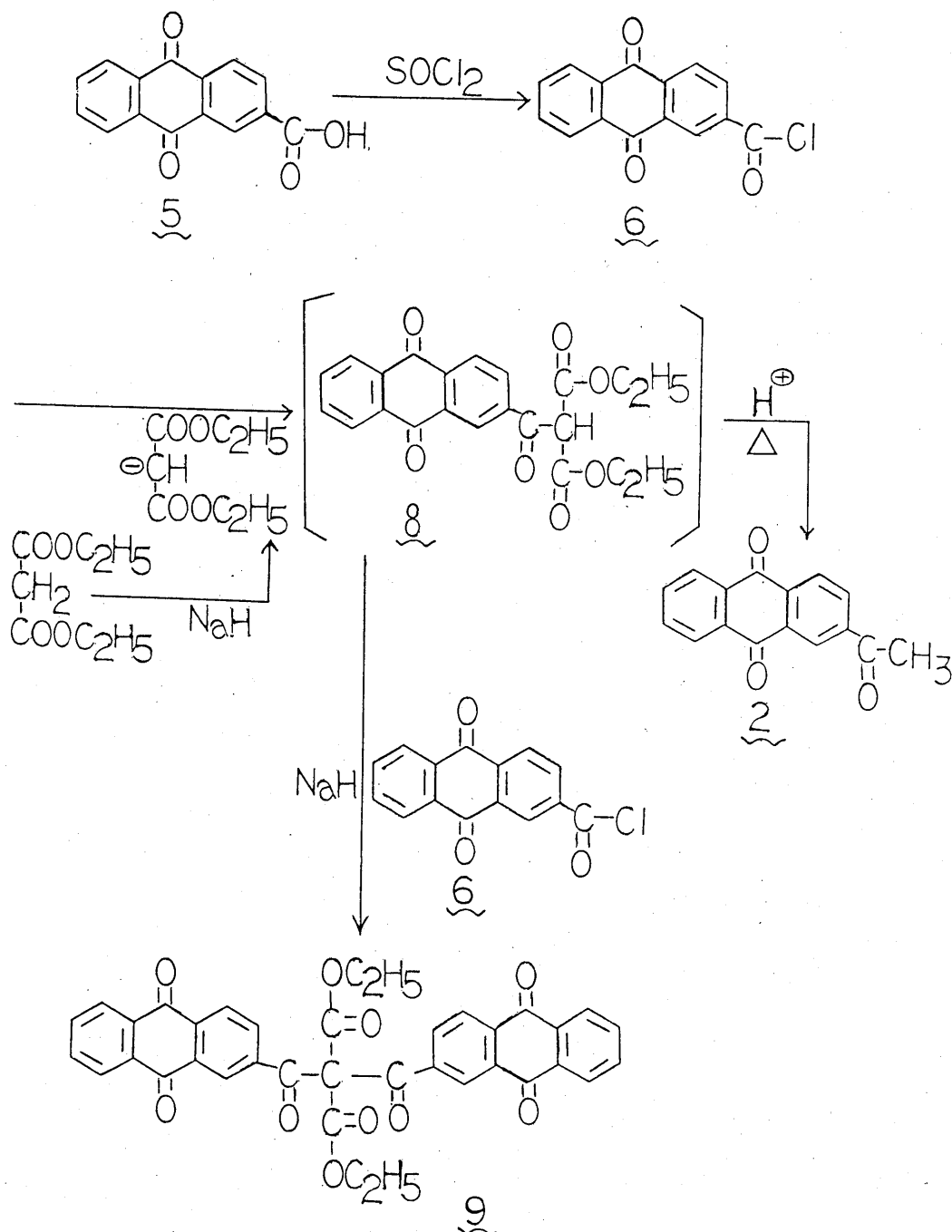


Scheme 4 : 2-Acetylanthraquinone 合成之第Ⅲ法

在上合成法中，Anthraquinone-2-carboxylic acid 雖以苯為溶媒，而二甲基錳却在乙醚中製備，反應完後經層析分析得預期化合物(2)外，尚得到化合物(7)。m.p 145 °C ~ 148 °C，紅外光譜在 1710, 1640 cm^{-1} 有 $\nu_{\text{C=O}}$ 吸收。質譜 (m/z) : 280 為其分子離子峯 (M^+)。氫磁譜在 δ 1.5 有 3 個質子訊號 (triplet), δ 4.5 有 2 個質子訊號 (quartet)，此為典型之乙基光譜訊號。另由文獻⁽²³⁾⁽²⁴⁾得知 Acid chloride 之反應若以乙醚當溶媒時，反應生成物易有酯類之產生，因此化合物(7)可確認為 Ethyl anthraquinone-2-carboxylate。

四方法 IV :

