

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU<sup>(11)</sup>

**2203265<sup>(13)</sup> C2**

(51) МПК<sup>7</sup> 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**

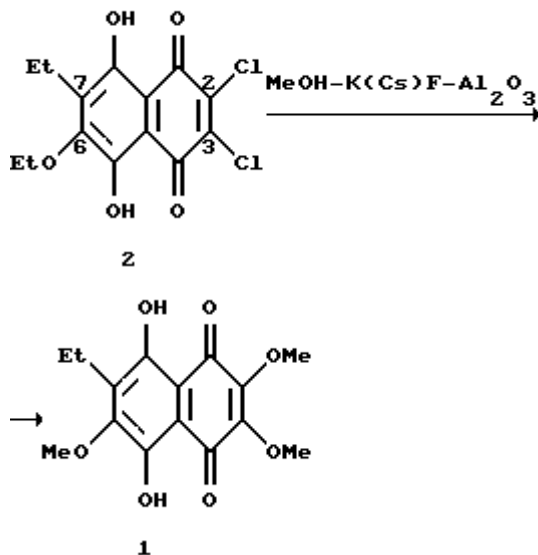
(57) Реферат:

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-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 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

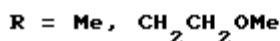
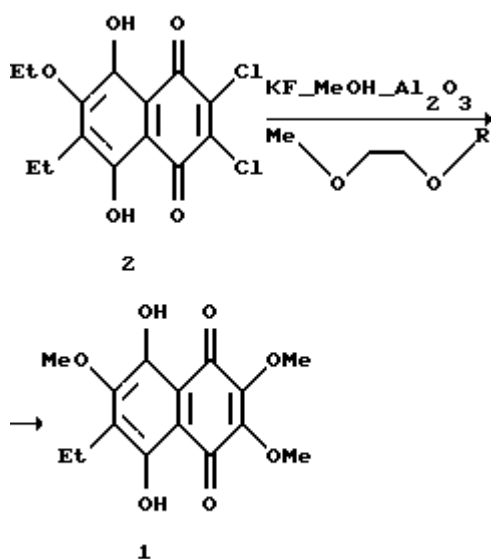


Недостатком известного способа является, в первом случае, длительность процесса (12 ч) и недостаточно высокий выход продукта 1 (68%), а во втором, - высокая стоимость CsF, одного из компонентов реагента  $\text{MeOH-CsF-Al}_2\text{O}_3$ , что ограничивает практическое применение этого реагента и делает 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  $\text{MeO}^-$ -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  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой промывают водой, конц. раствором NaCl, сушат безв.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1,17 т (3H, J 7,1,  $\text{CH}_3$ ), 2,73 к (2H, J 7,1,  $-\text{CH}_2-$ ), 4,08 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,10 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,14 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 12,98 (уш. с, 1H, а-OH), 13,13 (с, 1H, а-OH). Масс-спектр  $[m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ %)]: 308 ( $\text{M}^+$ , 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  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1,17 т (3H, J 7,1,  $\text{CH}_3$ ), 2,73 к (2H, J 7,1,  $-\text{CH}_2-$ ), 4,08 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,10 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,14 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 12,98 (уш.с, 1H, а-OH), 13,13 (с, 1H, а-OH), Масс-спектр  $[m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ %)]: 308 ( $\text{M}^+$ , 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.