

· 综合评述 ·

## 蒽醌类化合物的合成研究进展

卜卓琳, 余传明\*, 林雯毓, 洪鹏志, 李泳\*

(广东海洋大学 化学与环境学院, 广东 湛江 524088)

**摘要:** 蒽醌是自然界中非常重要的一类醌类化合物, 具有抗菌、抗癌、止血、抗氧化等多种生物活性, 受到药物学家及相关工作者的特别关注。本文综述了近年来这类化合物的合成方法, 重点介绍了 Friedel-Crafts 反应、Michael 反应、Diels-Alder 反应、Heck 反应、羰基-烯反应、蒽环氧化反应等在蒽醌骨架构筑过程中的研究进展。最后对这类方法中存在的问题进行了讨论, 并对未来的发展进行了展望。

**关键词:** 蒽醌; Friedel-Crafts 反应; Diels-Alder 反应; Heck 反应; 芳香化; 氧化; 综述

中图分类号: O62

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.18246

## Research Progress on the Synthesis of Anthraquinones

BU Zhuo-lin, YU Chuan-ming\*, LIN Wen-yu, HONG Peng-zhi, LI Yong\*

(Faculty of Chemistry and Environmental Science, Guangdong Ocean University, Zhanjiang 524088, China)

**Abstract:** The anthraquinones are very significant in the nature, possess many biological activities such as antibacterial, anti-cancer, hemostasis, anti-oxidation, etc., which has attracted special attention from pharmacologists and related workers. This review summarizes the advancements in synthesis of anthraquinones on the construction of anthracene skeletons *via* Friedel-Crafts reaction, Michael reaction, Diels-Alder reaction, Heck reaction, carbonyl-ene reaction and other strategies. At last, the disadvantages of these synthetic methods are discussed and prospected to the future development.

**Keywords:** anthraquinone; Friedel-Crafts reaction; Diels-Alder reaction; Heck reaction; aromatization; oxidation; review

蒽醌(Anthraquinones), 是天然醌类化合物中最为重要的一种, 是许多中药的有效成分, 并广泛存在于高等植物中<sup>[1-7]</sup>, 其衍生物具有广泛的生物活性, 在消炎、抗癌、止血等医学领域备受关注<sup>[8-14]</sup>, 如市售抗肿瘤药物柔红霉素(**1**, 用于急性白血病)、阿霉素(**2**, 用于急慢性白血病、恶性淋巴瘤及实体瘤)、米托蒽醌(**3**, 用于晚期乳腺癌、淋巴瘤、急性非淋巴细胞白血病)、洛索蒽醌(**4**, 用于乳腺癌)等均是含蒽醌环结构的此类化

合物(Chart 1)。同时, 蒽醌类化合物(Chart 2)还是一种重要的化工原料, 色彩丰富, 是除偶氮染料外应用最广的染料。此外, 烷基蒽醌还是生产双氧水的重要催化剂<sup>[15-17]</sup>。

鉴于蒽醌类化合物在医药及化工领域的重要作用, 蒽醌环的构建受到了化学家们的广泛关注, 许多高效、简便的合成方法被逐渐开发与完善。本文在课题组相关研究基础上, 综述了一些蒽醌及其衍生物的成环研究进展。

收稿日期: 2018-10-20; 修订日期: 2019-07-29

基金项目: 广东省教育厅青年创新人才类项目(2017KQNCX093); 广东海洋大学科研启动经费资助项目(R18018); 广东海洋大学大学生创新创业训练计划项目(CXXL2018108)

作者简介: 卜卓琳(1998-), 女, 汉族, 广东湛江人, 本科生, 主要从事天然药物合成研究。E-mail: zhuo\_lu@163.com

通信联系人: 余传明, 讲师, E-mail: yuchuangou@163.com; 李泳, 教授, E-mail: yongli6808@126.com

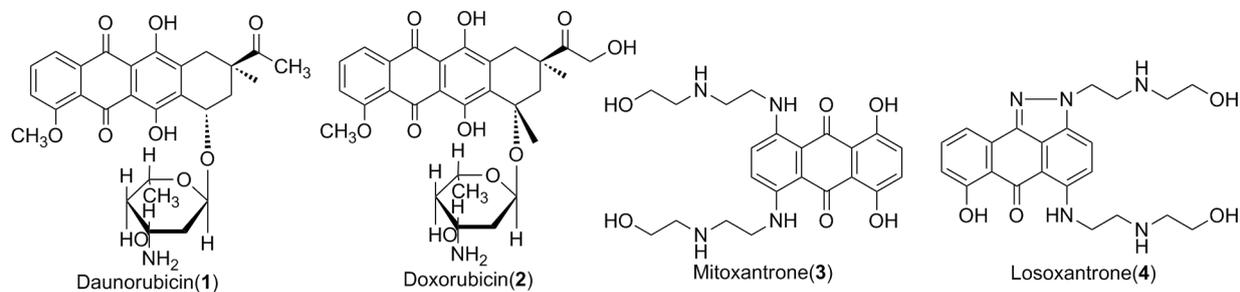


Chart 1

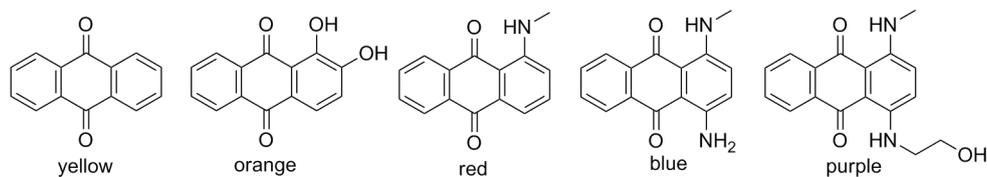


Chart 2

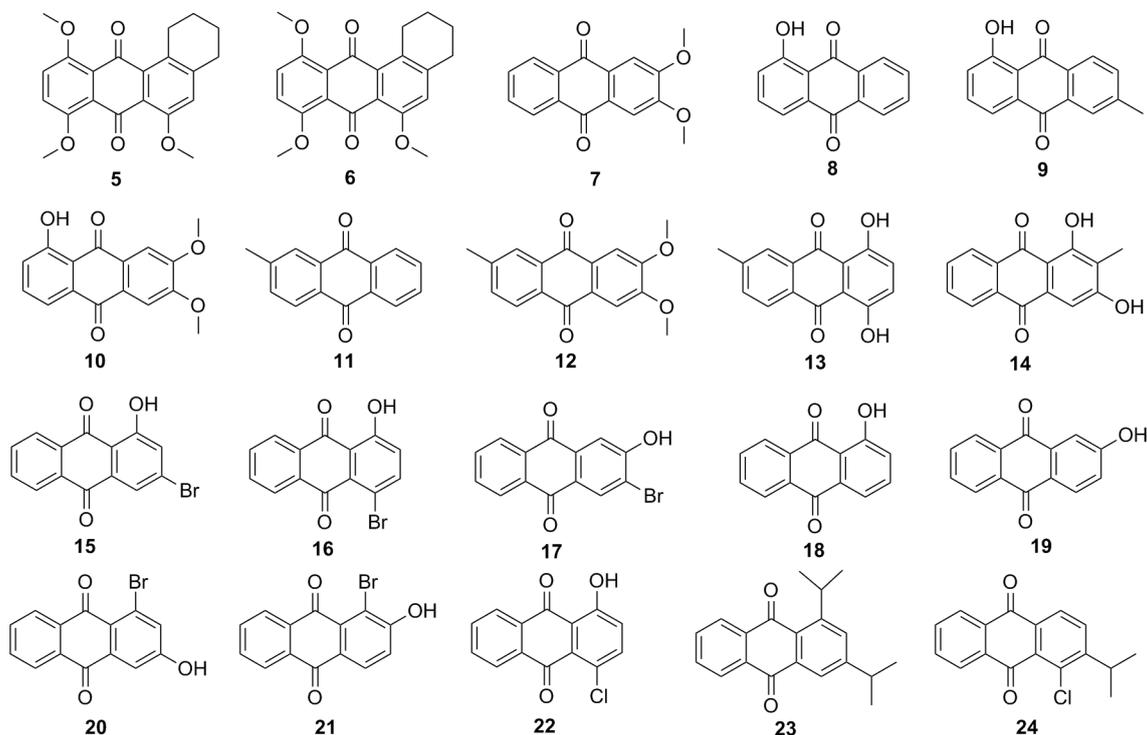
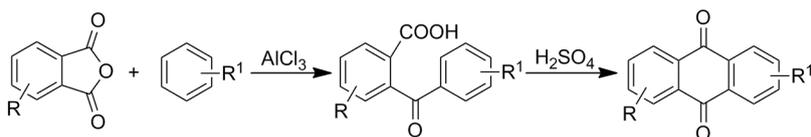


Chart 3



Scheme 1

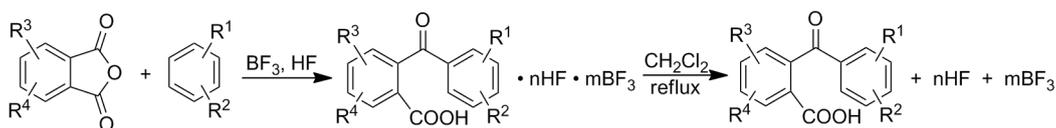
## 1 苯酐的 Friedel-Crafts 反应

一个构筑蒽醌环的经典方法是以邻苯二甲酸酐或其衍生物与苯或苯的衍生物为底物, Lewis 酸为催化剂, 经过傅-克反应先生成邻苯甲酰苯甲酸

(OBB 酸) 中间体, 再利用脱水剂(如浓硫酸、硼酸、金属氧化物等)将中间体脱去一分子水生成蒽醌或其衍生物, 该法主要以邻苯二甲酸酐为原料, 因此称为苯酐法(Scheme 1)。

表 1 AlCl<sub>3</sub>催化苯酐合成蒽醌Table 1 Synthesis of anthraquinones catalyzed by AlCl<sub>3</sub> from *o*-PA

Entry	Solvent	Yield/%	Ref	Entry	Solvent	Yield/%	Ref
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	< 12. 2	18	15	NaCl	66	23
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4. 0	19	16	NaCl	23	23
7	None	12. 4 ~ 62. 2	19	17	NaCl	52	23
8	None	12. 4 ~ 62. 2	19	18	NaCl	22	23
9	None	12. 4 ~ 62. 2	19	19	NaCl	78	23
10	None	12. 4 ~ 62. 2	19	20	NaCl	22	23
11	None	12. 4 ~ 62. 2, 75	19, 21	21	NaCl	10	23
12	None	12. 4 ~ 62. 2	19	22	NaCl	100	23
13	NaCl	80	20	23	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	54	24
14	(CHCl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	95	22	24	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5	24



