

1,4-萘醌化合物的氧化性自由基反應

Oxidative Free Radical Reaction of 1,4-Naphthoquinones

摘要

回顧過去三十年，利用氧化性自由基反應形成碳-碳鍵結的方式，已成為一種有效的合成策略；此方法不同於還原性自由基所進行的反應，其產物擁有高度官能基化的特色。對於氧化 β -雙羰基化合物而言，醋酸錳(III)是一個常見的單電子氧化劑；其所形成的自由基中間體能夠有效地進行分子間及分子內環化反應。本實驗則是針對醌類化合物的親電性自由基反應進行研究。

此論文共分為兩部分：

- (1) 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物與 1,3-雙羰基化合物之氧化性自由基反應。
- (2) 3-苯甲基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物之分子內氧化性自由基反應。

Abstract

Over the past thirty years, oxidative radical reaction have become a valuable method for the formation of carbon-carbon bonds. This method differs from reductive free radical reactions, and it leading to more highly functionalized products. Manganese(III) acetate is an extensive one-electron oxidant for the oxidation of β -dicarbonyl compounds. The radical intermediate which created by Mn (III) can undergo efficient intermolecular and intramolecular cyclizations. we are interested in electrophilic free radical reaction of quinones derivatives.

Thesis describes our studies on :

- (1) Oxidative free radical reaction between 2-Benzoyl-[1,4] naphthoquinones and 1,3-dicarbonyl compounds.
- (2) The intramolecular cyclization of ethyl (3-benzyl-1,4- dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl) acetates.

目錄

- | |
|---------|
| 一、摘要 |
| 二、緒論 |
| 三、結果與討論 |
| 四、參考資料 |

關鍵字

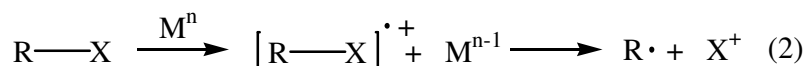
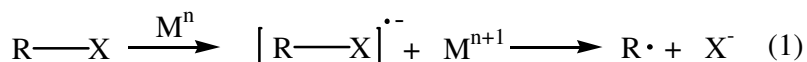
萘醌化合物、氧化性自由基反應、環合反應、醋酸錳

林倩宇，國立成功大學 化學所畢

緒 論

近三十年來隨著物理有機化學的發展，不同型態自由基所具有的反應性、選擇性及穩定性已漸漸被研究出，促使自由基在有機合成上越來越被重視並廣泛使用。一般來說，自由基反應的種類可被分為加成反應(addition)、斷裂反應(fragmentation)、環化反應(cyclization)三類¹；若能充分運用其所具有的特殊性，選擇出適當的反應條件進行合成，自由基反應將會是方便且有價值的實驗方法之一。

形成自由基的方法包含有：熱分解(thermolysis)、光分解(photolysis)、高能量輻射(radiation)及氧化還原系統(redox system)²；前三者利用高能量的原理來產生自由基，後者則是藉由金屬離子進行電子的轉移而生成自由基。金屬離子起始自由基的方式又可分為兩種，一種為還原性自由基，由金屬離子提供電子給分子所形成的自由基(式 1)；另一種則為氧化性自由基，金屬離子接受分子上的電子而產生自由基(式 2)。

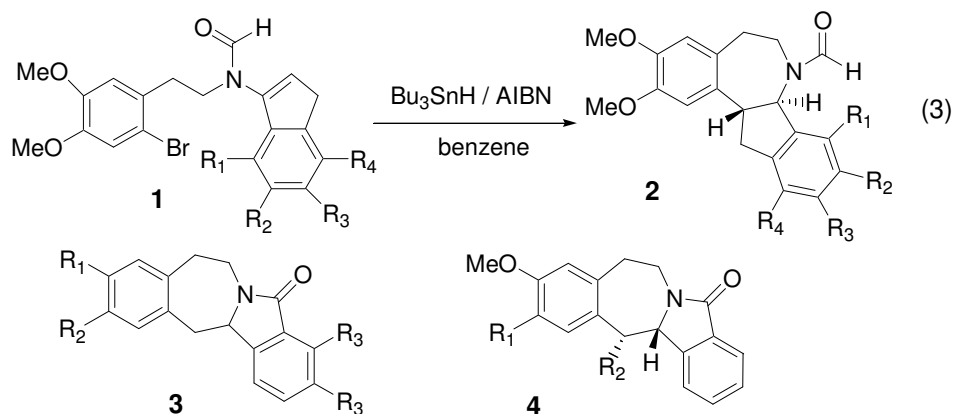


M : transition metal

一、自由基環合反應

(一) 還原性自由基反應

1975 年後，氫化三丁錫(tri-n-butyltin hydride; Bu₃SnH)常被用來進行還原性自由基反應，其應用的範圍相當廣泛，不僅能將化合物上特定的官能基脫去，更可對於具有 π 鍵的化合物進行加成反應，甚至是高位向及立體選擇性的進行分子內或分子間的耦合反應³。1993 年，Dominguez 於天然物的研究合成上，利用氫化三丁錫進行自由基環合(式 3)⁴，而獲得具有 indenobenzazepine 生物鹼架構的化合物 **2**；接著 1996 及 1999 年^{5,6}，再度以相同的方式順利合成出化合物 **3** 及化合物 **4**，其皆為 isoindolobenzazepine 生物鹼的類似結構。



a : R₁ = R₂ = OMe, R₃ = H

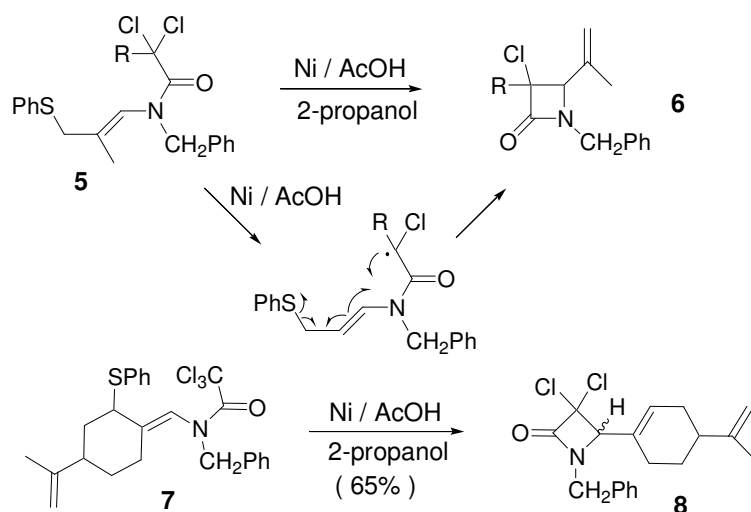
b : R₁ + R₂ = OCH₂O, R₃ = OMe

a : R₁ = OBn, R₂ = H

b : R₁ = OMe, R₂ = Ph

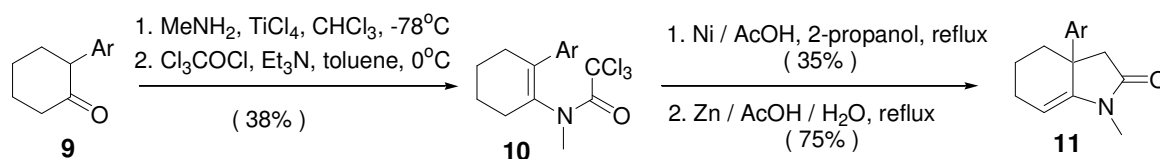
1996年，Zard 藉由鎳在醋酸下(Ni/HOAc)進行自由基的環合，得到β-內醯胺化合物⁷，如流程一。

流程一



此後，Zard 持續致力於合成內醯胺化合物，1998年，研究出利用鎳合成γ-內醯酯化合物之方法⁸。(流程二)

流程二



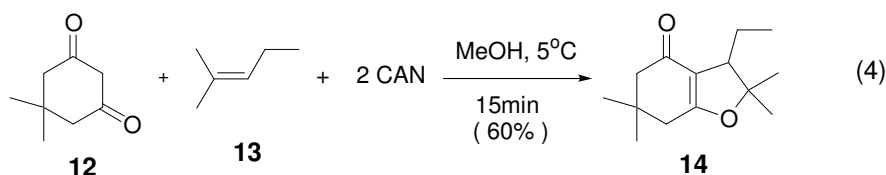
流程二中，化合物**9**先後與甲胺及三氯乙醯氯反應形成化合物**10**，旋即以鎳進行還原性自由基環合，最後利用鋅於醋酸的環境下脫氯即可得到γ-內醯酯化合物**11**；若將起始物結構稍加改變，藉由相同的反應類型亦可順利獲得具有類似生物鹼結構的化合物，此項研究對於天然物合成上具有很大的貢獻。

欲進行還原性自由基反應的金屬還原劑，除上述之外仍有許多是可被採用的，而本研究者所進行的實驗為氧化性自由基反應，接著將其介紹如下。

(二) 氧化性自由基反應

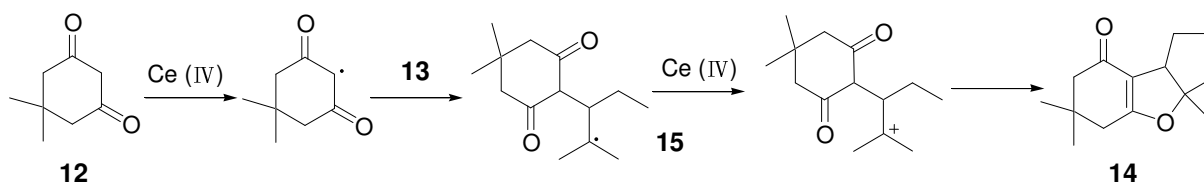
高氧化態的金屬易接受電子而達到低氧化態，因此，當化合物遇到高氧化態的金屬時，會提供電子使其自身帶有電荷且含自由基，隨後再利用形成的自由基進行一連串不同反應路徑。其中，醋酸錳(III)是常見的氧化劑，近期發現硝酸鈾銨(cerium(IV) ammonium nitrate；簡稱CAN)能夠穩定的存在於溫和條件中(如：乙腈及甲醇)，因此逐漸受到研究學者的重視。

1995年，Nair 將 1,3-雙酮基化合物與烯類化合物反應，在 CAN 的氧化下形成含有二氫呋喃(dihydrofuran)骨架的化合物 **14**⁹(式 4)。



其所推測的反應機制如流程三：

流程三

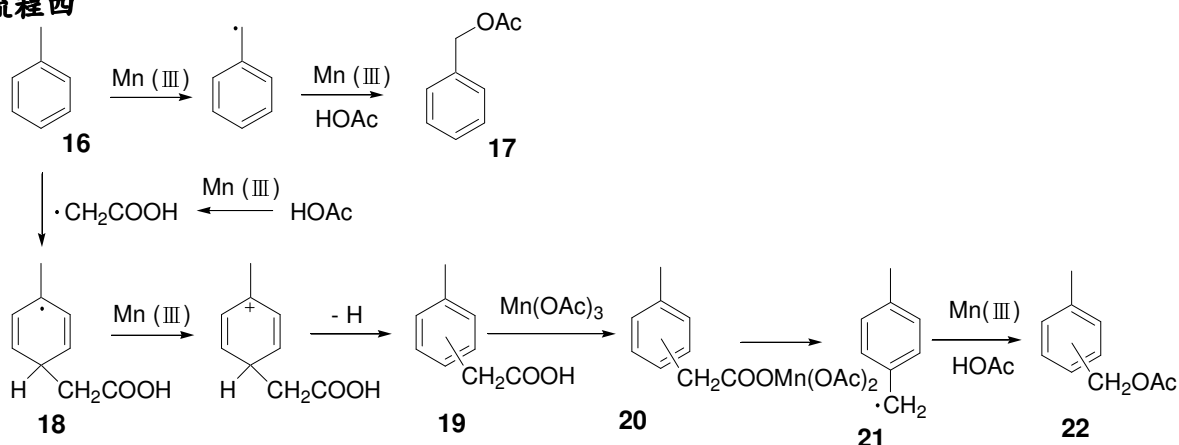


首先，1,3-雙酮基化合物 **12** 經由銻(IV)的氧化產生自由基，並與烯類化合物進行加成反應，得到自由基中間體 **15**，接著再次氧化為碳陽離子，藉由親核性反應形成化合物 **14**。此時，Nair 嘗試改以醋酸錳(III)進行反應並比較其結果，發現利用 CAN 進行反應所得之產率較佳；此項研究對於二氫呋喃(dihydrofuran)化合物的合成，提供一個迅速且簡便的方式。