上述方法 III 之產率雖已提高，但尚不理想，因此又擬定 Scheme 5 所述之合成途徑，亦即先將大過量之二乙基丙二酯 (Diethyl malonate) 溶於 THF 中，經氫化鈉 (Sodium hydride) 處理⁽²¹⁾⁽²⁵⁾後，再於低溫下滴加 Acid chloride (6) 之 THF 溶液，使進行反應，即可得到預期之中間體(8)，此中間體未做充分純化，以強酸水解後加熱使進行脫羧 (Decarboxylation) 反應⁽²⁶⁾，即可得到 2-Acetylanthraquinone, m.p 143 °C ~ 144 °C。其紅外光譜、質譜及氫磁譜與化合物(2)符合。此產率可達 68%。本合成途徑 Scheme 5 所示。



Scheme 5 : 2-Acetylanthraquinone 合成之第IV法

上述之反應若未使用大過量之二乙基丙二酯，則容易有雙取代之副產物(9)產生，其 $m.p$ $202^\circ\text{C}\sim 203^\circ\text{C}$ 。質譜 (m/z) : 628 為其分子離子峯 (M^+)。氫磁譜 $\delta 1.35$ 處有 3 個質子訊號 (triplet)， $\delta 4.3$ 有 2 個質子訊號 (quartet) 為乙基之典型訊號，

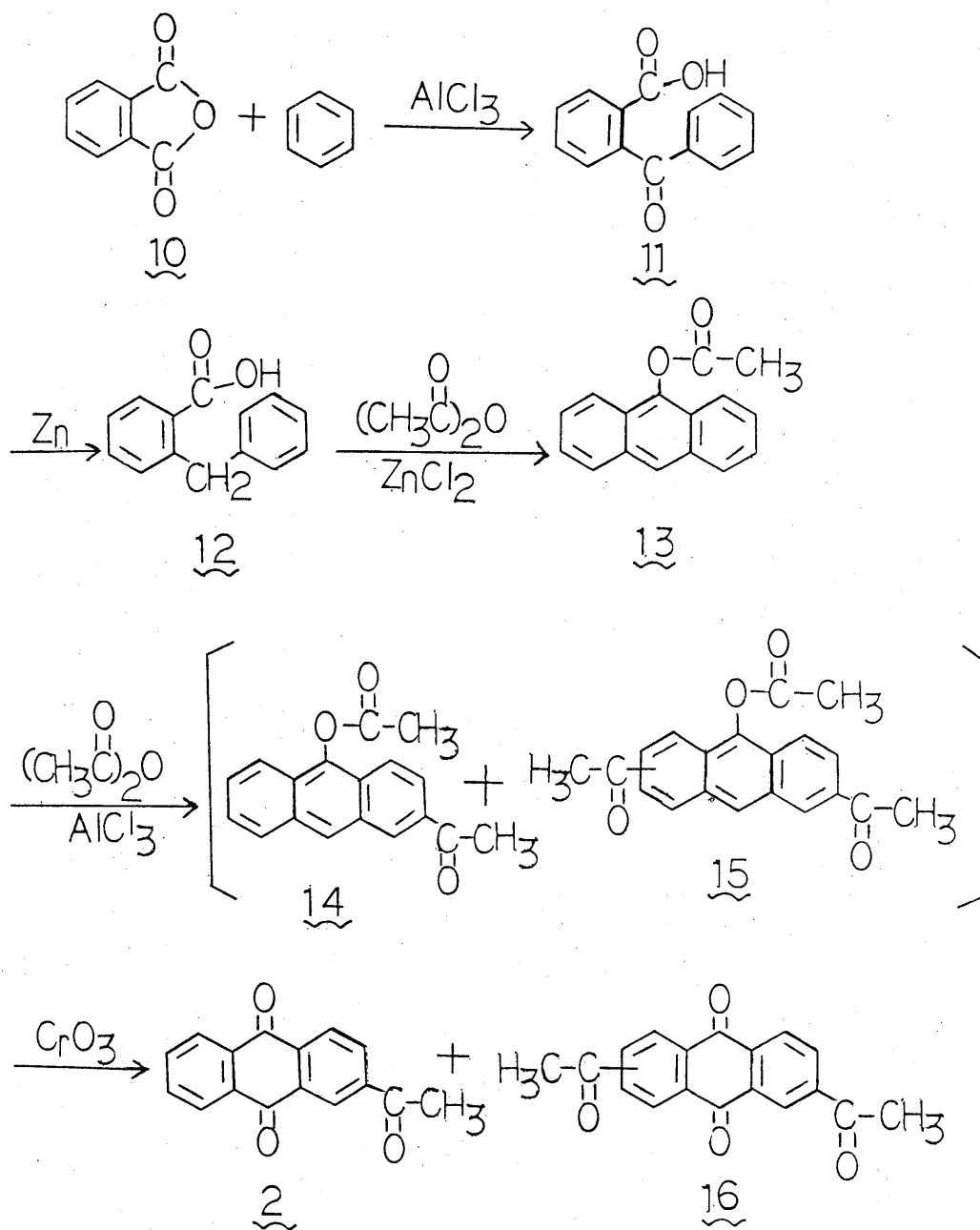
而上反應所得化合物(8)之 $\delta 5.82$ (S, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$) 並無出現, 因此推測為雙取代化合物(9)。