Scheme 2

### 1.1 三氯化铝催化

AlCl<sub>3</sub>的铝中心由于缺电子而具有 Lewis 酸性,是 Friedel-Crafts 反应中最常见的催化剂。AlCl<sub>3</sub>催化的苯酐法根据反应体系的相态可分为溶剂法和盐熔法,溶剂法以苯或其他有机试剂为反应溶剂,而盐熔法则是以 NaCl 与 AlCl<sub>3</sub> 在较高温度下形成的熔融体作为催化体系<sup>[18-24]</sup>, Chart 3 及表 1 所示为这两种方法合成的一些常见蒽醌衍生物。Nair<sup>[5]</sup>进一步研究了这两种方法在合成以苯酐为底物的蒽醌时发现,盐熔法中三氯化铝易挥发形成二聚体 Al<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>,因此要想取得较高的收率需消耗大量的 AlCl<sub>3</sub>,并且要维持较长时间的高温;而溶剂法中以硝基苯作溶剂时产物收率最高,原因在于硝基苯对三氯化铝溶解性好,沸点高,硝基的吸电子效应使其不易与苯酐发生副反应。此外, Takano<sup>[22]</sup>还发现,通过微波来驱动反应,蒽醌的产率有显著提升,原因可能是微波穿透性强,对于体系的加热更加均匀,快速。

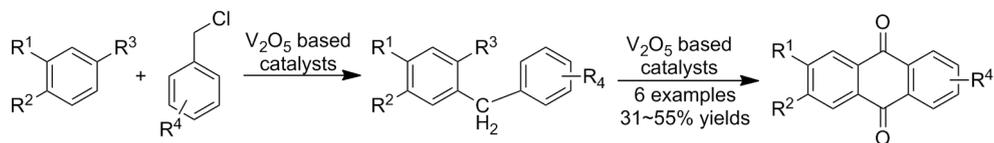
利用苯酐法合成蒽醌,工艺简单、原料易得、价格低廉,但催化剂 AlCl<sub>3</sub>反应结束后无法回收,且后续反应需消耗大量硫酸,从而带来大量三废,因此,该工艺已逐渐被发达国家所废弃。

### 1.2 三氟化硼催化

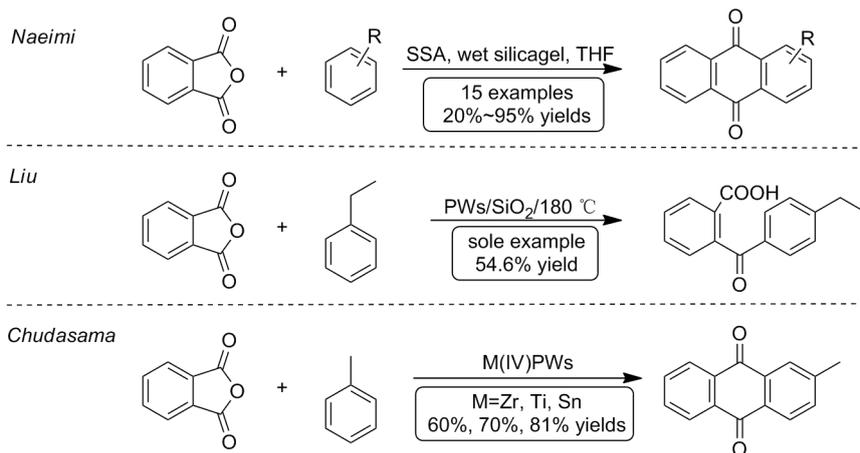
三氟化硼(BF<sub>3</sub>)是一种常见的 Lewis 酸, Devic<sup>[26-29]</sup>曾报道利用 BF<sub>3</sub>合成蒽醌前体 OBB 酸的方法和工艺,生成的 OBB 酸会与 BF<sub>3</sub>和 HF 结合形成复合物(Scheme 2)。通过简单的沸水或稀碱溶液处理即可得到纯的 OBB 酸,但 BF<sub>3</sub>和 HF 也会被中和而无法回收。此外,利用二氯甲烷回流处理该络合物,即可以得到纯 OBB 酸(产率 99%),也可回收 BF<sub>3</sub>(99.3%)和 HF(99.6%)。与 AlCl<sub>3</sub>作催化剂相比,该法克服了催化剂不能回收的缺陷。而不足之处在于,投料和反应阶段需控制在 -40 °C 条件下进行,增加了能耗,此外, BF<sub>3</sub>/HF 体系具有强腐蚀性,设备要求较高。

### 1.3 金属氧化物催化

过渡金属氧化物是一类常见工业催化剂,其金属阳离子的 d 电子层容易失去或得到电子,具有较强的氧化还原能力,进而通过电子转移使反应物活化。Togo<sup>[30-31]</sup>曾报道了基于 V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>的复合催化剂催化烷基苯与氯苯制蒽醌的方法:将原料在 400 °C 温度下气化,在催化剂作用下经历两步傅-克反应,先生成二苯基甲烷,再生成烷基取代的蒽醌衍生物(Scheme 3),反应收率在 31% ~ 55%,有望实现工业应用。



Scheme 3



Scheme 4

表 2 分子筛负载酸催化合成蒽醌

Table 2 Acid modified zeolite catalyzed anthraquinones

Reactions	Acid	Yield/%	Ref
	柠檬酸	96.7	35, 36
	硝酸	85.9	37
	醋酸	56.4	38
	乳酸	72.8	38
	苹果酸	91.1	38
	丙二酸	94.1	38
	酒石酸	95.3	38
	草酸	43.4	38
	None	43.7	38
	硼酸	34.6	39
	氨水	78.8	40
	None	70.1	41

#### 1.4 固体酸催化

固体酸催化剂的催化能力来源于固体表面的酸中心,一般为非过渡元素的氧化物或混合氧化物。如 Scheme 4 所示, Naeimi<sup>[32]</sup>用表面含羟基的二氧化硅与氯磺酸反应制得硫酸负载的二氧化硅催化剂,通过一锅法催化苯酐与苯的衍生物,得到了多种蒽醌衍生物。通过底物探索实验发现,当

苯环上连有供电子基团(如烷基、烷氧基、羟基)时,蒽醌产率均在 76% 以上;当苯环上连的是吸电子基团(如卤原子)时,蒽醌产率不足一半;此外,当把苯环替换为萘环时,产率还会进一步下降。Liu<sup>[33]</sup>用二氧化硅负载的磷钨酸在 180 °C 下催化邻苯二甲酸酐与乙苯反应,该反应仅生成了中间体 2-(4'-乙基苯基)苯甲酸,产率在 54.6%。

Chudasama<sup>[34]</sup>进一步将磷钨酸负载于  $ZrO_2$ ,  $SiO_2$ ,  $TiO_2$  等表面,在无溶剂的体系中分别催化苯酐与甲苯,结果反应一步直接生成 2-甲基蒽醌,三者的产率均超过了 60%。同时,作者还提出了相应的反应机理,并对催化剂进行了重复利用实验,发现催化剂重复使用三次后其活性并未出现明显下降趋势。

分子筛是一种人工合成的水合硅铝酸盐,结构上具有许多孔径均匀的孔道和排列整齐的孔穴,吸附能力强,负载上酸性物质制得固体酸后,酸中心比表面积增大,催化活性更强。研究者们<sup>[35-41]</sup>利用一系列有机酸改性的 H $\beta$  分子筛催化 OBB 酸环化合成了蒽醌衍生物,如表 2 所示。将  $\beta$  分子筛与 Brønsted 酸发生质子交换得到 H $\beta$  分子筛,这种固体酸不仅能催化邻苯二甲酸与甲苯反应生成甲基蒽醌,还能催化 OBB 酸环化,产率可达 43.7%。继续用柠檬酸、醋酸等有机酸处理 H $\beta$  分子筛得到的催化剂,其催化效果能进一步提升,其中柠檬酸催化效果最高,可达 96.7%。但用硼酸和草酸处理,会引起分子筛中  $Al_2O_3$  流失,导致催化活性下降。

此外,倪平<sup>[42]</sup>以石墨烯为母体,利用磺化试剂在石墨烯表面引入强酸性的磺酸基,制得一种酸性石墨烯固体催化剂,催化 OBB 酸闭合成环得到了一系列 2-烷基蒽醌(烷基含碳数为 1~5),在优化条件下,原料的转化率和蒽醌选择性均可达 90% 以上。

### 1.5 离子液体催化

离子液体是由有机阳离子和无机阴离子构成的一种绿色催化剂,因具有热稳定高、温控范围宽、可重复使用等优点而备受关注。自 1976 年 Koch<sup>[43]</sup>首次将离子液体用作 Friedel-Crafts 反应的催化剂以来,其应用得到了快速发展<sup>[44]</sup>。

唐军明<sup>[45]</sup>以氯化 1-甲基-3-丁基咪唑铝酸盐室温离子液体催化苯酐与乙苯合成了 2-(4-乙基苯甲酰基)苯甲酸,产率高达 97.14%。张信伟<sup>[46]</sup>在此基础上,将这种氯铝酸盐离子液体负载到酸性二氧化硅表面后,催化合成 2-(4-乙基苯甲酰基)苯甲酸,苯酐的转化率达 100%, OBB 酸的选择性为 91.1%,并实现了催化剂的重复利用。陆雅男<sup>[47]</sup>继续将氯铝酸盐离子液体负载到 H $\beta$  沸石上,催化合成 OBB 酸,但是反应产率降低至 52.1%,这可能是均相反应转为非均相反应导致

反应接触面积减少所造成的。张政<sup>[48]</sup>用盐酸三乙胺-三氯化铝离子液体催化苯酐与乙苯合成 OBB 酸,以廉价的石油醚为溶剂,可在 40 °C 的温度下驱动反应发生,目标产物总收率可达 98.3%,纯度高达 96.3%。郭亚楠<sup>[49]</sup>以甲基咪唑与 1,4-丁磺酸内酯制备的离子液体为催化剂,催化 OBB 酸闭环合成 2-叔丁基蒽醌,产率最高可达 90%,并实现了催化剂的重复利用。