但由於銻(IV)的氧化還原電位(+1.61 伏特)比錳(III)的氧化還原電位(+1.54 伏特)大，若條件控制不當可能會有過度氧化的副產物生成；因此，醋酸錳(III)之氧化性自由基反應仍有其存在及研究價值的。

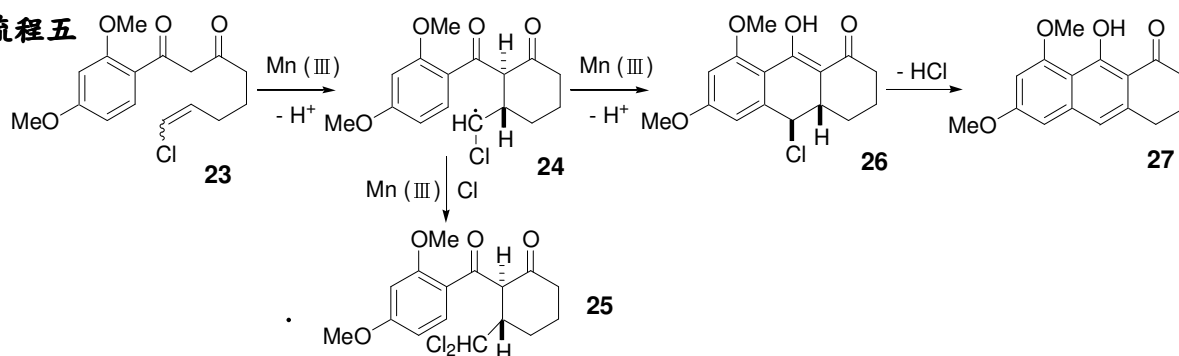
1969 年 Heiba 等首開先例，利用醋酸錳(III)產生親電性自由基，再與甲苯 **16** 進行一連串的反应¹⁰，得到化合物 **17**、**19**、**22**。(流程四)

流程四



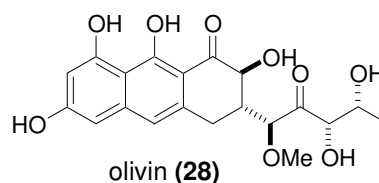
甲苯 **16** 經由醋酸錳(III)氧化形成自由基後，與醋酸根反應得到乙酸苯甲酯化合物 **17**。此時，醋酸亦會被醋酸錳(III)氧化產生自由基，並與甲苯 **16** 行親電性加成反應，形成自由基中間體 **18**，再度被氧化並進行脫氫反應後，即為甲苯乙酸化合物 **19**；於醋酸錳(III)的環境中，化合物 **19** 亦可能與醋酸錳(III)配位生成中間體 **20**，旋即脫去二氧化碳形成化合物 **21**，再與醋酸根鍵結得到甲苯乙酸乙酯化合物 **22**。

流程五



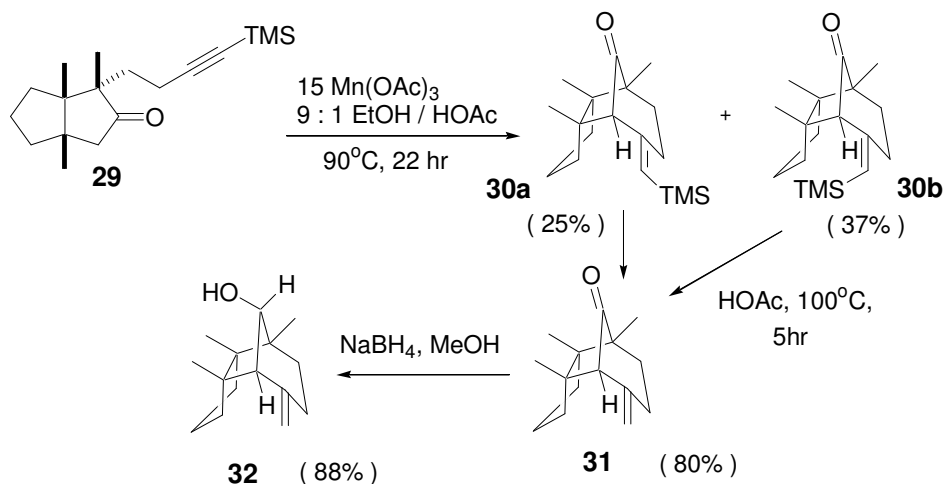
此後，多位學者陸續進行醋酸錳(III)起始自由基反應的相關研究；1992年，Snider將化合物 **23** 與 2 當量的醋酸錳(III)於 35°C 下反應 8 小時後，獲得化合物 **25** 及環合產物 **27**，其推測之機制如流程五¹¹。

所得之二甲氧基萘酚化合物 **27**，可用來進一步合成 olivin 化合物 **28**，以及抗癌藥物 olivomycin A 中金霉酸 (aureolic acid) 的部分¹²。



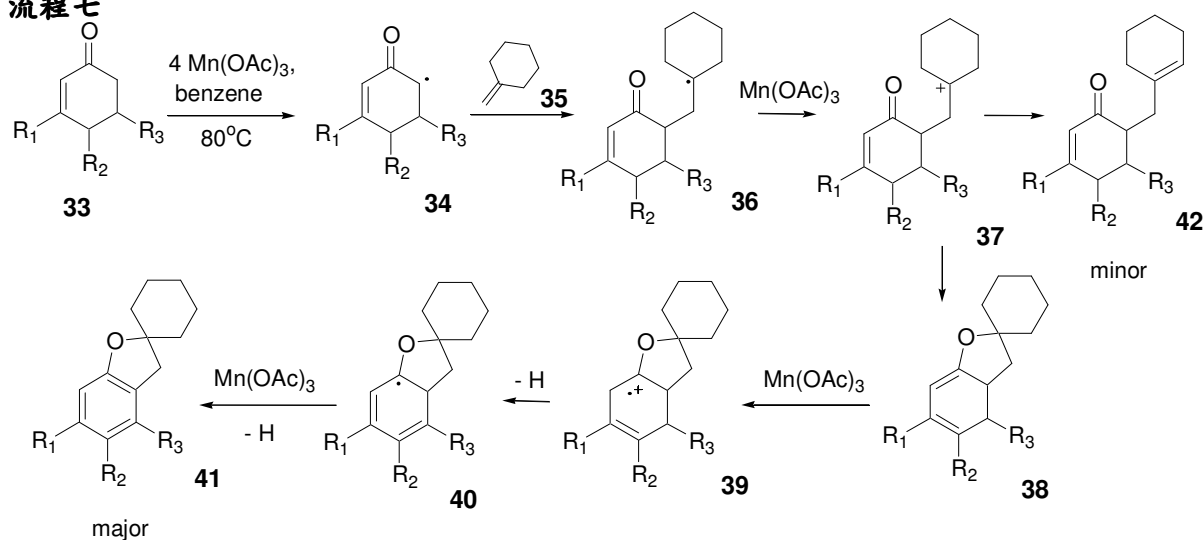
1970年，(+)-Gymnomitrol 化合物 **32** 由天然物中分離出，接著許多學者紛紛進行相關研究並設計出一系列合成方式，但皆遭遇到不少困難與瓶頸；1997年，Sinder以醋酸錳(III)進行分子內環合反應，順利得到化合物 **32**¹³。(流程六)

流程六



同年，Sinder利用 2-環己烯酮 **33** 與烯類化合物 **35** 在醋酸錳(III)氧化下，進行分子間環合的反應，得到二氫苯并呋喃化合物 **41**(dihydrobenzofuran)¹⁴。

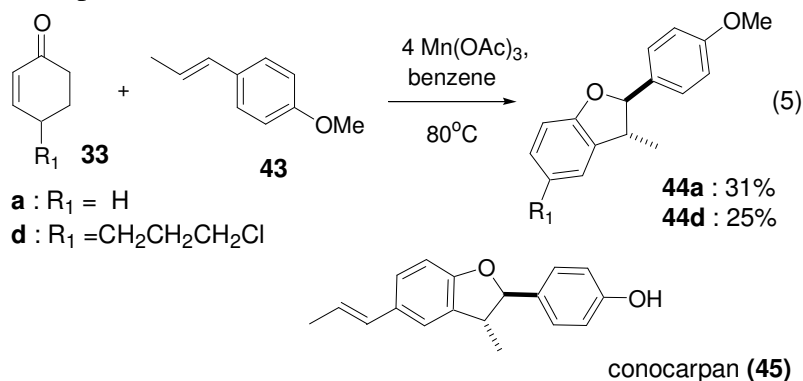
流程七



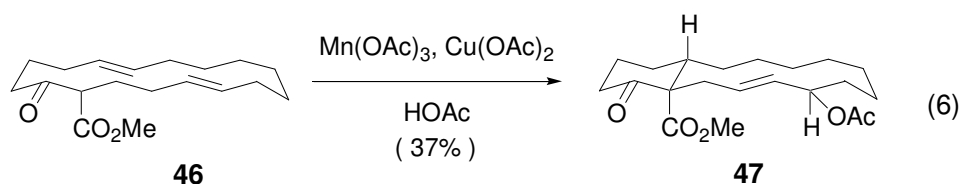
流程七中，2-環己烯酮 **33** 經錳(III)氧化後，將自由基加成到烯類化合物 **35** 上，產生三級的自由基中間體 **36**，接著被氧化並經由脫氫反應得到副產物 **42**；此外，化合物 **37** 亦會繼續進行親核性及消去反應而形成化合物 **38**，多電子的雙鍵再次受到醋酸錳(III)的氧化，即可順利獲得化合物 **41**。

利用相同的方式，改變烯類結構為化合物 **43**，可合成出化合物 **44**(式 5)；此研究結果對於合成 conocarpan 化合物 **4** 而言為一有效前驅物。

Conocarpan (**45**)本身具有抗菌性、生物毒性及抑制細菌增生等特性，並可用於抵抗歐洲玉米螟(European corn borer)、降低種植玉米業上所造成的蟲害損失。

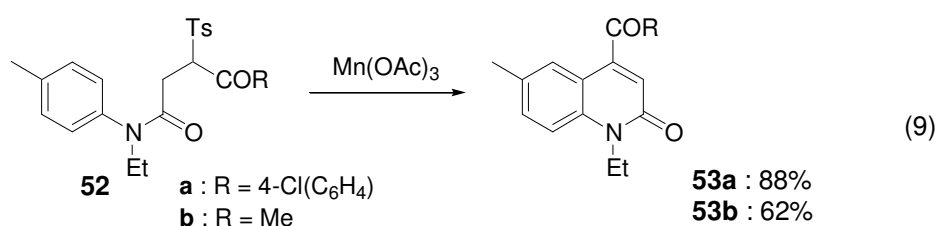
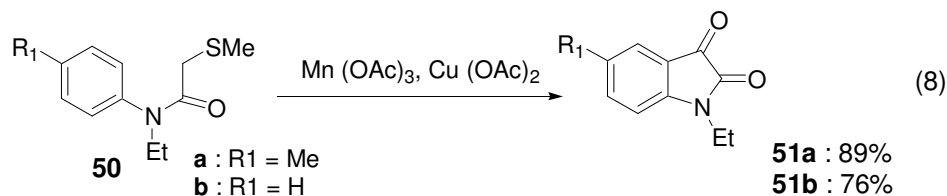
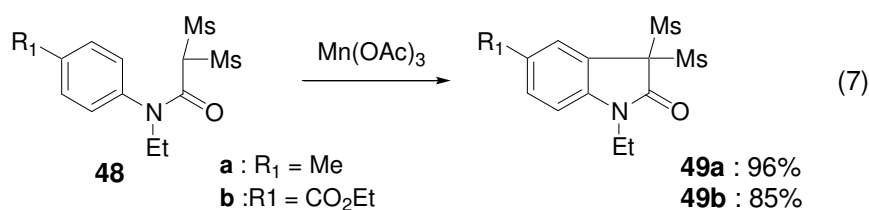


對於巨環化合物的合成與研究中，利用自由基進行環合反應亦為方式之一；但當使用氫化三丁錫產生還原性自由基進行環合時，將可能消去巨環上的官能基。因此，Pattenden 嘗試改用醋酸錳(III)形成氧化性自由基來進行跨環環合¹⁵(式 6)。