(五)方法 V :

參照 2-Acetylnaphtho [2,3-b] furan-4,9-dione 之合成法⁽²⁷⁾, 首先取鄰苯二甲酸酐 (Phthalic anhydride) (10) 和氯化鋁溶於 1,2 - 二氯乙烷中, 在 50°C 下與苯 (Benzene) 進行 Friedel-Crafts 反應, 可得 2-Benzoyl benzoic acid (11)。其 m.p 118°C ~ 119°C。紅外光譜在 3000 cm^{-1} ($\nu \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$), 1680 cm^{-1} ($\nu \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{OH}$) 及 1660 cm^{-1} ($\nu \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$) 有吸收峯, 質譜 (m/z) : 226 為其分子離子峯 (M^+)。以上光譜數據皆符合預期之產物(11)之結構。再將此化合物(11)懸浮於 28% 的氨水, 加入硫酸銅及鋅粉, 攪拌加熱迴流, 過濾可得 2-Benzyl benzoic acid (12)。m.p 109°C ~ 110°C。紅外光譜在 3000 cm^{-1} ($\nu \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{OH}$), 1700 cm^{-1} ($\nu \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$) 有吸收峯。質譜 (m/z) : 212 為其分子離子峯 (M^+)。氫磁譜在 $\delta 4.6$ 有 -CH₂- 兩個質子訊號。因此可確認化合物(12)之結構。

化合物(12)溶於冰醋酸和醋酸酐中, 加入新熔融的氯化鋅, 加熱迴流, 使進行環化 (Cyclization) 及氧之乙酰化 (O-Acetylation), 即可得到 5-Acetoxyanthracene (13)。m.p 123°C ~ 124°C。紅外光譜在 1730 cm^{-1} ($\nu \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$) 有一吸收峯、質譜 (m/z) : 236 為其分子離子峯 (M^+)。氫磁譜在 $\delta 4.6$ 之 -CH₂- 單峯訊號消失, 在 $\delta 2.73$ 有甲基之訊號, 另在 $\delta 7.4 \sim 8.2$ 出現 multiplet 9 個質子訊號, 由上述數據皆符合預期產物(13)之結構, 得知此化合物已達環化呈蒽 (Anthracene) 環結構。

再利用 Friedel-Crafts 反應, 先把醋酸酐及氯化鋁溶於 1,2 - 二氯乙烷中, 在 35 ~ 40°C 下與化合物(13)進行反應, 可得化合物(14)及化合物(15), 此兩化合物並沒有單離出來, 就直接置於醋酸中, 加入三氧化鉻, 於室溫下使其氧化, 再依常法分離出化合物(2)和化合物(16)。化合物(2)依 m.p 143 ~ 144°C。產率 8.5%, 紅外光譜, 質譜及氫磁譜與化合物(2)符合。另化合物(16), 其 m.p 202°C ~ 203°C。產率 17%, 紅外光譜在 1630, 1690 cm^{-1} 均有 $\nu \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ 之吸收。質譜 (m/z) : 292 為其分子離子峯 (M^+)。氫磁譜在 $\delta 2.70$ 有 6 個質子訊號。由這些光譜數據可知有二個乙酰基 (Acetyl group) 取代, 惟兩乙酰基取代位置之相互關係尚待進一步確認。本合成途徑如 Scheme 6 所示。