### 1.6 明矾催化

2010 年, Madje<sup>[50]</sup>首次报道了明矾 [ $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ ] 催化苯酐及苯的衍生物一步合成蒽醌的反应,考察了二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、乙醇、氯仿、二甲亚砷和水等不同溶剂对反应产率的影响,发现以水作溶剂时产率最高,为 92%。对于一般 Friedel-Crafts 反应难以合成的卤代蒽醌和硝基蒽醌,利用该方法,同样能取得 70% 以上的产率。与其他催化体系相比,该体系的显著优点在于催化剂廉价、反应条件温和、溶剂来源广泛且无毒,为苯酐法合成蒽醌提供了一种新颖、高效、绿色化的研究思路。

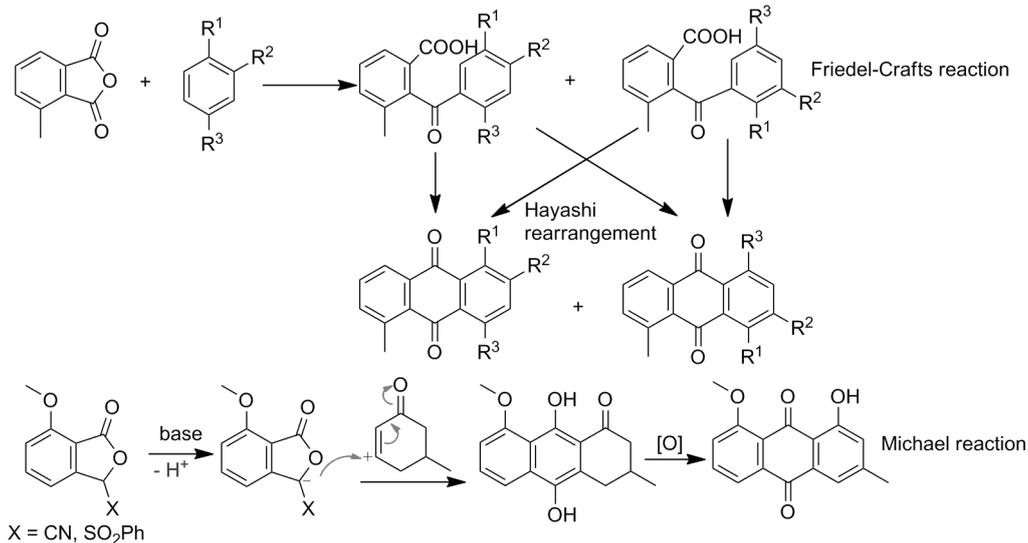
## 2 苯酐的阴离子环化

对于分子结构不对称的蒽醌衍生物,利用傅-克反应合成 OBB 酸时,因为反应位点的不同会得到不同结构的 OBB 酸,且 OBB 酸在进一步缩合成环时,还会产生 Hayashi 重排,得到两种同分异构体,因此,该反应缺乏选择性(Scheme 5)。而利用 Michael 反应,以苯酐为原料,与有机碱(如 *t*-BuOK, *n*-BuLi, LDA 等)作用先生成碳负离子,再与  $\alpha,\beta$ -不饱和环己酮的衍生物反应生成蒽醌,这种方法合成的不对称蒽醌,其结构具有专一选择性,这是因为第一步有机碱脱去质子氢的位点是确定的,而碳负离子也会优先进攻远离羰基的  $C_{sp^2}$ 。反应中的氰基或磺酰基既作吸电子基团促进碳负离子形成,也作离去基团促进烯醇中间体的生成,最后经氧化反应制得蒽醌骨架结构<sup>[51]</sup>。

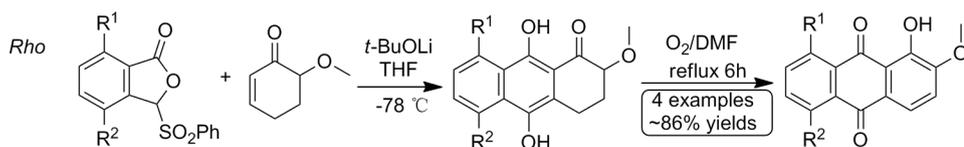
Rho<sup>[52]</sup>以苯磺酰苯酐与环己烯酮在叔丁基锂作用下发生 Kraus 环化反应得到中间体烯醇化合物,再在 DMF 溶液中加热回流,即可得到蒽醌衍生物,产率 86%。Nicolaou<sup>[53]</sup>以环己二烯酮与氰基苯酐为底物,有机碱(LiHMDS 或 *t*-BuOLi)为催化剂,通过 Hauser 环化及氯化铵处理即可得到蒽醌化合物。为了实现碳碳键的精准断裂与生成,

作者探索了底物、催化剂对产物结构的影响。底物 **I** 和 **II** 在碱作用下会先形成中间体 **IV**, 再脱去烷氧基或氨基实现芳香化。当催化剂为 LiHMDS 时, 升高温度会优先脱去烷氧基得到含对氨基苯酚结构的蒽醌 (patyway a); 当催化剂改为 *t*-BuOLi 时, 则主要是脱去氨基而得到对烷氧基酚蒽醌

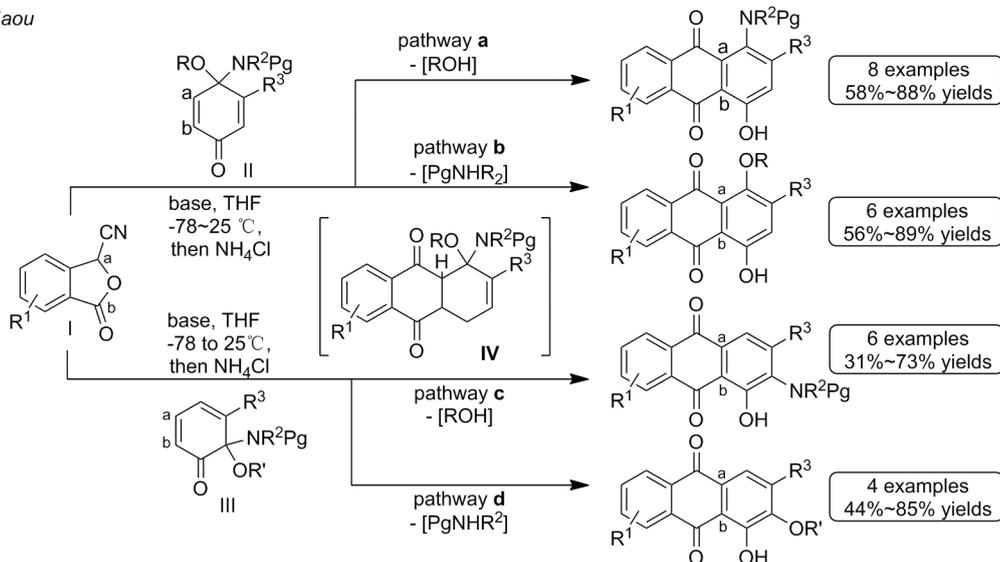
(patyway b); 在以 **I** 和 **III** 为底物时也得到了类似的结果, 这为烷氧基或氨基蒽醌的构建提供了一种非常巧妙的方法。Mal<sup>[54]</sup> 在此基础上, 通过 Hauser 环化得到了一系列高活性的溴代蒽醌, 并将其应用于天然蒽醌的合成中, 实现了化合物 Chlorocyclinone A 的首次化学全合成<sup>[55]</sup>。



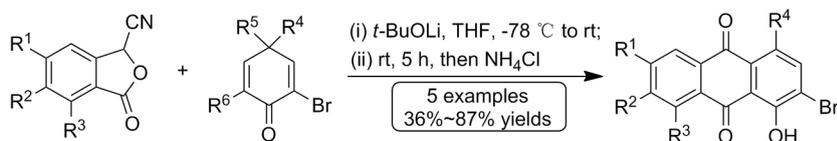
Scheme 5



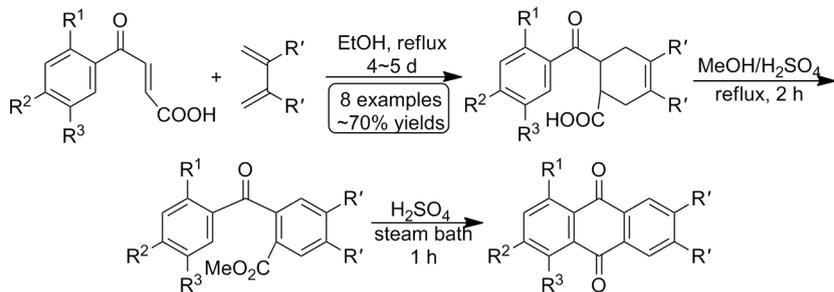
Nicolaou



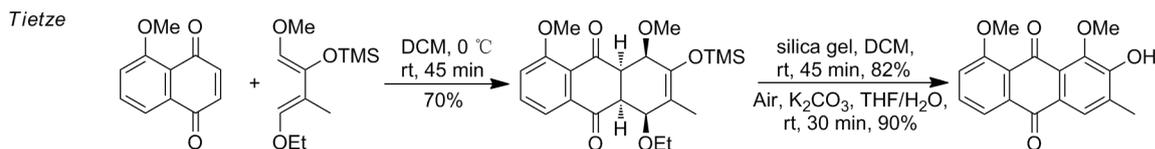
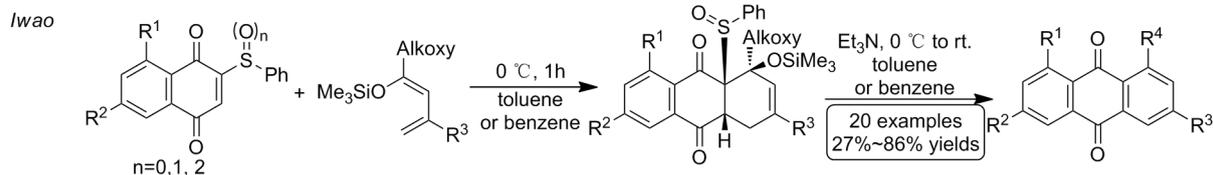
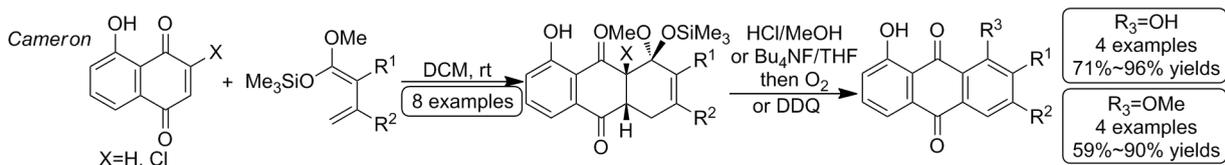
Mal