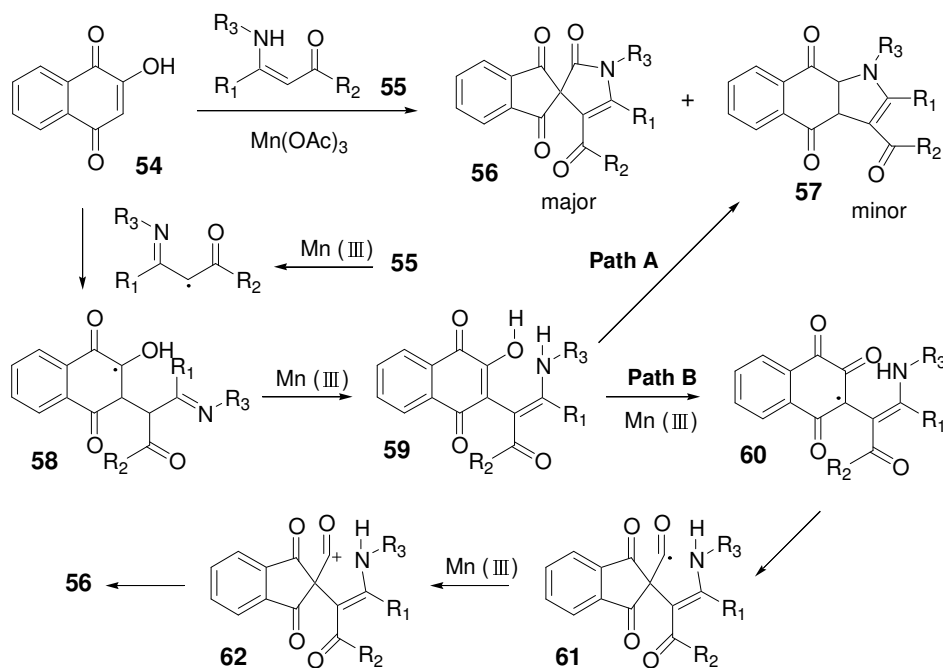
β -酮基酯化合物 **46** 之酸性碳-氫鍵上的電子被氧化後，形成自由基並進行六員環外向環化 (6-exo cyclization)，接著利用氫的遷移(1,5-hydrogen migration)轉移到丙烯基(allylic)的位置上，經電子共振且氧化形成碳陽離子後，與醋酸反應即可得到化合物 **47**。

對於雜環化合物的合成，曾有學者研究出利用醋酸錳(III)有效獲得吲哚啉酮(indolinone)**49**、吲哚啉雙酮(indolinedione) **51** 及喹啉酮(quinolinone) 化合物 **53**¹⁶(式 7、式 8、式 9)。



2001 年，將萘醌化合物 **54** 與 β -醯胺羧基化合物 **55** 進行氧化性自由基反應；實驗中獲得預期外且奇特之螺旋內醯胺(spirolactam)化合物 **56**¹⁷。(流程八)

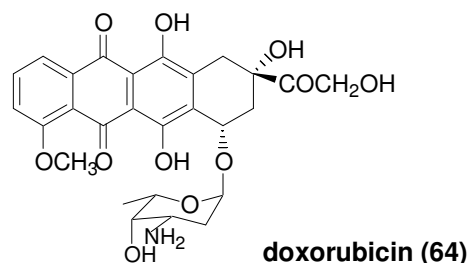
流程八



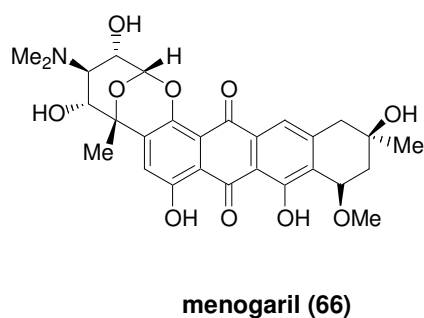
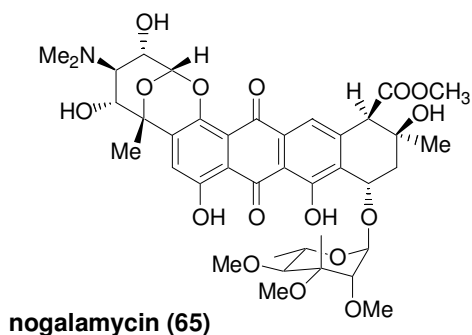
流程八中， β -醯胺羧基化合物 **55** 經醋酸錳(III)氧化形成烯胺自由基，並與 2-羥基-1,4-萘醌化合物 **54** 進行分子間加成反應，被氧化形成中間體 **59**。經由路徑 A 進行縮合反應可得到苯并[f]吲哚(benzo[f]indole)化合物 **57**；但由實驗結果看來，其所進行之主要途徑應是推測的路徑 B，中間體 **59** 經醋酸錳(III)氧化並以 1,2 苯甲醯基重排形成自由基 **61**，旋即被再次氧化為碳陽離子化合物 **62**，接著進行分子內親核性加成反應，即可順利獲得螺旋內醯胺化合物 **56**。

二、萘醌化合物的藥理活性

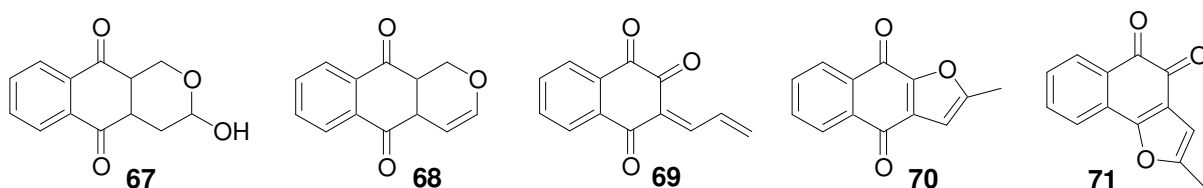
阿德利亞黴素(doxorubicin)**64** 是在義大利發現的一種 anthracycline 抗生素，為 *Streptomyces peucetius* var. *caesius* 之衍生物；可用來治療淋巴瘤、白血病、軟組織肉瘤等。其不必進入腫瘤細胞內，即可對細胞膜有直接的細胞毒性，造成 DNA 交叉鏈結而抑制 DNA 的合成，並干擾 DNA 雙股的分離和螺旋的活性，導致自由基的形成及脂質的過氧化反應；最後，這些作用將引發細胞凋亡(apoptosis)¹⁸，而達到抑制病情之功效。



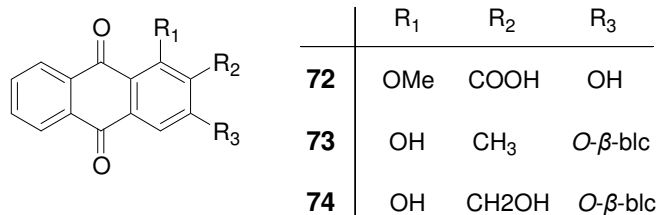
諾加黴素(nogalamycin)**65** 由 *Streptomyces nogalator* 中所分離出，本身具有抗腫瘤及抗菌性；而 menogaril 化合物 **66** 具有類似的骨架，經過淋巴瘤及乳癌病患的臨床實驗後，發現其相同地具有抗腫瘤活性¹⁹。



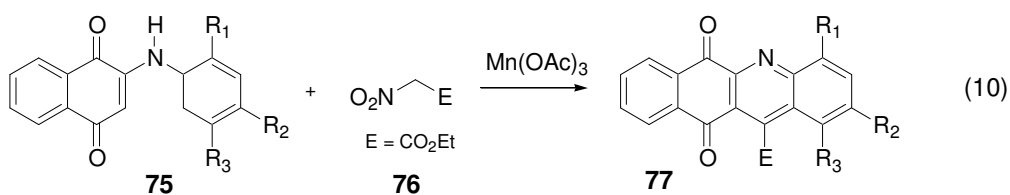
許多含萘醌結構之化合物皆具有藥理活性，化合物 **67** 由九節木(*Psychotria rubra*) 中分離出，經過實驗證實具有細胞毒性；Lee 為進行其它相關研究，將其它類似物進行活性測試後，發現化合物 **68**、**69**、**70**、**71** 亦具有相同之特性，可作為抗腫瘤之藥物²⁰。



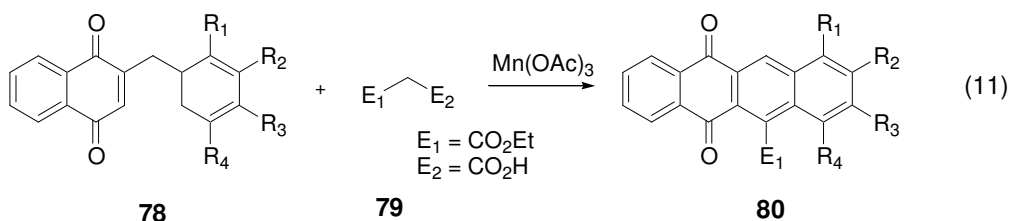
Rhynchotechum vestitum 為一種可用來治療 A 型及 B 型肝炎的中藥材，而化合物 **72**、**73**、**74** 則是由其中所萃取分離出來的²¹。



由上看來，以萘醌結構為骨架的衍生物是十分值得探索的；1999 年，曾有研究將 2-苯胺基-1,4-萘醌化合物 **75** 與硝基乙酸乙酯化合物 **76** 在醋酸錳(III)的反應下，得到含氮的雜環化合物 **77**。(式 10)²²



2001 年，又以 2-苯甲基-1,4-萘醌化合物 **78** 與丙二酸乙酯化合物 **79** 進行分子間加成環合反應，亦成功得到化合物 **80**。(式 11)²³



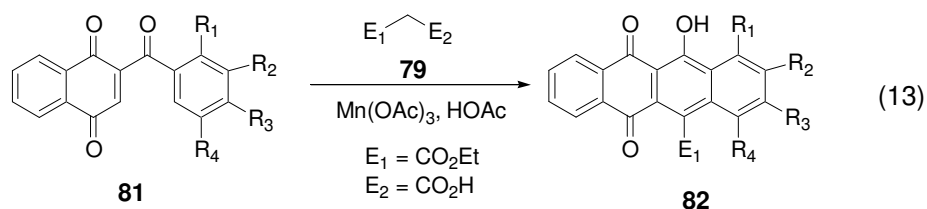
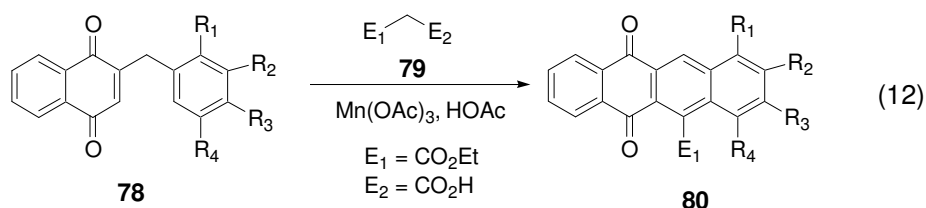
因此，本篇研究將繼續利用醋酸錳(III)為氧化劑，進行一系列 1,4-萘醌化合物的自由基環合反應，並對其反應機制及結果進行探討。

結果與討論

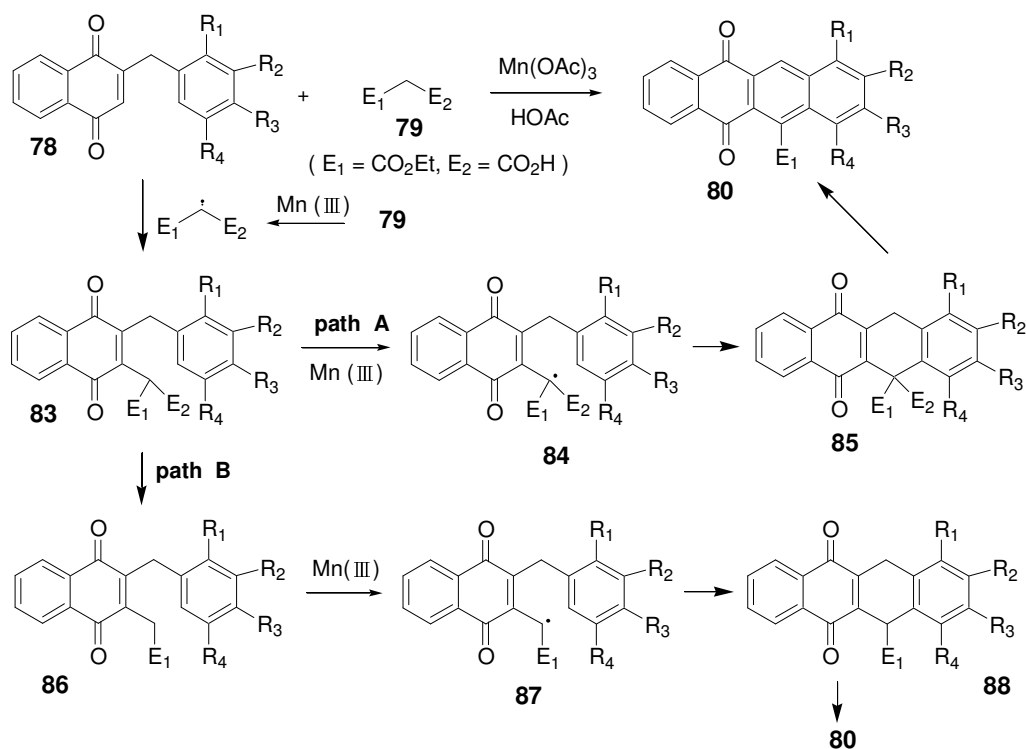
第一部分 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物與 1,3-雙羰基化合物之氧化性自由基反應