Scheme 6 : 2-Acetylanthraquinone 合成之第V法

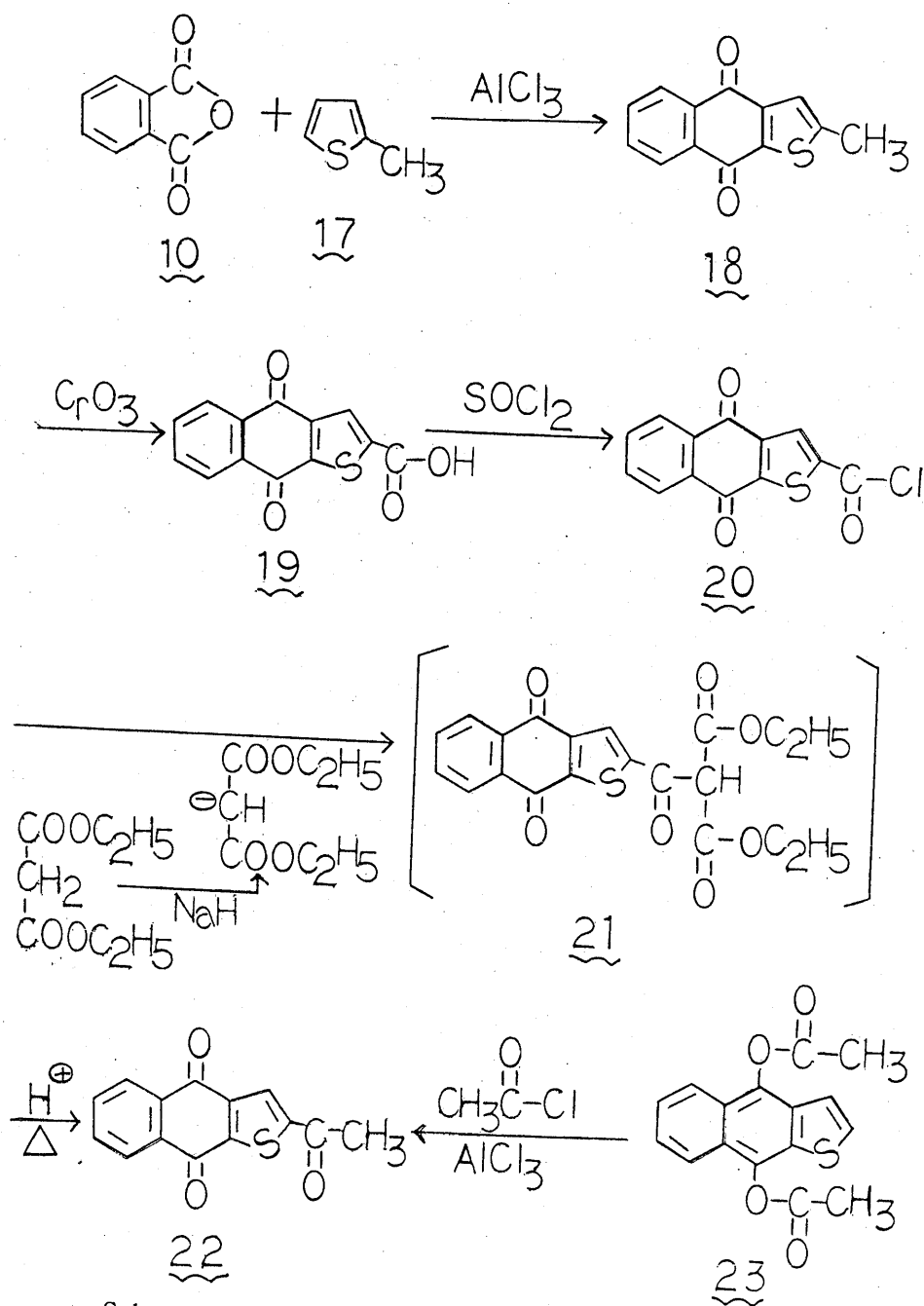
以上五種合成方法，I、II、V 三法產率偏低，第 III 法雖產率提高，但仍不及第 IV 法，而且第 IV 法反應後處理較為簡易，是合成 Acetylanthraquinone 五種方法中最為適宜之方法。故選用方法 IV 來合成 2-Acetylnaphtho [2,3-b] thiophene-4,9-

dione(22)。

關於中間體 2-Methylnaphtho[2,3-b] thiophene-4,9-dione 之合成，係參照 Naphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dione 之合成法⁽²⁸⁾，將過量之鄰苯二甲酸酐(10)溶於硝基苯中，於氯化鋁存在下，於 40 ~ 50 °C 滴加 2-Methylthiophene(17)之硝基苯溶液，進行 Friedel-Crafts 反應，中間體不經分離，於同一反應中，於 120 ~ 130 °C 下，再以氯化鋁進行環化，經分離純化後，即可得預期之 2-Methylnaphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dione(18), m.p 250 °C ~ 251 °C。紅外光譜、氫磁譜、質譜均與文獻一致。

再將化合物(18)溶於熱的冰醋酸中，以三氧化鉻進行氧化反應，經分離純化後，可得 Naphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dion-2-carboxylic acid(19)。m.p 292 °C ~ 294 °C。紅外光譜在 2500 ~ 3100 cm^{-1} (ν OH) 及 1689, 1650 cm^{-1} (ν C=O) 有吸收峯。且氫磁峯 δ 2.57 在 -CH₃ 所引起之單峯訊號消失。質譜 (m/z) : 258 為其分子離子峯 (M⁺)。由上述光譜數據得知符合預期之產物。

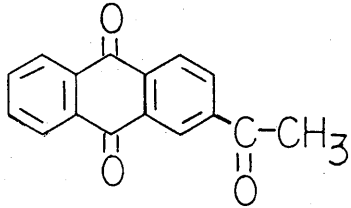
化合物(19)以二氯化亞硫醯處理，得 Naphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dion-2-carboxyl chloride(20)，再參照 2-Acetylanthraquinone 之合成方法 IV，與大過量經氫化鈉處理過之二乙基丙二酯反應，繼而以酸加水分解並加熱脫羧反應，即可得化合物(22)。其 m.p 139 ~ 140 °C。紅外光譜在 1670, 1690 cm^{-1} 有 ν C=O 吸收。質譜 (m/z) : 256 為其分子離子峯 (M⁺)。氫磁譜在 δ 2.7 有甲基之單峯訊號。由此等光譜數據與本研究室最近由 4,9-Diacetoxythiophanthracene(23)合成者完全一致，而可確認化合物(22)為 2-Acetylnaphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dione。產率 25%，本合成途徑如 Scheme 7 所示。



Scheme 7 : 2-Acetylnaphtho [2 , 3 - b] thiophene - 4 , 9 - dione 之合成方程式.