Scheme 6



Scheme 7



Scheme 8

### 3 Diels-Alder 反应

1935年, Fieser<sup>[56]</sup>首次提出利用 Diels-Alder 反应构筑蒽醌的多环状结构, 首先以苯甲酰基丙烯酸和 2,3-二取代-1,3-丁二烯为底物, 在乙醇中加热得到环戊烯结构, 进一步在浓硫酸的甲醇溶液中氧化, 将环己烯脱氢芳香化后, 与硫酸在蒸气浴上经 Friedel-Crafts 反应得到蒽醌化合物。Scheme 7 所示路线第一步为 Diels-Alder 反应, 当时反应条件尚不成熟, 耗时长, 且不能一步得到蒽醌衍生物, 因此并未引起研究人员的广泛关注。

自 Woodward 于 1950 年首次将 Diels-Alder 反应应用于天然化合物的全合成以来, 研究人员开始不断开发 Diels-Alder 反应的更多应用。直到 80 年代, 才有一大批蒽醌类化合物通过 Diels-Alder 反应被合成出来, 其中所运用的策略主要有两种: 一种是萘醌或其衍生物与 1,3-丁二烯的 [4+2] 环化; 另一种是炔基苯的 [2+2+2] 三炔低聚环化。

#### 3.1 [4+2] 环化

Cameron<sup>[57]</sup>以萘醌或氯代萘醌与连有供电子基的 1,3-丁二烯进行 [4+2] 环加成首先生成四氢蒽醌, 再经 HCl/MeOH 或 Bu<sub>4</sub>NF/THF 体系水解后用空气氧化便能以较高收率得到羟基蒽醌, 若是用 DDQ 直接氧化则主要生成甲氧基蒽醌 (Scheme 8)。通过底物对比, 作者还发现用氯代萘醌作亲双烯体能加速环化反应, 收率会更高。因此, 后来研究者们以卤代萘醌为底物合成了大量蒽醌衍生物<sup>[58-64]</sup> (Chart 4)。Iwao<sup>[65]</sup>以苯硫基萘醌 (n=0)、苯亚砷基萘醌 (n=1) 和苯磺酰基萘醌 (n=2) 分别与 1,3-丁二烯进行环化反应, 苯磺酰基萘醌反应速率最快, 且收率最高, 其次为苯亚砷基萘醌。以上实验结果表明, 亲双烯体上连有吸电子基团时能促进环化反应的发生。

Tietze<sup>[66]</sup>在丁二烯上引入较多的供电子基团后, 与萘醌的二氯甲烷溶液在 0 °C 条件下便能发生 [4+2] 环化反应, 得到的四氢蒽醌在空气中氧化即可得蒽醌化合物 (Scheme 8), 该结果说明: 双烯体上连有供电子基团时能促进 Diels-Alder 反应。

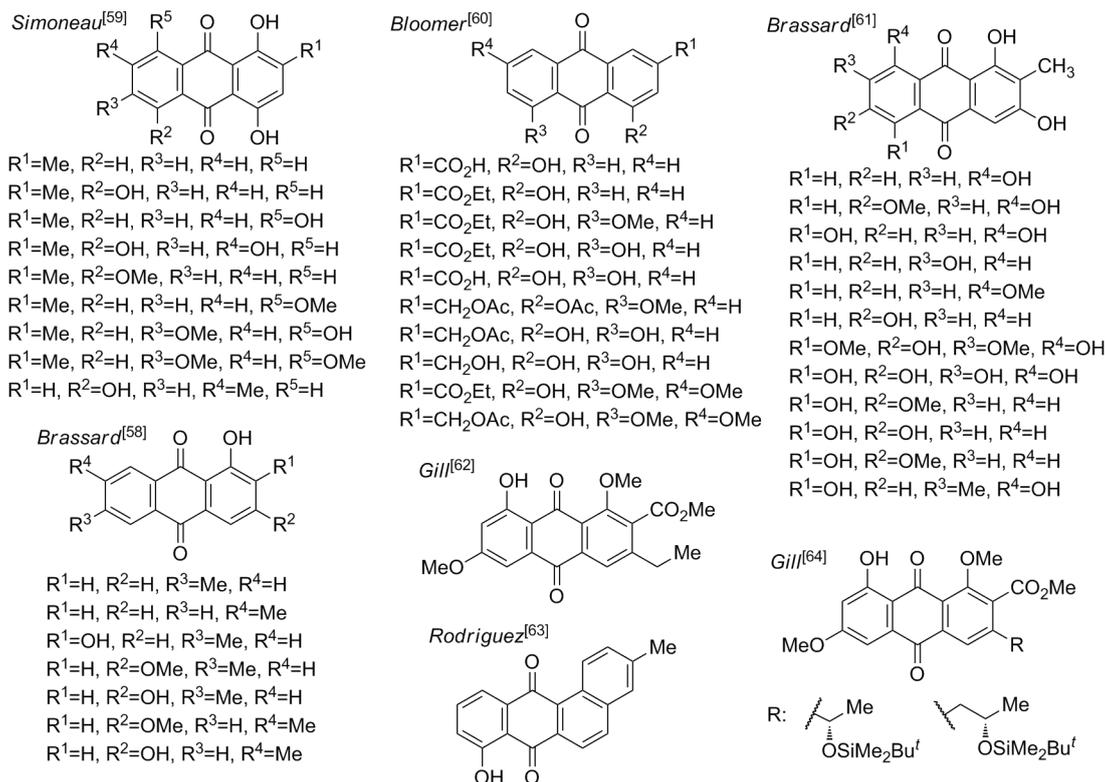
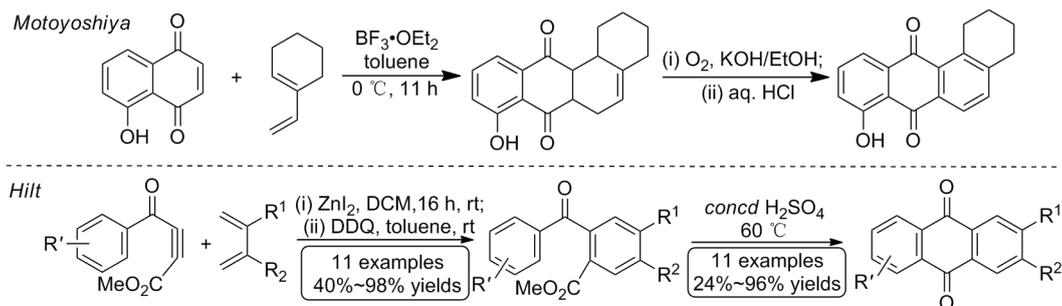


Chart 4



Scheme 9

当 Diels-Alder 反应的双烯体上未连有供电子基团,且亲双烯体上未连有吸电子基团时,反应通常需要在溶剂中以较高温度回流数天才能发生,增加了能耗与时间成本。为改善这一问题, Motoyoshiya<sup>[67]</sup>在萘醌与乙烯基环己烯的环化过程中,加入 Lewis 酸  $BF_3$  为催化剂,发现反应同样可以在  $0\text{ }^\circ\text{C}$  的低温下进行,得到的环化产物在  $KOH/EtOH$  的氧气氛围中回流即可生成蒽醌产物,两步反应的总体收率可达 55% (Scheme 9)。

2013 年, Hill<sup>[68]</sup> 根据前人研究基础,提出了  $ZnI_2$  催化 Diels-Alder 反应/DDQ 氧化/Friedel-Crafts 环化的思路来合成蒽醌化合物。通过对催化体系的筛选,作者发现在芳酰基丙炔酸甲酯与丁二烯的环加成过程中,即使无催化剂存在反应

也能发生,但反应时间和产率不太理想,进一步探索发现  $ZnI_2$  是最适合该反应的一种温和且高效的 Lewis 酸催化剂。反应产物经 DDQ 氧化得到二芳基甲酮后,在浓硫酸中进行 Friedel-Crafts 酰基化成环生成目标产物蒽醌 (Scheme 9)。

2014 年, Li<sup>[69]</sup> 在研究 Nenitzescu 反应<sup>[70]</sup> 的过程中,将胺烯酯的  $\beta$ -烷基替换为氢,再与 1,4-萘醌反应,意外发现其主要产物不再是苯并吡啶,而是蒽醌 (Scheme 10)。对反应条件进行探索发现,用醋酸作溶剂在  $70\text{ }^\circ\text{C}$  的氧气氛围中搅拌便能以较高产率得到蒽醌化合物,通过底物拓展发现,该反应体系对不同的稠环醌和烷氧基都表现良好的耐受性。进一步地,作者提出了该反应的机理:胺烯酯在醋酸作用下生成羟烯酯,进而与胺烯酯反

应生成 1,3-丁二烯衍生物,再与萘醌进行[4+2]环加成及芳香化后可得到蒽醌产物。

2015年, Lee<sup>[71]</sup>以 $\alpha,\beta$ -不饱和烯醛和稠环醌为底物, L-脯氨酸为催化剂, 苯甲酸为添加剂, 在甲苯中于 50 °C 反应同样得到蒽醌化合物。反应机理与 Li 的类似: 不饱和烯醛在 L-脯氨酸作用下生成具有 1,3-丁二烯结构的络合物, 再与萘醌通过[4+2]环加成后通过芳香化作用生成蒽醌。