一、2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物與丙二酸乙酯化合物之氧化性自由基反應

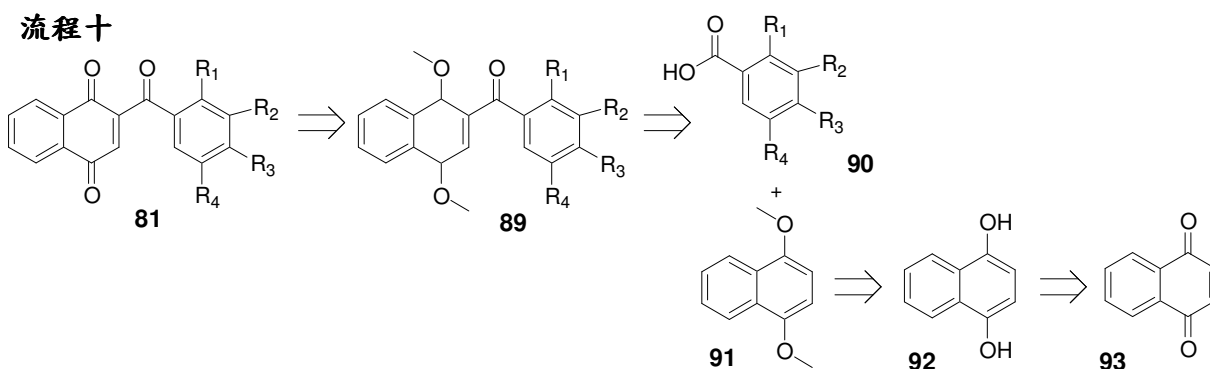
2001 年，曾有研究以 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物 **78** 與丙二酸乙酯 **79** 進行分子間加成環合反應，成功得到化合物 **80**(式 12)²³，推測其反應途徑可能為流程九。因此，筆者嘗試改以 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物 **81** 與丙二酸乙酯 **79** 在醋酸錳(III)的氧化下，預期將進行分子間加成環合反應(式 13)。



流程九

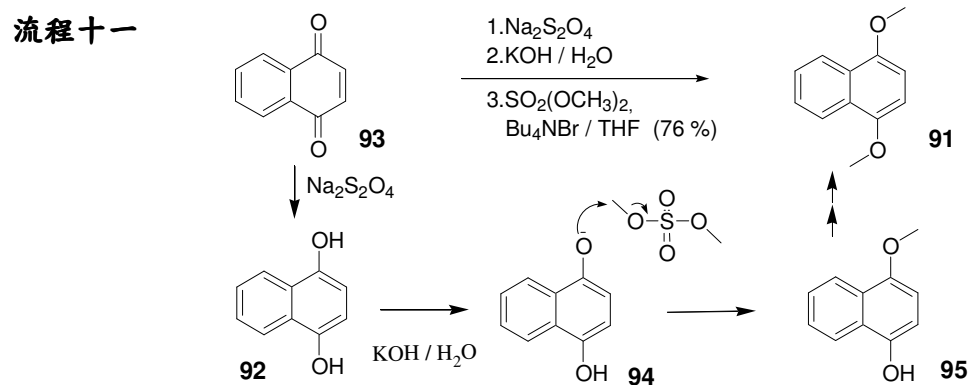


首先針對 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物 **81** 的合成，進行以下逆合成分析(流程十)。



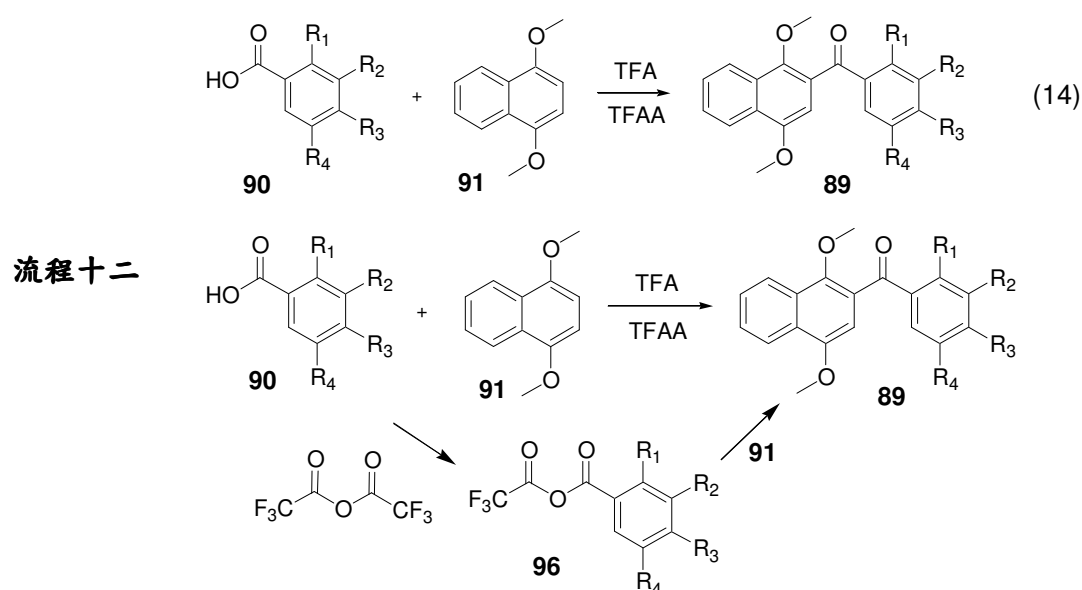
(一) 1,4-二甲氧基萘 **91** 的合成²⁴

首先以市售的萘醌化合物 **93**(1,4-naphthoquinone)溶於四氫呋喃 (tetrahydrofuran, 簡稱 THF) 中, 並加入相轉移觸媒 (Bu_4NBr), 冰浴下攪拌 5 分鐘, 再藉由 45% 的低亞硫酸鈉 (sodium hydrosulfite: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) 水溶液進行還原反應, 攪拌 15 分鐘後, 添加 85% 的氫氧化鉀水溶液攪拌 5 分鐘; 最後加入硫酸二甲酯 (dimethyl sulfate: $\text{SO}_2(\text{OCH}_3)_2$), 於室溫下反應 18 小時, 即可得到 1,4-二甲氧基萘 **91**, 產率 76%。反應機構如流程十一



(二) 2-苯甲醯-1,4-二甲氧基萘化合物 **89** 的合成

將 1,4-二甲氧基萘 **91** 與三氟醋酸 (TFA)、三氟醋酸酐(TFAA) 均勻混合後, 加入苯甲酸化合物 **90**, 於室溫下反應 23 小時, 即可得到醯化後產物 **89**(式 14)。實驗結果如表一, 反應機構如流程十二。



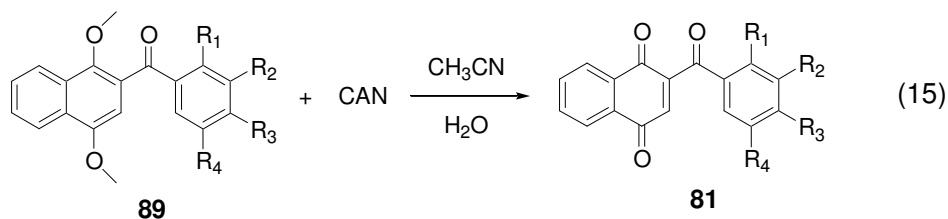
表一 1,4-二甲氧基萘 **91** 與苯甲酸化合物 **90** 的醯化反應

| 項次 | 反應物 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | 產物 | 產率 |
|----|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|------|
| 1 | 90a | H | H | H | H | 89a | 92% |
| 2 | 90b | H | H | CH ₃ | H | 89b | 95% |
| 3 | 90c | H | H | Cl | H | 89c^a | 84% |
| 4 | 90d | H | H | Br | H | 89d^a | 92% |
| 5 | 90e | CH ₃ | H | H | H | 89e | 94% |
| 6 | 90f | Cl | H | H | H | 89f | 97% |
| 7 | 90g | Br | H | H | H | 89g | 97% |
| 8 | 90h | Cl | H | Cl | H | 89h | 97% |
| 9 | 90i | CH ₃ | H | CH ₃ | H | 89i | 100% |
| 10 | 90j | CH ₃ | H | Br | H | 89j | 93% |
| 11 | 90k | H | CH ₃ | H | CH ₃ | 89k | 99% |

a: 反應溫度為 60°C

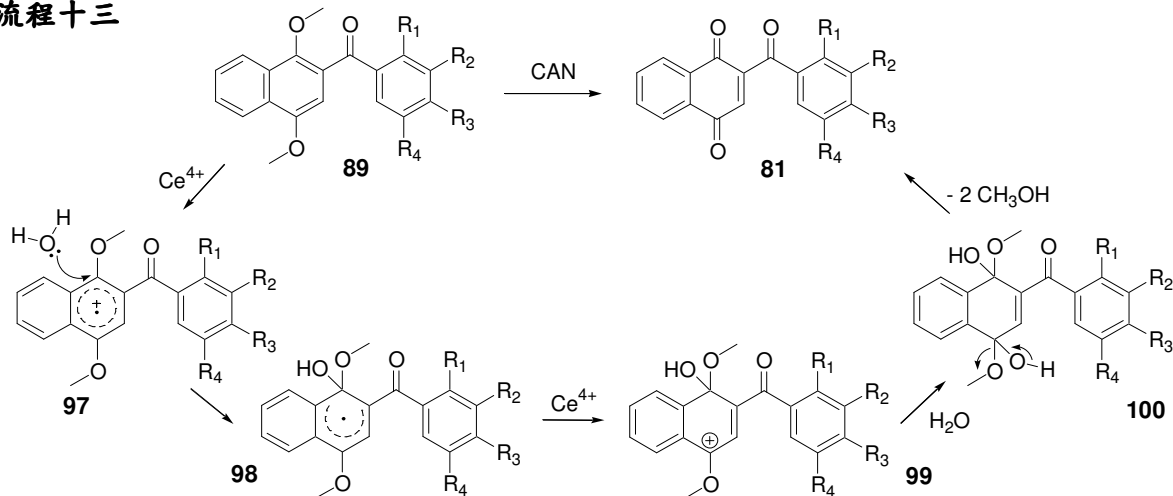
(三) 2-苯甲醯-1,4-萘醯化合物 **81** 的合成

將 2-苯甲醯-1,4-二甲氧基萘化合物 **89** 溶於乙腈和氯仿中，於冰浴下緩慢滴加入硝酸鈰銨(IV)水溶液，維持於冰浴狀態下反應五分鐘，即可得到氧化後產物 **81**(式 15)。其實驗結果如表二，反應機構如流程十三。



下表中可看出，當化合物 **89** 之苯環上的取代基不同時，所展現出產率的差異性較大；主要因為化合物 **81** 本身不甚穩定，隨著取代基的變化在穩定度上也會有所不同，造成產率較不一致的情形。

流程十三

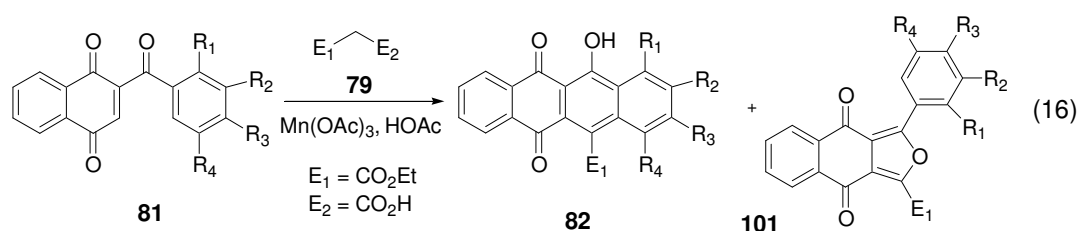


表二 2-苯甲醯-1,4-二甲氧基萘化合物 **89** 的氧化反應

| 項次 | 反應物 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | 產物 | 產率 |
|----|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|-----|
| 1 | 89a | H | H | H | H | 81a | 85% |
| 2 | 89b | H | H | CH ₃ | H | 81b | 84% |
| 3 | 89c | H | H | Cl | H | 81c | 76% |
| 4 | 89d | H | H | Br | H | 81d | 83% |
| 5 | 89e | CH ₃ | H | H | H | 81e | 66% |
| 6 | 89f | Cl | H | H | H | 81f | 61% |
| 7 | 89g | Br | H | H | H | 81g | 58% |
| 8 | 89h | Cl | H | Cl | H | 81h | 64% |
| 9 | 89i | CH ₃ | H | CH ₃ | H | 81i | 79% |
| 10 | 89j | CH ₃ | H | Br | H | 81j | 73% |
| 11 | 89k | H | CH ₃ | H | CH ₃ | 81k | 79% |