2-Acetylanthraquinone 在文獻上尚無任何藥理作用之記載，為探討其細胞致毒活性之效力而委託李國雄博士代為測定。其結果如表四及表五所示。

表四：2-Acetylanthraquinone 對KB cell 之細胞致毒活性試驗結果

化 合 物	濃度 $\mu\text{g ml}^{-1}$	抑制百分比 (%)	ID ₅₀
	4.0	100%+	<0.4 $\mu\text{g ml}^{-1}$
	0.4	100%+	

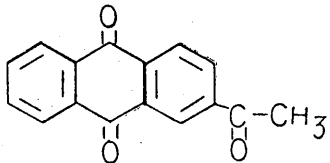
Cell line : KBATCC

Solvent : 100% DMSO

T_f : 70 hours

T_d : 23.7 hours

表五：2-Acetylanthraquinone 對HCT-8, L-1210, MCF, P-388 之細胞致毒活性試驗結果

化 合 物	ED ₅₀ $\mu\text{g ml}^{-1}$			
	HCT-8	L-1210	MCF	P-388
	1.0	4.94	1.51	0.10

HCT-8 為 Human colon tumor cell

MCF 為 Human mammary tumor cell

P-388 與 L-1210 為 lymphocytic leukemia cells

對 KB cell 及 P-388 兩種 Cell line 具有非常顯著之細胞致毒活性效用，而且對 HCT-8 及 MCF 亦呈現有意義之抑制效果，今後值得更進一步地探討 in vivo 及其 Mechanism。

三、結論

爲了探尋 2-Acetylanthraquinone 適宜合成法，著者試了上述五種合成法。經檢討結果以方法 IV 產率佳，合成過程處理最爲簡便。過去在合成 2-Acetylnaphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dione 時，遭遇諸多問題，如產率偏低，反應後處理不易等。若利用前述方法 IV 來合成，結果產率提高至 25%，頗有利用價值，而且方法 IV 亦可被廣泛地利用於其他 quinone 類乙酰化之合成。

基於 Anthraquinone 基本骨架本身對抗腫瘤具有相當重要的意義，故以 2-Acetylanthraquinone 做細胞致毒活性試驗，結果發現對 KB tissue culture cell 具有相當顯著之效果，實值得做進一步 in vivo 及作用機轉之探討，進而可根據其作用機轉設計及合成新目標化合物並探討其細胞致毒活性之效用。

四、實驗方法

(1) 方法 I :

取反應物 Anthraquinone 0.5gm (2.44m mole)，懸浮於醋酸酐 40ml 中，加入鋅粉 1gm (15.4m mole) 和無水醋酸鈉 0.2gm (2.44m mole)，加熱至沸騰，讓反應迴流且激烈攪拌 2 小時，趁熱過濾，放冷後即有結晶析出，濾取所析出之粗產物 9,10-Diacetoxanthracene (1)，0.68gm (95%)。m.p 210°C~211°C。

再於 1,2 - 二氯乙烷 25ml 中加入氯化乙醯 2ml (28m mole)，溫度控制在 39 - 40°C 間，慢慢加入化合物 (1) 1gm (3.4m mole) 激烈攪拌，隨即加入氯化鋁 1gm (7.5m mole)，溫度保持於 40°C，反應 7 小時後，將反應液倒入稀鹽酸 100ml 中，用氯仿萃取數次，萃取液再用 10% 碳酸鈉水溶液和蒸餾水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥，過濾、蒸去溶媒，殘留物用管柱色層分析 (矽膠-氯仿) 分離，精製得 2-Acetylanthraquinone (2)，0.043gm (5%)。其 m.p 143°C~144°C。

(二) 方法 II :

取 Anthraquinone 1gm (4.81m mole) 懸浮於水 40ml 中，加入硫代硫酸鈉 10gm (57.5m mole) 和氫氧化鈉 3.5gm (87.5m mole) 加熱至 60°C，爾後慢慢滴加入二甲基硫酸 4ml (42.3m mole)，繼續維持 60°C 4 小時，放冷後用氯仿萃取數次，萃取液用無水硫酸鎂乾燥，過濾，蒸去溶媒，殘留物以管柱色層分析 (矽膠-氯仿) 分離