### 3.2 [2+2+2]环化

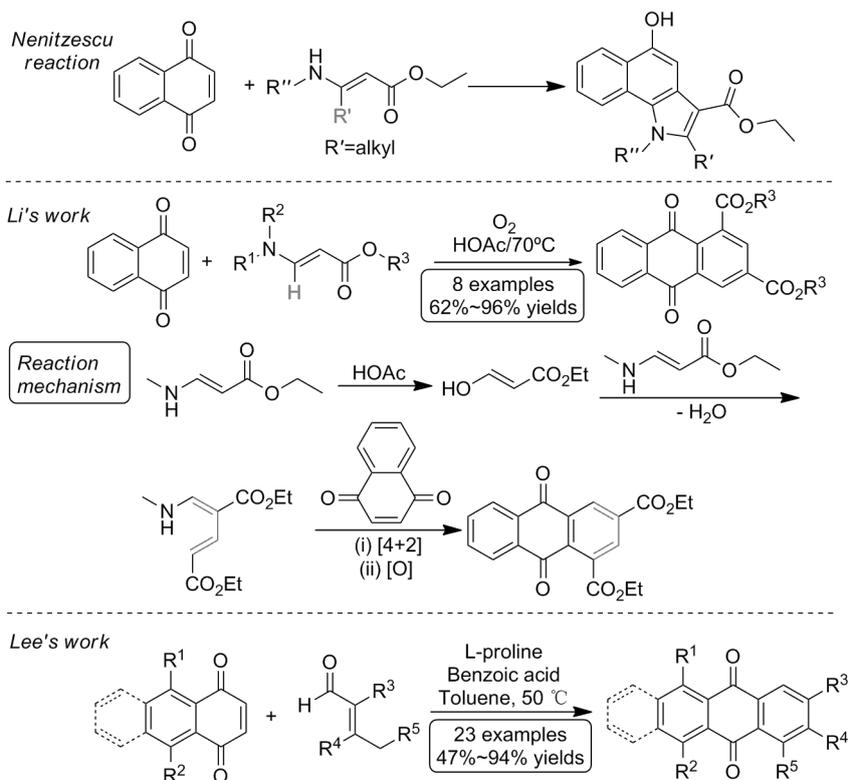
1974年, Müller<sup>[72]</sup>报道了用过渡金属催化 1,2-双(丙炔酰基)苯与单炔烃的[2+2+2]环加成反应来构建蒽醌骨架的研究, 并提出了相应的反应机理(Scheme 11), 二苯丙炔酰基苯在过渡金属催化剂(如铑, 铱等)作用下先生成萘醌稠合的环戊二稀金属络合物, 再与炔烃在溶剂中回流反应即可生成 1,2,3,4 位取代的蒽醌化合物。此后, 研究人员研究了不同金属催化剂在该反应中的应用。如 Meier<sup>[73]</sup>在此基础上用更廉价的 Ni(CO)<sub>4</sub> 为催化剂, 可驱使反应在常温下进行, 但产物中会含有少量二炔的分子间环化副产物。Vollhardt<sup>[74]</sup>以钴的羰基络合物为催化剂驱动该反应, 同样得到了蒽醌化合物, 但产物收率较低, 仅为 20% 左

右。McDonald<sup>[75]</sup>以二丁炔酰基苯和炔基糖苷为底物, Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl 为催化剂在乙醇溶液中回流得到了两种 C-蒽醌糖苷, 为药物分子的设计提供了一种新的思路。Yamamoto<sup>[76]</sup>在 Vollhardt 的研究基础上, 以自制的五甲基环戊二稀基环辛二烯基氯化铑[Cp\* RuCl(cod)]为催化剂, 室温条件下, 催化二(炔酰基)苯和单炔的二氯乙烷体系, 也能在较短时间内获得高收率的蒽醌化合物。

与[4+2]环化反应相比, 该策略用炔烃作为烯源, 需要用到昂贵的过渡金属作催化剂, 且反应所需的底物二炔基苯较难获得, 因此该反应的应用并不宽泛。寻找一种更加廉价、高效的催化剂和更易得的炔烃底物, 是该策略需要解决的问题。

## 4 Heck 反应

2005年, Tietze<sup>[77-78]</sup>首次提出以 Suzuki-Heck 两步偶联反应来构筑类似蒽醌的骨架结构, 考察了 Heck 反应中催化剂、碱、溶剂及反应温度对收率的影响, 筛选出最优条件(Scheme 12)。遗憾的是作者并没有对反应底物做深入探索, 也没有对产物进行后续氧化, 因而并没有得到蒽醌化合物。



Scheme 10

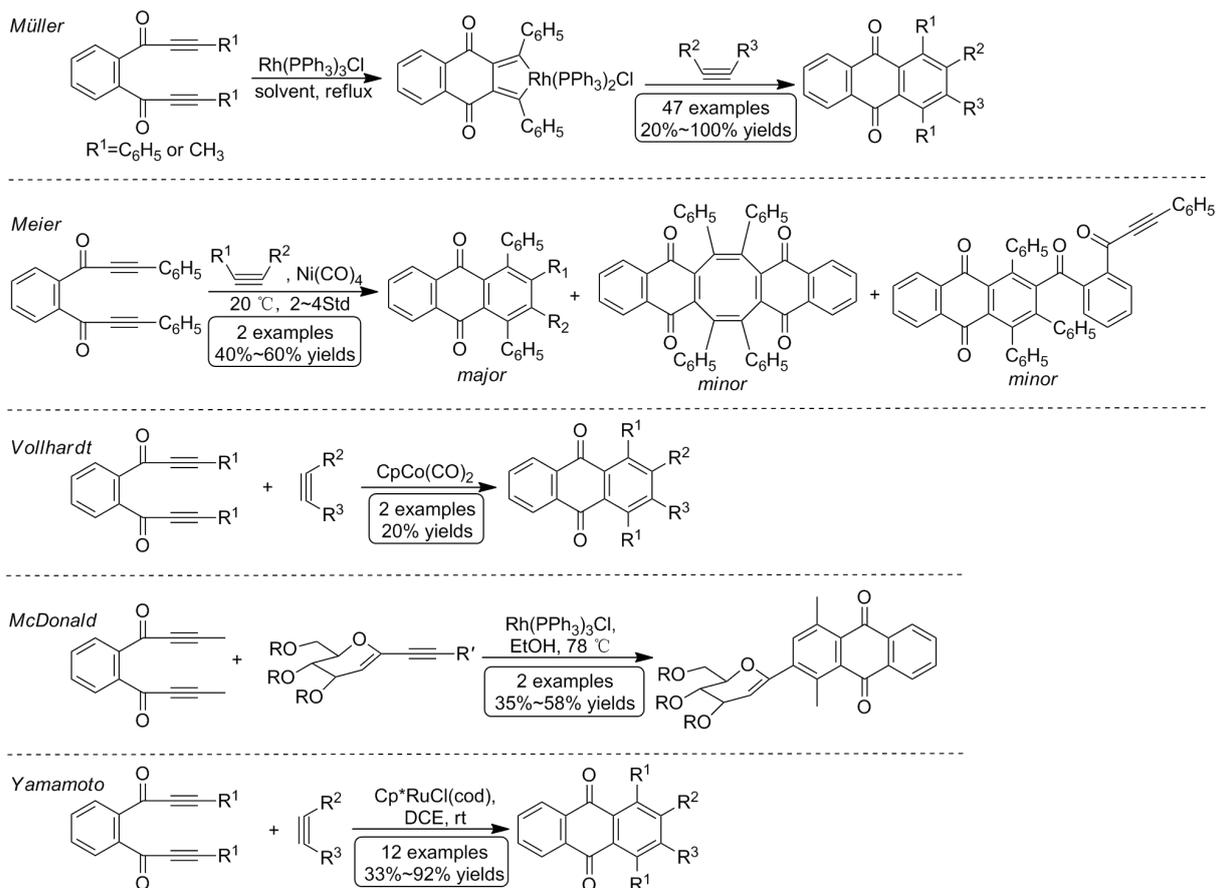
2017年, Hong<sup>[79-80]</sup>发现9-酯代蒽在没有光催化剂的氧气氛围中受光照会形成分子内过氧化物, 在碱的辅助下进一步断裂过氧桥后便能得到蒽醌。于是在此基础上开发出了一锅法合成蒽醌的策略: 反应以二芳基乙酸和丙烯酸乙酯为底物, 在钯催化下经历两步 Heck 反应得到具有蒽环骨架的化合物 **III**, 加热脱羧后的产物 **IV** 在氧气和碱的相继作用下可得到蒽醌骨架结构。通过底物拓展实验发现, 当芳环上连有吸电子基团(如 F, Cl 等)时, 反应产率有明显降低的趋势, 可能是第二步 Heck 反应步骤中吸电子基削弱了烯的反应活性导致的。该法与其他方法相比, 操作简单并具有显著的原子经济效应, 为蒽醌化合物的合成提供了一种新颖而高效的方法。

## 5 羰-烯反应

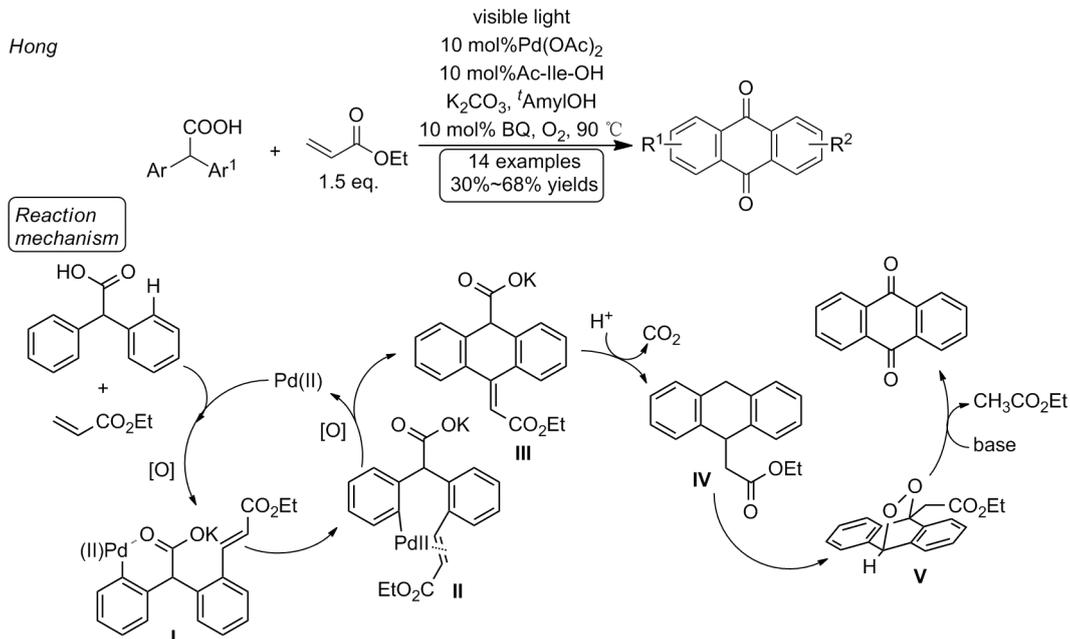
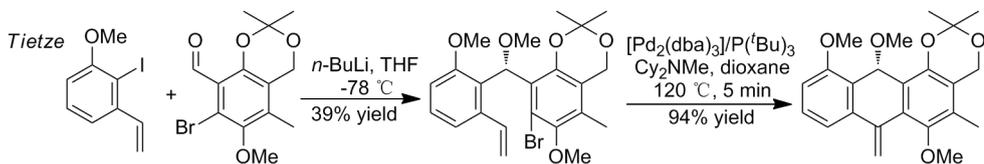
2001年, Chatani<sup>[81]</sup>以苯和 5~10 atm 的 CO 为底物, 羰基钴和氟化铯为催化剂, 经过羰-烯缩合反应得到蒽醌化合物, 对于不对称的苯衍生物, 生成的蒽醌存在同分异构体, 反应缺乏选择性。