(四) 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物 **81** 與丙二酸乙酯化合物 **79** 在醋酸錳(III)中的氧化性自由基反應

將 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物 **81** 溶於 10 毫升醋酸中，並加入各 4 當量的丙二酸乙酯 **79** 及醋酸錳(III)；於 70°C 下反應 1 小時後，點片追蹤反應狀況；若含有未反應完之 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物 **81**，則再分別加入 2 當量的丙二酸乙酯 **79** 及醋酸錳(III)，繼續加熱反應 1 小時，即可得到環合後的產物 **82**、**101**(式 16)。實驗結果如表三。



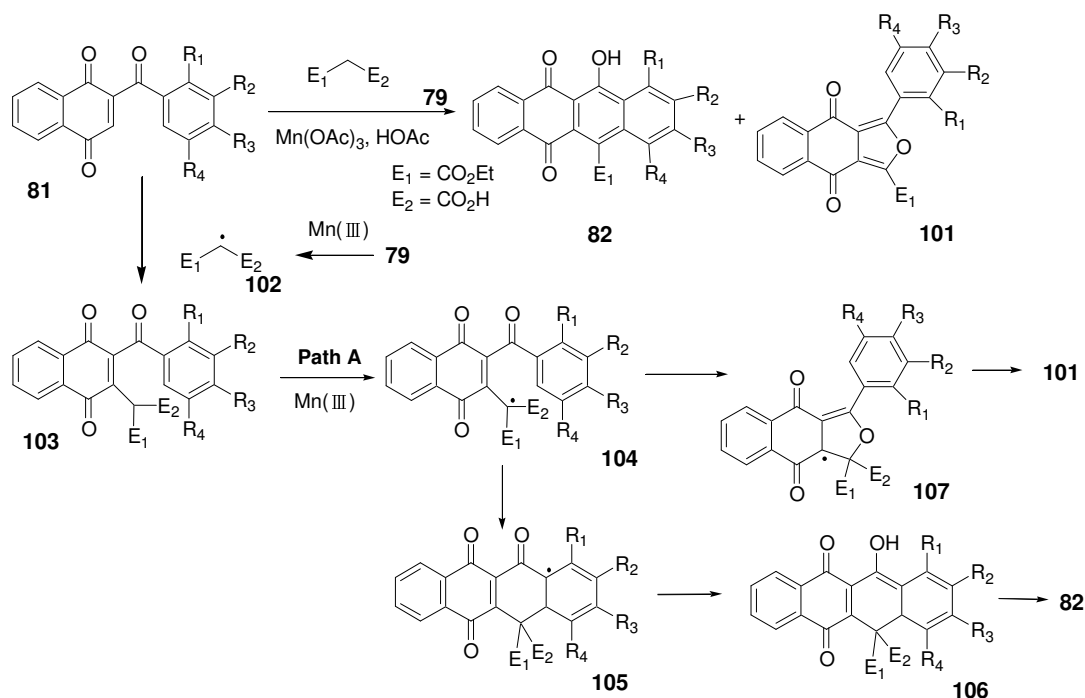
表三 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物 **81** 與丙二酸乙酯 **79** 在醋酸錳(III)中的氧化性自由基反應

| 項次 | 反應物 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | 產物 | 產率 | 產物 | 產率 |
|----|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|
| 1 | 81a | H | H | H | H | 82a | 38% | 101a | 18% |
| 2 | 81b | H | H | CH ₃ | H | 82b | 43% | 101b | 13% |
| 3 | 81c | H | H | Cl | H | 82c | 16% | 101c | 32% |
| 4 | 81d | H | H | Br | H | 82d | 16% | 101d | 26% |
| 5 | 81e | CH ₃ | H | H | H | 82e | 14% | 101e | 30% |
| 6 | 81f | Cl | H | H | H | 82f^a | 4% | 101f^a | 51% |
| 7 | 81g | Br | H | H | H | 82g^a | 5% | 101g^a | 50% |
| 8 | 81h | Cl | H | Cl | H | 82h^a | 2% | 101h^a | 57% |
| 9 | 81i | CH ₃ | H | CH ₃ | H | 82i | 19% | 101i | 34% |
| 10 | 81j | CH ₃ | H | Br | H | 82j | 9% | 101j | 49% |
| 11 | 81k | H | CH ₃ | H | CH ₃ | 82k | 51% | 101k | - |

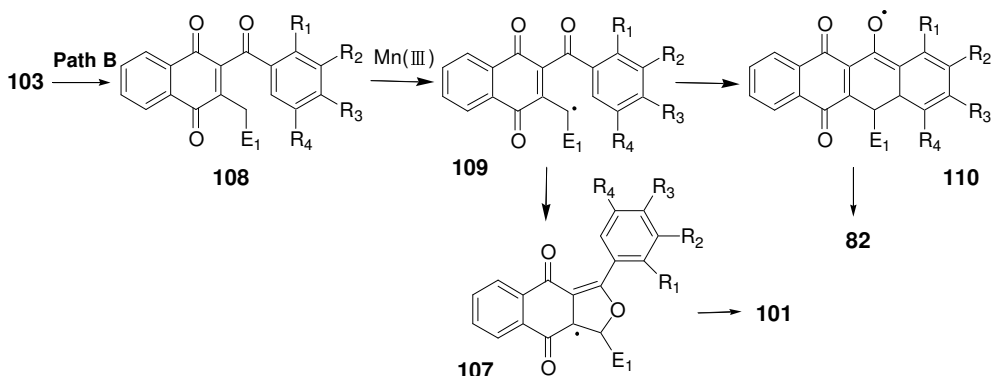
a：反應過程中僅需各 4 當量的丙二酸乙酯 **79** 及醋酸錳(III)

流程十四

Path A



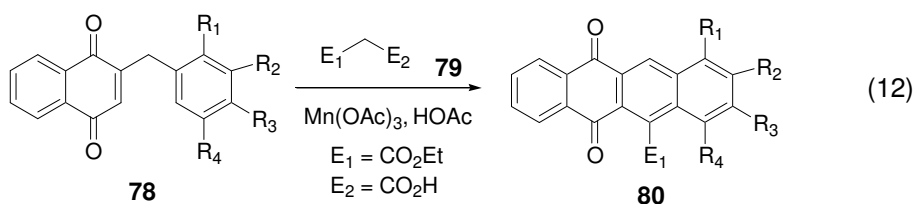
Path B



反應結果發現，不僅得到預期中的環合產物 **82**，更是意外發現具有呋喃結構的化合物 **101**，推測其可能的反應機構如流程十四

在流程十四中，丙二酸乙酯 **79** 先被醋酸錳(III)氧化形成碳自由基 **102**，與化合物 **81** 進行分子間加成反應形成中間體 **103**；而中間體 **103** 接著進行兩種可能路徑(Path A、Path B)。

路徑 A 中，中間體 **103** 經由醋酸錳(III)氧化，產生碳自由基 **104**，隨後經由分子內自由基的環合，分別形成六圓環及五圓環環合的產物 **106**、**107**；由於其結構上皆含有羧基，且 β 位置具有羰基，因此，高溫下將各自脫去羧基，並藉由芳香化得到化合物 **82** 及 **101**。路徑 B，則是先脫去羧基形成中間體 **108** 後，經由醋酸錳(III)氧化產生碳自由基 **109**，再分別進行不同形式之分子內環合及芳香化反應而得到產物 **82**、**101**。



此時，將其與 2-苯甲基-1,4-萘醌化合物 **78** 及丙二酸乙酯 **79** 的環合反應(式 12)所得結果(表四)相比較。

表四 2-苯甲基-1,4-萘醌化合物 **78** 與丙二酸乙酯 **79** 在醋酸錳(III)中的氧化性自由基反應

| 項次 | 反應物 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | 產物 | 產率 |
|----|------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|------------|-----|
| 1 | 78a | H | H | H | H | 80a | 33% |
| 2 | 78b | H | H | CH ₃ | H | 80b | 36% |
| 3 | 78c | H | H | Cl | H | 80c | 43% |
| 4 | 78d | H | H | Br | H | 80d | 51% |
| 5 | 78e | CH ₃ | H | H | H | 80e | 56% |

◎ 以上反應需 55 小時

明顯發現，表三所得之六圓環環合產率較表四下降許多；推測原因為苯甲醌基的電子效應所造成的結果，由於苯甲醌基本身為缺電子的基團，而醋酸錳(III)氧化所形成之碳自由基亦呈現缺電子狀態，因此，較不易與苯環進行分子內的六圓環環合反應，使得化合物 **82** 的產率下降。此外，利用 2-苯甲醌-1,4-萘醌化合物 **81** 進行反應所需的時間約 2 小時，而 2-苯甲基-1,4-萘醌化合物 **78** 則需約 55 小時，其主要原因為流程十四中的兩種中間體 **103** 及 **108**，在結構上多具有一個羰基，使其較缺電子，更有利於醋酸錳(III)進行氧化，形成碳自由基而得到環合產物。

根據表三的實驗結果，則歸納出以下結論：

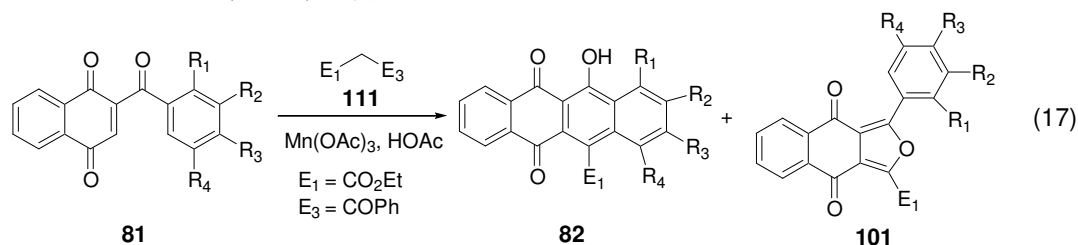
1. 當苯甲醌基上同樣位置接有推電子基時，有助於提升六圓環環合的趨勢；相反的，當苯環上接有拉電子基時，則以獲得五圓環環合產物 **101** 為主。此現象主要是由苯甲醌基上的電子效應所主宰，若苯環上含有拉電子基，造成苯甲醌基較缺電子，不易與缺電子之碳自由基進行六圓環環合反應；此時，碳自由基則將改與羰基上的氧進行環合，而得具有呋喃結構的化合物 **101**。由項次 8 的結果中，即可充分表現出電子效應所具有的影響力。
2. 當苯甲醌基上之鄰位接有取代基時，佔據住能與自由基中間體進行六圓環環合的位置；由於立體效應的影響，中間體 **104** 或 **109** 與苯環環合的機率下降，造成化合物 **82** 的產率相對的偏低。由項次 2 與項次 5 的比較，即可明顯發現在立體效應上，取代基位置對所得環合產物的比例差異。
3. 最後，比較項次 9 及項次 11 中的實驗結果，苯甲醌基上不同位置接有相同的取代基時；電子效應相同的情況下，前者仍可得到五圓環環合的產物 **101**，但後者只得到單一的六圓環環合產物 **82**，此結果亦為立體效應上的控制，更可證明當鄰位上接有取代基時，中間體較不利於與苯環進行環合，而改進行與羰基環合的路徑，形成化合物 **101**。

二、 2-苯甲醌-1,4-萘醌化合物與苯甲醌乙酸乙酯化合物之氧化性自由基反應

進行第一節敘述之氧化性自由基反應後，接著，嘗試改以苯甲醌乙酸乙酯化合物 **111** 與 2-苯甲醌-1,4-萘醌化合物 **81** 在醋酸錳(III)的氧化下，進行自由基環合反應(式 17)，藉由化合物本身所具有的不同特性，來比較其結果之差異性。

(一) 2-苯甲醯-1,4-萘醯化合物與苯甲醯乙酸乙酯化合物在醋酸錳(III)中的氧化性自由基反應

依照前述之方法合成出 2-苯甲醯-1,4-萘醯化合物 **81** 後，將其溶於 10 毫升醋酸中，並加入各 4 當量的苯甲醯乙酸乙酯 **111** 及醋酸錳(III)；於 70°C 下反應 30 分鐘，即可獲得環合產物 **82**、**101**(式 17)。實驗結果如表五。