、精製得 9,10-Dimethoxyanthracene (3), 0.46gm (40%)。其 m.p 123°C~124°C。

再於 1,2-二氯乙烷 25ml 中加入氯化乙醯 2ml (28m mole), 溫度升至 40°C, 加入化合物(3) 1gm (14.2m mole) 和氯化鋁 1gm (7.5m mole), 並在 40°C 下繼續攪拌 7 小時後, 將反應液倒入稀鹽酸 100ml, 用氯仿萃取數次, 萃取液用 10% 碳酸鈉和蒸餾水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸去溶媒, 殘留物以管柱色層分析 (矽膠-氯仿) 分離、精製得 2-Acetylanthraquinone (2) 0.1gm (10%) 2-Acetyl-9,10-dimethoxyanthracene (4) 0.18gm (14%)。化合物(2)之 m.p 143°C~144°C, 化合物(4)之 m.p 178°C~179°C。

取化合物(4) 0.18gm (0.64m mole) 加入 10% 溴化氫 20ml, 加熱至 80°C, 反應 30 分鐘, 放冷, 則有結晶析出, 濾取結晶為 2-Acetylanthraquinone (2) 0.15gm (94%), 總產率 13%。m.p 143°C~144°C。

另將化合物(3) 1gm (4.2m mole) 溶於醋酸酐 100ml 中, 加入氯化鋁 3gm (22.5m mole), 加熱至 100°C 反應 168 小時後, 將反應液倒入稀鹽酸 250ml 中, 以氯仿萃取數次, 萃取液用 10% 碳酸鈉和蒸餾水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸去溶媒, 殘留物以管柱色層分析 (矽膠-氯仿) 分離、精製得 2-Acetyl-9,10-dimethoxyanthracene (4) 0.24gm (20%), m.p 178°C~178°C。再於此化合物(4) 加入 10% 溴化氫 20ml, 加熱至 80°C, 反應 30 分鐘後, 放冷, 有結晶析出, 則濾取結晶得 2-Acetylanthraquinone (2) 0.2gm (93%) 總產率 18.6%, 其 m.p 143°C~144°C (此方法列為方法 II')

(三) 方法 III:

取鎂片 0.27gm (11.1m mole) 置於無水乙醚 20ml 中, 再加碘甲烷 1.86gm (13.1m mole) 在室溫下攪拌, 當反應完全後 (即鎂片完成溶解), 於 30 分鐘分次加入無水氯化鎘 1.02gm (5.55m mole) 繼續攪拌至無水氯化鎘溶解為止。

另取 Anthraquinone-2-Carboxylic acid (5) 2gm (7.94m mole) 溶於苯 50ml 中, 再加二氯化亞硫醯 2ml (25m mole), 加熱迴流 30 分鐘, 反應完全後, 減壓蒸餾, 蒸除二氯化亞硫醯, 加入苯再蒸除之, 重複多次操作, 以完全去除二氯化亞硫醯, 最後再將所得到之 Anthraquinone-2-carboxyl chloride (6) 粗產物溶於苯 50ml 中。

將上述製備之二甲基鎘溶液在室溫攪拌下, 慢慢滴加 Anthraquinone-2-carboxyl

chloride 之苯溶液(在30分鐘內滴加完)，滴加後繼續攪拌 1 小時，再於 30 °C ~ 40 °C 攪拌 1 小時，然後於反應液加入稀鹽酸 75ml，以氯仿萃取數次，萃取液以 10% 碳酸鈉和蒸餾水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，過濾，蒸去溶媒，殘留物以管柱色層分析(矽膠-氯仿)分離、精製得 2-Acetylanthraquinone(2)，0.71gm (38%)，m.p 143 °C ~ 144 °C。

(四)方法 IV：

取氫化鈉 0.96gm (40m mole) 懸浮於 THF 30ml 中，爾後慢慢滴加入二乙基丙二酯 9.6gm (61.1m mole)，加熱迴流至氫化鈉完全溶解。

另取 Anthraquinone-2-carboxylic acid (5) 2gm (7.94m mole) 溶於苯 50ml 中，加入二氯化亞硫醯 2ml (25m mole)，加熱迴流 30 分鐘，反應完全後，減壓蒸餾，蒸除二氯化亞硫醯，再加入苯再蒸除之，如此重複多次操作，以完全去除二氯化亞硫醯，最後將 Anthraquinone-2-carboxyl chloride (6) 粗產物溶於 THF 30ml 中。

將上述經氫化鈉處理後之二乙基丙二酯之 THF 溶液在 2 ~ 3 °C 攪拌下，徐徐滴加 Anthraquinone-2-carboxyl chloride (6) 溶液，待化合物(6)之溶液完全滴加後，繼續攪拌 1 小時，隨後於 30 ~ 40 °C 再攪拌 1 小時，減壓蒸餾，蒸除 THF，加入冰水 100ml，以氯仿萃取，萃取液用無水硫酸鎂乾燥，過濾，蒸去溶媒，得化合物(8)粗產物，再將化合物(8)粗產物加入冰醋酸 60ml，濃硫酸 7.6ml 及蒸餾水 40ml，加熱迴流 4 小時，放冷後結晶析出，濾取所析出之 2-Acetylanthraquinone (2) 之結晶，1.35gm (68%)，m.p 143°C ~ 144 °C。