2004年, Hopf<sup>[82]</sup>报道了一种1,4-萘醌还原成1,4-二萘酚后与邻苯二甲醛反应合成5,12-四苯醌的方法, 但是作者并没有对该反应进行深入研究。2011年, Nishina<sup>[83]</sup>报道了邻苯二甲醛与烯炔缩合环化的一锅法反应, 当烯炔为萘醌时, 得到的产物为四苯醌。通过对反应进行分步研究, 作者提出了相应的反应机理, 如 Scheme 13 所示: 邻苯二甲醛与三乙基硅烷在催化剂 Sc(OTf)<sub>3</sub> 作用下先生成异苯并呋喃后与烯炔发生 Diels-Alder 反应生成内氧化物, 进而在催化剂作用下脱水得到芳香化产物。上述研究为蒽醌化合物的合成提供了一种新的思路, 但尚需对反应底物和催化剂进行更加仔细和深入的探究。

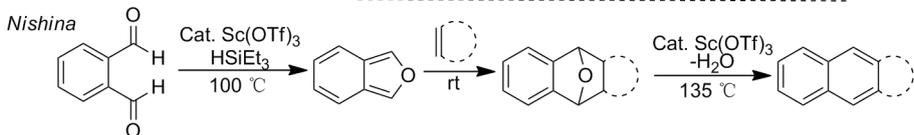
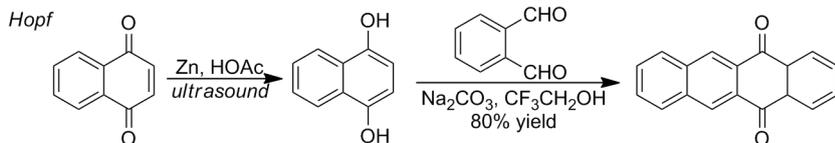
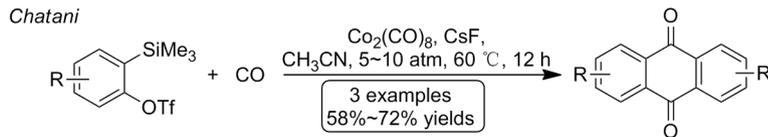
2016年, Mal<sup>[84]</sup>在羰-烯反应<sup>[85]</sup>的基础上进一步探索了分子内羰基-烯反应合成蒽醌的可行性, 提出用甲基烯丙基萘醛为底物, BINOL-PO<sub>2</sub>H 为酸催化剂, 室温搅拌即可得到蒽醌化合物, 产率高达 98% (Scheme 14)。该反应简单易行, 原子经济性高, 但难点在于反应底物的设计与合成。



Scheme 11



Scheme 12



Scheme 13

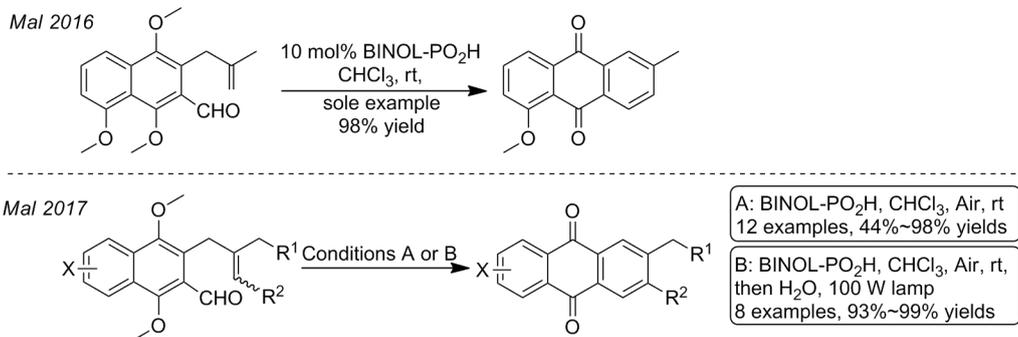
2017年, Mal<sup>[86]</sup>进一步报道了一系列烯丙基萘醌类化合物的合成方法,采用两种条件进行烯醛缩合得到了系列相应的萘醌目标产物,实验发现在前述条件基础上引入强光照射,有利于生成单线态氧,进而夺取萘环上的氢,促进萘醌的生成。

## 6 萘环氧化

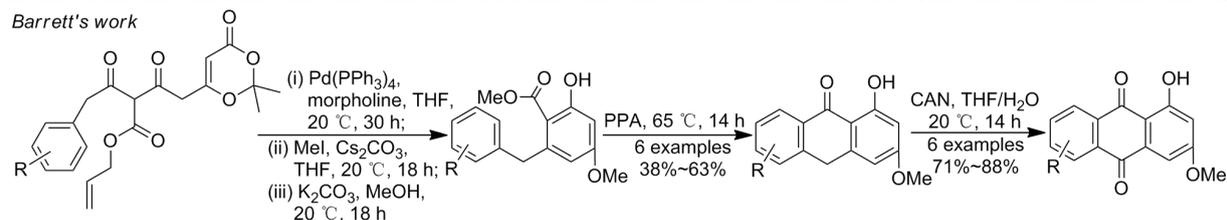
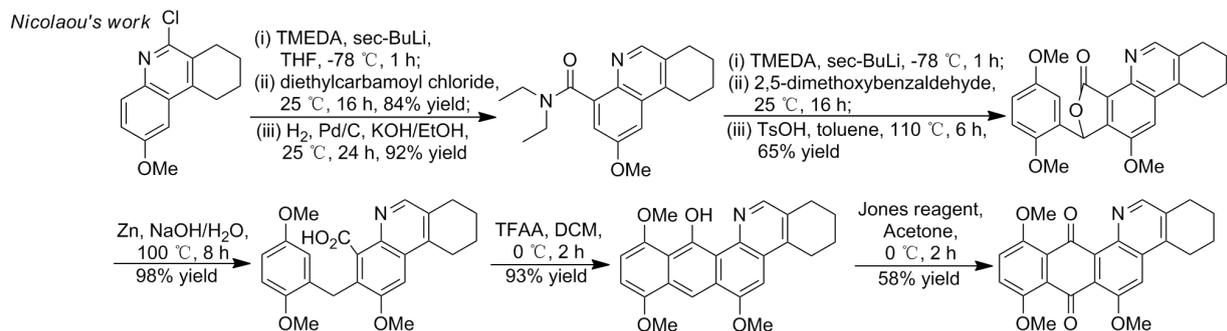
萘环氧化制萘醌是目前国内外应用比较广泛

的萘醌生产方法,该法具有工艺简单、成本低廉、绿色环保等优势,发展很成熟,已实现工业应用。目前,对于该法的研究主要在氧化剂的筛选上,近年来,研究较多的氧化剂有氧气、双氧水和过氧化叔丁醇等。

2012年, Clarke<sup>[87]</sup>报道了一种天然锰矿石催化氧气和萘在常温下制备萘醌的方法,反应在 pH=4 时,萘的转化率最高可达 75%。



Scheme 14



Scheme 15

2015年, Wei<sup>[88]</sup>以双氧水为氧化剂、自制的 FeCl<sub>3</sub>-NBPBFTC 离子液体为催化剂、乙腈为溶剂、100 °C 反应 45 min 制备的蒽醌收率高达 99.5%, 该体系中催化剂可重复利用, 是一种非常高效的蒽氧化制蒽醌的方法。同年, Kholdeeva<sup>[89]</sup>报道了一种过氧化叔丁醇氧化蒽的方法, 反应以氯苯为溶剂, 以 MOF 结构的 Cr-MIL-101 和 Cr-MIL-100 为催化剂, 在 100 °C 温度下分别反应 1 h 和 4 h, 蒽醌的收率均高达 99% 以上。

## 7 其他方法

Nicolaou<sup>[90]</sup>在天然抗生素 Dynemicin A 的化学合成中, 为构建出分子中的蒽醌骨架结构而提出了一种全新的策略 (Scheme 15)。反应以喹啉为初始原料, 经丁基锂活化后与二乙氨基甲酰氯反应生成喹啉酰胺, 继续用丁基锂对酰胺侧链进行活化后与苯甲醛反应生成  $\gamma$ -内酯, 进而锌粉还原成羧酸、脱水环化、氧化可生成蒽醌化合物。策

略的核心在于芳酰胺与芳醛的缩合, 两者均是化工领域常用的原材料, 因此该策略在合成蒽醌时具有非常广阔的前景。虽然作者没有对反应底物展开探索, 但依然有望通过更深入的拓展实验和条件优化使其发展成合成蒽醌的一类新方法。

2013年, Barrett<sup>[91]</sup>报道了一种由聚酮芳构化制备蒽醌的方法: 聚酮首先通过芳构化生成邻苯亚甲基苯甲酸甲酯, 进而在多聚磷酸催化下进行 Friedel-Crafts 反应生成蒽酮, 再在硝酸铈铵催化下氧化成蒽醌。该法为蒽醌的合成提供了一种新的策略, 但反应步骤较为繁杂, 总体收率较低, 而且环化过程中可能会得到同分异构体, 降低了反应的选择性。

## 8 结论与展望

有机合成技术的发展为蒽醌骨架的构建提供了越来越多的可能性。传统的苯酐法反应条件温和, 操作简单, 产品收率高, 相关研究也较为成熟,

但合成过程中往往会带来环境污染,因此苯酐法的绿色化研究依然是蒽醌合成的一大热门方向。双烯加成法合成蒽醌至今已有 80 多年的历史,一大批新的蒽醌化合物也因此而应运而生,但在合成较大官能团的蒽醌,特别是复杂药物分子时,则显得捉襟见肘。其中在[4 + 2]加成法中,寻找一种价格低廉、催化活性高、底物普适性好的催化剂,依然是当前的研究热点。苯酐法能精确控制反应位点,产物具有结构专一性,因而在复杂药物分子的合成中依然占有一席之地。Heck 反应所用的钯催化剂价格昂贵,在合成蒽醌时也难以一步到位,但若将其与其他方法相结合后应用于一些复杂分子的合成,其能力依然不可小觑。羰-烯缩合、芳酰胺与芳醛缩合这两种方法的当前报道较少,但却已经显示出了较大的应用潜力。在上述方法中,六元环的芳香化和氧化是蒽醌骨架构建的关键,研究者们也相继报道了一系列方法,但我们依然期待一种简单、高效、普适性的方法来实现这一过程。随着有机合成技术的不断进步,相信在不久的将来,蒽醌类化合物的合成方法也将取得突破,并期待这类化合物在生物活性上体现出更显著的提升。

## 参考文献

[1] HUANG Q, LU G, SHEN H, *et al.* Anti-cancer properties of anthraquinones from rhubarb [J]. *Medicinal Research Reviews*, 2010, **27**(5): 609 – 630.