表五 2-苯甲醯-1,4-萘醯化合物 **81** 與苯甲醯乙酸乙酯 **111** 在醋酸錳(III)中的氧化性自由基反應

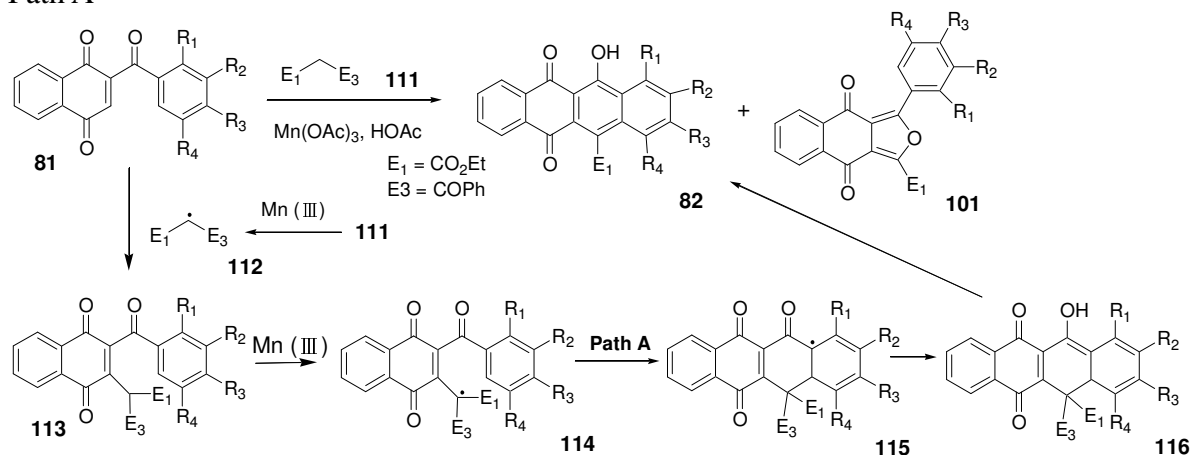
| 項次 | 反應物 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | 產物 | 產率 | 產物 | 產率 |
|----|------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|
| 1 | 81a | H | H | H | H | 82a | 3% | 101a | 54% |
| 2 | 81b | H | H | CH ₃ | H | 82b | 3% | 101b | 48% |
| 3 | 81c | H | H | Cl | H | 82c | 1% | 101c | 53% |
| 4 | 81d | H | H | Br | H | 82d | 1% | 101d | 48% |
| 5 | 81f | Cl | H | H | H | 82f^a | 10% | 101f^a | 45% |
| 6 | 81g | Br | H | H | H | 82g^a | 8% | 101g^a | 42% |

a：反應時間需 120 分鐘

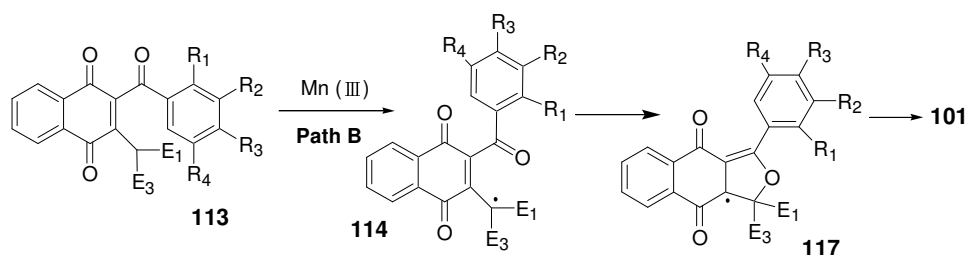
推測其反應機制如流程十五。

流程十五

Path A



Path B



在流程十五中，苯甲醯乙酸乙酯 **111** 先被醋酸錳(III)氧化形成碳自由基 **112**，與化合物 **81** 進行分子間加成反應，形成中間體 **113**；接著經由醋酸錳(III)再次氧化後，以兩種不同的路徑 (Path A、Path B) 進行碳自由基環合，而得到產物 **80** 與 **101**。

路徑 A 中，自由基中間體 **114** 利用分子內的苯甲醯基進行六圓環環合，形成化合物 **116**；再利用 Retro Claisen Condensation 脫去酮基，獲得產物 **82**。

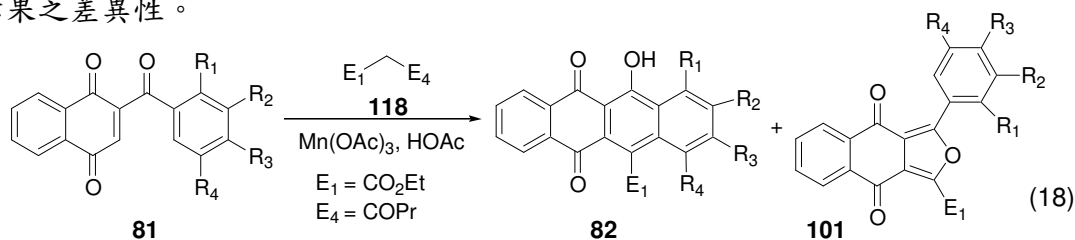
而路徑 B 中，則是中間體 **114** 與羰基上的氧進行環合後，再藉由芳香化反應脫去酮基，而得具有呔喃結構的化合物 **101**。

接著，將實驗結果與第一節進行比較與討論如下：

1. 首先，針對反應速率進行比較，明顯看出，利用苯甲醯乙酸乙酯 **111** 進行實驗所需的時間比丙二酸乙酯 **79** 還短；推測主要影響因素為：前一節的反應機構中，含有一個可能的中間體 **108**，由於此中間體先脫去羧基，促使本身缺電子程度較低，醋酸錳(III)欲進行氧化時較不容易，導致反應速率因此變慢；而在本實驗中，可能的中間體 **113** 無法脫去酮基及酯基，醋酸錳(III)易進行氧化產生碳自由基，相對的造成環合速率較前者迅速。
2. 將表五與表三進行比較，表五中當化合物 **81** 之苯甲醯基上的對位接有取代基時，得到六圓環環合產物的比例較表三低；主要因為中間體 **114** 上含有 3 個羰基，缺電子程度較高，促使苯甲醯基上電子密度較低，而不易與中間體之自由基進行六圓環的環合；相較之下，羰基上的氧電負度較高，與親電性自由基環合的趨勢較強，造成化合物 **101** 產率較佳。
3. 在項次 5 及項次 6 中，反應會隨著時間的延長而產生較多的雜質；推測是由於化合物 **81** 與苯甲醯乙酸乙酯 **111** 所形成之中間體，在空間上所產生的立體障礙，導致自由基不易進行環合反應。

三、2-苯甲醯-1,4-萘醯化合物與丁醯乙酸乙酯化合物之氧化性自由基反應

此部份將介紹以丁醯乙酸乙酯化合物 **118** 與 2-苯甲醯-1,4-萘醯化合物 **81** 在醋酸錳(III)的氧化下，進行自由基環合反應(式 18)，再利用實驗結果進行反應機構的推導，並比較結果之差異性。



(一) 2-苯甲醯-1,4-萘醯化合物與丁醯乙酸乙酯化合物在醋酸錳(III)中的氧化性自由基反應

將 2-苯甲醯-1,4-萘醯化合物 **81** 溶於 10 毫升醋酸中，並加入各 4 當量的丁醯乙酸乙酯 **118** 及醋酸錳(III)；於 70°C 下反應 30 分鐘，即可得到環合後的產物 **82**、**101**(式 18)。實驗結果如表六。

表六 2-苯甲醯-1,4-萘醯化合物 **81** 與丁醯乙酸乙酯 **118** 在醋酸錳(III)中的氧化性自由基反應

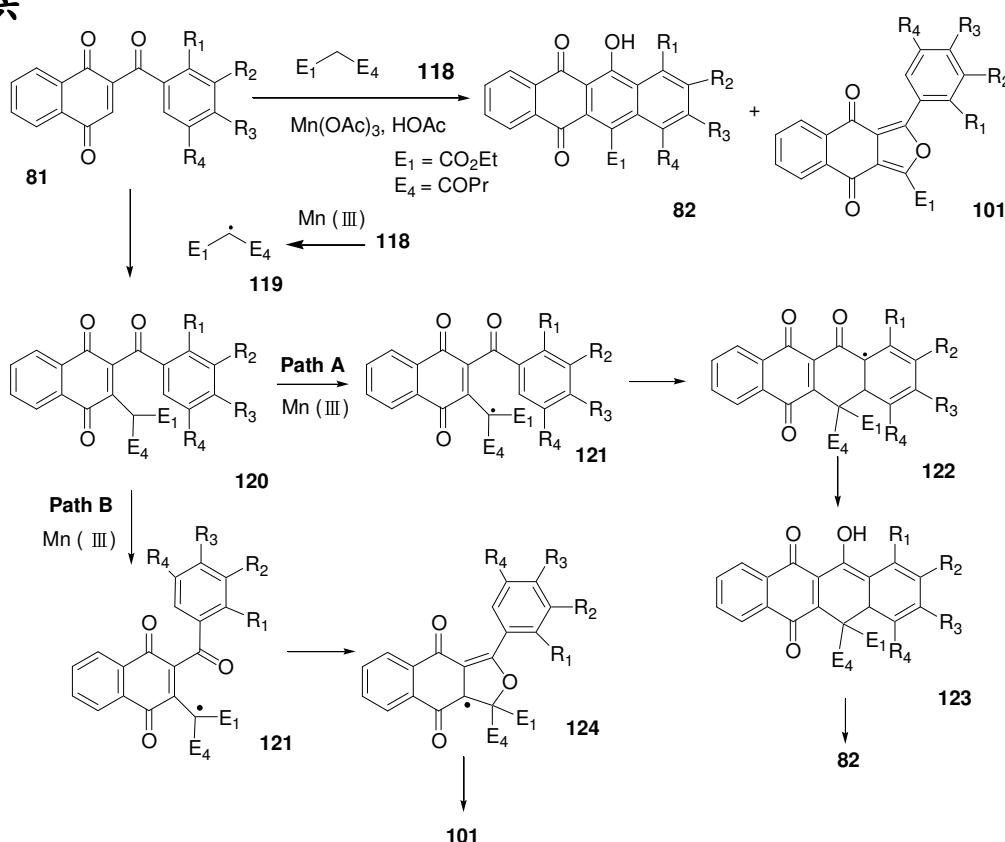
| 項次 | 反應物 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | 產物 | 產率 | 產物 | 產率 |
|----|------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|------------|-----|-------------|-----|
| 1 | 81a | H | H | H | H | 82a | 20% | 101a | 46% |
| 2 | 81b | H | H | CH ₃ | H | 82b | 22% | 101b | 41% |
| 3 | 81c | H | H | Cl | H | 82c | 3% | 101c | 54% |
| 4 | 81d | H | H | Br | H | 82d | 3% | 101d | 48% |
| 5 | 81e | CH ₃ | H | H | H | 82e | 15% | 101e | 51% |
| 6 | 81f | Cl | H | H | H | 82f | 10% | 101f | 45% |
| 7 | 81g | Br | H | H | H | 82g | 10% | 101g | 50% |
| 8 | 81h | Cl | H | Cl | H | 82h | 6% | 101h | 46% |

於本實驗中，嘗試將反應之中間產物分離出來，並推導其可能進行的機制如流程十六。

流程十六中，丁醯乙酸乙酯 **118** 被醋酸錳(III)氧化形成碳自由基 **119** 後，與化合物 **81** 進行分子間加成反應，形成中間體 **120**，再藉由醋酸錳(III)產生碳自由基後，以兩種不同的路徑 (Path A、Path B) 進行親電性自由基環合反應。

依照路徑 A，中間體 **121** 進行分子內的自由基環合及芳香化後，形成六圓環環合的產物 **123**；並在高溫之下，脫去酮基形成化合物 **82**。而路徑 B，則是中間體 **121** 與羰基上的氧進行環合，再藉由芳香化脫去酮基後，得到具有呔喃結構的化合物 **101**。

流程十六



表六所呈現的則是此部分實驗的反應結果，將其歸納及討論如下：

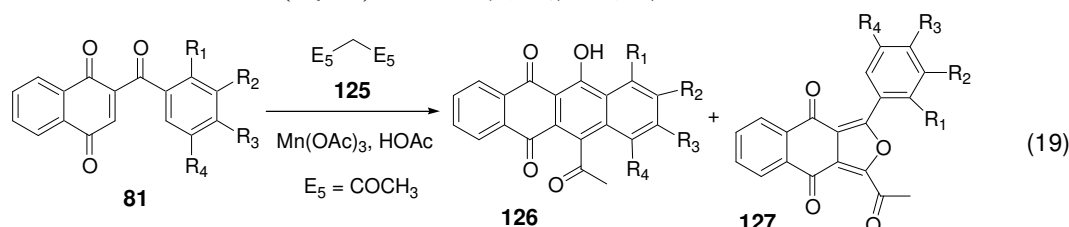
1. 首先，將反應時間與第一節的實驗結果比較，發現當利用丁醯乙酸乙酯 **118** 進行反