(五)方法 V：

取鄰苯二甲酸酐(10) 6gm (40.5m mole) 及氯化鋁 12gm (90m mole) 置於 1,2-二氯乙烷 35ml 中，加熱至 50°C，30 分鐘內慢慢滴加苯 3gm (38.5m mole)，溫度維持 50 °C 2 小時，然後再將反應液倒入冰水 100ml 中，攪拌 1 小時，用氯仿萃取數次，萃取液以無水硫酸鎂乾燥，過濾，將萃取液濃縮至乾，殘留物懸浮在 10% 氫氧化鈉水溶液 30ml 中，加熱至 90 °C，趁熱過濾，濾液用鹽酸酸化，有沈澱物得 2-Benzoyl benzoic acid (11)，6.79gm (78%) 之粗產物，其 m.p 118 °C ~ 119 °C。

取化合物(11) 2gm (8.85m mole) 置於 28% 的氨水 100ml 中，加入硫酸銅 0.05 gm (0.31m mole) 及鋅粉 5 gm (76.9m mole)，加熱迴流 36 小時且於每 6 小時

加入28%的氨水 5ml，反應後趁熱過濾，以鹽酸酸化，放冷，濾取所析出之結晶得 2-Benzyl benzoic acid (12)，1.54gm (82%)。其 m.p 109 °C ~ 110 °C。

取化合物(12) 2gm (9.4 mmole) 溶於冰醋酸 22ml 和醋酸酐 14ml 之混合液中，加新熔融的氯化鋅 0.3gm (2.2mmole)，加熱迴流90分鐘，趁熱加入同體積的水，放冷，濾取所析出之 5-Acetoxyanthracene (13)，1.06gm (48%) 的結晶。其 m.p 123 °C ~ 124 °C。

將醋酸酐 3ml (29.4mmole) 和氯化鋁 3.5gm (26.3mmole) 溶於 1,2-二氯乙烷 100ml 中，在 35 ~ 40°C 下緩慢滴加化合物(13) 之 1,2-二氯乙烷溶液 [化合物(13) (1gm, 4.24mmole) 溶於 1,2-二氯乙烷 20ml]，溫度維持 35 ~ 40°C 攪拌 4 小時，蒸除溶媒，殘留物未經純化即溶於氯仿 100ml 中，再加入醋酸 2ml 及三氧化鉻 0.24gm (2.86mmole)，於室溫下攪拌 3 小時，反應後用 5% 碳酸氫鈉中和，再以飽和食鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，過濾，蒸去溶媒，殘留物以管柱色層分析 (矽膠-氯仿) 分離、精製得 2-Acetylanthraquinone (2) 0.09gm (8.5%)，其 m.p 143 °C ~ 144 °C。及 Diaacetylanthraquinone (16)，0.21gm (17%)。其 m.p 202 °C ~ 203 °C。

合成 2-Acetylnaphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dione :

取鄰苯二甲酸酐(10) 30gm (203mmole) 溶於硝基苯 120ml 中，加氯化鋁 52gm (390mmole)，加熱至 40 ~ 45 °C 時以兩小時內滴加 2-Methylthiophene(17) 之硝基苯溶液 [化合物(17) (18gm, 184mmole) 溶於硝基苯 40ml]，加熱至 50 °C 維持 30 分鐘，再在溫度 50 ~ 55 °C 維持 5 小時，加入氯化鋁 47gm (353mmole) 和硝基苯 236ml，然後將溫度提高至 135 °C 維持 20 小時後，將反應液倒入含 10% 的冰硫酸溶液 1000ml 中，攪拌 4 小時，取硝基苯層用水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，減壓蒸餾，蒸除硝基苯，殘留物以氯仿萃取，無水硫酸鎂乾燥，過濾，蒸去溶媒，殘留物以管柱色層分析 (矽膠-氯仿) 分離、精製得 2-Methyl-naphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dione (18)，19.7gm (47%)。其 m.p 250 °C ~ 251 °C。

將三氧化鉻 25gm (250mmole) 溶於 50% 醋酸溶液 300ml 中，於 1 小時內滴加入 2-Methylnaphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dione (18) 之冰醋酸溶液 [化合物(18) (4gm, 17.54mmole) 溶於冰醋酸 50ml]，反應液放冷後倒入冰水中，過濾取沈澱，以水洗滌，再以飽和碳酸鈉溶液加熱萃取，萃取液以鹽酸酸化，過濾取沈澱物，得 Naph-

tho [2,3-b] thiophene-4,9-dion-2-carboxylic acid (19), 1gm (22%) 之粗產物。其 m.p 292 °C ~ 294 °C。

取化合物 (19) 1gm (3.88m mole) 溶於苯 30ml 中，加二氯化亞硫醯 1ml (12.5m mole)，加熱迴流 30 分鐘，反應完全後，減壓蒸餾，蒸除二氯化亞硫醯，再加入苯再蒸除之，如此重複多次操作，以完全去除二氯化亞硫醯，最後將 Naphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dion-2-carboxyl chloride (20) 溶於 THF 30ml 中。