[2] HEMWIMOM S, PAVASANT P, SHOTIPRUK A. Microwave-assisted extraction of antioxidative anthraquinones from roots of *Morinda citrifolia* [J]. *Separation and Purification Technology*, 2007, **54**(1): 44 – 50.

[3] WU Y C, WU P, LI Y B, *et al.* Natural deep eutectic solvents as new green solvents to extract anthraquinones from *Rheum palmatum* L [J]. *RSC Advances*, 2018, **8**(27): 15069 – 15077.

[4] PERMANA D, LAJIS N H, OTHMAN A G, *et al.* Anthraquinones from *hedyotis herbacea* [J]. *Journal of Natural Products*, 1999, **62**(10): 1430 – 1431.

[5] MBATCHOU V C, DICKSON R A, AMPONSAH I K, *et al.* Protection effect of the anthraquinones, cassiatorin and aurantio-obtusin from seeds of *Senna tora* against cowpea weevil attack [J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2018, **8**(2): 98 – 105.

[6] SUN Y N, LI W, LEE S H, *et al.* Antioxidant and anti-osteoporotic effects of anthraquinones and related con-

stituents from the aqueous dissolved Aloe exudates [J]. *Natural Product Research*, 2017, **31**(23): 2810 – 2813.

[7] ZHANG X, ZHOU H F, LI M Y, *et al.* Three new anthraquinones from aerial parts of *paederia scandens* [J]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2018, **54**(2): 245 – 248.

[8] DUAN F, XIN G, NIU H, *et al.* Chlorinated emodin as a natural antibacterial agent against drug-resistant bacteria through dual influence on bacterial cell membranes and DNA [J]. *Scientific Reports*, 2017, **7**(1): 12721.

[9] KEBEISH R, ASHRAF E, HANAA F, *et al.* Molecular cloning, biochemical characterization, and antitumor properties of a novel L-asparaginase II from *Synechococcus elongatus* PCC6803 [J]. *Biochemistry*, 2016, **81**(10): 1173 – 1181.

[10] OKON B E, ESSIEN E E, POH C F, *et al.* An evaluation of the subacute toxicity and haemostatic effects of leaves extract of *Achyranthes aspera* in mice and albino rats [J]. *European Journal of Medicinal Plants*, 2015, **7**(1): 16 – 25.

[11] 罗培, 徐象珍, 谭正怀. 大黄游离蒽醌止泻作用机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2013, **29**(3): 88 – 90.

[12] JIN F, MU J, WANG D, *et al.* The Comparative research of phenanthrene, 3-methyl phenanthrene and phenanthraquinone on the liver tissue injury of pufferfish (*Takifugu rubripes*) larvae [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2016, **11**(1): 248 – 253.

[13] PETER A O, ARIYO A L, OLAWUNMI I O. Diuretic effects of aqueous crude extract of *musanga cecropioides* in normotensive aprague dawely rat [J]. 2015, **5**(13): 47 – 53.

[14] HAN Y M, LIN H, CNEN Y Y. Preliminary research on anti-UV properties of silk fabric finished by alontic anthraquinones [J]. *Silk*, 2009, **2**(2): 28 – 29.

[15] CAMPOS-MARTIN J M, BLANCE-BRIEVA G, FIERRO J L G. Hydrogen peroxide synthesis: An outlook beyond the anthraquinone process [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, **45**(42): 6962 – 6984.

[16] LI H, ZHENG B, PAN Z, *et al.* Advances in the slurry reactor technology of the anthraquinone process for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production [J]. *Frontiers of Chemical Science & Engineering*, 2018, **12**(5): 1 – 8.

[17] KIM H, CHOI Y, HU S, *et al.* Photocatalytic hydrogen peroxide production by anthraquinone-augmented polymeric carbon nitride [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2018, **229**: 121 – 129.

- [18] MORREAL C E, BERNACKI R J, HILLMAN M, *et al.* Antitumor properties of tetrahydrobenz(a) anthraquinone derivatives[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1990, **33**(2):490–492.
- [19] DANIELSEN K. Anthraquinones by cyclization of benzoylbenzoic acids produced by the AlCl<sub>3</sub>-mediated Friedel-Crafts reaction of phthalic anhydrides with aromatic compounds [J]. *Acta Chemica Scandinavica* 1996, **50**:954–957.
- [20] HUA D H, LOU K, HAVENS J, *et al.* Synthesis and *in vitro* antitumor activity of substituted anthracene-1,4-diones [J]. *Tetrahedron*, 2005, **36**(8):10155–10163.
- [21] FRANCIS R C, SHIN S J, OMORI S, *et al.* Soda pulping of hardwoods catalyzed by anthraquinone and methyl substituted anthraquinones[J]. *Journal of Wood Chemistry and Technology*, 2006, **26**(2):141–152.
- [22] TAKANO T, KONDO T, NAKATSUBO F. Facile synthesis of rubiadin by microwave heating[J]. *Journal of Wood Science*, 2006, **52**(1):90–92.
- [23] SAHA K, LAJIS N H, ABAS F, *et al.* Halophenol rearrangement in Lewis acid-catalyzed Friedel-Crafts conditions; Evidence of competitive initial protonation and acylation [J]. *Australian Journal of Chemistry*, 2008, **61**(10):821–825.
- [24] CHAKIRI A B, HODGE P. Synthesis of isopropyl-substituted anthraquinones via Friedel-Crafts acylations; Migration of isopropyl groups [J]. *Royal Society Open Science*, 2017, **4**(8):170451.
- [25] DHANANJEYAN M R, MILEY Y P, KRON M A, *et al.* Synthesis and activity of substituted anthraquinones against a human filarial parasite, *brugia malayi* [J]. *Journal of medicinal chemistry*, 2005, **48**(8):2822–2830.
- [26] DEVIC M. Process of decomposition of a complex of orthobenzoyl-benzoic acid, hydrogen fluoride and boron trifluoride; US 4496760 [P]. 1985.
- [27] DEVIC M. Process for the decomposition of a complex of orthobenzoyl-benzoic acid, hydrogen fluoride and boron trifluoride; US 4591460 [P]. 1986.
- [28] DEVIC M. Procédé de cyclisation de l'acide orthobenzoylbenzoique; EP 0127551 [P]. 1987.
- [29] DEVIC M. Process for the cyclization of orthobenzoylbenzoic acid; US 4966984 [P]. 1990.
- [30] TOGO S, ITO M, Nishizawa C, OHBA M, *et al.* Process for producing a 2-tertiary-alkyl substituted anthraquinone; US 4036861 [P]. 1977.
- [31] SUGIO A, TOGO S, ITO M, *et al.* Process for producing a 2-tertiary-alkyl substituted anthraquinones; US 4305879 [P]. 1981.
- [32] NAEIMI H, BROJERDI S S. Facile and efficient one-pot synthesis of anthraquinones from benzene derivatives catalyzed by silica sulfuric acid [J]. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 2014, **34**(5):504–517.
- [33] 刘亚楠, 陈迪, 万亚珍. 2-(4'-乙基苯甲酰基)苯甲酸的合成工艺研究 [J]. *河南化工*, 2015, (5):31–33.
- [34] CHUDASAMA U V, GHODKE S V, PARANGI T F. Green routes to synthesis of anthraquinone derivatives via Friedel-Crafts reaction under solvent free conditions using solid acid catalyst [J]. *International Journal of Electrical Engineering & Technology*, 2015, **4**(1):97–115.
- [35] 徐仁顺, 郭新闻, 王桂茹, 等. 柠檬酸改性的 H-Beta 上 2-(4'-乙基苯甲酰基)苯甲酸的脱水反应 [J]. *催化学报*, 2005, **26**(11):933–934.
- [36] 翟玲娟, 刘民, 董香梅, 等. 柠檬酸浸渍改性 H-β 沸石对 2-(4'-乙基苯甲酰基)苯甲酸脱水合成 2-乙基蒽醌反应的催化性能 [J]. *催化学报*, 2008, **29**(8):701–704.
- [37] 徐仁顺. β 沸石催化剂上 BE 酸脱水闭环合成 2-乙基蒽醌的研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2006.
- [38] 翟玲娟, 刘民, 董香梅, 等. 有机酸改性 Hβ 沸石催化剂上 2-(4'-乙基苯甲酰基)苯甲酸脱水闭环合成 2-乙基蒽醌 [J]. *催化学报*, 2009, **30**(1):9–13.
- [39] 孔岩, 靳海波, 宋昭峥, 等. 硼酸改性 Hβ 沸石分子筛催化 2-(4'-乙基苯甲酰基)苯甲酸脱水合成 2-乙基蒽醌 [J]. *工业催化*, 2013, **21**(5):66–71.
- [40] 吕杨, 王富民, 张旭斌, 等. 氨水改性 H-β 沸石分子筛在 2-乙基蒽醌制备中的催化性能 [J]. *现代化工*, 2017, (1):144–146.
- [41] HOU Q, ZHENG B, BI C, *et al.* Liquid-phase cascade acylation/dehydration over various zeolite catalysts to synthesize 2-methylanthraquinone through an efficient one-pot strategy [J]. *Journal of Catalysis*, 2009, **268**(2):376–383.
- [42] 倪平. 磺化石墨烯催化剂用于 2-烷基蒽醌生产的方法; CN 104725204 [P]. 2015.
- [43] KOCH V R, MILLER L L, OSTERYOUNG R A. Electroinitiated Friedel-Crafts transalkylations in a room-temperature molten-salt medium [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1976, **98**(17):5277–5284.
- [44] 赵忠奎, 袁冰, 李宗石, 等. 环境友好的离子液体及其在付-克反应中的应用 [J]. *中国基础科学*, 2004, **6**(1):19–25.
- [45] 唐军明. 离子液体催化合成 2-(4-乙基苯甲酰基)苯甲酸 [J]. *精细化工中间体*, 2008, **38**(3):51–53.

