

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU⁽¹¹⁾

2203265⁽¹³⁾ C2

(51) МПК⁷ C07C57/32, C07C46/00

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: по данным на 08.09.2014 - действует
Пошлина: учтена за 14 год с 19.07.2014 по 18.07.2015

(21), (22) Заявка: **2001120148/04, 18.07.2001**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.07.2001

(45) Опубликовано: **27.04.2003**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Tetrahedron Lett., 1995, vol.36, №14, p.2515-2518. RU 2022959 C1, 15.11.1994. Химическая энциклопедия. - М.: Научное издательство "Большая Российская энциклопедия", 1998, т.5, с.334.**

Адрес для переписки:

**690022, г.Владивосток, пр-т 100-летия
Владивостока, 159, ТИБОХ ДВО РАН, зав.
патентным отделом Н.И.Стадниченко**

(71) Заявитель(и):

Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного отделения РАН

(72) Автор(ы):

**Кочергина Т.Ю.,
Ануфриев В.Ф.**

(73) Патентообладатель(и):

Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного отделения РАН

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 5,8-ДИГИДРОКСИ-2,3,6-ТРИМЕТОКСИ-7-ЭТИЛ-1,4- НАФТОХИНОНА

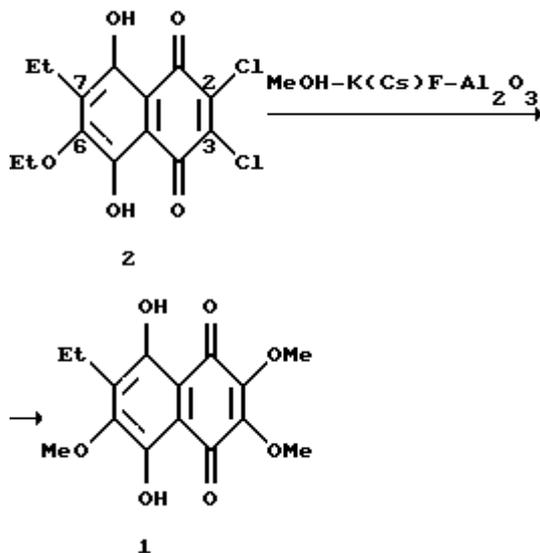
(57) Реферат:

Изобретение относится к органической химии, конкретно к способу получения 5,8-дигидрокси-2,3,6-триметокси-7-этил-1,4-нафтохинона, который является полупродуктом в синтезе 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона (эхинохрома А), действующего начала кардиопротекторного и офтальмологического препарата гистохром. Описывается способ получения 5,8-дигидрокси-2,3,6-триметокси-7-этил-1,4-нафтохинона нуклеофильным замещением атомов хлора в 5,8-дигидрокси-6,7-дихлор-3-этил-2-этокси-1,4-нафтохиноне действием реагента MeOH-KF-Al₂O₃, при этом в качестве соразтворителя используют диметиловый эфир этиленгликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля. Технический результат - сокращение длительности процесса получения и увеличение выхода целевого продукта.

Изобретение относится к способу получения 5,8-дигидрокси-2,3,6-триметокси-7-этил-1,4-нафтохинона (1) - полупродукта в синтезе 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона (эхинохрома А), действующего начала кардиопротекторного и офтальмологического препарата гистохром [1, 2]. Патент РФ 2137472, БИ 26, 1999, Патент РФ 2134107, БИ 22, 1999.

Известен способ получения целевого продукта 1, заключающийся в нуклеофильном замещении атомов хлора в 5,8-дигидрокси-6,7-дихлор-3-этил-2-этокси-1,4-нафтохиноне (2) действием комплексного реагента $\text{MeOH-K(Cs)F-Al}_2\text{O}_3$ или - $\text{MeOH-CsF-Al}_2\text{O}_3$ (схема 1) [3]. Anufriev V.Ph., Novikov V.L.//Tetrahedron Lett. 1995. Vol. 36. N 14. P. 2515-2518.

Схема 1

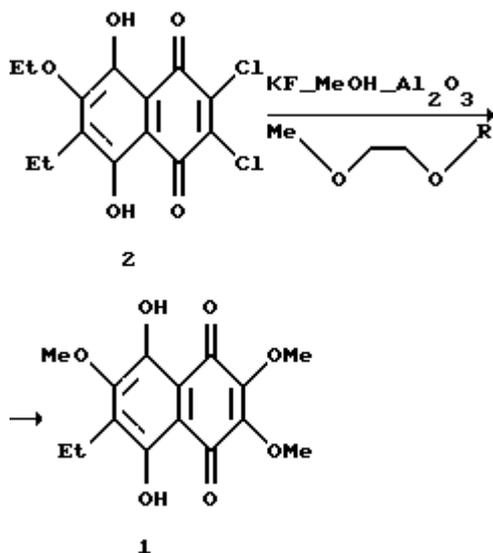


Недостатком известного способа является, в первом случае, длительность процесса (12 ч) и недостаточно высокий выход продукта 1 (68%), а во втором, - высокая стоимость CsF, одного из компонентов реагента $\text{MeOH-CsF-Al}_2\text{O}_3$, что ограничивает практическое применение этого реагента и делает способ экономически нецелесообразным для практического использования.

Задачей изобретения является усовершенствование способа получения 5,8-дигидрокси-2,3,6-триметокси-7-этил-1,4-нафтохинона с тем, чтобы сократить длительность способа и увеличить выход целевого продукта (1).