應時所需時間較短，推測主因仍是由於中間體的電子密度不同，造成醋酸錳(III)較容易進行氧化產生親電性自由基，導致反應速率的上升。

- 由項次 1 到項次 4 及項次 5 到項次 8 皆可看出一定規則；當苯甲醯基上同樣位置接有取代基時，若取代基為拉電子基，相對形成含呋喃結構的化合物 **101** 有增加的趨勢；推測其影響因素亦為苯醯基上的電子效應所造成，苯環上含有拉電子基時，苯甲醯基缺電子程度較大，較不易與親電性之碳自由基進行環合反應，轉而與羰基上的氧進行五圓環的環合，形成具有呋喃結構的化合物 **101**。

四、2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物與戊二酮化合物之氧化性自由基反應

利用三種不同 β -羰基酯化合物與 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物 **81** 進行反應後，此章節將改以雙酮基化合物 **125** 於醋酸錳(III)的氧化下，進行自由基環合反應，而得到不同的化合物 **126** 及化合物 **127**(式 19)，並進行相關的探討。



(一) 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物與戊二酮化合物在醋酸錳(III)中的氧化性自由基反應

將 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物 **81** 溶於 10 毫升醋酸中，並加入各 4 當量的戊二酮 **125** 及醋酸錳(III)；於 70°C 下反應 40 分鐘後，再加入 4 當量的醋酸錳(III)，繼續加熱攪拌 30 分鐘，即可得到環合後的產物 **126** 及產物 **127**(式 19)。推導其可能進行的機制如流程十七。實驗結果如表七。

表七 2-苯甲醯-1,4-萘醌化合物 **81** 與戊二酮 **125** 在醋酸錳(III)中的氧化性自由基反應

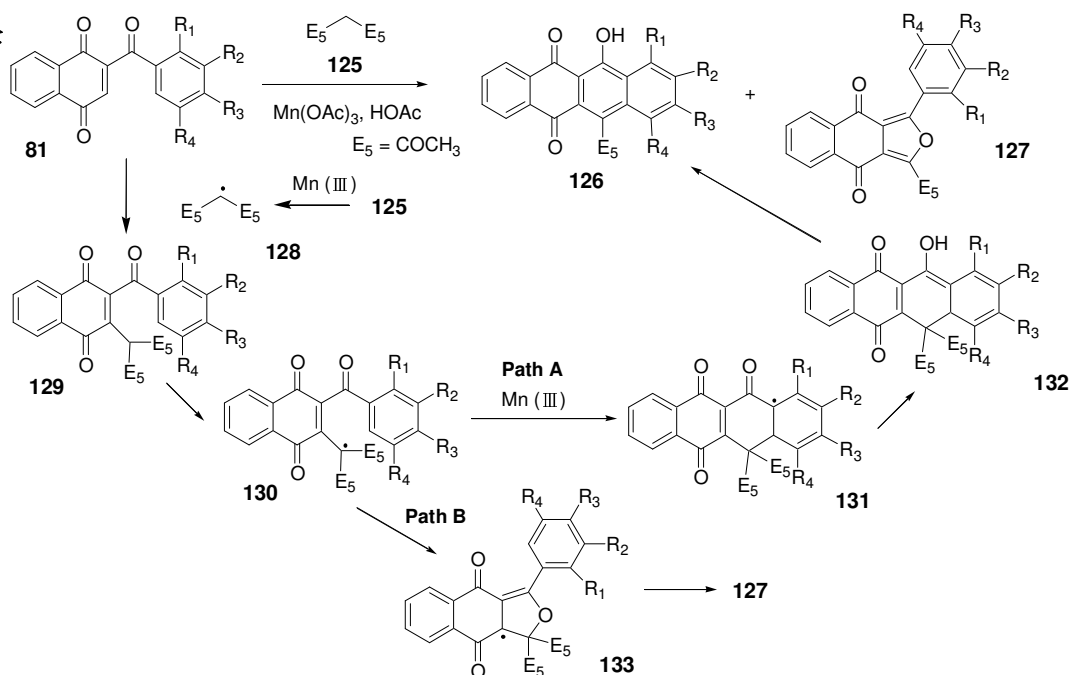
| 項次 | 反應物 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | 產物 | 產率 | 產物 | 產率 |
|----|------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-------------------------|-------|-------------------------|-----|
| 1 | 81a | H | H | H | H | 126a | 8% | 127a | 41% |
| 2 | 81b | H | H | CH ₃ | H | 126b | 9% | 127b | 42% |
| 3 | 81c | H | H | Cl | H | 126c | trace | 127c | 47% |
| 4 | 81e | CH ₃ | H | H | H | 126e | 9% | 127e | 40% |
| 5 | 81f | Cl | H | H | H | 126f^a | trace | 127f^a | 56% |
| 6 | 81h | Cl | H | Cl | H | 126h^a | trace | 127h^a | 65% |
| 7 | 81i | CH ₃ | H | CH ₃ | H | 126i | 7% | 127i | 47% |

a: 反應過程僅需各 4 當量的戊二酮 **127** 及醋酸錳(III)

流程十七中，戊二酮 **125** 被醋酸錳(III)氧化形成碳自由基 **128** 後，與化合物 **81** 進行分子間加成反應，形成中間體 **129**，並藉由醋酸錳(III) 再次氧化形成碳自由基，以兩種不同的路徑 (Path A、Path B) 進行碳自由基環合反應，而得到產物 **126** 與 **127**。

中間體之碳自由基 **130** 可利用路徑 A 對苯甲醯基進行六圓環環合及芳香化後，形成產物 **132**，並在高溫下，脫去酮基形成化合物 **126**。經由路徑 B，中間體 **130** 則會與羰基上的氧進行環合，再藉由芳香化反應將酮基脫去後，得到具有呋喃結構的化合物 **127**。

流程十七

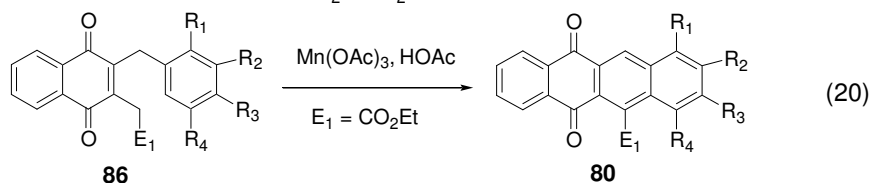
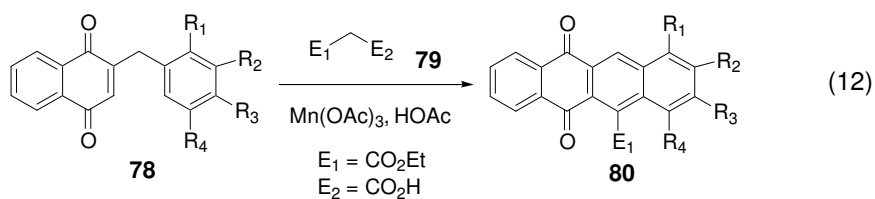


由表七的實驗結果，整理出以下幾點特性：

1. 將反應時間與第一節結果相比，此反應進行的速率仍較為迅速；同樣是受到兩個酮基的拉電子性影響，而造成醋酸錳(III)氧化速度的增快。再次應證，電子效應確實會影響自由基的形成速率，而間接地影響反應時間。
2. 整體看來，表七中化合物 **127** 的產率均高出化合物 **126** 許多，此亦為中間體 **129** 之電子效應所造成；由於酮基的拉電子性比酯基強，而中間體 **129** 於結構上含有兩個酮基，對於將被醋酸錳(III)氧化形成自由基的碳而言，呈現極度缺乏電子狀態，且形成的自由基也較易與電負度大的氧進行環合，造成兩種產物之產率差較為懸殊。
3. 相同地，於苯甲醯基上同樣位置接有取代基時，若取代基拉電性較強，相對形成含呋喃結構之化合物 **127** 有增加的趨勢，其影響因素應仍為苯醯基上的電子效應所造成；由項次 6 的數據中，可明確地肯定所進行之推測為合理的。

第二部分 3-苯甲基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物之分子內氧化性自由基反應

第一部分中提到曾有學者將 2-苯甲基-1,4-萘醌化合物 **78** 與丙二酸乙酯 **79** 在醋酸錳(III)的氧化下，進行分子間加成環合反應，成功得到化合物 **80**(式 12)；因此，再度嘗試改以 3-苯甲基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物 **86** 於醋酸錳(III)的氧化下，預期將進行分子內加成環合反應(式 20)。

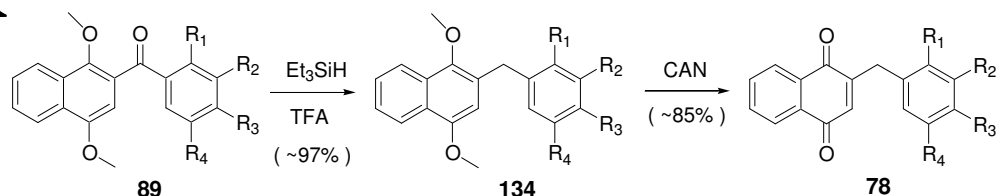


一、3-苯甲基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物的合成

首先，欲得到3-苯甲基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物 **86**，而設計出以下的步驟。

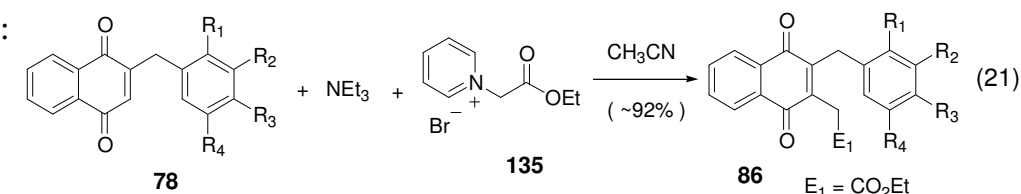
利用式 14 合成出化合物 **89** 後，將其與三乙基矽烷(Et_3SiH)混合，於冰浴狀態加入三氟醋酸(TFA)，室溫下反應即可得到2-苯甲基-1,4-二甲氧基萘化合物 **134**。再取其溶於乙腈和氯仿中，冰浴下緩慢滴加入硝酸銻銨(IV)水溶液，反應五分鐘，即可順利獲得2-苯甲基-1,4-萘醌化合物 **78**。

流程十八



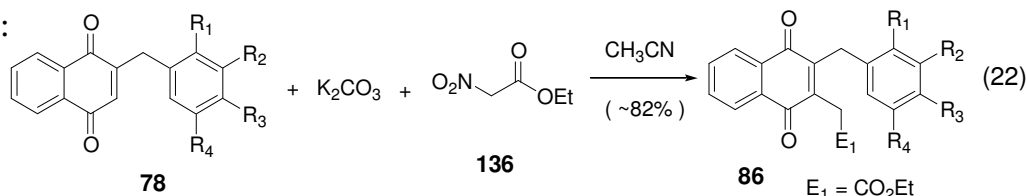
接著，3-苯甲基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物 **86** 的合成方式可分為兩種，分別介紹如下：

方法一：



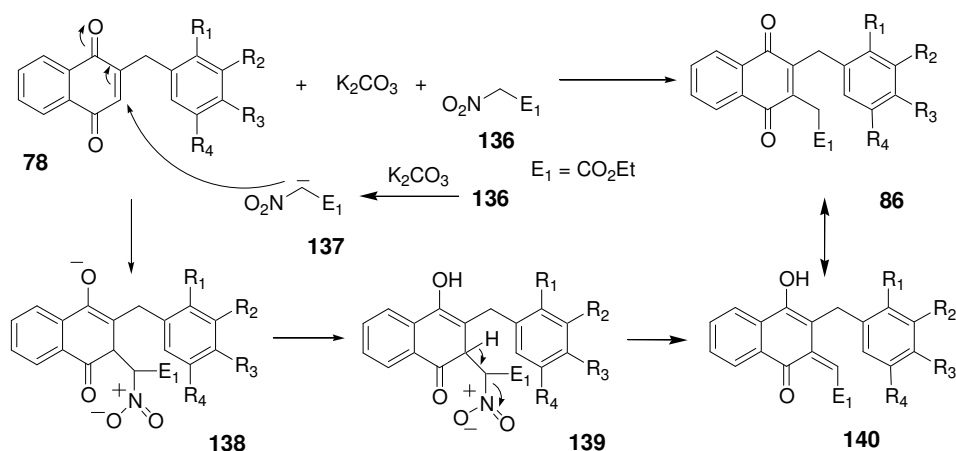
將2-苯甲基-1,4-萘醌化合物 **78** 溶於乙腈中，室溫下加入化合物 **135**(1-ethoxy carbonylmethyl-pyridinium;bromide)攪拌後，緩緩加入三乙基胺(NEt_3)，反應40分鐘，即可合成出3-苯甲基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物 **86**。