- [46] 张信伟, 艾秋红. 改性二氧化硅负载离子液体催化合成 2-(4-乙基苯甲酰基)苯甲酸[J]. 工业催化, 2008, **16**(8): 54–59.
- [47] 陆雅男, 万亚珍, 刘亚楠. 离子液体负载  $\beta$ -沸石及其催化合成 BEA 性能研究[J]. 化工新型材料, 2015, (9): 207–209.
- [48] 张政, 施湘君. 季铵离子液体催化合成 2-(4'-乙基苯甲酰基)苯甲酸[J]. 浙江化工, 2015, **46**(1): 32–34.
- [49] 郭亚楠, 郭芳杰, 陈平, 等. 酸功能化离子液体催化合成 2-叔丁基蒽醌[J]. 合成化学, 2017, **25**(11): 938–941.
- [50] MADJE B R, SHELKE K F, SAPKAL S B, *et al.* An efficient one-pot synthesis of anthraquinone derivatives catalyzed by alum in aqueous media[J]. Green Chemistry Letters and Reviews, 2010, **3**(4): 269–273.
- [51] KHANAPURES P, REDDY R T, BIEHL E R. The preparation of anthraquinones and anthracyclinones via the reaction of haloarenes and cyanophthalides under aryne-forming conditions[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1987, **52**(26): 5685–5690.
- [52] RHO Y S, PARK S H, KIM S L, *et al.* Syntheses of morindaparvin A and its derivatives[J]. Bulletin of the Korean Chemical Society, 1994, **15**(5): 360–364.
- [53] NICOLAOU K C, LUM, CHEN P, *et al.* Practical synthesis of *p*- and *o*-amino- and methoxyphenolic anthraquinones[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2015, **127**(43): 12878–12882.
- [54] RAJA S M, SOUMEN C, DIPAKRANJAN M. Studies directed toward total synthesis of rhodocomatulins: A regioselective synthesis of brominated hydroxyanthraquinones by anionic annulations[J]. Synthetic Communications, 2018, **48**(3): 309–317.
- [55] KARMAKAR R, MAL D. Total synthesis of chlorocyclinone A, a PPAR- $\gamma$  antagonist[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2012, **77**(22): 10235–10248.
- [56] FIESER L F, FIESER M. A new diene synthesis of anthraquinones[J]. Journal of the American Chemical Society, 1935, **57**(9): 1679–1681.
- [57] CAMERON D W, FEUTRILL G I, GAMBLE G B, *et al.* Synthesis of specifically *O*-alkylated anthraquinones by cycloaddition[J]. Tetrahedron Letters, 1986, **27**(41): 4999–5002.
- [58] BOISVERT L, BRASSARD P. Regiospecific addition of monooxygenated dienes to halo quinones[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1988, **53**(17): 4052–4059.
- [59] SIMONEAU B, BRASSARD P. A convenient synthesis of naturally occurring quinizarins[J]. Tetrahedron, 1988, **44**(4): 1015–1022.
- [60] BLOOMER J L, STAGLIANO K W, GAZZILLO J A. Preparation of functionalized juglone acetates and juglones via 1,4-dimethoxynaphthalene derivatives: Synthesis of anthraquinones related to rhein and aloemodin[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1993, **58**(27): 7906–7912.
- [61] COURCHESNE M, BRASSARD P. Identification and characterization of naturally occurring rubiadins[J]. Journal of Natural Products, 1993, **56**(5): 722–730.
- [62] COTTERILL A S, GILL M. Synthesis of (*S*)-(–)-austrocorticin and (*S*)-(+) -dermolactone: Absolute stereochemistry of the natural products[J]. Tetrahedron Letters, 1993, **34**(19): 3155–3158.
- [63] COTTERILL A S, GILL M, GIMÉNEZ A, *et al.* Pigments of fungi. Part 38. Synthesis of austrocorticinic acid and (*S*)-(–)-austrocorticin; absolute stereochemistry of natural austrocorticin[J]. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1994, (22): 3269–3276.
- [64] CAÑEQUET, GOMES F, MAI T T, *et al.* Synthesis of marmycin A and investigation into its cellular activity[J]. Nature Chemistry, 2015, **7**(9): 744.
- [65] IWAO M, KURASHI T. Utilization of sulfide, sulfoxide, and sulfone groups as regiochemical control elements in the Diels-Alder reaction of naphthoquinones[J]. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1987, **60**(11): 4051–4060.
- [66] TIETZE L F, STEWART S G, Polomska M E. Intramolecular Heck reactions for the synthesis of the novel antibiotic mensacarin: Investigation of catalytic, electronic and conjugative effects in the preparation of the hexahydroanthracene core[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2005, **2005**(9): 1752–1759.
- [67] MOTOYOSHIYA J, MASUE Y, IWAYAMA G, *et al.* A facile synthesis of the angucyclinone antibiotic (+)-rubiginone B2 involving the  $\text{BF}_3$ -mediated Diels-Alder reaction of juglone[J]. Synthesis, 2004, **2004**(13): 2099–2102.
- [68] PÜNNER F, SCHIEVEN J, HILT G. Synthesis of fluorenone and anthraquinone derivatives from aryl- and aroyl-substituted propiolates[J]. Organic Letters, 2013, **15**(18): 4888–4891.
- [69] LI Y J, HUANG H M, YE Q, *et al.* The construction of polysubstituted aromatic core derivatives via a cycloaddition/oxidative aromatization sequence from quinone and  $\beta$ -enamino esters[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2014, **356**(2–3): 421–427.
- [70] GRANIK V G, LYUBCHANSKAYA V M, MUKHA-

- NOVA T I. The Nenitzescu reaction[J]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1993, **27**(6): 413–438.
- [71] MAGAR K B S, XIA L, LEE Y R. Organocatalyzed benzannulation for the construction of diverse anthraquinones and tetracenediones[J]. *Chemical Communications*, 2015, **51**(41): 8592–8595.
- [72] MUELLER E. The diyne reaction of 1,4-, 1,5-, 1,6-, and 1,7-dynes via transition metal complexes to new compounds [J]. *Synthesis*, 1974, **1974**(11): 761–774.
- [73] WAGNER F, MEIER H. Thermische und photochemische umsetzungen von acetylenen mit metallcarbonylen IV: Cycloadditionen von bis [ $\alpha$ -oxo-alkinen] in gegenwart von nickeltetracarbonyl [J]. *Tetrahedron*, 1974, **30**(6): 773–780.
- [74] HILLARD III R L, VOLLHARDT K P C. Substituted benzocyclobutenes, indans, and tetralins via cobalt-catalyzed cooligomerization of  $\alpha,\omega$ -diynes with substituted acetylenes. Formation and synthetic utility of trimethylsilylated benzocycloalkenes [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1977, **99**(12): 4058–4069.
- [75] MCDONALD F E, ZHU H Y H, HOLMQUIST C R. Rhodium-catalyzed alkyne cyclotrimerization strategies for C-aryl glycoside synthesis[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1995, **117**(24): 6605–6606.
- [76] YAMAMOTO Y, HATA K, ARAKAWA T, *et al.* Ru(II)-catalyzed [2 + 2 + 2] cycloaddition of 1,2-bis(propioyl) benzenes with monoalkynes leading to substituted anthraquinones [J]. *Chemical Communications*, 2003, (11): 1290–1291.
- [77] TIETZE L F, STEWART S G, POLOMSKA M E. Intramolecular Heck reactions for the synthesis of the novel antibiotic mensacarcin: Investigation of catalytic, electronic and conjugative effects in the preparation of the hexahydroanthracene core[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2005, **2005**(9): 1752–1759.
- [78] TIETZE L F, GUNTNER C, GERICKE K M, *et al.* A Diels-Alder reaction for the total synthesis of the novel antibiotic antitumor agent Mensacarcin [J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2005, **2005**(12): 2459–2467.
- [79] KIM K, VASU D, IM H, *et al.* Palladium(II)-catalyzed tandem synthesis of acenes using carboxylic acids as traceless directing groups [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, **128**(30): 8794–8797.
- [80] KIM K, MIN M, HONG S. Efficient synthesis of anthraquinones from diaryl carboxylic acids via palladium(II)-catalyzed and visible light-mediated transformations [J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2017, **359**(5): 848–852.
- [81] CHATANI N, KAMITANI A, OSHITA M, *et al.* Catalytic carbonylation reactions of benzyne derivatives [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2001, **123**(50): 12686–12687.
- [82] REICHWAGEN J, HOPF H, DEL GUERZO A, *et al.* Photodimers of a soluble tetracene derivative. Excimer fluorescence from the head-to-head Isomer [J]. *Organic Letters*, 2004, **6**(12): 1899–1902.
- [83] NISHINA Y, KIDA T, URESHINO T. Facile Se(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed generation and successive aromatization of isobenzofuran from *o*-dicarbonylbenzenes [J]. *Organic Letters*, 2011, **13**(15): 3960–3963.
- [84] BASAK S, MAL D. Intramolecular carbonyl-ene reactions in the synthesis of peri-oxygenated hydroaromatics [J]. *Tetrahedron*, 2016, **72**(14): 1758–1772.
- [85] CLARKE M L, FRANCE M B. The carbonyl ene reaction [J]. *Tetrahedron*, 2008, **38**(64): 9003–9031.
- [86] BASAK S, MAL D. Applications of [4 + 2] anionic annulation and carbonyl-ene reaction in the synthesis of anthraquinones, tetrahydroanthraquinones, and pyranonaphthoquinones [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2017, **82**(20): 11035–11051.
- [87] CLARKE C, TOURNEY J, JOHNSON K. Oxidation of anthracene using waste Mn oxide minerals: The importance of wetting and drying sequences [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2012, **205**: 126–130.
- [88] WANG Y G, WEI X Y, WANG S K, *et al.* A FeCl<sub>3</sub>-based ionic liquid for the oxidation of anthracene to anthraquinone [J]. *Fuel Processing Technology*, 2015, **135**: 157–161.
- [89] IVANCHIKOVA I D, SKOBELEV I Y, KHOLDEEVA O A. Kinetics and mechanism of anthracene oxidation with *tert*-butyl hydroperoxide over metal-organic frameworks Cr-MIL-101 and Cr-MIL-100 [J]. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2015, **793**: 175–181.
- [90] NICOLAOU K C, GROSS J L, KERR M A, *et al.* Synthesis of the anthraquinone framework of dynemicin A [J]. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1994, **33**(7): 781–783.
- [91] CORDES J, BARRETT A G M. Synthesis of macrosporin and related 9,10-anthraquinones by biomimetic polyketide aromatization and cyclization of 6-benzylresorcylicates [J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013, **2013**(7): 1318–1326.