另取氫化鈉 0.38gm (15.83m mole) 懸浮於 THF 20ml 再緩慢滴加入二乙基丙二酯 4.8gm (30.57m mole)，加熱迴流至氫化鈉完全溶解，放冷，移至冰浴中，把上述製備之 Naphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dion-2-carboxyl chloride 之 THF 溶液慢慢滴加入上述二乙基丙二酯經氫化鈉處理後之 THF 溶液中，當滴加完全後，繼續在冰浴中攪拌 1 小時，再於 30-40 °C 攪拌 1 小時，反應後，減壓蒸餾，蒸除 THF，再加入冰水 100ml，以氯仿萃取數次，萃取液用無水硫酸鎂乾燥，過濾，蒸去溶媒，得化合物 (21) 之粗產物，未經純化，即加入冰醋酸 30ml 和濃硫酸 3.8ml 及蒸餾水 20ml，加熱迴流 4 小時，放冷，濾取結晶，經管柱色層分析 (矽膠-氯仿) 分離、精製得 2-Acetylnaphtho [2,3-b] thiophene-4,9-dione (22)，0.25gm。其 m.p 139 °C ~ 140 °C。

五、參考文獻

- (1) a. H. Wuehrmenn, Ger. Pat. 2,307,292 (1973)。
 b. H. Matsude, H. Mori and H. Matoba, Jpn. Pat. 2,263,879 (1973)。
 c. R. Rosenberg, Ger. Pat. 2,115,945 (1971)。
 d. V. Chu and A. Colen, Fr. Pat. 2,001,913 (1969)。
- (2) K. Nakamura and K. Honda, Kobunshi Ronbunshu, 31, 373 (1974)。
- (3) L. Postma, Ger. Pat. 2,301,205 (1973)。
- (4) D. Aenger and H. Barzynski, Ger. Pat. 2,209,142 (1973)。
- (5) E. Winkelmann and W. Raether, Arzneim-Forsck., Drug Res., 29, 1504 (1979)。
- (6) E. Winkelmann and W. Raether, Arzneim-Forsch., Drug Res., 36, 234

(1986) 。

- (7) Arthur Luttringhaus, and Filip kacer, U.S. Pat. 1,730,081 (1929)
- (8) Andre Etienne, Georges Arditti, and Alexandre chmelevsky, Fr. Pat. 1,336,713 (1963) 。
- (9) Georg Manecke, Klaus Creutzburg, and Juergen Klawitter, Chem. Ber., 99,2440 (1966) 。
- (10) H.F. Bassilios, A.Y. Salem, and M.T. Anous, Bull. Soc. Chim. Belges. 75,582 (1966) 。
- (11) Robert K.Y. Zee-Cheng, Eugene G. Podrebarac, C.S. Menon, and C.C. Cheng, J. Med. Chem., 22,501 (1979) 。
- (12) M. Madhusudana Ras and David G.I. Kingston, J. Nat. Pro., 45,600 (1982) 。
- (13) 彭成毅：中國醫藥學院藥物化學研究所74年碩士論文。
- (14) Andre Etienne, Andre Le Berre, and Jean Jacques Brun, Bull. Soc. Chim. Fr., 2913 (1966) 。
- (15) A.L. Mndzhoian, Syntheses of Heterocyclic Compounds, 1,55 (1959) 。
- (16) A.L. Mndzhoian, Syntheses of Heterocyclic Compounds, 3,17 (1959) 。
- (17) A.L. Mndzhoian, Syntheses of Heterocyclic Compounds, 3,45 (1959) 。
- (18) A.L. Mndzhoian, Syntheses of Heterocyclic Compounds, 4,85 (1959) 。
- (19) Rex Pinson, Jr., and S.L. Friess, J. Am. Chem. Soc., 72,5333 (1950) 。
- (20) Willard M. Hoehn, and Robert Bruce Moffett, J. Am. Chem. Soc., 67, 740 (1945) 。
- (21) Cason, Chem. Revs., 40, 15 (1947) 。
- (22) Wayne Cole, and Percy L. Julian, J. Am. Chem. Soc., 67,1369 (1945) 。
- (23) Coson, and Prout, J. Am. Chem. Soc., 66,47 (1944) 。
- (24) James Cason, J. Am. Chem. Soc., 68,2078 (1946) 。
- (25) Henry Gilman, and A.H. Blatt, "Organic Syntheses", 2nd.ed. Vol V,

- 198 (1951) 。
- (26) Henry Gilman, and A.H. Blatt. "Organic Syntheses", 2nd. ed. Vol IV, 708 (1951) 。
- (27) Claudio C. Lopes, Rosangela S.C. Lopes, Antonio V. Pinto, and Paulo R. Costa, J. Heterocyclic Chem., 21, 621 (1984) 。
- (28) H.E. Schroeder, and W. Weinmayer, J. Am. Chem. Soc., 74, 4353 (1952) 。