方法二：



將化合物 **78** 溶於乙腈中，加入硝基乙酸乙酯 **136** 及碳酸鉀，室溫下攪拌18小時，即可得到化合物 **86**，反應機制如流程十九。

流程十九



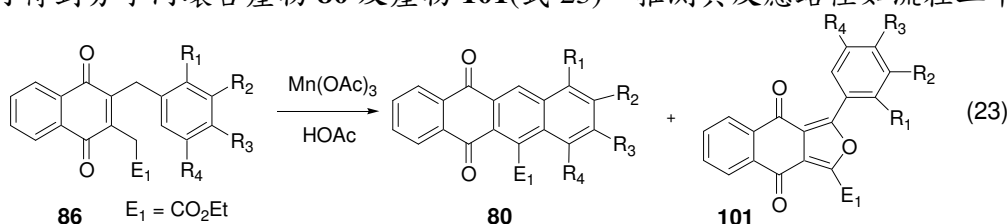
流程十九中，化合物 **136** 先受到碳酸鉀的作用而帶負電荷，並與2-苯甲基-1,4-萘醌化合物 **78** 進行加成反應，形成中間體 **138**；隨即質子化並經由消去反應，脫去二氧化氮，

得到與產物互為共振結構的 **140**，即可順利合成出化合物 **86**。

以上兩種方式皆可合成出 3-苯甲基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物 **86**，但各有其利弊之處；利用方法一所獲得的產率較高、反應時間較短，卻在分離純化的過程中較為困難，而方法二雖能夠改善分離的難易度，產率卻較差；在合成的過程中隨著化合物上取代基不同，所具有的特性也會有些微的差異；因此，需根據化合物的特性，選擇適當的合成方式，以達到互補功效。

二、3-苯甲基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物與醋酸錳(III)中之氧化性自由基反應

將 3-苯甲基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物 **86** 溶於 10 毫升醋酸中，並加入 3 當量的醋酸錳(III)，於 95°C 下反應；每隔 24 小時追加 3 當量的醋酸錳(III)繼續加熱反應，4 天後即可得到分子內環合產物 **80** 及產物 **101**(式 23)。推測其反應路徑如流程二十。



流程二十中，3-苯乙基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物 **86** 會與醋酸錳(III)反應，經由路徑 A 形成碳自由基 **87**，接著進行分子內的親電性自由基環合，並以芳香化得到產物 **80**。化合物 **101** 的形成途徑可能有兩種(Path B、Path C)；經由路徑 B，苯甲基位置將先被氧化，形成具有陽離子的中間體 **141**，接著，水分子與其反應形成羥基後，再被氧化為羰基，形成化合物 **108**；受到醋酸錳(III)作用後，中間體 **109** 進行分子內的環合，即可得到化合物 **101**。

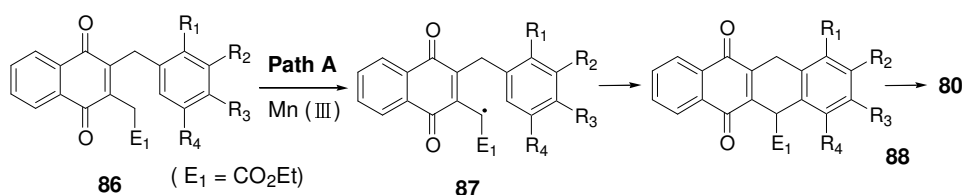
路徑 C 中，自由基中間體 **87** 經由醋酸錳(III)的再次氧化產生碳陽離子 **143**，水分子攻擊之後形成化合物 **144**；由於苯甲基位置的活性較大，易被醋酸錳(III)氧化形成帶正電的陽離子化合物 **143**，此時，經由分子內的親核性反應及芳香化後，可獲得化合物 **101**。

表八 3-苯甲基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物 **86** 與醋酸錳(III)的分子內氧化性自由基反應

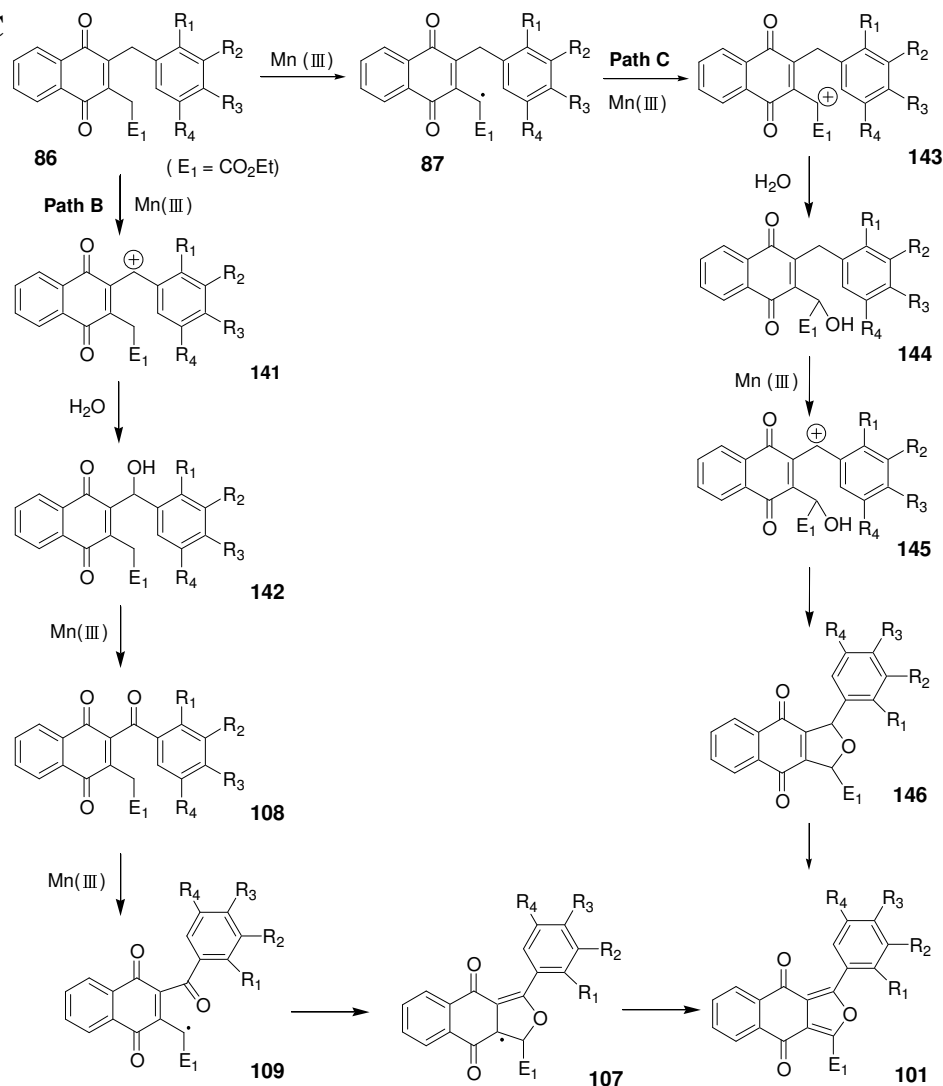
| 項次 | 反應物 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | 產物 | 產率 | 產物 | 產率 | 轉換率 |
|----|------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|------------|-----|-------------|-------|-----|
| 1 | 86a | H | H | H | H | 80a | 47% | 101a | 2% | 94% |
| 2 | 86b | H | H | CH ₃ | H | 80b | 50% | 101b | 2% | 86% |
| 3 | 86c | H | H | Cl | H | 80c | 44% | 101c | 5% | 97% |
| 4 | 86d | H | H | Br | H | 80d | 43% | 101d | 4% | 94% |
| 5 | 86e | CH ₃ | H | H | H | 80e | 58% | 101e | 4% | 88% |
| 6 | 86f | Cl | H | Cl | H | 80f | 46% | 101h | trace | 98% |
| 7 | 86g | CH ₃ | H | Br | H | 80g | 54% | 101j | 1% | 92% |

流程二十

Path A



Path B、Path C



表八為實驗所得之結果，由於此反應速率漸趨緩慢，造成反應中的雜質隨時間延長而增加，因而改以固定反應時間，計算轉換率的方式來報告產率。相同地，將此反應之特性及趨勢歸納整理如下：

1. 首先，將反應速率與 2-苯甲基-1,4-萘醌化合物 **78** 及丙二酸乙酯 **79** 的環合反應(式 12) 進行比較。此反應需要 4 天的時間，而後者僅需約 2 天即可終止反應，推測原因為醋酸錳(III)氧化中間產物的速度所造成。流程九中，化合物 **78** 將進行兩種可能途徑，所形成的中間產物分別為化合物 **83** 及 **86**，而化合物 **86** 即為本實驗所推測之中間體。由於另一化合物 **83** 在結構上具有拉電性的羧基，導致欲被醋酸錳(III)氧化的碳，將因此而提升其缺電子的程度，易被氧化為自由基，促使反應速率增加；但本反應中所推測的機制，則不包含此種途徑，造成反應速率較為緩慢。
2. 實驗結果中，獲得到預期之外的化合物 **101**，且於反應式 12 中亦無形成此化合物；推測是由於反應時間的延長，使得水分子參與反應並加成於中間產物上的機會增加，導致路徑 B 及路徑 C 的反應途徑發生，而形成化合物 **101**。
3. 表八的實驗結果中，明顯看出化合物 **86** 進行自由基六圓環環合的趨勢較強；與第一部分中利用 2-苯甲醌-1,4-萘醌化合物 **81** 為起始物，所進行的一系列反應相比，得到

含有呔喃結構之化合物 **101** 的產率下降許多。主要原因為苯甲基的拉電子性比苯甲醯弱，使得苯環上電子雲密度較大，易與碳自由基中間體 **87** 進行六圓環環合反應，而得到大量的化合物 **80**。

4. 最後，比較 3-苯乙基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物 **86** 上取代基對反應的影響；不同於前幾部分之實驗，當此化合物上取代基有所變化時，對於兩種產物所展現出的反應結果並無太大差異。因此，在反應中 3-苯乙基-2-乙酸乙酯基-1,4-萘醌化合物 **86** 上取代基所造成的立體效應及電子效應，皆為不顯著的。

以上為本篇作者針對 1,4-萘醌化合物所進行之研究，其相關化合物之藥理活性仍有待繼續進行深入測試；以促進藥物合成之開發與應用。

參 考 資 料

1. Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 417 and 489.
2. Philippe, R.; Mukund, P. S. "Radicals in Organic Synthesis", Wiley-VCH, N.Y., 2001.
3. Neumann, W. P. *Synthesis* **1987**, 665.
4. Fidalgo, J.; Castedo, L.; Dominguez, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7317.
5. Rodriguez, G.; Cid, M. M.; Saa, C.; Castedo, L.; Dominguez, D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2780.
6. Cid, M. M.; Dominguez, D.; Castedo, L.; Vazquez, E. M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 5599.
7. Quiclet, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1397.
8. Cassayre, J.; Quiclet, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1029.
9. Nair, V.; Mathew, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 187.
10. Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Koehl, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 138.
11. Sinder, B. B.; Zhang, Q.; Dombroski, M. A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4195.
12. Dodd, J. H.; Starrett, J. E., Jr.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1811.
13. O'Neil, S. V.; Quickley, C. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1970.
14. Snider, B. B.; Han, L.; Xie, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6978.
15. Jones, P.; Pattenden, G. *Synlett* **1997**, 398.
16. Wu, Y.-L.; Chuang, C.-P.; Lin, P.-Y. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6209.
17. Chuang, C.-P.; Wu, Y.-L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1717.
18. Chen, H.; Patel, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5901.
19. Su, J.; Wulff, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8440.
20. Hayashi, T.; Smith, F. T.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2005.
21. Lu, Y.; Xu, P.-J.; Chen, Z.-N.; Liu, G.-M. *Phytochemistry* **1998**, 47, 315.
22. Chuang, C.-P.; Wu, Y.-L.; Jiang, M.-C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11229.
23. Tsai, A.-I.; Wu, Y.-L.; Chuang, C.-P.; Lin, P.-Y. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7829.
24. Kraus, G. A.; Man, T. O. *Synth. Commun.* **1986**, 16, 1037.