Задача решена тем, что в способе получения 5,8-дигидрокси-2,3,6-триметокси-7-этил-1,4-нафтохинона нуклеофильным замещением атомов хлора в 5,8-дигидрокси-6,7-дихлор-3-этил-2-этокси-1,4-нафтохиноне (2) действием реагента $\text{MeOH-KF-Al}_2\text{O}_3$, в качестве соразтворителя используют диметилловый эфир этиленгликоля (глим) или диметилловый эфир диэтиленгликоля (диглим) (схема 2).

Схема 2



Использование в предлагаемом способе диметилловых эфиров этиленгликоля или диэтиленгликоля - растворителей, являющихся донорами электронной плотности (ДЭП), приводит к специфической

сольватации катиона калия, и, как следствие, к повышению льюисовой основности фторид-аниона. Благодаря этому реакционная способность комплексного реагента $\text{MeOH-KF-Al}_2\text{O}_3$ возрастает.

Необходимо отметить, что повышение основности реагента не обязательно приводит к повышению выхода целевого продукта 1. Так, замена $\text{MeOH-KF-Al}_2\text{O}_3$, в котором нуклеофильным агентом является метанол, активированный фторид-анионом $[\text{MeO}\cdots\text{H}\cdots\text{F}]^-$, на $\text{MeOH-MeONa-Al}_2\text{O}_3$, в котором

MeO^- -анион является более мощным нуклеофилом, чем $[\text{MeO}\cdots\text{H}\cdots\text{F}]^-$ приводит к резкому снижению выхода продукта 1 [3]. Таким образом, повышение выхода целевого продукта 1 за счет повышения основности комплексного реагента $\text{MeOH-KF-Al}_2\text{O}_3$ путем добавления в него растворителя-ДЭП не является очевидной мерой.

Длительность предлагаемого способа в 1,5 раза меньше, чем длительность известного способа и составляет 8 ч. Выход целевого продукта при этом в случае использования в качестве соразтворителя диметилового эфира этиленгликоля (глим) составляет 68% (т.е. выход такой же, как в известном способе, но для его достижения требуется в 1,5 раза меньше времени, чем в известном способе), а в случае использования диметилового эфира диэтиленгликоля (диглим) выход целевого продукта увеличивается до 74% при длительности способа 8 ч.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения:

Пример 1. Смесь хорошо высушенного 5,8-дигидрокси-6,7-дихлор-3-этил-2-этокси-1,4-нафтохинона (2) (1 г, 3 ммоль), безводного KF (1 г, 17 ммоль), активированного нейтрального оксида алюминия (5 г), абсолютного MeOH (80 мл) и диметилового эфира этиленгликоля (8,9 мл), перемешивают при $(93\pm 1)^\circ\text{C}$ в автоклаве в течение 8 ч. После окончания процесса реакционную смесь охлаждают, сорбент отделяют фильтрованием, промывают ацетоном (50 мл) с добавлением небольшого количества 10% HCl (10 мл). Объединенный фильтрат концентрируют в вакууме, к остатку добавляют воду (50 мл) и обрабатывают CHCl_3 . Органический слой промывают водой, конц. раствором NaCl, сушат безв. Na_2SO_4 и упаривают. Методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюированием системой петролейный эфир - ацетон, 40:1, выделяют хроматографически однородный 5,8-дигидрокси-2,3,6-триметокси-7-этил-1,4-нафтохинон (1), 0,63 г (68%). $T_{\text{пл}}$ 131-132 $^\circ\text{C}$ (из ацетона). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,17 т (3H, J 7,1, CH_3), 2,73 к (2H, J 7,1, $-\text{CH}_2-$), 4,08 (с, 3H, OCH_3), 4,10 (с, 3H, OCH_3), 4,14 (с, 3H, OCH_3), 12,98 (уш. с, 1H, а-OH), 13,13 (с, 1H, а-OH). Масс-спектр $[m/z$ ($I_{\text{отн.}}$ %)]: 308 (M^+ , 100).

Пример 2. Способ осуществляют аналогично тому, как указано в примере 1, но в качестве соразтворителя в смеси используют диметиловый эфир диэтиленгликоля (18,9 мл). Методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюированием системой петролейный эфир - ацетон, 40:1 выделяют хроматографически однородный 5,8-дигидрокси-2,3,6-триметокси-7-этил-1,4-нафтохинон (1), 0,69 г (74%). $T_{\text{пл}}$ 131-132 $^\circ\text{C}$ (из ацетона). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,17 т (3H, J 7,1, CH_3), 2,73 к (2H, J 7,1, $-\text{CH}_2-$), 4,08 (с, 3H, OCH_3), 4,10 (с, 3H, OCH_3), 4,14 (с, 3H, OCH_3), 12,98 (уш.с, 1H, а-OH), 13,13 (с, 1H, а-OH), Масс-спектр $[m/z$ ($I_{\text{отн.}}$ %)]: 308 (M^+ , 100).

Формула изобретения

Способ получения 5,8-дигидрокси-2,3,6-триметокси-7-этил-1,4-нафтохинона нуклеофильным замещением атомов хлора в 5,8-дигидрокси-6,7-дихлор-3-этил-2-этокси-1,4-нафтохиноне действием реагента $\text{MeOH-KF-Al}_2\text{O}_3$, отличающийся тем, что в качестве соразтворителя используют диметиловый эфир этиленгликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля.